(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6975860号
(P6975860)
(45)発行日　令和3年12月1日(2021.12.1)　(24)登録日　令和3年11月10日(2021.11.10)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 285/24	(2006.01)	C07D	285/24	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	ZNA
C07D 417/12	(2006.01)	C07D	417/12	CSP
C07D 513/04	(2006.01)	C07D	513/04	383
C07D 417/04	(2006.01)	C07D	417/04	

請求項の数 25　(全 290 頁)　最終頁に続く

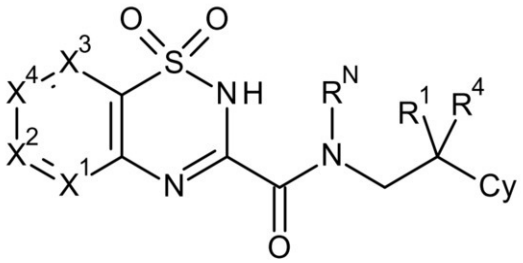
(21)出願番号　特願2020-533357(P2020-533357)
(86)(22)出願日　平成30年8月31日(2018.8.31)
(65)公表番号　特表2020-531593(P2020-531593A)
(43)公表日　令和2年11月5日(2020.11.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2018/073431
(87)国際公開番号　WO2019/043139
(87)国際公開日　平成31年3月7日(2019.3.7)
審査請求日　令和3年8月31日(2021.8.31)
(31)優先権主張番号　1713962.7
(32)優先日　平成29年8月31日(2017.8.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

早期審査対象出願

(73)特許権者　520070600
シーティーエックスティー・ピーティワイ・リミテッド
ＣＴＸＴ　ＰＴＹ　ＬＩＭＩＴＥＤ
オーストラリア国３０５２ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード３４３
３４３　Ｒｏｙａｌ　Ｐａｒａｄｅ，Ｐａｒｋｖｉｌｌｅ，Ｖｉｃｔｏｒｉａ　３０５２　Ａｕｓｔｒａｌｉａ
(74)代理人　110000523
アクシス国際特許業務法人
(72)発明者　ベンジャミン・ジョセフ・モロー
オーストラリア国３０５２ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード３８１、モナシュ・ユニバーシティ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＭＹＳＴファミリーのＫＡＴ阻害剤として作用する縮合［１，２，４］チアジアジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



（Ｉ）

の化合物であって、
式中、
R^NはＨ又はＭｅであり；
X^4はＣＹ及びＮから選択され；
X^1、X^2、及びX^3はそれぞれＣＨ及びＮから選択され、但し、X^1、X^2、X^3、及びX^4のいずれもＮではないか又はこれらの１つがＮであり；
Ｙは、Ｈ；ハロ；シアノ；R^2、但しR^2はCH_3、CH_2F、CHF_2、及びCF_3から選択される；エチニル；シクロプロピル；OR^3、但しR^3はＨ、CH_3、CH_2F、CHF_2

、及びCF_3から選択される；$NR^{N1}R^{N2}$、但しR^{N1}及びR^{N2}は独立にH及びCH_3から選択される；COQ^1、但しQ^1は$C_{1\sim4}$アルキル、OH、$OC_{1\sim4}$アルキル、及び$NR^{N1}R^{N2}$から選択される；$NHSO_2Q^3$、但しQ^3は$C_{1\sim3}$アルキルである；ピリジル；それ自体がOH又は$CONR^{N1}R^{N2}$によって置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルから選択される基によって置換されていてもよいC_5ヘテロアリール；SO_2Me；NHZによって置換された$C_{1\sim3}$アルキル、但しZはH、Me、SO_2Me、又はCOMeである；OHによって置換された$C_{1\sim3}$アルキルからなる群より選択され；

Cyは、ピリジル、オキサゾリル、シクロヘキシル、及び任意選択で置換されたフェニルから選択され、但し前記任意選択の置換基は、R^2；OR^5、但しR^5はH、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、及びシクロプロピルから選択される；ベンジルオキシ；ハロ；シアノ；アミノ；任意選択でメチル、CH_2OH、CH_2OCH_3、又は＝Oによって置換されたC_5ヘテロアリール；フェニル；任意選択でメチルによって置換されたピリジル；COQ^5、但しQ^5はOH及び$NR^{N1}R^{N2}$から選択される；ならびにCH_2OQ^6、但しQ^6はH又はMeである、からなる群より選択され；

R^1は、F；フェニル；ピリジル；任意選択でメチル、CH_2OCH_3、CH_2CF_3、CHF_2、NH_2、又は＝Oによって置換されたC_5ヘテロアリール；C_9ヘテロアリール；OH；OMe；OPh；COQ^4、但しQ^4はOH、$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、$NR^{N5}R^{N6}$、但しR^{N5}はH及びMeから選択され、且つR^{N6}は、それ自体が$CONHMe$によって置換されていてもよい$C_{1\sim4}$アルキルから選択されるか、又はR^{N5}及びR^{N6}は、R^{N5}及びR^{N6}が結合するN原子と共に$C_{4\sim6}$N含有ヘテロシクリル基を形成する、$(CH_2)_{n1}CONR^{N7}R^{N8}$、但しn1は1～3であり、$R^{N7}$及び$R^{N8}$は独立にH及びMeから選択される、及び$O(CH_2)_{n2}CONR^{N9}R^{N10}$、但しn2は1又は3であり、$R^{N9}$及び$R^{N10}$はH及びMeから独立に選択される、から選択される；$(CH_2)_nOQ^7$、但しnは1又は2、Q^7はH又はMeである；$NHCO_2Q^8$、但しQ^8は$C_{1\sim3}$アルキルである；$OCONR^{N5}R^{N6}$からなる群より選択され；

R^4は、H、F、及びメチルから選択されるか、又は

R^1及びR^4は、R^1及びR^4が結合する炭素原子と共に$C_{4\sim6}$シクロアルキルを形成してもよく；

Cyがピリジル、シクロヘキシル、若しくは置換フェニルである場合、R^1は更にHから選択されてもよい

前記化合物。

【請求項２】

X^1、X^2、及びX^3がCHであり、X^4がCYである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

（ａ）X^1がNであるか、又は

（ｂ）X^2がNであるか、又は

（ｃ）X^3がNであるか、又は

（ｄ）X^4がNである、

請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

Yが次のものから選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物：

（ａ）H、

（ｂ）ハロ、

（ｃ）I及びF、

（ｄ）シアノ、

（ｅ）CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、

（ｆ）エチニル、及び

（ｇ）シクロプロピル。

【請求項５】

YがOR^3であり、R^3が次のものから選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載

の化合物：
（ａ）Ｈ、
（ｂ）CH_3、
（ｃ）CH_2F、
（ｄ）CHF_2、及び
（ｅ）CF_3。
【請求項６】
ＹがＮ$R^{N1}R^{N2}$であり、
（ａ）R^{N1}及びR^{N2}が共にＨであり、
（ｂ）R^{N1}及びR^{N2}が共にＭｅであり、又は
（ｃ）R^{N1}がＨでありR^{N2}がＭｅである、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７】
ＹがCOQ^1であり、Q^1が次のものから選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物：
（ａ）$C_{1\sim4}$アルキル、
（ｂ）ＯＨ、
（ｃ）$OC_{1\sim4}$アルキル、
（ｄ）Ｎ$R^{N1}R^{N2}$、ここで、
（ｉ）R^{N1}及びR^{N2}が共にＨであり、
（ｉｉ）R^{N1}及びR^{N2}が共にＭｅであり、又は
（ｉｉｉ）R^{N1}がＨであり且つR^{N2}がＭｅである。
【請求項８】
Ｙが$NHSO_2Q^3$であり、Q^3が$C_{1\sim3}$アルキルである、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項９】
Ｙがピリジルである、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１０】
Ｙが任意選択で置換されたC_5ヘテロアリールであり、前記C_5ヘテロアリール上の前記置換基が、非置換$C_{1\sim3}$アルキル、ＯＨによって置換された$C_{1\sim3}$アルキル、及びＣＯＮ$R^{N1}R^{N2}$によって置換された$C_{1\sim3}$アルキルから選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１】
ＹがSO_2Meである、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１２】
ＹがＮＨＺによって置換された$C_{1\sim3}$アルキル、但しＺはＨ、Ｍｅ、SO_2Me、若しくはＣＯＭｅであり、又はＹがＯＨによって置換された$C_{1\sim3}$アルキルである、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１３】
R^1が次のものから選択される、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物：
（ａ）Ｈ、
（ｂ）Ｆ、
（ｃ）フェニル、
（ｄ）ピリジル、
（ｅ）任意選択でメチル、CH_2OCH_3、CH_2CF_3、CHF_2、NH_2、又は＝Ｏによって置換されたC_5ヘテロアリール、
（ｆ）C_9ヘテロアリール、
（ｇ）ＯＨ、
（ｈ）ＯＭｅ、
（ｉ）ＯＰｈ、
（ｊ）COQ^4、

（ｋ）（CH_2）$_n$$OQ^7$、
（ｌ）$NHCO_2Q^8$、但しQ^8は$C_{1\sim3}$アルキルであり、及び
（ｍ）$OCONR^{N5}R^{N6}$。
【請求項１４】
R^4が次のものから選択される、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物：
（ａ）Ｈ、
（ｂ）Ｆ、及び
（ｃ）メチル。
【請求項１５】
R^1及びR^4が、R^1及びR^4が結合する炭素原子と共に$C_{4\sim6}$シクロアルキルを形成する、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１６】
Ｃｙが次のものから選択される、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物：
（ａ）ピリジル、
（ｂ）オキサゾリル、
（ｃ）シクロヘキシル、及び
（ｄ）非置換フェニル。
【請求項１７】
Ｃｙが単一の置換基を有するフェニルである、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１８】
前記フェニルの置換基が、
ａ）CH_3、
ｂ）CH_2F、
ｃ）CHF_2、
ｄ）CF_3、
ｅ）OCH_3、
ｆ）OCH_2F、
ｇ）$OCHF_2$、
ｈ）OCF_3、及び
ｉ）Ｏ－シクロプロピル
から選択される、請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
前記フェニルの置換基が次のものから選択される、請求項１７に記載の化合物：
（ａ）ベンジルオキシ、
（ｂ）ハロ、
（ｃ）シアノ、
（ｄ）NH_2、
（ｅ）任意選択でメチル、CH_2OH、CH_2OCH_3、又は＝Ｏによって置換されたC_5ヘテロアリール、
（ｆ）フェニル、
（ｇ）任意選択でメチルによって置換されたピリジル、
（ｈ）CO_2H、
（ｉ）CO_2Me、
（ｊ）$CONR^{N1}R^{N2}$、ここで、
ｉ）R^{N1}及びR^{N2}が共にＨであるか、又は
ｉｉ）R^{N1}及びR^{N2}が共にＭｅであるか、又は
ｉｉｉ）R^{N1}がＨであり且つR^{N2}がＭｅであり、
（ｋ）CH_2OH、及び
（ｌ）CH_2OMe。

【請求項２０】
R^1がＨであり、Ｃｙが、ＯＣＨＦ$_2$ならびにオキサゾリル、ピラゾリル、及びトリアゾリルから選択されるC_5ヘテロアリール基から選択される置換基を２位に有する、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２１】
R^1がオキサゾリル、メチルオキサジアゾリル、及びピラゾリルから選択され、Ｃｙが２位に置換基をもたない、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２２】
治療方法に用いるための、請求項１～２１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２３】
請求項１～２１のいずれか１項に記載の化合物と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項２４】
がんの治療に使用するための、請求項１～２１のいずれか１項に記載の化合物又は請求項２３に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
前記治療が、放射線療法及び／若しくは化学療法との同時投与又は逐次投与用である、請求項２４に記載の化合物又は医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＭＹＳＴファミリーのリシンアセチルトランスフェラーゼ（ＫＡＴ）阻害剤として作用する化合物に関する。
【背景技術】
【０００２】
ＭＹＳＴファミリーはＫＡＴの最大のファミリーであり、酵母及び哺乳動物における設定時からのメンバーであるＭＯＺ、Ｙｂｆ２／Ｓａｓ３、Ｓａｓ２、及びＴＩＰ６０に因んで命名された（Ｄｅｋｋｅｒ　２０１４）。ＭＹＳＴタンパク質は、遺伝子調節、ＤＮＡ修復、細胞周期調節、及び発生を含む多くの生物学的機能を媒介する（Ａｖｖａｋｕｍｏｖ　２００７；Ｖｏｓｓ　２００９）。ＭＹＳＴファミリーのＫＡＴタンパク質は、ヒストンの翻訳後修飾に重要な役割を担っており、したがって真核生物の核におけるクロマチン構造に重大な影響を及ぼす（Ａｖｖａｋｕｍｏｖ　２００７）。現在、このファミリーは５種の哺乳動物のＫＡＴ、すなわち、ＴＩＰ６０（ＫＡＴ５；ＨＴＡＴＩＰ；ＭＩＭ　６０１４０９）、ＭＯＺ（ＫＡＴ６Ａ；ＭＩＭ　６０１４０８；ＭＹＳＴ３）、ＭＯＲＦ（ＫＡＴ６ｂ；ＱＫＦ；ＭＹＳＴ４）、ＨＢＯ（ＫＡＴ８；ＨＢＯ１；ＭＹＳＴ２）、及びＭＯＦ（ＫＡＴ８；ＭＹＳＴ１）から構成される（Ｖｏｓｓ　２００９）。ＭＹＳＴファミリーのこれら５種のメンバーはヒト中に存在し、ＭＹＳＴタンパク質の機能不全はがんと関連があることが知られている（Ａｖｖａｋｕｍｏｖ　２００７）。ＭＹＳＴファミリーのメンバーに最もよく使用される名称は次のとおりである。
【表１】

一般名	MYST名	系統名
MOF	MYST1	KAT8
HBO	MYST2	KAT7
MOZ	MYST3	KAT6A
MORF	MYST4	KAT6B
TIP60		KAT5

【０００３】
ＭＹＳＴ機能ドメイン
ＭＹＳＴタンパク質は、ＤＮＡ結合を媒介するＩＮＧタンパク質などのアダプターを含

むマルチサブユニットタンパク質複合体中で機能する（Ａｖｖａｋｕｍｏｖ　２００７）。例えば、ＴＩＰ６０はＮｕＡ４多タンパク質複合体（１６を超えるメンバーを含む）に属する（Ｚｈａｎｇ　２０１７）。しかしながら、ＭＯＺタンパク質自体の構造内のヘリックス・ターン・ヘリックスＤＮＡ結合モチーフの報告もいくつかあり（Ｈｏｌｂｅｒｔ　２００７）、ＭＯＺタンパク質はＤＮＡに直接結合する能力を有することを示唆している。

【０００４】

ＭＹＳＴタンパク質のアセチルトランスフェラーゼ活性は、ＭＹＳＴドメイン（触媒ドメイン）によってもたらされる。ＭＹＳＴドメインは、他のＨＡＴと共に構造的に保存されたアセチル補酵素Ａ結合モチーフ、及び異常なC_2HC型亜鉛フィンガーを含有する（Ｖｏｓｓ　２００９）。上記アセチルＣｏＡ結合モチーフ及び亜鉛フィンガーを含む高度に保存されたＭＹＳＴドメインは、この酵素のファミリーを決定づける特徴であると考えられている（Ａｖｖａｋｕｍｏｖ　２００７）。

【０００５】

ＭＹＳＴタンパク質の役割

ヒストン残基のアセチル化は一般に転写活性化に関連している。但し、場合によっては、転写抑制もＭＹＳＴタンパク質に起因していた（Ｖｏｓｓ　２００９）。ＭＹＳＴファミリーの個々のメンバーは、広範囲の重要な生化学的相互作用に関与することが知られている。

【０００６】

ＨＢＯ１は、ヒストン基質のアセチル化を介してＤＮＡ複製の開始を正に調節し（Ａｖｖａｋｕｍｏｖ　２００７；Ａｇｇａｒｗａｌ　２００４；Ｄｏｙｏｎ　２００６；ｌｉｚｕｋａ２００６）、おそらくこれにより、よりアクセスしやすいクロマチン立体構造が生じると考えられる（Ａｖｖａｋｕｍｏｖ　２００７、ｌｉｚｕｋａ　２００６）。ＨＢＯ１は、がん幹様細胞の富化を促進することによって（Ｄｕｏｎｇ　２０１３）、及びＨＢＯ１のヒストンアセチル化活性を介して進行するユビキチン化によりエストロゲン受容体α（ＥＲα）を不安定化することによって、乳癌の発病に関与することも知られている。（Ｉｉｚｕｋａ　２０１３）。ＨＢＯ１は急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）にも関係があるとされている（Ｓｈｉ　２０１５）。

【０００７】

ＴＩＰ６０（ＫＡＴ５）は最も研究されているＭＹＳＴファミリーのメンバーである。ＴＩＰ６０は、転写の調節のみならず、ＤＮＡ損傷修復のプロセス、特にＤＮＡ二本鎖切断（ＤＳＢ）においても重要な役割を担う（Ｇｉｌ　２０１７）。ＴＩＰ６０は、ｐ５３、ＡＴＭ、及びｃ－Ｍｙｃをアセチル化することができる。ＴＩＰ６０及びＭＯＦはＤＮＡ損傷時にｐ５３のリシン１２０（Ｋ１２０）を特異的にアセチル化する（Ａｖｖａｋｕｍｏｖ　２００７）。ＴＩＰ６０は制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の生物学にとって重要であることが暗示されている。ＦＯＸＰ３はＴｒｅｇの発生及び機能における支配的な調節因子であり、ＴＩＰ６０によるＦＯＸＰ３のアセチル化はＦＯＸＰ３の活性に不可欠であることが明らかになっている（Ｌｉ　２００７、Ｘｉａｏ　２０１４）。これを裏付けて、マウスにおける条件的ＴＩＰ６０欠損によりｓｃｕｒｆｙ様の致死的自己免疫疾患が生じ、これはＦＯＸＰ３ノックアウトマウスで見られる表現型を模倣するものである（Ｘｉａｏ　２０１４）。がんにおいては、Ｔｒｅｇ細胞が、腫瘍に対する適応免疫を抑制することにより、当該腫瘍の進行を促進する可能性がある。

【０００８】

ＭＯＦ（「ｍａｌｅｓ　ａｂｓｅｎｔ　ｏｎ　ｔｈｅ　ｆｉｒｓｔ」）は当初、Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａの遺伝子量補償の構成要素の１つとして同定され、機能の検討及び配列分析に基づいてＭＹＳＴファミリーのメンバーとして分類された（Ｓｕ　２０１６）。ヒトのオルソログは、ＤｒｏｓｏｐｈｉｌａのＭＯＦに対して、アセチルＣｏＡ結合部位、クロモドメイン（ヒストンに結合する）、及びC_2HC型亜鉛フィンガーを含有するという顕著な類似性を示す（Ｓｕ　２０１６）。ＭＯＦはヒストンＨ４Ｋ１６をアセチル化する

ために重要な酵素であり、ＭＯＦ含有複合体は、がんに関連する種々の本質的な細胞機能に関与する（Ｓｕ　２０１６）。ヒストンのアセチル化の全体的な減少に加えて、哺乳動物細胞におけるＭＯＦの欠乏によって異常な遺伝子転写が生じ、特に特定の腫瘍抑制遺伝子又はがん遺伝子の異常な発現を引き起こす可能性があり、このことは腫瘍形成におけるＭＯＦの重要な役割を示唆している（Ｓｕ　２０１６）。例えば、ＭＯＦのＫＡＴ活性は、ＭＬＬ－ＡＦ９白血病が継続するために必要であることが明らかになっており、複数のＡＭＬサブタイプにとって重要である可能性がある（Ｖａｌｅｒｉｏ　２０１７）。

【０００９】

ＫＡＴ６Ｂ（Ｑｕｅｒｋｏｐｆ）は、胚発生中の増殖と分化の間のバランスを調節する遺伝子の突然変異スクリーニングにおいて最初に同定された（Ｔｈｏｍａｓ　２０００）。ＫＡＴ６Ｂ変異対立遺伝子に関してホモ接合であるマウスは、胚発生中の特に皮質前駆細胞集団の増殖と分化の両方の重度の低下に起因する、大脳皮質発生における重篤な欠陥をもつ。ＫＡＴ６Ｂは、成人の神経幹細胞集団の維持に必要であり、幹細胞のニューロンへの分化を調節するシステムの一部である（Ｍｅｒｓｏｎ　２００６）。ＫＡＴ６Ｂは希少な形態の白血病においても変異している（Ｖｉｚｍａｎｏｓ　２００３）。

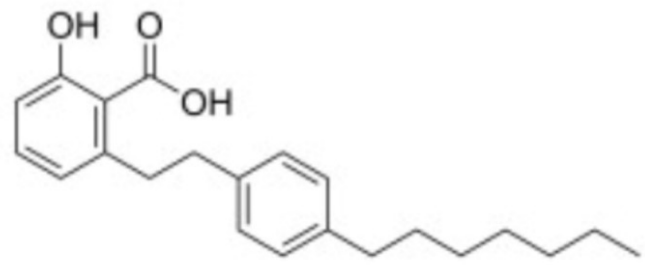
【００１０】

ＭＯＺ遺伝子座は、全てのがんの種類にわたって、最も一般的に増幅される領域の１２位の位置を占める（Ｚａｃｋ　２０１３）。ＭＯＺは８ｐ１１－ｐ１２アンプリコン内にあり、様々ながん、特に乳癌及び卵巣癌において約１０～１５％の頻度で見られる（Ｔｕｒｎｅｒ－Ｏｖｅｙ　２０１４）。ＭＯＺは当初、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）における特定の染色体転座の検査中に、ＣＲＥＢ結合タンパク質（ＣＢＰ）の融合パートナーとして同定された（Ａｖｖａｋｕｍｏｖ　２００７；Ｂｏｒｒｏｗ　１９９６）。ＭＯＺのＫＡＴ活性は、一部のリンパ腫及び白血病において一般的に過剰発現が見られるタンパク質であるＭＥＩＳ１及びＨＯＸａ９の発現を促進するために必要である。単一ＭＯＺ対立遺伝子の減少によってＢ細胞前駆体中のＭｅｉｓｌ及びＨｏｘａ９レベルが生物学的に関連して低下する場合に、Ｂ細胞リンパ腫のＥμ－Ｍｙｃトランスジェニックモデルにおける$MOZ^{+/-}$ヘテロ接合体マウスの生存率の増加が見られる（Ｓｈｅｉｋｈ　２０１５）。

【００１１】

一部のＭＹＳＴの阻害剤が公知である。例えば、以下のアナカルド酸誘導体は、ＴＩＰ６０及びＭＯＦを阻害する（それぞれIC_{50}＝７４μＭ及び４７μＭ）と報告されている（Ｇｈｉｚｚｏｎｉ　２０１２）：

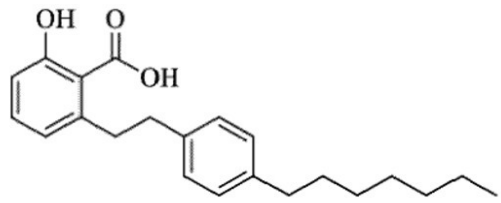
【化１】



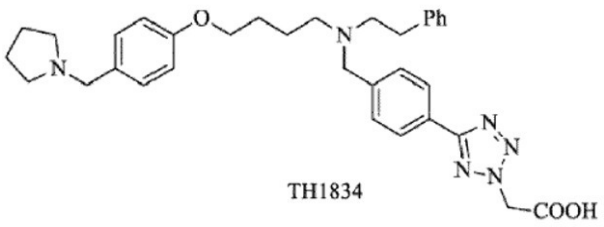
【００１２】

他の公知の阻害剤としては、

【化２】



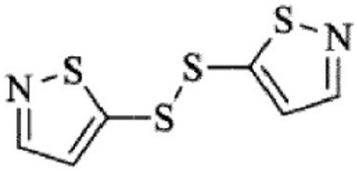
【化３】



TH1834

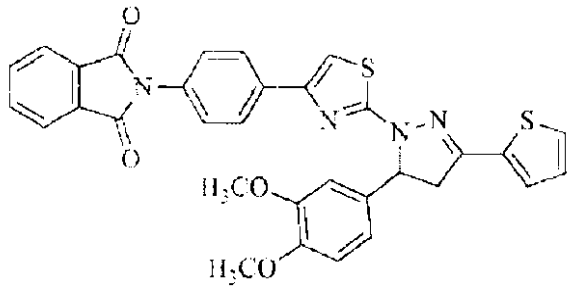
化合物２０／ＭＧ１４９

【化４】



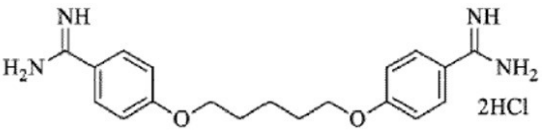
NU9056

【化５】



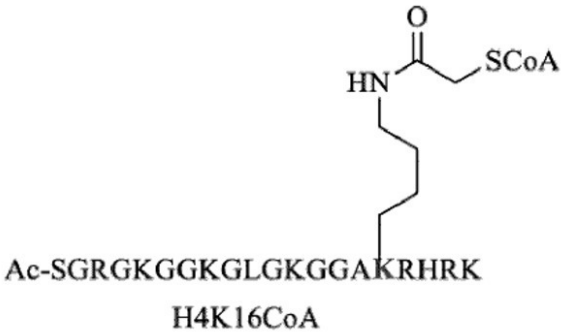
化合物a

【化６】



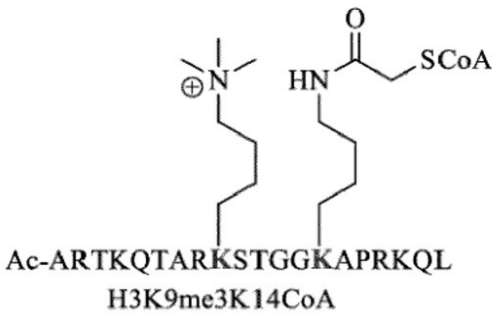
ペンタミジン

【化７】



H4K16CoA

【化８】



が挙げられる（Ｚｈａｎｇ　２０１７）。

【００１３】

がんなどの疾患における、概括的にはＫＡＴ、詳細にはＭＹＳＴの確立された役割に照らして、これらの分子の新規な阻害剤に対するニーズが存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

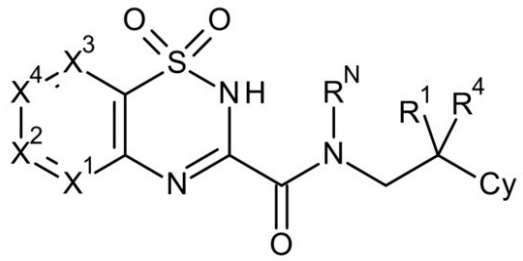
【００１４】

本発明は、ＭＹＳＴファミリーの１種又は複数種のＫＡＴ、すなわちＴＩＰ６０、ＫＡＴ６Ｂ、ＭＯＺ、ＨＢＯ１、及びＭＯＦの活性を阻害する化合物を提供する。

【００１５】

本発明の第１の態様は、式Ｉ：

【化９】



（Ｉ）

の化合物であって、

式中、

R^NはＨ又はＭｅであり；

X^4はＣＹ及びＮから選択され；

X^1、X^2、及びX^3はそれぞれＣＨ及びＮから選択され、但し、X^1、X^2、X^3、及びX^4のいずれもＮではないか又はこれらの１つがＮであり；

Ｙは、Ｈ；ハロ；シアノ；R^2、但しR^2はCH_3、CH_2F、CHF_2、及びCF_3から選択される；エチニル；シクロプロピル；OR^3、但しR^3はＨ、CH_3、CH_2F、CHF_2、及びCF_3から選択される；$NR^{N1}R^{N2}$、但しR^{N1}及びR^{N2}は独立にＨ及びCH_3から選択される；COQ^1、但しQ^1は$C_{1\sim4}$アルキル、ＯＨ、$OC_{1\sim4}$アルキル、及び$NR^{N1}R^{N2}$から選択される；$NHSO_2Q^3$、但しQ^3は$C_{1\sim3}$アルキルである；ピリジル；それ自体がＯＨ又は$CONR^{N1}R^{N2}$によって置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルから選択される基によって置換されていてもよいC_5ヘテロアリール；SO_2Me；ＮＨＺによって置換された$C_{1\sim3}$アルキル、但しＺはＨ、Ｍｅ、SO_2Me、又はＣＯＭｅである；ＯＨによって置換された$C_{1\sim3}$アルキルからなる群より選択され；

Ｃｙは、ピリジル、オキサゾリル、シクロヘキシル、及び任意選択で置換されたフェニルから選択され、但し上記任意選択の置換基は、R^2；OR^5、但しR^5はＨ、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、及びシクロプロピルから選択される；ベンジルオキシ；ハロ；シアノ；アミノ；任意選択でメチル、CH_2OH、CH_2OCH_3、又は＝Ｏによって置換さ

れたC_5ヘテロアリール；フェニル；任意選択でメチルによって置換されたピリジル；$CO Q^5$、但しQ^5はOH、OCH_3、及び$NR^{N1}R^{N2}$から選択される；ならびにCH_2OQ^6、但しQ^6はH又はMeである、からなる群より選択され；

R^1は、F；フェニル；ピリジル；任意選択でメチル、CH_2OCH_3、CH_2CF_3、CHF_2、NH_2、又は＝Oによって置換されたC_5ヘテロアリール；C_9ヘテロアリール；OH；OMe；OPh；COQ^4、但しQ^4はOH、$C_{1\sim3}$アルキルオキシ、$NR^{N5}R^{N6}$、但しR^{N5}はH及びMeから選択され、且つR^{N5}は、それ自体がCONHMeによって置換されていてもよい$C_{1\sim4}$アルキルから選択されるか、又はR^{N5}及びR^{N6}は、R^{N5}及びR^{N6}が結合するN原子と共に$C_{4\sim6}$N含有ヘテロシクリル基を形成する、$(CH_2)_{n1}CONR^{N7}R^{N8}$、但しｎ１は１～３であり、$R^{N7}$及び$^7R^{N8}$は独立にH及びMeから選択される、及び$O(CH_2)_{n2}CONR^{N9}R^{N10}$、但しｎ２は１又は３であり、$R^{N9}$及び$R^{N10}$はH及びMeから独立に選択される、から選択される；$(CH_2)_nOQ^7$、但しｎは１又は２、Q^7はH又はMeである；$NHCO_2Q^8$、但しQ^8は$C_{1\sim3}$アルキルである；$OCONR^{N5}R^{N6}$からなる群より選択され；

R^4は、H、F、及びメチルから選択されるか、又は

R^1及びR^4は、R^1及びR^4が結合する炭素原子と共に$C_{4\sim6}$シクロアルキルを形成してもよく；

Ｃｙがシクロヘキシル、ピリジル、若しくは置換フェニルである場合、R^1は更にHから選択されてもよい

上記化合物を提供する。

【００１６】

本発明の第２の態様は、治療方法に用いるための、第１の態様の化合物を提供する。本発明の第２の態様は、第１の態様の化合物と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。本発明の第３の態様は、本発明の第１の態様の化合物又は本発明の第２の態様の医薬組成物を、治療を必要とする患者に投与することを含む、がんの治療方法を提供する。本発明の第３の態様は、がんを治療するための薬剤の製造における、本発明の第１の態様の化合物の使用、ならびにがんの治療に使用するための、本発明の第１の態様の化合物又はその医薬組成物も提供する。

【００１７】

第１の態様の化合物は、がんの治療において放射線療法及び／又は化学療法と同時に又は逐次的に投与されてもよい。

【００１８】

以下に説明するように、本発明の第３の態様は、本発明の第１の態様の化合物の合成を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００１９】

用語の定義

$C_{5\sim9}$ヘテロアリール：本明細書では、用語「$C_{5\sim9}$ヘテロアリール」は、５～９の環原子を有し、それらの１～３が環ヘテロ原子である芳香族構造から水素原子を除去することによって得られる１価の部分に適用される。上記用語「芳香族構造」は芳香族性を有する単環又は縮合環系を意味するために用いられ、上記用語「環ヘテロ原子」は、窒素、酸素、又は硫黄原子をいう。

【００２０】

この文脈では、上記接頭辞（例えば$C_{5\sim9}$、C_5など）は、上記芳香族構造を構成する原子（炭素原子若しくはヘテロ原子を問わず）の数、又は原子の数の範囲を示す。

【００２１】

$C_{5\sim9}$ヘテロアリール構造の例としては、

N_1：ピロール（アゾール）（C_5）、ピリジン（アジン）（C_6）、ピリドン（C_6）、インドール（C_9）、

O_1：フラン（オキソール）（C_5）、

S_1：チオフェン（チオール）（C_5）、
N_1O_1：オキサゾール（C_5）、イソオキサゾール（C_5）、イソオキサジン（C_6）、
N_2O_1：オキサジアゾール（フラザン）（C_5）、
N_1S_1：チアゾール（C_5）、イソチアゾール（C_5）、
N_2S_1：チアジアゾール（C_5）、
N_2：イミダゾール（１，３－ジアゾール）（C_5）、ピラゾール（１，２－ジアゾール）（C_5）、ピリダジン（１，２－ジアジン）（C_6）、ピリミジン（１，３－ジアジン）（C_6）（例えば、シトシン、チミン、ウラシル）、ピラジン（１，４－ジアジン）（C_6）、ベンズイミダゾール（C_9）、
N_3：トリアゾール（C_5）、トリアジン（C_6）
に由来するものが挙げられるが、これらに限定はされない。

【００２２】

ハロ：本明細書では、用語「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードから選択される基をいう。

【００２３】

シアノ：本明細書では、用語「シアノ」といは、－Ｃ≡Ｎ基をいう。

【００２４】

$C_{1\sim4}$アルキル：本明細書では、用語「$C_{1\sim4}$アルキル」は、１～４の炭素原子を有する飽和炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することによって得られる１価の部分に適用される。

【００２５】

飽和アルキル基の例としては、メチル（C_1）、エチル（C_2）、プロピル（C_3）、及びブチル（C_4）が挙げられるが、これらに限定はされない。

【００２６】

飽和直鎖アルキル基の例としては、メチル（C_1）、エチル（C_2）、ｎ－プロピル（C_3）、及びｎ－ブチル（C_4）が挙げられるが、これらに限定はされない。

【００２７】

飽和分枝鎖アルキル基の例としては、イソプロピル（C_3）、イソブチル（C_4）、ｓｅｃ－ブチル（C_4）、及びｔｅｒｔ－ブチル（C_4）が挙げられる。

【００２８】

$C_{4\sim6}$ヘテロシクリル：本明細書では、用語「$C_{4\sim6}$ヘテロシクリル」は、単環式ヘテロ環式化合物の環原子から水素原子を除去することによって得られる１価の部分に適用され、上記部分は４～６の環原子を有し、それらの１～２原子が酸素又は窒素から選択されるヘテロ原子である。

【００２９】

この文脈では、上記接頭辞（例えば$C_{4\sim6}$）は、環原子（炭素原子若しくはヘテロ原子を問わず）の数、又は環原子の数の範囲を示す。

【００３０】

$C_{4\sim6}$ヘテロシクリル基の例としては、
N_1：アゼチジン（C_4）、ピロリジン（テトラヒドロピロール）（C_5）、ピロリジン（例えば、３－ピロリン、２，５－ジヒドロピロール）（C_5）、２Ｈ－ピロール又は３Ｈ－ピロール（イソピロール、イソアゾール）（C_5）、ピペリジン（C_6）、ジヒドロピリジン（C_6）、テトラヒドロピリジン（C_6）、アゼピン（C_7）、
N_2：ジアゼチジン（C_4）、イミダゾリジン（C_5）、ピラゾリジン（ジアゾリジン）（C_5）、イミダゾリン（C_5）、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）（C_5）、ピペラジン（C_6）、
O_1：オキセタン（C_4）、テトラヒドロフラン（C_5）、オキサン（C_6）、
O_2：ジオキセタン（C_4）、ジオキソラン（C_5）、ジオキサン（C_6）、
N_1O_1：テトラヒドロオキサゾール（C_5）、ジヒドロオキサゾール（C_5）、テトラヒドロイソオキサゾール（C_5）、ジヒドロイソオキサゾール（C_5）、モルホリン（C_6）

、テトラヒドロオキサジン（C_6）、ジヒドロオキサジン（C_6）、オキサジン（C_6）に由来するものが挙げられるが、これらに限定はされない。

【００３１】

上記$C_{4\sim6}$ヘテロシクリルが「Ｎ含有」であると定義される場合、これは、当該環原子の１がＮであることを意味し、その結果、当該の基は、

N_1：アゼチジン（C_4）、ピロリジン（テトラヒドロピロール）（C_5）、ピロリン（例えば、３－ピロリン、２，５－ジヒドロピロール）（C_5）、２Ｈ－ピロール又は３Ｈ－ピロール（イソピロール、イソアゾール）（C_5）、ピペリジン（C_6）、ジヒドロピリジン（C_6）、テトラヒドロピリジン（C_6）、アゼピン（C_7）、

N_2：ジアゼチジン（C_4）、イミダゾリジン（C_5）、ピラゾリジン（ジアゾリジン）（C_5）、イミダゾリン（C_5）、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）（C_5）、ピペラジン（C_6）、

N_1O_1：テトラヒドロオキサゾール（C_5）、ジヒドロオキサゾール（C_5）、テトラヒドロイソオキサゾール（C_5）、ジヒドロイソオキサゾール（C_5）、モルホリン（C_6）、テトラヒドロオキサジン（C_6）、ジヒドロオキサジン（C_6）、オキサジン（C_6）から選択することができる。

【００３２】

ベンジルオキシ：－OCH_2－フェニル。

【００３３】

他の形態を含む

別段の明示がない限り、上記にはこれらの置換基の周知のイオン形態、塩形態、溶媒和物形態、及び保護された形態が包含される。例えば、カルボン酸（－ＣＯＯＨ）への言及には、そのアニオン（カルボキシラート）形態（$-COO^-$）、その塩又は溶媒和物、ならびに従来の保護された形態も包含される。同様に、アミノ基への言及には、プロトン化された形態（$-N^+HR^1R^2$）、当該アミノ基の塩又は溶媒和物、例えば塩酸塩、ならびにアミノ基の従来の保護された形態が包含される。同様に、ヒドロキシル基への言及には、そのアニオン形態（$-O^-$）、その塩又は溶媒和物、ならびに従来の保護された形態も包含される。

【００３４】

塩

本活性化合物の対応する塩、例えば、薬学的に許容される塩を調製、精製、及び／又は取り扱うことが便利又は望ましい場合がある。薬学的に許容される塩の例はＢｅｒｇｅ１９７７に記載されている。

【００３５】

例えば、本化合物がアニオン性であるか、又はアニオン性となることができる官能基（例えば、－ＣＯＯＨは$-COO^-$となることができる）を有する場合には、適宜のカチオンを伴う塩を形成することができる。好適な無機カチオンの例としては、Na^+及びK^+などのアルカリ金属イオン、Ca^{2+}及びMg^{2+}などのアルカリ土類カチオン、ならびにAl^{3+}などの他のカチオンなどが挙げられるが、これらに限定はされない。好適な有機カチオンの例としては、アンモニウムイオン（すなわちNH_4^+）及び置換アンモニウムイオン（例えば、NH_3R^+、$NH_2R_2^+$、NHR_3^+、NR_4^+）が挙げられるが、これらに限定はされない。いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例は、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、及びトロメタミン、ならびにリシン及びアルギニンなどのアミノ酸である。一般的な第四級アンモニウムイオンの例は$N(CH_3)_4^+$である。

【００３６】

本化合物がカチオン性であるか、又はカチオン性となることができる官能基（例えば、－NH_2は$-NH_3^+$となることができる）を有する場合には、適宜のアニオンを伴う塩を形成することができる。好適な無機アニオンの例としては、以下の無機酸、すなわち、塩

酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、及び亜リン酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定はされない。

【００３７】

好適な有機アニオンの例としては、以下の有機酸、すなわち、２－アセトキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、ケイ皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、及び吉草酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定はされない。好適な高分子有機アニオンの例としては、以下の高分子酸、すなわち、タンニン酸、カルボキシメチルセルロースから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定はされない。

【００３８】

溶媒和物

本活性化合物の対応する溶媒和物を調製、精製、及び／又は取り扱うことが便利又は望ましい場合がある。本明細書では、用語「溶媒和物」とは、溶質（例えば、活性化合物、活性化合物の塩）と溶媒の複合体を指す従来の意味で用いられる。上記溶媒が水である場合、当該溶媒和物は水和物、例えば、一水和物、二水和物、三水和物などと便利に呼ぶことができる。

【００３９】

異性体

本発明の特定の化合物は、シス及びトランス型、Ｅ及びＺ型；ｃ、ｔ、及びｒ型、エンド及びエキソ型；Ｒ、Ｓ、及びメソ型；Ｄ及びＬ型、ｄ及びｌ型、（＋）及び（－）型、ケト、エノール、及びエノラート型、シン及びアンチ型、シンクリナル及びアンチクリナル型、α及びβ型、アキシャル及びエクアトリアル型、舟、いす、ひねり、封筒、及び半いす型、ならびにそれらの組み合わせを含む、但しこれらに限定はされない、１種又は複数種の特定の幾何異性型、光学異性型、鏡像異性型、ジアステレオ異性型、エピマー異性型、アトロプ異性型、立体異性型、互変異性型、立体配座異性型、又はアノマー異性型（以下、総称して「異性体」（又は「異性型」）と呼ぶ）で存在する場合がある。

【００４０】

用語「キラル」とは、鏡像の相手と重ね合わせることができない特性をもつ分子をいい、用語「アキラル」とは、鏡像の相手と重ね合わせることができる分子をいう。

【００４１】

用語「立体異性体」とは、同一の化学的構成を有するが、原子又は基の空間配置に関して異なる化合物をいう。

【００４２】

「ジアステレオマー」とは、２以上のキラル中心をもつ立体異性体であって、その分子が互いの鏡像ではない上記立体異性体をいう。ジアステレオマーは異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動及びクロマトグラフィーなどの高分解能の分析操作において分離する場合がある。

【００４３】

「鏡像異性体」とは、重ね合わせることができない互いの鏡像である、ある化合物の２種の立体異性体をいう。

【００４４】

本明細書で用いられる立体化学的な定義及び慣習は、概してＳ．Ｐ．Ｐａｒｋｅｒ，Ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｒｍｓ（１９８４）ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｂｏｏｋ Ｃｏｍｐａｎｙ，

New York；及びEliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本発明の化合物は、不斉中心すなわちキラル中心を含有していてもよく、したがって、異なる立体異性型で存在してもよい。ジアステレオマー、鏡像異性体、及びアトロプ異性体、ならびにラセミ混合物などのそれらの混合物を含む、但しこれらに限定はされない、本発明の化合物の全ての立体異性型が本発明の一部を形成することが意図される。多くの有機化合物は光学的に活性な形態で存在する、すなわち、それらは平面偏光の面を回転させる能力がある。光学活性化合物を記述するにあたり、そのキラル中心（複数可）の周りの当該分子の絶対配置を示すために接頭辞Ｄ及びＬ、又はＲ及びＳが用いられる。本化合物による平面偏光の回転の符号を指定するために、接頭辞ｄ及びｌ又は（＋）及び（－）が用いられ、（－）又はｌは本化合物が左旋性であることを意味する。接頭辞（＋）又はｄが付された化合物は右旋性である。所与の化学構造に関し、これらの立体異性体は、それらが互いの鏡像であること以外は同一である。特定の立体異性体は鏡像異性体とも呼ばれ、かかる異性体の混合物は多くの場合鏡像異性体混合物と呼ばれる。鏡像異性体の５０：５０混合物はラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、化学反応若しくは化学プロセスにおいて立体選択又は立体特異性がない場合に生じる場合がある。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」は、光学活性のない、２種の鏡像異性体種の等モル混合物をいう。

【００４５】

本発明において、R^1及びＣｙが結合する炭素原子は立体化学中心である場合がある、すなわち、R^1がＨではなく、且つR^1及びＣｙが異なる場合である。本発明の化合物はラセミ混合物であってもよく、又は鏡像異性体過剰であっても、若しくは実質的に鏡像異性的に純粋であってもよい。

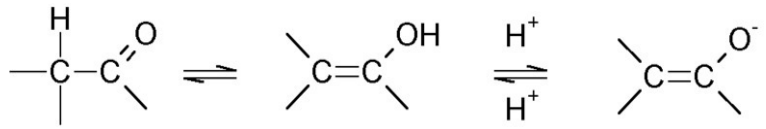
【００４６】

構造（ｓｔｒｕｃｔｕａｌ）（又は構造（ｃｏｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ））異性体（すなわち、単に空間における原子の位置によってではなく、原子間の結合が異なる異性体）は、後述する互変異性型を除いて、本明細書で用いられる用語「異性体」から明確に除外されることに留意されたい。例えば、メトキシ基－ＯＣH_3への言及は、その構造異性体であるヒドロキシメチル基、－ＣH_2ＯＨへの言及と解釈されるべきではない。同様に、オルト－クロロフェニルへの言及は、その構造異性体であるメタ－クロロフェニルへの言及と解釈されるべきではない。但し、ある群の構造への言及は、当該の群に属する構造異性型を明確に包含する場合がある（例えば、$C_{1\sim7}$アルキルはｎ－プロピル及びｉｓｏ－プロピルを包含し、ブチルは、ｎ－、ｉｓｏ－、ｓｅｃ－、及びｔｅｒｔ－ブチルを包含し、メトキシフェニルは、オルト－、メタ－、及びパラ－メトキシフェニルを包含する）。

【００４７】

上記の除外は、例えば、以下の互変異性体の対、すなわち、ケト／エノール（下記に図示）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、Ｎ－ニトロソ／ヒドロキシアゾ、ニトロ／アシニトロにおける互変異性型、例えば、ケト型、エノール型、及びエノラート型には適用されない。

【化１０】



ケト　　エノール　　エノラート

【００４８】

用語「互変異性体」又は「互変異性型」とは、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能な、異なるエネルギーの構造異性体をいう。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロ

ピック互変異性体としても知られる）には、ケト－エノール及びイミン－エナミンの異性化のようなプロトンの移動による相互変換が含まれる。原子価互変異性体には結合電子の一部の再編成による相互変換が含まれる。

【００４９】

１又は複数の同位体置換のある化合物は用語「異性体」に明確に包含されることに留意されたい。例えば、Ｈは、^{1}Ｈ、^{2}Ｈ（Ｄ）、及び^{3}Ｈ（Ｔ）を含む任意の同位体形態であってよく、Ｃは、^{12}Ｃ、^{13}Ｃ、及び^{14}Ｃを含む任意の同位体の形態であってよく、Ｏは、^{16}Ｏ及び^{18}Ｏを含む任意の同位体の形態であってよい、等々である。

【００５０】

本発明の化合物に導入することができる同位体の例としては、^{2}Ｈ（重水素、Ｄ）、^{3}Ｈ（トリチウム）、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｆ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{36}Ｃｌ、及び^{125}Ｉなどの、但しこれらに限定はされない、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体が挙げられる。様々な同位体標識された本発明の化合物、例えば、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、及び^{14}Ｃなどの放射性同位体が導入された上記化合物。かかる同位体標識された化合物は、代謝の研究、反応速度論の研究、陽電子放射断層撮影（ＰＥＴ）、又は薬物若しくは基質組織分布アッセイを含む単一光子放射コンピュータ断層撮影（ＳＰＥＣＴ）などの検出又は画像診断技法において、あるいは患者の放射線治療において有用である場合がある。重水素で標識又は置換された本発明の治療用化合物は、分布、代謝、及び排泄（ＡＤＭＥ）に関してＤＭＰＫ（薬物代謝及び薬物動態）特性が改善される場合がある。重水素などのより重い同位体で置換することにより、代謝の安定性が向上することに起因して、特定の治療上の利点、例えばイン・ビボ半減期の増加又は必要な投与量の低下などが得られる場合がある。^{18}Ｆで標識した化合物は、ＰＥＴ又はＳＰＥＣＴによる研究に有用な場合がある。同位体標識された本発明の化合物及びそのプロドラッグは、一般に、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置き換えることにより、スキーム又は後述の実施例及び調製に開示する手順を実施することにより調製することができる。更に、より重い同位体、特に重水素（すなわち、^{2}Ｈ又はＤ）で置換することにより、代謝の安定性が向上することに起因して、特定の治療上の利点、例えばイン・ビボ半減期の増加又は必要な投与量の低下又は治療指数の改善などが得られる場合がある。この文脈における重水素は置換基と見なされることが理解されよう。かかるより重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義される場合がある。本発明の化合物において、特定の同位体として特に指定されていない原子は、その原子の安定同位体を表すことを意味する。

【００５１】

別段の明示がない限り、特定の化合物への言及は、（全体的又は部分的に）全てのかかる異性型であって、それらのラセミ混合物及びその他の混合物を含む上記異性体を含む。かかる異性型の調製方法（例えば不斉合成）及び分離方法（例えば分別結晶化及びクロマトグラフィー手段）は、当技術分野で公知であるか、又は本明細書で教示される方法若しくは公知の方法を、公知のやり方で適合させることにより容易に得られるかのいずれかである。

【００５２】

阻害

本発明の化合物は、ＭＹＳＴファミリーのＫＡＴ、すなわちＴＩＰ６０、ＫＡＴ６Ｂ、ＭＯＺ、ＨＢＯ１、及びＭＯＦの１種又は複数種の活性を阻害する。

【００５３】

本発明の化合物の阻害活性は、上記ＭＹＳＴファミリーのＫＡＴの間で異なる可能性が高い。

【００５４】

本発明の化合物は、ＭＹＳＴファミリーの１種又は複数種のＫＡＴの活性を、ＭＹＳＴファミリーの他のＫＡＴよりも選択的に阻害する場合がある、すなわち、本化合物の阻害活性は、ＭＹＳＴファミリーの１種又は複数種のＫＡＴに対して、ＭＹＳＴファミリーの

１種又は複数種の他のＫＡＴよりも高くなる場合がある。
【００５５】
本発明の化合物は、（選択的に）ＭＹＳＴファミリーの単一のＨＡＴの活性を阻害する場合がある。したがって、本発明の化合物は、ＴＩＰ６０、ＭＯＲＦ、ＭＯＺ、ＨＢＯ１、又はＭＯＦの活性を阻害する場合がある。
【００５６】
本発明の化合物は、ＭＹＳＴファミリーの２種のＫＡＴ、例えばＴＩＰ６０及びＨＢＯ１の活性を阻害する場合がある。
【００５７】
、
本発明の化合物は、ＭＹＳＴファミリーの３種のＫＡＴ、例えばＴＩＰ６０、ＨＢＯ１、及ＭＯＦの活性を阻害する場合がある。
【００５８】
本発明の化合物は、ＭＹＴファミリーの４種のＫＡＴ、例えばＴＩＰ６０、ＨＢＯ１、ＭＯＦ、及びＭＯＺの活性を阻害する場合がある。
【００５９】
本発明の化合物は、ＭＹＴファミリーの５種全てのＫＡＴの活性を阻害する場合があり、したがって本化合物は、ＴＩＰ６０、ＫＡＴ６Ｂ、ＭＯＺ、ＨＢＯ１、及びＭＯＦの活性を阻害する場合がある。
【００６０】
治療適応症
本明細書に開示される化合物は、多くの障害において、特にがんの治療又は予防において、治療上の利益を提供する場合がある。
【００６１】
がん
ＭＹＳＴファミリーのＫＡＴによって媒介される翻訳後リシンのアセチル化の阻害剤は有望な抗腫瘍薬と考えられ、したがって、例えばがんの治療に用いるための有用な治療薬である可能性がある。かかる薬剤は、ＭＹＳＴタンパク質の過剰発現を示すがんの治療のための治療薬としても有用である可能性がある。
【００６２】
「がん」は如何なる形態のがんであってもよい。特に、がんは以下、すなわち、白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、前立腺癌、肺癌、黒色腫、乳癌、大腸癌、結腸癌、扁平上皮癌、胃癌の１種又は複数種を含んでいてもよい。
【００６３】
あるいは、上記がんは、副腎皮質癌、肛門癌、膀胱癌、血液癌、骨癌、脳腫瘍、女性生殖器系の癌、男性生殖器系の癌、中枢神経系リンパ腫、子宮頸癌、小児横紋筋肉腫、小児肉腫、子宮内膜癌、子宮内膜肉腫、食道癌、眼癌、胆嚢癌、消化管癌、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞癌、下咽頭癌、カポジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、悪性線維性組織球腫、悪性胸腺腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄腫、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経系癌、神経芽細胞腫、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍、原発性ＣＮＳリンパ腫、直腸癌、呼吸器系、網膜芽細胞腫、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟部組織肉腫、胃癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、泌尿器系癌、子宮肉腫、膣癌、血管系、ワルデンストロームマクログロブリン血症、及び／又はウィルムス腫瘍を含んでいてもよい。
【００６４】
がんは特定の型のがんであってよい。がんの型の例としては、リンパ腫、黒色腫、癌腫（例えば、腺癌、肝細胞癌、髄様癌、乳頭癌、扁平上皮癌）、星状細胞腫、神経膠腫、髄芽腫、骨髄腫、髄膜腫、神経芽腫、肉腫（例えば、血管肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫）が挙げ

られる。

【００６５】

上記がんはＭＹＳＴを過剰発現するがんであってよい。上記がんは、非がん性組織と比較してＭＹＳＴタンパク質を過剰発現してもよい。場合によっては、上記がんは非がん性組織と比較してＭＹＳＴ　ｍＲＮＡを過剰産生する。上記過剰発現されたＭＹＳＴタンパク質又はＭＹＳＴ　ｍＲＮＡは、ＭＹＳＴファミリーのいずれか１種のＫＡＴ、すなわち、ＴＩＰ６０、ＫＡＴ６Ｂ、ＭＯＺ、ＨＢＯ１、及びＭＯＦのいずれか１種であってよい。いくつかの実施形態において、上記がんは、ＭＹＳＴファミリーの２種以上のＫＡＴ、例えば、ＴＩＰ６０、ＫＡＴ６Ｂ、ＭＯＺ、ＨＢＯ１、及びＭＯＦからなる群より選択される２種以上を過剰発現してもよい。上記がんは、例えば腫瘍関連Ｔｒｅｇ細胞を介して、免疫認識を回避するがんであってもよい。

【００６６】

あるいは又は更に、上記がんはブロモドメインを過剰発現するがんであってよい。上記がん細胞は、非がん性組織と比較して、１種又は複数種のブロモドメイン含有タンパク質（本明細書では「ブロモドメインタンパク質」と呼ぶ）を過剰発現してもよい。上記がん細胞は、非がん性組織と比較して、１種又は複数種のブロモドメインｍＲＮＡを過剰産生してもよい。場合によっては、当該細胞中のブロモドメインタンパク質及び／又はブロモドメインｍＲＮＡのレベルは、非がん性細胞のレベルとほぼ同等のレベルである。上記がんは、ブロモドメインタンパク質（すなわち、ＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４、ＢＲＤ７、ＢＲＤ８、ＢＲＤ９、及びＢＲＤＴ）、ＴＡＦ１／ＴＡＦ１Ｌ、ＴＦＩＩＤ、ＳＭＡＲＣ２（ＢＲＭとも呼ばれる）及びＳＭＡＲＣ４（ＢＲＧ１とも呼ばれる）からなる群より選択される１種又は複数種のブロモドメインタンパク質を過剰発現してもよい。例えば、一部の結腸癌はＢＲＤ８を過剰発現する。一部の急性骨髄性白血病細胞はＢＲＤ４を過剰発現する。

【００６７】

がん標的としてのＴｒｅｇ細胞

Ｔｒｅｇ細胞は免疫抑制細胞であり、健康な哺乳動物の免疫系において自己免疫を防止する働きをする。しかしながら、一部のがんは、Ｔｒｅｇ活性を上方制御するように作用して宿主の免疫系を回避する。多くの腫瘍の型におけるＴｒｅｇの浸潤は患者の予後不良と相関しており、腫瘍モデルにおけるＴｒｅｇ細胞の喪失は抗腫瘍免疫応答の増加を示している（Ｍｅｌｅｒｏ　２０１５）。宿主免疫系の腫瘍関連Ｔｒｅｇの抑制は、肺癌（Ｊｏｓｈｉ　２０１５）、（Ｔｓｏ　２０１２）、乳癌（Ｇｏｂｅｒｔ　２００９、Ｙａｎ　２０１１）、前立腺癌（Ｍｉｌｌｅｒ　２００６）、及び膵臓癌（Ｗａｎｇ　Ｘ　２０１６）において報告されている。ＦＯＸＰ３は、Ｔｒｅｇ細胞のＴｒｅｇ分化、発生、及び機能の主要な調節因子であると考えられている。

【００６８】

いくつかの研究において、ＦＯＸＰ３のアセチル化がＦＯＸＰ３タンパク質の安定性及びそのＤＮＡにアクセスする能力の調節に重要な役割を果たし、ＦＯＸＰ３のアセチル化がＫＡＴによって媒介される（Ｄｈｕｂａｎ　２０１７）ことが実証されている。ＴＩＰ６０に媒介されるＦＯＸＰ３のアセチル化が減少することによってＴｒｅｇの発生が弱まることが明らかになっており、このことは、更なる機序であって、それにより、ＭＹＳＴタンパク質のアセチル化活性の阻害を用いて、がんなどの疾患に介入できる可能性がある上記機序を示唆している。

【００６９】

併用療法

本明細書に記載の薬剤は、他の抗がん療法との併用において有用である可能性がある。本明細書に記載の薬剤は、化学療法又は放射線療法、及び／又はブロモドメインを標的とする薬物と相乗的に作用する場合がある。例えば、本明細書に記載の薬剤は、ＢＥＴ阻害剤との併用において有用である場合がある。ＢＥＴ阻害剤は、ＢＥＴタンパク質であるＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４、及びＢＲＤＴのブロモドメインに可逆的に結合する。

【００７０】
ＭＹＳＴファミリーのＨＡＴタンパク質の阻害は、ヒストン（及び本明細書に記載の他の核タンパク質）のリシンアセチル化の程度を低下させるため、ＤＮＡ損傷の修復、例えばＤＮＡ二本鎖切断（ＤＳＢ）の修復のプロセスを弱めることにより、化学療法及び放射線療法に対して腫瘍細胞を感作し、その結果、化学療法及び放射線療法によって誘導されるがん細胞死の頻度が増加する可能性が高い。したがって、ＭＹＳＴファミリーのＨＡＴタンパク質の阻害は、低用量の化学療法又は低線量の放射線療法と相乗的に作用する可能性がある。
【００７１】
したがって、場合によっては、本明細書に開示のＭＹＳＴタンパク質アンタゴニストは、放射線療法又は化学療法レジメンと併用で投与してもよい。上記アンタゴニストは、放射線療法及び／又は化学療法と同時に又は逐次的に投与することができる。当業者であれば、好適な化学療法剤及び放射線療法プロトコルを容易に認識しよう。特に、本明細書に記載の化合物は、低用量化学療法又は低線量放射線療法と併用することができる。熟練した医師であれば、「低用量」化学療法又は「低線量」放射線療法のための適当な投与量又は線量を容易に認識しよう。
【００７２】
特に、本出願の化合物がＴｒｅｇ抑制を無効にするために使用される場合においては、本化合物を免疫チェックポイント阻害剤と併用してもよい（Ｍｅｌｅｒｏ　２０１５、Ｗａｎｇ　Ｌ　２０１６）。更に、Ｔｒｅｇ抑制を無効にする本発明の化合物を放射線療法と併用して、腫瘍におけるＴｒｅｇ機能の減少を低減してもよい（Ｐｅｒｓａ　２０１５、Ｊｅｏｎｇ　２０１６）。
【００７３】
治療方法
本発明の化合物を治療方法に用いてもよい。治療を必要とする対象に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む治療方法も提供される。用語「治療有効量」とは、患者に利益が現れるのに十分な量である。かかる利益は少なくとも１の症状の少なくとも改善であってよい。実際の投与量、ならびに投与の速度及び時間経過は、治療の対象の性格及び重篤度に依存することとなる。治療薬の処方、例えば投与量の決定は、一般開業医及び他の医師の責任の範囲内である。
【００７４】
上述のように、本明細書で規定される抗がん治療は、単独療法として施されてもよく、又は本発明の化合物に加えて、従来の手術又は放射線療法又は化学療法を含んでいてもよい。かかる化学療法は、以下の類別の抗腫瘍薬、すなわち、
（ｉ）アルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾラミド、及びニトロソ尿素）；代謝拮抗剤（例えば、ゲムシタビンならびに、葉酸代謝拮抗剤、例えば、５フルオロウラシル及びテガフールのようなフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、及びヒドロキシ尿素）；抗腫瘍抗生剤（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンＣ、ダクチノマイシン、及びミトラマイシンなどのアントラサイクリン）；抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、及びビノレルビンのようなビンカアルカロイド、ならびにタキソール及びドセタキセル（タキソテール）のようなタキソイド、ならびにポロキナーゼ阻害剤）；ならびにトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド及びテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、ならびにカンプトテシン）などの、腫瘍内科学において用いられる他の抗増殖／抗腫瘍薬ならびにそれらの組み合わせと；
（ｉｉ）抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、及びヨードキシフェン）、抗アンドロゲン剤（

例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、及び酢酸シプロテロン）、ＬＨＲＨアンタゴニスト又はＬＨＲＨアゴニスト（例えば、ゴセレリン、ロイプロレリン、及びブセレリン）、プロゲストーゲン（例えば酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、及びエキセメスタン）、ならびにフィナステリドなどの５*－リダクターゼの阻害剤などの細胞増殖抑制剤と；

（ｉｉｉ）抗浸潤剤（例えば、４－（６－クロロ－２，３－メチレンジオキシアニリノ）－７－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］－５－テトラヒドロピラン－４－イルオキシキナゾリン（ＡＺＤ０５３０；国際特許出願ＷＯ０１／９４３４１）、Ｎ－（２－クロロ－６－メチルフェニル）－２－｛６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－メチルピリミジン－４－イルアミノ｝チアゾール－５－カルボキサミド（ダサチニブ、ＢＭＳ－３５４８２５；Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００４，４７，６６５８－６６６１）、及び４－（（２，４－ジクロロ－５－メトキシフェニル）アミノ）－６－メトキシ－７－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）キノリン－３－カルボニトリル（ボスチニブ、ＳＫＩ－６０６；Ｃａｎｃｅｒ ｒｅｓｅａｒｃｈ （２００３），６３（２），３７５－８１）のようなｃ－Ｓｒｃキナーゼファミリー阻害剤、ならびにマリマスタットのようなメタロプロテナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子受容体機能の阻害剤、又はヘパラナーゼに対する抗体）と；

（ｉｖ）成長因子機能の阻害剤（例えば、かかる阻害剤は、成長因子抗体及び成長因子受容体抗体（例えば、抗ｅｒｂＢ２抗体トラスツズマブ［ＨｅｒｃｅｐｔｉｎＴ］、抗ＥＧＦＲ抗体パニツムマブ、抗ｅｒｂＢ１抗体セツキシマブ［Ｅｒｂｉｔｕｘ、Ｃ２２５］及びＳｔｅｒｎ ２００５によって開示される成長因子又は成長因子受容体抗体）を含み；かかる阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤（例えば、Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－４－アミン（ゲフィチニブ、ＺＤ１８３９）、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）キナゾリン－４－アミン（エルロチニブ、ＯＳＩ７７４）、及び６－アクリルアミド－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－（３－モルホリノプロポキシ）－キナゾリン－４－アミン（ＣＩ１０３３）などのＥＧＦＲファミリーチロシンキナーゼ阻害剤）、ラパチニブなどのｅｒｂＢ２チロシンキナーゼ阻害剤、肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤、イマチニブなどの血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、セリン／トレオニンキナーゼの阻害剤（例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤などのＲａｓ／Ｒａｆシグナル伝達阻害剤、例えばソラフェニブ（ＢＡＹ ４３－９００６））、ＭＥＫ及び／又はＡＫＴキナーゼを介する細胞シグナル伝達の阻害剤、肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤、ｃ－ｋｉｔ阻害剤、ａｂｌキナーゼ阻害剤、ＩＧＦ受容体（インスリン様成長因子）キナーゼ阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、ＡＺＤ１１５２、ＰＨ７３９３５８、ＶＸ－６８０、ＭＬＮ８０５４、Ｒ７６３、ＭＰ２３５、ＭＰ５２９、ＶＸ－５２８、及びＡＸ３９４５９）、ならびにＣＤＫ２及び／又はＣＤＫ４阻害剤などのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤も含む）と；

（ｖ）血管内皮成長因子の作用を阻害するものなどの抗血管新生剤及び抗リンパ管新生剤［例えば、抗血管内皮細胞成長因子Ａ（ＶＥＧＦＡ）抗体ベバシズマブ（ＡｖａｓｔｉｎＴ）、抗血管内皮細胞成長因子Ａ（ＶＥＧＦＡ）抗体ラニビズマブ、抗ＶＥＧＦアプタマー ペガプタニブ、抗血管内皮細胞成長因子受容体３（ＶＥＧＦＲ３）抗体ＩＭＣ－３Ｃ５、抗血管内皮細胞成長因子Ｃ（ＶＥＧＦＣ）抗体ＶＧＸ－１００、抗血管内皮細胞成長因子Ｄ（ＶＥＧＦＤ）抗体ＶＧＸ－２００、血管内皮成長因子受容体３（ＶＥＧＦＲ３）ＶＧＸ－３００の可溶型、ならびに、４－（４－ブロモ－２－フルオロアニリノ）－６－メトキシ－７－（１－メチルピペリジン－４－イルメトキシ）キナゾリン（バンデタニブ；ＺＤ６４７４；ＷＯ０１／３２６５１内の実施例２）、４－（４－フルオロ－２－メチルインドール－５－イルオキシ）－６－メトキシ－７－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）キナゾリン（セジラニブ；ＡＺＤ２１７１；ＷＯ００／４７２１２内の実施例

２４０）、バタラニブ（ＰＴＫ７８７；ＷＯ９８／３５９８５）、パゾパニブ（ＧＷ７８６０３４）、アキシチニブ（ＡＧ０１３７３６）、ソラフェニブ及びスニチニブ（ＳＵ１１２４８；ＷＯ０１／６０８１４）、国際特許出願Ｗ０９７／２２５９６、ＷＯ９７／３００３５、ＷＯ９７／３２８５６、及びＷＯ９８／１３３５４に開示されるものなどの化合物、及び他の機序により作用する化合物（例えば、リノミド、インテグリンａｖｂ３機能の阻害剤、及びアンジオスタチン）などのＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ阻害剤］と；

（ｖｉ）コンブレタスタチンＡ４及び国際特許出願ＷＯ９９／０２１６６、ＷＯ００／４０５２９、ＷＯ００／４１６６９、ＷＯ０１／９２２２４、ＷＯ０２／０４４３４、及びＷＯ０２／０８２１３に開示される化合物などの血管損傷剤と；

（ｖｉｉ）アンチセンス療法剤、例えば、抗ｒａｓアンチセンスであるＩＳＩＳ２５０３などの、上述の標的を対象とするアンチセンス療法剤と；

（ｖｉｉｉ）例えば、異常なｐ５３又は異常なＢＲＣＡ１若しくはＢＲＣＡ２などの異常な遺伝子を置換する手法、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ、又は細菌ニトロレダクターゼ酵素を用いるＧＤＥＰＴ（遺伝子指向酵素プロドラッグ療法）手法、及び多剤耐性遺伝子療法などの化学療法又は放射線療法に対する患者の忍容性を高める手法含む遺伝子治療手法と；

（ｉｘ）例えば、インターロイキン２、インターロイキン４、又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインのトランスフェクションなどの、患者の腫瘍細胞の免疫原性を高めるエクス・ビボ及びイン・ビボ手法、Ｔ細胞アネルギーを低減する手法、サイトカインをトランスフェクトした樹状細胞などのトランスフェクト免疫細胞を用いる手法、サイトカインをトランスフェクトした腫瘍細胞株を用いる手法、及び抗イディオタイプ抗体を用いる手法を含む免疫療法手法と

の１種又は複数種を含んでいてもよい。

【００７５】

投与

本活性化合物又は本活性化合物を含む医薬組成物は、全身的／末梢的に、又は経口（例えば摂取による）；局所（例えば、経皮、鼻腔内、点眼、口腔内、及び舌下を含む）；肺（例えばエアロゾルを用い、例えば口若しくは鼻からの吸入又は吹送療法による）；直腸；膣；非経口、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、くも膜下腔内、脊髄内、被膜内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、皮下、関節内、くも膜下、硝子体内、及び胸骨内を含む注射による；例えば、皮下、硝子体内、又は筋肉内へのデポのインプラントによるを含む、但しこれらに限定はされない、所望の作用の部位での、いずれかの都合のよい投与経路によって対象に投与することができる。上記対象は、真核生物、動物、脊椎動物、哺乳動物、げっ歯動物（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ科の動物（例えばマウス）、イヌ科の動物（例えばイヌ）、ネコ科の動物（例えばネコ）、ウマ科の動物（例えばウマ）、霊長動物、サル（例えばサル又は類人猿）、サル（例えば、マーモセット、ヒヒ）、類人猿（例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）、又はヒトであってよい。

【００７６】

製剤

本活性化合物は単独で投与することが可能であるが、上記で規定した少なくとも１種の活性化合物を、１種又は複数種の薬学的に許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、充填剤、緩衝剤、安定剤、防腐剤、滑沢剤、又は当業者に周知の他の材料、及び任意選択で他の治療薬若しくは予防薬と共に含む医薬組成物（例えば製剤）として提供することが好ましい。

【００７７】

したがって、本発明は、上記で規定した医薬組成物、及び上記で規定した少なくとも１種の活性化合物を、１種又は複数種の薬学的に許容される担体、賦形剤、緩衝剤、アジュバント、安定剤、又は本明細書に記載されるその他の材料と共に混合することを含む医薬

組成物の製造方法を更に提供する。

【００７８】

本明細書では、用語「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題及び合併症を伴うことなく、対象（例えばヒト）の組織との接触に用いるのに適し、合理的な利益／リスク比に見合った化合物、材料、組成物、及び／又は剤形に適用される。各担体、賦形剤などは、当該の製剤の他の成分と適合性があるという意味で「許容される」ことも必要である。

【００７９】

好適な担体、賦形剤などは、標準的な製薬の教科書、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９９０に記載される。

【００８０】

上記製剤は便利に単位剤形で提供することができ、調剤の技術分野において周知の任意の方法によって製造することができる。かかる方法は、本活性化合物を、１種又は複数種の補助成分を構成する担体と会合するステップを含む。一般に、上記製剤は、本活性化合物を液体担体又は微粉化した固体担体又はそれらの両方と均一且つ密接に会合し、次いで、必要に応じて製品を成型することにより製造される。

【００８１】

上記製剤は、液剤、溶液剤、懸濁液剤、乳液剤、エリキシル剤、シロップ剤、錠剤、ロゼンジ剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、アンプル剤、座剤、ペッサリー剤、軟膏、ゲル剤、ペースト剤、クリーム剤、噴霧剤、ミスト剤、フォーム剤、ローション剤、油剤、ボーラス剤、舐剤、又はエアロゾル剤の形態であってよい。

【００８２】

経口投与（例えば摂取による）に好適な製剤は、それぞれが所定量の本活性化合物を含有する、カプセル剤、カシェ剤、又は錠剤などの個別の単位として、散剤又は顆粒剤として、水性若しくは非水性液体中の溶液剤又は懸濁液剤として、又は、水中油型乳液剤若しくは油中水型乳液剤として、ボーラス剤として、舐剤として、あるいはペースト剤として提供されてもよい。

【００８３】

錠剤は、任意選択で１種又は複数種の補助成分と共に、従来の手段、例えば圧縮成形又は成型により製造することができる。圧縮成形錠剤は、適宜の機械で、粉末又は顆粒などの流動性の形態の本活性化合物を、任意選択で１種又は複数種の結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、アラビアゴム、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、充填剤又は希釈剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ）、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤又は分散剤又は湿潤剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム）、及び防腐剤（例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチル、ｐ－ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸）と混合し、圧縮成形することにより製造することができる。成型錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状の本化合物の混合物を適宜の機械で成型することにより製造することができる。上記錠剤は、任意選択で被覆し又は刻み目を入れてもよく、あるいは、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを種々の割合で用いて、該製剤中の本活性化合物を徐放又は制御放出させて、所望の放出プロファイルを与えるように製剤化してもよい。錠剤に任意選択で腸溶性被覆を施して、胃以外の腸の部分で放出させてもよい。

【００８４】

局所投与（例えば、経皮、鼻腔内、点眼、口腔内、及び舌下）に好適な製剤は、軟膏、クリーム剤、懸濁液剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、噴霧剤、エアロゾル剤、又は油剤として製剤化されてもよい。あるいは、製剤は、活性化合物及び任

意選択で１種若しくは複数種の賦形剤又は希釈剤を含浸させた包帯又は絆創膏などの貼付剤あるいは膏薬を構成してもよい。

【００８５】

口の中への局所投与に好適な製剤としては、風味を付けした基剤（通常はスクロース及びアラビアゴム又はトラガカント）中に本活性化合物を含むロゼンジ剤；ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアラビアゴムなどの不活性基剤中に本活性化合物を含むトローチ剤；ならびに適宜の液体担体中に本活性化合物を含むうがい薬が挙げられる。

【００８６】

眼への局所投与に好適な製剤としては、適宜の担体、特に本活性化合物用の水性溶媒中に本活性化合物が溶解又は懸濁した点眼薬も挙げられる。

【００８７】

担体が固体である、経鼻投与に好適な製剤としては、例えば粒径が約２０～約５００ミクロンの範囲の粗い粉末が挙げられ、これは嗅ぎタバコの吸い方、すなわち鼻の近くに保持した上記粉末の容器から鼻道を通して迅速に吸入することにより投与される。例えば鼻への噴霧剤、点鼻薬としての投与、又は噴霧吸入器によるエアロゾルの投与による投与のための、担体が液体である好適な製剤としては、本活性化合物の水性又は油性溶液剤が挙げられる。

【００８８】

吸入による投与に好適な製剤としては、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロ－テトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適宜のガスなどの適宜の噴射剤を用いた、加圧パックからのエアロゾル噴霧剤として提供される製剤が挙げられる。

【００８９】

皮膚を介した局所投与に好適な製剤としては、軟膏、クリーム剤、及び乳液剤が挙げられる。軟膏に製剤される場合、本活性化合物は、任意選択で、パラフィン系又は水混和性のいずれかの軟膏基剤と共に使用されてもよい。あるいは、本活性化合物は、水中油型クリーム基剤を用いてクリーム剤に製剤化されてもよい。所望であれば、上記クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも約３０％ｗ／ｗの多価アルコール、すなわち、プロピレングリコール、ブタン－１，３－ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセリン、及びポリエチレングリコール、ならびにそれらの混合物などの、２以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含んでいてもよい。上記局所製剤は、望ましくは、皮膚又は他の患部を通しての本活性化合物の吸収又は浸透を促進する化合物を含んでいてもよい。かかる皮膚浸透性向上剤の例としては、ジメチルスルホキシド及び関連する類似体が挙げられる。

【００９０】

局所用乳液剤として製剤化される場合、上記油相は任意選択で単に乳化剤（ｅｍｕｌｓｉｆｉｅｒ）（別称としてｅｍｕｌｇｅｎｔとしても知られる）を含んでいてもよく、あるいは少なくとも１種の乳化剤の、脂肪若しくは油との、又は脂肪と油の両方との混合物を含んでいてもよい。親水性乳化剤が、安定剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれることが好ましい。油と脂肪の両方を含むことも好ましい。両方を一緒にして、安定剤（複数可）を含むか又は含まない上記乳化剤（複数化）が所謂乳化ワックスを構成し、且つ上記ワックスが油及び／又は脂肪と共に、上記クリーム製剤の油性分散相を形成する、所謂乳化軟膏基剤を構成する。

【００９１】

好適な乳化剤及び乳液安定剤としては、Ｔｗｅｅｎ　６０、Ｓｐａｎ　８０、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、及びラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。製剤用の好適な油又は脂肪の選択は、所望の化粧品特性の達成に基づいている。というのは、医薬乳液製剤で使用される可能性が高いほとんどの油中での本活性化合物の溶解度は非常に低い場合があることによる。したがって、上記クリーム剤は、好ましくは、チューブ又は他の容器からの漏れを避けるために粘度が適当な、べたつかず、染みになることがなく、且つ洗浄可能な製品である必要がある。イソアジピ

ン酸ジエステル、ステアリン酸イソセチル、プロピレングリコールのヤシ油脂肪酸ジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸２－エチルヘキシル、若しくはＣｒｏｄａｍｏｌ　ＣＡＰとして知られる分枝鎖状エステルの混合物などの、直鎖状又は分枝鎖状の、一塩基性又は二塩基性のアルキルエステルを用いてもよく、最後の３種が好ましいエステルである。これらは、必要な特性に応じて、単独で使用するか又は併用してもよい。

【００９２】

あるいは、白色ワセリン及び／又は流動パラフィンあるいは他の鉱油などの高融点脂質を用いることができる。

【００９３】

直腸投与に好適な製剤は、例えば、カカオバター又はサリシラートを含む適当な基剤を含む坐剤として提供されてもよい。

【００９４】

膣投与に好適な製剤は、本活性化合物に加えて、当技術分野で適切であることが知られているものなどの担体を含むペッサリー製剤、タンポン製剤、クリーム製剤、ゲル製剤、ペースト製剤、フォーム製剤又はスプレー製剤として提供されてもよい。

【００９５】

非経口投与（例えば、経皮、皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含む注射による）に適した製剤としては、抗酸化剤、緩衝剤、防腐剤、安定剤、静菌剤、及び当該製剤を意図する被投与者の血液と等張にする溶質を含有していてもよい、水性又は非水性の、等張であり、発熱物質を含まず、無菌の注射用溶液剤；ならびに、懸濁剤及び増粘剤、及び本化合物が血液成分又は１若しくは複数の臓器を標的とするように設計されたリポソームあるいは他の微粒子系を含んでいてもよい、水性及び非水性滅菌懸濁液剤が挙げられる。かかる製剤における使用に好適な等張性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンゲル溶液、又は乳酸加リンゲル注射液が挙げられる。一般的には、上記溶液中の本活性化合物の濃度は、約１ｎｇ／ｍＬ～約１０μｇｍＬ、例えば約１０ｎｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍＬである。上記製剤は、単位用量又は複数回用量の密閉容器、例えばアンプル及びバイアル中で提供してもよく、使用の直前に滅菌液体担体、例えば注射用水、を添加するだけでよい凍結乾燥（ｆｒｅｅｚｅ－ｄｒｉｅｄ）（凍結乾燥（ｌｙｏｐｈｉｌｉｓｅｄ））状態で保存してもよい。使用時に調製する注射用溶液剤及び懸濁液剤は、滅菌散剤、顆粒剤、及び錠剤から調製してもよい。製剤は、本化合物が血液成分又は１若しくは複数の臓器を標的とするように設計されたリポソームあるいは他の微粒子系の形態であってもよい。

【００９６】

投与量

当業者であれば、本化合物及び本化合物を含む組成物の適切な投与量は、患者毎に異なる可能性があることを認識しよう。最適な投与量の決定は、概括的には、いずれかのリスク又は有害な副作用に対する治療上の利益のレベルのバランスを取ることを必然的に伴う。選択される用量レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、投与時間、本化合物の排泄速度、治療期間、併用する他の薬物、化合物、及び／又は物質、当該疾病の重篤度、当該患者の種、性別、年齢、体重、状態、全般的な健康状態、及び過去の病歴を含む、但しこれらに限定はされない様々な要因に依存することとなる。化合物の量及び投与経路は、最終的に医師、獣医師、又は臨床学者の裁量となるのではあるが、概括的には、実質的に有害な（ｈａｒｍｆｕｌ）又は有害な（ｄｅｌｅｔｅｒｉｏｕｓ）副作用を引き起こすことなく、所望の効果を達成する作用部位での局所濃度に到達するように投与量が選択されることとなる。

【００９７】

投与は、治療過程全体を通して、１回で、連続的に、又は断続的に（例えば、適当な間隔での分割用量で）実施することができる。投与の最も効果的な手段及び投与量の決定方法は当業者に周知であり、治療に用いられる製剤、その治療の目的、治療の対象となる標的細胞（複数可）、及び治療の対象によって変化することとなる。単回又は複数回投与を

、治療を行う医師、獣医師、又は臨床学者が選択した用量レベル及びパターンで実行することができる。

【００９８】

概して、本活性化合物の適切な用量は、１日当り対象の体重キログラム当たり約１００ｎｇ～約２５ｍｇ（より一般的には約１μｇ～約１０ｍｇ）の範囲である。本活性化合物が塩、エステル、アミド、プロドラッグなどである場合、投与する量は親化合物に基づいて計算され、したがって、使用されることとなる実際の重量は比例して増加する。

【００９９】

一実施形態において、本活性化合物は、後述の投与計画に従って、約１００ｍｇ、１日３回ヒト患者に投与される。

【０１００】

一実施形態において、本活性化合物は、後述の投与計画に従って、約１５０ｍｇ、１日２回ヒト患者に投与される。

【０１０１】

一実施形態において、本活性化合物は、後述の投与計画に従って、約２００ｍｇ、１日２回ヒト患者に投与される。

【０１０２】

しかしながら、一実施形態において、本活性化合物は、後述の投与計画に従って、約５０ｍｇ又は約７５ｍｇ、１日３回又は４回ヒト患者に投与される。

【０１０３】

一実施形態において、本活性化合物は、後述の投与計画に従って、約１００ｍｇ又は約１２５ｍｇ、１日２回ヒト患者に投与される。

【０１０４】

治療

本明細書で、疾病を治療する文脈において用いられる用語「治療」は、一般に、ヒト又は動物（例えば、獣医学的適用）を問わず、何らかの所望の治療効果、例えば、上記疾病の進行の抑制が達成される治療及び療法に適用され、進行速度の低減、進行速度の停止、上記疾病の退行、上記疾病の改善、及び上記疾病の治癒を含む。予防手段としての治療（すなわち、予防（ｐｒｏｐｈｙｌａｘｉｓ）、予防（ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ））も含まれる。

【０１０５】

本明細書では、用語「治療有効量」は、望ましい治療計画に従って投与される場合に、合理的な利益／リスク比に見合う何らかの所望の治療効果を生み出すのに有効な、活性化合物、又は活性化合物を含む材料、組成物、又は剤形の上記量に適用される。

【０１０６】

同様に、本明細書では、用語「予防有効量」は、望ましい治療計画に従って投与される場合に、合理的な利益／リスク比に見合う何らかの所望の予防効果を生み出すのに有効な、活性化合物、又は活性化合物を含む材料、組成物、又は剤形の上記量に適用される。

【０１０７】

上記対象／患者

上記対象／患者は、動物、哺乳動物、胎盤哺乳動物、有袋動物（例えば、カンガルー、ウォンバット）、単孔類動物（例えばカモノハシ）、げっ歯動物（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ科の動物（例えばマウス）、ウサギ類の動物（例えばウサギ）、鳥類（例えば鳥）、イヌ科の動物（例えばイヌ）、ネコ科の動物（例えばネコ）、ウマ科の動物（例えばウマ）、豚（例えばブタ）、羊（例えばヒツジ）、牛属の動物（例えばウシ）、霊長動物、サル（例えばサル又は類人猿）、サル（例えば、マーモセット、ヒヒ）、類人猿（例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）、又はヒトであってよい。

【０１０８】

更に、上記対象／患者は、その発生の形態のいずれか、例えば胎児であってもよい。好

ましい一実施形態において、上記対象／患者はヒトである。

【０１０９】

概括的な合成方法

本発明の化合物は、以下の概括的な方法を用い、実施例に詳細に記載する手順を用いて調製することができる。言及する反応条件は例示であって限定するものではなく、例えば、当業者であれば、文献（例えば、Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，７ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ又はＬａｒｏｃｋ’ｓ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ：Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ、但しこれらに限定はされない）に記載される方法などの、但しこれらに限定はされない、所望の化合物を合成するための多様な合成方法を用いることができる。

【０１１０】

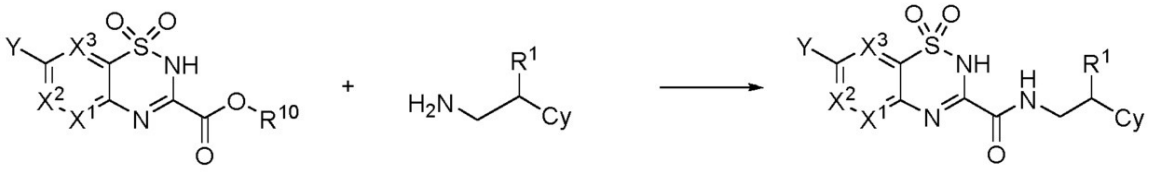
上記の式Ｉの化合物は、以下に概説する合成方法（上記の定義が適用される）により調製することができる。上記合成方法は、ラセミの又は単一の鏡像異性体の出発原料を用いる場合にも適用可能である。

【０１１１】

概括的な合成方法１

スキーム１Ａは、該当するベンゾチアジアジンジオキシドアルキルエステルＧ１（R^{10}＝アルキル）を第一級アミンＧ２とカップリングすることによるアミド結合の形成を図解する。当業者にはかかるアミドＧ３の形成方法は明らかではあろうが、該方法は、例えば、反応剤を用いない形態で、又はNEt_3、ＤＭＡＰ、若しくはＤＩＰＥＡなどの反応剤を用い、且つ任意選択で適宜の溶媒、例えばエタノール若しくはアセトニトリルを用いて、マイクロ波照射又は従来の加熱を用いることを含む。

【化１１】



G1　　G2　　G3

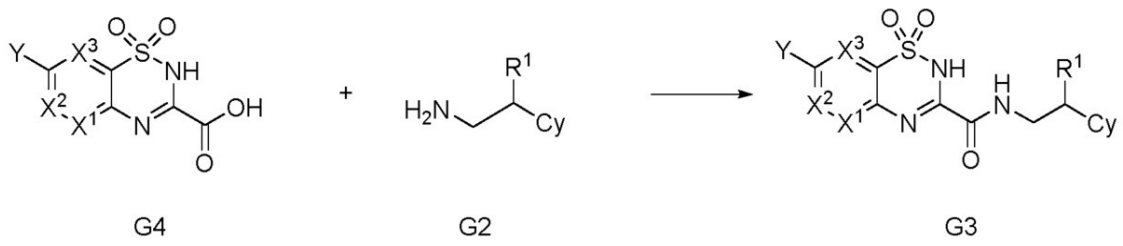
スキーム１Ａ

【０１１２】

概括的な合成方法２

スキーム２Ａは、該当するベンゾチアジアジンジオキシドカルボン酸Ｇ４を第一級アミンＧ２とカップリングすることによるアミド結合の形成を図解する。当業者にはかかるアミドＧ３の形成方法は明らかではあろうが、該方法は、例えば、ＥＤＣＩ／ＤＭＡＰ、ＥＤＣＩ／ＨＯＢｔ、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、及びＴ３Ｐなどの反応剤を用いることを含む。あるいは、第一級アミンＧ２で処理する前に上記酸を活性化してもよい。かかる方法としては、Ｇ４からのアシルクロリドの形成（例えば、適宜の溶媒中の$SOCl_2$、$POCl_3$、オキサリルクロリド、及びＤＭＦ）、Ｇ４からの混合無水物の形成（適宜の溶媒、例えばCH_2Cl_2若しくはＭｅＣＮ中の$ClCO_2CH_3$及びEt_3N、イソブチルO_2Cl及びEt_3N）、あるいはアシルイミダゾリドの形成（適宜の溶媒中のカルボニルジイミダゾール及びＤＩＰＥＡ）が挙げられるが、これらに限定はされない。

【化１２】



G4 G2 G3

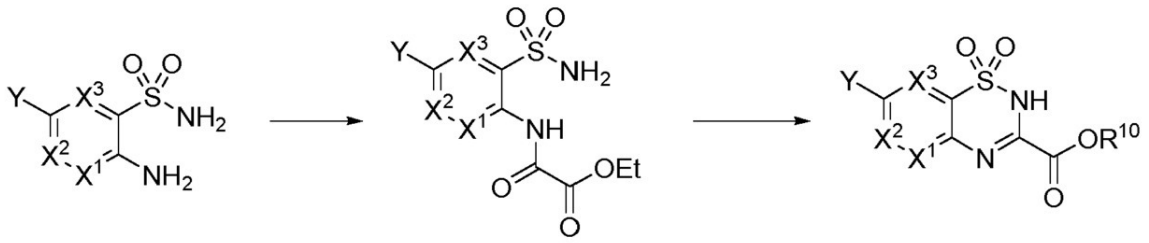
スキーム２Ａ

【０１１３】

概括的な合成方法３

スキーム３Ａは、アミノベンゼンスルホンアミドＧ５を２－クロロ－２－オキソ酢酸エチルでアシル化した後、水素化ナトリウムなどの塩基でＧ６を環化してベンゾチアジアジンジオキシドコアＧ１を形成することによる、コアＧ１の形成を図解する。

【化１３】



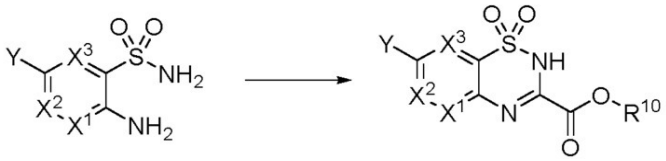
G5 G6 G1(R10 = Et)

スキーム３Ａ

【０１１４】

あるいは、Ｇ５をカルボノシアニド酸エチルなどの反応剤で処理して、二環式コアＧ１を直接形成することもできる（スキーム４Ａ）。

【化１４】



G5 G1

スキーム４Ａ

Ｇ５（Ｙ＝Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩ）はＧ５（Ｙ＝Ｈ）からＮ－クロロスクシンイミド、Br_2、又はＩＣｌなどの反応剤を用いて形成することができ、Ｇ５をスキーム３Ａ又は４Ａに示すようにして環化させるとＧ１が得られる。

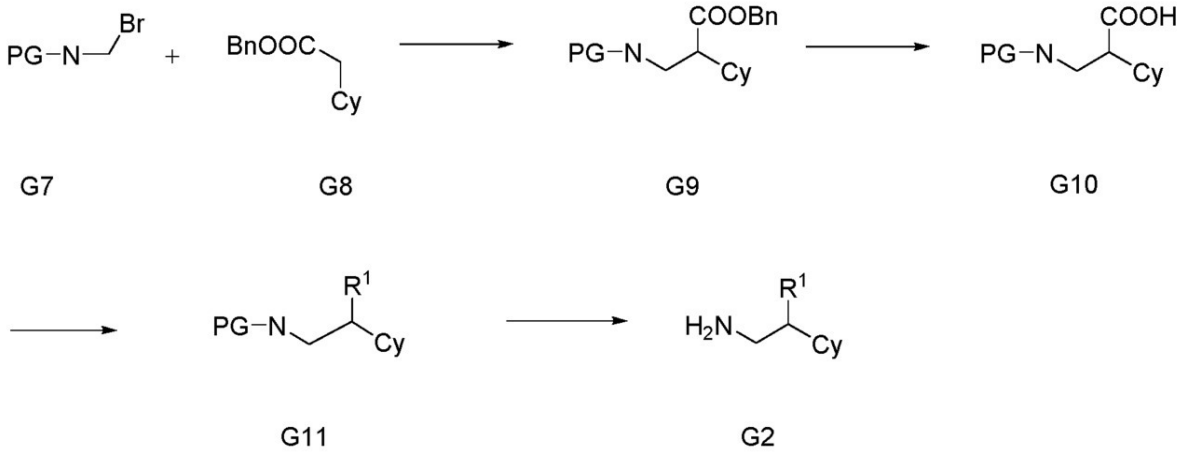
【０１１５】

概括的な合成方法４

スキーム５Ａは、共通の中間体Ｇ１０からの第一級アミンＧ２の形成を図解する。多目的に利用可能な中間体Ｇ１０は、ＬｉＨＭＤＳなどの強塩基を使用し、ハロゲン化アルキル、例えばＧ７（式中、ＰＧは適宜の保護基）を用いて酢酸ベンジルＧ８をアルキル化し、続いてエステルＧ９を水素化することによって調製することができる。Ｇ１０は、適当なβ－アミノ酸のＮ保護により別法により調製することができる。カルボン酸Ｇ１０は、様々なR^1置換基を導入するのに使用できる多目的に利用可能な中間体である。オキサゾールは、アシルクロリドへの活性化、及びその後のスルホラン中の１，２，３－トリアゾールによる処理によって形成することができる。同様に、上記アシルクロリドを適宜のヒドラジド（例えば、ホルミルヒドラジン）、続いてバージェス試薬で処理すると、１，３

，４－オキサジアゾールが得られる。他の芳香族ヘテロ環は、Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（Ｊ．Ａ．Ｊｏｕｌｅ ａｎｄ Ｋ．Ｍｉｌｌｓ，Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ）に記載の方法を用いて、当業者によりＧ１０から合成することができる。カルボン酸Ｇ１０は、適宜の第一級又は第二級アミン及び適宜のカップリング剤（例えば、Ｔ３Ｐ、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵ、ＥＤＣＩなど）を用いてアミドに転化することができる。カルボン酸Ｇ１０を適宜のアジド試薬、例えばＤＰＰＡで処理することによって、クルチウス転位を行うことができる。得られるイソシアナートを適宜のアルコールでトラップしてカルバマートを得ることができる。Ｂｏｃ保護アミンが導入される場合、この保護基を除去して第一級アミンを得ることができ、それ自体を当業者に公知の方法を用いて更に誘導体化することもできる。

【化１５】



スキーム５Ａ

【０１１６】

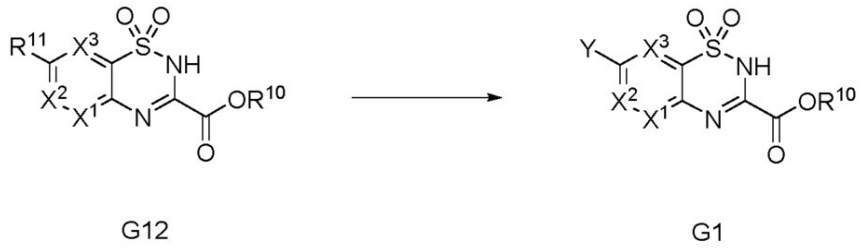
これらの物質Ｇ１１の脱保護により第一級アミンＧ２が得られ、次いでＧ２を概括的な合成方法１又は２に従ってカップリングすることができる。上記保護基の除去条件は使用する保護基の種類に依存し、該条件としては、酸又は塩基による加水分解、遷移金属触媒による開裂、及び遷移金属触媒上での水素化などの方法が挙げられるが、これらに限定はされない。他の好適な保護基及び除去方法は当業者に公知であろう（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ）。かかる保護基を用いることは、記載する他のスキームにおいても妥当である場合がある。

【０１１７】

概括的な合成方法５

スキーム６Ａは、中間体Ｇ１２（式中、R^{10}はアルキル又はＨであり、R^{11}はハロゲン（例えば、Ｉ、Ｂｒ、又はＣｌ）である）から様々な置換基Ｙをもつ Ｇ１への転化を示す。適宜のボロン酸又はボロン酸エステル及び適宜の触媒（例えば、Pd^{II}又はPd^{0}）を、任意選択で適宜のリガンドと共に用いることにより、Ｇ１２からのＳｕｚｕｋｉカップリングを用いてヘテロ芳香環を導入することができる。適宜の触媒及びリガンドを用い、適宜のシアン化物源でＧ１２を処理することにより、Ｙ＝ＣＮを導入することができる。一酸化炭素ガス、適宜のアルコール（例えばエタノール）、及び適宜の触媒を用いたカルボニル化反応を使用して、エステルをＹに導入することができる。上記アルキルエステルを（例えば、適宜の溶媒のＬｉＯＨを用いて）加水分解してカルボン酸を得、次いでカップリング剤（例えば、Ｔ３Ｐ、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵなど）を用いて適宜のアミンとカップリングして、アミドを形成することができる。例えば概括的な合成方法１又は２を用いて、中間体Ｇ１をＧ３に転化することができる。

【化１６】



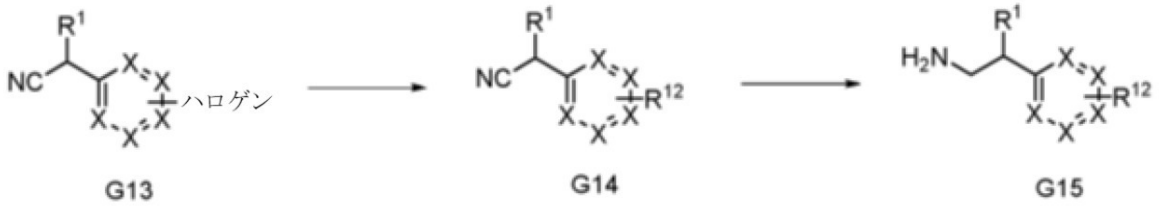
スキーム６Ａ

【０１１８】

概括的な合成方法６

スキーム７Ａは、第一級アミン（Ｘ＝ＣＨ又はＮ）を得るための別途の経路を図解する。スキーム７Ａに示すようにして、適宜のハロフェニル又はハロピリジル化合物Ｇ１３をＧ１４へと転化することができる。Ｇ１３中のハロゲンがヨード又はブロモである場合、適宜の銅触媒を用いて、Ｎに結合した５員芳香族ヘテロ環R^{12}を導入することができる。R^{12}がＣに結合したヘテロ環である場合、適宜の触媒（例えば、Pd^{II}又はPd^{0}）と併用した適宜のボロン酸又はボロン酸エステルによってＧ１４を形成することができる。上記ハロゲンがＦ又はＣｌである場合、Ｇ１３を適宜の求核剤（例えば、アルコール又は５員ヘテロ環、例えば、ピラゾール又はトリアゾール）で処理すること、すなわちS_NAr反応によって、R^{12}＝OR^3、又はＮに結合した５員芳香族ヘテロ環を形成することもできる。Ｇ１４中のニトリル基を適宜の還元剤、例えば$LiAlH_4$又はBH_3で還元することによって、第一級アミンＧ１５を形成することができ、概括的な合成方法１又は２を用いて、Ｇ１５をＧ３に転化することができる。

【化１７】

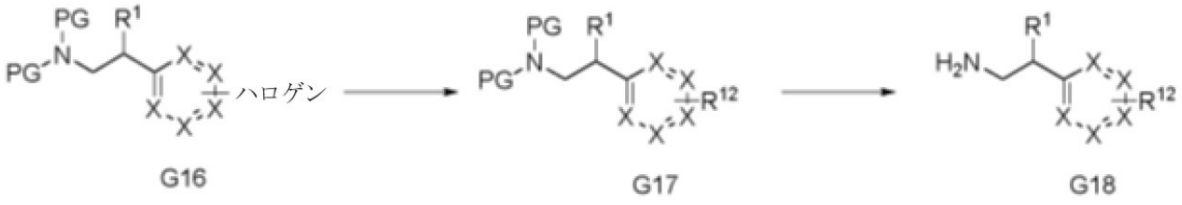


スキーム７Ａ

【０１１９】

スキーム７Ａに示したニトリルの使用の代替手段をスキーム８Ａに示し、スキーム８ＡにおいてＰＧは適宜の保護基又は水素原子である。かかる保護基としては、フタルイミド、Ｂｏｃ、アセチル、ＣＢＺ、ベンジル、及びジメトキシベンジルが挙げられるが、これらに限定はされない。Ｇ１３のＧ１４への転化に関して記載した方法と同様の方法を用いて、ハロゲン化物Ｇ１６をＧ１７に転化することができる。当業者に公知の方法を用いて、Ｇ１７を脱保護してＧ１８を得ることができる。

【化１８】



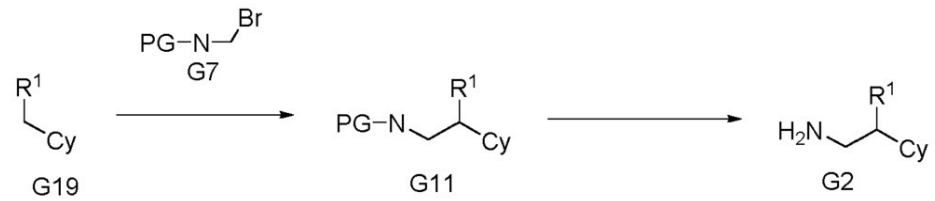
スキーム８Ａ

【０１２０】

概括的な合成方法７

スキーム８Ｂは、第一級アミンＧ２を得るための別途の経路を図解する。ＬｉＨＭＤＳなどの、但しこれに限定されない適宜の塩基を用い、ハロゲン化アルキル、例えばＧ７（式中、ＰＧは適宜の保護基である）により、構造Ｇ１９をアルキル化することができる。Ｇ１１の脱保護により第一級アミンＧ２が得られ、次いで概括的な合成方法１又は２に従ってＧ２をカップリングすることができる。

【化１９】



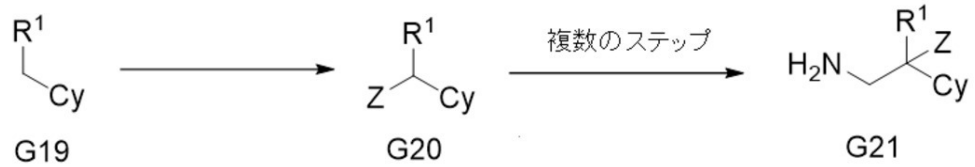
スキーム８Ｂ

【０１２１】

概括的な合成方法８

スキーム９Ａは、構造Ｇ１９中のベンジル炭素上に置換基Ｚを導入して、対応する構造Ｇ２０を形成することを図解する。置換基Ｚはフルオロなどのハロゲンであってよいが、これに限定はされない。例えば、Ｇ１９を、例えばＬｉＨＭＤＳなどの適宜の塩基と反応させて、ＮＦＳＩ（Ｎ－フルオロジベンゼンスルホンイミド）などの、但しこれに限定されない適宜のＦ$^{+}$源で処理することができる、対応するカルバニオンを形成することができる。

【化２０】



スキーム９Ａ

続いて、概括的な合成方法７に記載するように、Ｇ２０をアルキル化及び脱保護することによりアミンＧ２１が得られることとなり、次いでＧ２１を概括的な合成方法１又は２に従ってカップリングすることができる。

【０１２２】

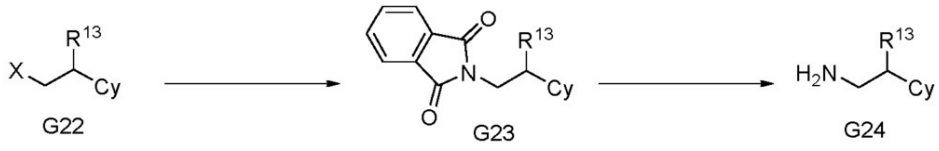
概括的な合成方法９

スキーム１０Ａ及びＢは、出発物質Ｇ２２（式中、Ｘ＝ＯＨ、又はＢｒなどの、但しこれに限定されないハロゲン、又はメシル酸エステルなどの、但しこれに限定されない活性化アルコール）からの、例えば、ガブリエル合成における中間体Ｇ２３を介した（スキーム１０Ａ）、又はアジド中間体Ｇ２５を介した（スキーム１０Ｂ）、第一級アミンＧ２４（式中、Ｒ^{13}はＨを含む適宜の置換基を表す）の合成を図解する。

【０１２３】

求核置換又はＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応（Ｘ＝ＯＨの場合）により中間体Ｇ２３を形成することができる。Ｇ２３を例えばヒドラジンで処理することにより開裂させてアミンＧ２４を得ることができる。

【化２１】

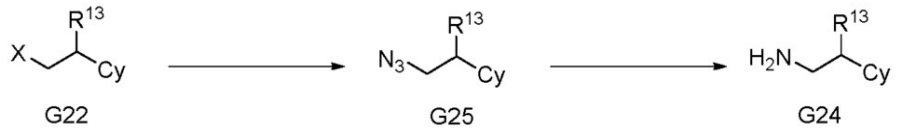


スキーム１０Ａ

例えば求核置換又はＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応によりアジドＧ２５が得られ、次いで、当業

者に公知の方法により第一級アミンに還元することができるが、水素の存在下で金属触媒を用いても、又はトリフェニルホスフィンを用いてもよい（Ｓｔａｕｄｉｎｇｅｒ反応）。

【化２２】



スキーム１０Ｂ

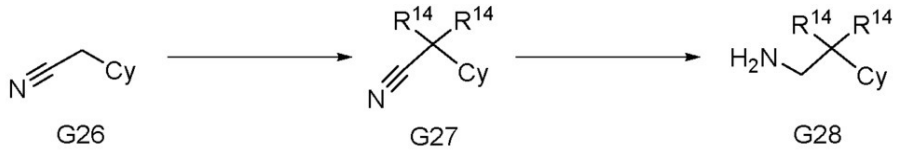
【０１２４】

概括的な合成方法１０

スキーム１１Ａは、Ｇ２６などのニトリルのアルキル化による第一級アミンＧ２８の形成を図解する。基R^{14}はメチル又はエチルなどの、但しこれらに限定はされないアルキル基であってよく、結合して例えばシクロペンチル又はシクロヘキシル部分を形成してもよい。Ｇ２６から中間体Ｇ２７を形成する方法は当業者に公知であり、該方法は、水酸化物又はアルコキシド塩基などの適宜の塩基を用いて陰イオンを形成し、次いでこの陰イオンを例えばハロゲン化アルキルと反応させることを含んでいてもよい。上記２のR^{14}基が環を形成する場合、好適な出発物質は、例えば、シクロペンチル部分を形成する１，４－ジブロモブタンなどのジハロアルカンであってもよい。

次いで、金属触媒の存在下での水素化により、構造Ｇ２７中のニトリルを還元することができる。

【化２３】



スキーム１１Ａ

【０１２５】

更なる好ましい選択

以下の好ましい選択は、上述の本発明の全ての態様に適用されてもよく、又は単一の態様に関わっていてもよい。これらの好ましい選択は、任意の組み合わせで組み合わせられてもよい。

【０１２６】

R^N

いくつかの実施形態において、R^NはＨである。

いくつかの実施形態において、R^NはＭｅである。

【０１２７】

X^4

いくつかの実施形態において、X^4はＣＹである。

いくつかの実施形態において、X^4はＮである。

【０１２８】

X^1、X^2、及びX^3

いくつかの実施形態において、X^1、X^2、及びX^3のいずれもＮではない、すなわち、全てがＣＨである。

いくつかの実施形態において、X^1、X^2、X^3、及びX^4のいずれもＮではない。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、X^1はＮである。

いくつかの実施形態において、X^2はＮである。

いくつかの実施形態において、X^3はＮである。

【０１３０】

X^1、X^2、X^3、及びX^4のいずれもがＮではない化合物は、ＴＩＰ６０を阻害する化合物にとって好ましい場合がある。

【０１３１】

Ｙ

いくつかの実施形態において、ＹはＨである。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、Ｙはハロである。Ｙがハロの場合、そのハロはＩ及びＦから選択されてもよい。いくつかのこれらの実施形態において、ＹはＦである。他の実施形態において、ＹはＩである。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、Ｙはシアノ（Ｃ≡Ｎ）である。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、ＹはR^2である。いくつかのこれらの実施形態において、R^2はCH_3（メチル）である。他のこれらの実施形態において、R^2はCH_2Fである。他のこれらの実施形態において、R^2はCHF_2である。他のこれらの実施形態において、R^2はCF_3である。

特定の実施形態において、R^2はCH_3及びCF_3から選択されてもよい。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、Ｙはエチニル（Ｃ≡ＣＨ）である。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、Ｙはシクロプロピルである。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、ＹはOR^3である。いくつかのこれらの実施形態において、R^3はＨである。他のこれらの実施形態において、R^3はCH_3（メチル）である。他のこれらの実施形態において、R^3はCH_2Fである。他のこれらの実施形態において、R^3はCHF_2である。他のこれらの実施形態において、R^3はCF_3である。特定の実施形態において、R^3はＨ及びCF_3から選択されてもよい。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、Ｙは$NR^{N1}R^{N2}$である。いくつかのこれらの実施形態において、R^{N1}及びR^{N2}は共にＨである。他のこれらの実施形態において、R^{N1}及びR^{N2}は共にＭｅである。他のこれらの実施形態において、R^{N1}はＨであり、R^{N2}はＭｅである。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、ＹはCOQ^1である。いくつかのこれらの実施形態において、Q^1はメチルなどの$C_{1\sim4}$アルキルである。他のこれらの実施形態において、Q^1はＯＨである。他のこれらの実施形態において、Q^1はＯＭｅなどの$OC_{1\sim4}$アルキルである。他のこれらの実施形態において、Q^1は$NR^{N1}R^{N2}$である。いくつかのこれらの特定の実施形態において、R^{N1}及びR^{N2}は共にＨである。他のこれらの特定の実施形態において、R^{N1}及びR^{N2}は共にＭｅである。他のこれらの特定の実施形態において、R^{N1}はＨであり、R^{N2}はＭｅである。

【０１４０】

特定の実施形態において、Ｙは、ＣＯＭｅ、CO_2H、CO_2Me、$CONH_2$、ＣＯＮＨＭｅ、及び$CONMe_2$から選択される。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、Ｙは$NHSO_2Q^3$である。これらの実施形態において、Q^3はメチルなどの$C_{1\sim3}$アルキルである。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、Ｙはピリジルである。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、Ｙは任意選択で置換されたC_5ヘテロアリールである。いくつかのこれらの実施形態において、上記C_5ヘテロアリール基は、ピロリル、フラニ

ル、チオリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、又はトリアゾリルから選択されてもよい。上記C_5ヘテロアリール基は、窒素環原子を含有するC_5ヘテロアリール基から選択されてもよい。上記C_5ヘテロアリール基は、窒素環原子及び更なる環ヘテロ原子を含有するC_5ヘテロアリール基から選択されてもよい。上記C_5ヘテロアリール基はチアゾリル及びピラゾリルから選択されてもよい。
上記置換基は、メチルなどの非置換$C_{1\sim3}$アルキル、C_2H_4OHなどのOHで置換された$C_{1\sim3}$アルキル、及び$CH_2CONHMe$などの$CONR^{N1}R^{N2}$で置換された$C_{1\sim3}$アルキルから選択されてもよい。

【０１４４】
いくつかの実施形態において、ＹはSO_2Meである。

【０１４５】
いくつかの実施形態において、ＹはＮＨＺで置換された$C_{1\sim3}$アルキルであり、但しＺは、Ｈ、Ｍｅ、SO_2Me、又はＣＯＭｅである。いくつかのこれらの実施形態において、ＺはＨである。他のこれらの実施形態において、ＺはＭｅである。他のこれらの実施形態において、ＺはSO_2Meである。他のこれらの実施形態において、ＺはＣＯＭｅである。特定のこれらの実施形態において、Ｙは、$CH(NH_2)CH_3$、$CH(NHCH_3)CH_3$、$CH(NHSO_2Me)CH_3$、又は$CH(NHCOMe)CH_3$である。

【０１４６】
いくつかの実施形態において、ＹはＯＨで置換された$C_{1\sim3}$アルキルである。いくつかのこれらの実施形態において、Ｙは$CH(OH)CH_3$である。

【０１４７】
ＹがＩ又はＢｒである実施形態は、ＴＩＰ６０を阻害する化合物にとって好ましい場合がある。ＹがＩである実施形態は、ＴＩＰ６０を阻害する化合物にとって更に好ましい場合がある。

【０１４８】
ＹがＩ、Ｂｒ、ＣＮ、COQ^1（但しQ^1は$NR^{N1}R^{N2}$である）、及びC_5ヘテロアリールから選択される実施形態は、ＭＯＺを阻害する化合物にとって好ましい場合がある。ＹがＣＮ、COQ^1（但しQ^1は$NR^{N1}R^{N2}$である）、及びC_5ヘテロアリールから選択される実施形態は、ＭＯＺを阻害する化合物にとって更に好ましい場合がある。

【０１４９】
ＹがＩ又はＢｒである実施形態は、ＨＢＯ１を阻害する化合物にとって好ましい場合がある。ＹがＢｒである実施形態は、ＨＢＯ１を阻害する化合物にとって更に好ましい場合がある。

【０１５０】
R^1
いくつかの実施形態（Ｃｙがピリジル、シクロヘキシル、又は置換フェニルである実施形態）において、R^1はＨである。Ｃｙがシクロヘキシルである場合、いくつかの実施形態において、Ｙが存在し、且つＨでなければ、R^1はＨであることのみが可能である。

【０１５１】
いくつかの実施形態において、R^1はＦである。

【０１５２】
いくつかの実施形態において、R^1はフェニルである。

【０１５３】
いくつかの実施形態において、R^1はピリジルである。

【０１５４】
いくつかの実施形態において、R^1は、任意選択でメチル、CH_2OCH_3、CH_2CF_3、CHF_2、NH_2、又は＝Ｏによって置換されたC_5ヘテロアリールである。いくつかのこれらの実施形態において、R^1は非置換C_5ヘテロアリールである。他のこれらの実施形態において、R^1はメチルで置換されたC_5ヘテロアリールである。他のこれらの実施形態

において、R^1はCH_2OCH_3で置換されたC_5ヘテロアリールである。他のこれらの実施形態において、R^1はCH_2CF_3で置換されたC_5ヘテロアリールである。他のこれらの実施形態において、R^1はCHF_2で置換されたC_5ヘテロアリールである。他のこれらの実施形態において、R^1はNH_2で置換されたC_5ヘテロアリールである。他のこれらの実施形態において、R^1は＝Ｏで置換されたC_5ヘテロアリールである。
いくつかの実施形態において、上記C_5ヘテロアリール基は少なくとも１の窒素環原子を含有していてもよい。これらの実施形態において、いずれの他の環ヘテロ原子も窒素及び酸素から選択されてもよい。特定の実施形態において、上記C_5ヘテロアリール基は、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、及びトリアゾリルから選択されてもよい。他の特定の実施形態において、上記C_5ヘテロアリール基は、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、及びトリアゾリルから選択されてもよい。

【０１５５】
いくつかの実施形態において、R^1はC_9ヘテロアリールである。いくつかのこれらの実施形態において、R^1はインドリルである。

【０１５６】
いくつかの実施形態において、R^1はＯＨである。

【０１５７】
いくつかの実施形態において、R^1はＯＭｅである。

【０１５８】
いくつかの実施形態において、R^1はＯＰｈである。

【０１５９】
いくつかの実施形態において、R^1はCOQ^4であり、但し、Q^4はＯＨ及び$C_{1\sim3}$アルキルオキシから選択される。いくつかのこれらの実施形態において、R^1はCO_2Hである。他のこれらの実施形態において、R^1はCO_2Meである。他のこれらの実施形態において、R^1はCO_2Etである。他のこれらの実施形態において、R^1は$CO_2C(CH_3)_2$である。

【０１６０】
いくつかの実施形態において、R^1はCOQ^4であり、但しQ^4は$NR^{N5}R^{N6}$であり、但しR^{N5}はＨ及びＭｅから選択され、且つR^{N5}は、それ自体がＣＯＮＨＭｅによって置換されていてもよい$C_{1\sim4}$アルキルから選択されるか、又はR^{N5}及びR^{N6}は、R^{N5}及びR^{N6}が結合するＮ原子と共に$C_{4\sim6}$Ｎ含有ヘテロシクリル基を形成する。いくつかのこれらの実施形態において、R^1はCO_2NH_2である。他のこれらの実施形態において、R^1はCO_2NHMeである。他のこれらの実施形態において、R^1はCO_2NMe_2である。他のこれらの実施形態において、R^1はCO_2NHEtである。他のこれらの実施形態において、R^1はCO_2ピペリジニルである。

【０１６１】
いくつかの実施形態において、R^1はCOQ^4であり、但しQ^4は$(CH_2)_{n1}CONR^{N7}R^{N8}$であり、ｎ１は１～３であり、$R^{N7}$及び$R^{N8}$は独立にＨ及びＭｅから選択される。いくつかのこれらの実施形態において、ｎ１は１である。他のこれらの実施形態において、ｎ１は２である。他のこれらの実施形態において、ｎ１は３である。特定の実施形態において、R^1は$C_3H_6CONHCH_3$である。

【０１６２】
いくつかの実施形態において、R^1はCOQ^4であり、但しQ^4は$O(CH_2)_{n2}CONR^{N9}R^{N10}$であり、但しｎ２は１又は２であり、$R^{N9}$及び$R^{N10}$は独立にＨ及びＭｅから選択される。いくつかのこれらの実施形態において、ｎ２は１である。他のこれらの実施形態において、ｎ２は２である。特定の実施形態において、R^1は$OC_2H_4CONHCH_3$である。

【０１６３】
いくつかの実施形態において、R^1は$(CH_2)_nOQ^7$であり、但しｎは１又は２であり

、Q^7はＨ又はＭｅである。いくつかのこれらの実施形態において、R^1はCH_2OHである。他のこれらの実施形態において、R^1は$(CH_2)_2OH$である。他のこれらの実施形態において、R^1はCH_2OMeである。他のこれらの実施形態において、R^1は$(CH_2)_2OMe$である。

【０１６４】

いくつかの実施形態において、R^1は$NHCO_2Q^8$であり、但しQ^8は$C_{1\sim3}$アルキルである。いくつかのこれらの実施形態において、R^1は$NHCO_2CH_3$である。他のこれらの実施形態において、R^1は$NHCO_2C_2H_5$である。他のこれらの実施形態において、R^1は$NHCO_2C(CH_3)_2$である。

【０１６５】

いくつかの実施形態において、R^1は$OCONR^{N5}R^{N6}$である。いくつかのこれらの実施形態において、R^{N5}及びR^{N6}は、R^{N5}及びR^{N6}が結合するＮ原子と共にC_4Ｎ含有ヘテロシクリル基を形成する。他のこれらの実施形態において、R^{N5}及びR^{N6}は共にＭｅである。

【０１６６】

R^4

いくつかの実施形態において、R^4はＨである。

いくつかの実施形態において、R^4はＦである。

いくつかの実施形態において、R^4はメチルである。

【０１６７】

R^1及びR^4

R^1及びR^4が、R^1及びR^4が結合する炭素原子と共に$C_{4\sim6}$シクロアルキルを形成することができる場合、それらはシクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを形成することができる。

いくつかのこれらの実施形態において、R^1及びR^4は、R^1及びR^4が結合する炭素原子と共にシクロブチルを形成する。

いくつかのこれらの実施形態において、R^1及びR^4は、R^1及びR^4が結合する炭素原子と共にシクロペンチルを形成する。

いくつかのこれらの実施形態において、R^1及びR^4は、R^1及びR^4が結合する炭素原子と共にシクロヘキシルを形成する。

【０１６８】

Ｃｙ

いくつかの実施形態において、Ｃｙはピリジルである。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、Ｃｙはオキサゾリルである。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、Ｃｙはシクロヘキシルである。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、Ｃｙは非置換フェニルである。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、Ｃｙは単一の置換基を有するフェニルである。上記置換基は、２、３、又は４位に存在していてもよい。いくつかのこれらの実施形態において、上記置換基は２位に存在する。他のこれらの実施形態において、上記置換基は３位に存在する。他のこれらの実施形態において、上記置換基は４位に存在する。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、上記フェニルの置換基はR^2である。いくつかのこれらの実施形態において、R^2はCH_3（メチル）である。他のこれらの実施形態において、R^2はCH_2Fである。他のこれらの実施形態において、R^2はCHF_2である。他のこれらの実施形態において、R^2はCF_3である。

特定の実施形態において、R^2はCF_3であってよい。

【０１７４】
いくつかの実施形態において、上記フェニルの置換基はOR^5である。いくつかのこれらの実施形態において、R^5はＨである。他のこれらの実施形態において、R^5はCH_3（メチル）である。他のこれらの実施形態において、R^5はCH_2Fである。他のこれらの実施形態において、R^5はCHF_2である。他のこれらの実施形態において、R^5はCF_3である。他のこれらの実施形態において、R^5はシクロプロピルである。
【０１７５】
いくつかの実施形態において、上記フェニルの置換基はベンジルオキシである。
【０１７６】
いくつかの実施形態において、上記フェニルの置換基はハロである。いくつかのこれらの実施形態において、上記ハロ基はＦである。他のこれらの実施形態において、上記ハロ基はＣｌである。
【０１７７】
いくつかの実施形態において、上記フェニルの置換基はシアノである。
【０１７８】
いくつかの実施形態において、上記フェニルの置換基はアミノ（NH_2）である。
【０１７９】
いくつかの実施形態において、上記フェニルの置換基は、任意選択でメチル、CH_2OH、CH_2OCH_3、又は＝Ｏによって置換されたC_5ヘテロアリールである。いくつかのこれらの実施形態において、Ｃｙは非置換C_5ヘテロアリールである。他のこれらの実施形態において、Ｃｙはメチルで置換されたC_5ヘテロアリールである。他のこれらの実施形態において、ＣｙはCH_2OHで置換されたC_5ヘテロアリールである。他のこれらの実施形態において、ＣｙはCH_2OCH_3で置換されたC_5ヘテロアリールである。他のこれらの実施形態において、Ｃｙは＝Ｏで置換されたC_5ヘテロアリールである。
いくつかのこれらの実施形態において、上記C_5ヘテロアリール基は少なくとも１の窒素環原子を含有していてもよい。これらの実施形態において、いずれの他の環ヘテロ原子も窒素及び酸素から選択されてもよい。特定の実施形態において、上記C_5ヘテロアリール基は、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、及びトリアゾリルから選択されてもよい。他の特定の実施形態において、上記C_5ヘテロアリール基は、オキサゾリル、ピラゾリル、及びトリアゾリルから選択されてもよい。
【０１８０】
いくつかの実施形態において、上記フェニルの置換基はフェニルである、すなわちＣｙはビフェニルである。
【０１８１】
いくつかの実施形態において、上記フェニルの置換基は、任意選択でメチルにより置換されたピリジルである。いくつかのこれらの実施形態において、上記フェニルの置換基は非置換ピリジルである。他のこれらの実施形態において、上記フェニルの置換基はメチルにより置換されたピリジルである。
【０１８２】
いくつかの実施形態において、上記フェニルの置換基はCOQ^5であり、但し、Q^5は、ＯＨ、OCH_3、及び$NR^{N1}R^{N2}$から選択される。
いくつかの実施形態において、Q^5はＯＨである。
他の実施形態において、Q^5はOCH_3である。
他の実施形態において、Q^5は$NR^{N1}R^{N2}$である。いくつかのこれらの実施形態において、R^{N1}及びR^{N2}は共にＨである。他のこれらの実施形態において、R^{N1}及びR^{N2}は共にＭｅである。他のこれらの実施形態において、R^{N1}はＨであり、R^{N2}はＭｅである。
【０１８３】
いくつかの実施形態において、上記フェニルの置換基はCH_2OQ^6であり、但し、Q^6はＨ又はＭｅである。いくつかのこれらの実施形態において、上記フェニルの置換基はＣ

H_2OHである。他のこれらの実施形態において、上記フェニルの置換基はCH_2OMeである。

【０１８４】

上述のように、本発明の化合物は、R^1がＨではなく、且つR^1及びＣｙが異なる場合に、R^1及びＣｙが結合する炭素原子に立体化学中心を有する。いくつかの実施形態において、これらの化合物はラセミである。他の実施形態において、これらの化合物は鏡像異性体過剰である。他の実施形態において、これらの化合物は、実質的に鏡像異性的に純粋である／単一の鏡像異性体として存在する。

【０１８５】

R^1及びＣｙ

いくつかの実施形態において、R^1はＨであり、且つＣｙは、$OCHF_2$ならびにオキサゾリル、ピラゾリル、及びトリアゾリルから選択されるC_5ヘテロアリール基から選択される２位における置換基を有する。

【０１８６】

いくつかの実施形態において、R^1は、オキサゾリル、メチル－オキサジアゾリル、及びピラゾリルから選択され、Ｃｙは２位に置換基を持たない、すなわち、Ｃｙは非置換であるか、又は３位若しくは４位に置換基を有していてもよい。

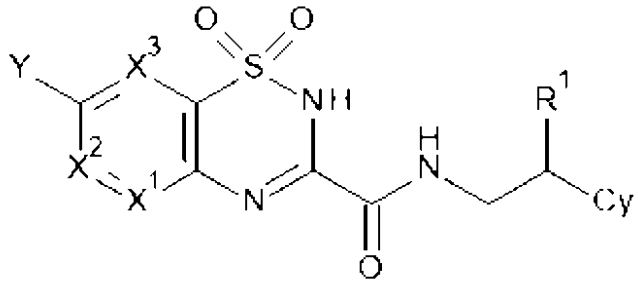
【０１８７】

特に興味深い化合物としては実施例の化合物が挙げられる。

【０１８８】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、式Ｉａ：

【化２４】



（Ｉａ）

の化合物であって、

式中、

X^1、X^2、及びX^3はそれぞれＣＨ及びＮから選択され、但し、X^1、X^2、及びX^3のいずれもＮではないか又はこれらの１つがＮであり；

Ｙは、Ｈ；ハロ；シアノ；R^2、但しR^2はCH_3、CH_2F、CHF_2、及びCF_3から選択される；エチニル；シクロプロピル；OR^3、但しR^3はＨ、CH_3、CH_2F、CHF_2、及びCF_3から選択される；$NR^{N1}R^{N2}$、但しR^{N1}及びR^{N2}は独立にＨ及びCH_3から選択される；COQ^1、但しQ^1は$C_{1\sim4}$アルキル、ＯＨ、$OC_{1\sim4}$アルキル、及び$NR^{N1}R^{N2}$から選択される；$NHSO_2Q^3$、但しQ^3は$C_{1\sim3}$アルキルである；ピリジル；それ自体がＯＨ又は$CONR^{N1}R^{N2}$によって置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルから選択される基によって置換されていてもよいC_5ヘテロアリールからなる群より選択され；

Ｃｙは、ピリジル及び任意選択で置換されたフェニルから選択され、但し上記任意選択の置換基は、R^2；OR^3；ベンジルオキシ；ハロ；シアノ；アミノ；任意選択でメチルによって置換されたC_5ヘテロアリール；任意選択でメチルによって置換されたピリジル；COQ^5、但しQ^5はＯＨ及び$NR^{N1}R^{N2}$から選択される；ならびにCH_2OQ^6、但しQ^6はＨ又はＭｅである、からなる群より選択され；

R^1は、Ｆ；フェニル；ピリジル；任意選択でメチルによって置換されたC_5ヘテロアリール；C_9ヘテロアリール；ＯＨ；ＯＭｅ；ＯＰｈ；COQ^4、但しQ^4はＯＨ、$C_{1\sim3}$アル

キルオキシ、$NR^{N5}R^{N6}$、但しR^{N5}はH及びMeから選択され、且つR^{N5}は、それ自体がCONHMeによって置換されていてもよい$C_{1\sim4}$アルキルから選択されるか、又はR^{N5}及びR^{N6}は、R^{N5}及びR^{N6}が結合するN原子と共に$C_{4\sim6}$N含有ヘテロシクリル基を形成する、から選択される；$(CH_2)_nOH$、但しnは1又は2である；$NHCO_2Q^4$、但しQ^4は$C_{1\sim3}$アルキルである；$OCONR^{N5}R^{N6}$からなる群より選択され；

Cyがピリジル、若しくは置換フェニルである場合、R^1は更にHから選択されてもよい、

上記化合物である。

【実施例】

【０１８９】

以下の実施例は、単に本発明を例証するために提示するのであり、本明細書に記載される本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【０１９０】

略語

便宜上、多くの化学的部分を、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、ｎ－プロピル（ｎＰｒ）、イソプロピル（ｉＰｒ）、ｎ－ブチル（ｎＢｕ）、ｔ－ブチル（ｔＢｕ）、フェニル（Ｐｈ）、ベンジル（Ｂｎ）、メトキシ（ＭｅＯ）、エトキシ（ＥｔＯ）、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、及びアセチル（Ａｃ）含む、但しこれらに限定はされない、周知の略語を用いて表す。

【０１９１】

便宜上、多くの化合物を、メタノール（ＭｅＯＨ）、重水素化メタノール（d_4－ＭｅＯＤ、メタノール－d_4）、エタノール（ＥｔＯＨ）、イソプロパノール（ｉ－ＰｒＯＨ）、エーテル又はジエチルエーテル（Et_2O）、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）、酢酸（ＡｃＯＨ）、アセトニトリル（ＭｅＣＮ又はＡＣＮ）、ジクロロメタン（塩化メチレン、ＤＣＭ）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、重水素化クロロホルム（$CDCl_3$、クロロホルム－ｄ）、ジエチルアミン（ＤＥＡ）、重水素化ジメチルスルホキシド（d_6－ＤＭＳＯ、ＤＭＳＯ－d_6）、Ｎ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣＩ・ＨＣｌ、ＥＤＣＩ、ＥＤＣＩ・ＨＣｌ）、メタ－クロロペルオキシ安息香酸（ｍＣＰＢＡ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ｄｐｐｆ）、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ、ＢＯＣ）、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭ）、トリエチルアミン（Et_3N又はＴＥＡ）、２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ又はＤＩＥＡ）、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）（$PdCl_2$（ｄｐｐｆ））、トランス－ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（$PdCl_2(PPh_3)_2$）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（$Pd_2(dba)_3$）、テトラキシス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（$Pd(PPh_3)_4$）、プロピルホスホン酸無水物（Ｔ３Ｐ）、ヘキサメチルホスホラミド（ＨＭＰＡ）、１，２－ジクロロエタン（ＤＣＥ）、ベンジル（Ｂｎ）及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、石油エーテル（ｐｅｔ．エーテル）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＬＨＭＤＳ又はＬｉＨＭＤＳ）、アセチルアセトナート（ａｃａｃ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）、フッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＢＡＦ）、メタンスルホニルクロリド（ＭｓＣｌ）を含む、但しこれらに限定はされない、周知の略語を用いて表す。

更に、ＴＬＣは薄層クロマトグラフィーをいう。

【０１９２】

その他の略語：終夜（ｏ／ｎ）、保持時間（ｒｔ、ＲＴ、又はR_t）、分（複数可）（ｍｉｎ）、時間（複数可）（ｈ）、室温（ｒ．ｔ．、ＲＴ）、濃（ｃｏｎｃ．）、気圧（ａｔｍ）、水性（ａｑ．）、飽和（ｓａｔ．）、当量（ｅｑ）。

【０１９３】

全般的な実験の詳細

別段の明示がない限り、次の一般化が適用される。^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　Ｕｌｔｒａｓｈｉｅｌｄ　Ｐｌｕｓ（４００ＭＨｚ）又はＢｒｕｋｅｒ　ＡＶＡＮＣＥ（４００ＭＨｚ）で記録した。シグナルの多重度は以下の略語、すなわち、ｓ　シングレット；ｄ　ダブレット；ｔ　トリプレット；ｑ　カルテット；ｄｄ　ダブレットのダブレット；ｄｔ　トリプレットのダブレット；ｔｔ　トリプレットのトリプレット；ｂｒ　ブロード；ｍ　マルチプレットで示す。観測された全ての結合定数Ｊは、ヘルツ（Ｈｚ）で報告する。交換可能なプロトンは常に観測されるとは限らない。

【０１９４】

ＬＣＭＳデータは、Ａｇｉｌｅｎｔ　６１００シリーズ　シングル四重極ＬＣＭＳ－Ａ：Ａｇｉｌｅｎｔ　１２６０　ＩｎｆｉｎｉｔｙシリーズＵＰＬＣ／ＭＳ（ＬＣＭＳ－Ｂ）、Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００シリーズ四重極ＬＣＭＳ（ＬＣＭＳ－Ｆ）又はＡｇｉｌｅｎｔ　１２００を用いて得た。塩素同位体は^{35}Ｃｌ、臭素同位体は^{79}Ｂｒ又は^{81}Ｂｒ、又は両方の^{79}Ｂｒ／^{81}Ｂｒとして報告する。

【０１９５】

ＬＣＭＳ方法Ａ（ＬＣＭＳ－Ａ）：

装置：Ａｇｉｌｅｎｔ　６１００シリーズ　シングル四重極ＬＣ／ＭＳ

Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００シリーズＨＰＬＣ

ポンプ：１２００シリーズ　Ｇ１３１１Ａクォータナリポンプ

自動試料採取装置：１２００シリーズ　Ｇ１３２９Ａサーモスタット付き自動試料採取装置

検出器：１２００シリーズ　Ｇ１３１４Ｂ可変波長検出器

【０１９６】

ＬＣ条件：

逆相ＨＰＬＣ分析

カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ８（２）　５μｍ　５０×４．６ｍｍ　１００Å

カラム温度：３０℃

注入容量：５μＬ

溶媒Ａ：０．１％ギ酸を含む水

溶媒Ｂ：０．１％ギ酸を含むＭｅＣＮ

勾配：１０分間にわたって５～１００％の溶媒Ｂ

検出：２５４ｎｍ又は２１４ｎｍ

【０１９７】

ＭＳ条件：

イオン源：四重極

イオンモード：マルチモードＥＳ

ガス乾燥温度：３００℃

気化器温度：２００℃

キャピラリ電圧（Ｖ）：２０００（正）

キャピラリ電圧（Ｖ）：４０００（負）

走査範囲：１００～１０００

ステップ幅：０．１秒

取得時間：１０分間

【０１９８】

ＬＣＭＳ方法Ｂ（ＬＣＭＳ－Ｂ）：

装置：Ａｇｉｌｅｎｔ　１２６０　ＩｎｆｉｎｉｔｙシリーズＵＰＬＣ／ＭＳ

ポンプ：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ１３１２Ｂバイナリポンプ
自動試料採取装置：１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ１３６７Ｅ　１２６０　ＨｉＰＡＬＳ
検出器：１２９０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇ４２１２Ａ　１２９０　ＤＡＤ
【０１９９】
ＬＣ条件：
逆相ＨＰＬＣ分析
カラム：Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　１２０ＥＣ－Ｃ１８　２．７μｍ　５０×３．０ｍｍ
カラム温度：３５℃
注入容量：１μＬ
溶媒Ａ：０．１％ギ酸を含む水
溶媒Ｂ：０．１％ギ酸を含むＭｅＣＮ
勾配：３．８分間にわたって溶媒Ｂを５～１００％
検出：２５４ｎｍ及び２１４ｎｍでモニター
【０２００】
ＭＳ条件：
イオン源：四重極
イオンモード：ＡＰＩ－ＥＳ
乾燥ガス温度：３５０℃
キャピラリ電圧（Ｖ）：３０００（正）
キャピラリ電圧（Ｖ）：３０００（負）
走査範囲：１００～１０００
ステップ幅：０．１秒
取得時間：５分間
【０２０１】
ＬＣＭＳ方法Ｃ（ＬＣＭＳ－Ｃ）：
ＬＣ型式：Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００
（ポンプ形式：バイナリポンプ、検出器形式：ＤＡＤ）
ＭＳ型式：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｇ６１１０Ａ四重極
【０２０２】
ＬＣ条件：
カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８、２．５μｍ、２．１×３０ｍｍ
カラム温度：３０℃
取得波長：２１４ｎｍ、２５４ｎｍ
移動相：Ａ：０．０７％　ＨＣＯＯＨ水溶液、Ｂ：ＭｅＯＨ
【０２０３】
ＭＳ条件：
ＭＳ：イオン源：ＥＳ＋（又はＥＳ－）　ＭＳ範囲：５０～９００ｍ／ｚ
フラグメンター：６０　乾燥ガス流速：１０Ｌ／分
噴霧器圧力：３５ｐｓｉ　乾燥ガス温度：３５０℃
Ｖｃａｐ：３．５ｋＶ
【０２０４】
勾配表

【表２】

流速(mL/分)	T(分)	A(%)	B(%)
0.5	0.0	70	30
0.5	0.2	70	30
0.5	1.8	5	95
0.5	2.4	5	95
0.5	2.6	70	30
0.5	3.5	70	30

【０２０５】
試料調製：
　試料をメタノールに溶解し（濃度は約０．１１～１ｍｇ／ｍＬ）、次いで０．２２μｍのシリンジフィルタに通してろ過した（注入容量：１～１０μＬ）。
【０２０６】
ＬＣＭＳ方法Ｄ（ＬＣＭＳ－Ｄ）：
　ＬＣ型式：Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００
　（ポンプ形式：バイナリポンプ、検出器形式：ＤＡＤ）
　ＭＳ型式：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｇ６１１０Ａ四重極
【０２０７】
ＬＣＭＳ条件：
　ＬＣ：カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８、２．５μｍ、２．１×３０ｍｍ
　カラム温度：３０℃
　取得波長：２１４ｎｍ、２５４ｎｍ
　移動相：Ａ：０．０７％　ＨＣＯＯＨ水溶液、Ｂ：ＭｅＯＨ
【０２０８】
ＭＳ条件：
　ＭＳ：イオン源：ＥＳ＋（又はＥＳ－）　ＭＳ範囲：５０～９００ｍ／ｚ
　フラグメンター：６０　乾燥ガス流速：１０Ｌ／分
　噴霧器圧力：３５ｐｓｉ　乾燥ガス温度：３５０℃
　Ｖｃａｐ：３．５ｋＶ
【０２０９】
勾配表
【表３】

流速(mL/分)	T(分)	A(%)	B(%)
0.5	0.0	70	30
0.5	0.3	70	30
0.5	0.6	50	50
0.5	0.9	40	60
0.5	1.2	30	70
0.5	3.2	5	95
0.5	3.5	5	95
0.5	4.0	70	30
0.5	5.0	70	30

【０２１０】
試料調製：
　試料をメタノールに溶解し（濃度は約０．１１～１ｍｇ／ｍＬ）、次いで０．２２μｍのシリンジフィルタに通してろ過した（注入容量：１～１０μＬ）。

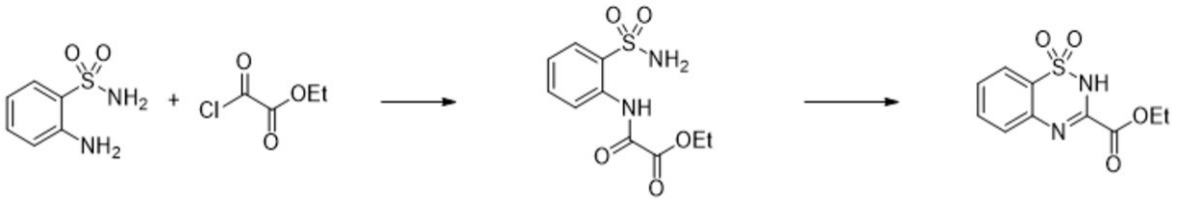
【０２１１】
ＬＣＭＳ方法Ｆ（ＬＣＭＳ－Ｆ）：
装置：Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００シリーズＬＣ
Ａｇｉｌｅｎｔ　６１２０四重極質量検出器
Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｇ１９６８Ｄアクティブスプリッター
【０２１２】
ＬＣ条件：
逆相ＨＰＬＣ分析
カラム：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｅｃｌｉｐｓｅ　ＸＤＢ－Ｃ１８　５μｍ　４．６×１５０ｍｍ
注入ループ容量：９００μＬ
ＱＰｕｍｐ　溶媒Ａ：水＋０．１％ギ酸
ＱＰｕｍｐ　溶媒Ｂ：アセトニトリル＋０．１％ギ酸
ＱＰｕｍｐ勾配：１０分間にわたって５～１００％のＢ
流速：１ｍＬ／分
検出：２５４ｎｍ
【０２１３】
ＭＳ条件：
イオン源：四重極
イオンモード：ＥＳ
気化器温度：２００℃
ガス温度：３００℃
キャピラリ電圧（正）（Ｖ）：４０００
キャピラリ電圧（負）（Ｖ）：４０００
走査範囲：１００～７００Ａｍｕ
取得時間：１０分間
【０２１４】
アイソクラティックポンプ（一定流速）
流速：０．５ｍＬ／分
溶媒：５０：５０の水：アセトニトリル＋０．１％ギ酸
【０２１５】
ＬＣ－ＭＳ方法ＳＹＮ－Ｐ－Ｍ（ＥＳ＋）／ＳＹＮ－Ｎ－Ｍ（ＥＳ－）
ＬＣ型式：Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００；ポンプ形式：バイナリポンプ、検出形式：ＤＡＤ
ＭＳ型式：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｇ６１１０Ａ四重極
【０２１６】
ＬＣ条件：
ＬＣ：カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８、２．５μｍ、２．１×３０ｍｍ
カラム温度：３０℃
取得波長：２１４ｎｍ、２５４ｎｍ
移動相：Ａ：０．０７％　ＨＣＯＯＨ水溶液、Ｂ：ＭｅＯＨ
測定時間：５分間
【０２１７】
ＭＳ条件：
イオン源：ＥＳ＋（又はＥＳ－）　ＭＳ範囲：５０～９００ｍ／ｚ
フラグメンター：６０　乾燥ガス流速：１０Ｌ／分
噴霧器圧力：３５ｐｓｉ　乾燥ガス温度：３５０℃
Ｖｃａｐ：３．５ｋＶ
【０２１８】
勾配表

【表４】

方法名(LCMS)	勾配			
SYN-P-M (ES+) 又は SYN-N-M (ES-)	流速(mL/分)	T(分)	A(%収率)	B(%収率)
	0.5	0.0	70	30
	0.5	0.3	70	30
	0.5	0.6	50	50
	0.5	0.9	40	60
	0.5	1.2	30	70
	0.5	3.2	5	95
	0.5	3.5	5	95
	0.5	4.0	70	30
	0.5	5.0	70	30

【０２１９】
試料調製：
　試料をメタノールに溶解し（濃度は約０．１１～１ｍｇ／ｍＬ）、次いで０．２２μｍのシリンジフィルタに通してろ過した（注入容量：１～１０μＬ）。
【０２２０】
分取逆相ＨＰＬＣ：
　Ａｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　ＨＰＬＣシステム
　２１０ｎｍ及び２５４ｎｍでのＵＶ検出
　Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ８（２）カラム　１００Å　Ａｘｉａ（２５０×２１．２ｍｍ；粒径５μｍ）を通した勾配又はアイソクラティック組成での溶離
　流速：１０ｍＬ／分
　勾配は個々の例で指定されているとおりである。
【０２２１】
　分析用薄層クロマトグラフィーはＭｅｒｃｋシリカゲル６０　Ｆ２５４アルミニウム裏打ちプレート上で実施し、これをＵＶ光下での蛍光消光又は塩基性$KMnO_4$浸漬又はニンヒドリン浸漬を用いて可視化した。
分取薄層クロマトグラフィー（分取（ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ）ＴＬＣ又は分取（ｐｒｅｐ．）ＴＬＣ）はＴｋｌｓｔ（Ｃｈｉｎａ）、最上級グレード：（ＨＰＴＬＣ）：８±２μｍ＞８０％；（ＴＬＣ）：１０～４０μｍ。種類：ＧＦ２５４を使用して実施した。
化合物をＵＶ（２５４ｎｍ）で可視化した。
フラッシュクロマトグラフィーは、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ精製システムを使用し、Ｇｒａｃｅ、ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）又はＲｅｄｉＳｅｐ（登録商標）シリカカートリッジのいずれかを用いて実施した。
カラムクロマトグラフィーは、Ｔｋｌｓｔ（Ｃｈｉｎａ）、最上級グレード、１００～２００メッシュのシリカゲルを用いて実施した。
マイクロ波照射は、ＣＥＭ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒ　ＳＰ　マイクロ波反応器を用いて実施した。
必要な場合には、無水溶媒をＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈから購入するか、又は従来の方法で脱水した。
使用したその他のカートリッジは次のとおりである。
【０２２２】
相分離器：
　製造者：Ｂｉｏｔａｇｅ
　製品：ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）相分離器（別段の明示がない限り３ｍＬ）

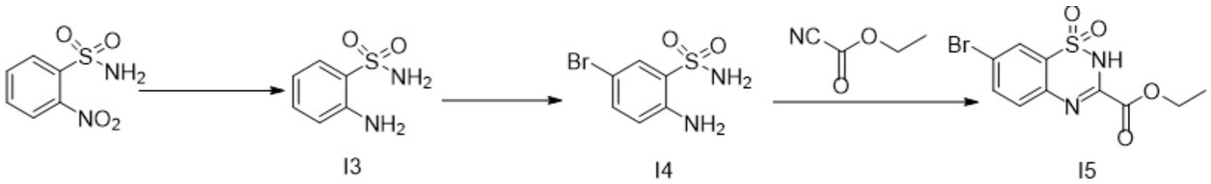
【０２２３】
ＳＣＸ及びＳＣＸ－２カートリッジ
製造者：Ｂｉｏｔａｇｅ
製品：ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）ＳＣＸ　１ｇ（別段の明示がない限り６ｍＬのＳＰＥカラム）
【０２２４】
製造者：Ｂｉｏｔａｇｅ
製品：ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）ＳＣＸ－２　１ｇ（６ｍＬのカラム）
【０２２５】
製造者：Ｓｉｌｉｃｙｃｌｅ
製品：ＳＣＸ－２　５００ｍｇ又は５ｇ又は１０ｇ
【０２２６】
製造者：Ａｇｉｌｅｎｔ
製品：Ｂｏｎｄ　Ｅｌｕｔ（登録商標）ＳＣＸ　１０ｇ
【０２２７】
試料抽出カートリッジ
製造者：Ｗａｔｅｒｓ
製品：Ｏａｓｉｓ（登録商標）ＨＬＢ　３５ｃｃ（６ｇ）ＬＰ抽出カートリッジ
【０２２８】
Ｓｉ－アミンカートリッジ
製造者：Ａｇｉｌｅｎｔ
製品：Ｂｏｎｄ　Ｅｌｕｔ　ＮＨ２　１０ｇ
【０２２９】
中間体の合成
（ｉ）２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）
【化２５】



ａ）２－オキソ－２－（（２－スルファモイルフェニル）アミノ）酢酸エチル（Ｉ１）
２－アミノベンゼンスルホンアミド（１０．０００ｇ、５８．０７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５００ｍＬ）溶液に、０℃でＮＥｔ$_3$（８．５０ｍＬ、６０．９７３ｍｍｏｌ）を添加し、続いてクロロオキソ酢酸エチル（６．８１ｍＬ、６０．９７３ｍｍｏｌ）を１０分間かけて滴加した。これを終夜、周囲温度までゆっくりと加温した。沈殿をろ去し、ろ液を真空中で濃縮した。得られた固体を温ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中でスラリー化し、次いでろ過した。この固形物を上記とは別のＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで風乾して、２－オキソ－２－（（２－スルファモイルフェニル）アミノ）酢酸エチル（１２．３９９ｇ、収率７８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ）：δ １０．７７ （ｓ， １Ｈ）， ８．２５ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．３， １．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６９ （ｓ， ２Ｈ）， ７．６９－７．６４ （ｍ， １Ｈ）， ７．３７ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， ７．４， １．２Ｈｚ， １Ｈ）， ４．３２ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１， ７．１， ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．３３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１， ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＬＣＭＳ：Ｂ）： ｒｔ ３．４０９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２７１．１ ［Ｍ－Ｈ］ （－ｖｅ）；＋ｖｅモードでは、対応する生成イオンは存在しない。

【０２３０】
ｂ）２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）
ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）を脱水するために、窒素雰囲気下でＮａＨ（鉱油中の６０％分散液、１．４６３ｇ、３６．５８０ｍｍｏｌ）を慎重に添加した。これを１５分間撹拌したところで、２－オキソ－２－（２－スルファモイルフェニルアミノ）酢酸エチル（Ｉ１）（８．３００ｇ、３０．４８３ｍｏｌ）を添加した。これを更に３時間撹拌し、その上で水（４００ｍＬ）を加え、２Ｎ　ＨＣｌ水溶液を用いてｐＨを３に調整した。真空中でＥｔＯＨを除去し、沈殿をろ過した。この固体を水洗し、次いで風乾して、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（５．５７５ｇ、収率７２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ１２．７４（ｓ，１Ｈ），７．８８－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，６．３，２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｑ，Ｊ＝７．１，７．１，７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．１，７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＬＣＭＳ：Ｂ）：ｒｔ　３．３４９ｍｉｎ；ｍ／ｚ　２５５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３１】
（ｉｉ）７－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ５）
【化２６】



ａ）２－アミノベンゼンスルホンアミド（Ｉ３）
ＥｔＯＨ（７５０ｍＬ）及び水（２００ｍＬ）中の２－ニトロベンゼンスルホンアミド（５０ｇ、２４５ｍｍｏｌ）、亜鉛末（８１ｇ、１．２４ｍｏｌ）、及びNH_4Cl（６６ｇ、１．２４ｍｏｌ）の混合物を８０℃で終夜加熱し、次いで室温まで放冷した。この混合物をろ過し、固体をＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、濃縮して、上記生成物（３５ｇ、収率８２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t　０．３８ｍｉｎ；ｍ／ｚ１７３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３２】
ｂ）２－アミノ－５－ブロモベンゼンスルホンアミド（Ｉ４）
室温の２－アミノベンゼンスルホンアミド（Ｉ３）（２０ｇ、１１６ｍｍｏｌ）のCH_3COOH（２００ｍＬ）溶液に、Br_2（１０．９ｇ、６８ｍｍｏｌ）のCH_3COOH（２００ｍＬ）溶液を添加し、この混合物を室温で２０分間撹拌し、次いで氷水（４００ｍＬ）中に注ぎ込んだ。この混合物をろ過し、固体を水（１００ｍＬ）で洗浄した。１つにまとめたろ液を濃縮して、上記生成物を褐色固体として得た（１７．２ｇ、収率５９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t　１．１１ｍｉｎ；ｍ／ｚ　２５０．９／２５２．９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

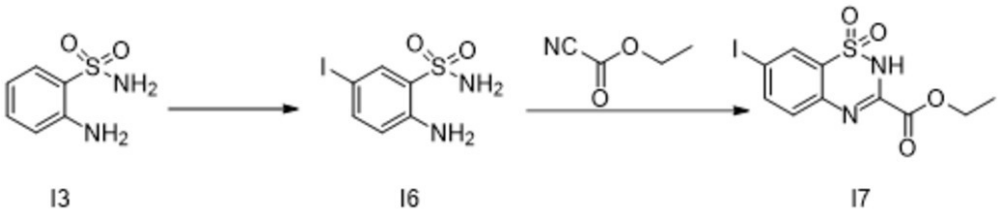
【０２３３】
ｃ）７－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ５）
室温の２－アミノ－５－ブロモベンゼンスルホンアミド（Ｉ４）（１０ｇ、３９．８ｍｍｏｌ）及びカルボノシアニド酸エチル（３９．５ｇ、３９８ｍｍｏｌ）のCH_3COOH（１００ｍＬ）溶液に、濃ＨＣｌ（１０ｍＬ）を添加し、この混合物を８０℃で３時間加熱し、次いで氷水（２００ｍＬ）中に注ぎ込み、１時間撹拌した。この混合物をろ過し、固体を水（１００ｍＬ）で洗浄した。１つにまとめたろ液を濃縮して、上記生成物を白

色固体として得た（８ｇ、収率６０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t １．７８ ｍｉｎ；ｍ／ｚ３３２．９／３３４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３４】

（ｉｉｉ）７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ７）

【化２７】



I3 I6 I7

ａ）２－アミノ－５－ヨードベンゼンスルホンアミド（Ｉ６）

－２０℃の２－アミノベンゼンスルホンアミド（Ｉ３）（３ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（１５０ｍＬ）溶液に、ＩＣｌ（１．９８ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（１５０ｍＬ）溶液を添加し、この混合物を－２０℃で３０分間撹拌した。この混合物をろ過し、固体を$CHCl_3$（５０ｍＬ）及び２Ｍ $NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで乾燥して、上記生成物を褐色固体として得た（３．３ｇ、収率６３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）R_t １．３４ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２９８．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３５】

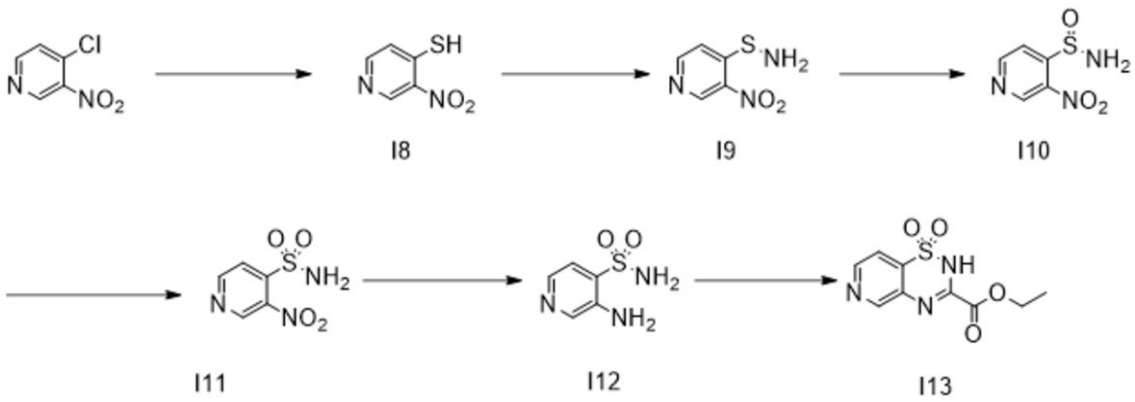
ｂ）７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ７）

室温の２－アミノ－５－ヨードベンゼンスルホンアミド（Ｉ６）（２ｇ、６．７ｍｍｏｌ）及びカルボノシアニド酸エチル（６．５ｇ、６７ｍｍｏｌ）のCH_3COOH（４０ｍＬ）溶液に、濃ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加し、この混合物を８０℃で３時間加熱し、次いで氷水（５０ｍＬ）中に注ぎ込んだ。この混合物を１時間撹拌し、ろ過し、固体を水（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで風乾して、上記生成物を褐色固体として得た（１．９ｇ、収率７５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）R_t ２．２６ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３８０．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ １２．８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２３６】

（ｉｖ）２Ｈ－ピリド［３，４－ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ１３）

【化２８】



I8 I9 I10

I11 I12 I13

ａ）３－ニトロピリジン－４－チオール（Ｉ８）

ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロピリジン（１５ｇ、９４．６ｍｍ

ｏｌ）及びＮａＳＨ・H_2O（１４ｇ、１８９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１０分間撹拌し、次いで６０℃で１０分間加熱した。溶媒を除去し、残渣を水に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ６に酸性化した。生じた沈殿をろ取し、水洗し、風乾して、上記生成物（１０ｇ、収率６９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．３１ｍｉｎ；ｍ／ｚ　４３．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３７】

ｂ）Ｓ－（３－ニトロピリジン－４－イル）チオヒドロキシルアミン（Ｉ９）

－１０℃のＮａＣｌＯの２８％水溶液（３００ｍＬ）に濃NH_4OH（６０ｍＬ）を撹拌しながら滴加した。２０分後に３－ニトロピリジン－４－チオール（Ｉ８）（１７ｇ、０．１１ｍｏｌ）の２Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（６０ｍＬ）の溶液を添加し、撹拌を更に１時間継続した。沈殿をろ取し、風乾して、上記生成物（１２ｇ、収率６７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．５７ｍｉｎ；ｍ／ｚ　１７２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３８】

ｃ）３－ニトロピリジン－４－スルフィンアミド（Ｉ１０）

－５℃のＤＣＭ（２００ｍＬ）中のＳ－（３－ニトロピリジン－４－イル）チオヒドロキシルアミン（Ｉ９）（９．０ｇ、５２．６ｍｍｏｌ）の混合物に、ｍ－ＣＰＢＡ（１７ｇ、７８．９ｍｍｏｌ）を少しずつ添加し、この混合物を室温で３時間撹拌した。この混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝１：１）によって精製して、上記生成物（２．５ｇ、収率２５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．３５ｍｉｎ；ｍ／ｚ　１８７．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３９】

ｄ）３－ニトロピリジン－４－スルホンアミド（Ｉ１１）

０℃のＡＣＮ（６０ｍＬ）中の３－ニトロピリジン－４－スルフィンアミド（Ｉ１０）（２．０ｇ、１０．６８ｍｍｏｌ）及び水（１．９２ｇ、１０７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヨードシルベンゼン（２．５９ｇ、１１．７５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温まで加温し、２時間撹拌した。この混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：８０）によって精製して、上記生成物（１．７５ｇ、収率８１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．３６ｍｉｎ；ｍ／ｚ　２０３．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２４０】

ｅ）３－アミノピリジン－４－スルホンアミド（Ｉ１２）

ＥｔＯＨ（６０ｍＬ）中の３－ニトロピリジン－４－スルホンアミド（Ｉ１１）（２．０ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）及び１０％　Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ）の混合物を、１ａｔｍのH_2下、５０℃で１６時間加熱した。この混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通してろ過し、ろ液を濃縮して、上記生成物（１．２ｇ、収率７０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．３０；ｍ／ｚ　１７４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２４１】

ｆ）２Ｈ－ピリド［３，４－ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ１３）

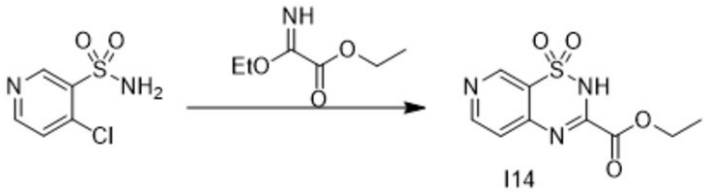
ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の３－アミノピリジン－４－スルホンアミド（Ｉ１２）（５００ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）、２－エトキシ－２－イミノ酢酸エチル（６２９ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ）、及びＤＢＵ（８７９ｍｇ、５．７８ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波により１３５℃で３０分間加熱し、次いで室温まで放冷した。この混合物を濃縮し、残渣を水に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：２０）によって精製して、上記生成物（５０ｍｇ、収率７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．５１ｍｉｎ；ｍ／ｚ　２５５．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ １３．２（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ

，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２４２】

（ｖ）２Ｈ－ピリド［４，３－ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ１４）

【化２９】

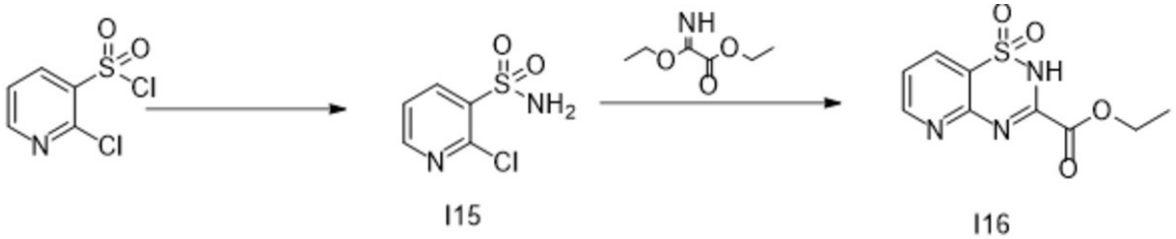


エタノール（１０ｍＬ）中の４－クロロピリジン－３－スルホンアミド（５００ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、２－エトキシ－２－イミノ酢酸エチル（５６５ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）、及びＤＢＵ（７９０ｍｇ、５．２ｍｍｏｌ）の混合物を、封管中、１５０℃で０．５時間加熱し、次いで室温まで冷却した。この混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ５に調整し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：２０、ｖ／ｖ）によって精製して、上記生成物を黄色固体として得た（１００ｍｇ、収率１５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．４７ｍｉｎ；ｍ／ｚ　２５６　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）９．０５（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２４３】

（ｖｉ）２Ｈ－ピリド［２，３－ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ１６）

【化３０】



ａ）２－クロロピリジン－３－スルホンアミド（Ｉ１５）

２－クロロピリジン－３－スルホニルクロリド（３ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）のジオキサン（５０ｍＬ）溶液を０℃の濃NH_4OH溶液（５０ｍＬ）に添加し、この混合物を室温で２時間撹拌し、次いでＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／$CHCl_3$＝０：１００～１：１０）によって精製し、上記生成物を黄色固体として得た（２．４ｇ、収率８８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t １．７９ｍｉｎ；ｍ／ｚ　１９３／１９５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２４４】

ｂ）２Ｈ－ピリド［２，３－ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ１６）

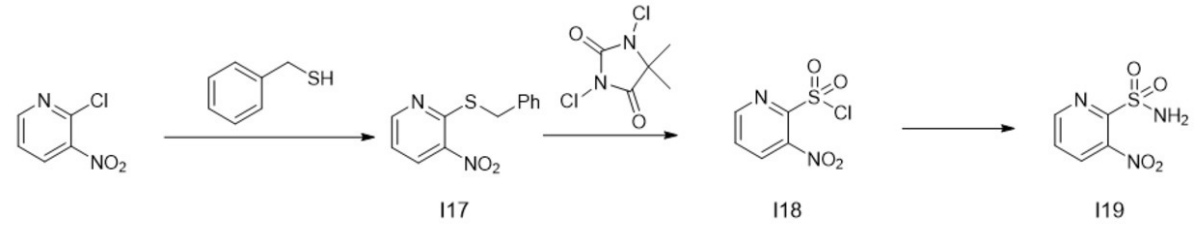
エタノール（５ｍＬ）中の２－クロロピリジン－３－スルホンアミド（Ｉ１５）（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、２－エトキシ－２－イミノ酢酸エチル（５６ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、及びＤＢＵ（７９ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の混合物を、封管中、１３０℃で０．５時間加熱し、次いで室温まで冷却した。この混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、１

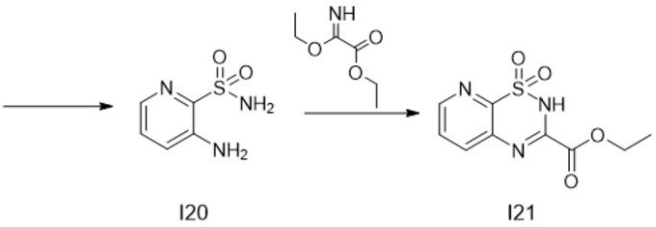
Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ５に調整し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：２０）によって精製して、上記生成物を黄色固体として得た（１０ｍｇ、収率１５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）R_t ０．５１ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）８．８１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２４５】

（ｖｉｉ）２Ｈ－ピリド［３，２－ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２１）

【化３１】





ａ）２－（ベンジルチオ）－３－ニトロピリジン（Ｉ１７）

ＥｔＯＨ（３００ｍＬ）及び水（６０ｍＬ）中の２－クロロ－３－ニトロピリジン（１０ｇ、６３．１ｍｍｏｌ）、フェニルメタンチオール（８．６ｇ、６９．４ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（９．６ｇ、６９．４ｍｍｏｌ）の混合物を室温で終夜撹拌した。撹拌しながら水を加え、生じた沈殿をろ取し、水洗し、減圧下で乾燥して、上記生成物（１０ｇ、収率６５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．９６ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２４７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２４６】

ｂ）３－ニトロピリジン－２－スルホニルクロリド（Ｉ１８）

室温の、水（２４ｍＬ）、ＡｃＯＨ（１２ｍＬ）、及びＤＣＭ（８４ｍＬ）中の２－（ベンジルチオ）－３－ニトロピリジン（Ｉ１７）（６ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）の混合物に、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（１４．４ｇ、７３．１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで水中に注ぎ込み、ＤＣＭで抽出した。有機抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、濃縮して上記生成物（５ｇ）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た。

【０２４７】

ｃ）３－ニトロピリジン－２－スルホンアミド（Ｉ１９）

３－ニトロピリジン－２－スルホニルクロリド（Ｉ１８）（５ｇ、２２．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液を、撹拌しながら０℃の濃NH_4OH溶液（１００ｍＬ）に滴下した。この混合物を３０分間撹拌し、次いで濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：３０）によって精製して、上記生成物（２．２ｇ、２段階で４４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．４３ｍｉｎ；

ｍ／ｚ ２０４．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４８】

ｄ）３－アミノピリジン－２－スルホンアミド（Ｉ２０）

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の３－ニトロピリジン－２－スルホンアミド（Ｉ１９）（１．０ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）及び１０％ Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ）の混合物を１気圧のH_2下、５０℃で１６時間加熱した。この混合物をＣｅｌｉｔｅに通してろ過し、ろ液を濃縮して、上記生成物（０．７ｇ、収率８２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．２８ ｍｉｎ；ｍ／ｚ １７４．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４９】

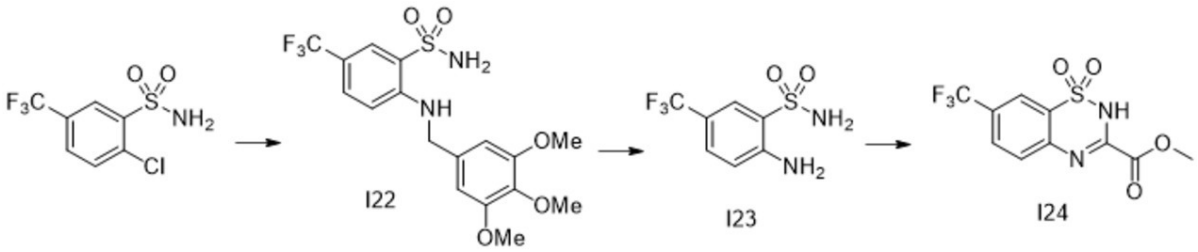
ｅ）２Ｈ－ピリド［３，２－ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２１）

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の３－アミノピリジン－２－スルホンアミド（Ｉ２０）（５００ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）、２－エトキシ－２－イミノ酢酸エチル（６２９ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ）、及びＤＢＵ（８７９ｍｇ、５．７８ｍｍｏｌ）の混合物をマイクロ波により１２５℃で２５分間加熱し、次いで室温まで冷却した。この混合物を濃縮し、残渣を水で希釈し、１Ｍ ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：２０）によって精製して、所望の生成物（１２０ｍｇ、収率１６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．３９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２５６．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ） δ １２．８ （ｂｒｓ，１Ｈ），８．７０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４，４．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．４１ （ｑ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．３６ （ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２５０】

（ｖｉｉｉ）７－（トリフルオロメチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸メチル１，１－ジオキシド（Ｉ２４）

【化３２】



ａ）５－（トリフルオロメチル）－２－（（３，４，５－トリメトキシベンジル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド（Ｉ２２）

２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（１．３４ｇ、５．１６ｍｍｏｌ）及び３，４，５－トリメトキシベンジルアミン（４．０ｍＬ、２３ｍｍｏｌ）を１３０℃で終夜加熱した。この混合物を冷却し、ＤＭＦ（２ｍＬ）を用いて水（２００ｍＬ）に加えた。この混合物を酢酸でｐＨ５に調整し、超音波処理した。この混合物をろ過し、収取した固体を水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、風乾した。クロマトグラフィー（４０ｇのシリカカートリッジ、０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン）によって上記生成物を固体として得た（１．５２ｇ、収率７０％）。ＬＣＭＳ－Ａ ｒｔ ５．９３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ （陰イオン） ４１９．１ ［Ｍ－Ｈ］。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．８８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２．２，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８ （ｓ，２Ｈ），７．６１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．９，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．８４ （ｍ，２Ｈ），６．７４ （ｓ，２Ｈ），４．４７ （ｄ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．７３ （ｓ，６Ｈ），３．６２ （ｓ，３Ｈ）。

【０２５１】

ｂ）２－アミノ－５－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（Ｉ２３）
５－（トリフルオロメチル）－２－（（３，４，５－トリメトキシベンジル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド（Ｉ２２）（１．８７８ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（１０ｍＬ）に溶解し、室温で終夜撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、残渣を水（３０ｍＬ）で希釈し、２０％　ｗ／ｖ　水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１３に調整した。この混合物をろ過し、ゴム状の沈殿を水（５０ｍＬ）で洗浄し、該沈殿をエタノールと共にフラスコに移した。この混合物を真空中で濃縮した。クロマトグラフィー（４０ｇのシリカカートリッジ、０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン）によって上記生成物を黄色固体として得た（７６６ｍｇ、収率７５％）。ＬＣＭＳ－Ａ ｒｔ ５．３１ ｍｉｎ；ｍ／ｚ （陰イオン） ２３９．０ ［Ｍ－Ｈ］。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．８３－７．７８ （ｍ， １Ｈ）， ７．５６－７．５０ （ｍ， １Ｈ）， ７．４５ （ｓ， ２Ｈ）， ６．９３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．７， ０．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．４９ （ｓ， ２Ｈ）。

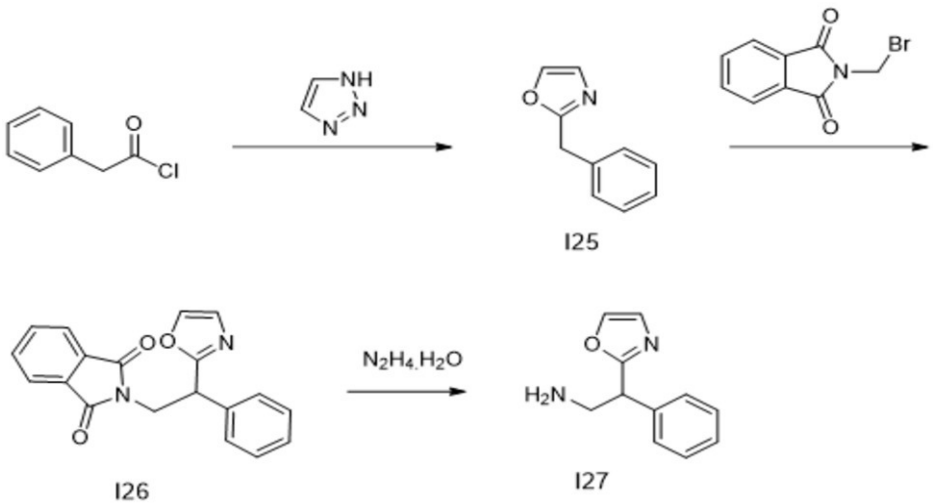
【０２５２】

ｃ）７－（トリフルオロメチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸メチル１，１－ジオキシド（Ｉ２４）
２，２，２－トリメトキシ酢酸メチル（０．５２１ｍＬ、３．５８ｍｍｏｌ）、２－アミノ－５－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（Ｉ２３）（１７２ｍｇ、０．７１６ｍｍｏｌ）、４－メチルベンゼンスルホン酸（０．０２５ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及びメタノール（０．５ｍＬ）をマイクロ波により加熱した（１２０℃／３０分間）。この混合物を室温まで冷却し、ろ過して、上記生成物を白色固体として得た（５２ｍｇ）。ろ液のクロマトグラフィー（０～６０％の酢酸エチル／ヘキサン）によって更に生成物を回収した（５５ｍｇ）。全生成物１０７ｍｇ、収率４７％。ＬＣＭＳ－Ｂ ｒｔ ３．１３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ （陰イオン） ３０６．８ ［Ｍ－Ｈ］。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．２１－８．１９ （ｍ， １Ｈ）， ８．１２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．９， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９６ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９５ （ｓ， ３Ｈ）。^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ －６１．０３。

【０２５３】

（ｉｘ）２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタンアミン（Ｉ２７）

【化３３】



ａ）２－ベンジルオキサゾール（Ｉ２５）
０℃の１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（２６．８ｇ、３８８ｍｍｏｌ）のスルホラン（５００ｍＬ）溶液に、２－フェニルアセチルクロリド（５０ｇ、３２３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（６７ｇ、４８５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で２０分間撹拌し、次いで１６５℃で３０分間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、水（３０００ｍＬ）と

エーテル（５００ｍＬ）との間で分配させた。層を分離し、水相をエーテル（３×１０００ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３０：１～５：１）によって精製して、所望の生成物（２５ｇ、収率５１％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．７８ｍｉｎ；ｍ／ｚ １６０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５４】

ｂ）２－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｉ２６）

窒素下、－７８℃の２－ベンジルオキサゾール（Ｉ２５）（１０ｇ、６２．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３５０ｍＬ）溶液に、ＬＨＭＤＳ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、７５．４ｍＬ、７５．４ｍｍｏｌ）を滴下した。次いで、２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１８．１ｇ、７５．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液を滴加し、この混合物をゆっくりと室温まで自然に加温し、終夜撹拌した。この混合物を飽和NH_4Cl水溶液（３００ｍＬ）及び水（１５０ｍＬ）で希釈し、次いでＤＣＭ（１０００ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を無水硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０：１～５：１）によって精製して、所望の生成物（５ｇ、収率２５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．６２ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３１９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５５】

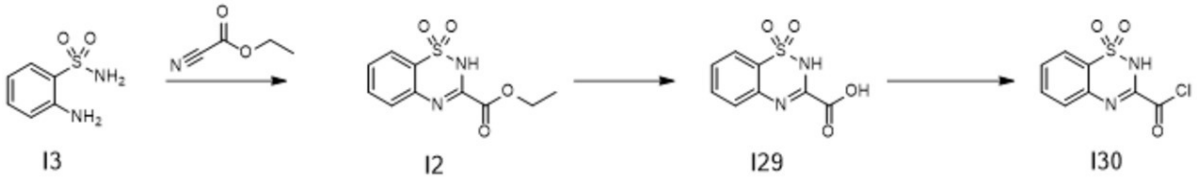
ｃ）２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタンアミン（Ｉ２７）

２－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｉ２６）（４．２ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）のエタノール（３０ｍＬ）溶液に、ヒドラジン水和物（２．７ｇ、４２．２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を窒素下、８０℃で３時間加熱した。この混合物をろ過し、固体をエタノール（３０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）との間で分配させた。層を分離し、水層をＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、濃縮して、標記生成物（１．４ｇ、収率５６％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ ７．９９（ｄ，Ｊ＝０．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．３，６．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９８（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．２３ｍｉｎ；ｍ／ｚ １８９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５６】

（ｘ）２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボニルクロリド１，１－ジオキシド（Ｉ３０）

【化３４】



ａ）２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２－別途合成）

酢酸（１５０ｍＬ）及び濃ＨＣｌ（１５ｍＬ）中の２－アミノベンゼンスルホンアミド（Ｉ３）（１７ｇ、９８．２２ｍｍｏｌ）及びシアノ酢酸エチル（１６ｇ、１９７．４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、８０℃で３時間加熱した。ほとんどの溶媒を除去し、次いで水（３００ｍＬ）を加えた。得られた混合物を０℃で２時間撹拌し、生じた沈殿をろ取し、水洗した。この固体をＥｔＯＡｃに溶解し、水洗し、Na_2SO_4上で脱水した。溶媒

を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００：１～４０：１）によって精製して、所望の生成物（７．２ｇ、収率２９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．６６ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２５５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５７】

ｂ）２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸１，１－ジオキシド（Ｉ２９）

２Ｍ ＬｉＯＨ水溶液（５０ｍＬ）中の２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（１０ｇ、３９．３ｍｍｏｌ）の混合物を室温で３時間撹拌した。この混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（×２）で洗浄し、次いでｐＨ１～２に調整し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を１つにまとめ、水、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水した。溶媒を除去して、所望の生成物（６ｇ、収率６７％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．３４ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２２７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５８】

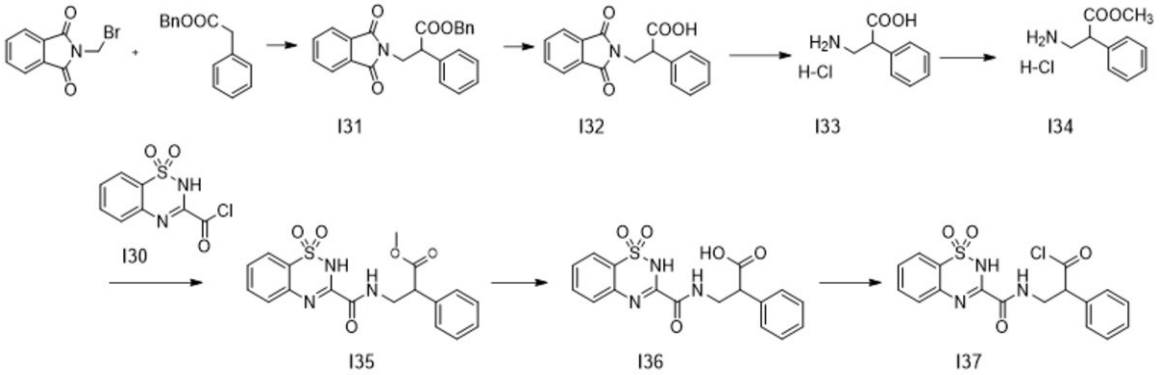
ｃ）２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボニルクロリド１，１－ジオキシド（Ｉ３０）

２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸１，１－ジオキシド（Ｉ２９）（２．５ｇ、１１．０５ｍｍｏｌ）及び$SOCl_2$（２０ｍＬ）の混合物を８５℃で２時間加熱した。次いでこの混合物を濃縮して、所望の生成物を得て、これを次のステップに直接用いた。

【０２５９】

（ｘｉ）３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロパノイルクロリド（Ｉ３７）

【化３５】



ａ）３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパン酸ベンジル（Ｉ３１）

窒素下、－７８℃の２－フェニル酢酸ベンジル（１１．３ｇ、５０ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（２．５Ｍ ＴＨＦ溶液、４０ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を２５分間にわたって滴加した。次いで２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１４．４ｇ、６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液を滴加し、この混合物を－７８℃で２時間撹拌し、次いで室温まで自然に加温し、終夜撹拌した。この混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００：０～１００：１）によって精製して、所望の生成物（１２．５ｇ、収率６５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．７８ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６０】

ｂ）３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパン酸（Ｉ３２）

ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及びＴＨＦ（１００ｍＬ）中の３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパン酸ベンジル（Ｉ３１）（８ｇ、２０．７６ｍｍｏｌ）及び１０％　Ｐｄ／Ｃ（８００ｍｇ）の混合物を、H_2（１ａｔｍ）下、４５℃で終夜加熱した。この混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、所望の生成物（６ｇ、収率９８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．３４ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２９６．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６１】

ｃ）３－アミノ－２－フェニルプロパン酸塩酸塩（Ｉ３３）

３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパン酸（Ｉ３２）（６ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）のエタノール（２００ｍＬ）溶液に、ヒドラジン水和物（１．９３ｇ、３９．６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を８０℃で１時間加熱した。溶媒を除去し、水（２００ｍＬ）を加え、この混合物を再度濃縮した。残渣を水（２００ｍＬ）で希釈し、濃ＨＣｌでｐＨ２に調整し、室温で３０分間撹拌した。この混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、所望の生成物（３．２ｇ、収率９５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．４９ｍｉｎ；ｍ／ｚ １６６．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６２】

ｄ）３－アミノ－２－フェニルプロパン酸メチル塩酸塩（Ｉ３４）

０℃のメタノール（２０ｍＬ）にチオニルクロリド（２ｍＬ）を滴加し、続いて３－アミノ－２－フェニルプロパン酸塩酸塩（Ｉ３３）（１．６ｇ、９．６９ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を３時間加熱還流した。溶媒を除去し、残留物をＥｔＯＡｃで洗浄し、乾燥し、所望の生成物（１．２ｇ、収率５７％）を白色固体として得て、これを次のステップに直接用いた。

【０２６３】

ｅ）３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロパン酸メチル（Ｉ３５；１１２）

N_2下、０℃の３－アミノ－２－フェニルプロパン酸メチル塩酸塩（Ｉ３４）（４００ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、$NaHCO_3$（１．８７ｇ、２２．３ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を１５分間撹拌した。次いで２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボニルクロリド１，１－ジオキシド（Ｉ３０）（１．０９ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３０分間撹拌を継続した。次に、ＴＥＡ（２．２５ｇ、２２３ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を１０分間撹拌した。更に２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボニルクロリド１，１－ジオキシド（Ｉ３０）（１．０９ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３０分間撹拌を継続した。この混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）と水（２００ｍＬ）との間で分配させ、層を分離し、有機相を水、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０：１）によって精製して、所望の生成物（２８０ｍｇ、収率３２％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．１７ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３８８．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６４】

ｆ）３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロパン酸（Ｉ３６；１５４）

３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロパン酸メチル（Ｉ３５；１１２）（５６０ｍｇ、１．４４５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、２Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（２０ｍＬ）を添加し、この混合物を室温で２時間撹拌した。層を分離し、水層をＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで２Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に調整した。生じた沈殿をろ取し、乾燥して、所望の生成物（２３０ｍｇ、収率４３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．４７ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３７４．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６５】

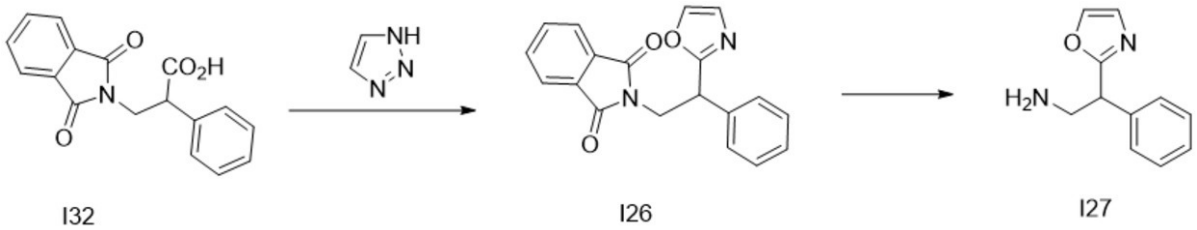
ｇ）３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－

カルボキサミド）－２－フェニルプロパノイルクロリド（Ｉ３７）
３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロパン酸（Ｉ３６）（１００ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）のチオニルクロリド（１０ｍＬ）溶液を９０℃で３時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を更に精製することなく次のステップに用いた。

【０２６６】

（ｉｘ）２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタンアミン（Ｉ２７）－別途の調製

【化３６】



I32　　I26　　I27

ａ）２－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｉ２６）
３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパン酸（Ｉ３２）（３．００ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）及びチオニルクロリド（１０ｍＬ）の混合物を窒素雰囲気下、８０℃で３時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、過剰のチオニルクロリドを真空中で留去した。固体残渣をスルホラン（１０ｍＬ）に溶解した後、１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（０．８３ｍＬ、１４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２．８１ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を窒素雰囲気下、１５０℃で３０分間撹拌した。室温に戻した後、水（４０ｍＬ）を加え、水層をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機分を飽和食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、ろ過し、真空中で溶媒を除去した。粗製の固体をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ、８０ｇのSiO_2カートリッジ、０～４０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物を白色固体として得た（５．３７ｇ、純度約６０％、次のステップに対して、収率は定量的と仮定）；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．０６－８．００ （ｍ，１Ｈ），７．８１ （ｓ，４Ｈ），７．３１－７．２１ （ｍ，５Ｈ），７．１９－７．１３ （ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６７ （ｍ，１Ｈ），４．３１－４．１７ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ ３．３０ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３１９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６７】

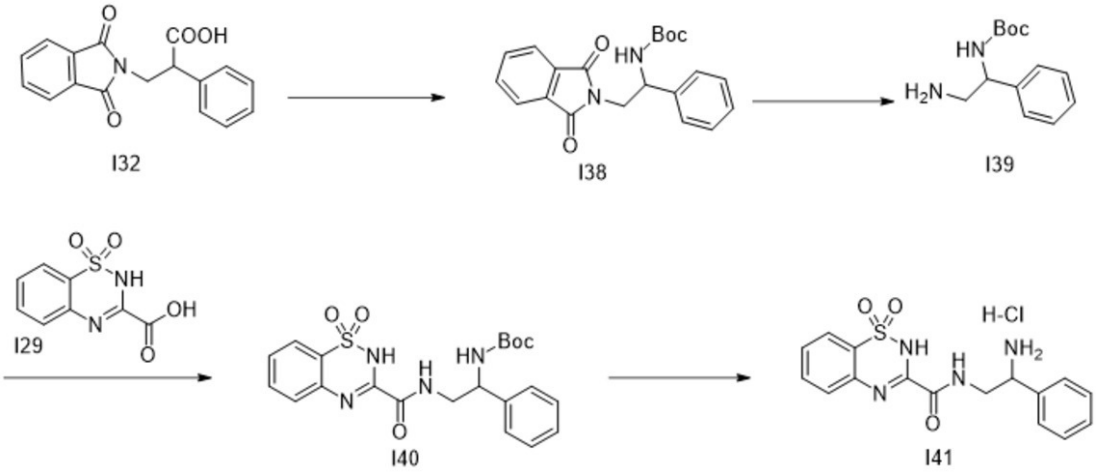
ｂ）２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ｉ２７）
ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の２－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ｉ２６）（５．３７ｇ、純度約６０％、１０．１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヒドラジン水和物（５０～６０％、２．５３ｍＬ、約４１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を８０℃で３．５時間撹拌し、室温まで冷却し、揮発分を真空中で除去した。固体をＨＣｌ水溶液（２Ｍ、約５０ｍＬ）及びH_2O（約５０ｍＬ）に懸濁し、沈殿をろ去した。水性のろ液をＤＣＭ（３×７５ｍＬ）で洗浄し、次いでＮａＯＨ水溶液（２Ｍ）を加えてｐＨを約１４とした。水層をＤＣＭ（３×７５ｍＬ）で抽出し、有機分を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、ろ過し、真空中で溶媒を除去して、標記化合物を無色油状物として得た（０．９５１ｇ、収率５０％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．０４－７．９４ （ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２９ （ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２０ （ｍ，３Ｈ），７．１９－７．１６ （ｍ，１Ｈ），４．１８ （ｄｄ，Ｊ＝８．４，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２４ （ｄｄ，Ｊ＝１２．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－２．９４ （ｍ，１Ｈ），交換可能なNH_2プロトンは観測されず；ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ ０

．９８ｍｉｎ；ｍ／ｚ １８９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６８】

（ｘｉｉ）Ｎ－（２－アミノ－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド塩酸塩（Ｉ４１）

【化３７】



ａ）（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－１－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ３８）

ｔ－ＢｕＯＨ（５０ｍＬ）及びジオキサン（８０ｍＬ）中の３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパン酸（Ｉ３２）（５ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）、ＤＰＰＡ（５．５９ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）、Boc_2O（７．３９ｇ、３３．９ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１１．８ｍＬ、８４．６ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で終夜加熱した。溶媒を除去して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１００：１～３：１）によって精製して、所望の生成物（４．５ｇ、収率７３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．２．８４ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３８９．１ ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０２６９】

ｂ）（２－アミノ－１－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ３９）

（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－１－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ３８）（１１ｇ、３０．０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（４００ｍＬ）溶液に、$NH_4 \cdot H_2O$（４ｍＬ、６０．０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2雰囲気下、８０℃で２時間加熱した。この混合物をろ過し、固体を更なるエタノール（２ｍＬ）で洗浄した。１つにまとめたろ液を濃縮し、クロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０：１）によって精製して、上記生成物（２．８５ｇ、収率４０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t０．９０ ｍｉｎ；ｍ／ｚ２３７．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２７０】

ｃ）（２－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－１－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ４０）

（２－アミノ－１－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ３９）（２．８５ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸１，１－ジオキシド（Ｉ２９）（１．２３ｇ、５．０ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３．５ｇ、１８．１ｍｍｏｌ）、及びＨＯＢＴ（２．４５ｇ、１８．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液に、ＴＥＡ（４．８ｇ、４８．２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を水（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝７０：１）によって精製して、上記生成物（０．７３

ｇ、収率１３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．５４ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４４５．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７１】

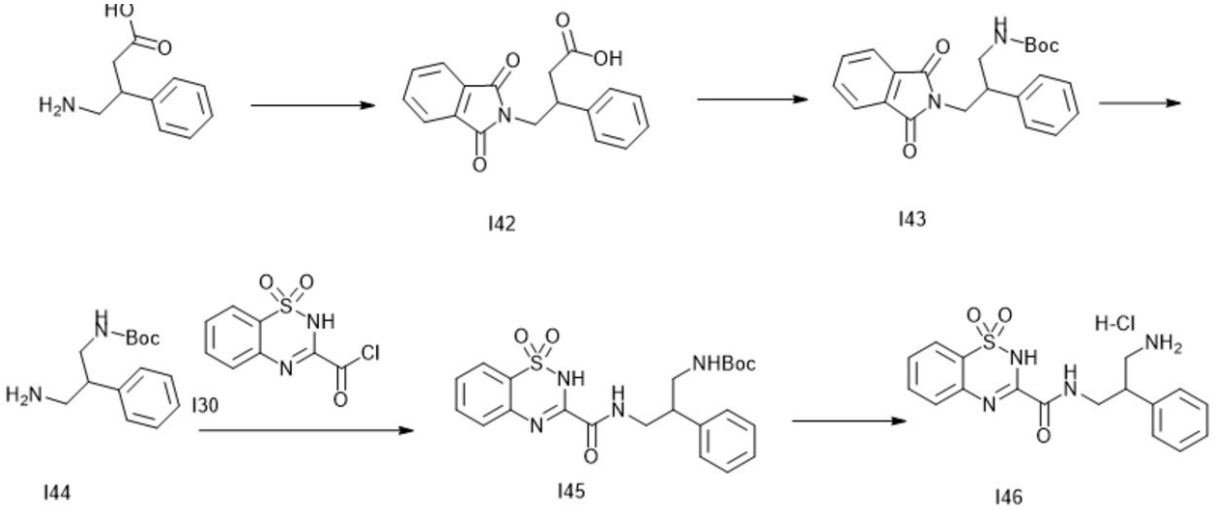
ｄ）Ｎ－（２－アミノ－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド塩酸塩（Ｉ４１）

ＤＣＭ（６ｍＬ）中の（２－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－１－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ４０）（６００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の混合物に２Ｍ ＨＣｌのＥｔＯＡｃ溶液（１８ｍＬ）を添加し、この混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物を濃縮して、上記生成物（５００ｍｇ、収率９７％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．６０ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３４５．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７２】

（ｘｉｉｉ）Ｎ－（３－アミノ－２－フェニルプロピル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド塩酸塩（Ｉ４６）

【化３８】



ａ）４－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－３－フェニルブタン酸（Ｉ４２）

４－アミノ－３－フェニルブタン酸（２．６ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）及び無水フタル酸（２．３ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）溶液を３時間加熱還流した。この混合物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００：１）によって精製して、上記生成物（８．１ｇ、収率６２％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．１２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３１０．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７３】

ｂ）３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ４３）

４－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－３－フェニルブタン酸（Ｉ４２）（８．１ｇ、２６．２ｍｍｏｌ）、ＤＰＰＡ（７．９ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）、Boc_2O（１１．４ｇ、５２．４ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１３．２ｇ、１３０．９ｍｍｏｌ）のｔ－ＢｕＯＨ／ジオキサン（３０ｍＬ／８０ｍＬ）溶液を１００℃で終夜加熱した。この混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）に溶解し、水（３×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０：１）によって精製して、上記生成物（３．０ｇ、収率３０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t １．８３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３８１．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７４】

ｃ）（３－アミノ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ４４）

（３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ４３）（９００ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３０ｍＬ）溶液に、N_2H_4・H_2O（１２０ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を８０℃で２時間加熱した。この混合物をろ過し、この固体を更にエタノール（２ｍＬ）で洗浄した。１つにまとめたろ液を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０：１）によって精製して、上記生成物（３００ｍｇ、収率５１％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．８３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２５１．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７５】

ｄ）（３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｉ４５）

（３－アミノ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ４４）（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、$NaHCO_3$（８４０ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で１０分間撹拌した。２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボニルクロリド１，１－ジオキシド（Ｉ３０）（１．２３ｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を室温で１時間継続した。この混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、水（２×５０ｍＬ）、１Ｍ ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、濃縮して、上記生成物（３００ｍｇ、収率６６％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．２７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４５９．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７６】

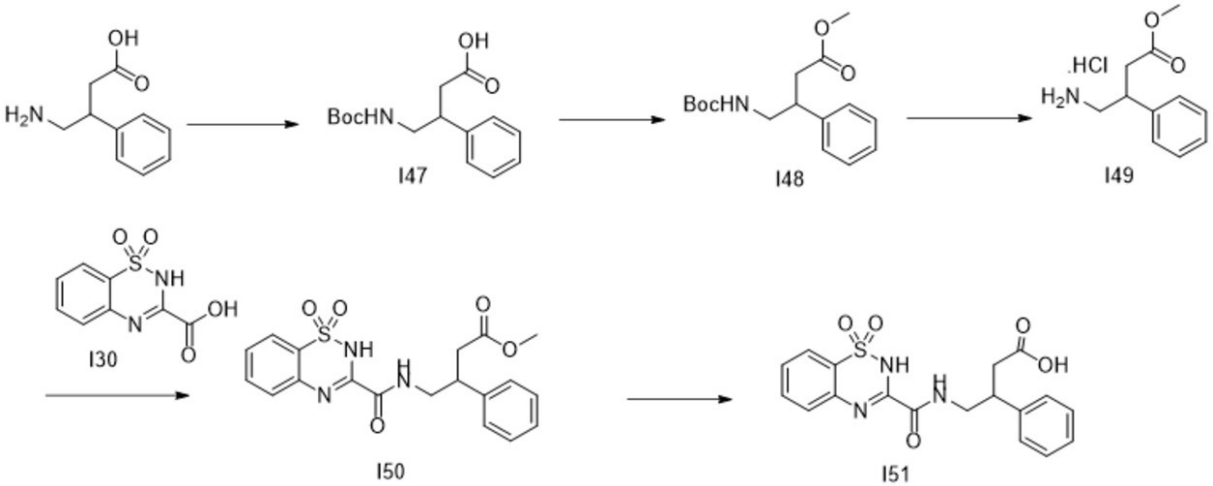
ｅ）Ｎ－（３－アミノ－２－フェニルプロピル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド塩酸塩（Ｉ４６）

（３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ４５）（３００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）溶液に、２Ｍ ＨＣｌのＥｔＯＡｃ溶液（３ｍＬ）を添加し、この混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物を濃縮して、上記生成物（２２０ｍｇ、収率８５％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．５７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３５９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７７】

（ｘｉｖ）４－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－３－フェニルブタン酸（Ｉ５１）

【化３９】



ａ）４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－フェニルブタン酸（Ｉ４７）

０℃の４－アミノ－３－フェニルブタン酸（３．０ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）の１Ｍ Ｎ

ａＯＨ水溶液（３５ｍＬ）及びｔ－ＢｕＯＨ（２５ｍＬ）の溶液に、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（３．６５ｇ、１１６．７ｍｍｏｌ）を少しずつ添加し、この混合物を室温で週末の間撹拌した。この混合物をペンタン（８０ｍＬ×２）で洗浄し、エーテル（８０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめたエーテル抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、濃縮して、所望の生成物（３．４ｇ、収率７３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：R_t ２．４３ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３０２．１ ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０２７８】

ｂ）４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－フェニルブタン酸メチル（Ｉ４８）

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－フェニルブタン酸（Ｉ４７）（２．７９３ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２．７６ｇ、２０ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１５分間撹拌した。次いで、ヨウ化メチル（３．０１ｇ、２０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で終夜撹拌を継続した。この混合物をＤＣＭ（５００ｍＬ）で希釈し、水洗し（×２）、有機相をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１００：１～３０：１）によって精製して、所望の生成物（２．５ｇ、収率８５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：R_t ２．１６ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３１６．２ ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０２７９】

ｃ）４－アミノ－３－フェニルブタン酸メチル塩酸塩（Ｉ４９）

４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－フェニルブタン酸メチル（Ｉ４８）（２．５ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）及び２Ｍ ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をＥｔＯＡｃで洗浄して、所望の生成物（１．５ｇ、収率９１％）を白色固体として得て、これを次のステップに直接用いた。

【０２８０】

ｄ）４－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－３－フェニルブタン酸メチル（Ｉ５０）

室温の４－アミノ－３－フェニルブタン酸メチル塩酸塩（Ｉ４９）（１．５ｇ、７．７６ｍｍｏｌ）及び２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸１，１－ジオキシド（Ｉ２９）（２．６３ｇ、１１．６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（３．１４ｇ、３１．０ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４．４３ｇ、１１．６４ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００：０～１００：１）によって精製して、所望の生成物（１．２ｇ、収率５８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：R_t ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４０２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８１】

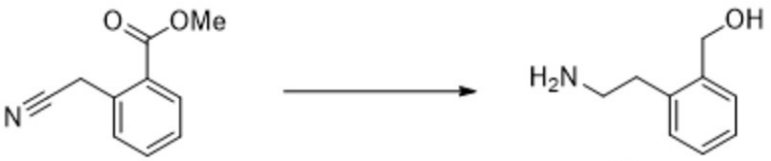
ｅ）４－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－３－フェニルブタン酸（Ｉ５１）

２Ｍ ＮａＯＨ（１００ｍＬ）中の４－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－３－フェニルブタン酸メチル（Ｉ５０）（１．２ｇ、３ｍｍｏｌ）の混合物を室温で３時間撹拌した。この混合物を濃ＨＣｌでｐＨ２～３に調整し、生じた沈殿をろ取し、２回水洗し、乾燥して、所望の生成物（６００ｍｇ、収率５２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：R_t ２．１６ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３８８．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８２】

（ｘｖ）（２－（２－アミンエチル）フェニル）メタノール（Ｉ５２）

【化４０】



I52

２－（シアノメチル）安息香酸メチル（３ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、BH_3・ＴＨＦの１Ｍ　ＴＨＦ溶液（５１．３ｍＬ、５１．３ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、７０℃で１６時間加熱した。この混合物を室温まで冷却した後、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ５に調整し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で洗浄した。水層を１Ｍ　ＮａＯＨでｐＨ９に調整し、次いでＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を濃縮して、上記生成物（１．５ｇ、収率５７％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．３４ｍｉｎ；ｍ／ｚ　１５２．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２８３】

（ｘｖｉ）７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸１，１－ジオキシド（Ｉ５３）

【化４１】



I7　　I53

７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ７）（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）、及びH_2O（０．１ｍＬ）の溶液に、$LiOH・H_2O$（６７ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。減圧下でほとんどの有機溶媒を除去し、水性の残渣を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ５に調整し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、濃縮して、上記生成物（１５０ｍｇ、収率８０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t １．０ｍｉｎ；ｍ／ｚ　３５３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２８４】

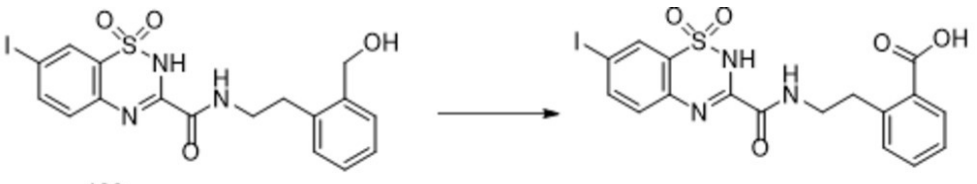
（ｘｖｉｉ）Ｎ－（２－（ヒドロキシメチル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１０９）

下記を参照のこと。

【０２８５】

（ｘｖｉｉｉ）２－（２－（７－ヨード－１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）エチル）安息香酸（Ｉ５５；１５５）

【化４２】



109　　I55

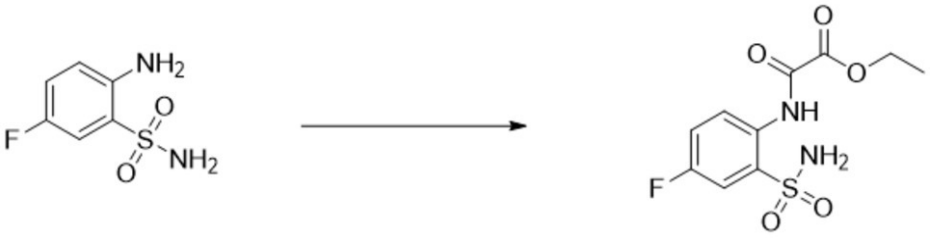
室温のＮ－（２－（ヒドロキシメチル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１０９）（２

００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）のアセトン（１０ｍＬ）溶液に、ジョーンズ試薬（１０ｍＬ）を添加し、この混合物を４０℃で１６時間加熱した、その後減圧下で濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、固体をろ取し、ジエチルエーテル（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、上記生成物を白色固体として得た（１１５ｍｇ、収率５５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， d_6－ＤＭＳＯ） δ １２．８ （ｂｒｓ， １Ｈ）， ９．２７ （ｍ， １Ｈ）， ８．１５－８．００ （ｍ， ２Ｈ）， ７．８３ （ｍ， １Ｈ）， ７．５９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４６ （ｍ， １Ｈ）， ７．３７－７．２４ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５５ （ｍ， ２Ｈ）， ３．２２ （ｍ， ２Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＥＳ－ＡＰＩ） R_t ２．７２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４９７．６ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０２８６】

（ｘｉｘ）２－（（４－フルオロ－２－スルファモイルフェニル）アミノ）－２－オキソ酢酸エチル（Ｉ５６）

【化４３】



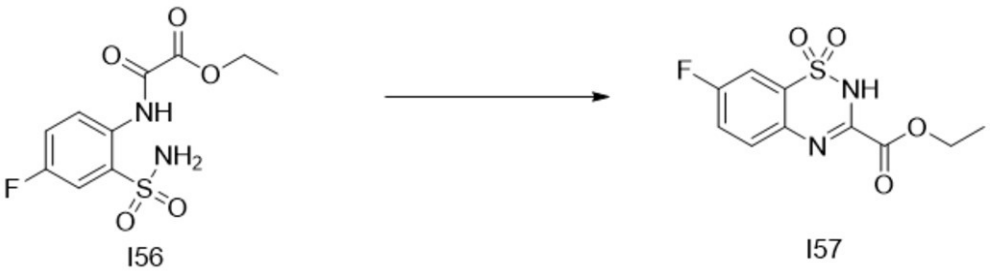
I56

０℃の２－アミノ－５－フルオロベンゼンスルホンアミド（０．２００ｇ、１．０５２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、NEt_3（０．１５４ｍＬ、１．１０４ｍｍｏｌ）を添加し、続いてクロロオキソ酢酸エチル（０．１２３ｍＬ、１．１０４ｍｍｏｌ）を１０分間かけて滴加した。この混合物を４８時間、ゆっくりと周囲温度まで自然に加温した。沈殿をろ去し、ろ液を真空中で濃縮して、上記生成物（０．３２０ｇ、純度９０％、収率９４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ： ｒ．ｔ． ３．０５９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２８９．０ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ｄ－ＤＭＳＯ） δ １０．６３ （ｓ， １Ｈ）， ８．２５ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．１， ４．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８４ （ｓ， ２Ｈ）， ７．６５ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．４， ３．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５８ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ ９．１， ８．０， ３．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．３２ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．３２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）。

【０２８７】

（ｘｘ）７－フルオロ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル（Ｉ５７）

【化４４】



I56 I57

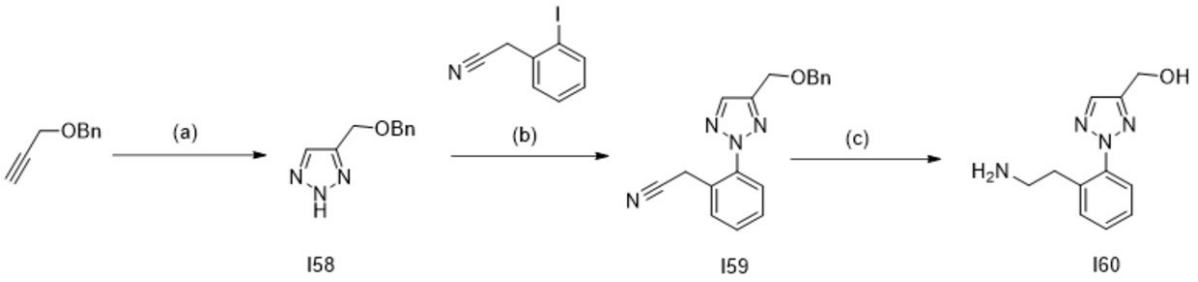
窒素雰囲気下の２－（（４－フルオロ－２－スルファモイルフェニル）アミノ）－２－オキソ酢酸エチル（Ｉ５６）（０．３２０ｇ、純度９０％、０．９９２ｍｍｏｌ）の脱水ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中の６０％分散液、０．０７９ｇ、１．９８４ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。次いで、この反応混合物を室温で２０時間撹拌した。反応を水（１０ｍＬ）でクエンチし、１Ｍ ＨＣｌでｐＨ３に酸性化した。真空中でＥｔＯＨを除去し、沈殿をろ取した。この固体を水洗し、次いで風乾して、所望の生成物７－

フルオロ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（０．０６９ｇ、収率２６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒ．ｔ．３．４０９ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２７１．０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ－ＤＭＳＯ）δ ７．８５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｔｄ，Ｊ＝８．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２８８】

（ｘｘｉ）（２－（２－（２－アミノエチル）フェニル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メタノール（Ｉ６０）

【化４５】



ａ）４－（（ベンジルオキシ）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール　Ｉ５８

（（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル）ベンゼン（１．４６ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）及びＥｔＯＨ（２．５ｍＬ）の溶液に、ＣｕＩ（３８０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）及びアジドトリメチルシラン（２．３ｇ、２０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、１３０℃で１８時間加熱した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を水（１００ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製して、標記化合物（９００ｍｇ、５０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．４２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ １９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８９】

ｂ）２－（２－（４－（（ベンジルオキシ）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）フェニル）アセトニトリル　Ｉ５９

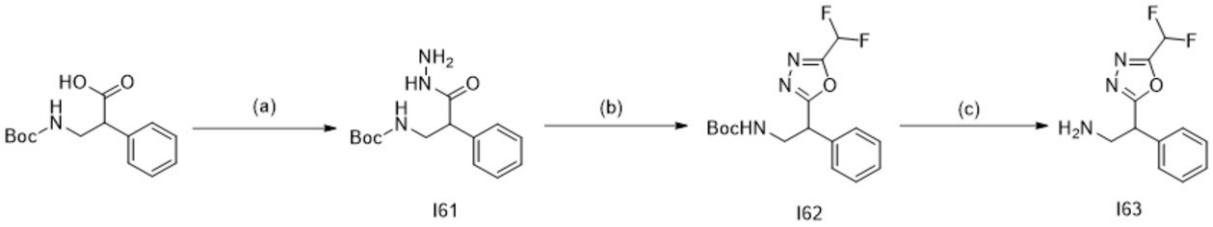
ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の４－（（ベンジルオキシ）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール　Ｉ５８（１．７ｇ、９．０ｍｍｏｌ）、２－（２－ヨードフェニル）アセトニトリル（３．０ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）、$Fe(acac)_3$（１．１ｇ、３．０ｍｍｏｌ）、ＣｕＯ（７２０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（６．０ｇ、１８．０ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下、９０℃で３０時間加熱した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（１．４ｇ、５１％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．８７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９０】

ｃ）（２－（２－（２－アミノエチル）フェニル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メタノール　Ｉ６０

２－（２－（４－（（ベンジルオキシ）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）フェニル）アセトニトリル　Ｉ５９（７００ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）溶液に、１０％　Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ）を添加し、この混合物をH_2雰囲気下、室温で終夜撹拌した。触媒をＣｅｌｉｔｅに通してろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／０～１０／１）によって精製して、標記化合物（３００ｍｇ、６０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．３３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２１９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９１】
（ｘｘｉｉ）２－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミントリフルオロ酢酸塩（Ｉ６３）
【化４６】



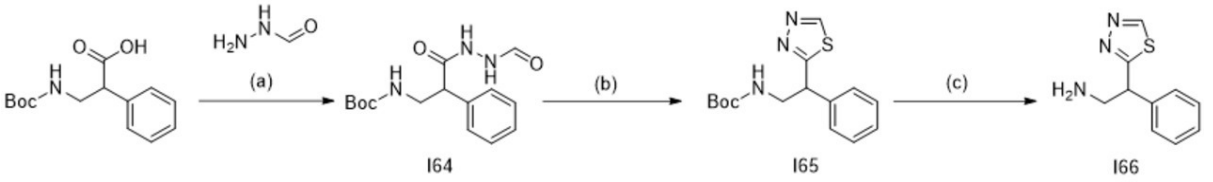
I61　I62　I63

ａ）（３－ヒドラジニル－３－オキソ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ６１
３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－フェニルプロパン酸（２．６５ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（１．９３ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、室温で９０分間撹拌した。次いでヒドラジン一水和物（１．５ｇ、３０．０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１８時間撹拌を継続した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を水洗し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（３．０ｇ、＞１００％）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に用いた。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．２９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３０２．０ ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０２９２】
ｂ）（２－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ６２
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（３－ヒドラジニル－３－オキソ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ６１（２４０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、無水トリフルオロ酢酸（４４９ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、及びイミダゾール（１７６ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、５０℃で終夜加熱した。反応を飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、この混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（１７０ｍｇ、５８％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．６９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３６２．０ ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０２９３】
ｃ）２－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミントリフルオロ酢酸塩　Ｉ６３
（２－（５－（ジフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ６２（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を添加し、この混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、標記化合物（８５ｍｇ、＞１００％）を黄色油状物として得て、これを更に精製して次のステップに直接用いた。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．５１ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２４０．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２９４】
（ｘｘｉｉｉ）２－フェニル－２－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）エタン－１－アミン塩酸塩（Ｉ６６）
【化４７】



I64　I65　I66

ａ）（３－（２－ホルミルヒドラジニル）－３－オキソ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ６４

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－フェニルプロパン酸（２．０ｇ、７．５ｍｍｏｌ）、ギ酸ヒドラジド（５１０ｍｇ、８．５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ・ＨＣｌ（２．１ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２．０ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（２．３ｇ、２２．５ｍｍｏｌ）の混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３０／１～１０／１）によって精製して、標記化合物（８００ｍｇ、３４％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．８７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３０８．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２９５】

ｂ）（２－フェニル－２－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ６５

（３－（２－ホルミルヒドラジニル）－３－オキソ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ６４（６００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、ローソン試薬（２．４ｇ、５．８５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を４０℃で終夜加熱した。この混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）によって精製して、標記化合物（２００ｍｇ、３４％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．７１ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３０６．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２９６】

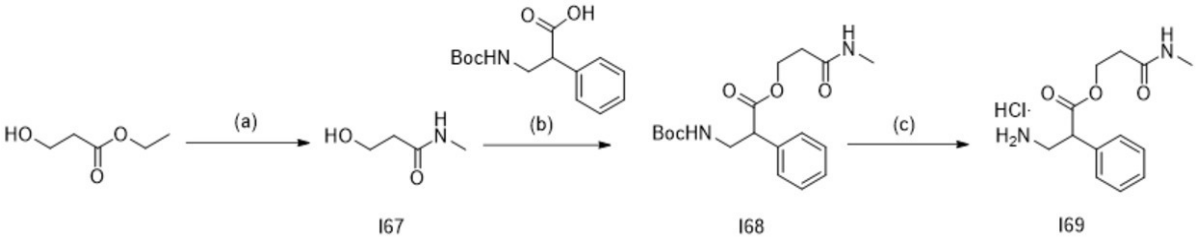
ｃ）２－フェニル－２－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）エタン－１－アミン塩酸塩　Ｉ６６

（２－フェニル－２－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ６５（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。１Ｍ　ＨＣｌ水溶液を加え、この混合物をＥｔＯＡｃで洗浄した。水層を減圧下で濃縮して、標記化合物（２６０ｍｇ、９８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．６２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２０６．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２９７】

（ｘｘｉｖ）３－アミノ－２－フェニルプロパン酸３－（メチルアミノ）－３－オキソプロピル塩酸塩（Ｉ６９）

【化４８】



ａ）３－ヒドロキシ－Ｎ－メチルプロパンアミド　Ｉ６７

３－ヒドロキシプロパン酸エチル（２．０ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）及び$MeNH_2$（３０％（ｖ／ｖ）メタノール溶液、４５ｍＬ）の混合物を８５℃で３６時間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物（１．５ｇ、８８％）を油状物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．２８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．８４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，３Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０２９８】

ｂ）３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－フェニルプロパン酸３－（メチルアミノ）－３－オキソプロピル　Ｉ６８

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－フェニルプロパン酸（５００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、３－ヒドロキシ－Ｎ－メチルプロパンアミド　Ｉ６７（１．１ｇ、９．５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ・ＨＣｌ（５４２ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（３５０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルロマトグラフィーによって精製して、標記化合物（５００ｍｇ、７５％）を油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．１３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２５１．３ ［Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ］$^+$。

【０２９９】

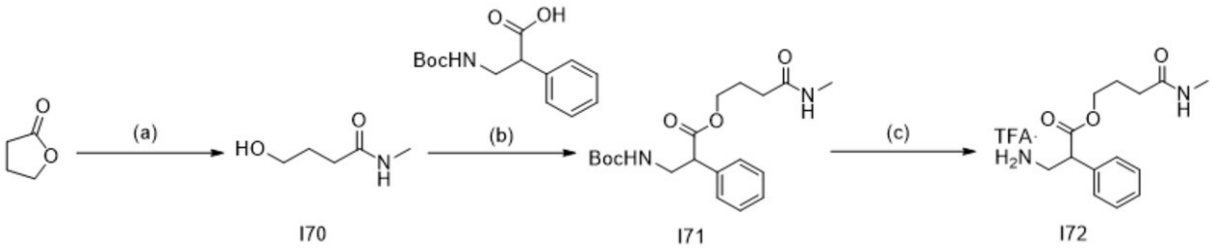
ｃ）３－アミノ－２－フェニルプロパン酸３－（メチルアミノ）－３－オキソプロピル塩酸塩　Ｉ６９

３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－フェニルプロパン酸３－（メチルアミノ）－３－オキソプロピル　Ｉ６８（５００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液に、２Ｍ　ＨＣｌのEt_2O溶液（３０ｍＬ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水から再結晶し、減圧下で乾燥して、標記化合物（４００ｍｇ、９７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．２４ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２５１．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３００】

（ｘｘｖ）３－アミノ－２－フェニルプロパン酸４－（メチルアミノ）－４－オキソブチルトリフルオロ酢酸塩（Ｉ７２）

【化４９】



ａ）４－ヒドロキシ－Ｎ－メチルブタンアミド　Ｉ７０

－７８℃の圧力管中で、２Ｍ　メチルアミンのＴＨＦ溶液（２０．０ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）にジヒドロフラン－２（３Ｈ）－オン（３３４ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）を添加した。このフラスコを密閉し、上記混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、この混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物（３５０ｍｇ、７５％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ １１８．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３０１】

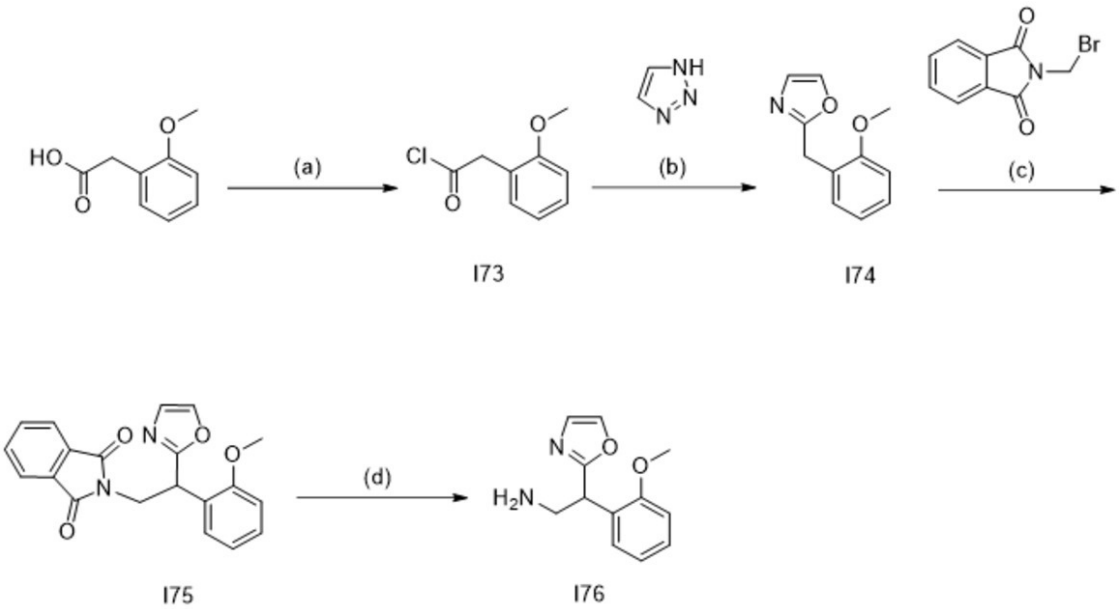
ｂ）３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－フェニルプロパン酸４－（メチルアミノ）－４－オキソブチル　Ｉ７１

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－フェニルプロパン酸（５００ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、４－ヒドロキシ－Ｎ－メチルブタンアミド　Ｉ７０（３３１ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ・ＨＣｌ（４３４ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（２３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（６０ｍＬ×３）で抽出し、１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３００／１～１００／１）によって精製して、標記化合物（４００ｍｇ、８０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．８５ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３８７．１ ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$，２６５．１ ［Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ］$^+$。

【０３０２】

ｃ）３－アミノ－２－フェニルプロパン酸４－（メチルアミノ）－４－オキソブチルトリ

フルオロ酢酸塩　Ｉ７２
　３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－フェニルプロパン酸４－（メチルアミノ）－４－オキソブチル　Ｉ７１（２２０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を添加し、この混合物を室温で３時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、標記化合物（３３０ｍｇ、＞１００％）を黄色油状物として得て、これを更に精製することなく次のステップに用いた。ＬＣＭＳ－Ｄ：遊離塩基に関してR_t　０．３１　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　２６５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３０３】
（ｘｘｖｉ）２－（２－メトキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン（Ｉ７６）
【化５０】



ａ）２－（２－メトキシフェニル）アセチルクロリド　Ｉ７３
　２－（２－メトキシフェニル）酢酸（１０ｇ、６０．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に、オキサリルクロリド（１５ｍＬ、１８０．５ｍｍｏｌ）を滴加し、続いてＤＭＦ（３滴）を添加し、この混合物をN_2下、室温で２時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物（１１ｇ、１００％）を赤色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t　２．２８　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　１８１．０　［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯＨ］$^+$。
【０３０４】
ｂ）２－（２－メトキシベンジル）オキサゾール　Ｉ７４
　０℃の、スルホラン（１００ｍＬ）中の１，２，３－トリアゾール（５．４ｇ、７８．３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１３．５ｇ、９７．８ｍｍｏｌ）の混合物に、２－（２－メトキシフェニル）アセチルクロリド　Ｉ７３（１２ｇ、６５．２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を１６５℃で１時間加熱した。この混合物を、室温まで冷却した後、水（５００ｍＬ）で希釈し、Et_2O（５００ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を水（５００ｍＬ×３）、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～６／１）によって精製して、標記化合物（８．０ｇ、６５％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t　２．３６　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　１９０．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$，２１２．０　［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。
【０３０５】
ｃ）２－（２－（２－メトキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ７５
　N_2下、－７８℃の２－（２－メトキシベンジル）オキサゾール　Ｉ７４（１．０ｇ、５．３ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、

６．４ｍＬ、６．４ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次いでN_2下、－７８℃の２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．５ｇ、６．３４ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に添加した。この混合物を室温まで自然に加温し、終夜撹拌した。反応を飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、この混合物をＤＣＭ（２００ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～６／１）によって精製して、標記化合物（２００ｍｇ、１１％）を緑色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．５０ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３４９．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３０６】

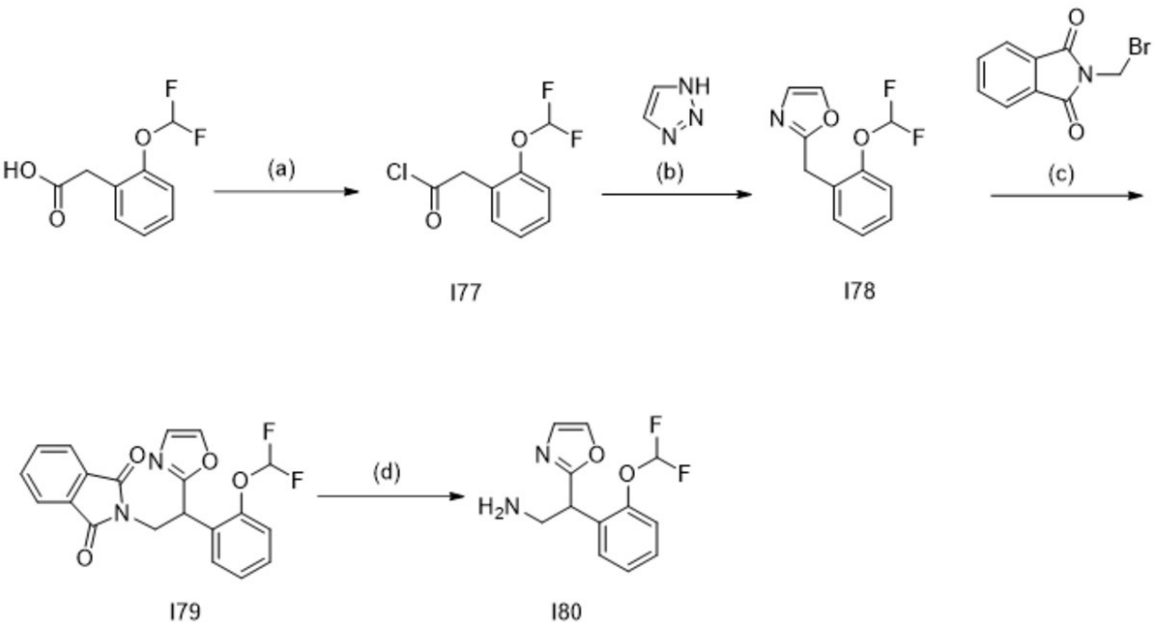
ｄ）２－（２－メトキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン Ｉ７６

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の２－（２－（２－メトキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン Ｉ７５（２００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びヒドラジン水和物（８６ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）の懸濁液をN_2下、８０℃で３時間加熱した。この混合物をろ過し、フィルタケーキをＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、標記化合物（１００ｍｇ、８０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．４１ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２１９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３０７】

（ｘｘｖｉｉ）２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン（Ｉ８０）

【化５１】



ａ）２－（２－イソプロポキシフェニル）アセチルクロリド Ｉ７７

２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）酢酸（２．０ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、オキサリルクロリド（３ｍＬ、２９．６７ｍｍｏｌ）を滴加し、続いてＤＭＦ（３滴）を添加し、この混合物を室温で３時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物（２．２ｇ、１００％）を赤色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．０２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２３９．０ ［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯ＋Ｎａ］$^+$。

【０３０８】

ｂ）２－（２－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）オキサゾール Ｉ７８

０℃の、スルホラン（３０ｍＬ）中の１，２，３－トリアゾール（１．０ｇ、４．５３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（０．９４ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）の混合物に、２－（２－イソプロポキシフェニル）アセチルクロリド Ｉ７７（１．０ｇ、４．５３ｍｍｏｌ）を添加

し、この混合物をN_2下、１６５℃で１時間加熱した。この混合物を室温まで冷却した後、水（１００ｍＬ）で希釈し、Et_2O（１００ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を水（１００ｍＬ）、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～６／１）によって精製して、標記化合物（８００ｍｇ、７８％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．７４ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２２６．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３０９】

ｃ）２－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン Ｉ７９

N_2下、－７８℃の２－（２－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）オキサゾール Ｉ７８（１．１ｇ、４．８８ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ ＴＨＦ溶液、６．０ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次いでN_2下、－７８℃の２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．４１ｇ、５．８６ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に添加した。この混合物を室温まで自然に加温し、終夜撹拌した。反応を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、この混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～６／１）によって精製して、標記化合物（３６０ｍｇ、１９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．２１ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３８５．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１０】

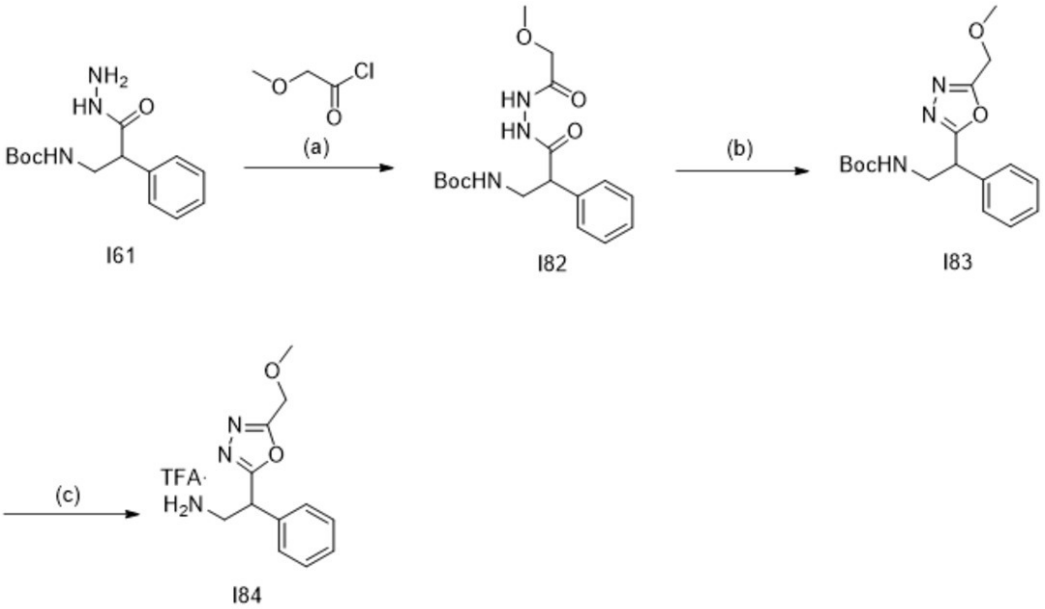
ｄ）２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン Ｉ８０

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の２－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン Ｉ７９（３６０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）及びヒドラジン水和物（０．１５ｍＬ、２．８１ｍｍｏｌ）の懸濁液を、N_2下、８０℃で３時間加熱した。この混合物をろ過し、フィルタケーキをＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、標記化合物（１５０ｍｇ、６３％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．３４ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２５５．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１１】

（ｘｘｖｉｉｉ）２－（５－（メトキシメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミントリフルオロ酢酸塩（Ｉ８４）

【化５２】



ａ）（３－（２－（２－メトキシアセチル）ヒドラジニル）－３－オキソ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ８２

（３－ヒドラジニル－３－オキソ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ６１（５１５ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、ピリジン（２９２ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ）及び２－メトキシアセチルクロリド（２４０ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（２３０ｍｇ、３６％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．６０ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３５２．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１２】

ｂ）（２－（５－（メトキシメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ８３

（３－（２－（２－メトキシアセチル）ヒドラジニル）－３－オキソ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ８２（３０ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、バージェス試薬（４１ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をマイクロ波照射下、１２０℃で３０分間加熱した。上記手順を、同一のスケールで１回、またＴＨＦ（３ｍＬ）中で（３－（２－（２－メトキシアセチル）ヒドラジニル）－３－オキソ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ８２（１５０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びバージェス試薬（７１１ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）を用いて１回繰り返した。３回分の反応混合物を１つにまとめ、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（７０ｍｇ、２７％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．９６ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３５６．０ ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０３１３】

ｃ）２－（５－（メトキシメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミントリフルオロ酢酸塩　Ｉ８４

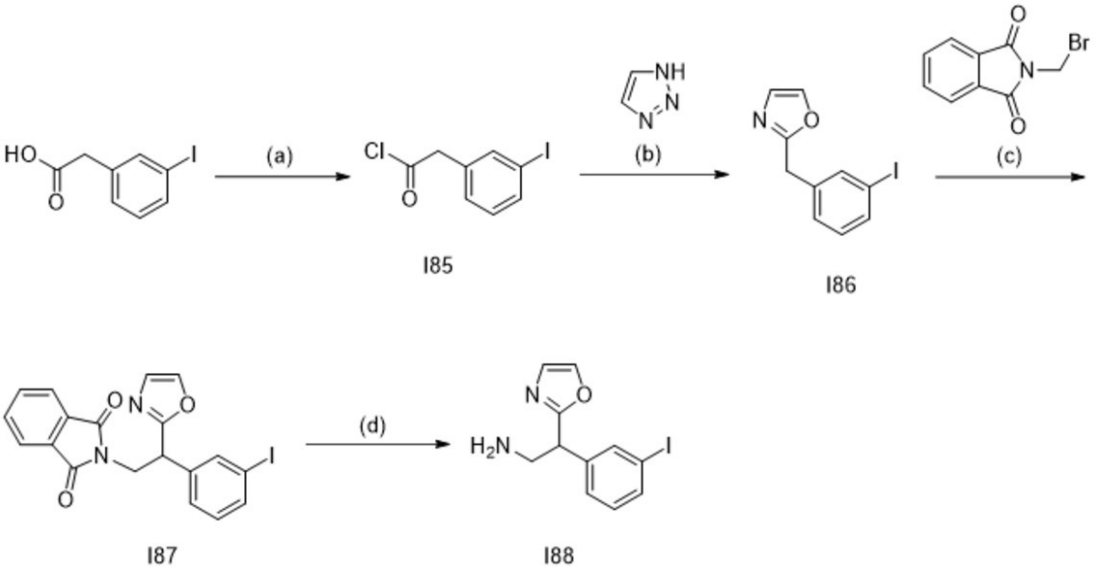
（２－（５－（メトキシメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ８３（７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２ｍＬ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した。この混合物を

減圧下で濃縮し、標記化合物（６０ｍｇ、８２％）を黄色油状物として得て、これを更に精製することなく次のステップに用いた。ＬＣＭＳ－Ｃ： 遊離塩基に関してR_t ０．８７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２３３．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１４】

（ｘｘｉｘ）２－（３－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン（Ｉ８８）

【化５３】



ａ）２－（３－ヨードフェニル）アセチルクロリド Ｉ８５

２－（３－ヨードフェニル）酢酸（１０．０ｇ、３８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液に、オキサリルクロリド（１０．０ｍＬ、１１５ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）を添加し、この混合物を室温で５時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、標記化合物（１０．０ｇ、９４％）を黄色油状物として得て、これを直接次のステップに用いた。

【０３１５】

ｂ）２－（３－ヨードベンジル）オキサゾール Ｉ８６

スルホラン（８０ｍＬ）中の１，２，３－トリアゾール（３．０ｇ、４３．２ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（７．３ｇ、５３．０ｍｍｏｌ）の混合物に、２－（３－ヨードフェニル）アセチルクロリド Ｉ８５（１０．０ｇ、３６．０ｍｍｏｌ）のスルホラン（２０ｍＬ）溶液を添加し、この混合物をN_2下、１６５℃で１時間加熱した。この混合物を室温に冷却後、水で希釈し、Et_2Oで抽出した。１つにまとめた有機抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５０／１～２０／１～１０／１）によって精製して、標記化合物（６．０ｇ、５８％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．１３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２８５．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

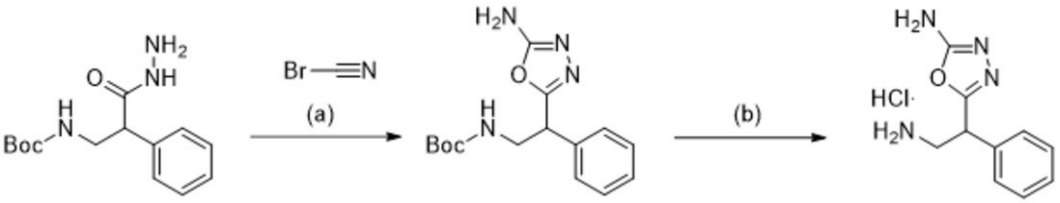
【０３１６】

ｃ）２－（２－（３－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン Ｉ８７

N_2下、－７８℃の２－（３－ヨードベンジル）オキサゾール Ｉ８６（６．０ｇ、２１ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ ＴＨＦ溶液、２５．０ｍＬ、２５．０ｍｍｏｌ）を滴加し、この混合物を－７８℃で４５分間撹拌した。次いで、２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（６．０ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液を－７８℃で滴加し、この混合物を室温まで自然に加温し、終夜撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、１つにまとめた有機抽出液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３０／１～１０／１）によって精製して、標記化合物（１．８ｇ、１９％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．３３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４４５．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１７】
ｄ）２－（３－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン　Ｉ８８
ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の２－（２－（３－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ８７（１．８ｇ、４．０ｍｍｏｌ）及びヒドラジン一水和物（６００ｍｇ、１２．０ｍｍｏｌ）の懸濁液をN_2下、８０℃で終夜加熱した。この混合物を室温まで冷却した後、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。１つにまとめた有機抽出液を減圧下で濃縮して、標記化合物（７６０ｍｇ、６３％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３６ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３１５．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．０２ （ｓ， １Ｈ），７．６４－７．６０ （ｍ， ２Ｈ），７．２８－７．２４ （ｍ， １Ｈ），７．１９ （ｓ， １Ｈ），７．１３ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），４．２２－４．１６ （ｍ， １Ｈ），３．２５－３．１８ （ｍ， １Ｈ），３．０４－２．９８ （ｍ， １Ｈ）。

【０３１８】
（ｘｘｘ）５－（２－アミノ－１－フェニルエチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－アミン塩酸塩（Ｉ９０）
【化５４】

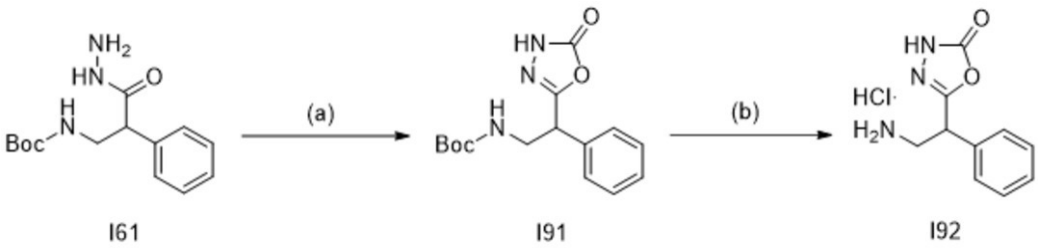


ａ）（２－（５－アミノ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ８９
（３－ヒドラジニル－３－オキソ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ６１（１３０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に、$NaHCO_3$（４２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の水（１．５ｍＬ）溶液を添加し、白色の懸濁液を形成した。次いでブロモアセトニトリル（５３ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を少しずつ添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。これに従って、（３－ヒドラジニル－３－オキソ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｍｍｏｌ）を用いてこの反応をスケールアップし、反応混合物を１つにまとめ、減圧下で濃縮して、１，４－ジオキサンのほとんどを除去し、水性の残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機抽出液を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（４００ｍｇ、８８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．３８ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３０５．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１９】
ｂ）５－（２－アミノ－１－フェニルエチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－アミン塩酸塩　Ｉ９０
（２－（５－アミノ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ８９（１８３ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及び２ＭＨＣｌの１，４－ジオキサン溶液（１０ｍＬ）の混合物を、N_2下、室温で２時間撹拌した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物（１２０ｍｇ、８３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．２８ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２０５．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３２０】
（ｘｘｘｉ）５－（２－アミノ－１－フェニルエチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン塩酸塩　Ｉ９２

【化５５】



I61　　I91　　I92

ａ）（２－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ９１

N_2下、０℃の（３－ヒドラジニル－３－オキソ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ６１（３２０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２９７ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２ｍＬ）溶液に、トリホスゲン（１３７ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）溶液を添加し、この混合物を１５分間撹拌し、次いで室温まで自然に加温し、終夜撹拌した。この混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（１７０ｍｇ、４９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．４３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３２８．０ ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０３２１】

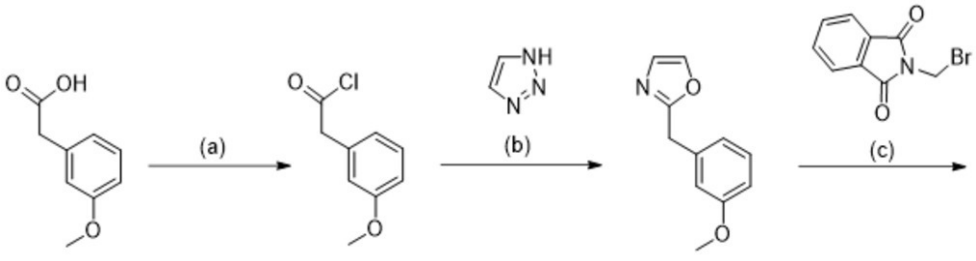
ｂ）５－（２－アミノ－１－フェニルエチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン塩酸塩　Ｉ９２

（２－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ｉ９１（１１０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及び２Ｍ　ＨＣｌの１，４－ジオキサン溶液（１０ｍＬ）の混合物を室温で終夜撹拌した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮し、標記化合物（１１０ｍｇ、＞１００％）を白色固体として得て、これを次のステップに直接用いた。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．２７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２０６．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

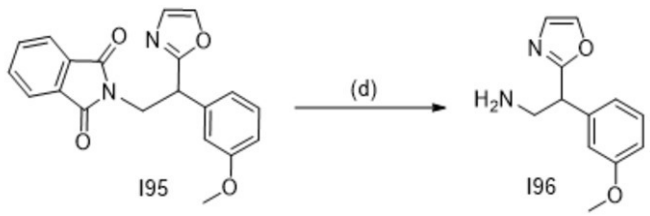
【０３２２】

（ｘｘｘｉｉ）２－（３－メトキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン（Ｉ９６）

【化５６】



I93　　I94



I95　　I96

ａ）２－（３－メトキシフェニル）アセチルクロリド　Ｉ９３

N_2下、０℃の２－（３－メトキシフェニル）酢酸（１０．０ｇ、６０．０ｍｍｏｌ）

及びＤＭＦ（３滴）のＤＣＭ（１００ｍＬ）の溶液に、オキサリルクロリド（２３．０ｇ、１８０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を３時間撹拌した。減圧下で溶媒を除去して、標記化合物（１１．０ｇ、１００％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．１７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ １８１．０ ［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯ＋Ｈ］$^+$。

【０３２３】

ｂ）２－（３－メトキシベンジル）オキサゾール　Ｉ９４

０℃の、スルホラン（１５０ｍＬ）中の１，２，３－トリアゾール（５．００ｇ、７２．０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１３．０ｇ、９０．０ｍｍｏｌ）の混合物に、２－（３－メトキシフェニル）アセチルクロリド　Ｉ９３（１１．０ｇ、６０．０ｍｍｏｌ）を滴加し、この混合物を１６５℃で１時間加熱した。室温まで冷却した後、ＭＴＢＥ（４００ｍＬ）を加え、この混合物を水（５００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（５．２ｇ、５０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．２４ ｍｉｎ；ｍ／ｚ １９０．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３２４】

ｃ）２－（２－（３－メトキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ９５

N_2下、－７８℃の２－（３－メトキシベンジル）オキサゾール　Ｉ９４（５．２ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（８０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、３３．０ｍＬ、３３．０ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を－７８℃で４５分間撹拌し、次いでN_2下、－７８℃の２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（７．９ｇ、３３ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（１２０ｍＬ）溶液に添加し、この混合物を－７８℃で終夜撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝４／１）によって精製して、標記化合物（２．６９ｇ、２８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．５８ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３４９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３２５】

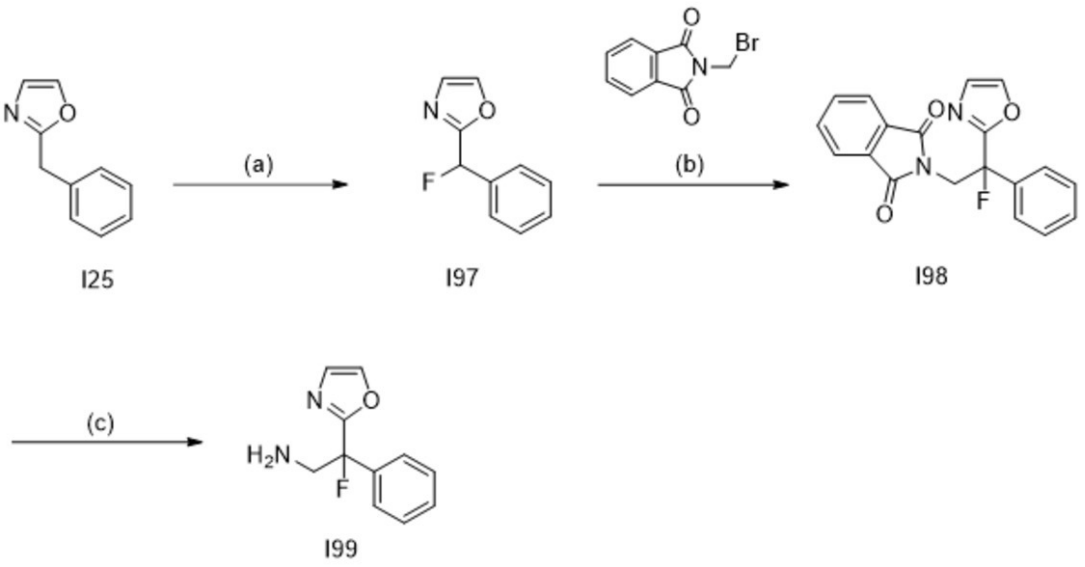
ｄ）２－（３－メトキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン　Ｉ９６

ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の２－（２－（３－メトキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ９５（２．６９ｇ、７．７０ｍｍｏｌ）及びヒドラジン一水和物（１．２０ｇ、２３．０ｍｍｏｌ）の懸濁液を、N_2下、８０℃で３時間撹拌した。次いで、この混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、標記化合物（１．４ｇ、８０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ： R_t ０．４３ ｍｉｎ， ｍ／ｚ ２１９．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．０４－７．９６ （ｍ， １Ｈ）， ７．２３ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１８ （ｓ， １Ｈ）， ６．８７－６．７４ （ｍ， ３Ｈ）， ４．１６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．３， ６．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．７２ （ｓ， ３Ｈ）， ３．２８－３．１９ （ｍ， １Ｈ）， ３．０６－２．９８ （ｍ， １Ｈ）。

【０３２６】

（ｘｘｘｉｉｉ）２－フルオロ－２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタンアミン（Ｉ９９）

【化５７】



I25 I97 I98 I99

ａ）２－（フルオロ（フェニル）メチル）オキサゾール　Ｉ９７

N_2下、－７８℃の２－ベンジルオキサゾール　Ｉ２５（１５．１ｇ、９５．０ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液に、ｔ－ＢｕＬｉ（１．３Ｍ　ヘプタン溶液、８１．０ｍＬ、１０５ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を－７８℃で４５分間撹拌し、次いでN_2下、－７８℃のＮ－フルオロベンゼンスルホンイミド（３９．０ｇ、１２４ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に添加し、この混合物を－７８℃で終夜撹拌した。反応を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、この混合物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で抽出した。有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２８／１）によって精製して、標記化合物（１０．２ｇ、６３％）を赤色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．２５ｍｉｎ，ｍ／ｚ １７８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．２１（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４１（ｍ，５Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝２４．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３２７】

ｂ）２－（２－フルオロ－２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ９８

N_2下、－７８℃の２－（フルオロ（フェニル）メチル）オキサゾール　Ｉ９７（３．５４ｇ、２０ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、２４．０ｍＬ、２４．０ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を－７８℃で４５分間撹拌し、次いでN_2下、－７８℃の２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（５．７６ｇ、２４．０ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液に添加し、この混合物を－７８℃で終夜撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製して、標記化合物（５２０ｍｇ、８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．１２ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３３７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３２８】

ｃ）２－フルオロ－２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタンアミン　Ｉ９９

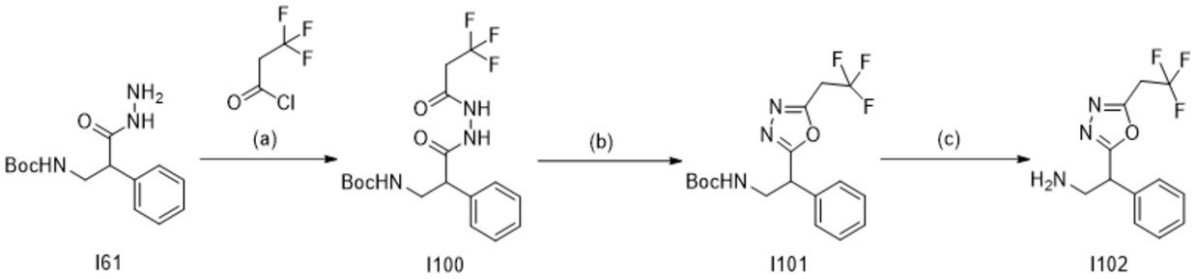
ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の２－（２－フルオロ－２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ９８（５２０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びヒドラジン一水和物（２２５ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）の懸濁液を、N_2下、８０℃で３時間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解し、水（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮

して、標記化合物（２５０ｍｇ、８０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．２８ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２０７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．２１－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．２６（ｍ，６Ｈ），３．５８－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．２５（ｍ，１Ｈ）。

【０３２９】

（ｘｘｘｉｖ）２－フェニル－２－（５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，３－オキサジアゾール－２－イル）エタンアミン（Ｉ１０２）

【化５８】



ａ）（３－オキソ－２－フェニル－３－（２－（３，３，３－トリフルオロプロパノイル）ヒドラジニル）プロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１００

室温の（３－ヒドラジニル－３－オキソ－２－フェニルプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ６１（５５８ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及びピリジン（３２０ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、３，３，３－トリフルオロプロパノイルクロリド（５８０ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を滴加し、この混合物を２時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（６１０ｍｇ、８０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．６２ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４１２．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０３３０】

ｂ）（２－フェニル－２－（５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１０１

脱水ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の（３－オキソ－２－フェニル－３－（２－（３，３，３－トリフルオロプロパノイル）ヒドラジニル）プロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１００（３１２ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）及びバージェス試薬（７６０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）の懸濁液を、封管中、１６０℃で終夜撹拌した。この混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（５０ｍｇ、１７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．３０ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３１】

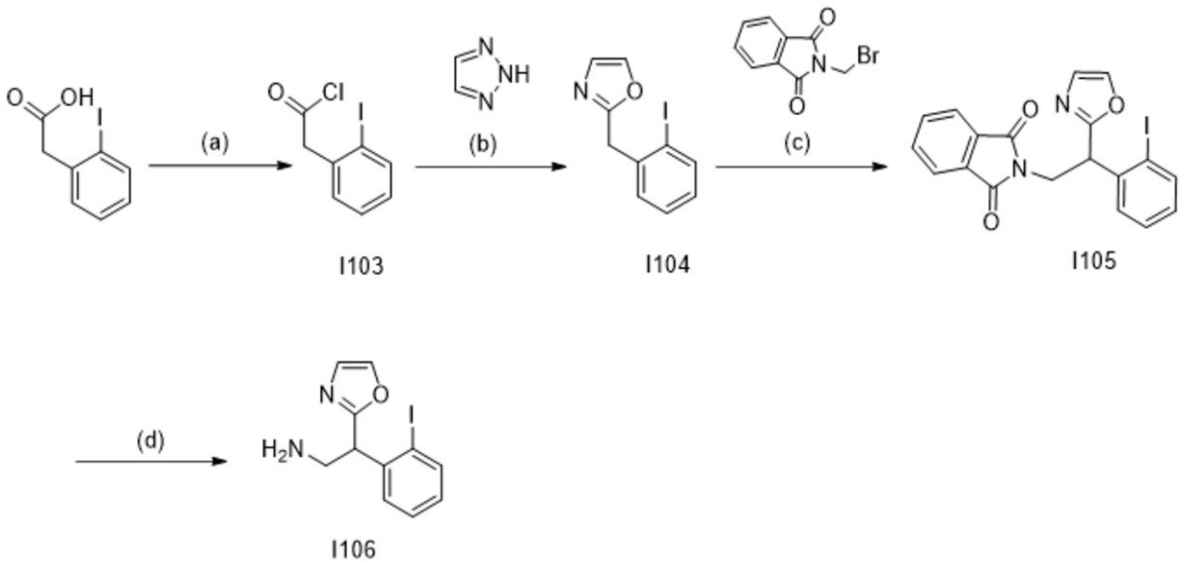
ｃ）２－フェニル－２－（５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エタンアミン　Ｉ１０２

（２－フェニル－２－（５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１０１（５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、減圧下で濃縮して、標記化合物（２０ｍｇ、６０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．２５ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２７２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３２】

（ｘｘｘｖ）２－（２－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタンアミン（Ｉ１０６）

【化５９】



ａ）２－（２－ヨードフェニル）アセチルクロリド　Ｉ１０３

N_2下、０℃の２－（２－ヨードフェニル）酢酸（１５．７ｇ、６０ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（３滴）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に、オキサリルクロリド（２３ｇ、１８０ｍｍｏｌ）を滴加し、この混合物を３時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物（１６．８ｇ、１００％）を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．１４ｍｉｎ，ｍ／ｚ　２７６．９　［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯ＋Ｈ］$^+$。

【０３３３】

ｂ）２－（２－ヨードベンジル）オキサゾール　Ｉ１０４

０℃の、スルホラン（２００ｍＬ）中の１，２，３－トリアゾール（５．０ｇ、７２．０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１３．０ｇ、９０．０ｍｍｏｌ）の混合物に、２－（２－ヨードフェニル）アセチルクロリド　Ｉ１０３（１６．８ｇ、６０．０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を１６５℃で４５分間加熱した。この混合物を室温まで冷却した後、水で希釈し、ＭＴＢＥ（５００ｍＬ×３）で抽出し、１つにまとめた有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（９．５ｇ、５５％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．９８ｍｉｎ，ｍ／ｚ　２８５．９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．００　（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７　（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３２　（ｍ，２Ｈ），７．１２　（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－７．００　（ｍ，１Ｈ），４．２３　（ｓ，２Ｈ）。

【０３３４】

ｃ）２－（２－（２－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１０５

N_2下、－７８℃の２－（２－ヨードベンジル）オキサゾール　Ｉ１０４（９．１ｇ、３２ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、３８．４ｍＬ、３８．４ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を－７８℃で４５分間撹拌し、次いで２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（９．２ｇ、３８．４ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液に添加し、この混合物をN_2下、－７８℃で終夜撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２／１）によって精製して、標記化合物（４．６ｇ、３２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．３３ｍｉｎ，ｍ／ｚ　４４４．９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

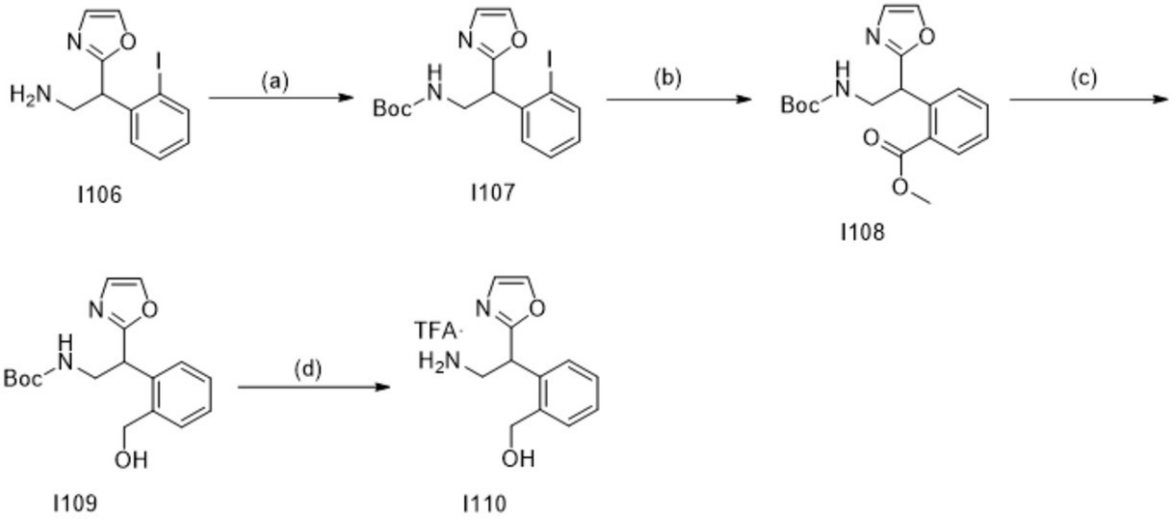
【０３３５】

ｄ）２－（２－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタンアミン　Ｉ１

０６
ＥｔＯＨ（１２０ｍＬ）中の２－（２－（２－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１０５（４．６ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）及びヒドラジン一水和物（１．７ｇ、３３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、N_2下、８０℃で３時間加熱した。この混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、標記化合物（２．７ｇ、７９％）を橙色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．２８ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３１４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．０３（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４４（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，１Ｈ）。

【０３３６】
（ｘｘｘｖｉ）（２－（２－アミノ－１－（オキサゾール－２－イル）エチル）フェニル）メタノールトリフルオロ酢酸塩（Ｉ１１０）

【化６０】



ａ）（２－（２－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１０７
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（２－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタンアミン　Ｉ１０６（６２８ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、Boc_2O（８７３ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（６０６ｍｇ、６．０ｍｍｏｌ）の懸濁液を室温で３時間撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出し、有機層をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝４／１）によって精製して、標記化合物（７００ｍｇ、８４％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．３１ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４１４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３７】
ｂ）２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１－（オキサゾール－２－イル）エチル）安息香酸メチル　Ｉ１０８
（２－（２－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１０７（７００ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（１４０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、Et_3N（５００ｍｇ、５ｍｍｏｌ）、及びＭｅＯＨ（３０ｍＬ）の混合物を、ＣＯ雰囲気（０．１ＭＰａ）下、１００℃で終夜加熱した。この混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出し、有機層をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（４６０ｍｇ、７７％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．１９ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３４７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

。

【０３３８】

ｃ）（２－（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１０９

２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１－（オキサゾール－２－イル）エチル）安息香酸メチル　Ｉ１０８（４６０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、$LiBH_4$（２Ｍ　ＴＨＦ溶液、１．３３ｍＬ、２．６６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、水洗し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（４００ｍｇ、９８％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．３７ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３１９．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３９】

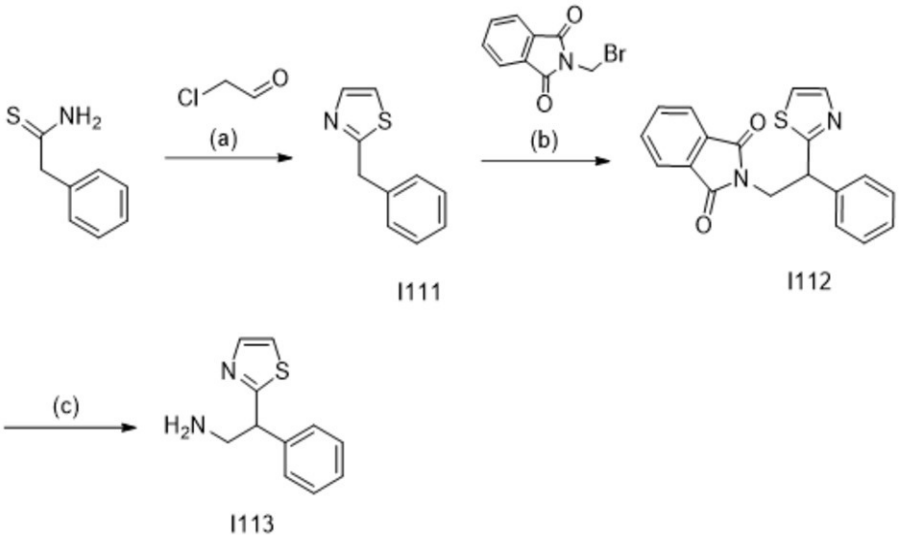
ｄ）（２－（２－アミノ－１－（オキサゾール－２－イル）エチル）フェニル）メタノールトリフルオロ酢酸塩　Ｉ１１０

（２－（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１０９（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（１ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物（６６ｍｇ、６７％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３８ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２１９．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４０】

（ｘｘｘｖｉｉ）２－フェニル－２－（チアゾール－２－イル）エタンアミン（Ｉ１１３）

【化６１】



ａ）２－ベンジルチアゾール　Ｉ１１１

ＥｔＯＨ（１５０ｍＬ）中の２－フェニルエタンチオアミド（１０．０ｇ、６６．０ｍｍｏｌ）及び２－クロロアセトアルデヒド（２６．０ｇ、１３２ｍｍｏｌ）の懸濁液をN_2下、１００℃で終夜加熱した。この混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製して、標記化合物（３．８８ｇ、３３％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．５２ ｍｉｎ，ｍ／ｚ １７６．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４１】

ｂ）２－（２－フェニル－２－（チアゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１１２

N_2下、－７８℃の２－ベンジルチアゾール　Ｉ１１１（３．８８ｇ、２２．１ｍｍｏ

ｌ）の脱水ＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、２６．５ｍＬ、２６．５ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を－７８℃で４５分間撹拌し、N_2下、－７８℃の２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（６．３８ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液に添加し、この混合物を－７８℃で終夜撹拌した。この混合物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、水洗し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２／１）によって精製して、標記化合物（２．９ｇ、３９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．２３ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３３５．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４２】

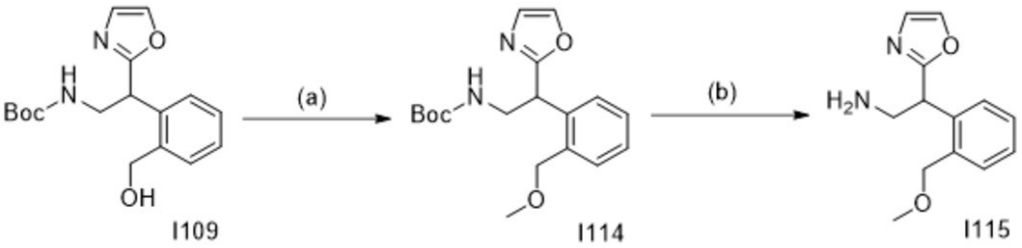
ｃ）２－フェニル－２－（チアゾール－２－イル）エタンアミン　Ｉ１１３

ＥｔＯＨ（１２０ｍＬ）中の２－（２－フェニル－２－（チアゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１１２（２．９ｇ、８．６８ｍｍｏｌ）及びヒドラジン一水和物（１．３ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）の懸濁液を、N_2下、８０℃で終夜加熱した。次いでこの混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、標記化合物（１．４ｇ、８０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３３ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２０５．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４３】

（ｘｘｘｖｉｉｉ）２－（２－（メトキシメチル）フェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタンアミントリフルオロ酢酸塩（Ｉ１１５）

【化６２】



ａ）（２－（２－（メトキシメチル）フェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１１４

（２－（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１０９（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のCH_3CN（１０ｍＬ）溶液に、Ag_2O（３５０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びCH_3I（４２６ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（４０ｍｇ、４０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．８８ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３３３．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４４】

ｂ）２－（２－（メトキシメチル）フェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタンアミントリフルオロ酢酸塩　Ｉ１１５

（２－（２－（メトキシメチル）フェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１１４（４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（１ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物（２３ｍｇ、５６％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３５ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２３３．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４５】

（ｘｘｘｉｘ）２－アミノ－１－シクロヘキシルエタノール塩酸塩　Ｉ１１６

【化６３】



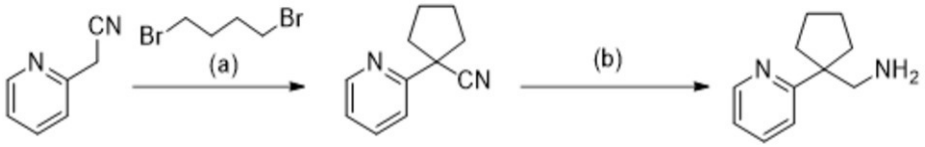
I116

２－アミノ－１－フェニルエタノール（２７４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、PtO_2（４５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び濃塩酸（１ｍＬ）を添加し、この混合物をH_2雰囲気（３ＭＰａ）下、１２０℃で終夜加熱した。この混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、標記化合物（５７ｍｇ、１６％）を黄色油状物として得て、これを更に精製することなく次のステップに直接用いた。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３２ｍｉｎ，ｍ／ｚ １４４．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４６】

（ｘｌ）（１－（ピリジン－２－イル）シクロペンチル）メタンアミン　Ｉ１１８

【化６４】



I117　　I118

ａ）１－（ピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボニトリル　Ｉ１１７

N_2下、１５℃のＮａＨ（鉱油中の６０％分散液、８００ｍｇ、２０ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１０ｍＬ）溶液に、２－（ピリジン－２－イル）アセトニトリル（１．１８ｇ、１０ｍｍｏｌ）及び１，４－ジブロモブタン（２．１６ｇ、１０ｍｍｏｌ）のEt_2O（１０ｍＬ）ならびにＤＭＳＯ（２ｍＬ）の溶液を１時間かけて滴加した。次いでこの混合物を室温まで自然に加温し、２４時間撹拌した。イソプロパノール（５ｍＬ）、続いて水（１０ｍＬ）を滴加することにより反応を慎重にクエンチした。この混合物を１０分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出し、有機層を水洗し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（１．７２ｇ、１００％）を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．１１ｍｉｎ，ｍ／ｚ １７３．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４７】

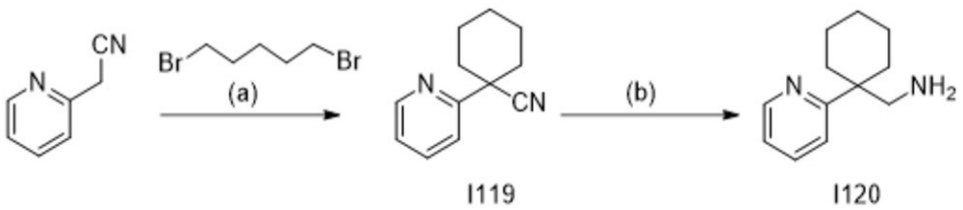
ｂ）（１－（ピリジン－２－イル）シクロペンチル）メタンアミン　Ｉ１１８

１－（ピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボニトリル　Ｉ１１７（３４４ｍｇ、２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、$LiAlH_4$（２．５Ｍ　ＴＨＦ溶液、１．６ｍＬ、４ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（２００ｍｇ、６０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３３ｍｉｎ，ｍ／ｚ １７７．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４８】

（ｘｌｉ）１－（ピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メタンアミン（Ｉ１２０）

【化６５】



I119　　I120

ａ）１－（ピリジン－２－イル）シクロヘキサンカルボニトリル　Ｉ１１９

N_2下、１５℃のＮａＨ（鉱油中の６０％分散液、８００ｍｇ、２０ｍｍｏｌ）のＤＭ

ＳＯ（１０ｍＬ）溶液に、２－（ピリジン－２－イル）アセトニトリル（１．１８ｇ、１０ｍｍｏｌ）及び１，５－ジブロモペンタン（２．３ｇ、１０ｍｍｏｌ）のＥｔ$_2$Ｏ（８０ｍＬ）ならびにＤＭＳＯ（２ｍＬ）の溶液を１時間かけて滴加した。この混合物を室温まで自然に加温し、２４時間撹拌した。イソプロパノール（５ｍＬ）、続いて水（１０ｍＬ）を滴加することにより反応を慎重にクエンチした。この混合物を１０分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出し、有機層を水洗し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（１．８６ｇ、１００％）を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．８７ ｍｉｎ，ｍ／ｚ １８７．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４９】

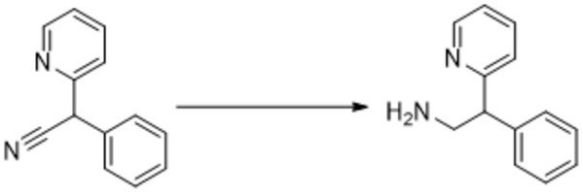
ｂ）（１－（ピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メタンアミン　Ｉ１２０

１－（ピリジン－２－イル）シクロヘキサンカルボニトリル　Ｉ１１９（３７２ｍｇ、２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、$LiAlH_4$（２．５Ｍ　ＴＨＦ溶液、１．６ｍＬ、４ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（２４０ｍｇ、６０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３５ ｍｉｎ，ｍ／ｚ １９１．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５０】

（ｘｌｉｉ）２－フェニル－２－（ピリジン－２－イル）エタンアミン（Ｉ１２１）

【化６６】



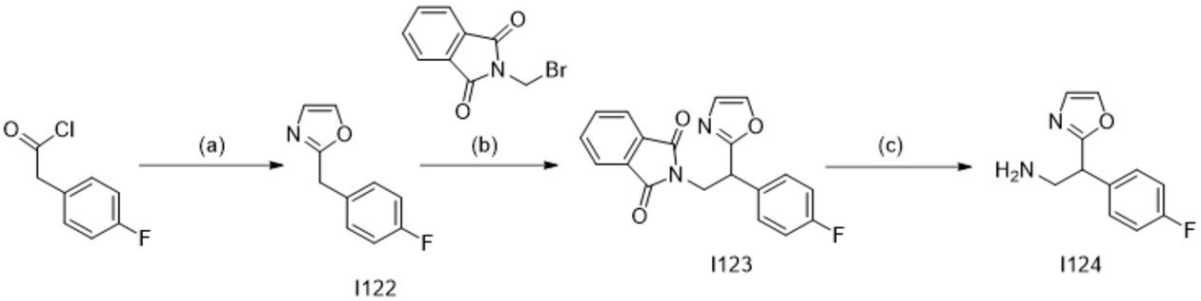
I121

濃NH_4OH水溶液（２ｍＬ）中の２－フェニル－２－（ピリジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びラネーニッケル（２０ｍｇ）の混合物を、H_2雰囲気下、５０℃で終夜加熱した。次いでこの混合物をろ過し、ろ液をＥｔＯＡｃと水の間で分配させた。層を分離し、有機層をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（５０ｍｇ、４９％）を得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３６ ｍｉｎ，ｍ／ｚ １９９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５１】

（ｘｌｉｉｉ）２－（４－フルオロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタンアミン　Ｉ１２４

【化６７】



ａ）２－（４－フルオロベンジル）オキサゾール　Ｉ１２２

０℃の、スルホラン（３００ｍＬ）中の１，２，３－トリアゾール（１０ｇ、０．１４ｍｏｌ）及びK_2CO_3（２５ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の混合物に、２－（４－フルオロフェニル）アセチルクロリド（２０ｇ、０．１２ｍｏｌ）を滴加し、この混合物を１６５℃で１時間加熱した。この混合物を室温まで冷却後、ＭＴＢＥ（５００ｍＬ）で希釈し、飽和食塩水で洗浄し、次いでNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）によって精製して

、標記化合物（１０．５ｇ、５１％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．４０ｍｉｎ，ｍ／ｚ １７８．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５２】

ｂ）２－（２－（４－フルオロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１２３

N_2下、－７８℃の２－（４－フルオロベンジル）オキサゾール　Ｉ１２２（１０ｇ、５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、６７．２ｍＬ、６７．２ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を－７８℃で４５分間撹拌し、次いで－７８℃の２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１６．１ｇ、６７．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液に滴加し、この混合物を－７８℃で終夜撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×３）で抽出し、１つにまとめた有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝８／１～４／１）によって精製し、標記化合物（３．０ｇ、１６％）を白色固体として得て、次のステップに直接用いた。

【０３５３】

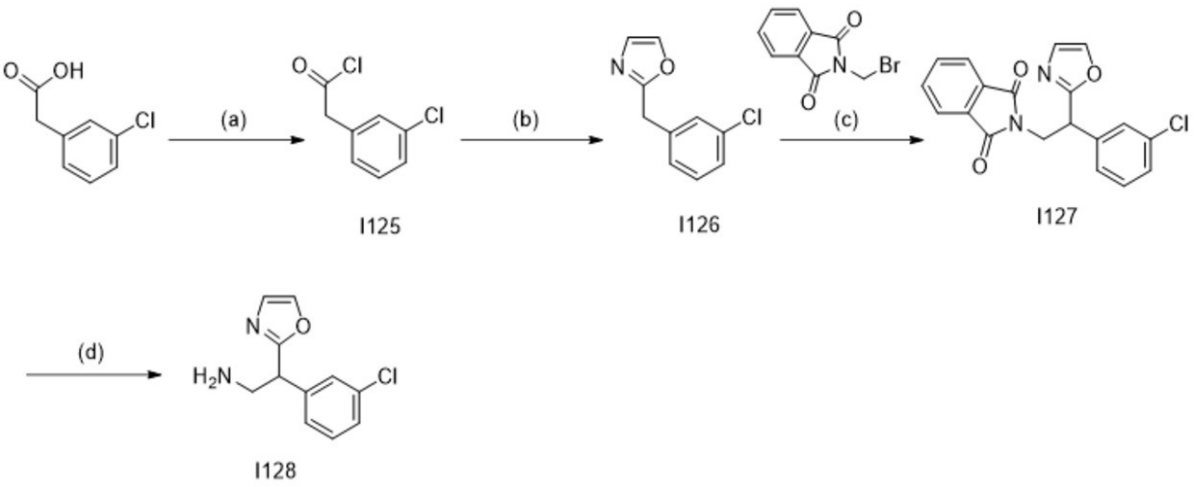
ｃ）２－（４－フルオロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタンアミンＩ１２４

ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の２－（２－（４－フルオロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１２３（１．０ｇ、３．０ｍｍｏｌ）及びヒドラジン一水和物（４５１ｍｇ、９．０ｍｍｏｌ）の懸濁液を、８０℃で３時間加熱した。この混合物をろ過し、固体をＥｔＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。次いでろ液を減圧下で濃縮して、標記化合物（５３２ｍｇ、８７％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．２９ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２０７．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５４】

（ｘｌｉｖ）２－（３－クロロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタンアミン（Ｉ１２８）

【化６８】



ａ）２－（３－クロロフェニル）アセチルクロリド　Ｉ１２５

２－（３－クロロフェニル）酢酸（２０．０ｇ、０．１２ｍｏｌ）及びＤＭＦ（０．２ｍＬ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に、オキサリルクロリド（４５．７ｇ、０．３６ｍｏｌ）を滴加し、この混合物を室温で１時間撹拌した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物（１０．０ｇ、４５％）を赤色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．０３ｍｉｎ，ｍ／ｚ １８５．０ ［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯ＋Ｈ］$^+$。

【０３５５】

ｂ）２－（３－クロロベンジル）オキサゾール　Ｉ１２６

０℃の、スルホラン（３００ｍＬ）中の１，２，３－トリアゾール（８．８ｇ、０．１３ｍｏｌ）及びK_2CO_3（２３．５ｇ、０．１７ｍｏｌ）の混合物に、２－（３－クロロ

フェニル）アセチルクロリド　Ｉ１２５（２０．０ｇ、０．１１ｍｏｌ）を滴加し、この混合物を１６５℃で１時間加熱した。この混合物を室温に冷却した後、ＭＴＢＥ（５００ｍＬ）で希釈し、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製して、標記化合物（１０．７ｇ、５３％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．９６ｍｉｎ，ｍ／ｚ １９４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５６】

ｃ）２－（２－（３－クロロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１２７

N_2下、－７８℃の２－（３－クロロベンジル）オキサゾール　Ｉ１２６（１０．０ｇ、５１．６ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、６２．０ｍＬ、６２．０ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を－７８℃で４５分間撹拌し、次いで－７８℃の２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１４．９ｇ、６２．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液に添加し、この混合物を－７８℃で終夜撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝８／１～４／１）によって精製して、標記化合物（６．８ｇ、３７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．３１ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３５２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５７】

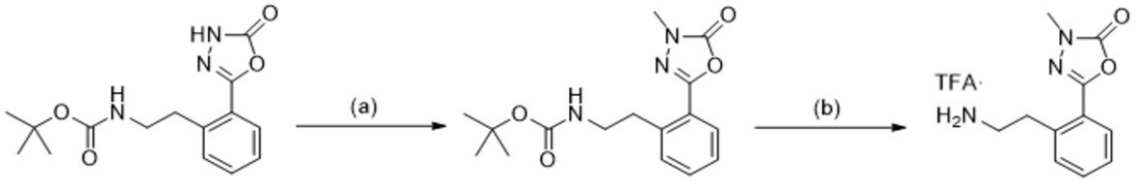
ｄ）２－（３－クロロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタンアミン　Ｉ１２８

ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の２－（２－（３－クロロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１２７（１．０ｇ、２．８ｍｍｏｌ）及びヒドラジン一水和物（４２６ｍｇ、８．５ｍｍｏｌ）を８０℃で３時間加熱した。次いでこの混合物をろ過し、固体をＥｔＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、標記化合物（０．５６ｇ、８９％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３１ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２２３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５８】

（ｘｌｖ）５－（２－（２－アミノエチル）フェニル）－３－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オントリフルオロ酢酸塩（Ｉ１３１）

【化６９】



ａ）２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェネチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１３０

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェネチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１２９（下記参照）（２００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１８１ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、及びCH_3I（１８６ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、室温で終夜撹拌した。水を加え、この混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮し、標記化合物（３８９ｍｇ、＞１００％）を黄色油状物として得て、次のステップに直接用いた。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．１７ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３４２．０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０３５９】

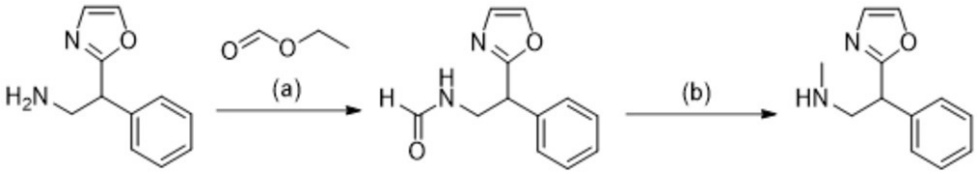
ｂ）５－（２－（２－アミノエチル）フェニル）－３－メチル－１，３，４－オキサジア

ゾール－２（３Ｈ）－オントリフルオロ酢酸塩　Ｉ１３１
　ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェネチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１３０（３８９ｍｇ、推定０．６６ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（５ｍＬ）の混合物を、N_2下、室温で終夜撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、標記生成物（２１０ｍｇ、９５％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３４ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２２０．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６０】

（ｘｌｖｉ）Ｎ－メチル－２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ｉ１３３）

【化７０】



I27　　I132　　I133

ａ）Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）ホルムアミド　Ｉ１３２
　２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン　Ｉ２７（６００ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）のギ酸エチル（１５ｍＬ）溶液を８０℃で３時間加熱した。室温まで冷却後、水（５０ｍＬ）を加え、この混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮し、標記化合物（５００ｍｇ、７２％）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た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．４６ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２１７．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

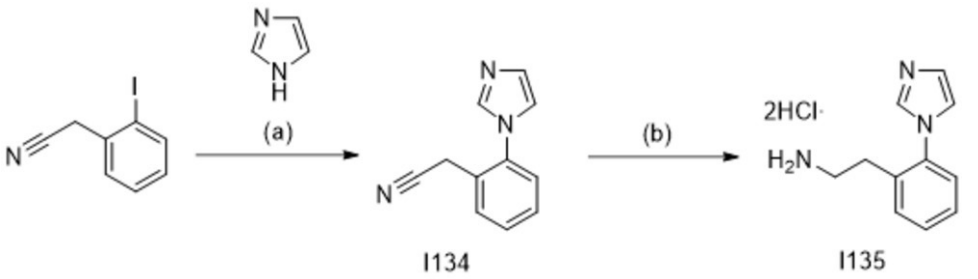
【０３６１】

ｂ）Ｎ－メチル－２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミンＩ１３３
　Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）ホルムアミド　Ｉ１３２（３００ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）及びBH_3・ＴＨＦ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、６ｍＬ、６ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃で３時間加熱し、次いで室温まで放冷し、１０％　ＨＣｌ水溶液でｐＨ５に調整し、１時間撹拌した。この混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で洗浄し、次いで水層を１Ｍ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨ９に調整し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（１３０ｍｇ、４６％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．３２ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２０３．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６２】

（ｘｌｖｉｉ）２－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－アミン二塩酸塩（Ｉ１３５）

【化７１】



I134　　I135

ａ）２－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アセトニトリル　Ｉ１３４
　ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２－（２－ヨードフェニル）アセトニトリル（６００ｍｇ、２

．４７ｍｍｏｌ）、１Ｈ－イミダゾール（２５２ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）、Ｆｅ（ａｃａｃ）$_3$（２６２ｍｇ、０．７４１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．６１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）、及びＣｕＯ（２０ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）の混合物を、封管中N_2下、９０℃で３０時間加熱した。次いでこの混合物をろ過し、ろ液を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１）によって精製して、標記化合物（１８０ｍｇ、４０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．４３ｍｉｎ，ｍ／ｚ １８４．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６３】

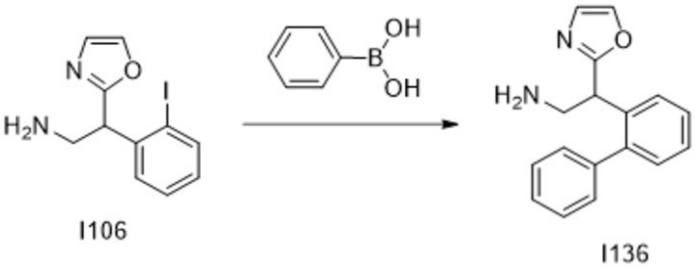
ｂ）２－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－アミン二塩酸塩　Ｉ１３５

２－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アセトニトリル　Ｉ１３４（９０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に、１０％　Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ）及び濃塩酸（０．２ｍＬ）を添加し、この混合物をH_2雰囲気下、室温で終夜撹拌した。この混合物をろ過し、フィルタケーキをＭｅＯＨ（３ｍＬ×２）ですすいだ。ろ液を減圧下で濃縮して、標記化合物（８０ｍｇ、６３％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．８９ｍｉｎ，ｍ／ｚ １８８．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６４】

（ｘｌｖｉｉｉ）２－（［１，１’－ビフェニル］－２－イル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタンアミン（Ｉ１３６）

【化７２】



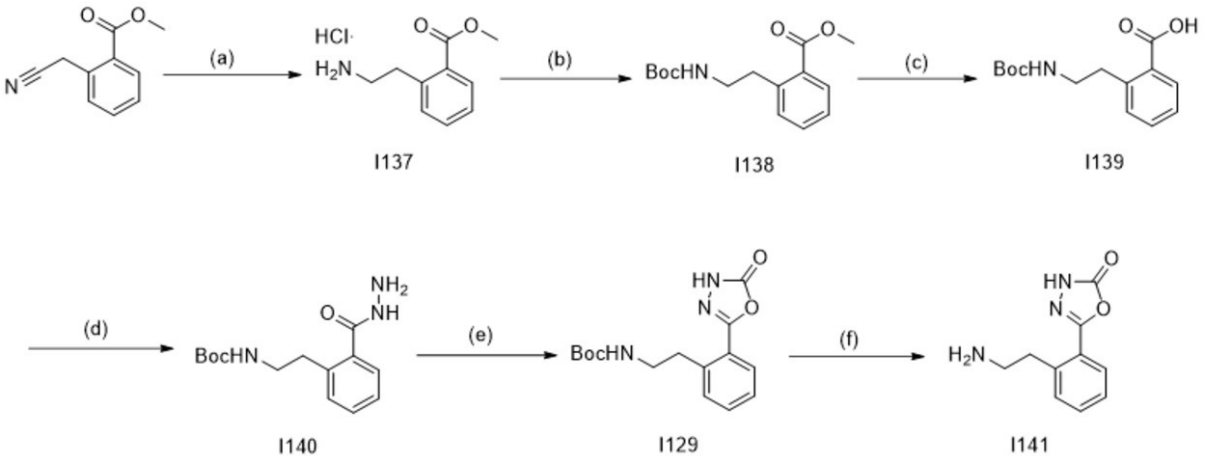
I106　　I136

２－（２－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタンアミン　Ｉ１０６（１５７ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ／H_2O（１０ｍＬ／２ｍＬ）溶液に、フェニルボロン酸（１２２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（５７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（４５０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、１１０℃で終夜加熱した。この混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ×５）で洗浄し、有機層をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（２０ｍｇ、１５％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．５５ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２６５．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６５】

（ｘｌｉｘ）５－（２－（２－アミノエチル）フェニル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン（Ｉ１４１）

【化７３】



ａ）２－（２－アミノエチル）安息香酸メチル塩酸塩　Ｉ１３７

２－（シアノメチル）安息香酸メチル（２．０９ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）溶液に、１０％　Ｐｄ／Ｃ（１．０５ｇ）及び濃塩酸（５ｍＬ）を添加し、この混合物をH_2雰囲気下、室温で終夜撹拌した。この混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（５ｍＬ）中に懸濁させ、次いでEt_2O（１００ｍＬ）で希釈した。固体をろ取し、Et_2Oで洗浄し、真空下で乾燥して、標記化合物（１．２５ｇ、５８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．３１ｍｉｎ，ｍ／ｚ １８０．１　$[M+H]^+$。

【０３６６】

ｂ）２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）安息香酸メチルＩ１３８

２－（２－アミノエチル）安息香酸メチル　Ｉ１３７（１．２２ｇ、６．８２ｍｍｏｌ）、Boc_2O（２．２３ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（２．０７ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液を、N_2下、室温で終夜撹拌した。この混合物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配させ、層を分離し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（１．８７ｇ、９８％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．２７ｍｉｎ，ｍ／ｚ １８０．１　$[M-Boc+2H]^+$。

【０３６７】

ｃ）２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）安息香酸　Ｉ１３９

２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）安息香酸メチル　Ｉ１３８（１．８７ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１８ｍＬ）及び水（５ｍＬ）の溶液に、ＮａＯＨ（１．３４ｇ、３３．６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を５０℃で５時間加熱した。この混合物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配させ、層を分離し、有機層を水で抽出した。１つにまとめた水層を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（９８６ｍｇ、５５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t １．８３ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２６４．１　$[M-H]^-$。

【０３６８】

ｄ）（２－（ヒドラジンカルボニル）フェネチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１４０

２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）安息香酸　Ｉ１３９（９８０ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（７１９ｍｇ、４．４４ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、ヒドラジン一水和物（５５５ｍｇ、１１．１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で更に５時間撹拌した。この混合物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配させ、層を分離し、有機層をNa_2S

O_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（１．００ｇ、９９％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．４８ ｍｉｎ，ｍ／ｚ １８０．１ ［Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ］$^+$。

【０３６９】

ｅ）（２－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェネチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１２９

（２－（ヒドラジンカルボニル）フェネチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１４０（１．００ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（１．７９ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を６時間加熱還流した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を水で希釈した。生じた沈殿をろ取し、水洗し、真空下で乾燥して、標記化合物（９００ｍｇ、８０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．９１ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２０６．０ ［Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ］$^+$。

【０３７０】

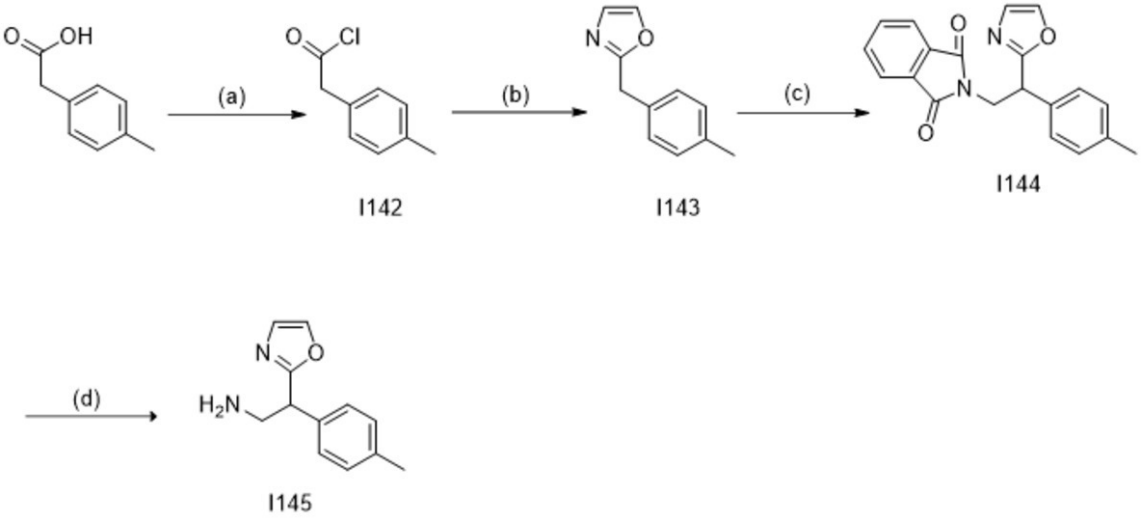
ｆ）５－（２－（２－アミノエチル）フェニル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン　Ｉ１４１

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（２－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェネチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ｉ１２９（８５０ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（８ｍＬ）の混合物を室温で５時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１～３０／１）によって精製して、標記化合物（３８０ｍｇ、６６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．３１ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２０６．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７１】

（ｌ）２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｐ－トリル）エタン－１－アミン（Ｉ１４５）

【化７４】



ａ）２－（ｐ－トリル）アセチルクロリド　Ｉ１４２

２－（ｐ－トリル）酢酸（１２．７ｇ、８４．６ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（０．２ｍＬ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に、オキサリルクロリド（３２．２ｇ、２５４ｍｍｏｌ）を滴加し、この混合物を室温で１時間撹拌した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮し、標記化合物（１０．１ｇ、７１％）を得て、これを次のステップに直接用いた。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．００ ｍｉｎ，ｍ／ｚ １６５．０ ［Ｍ－Ｃｌ＋ＭｅＯ＋Ｈ］$^+$。

【０３７２】

ｂ）２－（４－メチルベンジル）オキサゾール　Ｉ１４３

室温の１，２，３－１Ｈ－トリアゾール（４．９ｇ、７１．２ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１２．３ｇ、８８．９ｍｍｏｌ）のスルホラン（１５０ｍＬ）溶液に、２－（ｐ－トリル）アセチルクロリド　Ｉ１４２（１０．０ｇ、５９．３ｍｍｏｌ）を滴加し、この混合

物をN_2下、１６５℃で１時間加熱した。この混合物を室温に冷却した後、水（２００ｍＬ）で希釈し、ジエチルエーテル（２００ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を水洗し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～１５／１）によって精製して、標記化合物（７．２ｇ、７０％）をワイン色の油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．７７ ｍｉｎ，ｍ／ｚ １７４．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７３】

ｃ）２－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｐ－トリル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン Ｉ１４４

N_2下、－７８℃の２－（４－メチルベンジル）オキサゾール Ｉ１４３（７．０ｇ、４０．５ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ ＴＨＦ溶液、４９．０ｍＬ、４９．０ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次いで２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１１．７ｇ、４８．６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に滴加した。次いでこの混合物を室温まで自然に加温し、終夜撹拌した。反応を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、この混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～５／１）によって精製して、標記化合物（３．５ｇ、２６％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．２２ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３３３．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７４】

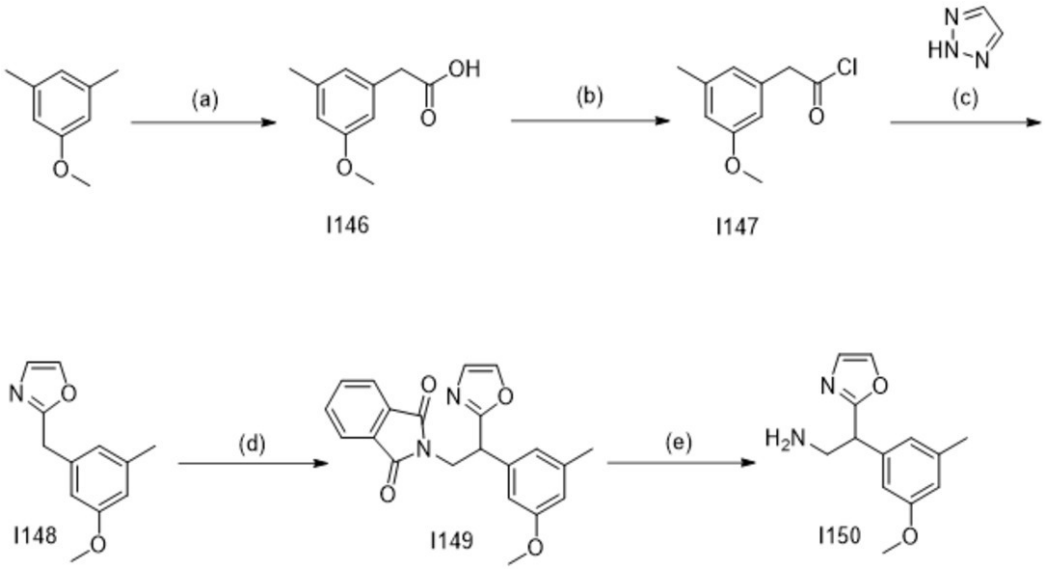
ｄ）２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｐ－トリル）エタン－１－アミン Ｉ１４５

ＥｔＯＨ（１２０ｍＬ）中の２－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｐ－トリル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン Ｉ１４４（３．５ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）及びヒドラジン一水和物（１．５８ｇ、３１．６ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で３時間加熱した。次いでこの混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、標記化合物（１．５ｇ、７０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３８ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２０３．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．９９（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．０８（ｍ，４Ｈ），４．１３（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）。

【０３７５】

（ｌｉ）２－（３－メトキシ－５－メチルフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン（Ｉ１５０）

【化７５】



ａ）２－（３－メトキシ－５－メチルフェニル）酢酸　Ｉ１４６

－７８℃の１－メトキシ－３，５－ジメチルベンゼン（１０．０ｇ、７３．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４００ｍＬ）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ　ヘキサン溶液、３８．０ｍＬ、９５．５ｍｍｏｌ）を滴加し、この混合物を１５分間撹拌した。次いでｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、８８．０ｍＬ、８８．０ｍｍｏｌ）を滴加し、続いて２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（１０．４ｇ、７３．４ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。反応を過剰のドライアイスでクエンチし、この混合物を室温まで自然に加温した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をEt_2O（５００ｍＬ×４）で希釈し、２Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（３×５０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた水層を２Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ１に酸性化し、ＤＣＭで抽出し、有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（１０．０ｇ、７５％）を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．７９ ｍｉｎ，ｍ／ｚ １８１．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７６】

ｂ）２－（３－メトキシ－５－メチルフェニル）アセチルクロリド　Ｉ１４７

２－（３－メトキシ－５－メチルフェニル）酢酸　Ｉ１４６（１．７ｇ、９．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に、オキサリルクロリド（３．６２ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）を滴加し、且つＤＭＦ（１ｍＬ）を添加し、この混合物を室温で３時間撹拌した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮し、標記化合物（１．６３ｇ、８６％）を赤色固体として得て、これを次のステップに直接用いた。

【０３７７】

ｃ）２－（３－メトキシ－５－メチルベンジル）オキサゾール　Ｉ１４８

室温の１，２，３－１Ｈ－トリアゾール（６７９ｍｇ、９．８４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．７０ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のスルホラン（３００ｍＬ）溶液に、２－（３－メトキシ－５－メチルフェニル）アセチルクロリド　Ｉ１４７（１．６３ｇ、８．２ｍｍｏｌ）を滴加し、この混合物を１６５℃で１時間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。１つにまとめた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～１５／１）によって精製して、標記化合物（２．３１ｇ、５４％）を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．７７ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２０４．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７８】

ｄ）２－（２－（３－メトキシ－５－メチルフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１４９

N_2下、－７８℃の２－（３－メトキシ－５－メチルベンジル）オキサゾール　Ｉ１４

８（２．３１ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、１３．７ｍＬ、１３．７ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次いで２－（ブロモメチル）イソインドリン－１，３－ジオン（３．２９ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に滴加した。この混合物を室温まで自然に加温し、終夜撹拌した。反応を飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、この混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（５００ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～５／１）によって精製して、標記化合物（９６０ｍｇ、２３％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．２８ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３６３．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７９】

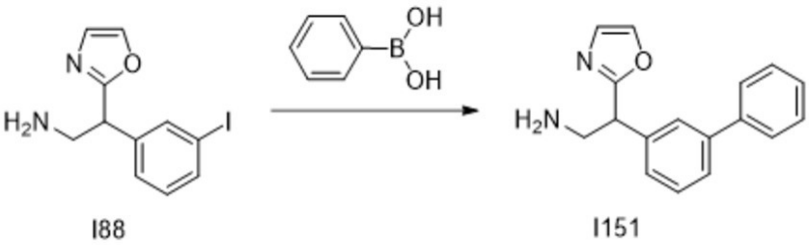
ｅ）２－（３－メトキシ－５－メチルフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン　Ｉ１５０

ＥｔＯＨ（１５０ｍＬ）中の２－（２－（３－メトキシ－５－メチルフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１４９（９６０ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）及びヒドラジン一水和物（３９７．５ｍｇ、７．９５ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で３時間加熱した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝５０／１～２／１）によって精製して、標記化合物（３００ｍｇ、４８％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．００（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），６．７２－６．４２（ｍ，３Ｈ），４．１８－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）。

【０３８０】

（ｌｉｉ）２－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン（Ｉ１５１）

【化７６】



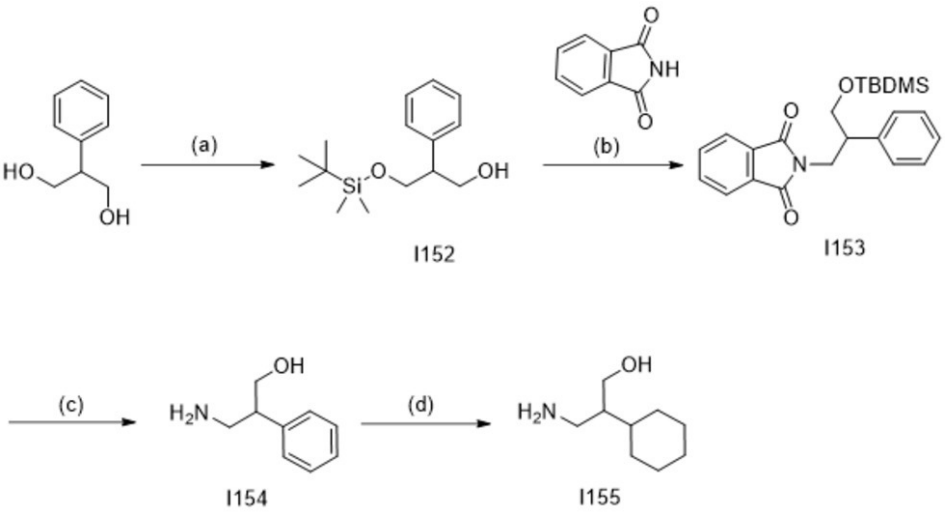
I88　　I151

２－（３－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミンＩ８８（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の溶液に、フェニルボロン酸（７８ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（７４ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（６２２ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、１１０℃で終夜加熱した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機抽出液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）によって精製して、標記化合物（３０ｍｇ、３５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．５５ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２６５．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８１】

（ｌｉｉｉ）３－アミノ－２－シクロヘキシルプロパン－１－オール（Ｉ１５５）

【化７７】



ａ）３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－フェニルプロパン－１－オール　Ｉ１５２

N_2雰囲気下、０℃の２－フェニルプロパン－１，３－ジオール（５．０ｇ、３２．９ｍｍｏｌ）、ＴＢＤＭＳＣｌ（４．９５ｇ、３２．９ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（４０ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０ｍＬ）溶液に、Et_3N（３．６６ｇ、３６．２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で１２時間撹拌した。この混合物を水とＤＣＭとの間で分配させ、層を分離し、有機相をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３０／１）によって精製し、標記化合物（２．７５ｇ、３２％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．６９ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２６７．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８２】

ｂ）２－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－フェニルプロピル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１５３

氷冷した、３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－フェニルプロパン－１－オール　Ｉ１５２（１．４ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）、フタルイミド（８５０ｍｇ、５．７８ｍｍｏｌ）、及びPPh_3（１．５２ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＤＩＡＤ（１．１７ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を滴加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配させ、層を分離し、有機層を減圧下で濃縮し、標記化合物（１．２ｇ、５８％）を黄色油状物として得て、これを次のステップに直接用いた。

【０３８３】

ｃ）３－アミノ－２－フェニルプロパン－１－オール　Ｉ１５４

ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の２－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－フェニルプロピル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１５３（１．２ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）及びヒドラジン一水和物（４４５ｍｇ、９．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、８０℃で３．５時間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、水とＥｔＯＡｃとの間で分配させ、層を分離し、有機層を減圧下で濃縮して、標記化合物（６６０ｍｇ、８３％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．２９ ｍｉｎ，ｍ／ｚ １５２．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８４】

ｄ）３－アミノ－２－シクロヘキシルプロパン－１－オール　Ｉ１５５

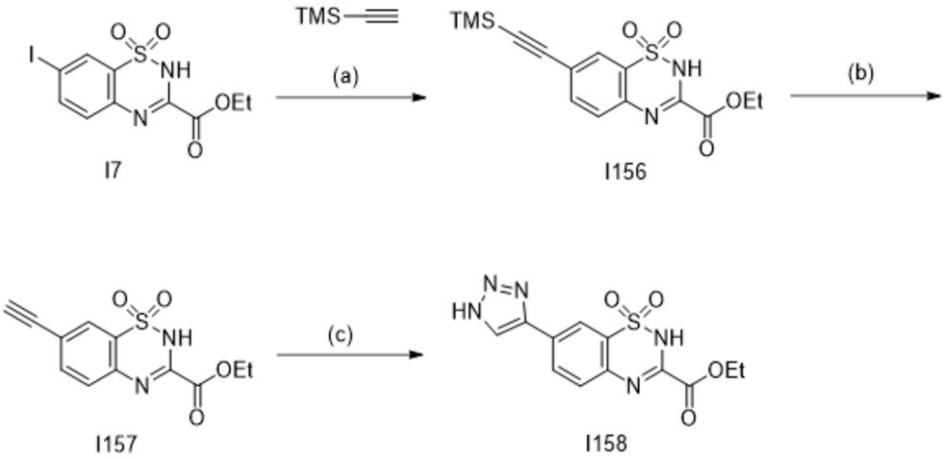
ＡｃＯＨ（５ｍＬ）中の３－アミノ－２－フェニルプロパン－１－オール　Ｉ１５４（１００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びPt_2O（１０ｍｇ）の混合物を、H_2雰囲気下、室温で７２時間撹拌した。上記触媒をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮して、標記化合物（８７ｍｇ、８４％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．２７

ｍｉｎ；ｍ／ｚ １５８．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） ３．５５－３．４９ （ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３９ （ｍ，１Ｈ），２．７８－２．７１ （ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６１ （ｍ，１Ｈ），１．４０－１．２８ （ｍ，２Ｈ），１．２０－１．０８ （ｍ，２Ｈ），１．０４－０．９３ （ｍ，３Ｈ），０．８９－０．８３ （ｍ，５Ｈ）。

【０３８５】

（ｌｉｖ）７－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ１５８）

【化７８】



ａ）７－（（トリメチルシリル）エチニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ１５６

Ｎ$_{2}$下の、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（２０ｍＬ）及びＤＭＦ（５０ｍＬ）中の７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ７（１．０ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（９１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物に、エチニルトリメチルシラン（１．０３ｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を３０℃で終夜撹拌した。この混合物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配させ、層を分離し、有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で脱水し、ろ過し、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（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）によって精製して、標記化合物（３５０ｍｇ、３８％）を黒色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：Ｒ$_{t}$ ２．４３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３５１．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８６】

ｂ）７－エチニル－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ１５７

７－（（トリメチルシリル）エチニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ１５６（３００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、４．２８ｍＬ、４．２８ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を４０℃で終夜加熱した。この混合物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配させ、層を分離し、有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で脱水し、ろ過し、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（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）によって精製して、標記化合物（２１７ｍｇ、９１％）を橙色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：Ｒ$_{t}$ ２．５８ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２７９．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８７】

ｃ）７－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ１５８

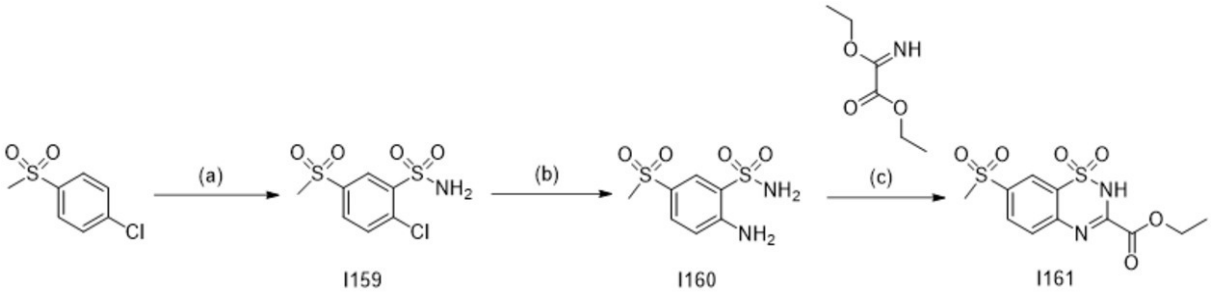
ＤＭＦ（７ｍＬ）及びＥｔＯＨ（１ｍＬ）中の７－エチニル－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ１５７（１８０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、アジドトリメチルシラン（１１１．６ｍｇ、０．９７ｍｍｏ

ｌ）、及びＣｕＩ（３７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で終夜加熱した。この混合物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配させ、層を分離し、有機層をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（１７ｍｇ、７％）を橙色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．４５ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３２１．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８８】

（ｌｖ）７－（メチルスルホニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ１６１

【化７９】



ａ）２－クロロ－５－（メチルスルホニル）ベンゼンスルホンアミド　Ｉ１５９

$ClSO_3H$（６３ｍＬ）に１－クロロ－４－（メチルスルホニル）ベンゼン（１０．０ｇ、５．３ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、この混合物を１００℃で１時間加熱した。次いでSO_2Cl_2（３．８ｍＬ）を添加し、この混合物を２時間加熱還流し、室温まで放冷し、氷水中に注ぎ込んだ。生じた沈殿をろ取し、冷水で洗浄した。この固体をNH_4OH水溶液（１０％　ｗ／ｖ、３７５ｍＬ）に溶解し、この混合物を室温で３０分間撹拌した。この混合物を沈殿が生じるまで減圧下で濃縮し、沈殿をろ取し、水洗した。フィルタケーキをＮａＯＨ水溶液（１０％　ｗ／ｖ、５０ｍＬ）に溶解し、この混合物を６Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ５に調整した。生じた沈殿をろ取し、水洗し、乾燥して、標記化合物（２．０ｇ、１４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．５ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２７０．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８９】

ｂ）２－アミノ－５－（メチルスルホニル）ベンゼンスルホンアミド　Ｉ１６０

２－クロロ－５－（メチルスルホニル）ベンゼンスルホンアミド　Ｉ１５９（１．０ｇ、３．７ｍｍｏｌ）の濃NH_4OH水溶液（２００ｍＬ）の溶液を室温で４時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を６Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ５に調整した。生じた沈殿をろ取し、水洗し、乾燥して、標記化合物（５００ｍｇ、５４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．７０ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２４９．０ ［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０３９０】

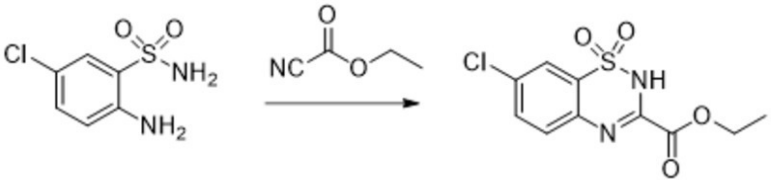
ｃ）７－（メチルスルホニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１ジオキシド　Ｉ１６１

２－アミノ－５－（メチルスルホニル）ベンゼンスルホンアミド　Ｉ１６０（２４０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及び２－エトキシ－２－イミノ酢酸エチル（２７８ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）溶液に、Et_3N（２９１ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をマイクロ波照射下、１２０℃で２時間加熱した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（５０ｍｇ、１６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．７０ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３３３．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９１】

（ｌｖｉ）７－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ１６２）

【化８０】



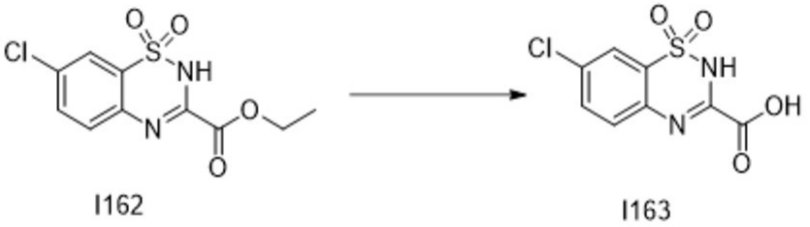
I162

２－アミノ－５－クロロベンゼンスルホンアミド（１．０ｇ、４．８ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（４０ｍＬ）溶液に、カルボノシアニド酸エチル（４．８ｇ、４８．０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、室温で５分間撹拌した。次いで濃塩酸（１ｍＬ）を添加し、この混合物を８５℃で４時間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮して、溶媒の約２／３を除去し、水（２０ｍＬ）で希釈した。生じた沈殿をろ取し、水洗した。この固体をＤＣＭ（６０ｍＬ）で希釈し、１時間撹拌した後にろ過し、フィルタケーキをＤＣＭですすいだ。１つにまとめたろ液を減圧下で濃縮して、標記化合物（９５０ｍｇ、６８％）を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．０５ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２８８．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．９ （ｂｒ ｓ， １Ｈ），７．９４ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．８４－７．７７ （ｍ， ２Ｈ），４．４０ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ），１．３５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）。

【０３９２】

（ｌｖｉｉｉ）７－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸１，１－ジオキシド（Ｉ１６３）

【化８１】



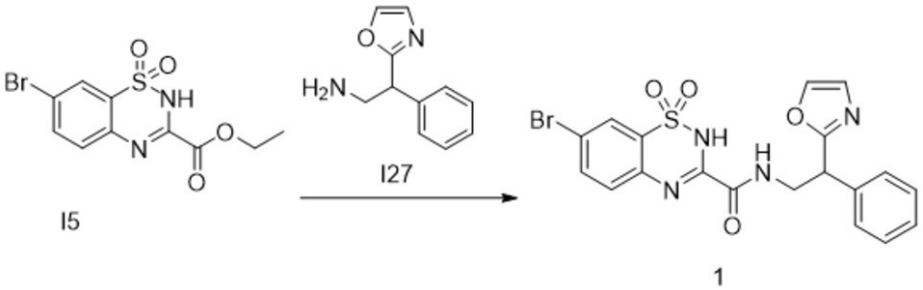
I162 I163

室温の７－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド Ｉ１６２（５６０ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（７５ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）の溶液に、ＮａＯＨ（３８８ｍｇ、９．７ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で４時間撹拌した。減圧下でほとんどのＭｅＯＨを除去し、水性の残渣をEt_2O（２０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機相を水（１０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた水層を１Ｍ ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に調整し、生じた沈殿をろ取し、乾燥して、標記化合物（３００ｍｇ、５９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２５８．９ ［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０３９３】

実施例１：７－ブロモ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１）

【化８２】



７－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ５）（１．０６ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）及び２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタンアミン（Ｉ２７）（５００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）をメタノール（８ｍＬ）に溶解し、この混合物を封管中、１３０℃で３時間加熱し、次いで室温まで冷却した。この混合物をろ過し、フィルタケーキをメタノール（５ｍＬ）で洗浄した。１つにまとめたろ液を濃縮して、上記生成物（１．００ｇ、収率３９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．６２ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４７５／４７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ １２．８（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．８５（ｍ，２Ｈ）。

【０３９４】

実施例２：Ｎ－（３－ヒドロキシ－２－フェニルプロピル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（２）

【化８３】



窒素下、室温のBH_3・ＴＨＦ（２Ｍ　ＴＨＦ溶液、１０ｍＬ）中に３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロパン酸（Ｉ３６）（５０ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で３０分間撹拌した。真空下で溶媒を除去し残渣を得て、これを分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、所望の生成物（２５ｍｇ、収率５４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ １２．６（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２１（ｍ，５Ｈ），４．８４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．１７－３．１０（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．１０ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３６０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３９５】

実施例３：Ｎ－（４－ヒドロキシ－２－フェニルブチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（３）

【化８４】



I51 3

窒素下、室温のBH_3・ＴＨＦ（２Ｍ　ＴＨＦ溶液、４０ｍＬ）中に４－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－３－フェニルブタン酸（Ｉ５１）（８０ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で３時間撹拌した。真空下で溶媒を除去して残渣を得、これを分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、所望の生成物（４０ｍｇ、収率５２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， d_6－ＤＭＳＯ） δ １２．６ （ｓ，１Ｈ），９．１７ （ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．７０ （ｍ，１Ｈ），７．５４ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２８ （ｍ，２Ｈ），７．２３－７．１８ （ｍ，３Ｈ），４．４９ （ｔ，Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－３．０５ （ｍ，５Ｈ），１．９３－１．８６ （ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６２ （ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．１８ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３７４．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３９６】

実施例４：７－イソシアノ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１ジオキシド（４）

【化８５】



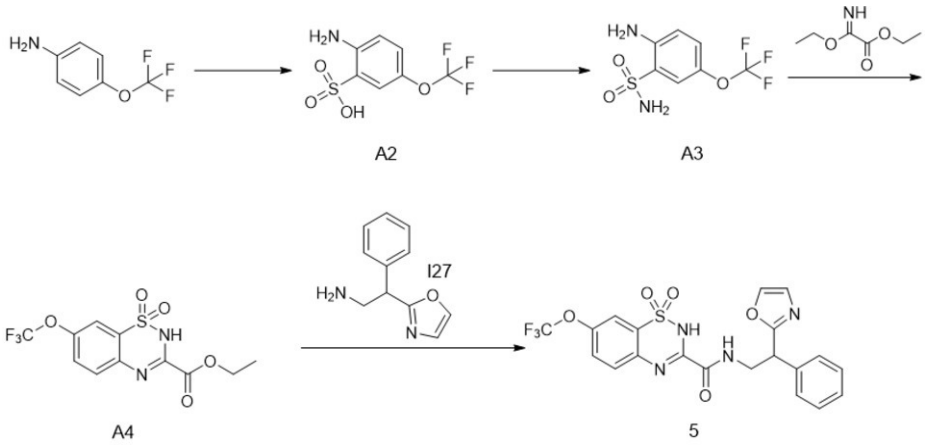
1 4

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の７－ブロモ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１ジオキシド（１）（５０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（６２ｍｇ、０．５２５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１９ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、キサントホス（１８ｍｇ、０．０３１５ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１７１ｍｇ、０．５２５ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波反応器中、１６０℃で３０分間加熱した。この混合物をジクロロメタンと水との間で分配させ、水層をＨＣｌ水溶液でｐＨ２～３に調整した。層を分離し、水相を水、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水した。真空下で溶媒を除去し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０：１）によって精製して、所望の生成物（２５ｍｇ、収率５７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， d_6－ＤＭＳＯ） δ １２．９ （ｓ，１Ｈ），９．３５ （ｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．４８ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５ （ｓ，１Ｈ），７．９２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２７ （ｍ，５Ｈ），７．２１ （ｓ，１Ｈ），４．６９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９８ （ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８５ （ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．１０ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４２２．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３９７】

実施例５：Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－７－（トリフルオロメトキシ）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５）

【化８６】



ａ）２－アミノ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンゼンスルホン酸（Ａ２）

１００℃の４－（トリフルオロメトキシ）アニリン（２０ｇ、０．１１３ｍｏｌ）の１，２，４－トリクロロベンゼン（１００ｍＬ）溶液に、H_2SO_4（９５％、１５．２ｇ）を滴加した。添加後、この混合物を２１０℃で３時間加熱し、室温まで冷却し、次いでNa_2CO_3（飽和水溶液）で塩基性化した。次いでこの混合物をＤＣＭで洗浄し、水層を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ２に酸性化した。生じた沈殿をろ取し、乾燥して、上記生成物（１０ｇ、収率３４％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t １．２５ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２５６．０ ［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０３９８】

ｂ）２－アミノ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンゼンスルホンアミド（Ａ３）

室温の２－アミノ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンゼンスルホン酸（Ａ２）（３．５ｇ、１３．６１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシド（１５ｍＬ）溶液に、$POCl_3$（６．２６ｇ、４０．８２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を１２０℃で３時間加熱した。冷却後、この混合物を０℃の濃NH_4OH溶液（１００ｍＬ）に滴加し、３０分間撹拌した。この混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機層を脱水し（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝１：１）によって精製し、上記生成物（１．４ｇ、粗製）を得て、これを次のステップに直接用いた。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．０６ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２５７．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９９】

ｃ）７－（トリフルオロメトキシ）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ａ４）

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の２－アミノ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンゼンスルホンアミド（Ａ３）（８００ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）、２－エトキシ－２－イミノ酢酸エチル（６８０ｍｇ、４．６８ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（６３１ｍｇ、６．２４ｍｍｏｌ）の混合物を８５℃で８時間加熱した。次いでこの混合物を水に注ぎ込み、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌで洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝１：１）によって精製して、上記生成物（２００ｍｇ、収率１９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．４１ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３３９．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４００】

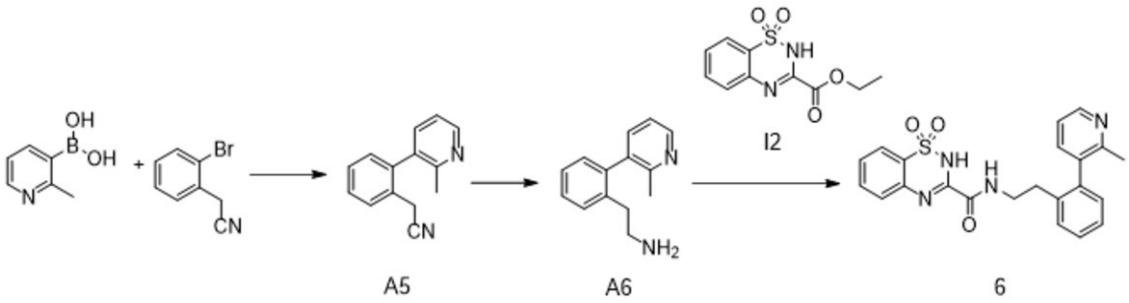
ｄ）Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－７－（トリフルオロメトキシ）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５）

ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の７－（トリフルオロメトキシ）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ａ４）（８０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及び２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタンアミン（Ｉ２７）（４５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の混合物を１３０℃で２時間加熱した。冷却後、この混合物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）によって直接精製して、上記生成物（７５ｍｇ、収率６６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．７１ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ １２．９（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２６（ｍ，５Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８６（ｍ，１Ｈ）。

【０４０１】

実施例６：Ｎ－（２－（２－メチルピリジン－３－イル）フェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（６）

【化８７】



ａ）２－（２－（２－メチルピリジン－３－イル）フェニル）アセトニトリル（Ａ５）

（２－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（５５０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）、２－（２－ブロモフェニル）アセトニトリル（５９７ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１７６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１７６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をｉＰｒＯＨ（５ｍＬ）及び水（２ｍＬ）に溶解し、この混合物をN_2下、８０℃で５時間加熱した。この混合物をろ過し、固体をＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００：０～２０：１）によって上記生成物（３００ｍｇ、収率４５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．４４ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２０９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０２】

ｂ）２－（２－（２－メチルピリジン－３－イル）フェニル）エタンアミン（Ａ６）

ＴＨＦ（５ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の２－（２－（２－メチルピリジン－３－イル）フェニル）アセトニトリル（Ａ５）（３００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、ＮａＯＨ（１７３ｍｇ、４．３ｍｍｏｌ）、及びラネーＮｉ（１００ｍｇ）の混合物を、H_2下、６０℃で５時間加熱した。この混合物をろ過し、固体をＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して、上記生成物（２００ｍｇ、収率６５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．２９ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０３】

ｃ）Ｎ－（２－（２－メチルピリジン－３－イル）フェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（６）

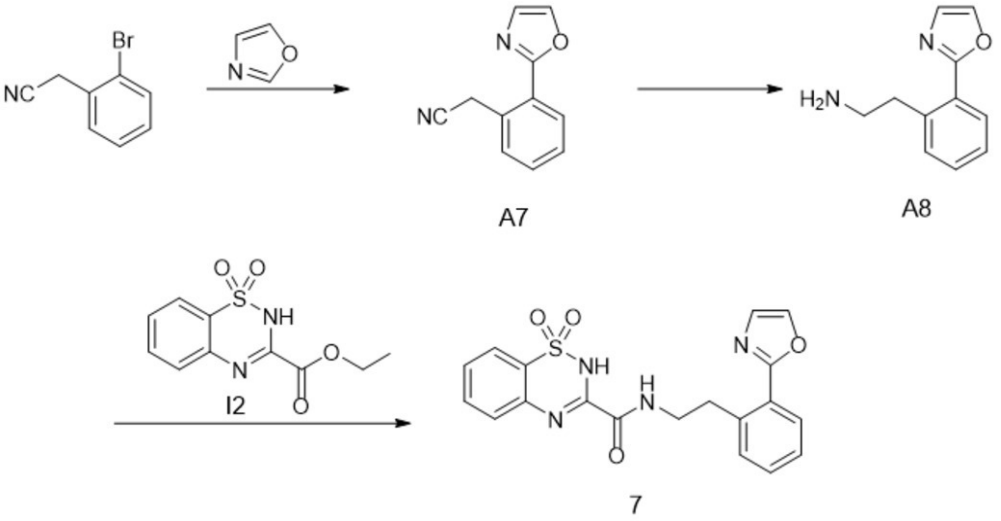
メタノール（３ｍＬ）中の２－（２－（２－メチルピリジン－３－イル）フェニル）エタンアミン（Ａ６）（３５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（５０ｍｇ、０．２

０ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（０．２ｍＬ）の混合物を、封管中、１３０℃で３時間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ５に調整し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して残渣を得て、分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：２０）によって精製し、上記生成物（５ｍｇ、収率１０％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t １．６３ｍｉｎ；ｍ／ｚ　４２１．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ１２．５（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．２４－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）。

【０４０４】

実施例７：Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）フェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（７）

【化８８】



ａ）２－（２－（オキサゾール－２－イル）フェニル）アセトニトリル（Ａ７）

－７８℃のオキサゾール（１．０ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ　ヘキサン溶液、６．８ｍＬ、１７．０ｍｍｏｌ）を滴加し、この混合物を－７８℃で１０分間撹拌した。$ZnCl_2$（４．１７ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温まで自然に加温した。$Pd(PPh_3)_4$（５７７ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及び２－（２－ブロモフェニル）アセトニトリル（２．０ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を６０℃で終夜加熱した。飽和塩化アンモニウム水溶液（４０ｍＬ）を添加することにより反応をクエンチし、次いで減圧下でほとんどのＴＨＦを除去した。この水性の混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、１つにまとめた抽出液を無水硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝１：１０）によって精製して、所望の生成物（１２０ｍｇ、収率７％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．２０ｍｉｎ；ｍ／ｚ　１８５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０５】

ｂ）２－（２－（オキサゾール－２－イル）フェニル）エタンアミン（Ａ８）

２－（２－（オキサゾール－２－イル）フェニル）アセトニトリル（Ａ７）（１２０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のエタノール（３ｍＬ）溶液に、濃NH_4OH（１ｍＬ）及びラネーニッケル（４０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を水素（１ａｔｍ）下、６０℃で終夜加熱した。更にエタノール（５ｍＬ）を加え、この混合物をろ過した。

ろ液を濃縮して、所望の生成物（１１０ｍｇ、収率８０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．２５ｍｉｎ；ｍ／ｚ １８９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０６】

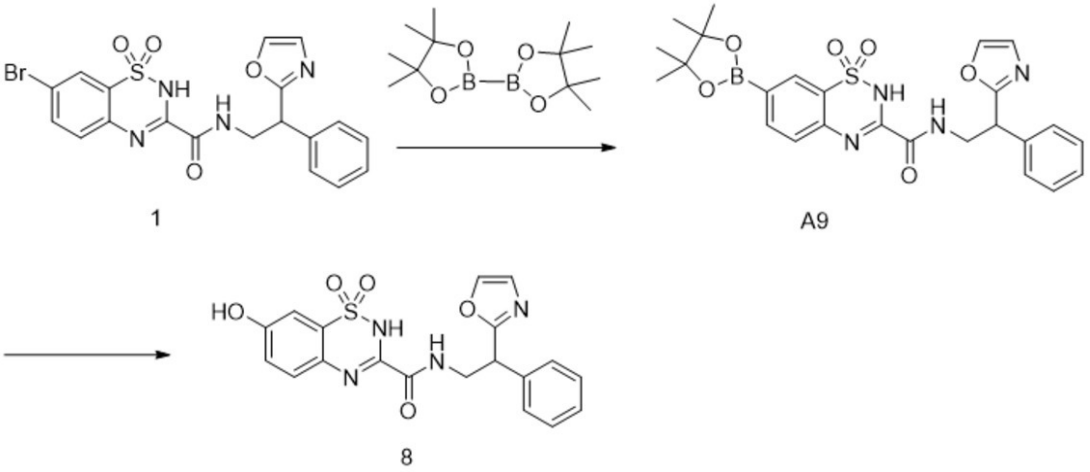
ｃ）Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）フェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（７）

２－（２－（オキサゾール－２－イル）フェニル）エタンアミン（Ａ８）（１１０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のエタノール（３ｍＬ）溶液に、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（１５０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を１２０℃で２時間加熱した。この混合物を１ＭＨＣｌで約ｐＨ３に調整し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ＝１５：１）によって精製して、所望の生成物（４０ｍｇ、収率１８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ １２．６（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．３７（ｍ，４Ｈ），３．６１－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．３７（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．４９ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３９７．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４０７】

実施例８：７－ヒドロキシ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（８）

【化８９】



ａ）（Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（Ａ９）

７－ブロモ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１）（４００ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及びビス（ピナコラート）ジボロン（４２７ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2$Ｃｌ$_2$（６９ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２４８ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、９０℃で３時間加熱した。この混合物を室温まで冷却した後、１ＭＨＣｌでｐＨ５に調整し、ろ過した。フィルタケーキをジオキサン（５ｍＬ）で洗浄し、ろ液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：２０）によって精製して、上記生成物（８０ｍｇ、収率１８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．３６ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４

４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（ボロン酸）。

【０４０８】

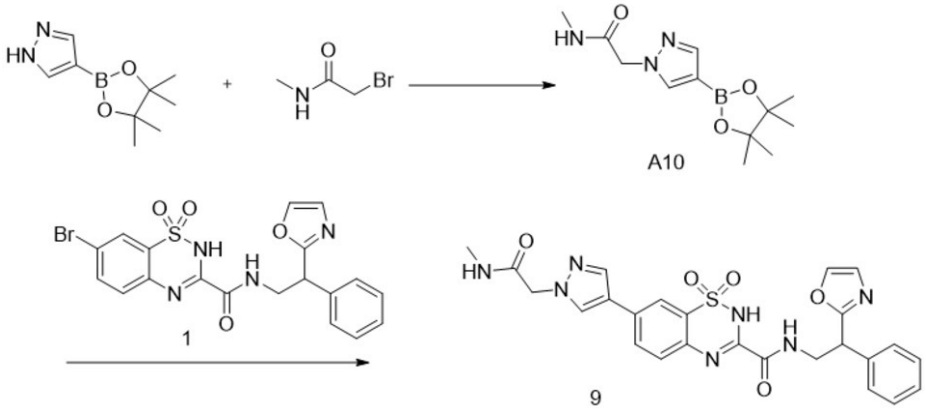
ｂ）７－ヒドロキシ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（８）

Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（Ａ９）（８２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）の溶液に、ＮａＯＨ（１９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びH_2O_2（２７ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で３時間撹拌した。この混合物をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して残渣を得て、これを分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：２０）によって精製して、上記生成物（２０ｍｇ、収率３０％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．２８ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．８５（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１８－７．１１（ｍ，３Ｈ），４．６１（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－３．９３（ｍ，２Ｈ）。

【０４０９】

実施例９：７－（１－（２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（９）

【化９０】



ａ）Ｎ－メチル－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド（Ａ１０）

４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、２－ブロモ－Ｎ－メチルアセトアミド（１７２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（６７０ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を６０℃で終夜加熱した。この混合物をろ過し、固体をＥｔＯＡｃで洗浄した。ろ液を１つにまとめ、溶媒を除去して、所望の生成物（１６０ｍｇ、収率５９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t １．８９ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１０】

ｂ）７－（１－（２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（９）

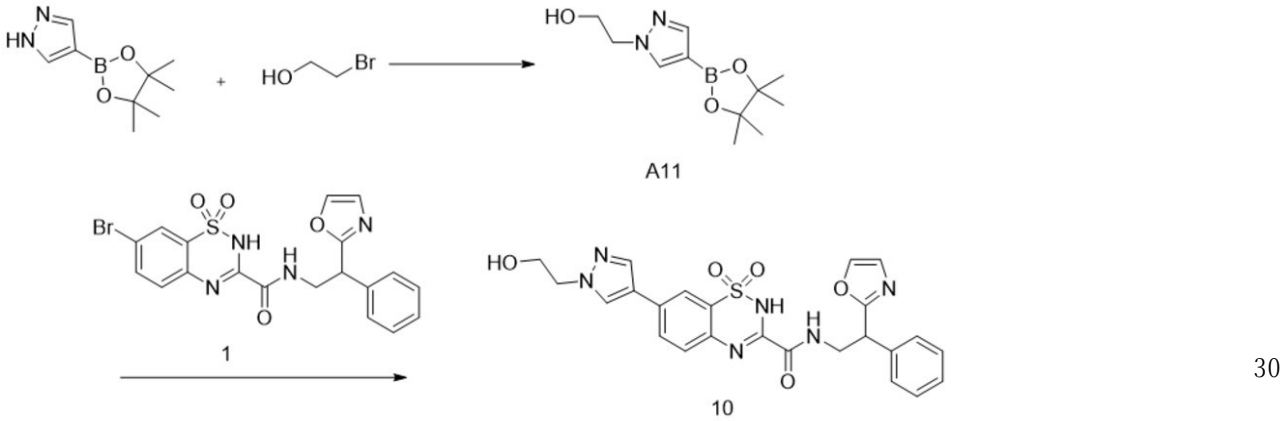
Ｎ－メチル－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド（Ａ１０）（７０ｍｇ、

０．２５ｍｍｏｌ）及び７－ブロモ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１）（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のｉ－ＰｒＯＨ（３ｍＬ）及びトルエン（１ｍＬ）の溶液に、炭酸ナトリウム（２Ｍ水溶液、０．３２ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（１２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を窒素雰囲気下、９０℃で終夜加熱した。溶媒を除去し、残渣を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。この有機抽出液を硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５：１）によって精製して、所望の生成物（１００ｍｇ、収率８９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， d_6－ＤＭＳＯ） δ １２．６ （ｓ， １Ｈ）， ９．２２－９．１９ （ｍ，１Ｈ）， ８．３３ （ｓ， １Ｈ）， ８．０６－７．９３ （ｍ， ５Ｈ）， ７．７８－７．７６ （ｍ， １Ｈ）， ７．３５－７．２５ （ｍ， ５Ｈ）， ７．２０ （ｓ， １Ｈ）， ４．７９ （ｓ， ２Ｈ）， ４．６７ （ｍ， １Ｈ）， ４．０５－３．９７ （ｍ， １Ｈ）， ３．９２－３．８５ （ｍ，１Ｈ）， ２．６３ （ｄ， Ｊ ＝ ４．５ Ｈｚ， ３Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．３７ ｍｉｎ， ｍ／ｚ ５３４．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４１１】

実施例１０：７－（１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１０）

【化９１】



ａ）２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノール（Ａ１１）

４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）溶液に、２－ブロモエタノール（６４５ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２．５２ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を８５℃で３時間加熱した。更に炭酸セシウム（２．５２ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）及び２－ブロモエタノール（６４５ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を再度８５℃で終夜加熱した。溶媒を除去し、残渣を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、溶媒を留去して、所望の生成物（１５０ｍｇ、収率２４％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳ－ＡＰＩ）： R_t ２．０ ｍｉｎ， ｍ／ｚ ２３９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１２】

ｂ）７－（１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１０）

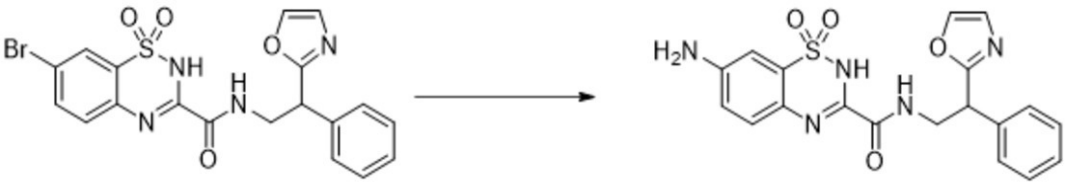
２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノール（Ａ１１）（７０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び７－ブロモ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－

２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１）（９３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のジオキサン（３ｍＬ）溶液に、K_2CO_3（８２ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（１７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を封管中、１３０℃で５時間加熱した。水（２０ｍＬ）を加え、この混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を硫酸ナトリウム上で脱水し、ろ過し、濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５：１）によって精製して、所望の生成物（１０ｍｇ、収率１０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ １２．６（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｍ，２Ｈ），７．９９－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），４．９３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０５－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７５（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．４８ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ５０７．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４１３】

実施例１１：７－アミノ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１１）

【化９２】



７－ブロモ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１）（８０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びジフェニルメタンイミン（９１．５ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）溶液に、$Pd_2(dba)_3$（１５．４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、キサントホス（１９．５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１６４．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、９０℃で３時間加熱した。この混合物をろ過し、固体をジオキサン（５ｍＬ）で洗浄した。ろ液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。残渣をジオキサン（２ｍＬ）に溶解し、１Ｍ ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加した。この混合物を室温で１時間撹拌し、次いでＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：２０）によって精製して、上記生成物（１０ｍｇ、収率１０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．１７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４１２．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．８７（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－３．８０（ｍ，２Ｈ）。

【０４１４】

実施例１２：２－（２－（７－ヨード－１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）エチル）安息香酸メチル（１２）

【化９３】



I55 12

２－（２－（７－ヨード－１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）エチル）安息香酸（Ｉ５５）（２０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液にH_2SO_4（１滴）を添加し、この混合物を６０℃で３時間加熱した。室温に冷却した後、この混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（８ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、濃縮して、上記生成物（２０ｍｇ、収率４０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ） δ １２．７ （ｂｒｓ，１Ｈ），９．２２ （ｔ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－８．０２ （ｍ，２Ｈ），７．７８ （ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７ （ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４８ （ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３１ （ｍ，２Ｈ），３．８４ （ｓ，３Ｈ），３．５５－３．４９ （ｍ，２Ｈ），３．１６ （ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．８４ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ５１３．７ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４１５】

実施例１３：７－ヨード－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）フェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１３）

【化９４】



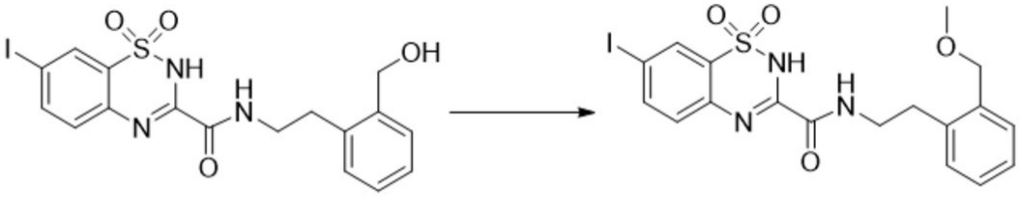
I53 A8 13

７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸１，１－ジオキシド（Ｉ５３）（２６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－５－ブロモベンゼンスルホンアミド（Ａ８）（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＥＤＣＩ（５５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（７２ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）を加え、この混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、上記生成物（３ｍｇ、収率４％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ） δ １２．７ （ｓ，１Ｈ），９．３６ （ｂｒｓ，１Ｈ），８．２２ （ｓ，１Ｈ），８．０８ （ｓ，１Ｈ），８．０５ （ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０ （ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３８ （ｍ，４Ｈ），３．６０－３．５５ （ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４８ （ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．８ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ５２３．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１６】

実施例１４：７－ヨード－Ｎ－（２－（メトキシメチル）フェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１４）

【化９５】



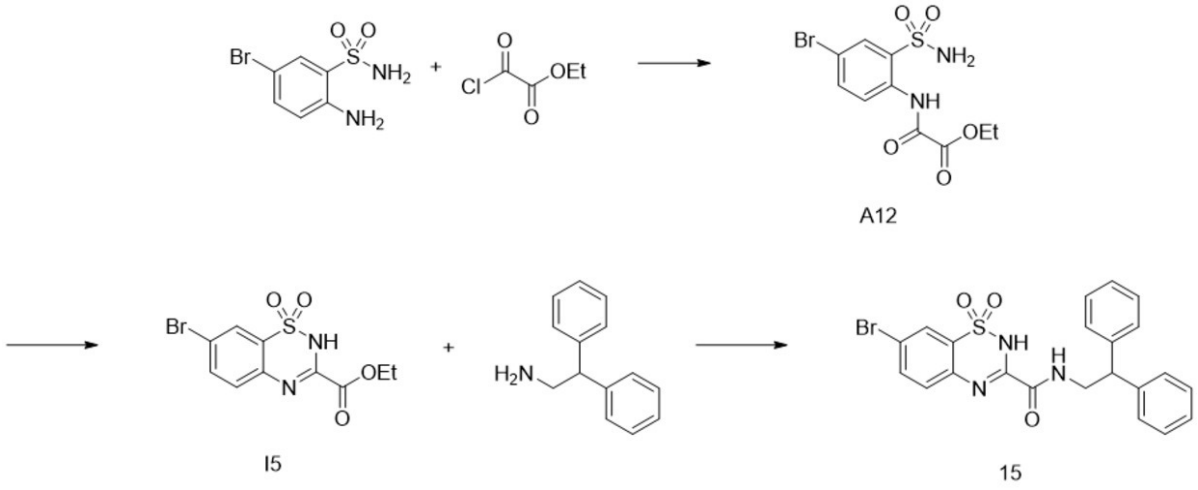
109 14

Ｎ－（２－（ヒドロキシメチル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１０９）（６０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（５ｍＬ）溶液に、Ag_2O（１５０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びCH_3I（１８０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、５０℃で終夜加熱した。固体をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、上記生成物（１０ｍｇ、収率１６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， d_6－ＤＭＳＯ） δ １２．７ （ｂｒｓ， １Ｈ）， ９．３３ （ｍ， １Ｈ）， ８．１０－８．０５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．６１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２６－７．２０ （ｍ， ３Ｈ）， ４．４８ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４７－３．４４ （ｍ， ２Ｈ）， ３．３２ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， ２Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＥＳ－ＡＰＩ）： R_t ２．７５ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ５２２．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１７】

実施例１５：７－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１５）

【化９６】



A12 I5 15

ａ）２－（（４－ブロモ－２－スルファモイルフェニル）アミノ）－２－オキソ酢酸エチル（Ａ１２）

窒素雰囲気下の２－アミノ－５－ブロモベンゼンスルホンアミド（１．００ｇ、３．９８ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液を氷塩浴中で冷却した。トリエチルアミン（０．５８ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ）を添加し、続いてクロロオキソ酢酸エチル（０．４７ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を室温に戻し、４８時間撹拌した。沈殿をろ去し、ろ液を真空中で濃縮して、上記生成物を白色固体として得た（１．７５ｇ、収率＞１００％）。この粗製物質を更に精製することなく次のステップに用いた。ＬＣＭＳ－Ａｒ．ｔ． ５．９５ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３４９．０ ［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０４１８】

ｂ）７－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ５－別途合成）

水素化ナトリウム（鉱油中の６０％分散液、０．１９１ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で無水ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）に添加し、この混合物を１０分間撹拌した。次いで無水ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の２－（（４－ブロモ－２－スルファモイルフェニル）アミノ）－２－オキソ酢酸エチル（Ａ１２）（１．３９９ｇ、３．９８４ｍｍｏｌ）のスラリーを添加し、この混合物を室温で３時間撹拌した。水（約５０ｍＬ）を加え、ＨＣｌ（２Ｍ）水溶液でｐＨを約３に調整した。この混合物を真空中で濃縮し、沈殿をろ過により単離した。この固体を水洗し、風乾して、上記生成物を白色固体として得た（０．６５１ｇ、収率４９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．８８ （ｓ， １Ｈ）， ８．０６－８．０２ （ｍ， １Ｈ）， ７．９７－７．９２ （ｍ， １Ｈ）， ７．７５－７．７０ （ｍ， １Ｈ）， ４．４４－４．３６ （ｍ， ２Ｈ）， １．３８－１．３３ （ｍ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ａ ｒ．ｔ． ５．８３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３３１／３３３ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０４１９】

ｃ）７－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１５）

７－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ５）（５００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、２，２－ジフェニルエタン－１－アミン（３５５ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）、及び無水エタノール（５ｍＬ）をマイクロ波により加熱した（１００℃／３０分間）。この混合物を室温まで冷却し、ろ過し、収取した固体をエタノールで洗浄し、風乾して、上記生成物を白色固体として得た（５８２ｍｇ、収率８０％）。ＬＣＭＳ－Ｂ ｒｔ： ３．５２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ （ｎｅｇａｔｉｖｅ ｉｏｎ） ４８３．７ ［Ｍ－Ｈ］。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．２４ （ｔ， Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９８ （ｄ， Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．９， ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３５－７．２５ （ｍ， ８Ｈ）， ７．２４－７．１４ （ｍ， ２Ｈ）， ４．４８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．９， ５．９ Ｈｚ， ２Ｈ）。

【０４２０】

実施例１６：Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－７－メチル－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１６）

【化９７】



15

16

ジオキサン（２ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（０．５ｍＬ）中の、７－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１５）（０．０５０ｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、メチルボロン酸（０．０１２ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、及びＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．０５７ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の混合物を窒素気流で１０分間バブリングした。次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$・ＤＣＭ（０．００８ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をマイクロ波により１００℃で３０分間撹拌した。追加のメチルボロン酸（０．０１２ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$・ＤＣＭ（０．００８ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を窒素気流で１０分間バブリングし、次いでマイクロ波下、１００℃で３０分間撹拌した。真空中で揮発分を除去した後、Ｈ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ）を加え、ＨＣｌ水溶液（２Ｍ）で水層を酸性化した。水相をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出し、有機分を１つにまとめ、脱水し（ＭｇＳＯ$_{4}$）、真空中で溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇのＳｉＯ$_{2}$カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡ

ｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（０．０１３ｇ、収率３０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．５６ （ｓ， １Ｈ），９．２１ （ｔ， Ｊ ＝ ５．９， ５．９ Ｈｚ， １Ｈ），７．６８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ），７．６５－７．６０ （ｍ， １Ｈ），７．５３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．６， １．９ Ｈｚ， １Ｈ），７．３５－７．２６ （ｍ， ８Ｈ），７．２３－７．１６ （ｍ， ２Ｈ），４．４９ （ｔ， Ｊ ＝ ７．９， ７．９ Ｈｚ， １Ｈ），３．９２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．９， ５．９ Ｈｚ， ２Ｈ），２．３８ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ａ ｒｔ ６．４９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４１８．１ ［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０４２１】

実施例１７：７－シクロプロピル－Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１７）

【化９８】



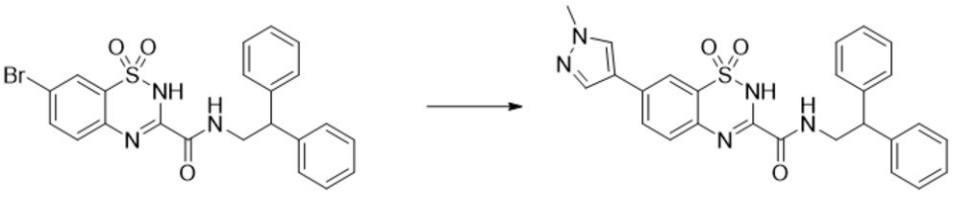
15 17

ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の７－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１５）（０．０５０ｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（０．０１８ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（０．０５７ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の混合物を窒素気流で１０分間バブリングした。次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（０．００８ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をマイクロ波下、１００℃で６０分間撹拌した。追加のシクロプロピルボロン酸（０．０１８ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（０．００８ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を窒素気流で１０分間バブリングした後、マイクロ波により１００℃で６０分間加熱した。更にシクロプロピルボロン酸（０．０３６ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（０．００８ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を窒素気流で１０分間バブリングした後、マイクロ波により１１０℃で６０分間加熱した。真空中で揮発分を除去した後、H_2O（５ｍＬ）を加え、水相をＨＣｌ水溶液（２Ｍ）で酸性化した。この水相をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出し、有機分を１つにまとめ、脱水し（$MgSO_4$）、真空中で溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（０．０１５ｇ、収率３３％）^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．５６ （ｓ， １Ｈ），９．２５－９．１３ （ｍ， １Ｈ），７．６７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．５３ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．３８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．７， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．３３－７．２７ （ｍ， ８Ｈ），７．２２－７．１６ （ｍ， ２Ｈ），４．４８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．９， ７．９ Ｈｚ， １Ｈ），３．９２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．９， ５．９ Ｈｚ， ２Ｈ），２．１４－２．０３ （ｍ， １Ｈ），１．０８－０．９４ （ｍ， ２Ｈ），０．７９－０．６８ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ｒｔ ３．４５ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４４６．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２２】

実施例１８：Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１８）

【化９９】



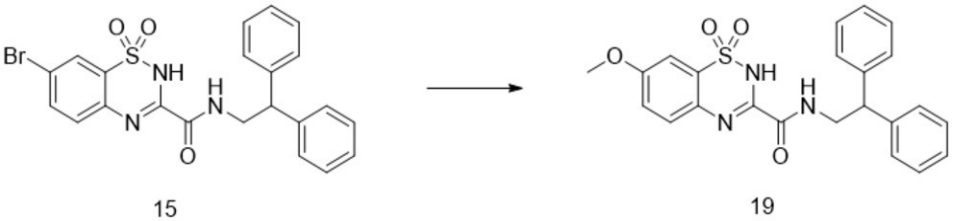
15 18

ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の７－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１５）（０．０５０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、１－メチルピラゾール－４－ボロン酸ピナコールエステル（０．０４３ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（０．０５７ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の混合物を窒素気流で１０分間バブリングした。次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（０．００８ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をマイクロ波下、１００℃で６０分間撹拌した。真空中で揮発分を除去した後、H_2O（５ｍＬ）を加え、水相をＨＣｌ水溶液（２Ｍ）で酸性化した。水層をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出し、有機分を１つにまとめ、脱水し（$MgSO_4$）、真空中で溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（０．０１９ｇ、収率３８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．６１（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｔ，Ｊ＝６．０，６．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，８Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，２Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝７．９，７．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝７．９，５．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ｒｔ ３．３４ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４８４．１ ［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０４２３】

実施例１９：Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－７－メトキシ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１９）

【化１００】



15 19

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の７－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１５）（０．０５０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．１３５ｇ、０．４１３ｍｍｏｌ）、１，１０－フェナントロリン（０．００７ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及びＣｕＩ（０．００８ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、１１０℃で終夜撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水素化ナトリウム（鉱油中の６０％分散液、０．０１７ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を窒素雰囲気下、１１０℃で終夜加熱した。この反応混合物を室温に戻し、追加の水素化ナトリウム（鉱油中の６０％分散液、０．０１７ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（０．００８ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を窒素雰囲気下、１２０℃で７２時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、水（１０ｍＬ）及びＨＣｌ水溶液（２Ｍ、１０ｍＬ）を加え、水層をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機分を１つにまとめ、脱水し（$MgSO_4$）、真空中

で溶媒を除去し、固体をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（０．００９ｇ、収率２０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．５９（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２８（ｍ，９Ｈ），７．２５－７．１７（ｍ，３Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ｒｔ ３．３５ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４３６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２４】

実施例２０：３－（（２，２－ジフェニルエチル）カルバモイル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－７－カルボン酸メチル１，１－ジオキシド（２０）

【化１０１】



15　　20

窒素雰囲気下で、７－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１５）（０．１２０ｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ（０．０２０ｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１４ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ）、及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）の混合物をシュレンク管に入れた。この管を一酸化炭素でフラッシュし、この混合物を１１０℃で終夜撹拌した。追加のＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ（０．０２０ｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．０ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を一酸化炭素雰囲気下、１２０℃で２４時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で揮発分を除去した。水（１０ｍＬ）及びＨＣｌ水溶液（２Ｍ、１０ｍＬ）を加え、水層をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機分を１つにまとめ、脱水し（ｍｇＳＯ$_4$）、真空中で溶媒を除去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ、２４ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物（純度約８０％、０．０６４ｇ、収率４５％）を灰白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．９１（ｓ，１Ｈ），９．３７－９．２７（ｍ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２４－８．１９（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，８Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，２Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ｒｔ ３．３９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２５】

実施例２１：３－（（２，２－ジフェニルエチル）カルバモイル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－７－カルボン酸１，１－ジオキシド（２１）

【化１０２】



20　　21

３－（（２，２－ジフェニルエチル）カルバモイル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－７－カルボン酸メチル１，１－ジオキシド（２０）（純度約８０％、０．０６１ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＬｉＯＨ・H_2O（０．０４４ｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（３．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（３．５ｍＬ）、及びH_2O（０．７５ｍＬ）の混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を真空中で濃縮した後、H_2O（５ｍＬ）及びＨＣｌ水溶液（２Ｍ、５ｍＬ）を加えた。水相をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出し、有機分を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水した（$MgSO_4$）。真空中で溶媒を除去し、固体をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（０．０１６ｇ、収率３４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １３．４９（ｓ，１Ｈ），１２．８８（ｓ，１Ｈ），９．３６－９．２４（ｍ，１Ｈ），８．２７－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，８Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，２Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ｒｔ ３．２９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４５０．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２６】

実施例２２：Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－７－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（２２）

【化１０３】



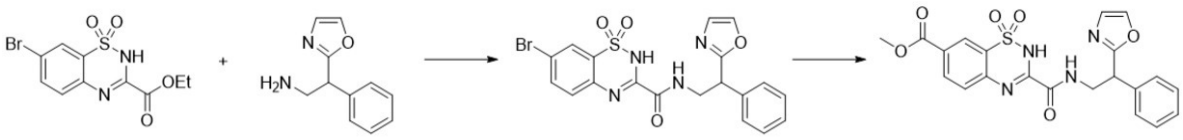
15　　22

ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の７－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１５）（０．０４０ｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ボロン酸（０．０１８ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（０．０４６ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の混合物を窒素気流で５分間バブリングした。次いで$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ（０．００７ｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をマイクロ波下、１００℃で６０分間撹拌した。真空中で揮発分を除去し、H_2O（５ｍＬ）を加え、水層のｐＨを約３に調整した。水相をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機分を１つにまとめ、脱水し（$MgSO_4$）、真空中で濃縮した。固体残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（純度約８５％、０．００４ｇ、収率９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １３．０８（ｓ，１Ｈ），１２．６８（ｓ，１Ｈ），９．２４（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．８８－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２６（ｍ，８Ｈ），７．２４－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．８２（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝７．９，５．８ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ｒｔ ３．３１ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４７２．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２７】

実施例２３：３－（（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバモイル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－７－カルボン酸メチル１，１－ジオキシド（２３）

【化１０４】



I5 I27 1 23

ａ）７－ブロモ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１）－別途合成

７－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ５）（純度９０％、１．９６ｇ、５．３１ｍｍｏｌ）、２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ｉ２７）（０．９５１ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）、及びＥｔＯＨ（４ｍＬ）の混合物を、マイクロ波により１００℃で６０分間、次いで１１０℃で３０分間加熱した。出発物質の消費を促進するために、この混合物をマイクロ波下、１１０℃で更に６０分間、次いで１２０℃で３０分間撹拌した。白色沈殿を真空ろ過により単離し、ＥｔＯＨで洗浄し、風乾して、所望の生成物及び出発物質の混合物を得た。この固体をＴＨＦ（１０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）、及びH_2O（１ｍＬ）中にすくい入れ、ＬｉＯＨ・H_2O（０．３００ｇ、７．１５ｍｍｏｌ）と共に室温で４時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、水（約５０ｍＬ）及びＨＣｌ水溶液（２Ｍ、約５０ｍＬ）を加え、この混合物を１０分間超音波処理した。白色沈殿を真空ろ過により単離し、H_2Oで洗浄し、風乾して、上記生成物を白色固体として得た（１．３８ｇ、収率５７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．８７－１２．６３（ｓ，１Ｈ），９．３６－９．２４（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６－８．０３（ｍ，１Ｈ），８．０２－７．９９（ｄ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．９１（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．７２（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６１（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８１（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ａｒｔ ６．３３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４７５／４７７ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２８】

ｂ）３－（（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバモイル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－７－カルボン酸メチル１，１－ジオキシド（２３）

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の７－ブロモ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１）（０．１００ｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（０．０５２ｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＣＯを１０分間バブリングした。トリエチルアミン（２ｍＬ）を添加し、この混合物をＣＯ風船下、１２０℃で１６時間撹拌した。追加のＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（０．０５２ｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をＣＯ風船下、１２０℃で４時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。水（約１５ｍＬ）を加え、水相をＨＣｌ水溶液（２Ｍ）でｐＨ約２とした。水層をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機分を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、２４ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を橙色固体として得た（０．０３５ｇ、３７％の収率）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．９２（ｓ，１Ｈ），９．３６－９．２９（ｔ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１－８．２５（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．２５－８．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７

－８．０２（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９３－７．８６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．１８（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．６３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８５（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ａｒｔ６．２６ｍｉｎ；ｍ／ｚ４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２９】

実施例２４：３－（（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバモイル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－７－カルボン酸１，１－ジオキシド（２４）

【化１０５】



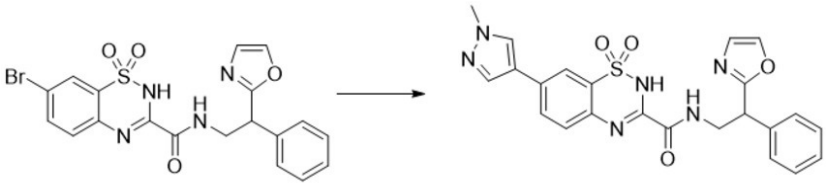
23 24

３－（（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバモイル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－７－カルボン酸メチル１，１－ジオキシド（２３）（０．０６０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ＬｉＯＨ・H_2O（０．０２８ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（３．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（３．５ｍＬ）、及びH_2O（０．７５ｍＬ）の混合物を室温で１８時間撹拌した。追加のＬｉＯＨ・H_2O（０．０２８ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で４時間撹拌した。更に追加のＬｉＯＨ・H_2O（０．０２８ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を４０℃で１．５時間撹拌した。真空中で揮発分を除去し、H_2O（約２０ｍＬ）を加え、水層をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。水相をＨＣｌ水溶液（２Ｍ）でｐＨ約２に調整し、次いでＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機分を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ、４ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製した。予想される生成物を含有する画分を別途のカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ、４ｇのSiO_2カートリッジ、０～５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（０．００７ｇ、収率１２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．９２（ｓ，１Ｈ），９．４０－９．２７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３０－８．２４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．２４－７．１５（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．５９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８２（ｍ，１Ｈ），ＣＯＯＨは観測されず；ＬＣＭＳ－ＢＲＴ ３．１０ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４４１．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３０】

実施例２５：７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（２５）

【化１０６】



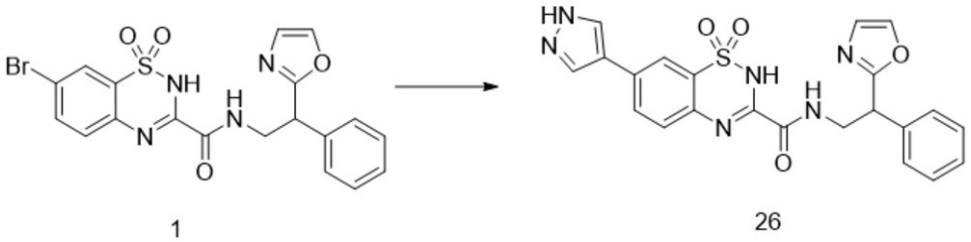
1 25

７－ブロモ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１）（０．０５０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸ピナコールエステル（０．０４４ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（０．００９ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、H_2O（０．５ｍＬ）、及びジオキサン（２ｍＬ）の混合物を窒素気流で１０分間バブリングした。次いで炭酸カリウム（０．０５８ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をマイクロ波下、１００℃で６０分間撹拌した。この混合物を室温に戻し、真空中で揮発分を除去した。水（約１０ｍＬ）を加え、水相をＨＣｌ水溶液（２Ｍ）でｐＨ約２に調整し、次いでＤＣＭ（２×１５ｍＬ）で抽出した。有機分を１つにまとめ、真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、白色固体を得た。この固体を最小量のＤＣＭ中にすくい入れ、シクロヘキサンを加え、懸濁液を５分間超音波処理した。沈殿をろ過により単離し、風乾して、上記生成物を白色固体として得た（０．０１１ｇ、収率２２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．６２（ｓ，１Ｈ），９．３６－９．１５（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．３８－８．２５（ｓ，１Ｈ），８．１０－７．９５（ｍ，３Ｈ），７．９５－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．７１（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．１８（ｓ，１Ｈ），４．７５－４．６０（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．７９（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ３．１５ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４７７．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３１】

実施例２６：Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－７－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（２６）

【化１０７】



1 26

７－ブロモ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１）（０．０５０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ピラゾール－４－ボロン酸（ＨＣｌ塩、０．０３１ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（０．００９ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、H_2O（０．５ｍＬ）、及びジオキサン（２ｍＬ）の混合物を窒素気流で１０分間バブリングした。次いで炭酸カリウム（０．０５８ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をマイクロ波下、１００℃で６０分間撹拌した。この混合物を室温に戻し、真空中で揮発分を除去した。水（約１０ｍＬ）を加え、水相をＨＣｌ水溶液（２Ｍ）でｐＨ約２に調整し、次いでＤＣＭ（２×１５ｍＬ）で抽出した。有機分を１つにまとめ

、真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇのＳｉO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、生成物を白色固体を得た（０．０１０ｇ、収率２１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １３．０７（ｓ，１Ｈ），１２．６８－１２．４９（ｓ，１Ｈ），９．３４－９．１１（ｍ，１Ｈ），８．５４－８．２２（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．０１（ｍ，３Ｈ），８．００－７．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．７１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ａ ＲＴ ５．４９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３２】

実施例２７：N^3－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３，７－ジカルボキサミド１，１－ジオキシド（２７）

【化１０８】



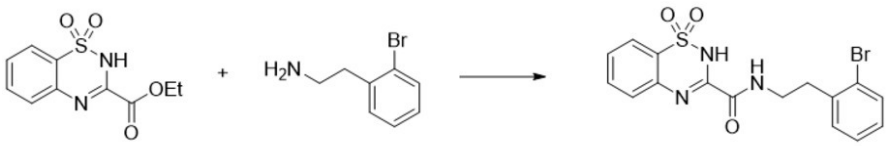
24 27

３－（（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）カルバモイル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－７－カルボン酸１，１－ジオキシド（２４）（０．０４０ｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）及びＤＭＦ（０．５ｍＬ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（７９μＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を添加した。次いでＨＯＢｔ（０．０１８ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＥＤＣｌ・ＨＣｌ（０．０２６ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加し、続いて$(NH_4)_2CO_3$（０．０４４ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で４８時間撹拌した後、真空中で濃縮した。水（約１５ｍＬ）を加え、水相を約ｐＨ２とした。沈殿をろ過により単離し、風乾して褐色固体を得た。この固体をシリカ上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、４ｇのＳｉO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（０．００３ｇ、収率８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．７９（ｓ，１Ｈ），９．３７－９．２１（ｍ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８３（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ３．０９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４４０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３３】

実施例２８：Ｎ－（２－ブロモフェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（２８）

【化１０９】



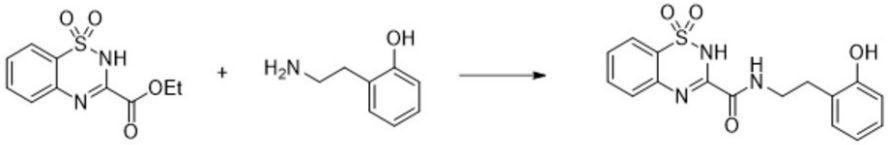
I2 28

ＥｔＯＨ（０．２ｍＬ）中の２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．０５０ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び２－（２－ブロモフェニル）エタン－１－アミン（４０μＬ、０．２８ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波により１２０℃で６０分間加熱した。この混合物を室温に戻し、白色沈殿をろ過により単離し、ＥｔＯＨで洗浄し、風乾して、上記生成物を白色固体として得た（０．０５７ｇ、収率７１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．６２ （ｓ，１Ｈ），９．４７－９．２５ （ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．０，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．７８ （ｍ，１Ｈ），７．７６－７．７０ （ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５７ （ｍ，１Ｈ），７．５６－７．４９ （ｍ，１Ｈ），７．３６－７．２９ （ｍ，２Ｈ），７．２１－７．１３ （ｍ，１Ｈ），３．５９－３．４８ （ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９３ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ３．２８ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４０８／４１０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３４】

実施例２９：Ｎ－（２－ヒドロキシフェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（２９）

【化１１０】



I2 29

ＥｔＯＨ（０．２ｍＬ）中の２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．０５０ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び２－（２－アミノエチル）フェノール（０．０３８ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波により１２０℃で６０分間加熱した。この混合物を室温に戻し、白色沈殿をろ過により単離し、ＥｔＯＨで洗浄し、風乾して、上記生成物を白色固体として得た（０．０３１ｇ、収率４６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．６２ （ｓ，１Ｈ），９．３８ （ｓ，１Ｈ），９．２１ （ｔ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．０，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６９ （ｍ，１Ｈ），７．５６－７．４８ （ｍ，１Ｈ），７．１０－６．９７ （ｍ，２Ｈ），６．７９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．１，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．７１ （ｔｄ，Ｊ ＝ ７．４，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４４ （ｍ，２Ｈ），２．８２ （ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ａ ＲＴ ６．０７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３４４．１ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０４３５】

実施例３０：２－（２－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）エチル）安息香酸（３０）

【化１１１】



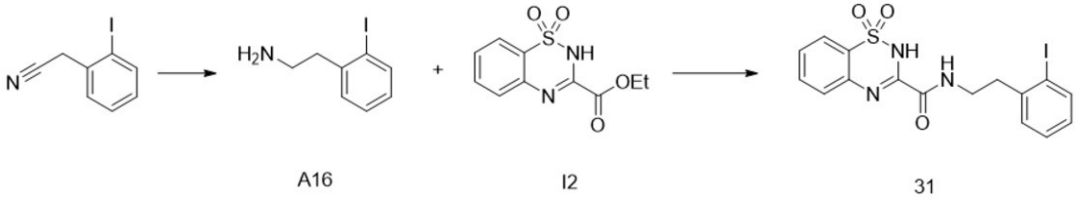
28 30

Ｎ－（２－ブロモフェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（２８）（０．２００ｇ、０．４９０ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２ｍＬ）溶液を、窒素雰囲気下で－７８℃に冷却した。ｎ－ブチルリチウムの溶液（１．６Ｍ　ヘキサン溶液、０．６４ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を慎重に添加し、この混合物を－７８℃で１０分間撹拌した。次いでこの混合物をドライアイス上に注ぎ、撹拌しながら室温に戻した。水を添加し（約１０ｍＬ）、この混合物を真空中で濃縮した。水層をＨＣｌ水溶液（２Ｍ）でｐＨ約２に調整し、次いでＤＣＭ（２×１５ｍＬ）で抽出した。有機分を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で溶媒を除去した。白色固体をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ、２４ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃）、次いで０～２５％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（０．０１９ｇ、収率１０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．２４　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７－７．８１　（ｍ，　２Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４－７．６８　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５－７．４３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３５－７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　３．５６　（ｑ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　CO_2Ｈ及びSO_2ＮＨは観測されず；ＬＣＭＳ－Ｂ　ＲＴ　３．０９　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　３７２．０　［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０４３６】

実施例３１：Ｎ－（２－ヨードフェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（３１）

【化１１２】



A16 I2 31

ａ）２－（２－ヨードフェニル）エタン－１－アミン（Ａ１６）

窒素雰囲気下の２－（２－ヨードフェニル）アセトニトリル（１．００ｇ、４．１１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を、ボランテトラヒドロフラン錯体溶液（１．０Ｍ　ＴＨＦ溶液、１２．３ｍＬ、１２．３ｍｍｏｌ）で処理した。この混合物を１６時間還流しながら撹拌し、室温まで冷却し、水を滴加する（水素の発生が止むまで）ことにより過剰のボラン反応剤をクエンチした。ＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）及び濃H_2SO_4（０．５ｍＬ）を添加し、この混合物を室温で１時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、水（約１０ｍＬ）を加え、水相をＮａＯＨ水溶液（２Ｍ）でｐＨ約１２に調整した。水層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機分を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で溶媒を除去して無色油状物を得た。水（約２０ｍＬ）を加え、水相をＨＣｌ水溶液（２Ｍ）でｐＨ約２に調整した。水層をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で洗浄し、次いでＮａＯＨ水溶液（２Ｍ）でｐＨ約１２に調整した。水層をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機分を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で溶媒を除去して、上記生成物を無色油状物として得た（０．８６９ｇ、収率８５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８１　（ｄｄ，　Ｊ　＝

７．８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．９７－６．９１（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．７１（ｍ，４Ｈ）交換可能なＮＨは観測されず；ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ２．７７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２４８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３７】

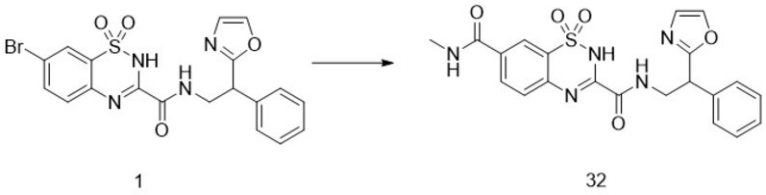
ｂ）Ｎ－（２－ヨードフェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（３１）

ＥｔＯＨ（１ｍＬ）中の２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．２５０ｇ、０．９８３ｍｍｏｌ）及びＡ１６（０．３４０ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波により１２０℃で６０分間加熱した。この混合物を室温に戻し、白色沈殿をろ過により単離し、ＥｔＯＨで洗浄し、風乾して、標記化合物を白色固体として得た（０．３７０ｇ、収率８３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．６２（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．０１－６．９４（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ３．３２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４５５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３８】

実施例３２：Ｎ^{7}－メチル－Ｎ^{3}－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３，７－ジカルボキサミド１，１－ジオキシド（３２）

【化１１３】



1　　32

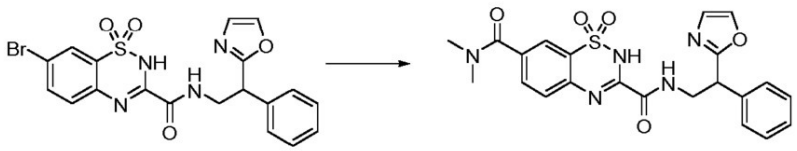
１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及びトリエチルアミン（０．１５ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）中の７－ブロモ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１）（０．０５０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、メチルアミン塩酸塩（０．０３６ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（０．００２ｇ、０．００９ｍｍｏｌ）、及びキサントホス（０．００４ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）の混合物を、ＣＯ（気体）で１０分間バブリングした。次いでこの混合物をＣＯの風船下で１６時間還流した。追加のメチルアミン塩酸塩（０．０３６ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（０．００２ｇ、０．００９ｍｍｏｌ）、キサントホス（０．００４ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（０．１５ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物ＣＯの風船下で還流しながら更に２４時間撹拌した。この混合物を室温に戻し、次いで真空中で濃縮した。残渣に水（約１０ｍＬ）を加え、ｐＨをＨＣｌ水溶液（２Ｍ）で約２に調整した。水相をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出し、有機分を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水した（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）。真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇのＳｉＯ$_{2}$カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（０．０１４ｇ、収率２９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．７９（ｓ，１Ｈ），９．３７－９．１９（ｍ，１Ｈ），８．７８－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ），７

．３０－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８３（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ３．１０ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４５４．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３９】

実施例３３：N^{7}，N^{7}－ジメチル－N^{3}－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３，７－ジカルボキサミド１，１－ジオキシド（３３）

【化１１４】



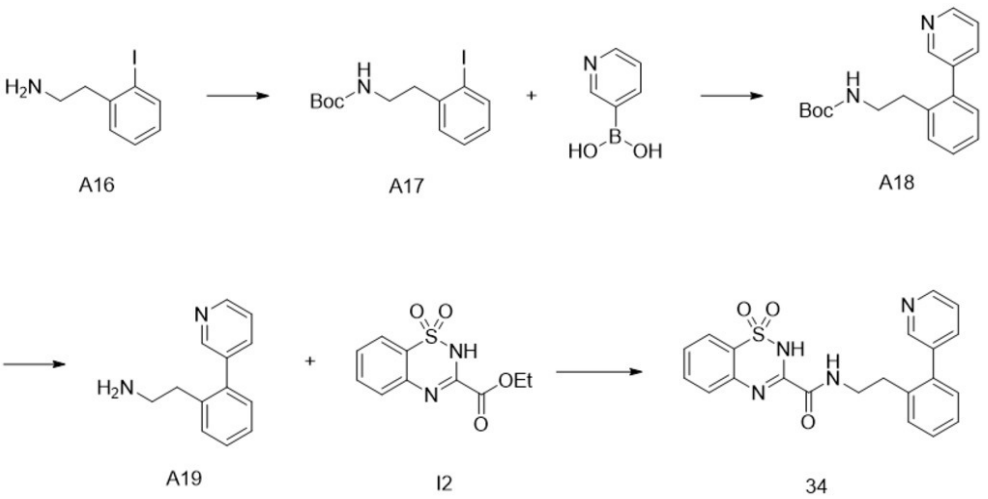
1 33

１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及びトリエチルアミン（０．２０ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）中の７－ブロモ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１）（０．０５０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ジメチルアミン塩酸塩（０．０４３ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_{2}$（０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、及びキサントホス（０．００６ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）の混合物を、ＣＯ（気体）で１０分間バブリングした。次いでこの混合物をＣＯの風船下で１６時間還流した。追加のジメチルアミン塩酸塩（０．０４３ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_{2}$（０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、キサントホス（０．００６ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（０．２０ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物ＣＯの風船下で更に６時間還流しながら撹拌した。この混合物を室温に戻し、７２時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、水（約１０ｍＬ）を加え、ＨＣｌ水溶液（２Ｍ）でｐＨを約２に調整した。水層をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出し、有機分を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水した（$Na_{2}SO_{4}$）。真空中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇのSiO_{2}カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（０．０１３ｇ、収率２６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）δ １２．７７（ｓ，１Ｈ），９．４４－９．０９（ｍ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．７２（ｍ，３Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８３（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝２５．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ３．０９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４６８．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４０】

実施例３４：Ｎ－（２－（ピリジン－３－イル）フェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（３４）

【化１１５】



ａ）（２－ヨードフェネチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ａ１７）

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－（２－ヨードフェニル）エタン－１－アミン（Ａ１６）（０．４３２ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．４５８ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．３７ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（０．０２１ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１６時間撹拌した。水（約１０ｍＬ）を加え、この混合物を真空中で濃縮した。水相を、ＨＣｌ水溶液（２Ｍ）でｐＨ約２に調整し、次いでＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出した。有機分を１つにまとめ、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、２４ｇのSiO_2カートリッジ、０～５０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（０．５０６ｇ、収率８３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．８２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．９， １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３３ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．４， １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２９－７．２１ （ｍ， １Ｈ）， ７．００－６．９０ （ｍ， ２Ｈ）， ３．２０－３．０８ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８３－２．７５ （ｍ， ２Ｈ）， １．３６ （ｓ， ９Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ３．５０ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３７０．０ ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$， ２９１．９ ［Ｍ－ｔ－Ｂｕ＋２Ｈ］$^+$。

【０４４１】

ｂ）（２－（ピリジン－３－イル）フェネチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ａ１８）

１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の（２－ヨードフェネチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ａ１７）（０．１００ｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）、ピリジン－３－ボロン酸（０．０７１ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（０．１１９ｇ、０．８６４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（０．０２４ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下で還流しながら３時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、次いで真空中で濃縮した。水（約１０ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$水溶液（約１０ｍＬ）を加え、水層をＥｔＯＡｃで抽出した（３×１５ｍＬ）。有機分を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で揮発分を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を無色油状物として得た（０．０６３ｇ、収率７３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．６１ （ｄｄ， Ｊ ＝ ４．９， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．５７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ２．４， ０．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６４ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．７， ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４１－７．２７ （ｍ， ４Ｈ）， ７．２１ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．６， １．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．４０ （ｓ， １Ｈ）， ３．３３－３．０８ （ｍ， ２Ｈ）， ２．７７ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．３９ （ｓ， ９Ｈ）： ＬＣＭＳ－Ｂ ｒｔ ３．０５ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２９９ ［Ｍ＋Ｈ］

$^{+}$，２４３［Ｍ－ｔ－Ｂｕ＋２Ｈ］$^{+}$。

【０４４２】

ｃ）２－（２－（ピリジン－３－イル）フェニル）エタン－１－アミン（Ａ１９）

（２－（ピリジン－３－イル）フェネチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ａ１８）（０．０６３ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液をＴＦＡ（０．１６ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）で処理し、この混合物を室温で４時間撹拌した。ＴＦＡの別のアリコート（０．１６ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で更に１時間撹拌した。水（約１０ｍＬ）を加え、水相をＮａＯＨ水溶液（２Ｍ）でｐＨ約１２に調整し、次いでＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機分を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で溶媒を除去して、上記生成物を無色油状物として得た（０．０４３ｇ、収率＞９５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５８－８．５２（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｄｔ，Ｊ＝７．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２７（ｍ，４Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．７３（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ０．５０ ｍｉｎ；ｍ／ｚ １９９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４３】

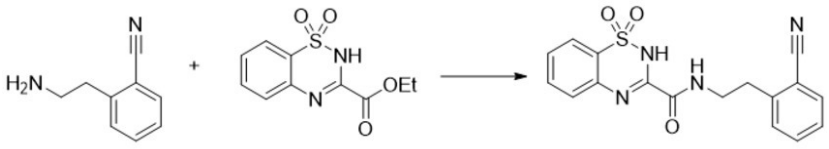
ｄ）Ｎ－（２－（ピリジン－３－イル）フェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（３４）

２－（２－（ピリジン－３－イル）フェニル）エタン－１－アミン（Ａ１９）（０．０４３ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．０５０ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、及びＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）の混合物を、密閉容器中、１１０℃で１時間、次いで１２０℃で２時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で揮発分を除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、１２ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（０．０１６ｇ、収率２０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．５４（ｓ，１Ｈ），９．３２－９．０９（ｍ，１Ｈ），８．５７（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５５－８．５３（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ｂ ｒｔ ２．９５ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４０７．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４４】

実施例３５：Ｎ－（２－シアノフェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（３５）

【化１１６】



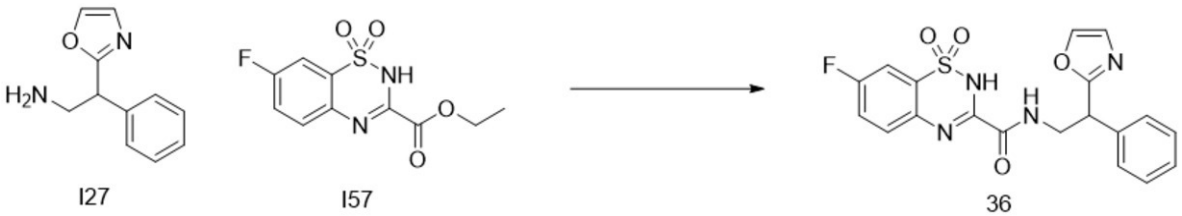
ＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）中の２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．１６６ｇ、０．６５５ｍｍｏｌ）及び２－（２－アミノエチル）ベンゾニトリル（０．１３４ｇ、０．９１７ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波により１２０℃で６０分間加熱した。この混合物を室温に戻し、真空中で溶媒を除去した。固体をＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１：１ ｖ／ｖ）中にすくい入れ、Ｂｏｎｄ Ｅｌｕｔ ＳＣＸカートリッジ（１０ｇ）上に載置した。このカートリッジをＤＣＭ

：ＭｅＯＨ（１：１　ｖ／ｖ、約１００ｍＬ）で溶離処理し、ろ液を真空中で濃縮して、上記生成物を白色固体として得た（０．１１８ｇ、収率５１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．６１ （ｓ， １Ｈ）， ９．３９ （ｔ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８８－７．７７ （ｍ， ３Ｈ）， ７．７６－７．７０ （ｍ， １Ｈ）， ７．６４ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．９， １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４８ （ｄ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．５９ （ｑ， Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．１０ （ｔ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ－Ａ ＲＴ ４．１５ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３５５．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４５】

実施例３６：７－フルオロ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（３６）

【化１１７】

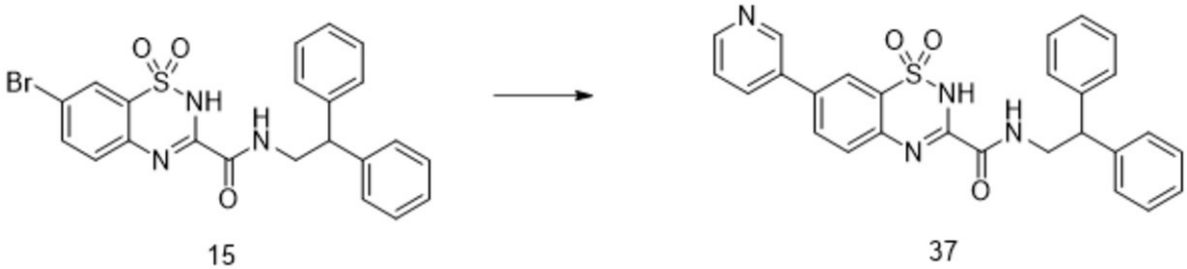


２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ｉ２７）（０．０２６ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）及び７－フルオロ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ５７）（０．０３１ｇ、純度８０％、０．０９２ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアルに入れた。脱水ＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）を加え、この反応混合物を１２０℃で１時間のマイクロ波照射に供した。この反応混合物を室温まで冷却し、管の側壁をスパチュラで約２分間連続的にこすった。沈殿した固体をろ取し、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥して、上記生成物（０．０２０、収率５３％）を灰白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ｄ－ＤＭＳＯ） δ ９．２８－９．１７ （ｍ， １Ｈ）， ８．０４ （ｄ， Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．８， ４．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．７２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．６， ２．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６３ （ｔｄ， Ｊ ＝ ８．９， ２．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３７－７．３０ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３０－７．２３ （ｍ， ３Ｈ）， ７．２０ （ｄ， Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．６６ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０４－３．９５ （ｍ， １Ｈ）， ３．９１－３．８３ （ｍ， １Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ｂ： ＲＴ ３．２２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４１５．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４６】

実施例３７：Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－７－（ピリジン－３－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（３７）

【化１１８】



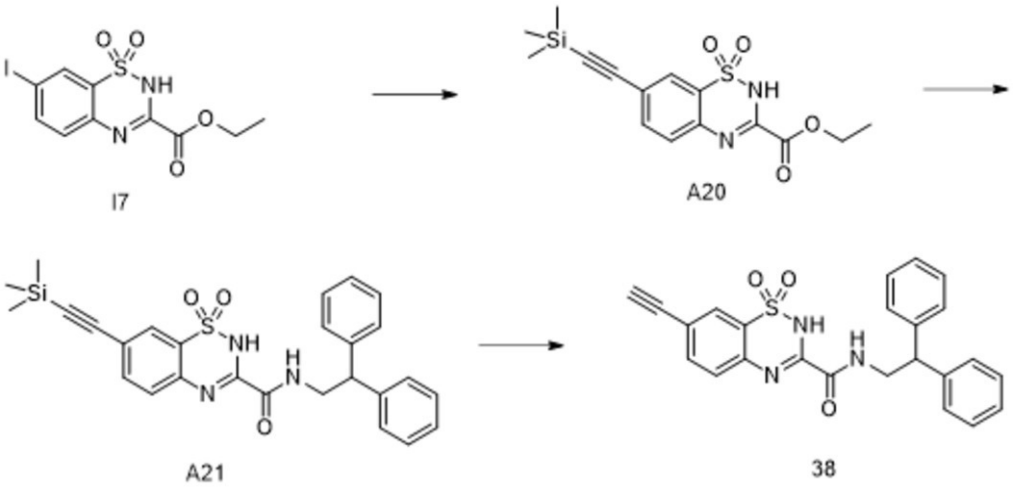
７－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］

チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１５）（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ピリジン　３－ボロン酸（１９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４３ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、及びＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ（４ｍｇ、収率５ｍｏｌ％）をマイクロ波管に入れ、窒素でフラッシュした。無水エタノール（１ｍＬ）を加え、この混合物を窒素気流でのバブリングにより脱気し、マイクロ波により加熱した（８０℃で３０分間）。この混合物を室温まで冷却し、次いで水（３０ｍＬ）に加えた。この混合物を撹拌し、３０％　ｗ／ｖ　$NaHSO_4$水溶液でｐＨを３～４に調整した。沈殿を遠心分離により収取し、エタノールとの共沸によって脱水した。この混合物を１０％　ｖ／ｖ　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（５ｍＬ）中でスラリー化し、溶媒をデカントした。残った沈殿を分取ＴＬＣ（１００％酢酸エチル）によって精製して、上記生成物を得た（１ｍｇ、収率２％）。ＬＣＭＳ－Ａ：ＲＴ　５．６０　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　４８１．１　［Ｍ－Ｈ］⁻。

【０４４７】

実施例３８：Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－７－エチニル－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド－１，１－ジオキシド（３８）

【化１１９】



ａ）７－（（トリメチルシリル）エチニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ａ２０）

７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ７）（１９０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５ｍｇ、収率５ｍｏｌ％）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１８ｍｇ、収率５ｍｏｌ％）、トリエチルアミン（中性アルミナに通してろ過、２ｍＬ）、及びＤＭＦ（２ｍＬ）を窒素気流でのバブリングにより脱気した。トリメチルシリルアセチレン（０．２１４ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で撹拌した。３日後、この混合物を０．５Ｍ　ＨＣｌ水溶液（６０ｍＬ）中に注ぎ込み、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、留去した。クロマトグラフィー（１２ｇのシリカカートリッジ、０～６０％の酢酸エチル／ヘキサン）により、上記生成物を淡黄色固体として得た（１０１ｍｇ、収率５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．４８　（ｓ，　１Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．２６　（ｓ，　９Ｈ）．　ＬＣＭＳ－Ｂ：　３．４９　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　３４８．８　［Ｍ－Ｈ］⁻。

【０４４８】

ｂ）Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－７－（（トリメチルシリル）エチニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（Ａ２１）

７－（（トリメチルシリル）エチニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ａ２０）（２５ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）、２，２－ジフェニルエタン－１－アミン（１８ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）、及び無水エタノール（１ｍＬ）をマイクロ波により加熱した（１００℃で１時間）。この混合物を室温で１時間静置し、生じた沈殿をろ取し、冷無水エタノール（２×１ｍＬ）で洗浄し、風乾して、上記生成物を灰白色固体として得た（８ｍｇ、収率２２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．２４（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｓ，２Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，９Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ，２Ｈ），４．４８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，６．０Ｈｚ，２Ｈ），０．２４（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ａ ＲＴ ６．７６ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ５００．１ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０４４９】

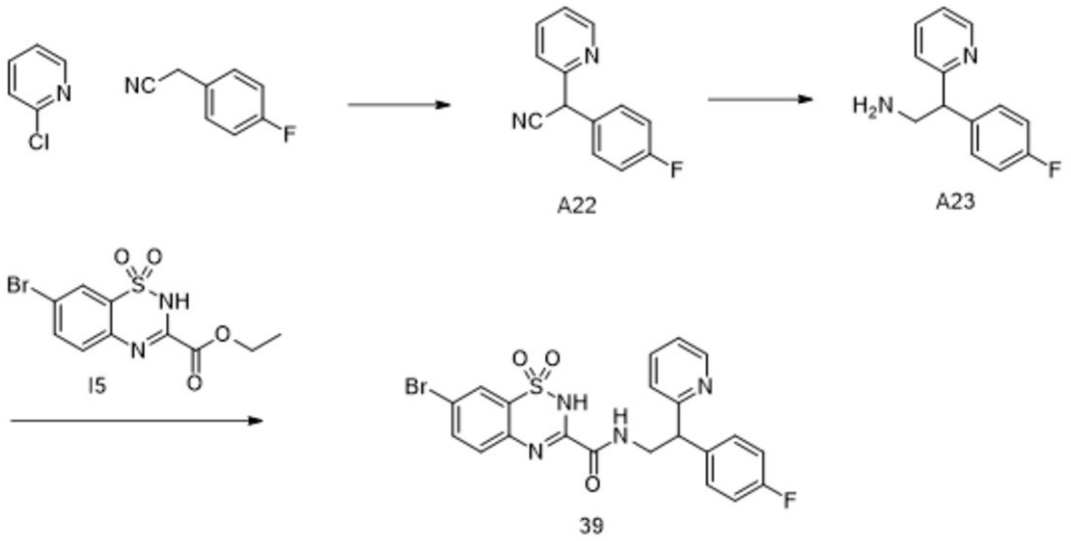
ｃ）Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－７－エチニル－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（３８）

Ｎ－（２，２－ジフェニルエチル）－７－（（トリメチルシリル）エチニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（Ａ２１）（７ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を１：１ ｖ／ｖ ＭｅＯＨ：ＴＨＦ（１ｍＬ）に溶解し、ＫＯＨの１Ｍ水溶液（０．０５ｍＬ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。３０分後、Ｄｏｗｅｘ－５０Ｘ８ Ｈ型（２００ｍｇ）を添加し、この混合物をシリンジフィルタに通してろ過し、上記樹脂をメタノール（１ｍＬ）で洗浄した。１つにまとめたろ液を真空中で濃縮し、残渣をジエチルエーテルですすぎ、真空中で乾燥して、上記生成物を淡黄色固体として得た（６ｍｇ、定量的収率）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，アセトン－ｄ$_{6}$）δ ８．６０－８．５３（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２７（ｍ，８Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，２Ｈ），４．５６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），ＮＨプロトンは観測されず。ＬＣＭＳ－Ｂ： ＲＴ ３．４７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４２７．８ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０４５０】

実施例３９：７－ブロモ－Ｎ－（２－（４－フルオロフェニル）－２－（ピリジン－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（３９）

【化１２０】



ａ）２－（４－フルオロフェニル）－２－（ピリジン－２－イル）アセトニトリル（Ａ２２）

２－クロロピリジン（０．０９５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）及び２－（４－フルオロフェニル）アセトニトリル（０．２４０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を脱水トルエン（１ｍＬ）に溶解し、ＮａＨＭＤＳの１．０Ｍ　ＴＨＦ溶液（２．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で終夜撹拌し、シリンジフィルタに通してろ過し、１２ｇのシリカカラム上に載置した。クロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／ヘキサン）により、上記生成物を油状物として得た（１１８ｍｇ、収率５６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．６０ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ４．９，１．９，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２ （ｔｄ，Ｊ ＝ ７．７，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３６ （ｍ，３Ｈ），７．２９－７．２２ （ｍ，ＣＨＣｌ$_{3}$と重複），７．１１－７．０１ （ｍ，２Ｈ），５．２９ （ｓ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ａ ＲＴ ４．０２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２１３．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５１】

ｂ）２－（４－フルオロフェニル）－２－（ピリジン－２－イル）エタン－１－アミン（Ａ２３）

２－（４－フルオロフェニル）－２－（ピリジン－２－イル）アセトニトリル（Ａ２２）（１１５ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及び塩化コバルト（ＩＩ）（１０６ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、窒素下で０℃に冷却した。強い窒素気流下で、水素化ホウ素ナトリウム（１０３ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）を一度に添加した。この混合物を窒素下、室温で４５分間撹拌した。この混合物を３Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）でクエンチし、真空中で濃縮した。水（１０ｍＬ）及び酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、水相のｐＨを２０％　ｗ／ｖ　ＮａＯＨ水溶液で１３に調整し、この混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通してろ過した。分離した水相を更に酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、１つにまとめた酢酸エチル相を硫酸ナトリウム上で脱水し、留去して、上記生成物を淡黄色シロップ状物として得た（２６ｍｇ、収率２２％）。ＬＣＭＳ－Ａ ＲＴ： １．５８ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２１７．１ ［Ｍ＋Ｈ］。

【０４５２】

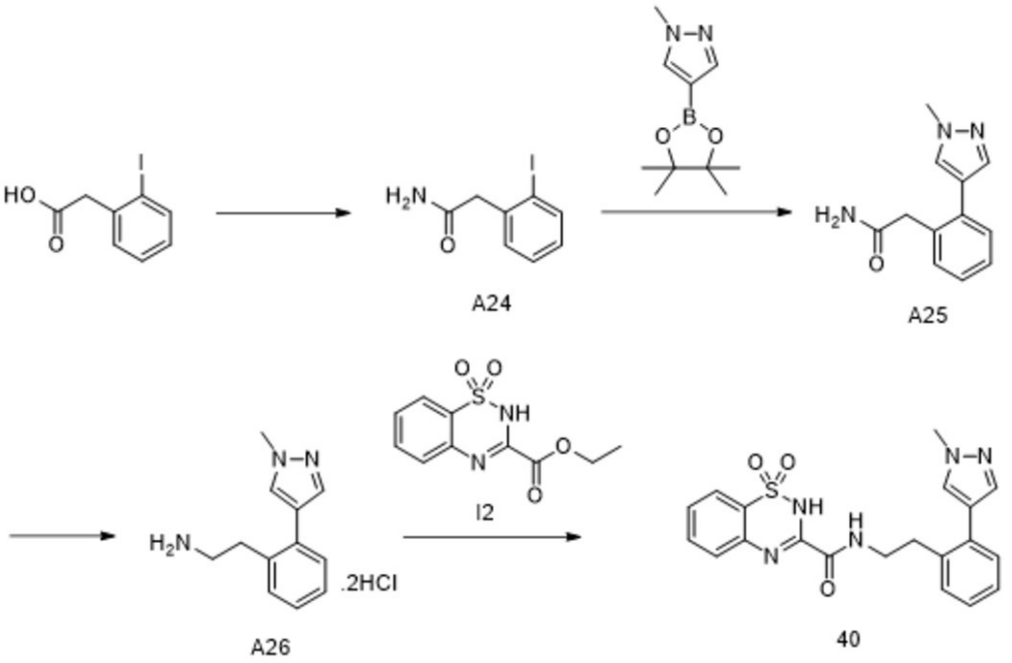
ｃ）７－ブロモ－Ｎ－（２－（４－フルオロフェニル）－２－（ピリジン－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（３９）

７－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ５）（３３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、２－（４－フルオロフェニル）－２－（ピリジン－２－イル）エタン－１－アミン（Ａ２３）（２６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、及びエタノール（１ｍＬ）をマイクロ波により１００℃で３０分間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を分取ＴＬＣ（６０％の酢酸エチル／ヘキサン）続いてアセトニトリルからの再結晶によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（１０ｍｇ、収率１９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．２３ （ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．５６ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ４．８，１．８，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．９，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６８ （ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３５ （ｍ，２Ｈ），７．３２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ７．５，４．８，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０５ （ｍ，２Ｈ），４．６０ （ｔ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－３．９１ （ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ３．３３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ５０２．７ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５３】

実施例４０：Ｎ－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４０）

【化１２１】



ａ）２－（２－ヨードフェニル）アセトアミド（Ａ２４）

２－ヨードフェニル酢酸（２．６２ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５０ｍＬ）、オキサリルクロリド（１．０３ｍＬ、１２．０ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（０．０５ｍＬ）を室温で撹拌した。１時間後、この混合物を真空中で濃縮した。残渣をＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解し、濃アンモニア水溶液（５０ｍＬ）を添加した。この混合物を３０分間撹拌し、真空中で濃縮した。残渣を水（１００ｍＬ）中でスラリー化し、ろ過し、収取した固体を水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、風乾して、上記生成物を黄褐色固体として得た（２．３３ｇ、収率８９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９０－７．８６ （ｍ， １Ｈ）， ７．４０－７．３３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０３－６．９６ （ｍ， １Ｈ）， ５．４２ （ｂｒｓ， ２Ｈ）， ３．７５ （ｓ， ２Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ａ ＲＴ ４．８８ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２６２．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５４】

ｂ）２－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）アセトアミド（Ａ２５）

２－（２－ヨードフェニル）アセトアミド（Ａ２４）（２６１ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－Ｈ－ピラゾール（３１２ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（９７７ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（３５ｍｇ、収率５ｍｏｌ％）、及び１，４－ジオキサン（５ｍＬ）をマイクロ波管に入れた。この混合物を窒素気流でのバブリングにより脱気し、マイクロ波により加熱した（１２０℃で５分間）。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅに通してろ過した。ろ液を真空中で濃縮し、クロマトグラフィー（１２ｇのシリカカートリッジ、０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン、次いで０～１００％のメタノール／酢酸エチル）で分離して、上記生成物を黄色油状物として得た（１２ｍｇ、収率６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ$_4$） δ ７．７５－７．７２ （ｍ， １Ｈ）， ７．５８ （ｄ， Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３６－７．２５ （ｍ， ４Ｈ）， ３．９４ （ｓ， ３Ｈ）， ３．６１ （ｓ， ２Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ａ ＲＴ ４．５１ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２１６．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５５】

ｃ）２－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）エタン－１－アミンビス（塩酸塩）（Ａ２６）

２－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）アセトアミド（Ａ２５）（１２ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）及び１．０Ｍ　ボランのＴＨＦ溶液（０．５０ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を８０℃で終夜加熱した。３Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）を加え、この混合物を３０分間８０℃に戻し、次いで真空中で濃縮した。残渣を０．５ｇのＳＣＸカートリッジ上に載置し、メタノール（１０ｍＬ）で洗浄し、７Ｍ　アンモニアのメタノール溶液（１０ｍＬ）で溶離させた。上記塩基性溶離液を真空中で濃縮し、残渣を２回、メタノールに溶解し且つメタノールから濃縮した。残渣を１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）に溶解し、４．０Ｍ　ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）を加えた。この混合物を真空中で濃縮し、固体残渣をエーテル（２ｍＬ）中でスラリー化し、エーテルをデカントし、固体を真空中で乾燥して、上記生成物を白色固体として得た（１８ｍｇ）。この物質を更に精製することなく、先のステップに進めた。ＬＣＭＳ－Ｂ：遊離塩基に関してＲＴ　２．６５　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　２０２．０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５６】

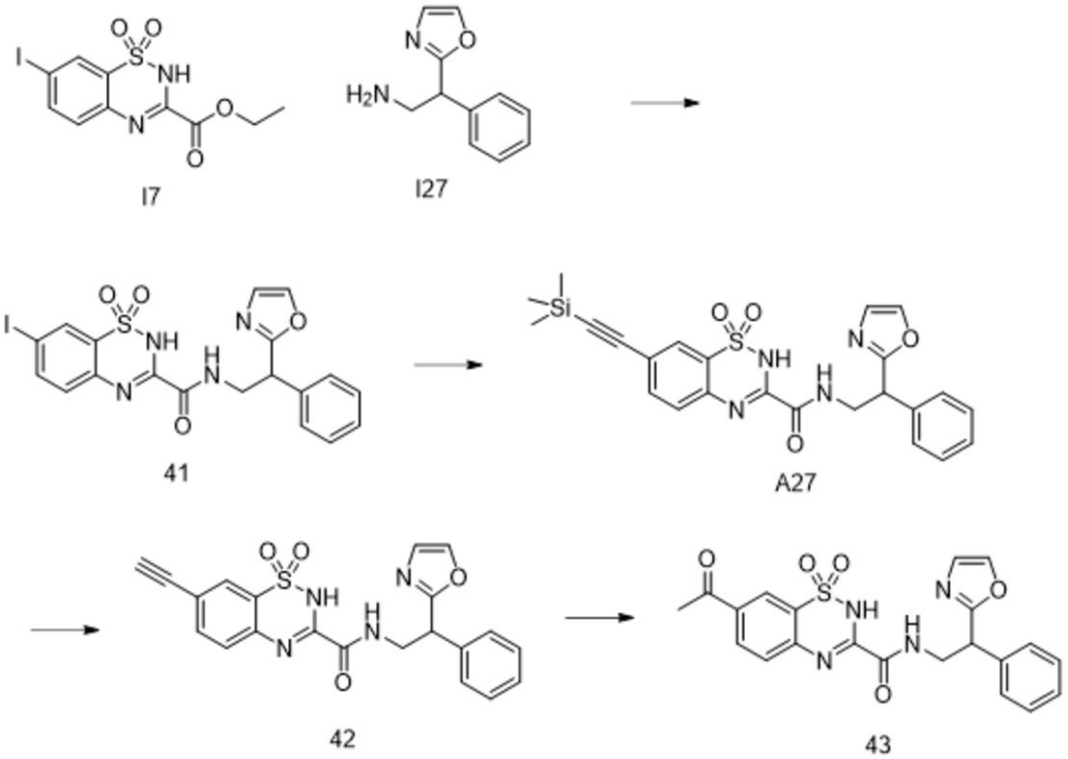
ｄ）Ｎ－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４０）

２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（１２ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、２－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）エタン－１－アミンビス（塩酸塩）（Ａ２６）（１００％の転化率で０．０５６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０１６ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）、及びエタノール（１ｍＬ）をマイクロ波により加熱した（１００℃で１時間、次いで１２０℃で３０分間）。この混合物を分取ＴＬＣ（１００％酢酸エチル）によって分離して、上記生成物を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：　ＲＴ　３．２２　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　４０９．９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；ｍ／ｚ　４０７．９　［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０４５７】

実施例４１～４３

【化１２２】



ａ）７－ヨード－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４１）

７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル

１，１－ジオキシド（Ｉ７）（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ｉ２７）（５９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、及びエタノール（１ｍＬ）をマイクロ波によって加熱した（１００℃で１時間）。この混合物を室温まで冷却し、沈殿をろ過し、収取した固体を冷エタノール（３×１ｍＬ）で洗浄し、風乾して、上記生成物を桃色固体として得た（６７ｍｇ）。１つにまとめたろ液を濃縮し、クロマトグラフィー（４ｇのシリカカートリッジ、０～５％のメタノール／ＤＣＭ）によって精製することにより、更に物質（９ｍｇ）を回収した。全生成物：７４ｍｇ、収率５４％。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ｄ－ＤＭＳＯ） δ １２．７２ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ９．３２－９．２０ （ｍ， １Ｈ）， ８．１２－７．９９ （ｍ， ３Ｈ）， ７．５６ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３６－７．２４ （ｍ， ５Ｈ）， ７．２０ （ｄ， Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．６６ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０５－３．９４ （ｍ， １Ｈ）， ３．９１－３．８１ （ｍ， １Ｈ）．ＬＣＭＳ－Ｂ： ｒｔ ３．２７７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ５２３．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５８】

ｂ）Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－７－（（トリメチルシリル）エチニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（Ａ２７）

７－ヨード－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４１）（７２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をＮＥｔ$_{3}$（０．５ｍＬ）に溶解し、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）、ＣｕＩ（１ｍｇ、収率５ｍｏｌ％）、及びＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（５ｍｇ、収率５ｍｏｌ％）を添加し、この混合物を窒素気流でのバブリングにより脱気した。ＴＭＳ－アセチレン（０．０５７ｍＬ、０．４１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を終夜撹拌した。この混合物を水（２０ｍＬ）に加え、３Ｍ ＨＣｌでｐＨを５に調整した。この混合物を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出し、１つにまとめた酢酸エチル相を水（２０ｍＬ）、飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、真空中で濃縮した。クロマトグラフィー（４ｇのシリカカートリッジ、０～８０％の酢酸エチル／ヘキサン）により、上記生成物を淡黄色固体として得た（２７ｍｇ、収率４０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８６ （ｓ， １Ｈ）， ８．３８ （ｔ， Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０６ （ｄ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６５－７．５９ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３８－７．３０ （ｍ， ３Ｈ）， ７．２３－７．１３ （ｍ， ４Ｈ）， ４．３９ （ｔ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０８ （ｔ， Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ０．２６ （ｓ， ９Ｈ）．ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ４．６９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４９０．９ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０４５９】

ｃ）７－エチニル－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４２）

Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－７－（（トリメチルシリル）エチニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（Ａ２７）（２６ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）を１：１ ｖ／ｖ ＴＨＦ：ＭｅＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、１．０Ｍ ＫＯＨ水溶液（０．１８５ｍＬ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を４５分間撹拌し、次いでＤｏｗｅｘ ５０Ｘ８ Ｈ$^{+}$型（０．８ｇ）を添加した。この混合物をろ過し、上記樹脂をメタノール（５ｍＬ）で洗浄した。１つにまとめたろ液を真空中で濃縮し、残渣をエタノール（２×２ｍＬ）から留去することにより共沸によって脱水し、エーテルですすぎ、真空中で乾燥して、上記生成物を黄褐色固体として得た（１７ｍｇ、収率７７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．３０ （ｔ， Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０４ （ｄ， Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９０－７．８７ （ｍ， １Ｈ）， ７．８２－７．７７ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３７－７．２４ （ｍ， ５Ｈ）， ７．２０ （ｄ， Ｊ

＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，１Ｈ），４．００（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，７．６，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．８３（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ａ ＲＴ ５．６３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４２１．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６０】

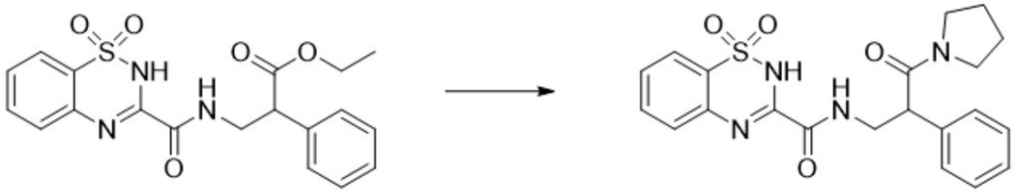
ｄ）７－アセチル－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４３）

クロロ［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］金（Ｉ）（１．５ｍｇ、収率２０ｍｏｌ％）、ヘキサフルオロアンチモン酸銀（０．８ｍｇ、収率２０ｍｏｌ％）、及びメタノール（１ｍＬ）を室温で２分間撹拌した。７－エチニル－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４２）（５．０ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）及びｍｉｌｌｉ－Ｑ水（０．５ｍＬ）を添加し、この混合物を６５℃で終夜撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、メタノールで１０ｍＬに希釈し、激しく混合した。チオ尿素官能化シリカ（ＳｉｌｉａＭｅｔチオ尿素、１．１ｍｍｏｌ／ｇ、１２ｍｇ）を添加し、この混合物を室温で１時間激しく撹拌した。この混合物をシリンジフィルタに通してろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。残渣をエタノール（２０ｍＬ）中に懸濁し、再度真空中で濃縮した。残渣を熱メタノール（１ｍＬ）で抽出し、溶媒をデカントし、真空中で濃縮した。残渣をメタノール（１ｍＬ）に溶解し、チオール官能化シリカ（ＳｉｌｉａＭｅｔチオール、１．４ｍｍｏｌ／ｇ、１０ｍｇ）で３０分間処理した。この混合物をシリンジフィルタに通してろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、上記生成物を黄色固体として得た（３．２ｍｇ、収率６１％）。ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ３．１７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４３８．８ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；ｍ／ｚ ４３６．８［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０４６１】

実施例４４：Ｎ－（３－オキソ－２－フェニル－３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４４）

【化１２３】



73 44

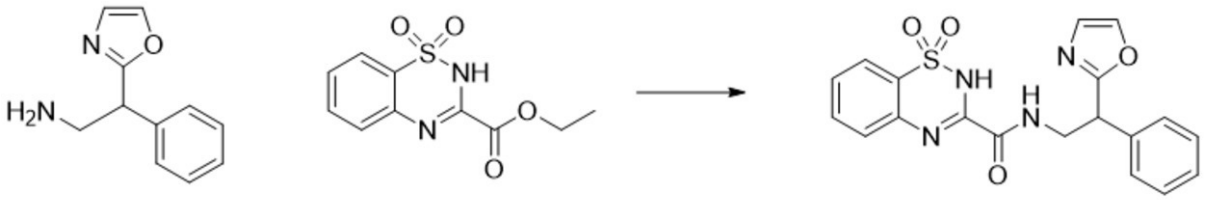
マイクロ波反応器中で、ＥｔＯＨ（０．１ｍＬ）中の３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロパン酸エチル（７３）（０．０２５ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）及びピロリジン（０．０１０ｍＬ、０．１２５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、１００℃で３０分間照射した。この混合物を更にNEt_3（０．０１７ｍＬ、０．１２５ｍｍｏｌ）及びピロリジン（０．０４ｍＬ）で処理し、次いでこれに１５０℃で１時間照射した。この粗製物質をカラム上に直接載置し、シリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ Ｂｉｏｔａｇｅ ４ｇ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃）、次いでＭｅＯＨ中０～４０％のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）によって精製した。この物質を逆相ＨＰＬＣ（Ｇｒａｃｅ Ａｌｌｔｉｍａ、Ｃ８、５ミクロンのカラム、２５０ｍｍ×内径２２ｍｍ、２０分間にわたって３０～１００％のCH_3CN／水（０．１％ ＴＦＡを含む））によって更に精製して、上記生成物（０．００３ｇ、収率１１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ３．４６５ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４２７．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６２】
実施例４５：Ｎ－（３－（メチルアミノ）－３－オキソ－２－フェニルプロピル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４５）
【化１２４】



73 45

ＥｔＯＨ（０．１ｍＬ）中の３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロパン酸エチル（７３）（０．０２５ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）、NEt_3（０．０１７ｍＬ、０．１２５ｍｍｏｌ）、及びメチルアミン（０．０１６ｍＬ、０．１２５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、マイクロ波反応器中、１５０℃で３０分間照射した。この混合物を追加の等量のメチルアミン（０．０１６ｍＬ、０．１２５ｍｍｏｌ）で処理し、１５０℃で更に２時間照射した。この物質を逆相ＨＰＬＣ（Ｇｒａｃｅ　Ａｌｌｔｉｍａ、Ｃ８、５ミクロンのカラム、２５０ｍｍ×内径２２ｍｍ、２０分間にわたって３０～１００％のCH_3CN／水（０．１％　ＴＦＡを含む））によって精製して、上記生成物（０．００６ｇ、収率２５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）：δ ７．８９ （ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１ （ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，７．３，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０ （ｄｄ，Ｊ＝８．４，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３ （ｄｄｄ，Ｊ＝８．３，７．３，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２４ （ｍ，５Ｈ），３．９５－３．８５ （ｍ，２Ｈ），３．７３ （ｔｄ，Ｊ＝１０．７，９．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．７０ （ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ｂ ＲＴ ３．３６６ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３８７．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４６３】
実施例４６：Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４６）
【化１２５】



I27 I2 46

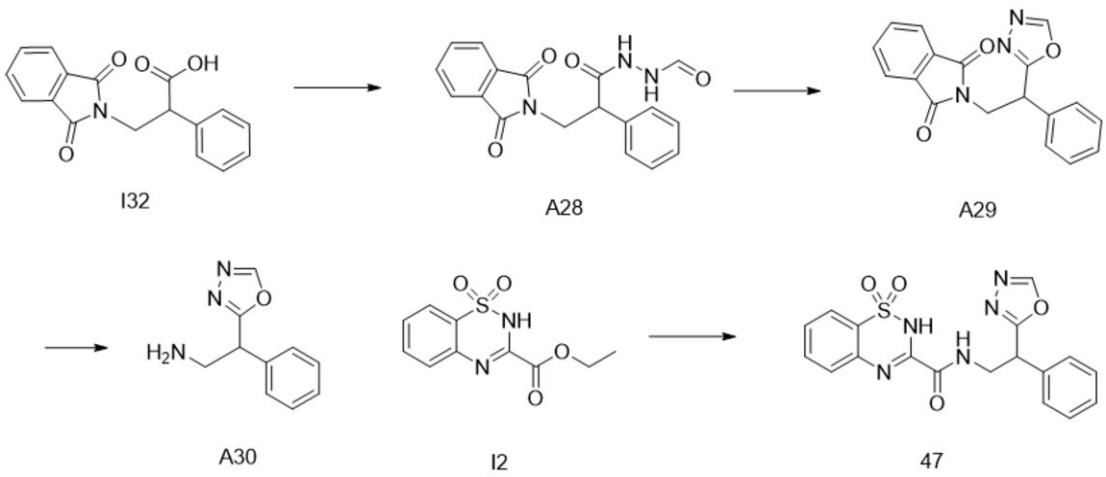
ＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）中の２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．０６３ｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ｉ２７）（０．０５１ｇ、０．２７１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１００℃で３０分間マイクロ波照射に供した。この反応混合物を冷却し、沈殿をろ過した。この固体をＥｔＯＨ（３ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥して、上記生成物（０．０７２ｇ、収率７４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １２．６２ （ｂｒｓ，１Ｈ），９．２８ （ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５ （ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４ （ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２ Ｈｚ，

１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，７．５，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．８４（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ３．４９５ｍｉｎ，ｍ／ｚ３９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６４】

実施例４７：Ｎ－（２－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４７）

【化１２６】



ａ）３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－Ｎ’－ホルミル－２－フェニルプロパンヒドラジド（Ａ２８）

３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパン酸（Ｉ３２）（０．２５０ｇ、０．８４７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１９４ｇ、１．０１６ｍｍｏｌ）、及びギ酸ヒドラジン（０．０５１ｇ、０．８４７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＤＭＡＰ（０．１２４ｇ、１．０１６ｍｍｏｌ）を添加した。これを室温で１７時間撹拌し、その時点でこの混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）で処理した。層を分離し、有機部分を真空中で濃縮して、上記生成物（０．４６４ｇ、収率＞１００％）を白色固体として得た。この物質を更に精製することなく先のステップに進めた。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．３４６ｍｉｎ，ｍ／ｚ３３６．１［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０４６５】

ｂ）２－（２－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ２９）

ＴＨＦ（４ｍＬ）中のバージェス試薬（０．７７５ｇ、３．２５３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－Ｎ’－ホルミル－２－フェニルプロパンヒドラジド（２８）（０．４３９ｇ、１．３０１ｍｍｏｌ）を添加した。これにマイクロ波反応器中、１４０℃で１５分間照射した。冷却したところで、この混合物をシリカ上に直接載置し、精製した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ　２４ｇ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃）、次いで０～４０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）によって精製した。生成物を含有する画分を１つにまとめ、真空中で濃縮して、上記生成物（０．０９５ｇ、収率２３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．５５８ｍｉｎ，ｍ／ｚ３２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６６】

ｃ）２－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ａ３０）

ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の２－（２－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ２９）（０．０４５ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヒドラジン水和物（５０～６０％、０．０２６ｍＬ、０．４２３～０．５０８ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を８０℃で３時間加熱し、その時点でこれを冷却し、沈殿をろ過した。この沈殿を冷ＥｔＯＨの一部（５ｍＬ）で洗浄し、１つにまとめたＥｔＯＨ画分を１つにまとめ、真空中で濃縮して、上記生成物（０．０３０ｇ、収率＞１００％）を黄色半固体として得た。この物質を更に精製することなく先のステップに進めた。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．４１１；生成物イオンは検出されず。

【０４６７】

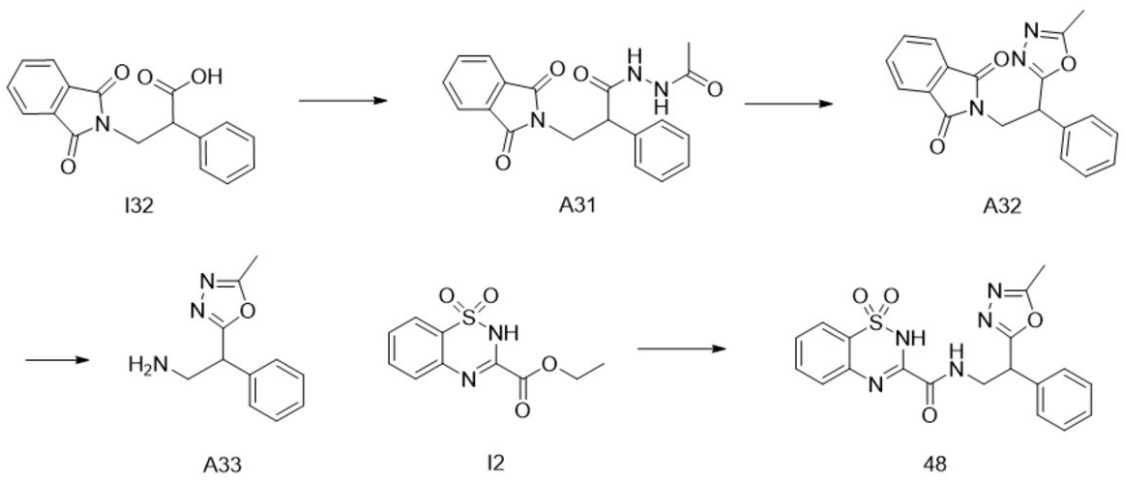
ｄ）Ｎ－（２－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４７）

ＥｔＯＨ（０．５ｍＬ）中の２－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ａ３０）（０．０３０ｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．０２０ｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）を添加した。これにマイクロ波反応器中、１００℃で３０分間照射した。この溶液を冷却し、ＥｔＯＨを留去した。残渣をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）と１Ｍ　ＨＣｌ（３ｍＬ）との間で分配させた。有機層を分離し、上記とは別の１Ｍ　ＨＣｌ（３ｍＬ）、飽和食塩水（３ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。この物質を逆相ＨＰＬＣ（Ｇｒａｃｅ　Ａｌｌｔｉｍａ、Ｃ８、５ミクロンのカラム、２５０ｍｍ×内径２２ｍｍ、２０分間にわたって３０～１００％のCH_3CN／水（０．１％　ＴＦＡを含む））によって精製して、上記生成物（０．００３ｇ、収率１０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．４２０ｍｉｎ，ｍ／ｚ３９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６８】

実施例４８：Ｎ－（２－（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４８）

【化１２７】



ａ）Ｎ’－アセチル－３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパンヒドラジド（Ａ３１）

３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパン酸（Ｉ３２）（０．５００ｇ、１．６９３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．３８７ｇ、２．０３２ｍｍｏｌ）、及びギ酸ヒドラジン（０．１２５ｇ、１．６９３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、ＤＭＡＰ（０．２４８ｇ、２．０３２ｍｍｏｌ）を添加した。これを室温で１７時間撹拌し、その時点でこの混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）で処理した。層を分離し、有機部分を真空中で濃縮して、上記生成物（０．６８０ｇ、収率＞１００％）を白色

固体として得た。この物質を更に精製することなく先のステップに進めた。^{1}H NMR（４００ MHz，DMSO－d_6）：δ １０．１５（d，Ｊ＝２．０ Hz，１H），９．７７（d，Ｊ＝１．９ Hz，１H），７．８１－７．７８（m，４H），７．３３－７．２８（m，２H），７．２７－７．１６（m，３H），４．２５（dd，Ｊ＝８．９，７．１ Hz，１H），４．０８（dd，Ｊ＝１３．７，９．０ Hz，１H），３．９６（dd，Ｊ＝１３．７，７．２ Hz，１H），１．７９（s，３H）。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．３２４，ｍ／ｚ ３５０．１［M－H］$^-$。

【０４６９】

ｂ）２－（２－（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ３２）

ＴＨＦ（７ｍＬ）中のバージェス試薬（１．１５３ｇ、４．８３８ｍｍｏｌ）の懸濁液に、Ｎ’－アセチル－３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパンヒドラジド（Ａ３１）（０．６８０ｇ、１．９３５ｍｍｏｌ）を添加した。これにマイクロ波反応器中、１４０℃で１５分間照射した。冷却後、この粗製物質をシリカゲル上に載置し、シリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇのＳｉO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製した。所望の生成物を含有する画分を収取し、真空中で濃縮して、上記生成物（０．２８９ｇ、収率４５％）を白色固体として得た。^{1}H NMR（４００ MHz，DMSO－d_6）：δ ７．８７－７．７９（m，４H），７．３５－７．３１（m，４H），７．３１－７．２６（m，１H），４．７６（t，Ｊ＝８．０ Hz，１H），４．２８（dd，Ｊ＝１３．９，７．７ Hz，１H），４．２１（dd，Ｊ＝１３．９，８．３ Hz，１H），４．０３（q，Ｊ＝７．１ Hz，１H），２．４３（s，３H）。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．５８８，ｍ／ｚ ３３４．２［M＋H］$^+$。

【０４７０】

ｃ）２－（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ａ３３）

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）中の２－（２－（５－メチル－１，３、４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ３２）（０．２８５ｇ、０．８５５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヒドラジン水和物（５０～６０％、０．１６０ｍＬ、２．５７～３．０８ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を８０℃に３時間加熱し、その時点で冷却し、沈殿をろ過した。沈殿を冷ＥｔＯＨの一部（５ｍＬ）で洗浄し、１つにまとめたＥｔＯＨ画分を１つにまとめ、真空中で濃縮して、生成物（０．１７４ｇ、収率＞１００％）を黄色油状物として得た。この物質を更に精製することなく先のステップに進めた。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．１２１；生成物イオンは検出不可。

【０４７１】

ｄ）Ｎ－（２－（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（４８）

ＥｔＯＨ（０．２５ｍＬ）中の２－（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ａ３３）（０．１００ｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．１１４ｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）を添加した。これにマイクロ波反応器中、１００℃で３０分間照射した。この溶液を冷却し、沈殿をろ過した。得られた固体を上記と別のＥｔＯＨ（３×３ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、所望の生成物（０．１３１ｇ、収率７１％）を白色固体として得た。^{1}H NMR（４００ MHz，DMSO－d_6）：δ １２．６０（ｂｒｓ，１H），９．３０（ｂｒｓ，１H），７．８６－７．８０（m，１H），７．７３（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，７．７ Hz，２H），７．５０（t，Ｊ＝７．５ Hz，１H），７．４２－７．２

９（ｍ，５Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．０，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．４０８ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７２】

実施例４９：（２－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－１－フェニルエチル）カルバミン酸エチル（４９）

【化１２８】



I41　　49

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のＮ－（２－アミノ－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド塩酸塩（Ｉ４１）（０．０２５ｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＮＥｔ$_3$（０．０１９ｍＬ、０．１３５ｍｍｏｌ）を添加し、１０分後にクロロギ酸エチル（０．００７ｍＬ、０．０６９ｍｍｏｌ）を滴加した。これを室温で１７時間撹拌し、この時点でこの反応混合物をＤＣＭ（１ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ（１ｍＬ）、飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（１ｍＬ）、飽和食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、次いで脱水し（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、真空中で濃縮して、上記生成物（０．０２２ｇ、収率８０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒ．ｔ．３．４７４ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４１７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７３】

実施例５０：（２－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－１－フェニルエチル）カルバミン酸イソプロピル（５０）

【化１２９】



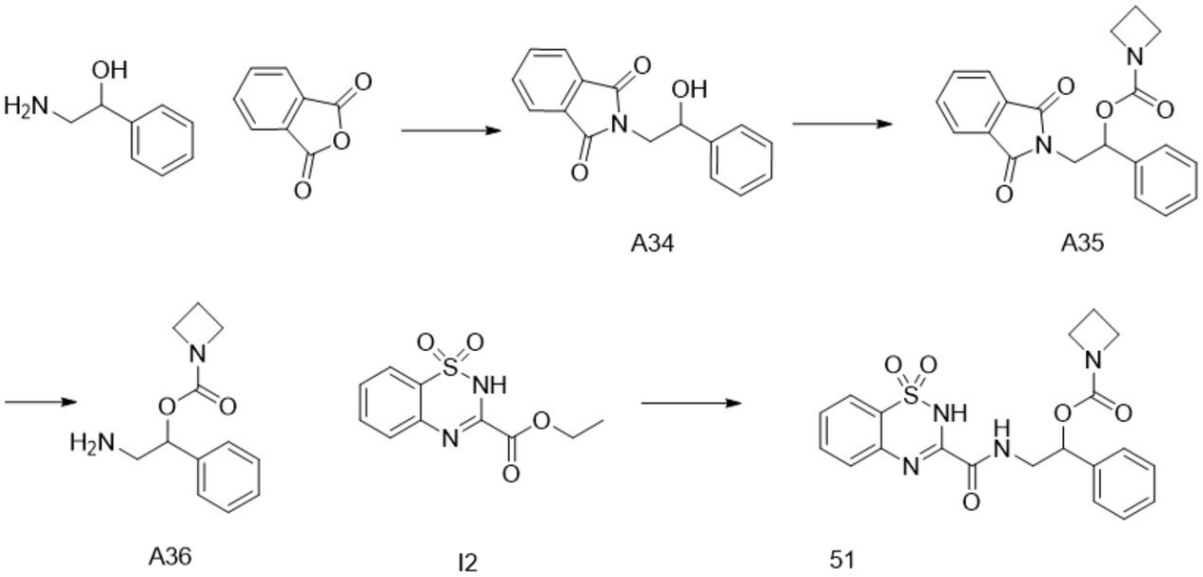
I41　　50

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のＮ－（２－アミノ－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド塩酸塩（Ｉ４１）（０．０２０ｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＮＥｔ$_3$（０．０１５ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加し、１０分後にクロロギ酸イソプロピルの１Ｍ溶液（０．０６１ｍＬ、０．０６４）を滴加した。これを室温で２時間撹拌し、その後この反応混合物をＤＣＭ（１ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ（１ｍＬ）、飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（１ｍＬ）、飽和食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、次いで脱水し（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、真空中で濃縮した。この粗製物質を逆相ＨＰＬＣ（Ｇｒａｃｅ　Ａｌｌｔｉｍａ、Ｃ８、５ミクロンのカラム、２５０ｍｍ×内径２２ｍｍ、３０分間にわたって３０～１００％のＣＨ$_3$ＣＮ／水（０．１％　ＴＦＡを含む））によって精製して、上記生成物（０．００２ｇ、収率７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒ．ｔ．３．５１９ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４２９．２［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０４７４】

実施例５１：アゼチジン－１－カルボン酸２－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－１－フェニルエチル（５１）

【化１３０】



ａ）２－（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ３４）

マイクロ波容器中で無水フタル酸（２．１５９ｇ、１４．５７９ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－１－フェニルエタン－１－オール（２．０００ｇ、１４．５７９ｍｍｏｌ）を混合し、これに１５０℃で１５分間照射した。得られた残渣を真空下で乾燥して、所望の生成物（３．６００ｇ、収率９２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ７．８９－７．８１ （ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３２ （ｍ，４Ｈ），７．３０－７．２３ （ｍ，１Ｈ），５．６６ （ｂｒｓ，１Ｈ），４．９３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８，４．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．７７ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．６，８．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．６４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．６，４．８ Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ ３．５６７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２６６．１ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０４７５】

ｂ）アゼチジン－１－カルボン酸２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－１－フェニルエチル（Ａ３５）

Ｎ$_{2}$雰囲気下の、２－（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ３４）（０．４００ｇ、１．４９７ｍｍｏｌ）の脱水トルエン（５ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（０．２９１ｇ、１．７９６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で３時間撹拌し、その後脱水ＴＨＦ（２ｍＬ）を加えた。溶液を更に１時間撹拌し、その後アゼチジン・ＨＣｌ（０．２８０ｇ、２．９９３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を終夜撹拌し続けた。ＥｔＯＡｃを加え（１０ｍＬ）、次いでこの混合物を水（１０ｍＬ）、飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、ろ過し、真空中で濃縮した。この粗製物質をカラムクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇのＳｉＯ$_{2}$カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製し、目的の物質を含有する画分を１つにまとめて真空中で濃縮して、所望の生成物（０．２３５ｇ、収率４５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ８．００－７．７７ （ｍ，４Ｈ），７．５０－７．２４ （ｍ，５Ｈ），５．８２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．０，３．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９２* （ｍ，２Ｈ），４．０５－３．８８* （ｍ，１Ｈ），３．８１ （ｄｄ，Ｊ ＝ １４．３，３．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．５８ （ｍ，２Ｈ），２．２３－２．０４ （ｍ，２Ｈ）。*重複したピーク。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．７２１；ｍ／ｚ ３４９．１ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０４７６】

ｃ）アゼチジン－１－カルボン酸２－アミノ－１－フェニルエチル（Ａ３６）
ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）中のアゼチジン－１－カルボン酸２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－１－フェニルエチル（Ａ３５）（０．２３０ｇ、０．６５６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヒドラジン水和物（５０～６０％、０．１２３ｍＬ、１．９７～２．３６ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を８０℃で３時間加熱し、その時点でこれを冷却し、沈殿をろ過した。この沈殿を冷ＥｔＯＨの一部（５ｍＬ）で洗浄し、１つにまとめたＥｔＯＨ画分を１つにまとめ、真空中で濃縮して、上記生成物（０．１２２ｇ、収率８４％）を油状物として得た。この物質を更に精製することなく先のステップに進めた。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．０７９；生成物イオンは検出不可。

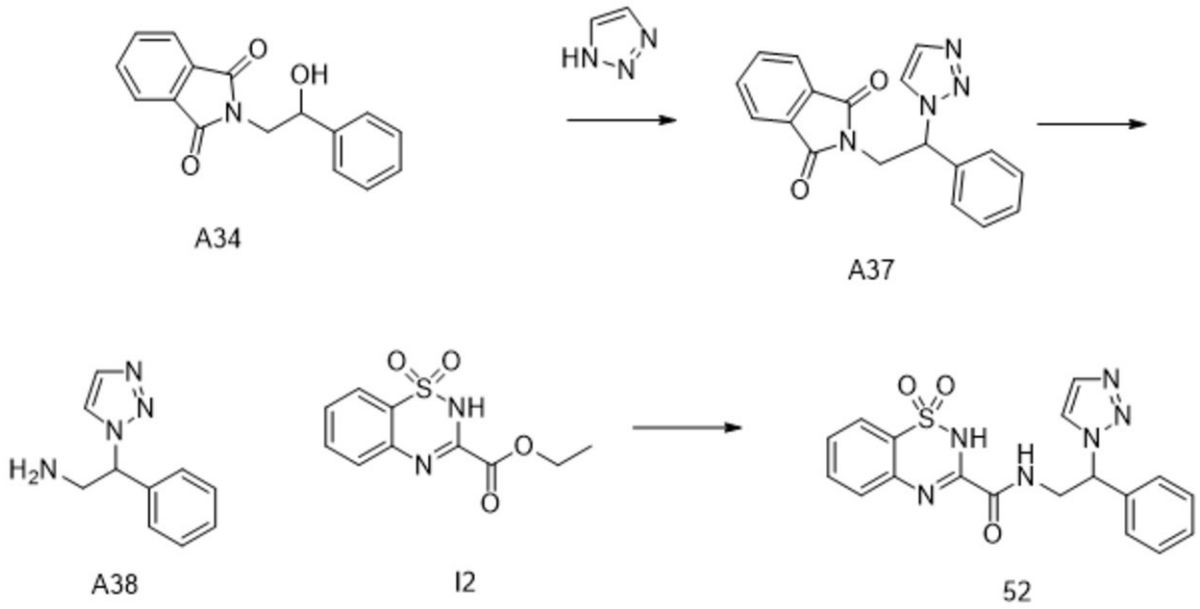
【０４７７】

ｄ）アゼチジン－１－カルボン酸２－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－１－フェニルエチル（５１）
アゼチジン－１－カルボン酸２－アミノ－１－フェニルエチル（Ａ３６）（０．０５０ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．０４８ｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１００℃で３０分間マイクロ波照射に供した。この反応混合物を冷却し、溶媒を留去した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ、１２ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製した。画分を１つにまとめ、濃縮乾固した。この物質をＴＨＦ：ＭｅＯＨ：２Ｍ　ＮａＯＨの１：１：１混合物（３ｍＬ）に溶解し、室温で終夜撹拌した。揮発性溶媒を除去し、水層をＥｔＯＡｃ（３×３ｍＬ）で抽出した。この物質をカラムクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ、１２ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃）、次いで０～４０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を１つにまとめ、真空中で濃縮して、上記生成物（０．０１５ｇ、収率１９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．６９（ｂｒｓ，１Ｈ），９．２７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８８－７．６５（ｍ，３Ｈ），７．５５－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．２７（ｍ，５Ｈ），５．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．７，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－３．９５*（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．７５*（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６１*（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｐ，Ｊ＝７．８，７．８，７．７，７．７Ｈｚ，２Ｈ）。*重複したピーク。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．５２１；ｍ／ｚ　４２７．１［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０４７８】

実施例５２：Ｎ－（２－フェニル－２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５２）

【化１３１】



ａ）２－（２－フェニル－２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ３７）

窒素雰囲気下で２－（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ３４）（０．５００ｇ、１．８７１ｍｍｏｌ）、１，２，３－トリアゾール（０．１３０ｍＬ、２．２４５ｍｍｏｌ）、及びトリフェニルホスフィン（０．５８９ｇ、２．２４５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。ＤＩＡＤ（０．４２２ｍＬ、２．２４５ｍｍｏｌ）を１０分間かけて滴加した。この反応混合物を密閉し、室温まで自然に加温し、次いで終夜撹拌した。水（３０ｍＬ）を添加して反応をクエンチした。この混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、上記生成物（０．１３７ｇ、収率２３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．３５（ｄ，Ｊ＝１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．８１（ｍ，４Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３３（ｍ，３Ｈ），６．２０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，９．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，６．１ Ｈｚ，１Ｈ）。

【０４７９】

ｂ）２－フェニル－２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エタン－１－アミン（Ａ３８）

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）中の２－（２－フェニル－２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ３７）（０．１３７ｇ、０．４３０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヒドラジン水和物（５０～６０％、０．０８０ｍＬ、１．２９～１．５５ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を８０℃で３時間加熱し、その時点でこれを冷却し、沈殿をろ過した。この沈殿を冷ＥｔＯＨの一部（５ｍＬ）で洗浄し、１つにまとめたＥｔＯＨ画分を１つにまとめ、真空中で濃縮した。この物質を冷ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中に懸濁させ、再度ろ過した。ろ液を真空中で濃縮して、生成物（０．０６０ｇ、収率７４％）を黄色半固体として得た。この物質を、更に如何なる精製も行うことなく先のステップに進めた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．３０（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２７（ｍ，５Ｈ），５．６９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．４８*一部が溶媒に隠れる（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，９．２ Ｈｚ，

２Ｈ），３．２６*一部が溶媒に隠れる（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，５．４Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４８０】

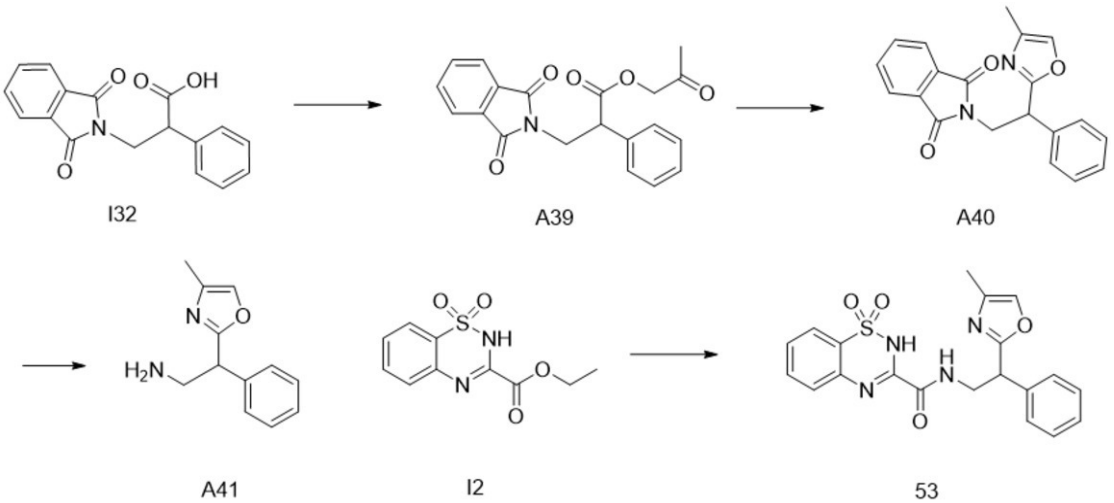
ｃ）Ｎ－（２－フェニル－２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５２）

２－フェニル－２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エタン－１－アミン（Ａ３８）（０．０６０ｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．０６８ｇ、０．２６６ｍｍｏｌ）を添加した。これに１００℃のマイクロ波反応器中で３０分間照射した。この溶液を冷却し、次いで真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中にすくい入れ、生じた沈殿をろ過した。有機層を１Ｍ ＨＣｌ（２ｍＬ）、水（２ｍＬ）、飽和食塩水（２ｍＬ）で洗浄し、次いで脱水し（Na_2SO_4）、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製の固体をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ Ｂｉｏｔａｇｅ １２ｇ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製した。生成物を含有する画分を１つにまとめ、真空中で濃縮して、上記生成物（０．０２５ｇ、収率２４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １２．６５（ｓ，１Ｈ），９．５１－９．４２（ｍ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，１Ｈ），６．１６（ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，９．０，６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，５．５，５．５Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．４０８ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３９７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８１】

実施例５３：Ｎ－（２－（４－メチルオキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５３）

【化１３２】



ａ）３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパン酸２－オキソプロピル（Ａ３９）

N_2雰囲気下の３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパン酸（Ｉ３２）（１．０００ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、Ｎ

Et_3（０．５６６ｍＬ、４．０６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を１０分間撹拌し、その時点でこれを０℃に冷却し、クロロアセトン（０．４１９ｍＬ、５．０８ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。この混合物を室温まで自然に加温し、終夜撹拌した。生成した沈殿をろ去し、ろ液を真空中で濃縮して、上記生成物（１．０６２ｇ、収率８９％）を得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．２９０ｍｉｎ；生成物イオンは検出されず。

【０４８２】

ｂ）２－（２－（４－メチルオキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ４０）

窒素雰囲気下の３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－フェニルプロパン酸２－オキソプロピル（Ａ３９）（１．０６２ｇ、３．０２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、BF_3・OEt_2（０．７４６ｍＬ、６．０５ｍｍｏｌ）、続いてアセトアミド（０．８９３ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を密閉し、次いでこれにＣＥＭマイクロ波反応器中、１５０℃で２時間照射した。この反応混合物を冷却し、固体の沈殿をろ過した。この固体をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄し、１つにまとめた有機分を真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇのＳｉカートリッジ、０～８０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製した。約５０％のＥｔＯＡｃで溶離した、予想される生成物を含有する画分を収取し、真空中で濃縮して、上記生成物（０．０６０ｇ、収率６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒ．ｔ．３．３４５ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３３３．１ $[M+H]^+$。

【０４８３】

ｃ）２－（４－メチルオキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ａ４１）

ＥｔＯＨ（４ｍＬ）中の２－（２－（４－メチルオキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ４０）（０．０６０ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヒドラジン水和物（５０～６０％、０．０３４ｍＬ、０．５５～０．６５ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を８０℃で１７時間加熱した。追加のヒドラジン水和物（５０～６０％、０．０３４ｍＬ、０．５５～０．６５ｍｍｏｌ）を添加し、この溶液を更に２時間撹拌し、その時点でこれを冷却し、生じた沈殿をろ過した。この沈殿を冷ＥｔＯＨの一部（５ｍＬ）で洗浄し、１つにまとめたＥｔＯＨ画分を１つにまとめ、真空中で濃縮して、上記生成物（０．０２２ｇ、収率６０％）を得た。この粗製物質を、更に如何なる精製も行うことなく先のステップに進めた。ＬＣ－ＭＳ：（ＬＣＭＳ－Ｂ）ｒ．ｔ．２．９１３ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２０３．１ $[M+H]^+$。

【０４８４】

ｄ）Ｎ－（２－（４－メチルオキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５３）

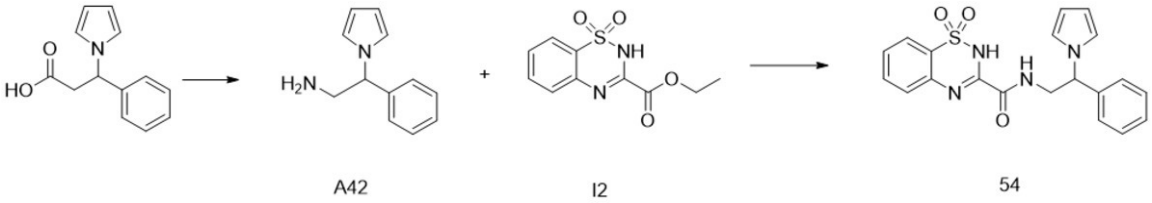
２－（４－メチルオキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ａ４１）（０．０２２ｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．０２１ｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１００℃で３０分間マイクロ波照射に供した。この反応混合物を冷却し、ＥｔＯＨを真空中で除去した。この混合物をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中にすくい入れ、１Ｍ ＨＣｌ（３ｍＬ）、飽和食塩水（３ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。この物質をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））により更に精製して、所望の生成物（０．００４ｇ、収率１２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）：δ ７．９４－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２１（ｍ，５Ｈ），４．５０－４．４３（ｍ，１Ｈ，一部溶媒と重複），４．１０

－４．００（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），交換可能なＮＨプロトンは観測されず。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．１９４ｍｉｎ；ｍ／ｚ　４１１．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８５】

実施例５４：Ｎ－（２－フェニル－２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５４）

【化１３３】



ａ）２－フェニル－２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）エタン－１－アミン（Ａ４２）

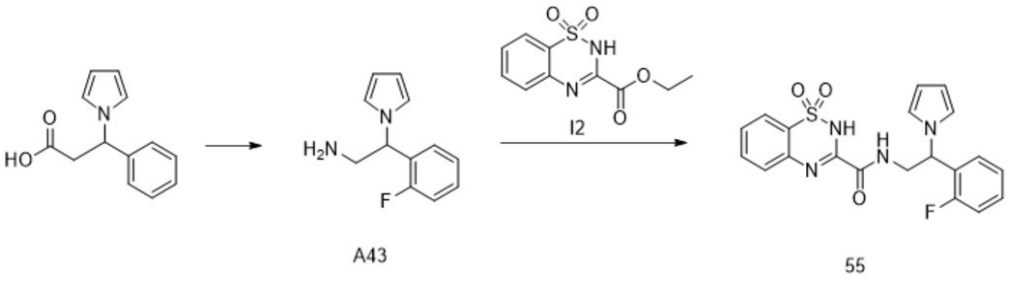
窒素雰囲気下の３－フェニル－３－（１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパン酸（０．３００ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）のトルエン（６ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．３８９ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ）及びＤＰＰＡ（０．６０３ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を８０℃に加熱すると、すぐに窒素の発生が開始した。この温度で３時間後、この反応混合物を室温まで冷却し、２Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（５ｍＬ）を添加し、この混合物を８０℃に加熱し、終夜撹拌した。水（５ｍＬ）を添加し、この反応混合物を１１０℃に加熱し、次いで更に１７時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、粗製物質を最小量のＭｅＯＨ中にすくい入れ、１０ｇのＳＣＸカートリッジ上に載置した。上記カートリッジをＭｅＯＨ（９０ｍＬ）で洗浄し、次いでメタノール性アンモニアの１Ｍ溶液（９０ｍＬ）で溶離させた。このアンモニア洗浄液を真空中で濃縮して、所望の生成物（０．０７８ｇ、収率３０％）を淡黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．４３－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，２Ｈ），６．２７（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．３４（ｍ，２Ｈ），交換可能なＮＨプロトンは観測されず。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．０．７６６ｍｉｎ、生成物の質量のイオンは存在せず。

【０４８６】

ｂ）Ｎ－（２－フェニル－２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５４）

２－フェニル－２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）エタン－１－アミン（Ａ４２）（０．０７８ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．０７１ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１００℃で３０分間マイクロ波照射に供した。この反応混合物を冷却し、生じた沈殿をろ過した。この固体をＥｔＯＨの一部（２ｍＬ）で洗浄し、次いで真空下で乾燥して、所望の生成物（０．０６９ｇ、収率６３％）を灰色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）：δ　１２．９２－１２．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），９．３９－９．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．７６－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．２１（ｍ，５Ｈ），６．９５－６．９０（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），６．０５－５．９８（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），５．６４－５．５５（ｄｄ，Ｊ＝９．３，５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，９．４，６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．８４（ｄｔ，Ｊ＝１３．８，５．５Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒ．ｔ．３．３０５ｍｉｎ，ｍ／ｚ　３９５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８７】
実施例５５：Ｎ－（２－（２－フルオロフェニル）－２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５５）
【化１３４】



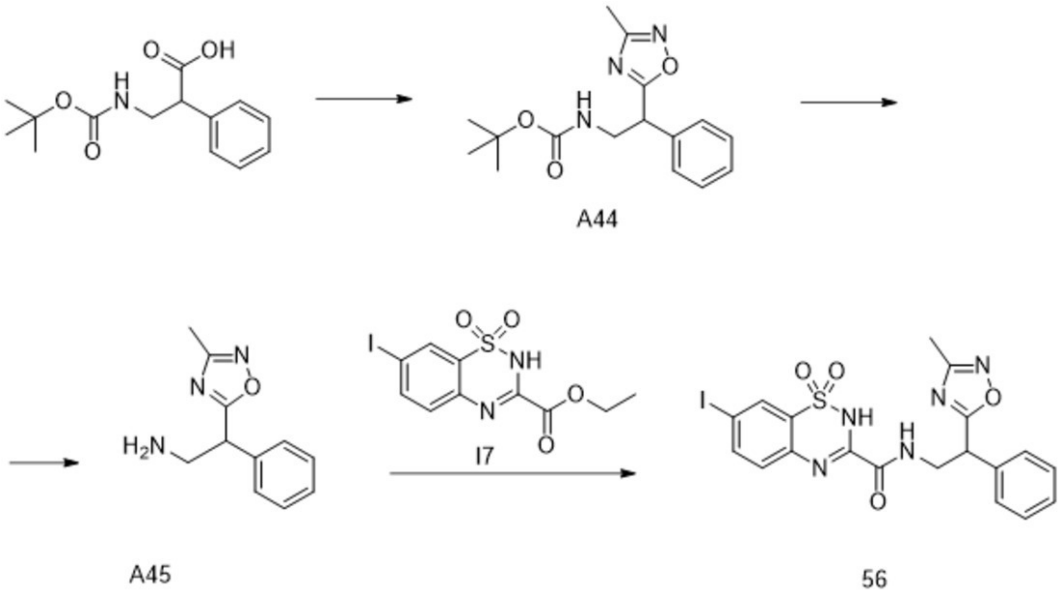
ａ）２－（２－フルオロフェニル）－２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）エタン－１－アミン（Ａ４３）
窒素雰囲気下の３－フェニル－３－（１Ｈ－ピロール－１－イル）プロパン酸（０．３００ｇ、１．２９ｍｍｏｌ）のトルエン（６ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．３５９ｍＬ、２．５７ｍｍｏｌ）及びＤＰＰＡ（０．５５６ｍＬ、２．５７２ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を８０℃に加熱すると、それによって窒素の発生がすぐに開始した。この温度で３時間後に、この反応混合物を室温まで冷却し、２Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（５ｍＬ）を添加し、この混合物を８０℃に加熱し、終夜撹拌を続けた。水（５ｍＬ）を添加し、この反応混合物を１１０℃に加熱し、次いで更に１７時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、粗製物質を最小量のＭｅＯＨ中にすくい入れ、１０ｇのＳＣＸカートリッジ上に載置した。上記カートリッジをＭｅＯＨ（９０ｍＬ）で洗浄し、次いでメタノール性アンモニアの溶液（９０ｍＬ）で溶離させた。このアンモニア洗浄液を真空中で濃縮して、所望の生成物（０．１３５ｇ、収率５１％）を淡黄色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ７．１９－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０１－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．７３（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），６．１３（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），５．２８（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．１８（ｍ，２Ｈ），交換可能なＮＨ$_{2}$プロトンは観測されず。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．０．７７４ｍｉｎ、生成物の質量のイオンは存在せず。
【０４８８】
ｂ）Ｎ－（２－（２－フルオロフェニル）－２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５５）
２－（２－フルオロフェニル）－２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）エタン－１－アミン（Ａ４３）（０．１３５ｇ、０．６６１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．２５０ｍＬ）溶液に、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ２）（０．１１２ｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１００℃で３０分間マイクロ波照射に供した。この反応混合物を冷却し、生じた沈殿をろ過した。この固体をＥｔＯＨの一部（２ｍＬ）で洗浄し、次いで真空下で乾燥して、所望の生成物（０．１０９ｇ、収率６０％）を灰色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）：δ １２．９２－１２．２８（ｂｒｓ，１Ｈ），９．４９－９．３９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．７６－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．９４－６．８６（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，２Ｈ），６．０４－５．９９（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），５．９６－５．８８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，９．２，６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．８９（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，５．６Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒ

．ｔ．３．３１６ｍｉｎ，ｍ／ｚ４１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８９】

実施例５６：Ｎ－（２－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５６）

【化１３５】



ａ）（２－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－２－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ａ４４）

窒素雰囲気下の３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－フェニルプロパン酸（１．００ｇ、３．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＥＤＣＩ・ＨＣｌ（０．７２３ｇ、３．７ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（０．５０９ｇ、３．７６９ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後に、Ｎ－ヒドロキシアセトイミドアミド（０．２７９ｇ、３．７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で２時間撹拌し、その時点でこの混合物を８０℃に加熱し、１７時間撹拌した。この反応混合物を飽和Na_2CO_3水溶液（１００ｍＬ）中に注ぎ込むことによりクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機分を水（２００ｍＬ）、飽和食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ　４０ｇ、０～５０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製した。上記生成物を含有する画分を１つにまとめ、真空中で濃縮して、上記生成物（０．４７５ｇ、収率４２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ７．４１－７．２１（ｍ，５Ｈ，一部が溶媒に隠れる），４．９５（ｓ，１Ｈ），４．６０－４．４４（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ｆ：ｒ．ｔ．８．９６８ｍｉｎ，ｍ／ｚ３０４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，２０４．０［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９０】

ｂ）２－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ａ４５）

（２－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－２－フェニルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ａ４４）（０．４７５ｇ、１．５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２．５ｍＬ）溶液にＴＦＡ（１．２５ｍＬ）を添加した。この混合物を室温で終夜撹拌し、次いでＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、２Ｍ　ＮａＯＨ（１０ｍＬ）で塩基性化した。層を分離し、水層を上記とは別のＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で更に洗浄した。有機分を１つにまとめ、飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃

縮して、上記生成物（０．２９９ｇ、収率９４％）を透明な油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ７．３６－７．１４（ｍ，５Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝７．８，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，７．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），交換可能なＮＨ$_{2}$プロトンは観測されず。

【０４９１】

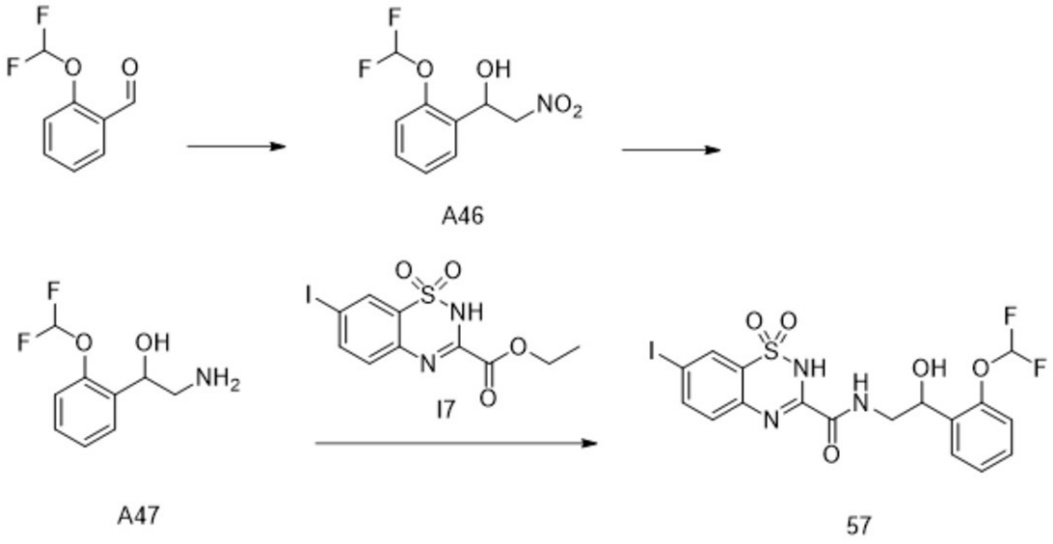
ｃ）Ｎ－（２－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５６）

７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ７）（０．０５０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及び２－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－２－フェニルエタン－１－アミン（Ａ４５）（０．０３２ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（０．２ｍＬ）中に懸濁させ、次いでこれに、マイクロ波反応器中、１２０℃で６０分間照射した。この混合物を放冷し、沈殿をろ過した。この沈殿をＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄した。ろ液を真空中で濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅ Ｂｉｏｔａｇｅ、１２ｇのＳｉＯ$_{2}$、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製した。所望の生成物を含有する画分を１つにまとめ、真空中で濃縮して、上記生成物（０．００６ｇ、収率９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １２．７３（ｓ，１Ｈ），９．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２８－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．２７（ｍ，５Ｈ），４．８３（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＬＣＭＳ－Ｂ）ｒ．ｔ．３．３３１ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ５３７．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９２】

実施例５７：Ｎ－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－ヒドロキシエチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５７）

【化１３６】



ａ）１－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－ニトロエタン－１－オール（Ａ４６）

２－（ジフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（２．０ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２５ｍＬ）溶液に、ニトロメタン（１．８８ｍＬ、３４．９ｍｍｏｌ）及びナトリウムメトキシド（０．７５ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を２時間撹拌し

、次いで2Ｍ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）を添加してクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（３０ｍＬ×２）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮して、上記生成物（２．６１７ｇ、収率９７％）を橙色油状物として得た。この物質を、更に如何なる精製も行うことなく先のステップに進めた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）：δ　７．６２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．７，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１－７．３４　（ｍ，　１Ｈ），　７．３２－７．２０　（ｍ，　１Ｈ），　７．１４　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　３．０，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６１　（ｔ，　Ｊ　＝　７３．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．１，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．０，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６７－４．４８　（ｍ，　２Ｈ）。

【０４９３】

ｂ）２－アミノ－１－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）エタン－１－オール（Ａ４７）

窒素下で、１－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－ニトロエタン－１－オール（Ａ４６）（１．６００ｇ、６．８６２ｍｍｏｌ）及び塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（４．０７８ｇ、１７．１６ｍｍｏｌ）を脱水メタノール（５０ｍＬ）に溶解し、激しく撹拌した。この混合物を０℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（６．４９０ｇ、１７１．５ｍｍｏｌ）を０．５ｇずつ３０分かけて添加した（注釈：発熱、ガス発生）。１時間後に、この混合物を２Ｎ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）の添加によりクエンチした。次いでこの反応混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液を用いて約ｐＨ１１に塩基性化し、真空中でＭｅＯＨを除去した。ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層を上記とは別のＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機分を１つにまとめ、飽和食塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮して、上記生成物（１．０２３ｇ、収率７３％）を橙色油状物として得た。この物質を、更に如何なる精製も行うことなく先のステップに進めた。ＬＣＭＳ－Ａ：　ｒ．ｔ．　１．５２２　ｍｉｎ、生成物の質量のイオンは存在せず。

【０４９４】

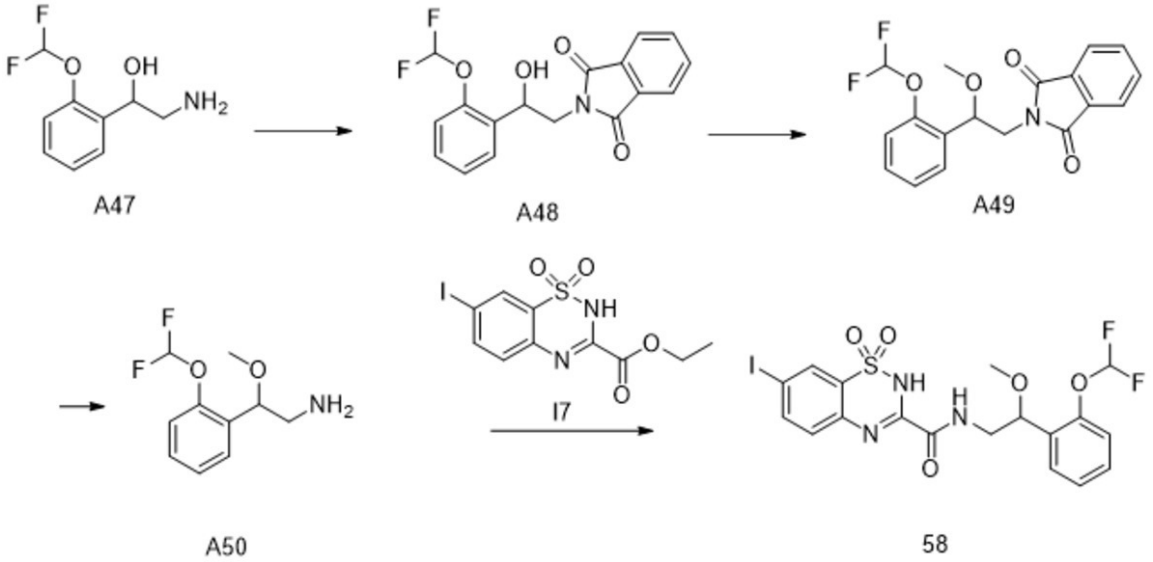
ｃ）Ｎ－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－ヒドロキシエチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５７）

２－アミノ－１－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）エタン－１－オール（Ａ４７）（０．０４０ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド、（Ｉ７）（０．０５０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１００℃で１時間マイクロ波照射に供した。この反応混合物を冷却し、真空中でＥｔＯＨを除去した。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中にすくい入れ、１Ｍ　ＨＣｌ（３ｍＬ）、飽和食塩水（３ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮して、上記生成物（０．０４６ｇ、収率６５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．７５　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　９．１５－８．９５　（ｍ，　１Ｈ），　８．１３－８．０２　（ｍ，　２Ｈ），　７．６５－７．５５　（ｍ，　２Ｈ），　７．３７－７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　７．２７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．５，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｔ，　Ｊ　＝　７３．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９－７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　５．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．６，　４．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．０，　５．１　Ｈｚ，　１Ｈ），他のCH_2プロトンは水のシグナルに隠れていることを２Ｄ　ＣＯＳＹにより確認。ＬＣＭＳ－Ｂ：　ｒ．ｔ．　３．３２４　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　５３５．７　［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０４９５】

実施例５８：Ｎ－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－メトキシエチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド

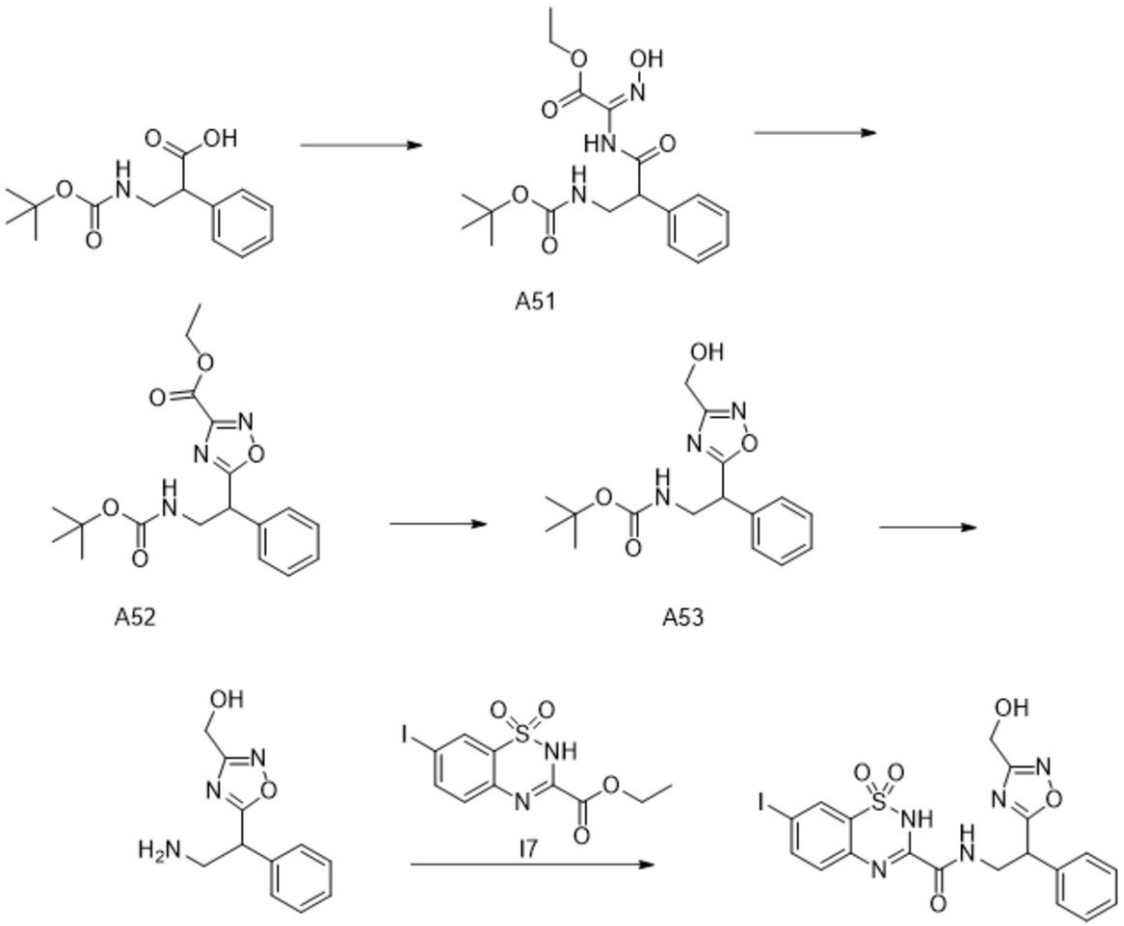
１，１－ジオキシド（５８）
【化１３７】



ａ）２－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－ヒドロキシエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ４８）
トルエン（１０ｍＬ）中に２－アミノ－１－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）エタン－１－オール（Ａ４７）（０．２５０ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、無水フタル酸（０．１６４ｇ、１．１ｍｍｏｌ）、及び３Åモレキュラーシーブを懸濁させ、この溶液を１１０℃で加熱した。溶解性を高めるためにＤＭＦ（１ｍＬ）を加え、この反応混合物を終夜撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）中に注ぎ込み、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ溶液（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮して、上記生成物（０．２４５ｇ、収率６０％）を橙色油状物として得た。この物質を、更に如何なる精製も行うことなく先のステップに進めた。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．８９－７．７９ （ｍ， ４Ｈ）， ７．６２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．６， １．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３６－７．３０ （ｍ， １Ｈ）， ７．２９－７．２３ （ｍ， １Ｈ）， ７．１５ （ｔ， Ｊ ＝ ７４．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１３－７．０７ （ｍ， １Ｈ）， ５．６９ （ｄ， Ｊ ＝ ４．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．２５ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．９， ５．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．７９－３．６３ （ｍ， ２Ｈ）。
【０４９６】
ｂ）２－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－メトキシエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ４９）
窒素雰囲気下、０℃の２－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－ヒドロキシエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ４８）（０．２４５ｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中の６０％分散液、０．０４４ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物をこの温度で３０分間撹拌した後、ヨウ化メチル（０．０９２ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で３０分後、この反応混合物を室温まで自然に加温し、５時間撹拌した。この反応混合物を水（１ｍＬ）の添加によりクエンチし、次いでＴＨＦを真空中で除去した。この物質をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）との間で分配させ、その後分離した。水層を更にＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機分を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ、１２ｇのＳｉカートリッジ、０～５０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製した。予想される生成物を含有する画分を収取し、真空中で濃縮して、約７０％の純度の物質（０．０６２ｇ、収率２４％）を得た。この不純物を含む物質を更に精製することなく次のステップに用いた。

【０４９７】
ｃ）２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－メトキシエタン－１－アミン（Ａ５０）
ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中の粗２－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－メトキシエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（Ａ４９）（０．０６２ｇ、０．１７９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヒドラジン水和物（５０～６０％、０．１０４ｍＬ、１．６７～２．００ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を８０℃で終夜撹拌し、冷却し、沈殿をろ過した。この沈殿を冷ＥｔＯＨの一部（１ｍＬ）で洗浄し、１つにまとめたＥｔＯＨ画分を１つにまとめ、真空中で濃縮した。得られた固体を最小量の冷ＥｔＯＨに再度懸濁させ、固体をろ過し、ＥｔＯＨろ液を真空中で濃縮して、上記生成物（０．０４２ｇ、収率＞１００％）を得た。この物質を、更に如何なる精製も行うことなく先のステップに進めた。ＬＣＭＳ－Ａ：ｒ．ｔ．１．６７８ｍｉｎ、所望の質量のイオンは存在せず。
【０４９８】
ｄ）Ｎ－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－メトキシエチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５８）
２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２－メトキシエタン－１－アミン（Ａ５０）（０．０４２ｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ７）（０．０３７ｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１００℃で１時間マイクロ波照射に供した。この反応混合物を冷却し、沈殿をろ過した。ろ液を真空中で濃縮して、生成物の複雑な混合物を得た。この粗製物質をカラム上に載置し、シリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ　４ｇのＳｉカートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃）、次いで０～４０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）によって精製した。生成物を含有する画分を１つにまとめ、真空中で濃縮して、上記生成物（０．００１ｇ、３ステップでの収率０．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．７６８，ｍ／ｚ５４９．７［Ｍ－Ｈ］⁻。
【０４９９】
実施例５９：Ｎ－（２－（３－（ヒドロキシメチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－２－フェニルエチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５９）

【化１３８】



ａ）（２Ｅ）－２－［［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フェニル－プロパノイル］アミノ］－２－ヒドロキシイミノ酢酸エチル（Ａ５１）

３－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－２－フェニルプロパン酸（１．０ｇ、３．８ｍｍｏｌ）、２－（ヒドロキシアミノ）－２－イミノ－酢酸エチル（０．５０ｇ、３．８ｍｍｏｌ）、及び（２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート）（１．４ｇ、３．８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６６ｍＬ、３．８ｍｍｏｌ）を添加した。これを室温で１時間撹拌したところ、その時点で白色沈殿が生成した。この混合物をろ過し、得られた固体をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）、エーテル（２０ｍＬ）で逐次洗浄し、風乾して所望の生成物（１．２ｇ、収率８０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．４０－７．２５ （ｍ，５Ｈ），７．０３ （ｂｒｓ，２Ｈ），４．２５ （ｑ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．０８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５３ （ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２２* 一部が溶媒に隠れる（ｍ，１Ｈ），１．３５ （ｓ，９Ｈ），１．２５ （ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ），交換可能なＯＨプロトンは観測されず。ＬＣＭＳ （ＬＣＭＳ－Ａ） ｒｔ．５．６９１ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３７８．２ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０５００】

ｂ）５－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－フェニル－エチル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボン酸エチル（Ａ５２）

（２Ｅ）－２－［［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フェニル－プロパノイル］アミノ］－２－ヒドロキシイミノ酢酸エチル（Ａ５１）（０．８５ｇ、２．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を１２０℃に加熱し、終夜撹拌した。この反応混合

物を冷却し、濃縮乾固した。粗製の残渣をシリカゲルカートリッジ上に載置し、カラムクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ、Ｇｒａｃｅ　４０ｇのＳｉカートリッジ、０～５０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製し、約３０％のＥｔＯＡｃで溶離した物質を収取し、真空中で濃縮して、所望の生成物（４３０ｍｇ、収率５３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ ７．３６－７．２４*一部が溶媒に隠れる（ｍ，５Ｈ），５．００（ｂｒｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．８９－３．７２（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ａ：ｒｔ．６．００６ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２６１．９［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$。

【０５０１】

ｃ）Ｎ－［２－［３－（ヒドロキシメチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－２－フェニル－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ａ５３）

窒素雰囲気下の５－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－フェニル－エチル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボン酸エチル（Ａ５２）（０．２７ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１５ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（０．０５７ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で終夜撹拌した。この反応混合物を１０％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）の添加によりクエンチした。真空中でＥｔＯＨ及びＴＨＦを除去し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）を加えた。層を分離し、水層を更にＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を１つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅ　Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇのＳｉカートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製し、約５０％のＥｔＯＡｃで溶離した画分を所望の生成物と同定した。生成物を含有する画分を１つにまとめ、真空中で濃縮して、所望の生成物（２０２ｍｇ、収率８３％）を透明な油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．３６－７．１９*一部が溶媒に隠れる（ｍ，５Ｈ），５．１６（ｂｒｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），４．６３－４．４７（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＬＣＭＳ－Ａ）：ｒｔ．５．５２０，ｍ／ｚ ２１９．９［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$。

【０５０２】

ｄ）［５－（２－アミノ－１－フェニル－エチル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル］メタノール（Ａ５４）

Ｎ－［２－［３－（ヒドロキシメチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル］－２－フェニル－エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（Ａ５３）（０．２０ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（０．３ｍＬ）を添加した。これを室温で２時間撹拌した。１Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（１ｍＬ）を加え、有機層を分離し、飽和食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮して、所望の生成物（０．０５８ｇ、収率４２％）を透明な油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．４１－７．２８（ｍ，５Ｈ），４．７８（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，６．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，７．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，６．７ Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｂｒｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ａ：ｒｔ １．４１９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２１９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０３】

ｅ）Ｎ－（２－（３－（ヒドロキシメチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－２－フェニルエチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（５９）

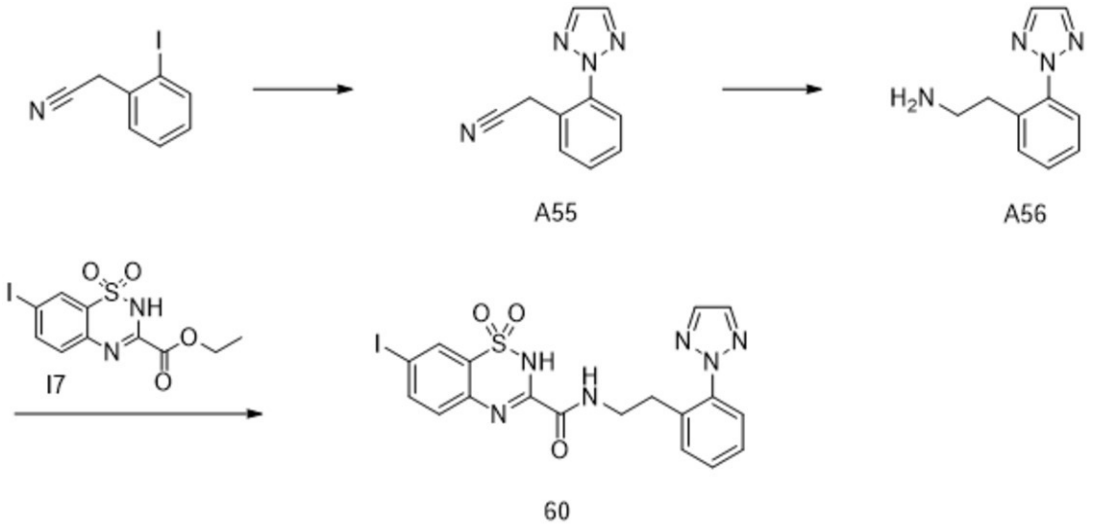
［５－（２－アミノ－１－フェニル－エチル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル］メタノール（Ａ５４）（０．０３５ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２

５ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．０２２ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。これを１０分間撹拌し、その時点で７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ７）（０．０５０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物にマイクロ波反応器中、１２０℃で１時間照射した。エタノールを除去し、この物質をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中にすくい入れた。これを１ＭＨＣｌ（３ｍＬ）、飽和食塩水（３ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅ　Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇのＳｉカートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製し、約８０％のＥｔＯＡｃで溶離した画分を所望の生成物と同定した。この画分を真空中で濃縮したが、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分析によれば完全に純粋ではなかった。得られた固体を温ＥｔＯＡｃ（０．２５ｍＬ）、温ＤＣＭ（０．２５ｍＬ）で洗浄し、次いで風乾して、上記生成物（０．００２５ｇ、収率２．８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．７３（ｂｒｓ，１Ｈ），９．３１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１１－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．２１（ｍ，６Ｈ），５．６８（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．７Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ａ：ｒｔ ５．４４９ｍｉｎ；ｍ／ｚ ５５１．９［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０５０４】

実施例６０：Ｎ－（２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（６０）

【化１３９】



ａ）２－［２－（トリアゾール－２－イル）フェニル］アセトニトリル（Ａ５５）

窒素雰囲気下のヨードフェニルアセトニトリル（０．５７ｍＬ、４．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、炭酸セシウム（６０～８０メッシュ、２．７ｇ、８．２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（ｌ）（０．０７８ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、トリアゾール（０．４８ｍＬ、８．２ｍｍｏｌ）、及びジメチルエチレンジアミン（０．０８９ｍＬ、０．８２ｍｍｏｌ）を逐次添加した。この混合物に、マイクロ波反応器中、１００℃で４０分間照射した。この反応混合物を冷却し、水（７５ｍＬ）中に注ぎ込み、ＥｔＯＡｃ（３×７５ｍＬ）で抽出した。有機分を１つにまとめ、飽和食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、１２０ｇのＳｉカートリッジ、０～５０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～５０℃））によって精製し、約２５％のＥｔＯＡｃで溶離した物質を所望の物質と同定した。この物質を含有する画分を１つにまとめ、真空中で濃縮して、上記生成物（０．１０ｇ、収率１３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ

Cl_3）δ７．８７（ｓ，２Ｈ），７．８２－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｐｄ，Ｊ＝７．４，１．７Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ）。

【０５０５】

ｂ）２－［２－（トリアゾール－２－イル）フェニル］エタンアミン（Ａ５６）

２－［２－（トリアゾール－２－イル）フェニル］アセトニトリル（Ａ５５）（０．１０ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、ボラン－テトラヒドロフラン錯体（１．０Ｍ　ＴＨＦ溶液、２．７ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）を滴加した。この溶液を加熱還流し、終夜撹拌した。この反応混合物を冷却し、水（５ｍＬ）でゆっくりとクエンチした。５０％　ｗ／ｖ　ＮａＯＨ水溶液（２ｍＬ）を添加し、この混合物を１時間還流した。この反応混合物を冷却し、有機分を真空中で濃縮した。残った水層をＤＣＭ（５ｍＬ×２）で洗浄した。有機分を１つにまとめ、飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。粗製物質をＳＣＸカートリッジ（１ｇ）上に載置し、このカラムをＭｅＯＨ（１０ｍＬ）、次いでメタノール性アンモニア溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。上記メタノール性アンモニア洗浄液を真空中で濃縮し、上記生成物（０．０７４ｇ、収率７２％）を褐色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．８０（ｓ，２Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．２８（ｍ，３Ｈ），２．７９（ｓ，４Ｈ）。

【０５０６】

ｃ）Ｎ－（２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（６０）

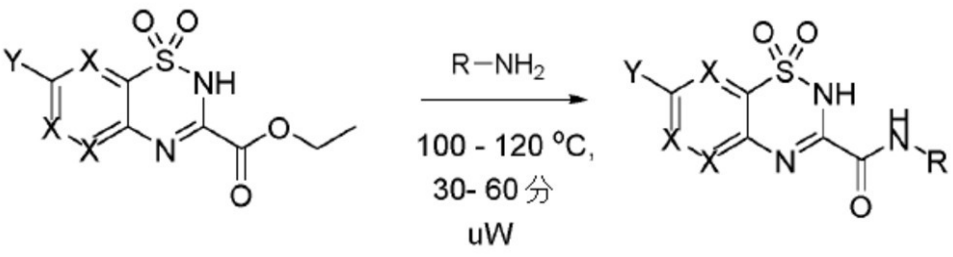
２－［２－（トリアゾール－２－イル）フェニル］エタンアミン（Ａ５６）（０．０３０ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ｉ７）（０．０５０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。これに、マイクロ波反応器中、１２０℃で１時間照射した。この反応混合物を冷却し、濃縮乾固した。残渣をＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）中にすくい入れ、１Ｍ　ＨＣｌ（１ｍＬ）、飽和食塩水（１ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。残渣を最小量の温ＥｔＯＨ（０．２ｍＬ）中にすくい入れ、ゆっくりと放冷した。得られた固体を収取し、風乾して、所望の生成物Ｎ－（２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（０．００７０ｇ、収率１０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）δ１２．６８（ｓ，１Ｈ），９．２９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｓ，２Ｈ），８．１２－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．４７－７．４０（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３９*一部が溶媒に隠れる（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ．３．３１９ｍｉｎ；ｍ／ｚ　５２０．７［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０５０７】

概括的な方法

方法Ａ：

【化１４０】



当該アミン（１．２当量）のＥｔＯＨ溶液（０．８Ｍ）に当該エステル（１当量）を添加した。これに、マイクロ波反応器中、１００℃で３０分間照射した。この反応混合物を冷却し、生じた沈殿をろ過し、冷ＥｔＯＨで洗浄し、次いで風乾して、所望の生成物を得た。

Ａ－１：反応温度を１２０℃に高め、反応時間を１時間に延長

Ａ－２：反応温度を１２０℃に高め、反応時間を２時間に延長

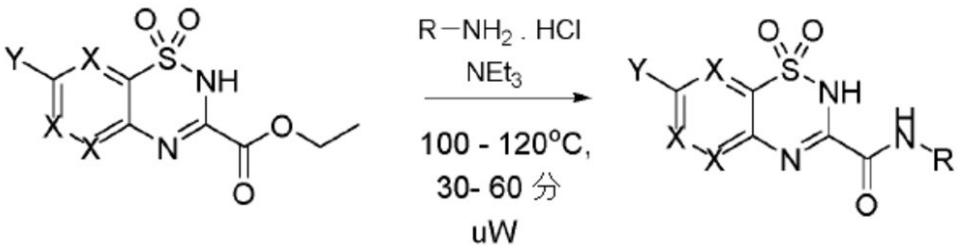
Ａ－３：残留する不純物を除去するために、固体の更なるＥｔＯＨ洗浄を要す

Ａ－４：単離した物質のカラムクロマトグラフィーを要す

【０５０８】

方法Ｂ：

【化１４１】



当該アミン（１．２当量）のＥｔＯＨ溶液（０．８Ｍ）にトリエチルアミン（１．２当量）を添加した。１０分後に当該エステル（１当量）を添加し、この混合物に、マイクロ波反応器中、１００℃で３０分間照射した。この反応混合物を冷却し、生じた沈殿をろ過し、冷ＥｔＯＨで洗浄し、次いで風乾して、所望の生成物を得た。

Ｂ－１：反応時間を１時間に延長

Ｂ－２：反応時間を１時間に延長し、単離した物質のカラムクロマトグラフィーを要す

Ｂ－３：終夜４℃に冷却することによって沈殿

Ｂ－４：反応により２種の主生成物の混合物が生じ、これらを２％のＭｅＯＨ／ＤＣＭによる分取ＴＬＣによって分離

【０５０９】

方法Ｃ：

当該アミン（１．２当量）のＥｔＯＨ溶液（０．８Ｍ）に当該エステル（１当量）を添加した。これに、マイクロ波反応器中、１００℃で３０分間照射した。この反応混合物を冷却し、溶媒を除去した。この物質をＥｔＯＡｃ中にすくい入れ、１Ｍ　ＨＣｌ、飽和食塩水で洗浄し、脱水し、真空中で濃縮して、所望の生成物を得た。

【０５１０】

方法Ｄ：

当該アミン（１．２当量）のＥｔＯＨ溶液（０．８Ｍ）にトリエチルアミン（１．２当量）を添加した。１０分後に当該エステル（１当量）を添加し、この混合物に、マイクロ波反応器中、１００℃で３０分間照射した。この反応混合物を冷却し、溶媒を除去した。この物質をＥｔＯＡｃ中にすくい入れ、１Ｍ　ＨＣｌ、飽和食塩水で洗浄し、脱水し、真空中で濃縮して、所望の生成物を得た。

【０５１１】

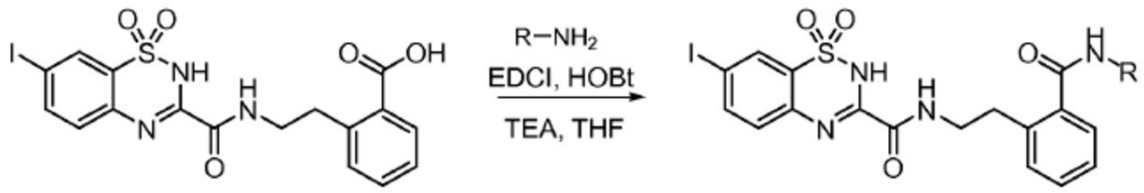
方法Ｅ：

当該エステル（１当量）及び当該アミン（１．５当量）のＥｔＯＨ溶液（０．０６Ｍ）にEt_3N（３当量）を添加し、この混合物を封管中、１２０℃で３時間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＭｅＯＨ（２ｍＬ）から再結晶して、所望の生成物を得た。

【０５１２】

方法Ｆ：

【化１４２】



155

酸Ｉ５５（１当量）、ＨＯＢｔ（１．５当量）、ＥＤＣＩ・ＨＣｌ（２当量）、及びトリエチルアミン（３当量）のＴＨＦ溶液（０．０２Ｍ）に、当該アミン（１．５当量）を添加し、この混合物を室温で１６時間撹拌した。水（５ｍＬ）を加え、この混合物をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、所望の生成物を得た。

【０５１３】

方法Ｇ：

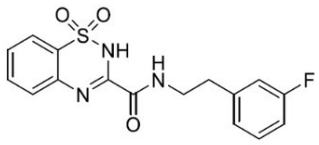
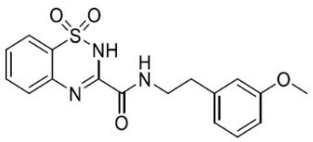
ＥｔＯＨ中の当該エステル（１当量）、当該アミン（１当量）、及びEt_3N（２～４当量）の懸濁液（０．８Ｍ）に１５０℃で３０分間マイクロ波を照射した。冷却後、水（１ｍＬ）及びジエチルエーテル（５ｍＬ）を加え、この混合物を１０分間超音波処理した。生じた沈殿をろ取し、風乾して、所望の化合物を得た。

Ｇ－１：上記沈殿を、室温で終夜、ＬｉＯＨ水和物（２１７ｍｇ）のＴＨＦ：ＭｅＯＨ：水（１０：１：０．５）溶液で処理し、カラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン、次いで０～４０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）によって精製した。

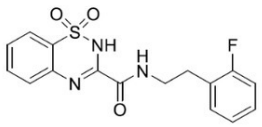
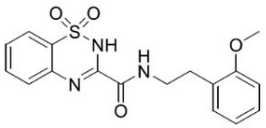
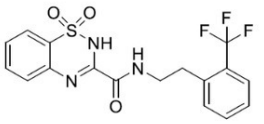
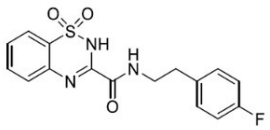
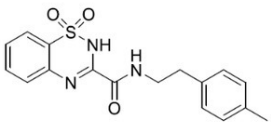
Ｇ－２：１００℃で３０分間加熱；石油ベンゼンの添加により沈殿

【０５１４】

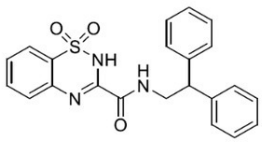
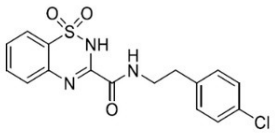
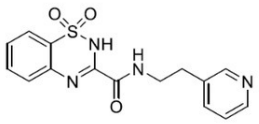
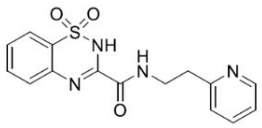
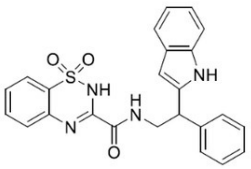
【表５－１】

実施例	名称及び構造	LCMS データ	方法
61	 N-(3-フルオロフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LC-MS B: rt. 3.580 min, m/z 348.2 [M+H]+	A
62	 N-(3-メトキシフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.556 ; m/z 360.2 [M+H]+	A

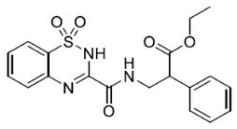
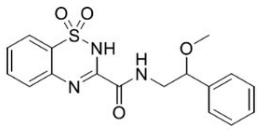
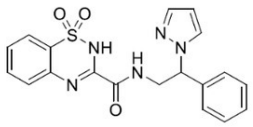
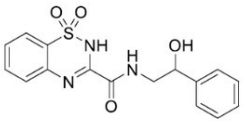
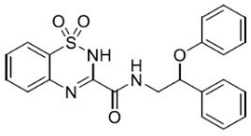
【表５－２】

実施例	名称及び構造	LCMSデータ	方法
63	 N-(2-フルオロフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.575 ; m/z 348.1 [M+H]+	A
64	 N-(2-メトキシフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.605 ; m/z 360.2 [M+H]+	A
65	 N-(2-(トリフルオロメチル)フェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.682 ; m/z 396.1 [M-H]-	A
66	 N-(4-フルオロフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.573 ; m/z 348.1 [M+H]+	A
67	 N-(4-メチルフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.637 min ; m/z 344.2 [M+H]+	A

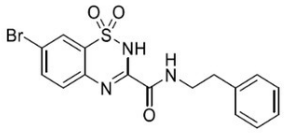
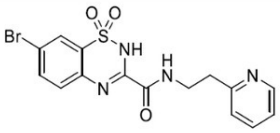
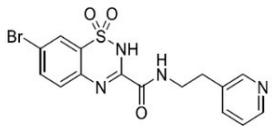
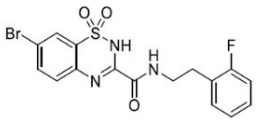
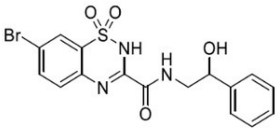
【表５－３】

実施例	名称及び構造	LCMSデータ	方法
68	 N-(2,2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.709 min; m/z 406.2 [M+H]+	A
69	 N-(4-クロロフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.709 min; m/z 362.2 [M-H]-	A
70	 N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.133 min ; m/z 331.1 [M+H]+	A
71	 N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.139 min ; m/z 331.1 [M+H]+	A
72	 N-(2-(1H-インドール-2-イル)-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.659 min; m/z 444.1 [M+H]+	A

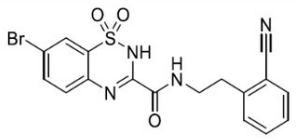
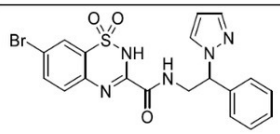
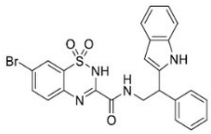
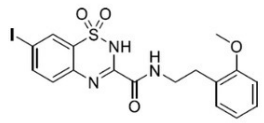
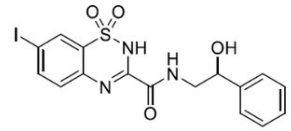
【表５－４】

実施例	名称及び構造	LCMSデータ	方法
73	 3-(1,1-ジオキシド-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド)-2-フェニルプロパン酸エチル	LCMS B: rt. 3.555 min, m/z 402.2 [M+H]+.	B
74	 N-(2-メトキシ-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.525 min, m/z 358.1 [M-H]-.	A
75	 N-(2-フェニル-2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt 3.489 min, m/z 396.2 [M+H].	C
76	 N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt 3.378 min, m/z 344.1 [M-H]-.	C
77	 N-(2-フェノキシ-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt 3.693 min, m/z 420.1 [M-H]-.	B

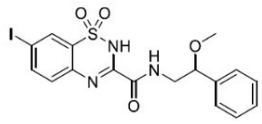
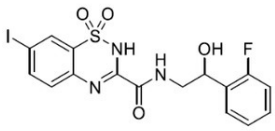
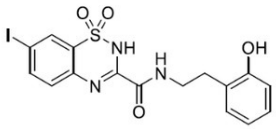
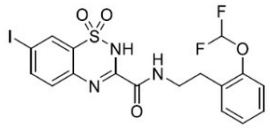
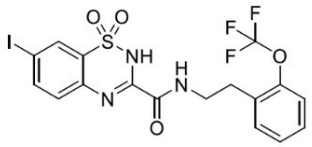
【表５－５】

実施例	名称及び構造	LCMSデータ	方法
78	 7-ブロモ-N-フェネチル-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.320 min ; m/z 408.0 [M]+.	A
79	 7-ブロモ-N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LC-MS B: rt. 2.791 min ; m/z 408.8 [M+H]+	A-3
80	 7-ブロモ-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 2.779 min ; m/z 408.8 [M+H]+	A-3
81	 7-ブロモ-N-(2-フルオロフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.419 min ; m/z 425.8 [M-H]-	A
82	 7-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.245 min ; m/z 421.7 [M-H]-	A

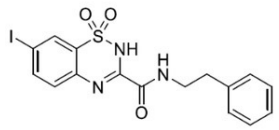
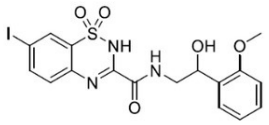
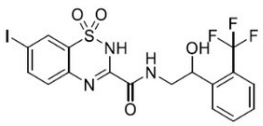
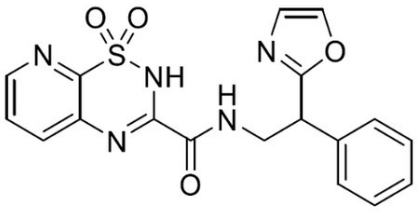
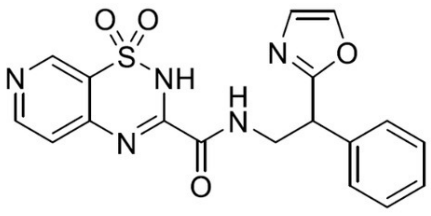
【表５－６】

実施例	名称及び構造	LCMSデータ	方法
83	 7-ブロモ-N-(2-シアノフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.342 min ; m/z 433.8 [M+H]+	B
84	 7-ブロモ-N-(2-フェニル-2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.338 min ; m/z 473.8 [M+H]+	A
85	 N-(2-(1H-インドール-2-イル)-2-フェニルエチル)-7-ブロモ-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.485 min ; m/z 442.8 [M-Br]-	A
86	 7-ヨード-N-(2-メトキシフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.411 min ; m/z 483.7 [M-H]-	A-1
87	 N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.217 min ; m/z 469.7 [M-H]-	A-2

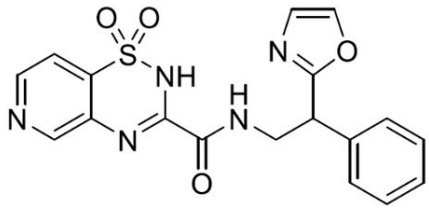
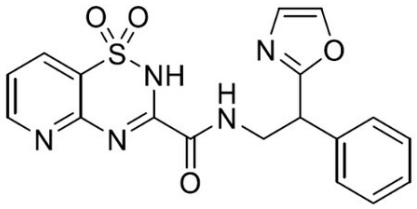
【表５－７】

実施例	名称及び構造	LCMSデータ	方法
88	 7-ヨード-N-(2-メトキシ-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.380 min ; m/z 483.7 [M-H]-	A-1
89	 N-(2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.250 min ; m/z 487.7 [M-H]-	A-2
90	 N-(2-ヒドロキシフェネチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.265 min ; m/z 469.7 [M-H]-	B-1
91	 N-(2-(ジフルオロメトキシ)フェネチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.403 min ; m/z 519.7 [M-H]-	B-2
92	 7-ヨード-N-(2-(トリフルオロメトキシ)フェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.482 min ; m/z 537.7 [M-H]-	B-1

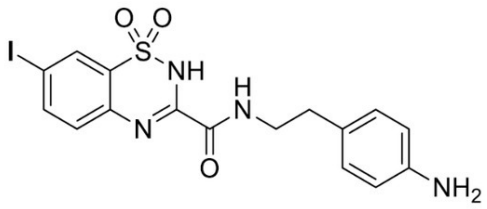
【表５－８】

実施例	名称及び構造	LCMSデータ	方法
93	 7-ヨード-N-フェネチル-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.371 min ; m/z 453.7 [M-H]-.	A-1
94	 N-(2-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)エチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.308 min ; m/z 499.7 [M-H]-.	A-1
95	 N-(2-ヒドロキシ-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.382 min ; m/z 537.7 [M-H]-.	A-1
96	 N-(2-(オキサゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-2H-ピリド[3,2-e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.137 min, m/z 398.1 $[M+H]^+$.	A-4
97	 N-(2-(オキサゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-2H-ピリド[4,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LC-MS B: rt. 3.080 min ; m/z 397.8 $[M+H]^+$.	A-1

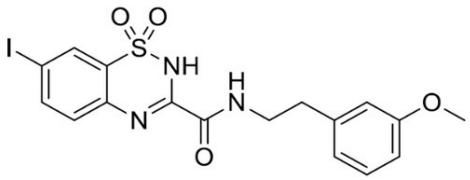
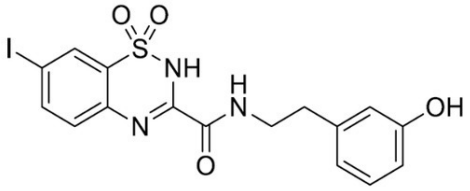
【表５－９】

実施例	名称及び構造	LCMSデータ	方法
98	 N-(2-(オキサゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-2H-ピリド[3,4-e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS B: rt. 3.121 min, m/z 397.8 $[M+H]^+$.	A-1
99	 N-(2-(オキサゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-2H-ピリド[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-A: rt. 4.030 min; m/z 398.3 $[M+H]^+$.	A

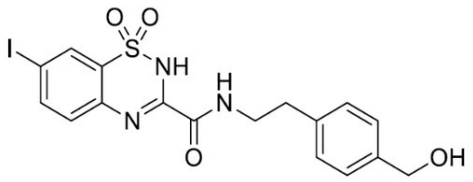
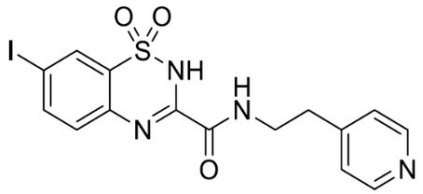
【表５－１０】

実施例	名称及び構造	LCMSデータ	^{1}HNMRデータ	方法
100	 N-(4-アミノフェネチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 2.33 min, m/z 471.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz , 2H), 交換可能なNHプロトンは観測されず。	E

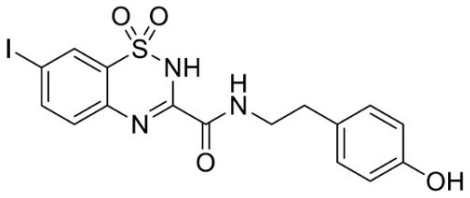
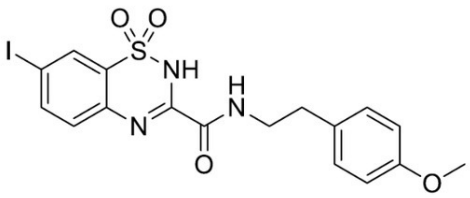
【表５－１１】

実施例	名称及び構造	LCMS データ	^{1}HNMR データ	方法
101	 7-ヨード-N-(3-メトキシフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 2.83 min, m/z 486.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.7 (brs, 1H), 9.28 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81-6.75 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H).	E
102	 N-(3-ヒドロキシフェネチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 2.67 min, m/z 472.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.8 (brs, 1H), 9.33-9.23 (m, 2H), 8.13-8.00 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.71-6.56 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.76 (m, 2H).	E

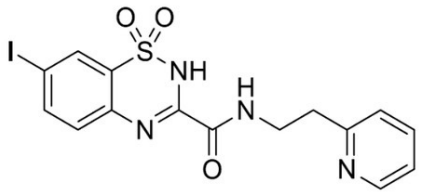
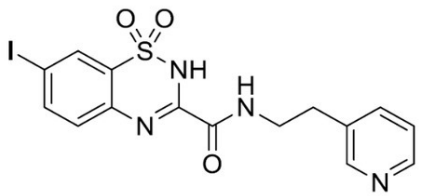
【表５－１２】

実施例	名称及び構造	LCMSデータ	^{1}HNMRデータ	方法
103	 N-(4-(ヒドロキシメチル)フェネチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 2.569 min, m/z 508.0 $[M+Na]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.7 (brs, 1H), 9.27 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.10 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.1 Hz, 2H).	E
104	 7-ヨード-N-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 1.106 min, m/z 456.9 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.7 (brs, 1H), 9.32 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.47 (brs, 2H), 8.13-8.02 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (brs, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H).	E

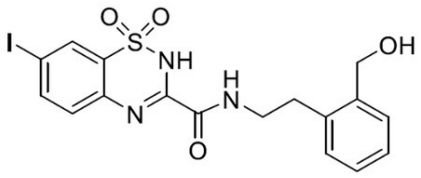
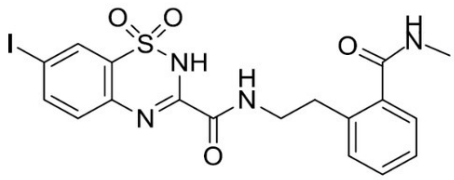
【表５－１３】

実施例	名称及び構造	LCMS データ	^{1}HNMR データ	方法
105	 N-(4-ヒドロキシフェネチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 1.966 min, m/z 472.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.7 (s, 1H), 9.24 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.14-8.03 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H).	E
106	 7-ヨード-N-(4-メトキシフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 2.744 min, m/z 486.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.7 (s, 1H), 9.26 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.13-8.03 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.48-334 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2H).	E

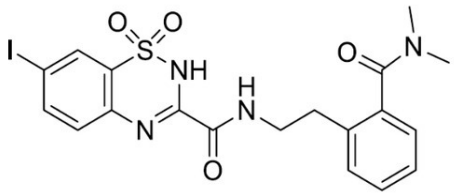
【表５－１４】

実施例	名称及び構造	LCMS データ	^{1}HNMR データ	方法
107	 7-ヨード-N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 1.399 min, m/z 457.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.7 (brs, 1H), 9.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H).	E
108	 7-ヨード-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 1.272 min, m/z 457.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.7 (brs, 1H), 9.32 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H).	E

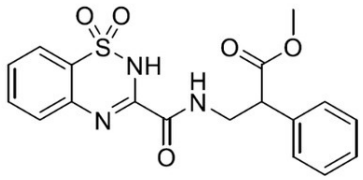
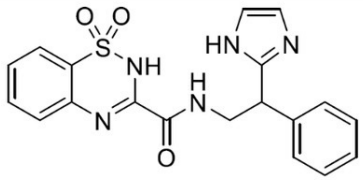
【表５－１５】

実施例	名称及び構造	LCMS データ	^{1}HNMR データ	方法
109	 N-(2-(ヒドロキシメチル)フェネチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 2.651 min, m/z 484.0 $[M]^-$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.7 (brs, 1H), 9.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18-8.00 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m , 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 5.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.93-2.80 (t, J = 7.8 Hz, 2H).	E
110	 7-ヨード-N-(2-(メチルカルバモイル)フェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 2.46 min, m/z 512.7 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.6 (brs, 1H), 9.34 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 4H), 3.51-3.46 (m, 2H), 2.96 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	F

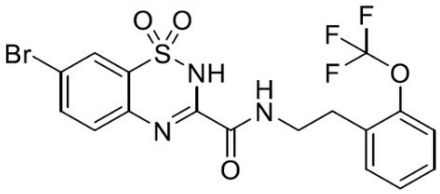
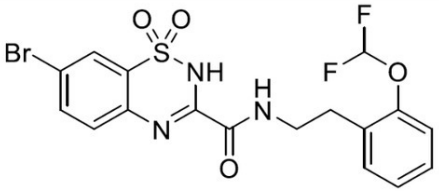
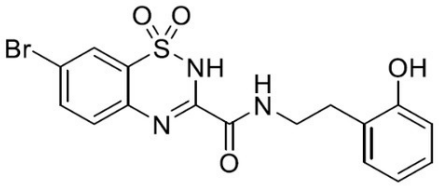
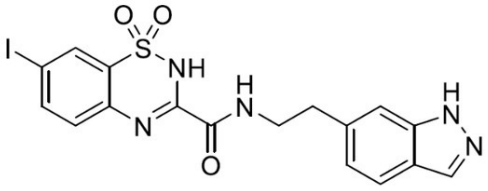
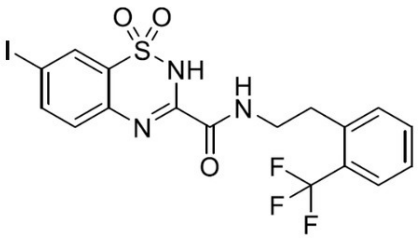
【表５－１６】

実施例	名称及び構造	LCMSデータ	^{1}HNMRデータ	方法
111	 N-(2-(ジメチルカルバモイル)フェネチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 2.55 min, m/z 526.7 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.7 (brs, 1H), 9.28 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H).	F

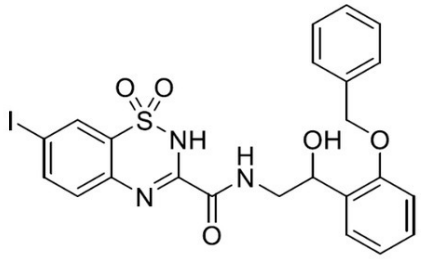
【表５－１７】

実施例	構造	LCMS	方法
112	 3-(1,1-ジオキシド-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド)-2-フェニルプロパン酸メチル	LCMS: r.t. 3.520 min ; m/z 388.2 $M+H^+$.	G-1
113	 N-(2-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS: r.t. 4.503 min ; m/z = 396.2 $[M+H]^+$.	G-2

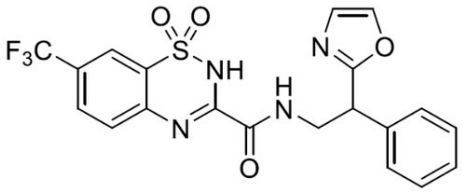
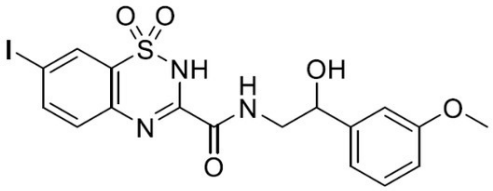
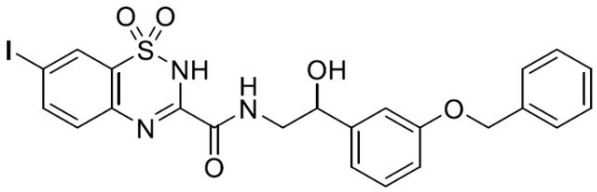
【表５－１８】

実施例	構造	LCMS	方法
114	 7-ブロモ-N-(2-(トリフルオロメトキシ)フェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B: rt 3.51 min ; m/z 489.8 $[M-H]^-$	B-3
115	 7-ブロモ-N-(2-(ジフルオロメトキシ)フェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B: rt 3.44 min ; m/z 473.7 $[M-H]^-$	B-4
116	 7-ブロモ-N-(2-ヒドロキシフェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B: rt 3.29 min ; m/z 421.7 $[M-H]^-$	B-4
117	 N-(2-(1H-インダゾール-6-イル)エチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B rt 3.36 min ; 495.7 $[M+H]^+$	B-1
118	 7-ヨード-N-(2-(トリフルオロメチル)フェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B rt 3.70 min ; m/z 521.7 $[M-H]^-$	A-1

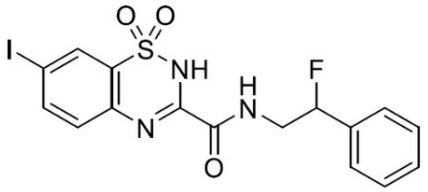
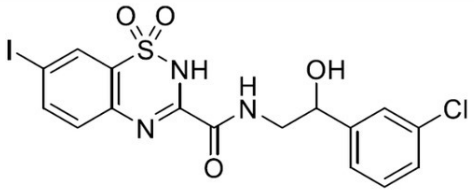
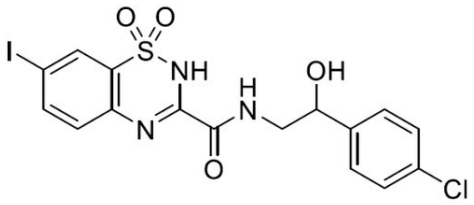
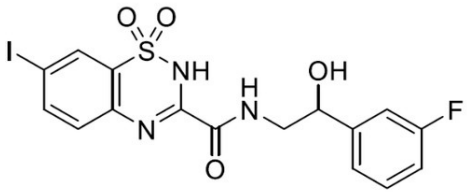
【表５－１９】

実施例	構造	LCMS	方法
119	 N-(2-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B: rt 3.46 min ; m/z 575.7 $[M-H]^-$	B-1

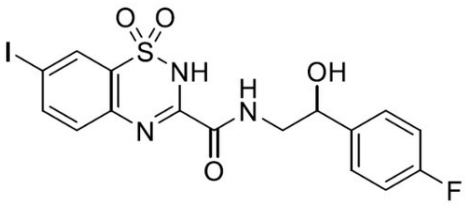
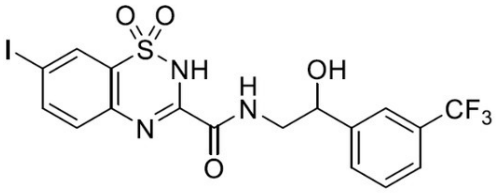
【表５－２０】

実施例	構造	LCMS	方法
120	 N-(2-(オキサゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-7-(トリフルオロメチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B rt 3.35 min ; m/z 464.7 $[M+H]^+$	A-1
121	 N-(2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)エチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B rt 3.21 min ; m/z 499.7 $[M-H]^-$	B-1
122	 N-(2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B rt 3.40 min ; m/z 575.7 $[M-H]^-$	A-1

【表５－２１】

実施例	構造	LCMS	方法
123	 N-(2-フルオロ-2-フェニルエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B rt 3.36 min；m/z 471.7 [M-H]⁻	B-1
124	 N-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B rt 3.30 min；m/z 503.7 [M-H]⁻	B-1
125	 N-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B rt 3.31 min；m/z 503.7 [M-H]⁻	A-1
126	 N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B rt 3.25 min；m/z 487.7 [M-H]⁻	A-1

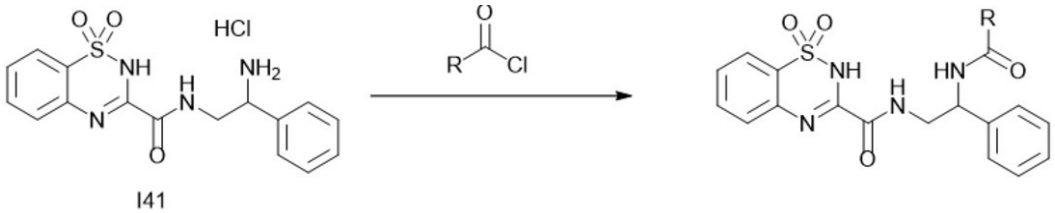
【表５－２２】

実施例	構造	LCMS	方法
127	 N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-B rt 3.24 min；m/z 487.7 [M-H]⁻	A-1
128	 N-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-B rt 3.35 min；m/z 537.7 [M-H]⁻	B-1

【０５１５】

方法Ｈ：

【化１４３】



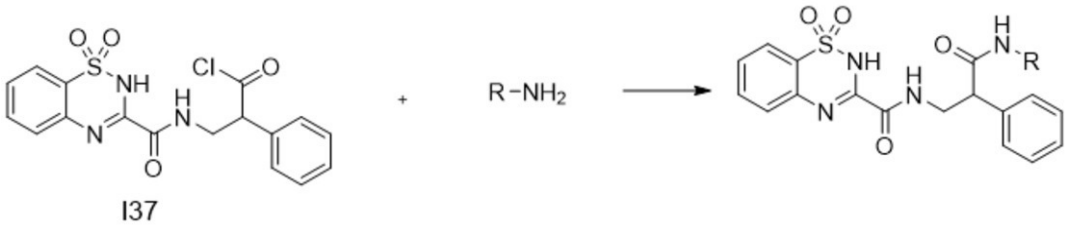
I41

ＤＣＭ（３ｍＬ）中のＮ－（２－アミノ－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド塩酸塩（Ｉ４１）（０．１８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（３当量）及び当該のアシルクロリド（１．２当量）を添加した。この混合物を、N_2雰囲気下、室温で３時間撹拌した。この混合物をＤＣＭで希釈し、水（×２）、１Ｍ　ＨＣｌ、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、所望の生成物を得た。

【０５１６】

方法Ｉ

【化１４４】



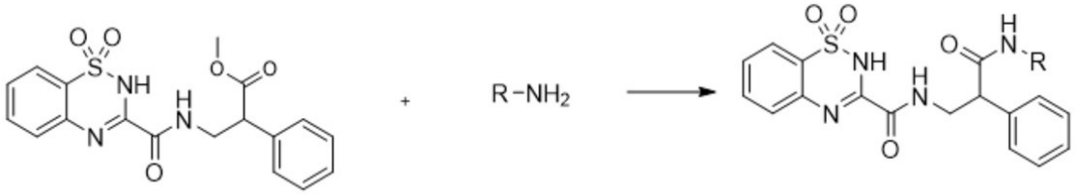
I37

３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロパノイルクロリド（Ｉ３７）（０．１３ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１０当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液を、N_2下、０℃で１０分間撹拌した。次いで当該のアミン（５当量）を添加し、この混合物を室温で３０分間撹拌した。水及び１Ｍ　ＨＣｌを加え、この混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、所望の生成物を得た。

【０５１７】

方法Ｊ

【化１４５】



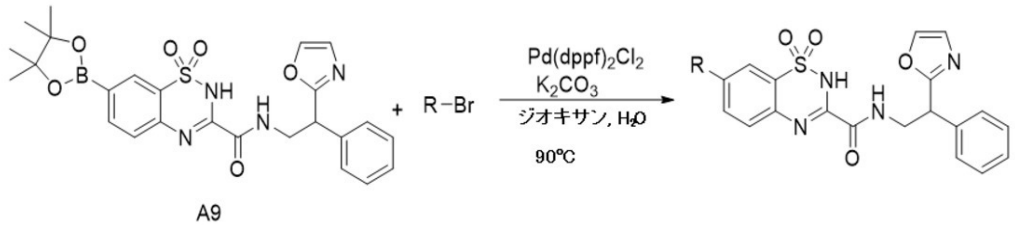
I35

３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロパン酸メチル（Ｉ３５；１１２）（０．１８ｍｍｏｌ）を適宜のアミン溶液（５ｍＬ）に溶解し、この混合物をマイクロ波により１２０℃で９０分間加熱した。溶媒を除去し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、所望の生成物を得た。

【０５１８】

方法Ｋ

【化１４６】

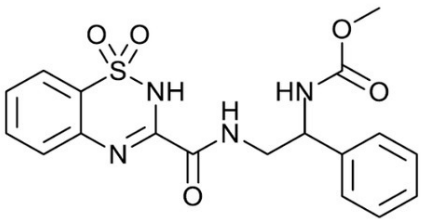
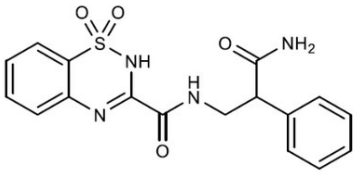


A9

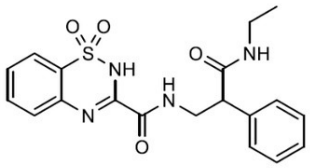
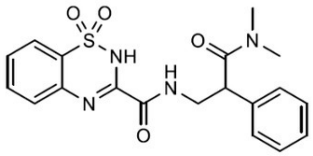
ジオキサン（３ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中のＮ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（Ａ９）（０．１ｍｍｏｌ）、Ｒ－Ｂｒ（４当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2$Ｃｌ$_2$（０．１当量）、K_2CO_3（４当量）の混合物を、N_2下、９０℃で３時間撹拌した。次いで、この混合物を室温まで放冷し、ＥｔＯＡｃで抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して残渣を得て、これを分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、所望の生成物を得た。

【０５１９】

【表６－１】

実施例	名称及び構造	LCMS データ	^{1}H NMR data	方法
129	 (2-(1,1-ジオキシド-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド)-1-フェニルエチル)カルバミン酸メチル	LCMS (ES-API): R_t 2.18 min, m/z 403.1 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.6 (s, 1H), 9.19 (m, 1H), 7.87-7.71 (m, 4H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 1H).	H
130	 N-(3-アミノ-3-オキソ-2-フェニルプロピル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 1.91 min, m/z 373.1 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.6 (s, 1H), 9.06 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H).	I

【表６－２】

実施例	名称及び構造	LCMS データ	^{1}H NMR data	方法
131	 N-(3-(エチルアミノ)-3-オキソ-2-フェニルプロピル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 1.03 min, m/z 401.1 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.0 (s, 1H), 8.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 3H), 5.37 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	J
132	 N-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-2-フェニルプロピル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 2.29 min, m/z 401.1 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.0 (s, 1H), 8.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 6H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).	I

【０５２０】

キラル分離

上記で生成したラセミ体の一部を、以下に記載のキラルカラムを用いて分離した。

【表７－１】

ラセミ体	鏡像異性体	SFC 精製方法	SFC データ	LCMS データ*
46	鏡像異性体 1-136	装置: Waters SFC-80;カラム:Lux C3 (250×30)mm, 5μ 移動相: CO_2:MeOH (70:30);全流速:60 ml/min 背圧:100bar;波長:210nm;サイクル時間:10min	SFC: rt. 2.41min	rt. 2.749 min; m/z 397.2 [M+H]+
	鏡像異性体 2-137		SFC: rt 4.04min	rt. 2.744 min; m/z 397.2 [M+H]+
1	鏡像異性体 1-138	装置: Waters SFC-80;カラム:Lux C3 (250×30)mm,5μ 移動相:CO_2:MeOH (70:30);全流速:60ml/min 背圧:100bar;波長:210nm;サイクル時間:10min	SFC: rt 3.83min	rt. 3.045 min; m/z 475.0 [M+H]+
	鏡像異性体 2-139		SFC: rt 5.64min	rt. 3.044 min; m/z 475.0 [M+H]+
48	鏡像異性体 1-140	装置: Waters SFC-80;カラム:YMC Amylose C (250×30)mm,5μ 移動相:CO_2:MeOH (60:40);全流速:60ml/min 背圧:100bar;波長:210nm;サイクル時間:10min	SFC: rt 3.19min	rt. 2.638 min; m/z 412.2 [M+H]+
	鏡像異性体 2-141		SFC: rt 4.02min	rt. 2.6220 min; m/z 412.2 [M+H]+

【表７－２】

ラセミ体	鏡像異性体	SFC 精製方法	SFC データ	LCMS データ*
4	鏡像異性体 1-142	装置：Waters SFC-80；カラム:Chiralpak ADH (250×20)mm,5μ 移動相:CO_2: MeOH (60:40)；全流速:40mL/min 背圧:100bar;波長:210nm;サイクル時間:7 min	SFC: rt 3.88min	データなし
	鏡像異性体 2-143		SFC: rt 5.91min	データなし
36	鏡像異性体 1-144	装置：Waters SFC-80；カラム:Chiralpak ADH (250×20)mm,5μ 移動相:CO_2: MeOH (60:40)；全流速:40 mL/min 背圧:100bar;波長:210nm;サイクル時間:7min	SFC: rt 4.76min	データなし
	鏡像異性体 2-145		SFC: rt 6.17min	データなし
41	鏡像異性体 1-146	装置: Waters SFC-80;カラム:Lux C3 (250×20)mm,5μ 移動相:CO_2: MeOH (60:40)；全流速:60mL/min; 背圧:100bar;波長:304nm;サイクル時間:6min	SFC: rt 2.22min	データなし
	鏡像異性体 2-147		SFC: rt 3.62min	データなし
8	鏡像異性体 1-148	装置:Waters SFC-80;カラム:Lux A1 (250×30)mm,5μ 移動相:CO_2:IPA (60:40)；全流速:60mL/min 背圧:100bar;波長:312nm;サイクル時間:5min	SFC: rt 5.17min	データなし
	鏡像異性体 2-149		SFC: rt 6.84min	データなし
94	鏡像異性体 1-150	装置:Waters SFC-80;カラム:YMC Cellulose-SC (250×30)mm,5μ 移動相:CO_2:MeOH (60:40)；全流速:60mL/min 背圧:100bar;波長:304nm;サイクル時間:6min	SFC: rt 3.58min	データなし
*LC-MS の詳細:カラム: ZORBAX Extend C18 (50×4.6mm 5μ);移動相:A:0.1% HCOOH 水溶液, B:メタノール;流速:1.5mL/min				

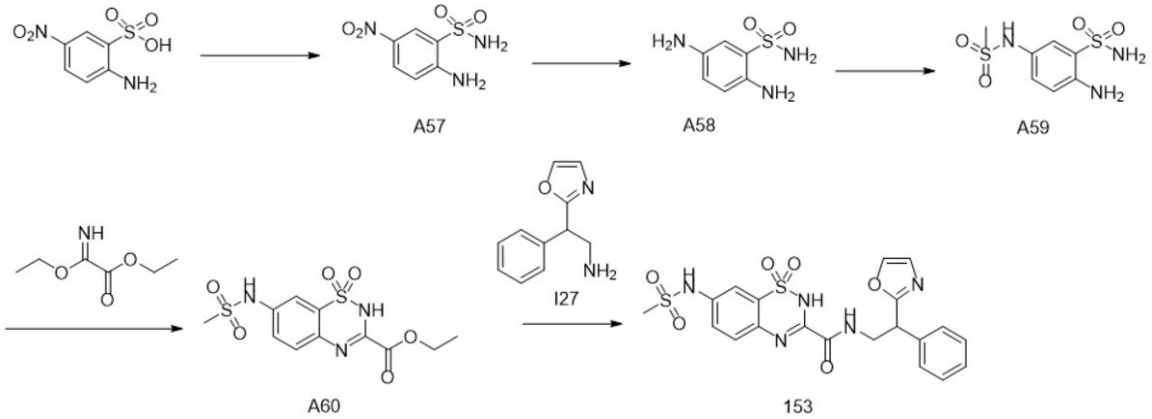
【表７－３】

ラセミ体	鏡像異性体	SFC 精製方法	SFC データ	LCMS データ*
113	鏡像異性体 1-151	1:1 EtOH:ヘキサン移動相を用いた ChiralPak IA, 250×4.6mm。	rt 15.6min	データなし
	鏡像異性体 2-152		rt 20.5min	データなし

【０５２１】

実施例１５３：７－（メチルスルホンアミド）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１５３）

【化１４７】



ａ）２－アミノ－５－ニトロベンゼンスルホンアミド（Ａ５７）

スルホラン（２０ｍＬ）中の２－アミノ－５－ニトロベンゼンスルホン酸（３．００ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）の混合物に、室温で$POCl_3$（６．８６ｍＬ、８２．２ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、この混合物を１２０℃で３．５時間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、次いでゆっくりと濃NH_4OH（６０ｍＬ）中に注ぎ込んだ。生じた沈殿をろ取し、水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、上記生成物（１．９０ｇ、収率３１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．４３ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２２】

ｂ）２，５－ジアミノベンゼンスルホンアミド（Ａ５８）

２－アミノ－５－ニトロベンゼンスルホンアミド（Ａ５７）（１．９ｇ、８．７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、１０％　Ｐｄ／Ｃ（１９０ｍｇ）を添加し、この混合物をH_2（１ａｔｍ）下、室温で１６時間撹拌した。この混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、上記生成物を褐色固体として得た（１．３ｇ、収率７９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．３４２ｍｉｎ；ｍ／ｚ １８８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２３】

ｃ）２－アミノ－５－（メチルスルホンアミド）ベンゼンスルホンアミド（Ａ５９）

室温の２，５－ジアミノベンゼンスルホンアミド（Ａ５８）（１．３ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２０ｍＬ）溶液に、ピリジン（７９ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及びＭｓＣｌ（７９５ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で１５時間撹拌した。ジエチルエーテル（１０ｍＬ）を加え、生じた沈殿をろ取し、ジエチルエーテ

ル（３０ｍＬ）で洗浄して、上記生成物を黄色固体として得た（１．４ｇ、収率９０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．５３ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２６６．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２４】

ｄ）７－（メチルスルホンアミド）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ａ６０）

２－アミノ－５－（メチルスルホンアミド）ベンゼンスルホンアミド（Ａ５９）（１．３ｇ、４．９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、２－エトキシ－２－イミノ酢酸エチル（１．４２ｇ、９．８ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を１００℃で１５時間加熱した。室温まで冷却した後に沈殿をろ取し、ジエチルエーテル（２０ｍＬ）で洗浄して、上記生成物を白色固体として得た（１．２ｇ、収率７０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．５８４ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３４７．８ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２５】

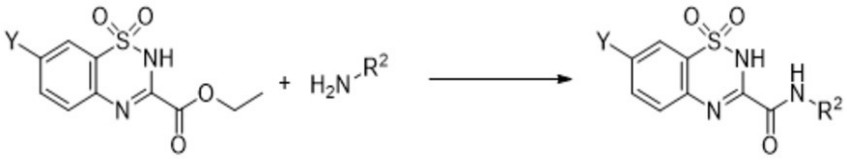
ｅ）７－（メチルスルホンアミド）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（１５３）

７－（メチルスルホンアミド）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド（Ａ６０）（８５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３ｍＬ）溶液に、２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエタンアミン（Ｉ２７）（５１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を１００℃で１５時間加熱し、次いで室温まで放冷した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（８ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、上記生成物を白色固体として得た（２０ｍｇ、収率１７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ １２．７（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．２（ｂｒｓ，１Ｈ），９．２６（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝０．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝０．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ２．３１ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４８９．８ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２６】

概括的方法Ｌ

【化１４８】

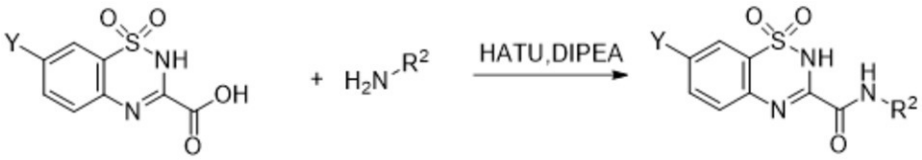


当該エステル（ｘ ｍｍｏｌ）及びアミン（ｘ ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（ｘ ｍＬ）溶液に、Et_3N（３当量）を添加し、この混合物を封管中、１１０℃で終夜加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物を得た。

【０５２７】

概括的方法Ｍ

【化１４９】

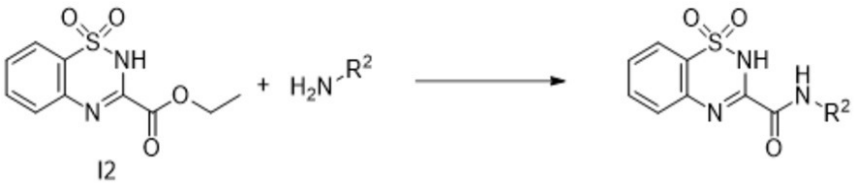


当該の酸（ｘ　ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（ｘ　ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（ｘ　ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（ｘ　ｍＬ）又はＭｅＣＮ（ｘ　ｍＬ）の溶液に、当該のアミン（ｘ　ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、この混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。１つにまとめた有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物を得た。

【０５２８】

概括的方法Ｎ

【化１５０】



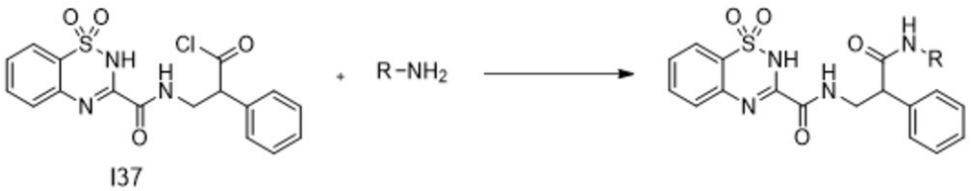
I2

ＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）中の４Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ２（ｘ　ｍｍｏｌ）の懸濁液に、当該のアミン（ｘ　ｍｍｏｌ）及び一部の実施例においてはトリエチルアミン（ｘ　ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１００℃で３０分間マイクロ波照射に供した。生成物の分離方法を表Ｌに示した。

【０５２９】

概括的方法Ｏ

【化１５１】



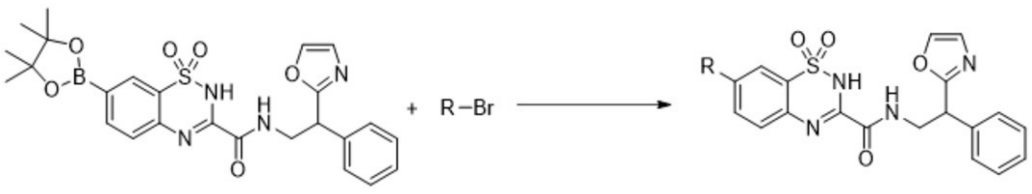
I37

３－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－２－フェニルプロパノイルクロリド（Ｉ３７）（０．１３ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１０当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液を、N_2下、０℃で１０分間撹拌した。次いで当該のアミン（５当量）を添加し、この混合物を室温で３０分間撹拌した。水及び１Ｍ　ＨＣｌを添加し、この混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、所望の生成物を得た。

【０５３０】

概括的方法Ｐ

【化１５２】



A9

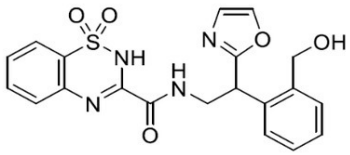
１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中のＮ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド（Ａ９）（０．１ｍｍｏｌ）、Ｒ－Ｂｒ（４当量）、$Pd(dppf)_2Cl_2$（０．１当量）、K_2CO_3（４当量）の混合物を、N_2下、９０℃で３時間撹拌した。次いでこの混合物を室温まで放冷し、ＥｔＯＡｃで抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して残渣を得て、これを分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して、所望の生成物を得た。

【０５３１】

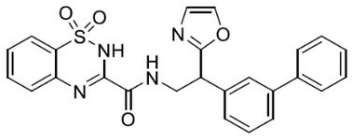
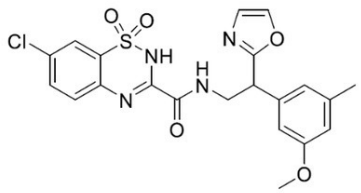
以下の実施例は、概括的方法Ｌ～Ｐに記載した手順に従い、示した量の試薬を用いて調製した。

表Ｌ

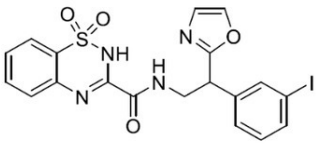
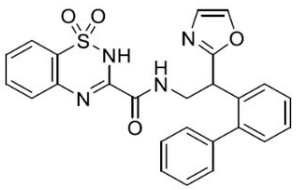
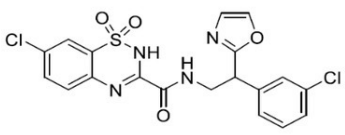
【表８－１】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
157	 N-(2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 0.78 min, m/z 427.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.4 (br s, 1H), 9.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.74 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 4H), 5.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H).	L	エステルI2 (0.18mmol)、アミン I110 (0.15 mmol) EtOH (2mL)

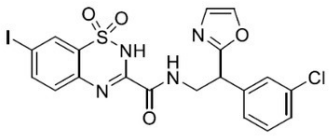
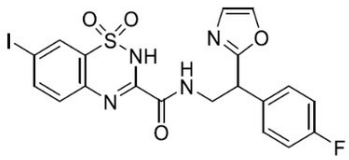
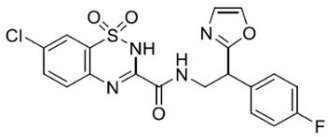
【表８－２】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
158	 N-(2-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.26 min, m/z 473.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.59-7.42 (m, 6H), 7.41-7.23 (m, 8H), 4.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H).	L	エステルI2 (0.12mmol)、アミンI151 (0.12mmol) EtOH (2mL) 120℃で終夜加熱
159	 7-クロロ-N-(2-(3-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.31 min, m/z 474.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.65-6.61 (m, 3H), 4.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).	L	エステルI162 (0.43mmol)、アミンI150 (0.52mmol) EtOH (3mL) 反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出。有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、濃縮して標記化合物を取得。

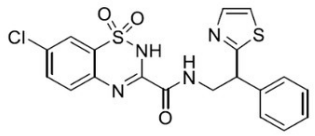
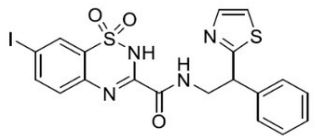
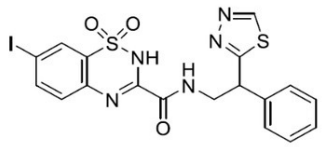
【表８－３】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
160	 N-(2-(3-ヨードフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.14 min, m/z 522.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.6 (br s, 1H), 9.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H).	L	エステル I2 (1.0mmol)、アミン I162 (1.0mmol) EtOH (8mL) 120℃で 3 時間加熱
161	 N-(2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.21 min, m/z 473.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.5 (br s, 1H), 9.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 8H), 7.21-7.18 (m, 2H), 4.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H).	L	エステル I2 (0.12mmol)、アミン I136 (0.10mmol) EtOH (2mL)
162	 7-クロロ-N-(2-(3-クロロフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.22 min, m/z 464.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (br s, 1H), 9.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 2H), 4.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05-3.85 (m, 2H).	L	エステル I162 (0.28mmol)、アミン I128 (0.33mmol) EtOH (5mL)

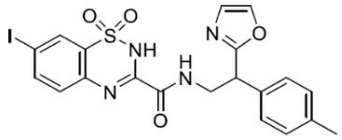
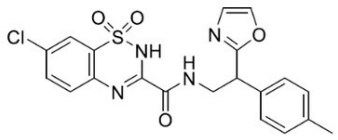
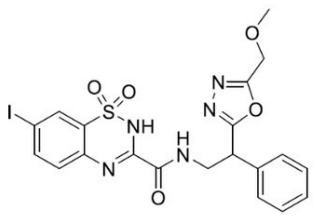
【表８－４】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
163	 N-(2-(3-クロロフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.23 min, m/z 556.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 4.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H).	L	エステル I7 (0.21mmol)、アミン I128 (0.24mmol) EtOH (5mL)
164	 N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.20 min, m/z 540.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.06-7.98 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 4.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H).	L	エステル I7 (0.21mmol)、アミン I124 (0.25mmol) EtOH (5mL)
165	 7-クロロ-N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.13 min, m/z 448.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 4.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H).	L	エステル I162 (0.28mmol)、アミン I124 (0.33mmol) EtOH (5mL)

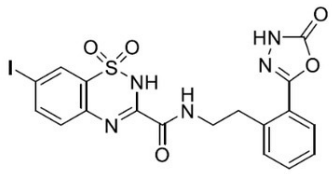
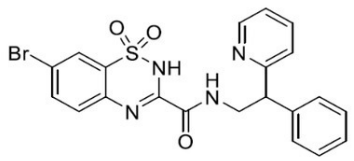
【表８－５】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
166	 7-クロロ-N-(2-フェニル-2-(チアゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.19 min, m/z 446.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (br s, 1H), 9.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 4.90 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H).	L	エステル I162 (0.10mmol)、アミン I113 (0.10mmol) EtOH (2.5mL)
167	 7-ヨード-N-(2-フェニル-2-(チアゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.23 min, m/z 538.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 4.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H).	L	エステル I7 (0.10mmol)、アミン I113 (0.10mmol) EtOH (2.5mL)
168	 7-ヨード-N-(2-フェニル-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.04 min, m/z 539.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.36 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.31-7.29 (m, 1H), 5.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H).	L	エステル I7 (0.24mmol)、アミン I66 (0.24mmol) EtOH (3mL)

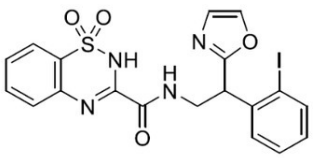
【表８－６】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
169	 7-ヨード-N-(2-(オキサゾール-2-イル)-2-(p-トリル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.24 min, m/z 536.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.27 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08-8.02 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 5H), 4.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).	L	エステル I7 (0.16mmol)、アミン I145 (0.13mmol) EtOH (3mL)
170	 7-クロロ-N-(2-(オキサゾール-2-イル)-2-(p-トリル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.19 min, m/z 444.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 4H), 4.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).	L	エステル I162 (0.34mmol)、アミン I145 (0.17mmol) EtOH (3mL)
171	 7-ヨード-N-(2-(5-(メトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.10 min, m/z 567.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 4.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.28 (s, 3H).	L	エステル I7 (0.13mmol)、アミン I84 (0.13mmol)、Et_3N (1.29mmol)、EtOH (1mL) 120 ℃で終夜加熱

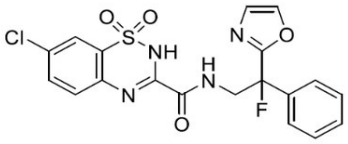
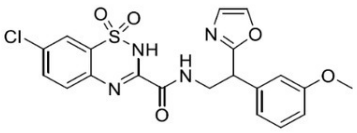
【表８－７】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
172	 7-ヨード-N-(2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-D: R_t 2.00 min, m/z 539.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58-8.55 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H).	L	エステル I7 (0.161mmol)、アミン I141 (0.146mmol)、MeOH (3mL) 使用 反応混合物を EtOAc で希釈し、水洗。有機層を Na_2SO_4 上で脱水し、濃縮して標記化合物を取得。
173	 7-ブロモ-N-(2-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.00 min, m/z 485.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (br s, 1H), 9.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.52-7.69 (m, 2H), 7.36-7.17 (m, 7H), 4.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H).	L	エステル I5 (0.13mmol)、アミン I121 (0.13mmol) EtOH (2mL)

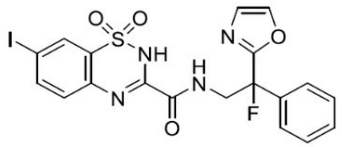
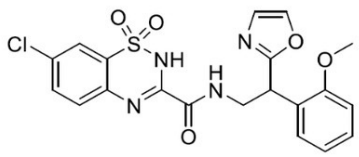
【表８－８】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
174	 N-(2-(2-ヨードフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.05 min, m/z 522.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.75 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H).	L	エステル I2 (0.30mmol)、アミン I106 (0.30mmol) EtOH (3mL) 120℃で3時間加熱 反応混合物を濃縮し、次いで EtOAc で希釈し、水洗。有機層を Na_2SO_4 上で脱水し、濃縮。粗生成物をヘキサンで粉体化して標記化合物を取得。

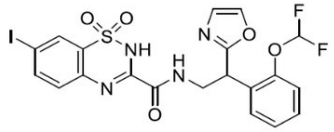
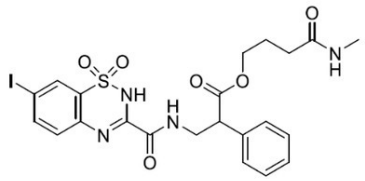
【表８－９】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
175	 7-クロロ-N-(2-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.16 min, m/z 448.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.6 (brs, 1H), 9.06 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.48-7.32 (m, 6H), 4.38-4.30 (m, 2H).	L	エステルI162 (0.15mmol)、アミン I99 (0.15mmol) EtOH (2mL) Et_3N 使用せず 120 ℃で終夜加熱 反応中に沈殿生成。ろ取して標記化合物を取得。
176	 7-クロロ-N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.12 min, m/z 461.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (brs, 1H), 9.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82-7.81(m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 3H), 4.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.71 (s, 3H).	L	エステルI162 (0.50mmol)、アミン I96 (0.50mmol) EtOH (4mL) Et_3N 使用せず 120 ℃で終夜加熱 反応中に沈殿生成。ろ取して標記化合物を取得。

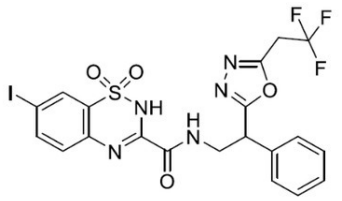
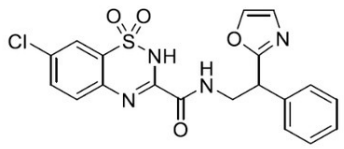
【表８－１０】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
177	 N-(2-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.23 min, m/z 540.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 6H), 4.38-4.32 (m, 2H).	L	エステル I7 (0.20mmol)、アミン I99 (0.20mmol) EtOH (2.5mL) Et_3N 使用せず 120 ℃で終夜加熱 反応中に沈殿生成。ろ取して標記化合物を取得。
178	 7-クロロ-N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.15 min, m/z 461.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (br s, 1H), 9.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.32 (s, 3H).	L	エステル I162 (0.37mmol)、アミン I176 (0.37mmol) Et_3N (1.83mmol) EtOH (2mL) 120℃で 3 時間加熱

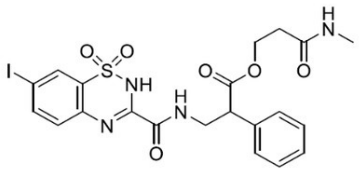
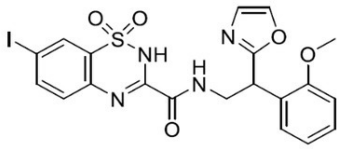
【表８－１１】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
179	 N-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.25 min, m/z 588.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.11-8.04 (m, 2H), 8.02 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 3H), 7.15 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H).	L	エステル I7 (0.22mmol)、アミン I80 (0.20mmol) Et_3N (0.98mmol) EtOH (2mL) 120℃で 3 時間加熱
180	 3-(7-ヨード-1,1-ジオキシド-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド)-2-フェニルプロパン酸 4-(メチルアミノ)-4-オキソブチル	LCMS-C: R_t 1.98 min, m/z 598.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 4.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 2.52 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H).	L	エステル I7 (0.65mmol)、アミン I72 (0.59mmol) Et_3N (2.93mmol) EtOH (2mL) 120℃で 3 時間加熱

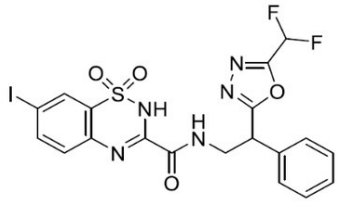
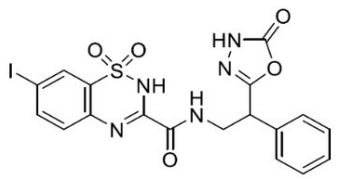
【表８－１２】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
181	 7-ヨード-N-(2-フェニル-2-(5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.29 min, m/z 605.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 5H), 4.81 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H).	L	エステルI7 (0.10 mmol), アミン I102 (0.07 mmol) EtOH (2 mL) Et_3N 使用せず 120 ℃で終夜加熱 分取 TLC (DCM/MeOH=40/1)
182	 7-クロロ-N-(2-(オキサゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.08 min, m/z 431.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (br s, 1H), 9.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.20 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H).	L	エステルI162 (0.35mmol)、アミン I27 (0.53 mmol) EtOH (6mL) 110℃で3時間加熱

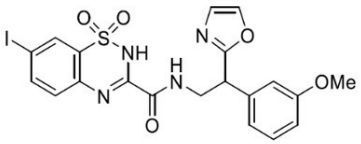
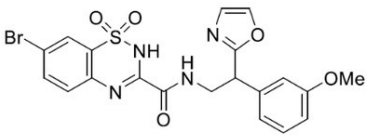
【表８－１３】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
183	 3-(7-ヨード-1,1-ジオキシド-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド)-2-フェニルプロパン酸 3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル	LCMS-C: R_t 1.92 min, m/z 584.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 4.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 2.50 (3H 溶媒ピークと重複), 2.38 (t, J = 6.0 Hz, 2H).	M	酸 I53 (1.05mmol)、アミン I69 (1.05mmol) HATU (1.74mmol); DIPEA (5.25mmol); MeCN (45mL)
184	 7-ヨード-N-(2-(2-メトキシフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.22 min, m/z 552.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (dd, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H).	L	エステル I7 (0.25mmol)、アミン I76 (0.23mmol) Et_3N (1.15mmol) EtOH (2mL) 120℃で 3 時間加熱 MeOH から再結晶

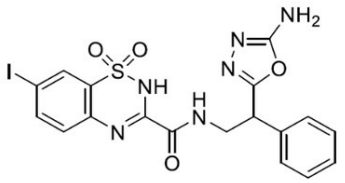
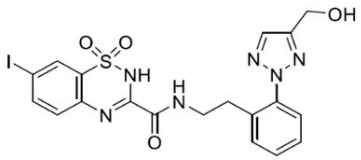
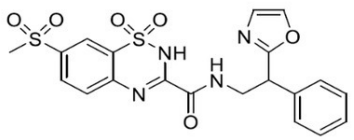
【表８－１４】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
185	 N-(2-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-D: R_t 2.68 min, m/z 573.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.39 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 6H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H).	M	酸 I53 (0.36mmol)、アミン I63 (0.36mmol) HATU (0.54mmol) DIPEA (1.44mmol) MeCN (5mL) MeOH による粉体化により精製
186	 7-ヨード-N-(2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-D: R_t 2.50 min, m/z 539.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 12.3 (s, 1H), 9.40 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 4.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H).	M	酸 I53 (0.15mmol)、アミン I92 (0.20mmol) HATU (0.23mmol) DIPEA (0.45mmol) DMF (5mL) 分取 TLC (DCM/MeOH=15/1)

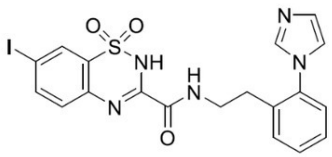
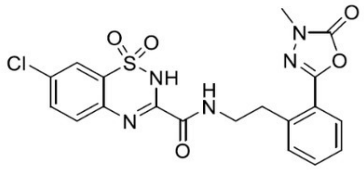
【表８－１５】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
187	 7-ヨード-N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-D: R_t 2.62 min, m/z 552.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 3H), 4.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H).	L	エステルI7 (0.40mmol)、アミンI96 (0.48mmol) EtOH (5mL) Et_3N 使用せず 120℃で終夜加熱 反応中に沈殿生成。 ろ取して標記化合物を取得。
188	 7-ブロモ-N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-D: R_t 2.61 min, m/z 504.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (br s, 1H), 9.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 3H), 4.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H).	L	エステルI5 (0.30mmol)、アミンI96 (0.36mmol) EtOH (4mL) Et_3N 使用せず 反応中に沈殿生成。 ろ取して標記化合物を取得。

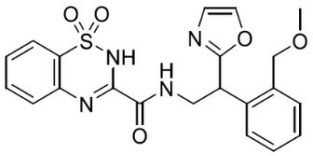
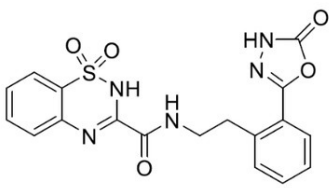
【表８－１６】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
189	 N-(2-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-D: R_t 2.45 min, m/z 538.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 6.94 (s, 2H), 4.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H).	L	エステルI7 (0.20mmol)、アミンI90 (0.24mmol) EtOH (5mL) 120℃で終夜加熱 分取TLC (DCM/MeOH=10/1)
190	 N-(2-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェネチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-D: R_t 2.57 min, m/z 553.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 4H), 5.37 (br s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.47-3.46 (m, 2H), 2.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H).	L	エステルI7 (1.0mmol)、アミンI60 (0.92mmol) EtOH (7mL) 120℃で4時間加熱
191	 7-(メチルスルホニル)-N-(2-(オキサゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-D: R_t 2.29 min, m/z 473.0 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.91 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 4.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.19 (s, 3H).	L	エステルI161 (0.15mmol)、アミンI27 (0.30mmol) EtOH (5mL) 110℃で2時間加熱

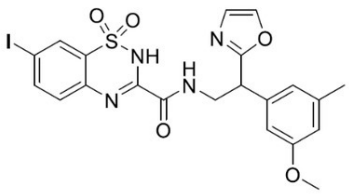
【表８－１７】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
192	 N-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)フェネチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-D: R_t 2.03 min, m/z 522.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.5 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 4H), 7.30 (br s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.50 (2H 水ピークに隠れる), 2.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H).	L	エステル I7 (0.26mmol)、アミン I135 (0.214mmol) EtOH (5mL) 130℃で 3 時間加熱
193	 7-クロロ-N-(2-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.15 min, m/z 461.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H).	M	酸 I163 (0.27mmol)、アミン I131 (0.23mmol) HATU (0.32mmol) DIPEA (1.15mmol) DMF (8mL)

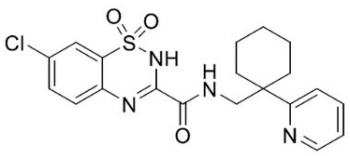
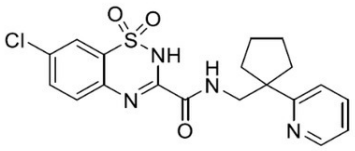
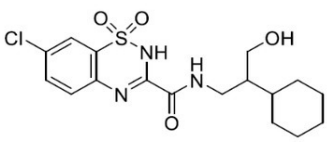
【表８－１８】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
194	 N-(2-(2-(メトキシメチル)フェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 1.85 min, m/z 441.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.6 (br s, 1H), 9.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.52 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.32 (s, 3H).	L	エステル I2 (0.12mmol)、アミン I115 (0.10mmol) EtOH (2mL)
195	 N-(2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェネチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 1.08 min, m/z 413.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.6 (br s, 1H), 9.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H).	M	酸 I29 (0.27mmol)、アミン I141 (0.24mmol) HATU (0.34mmol) DIPEA (0.82mmol) DMF (20mL) 分取 HPLC により精製

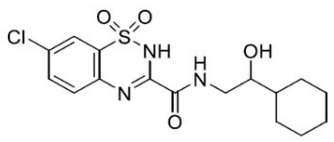
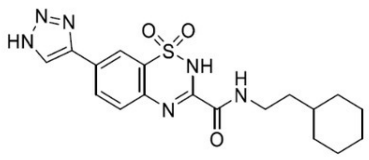
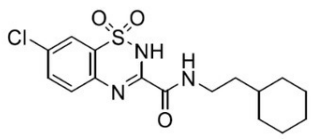
【表８－１９】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
196	 7-ヨード-N-(2-(3-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-(オキサゾール-2-イル)エチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.27 min, m/z 566.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.25-9.24 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 3H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.65-6.62 (m, 3H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 1.5H), 3.68 (s, 1.5H), 2.23 (s, 1.5H), 2.21 (s, 1.5H).	L	エステル I7 (0.52mmol)、アミン I150 (0.43mmol) EtOH (3mL) 反応混合物を濃縮し、残渣を水で希釈し、EtOAc で抽出。有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4 上で脱水し、濃縮して、標記化合物を取得。

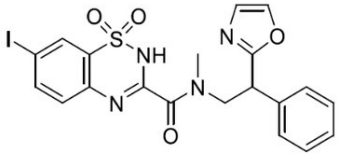
【表８－２０】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
197	 7-クロロ-N-((1-(ピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 1.51 min, m/z 433.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 8.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 3.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 4H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H).	L	エステルI162 (0.20mmol)、アミンI120 (0.20mmol) EtOH (3mL)
198	 7-クロロ-N-((1-(ピリジン-2-イル)シクロペンチル)メチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 0.77 min, m/z 418.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (br s, 1H), 8.91 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84-7.73 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 3.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 4H).	L	エステルI162 (0.20mmol)、アミンI118 (0.30mmol) EtOH (2.5mL)
199	 7-クロロ-N-(2-シクロヘキシル-3-ヒドロキシプロピル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.17 min, m/z 400.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (br s, 1H), 9.12 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 4.61 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.51-3.34 (m, 4H), 3.27-3.20 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 7H), 1.24-1.11 (m, 4H).	L	エステルI162 (1.63mmol)、アミンI155 (1.56mmol) EtOH (20mL) 110℃で3時間加熱

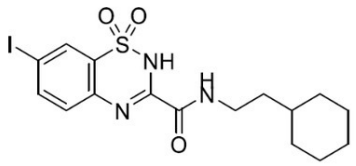
【表８－２１】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
200	 7-クロロ-N-(2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.06 min, m/z 386.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (br s, 1H), 8.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 5H), 1.17-0.88 (m, 6H).	L	エステル I162 (0.40mmol)、アミン I116 (0.40mmol) EtOH (3mL)
201	 N-(2-シクロヘキシルエチル)-7-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.18 min, m/z 403.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 15.3 (br s, 1H), 12.7 (br s, 1H), 9.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 5H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 2H), 0.92-0.84 (m, 2H).	L	エステル I158 (0.25mmol)、アミン (0.25mmol) EtOH (5mL) シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1)
202	 7-クロロ-N-(2-シクロヘキシルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.40 min, m/z 369.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.22-3.20 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 5H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 4H), 0.84-0.83 (m, 2H).	L	エステル I162 (0.35mmol)、アミン (0.35mmol) EtOH (5mL)

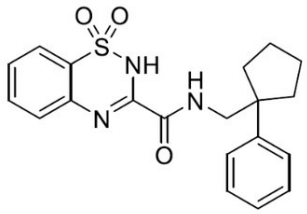
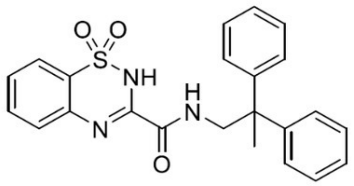
【表８－２２】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
203	 7-ヨード-N-メチル-N-(2-(オキサゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 2.10 min, m/z 536.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.8 (br s, 0.5H), 10.2 (br s, 0.5H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 0.5H), 8.21 (d, J = 1.8 Hz, 0.5H), 7.86 (t, J = 1.6 Hz, 0.5H), 7.84 (t, J = 1.7 Hz, 0.5H), 7.66 (s, 0.5H), 7.58 (s, 0.5H), 7.38-7.29 (m, 3.5H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 4.75-4.51 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 0.5H), 4.02-3.96 (m, 0.5H), 3.23 (s, 1.5H), 3.01 (s, 1.5H).	M	酸 I53 (0.54mmol)、アミン I133 (0.49mmol) HATU (0.74mmol) DIPEA (1.48mmol) DMF (7mL)

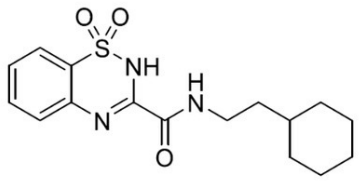
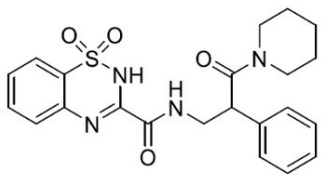
【表８－２３】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
204	 N-(2-シクロヘキシルエチル)-7-ヨード-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-C: R_t 3.12 min, m/z 461.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.24-8.01 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 1.88-0.78 (m, 13H).	L	エステル I7 (0.39mmol)、アミン (0.43mmol) MeOH (10mL) 使用 120 ℃で終夜加熱 ほとんどの溶媒を除去し、残渣を 1M HCl 水溶液で pH 5 に調整。生じた沈殿を収取して、標記化合物を取得。

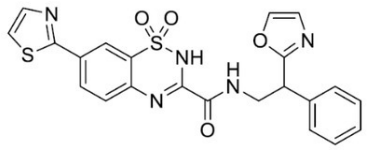
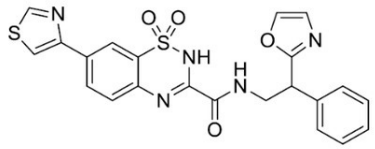
【表８－２４】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
205	 N-((1-フェニルシクロペンチル)メチル)-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B: rt 3.772 min, m/z 384.2 $[M+H]^+$	N	エステル I2 (0.197mmol)、アミン (0.19mmol) 反応混合物を冷却し、真空中で溶媒を除去して、標記化合物を取得。
206	 N-(2,2-ジフェニルプロピル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B: rt 3.386 min, m/z 420.2 $[M+H]^+$	N	エステル I2 (0.197mmol)、アミン (0.236mmol) 反応混合物を冷却し、生じた沈殿を収取し、EtOH の一部 (2mL) で洗浄し、真空中で乾燥して、標記化合物を取得。

【表８－２５】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
207	 N-(2-シクロヘキシルエチル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS-B: rt 3.717 min, m/z 336.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.61 (s, 1H), 9.20 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 14.3, 8.2, 1.3 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 1.73 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.69-1.56 (m, 3H), 1.43 (q, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 1.33-1.09 (m, 4H), 0.95-0.81 (m, 2H).	N	エステル I2 (0.098mmol)、アミン (0.098mmol), Et_3N (0.098mmol) 反応混合物を冷却し、沈殿をろ取し、EtOH(2mL)で洗浄し、次いで真空中で乾燥して、標記化合物を取得。
133	 N-(3-オキソ-2-フェニル-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 2.80 min, m/z 441.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.6 (s, 1H), 8.24 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0. 1.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 4.02-3.83 (m, 4H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 1.50-1.22 (m, 6H).	O	

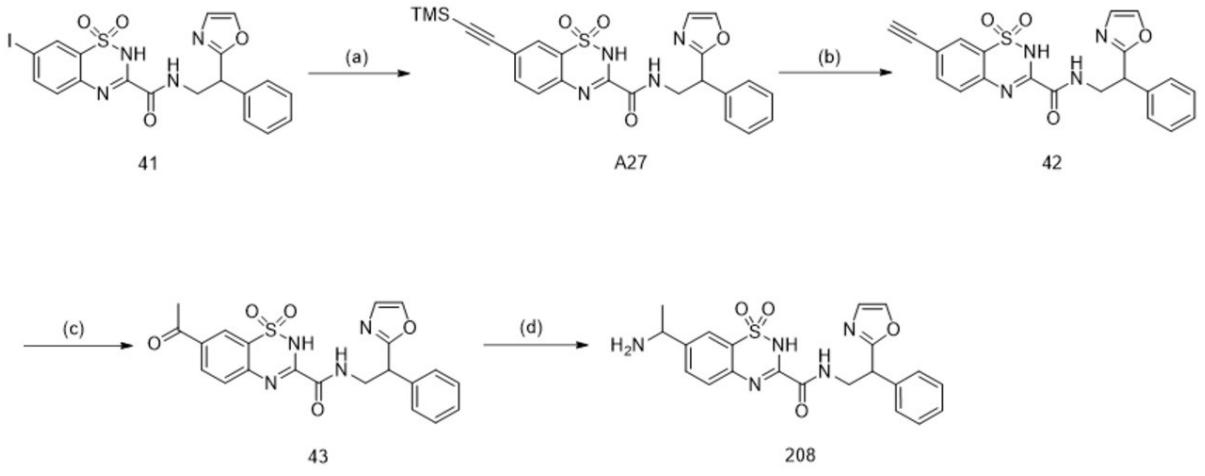
【表８－２６】

実施例	名称及び構造	分析データ	方法	備考
134	 N-(2-(オキサゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-7-(チアゾール-2-イル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 2.58 min, m/z 480.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.9 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.35-7.21 (m, 6H), 4.68 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.04-3.87 (m, 2H).	P	
135	 N-(2-(オキサゾール-2-イル)-2-フェニルエチル)-7-(チアゾール-4-イル)-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシド	LCMS (ES-API): R_t 2.49 min, m/z 480.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.8 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.41 (s, 2H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 4.68 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.04-3.88 (m, 2H).	P	

【０５３２】

実施例２０８：７－（１－アミノエチル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２０８

【化１５３】



ａ）Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－７－（（トリメチルシリル）エチニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　Ａ２７

N_2下の、Et_3N（１０ｍＬ）及びＤＭＦ（１０ｍＬ）中の７－ヨード－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　４１（８８０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１２０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、及びＣｕＩ（３２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物に、エチニルトリメチルシラン（７００ｍｇ、６．８ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、室温で終夜撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）に溶解し、水（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮し、標記化合物（１．３ｇ、＞１００％）を褐色固体として得て、これを次のステップに直接用いた。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ３．１９ｍｉｎ，ｍ／ｚ　４９３．１　$[M+H]^+$。

【０５３３】

ｂ）７－エチニル－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　４２

Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－７－（（トリメチルシリル）エチニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　Ａ２７（１．２ｇ、２．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２０ｍＬ）の溶液に、１Ｍ　ＫＯＨ水溶液（１２．０ｍＬ、１２．０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で４５分間撹拌した。Ｄｏｗｅｘ　５０ＷＸ８H^+型（５０ｇ）を加え、撹拌を３０分間継続した。この混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、減圧下で濃縮して、標記化合物（８００ｍｇ、８０％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．６４ｍｉｎ，ｍ／ｚ　４２１．１　$[M+H]^+$。

【０５３４】

ｃ）７－アセチル－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　４３

ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の$AgSbF_6$（６９ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びクロロ［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］金（Ｉ）（１２４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の懸濁液を室温で２分間撹拌した。次いで７－エチニル－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　４２（４２０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）及び水（６ｍＬ）を添加し、この混合物を６５℃で終夜加熱した。生じた沈殿をろ取し、乾燥し、標記化合物（４００ｍｇ、９０％）を褐色固体として得て、これを更に精製することなく次のステップに用いた。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．７７ｍｉｎ，ｍ／ｚ　４９３．１　$[M+H]^+$。

【０５３５】

ｄ）７－（１－アミノエチル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２０８

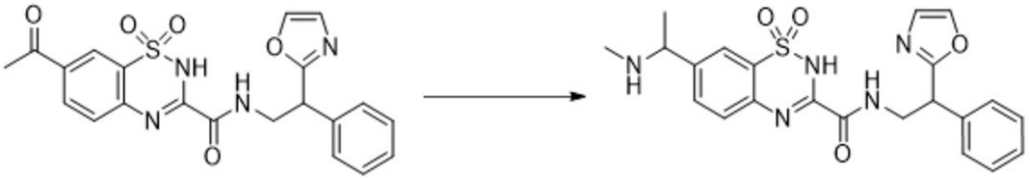
７－アセチル－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド　４３（２１９ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に、NH_4OAc（３８５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）及び$NaCNBH_3$（３２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を１８時間加熱還流した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、標記化合物（５０ｍｇ、２５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t １．８９

ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４４０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_{4}$）δ ７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），４．６５－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０３（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，１Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５３６】

実施例２０９：７－（１－（メチルアミノ）エチル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２０９

【化１５４】



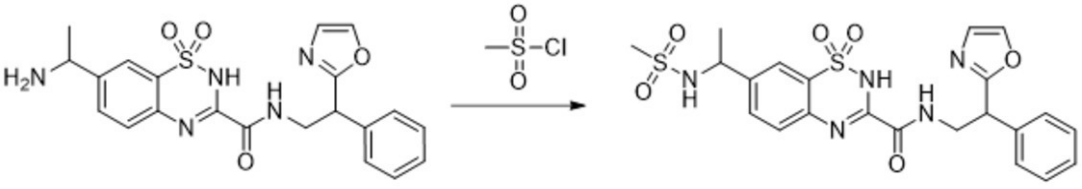
43　　209

７－アセチル－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド４３（４４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に、$ＣＨ_{3}ＮＨ_{2}$（２Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）及び$ＮａＢＨ_{3}ＣＮ$（６．３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコを密閉し、この混合物を６６℃で終夜加熱した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機抽出液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、標記化合物（１０ｍｇ、２０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：$Ｒ_{t}$ ２．０９ ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_{4}$）δ ８．０２（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２５（ｍ，５Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），４．６６－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．９３（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５３７】

実施例２１０：７－（１－（メチルスルホンアミド）エチル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２１０

【化１５５】



208　　210

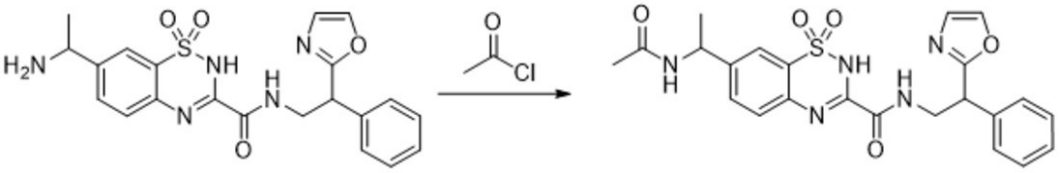
０℃の７－（１－アミノエチル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２０８（４４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のピリジン（５ｍＬ）溶液に、ＭｓＣｌ（５１ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、有機抽出液を水（５０ｍＬ×３）で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（

ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、標記化合物（２０ｍｇ、４０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．１８ｍｉｎ，ｍ／ｚ ５１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．９２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｔ，７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０３（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９４（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５３８】

実施例２１１：７－（１－アセトアミドエチル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２１１

【化１５６】



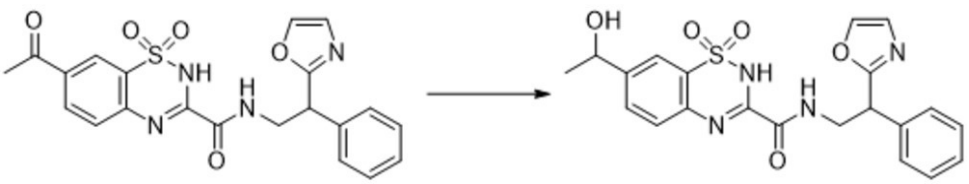
208　　211

０℃の７－（１－アミノエチル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２０８（４４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のピリジン（５ｍＬ）溶液に、アセチルクロリド（７８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、有機抽出液を水（５０ｍＬ×３）で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、標記化合物（１０ｍｇ、２０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．２９ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４８２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ７．８６（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，５Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０３（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９３（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５３９】

実施例２１２：７－（１－ヒドロキシエチル）－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２１２

【化１５７】



43　　212

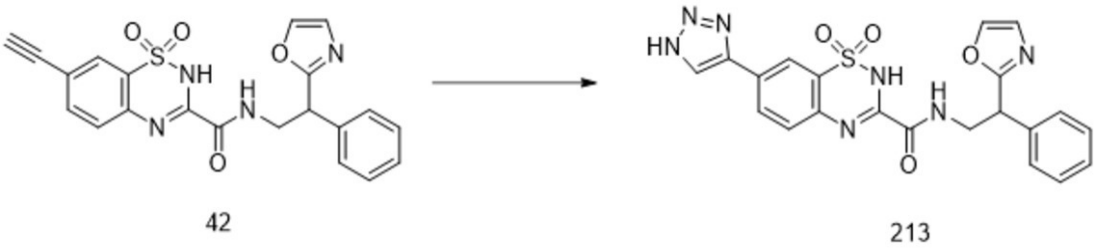
７－アセチル－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド

４３（４４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に、$NaBH_4$（４．５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、室温で１時間撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機抽出液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、標記化合物（１０ｍｇ、２０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．４ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．６（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．８４－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８４（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５４０】

実施例２１３：Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－７－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２１３

【化１５８】



42

213

７－エチニル－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド４２（５２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）及びＥｔＯＨ（０．２５ｍＬ）の溶液に、ＣｕＩ（５ｍｇ、２４μｍｏｌ）及びアジドトリメチルシラン（１８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を封管中、１２０℃で１８時間撹拌した。この混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（２０ｍｇ、４０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．４ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １５．５－１５．２（ｍ，１Ｈ），１２．７（ｓ，１Ｈ），９．２８（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．８１－８．３８（ｍ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８４（ｍ，１Ｈ）。

【０５４１】

実施例２１４：７－ブロモ－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２１４

【化１５９】



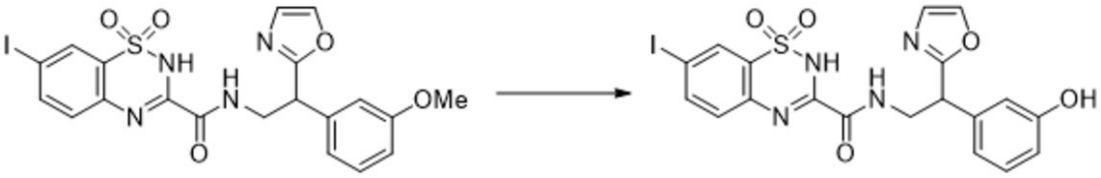
188 214

０℃の７－ブロモ－Ｎ－（２－（３－メトキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　１８８（１０１ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液に、BBr_3（１Ｍ　ＤＣＭ溶液、０．４ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を終夜撹拌した。この混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（１０ｍｇ、１０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．４１ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４９０．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．８（ｓ，１Ｈ），９．４４（ｓ，１Ｈ），９．２７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．７１－６．６２（ｍ，３Ｈ），４．５７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７７（ｍ，１Ｈ）。

【０５４２】

実施例２１５：Ｎ－（２－（３－ヒドロキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２１５

【化１６０】



187 215

０℃の７－ヨード－Ｎ－（２－（３－メトキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　１８７（１１０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、BBr_3（１Ｍ　ＤＣＭ溶液、０．４ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を終夜撹拌した。この混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（２０ｍｇ、２０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．４４ｍｉｎ，ｍ／ｚ ５３８．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．７（ｓ，１Ｈ），９．４５（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０１（ｍ，３Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．７２－６．６１（ｍ，３Ｈ），４．５６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７６（ｍ，１Ｈ）。

【０５４３】

実施例２１６：７－クロロ－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２１６

【化１６１】



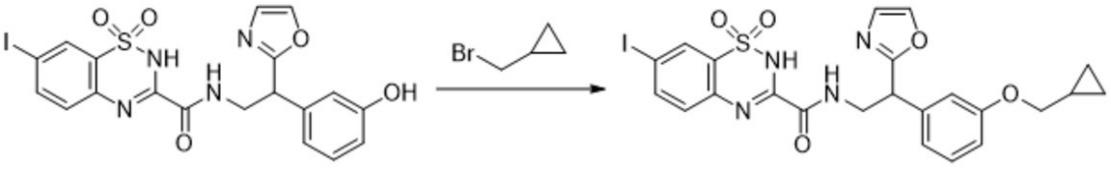
176　　216

０℃の７－クロロ－Ｎ－（２－（３－メトキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　１７６（６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、BBr_3（１Ｍ　ＤＣＭ溶液、０．４ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を終夜撹拌した。この混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、水（×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（２ｍＬ）ですすぎ、乾燥して、標記化合物（２５ｍｇ、４０％）を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．３０ｍｉｎ，ｍ／ｚ　４４６．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．８（ｓ，１Ｈ），９．４５（ｓ，１Ｈ），９．２９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７２－６．６２（ｍ，３Ｈ），４．５７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７５（ｍ，１Ｈ）。

【０５４４】

実施例２１７：Ｎ－（２－（３－（シクロプロピルメトキシ）フェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２１７

【化１６２】



215　　217

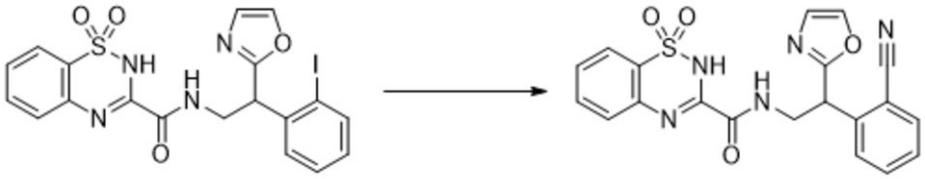
Ｎ－（２－（３－ヒドロキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２１５（１６０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のCH_3CN（１５ｍＬ）溶液に、Ag_2O（３４８ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）及び（ブロモメチル）シクロプロパン（４００ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、室温で終夜撹拌した。この混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、水洗し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（２０ｍｇ、１０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．３９ｍｉｎ，ｍ／ｚ　５９２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．７（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１－８．０１（ｍ，３Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，２Ｈ），６．８３－６．７６（ｍ，３Ｈ），４．６１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．６９（ｍ，２Ｈ），０．８６－０．８０（ｍ，１Ｈ），０．５４－０．４８（ｍ，２Ｈ），０．２９－０．２３（ｍ，２Ｈ

）。

【０５４５】

実施例２１８：Ｎ－（２－（２－シアノフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２１８

【化１６３】



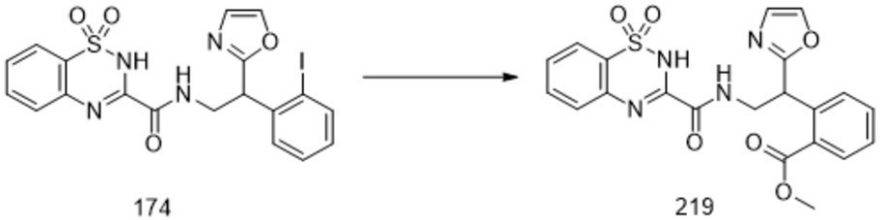
174　　218

Ｎ－（２－（２－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　１７４（５２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（２４ｍｇ、０．２ｍＬ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2で１０分間脱気した。次いでフラスコを密閉し、この混合物を１３０℃で終夜加熱した。この混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ×３）で洗浄し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）によって精製して、標記化合物（２０ｍｇ、５０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．１８ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４２２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．７（ｓ，１Ｈ），９．４８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．７８（ｍ，３Ｈ），７．７７－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），５．０２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９２（ｍ，１Ｈ）。

【０５４６】

実施例２１９：２－（２－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）－１－（オキサゾール－２－イル）エチル）安息香酸メチル　２１９

【化１６４】



174　　219

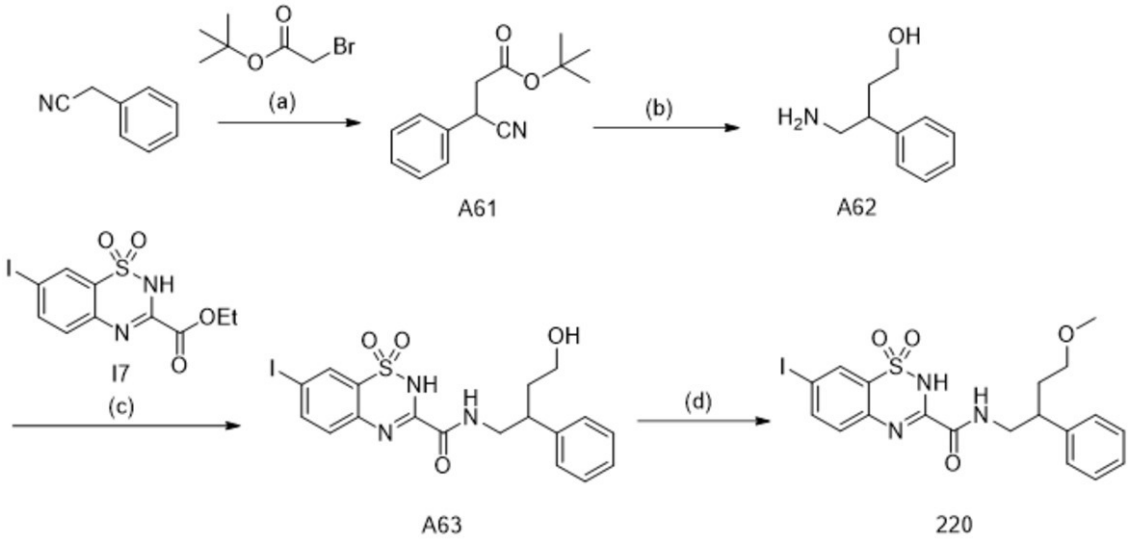
高圧反応槽中のＮ－（２－（２－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　１７４（２０８ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４０ｍＬ）溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（１２０ｍｇ、１．２ｍＬ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。次いでこの混合物をＣＯ雰囲気下（０．２ＭＰａ）、１００℃で終夜加熱した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（５５ｍｇ、３２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．７７ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４５５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．６（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．

５９－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），５．４９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）。

【０５４７】

実施例２２０：７－ヨード－Ｎ－（４－メトキシ－２－フェニルブチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２２０

【化１６５】



ａ）３－シアノ－３－フェニルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ａ６１

N_2下、－７８℃の２－フェニルアセトニトリル（２．３４ｇ、２０ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、２４ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を－７８℃で４５分間撹拌し、次いでN_2下、－７８℃の２－ブロモ酢酸ｔ－ブチル（４．６８ｇ、２４ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液に添加し、この混合物を－７８℃で終夜撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で抽出し、有機層を水洗し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（３．８ｇ、８０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．３０ｍｉｎ，ｍ／ｚ ２３２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５４８】

ｂ）４－アミノ－３－フェニルブタン－１－オール　Ａ６２

３－シアノ－３－フェニルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ａ６１（２３１ｍｇ、１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、$LiAlH_4$（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、２．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、有機層を水洗し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（１１５ｍｇ、６０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ａ（ＥＳ－ＡＰＩ）：R_t ０．３２２ｍｉｎ，ｍ／ｚ １６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５４９】

ｃ）Ｎ－（４－ヒドロキシ－２－フェニルブチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　Ａ６３

ＥｔＯＨ（９ｍＬ）中の４－アミノ－３－フェニルブタン－１－オール　Ａ６２（１１５ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ７（２６６ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（２００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の懸濁液を、封管中、１１０℃で終夜加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によ

って精製して、標記化合物（７５ｍｇ、２０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．９７ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４９９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５０】

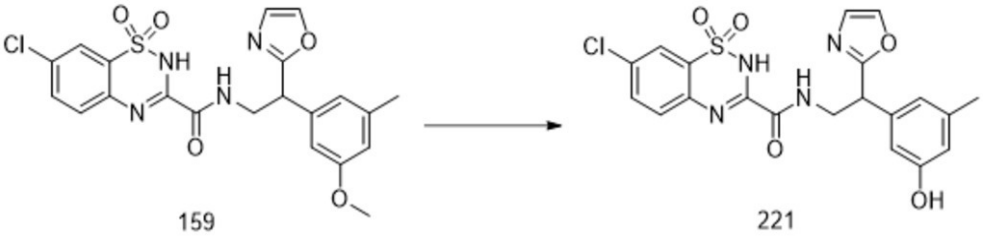
ｄ）７－ヨード－Ｎ－（４－メトキシ－２－フェニルブチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２２０

Ｎ－（４－ヒドロキシ－２－フェニルブチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　Ａ６３（７５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のCH_3CN（１０ｍＬ）溶液に、Ag_2O（１７４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びヨードメタン（２１３ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、室温で終夜撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（４５ｍｇ、６０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．２７ｍｉｎ，ｍ／ｚ ５１３．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．７（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．１８（ｍ，３Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２０－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｓ，３Ｈ），３．１２－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６６（ｍ，１Ｈ）。

【０５５１】

実施例２２１：７－クロロ－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシ－５－メチルフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２２１

【化１６６】



７－クロロ－Ｎ－（２－（３－メトキシ－５－メチルフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　１５９（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、BBr_3（１Ｍ　ＤＣＭ溶液、０．３３ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出し、１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標記化合物（７ｍｇ、１５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．９７ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４６０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．８（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），９．２４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），６．４９－６．４４（ｍ，２Ｈ），４．５１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．７４（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）。

【０５５２】

実施例２２２：Ｎ－（２－（３－ヒドロキシ－５－メチルフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２２２

【化１６７】

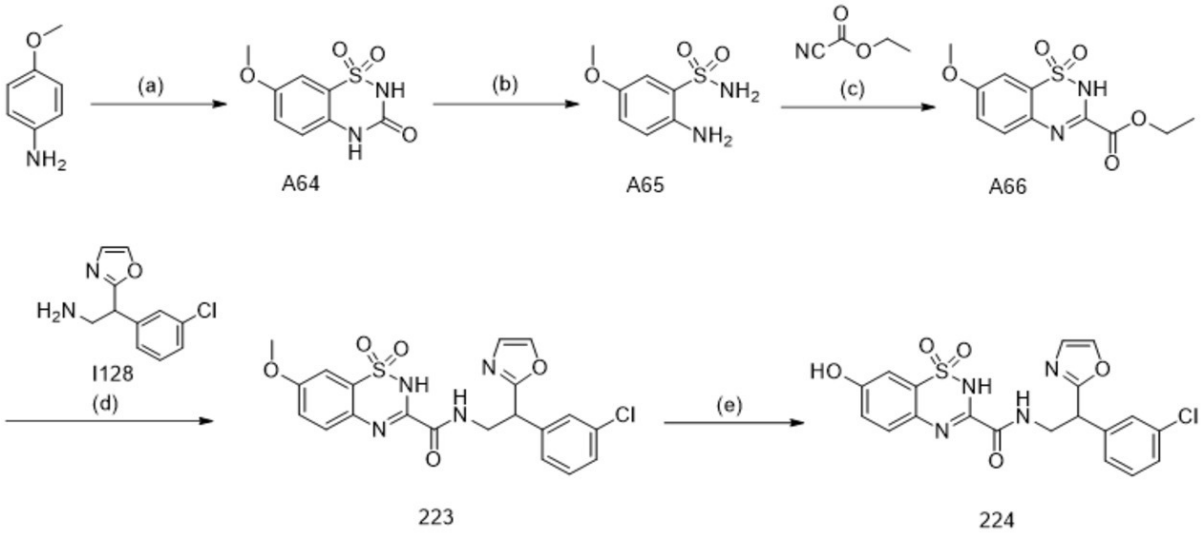


７－ヨード－Ｎ－（２－（３－メトキシ－５－メチルフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　１９６（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、BBr_3（１Ｍ　ＤＣＭ溶液、０．２７ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標記化合物（１ｍｇ、３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．０７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ５５２．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4） δ ８．１３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．７，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５ （ｄ，Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．６１－６．５９ （ｍ，１Ｈ），６．５３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，２．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．５１－４．４６ （ｍ，１Ｈ），４．０７－３．９９ （ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８９ （ｍ，１Ｈ），２．２４ （ｓ，３Ｈ）。

【０５５３】

実施例２２３及び２２４：Ｎ－（２－（３－クロロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－７－メトキシ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２２３及びＮ－（２－（３－クロロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－７－ヒドロキシ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２２４

【化１６８】



ａ）７－メトキシ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３（４Ｈ）－オン１，１－ジオキシド　Ａ６４

－４０℃のサルファーイソシアナチジッククロリド（ｓｕｌｆｕｒｉｓｏｃｙａｎａｔｉｄｉｃ　ｃｈｌｏｒｉｄｅ）（１．３８ｇ、９．７６ｍｍｏｌ）のニトロエタン（８ｍＬ）溶液に、４－メトキシアニリン（１．０ｇ、８．１３ｍｍｏｌ）のニトロエタン（２ｍＬ）溶液を滴加し、この混合物を５分間撹拌した。次いで$AlCl_3$（１．０８ｇ、８

．１３ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を素早く１１０℃に加熱し、その温度で２０分間維持した。次いでこの混合物を氷上に注ぎ込み、生じた沈殿をろ取し、水洗し、減圧下で乾燥して、標記化合物（１．１ｇ、６０％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ２２８．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５４】

ｂ）２－アミノ－５－メトキシベンゼンスルホンアミド Ａ６５

７－メトキシ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３（４Ｈ）－オン１，１－ジオキシド Ａ６４（６００ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）及び５０％（ｖ／ｖ） H_2SO_4水溶液（２０ｍＬ）の混合物を、均質な溶液が形成されるまで１３０℃で加熱した。この混合物を氷上に注ぎ込み、中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出液を減圧下で濃縮して、標記化合物（４３２ｍｇ、６４％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．２９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２０３．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５５】

ｃ）７－メトキシ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド Ａ６６

ＡｃＯＨ（２０ｍＬ）／濃塩酸（０．５ｍＬ）中の２－アミノ－５－メトキシベンゼンスルホンアミド Ａ６５（４３２ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）及びカルボノシアニド酸エチル（２．１２ｇ、２１．４ｍｍｏｌ）の混合物を８５℃で４時間加熱した。水を加え、この混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標記化合物（１５０ｍｇ、２３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．５１ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２８４．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５６】

ｄ）Ｎ－（２－（３－クロロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－７－メトキシ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド ２２３

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の７－メトキシ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド Ａ６６（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、２－（３－クロロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタンアミン Ｉ１２８（４９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（５５ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の混合物を、封管中、１１０℃で３時間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（５．３ｍｇ、６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．２２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４６０．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．６ （ｓ，１Ｈ），９．２７ （ｔ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６ （ｄ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３１ （ｍ，４Ｈ），７．２８－７．２１ （ｍ，３Ｈ），４．６９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．８６ （ｍ，２Ｈ），３．８５ （ｓ，３Ｈ）。

【０５５７】

ｅ）Ｎ－（２－（３－クロロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－７－ヒドロキシ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド ２２４

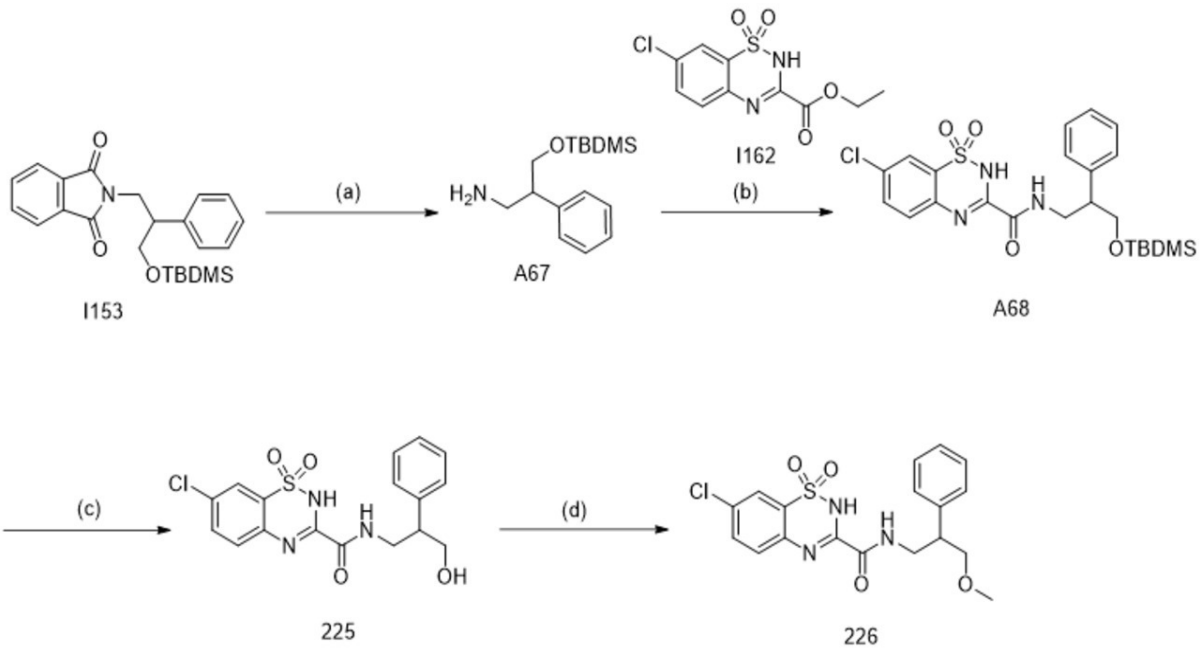
Ｎ－（２－（３－クロロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－７－メトキシ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド ２２３（１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、BBr_3（１Ｍ ＤＣＭ溶液、１．５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で４８時間撹拌した。この混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮

した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（３．１ｍｇ、２３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．９８ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４４６．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．５ （ｓ，１Ｈ），１０．４ （ｓ，１Ｈ），９．２５ （ｔ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７ （ｓ，１Ｈ），７．６７ （ｄ，Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３２ （ｍ，３Ｈ），７．２９－７．２０ （ｍ，２Ｈ），７．１９－７．１２ （ｍ，１Ｈ），７．０８ （ｄ，Ｊ ＝ ２．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．６９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．８４ （ｍ，２Ｈ）。

【０５５８】

実施例２２５及び２２６：７－クロロ－Ｎ－（３－メトキシ－２－フェニルプロピル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２２５及び７－クロロ－Ｎ－（３－メトキシ－２－フェニルプロピル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２２６

【化１６９】



ａ）３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－フェニルプロパン－１－アミン　Ａ６７

２－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－フェニルプロピル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ｉ１５３（１．０ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）及びヒドラジン一水和物（３８０ｍｇ、７．５８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）溶液を、N_2下、８０℃で３時間加熱した。この混合物をろ過し、フィルタケーキをＥｔＯＨで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、標記化合物（０．５７ｇ、８５％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．８５ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２６５．８ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５９】

ｂ）Ｎ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－フェニルプロピル）－７－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　Ａ６８

３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－フェニルプロパン－１－アミン　Ａ６７（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、７－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ１６２（２６１ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（２２８ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）のエタノール（１５ｍＬ）溶液を、封管中、１１０℃で２４時間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出液をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／

１）によって精製し、標記化合物（４０３ｍｇ、＞１００％）を白色固体として得て、これを更に精製することなく次のステップに用いた。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．７４ｍｉｎ；ｍ／ｚ ５０８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．８（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．１８（ｍ，５Ｈ），３．８２－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，１Ｈ），０．８０（ｓ，９Ｈ），－０．０７（ｓ，３Ｈ），－０．０８（ｓ，３Ｈ）。

【０５６０】

ｃ）７－クロロ－Ｎ－（３－ヒドロキシ－２－フェニルプロピル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド ２２５

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のＮ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－フェニルプロピル）－７－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド Ａ６８（３８３．６ｍｇ、０．７５５ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（１Ｍ ＴＨＦ溶液、３．７８ｍＬ、３．７８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で終夜撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（１４０ｍｇ、４７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t １．７１ｍｉｎ；ｍ／ｚ ３９３．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．８（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．１７（ｍ，５Ｈ），４．８１（ｂｒｓ，１Ｈ），３．６８－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０５６１】

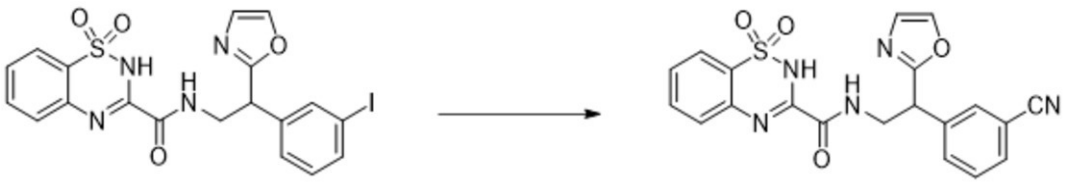
ｄ）７－クロロ－Ｎ－（３－メトキシ－２－フェニルプロピル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド ２２６

CH_3CN（１０ｍＬ）中の７－クロロ－Ｎ－（３－ヒドロキシ－２－フェニルプロピル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド ２２５（９０．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、Ag_2O（２６６ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、及びヨードメタン（３２６ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で４日間撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4上で脱水し、ろ過し、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（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（８ｍｇ、９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ２．２０ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４０７．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．８（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，２Ｈ），７．４２－７．１３（ｍ，５Ｈ），３．６７－３．４６（ｍ，４Ｈ），３．３０－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ）。

【０５６２】

実施例２２７：Ｎ－（２－（３－シアノフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド ２２７

【化１７０】



160 227

Ｎ－（２－（３－ヨードフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド１６０（５２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及びＺｎ（ＣＮ）$_2$（２４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を１２０℃で終夜加熱した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、１つにまとめた有機抽出液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（２０ｍｇ、４７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：Ｒ$_t$ １．２８ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４２１．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．２６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９９－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．７５－７．５３（ｍ，４Ｈ），７．５３－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２１（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．３１－３．７８（ｍ，２Ｈ）。

【０５６３】

実施例２２８：Ｎ－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２２８

【化１７１】



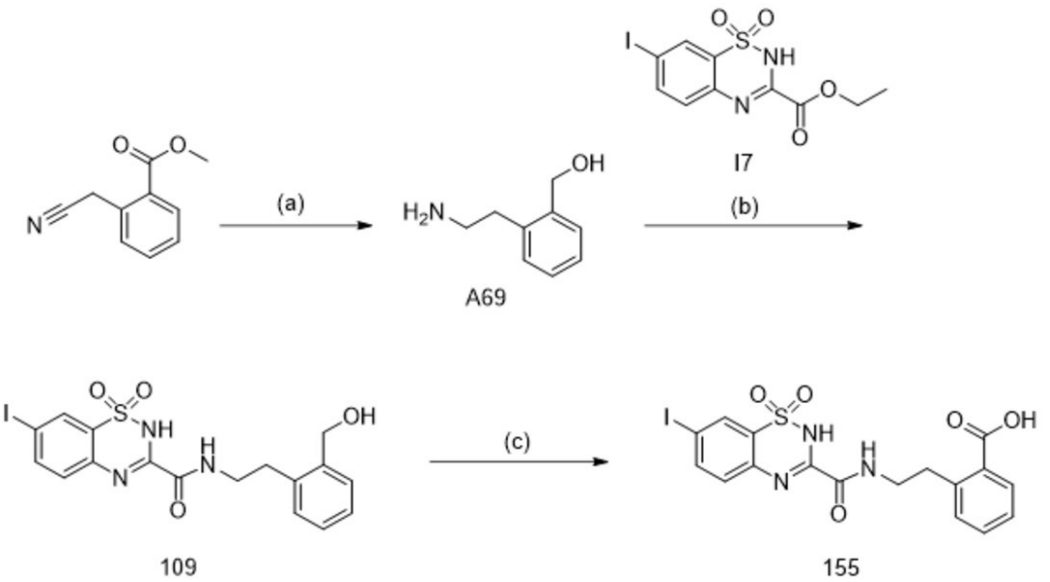
184 228

０℃の７－ヨード－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　１８４（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＢＢｒ$_3$（１Ｍ　ＤＣＭ溶液、０．２７ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。反応を飽和食塩水（１０ｍＬ）でクエンチし、この混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、少量のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（１３ｍｇ、２７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：Ｒ$_t$ ２．０４ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ５３８．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．７（ｓ，１Ｈ），９．６６（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．００（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．７１（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７４（ｍ，１Ｈ）。

【０５６４】

実施例１５５：２－（２－（７－ヨード－１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）エチル）安息香酸　１５５

【化１７２】



ａ）（２－（２－アミノエチル）フェニル）メタノール　Ａ６９

２－（シアノメチル）安息香酸メチル（３．０ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、BH_3・ＴＨＦ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、５１．０ｍＬ、５１．０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物をN_2下、７０℃で終夜加熱した。この混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ５に調整し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で洗浄した。水相を１Ｍ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨ９に調整し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を減圧下で濃縮して、標記化合物（１．５ｇ、５７％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｃ：R_t ０．３９ｍｉｎ；ｍ／ｚ　１５２．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６５】

ｂ）Ｎ－（２－（ヒドロキシメチル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　１０９

以下の操作を３回実施した。すなわち、（２－（２－アミノエチル）フェニル）メタノール　Ａ６９（３００ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ７（７５３ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、及びEt_3N（６００ｍｇ、７．８４ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液を、封管中、１５０℃で３時間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。３回の反応の粗生成物を１つにまとめ、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１～２０／１）によって精製して、標記化合物（５２０ｍｇ、１８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ０．３４ｍｉｎ；ｍ／ｚ　４８６．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６６】

ｃ）２－（２－（７－ヨード－１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）エチル）安息香酸　１５５

Ｎ－（２－（ヒドロキシメチル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　１０９（２００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）のアセトン（１０ｍＬ）溶液に、ジョーンズ試薬（１０ｍＬ）を添加し、この混合物を４０℃で終夜加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈した。固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物（１１５ｍｇ、５５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．６４ｍｉｎ；ｍ／ｚ　５２２．０　［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．８　（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．４３－９．１７　（ｍ，１Ｈ），８．１９－７．９７　（ｍ，２Ｈ），

７．８４（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．１７（ｍ，４Ｈ），３．６０－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．１９（ｍ，２Ｈ）。

【０５６７】

実施例２３０：Ｎ－（２－カルバモイルフェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３０

【化１７３】



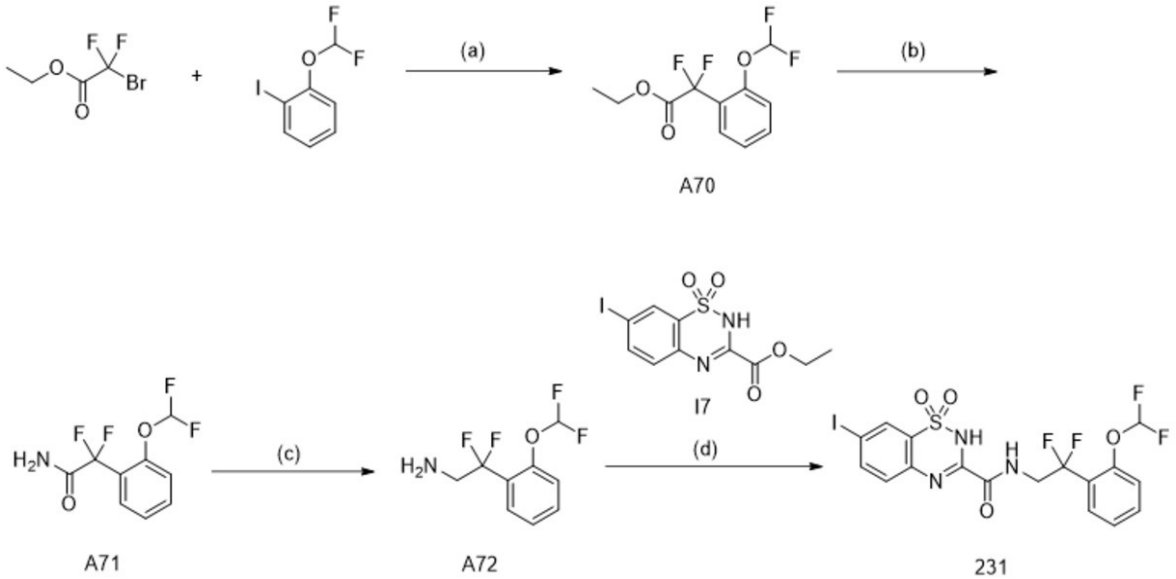
155　　230

２－（２－（７－ヨード－１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）エチル）安息香酸　１５５（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、及びＨＯＢｔ（１６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に、NH_4Cl（１１ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ５に調整し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、標記化合物（３ｍｇ、６％）を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｄ：R_t ２．１１ｍｉｎ；ｍ／ｚ　４９９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．６（ｂｒｓ，１Ｈ），９．３４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０８－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）。

【０５６８】

実施例２３１：Ｎ－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２、２－ジフルオロエチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３１

【化１７４】



A70

I7

A71　　A72　　231

ａ）２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロ酢酸エチルＡ７０

Ｃｕ粉末を活性化するために、銅粉末を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）と共に１０分間室温で激しく撹拌し、次いでろ過した。この過程を、水（１０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）、及びアセトン（１０ｍＬ）と共に逐次繰り返した。最終的なろ過物を真空下で３０分間乾燥し、次いですぐに反応に用いた。活性化した銅（１．２ｇ、１９ｍｍｏｌ）が入った、窒素でフラッシュしたフラスコにＤＭＳＯ（１８．５ｍＬ）を加えた。１－（ジフルオロメトキシ）－２－ヨード－ベンゼン（１．１ｍＬ、７．４ｍｍｏｌ）、続いてブロモジフルオロ酢酸エチル（０．９５ｍＬ、７．４ｍｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を６０℃に加熱し、終夜撹拌した。この混合物を冷却し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通してろ過し、このＣｅｌｉｔｅ（登録商標）をジエチルエーテル（１００ｍＬ）で洗浄した。緑色の溶液を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ×２）で洗浄した。橙色となった有機層を飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。この物質をカラムクロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅ　Ｂｉｏｔａｇｅ　４０ｇのSiO_2、０～５０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物（１．５ｇ、収率７７％）を透明な油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．７４（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄｑ，Ｊ＝８．３，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｔ，Ｊ＝７３．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５６９】

ｂ）２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロアセトアミドＡ７１

７ＭのアンモニアのＭｅＯＨ溶液（２０ｍＬ）を２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロ酢酸エチル　Ａ７０（１．５ｇ、５．６ｍｍｏｌ）に添加し、この溶液を室温で１時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮して、標記化合物（１．２ｇ、収率９０％）を油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．７５（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．５６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．４４（ｔ，Ｊ＝７３．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｂｒ ｓ，１Ｈ）。

【０５７０】

ｃ）２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロエタン－１－アミン　Ａ７２

０℃の２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロアセトアミド　Ａ７１（１．２ｇ、５．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液に、ボラン－テトラヒドロフラン錯体の１．０Ｍ　ＴＨＦ溶液（２．４ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を滴加した。この溶液を室温まで自然に加温し、終夜撹拌した。この反応混合物を０℃に冷却し、ガスの発生が止むまでＭｅＯＨをゆっくり添加して（約２５ｍＬ）クエンチした。濃塩酸を添加し（約２０ｍＬ）、この反応混合物を１時間撹拌し、その時点でこの混合物を濃縮乾固した。粗製物質をＢｉｏｔａｇｅ　ＳＣＸカートリッジ（２×１０ｇ）上に載置し、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）、次いでメタノール性アンモニア溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。上記塩基性の洗浄液を真空中で濃縮して、標記化合物（０．１４ｇ、収率１２％）を橙色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ ２．７７２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２２３．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．６２（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．４６（ｔ，Ｊ＝７４．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｔ，Ｊ＝１５．１ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０５７１】

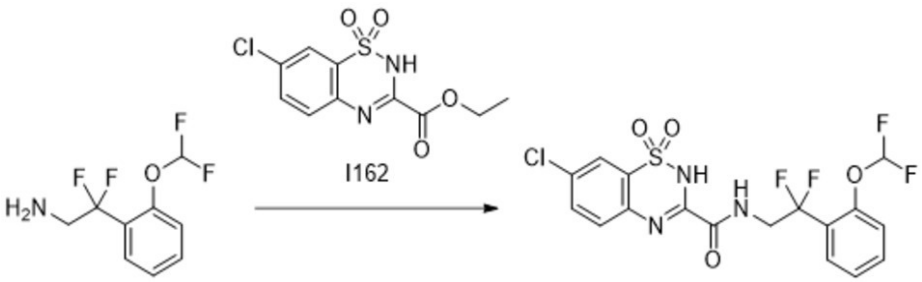
ｄ）Ｎ－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロエチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１

，１－ジオキシド　２３１
　ＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）中の２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロエタン－１－アミン　Ａ７２（０．０３８ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及び７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ７（０．０５０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＣＥＭマイクロ波において、１００℃で２時間照射した。この反応混合物を冷却し、沈殿をろ過し、次いでＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄した。ろ液を濃縮乾固し、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）と１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）との間で分配させた。層を分離し、有機分を上記とは別の１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）、飽和食塩水（２ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（Ｓａｎｔａｉ　Ｓｅｐａ－Ｆｌａｓｈ、１２ｇのSiO_2、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製し、約５０％のＥｔＯＡｃで溶離した物質を収取し、真空中で濃縮して、標記化合物（０．０１０ｇ、収率１４％）をクリーム色の固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．６７８　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　５５５．７　［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．７６　（ｂｒｓ，１Ｈ），９．４７　（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１１－７．９６　（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．４７　（ｍ，３Ｈ），７．３３　（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２６　（ｔ，Ｊ＝７３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－３．９１　（ｍ，２Ｈ）。

【０５７２】

実施例２３２：７－クロロ－Ｎ－（２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３２

【化１７５】



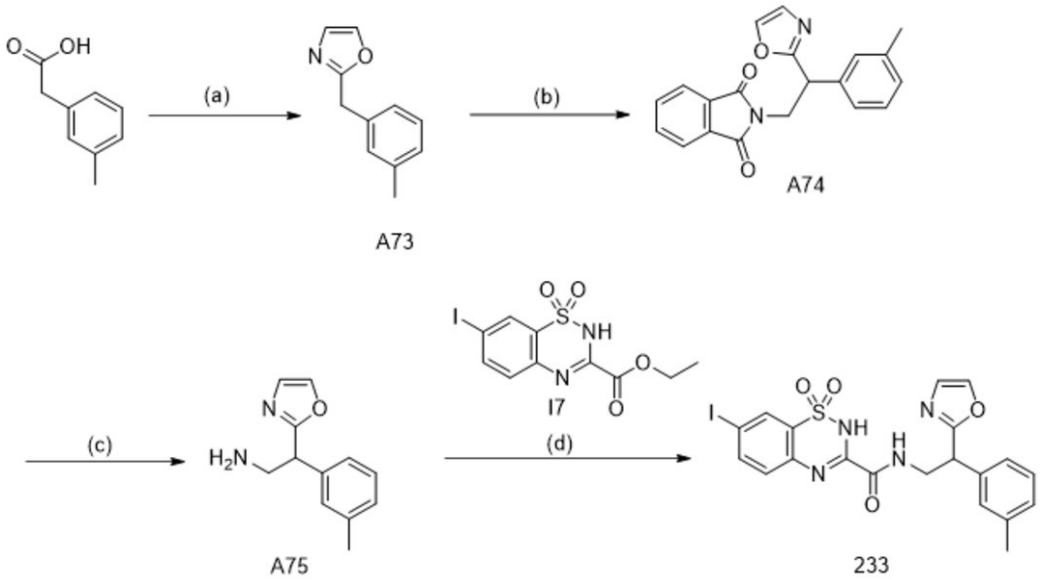
A72　　232

　ＥｔＯＨ（０．２ｍＬ）中の２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロエタン－１－アミン　Ａ７２（０．０４８ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及び７－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ１６２（０．０４８ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＣＥＭマイクロ波において、１２０℃で１時間照射した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（Ｓａｎｔａｉ　Ｓｅｐａ－Ｆｌａｓｈ、１２ｇのSiO_2、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物（０．０２２ｇ、収率２８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．８５７　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　４６３．８　［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．８２　（ｂｒｓ，１Ｈ），９．５３　（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９２　（ｓ，１Ｈ），７．８１　（ｓ，２Ｈ），７．６８－７．４９　（ｍ，２Ｈ），７．３３　（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２６　（ｔ，Ｊ＝７３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１０　（ｔｄ，Ｊ＝１４．２，６．６Ｈｚ，２Ｈ）。

【０５７３】

実施例２３３：７－ヨード－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｍ－トリル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３３

【化１７６】



ａ）２－（３－メチルベンジル）オキサゾール　Ａ７３

ｍ－トリル酢酸（５．０ｇ、３３ｍｍｏｌ）をチオニルクロリド（２５ｍＬ）に溶解し、８０℃で３時間加熱した。残ったチオニルクロリドを真空中で留去した。残渣をスルホラン（１０ｍＬ）に溶解し、ここに１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（２．７ｍＬ、４７ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（９．２ｇ、６７ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を１５０℃で３０分間加熱し、次いで冷却し、水（３０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機分を飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ　１２０ｇのSiO_2、０～３０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物（０．５８ｇ、収率１０％）を透明な油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．２６８　ｍｉｎ，ｍ／ｚ　１７４．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．５６（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｔｄ，Ｊ＝７．６，０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５７４】

ｂ）２－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｍ－トリル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ａ７４

窒素下、－７８℃の２－（３－メチルベンジル）オキサゾール　Ａ７３（０．５７３ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、１．０Ｍ　ヘキサン溶液（４．９６ｍＬ、４．９６ｍｍｏｌ）を滴加した。次いでＮ－（ブロモメチル）フタルイミド（１．１９ｇ、４．９６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（８ｍＬ）溶液を滴加し、この混合物を室温まで自然にゆっくりと加温し、終夜撹拌した。この混合物を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）で希釈し、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、Ｇｒａｃｅ　４０ｇのSiO_2、０～６０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物（０．１１ｇ、収率１０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ａ：ｒｔ　６．１１７　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　３３２．９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．９６（ｍ，３Ｈ），６．９２－６．８２（ｍ，２Ｈ），４．６１（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１

３．７，８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ）。

【０５７５】

ｃ）２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｍ－トリル）エタン－１－アミン　Ａ７５

窒素雰囲気下のＥｔＯＨ（３ｍＬ）中の２－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｍ－トリル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ａ７４（０．１１ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヒドラジン水和物（０．２５１ｇ、５．０１ｍｍｏｌ）を添加した。これを８０℃に加熱し、３時間撹拌し、その時点でこの反応混合物を冷却し、生成した沈殿をろ過した。固体を冷ＥｔＯＨ（１ｍＬ）で洗浄し、１つにまとめたろ液を真空中で濃縮した。得られた固体を冷ＥｔＯＨ（１ｍＬ）中にすくい入れ、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮した。得られた半固体をもう一度冷ＥｔＯＨ（１ｍＬ）中にすくい入れ、沈殿をろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、標記化合物（０．０４５ｇ、収率６６％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　２．７４１　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　２０３．０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７６】

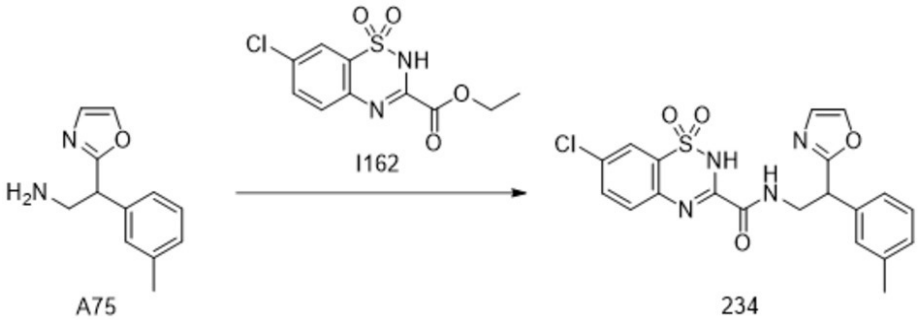
ｄ）７－ヨード－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｍ－トリル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３３

２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｍ－トリル）エタン－１－アミン　Ａ７５（０．０２２ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ７（０．０３４ｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を添加した。これをＣＥＭマイクロ波において、１２０℃で２時間照射した。この反応混合物を冷却し、沈殿をろ過した。固体をＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄し、風乾して、標記化合物（０．０２０ｇ、収率３４％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．５６５　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　５３６．６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．７２（ｂｒｓ，１Ｈ），９．１７（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１０－７．９２（ｍ，３Ｈ），７．５７－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．００（ｍ，３Ｈ），４．６１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ）。

【０５７７】

実施例２３４：７－クロロ－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｍ－トリル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３４

【化１７７】



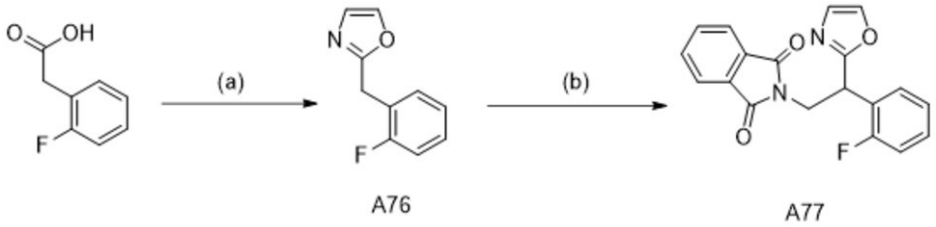
２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｍ－トリル）エタン－１－アミン　Ａ７５（０．０２０ｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、７－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ１６２（０．０２４ｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物にＣＥＭマイクロ波において、１２０℃で１時間照射した。この反応混合物を冷却し、沈殿をろ過した。固体をＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄し、風乾して、標記化合物（０．０２０ｇ

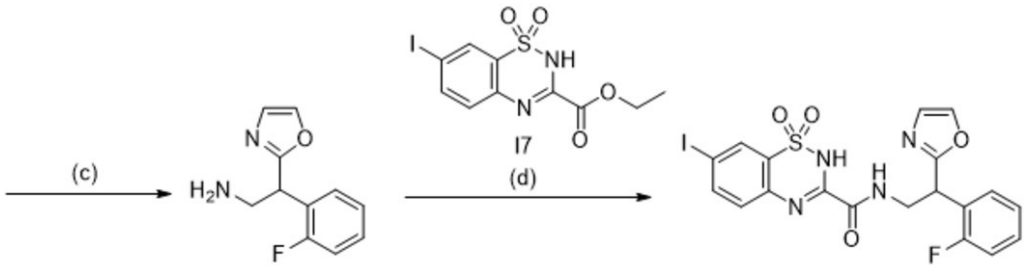
、収率４５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．６１６ｍｉｎ；ｍ／ｚ　４４４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．７９（ｂｒｓ，１Ｈ），９．２３（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１５－６．９５（ｍ，３Ｈ），４．６２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ）。

【０５７８】

実施例２３５：Ｎ－（２－（２－フルオロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３５

【化１７８】





ａ）２－（２－フルオロベンジル）オキサゾール　Ａ７６

２－フルオロフェニル酢酸（３．０ｇ、１９ｍｍｏｌ）をチオニルクロリド（１５ｍＬ）に溶解し、８０℃で３時間加熱した。残ったチオニルクロリドを真空中で留去した。残渣をスルホラン（１０ｍＬ）に溶解し、ここに１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（１．６ｍＬ、２７ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（５．４ｇ、３９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を１５０℃で３０分間加熱し、次いで冷却し、水（２０ｍＬ）に加え、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機分を飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ　１２０ｇのＳｉO_2、０～２０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物（１．６ｇ、収率４７％）を透明な油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．３２２ｍｉｎ，ｍ／ｚ　１７８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．５７（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．１５－７．０２（ｍ，３Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ）。

【０５７９】

ｂ）２－（２－（２－フルオロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ａ７７

窒素下、－７８℃の２－（２－フルオロベンジル）オキサゾール　Ａ７６（１．６３ｇ、９．２１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドの１．０Ｍ　ヘキサン溶液（１３．８ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ）を滴加した。次いで、Ｎ－（ブロモメチル）フタルイミド（２．８７ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）の無水Ｔ

ＨＦ（２５ｍＬ）溶液を滴加し、この混合物を室温まで自然にゆっくりと加温し、終夜撹拌した。この混合物を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）で希釈し、次いでＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ、Ｇｒａｃｅ　１２０ｇのSiO_2、０～６０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物（０．９１ｇ、収率３０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．４３４　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　３３６．９　[Ｍ＋Ｈ]$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８３－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．０７（ｍ，２Ｈ），７．０２－６．９２（ｍ，１Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．３３（ｍ，２Ｈ）。１つの芳香族プロトンが溶媒のシグナルに隠れる。

【０５８０】

ｃ）２－（２－フルオロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン　Ａ７８

窒素雰囲気下の、ＥｔＯＨ（６ｍＬ）中の２－（２－（２－フルオロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ａ７７（０．２０ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヒドラジン水和物（０．４３０ｍＬ、８．８４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を８０℃に加熱し、３時間撹拌し、その時点でこの反応混合物を冷却し、生成した沈殿をろ過した。固体を冷ＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄し、１つにまとめたろ液を真空中で濃縮した。得られた固体を冷ＥｔＯＨ（１ｍＬ）中にすくい入れ、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮した。得られた半固体をもう一度冷ＥｔＯＨ（１ｍＬ）中にすくい入れ、沈殿をろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、標記化合物（０．１１ｇ、収率９０％）を橙色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　２．７１８　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　２０７．０　[Ｍ＋Ｈ]$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６０（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０３（ｍ，３Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，６．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０５８１】

ｄ）Ｎ－（２－（２－フルオロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３５

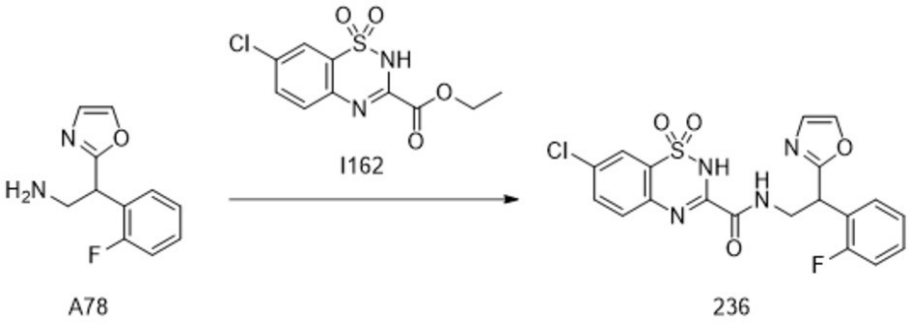
ＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）中の７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ７（０．０４０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、２－（２－フルオロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン　Ａ７８（０．０２６ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物にＣＥＭマイクロ波において、１２０℃で３時間照射した。この反応混合物を冷却し、沈殿をろ過した。固体をＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄し、風乾して、標記化合物（０．０２０ｇ、収率３５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．５９１　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　５４０．６　[Ｍ＋Ｈ]$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．７４（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－７．９８（ｍ，３Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝１９．２，８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｔｄｄ，Ｊ＝８．５，３．７，１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．０６（ｍ，２Ｈ），４．９４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，７．２，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，８．１，６．４Ｈｚ，１Ｈ）。

【０５８２】

実施例２３６：７－クロロ－Ｎ－（２－（２－フルオロフェニル）－２－（オキサゾール

－２－イル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３６

【化１７９】

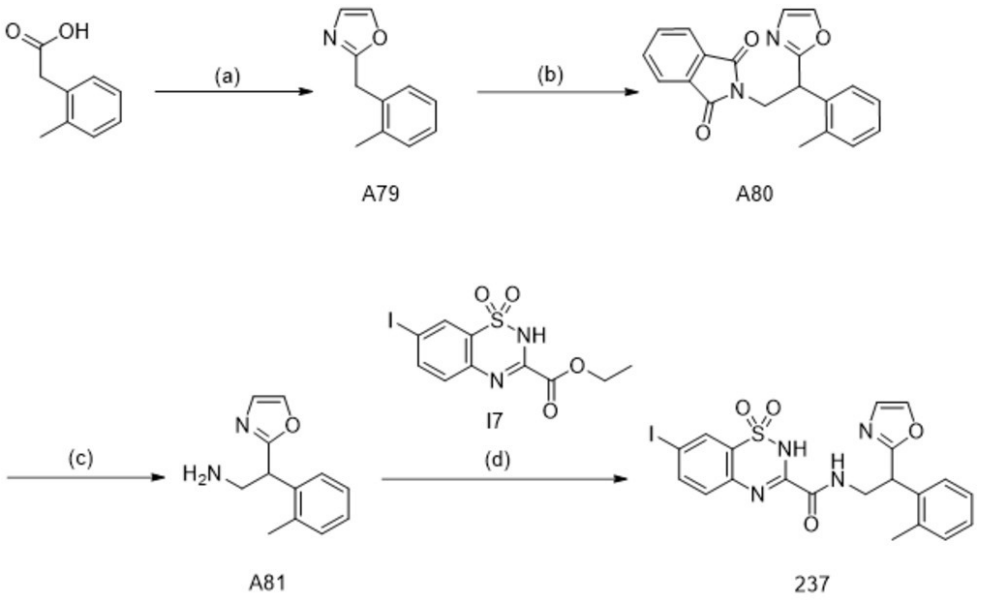


ＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）中の７－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ１６２（０．０２８ｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、２－（２－フルオロフェニル）－２－（オキサゾール－２－イル）エタン－１－アミン　Ａ７８（０．０２４ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物にＣＥＭマイクロ波において、１２０℃で１時間照射した。この反応混合物を冷却し、沈殿をろ過した。固体をＥｔＯＨ（１ｍＬ）で洗浄し、風乾して、標記化合物（０．０１５ｇ、収率２９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：　ｒｔ　３．５６２　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　４４８．７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）　δ　１２．８０　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　９．３４　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８０　（ｓ，　２Ｈ），　７．３５　（ｄｄｄｔ，　Ｊ　＝　９．３，　７．４，　３．７，　１．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２６－７．１２　（ｍ，　３Ｈ），　４．９４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０６　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．０，　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．６，　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ）。

【０５８３】

実施例２３７：７－ヨード－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｏ－トリル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３７

【化１８０】



ａ）２－（２－メチルベンジル）オキサゾール　Ａ７９

２－（ｏ－トリル）酢酸（２．０ｇ、１３ｍｍｏｌ）をチオニルクロリド（１０ｍＬ）に溶解し、８０℃で３時間加熱した。残ったチオニルクロリドを真空中で留去した。残渣

をスルホラン（１０ｍＬ）に溶解し、ここに１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（１．０８ｍＬ、１８．６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３．７ｇ、２７ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を１５０℃で３０分間加熱し、次いで冷却し、水（２０ｍＬ）に加え、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機分を飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ　１２０ｇのSiO_2、０～６０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物（０．６３ｇ、収率２７％）を透明な油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．１８５　ｍｉｎ，ｍ／ｚ　１７４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．５５（ｄ，Ｊ＝０．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１５（ｍ，４Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝０．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）。

【０５８４】

ｂ）２－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｏ－トリル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ａ８０

窒素下の、－７８℃の２－（２－メチルベンジル）オキサゾール　Ａ７９（０．６２ｇ、３．６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドの１．０Ｍ　ヘキサン溶液（４．６８ｍＬ、４．６８ｍｍｏｌ）を滴加した。次いでＮ－（ブロモメチル）フタルイミド（１．１２ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（８ｍＬ）溶液を滴加し、この混合物を室温まで自然にゆっくりと加温し、終夜撹拌した。この混合物を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）で希釈し、次いでＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ、Ｇｒａｃｅ　４０ｇのSiO_2、０～６０％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物（０．０７０ｇ、収率５．９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．４１４　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　３３２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．７９（ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝０．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝０．８　Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，７．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，８．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，７．２　Ｈｚ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ）。

【０５８５】

ｃ）２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｏ－トリル）エタン－１－アミン　Ａ８１

窒素雰囲気下の、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中の２－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｏ－トリル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ａ８０（０．０６７ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヒドラジン水和物（０．１５０ｇ、３．００ｍｍｏｌ）を添加した。これを８０℃に加熱し、３時間撹拌し、その時点でこの反応混合物を冷却し、生成した沈殿をろ過した。固体を冷ＥｔＯＨ（１ｍＬ）で洗浄し、１つにまとめたろ液を真空中で濃縮した。得られた固体を冷ＥｔＯＨ（１ｍＬ）中にすくい入れ、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮した。得られた半固体をもう一度冷ＥｔＯＨ（１ｍＬ）中にすくい入れ、沈殿をろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、標記化合物（０．０２４ｇ、収率５９％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．５７（ｄ，Ｊ＝０．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０７（ｍ，２Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，８．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，５．７　Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ）。

【０５８６】

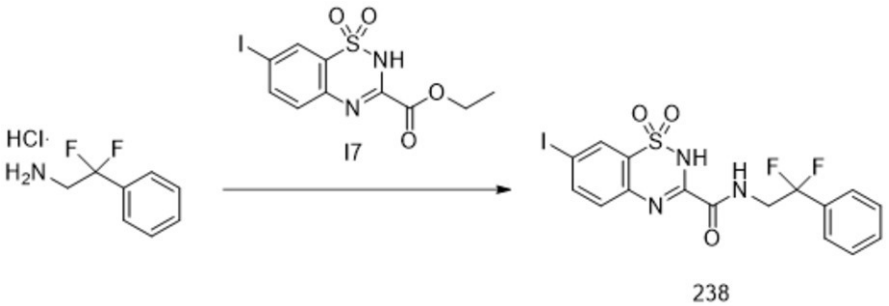
ｄ）７－ヨード－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｏ－トリル）エチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３７

２－（オキサゾール－２－イル）－２－（ｏ－トリル）エタン－１－アミン　Ａ８１（０．０２２ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ７（０．０３４ｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物にＣＥＭマイクロ波において、１２０℃で１．５時間照射し、次いで冷却し、沈殿をろ過した。固体をＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄し、風乾して、標記化合物（０．０３１ｇ、収率５４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：　ｒｔ　３．４３１　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　５３６．６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．７７　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　９．２４　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　８．１５－７．９１　（ｍ，　３Ｈ），　７．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７－７．１０　（ｍ，　５Ｈ），　４．９１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１４．０，　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１２．８，　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．４０　（ｓ，　３Ｈ）。

【０５８７】

実施例２３８：Ｎ－（２，２－ジフルオロ－２－フェニルエチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３８

【化１８１】

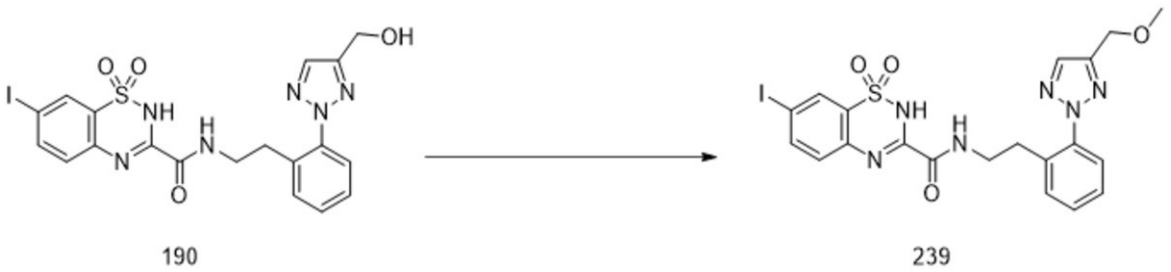


２，２－ジフルオロ－２－フェニル－エタンアミン塩酸塩（０．０３１ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．０２２ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。これを室温で１０分間撹拌し、その時点で７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ７（０．０５０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物にＣＥＭマイクロ波において、１２０℃で１．５時間照射し、次いで冷却し、沈殿をろ過した。固体を冷ＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄し、風乾して、標記化合物（０．０３３ｇ、収率５１％）をクリーム色の固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：　ｒｔ　３．３４４　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　４８９．７　［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０５８８】

実施例２３９：７－ヨード－Ｎ－（２－（４－（メトキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）フェネチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２３９

【化１８２】



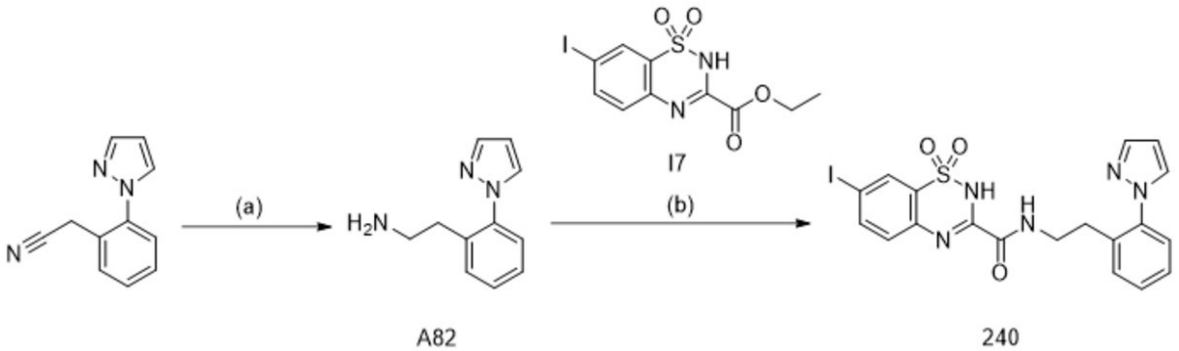
190 239

窒素雰囲気下の、アセトニトリル（５ｍＬ）中のＮ－（２－（４－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　１９０（０．０５０ｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、酸化銀（Ｉ）（０．１０ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びヨードメタン（０．０５６ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加した。これを５０℃で終夜撹拌した。この反応混合物を冷却し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通してろ過した。上記Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）をＤＣＭ／ＭｅＯＨの混合液で洗浄し、ろ液を真空中で濃縮した。固体残渣を温ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（５ｍＬ／１ｍＬ）で洗浄し、残った固体をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０ｍＬ／１０ｍＬ）に溶解し、１．２５Ｍ　ＨＣｌのメタノール溶液（４ｍＬ）を添加し、この溶液を５分間超音波処理した。濁った溶液をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通してろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、標記化合物（０．０１６ｇ、収率３１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．６９９ｍｉｎ；ｍ／ｚ　５６４．７　［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．６８（ｓ，１Ｈ），９．２９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１２－８．０６（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．３７（ｍ，４Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）。OCH_3のシグナルは水に隠れる。その存在はＨＭＱＣによって確認した（３．３３ｐｐｍ／５７．９ｐｐｍ）。

【０５８９】

実施例２４０：Ｎ－（２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２４０

【化１８３】



A82 I7 240

ａ）２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－アミン　Ａ８２

２－（２－ピラゾール－１－イルフェニル）アセトニトリル（０．１３ｇ、０．７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、ボラン－テトラヒドロフラン錯体の１．０Ｍ　ＴＨＦ溶液（３．５ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）を滴加した。この溶液を加熱還流し、終夜撹拌した。この反応混合物を冷却し、水（５ｍＬ）でゆっくりとクエンチした。５０％　ｗ／ｖのＮａＯＨ水溶液（２ｍＬ）を添加し、この混合物を１時間還流した。この反応混合物を冷却し、有機分を真空中で濃縮した。残った水層をＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出し、有

機分を１つにまとめ、飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。粗製物質をＢｉｏｔａｇｅ　ＳＣＸカートリッジ（５ｇ）上に載置し、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）、次いでメタノール性アンモニア溶液（３０ｍＬ）で洗浄した。メタノール性洗浄液を真空中で濃縮して、標記化合物（０．１２ｇ、収率９０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　０．９３０ｍｉｎ；ｍ／ｚ　１８８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．７１（ｄｄ，Ｊ＝１．９，０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝２．３，０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２９（ｍ，２Ｈ），６．４４（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．６１（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｂｒｓ，２Ｈ）。

【０５９０】

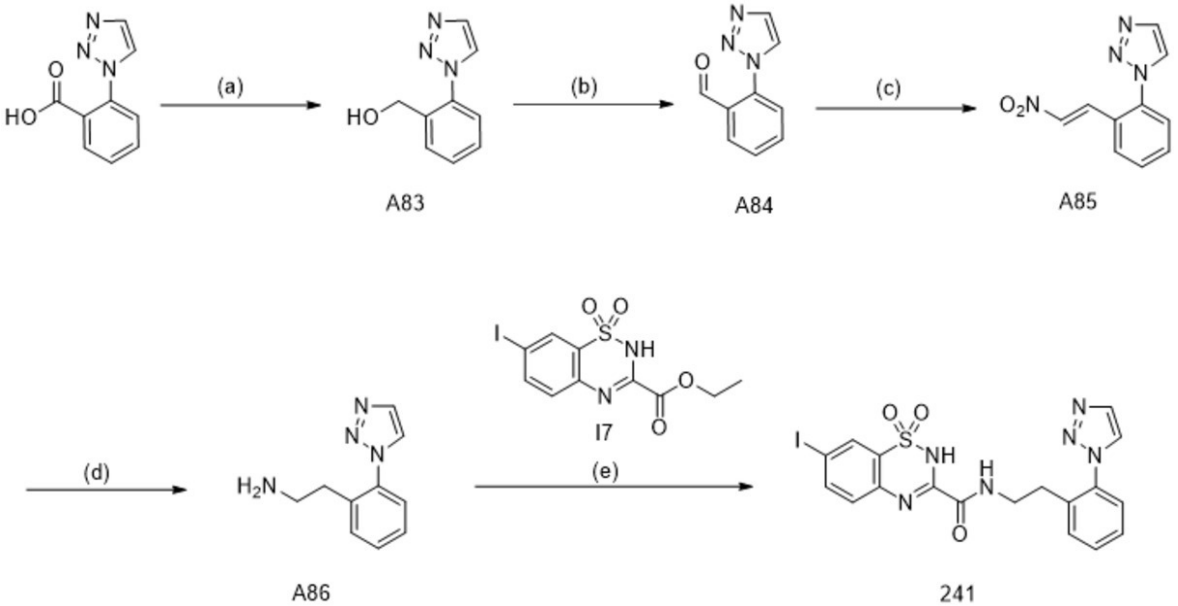
ｂ）Ｎ－（２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２４０

２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－アミン　Ａ８２（０．０４９ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．２ｍＬ）溶液に、７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ７（０．０５０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物にマイクロ波反応器中、１２０℃で１時間照射し、次いで冷却し、沈殿をろ過した。固体をＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄し、次いでＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中にすくい入れ、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ×２）及び飽和食塩水で洗浄した。有機層から沈殿が生成し、この固体をろ取して、標記化合物（０．００８０ｇ、収率１２％）を淡灰色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．３５４ｍｉｎ；ｍ／ｚ　５２１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．６８（ｂｒｓ，１Ｈ），９．４１（ｍ，１Ｈ），８．１１－８．０３（ｍ，２Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝２．３，０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝１．８，０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３１（ｍ，４Ｈ），６．４８（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３６（一部が溶媒に隠れる，ｍ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）。

【０５９１】

実施例２４１：Ｎ－（２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２４１

【化１８４】



ａ）（２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェニル）メタノール　Ａ８

3

窒素雰囲気下の２－（トリアゾール－１－イル）安息香酸（０．５０ｇ、２．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液（注：完全に溶解させるには加熱及び超音波処理を要した）を０℃に冷却した。ここに水素化アルミニウムリチウムの１．０Ｍ ＴＨＦ溶液（３．９６ｍＬ、３．９６ｍｍｏｌ）を１５分かけて滴加した。この温度で１０分後に、この反応混合物を室温まで自然に加温し、更に３時間撹拌した。この反応混合物を０℃に冷却し、２Ｍ ＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）に慎重に加えた。真空中でＴＨＦを除去し、残った水相をＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機分を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮して、標記化合物（０．３７ｇ、収率８０％）をこはく色の油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ａ：ｒｔ ４．３６４ ｍｉｎ；ｍ／ｚ １７６．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９６ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．２，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４５ （ｍ，２Ｈ），７．３９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．７，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．４８ （ｓ，２Ｈ），３．４４ （ｂｒ ｓ，１Ｈ）。

【０５９２】

ｂ）２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ベンズアルデヒド Ａ８４

窒素雰囲気下の、ＤＣＭ（６ｍＬ）中のクロロクロム酸ピリジニウム（ＰＣＣ）（０．９１ｇ、４．２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、（２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェニル）メタノール Ａ８３（０．３７ｇ、２．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）溶液を滴加した。これを室温で１時間撹拌した。ジエチルエーテル（１０ｍＬ）を加え、この懸濁液をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通してろ過した。このパッドをジエチルエーテル（５０ｍＬ）で洗浄し、ろ液を真空中で濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅ Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇのSiO_2、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物（０．１８ｇ、収率４９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ａ：ｒｔ ４．３６９ ｍｉｎ；ｍ／ｚ １７４．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８９ （ｄ，Ｊ ＝ ０．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６－８．１０ （ｍ，１Ｈ），７．９８ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９ （ｔｄ，Ｊ ＝ ７．７，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６４ （ｍ，１Ｈ），７．５３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．８，０．８ Ｈｚ，１Ｈ）。

【０５９３】

ｃ）（Ｅ）－１－（２－（２－ニトロビニル）フェニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール Ａ８５

２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ベンズアルデヒド Ａ８４（０．１６ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）、ニトロメタン（０．２０ｍＬ、３．７ｍｍｏｌ）、及び酢酸アンモニウム（０．０３６ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を氷酢酸（１ｍＬ）に添加し、５時間還流した。この反応混合物を冷却し、水（５ｍＬ）中に注ぎ込み、ジエチルエーテル（３×５ｍＬ）で抽出した。有機分を１つにまとめ、飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＨから再結晶させて、標記化合物（０．０７５ｇ、収率３８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ａ：ｒｔ ５．０８２ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ２１６．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９５ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１ （ｄ，Ｊ ＝ １３．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ７．６，１．４，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．５８ （ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５１ （ｍ，１Ｈ），７．４４ （ｄ，Ｊ ＝ １３．６ Ｈｚ，１Ｈ）。

【０５９４】

ｄ）２－（２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－アミン Ａ８６

窒素雰囲気下、０℃の（Ｅ）－１－（２－（２－ニトロビニル）フェニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール　Ａ８５（０．０７２ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、水素化アルミニウムリチウムの１．０Ｍ　ＴＨＦ溶液（０．６７ｍＬ、０．６７ｍｍｏｌ）を滴加した。これを室温まで自然に加温し、次いで更に３時間撹拌した。この反応混合物を０℃に冷却し、１Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（５ｍＬ）をゆっくり添加してクエンチした。水（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し（２×）、１つにまとめた有機分を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、脱水し（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）、真空中で濃縮して、標記化合物（０．０４３ｇ、収率６９％）を油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．９３－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．２９（ｍ，６Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｔｄ，Ｊ＝７．１，２．４Ｈｚ，２Ｈ）。

【０５９５】

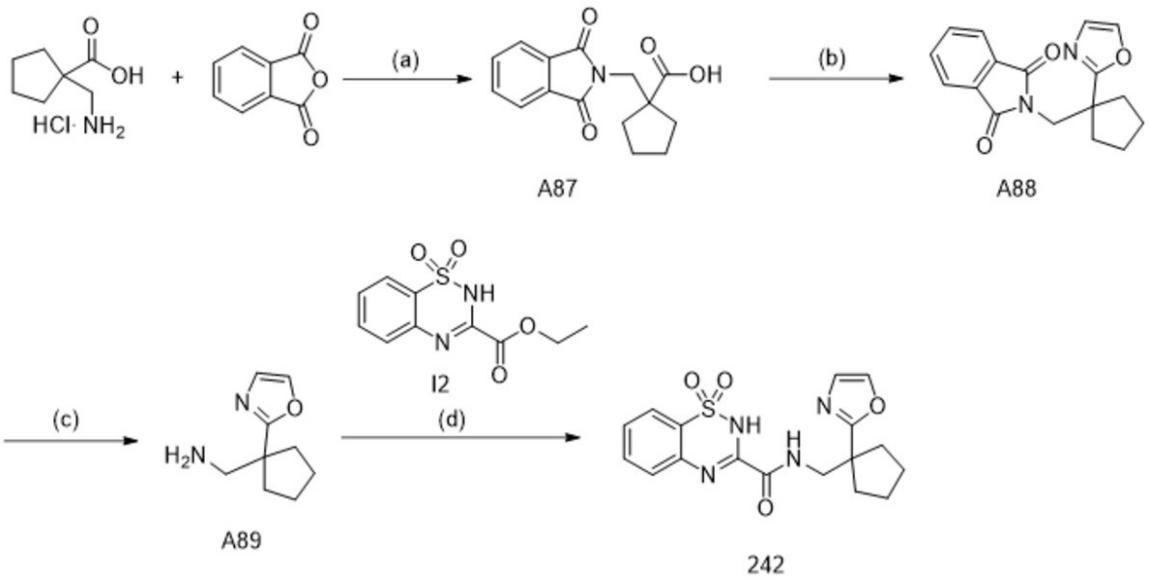
ｅ）Ｎ－（２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェネチル）－７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２４１

２－（２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－アミン　Ａ８６（０．０４３ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、７－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ７（０．０５６ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物にＣＥＭマイクロ波において、１２０℃で２時間照射し、次いで濃縮乾固し、１ＭＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）との間で分配させた。層を分離し、有機層を真空中で濃縮した。この物質を最小量のＥｔＯＨ中にすくい入れ、沈殿が生成するまで$Ｅｔ_2Ｏ$を滴加した。沈殿を収取し、この過程を繰り返した。この物質をカラムクロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅ　Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇの$ＳｉＯ_2$、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃）、次いで０～４０％のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）によって更に精製して、標記化合物（０．００５０ｇ、収率４．２％）を灰白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ１２．６８（ｂｒｓ，１Ｈ），９．２２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．３６（ｍ，５Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）。２つの脂肪族プロトンが水のシグナルに隠れる。

【０５９６】

実施例２４２：Ｎ－（（１－（オキサゾール－２－イル）シクロペンチル）メチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２４２

【化１８５】



ａ）１－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）メチル）シクロペンタン－１－カルボン酸　Ａ８７

１－（アミノメチル）シクロペンタン－１－カルボン酸塩酸塩（０．５００ｇ、２．７８３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）溶液に、NEt_3（１．１６４ｍＬ、８．３５０ｍｍｏｌ）を添加した。これを１０分間撹拌し、その後無水フタル酸（０．４９５ｇ、３．３４０ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を密閉し、これにマイクロ波反応器中、１５０℃で３０分間照射した。沈殿した塩をろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。この物質を最小量のＭｅＯＨ中にすくい入れ、１０ｇのＡｇｉｌｅｎｔ　Ｂｏｎｄ　Ｅｌｕｔ　NH_2カラム上に載置した。このカラムを３倍容量のＭｅＯＨ（３×３０ｍＬ）で洗浄し、次いで１Ｍ　ＨＣｌの１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）溶液で溶離させた。このＨＣｌ洗浄液を真空中で濃縮して、標記化合物（０．５６０ｇ、収率７４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．１６８　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　２７２．１　$[M-H]^-$。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １２．３４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０４－７．７１（ｍ，４Ｈ），３．７９（ｓ，２Ｈ），２．０８－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．４６（ｍ，２Ｈ）。

【０５９７】

ｂ）２－（（１－（オキサゾール－２－イル）シクロペンチル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ａ８８

１－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）メチル）シクロペンタン－１－カルボン酸　Ａ８７（０．３００ｇ、１．０９８ｍｍｏｌ）をチオニルクロリド（２ｍＬ）に溶解し、８０℃で３時間加熱した。残ったチオニルクロリドを真空中で留去した。残渣をスルホラン（２ｍＬ）に溶解し、ここに１，２，３－トリアゾール（０．０８９ｍＬ、１．５３７ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（０．３０３ｇ、２．１９６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を１５０℃で３０分間加熱し、次いで冷却し、水（５ｍＬ）に加え、ＥｔＯＡｃ（３×３ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機分を飽和食塩水で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｂｉｏｔａｇｅ　４０ｇのSiO_2、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物（０．１３５ｇ、収率４２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．２８５　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　２９７．１　$[M+H]^+$。

【０５９８】

ｃ）（１－（オキサゾール－２－イル）シクロペンチル）メタンアミン　Ａ８９

ＥｔＯＨ（６ｍＬ）中の２－（（１－（オキサゾール－２－イル）シクロペンチル）メ

チル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ａ８８（０．１３５ｇ、０．４５６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヒドラジン水和物（０．０５７ｍＬ、１．８２２ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を８０℃で３時間加熱し、更にヒドラジン水和物（０．０５７ｍＬ）を添加し、この反応混合物を更に２時間撹拌した。この反応混合物を冷却し、沈殿をろ過し、冷ＥｔＯＨの一部（５ｍＬ）で洗浄した。１つにまとめたＥｔＯＨ画分を０℃で終夜静置し、沈殿をろ去し、ろ液を５ｇのＳＣＸカートリッジ（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｂｏｎｄ　Ｅｌｕｔ）上に直接載置し、このカートリッジをＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで生成物を１０％のＭｅＯＨ中のNH_3水溶液（２０ｍＬ）で溶離させた。このNH_3洗浄液を真空中で留去し、標記化合物（０．０４９ｇ、収率６５％）を油状物として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　１．５３４　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　１６７．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９９】

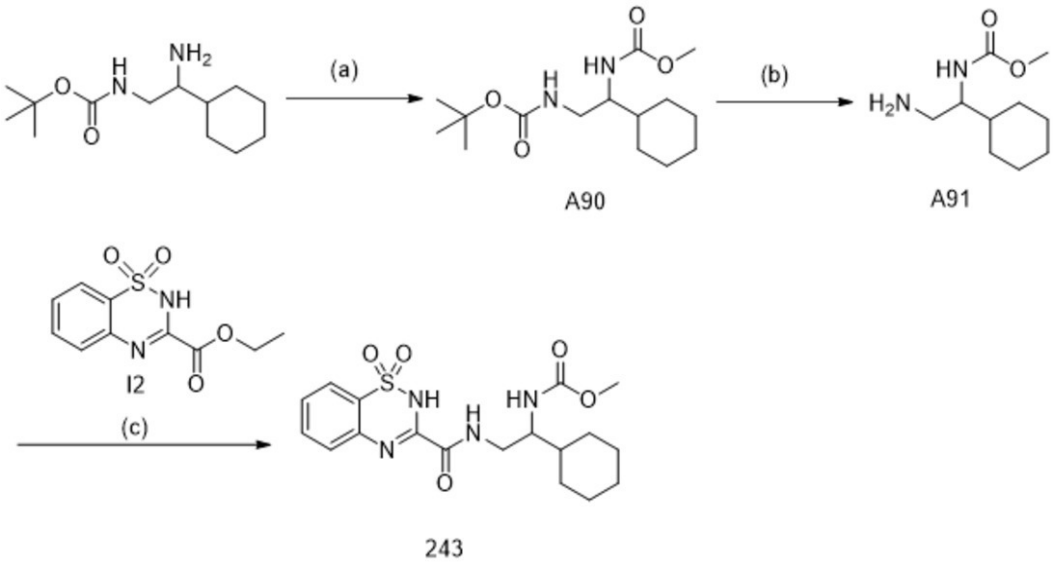
ｄ）Ｎ－（（１－（オキサゾール－２－イル）シクロペンチル）メチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２４２

（１－（オキサゾール－２－イル）シクロペンチル）メタンアミン　Ａ８９（０．０４５ｇ、０．２７０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．２５０ｍＬ）溶液に、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ２（０．０４９ｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１００℃で３０分間マイクロ波照射に供した。この反応混合物を冷却し、真空中でＥｔＯＨを除去した。残渣をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中にすくい入れ、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（３ｍＬ）、飽和食塩水（３ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮して、標記化合物（０．０６０ｇ、収率８４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ｂ：ｒｔ　３．１６２　ｍｉｎ；ｍ／ｚ　３７５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６００】

実施例２４３：（１－シクロヘキシル－２－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）エチル）カルバミン酸メチル　２４３

【化１８６】



ａ）メチル（１－シクロヘキシルエタン－１，２－ジイル）ジカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　Ａ９０

（２－アミノ－２－シクロヘキシルエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５００ｇ、２．０６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液に、NEt_3（０．３１６ｍＬ、２．２６９ｍｍｏｌ）を添加した。これを１０分間撹拌し、その後この反応混合物を０℃に冷却し、クロロギ酸メチル（０．１８９ｍＬ、２．２６９ｍｍｏｌ）を滴加した。この反応混合物をゆっくりと室温まで加温し、終夜撹拌した。１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１５ｍＬ）を加え、層を分離した。有機分を飽和Na_2CO_3水溶液（１５ｍＬ）、飽和食塩水（１

５ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮して、標記化合物（０．４５０ｇ、収率７３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）：δ ４．８６－４．６９ （ｍ，１Ｈ），３．６５ （ｓ，３Ｈ），３．５８－３．４５ （ｍ，１Ｈ），３．２０ （ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６２ （ｍ，６Ｈ），１．４２ （ｓ，９Ｈ），１．２９－０．９５ （ｍ，４Ｈ）。

【０６０１】

ｂ）（２－アミノ－１－シクロヘキシルエチル）カルバミン酸メチル Ａ９１

メチル（１－シクロヘキシルエタン－１，２－ジイル）ジカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル Ａ９０（０．４５０ｇ、１．４９８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）溶液にＴＦＡ（０．６ｍＬ）を添加した。これを室温で２時間撹拌し、その時点でこの反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。この粗製物質（０．１６２ｇ）の一部のＭｅＯＨ（約１ｍＬ）溶液をＳＣＸカートリッジ（５ｇ）上に重力により載置した。このカートリッジをカラム容積の３倍容量のＭｅＯＨで洗浄し、次いでカラム容積の３倍容量の１０％のNH_3のＭｅＯＨ溶液で洗浄した。このメタノール性アンモニア洗浄液を１つにまとめ、真空中で濃縮し、標記化合物（０．０５９ｇ）を透明な油状物として得て、これを次のステップに直接用いた。

【０６０２】

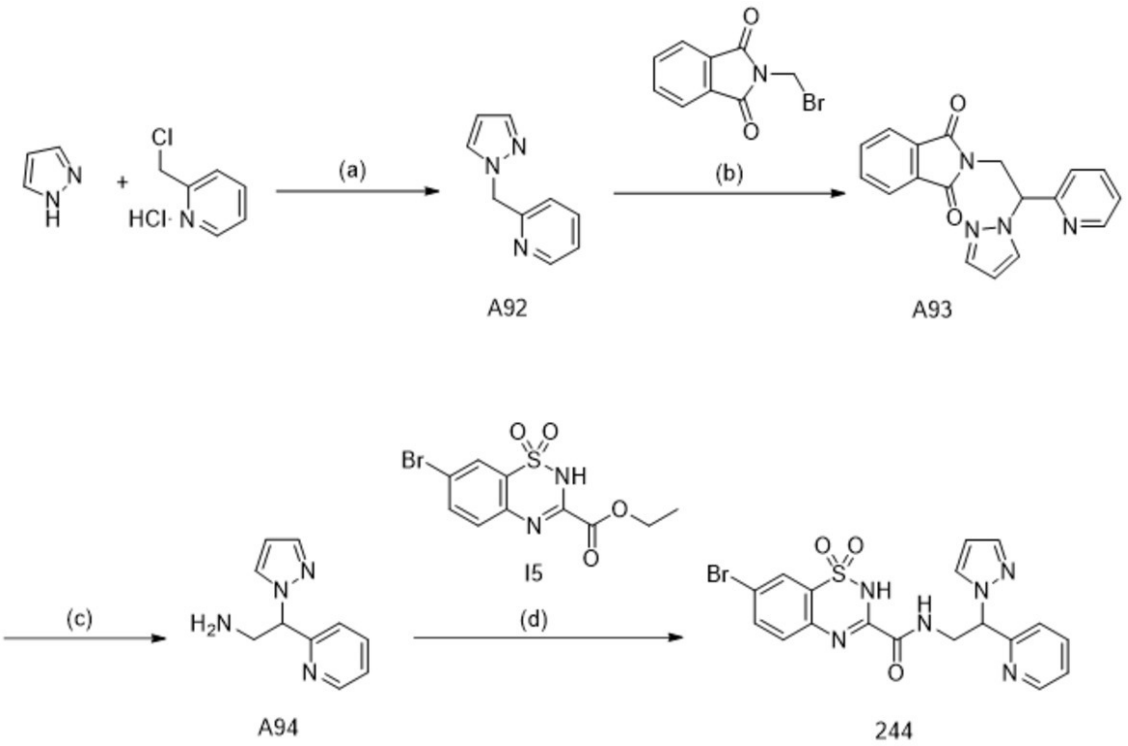
ｃ）（１－シクロヘキシル－２－（１，１－ジオキシド－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド）エチル）カルバミン酸メチル ２４３

（２－アミノ－１－シクロヘキシルエチル）カルバミン酸メチル Ａ９１（０．０５９ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．１２５ｍＬ）溶液に、２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド Ｉ２（０．０５０ｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１００℃で３０分間マイクロ波照射に供した。この反応混合物を冷却し、溶媒を留去した。この物質を１Ｍ ＨＣｌ水溶液（３ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）との間で分配させた。層を分離し、有機相を飽和食塩水（３ｍＬ）で洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、真空中で濃縮して、標記化合物（０．０６２ｇ、収率７７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ－Ａ：ｒｔ ６．００７ ｍｉｎ；ｍ／ｚ ４０７．２ ［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．６５ （ｓ，１Ｈ），９．０３ （ｔ，Ｊ ＝ ５．８，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．０，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．８０ （ｍ，１Ｈ），７．７３ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．５，７．２，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．２，７．３，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９６ （ｄ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．５４ （ｍ，１Ｈ），３．５０ （ｓ，３Ｈ），３．４４ （ｄｔ，Ｊ ＝ １３．０，５．４，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．２４ （ｄｔ，Ｊ ＝ １３．７，７．１，７．１ Ｈｚ，１Ｈ），１．７５－１．６３ （ｍ，４Ｈ），１．５９ （ｄ，Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．４６－１．３３ （ｍ，１Ｈ），１．２６－１．０６ （ｍ，３Ｈ），１．０６－０．８９ （ｍ，２Ｈ）。

【０６０３】

実施例２４４：Ｎ－（２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（ピリジン－２－イル）エチル）－７－ブロモ－４Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド ２４４

【化１８７】



ａ）２－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピリジン　Ａ９２

ピラゾール（０．５ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）のトルエン（１５ｍＬ）溶液に、２－（クロロメチル）ピリジン塩酸塩（１．４４ｇ、８．８ｍｍｏｌ）、ＮａＯＨ水溶液（４０％ｗ／ｖ、１０ｍＬ）、及び４０％ｗ／ｖの硫酸水素テトラブチルアンモニウム水溶液（触媒量として１２滴）を添加した。この反応混合物を２０時間加熱還流し、次いで水（５０ｍＬ）とジエチルエーテル（３×５０ｍＬ）との間で分配させた。１つにまとめた有機層を脱水し（$MgSO_4$）、真空中で留去し、粗生成物をクロマトグラフィー（２４ｇのSiO_2カートリッジ、０～９５％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物（１．２４ｇ、収率８９％）を無色の粘稠な油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．５７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．１４ Ｈｚ， ２Ｈ），７．６０ （ｄ，Ｊ ＝ １．８０ Ｈｚ， １Ｈ），７．４５ （ｄ，Ｊ ＝ ２．３３ Ｈｚ， １Ｈ），７．０３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．１５ Ｈｚ， ２Ｈ），６．３５ （ｔ，Ｊ ＝ ２．１２ Ｈｚ， １Ｈ），５．３６ （ｓ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ－Ｂ：R_t ０．５８７ ｍｉｎ， ｍ／ｚ １６０．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０４】

ｂ）２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（ピリジン－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ａ９３

窒素下、－７８℃の２－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピリジン　Ａ９２（０．４１２ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、Ｎ－（ブロモメチル）フタルイミド（０．８０８ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）を滴加した。次いで、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドの１．０Ｍヘキサン溶液（３．３６ｍＬ、３．３６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（８ｍＬ）溶液を滴加し、この混合物を室温まで自然にゆっくりと加温し、終夜撹拌した。この混合物を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）で希釈し、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水$MgSO_4$上で脱水し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃））によって精製して、標記化合物（０．１４５ｇ、収率１８％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．６１ （ｓ， ２Ｈ），７．８１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ３．０７， ５．４７ Ｈｚ， ２Ｈ），７．７２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ３．０６， ５．５０ Ｈｚ，

２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝１．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝０．６０，２．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝５．３０Ｈｚ，２Ｈ），６．２７（ｄ，Ｊ＝２．０４Ｈｚ，１Ｈ），５．９９（ｄｄ，Ｊ＝６．３８，９．０９Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄｄ，Ｊ＝９．１４，１４．０４Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄｄ，Ｊ＝６．４０，１４．０４Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ－Ａ：R_t ４．６０ｍｉｎ，ｍ／ｚ ３１８．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０５】

ｃ）２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（ピリジン－２－イル）エタン－１－アミン　Ａ９４

エタノール（３０ｍＬ）中の２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（ピリジン－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン　Ａ９３（０．１５ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、６４～６５％　ｖ／ｖのヒドラジン水和物（０．５００ｍＬ、６．５８ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を室温で終夜撹拌した。この混合物をろ過し、固体をエタノールで洗浄した。ろ液をＤＣＭ（５０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）との間で分配させた。層を分離し、水層をＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮して、標記化合物（０．０５５０ｇ、収率６４％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．５５（ｓ，２Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝２．４６Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．３６－５．２８（ｍ，１Ｈ），３．７０（溶媒に隠れる），３．４４－３．２２（ｍ，１Ｈ）。

【０６０６】

ｄ）Ｎ－（２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（ピリジン－２－イル）エチル）－７－ブロモ－４Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシド　２４４

７－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボン酸エチル１，１－ジオキシド　Ｉ５（６５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（ピリジン－２－イル）エタン－１－アミン　Ａ９４（０．０５５ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、及び無水エタノール（０．５ｍＬ）をマイクロ波において、１００℃で３０分間加熱した。この反応混合物をもう一度マイクロ波において、１００℃で３０分間加熱し、次いで室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を真空中で乾燥し、クロマトグラフィー（４ｇのSiO_2カートリッジ、０～１００％のＥｔＯＡｃ／石油ベンジン（４０～６０℃）、次いで０～１０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）によって精製して、標記化合物を灰白色固体として得た（２．７ｍｇ、収率２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．５０（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．５ Ｈｚ，２Ｈ），６．３８（ｔ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．４ Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ R_t ２．９９ｍｉｎ，ｍ／ｚ ４７６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０７】

アッセイ

アセチルトランスフェラーゼ生化学アッセイ

以下のアッセイにおいて、化合物のイン・ビトロ活性を試験することができる。被検化合物によるＨＡＴ酵素活性の阻害を判定するために、３８４ウェルの低容量アッセイプレートにおいて、８μＬの容量でアッセイ反応を実施した。上記反応を、アッセイバッファー（１００ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７．８、１５ｍＭ　ＮａＣｌ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．０１％　Ｔｗｅｅｎ－２０、１ｍＭ　ジチオトレイトール、及び０．０２％　ｍ

／ｖ　鶏卵白アルブミン）中で行った。反応混合物は、０．４μＭ　アセチルコエンザイムＡ（１０μＭ　アセチルコエンザイムＡで構成したＫＡＴ６Ａを除く全てのアッセイについて）、１００ｎＭの、限定したビオチン化により標識した全長組み換えヒストン（ＫＡＴ６Ａ、ＫＡＴ６Ｂ、ＫＡＴ７：Ｈ３．１、ＫＡＴ５、ＫＡＴ８：Ｈ４）、それぞれ１０／５／８／４０／２０ｎＭのＫＡＴ５／ＫＡＴ６Ａ／ＫＡＴ６Ｂ／ＫＡＴ７／ＫＡＴ８酵素、及びアセチルリシン特異的抗体（Ｈ３．１：Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｈ４：Ａｂｃａｍ）で構成した。被検化合物の１１点希釈系列をＤＭＳＯ中で調製し、ピンツールを用いて、基質が入ったアッセイプレート中に１００ｎＬの容量を移し、その後酵素を添加して反応を開始させた。陽性対照（化合物なし）及び陰性対照（ＡｃＣｏＡを取り除いた）の反応混合物を同一のプレート上に入れ、本化合物で処理するウェルと同一量のＤＭＳＯを加えた。全ての試薬を添加した後、これらのプレートを接着性シールで密閉し、室温で９０分間インキュベートした。次いで、ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａアクセプタービーズ及びストレプトアビジンドナービーズ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ，　Ｗａｌｔｈａｍ，　ＭＡ）を含有し、最終濃度８μｇ／ｍＬとなる４μＬのアッセイバッファーを更に添加した。２時間のインキュベーション後に、ＥｎＶｉｓｉｏｎ　２１０３マルチラベルプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を用い、ＨＴＳ　ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）モードでこれらのプレートを読み取った。IC_{50}値は、生の読み取り値から、各反応の、同一のプレート上の対照に対する阻害率（％Ｉ）を計算し（％Ｉ＝（Ｉ－ＣＮ）／（ＣＰ－ＣＮ）、式中、ＣＮ／ＣＰはそれぞれ陰性／陽性反応の平均値である）、次いで化合物の濃度［Ｉ］に対する％Ｉのデータを％Ｉ＝（Ａ＋（（Ｂ－Ａ）／（１＋（（Ｃ／［Ｉ］）＾Ｄ））））（式中、Ａは下漸近線（ｌｏｗｅｒ　ａｓｙｍｐｔｏｔｅ）、Ｂは上漸近線（ｕｐｐｅｒ　ａｓｙｍｐｔｏｔｅ）、ＣはIC_{50}値、Ｄは勾配である）に近似することにより得た。

【０６０８】

結果を以下の表１～５に示す。

表１（ＴＩＰ６０－ＫＡＴ５）

【表９－１】

表１（ＴＩＰ６０－ＫＡＴ５）

実施例	IC_{50}（μＭ）
1	0.286
2	>125
3	96.5

【表９－２】

実施例	IC_{50}（μM）
4	5.33
5	1.17
6	90.1
7	11.7
8	4.4
9	12.4
10	79.7
11	11.8
12	2.62
13	0.727
14	2.36
15	1.4
16	23.8
17	51
18	>125
19	33.2
20	29.5
22	72.4
23	3.73
24	7.16
25	6.89
26	1.66
27	1.29
28	63.5
29	>125
30	112
31	15.1
32	5.04
33	6.95
34	>125
35	>125
36	19.6
37	44
38	1.96
39	5.88
40	>125
41	0.0613
42	0.642
43	2.39
44	>125

【表９－３】

実施例	IC_{50}（μM）
45	109
46	9.71
49	>125
51	25.3
52	125
53	19.8
54	57.9
55	36.5
56	0.269
57	2.8
58	2.58
60	0.327
61	>125
62	>125
63	>125
64	92.1
65	85.4
66	>125
67	>125
68	14.5
69	>125
70	>125
73	10.1
74	>125
75	56.6
76	>125
77	87
78	16.7
79	87.8
80	>125
81	4.9
82	7.82
83	7.38
84	0.778
85	5.97
86	1.17
87	4.47
88	1.19
89	2.06
90	0.96

【表９－４】

実施例	IC_{50}（μM）
91	0.209
92	0.367
93	9.2
94	2.82
95	5.18
96	94.7
97	>125
98	>125
99	>125
100	40.5
101	>125
102	27.1
103	>125
104	>125
105	46.3
106	>125
107	20.8
108	77.7
109	3.42
110	75.6
111	16.6
112	18.5
113	>125
114	0.954
115	0.423
116	4.44
118	2.29
119	5.26
120	1.24
121	40.8
122	>125
123	5.01
124	24.6
125	>125
126	31.3
127	61.2
128	>125
129	>125
131	>125
133	>125

【表９－５】

実施例	IC_{50}（μM）
134	2.17
135	3.13
136	27.6
137	3.08
138	0.0952
139	1.3
142	4.27
143	13.8
144	1.65
145	18.9
146	0.0468
147	0.445
148	45.7
149	4.88
150	3.17
152	52.8
153	38.7
154	>125
206	36.8

【表１０－１】

表２（ＭＯＺ－ＫＡＴ６Ａ）

実施例	IC_{50}（μM）
1	0.0241
2	38.1
3	7.66
4	0.1
5	0.667
7	2.8
9	0.0421
10	0.0906
11	1.81
13	0.229
15	0.211
16	1.37
17	3.33
18	3.12
19	1.35
20	6.05
22	1.98
23	0.056

【表１０－２】

実施例	IC_{50}（μM）
24	0.127
25	0.0512
26	0.0287
27	0.0195
28	4.42
29	28.6
31	8.23
32	0.0498
33	0.126
34	51.6
35	59.9
36	0.661
37	0.771
38	0.532
41	0.0179
43	0.243
44	125
45	35.2
46	0.324
49	7.67
51	4.82
52	36.1
53	0.273
54	8.87
55	5.66
56	0.0809
61	>125
62	>125
63	>125
64	102
65	53.9
66	>125
67	>125
68	3.81
69	>125
70	>125
74	67.5
75	1.72
76	>125
77	35.5

【表１０－３】

実施例	IC_{50}（μM）
78	3.74
79	35.4
80	58.8
81	1.61
82	9.19
83	2.61
84	0.256
85	8.1
86	2.7
87	8.93
91	0.594
92	0.783
93	2.2
96	1.17
97	4
98	36.1
99	15.8
100	41.7
101	10.2
102	10.6
103	125
107	12
108	11.6
112	4.58
113	125
114	0.861
115	0.476
116	2.26
131	62.3
133	>125
134	0.149
135	0.168
136	8.03
137	0.107
139	0.464
142	0.0211
143	0.346
144	0.12
145	3.73
146	0.0259

【表１０－４】

実施例	IC_{50}（μM）
147	0.645
148	5.39
149	0.102
152	47.5
154	>125
206	9.64

【表１１－１】

表３（ＨＢＯ－ＫＡＴ７）

実施例	IC_{50}（μM）
1	0.0638
4	2.56
5	2.04
7	11.9
8	1.2
9	20.1
11	2.53
12	5.87
13	0.981
14	1.78
24	0.141
25	1.93
26	1.48
28	15.7
29	84.4
30	125
31	5.84
32	4.64
33	6.78
34	60.3
35	31.6
36	0.538
38	0.154
39	0.192
40	9.45
41	0.0944
42	0.255
43	1.99
46	2.65
54	4.01
55	4.51

【表１１－２】

実施例	IC_{50}（μM）
56	0.219
57	2.53
58	1.59
60	0.555
68	0.462
73	26.4
78	4.56
79	29.5
80	104
84	0.0836
86	1.33
87	12
88	0.659
89	3.37
90	0.915
91	0.339
92	0.675
93	9.59
94	3.8
95	4.22
96	3.17
97	49.4
98	68.6
99	9.16
100	112
101	>125
102	60.2
103	>125
104	>125
105	>125
106	>125
107	23.3
108	50.1
109	5.95
110	101
111	81.4
112	4.11
114	0.529
115	0.229
118	3.02

【表１１－３】

実施例	IC_{50}（μM）
119	18.5
120	3.52
121	47
122	>125
123	1.72
124	18.7
125	>125
126	12.4
127	34.7
128	>125
129	>125
134	3.32
135	2.53
136	0.633
137	0.913
138	0.234
139	0.0615
142	6.57
143	1.75
146	0.16
147	0.167
153	3.41
173	0.051
174	7.49
175	0.162
176	0.207
177	0.064
178	0.571
206	7.17
216	0.063
217	1.74
233	0.038

【表１２－１】

表４（ＭＯＦ－ＫＡＴ８）

実施例	IC_{50}（μM）
1	14.6
4	28.8
5	27.7
7	>125
24	69.6

【表１２－２】

実施例	IC_{50}（μM）
25	78.2
26	23.7
32	74.1
33	89.6
41	4.87
46	88.2
82	>125
84	33.3
86	39.4
87	114
88	47
91	12.1
92	21.8
114	>125
115	31.2
116	56.7
136	>125
137	100
138	8.07
139	19.1
142	56.7
143	30
146	4.19
147	26.1
162	4.20
163	9.78
164	29.6
165	43.1
167	6.48
168	3.39
169	5.14
170	3.75
171	41.7
172	5.13
173	39.1
174	>125
175	29.3
176	92.9
177	6.25
178	106

【表１２－３】

実施例	IC_{50}（μM）
179	10.4
180	77.0
181	104
182	50.0
183	36.3
184	9.22
186	71.5
187	22.8
188	39.8
189	7.96
190	48.9
203	103
204	>125
208	24.1
212	40.8
213	3.54
214	7.058
215	8.74
216	64.3
217	22.5
218	>125
219	>125
228	6.52
233	6.13
234	57.3
235	6.59
236	20.2
237	6.35
238	41.4
239	>125
243	82.5
244	82.9

【表１３】

表５（ＱＫＦ－ＫＡＴ６Ｂ）

実施例	IC_{50}（μＭ）
18	0.268
46	0.122

【０６０９】

ヒストンＨ３リシン１４アセチル化バイオマーカーアッセイ

以下のアッセイにおいて、化合物のヒストンＨ３Ｋ１４マーカーのアセチル化（ＨＢＯ１によって媒介される）を阻害する能力を試験することができる。９６ウェル光学測定用組織培養プレートにおいて、ＲＰＭＩ培地及び１０％ウシ胎児血清中に、細胞株Ｕ２ＯＳをウェル当たり１２，０００細胞の密度で播種し、標準的な培養条件（３７℃、５％ CO_2）下で２４時間接着させた。この期間の終了時に、細胞を無血清培地で洗浄した。ＤＭＳＯ中で調製した化合物の希釈液を上記無血清培地に添加し、陰性対照ウェルにはＤＭＳＯのみで処理し、陽性対照には強力な阻害剤化合物（例えばＷＯ２０１６／１９８５０７の実施例３６）を１０μＭの濃度で添加した。２４時間インキュベートした後、室温にて、細胞を３．７％ ホルムアルデヒドのＰＢＳ溶液で２０分間固定化し、０．１％ Ｔｗｅｅｎ ２０を含有するリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、０．１％ ＴｒｉｔｏｎＸ１００を含有するＯｄｙｓｓｅｙブロッキングバッファー（ＬＩ－ＣＯＲ, Ｌｉｎｃｏｌｎ, ＮＥ）でブロックした。抗Ｈ３Ｋ１４ａｃ特異的抗体（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）の０．１％ Ｔｗｅｅｎ ２０を含有するＯｄｙｓｓｅｙブロッキングバッファーの溶液を添加し、４℃で１４時間インキュベートした。洗浄後、Ａｌｅｘａ６４７色素（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）で標識した二次抗体及びＨｏｅｃｈｓｔ ３３３４２（１μｇ／ｍＬ、ＳｉｇｍａＡｌｄｒｉｃｈ）を添加し、１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ Ｐｈｅｎｉｘハイコンテンツイメージングプラットフォームで読み取った。Ｃｏｌｕｍｂｕｓ画像解析パイプラインを用いて、Ｈｏｅｃｈｓｔ ３３３４２染色により個々の核の位置を特定し、アセチル化レベルを同一の領域のＡｌｅｘａ６４７が関係する強度から計算した。結果として得られた細胞当りの平均強度を、同一プレート上の対照に対する阻害率に直接変換し、データを４パラメータロジスティックモデルに対して近似して、５０％阻害濃度（IC_{50}）を決定した。

【０６１０】

結果を以下の表６に示す。

【表１４－１】

実施例	IC_{50}（μM）
1	0.317
4	30
8	9.68
36	9.98
38	1.5
39	2.49
41	0.0861
46	8.16
56	0.65
60	1.61
84	0.765
91	0.615
92	1.39
93	30
101	30
115	1.06
136	7.89

【表１４－２】

実施例	IC_{50}（μM）
137	2.45
138	0.145
139	0.263
142	17.5
143	14.6
146	0.429
147	0.193

【０６１１】

Ｈ２Ａ．Ｚリシン７アセチル化バイオマーカーアッセイ

イン・ビトロ及びイン・ビボにおいてＴＩＰ６０阻害のＰＤ応答をモニターするのに有用な網羅的なＴＩＰ６０／ＫＡＴ５細胞バイオマーカーを見出すために、遺伝子（ＴＩＰ６０　ｓｉＲＮＡ及びＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９）の阻害又はＴＩＰ６０の薬理学的阻害により、様々なヒストン修飾のＴＩＰ６０依存性を評価した。この分析により、リシン７におけるヒストン変異体Ｈ２Ａ．Ｚのアセチル化（Ｈ２Ａ．ＺＫ７ａｃ）が、ヒト及びマウス細胞の両方においてＴＩＰ６０に依存する網羅的なヒストンマーカーとして明確に識別された。程度はより低いが、ＴＩＰ６０はＨ２Ａ．Ｚのリシン４及び１１もアセチル化した。

【０６１２】

以下のアッセイにおいて、化合物のヒストンＨ２Ａ．Ｚリシン７のアセチル化バイオマーカー（ＴＩＰ６０によって媒介される）を阻害する能力を試験することができる。９６ウェル光学測定用組織培養プレートにおいて、ＲＰＭＩ培地及び１０％ウシ胎児血清中に、細胞株Ｕ２ＯＳをウェル当たり９，０００細胞の密度で播種し、標準的な培養条件（３７℃、５％　CO_2）下で２４時間接着させた。この期間の終了時に、細胞を無血清培地で洗浄した。ＤＭＳＯ中で調製した化合物の希釈液を上記無血清培地に添加し、陰性対照ウェルにはＤＭＳＯのみで処理し、陽性対照には強力な阻害剤化合物（例えば実施例１４６）を２０μＭの濃度で添加した。２４時間インキュベートした後、室温にて、細胞を３．７％　ホルムアルデヒドのＰＢＳ溶液で２０分間固定化し、０．１％　Ｔｗｅｅｎ　２０を含有するリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、０．１％　ＴｒｉｔｏｎＸ１００を含有するＯｄｙｓｓｅｙブロッキングバッファー（ＬＩ－ＣＯＲ，　Ｌｉｎｃｏｌｎ，　ＮＥ）でブロックした。抗Ｈ２Ａ．Ｚ　Ｋ７ａｃ特異的抗体（Ａｂｃａｍ）の０．１％　Ｔｗｅｅｎ　２０を含有するＯｄｙｓｓｅｙブロッキングバッファーの溶液を添加し、４℃で１４時間インキュベートした。洗浄後、Ａｌｅｘａ６４７色素（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）で標識した二次抗体及びＨｏｅｃｈｓｔ　３３３４２（１０μＭ、ＳｉｇｍａＡｌｄｒｉｃｈ）を添加し、１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｐｈｅｎｉｘハイコンテンツイメージングプラットフォームで読み取った。Ｃｏｌｕｍｂｕｓ画像解析パイプラインを用いて、Ｈｏｅｃｈｓｔ　３３３４２染色により個々の核の位置を特定し、アセチル化レベルを同一の領域のＡｌｅｘａ６４７が関係する強度から計算した。結果として得られた細胞当りの平均強度を、同一プレート上の対照に対する阻害率に直接変換し、データを４パラメータロジスティックモデルに対して近似して、５０％阻害濃度（IC_{50}）を決定した。

【０６１３】
結果を以下の表７に示す。
【表１５】

実施例	IC_{50}（μM）
1	2.18
4	10
12	26.8
13	5.78
41	1
46	30
60	2.06
91	10
101	30
122	10
137	10
138	1.46
139	5.05
146	0.447
147	1.43

【０６１４】
更なるアッセイ
タンパク質の調製
ＫＡＴ５
分子生物学：ヒトＫＡＴ５アイソフォームのアミノ酸残基２～４６１（Ｕｎｉｐｒｏｔ Ｑ９２９９３－２）をコードするコドン最適化ＤＮＡ配列（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉにおける発現用）を、ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ ＵＳＡ Ｉｎｃ（Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ， Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ， ＵＳＡ）によって合成した。これを、Ｎ末端ヘキサヒスチジンタグ、続いてタバコエッチ病ウイルスプロテアーゼ（ＴＥＶ）切断部位、続いてＫＡＴ５配列をコードするように設計した修飾ｐＥＴ４３ａ Ｅ． ｃｏｌｉ発現ベクター中にライゲーションした。得られたタンパク質配列を以下に示す。

【化１８８】

MGHHHHHHGTENLYFQGSAEVGEIIEGCRLPVLRRNQDNEDEWPLAEILSVKDISGRKLF
YVHYIDFNKRLDEWVTHERLDLKKIQFPKKEAKTPTKNGLPGSRPGSPEREVKRKVEVVS
PATPVPSETAPASVFPQNGAARRAVAAQPGRKRKSNCLGTDEDSQDSSDGIPSAPRMTG
SLVSDRSHDDIVTRMKNIECIELGRHRLKPWYFSPYPQELTTLPVLYLCEFCLKYGRSLKC
LQRHLTKCDLRHPPGNEIYRKGTISFFEIDGRKNKSYSQNLCLLAKCFLDHKTLYYDTDPFL
FYVMTEYDCKGFHIVGYFSKEKESTEDYNVACILTLPPYQRRGYGKLLIEFSYELSKVEGK
TGTPEKPLSDLGLLSYRSYWSQTILEILMGLKSESGERPQITINEISEITSIKKEDVISTLQYL
NLINYYKGQYILTLSEDIVDGHERAMLKRLLRIDSKCLHFTPKDWSKRGKWAS*

【０６１５】

タンパク質の発現：組換えＫＡＴ５タンパク質を産生させるために、発現プラスミドをＥ．　ｃｏｌｉ　ＢＬ２１　ＤＥ３株中に形質転換し、１００μｇ／ｍＬ　アンピシリン及び５０μＭ　亜鉛を添加した１Ｌ容量のＴｅｒｒｉｆｉｃ培地（ＴＢ）中、３７℃で振とうしながら、ＯＤ６００が０．８に達するまで培養した。培養物を１８℃に移し、イソプロピルβ－Ｄ－１－チオガラクトピラノシドを０．５ｍＭの最終濃度まで添加することによってタンパク質発現を誘導し、この培養物を更に１６時間、終夜振とうした。発現後に、細胞培養物を５０００×ｇで２０分間遠心分離し、細胞ペレットを－２０℃で凍結保存した。

【０６１６】

タンパク質の精製：上記細胞ペレット（２５ｇの湿潤重量）を溶解バッファー（５０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７．４、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　イミダゾール、５％［ｖ／ｖ］　グリセリン、０．１％［ｗ／ｖ］　ＣＨＡＰＳ、２ｍＭ　２－メルカプトエタノール、３ｍＭ　$MgCl_2$、０．５ｍｇ／ｍＬ　リゾチーム、ベンゾナーゼエンドヌクレアーゼ［ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ］、１ｍＭ　ＰＭＳＦ、ＥＤＴＡを含まない完全プロテアーゼ阻害剤の錠剤［Ｒｏｃｈｅ］）中で（１ｇの細胞当り６ｍＬのバッファーの比率を用いて）融解させることによって、タンパク質の精製を開始した。Ｍｉｓｏｎｉｘ　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｐｒｏｃｅｓｓｏｒを用いた超音波処理（６×３０秒パルス、振幅６０［７０ワット］）により細胞を更に溶解し、次いで４℃、４８，０００×ｇで遠心分離した。上清（細胞溶解物）を、Ｑバッファー（２０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７．４、１Ｍ　ＮａＣｌ）で事前に平衡化した２０ｍＬのＱ－Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　ＦＦ樹脂（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）と混合した。次に、Ｑ－Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　ＦＦからの未結合画分を、ＩＭＡＣ洗浄バッファー（２０ｍＭ　ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７．４、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、３５ｍＭ　イミダゾール）で事前に平衡化した５ｍＬのｃＯｍｐｌｅｔｅ　Ｈｉｓ－Ｔａｇ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ　Ｒｅｓｉｎ（Ｒｏｃｈｅ）と共にインキュベートした。この樹脂をＩＭＡＣ洗浄バッファーで洗浄し、結合したＫＡＴ５をＩＭＡＣ溶離バッファー（２０ｍＭ　ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７．４、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、３００ｍＭ　イミダゾール）で溶離させた。ＩＭＡＣで溶離させたタンパク質を、直ちに、２本のＨｉＰｒｅｐ　２６／１０脱塩カラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を直列に用いて脱塩し、保存バッファー（５０ｍＭクエン酸Ｎａ　ｐＨ６．５、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、５％［ｖ／ｖ］　グリセリン）中に受けた。脱塩したタンパク質を、保存バッファー中で事前に平衡化したＨｉＬｏａｄ　２６／６０　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　７５カラムを通過させることにより更に精製した。最後に、ＫＡＴ５タンパク質をＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ遠心フィルタユニット（Ｕｔｒａ－１５　ＭＷＣＯ　１０ｋＤａ）を用いて１．５ｍｇ／ｍＬまで濃縮し、液体窒素中で瞬間凍結し、－７０℃の冷凍庫中に保存した。

【０６１７】

ＫＡＴ６Ａ

分子生物学：ヒトＫＡＴ６Ａのアミノ酸残基５０７～７７８（Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ｑ９２

７９４－１）をコードするＤＮＡ配列をＰＣＲにより増幅し、これを、ＮｕｓＡ溶解性タグ、続いてヘキサヒスチジンタグ及びタバコエッチ病ウイルスプロテアーゼ（ＴＥＶ）切断部位、続いてＫＡＴ６Ａ配列をコードするように設計した修飾ｐＥＴ　Ｅ．　ｃｏｌｉ発現ベクター中にライゲーションした。得られたタンパク質配列を以下に示す。

【化１８９】

MNKEILAVVEAVSNEKALPREKIFEALESALATATKKKYEQEIDVRVQIDRKSGDFDTFRR
WLVVDEVTQPTKEITLEAARYEDESLNLGDYVEDQIESVTFDRITTQTAKQVIVQKVREAE
RAMVVDQFREHEGEIITGVVKKVNRDNISLDLGNNAEAVILREDMLPRENFRPGDRVRGV
LYSVRPEARGAQLFVTRSKPEMLIELFRIEVPEIGEEVIEIKAAARDPGSRAKIAVKTNDKRI
DPVGACVGMRGARVQAVSTELGGERIDIVLWDDNPAQFVINAMAPADVASIVVDEDKHT
MDIAVEAGNLAQAIGRNGQNVRLASQLSGWELNVMTVDDLQAKHQAEAHAAIDTFTKYLD
IDEDFATVLVEEGFSTLEELAYVPMKELLEIEGLDEPTVEALRERAKNALATIAQAQEESLG
DNKPADDLLNLEGVDRDLAFKLAARGVCTLEDLAEQGIDDLADIEGLTDEKAGALIMAARNI
CWFGDEATSGSGHHHHHHSAGENLYFQGAMGRCPSVIEFGKYEIHTWYSSPYPQEYSR
LPKLYLCEFCLKYMKSRTILQQHMKKCGWFHPPVNEIYRKNNISVFEVDGNVSTIYCQNLC
LLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFYVLTQNDVKGCHLVGYFSKEKHCQQKYNVSCIMILPQYQR
KGYGRFLIDFSYLLSKREGQAGSPEKPLSDLGRLSYMAYWKSVILECLYHQNDKQISIKKL
SKLTGICPQDITSTLHHLRMLDFRSDQFVIIRREKLIQDHMAKLQLNLRPVDVDPECLRWTP
*

【０６１８】

タンパク質の発現：組換えＫＡＴ６Ａタンパク質を産生させるために、発現プラスミドをＥ．　ｃｏｌｉ　ＢＬ２１　ＤＥ３株中に形質転換し、１００μｇ／ｍＬ　アンピシリンを添加した１Ｌ容量のＴｅｒｒｉｆｉｃ培地（ＴＢ）中、３７℃で振とうしながら、ＯＤ６００が０．８に達するまで培養した。培養物を１８℃に移し、イソプロピルβ－Ｄ－１－チオガラクトピラノシドを０．５ｍＭの最終濃度まで添加することによってタンパク質発現を誘導し、この培養物を更に１６時間、終夜振とうした。発現後に、細胞培養物を５０００×ｇで２０分間遠心分離し、細胞ペレットを－２０℃で凍結保存した。

【０６１９】

タンパク質の精製：上記細胞ペレット（４０ｇの湿潤重量）を溶解バッファー（２５ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．８、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＤＴＴ、０．０１％［ｖ／ｖ］Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ　１００、５％［ｖ／ｖ］　グリセリン、２ｍＭ　$MgCl_2$、１０ｍＭ　イミダゾール、０．５ｍｇ／ｍＬ　リゾチーム、ベンゾナーゼエンドヌクレアーゼ［ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ］、１ｍＭ　ＰＭＳＦ、ＥＤＴＡを含まない完全プロテアーゼ阻害剤の錠剤［Ｒｏｃｈｅ］）中で（１ｇの細胞当り５ｍＬのバッファーの比率を用いて）融解させることによって、タンパク質の精製を開始した。氷冷したＡｖｅｓｔｉｎ　Ｃ５細胞破砕機に３回通過させることにより（１５０００　ｐｓｉで）細胞を更に溶解し、次いで４℃、４８，０００×ｇで遠心分離した。上清（細胞溶解物）を５μｍのフィルタに通してろ過し、Ｐｒｏｆｉｎｉａアフィニティークロマトグラフィー精製システム（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）を用いて、ＩＭＡＣ洗浄バッファー（２５ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．８、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＤＴＴ、０．０１％［ｖ／ｖ］Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ１００、５％［ｖ／ｖ］　グリセリン、２０ｍＭ　イミダゾール）で事前に平衡化した５ｍＬのＨｉＴｒａｐ　ＩＭＡＣ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　ＦＦカラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）上に載置した。次いでこのＩＭＡＣカラムをＩＭＡＣ洗浄バッファーで洗浄し、結合したＫＡＴ６Ａタンパク質をＩＭＡＣ溶離バッファー（２５ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．８、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、５％［ｖ／ｖ］　グリセリン、５ｍＭ　ＤＴＴ、２５０ｍＭ　イミダゾール）で溶離させた。ＩＭＡＣで溶離させた

タンパク質を、保存バッファー（２５ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．８、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＤＴＴ、５％［ｖ／ｖ］　グリセリン）中で事前に平衡化したＨｉＬｏａｄ　２６／６０　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００カラムに通すことによって更に精製した。最後に、ＫＡＴ６Ａタンパク質をＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ遠心フィルタユニット（Ｕｔｒａ－１５　ＭＷＣＯ　１０ｋＤａ）を用いて≦１ｍｇ／ｍＬまで濃縮し、液体窒素中で瞬間凍結し、－７０℃の冷凍庫中に保存した。

【０６２０】

ＫＡＴ６ＢをＳｉｇｎａｌＣｈｅｍから得た（カタログ番号：Ｋ３１５－３８１ＢＧ）。

【０６２１】

ＫＡＴ７

分子生物学：ヒトＫＡＴ７のアミノ酸残基３２５～６１１（Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ｏ９５２５１－１）をコードするコドン最適化ＤＮＡ配列を、ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ　ＵＳＡ　Ｉｎｃ（Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，　Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ，　ＵＳＡ）によって合成した。これを、Ｎ末端ヘキサヒスチジンタグ、続いてタバコエッチ病ウイルスプロテアーゼ（ＴＥＶ）切断部位、続いてＫＡＴ７配列をコードするように設計した修飾ｐＥＴ４３ａ　Ｅ．ｃｏｌｉ発現ベクター中にライゲーションした。得られたタンパク質配列を以下に示す。

【化１９０】

MGHHHHHHGTENLYFQGSRLQGQITEGSNMIKTIAFGRYELDTWYHSPYPEEYARLGRL
YMCEFCLKYMKSQTILRRHMAKCVWKHPPGDEIYRKGSISVFEVDGKKNKIYCQNLCLLA
KLFLDHKTLYYDVEPFLFYVMTEADNTGCHLIGYFSKEKNSFLNYNVSCILTMPQYMRQGY
GKMLIDFSYLLSKVEEKVGSPERPLSDLGLISYRSYWKEVLLRYLHNFQGKEISIKEISQET
AVNPVDIVSTLQALQMLKYWKGKHLVLKRQDLIDEWIAKEAKRSNSNKTMDPSCLKWTPP
KGTAS

【０６２２】

タンパク質の発現：組換えＫＡＴ７タンパク質を産生させるために、発現プラスミドをＥ．　ｃｏｌｉ　ＢＬ２１　ＤＥ３　ＲＩＬ株中に形質転換し、１００μｇ／ｍＬ　アンピシリン及び５０μＭ　亜鉛を添加した１Ｌ容量のＴｅｒｒｉｆｉｃ培地（ＴＢ）中、３７℃で振とうしながら、ＯＤ６００が０．８に達するまで培養した。培養物を１８℃に移し、イソプロピルβ－Ｄ－１－チオガラクトピラノシドを０．５ｍＭの最終濃度まで添加することによってタンパク質発現を誘導し、この培養物を更に１６時間、終夜振とうした。発現後に、細胞培養物を５０００×ｇで２０分間遠心分離し、細胞ペレットを－２０℃で凍結保存した。

【０６２３】

タンパク質の精製：上記細胞ペレット（１０ｇの湿潤重量）を溶解バッファー（５０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７．５、３００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＤＴＴ、５ｍＭ　イミダゾール、０．０５％［ｖ／ｖ］　Ｂｒｉｊ　３５、１０％［ｖ／ｖ］　グリセリン、３ｍＭ　$MgCl_2$、０．５ｍｇ／ｍＬ　リゾチーム、ベンゾナーゼエンドヌクレアーゼ［ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ］、１ｍＭ　ＰＭＳＦ、ＥＤＴＡを含まない完全プロテアーゼ阻害剤の錠剤［Ｒｏｃｈｅ］）中で（１ｇの細胞当り１０ｍＬのバッファーの比率を用いて）融解させることによって、タンパク質の精製を開始した。Ｍｉｓｏｎｉｘ　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｐｒｏｃｅｓｓｏｒを用いた超音波処理（６×３０秒パルス、振幅６０［７０ワット］）により細胞を更に溶解し、次いで４℃、４８，０００×ｇで遠心分離した。上清（細胞溶解物）を、ＩＭＡＣ洗浄バッファー１（２５ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７．５、８００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　イミダゾール、１０％［ｖ／ｖ］グリセリン、５ｍＭ　ＤＴＴ、０．０１％［ｖ／ｖ］Ｂｒｉｊ３５、５０ｍＭ　アルギニン、５０ｍＭ　グルタミン酸）で事前に平衡化した１ｍＬのｃＯｍｐｌｅｔｅ　Ｈｉｓ－Ｔａｇ　Ｐｕｒｉｆｉｃａ

ｔｉｏｎ Ｒｅｓｉｎ（Ｒｏｃｈｅ）と共にインキュベートした。樹脂は、ＩＭＡＣ洗浄バッファー１及びＩＭＡＣ洗浄バッファー２（２５ｍＭ ｈｅｐｅｓ ｐＨ７．５、３００ｍＭ ＮａＣｌ、２０ｍＭ イミダゾール、１０％［ｖ／ｖ］ グリセリン、５ｍＭ ＤＴＴ、０．０１％［ｖ／ｖ］ Ｂｒｉｊ ３５、５０ｍＭ アルギニン、５０ｍＭ グルタミン酸）で順次洗浄した。結合したＫＡＴ７タンパク質をＩＭＡＣ溶離バッファー（２５ｍＭ ｈｅｐｅｓ ｐＨ７．５、２００ｍＭ ＮａＣｌ、５００ｍＭ イミダゾール、１０％［ｖ／ｖ］ グリセリン、５ｍＭ ＤＴＴ、０．０１％［ｖ／ｖ］ Ｂｒｉｊ ３５、５０ｍＭ アルギニン、５０ｍＭ グルタミン酸））で溶離させた。溶離したタンパク質を４倍容量の脱塩バッファー（５０ｍＭ クエン酸Ｎａ ｐＨ６．５、２００ｍＭ ＮａＣｌ、０．０１％［ｖ／ｖ］ Ｂｒｉｊ ３５、１０％［ｖ／ｖ］ グリセリン、５ｍＭ ＤＴＴ）中に直接採取して、最終的なイミダゾール濃度を１００ｍＭとした。ＩＭＡＣで溶離させたタンパク質を、直ちに、２本のＨｉＰｒｅｐ ２６／１０脱塩カラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を直列に用いて脱塩した。脱塩したタンパク質を、保存バッファー（５０ｍＭ クエン酸Ｎａ ｐＨ６．５、２００ｍＭ ＮａＣｌ、１０％［ｖ／ｖ］ グリセリン、５ｍＭ ＤＴＴ）中で事前に平衡化したＨｉＬｏａｄ ２６／６０ Ｓｕｐｅｒｄｅｘ ７５カラムを通過させることにより更に精製した。最後に、ＫＡＴ７タンパク質をＡｍｉｃｏｎ Ｕｌｔｒａ遠心フィルタユニット（Ｕｔｒａ－１５ ＭＷＣＯ １０ｋＤａ）を用いて３．５ｍｇ／ｍＬまで濃縮し、液体窒素中で瞬間凍結し、－７０℃の冷凍庫中に保存した。

【０６２４】

ＫＡＴ８

分子生物学：ヒトＫＡＴ８のアミノ酸残基１７７～４４７（Ｕｎｉｐｒｏｔ Ｑ９Ｈ７Ｚ６－１）をコードするコドン最適化ＤＮＡ配列（Ｅ．ｃｏｌｉにおける発現用）を、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＧＥＮＥＡＲＴ ＧｍｂＨ（Ｒｅｇｅｎｓｂｅｒｇ，Ｇｅｒｍａｎｙ）によって合成した。これを、Ｎ末端ヘキサヒスチジンタグ、続いてタバコエッチ病ウイルスプロテアーゼ（ＴＥＶ）切断部位、続いてＫＡＴ８配列をコードするように設計したｐＰＲＯＥＸ Ｈｔａ Ｅ．ｃｏｌｉ発現ベクター中にライゲーションした。得られたタンパク質配列を以下に示す。

【化１９１】

MSYYHHHHHHDYDIPTTENLYFQGAKYVDKIHIGNYEIDAWYFSPFPEDYGKQPKLWLCE
YCLKYMKYEKSYRFHLGQCQWRQPPGKEIYRKSNISVYEVDGKDHKIYCQNLCLLAKLFL
DHKTLYFDVEPFVFYILTEVDRQGAHIVGYFSKEKESPDGNNVACILTLPPYQRRGYGKFLI
AFSYELSKLESTVGSPEKPLSDLGKLSYRSYWSWVLLEILRDFRGTLSIKDLSQMTSITQN
DIISTLQSLNMVKYWKGQHVICVTPKLVEEHLKSAQYKKPPITVDSVCLKWAP*

【０６２５】

タンパク質の発現：組換えＫＡＴ８タンパク質を産生させるために、発現プラスミドをＥ．ｃｏｌｉ ＢＬ２１ ＤＥ３株中に形質転換し、１００μｇ／ｍＬ アンピシリンを添加した１Ｌ容量のＴｅｒｒｉｆｉｃ培地（ＴＢ）中、３７℃で振とうしながら、ＯＤ６００が０．８に達するまで培養した。培養物を１８℃に移し、イソプロピルβ－Ｄ－１－チオガラクトピラノシドを０．５ｍＭの最終濃度まで添加することによってタンパク質発現を誘導し、この培養物を更に１６時間、終夜振とうした。発現後に、細胞培養物を５０００×ｇで２０分間遠心分離し、細胞ペレットを－２０℃で凍結保存した。

【０６２６】

タンパク質の精製：上記細胞ペレット（３４ｇの湿潤重量）を溶解バッファー（２０ｍＭ Ｈｅｐｅｓ ｐＨ７．５、５００ｍＭ ＮａＣｌ、５ｍＭ イミダゾール、５％［ｖ／ｖ］ グリセリン、０．０１％［ｖ／ｖ］Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ １００、５ｍＭ ２－メルカプトエタノール、２ｍＭ $MgCl_2$、０．５ｍｇ／ｍＬ リゾチーム、ベンゾナーゼエンドヌクレアーゼ［ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ］、１ｍＭ ＰＭＳＦ、ＥＤＴＡを

含まない完全プロテアーゼ阻害剤の錠剤［Ｒｏｃｈｅ］）中で（１ｇの細胞当り３ｍＬのバッファーの比率を用いて）融解させることによって、タンパク質の精製を開始した。氷冷したＡｖｅｓｔｉｎ　Ｃ５細胞破砕機に３回通過させることにより（１５０００　ｐｓｉで）細胞を更に溶解し、次いで４℃、４８，０００×ｇで遠心分離した。上清（細胞溶解物）を０．２μｍのフィルタに通してろ過し、Ｐｒｏｆｉｎｉａアフィニティークロマトグラフィー精製システム（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）を用いて、ＩＭＡＣ洗浄バッファー１（２０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７．５、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、０．５ｍＭ　ＴＣＥＰ、５ｍＭ　イミダゾール）で事前に平衡化した５ｍＬのＨｉＴｒａｐ　ＩＭＡＣ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　ＦＦカラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）上に載置した。次いでこのＩＭＡＣカラムをＩＭＡＣ洗浄バッファー１及びＩＭＡＣ洗浄バッファー２（２０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７．５、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、０．５ｍＭ　ＴＣＥＰ、１００ｍＭ　イミダゾール）で順次洗浄し、結合したＫＡＴ８タンパク質をＩＭＡＣ溶離バッファー（２０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７．５、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、０．５ｍＭ　ＴＣＥＰ、５００ｍＭ　イミダゾール）で溶離させた。ＩＭＡＣで溶離させたタンパク質を、保存バッファー（２０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ　ｐＨ７．５、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、１ｍＭ　ＴＣＥＰ）中で事前に平衡化したＨｉＬｏａｄ　２６／６０　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００カラムに通すことによって更に精製した。最後に、ＫＡＴ８タンパク質をＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ遠心フィルタユニット（Ｕｔｒａ－１５　ＭＷＣＯ　１０ｋＤａ）を用いて≦０．２ｍｇ／ｍＬまで濃縮し、液体窒素中で瞬間凍結し、－７０℃の冷凍庫中に保存した。

【０６２７】

改変したアセチルトランスフェラーゼ生化学アッセイ

被検化合物によるＫＡＴ酵素活性の阻害を判定するために、３８４ウェルの低容量アッセイプレートにおいて、８μＬの容量でアッセイ反応を実施した。この反応を、アッセイバッファー（１００ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７．８、１５ｍＭ　ＮａＣｌ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．０１％　Ｔｗｅｅｎ－２０、１ｍＭ　ジチオトレイトール、及び０．０１％　ｍ／ｖ　鶏卵白アルブミン）中で行った。反応混合物は、１μＭ　アセチルコエンザイムＡ、１００ｎＭの、限定したビオチン化により標識した全長組み換えヒストン（ＫＡＴ６Ａ、ＫＡＴ６Ｂ、ＫＡＴ７：Ｈ３．１、ＫＡＴ５、ＫＡＴ８：Ｈ４）、それぞれ１０／５／８／４０／２０ｎＭのＫＡＴ５／ＫＡＴ６Ａ／ＫＡＴ６Ｂ／ＫＡＴ７／ＫＡＴ８酵素、及びアセチルリシン特異的抗体（Ｈ３．１：Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｈ４：Ａｂｅａｍ）で構成した。被検化合物の１１点希釈系列をＤＭＳＯ中で調製し、ピンツールを用いて、基質が入ったアッセイプレート中に１００ｎＬの容量を移し、その後酵素を添加して反応を開始させた。陽性対照（化合物なし、ＤＭＳＯのみ）及び陰性対照（ＡｃＣｏＡを取り除いた）の反応混合物を同一のプレート上に入れ、本化合物で処理するウェルと同一量のＤＭＳＯを加えた。全ての試薬を添加した後、これらのプレートを接着性シールで密閉し、室温で９０分間インキュベートした。次いで、ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）タンパク質Ａアクセプタービーズ及びストレプトアビジンドナービーズ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ，　Ｗａｌｔｈａｍ，　ＭＡ）を含有し、最終濃度８μｇ／ｍＬとなる４μＬのアッセイバッファーを更に添加した。２時間のインキュベーション後に、ＥｎＶｉｓｉｏｎ　２１０３マルチラベルプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を用い、ＨＴＳ　ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）モードでこれらのプレートを読み取った。$ＩＣ_{50}$値は、生の読み取り値から、各反応の、同一のプレート上の対照に対する阻害率（％Ｉ）を計算し（％Ｉ＝（Ｉ－ＣＮ）／（ＣＰ－ＣＮ）、式中、ＣＮ／ＣＰはそれぞれ陰性／陽性反応の平均値である）、次いで化合物の濃度［Ｉ］に対する％Ｉのデータを％Ｉ＝（Ａ＋（（Ｂ－Ａ）／（１＋（（Ｃ／［Ｉ］）＾Ｄ））））（式中、Ａは下漸近線、Ｂは上漸近線、Ｃは$ＩＣ_{50}$値、Ｄは勾配である）に近似することにより得た。

【０６２８】

結果を以下の表８～１２に示す。

【表１６－１】

表８（ＭＯＺ－ＫＡＴ６Ａ）

実施例	IC_{50}（μM）
1	0.005
2	5.139
3	4.954
5	0.069
6	18.658
7	0.316
8	0.011
13	0.010
14	0.010
15	0.682
19	0.270
20	0.490
23	0.120
24	0.110
25	0.064
26	0.041
32	0.030
33	0.047
34	5.782
36	0.074

【表１６－２】

実施例	IC_{50}（μM）
39	0.032
41	0.005
43	0.014
46	0.064
49	1.685
50	6.186
56	0.010
57	0.403
59	0.032
60	0.010
68	0.108
75	0.308
78	0.203
81	0.552
84	0.017
86	0.096
91	0.024
93	0.098
96	0.149
97	0.417
113	98.977
118	0.046
120	0.017
129	0.250
134	0.024
135	0.047
139	0.100
144	0.021
145	0.649
146	0.002
147	0.029
150	1.022
153	0.054
155	0.595
157	8.797
158	1.732
159	0.371
160	0.471
161	0.269
162	0.029

【表１６－３】

実施例	IC_{50}（μM）
163	0.017
164	0.017
165	0.031
166	0.007
167	0.004
168	0.008
169	0.023
170	0.143
171	0.024
172	0.005
173	0.011
174	0.573
175	0.013
176	0.076
177	0.004
178	0.021
179	0.005
180	0.229
181	0.032
182	0.006
183	0.044
184	0.008
185	0.042
186	0.024
187	0.015
188	0.041
189	0.075
190	0.008
191	0.043
192	0.613
193	0.493
194	5.564
195	0.209
196	0.080
197	0.290
198	0.351
199	0.838
200	9.800
201	0.268
202	1.043

【表１６－４】

実施例	IC_{50}（μM）
203	0.427
204	0.122
205	0.970
206	1.391
208	1.597
209	0.378
210	0.303
211	2.180
212	0.241
213	0.002
214	0.009
215	0.004
216	0.028
217	0.265
218	0.153
219	3.586
220	0.020
221	0.572
222	0.131
223	0.216
224	0.165
225	0.447
226	0.075
227	1.362
228	0.007
230	0.761
231	0.100
232	0.252
233	0.013
234	0.072
235	0.009
236	0.010
237	0.010
238	0.188
239	0.017
240	0.021
241	0.082
242	2.774
243	12.281
244	6.828

【表１７－１】

表９（ＨＢＯ－ＫＡＴ７）

実施例	IC_{50}（μM）
1	0.076
2	28.029
3	49.934
6	21.294
7	1.176
8	0.134
13	0.128
14	0.083
15	0.874
19	1.003
20	1.253
23	2.884
24	0.583
25	12.045
26	5.071
32	0.356
33	0.551
34	11.469
36	3.380
39	0.299
41	0.059
43	0.086
46	1.078
49	3.133
50	49.069
56	0.063
57	0.840
59	0.403
60	0.201
68	0.601
75	1.148
78	3.526
81	4.600
84	0.062
86	0.787
91	0.074
93	1.794
96	1.114

【表１７－２】

実施例	IC_{50}（μM）
113	6.411
118	0.412
120	0.140
129	24.812
134	0.720
135	0.419
139	0.184
144	1.387
146	0.036
147	0.057
150	3.594
153	0.672
155	9.516
157	22.305
158	5.465
159	0.295
160	1.662
161	4.387
162	0.512
163	0.115
164	0.242
165	1.768
166	0.183
167	0.062
168	0.621
169	0.386
170	1.635
171	0.785
172	0.041
173	0.161
174	4.150
175	0.478
176	0.869
177	0.124
178	0.112
179	0.028
180	0.557
181	0.320
182	0.237
183	0.718

【表１７－３】

実施例	IC_{50}（μM）
184	0.114
185	0.264
186	1.962
187	0.115
188	0.215
189	0.214
190	0.414
191	0.243
192	2.304
193	1.937
194	26.048
195	2.215
196	0.025
197	7.530
198	8.374
199	6.566
200	>125
201	56.499
202	>125
203	1.671
204	59.533
205	2.728
206	1.207
208	4.509
209	1.675
210	1.121
211	6.072
212	1.091
213	0.111
214	0.050
215	0.020
216	0.152
217	1.189
218	9.410
219	104.980
220	0.214
221	0.072
222	0.023
223	1.008
224	0.204

【表１７－４】

実施例	IC_{50}（μM）
225	1.460
226	1.926
227	4.485
228	0.092
230	2.300
231	0.143
232	0.393
233	0.014
234	0.089
235	0.115
236	0.073
237	0.121
238	0.881
239	0.686
240	0.134
241	0.948
242	32.984
243	77.338
244	3.835

【表１８－１】

表１０（ＴＩＰ６０－ＫＡＴ５）

実施例	IC_{50}（μM）
1	0.068
2	60.736
3	99.577
5	0.493
6	>125
7	5.922
8	2.009
13	0.111
14	0.156
15	5.547
19	14.646
20	13.769
23	1.733
24	5.402
25	5.914
26	5.936
32	5.330
33	3.780

【表１８－２】

実施例	IC_{50}（μM）
34	70.321
36	5.471
39	3.060
41	0.032
43	0.266
46	4.050
49	>125
50	>125
56	0.061
57	0.725
59	0.721
60	0.058
68	7.215
75	14.078
78	4.541
81	6.652
84	0.426
86	0.521
91	0.090
93	1.999
96	13.329
97	26.114
113	>125
118	0.208
120	0.224
129	58.315
134	0.648
135	0.646
139	0.707
144	1.061
145	7.455
146	0.013
147	0.132
150	1.375
153	3.374
155	2.685
157	>125
158	26.795
159	3.201
160	13.225

【表１８－３】

実施例	IC_{50}（μM）
161	9.163
162	1.541
163	0.221
164	0.781
165	6.015
166	0.714
167	0.056
168	0.458
169	0.412
170	13.255
171	1.161
172	0.025
173	0.651
174	15.259
175	0.311
176	5.114
177	0.023
178	0.852
179	0.029
180	0.249
181	0.123
182	0.284
183	0.068
184	0.099
185	0.994
186	0.734
187	0.242
188	1.439
189	2.845
190	0.303
191	0.919
192	11.112
193	4.167
194	125.000
195	1.847
196	0.818
197	23.574
198	42.346
199	15.551
200	>125

【表１８－４】

実施例	IC_{50}（μM）
201	43.711
202	>125
203	3.750
204	>125
205	30.020
206	13.658
208	13.297
209	8.447
210	10.867
211	24.658
212	4.003
213	0.193
214	0.070
215	0.025
216	0.506
217	1.458
218	16.764
219	>125
220	1.432
221	1.573
222	0.149
223	3.325
224	9.008
225	5.124
226	3.728
227	98.725
228	0.111
230	4.899
231	0.306
232	2.741
233	0.154
234	1.368
235	0.034
236	0.113
237	0.163
238	1.815
239	0.597
240	0.309
241	1.011
242	122.908

【表１８－５】

実施例	IC_{50}（μM）
243	39.941
244	14.557

【表１９－１】

表１１（ＭＯＦ－ＫＡＴ８）

実施例	IC_{50}（μＭ）
1	4.541
2	>125
3	12.168
7	81.608
8	10.526
13	36.448
14	37.823
19	>125
20	62.808
25	>125
26	39.893
32	>125
33	>125
41	9.785
43	71.630
46	99.430
56	1.303
57	11.346
59	26.833
60	23.981
68	16.547
75	>125
78	>125
84	77.003
86	42.366
91	21.080
93	>125
96	>125
113	>125
118	>125
120	41.456
129	>125
134	15.671
139	75.833
144	46.671

【表１９－２】

実施例	IC_{50}（μM）
146	2.857
147	28.611
153	20.085
157	>125
158	30.651
159	16.307
160	4.889
161	22.952
162	34.488
163	14.704
164	34.379
165	>125
166	36.777
167	8.402
168	26.451
169	43.737
170	>125
171	>125
172	6.098
173	30.359
175	30.171
176	30.179
177	8.206
178	60.964
179	9.661
181	31.222
182	24.460
183	30.515
184	10.244
187	14.120
188	54.274
189	28.697
190	68.365
196	78.602
203	114.969
204	>125
213	15.171
214	20.058
215	5.724
216	58.551

【表１９－３】

実施例	IC_{50}（μM）
218	>125
219	>125
220	26.838
225	>125
226	>125
227	>125
228	9.660
231	6.533
232	34.952
233	9.251
234	23.550
235	3.227
236	19.618
237	15.260
238	25.625
239	75.640
240	62.623

【表２０－１】

表１２（ＱＫＦ－ＫＡＴ６Ｂ）

実施例	IC_{50}（μM）
1	0.060
8	0.210
14	0.058
25	0.610
26	0.120
32	0.155
36	0.724
41	0.028
46	0.589
60	0.039
91	0.350
93	1.782
113	>125
144	0.459
146	0.019
147	0.311
159	4.049
163	0.117
166	0.072
167	0.027

【表２０－２】

実施例	IC_{50}（μM）
168	0.037
172	0.281
179	0.088
181	0.077
182	0.059
196	0.991
197	0.780
198	1.383
199	6.172
201	5.259
202	>125
203	3.313
204	>125
213	0.022
215	0.065
220	0.134
221	4.335
231	3.239
233	0.254
238	5.869

【０６２９】

ヒストンＨ３リシン１４アセチル化バイオマーカーアッセイ

以下のアッセイにおいて、化合物のヒストンＨ３リシン１４のアセチル化（ＨＢＯ１によって媒介される）マーカーを阻害する能力を試験することができる。３８４ウェル光学測定用組織培養プレートにおいて、１０％ウシ胎児血清及び１０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓを添加したＲＰＭＩ培地中に、細胞株Ｕ２ＯＳをウェル当たり３，０００細胞の密度で播種した。上記細胞を標準的な培養条件（３７℃、５％　CO_2）下で２４時間接着させた。この期間の終了時に、上記細胞を無血清培地で洗浄した。ＤＭＳＯ中で調製した化合物の希釈液を上記無血清培地に添加し、陰性対照ウェルにはＤＭＳＯのみで処理し、１００％阻害の陽性対照には強力な阻害剤化合物（例えば（Ｚ）－４－フルオロ－Ｎ－（（３－ヒドロ

キシフェニル）スルホニル）－５－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボヒドラゾン酸）を１０μＭの濃度で添加した。２４時間インキュベートした後、上記細胞を室温にて４％　ホルムアルデヒドのＰＢＳ溶液で１５分間固定化し、リン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、０．２％　ＴｒｉｔｏｎＸ１００及び２％　ＢＳＡを含有するブロッキングバッファーでブロックした。抗Ｈ３Ｋ１４ａｃ特異的抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）のブロッキングバッファー溶液を添加し、４℃で終夜インキュベートした。洗浄後、ＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ　４８８色素（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）で標識した二次抗体及びＨｏｅｃｈｓｔ　３３３４２（１μｇ／ｍＬ、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を添加し、室温で２時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｏｐｅｒａ　ＨＣＳハイコンテンツイメージングプラットフォームで読み取った。Ｃｏｌｕｍｂｕｓ画像解析パイプラインを用いて、Ｈｏｅｃｈｓｔ　３３３４２染色により個々の核の位置を特定し、アセチル化レベルを同一の領域のＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ　４８８が関係する強度から計算した。結果として得られた細胞当りの平均強度を、同一プレート上の対照に対する阻害率に変換し、データを４パラメータロジスティックモデルに対して近似して、５０％阻害濃度（IC_{50}）を決定した。

【０６３０】

結果を以下の表１３示す。

【表２１－１】

表１３

実施例	IC_{50}（μM）
162	6.52
163	0.892
164	2.08
166	0.611
167	0.349
168	6.44
169	1.30
171	10.4
172	2.87
175	1.84
176	4.43
177	1.03
179	0.219
181	35.3
182	0.488
186	>40.0
187	0.491
188	0.427
189	>20.0
190	4.95
193	31.2
196	0.095
201	>40.0
203	2.26
212	4.15
213	4.94
214	3.60
215	0.221
216	14.1
217	1.29
220	0.917
221	1.66

【表２１－２】

222	0.437
225	>40.0
226	24.4
228	3.25
231	3.88
233	3.20
237	0.498
238	13.7
239	19.2
240	3.32
244	>40.0

【０６３１】

Ｈ２Ａ．Ｚリシン７アセチル化バイオマーカーアッセイ

以下のアッセイにおいて、化合物のヒストンＨ２Ａ．Ｚリシン７のアセチル化マーカー（ＴＩＰ６０によって媒介される）を阻害する能力を試験することができる。３８４ウェル光学測定用組織培養プレートにおいて、１０％ウシ胎児血清及び１０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓを添加したＲＰＭＩ培地中に、細胞株Ｕ２ＯＳをウェル当たり３，０００細胞の密度で播種した。上記細胞を標準的な培養条件（３７℃、５％　CO_2）下で２４時間接着させた。この期間の終了時に、上記細胞を無血清培地で洗浄した。ＤＭＳＯ中で調製した化合物の希釈液を上記無血清培地に添加し、陰性対照ウェルにはＤＭＳＯのみで処理し、１００％阻害の陽性対照には、強力な阻害剤化合物であり、化合物１４６である７－ヨード－Ｎ－（２－（オキサゾール－２－イル）－２－フェニルエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，２，４］チアジアジン－３－カルボキサミド１，１－ジオキシドの鏡像異性体１を３０μＭの濃度で添加した。２４時間インキュベートした後、上記細胞を室温にて４％　ホルムアルデヒドのＰＢＳ溶液で１５分間固定化し、リン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、０．２％　ＴｒｉｔｏｎＸ１００及び２％　ＢＳＡを含有するブロッキングバッファーでブロックした。抗Ｈ２Ａ．ＺＫ７ａｃ特異的抗体（Ａｂｃａｍ）のブロッキングバッファー溶液を添加し、４℃で終夜インキュベートした。洗浄後、ＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ　４８８色素（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）で標識した二次抗体及びＨｏｅｃｈｓｔ　３３３４２（１μｇ／ｍＬ、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を添加し、室温で２時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｏｐｅｒａ　ＨＣＳハイコンテンツイメージングプラットフォームで読み取った。Ｃｏｌｕｍｂｕｓ画像解析パイプラインを用いて、Ｈｏｅｃｈｓｔ　３３３４２染色により個々の核の位置を特定し、アセチル化レベルを同一の領域のＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ　４８８が関係する強度から計算した。結果として得られた細胞当りの平均強度を、同一プレート上の対照に対する阻害率に変換し、データを４パラメータロジスティックモデルに対して近似して、５０％阻害濃度（IC_{50}）を決定した。

【０６３２】

結果を以下の表１４示す。

【表２２－１】

表１４

実施例	IC_{50}（μM）
162	10.9

【表２２－２】

163	1.52
164	2.82
166	5.35
167	0.516
168	8.85
169	9.88
171	>40.0
172	2.09
175	11.9
176	15.4
177	1.18
178	20.5
179	1.10
180	37.5
181	>40.0
182	8.10
183	33.2
184	8.28
186	>40.0
187	5.46
189	>40.0
190	31.1
191	>40.0
193	>40.0
196	0.882
201	>40.0
203	>40.0
204	>40.0
213	29.5
214	8.78
215	4.44
216	15.9
217	32.1
220	7.81
221	6.87
222	1.28
225	>40.0
226	>40.0
228	5.71
231	4.52
233	1.99

【表２２－３】

234	6.15
235	1.08
236	7.85
237	3.41
240	11.21
241	>40.0

【０６３３】

ヒストンＨ３リシン２３アセチル化バイオマーカーアッセイ

以下のアッセイにおいて、化合物のヒストンＨ３Ｋ２３マーカーのアセチル化（ＫＡＴ６によって媒介される）を阻害する能力を試験することができる。９６ウェル光学測定用組織培養プレートにおいて、ＲＰＭＩ培地及び１０％ウシ胎児血清中に、細胞株Ｕ２ＯＳをウェル当たり９，０００細胞の密度で播種し、標準的な培養条件（３７℃、５％ CO_2）下で２４時間接着させた。この期間の終了時に上記培地を吸引した。ＤＭＳＯ中で調製した化合物の希釈液を培地に添加し、陰性対照ウェルにはＤＭＳＯのみで処理し、１００％阻害の陽性対照には強力な阻害剤化合物（例えばＣＡＳ ２０５５３９７－２８－７、安息香酸，３－フルオロ－５－（２－ピリジニル）－，２－［（２－フルオロフェニル）スルホニル］ヒドラジド）（Ｂａｅｌｌ，Ｊ．，Ｎｇｕｙｅｎ，Ｈ．Ｎ．，Ｌｅａｖｅｒ，Ｄ．Ｊ．，Ｃｌｅａｒｙ，Ｂ．Ｌ．，Ｌａｇｉａｋｏｓ，Ｈ．Ｒ．，Ｓｈｅｉｋｈ，Ｂ．Ｎ．，Ｔｈｏｍａｓ．Ｔ．Ｊ．，Ａｒｙｌ ｓｕｌｆｏｎｏｈｙｄｒａｚｉｄｅｓ，ＷＯ２０１６１９８５０７Ａ１，２０１６）を１０μＭの濃度で添加し、２００μＬを上記細胞に移した。２４時間インキュベートした後、室温にて、上記細胞を３．７％ ホルムアルデヒドのＰＢＳ溶液で２０分間固定化し、０．１％ Ｔｗｅｅｎ ２０を含有するリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し（５×５分間）、０．１％ ＴｒｉｔｏｎＸ１００を含有するＯｄｙｓｓｅｙブロッキングバッファー（ＬＩ－ＣＯＲ，Ｌｉｎｃｏｌｎ，ＮＥ）でブロックした。抗Ｈ３Ｋ２３ａｃ特異的抗体（Ａｂｃａｍ ａｂ１７７２７５）の０．１％ Ｔｗｅｅｎ ２０を含有するＯｄｙｓｓｅｙブロッキングバッファーの溶液を添加し、４℃で１６時間インキュベートした。洗浄（上記と同様）後、Ａｌｅｘａ６４７色素（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）で標識した二次抗体及びＨｏｅｃｈｓｔ ３３３４２（１μｇ／ｍＬ、ＳｉｇｍａＡｌｄｒｉｃｈ）を添加し、１時間インキュベートした。プレートを上記と同様に洗浄し、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ Ｐｈｅｎｉｘハイコンテンツイメージングプラットフォームで読み取った。Ｃｏｌｕｍｂｕｓ画像解析パイプラインを用いて、Ｈｏｅｃｈｓｔ ３３３４２染色により個々の核の位置を特定し、アセチル化レベルを同一の領域のＡｌｅｘａ６４７が関係する強度から計算した。結果として得られた細胞当りの平均強度を、同一プレート上の対照に対する阻害率に直接変換し、データを４パラメータロジスティックモデルに対して近似して、５０％阻害濃度（IC_{50}）を決定した。

【０６３４】

結果を以下の表１５に示す。

【表２３－１】

表１５

実施例	IC_{50}（μM）
1	0.064
8	5.865

【表２３－２】

実施例	IC_{50}（μM）
14	1.063
25	3.822
26	1.078
32	>10
36	0.263
41	0.035
46	0.178
57	>10
60	1.418
91	7.687
93	>10
97	>10
113	>10
144	0.104
146	0.016
147	0.482
159	5.089
163	0.453
166	0.093
167	0.057
168	0.525
172	>10
175	0.154
177	0.195
179	0.112
181	>10
182	0.084
186	>10
193	9.078
196	1.009
197	3.040
198	5.198
199	10.000
201	>10
202	>10
203	>10
204	>10
213	0.116
215	0.953
220	0.540

【表２３－３】

実施例	IC_{50}（μM）
221	>10
222	7.148
231	>10

【０６３５】

引用文献

Ａｇｇａｒｗａｌ ａｎｄ Ｃａｌｖｉ, Ｎａｔｕｒｅ, ２００４, ４３０, ３７２－３７６ ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎａｔｕｒｅ０２６９４
Ａｖｖａｋｕｍｏｖ ｅｔ ａｌ．, Ｏｎｃｏｇｅｎｅ, ２００７, ２６, ５３９５－５４０７ ｄｏｉ：１０．１０３８／ｓｊ．ｏｎｃ．１２１０６０８
Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．, Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．, １９７７, ６６, １－１９ ｄｏｉ：１０．１００２／ｊｐｓ．２６００６６０１０４
Ｂｏｒｒｏｗ ｅｔ ａｌ．, Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．, １９９６, １４, ３３－４１ ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｇ０９９６－３３
Ｄｅｋｋｅｒ ｅｔ ａｌ．, Ｄｒｕｇ, Ｄｉｓｃｏｖ．Ｔｏｄａｙ, ２０１４, １９, ６５４－６６０ ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｄｒｕｄｉｓ．２０１３．１１．０１２
Ｄｏｙｏｎ ｅｔ ａｌ．, Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．, ２００６, ２１, ５１－６４ ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｍｏｌｃｅｌ．２００５．１２．００７
Ｄｈｕｂａｎ ｅｔ ａｌ．, Ｓｃｉ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．, ２０１７, ２, ９２９７ ｄｏｉ：１０．１１２６／ｓｃｉｉｍｍｕｎｏｌ．ａａｉ９２９７
Ｄｕｏｎｇ ｅｔ ａｌ．, Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．, ２０１３, ７３, ５５５６－５５６８ ｄｏｉ：１０．１１５８／０００８－５４７２．ＣＡＮ－１３－００１３
Ｇｈｉｚｚｏｎｉ ｅｔ ａｌ．, Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．, ２０１２, ４７, ３３７－３４４ ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｅｊｍｅｃｈ．２０１１．１１．００１
Ｇｉｌ ｅｔ ａｌ．, Ｊ．Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ, ２０１７, １５０, ２９７－３０９ ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｊｐｒｏｔ．２０１６．１０．００３
Ｇｏｂｅｒｔ, Ｍ．ｅｔ ａｌ．, Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ, ２００９, ６９, ２０００－２００９ ｄｏｉ：１０．１１５８／０００８－５４７２．ＣＡＮ－０８－２３６０
Ｈｏｌｂｅｒｔ ｅｔ ａｌ．, Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．, ２００７, ２８２, ３６６０３－３６６１３ ｄｏｉ：１０．１０７４／ｊｂｃ．Ｍ７０５８１２２００
Ｉｉｚｕｋａ ｅｔ ａｌ．, Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．, ２００６, ２６, １０９８－１１０８ ｄｏｉ：１０．１１２８／ＭＣＢ．２６．３．１０９８－１１０８．２００６
Ｉｉｚｕｋａ ｅｔ ａｌ．, Ｃａｎｃｅｒ Ｓｃｉ．, ２０１３, １０４, １６４７－１６５５ ｄｏｉ：１０．１１１１／ｃａｓ．１２３０３
Ｊｅｏｎｇ, ｅｔ ａｌ．, Ｂｌｏｏｄ Ｒｅｓ ２０１６ ５１（３）, １５２－１５４ ｄｏｉ：１０．５０４５／ｂｒ．２０１６．５１．３．１５２
Ｊｏｓｈｉ, ｅｔ ａｌ．, Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ２０１５, ４３, ５７９－５９０ ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｉｍｍｕｎｉ．２０１５．０８．００６

Li, B. et al., PNAS, 2007, 104, 4571-4576 doi:10.1073/pnas.0700298104
Melero, et al. Nature Reviews Cancer, 2015, 15, 457-472 doi:10.1038/nrc3973
Merson et al., J. Neurosci., 2006, 26, 11359-11370 doi:10.1523/JNEUROSCI.2247-06.2006
Miller, A.M. et al. J. Immunol., 2006, 177, 7398-7405 doi:10.4049/jimmunol.177.10.7398
Persa, E. et al. Cancer Letters, 2015 368(2), 252-261 doi:10.1016/j.canlet.2015.03.003
Sheikh et al., Blood, 2015, 125(12), 1910-21 doi:10.1182/blood-2014-08-594655
Shi et al, Nature Biotech, 2015, 33, 661-667 doi:10.1038/nbt.3235
Su et al., Int. J. Mol. Sci., 2016, 17, 1-18 doi:10.3390/ijms17101594
Stern et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol., 2005, 54, 11-29 doi:10.1016/j.critrevonc.2004.10.011
Thomas et al., Development, 2000, 127, 2537-2548 PMID:10821753
Tao, H. et al., Lung Cancer, 2012, 75, 95-101 doi:10.1016/j.lungcan.2011.06.002
Turner-Ivey et al., Neoplasia, 2014, 16(8): 644-655 doi:10.1016/j.neo.2014.07.007
Valerio et al., Cancer Research, 2017, 77(7), 1753-62 doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-2374
Vizmanos et al., Genes Chromosomes Cancer, 2003, 36(4), 402-405 doi:10.1002/gcc.10174
Voss et al., BioEssays, 2009, 31(10), 1050-1061 doi:10.1002/bies.200900051
Wang, L., et al. EBioMedicine, 2016, 13, 99-156 doi:10.1016/j.ebiom.2016.10.018
Wang, X. et al., Oncogene, 2017, 36, 3048-3058 doi:10.1038/onc.2016.458
Xiao, Y. et al., Cell reports, 2014, 7, 1471-1480 doi:10.1016/j.celrep.2014.04.021
Yan, M. et al., Breast Cancer Research, 2011, 13, R47 doi:10.1186/bcr2869
Zack et al., Nature Genetics 2013 45, 1134-1140 doi:10.1038/ng.2760
Zhang et al., Mini. Rev. Med. Chem., 2017, 17, 1-8 doi:10.2174/1389557516666160

９２３１２５０３１

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14
A61K 31/549	*(2006.01)*	A61K	31/549
C12N 15/12	*(2006.01)*	C12N	15/12

(72)発明者 リチャード・チャールズ・フォイツィク
オーストラリア国３０５２ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード３８１、モナシュ・ユニバーシティ
(72)発明者 ミシェル・アン・カメリーノ
オーストラリア国３０５２ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード３８１、モナシュ・ユニバーシティ
(72)発明者 ヘレン・レイチェル・ラギアコス
オーストラリア国３０５２ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード３８１、モナシュ・ユニバーシティ
(72)発明者 スコット・レイモンド・ウォーカー
オーストラリア国３０５２ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード３８１、モナシュ・ユニバーシティ
(72)発明者 イルバ・エリサベツ・バーグマン・ボジキス
オーストラリア国３０５２ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード３８１、モナシュ・ユニバーシティ
(72)発明者 グレイム・アーバイン・スティーブンソン
オーストラリア国３０００ビクトリア、パークビル、グラッタン・ストリート３０５、レベル１３、キャンサー・セラピューティクス・シーアールシー
(72)発明者 アンソニー・ニコラス・クッツゥーペ
オーストラリア国３９３０ビクトリア、マウント・エリザ、アンダカニ・コート１４、シンセシス・メディシナル・ケミストリー
(72)発明者 ポール・アンソニー・スタップル
オーストラリア国３０５２ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード３８１、モナシュ・ユニバーシティ

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第１９９８／２１１８６（WO，Ａ１）
国際公開第２０１６／１９８５０７（WO，Ａ１）
J. Med. Chem., 2001年09月19日, Vol. 44, No. 21, pp. 3488-3503

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ２８５／２４
Ａ６１Ｐ ３５／００
Ｃ０７Ｄ ４１７／０４
Ｃ０７Ｄ ４１７／１２
Ｃ０７Ｄ ４１７／１４
Ｃ０７Ｄ ５１３／０４
Ａ６１Ｋ ３１／５４９
Ｃ１２Ｎ １５／１２
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＡＲＰＡＴ（ＳＴＮ）