

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5291623号
(P5291623)

(45) 発行日 平成25年9月18日 (2013. 9. 18)

(24) 登録日 平成25年6月14日 (2013. 6. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/44 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

C O 7 D 295/12 (2006. 01)

C O 7 D 209/44 C S P

A 6 1 K 31/496

C O 7 D 401/04

A 6 1 K 31/4545

C O 7 D 295/12

A

請求項の数 5 (全 528 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-525021 (P2009-525021)
(86) (22) 出願日 平成19年8月14日 (2007. 8. 14)
(65) 公表番号 特表2010-501514 (P2010-501514A)
(43) 公表日 平成22年1月21日 (2010. 1. 21)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2007/058408
(87) 国際公開番号 W02008/022945
(87) 国際公開日 平成20年2月28日 (2008. 2. 28)
審査請求日 平成21年4月20日 (2009. 4. 20)
(31) 優先権主張番号 102006039003. 2
(32) 優先日 平成18年8月19日 (2006. 8. 19)
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

前置審査

(73) 特許権者 503385923
ベーリンガー インゲルハイム インター
ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
シュレンクテル ハフツング
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
ハイム アム ライン ビンガー シュト
ラーセ 1 7 3
(74) 代理人 100092093
弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人 100082005
弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(74) 代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

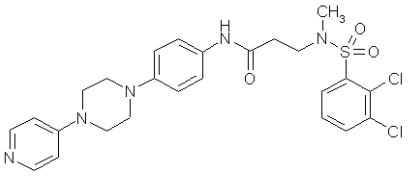
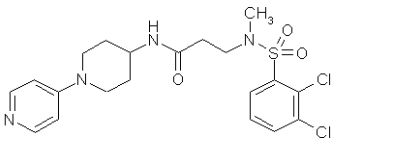
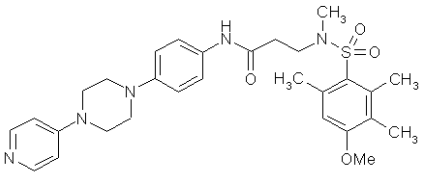
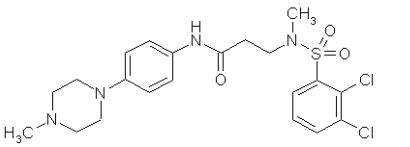
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規化合物

(57) 【特許請求の範囲】

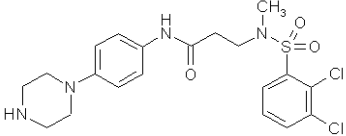
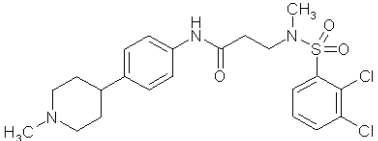
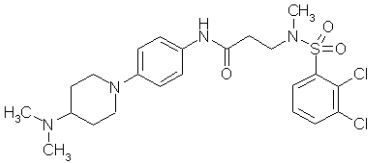
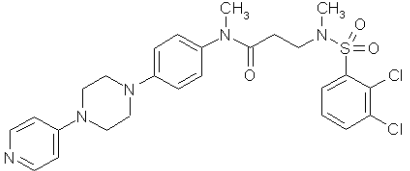
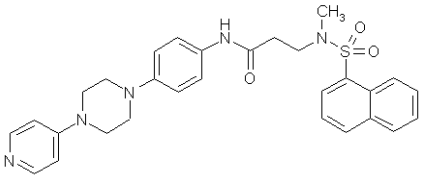
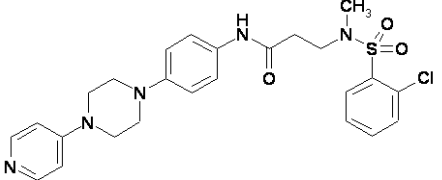
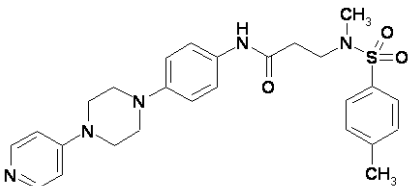
【請求項 1】

下記の化合物群から選択される化合物、その鏡像体、ジアステレオマー、又は塩。

(1)	 <chem>CN(C1CCN(C1)c2cccnc2)C3=CC=C(NC(=O)CCNS(=O)(=O)c4cc(Cl)cc(Cl)c4)C=C</chem>
(2)	 <chem>CN(C1CCN(C1)c2cccnc2)C3=CC=C(NC(=O)CCNS(=O)(=O)c4cc(Cl)cc(Cl)c4)C=C</chem>
(3)	 <chem>CN(C1CCN(C1)c2cccnc2)C3=CC=C(NC(=O)CCNS(=O)(=O)c4cc(C)c(OC)c(C)c4)C=C</chem>
(4)	 <chem>CN(C1CCN(C1)c2cccnc2)C3=CC=C(NC(=O)CCNS(=O)(=O)c4cc(Cl)cc(Cl)c4)C=C</chem>

10

20

(5)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	

10

20

30

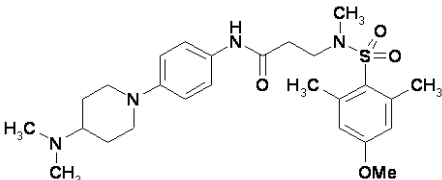
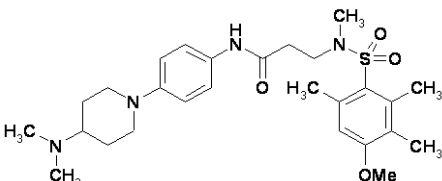
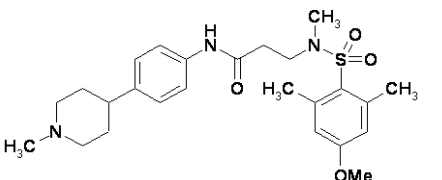
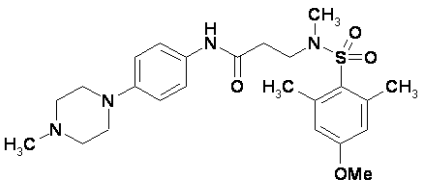
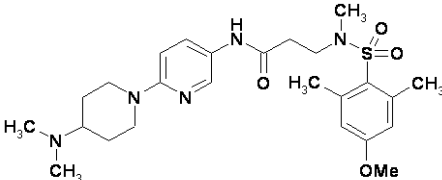
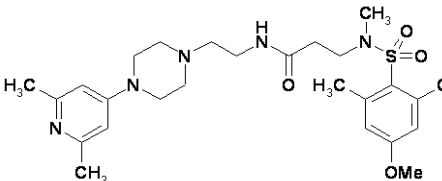
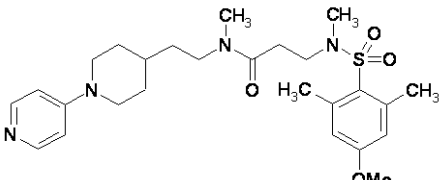
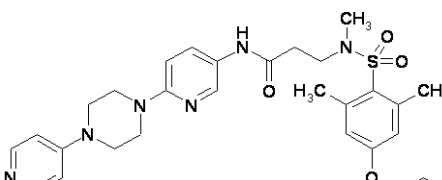
(13)	 <chem>CN(C1CCN(C1)c2ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c3)cc2)c4ccc(C)cc4OC</chem>
(14)	 <chem>CN(C1CCN(C1)c2ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3ccc(C)cc3)cc2)c4ccc(C)cc4</chem>
(15)	 <chem>CN(C1CCN(C1)c2ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cccc(C)c3)cc2)c4ccccc4C</chem>
(16)	 <chem>CN(C1CCN(C1)c2ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3ccccc3)cc2)c4ccccc4</chem>
(17)	 <chem>CN(C1CCN(C1)CCNC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c2cc(Cl)cc(Cl)c2)c3ccc(C)cc3</chem>
(19)	 <chem>CN(C1CCN(C1)CCNC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c2cc(Cl)cc(Cl)c2)C</chem>
(21)	 <chem>CN(C1CCN(C1)c2ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(Cl)cc(Cl)c3)cn2)c4ccc(C)cc4</chem>
(22)	 <chem>CN(C1CCN(C1)c2ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c3)cn2)c4ccc(C)cc4OC</chem>

10

20

30

40

(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	

10

20

30

40

(31)	
(32)	
(33)	
(35)	
(36)	
(37)	
(39)	
(40)	

(41)	 <chem>CCN(CC)CC1CCN(CC1)C2=CC=C(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)C3=CC(=C(C)C)C=C3OC)C=C2.Cl</chem>
(42)	 <chem>CCN(C)CC1CCN(CC1)C2=CC=C(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)C3=CC(=C(C)C)C=C3OC)C=C2.Cl</chem>
(43)	 <chem>CCN(C)CC1CCN(CC1)C2=CC=C(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)C3=CC(=C(C)C)C=C3OC)C=C2.C(F)(F)F</chem>
(44)	 <chem>CCN(C)CC1CCN(CC1)C2=CC=NC(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)C3=CC(=C(C)C)C=C3OC)=C2.Cl</chem>
(45)	 <chem>CCN(CC)CC1CCN(CC1)C2=CC=NC(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)C3=CC(=C(C)C)C=C3OC)=C2.Cl</chem>
(46)	 <chem>CCN(C)CC1CCN(CC1)C2=CC=C(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)C3=CC(=C(C)C)C=C3OC)C=C2.Cl</chem>
(51)	 <chem>CCN(C)CC1CCN(CC1)C2=CC=C(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)C3=CC(=C(C)C)C=C3OC)C=C2.Cl</chem>
(52)	 <chem>CCN(C)CC1CCN(CC1)C2=CC=C(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)C3=CC(=C(C)C)C=C3OC)C=C2.C(F)(F)F</chem>

10

20

30

40

(83)	 HCl
(86)	 HCl
(87)	 HCl
(88)	 HCl
(89)	 TFA
(90)	 TFA
(91)	 TFA

10

20

30

40

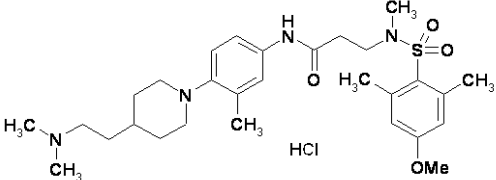
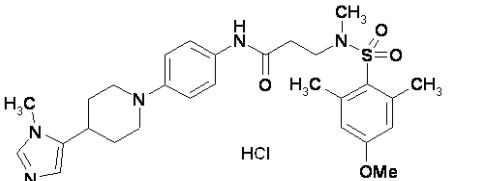
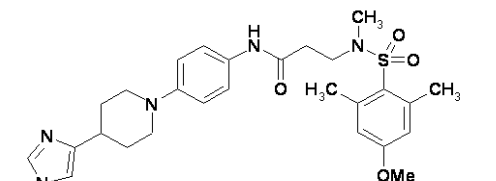
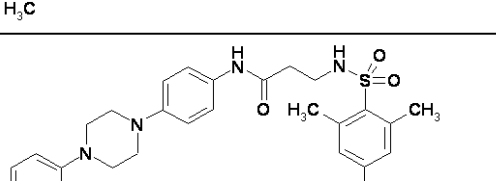
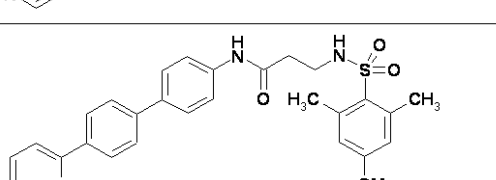
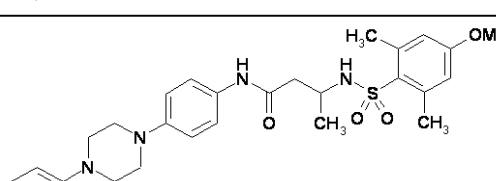
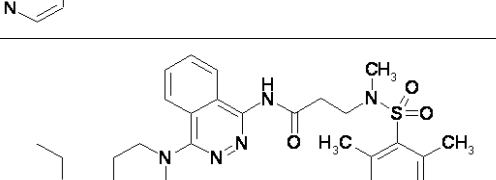
(92)	2HCl
(93)	2HCl
(94)	TFA
(95)	TFA
(96)	TFA
(97)	HCl
(98)	HCl

10

20

30

40

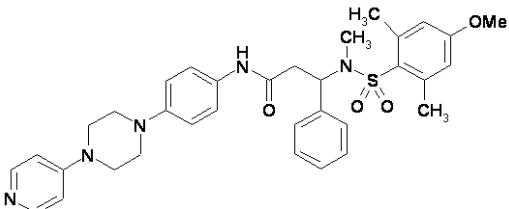
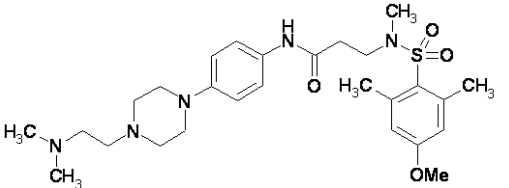
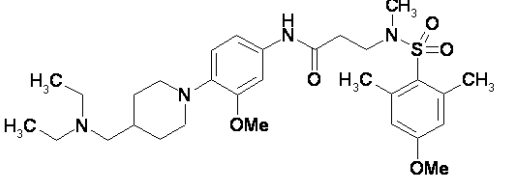
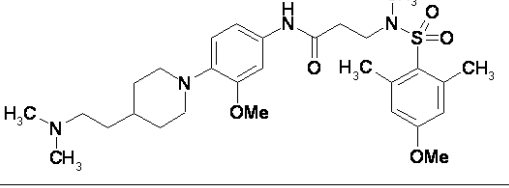
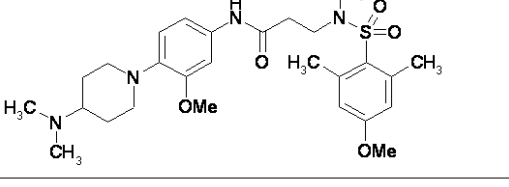
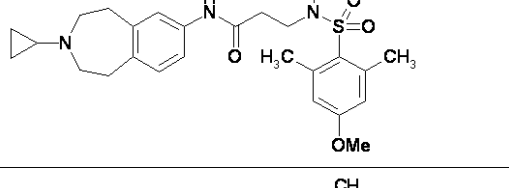
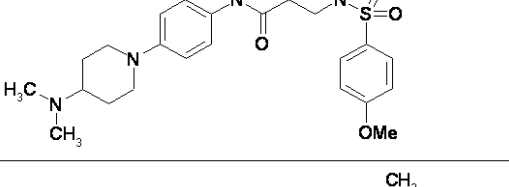
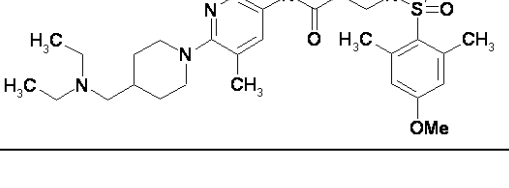
(99)	 <chem>CN(C)CCN1CCCCC1c2ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c(C)c3)cc2C</chem> HCl
(100)	 <chem>CN1C=CN=C1C2CCCCC2c3ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4)cc3</chem> HCl
(101)	 <chem>CN1C=CN=C1C2CCCCC2c3ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4)cc3</chem> HCl
(140)	 <chem>CN1CCN(Cc2cccnc2)CC1c3ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4)cc3</chem> HCl
(141)	 <chem>c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)Nc3ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4)cc3</chem> HCl
(142)	 <chem>CN1CCN(Cc2cccnc2)CC1c3ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4)cc3</chem> HCl
(143)	 <chem>CN1CCN(Cc2cccnc2)CC1c3ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4)cc3</chem> HCl

10

20

30

40

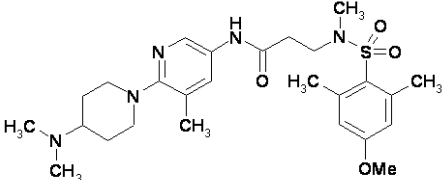
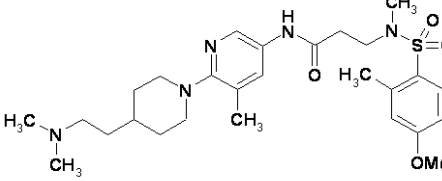
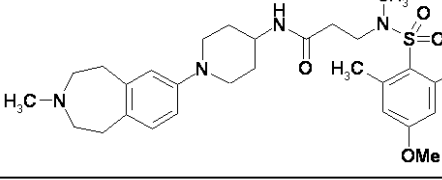
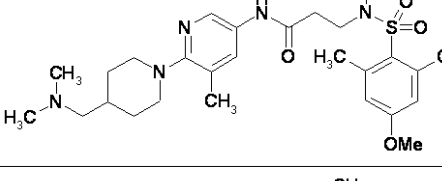
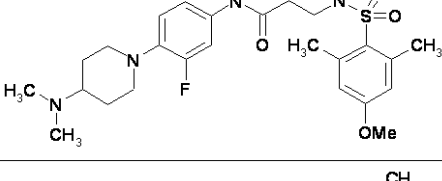
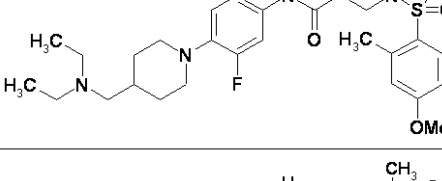
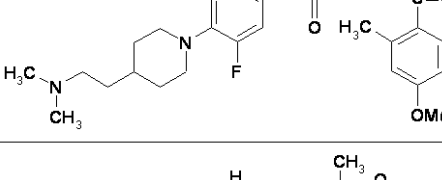
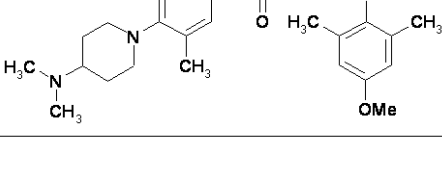
(146)	
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	
(158)	
(169)	
(170)	

10

20

30

40

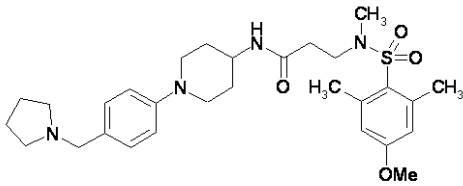
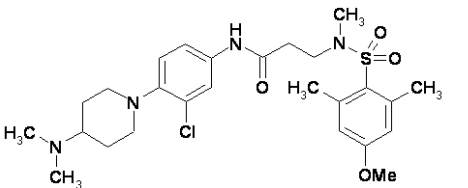
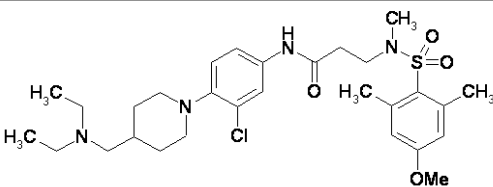
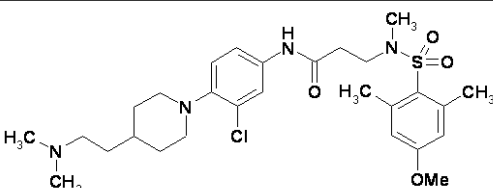
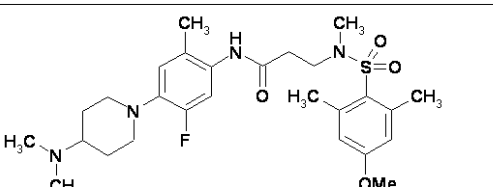
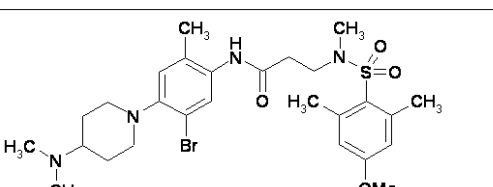
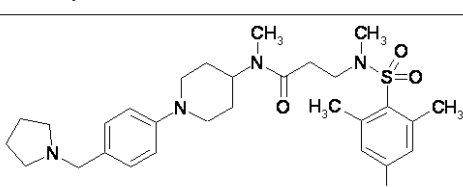
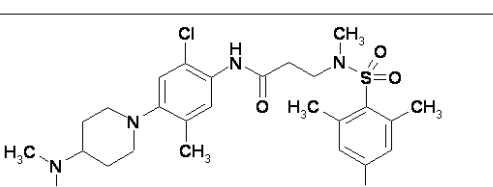
(171)	
(172)	
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	
(177)	
(178)	

10

20

30

40

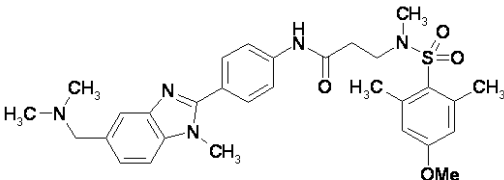
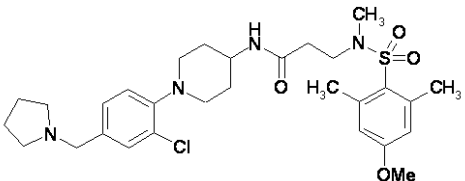
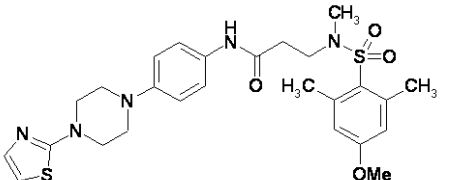
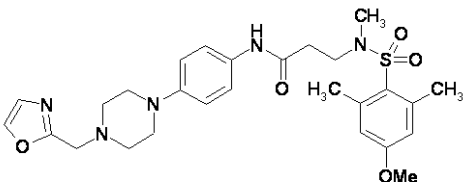
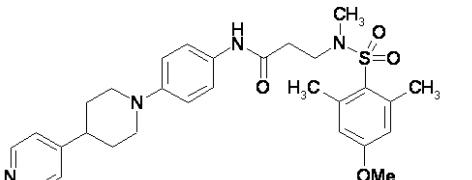
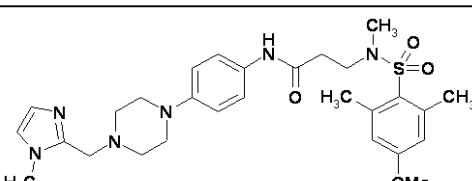
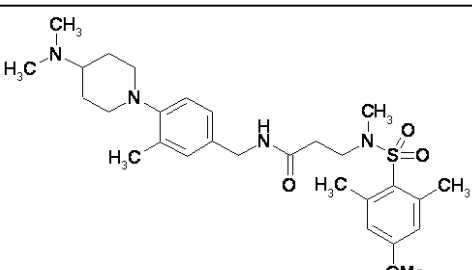
(179)	
(180)	
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	

10

20

30

40

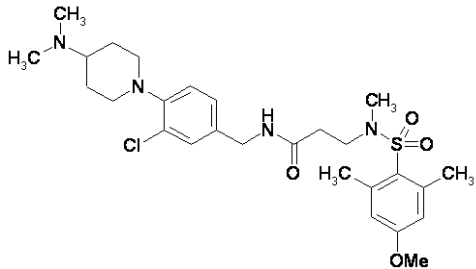
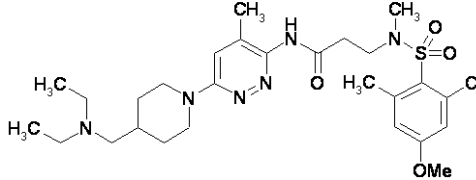
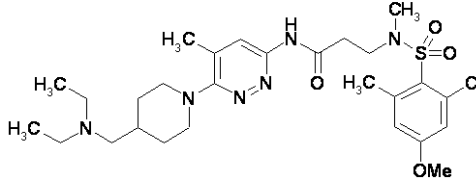
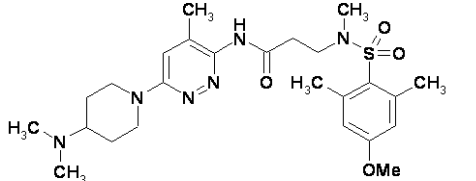
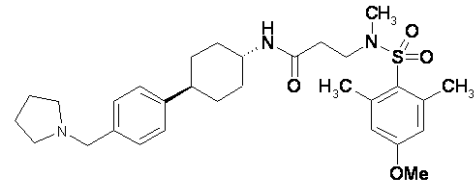
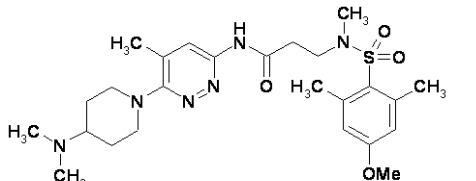
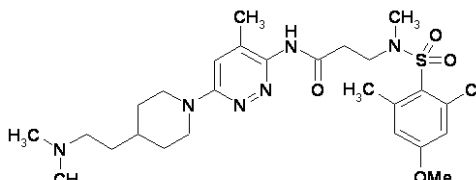
(187)	
(188)	
(189)	
(192)	
(194)	
(195)	
(204)	

10

20

30

40

(206)	
(209)	
(210)	
(211)	
(212)	
(213)	
(214)	

10

20

30

40

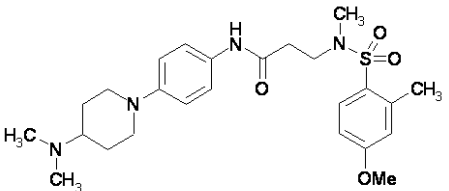
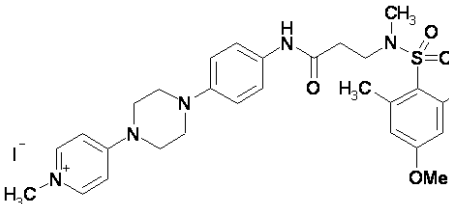
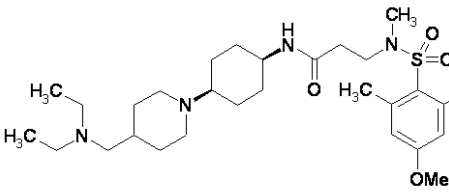
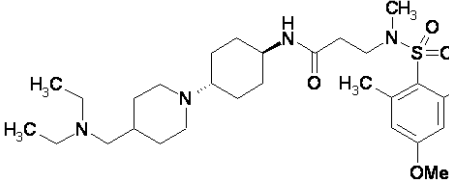
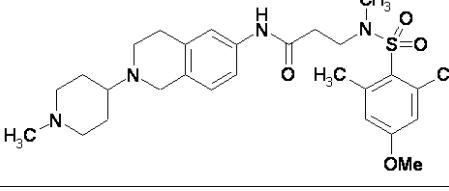
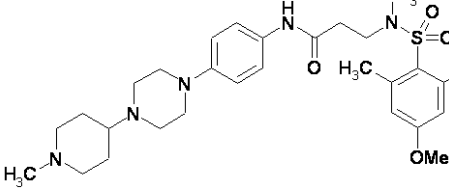
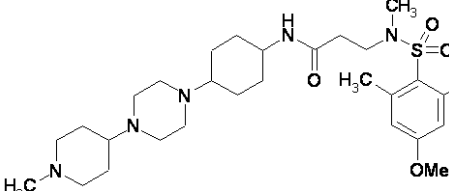
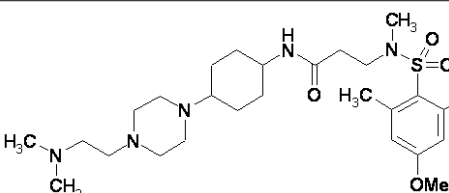
(215)	
(216)	
(217)	
(218)	
(219)	
(220)	
(221)	
(223)	

10

20

30

40

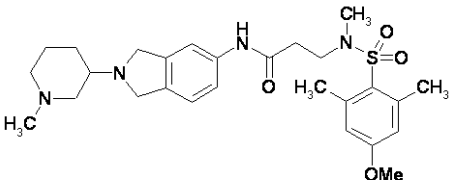
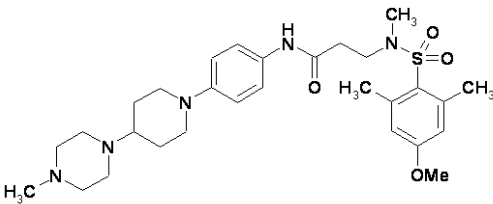
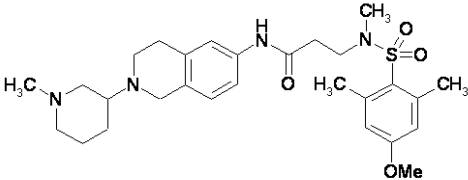
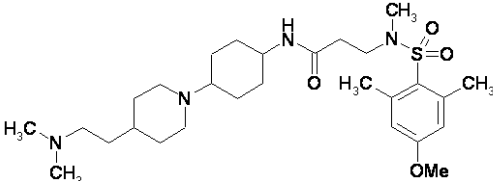
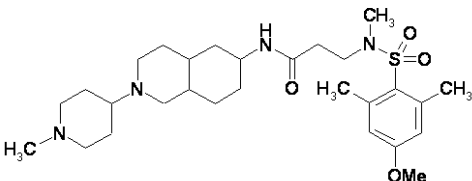
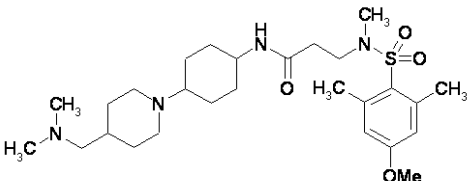
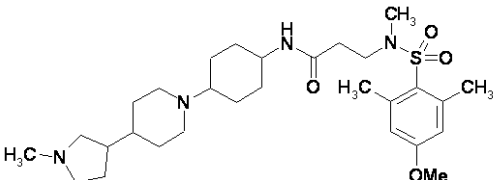
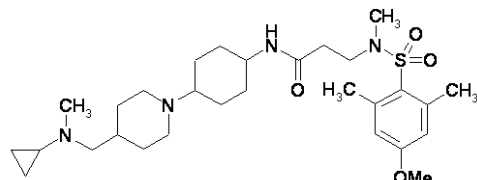
(226)	
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	
(231)	
(232)	
(233)	

10

20

30

40

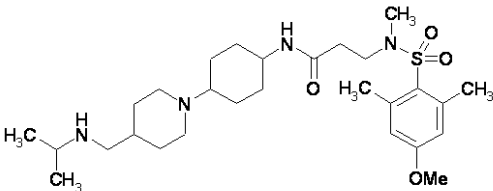
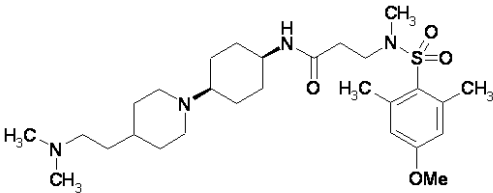
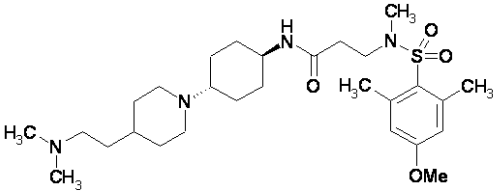
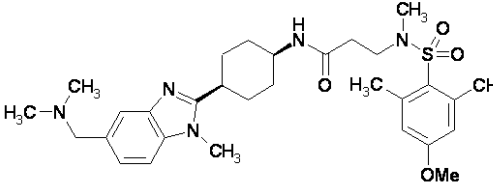
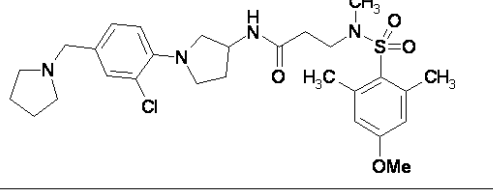
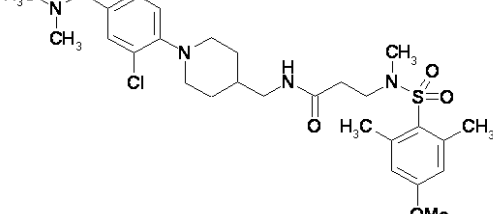
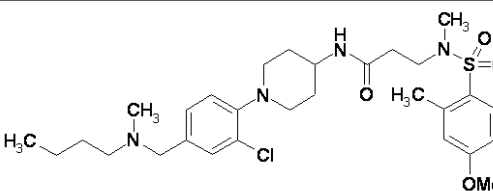
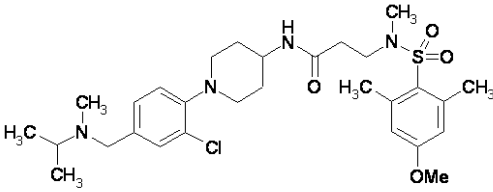
(234)	
(235)	
(236)	
(237)	
(243)	
(246)	
(247)	
(248)	

10

20

30

40

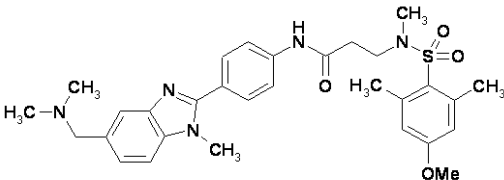
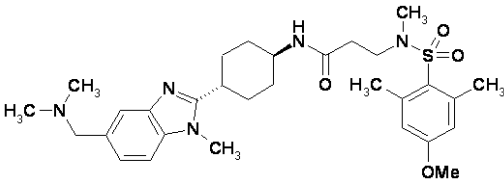
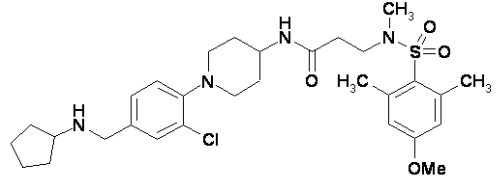
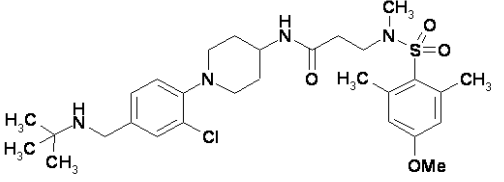
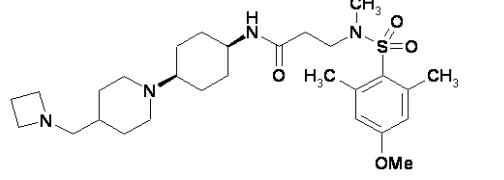
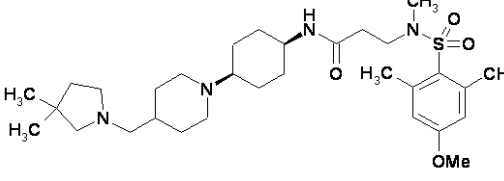
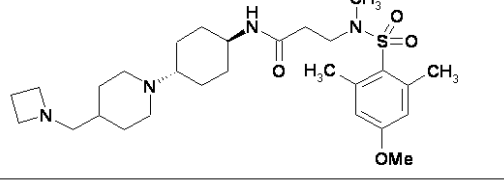
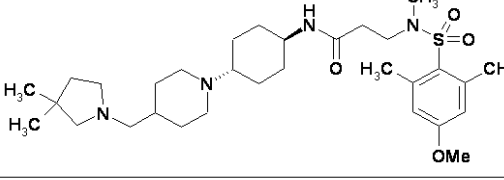
(249)	
(250)	
(251)	
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	
(256)	

10

20

30

40

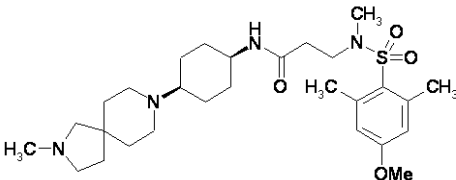
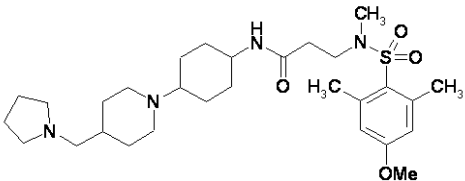
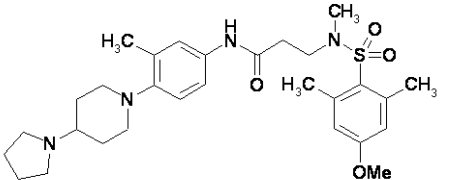
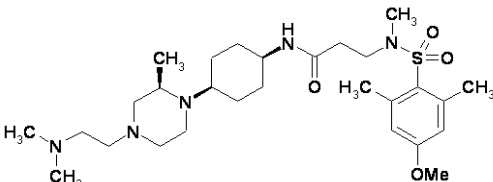
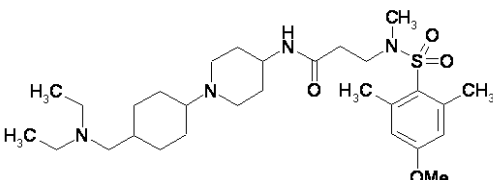
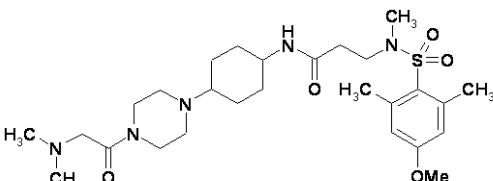
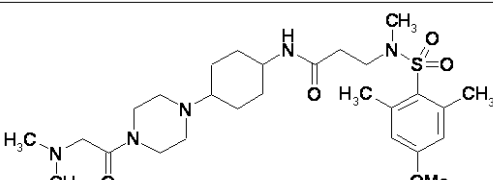
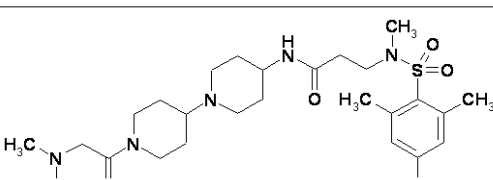
(257)	
(258)	
(259)	
(260)	
(261)	
(262)	
(263)	
(264)	

10

20

30

40

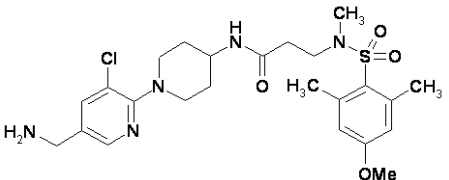
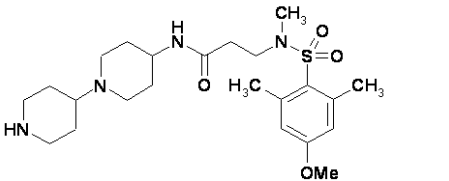
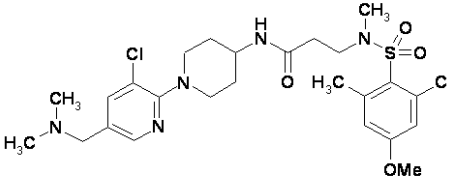
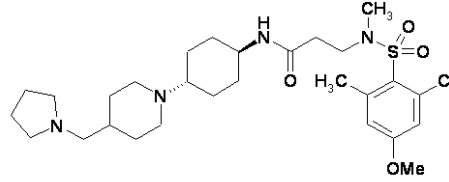
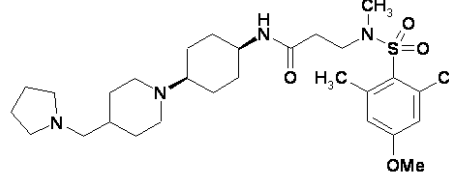
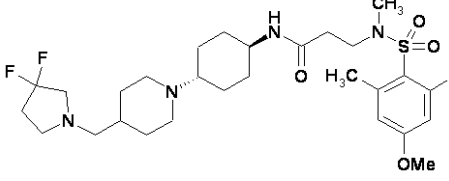
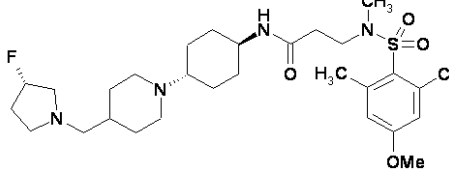
(265)	
(268)	
(269)	
(273)	
(274)	
(275)	
(276)	
(277)	

10

20

30

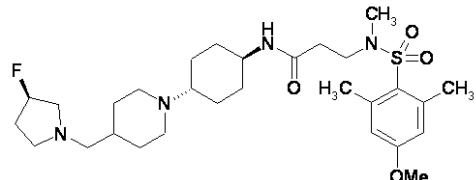
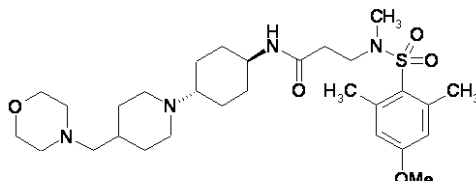
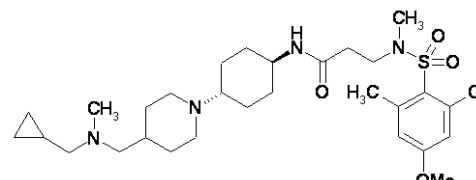
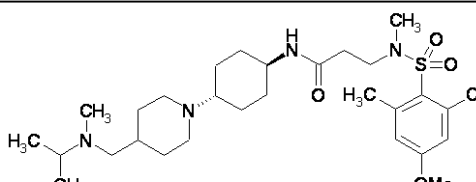
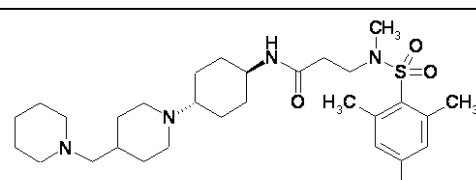
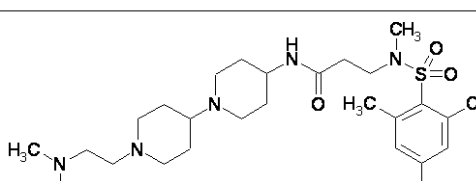
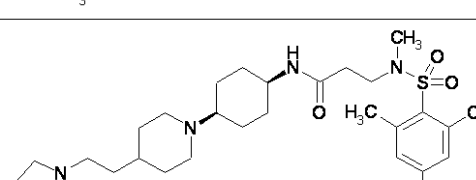
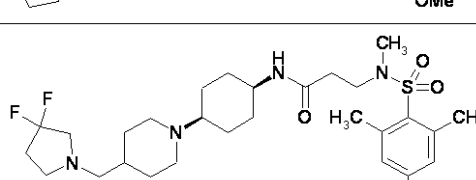
40

(279)	
(280)	
(281)	
(284)	
(285)	
(286)	
(287)	

10

20

30

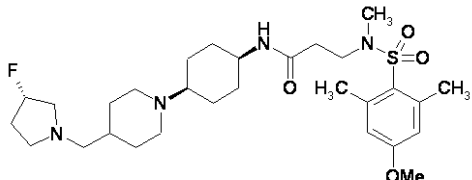
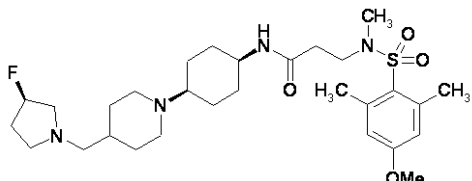
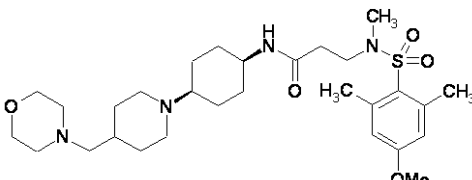
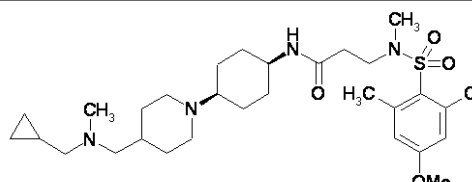
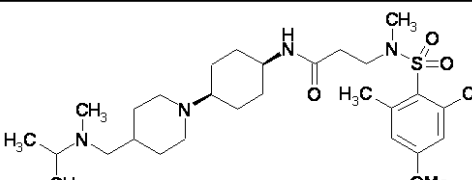
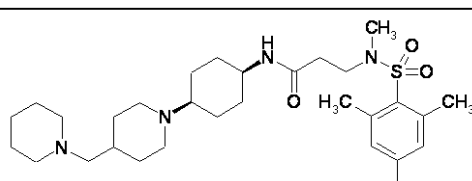
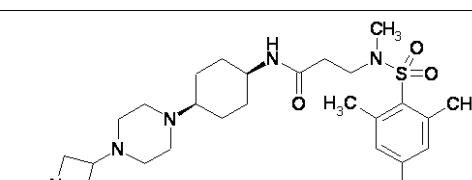
(288)	
(289)	
(290)	
(291)	
(292)	
(293)	
(294)	
(295)	

10

20

30

40

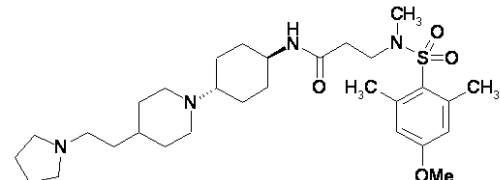
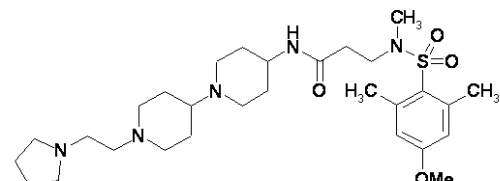
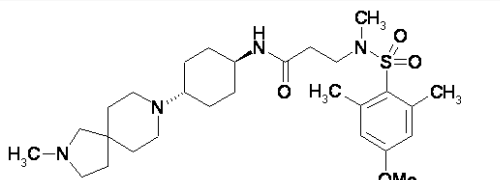
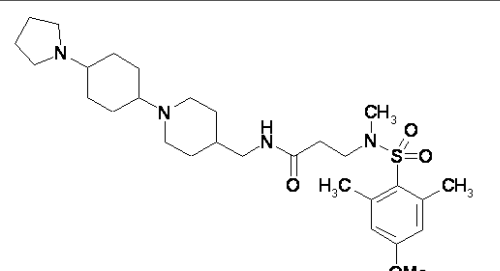
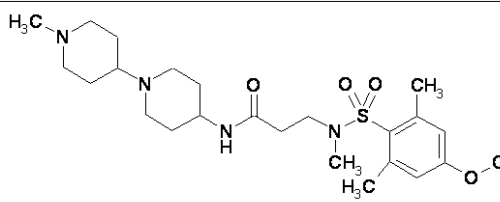
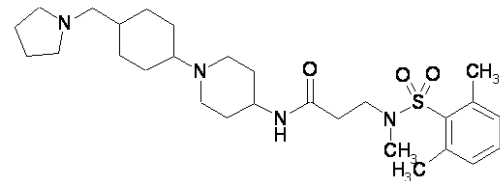
(296)	
(297)	
(298)	
(299)	
(300)	
(301)	
(302)	

10

20

30

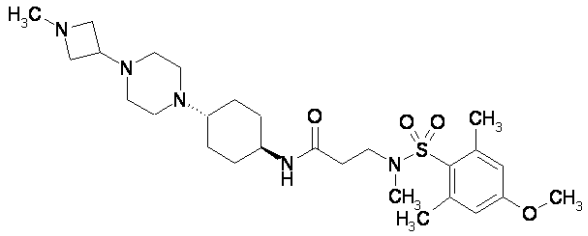
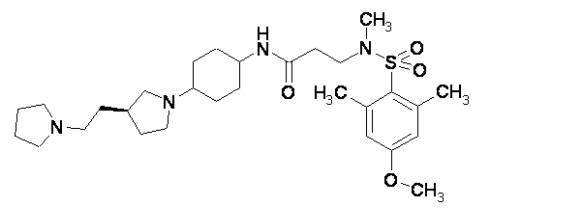
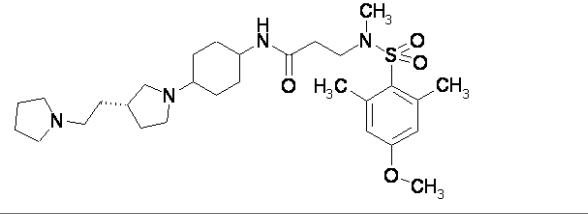
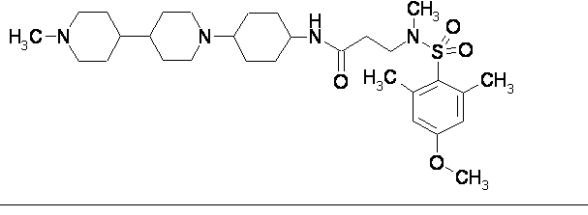
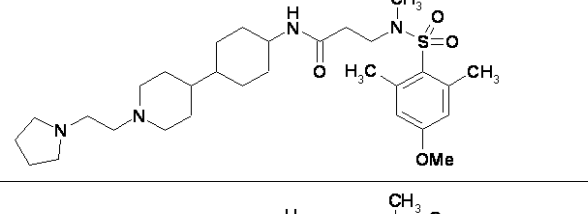
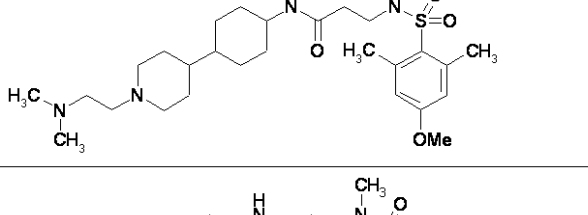
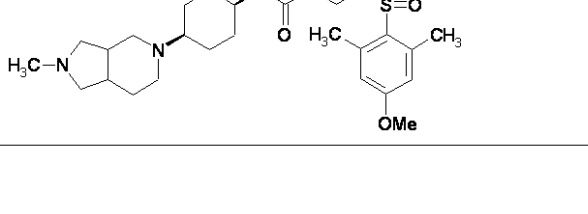
40

(303)	
(304)	
(305)	
(307)	
(316)	
(598)	

10

20

30

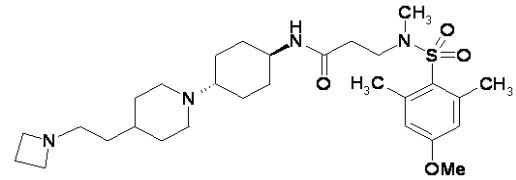
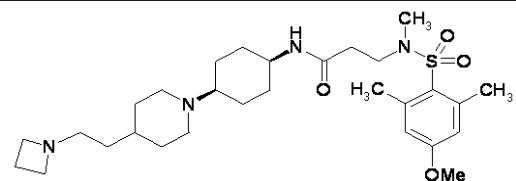
(599)	
(600)	
(601)	
(602)	
(609)	
(610)	
(611)	

10

20

30

40

(636)	
(637)	

10

【請求項 2】

無機又は有機の酸又は塩基との請求項 1 記載の化合物の生理学上許される塩。

【請求項 3】

必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に請求項 1 記載の化合物又は請求項 2 記載の生理学上許される塩を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 4】

急性の痛み、内臓の痛み、神経痛、炎症／痛み受容体媒介痛み、腫瘍の痛み及び頭痛疾患の急の治療及び予防措置のための薬物を調製するための請求項 1 記載の化合物の使用。

20

【請求項 5】

非化学的方法により、請求項 1 記載の化合物又は請求項 2 記載の生理学上許される塩を一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤に混入することを特徴とする、請求項 3 記載の医薬組成物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

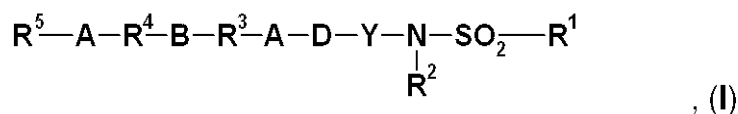
【0001】

本発明は一般式 I

【0002】

【化 1】

30



【0003】

(式中、A、B、D、Y、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は請求項 1 に定義されたとおりである)の化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩（これらは有益な性質を有する）、これらの調製、薬理学上有効な化合物を含む医薬組成物、これらの調製及びこれらに関する。

【発明の概要】

40

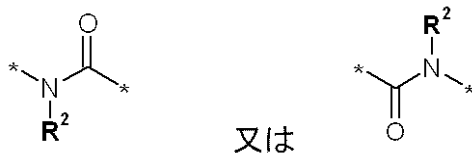
【課題を解決するための手段】

【0004】

上記一般式 I において、第一の実施態様において
A は結合、C₁₋₄-アルキレン又は -CH₂-C(O) を表し、
B は結合、C₁₋₃-アルキレン、-O 又は -C(O) を表し、
D は一般式 II

【0005】

【化 2】



【0006】

の基を表し、

Yは必要により基 R^2 により置換されていてもよい C_{1-6} -アルキレン基を表し、

メチレン基が更に Y^1 により置換されていてもよく、かつ

Y^1 は-O、-S、-S(O)、-N(R^2)、-N(R^2)-C(O)、-C(O)-N(R^2)、-C(O)、-CH(アリール)、 C_{3-6} -シクロアルキレン又は-S(O)₂-を表し、

R^1 は C_{3-7} -シクロアルキルもしくはアリール、ヘテロアリール又はアリール- C_{1-3} -アルキルを表し、これらの夫々が1個、2個、3個又は4個の基 $R^{1.1}$ （基 $R^{1.1}$ は同じであってもよく、また異なってもよい）により置換されていてもよく、かつ

$R^{1.1}$ はH、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} -アルキル、 F_3C 、HO、 C_{1-3} -アルキル-O又は C_{1-3} -アルキル-O- C_{2-4} -アルキレン-O-を表し、

R^2 はH又は C_{1-3} -アルキルを表し、夫々のメチレン基が2個までのフッ素原子により置換されていてもよく、また夫々のメチル基が3個までのフッ素原子により置換されていてもよく、又は $H_3C-C(O)$ をまた表し、

R^3 はa) C_{1-6} -アルキレン、

b) $R^{3.1}$ により一置換、二置換又は三置換された C_{3-6} -シクロアルキレン基、

c) $R^{3.1}$ により一置換又は二置換された C_{5-7} -シクロアルケニレン基（これは不飽和結合によりフェニル環に縮合されている）、

d)-N(R^2)、

e) $R^{3.1}$ により一置換又は二置換されたアリーレン基、

f) $R^{3.1}$ により一置換又は二置換されたヘテロアリーレン基、

g) $R^{3.1}$ により一置換又は二置換された飽和4～7員複素環、

h) $R^{3.1}$ により一置換又は二置換された不飽和5～7員複素環（これは不飽和結合により1個又は2個のフェニル環に縮合されている）、又は

i) $R^{3.1}$ により一置換又は二置換された飽和8～10員アザ-ヘテロ二環式基を表し、

基 $R^{3.1}$ は夫々の場合に同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

$R^{3.1}$ はH、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} -アルキル、HO、 C_{1-3} -アルキル-O又は C_{1-3} -アルキル-O- C_{2-4} -アルキレン-O-を表し、又は

R^3 はまたBが基-O-を表さない場合には、-Oを表し、

R^4 はa)、

b)-C(O)O、

c)-C(O)NR²、

d)-NR²、

e)-NR²-NR²、

【0007】

f) C_{3-7} -シクロアルキレン、

g) C_{1-6} -アルキレン、

h) $R^{4.1}$ により一置換又は二置換されたアリーレン基、

i) $R^{4.1}$ により一置換又は二置換されたヘテロアリーレン基、

j) $R^{4.1}$ により一置換又は二置換された4～7員飽和複素環、

k) $R^{4.1}$ により一置換又は二置換された飽和8～10員ジアザ-ヘテロ二環式基、

l) $R^{4.1}$ により一置換又は二置換された5～7員不飽和複素環（これは不飽和結合により1個又は2個のフェニル環に縮合されている）、又は

10

20

30

40

50

m) 飽和 9～11員ジアザ-スピロ環基を表し、

基 $R^{4.1}$ は夫々の場合に同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

$R^{4.1}$ はH、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} -アルキル、HO、 C_{1-3} -アルキル-O又は C_{1-3} -アルキル-O- C_{2-4} -アルキレン-O-を表し、

R^5 はH、HO、 C_{1-8} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル基（必要により C_{1-3} -アルキルにより置換されていてもよい）、 H_2N 、 C_{1-4} -アルキル-NH、(C_{3-6} -シクロアルキル)-NH、(C_{1-4} -アルキル) $_2N$ 、(C_{1-4} -アルキル)(C_{3-6} -シクロアルキル)N、(シクロプロピルメチル)(メチル)N、 $H_2N-C(O)$ 、 $R^{5.1}$ により一置換又は二置換されたフェニル基、 $R^{5.1}$ により一置換又は二置換されたヘテロアリール基又は $R^{5.1}$ により一置換又は二置換された4～7員飽和複素環を表し、基 $R^{5.1}$ は夫々の場合に同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

$R^{5.1}$ はH、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} -アルキル、HO、 C_{1-3} -アルキル-O、(C_{1-3} -アルキル) $_2N$ 又は C_{1-3} -アルキル-O- C_{2-4} -アルキレン-O-を表す。

これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩が本発明により含まれる。

【発明を実施するための形態】

【0008】

本発明の第二の実施態様は

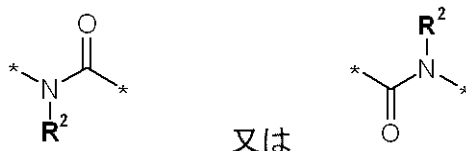
Aが結合又は C_{1-4} -アルキレンを表し、

Bが結合、 C_{1-3} -アルキレン、-O又は-C(O)を表し、

Dが一般式II

【0009】

【化3】



【0010】

の基を表し、

Yが必要により基 R^2 により置換されていてもよい C_{1-4} -アルキレン基を表し、

メチレン基が更に Y^1 により置換されていてもよく、かつ

Y^1 は-O、-S、-S(O)、-N(R^2)、-N(R^2)-C(O)、-C(O)-N(R^2)、-C(O)、-CH(アリール)又は-S(O) $_2$ -を表し、

R^1 が C_{3-7} -シクロアルキルもしくはアリール、ヘテロアリール又はアリール- C_{1-3} -アルキルを表し、これらの夫々が1個、2個、3個又は4個の基 $R^{1.1}$ （基 $R^{1.1}$ は同じであってもよく、また異なってもよい）により置換されていてもよく、かつ

$R^{1.1}$ がH、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} -アルキル、HO、 C_{1-3} -アルキル-O又は C_{1-3} -アルキル-O- C_{2-4} -アルキレン-O-を表し、

R^2 がH又は C_{1-3} -アルキルを表し、夫々のメチレン基が2個までのフッ素原子により置換されていてもよく、また夫々のメチル基が3個までのフッ素原子により置換されていてもよく、

R^3 が C_{1-6} -アルキレン、 $R^{3.1}$ により一置換又は二置換されたアリーレン基、 $R^{3.1}$ により一置換又は二置換されたヘテロアリーレン基、 $R^{3.1}$ により一置換又は二置換された飽和4～7員複素環又は $R^{3.1}$ により一置換又は二置換された不飽和5～7員複素環を表し、基 $R^{3.1}$ が夫々の場合に同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

$R^{3.1}$ がH、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} -アルキル、HO、 C_{1-3} -アルキル-O又は C_{1-3} -アルキル-O- C_{2-4} -アルキレン-O-を表し、

【0011】

R^4 が $-O$ 、 $-C(O)O$ 、 $-C(O)NR^2$ 、 $-NR^2$ 、 $-NR^2-NR^2$ 、 C_{3-7} -シクロアルキレン、 C_{1-6} -アルキレン、 $R^{4\cdot 1}$ により一置換又は二置換されたアリーレン基、 $R^{4\cdot 1}$ により一置換又は二置換されたヘテロアリーレン基、 $R^{4\cdot 1}$ により一置換又は二置換された4～7員飽和複素環又は $R^{4\cdot 1}$ により一置換又は二置換された5～7員不飽和複素環を表し、基 $R^{4\cdot 1}$ が夫々の場合と同じであってもよく、また異なっている場合であってもよく、かつ

$R^{4\cdot 1}$ がH、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} -アルキル、HO、 C_{1-3} -アルキル-O又は C_{1-3} -アルキル-O- C_{2-4} -アルキレン-O-を表し、

R^5 がH、 C_{1-8} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル基（必要により C_{1-3} -アルキルにより置換されていてもよい）、 H_2N 、 C_{1-4} -アルキル-NH、 $(C_{1-4}$ -アルキル) $_2N$ 、 $H_2N-C(O)$ 、 $R^{5\cdot 1}$ により一置換又は二置換されたヘテロアリール基又は $R^{5\cdot 1}$ により一置換又は二置換された4

10

～7員飽和複素環を表し、基 $R^{5\cdot 1}$ が夫々の場合と同じであってもよく、また異なっている場合であってもよく、かつ

$R^{5\cdot 1}$ がH、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} -アルキル、HO、 C_{1-3} -アルキル-O又は C_{1-3} -アルキル-O- C_{2-4} -アルキレン-O-を表す、上記一般式Iの化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

本発明の第三の実施態様は

Aが結合、 C_{1-4} -アルキレン又は $-CH_2-C(O)$ を表し、

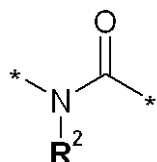
Bが結合、 C_{1-2} -アルキレン、 $-O$ 又は $-C(O)$ を表し、

Dが一般式II

20

【0012】

【化4】



【0013】

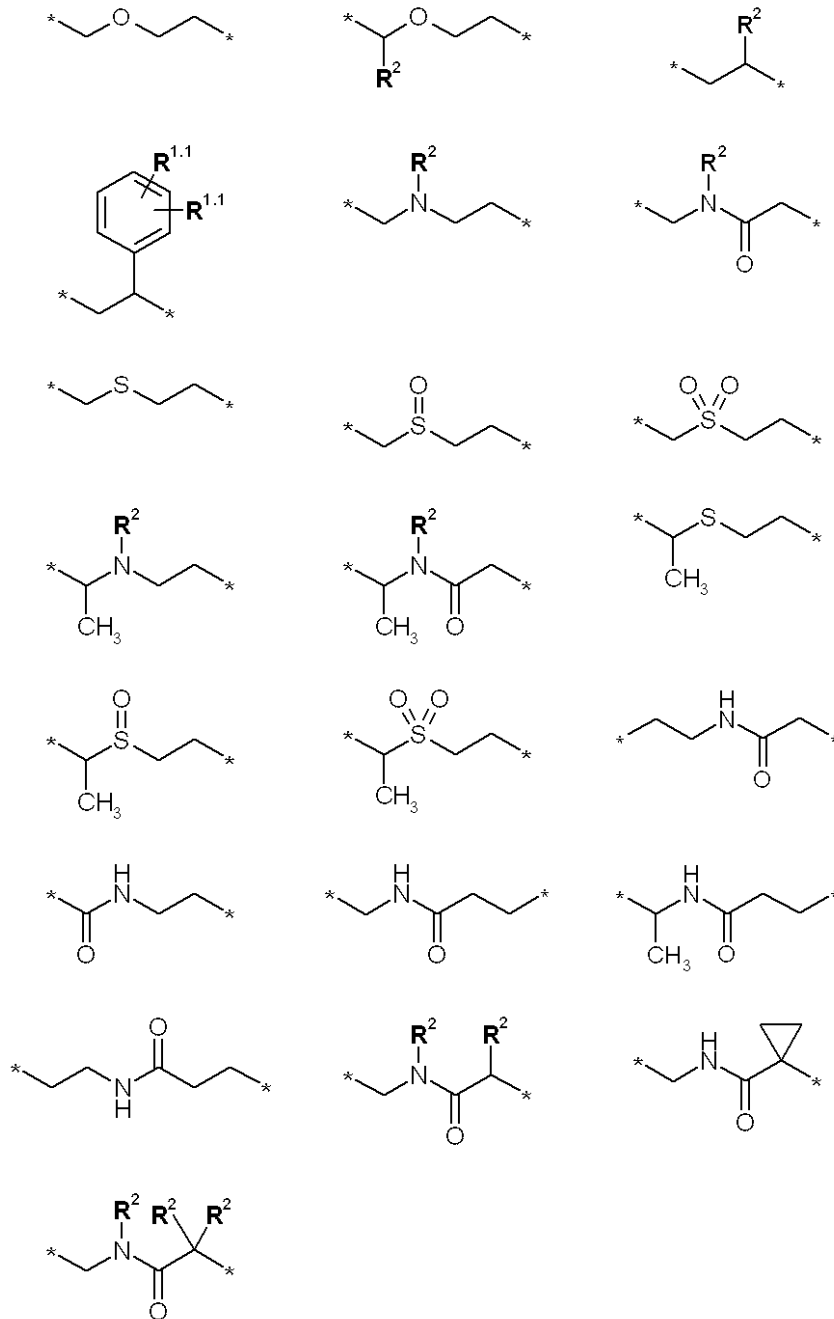
の基を表し、

Yが C_{1-4} -アルキレン又は

30

【0014】

【化 5】



10

20

30

【0015】

から選ばれた基を表し、

R^1 がアリール又はヘテロアリールを表し、これらの夫々が1個、2個、3個又は4個の基 $R^{1.1}$ （基 $R^{1.1}$ は同じであってもよく、また異なってもよい）により置換されていてもよく、かつ

$R^{1.1}$ がH、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} -アルキル、 F_3C 、HO、 C_{1-3} -アルキル-O又は C_{1-3} -アルキル-O- C_{2-4} -アルキレン-O-を表し、

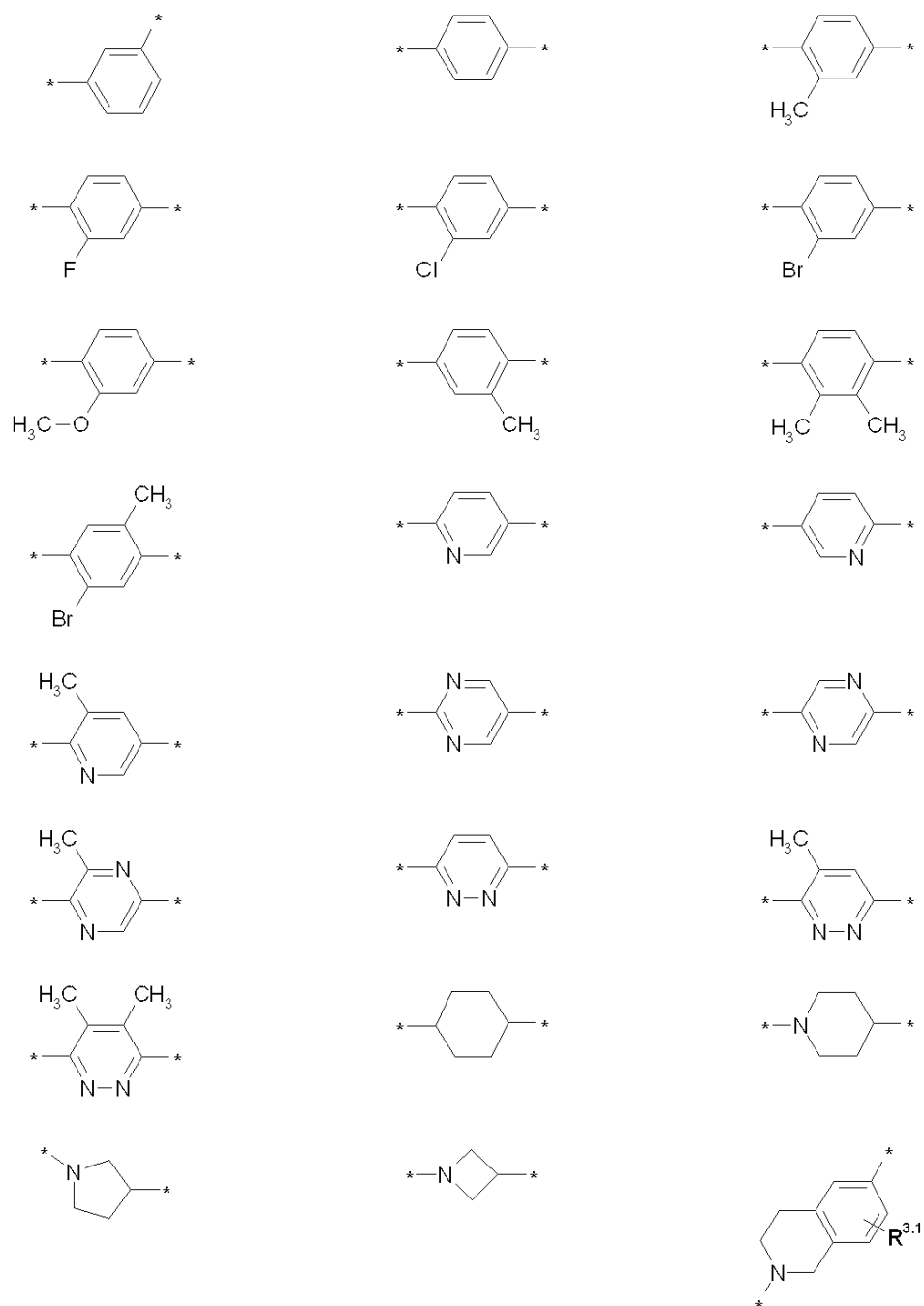
R^2 がH、 H_3C 、 H_5C_2 、イソプロピル、 F_3C-CH_2 、 F_2CH-CH_2 又は FH_2C-H_2C を表し、

R^3 が C_{1-4} -アルキレン、 $-N(R^2)$ 又は

【0016】

40

【化 6】

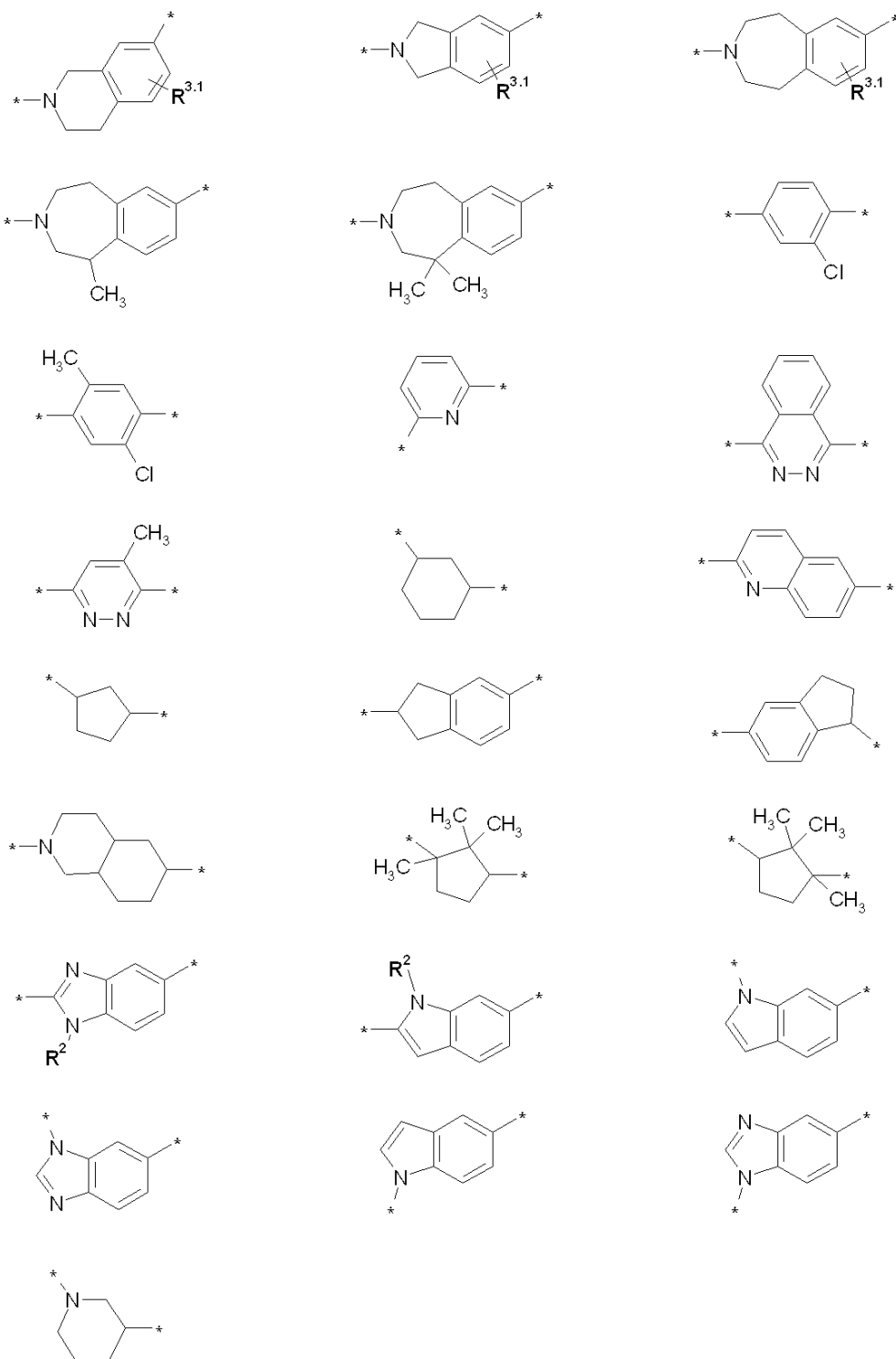


10

20

30

40



【 0 0 1 7 】

から選ばれた基を表し、

R^{3.1}がH、F、Cl、Br、I、C₁₋₃-アルキル、H0、C₁₋₃-アルキル-0又はC₁₋₃-アルキル-0-C₂₋₄-アルキレン-0-を表し、又は

R³はまたBが基-0-を表さない場合には、-0を表し、

R⁴がC₁₋₄-アルキレン、C₃₋₇-シクロアルキレン、-0又は

【 0 0 1 8 】

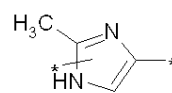
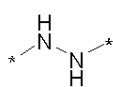
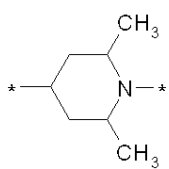
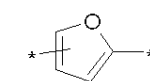
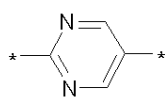
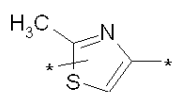
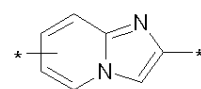
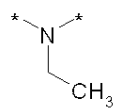
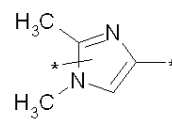
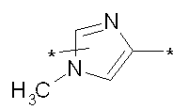
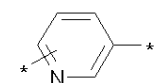
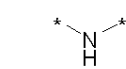
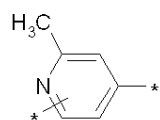
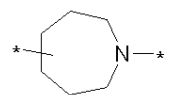
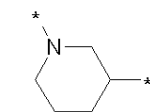
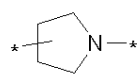
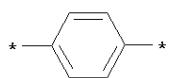
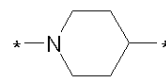
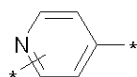
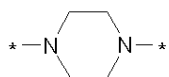
10

20

30

40

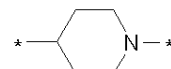
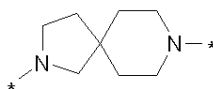
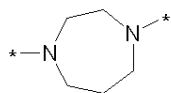
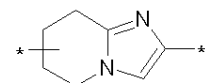
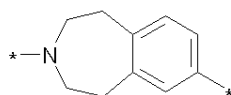
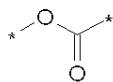
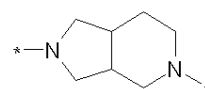
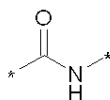
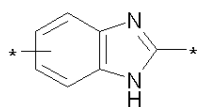
【化 7】



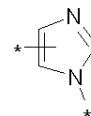
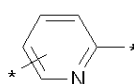
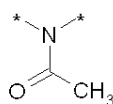
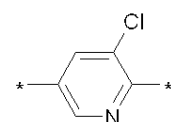
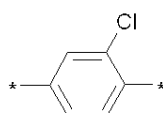
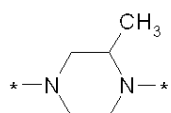
10

20

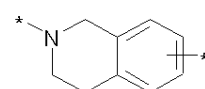
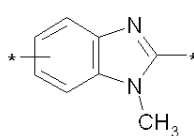
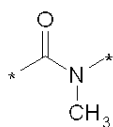
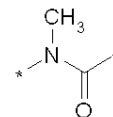
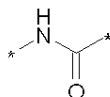
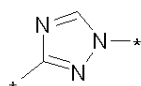
30



10



20



30

【0019】

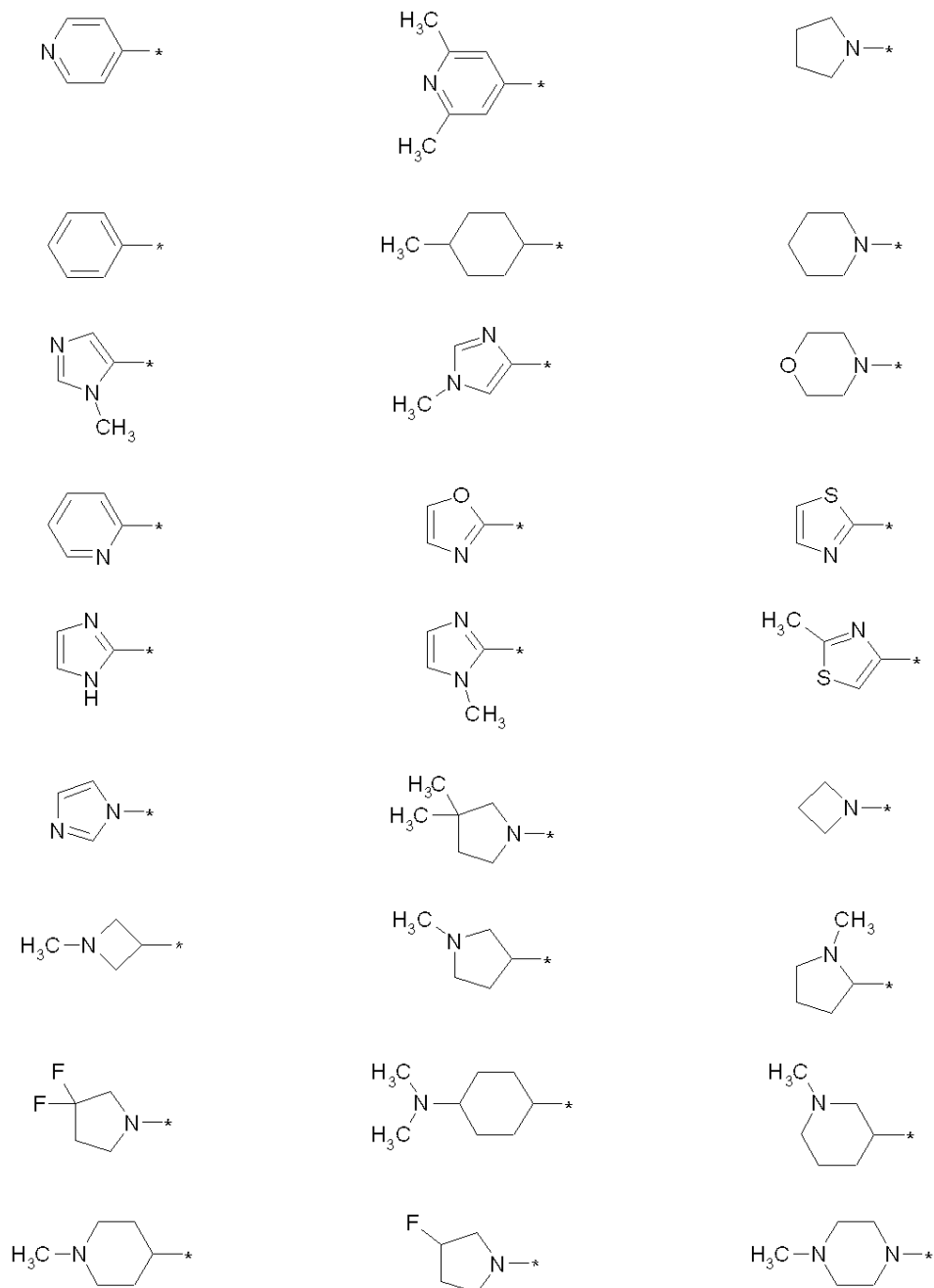
から選ばれた基を表し、

R^5 がH、 C_{1-8} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、HO、(C_{1-3} -アルキル)-O、(C_{1-4} -アルキル)-NH、(C_{3-6} -シクロアルキル)-NH、(C_{1-4} -アルキル) $_2$ N、(C_{1-4} -アルキル)(C_{3-6} -シクロアルキル)N、(シクロプロピルメチル)(メチル)N、 $H_2N-C(O)$ を表し、又は

R^5 が

【0020】

【化 8】



【0021】

から選ばれた基を表す、上記一般式 I の化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混
合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

40

本発明の第四の実施態様は

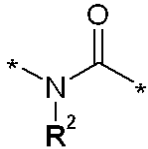
A が結合又は C_{1-3} -アルキレンを表し、

B が結合、 C_{1-2} -アルキレン、-O又は-C(O)を表し、

D が一般式 II

【0022】

【化 9】



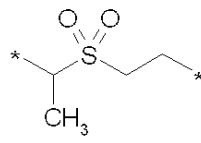
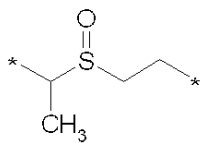
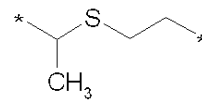
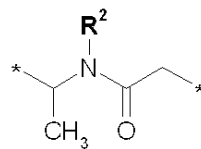
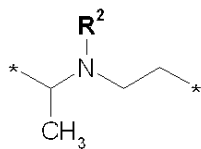
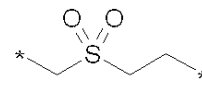
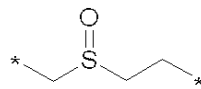
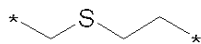
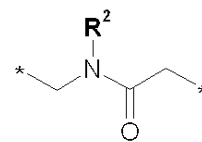
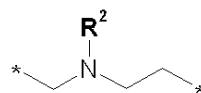
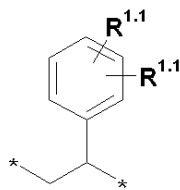
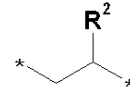
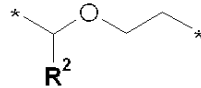
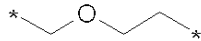
【0023】

の基を表し、

YがC₁₋₄-アルキレン又は

【0024】

【化10】



【0025】

から選ばれた基を表し、

R¹がアリール又はヘテロアリールを表し、これらの夫々が1個、2個、3個又は4個の基R^{1.1}（基R^{1.1}は同じであってもよく、また異なってもよい）により置換されているもよく、かつ

R^{1.1}がH、F、Cl、Br、I、C₁₋₃-アルキル、H0、C₁₋₃-アルキル-0又はC₁₋₃-アルキル-0-C₂₋₄-アルキレン-0-を表し、

R²がH、H₃C、H₅C₂、イソプロピル、F₃C-CH₂、F₂CH-CH₂又はFH₂C-H₂Cを表し、

R³がC₁₋₄-アルキレン又は

【0026】

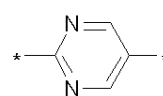
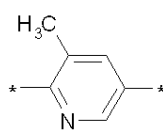
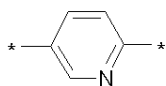
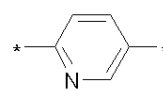
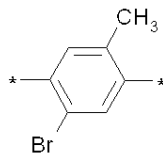
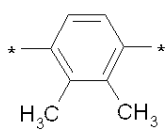
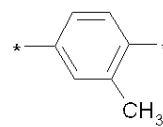
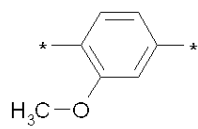
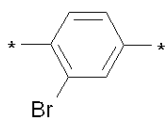
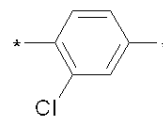
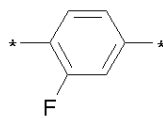
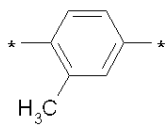
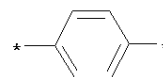
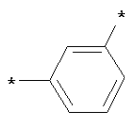
10

20

30

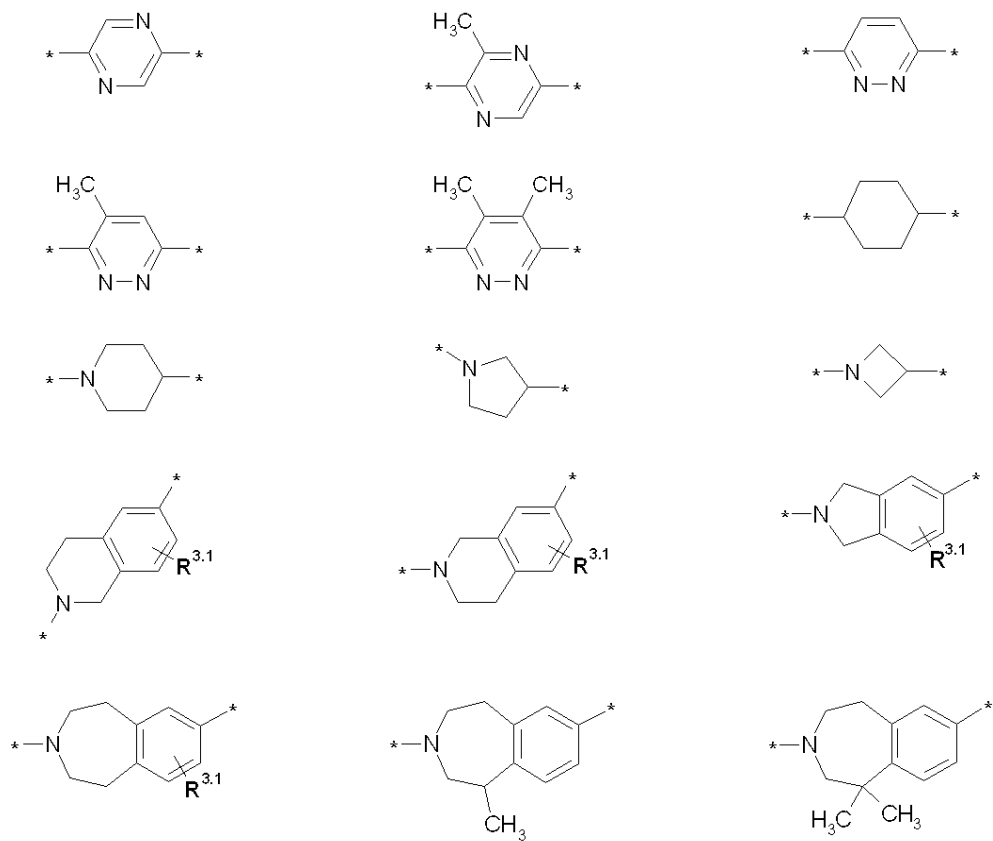
40

【化 1 1】



10

20



【 0 0 2 7 】

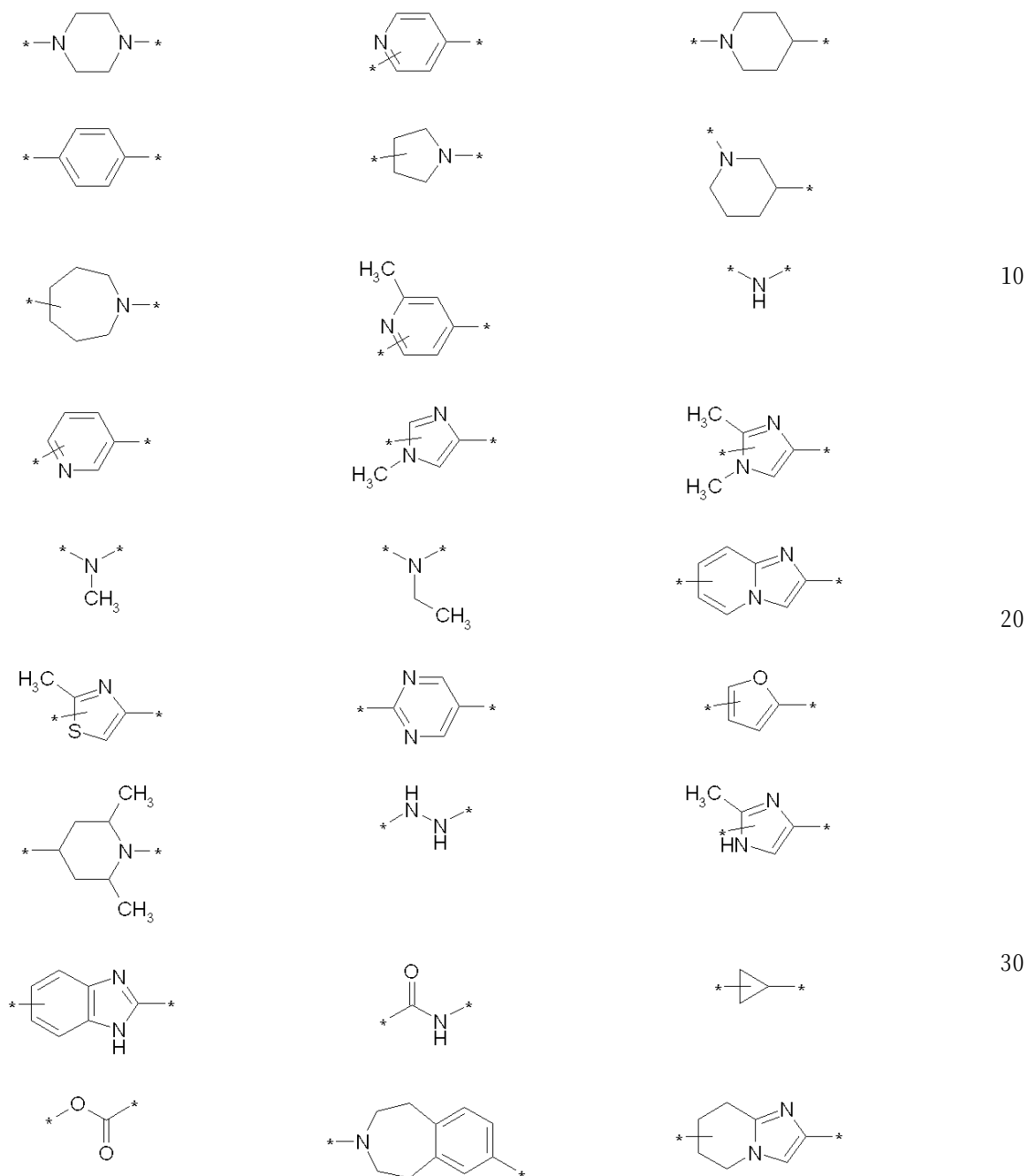
から選ばれた基を表し、

$R^{3.1}$ がH、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} -アルキル、H0、 C_{1-3} -アルキル-0又は C_{1-3} -アルキル-0- C_{2-4} -アルキレン-0-を表し、

R^4 が C_{1-4} -アルキレン、-0又は

【 0 0 2 8 】

【化 1 2】



【0029】

40

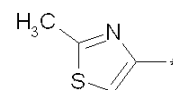
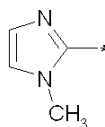
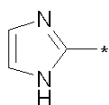
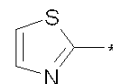
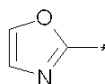
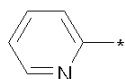
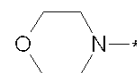
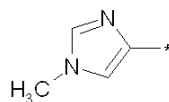
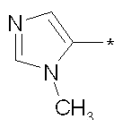
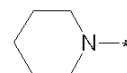
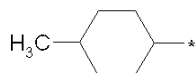
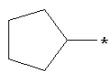
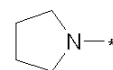
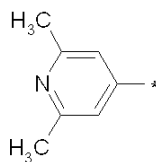
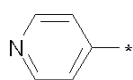
から選ばれた基を表し、

R^5 がH、 C_{1-8} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 $(C_{1-4}$ -アルキル)-NH、 $(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ N、 $H_2N-C(=O)$ を表し、又は

R^5 が

【0030】

【化 1 3】



10

20

【0031】

から選ばれた基を表す、上記一般式 I の化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

本発明の第五の実施態様は

Aが結合、 C_{1-3} -アルキレン又は $-CH_2-C(=O)-$ を表し、

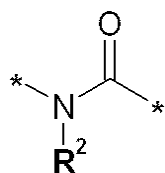
Bが結合、 C_{1-2} -アルキレン、 $-O$ 又は $-C(=O)-$ を表し、

Dが一般式II

30

【0032】

【化 1 4】



【0033】

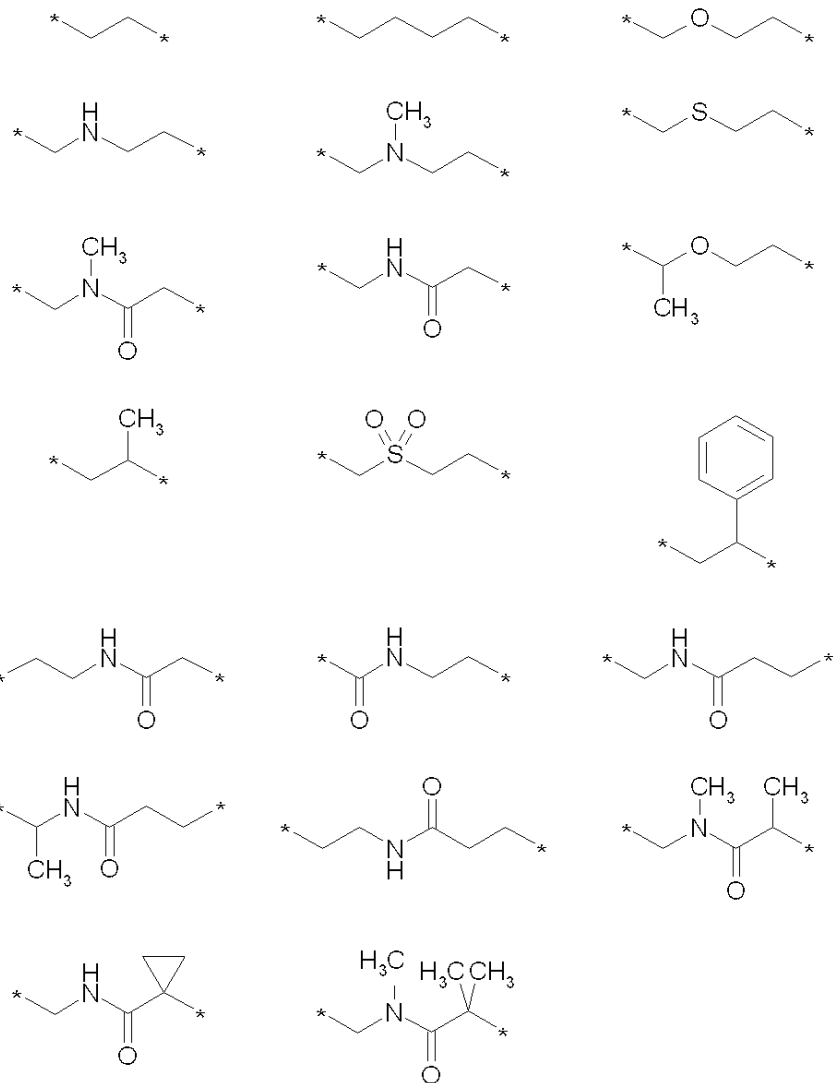
の基を表し、

Yが

40

【0034】

【化 1 5】



10

20

30

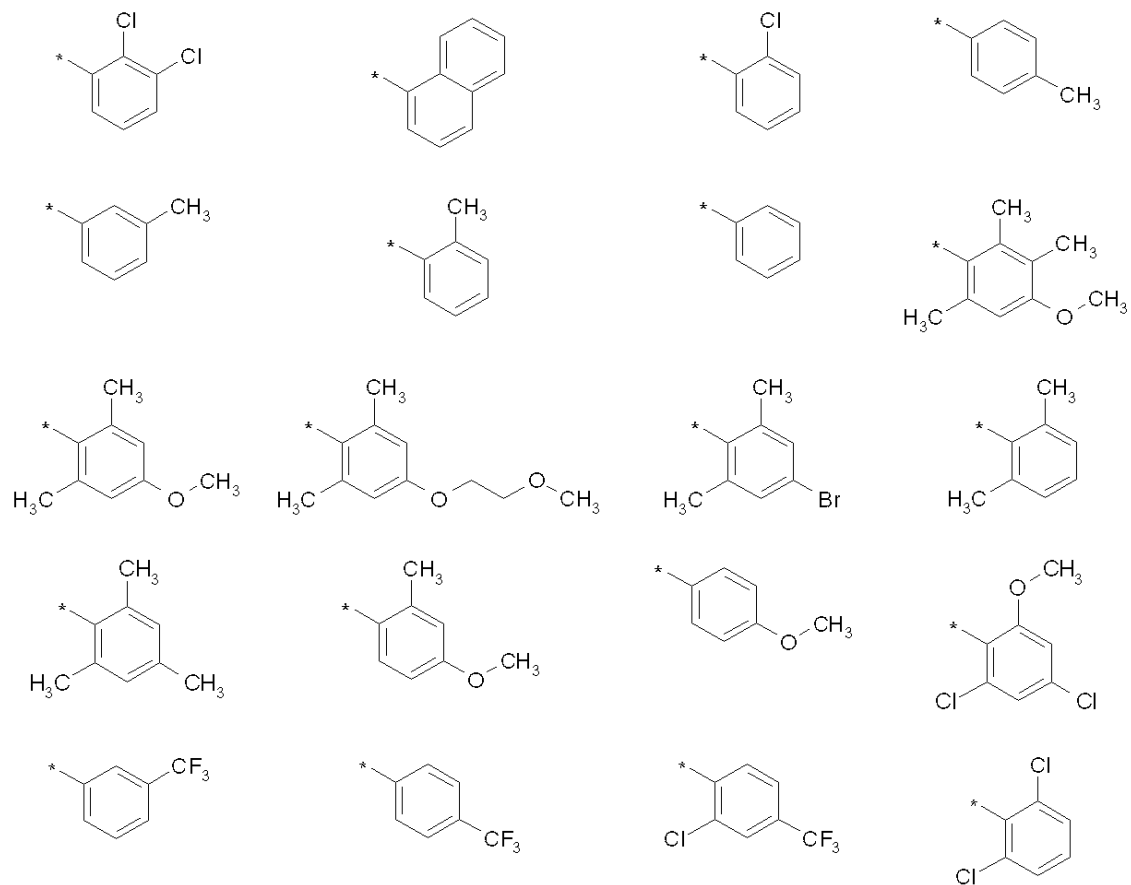
【0035】

から選ばれた基を表し、

R¹が

【0036】

【化 1 6】



【 0 0 3 7】

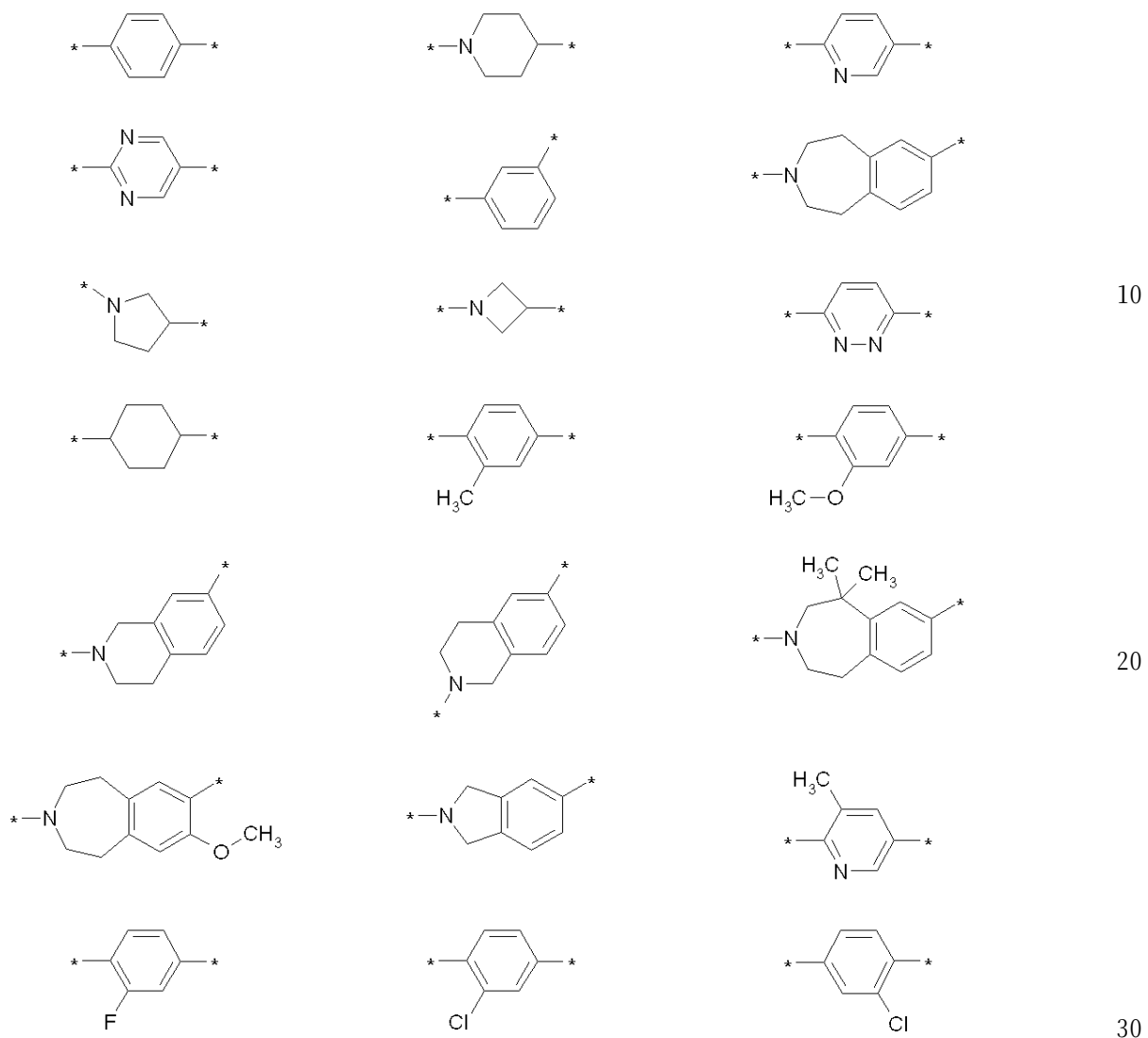
から選ばれた基を表し、

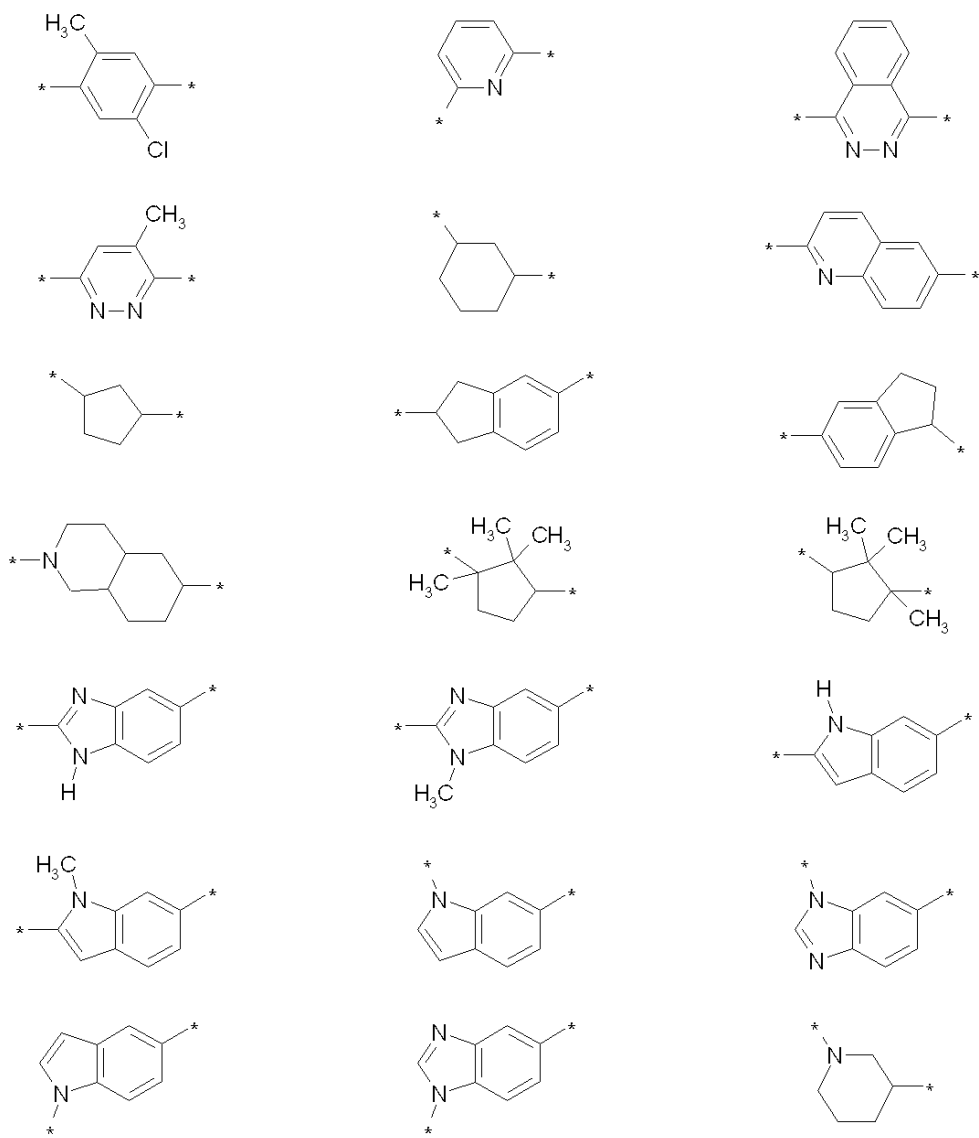
R²がH、H₃C、H₅C₂又はFH₂C-H₂Cを表し、

R³がC₁₋₄-アルキレン、-NH、-N(CH₃)又は

【 0 0 3 8】

【化 1 7】





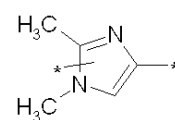
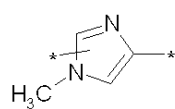
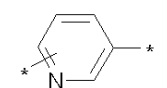
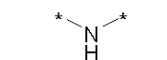
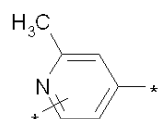
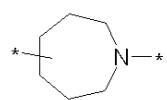
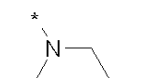
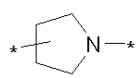
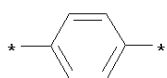
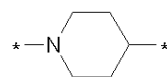
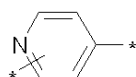
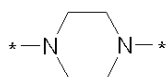
【 0 0 3 9 】

から選ばれた基を表し、又は

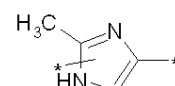
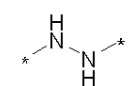
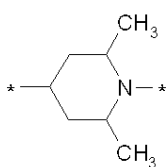
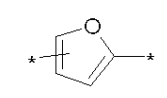
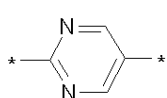
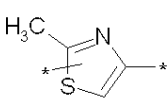
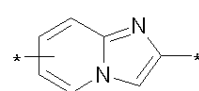
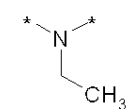
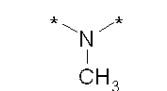
R³はまたBが基-O-を表さない場合には、-Oを表し、R⁴がC₁₋₄-アルキレン、C₃₋₇-シクロアルキレン、-O又は

【 0 0 4 0 】

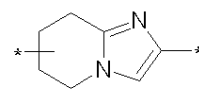
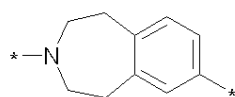
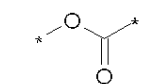
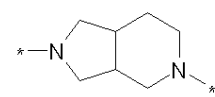
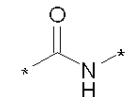
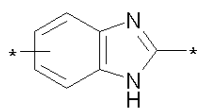
【化 1 8】



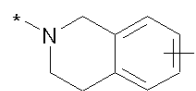
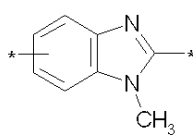
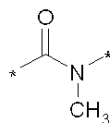
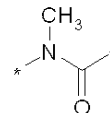
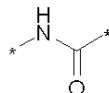
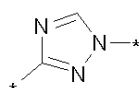
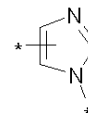
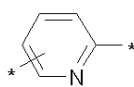
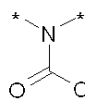
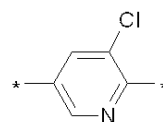
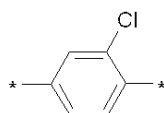
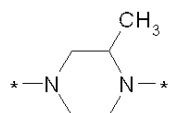
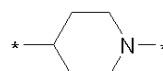
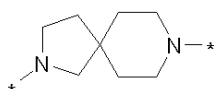
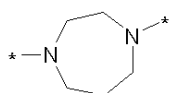
10



30



40



10

20

【 0 0 4 1 】

から選ばれた基を表し、

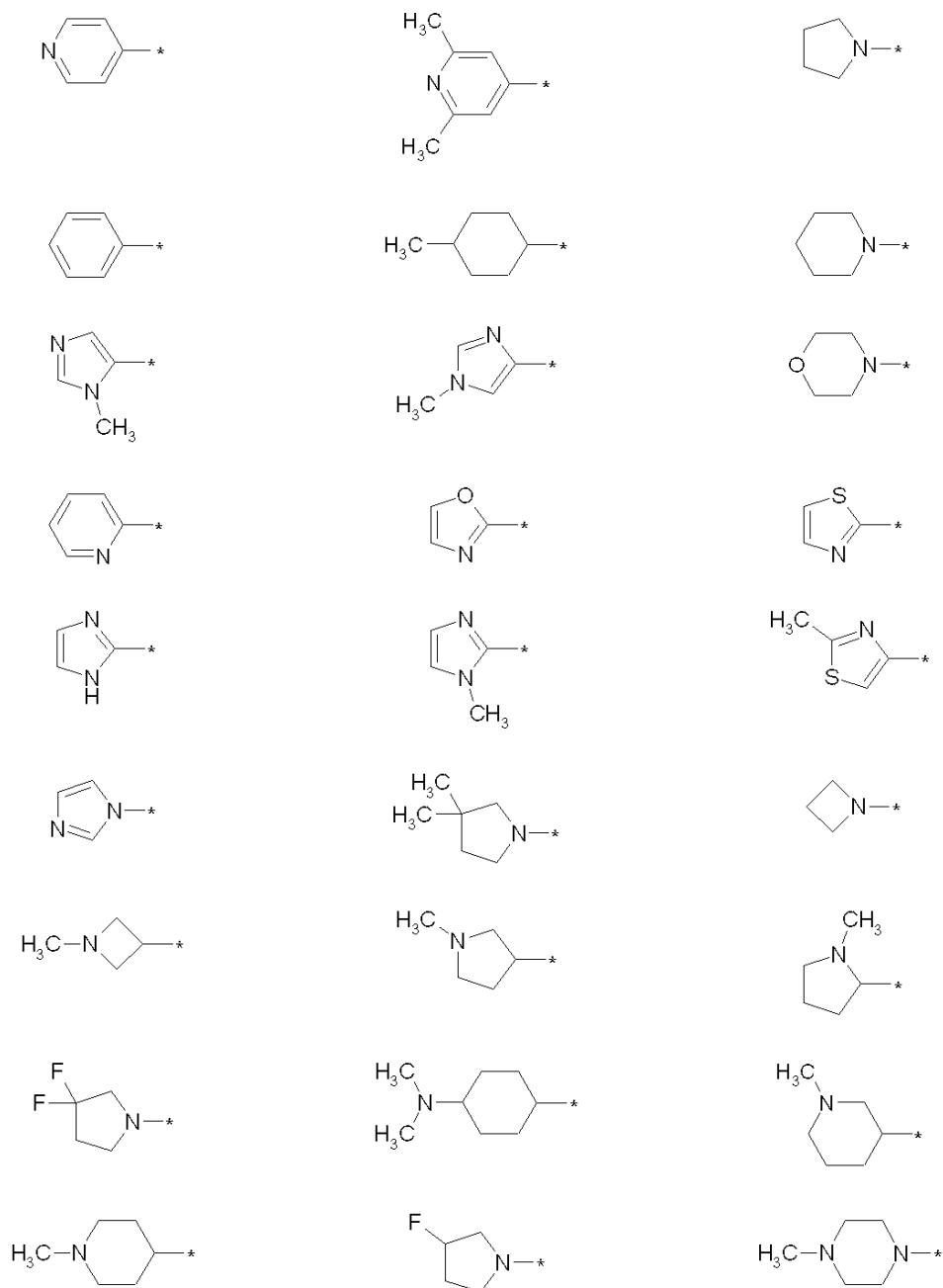
R^5 がH、HO、 C_{1-5} -アルキル、 C_{3-5} -シクロアルキル、 H_2N 、(C_{1-2} -アルキル)-NH、(C_{3-6} -シクロアルキル)-NH、(C_{1-2} -アルキル) $_2$ N、(C_{1-4} -アルキル)(C_{3-6} -シクロアルキル)N、(シクロプロピルメチル)(メチル)N、 $H_2N-C(=O)$ を表し、又は

R^5 が

【 0 0 4 2 】

30

【化 1 9】



10

20

30

【0043】

から選ばれた基を表す、上記一般式 I の化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混
合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

40

本発明の第六の実施態様は

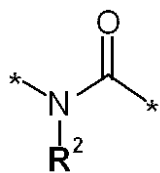
A が結合又は C_{1-3} -アルキレンを表し、

B が結合、 C_{1-2} -アルキレン、-O又は-C(O)を表し、

D が一般式 II

【0044】

【化 2 0】



【 0 0 4 5】

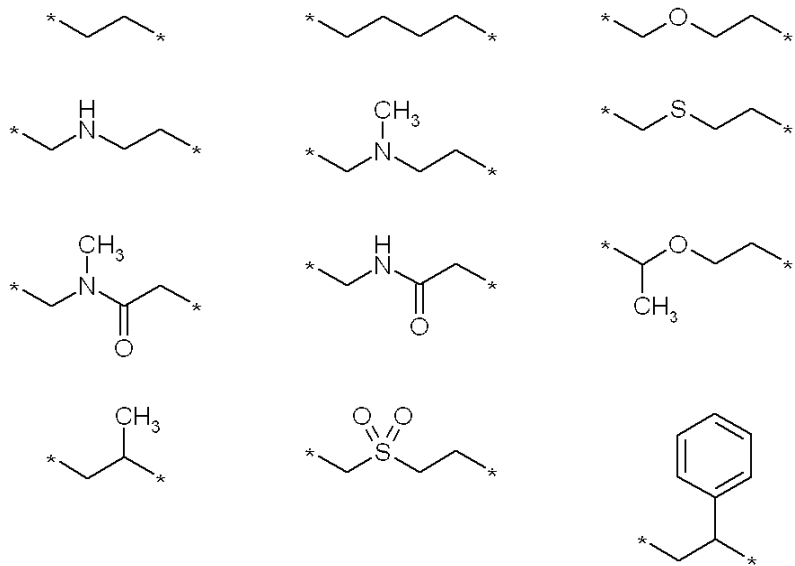
の基を表し、

Yが

【 0 0 4 6】

【化 2 1】

10



20

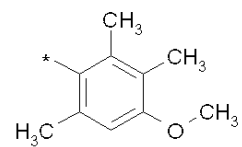
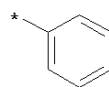
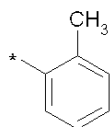
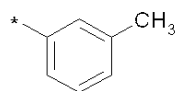
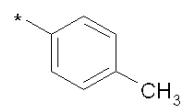
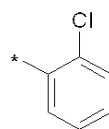
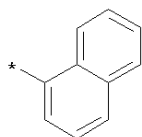
【 0 0 4 7】

から選ばれた基を表し、

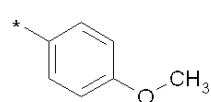
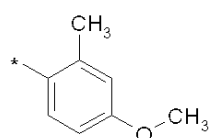
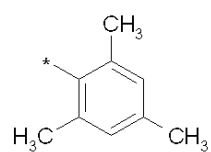
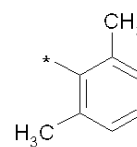
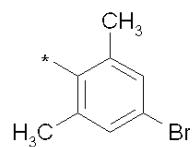
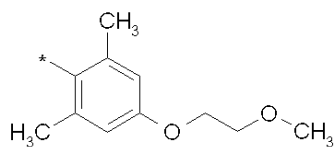
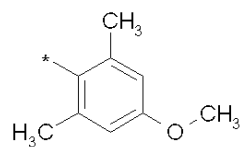
R¹が

【 0 0 4 8】

30

ClC1=CC=C(Cl)C=C1

10

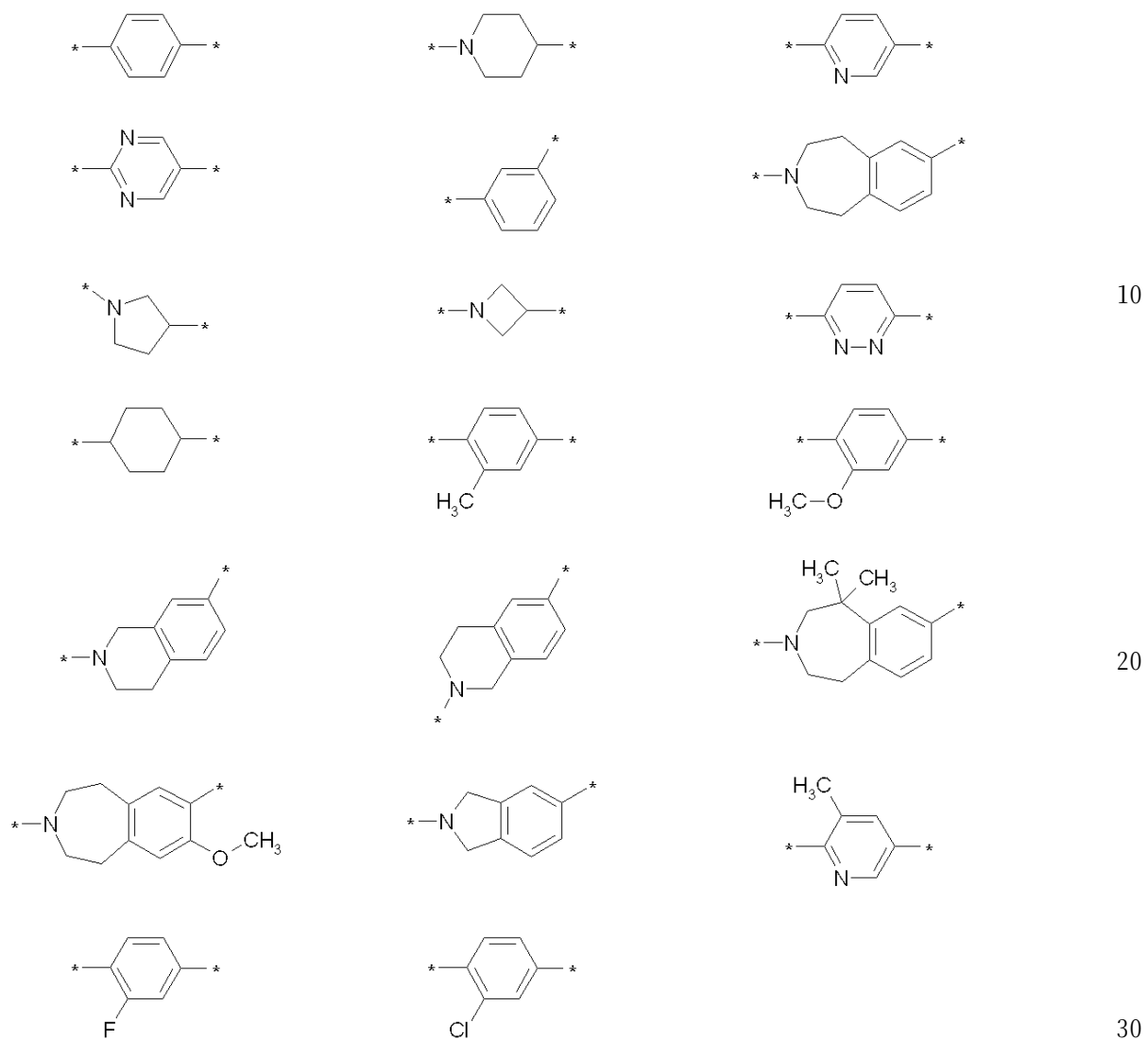


20

【 0 0 5 0 】

から選ばれた基を表し、
 R^2 がH、 H_3C 、 H_5C_2 又は FH_2C-H_2C を表し、
 R^3 が C_{1-4} -アルキレン又は
【0050】

【化 2 3】

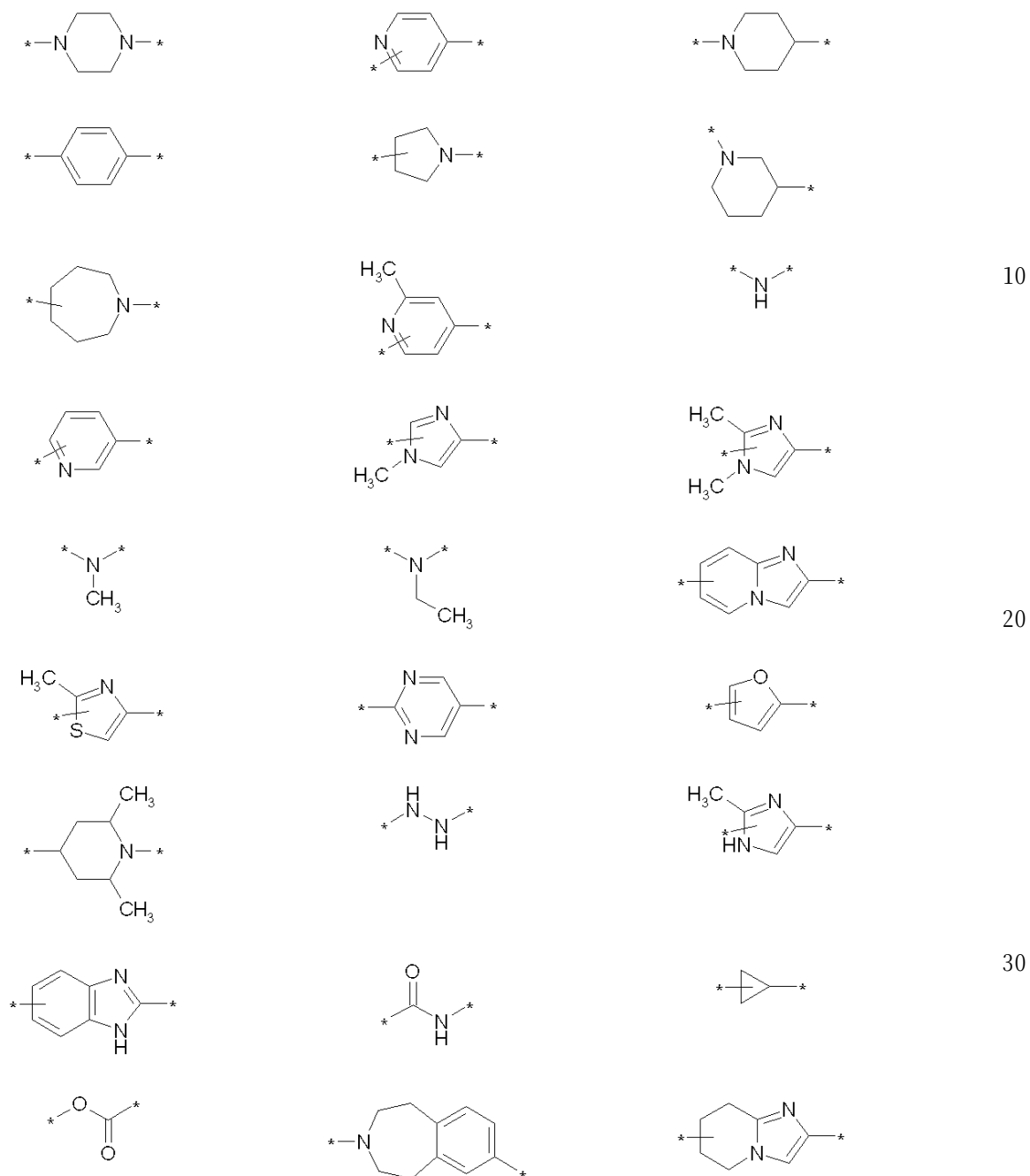


【0051】

から選ばれた基を表し、
 R^4 が C_{1-4} -アルキレン、-O又は

【0052】

【化 2 4】



【0053】

40

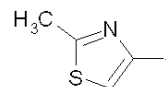
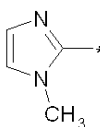
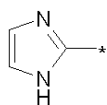
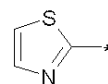
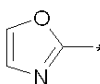
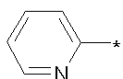
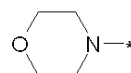
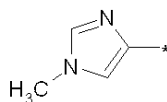
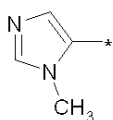
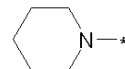
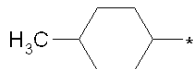
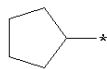
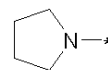
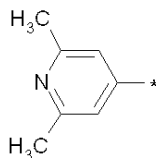
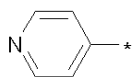
から選ばれた基を表し、

R^5 がH、 C_{1-5} -アルキル、 H_2N 、 $(C_{1-2}$ -アルキル)-NH、 $(C_{1-2}$ -アルキル) $_2N$ 、 $H_2N-C(O)$ を表し、又は

 R^5 が

【0054】

【化 2 5】



10

20

【0055】

から選ばれた基を表す、上記一般式 I の化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

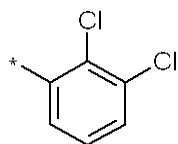
本発明の第七の実施態様は A、B、D、Y、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ が第一～第六の実施態様に先に定義されたとおりであり、かつ

R¹ が基

【0056】

30

【化 2 6】



【0057】

を表す、上記一般式 I の化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

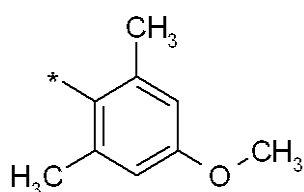
本発明の第八の実施態様は A、B、D、Y、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ が第一～第六の実施態様に先に定義されたとおりであり、かつ

R¹ が基

40

【0058】

【化 2 7】



【0059】

50

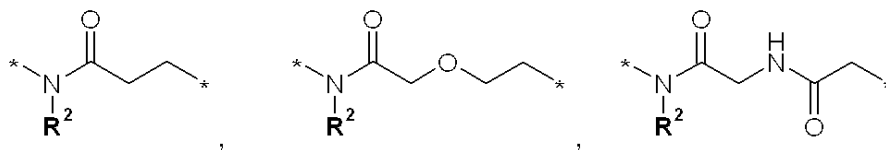
を表す、上記一般式 I の化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

本発明の第九の実施態様は

A、B、 R^1 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が第一～第八の実施態様に先に定義されたとおりであり、かつ -D-Y- が一緒になって

【0060】

【化28】



10

【0061】

から選ばれた基を表し、かつ

R^2 がH又は C_{1-3} -アルキルを表す、上記一般式 I の化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

本発明の第十の実施態様は

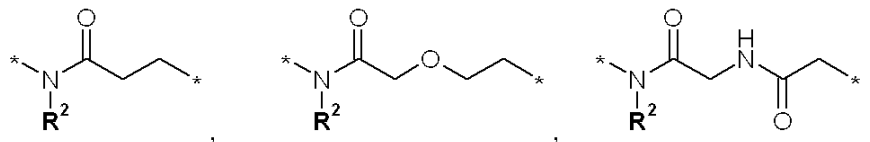
Aが結合を表し、

Bが結合を表し、

-D-Y- が一緒になって

【0062】

【化29】



30

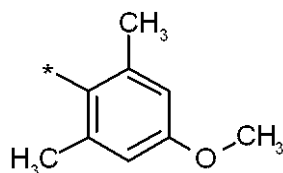
【0063】

から選ばれた基を表し、かつ

R^1 が基

【0064】

【化30】



40

【0065】

を表し、

R^2 がH又は C_{1-3} -アルキルを表し、夫々のメチレン基が2個までのフッ素原子により置換されていてもよく、また夫々のメチル基が3個までのフッ素原子により置換されていてもよく、

R^3 が C_{4-6} -シクロアルキレン基を表し、

R^4 が飽和6員又は7員ジアザ複素環を表し、かつ

R^5 が C_{1-3} -アルキル又は C_{3-5} -シクロアルキルを表す、上記一般式 I の化合物、これらの

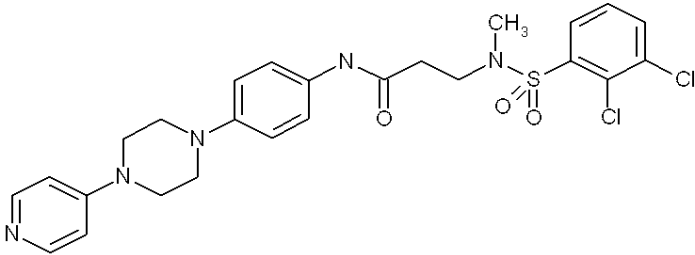
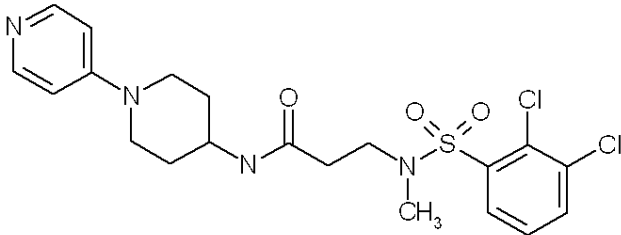
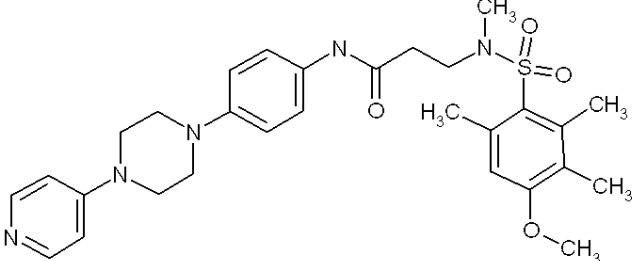
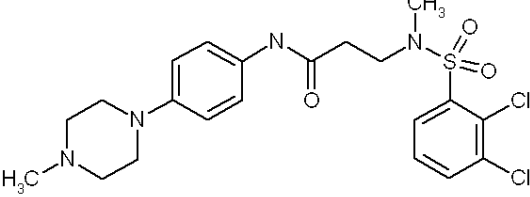
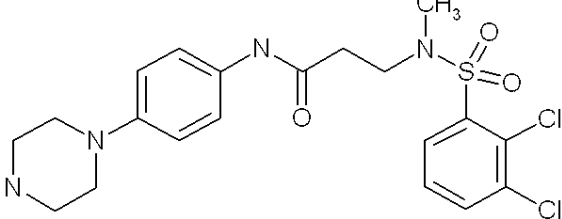
50

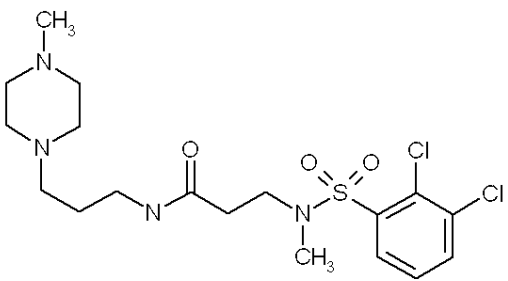
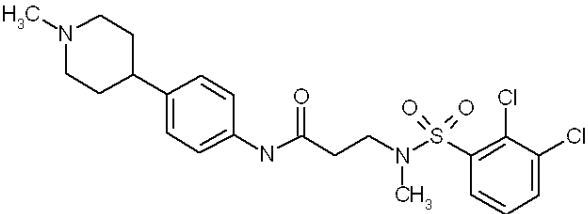
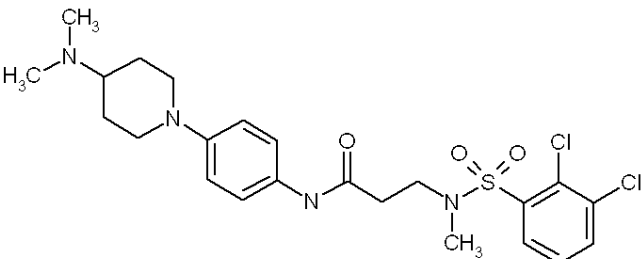
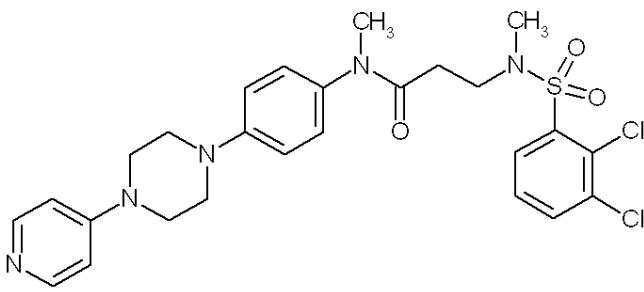
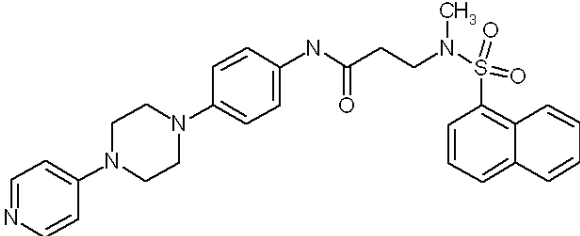
鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

下記の化合物が上記一般式 I の最も特に好ましい化合物の例として挙げられる。

【 0 0 6 6 】

【 化 3 1 】

実施例	構造	
(1)		10
(2)		20
(3)		30
(4)		40
(5)		

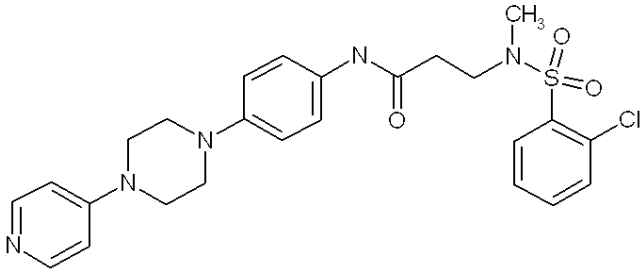
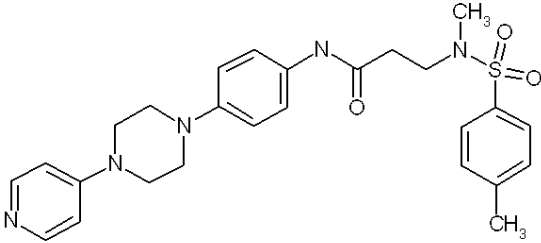
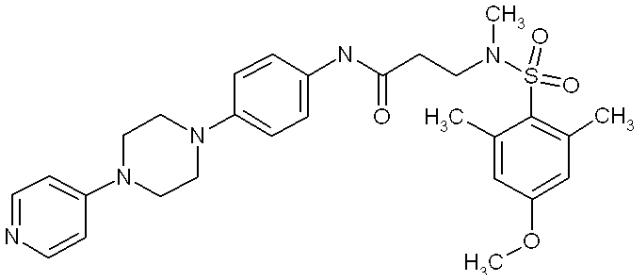
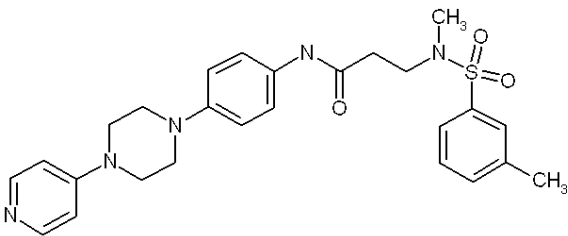
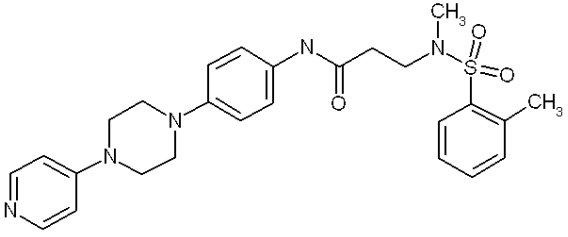
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	

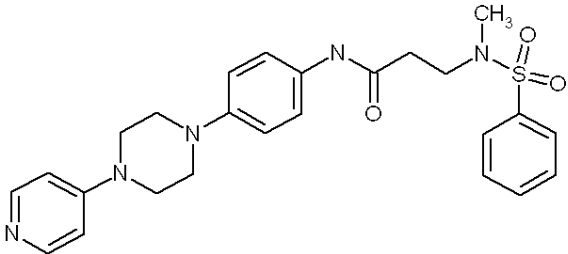
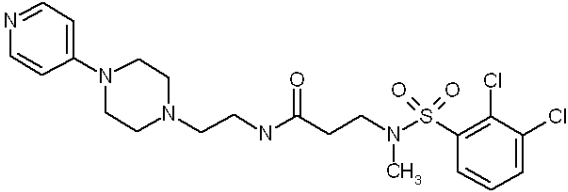
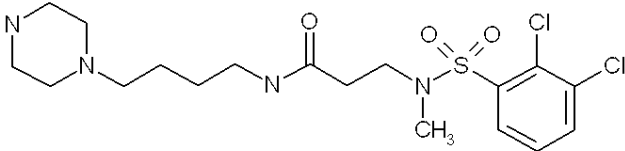
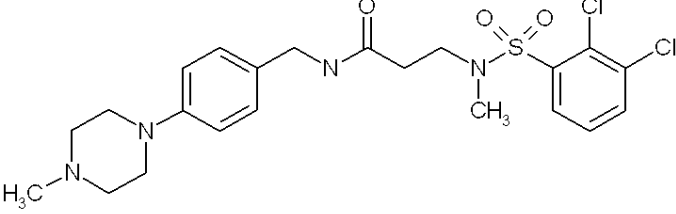
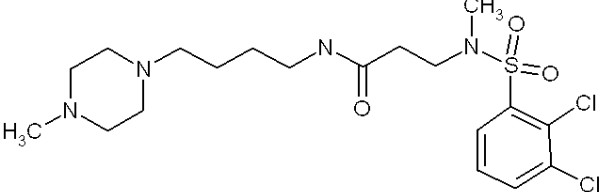
10

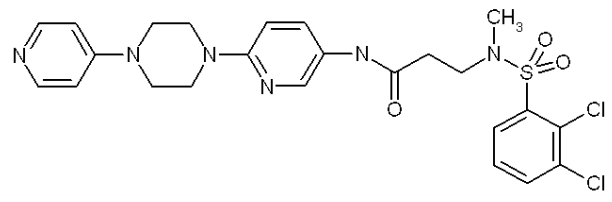
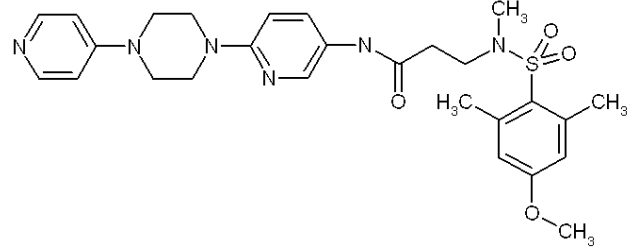
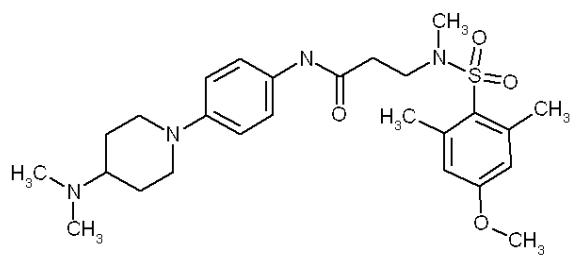
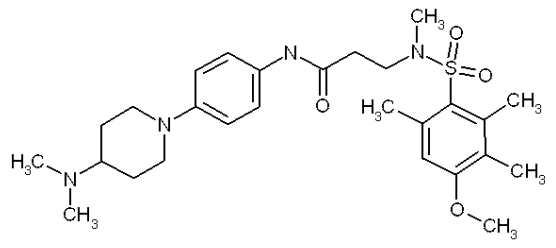
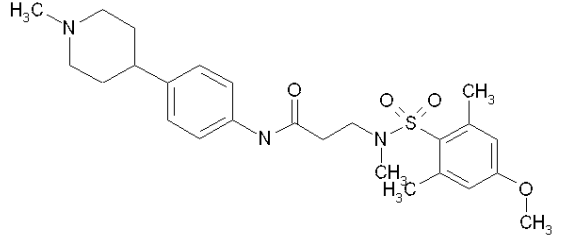
20

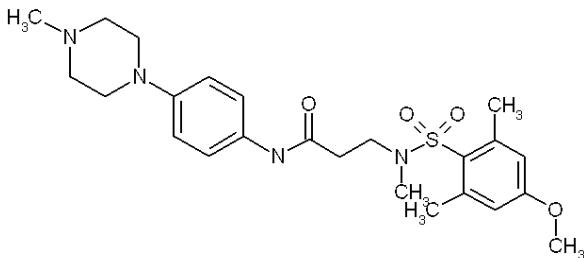
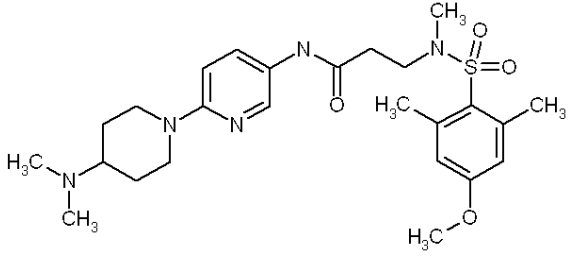
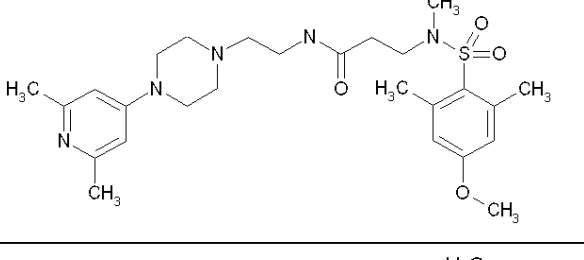
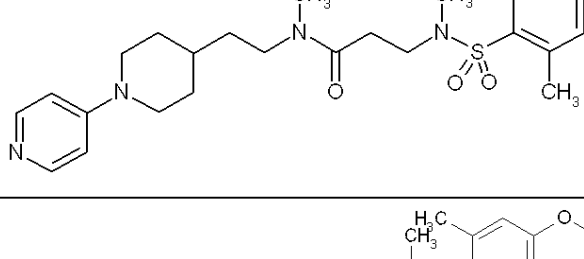
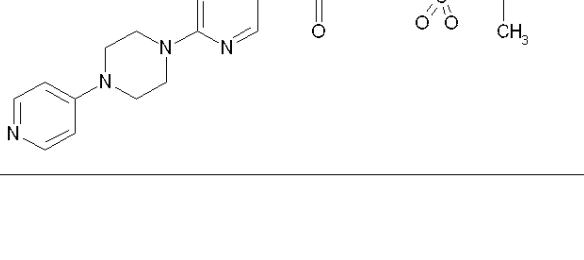
30

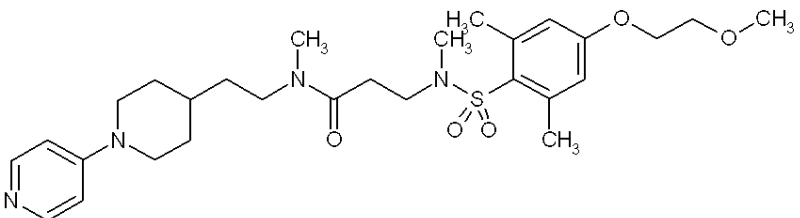
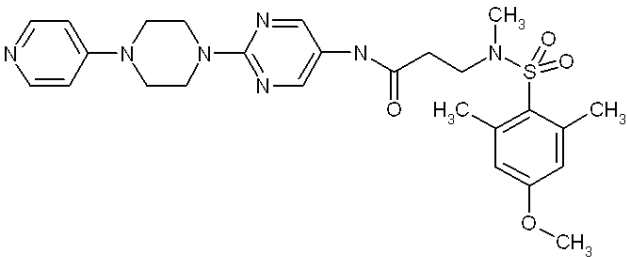
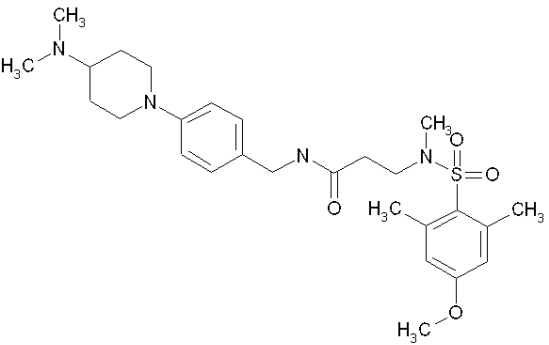
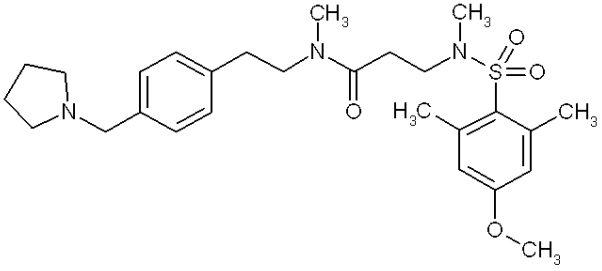
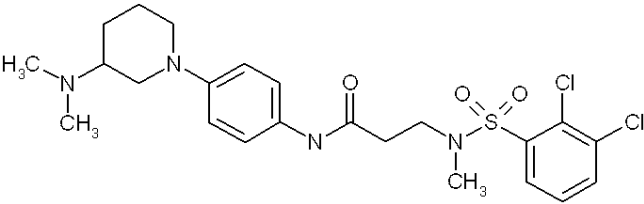
40

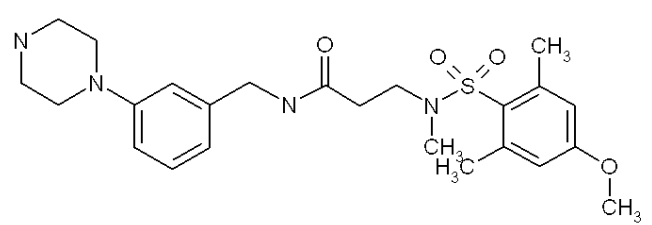
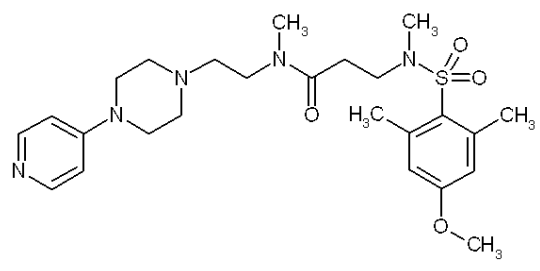
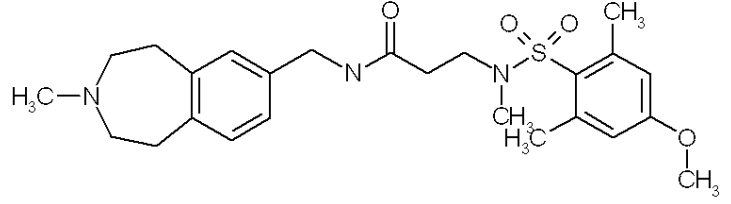
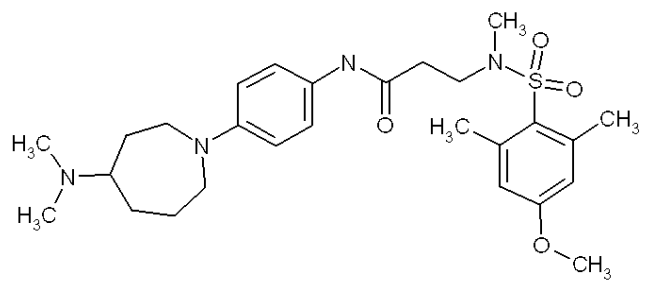
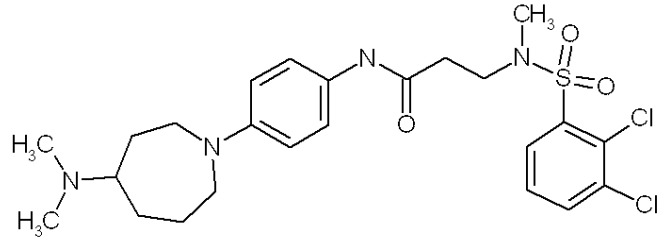
(11)		
(12)		10
(13)		20
(14)		30
(15)		

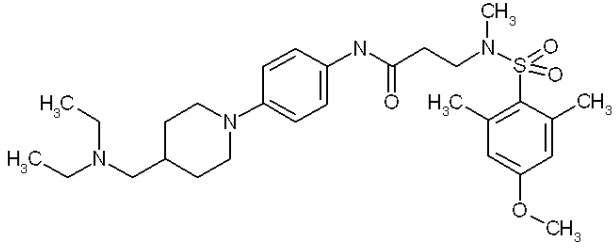
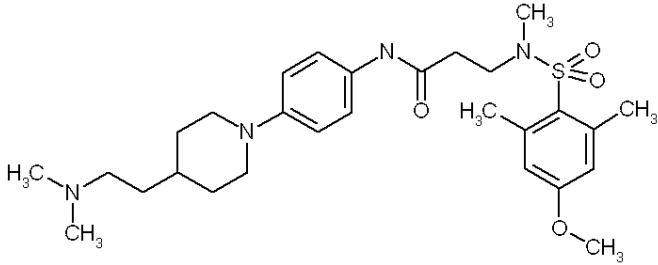
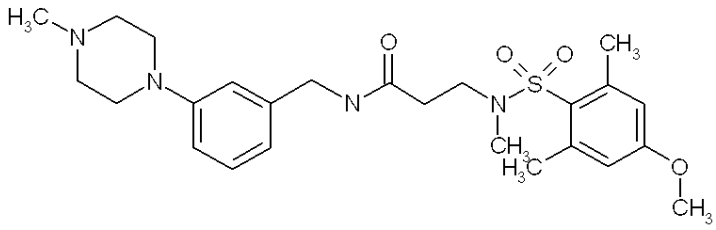
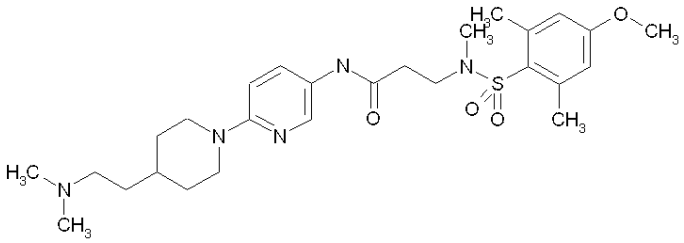
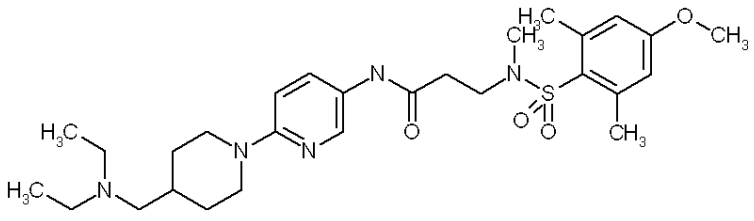
(16)		
(17)		10
(18)		
(19)		20
(20)		30

(21)		
(22)		10
(23)		20
(24)		
(25)		30

(26)		
(27)		10
(28)		20
(29)		
(30)		30

(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	

(36)		
(37)		10
(38)		20
(39)		
(40)		30

(41)		
(42)		10
(43)		20
(44)		
(45)		30

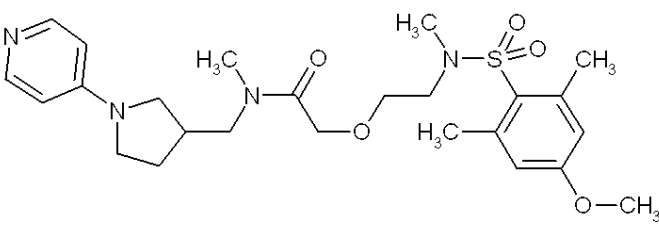
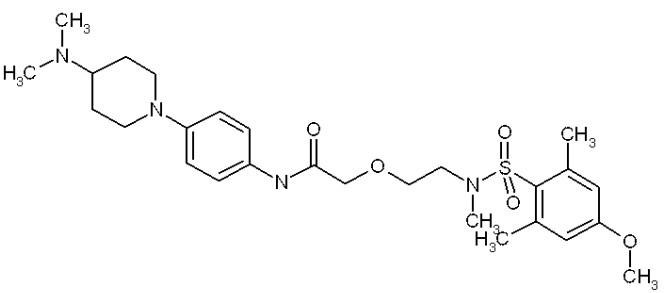
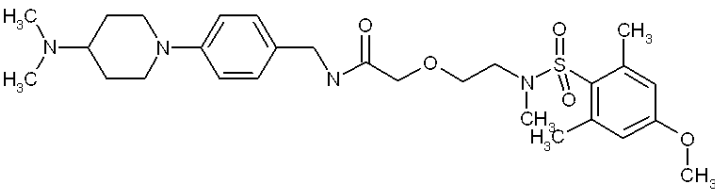
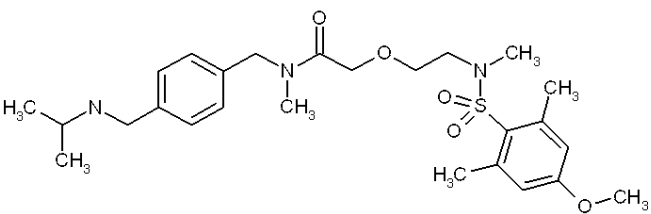
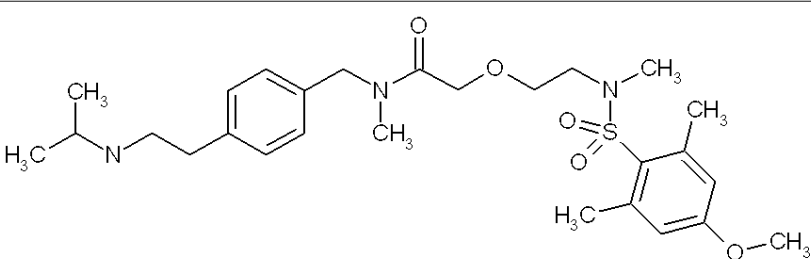
(46)	 <chem>COC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)N(CCC(=O)Nc2ccc(cc2)N3CCN(CC3)CN4CCCC4)C)C</chem>
(47)	 <chem>COC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)N(CCC(=O)Nc2ccc(cc2)CN3CCN(C)CC3)C)C</chem>
(48)	 <chem>COC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)N(CCC(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)N3CCCCN3C)C)C</chem>
(49)	 <chem>COC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)N(CCC(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)N3CCN(C)CC3)C)C</chem>
(50)	 <chem>COC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)N(CCC(=O)Nc2ccncc2C(=O)N3CCCCN3C)C)C</chem>

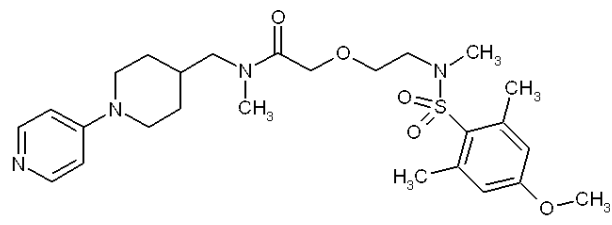
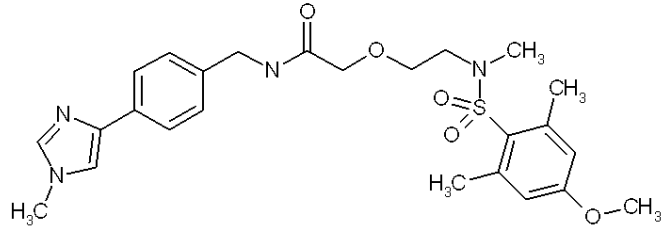
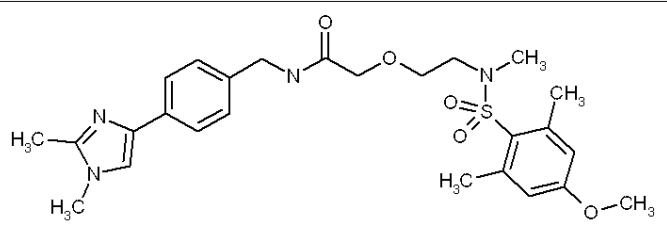
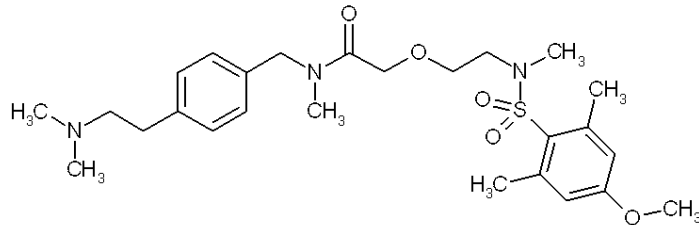
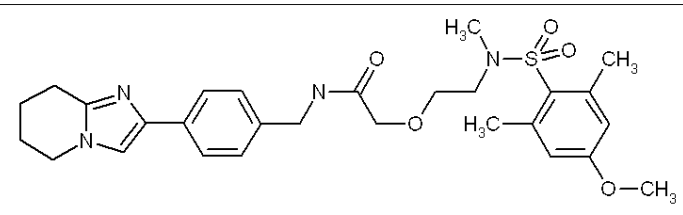
10

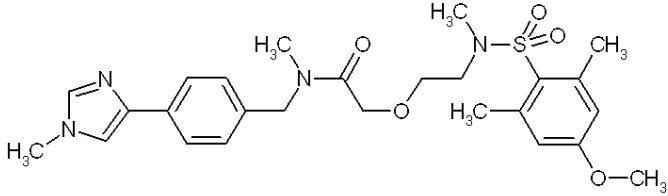
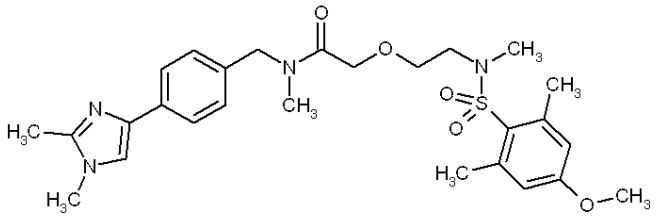
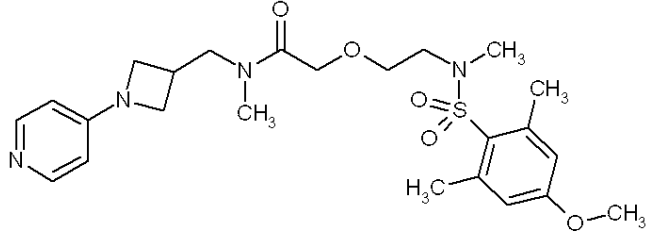
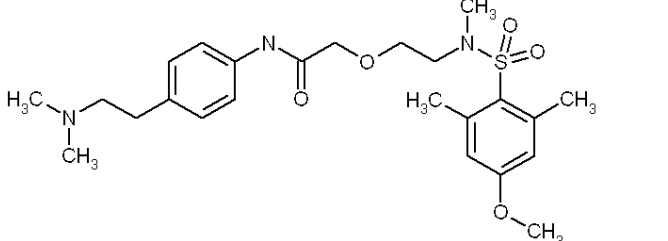
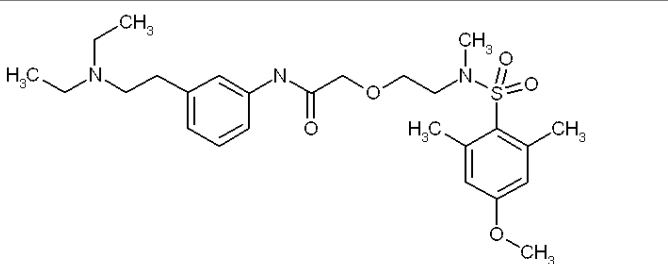
20

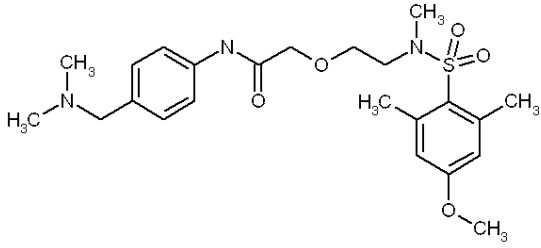
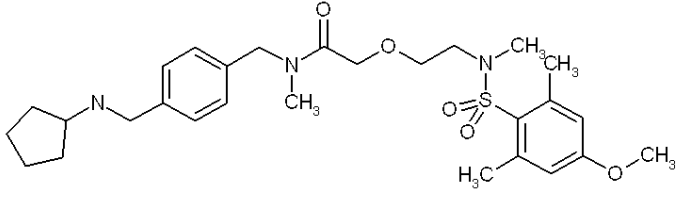
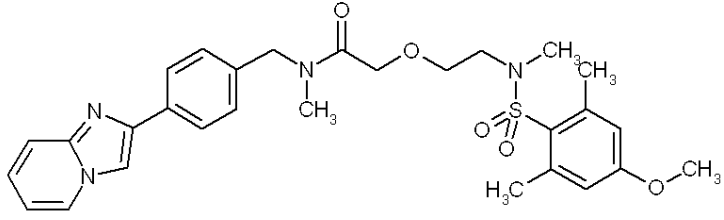
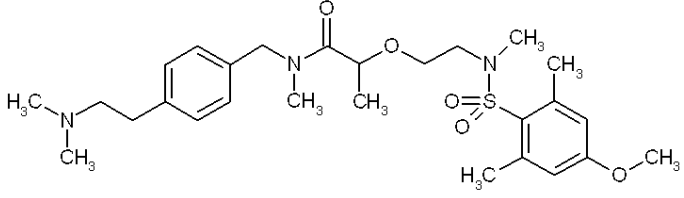
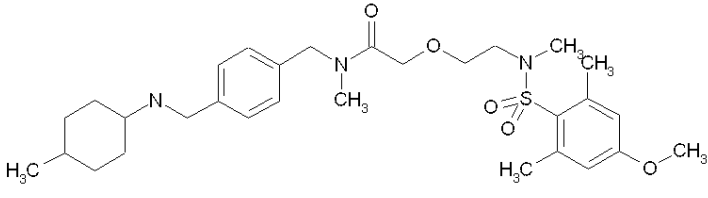
30

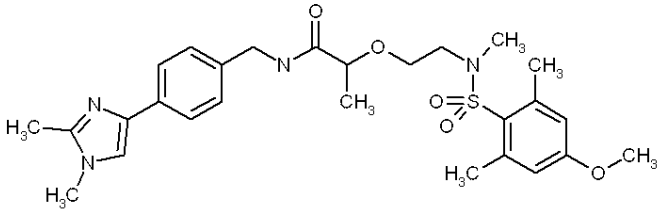
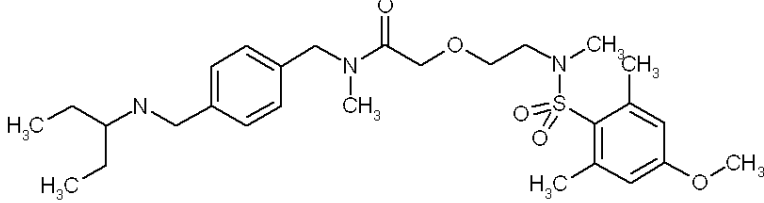
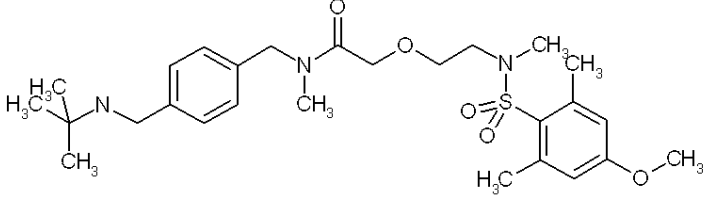
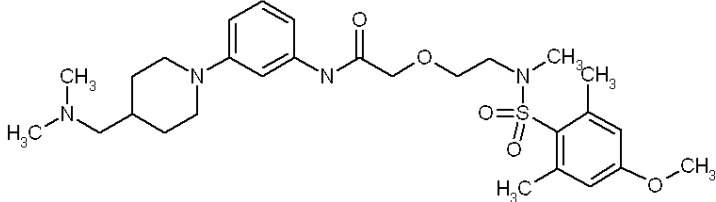
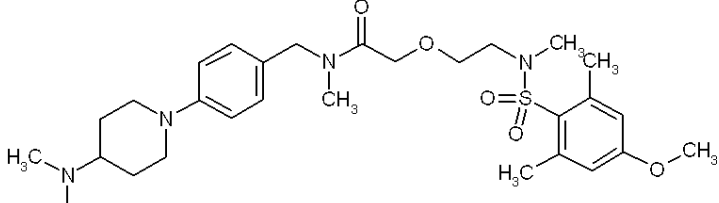
(51)	 <chem>CN1CCCCC1N2CCCCC2c3ccc(cc3)NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4</chem>	
(52)	 <chem>CN1CCCCC1N2CCCCC2c3ccc(cc3)NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4</chem>	10
(53)	 <chem>Cc1ccncc1N2CCCCC2CN(C)C(=O)COCCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c(C)c3</chem>	20
(54)	 <chem>CN1CCCCC1N2CCCCC2c3ccc(cc3)NC(=O)COCCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4</chem>	30
(55)	 <chem>CN1CCCCC1N2C=CN3CCCCC3N2Cc4ccc(cc4)NC(=O)COCCN(C)S(=O)(=O)c5cc(OC)c(C)c(C)c5</chem>	

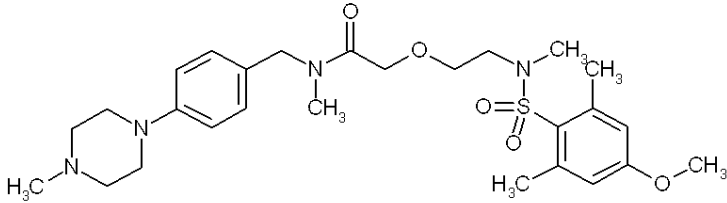
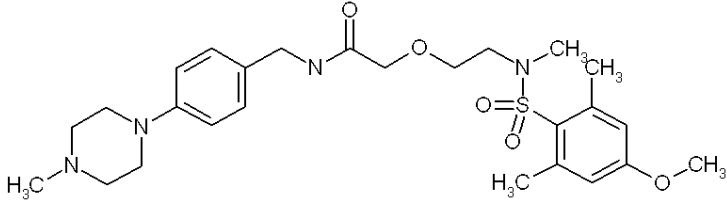
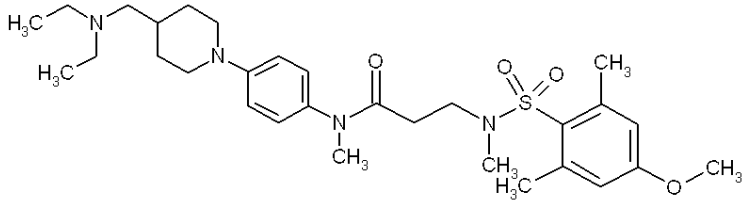
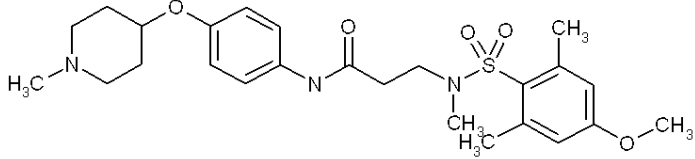
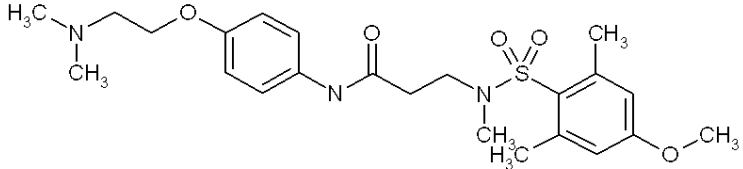
(56)		
(57)		10
(58)		20
(59)		
(60)		30

(61)		
(62)		10
(63)		
(64)		20
(65)		30

(66)		
(67)		10
(68)		20
(69)		30
(70)		

(71)		
(72)		10
(73)		20
(74)		
(75)		30

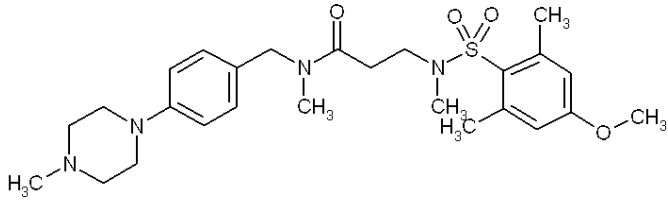
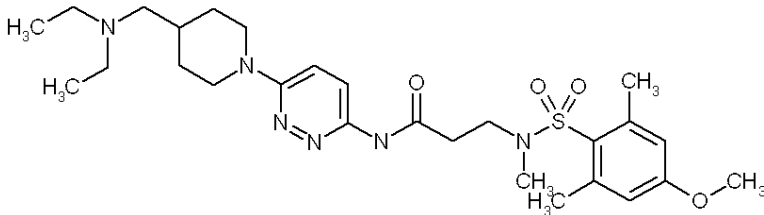
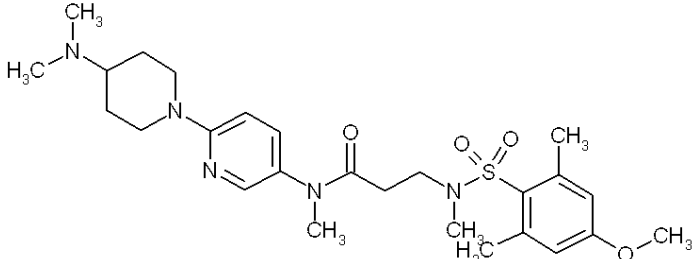
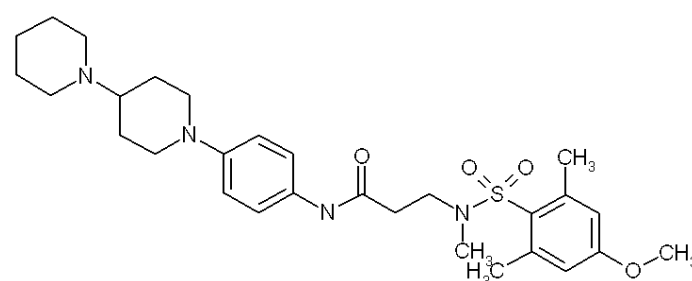
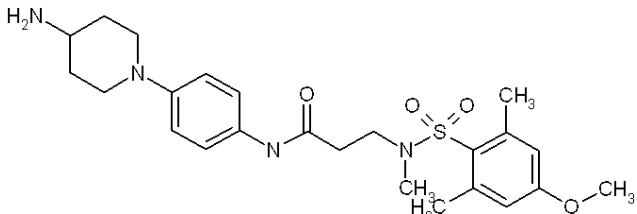
(76)		
(77)		10
(78)		
(79)		20
(80)		30

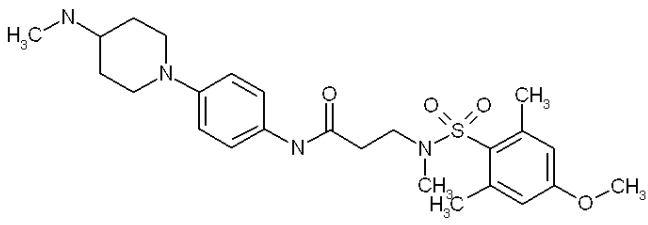
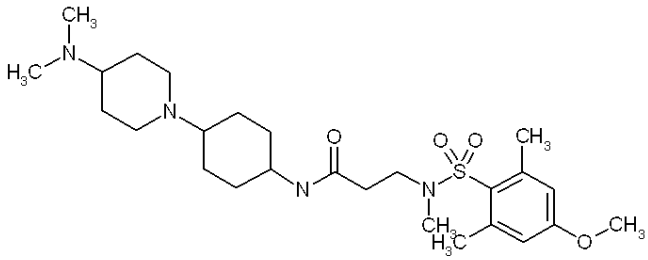
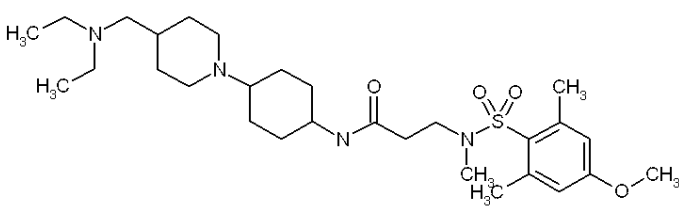
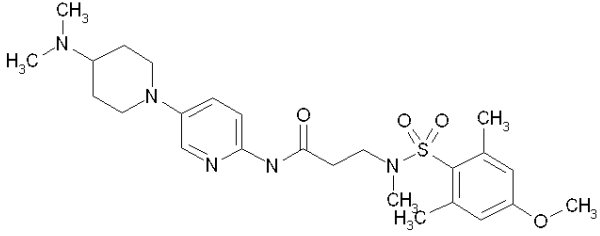
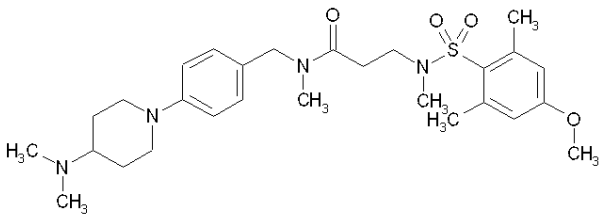
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	

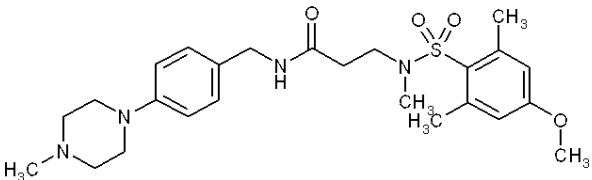
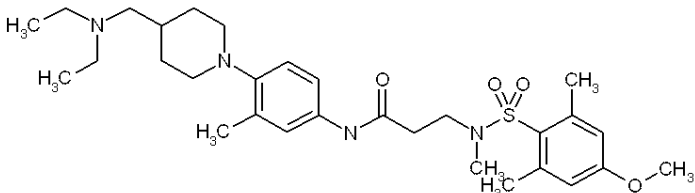
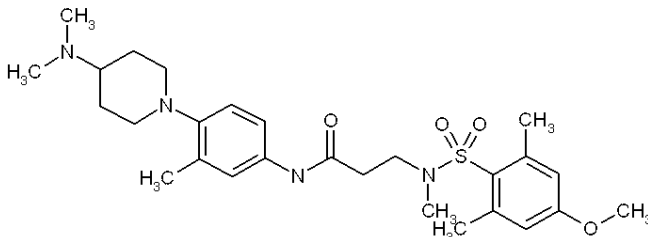
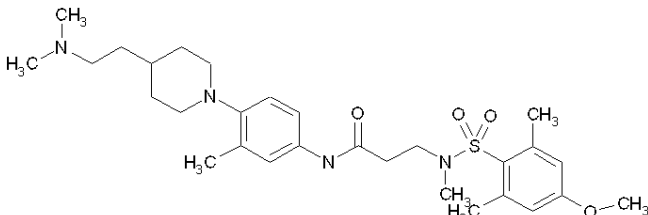
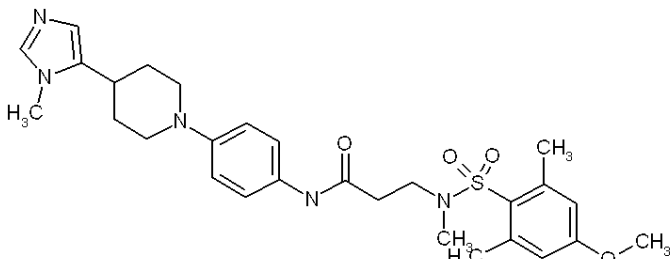
10

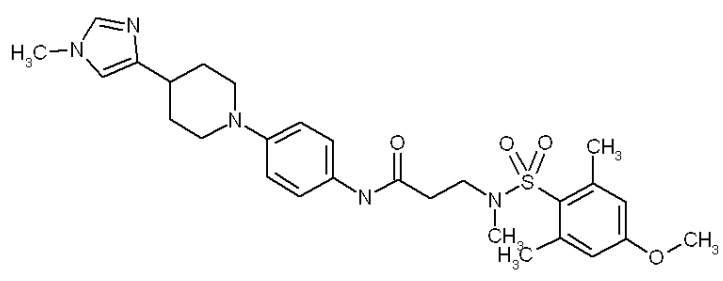
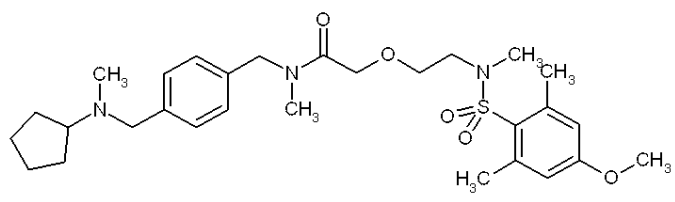
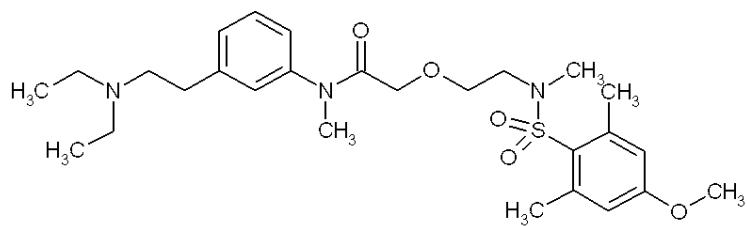
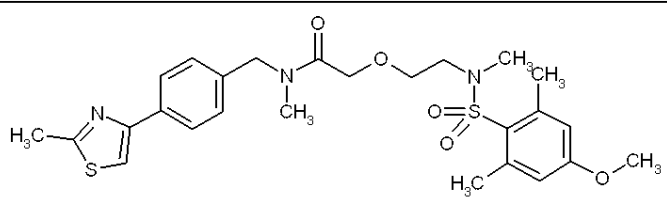
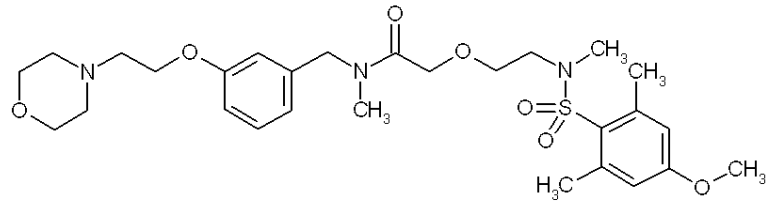
20

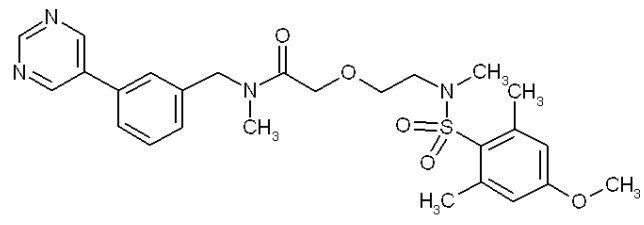
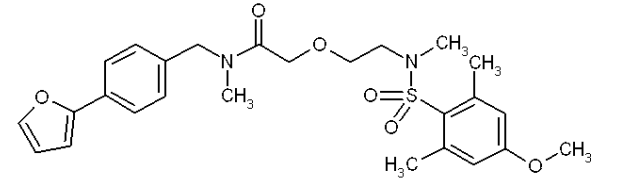
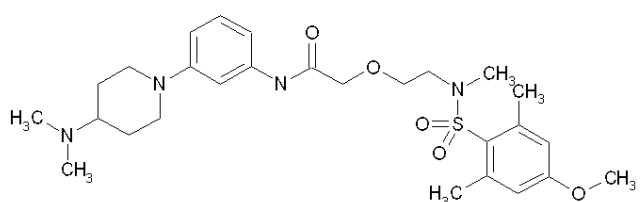
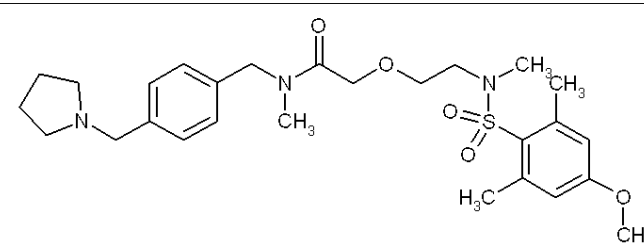
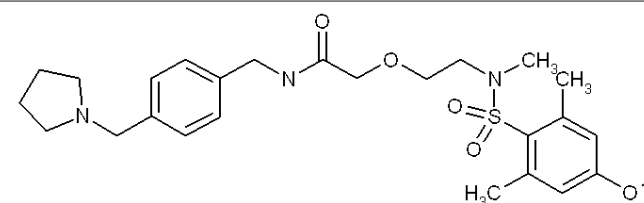
30

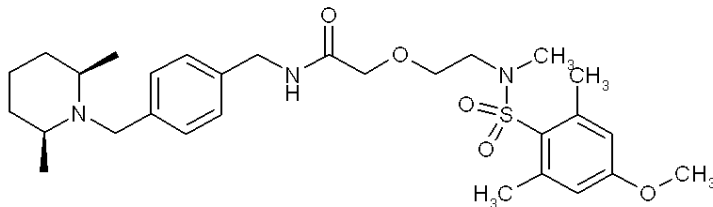
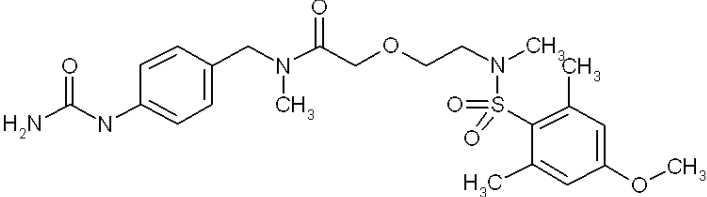
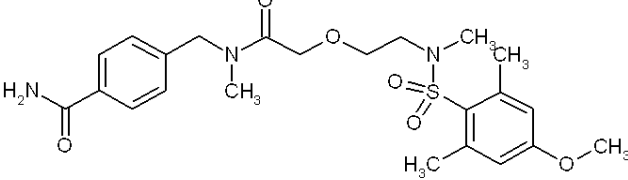
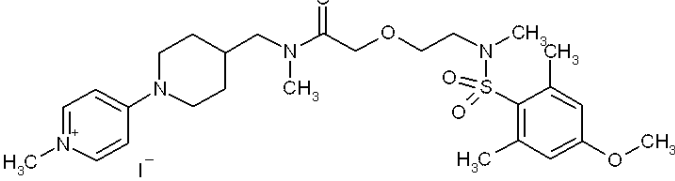
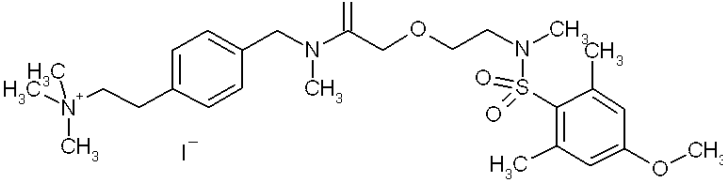
(86)		
(87)		10
(88)		20
(89)		
(90)		30

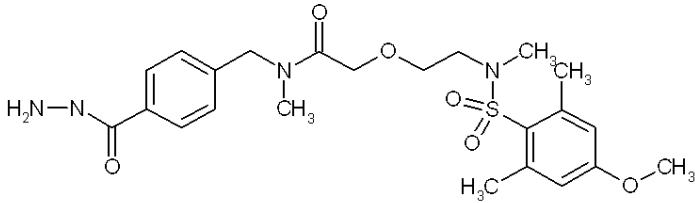
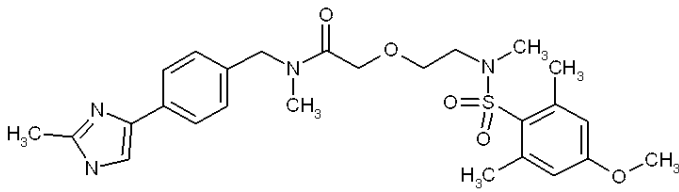
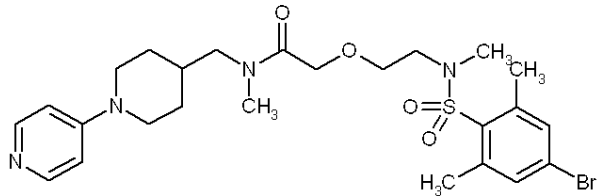
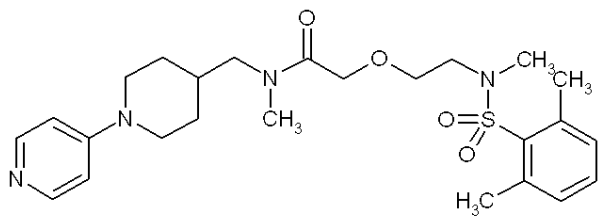
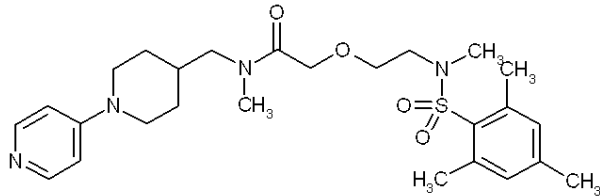
(91)		
(92)		10
(93)		20
(94)		
(95)		30

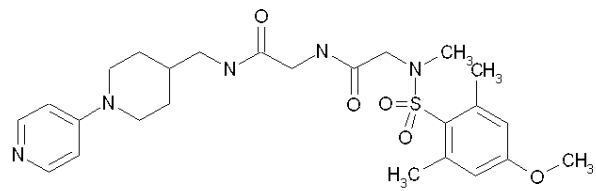
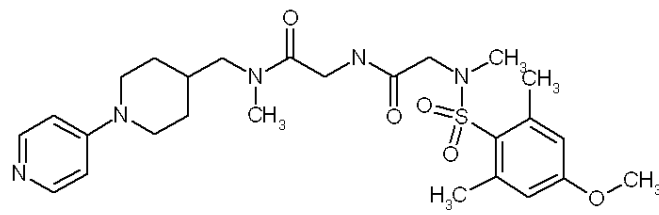
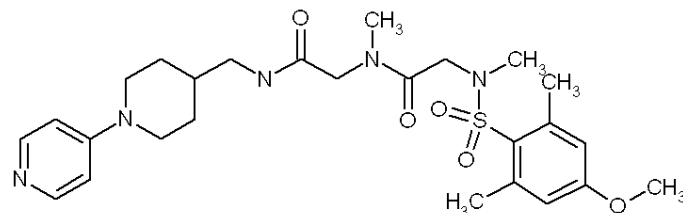
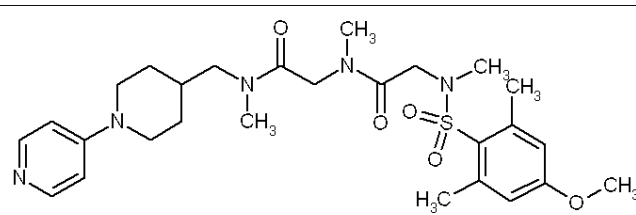
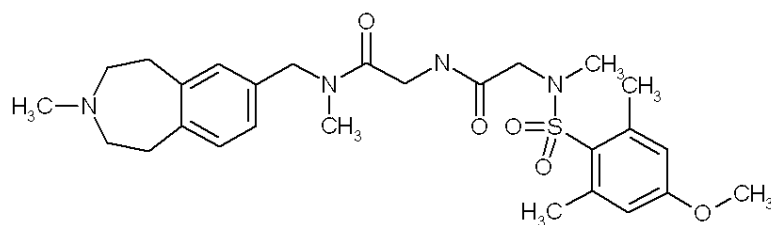
(96)		
(97)		10
(98)		
(99)		20
(100)		30

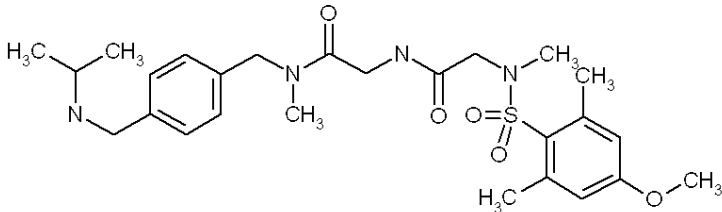
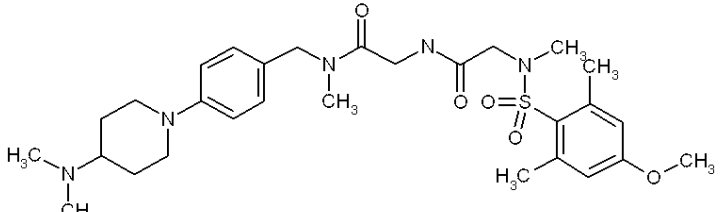
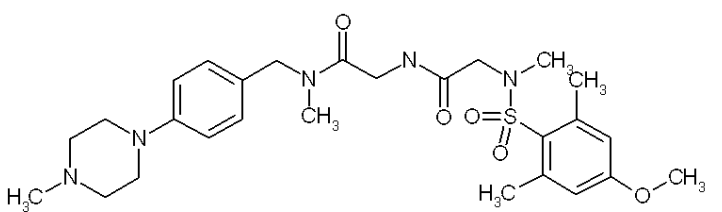
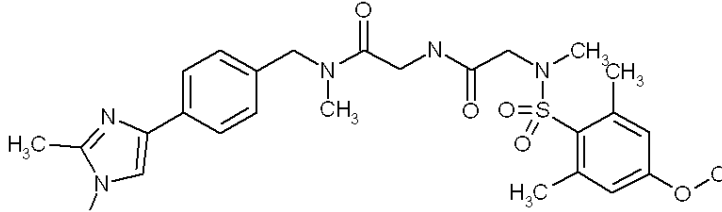
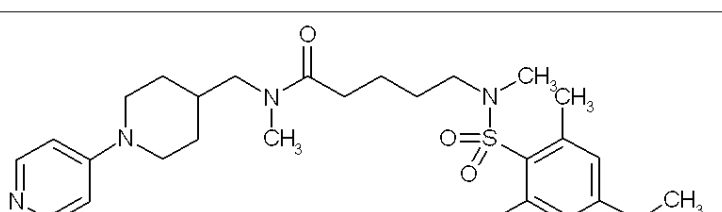
(101)		
(102)		10
(103)		20
(104)		
(105)		30

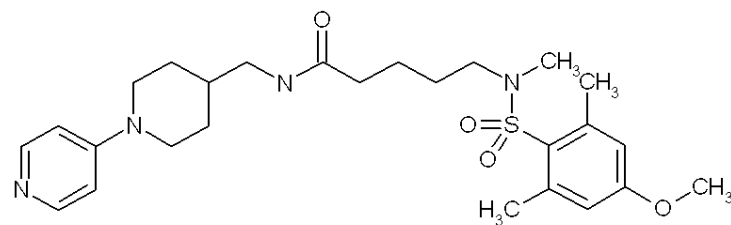
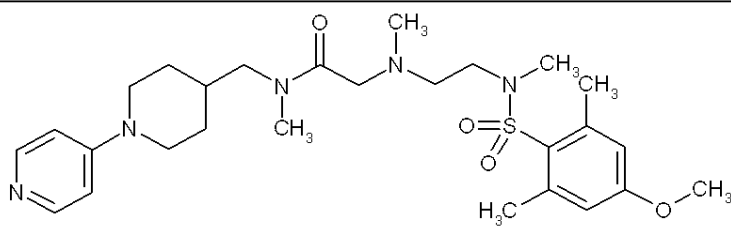
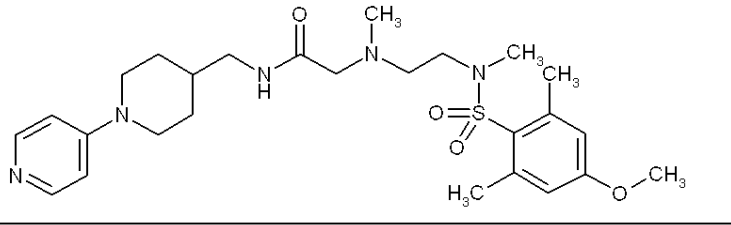
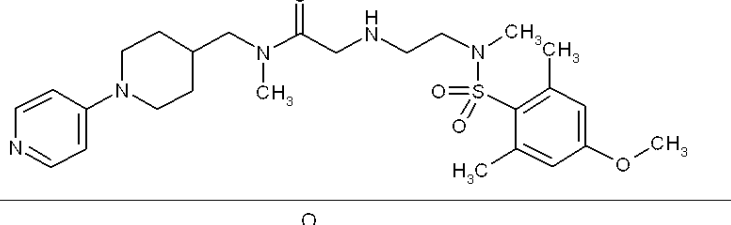
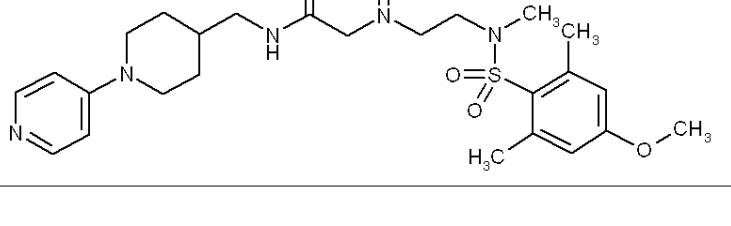
(106)		
(107)		10
(108)		
(109)		20
(110)		30

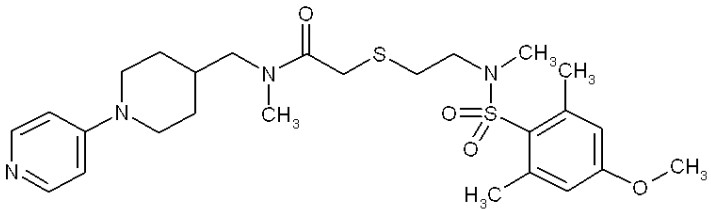
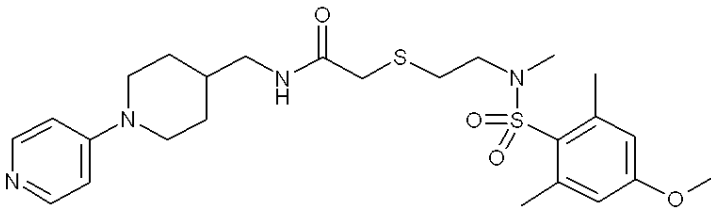
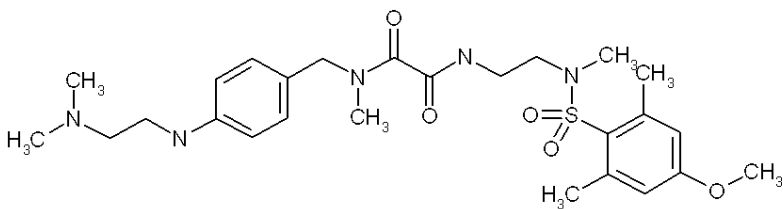
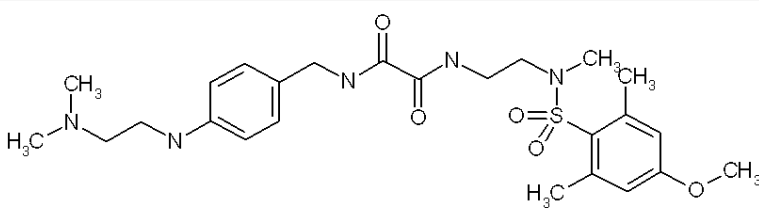
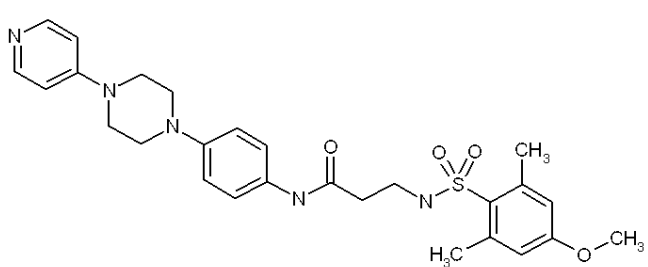
(111)	
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	

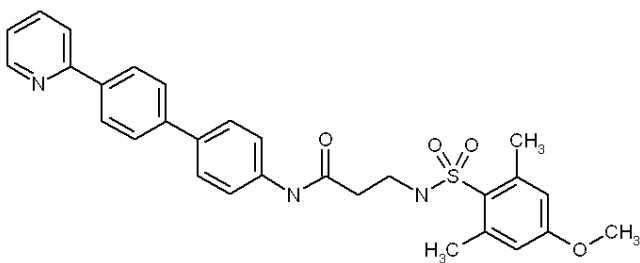
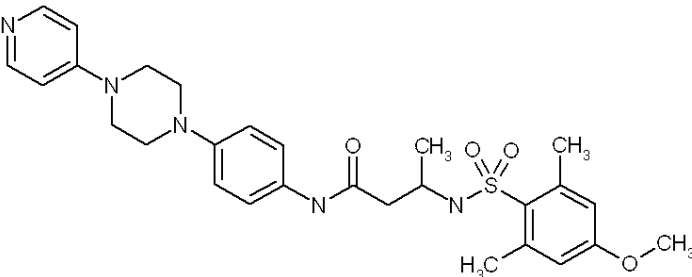
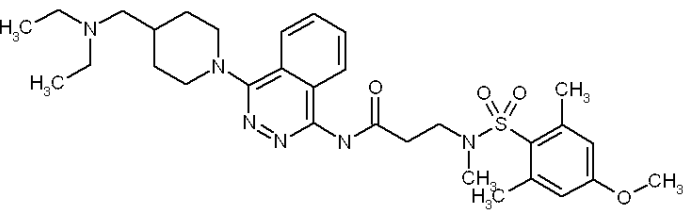
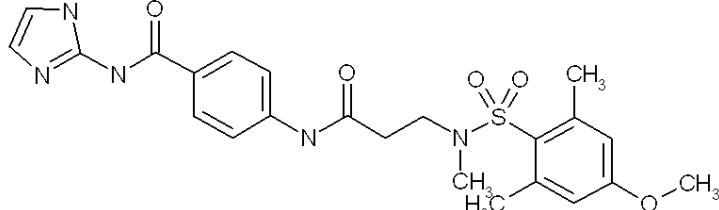
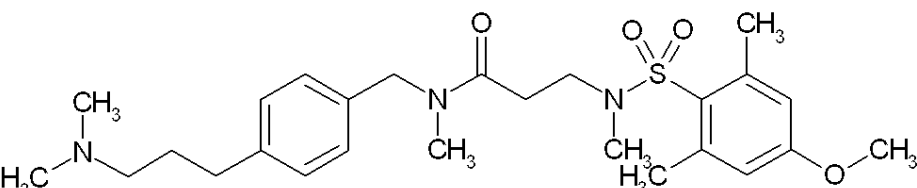
(116)		
(117)		10
(118)		
(119)		20
(120)		30

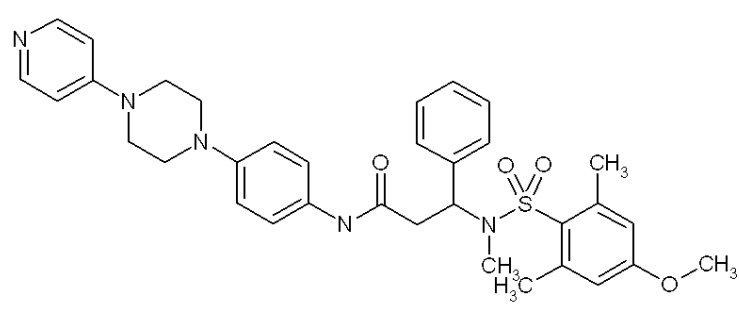
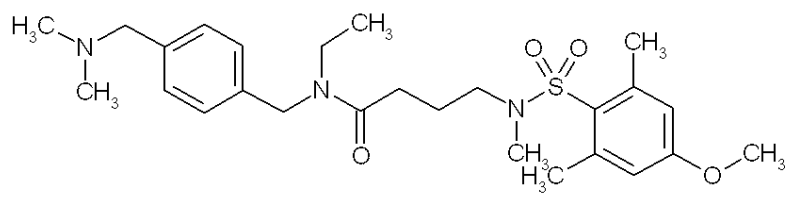
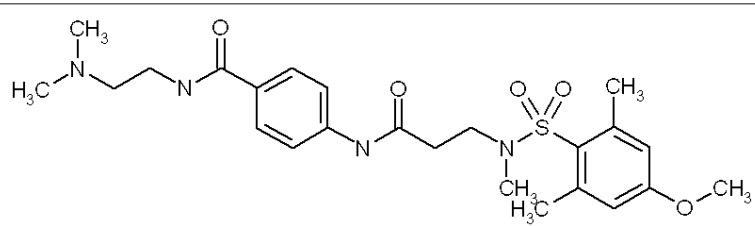
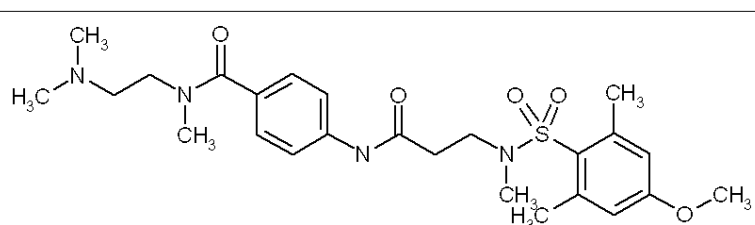
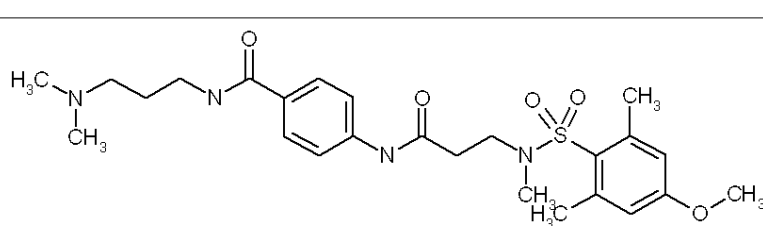
(121)		
(122)		10
(123)		
(124)		20
(125)		30

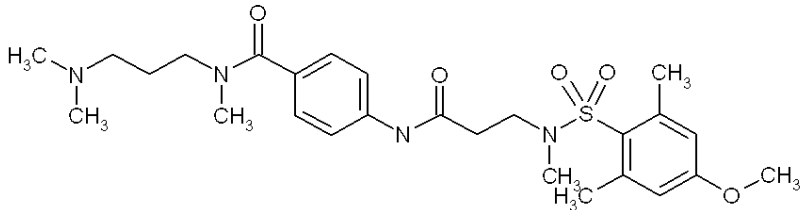
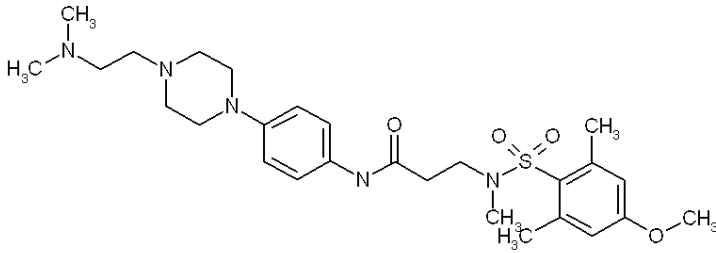
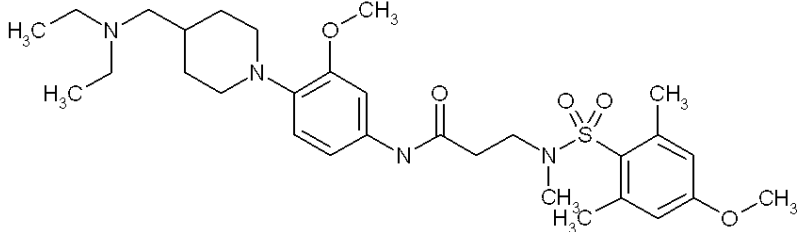
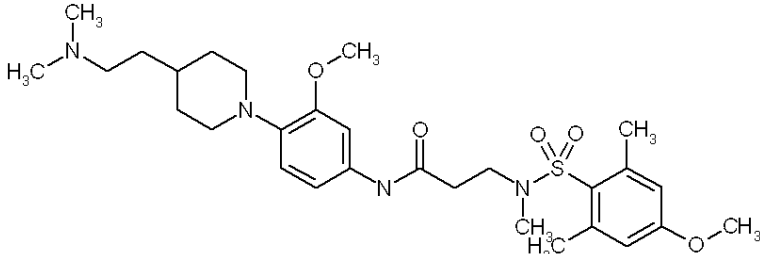
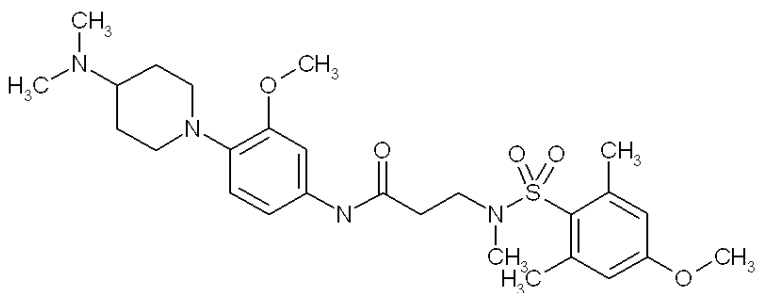
(126)		
(127)		10
(128)		20
(129)		
(130)		30

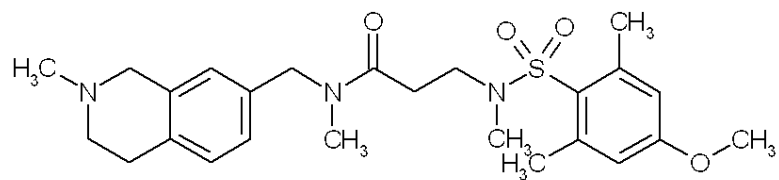
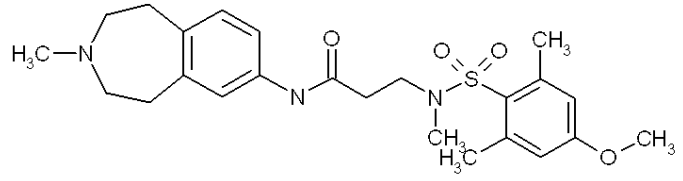
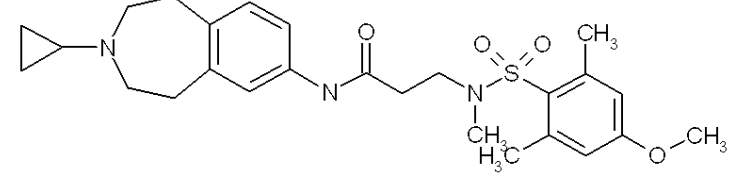
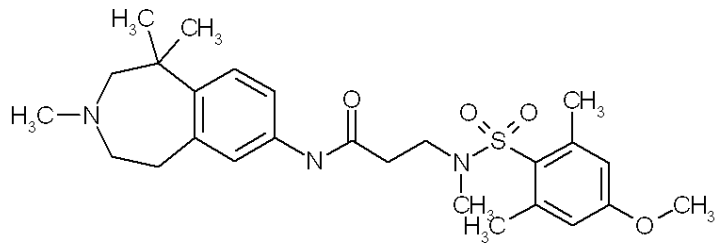
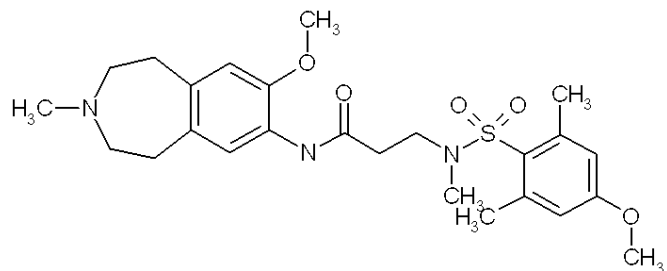
(131)		
(132)		10
(133)		
(134)		20
(135)		30

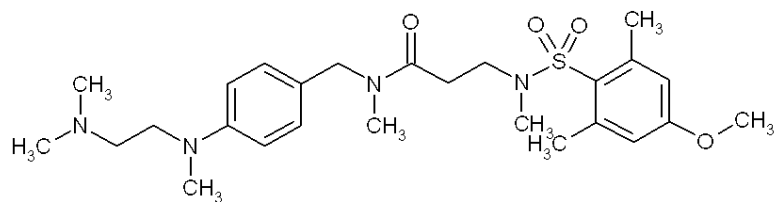
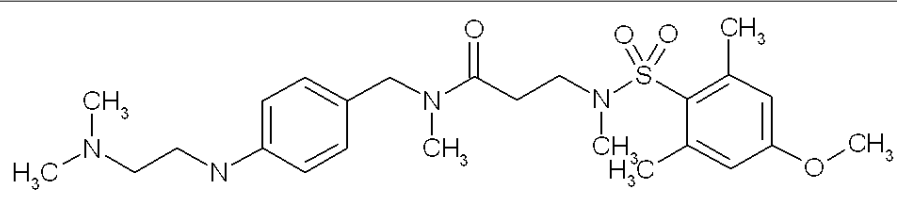
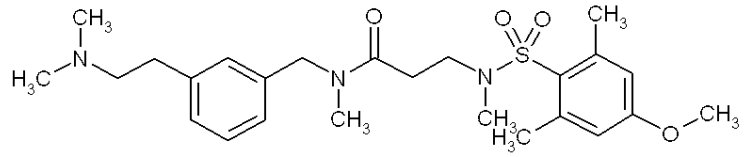
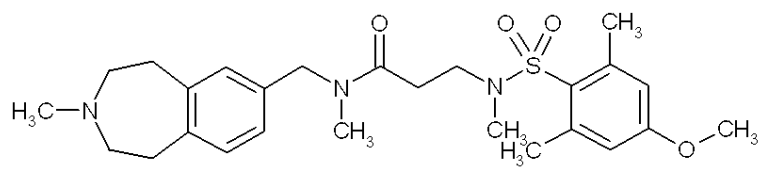
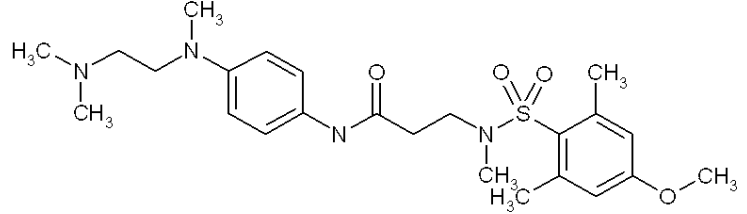
(136)		
(137)		10
(138)		
(139)		20
(140)		30

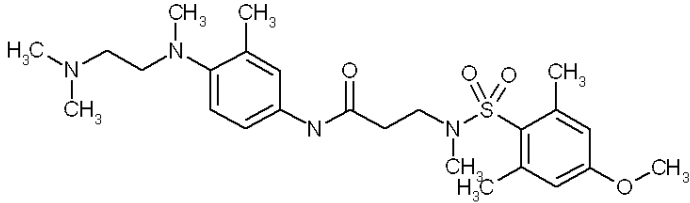
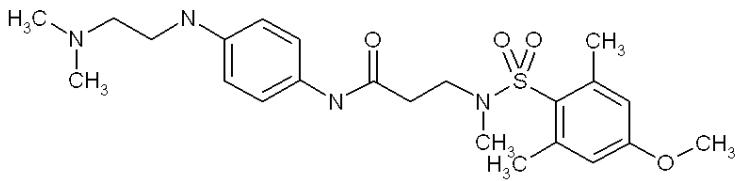
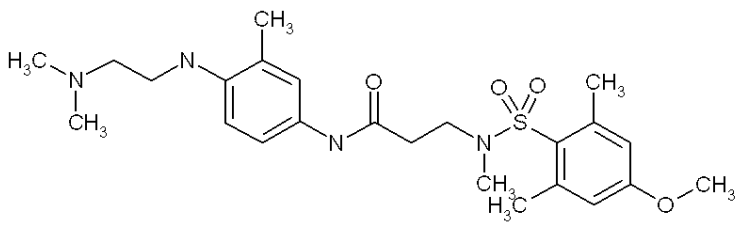
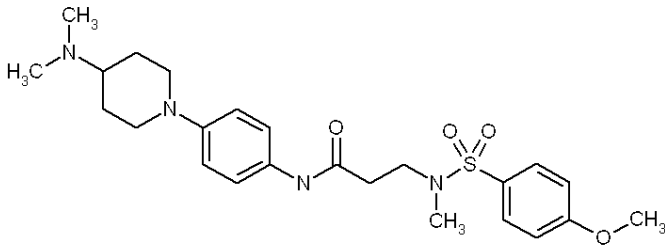
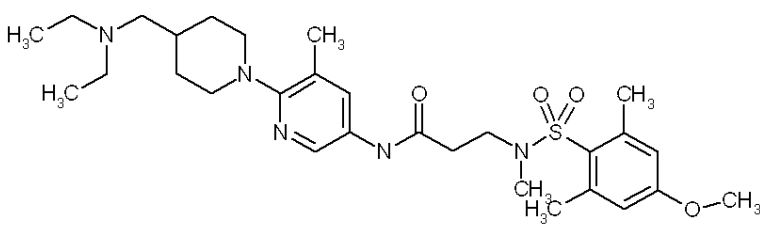
(141)		
(142)		10
(143)		20
(144)		
(145)		30

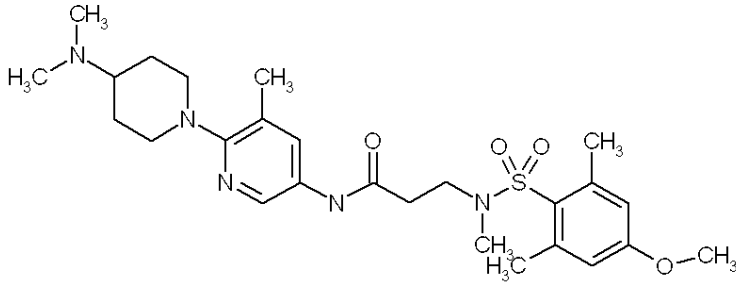
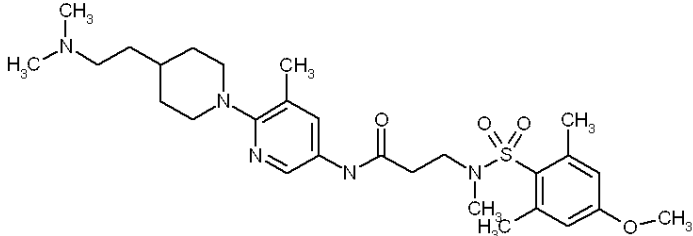
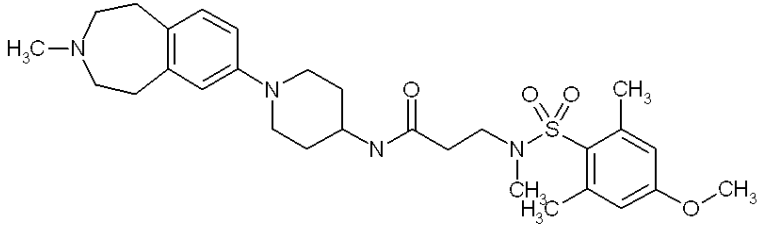
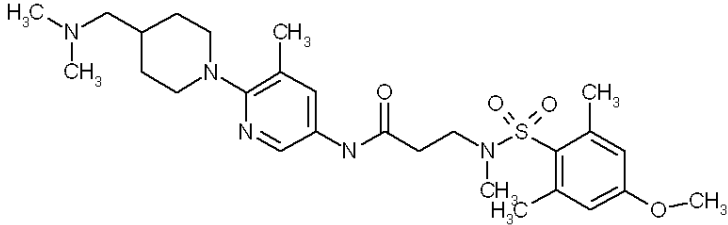
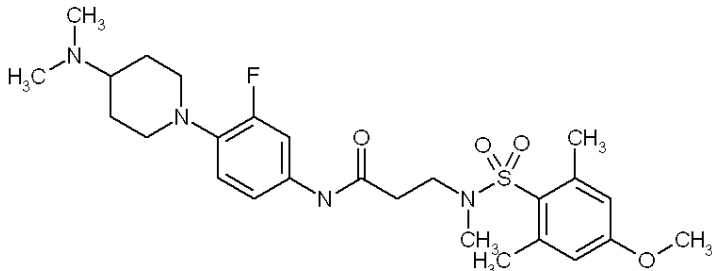
(146)		
(147)		10
(148)		20
(149)		
(150)		30

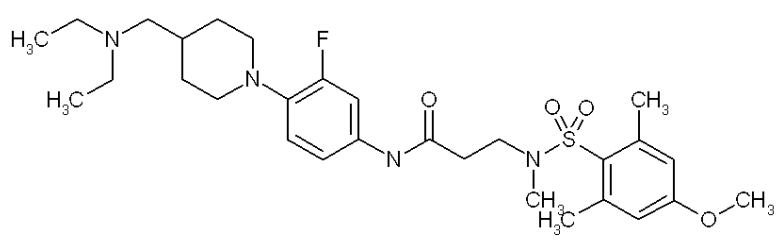
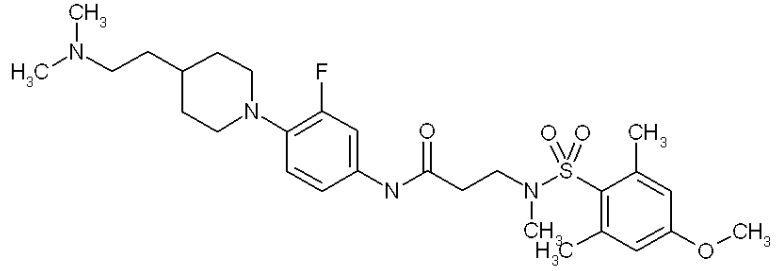
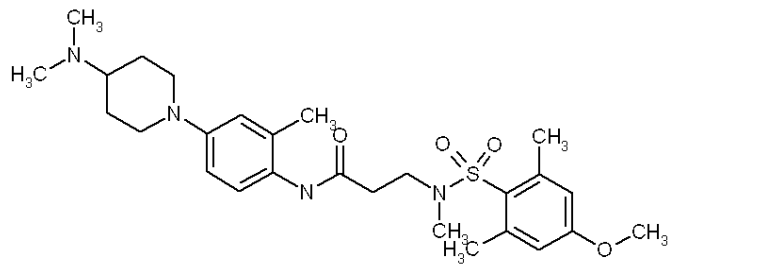
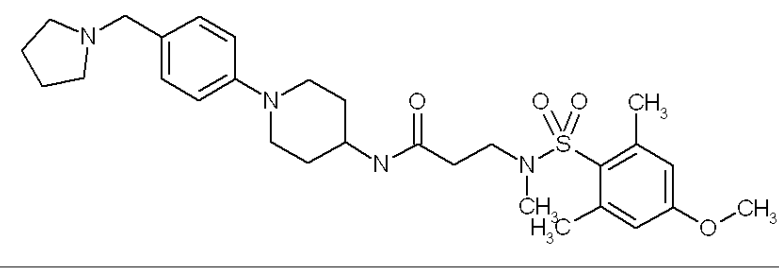
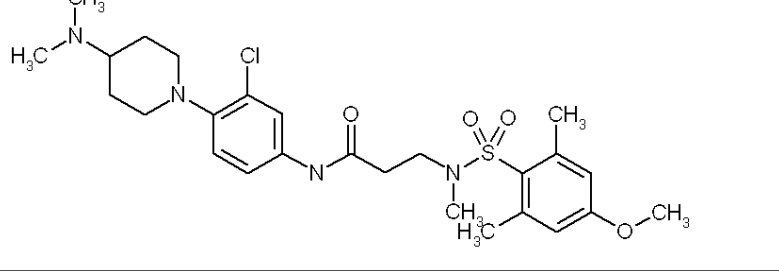
(151)		
(152)		10
(153)		20
(154)		
(155)		30

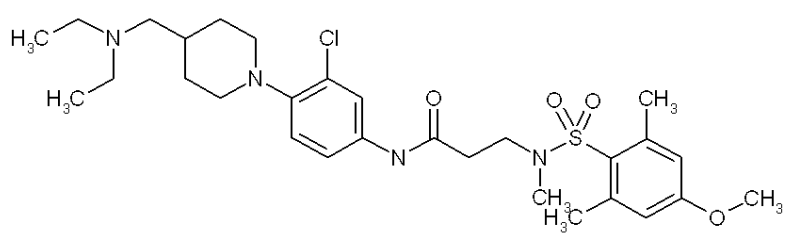
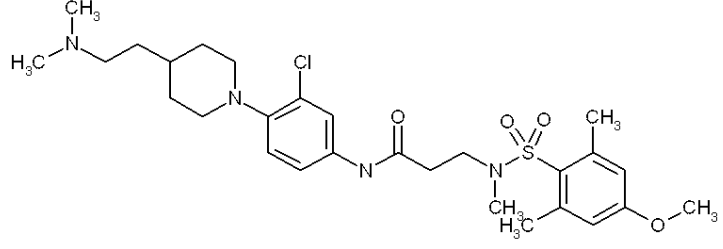
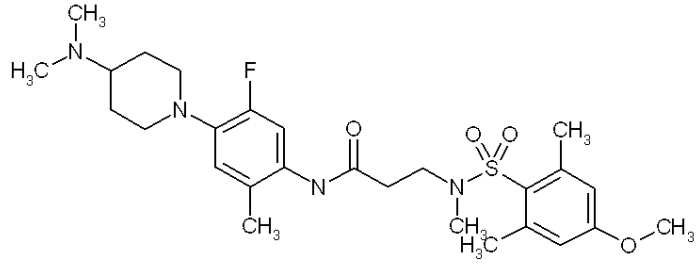
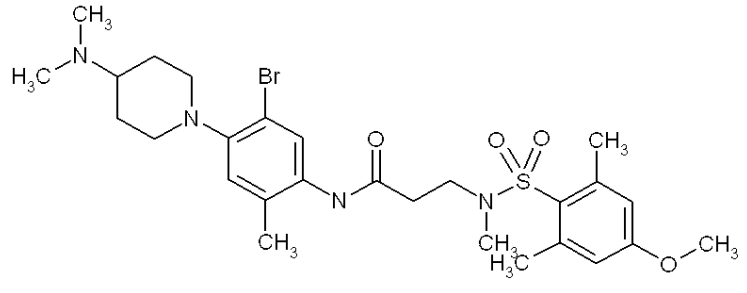
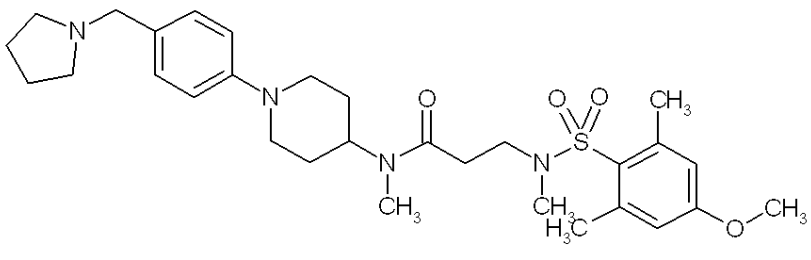
(156)		
(157)		10
(158)		
(159)		20
(160)		30

(161)		
(162)		10
(163)		
(164)		20
(165)		

(166)		
(167)		10
(168)		
(169)		20
(170)		30

(171)		
(172)		10
(173)		20
(174)		
(175)		30

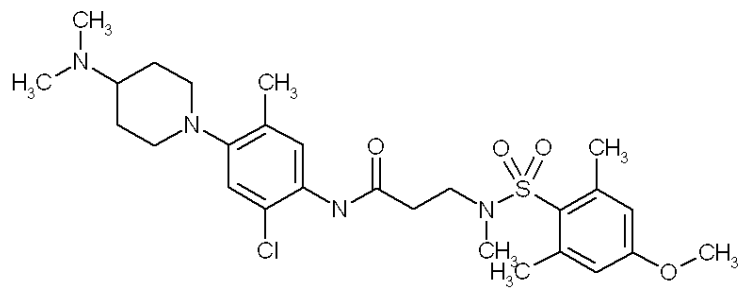
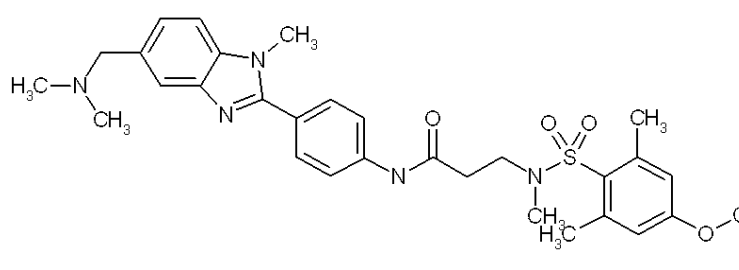
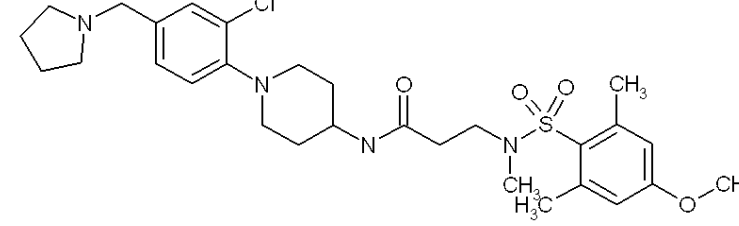
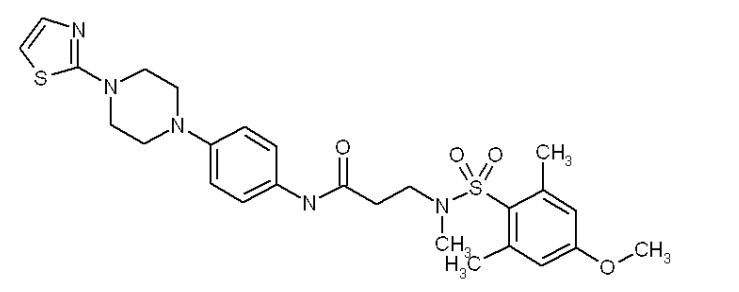
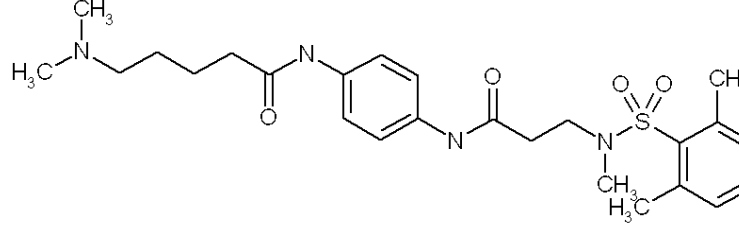
(176)		
(177)		10
(178)		20
(179)		
(180)		30

(181)	 <chem>CCN(CC)CC1CCN(C1)c2ccc(Cl)cc2NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c(OC)c3</chem>
(182)	 <chem>CN(C)CC1CCN(C1)c2ccc(Cl)cc2NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c(OC)c3</chem>
(183)	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)c2cc(F)c(C)cc2NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c(OC)c3</chem>
(184)	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)c2cc(Br)c(C)cc2NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c(OC)c3</chem>
(185)	 <chem>CN1CCCC1Cc2ccc(cc2)N3CCN(C)CC3C(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(OC)c4</chem>

10

20

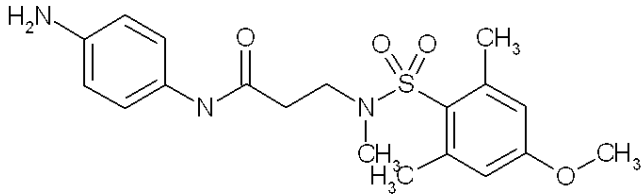
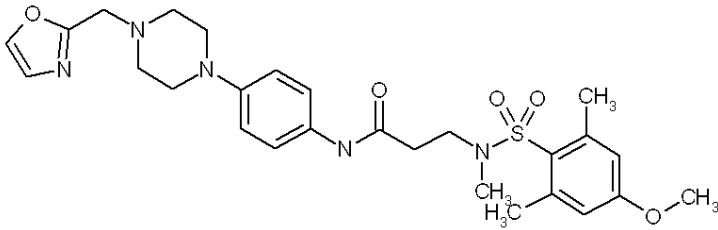
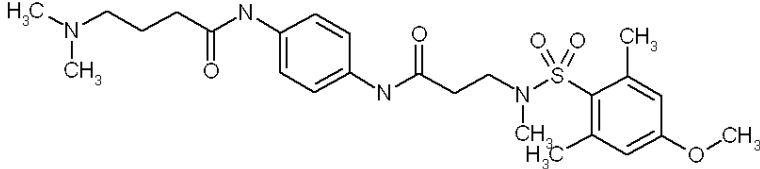
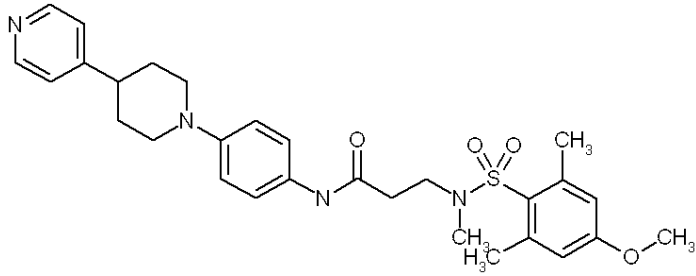
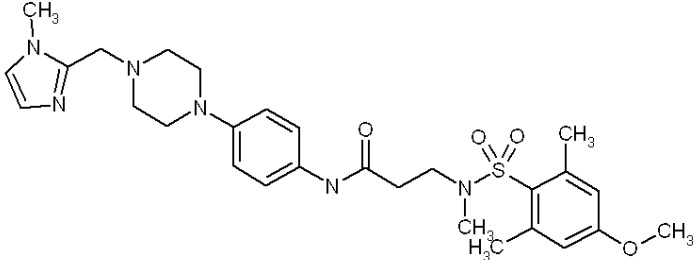
30

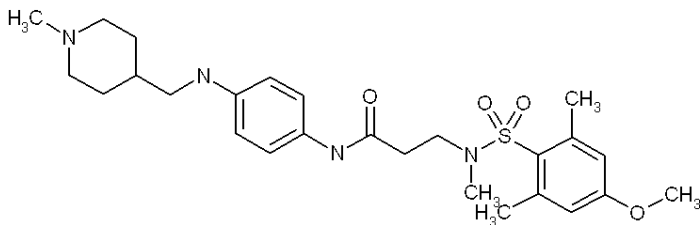
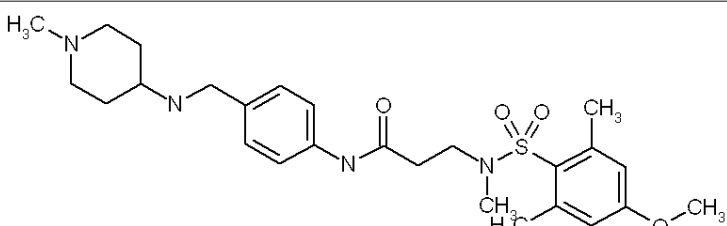
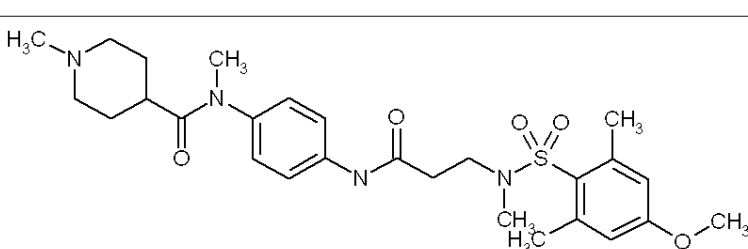
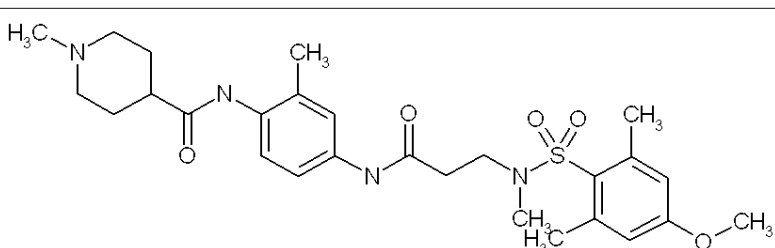
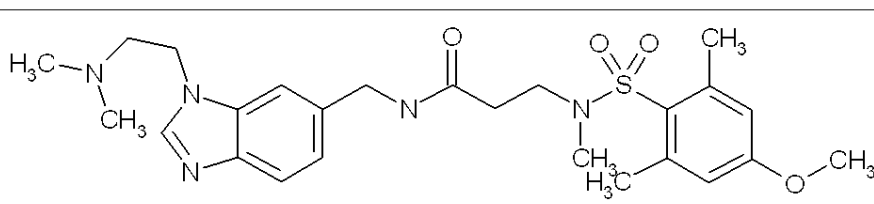
(186)	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)c2cc(Cl)c(C)cc2NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)cc3</chem>
(187)	 <chem>CN(C)Cc1ccc2nc(C)n(c2c1)-c3ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)cc4)cc3</chem>
(188)	 <chem>CN1CCCC1c2ccc(Cl)cc2N(C3CCN(C3)C(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)cc4)</chem>
(189)	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)cc3)cc2-c4scnn4</chem>
(190)	 <chem>CN(C)CCCCC(=O)Nc1ccc(NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c2cc(OC)c(C)cc2)cc1</chem>

10

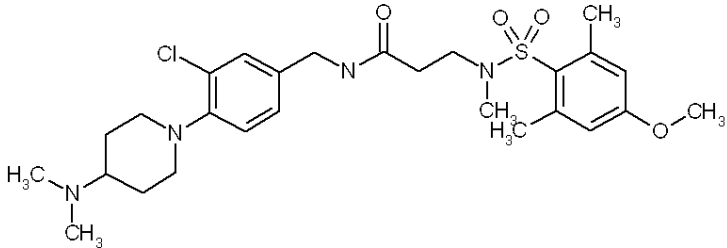
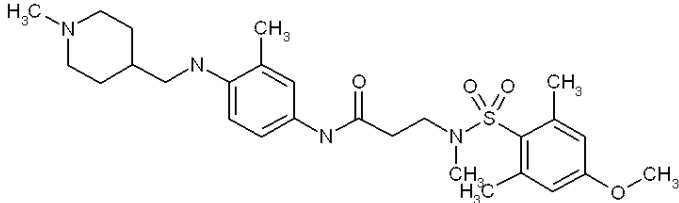
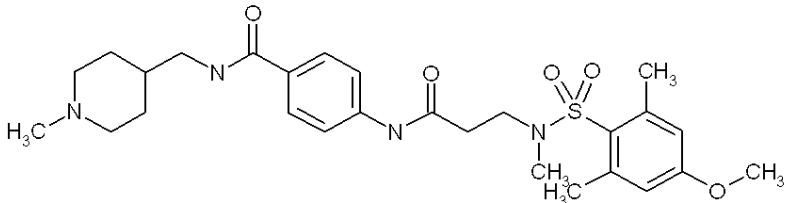
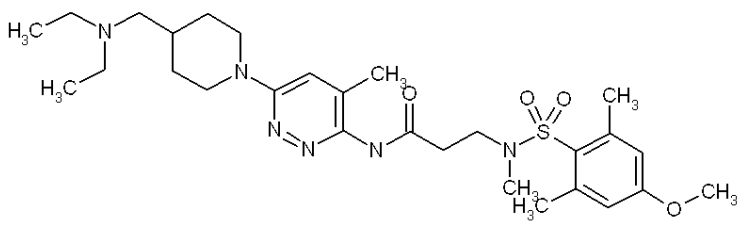
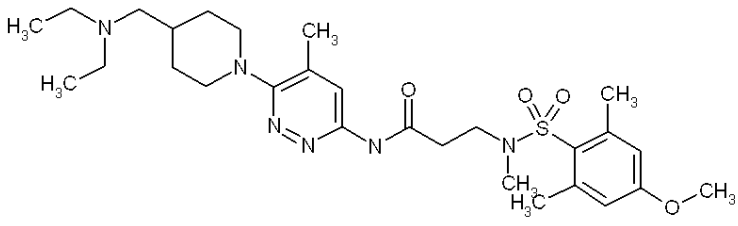
20

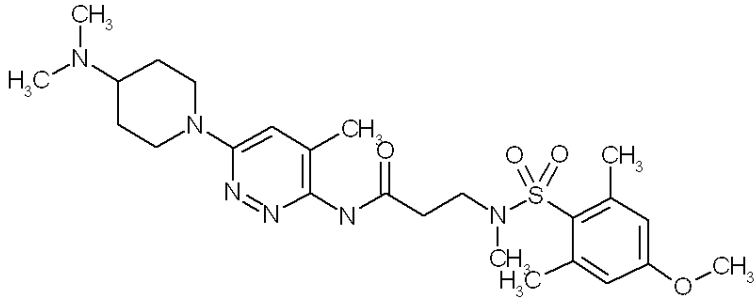
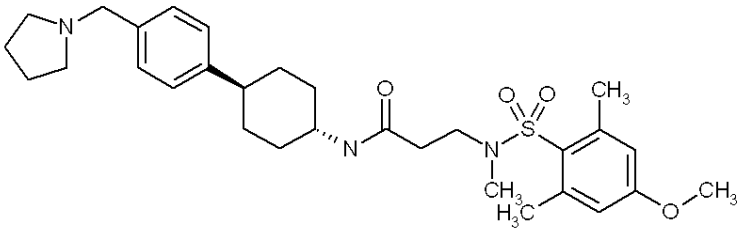
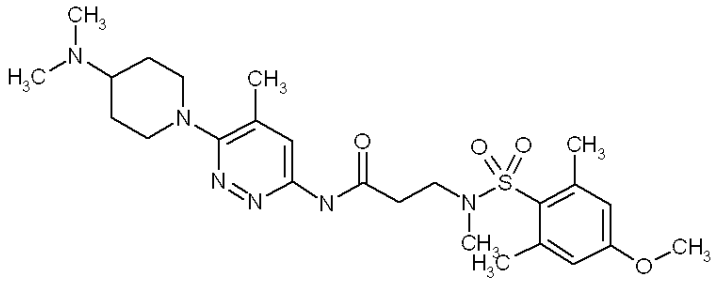
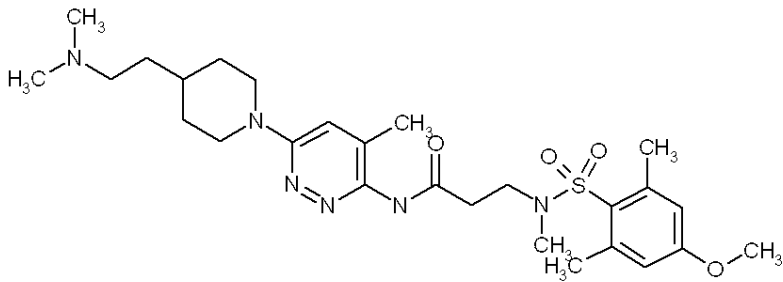
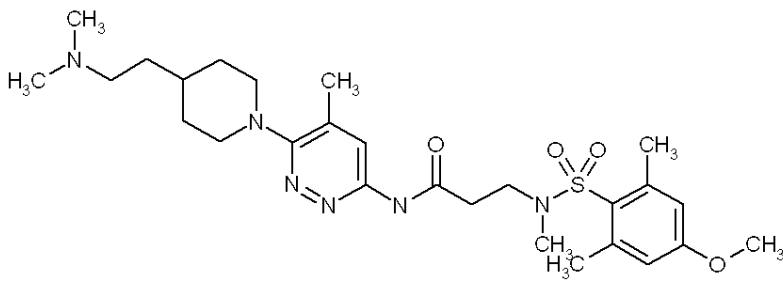
30

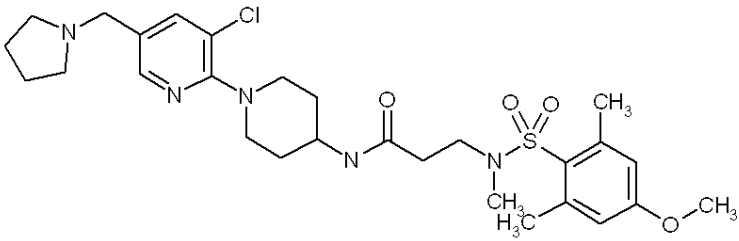
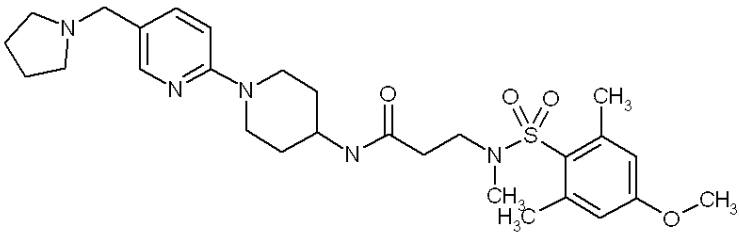
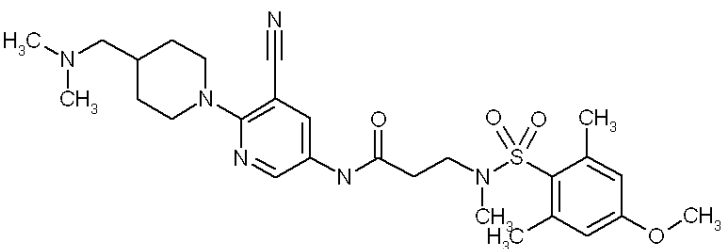
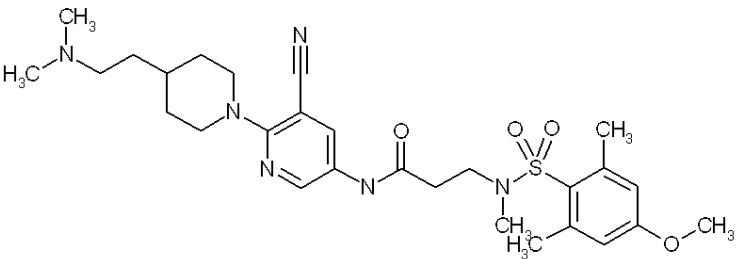
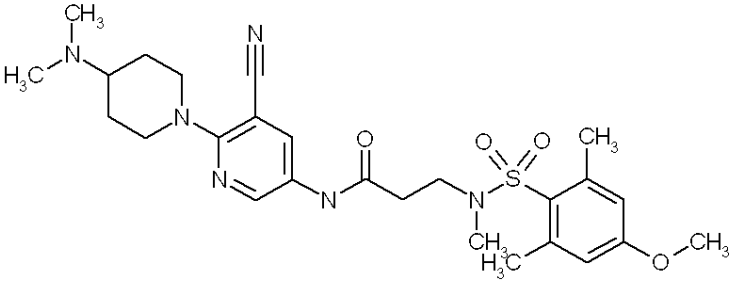
(191)		
(192)		10
(193)		
(194)		20
(195)		30

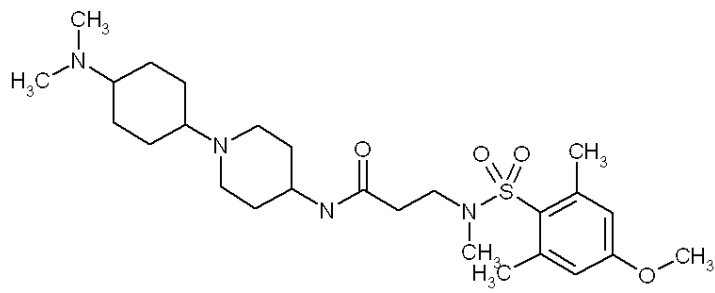
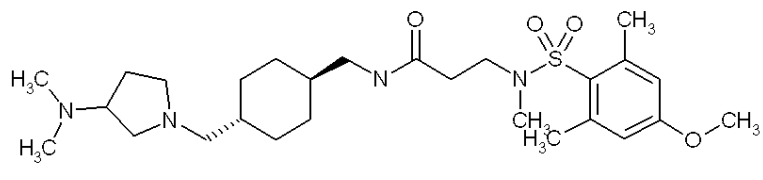
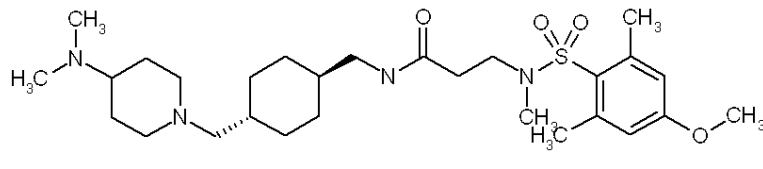
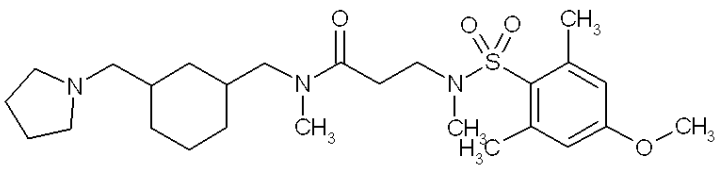
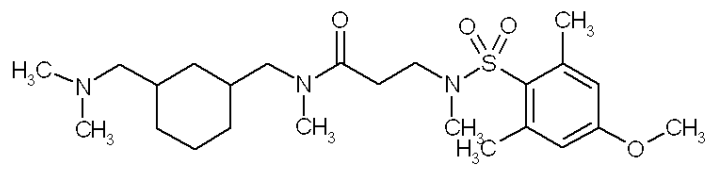
(196)		
(197)		10
(198)		20
(199)		
(200)		30

30

(206)		
(207)		10
(208)		20
(209)		
(210)		30

(211)		
(212)		10
(213)		20
(214)		30
(215)		40

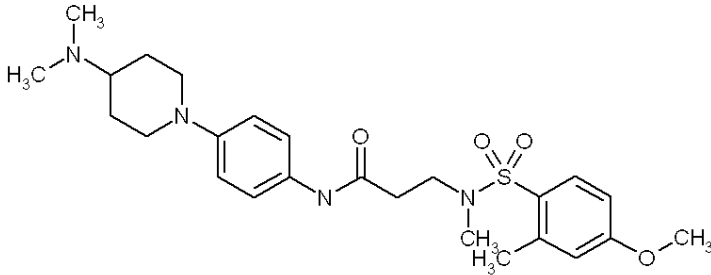
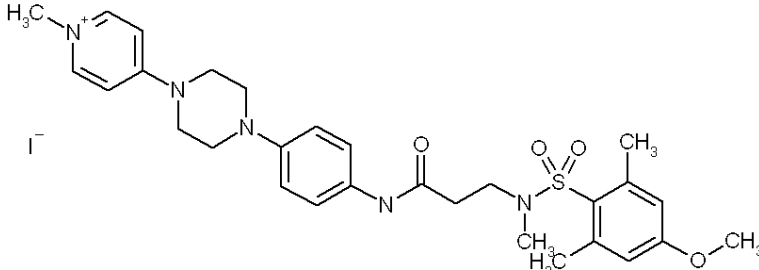
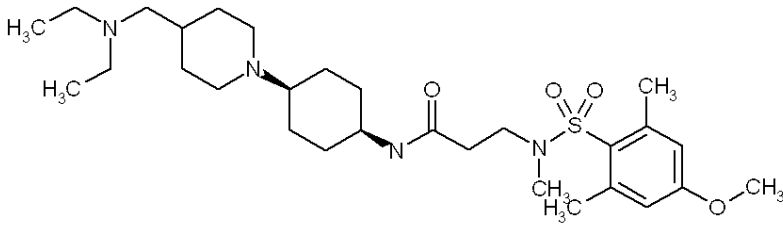
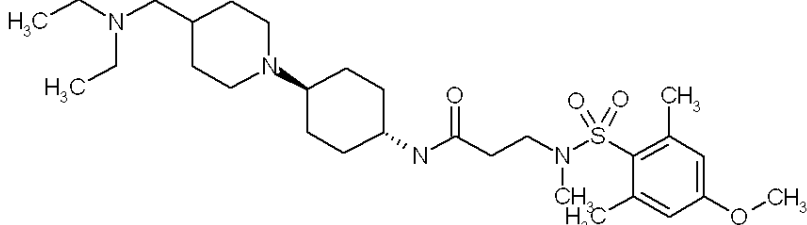
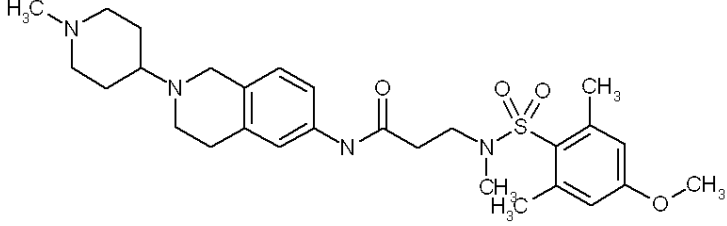
(216)		
(217)		10
(218)		20
(219)		
(220)		30

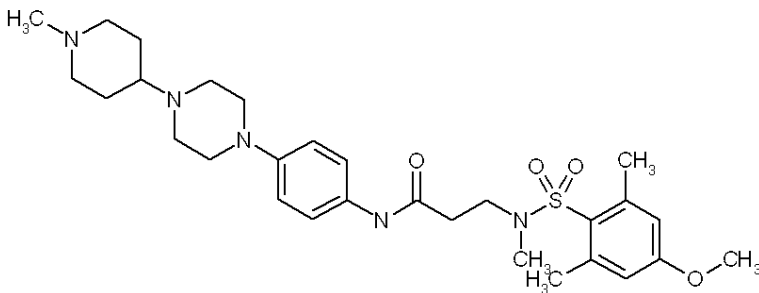
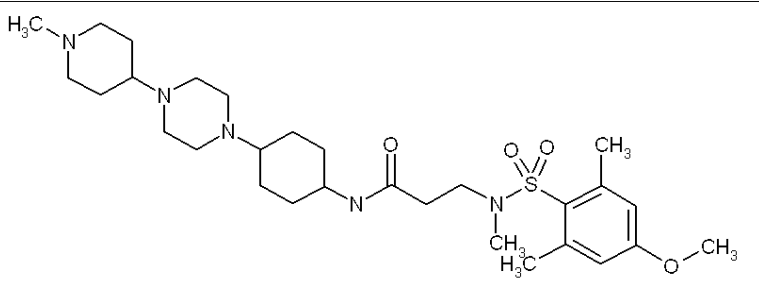
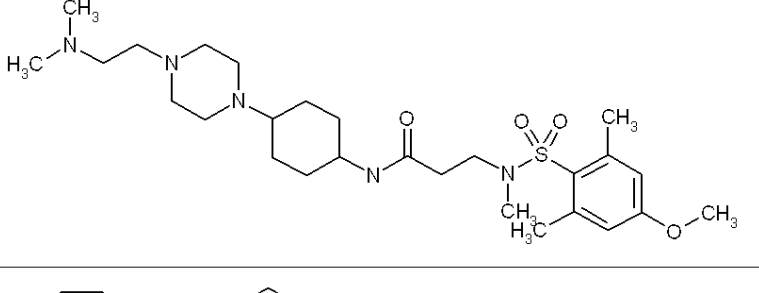
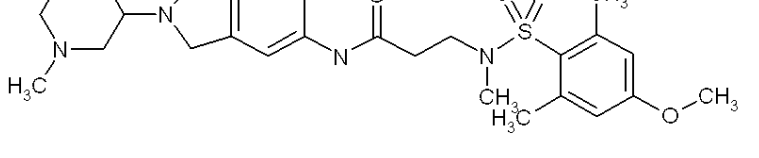
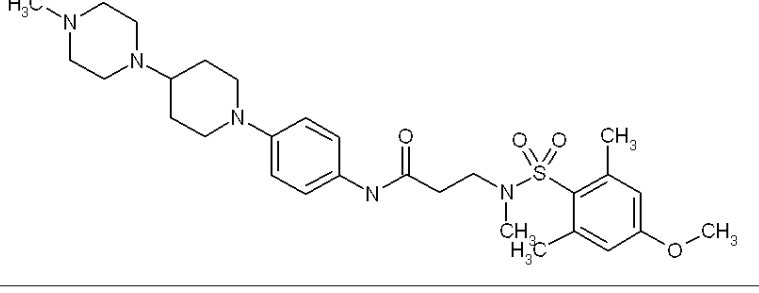
(221)	
(222)	
(223)	
(224)	
(225)	

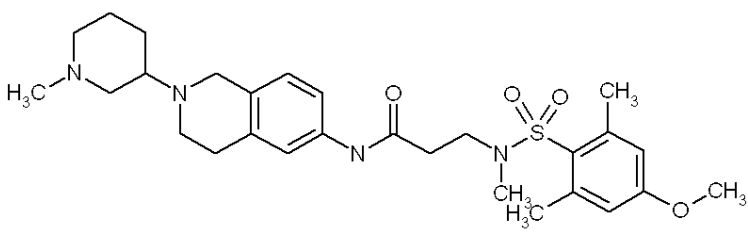
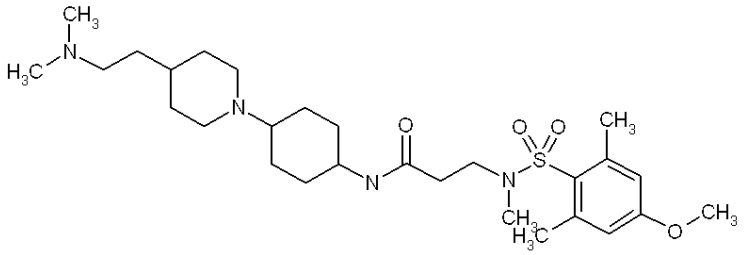
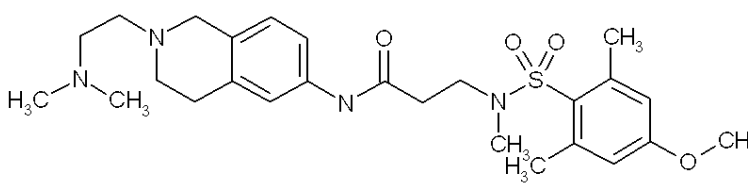
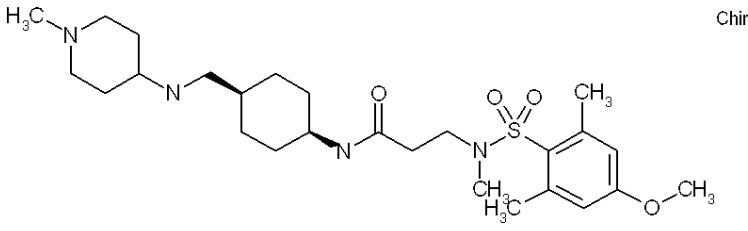
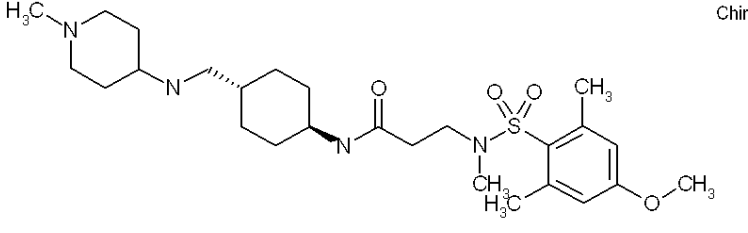
10

20

30

(226)		
(227)		10
(228)		20
(229)		30
(230)		

(231)		
(232)		10
(233)		20
(234)		
(235)		30

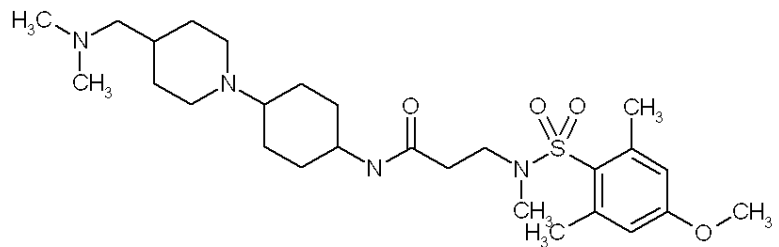
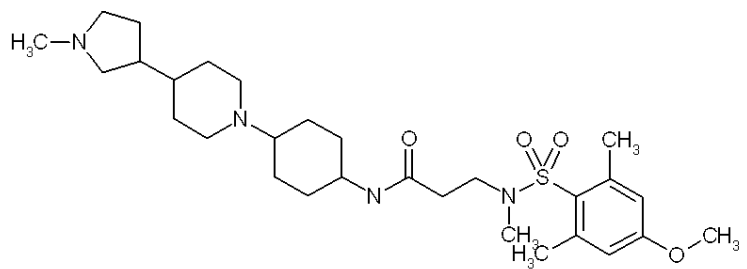
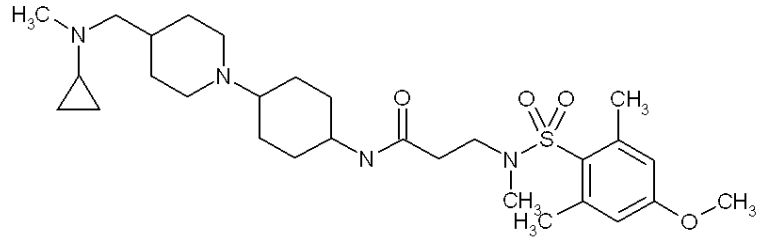
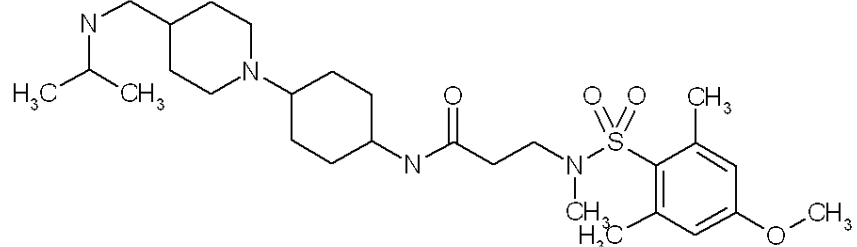
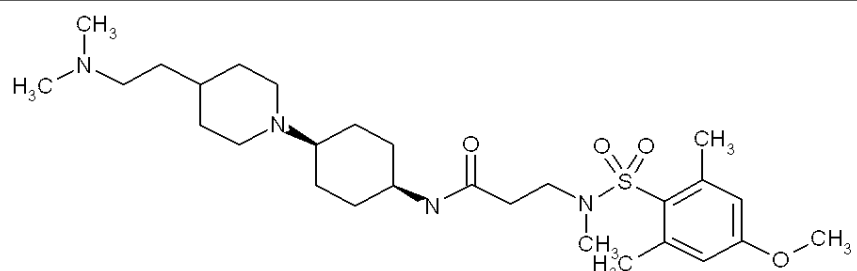
(236)		
(237)		10
(238)		20
(239)	 Chiral	
(240)	 Chiral	30

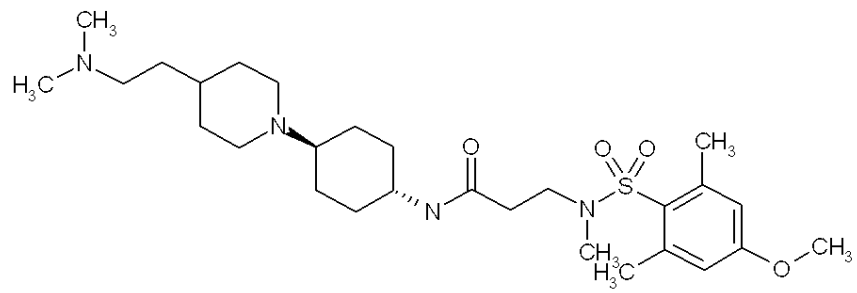
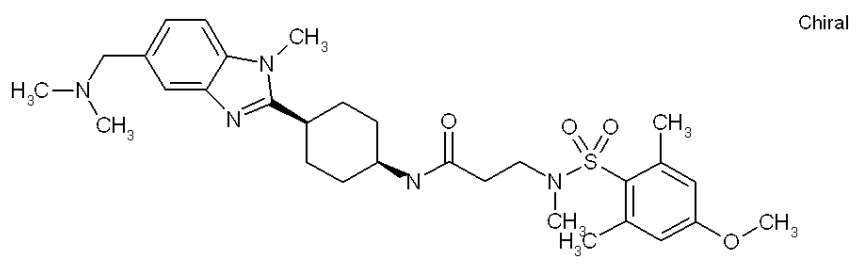
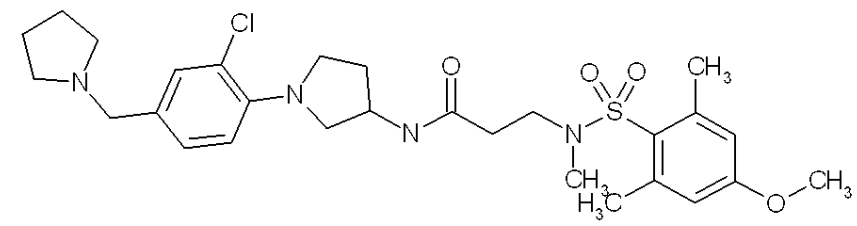
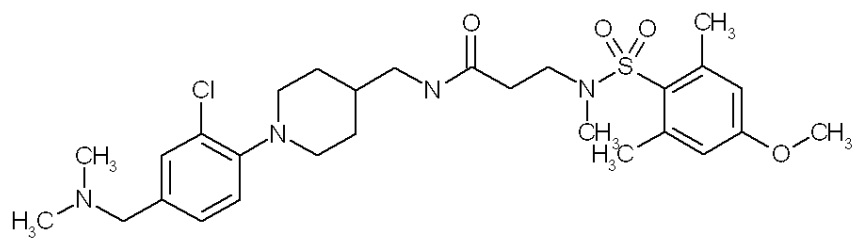
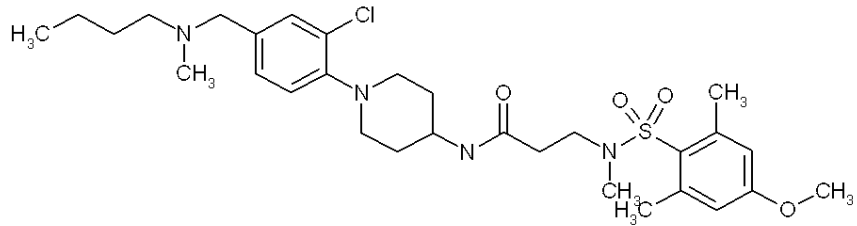
(241)	Chiral
(242)	Chiral
(243)	
(244)	Chiral
(245)	Chiral

10

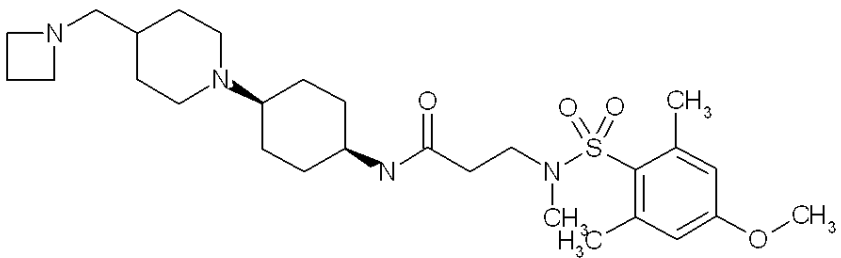
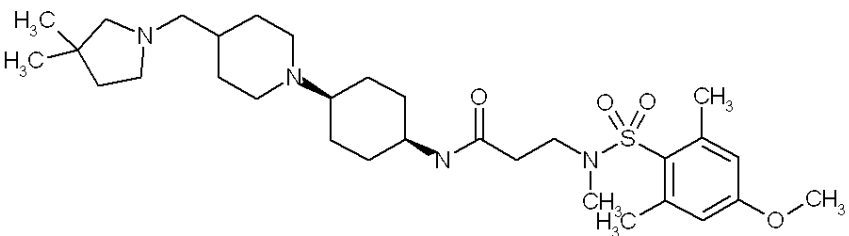
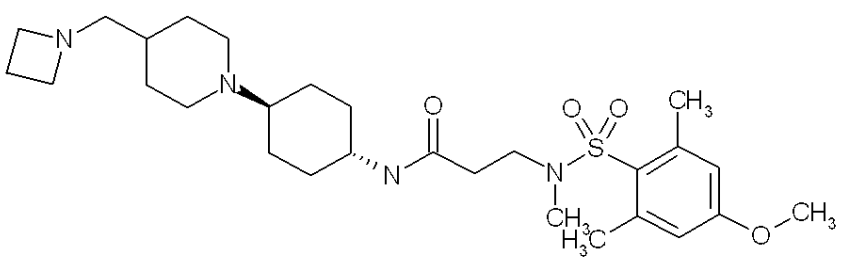
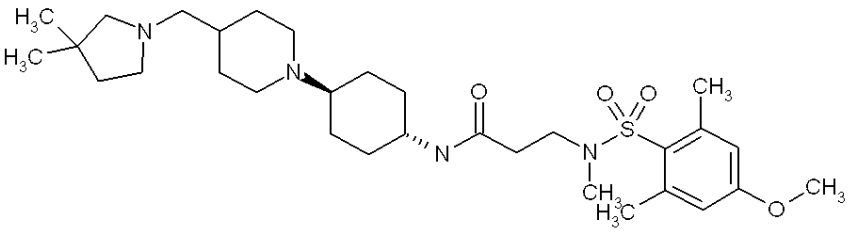
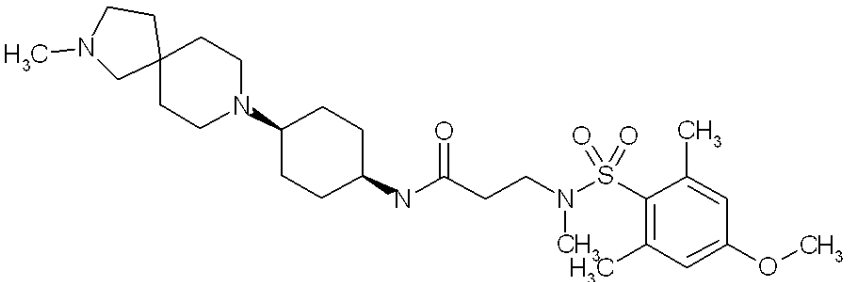
20

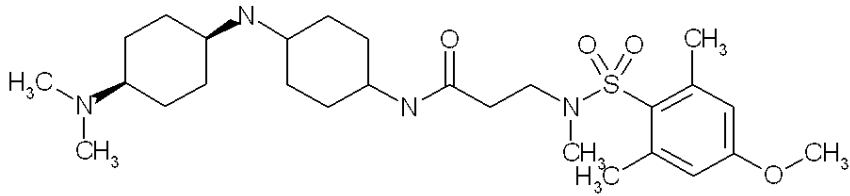
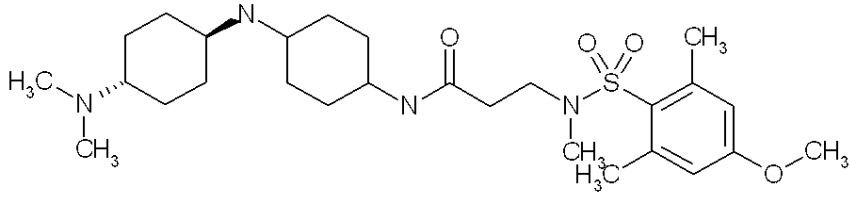
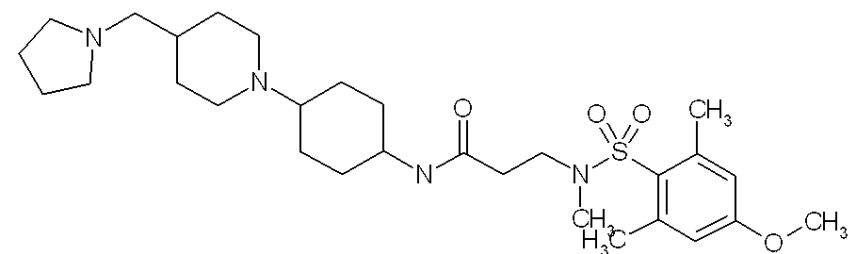
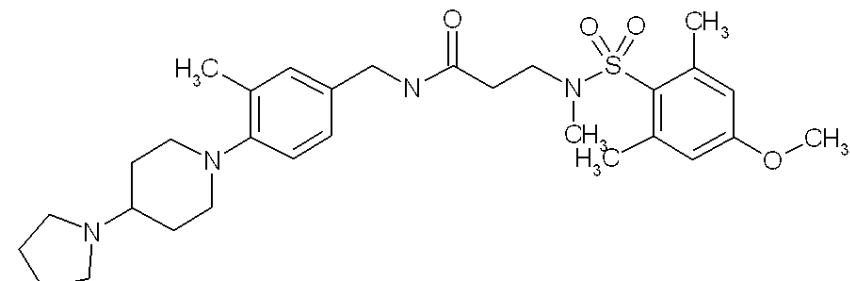
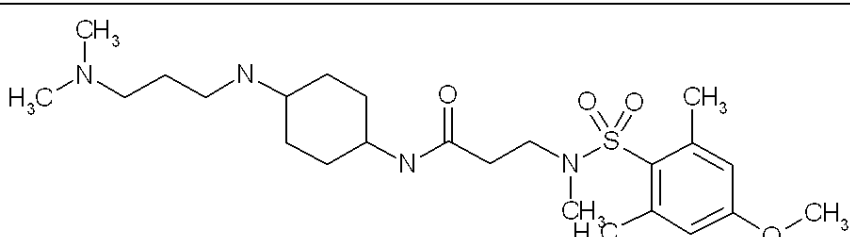
30

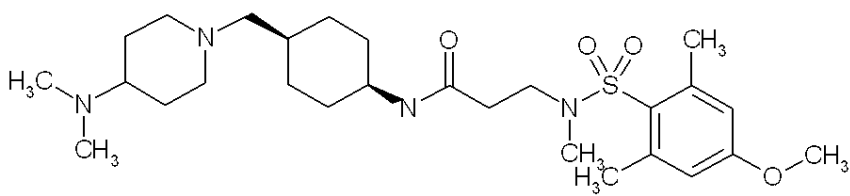
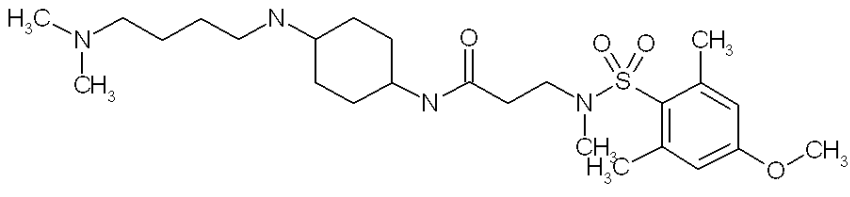
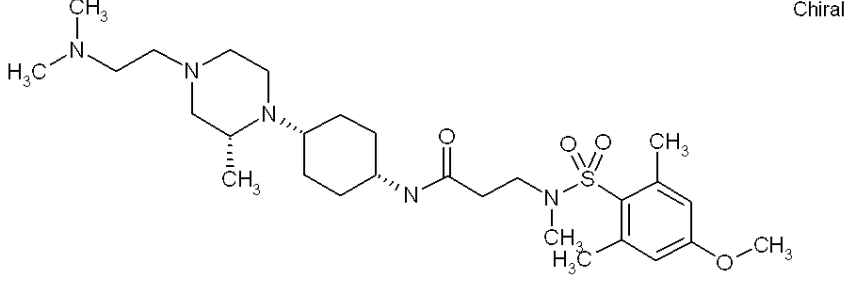
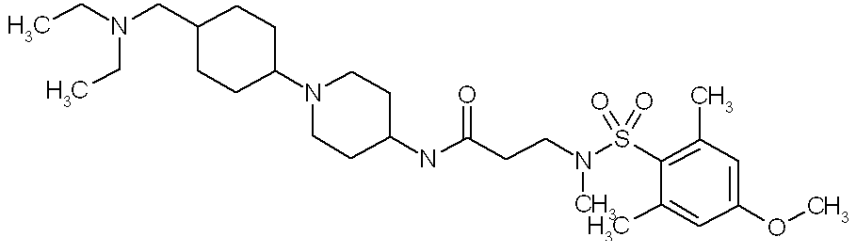
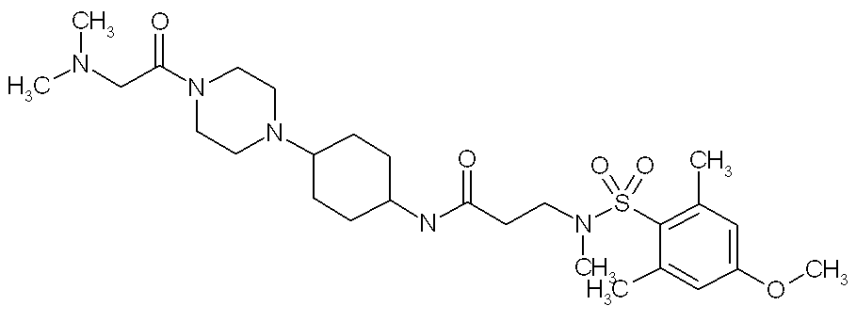
(246)		
(247)		10
(248)		20
(249)		30
(250)		

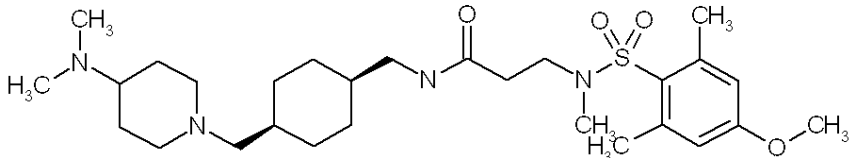
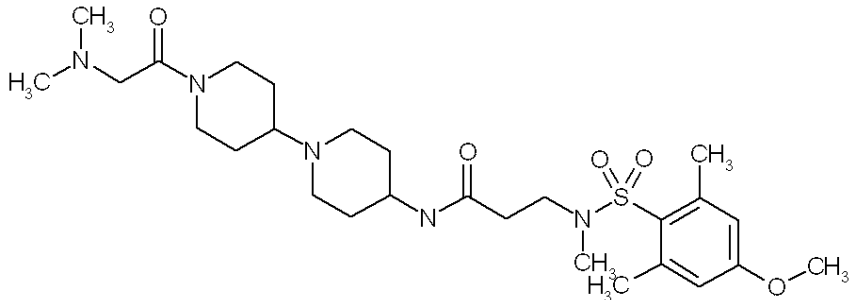
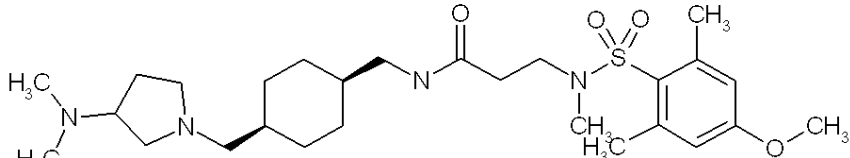
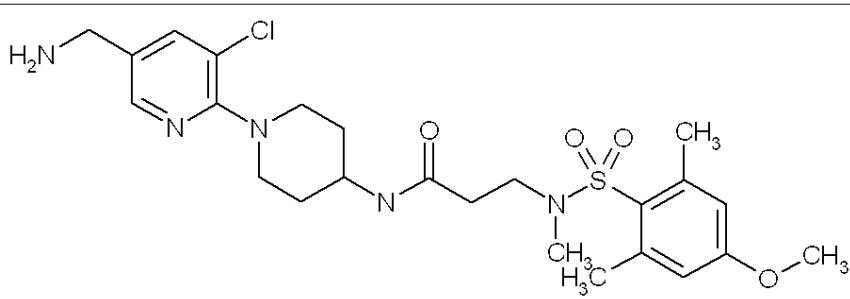
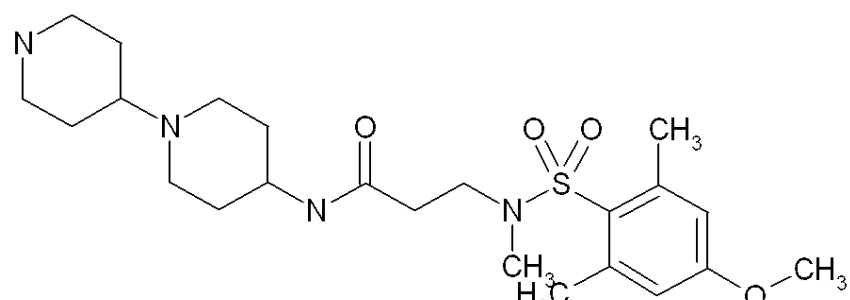
(251)		
(252)	 Chiral	10
(253)		20
(254)		
(255)		30

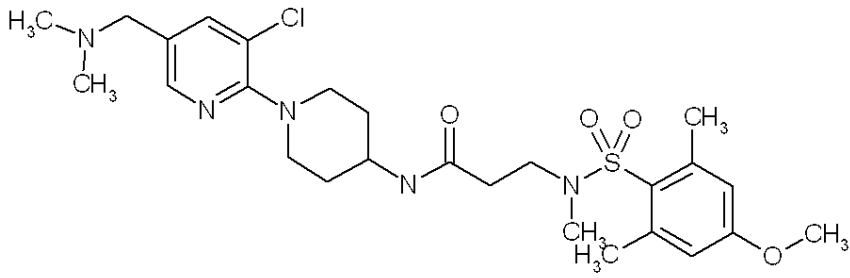
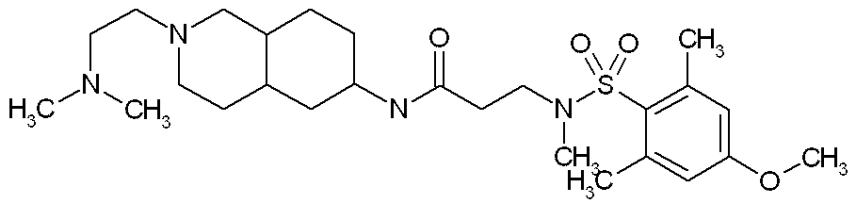
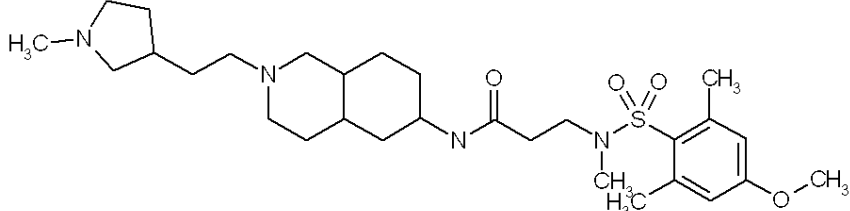
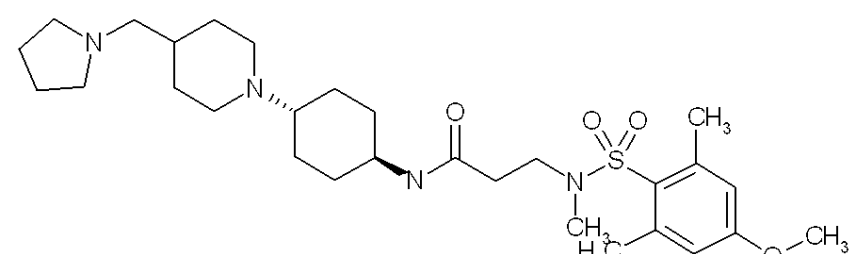
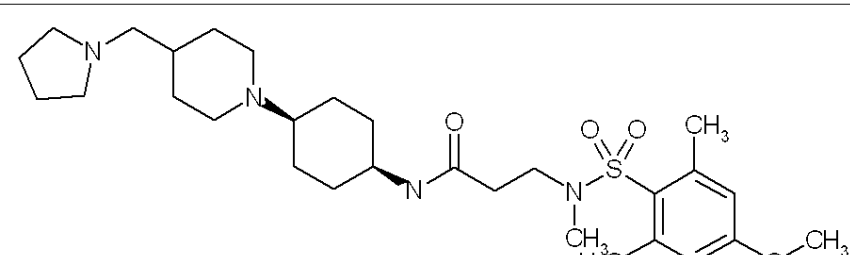
(256)	 <chem>CC(C)N(C)Cc1ccc(Cl)c(N2CCCCC2)N1C(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)cc3</chem>	
(257)	 <chem>CC1=CN(C)C(C2=CC=CC=C2CN(C)C)C1=N3C(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)cc4</chem>	10
(258)	 <chem>CC1=CN(C)C(C2=CC=CC=C2CN(C)C)C1=N3C(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)cc4</chem> Chiral	20
(259)	 <chem>CC(C)N(C)Cc1ccc(Cl)c(N2CCCCC2)N1C(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)cc3</chem>	30
(260)	 <chem>CC(C)(C)CN(C)Cc1ccc(Cl)c(N2CCCCC2)N1C(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)cc3</chem>	40

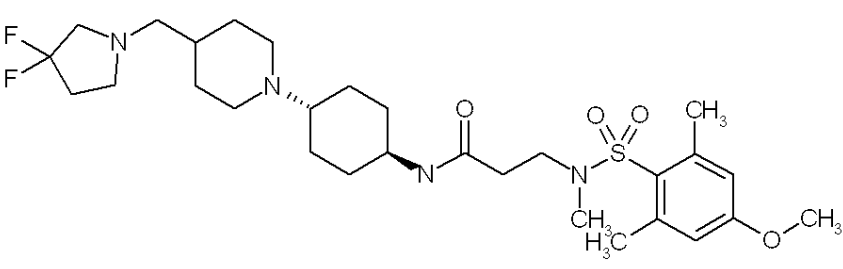
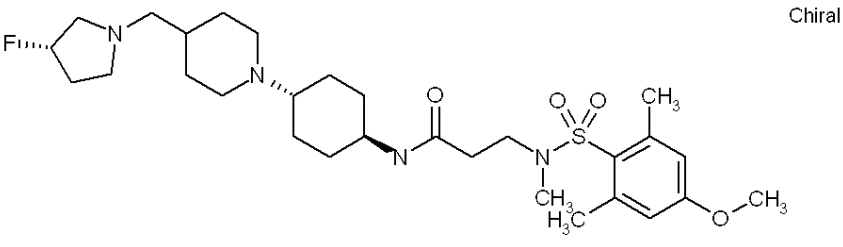
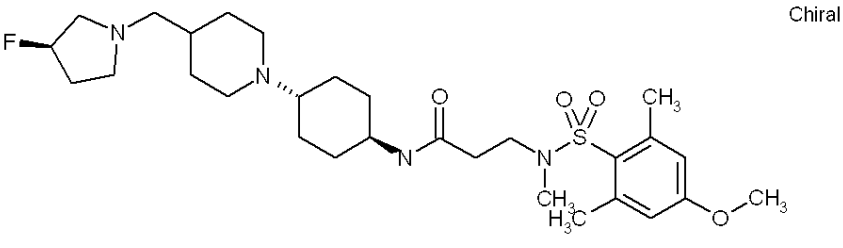
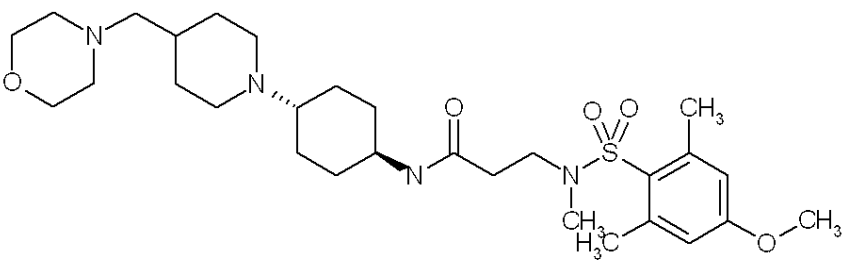
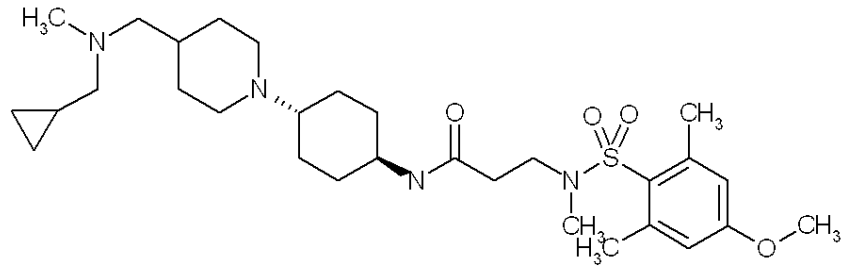
(261)		
(262)		10
(263)		20
(264)		
(265)		30

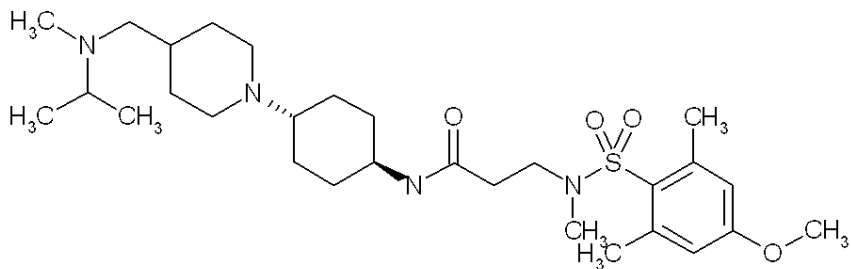
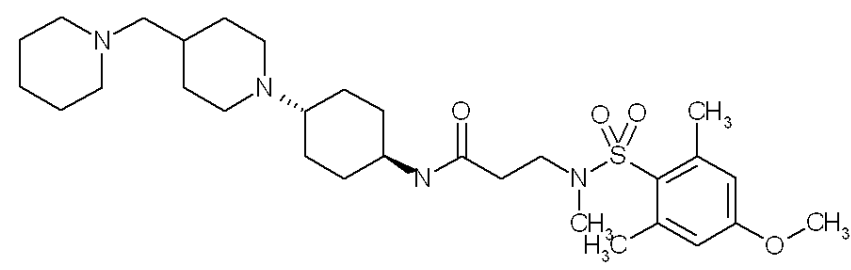
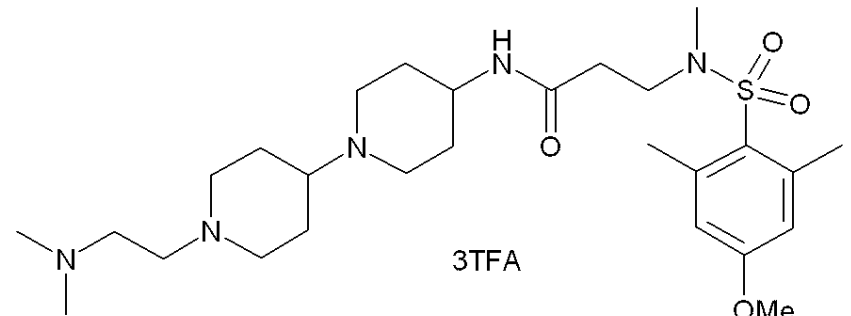
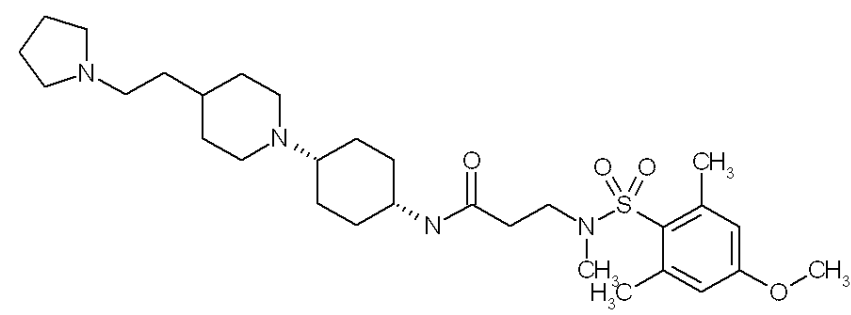
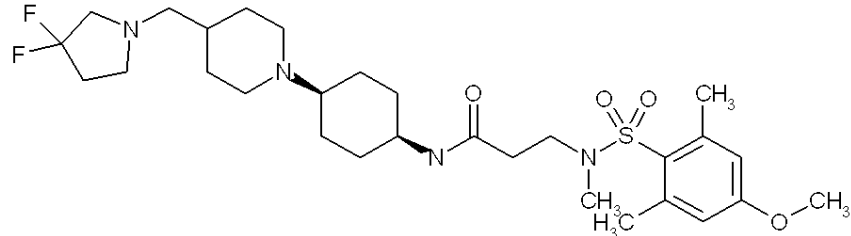
(266)		
(267)		10
(268)		20
(269)		
(270)		30

(271)		
(272)		10
(273)	 Chiral	20
(274)		
(275)		30

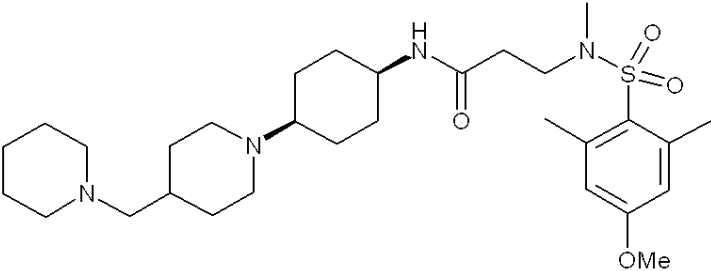
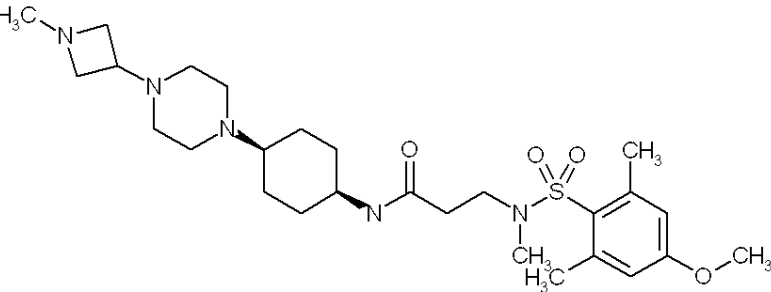
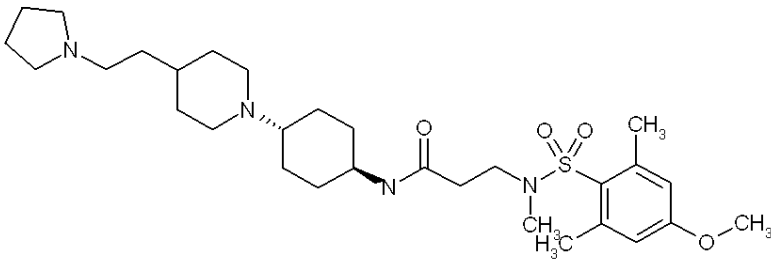
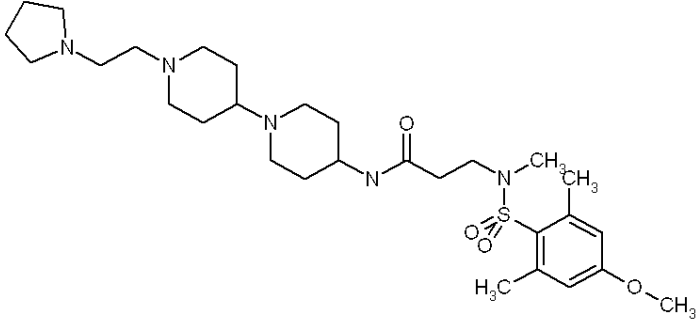
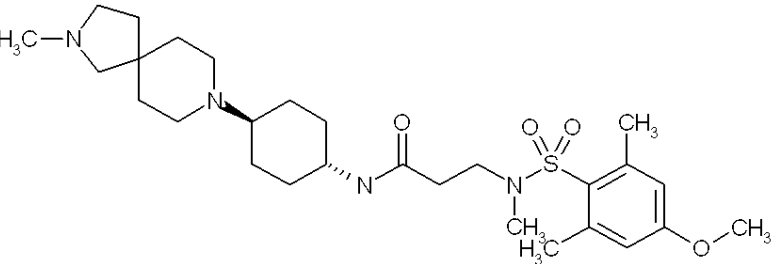
(276)		
(277)		10
(278)		20
(279)		
(280)		30

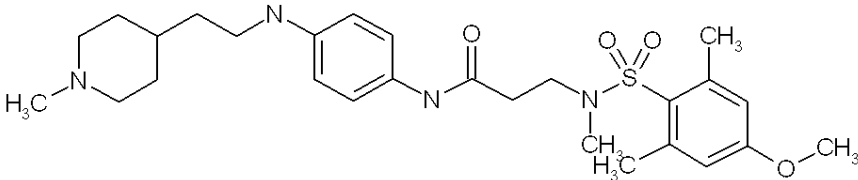
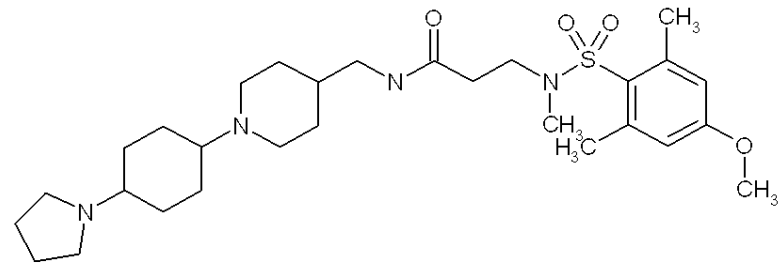
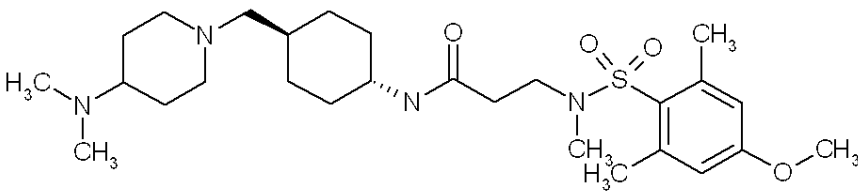
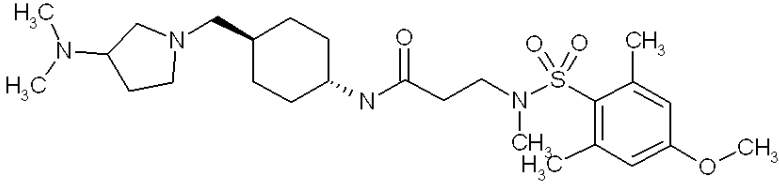
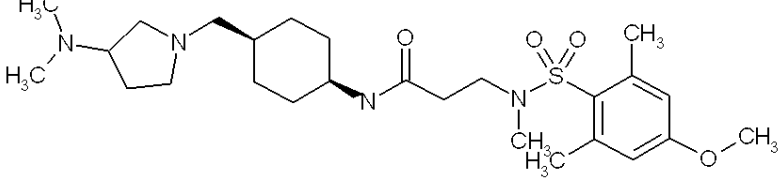
(281)		
(282)		10
(283)		20
(284)		
(285)		30

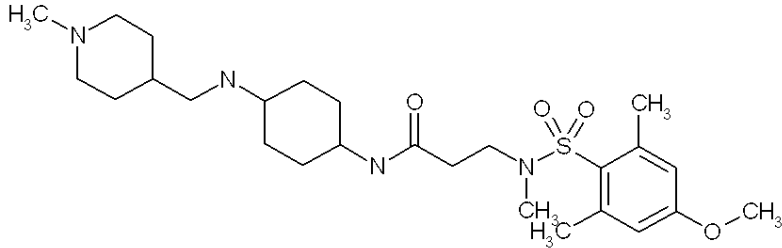
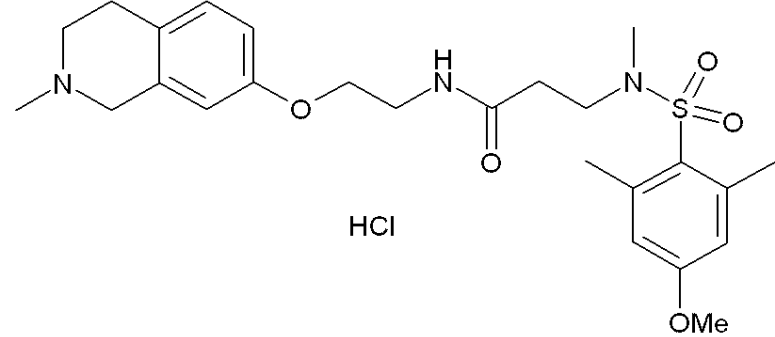
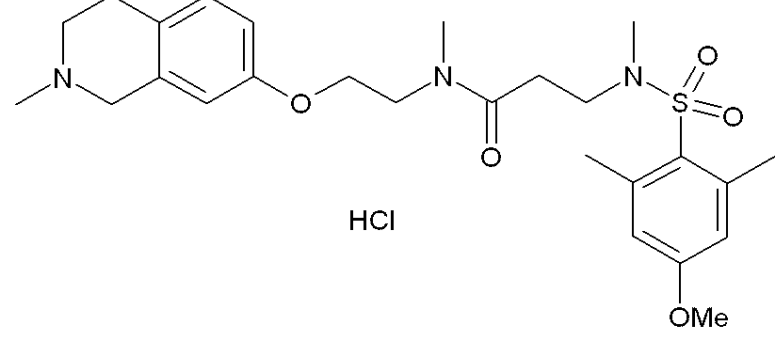
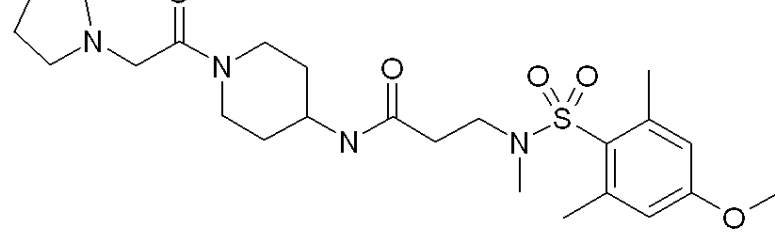
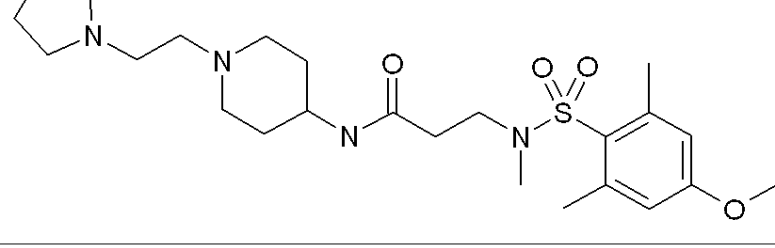
(286)		
(287)		Chiral 10
(288)		Chiral 20
(289)		
(290)		30

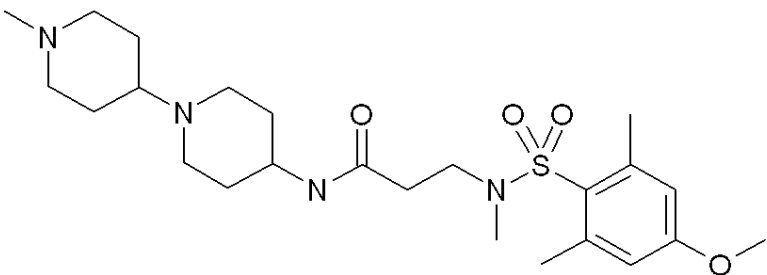
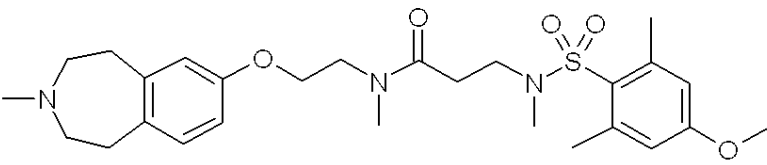
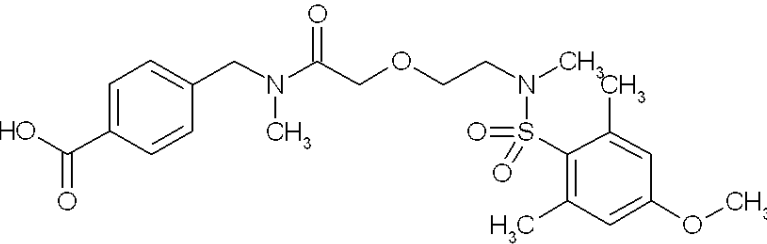
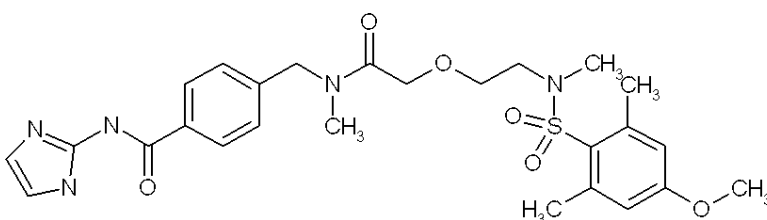
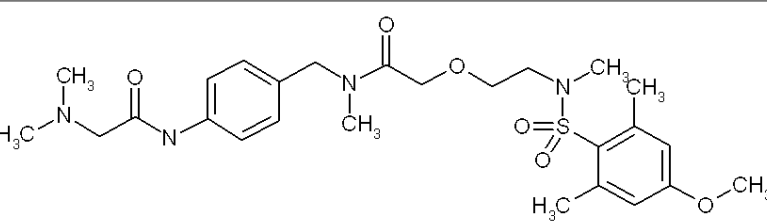
(291)		
(292)		10
(293)	 3TFA OMe	20
(294)		30
(295)		40

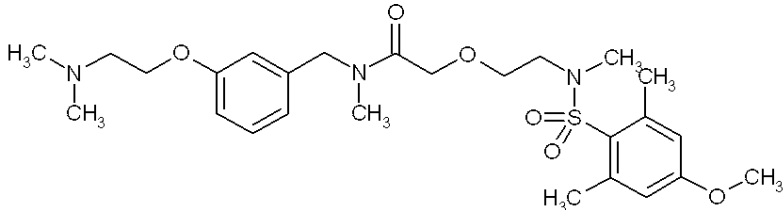
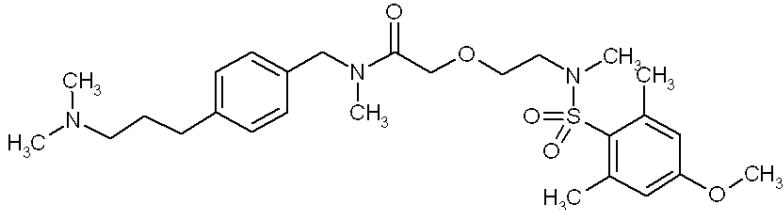
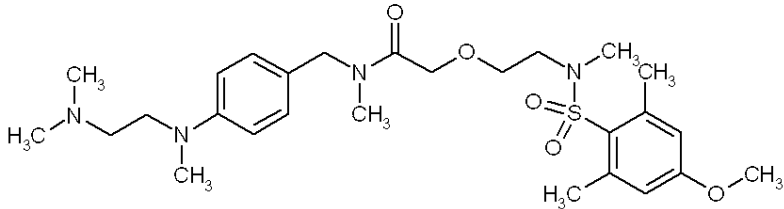
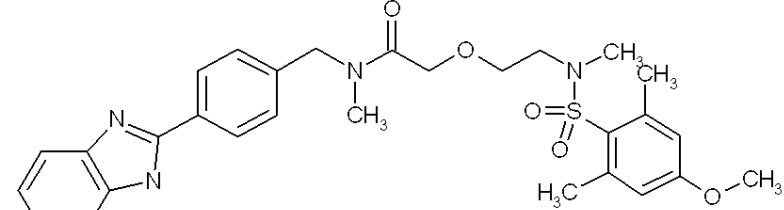
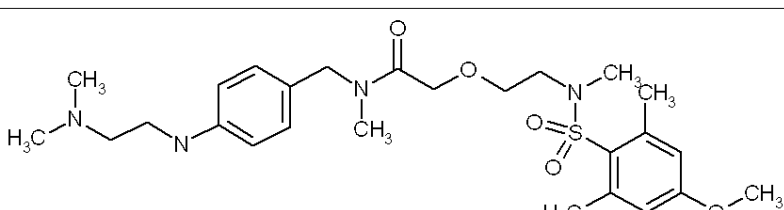
(296)	Chiral	
(297)	Chiral	10
(298)		20
(299)		
(300)		30

(301)		
(302)		10
(303)		20
(304)		30
(305)		40

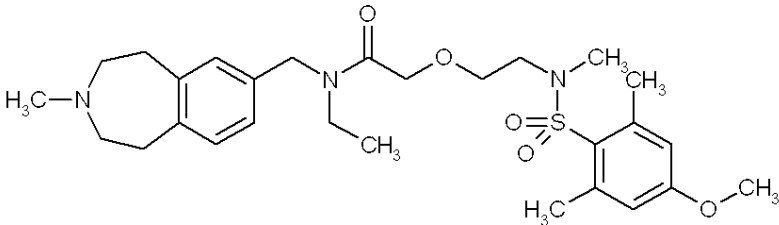
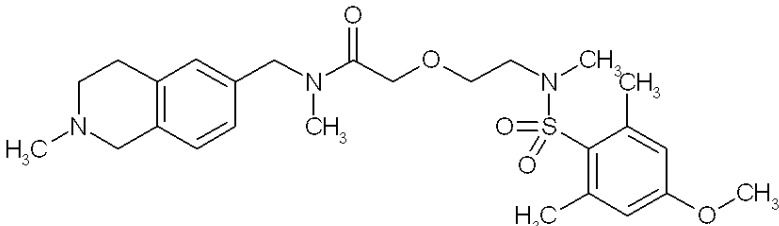
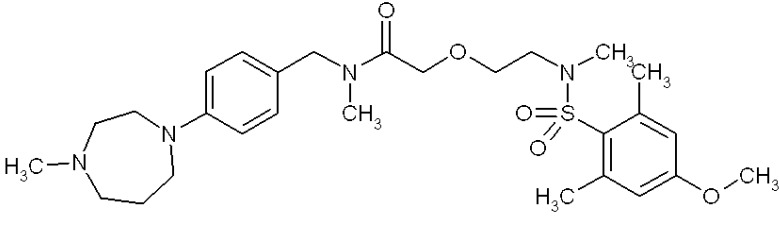
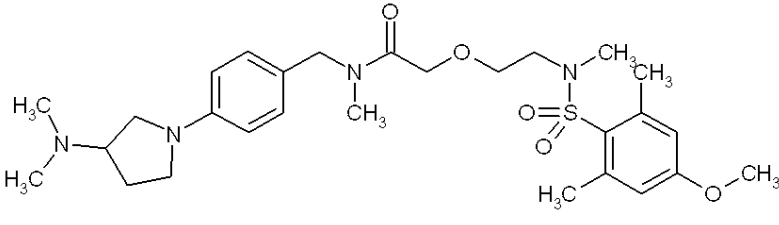
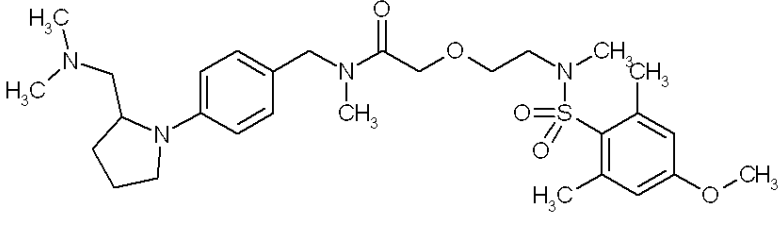
(306)		
(307)		10
(308)		
(309)		20
(310)		30

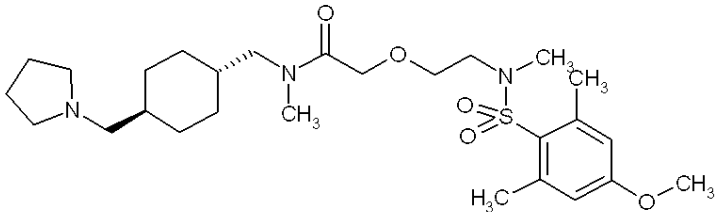
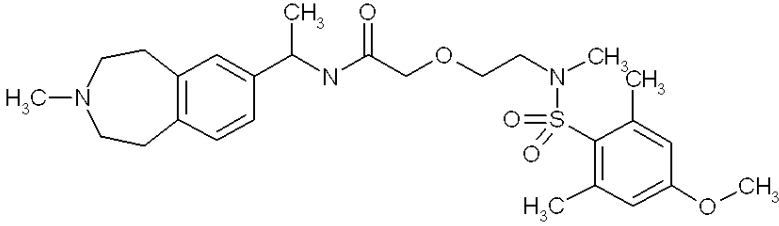
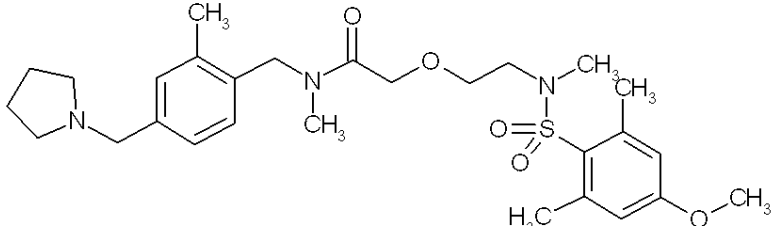
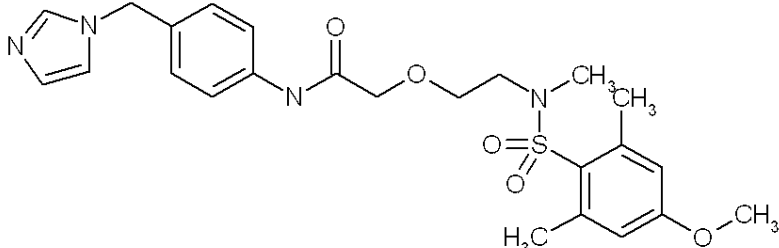
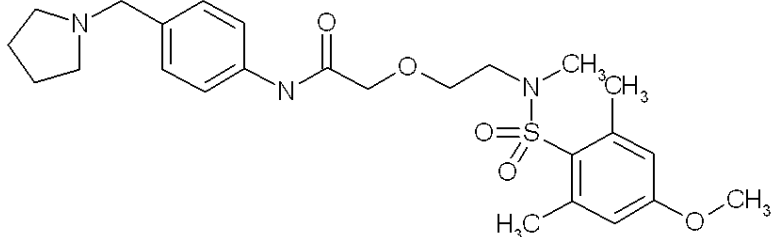
(311)		
(312)	 HCl	10
(313)	 HCl	20
(314)		30
(315)		40

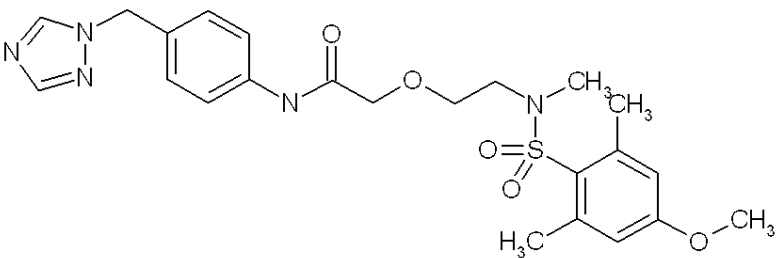
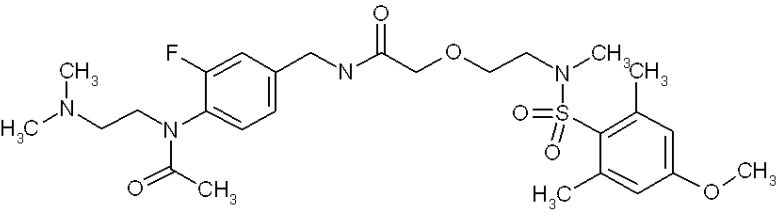
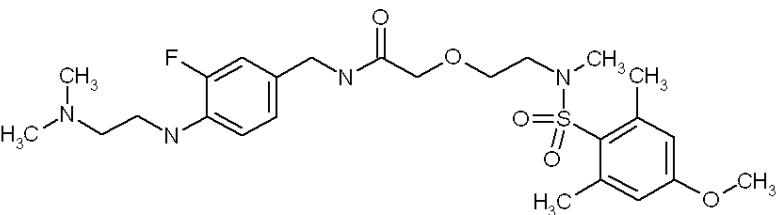
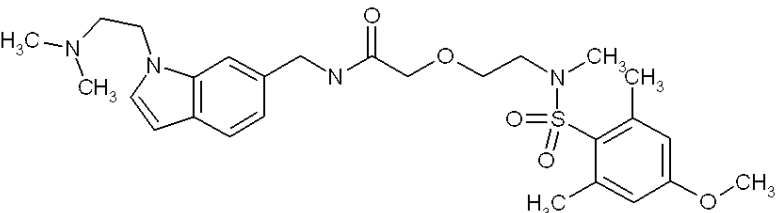
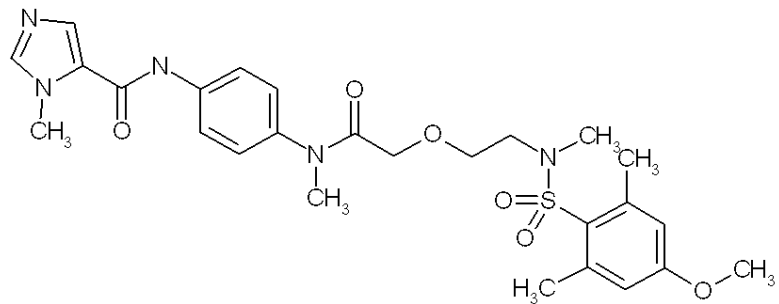
(316)		
(317)		10
(318)		20
(319)		
(320)		30

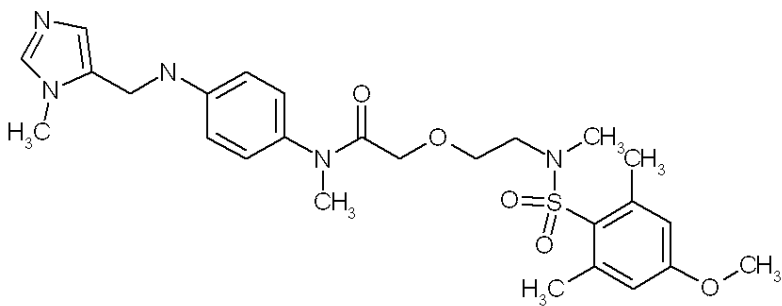
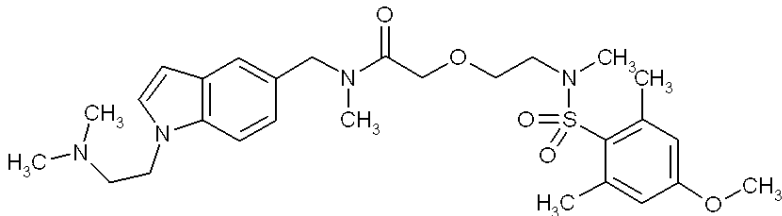
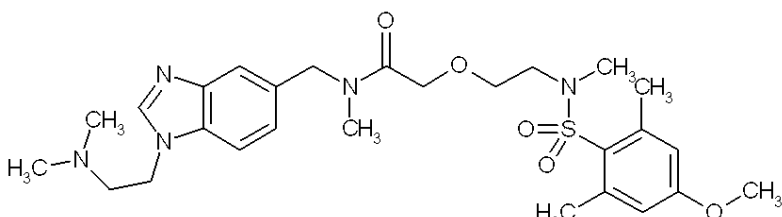
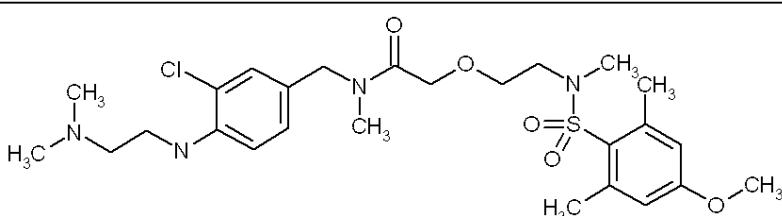
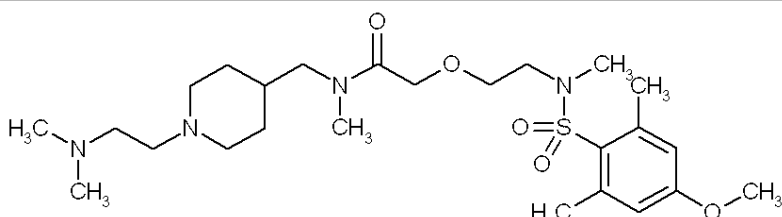
(321)		
(322)		10
(323)		
(324)		20
(325)		30

(326)	 <chem>CN(C)CCOC(=O)CN(C)Cc1ccc(cc1)C2CCN(C)CC2</chem>
(327)	 <chem>CN(C)CCOC(=O)CN(C)Cc1ccc(cc1)C2CCN(C)CC2</chem>
(328)	 <chem>CN(C)CCOC(=O)CN(C)Cc1ccc(cc1)C2CCN(C)CC2</chem>
(329)	 <chem>CN(C)CCOC(=O)CN(C)Cc1ccc(cc1)C2CCN(C)CC2</chem>
(330)	 <chem>CN(C)CCOC(=O)CN(C)Cc1ccc(cc1)C2CCN(C)CC2</chem>

(331)		
(332)		10
(333)		20
(334)		
(335)		30

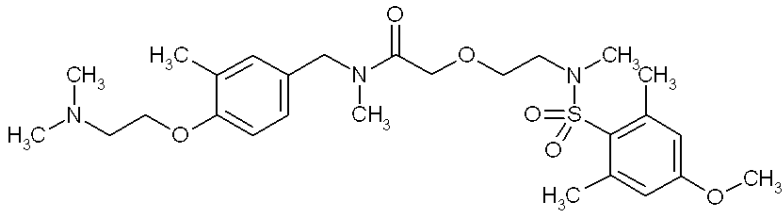
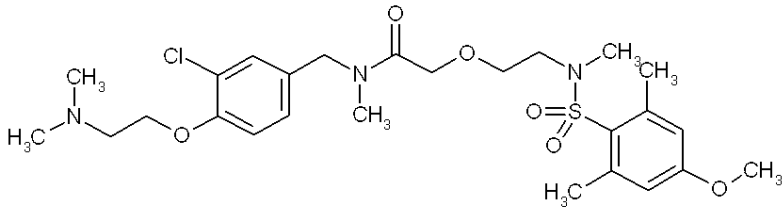
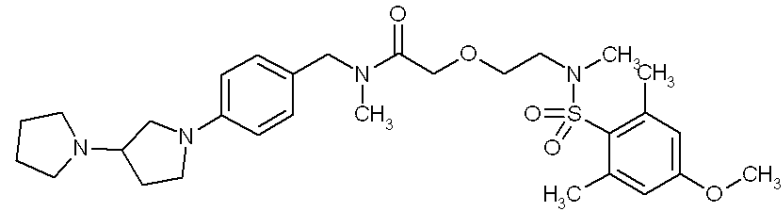
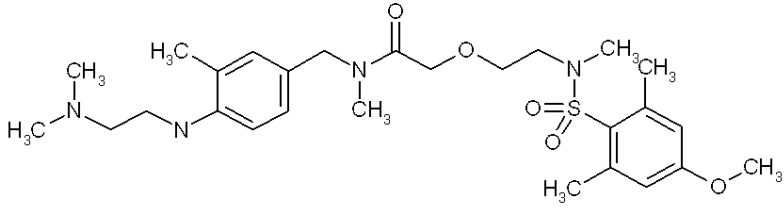
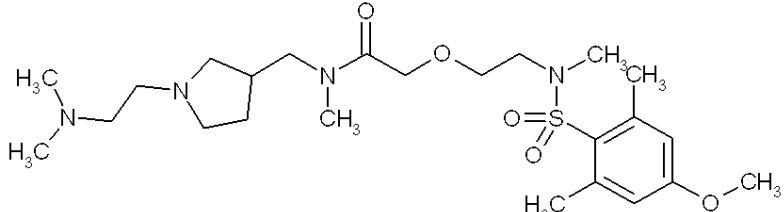
(336)	 Chiral	
(337)		10
(338)		20
(339)		
(340)		30

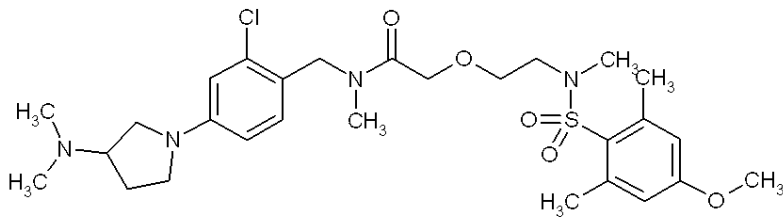
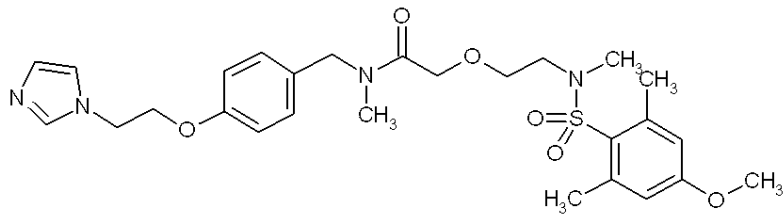
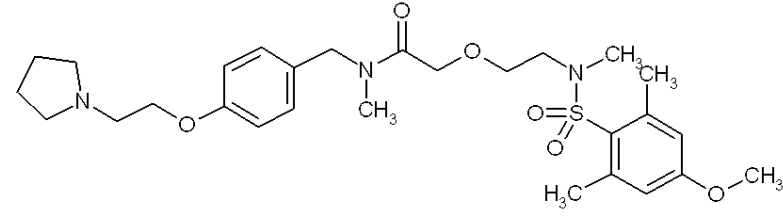
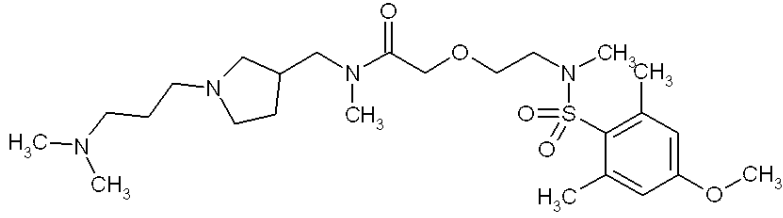
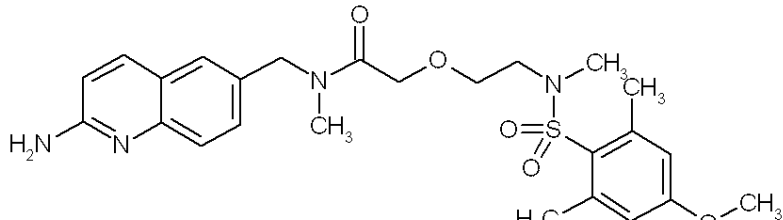
(341)		
(342)		10
(343)		20
(344)		
(345)		30

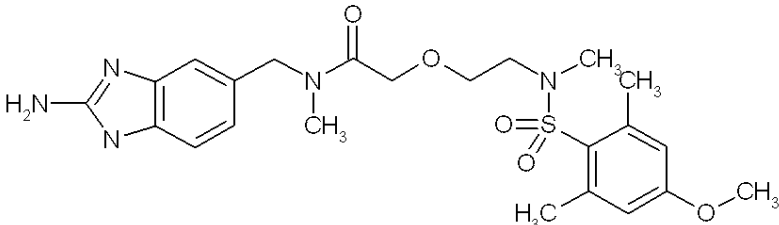
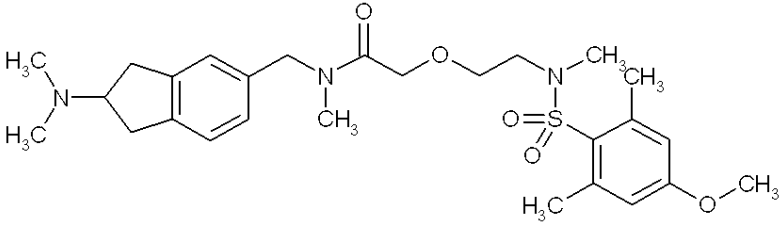
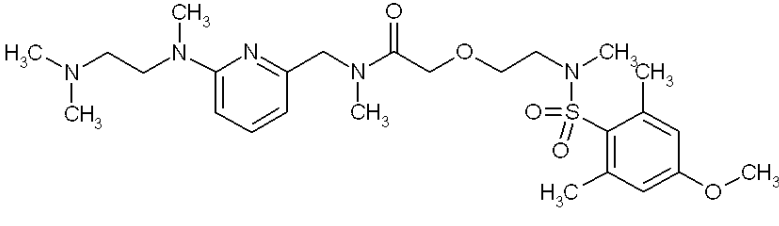
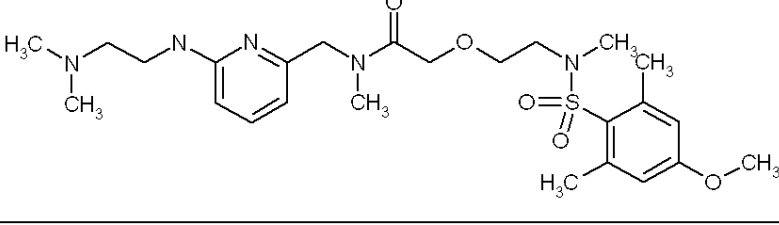
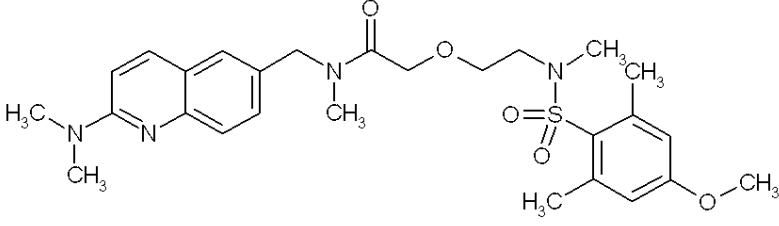
(346)		
(347)		10
(348)		20
(349)		
(350)		30

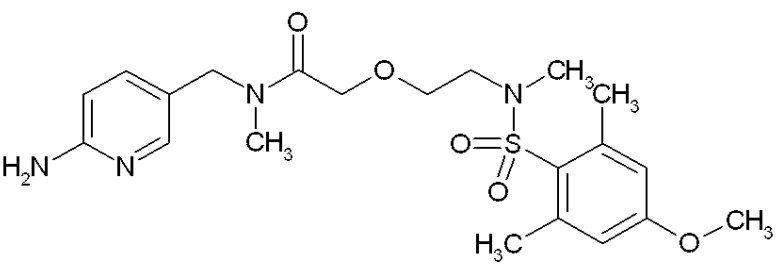
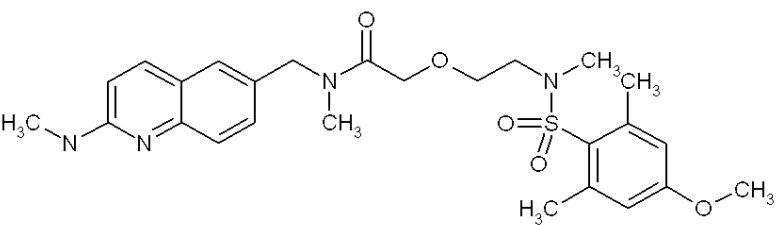
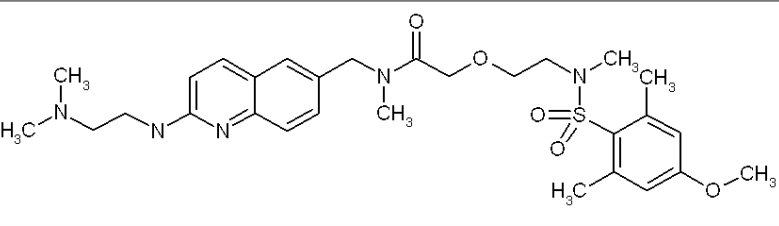
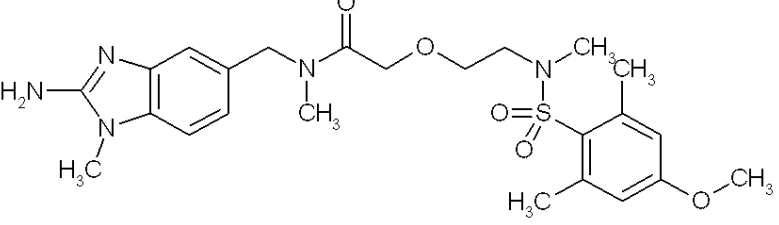
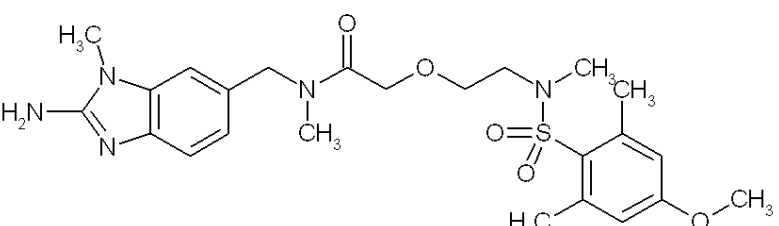
40

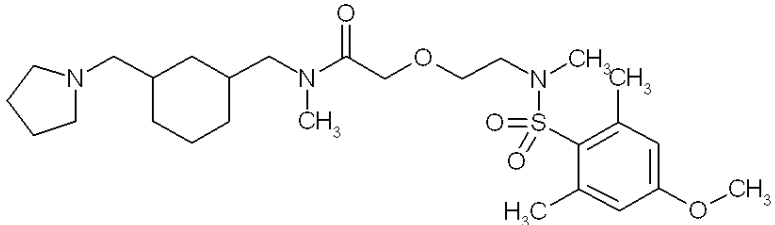
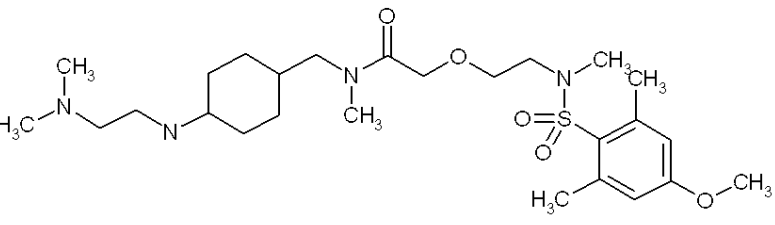
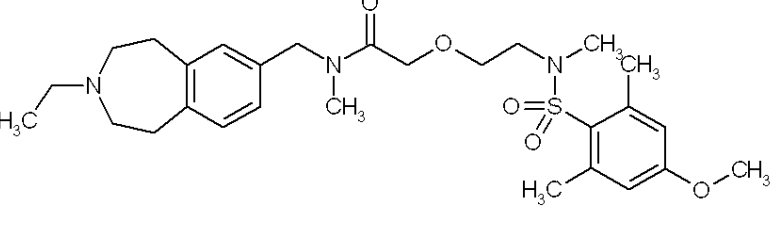
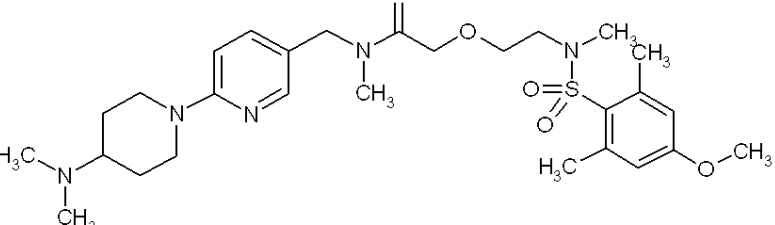
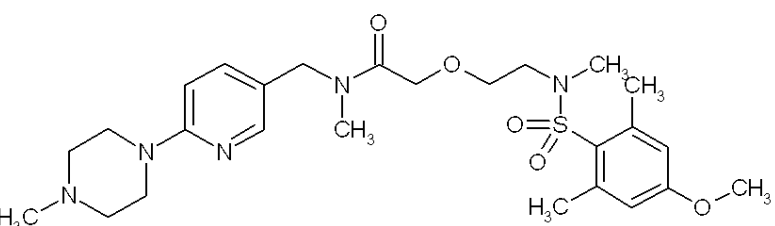
50

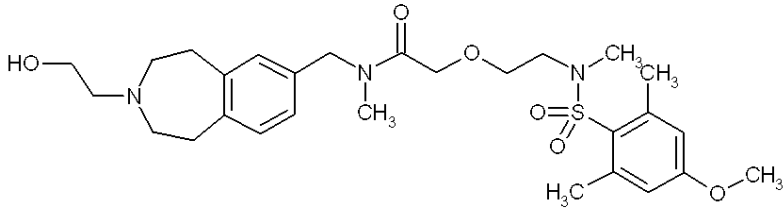
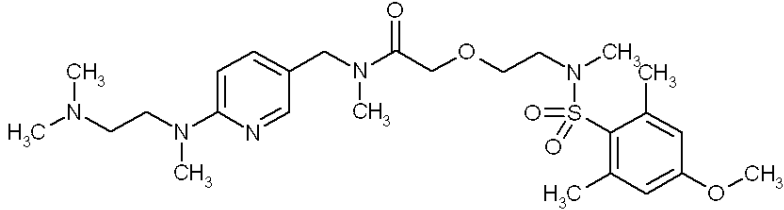
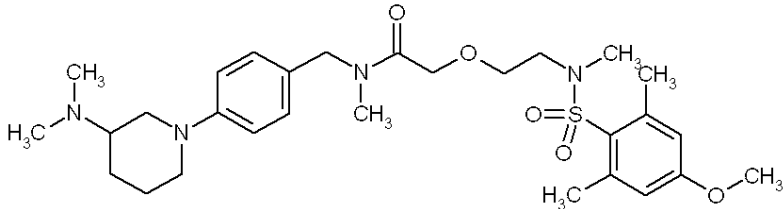
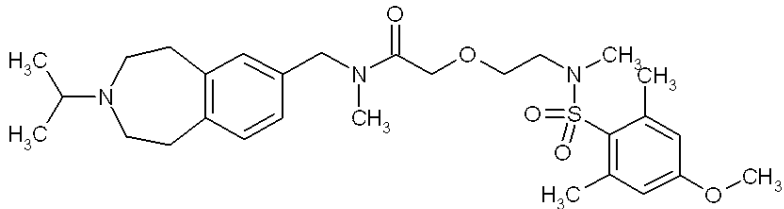
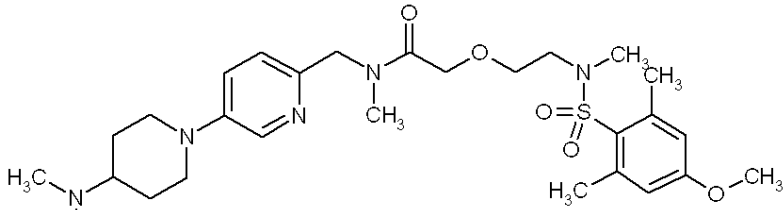
(351)		
(352)		10
(353)		20
(354)		
(355)		30

(356)	
(357)	
(358)	
(359)	
(360)	

(361)		
(362)		10
(363)		20
(364)		
(365)		30

(366)		
(367)		10
(368)		20
(369)		
(370)		30

(371)		
(372)		10
(373)		20
(374)		
(375)		30

(376)	
(377)	
(378)	
(379)	
(380)	

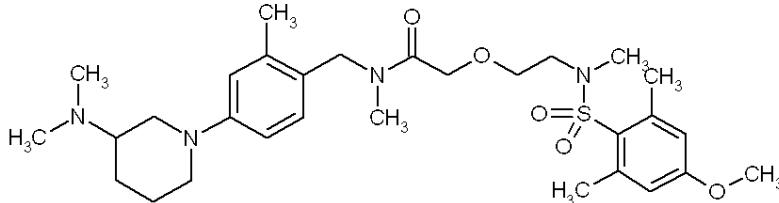
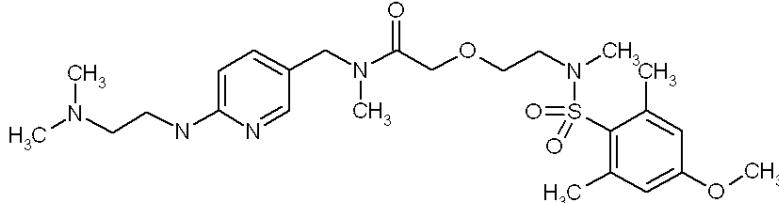
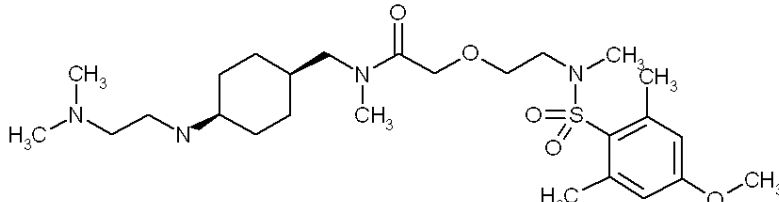
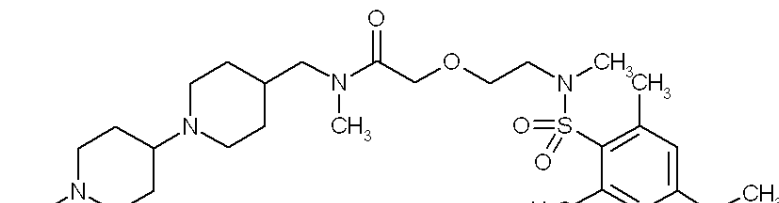
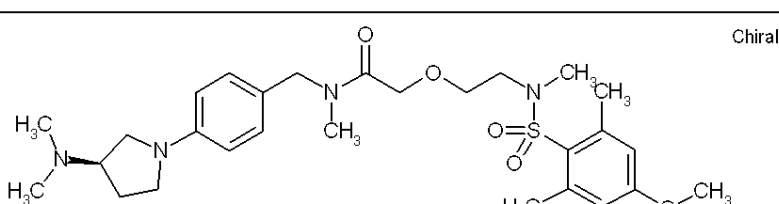
10

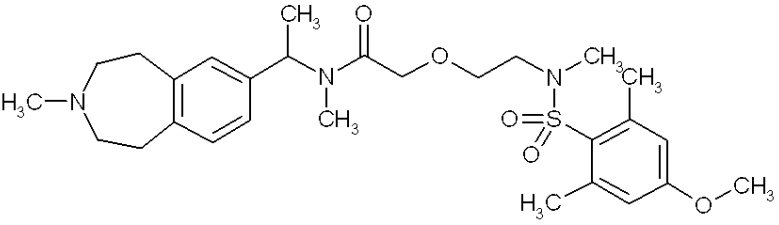
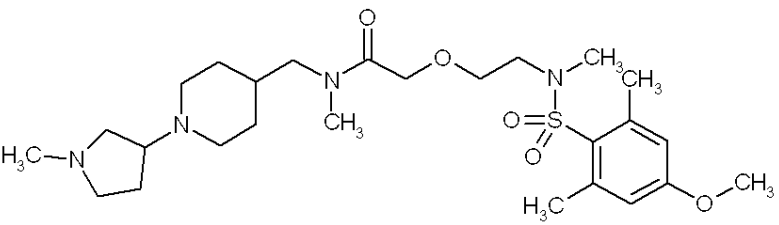
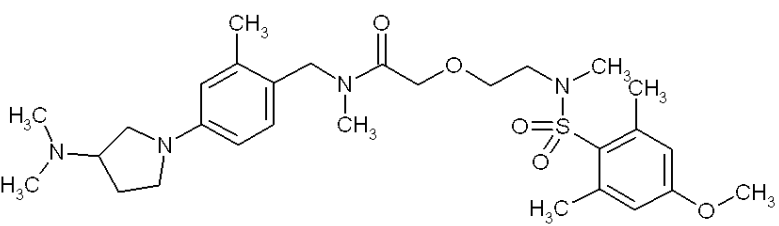
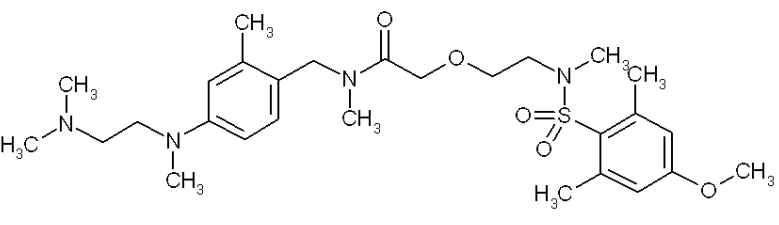
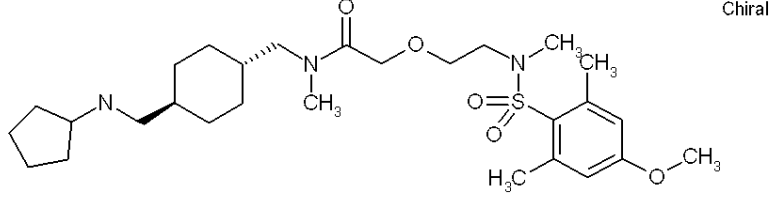
20

30

40

50

(381)		
(382)		10
(383)		20
(384)		
(385)		30

(386)		
(387)		10
(388)		20
(389)		
(390)	 Chiral	30

(391)	Chiral
(392)	Chiral
(393)	Chiral
(394)	Chiral
(395)	Chiral

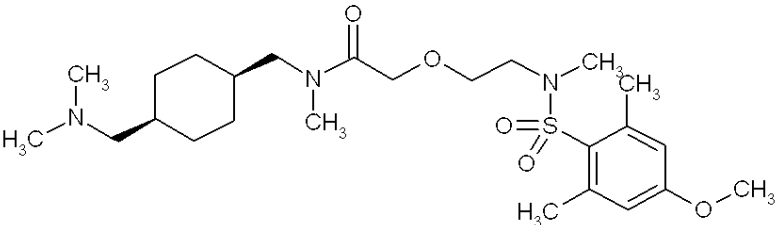
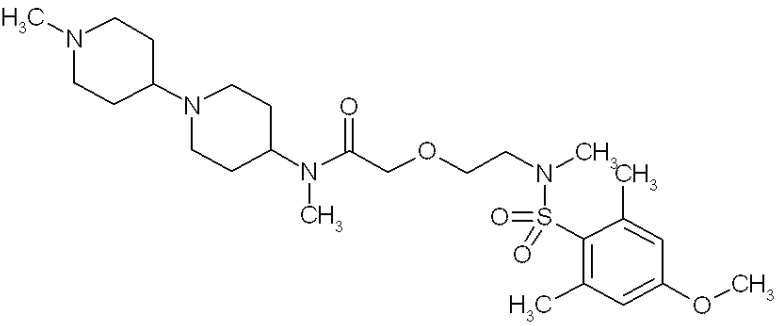
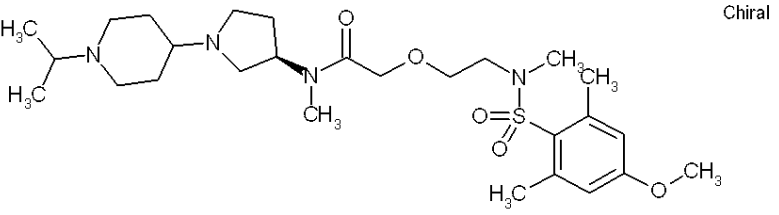
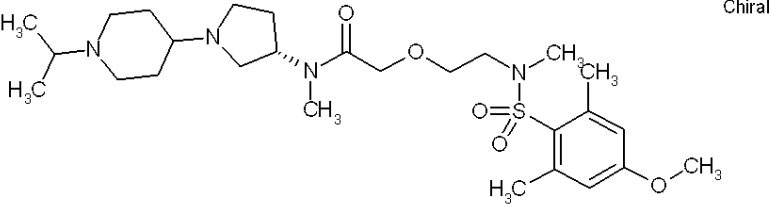
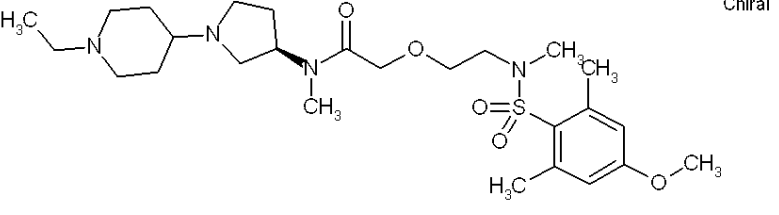
10

20

30

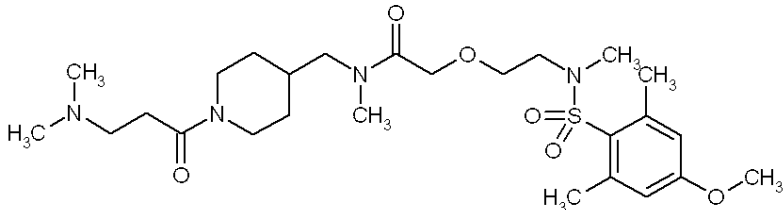
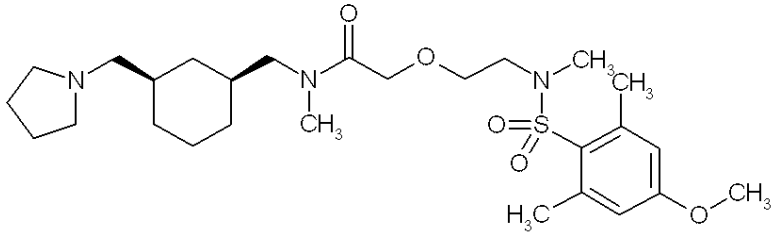
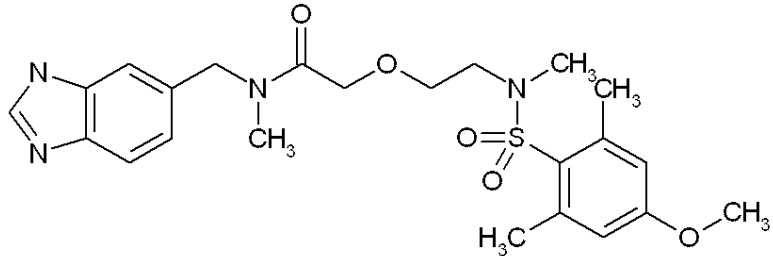
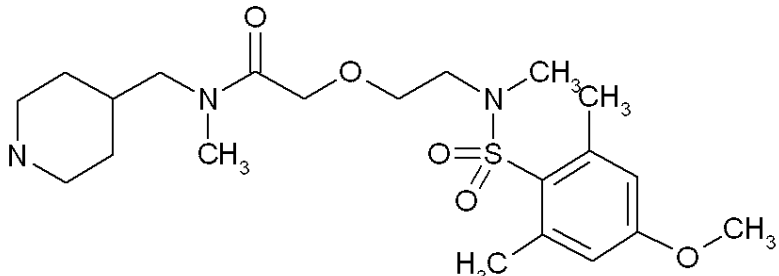
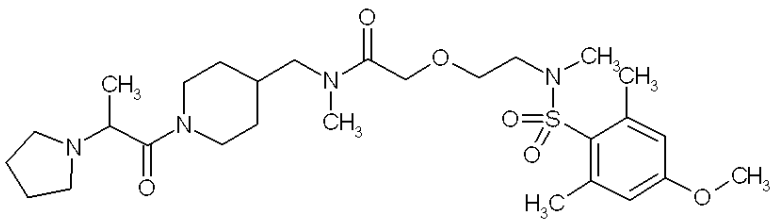
40

50

(396)		
(397)		10
(398)	 Chiral	20
(399)	 Chiral	
(400)	 Chiral	30

(401)	 <chem>CC1CCN(C1)C2CCN(C2)CCN(C)C(=O)COCCN(CC)C(=O)OS(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c(C)c3S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4</chem>
(402)	 <chem>CC1CCN(C1)COc2ccc(cc2)CN(C)C(=O)COCCN(CC)C(=O)OS(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c(C)c3S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4</chem>
(403)	 <chem>CC1=CN(C1)COc2ccc(cc2)CN(C)C(=O)COCCN(CC)C(=O)OS(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c(C)c3S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4</chem>
(404)	 <chem>CC1=CN(C1)CC2=NC=CC=C2CN(C)C(=O)COCCN(CC)C(=O)OS(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c(C)c3S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4</chem>
(405)	 <chem>CC1=CN(C1)CC2=NC=CC=C2CN(C)C(=O)COCCN(CC)C(=O)OS(=O)(=O)c3cc(OC)c(C)c(C)c3S(=O)(=O)c4cc(OC)c(C)c(C)c4</chem>

(406)	Chiral	
(407)	Chiral	10
(408)		20
(409)		
(410)		30

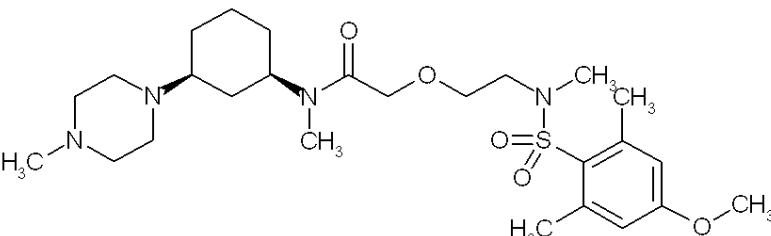
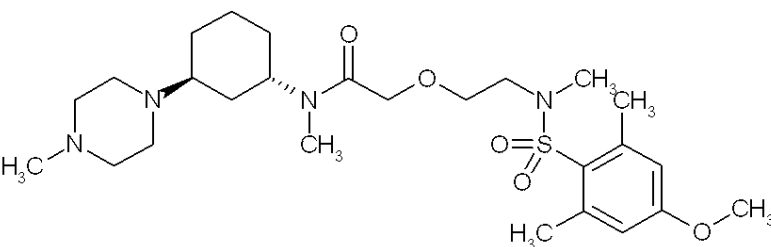
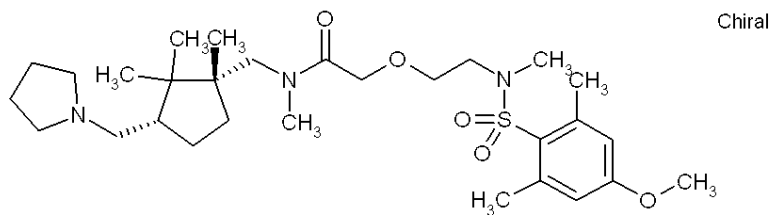
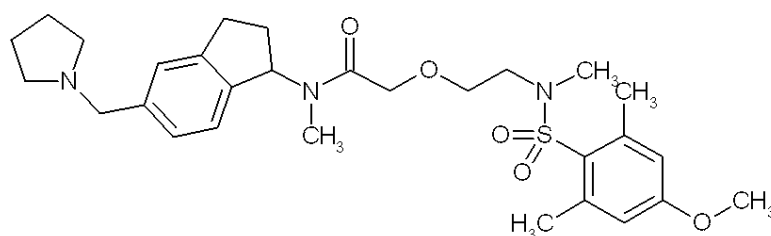
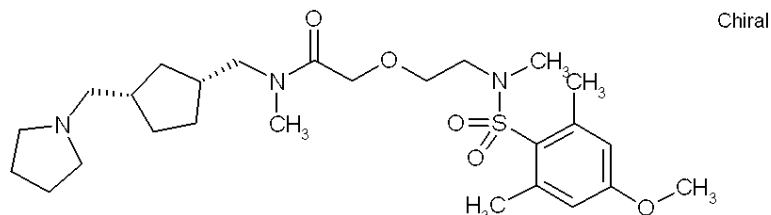
(411)		
(412)		10
(413)		20
(414)		
(415)		30

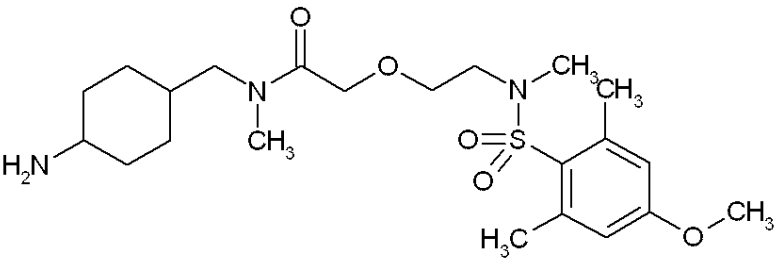
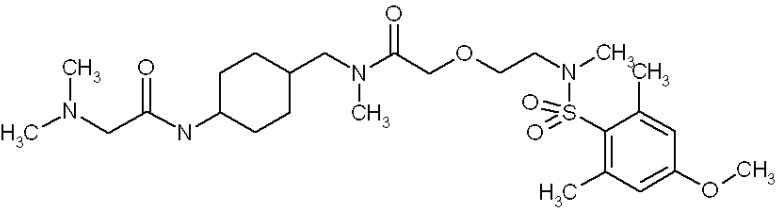
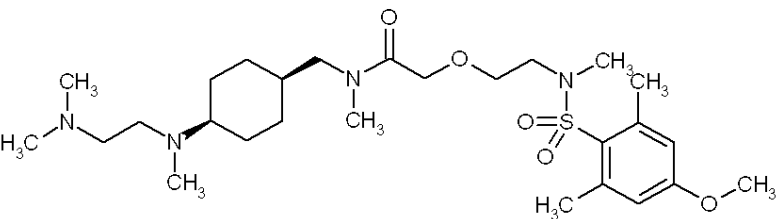
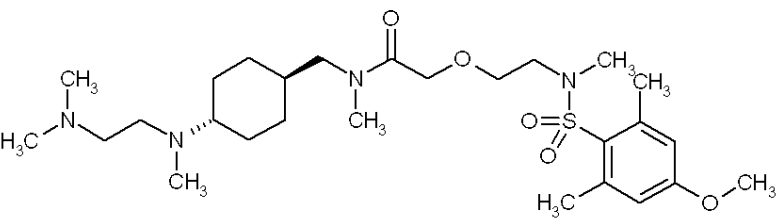
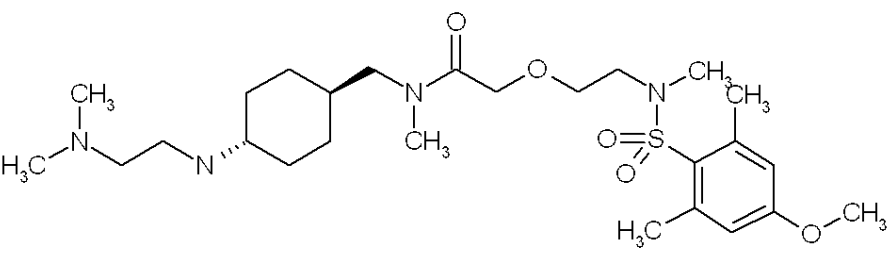
(416)	Chiral
(417)	Chiral
(418)	
(419)	
(420)	

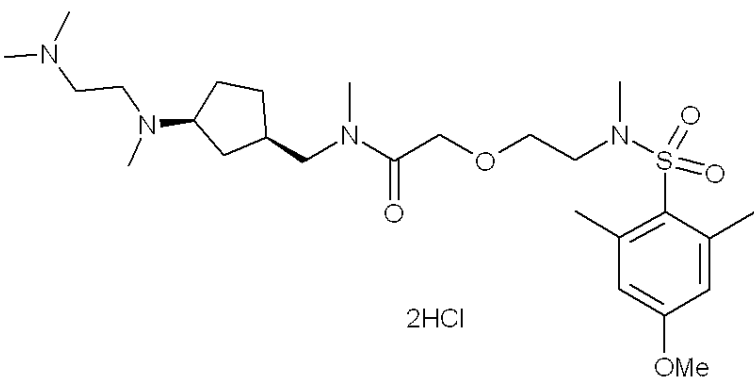
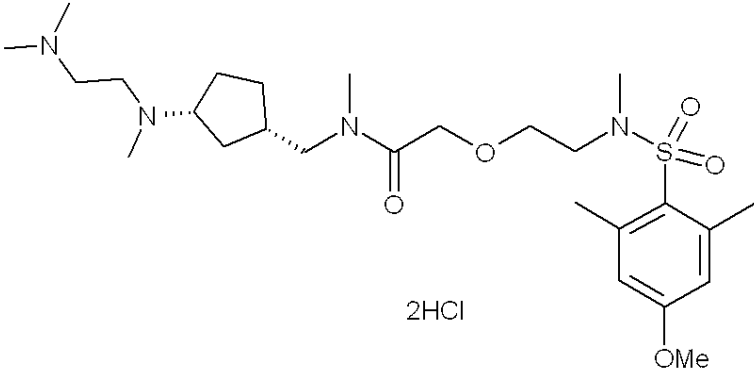
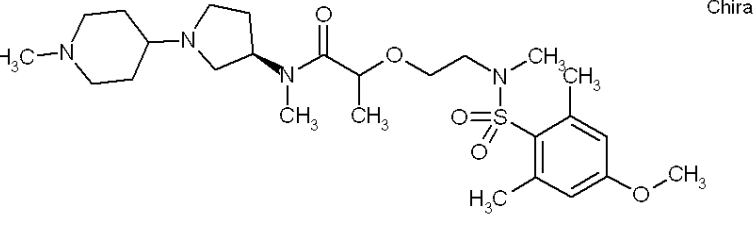
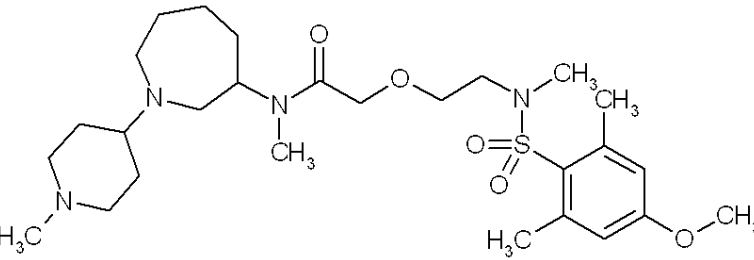
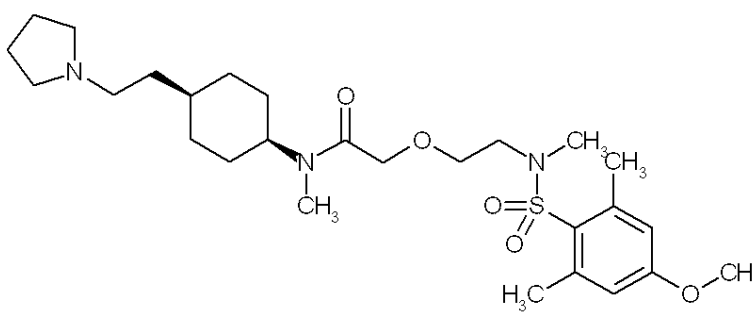
10

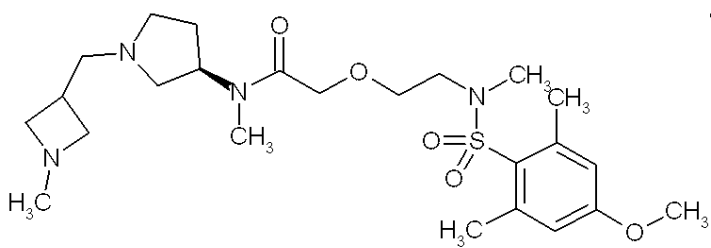
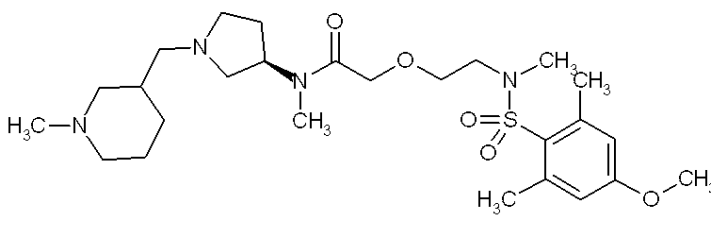
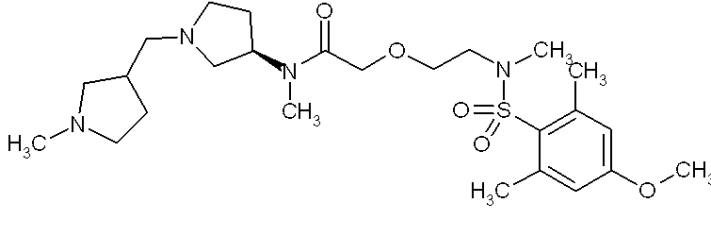
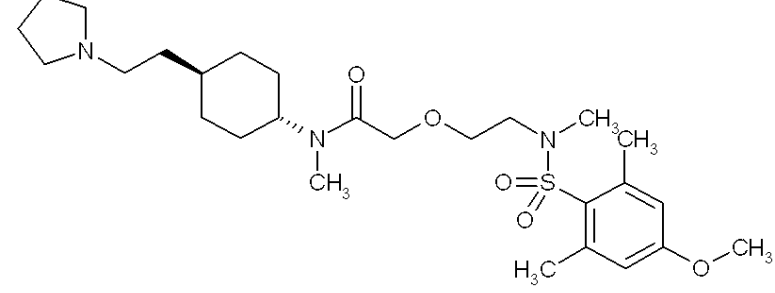
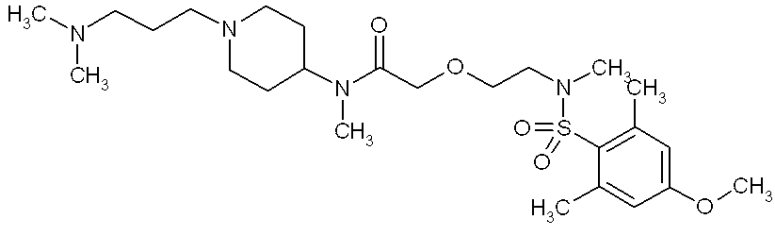
20

30

(421)		
(422)		10
(423)		20
(424)		
(425)		30

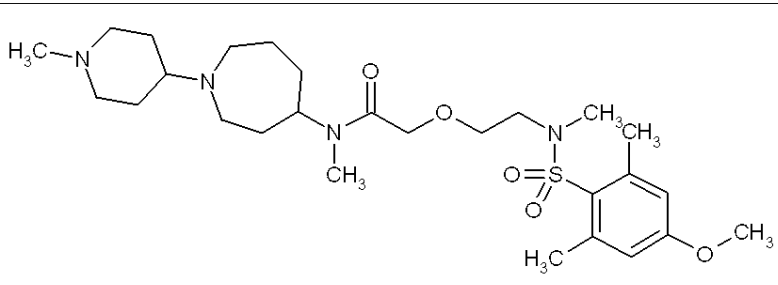
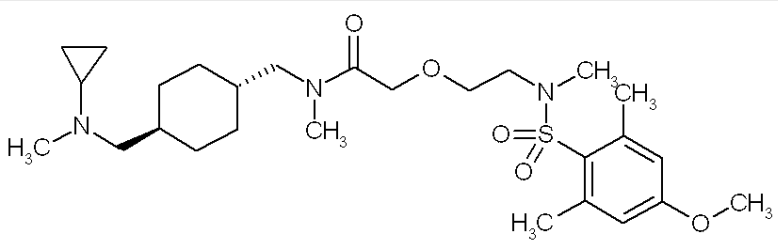
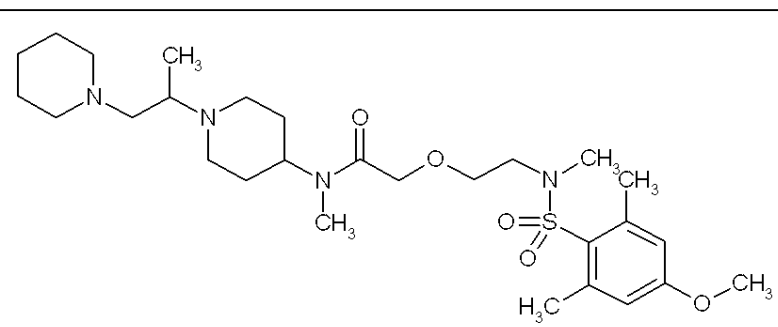
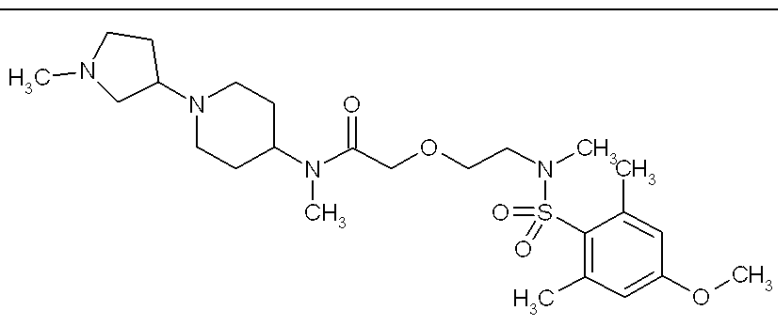
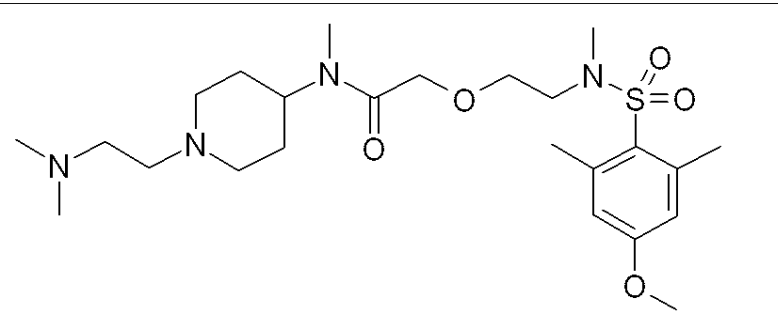
(426)		
(427)		10
(428)		20
(429)		
(430)		30

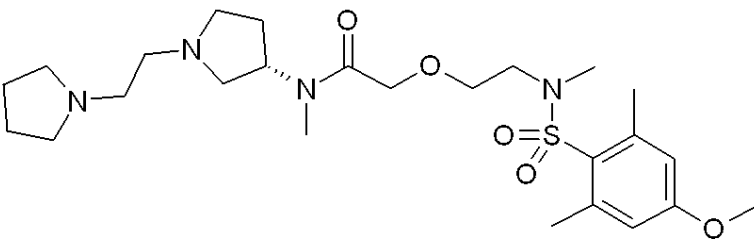
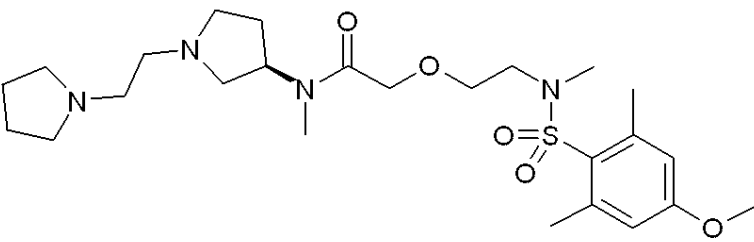
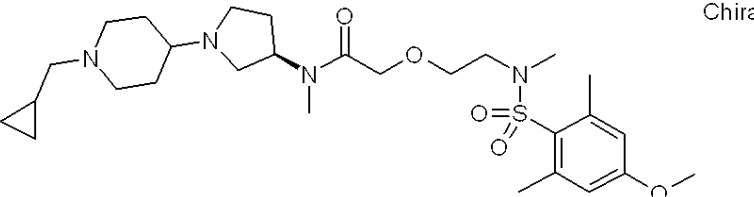
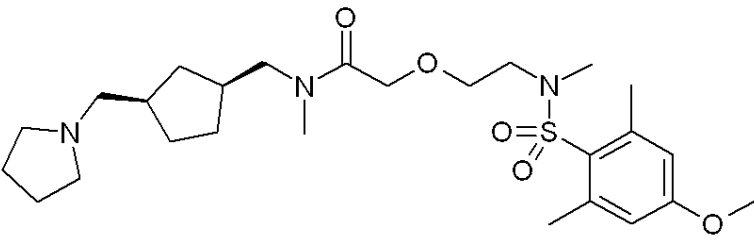
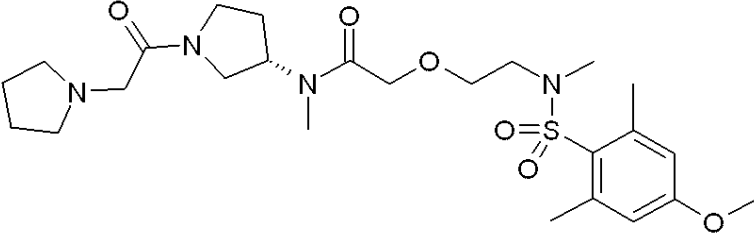
(431)	 2HCl	10
(432)	 2HCl	20
(433)	 Chiral	
(434)	 Chiral	30
(435)	 Chiral	40

(436)	 Chiral	
(437)	 Chiral	10
(438)	 Chiral	20
(439)	 Chiral	
(440)	 Chiral	30

(441)	Chiral	
(442)	Chiral	10
(443)		
(444)		20
(445)	30	

(446)	Chiral	
(447)	Chiral	10
(448)	Chiral	
(449)	Chiral	20
(450)	Chiral	30

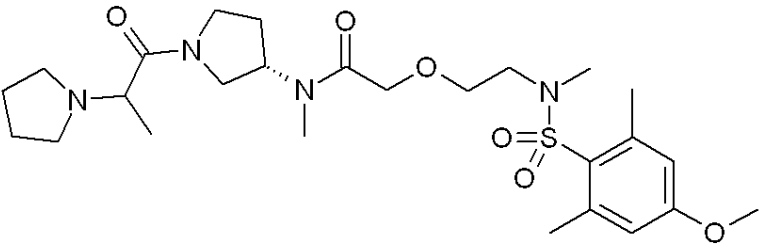
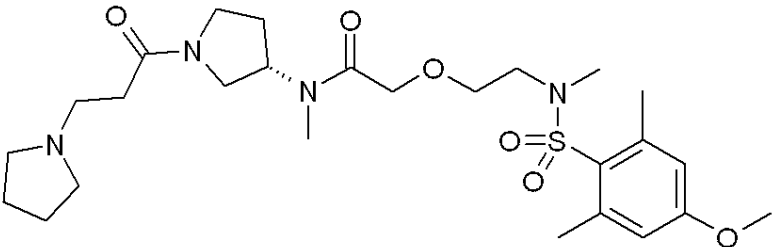
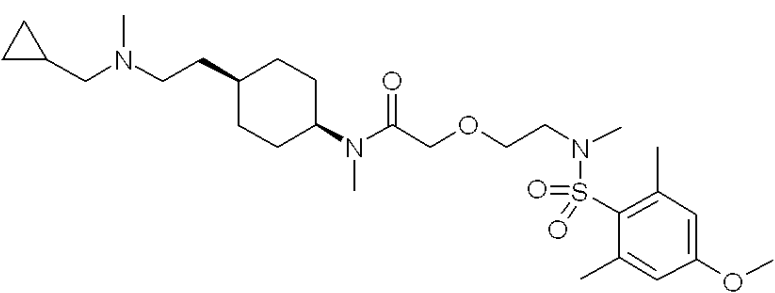
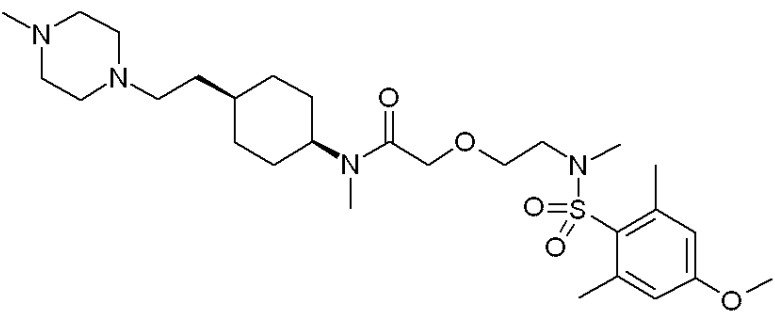
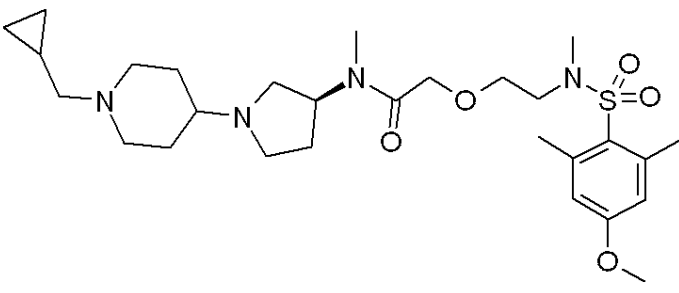
(451)		
(452)		10
(453)		20
(454)		30
(455)		40

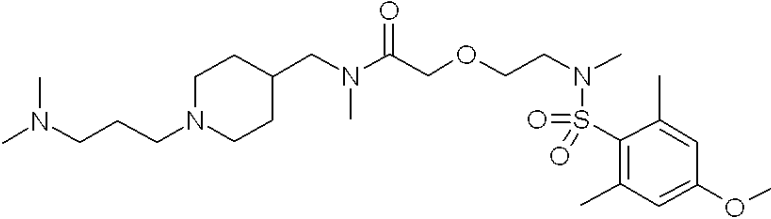
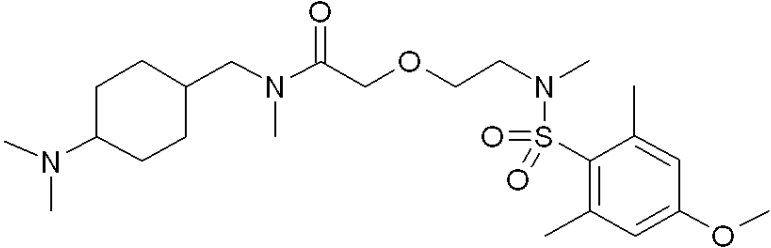
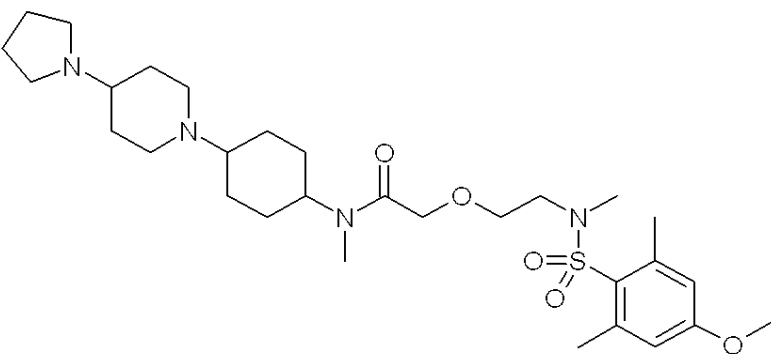
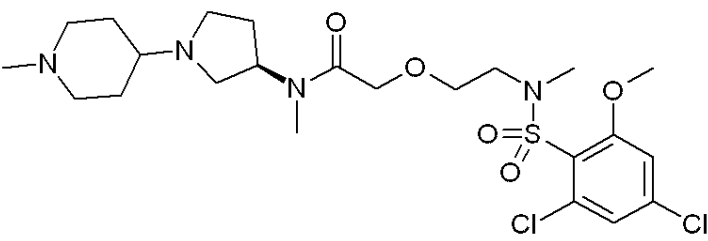
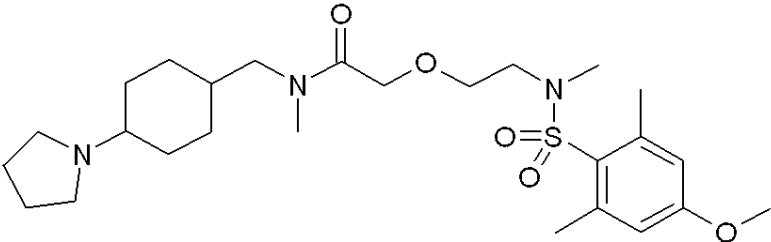
(456)	
(457)	
(458)	 Chiral
(459)	
(460)	

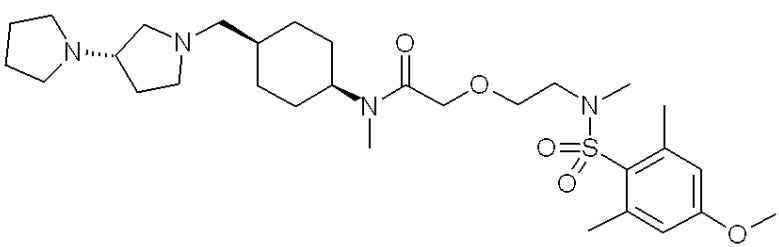
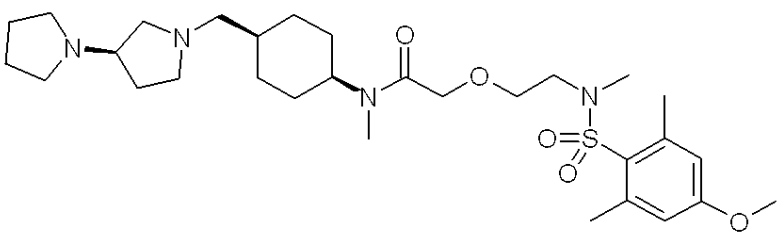
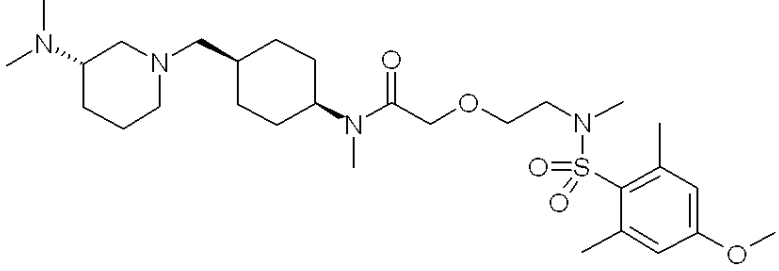
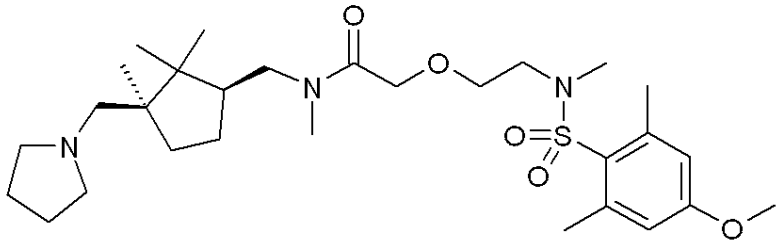
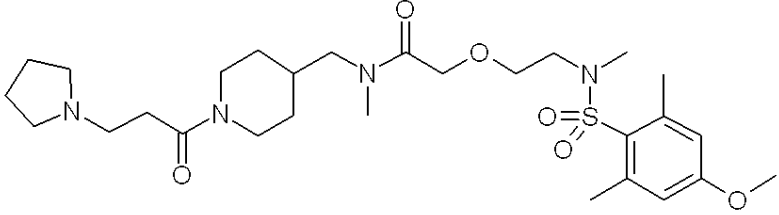
10

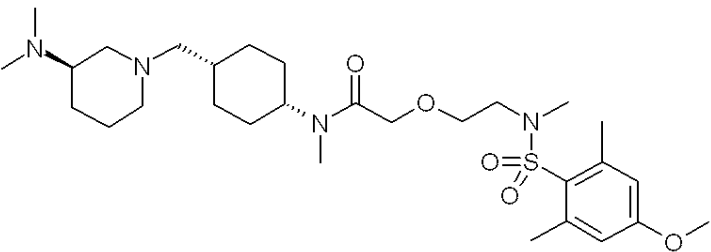
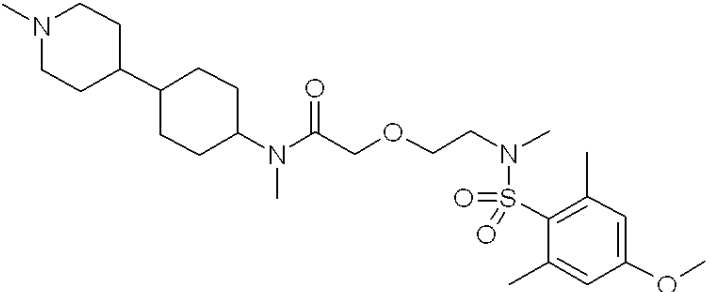
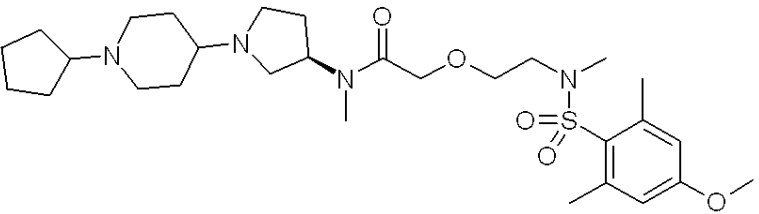
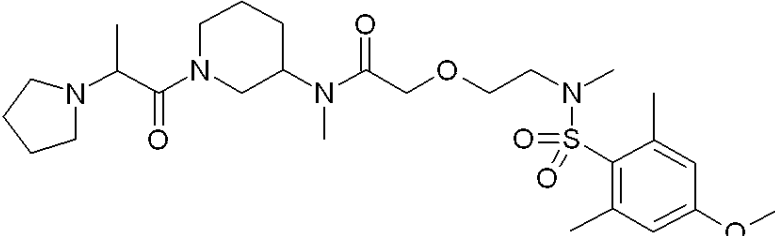
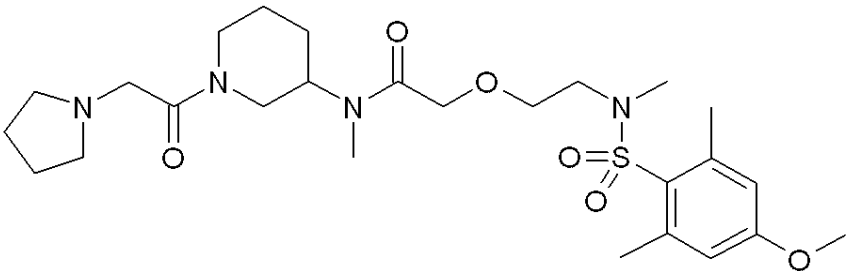
20

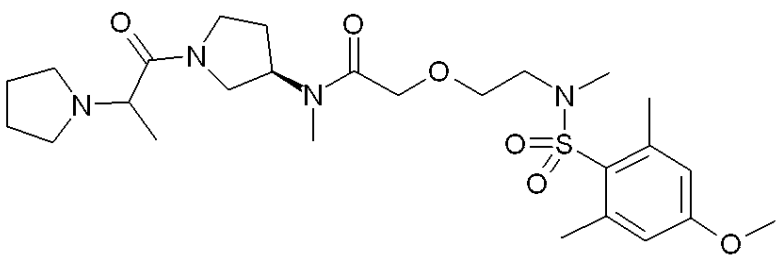
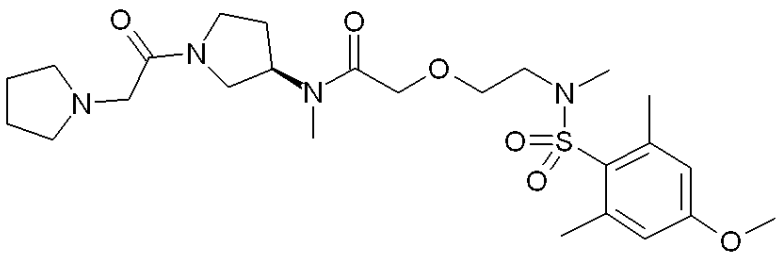
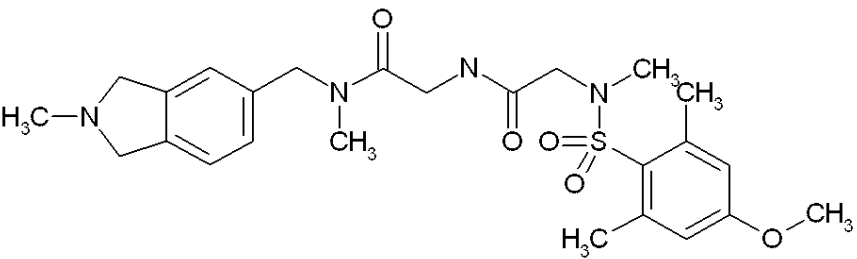
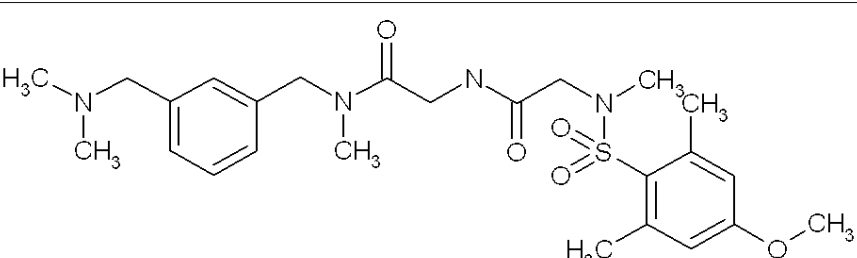
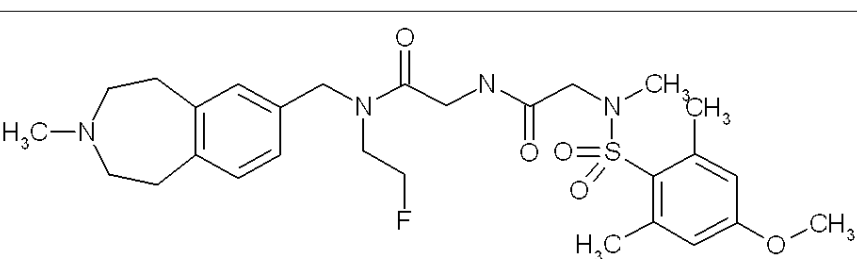
30

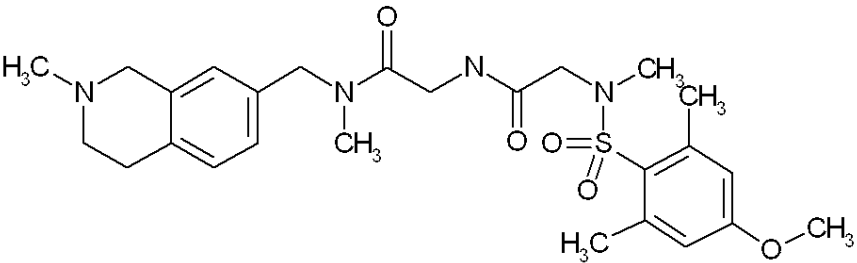
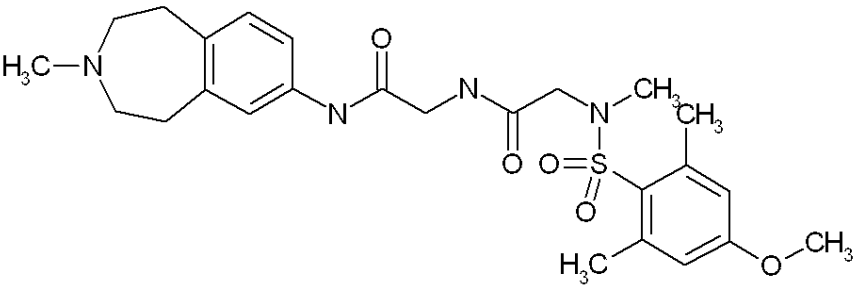
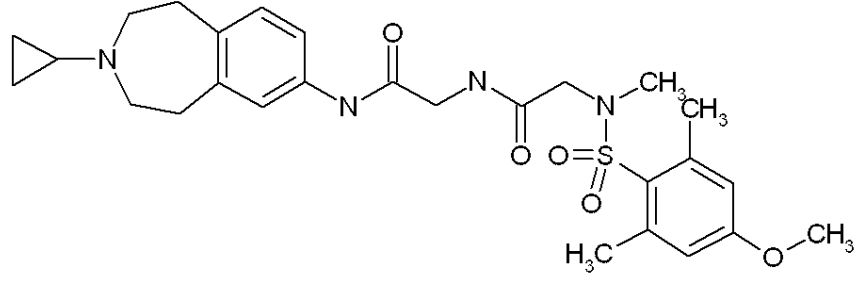
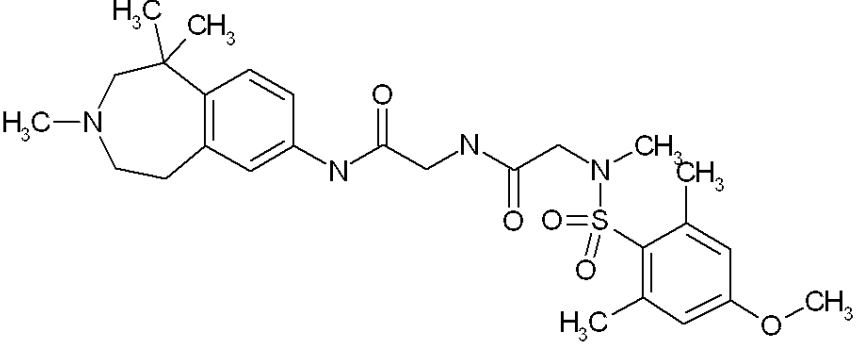
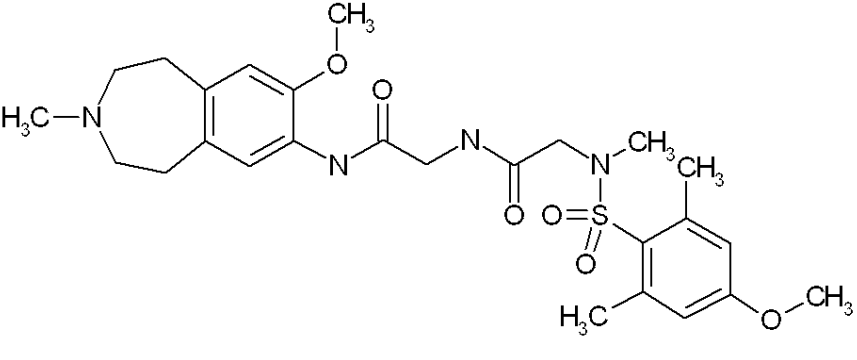
(461)		
(462)		10
(463)		20
(464)		30
(465)		40

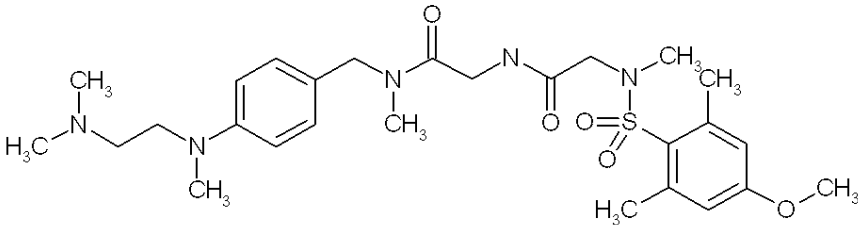
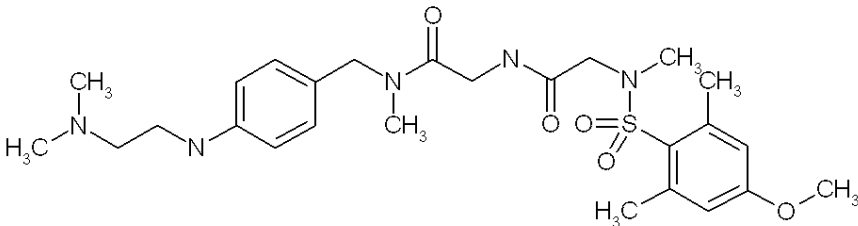
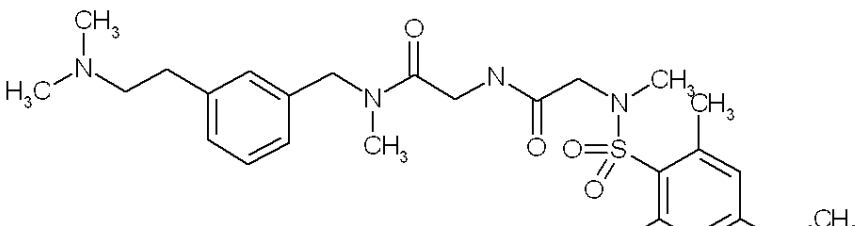
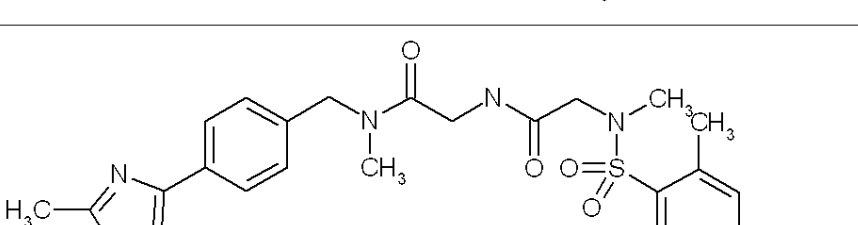
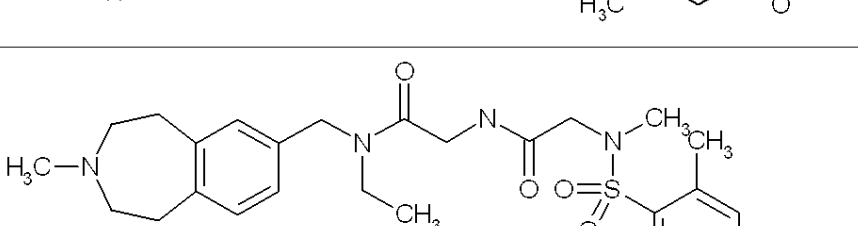
(466)		
(467)		10
(468)		20
(469)	 Chiral	30
(470)		

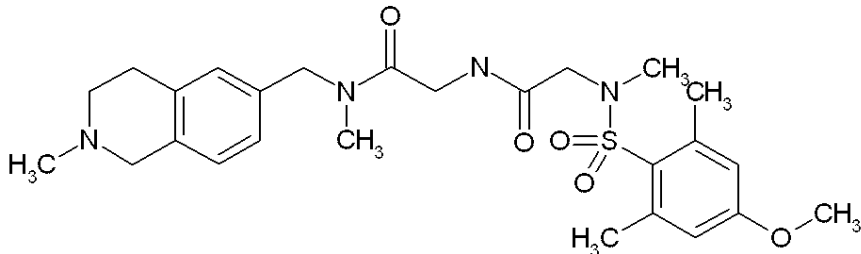
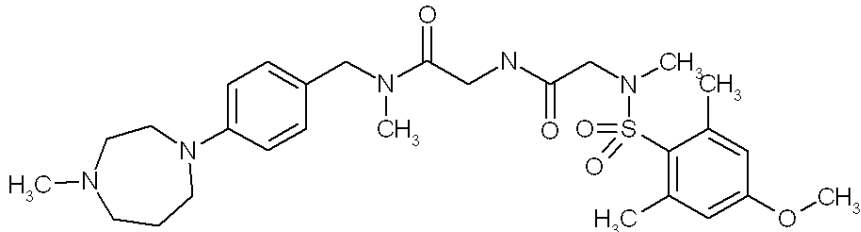
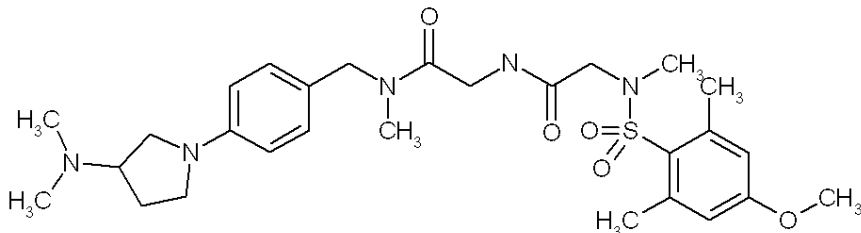
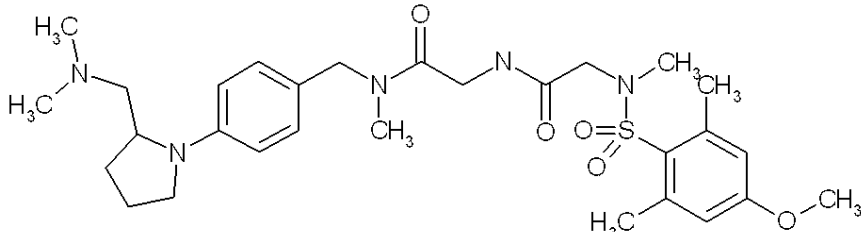
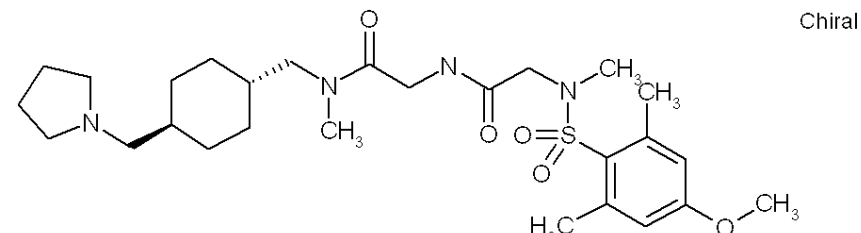
(471)		
(472)		10
(473)		20
(474)		
(475)		30

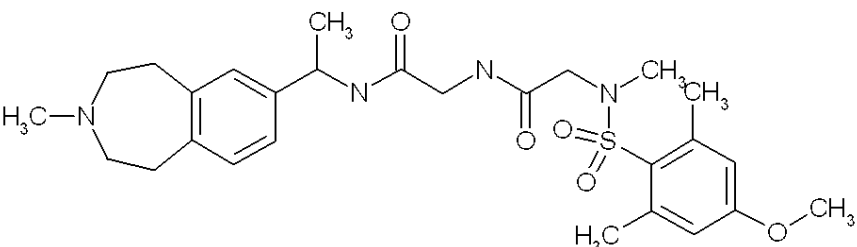
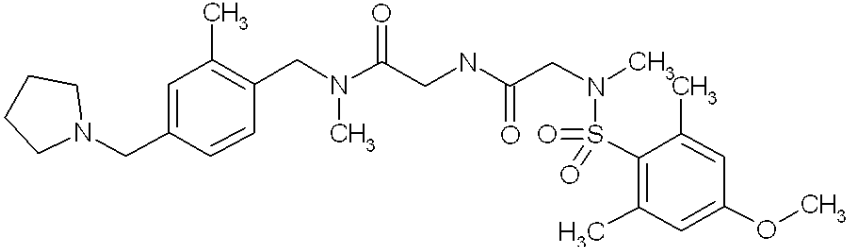
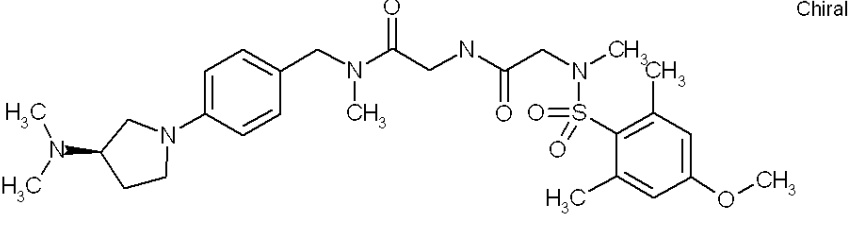
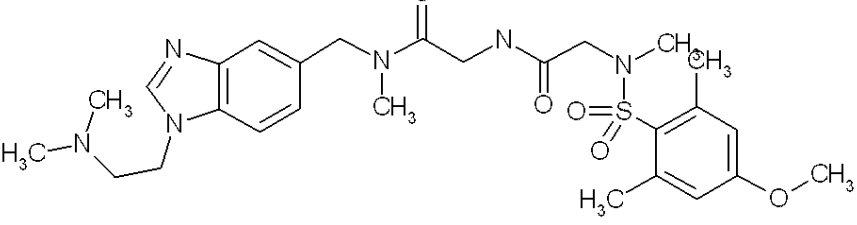
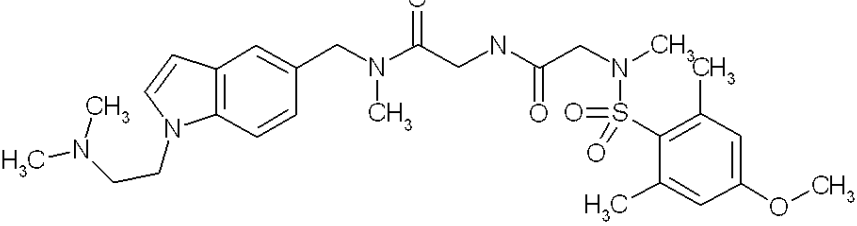
(476)	 Chiral	
(477)		10
(478)	 Chiral	20
(479)		
(480)		30

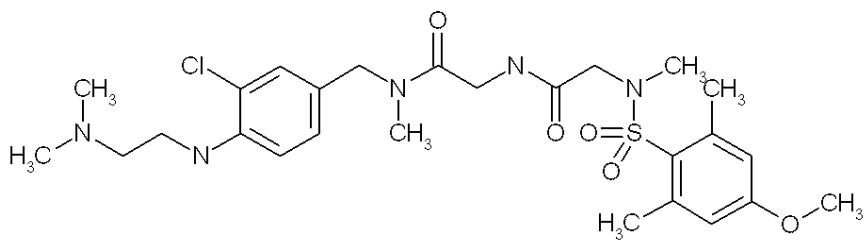
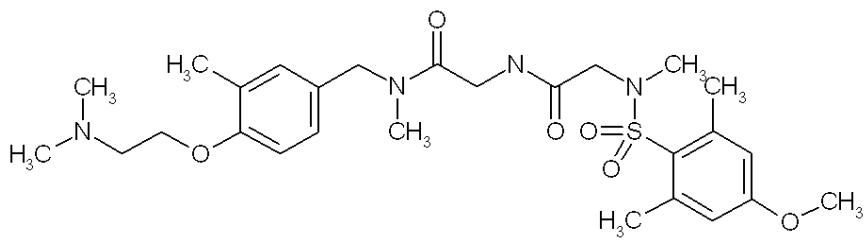
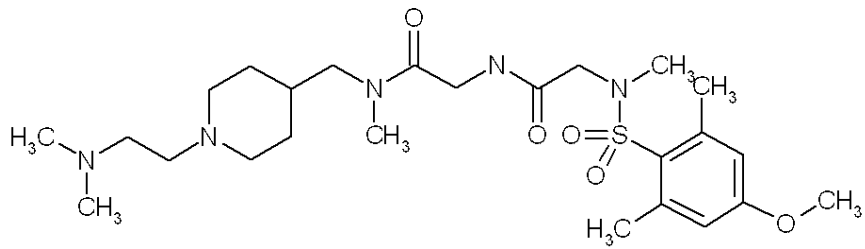
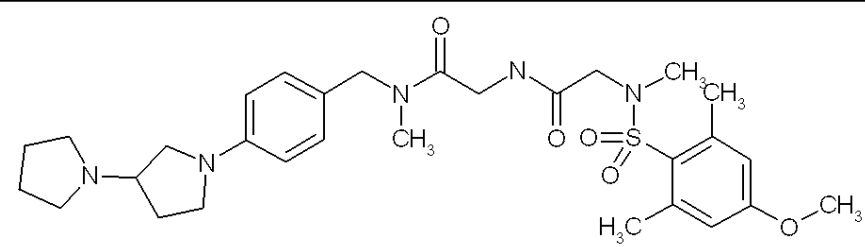
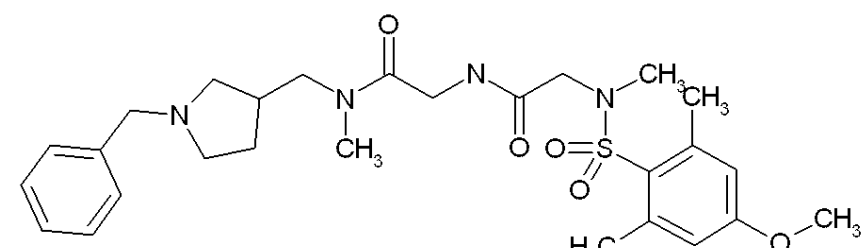
(481)	 Chiral	
(482)	 Chiral	10
(483)	 Chiral	20
(484)	 Chiral	30
(485)	 Chiral	

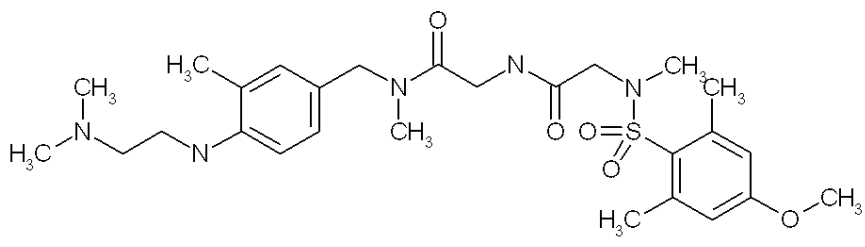
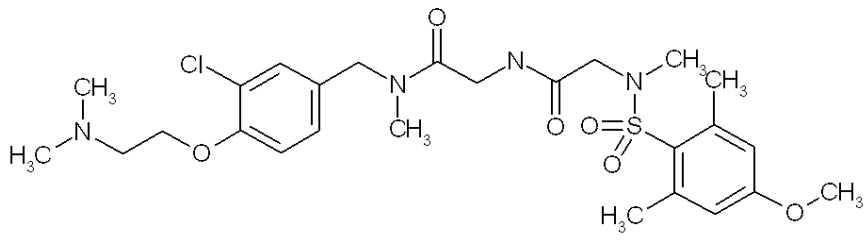
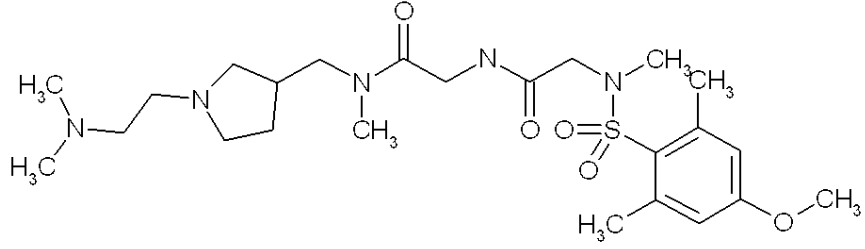
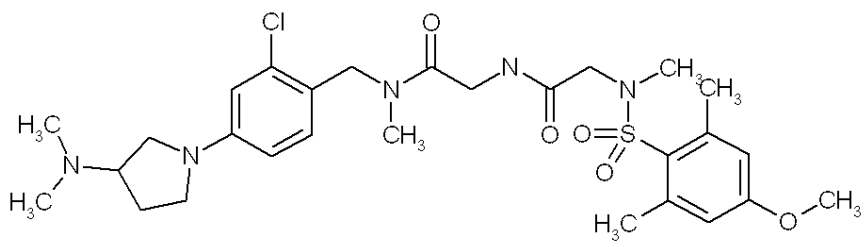
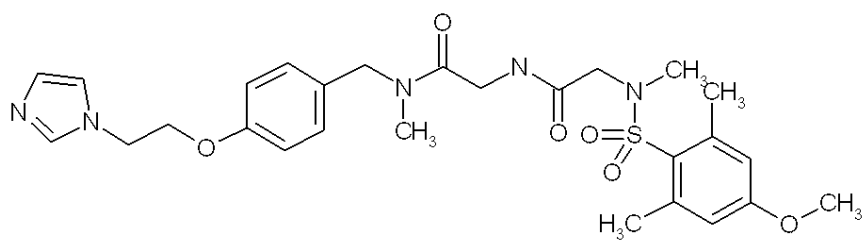
(486)		
(487)		10
(488)		20
(489)		30
(490)		40

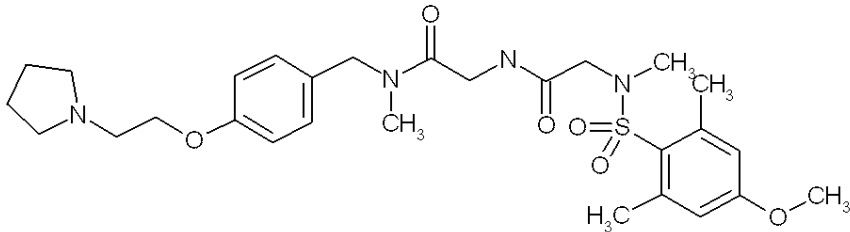
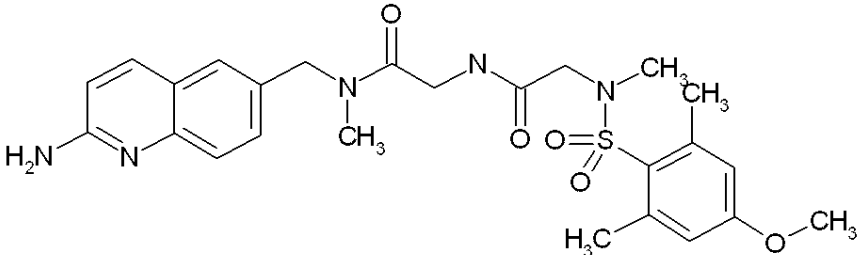
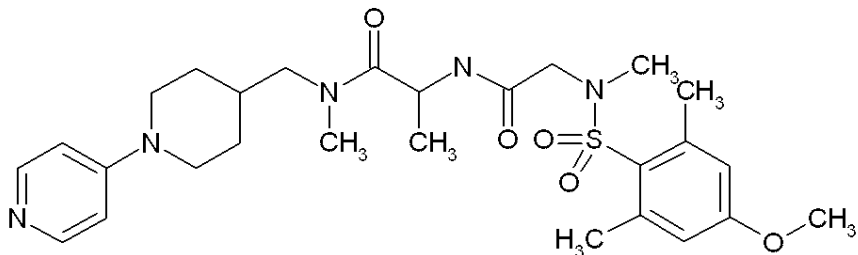
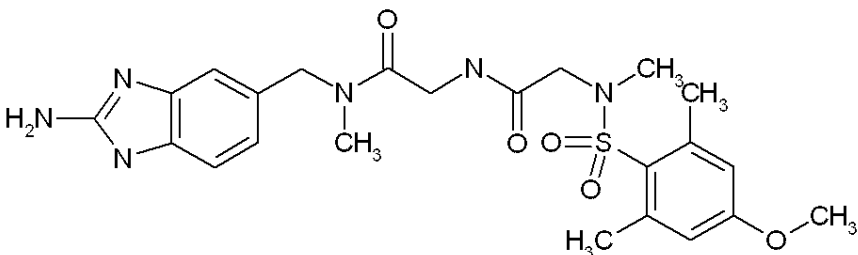
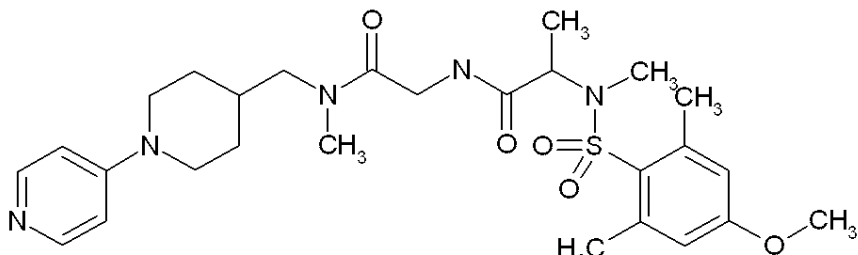
(491)		
(492)		10
(493)		20
(494)		
(495)		30

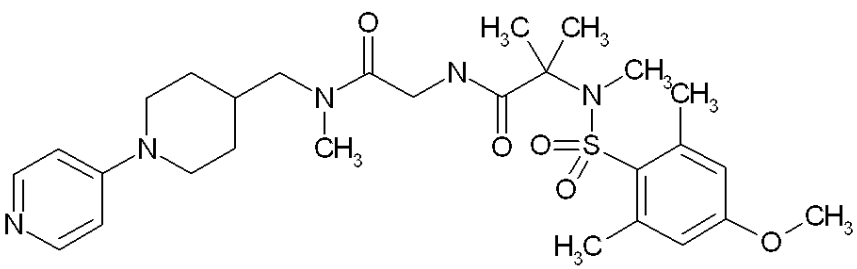
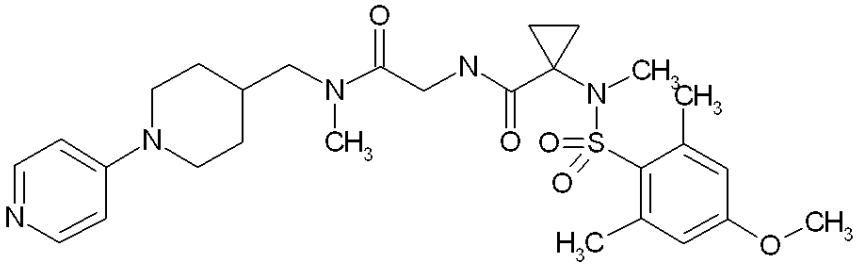
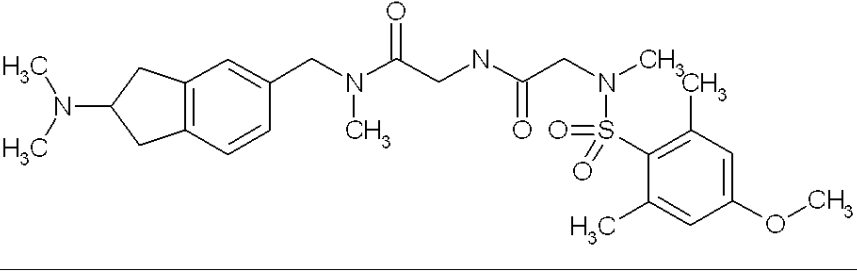
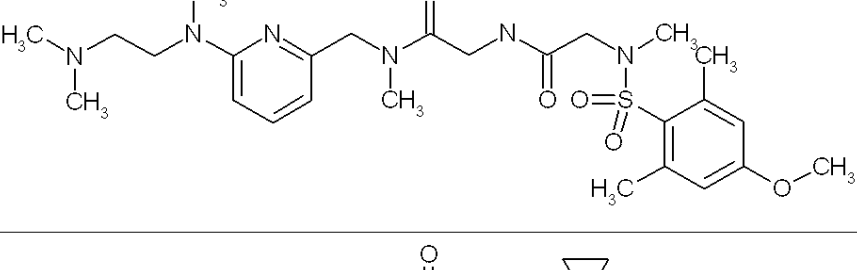
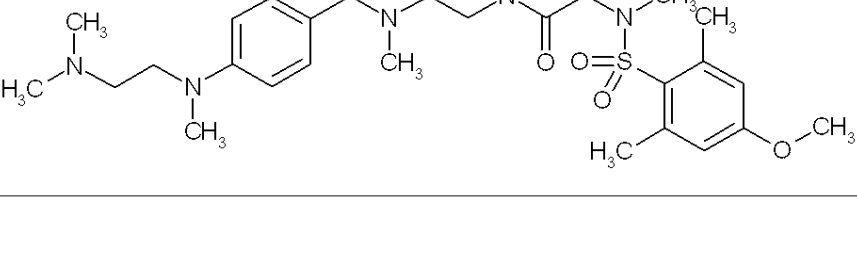
(496)		
(497)		10
(498)		20
(499)		
(500)	 Chiral	30

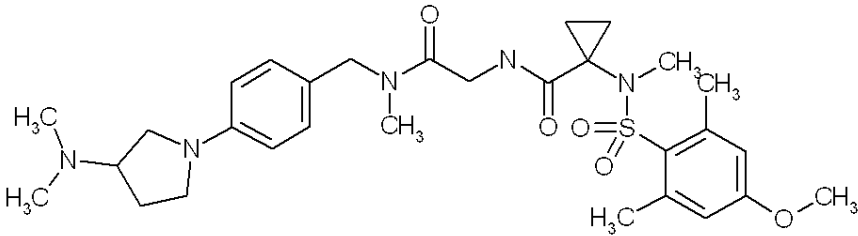
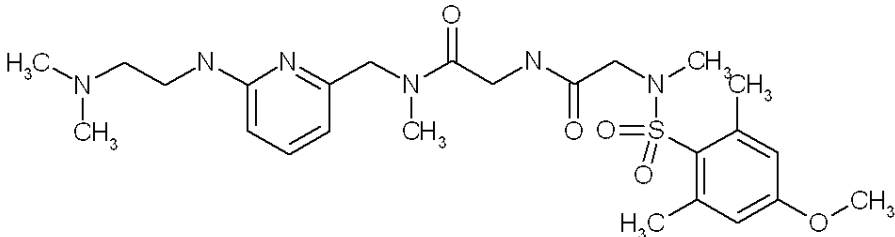
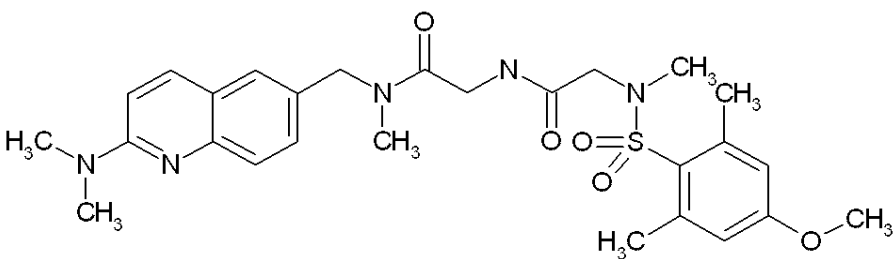
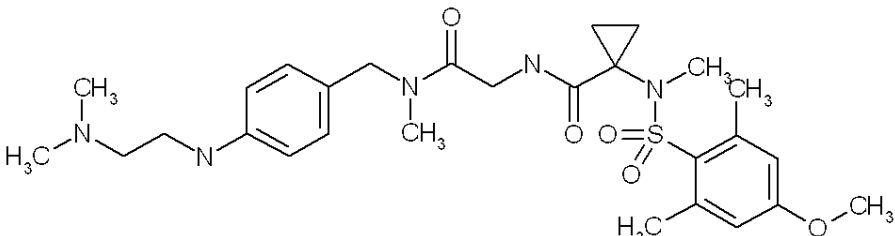
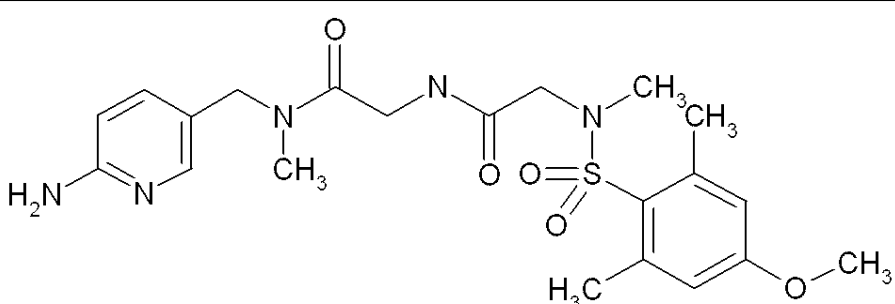
(501)		
(502)		10
(503)	 Chiral	20
(504)		
(505)		30

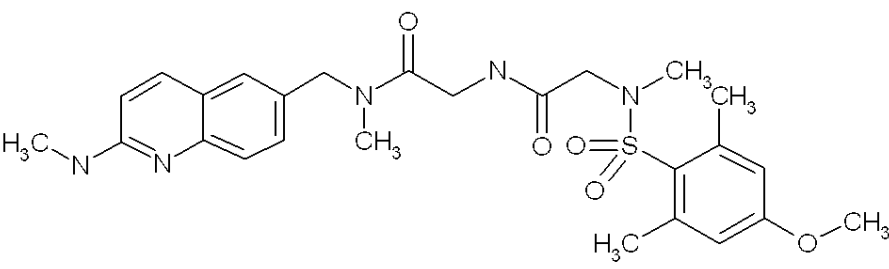
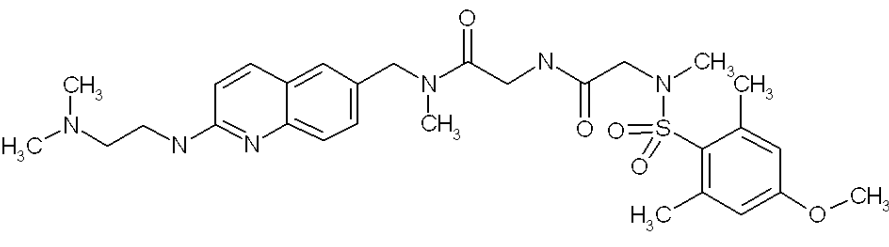
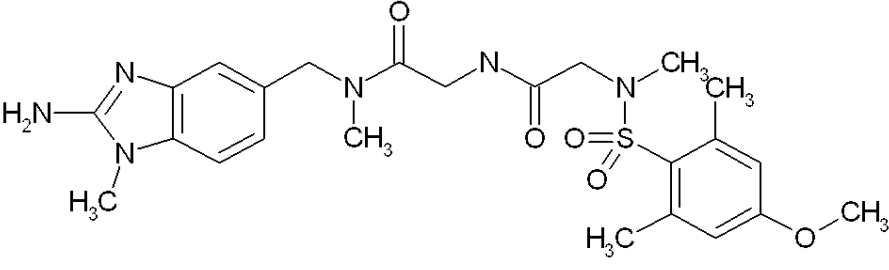
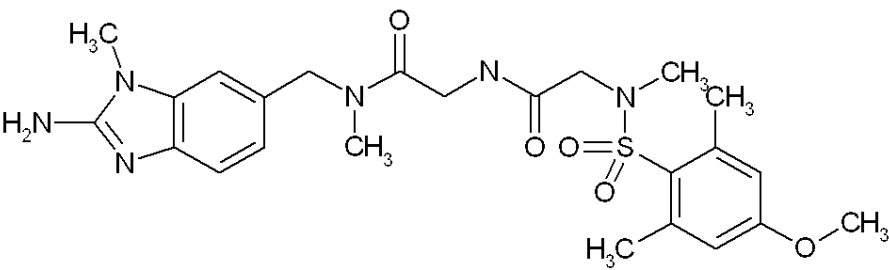
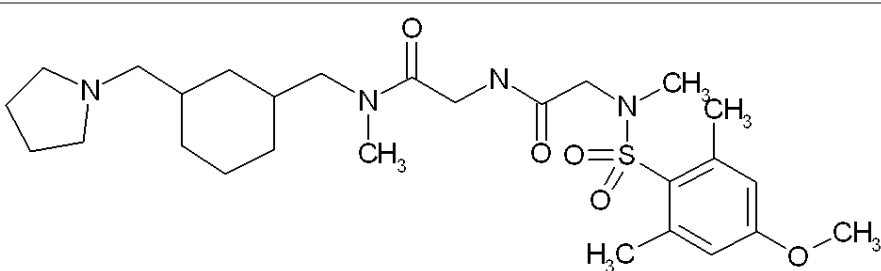
(506)		
(507)		10
(508)		20
(509)		
(510)		30

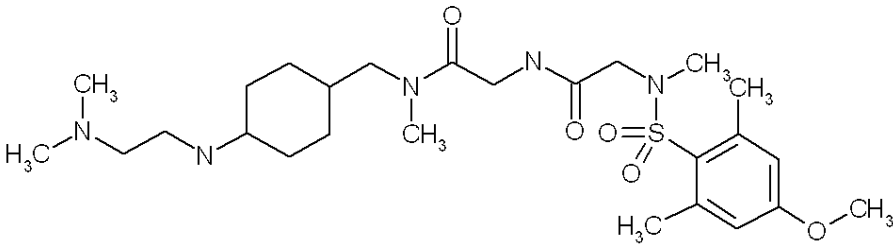
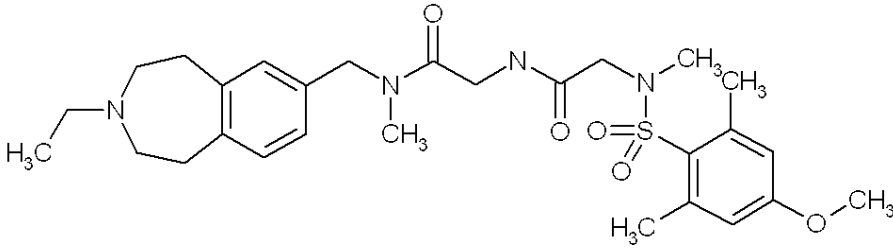
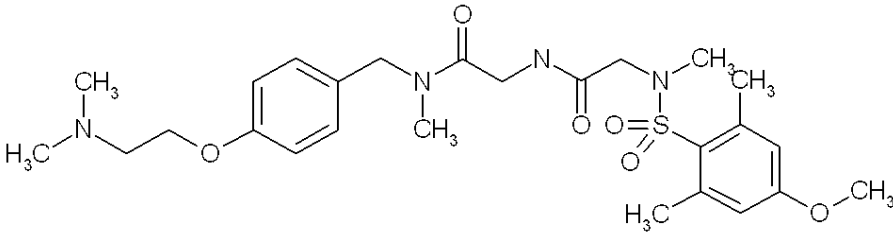
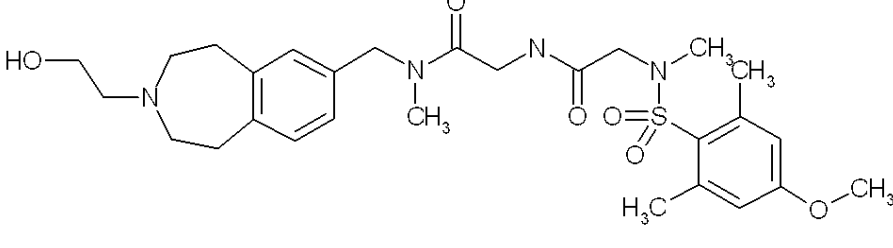
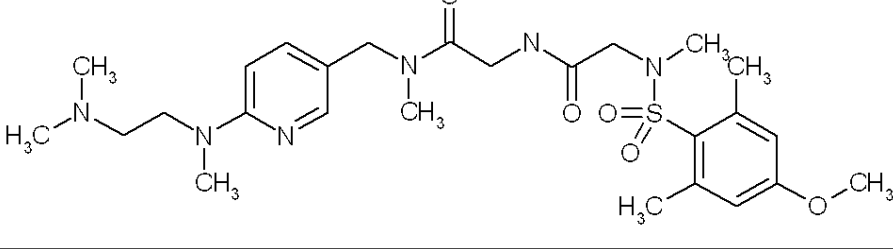
(511)		
(512)		10
(513)		20
(514)		
(515)		30

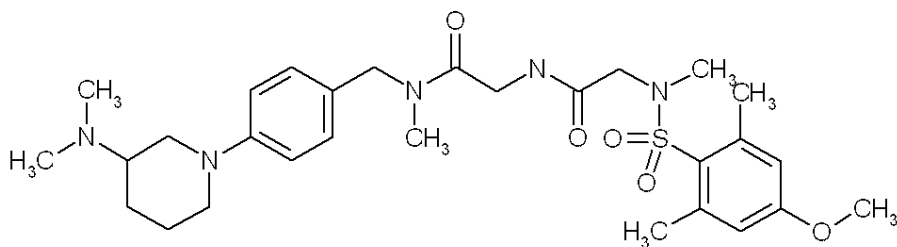
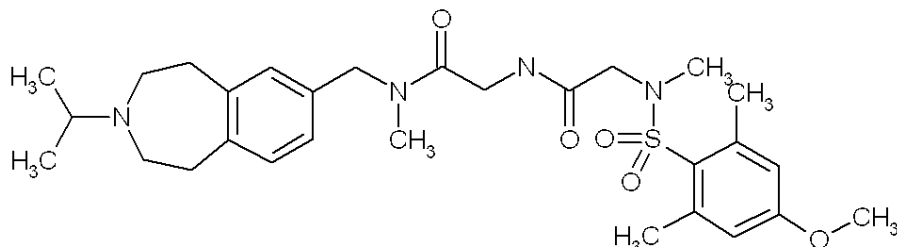
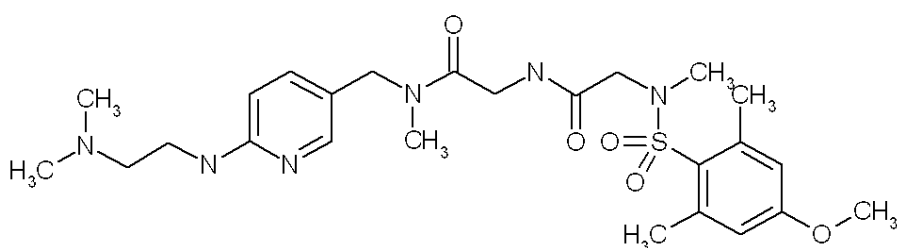
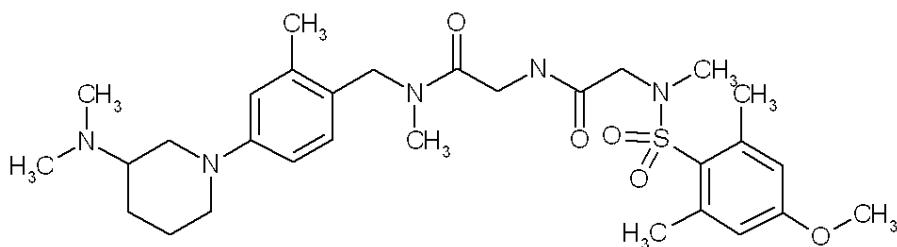
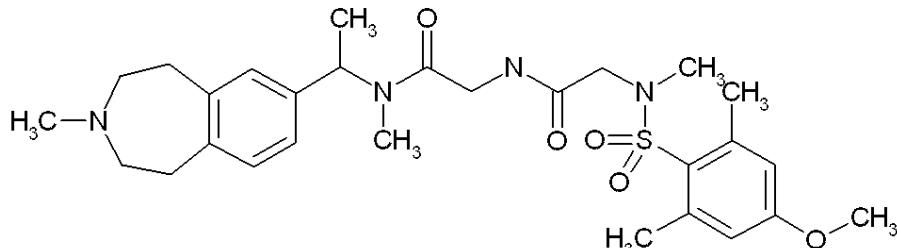
(516)		
(517)		10
(518)		20
(519)		30
(520)		

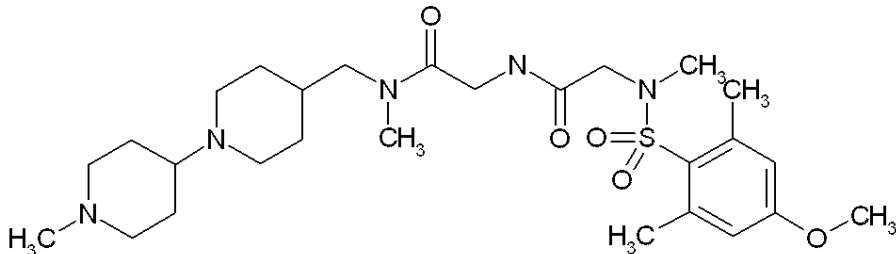
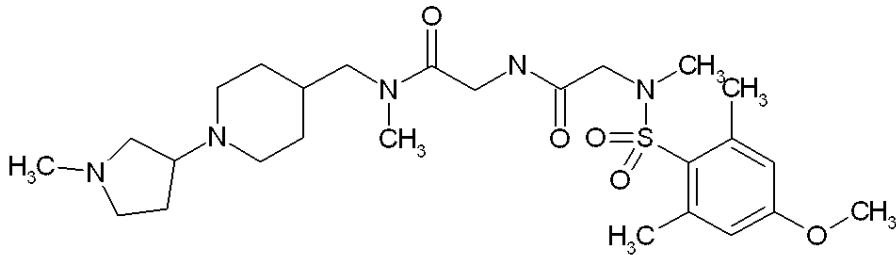
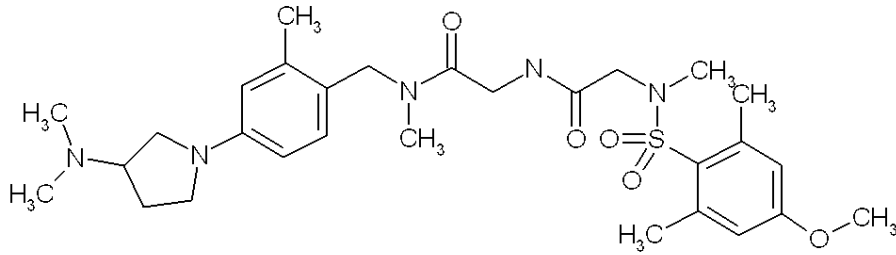
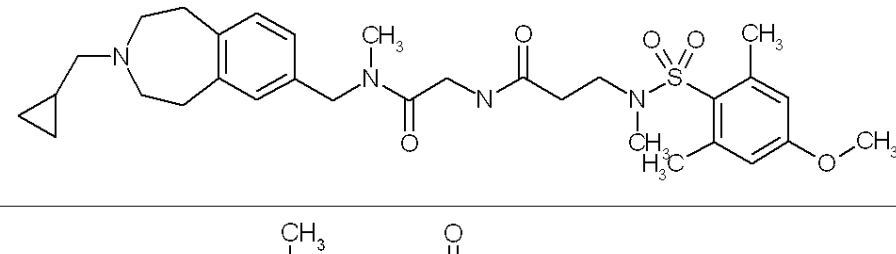
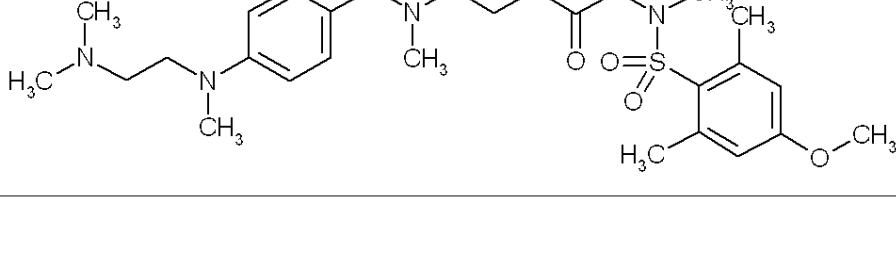
(521)		
(522)		10
(523)		20
(524)		
(525)		30

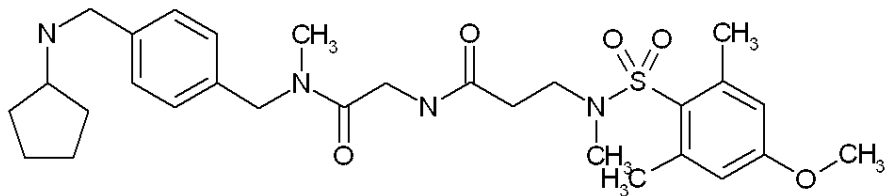
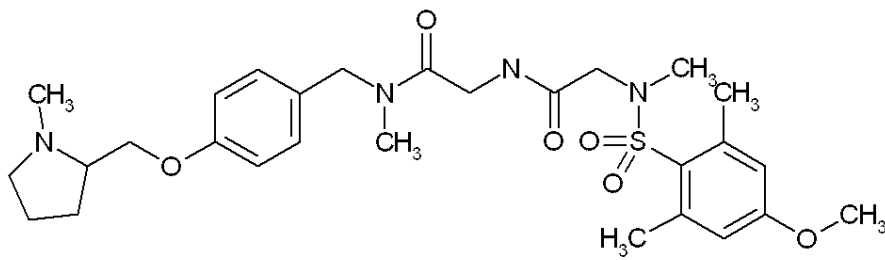
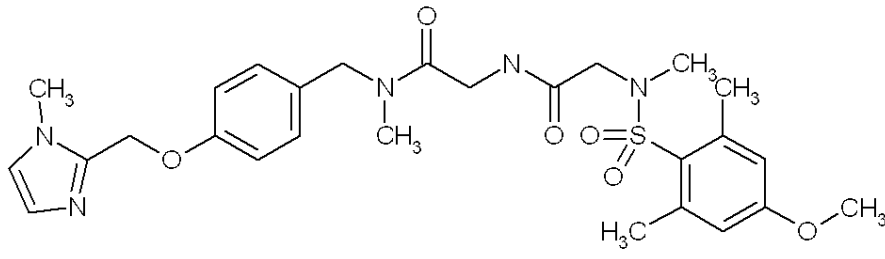
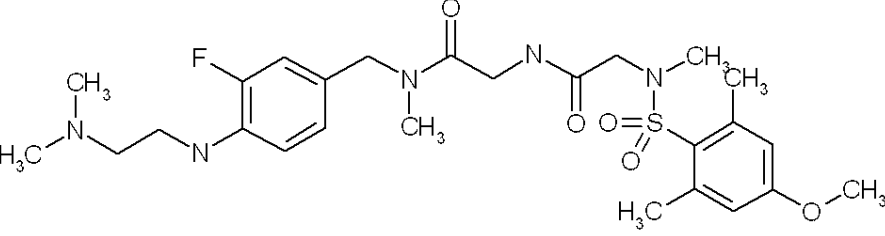
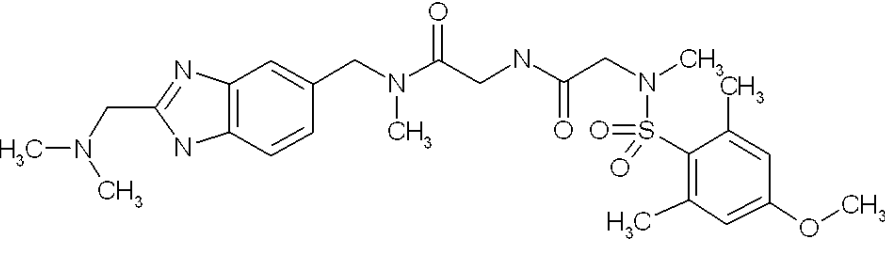
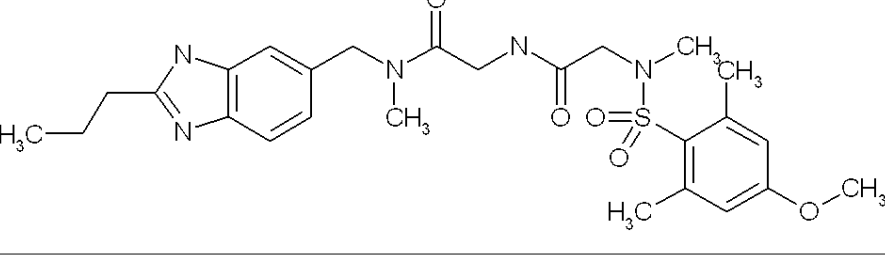
(526)		
(527)		10
(528)		20
(529)		
(530)		30

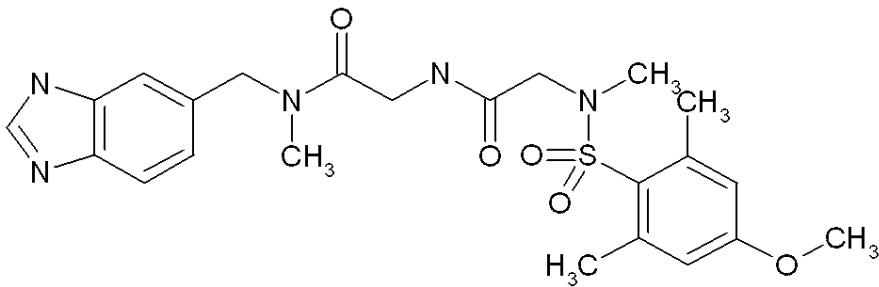
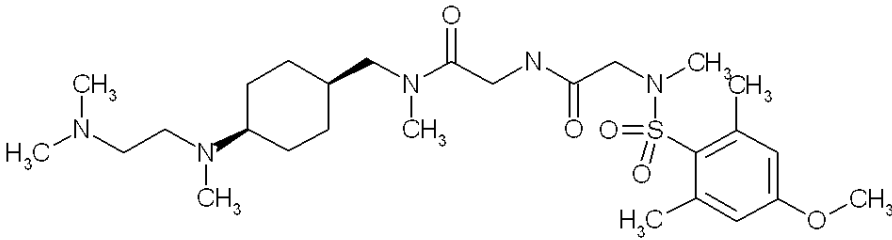
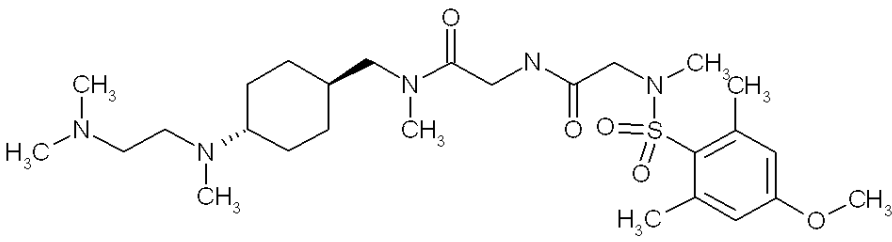
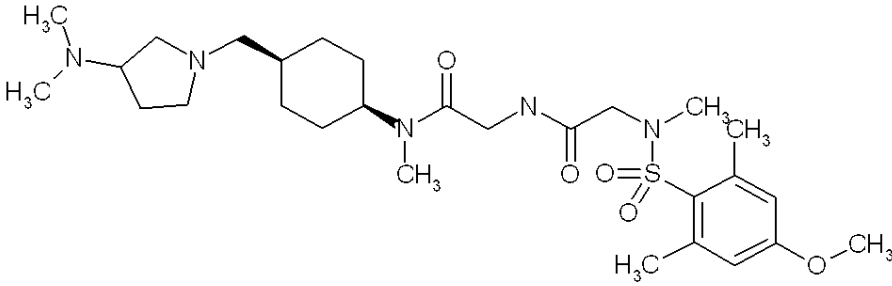
(531)		
(532)		10
(533)		20
(534)		30
(535)		

(536)		
(537)		10
(538)		20
(539)		
(540)		30

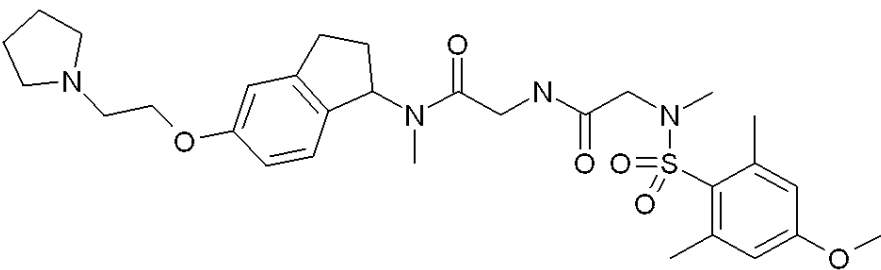
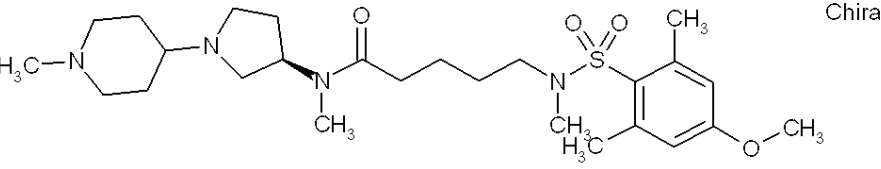
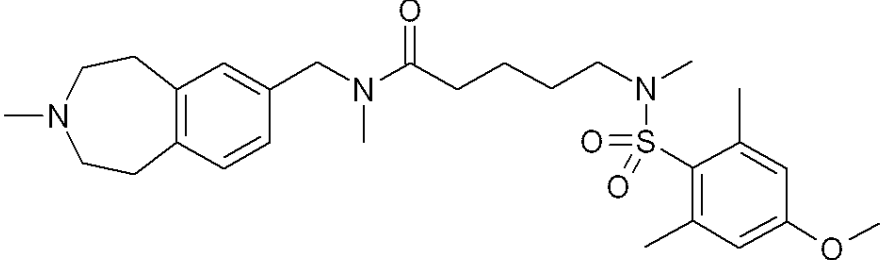
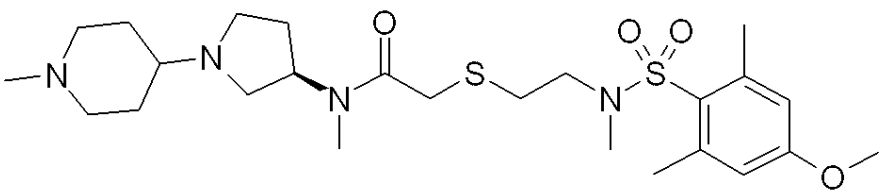
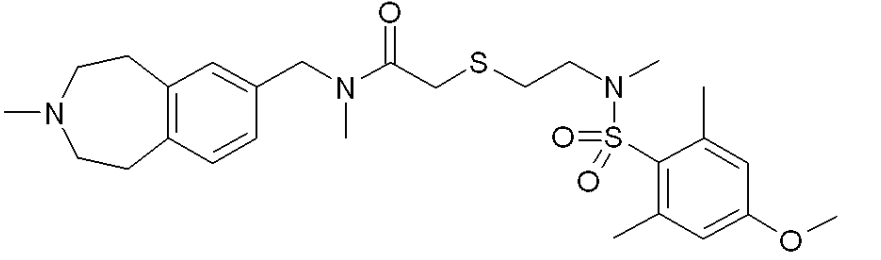
(541)		
(542)		10
(543)		20
(544)		
(545)		30

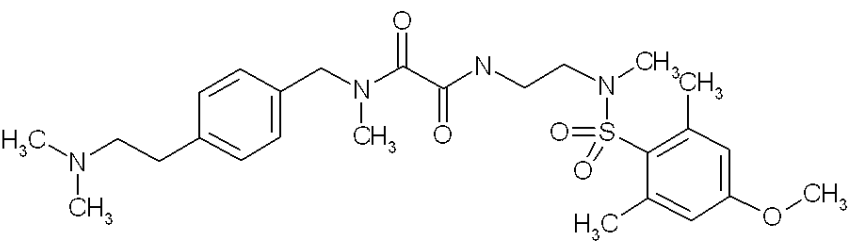
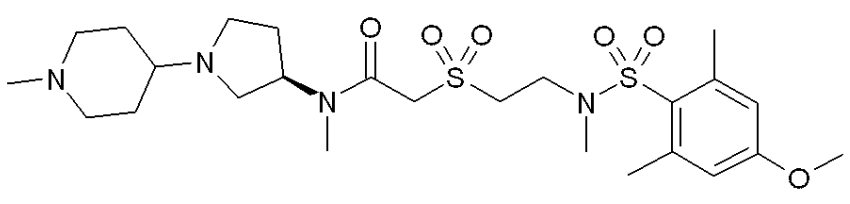
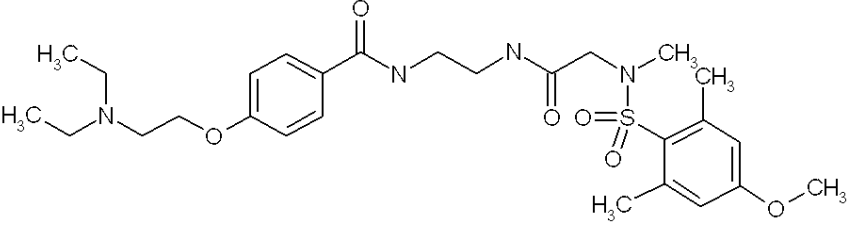
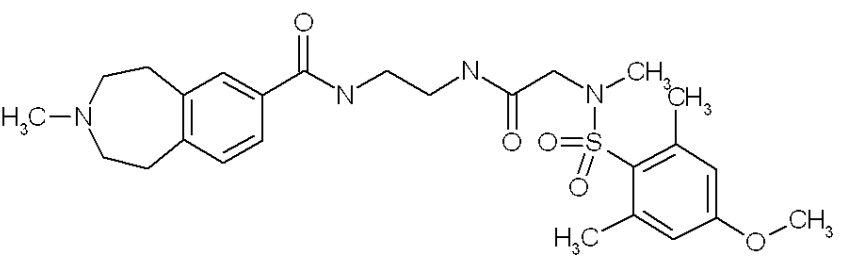
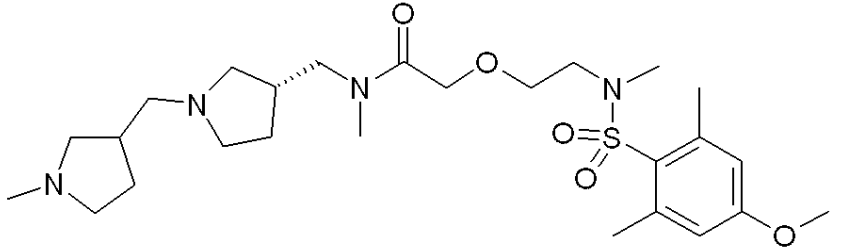
(546)		
(547)		10
(548)		20
(549)		
(550)		30

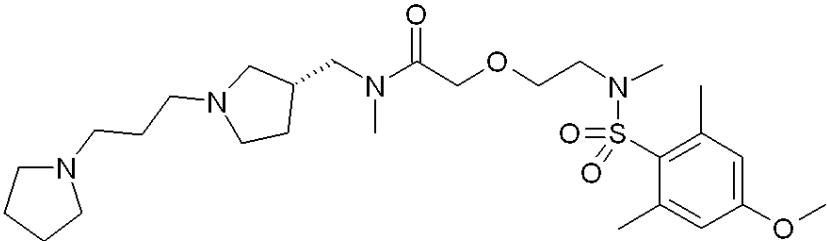
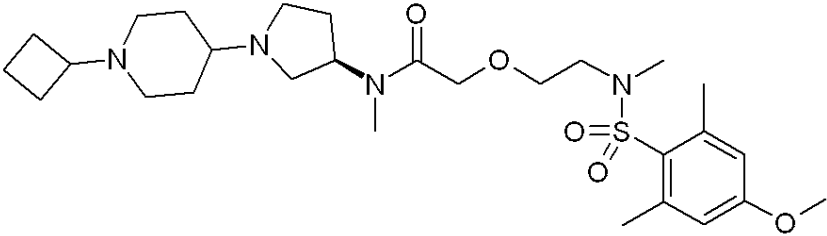
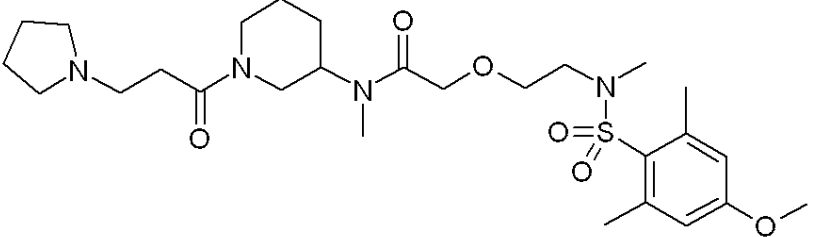
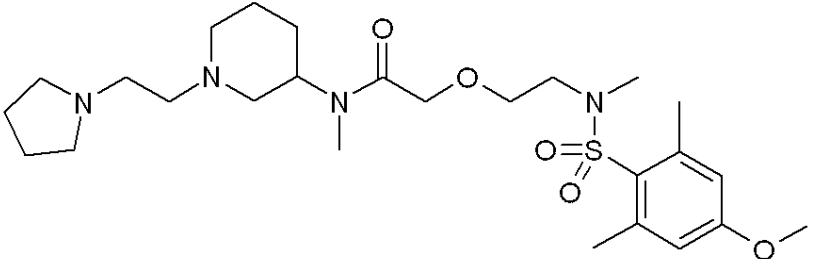
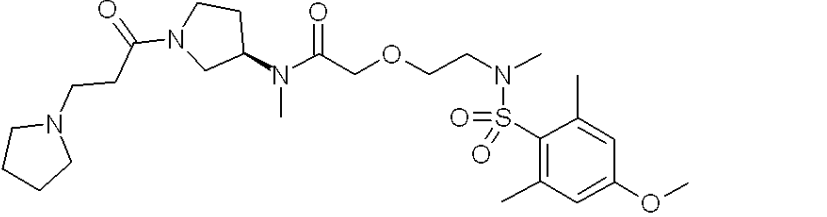
(551)		
(552)		10
(553)		20
(554)		
(555)		30
(556)		40

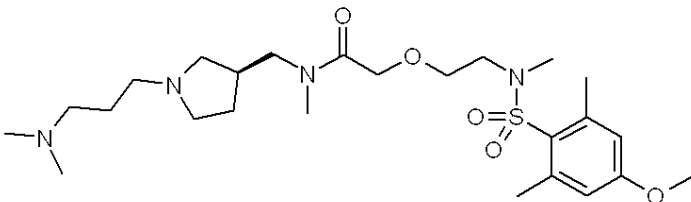
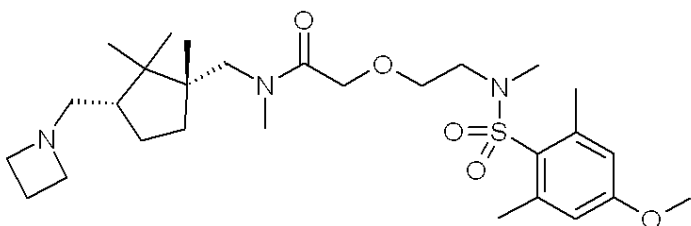
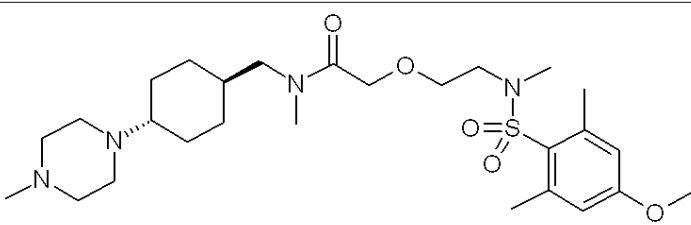
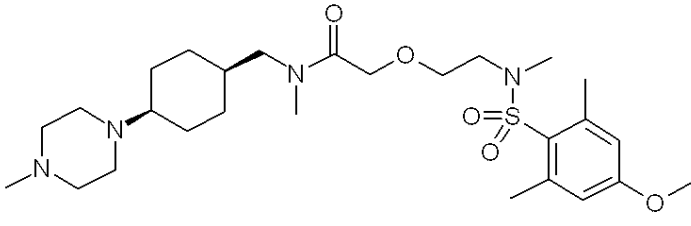
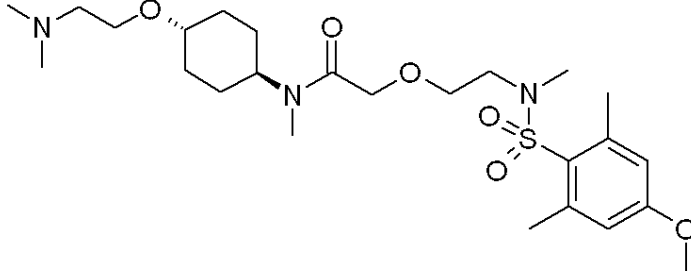
(557)		
(558)		10
(559)		20
(560)		30

(561)	Chiral	
(562)		10
(563)		20
(564)		
(565)		30

(566)		
(567)	 Chiral	10
(568)		20
(569)		
(570)		30

(571)		
(572)		10
(573)		20
(574)		
(575)		30

(576)	
(577)	
(578)	
(579)	
(580)	

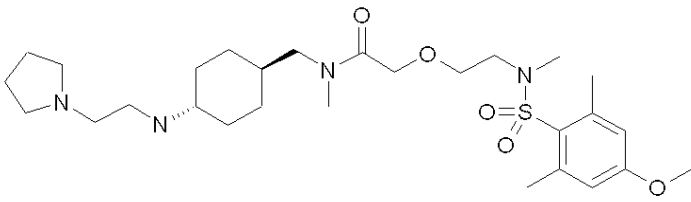
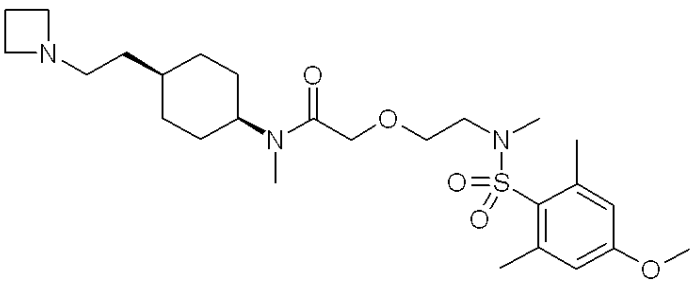
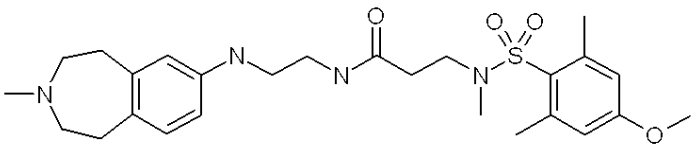
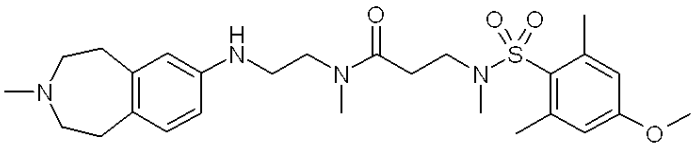
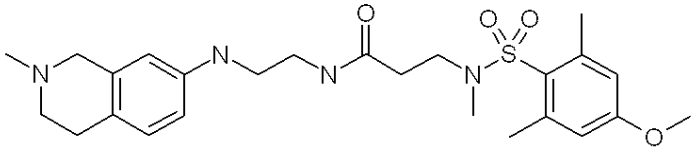
(581)	
(582)	
(583)	
(584)	
(585)	

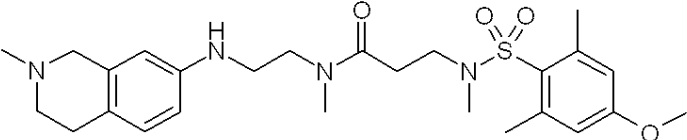
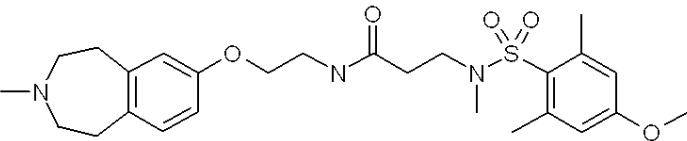
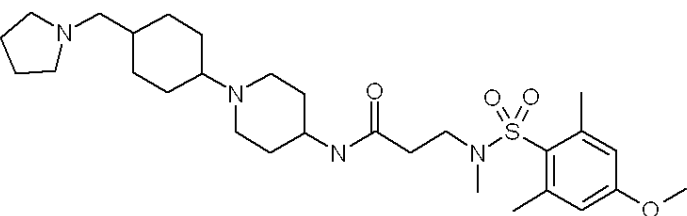
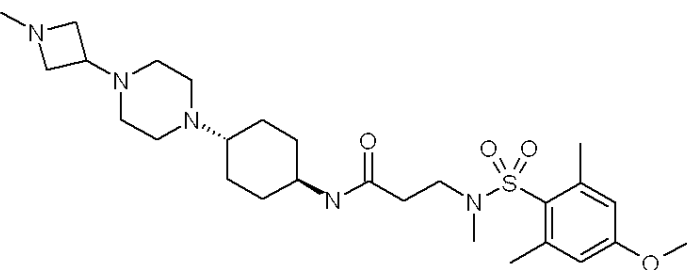
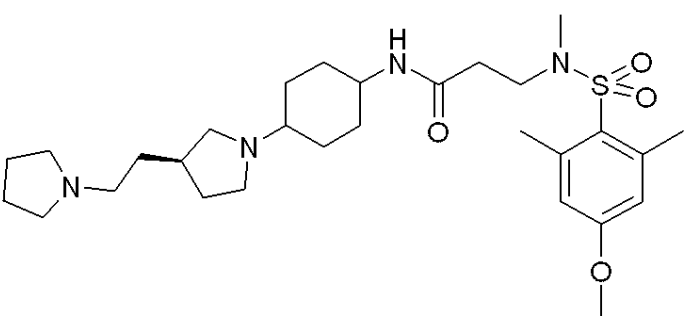
10

20

30

(586)	
(587)	
(588)	
(589)	
(590)	

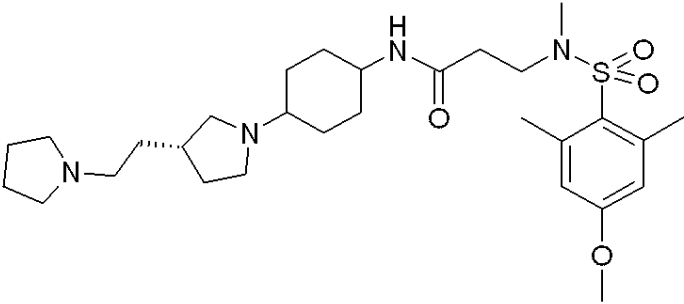
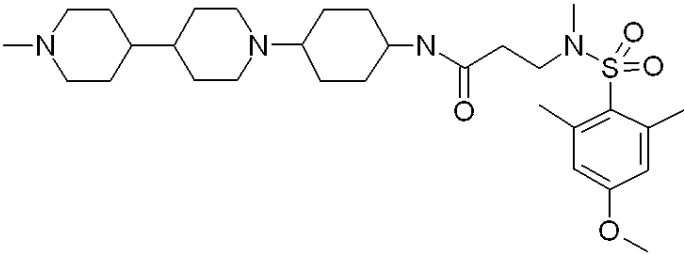
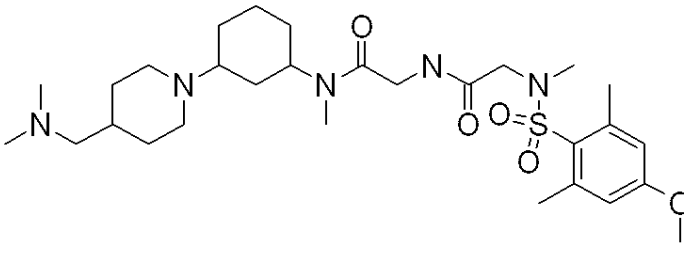
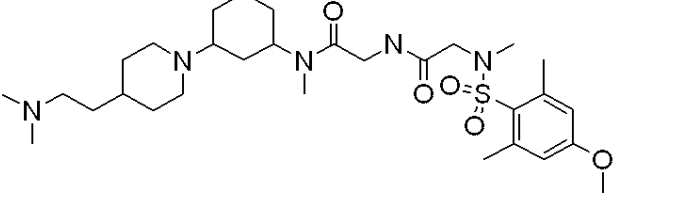
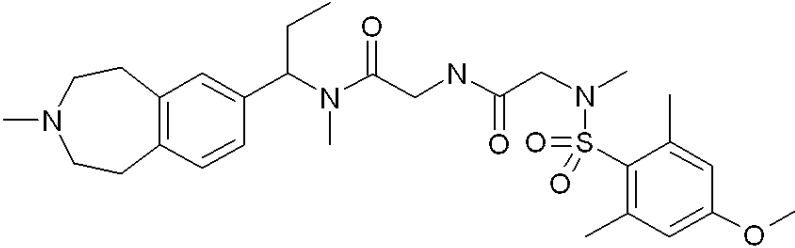
(591)		
(592)		10
(593)		
(594)		20
(595)		

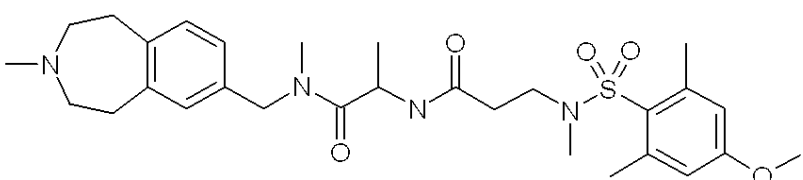
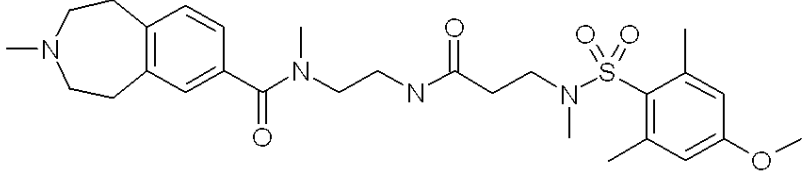
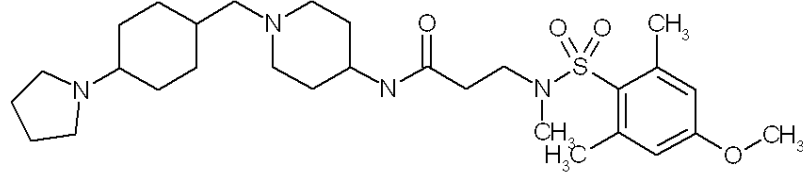
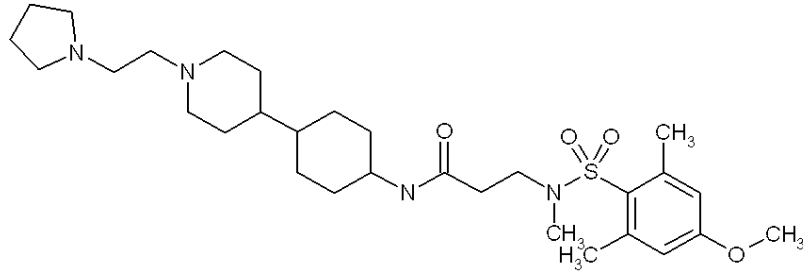
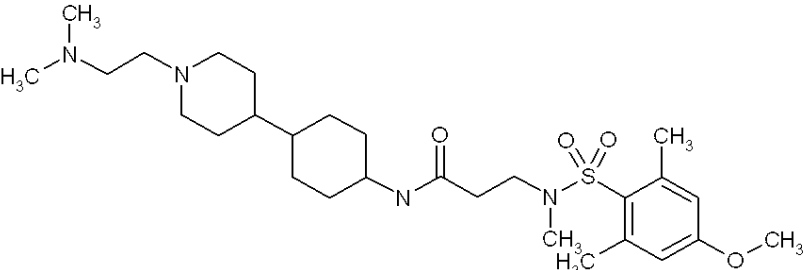
(596)	
(597)	
(598)	
(599)	
(600)	

10

20

30

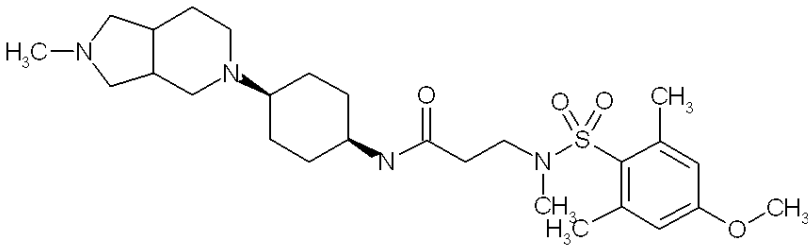
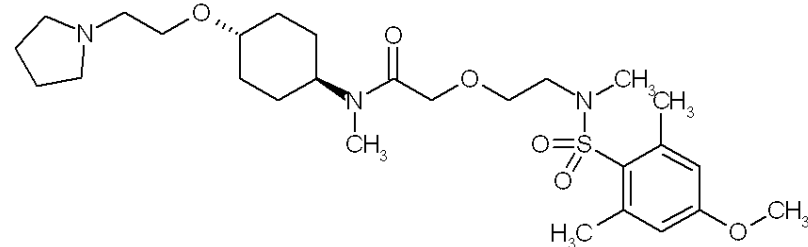
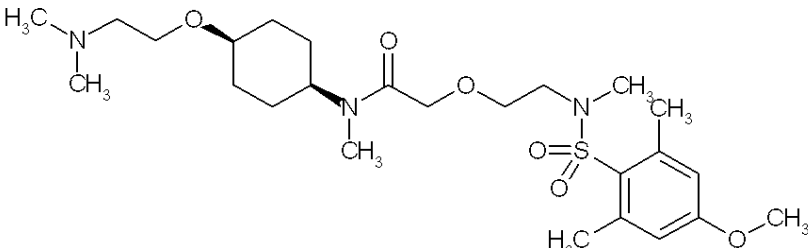
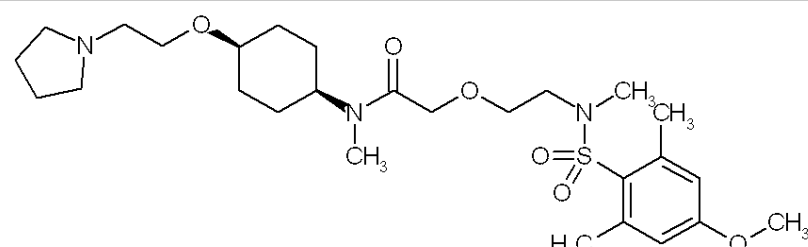
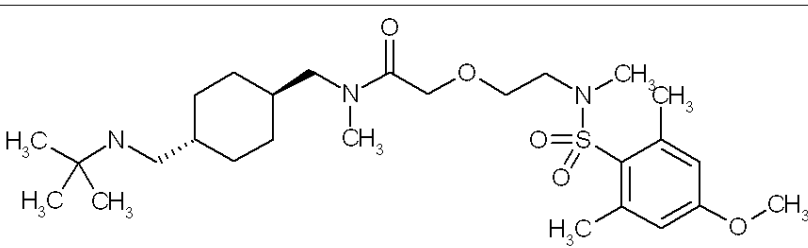
(601)		
(602)		10
(603)		20
(604)		30
(605)		

(606)	
(607)	
(608)	
(609)	
(610)	

10

20

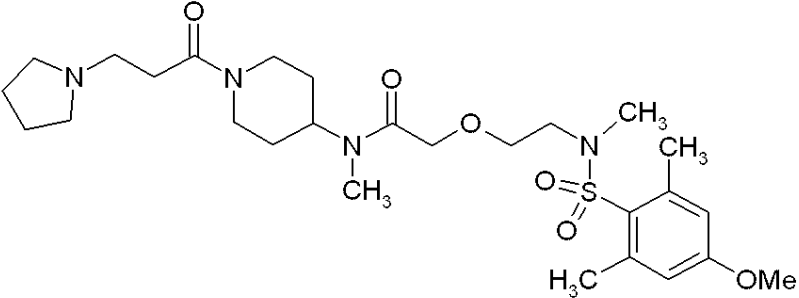
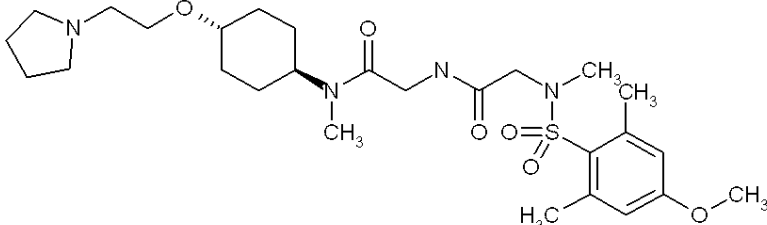
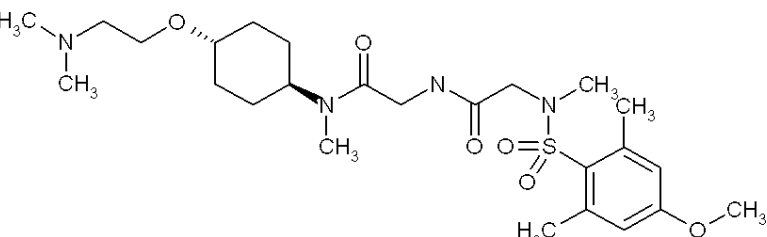
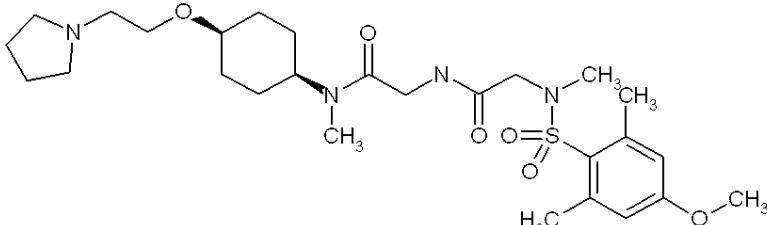
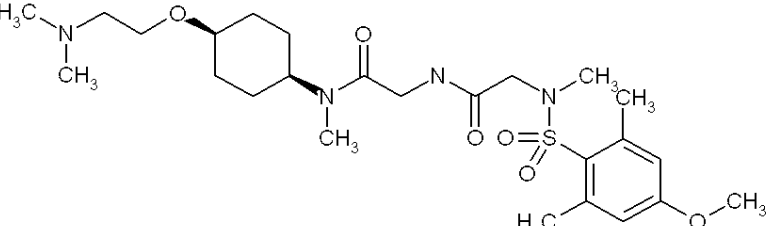
30

(611)		
(612)		10
(613)		20
(614)		
(615)		30

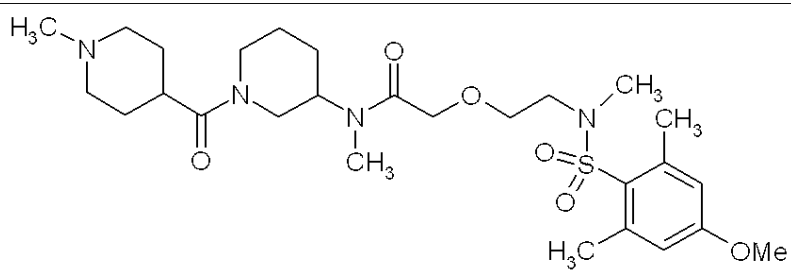
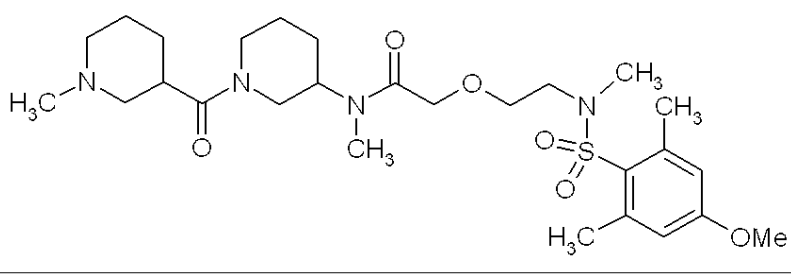
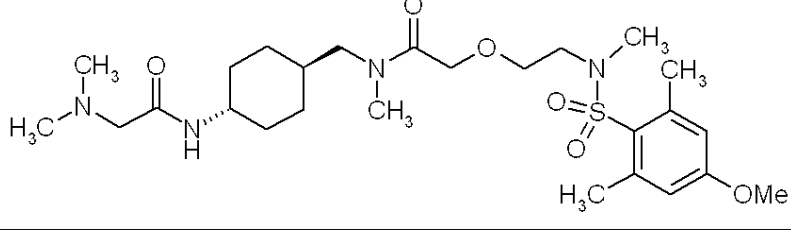
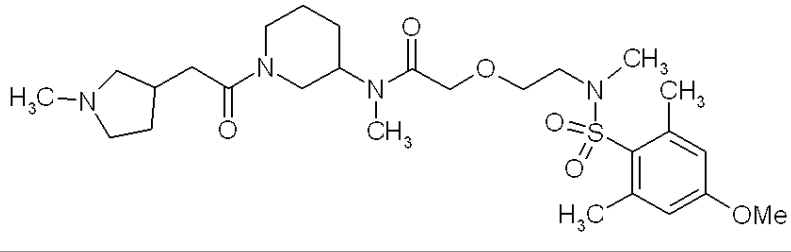
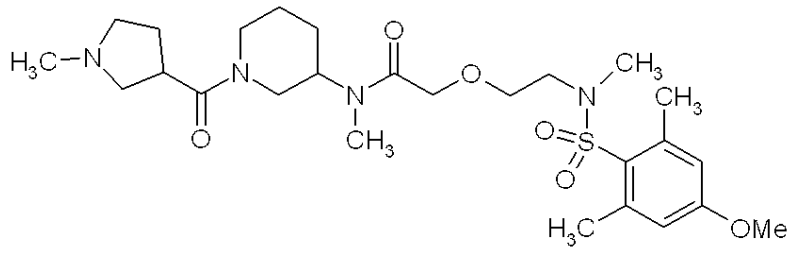
(616)		
(617)		10
(618)		20
(619)		30
(620)		40

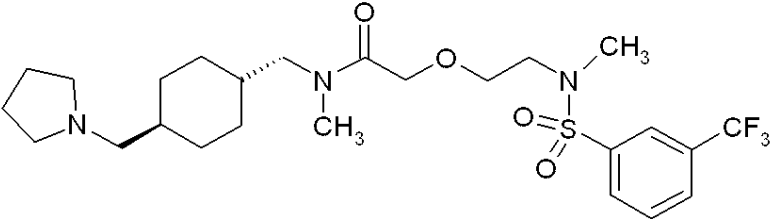
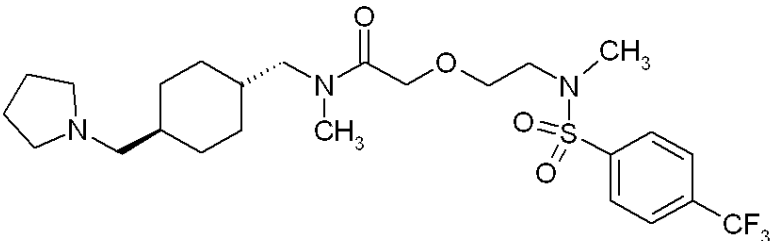
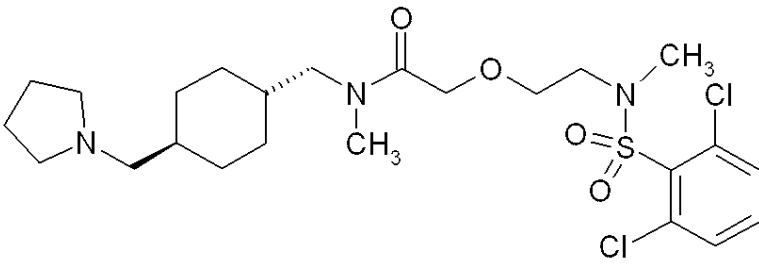
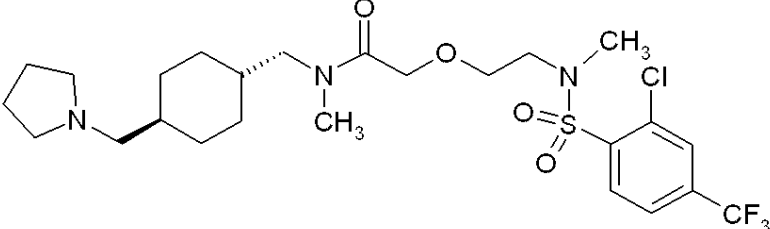
(621)	Chiral	
(622)	Chiral	10
(623)	Chiral	20
(624)	Chiral	30
(625)	Chiral	40

(626)	Chiral	
(627)		10
(628)		20
(629)		30

(630)		
(631)		10
(632)		20
(633)		
(634)		30

(635)	Chiral
(636)	10
(637)	20
(638)	30

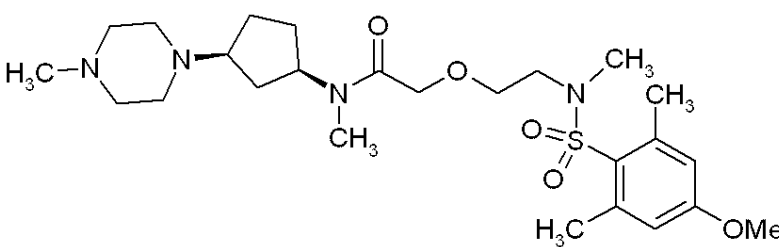
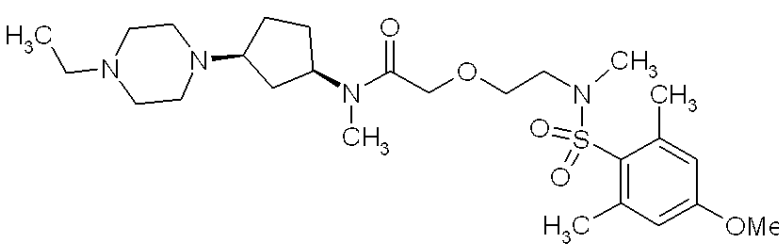
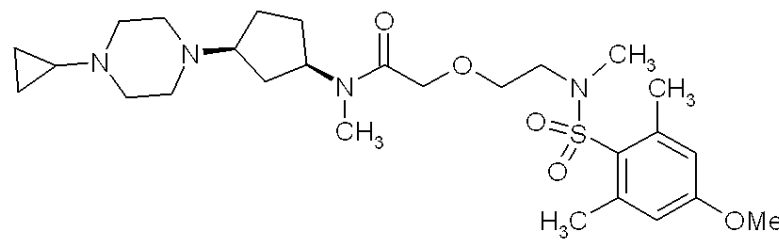
(639)		
(640)		10
(641)		20
(642)		
(643)		30

(644)	
(645)	
(646)	
(647)	

10

20

30

(648)		
(649)		10
(650)		20

【0067】

これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩が挙げられる。

使用される用語及び定義

特にことわらない限り、全ての置換基は互いに独立である。例えば、一つの基中の置換基として複数の C_{1-6} -アルキル基がある場合、三つの C_{1-6} -アルキル置換基の場合には、互いに独立に、一つがメチルを表してもよく、一つが n -プロピルを表してもよく、また一つが $tert$ -ブチルを表してもよい。

この出願の範囲内で、可能な置換基の定義において、これらはまた構造式の形態で表されてもよい。存在する場合、置換基の構造式中のアステリスク(*)は分子の残部への結合位置であると理解されるべきである。

また、本発明の主題は、1個以上の水素原子、例えば、1個、2個、3個、4個又は5個の水素原子が重水素により置換されている、本発明の化合物（これらの塩を含む）を含む。

“ C_{1-2} -アルキル”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、“ C_{1-3} -アルキル”という用語は1～3個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味し、“ C_{1-4} -アルキル”という用語は1～4個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味し、“ C_{1-5} -アルキル”という用語は1～5個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味し、“ C_{1-6} -アルキル”という用語は1～6個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味し、また“ C_{1-8} -アルキル”という用語は1～8個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味する。例として、メチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、 n -ブチル、イソ-ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルが挙げられる。下記の略号がまた必要により先に挙げられた基について使用されてもよい：Me、Et、 n -Pr、 i -Pr、 n -Bu、 i -Bu、 t -Bu等。特にことわらない限り、定義プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルは当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピルは n -プロピル及びイソ-プロピルを含み、ブチルはイソ-ブチ

30

40

50

ル、sec-ブチル及びtert-ブチル等を含む。

更に、上記用語はまた夫々のメチレン基が2個までのフッ素原子により置換されていてもよく、また夫々のメチル基が3個までのフッ素原子により置換されていてもよい、これらの基を含む。

【0068】

“C₁₋₂-アルキレン”という用語は1個又は2個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味し、また“C₁₋₃-アルキレン”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は1～3個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味し、“C₁₋₄-アルキレン”という用語は1～4個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味し、“C₁₋₆-アルキレン”という用語は1～6個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味し、また“C₂₋₄-アルキレン”という用語は2～4個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。例として、メチレン、エチレン、エタン-1,1-ジイル、プロピレン、プロパン-2,2-ジイル、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレンが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピレン及びブチレンは同じ数の炭素を有する全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピレンはまた1-メチルエチレンを含み、またブチレンは1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレンを含む。

10

加えて、上記用語はまた夫々のメチレン基が2個までのフッ素原子により置換されていてもよい、これらの基を含む。

20

“C₃₋₅-シクロアルキル”という用語は3～5個の炭素原子を有する環状アルキル基を意味し、“C₃₋₆-シクロアルキル”という用語は3～6個の炭素原子を有する環状アルキル基を意味し、また“C₃₋₇-シクロアルキル”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は3～7個の炭素原子を有する環状アルキル基を意味する。例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルが挙げられる。特にことわらない限り、環状アルキルはメチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。

“C₃₋₆-シクロアルキレン”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は3～6個の炭素原子を有する環状アルキレン基を意味し、また“C₃₋₇-シクロアルキレン”という用語は3～7個の炭素原子を有する環状アルキレン基を意味し、また“C₄₋₆-シクロアルキレン”という用語は4～6個の炭素原子を有する環状アルキレン基を意味する。例として、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン又はシクロヘプチレンが挙げられる。特にことわらない限り、環状アルキレン基はメチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。C₄-又はC₅-シクロアルキレン基は1,2位又は1,3位、好ましくは1,3位で分子の残部に結合されてもよい。C₆-又はC₇-シクロアルキレン基は1,2位、1,3位又は1,4位、好ましくは1,3位で分子の残部に結合されてもよい。

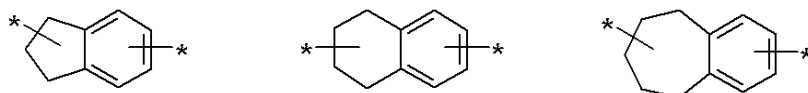
30

“C₅₋₇-シクロアルケニレン”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は5～7個の炭素原子を有する環状アルケニル基を意味し、これらは不飽和結合を含み、またこれらはこの不飽和結合によりフェニル環に縮合される。例として、シクロペンテニル、シクロヘキセニル又はシクロヘプテニル：下記の基が挙げられる。

40

【0069】

【化 3 2】



【0 0 7 0】

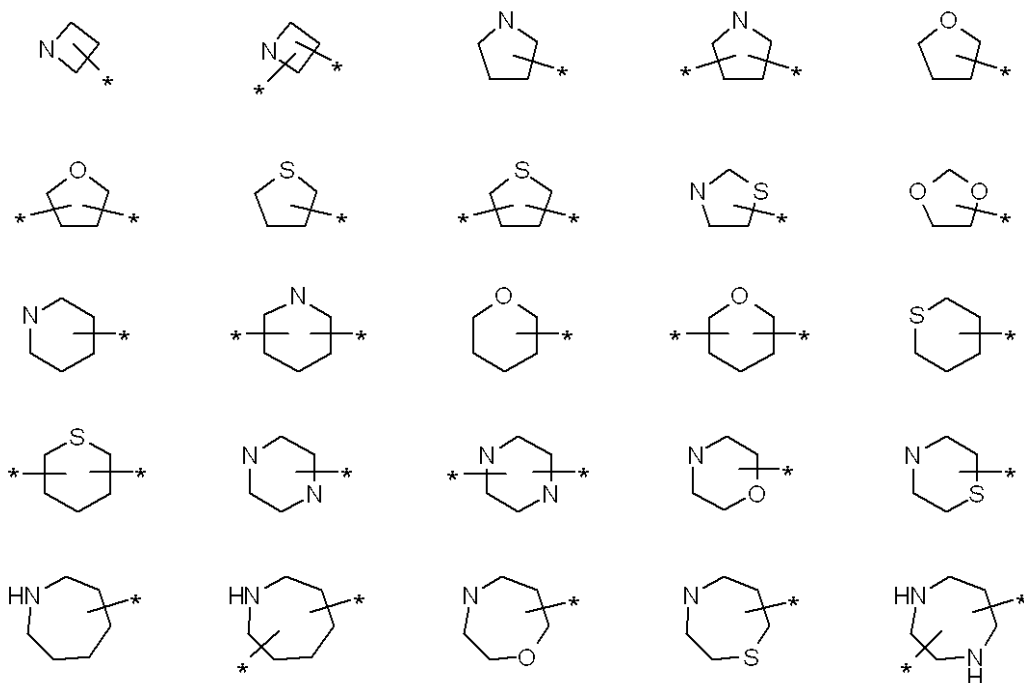
特にことわらない限り、環状アルケニル基はメチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。

10

“飽和複素環”という用語は4員、5員、6員又は7員複素環（これらは酸素、硫黄及び窒素の中から選ばれた1個、2個又は3個のヘテロ原子を含んでもよい）を意味する。その環は炭素原子及び／又は窒素原子（存在する場合）を介して、又はまた2個の炭素原子もしくは2個の窒素原子を介して分子に結合されてもよい。“非芳香族複素環”という用語は“複素環”という用語により含まれるが、それは5員、6員又は7員飽和環を表す。例として、下記の基が挙げられる。

【0 0 7 1】

【化 3 3】



20

30

【0 0 7 2】

“飽和ジアザ-複素環”という用語は2個の窒素原子を含む6員又は7員複素環を意味する。その環は両方の窒素原子により分子の残部に結合される。例として、下記の基が挙げられる。

【0 0 7 3】

40

【化 3 4】



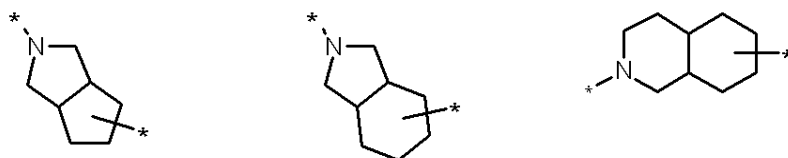
【0 0 7 4】

“飽和アザ-複素二環”という用語は窒素原子を含む8員、9員又は10員複素二環を意味する。その環は炭素原子及び窒素原子により分子の残部に結合される。例として、下記の基が挙げられる。

10

【0 0 7 5】

【化 3 5】



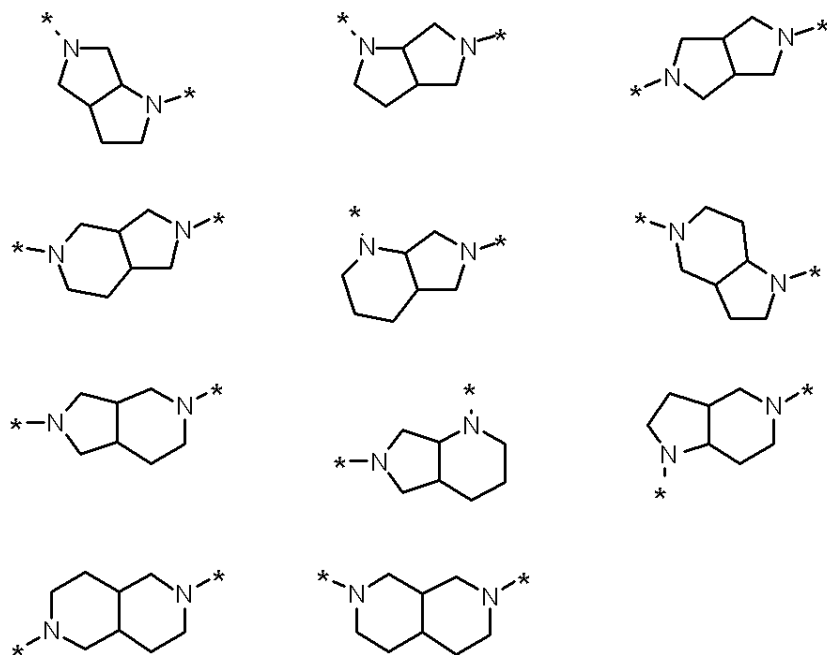
20

【0 0 7 6】

“飽和ジアザ-複素二環”という用語は2個の窒素原子を含む8員、9員又は10員複素二環を意味する。その環は両方の窒素原子により分子の残部に結合される。例として、下記の基が挙げられる。

【0 0 7 7】

【化 3 6】



30

40

【0 0 7 8】

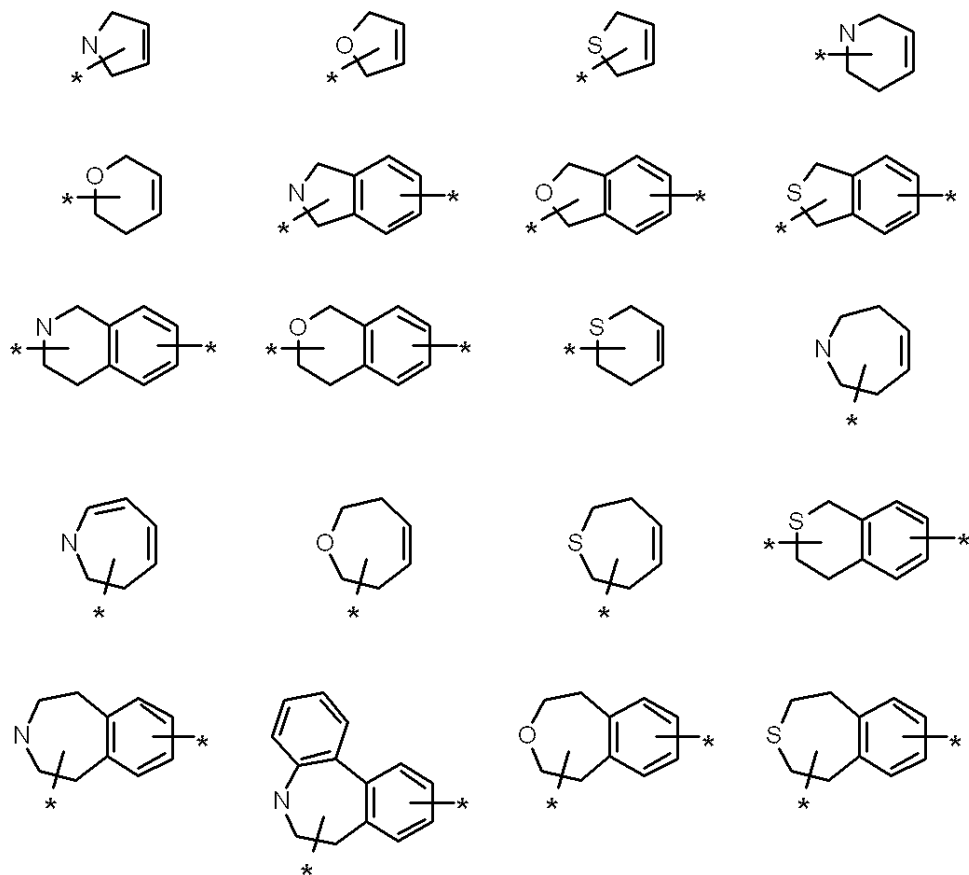
“不飽和複素環”という用語は5員、6員又は7員、モノ-又はジ不飽和複素環（これ

50

らは酸素、硫黄及び窒素の中から選ばれた1個、2個又は3個のヘテロ原子を含んでもよく、またその不飽和結合により1個又は2個のフェニル環と縮合されてもよい)を意味する。その複素環は炭素原子及び／又は窒素原子(存在する場合)を介して、又は2個の炭素原子もしくは2個の窒素原子を介して分子に結合されてもよい。例として、下記の基が挙げられる。

【0079】

【化37】

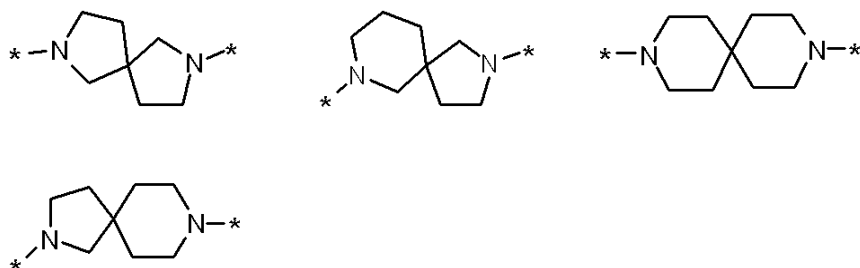


【0080】

“飽和ジアザ-スピロ環”という用語は2個の窒素原子を含む9員、10員又は11員スピロ環式環を意味する。そのスピロ環式基は2個の窒素原子により分子の残部に結合される。例として、下記の基が挙げられる。

【0081】

【化38】



10

20

30

40

50

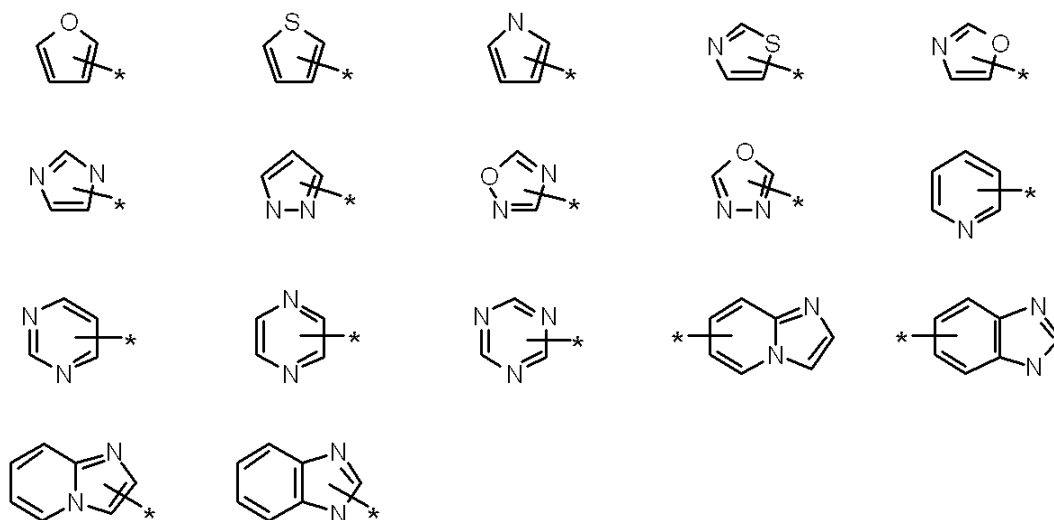
【0082】

“アリール”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は6個又は10個の炭素原子を有する芳香族環系を意味する。これらの例はフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルである。好ましいアリール基はフェニル及び1-ナフチルである。特に好ましいアリール基はフェニルである。特にことわらない限り、その芳香族基はメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基（これらの基は同じであってもよく、また異なってもよい）により置換されていてもよい。

“ヘテロアリール”という用語は5員もしくは6員芳香族複素環基又は9-11員二環式ヘテロアリール環を意味し、これらは酸素、硫黄及び窒素の中から選ばれた、1個、2個又は3個のヘテロ原子を含んでもよく、更に芳香族系を形成するために十分な共役二重結合を含んでもよい。5員又は6員芳香族複素環基の例は以下のとおりである。

【0083】

【化39】



【0084】

特にことわらない限り、前記ヘテロアリールはメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基（これらの基は同じであってもよく、また異なってもよい）により置換されていてもよい。

二環式ヘテロアリール環は好ましくはそのフェニル基中で置換されていてもよい。

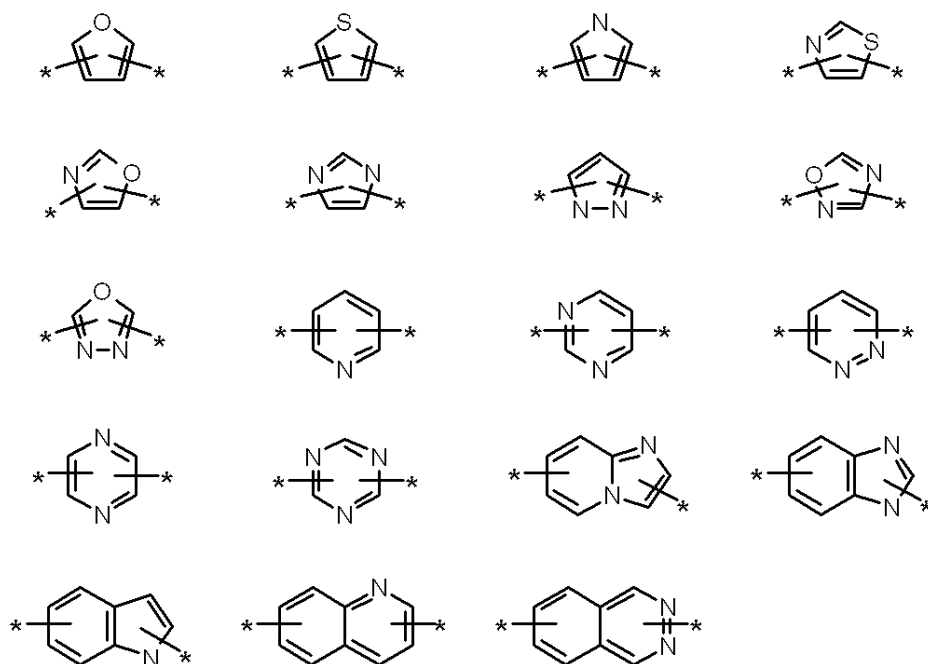
“アリーレン”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は6個又は10個の炭素原子を有する芳香族環系を意味する。例として、フェニレン、1-ナフチレン又は2-ナフチレンが挙げられ、好ましいアリーレン基はフェニレンである。特にことわらない限り、その芳香族基はメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。これらの芳香族環系は互いに独立に夫々の場合に炭素原子により二つの場所でその分子の残部に結合される。

“ヘテロアリーレン”という用語は5員もしくは6員芳香族複素環基又は9-11員二環式ヘテロアリール環を意味し、これらは酸素、硫黄及び窒素の中から選ばれた1個、2個又は3個のヘテロ原子を含んでもよく、更に芳香族系を形成するために十分な共役二重結合を含んでもよい。これらの芳香族複素環基は互いに独立に炭素及び／又は窒素により二つの位置で結合される。

下記の基が5員又は6員芳香族複素環基の例である。

【0085】

【化40】



10

20

【0086】

特にことわらない限り、そのヘテロ芳香族基はメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。上記5-10員二環式ヘテロアリアル環中の置換基はフェニル環中にあることが好ましい。

一般式Iの化合物が好適な塩基性官能基、例えば、アミノ基を含む場合、それらは、特に医薬としての使用のために、無機酸又は有機酸とのそれらの生理学上許される塩に変換されてもよい。この目的のための無機酸の例として、臭化水素酸、リン酸、硝酸、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸が挙げられ、一方、使用し得る有機酸として、リンゴ酸、コハク酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、マンデル酸、乳酸、酒石酸又はクエン酸が挙げられる。加えて、分子中に存在する三級アミノ基が四級化されてもよい。アルキルハライドがその反応に使用される。本発明によれば、ヨウ化メチルが四級化に使用されることが好ましい。

30

加えて、一般式Iの化合物は、それらが好適なカルボン酸官能基を含む場合には、所望により無機塩基又は有機塩基とのそれらの付加塩に変換されてもよい。無機塩基の例として、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、又は炭酸塩、アンモニア、水酸化亜鉛或いは水酸化アンモニウムが挙げられ、有機アミンの例として、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン又はジシクロヘキシルアミンが挙げられる。

40

本発明の化合物は、それらが唯一のキラル元素を有することを条件として、ラセミ体として存在し得るが、また純粋な鏡像体として、即ち、(R)形態又は(S)形態で得られてもよい。

しかしながら、本件出願はまた鏡像体の個々のジアステレオマー対又はこれらの混合物（これらは一般式Iの化合物中に一つより多いキラル元素がある場合に得られる）を含むだけでなく、上記ラセミ体が構成される個々の光学活性鏡像体を含む。本発明は、必要により個々の光学異性体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、互変異性体の形態だ

50

けでなく、遊離塩基又は薬理学上許される酸との相当する酸付加塩、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸もしくは臭化水素酸、又は有機酸、例えば、シュウ酸、フマル酸、ジグリコール酸もしくはメタンスルホン酸との酸付加塩の形態の当該化合物に関する。

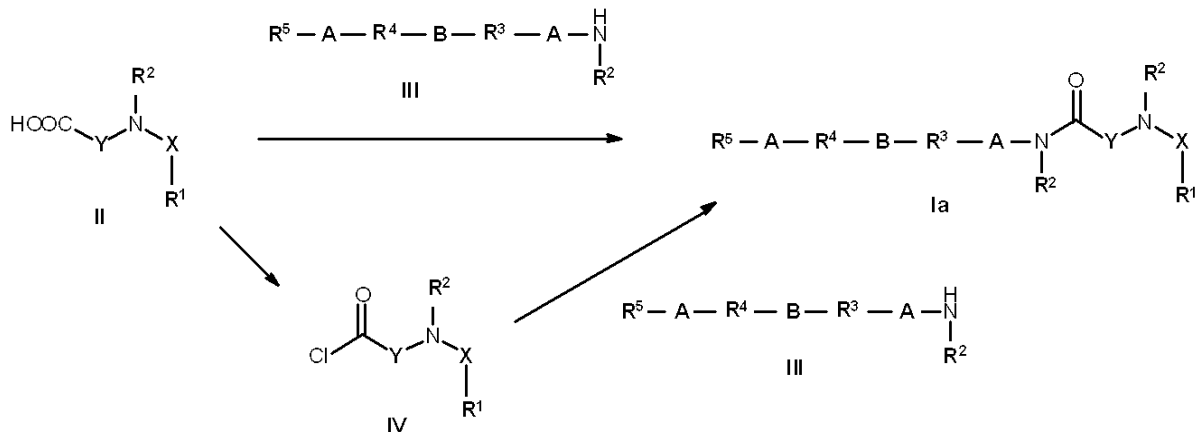
調製の方法

本発明によれば、一般式 I の化合物はそれ自体知られている方法、例えば、下記の方法により得られる。

スキーム 1

【0087】

【化41】



【0088】

スキーム 1 に示される一般式 III のカルボン酸（全ての基は先に定義されたとおりである）と、一般式 IV のアミン（全ての基は先に定義されたとおりである）の結合、一般式 Ia のカルボン酸アミド（全ての基は先に定義されたとおりである）の生成は、アミド生成の通常の方法を使用して行なわれてもよい。

そのカップリングはペプチド化学から知られている方法（例えば、Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 15/2 巻を参照のこと）を使用して、例えば、カルボジイミド、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) もしくはエチル-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド、0-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU) 又はテトラフルオロボレート (TBTU) 或いは 1H-ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP) を使用して行なわれることが好ましい。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 又は 3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン (HOOBt) を添加することにより、その反応速度が増大し得る。そのカップリングは溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチルピロリドン (NMP) 又はこれらの混合物中で -30℃ ~ +30℃、好ましくは -20℃ ~ +25℃ の温度で等モル量のカップリング成分だけでなく、カップリング試薬を用いて通常行なわれる。必要により、N-エチル-ジイソプロピルアミン（ヒューニッヒ塩基）が付加的な補助塩基として使用されることが好ましい。

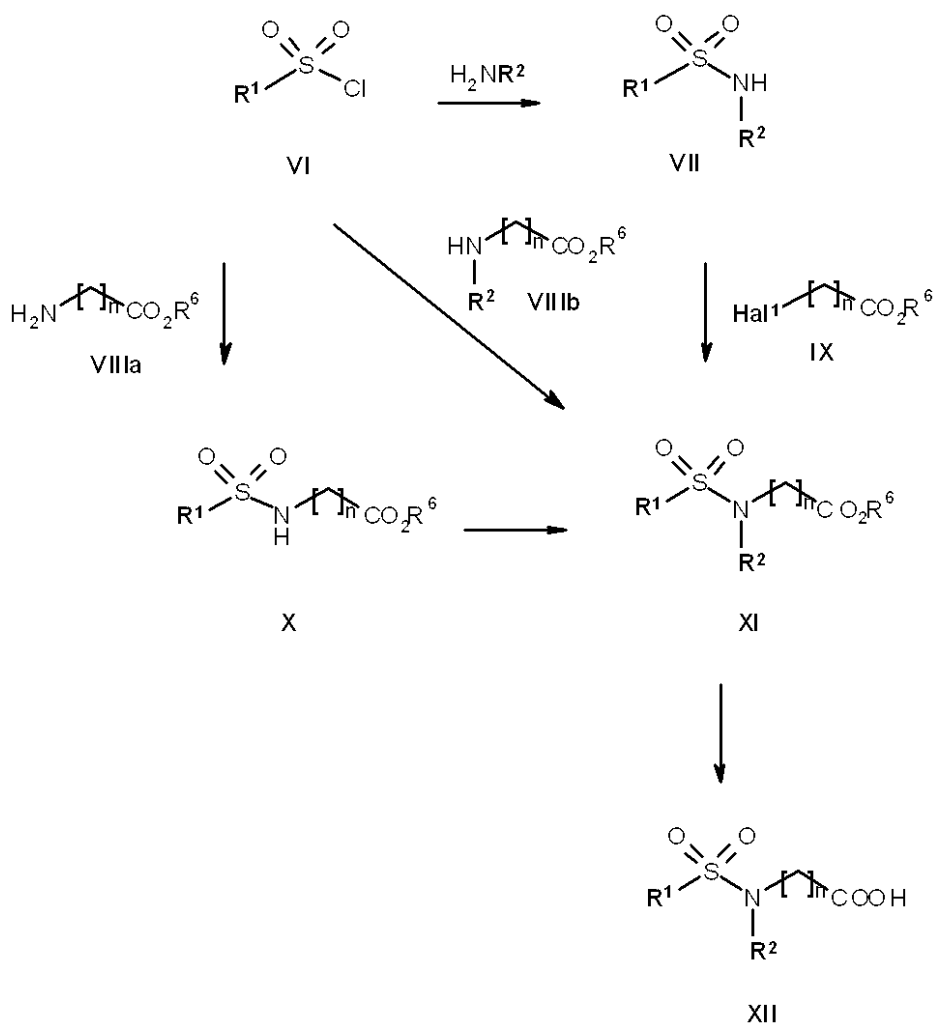
結合の別法は一般式 III のカルボン酸（全ての基は先に定義されたとおりである）を一般式 V のカルボン酸クロリド（全ての基は先に定義されたとおりである）に変換し、続いて一般式 IV のアミン（全ての基は先に定義されたとおりである）と反応させることからなる。一般式 V のカルボン酸クロリドの合成は文献（例えば、Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, E5/1 巻を参照のこと）から知られている方法を使用して行なわれる。

出発物質として使用される一般式 III のカルボン酸（全ての基は先に定義されたとおりである）は、文献からそれ自体知られている方法を使用して、例えば、スキーム 2 ~ 7 に示される合成の方法により得られる。

スキーム 2

【0089】

【化42】



【0090】

一般式VIのスルホン酸クロリド（式中、 R^1 は先に定義されたとおりである）は、文献から知られており、又は商業上得られる。それらが通常の反応条件下で一般式 $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^2$ のアミン、VIIIa又はVIIIbと反応させられて一般式VII、X又はXIのスルホン酸アミド（式中、 R^1 及び R^2 は先に定義されたとおりであり、かつ n は数1、2、3又は4を表し、かつ R^6 は C_{1-6} -アルキル基を表す）を得る。その反応は必要により塩基、例えば、トリエチルアミン、DIPEA又はピリジン及び不活性溶媒、例えば、ジクロロメタン又はテトラヒドロフランの存在下で $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で1～24時間の典型的な反応時間で行なわれてもよい。

一般式VIIのスルホン酸アミドと一般式IXのハライド（式中、 Hal^1 は塩素又は臭素を表す）の反応は、文献から知られている方法を使用して、例えば、炭酸カリウム又は炭酸ナトリウムの如き塩基の助けによりジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン中で $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ で行なわれる。

一般式XIIのカルボン酸（式中、 R^1 及び R^2 は先に定義されたとおりであり、かつ n は数1、2、3又は4を表し、かつ R^6 は C_{1-3} -アルキル基を表す）を得るための一般式XIのカルボン酸エステル（式中、 R^1 及び R^2 は先に定義されたとおりであり、 n は数1、2、3又は4を表し、かつ R^6 は C_{1-3} -アルキル基を表す）の加水分解は、既知の条件下で、例えば、メタノール及び／又はテトラヒドロフラン中で炭酸リチウム又は炭酸ナトリウム及び水を用いて行なわれる。

スキーム 3

【0091】

10

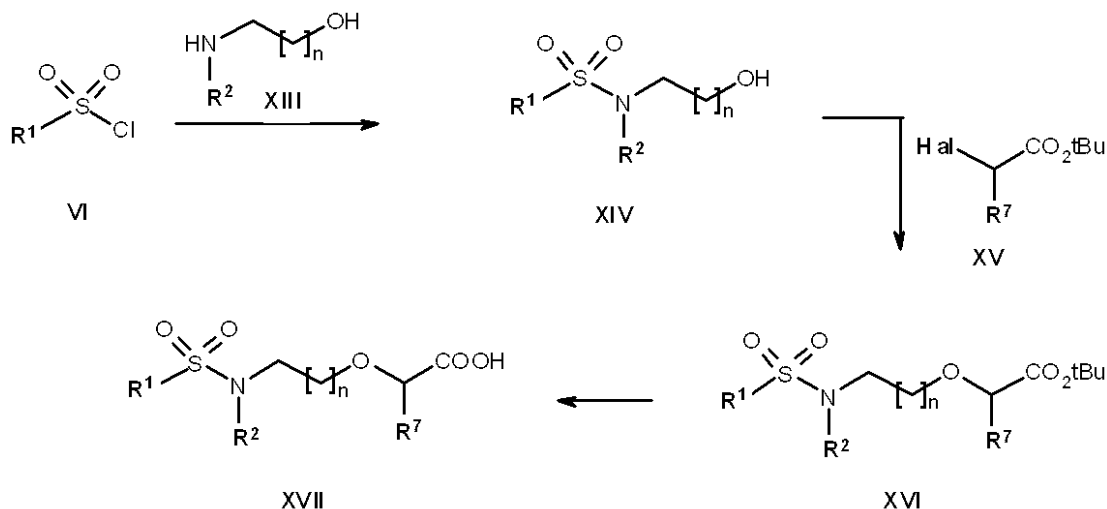
20

30

40

50

【化 4 3】



10

【0092】

一般式XIVのスルホン酸アミドの調製はスキーム2に記載されたように行なわれる。

一般式XIVのスルホン酸アミド（式中、 R^1 及び R^2 は R^2 が水素原子を表さないことを条件として先に定義されたとおりであり、かつ n は数1、2、3又は4を表し、かつ R^6 は C_{1-3} -アルキル基を表す）のヒドロキシル官能基のアルキル化は、文献から知られている反応条件下で、例えば、2相条件下で相間移動触媒を使用して強無機塩基、例えば、水酸化ナトリウム溶液又は水酸化カリウム溶液の存在下で不活性溶媒、例えば、トルエン中で $0^\circ C \sim 100^\circ C$ で行なわれる。

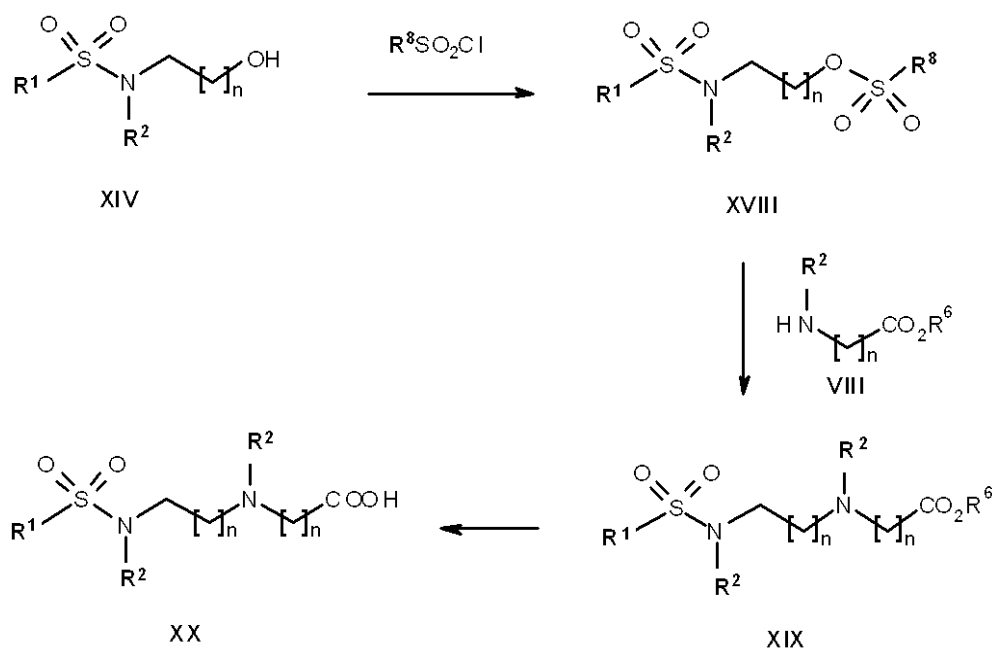
20

一般式XVIのtert-ブチルエステル（式中、 R^1 及び R^2 は先に定義されたとおりであり、 n は数1、2、3又は4を表し、かつ R^6 は C_{1-3} -アルキル基を表し、かつ R^7 は水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表す）の開裂は、文献（例えば、Philip J. Kocienski, Protecting Groups, 第3編, 2005, Georg Thiemeにより発行を参照のこと）から知られている方法を使用して行なわれる。

スキーム4

【0093】

【化 4 4】



30

40

【0094】

一般式XVIIIの化合物（式中、全ての基は先に定義されたとおりである）を生成するた

50

めの、一般式 R^8SO_2Cl のスルホン酸クロリド（式中、 R^8 は C_{1-3} -アルキル基又は必要により C_{1-3} -アルキル基により置換されていてもよいフェニル基を表す）による、一般式XIVの化合物（式中、 R^1 及び R^2 は R^2 が水素原子を表さないことを条件として先に定義されたとおりであり、かつ n は数1、2、3又は4を表し、かつ R^6 は C_{1-3} -アルキル基を表す）のヒドロキシ官能基のスルホン化は、通常の実験条件下で、典型的には塩基、例えば、DMAP及び／又はピリジン及び不活性溶媒、例えば、ジクロロメタン又はTHFの存在下で $-5^{\circ}C \sim 35^{\circ}C$ で行なわれる。液体塩基、例えば、ピリジンが同時に塩基及び溶媒として使用されてもよい。

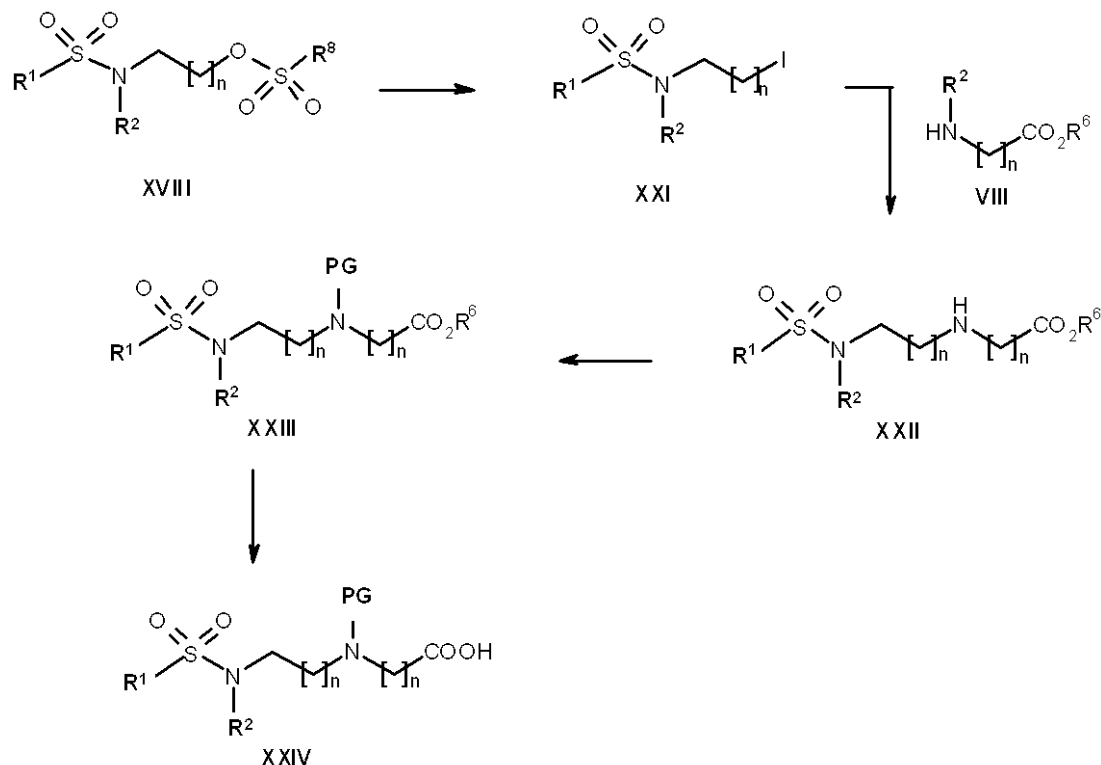
一般式XIXの化合物（式中、 R^1 及び R^2 は先に定義されたとおりであり、 n は数1、2、3又は4を表し、かつ R^6 は C_{1-6} -アルキル基を表す）を生成するための一般式VIIのアミンのその後のアルキル化は、溶媒、例えば、トルエン、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジクロロメタン、アセトニトリル又はピリジン中で、例えば、 $0^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ の温度で、都合良くは塩基、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、DIPEA、炭酸カリウム、カリウム-tert-ブトキシド又はナトリウムメトキシドの存在下で都合良く行なわれ、アルキルスルホネートが脱離基として利用できる。

一般式XXのカルボン酸を生成するための一般式XIXのカルボン酸エステルの加水分解はスキーム2に記載されたように行なわれる。

スキーム5

【0095】

【化45】



【0096】

一般式XXIのハライド（式中、 R^1 及び R^2 は先に定義されたとおりであり、かつ n は数1、2、3又は4を表し、かつ R^6 は C_{1-3} -アルキル基を表す）を生成するための一般式XVIIIの化合物（式中、 R^1 及び R^2 は先に定義されたとおりであり、 n は数1、2、3又は4を表し、かつ R^6 は C_{1-3} -アルキル基を表し、かつ R^8 は C_{1-3} -アルキル基又は必要により C_{1-3} -アルキル基により置換されていてもよいフェニル基を表す）のフィンケルシュタイン反応は、既知の実験条件下で行なわれる（例えば、H. Finkelstein, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 43, 1910, 1528を参照のこと）。

グリシンエステルのその後のアルキル化はスキーム4（ R^2 はHではない）に記載されたように行なわれる。

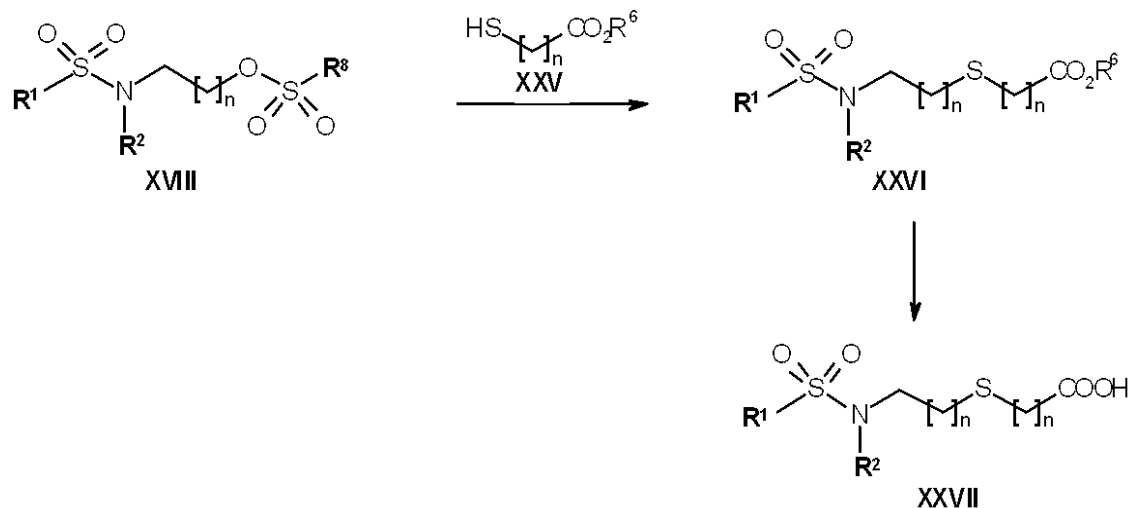
一般式XXIIIの化合物中のアミノ官能基は既知の方法により通常の保護基PGにより保護される。選ばれる保護基は非水素化分解条件下で開裂し得るものである。好ましい保護基はBoc基である。保護基の化学の総説がTheodora W. Greene及びPeter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2編, 1991, John Wiley and Sonsにより発行、並びにPhilip J. Kocienski, *Protecting Groups*, 第3編, 2005, Georg Thiemeにより発行に見られる。

一般式XXIVのカルボン酸を生成するための一般式XXIIIのカルボン酸エステルの開裂はスキーム2に記載されたように行なわれる。

スキーム6

【0097】

【化46】



【0098】

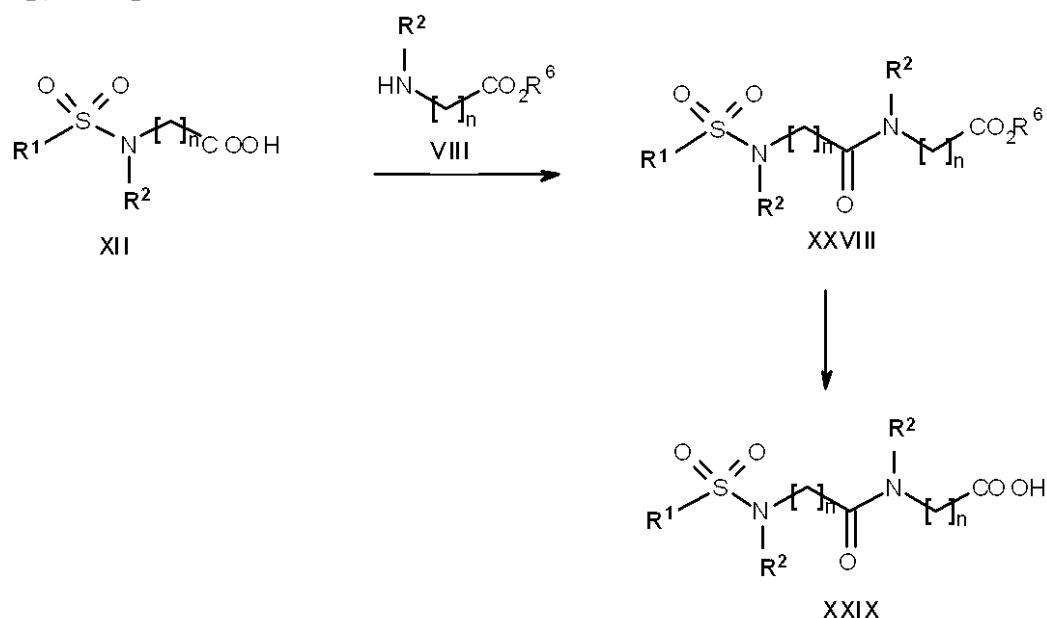
一般式XXVIの化合物（式中、R¹及びR²は先に定義されたとおりであり、かつnは数1、2、3又は4を表し、かつR⁶はC₁₋₆-アルキル基を表す）を得るための一般式XXVのチオール（式中、nは数1、2、3又は4を表し、かつR⁶はC₁₋₆-アルキル基を表す）のアルキル化は、溶媒、例えば、トルエン、クロロベンゼン、DMF、DMSO、ジクロロメタン、アセトニトリル又はピリジン中で、例えば、0℃～150℃の温度で都合良くは塩基、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、DIPEA、炭酸カリウム、カリウム-tert-ブトキシド又はナトリウムメトキシドの存在下で都合良く行なわれ、そのアルキルスルホネートが脱離基として利用できる。

一般式XXVIIのカルボン酸（式中、全ての基は先に定義されたとおりである）を生成するための一般式XXVIのカルボン酸エステルの加水分解は、スキーム2に記載されたように行なわれる。

スキーム7

【0099】

【化 4 7】



10

【0100】

一般式XXVIIIのカルボン酸アミド（式中、 R^1 及び R^2 は先に定義されたとおりであり、 n は数1、2、3又は4を表し、かつ R^6 は C_{1-6} -アルキル基を表す）を得るための一般式XIIのカルボン酸（式中、 R^1 及び R^2 は先に定義されたとおりであり、かつ n は数1、2、3又は4を表す）と一般式VIIIのアミノ酸（式中、 R^1 及び R^2 は先に定義されたとおりであり、 n は数1、2、3又は4を表し、かつ R^6 は C_{1-6} -アルキル基を表す）のアミド結合は、スキーム1に記載されたように行なわれる。

20

スキーム2で述べたように、一般式XXVIIIのカルボン酸エステルが開裂されて一般式XXIXのカルボン酸（式中、 R^1 及び R^2 は先に定義されたとおりであり、かつ n は数1、2、3又は4を表す）を生成する。

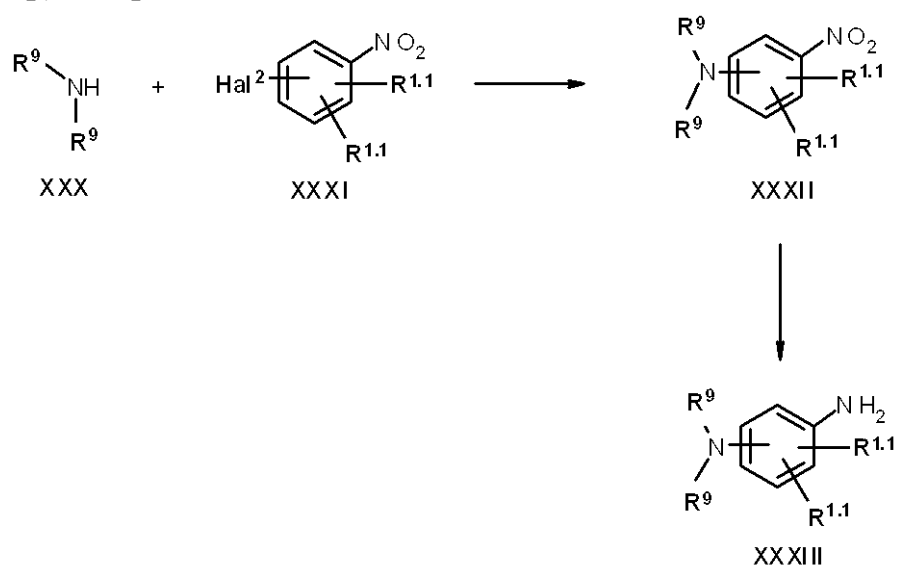
出発物質として使用される一般式IVのアミンは商業上得られ、又は文献からそれ自体知られている方法を使用して、例えば、スキーム8～12（式中、 $\text{R}^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、 Hal^1 は塩素原子又は臭素原子を表し、かつ Hal^2 はフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又は基 R^9 を表す）に示された合成の方法により得られる。

30

スキーム8

【0101】

【化 4 8】



40

【0102】

50

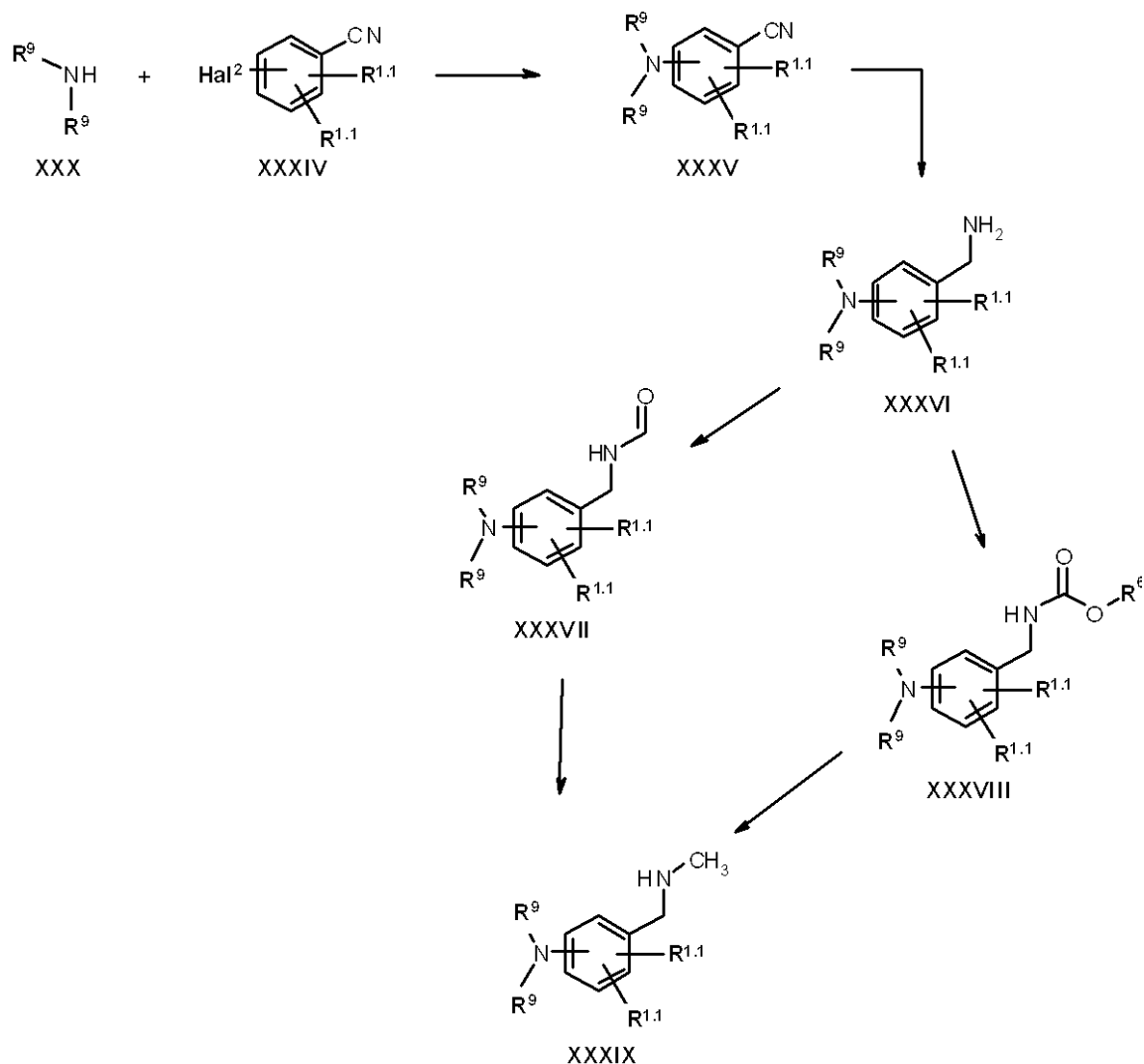
一般式XXXのアミン（式中、 R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す）と、一般式XXXIのハロ-ニトロベンゼン（式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ Hal^2 はフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又は基 R^9 を表す）の反応は、既知の方法を使用して、例えば、溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中で都合良くは好適な塩基、例えば、トリエチルアミン又は炭酸カリウムの存在下で、 $20^\circ\text{C} \sim 160^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。一般式XXXのアミンが液体である場合、その反応はまた溶媒及び付加的な塩基を使用しないで行なわれてもよい。

一般式XXXIIIのアニン（式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す）を生成するためのニトロ基の還元は、通常の方法（例えば、Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH）下で、好ましくはメタノール又はエタノールの如き溶媒中の触媒、例えば、パラジウム／木炭又はラネーニッケルによる接触水添分解の通常の下で行なわれる。

スキーム 9

【0103】

【化49】



【0104】

一般式XXXVの化合物（式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す）を得るための一般式XXXの化合物（式中、 R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す）と、一般式XXXIVの化合物（式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ Hal^2 はフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又は基 R^9 を表す）の反応は、スキーム8に記載されたように行なわれる。

一般式XXXVIのアミン（式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ R^9 は C_{1-3} -アル

10

20

30

40

50

キル基を表す)を生成するための一般式XXXVのニトリルの還元は、溶媒、例えば、アンモニア性メタノールもしくはエタノール中の触媒、例えば、ラネーニッケルによる接触水添分解の通常の条件下で、又は還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムもしくはホウ水素化ナトリウムを用いて溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で、必要により塩化アルミニウムの存在下で行なわれてもよい。

一般式XXXVIIの化合物(式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す)を得るための一般式XXXVIのアミンのホルミル化は、溶媒、例えば、ジクロロメタン中で、例えば、40℃から70℃までの温度で無水酢酸及びギ酸の存在下で都合良く行なわれる。

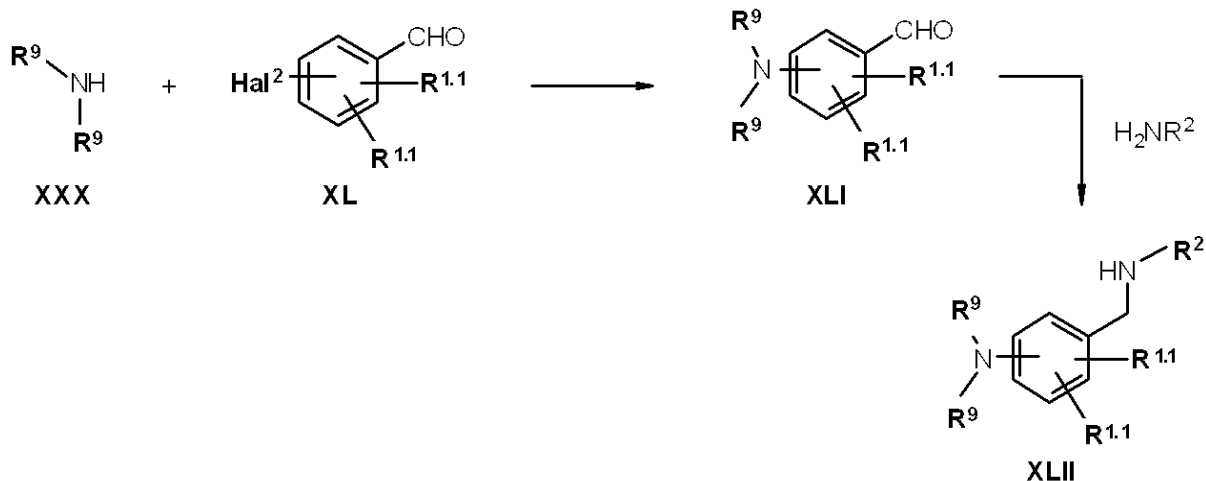
一般式XXXVIIIの化合物(式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、 R^6 は C_{1-6} -アルキルを表し、かつ R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す)を得るためのカルバメート生成は既知の方法により、例えば、クロロギ酸エステル又はBoc-酸無水物を用いて塩基、例えば、トリエチルアミン又は水酸化ナトリウム溶液及び溶媒、例えば、THF又はジオキサン存在下で行なわれる。

一般式XXXIXの化合物(式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す)を得るためのホルミル又はカルバメートの還元は、通常の反応条件下で、好ましくは水素化リチウムアルミニウムの如き還元剤を用いてテトラヒドロフランの如き溶媒中で50℃～100℃の温度で行なわれる。

スキーム10

【0105】

【化50】



【0106】

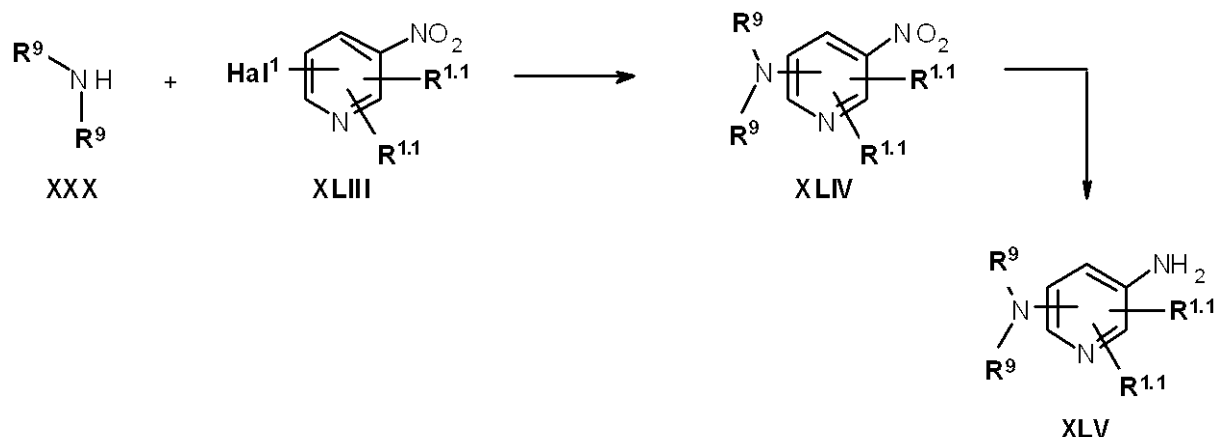
一般式XLIの化合物(式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す)を調製するための、一般式XXXの化合物(式中、 R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す)、及びXLの化合物(式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ Hal^2 はフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又は基 R^9 を表す)中のハロゲン-窒素交換は、スキーム8に記載されたように行なわれる。

一般式XLIIの化合物(式中、 $R^{1.1}$ 及び R^2 は先に定義されたとおりであり、かつ R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す)を得るための、一般式XLIのベンズアルデヒド(式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す)と、一般式 H_2NR^2 のアミン(式中、 R^2 は先に定義されたとおりである)の反応は、還元アミン化である。それは既知の方法により、例えば、還元剤、例えば、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム、ホウ水素化ナトリウム又はシアノホウ水素化ナトリウムを用いて、都合良くは溶媒、例えば、テトラヒドロフラン又はジクロロメタン中で、必要により酢酸を添加して行なわれる。

スキーム11

【0107】

【化 5 1】



10

【0108】

一般式XXXのアミン（式中、 R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す）と、一般式XLIIIのハロゲン-ニトロピリジン（式中、 $\text{R}^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ Hal^1 は塩素原子又は臭素原子を表す）の反応は、既知の方法により、例えば、溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール又はDMSO中で、都合良くは好適な塩基、例えば、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム溶液又は炭酸カリウムの存在下で $20^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

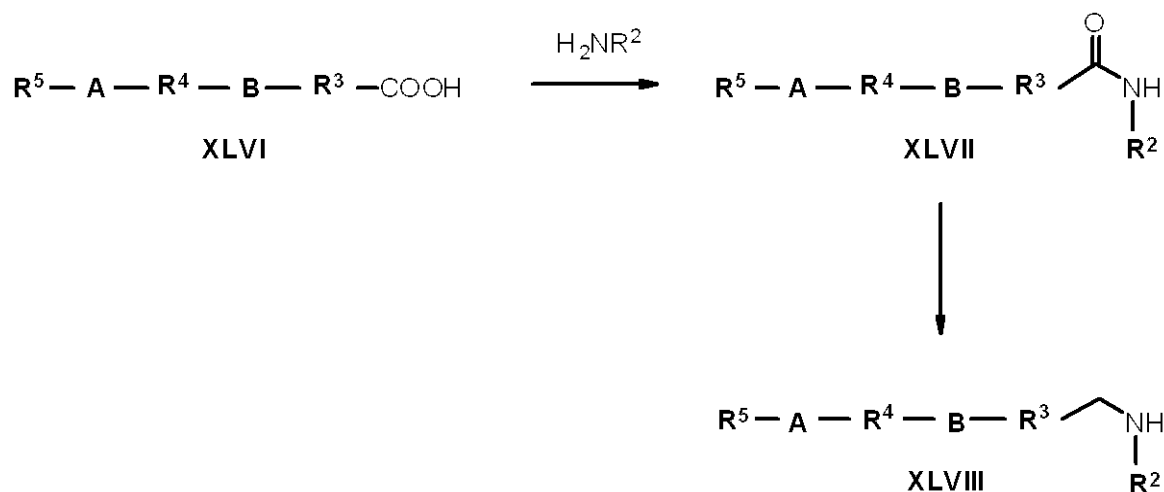
20

一般式XLVの化合物（式中、 $\text{R}^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す）を得るための、一般式XLIVの化合物（式中、 $\text{R}^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ R^9 は C_{1-3} -アルキル基を表す）のニトロ基のその後の還元は、スキーム8に記載されたように行なわれる。

スキーム12

【0109】

【化 5 2】



30

40

【0110】

一般式XLVIIのカルボン酸アミド（式中、全ての基は先に定義されたとおりである）を生成するための、一般式XLVIのカルボン酸（式中、全ての基は先に定義されたとおりである）と、一般式 H_2NR^2 のアミン（式中、 R^2 は先に定義されたとおりである）のアミド結合は、スキーム1に記載されたように行なわれる。

一般式XLVIIIのアミン（式中、全ての基は先に定義されたとおりである）を得るための一般式XLVIIのカルボン酸アミドの還元は、通常の反応条件下で、好ましくは水素化リチウムアルミニウムの如き還元剤及びテトラヒドロフランの如き溶媒の存在下で $40^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

hBK1受容体結合の方法の記載

50

hBK1受容体を発現するCHO細胞をダルベッコ改良培地中で培養する。集密培養物からの培地を除去し、細胞をPBS緩衝液で洗浄し、こすり取り、遠心分離により分離する。次いで細胞を懸濁液中で均質にし、ホモジネートを遠心分離し、再度懸濁させる。タンパク質含量を測定し、次いでこの様式で得られた膜製剤を-80℃で凍結する。

解凍後に、ホモジネート200 μ l (50~100 μ gのタンパク質/アッセイ) を室温で0.5~1.0nMのカリジン (DesArg10, Leu9), [3,4-プロリル-3,43H(N)] 及び増大する濃度の試験物質とともに合計250 μ lの容積で60分間インキュベートする。そのインキュベーションをGF/Bガラス繊維フィルター (これらはポリエチレンイミン (0.3%) で前処理されていた) による迅速な濾過により停止する。タンパク質結合放射能をトップカウントNXTで測定する。非特異的結合を1.0 μ Mのカリジン (DesArg10, Leu9), [3,4-プロリル-3,43H(N)] の存在下で結合された放射能と定義する。コンピュータ補助非線形曲線フィッティングを使用して濃度/結合曲線を分析する。この様式で得られたデータを使用して、試験物質に相当する K_i を測定する。

10

異なる構造元素を有する一般式 I の化合物が良好~非常に良好なブラジキニン-B1-受容体拮抗作用を示すことを実証するために、下記の表は上記試験方法に従って得られた K_i 値を示す。これらの化合物はそれらの異なる構造元素について選ばれたのであり、特定の化合物を強調するためではないことが指摘される。

【0 1 1 1】

【表 1】

実施例	K_i [nM]
(1)	6.2
(13)	2.1
(22)	7
(53)	2.4
(55)	0.7
(59)	6.3
(61)	3.3
(66)	4.6
(67)	0.4
(72)	2.8
(73)	6.8
(77)	8.7
(78)	5.8
(97)	6.7
(102)	5.0
(109)	6.0
(114)	4.4
(117)	0.99
(130)	5.7
(180)	5.2

20

30

40

【0 1 1 2】

【表 2】

実施例	K _i [nM]
(181)	7.1
(182)	4.8
(183)	6.6
(184)	1.3
(186)	3.4
(188)	9.4
(216)	4.9
(227)	4.8
(269)	7.8
(303)	6.32
(323)	2.8
(325)	0.94
(326)	6.5
(334)	8.65
(335)	9.37
(338)	1.11
(352)	9.2
(353)	6.1
(356)	8.8
(358)	3.5
(360)	4.4

10

20

【 0 1 1 3 】

【表 3】

実施例	K _i [nM]
(361)	7.4
(365)	2.4
(367)	2.7
(368)	1.52
(369)	3.8
(372)	2.39
(381)	8.1
(383)	6.2
(384)	9.3
(385)	6.4
(386)	6.3
(389)	3.7
(392)	8.3
(393)	1.6
(394)	1.04
(397)	7.5
(398)	0.74
(399)	3
(400)	0.79
(401)	2.7

10

20

【 0 1 1 4 】

【表 4】

実施例	K _i [nM]
(402)	9.3
(404)	2.8
(418)	1.2
(419)	0.65
(420)	9.1
(421)	8.7
(423)	3.4
(424)	1.4
(425)	8.3
(428)	6.3
(435)	1.5
(439)	7.5
(441)	4.6
(444)	6.9
(445)	5.6
(448)	0.82
(451)	9
(458)	4.3
(463)	2
(464)	1.5

10

20

【 0 1 1 5 】

【表 5】

実施例	K _i [nM]
(465)	3.8
(468)	1
(469)	8
(471)	4.1
(472)	0.68
(473)	1.8
(474)	1.4
(475)	2.4
(476)	2.35
(477)	5.8
(478)	1
(492)	3.2
(576)	0.85
(577)	0.34
(580)	6.2
(582)	9.3
(584)	9.0
(586)	5.1
(587)	9.5
(588)	1.5
(589)	5.1

10

20

【0 1 1 6】

【表 6】

実施例	K _i [nM]
(591)	1.9
(592)	2.8
(613)	9.7
(614)	2
(616)	3.7
(619)	1.2
(620)	5.9
(621)	5.8
(623)	3.4
(624)	8
(630)	5.5

30

40

【0 1 1 7】

指示

新規化合物及びそれらの生理学上許される塩は、それらの薬理学的性質に鑑みて、ブラジキニン-B1受容体の刺激により少なくとも或る程度生じる疾患及び疾患の症候を治療するのに適している。

それらの薬理学的作用に鑑みて、これらの物質は下記の治療に適している。

(a) 急性の痛み、例えば、歯の痛み、術中及び術後の痛み、トラウマ性痛み、筋肉痛、火傷、日焼けにより生じた痛み、三叉神経痛、仙痛により生じた痛みだけでなく、胃腸道又

50

は子宮の痙攣、；

(b) 内臓痛、例えば、慢性骨盤痛、婦人科の痛み、月経前及び月経中の痛み、膵臓炎、消化性潰瘍、間質性膀胱炎、腎仙痛、アンギーナにより生じた痛み、刺激性腸、非潰瘍性消化不良及び胃炎により生じた痛み、非心臓の胸の痛み並びに心筋虚血及び心筋梗塞により生じた痛み；

(c) 神経痛、例えば、痛みのある神経障害、糖尿病性神経障害の痛み、AIDS-関連神経痛、腰痛、非ヘルペス関連神経痛、帯状ヘルペス後の神経痛、神経損傷、脳頭蓋トラウマ、毒素又は化学療法により生じた神経損傷の痛み、四肢切断後遺痛、多発性硬化症の痛み、神経根剥離並びに個々の神経への痛みのあるトラウマにより生じた損傷；

(d) 骨関節炎、慢性関節リウマチ、リウマチ熱、腱滑膜炎、腱炎、痛風、外陰部痛、筋肉及び筋膜の損傷及び疾患（筋肉損傷、線維筋痛症）、骨関節炎、若年性関節炎、脊椎炎、痛風関節炎、乾癬性関節炎、線維筋痛症、筋炎、偏頭痛、歯の疾患、インフルエンザ及びその他のウイルス感染症、例えば、風邪、全身性エリテマトーデスの如き疾患と関連する炎症性痛み／痛み受容体媒介痛み；

(e) 癌、例えば、リンパ性白血病又は骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、リンパ肉芽腫症、リンパ肉腫、充実性悪性腫瘍及び広範な転移と関連する腫瘍の痛み；

(f) 頭痛疾患、例えば、種々の起源の頭痛、群発性頭痛、偏頭痛（前兆を伴い、また伴わない）及び緊張性頭痛。

【0118】

また、これらの化合物は下記の疾患を治療するのに適している。

(g) 気道の疾患、例えば、アレルギー性喘息（アトピー性及び非アトピー性）を含む、気管支喘息だけでなく、激しい活動時の気管支痙攣、職業上誘発される喘息、既存の喘息のウイルス又は細菌による悪化及びその他の非アレルギー性の誘発される喘息疾患と関連する炎症変化；

肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患(COPD)、急性成人呼吸困難症候群(ARDS)、気管支炎、肺炎症、アレルギー性鼻炎（季節型及び年中型）、血管運動神経性鼻炎及び肺中のダストにより生じた疾患、例えば、アルミニウム症、炭粉症、アスベスト肺、石粉症、シデローシス、けい肺、たばこ症及び綿肺；

(h) 日焼け及び火傷により生じた炎症性徴候、火傷トラウマ後の水腫、脳水腫及び血管水腫、クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む腸の病気、刺激性腸症候群、膵臓炎、腎炎、膀胱炎（間質性膀胱炎）、ブドウ膜炎；炎症性皮膚疾患（例えば、乾癬及び湿疹）、結合組織の血管疾患、ループス、捻挫及び骨折；

(i) 真性糖尿病及びその作用（例えば、糖尿病性血管障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症）並びにインスリン炎における糖尿病性症候（例えば、高血糖、利尿、タンパク質血症並びに亜硝酸塩及びカリクレインの増大された腎臓排泄）；

(j) 神経変性疾患、例えば、パーキンソン病及びアルツハイマー病；

(k) 細菌感染後又はトラウマ後の敗血症及び敗血症性ショック；

(l) かゆみ及びアレルギー性皮膚反応を生じる症候群；

(m) 骨多孔症；

(n) 癲癇；

(o) 中枢神経系の損傷；

(p) 傷及び組織損傷；

(q) 歯肉の炎症；

(r) 良性前立腺過形成及び活動亢進膀胱；

(s) かゆみ；

(t) 白斑；

(u) 呼吸器、尿生殖器、胃腸又は血管の領域の運動の障害並びに

(v) 術後の発熱。

【0119】

ヒト治療薬として有益であることの他に、これらの物質はまた家畜、外来動物及び牧場

10

20

30

40

50

動物の獣医治療に有益である。

痛みを治療するために、本発明の化合物を刺激物質、例えば、カフェイン又はその他の痛み軽減活性化化合物と組み合わせることが有利であり得る。痛みの原因を治療するのに適した活性化化合物が利用できる場合、これらが本発明の化合物と組み合わせ得る。痛みの治療とは独立に、その他の医療的治療がまた、例えば、高血圧又は糖尿病について指示される場合、必要とされる活性化化合物が本発明の化合物と組み合わせ得る。

例えば、下記の化合物が組み合わせ治療のために使用されてもよい。

非ステロイド抗リウマチ薬(NSAR)： COX-2インヒビター、例えば、プロピオン酸誘導体（アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンフフェン、フェノプロフェン、フィウプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、チオキサプロフェン）、酢酸誘導体（インドメタシン、アセメタシン、アルコフェナック、イソキセバック、オクスピナック、スリンダック、チオピナック、トルメチン、ジドメタシン、ゾメピラック）、フェナム酸誘導体（メクロフェナム酸、メフェナム酸、トルフェナム酸）、ビフェニルカルボン酸誘導体、オキシカム（イソキシカム、メロキシカム、ピロキシカム、スドキシカム及びテノキシカム）、サリチル酸誘導体（アセチルサリチル酸、スルファサラジンもちろんまたメサラジン、オルサラジン）、及びピラゾロン（アパゾン、ベズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、もちろんまたプロピフェナゾン及びメタミゾール）、及びコキシブ（セレコキシブ、バレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ）；

【0120】

オピエート受容体アゴニスト、例えば、モルヒネ、プロポキシフェン（ダーボン）、トラマドール、ブプレノルフィン；

カンナビノイドアゴニスト、例えば、GW-1000、KDS-2000、SAB-378、SP-104、NVP001-GW-843166、GW-842166X、PRS-211375；

ナトリウムチャンネルブロッカー、例えば、カルバマゼピン、メキシレチン、ラモトリジン、プレガバリン、テクチン、NW-1029、CGX-1002；

N型カルシウムチャンネルブロッカー、例えば、ジコニチド、NMED-160、SPI-860；

セロトニン作動モジュレーター及びノルアドレナリン作動モジュレーター、例えば、SR-57746、パロキセチン、デュロキセチン、クロニジン、アミトリプチリン、シタロプラム；
コルチコステロイド、例えば、ベータメタゾン、ブデソニド、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニソロン、プレドニソロン、プレドニゾン及びトリアムシノロン；

ヒスタミンH1受容体アンタゴニスト、例えば、プロモフェニラミン、クロロフェニラミン、デクスクロロフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリベレナミン、ヒドロキシジン、メスジラジン、プロメタジン、トリメプラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミン、ピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、レボセチリジン；

ヒスタミンH2受容体アンタゴニスト、例えば、シメチジン、ファモチジン、及びラニチジン；

プロトンポンプインヒビター、例えば、オメプラゾール、パントプラゾール、エソメプラゾール；

ロイコトリエンアンタゴニスト及び5-リポキシゲナーゼインヒビター、例えば、ザフィルカスト、モンテルカスト、プランルカスト及びジロイトン；

【0121】

局所麻酔薬、例えば、アンブロキソール、リドカイン；

VR1アゴニスト及びアンタゴニスト、例えば、NGX-4010、WL-1002、ALGRX-4975、WL-10001、AMG-517；

10

20

30

40

50

ニコチン受容体アゴニスト、例えば、ABT-202、A-366833、ABT-594、BTG-102、A-85380、CGX1204；

P2X3受容体アンタゴニスト、例えば、A-317491、ISIS-13920、AZD-9056；

NGFアゴニスト及びアンタゴニスト、例えば、RI-724、RI-1024、AMG-819、AMG-403、PPH207；

NK1及びNK2アンタゴニスト、例えば、DA-5018、R-116301、CP-728663、ZD-2249；

NMDAアンタゴニスト、例えば、NER-MD-11、CNS-5161、EAA-090、AZ-756、CNP-3381；

カリウムチャンネルモジュレーター、例えば、CL-888、ICA-69673、レチガビン；

GABAモジュレーター、例えば、ラコサミド；

セロトニン作動モジュレーター及びノルアドレナリン作動モジュレーター、例えば、SR-57746、パロキセチン、デュロキセチン、クロニジン、アミトリプチリン、シタロプラム、フリバンセリン；

抗偏頭痛薬、例えば、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、エレトリプタン。

【0122】

痛み軽減効果を得るのに必要な用量は、静脈内投与の場合には、適当には体重1kg当り0.01～3mg、好ましくは1kg当り0.1～1mg、また経口投与の場合には、体重1kg当り0.1～8mg、好ましくは1kg当り0.5～3mgであり、夫々の場合に毎日1～3回投与される。本発明に従って調製された化合物は静脈内、皮下、筋肉内、直腸内、鼻内、吸入、経皮又は経口で投与でき、エアロゾル製剤が吸入に特に適している。それらは適当な場合に一種以上の通例の不活性担体及び／又は希釈剤、例えば、トウモロコシ澱粉、ラクトース、蔗糖、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水／エタノール、水／グリセロール、水／ソルビトール、水／ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質、例えば、硬化脂肪、又はこれらの好適な混合物と一緒に通例の医薬製剤、例えば、錠剤、被覆錠剤、カプセル、粉末、懸濁液、溶液、計量投薬エアロゾル又は座薬に混入し得る。

【実施例】

【0123】

実験部分

一般に、調製した化合物に関するIRスペクトル、¹H NMRスペクトル及び／又は質量スペクトルがある。溶離剤について示された比は当該溶媒の容積単位である。アンモニアについて、示された容積単位は水中のアンモニアの濃縮溶液を基準とする。

特に示されない限り、反応溶液を処理するのに使用した酸溶液、塩基溶液及び塩溶液は飽和濃度を有する水系である。

クロマトグラフィー精製について、ミリポアからのシリカゲル（MATREXTM、35-70 μm）又はAlox（E.メルク、ダルムスタット、アルミナ90（標準化）、63-200 μm、物品番号1.01097.9050）を使用する。

実験の記載において、下記の略号を使用する。

CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール	40
TLC	薄層クロマトグラフィー	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
HATU	0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
tert	ターシャリー	
TBTU	2-(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-テトラフルオロボレート	50

THF テトラヒドロフラン

下記の分析HPLC方法を使用した。

方法1：カラム： XTerra™ MS C18, 2.5 μM, 4.6x30mm

検出： 210-420nm

溶離剤A： 水／0.1%のギ酸

溶離剤B： アセトニトリル／0.1%のギ酸

勾配：

【0124】

【表7】

時間 (分)	%A	%B	流量(mL/分)
0.0	95.0	5.0	1.0
0.1	95.0	5.0	1.0
3.1	2.0	98.0	1.0
4.5	2.0	98.0	1.0
5.0	95.0	5.0	1.0

10

【0125】

方法2：カラム： ミクロソープC18, 3 μM, 4.6x50mm

検出： 220-320nm

溶離剤A： 水／0.1%のTFA

溶離剤B： アセトニトリル／0.1%のTFA

勾配：

【0126】

【表8】

時間 (分)	%A	%B	流量(mL/分)
0.0	95.0	5.0	1.5
0.5	95.0	5.0	1.5
3.8	2.0	98.0	1.5
4.3	2.0	98.0	1.5
4.35	95.0	5.0	1.5
4.6	95.0	5.0	1.5

30

【0127】

方法3：カラム： XTerra™ MS C18, 3.5 μM, 4.6x50mm

検出： 210-420nm

溶離剤A： 水／0.1%のギ酸

溶離剤B： アセトニトリル／0.1%のギ酸

勾配：

【0128】

【表9】

時間 (分)	%A	%B	流量(mL/分)
0.0	95.0	5.0	1.0
0.1	95.0	5.0	1.0
7.1	2.0	98.0	1.0
7.9	2.0	98.0	1.0
8.0	95.0	5.0	1.0

40

50

【0129】

方法4：カラム： ギルボックス・ステープル・ボンドC18, 3.5 μ M, 4.6x75mm
 検出： 230-360nm
 溶離剤A： 水／0.1%のギ酸
 溶離剤B： アセトニトリル／0.1%のギ酸
 勾配：

【0130】

【表10】

時間 (分)	%A	%B	流量(mL/分)
0.0	95.0	5.0	1.6
0.1	95.0	5.0	1.6
4.5	10.0	90.0	1.6
5.09	10.0	90.0	1.6
5.5	90.0	10.0	1.6

10

【0131】

方法5：カラム： インターチム・ストラテジーC18, 5 μ M, 4.6x50mm
 検出： 220-320nm
 溶離剤A： 水／0.1%のTFA
 溶離剤B： アセトニトリル
 勾配：

20

【0132】

【表11】

時間 (分)	%A	%B	流量(mL/分)
0.0	95.0	5.0	3.0
0.3	95.0	5.0	3.0
2.0	2.0	98.0	3.0
2.4	2.0	98.0	3.0
2.45	95.0	5.0	3.0
2.8	95.0	5.0	3.0

30

【0133】

方法6：カラム： メルク・クロモリス・スピードROD RP18e, 4.6x50mm
 検出： 190-400nm
 溶離剤A： 水／0.1%のギ酸
 溶離剤B： アセトニトリル／0.1%のギ酸
 勾配：

【0134】

【表12】

時間 (分)	%A	%B	流量(mL/分)
0.0	90.0	10.0	1.5
4.5	10.0	90.0	1.5
5.0	10.0	90.0	1.5
5.5	90.0	10.0	1.5

40

【0135】

50

方法7：カラム： ウォーターズ・サンファイアーC18, 3.5 μ M, 4.6x50mm
 検出： 210-500nm
 溶離剤A： 水／0.1%のTFA
 溶離剤B： アセトニトリル／0.1%のTFA
 勾配：

【0136】

【表13】

時間 (分)	%A	%B	流量(mL/分)
0.0	95.0	5.0	1.5
2.0	2.0	98.0	1.5
3.0	2.0	98.0	1.5
3.4	95.0	5.0	1.5

10

【0137】

方法8：カラム： ウォーターズXブリッジC18, 3.5 μ M, 4.6x50mm
 検出： 210-500nm
 溶離剤A： 水／0.1%のTFA
 溶離剤B： アセトニトリル／0.1%のTFA
 勾配：

20

【0138】

【表14】

時間 (分)	%A	%B	流量(mL/分)
0.0	95.0	5.0	1.0
0.1	95.0	5.0	1.0
5.1	2.0	98.0	1.0
6.5	2.0	98.0	1.0
7.0	95.0	5.0	1.0

30

【0139】

方法9：カラム： メルク・クロモリスTMフラッシュRP18e, 4.6x25mm
 検出： 190-400nm
 溶離剤A： 水／0.1%のギ酸
 溶離剤B： アセトニトリル／0.1%のギ酸
 勾配：

【0140】

【表15】

時間 (分)	%A	%B	流量(mL/分)
0.0	90.0	10.0	1.6
2.7	10.0	90.0	1.6
3.0	10.0	90.0	1.6
3.3	90.0	10.0	1.6

40

【0141】

方法10：カラム： メルク・クロモリスTMフラッシュRP18e, 4.6x25mm
 検出： 210-400nm

50

溶離剤 A： 水／0.1%のTFA

溶離剤 B： アセトニトリル／0.1%のTFA

勾配：

【0142】

【表16】

時間 (分)	%A	%B	流量(mL/分)
0.0	95.0	5.0	2.5
0.2	95.0	5.0	2.5
1.5	2.0	98.0	2.5
1.7	2.0	98.0	2.5
1.9	95.0	5.0	2.5
2.2	95.0	5.0	2.5

10

【0143】

方法11：カラム： ウォーターズ XブリッジC18, 3.5 μ M, 4.6x50mm

検出： 210-500nm

溶離剤 A： 水／0.1%のTFA

溶離剤 B： アセトニトリル／0.1%のTFA

勾配：

20

【0144】

【表17】

時間 (分)	%A	%B	流量(mL/分)
0.0	95.0	5.0	1.5
2.0	0.0	100.0	1.5
3.0	0.0	100.0	1.5
3.4	95.0	5.0	1.5

30

【0145】

方法12：カラム： YMC-パックODS-AQ, 3.0 μ M, 4.6x75mm

検出： 230-360nm

溶離剤 A： 水／0.1%のギ酸

溶離剤 B： アセトニトリル／0.1%のギ酸

勾配：

【0146】

【表18】

時間 (分)	%A	%B	流量(mL/分)
0.0	95.0	5.0	1.6
4.5	10.0	90.0	1.6
5.0	10.0	90.0	1.6
5.5	90.0	10.0	1.6

40

【0147】

下記のマイクロウェーブ装置を使用した：バイオテージ・エムリスオブチマイザー™。

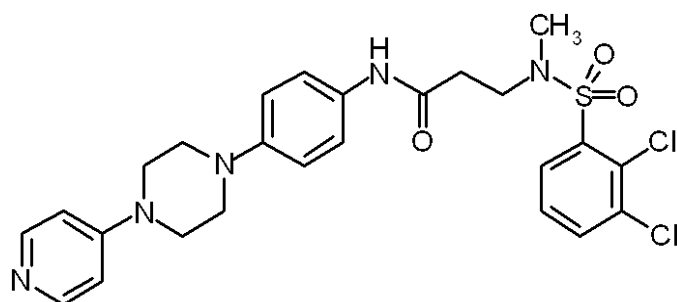
最終化合物の調製

実施例 1

50

【0148】

【化53】



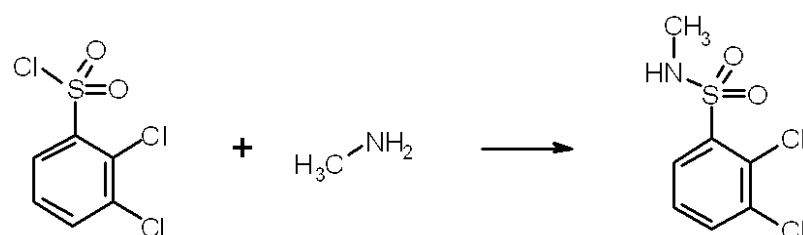
10

【0149】

1a)

【0150】

【化54】



20

【0151】

2,3-ジクロロベンゼンスルホン酸クロリド1.0g (4.07ミリモル)、メチルアミン塩酸塩0.33g (4.89ミリモル)、トリエチルアミン2.73ml (19.55ミリモル) 及びジクロロメタン20mlの混合物を周囲温度で一夜撹拌する。次いでその反応混合物を1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで蒸発、乾燥させる。

$C_7H_7Cl_2NO_2S$ (240.11)

$[M+H]^+ = 240/242/244$

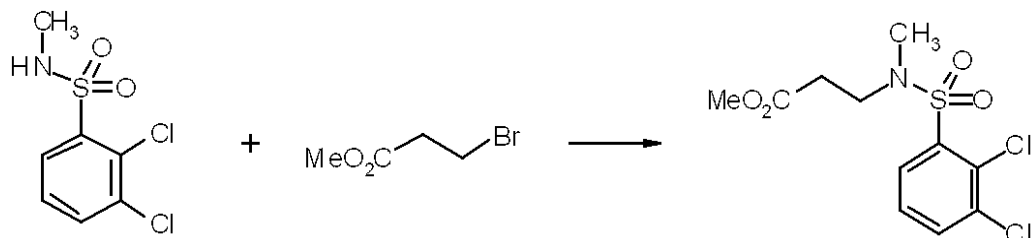
TLC: シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル2:1、Rf値=0.50

30

1b)

【0152】

【化55】



40

【0153】

1aからの生成物0.9g (3.75ミリモル) 及びDMF20mlの混合物を取り、炭酸カリウム1.55g (11.24ミリモル) 及びエチル3-ブロモプロピオネート0.49ml (4.50ミリモル) と合わせる。その反応混合物を周囲温度で一夜撹拌し、次いで水と混合する。それを酢酸エチルで2回抽出する。有機抽出液を水で3回そして飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発、乾燥させる。

$C_{11}H_{13}Cl_2NO_4S$ (326.20)

$[M+H]^+ = 326/328/330$

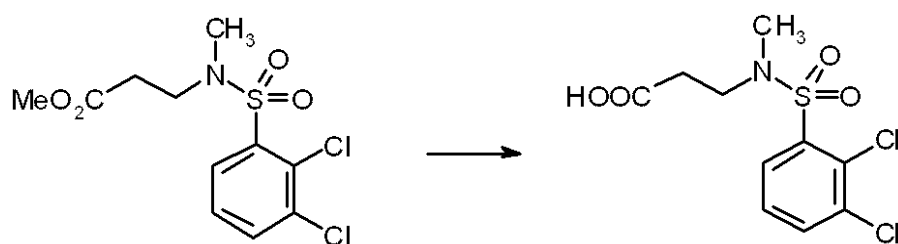
TLC: シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル2:1、Rf値=0.45

1c)

50

【0154】

【化56】



【0155】

10

1bからの生成物1.15g (3.53ミリモル)、水酸化リチウム一水和物0.74g (17.63ミリモル)、THF15ml及び水15mlの混合物を周囲温度で1時間攪拌する。次いでTHFを真空で除き、残渣を濃HClで酸性にする。次いでその反応混合物を酢酸エチルで3回抽出する。有機抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発、乾燥させる。粗生成物をジエチルエーテルですり碎き、吸引濾過する。

$C_{10}H_{11}Cl_2NO_4S$ (312.17)

$[M+H]^+ = 310/312/314$

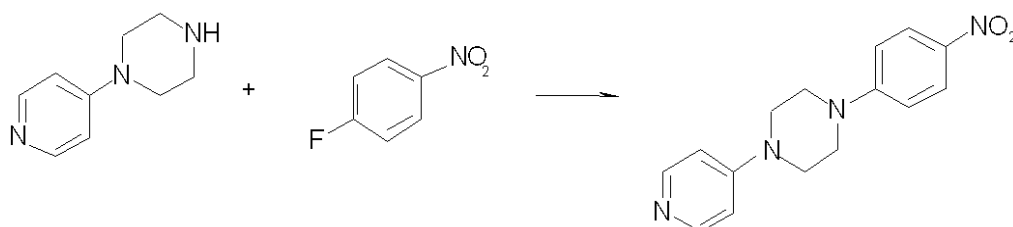
TLC: シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル2:1、 R_f 値=0.03

1d)

【0156】

20

【化57】



【0157】

30

1-ピリジン-4-イル-ピペラジン5.0g (30.63ミリモル)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (アルドリッチ) 4.32g (30.63ミリモル)、トリエチルアミン10.62ml (76.59ミリモル) 及びDMF100mlの混合物を還流温度で50分間加熱し、次いで蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン／エタノール／アンモニア12:1:0.1~10:1:0.1) により精製する。

$C_{15}H_{16}N_4O_2$ (284.31)

$[M+H]^+ = 285$

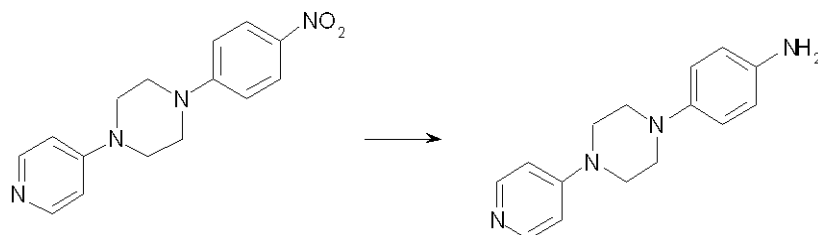
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.52

1e)

【0158】

【化58】

40



【0159】

1dからの生成物4.95g (17.41ミリモル)、パラジウム／木炭 (10%) 0.6g、ジクロロメタン120ml及びメタノール20mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で5時間水素化す

50

る。次いでその混合物を吸引濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン／メタノール1:1で6回煮出し、再度吸引濾過する。合わせた濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

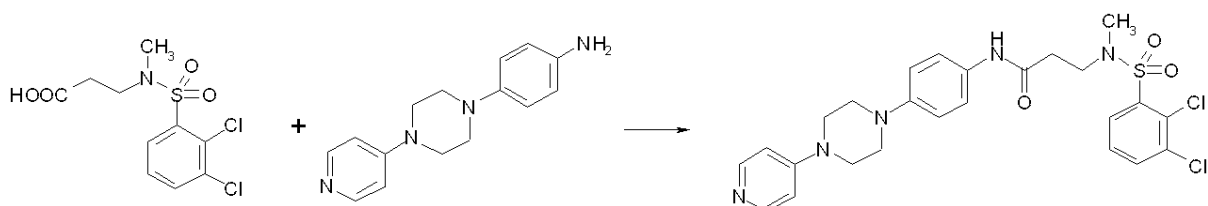
$C_{15}H_{18}N_4$ (254.33)

$[M+H]^+=255$

1f)

【0160】

【化59】



10

【0161】

1cからの生成物1.25g (4.00ミリモル)、トリエチルアミン2.0ml (14.34ミリモル)、TBTU1.28g (4.00ミリモル) 及びDMF7mlの混合物を周囲温度で45分間攪拌する。次いで1eからの生成物1.0g (3.93ミリモル) を添加し、その混合物を周囲温度で一夜攪拌する。次いでその反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 5-20%のメタノールを含むジクロロメタン) により精製した。

20

$C_{25}H_{27}Cl_2N_5O_3S$ (548.49)

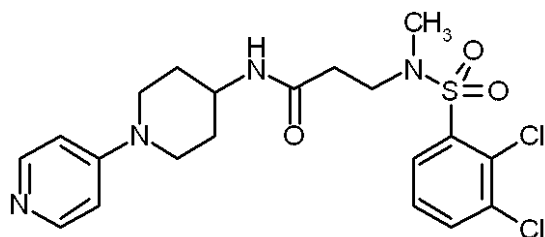
$[M+H]^+=548/550/552$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール4:1、 R_f 値=0.65

実施例 2

【0162】

【化60】



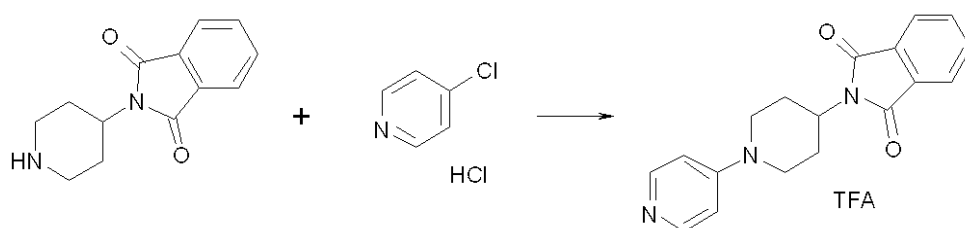
30

【0163】

2a)

【0164】

【化61】



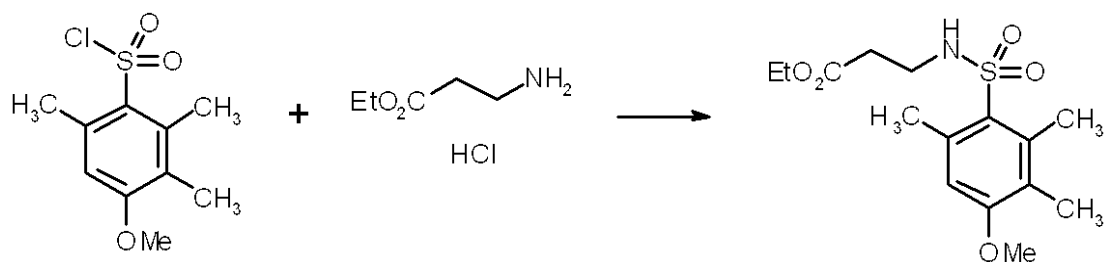
40

【0165】

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-フタルイミド (Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2001, 2325-2330) 0.5g (2.17ミリモル)、4-クロロピリジン塩酸塩0.33g (2.17ミリモル)、トリエチルアミン1.2ml (8.69ミリモル) 及び無水エタノール2.4mlの混合物をマイクロウェーブ中で1時間にわたって150℃に加熱する。次いでその反応混合物をエタノールで

50

【化 6 5】



【 0 1 7 3 】

4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホニルクロリド0.99g (4.00ミリモル)、
β-アラニンエチルエステル塩酸塩0.69g (4.51ミリモル)、トリエチルアミン2.23ml (15
.98ミリモル) 及びジクロロメタン20mlの混合物を周囲温度で一晩攪拌する。次いでその
反応混合物を0.5M HCl、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で
洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{15}H_{23}NO_5S$ (329.41)

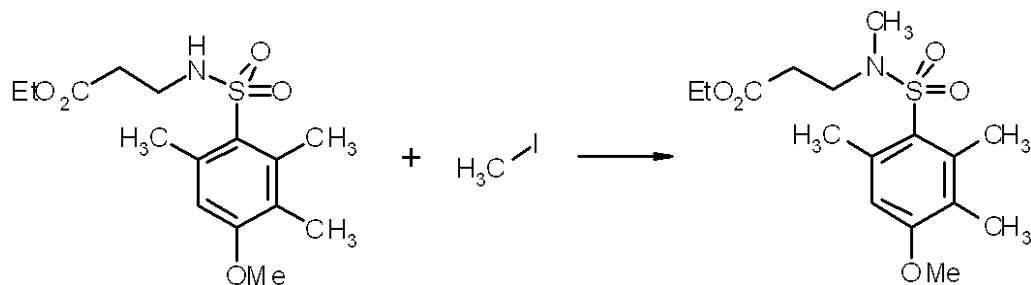
$[M+H]^+=330$

TLC: シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル2:1、 R_f 値=0.43

3b)

【 0 1 7 4 】

【化 6 6】



【 0 1 7 5 】

3aからの生成物1.24g (3.76ミリモル)、ヨウ化メチル0.84ml (13.55ミリモル)、無水
炭酸カリウム1.04g (7.53ミリモル) 及びDMF10mlの混合物を周囲温度で5時間攪拌する。
次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させ、残渣を酢酸エチルに吸収させる。それを
水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム
で乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{16}H_{25}NO_5S$ (343.44)

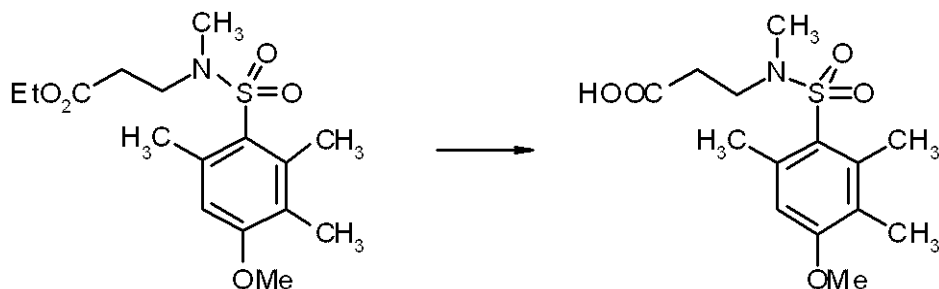
$[M+H]^+=344$

TLC: シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル2:1、 R_f 値=0.52

3c)

【 0 1 7 6 】

【化 6 7】



【 0 1 7 7 】

1cと同様にして、その酸を3bからの生成物1.29g (3.76ミリモル)、水酸化リチウム一

10

20

30

40

50

水和物0.79g (18.80ミリモル)、THF15ml及び水15mlから調製する。

$C_{14}H_{21}NO_5S$ (315.39)

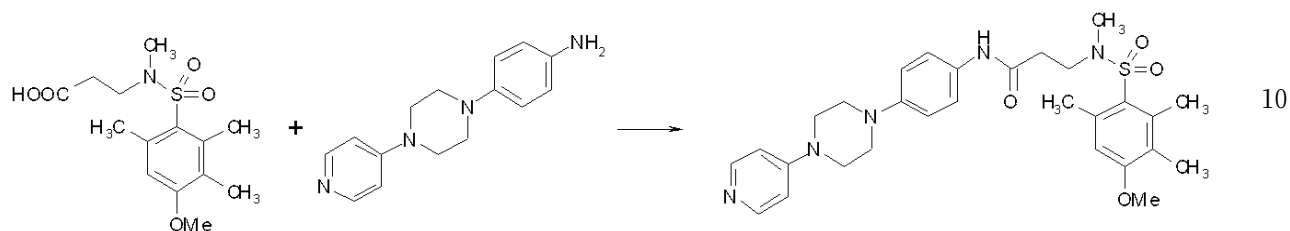
$[M+H]^+=316$

TLC: シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル2:1、 R_f 値=0.07

3d)

【0178】

【化68】



【0179】

1fと同様にして、実施例3をDMF8ml中で3cからの生成物0.15g (0.47ミリモル)、1eからの生成物0.12g (0.47ミリモル)、トリエチルアミン0.2ml (1.43ミリモル) 及びTBTU0.15g (0.48ミリモル) から調製する。

$C_{29}H_{37}N_5O_4S$ (551.70)

$[M+H]^+=552$

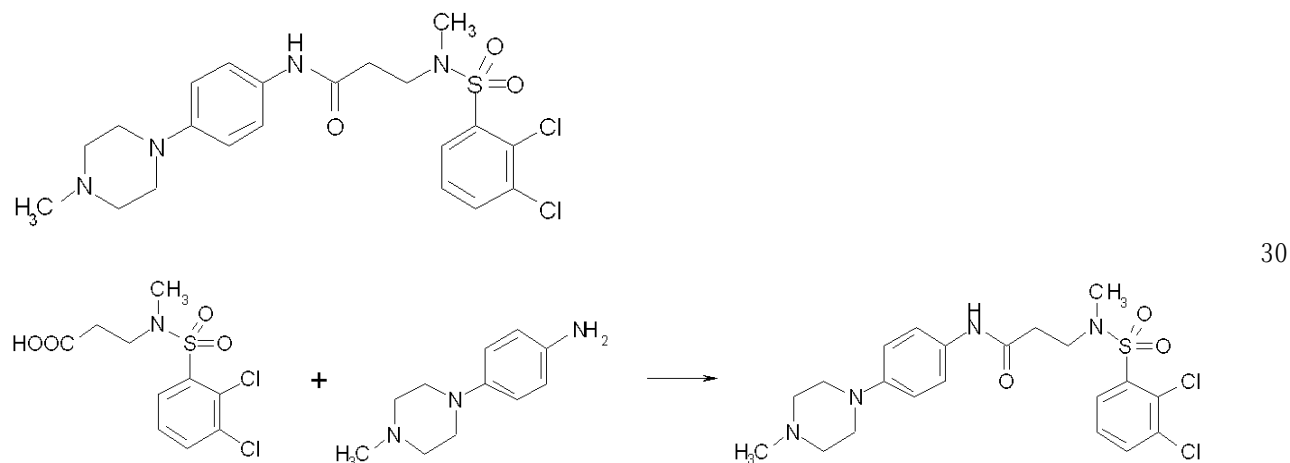
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、 R_f 値=0.38

20

実施例4

【0180】

【化69】



【0181】

1fと同様にして、実施例4をDMF5ml中で1cからの生成物0.39g (1.26ミリモル)、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-アニリン (J. Med. Chem. SIR 48, 7, 2005, 2371-2387) 0.24g (1.26ミリモル)、トリエチルアミン0.35ml (2.51ミリモル) 及びHATU0.50g (1.32ミリモル) から調製する。

40

$C_{21}H_{26}Cl_2N_4O_3S$ (485.43)

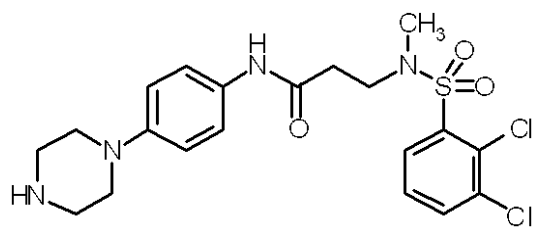
$[M+H]^+=485/487/489$

HPLC (方法2): 保持時間=2.64分

実施例5

【0182】

【化 7 0】

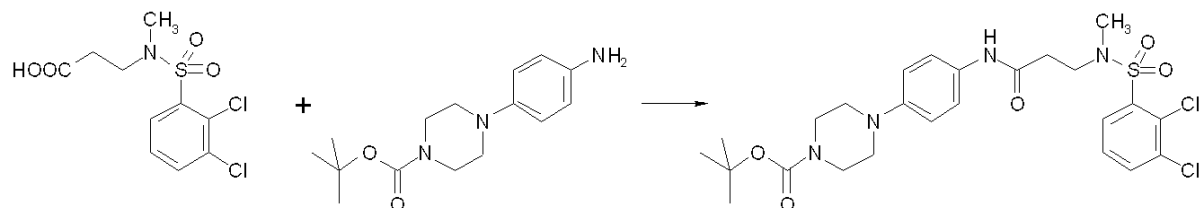


【 0 1 8 3】

5a)

【 0 1 8 4】

【化 7 1】



【 0 1 8 5】

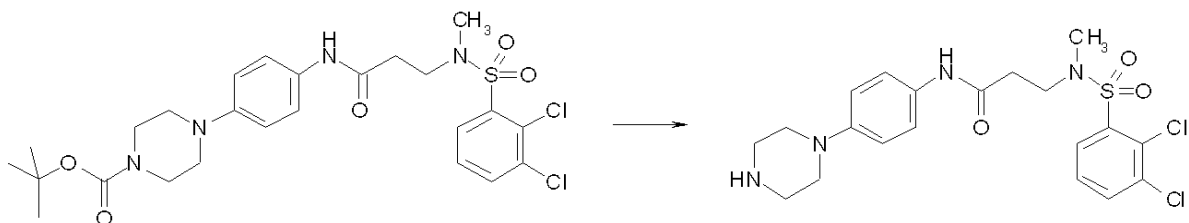
1fと同様にして、5aをDMF5ml中で1cからの生成物0.39g (1.26ミリモル)、4-(4-メチル
 ピペラジン-1-イル)-アニリン (J. Med. Chem. SIR 48, 7, 2005, 2371-2387) 0.24g (1.
 26ミリモル)、トリエチルアミン0.35ml (2.51ミリモル) 及びHATU0.50g (1.32ミリモル)
) から調製する。

 $C_{25}H_{32}Cl_2N_4O_5S$ (571.52)

5b)

【 0 1 8 6】

【化 7 2】



【 0 1 8 7】

5aからの生成物0.60g (1.05ミリモル)、TFA3ml及びジクロロメタン3mlの混合物を周囲
 温度で2時間攪拌する。その反応混合物を蒸発、乾燥させ、粗生成物を分取HPLCにより精
 製する。

 $C_{20}H_{24}Cl_2N_4O_3S$ (471.40)

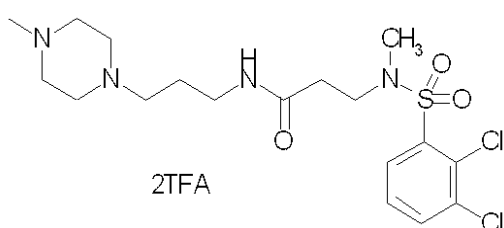
 $[M+H]^+ = 471/473/475$

HPLC (方法 2) : 保持時間=2.58分

実施例 6

【 0 1 8 8】

【化 7 3】



2TFA

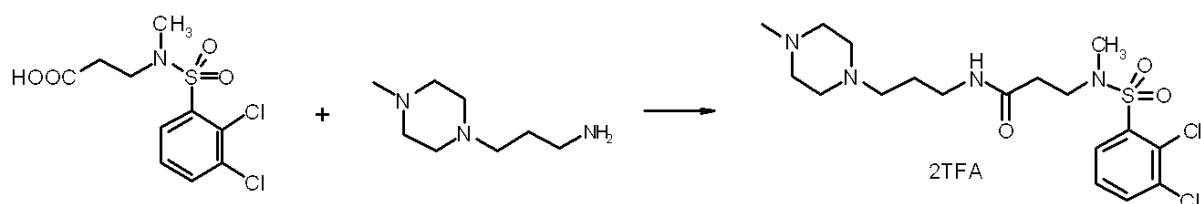
10

20

30

40

50



【0189】

1fと同様にして、実施例6をTHF5.5ml中で1cからの生成物0.22g (0.71ミリモル)、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピルアミン (Bioorg. Med. Chem. Lett. 13, 2003, 21 31-2136) 0.12g (0.78ミリモル)、トリエチルアミン0.30ml (2.13ミリモル) 及びTBTU0.23g (0.71ミリモル) から調製する。

$C_{18}H_{28}Cl_2N_4O_3Sx2C_2HF_3O_2$ (679.46)

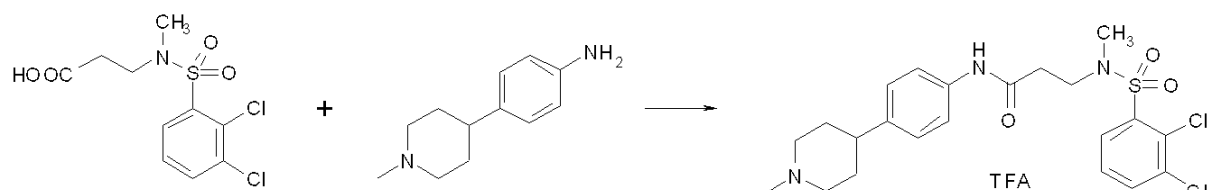
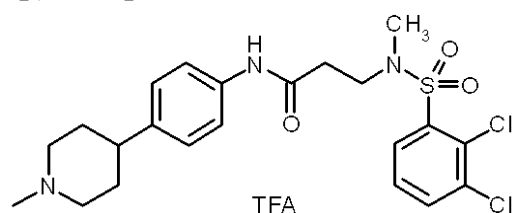
$[M+H]^+ = 451/453/455$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.37分

実施例7

【0190】

【化74】



【0191】

1fと同様にして、実施例7をTHF5.5ml中で1cからの生成物0.22g (0.71ミリモル)、4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-アニリン (JW Pharmed) 0.14g (0.71ミリモル)、トリエチルアミン0.30ml (2.13ミリモル) 及びTBTU0.23g (0.71ミリモル) から調製する。

$C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_3Sx2C_2HF_3O_2$ (598.46)

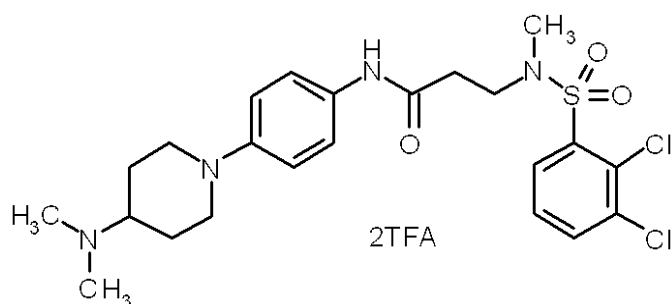
$[M+H]^+ = 484/486/488$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.57分

実施例8

【0192】

【化75】



【0193】

8a)

10

20

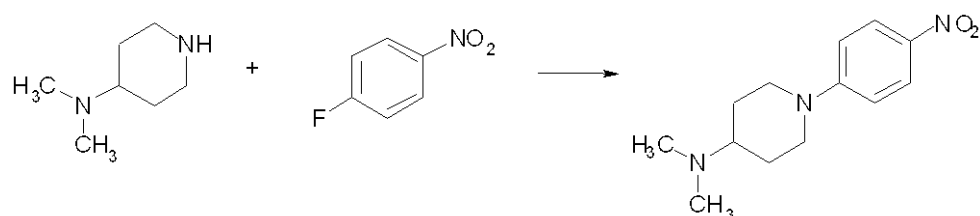
30

40

50

【0194】

【化76】



【0195】

1dと同様にして、8aをDMF12ml中で4-ジメチルアミノ-ピペリジン（アルファ・アエサル）0.5g（3.90ミリモル）、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（アルドリッチ）0.44g（4.18ミリモル）及びトリエチルアミン1.33ml（76.59ミリモル）から調製する。

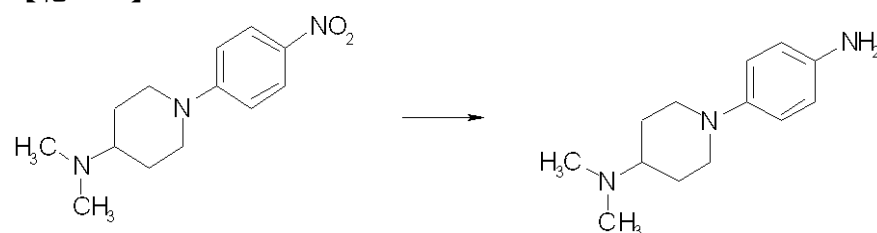
10

 $C_{13}H_{19}N_3O_2$ (249.31)
[M+H]⁺=250

8b)

【0196】

【化77】



20

【0197】

8aからの生成物1.66g（6.67ミリモル）、パラジウム／木炭（5%）0.17g及びエタノール132mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。次いで触媒を吸引濾過により除去し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

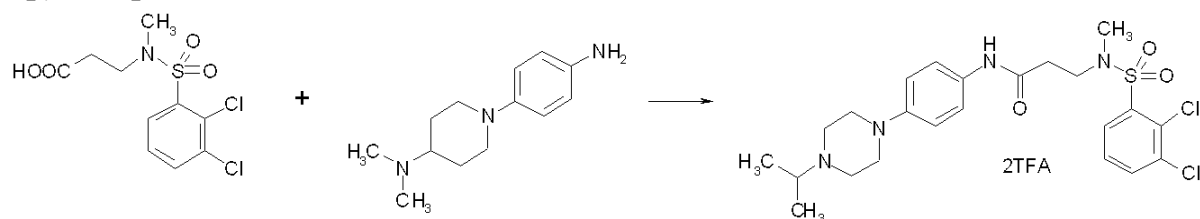
 $C_{13}H_{21}N_3$ (219.33)
[M+H]⁺=220TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、R_f値=0.1

8c)

30

【0198】

【化78】



40

【0199】

1fと同様にして、実施例8をTHF5.5ml中で1cからの生成物0.22g（0.71ミリモル）、8bからの生成物0.16g（0.71ミリモル）、トリエチルアミン0.30ml（2.13ミリモル）及びTBTU0.23g（0.71ミリモル）から調製する。

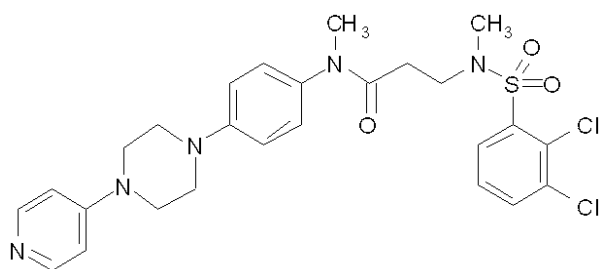
 $C_{23}H_{30}Cl_2N_4O_3Sx2C_2HF_3O_2$ (741.53)
[M+H]⁺=513/515/517

HPLC（方法5）：保持時間=1.46分

実施例9

【0200】

【化 7 9】



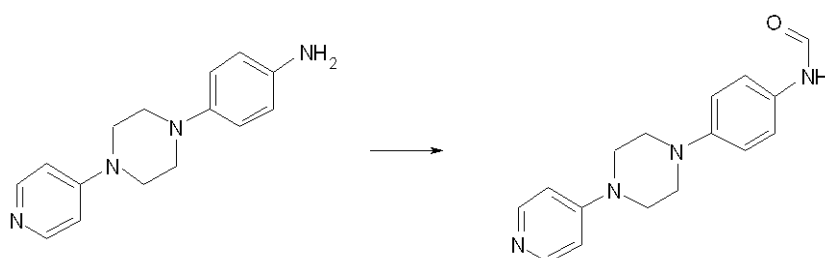
【 0 2 0 1】

10

9a)

【 0 2 0 2】

【化 8 0】



20

【 0 2 0 3】

無水酢酸13mlを取り、ギ酸8mlをそれに徐々に添加する。その反応混合物を1.5時間にわたって50℃に加熱し、次いでジクロロメタン80mlと合わせる。氷浴で冷却しながら、5.0g (19.66ミリモル)をその後に添加する。その混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで蒸発、乾燥させる。残渣を半飽和炭酸水素ナトリウム溶液と合わせ、ジクロロメタンで2回抽出する。有機抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1）により精製する。

 $C_{16}H_{18}N_4O$ (282.34)

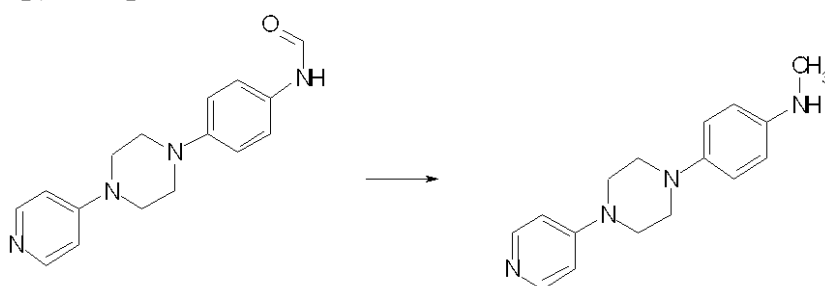
 $[M+H]^+ = 283$

30

9b)

【 0 2 0 4】

【化 8 1】



40

【 0 2 0 5】

60℃で、THF中2Mの水素化リチウムアルミニウム10.63ml (21.25ミリモル)及びTHF50mlの混合物を9aからの生成物3.0g (10.63ミリモル)と徐々に合わせる。その反応混合物を60℃で8時間そして周囲温度で4時間攪拌する。氷浴で冷却しながら、水20mlをその後に添加する。その混合物をセライトにより濾過し、THF及びジクロロメタンで洗浄する。濾液を蒸発、乾燥させる。残渣をジクロロメタンと合わせ、水及び1M水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム溶液で乾燥させ、蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1）により精製する。

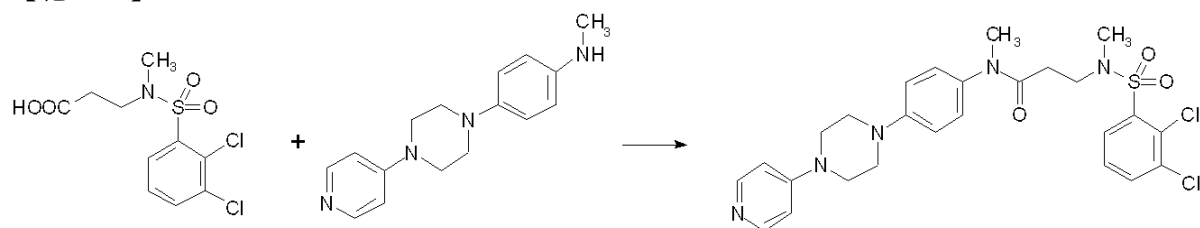
50

$C_{16}H_{20}N_4$ (268.36)

9c)

【0206】

【化82】



10

【0207】

1fと同様にして、実施例9をDMF5ml中で1cからの生成物0.15g (0.48ミリモル)、9bからの生成物0.14g (0.51ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml (0.96ミリモル) 及びHATU0.19g (0.51ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_3S$ (562.51)

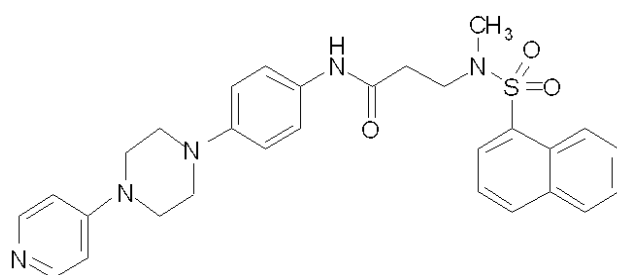
$[M+H]^+=562/564/566$

HPLC (方法2) : 保持時間=2.86分

実施例10

【0208】

【化83】



20

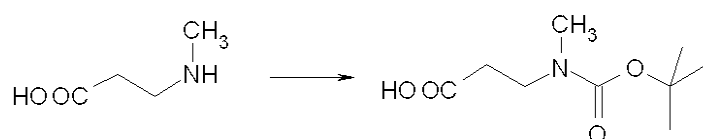
【0209】

10a)

30

【0210】

【化84】



【0211】

N-メチル-β-アラニン (コンバーテックス) 1.0g (9.70ミリモル)、ジオキサン24ml、水12ml及び無水炭酸カリウム2.68g (19.38ミリモル) の混合物を氷浴で冷却しながらBoc-酸無水物2.33g (10.66ミリモル) と合わせる。その反応混合物を周囲温度で3日間攪拌する。次いでジオキサンを真空で除く。水性残渣を酢酸エチルで抽出し (酢酸エチル相を捨て)、次いで1M塩酸でわずかに酸性にし、次いでジクロロメタンで抽出する。有機ジクロロメタン抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発、乾燥させる。

40

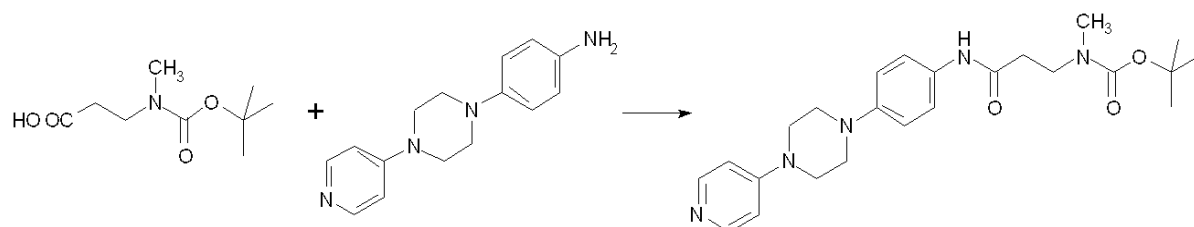
$C_9H_{17}NO_4$ (203.24)

$[M+H]^+=204$

10b)

【0212】

【化 8 5】



【 0 2 1 3 】

1fと同様にして、10bをDMF80ml中で10aからの生成物1.85g (9.10ミリモル)、1eからの生成物2.32g (9.10ミリモル)、トリエチルアミン3.81ml (27.31ミリモル) 及びTBTU2.92g (9.10ミリモル) から調製する。

$C_{24}H_{33}N_5O_3$ (439.55)

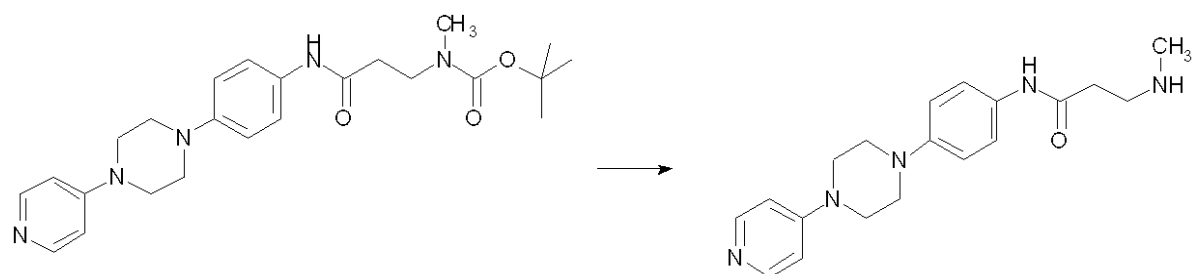
$[M+H]^+=440$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、Rf値=0.49

10c)

【 0 2 1 4 】

【化 8 6】



【 0 2 1 5 】

10bからの生成物3.20g (7.28ミリモル)、TFA20ml及びジクロロメタン60mlの混合物を周囲温度で30分間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／エタノール／アンモニア9:1:0.1～4:1:0.1）により精製する。

$C_{19}H_{25}N_5O$ (339.43)

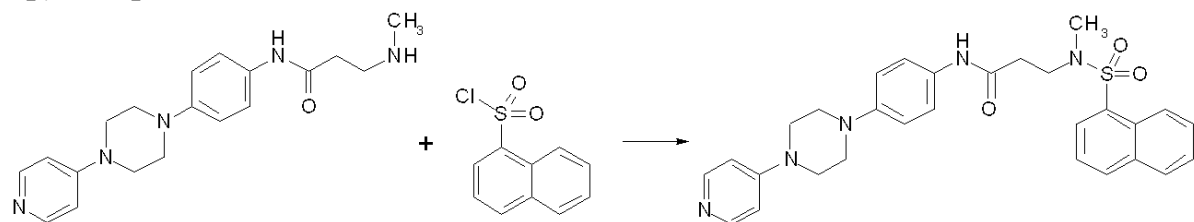
$[M+H]^+=340$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.25

10d)

【 0 2 1 6 】

【化 8 7】



【 0 2 1 7 】

10cからの生成物0.1g (0.30ミリモル)、1-ナフチルスルホン酸クロリド0.056g (0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.137ml (0.98ミリモル) 及びジクロロメタン5mlの混合物を周囲温度で一晩攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／エタノール／アンモニア12:1:0.1）により精製する。

$C_{29}H_{31}N_5O_3S$ (529.65)

10

20

30

40

50

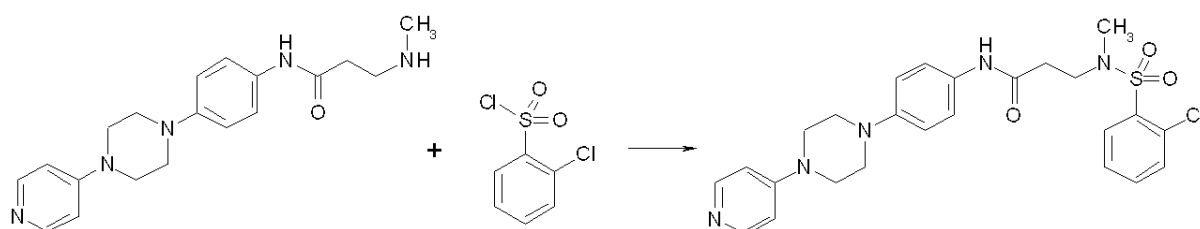
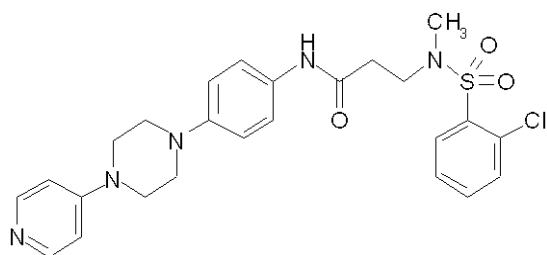
$[M+H]^+ = 530$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.44

实施例11

【 0 2 1 8 】

【化 8 8】



【 0 2 1 9 】

10dと同様にして、実施例11をジクロロメタン5ml中で10cからの生成物0.10g (0.30ミリモル)、2-クロロベンゼンスルホン酸クロリド0.052g (0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml (98ミリモル) から調製する。

$$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S} \quad (514.04)$$

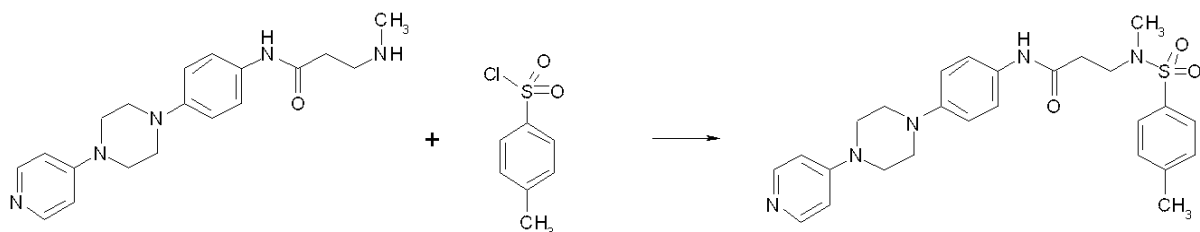
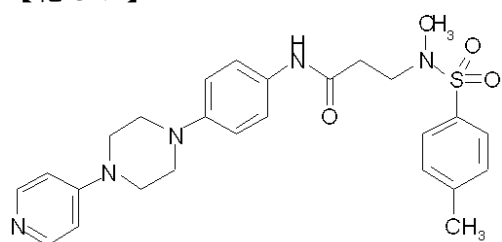
$[M+H]^+ = 514/516$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.47

实施例12

$$\overline{[0 \ 2 \ 2 \ 0]}$$

【化 8 9】



【 0 2 2 1 】

10dと同様にして、実施例12をジクロロメタン5ml中で10cからの生成物0.10g (0.30ミリモル)、p-トルエンスルホン酸クロリド0.047g (0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml (98ミリモル) から調製する。

$$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \quad (493.62)$$

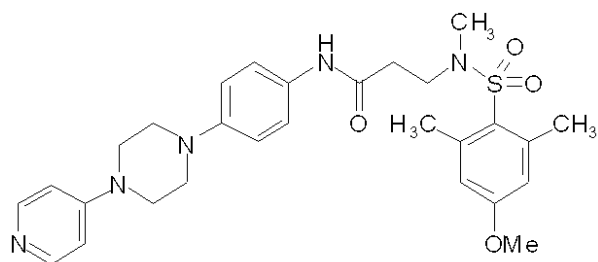
$[M+H]^+=494$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.43

実施例13

【0222】

【化90】



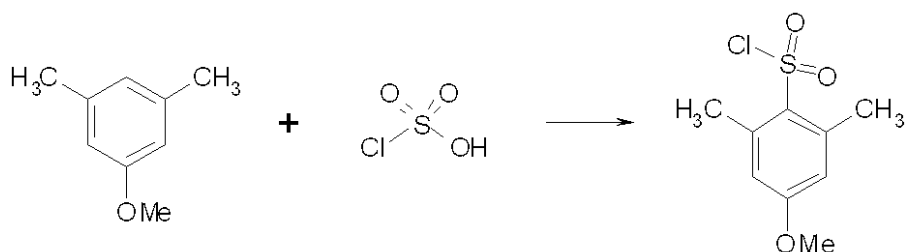
10

【0223】

13a)

【0224】

【化91】



20

【0225】

3,5-ジメチルアニソール2.0g (14.69ミリモル) 及びジクロロメタン20mlの混合物を氷浴で冷却しながらクロルスルホン酸5.85ml (88.0ミリモル) と合わせる。次いでその反応混合物を周囲温度で20分間攪拌し、次いで氷水50mlに注ぐ。その混合物をジクロロメタン100mlで抽出する。有機抽出液を5%の炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発、乾燥させる。

$C_9H_{11}ClO_3S$ (234.70)

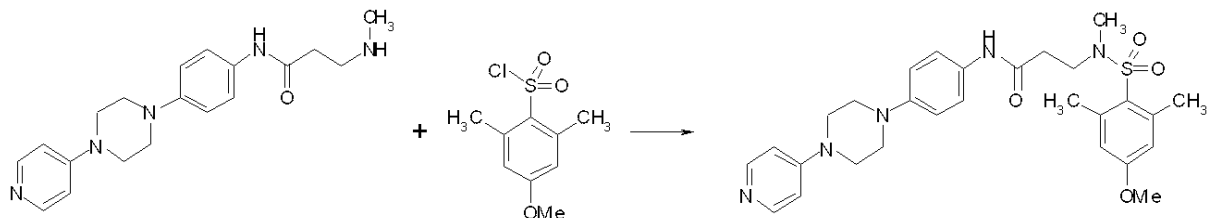
$[M+H]^+=234/236$

TLC：シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル9:1、Rf値=0.46

13b)

【0226】

【化92】



40

【0227】

10dと同様にして、実施例13をジクロロメタン5ml中で10cからの生成物0.10g (0.30ミリモル)、13aからの生成物0.058g (0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml (98ミリモル) から調製する。

$C_{28}H_{35}N_5O_4S$ (537.67)

$[M+H]^+=538$

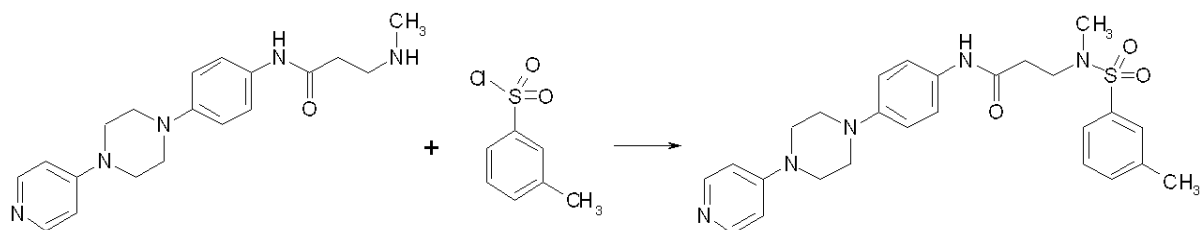
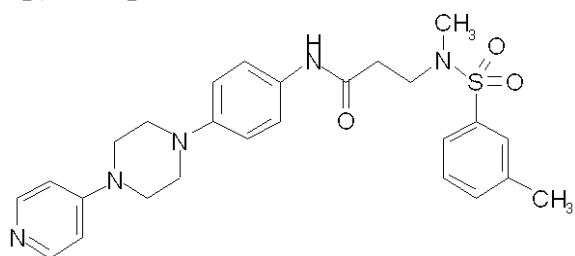
TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.62

実施例14

【0228】

50

【化 9 3】



10

【 0 2 2 9】

10dと同様にして、実施例14をジクロロメタン5ml中で10cからの生成物0.10g (0.30ミリモル)、m-トルエンスルホン酸クロリド0.047g (0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.14 ml (98ミリモル) から調製する。

20

$C_{26}H_{31}N_5O_3S$ (493.62)

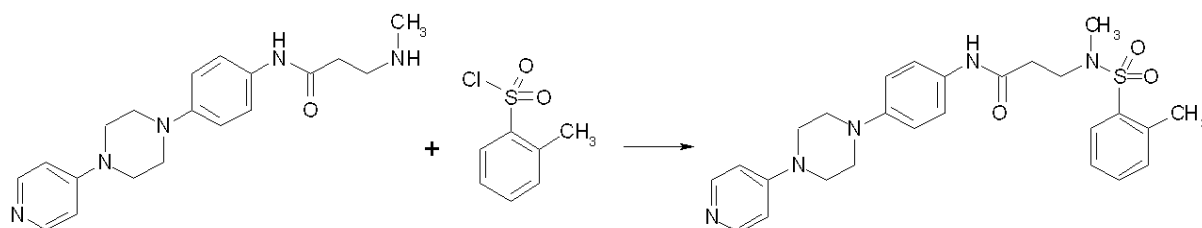
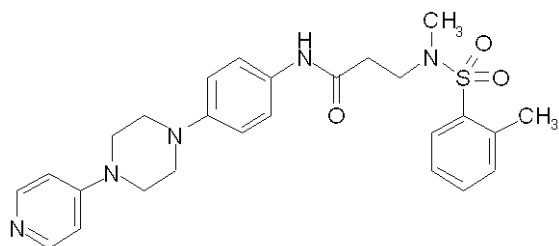
$[M+H]^+ = 494$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.47

実施例15

【 0 2 3 0】

【化 9 4】



30

40

【 0 2 3 1】

10dと同様にして、実施例15をジクロロメタン5ml中で10cからの生成物0.10g (0.30ミリモル)、o-トルエンスルホン酸クロリド0.047g (0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.14 ml (98ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{31}N_5O_3S$ (493.62)

$[M+H]^+ = 494$

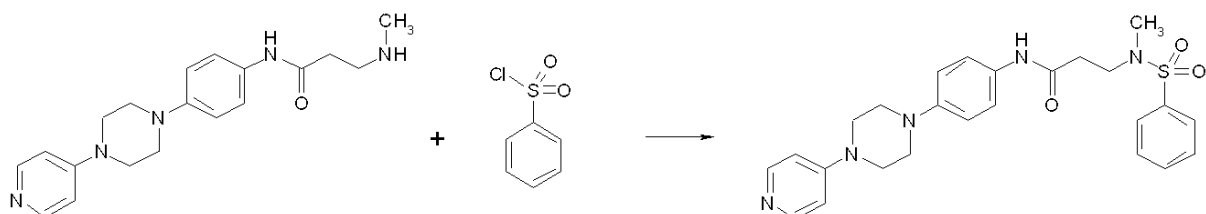
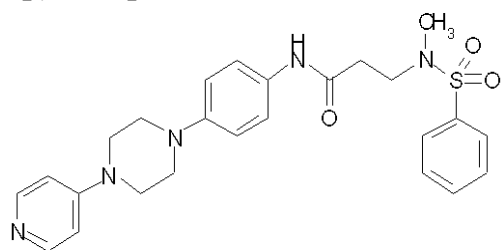
HPLC (方法1): 保持時間=2.37分

実施例16

【 0 2 3 2】

50

【化 9 5】



【 0 2 3 3 】

10dと同様にして、実施例16をジクロロメタン5ml中で10cからの生成物0.10g (0.30ミリモル)、ベンゼンスルホン酸クロリド0.043g (0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml (98ミリモル) から調製する。

$$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \quad (479.60)$$

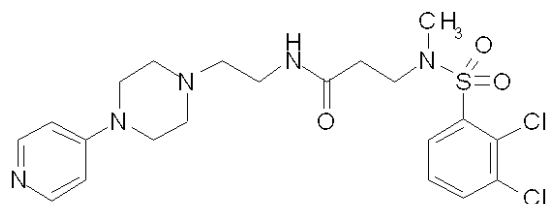
$[M+H]^+ = 480$

HPLC（方法 1）：保持時間=2.40分

实施例17

【 0 2 3 4 】

【化 9 6】

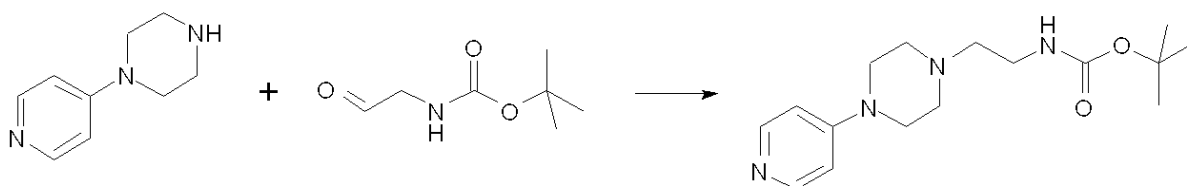


【 0 2 3 5 】

17a)

【 0 2 3 6 】

【化 9 7】



【 0 2 3 7 】

1-(4-ピリジル)-ピペラジン（ギリンダス）1.03g（6.28ミリモル）及びジクロロメタン50mlの混合物をtert-ブチル-N-(2-オキソエチル)-カルバメート（アルドリッチ）1.0g（6.28ミリモル）と合わせる。次いでその反応混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで氷浴で冷却しながらトリアセトキシホウ水素化ナトリウム2.66g（12.56ミリモル）と合わせ、次いで周囲温度で一夜攪拌する。ジクロロメタン更に60mlを添加し、その反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／エタノール／アンモニア14:1:0.1～

10:1:0.1) により精製する。

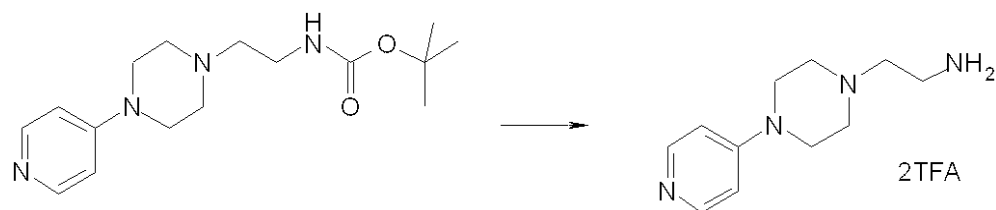
$C_{16}H_{26}N_4O_2$ (306.40)

$[M+H]^+=307$

17b)

【0238】

【化98】



10

【0239】

17aからの生成物0.36g (1.19ミリモル)、TFA1.19ml (15.50ミリモル) 及びジクロロメタン2mlの混合物を周囲温度で2時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{11}H_{18}N_4 \cdot 2C_2HF_3O_2$ (434.33)

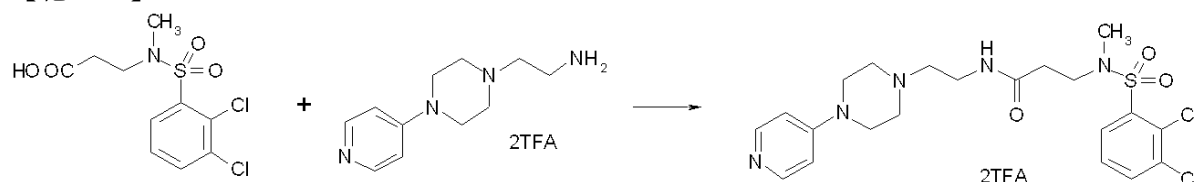
$[M+H]^+=207$

HPLC (方法2) : 保持時間=0.98分

17c)

【0240】

【化99】



20

【0241】

1fと同様にして、実施例17をTHF5.5ml中で1cからの生成物0.22g (0.71ミリモル)、17bからの生成物0.34g (0.78ミリモル)、トリエチルアミン0.50ml (3.56ミリモル) 及びTBTU0.23g (0.71ミリモル) から調製する。

$C_{21}H_{27}Cl_2N_5O_3S \cdot 2C_2HF_3O_2$ (728.49)

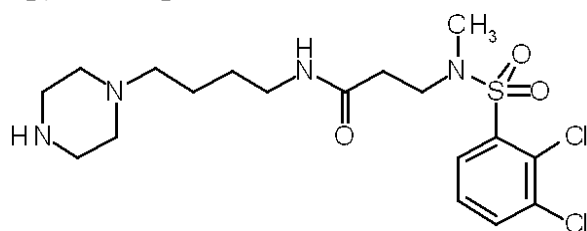
$[M+H]^+=500/502/504$

HPLC (方法2) : 保持時間=3.14分

実施例18

【0242】

【化100】



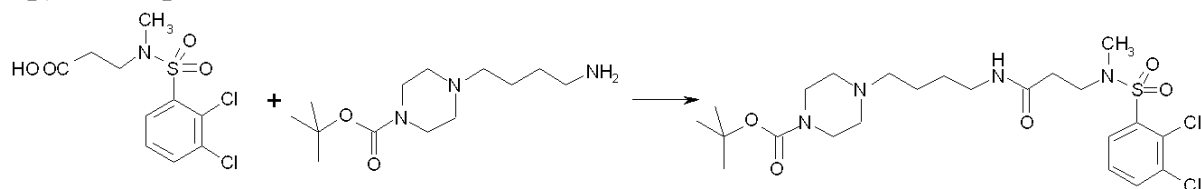
40

【0243】

18a)

【0244】

【化 1 0 1】



【 0 2 4 5】

1fと同様にして、18aをTHF5ml中で1cからの生成物0.20g (0.64ミリモル)、tert-ブチル4-(4-アミノブチル)-ピペラジン-1-カルボキシレート (J. Med. Chem. 47, 2004, 4300-4315) 0.17g (0.64ミリモル)、トリエチルアミン0.27ml (1.92ミリモル) 及びTBTU0.21

10

g (0.64ミリモル) から調製する。

$C_{23}H_{36}Cl_2N_4O_5S$ (551.53)

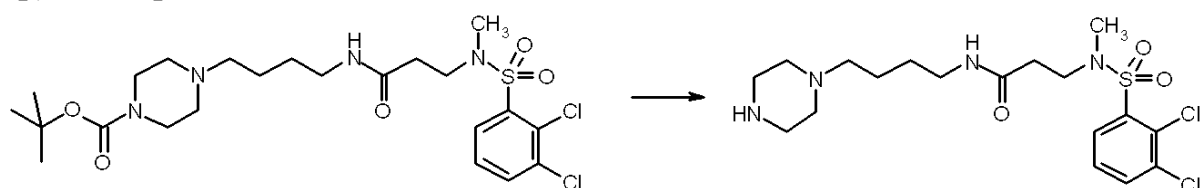
$[M+H]^+ = 551/553/555$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール30:1、 R_f 値=0.1

18b)

【 0 2 4 6】

【化 1 0 2】



20

【 0 2 4 7】

18aからの生成物0.29g (0.53ミリモル)、TFA0.53ml及びジクロロメタン1mlの混合物を周囲温度で2時間攪拌する。その反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。相分離後に、水相をジクロロメタンでもう3回抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{18}H_{28}Cl_2N_4O_3S$ (451.41)

$[M+H]^+ = 451/453/455$

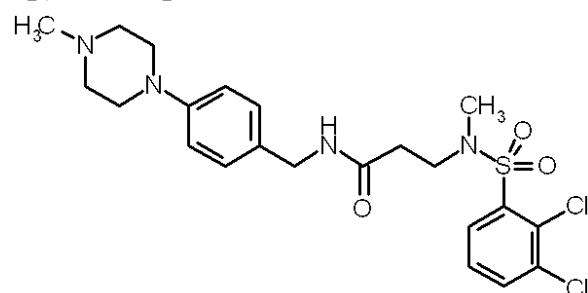
HPLC (方法2): 保持時間=2.22分

30

実施例19

【 0 2 4 8】

【化 1 0 3】



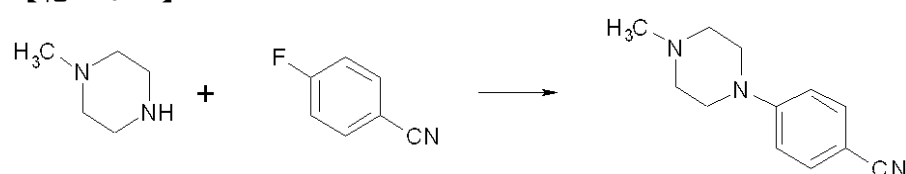
40

【 0 2 4 9】

19a)

【 0 2 5 0】

【化 1 0 4】



50

【0251】

N-メチルピペラジン5.0ml (45.13ミリモル) 及び4-フルオロベンゾニトリル (アルドリッチ) 0.73g (6.00ミリモル) の混合物を12時間にわたって80℃に加熱する。それを蒸発、乾燥させ、残渣を水と混合する。それを酢酸エチルで3回抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{12}H_{15}N_3$ (201.27)

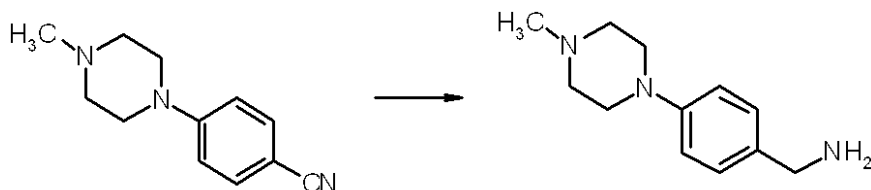
$[M+H]^+ = 202$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール95:5、 R_f 値=0.31

19b)

【0252】

【化105】



【0253】

19aからの生成物1.17g (5.81ミリモル)、ラネーニッケル0.3g及びメタノール性アンモニア溶液50mlの混合物をオートクレーブ中で50℃で水素化する。次いで触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

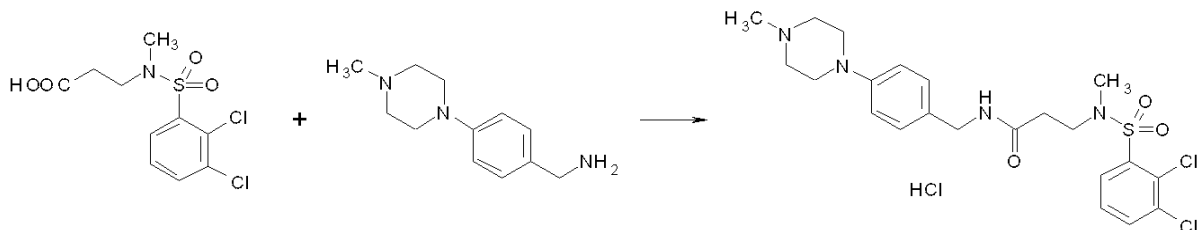
$C_{12}H_{19}N_3$ (205.30)

$[M+H]^+ = 206$

19c)

【0254】

【化106】



【0255】

1fと同様にして、実施例19をDMF3ml中で1cからの生成物0.16g (0.50ミリモル)、19bからの生成物0.10g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml (1.00ミリモル) 及びTBTU0.16g (0.50ミリモル) から調製する。

$C_{22}H_{28}Cl_2N_4O_3SxHCl$ (535.91)

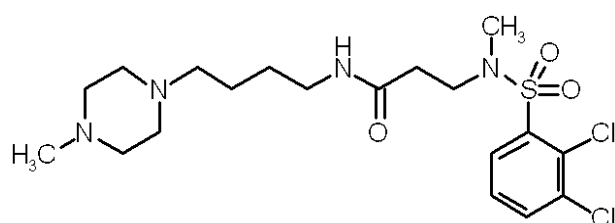
$[M+H]^+ = 499/501/503$

HPLC (方法3): 保持時間=3.49分

実施例20

【0256】

【化107】



【0257】

10

20

30

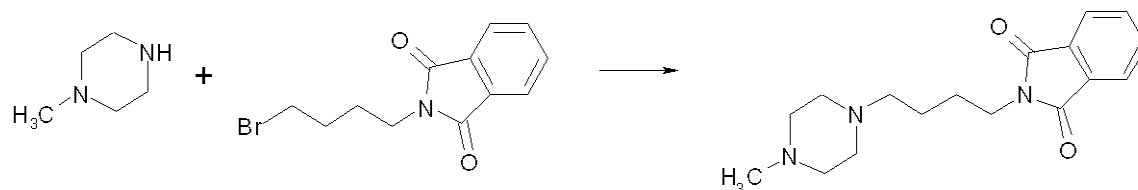
40

50

20a)

【0258】

【化108】



【0259】

10

N-メチルピペラジン（アルドリッチ）0.5g（4.99ミリモル）、N-(4-ブロモブチル)-フタルイミド（フルカ）1.41g（4.99ミリモル）、DIPEA0.86ml（4.99ミリモル）及びアセトニトリル9.3mlの混合物をマイクロウェーブ中で45分間にわたって120℃に加熱する。次いでそれを蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール98:2）により精製する。

 $C_{17}H_{23}N_3O_2$ (301.38)

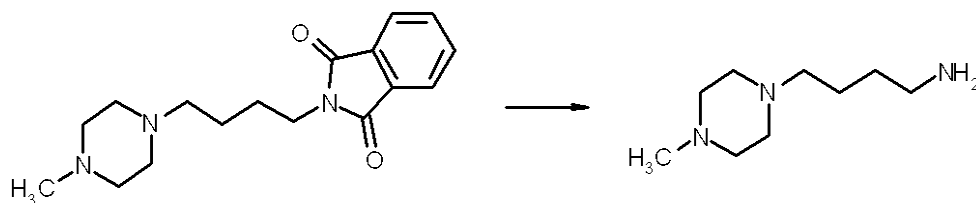
 $[M+H]^+=302$

20b)

【0260】

【化109】

20



【0261】

20aからの生成物1.94g（6.44ミリモル）、ヒドラジン水和物1.61g（25.75ミリモル）及び無水エタノール15mlの混合物をオートクレーブ中で5.5時間にわたって120℃に加熱する。生成した沈殿を濾過する。次いで濾液を蒸発、乾燥させる。

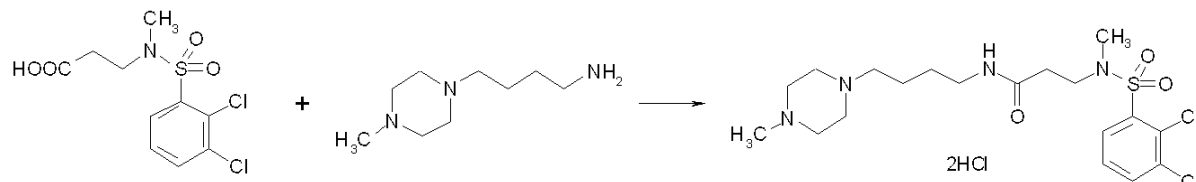
30

 $C_9H_{21}N_3$ (171.28)

20c)

【0262】

【化110】



【0263】

40

1fと同様にして、実施例20をDMF30ml中で1cからの生成物0.50g（1.61ミリモル）、20bからの生成物0.55g（3.22ミリモル）、トリエチルアミン0.67ml（4.83ミリモル）及びTBTU0.52g（1.61ミリモル）から調製する。

 $C_{19}H_{30}Cl_2N_4O_3S \cdot 2HCl$ (538.36)

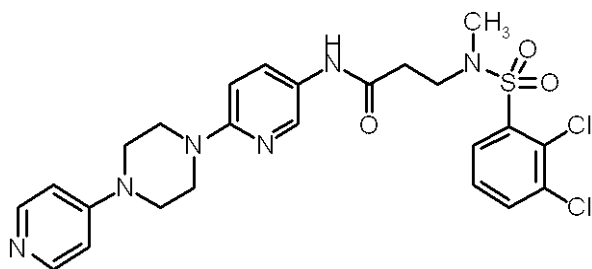
 $[M+H]^+=465/467/469$

HPLC（方法1）：保持時間=2.15分

実施例21

【0264】

【化 1 1 1】



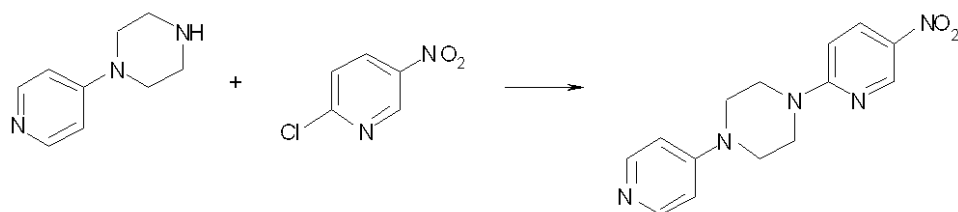
【 0 2 6 5】

10

21a)

【 0 2 6 6】

【化 1 1 2】



【 0 2 6 7】

20

1-ピリジン-4-イル-ピペラジン（ギリンダス）2.06g（12.62ミリモル）、2-クロロ-5-ニトロピリジン（フルカ）2.00g（12.62ミリモル）及びジクロロメタン50mlの混合物を周囲温度で15分間攪拌し、次いで2M水酸化ナトリウム溶液6.31ml（12.62ミリモル）と合わせる。その反応混合物を周囲温度で20時間攪拌し、次いでジクロロメタン300ml及び5%の炭酸水素ナトリウム溶液100mlと合わせる。相分離後に、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。粗生成物を100mlのジエチルエーテル／エタノール2:1とともに攪拌し、濾過し、乾燥させる。

 $C_{14}H_{15}N_5O_2$ (285.30)
[M+H]⁺=286

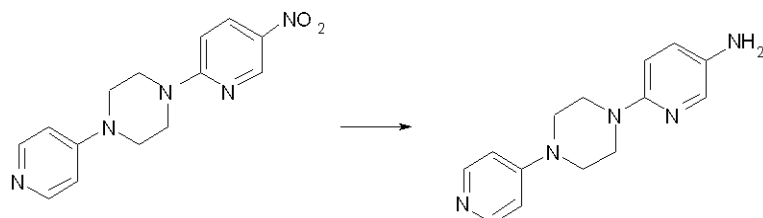
TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール9:1、Rf値=0.10

30

21b)

【 0 2 6 8】

【化 1 1 3】



【 0 2 6 9】

40

21aからの生成物1.75g（6.13ミリモル）、パラジウム／木炭（10%）0.4g、ジクロロメタン100ml及びメタノール50mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で5時間水素化する。次いで触媒を吸引濾過により除去し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。固体を100mlのジエチルエーテル／エタノール2:1とともに攪拌し、吸引濾過する。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール／アンモニア95:5:0.5）により精製する。

 $C_{14}H_{17}N_5$ (255.32)
[M+H]⁺=256

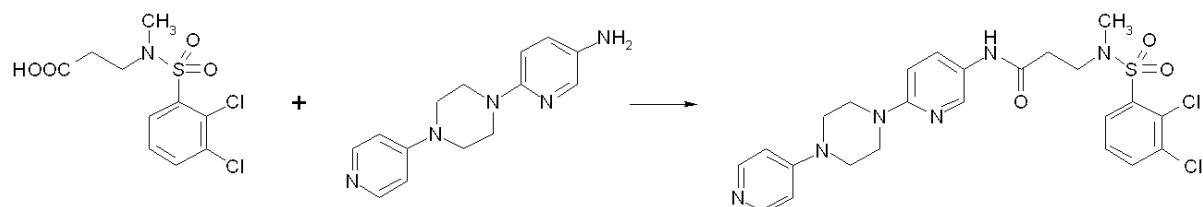
TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.37

21c)

50

【 0 2 7 0 】

【 化 1 1 4 】



【 0 2 7 1 】

1fと同様にして、実施例21をTHF15ml中で1cからの生成物0.11g (0.35ミリモル)、21b 10
からの生成物0.089g (0.35ミリモル)、トリエチルアミン0.098ml (0.70ミリモル) 及びT
BTU0.13g (0.42ミリモル) から調製する。

$C_{24}H_{26}Cl_2N_6O_3S$ (549.47)

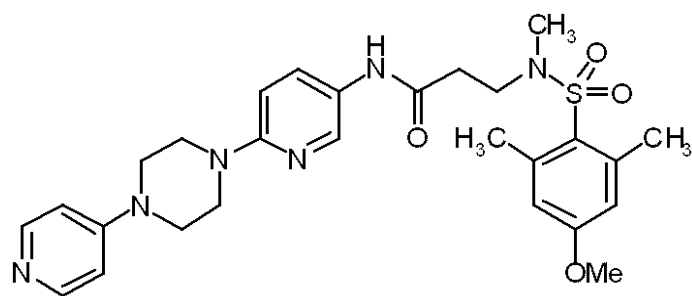
$[M+H]^+ = 549/551/553$

HPLC (方法4) : 保持時間=2.7分

実施例22

【 0 2 7 2 】

【 化 1 1 5 】

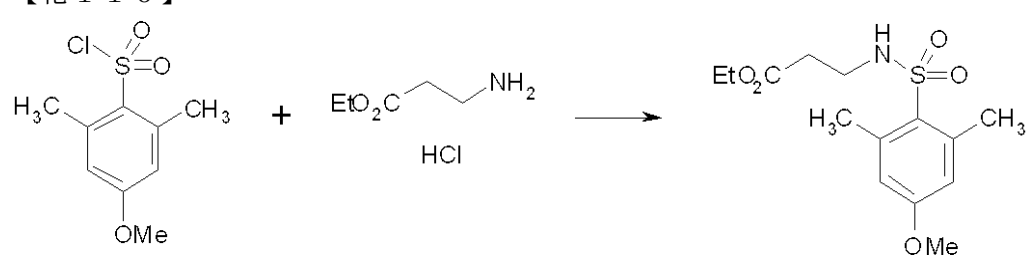


【 0 2 7 3 】

22a)

【 0 2 7 4 】

【 化 1 1 6 】



【 0 2 7 5 】

3aと同様にして、22aをジクロロメタン70ml中で13aからの生成物3.00g (12.78ミリモル)
(β -アラニンエチルエステル塩酸塩2.16g (14.06ミリモル)、トリエチルアミン7.13m 40
l (51.13ミリモル) から調製する。

$C_{14}H_{21}NO_5S$ (315.39)

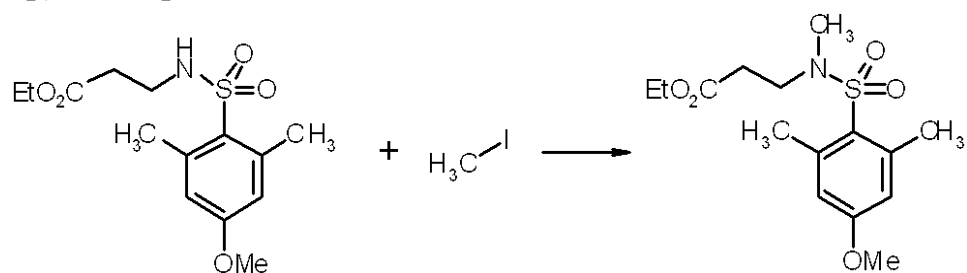
$[M+H]^+ = 316$

TLC : シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル2:1、Rf値=0.23

22b)

【 0 2 7 6 】

【化 1 1 7】



【 0 2 7 7】

10

3bと同様にして、22bをDMF40ml中で22aからの生成物4.06g (12.87ミリモル)、ヨウ化メチル2.40ml (38.62ミリモル)、無水炭酸カリウム3.56g (25.75ミリモル) から調製する。

$C_{15}H_{23}NO_5S$ (329.41)

$[M+H]^+=330$

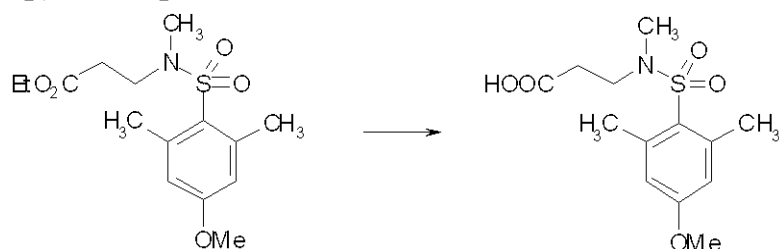
TLC：シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル2:1、 R_f 値=0.36

22c)

【 0 2 7 8】

【化 1 1 8】

20



【 0 2 7 9】

1cと同様にして、その酸をTHF30ml及び水30ml中で22bからの生成物3.83g (11.63ミリモル)、水酸化リチウム一水和物2.44g (58.13ミリモル) から調製する。

$C_{13}H_{19}NO_5S$ (301.36)

$[M+H]^+=302$

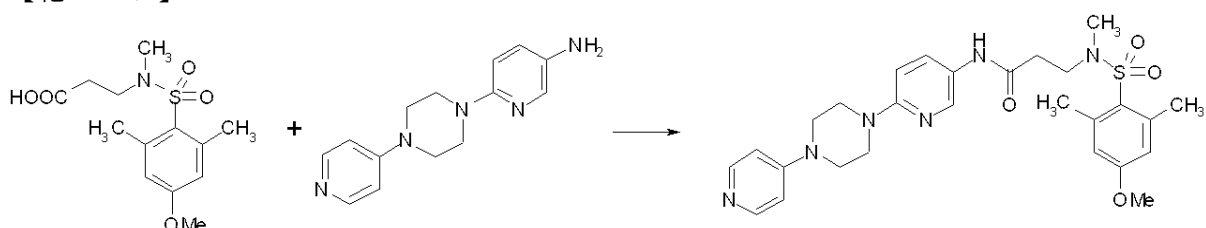
TLC：シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル1:1、 R_f 値=0.12

22d)

【 0 2 8 0】

【化 1 1 9】

30



40

【 0 2 8 1】

1fと同様にして、実施例22をTHF15ml中で22cからの生成物0.13g (0.42ミリモル)、21bからの生成物0.089g (0.35ミリモル)、トリエチルアミン0.098ml (0.70ミリモル) 及びTBTU0.13g (0.42ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{34}N_6O_4S$ (538.66)

$[M+H]^+=539$

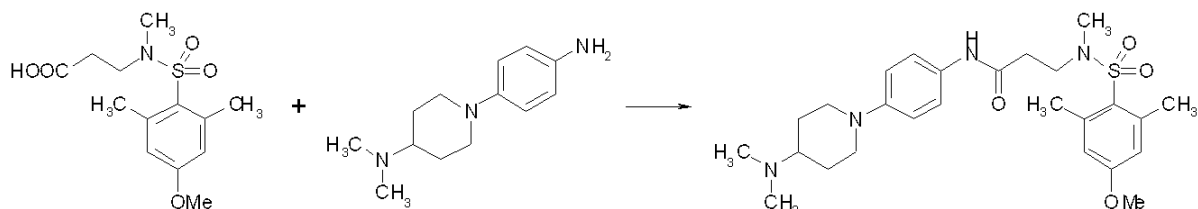
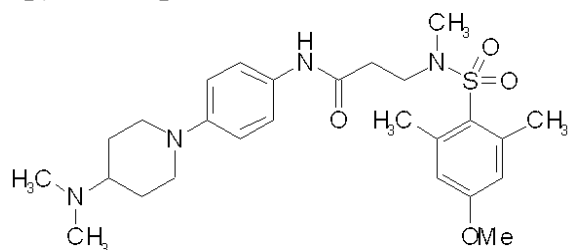
HPLC (方法 4) : 保持時間=2.6分

実施例23

【 0 2 8 2】

50

【化 1 2 0】



10

【 0 2 8 3】

1fと同様にして、実施例23をDMF15ml中で22cからの生成物0.30g（1.00ミリモル）、8bからの生成物0.22g（1.00ミリモル）、トリエチルアミン0.42ml（2.99ミリモル）及びTBTU0.32g（1.00ミリモル）から調製する。

$C_{26}H_{38}N_4O_4S$ (502.67)

$[M+H]^+=503$

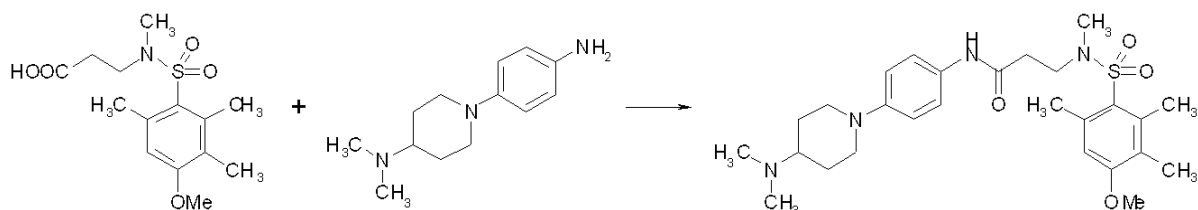
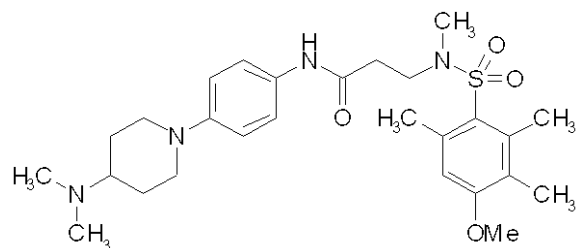
HPLC（方法1）：保持時間=2.47分

20

実施例24

【 0 2 8 4】

【化 1 2 1】



30

【 0 2 8 5】

1fと同様にして、実施例24をDMF10ml中で3cからの生成物0.25g（0.80ミリモル）、8bからの生成物0.18g（0.80ミリモル）、トリエチルアミン0.33ml（2.39ミリモル）及びTBTU0.26g（0.80ミリモル）から調製する。

$C_{27}H_{40}N_4O_4S$ (516.70)

$[M+H]^+=517$

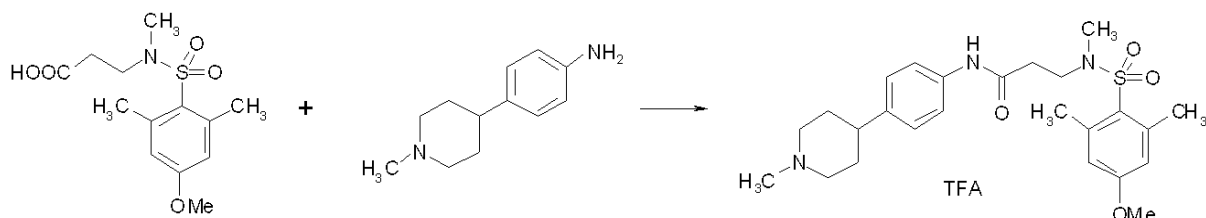
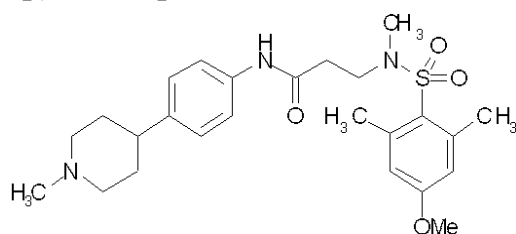
HPLC（方法1）：保持時間=2.50分

40

実施例25

【 0 2 8 6】

【化 1 2 2】



10

【 0 2 8 7】

1fと同様にして、実施例25をTHF50ml中で22cからの生成物0.20g (0.66ミリモル)、4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-アニリン (JW Phamlab) 0.14g (0.73ミリモル)、トリエチルアミン0.28ml (1.99ミリモル) 及びTBTU0.21g (0.66ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{40}N_4O_4S \cdot C_2HF_3O_2$ (587.65)

20

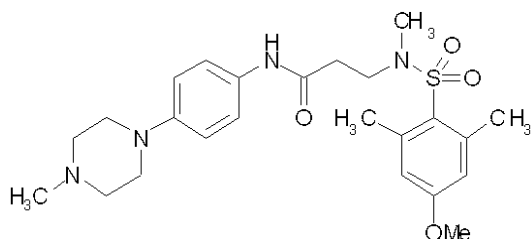
$[M+H]^+ = 474$

HPLC (方法 2) : 保持時間=3.03分

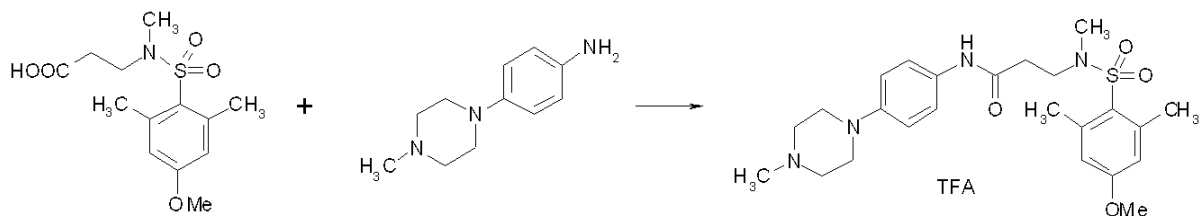
実施例26

【 0 2 8 8】

【化 1 2 3】



30



【 0 2 8 9】

40

1fと同様にして、実施例26をTHF5ml中で22cからの生成物0.20g (0.66ミリモル)、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-アニリン (J. Med. Chem. SIR48, 7, 2005, 2371-2387) 0.14g (0.73ミリモル)、トリエチルアミン0.28ml (1.99ミリモル) 及びTBTU0.21g (0.66ミリモル) から調製する。

$C_{24}H_{34}N_4O_4S \cdot C_2HF_3O_2$ (588.65)

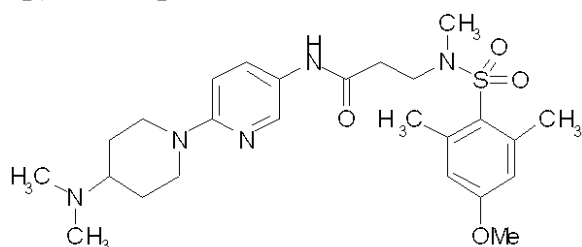
$[M+H]^+ = 475$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.50分

実施例27

【 0 2 9 0】

【化 1 2 4】



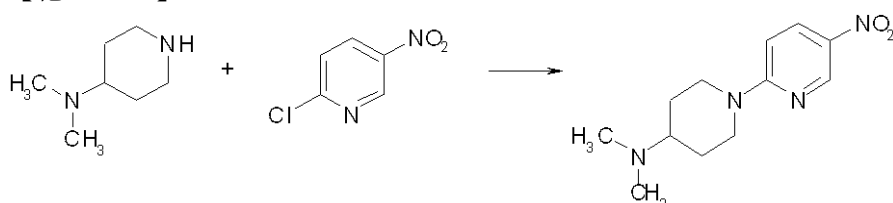
【 0 2 9 1】

27a)

10

【 0 2 9 2】

【化 1 2 5】



【 0 2 9 3】

2-クロロ-5-ニトロピリジン（フルカ）1.00g（6.31ミリモル）、トリエチルアミン1.32 ml（9.46ミリモル）及びメタノール2mlの混合物を取り、4-ジメチルアミノ-ピペリジン（アルファ・アエサル）1.13g（8.83ミリモル）と徐々に合わせる。次いでその反応溶液を半飽和塩化ナトリウムで反応停止し、生成した沈殿を吸引濾過し、乾燥させる。

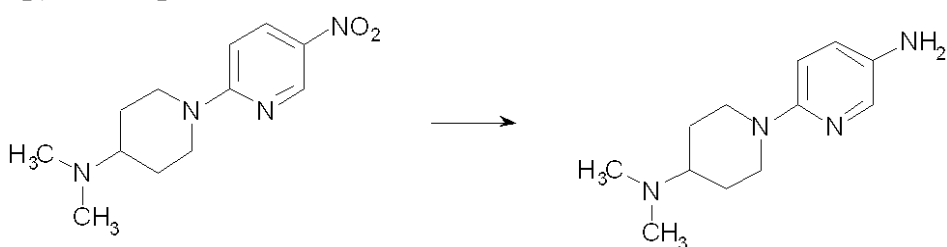
20

 $C_{12}H_{18}N_4O_2$ (250.30)

27b)

【 0 2 9 4】

【化 1 2 6】



30

【 0 2 9 5】

8bと同様にして、27bを27aからの生成物1.50g（5.99ミリモル）、0.20gのパラジウム／木炭（10%）及びメタノール15mlから調製する。

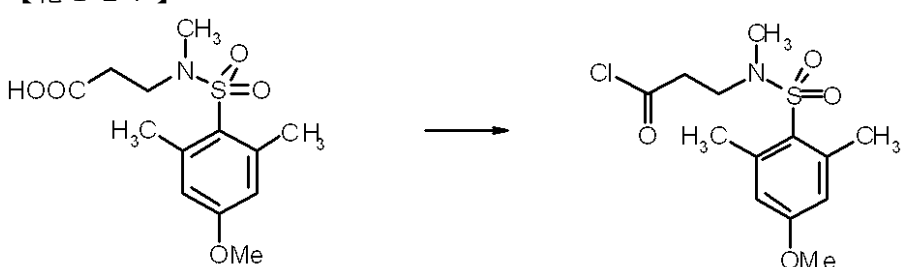
 $C_{12}H_{20}N_4$ (220.31)

27c)

【 0 2 9 6】

40

【化 1 2 7】



【 0 2 9 7】

22cからの生成物0.11g（0.35ミリモル）及び塩化チオニル2.0mlの混合物を周囲温度で

50

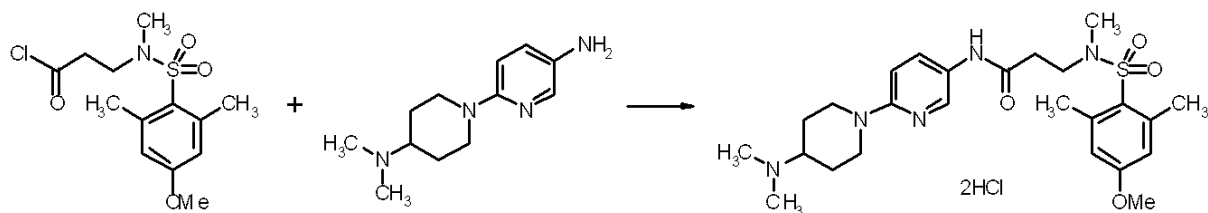
2時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{13}H_{18}ClNO_4S$ (319.81)

27d)

【0298】

【化128】



10

【0299】

27cからの生成物0.11g (0.34ミリモル)、27bからの生成物0.091g (0.41ミリモル)、D IPEA0.18ml (1.03ミリモル) 及びTHF45mlの混合物を周囲温度で2時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。粗生成物を分取HPLCにより精製する。次いでジオキサン中の4M HClを使用して塩酸塩を調製する。

$C_{25}H_{37}N_5O_4S \cdot 2HCl$ (576.58)

$[M+H]^+ = 504$

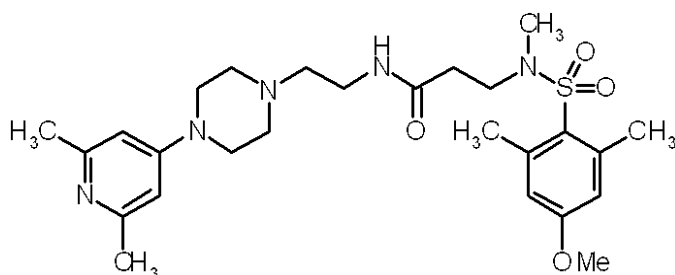
HPLC (方法2) : 保持時間=2.73分

実施例28

20

【0300】

【化129】



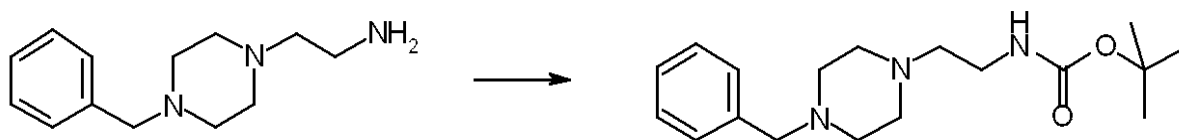
30

【0301】

28a)

【0302】

【化130】



【0303】

1-(2-アミノエチル)-4-ベンジルピペラジン (メイブリッジ) 1.50g (6.84ミリモル)、Boc-酸無水物1.64g (7.52ミリモル) 及びジクロロメタン30mlの混合物を周囲温度で1時間攪拌する。次いでその反応溶液をジクロロメタン100mlで希釈し、1M水酸化ナトリウム溶液及び水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

40

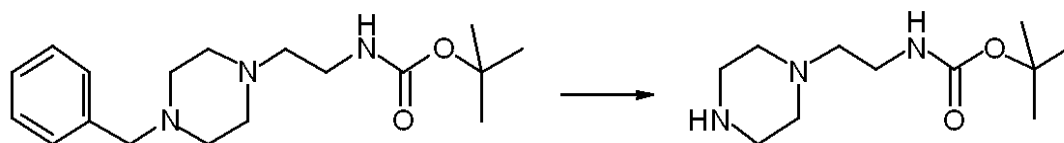
$C_{18}H_{29}N_3O_2$ (319.44)

HPLC (方法4) : 保持時間=2.6分

28b)

【0304】

【化 1 3 1】



【0 3 0 5】

28aからの生成物2.10g (6.57ミリモル)、0.25gのパラジウム／木炭(10%)及びメタノール30mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で15時間水素化する。次いで触媒を吸引濾過により除去し、濾液を真空中で蒸発、乾燥させる。

$C_{11}H_{23}N_3O_4$ (229.32)

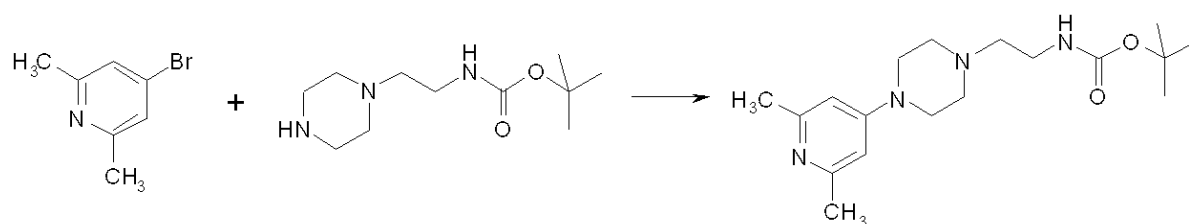
$[M+H]^+=230$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール9:1、Rf値=0.08

28c)

【0 3 0 6】

【化 1 3 2】



【0 3 0 7】

4-プロモ-2,6-ジメチルピリジン (Acta Chem. Scand. Ser. B 42, 1988, 373-377) 1.18g (6.32ミリモル)、28bからの生成物1.45g (6.32ミリモル) 及びDIPEA2.2mlの混合物をマイクロウェーブ中で50分間にわたって130℃に加熱する。その反応混合物を酢酸エチル及び半飽和炭酸カリウム溶液と合わせ、次いで相を分離する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン／メタノール／アンモニア95:5:0.5) により精製する。

$C_{18}H_{30}N_4O_2S$ (334.46)

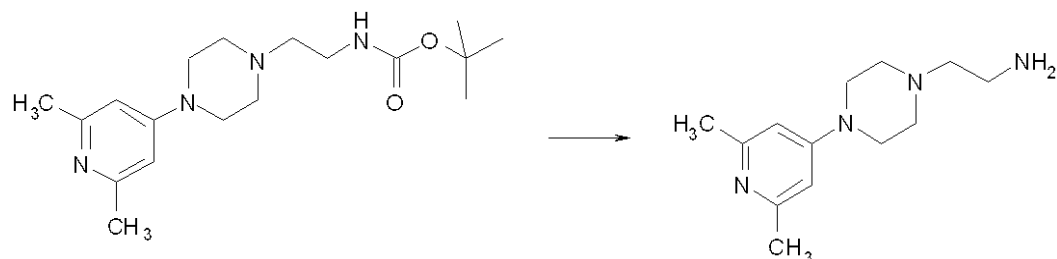
$[M+H]^+=335$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.37

28d)

【0 3 0 8】

【化 1 3 3】



【0 3 0 9】

28cからの生成物1.61g (4.81ミリモル)、TFA3.70ml及びジクロロメタン30mlの混合物を周囲温度で6時間攪拌する。次いでその反応混合物をジクロロメタンで希釈し、5%の炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。水相を酢酸エチルでもう2回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン／メタノール／アンモニア90:10:1) により精製する。

$C_{13}H_{22}N_4$ (234.34)

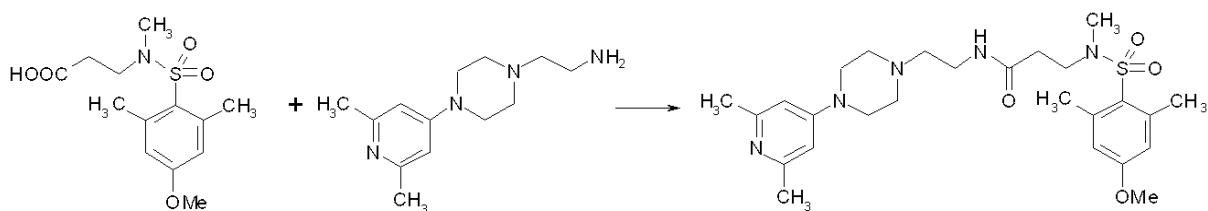
$[M+H]^+ = 235$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.10

28e)

【0310】

【化134】



10

【0311】

1fと同様にして、実施例28をTHF7ml及びDMF1ml中で22cからの生成物0.11g (0.35ミリモル)、28dからの生成物0.082g (0.35ミリモル)、トリエチルアミン0.098ml (0.70ミリモル) 及びTBTU0.13g (0.42ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{39}N_5O_4S$ (517.69)

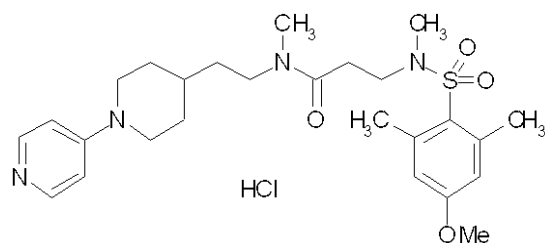
$[M+H]^+ = 518$

HPLC (方法4) : 保持時間=2.4分

実施例29

【0312】

【化135】



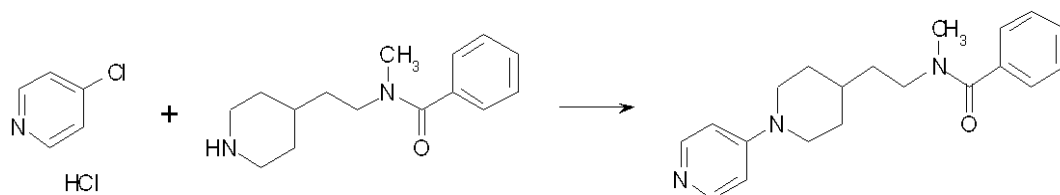
20

【0313】

29a)

【0314】

【化136】



30

【0315】

28cと同様にして、29aをエタノール5ml中で4-クロロピリジン塩酸塩 (アルドリッチ) 0.12g (0.80ミリモル)、N-メチル-N-(2-ピペリジン-4-イル-エチル)-ベンズアミド (J. Med. Chem. 33, 1990, 1880-1887) 0.20g (0.80ミリモル)、トリエチルアミン0.23ml (1.68ミリモル) から調製する。

$C_{20}H_{25}N_3O$ (323.43)

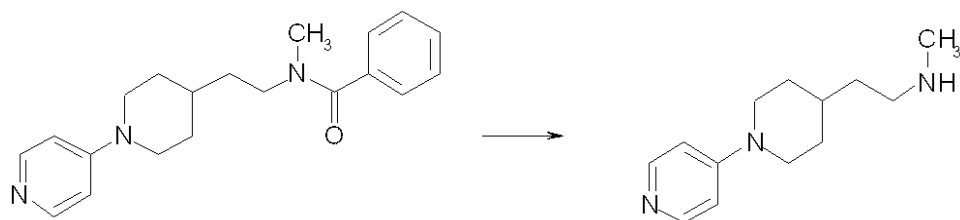
$[M+H]^+ = 324$

29b)

【0316】

40

【化 1 3 7】



【 0 3 1 7】

29aからの生成物0.52g (1.61ミリモル)、2M水酸化カリウム溶液10ml及びエタノール10 mlの混合物を30時間還流する。その反応混合物を真空中で半分だけ蒸発させ、次いでジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。

$C_{13}H_{21}N_3$ (219.33)

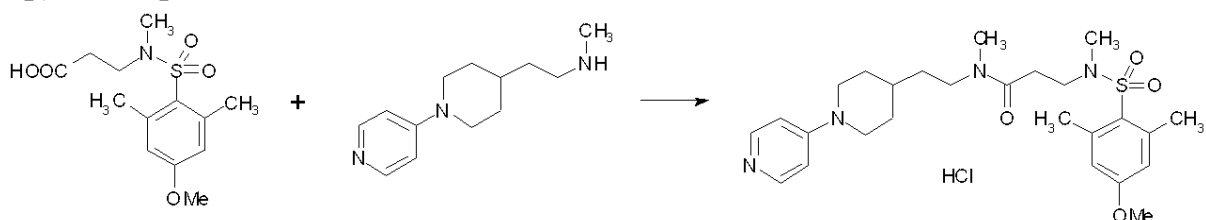
$[M+H]^+ = 220$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.46

29c)

【 0 3 1 8】

【化 1 3 8】



【 0 3 1 9】

1fと同様にして、実施例29をTHF30ml及びDMF5ml中で22cからの生成物0.14g (0.46ミリモル)、29bからの生成物0.10g (0.46ミリモル)、トリエチルアミン0.15ml (1.09ミリモル) 及びTBTU0.16g (0.50ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{38}N_4O_4S \cdot HCl$ (539.13)

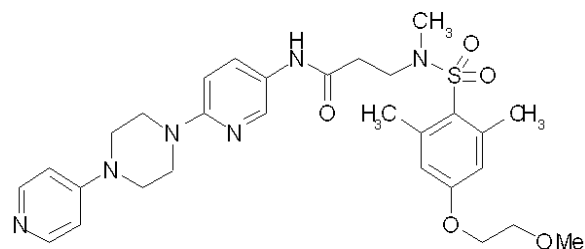
$[M+H]^+ = 503$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.41

実施例30

【 0 3 2 0】

【化 1 3 9】



【 0 3 2 1】

30a)

【 0 3 2 2】

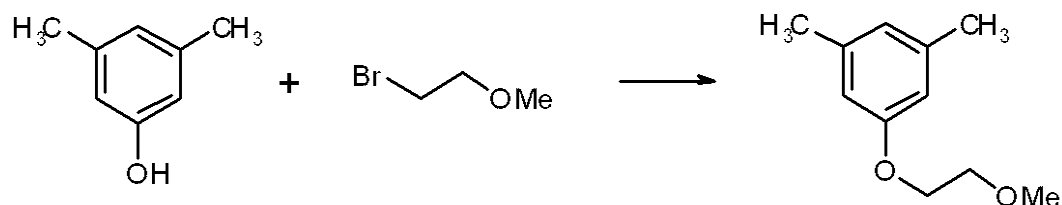
10

20

30

40

【化 1 4 0】



【 0 3 2 3】

3,5-ジメチルフェノール（アルドリッチ）3.25g（26.60ミリモル）、カリウム-*tert*-ブトキシド3.20g（28.52ミリモル）及びDMSO40mlの混合物を周囲温度で1時間攪拌する。次いでブロモエチルメチルエーテル（アルドリッチ）3.80g（27.34ミリモル）をそれに滴下して添加し、その混合物を周囲温度で更に2時間攪拌する。その反応混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出する。有機抽出液を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

10

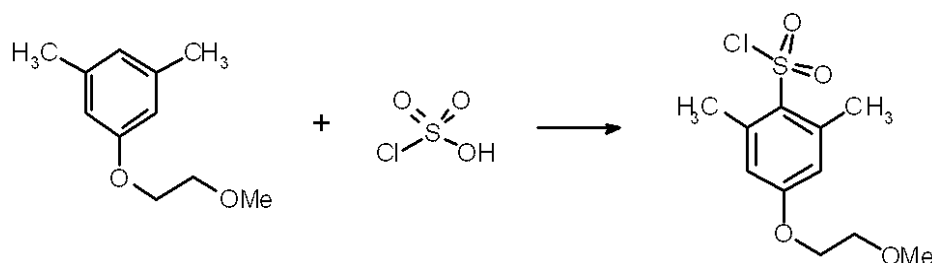
C₁₁H₁₆O₂（180.24）[M+H]⁺=181TLC：シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル9:1、R_f値=0.31

30b)

【 0 3 2 4】

【化 1 4 1】

20



【 0 3 2 5】

13aと同様にして、30bをジクロロメタン100ml中で30aからの生成物4.30g（23.86ミリモル）及びクロロスルホン酸5.60g（48.06ミリモル）から調製する。

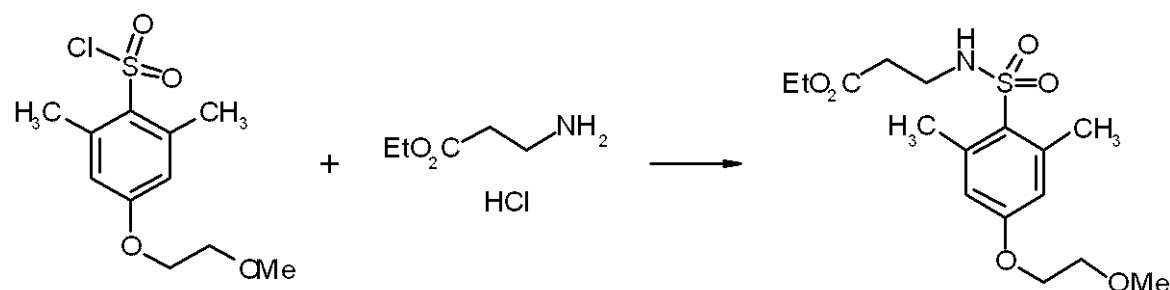
30

C₁₁H₁₅ClO₄S（278.75）TLC：シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル9:1、R_f値=0.06

30c)

【 0 3 2 6】

【化 1 4 2】



40

【 0 3 2 7】

3aと同様にして、30cをジクロロメタン30ml中で30bからの生成物1.70g（6.10ミリモル）、β-アラニンエチルエステル塩酸塩1.20g（7.81ミリモル）、トリエチルアミン2.60ml（18.65ミリモル）から調製する。

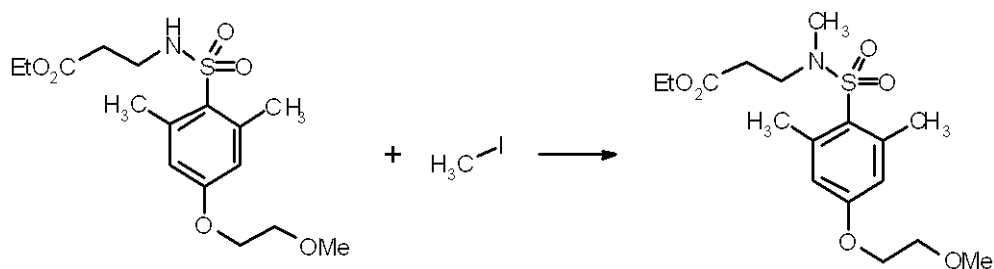
C₁₆H₂₅NO₆S（359.44）[M+H]⁺=360TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール19:1、R_f値=0.51

50

30d)

【0328】

【化143】



10

【0329】

3bと同様にして、30dをDMF30ml中で30cからの生成物1.90g (5.29ミリモル)、ヨウ化メチル1.10g (7.75ミリモル)、無水炭酸カリウム1.50g (10.85ミリモル) から調製する。

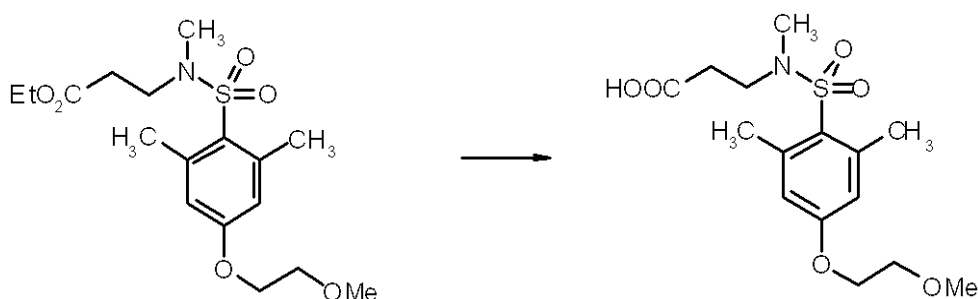
 $C_{17}H_{27}NO_6S$ (373.47)

 $[M+H]^+=374$

30e)

【0330】

【化144】



20

【0331】

1cと同様にして、その酸をエタノール30ml及び水10ml中で30dからの生成物1.70g (4.55ミリモル)、水酸化ナトリウム0.80g (20.00ミリモル) から調製する。

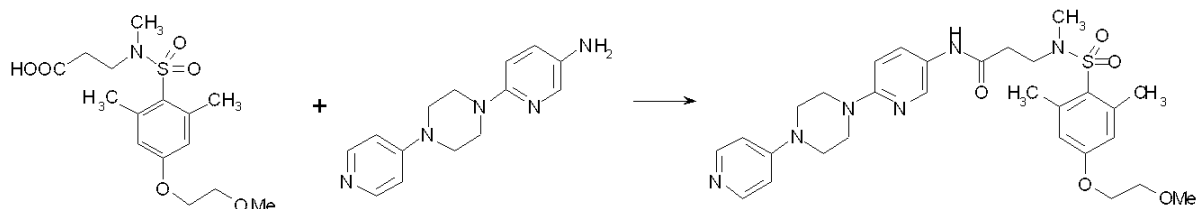
 $C_{15}H_{23}NO_6S$ (345.41)

 $[M+H]^+=346$

30f)

【0332】

【化145】



40

【0333】

1fと同様にして、実施例30をTHF30ml及びDMF5ml中で30eからの生成物0.14g (0.39ミリモル)、21bからの生成物0.10g (0.39ミリモル)、トリエチルアミン0.10ml (0.99ミリモル) 及びTBTU0.14g (0.44ミリモル) から調製する。

 $C_{29}H_{38}N_6O_5S$ (582.72)

 $[M+H]^+=583$

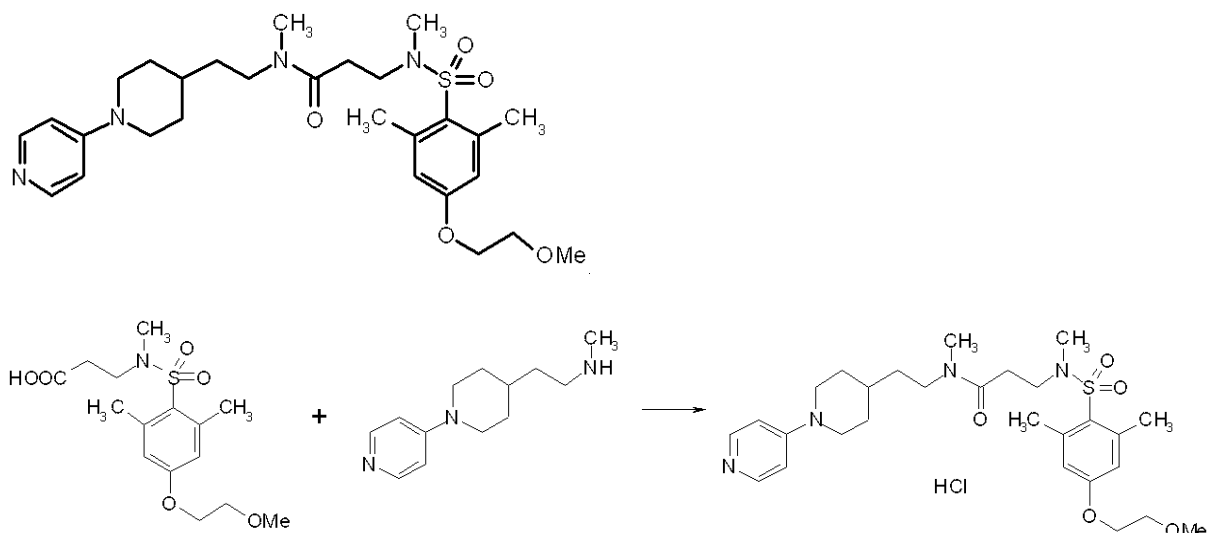
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.44

実施例31

【0334】

50

【化 1 4 6】



【 0 3 3 5】

1fと同様にして、実施例31をTHF30ml及びDMF5ml中で30eからの生成物0.16g (0.46ミリモル)、29bからの生成物0.10g (0.46ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (1.09ミリモル) 及びTBTU0.16g (0.50ミリモル) から調製する。

$C_{28}H_{42}N_4O_5S \cdot HCl$ (583.18)

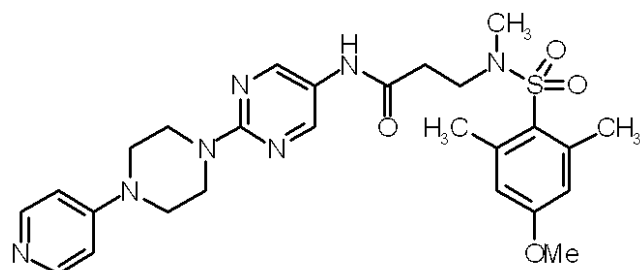
$[M+H]^+ = 547$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア8:2:0.01、 R_f 値=0.52

実施例32

【 0 3 3 6】

【化 1 4 7】

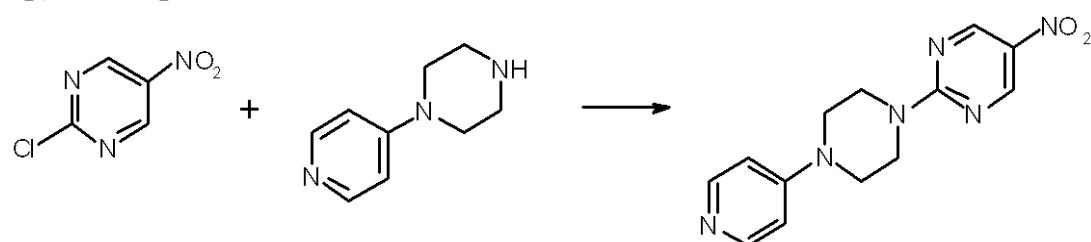


【 0 3 3 7】

32a)

【 0 3 3 8】

【化 1 4 8】



【 0 3 3 9】

ジクロロメタン80ml中の2-クロロ-5-ニトロピリミジン (アピン) 3.00g (18.81ミリモル)、1-(4-ピリジル)-ピペラジン (ギリンダス) 3.07g (18.81ミリモル)、2M水酸化ナトリウム溶液9.40ml (18.81ミリモル) の混合物を周囲温度で2.5時間攪拌する。次いでその反応混合物をジクロロメタン100mlで希釈し、5%の炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。粗生成物を水50ml及

50

び酢酸エチル30mlの混合物ですり碎き、濾過し、乾燥させる。

$C_{13}H_{14}N_6O_2$ (286.29)

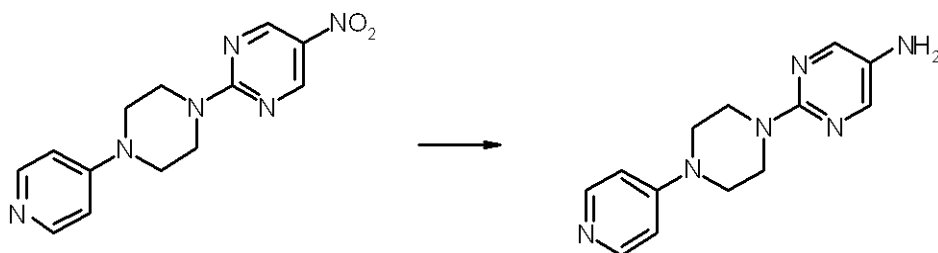
$[M+H]^+=287$

HPLC (方法4) : 保持時間=2.6分

32b)

【0340】

【化149】



10

【0341】

21bと同様にして、32bをジクロロメタン60ml及びメタノール30ml中で32aからの生成物1.93g (6.74ミリモル) 及び0.3gのパラジウム/木炭 (10%) から調製する。

$C_{13}H_{16}N_6$ (256.31)

$[M+H]^+=257$

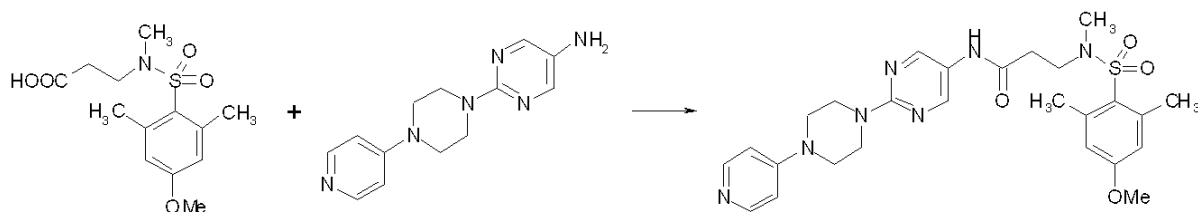
TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール8:2、Rf値=0.11

20

32c)

【0342】

【化150】



【0343】

30

1fと同様にして、実施例32をTHF7ml及びDMF1ml中で22cからの生成物0.11g (0.35ミリモル)、32bからの生成物0.090g (0.35ミリモル)、トリエチルアミン0.098ml (0.70ミリモル) 及びTBTU0.13g (0.42ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{33}N_7O_4S$ (539.65)

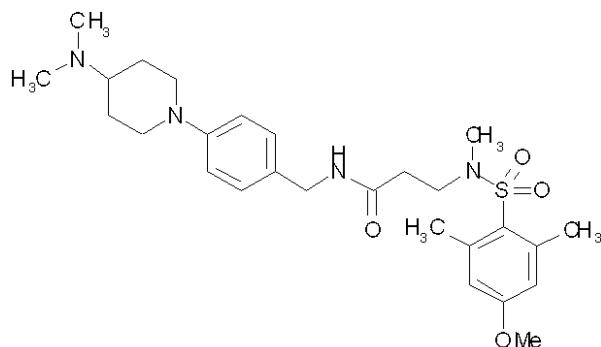
$[M+H]^+=540$

HPLC (方法4) : 保持時間=2.9分

実施例33

【0344】

【化151】



40

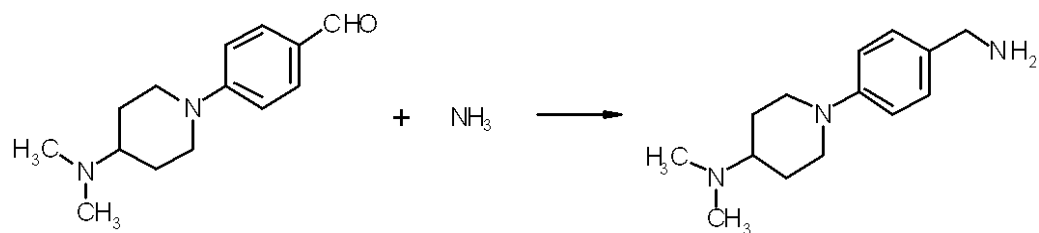
【0345】

33a)

50

【 0 3 4 6 】

【 化 1 5 2 】



【 0 3 4 7 】

10

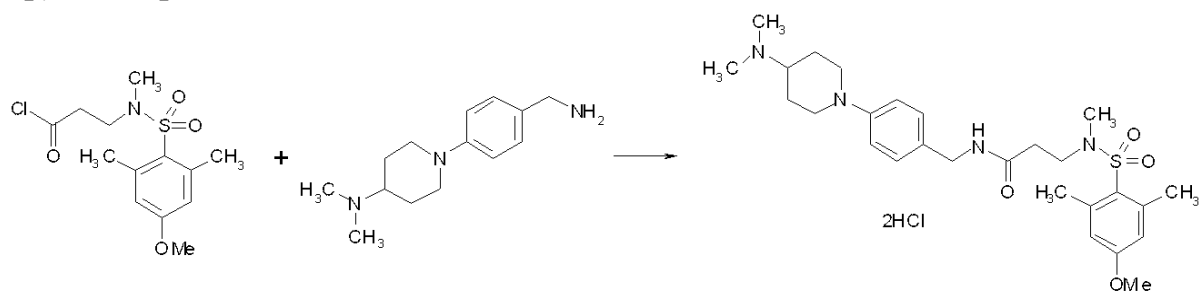
4-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-ベンズアルデヒド (Tetrahedron 57, 2001, 4781-4785) 0.68g (2.91ミリモル)、エタノール中2Mのアモニア15ml及びラネーニッケル0.10gの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。次いで触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

C₁₄H₂₃N₃ (233.35)

33b)

【 0 3 4 8 】

【 化 1 5 3 】



20

【 0 3 4 9 】

27dと同様にして、実施例33をジクロロメタン3ml中で27cからの生成物0.27g (0.84ミリモル)、33aからの生成物0.63g (2.68ミリモル)、DIPEA0.22ml (1.26ミリモル) から調製する。

30

C₂₇H₄₀N₄O₄Sx2HCl (589.62)

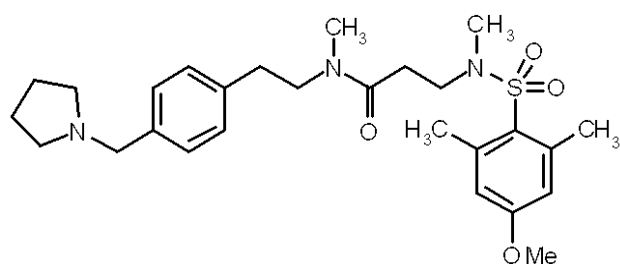
[M+H]⁺=517

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.46分

実施例34

【 0 3 5 0 】

【 化 1 5 4 】



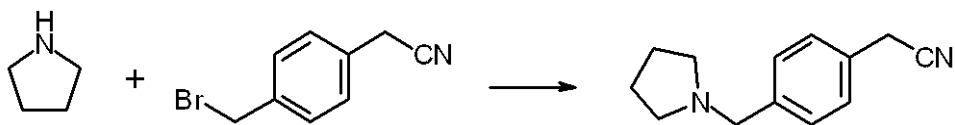
40

【 0 3 5 1 】

34a)

【 0 3 5 2 】

【化 1 5 5】



【0 3 5 3】

ピロリジン4.97ml (59.50ミリモル) 及びジクロロメタン100mlの混合物を氷浴で冷却しながら(4-ブロモメチル-フェニル)-アセトニトリル (Tetrahedron 47, 1991, 3969-3980) 5.00g (23.80ミリモル) と徐々に合わせる。次いでその反応混合物を周囲温度に加熱し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

10

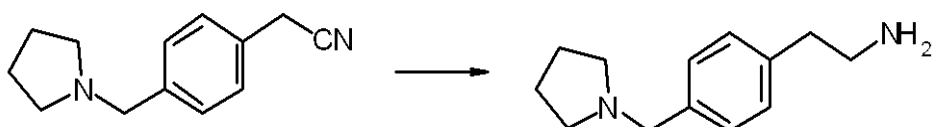
C₁₃H₁₆N₂ (200.28)[M+H]⁺=201

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.58

34b)

【0 3 5 4】

【化 1 5 6】



20

【0 3 5 5】

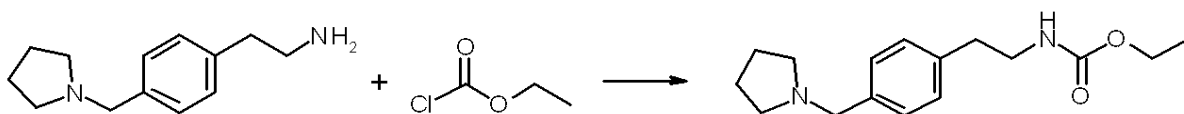
34aからの生成物4.70g (23.47ミリモル)、ラネーニッケル0.5g及びメタノール性アンモニア溶液50mlの混合物をオートクレーブ中で50℃で水素化する。次いで触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

C₁₃H₂₀N₂ (204.31)[M+H]⁺=205

34c)

【0 3 5 6】

【化 1 5 7】



30

【0 3 5 7】

34bからの生成物4.09g (20.00ミリモル)、トリエチルアミン5.62ml (40.00ミリモル) 及びジクロロメタン100mlの混合物を氷浴で冷却しながらエチルクロロホルメート (アルドリッチ) 2.17ml (22.00ミリモル) と徐々に合わせる。次いでその混合物を周囲温度で5時間攪拌する。次いでその反応混合物を水で反応停止し、MTB-エーテルで抽出する。有機抽出液を2回水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤：ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1) により精製する。

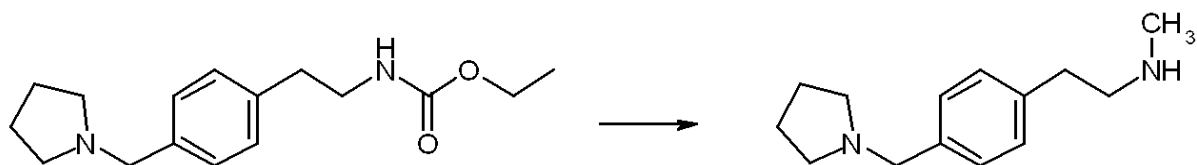
40

C₁₆H₂₄N₂O₂ (276.37)[M+H]⁺=277

34d)

【0 3 5 8】

【化 1 5 8】



【0 3 5 9】

34cからの生成物3.60g (13.03ミリモル) 及びTHF25mlの混合物をTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 51.05ml (51.05ミリモル) と徐々に合わせる。次いでその混合物を周囲温度で2時間そして70℃で2時間攪拌する。次いでその反応混合物を水及び15%の水酸化ナトリウム溶液で反応停止し、周囲温度で更に1時間攪拌する。生成した沈殿を濾過し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/アンモニア 9:1:0.1) により精製する。

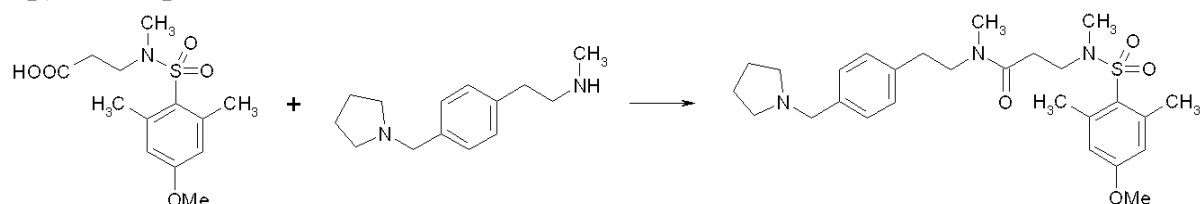
 $C_{14}H_{22}N_2$ (218.34)

 $[M+H]^+ = 219$

34e)

【0 3 6 0】

【化 1 5 9】



【0 3 6 1】

1fと同様にして、実施例34をTHF7ml及びDMF1ml中で22cからの生成物0.11g (0.35ミリモル)、34dからの生成物0.076g (0.35ミリモル)、トリエチルアミン0.098ml (0.70ミリモル) 及びTBTU0.13g (0.42ミリモル) から調製する。

 $C_{27}H_{39}N_3O_4S$ (501.68)

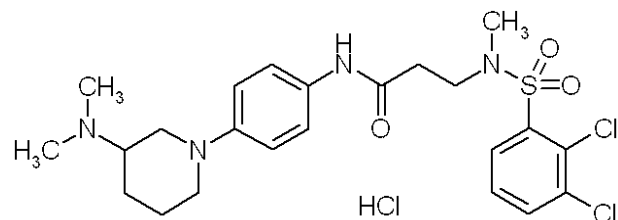
 $[M+H]^+ = 502$

HPLC (方法 4) : 保持時間=3.1分

実施例35

【0 3 6 2】

【化 1 6 0】

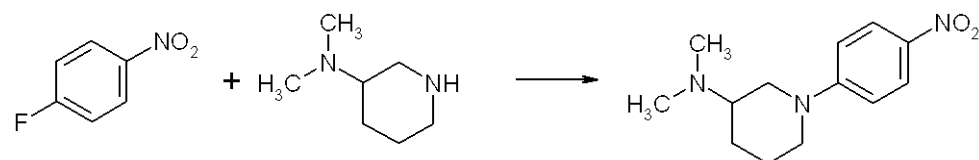


【0 3 6 3】

35a)

【0 3 6 4】

【化 1 6 1】



10

20

30

40

50

【0365】

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（アルドリッチ）0.33g（2.34ミリモル）、3-ジメチルアミノ-ピペリジン（チェス）0.30g（2.34ミリモル）、トリエチルアミン0.46ml（3.27ミリモル）及びDMF4mlの混合物を周囲温度で6時間攪拌する。次いでその反応混合物を水で反応停止し、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{13}H_{19}N_3O_2$ (249.31)

$[M+H]^+=250$

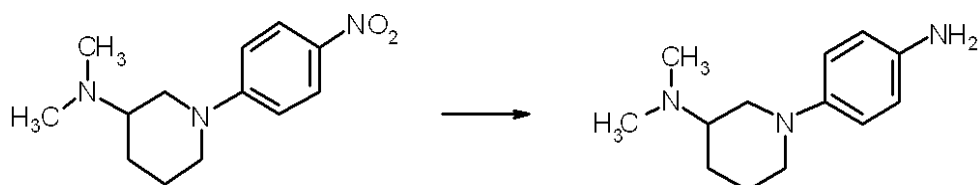
TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.56

35b)

10

【0366】

【化162】



【0367】

35aからの生成物0.25g（1.00ミリモル）、ラネーニッケル30mg及び酢酸エチル10mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

20

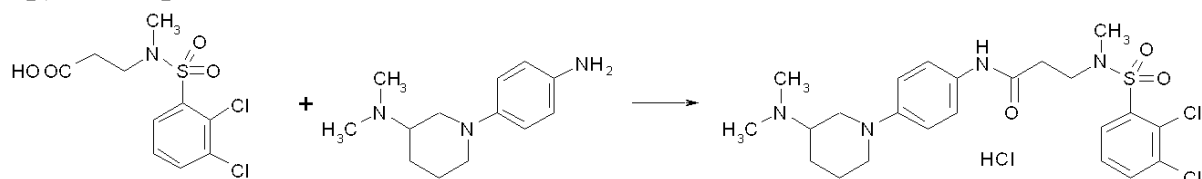
$C_{13}H_{21}N_3$ (219.33)

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.25

35c)

【0368】

【化163】



30

【0369】

1fと同様にして、実施例35をDMF3ml中で1cからの生成物0.16g（0.50ミリモル）、35bからの生成物0.11g（0.50ミリモル）、トリエチルアミン0.14ml（1.00ミリモル）及びTBTU0.16g（0.50ミリモル）から調製する。

$C_{23}H_{30}Cl_2N_4O_3SxHCl$ (539.14)

$[M+H]^+=513/515/517$

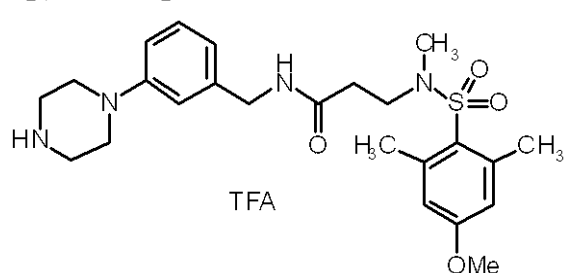
HPLC（方法1）：保持時間=2.43分

実施例36

40

【0370】

【化164】



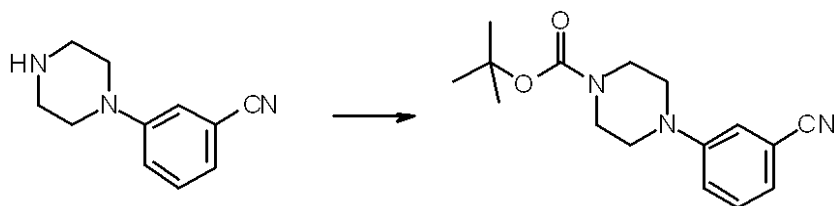
50

【0371】

36a)

【0372】

【化165】



10

【0373】

3-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリル (Tetrahedron 55, 1999, 13285-13300) 2.50g (13.35ミリモル)、Boc-酸無水物3.00g (13.75ミリモル)、DIPEA2.40ml (13.78ミリモル) 及びTHF50mlの混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで真空中で蒸発、乾燥させる。残渣を水に吸収させ、ジエチルエーテルで抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。

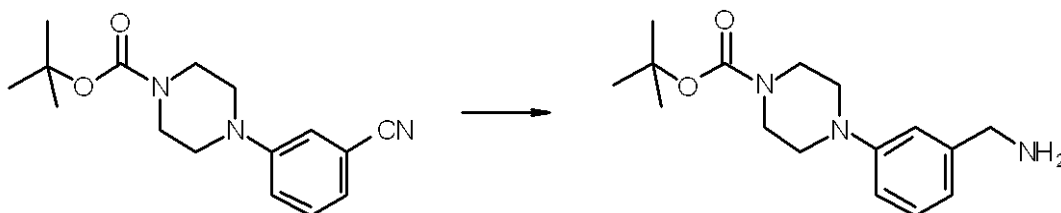
 $C_{16}H_{21}N_3O_2$ (287.36)

 $[M+Na]^+=310$

36b)

【0374】

【化166】



20

【0375】

34bと同様にして、36bを36aからの生成物4.40g (15.31ミリモル)、ラネーニッケル0.7g及びメタノール性アンモニア溶液45mlから調製する。

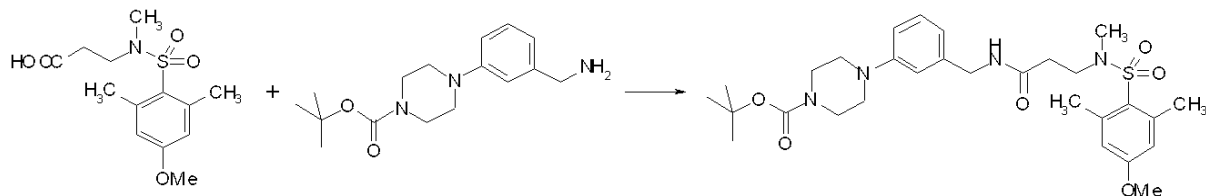
 $C_{16}H_{25}N_3O_2$ (291.39)

 $[M+H]^+=292$

36c)

【0376】

【化167】



40

【0377】

1fと同様にして、36cをTHF10ml中で22cからの生成物0.40g (1.33ミリモル)、36bからの生成物0.43g (1.46ミリモル)、トリエチルアミン0.56ml (3.98ミリモル) 及びTBTU0.43g (1.33ミリモル) から調製する。

 $C_{29}H_{42}N_4O_6S$ (574.73)

 $[M+H]^+=575$

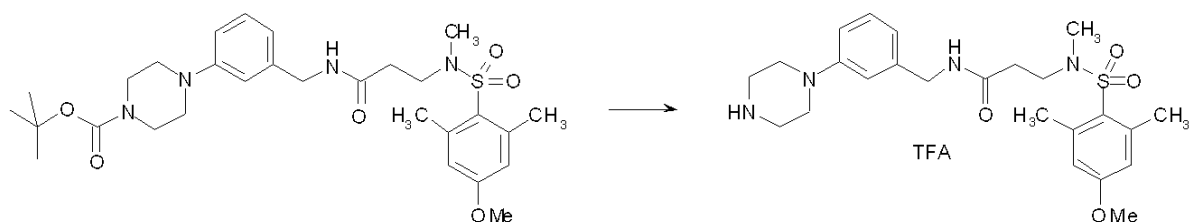
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.53

36d)

【0378】

50

【化 1 6 8】



【 0 3 7 9】

18bと同様にして、実施例36をジクロロメタン5ml中で36cからの生成物0.50g (0.57ミリモル)、TFA0.44mlから調製する。

$C_{18}H_{28}Cl_2N_4O_3SxC_2HF_3O_2$ (588.64)

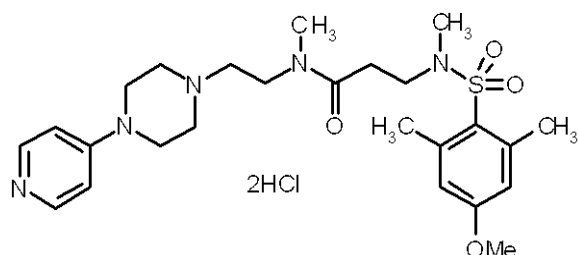
$[M+H]^+ = 475$

HPLC (方法 2) : 保持時間=2.95分

実施例37

【 0 3 8 0】

【化 1 6 9】

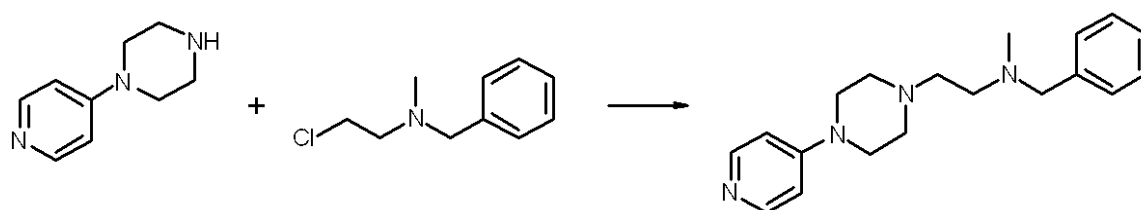


【 0 3 8 1】

37a)

【 0 3 8 2】

【化 1 7 0】



【 0 3 8 3】

1-(4-ピリジル)-ピペラジン (ギリンダス) 2.00g (12.25ミリモル)、カリウム-tert-ブトキシド1.65g (14.70ミリモル) 及びDMSO50mlの混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで1-ベンジルメチルアミノ-2-クロロエタン (Chem. Pharm. Bull. 45, 1997, 996-1007) 2.25g (12.25ミリモル) と合わせる。その反応混合物を周囲温度で一夜攪拌し、次いで氷水に注ぐ。それをジクロロメタンで4回抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1) により精製する。

$C_{19}H_{26}N_4$ (310.44)

$[M+H]^+ = 311$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.22

37b)

【 0 3 8 4】

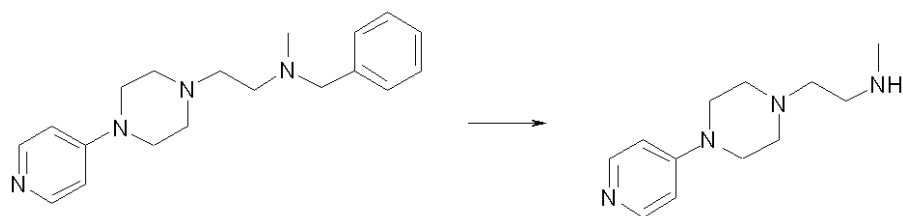
10

20

30

40

【化 1 7 1】



【0 3 8 5】

37aからの生成物1.78g (5.73ミリモル)、水酸化パラジウム0.40g及びメタノール50mlの混合物をオートクレーブ中で40℃で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1）により精製する。

10

 $C_{12}H_{20}N_4$ (220.31)

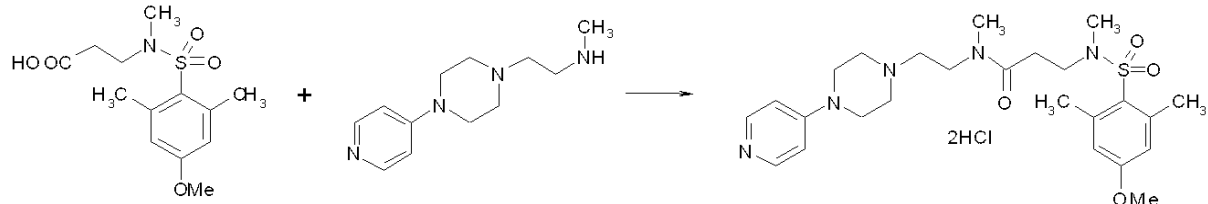
 $[M+H]^+ = 221$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.13

37c)

【0 3 8 6】

【化 1 7 2】



20

【0 3 8 7】

1fと同様にして、実施例37をTHF7ml中で22cからの生成物0.11g (0.35ミリモル)、37bからの生成物0.072g (0.35ミリモル)、トリエチルアミン0.098ml (0.70ミリモル)及びTBTU0.13g (0.42ミリモル)から調製する。

 $C_{25}H_{37}N_5O_4Sx2HCl$ (576.58)

 $[M+H]^+ = 504$

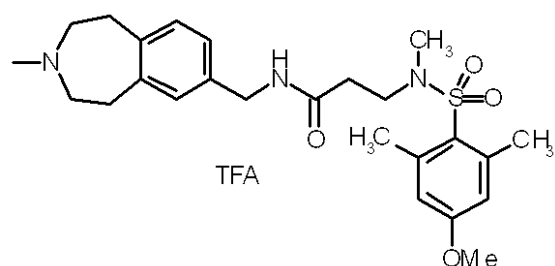
30

HPLC（方法4）：保持時間=2.5分

実施例38

【0 3 8 8】

【化 1 7 3】



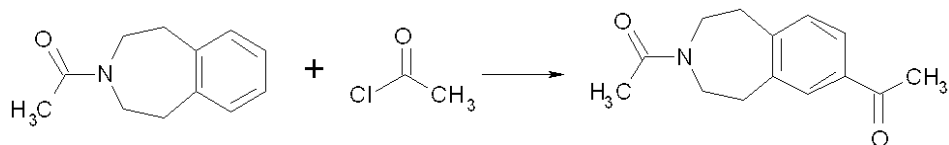
40

【0 3 8 9】

38a)

【0 3 9 0】

【化 1 7 4】



【0 3 9 1】

塩化アルミニウム（メルク）4.44g（33.29ミリモル）及びジクロロエタン16mlの混合物を取り、塩化アセチル（アルドリッチ）1.24ml（17.44ミリモル）を氷浴で冷却しながら徐々に添加する。その混合物を周囲温度で30分間攪拌する。次いでジクロロエタン7ml中の1-(1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-エタノン（J. Med. Chem. 46, 2003, 4952-4964）3.00g（15.85ミリモル）をその反応混合物に徐々に添加する。周囲温度で2時間攪拌した後、その反応混合物を6M HCl及び氷の混合物に注ぐ。相分離後、水相をジクロロメタンで3回抽出する。合わせた有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をジエチルエーテルですり碎き、濾過し、乾燥させる。

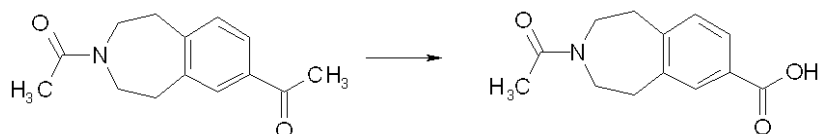
$C_{14}H_{17}NO_2$ (231.29)

$[M+H]^+=232$

38b)

【0 3 9 2】

【化 1 7 5】



【0 3 9 3】

38aからの生成物2.86g（12.37ミリモル）及び2.5M水酸化ナトリウム溶液の混合物を周囲温度で臭素2.48ml（48.23ミリモル）と徐々に合わせる。次いでその反応混合物を周囲温度で1時間攪拌する。生成した沈殿を濾過し、濾液をMTB-エーテルで抽出する。次いで水相を氷浴で冷却しながら濃HCl及び少量の次亜硫酸ナトリウム溶液と混合する。生成した沈殿を濾過し、循環空気乾燥機中で30℃で乾燥させる。

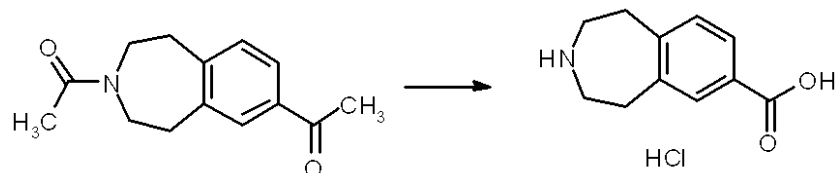
$C_{13}H_{15}NO_3$ (233.26)

$[M+H]^+=234$

38c)

【0 3 9 4】

【化 1 7 6】



【0 3 9 5】

38bからの生成物2.12g（9.09ミリモル）及び6M HCl 20mlの混合物を3.5日間にわたって100℃に加熱する。次いでその反応混合物を氷及びエタノールの混合物で冷却する。生成した沈殿を濾過し、少量の冷却アセトン及びジエチルエーテルで洗浄し、デシケーター中で乾燥させる。

$C_{11}H_{13}NO_2 \cdot xHCl$ (227.69)

$[M+H]^+=192$

38d)

【0 3 9 6】

10

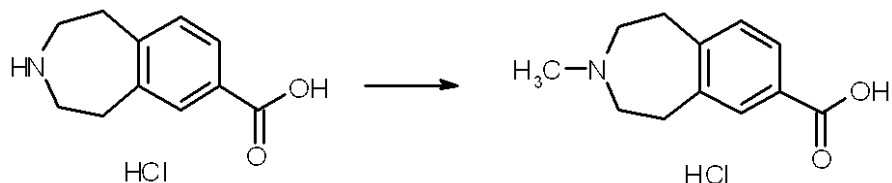
20

30

40

50

【化 1 7 7】



【0 3 9 7】

最初に50%の水酸化ナトリウム溶液0.94ml (17.83ミリモル)、次いで37%のホルマリン溶液2.66ml (35.66ミリモル)を38cからの生成物2.03g (8.92ミリモル)及びギ酸3.36ml (89.16ミリモル)の混合物に徐々に添加する。その反応混合物を2時間にわたって70℃に加熱し、次いで真空中で蒸発、乾燥させる。残渣を水及び濃HClと合わせ、再度蒸発、乾燥させる。粗生成物を少量の水-冷水ですり碎き、濾過し、循環空気乾燥機中で60℃で乾燥させる。

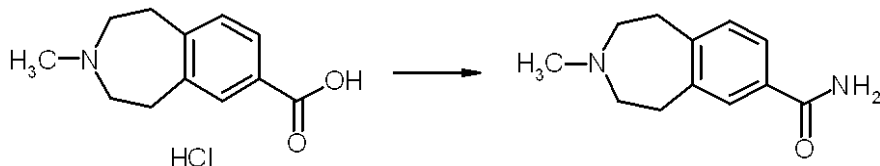
$C_{12}H_{15}NO_2 \cdot xHCl$ (241.71)

$[M+H]^+ = 206$

38e)

【0 3 9 8】

【化 1 7 8】



【0 3 9 9】

1fと同様にして、38eをTHF30ml中で38dからの生成物2.00g (8.27ミリモル)、ジオキサン中0.5Mのアンモニア (アルドリッチ) 18.20ml (9.10ミリモル)、トリエチルアミン3.46ml (24.82ミリモル)及びTBTU3.19g (9.93ミリモル)から調製する。

$C_{12}H_{16}N_2O$ (204.27)

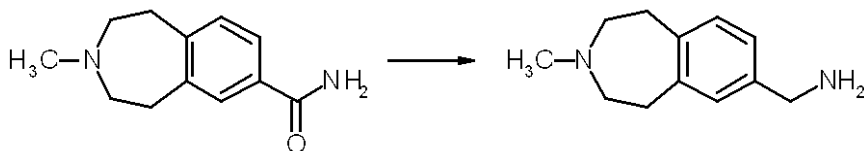
$[M+H]^+ = 205$

HPLC (方法 2) : 保持時間=1.54分

38f)

【0 4 0 0】

【化 1 7 9】



【0 4 0 1】

THF中1Mの水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 5.20ml (5.20ミリモル)及びTHF18mlの混合物を50℃に加熱し、38eからの生成物0.84g (2.64ミリモル)と徐々に合わせる。次いでその反応混合物を50℃で30分間攪拌する。次いでそれを-20℃に冷却し、その反応混合物を最初に水とTHFの混合物、次いで2M水酸化ナトリウム溶液で反応停止する。それを周囲温度で1時間攪拌する。生成した沈殿を濾過し、濾液を真空中で蒸発、乾燥させる。残渣をジクロロメタンに吸収させ、飽和硫酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。

$C_{12}H_{18}N_2$ (190.28)

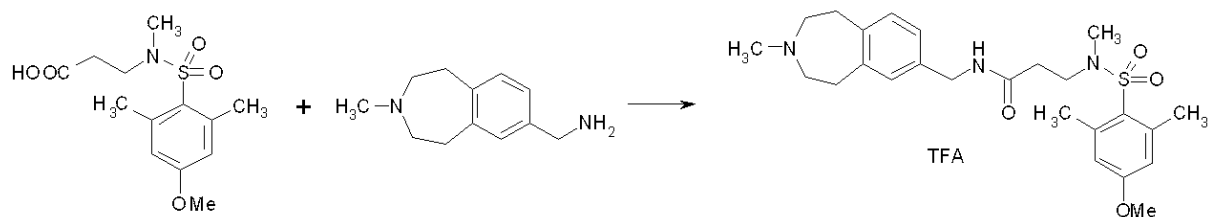
$[M+H]^+ = 191$

HPLC (方法 2) : 保持時間=2.21分

38g)

【0402】

【化180】



【0403】

10

1fと同様にして、実施例38をTHF5ml中で22cからの生成物0.19g (0.63ミリモル)、38fからの生成物0.12g (0.63ミリモル)、トリエチルアミン0.26ml (1.89ミリモル) 及びTBTU0.20g (0.63ミリモル) から調製する。

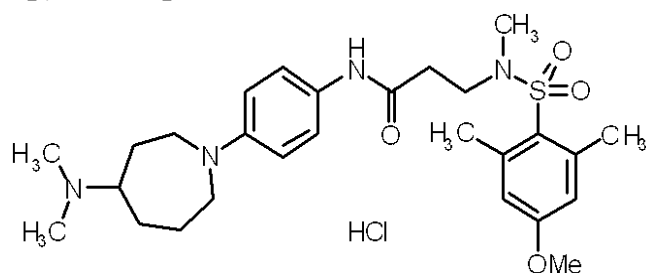
 $C_{25}H_{35}N_3O_4Sx C_2HF_3O_2$ (587.65)
[M+H]⁺=474

HPLC (方法4) : 保持時間=2.98分

実施例39

【0404】

【化181】



20

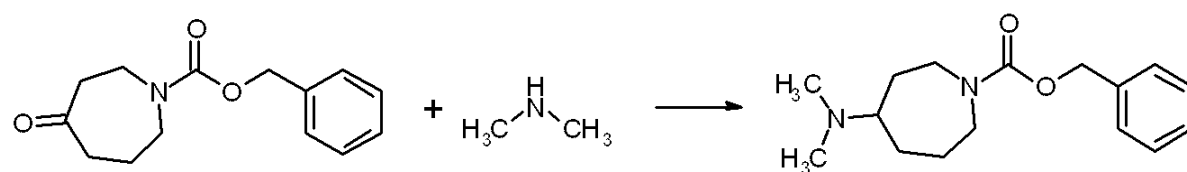
【0405】

39a)

【0406】

30

【化182】



【0407】

ベンジル4-オキソ-アゼパン-1-カルボキシレート (タイガー) 1.50g (6.07ミリモル)、THF中2Mのジメチルアミン (アルドリッチ) 20ml (40.00ミリモル) 及び酢酸0.34ml (6.07ミリモル) の混合物を周囲温度で20分間攪拌し、次いでトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (アルドリッチ) 3.82g (18.00ミリモル) と合わせる。その混合物を周囲温度で一晩攪拌する。次いでその反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と混合し、酢酸エチルで抽出する。有機抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/4-12%の (メタノール+10%のアンモニア)) により精製する。

40

 $C_{16}H_{24}N_2O_2$ (276.37)
[M+H]⁺=277

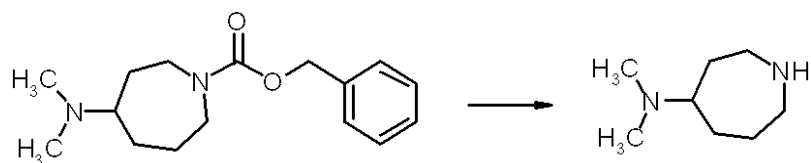
HPLC (方法1) : 保持時間=2.12分

39b)

50

【0408】

【化183】



【0409】

39aからの生成物1.00g (3.62ミリモル)、0.10gのパラジウム／木炭 (10%) 及びメタノール30mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。次いで触媒を濾別し、

10

濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

$C_8H_{18}N_2$ (142.24)

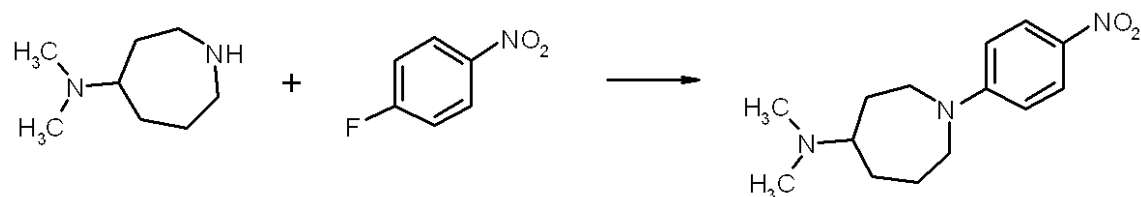
$[M+H]^+=143$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.12

39c)

【0410】

【化184】



20

【0411】

1dと同様にして、39cをDMF5ml中で39bからの生成物0.56g (4.37ミリモル)、4-フルオロ-ニトロベンゼン (アルドリッチ) 0.64g (4.50ミリモル)、トリエチルアミン0.65ml (4.60ミリモル) から調製する。

$C_{14}H_{21}N_3O_2$ (263.34)

$[M+H]^+=264$

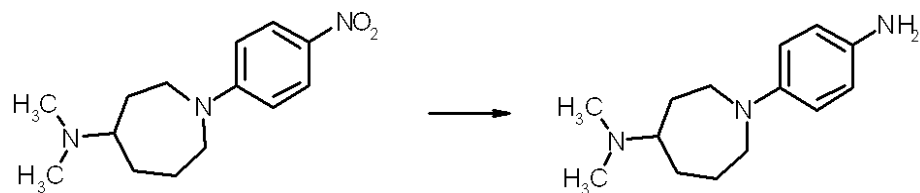
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.60

30

39d)

【0412】

【化185】



【0413】

40

8bと同様にして、39dをメタノール30ml中で39cからの生成物0.94g (3.55ミリモル) 及び0.10gのパラジウム／木炭 (10%) から調製する。

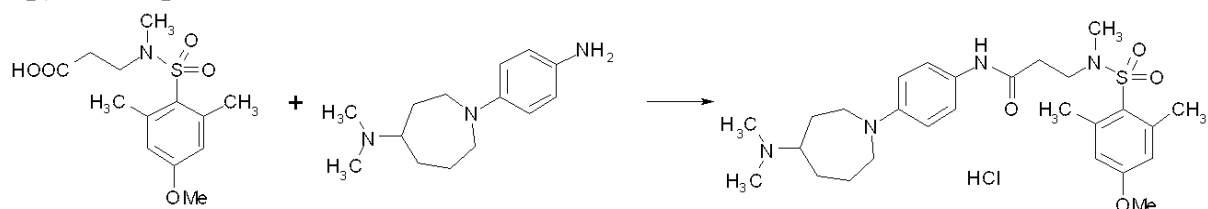
$C_{14}H_{23}N_3O_2$ (233.35)

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.15

39e)

【0414】

【化 1 8 6】



【 0 4 1 5】

1fと同様にして、実施例39をDMF15ml中で22cからの生成物0.30g (1.00ミリモル)、39dからの生成物0.23g (1.00ミリモル)、トリエチルアミン0.42ml (3.00ミリモル) 及びTBTU0.32g (1.00ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{40}N_4O_4SxHCl$ (553.16)

$[M+H]^+=517$

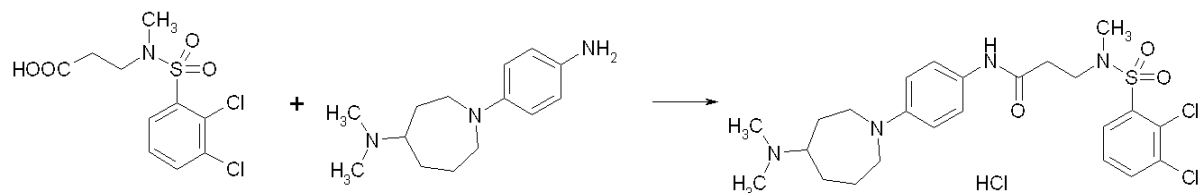
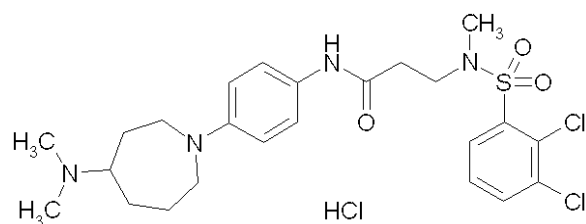
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.42

HPLC (方法5): 保持時間=1.50分

実施例40

【 0 4 1 6】

【化 1 8 7】



【 0 4 1 7】

1fと同様にして、実施例40をDMF5ml中で1cからの生成物0.16g (0.50ミリモル)、39dからの生成物0.12g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.50ミリモル) 及びTBTU0.16g (0.50ミリモル) から調製する。

$C_{24}H_{32}Cl_2N_4O_3SxHCl$ (563.97)

$[M+H]^+=527/529/531$

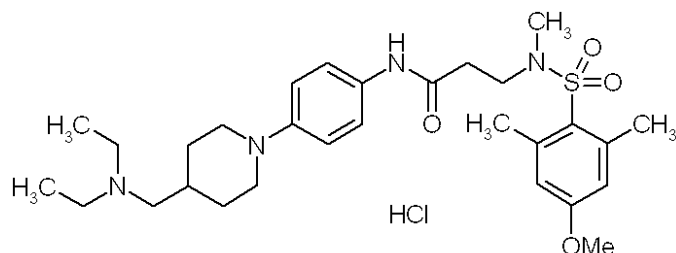
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア6:1:0.2、Rf値=0.48

HPLC (方法5): 保持時間=1.53分

実施例41

【 0 4 1 8】

【化 1 8 8】



【 0 4 1 9】

10

20

30

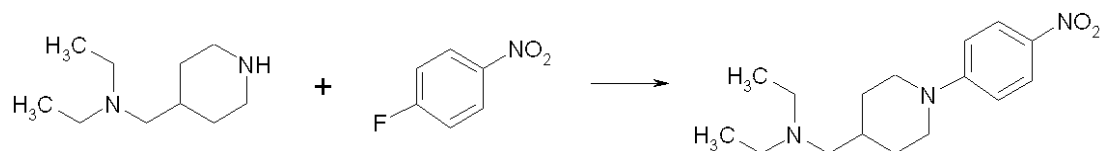
40

50

41a)

【0420】

【化189】



【0421】

1dと同様にして、41aをDMF12ml中でジエチル-ピペリジン-4-イルメチル-アミン (Chem. Pharm. Bull. 42, 1994, 74-84) 1.00g (5.87ミリモル)、4-フルオロ-ニトロベンゼン (アルドリッチ) 0.83g (5.87ミリモル)、トリエチルアミン1.14ml (8.20ミリモル) から調製する。

10

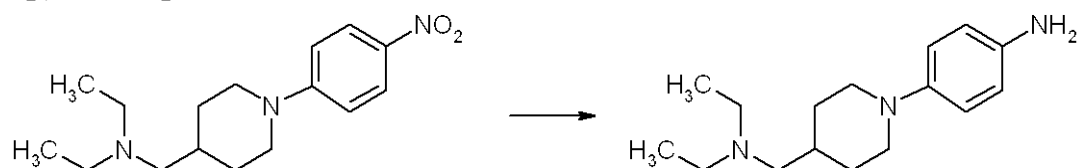
C₁₆H₂₅N₃O₂ (291.39)[M+H]⁺=292

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.5

41b)

【0422】

【化190】



20

【0423】

41aからの生成物0.40g (1.37ミリモル)、0.10gのパラジウム/木炭 (10%) 及びメタノール30mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。次いで触媒を濾別し、濾液を真空中で蒸発、乾燥させる。

C₁₆H₂₇N₃ (261.41)

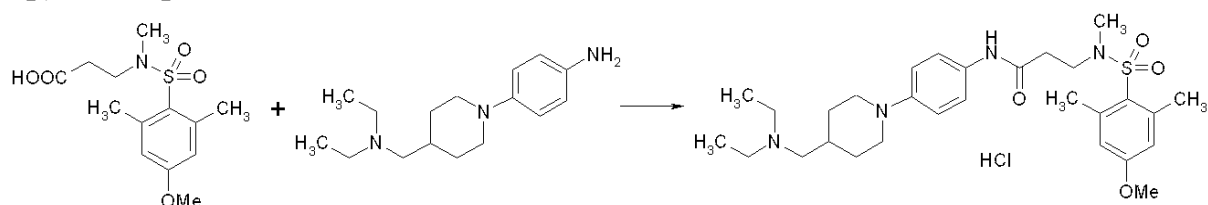
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.1

30

41c)

【0424】

【化191】



【0425】

40

1fと同様にして、実施例41をTHF7ml及びDMF1ml中で22cからの生成物0.40g (1.34ミリモル)、41bからの生成物0.35g (1.34ミリモル)、トリエチルアミン0.47ml (3.35ミリモル) 及びTBTU0.43g (1.34ミリモル) から調製する。

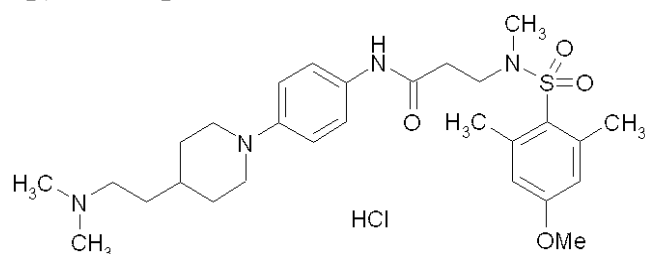
C₂₉H₄₄N₄O₄SxHCl (581.21)[M+H]⁺=545

HPLC (方法5): 保持時間=1.42分

実施例42

【0426】

【化 1 9 2】

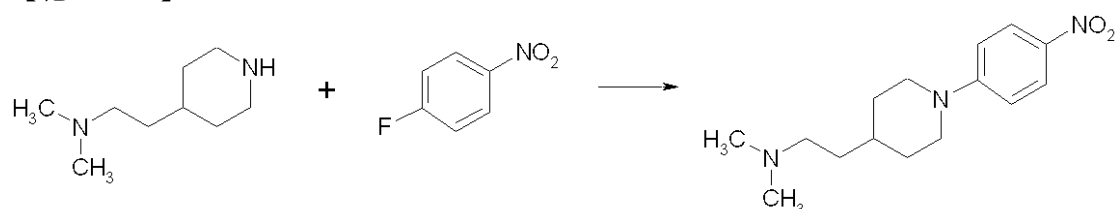


【 0 4 2 7】

42a)

【 0 4 2 8】

【化 1 9 3】



【 0 4 2 9】

1dと同様にして、42aをDMF15ml中でジメチル-(2-ピペリジン-4-イル-エチル)-アミン (J. Med. Chem. 36, 1993, 162-165) 1.88g (12.00ミリモル)、4-フルオロ-ニトロベンゼン (アルドリッチ) 1.69g (12.00ミリモル)、トリエチルアミン2.37ml (17.00ミリモル) から調製する。

 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ (277.36)

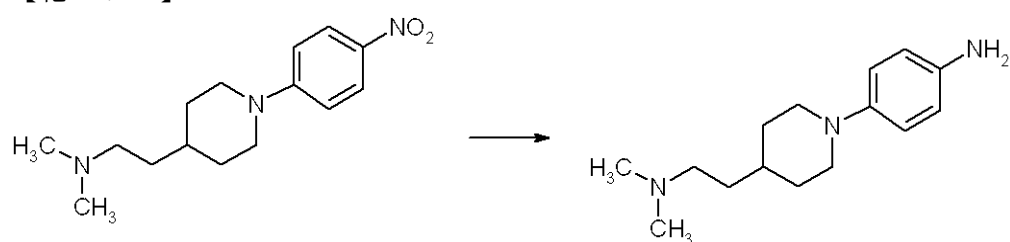
 $[\text{M}+\text{H}]^+=278$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、 R_f 値=0.2

42b)

【 0 4 3 0】

【化 1 9 4】



【 0 4 3 1】

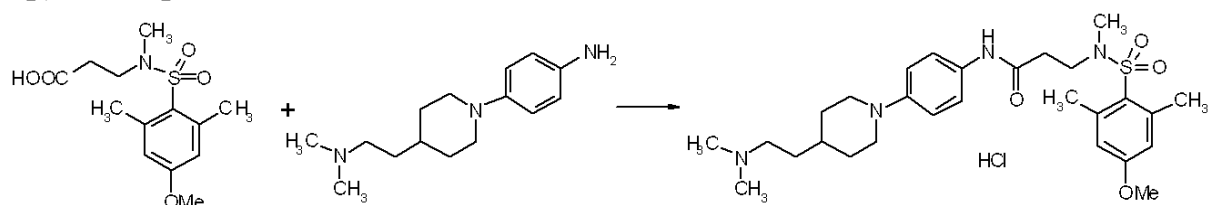
42aからの生成物0.30g (1.08ミリモル)、0.10gのパラジウム/木炭 (10%) 及びメタノール30mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。次いで触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

 $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3$ (247.38)

42c)

【 0 4 3 2】

【化 1 9 5】



10

20

30

40

50

【0433】

1fと同様にして、実施例42をTHF7ml及びDMF1ml中で22cからの生成物0.33g（1.08ミリモル）、42bからの生成物0.27g（1.08ミリモル）、トリエチルアミン0.38ml（2.70ミリモル）及びTBTU0.35g（1.08ミリモル）から調製する。

$C_{28}H_{42}N_4O_4S$ （530.72）

$[M+H]^+=531$

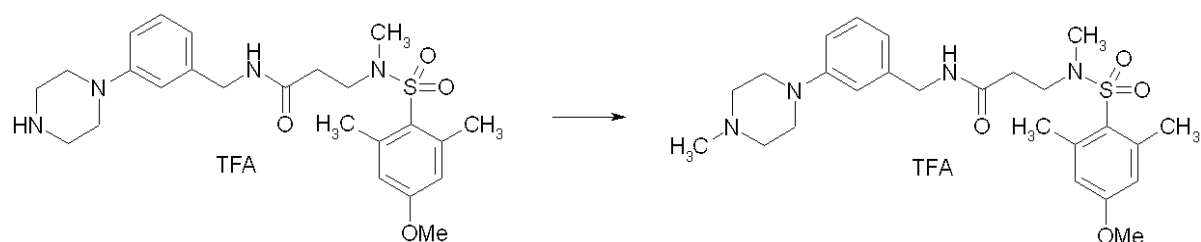
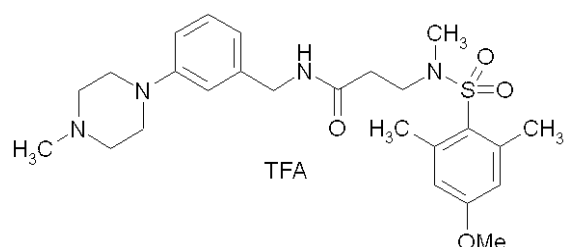
HPLC（方法5）：保持時間=1.41分

実施例43

【0434】

【化196】

10



20

【0435】

36dからの生成物0.15g（0.25ミリモル）、ヨウ化メチル（アルドリッチ）0.025ml（0.40ミリモル）、炭酸カリウム0.10ml（0.75ミリモル）及びアセトニトリル5mlの混合物を周囲温度で一晩攪拌する。次いでその反応混合物を10%のTFAと合わせ、生成物を分取HPLCにより分離する。

$C_{25}H_{36}N_4O_4SxC_2HF_3O_2$ （602.67）

$[M+H]^+=489$

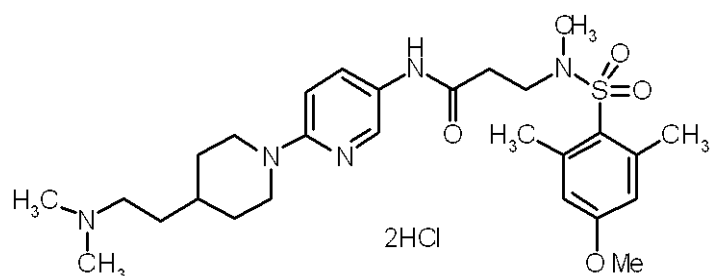
HPLC（方法2）：保持時間=2.99分

実施例44

【0436】

【化197】

30



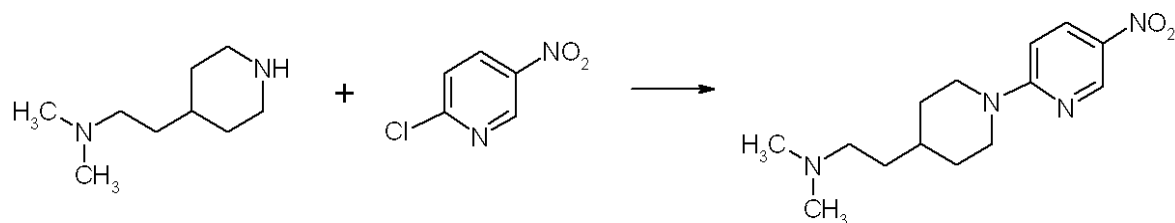
40

【0437】

44a)

【0438】

【化 1 9 8】



【0 4 3 9】

ジメチル-(2-ピペリジン-4-イル-エチル)-アミン (J. Med. Chem. 36, 1993, 162-165) 0.72g (4.61ミリモル)、2-クロロ-5-ニトロピリジン (フルカ) 0.73g (4.61ミリモル)、炭酸カリウム1.30g (9.41ミリモル) 及びTHF100mlの混合物を週末にわたって周囲温度で攪拌する。沈殿を濾過し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール 19:1~4:1) により精製する。

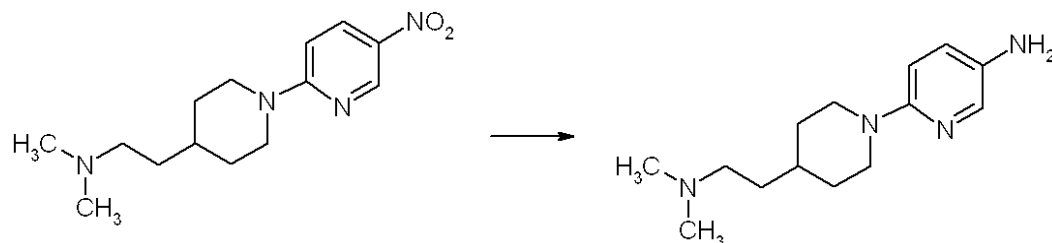
$C_{14}H_{22}N_4O_2$ (278.35)

$[M+H]^+=279$

44b)

【0 4 4 0】

【化 1 9 9】



【0 4 4 1】

44aからの生成物0.26g (0.93ミリモル)、0.05gのパラジウム/木炭 (10%) 及びメタノール30mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。次いで触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

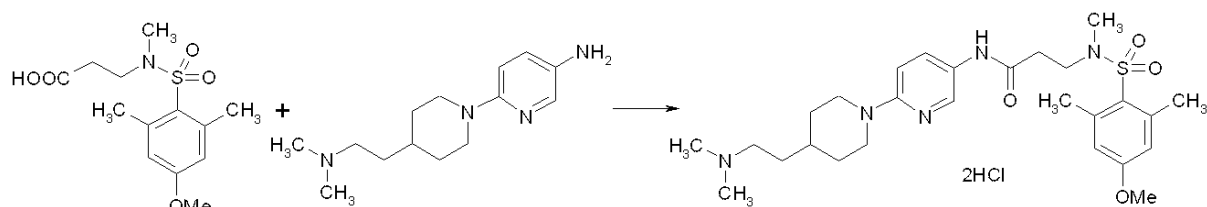
$C_{14}H_{24}N_4$ (248.37)

$[M+H]^+=249$

44c)

【0 4 4 2】

【化 2 0 0】



【0 4 4 3】

1fと同様にして、実施例44をTHF40ml及びDMF5ml中で22cからの生成物0.12g (0.40ミリモル)、44bからの生成物0.10g (0.40ミリモル)、トリエチルアミン0.069ml (0.50ミリモル) 及びTBTU0.14g (0.44ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{41}N_5O_4S \cdot 2HCl$ (604.63)

$[M+H]^+=532$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.40分

実施例45

【0 4 4 4】

10

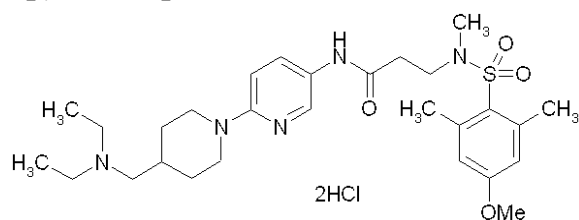
20

30

40

50

【化 2 0 1】

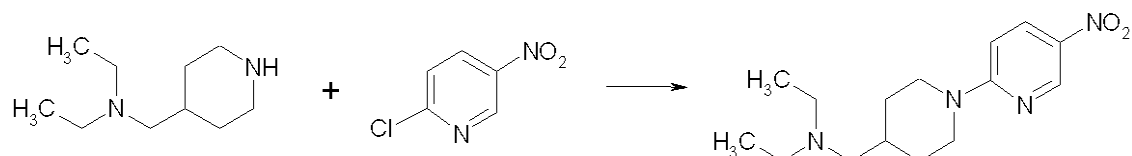


【 0 4 4 5】

45a)

【 0 4 4 6】

【化 2 0 2】



【 0 4 4 7】

44aと同様にして、45aをTHF100ml中でジエチル-ピペリジン-4-イルメチル-アミン (Chem. Pharm. Bull. 42, 1994, 74-84) 1.00g (5.87ミリモル)、2-クロロ-5-ニトロピリジン (フルカ) 0.93g (5.87ミリモル) 及び炭酸カリウム1.70g (12.30ミリモル) から調製する。

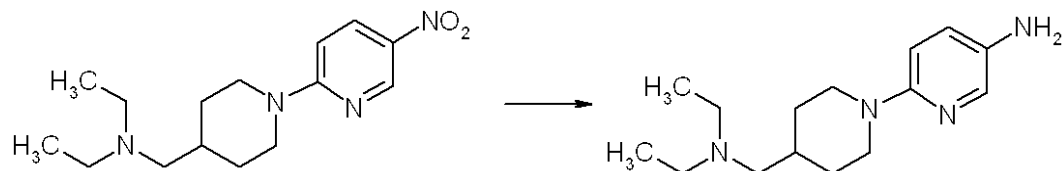
 $C_{15}H_{24}N_4O_2$ (292.38)

 $[M+H]^+ = 293$

45b)

【 0 4 4 8】

【化 2 0 3】



【 0 4 4 9】

45aからの生成物0.20g (0.68ミリモル)、0.03gのパラジウム／木炭 (10%) 及びメタノール30mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。次いで触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

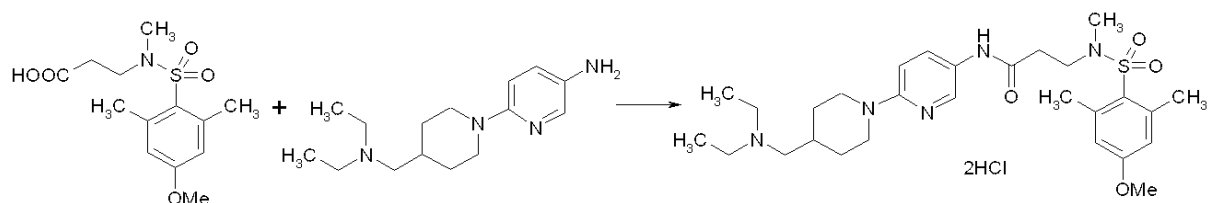
 $C_{15}H_{26}N_4$ (262.39)

 $[M+H]^+ = 263$

45c)

【 0 4 5 0】

【化 2 0 4】



【 0 4 5 1】

1fと同様にして、実施例45をTHF40ml及びDMF5ml中で22cからの生成物0.16g (0.53ミリモル)、45bからの生成物0.14g (0.53ミリモル)、トリエチルアミン0.096ml (0.69ミリモル) 及びTBTU0.19g (0.58ミリモル) から調製する。

10

20

30

40

50

$C_{28}H_{43}N_5O_4Sx2HCl$ (618.66)

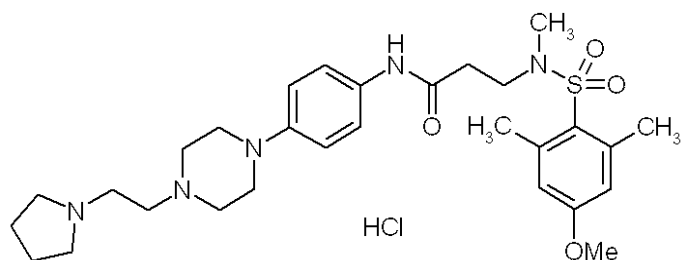
$[M+H]^+=546$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.40分

実施例46

【0452】

【化205】



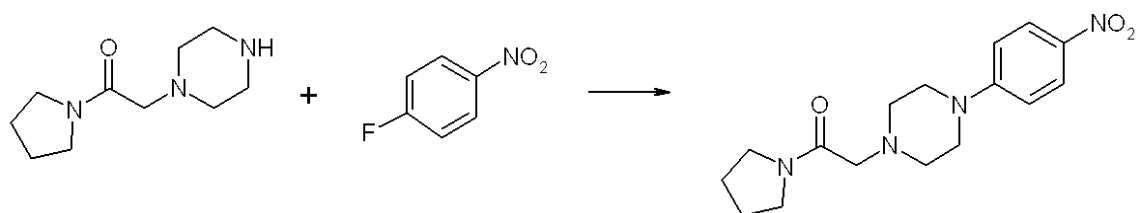
10

【0453】

46a)

【0454】

【化206】



20

【0455】

1dと同様にして、46aをDMF25ml中で2-ピペラジン-1-イル-1-ピロリジン-1-イル-エタノン (チェス) 3.00g (15.21ミリモル)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (アルドリッチ) 2.15g (15.21ミリモル) 及びトリエチルアミン3.07ml (22.00ミリモル) から調製する。

$C_{16}H_{22}N_4O_3$ (318.37)

$[M+H]^+=319$

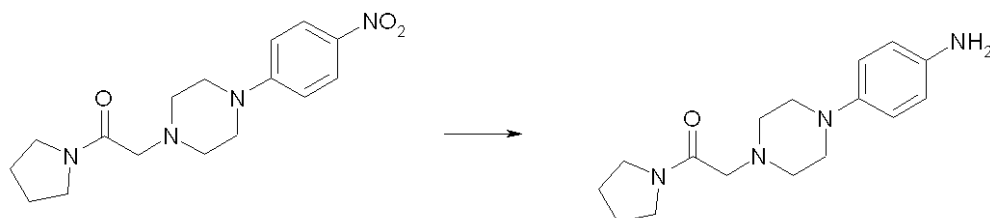
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.4

30

46b)

【0456】

【化207】



40

【0457】

46aからの生成物3.00g (9.42ミリモル)、0.30gのパラジウム/木炭 (10%) 及びメタノール200mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。次いで触媒を濾別し、濾液を真空中で蒸発、乾燥させる。

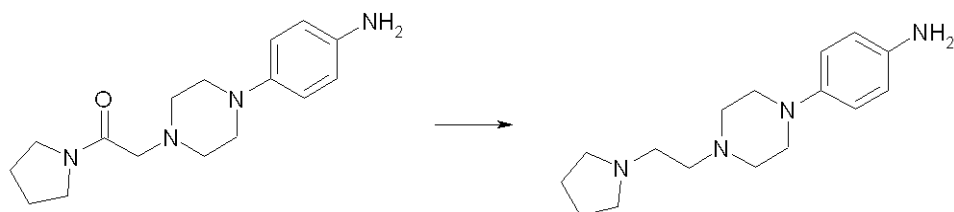
$C_{16}H_{24}N_4O$ (288.39)

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.42

46c)

【0458】

【化 2 0 8】



【 0 4 5 9】

THF中1Mの水素化リチウムアルミニウム（アルドリッチ）30.00ml（30.00ミリモル）をTHF50mlに入れ、周囲温度で46bからの生成物2.70g（9.36ミリモル）及びTHF20mlの混合物と合わせる。次いでその反応混合物を周囲温度で3時間攪拌し、次いで氷浴で冷却しながら20%の水酸化ナトリウム溶液と合わせる。生成した沈殿を濾過し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

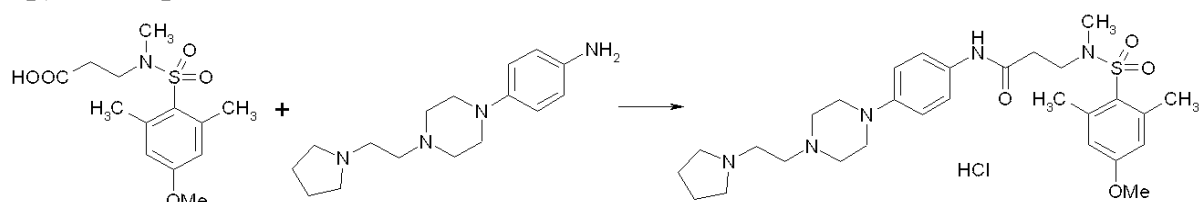
10

$C_{16}H_{26}N_4$ (274.40)

46d)

【 0 4 6 0】

【化 2 0 9】



20

【 0 4 6 1】

1fと同様にして、実施例46をTHF7ml及びDMF1ml中で22cからの生成物0.30g（1.00ミリモル）、46cからの生成物0.27g（1.00ミリモル）、トリエチルアミン0.35ml（2.50ミリモル）及びTBTU0.32g（1.00ミリモル）から調製する。

$C_{29}H_{43}N_5O_4SxHCl$ (594.21)

$[M+H]^+ = 558$

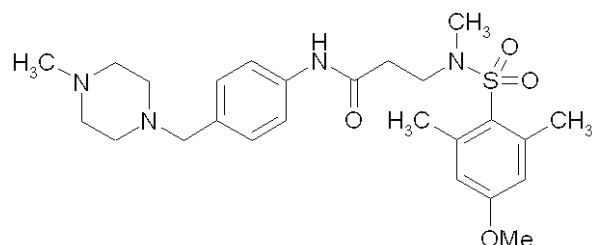
HPLC（方法5）：保持時間=1.43分

30

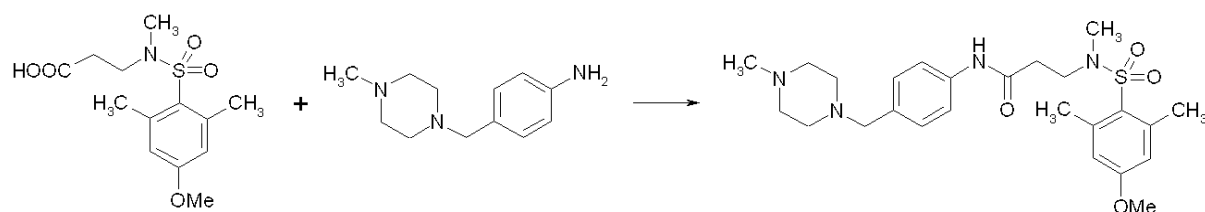
実施例47

【 0 4 6 2】

【化 2 1 0】



40



【 0 4 6 3】

1fと同様にして、実施例47をTHF5ml中で22cからの生成物0.20g（0.66ミリモル）、4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミン（Med. Chem. Res. 9, 1999, 149-16

50

1) 0.14g (0.66ミリモル)、トリエチルアミン0.28ml (1.99ミリモル) 及びTBTU0.21g (0.66ミリモル) から調製する。

$C_{25}H_{36}N_4O_4S$ (488.64)

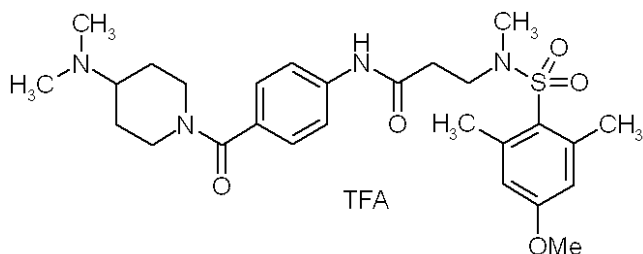
$[M+H]^+=489$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.42分

実施例48

【0464】

【化211】



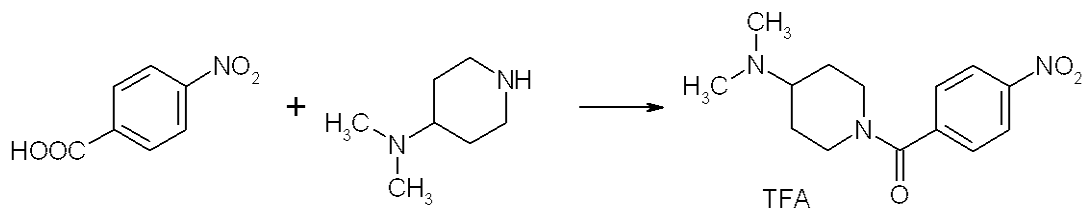
10

【0465】

48a)

【0466】

【化212】



20

【0467】

1fと同様にして、48aをDMF8ml中で4-ニトロ安息香酸（アルドリッチ）0.24g (1.45ミリモル)、4-ジメチルアミノ-ピペリジン（アルファ・アエサル）0.19g (1.45ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.52ミリモル) 及びTBTU0.49g (1.52ミリモル) から調製する。

30

$C_{14}H_{19}N_3O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ (391.34)

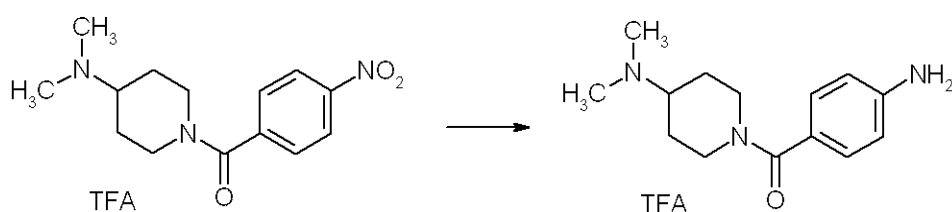
$[M+H]^+=278$

HPLC (方法2) : 保持時間=2.29分

48b)

【0468】

【化213】



40

【0469】

48aからの生成物0.36g (0.92ミリモル)、0.092gのパラジウム／木炭（10%）及びメタノール5mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。次いで触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{14}H_{21}N_3O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ (361.36)

$[M+H]^+=248$

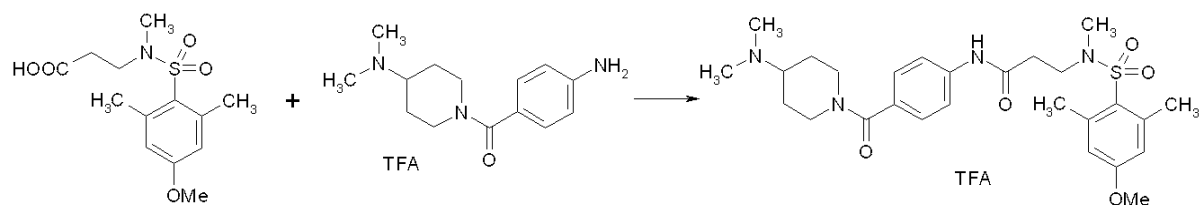
HPLC (方法2) : 保持時間=0.66分

48c)

50

【0470】

【化214】



【0471】

1fと同様にして、実施例48をTHF3ml中で22cからの生成物0.15g (0.50ミリモル)、48bからの生成物0.18g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.49ミリモル) 及びTBTU0.16g (0.50ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{38}N_4O_5Sx C_2HF_3O_2$ (644.70)

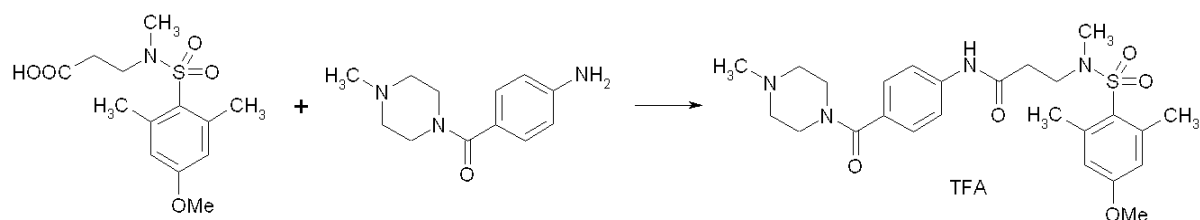
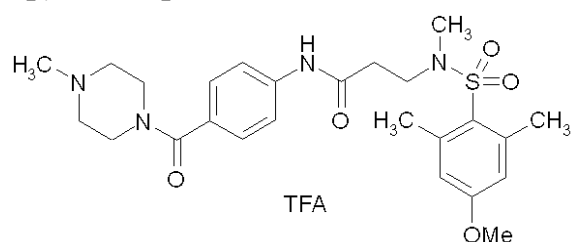
$[M+H]^+ = 531$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.48分

実施例49

【0472】

【化215】



【0473】

1fと同様にして、実施例49をTHF3ml中で22cからの生成物0.15g (0.50ミリモル)、(4-アミノフェニル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)-メタンオン (J. Org. Chem. 24, 1959, 45 9-463) 0.11g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.49ミリモル) 及びTBTU0.16g (0.50ミリモル) から調製する。

$C_{25}H_{34}N_4O_5Sx C_2HF_3O_2$ (616.65)

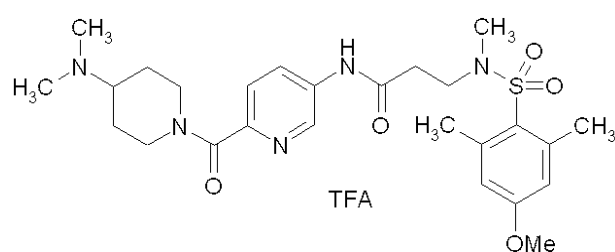
$[M+H]^+ = 503$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.47分

実施例50

【0474】

【化216】



10

20

30

40

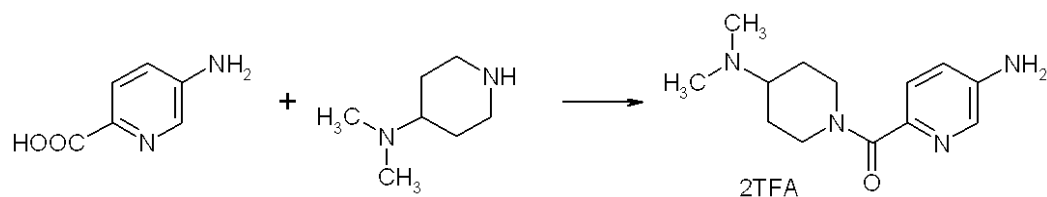
50

【 0 4 7 5 】

50a)

【 0 4 7 6 】

【 化 2 1 7 】



10

【 0 4 7 7 】

1fと同様にして、50aをDMF24ml中で5-アミノ-ピリジン-2-カルボン酸 (Pharm. Acta Helv. 44, 1969, 637-643) 0.60g (4.34ミリモル)、4-ジメチルアミノ-ピペリジン (アルファ・アエサル) 0.56g (4.34ミリモル)、トリエチルアミン0.64ml (4.56ミリモル) 及びTBTU1.46g (4.56ミリモル) から調製する。

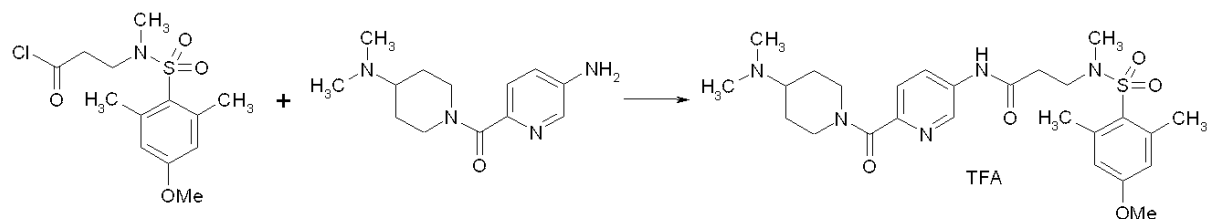
$C_{13}H_{20}N_4O \cdot 2C_2HF_3O_2$ (476.37)

HPLC (方法 2) : 保持時間=0.65分

50b)

【 0 4 7 8 】

【 化 2 1 8 】



20

【 0 4 7 9 】

27cからの生成物0.64g (1.99ミリモル)、50aからの生成物1.90g (2.39ミリモル)、DMAP0.08g (0.33ミリモル) 及びクロロベンゼン16mlの混合物を39時間にわたって15℃に加熱する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。生成物を分取HPLCにより得る。

30

$C_{26}H_{37}N_5O_5S \cdot C_2HF_3O_2$ (645.69)

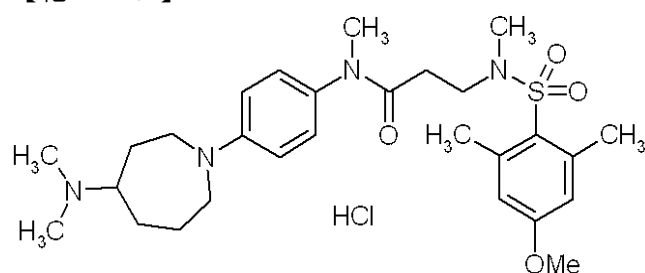
$[M+H]^+ = 532$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.44分

実施例51

【 0 4 8 0 】

【 化 2 1 9 】



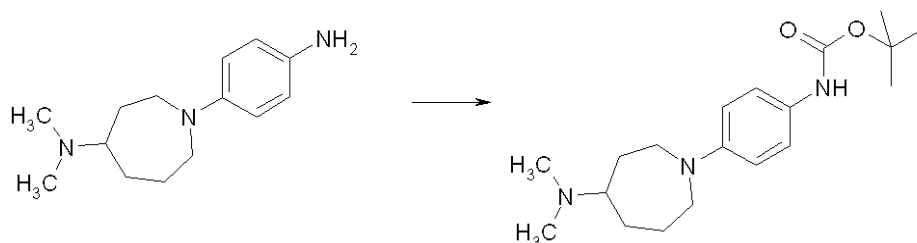
40

【 0 4 8 1 】

51a)

【 0 4 8 2 】

【化 2 2 0】



【 0 4 8 3】

39dからの生成物0.26g (1.11ミリモル)、Boc-酸無水物0.27g (1.22ミリモル)、トリエチルアミン0.17ml (1.22ミリモル) 及びジクロロメタン15mlの混合物を周囲温度で一夜攪拌する。次いでその反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{19}H_{31}N_3O_2$ (333.47)

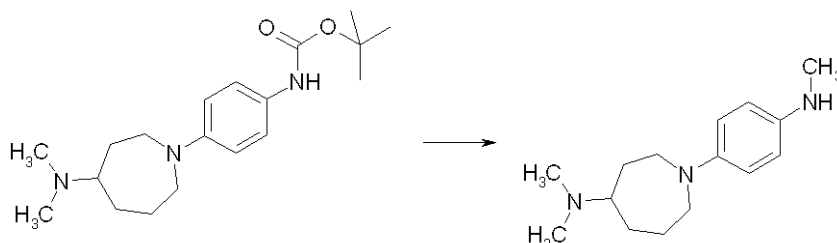
$[M+H]^+=334$

HPLC (方法 1) : 保持時間=2.40分

51b)

【 0 4 8 4】

【化 2 2 1】



【 0 4 8 5】

水素化リチウムアルミニウム0.13g (3.40ミリモル)をTHF5mlに入れ、60℃に加熱し、THF5ml中の51aからの生成物0.38g (1.14ミリモル)と合わせる。次いでその反応混合物を4時間還流し、周囲温度で一夜攪拌する。次いでその反応混合物を水及び1M水酸化ナトリウム溶液で反応停止する。生成した沈殿をセライトにより濾過し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

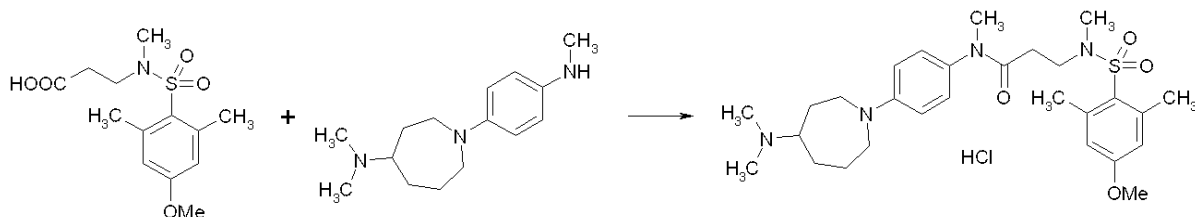
$C_{15}H_{25}N_3$ (247.38)

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア4:1:0.2、Rf値=0.68

51c)

【 0 4 8 6】

【化 2 2 2】



【 0 4 8 7】

1fと同様にして、実施例51をDMF8ml中で22cからの生成物0.15g (0.50ミリモル)、51bからの生成物0.12g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.50ミリモル) 及びTBTU0.18g (0.55ミリモル) から調製する。

$C_{28}H_{42}N_4O_4SxHCl$ (567.18)

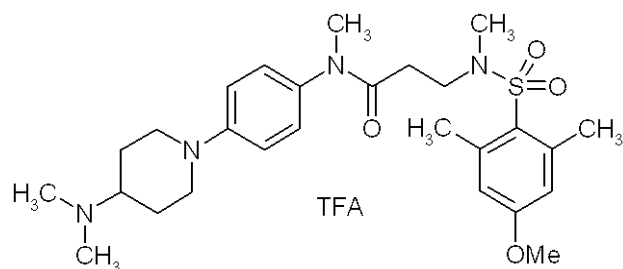
$[M+H]^+=531$

HPLC（方法1）：保持時間=2.5分

実施例52

【0488】

【化223】



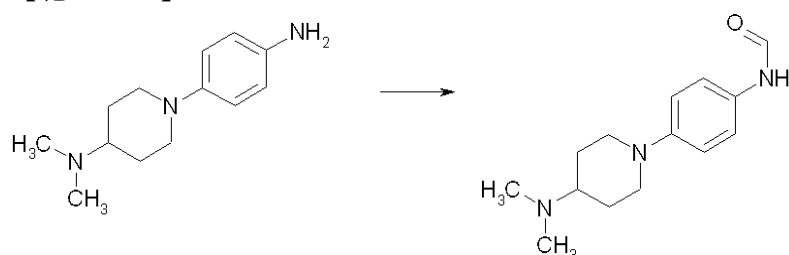
10

【0489】

52a)

【0490】

【化224】



20

【0491】

無水酢酸0.70ml（7.36ミリモル）を窒素雰囲気下に置き、氷浴で冷却しながらギ酸0.42 ml（9.06ミリモル）と徐々に合わせる。その反応混合物を2時間にわたって50-60℃に加熱し、次いで氷浴で冷却しながらジクロロメタン7ml中の8bからの生成物0.50g（2.28ミリモル）と合わせる。周囲温度で20分間攪拌した後、その反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1）により精製する。

30

$C_{14}H_{21}N_3O$ (247.34)

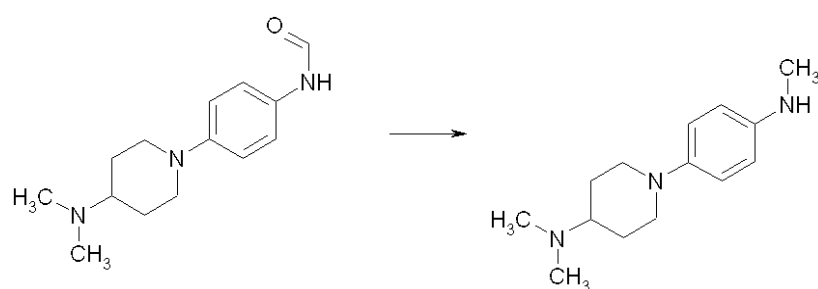
$[M+H]^+=248$

HPLC（方法5）：保持時間=0.50分

52b)

【0492】

【化225】



40

【0493】

51bと同様にして、52bをTHF10ml中で水素化リチウムアルミニウム0.17g（4.51ミリモル）及び52aからの生成物0.58g（2.34ミリモル）から調製する。

$C_{14}H_{23}N_3$ (233.35)

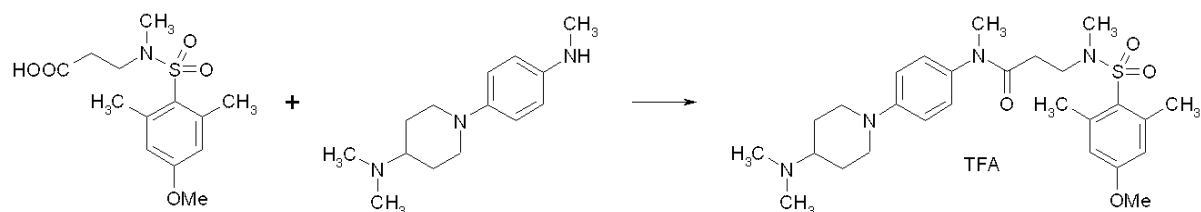
TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.5

52c)

50

【0494】

【化226】



【0495】

1fと同様にして、実施例52をTHF4ml中で22cからの生成物0.21g (0.68ミリモル)、52bからの生成物0.24g (0.68ミリモル)、トリエチルアミン0.28ml (2.04ミリモル) 及びTBTU0.22g (0.68ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{40}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$ (630.72)

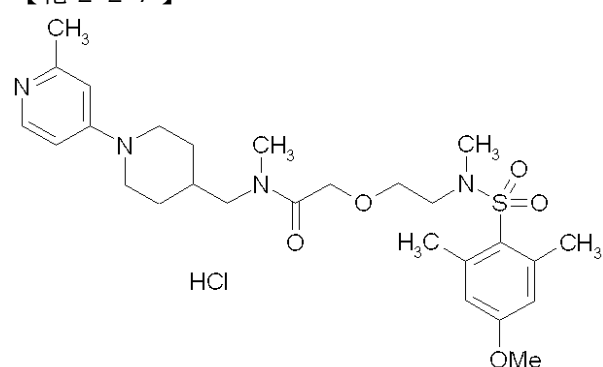
$[M+H]^+ = 517$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.50分

実施例53

【0496】

【化227】

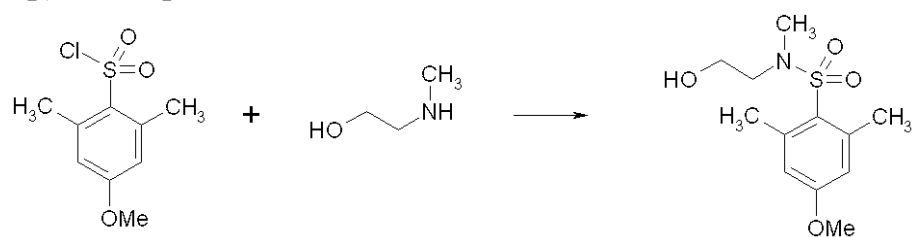


【0497】

53a)

【0498】

【化228】



【0499】

3aと同様にして、53aをジクロロメタン150ml中で13aからの生成物4.50g (19.17ミリモル)、N-メチルアミノエタノール (BASF) 1.69g (21.10ミリモル)、トリエチルアミン6.68ml (47.90ミリモル) から調製する。

$C_{12}H_{19}NO_4S$ (273.35)

$[M+H]^+ = 274$

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール19:1、 R_f 値=0.43

53b)

【0500】

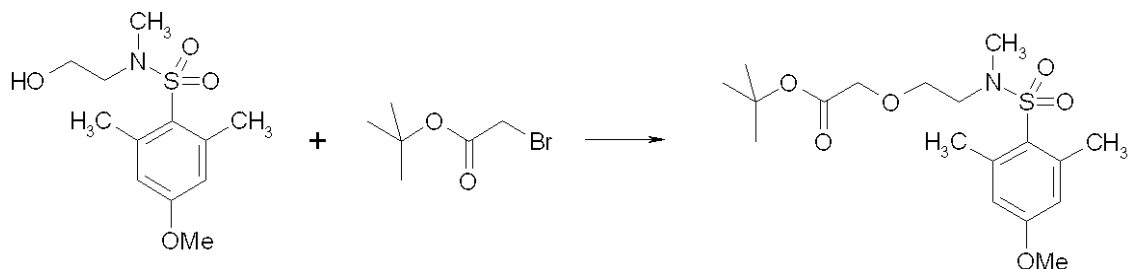
10

20

30

40

【化 2 2 9】



【0 5 0 1】

10

最初に35%の水酸化ナトリウム溶液100ml、次いでトルエン20ml中のtert-ブチルプロモアセテート4.18ml (28.26ミリモル) を0℃で53aからの生成物5.15g (18.84ミリモル)、テトラブチルアンモニウムクロリド (フルカ) 1.75g (6.60ミリモル) 及びトルエン80mlの混合物に添加する。次いでその反応混合物を周囲温度で1.5時間攪拌し、次いでジエチルエーテルで希釈する。相分離後、有機相を中性まで4回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 石油エーテル/酢酸エチル4:1) により精製する。

$C_{18}H_{29}NO_6S$ (387.49)

$[M+H]^+ = 388$

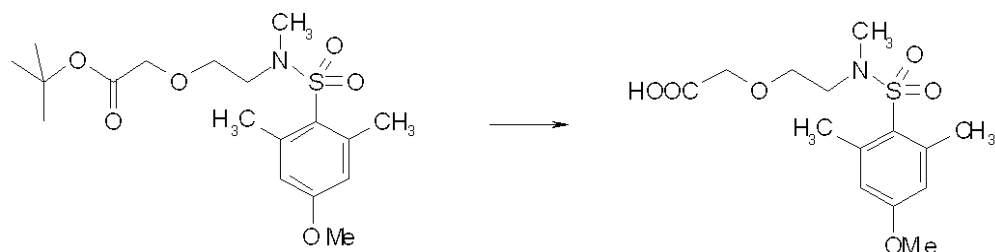
TLC: シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル7:3、Rf値=0.59

20

53c)

【0 5 0 2】

【化 2 3 0】



30

【0 5 0 3】

53bからの生成物6.80g (17.55ミリモル)、TFA8ml及びジクロロメタン100mlの混合物を周囲温度で2.5時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。残渣を1M水酸化ナトリウム溶液と合わせ、酢酸エチルで2回抽出する (有機抽出液を捨てる)。水相を2M HClで酸性にし、次いで再度酢酸エチルで抽出する。有機抽出液を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{14}H_{21}NO_6S$ (331.29)

$[M+H]^+ = 332$

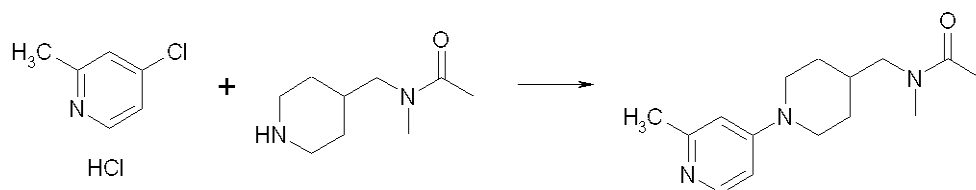
HPLC (方法4): 保持時間=3.4分

53d)

40

【0 5 0 4】

【化 2 3 1】



【0 5 0 5】

28cと同様にして、53dを4-クロロ-2-メチルピリジン塩酸塩 (アルファ・アエサル) 1.0

50

0g (6.10ミリモル) 及びN-メチル-N-ピペリジン-4-イルメチル-アセトアミド (DE 110063 5、ローヌプーラン、1961) 2.08g (12.20ミリモル) から調製する。

$C_{15}H_{23}N_3O$ (261.36)

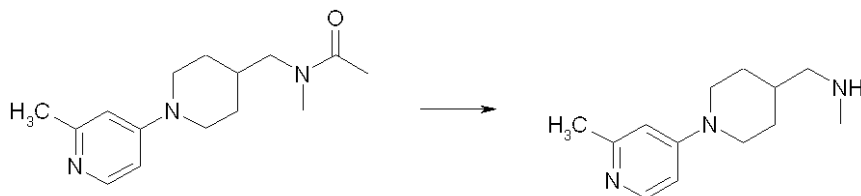
$[M+H]^+=262$

HPLC (方法4) : 保持時間=1.9分

53e)

【0506】

【化232】



10

【0507】

53dからの生成物1.37g (5.24ミリモル) 及び半濃HCl 15mlの混合物を4日間還流する。その反応混合物を20%の水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{13}H_{21}N_3$ (219.33)

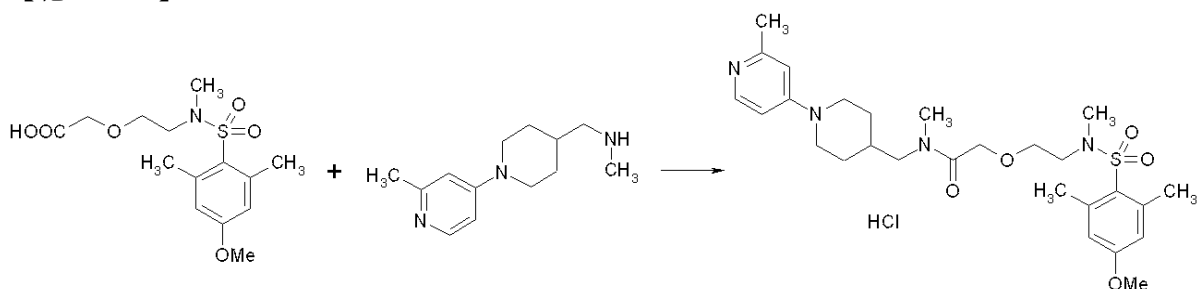
$[M+H]^+=220$

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、 R_f 値=0.48

53f)

【0508】

【化233】



30

【0509】

1fと同様にして、実施例53をTHF8ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.099g (0.30ミリモル)、53eからの生成物0.066g (0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.10ml (0.75ミリモル) 及びTBTU0.12g (0.36ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{40}N_4O_5SxHCl$ (569.16)

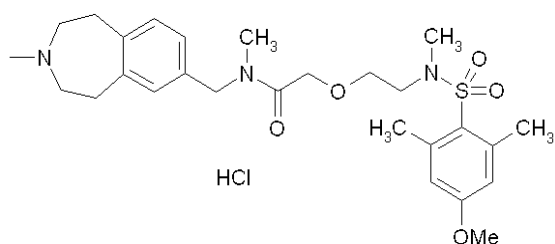
$[M+H]^+=533$

HPLC (方法4) : 保持時間=3.1分

実施例54

【0510】

【化234】



40

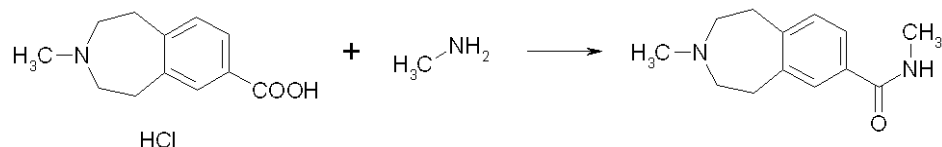
【0511】

50

54a)

【0512】

【化235】



【0513】

1fと同様にして、54aをTHF30ml中で38dからの生成物2.00g (8.27ミリモル)、THF中2Mのメチルアミン (アルドリッチ) 8.28ml、トリエチルアミン3.46ml (24.82ミリモル) 及びTBTU3.19g (9.93ミリモル) から調製する。

 $C_{13}H_{18}N_2O$ (218.29)

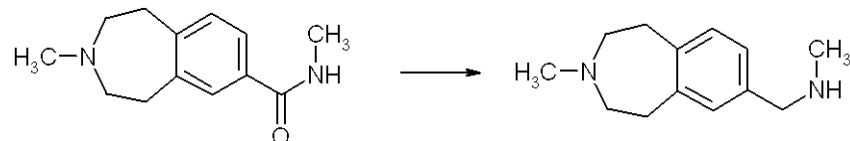
 $[M+H]^+ = 219$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール8:2、Rf値=0.14

54b)

【0514】

【化236】



【0515】

38fと同様にして、54bをTHF30ml中で54aからの生成物1.00g (4.58ミリモル) 及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 9.00ml (9.00ミリモル) から調製する。

 $C_{13}H_{20}N_2$ (204.31)

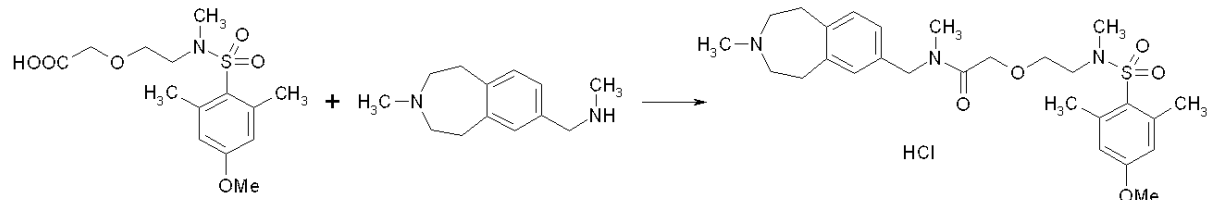
 $[M+H]^+ = 205$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール8:2、Rf値=0.07

54c)

【0516】

【化237】



【0517】

1fと同様にして、実施例54をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.099g (0.30ミリモル)、54bからの生成物0.088g (0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.10ml (0.75ミリモル) 及びTBTU0.12g (0.36ミリモル) から調製する。

 $C_{27}H_{39}N_3O_5SxHCl$ (554.14)

 $[M+H]^+ = 518$

HPLC (方法4): 保持時間=3.1分

実施例55

【0518】

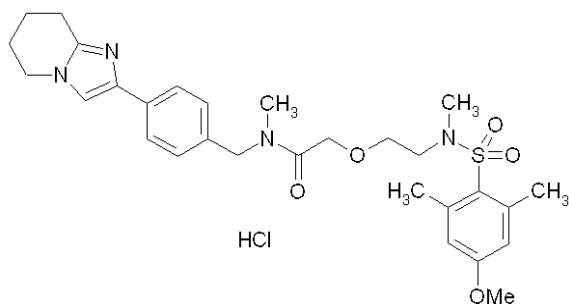
10

20

30

40

【化 2 3 8】



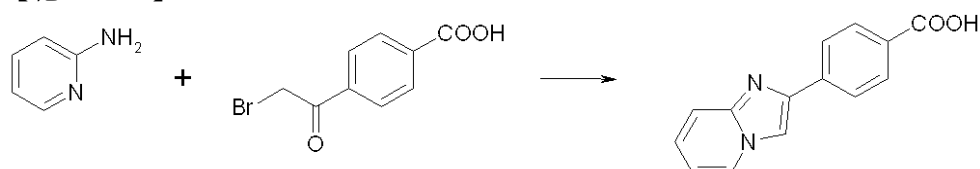
【 0 5 1 9】

10

55a)

【 0 5 2 0】

【化 2 3 9】



【 0 5 2 1】

2-アミノピリジン（アルドリッチ）3.20g（34.00ミリモル）、4-ブロモアセチル安息香酸（フルオロケム）2.75g（11.31ミリモル）及びエタノール100mlの混合物を還流温度で6時間還流し、周囲温度で一夜攪拌する。生成した沈殿を濾過し、乾燥させる。

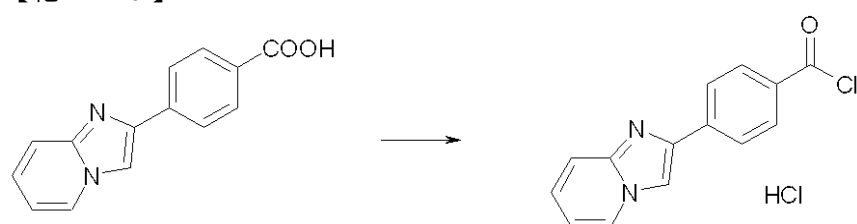
20

 $C_{14}H_{10}N_2O_2$ (238.24) $[M+H]^+=239$

55b)

【 0 5 2 2】

【化 2 4 0】



30

【 0 5 2 3】

27cと同様にして、55bを55aからの生成物1.7g（7.14ミリモル）及び塩化チオニル30mlから調製する。

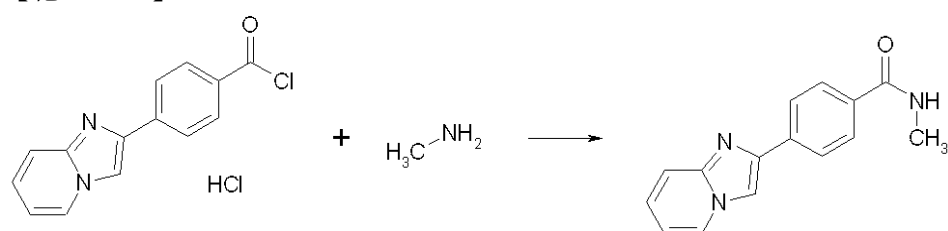
 $C_{14}H_9ClN_2O \cdot xHCl$ (293.15)

55c)

【 0 5 2 4】

【化 2 4 1】

40



【 0 5 2 5】

ジクロロメタン100ml中の55bからの生成物2.10g（7.14ミリモル）を氷浴で冷却しながらTHF中2Mのメチルアミン（アルドリッチ）25ml（50.00ミリモル）と合わせる。次いでそ

50

の反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで真空中で蒸発、乾燥させる。残渣を水ですり碎き、濾過し、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール97:3）により精製する。

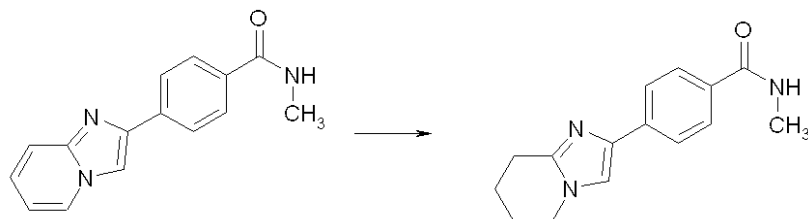
$C_{15}H_{13}N_3O$ (251.28)

$[M+H]^+=252$

55d)

【0 5 2 6】

【化 2 4 2】



10

【0 5 2 7】

55cからの生成物0.70g (2.79ミリモル)、0.15gのパラジウム／木炭（20%）、メタノール100ml及びジクロロメタン30mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空中で蒸発、乾燥させる。

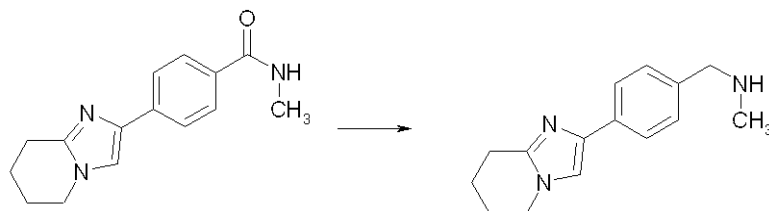
$C_{15}H_{17}N_3O$ (255.32)

$[M+H]^+=256$

55e)

【0 5 2 8】

【化 2 4 3】



20

【0 5 2 9】

38fと同様にして、55eをピリジン50ml中で55dからの生成物0.80g (3.13ミリモル) 及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム（アルドリッチ）20.00ml (20.00ミリモル) から調製する。

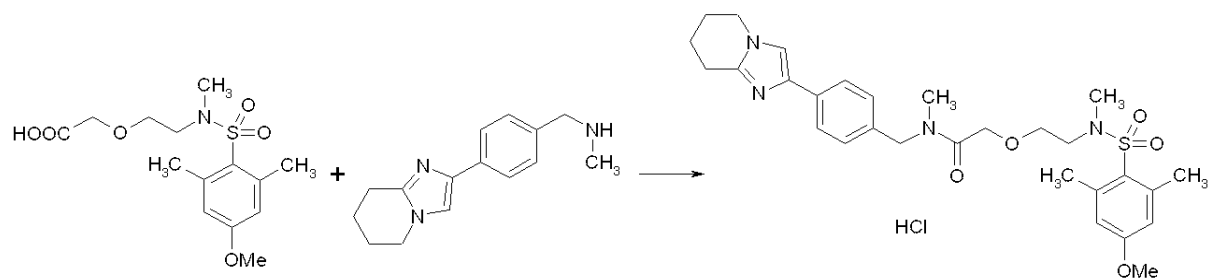
$C_{15}H_{19}N_3$ (241.33)

$[M+H]^+=242$

55f)

【0 5 3 0】

【化 2 4 4】



30

40

【0 5 3 1】

1fと同様にして、実施例55をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.14g (0.42ミリモル)、55eからの生成物0.10g (0.41ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml (0.99ミリモル) 及びTBTU0.15g (0.46ミリモル) から調製する。

50

$C_{29}H_{38}N_4O_5SxHCl$ (591.16)

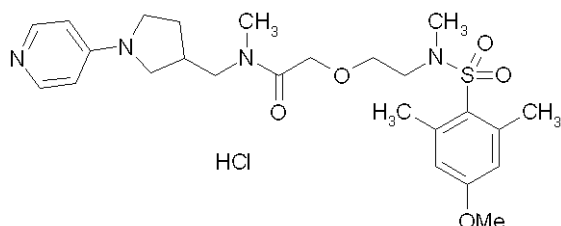
$[M+H]^+=555$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、 R_f 値=0.26

実施例56

【0532】

【化245】



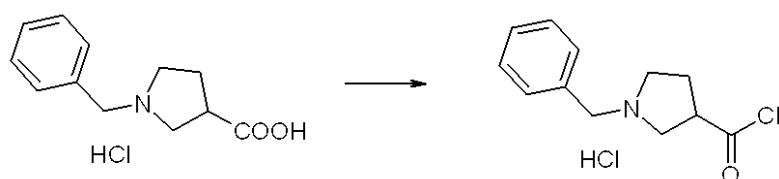
10

【0533】

56a)

【0534】

【化246】



20

【0535】

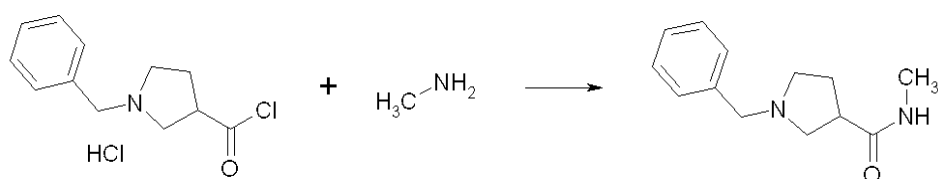
27cと同様にして、56aを1-ベンジル-ピロリジン-3-カルボン酸 (J. Org. Chem. 33, 19 68, 3637-3639) 1.35g (5.59ミリモル) 及び塩化チオニル10mlから調製する。

$C_{12}H_{14}ClNOxHCl$ (260.16)

56b)

【0536】

【化247】



30

【0537】

55cと同様にして、56bをTHF50ml中で56aからの生成物1.45g (5.57ミリモル)、THF中2Mのメチルアミン (アルドリッチ) 10ml (50.00ミリモル) から調製する。

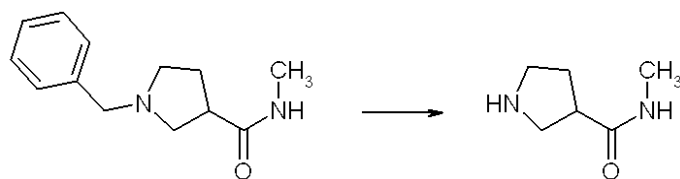
$C_{13}H_{18}N_2O$ (218.29)

$[M+H]^+=219$

56c)

【0538】

【化248】



40

【0539】

56bからの生成物1.10g (5.04ミリモル)、水酸化パラジウム0.20g及びメタノール40mlの混合物をオートクレーブ中で50℃で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾

50

燥させる。

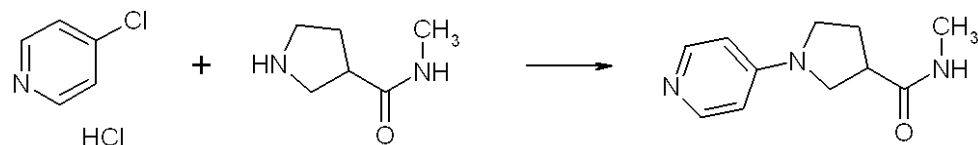
$C_6H_{12}N_2O$ (128.17)

$[M+H]^+=129$

56d)

【0540】

【化249】



10

【0541】

28cと同様にして、56dをエタノール10ml中で4-クロロピリジン塩酸塩（アルドリッチ）0.76g（5.08ミリモル）、56cからの生成物0.65g（5.07ミリモル）及びトリエチルアミン1.52ml（10.88ミリモル）から調製する。

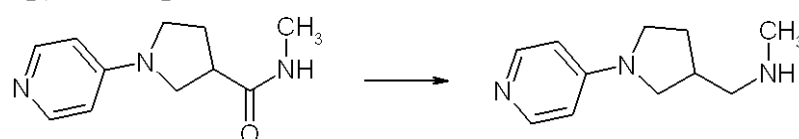
$C_{11}H_{15}N_3O$ (205.26)

$[M+H]^+=206$

56e)

【0542】

【化250】



20

【0543】

38fと同様にして、56eをTHF30ml中で56dからの生成物0.45g（2.19ミリモル）及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム（アルドリッチ）7.00ml（7.00ミリモル）から調製する。

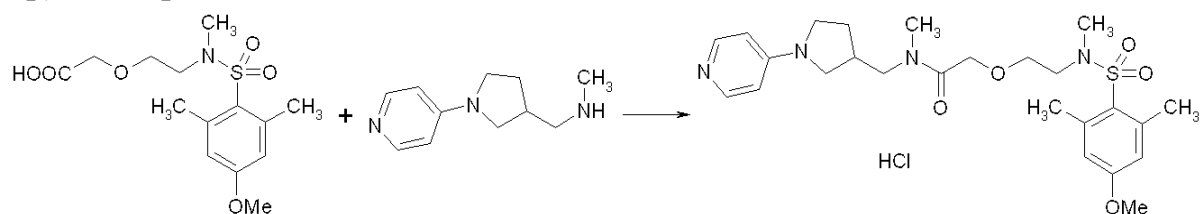
$C_{11}H_{17}N_3$ (191.27)

$[M+H]^+=192$

56f)

【0544】

【化251】



30

【0545】

1fと同様にして、実施例56をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.14g（0.42ミリモル）、56eからの生成物0.10g（0.42ミリモル）、トリエチルアミン0.18ml（1.29ミリモル）及びTBTU0.18g（0.56ミリモル）から調製する。

40

$C_{25}H_{36}N_4O_5SxHCl$ (541.10)

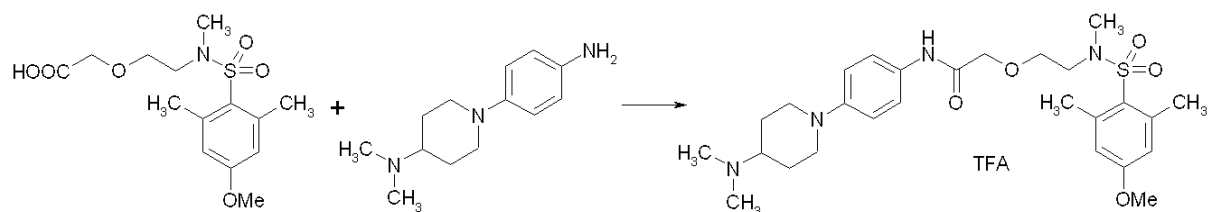
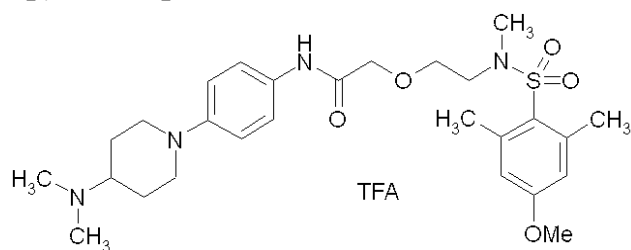
$[M+H]^+=505$

HPLC（方法5）：保持時間=1.51分

実施例57

【0546】

【化 2 5 2】



10

【 0 5 4 7】

1fと同様にして、実施例57をDMF5ml中で53cからの生成物0.10g (0.30ミリモル)、8bからの生成物0.066g (0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml (0.91ミリモル) 及びTBTU 0.097g (0.30ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{40}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (646.72)

20

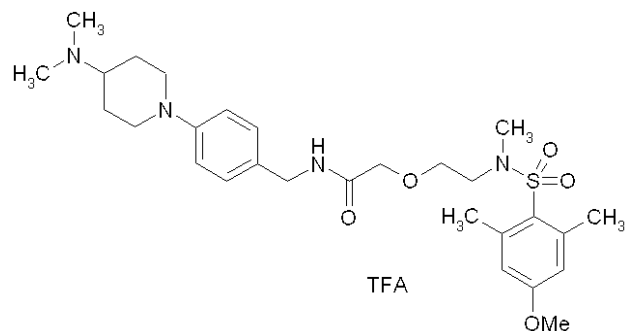
$[M+H]^+=533$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.51分

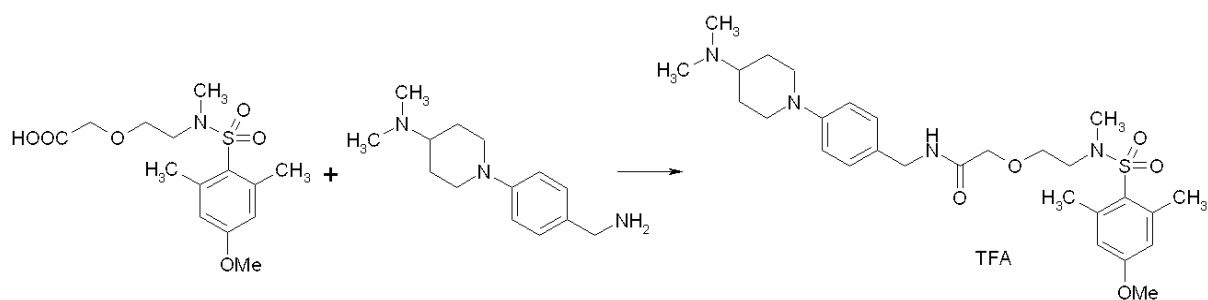
実施例58

【 0 5 4 8】

【化 2 5 3】



30



40

【 0 5 4 9】

1fと同様にして、実施例58をDMF5ml中で53cからの生成物0.10g (0.30ミリモル)、33aからの生成物0.07g (0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml (0.91ミリモル) 及びTBTU 0.097g (0.30ミリモル) から調製する。

$C_{28}H_{42}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (660.75)

$[M+H]^+=547$

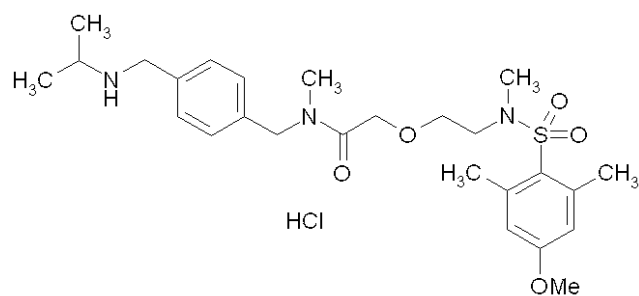
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.48分

50

実施例59

【0550】

【化254】



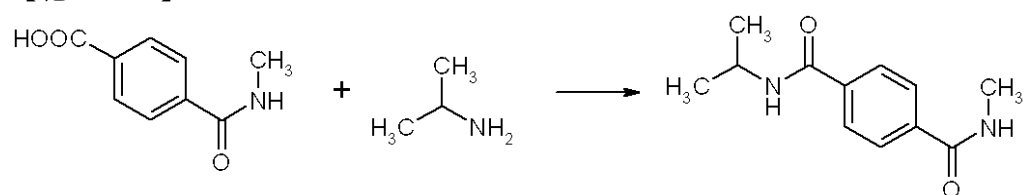
10

【0551】

59a)

【0552】

【化255】



20

【0553】

1fと同様にして、59aをTHF60ml中でテレフタル酸モノメチルアミド（EMKA）2.00g（11.16ミリモル）、イソプロピルアミン（アルドリッチ）1.90ml（22.32ミリモル）、トリエチルアミン3.11ml（22.32ミリモル）及びTBTU4.30g（13.40ミリモル）から調製する。

 $C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220.27)

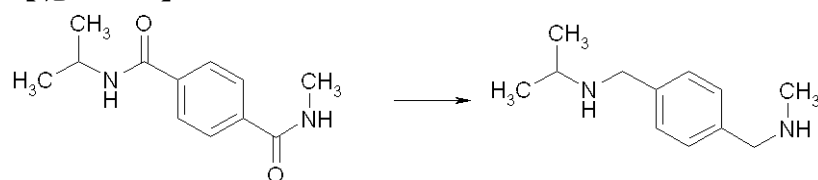
 $[M+H]^+ = 221$

HPLC（方法4）：保持時間=2.3分

59b)

【0554】

【化256】



30

【0555】

38fと同様にして、59bをTHF150ml中で59aからの生成物1.34g（6.08ミリモル）及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム（アルドリッチ）25.00ml（25.00ミリモル）から調製する。

40

 $C_{12}H_{20}N_2$ (192.30)

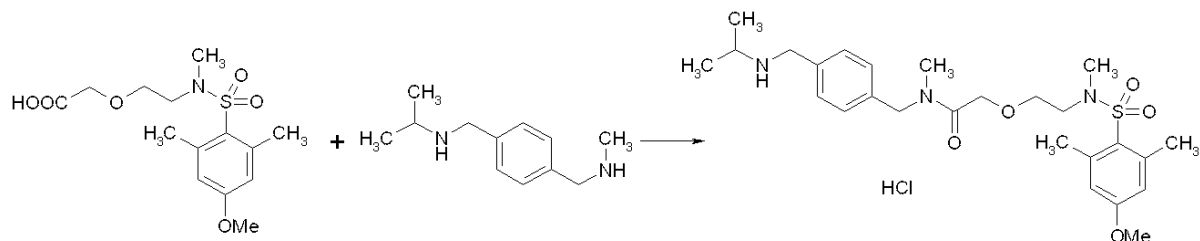
 $[M+H]^+ = 193$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.17

59c)

【0556】

【化 2 5 7】



【 0 5 5 7】

1fと同様にして、実施例59をTHF8ml中で53cからの生成物0.099g (0.30ミリモル)、59bからの生成物0.058g (0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.10ml (0.75ミリモル) 及びTB

10

TU0.12g (0.36ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{39}N_3O_5SxHCl$ (542.13)

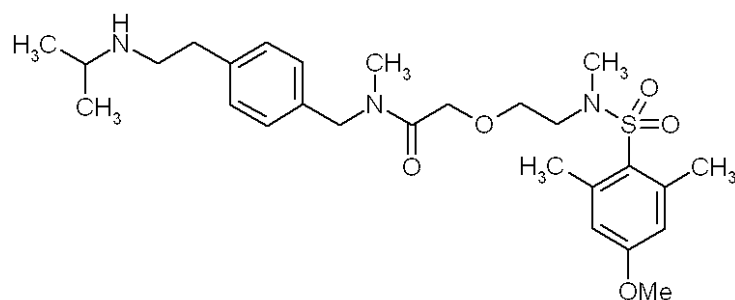
$[M+H]^+=506$

HPLC (方法 4) : 保持時間=3.1分

実施例60

【 0 5 5 8】

【化 2 5 8】



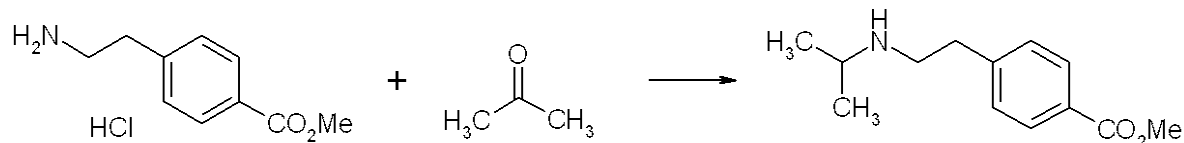
20

【 0 5 5 9】

60a)

【 0 5 6 0】

【化 2 5 9】



30

【 0 5 6 1】

メチル4-アミノエチルベンゾエート (EMKA) 3.00g (13.91ミリモル)、トリエチルアミン1.94ml (13.91ミリモル) 及びTHF50mlの混合物を周囲温度で10分間攪拌し、次いでアセトン1.13ml (15.30ミリモル) と合わせる。その反応混合物を周囲温度で更に30分間攪拌し、次いでトリアセトキシホウ水素化ナトリウム3.24g (15.30ミリモル) 及び酢酸1.19ml (20.86ミリモル) を添加する。その混合物を周囲温度で16時間攪拌する。その反応混合物を真空で蒸発、乾燥させ、残渣を1M HClに吸収させ、酢酸エチルで抽出する (有機相を捨てる)。水相を飽和炭酸カリウム溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

40

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221.30)

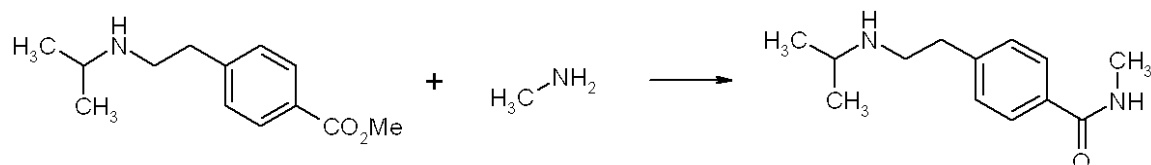
$[M+H]^+=222$

HPLC (方法 4) : 保持時間=2.2分

60b)

【 0 5 6 2】

【化 2 6 0】



【 0 5 6 3 】

60aからの生成物2.52g (11.39ミリモル)、THF中2Mのメチルアミン (アルドリッチ) 11.40ml (22.80ミリモル)、塩化マグネシウム (アルドリッチ) 0.54g (5.70ミリモル) 及びTHF100mlの混合物をオートクレーブ中で120℃で7時間攪拌する。その反応混合物を濾過し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1) により精製する。

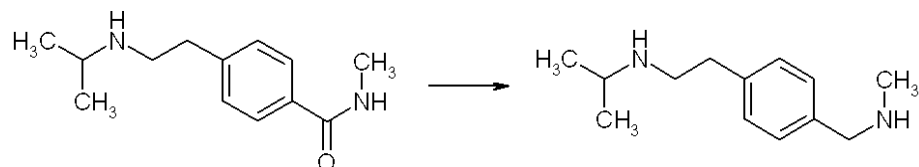
$$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \quad (220.31)$$
$$[M+H]^+ = 221$$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.21

60c)

【 0 5 6 4 】

【化 2 6 1】



【 0 5 6 5 】

38fと同様にして、60cをTHF60ml中で60bからの生成物1.49g(6.76ミリモル)及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)10.00ml(10.00ミリモル)から調製する。

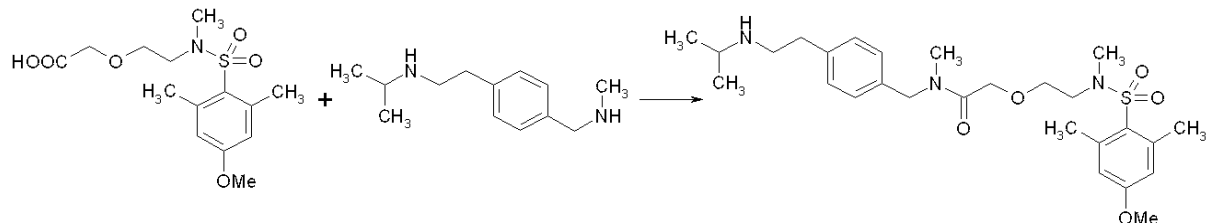
$$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2 \quad (206.33)$$
$$[M+H]^+ = 207$$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.10

60d)

【 0 5 6 6 】

【化 2 6 2】



【 0 5 6 7 】

1fと同様にして、実施例60をTHF8ml中で53cからの生成物0.099g (0.30ミリモル)、60cからの生成物0.062g (0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.083ml (0.60ミリモル) 及びTBTU0.12g (0.36ミリモル) から調製する。

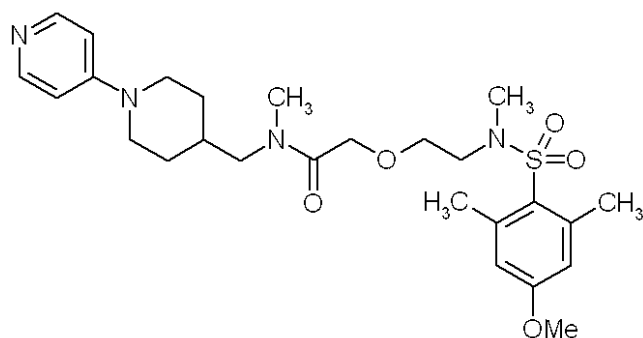
$$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \quad (519.70)$$
 $[M+H]^+ = 520$

HPLC（方法4）：保持時間=3.2分

实施例61

【 0 5 6 8 】

【化 2 6 3】



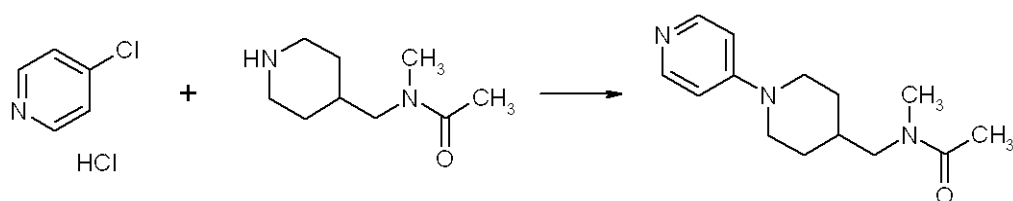
10

【 0 5 6 9】

61a)

【 0 5 7 0】

【化 2 6 4】



20

【 0 5 7 1】

28cと同様にして、61aを水1ml中で4-クロロピリジン塩酸塩（アルドリッチ）1.00g（6.67ミリモル）及びN-メチル-N-ピペリジン-4-イルメチル-アセトアミド（DE 110635、ローヌプーラン、1961）2.55g（15.00ミリモル）から調製する。

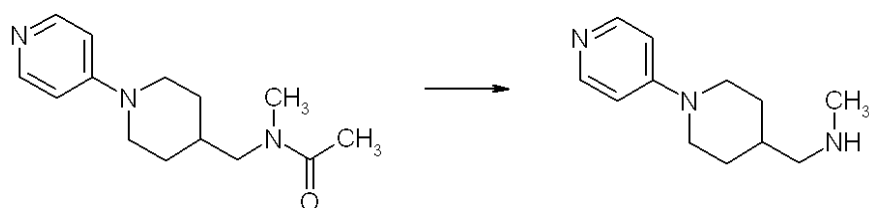
 $C_{14}H_{21}N_3O$ (247.34)

 $[M+H]^+=248$

61b)

【 0 5 7 2】

【化 2 6 5】



30

【 0 5 7 3】

61aからの生成物1.00g（4.04ミリモル）及び半濃HCl 10mlの混合物を3日間還流する。次いでその反応混合物を水で希釈し、20%の水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

40

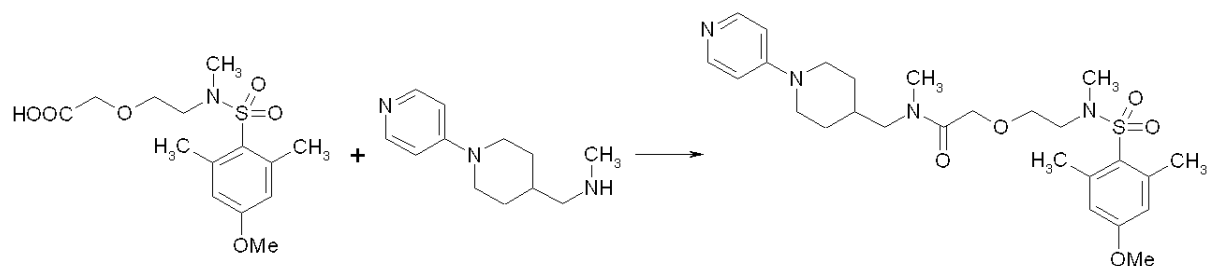
 $C_{12}H_{19}N_3$ (205.30)

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール9:1、Rf値=0.2

61c)

【 0 5 7 4】

【化 2 6 6】



【 0 5 7 5】

10

1fと同様にして、実施例61をTHF8ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.099g (0.30ミリモル)、61bからの生成物0.062g (0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.083ml (0.60ミリモル) 及びTBTU0.12g (0.36ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{38}N_4O_5S$ (518.67)

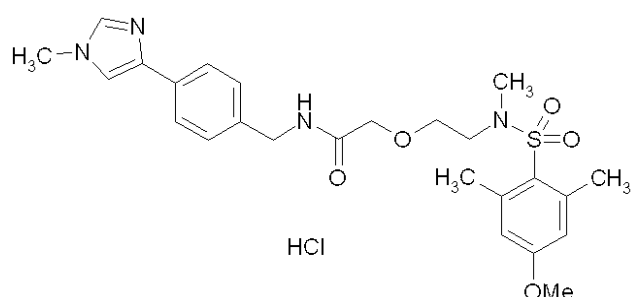
$[M+H]^+ = 519$

HPLC (方法 4) : 保持時間=3.2分

実施例62

【 0 5 7 6】

【化 2 6 7】



20

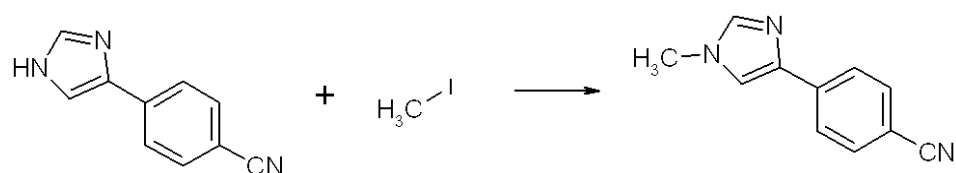
【 0 5 7 7】

62a)

【 0 5 7 8】

30

【化 2 6 8】



【 0 5 7 9】

4-(1H-イミダゾール-4-イル)-ベンゾニトリル (J. Am. Chem. Soc. 93, 1971, 4256-4263) 1.69g (10.00ミリモル)、カリウム-tert-ブトキシド1.12g (10.00ミリモル) 及びDMF 25mlの混合物を最初に周囲温度で30分間攪拌し、次いでヨウ化メチル0.62ml (10.00ミリモル) と徐々に合わせ、周囲温度で更に2.5時間攪拌する。次いでその反応混合物を水に添加し、生成した沈殿を濾過し、真空で乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/エタノール19:1) により精製する。

40

$C_{11}H_9N_3$ (183.21)

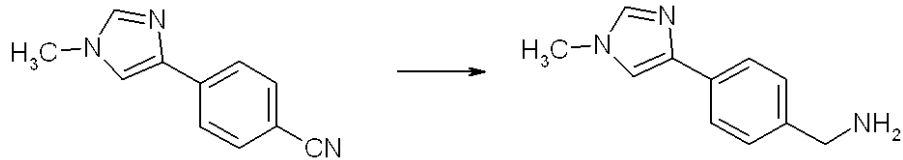
$[M+H]^+ = 184$

HPLC (方法 4) : 保持時間=1.9分

62b)

【 0 5 8 0】

【化 2 6 9】



【0 5 8 1】

34bと同様にして、62bを62aからの生成物1.02g（5.57ミリモル）、ラネーニッケル0.20g及びメタノール性アンモニア溶液30mlから調製する。

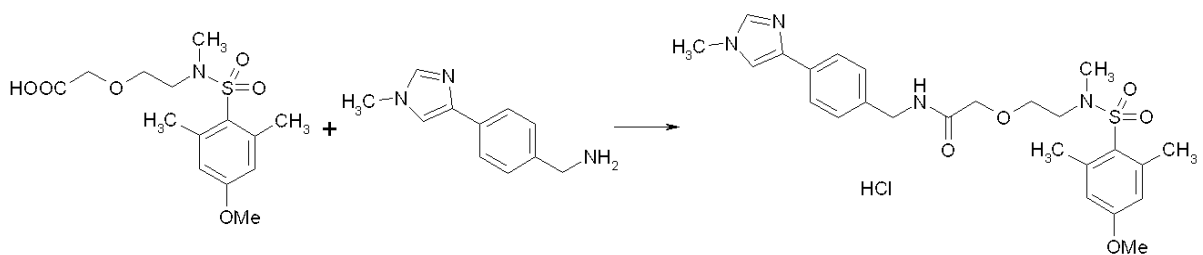
$C_{11}H_{13}N_3$ （187.24）

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.27

62c)

【0 5 8 2】

【化 2 7 0】



【0 5 8 3】

1fと同様にして、実施例62をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.099g（0.30ミリモル）、62bからの生成物0.056g（0.30ミリモル）、トリエチルアミン0.083ml（0.60ミリモル）及びTBTU0.12g（0.36ミリモル）から調製する。

$C_{25}H_{32}N_4O_5SxHCl$ （537.07）

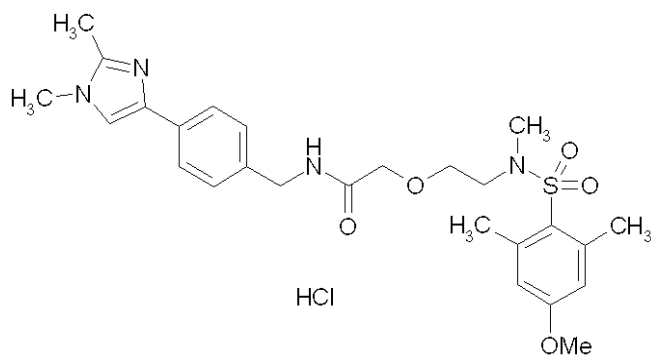
$[M+H]^+=501$

HPLC（方法4）：保持時間=3.2分

実施例63

【0 5 8 4】

【化 2 7 1】



【0 5 8 5】

63a)

【0 5 8 6】

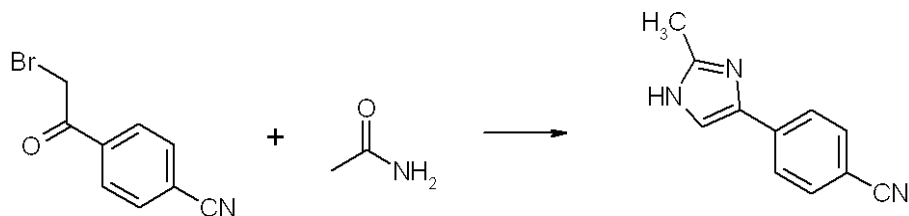
10

20

30

40

【化 2 7 2】



【0 5 8 7】

2-ブロモ-4'-シアノ-アセトフェノン（アルドリッチ）5.00g（22.32ミリモル）及びアセトアミド（メルク）10.00g（169.29ミリモル）を一緒に攪拌しながら2時間にわたって210℃に加熱する。冷却後、その反応混合物を水中で攪拌し、2M HClで酸性にする。沈殿を濾過し、捨てる。濾液を濃アンモニア溶液でアルカリ性にし、沈殿を濾過し、真空で乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／エタノール9:1）により精製する。

10

$C_{11}H_9N_3$ (183.21)

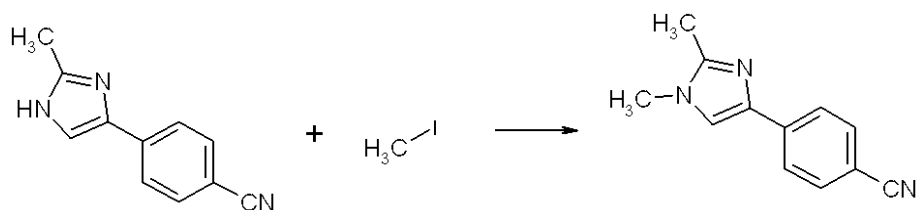
$[M+H]^+ = 182$

HPLC（方法4）：保持時間=1.9分

63b)

【0 5 8 8】

【化 2 7 3】



20

【0 5 8 9】

62aと同様にして、63bをDMSO 50ml中で63aからの生成物2.39g（13.05ミリモル）、カリウム-tert-ブトキシド1.46g（13.05ミリモル）及びヨウ化メチル0.81ml（13.05ミリモル）から調製する。

30

$C_{12}H_{11}N_3$ (197.24)

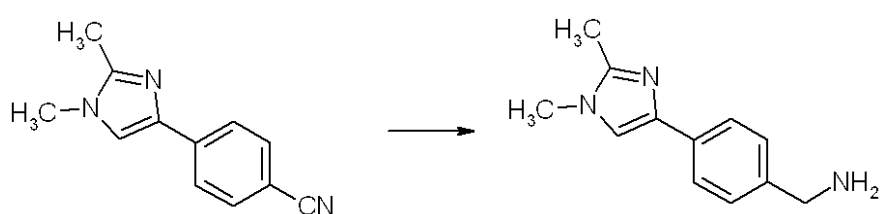
$[M+H]^+ = 198$

HPLC（方法4）：保持時間=1.9分

63c)

【0 5 9 0】

【化 2 7 4】



40

【0 5 9 1】

34bと同様にして、63cを63bからの生成物2.04g（10.34ミリモル）、ラネーニッケル0.40g及びメタノール性アンモニア溶液50mlから調製する。

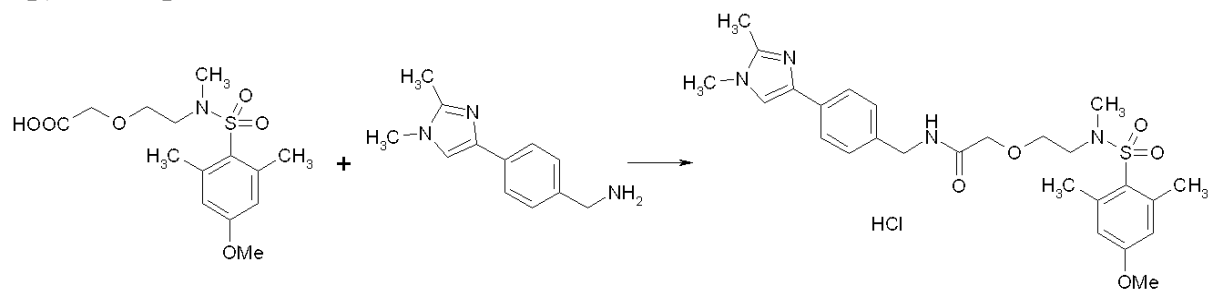
$C_{12}H_{15}N_3$ (201.27)

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.19

63d)

【0 5 9 2】

【化 2 7 5】



【 0 5 9 3】

10

1fと同様にして、実施例63をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.099g (0.30ミリモル)、63cからの生成物0.060g (0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.083ml (0.60ミリモル) 及びTBTU0.12g (0.36ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{34}N_4O_5SxHCl$ (551.10)

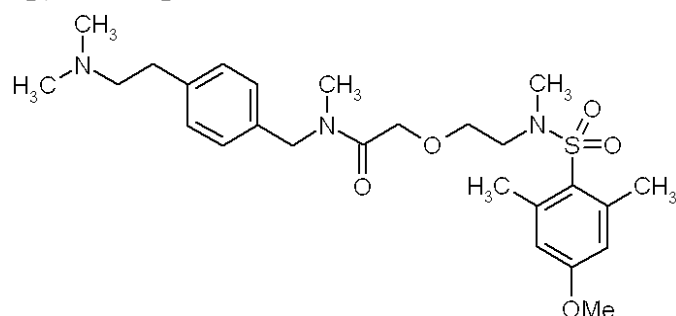
$[M+H]^+ = 515$

HPLC (方法 4) : 保持時間=3.2分

実施例64

【 0 5 9 4】

【化 2 7 6】



20

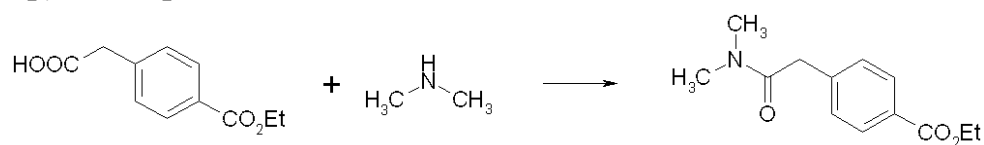
【 0 5 9 5】

64a)

30

【 0 5 9 6】

【化 2 7 7】



【 0 5 9 7】

1fと同様にして、64aをTHF100ml中でエチル4-カルボキシメチル-ベンゾエート (J. Med. Chem. 41, 1998, 5219-5246) 4.00g (19.21ミリモル)、THF中2Mのジメチルアミン (アルドリッチ) 19.21ml (38.42ミリモル)、トリエチルアミン5.36ml (38.42ミリモル) 及びTBTU7.39g (23.00ミリモル) から調製する。

40

$C_{13}H_{17}NO_3$ (235.28)

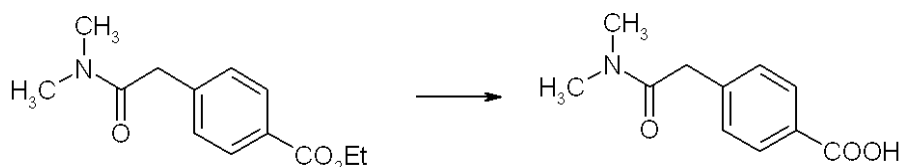
$[M+H]^+ = 236$

HPLC (方法 4) : 保持時間=3.3分

64b)

【 0 5 9 8】

【化 2 7 8】



【0 5 9 9】

64aからの生成物3.07g (13.05ミリモル)、4M水酸化ナトリウム溶液9.75ml (39.00ミリモル)、水9.75ml及びエタノール50mlの混合物を周囲温度で一夜攪拌する。次いでエタノールを真空中で除く。水性残渣を4M HClで酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた生成物をジエチルエーテルですり碎き、乾燥させる。

$C_{11}H_{13}NO_3$ (207.23)

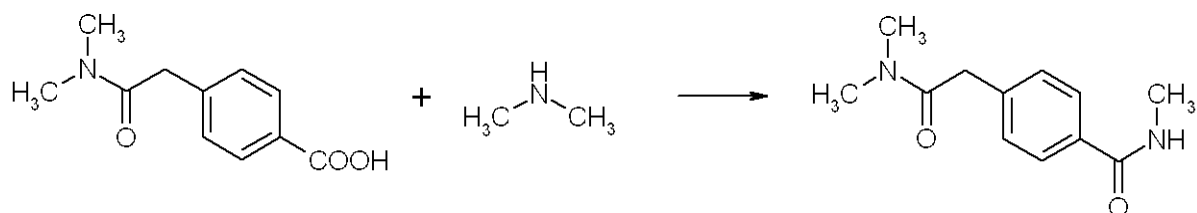
$[M+H]^+=208$

HPLC (方法 4) : 保持時間=2.3分

64c)

【0 6 0 0】

【化 2 7 9】



【0 6 0 1】

1fと同様にして、64cをTHF70ml中で64bからの生成物2.30g (11.10ミリモル)、THF中2Mのジメチルアミン (アルドリッチ) 11.10ml (22.20ミリモル)、トリエチルアミン3.09ml (22.20ミリモル) 及びTBTU4.28g (13.32ミリモル) から調製する。

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220.27)

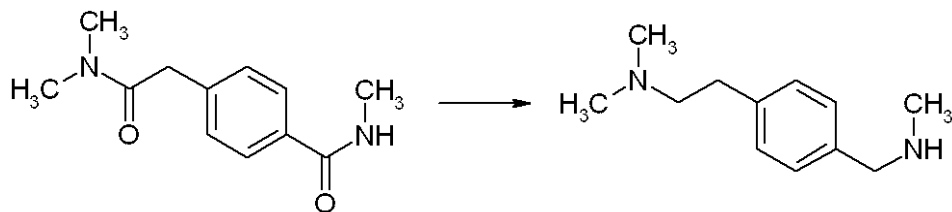
$[M+H]^+=221$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.44

64d)

【0 6 0 2】

【化 2 8 0】



【0 6 0 3】

38fと同様にして、64dをTHF150ml中で64cからの生成物1.92g (8.72ミリモル) 及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 40.00ml (40.00ミリモル) から調製する。

$C_{12}H_{20}N_2$ (192.30)

$[M+H]^+=193$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.10

64e)

【0 6 0 4】

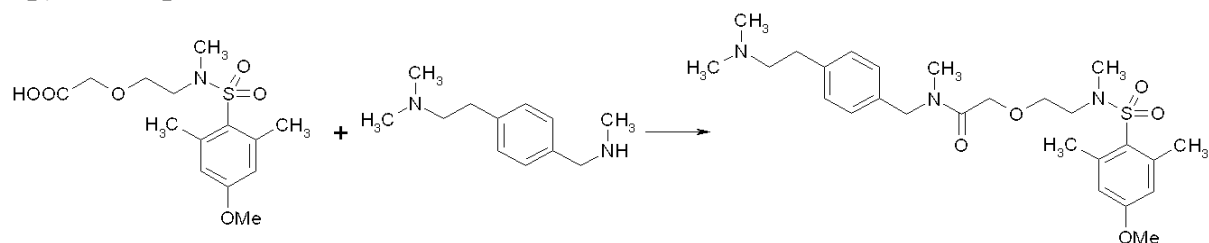
10

20

30

40

【化 2 8 1】



【0 6 0 5】

1fと同様にして、実施例64をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.099g (0.30ミリモル)、64dからの生成物0.058g (0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.083ml (0.60ミリモル) 及びTBTU0.12g (0.36ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{39}N_3O_5S$ (505.67)

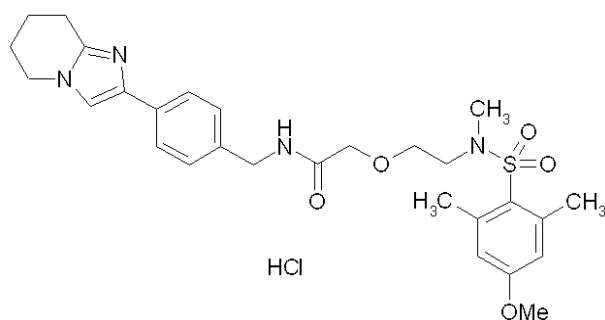
$[M+H]^+ = 508$

HPLC (方法 4) : 保持時間=3.0分

実施例65

【0 6 0 6】

【化 2 8 2】

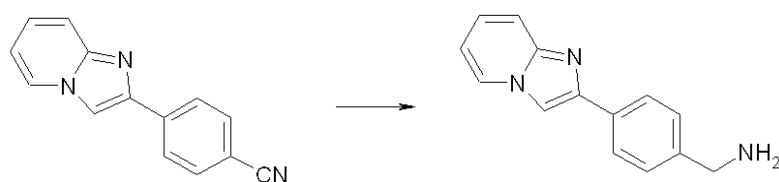


【0 6 0 7】

65a)

【0 6 0 8】

【化 2 8 3】



【0 6 0 9】

34bと同様にして、65aを4-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル-ベンズニトリル (J. Med. Chem. 41, 1998, 4317-4328) 0.40g (1.82ミリモル)、ラネーニッケル0.10g及びメタノール性アンモニア溶液40mlから調製する。

$C_{14}H_{13}N_3$ (223.27)

$[M+H]^+ = 224$

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.06

65b)

【0 6 1 0】

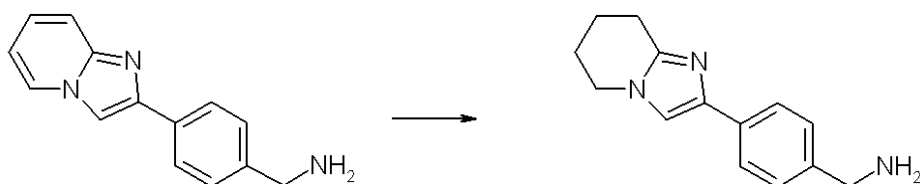
10

20

30

40

【化 2 8 4】



【 0 6 1 1】

65aからの生成物0.40g (1.79ミリモル)、酸化白金0.05g及びメタノール40mlの混合物をオートクレーブ中で50℃で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

10

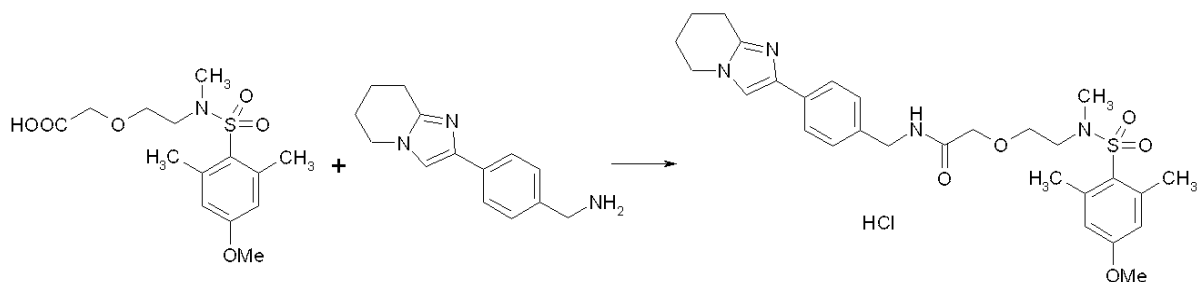
 $C_{14}H_{17}N_3$ (227.30)

 $[M+H]^+ = 228$

65c)

【 0 6 1 2】

【化 2 8 5】



20

【 0 6 1 3】

1fと同様にして、実施例65をTHF30ml及びDMF10ml中で53cからの生成物0.15g (0.44ミリモル)、65bからの生成物0.10g (0.44ミリモル)、トリエチルアミン0.15ml (1.09ミリモル)及びTBTU0.16g (0.48ミリモル)から調製する。

 $C_{28}H_{36}N_4O_5SxHCl$ (577.14)

 $[M+H]^+ = 541$

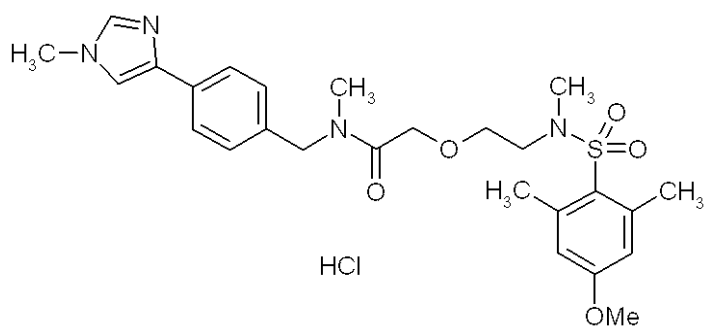
30

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.57分

実施例66

【 0 6 1 4】

【化 2 8 6】



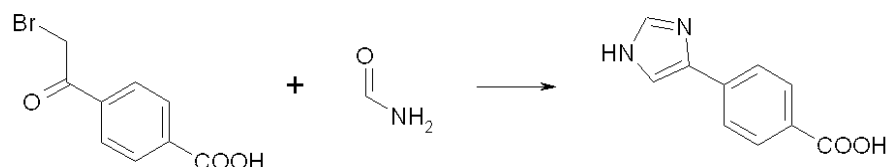
40

【 0 6 1 5】

66a)

【 0 6 1 6】

【化 2 8 7】



【0 6 1 7】

4-ブロモアセチル安息香酸（フルオロケム）0.50g（2.06ミリモル）及びホルムアミド5 mlの混合物をオートクレーブ中で150℃で1時間攪拌する。冷却後、沈殿した生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させる。

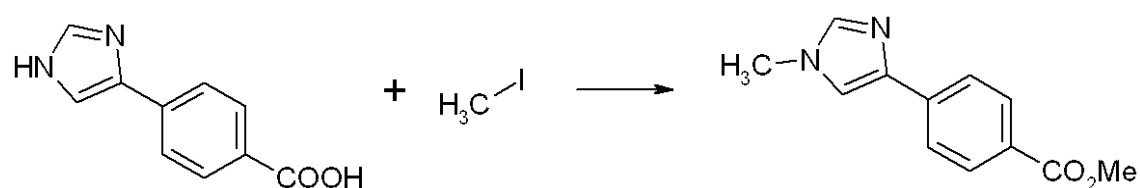
$C_{10}H_8N_2O_2$ (188.18)

$[M+H]^+ = 189$

66b)

【0 6 1 8】

【化 2 8 8】



【0 6 1 9】

66aからの生成物1.60g（8.50ミリモル）、ヨウ化メチル5.40g（38.04ミリモル）、炭酸カリウム7.00g（25.33ミリモル）及びDMF30mlの混合物を周囲温度で一夜攪拌する。その反応混合物を濾過し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール100:1～75:1）により精製する。

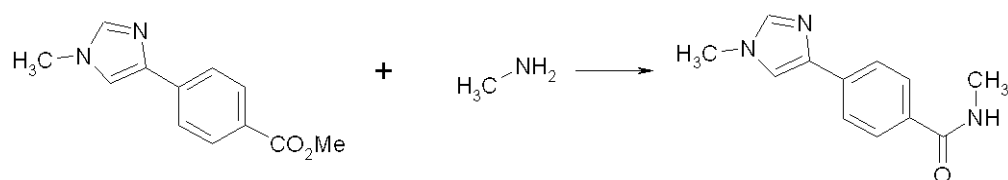
$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216.24)

$[M+H]^+ = 217$

66c)

【0 6 2 0】

【化 2 8 9】



【0 6 2 1】

66bからの生成物0.75g（3.47ミリモル）及びエタノール中33%のメチルアミン（フルカ）20mlの混合物をオートクレーブ中で一夜にわたって160℃に加熱する。その反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール50:1～25:1）により精製する。

$C_{12}H_{13}N_3O$ (215.25)

$[M+H]^+ = 216$

66d)

【0 6 2 2】

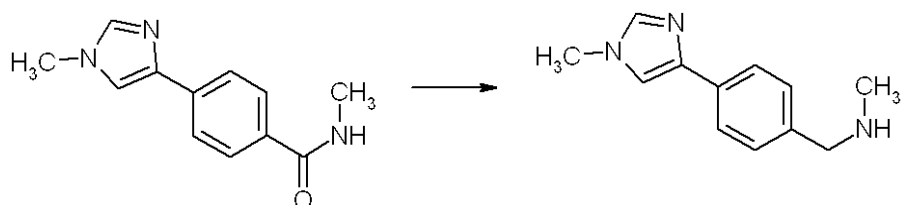
10

20

30

40

【化 2 9 0】



【 0 6 2 3】

38fと同様にして、66dをTHF70ml中で66cからの生成物0.41g (1.91ミリモル) 及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 3.00ml (3.00ミリモル) から調製する

10

$C_{12}H_{15}N_3$ (201.27)

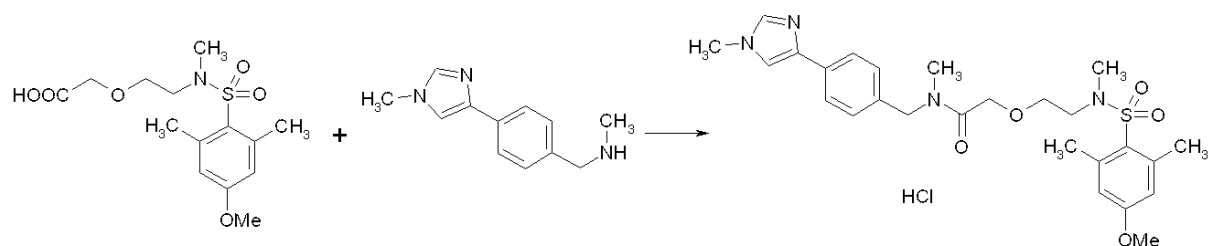
$[M+H]^+ = 202$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.16

66e)

【 0 6 2 4】

【化 2 9 1】



20

【 0 6 2 5】

1fと同様にして、実施例66をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.15g (0.45ミリモル)、66dからの生成物0.09g (0.45ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (1.09ミリモル) 及びTBTU0.16g (0.50ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{34}N_4O_5SxHCl$ (551.10)

$[M+H]^+ = 515$

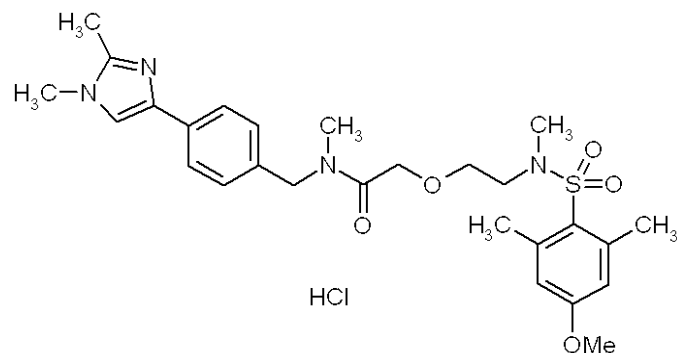
30

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.52

実施例67

【 0 6 2 6】

【化 2 9 2】



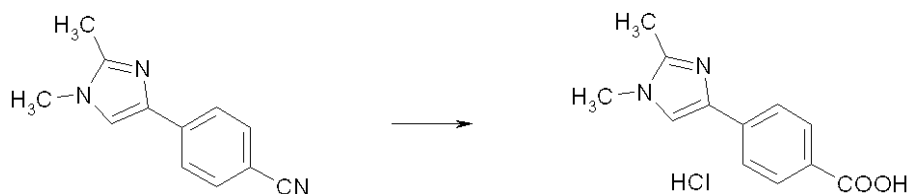
40

【 0 6 2 7】

67a)

【 0 6 2 8】

【化 2 9 3】



【0 6 2 9】

63bからの生成物1.21g (6.14ミリモル)、20%の水酸化ナトリウム溶液20ml及びエタノール40mlの混合物を攪拌しながら一夜還流する。エタノールを真空で除く。残渣を水で希釈し、4M HClで酸性にする。沈殿した生成物を濾過し、循環空気乾燥機中で50℃で乾燥させる。

10

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (252.70)

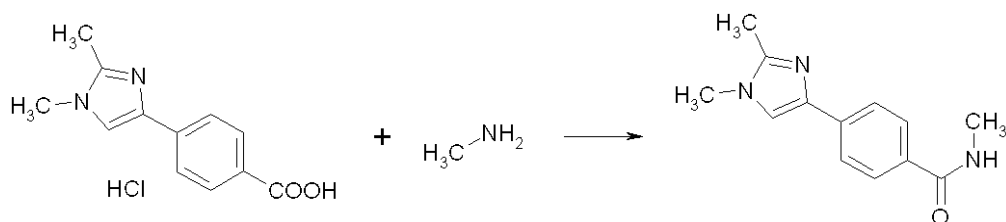
$[M+H]^+=217$

HPLC (方法 4) : 保持時間=1.7分

67b)

【0 6 3 0】

【化 2 9 4】



20

【0 6 3 1】

1fと同様にして、67bをTHF50ml中で67aからの生成物1.55g (6.13ミリモル)、THF中2Mのメチルアミン (アルドリッチ) 4.60ml (9.20ミリモル)、トリエチルアミン1.71ml (12.30ミリモル) 及びTBTU2.38g (7.40ミリモル) から調製する。

$C_{13}H_{15}N_3O$ (229.28)

$[M+H]^+=230$

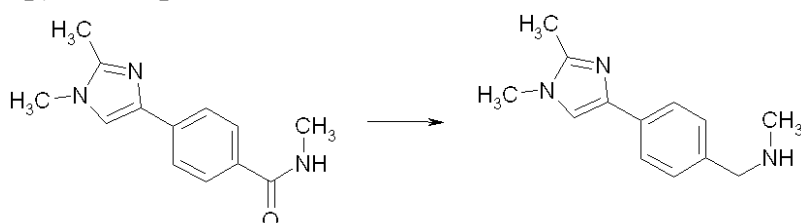
30

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.47

67c)

【0 6 3 2】

【化 2 9 5】



40

【0 6 3 3】

38fと同様にして、67cをTHF80ml中で67bからの生成物1.33g (5.80ミリモル) 及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 15.00ml (15.00ミリモル) から調製する。

$C_{13}H_{17}N_3$ (215.29)

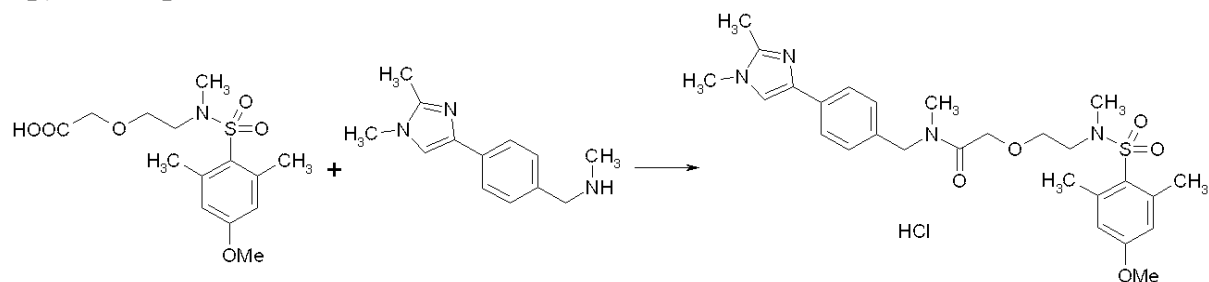
$[M+H]^+=216$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.29

67d)

【0 6 3 4】

【化 2 9 6】



【 0 6 3 5】

10

1fと同様にして、実施例67をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.099g (0.30ミリモル)、67cからの生成物0.065g (0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.083ml (0.60ミリモル) 及びTBTU0.12g (0.36ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{36}N_4O_5SxHCl$ (565.13)

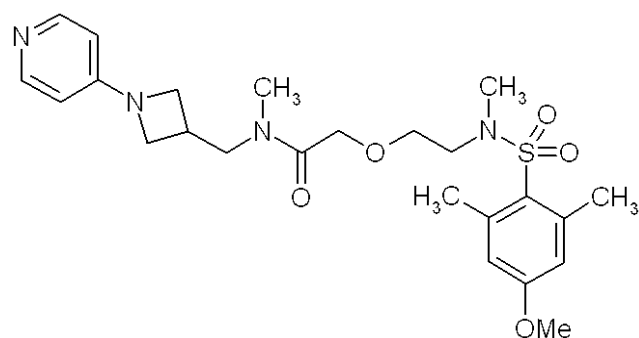
$[M+H]^+ = 529$

HPLC (方法 4) : 保持時間=3.1分

実施例68

【 0 6 3 6】

【化 2 9 7】



20

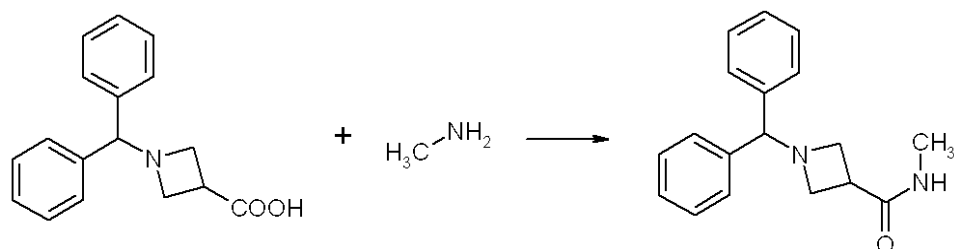
【 0 6 3 7】

68a)

30

【 0 6 3 8】

【化 2 9 8】



【 0 6 3 9】

40

1fと同様にして、68aをTHF150ml中で1-ベンズヒドリル-アゼチジン-3-カルボン酸 (アクロス) 5.39g (20.16ミリモル)、THF中2Mのメチルアミン (アルドリッチ) 15ml (30.00ミリモル)、トリエチルアミン5.58ml (40.00ミリモル) 及びTBTU7.71g (24.00ミリモル) から調製する。

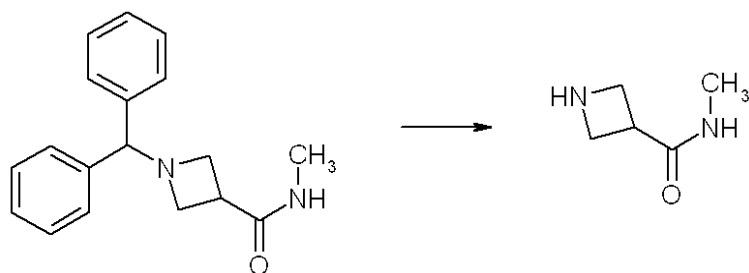
$C_{18}H_{20}N_2O$ (280.36)

HPLC (方法 4) : 保持時間=2.5分

68b)

【 0 6 4 0】

【化 2 9 9】



【 0 6 4 1】

10

68aからの生成物5.32g (18.98ミリモル)、0.50gのパラジウム／木炭(10%)及びメタノール100mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で24時間水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン／メタノール／アンモニア70:30:3)により精製する。

$C_5H_{10}N_2O$ (114.15)

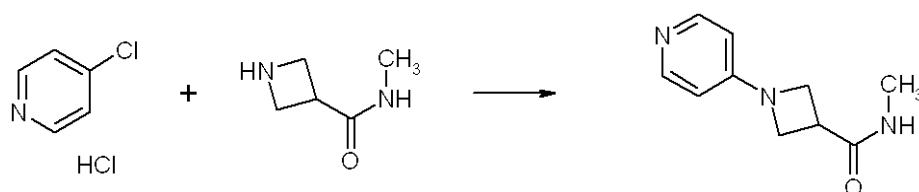
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア7:3:0.3、 R_f 値=0.17

68c)

【 0 6 4 2】

【化 3 0 0】

20



【 0 6 4 3】

28cと同様にして、68cをエタノール5ml中で4-クロロピリジン塩酸塩(アルドリッチ)1.31g (8.76ミリモル)、68bからの生成物1.00g (8.76ミリモル)及びトリエチルアミン2.40ml (17.22ミリモル)から調製する。

30

$C_{10}H_{13}N_3O$ (191.23)

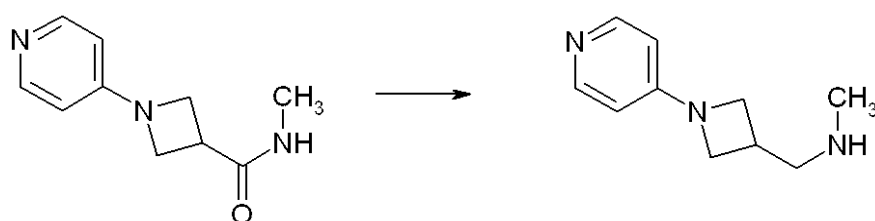
$[M+H]^+=192$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.25

68d)

【 0 6 4 4】

【化 3 0 1】



40

【 0 6 4 5】

38fと同様にして、68dをTHF20ml中で68cからの生成物0.46g (2.41ミリモル)及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)5.00ml (5.00ミリモル)から調製する。

$C_{10}H_{15}N_3$ (177.25)

$[M+H]^+=178$

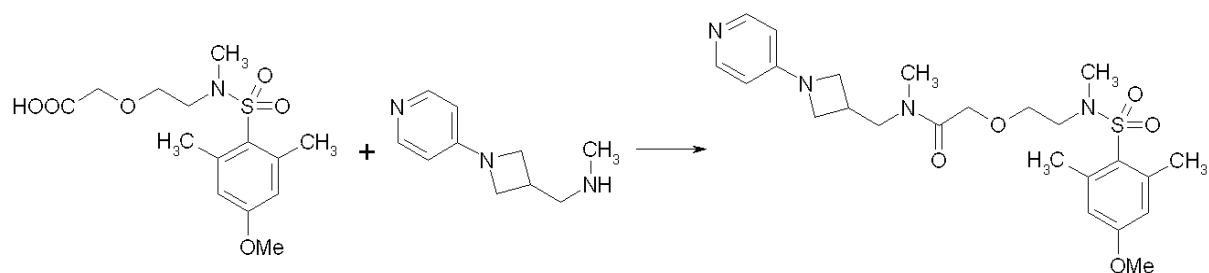
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア8:2:0.2、 R_f 値=0.40

50

68e)

【0646】

【化302】



10

【0647】

1fと同様にして、実施例68をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.083g (0.25ミリモル)、68dからの生成物0.044g (0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.070ml (0.50ミリモル) 及びTBTU0.096g (0.30ミリモル) から調製する。

 $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ (490.62)

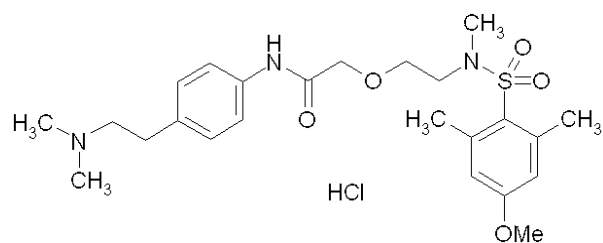
 $[M+H]^+ = 491$

HPLC (方法4) : 保持時間=2.9分

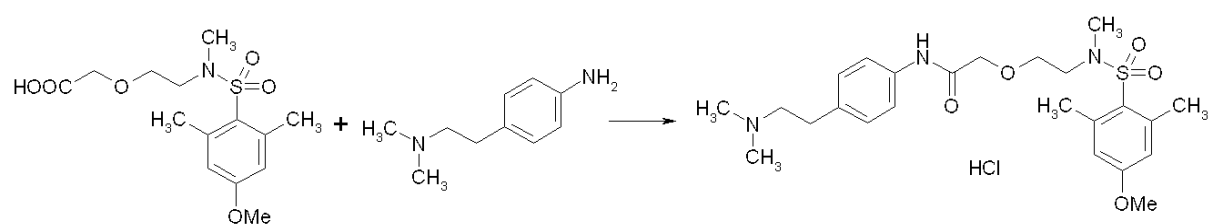
実施例69

【0648】

【化303】



20



30

【0649】

1fと同様にして、実施例69をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.083g (0.25ミリモル)、4-(2-ジメチルアミノ-エチル)-フェニルアミン (JW Phamlab) 0.041g (0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.070ml (0.50ミリモル) 及びTBTU0.096g (0.30ミリモル) から調製する。

 $C_{24}H_{35}N_3O_5S \cdot HCl$ (514.08)

 $[M+H]^+ = 478$

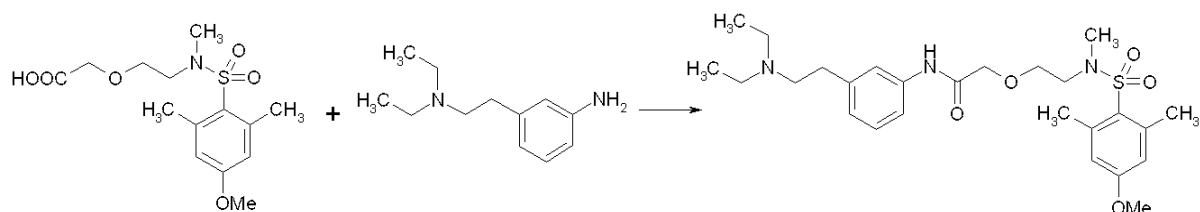
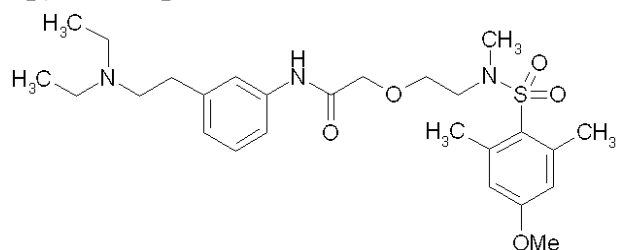
HPLC (方法4) : 保持時間=3.1分

実施例70

【0650】

40

【化 3 0 4】



10

【 0 6 5 1】

1fと同様にして、実施例70をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.083g (0.25ミリモル)、3-(2-ジエチルアミノ-エチル)-フェニルアミン (J. Med. Chem. 28, 1985, 1533-1536と同様) 0.048g (0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.070ml (0.50ミリモル) 及びTBTU0.096g (0.30ミリモル) から調製する。

20

$C_{26}H_{39}N_3O_5S$ (505.67)

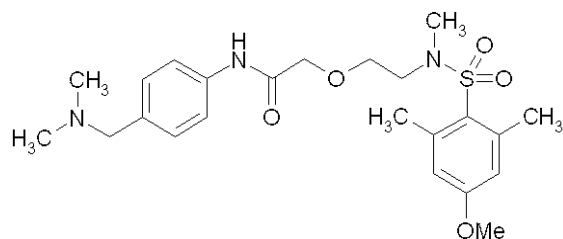
$[M+H]^+=506$

HPLC (方法4) : 保持時間=3.4分

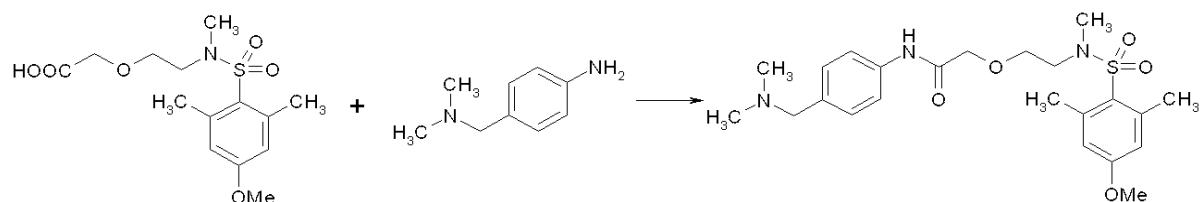
実施例71

【 0 6 5 2】

【化 3 0 5】



30



40

【 0 6 5 3】

1fと同様にして、実施例71をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.083g (0.25ミリモル)、4-ジメチルアミノメチル-フェニルアミン (J. Chem. Soc. 1935, 871) 0.038g (0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.070ml (0.50ミリモル) 及びTBTU0.096g (0.30ミリモル) から調製する。

$C_{23}H_{33}N_3O_5S$ (463.59)

$[M+H]^+=464$

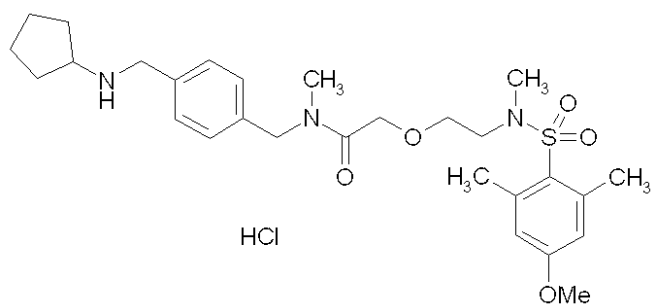
HPLC (方法4) : 保持時間=3.1分

実施例72

【 0 6 5 4】

50

【化 3 0 6】

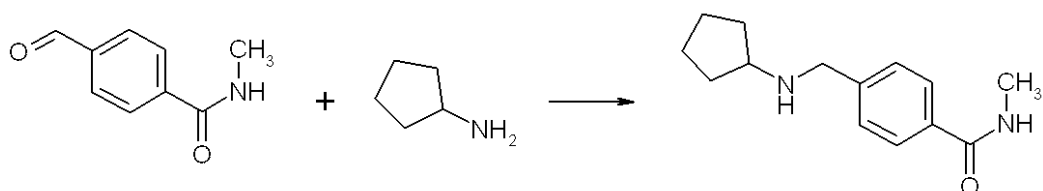


【 0 6 5 5】

72a)

【 0 6 5 6】

【化 3 0 7】



【 0 6 5 7】

60aと同様にして、72aをTHF30ml中で4-ホルミル-安息香酸メチルアミド (EMKA) 0.82g (5.00ミリモル)、シクロペンチルアミン (アルドリッチ) 0.50ml (5.00ミリモル)、酢酸0.37ml (6.50ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.59g (7.50ミリモル) から調製する。

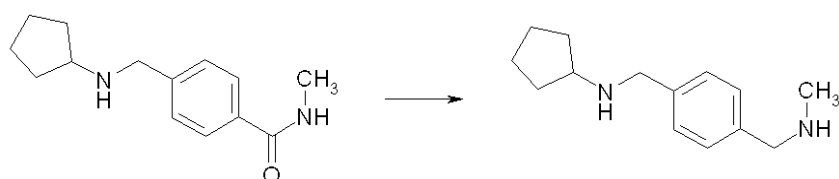
 $C_{14}H_{20}N_2O$ (232.32)

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.15

72b)

【 0 6 5 8】

【化 3 0 8】



【 0 6 5 9】

38fと同様にして、72bをTHF40ml中で72aからの生成物1.00g (4.30ミリモル) 及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 9.00ml (9.00ミリモル) から調製する。

 $C_{14}H_{22}N_2$ (218.34)

 $[M+H]^+=219$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.2

72c)

【 0 6 6 0】

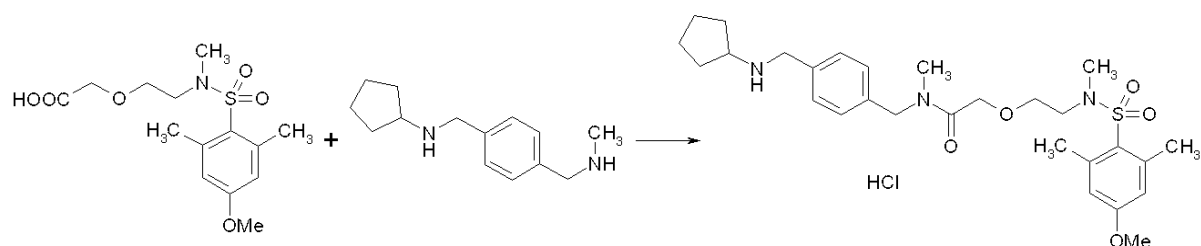
10

20

30

40

【化 3 0 9】



【 0 6 6 1】

1fと同様にして、実施例72をTHF10ml中で53cからの生成物0.20g（0.60ミリモル）、72bからの生成物0.13g（0.60ミリモル）、トリエチルアミン0.21ml（1.50ミリモル）及びTBTU0.23g（0.72ミリモル）から調製する。

$C_{28}H_{41}N_3O_5S \cdot HCl$ （568.17）

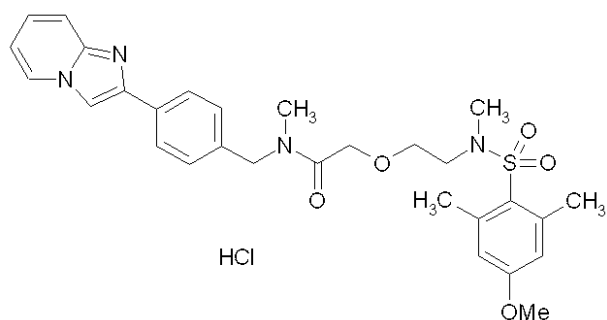
$[M+H]^+ = 532$

HPLC（方法5）：保持時間=1.60分

実施例73

【 0 6 6 2】

【化 3 1 0】

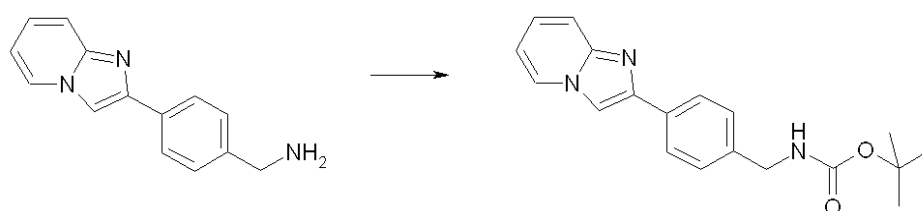


【 0 6 6 3】

73a)

【 0 6 6 4】

【化 3 1 1】



【 0 6 6 5】

65aからの生成物2.60g（11.65ミリモル）、Boc-酸無水物2.55g（11.68ミリモル）及びDMF100mlの混合物を周囲温度で2時間攪拌する。次いで水100mlをそれに徐々に添加する。沈殿した生成物を濾過し、水及び石油エーテルで洗浄し、乾燥させる。

$C_{19}H_{21}N_3O_2$ （323.39）

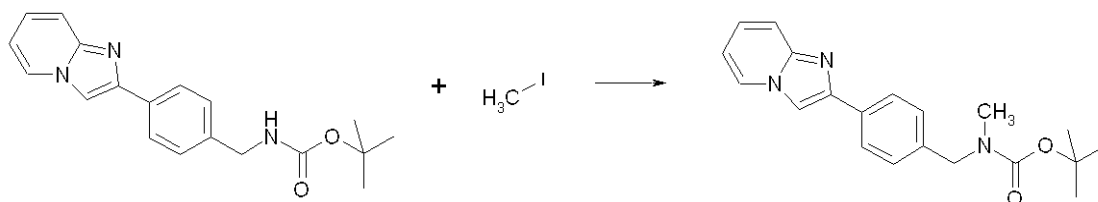
$[M+H]^+ = 324$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、 R_f 値=0.78

73b)

【 0 6 6 6】

【化 3 1 2】



【 0 6 6 7】

62aと同様にして、73bをDMSO 30ml中で73aからの生成物1.00g (3.09ミリモル)、カリウム-tert-ブトキシド0.70g (6.24ミリモル) 及びヨウ化メチル0.98ml (6.90ミリモル) から調製する。

10

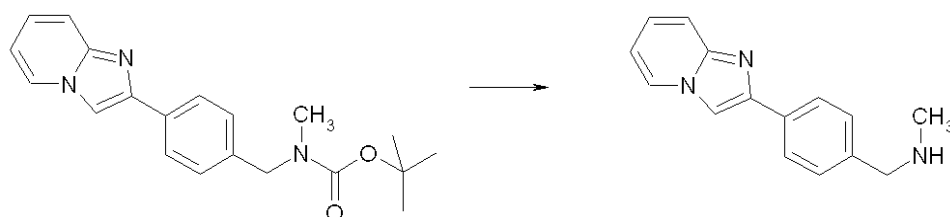
$C_{17}H_{17}N_3O_2$ (295.34)

$[M+H]^+ = 296$

73c)

【 0 6 6 8】

【化 3 1 3】



20

【 0 6 6 9】

73bからの生成物0.59g (1.75ミリモル)、TFA2ml及びジクロロメタン30mlの混合物を周囲温度で3時間攪拌する。次いでその反応混合物を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる

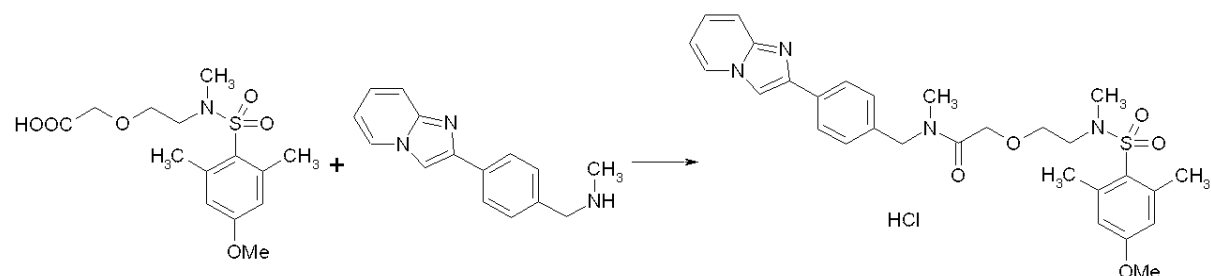
$C_{15}H_{15}N_3$ (237.30)

$[M+H]^+ = 238$

73d)

【 0 6 7 0】

【化 3 1 4】



30

【 0 6 7 1】

1fと同様にして、実施例73をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.14g (0.42ミリモル)、73cからの生成物0.10g (0.42ミリモル)、トリエチルアミン0.10ml (0.99ミリモル) 及びTBTU0.15g (0.46ミリモル) から調製する。

$C_{29}H_{34}N_4O_5S \cdot xHCl$ (587.13)

$[M+H]^+ = 551$

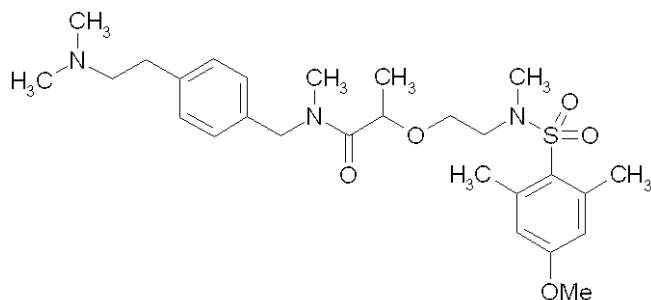
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.58分

実施例74

【 0 6 7 2】

40

【化 3 1 5】

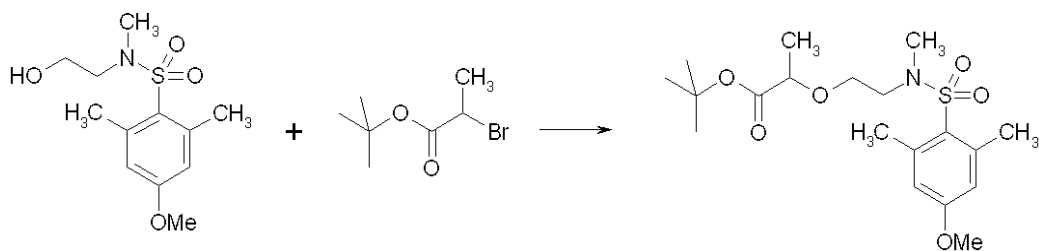


【 0 6 7 3】

74a)

【 0 6 7 4】

【化 3 1 6】



【 0 6 7 5】

53bと同様にして、74aをトルエン70ml中で53aからの生成物4.08g (14.93ミリモル)、tert-ブチル2-ブロモプロピオネート (TCI) 4.68g (22.39ミリモル)、テトラブチルアンモニウムクロリド (フルカ) 1.38g (4.98ミリモル) 及び35%の水酸化ナトリウム溶液70mlから調製する。

 $C_{19}H_{31}NO_6S$ (401.52)

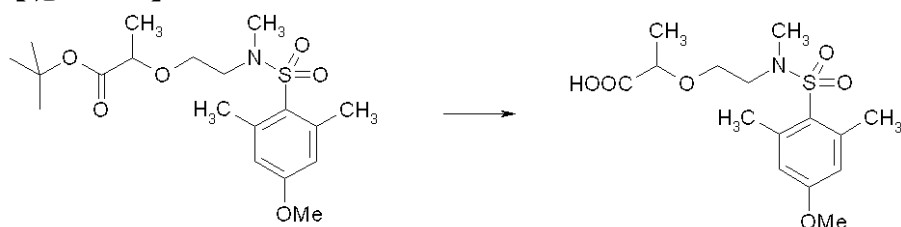
 $[M+H]^+ = 402$

TLC: シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル7:3、Rf値=0.69

74b)

【 0 6 7 6】

【化 3 1 7】



【 0 6 7 7】

53cと同様にして、74bをジクロロメタン80ml中で74aからの生成物5.12g (12.75ミリモル) 及びTFA5.89mlから調製する。

 $C_{15}H_{23}NO_6S$ (345.41)

 $[M+H]^+ = 346$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール19:1、Rf値=0.25

74c)

【 0 6 7 8】

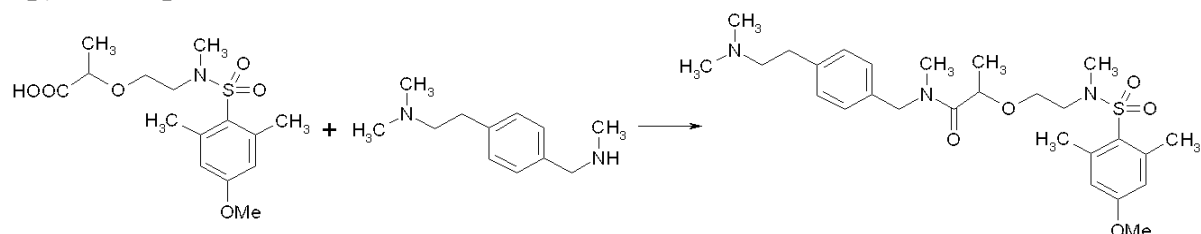
10

20

30

40

【化 3 1 8】



【 0 6 7 9】

1fと同様にして、実施例74をTHF7ml及びDMF1ml中で74bからの生成物0.10g (0.30ミリモル)、64dからの生成物0.058g (0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.084ml (0.60ミリモル) 及びTBTU0.12g (0.36ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{41}N_3O_5S$ (519.70)

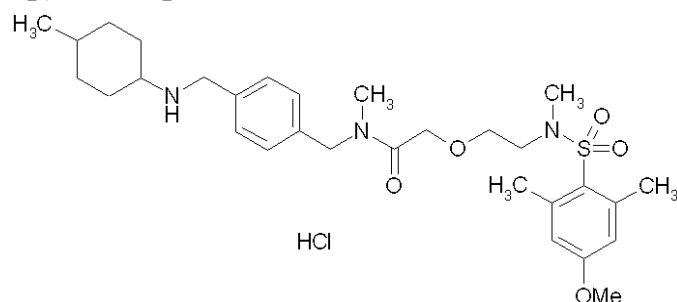
$[M+H]^+=520$

HPLC (方法 4) : 保持時間=3.1分

実施例75

【 0 6 8 0】

【化 3 1 9】

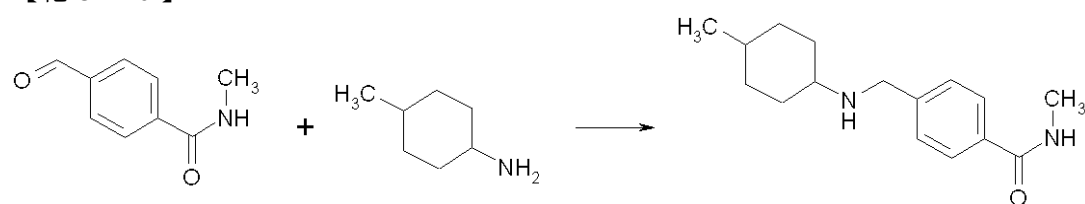


【 0 6 8 1】

75a)

【 0 6 8 2】

【化 3 2 0】



【 0 6 8 3】

60aと同様にして、75aをTHF30ml中で4-ホルミル-安息香酸メチルアミド (EMKA) 0.82g (5.00ミリモル)、4-メチルシクロヘキシルアミンシス/トランス混合物 (アクロス) 0.67ml (5.00ミリモル)、酢酸0.37ml (6.50ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.59g (7.50ミリモル) から調製する。

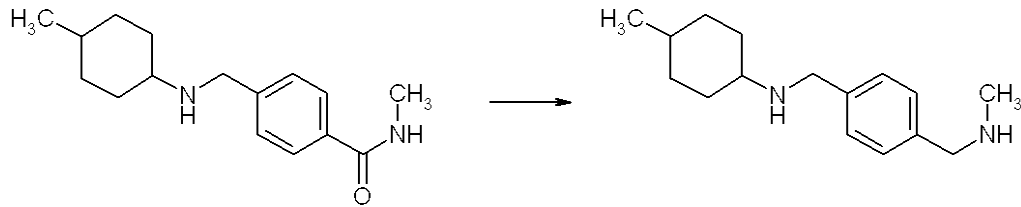
$C_{16}H_{24}N_2O$ (260.37)

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、 R_f 値=0.25

75b)

【 0 6 8 4】

【化 3 2 1】



【0 6 8 5】

38fと同様にして、75bをTHF50ml中で75aからの生成物1.30g（4.99ミリモル）及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム（アルドリッチ）10.00ml（10.00ミリモル）から調製する。

10

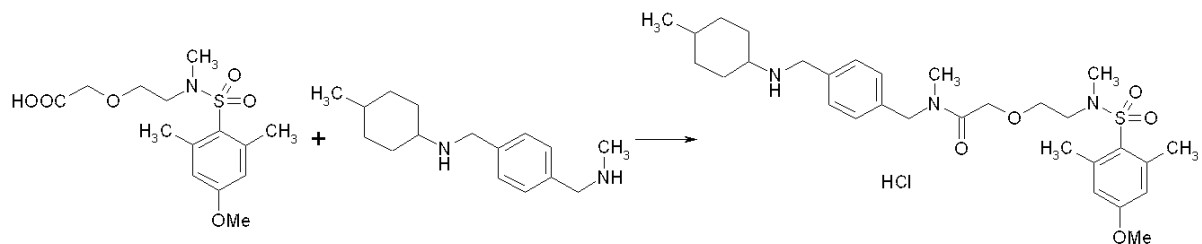
$C_{16}H_{26}N_2$ （246.39）

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール9:1、 R_f 値=0.2

75c)

【0 6 8 6】

【化 3 2 2】



20

【0 6 8 7】

1fと同様にして、実施例75をTHF10ml中で53cからの生成物0.20g（0.60ミリモル）、75bからの生成物0.15g（0.60ミリモル）、トリエチルアミン0.21ml（1.50ミリモル）及びTBTU0.23g（0.72ミリモル）から調製する。

$C_{30}H_{45}N_3O_5SxHCl$ （596.22）

$[M+H]^+=560$

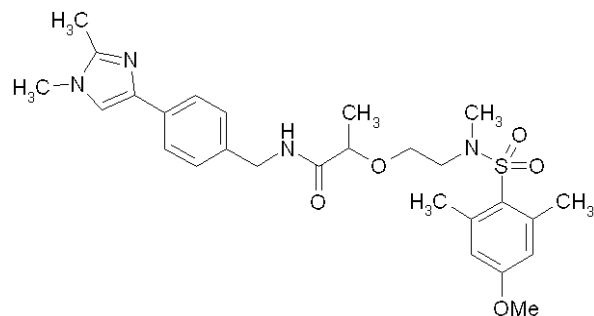
HPLC（方法5）：保持時間=1.65分

30

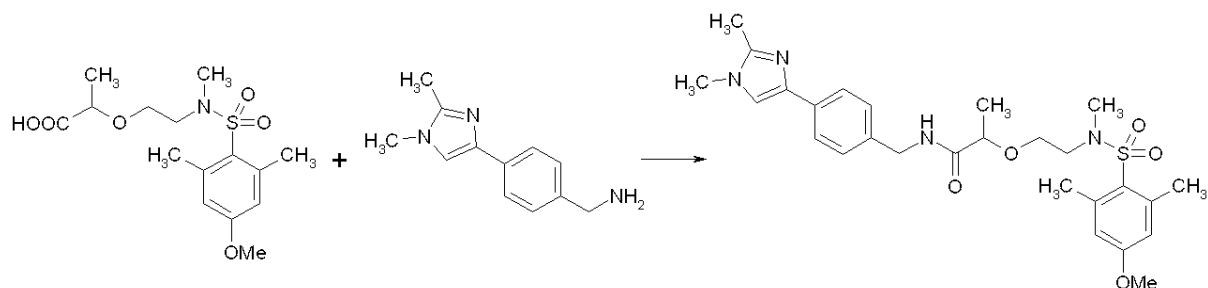
実施例76

【0 6 8 8】

【化 3 2 3】



40



【0689】

1fと同様にして、実施例76をTHF7ml及びDMF1ml中で74bからの生成物0.10g（0.30ミリモル）、63cからの生成物0.060g（0.30ミリモル）、トリエチルアミン0.084ml（0.60ミリモル）及びTBTU0.12g（0.36ミリモル）から調製する。

$C_{27}H_{36}N_4O_5S$ (528.66)

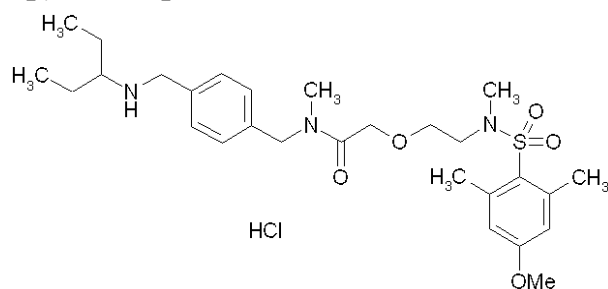
$[M+H]^+ = 529$

HPLC（方法4）：保持時間=3.2分

実施例77

【0690】

【化324】

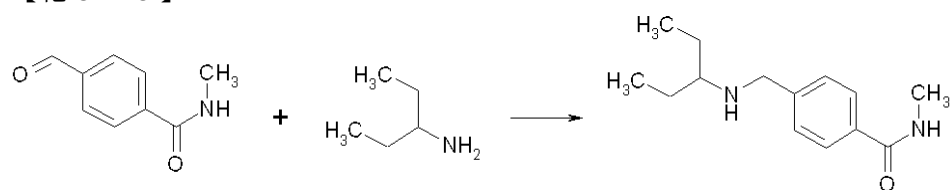


【0691】

77a)

【0692】

【化325】



【0693】

60aと同様にして、77aをTHF30ml中で4-ホルミル-安息香酸メチルアミド（EMKA）0.82g（5.00ミリモル）、3-ペンチルアミン（アルドリッチ）0.58ml（5.00ミリモル）、酢酸0.37ml（6.50ミリモル）及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.59g（7.50ミリモル）から調製する。

$C_{14}H_{22}N_2O$ (234.34)

$[M+H]^+ = 235$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール9:1、 R_f 値=0.4

77b)

【0694】

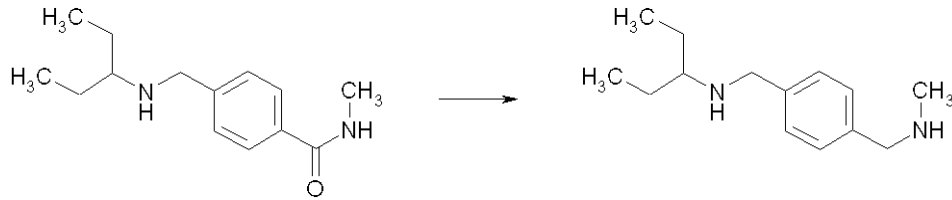
10

20

30

40

【化 3 2 6】



【0 6 9 5】

38fと同様にして、77bをTHF40ml中で77aからの生成物1.10g(4.69ミリモル)及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)9.40ml(9.40ミリモル)から調製する。

10

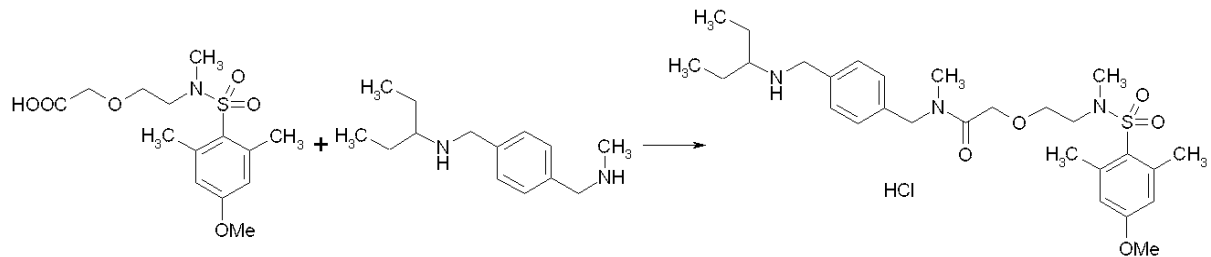
$C_{14}H_{24}N_2$ (220.35)

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.1

77c)

【0 6 9 6】

【化 3 2 7】



20

【0 6 9 7】

1fと同様にして、実施例77をTHF10ml中で53cからの生成物0.20g(0.60ミリモル)、77bからの生成物0.13g(0.60ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml(1.50ミリモル)及びTBTU0.23g(0.72ミリモル)から調製する。

$C_{28}H_{43}N_3O_5SxHCl$ (570.18)

$[M+H]^+ = 534$

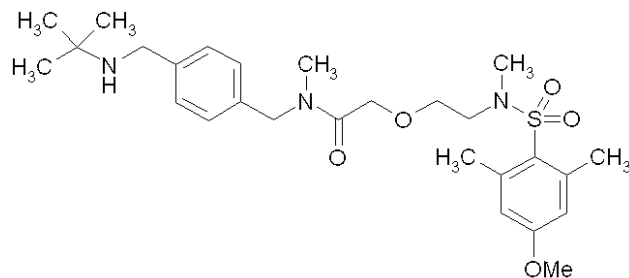
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.45

30

実施例78

【0 6 9 8】

【化 3 2 8】



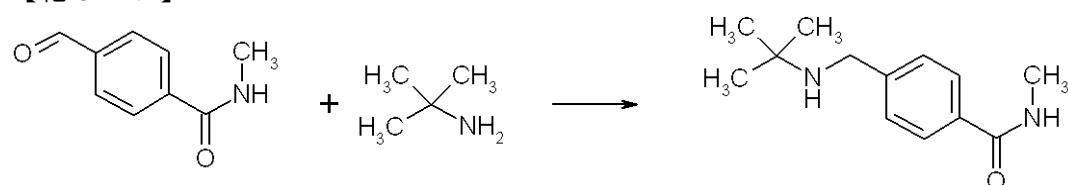
40

【0 6 9 9】

78a)

【0 7 0 0】

【化 3 2 9】



50

【0701】

60aと同様にして、78aをTHF30ml中で4-ホルミル-安息香酸メチルアミド（EMKA）0.82g（5.00ミリモル）、tert-ブチルアミン（フルカ）0.53ml（5.00ミリモル）、酢酸0.37ml（6.50ミリモル）及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.59g（7.50ミリモル）から調製する。

$C_{13}H_{20}N_2O$ (220.31)

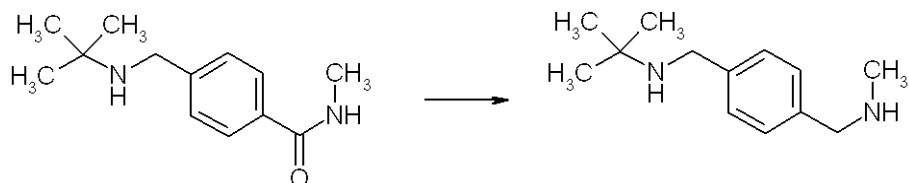
$[M+H]^+=221$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール9:1、 R_f 値=0.15

78b)

【0702】

【化330】



【0703】

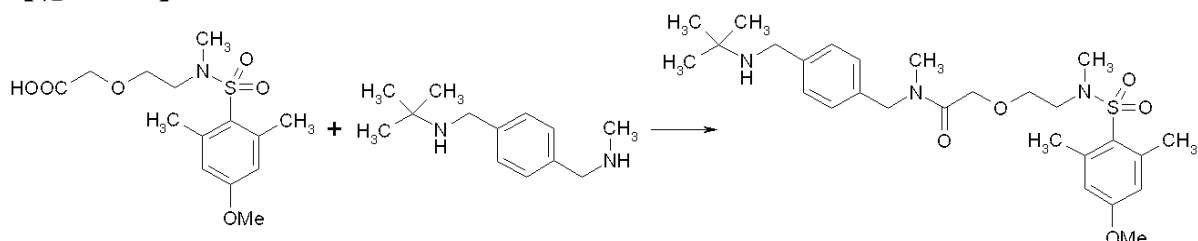
38fと同様にして、78bをTHF40ml中で78aからの生成物1.00g（4.54ミリモル）及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム（アルドリッチ）9.10ml（9.10ミリモル）から調製する。

$C_{13}H_{22}N_2$ (206.33)

78c)

【0704】

【化331】



【0705】

1fと同様にして、実施例78をTHF10ml中で53cからの生成物0.20g（0.60ミリモル）、78bからの生成物0.12g（0.60ミリモル）、トリエチルアミン0.21ml（1.50ミリモル）及びTBTU0.23g（0.72ミリモル）から調製する。

$C_{27}H_{41}N_3O_5S$ (519.70)

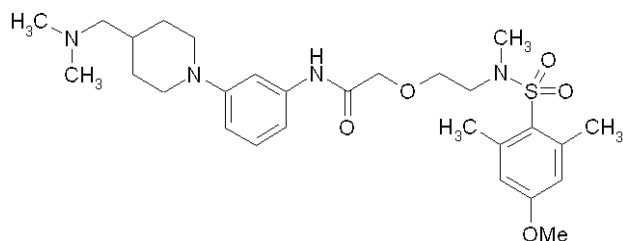
$[M+H]^+=520$

HPLC（方法5）：保持時間=1.58分

実施例79

【0706】

【化332】

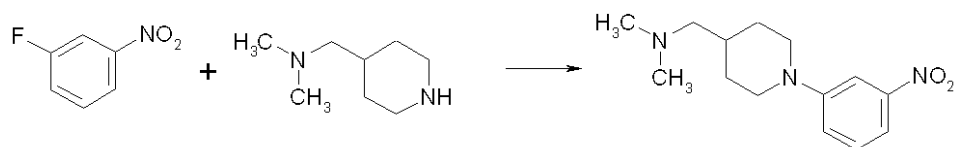


【0707】

79a)

【0708】

【化333】



【0709】

1-フルオロ-3-ニトロベンゼン（フルカ）0.50ml（4.70ミリモル）、4-(N,N-ジメチルアミノメチル)-ピペリジン（Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 37, 2002, 487-502）1.34g（9.39ミリモル）、炭酸カリウム0.65g（4.70ミリモル）及びDMSO 6.6mlの混合物を110℃

10

で5日間攪拌する。次いでその反応混合物を氷に注ぎ、生成した沈殿を濾過する。こうして得られた生成物を真空デシケーター中で一夜乾燥させる。

$C_{14}H_{21}N_3O_2$ (263.34)

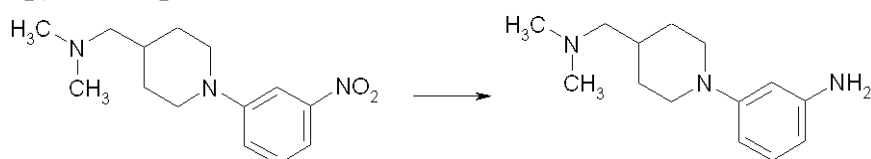
$[M+H]^+=264$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、Rf値=0.20

79b)

【0710】

【化334】



20

【0711】

79aからの生成物0.95ml（3.60ミリモル）、0.095gのパラジウム／木炭（10%）及びエタノール72mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{14}H_{23}N_3$ (233.35)

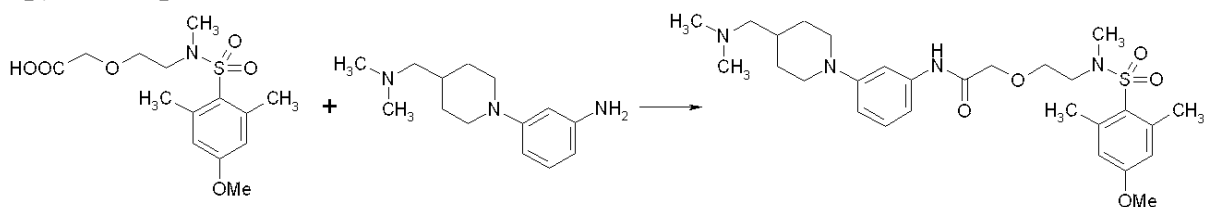
$[M+H]^+=234$

79c)

30

【0712】

【化335】



【0713】

1fと同様にして、実施例79をDMF3ml中で53cからの生成物0.15g（0.46ミリモル）、79bからの生成物0.11g（0.46ミリモル）、トリエチルアミン0.084ml（0.60ミリモル）及びTB TU0.18g（0.56ミリモル）から調製する。

40

$C_{28}H_{42}N_4O_5S$ (546.72)

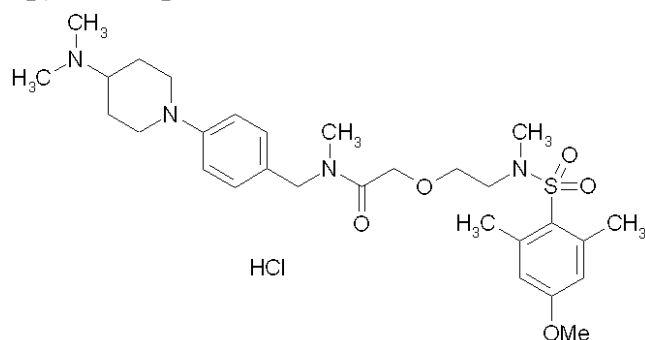
$[M+H]^+=547$

HPLC（方法5）：保持時間=1.49分

実施例80

【0714】

【化 3 3 6】



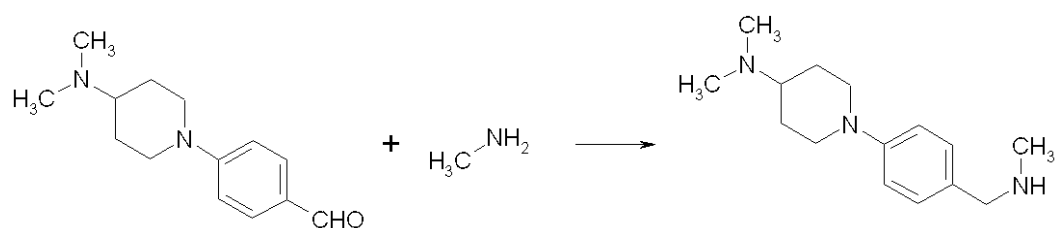
10

【 0 7 1 5】

80a)

【 0 7 1 6】

【化 3 3 7】



20

【 0 7 1 7】

33aと同様にして、80aをエタノール25ml中で4-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-ベンズアルデヒド (Tetrahedron 57, 2001, 4781-4785) 0.70g (3.01ミリモル)、エタノール中33%のメチルアミン (アルドリッチ) 3.00ml (31.88ミリモル)、ラネーニッケル0.20gから調製する。

 $C_{15}H_{25}N_3$ (247.38)

 $[M+H]^+ = 248$

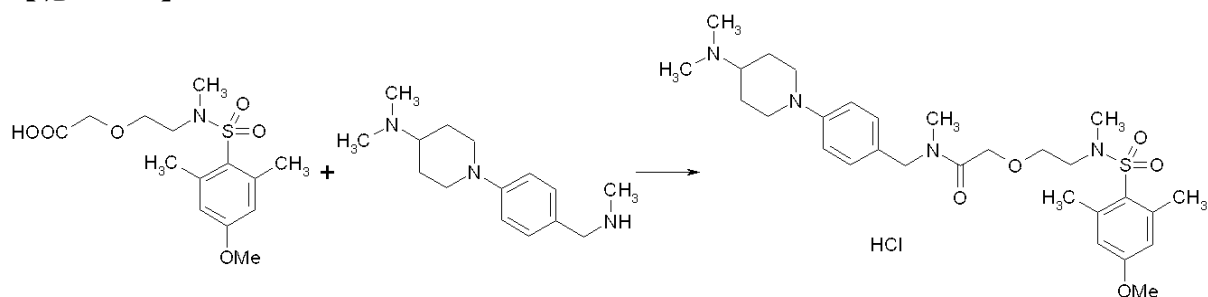
TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、R_f値=0.16

80b)

【 0 7 1 8】

30

【化 3 3 8】



【 0 7 1 9】

40

1fと同様にして、実施例80をDMF5ml中で53cからの生成物0.15g (0.45ミリモル)、80aからの生成物0.11g (0.45ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml (0.90ミリモル) 及びTBTU 0.17g (0.54ミリモル) から調製する。

 $C_{29}H_{44}N_4O_5S \cdot xHCl$ (597.21)

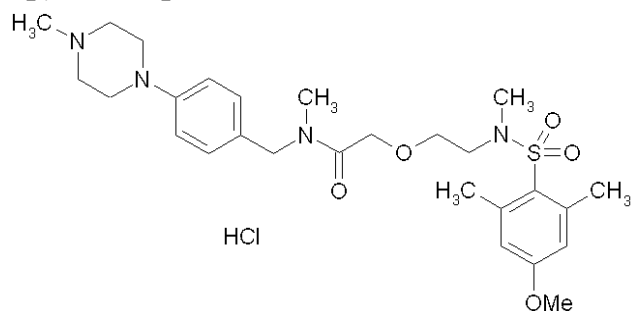
 $[M+H]^+ = 561$

HPLC (方法 1) : 保持時間=2.33分

実施例81

【 0 7 2 0】

【化 3 3 9】

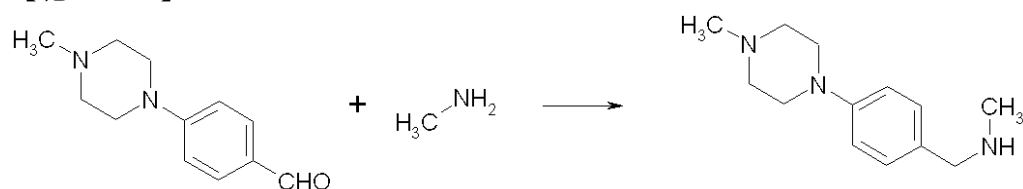


【 0 7 2 1】

81a)

【 0 7 2 2】

【化 3 4 0】



【 0 7 2 3】

33aと同様にして、81aをエタノール30ml中で4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンズアルデヒド (Chem. Pharm Bull. 45, 1997, 1458-1469) 1.00g (4.90ミリモル)、エタノール中33%のメチルアミン (アルドリッチ) 4.00ml (42.50ミリモル)、ラネーニッケル0.20gから調製する。

 $C_{13}H_{21}N_3$ (219.33)

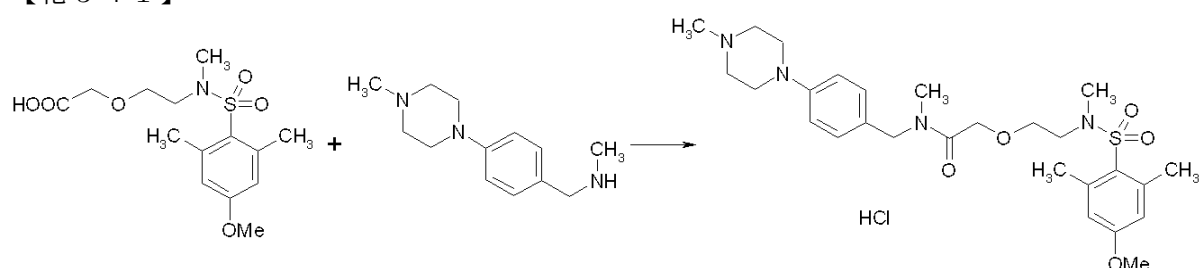
 $[M+H]^+ = 220$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.15

81b)

【 0 7 2 4】

【化 3 4 1】



【 0 7 2 5】

1fと同様にして、実施例81をDMF5ml中で53cからの生成物0.15g (0.45ミリモル)、81aからの生成物0.099g (0.45ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml (0.90ミリモル) 及びTB TU0.17g (0.54ミリモル) から調製する。

 $C_{27}H_{40}N_4O_5SxHCl$ (569.16)

 $[M+H]^+ = 533$

HPLC (方法 1) : 保持時間=2.28分

実施例82

【 0 7 2 6】

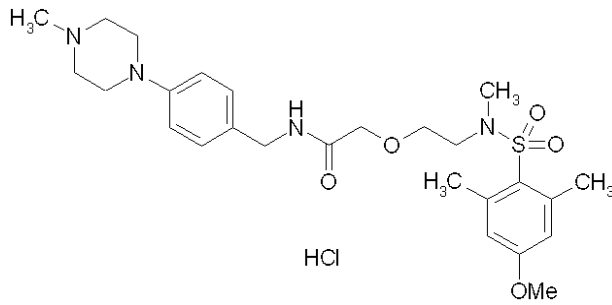
10

20

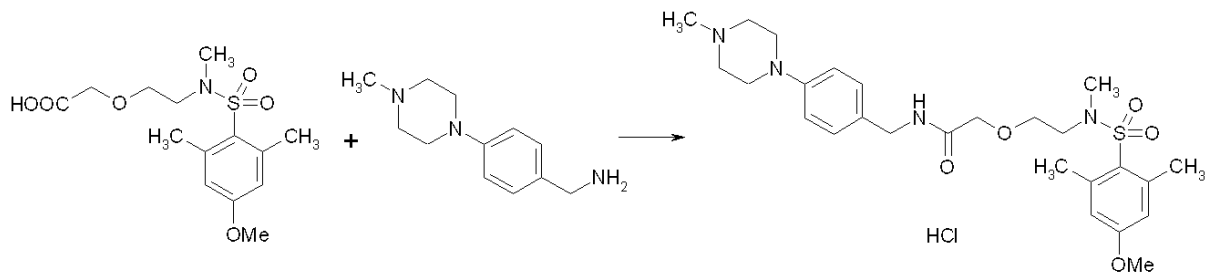
30

40

【化 3 4 2】



10



【0 7 2 7】

1fと同様にして、実施例82をDMF5ml中で53cからの生成物0.15g (0.45ミリモル)、19b からの生成物0.092g (0.45ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml (0.90ミリモル) 及びTB

20

$C_{26}H_{38}N_4O_5SxHCl$ (555.13)

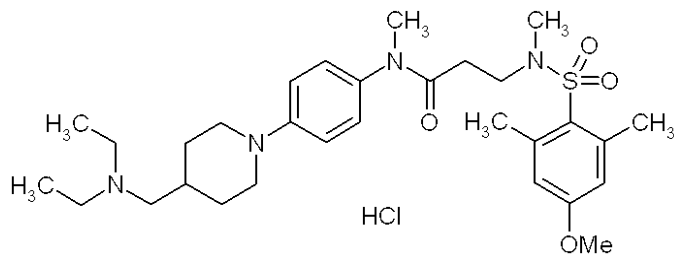
$[M+H]^+=519$

HPLC (方法1) : 保持時間=2.29分

実施例83

【0 7 2 8】

【化 3 4 3】



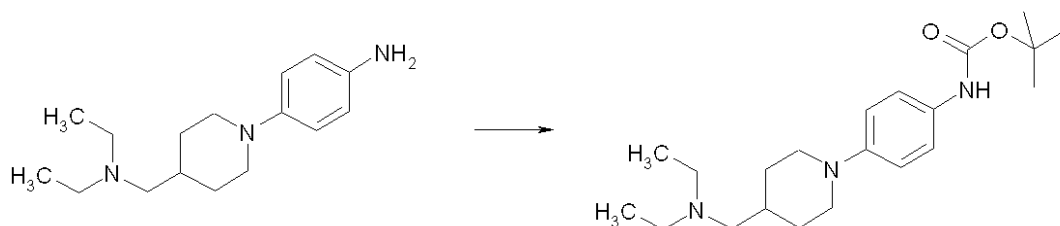
30

【0 7 2 9】

83a)

【0 7 3 0】

【化 3 4 4】



40

【0 7 3 1】

51aと同様にして、83aをジクロロメタン50ml中で41bからの生成物1.35g (5.16ミリモル)、Boc-酸無水物1.24g (5.68ミリモル) 及びトリエチルアミン0.80ml (5.68ミリモル) から調製する。

50

$C_{21}H_{35}N_3O_2$ (361.52)

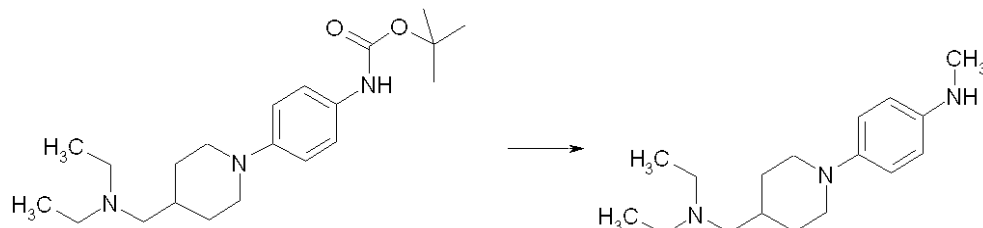
$[M+H]^+=362$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.42

83b)

【0732】

【化345】



10

【0733】

51bと同様にして、83bをTHF25ml中で83aからの生成物1.80g (4.98ミリモル) 及び水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 0.57g (15.00ミリモル) から調製する。

$C_{17}H_{29}N_3$ (275.43)

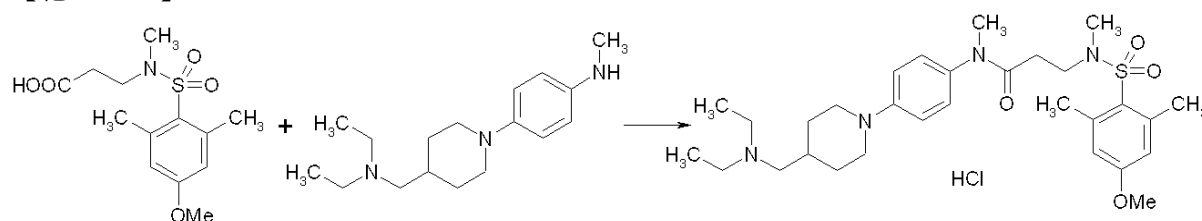
$[M+H]^+=276$

HPLC (方法1) : 保持時間=1.77分

83c)

【0734】

【化346】



20

【0735】

1fと同様にして、実施例83をDMF6ml中で22cからの生成物0.14g (0.50ミリモル)、83bからの生成物0.15g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml (1.00ミリモル) 及びTBTU0.18g (0.55ミリモル) から調製する。

$C_{30}H_{46}N_4O_4SxHCl$ (595.24)

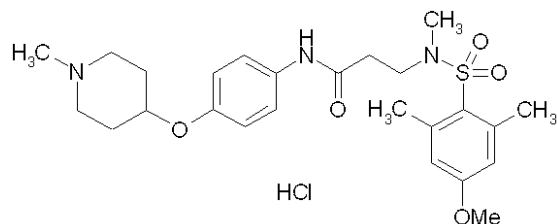
$[M+H]^+=559$

HPLC (方法1) : 保持時間=2.46分

実施例84

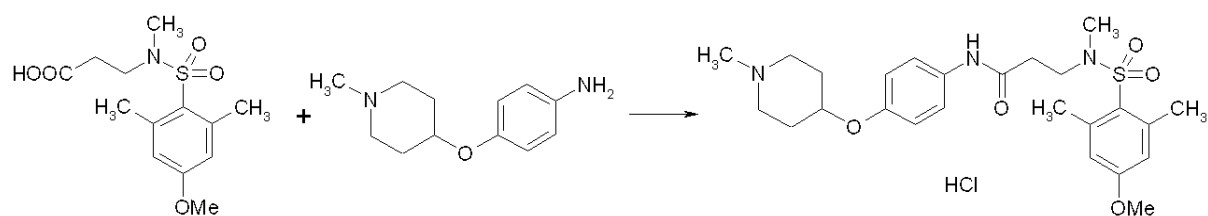
【0736】

【化347】



30

40



【0737】

1fと同様にして、実施例84をDMF6ml中で22cからの生成物0.15g (0.50ミリモル)、4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミン (ART-CHEM) 0.10g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml (1.00ミリモル) 及びTBTU0.18g (0.55ミリモル) から調製する。

10

$C_{25}H_{35}N_3O_5SxHCl$ (526.09)

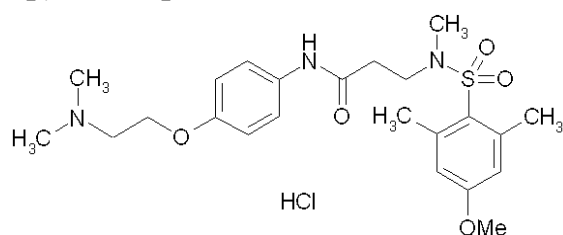
$[M+H]^+ = 490$

HPLC (方法1) : 保持時間=2.40分

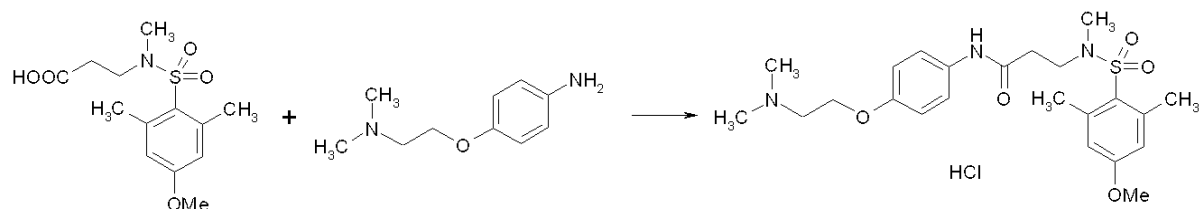
実施例85

【0738】

【化348】



20



30

【0739】

1fと同様にして、実施例85をDMF6ml中で22cからの生成物0.15g (0.50ミリモル)、4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン (Collect. Czech. Chem. Commun. 55, 1990, 282-295) 0.09g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml (1.00ミリモル) 及びTBTU 0.18g (0.55ミリモル) から調製する。

$C_{23}H_{33}N_3O_5SxHCl$ (500.05)

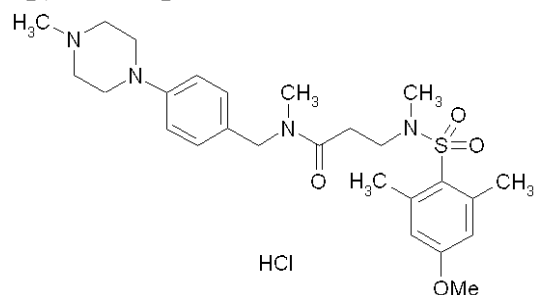
$[M+H]^+ = 464$

HPLC (方法1) : 保持時間=2.35分

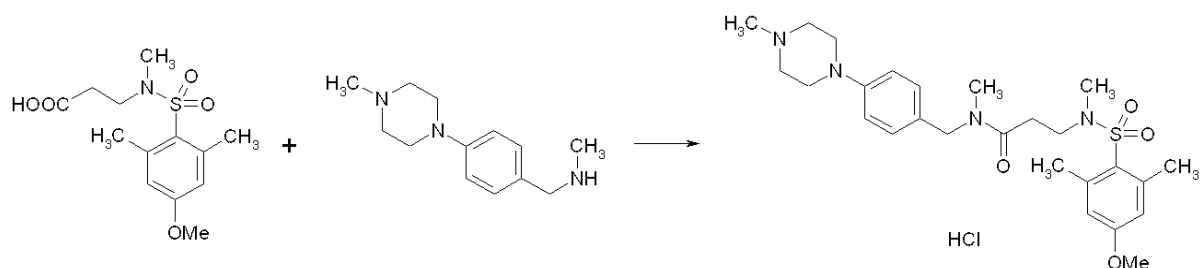
実施例86

【0740】

【化349】



50



【0741】

1fと同様にして、実施例86をDMF5ml中で22cからの生成物0.14g (0.45ミリモル)、81a 10
からの生成物0.099g (0.45ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml (0.90ミリモル) 及びTB
TU0.17g (0.54ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{38}N_4O_5S \cdot HCl$ (539.13)

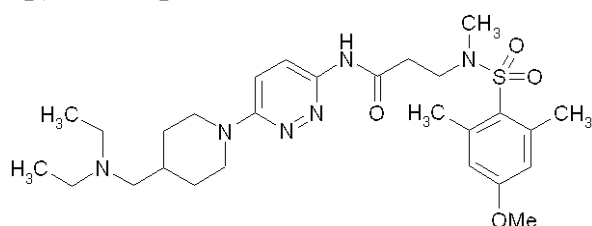
$[M+H]^+ = 503$

HPLC (方法1) : 保持時間=2.43分

実施例87

【0742】

【化350】



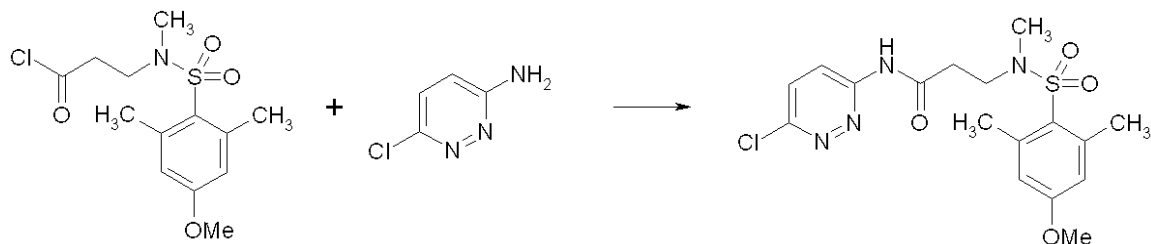
20

【0743】

87a)

【0744】

【化351】



30

【0745】

27cからの生成物0.11g (0.33ミリモル)、3-アミノ-6-クロロピリダジン (アクロス) 0
.043g (0.33ミリモル)、DIPEA0.12ml (0.66ミリモル) 及びジクロロメタン10mlの混合物
を攪拌しながら3日間還流する。次いで沈殿を濾過する。濾液を真空中で蒸発、乾燥させ、
粗生成物を分取HPLCにより精製する。

$C_{17}H_{21}ClN_4O_4S$ (412.89)

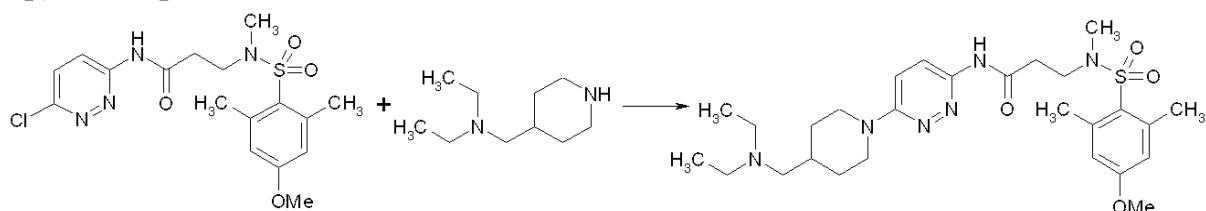
$[M+H]^+ = 413/415$

87b)

【0746】

40

【化 3 5 2】



【 0 7 4 7】

87aからの生成物0.03g (0.073ミリモル) 及びジエチル-ピペリジン-4-イルメチル-アミン (Chem. Pharm. Bull. 42, 1994, 74-84) 0.013g (0.073ミリモル) の混合物を173℃で融解する。次いで生成物を分取HPLCにより反応混合物から回収する。

10

$C_{27}H_{42}N_6O_4S$ (546.73)

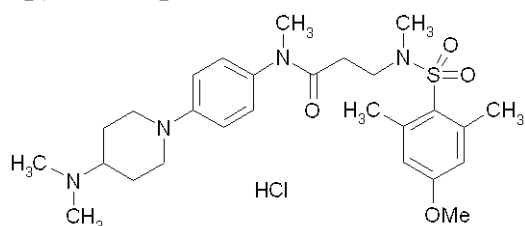
$[M+H]^+ = 547$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.12分

実施例88

【 0 7 4 8】

【化 3 5 3】



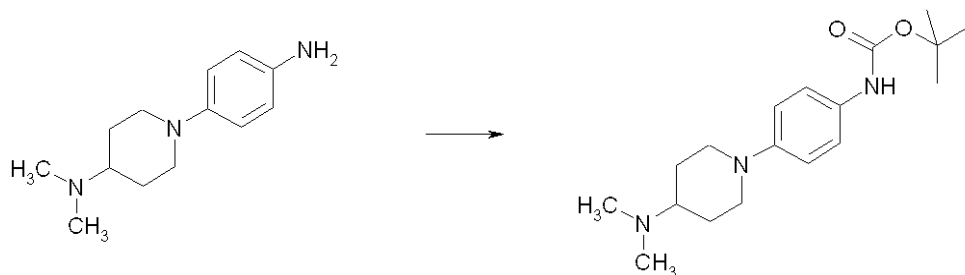
20

【 0 7 4 9】

88a)

【 0 7 5 0】

【化 3 5 4】



30

【 0 7 5 1】

51aと同様にして、88aをジオキサン40ml及び水20ml中で27bからの生成物0.70g (3.18ミリモル)、Boc-酸無水物0.80g (3.65ミリモル) 及び2M水酸化ナトリウム溶液5.50ml (11.00ミリモル) から調製する。

$C_{17}H_{28}N_4O_2$ (320.43)

$[M+H]^+ = 321$

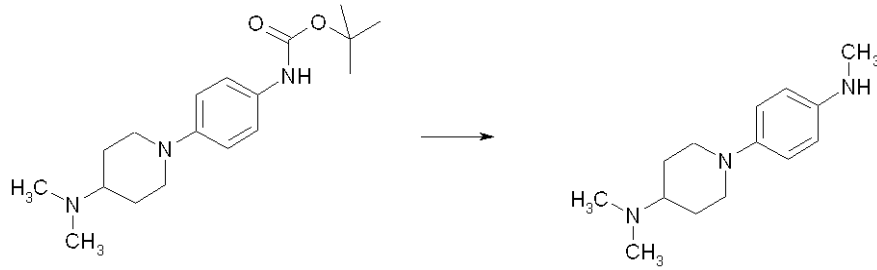
TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア4:1:0.2、 R_f 値=0.83

88b)

【 0 7 5 2】

40

【化 3 5 5】



【 0 7 5 3】

10

51bと同様にして、88bをTHF20ml中で88aからの生成物0.60g (1.87ミリモル) 及び水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 0.21g (5.60ミリモル) から調製する。

$C_{13}H_{22}N_4$ (234.34)

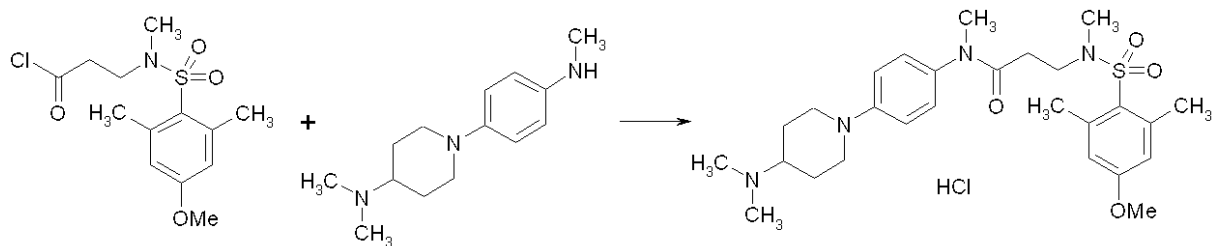
$[M+H]^+ = 235$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア4:1:0.2、Rf値=0.62

88c)

【 0 7 5 4】

【化 3 5 6】



20

【 0 7 5 5】

27dと同様にして、実施例88をTHF5ml中で27cからの生成物0.16g (0.50ミリモル)、88bからの生成物0.12g (0.50ミリモル) 及びDIPEA0.17ml (1.00ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{39}N_5O_4SxHCl$ (554.15)

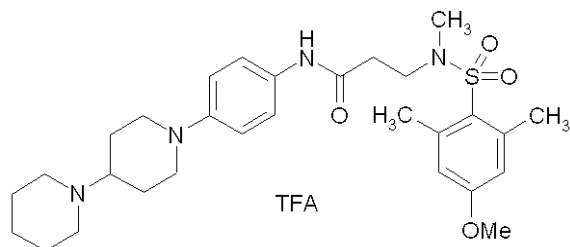
$[M+H]^+ = 518$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.61

実施例89

【 0 7 5 6】

【化 3 5 7】



TFA

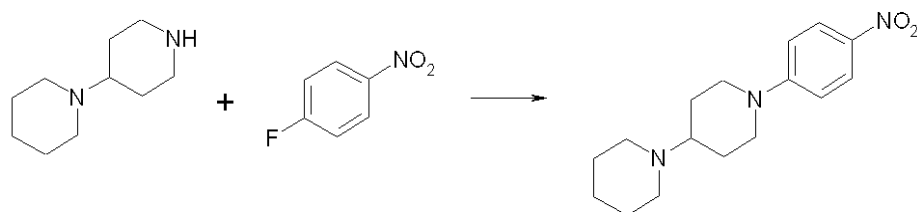
40

【 0 7 5 7】

89a)

【 0 7 5 8】

【化 3 5 8】



【0 7 5 9】

8aと同様にして、89aをDMF12ml中で4-ピペリジノピペリジン（アルドリッチ）0.70g（4.18ミリモル）、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（アクロス）0.44ml（4.18ミリモル）及び

10

トリエチルアミン1.33ml（9.61ミリモル）から調製する。

$C_{16}H_{23}N_3O_2$ （289.37）

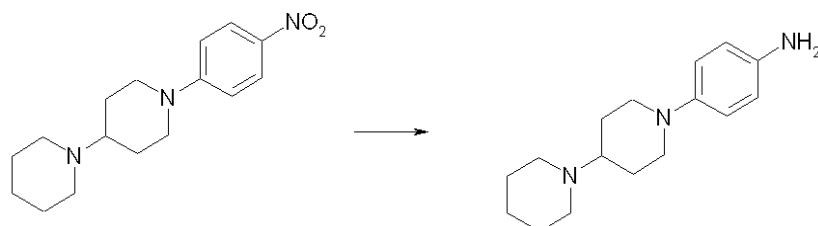
$[M+H]^+=290$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.3

89b)

【0 7 6 0】

【化 3 5 9】



20

【0 7 6 1】

8bと同様にして、89bをエタノール45ml中で89aからの生成物0.96g（3.32ミリモル）及び0.093gのパラジウム／木炭（5%）から調製する。

$C_{16}H_{25}N_3$ （259.39）

$[M+H]^+=260$

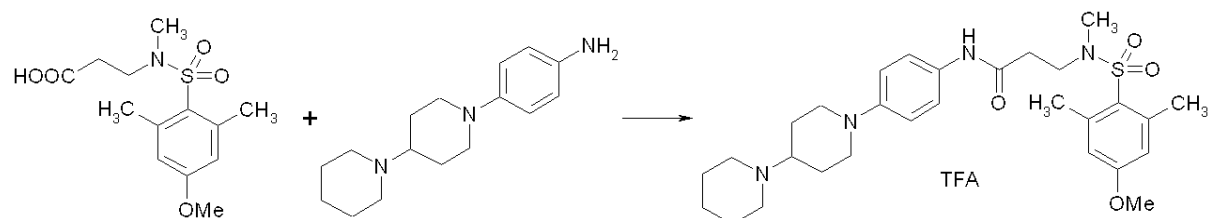
TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.2

30

89c)

【0 7 6 2】

【化 3 6 0】



【0 7 6 3】

1fと同様にして、実施例89をTHF2ml中で22cからの生成物0.10g（0.33ミリモル）、89bからの生成物0.086g（0.33ミリモル）、トリエチルアミン0.14ml（1.00ミリモル）及びTB TU0.11g（0.33ミリモル）から調製する。

$C_{29}H_{42}N_4O_4SxC_2HF_3O_2$ （656.76）

$[M+H]^+=543$

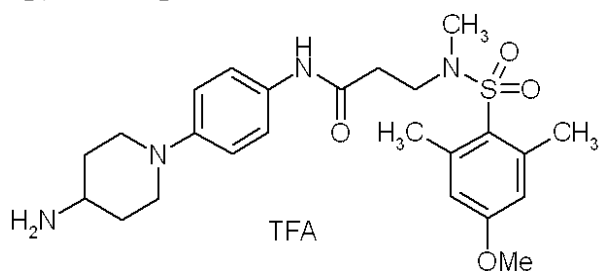
HPLC（方法5）：保持時間=1.47分

実施例90

【0 7 6 4】

40

【化 3 6 1】



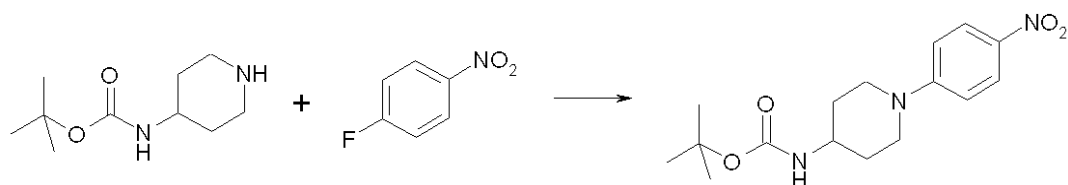
【 0 7 6 5】

10

90a)

【 0 7 6 6】

【化 3 6 2】



【 0 7 6 7】

8aと同様にして、90aをDMF12ml中で4-N-Boc-アミノピペリジン（アクロス）0.84g（4.1
8ミリモル）、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（アクロス）0.44ml（4.18ミリモル）及びト
リエチルアミン1.33ml（9.61ミリモル）から調製する。

20

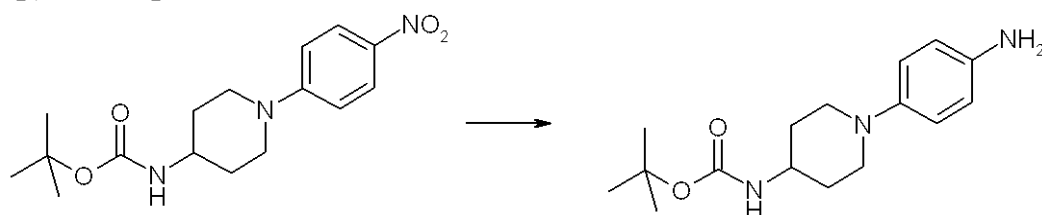
 $C_{16}H_{23}N_3O_4$ (321.37)

 $[M+H]^+=322$

90b)

【 0 7 6 8】

【化 3 6 3】



30

【 0 7 6 9】

8bと同様にして、90bをエタノール45ml中で90aからの生成物1.01g（3.43ミリモル）及
び0.11gのパラジウム／木炭（5%）から調製する。

 $C_{16}H_{25}N_3O_2$ (291.39)

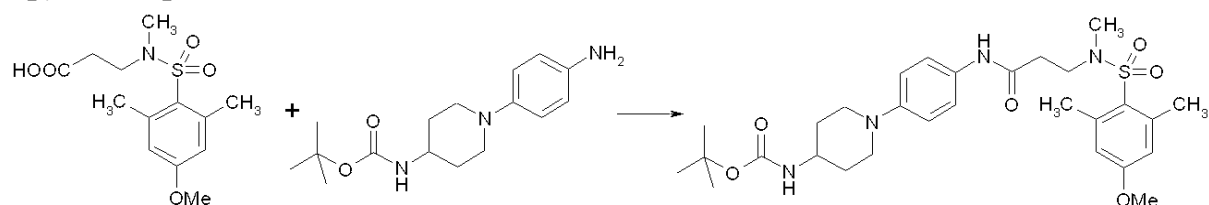
 $[M+H]^+=292$

90c)

【 0 7 7 0】

40

【化 3 6 4】



【 0 7 7 1】

1fと同様にして、90cをTHF2ml中で22cからの生成物0.10g（0.33ミリモル）、90bからの
生成物0.097g（0.33ミリモル）、トリエチルアミン0.14ml（1.00ミリモル）及びTBTU0.11

50

g (0.33ミリモル) から調製する。

$C_{29}H_{42}N_4O_6S$ (574.73)

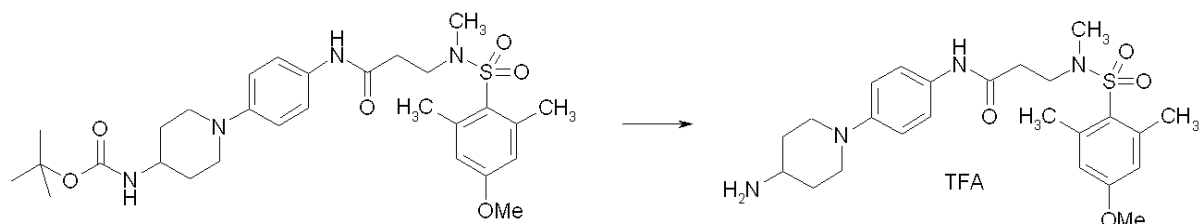
$[M+H]^+=575$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.62分

90d)

【0772】

【化365】



10

【0773】

18bと同様にして、実施例90をジクロロメタン0.5ml中で90cからの生成物0.19g (0.33ミリモル) 及びTFA0.33mlから調製する。

$C_{24}H_{34}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$ (588.64)

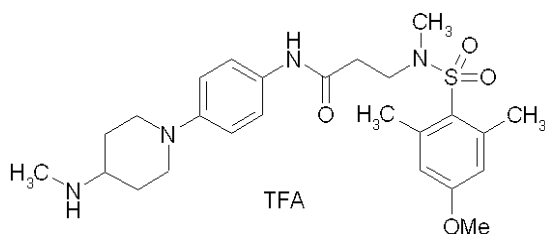
$[M+H]^+=475$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.41分

実施例91

【0774】

【化366】



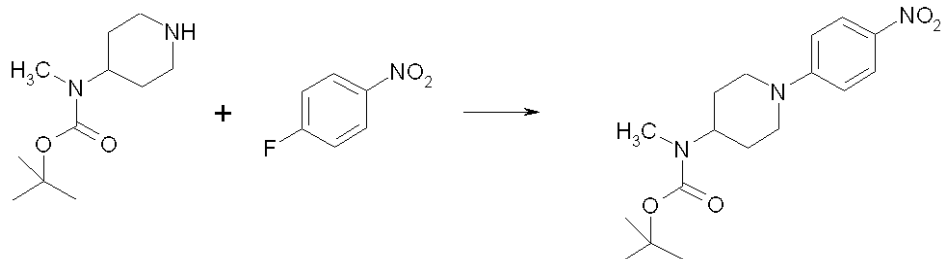
20

【0775】

91a)

【0776】

【化367】



30

40

【0777】

8aと同様にして、91aをDMF12ml中でtert-ブチルメチル-ピペリジン-4-イル-カルバメート (フルオロケム) 0.90g (4.18ミリモル)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (アクロス) 0.44ml (4.18ミリモル) 及びトリエチルアミン1.33ml (9.61ミリモル) から調製する。

$C_{17}H_{25}N_3O_4$ (335.40)

$[M+H]^+=336$

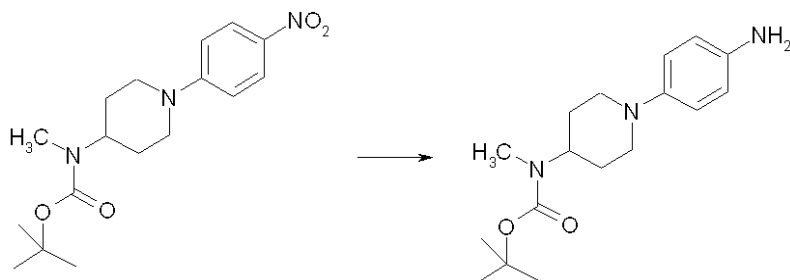
TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール30:1、 R_f 値=0.6

91b)

【0778】

50

【化 3 6 8】



【 0 7 7 9】

10

8bと同様にして、91bをエタノール45ml中で91aからの生成物1.08g（3.22ミリモル）及び0.11gのパラジウム／木炭（5％）から調製する。

$C_{17}H_{27}N_3O_2$ （305.42）

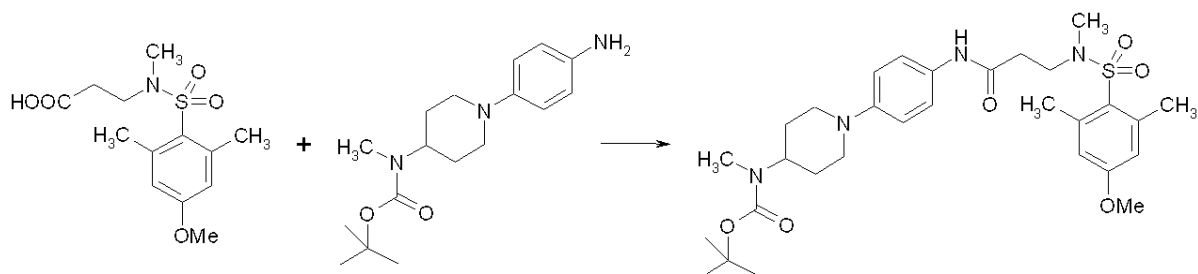
$[M+H]^+=306$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール30:1、 R_f 値=0.4

91c)

【 0 7 8 0】

【化 3 6 9】



20

【 0 7 8 1】

1fと同様にして、91cをTHF2ml中で22cからの生成物0.10g（0.33ミリモル）、91bからの生成物0.10g（0.33ミリモル）、トリエチルアミン0.14ml（1.00ミリモル）及びTBTU0.11g（0.33ミリモル）から調製する。

$C_{30}H_{44}N_4O_6S$ （588.76）

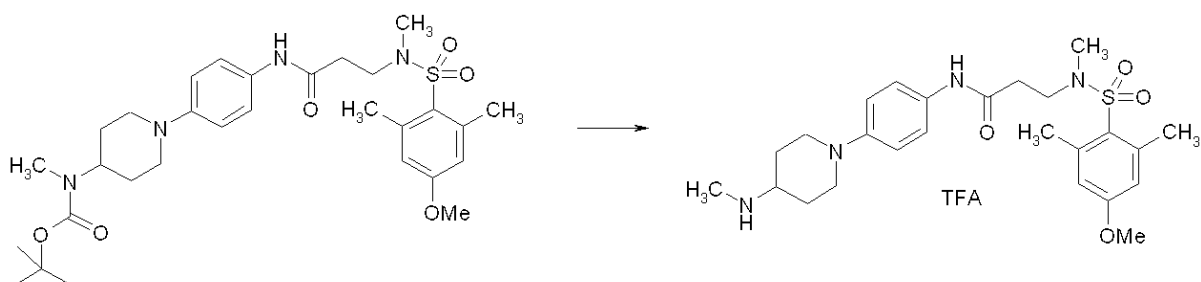
$[M+H]^+=589$

HPLC（方法5）：保持時間=1.69分

91d)

【 0 7 8 2】

【化 3 7 0】



40

【 0 7 8 3】

18bと同様にして、実施例91をジクロロメタン0.6ml中で91cからの生成物0.21g（0.36ミリモル）及びTFA0.36mlから調製する。

$C_{25}H_{36}N_4O_4S \cdot C_2HF_3O_2$ （602.67）

$[M+H]^+=489$

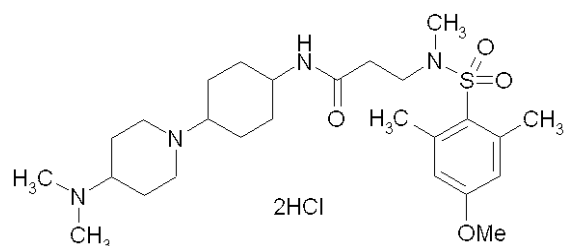
HPLC（方法5）：保持時間=1.42分

50

実施例92

【0784】

【化371】



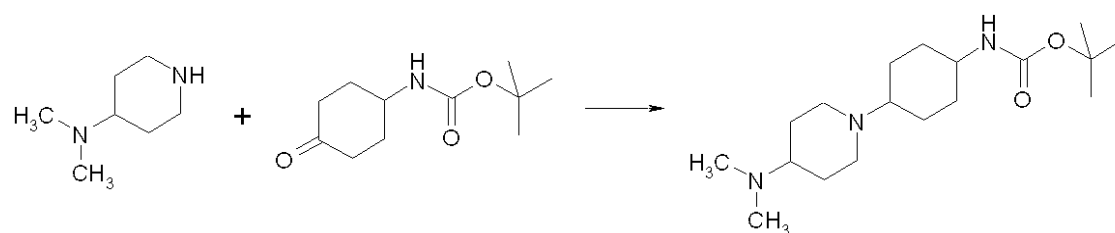
10

【0785】

92a)

【0786】

【化372】



20

【0787】

4-ジメチルアミノ-ピペリジン (アルファ・アエサル) 0.66g (5.16ミリモル)、tert-ブチル(4-オキシシクロヘキシル)-カルバメート (フルオロケム) 1.00g (4.69ミリモル)、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.19g (5.16ミリモル) 及びジクロロメタン20mlの混合物を窒素雰囲気下で周囲温度で4時間攪拌する。次いでその反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。

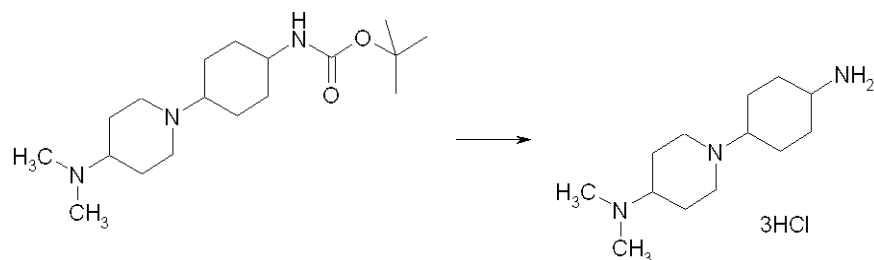
C₁₈H₃₅N₃O₂ (325.49)

92b)

30

【0788】

【化373】



【0789】

40

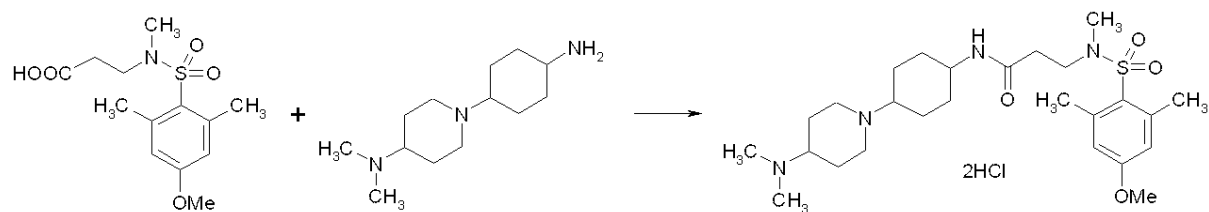
92aからの生成物0.80g (2.46ミリモル)、6M HCl 4ml、37%のHCl 3ml及びメタノール3mlの混合物を50℃で2時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空中で蒸発、乾燥させる。

C₁₃H₂₇N₃·3HCl (334.76)

92c)

【0790】

【化 3 7 4】



【0 7 9 1】

1fと同様にして、実施例92をDMF8ml中で22cからの生成物0.10g (0.33ミリモル)、92bからの生成物0.13g (0.40ミリモル)、トリエチルアミン0.23ml (1.66ミリモル) 及びTBT 10

$C_{26}H_{44}N_4O_4S \cdot 2HCl$ (581.64)

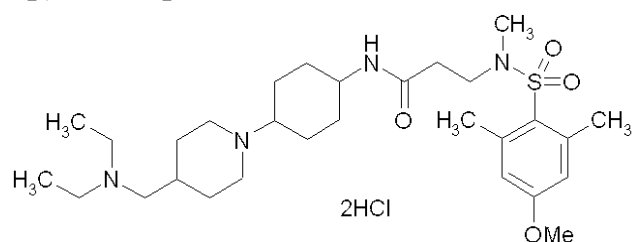
$[M+H]^+ = 509$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.36分

実施例93

【0 7 9 2】

【化 3 7 5】



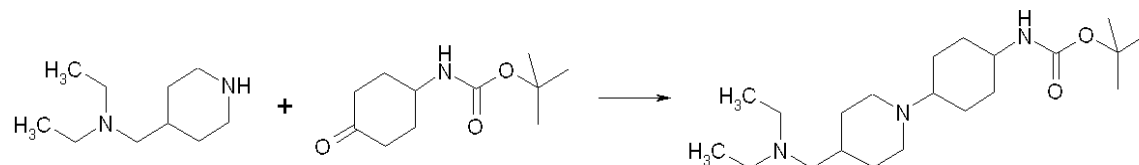
20

【0 7 9 3】

93a)

【0 7 9 4】

【化 3 7 6】



30

【0 7 9 5】

92aと同様にして、93aをジクロロメタン20ml中でジエチル-ピペリジン-4-イルメチル-アミン (Chem. Pharm. Bull. 42, 1994, 74-84) 0.63g (3.70ミリモル)、tert-ブチル(4-オキシシクロヘキシル)-カルバメート (フルオロケム) 0.72g (3.37ミリモル) 及びトリ

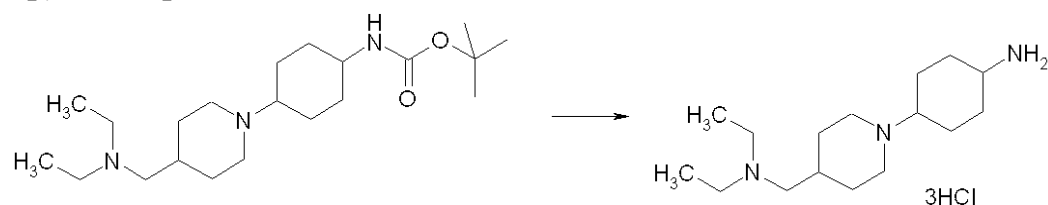
$C_{21}H_{41}N_3O_2$ (367.57)

93b)

40

【0 7 9 6】

【化 3 7 7】



【0 7 9 7】

92bと同様にして、93bをメタノール3ml中で93aからの生成物0.90g (2.45ミリモル)、6 50

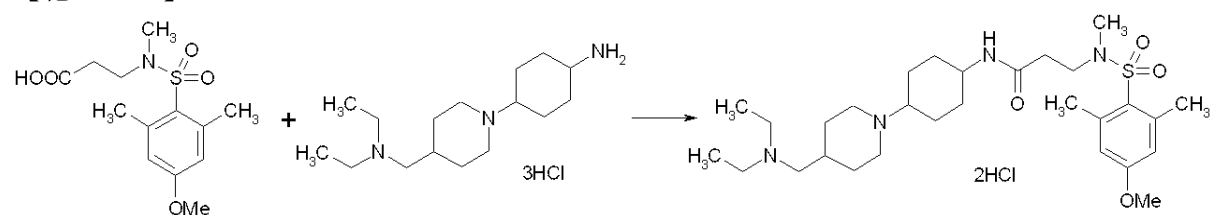
M HCl 4ml及び37%のHCl 3mlから調製する。

$C_{16}H_{33}N_3 \cdot 3HCl$ (376.84)

93c)

【0798】

【化378】



10

【0799】

1fと同様にして、実施例93をDMF8ml中で22cからの生成物0.10g (0.33ミリモル)、93bからの生成物0.14g (0.37ミリモル)、トリエチルアミン0.23ml (1.66ミリモル)及びTBTU 0.13g (0.40ミリモル)から調製する。

$C_{29}H_{50}N_4O_4S \cdot 2HCl$ (623.72)

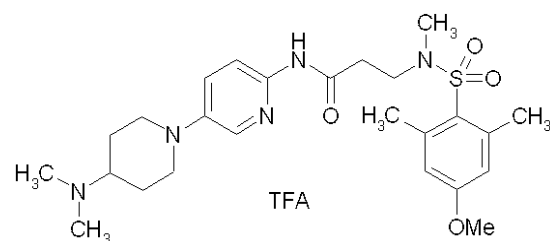
$[M+H]^+ = 551$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.39分

実施例94

【0800】

【化379】

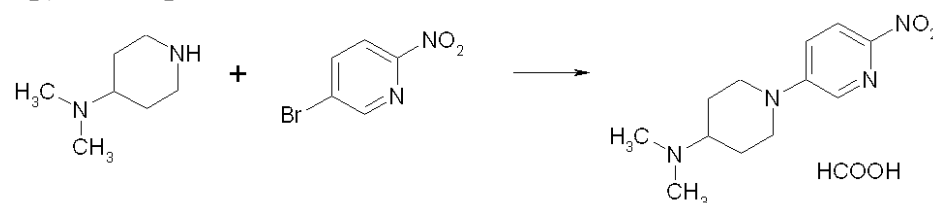


【0801】

94a)

【0802】

【化380】



【0803】

4-ジメチルアミノ-ピペリジン (アルファ・アエサル) 0.88g (6.88ミリモル)、3-ブromo-6-ニトロピリジン (アルドリッチ) 1.00g (4.93ミリモル)、テトラブチル-アンモニウムヨード0.18g (0.49ミリモル)、炭酸カリウム0.74g (5.33ミリモル)及びDMSO 5mlの混合物を80℃で2時間攪拌する。次いでその反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製する。

$C_{12}H_{18}N_4O_2 \cdot CH_2O_2$ (296.32)

HPLC (方法1) : 保持時間=1.49分

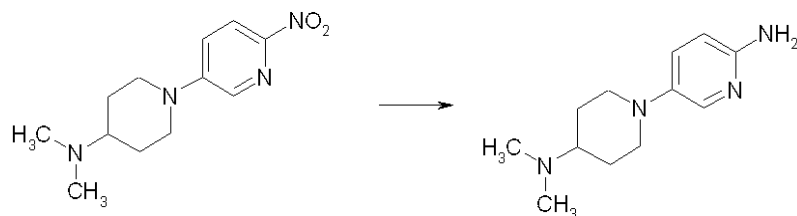
94b)

【0804】

40

50

【化 3 8 1】



【0 8 0 5】

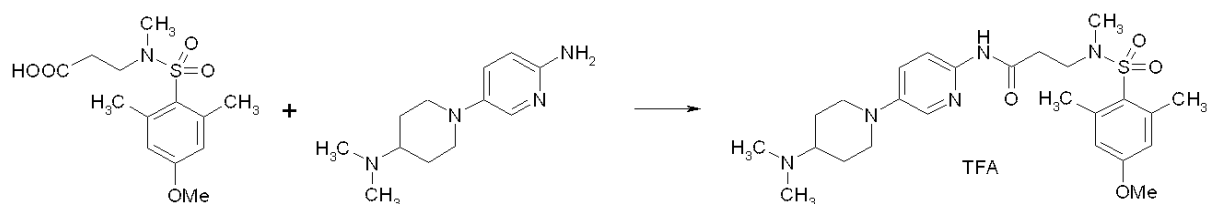
8bと同様にして、94bをメタノール40ml中で94aからの生成物0.50g（2.00ミリモル）及び0.08gのパラジウム／木炭（10％）から調製する。

$C_{12}H_{20}N_4$ (220.31)

94c)

【0 8 0 6】

【化 3 8 2】



【0 8 0 7】

22cからの生成物0.63g（2.10ミリモル）、N-メチルモルホリン0.91g（9.00ミリモル）、94bからの生成物0.45g（2.04ミリモル）及びTHF50mlの混合物を周囲温度で10分間攪拌し、次いで酢酸エチル中50％のプロピルホスホン酸無水物（フルカ）5.22ml（9.00ミリモル）と合わせる。その反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで真空中で蒸発、乾燥させる。残渣を2N炭酸カリウム溶液と合わせ、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製する。

$C_{25}H_{37}N_5O_4Sx C_2HF_3O_2$ (617.68)

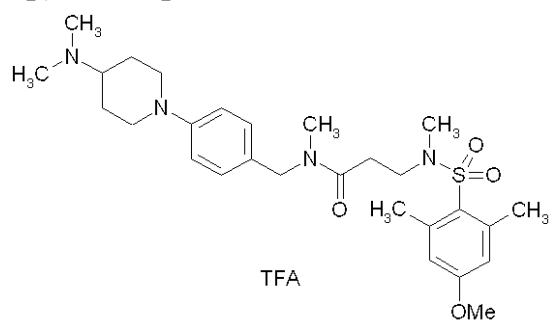
$[M+H]^+=504$

HPLC（方法5）：保持時間=1.38分

実施例95

【0 8 0 8】

【化 3 8 3】



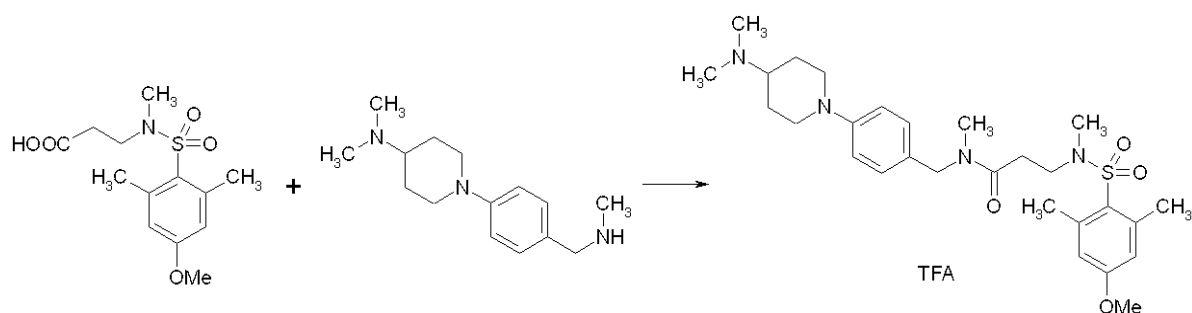
TFA

10

20

30

40



【0809】

1fと同様にして、実施例95をTHF2ml中で22cからの生成物0.08g (0.27ミリモル)、80a 10
からの生成物0.066g (0.27ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (0.80ミリモル) 及びTB
TU0.085g (0.27ミリモル) から調製する。

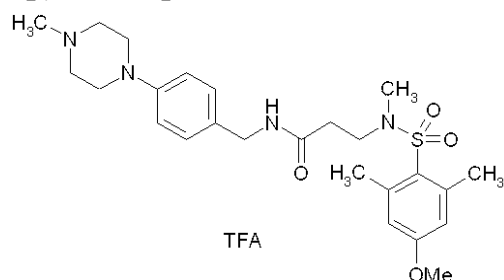
 $C_{28}H_{42}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$ (644.75)
[M+H]⁺=531

HPLC (方法5) : 保持時間=1.50分

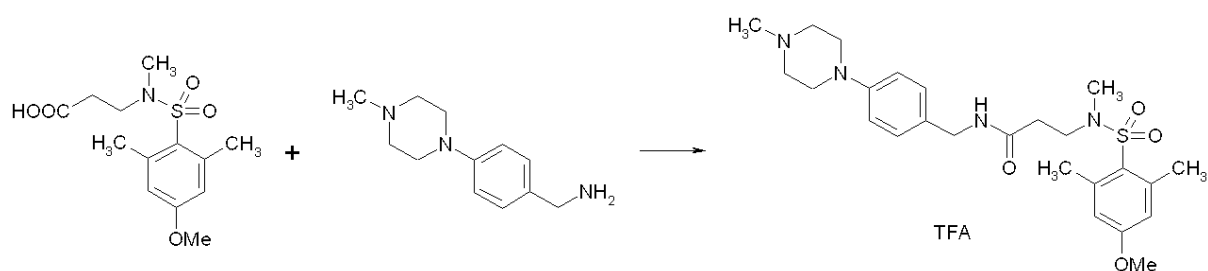
実施例96

【0810】

【化384】



20



30

【0811】

1fと同様にして、実施例96をTHF2ml中で22cからの生成物0.08g (0.27ミリモル)、19b 40
からの生成物0.054g (0.27ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (0.80ミリモル) 及びTB
TU0.085g (0.27ミリモル) から調製する。

 $C_{25}H_{36}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$ (602.67)
[M+H]⁺=489

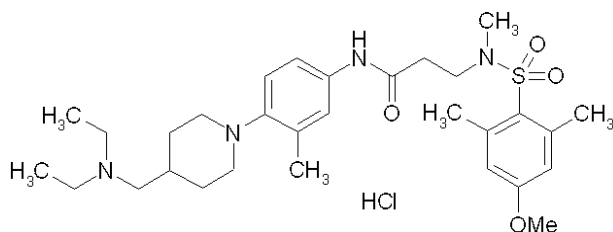
HPLC (方法5) : 保持時間=1.49分

実施例97

【0812】

40

【化 3 8 5】



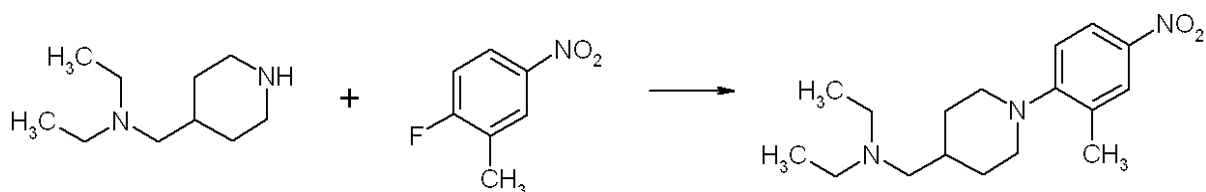
【0 8 1 3】

97a)

10

【0 8 1 4】

【化 3 8 6】



【0 8 1 5】

8aと同様にして、97aをDMF12ml中でジエチル-ピペリジン-4-イルメチル-アミン (Chem. Pharm. Bull. 42, 1994, 74-84) 1.00g (5.87ミリモル)、1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (ABCR) 0.91g (5.87ミリモル) 及びトリエチルアミン1.14ml (8.20ミリモル) から調製する。

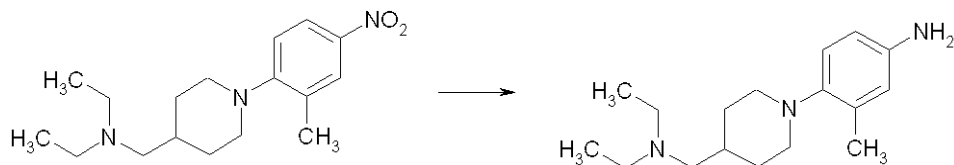
20

 $C_{17}H_{27}N_3O_2$ (305.42)
[M+H]⁺=306

97b)

【0 8 1 6】

【化 3 8 7】



30

【0 8 1 7】

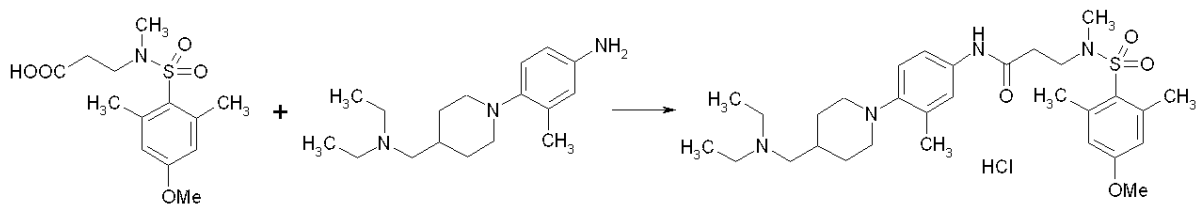
8bと同様にして、97bをメタノール50ml中で97aからの生成物0.91g (2.98ミリモル) 及び0.20gのパラジウム/木炭 (10%) から調製する。

 $C_{17}H_{29}N_3$ (275.43)

97c)

【0 8 1 8】

【化 3 8 8】



40

【0 8 1 9】

1fと同様にして、実施例97をTHF7ml及びDMF1ml中で22cからの生成物0.15g (0.50ミリモル)、97bからの生成物0.14g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.50ミリモル) 及びTBTU0.16g (0.50ミリモル) から調製する。

50

$C_{30}H_{46}N_4O_4SxHCl$ (595.24)

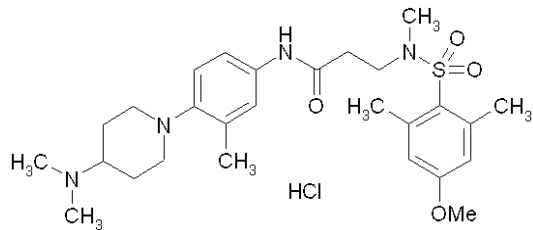
$[M+H]^+=559$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.44分

実施例98

【0820】

【化389】



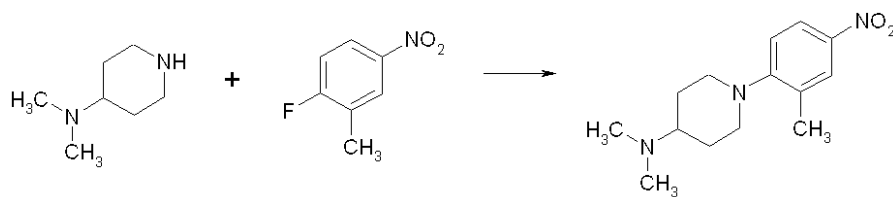
10

【0821】

98a)

【0822】

【化390】



20

【0823】

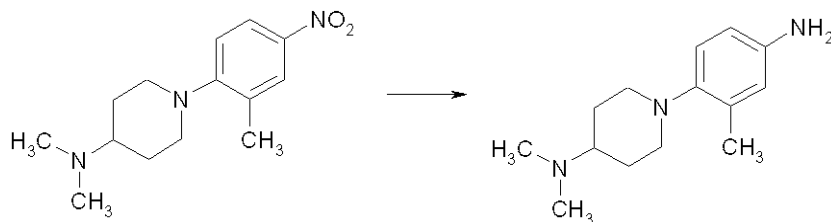
8aと同様にして、98aをDMF12ml中で4-ジメチルアミノ-ピペリジン（アルファ・アエサル）0.75g（5.87ミリモル）、1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン（ABCR）0.91g（5.87ミリモル）及びトリエチルアミン1.14ml（8.20ミリモル）から調製する。

$C_{14}H_{21}N_3O_2$ (263.34)

98b)

【0824】

【化391】



30

【0825】

8bと同様にして、98bをメタノール25ml中で98aからの生成物0.30g（1.14ミリモル）及び0.10gのパラジウム／木炭（10％）から調製する。

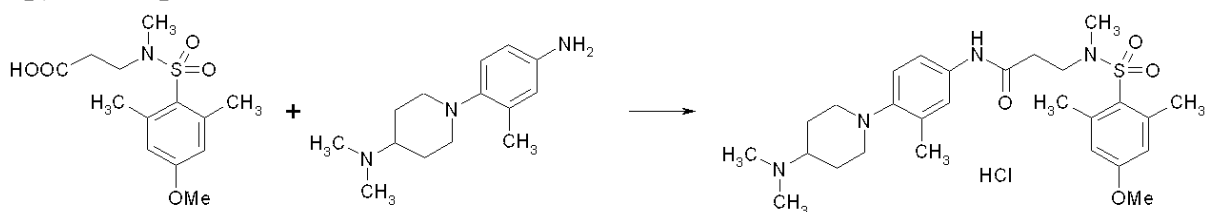
40

$C_{14}H_{23}N_3$ (233.35)

98c)

【0826】

【化392】



50

【0827】

1fと同様にして、実施例98をTHF7ml及びDMF1ml中で22cからの生成物0.32g（1.07ミリモル）、98bからの生成物0.25g（1.07ミリモル）、トリエチルアミン0.42ml（3.00ミリモル）及びTBTU0.34g（1.07ミリモル）から調製する。

$C_{27}H_{40}N_4O_4SxHCl$ (553.16)

$[M+H]^+=517$

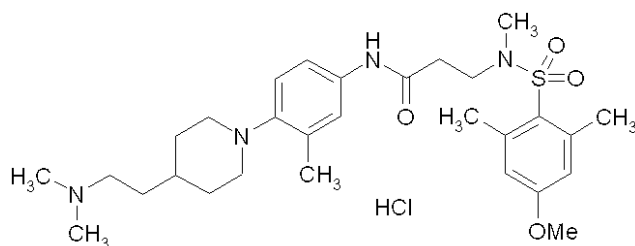
HPLC（方法5）：保持時間=1.52分

実施例99

【0828】

【化393】

10



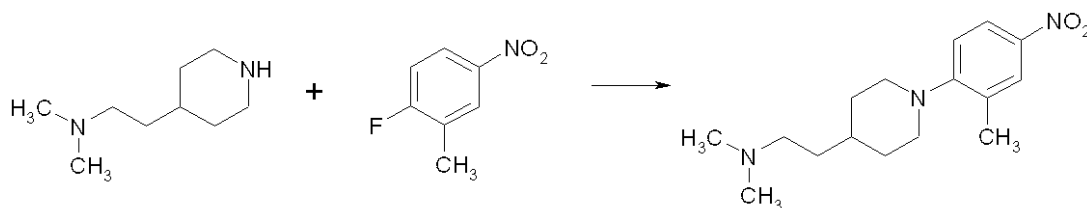
【0829】

99a)

【0830】

【化394】

20



【0831】

8aと同様にして、99aをDMF12ml中でジメチル-(2-ピペリジン-4-イル-エチル)-アミン（J. Med. Chem. 36, 1993, 162-165）0.92g（5.87ミリモル）、1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン（ABCR）0.91g（5.87ミリモル）及び炭酸カリウム2.49g（18.00ミリモル）から調製する。

$C_{16}H_{25}N_3O_2$ (291.39)

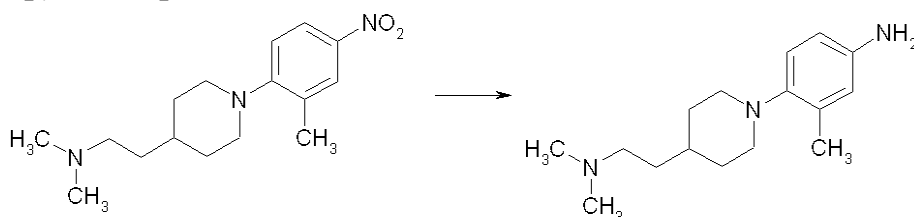
$[M+H]^+=292$

99b)

【0832】

【化395】

30



40

【0833】

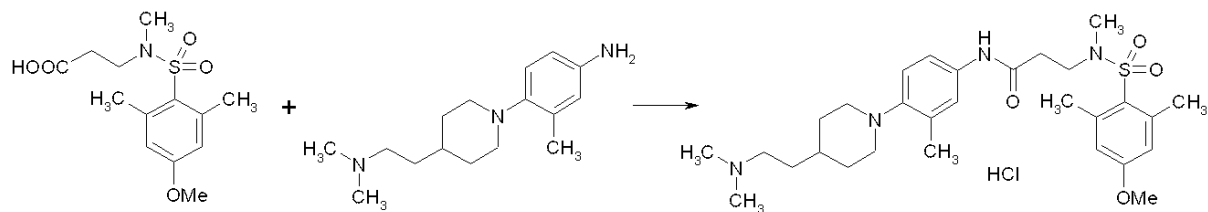
8bと同様にして、99bをメタノール50ml中で99aからの生成物0.60g（1.14ミリモル）及び0.20gのパラジウム／木炭（10%）から調製する。

$C_{16}H_{27}N_3$ (261.41)

99c)

【0834】

【化 3 9 6】



【 0 8 3 5】

1fと同様にして、実施例99をTHF7ml及びDMF1ml中で22cからの生成物0.15g (0.50ミリモル)、99bからの生成物0.13g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.50ミリモル) 及びTBTU0.16g (0.50ミリモル) から調製する。

10

$C_{29}H_{44}N_4O_4SxHCl$ (581.21)

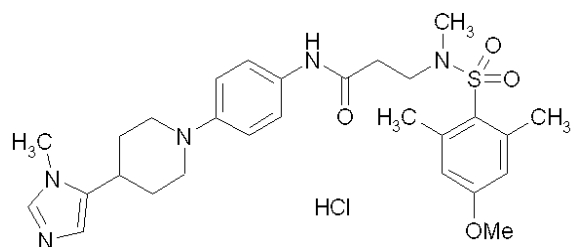
$[M+H]^+ = 545$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.42分

実施例100

【 0 8 3 6】

【化 3 9 7】



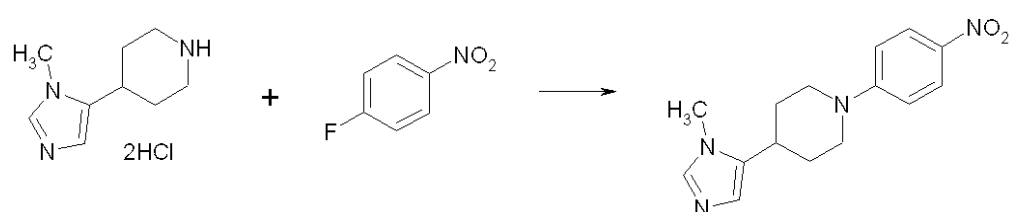
20

【 0 8 3 7】

100a)

【 0 8 3 8】

【化 3 9 8】



30

【 0 8 3 9】

8aと同様にして、100aをDMF50ml中で4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-ピペリジン (J. Med. Chem. 46, 2003, 5445-5457) 1.00g (4.47ミリモル)、4-フルオロ-ニトロベンゼン (ABCR) 0.63g (4.47ミリモル) 及び炭酸カリウム2.10g (15.20ミリモル) から調製する。

$C_{14}H_{16}N_4O_2$ (272.30)

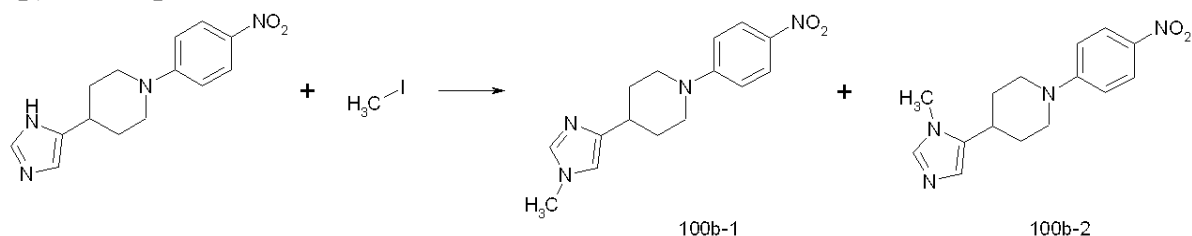
$[M+H]^+ = 273$

100b)

【 0 8 4 0】

40

【化 3 9 9】



【 0 8 4 1 】

62aと同様にして、100b-1及び100b-2をDMSO 50ml中で100aからの生成物1.10g (4.04ミリモル)、ヨウ化メチル0.60g (4.23ミリモル) 及びカリウム-tert-ブトキシド0.46g (4.10ミリモル) から調製する。得られる異性体の混合物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール100:1~30:1）により分離する。

100b-1: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (286.33)

$$[M+H]^+ = 287$$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、Rf値=0.50

100b-1: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (286.33)

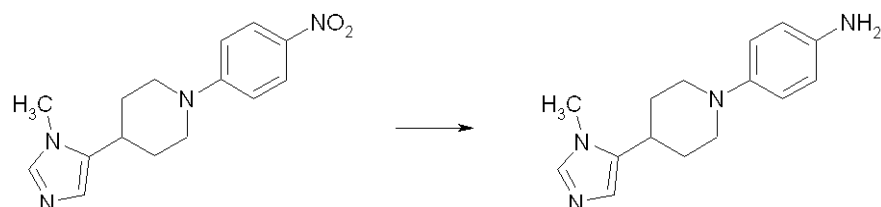
$$[M+H]^+ = 287$$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、Rf値=0.38

100c)

【 0 8 4 2 】

【化 4 0 0】



【 0 8 4 3 】

8bと同様にして、100cをメタノール30ml中で100b-2 0.10g (0.35ミリモル) 及び0.20gのパラジウム／木炭(10%)から調製する。

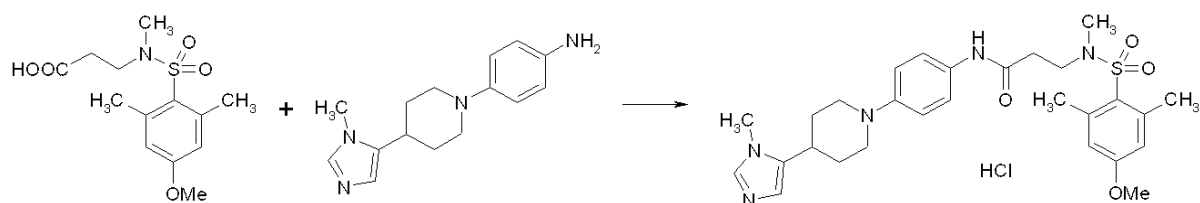
$$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4 \quad (256.35)$$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、Rf値=0.10

100d)

【 0 8 4 4 】

【化 4 0 1】



【 0 8 4 5 】

1fと同様にして、実施例100をTHF20ml及びDMF3ml中で22cからの生成物0.085g (0.28ミリモル)、100cからの生成物0.070g (0.27ミリモル)、トリエチルアミン0.048ml (0.35ミリモル) 及びTBTU0.095g (0.30ミリモル) から調製する。

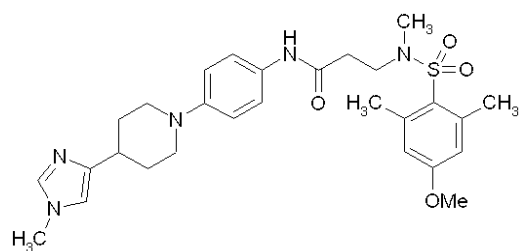
$$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_x\text{HCl} \quad (576.15)$$
 $[M+H]^+ = 540$

HPLC（方法5）：保持時間=1.41分

实施例101

【0846】

【化402】

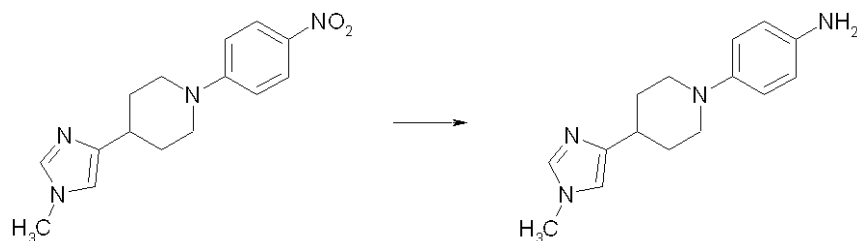


【0847】

101a)

【0848】

【化403】



【0849】

8bと同様にして、101aをメタノール50ml中で100b-1 0.35g (1.22ミリモル) 及び0.50gのパラジウム／木炭(10%)から調製する。

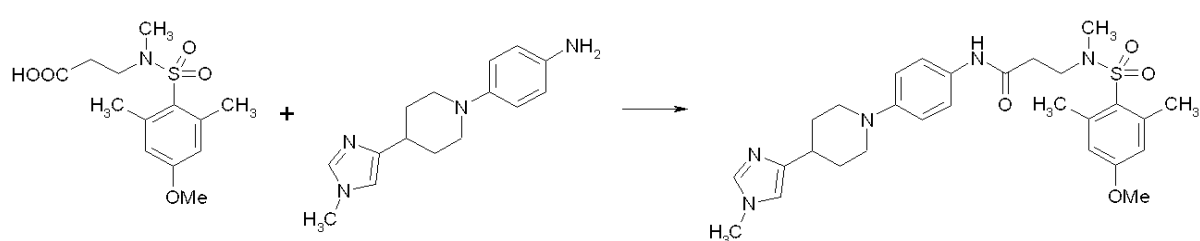
$C_{15}H_{20}N_4$ (256.35)

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、 R_f 値=0.14

101b)

【0850】

【化404】



【0851】

1fと同様にして、実施例101をTHF30ml及びDMF5ml中で22cからの生成物0.12g (0.40ミリモル)、101aからの生成物0.10g (0.39ミリモル)、トリエチルアミン0.05ml (0.50ミリモル) 及びTBTU0.14g (0.42ミリモル) から調製する。

$C_{28}H_{37}N_5O_4S$ (539.69)

$[M+H]^+=540$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、 R_f 値=0.47

実施例102

【0852】

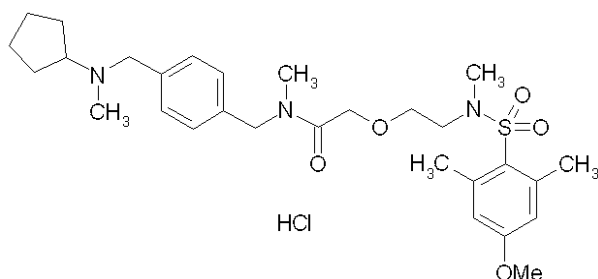
10

20

30

40

【化 4 0 5】



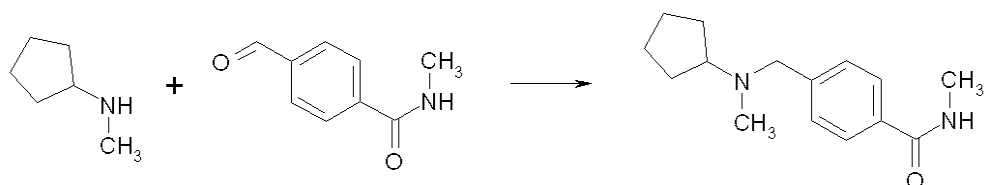
【 0 8 5 3】

10

102a)

【 0 8 5 4】

【化 4 0 6】



【 0 8 5 5】

20

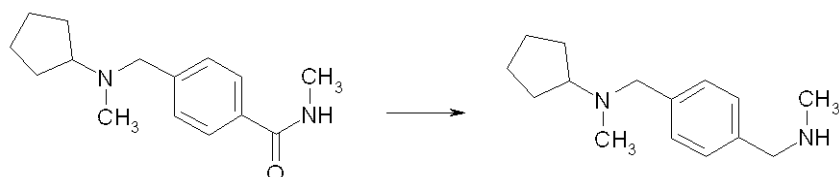
60aと同様にして、102aをTHF30ml中でN-メチルシクロヘキシルアミン（チェス）0.50g（5.00ミリモル）、4-ホルミル-安息香酸メチルアミド（EMKA）0.82g（5.00ミリモル）、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.59g（7.50ミリモル）及び酢酸0.37ml（6.50ミリモル）から調製する。

 $C_{15}H_{22}N_2$ (246.35)

102b)

【 0 8 5 6】

【化 4 0 7】



30

【 0 8 5 7】

38fと同様にして、102bをTHF40ml中で102aからの生成物1.06g（4.30ミリモル）及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム（アルドリッチ）8.60ml（8.60ミリモル）から調製する。

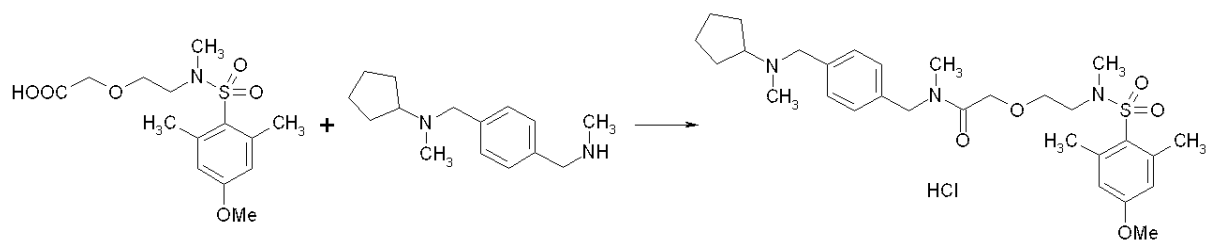
 $C_{15}H_{24}N_2$ (232.36)

102c)

【 0 8 5 8】

40

【化 4 0 8】



【 0 8 5 9】

1fと同様にして、実施例102をTHF10ml中で53cからの生成物0.20g（0.60ミリモル）、10

50

2bからの生成物0.14g (0.60ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.50ミリモル) 及びTBTU0.23g (0.72ミリモル) から調製する。

$C_{29}H_{43}N_3O_5SxHCl$ (582.20)

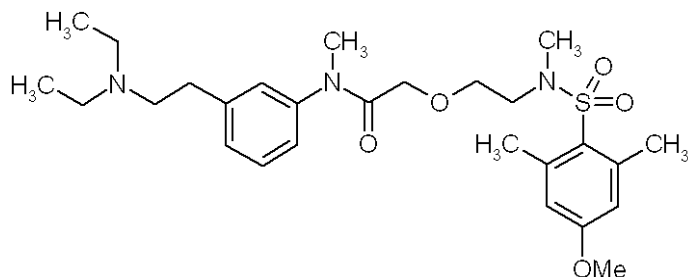
$[M+H]^+=546$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.58分

実施例103

【0860】

【化409】



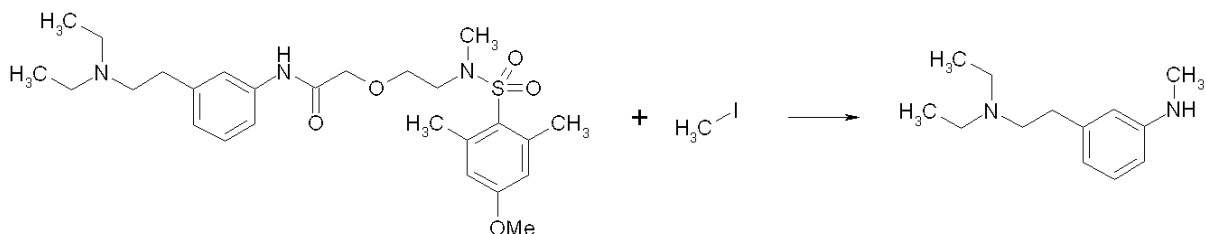
10

【0861】

103a)

【0862】

【化410】



20

【0863】

70 0.04g (0.079ミリモル)、60%の水素化ナトリウム4.8mg (0.12ミリモル)、THF1ml 及びDMF0.5mlの混合物を周囲温度で30分間攪拌する。次いでヨウ化メチル4.9μl (0.079ミリモル)を添加し、その混合物を周囲温度で更に2時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させ、残渣を水と混合し、酢酸エチルで抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/アンモニア95:5:0.5) により精製する。

30

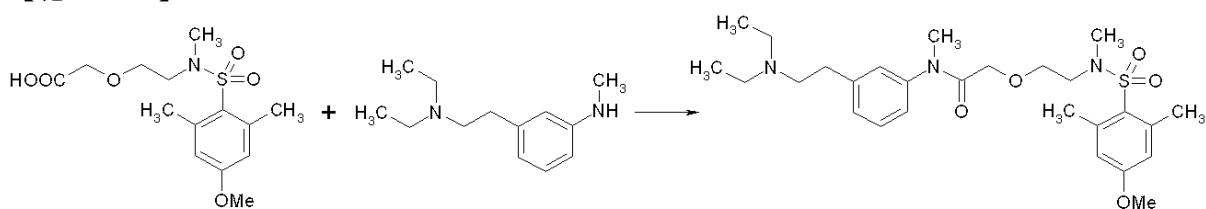
$C_{13}H_{22}N_2$ (206.33)

$[M+H]^+=207$

103b)

【0864】

【化411】



40

【0865】

1fと同様にして、実施例103をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.08g (0.24ミリモル)、103aからの生成物0.05g (0.24ミリモル)、トリエチルアミン0.067ml (0.48ミリモル) 及びTBTU0.093g (0.29ミリモル) から調製する。

50

$C_{27}H_{41}N_3O_5S$ (519.70)

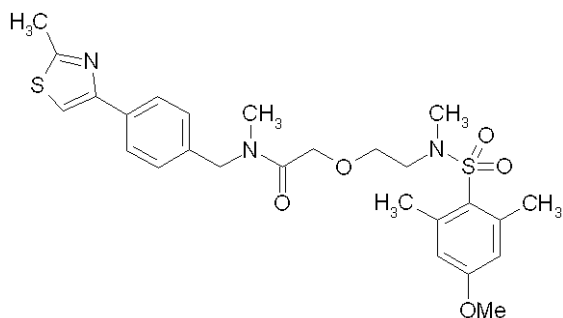
$[M+H]^+=520$

HPLC (方法4) : 保持時間=3.2分

実施例104

【0866】

【化412】



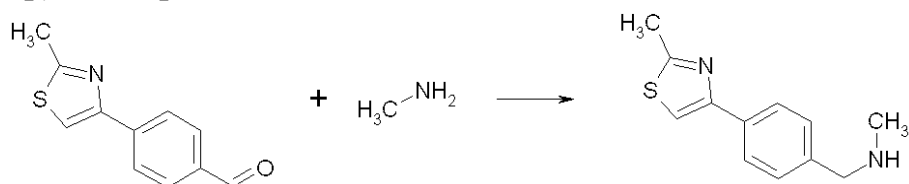
10

【0867】

104a)

【0868】

【化413】



20

【0869】

60aと同様にして、104aをTHF20ml中で4-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-ベンズアルデヒド (メイブリッジ) 0.35g (1.72ミリモル)、THF中2Mのメチルアミン (アクロス) 1.50ml (3.00ミリモル)、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム0.70g (3.30ミリモル) 及び酢酸0.23ml (4.00ミリモル) から調製する。

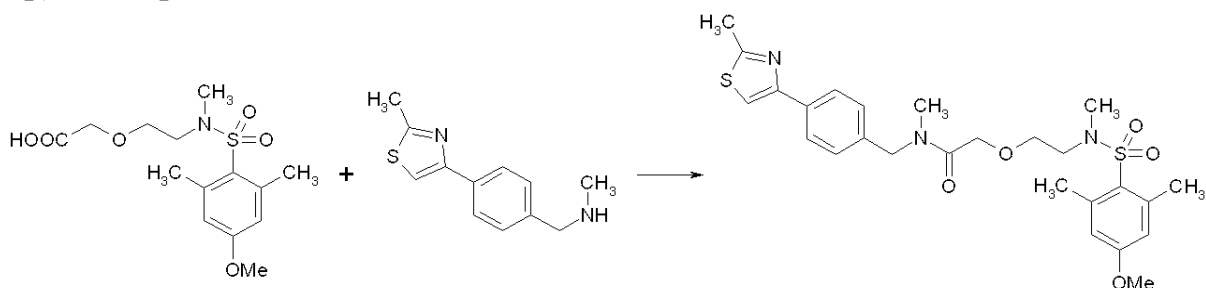
$C_{12}H_{14}N_2S$ (218.32)

$[M+H]^+=219$

104b)

【0870】

【化414】



40

【0871】

1fと同様にして、実施例104をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.16g (0.47ミリモル)、104aからの生成物0.10g (0.46ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (1.09ミリモル) 及びTBTU0.16g (0.48ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{33}N_3O_5S_2$ (531.69)

$[M+H]^+=532$

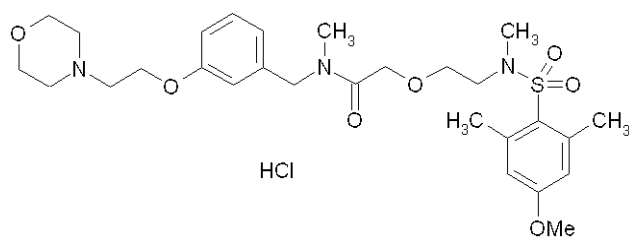
TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.66

実施例105

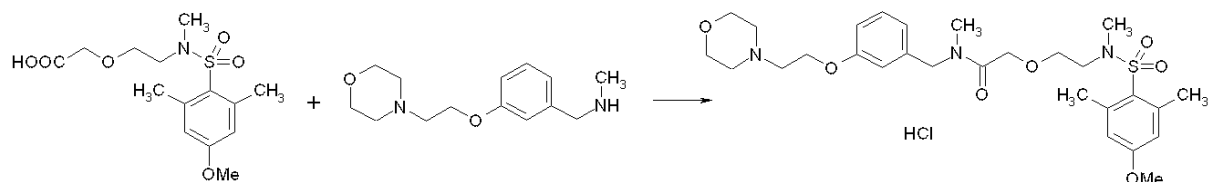
50

【0872】

【化415】



10



【0873】

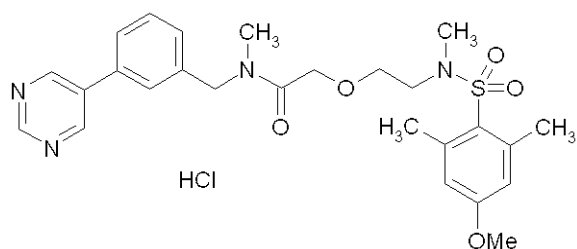
1fと同様にして、実施例105をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.14g (0.41ミリモル)、メチル-[3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンジル]-アミン (メイブリッジ) 0.10g (0.40ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml (0.99ミリモル) 及びTBTU0.14g (0.44ミリモル) から調製する。

20

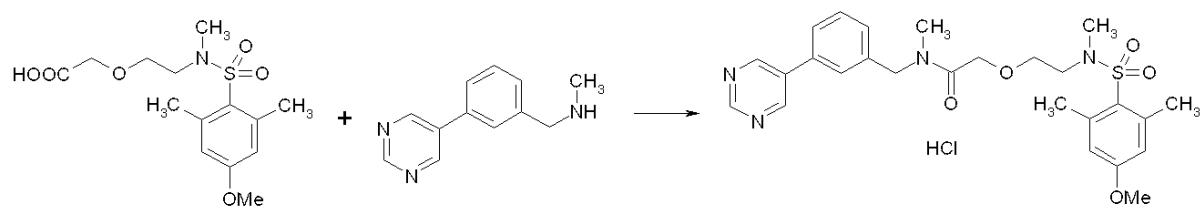
 $C_{28}H_{41}N_3O_7SxHCl$ (600.17)
[M+H]⁺=564TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、R_f値=0.59実施例106

【0874】

【化416】



30



40

【0875】

1fと同様にして、実施例106をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.17g (0.51ミリモル)、メチル-(3-ピリジン-5-イル-ベンジル)-アミン (メイブリッジ) 0.10g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.17ml (1.19ミリモル) 及びTBTU0.17g (0.53ミリモル) から調製する。

 $C_{26}H_{32}N_4O_5SxHCl$ (549.08)
[M+H]⁺=513

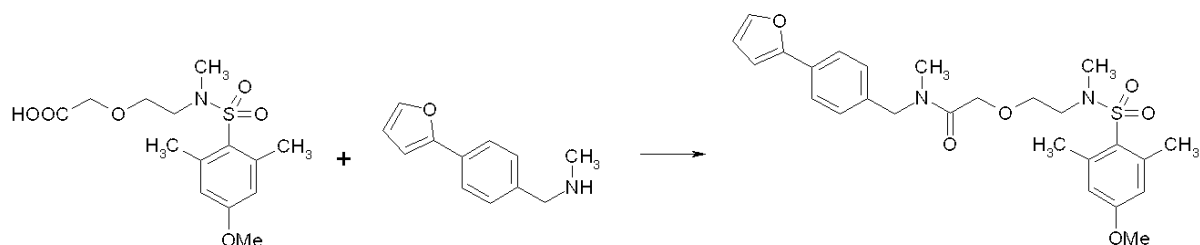
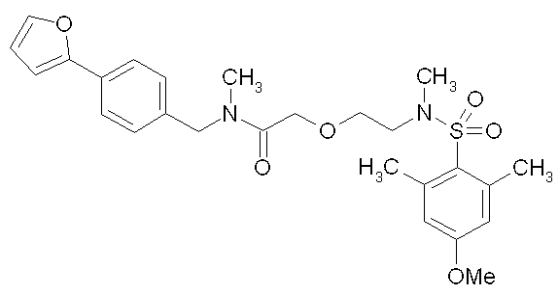
HPLC (方法5): 保持時間=1.78分

実施例107

【0876】

50

【化 4 1 7】



10

【 0 8 7 7】

1fと同様にして、実施例107をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.18g (0.54ミリ
 モル)、(4-フラン-2-イル-ベンジル)-メチル-アミン (メイブリッジ) 0.10g (0.53ミリ
 モル)、トリエチルアミン0.18ml (1.29ミリモル) 及びTBTU0.18g (0.56ミリモル) から
 調製する。

20

$C_{26}H_{32}N_2O_6S$ (500.61)

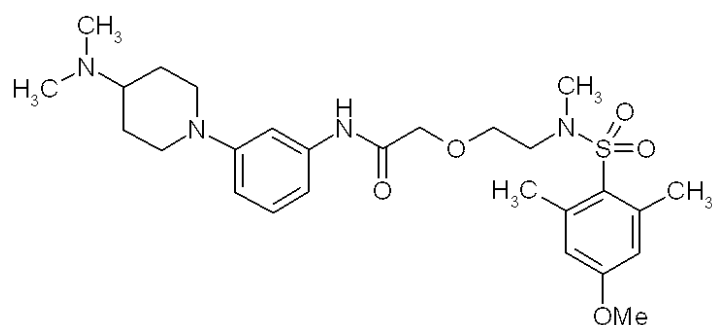
$[M+H]^+ = 501$

HPLC (方法 5) : 保持時間=2.09分

実施例108

【 0 8 7 8】

【化 4 1 8】



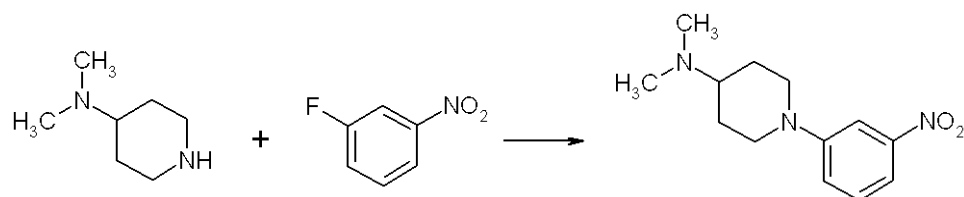
30

【 0 8 7 9】

108a)

【 0 8 8 0】

【化 4 1 9】



40

【 0 8 8 1】

79aと同様にして、107aをDMSO 15ml中で4-ジメチルアミノ-ピペリジン (アルファ・ア
 エサル) 2.41g (18.78ミリモル)、1-フルオロ-3-ニトロベンゼン (フルカ) 1.00ml (9.3
 50

9ミリモル) 及び炭酸カリウム1.30g (9.39ミリモル) から調製する。

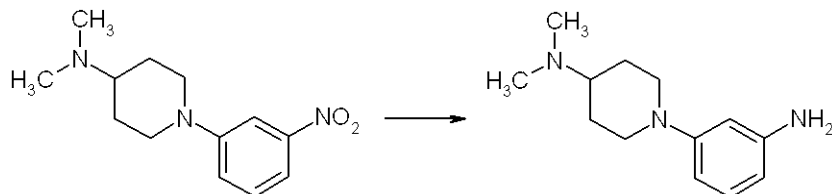
$C_{13}H_{19}N_3O_2$ (249.31)

$[M+H]^+=250$

108b)

【0882】

【化420】



10

【0883】

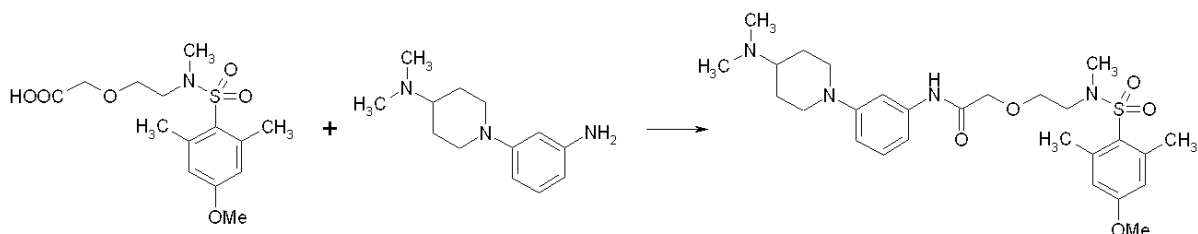
108aからの生成物1.74g (6.98ミリモル)、亜ジチオン酸ナトリウム12.00g (68.92ミリモル)、炭酸カリウム10.00g (72.35ミリモル)、THF60ml及び水30mlの混合物を6時間にわたって80℃に加熱する。冷却後、有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{13}H_{21}N_3$ (219.33)

108c)

【0884】

【化421】



20

【0885】

1fと同様にして、実施例108をDMF5ml中で53cからの生成物0.13g (0.40ミリモル)、108bからの生成物0.10g (0.47ミリモル)、トリエチルアミン0.067ml (0.48ミリモル) 及びBTU0.15g (0.48ミリモル) から調製する。

30

$C_{27}H_{40}N_4O_5S$ (532.70)

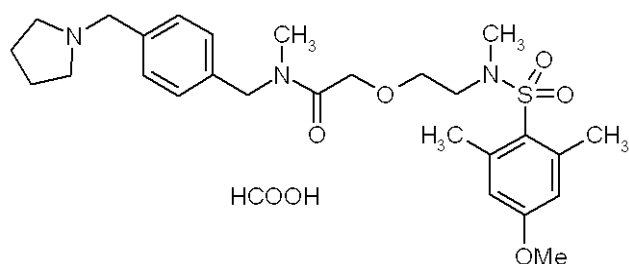
$[M+H]^+=533$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.56分

実施例109

【0886】

【化422】



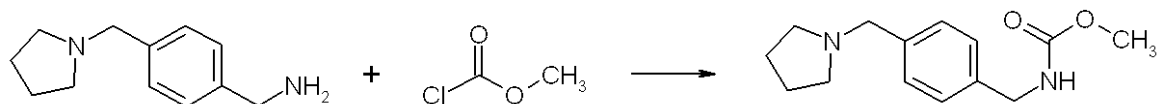
40

【0887】

109a)

【0888】

【化 4 2 3】



【0 8 8 9】

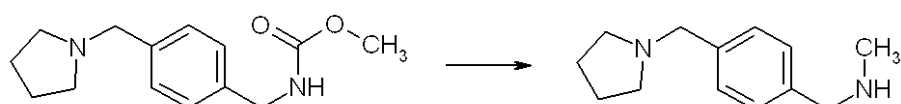
4-ピロリジン-1-イルメチル-ベンジルアミン（エナミン-BB）0.59g（3.12ミリモル）、メチルククロホルメート（フルカ）0.29ml（3.75ミリモル）、トリエチルアミン0.52ml（3.75ミリモル）及びジクロロメタン10mlの混合物を周囲温度で2時間攪拌する。その反応混合物をジクロロメタン10mlで希釈し、2回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248.32)

109b)

【0 8 9 0】

【化 4 2 4】



【0 8 9 1】

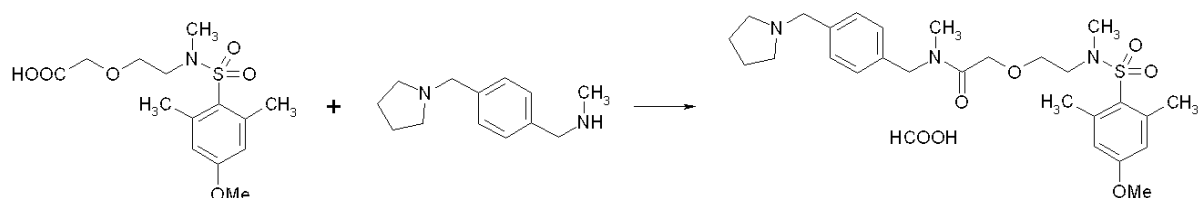
51bと同様にして、109bをTHF5ml中で109aからの生成物0.61g（2.44ミリモル）及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム（アルドリッチ）5.00ml（5.00ミリモル）から調製する。

$C_{13}H_{20}N_2$ (204.31)

109c)

【0 8 9 2】

【化 4 2 5】



【0 8 9 3】

1fと同様にして、実施例109をDMF4ml中で53cからの生成物0.18g（0.54ミリモル）、109bからの生成物0.17g（0.81ミリモル）、トリエチルアミン0.15ml（1.07ミリモル）及びTB TU0.21g（0.65ミリモル）から調製する。

$C_{27}H_{39}N_3O_5SxCH_2O_2$ (631.71)

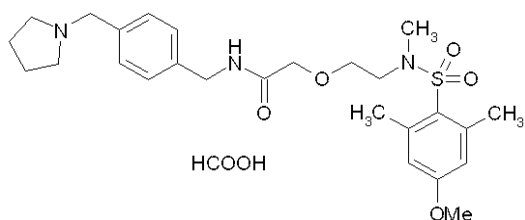
$[M+H]^+=518$

HPLC（方法5）：保持時間=1.56分

実施例110

【0 8 9 4】

【化 4 2 6】

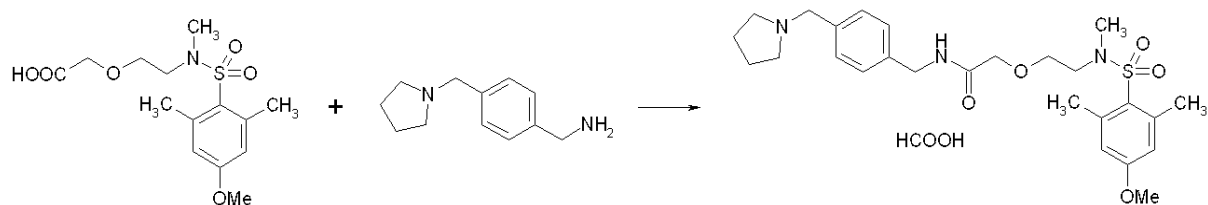


10

20

30

40



【0895】

1fと同様にして、実施例110をDMF4ml中で53cからの生成物0.12g (0.36ミリモル)、4-ピロリジン-1-イルメチル-ベンジルアミン (エナミン-BB) 0.096g (0.51ミリモル)、トリエチルアミン0.10ml (0.72ミリモル) 及びTBTU0.14g (0.44ミリモル) から調製する。

10

$C_{26}H_{37}N_3O_5SxCH_2O_2$ (617.68)

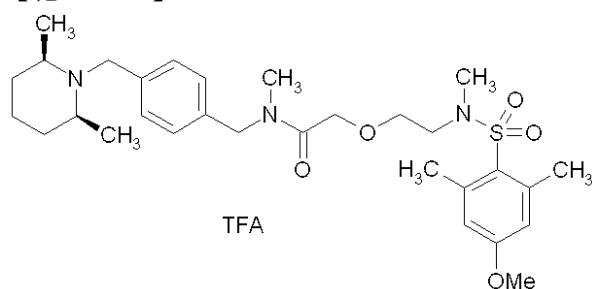
$[M+H]^+=504$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.56分

実施例111

【0896】

【化427】



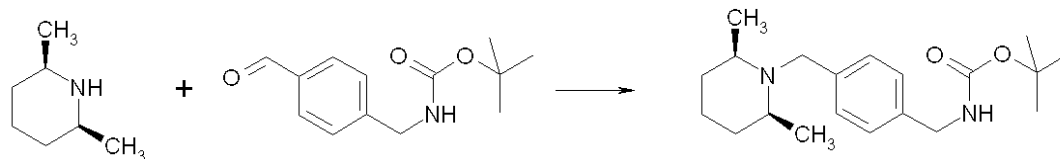
20

【0897】

111a)

【0898】

【化428】



30

【0899】

tert-ブチル(4-ホルミルベンジル)-カルバメート (アクロス) 1.00g (4.25ミリモル) 及びジクロロメタン10mlの混合物を氷浴で冷却しながらシス-2,6-ジメチルピペリジン (アルドリッチ) 1.15ml (8.50ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.80g (8.50ミリモル) と連続して合わせる。その反応混合物を周囲温度で3日間攪拌し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液で徐々に反応停止し、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール93:7) により精製する。

40

$C_{20}H_{32}N_2O_2$ (332.48)

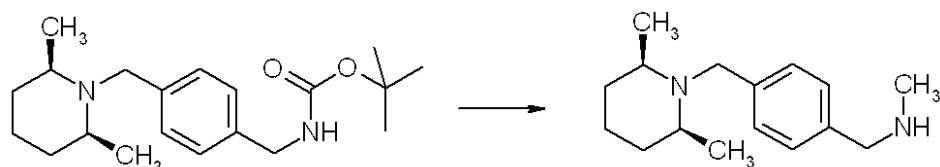
$[M+H]^+=333$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.47分

111b)

【0900】

【化 4 2 9】



【0 9 0 1】

51bと同様にして、111bをTHF30ml中で111aからの生成物0.92g (2.76ミリモル) 及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 8.27ml (8.27ミリモル) から調製する。

 $C_{16}H_{26}N_2$ (246.39)

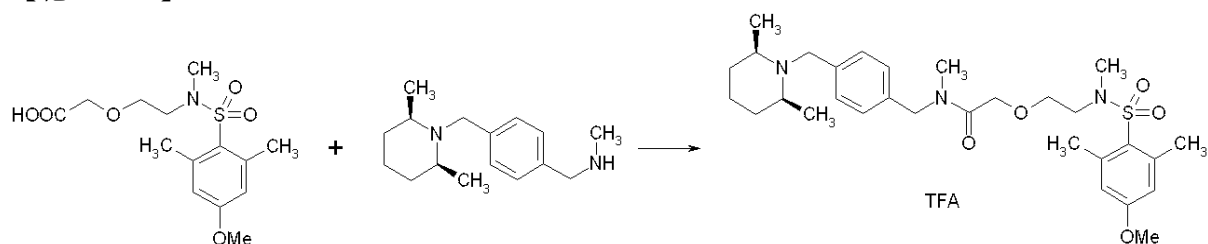
 $[M+H]^+ = 247$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.03分

111c)

【0 9 0 2】

【化 4 3 0】



【0 9 0 3】

1fと同様にして、実施例111をTHF2ml中で53cからの生成物0.08g (0.24ミリモル)、111bからの生成物0.059g (0.24ミリモル)、トリエチルアミン0.10ml (0.72ミリモル) 及びTBTU0.078g (0.24ミリモル) から調製する。

 $C_{30}H_{45}N_3O_5SxC_2HF_3O_2$ (673.78)

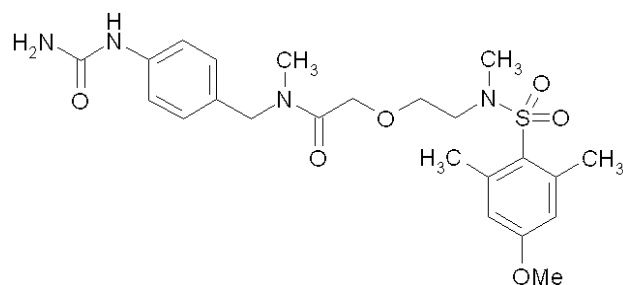
 $[M+H]^+ = 560$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.59分

実施例112

【0 9 0 4】

【化 4 3 1】

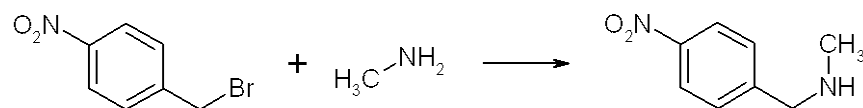


【0 9 0 5】

112a)

【0 9 0 6】

【化 4 3 2】



【0 9 0 7】

メタノール中2Mのメチルアミン (フルカ) 250.00ml (500.00ミリモル) を氷浴で冷却し

10

20

30

40

50

ながら4-ニトロベンジルブロミド（フルカ）54.00g（250.00ミリモル）と徐々に合わせる。その反応混合物を氷浴で冷却しながら1時間そして周囲温度で30分間攪拌し、次いで真空中で蒸発、乾燥させる。残渣をジエチルエーテルとともに攪拌し、濾過する。濾液を真空中で蒸発、乾燥させ、炭酸ナトリウム溶液と合わせ、ジエチルエーテルで抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール5:0～5:1）により精製する。

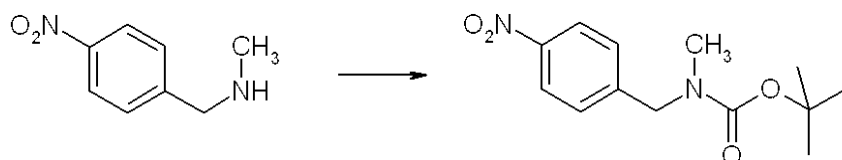
$C_8H_{10}N_2O_2$ (166.18)

$[M+H]^+=167$

112b)

【0908】

【化433】



10

【0909】

112aからの生成物13.40g（80.64ミリモル）及び酢酸エチル25mlの混合物を氷浴で冷却しながらBoc-酸無水物17.68g（81.00ミリモル）と徐々に合わせる。その反応混合物を周囲温度で3時間攪拌し、次いで水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。

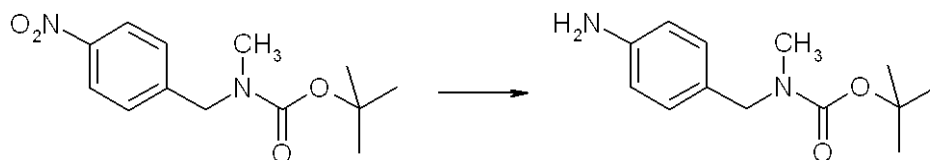
20

$C_{13}H_{18}N_2O_4$ (266.29)

112c)

【0910】

【化434】



30

【0911】

112bからの生成物23.00g（86.37ミリモル）、ラネーニッケル2.30g、エタノール230ml及び酢酸エチル230mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル／酢酸エチル1:1）により精製する。

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ (236.31)

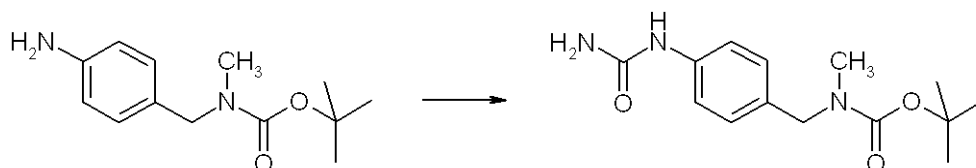
$[M+H]^+=237$

TLC：シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル1:1、 R_f 値=0.55

112d)

【0912】

【化435】



40

【0913】

112cからの生成物0.50g（2.12ミリモル）、トリメチルシリルイソシアネート（フルカ）0.48g（3.56ミリモル）及びTHF15mlの混合物を週末にわたって攪拌しながら還流する。

50

次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。

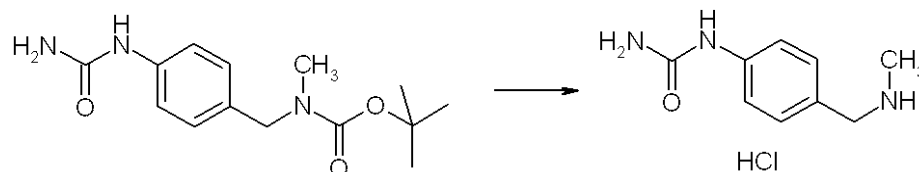
$C_{14}H_{21}N_3O_3$ (279.33)

$[2M+H]^+=559$

112e)

【0914】

【化436】



10

【0915】

112dからの生成物0.64g (2.29ミリモル) 及びメタノール性HCl 10mlの混合物を周囲温度で3時間そして50℃で2時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。残渣を真空で一夜乾燥させる。

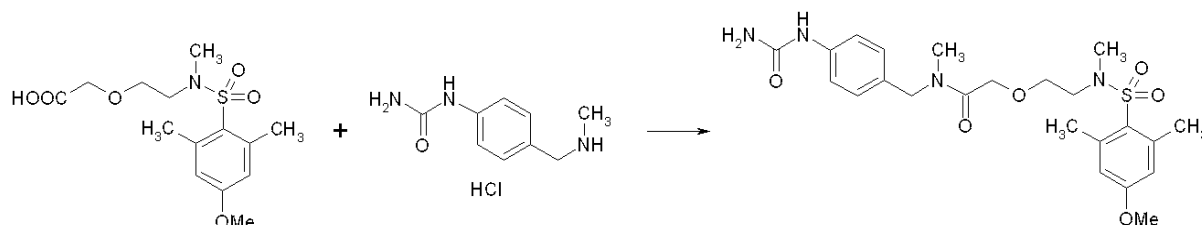
$C_9H_{13}N_3 \cdot xHCl$ (215.68)

$[M+H]^+=180$

112f)

【0916】

【化437】



20

【0917】

1fと同様にして、実施例112をDMF4ml中で53cからの生成物0.20g (0.60ミリモル)、112eからの生成物0.13g (0.60ミリモル)、トリエチルアミン0.42ml (3.02ミリモル) 及びBTU0.22g (0.66ミリモル) から調製する。

30

$C_{23}H_{32}N_4O_6S$ (492.59)

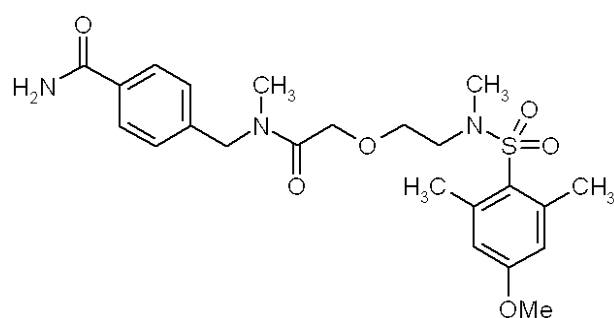
$[M+H]^+=493$

HPLC (方法6) : 保持時間=2.93分

実施例113

【0918】

【化438】



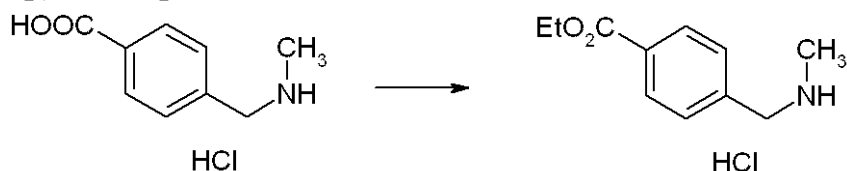
40

【0919】

113a)

【0920】

【化 4 3 9】



【0 9 2 1】

4-メチルアミノメチル-安息香酸塩酸塩 (J. Med. Chem. 26, 1983, 309-312) 2.00g (9.92ミリモル) 及びエタノール性HCl 25mlの混合物を還流温度で1.5時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。

 $C_{11}H_{15}NO_2 \cdot xHCl$ (229.70)

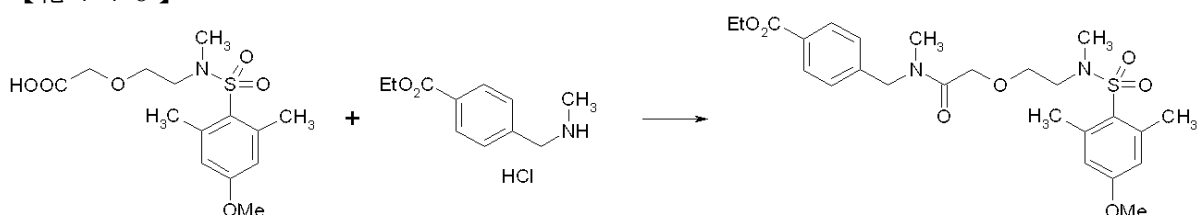
 $[M+H]^+ = 194$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.39分

113b)

【0 9 2 2】

【化 4 4 0】



【0 9 2 3】

1fと同様にして、113bをDMF12ml中で53cからの生成物0.70g (2.11ミリモル)、113aからの生成物0.49g (2.11ミリモル)、トリエチルアミン0.88ml (6.34ミリモル) 及びTBTU0.78g (2.32ミリモル) から調製する。

 $C_{25}H_{34}N_2O_7S$ (506.61)

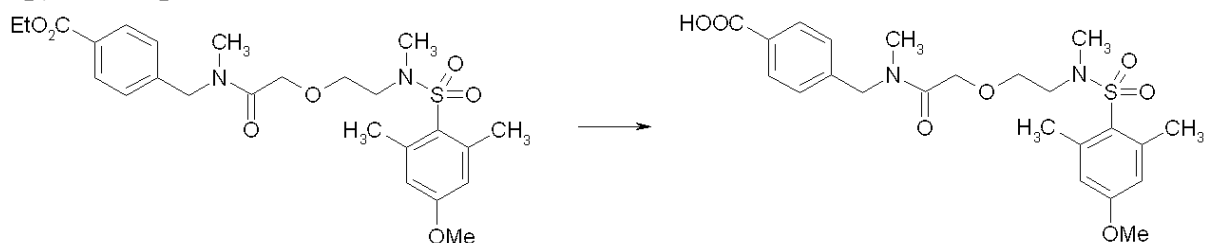
 $[M+H]^+ = 507$

HPLC (方法 6) : 保持時間=3.95分

113c)

【0 9 2 4】

【化 4 4 1】



【0 9 2 5】

133bからの生成物1.06g (2.09ミリモル)、1M水酸化ナトリウム溶液7.00ml (7.00ミリモル)、THF15ml及びエタノール1.5mlの混合物を50℃で4時間攪拌する。次いでその反応混合物を1M HCl 7mlと合わせ、真空で蒸発、乾燥させる。残渣をアセトンに吸収させ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

 $C_{23}H_{30}N_2O_7S$ (478.56)

 $[M+H]^+ = 479$

HPLC (方法 6) : 保持時間=3.21分

113d)

【0 9 2 6】

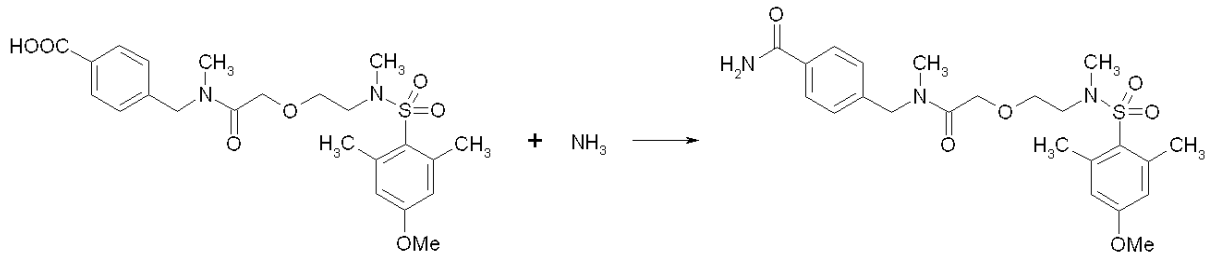
10

20

30

40

【化 4 4 2】



【0 9 2 7】

1fと同様にして、実施例113をDMF4ml中で113cからの生成物0.50g (1.05ミリモル)、ジオキサン中0.5Mのアンモニア4.00ml (2.00ミリモル)、トリエチルアミン0.44ml (3.14ミリモル) 及びTBTU0.38g (1.15ミリモル) から調製する。

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (477.57)

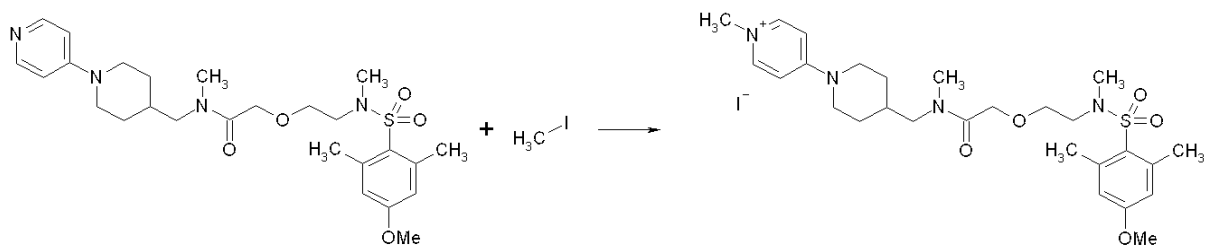
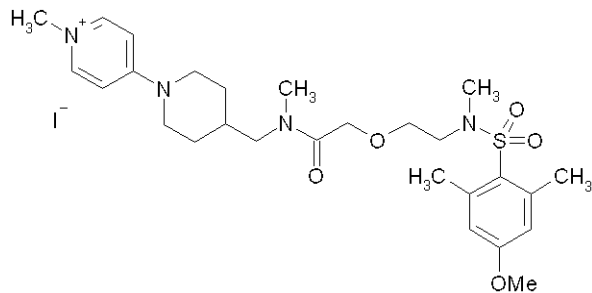
$[\text{M}+\text{H}]^+=478$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.92分

実施例114

【0 9 2 8】

【化 4 4 3】



【0 9 2 9】

61 0.075g (0.15ミリモル)、ヨウ化メチル0.1g (0.71ミリモル) 及びジクロロメタン5 mlの混合物を周囲温度で一夜攪拌する。次いでその反応混合物を真空中で蒸発、乾燥させる。

$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_5\text{SxI}$ (660.61)

$[\text{M}+\text{H}]^+=533$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.55分

実施例115

【0 9 3 0】

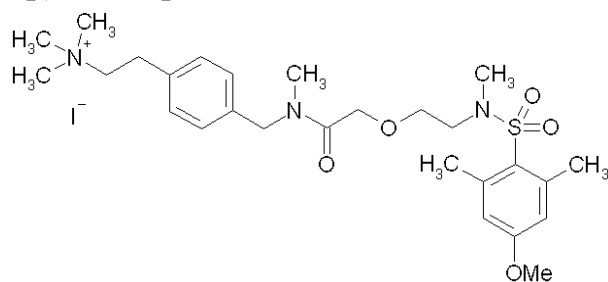
10

20

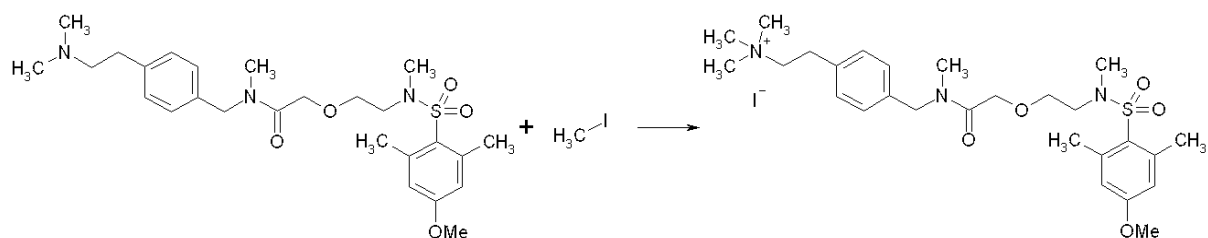
30

40

【化 4 4 4】



10



【0 9 3 1】

114と同様にして、実施例115をジクロロメタン5ml中で64 0.03g (0.059ミリモル) 及びヨウ化メチル0.05g (0.35ミリモル) から調製する。

20

$C_{27}H_{42}N_3O_5SxI$ (647.61)

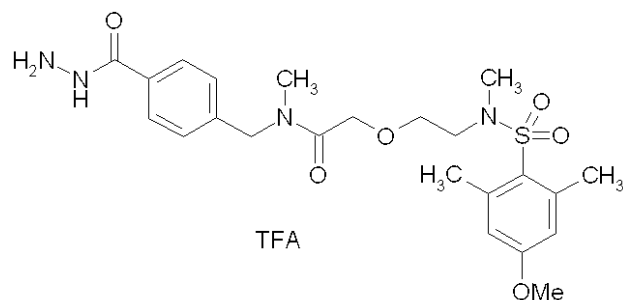
$[M+H]^+ = 520$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.55分

実施例116

【0 9 3 2】

【化 4 4 5】



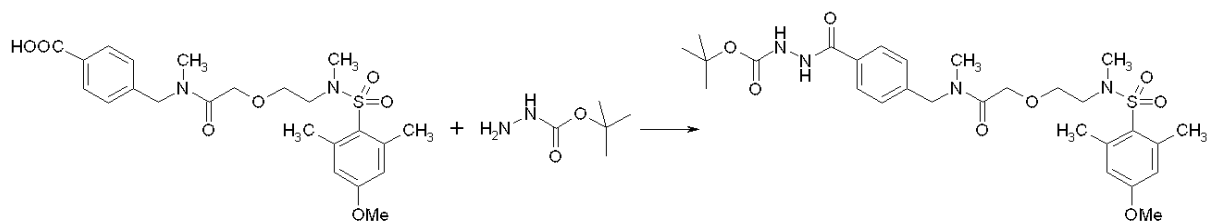
30

【0 9 3 3】

116a)

【0 9 3 4】

【化 4 4 6】



40

【0 9 3 5】

1fと同様にして、116aをDMF6ml中で113cからの生成物0.50g (1.05ミリモル)、tert-ブチルヒドラジンカルボキシレート (アルドリッチ) 0.14g (1.05ミリモル)、トリエチルアミン0.58ml (4.18ミリモル) 及びTBTU0.38g (1.15ミリモル) から調製する。

$C_{28}H_{40}N_4O_8S$ (592.71)

$[M+H]^+ = 593$

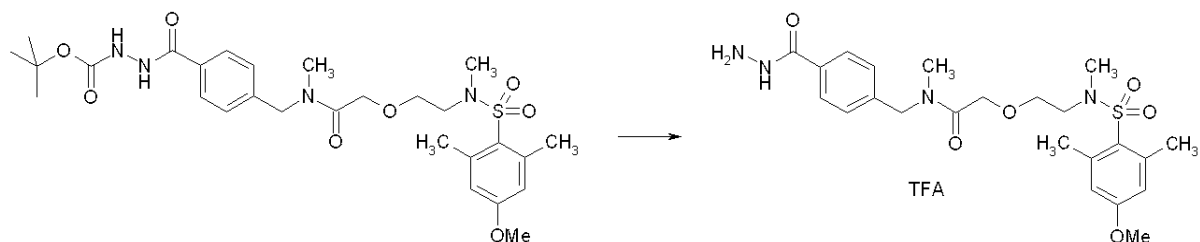
50

HPLC（方法6）：保持時間=3.46分

116b)

【0936】

【化447】



【0937】

112eと同様にして、実施例116を116aからの生成物0.68g（1.15ミリモル）及びメタノール性HCl 10mlから調製する。

$C_{23}H_{32}N_4O_6Sx C_2HF_3O_2$ （606.61）

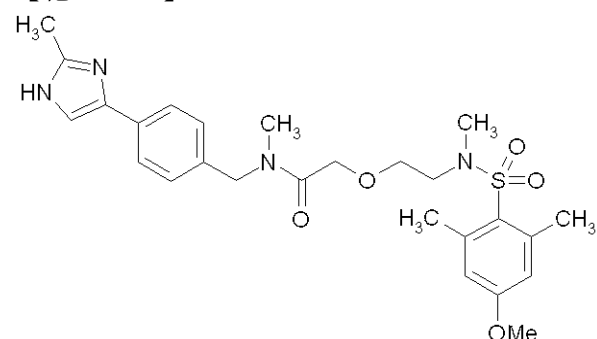
$[M+H]^+=493$

HPLC（方法6）：保持時間=3.46分

実施例117

【0938】

【化448】

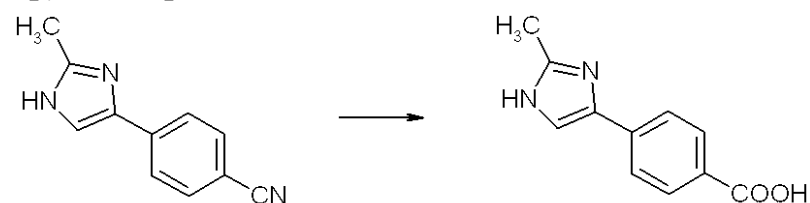


【0939】

117a)

【0940】

【化449】



【0941】

63aからの生成物3.20g（17.47ミリモル）、20%の水酸化ナトリウム溶液50ml及びエタノール50mlの混合物を攪拌しながら一夜還流する。次いでエタノールを真空で除き、水性残渣を濃HClで中和する。生成した沈殿を濾過し、乾燥させる。

$C_{11}H_{10}N_2O_2$ （202.21）

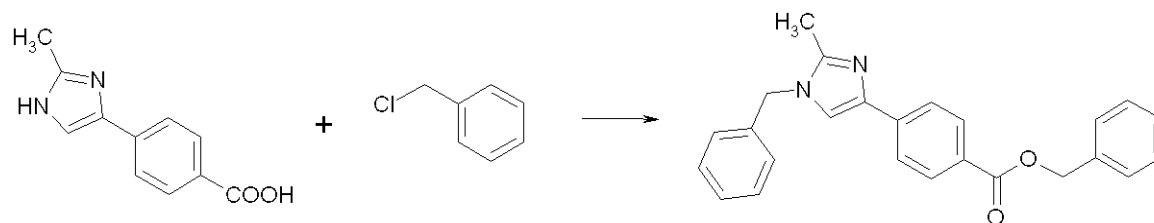
$[M+H]^+=203$

117b)

【0942】

40

【化 4 5 0】



【0 9 4 3】

117aからの生成物2.70g (13.35ミリモル)、炭酸カリウム8.00g (57.89ミリモル) 及びDMF100mlの混合物を60℃で1時間攪拌する。冷却後、その反応混合物を周囲温度で塩化ベンジル (アルドリッチ) 3.50g (27.65ミリモル) と合わせ、次いで週末にわたって60℃で攪拌する。その反応混合物を水に注ぎ、周囲温度で1時間攪拌する。生成した沈殿を濾過し、乾燥させる。

10

$C_{25}H_{22}N_2O_2$ (382.45)

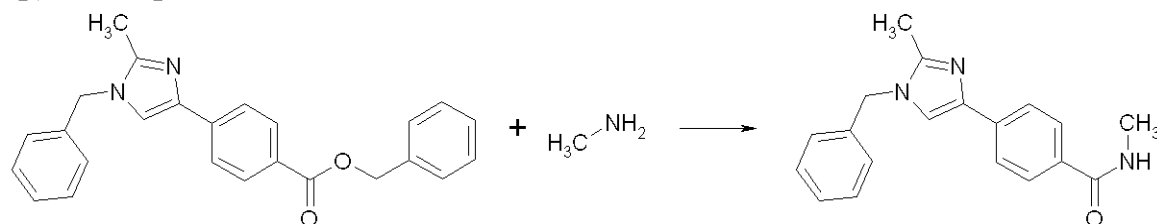
$[M+H]^+ = 383$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、 R_f 値=0.64

117c)

【0 9 4 4】

【化 4 5 1】



20

【0 9 4 5】

117bからの生成物1.80g (4.71ミリモル) 及びエタノール中33%のメチルアミン (アルドリッチ) 100mlの混合物をオートクレーブ中で180℃で6時間そして160℃で一夜攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール19:1) により精製する。

30

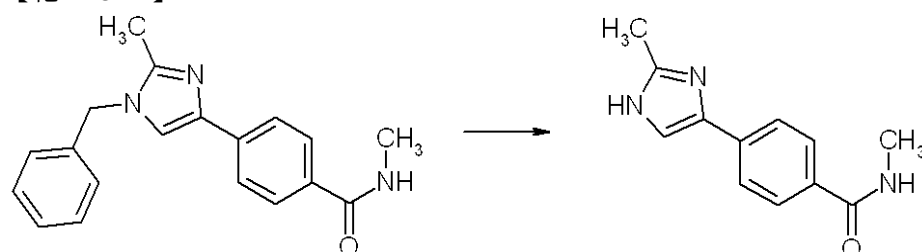
$C_{19}H_{19}N_3O$ (305.37)

$[M+H]^+ = 306$

117d)

【0 9 4 6】

【化 4 5 2】



40

【0 9 4 7】

117cからの生成物1.20g (3.93ミリモル)、0.20gのパラジウム/木炭 (20%) 及びメタノール50mlの混合物をオートクレーブ中で50℃で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{12}H_{13}N_3O$ (215.25)

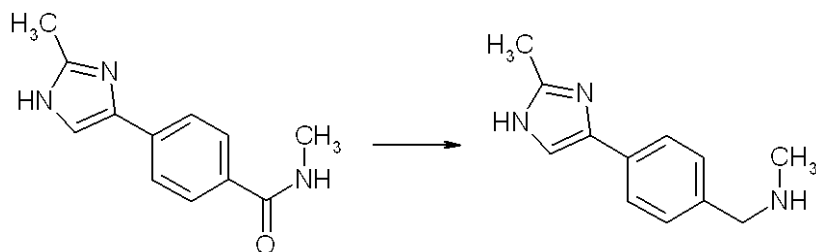
$[M+H]^+ = 216$

117e)

【0 9 4 8】

50

【化 4 5 3】



【0 9 4 9】

38fと同様にして、117eをTHF200ml中で117dからの生成物0.70g (3.25ミリモル) 及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 10.00ml (10.00ミリモル) から調製する。

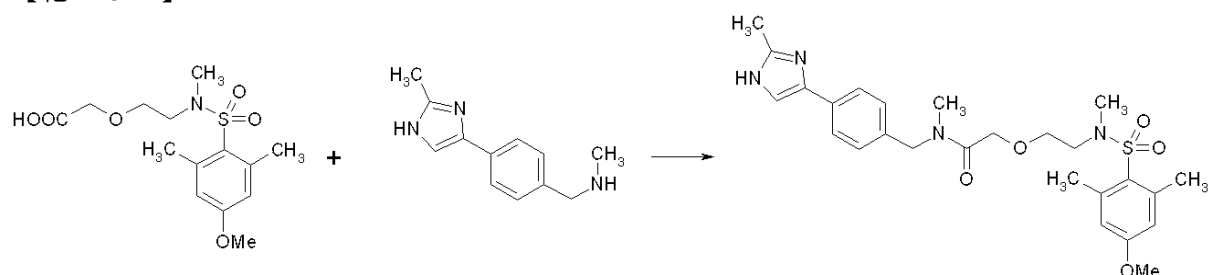
$C_{12}H_{15}N_3$ (201.27)

$[M+H]^+=202$

117f)

【0 9 5 0】

【化 4 5 4】



【0 9 5 1】

1fと同様にして、実施例117をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.17g (0.51ミリモル)、117eからの生成物0.10g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.17ml (1.19ミリモル) 及びTBTU0.17g (0.53ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{34}N_4O_5S$ (514.64)

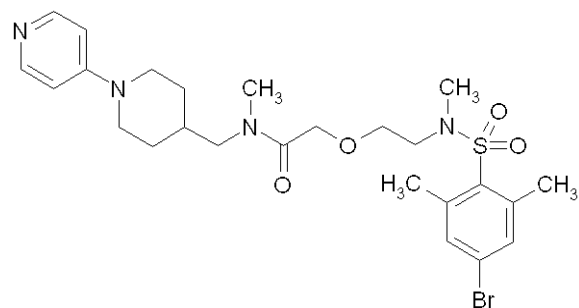
$[M+H]^+=515$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、 R_f 値=0.28

実施例118

【0 9 5 2】

【化 4 5 5】



【0 9 5 3】

118a)

【0 9 5 4】

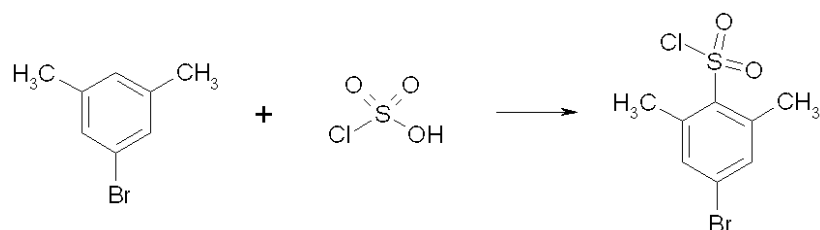
10

20

30

40

【化 4 5 6】



【0 9 5 5】

13aと同様にして、118aを5-ブロモ-m-キシレン（アルドリッチ）0.75g（4.05ミリモル）、クロスルホン酸（アルドリッチ）0.55ml（8.30ミリモル）及びジクロロメタン10mlから調製する。

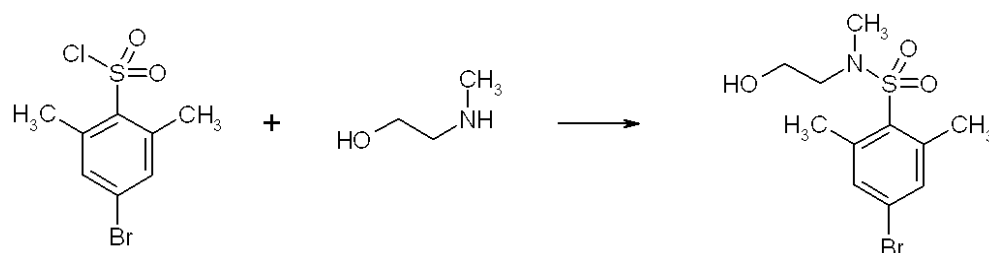
$C_8H_8BrClO_2S$ (283.57)

HPLC（方法6）：保持時間=4.76分

118b)

【0 9 5 6】

【化 4 5 7】



【0 9 5 7】

3aと同様にして、118bをTHF5ml中で118aからの生成物0.65g（2.29ミリモル）及びN-メチルアミノエタノール（BASF）0.28ml（3.44ミリモル）から調製する。

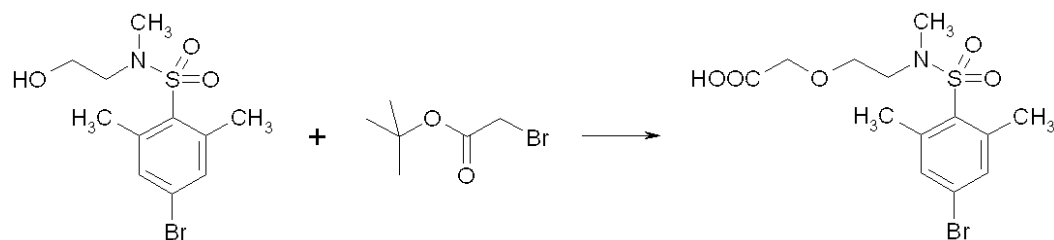
$C_{11}H_{16}BrNO_3S$ (322.22)

HPLC（方法6）：保持時間=3.38分

118c)

【0 9 5 8】

【化 4 5 8】



【0 9 5 9】

53bと同様にして、118cを最初にトルエン40ml中で118bからの生成物0.74g（2.29ミリモル）、tert-ブチル2-ブロモプロピオネート（フルカ）0.75g（5.06ミリモル）、テトラブチルアンモニウムヨード（アルドリッチ）0.42g（1.14ミリモル）及び35%の水酸化ナトリウム溶液8.67g（75.90ミリモル）から調製する。次いでそのtert-ブチルエステルをジオキサン4ml中で周囲温度でジオキサン中4MのHCl（アルドリッチ）2mlと一緒に一夜攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発させることにより生成物を得る。

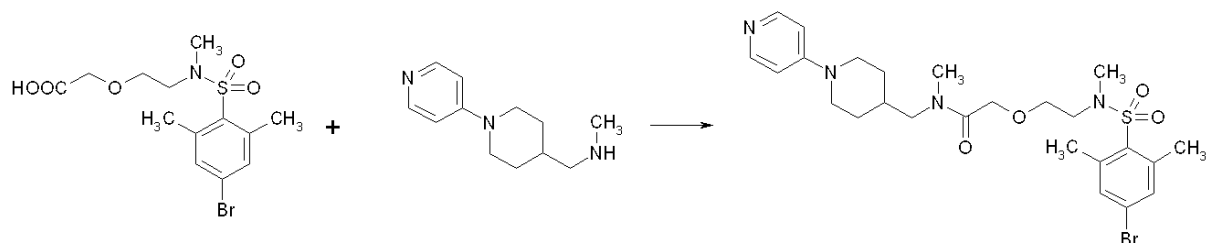
$C_{13}H_{18}BrNO_5S$ (380.26)

HPLC（方法6）：保持時間=3.48分

118d)

【0 9 6 0】

【化 4 5 9】



【 0 9 6 1】

1fと同様にして、実施例118をTHF10ml及びDMF3ml中で118cからの生成物0.10g (0.26ミリモル)、61bからの生成物0.054g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (0.79ミリモル) 及びTBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

$C_{25}H_{35}BrN_4O_4S$ (567.54)

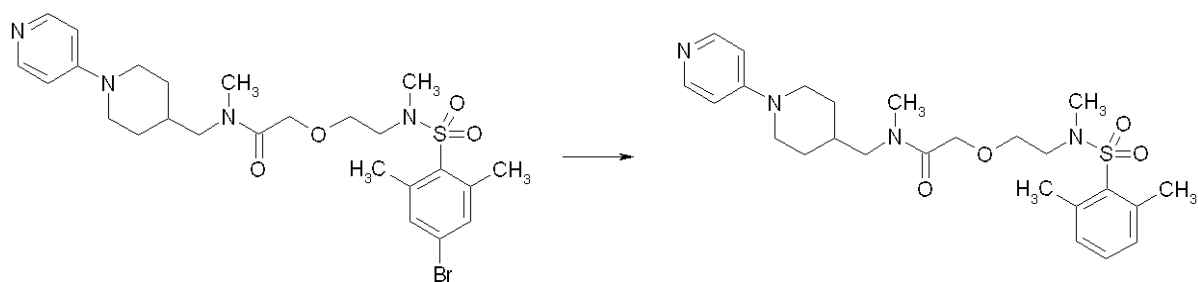
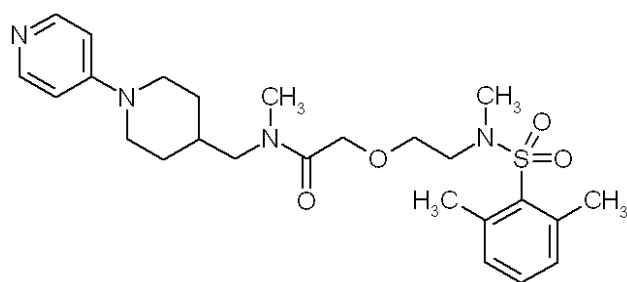
$[M+H]^+ = 568/569/571$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.77分

実施例119

【 0 9 6 2】

【化 4 6 0】



【 0 9 6 3】

メタノール5ml中の118 0.03g (0.053ミリモル) 及び0.03gのパラジウム／木炭の混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製する。

$C_{25}H_{36}N_4O_4S$ (488.64)

$[M+H]^+ = 489$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.45分

実施例120

【 0 9 6 4】

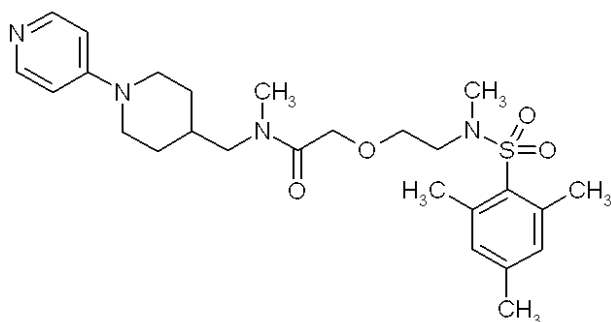
10

20

30

40

【化 4 6 1】



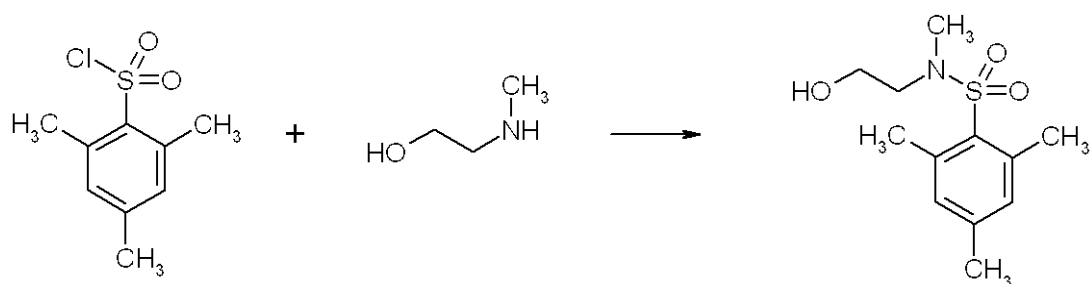
10

【 0 9 6 5】

120a)

【 0 9 6 6】

【化 4 6 2】



20

【 0 9 6 7】

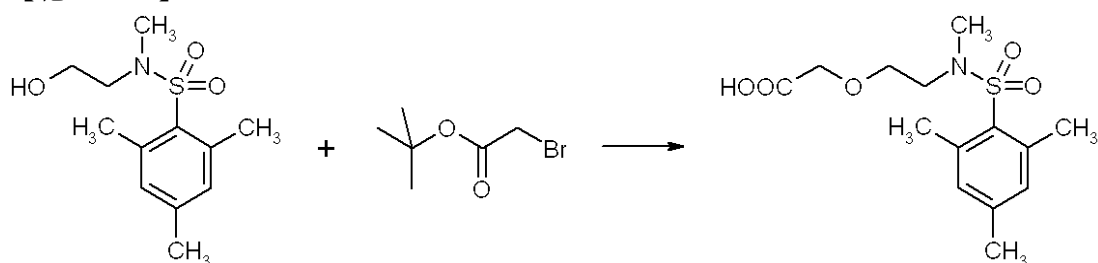
3aと同様にして、120aをTHF5ml中で2,4,6-トリメチルベンゼン-スルホン酸クロリド（フルカ）0.50g（2.29ミリモル）及びN-メチルアミノエタノール（BASF）0.19g（2.52ミリモル）から調製する。

 $C_{12}H_{19}NO_3S$ (257.35)
[M+H]⁺=258

120b)

【 0 9 6 8】

【化 4 6 3】



30

【 0 9 6 9】

118cと同様にして、120bをトルエン20ml中で120aからの生成物0.56g（2.18ミリモル）、tert-ブチル2-ブロモプロピオネート（フルカ）0.48ml（3.26ミリモル）、テトラブチルアンモニウムクロリド（フルカ）0.18g（0.65ミリモル）及び35%の水酸化ナトリウム溶液7.46g（65.28ミリモル）から続いてジオキサン中4MのHCl 2ml中で攪拌して調製する。

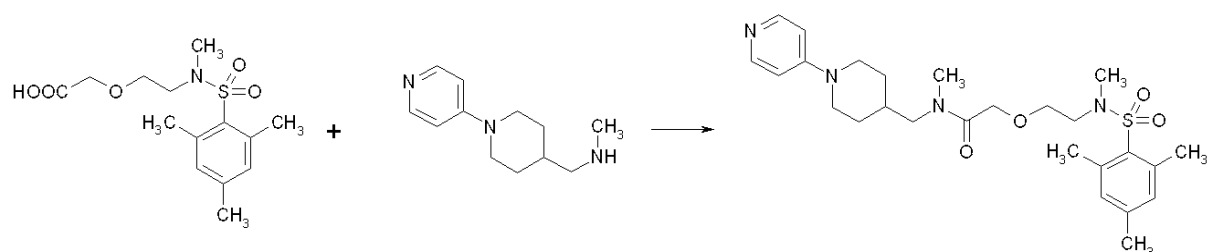
40

 $C_{14}H_{21}NO_5S$ (315.39)

120c)

【 0 9 7 0】

【化 4 6 4】



【 0 9 7 1】

1fと同様にして、実施例120をTHF10ml中で120bからの生成物0.10g (0.32ミリモル)、6 10
1bからの生成物0.065g (0.32ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml (0.95ミリモル) 及び
TBTU0.20g (0.63ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{38}N_4O_4S$ (502.67)

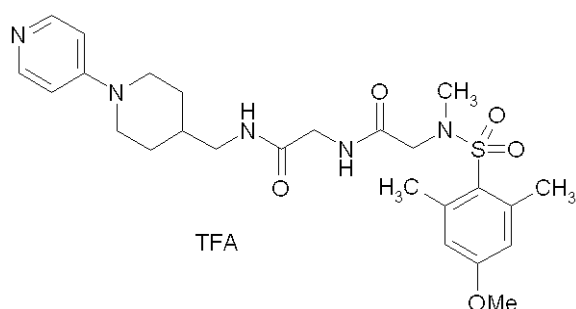
$[M+H]^+=503$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.57分

実施例121

【 0 9 7 2】

【化 4 6 5】

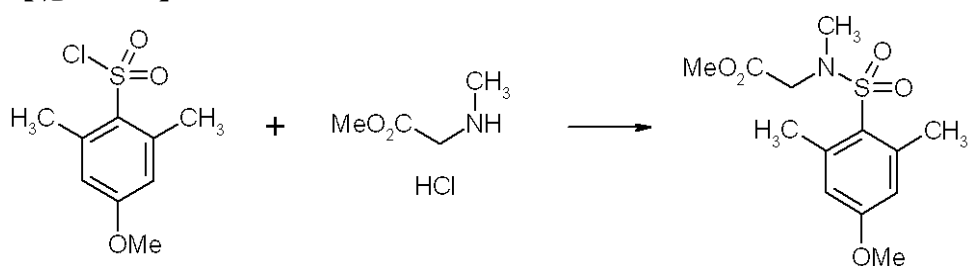


【 0 9 7 3】

121a)

【 0 9 7 4】

【化 4 6 6】



【 0 9 7 5】

サルコシメチルエステル塩酸塩 (フルカ) 0.98g (7.05ミリモル)、13aからの生成物 40
1.65g (7.05ミリモル) 及びピリジン50mlの混合物を周囲温度で1時間攪拌する。次いで
その反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。次いで残渣を1M HClに吸収させ、酢酸エチル
で抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

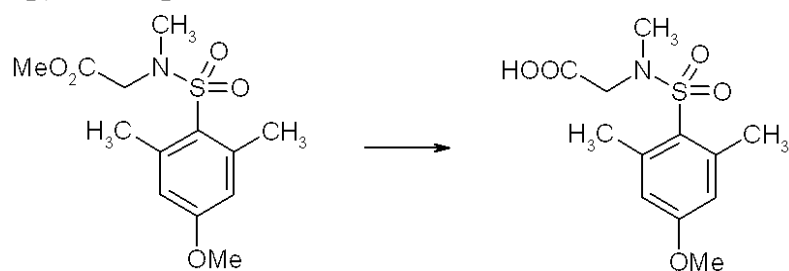
$C_{13}H_{19}NO_5S$ (301.36)

$[M+H]^+=302$

121b)

【 0 9 7 6】

【化 4 6 7】



【0 9 7 7】

10

121aからの生成物1.90g (6.29ミリモル)、2M水酸化ナトリウム溶液6.45ml (12.90ミリモル) 及びメタノール9mlの混合物を周囲温度で3日間攪拌する。メタノールを真空で除き、水性残渣を1M HClに注ぐ。生成した沈殿を濾過し、真空デシケーター中で一夜乾燥させる。

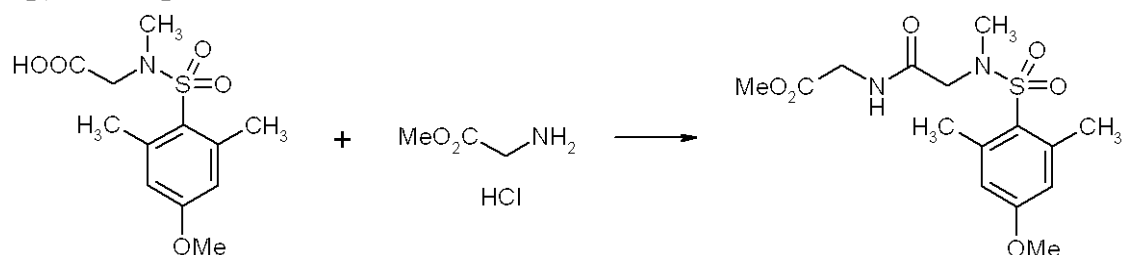
$C_{12}H_{17}NO_5S$ (287.33)

$[M+H]^+ = 288$

121c)

【0 9 7 8】

【化 4 6 8】



20

【0 9 7 9】

1fと同様にして、121cをTHF5ml中で121bからの生成物0.20g (0.70ミリモル)、グリシンメチルエステル塩酸塩 (アルドリッチ) 0.087g (0.70ミリモル)、トリエチルアミン0.29ml (2.09ミリモル) 及びTBTU0.22g (0.70ミリモル) から調製する。

30

$C_{15}H_{22}N_2O_6S$ (358.41)

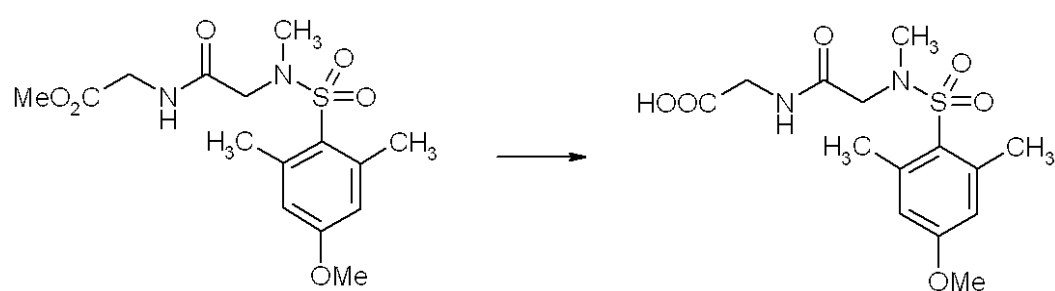
$[M+H]^+ = 359$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.72分

121d)

【0 9 8 0】

【化 4 6 9】



40

【0 9 8 1】

121bと同様にして、121dをメタノール1ml中で121cからの生成物0.23g (0.63ミリモル) 及び2M水酸化ナトリウム溶液0.64ml (1.29ミリモル) から調製する。

$C_{14}H_{20}N_2O_6S$ (344.38)

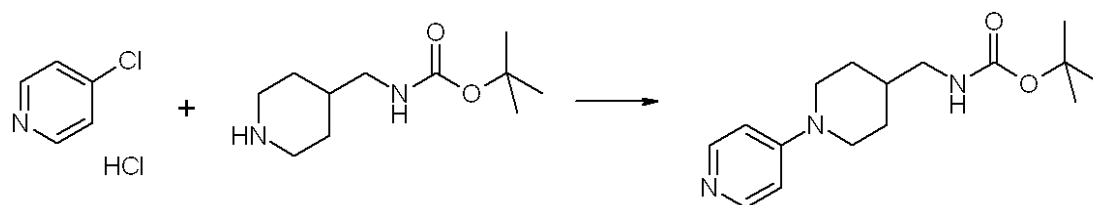
$[M+H]^+ = 345$

121e)

50

【 0 9 8 2 】

【化 4 7 0】



【 0 9 8 3 】

28cと同様にして、121eをイソプロパノール15ml中でtert-ブチルピペリジン-4-イルメチル-カルバメート (EMKA) 3.00g (14.00ミリモル)、4-クロロピリジン塩酸塩 (アルドリッチ) 2.10g (14.00ミリモル) 及びトリエチルアミン7.80ml (56.32ミリモル) から調製する。

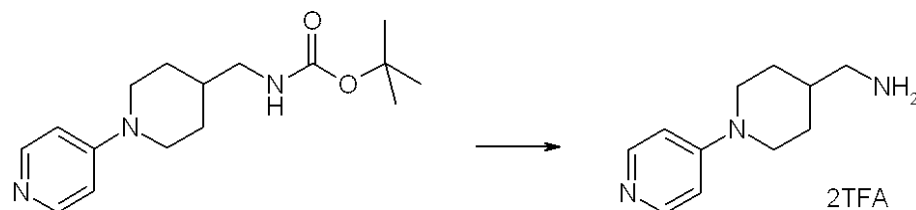
$$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \quad (291.39)$$
 $[M+H]^+ = 292$

HPLC（方法 5）：保持時間=1.40 分

121f)

【 0 9 8 4 】

【化 4 7 1】



【 0 9 8 5 】

18bと同様にして、121fをジクロロメタン8ml中で121eからの生成物1.44g (4.95ミリモル) 及びTFA4.95mlから調製する。

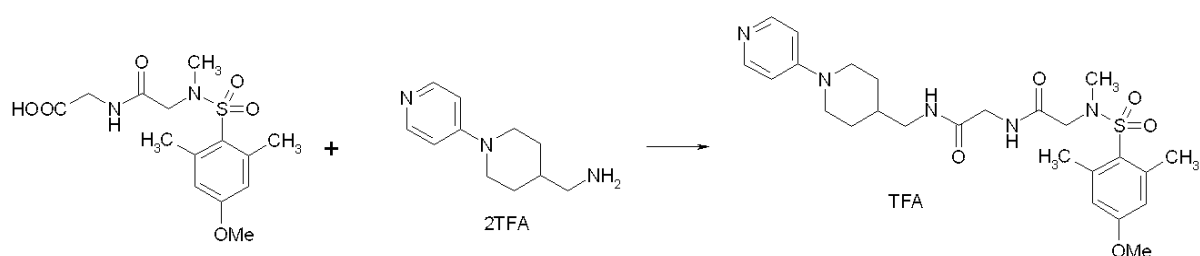
$$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3 \times 2\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \quad (419.32)$$
 $[M+H]^+ = 192$

HPLC (方法 5) : 保持時間=0.36分

121g)

【 0 9 8 6 】

【化 4 7 2】



【 0 9 8 7 】

1fと同様にして、実施例121をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g (0.26ミリモル)、121fからの生成物0.11g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.15ml (1.05ミリモル) 及びTBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

$$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5\text{SxC}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \quad (631.67)$$

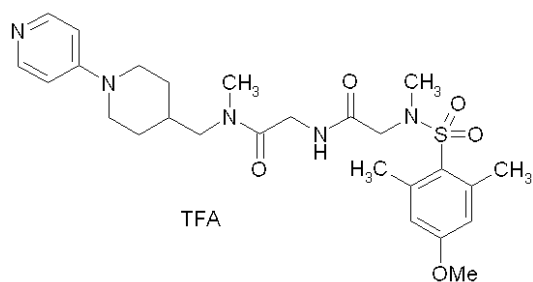
$[M+H]^+ = 518$

HPLC（方法 5）：保持時間=1.46分

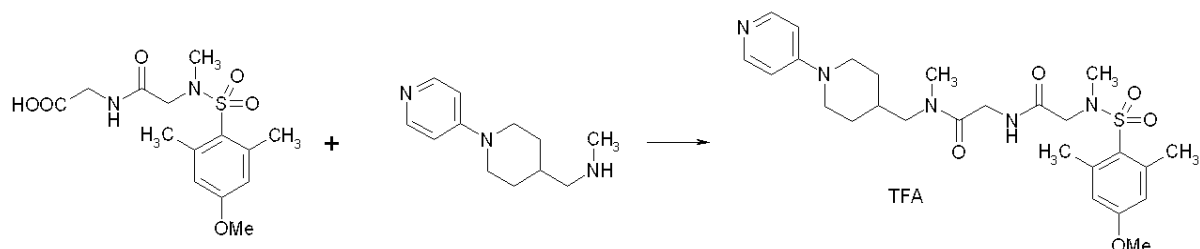
实施例122

【 0 9 8 8 】

【化 4 7 3】



10



【0 9 8 9】

1fと同様にして、実施例122をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g (0.26ミリモル)、61bからの生成物0.054g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (0.78ミリモル) 及びTBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

20

$C_{26}H_{37}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$ (645.69)

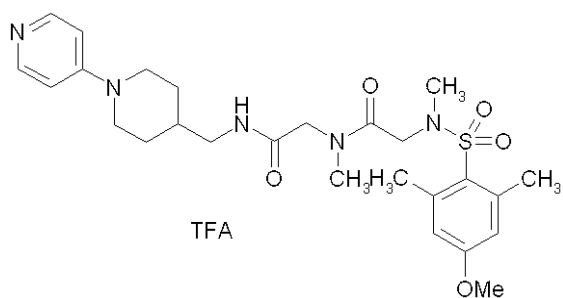
$[M+H]^+=532$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.50分

実施例123

【0 9 9 0】

【化 4 7 4】



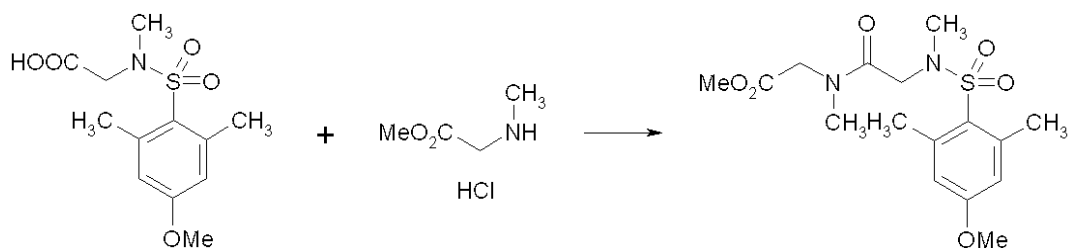
30

【0 9 9 1】

123a)

【0 9 9 2】

【化 4 7 5】



40

【0 9 9 3】

1fと同様にして、実施例123aをTHF5ml中で121bからの生成物0.20g (0.70ミリモル)、サルコシメチルエステル塩酸塩 (フルカ) 0.097g (0.70ミリモル)、トリエチルアミン 0.29ml (2.09ミリモル) 及びTBTU0.22g (0.70ミリモル) から調製する。

50

$C_{16}H_{24}N_2O_6S$ (372.44)

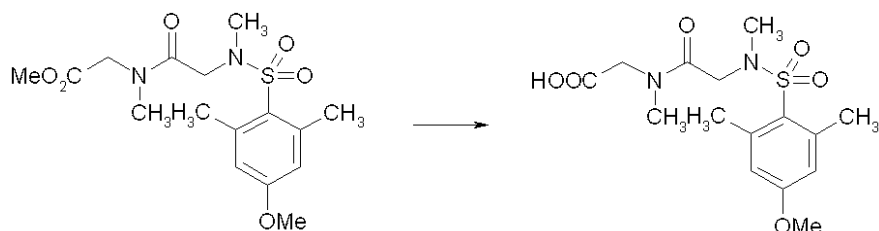
$[M+H]^+ = 373$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.78分

123b)

【0994】

【化476】



10

【0995】

121bと同様にして、123bをメタノール1ml中で123aからの生成物0.23g (0.60ミリモル) 及び2M水酸化ナトリウム溶液0.62ml (1.24ミリモル) から調製する。

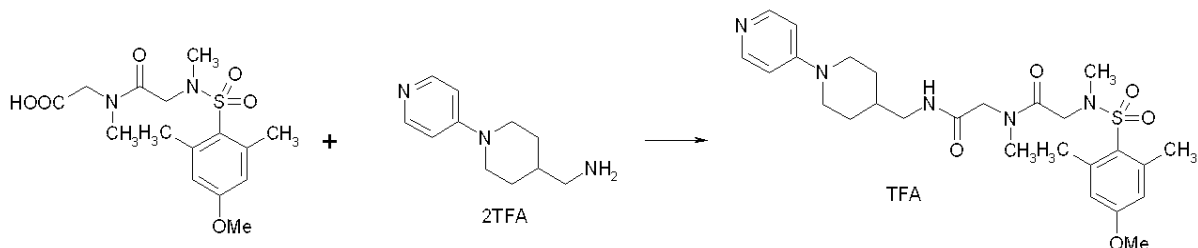
$C_{15}H_{22}N_2O_6S$ (258.41)

$[M+H]^+ = 359$

123c)

【0996】

【化477】



20

【0997】

1fと同様にして、実施例123をTHF1.9ml中で123bからの生成物0.094g (0.26ミリモル)、121fからの生成物0.11g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.15ml (1.05ミリモル) 及びTBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{37}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$ (645.69)

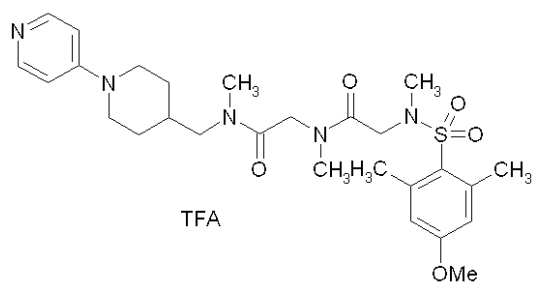
$[M+H]^+ = 532$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.47分

実施例124

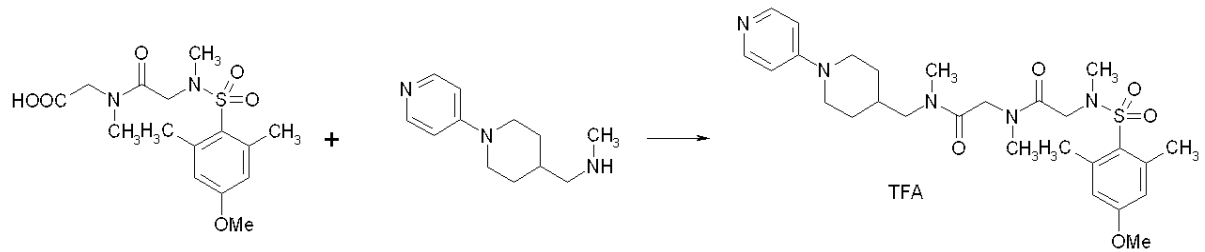
【0998】

【化478】



30

40



【 0 9 9 9 】

1fと同様にして、実施例124をTHF1.9ml中で123bからの生成物0.094g (0.26ミリモル)、61bからの生成物0.054g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (0.78ミリモル) 及びTBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

10

$C_{27}H_{39}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$ (659.72)

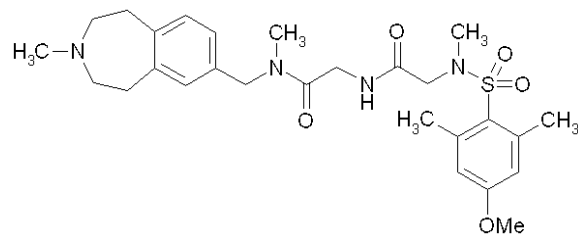
$[M+H]^+=548$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.49分

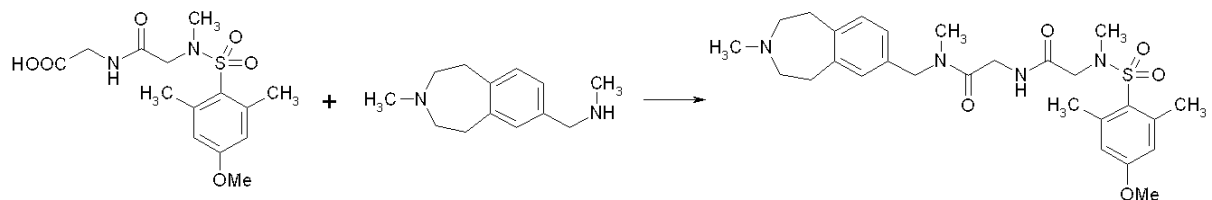
実施例125

【 1 0 0 0 】

【 化 4 7 9 】



20



30

【 1 0 0 1 】

1fと同様にして、実施例125をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g (0.26ミリモル)、54bからの生成物0.076g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (0.78ミリモル) 及びTBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{38}N_4O_5S$ (530.68)

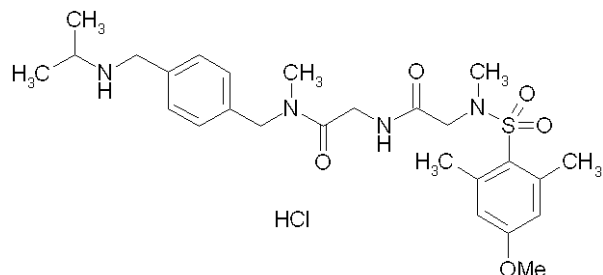
$[M+H]^+=531$

HPLC (方法1) : 保持時間=2.43分

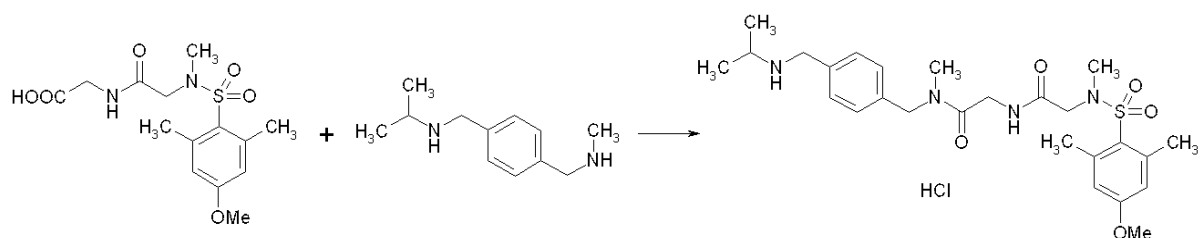
実施例126

【 1 0 0 2 】

【 化 4 8 0 】



50



【1003】

1fと同様にして、実施例126をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g (0.26ミリモル)、59bからの生成物0.05g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (0.78ミリモル) 及び

10

TBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{38}N_4O_5SxHCl$ (555.13)

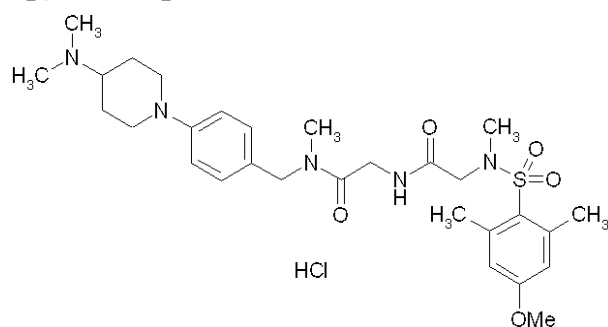
$[M+H]^+=519$

HPLC (方法1) : 保持時間=2.42分

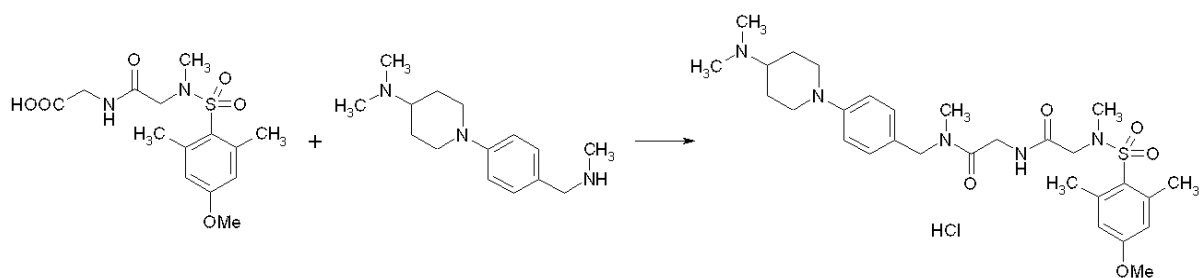
実施例127

【1004】

【化481】



20



30

【1005】

1fと同様にして、実施例127をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g (0.26ミリモル)、80aからの生成物0.065g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (0.78ミリモル) 及びTBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

$C_{29}H_{43}N_5O_5SxHCl$ (610.21)

$[M+H]^+=574$

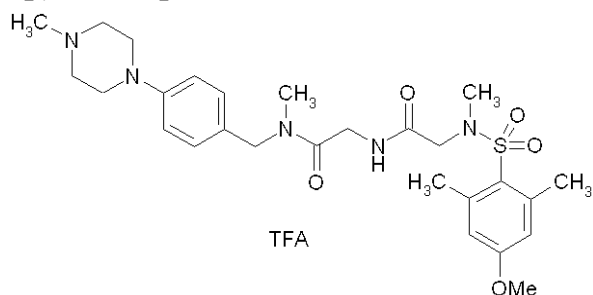
HPLC (方法1) : 保持時間=2.38分

実施例128

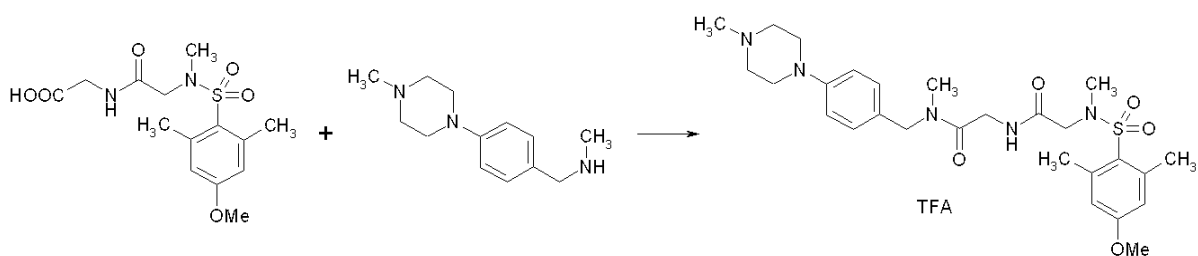
【1006】

40

【化 4 8 2】



10



【1 0 0 7】

1fと同様にして、実施例128をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g (0.26ミリモル)、81aからの生成物0.057g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (0.78ミリモル) 及びTBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

20

$C_{27}H_{39}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$ (610.21)

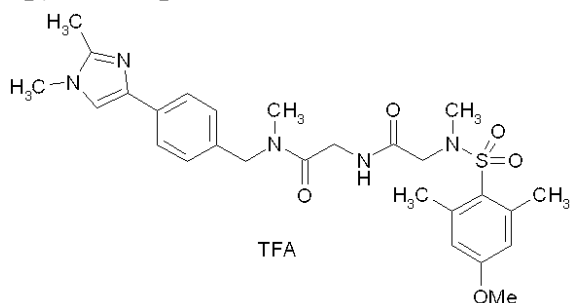
$[M+H]^+=546$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.51分

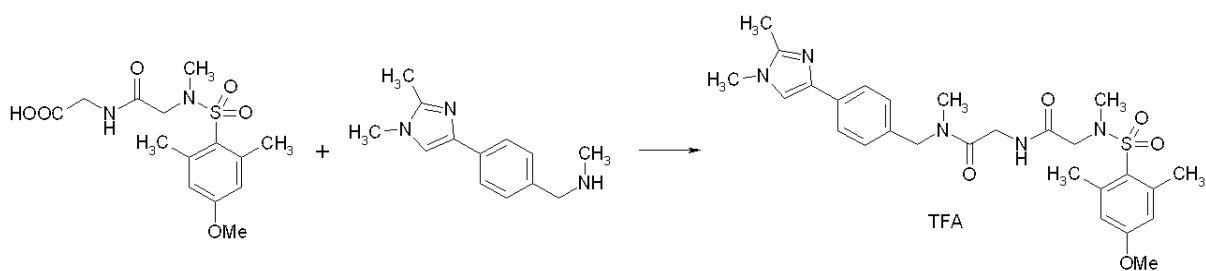
実施例129

【1 0 0 8】

【化 4 8 3】



30



40

【1 0 0 9】

1fと同様にして、実施例129をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g (0.26ミリモル)、67cからの生成物0.056g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (0.78ミリモル) 及びTBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{35}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$ (655.69)

$[M+H]^+=542$

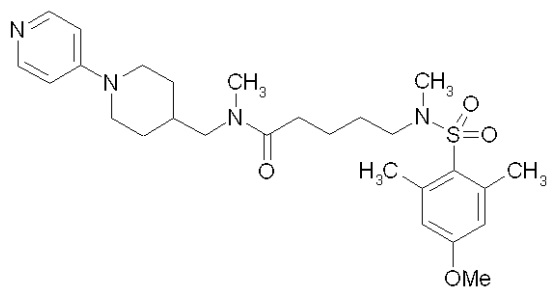
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.52分

50

実施例130

【1010】

【化484】



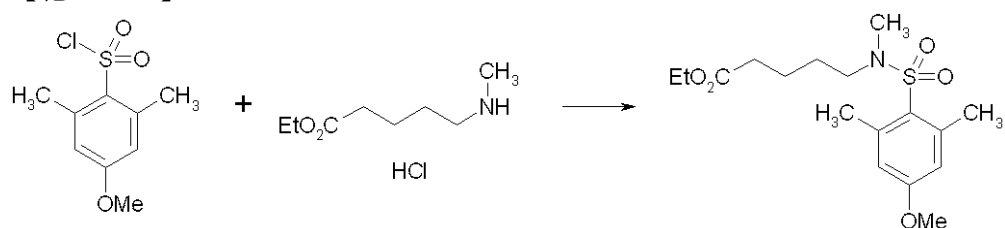
10

【1011】

130a)

【1012】

【化485】



20

【1013】

10dと同様にして、130aをTHF15ml中で13aからの生成物0.50g (2.13ミリモル)、エチル 5-メチルアミノバレレート (J. Am. Chem. Soc. 55, 1933, 1233-1241) 0.42g (2.13ミリモル) 及びトリエチルアミン1.18ml (8.52ミリモル) から調製する。

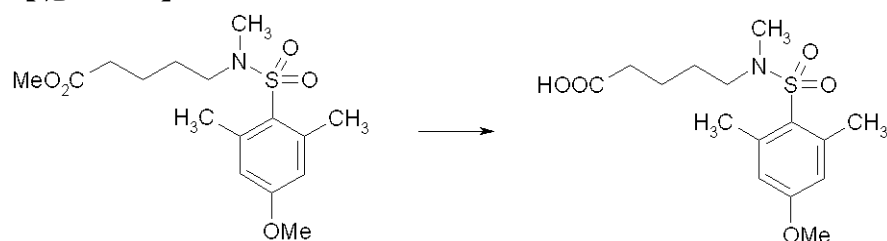
 $C_{17}H_{27}NO_5S$ (357.47)
[M+H]⁺=358

HPLC (方法6) : 保持時間=4.10分

130b)

【1014】

【化486】



30

【1015】

121bと同様にして、130bをメタノール1.5ml及びTHF15ml中で130aからの生成物0.62g (1.73ミリモル) 及び1M水酸化ナトリウム溶液7.00ml (7.00ミリモル) から調製する。

 $C_{15}H_{23}NO_5S$ (329.41)
[M+H]⁺=330

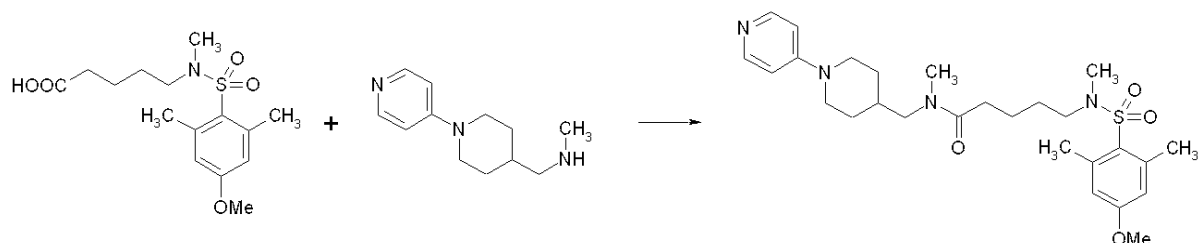
HPLC (方法6) : 保持時間=3.24分

130c)

【1016】

40

【化 4 8 7】



【1 0 1 7】

1fと同様にして、実施例130をDMF3ml中で130bからの生成物0.18g (0.54ミリモル)、61bからの生成物0.10g (0.49ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml (0.97ミリモル) 及びTB

TU0.18g (0.54ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{40}N_4O_4S$ (516.70)

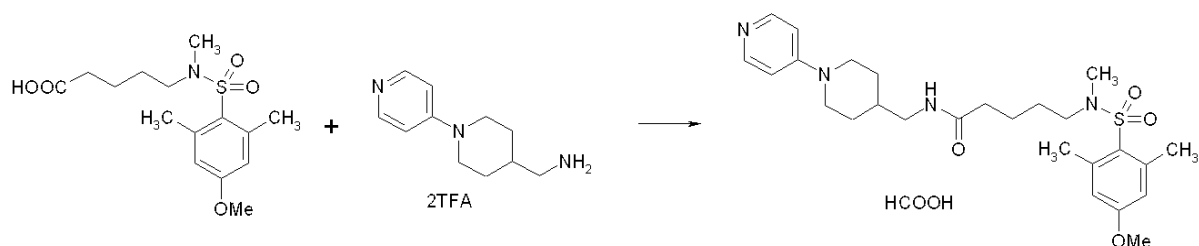
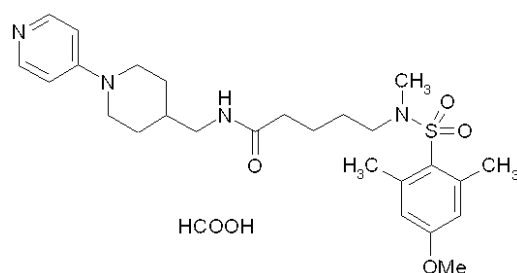
$[M+H]^+=517$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.65分

実施例131

【1 0 1 8】

【化 4 8 8】



【1 0 1 9】

1fと同様にして、実施例131をDMF1ml中で130bからの生成物0.069g (0.21ミリモル)、121fからの生成物0.088g (0.21ミリモル)、トリエチルアミン0.087ml (0.63ミリモル) 及びTBTU0.077g (0.23ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{38}N_4O_4SxCH_2O_2$ (548.71)

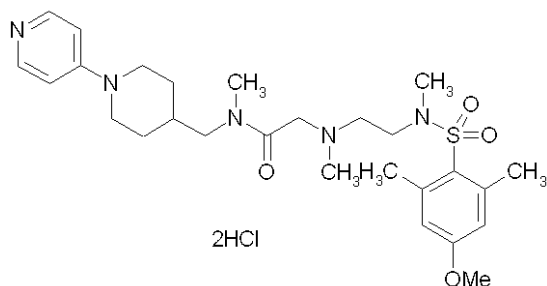
$[M+H]^+=503$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.52分

実施例132

【1 0 2 0】

【化 4 8 9】

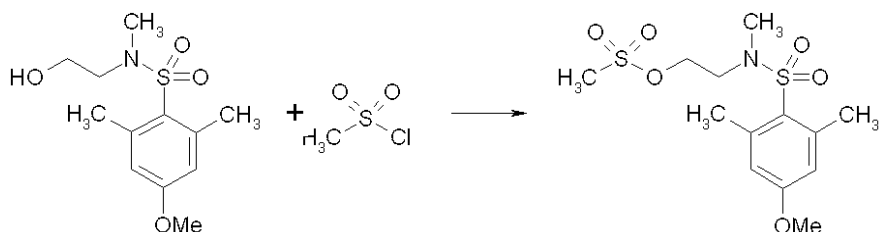


【1 0 2 1】

132a)

【1 0 2 2】

【化 4 9 0】



【1 0 2 3】

53aからの生成物2.50g (9.15ミリモル)、トリエチルアミン1.39ml (10.00ミリモル) 及びTHF50mlの混合物を周囲温度でメタンスルホン酸クロリド (アルドリッチ) 0.77ml (10.00ミリモル) と合わせる。次いでその反応混合物を周囲温度で一晩攪拌する。生成した沈殿を濾過する。濾液を真空で蒸発、乾燥させる。残渣を酢酸エチルに吸収させ、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

 $C_{13}H_{21}NO_6S_2$ (351.44)

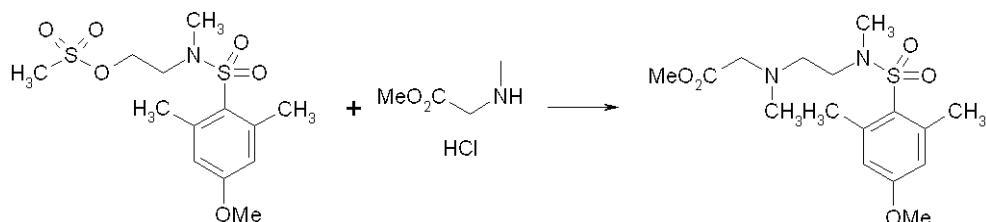
 $[M+H]^+ = 352$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9.5:0.5、Rf値=0.95

132b)

【1 0 2 4】

【化 4 9 1】



【1 0 2 5】

132aからの生成物0.50g (1.42ミリモル)、サルコシンメチルエステル塩酸塩 (アルドリッチ) 0.20g (1.42ミリモル)、DIPEA0.52ml (3.00ミリモル) 及びDMF5mlの混合物を80℃で24時間攪拌する。その反応混合物を真空で蒸発させる。残渣をジクロロメタンに吸収させ、水及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/0-3%のメタノール) により精製する。

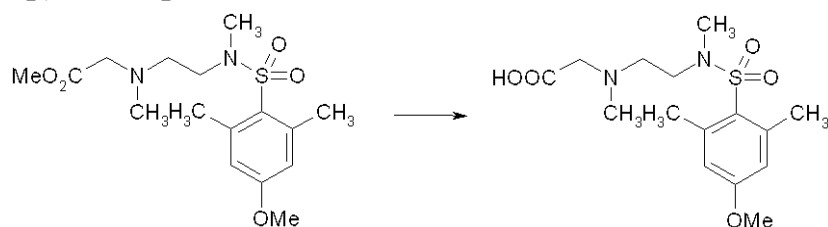
 $C_{16}H_{26}N_2O_5S$ (358.45)

 $[M+H]^+ = 359$

132c)

【1 0 2 6】

【化 4 9 2】



【1 0 2 7】

1cと同様にして、132cをTHF5ml及び水4ml中で132bからの生成物0.29g (0.81ミリモル) 及び水酸化リチウム一水和物 (アルドリッチ) 0.17g (4.00ミリモル) から調製する。

10

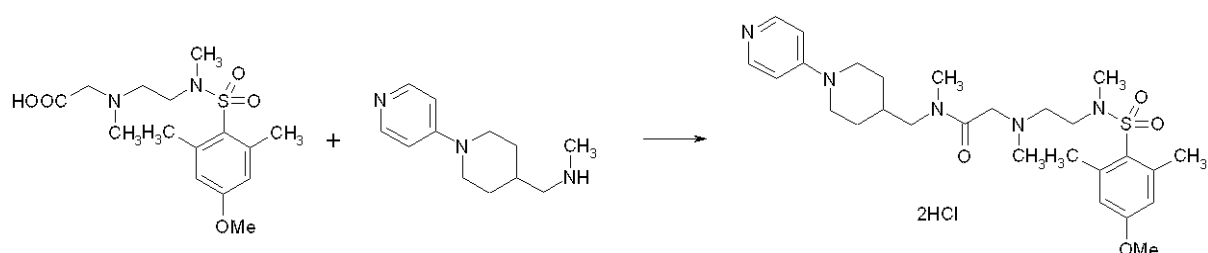
$C_{15}H_{24}N_2O_5S$ (344.43)

HPLC (方法 1) : 保持時間=2.32分

132d)

【1 0 2 8】

【化 4 9 3】



20

【1 0 2 9】

1fと同様にして、実施例132をDMF10ml中で132cからの生成物0.10g (0.29ミリモル)、6 1bからの生成物0.06g (0.29ミリモル)、トリエチルアミン0.084ml (0.60ミリモル) 及び TBTU0.096g (0.30ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{41}N_5O_4S \cdot 2HCl$ (604.63)

$[M+H]^+ = 532$

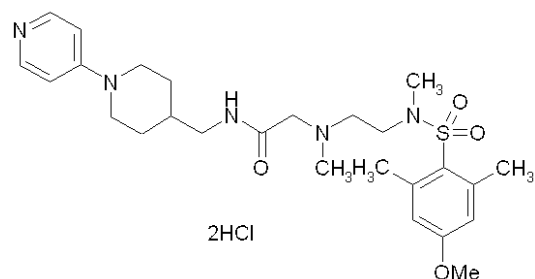
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.39分

実施例133

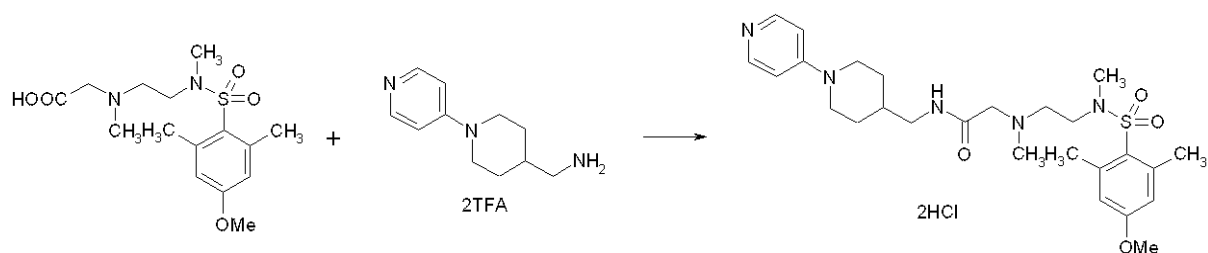
30

【1 0 3 0】

【化 4 9 4】



40



【1 0 3 1】

1fと同様にして、実施例133をDMF60ml中で132cからの生成物0.10g (0.29ミリモル)、1

50

21fからの生成物0.12g (0.29ミリモル)、トリエチルアミン0.17ml (1.20ミリモル) 及び TBTU0.096g (0.30ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{39}N_5O_4S \cdot 2HCl$ (590.61)

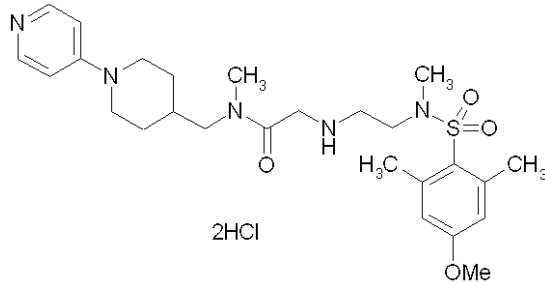
$[M+H]^+ = 518$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.37分

実施例134

【1032】

【化495】



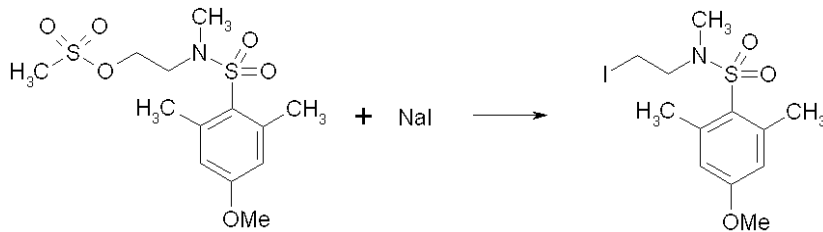
10

【1033】

134a)

【1034】

【化496】



20

【1035】

132aからの生成物1.60g (4.55ミリモル)、ヨウ化ナトリウム2.10g (14.00ミリモル) 及びアセトン30mlの混合物を還流温度で8時間攪拌する。次いでその反応混合物をシリカゲルにより濾過する。濾液を真空で蒸発、乾燥させる。残渣を酢酸エチルに吸収させ、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

30

$C_{12}H_{18}INO_3S$ (383.25)

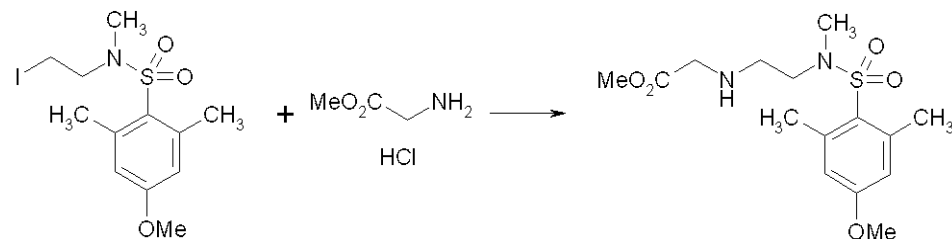
$[M+H]^+ = 384$

HPLC (方法1) : 保持時間=3.75分

134b)

【1036】

【化497】



40

【1037】

132bと同様にして、134bをアセトニトリル15ml中で134aからの生成物1.30g (3.39ミリモル)、グリシンメチルエステル塩酸塩 (アルドリッチ) 1.28g (10.20ミリモル) 及びDIPEA3.48ml (20.00ミリモル) から調製する。

$C_{15}H_{24}N_2O_5S$ (344.43)

50

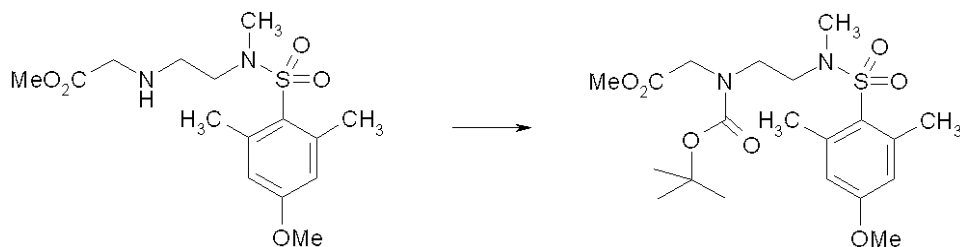
$[M+H]^+=345$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9.5:0.5、Rf値=0.38

134c)

【1038】

【化498】



10

【1039】

134bからの生成物0.46g (1.34ミリモル)、Boc-酸無水物0.33g (1.50ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.50ミリモル) 及びジクロロメタン30mlの混合物を周囲温度で一晩攪拌する。次いでその反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{20}H_{32}N_2O_7S$ (444.54)

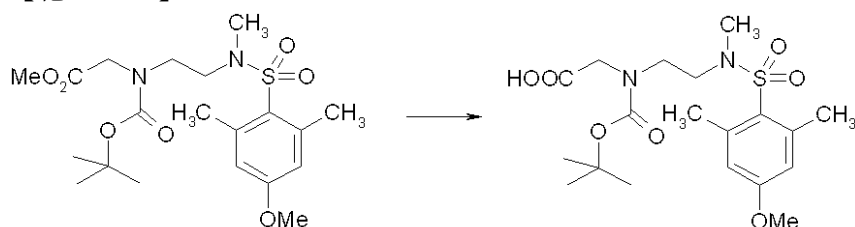
$[M+H]^+=445$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9.5:0.5、Rf値=0.45

134d)

【1040】

【化499】



30

【1041】

1cと同様にして、134dをTHF7ml及び水6.6ml中で134cからの生成物0.59g (1.33ミリモル) 及び水酸化リチウム一水和物 (アルドリッチ) 0.28g (6.60ミリモル) から調製する。

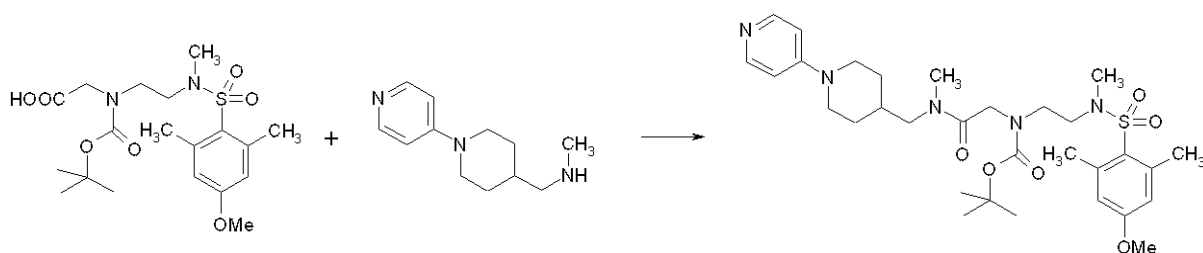
$C_{19}H_{30}N_2O_7S$ (430.52)

$[M+H]^+=431$

134e)

【1042】

【化500】



40

【1043】

1fと同様にして、134eをDMF7ml中で134dからの生成物0.15g (0.35ミリモル)、61bからの生成物0.072g (0.35ミリモル)、トリエチルアミン0.098ml (0.70ミリモル) 及びTBTU0.11g (0.35ミリモル) から調製する。

$C_{31}H_{47}N_5O_6S$ (617.80)

50

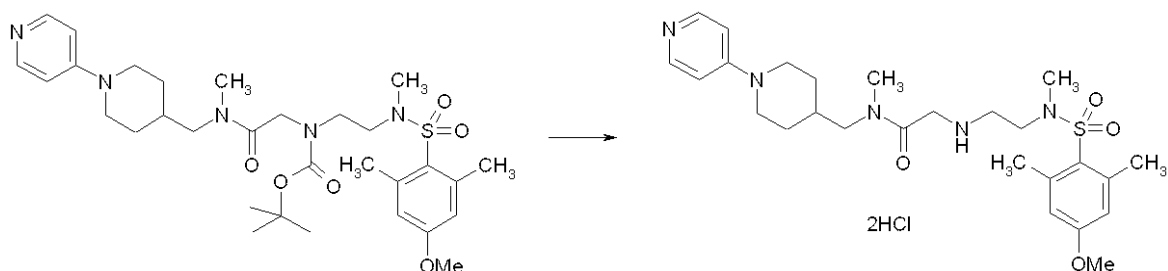
$[M+H]^+=618$

HPLC（方法1）：保持時間=2.62分

134f)

【1044】

【化501】



10

【1045】

18bと同様にして、実施例134をジクロロメタン3ml中で134eからの生成物0.16g（0.26ミリモル）及びTFA3mlから調製する。

$C_{26}H_{39}N_5O_4S \cdot 2HCl$ （590.61）

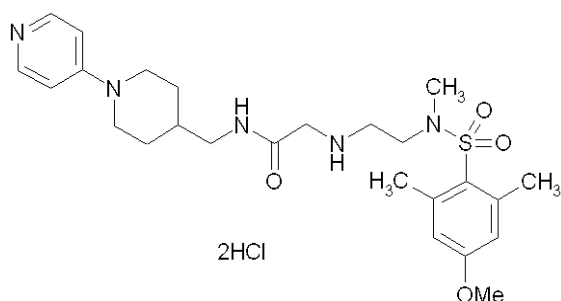
$[M+H]^+=518$

HPLC（方法5）：保持時間=1.40分

実施例135

【1046】

【化502】



20

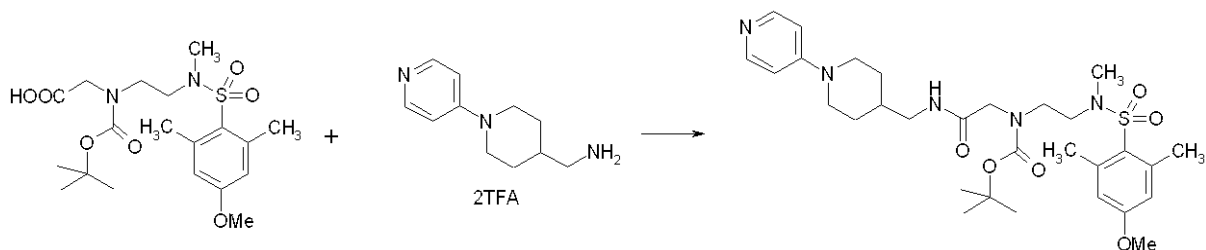
30

【1047】

135a)

【1048】

【化503】



40

【1049】

1fと同様にして、135aをDMF7ml中で134dからの生成物0.15g（0.35ミリモル）、121fからの生成物0.15g（0.35ミリモル）、トリエチルアミン0.20ml（1.40ミリモル）及びTBTU0.11g（0.35ミリモル）から調製する。

$C_{30}H_{45}N_5O_6S$ （603.77）

$[M+H]^+=604$

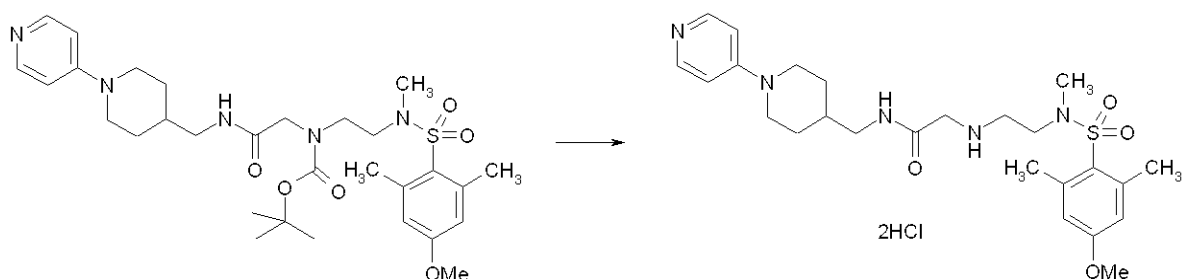
TLC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.48

135b)

【1050】

50

【化 5 0 4】



【1 0 5 1】

10

18bと同様にして、実施例135をジクロロメタン5ml中で135aからの生成物0.16g (0.27ミリモル) 及びTFA5mlから調製する。

$C_{25}H_{37}N_5O_4Sx2HCl$ (576.58)

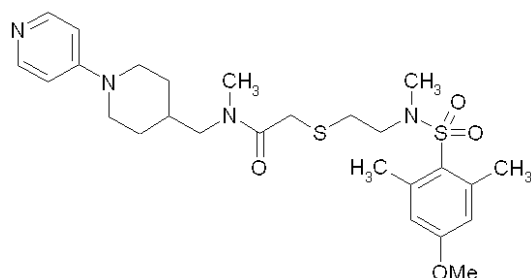
$[M+H]^+=504$

HPLC (方法1) : 保持時間=2.17分

実施例136

【1 0 5 2】

【化 5 0 5】



20

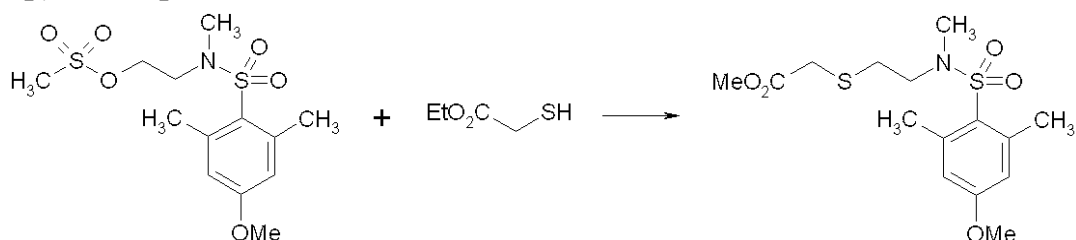
【1 0 5 3】

136a)

【1 0 5 4】

【化 5 0 6】

30



【1 0 5 5】

132aからの生成物0.21g (0.60ミリモル)、エチルメルカプトアセテート (アルドリッチ) 0.065ml (0.60ミリモル)、炭酸カリウム0.17g (1.20ミリモル) 及びアセトニトリル 10mlの混合物を周囲温度で24時間攪拌する。沈殿を濾過し、濾液を真空で蒸発させる。こうして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製する。

40

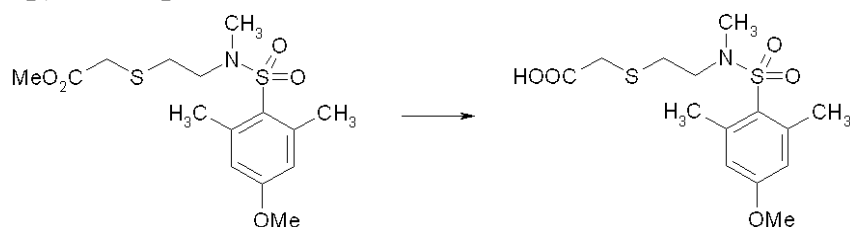
$C_{16}H_{25}NO_5S_2$ (375.51)

$[M+H]^+=376$

136b)

【1 0 5 6】

【化 5 0 7】



【1 0 5 7】

121bと同様にして、136bをTHF5ml中で136aからの生成物0.070g (0.19ミリモル) 及び1M水酸化ナトリウム溶液2.00ml (2.00ミリモル) から調製する。

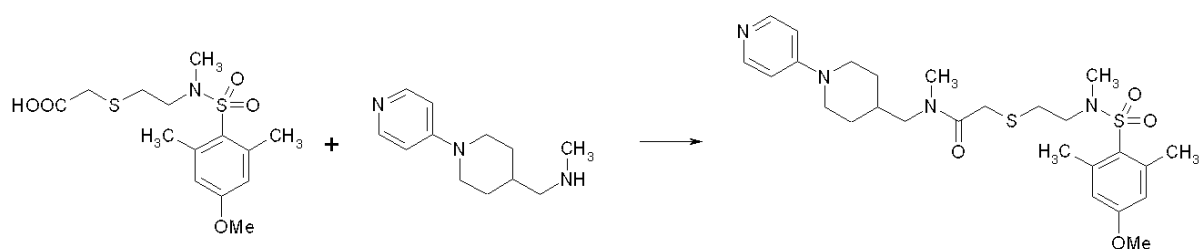
$C_{14}H_{21}NO_5S_2$ (347.45)

$[M+H]^+ = 348$

136c)

【1 0 5 8】

【化 5 0 8】



【1 0 5 9】

1fと同様にして、実施例136をDMF5ml中で136bからの生成物0.064g (0.18ミリモル)、61bからの生成物0.038g (0.18ミリモル)、DIPEA0.079ml (0.46ミリモル) 及びTBTU0.059g (0.18ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{38}N_4O_4S_2$ (534.74)

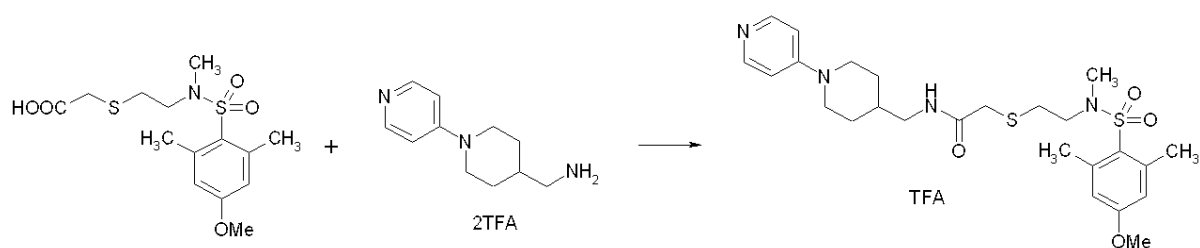
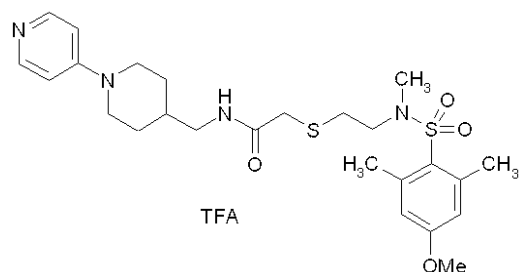
$[M+H]^+ = 535$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.68分

実施例137

【1 0 6 0】

【化 5 0 9】



【1 0 6 1】

1fと同様にして、実施例137をDMF5ml中で136bからの生成物0.073g (0.21ミリモル)、1

10

20

30

40

50

21fからの生成物0.088g (0.21ミリモル)、DIPEA0.11ml (0.63ミリモル) 及びTBTU0.087g (0.27ミリモル) から調製する。

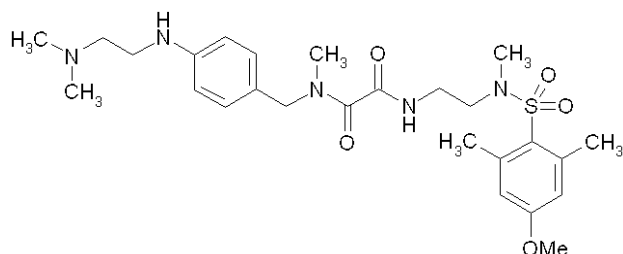
$$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot x\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \quad (634.73)$$
 $[M+H]^+ = 521$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.57分

实施例138

【 1 0 6 2 】

【化 5 1 0】

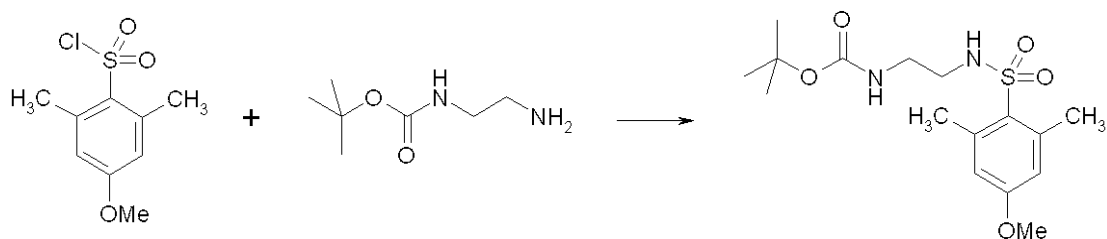


【 1 0 6 3 】

138a)

【 1 0 6 4 】

【化 5 1 1】



【 1 0 6 5 】

3aと同様にして、138aをTHF50ml中で13aの生成物2.0g（8.52ミリモル）、N-Boc-エチレンジアミン（フルカ）1.37g（8.55ミリモル）及びトリエチルアミン1.0g（9.89ミリモル）から調製する。

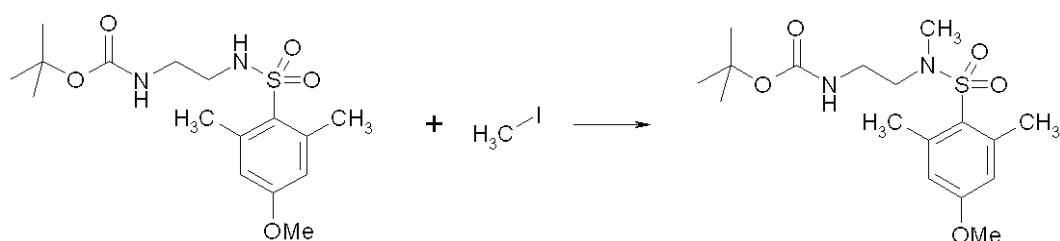
$$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \quad (358.45)$$
$$[M-H]^{-}=357$$

HPLC (方法 6) : 保持時間=3.63分

138b)

【 1 0 6 6 】

【化 5 1 2】



【 1 0 6 7 】

3bと同様にして、138bをDMSO 30ml中で138aの生成物3.38g (9.43ミリモル)、ヨウ化メチル0.53ml (8.55ミリモル)、炭酸カリウム1.77g (12.83ミリモル) から無水条件下で調製する。

$$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \quad (372.48)$$

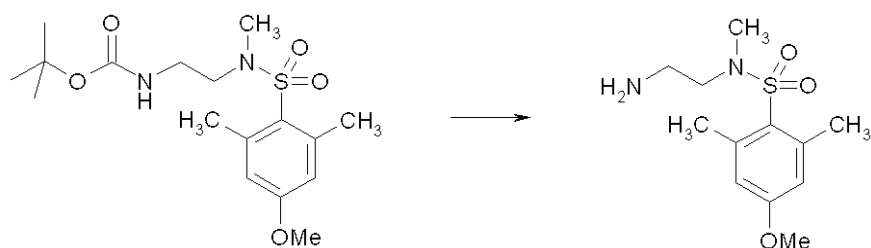
$[M+H]^+ = 373$

HPLC（方法6）：保持時間=3.89分

138c)

【1068】

【化513】



10

【1069】

28dと同様にして、138bをジクロロメタン50ml中で138bの生成物3.61g (9.69ミリモル) 及びTFA10mlから調製する。

 $C_{12}H_{20}N_2O_3S$ (272.36)

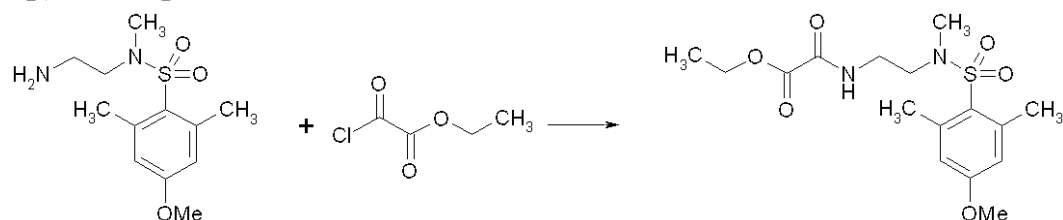
 $[M+H]^+ = 273$

HPLC (方法6) : 保持時間=1.95分

138d)

【1070】

【化514】



20

【1071】

138cの生成物0.50g (1.84ミリモル)、トリエチルアミン0.56ml (5.51ミリモル) 及びジクロロメタン25mlの混合物を氷浴で冷却しながらジクロロメタン5ml中のモノエチルオキサレートクロリド (フルカ) 0.38ml (2.75ミリモル) と合わせ、その混合物を周囲温度で2時間攪拌する。次いでその反応混合物をジクロロメタンで希釈し、10%のクエン酸水溶液、飽和硫酸ナトリウム溶液及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

30

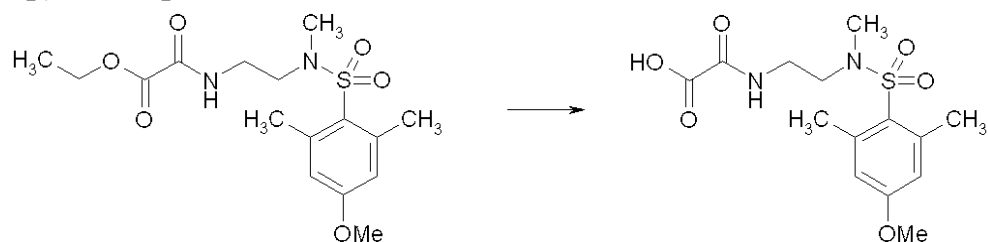
 $C_{16}H_{24}N_2O_6S$ (372.44)

 $[M+H]^+ = 373$

138e)

【1072】

【化515】



40

【1073】

138dの生成物0.60g (1.60ミリモル)、1M水酸化ナトリウム溶液5.6ml及びエタノール6mlの混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで真空で蒸発、乾燥させる。残渣を1M塩酸8mlと合わせ、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出液を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

 $C_{14}H_{20}N_2O_6S$ (344.38)

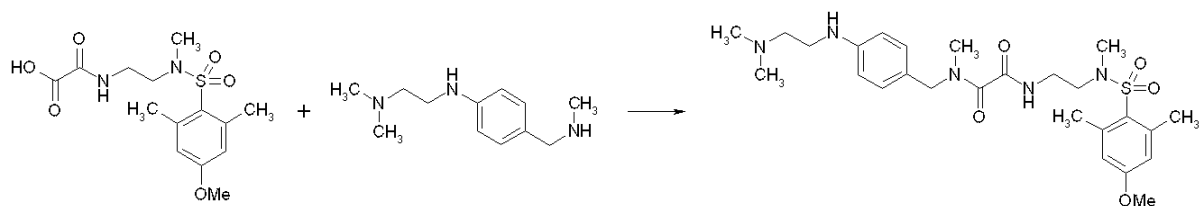
50

$[M+H]^+ = 345$

138f)

【1074】

【化516】



10

【1075】

1fと同様にして、実施例138をDMF1.5ml中で138eの生成物40.0mg (0.12ミリモル)、N,N-ジメチル-N'-(4-メチルアミノメチル-フェニル)-エタン-1,2-ジアミン (J. Chem. Soc 1960, 3163-3165と同様にして調製した) 48.2mg (0.12ミリモル)、DIPEA0.038ml (0.29ミリモル) 及びTBTU38.9mg (0.12ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{39}N_5O_5S$ (533.68)

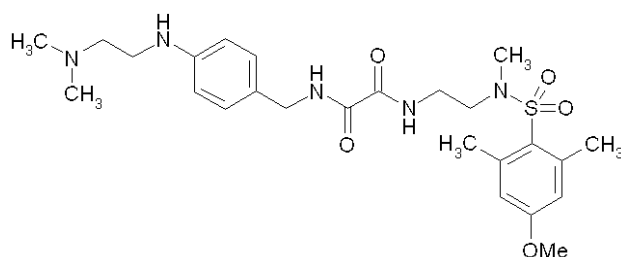
$[M+H]^+ = 534$

HPLC (方法6) : 保持時間=1.61分

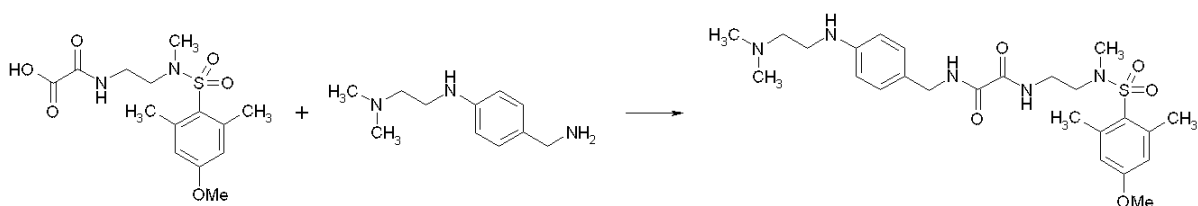
実施例139

【1076】

【化517】



20



30

【1077】

1fと同様にして、実施例139をDMF1.5ml中で138eの生成物40.0mg (0.12ミリモル)、N-(4-アミノメチル-フェニル)-N',N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (J. Chem. Soc 1960, 3163-3165と同様にして調製した) 22.5mg (0.12ミリモル)、DIPEA0.038ml (0.29ミリモル) 及びTBTU38.9mg (0.12ミリモル) から調製する。

$C_{25}H_{37}N_5O_5S$ (519.66)

$[M+H]^+ = 520$

HPLC (方法6) : 保持時間=1.53分

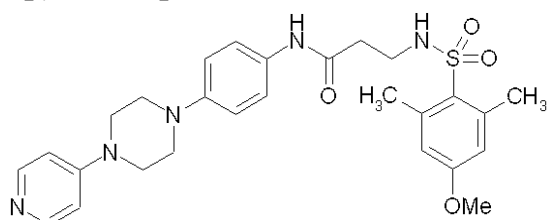
実施例22と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例140

【1078】

40

【化 5 1 8】



【 1 0 7 9】

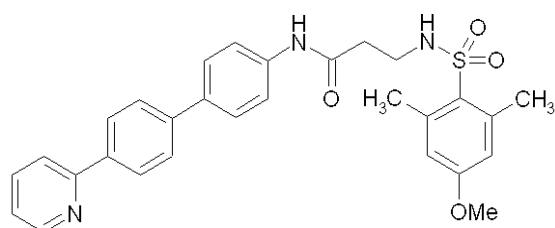
 $C_{27}H_{33}N_5O_4Sx C_2HF_3O_2$ (637.67) $[M+H]^+=524$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.43分

実施例141

【 1 0 8 0】

【化 5 1 9】



【 1 0 8 1】

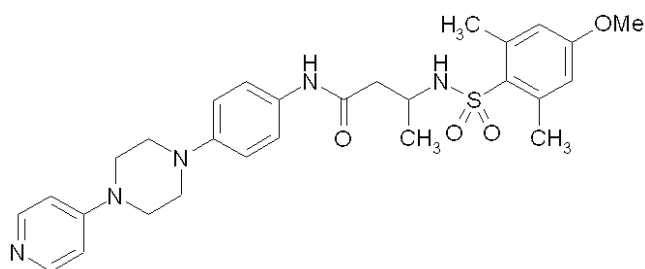
 $C_{29}H_{29}N_3O_4Sx C_2HF_3O_2$ (629.65) $[M+H]^+=516$

HPLC (方法 6) : 保持時間=3.39分

実施例142

【 1 0 8 2】

【化 5 2 0】



【 1 0 8 3】

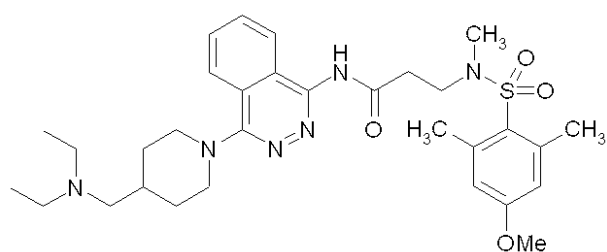
 $C_{28}H_{35}N_5O_4S$ (537.67) $[M+H]^+=538$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.45分

実施例143

【 1 0 8 4】

【化 5 2 1】



10

20

30

40

50

【1085】

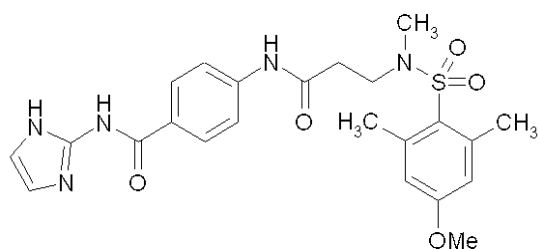
 $C_{31}H_{44}N_6O_4SxC_2HF_3O_2$ (710.81) $[M+H]^+=597$

HPLC (方法6) : 保持時間=2.30分

実施例144

【1086】

【化522】



10

【1087】

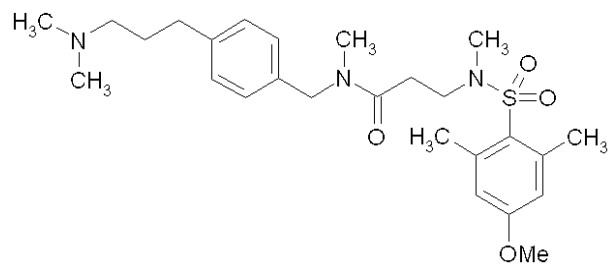
 $C_{23}H_{27}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$ (599.58) $[M+H]^+=486$

HPLC (方法6) : 保持時間=2.46分

実施例145

【1088】

【化523】



20

【1089】

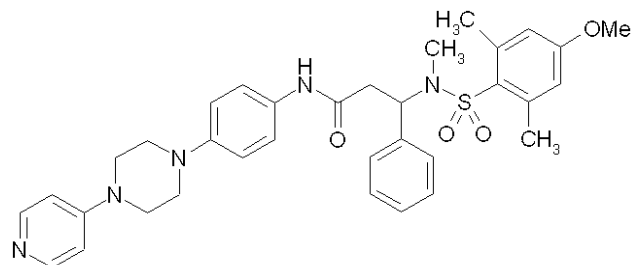
 $C_{26}H_{39}N_3O_4S$ (489.67) $[M+H]^+=490$

HPLC (方法6) : 保持時間=2.66分

実施例146

【1090】

【化524】



30

40

【1091】

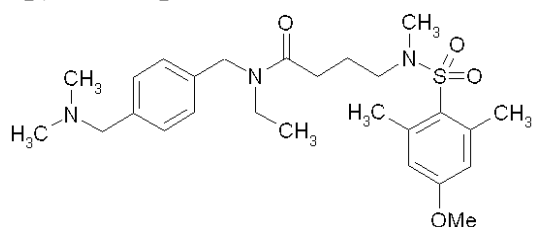
 $C_{34}H_{39}N_5O_4S$ (613.77) $[M+H]^+=614$

HPLC (方法6) : 保持時間=3.07分

実施例147

【1092】

【化 5 2 5】



【1 0 9 3】

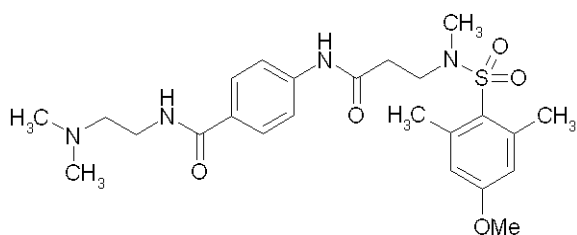
 $C_{26}H_{39}N_3O_4SxHF_3O_2$ (603.70) $[M+H]^+=490$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.60分

実施例148

【1 0 9 4】

【化 5 2 6】



【1 0 9 5】

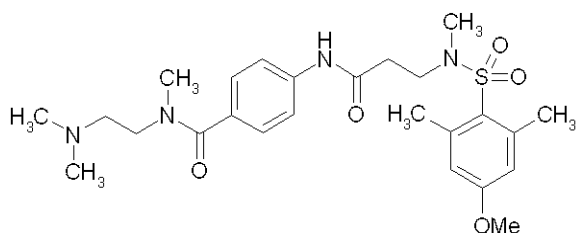
 $C_{24}H_{34}N_4O_5SxCH_2O_2$ (536.64) $[M+H]^+=491$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.29分

実施例149

【1 0 9 6】

【化 5 2 7】



【1 0 9 7】

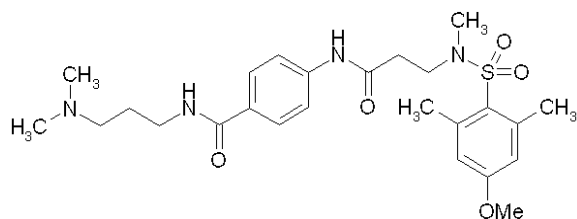
 $C_{25}H_{36}N_4O_5SxCH_2O_2$ (550.67) $[M+H]^+=505$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.32分

実施例150

【1 0 9 8】

【化 5 2 8】



【1 0 9 9】

 $C_{25}H_{36}N_4O_5S$ (504.64)

10

20

30

40

50

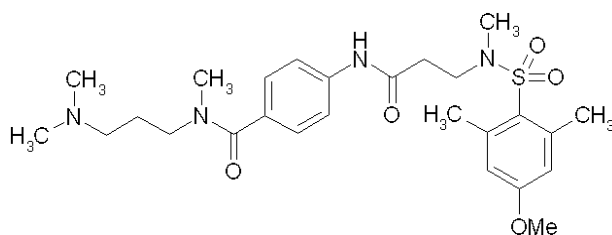
$[M+H]^+=505$

HPLC（方法6）：保持時間=2.31分

実施例151

【1 1 0 0】

【化5 2 9】



10

【1 1 0 1】

$C_{26}H_{38}N_4O_5SxCH_2O_2$ (564.70)

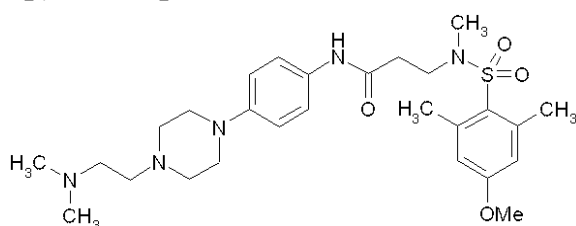
$[M+H]^+=519$

HPLC（方法6）：保持時間=2.34分

実施例152

【1 1 0 2】

【化5 3 0】



20

【1 1 0 3】

$C_{27}H_{41}N_5O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (759.76)

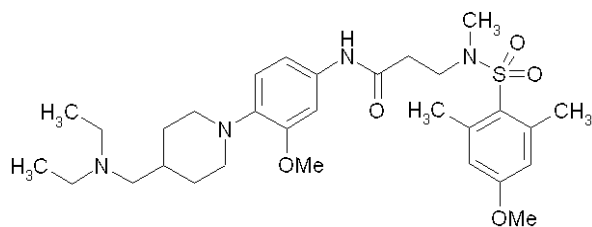
$[M+H]^+=532$

HPLC（方法5）：保持時間=1.40分

実施例153

【1 1 0 4】

【化5 3 1】



30

【1 1 0 5】

$C_{30}H_{46}N_4O_5SxHCl$ (611.24)

$[M+H]^+=575$

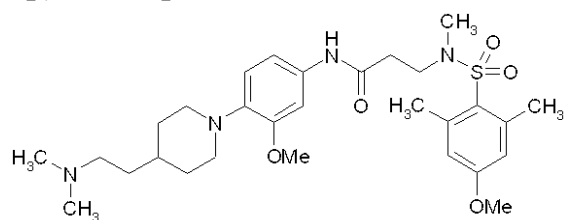
HPLC（方法1）：保持時間=2.12分

実施例154

【1 1 0 6】

40

【化 5 3 2】



【 1 1 0 7】

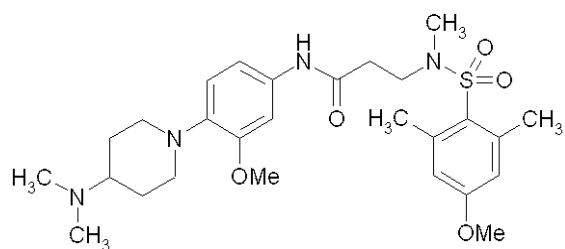
 $C_{29}H_{44}N_4O_5SxHCl$ (597.21) $[M+H]^+=561$

HPLC (方法 8) : 保持時間=3.12分

実施例155

【 1 1 0 8】

【化 5 3 3】



【 1 1 0 9】

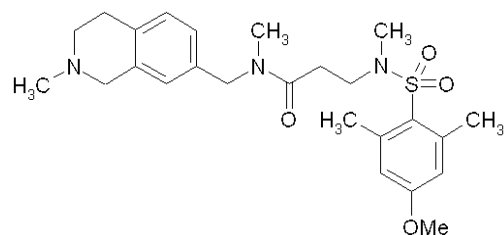
 $C_{27}H_{40}N_4O_5SxHCl$ (569.16) $[M+H]^+=533$

HPLC (方法11) : 保持時間=1.67分

実施例156

【 1 1 1 0】

【化 5 3 4】



【 1 1 1 1】

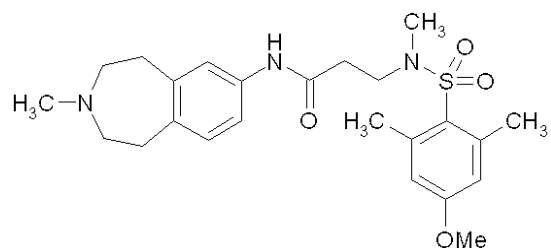
 $C_{25}H_{35}N_3O_4SxHCl$ (510.09) $[M+H]^+=474$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.90分

実施例157

【 1 1 1 2】

【化 5 3 5】



【 1 1 1 3】

10

20

30

40

50

$C_{24}H_{33}N_3O_4SxC_2HF_3O_2$ (573.63)

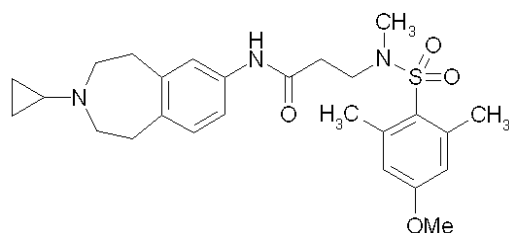
$[M+H]^+=460$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.52分

実施例158

【 1 1 1 4 】

【化 5 3 6 】



10

【 1 1 1 5 】

$C_{26}H_{35}N_3O_4SxC_2HF_3O_2$ (599.66)

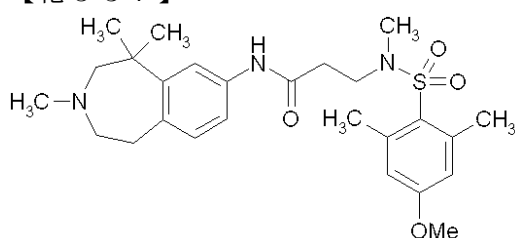
$[M+H]^+=486$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.55分

実施例159

【 1 1 1 6 】

【化 5 3 7 】



20

【 1 1 1 7 】

$C_{26}H_{37}N_3O_4SxC_2HF_3O_2$ (601.68)

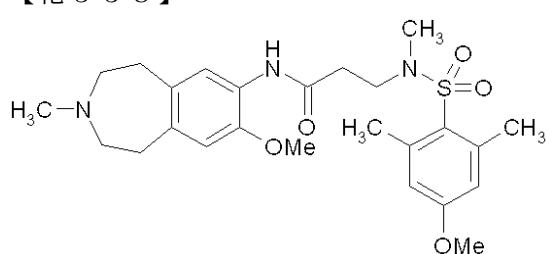
$[M+H]^+=488$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.54分

実施例160

【 1 1 1 8 】

【化 5 3 8 】



30

40

【 1 1 1 9 】

$C_{25}H_{35}N_3O_5SxC_2HF_3O_2$ (603.65)

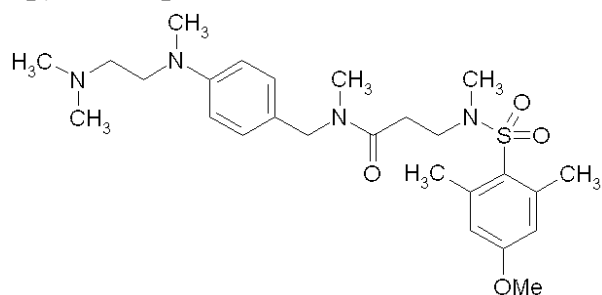
$[M+H]^+=490$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.54分

実施例161

【 1 1 2 0 】

【化 5 3 9】



【 1 1 2 1 】

10

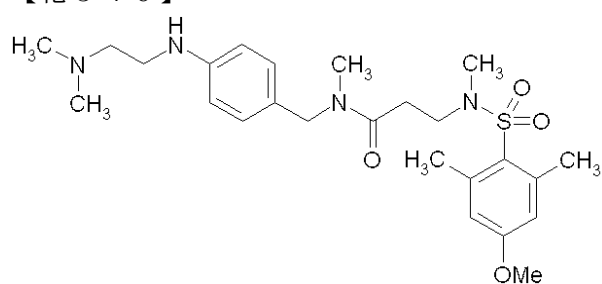
 $C_{26}H_{40}N_4O_4SxHCl$ (541.15) $[M+H]^+ = 505$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.59分

実施例162

【 1 1 2 2 】

【化 5 4 0】



20

【 1 1 2 3 】

 $C_{25}H_{38}N_4O_4SxHCl$ (527.12) $[M+H]^+ = 491$

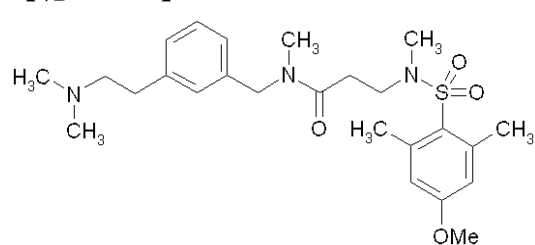
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.55分

実施例163

【 1 1 2 4 】

30

【化 5 4 1】



【 1 1 2 5 】

 $C_{25}H_{37}N_3O_4SxHCl$ (512.11) $[M+H]^+ = 476$

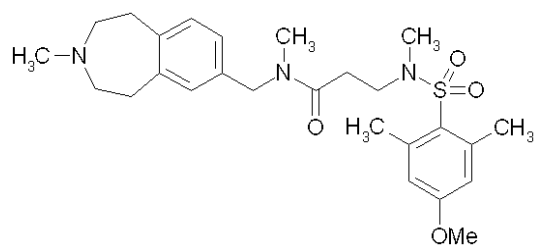
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.56分

実施例164

【 1 1 2 6 】

40

【化 5 4 2】



【 1 1 2 7】

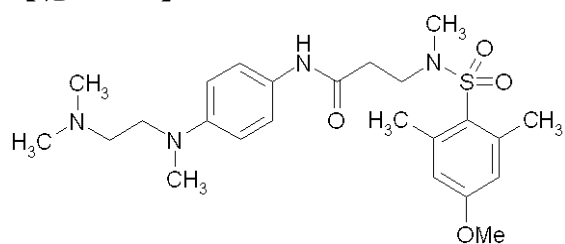
 $C_{26}H_{37}N_3O_4SxHCl$ (524.12) $[M+H]^+=488$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.54分

実施例165

【 1 1 2 8】

【化 5 4 3】



【 1 1 2 9】

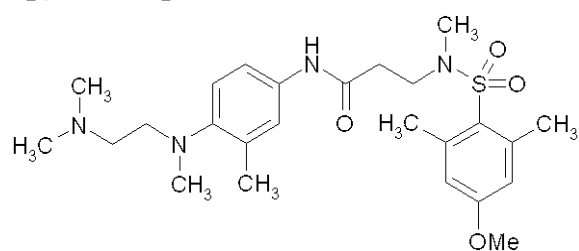
 $C_{24}H_{36}N_4O_4SxHCl$ (513.09) $[M+H]^+=477$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.88分

実施例166

【 1 1 3 0】

【化 5 4 4】



【 1 1 3 1】

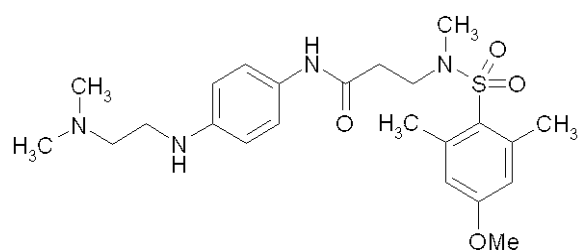
 $C_{25}H_{38}N_4O_4SxHCl$ (527.12) $[M+H]^+=491$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.92分

実施例167

【 1 1 3 2】

【化 5 4 5】



10

20

30

40

50

【 1 1 3 3 】

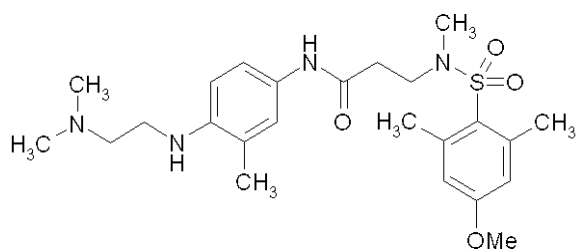
 $C_{23}H_{34}N_4O_4SxHCl$ (499.07) $[M+H]^+=463$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.79分

実施例168

【 1 1 3 4 】

【化 5 4 6 】



10

【 1 1 3 5 】

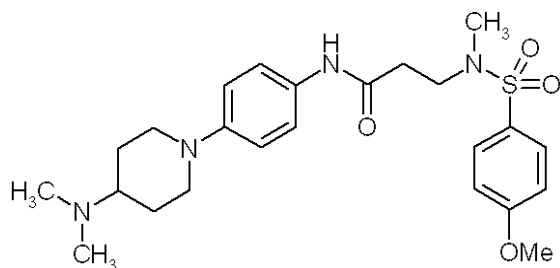
 $C_{24}H_{36}N_4O_4SxHCl$ (513.09) $[M+H]^+=477$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.86分

実施例169

【 1 1 3 6 】

【化 5 4 7 】



20

【 1 1 3 7 】

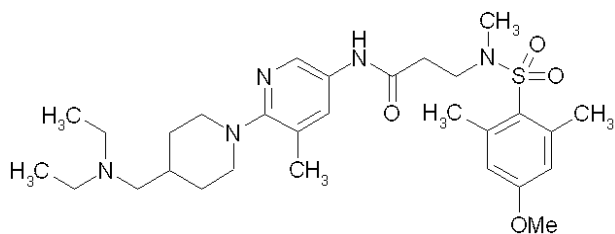
 $C_{24}H_{34}N_4O_4SxC_2HF_3O_2$ (588.64) $[M+H]^+=475$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.39分

実施例170

【 1 1 3 8 】

【化 5 4 8 】



30

40

【 1 1 3 9 】

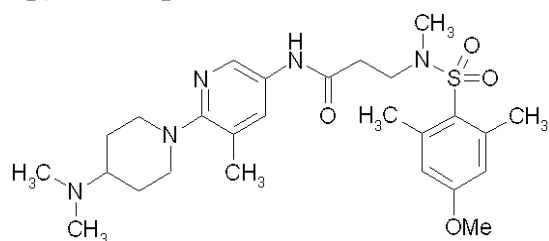
 $C_{29}H_{45}N_5O_4Sx2HCl$ (632.69) $[M+H]^+=560$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.22

実施例171

【 1 1 4 0 】

【化 5 4 9】



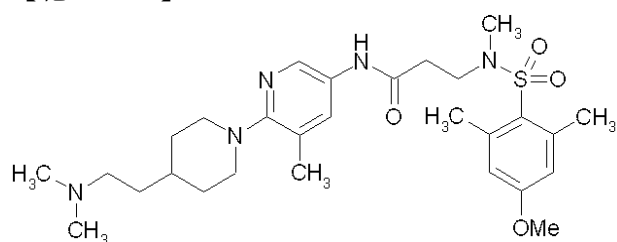
【 1 1 4 1】

 $C_{26}H_{39}N_5O_4S \cdot 2HCl$ (590.61) $[M+H]^+ = 518$ DC: シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール4:1、 R_f 値=0.68

実施例172

【 1 1 4 2】

【化 5 5 0】



【 1 1 4 3】

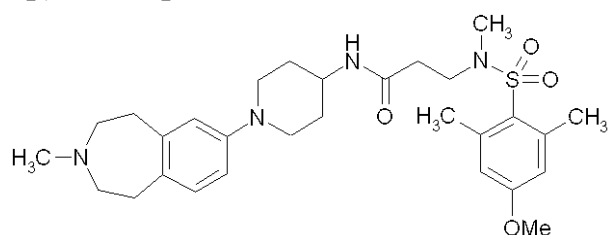
 $C_{28}H_{43}N_5O_4S \cdot 2HCl$ (618.66) $[M+H]^+ = 546$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.26分

実施例173

【 1 1 4 4】

【化 5 5 1】



【 1 1 4 5】

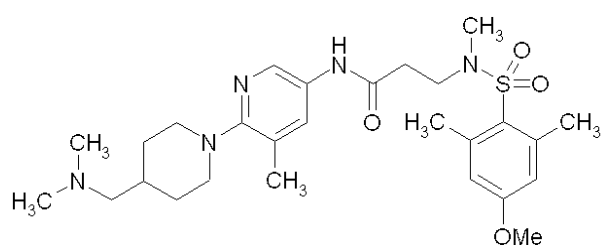
 $C_{29}H_{42}N_4O_4S$ (542.73) $[M+H]^+ = 543$

HPLC (方法 4) : 保持時間=2.8分

実施例174

【 1 1 4 6】

【化 5 5 2】



10

20

30

40

50

【 1 1 4 7 】

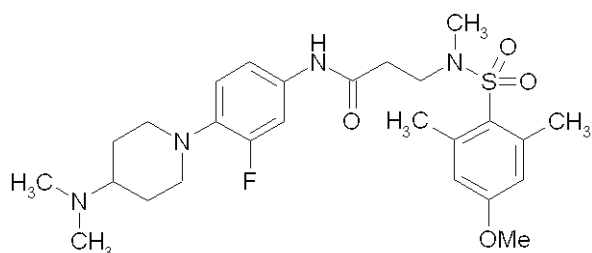
 $C_{27}H_{41}N_5O_4Sx2HCl$ (604.63) $[M+H]^+=532$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.39分

実施例175

【 1 1 4 8 】

【 化 5 5 3 】



10

【 1 1 4 9 】

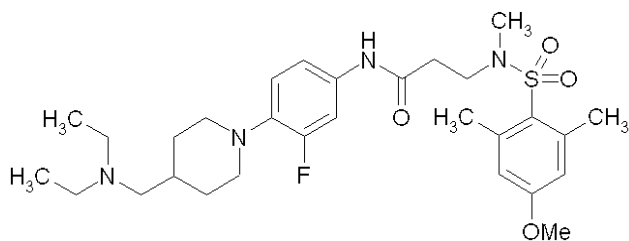
 $C_{26}H_{37}FN_4O_4SxHCl$ (557.12) $[M+H]^+=521$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.25

実施例176

【 1 1 5 0 】

【 化 5 5 4 】



20

【 1 1 5 1 】

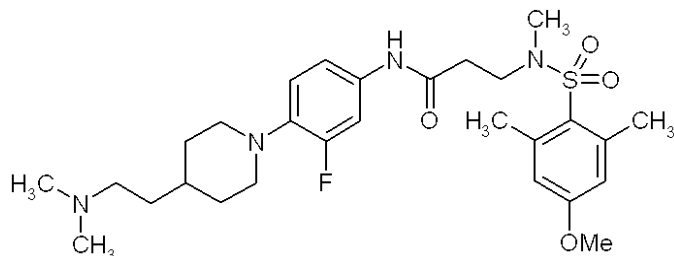
 $C_{29}H_{43}FN_4O_4SxHCl$ (599.20) $[M+H]^+=563$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.40

実施例177

【 1 1 5 2 】

【 化 5 5 5 】



30

40

【 1 1 5 3 】

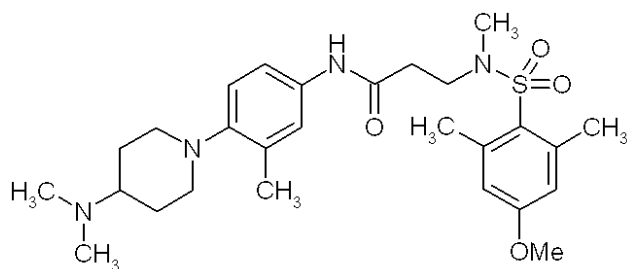
 $C_{28}H_{41}FN_4O_4SxHCl$ (585.17) $[M+H]^+=549$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.35

実施例178

【 1 1 5 4 】

【化 5 5 6】



【 1 1 5 5】

10

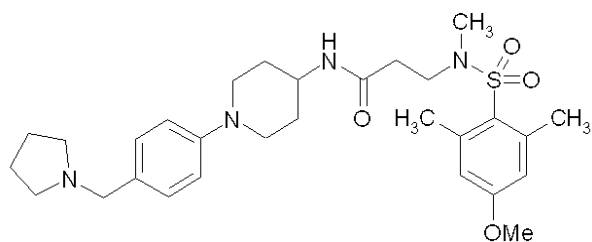
 $C_{27}H_{40}N_4O_4S$ (516.70) $[M+H]^+=517$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.41

実施例179

【 1 1 5 6】

【化 5 5 7】



20

【 1 1 5 7】

 $C_{29}H_{42}N_4O_4SxHCl$ (579.19) $[M+H]^+=543$

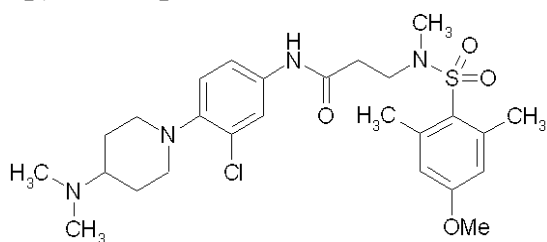
DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.47

実施例180

【 1 1 5 8】

【化 5 5 8】

30



【 1 1 5 9】

 $C_{26}H_{37}ClN_4O_4SxHCl$ (573.58) $[M+H]^+=537/539$

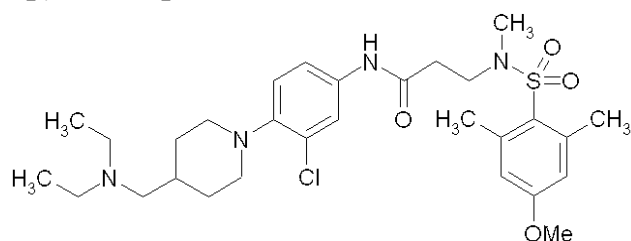
DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.26

実施例181

【 1 1 6 0】

40

【化 5 5 9】



【 1 1 6 1】

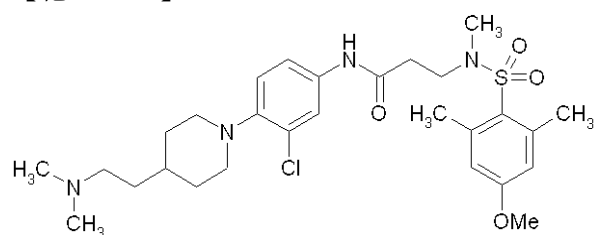
 $C_{29}H_{43}ClN_4O_4SxHCl$ (615.66) $[M+H]^+=579/581$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール9:1、Rf値=0.45

実施例182

【 1 1 6 2】

【化 5 6 0】



【 1 1 6 3】

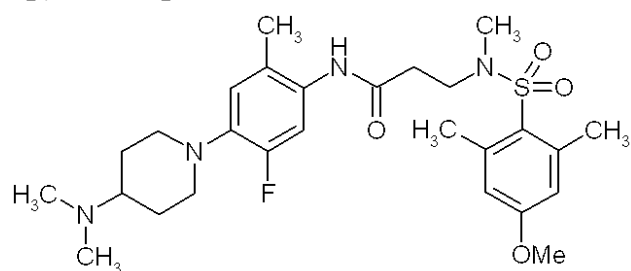
 $C_{28}H_{41}ClN_4O_4SxHCl$ (601.63) $[M+H]^+=565/567$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール9:1、Rf値=0.30

実施例183

【 1 1 6 4】

【化 5 6 1】



【 1 1 6 5】

 $C_{27}H_{39}FN_4O_4SxHCl$ (571.15) $[M+H]^+=535$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール／アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.26

実施例184

【 1 1 6 6】

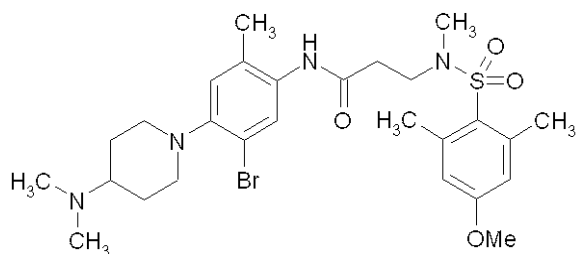
10

20

30

40

【化 5 6 2】



【 1 1 6 7】

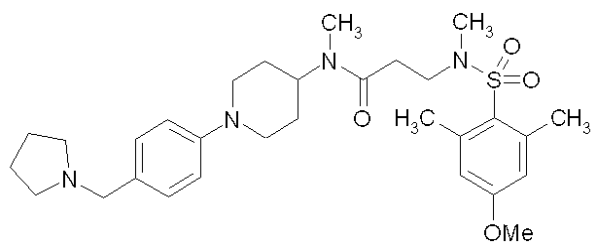
C₂₇H₃₉BrN₄O₄SxHCl (632.05)[M+H]⁺=595/597

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール／アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.51

実施例185

【 1 1 6 8】

【化 5 6 3】



【 1 1 6 9】

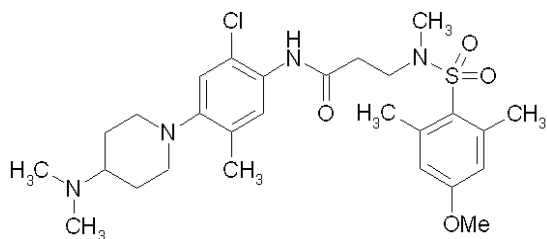
C₃₀H₄₄N₄O₄SxHCl (593.22)[M+H]⁺=557

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール／アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.63

実施例186

【 1 1 7 0】

【化 5 6 4】



【 1 1 7 1】

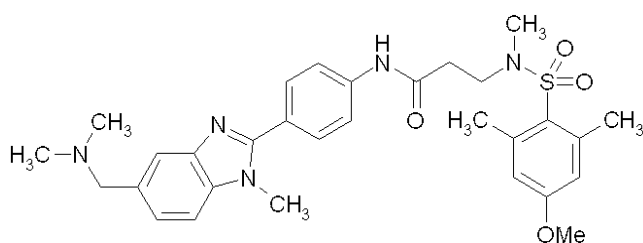
C₂₇H₃₉ClN₄O₄SxHCl (587.60)[M+H]⁺=551

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール／アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.58

実施例187

【 1 1 7 2】

【化 5 6 5】



10

20

30

40

50

【 1 1 7 3 】

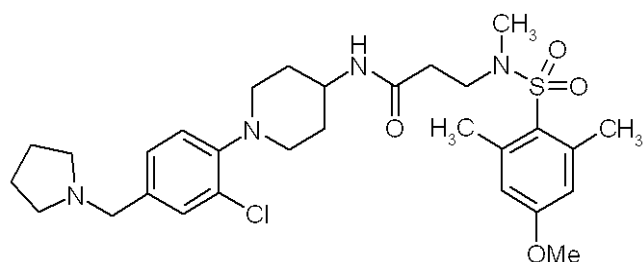
 $C_{30}H_{37}N_5O_4SxHCl$ (600.17) $[M+H]^+=564$

HPLC (方法 4) : 保持時間=3.0分

実施例188

【 1 1 7 4 】

【化 5 6 6】



10

【 1 1 7 5 】

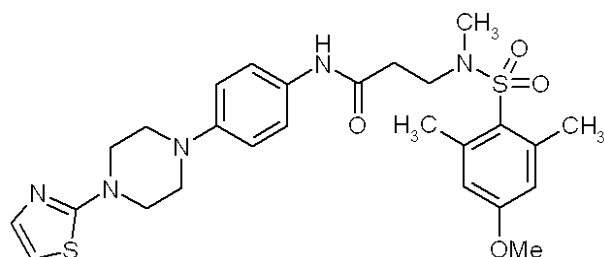
 $C_{29}H_{41}ClN_4O_4SxHCl$ (613.64) $[M+H]^+=577/579$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.24

実施例189

【 1 1 7 6 】

【化 5 6 7】



20

【 1 1 7 7 】

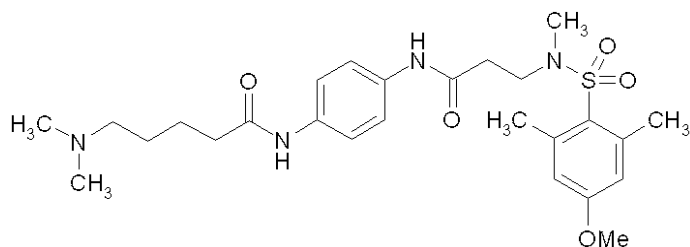
 $C_{26}H_{33}N_5O_4S_2$ (543.70) $[M+H]^+=544$

HPLC (方法 6) : 保持時間=3.11分

実施例190

【 1 1 7 8 】

【化 5 6 8】



30

40

【 1 1 7 9 】

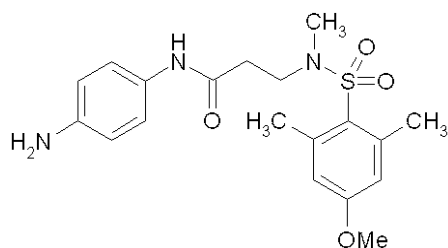
 $C_{26}H_{38}N_4O_5S$ (518.67) $[M+H]^+=519$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.44分

実施例191

【 1 1 8 0 】

【化 5 6 9】



【 1 1 8 1】

C₁₉H₂₅N₃O₄Sx C₂HF₃O₂ (505.51)

10

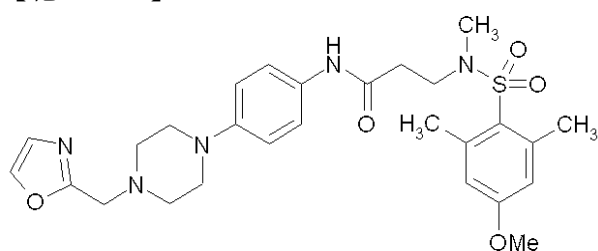
[M+H]⁺=392

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.04分

実施例192

【 1 1 8 2】

【化 5 7 0】



20

【 1 1 8 3】

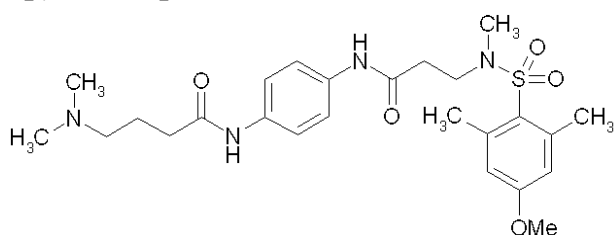
C₂₇H₃₅N₅O₅S (541.66)[M+H]⁺=542

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.51分

実施例193

【 1 1 8 4】

【化 5 7 1】



30

【 1 1 8 5】

C₂₅H₃₆N₄O₅S (504.64)[M+H]⁺=505

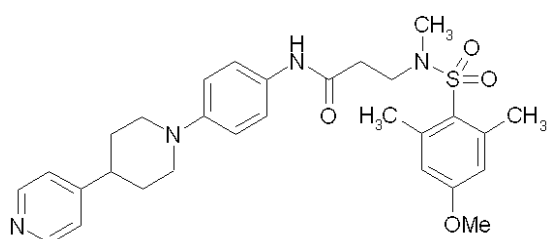
HPLC (方法 6) : 保持時間=2.43分

40

実施例194

【 1 1 8 6】

【化 5 7 2】



50

【 1 1 8 7 】

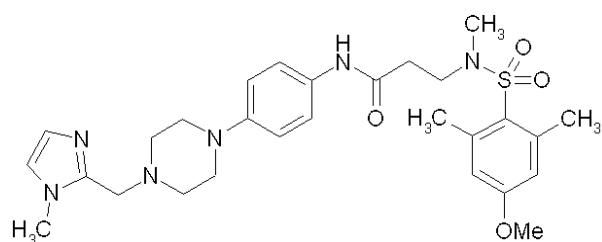
 $C_{29}H_{36}N_4O_4S$ (536.69) $[M+H]^+=537$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.19分

実施例195

【 1 1 8 8 】

【化 5 7 3 】



10

【 1 1 8 9 】

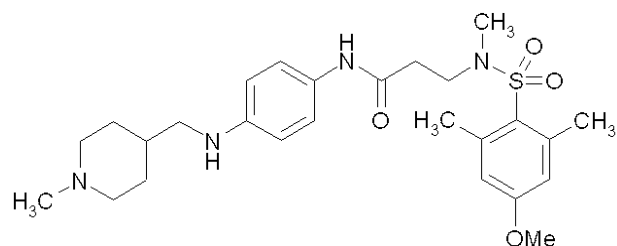
 $C_{28}H_{38}N_6O_4S$ (554.71) $[M+H]^+=555$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.37分

実施例196

【 1 1 9 0 】

【化 5 7 4 】



20

【 1 1 9 1 】

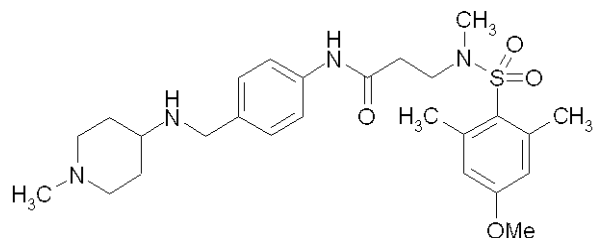
 $C_{26}H_{38}N_4O_4S$ (502.67) $[M+H]^+=503$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.35分

実施例197

【 1 1 9 2 】

【化 5 7 5 】



30

40

【 1 1 9 3 】

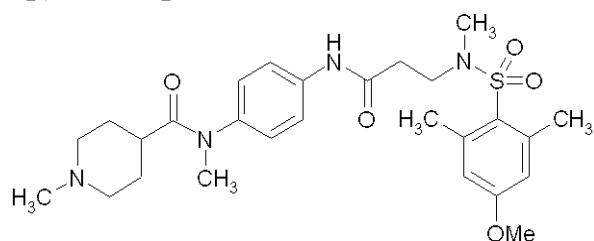
 $C_{26}H_{38}N_4O_4S$ (502.67) $[M+H]^+=503$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.00分

実施例198

【 1 1 9 4 】

【化 5 7 6】



【 1 1 9 5】

 $C_{27}H_{38}N_4O_5Sx C_2HF_3O_2$ (644.70)

10

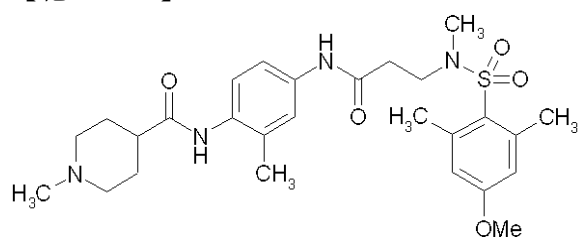
 $[M+H]^+=531$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.45分

実施例199

【 1 1 9 6】

【化 5 7 7】



20

【 1 1 9 7】

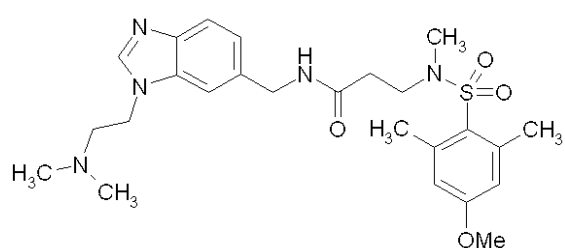
 $C_{27}H_{38}N_4O_5S$ (530.68) $[M+H]^+=531$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.53分

実施例200

【 1 1 9 8】

【化 5 7 8】



30

【 1 1 9 9】

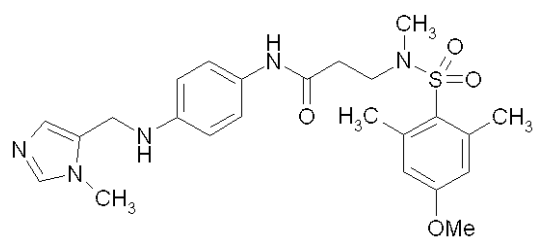
 $C_{25}H_{35}N_5O_4S$ (501.64) $[M+H]^+=502$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.05分

実施例201

【 1 2 0 0】

【化 5 7 9】



50

【 1 2 0 1 】

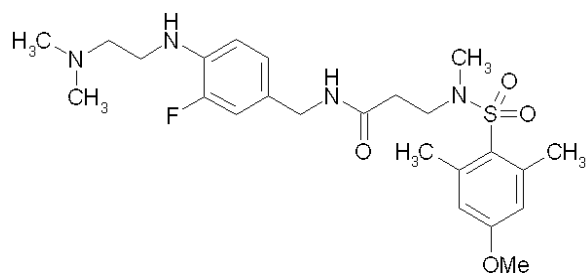
 $C_{24}H_{31}N_5O_4S$ (485.60) $[M+H]^+=486$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.41分

実施例202

【 1 2 0 2 】

【化 5 8 0】



10

【 1 2 0 3 】

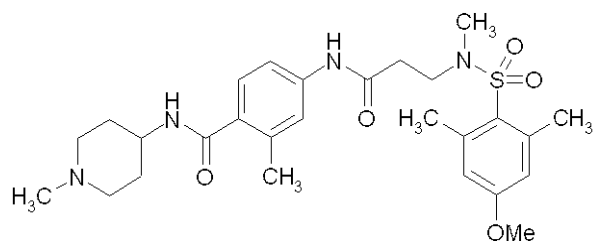
 $C_{24}H_{35}FN_4O_4SxCH_2O_2$ (540.65) $[M+H]^+=495$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.50分

実施例203

【 1 2 0 4 】

【化 5 8 1】



20

【 1 2 0 5 】

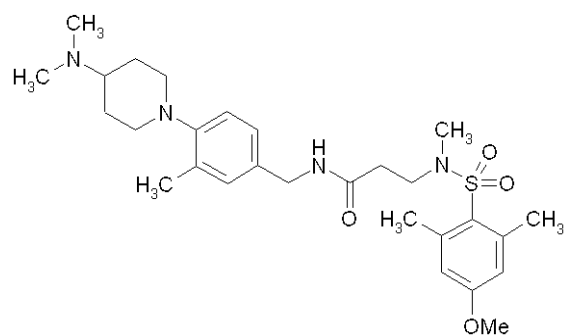
 $C_{27}H_{38}N_4O_5S$ (530.68) $[M+H]^+=531$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.36分

実施例204

【 1 2 0 6 】

【化 5 8 2】



30

40

【 1 2 0 7 】

 $C_{28}H_{42}N_4O_4S$ (530.72) $[M+H]^+=531$

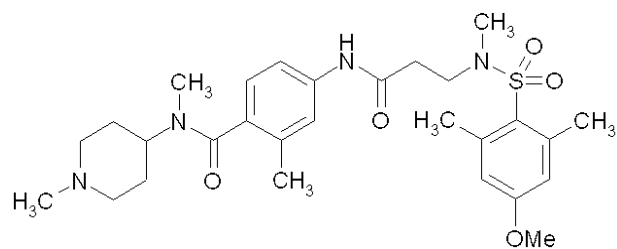
HPLC (方法 6) : 保持時間=2.60分

実施例205

50

【 1 2 0 8 】

【化 5 8 3】



【 1 2 0 9 】

10

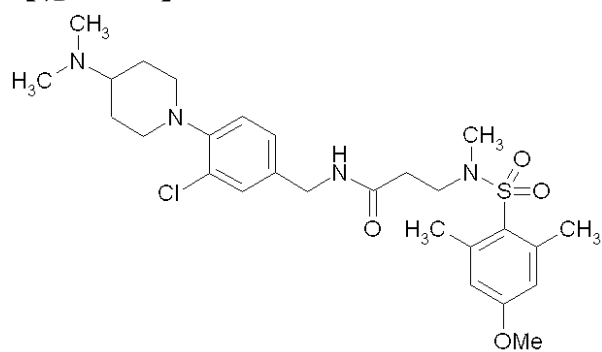
 $C_{28}H_{40}N_4O_5S$ (544.71) $[M+H]^+ = 545$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.21分

実施例206

【 1 2 1 0 】

【化 5 8 4】



20

【 1 2 1 1 】

 $C_{27}H_{39}ClN_4O_4S$ (551.14) $[M+H]^+ = 551/553$

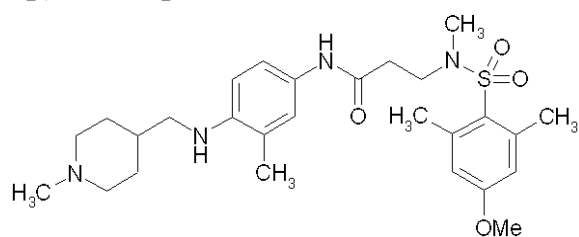
HPLC (方法 6) : 保持時間=2.65分

実施例207

30

【 1 2 1 2 】

【化 5 8 5】



【 1 2 1 3 】

40

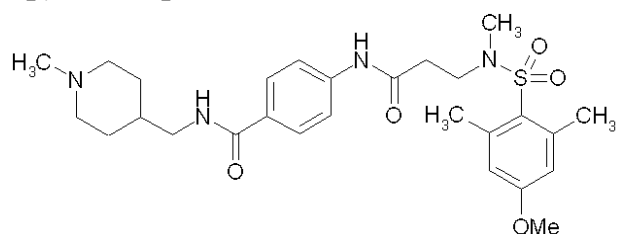
 $C_{27}H_{40}N_4O_4SxC_2HF_3O_2$ (630.72) $[M+H]^+ = 517$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.51分

実施例208

【 1 2 1 4 】

【化 5 8 6】



【 1 2 1 5】

 $C_{27}H_{38}N_4O_5SxCH_2O_2$ (576.71)

10

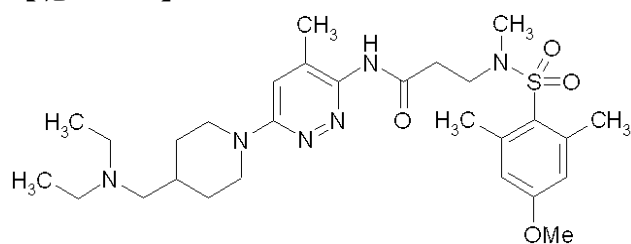
 $[M+H]^+=531$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.33分

実施例209

【 1 2 1 6】

【化 5 8 7】



20

【 1 2 1 7】

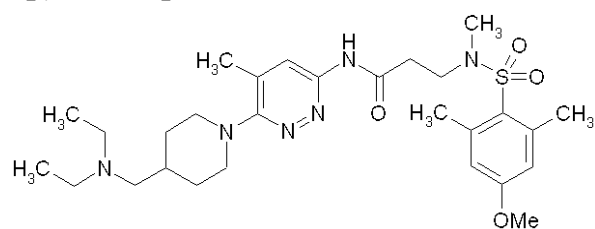
 $C_{28}H_{44}N_6O_4SxC_2HF_3O_2$ (674.78) $[M+H]^+=561$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.14分

実施例210

【 1 2 1 8】

【化 5 8 8】



30

【 1 2 1 9】

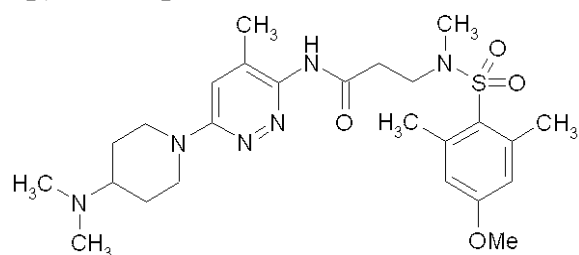
 $C_{28}H_{44}N_6O_4SxC_2HF_3O_2$ (674.78) $[M+H]^+=561$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.43分

実施例211

【 1 2 2 0】

【化 5 8 9】



40

【 1 2 2 1】

50

$C_{25}H_{38}N_6O_4SxC_2HF_3O_2$ (632.70)

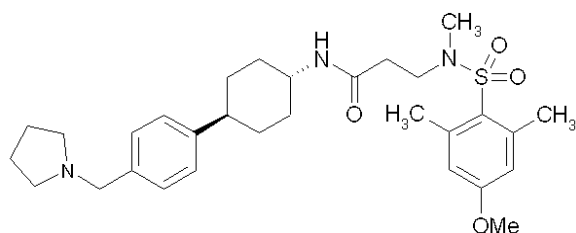
$[M+H]^+=519$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.11分

実施例212

【 1 2 2 2 】

【化 5 9 0】



10

【 1 2 2 3 】

$C_{30}H_{43}N_3O_4SxC_2HF_3O_2$ (655.77)

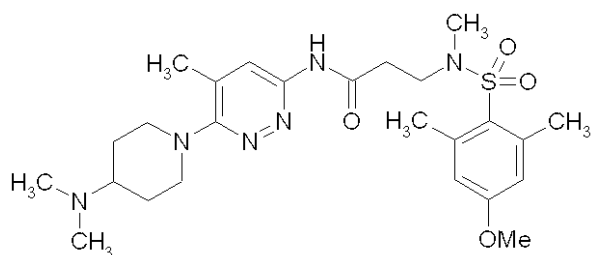
$[M+H]^+=542$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.75分

実施例213

【 1 2 2 4 】

【化 5 9 1】



20

【 1 2 2 5 】

$C_{25}H_{38}N_6O_4SxC_2HF_3O_2$ (632.70)

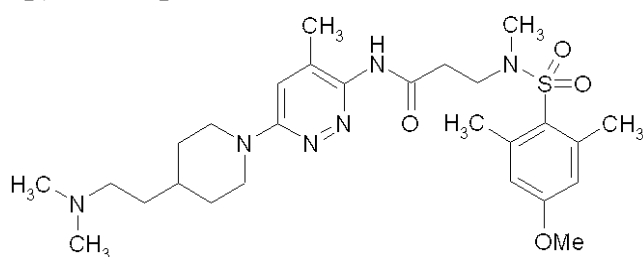
$[M+H]^+=519$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.30分

実施例214

【 1 2 2 6 】

【化 5 9 2】



30

40

【 1 2 2 7 】

$C_{27}H_{42}N_6O_4SxC_2HF_3O_2$ (660.75)

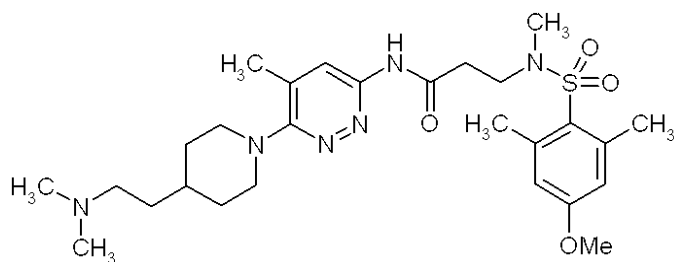
$[M+H]^+=547$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.08分

実施例215

【 1 2 2 8 】

【化 5 9 3】



【1 2 2 9】

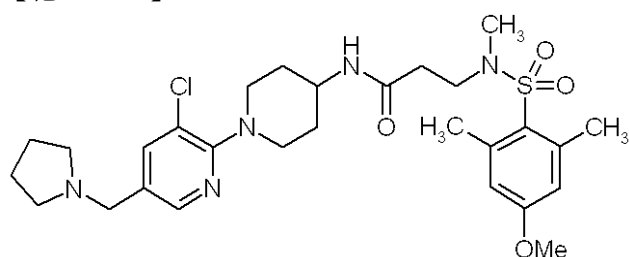
 $C_{27}H_{42}N_6O_4Sx C_2HF_3O_2$ (660.75) $[M+H]^+ = 547$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.34分

実施例216

【1 2 3 0】

【化 5 9 4】



【1 2 3 1】

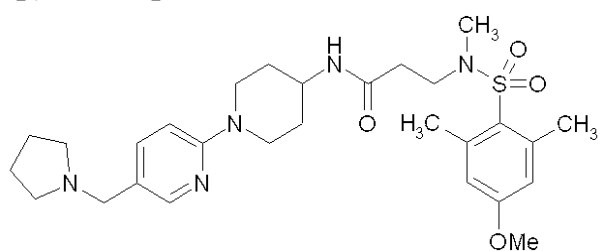
 $C_{28}H_{40}ClN_5O_4Sx CH_2O_2$ (624.19) $[M+H]^+ = 578/580$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.64分

実施例217

【1 2 3 2】

【化 5 9 5】



【1 2 3 3】

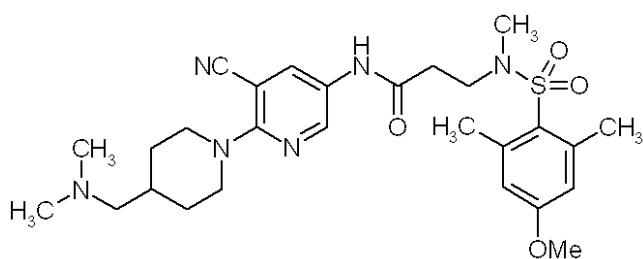
 $C_{28}H_{41}N_5O_4Sx CH_2O_2$ (589.75) $[M+H]^+ = 544$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.09分

実施例218

【1 2 3 4】

【化 5 9 6】



10

20

30

40

50

【 1 2 3 5 】

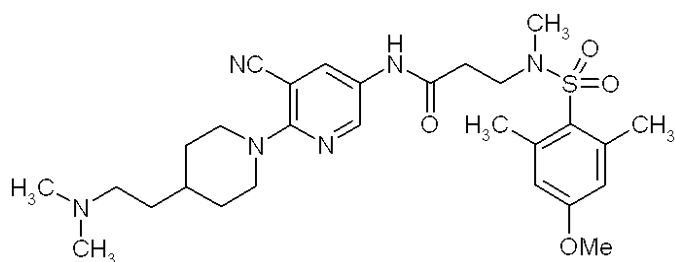
 $C_{27}H_{38}N_6O_4SxCH_2O_2$ (588.72) $[M+H]^+=543$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.67分

実施例219

【 1 2 3 6 】

【化 5 9 7 】



10

【 1 2 3 7 】

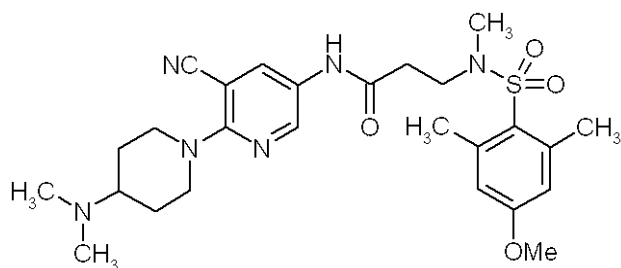
 $C_{28}H_{40}N_6O_4S$ (556.72) $[M+H]^+=557$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.71分

実施例220

【 1 2 3 8 】

【化 5 9 8 】



20

【 1 2 3 9 】

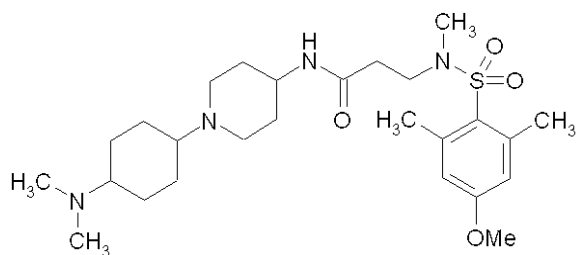
 $C_{26}H_{36}N_6O_4SxCH_2O_2$ (574.69) $[M+H]^+=529$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.61分

実施例221

【 1 2 4 0 】

【化 5 9 9 】



30

40

【 1 2 4 1 】

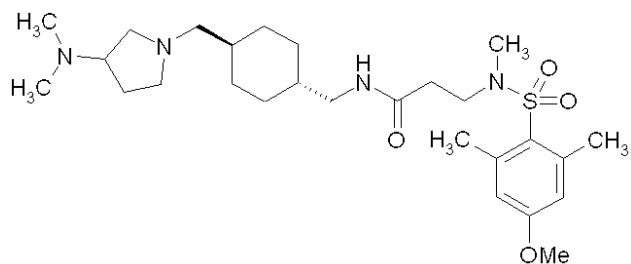
 $C_{26}H_{44}N_4O_4S$ (508.72) $[M+H]^+=509$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.23分

実施例222

【 1 2 4 2 】

【化 6 0 0】



【 1 2 4 3】

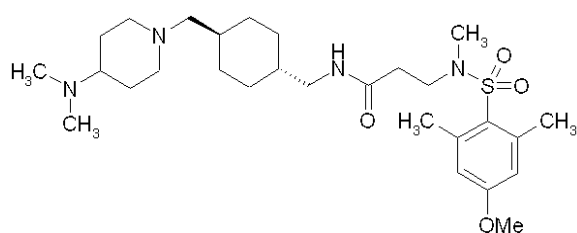
 $C_{27}H_{46}N_4O_4S \times 2C_2HF_3O_2$ (750.79) $[M+H]^+ = 523$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.30分

実施例223

【 1 2 4 4】

【化 6 0 1】



【 1 2 4 5】

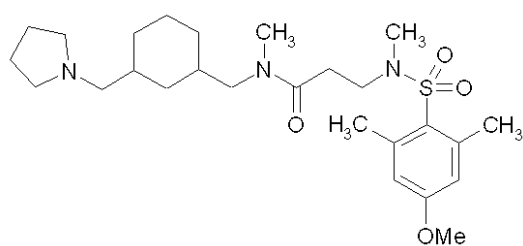
 $C_{28}H_{48}N_4O_4S \times 2C_2HF_3O_2$ (764.82) $[M+H]^+ = 537$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.31分

実施例224

【 1 2 4 6】

【化 6 0 2】



【 1 2 4 7】

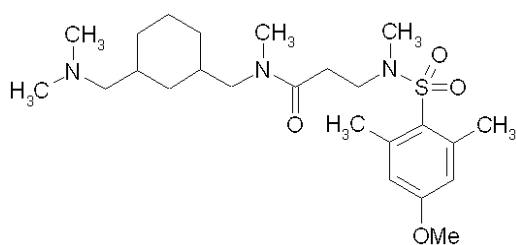
 $C_{26}H_{43}N_3O_4S$ (493.70) $[M+H]^+ = 494$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.72分

実施例225

【 1 2 4 8】

【化 6 0 3】



10

20

30

40

50

【 1 2 4 9 】

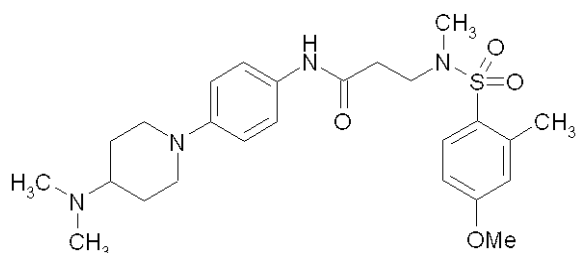
 $C_{24}H_{41}N_3O_4Sx C_2HF_3O_2$ (581.69) $[M+H]^+=468$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.69分

実施例226

【 1 2 5 0 】

【化 6 0 4 】



10

【 1 2 5 1 】

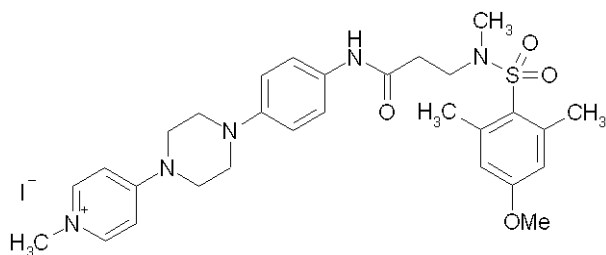
 $C_{25}H_{36}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$ (602.67) $[M+H]^+=489$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.39分

実施例227

【 1 2 5 2 】

【化 6 0 5 】



20

【 1 2 5 3 】

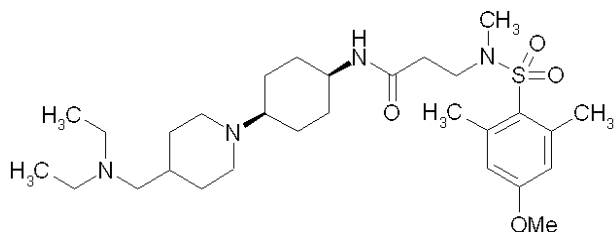
 $C_{29}H_{38}N_5O_4SxI$ (679.61) $[M+H]^+=552$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.55分

実施例228

【 1 2 5 4 】

【化 6 0 6 】



30

【 1 2 5 5 】

 $C_{29}H_{50}N_4O_4S$ (550.80) $[M+H]^+=551$

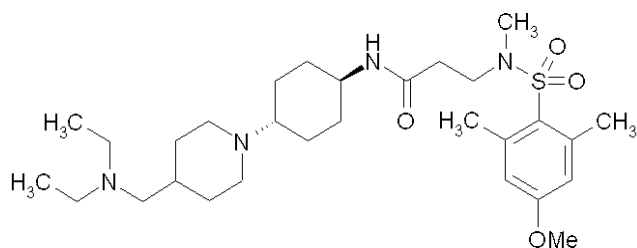
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例229

【 1 2 5 6 】

40

【化 6 0 7】



【 1 2 5 7】

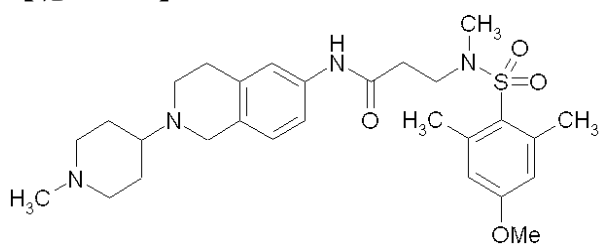
 $C_{29}H_{50}N_4O_4S$ (550.80) $[M+H]^+=551$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.40分

実施例230

【 1 2 5 8】

【化 6 0 8】



【 1 2 5 9】

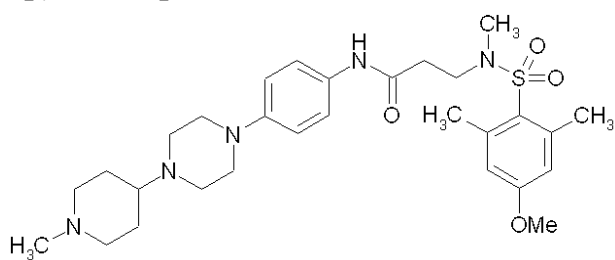
 $C_{28}H_{40}N_4O_4S \cdot 2HCl$ (601.63) $[M+H]^+=529$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.41分

実施例231

【 1 2 6 0】

【化 6 0 9】



【 1 2 6 1】

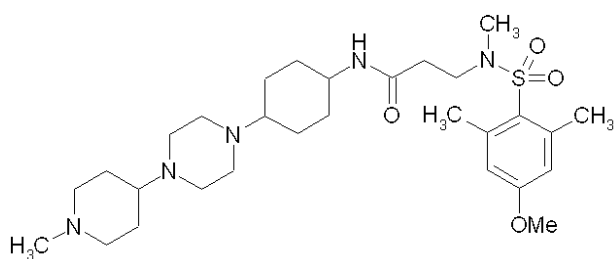
 $C_{29}H_{43}N_5O_4S$ (557.75) $[M+H]^+=558$

HPLC (方法 1) : 保持時間=1.90分

実施例232

【 1 2 6 2】

【化 6 1 0】



10

20

30

40

50

【 1 2 6 3 】

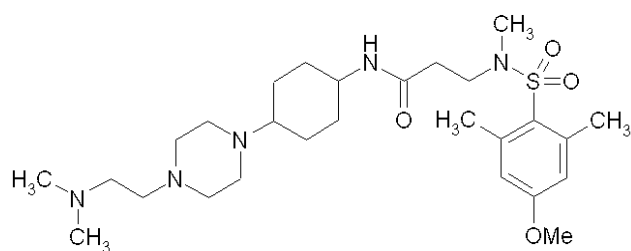
 $C_{29}H_{49}N_5O_4S$ (563.80) $[M+H]^+=564$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.33分

実施例233

【 1 2 6 4 】

【化 6 1 1】



10

【 1 2 6 5 】

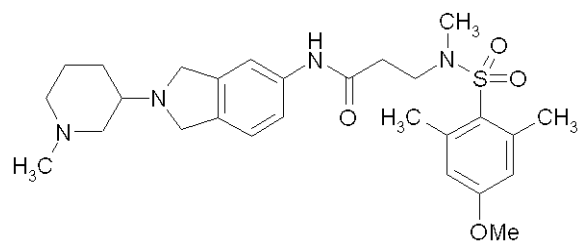
 $C_{27}H_{47}N_5O_4S \cdot 2HCl$ (610.68) $[M+H]^+=538$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.74分

実施例234

【 1 2 6 6 】

【化 6 1 2】



20

【 1 2 6 7 】

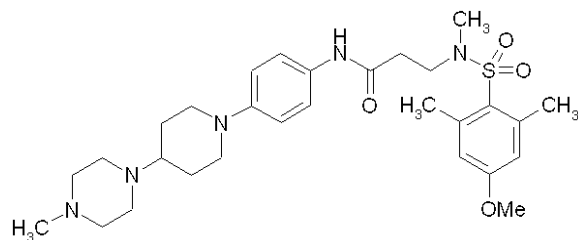
 $C_{27}H_{38}N_4O_4S$ (610.68) $[M+H]^+=515$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.41分

実施例235

【 1 2 6 8 】

【化 6 1 3】



30

40

【 1 2 6 9 】

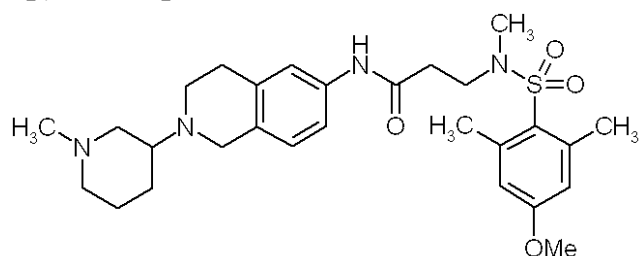
 $C_{29}H_{43}N_5O_4S$ (557.75) $[M+H]^+=558$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.43分

実施例236

【 1 2 7 0 】

【化 6 1 4】



【 1 2 7 1】

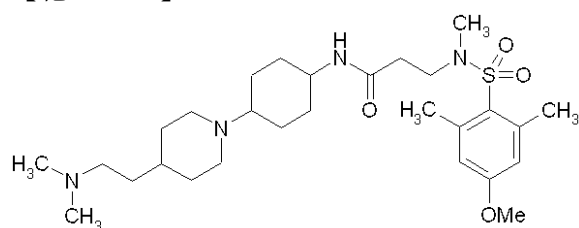
 $C_{28}H_{40}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (756.75) $[M+H]^+=529$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.42分

実施例237

【 1 2 7 2】

【化 6 1 5】



【 1 2 7 3】

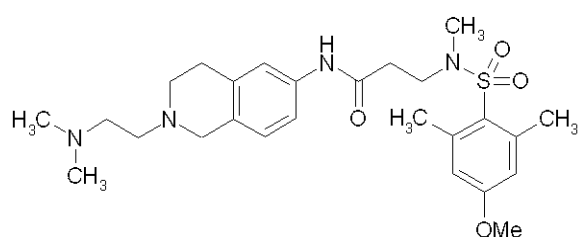
 $C_{28}H_{48}N_4O_4Sx2HCl$ (609.69) $[M+H]^+=537$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.70分

実施例238

【 1 2 7 4】

【化 6 1 6】



【 1 2 7 5】

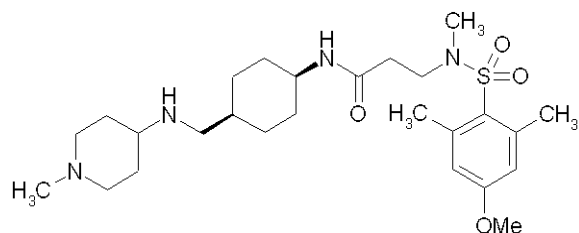
 $C_{26}H_{38}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (730.72) $[M+H]^+=503$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.40分

実施例239

【 1 2 7 6】

【化 6 1 7】



【 1 2 7 7】

10

20

30

40

50

$C_{26}H_{44}N_4O_4Sx2HCl$ (581.64)

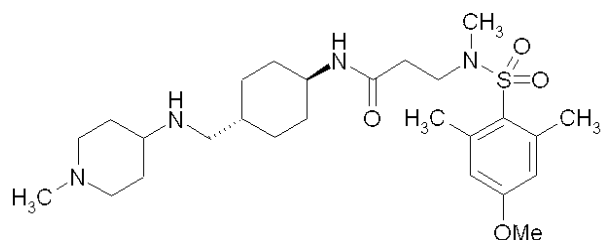
$[M+H]^+=509$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例240

【 1 2 7 8 】

【 化 6 1 8 】



10

【 1 2 7 9 】

$C_{26}H_{44}N_4O_4Sx2HCl$ (581.64)

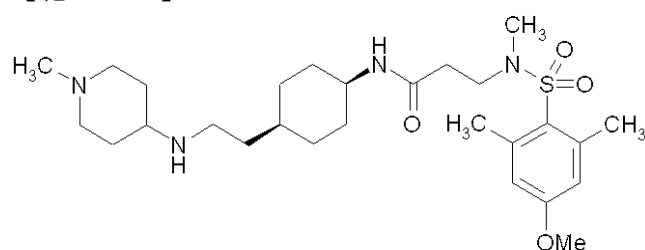
$[M+H]^+=509$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.40分

実施例241

【 1 2 8 0 】

【 化 6 1 9 】



20

【 1 2 8 1 】

$C_{27}H_{46}N_4O_4Sx2HCl$ (595.67)

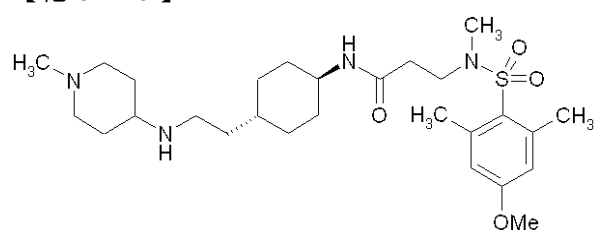
$[M+H]^+=523$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.13

実施例242

【 1 2 8 2 】

【 化 6 2 0 】



30

40

【 1 2 8 3 】

$C_{27}H_{46}N_4O_4Sx2HCl$ (595.67)

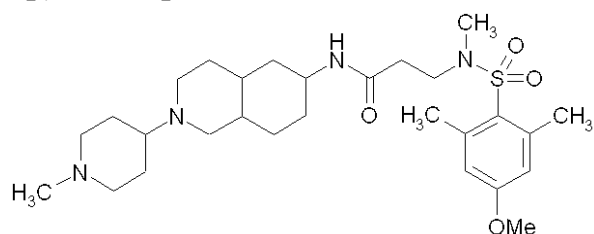
$[M+H]^+=523$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.13

実施例243

【 1 2 8 4 】

【化 6 2 1】



【 1 2 8 5 】

$$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_x2\text{HCl} \quad (607.68)$$

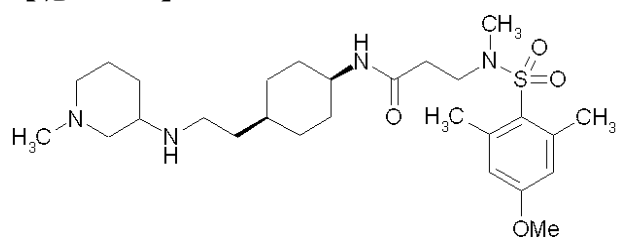
$[M+H]^+ = 535$

HPLC（方法 5）：保持時間=1.10分

实施例244

【 1 2 8 6 】

【化 6 2 2】



【 1 2 8 7 】

$$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4\text{Sx}2\text{HCl} \quad (595.67)$$

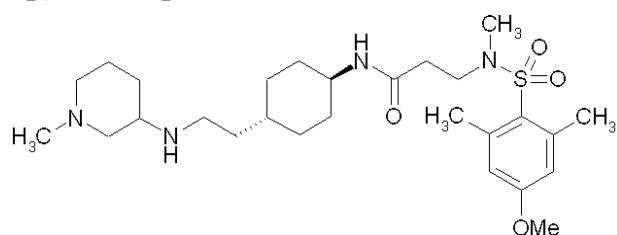
$[M+H]^+ = 523$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.25

实施例245

【 1 2 8 8 】

【化 6 2 3】



【 1 2 8 9 】

$$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_x2\text{HCl} \quad (595.67)$$

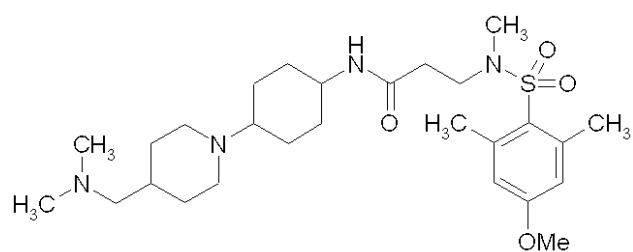
$[M+H]^+ = 523$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.25

实施例246

【 1 2 9 0 】

【化 6 2 4】



【 1 2 9 1 】

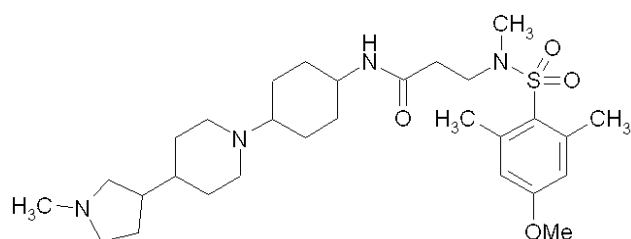
 $C_{27}H_{46}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (750.79) $[M+H]^+=523$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例247

【 1 2 9 2 】

【 化 6 2 5 】



10

【 1 2 9 3 】

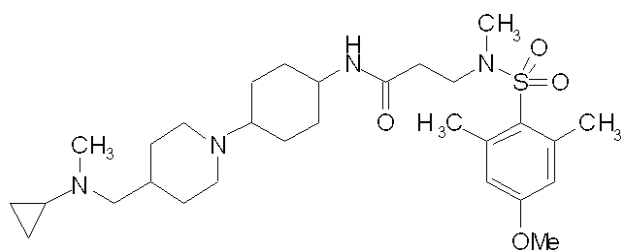
 $C_{29}H_{48}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (776.83) $[M+H]^+=549$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.39分

実施例248

【 1 2 9 4 】

【 化 6 2 6 】



20

【 1 2 9 5 】

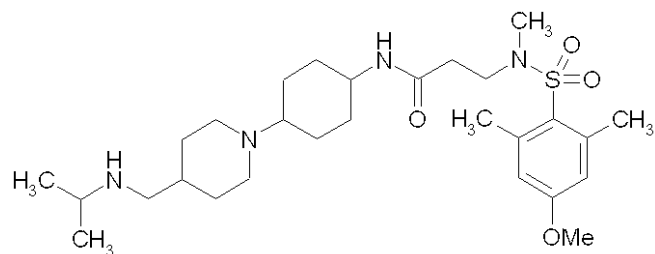
 $C_{29}H_{48}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (776.83) $[M+H]^+=549$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.39分

実施例249

【 1 2 9 6 】

【 化 6 2 7 】



30

40

【 1 2 9 7 】

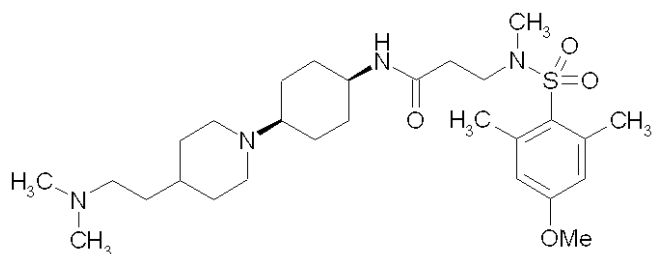
 $C_{28}H_{48}N_4O_4Sx2HCl$ (609.69) $[M+H]^+=537$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例250

【 1 2 9 8 】

【化 6 2 8】



【 1 2 9 9】

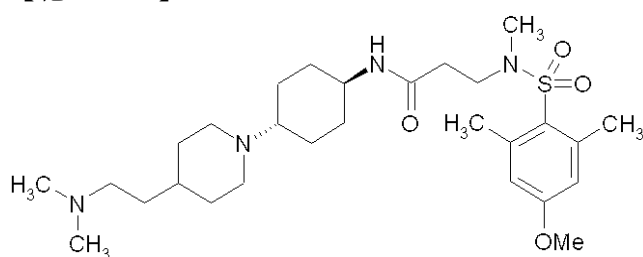
 $C_{28}H_{48}N_4O_4Sx2HCl$ (609.69) $[M+H]^+=537$

HPLC (方法11) : 保持時間=1.60分

実施例251

【 1 3 0 0】

【化 6 2 9】



【 1 3 0 1】

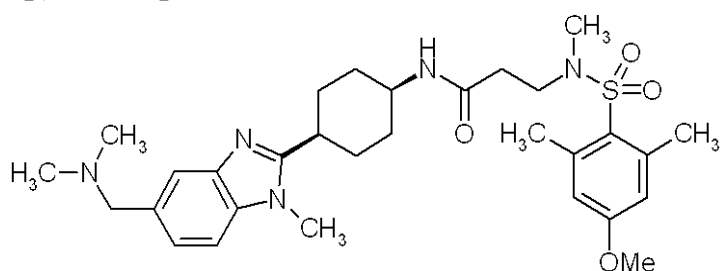
 $C_{28}H_{48}N_4O_4Sx2HCl$ (609.69) $[M+H]^+=537$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.71分

実施例252

【 1 3 0 2】

【化 6 3 0】



【 1 3 0 3】

 $C_{30}H_{43}N_5O_4SxHCl$ (606.22) $[M+H]^+=570$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.29

実施例253

【 1 3 0 4】

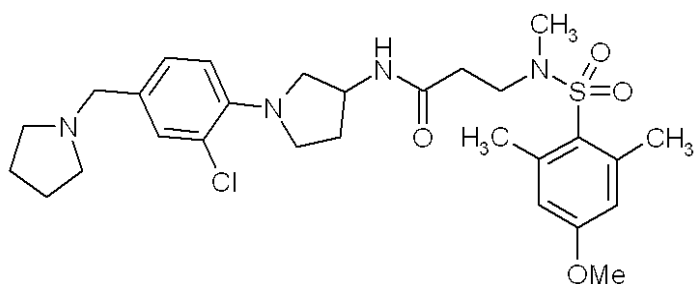
10

20

30

40

【化 6 3 1】



【 1 3 0 5】

10

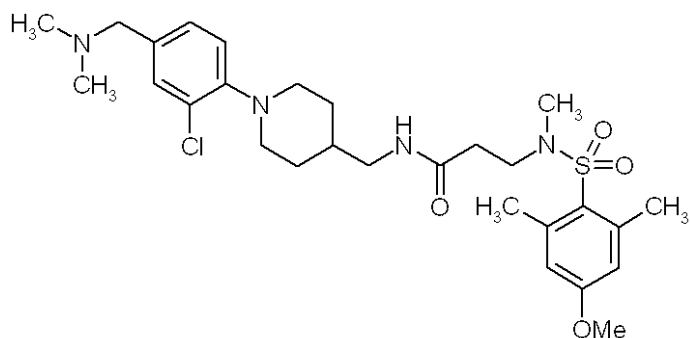
 $C_{28}H_{39}ClN_4O_4SxHCl$ (599.61) $[M+H]^+ = 563/565$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.59分

実施例254

【 1 3 0 6】

【化 6 3 2】



20

【 1 3 0 7】

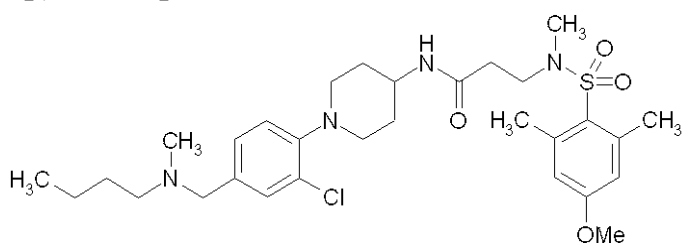
 $C_{28}H_{41}ClN_4O_4SxHCl$ (601.63) $[M+H]^+ = 565/567$ DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.46

実施例255

30

【 1 3 0 8】

【化 6 3 3】



【 1 3 0 9】

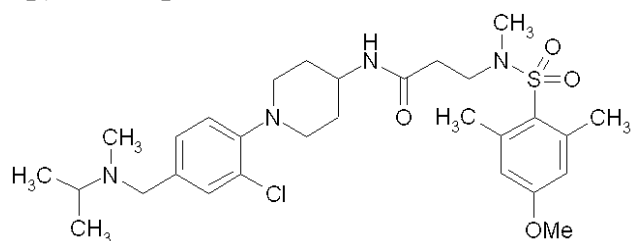
40

 $C_{30}H_{45}ClN_4O_4SxHCl$ (629.68) $[M+H]^+ = 593/595$ DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、 R_f 値=0.42

実施例256

【 1 3 1 0】

【化 6 3 4】



【 1 3 1 1】

 $C_{29}H_{43}ClN_4O_4S \cdot HCl$ (615.66)

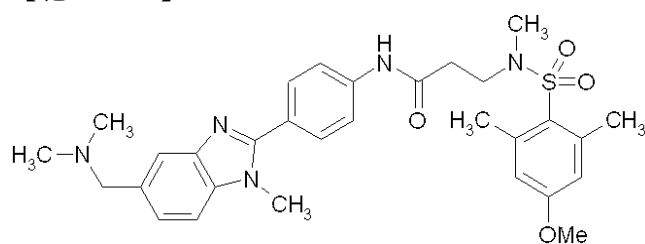
 $[M+H]^+ = 579/581$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.23

実施例257

【 1 3 1 2】

【化 6 3 5】



【 1 3 1 3】

 $C_{30}H_{37}N_5O_4S \cdot HCl$ (600.17)

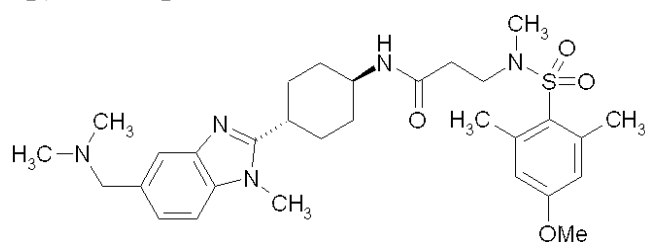
 $[M+H]^+ = 564$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.1、Rf値=0.67

実施例258

【 1 3 1 4】

【化 6 3 6】



【 1 3 1 5】

 $C_{30}H_{43}N_5O_4S$ (569.76)

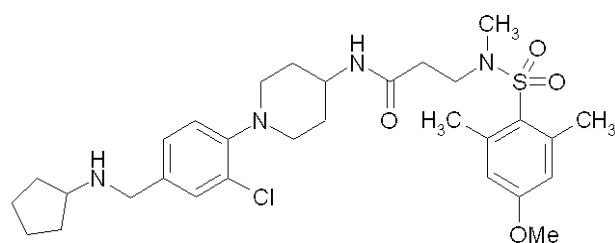
 $[M+H]^+ = 570$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.65

実施例259

【 1 3 1 6】

【化 6 3 7】



10

20

30

40

50

【 1 3 1 7 】

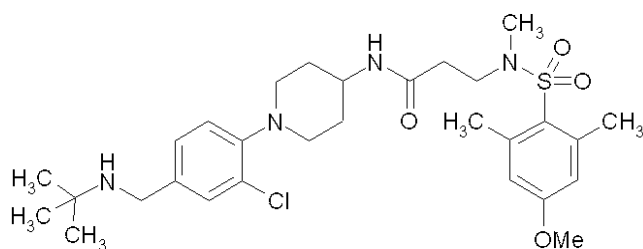
 $C_{30}H_{43}ClN_4O_4SxHCl$ (627.67) $[M+H]^+=591/593$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、Rf値=0.20

実施例260

【 1 3 1 8 】

【化 6 3 8 】



10

【 1 3 1 9 】

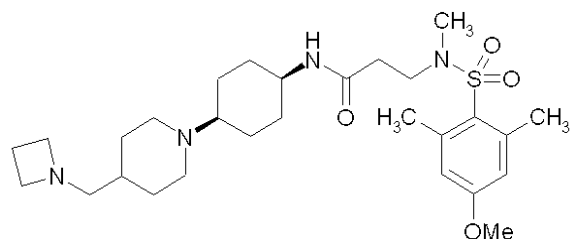
 $C_{29}H_{43}ClN_4O_4SxHCl$ (615.66) $[M+H]^+=579/581$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、Rf値=0.17

実施例261

【 1 3 2 0 】

【化 6 3 9 】



20

【 1 3 2 1 】

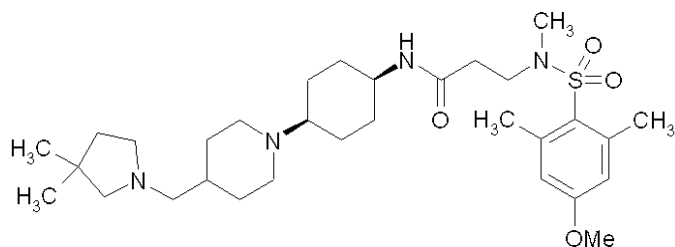
 $C_{28}H_{46}N_4O_4Sx2HCl$ (607.68) $[M+H]^+=535$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.23

実施例262

【 1 3 2 2 】

【化 6 4 0 】



30

40

【 1 3 2 3 】

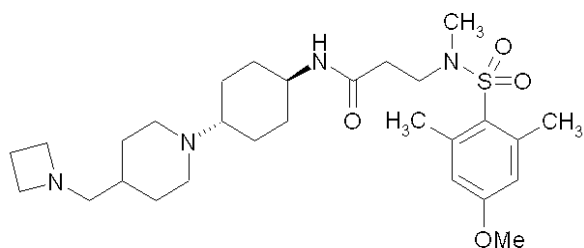
 $C_{31}H_{52}N_4O_4Sx2HCl$ (649.76) $[M+H]^+=577$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.69

実施例263

【 1 3 2 4 】

【化 6 4 1】



【 1 3 2 5】

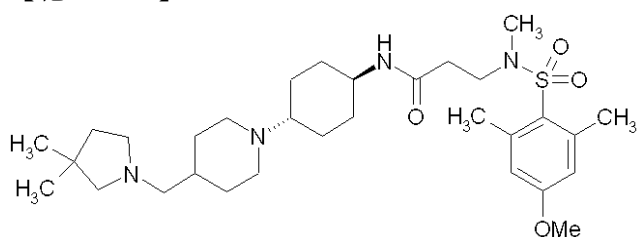
 $C_{28}H_{46}N_4O_4S$ (534.76) $[M+H]^+=535$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.58

実施例264

【 1 3 2 6】

【化 6 4 2】



【 1 3 2 7】

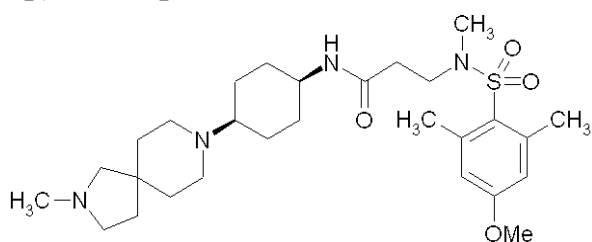
 $C_{31}H_{52}N_4O_4S$ (576.84) $[M+H]^+=577$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.56

実施例265

【 1 3 2 8】

【化 6 4 3】



【 1 3 2 9】

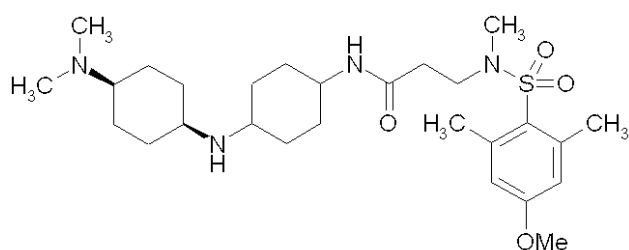
 $C_{28}H_{46}N_4O_4S \cdot 2HCl$ (607.68) $[M+H]^+=535$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.58

実施例266

【 1 3 3 0】

【化 6 4 4】



10

20

30

40

50

【 1 3 3 1 】

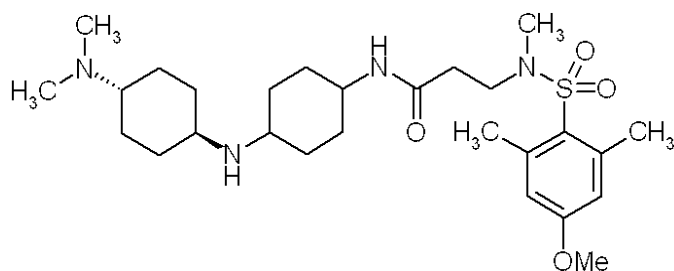
 $C_{27}H_{46}N_4O_4S$ (522.74) $[M+H]^+=523$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.30分

実施例267

【 1 3 3 2 】

【化 6 4 5】



10

【 1 3 3 3 】

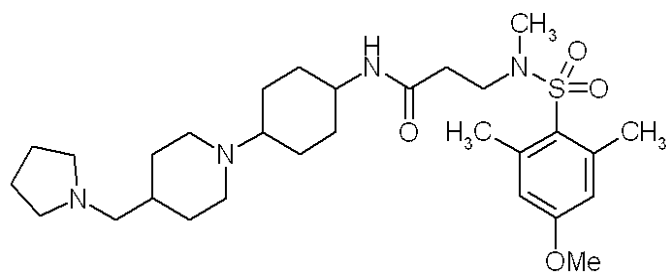
 $C_{27}H_{46}N_4O_4S$ (522.74) $[M+H]^+=523$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.28分

実施例268

【 1 3 3 4 】

【化 6 4 6】



20

30

【 1 3 3 5 】

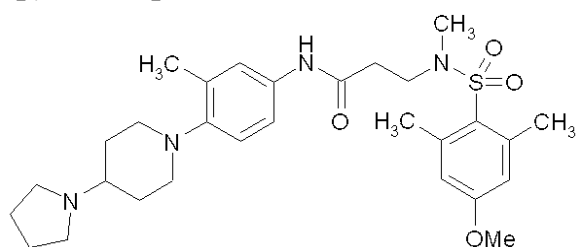
 $C_{29}H_{48}N_4O_4S \cdot xCH_2O_2$ (594.81) $[M+H]^+=549$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.96分

実施例269

【 1 3 3 6 】

【化 6 4 7】



40

【 1 3 3 7 】

 $C_{30}H_{44}N_4O_4S$ (556.76) $[M+H]^+=557$

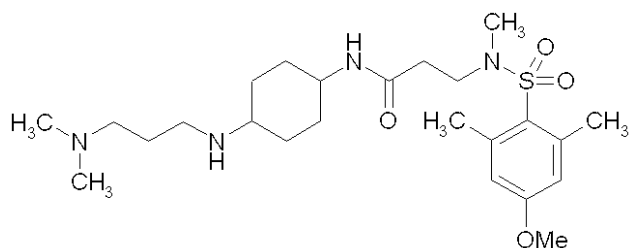
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.71分

実施例270

【 1 3 3 8 】

50

【化 6 4 8】



【 1 3 3 9】

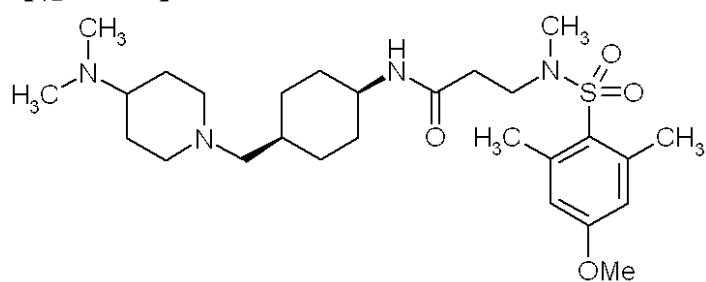
 $C_{24}H_{42}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$ (596.70) $[M+H]^+=483$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.23分

実施例271

【 1 3 4 0】

【化 6 4 9】



【 1 3 4 1】

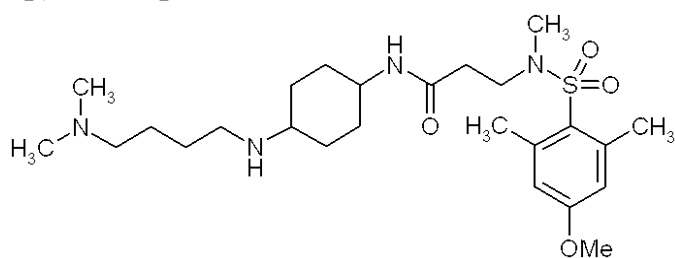
 $C_{27}H_{46}N_4O_4S$ (522.74) $[M+H]^+=523$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.23分

実施例272

【 1 3 4 2】

【化 6 5 0】



【 1 3 4 3】

 $C_{25}H_{44}N_4O_4S$ (496.71) $[M+H]^+=497$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.25分

実施例273

【 1 3 4 4】

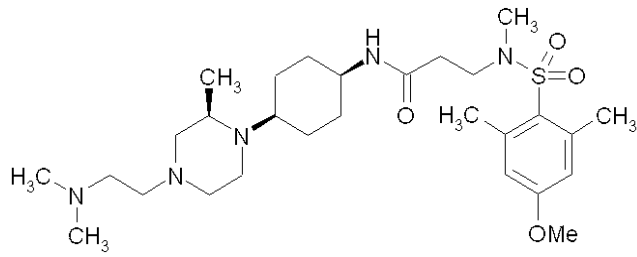
10

20

30

40

【化 6 5 1】



【 1 3 4 5】

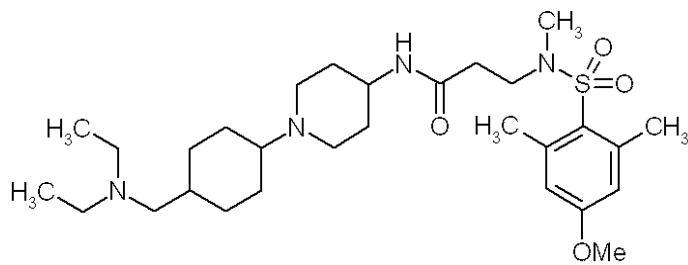
 $C_{28}H_{49}N_5O_4Sx2HCl$ (624.71) $[M+H]^+=552$

HPLC (方法10) : 保持時間=1.06分

実施例274

【 1 3 4 6】

【化 6 5 2】



【 1 3 4 7】

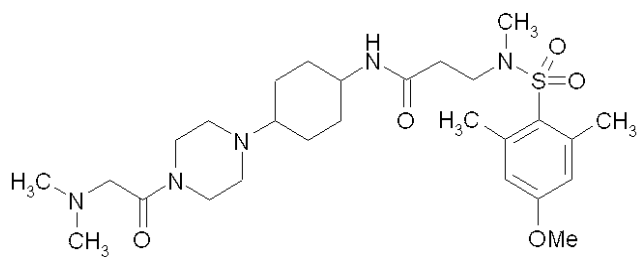
 $C_{29}H_{50}N_4O_4SxCH_2O_2$ (596.82) $[M+H]^+=551$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.31分

実施例275

【 1 3 4 8】

【化 6 5 3】



【 1 3 4 9】

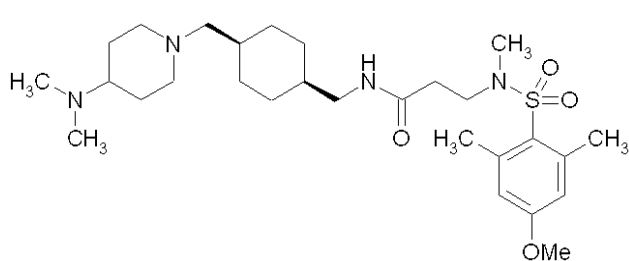
 $C_{27}H_{45}N_5O_5SxCH_2O_2$ (597.77) $[M+H]^+=552$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.20分

実施例276

【 1 3 5 0】

【化 6 5 4】



10

20

30

40

50

【 1 3 5 1 】

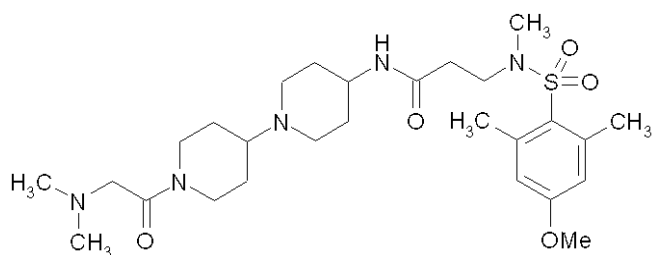
 $C_{28}H_{48}N_4O_4S$ (536.77) $[M+H]^+=537$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.32分

実施例277

【 1 3 5 2 】

【化 6 5 5 】



10

【 1 3 5 3 】

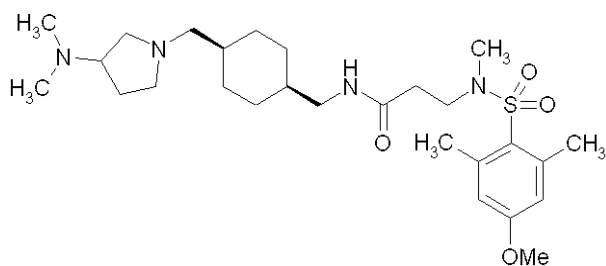
 $C_{27}H_{45}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$ (665.77) $[M+H]^+=552$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.18分

実施例278

【 1 3 5 4 】

【化 6 5 6 】



20

【 1 3 5 5 】

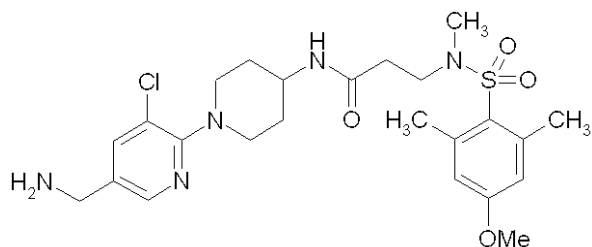
 $C_{27}H_{46}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (750.79) $[M+H]^+=523$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.29分

実施例279

【 1 3 5 6 】

【化 6 5 7 】



40

【 1 3 5 7 】

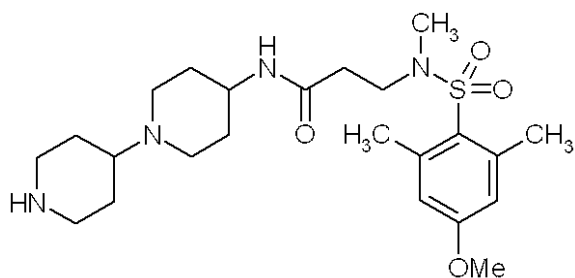
 $C_{24}H_{34}ClN_5O_4S$ (524.08) $[M+H]^+=524/526$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.60分

実施例280

【 1 3 5 8 】

【化 6 5 8】



【 1 3 5 9】

10

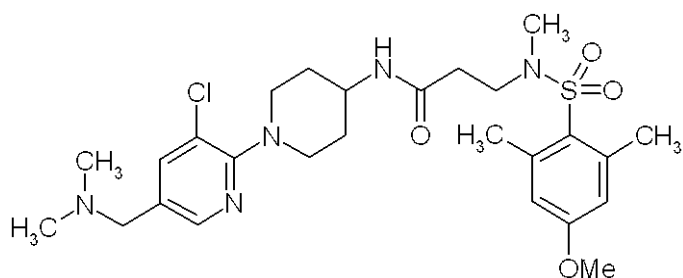
 $C_{23}H_{38}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (694.69) $[M+H]^+ = 467$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.16分

実施例281

【 1 3 6 0】

【化 6 5 9】



20

【 1 3 6 1】

 $C_{26}H_{38}ClN_5O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (666.15) $[M+H]^+ = 552/554$

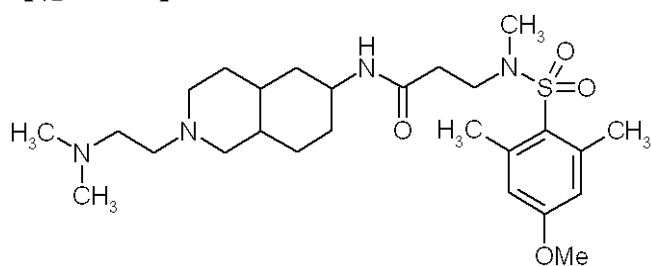
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.68分

実施例282

【 1 3 6 2】

30

【化 6 6 0】



【 1 3 6 3】

 $C_{26}H_{44}N_4O_4Sx2HCl$ (581.64) $[M+H]^+ = 509$

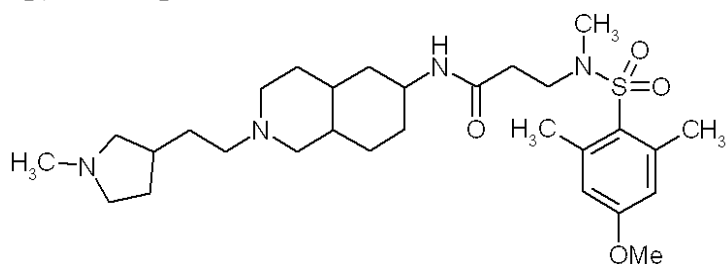
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.36分

実施例283

【 1 3 6 4】

40

【化 6 6 1】



【 1 3 6 5】

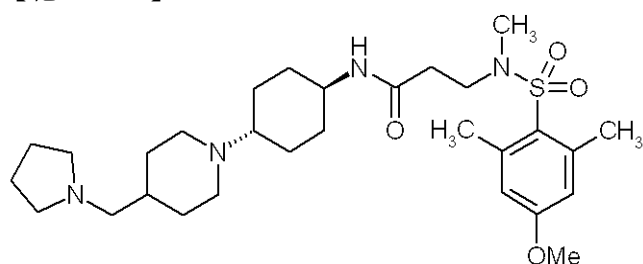
 $C_{29}H_{48}N_4O_4S \cdot 2HCl$ (621.70) $[M+H]^+ = 549$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例284

【 1 3 6 6】

【化 6 6 2】



【 1 3 6 7】

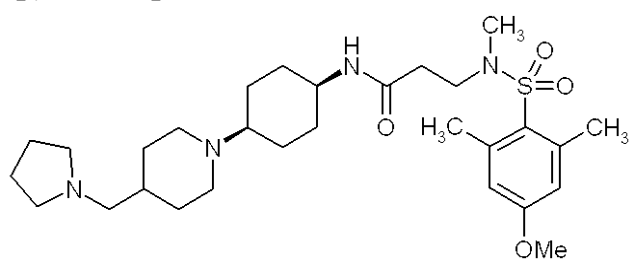
 $C_{29}H_{48}N_4O_4S$ (548.78) $[M+H]^+ = 549$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例285

【 1 3 6 8】

【化 6 6 3】



【 1 3 6 9】

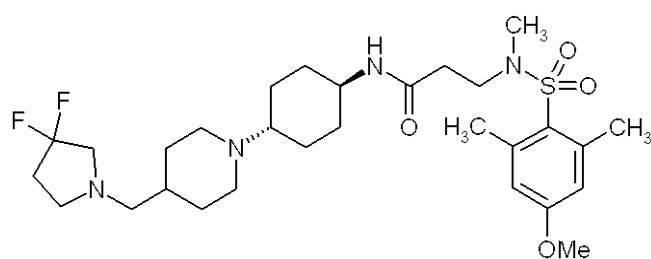
 $C_{29}H_{48}N_4O_4S$ (548.78) $[M+H]^+ = 549$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.36分

実施例286

【 1 3 7 0】

【化 6 6 4】



10

20

30

40

50

【 1 3 7 1 】

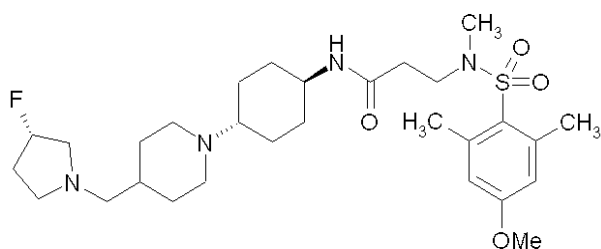
 $C_{29}H_{46}F_2N_4O_4S$ (584.76) $[M+H]^+=585$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例287

【 1 3 7 2 】

【化 6 6 5】



10

【 1 3 7 3 】

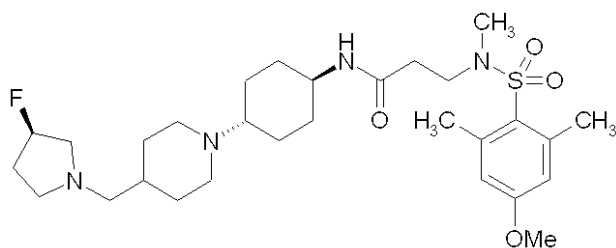
 $C_{29}H_{47}FN_4O_4S$ (566.77) $[M+H]^+=567$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例288

【 1 3 7 4 】

【化 6 6 6】



20

【 1 3 7 5 】

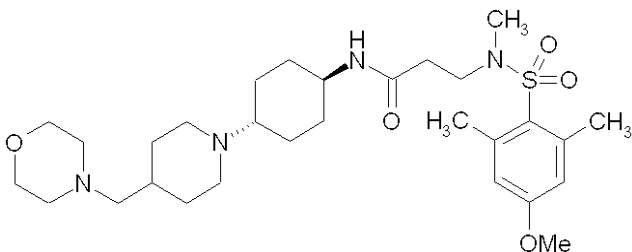
 $C_{29}H_{47}FN_4O_4S$ (566.77) $[M+H]^+=567$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.36分

実施例289

【 1 3 7 6 】

【化 6 6 7】



30

40

【 1 3 7 7 】

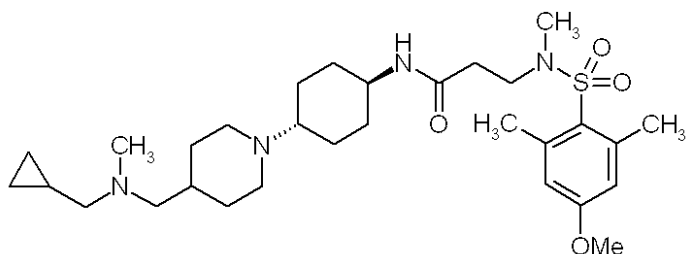
 $C_{29}H_{48}N_4O_5S$ (564.78) $[M+H]^+=565$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.37分

実施例290

【 1 3 7 8 】

【化 6 6 8】



【 1 3 7 9】

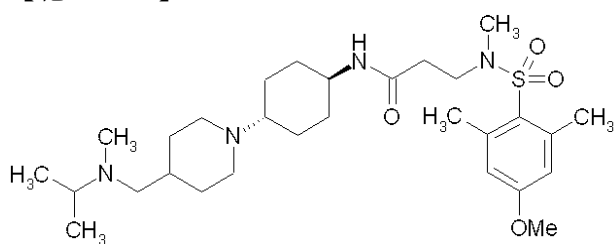
 $C_{30}H_{50}N_4O_4S$ (562.81) $[M+H]^+=563$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.39分

実施例291

【 1 3 8 0】

【化 6 6 9】



【 1 3 8 1】

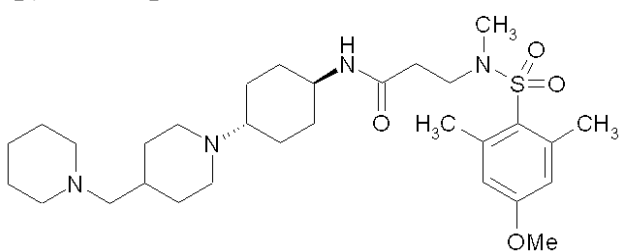
 $C_{29}H_{50}N_4O_4S$ (550.80) $[M+H]^+=551$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.36分

実施例292

【 1 3 8 2】

【化 6 7 0】



【 1 3 8 3】

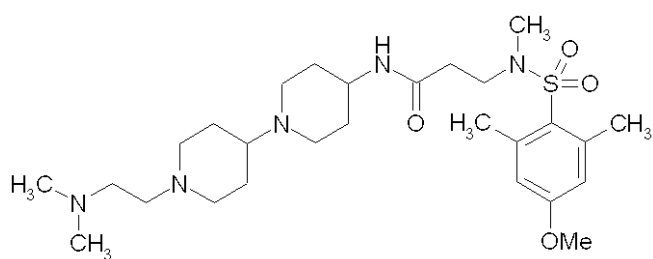
 $C_{30}H_{50}N_4O_4S$ (562.81) $[M+H]^+=563$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.28分

実施例293

【 1 3 8 4】

【化 6 7 1】



10

20

30

40

50

【 1 3 8 5 】

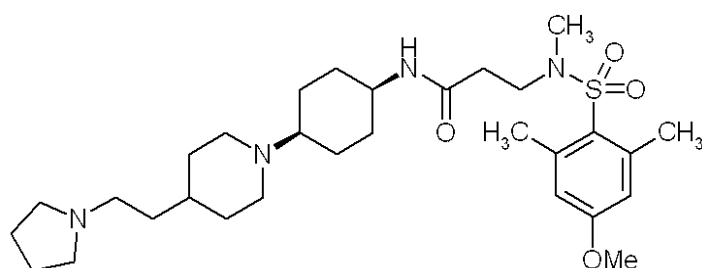
 $C_{27}H_{47}N_5O_4Sx3C_2HF_3O_2$ (879.83) $[M+H]^+=538$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.33分

実施例294

【 1 3 8 6 】

【化 6 7 2 】



10

【 1 3 8 7 】

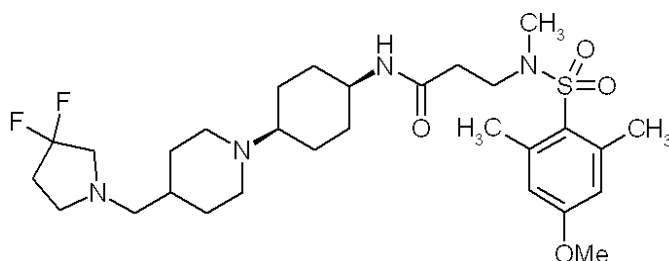
 $C_{30}H_{50}N_4O_4Sx2HCl$ (635.73) $[M+H]^+=563$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.37分

実施例295

【 1 3 8 8 】

【化 6 7 3 】



20

【 1 3 8 9 】

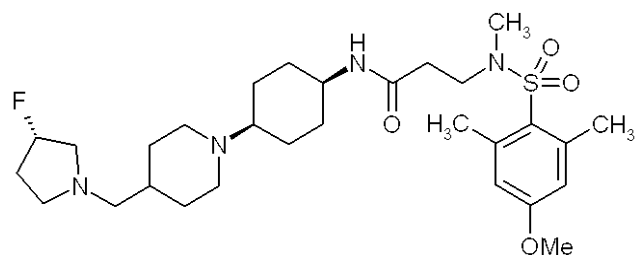
 $C_{29}H_{46}F_2N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (584.76) $[M+H]^+=585$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例296

【 1 3 9 0 】

【化 6 7 4 】



30

【 1 3 9 1 】

 $C_{29}H_{47}FN_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (794.82) $[M+H]^+=567$

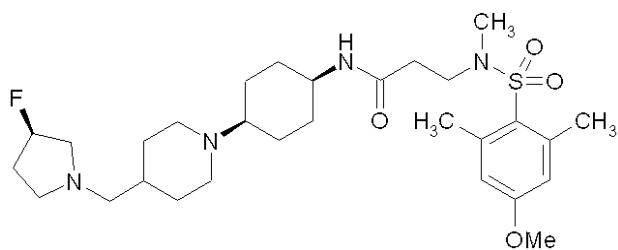
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.35分

実施例297

【 1 3 9 2 】

40

【化 6 7 5】



【 1 3 9 3】

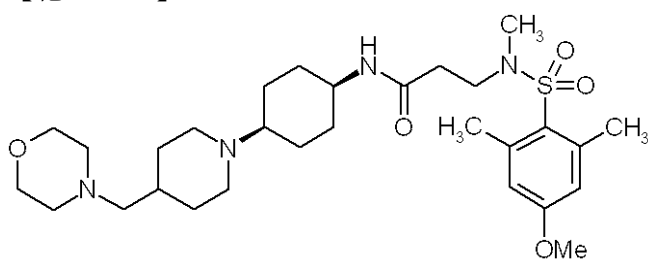
 $C_{29}H_{47}FN_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (794.82) $[M+H]^+=567$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.36分

実施例298

【 1 3 9 4】

【化 6 7 6】



【 1 3 9 5】

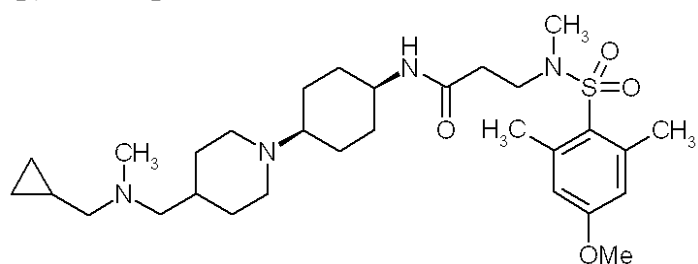
 $C_{29}H_{48}N_4O_5S$ (564.78) $[M+H]^+=565$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.36分

実施例299

【 1 3 9 6】

【化 6 7 7】



【 1 3 9 7】

 $C_{30}H_{50}N_4O_4S$ (562.81) $[M+H]^+=563$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.37分

実施例300

【 1 3 9 8】

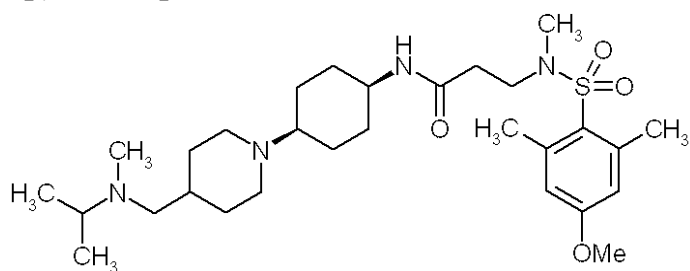
10

20

30

40

【化 6 7 8】



【 1 3 9 9】

10

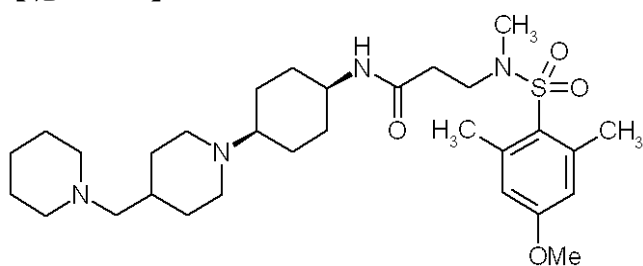
 $C_{29}H_{50}N_4O_4S$ (550.80) $[M+H]^+=551$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.37分

実施例301

【 1 4 0 0】

【化 6 7 9】



20

【 1 4 0 1】

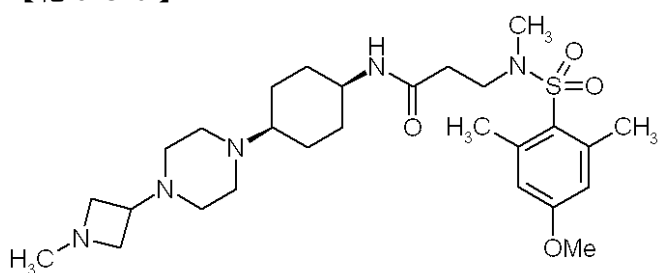
 $C_{30}H_{50}N_4O_4S$ (562.81) $[M+H]^+=563$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.37分

実施例302

【 1 4 0 2】

【化 6 8 0】



30

【 1 4 0 3】

 $C_{30}H_{50}N_4O_4Sx3C_2HF_3O_2$ (877.81) $[M+H]^+=536$

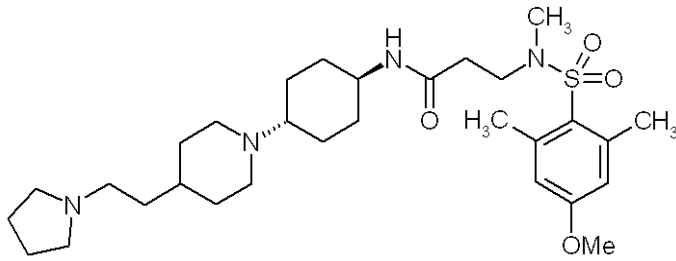
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.34分

実施例303

【 1 4 0 4】

40

【化 6 8 1】



【1 4 0 5】

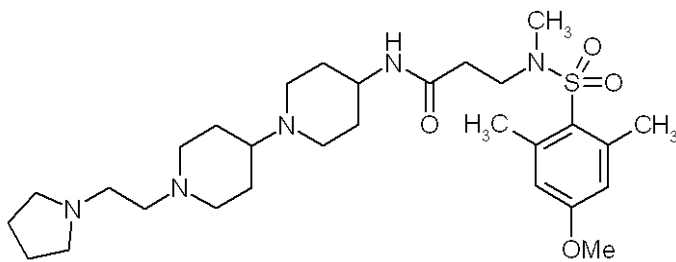
 $C_{30}H_{50}N_4O_4S$ (562.81) $[M+H]^+ = 563$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.37分

実施例304

【1 4 0 6】

【化 6 8 2】



【1 4 0 7】

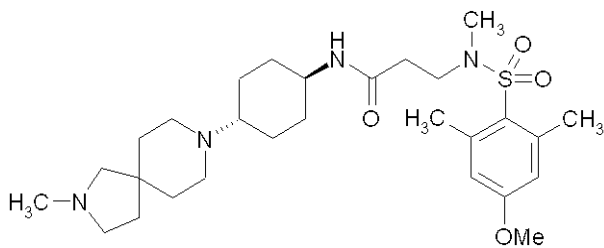
 $C_{29}H_{49}N_5O_4Sx3C_2HF_3O_2$ (905.87) $[M+H]^+ = 564$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.08分

実施例305

【1 4 0 8】

【化 6 8 3】



【1 4 0 9】

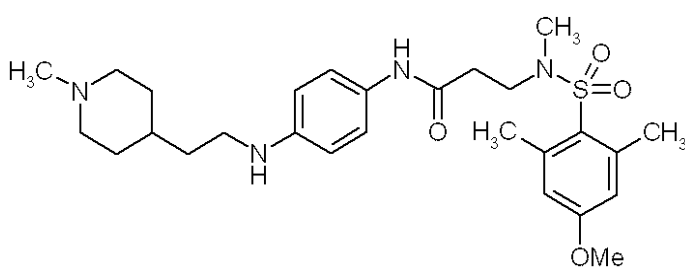
 $C_{28}H_{46}N_4O_4Sx2HCl$ (607.68) $[M+H]^+ = 535$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.19

実施例306

【1 4 1 0】

【化 6 8 4】



10

20

30

40

50

【 1 4 1 1 】

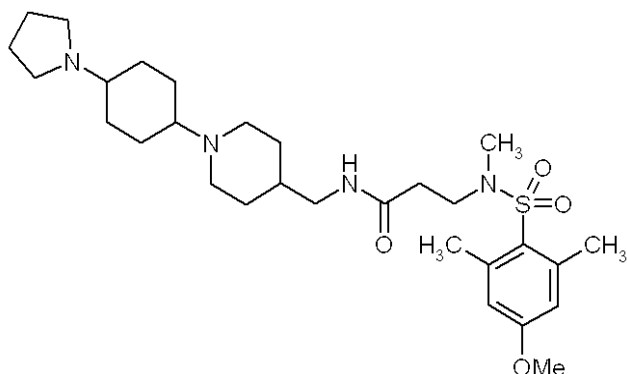
 $C_{27}H_{40}N_4O_4Sx C_2HF_3O_4$ (630.72) $[M+H]^+=517$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.40分

実施例307

【 1 4 1 2 】

【化 6 8 5】



10

【 1 4 1 3 】

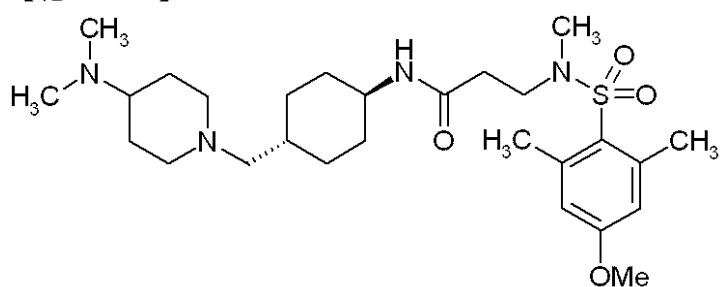
 $C_{29}H_{48}N_4O_4S$ (548.78) $[M+H]^+=549$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.24分

実施例308

【 1 4 1 4 】

【化 6 8 6】



30

【 1 4 1 5 】

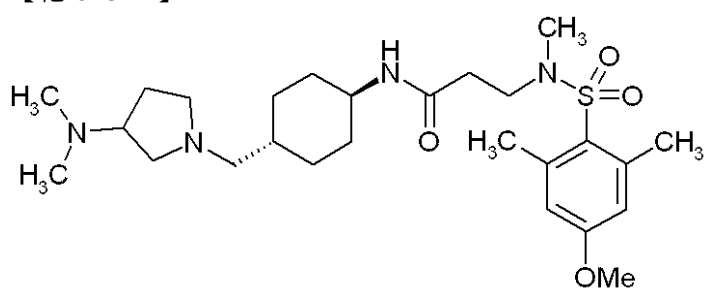
 $C_{27}H_{46}N_4O_4S$ (522.74) $[M+H]^+=523$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.29分

実施例309

【 1 4 1 6 】

【化 6 8 7】



40

【 1 4 1 7 】

 $C_{26}H_{44}N_4O_4S$ (508.72) $[M+H]^+=509$

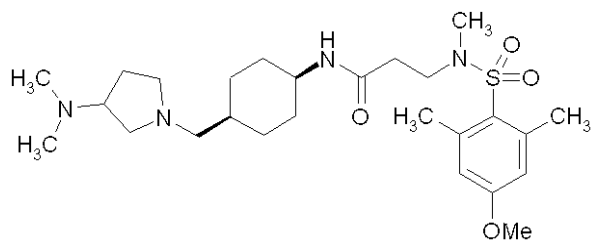
50

HPLC（方法 9）：保持時間=1.30分

実施例310

【 1 4 1 8 】

【化 6 8 8】



10

【 1 4 1 9 】

$C_{26}H_{44}N_4O_4S$ (508.72)

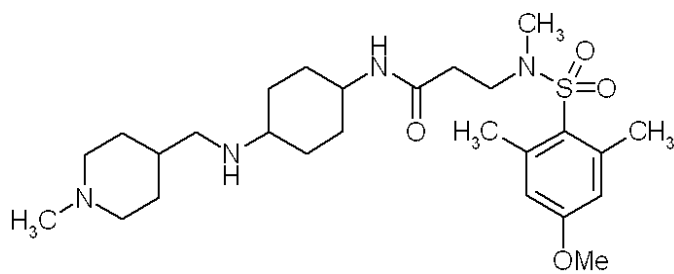
$[M+H]^+ = 509$

HPLC（方法 9）：保持時間=1.23分

実施例311

【 1 4 2 0 】

【化 6 8 9】



20

【 1 4 2 1 】

$C_{26}H_{44}N_4O_4S$ (508.72)

$[M+H]^+ = 509$

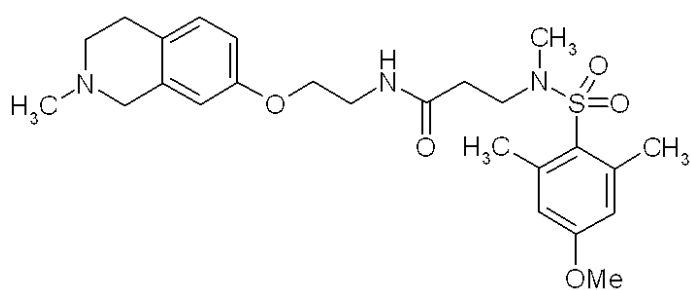
HPLC（方法 6）：保持時間=1.20分

30

実施例312

【 1 4 2 2 】

【化 6 9 0】



40

【 1 4 2 3 】

$C_{25}H_{35}N_3O_5S \cdot HCl$ (526.09)

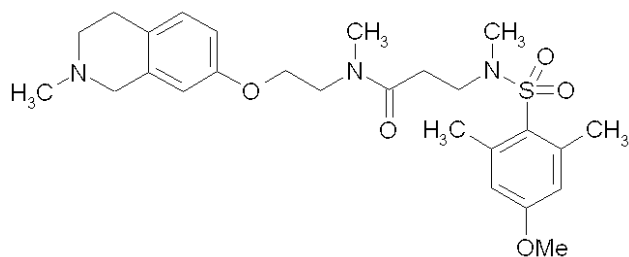
$[M+H]^+ = 490$

HPLC（方法10）：保持時間=1.16分

実施例313

【 1 4 2 4 】

【化 6 9 1】



【 1 4 2 5】

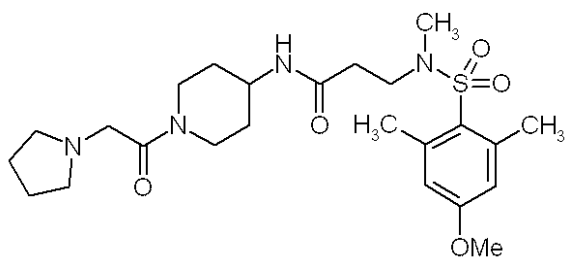
 $C_{26}H_{37}N_3O_5SxHCl$ (540.12) $[M+H]^+=504$

HPLC (方法10) : 保持時間=1.22分

実施例314

【 1 4 2 6】

【化 6 9 2】



【 1 4 2 7】

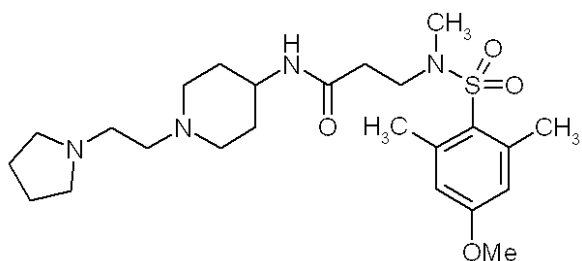
 $C_{24}H_{38}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (608.67) $[M+H]^+=495$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.47分

実施例315

【 1 4 2 8】

【化 6 9 3】



【 1 4 2 9】

 $C_{24}H_{40}N_4O_4S$ (480.66) $[M+H]^+=481$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.21分

実施例316

【 1 4 3 0】

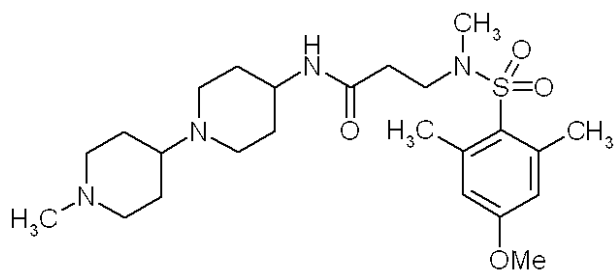
10

20

30

40

【化 6 9 4】



【 1 4 3 1】

10

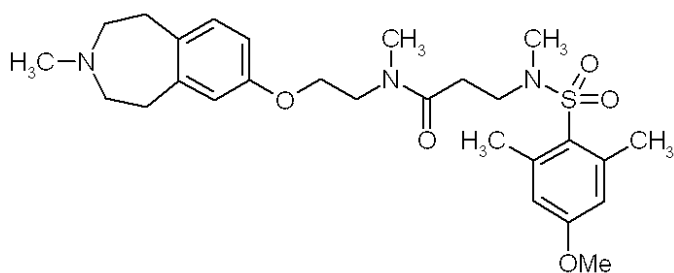
C₂₄H₄₀N₄O₄Sx C₂HF₃O₂ (594.69)[M+H]⁺=481

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.19分

実施例317

【 1 4 3 2】

【化 6 9 5】



20

【 1 4 3 3】

C₂₇H₃₉N₃O₅SxHCl (554.14)[M+H]⁺=518

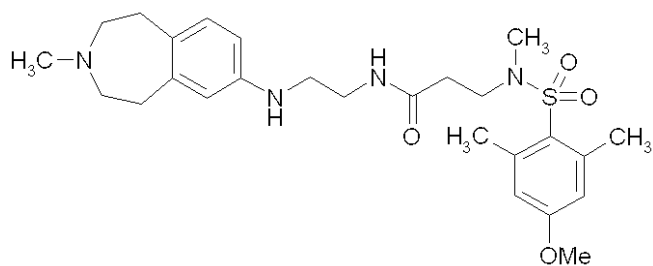
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.36分

実施例593

【 1 4 3 4】

30

【化 6 9 6】



【 1 4 3 5】

40

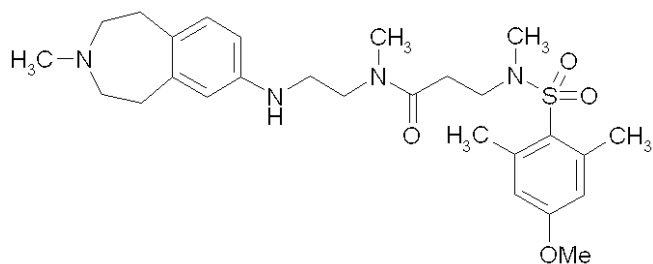
C₂₆H₃₈N₄O₄SxHCl (539.13)[M+H]⁺=503

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.29分

実施例594

【 1 4 3 6】

【化 6 9 7】



【 1 4 3 7】

10

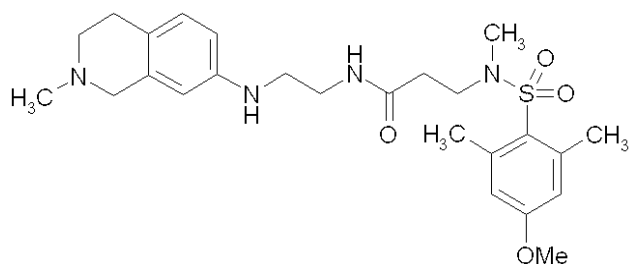
 $C_{27}H_{40}N_4O_4SxHCl$ (553.16) $[M+H]^+ = 517$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.35分

実施例595

【 1 4 3 8】

【化 6 9 8】



20

【 1 4 3 9】

 $C_{25}H_{36}N_4O_4SxHCl$ (525.10) $[M+H]^+ = 489$

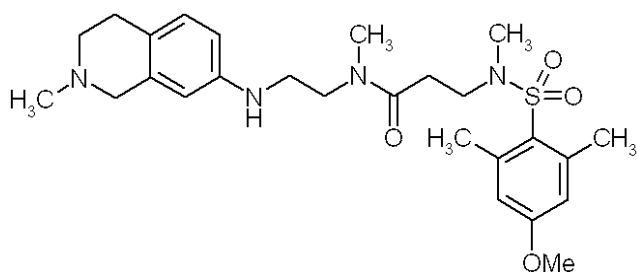
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.31分

実施例596

【 1 4 4 0】

30

【化 6 9 9】



【 1 4 4 1】

40

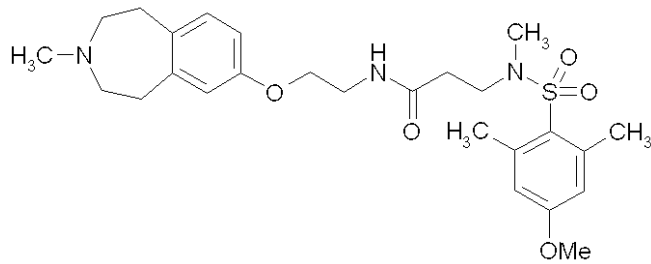
 $C_{26}H_{38}N_4O_4SxHCl$ (539.13) $[M+H]^+ = 503$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.35分

実施例597

【 1 4 4 2】

【化 7 0 0】



【 1 4 4 3】

10

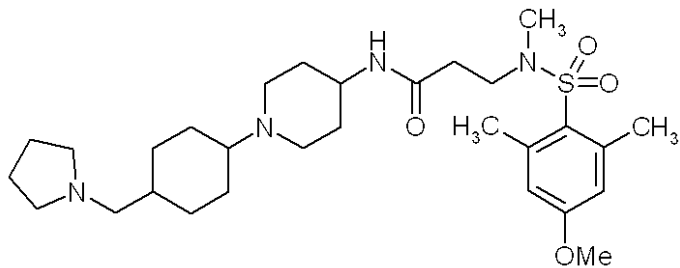
 $C_{26}H_{37}N_3O_5SxHCl$ (540.12) $[M+H]^+ = 504$

HPLC (方法10) : 保持時間=1.18分

実施例598

【 1 4 4 4】

【化 7 0 1】



20

【 1 4 4 5】

 $C_{29}H_{48}N_4O_4SxC_2HF_3O_2$ (662.81) $[M+H]^+ = 549$

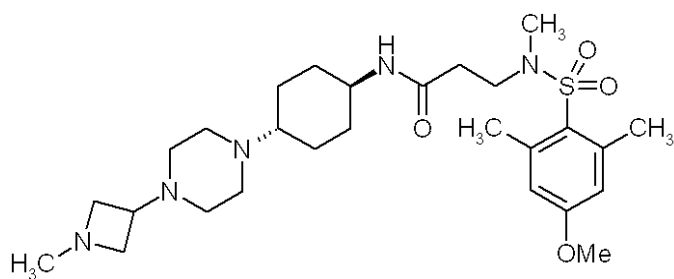
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.27分

実施例599

【 1 4 4 6】

30

【化 7 0 2】



【 1 4 4 7】

40

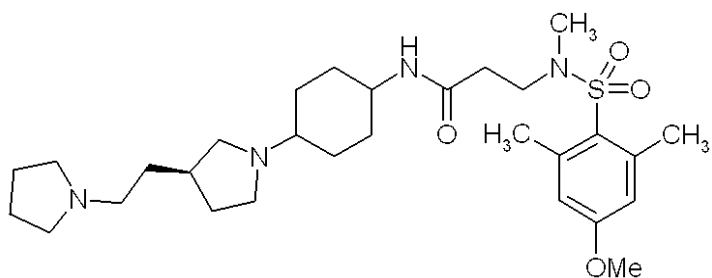
 $C_{27}H_{45}N_5O_4Sx3HCl$ (645.13) $[M+H]^+ = 536$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.14分

実施例600

【 1 4 4 8】

【化 7 0 3】



【 1 4 4 9 】

$$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4\text{Sx}2\text{HCl} \quad (621.70)$$

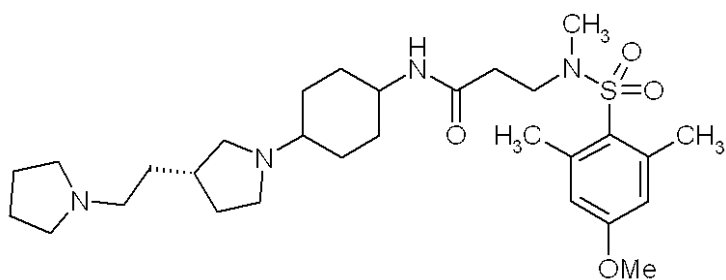
$[M+H]^+ = 549$

HPLC（方法 5）：保持時間=1.16分

实施例601

【 1 4 5 0 】

【化 7 0 4】



【 1 4 5 1 】

$$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \quad (548.78)$$

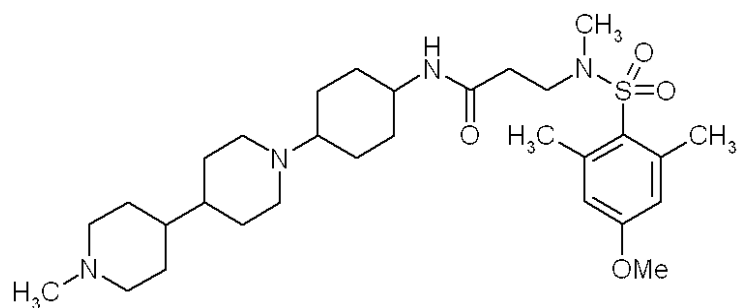
$[M+H]^+ = 549$

HPLC（方法5）：保持時間=1.16分

实施例602

【 1 4 5 2 】

【化 7 0 5】



【 1 4 5 3 】

$$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4\text{SxC}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \quad (676.83)$$

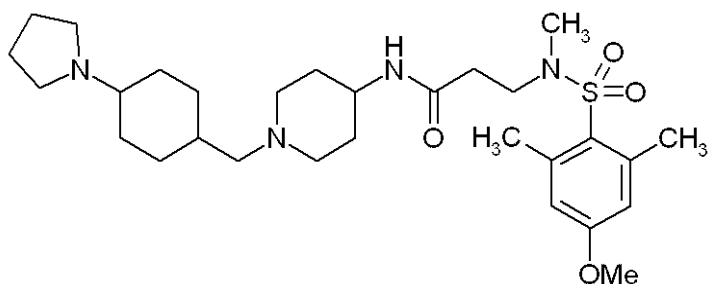
$[M+H]^+ = 563$

HPLC（方法 9）：保持時間=1.14分

实施例608

【 1 4 5 4 】

【化 7 0 6】



【 1 4 5 5】

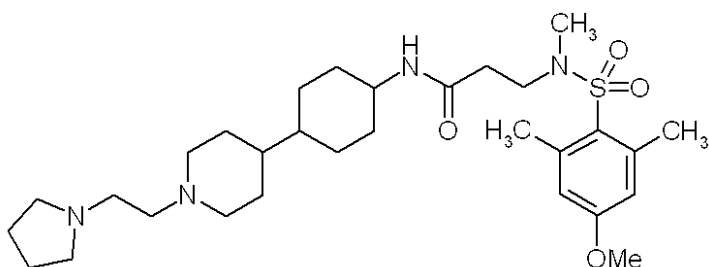
 $C_{29}H_{48}N_4O_4Sx2HF_3O_2$ (662.81) $[M+H]^+=549$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.30分

実施例609

【 1 4 5 6】

【化 7 0 7】



【 1 4 5 7】

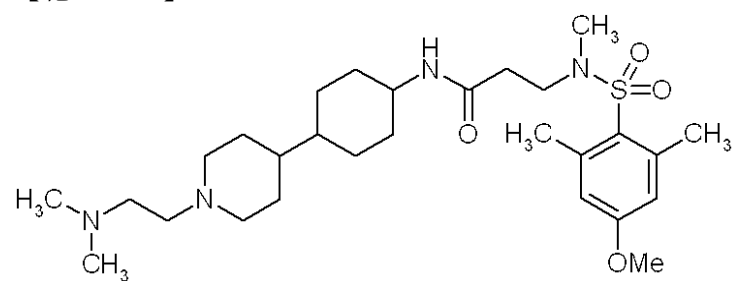
 $C_{30}H_{50}N_4O_4Sx2HCl$ (635.73) $[M+H]^+=563$

HPLC (方法11) : 保持時間=1.70分

実施例610

【 1 4 5 8】

【化 7 0 8】



【 1 4 5 9】

 $C_{28}H_{48}N_4O_4Sx2HCl$ (609.69) $[M+H]^+=537$

HPLC (方法11) : 保持時間=1.67分

実施例611

【 1 4 6 0】

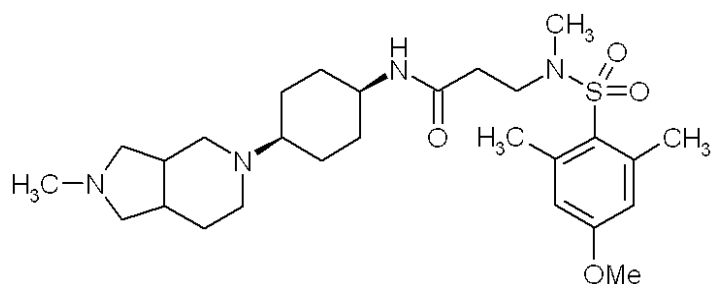
10

20

30

40

【化 7 0 9】



【 1 4 6 1】

10

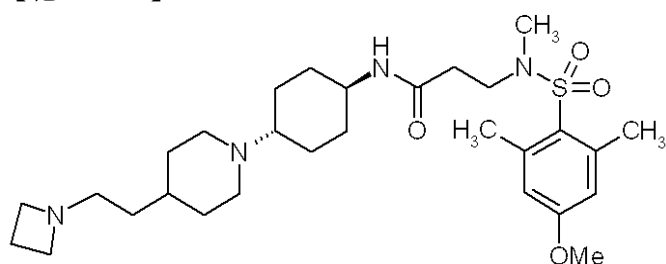
 $C_{27}H_{44}N_4O_4S \cdot 2HCl$ (593.65) $[M+H]^+ = 521$

HPLC (方法11) : 保持時間=1.61分

実施例636

【 1 4 6 2】

【化 7 1 0】



20

【 1 4 6 3】

 $C_{29}H_{48}N_4O_4S \cdot 2HCl$ (621.70) $[M+H]^+ = 549$

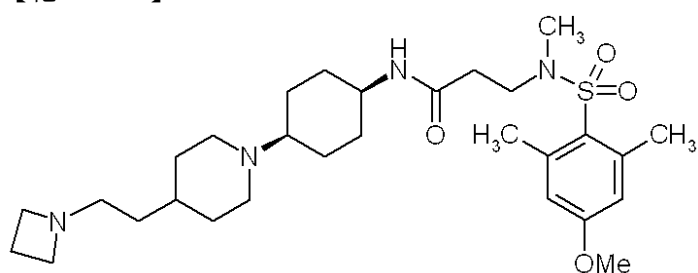
HPLC (方法 4) : 保持時間=2.39分

実施例637

【 1 4 6 4】

【化 7 1 1】

30



【 1 4 6 5】

 $C_{29}H_{48}N_4O_4S \cdot 2HCl$ (621.70) $[M+H]^+ = 549$

HPLC (方法 4) : 保持時間=2.34分

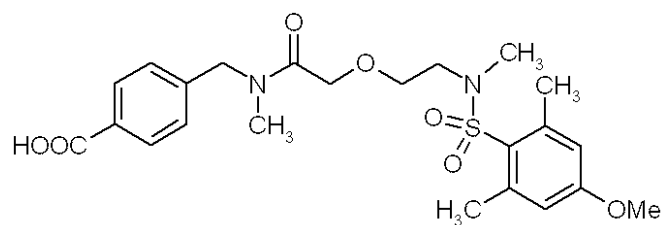
実施例53と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例318

【 1 4 6 6】

40

【化 7 1 2】



【 1 4 6 7】

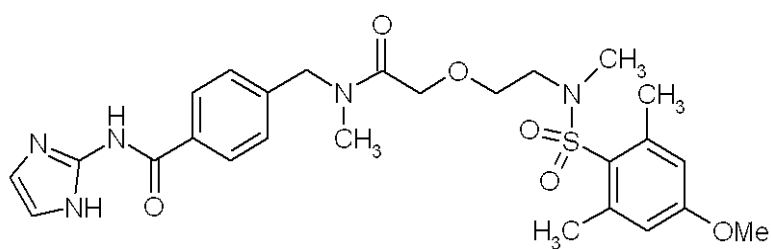
 $C_{23}H_{30}N_2O_7S$ (478.56) $[M+H]^+ = 479$

HPLC (方法 6) : 保持時間=3.21分

実施例319

【 1 4 6 8】

【化 7 1 3】



【 1 4 6 9】

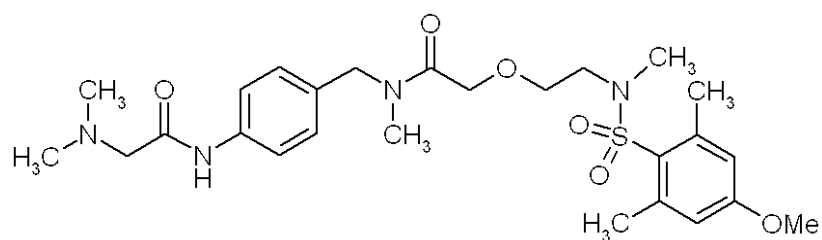
 $C_{26}H_{33}N_5O_6S$ (543.64) $[M+H]^+ = 544$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.51分

実施例320

【 1 4 7 0】

【化 7 1 4】



【 1 4 7 1】

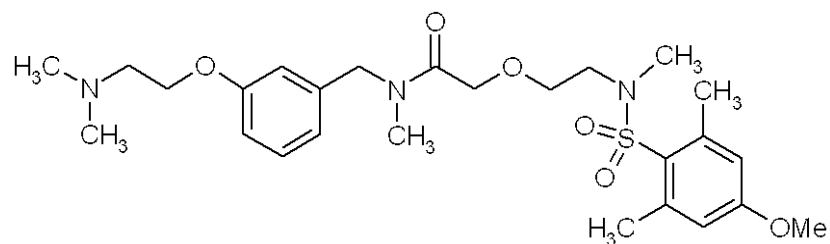
 $C_{26}H_{38}N_4O_6S$ (534.67) $[M+H]^+ = 535$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.48分

実施例321

【 1 4 7 2】

【化 7 1 5】



【 1 4 7 3】

$$\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \quad (521.67)$$

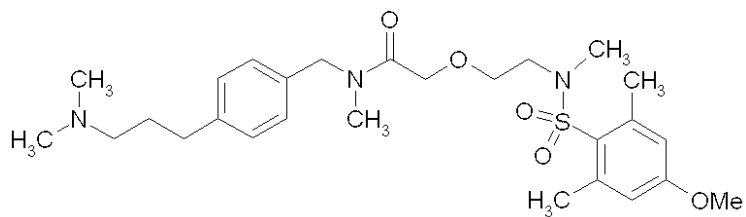
[M+H]⁺=522

HPLC（方法6）：保持時間=2.60分

实施例322

【 1 4 7 4 】

【化 7 1 6】



10

【 1 4 7 5 】

$$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \quad (519.70)$$

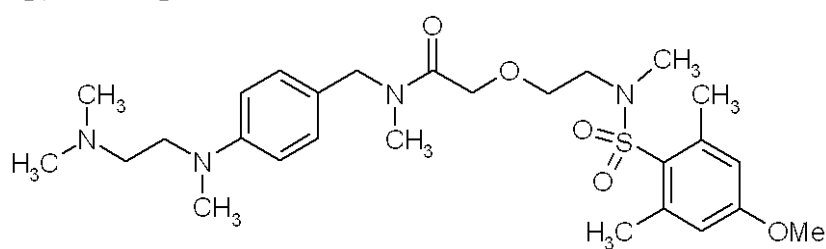
$[M+H]^+ = 520$

HPLC（方法 6）：保持時間=2.61分

实施例323

【 1 4 7 6 】

【化 7 1 7】



20

【 1 4 7 7 】

$$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_x\text{HCl} \quad (571.17)$$

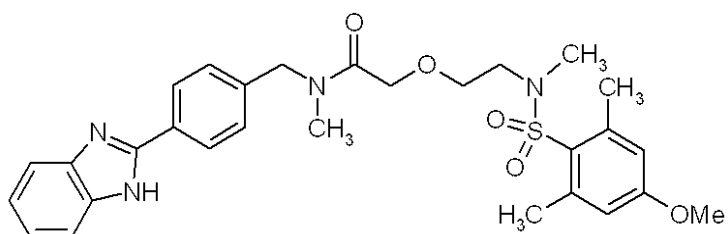
$[M+H]^+ = 535$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.57分

实施例324

【 1 4 7 8 】

【化 7 1 8】



40

【 1 4 7 9 】

$$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{SxC}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \quad (664.69)$$

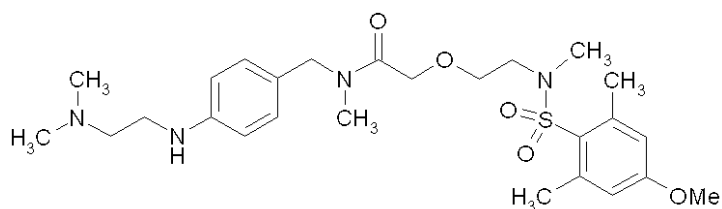
$[M+H]^+ = 551$

HPLC（方法 5）：保持時間=1.60分

实施例325

【 1 4 8 0 】

【化 7 1 9】



【 1 4 8 1】

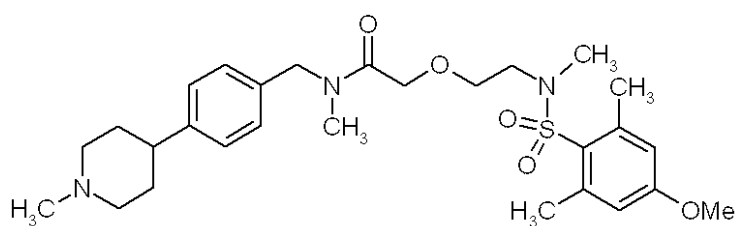
 $C_{26}H_{40}N_4O_5SxHCl$ (557.15) $[M+H]^+=521$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.53分

実施例326

【 1 4 8 2】

【化 7 2 0】



【 1 4 8 3】

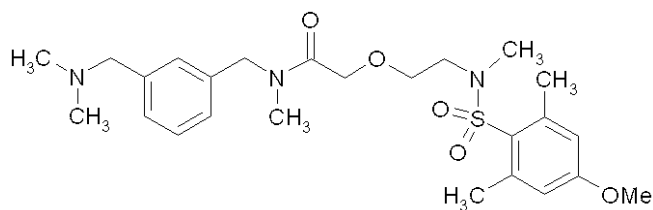
 $C_{28}H_{41}N_3O_5SxC_2HF_3O_2$ (645.73) $[M+H]^+=532$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.54分

実施例327

【 1 4 8 4】

【化 7 2 1】



【 1 4 8 5】

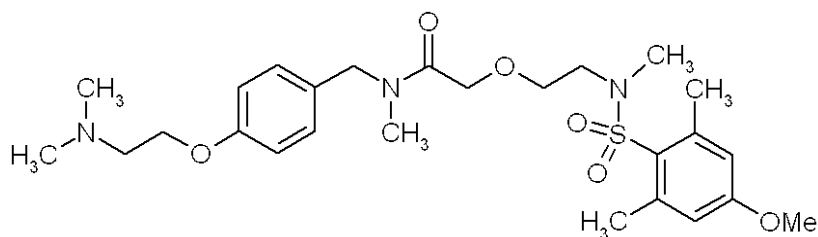
 $C_{25}H_{37}N_3O_5SxHCl$ (528.11) $[M+H]^+=492$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.53分

実施例328

【 1 4 8 6】

【化 7 2 2】



【 1 4 8 7】

 $C_{26}H_{39}N_3O_6SxC_2HF_3O_2$ (635.69) $[M+H]^+=522$

10

20

30

40

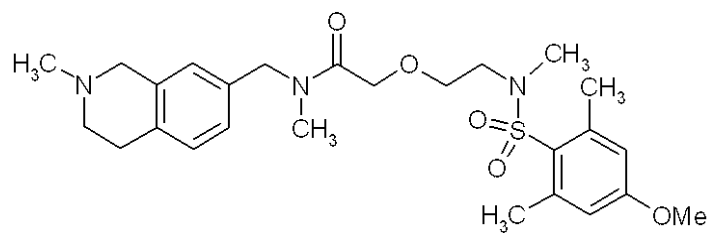
50

HPLC（方法5）：保持時間=1.53分

実施例329

【1488】

【化723】



10

【1489】

$C_{26}H_{37}N_3O_5SxHCl$ (540.12)

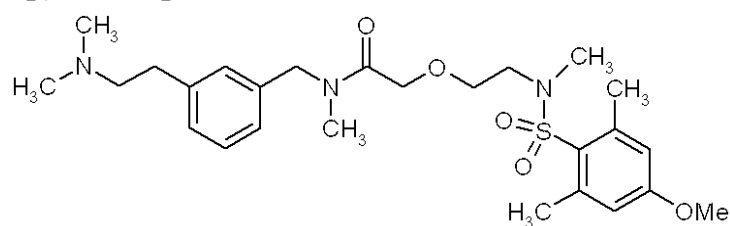
$[M+H]^+=504$

HPLC（方法7）：保持時間=1.93分

実施例330

【1490】

【化724】



20

【1491】

$C_{26}H_{39}N_3O_5SxHCl$ (542.13)

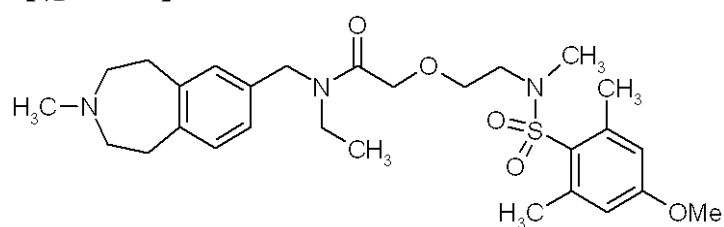
$[M+H]^+=506$

HPLC（方法5）：保持時間=1.54分

実施例331

【1492】

【化725】



30

【1493】

$C_{28}H_{41}N_3O_5SxHCl$ (568.17)

$[M+H]^+=532$

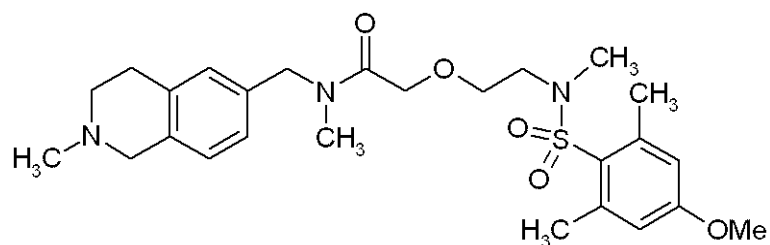
DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、 R_f 値=0.30

実施例332

【1494】

40

【化 7 2 6】



【 1 4 9 5】

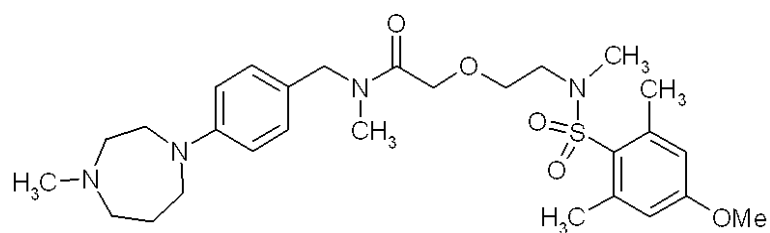
 $C_{26}H_{37}N_3O_5SxHCl$ (540.12) $[M+H]^+=504$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.51分

実施例333

【 1 4 9 6】

【化 7 2 7】



【 1 4 9 7】

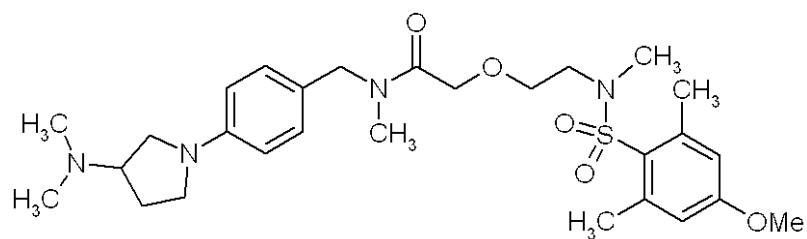
 $C_{28}H_{42}N_4O_5SxHCl$ (583.18) $[M+H]^+=547$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.54分

実施例334

【 1 4 9 8】

【化 7 2 8】



【 1 4 9 9】

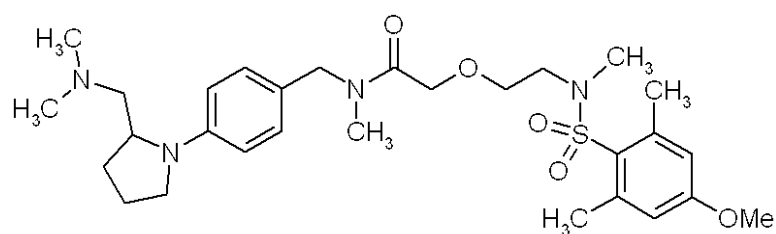
 $C_{28}H_{42}N_4O_5SxHCl$ (583.18) $[M+H]^+=547$

HPLC (方法10) : 保持時間=1.24分

実施例335

【 1 5 0 0】

【化 7 2 9】



10

20

30

40

50

【1501】

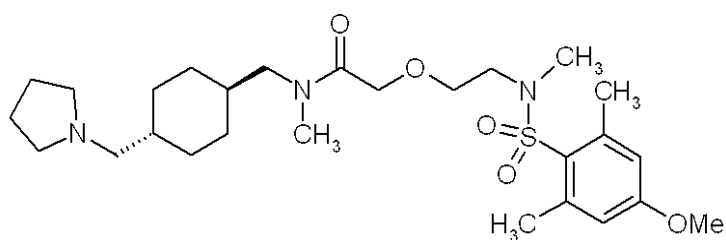
 $C_{29}H_{44}N_4O_5SxHCl$ (597.21) $[M+H]^+=561$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.55分

実施例336

【1502】

【化730】



10

【1503】

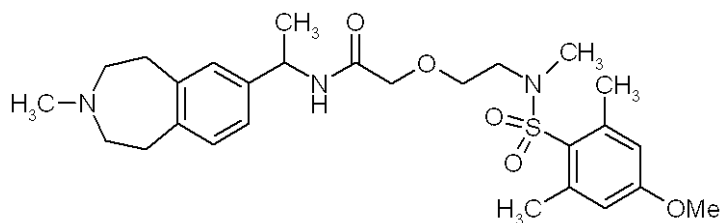
 $C_{27}H_{45}N_3O_5SxHCl$ (560.19) $[M+H]^+=524$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.39

実施例337

【1504】

【化731】



20

【1505】

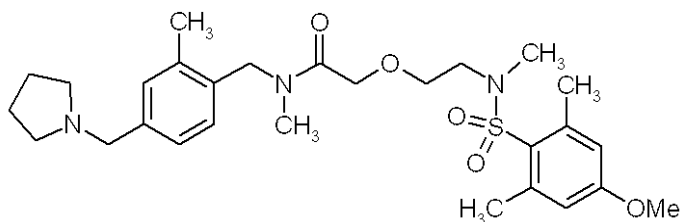
 $C_{27}H_{39}N_3O_5SxHCl$ (554.14) $[M+H]^+=518$

HPLC (方法4) : 保持時間=3.4分

実施例338

【1506】

【化732】



40

【1507】

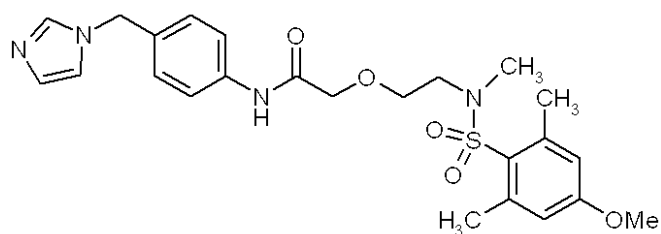
 $C_{28}H_{41}N_3O_5SxHCl$ (568.17) $[M+H]^+=532$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.14

実施例339

【1508】

【化 7 3 3】



【1 5 0 9】

 $C_{24}H_{30}N_4O_5Sx C_2HF_3O_2$ (600.61)

10

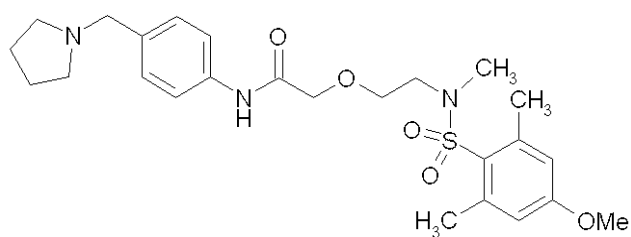
 $[M+H]^+=487$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.58分

実施例340

【1 5 1 0】

【化 7 3 4】



20

【1 5 1 1】

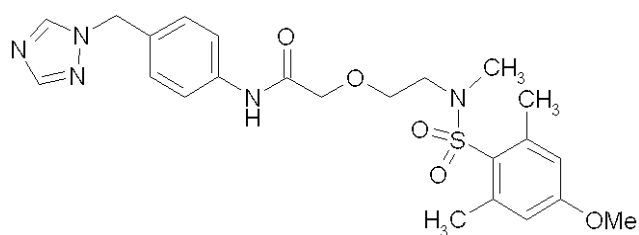
 $C_{25}H_{35}N_3O_5Sx C_2HF_3O_2$ (603.65) $[M+H]^+=490$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.61分

実施例341

【1 5 1 2】

【化 7 3 5】



30

【1 5 1 3】

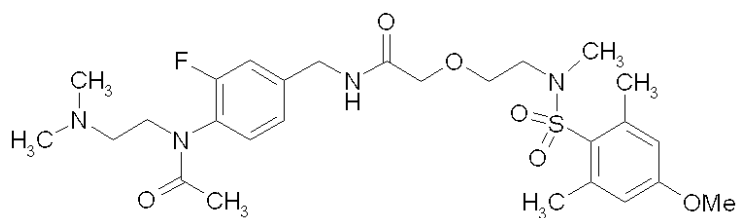
 $C_{23}H_{29}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$ (601.60) $[M+H]^+=488$

HPLC (方法 6) : 保持時間=3.28分

実施例342

【1 5 1 4】

【化 7 3 6】



【1 5 1 5】

50

$C_{27}H_{39}FN_4O_6S$ (566.69)

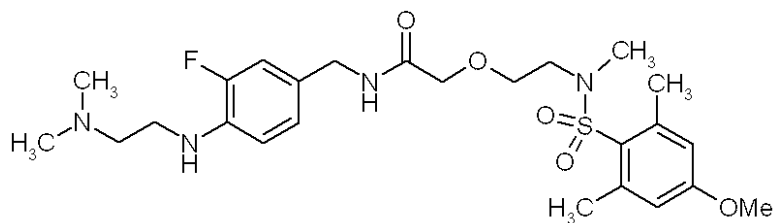
$[M+H]^+=567$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.59分

実施例343

【1 5 1 6】

【化 7 3 7】



10

【1 5 1 7】

$C_{25}H_{37}FN_4O_5S$ (524.65)

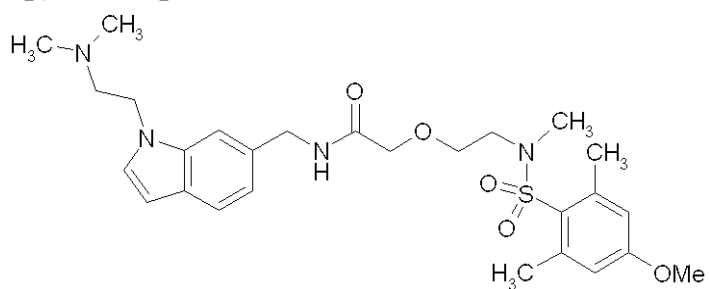
$[M+H]^+=525$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.59分

実施例344

【1 5 1 8】

【化 7 3 8】



20

【1 5 1 9】

$C_{27}H_{38}N_4O_5S$ (530.68)

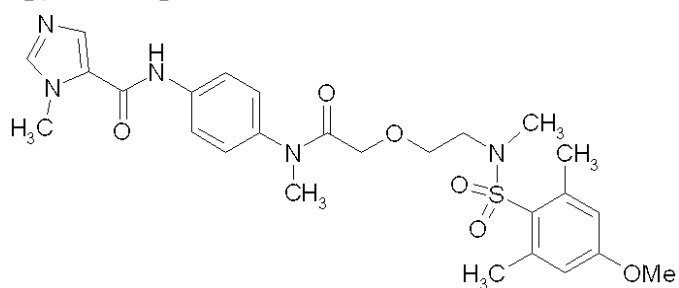
$[M+H]^+=531$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.65分

実施例345

【1 5 2 0】

【化 7 3 9】



40

【1 5 2 1】

$C_{26}H_{33}N_5O_6S$ (543.64)

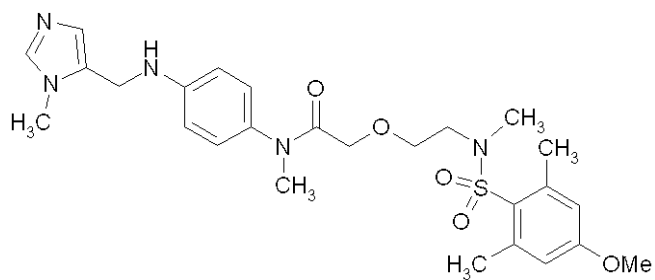
$[M+H]^+=544$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.39分

実施例346

【1 5 2 2】

【化 7 4 0】



【 1 5 2 3】

10

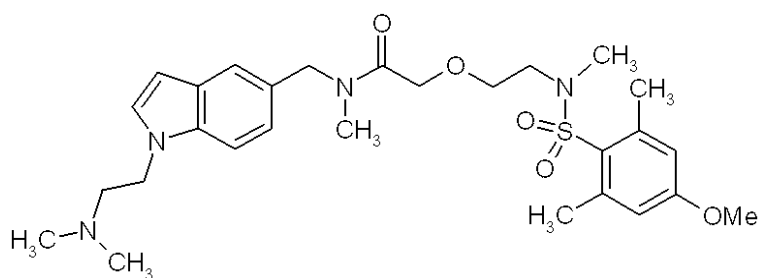
 $C_{26}H_{35}N_5O_5S$ (529.65) $[M+H]^+ = 530$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.43分

実施例347

【 1 5 2 4】

【化 7 4 1】



20

【 1 5 2 5】

 $C_{28}H_{40}N_4O_5S$ (544.71) $[M+H]^+ = 545$

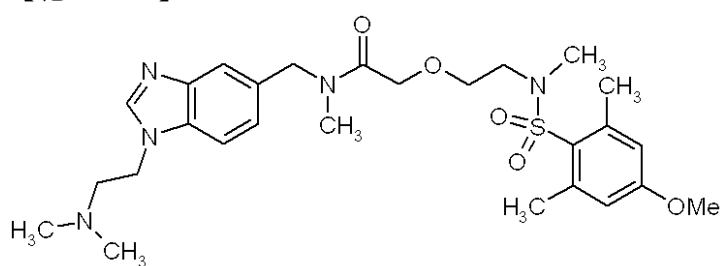
HPLC (方法 6) : 保持時間=2.65分

実施例348

【 1 5 2 6】

30

【化 7 4 2】



【 1 5 2 7】

 $C_{27}H_{39}N_5O_5S$ (545.70) $[M+H]^+ = 546$

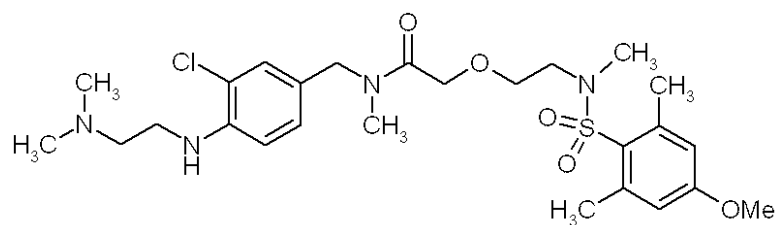
HPLC (方法 6) : 保持時間=2.19分

実施例349

【 1 5 2 8】

40

【化 7 4 3】



【 1 5 2 9】

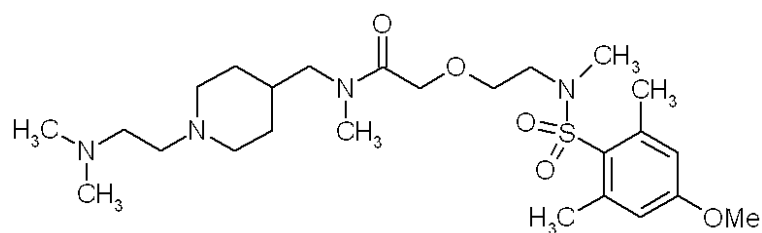
 $C_{26}H_{39}ClN_4O_5S$ (555.13) $[M+H]^+ = 555/557$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.63分

実施例350

【 1 5 3 0】

【化 7 4 4】



【 1 5 3 1】

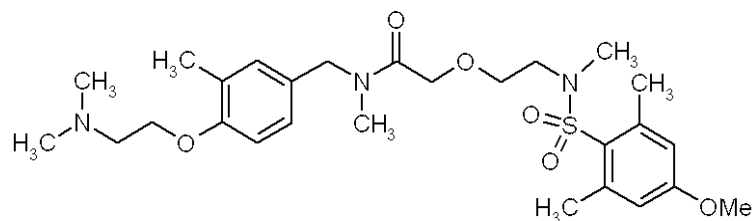
 $C_{25}H_{44}N_4O_5S$ (512.71) $[M+H]^+ = 513$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.94分

実施例351

【 1 5 3 2】

【化 7 4 5】



【 1 5 3 3】

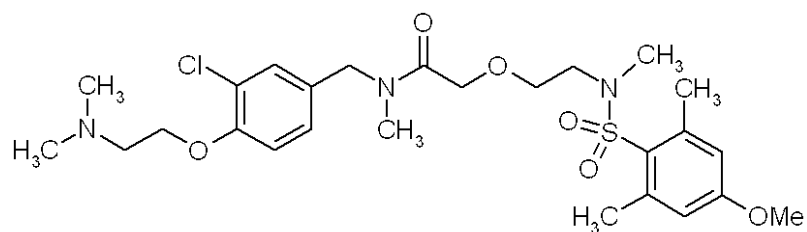
 $C_{27}H_{41}N_3O_6S$ (535.70) $[M+H]^+ = 536$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.56分

実施例352

【 1 5 3 4】

【化 7 4 6】



【 1 5 3 5】

 $C_{26}H_{38}ClN_3O_6SxCH_2O_2$ (602.14)

10

20

30

40

50

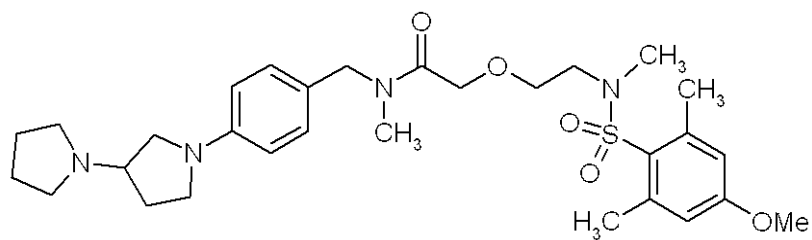
$[M+H]^+ = 556/558$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.65分

実施例353

【 1 5 3 6 】

【化 7 4 7】



10

【 1 5 3 7 】

$C_{30}H_{44}N_4O_5S$ (572.76)

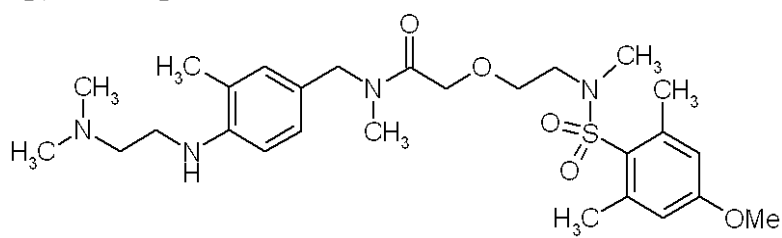
$[M+H]^+ = 573$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.69分

実施例354

【 1 5 3 8 】

【化 7 4 8】



20

【 1 5 3 9 】

$C_{27}H_{42}N_4O_5S$ (534.71)

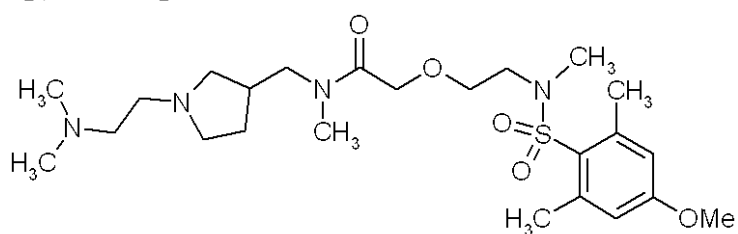
$[M+H]^+ = 535$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.54分

実施例355

【 1 5 4 0 】

【化 7 4 9】



40

【 1 5 4 1 】

$C_{24}H_{42}N_4O_5S$ (498.68)

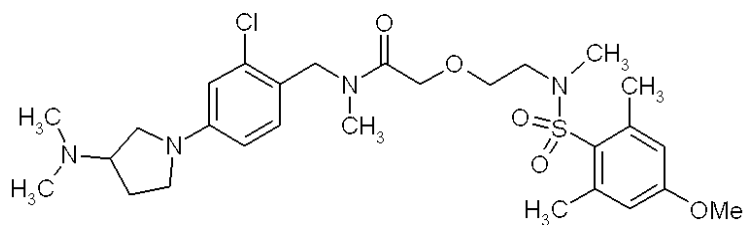
$[M+H]^+ = 499$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.95分

実施例356

【 1 5 4 2 】

【化 7 5 0】



【 1 5 4 3】

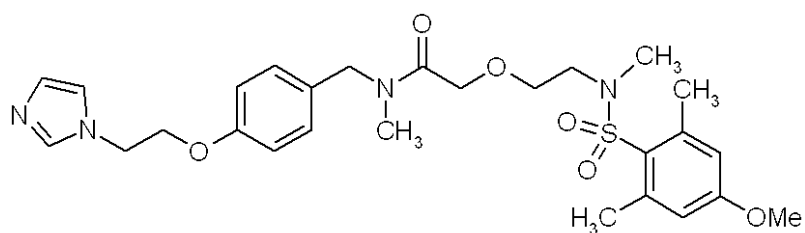
 $C_{28}H_{41}ClN_4O_5S$ (581.17) $[M+H]^+ = 581/583$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.77分

実施例357

【 1 5 4 4】

【化 7 5 1】



【 1 5 4 5】

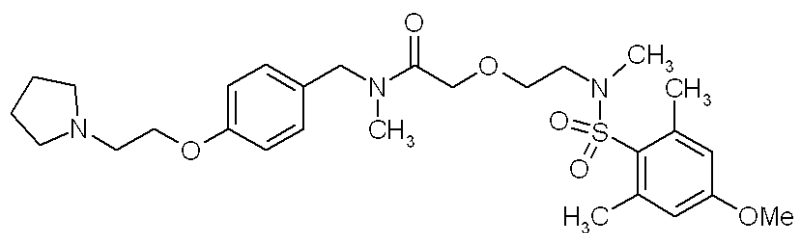
 $C_{27}H_{36}N_4O_6S$ (544.66) $[M+H]^+ = 545$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.59分

実施例358

【 1 5 4 6】

【化 7 5 2】



【 1 5 4 7】

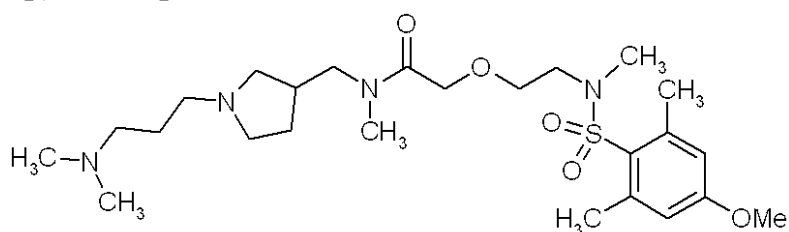
 $C_{28}H_{41}N_3O_6S$ (547.71) $[M+H]^+ = 548$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.59分

実施例359

【 1 5 4 8】

【化 7 5 3】



【 1 5 4 9】

10

20

30

40

50

$C_{25}H_{44}N_4O_5S$ (512.71)

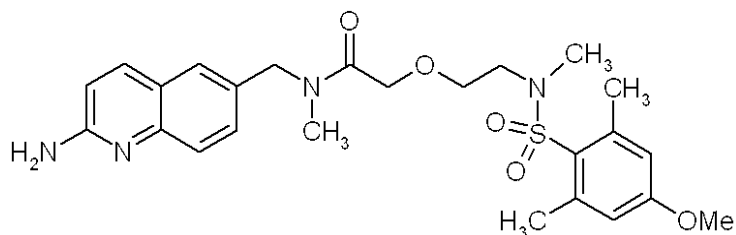
$[M+H]^+=513$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.94分

実施例360

【1 5 5 0】

【化 7 5 4】



10

【1 5 5 1】

$C_{25}H_{32}N_4O_5S$ (500.61)

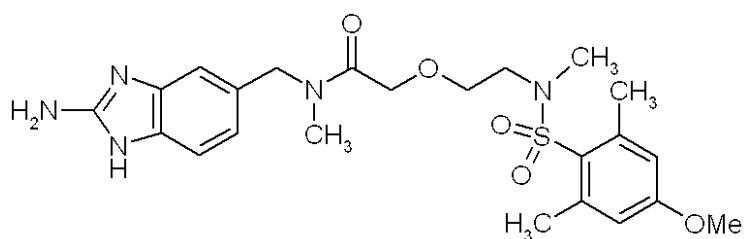
$[M+H]^+=501$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.41分

実施例361

【1 5 5 2】

【化 7 5 5】



20

【1 5 5 3】

$C_{23}H_{31}N_5O_5S$ (489.59)

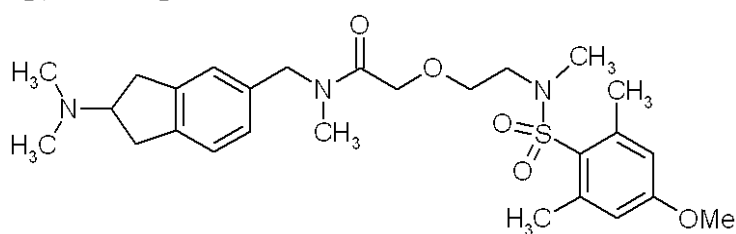
$[M+H]^+=490$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.46分

実施例362

【1 5 5 4】

【化 7 5 6】



30

40

【1 5 5 5】

$C_{27}H_{39}N_3O_5SxC_2HF_3O_2$ (631.71)

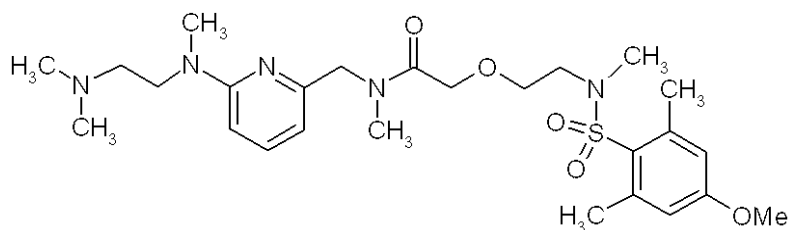
$[M+H]^+=518$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.54分

実施例363

【1 5 5 6】

【化 7 5 7】



【 1 5 5 7】

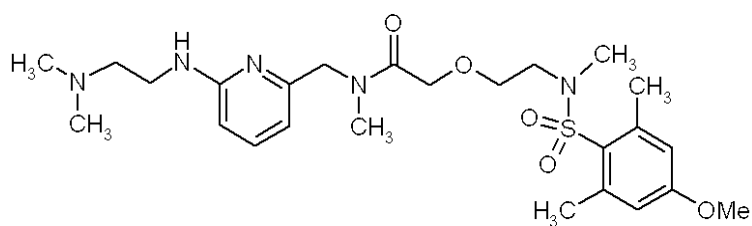
 $C_{26}H_{41}N_5O_5SxCH_2O_2$ (581.73) $[M+H]^+=536$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.58分

実施例364

【 1 5 5 8】

【化 7 5 8】



【 1 5 5 9】

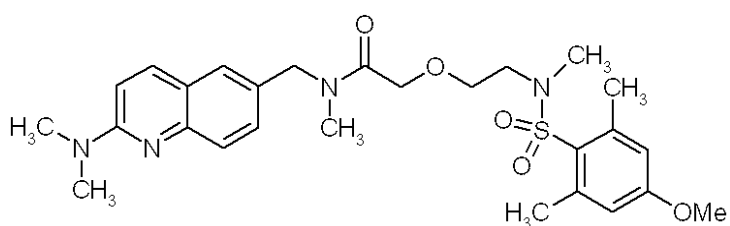
 $C_{25}H_{39}N_5O_5SxCH_2O_2$ (567.70) $[M+H]^+=522$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.31分

実施例365

【 1 5 6 0】

【化 7 5 9】



【 1 5 6 1】

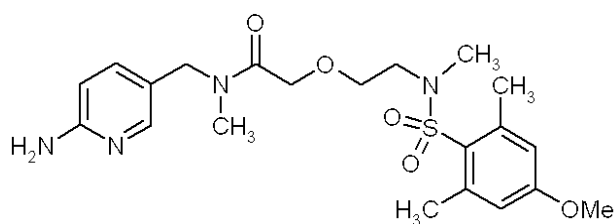
 $C_{27}H_{36}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (642.69) $[M+H]^+=529$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.56分

実施例366

【 1 5 6 2】

【化 7 6 0】



【 1 5 6 3】

 $C_{21}H_{30}N_4O_5S$ (450.55) $[M+H]^+=451$

10

20

30

40

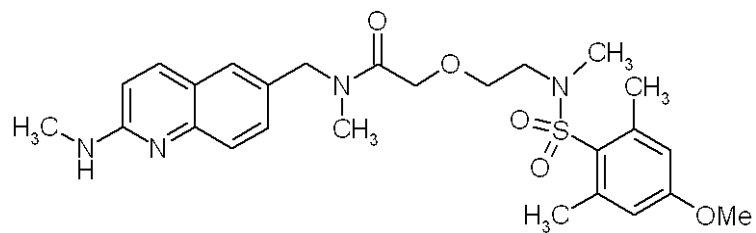
50

HPLC（方法6）：保持時間=2.31分

実施例367

【1 5 6 4】

【化 7 6 1】



10

【1 5 6 5】

$C_{26}H_{34}N_4O_5S$ (514.64)

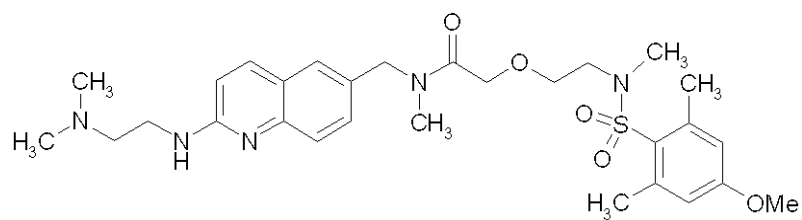
$[M+H]^+ = 515$

HPLC（方法6）：保持時間=2.51分

実施例368

【1 5 6 6】

【化 7 6 2】



20

【1 5 6 7】

$C_{29}H_{41}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$ (685.76)

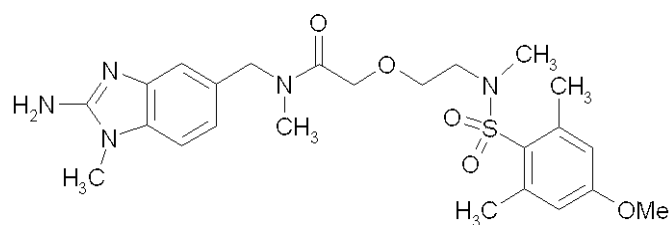
$[M+H]^+ = 572$

HPLC（方法6）：保持時間=2.14分

実施例369

【1 5 6 8】

【化 7 6 3】



30

【1 5 6 9】

$C_{24}H_{33}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$ (617.64)

$[M+H]^+ = 504$

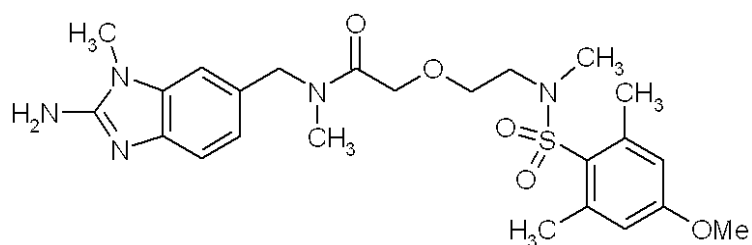
HPLC（方法9）：保持時間=1.61分

実施例370

【1 5 7 0】

40

【化 7 6 4】



【 1 5 7 1】

 $C_{24}H_{33}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$ (617.64)

10

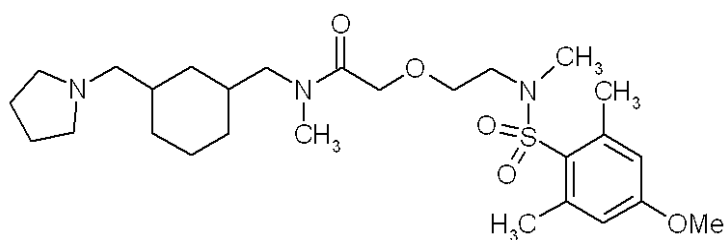
 $[M+H]^+=504$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.59分

実施例371

【 1 5 7 2】

【化 7 6 5】



20

【 1 5 7 3】

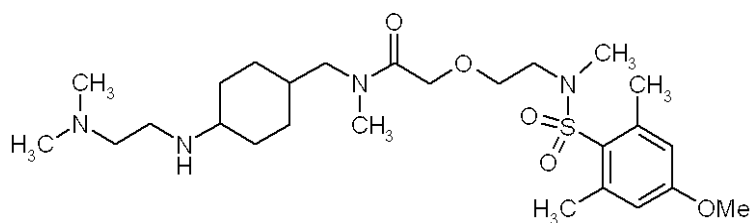
 $C_{27}H_{45}N_3O_5Sx C_2HF_3O_2$ (637.75) $[M+H]^+=524$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.70分

実施例372

【 1 5 7 4】

【化 7 6 6】



30

【 1 5 7 5】

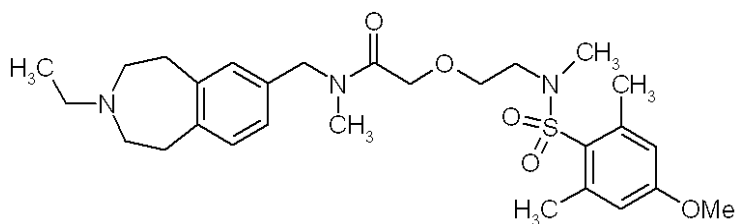
 $C_{26}H_{46}N_4O_5S$ (526.73) $[M+H]^+=527$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.43分

実施例373

【 1 5 7 6】

【化 7 6 7】



40

【 1 5 7 7】

 $C_{28}H_{41}N_3O_5Sx C_2HF_3O_2$ (645.73)

50

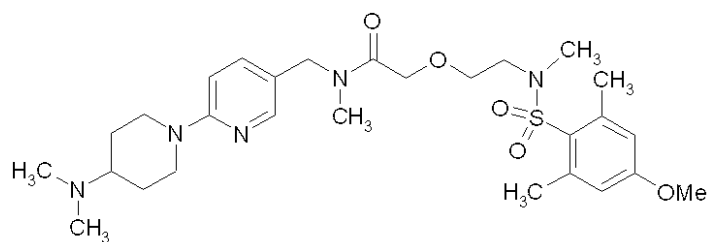
$[M+H]^+=532$

HPLC（方法5）：保持時間=1.56分

実施例374

【1578】

【化768】



10

【1579】

$C_{28}H_{43}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$ (675.76)

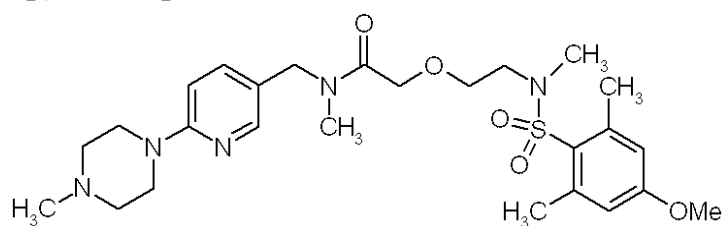
$[M+H]^+=562$

HPLC（方法5）：保持時間=1.41分

実施例375

【1580】

【化769】



20

【1581】

$C_{26}H_{39}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$ (647.71)

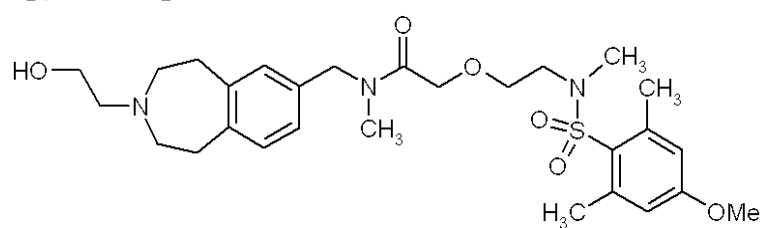
$[M+H]^+=534$

HPLC（方法5）：保持時間=1.42分

実施例376

【1582】

【化770】



30

【1583】

$C_{28}H_{41}N_3O_6S$ (547.71)

$[M+H]^+=548$

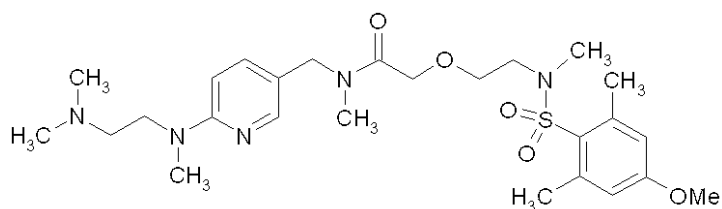
HPLC（方法5）：保持時間=1.53分

実施例377

【1584】

40

【化 7 7 1】



【1 5 8 5】

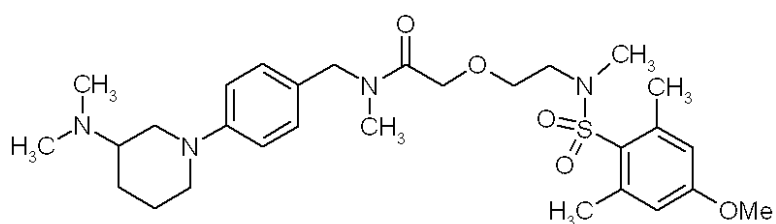
 $C_{26}H_{41}N_5O_5S$ (535.70) $[M+H]^+ = 536$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.42分

実施例378

【1 5 8 6】

【化 7 7 2】



【1 5 8 7】

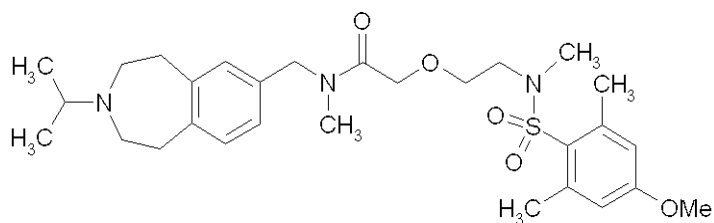
 $C_{29}H_{44}N_4O_5SxHCl$ (597.21) $[M+H]^+ = 561$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.91分

実施例379

【1 5 8 8】

【化 7 7 3】



【1 5 8 9】

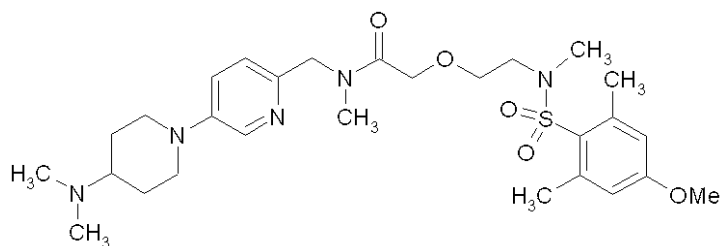
 $C_{29}H_{43}N_3O_5SxC_2HF_3O_2$ (659.76) $[M+H]^+ = 546$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.59分

実施例380

【1 5 9 0】

【化 7 7 4】



【1 5 9 1】

 $C_{28}H_{43}N_5O_5Sx2C_2HF_3O_2$ (789.78) $[M+H]^+ = 562$

10

20

30

40

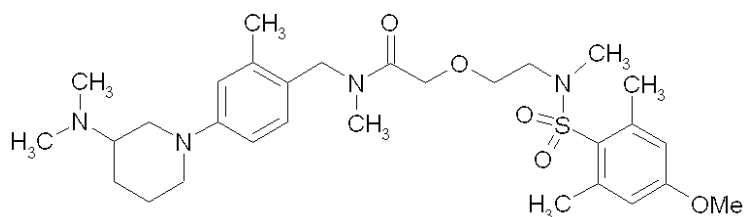
50

HPLC（方法5）：保持時間=1.40分

実施例381

【1592】

【化775】



10

【1593】

$C_{30}H_{46}N_4O_5Sx2HF_3O_2$ (688.80)

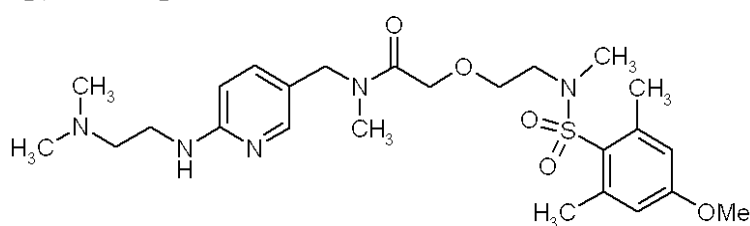
$[M+H]^+=575$

HPLC（方法5）：保持時間=1.56分

実施例382

【1594】

【化776】



20

【1595】

$C_{25}H_{39}N_5O_5Sx2HCl$ (594.60)

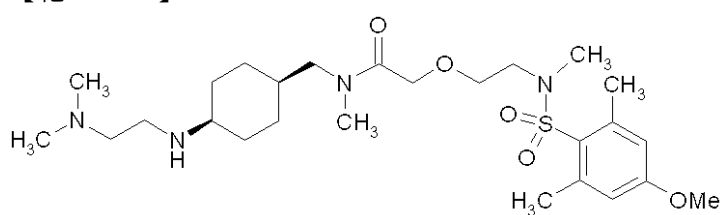
$[M+H]^+=522$

HPLC（方法5）：保持時間=1.40分

実施例383

【1596】

【化777】



30

【1597】

$C_{26}H_{46}N_4O_5Sx2HCl$ (599.65)

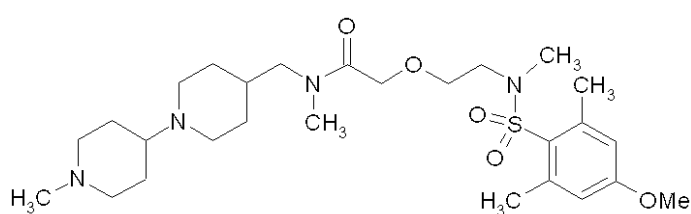
$[M+H]^+=527$

HPLC（方法5）：保持時間=1.41分

実施例384

【1598】

【化778】



40

【1599】

50

$C_{27}H_{46}N_4O_5SxHCl$ (575.20)

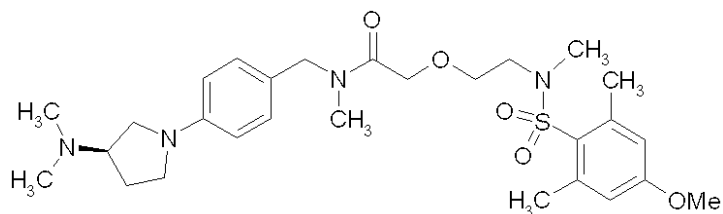
$[M+H]^+=539$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.35

実施例385

【1600】

【化779】



10

【1601】

$C_{28}H_{42}N_4O_5SxHCl$ (583.18)

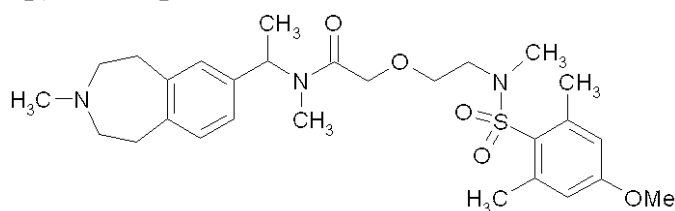
$[M+H]^+=547$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.32

実施例386

【1602】

【化780】



20

【1603】

$C_{28}H_{41}N_3O_5SxHCl$ (568.17)

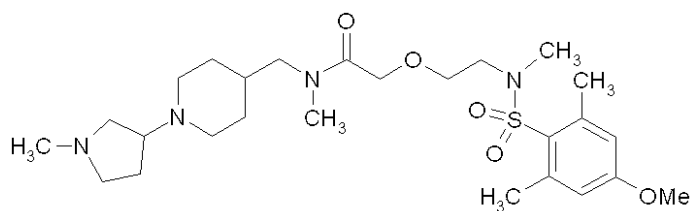
$[M+H]^+=532$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.35

実施例387

【1604】

【化781】



30

【1605】

$C_{26}H_{44}N_4O_5SxHCl$ (561.18)

$[M+H]^+=525$

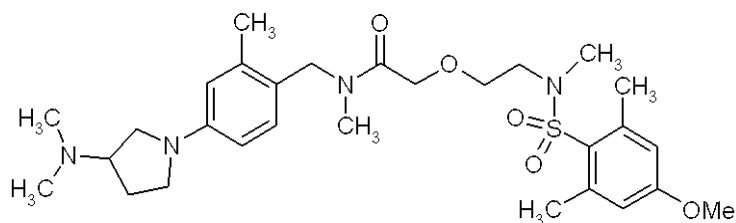
DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.12

実施例388

【1606】

40

【化 7 8 2】



【 1 6 0 7】

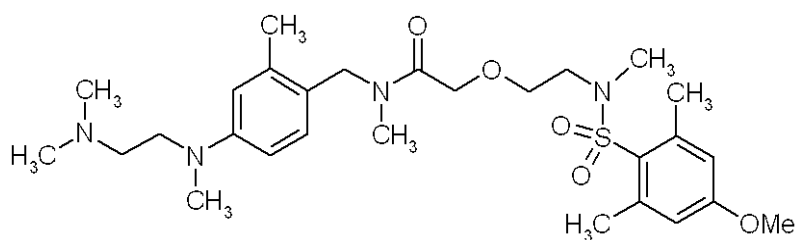
 $C_{29}H_{44}N_4O_5SxHCl$ (597.21) $[M+H]^+=561$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.30

実施例389

【 1 6 0 8】

【化 7 8 3】



【 1 6 0 9】

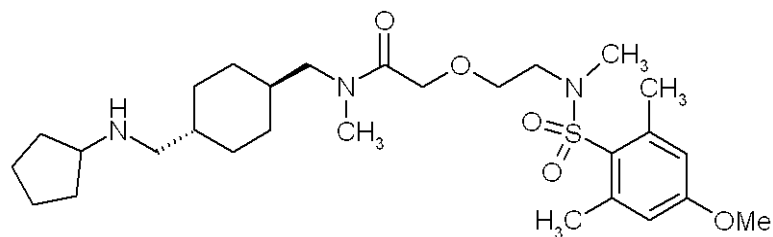
 $C_{28}H_{44}N_4O_5SxHCl$ (585.20) $[M+H]^+=549$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.15

実施例390

【 1 6 1 0】

【化 7 8 4】



【 1 6 1 1】

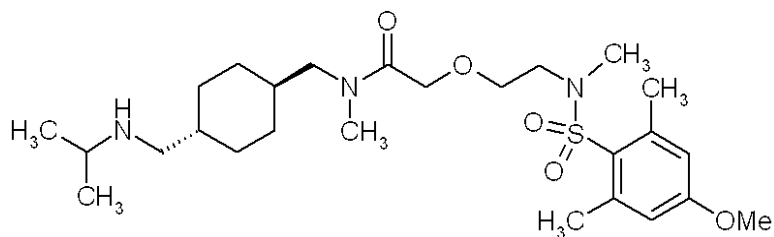
 $C_{28}H_{47}N_3O_5SxHCl$ (574.22) $[M+H]^+=538$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.05

実施例391

【 1 6 1 2】

【化 7 8 5】



【 1 6 1 3】

$[M+H]^+ = 512$

实施例392

【化 7 8 6】



$[M+H]^+ = 510$

实施例393

【化 7 8 7】


$$[M+H]^+ = 511$$

30

实施例394

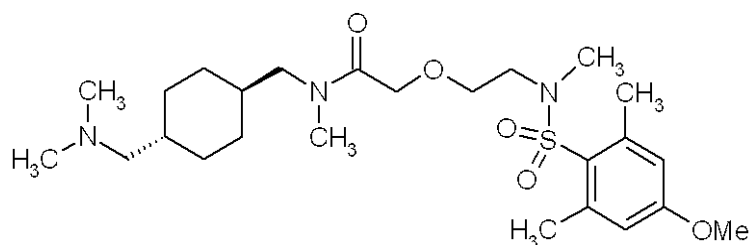
【化 7 8 8】


$$[M+H]^+ = 511$$

实施例395

□ □ □ □ □ □

【化 7 8 9】



【 1 6 2 1】

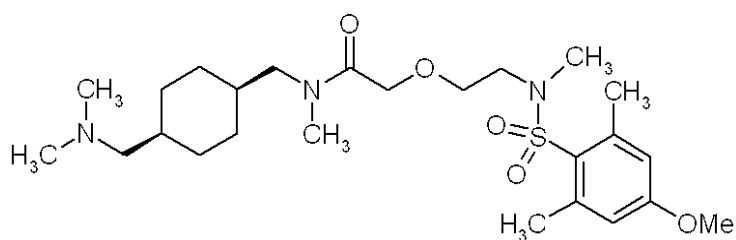
 $C_{25}H_{43}N_3O_5SxHCl$ (534.15) $[M+H]^+=498$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.58

実施例396

【 1 6 2 2】

【化 7 9 0】



【 1 6 2 3】

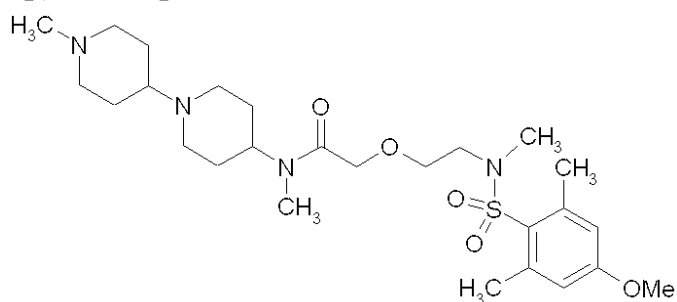
 $C_{25}H_{43}N_3O_5SxHCl$ (534.15) $[M+H]^+=498$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.57

実施例397

【 1 6 2 4】

【化 7 9 1】



【 1 6 2 5】

 $C_{26}H_{44}N_4O_5Sx2HCl$ (597.64) $[M+H]^+=525$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.52

実施例398

【 1 6 2 6】

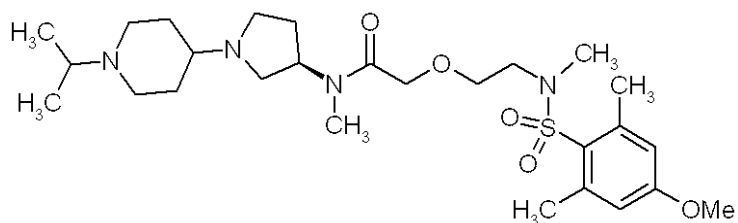
10

20

30

40

【化 7 9 2】



【 1 6 2 7】

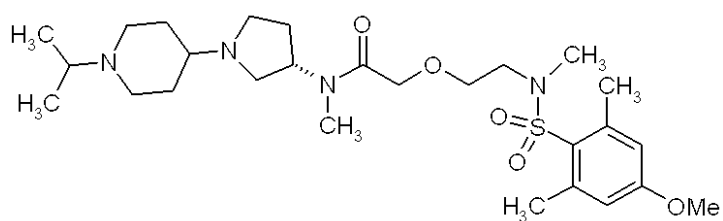
 $C_{27}H_{46}N_4O_5Sx2HCl$ (611.67) $[M+H]^+=539$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.45分

実施例399

【 1 6 2 8】

【化 7 9 3】



【 1 6 2 9】

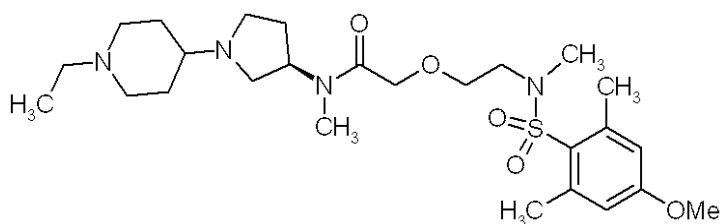
 $C_{27}H_{46}N_4O_5Sx2HCl$ (611.67) $[M+H]^+=539$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.35分

実施例400

【 1 6 3 0】

【化 7 9 4】



【 1 6 3 1】

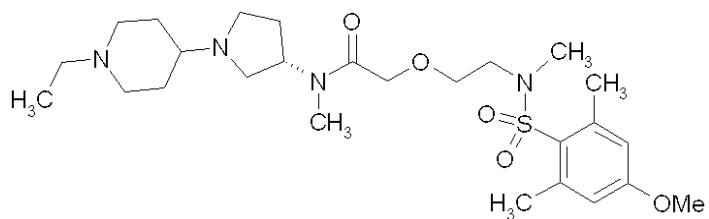
 $C_{26}H_{44}N_4O_5Sx2HCl$ (597.64) $[M+H]^+=525$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.3分

実施例401

【 1 6 3 2】

【化 7 9 5】



【 1 6 3 3】

 $C_{26}H_{44}N_4O_5Sx2HCl$ (597.64)

10

20

30

40

50

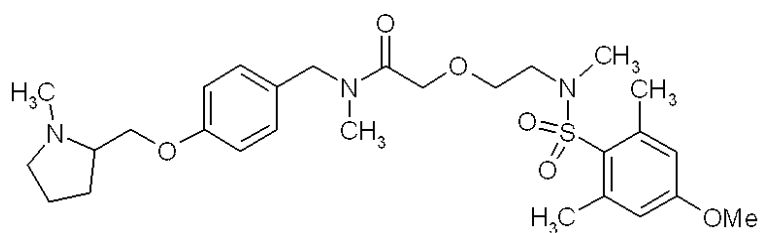
$[M+H]^+=525$

HPLC（方法12）：保持時間=2.3分

実施例402

【1 6 3 4】

【化 7 9 6】



10

【1 6 3 5】

$C_{28}H_{41}N_3O_6S$ (547.71)

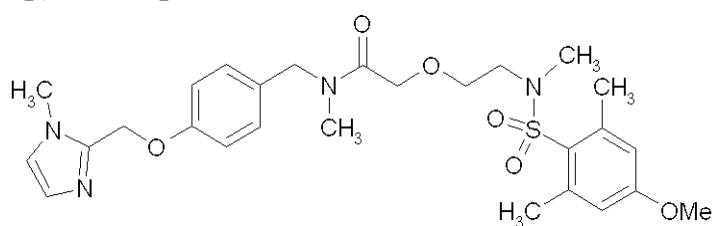
$[M+H]^+=548$

HPLC（方法9）：保持時間=1.7分

実施例403

【1 6 3 6】

【化 7 9 7】



20

【1 6 3 7】

$C_{27}H_{36}N_4O_6S$ (544.66)

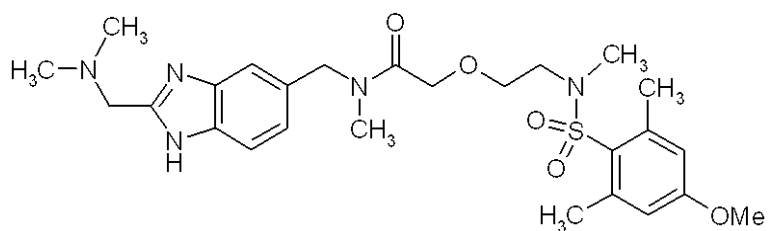
$[M+H]^+=545$

HPLC（方法9）：保持時間=1.69分

実施例404

【1 6 3 8】

【化 7 9 8】



30

【1 6 3 9】

$C_{26}H_{37}N_5O_5S$ (531.67)

$[M+H]^+=532$

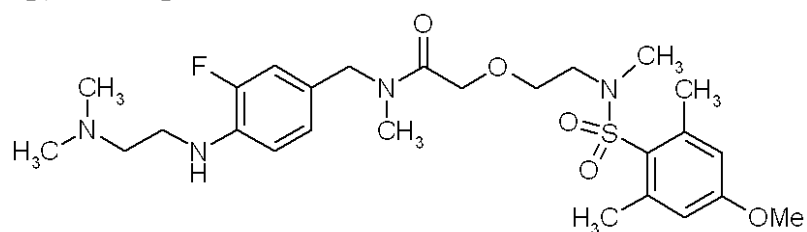
HPLC（方法6）：保持時間=1.56分

実施例405

【1 6 4 0】

40

【化 7 9 9】



【 1 6 4 1】

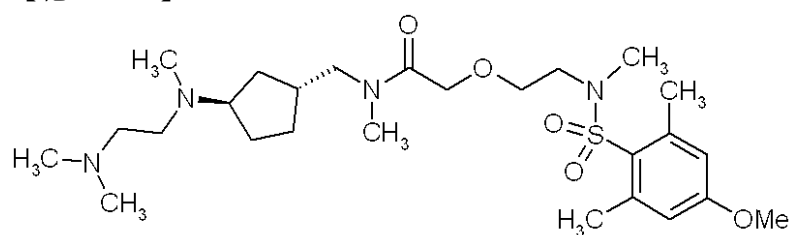
 $C_{26}H_{39}FN_4O_5S$ (538.68) $[M+H]^+=539$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.60分

実施例406

【 1 6 4 2】

【化 8 0 0】



【 1 6 4 3】

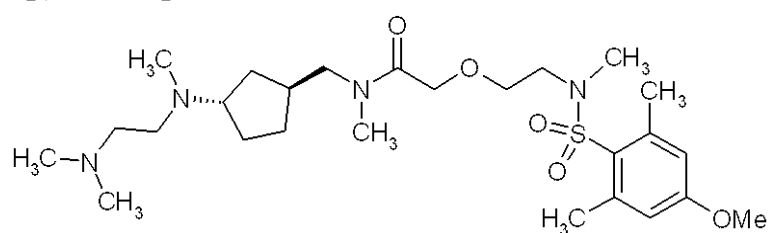
 $C_{26}H_{46}N_4O_5S \cdot 2HCl$ (599.65) $[M+H]^+=527$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.78分

実施例407

【 1 6 4 4】

【化 8 0 1】



【 1 6 4 5】

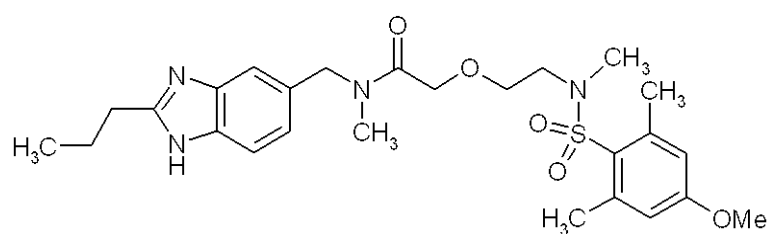
 $C_{26}H_{46}N_4O_5S \cdot 2HCl$ (599.65) $[M+H]^+=527$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.77分

実施例408

【 1 6 4 6】

【化 8 0 2】



10

20

30

40

50

【1647】

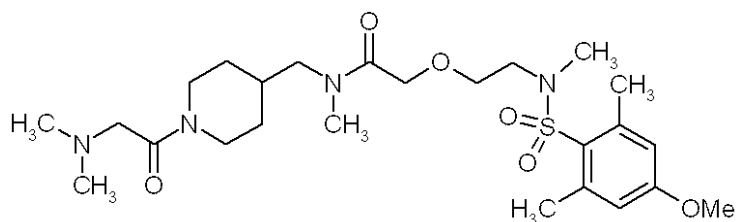
 $C_{26}H_{36}N_4O_5S$ (516.65) $[M+H]^+=517$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.65分

実施例409

【1648】

【化803】



10

【1649】

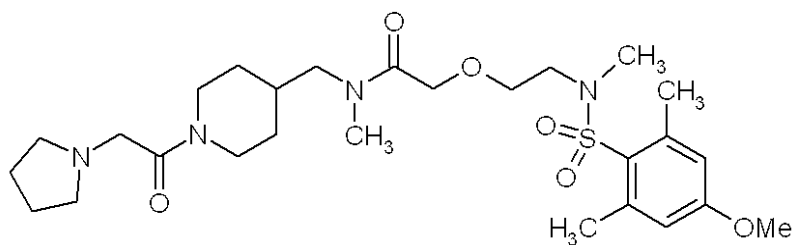
 $C_{25}H_{42}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (640.71) $[M+H]^+=527$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.55分

実施例410

【1650】

【化804】



20

【1651】

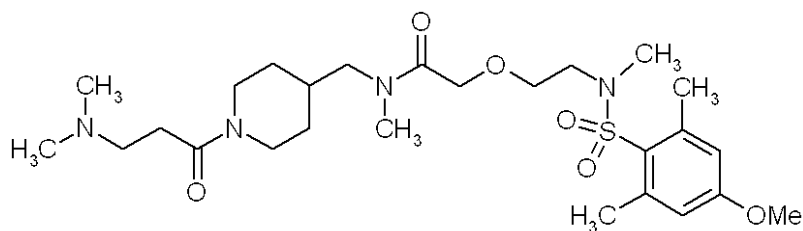
 $C_{27}H_{44}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (666.75) $[M+H]^+=553$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.57分

実施例411

【1652】

【化805】



30

40

【1653】

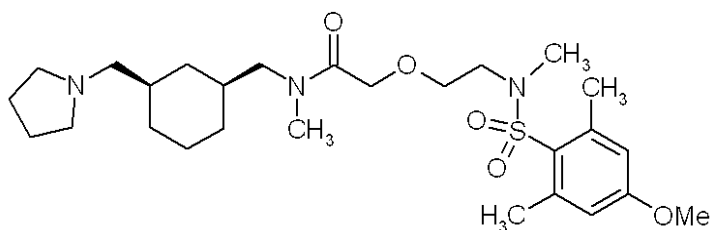
 $C_{26}H_{44}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (654.74) $[M+H]^+=541$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.57分

実施例412

【1654】

【化 8 0 6】



【 1 6 5 5 】

$$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5\text{SxC}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \quad (637.75)$$

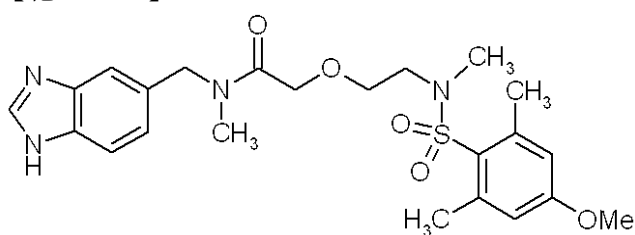
$[M+H]^+ = 524$

HPLC（方法6）：保持時間=1.71分

实施例413

【 1 6 5 6 】

【化 8 0 7】



【 1 6 5 7 】

$$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \quad (474.57)$$

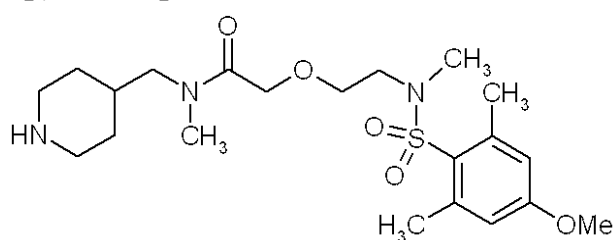
$[M+H]^+ = 475$

HPLC（方法9）：保持時間=1.53分

实施例414

【 1 6 5 8 】

【化 8 0 8】



【 1 6 5 9 】

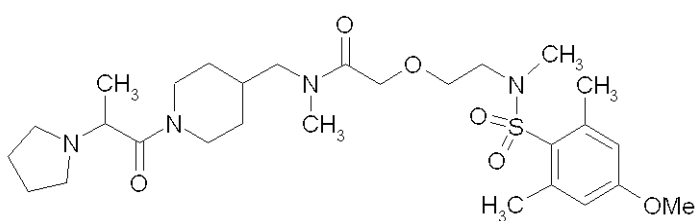
$$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \quad (441.59)$$
 $[M+H]^+ = 442$

HPLC（方法9）：保持時間=1.48分

实施例415

【 1 6 6 0 】

【化 8 0 9】



【 1 6 6 1 】

$C_{28}H_{46}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (680.78)

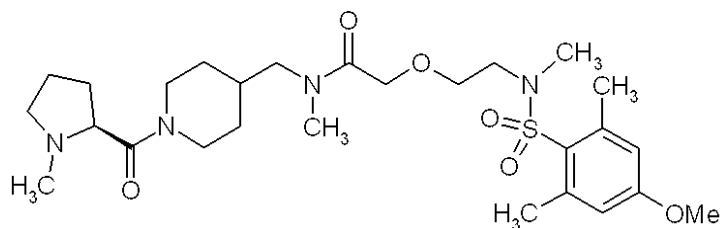
$[M+H]^+=567$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.60分

実施例416

【1 6 6 2】

【化 8 1 0】



10

【1 6 6 3】

$C_{27}H_{44}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (666.75)

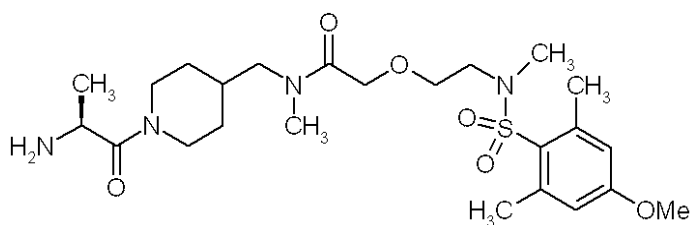
$[M+H]^+=553$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.57分

実施例417

【1 6 6 4】

【化 8 1 1】



20

【1 6 6 5】

$C_{24}H_{40}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (626.69)

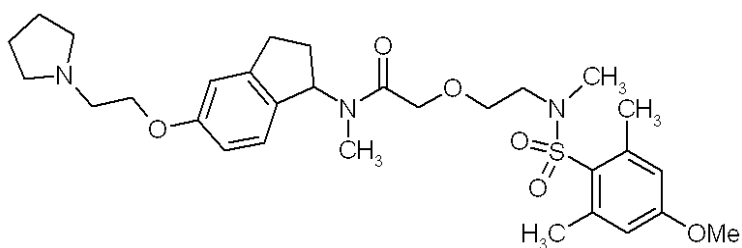
$[M+H]^+=513$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.53分

実施例418

【1 6 6 6】

【化 8 1 2】



30

【1 6 6 7】

$C_{30}H_{43}N_3O_6SxCH_2O_2$ (619.77)

$[M+H]^+=574$

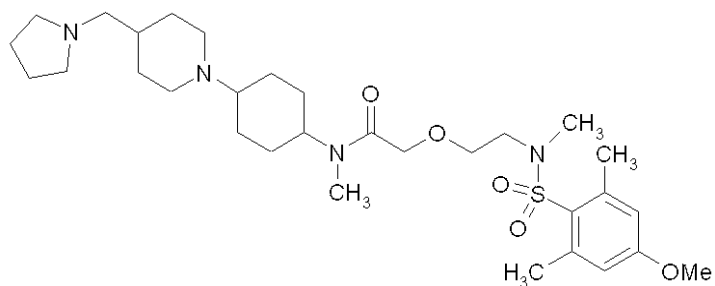
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.73分

実施例419

【1 6 6 8】

40

【化 8 1 3】



【 1 6 6 9】

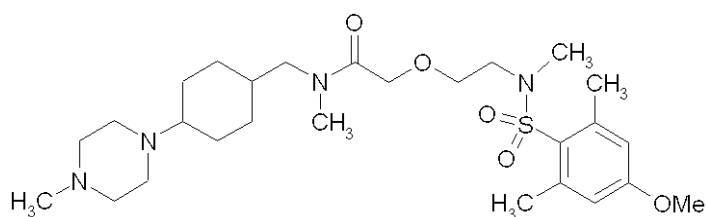
 $C_{31}H_{52}N_4O_5Sx C_2HF_3O_2$ (706.86) $[M+H]^+ = 593$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.34分

実施例420

【 1 6 7 0】

【化 8 1 4】



【 1 6 7 1】

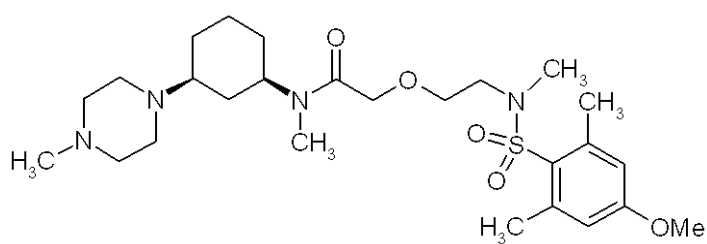
 $C_{27}H_{46}N_4O_5S$ (538.74) $[M+H]^+ = 539$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.43分

実施例421

【 1 6 7 2】

【化 8 1 5】



【 1 6 7 3】

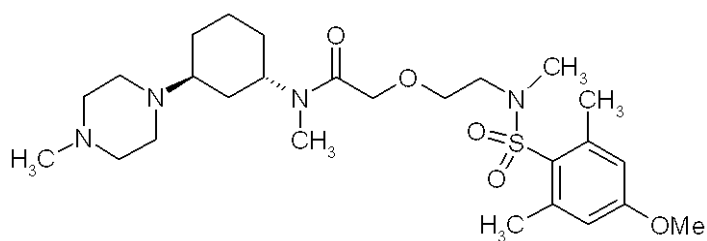
 $C_{26}H_{44}N_4O_5Sx C_2HF_3O_2$ (638.74) $[M+H]^+ = 525$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.53分

実施例422

【 1 6 7 4】

【化 8 1 6】



10

20

30

40

50

【 1 6 7 5 】

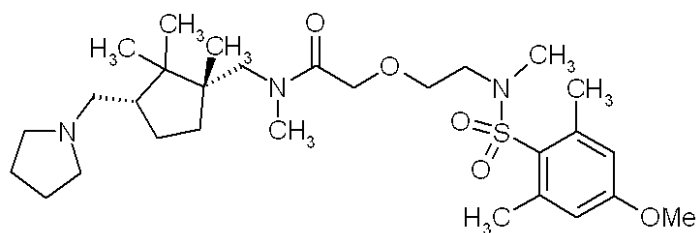
 $C_{26}H_{44}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (638.74) $[M+H]^+=525$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.41分

実施例423

【 1 6 7 6 】

【化 8 1 7 】



10

【 1 6 7 7 】

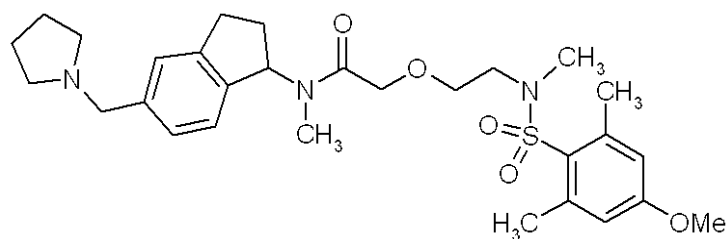
 $C_{29}H_{49}N_3O_5SxC_2HF_3O_2$ (665.81) $[M+H]^+=552$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.74分

実施例424

【 1 6 7 8 】

【化 8 1 8 】



20

【 1 6 7 9 】

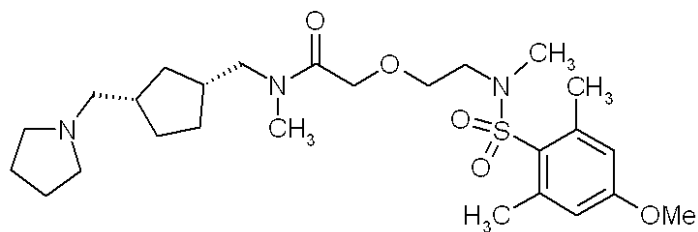
 $C_{29}H_{41}N_3O_5S$ (543.72) $[M+H]^+=544$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.73分

実施例425

【 1 6 8 0 】

【化 8 1 9 】



30

【 1 6 8 1 】

 $C_{26}H_{43}N_3O_5SxC_2HF_3O_2$ (623.73) $[M+H]^+=510$

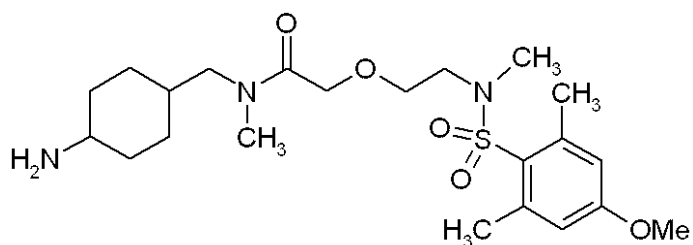
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.63分

実施例426

【 1 6 8 2 】

40

【化 8 2 0】



【 1 6 8 3】

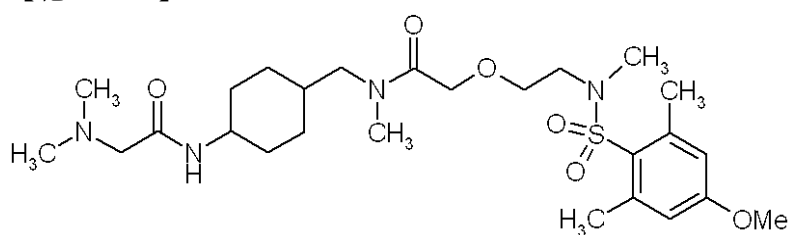
 $C_{22}H_{37}N_3O_5S$ (455.61) $[M+H]^+=456$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.55分

実施例427

【 1 6 8 4】

【化 8 2 1】



【 1 6 8 5】

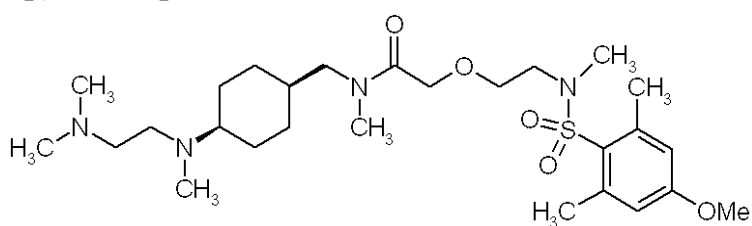
 $C_{26}H_{44}N_4O_6S$ (540.72) $[M+H]^+=541$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.59分

実施例428

【 1 6 8 6】

【化 8 2 2】



【 1 6 8 7】

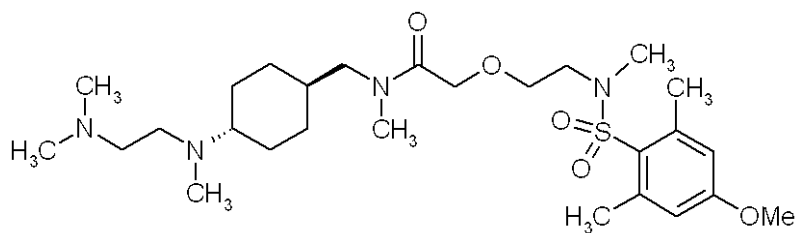
 $C_{27}H_{48}N_4O_5S \cdot 2HCl$ (613.68) $[M+H]^+=541$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.65分

実施例429

【 1 6 8 8】

【化 8 2 3】



【 1 6 8 9】

10

20

30

40

50

$C_{27}H_{48}N_4O_5Sx2HCl$ (613.68)

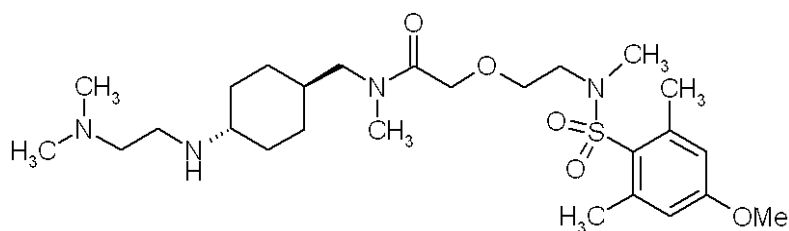
$[M+H]^+=541$

HPLC (方法11) : 保持時間=1.64分

実施例430

【1 6 9 0】

【化 8 2 4】



10

【1 6 9 1】

$C_{26}H_{46}N_4O_5Sx2C_2HF_3O_2$ (754.78)

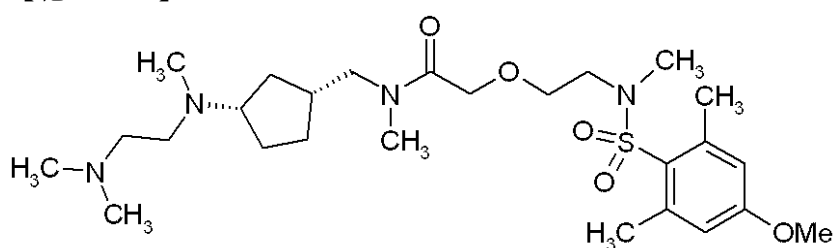
$[M+H]^+=527$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.16分

実施例431

【1 6 9 2】

【化 8 2 5】



20

【1 6 9 3】

$C_{26}H_{46}N_4O_5Sx2HCl$ (599.65)

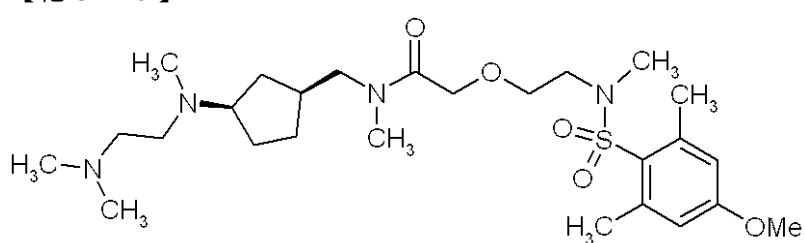
$[M+H]^+=527$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.82分

実施例432

【1 6 9 4】

【化 8 2 6】



30

【1 6 9 5】

$C_{26}H_{46}N_4O_5Sx2HCl$ (599.65)

$[M+H]^+=527$

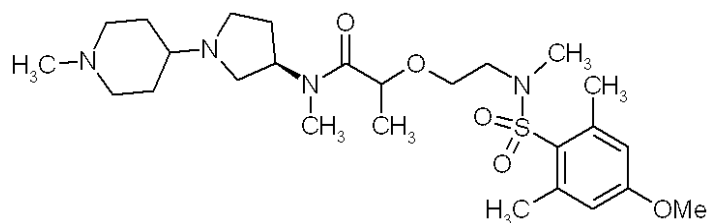
HPLC (方法 7) : 保持時間=1.82分

実施例433

【1 6 9 6】

40

【化 8 2 7】



【 1 6 9 7】

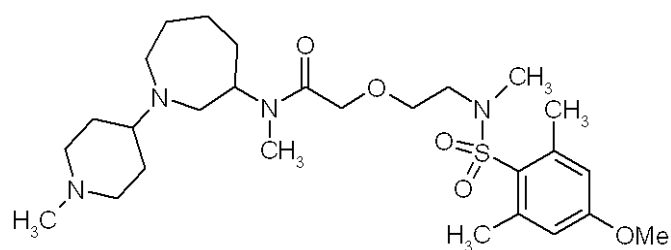
 $C_{26}H_{44}N_4O_5S \cdot 2HCl$ (597.64) $[M+H]^+ = 525$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.3分

実施例434

【 1 6 9 8】

【化 8 2 8】



【 1 6 9 9】

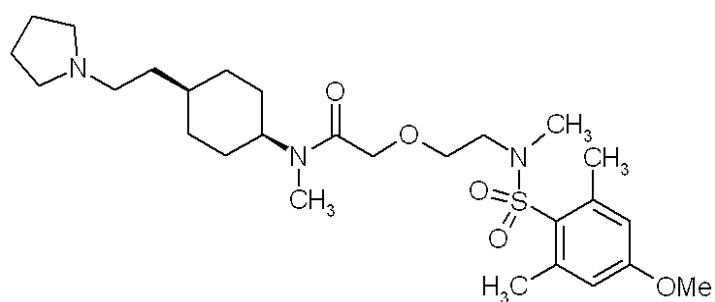
 $C_{27}H_{46}N_4O_5S \cdot 2HCl$ (611.67) $[M+H]^+ = 539$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.65

実施例435

【 1 7 0 0】

【化 8 2 9】



【 1 7 0 1】

 $C_{27}H_{45}N_3O_5S$ (523.73) $[M+H]^+ = 524$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.29分

実施例436

【 1 7 0 2】

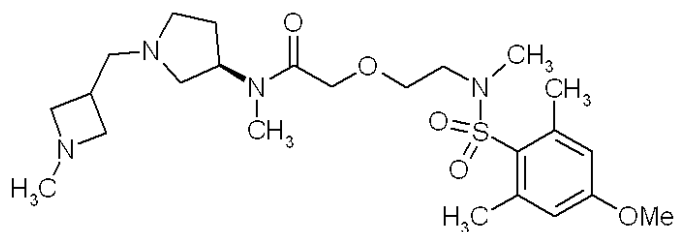
10

20

30

40

【化 8 3 0】



【 1 7 0 3】

 $C_{24}H_{40}N_4O_5SxCH_2O_2$ (542.69)

10

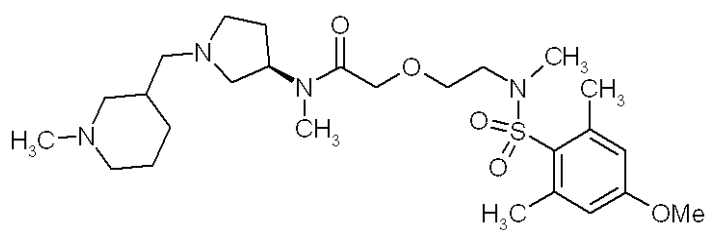
 $[M+H]^+=497$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.25分

実施例437

【 1 7 0 4】

【化 8 3 1】



20

【 1 7 0 5】

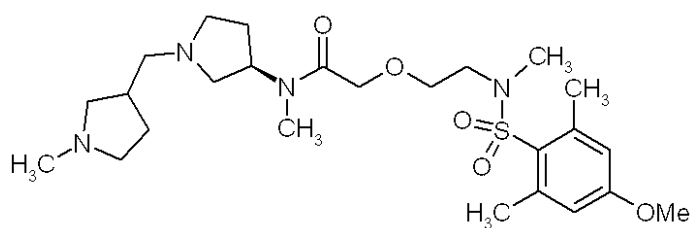
 $C_{26}H_{44}N_4O_5SxCH_2O_2$ (570.74) $[M+H]^+=525$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.31分

実施例438

【 1 7 0 6】

【化 8 3 2】



30

【 1 7 0 7】

 $C_{25}H_{42}N_4O_5SxCH_2O_2$ (556.72) $[M+H]^+=511$

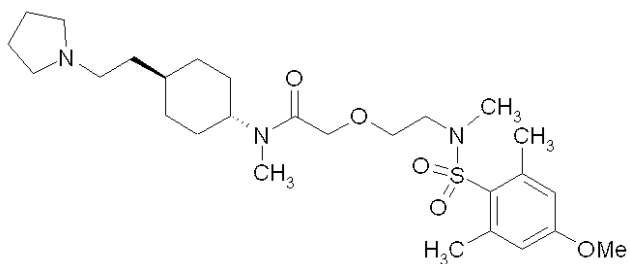
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.31分

実施例439

【 1 7 0 8】

40

【化 8 3 3】



【1 7 0 9】

10

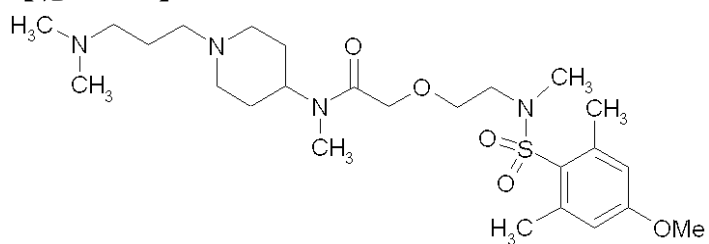
 $C_{27}H_{45}N_3O_5S$ (523.73) $[M+H]^+ = 524$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.67分

実施例440

【1 7 1 0】

【化 8 3 4】



20

【1 7 1 1】

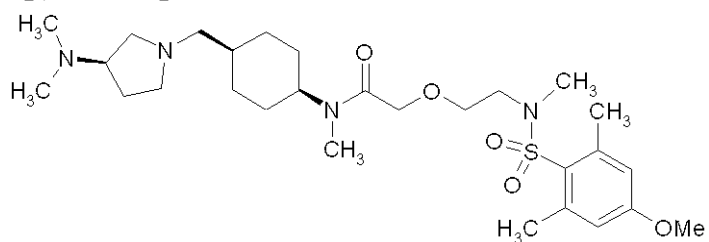
 $C_{25}H_{44}N_4O_5Sx C_2HF_3O_2$ (626.73) $[M+H]^+ = 513$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.29分

実施例441

【1 7 1 2】

【化 8 3 5】



30

【1 7 1 3】

 $C_{28}H_{48}N_4O_5Sx 2HCl$ (625.69) $[M+H]^+ = 553$

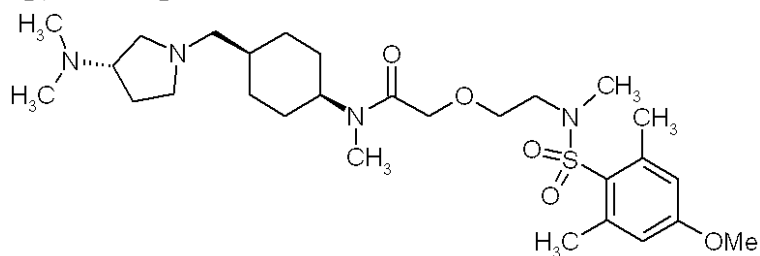
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.35分

実施例442

【1 7 1 4】

40

【化 8 3 6】



【 1 7 1 5】

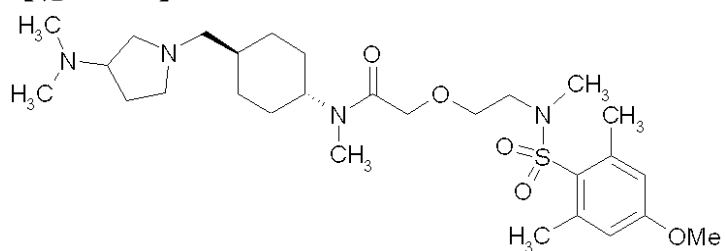
 $C_{28}H_{48}N_4O_5S \cdot 2HCl$ (625.69) $[M+H]^+ = 553$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.32分

実施例443

【 1 7 1 6】

【化 8 3 7】



【 1 7 1 7】

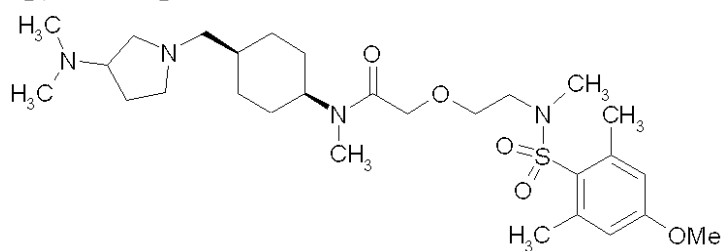
 $C_{28}H_{48}N_4O_5S$ (552.77) $[M+H]^+ = 553$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.37分

実施例444

【 1 7 1 8】

【化 8 3 8】



【 1 7 1 9】

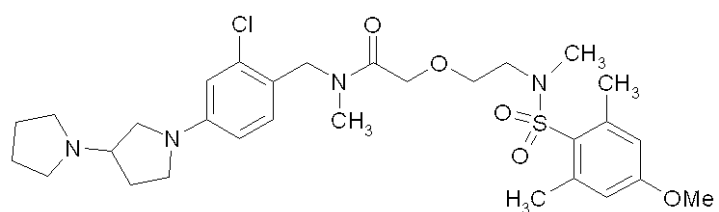
 $C_{28}H_{48}N_4O_5S \cdot CH_2O_2$ (598.80) $[M+H]^+ = 553$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.35分

実施例445

【 1 7 2 0】

【化 8 3 9】



【 1 7 2 1】

$C_{30}H_{43}ClN_4O_5S$ (607.21)

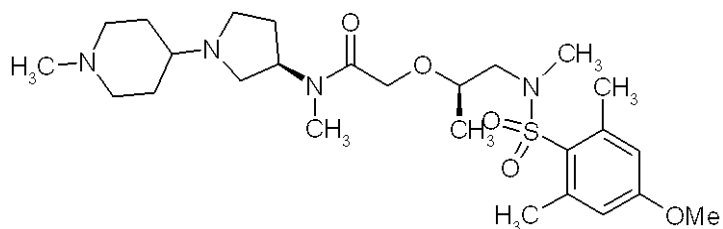
$[M+H]^+ = 608$

HPLC (方法6) : 保持時間=1.80分

実施例446

【1 7 2 2】

【化 8 4 0】



10

【1 7 2 3】

$C_{26}H_{44}N_4O_5S \cdot 2HCl$ (597.64)

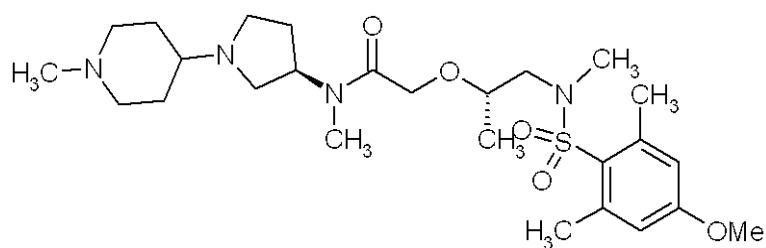
$[M+H]^+ = 525$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.4分

実施例447

【1 7 2 4】

【化 8 4 1】



20

【1 7 2 5】

$C_{26}H_{44}N_4O_5S \cdot 2HCl$ (597.64)

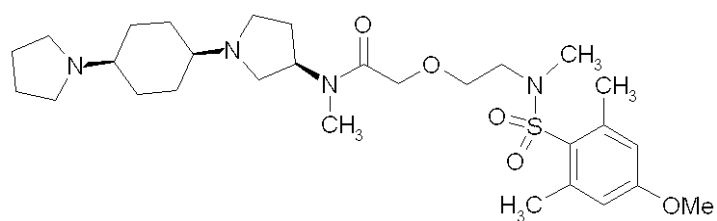
$[M+H]^+ = 525$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.4分

実施例448

【1 7 2 6】

【化 8 4 2】



40

【1 7 2 7】

$C_{29}H_{48}N_4O_5S \cdot 2HCl$ (637.70)

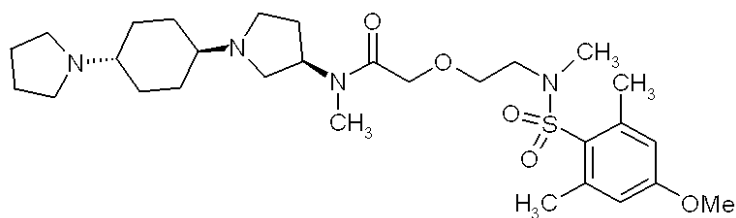
$[M+H]^+ = 565$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.3分

実施例449

【1 7 2 8】

【化 8 4 3】



【 1 7 2 9】

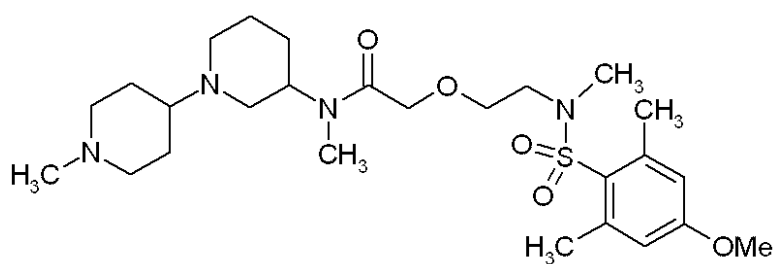
 $C_{29}H_{48}N_4O_5Sx2HCl$ (637.70) $[M+H]^+=565$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.92分

実施例450

【 1 7 3 0】

【化 8 4 4】



【 1 7 3 1】

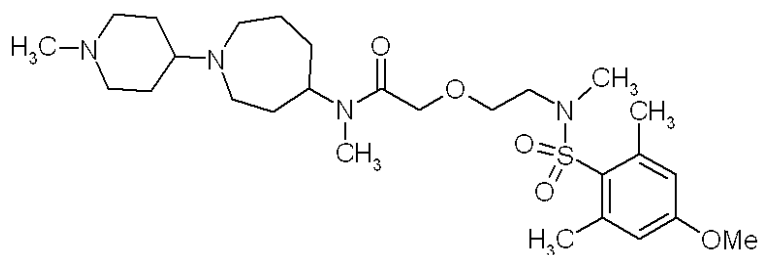
 $C_{26}H_{44}N_4O_5Sx2HCl$ (597.64) $[M+H]^+=525$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.60

実施例451

【 1 7 3 2】

【化 8 4 5】



【 1 7 3 3】

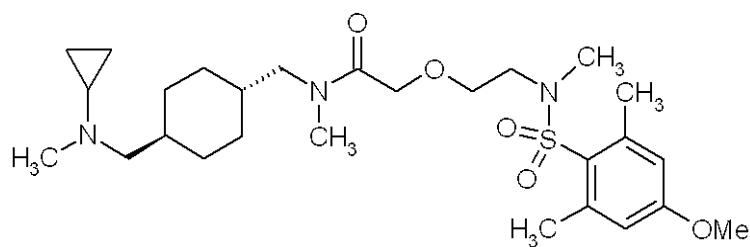
 $C_{27}H_{46}N_4O_5Sx2HCl$ (611.67) $[M+H]^+=539$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.62

実施例452

【 1 7 3 4】

【化 8 4 6】



10

20

30

40

50

【 1 7 3 5 】

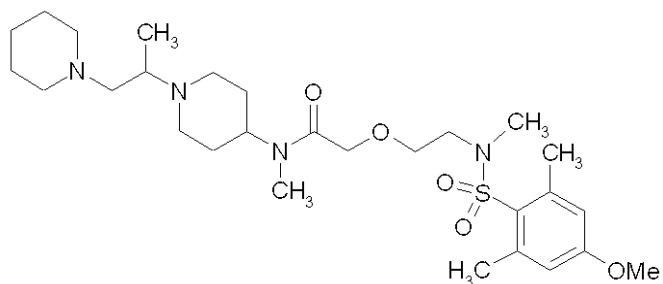
 $C_{27}H_{45}N_3O_5SxHCl$ (560.19) $[M+H]^+=524$

HPLC (方法12) : 保持時間=3.01分

実施例453

【 1 7 3 6 】

【化 8 4 7 】



10

【 1 7 3 7 】

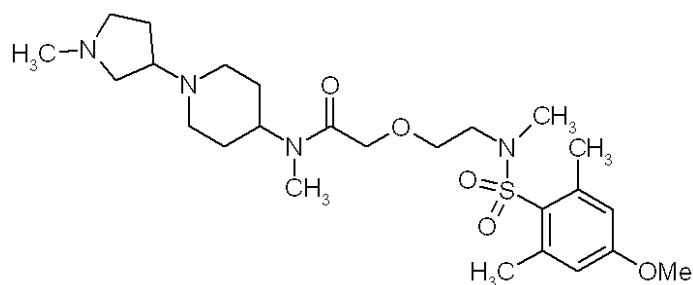
 $C_{28}H_{48}N_4O_5Sx2HCl$ (625.69) $[M+H]^+=553$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.45分

実施例454

【 1 7 3 8 】

【化 8 4 8 】



20

30

【 1 7 3 9 】

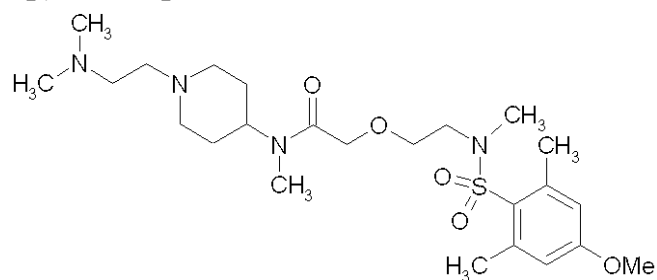
 $C_{25}H_{42}N_4O_5Sx2HCl$ (583.61) $[M+H]^+=511$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.33分

実施例455

【 1 7 4 0 】

【化 8 4 9 】



40

【 1 7 4 1 】

 $C_{24}H_{42}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (612.70) $[M+H]^+=499$

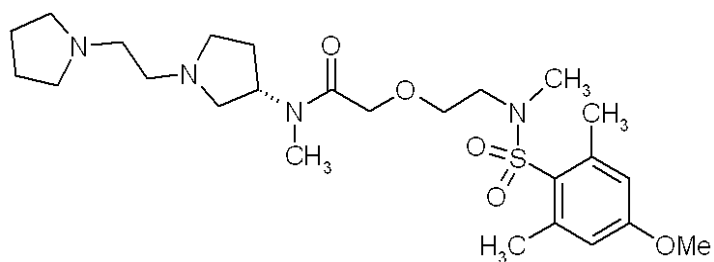
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.32分

実施例456

50

【 1 7 4 2 】

【化 8 5 0】



10

【 1 7 4 3 】

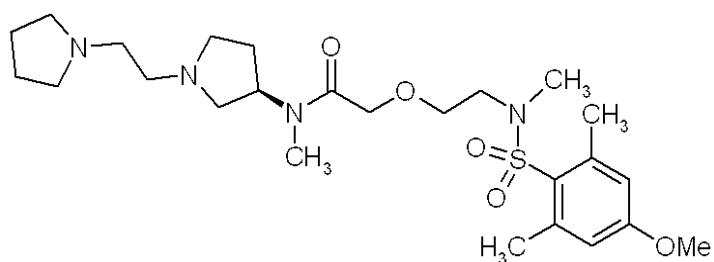
 $C_{25}H_{42}N_4O_5Sx2C_2HF_3O_2$ (738.74) $[M+H]^+=511$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.24分

実施例457

【 1 7 4 4 】

【化 8 5 1】



20

【 1 7 4 5 】

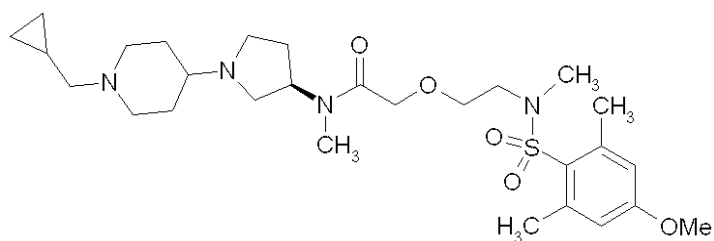
 $C_{25}H_{42}N_4O_5Sx2C_2HF_3O_2$ (738.74) $[M+H]^+=511$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.27分

実施例458

【 1 7 4 6 】

【化 8 5 2】



30

【 1 7 4 7 】

 $C_{28}H_{46}N_4O_5SxCH_2O_2$ (596.78) $[M+H]^+=551$

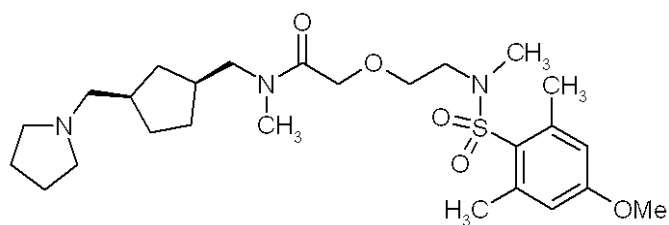
HPLC (方法 6) : 保持時間=1.31分

実施例459

【 1 7 4 8 】

40

【化 8 5 3】



【 1 7 4 9】

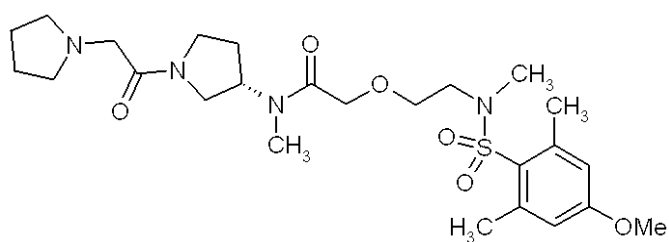
 $C_{26}H_{43}N_3O_5Sx C_2HF_3O_2$ (623.73) $[M+H]^+ = 510$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.62分

実施例460

【 1 7 5 0】

【化 8 5 4】



【 1 7 5 1】

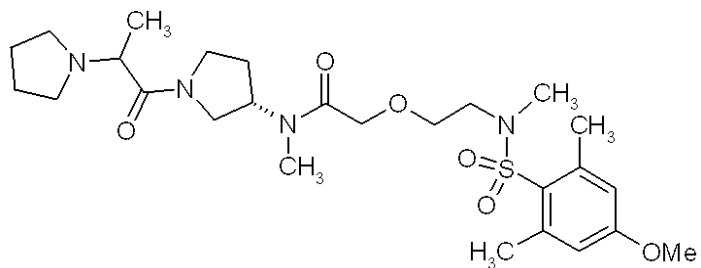
 $C_{25}H_{40}N_4O_6Sx C_2HF_3O_2$ (638.70) $[M+H]^+ = 525$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.49分

実施例461

【 1 7 5 2】

【化 8 5 5】



【 1 7 5 3】

 $C_{26}H_{42}N_4O_6Sx C_2HF_3O_2$ (652.72) $[M+H]^+ = 539$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.51分

実施例462

【 1 7 5 4】

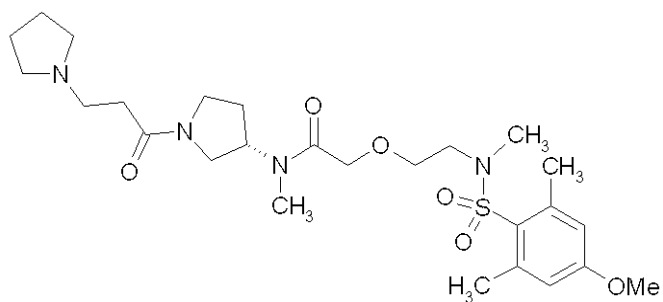
10

20

30

40

【化 8 5 6】



【 1 7 5 5】

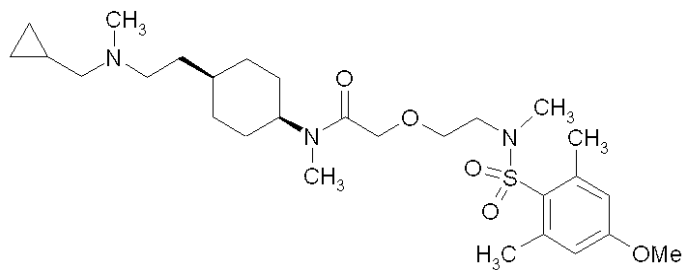
 $C_{26}H_{42}N_4O_6Sx C_2HF_3O_2$ (652.72) $[M+H]^+ = 539$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.52分

実施例463

【 1 7 5 6】

【化 8 5 7】



【 1 7 5 7】

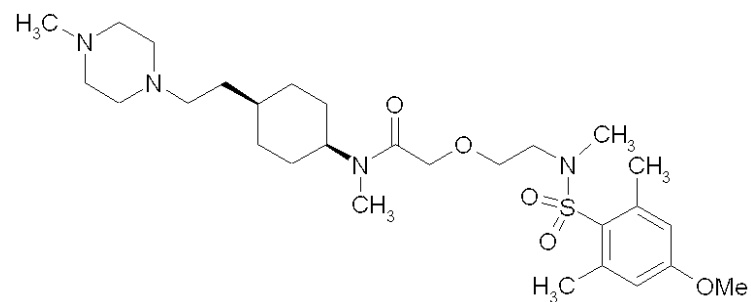
 $C_{28}H_{47}N_3O_5S$ (537.76) $[M+H]^+ = 538$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.71分

実施例464

【 1 7 5 8】

【化 8 5 8】



【 1 7 5 9】

 $C_{28}H_{48}N_4O_5S$ (552.77) $[M+H]^+ = 553$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.39分

実施例465

【 1 7 6 0】

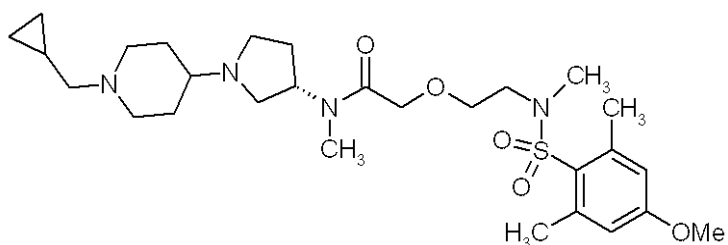
10

20

30

40

【化 8 5 9】



【 1 7 6 1】

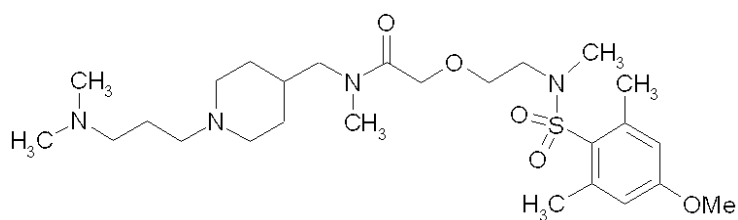
 $C_{28}H_{46}N_4O_5SxCH_2O_2$ (596.78) $[M+H]^+=551$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.32分

実施例466

【 1 7 6 2】

【化 8 6 0】



【 1 7 6 3】

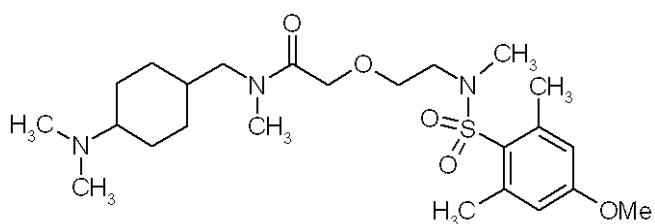
 $C_{26}H_{46}N_4O_5S$ (526.73) $[M+H]^+=527$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.27分

実施例467

【 1 7 6 4】

【化 8 6 1】



【 1 7 6 5】

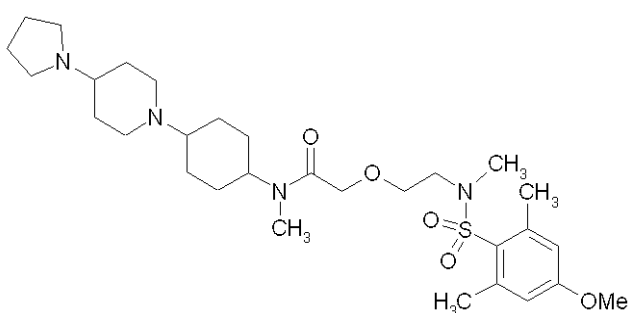
 $C_{24}H_{41}N_3O_5S$ (483.67) $[M+H]^+=484$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.60分

実施例468

【 1 7 6 6】

【化 8 6 2】



10

20

30

40

50

【 1 7 6 7 】

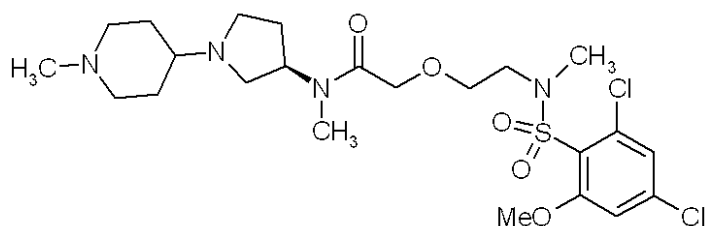
 $C_{30}H_{50}N_4O_5SxCH_2O_2$ (624.83) $[M+H]^+=579$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.31分

実施例469

【 1 7 6 8 】

【化 8 6 3】



10

【 1 7 6 9 】

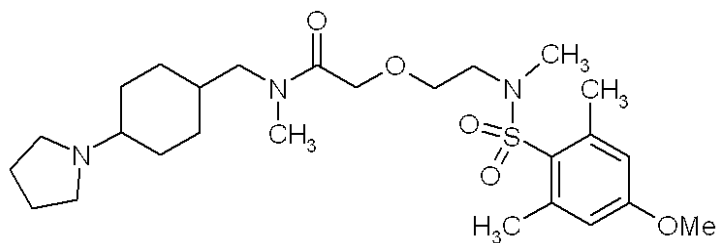
 $C_{23}H_{36}Cl_2N_4O_5S$ (551.53) $[M+H]^+=551/553/555$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.30分

実施例470

【 1 7 7 0 】

【化 8 6 4】



20

【 1 7 7 1 】

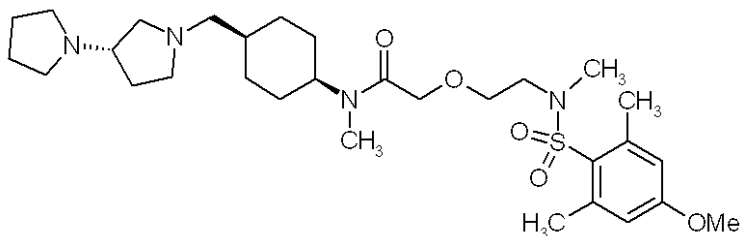
 $C_{26}H_{43}N_3O_5S$ (509.70) $[M+H]^+=510$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.67分

実施例471

【 1 7 7 2 】

【化 8 6 5】



30

40

【 1 7 7 3 】

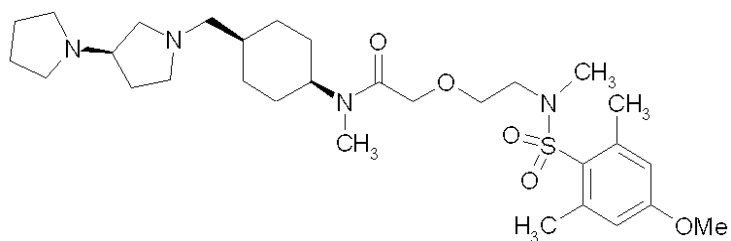
 $C_{30}H_{50}N_4O_5SxCH_2HF_3O_2$ (692.83) $[M+H]^+=579$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.39分

実施例472

【 1 7 7 4 】

【化 8 6 6】



【 1 7 7 5】

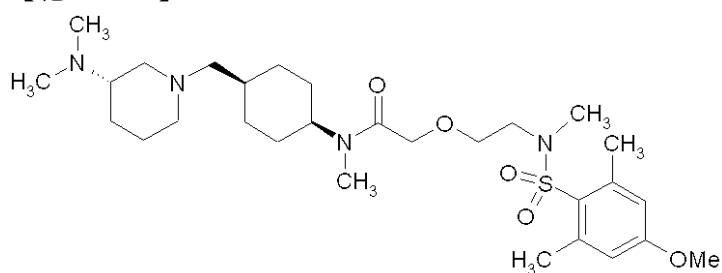
 $C_{30}H_{50}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (692.83) $[M+H]^+=579$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.39分

実施例473

【 1 7 7 6】

【化 8 6 7】



【 1 7 7 7】

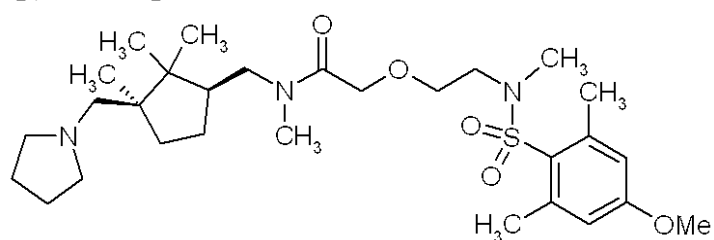
 $C_{29}H_{50}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (680.82) $[M+H]^+=567$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.40分

実施例474

【 1 7 7 8】

【化 8 6 8】



【 1 7 7 9】

 $C_{29}H_{49}N_3O_5S$ (551.78) $[M+H]^+=552$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.72分

実施例475

【 1 7 8 0】

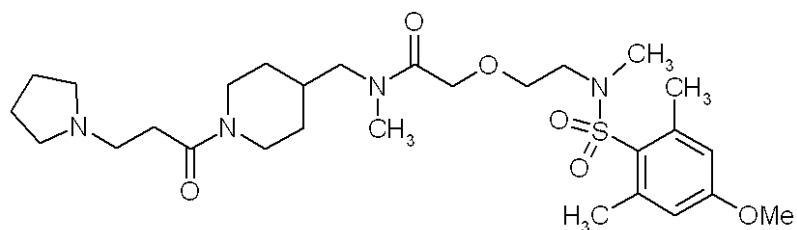
10

20

30

40

【化 8 6 9】



【 1 7 8 1】

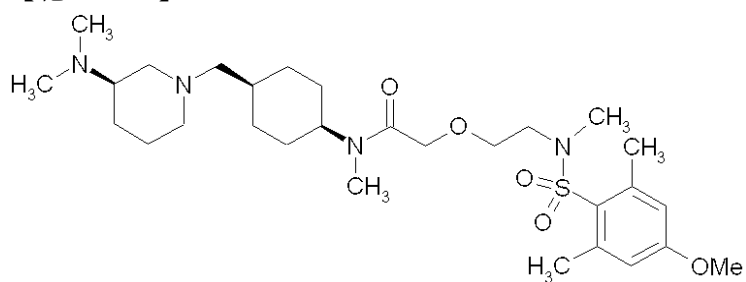
 $C_{28}H_{46}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (680.78) $[M+H]^+=567$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.60分

実施例476

【 1 7 8 2】

【化 8 7 0】



【 1 7 8 3】

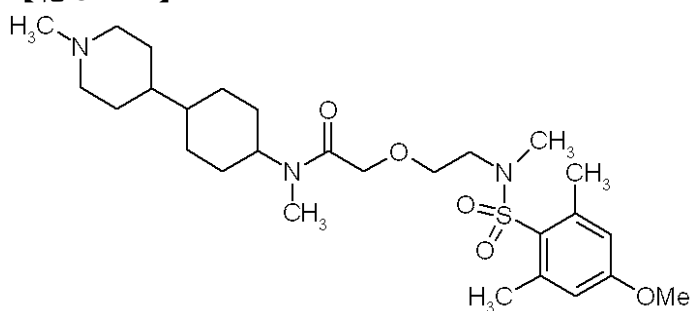
 $C_{29}H_{50}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (680.82) $[M+H]^+=567$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.41分

実施例477

【 1 7 8 4】

【化 8 7 1】



【 1 7 8 5】

 $C_{27}H_{45}N_3O_5SxC_2HF_3O_2$ (637.75) $[M+H]^+=524$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.69分

実施例478

【 1 7 8 6】

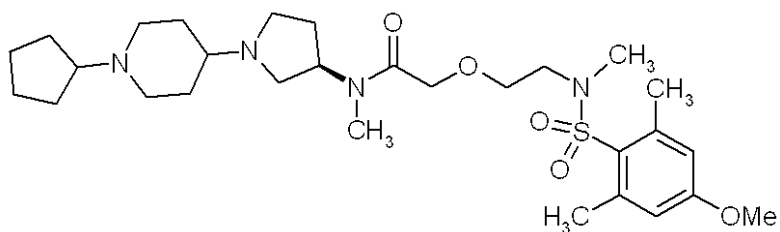
10

20

30

40

【化 8 7 2】



【 1 7 8 7】

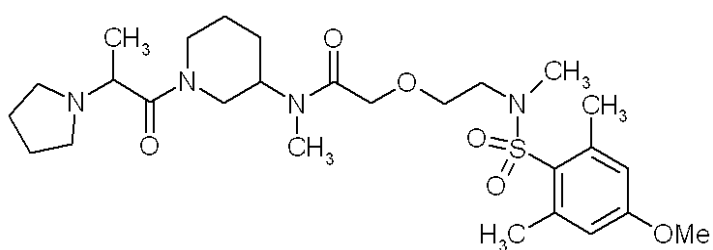
 $C_{29}H_{48}N_4O_5S \cdot 2HCl$ (637.70) $[M+H]^+ = 565$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.4分

実施例479

【 1 7 8 8】

【化 8 7 3】



【 1 7 8 9】

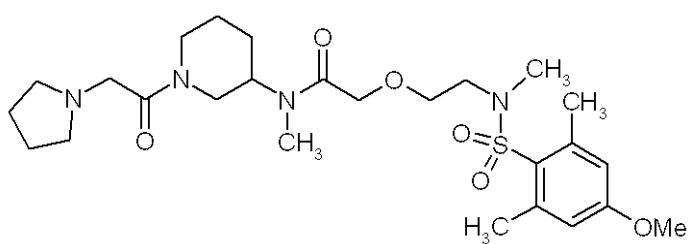
 $C_{27}H_{44}N_4O_6S \cdot C_2HF_3O_2$ (666.75) $[M+H]^+ = 553$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.61分

実施例480

【 1 7 9 0】

【化 8 7 4】



【 1 7 9 1】

 $C_{26}H_{42}N_4O_6S \cdot C_2HF_3O_2$ (652.72) $[M+H]^+ = 539$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.60分

実施例481

【 1 7 9 2】

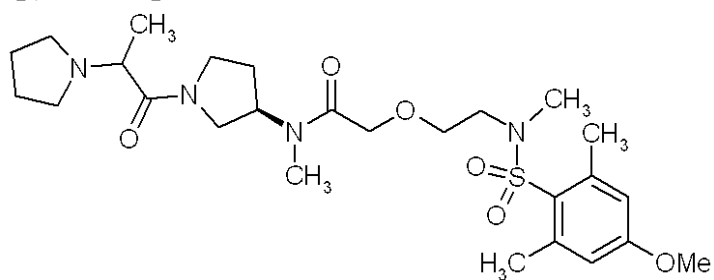
10

20

30

40

【化 8 7 5】



【1 7 9 3】

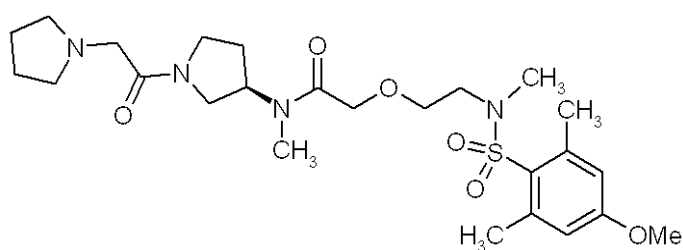
 $C_{26}H_{42}N_4O_6S$ (538.70) $[M+H]^+ = 539$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.47分

実施例482

【1 7 9 4】

【化 8 7 6】



【1 7 9 5】

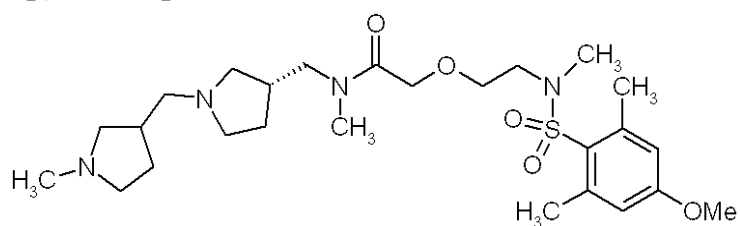
 $C_{25}H_{40}N_4O_6S$ (524.67) $[M+H]^+ = 525$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.48分

実施例575

【1 7 9 6】

【化 8 7 7】



【1 7 9 7】

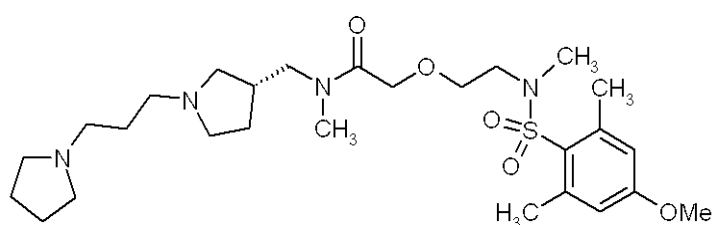
 $C_{26}H_{44}N_4O_5S$ (524.72) $[M+H]^+ = 525$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.30分

実施例576

【1 7 9 8】

【化 8 7 8】



【1 7 9 9】

10

20

30

40

50

$C_{27}H_{46}N_4O_5S$ (538.74)

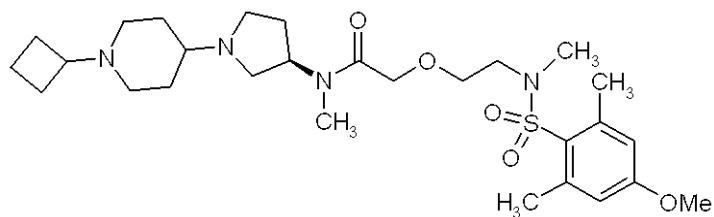
$[M+H]^+ = 539$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.34分

実施例577

【1800】

【化879】



10

【1801】

$C_{28}H_{46}N_4O_5S \cdot 2HCl$ (623.68)

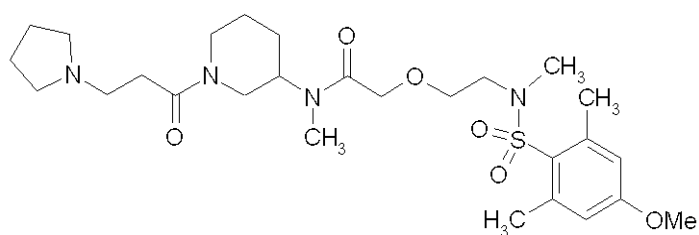
$[M+H]^+ = 551$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、 R_f 値=0.71

実施例578

【1802】

【化880】



20

【1803】

$C_{27}H_{44}N_4O_6S \cdot C_2HF_3O_2$ (666.75)

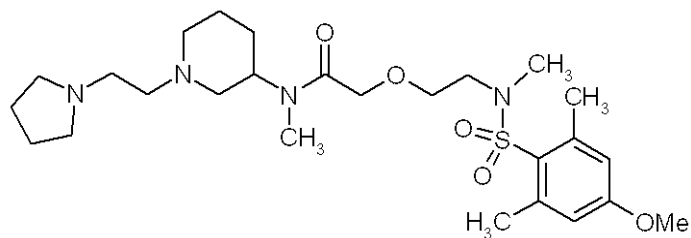
$[M+H]^+ = 553$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.62分

実施例579

【1804】

【化881】



30

【1805】

$C_{26}H_{44}N_4O_5S \cdot 2C_2HF_3O_2$ (752.76)

$[M+H]^+ = 525$

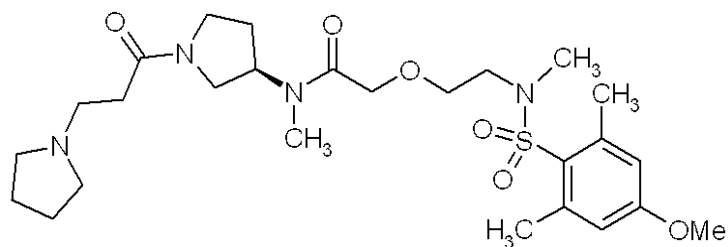
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.33分

実施例580

【1806】

40

【化 8 8 2】



【1 8 0 7】

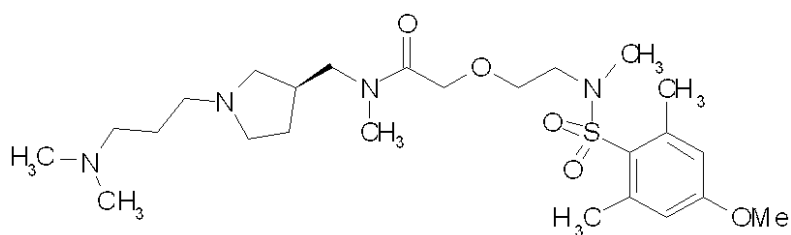
 $C_{26}H_{42}N_4O_6S \cdot xC_2HF_3O_2$ (652.72)[M+H]⁺=539

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.50分

実施例581

【1 8 0 8】

【化 8 8 3】



【1 8 0 9】

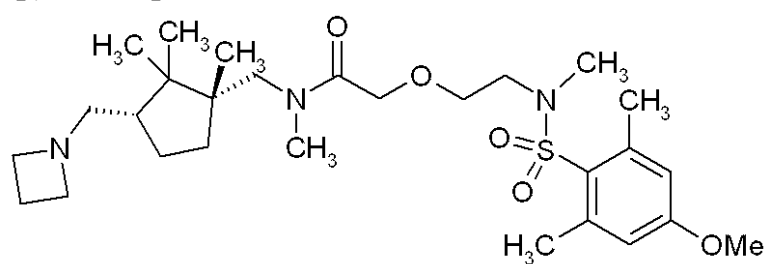
 $C_{25}H_{44}N_4O_5S$ (512.71)[M+H]⁺=513

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.27分

実施例582

【1 8 1 0】

【化 8 8 4】



【1 8 1 1】

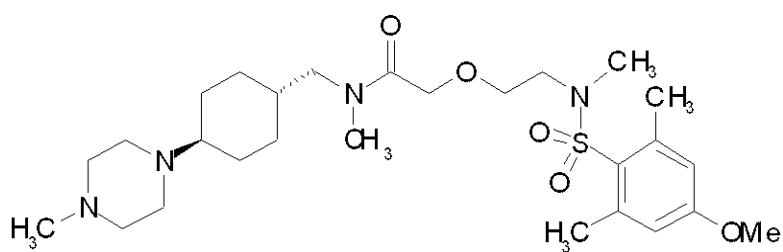
 $C_{28}H_{47}N_3O_5S \cdot xC_2HF_3O_2$ (651.78)[M+H]⁺=538

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.71分

実施例583

【1 8 1 2】

【化 8 8 5】



10

20

30

40

50

【1813】

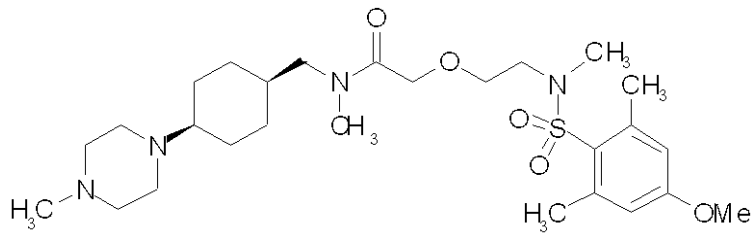
 $C_{27}H_{46}N_4O_5S$ (538.74) $[M+H]^+=539$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.37分

実施例584

【1814】

【化886】



10

【1815】

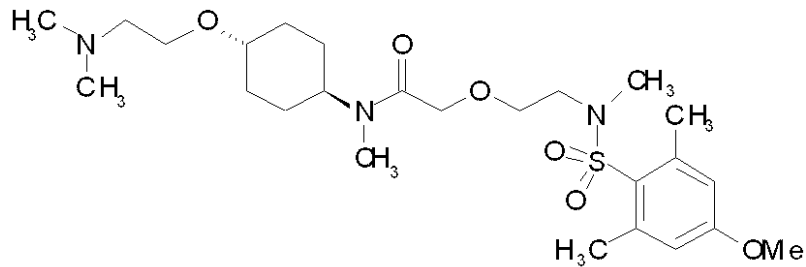
 $C_{27}H_{46}N_4O_5S$ (538.74) $[M+H]^+=539$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.44分

実施例585

【1816】

【化887】



20

【1817】

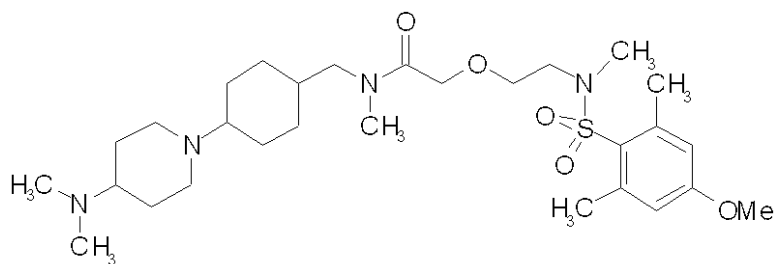
 $C_{25}H_{43}N_3O_6SxHCl$ (550.15) $[M+H]^+=514$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.34分

実施例586

【1818】

【化888】



30

【1819】

 $C_{29}H_{50}N_4O_5Sx2HCl$ (639.72) $[M+H]^+=567$

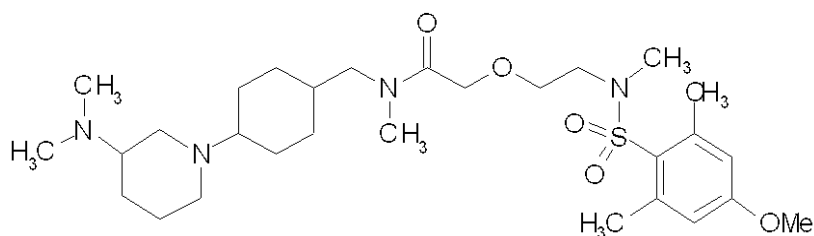
HPLC (方法5) : 保持時間=1.21分

実施例587

【1820】

40

【化 8 8 9】



【 1 8 2 1】

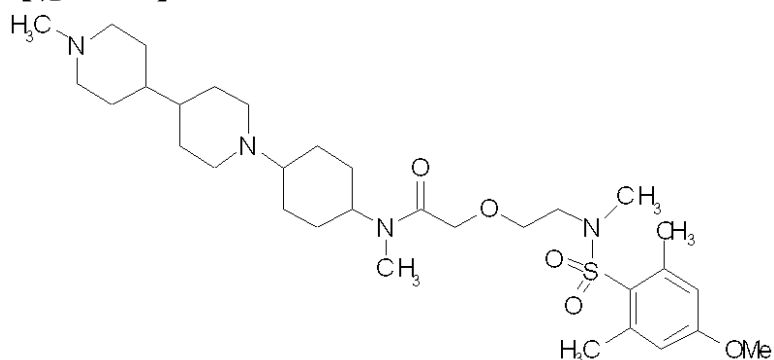
 $C_{29}H_{50}N_4O_5S \cdot 2HCl$ (639.72) $[M+H]^+ = 567$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.20分

実施例588

【 1 8 2 2】

【化 8 9 0】



【 1 8 2 3】

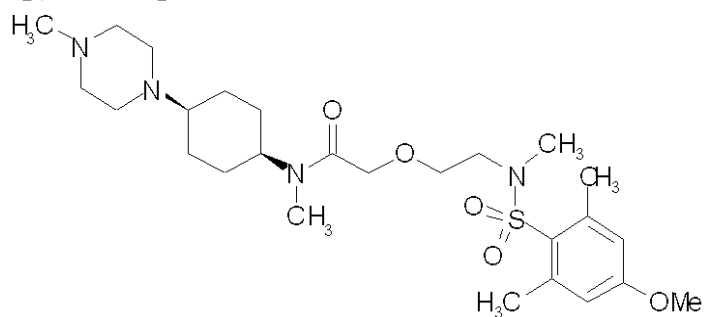
 $C_{32}H_{54}N_4O_5S \cdot C_2HF_3O_2$ (720.88) $[M+H]^+ = 607$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.37分

実施例589

【 1 8 2 4】

【化 8 9 1】



【 1 8 2 5】

 $C_{26}H_{44}N_4O_5S \cdot 2C_2HF_3O_2$ (752.76) $[M+H]^+ = 525$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.41分

実施例590

【 1 8 2 6】

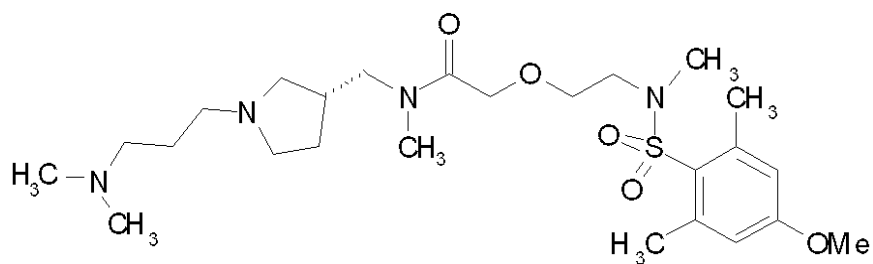
10

20

30

40

【化 8 9 2】



【 1 8 2 7】

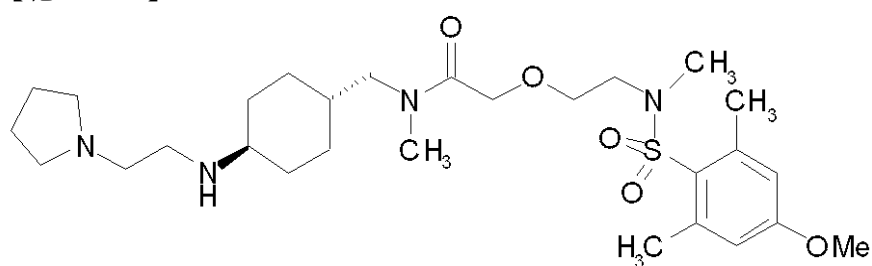
 $C_{25}H_{44}N_4O_5S$ (512.71) $[M+H]^+=513$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.35分

実施例591

【 1 8 2 8】

【化 8 9 3】



【 1 8 2 9】

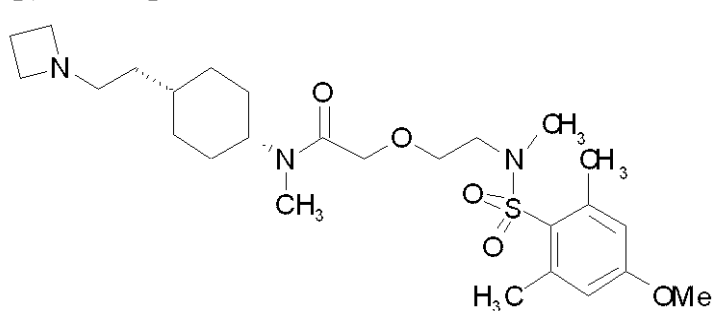
 $C_{28}H_{48}N_4O_5Sx2C_2HF_3O_2$ (780.82) $[M+H]^+=553$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.40分

実施例592

【 1 8 3 0】

【化 8 9 4】



【 1 8 3 1】

 $C_{26}H_{43}N_3O_5S$ (509.70) $[M+H]^+=510$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.70分

実施例612

【 1 8 3 2】

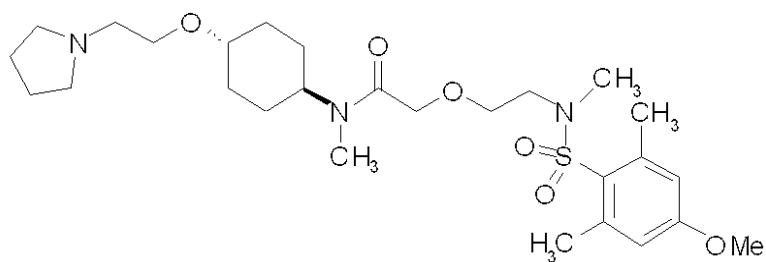
10

20

30

40

【化 8 9 5】



【 1 8 3 3 】

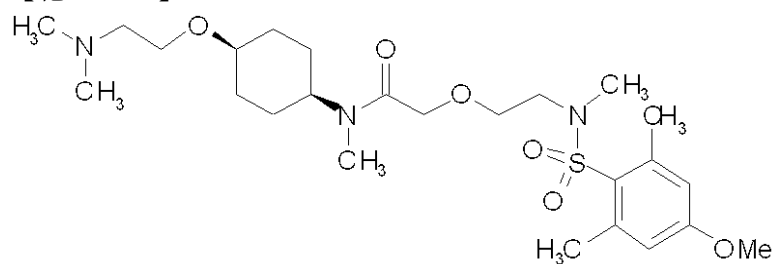
 $C_{27}H_{45}N_3O_6SxHCl$ (576.19) $[M+H]^+=540$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.37分

実施例613

【 1 8 3 4 】

【化 8 9 6】



【 1 8 3 5 】

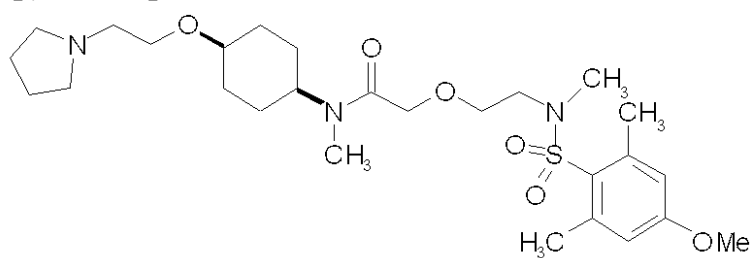
 $C_{25}H_{43}N_3O_6SxHCl$ (550.15) $[M+H]^+=514$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.36分

実施例614

【 1 8 3 6 】

【化 8 9 7】



【 1 8 3 7 】

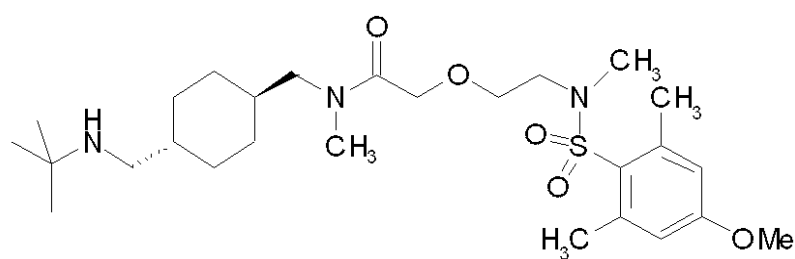
 $C_{27}H_{45}N_3O_6SxHCl$ (576.19) $[M+H]^+=540$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例615

【 1 8 3 8 】

【化 8 9 8】



10

20

30

40

50

【1839】

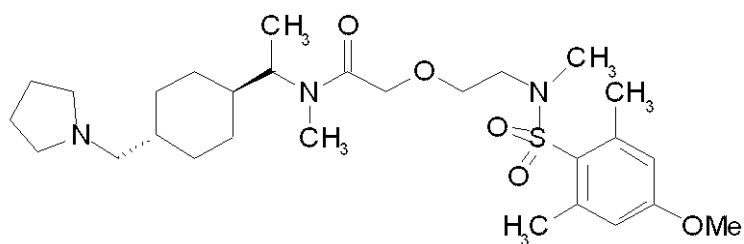
 $C_{27}H_{47}N_3O_5SxHCl$ (562.21) $[M+H]^+=526$

HPLC (方法4) : 保持時間=3.0分

実施例616

【1840】

【化899】



10

【1841】

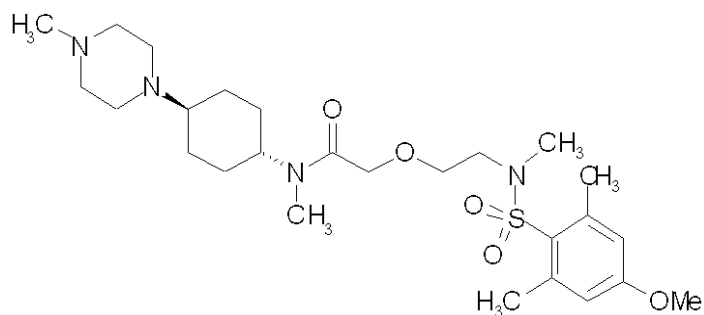
 $C_{28}H_{47}N_3O_5SxHCl$ (574.22) $[M+H]^+=538$

HPLC (方法4) : 保持時間=3.1分

実施例617

【1842】

【化900】



20

30

【1843】

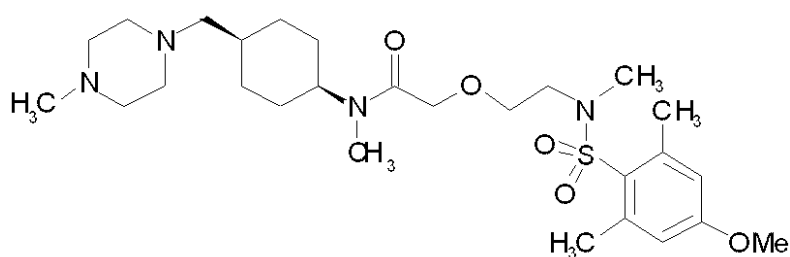
 $C_{26}H_{44}N_4O_5S$ (524.72) $[M+H]^+=525$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.32分

実施例618

【1844】

【化901】



40

【1845】

 $C_{27}H_{46}N_4O_5S$ (538.74) $[M+H]^+=539$

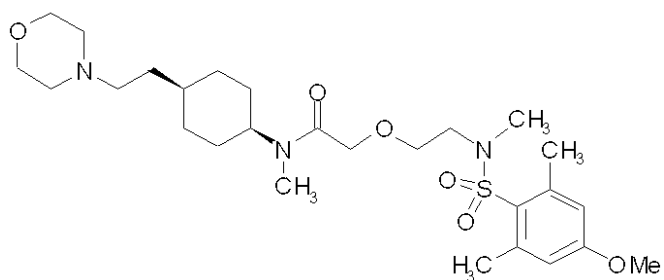
HPLC (方法9) : 保持時間=1.57分

実施例619

【1846】

50

【化 9 0 2】



【1 8 4 7】

10

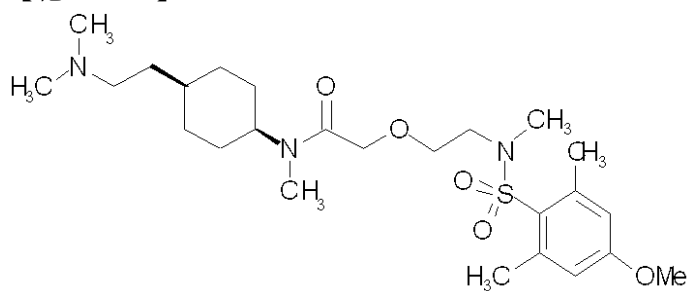
 $C_{27}H_{45}N_3O_6S$ (539.73) $[M+H]^+ = 540$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.65分

実施例620

【1 8 4 8】

【化 9 0 3】



20

【1 8 4 9】

 $C_{25}H_{43}N_3O_5S$ (497.69) $[M+H]^+ = 498$

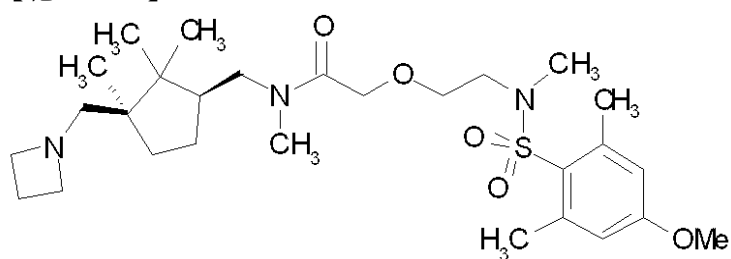
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.65分

実施例621

【1 8 5 0】

30

【化 9 0 4】



【1 8 5 1】

 $C_{28}H_{47}N_3O_5S \cdot HCl$ (574.22) $[M+H]^+ = 538$

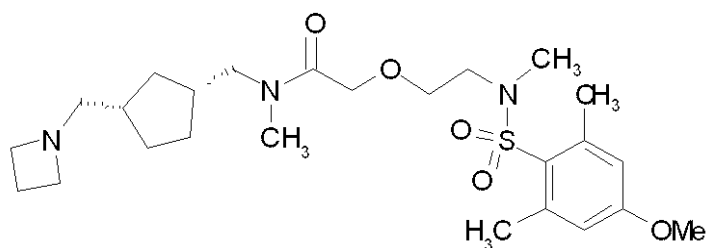
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.68分

実施例622

【1 8 5 2】

40

【化 9 0 5】



【1 8 5 3】

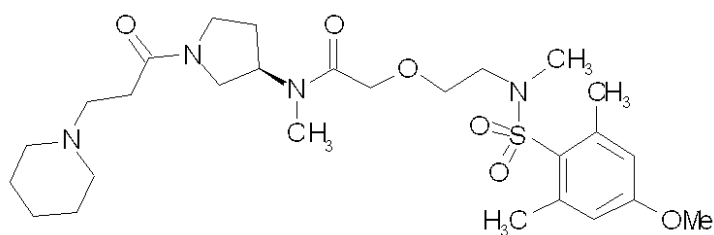
 $C_{25}H_{41}N_3O_5Sx C_2HF_3O_2$ (609.70) $[M+H]^+=496$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.62分

実施例623

【1 8 5 4】

【化 9 0 6】



【1 8 5 5】

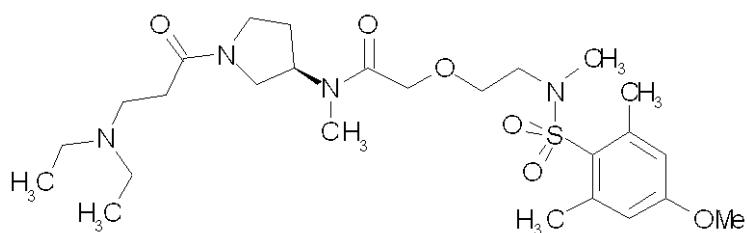
 $C_{27}H_{44}N_4O_6Sx C_2HF_3O_2$ (666.76) $[M+H]^+=553$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.57分

実施例624

【1 8 5 6】

【化 9 0 7】



【1 8 5 7】

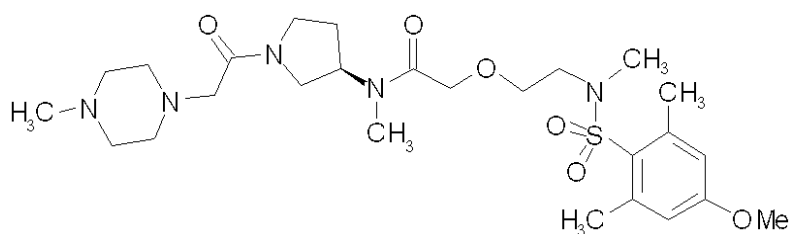
 $C_{26}H_{44}N_4O_6Sx C_2HF_3O_2$ (654.75) $[M+H]^+=541$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.56分

実施例625

【1 8 5 8】

【化 9 0 8】



10

20

30

40

50

【1859】

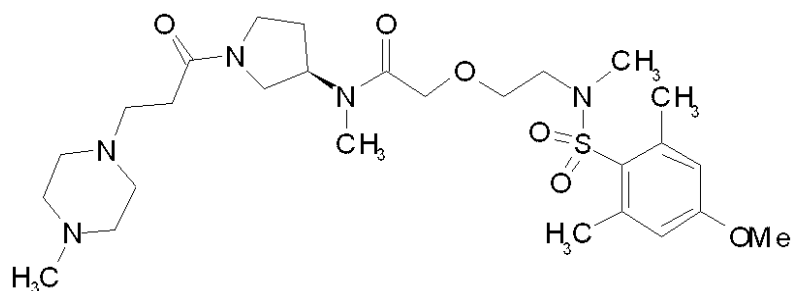
 $C_{26}H_{43}N_5O_6SxC_2HF_3O_2$ (667.74) $[M+H]^+=554$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.00分

実施例626

【1860】

【化909】



10

【1861】

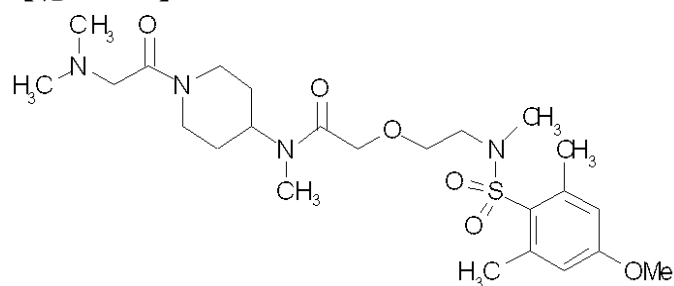
 $C_{27}H_{45}N_5O_6SxC_2HF_3O_2$ (681.77) $[M+H]^+=568$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.03分

実施例627

【1862】

【化910】



20

30

【1863】

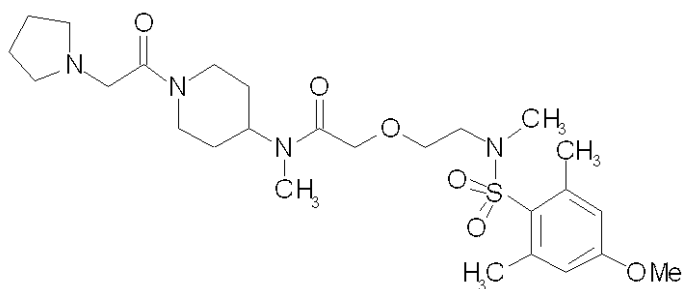
 $C_{24}H_{40}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (626.69) $[M+H]^+=513$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.50分

実施例628

【1864】

【化911】



40

【1865】

 $C_{26}H_{42}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (654.72) $[M+H]^+=539$

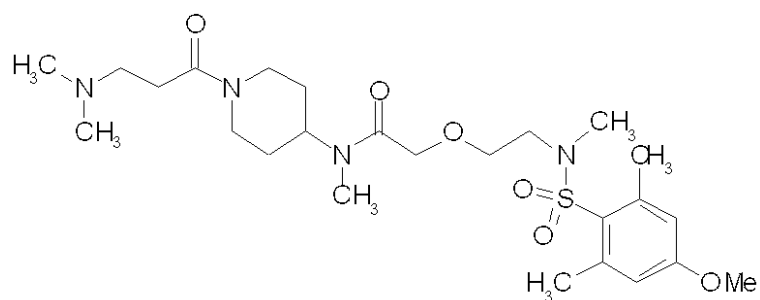
HPLC (方法9) : 保持時間=1.55分

実施例629

50

【1866】

【化912】



10

【1867】

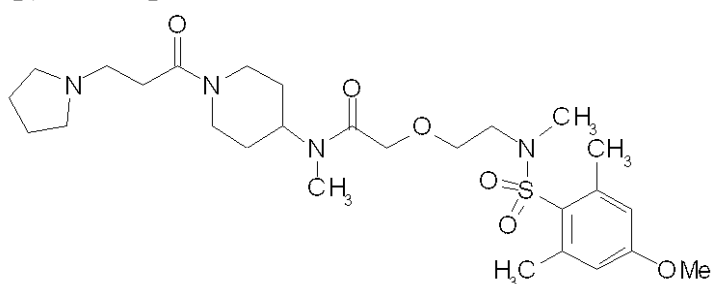
C₂₅H₄₂N₄O₆SxC₂HF₃O₂ (640.71)[M+H]⁺=527

HPLC (方法9) : 保持時間=1.63分

実施例630

【1868】

【化913】



20

【1869】

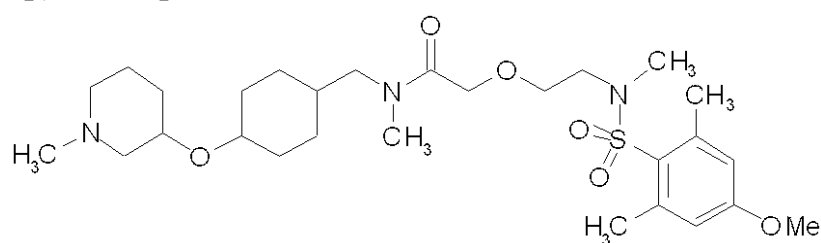
C₂₇H₄₄N₄O₆S (552.73)[M+H]⁺=553

HPLC (方法9) : 保持時間=1.65分

実施例638

【1870】

【化914】



30

【1871】

C₂₈H₄₇N₃O₆SxHCl (590.22)[M+H]⁺=554

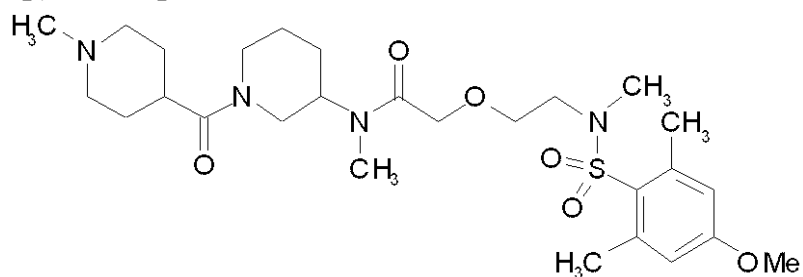
HPLC (方法5) : 保持時間=1.44分

実施例639

【1872】

40

【化 9 1 5】



【1 8 7 3】

10

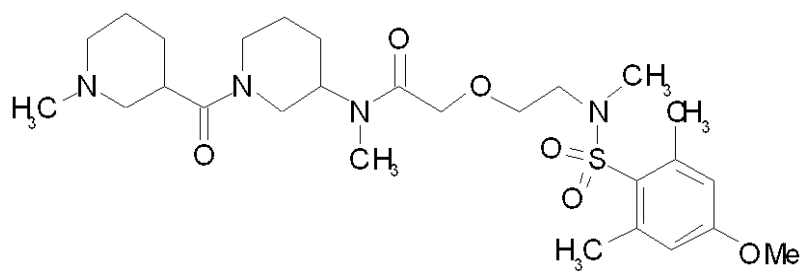
 $C_{27}H_{44}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (666.75) $[M+H]^+=553$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.59分

実施例640

【1 8 7 4】

【化 9 1 6】



20

【1 8 7 5】

 $C_{27}H_{44}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (666.75) $[M+H]^+=553$

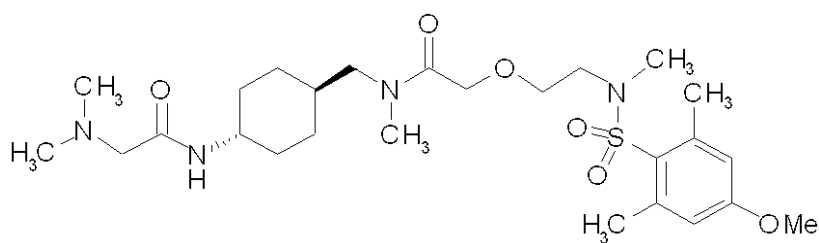
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.61分

実施例641

【1 8 7 6】

30

【化 9 1 7】



【1 8 7 7】

 $C_{26}H_{44}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (590.22) $[M+H]^+=541$

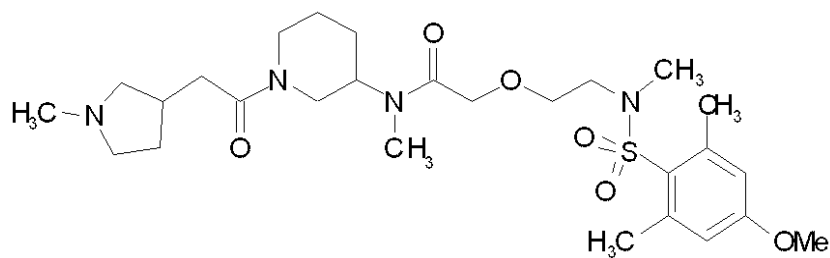
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.56分

実施例642

【1 8 7 8】

40

【化 9 1 8】



【 1 8 7 9】

10

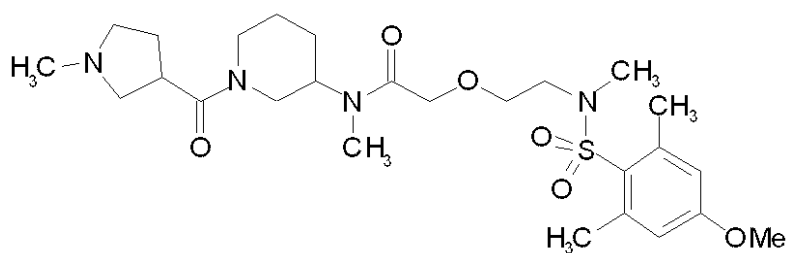
 $C_{27}H_{44}N_4O_6Sx C_2HF_3O_2$ (666.75) $[M+H]^+=553$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.55分

実施例643

【 1 8 8 0】

【化 9 1 9】



20

【 1 8 8 1】

 $C_{26}H_{42}N_4O_6Sx C_2HF_3O_2$ (652.72) $[M+H]^+=539$

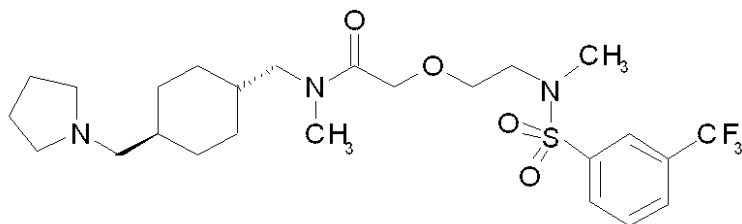
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.55分

実施例644

【 1 8 8 2】

【化 9 2 0】

30



【 1 8 8 3】

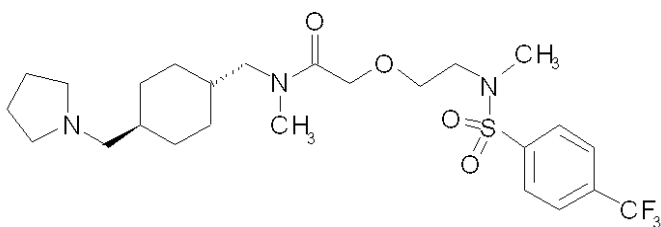
 $C_{25}H_{38}F_3N_3O_4S$ (533.66) $[M+H]^+=534$

40

実施例645

【 1 8 8 4】

【化 9 2 1】



【 1 8 8 5】

50

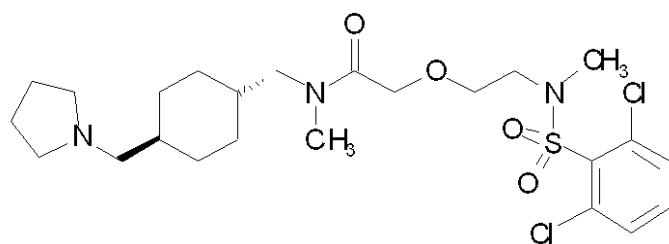
$C_{25}H_{38}F_3N_3O_4S$ (533.66)

$[M+H]^+=534$

実施例646

【1886】

【化922】



10

【1887】

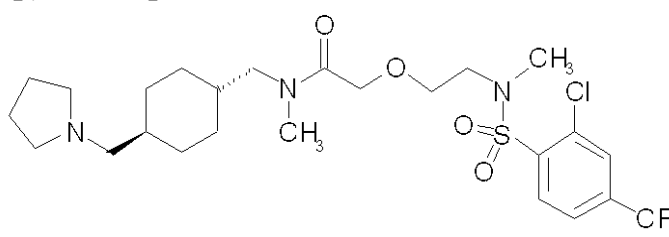
$C_{24}H_{37}Cl_2N_3O_4S$ (534.55)

$[M+H]^+=535$

実施例647

【1888】

【化923】



20

【1889】

$C_{25}H_{37}ClF_3N_3O_4S$ (568.10)

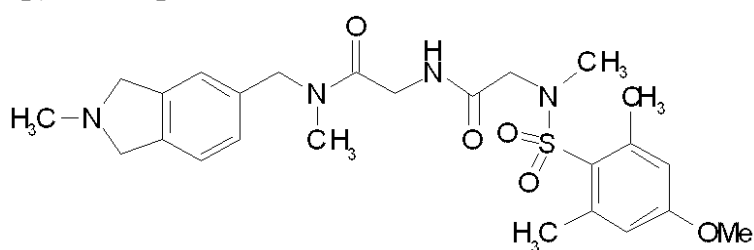
$[M+H]^+=569$

実施例121と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例483

【1890】

【化924】



30

【1891】

$C_{25}H_{34}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (616.65)

$[M+H]^+=503$

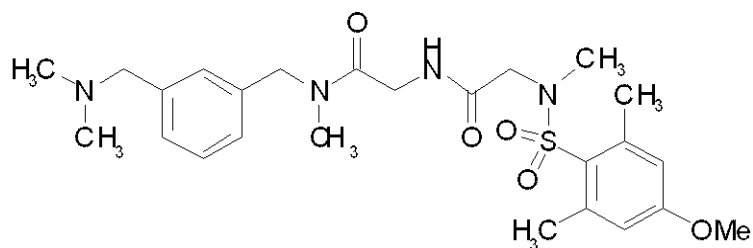
HPLC (方法6) : 保持時間=2.30分

実施例484

【1892】

40

【化 9 2 5】



【 1 8 9 3】

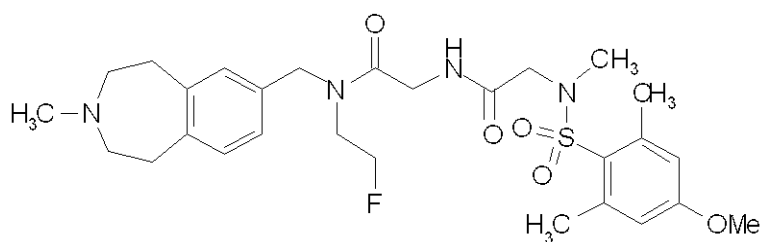
 $C_{25}H_{36}N_4O_5SxHCl$ (541.10) $[M+H]^+=505$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.49分

実施例485

【 1 8 9 4】

【化 9 2 6】



【 1 8 9 5】

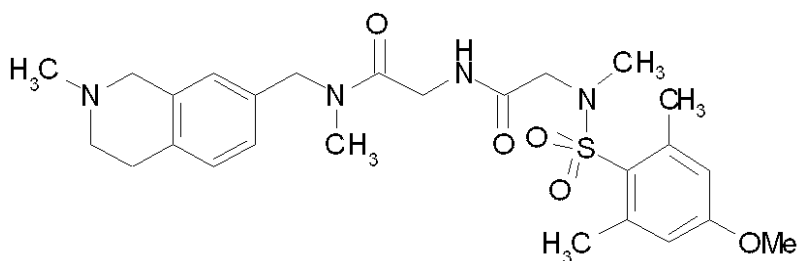
 $C_{28}H_{39}FN_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (676.72) $[M+H]^+=563$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.55分

実施例486

【 1 8 9 6】

【化 9 2 7】



【 1 8 9 7】

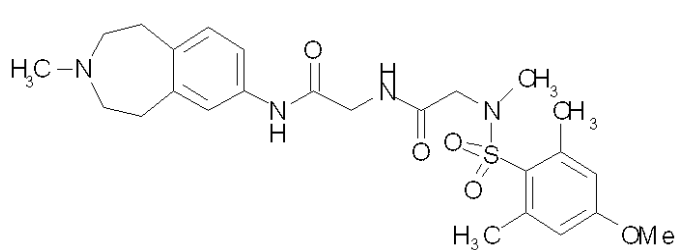
 $C_{26}H_{36}N_4O_5SxHCl$ (553.11) $[M+H]^+=517$

HPLC (方法11) : 保持時間=1.73分

実施例487

【 1 8 9 8】

【化 9 2 8】



10

20

30

40

50

【 1 8 9 9 】

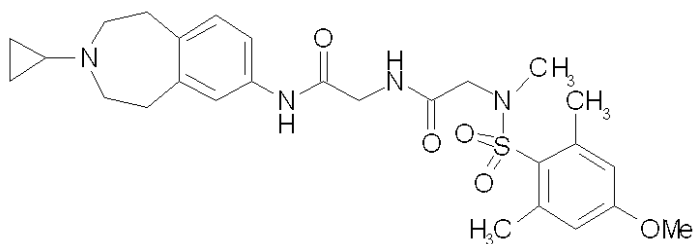
 $C_{25}H_{34}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (616.65) $[M+H]^+=503$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.49分

実施例488

【 1 9 0 0 】

【 化 9 2 9 】



10

【 1 9 0 1 】

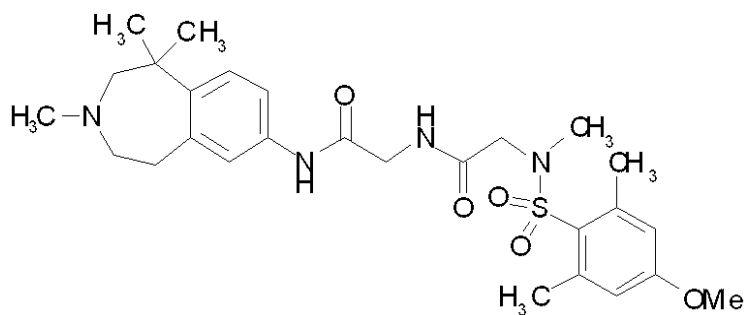
 $C_{27}H_{36}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (642.69) $[M+H]^+=529$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.50分

実施例489

【 1 9 0 2 】

【 化 9 3 0 】



20

【 1 9 0 3 】

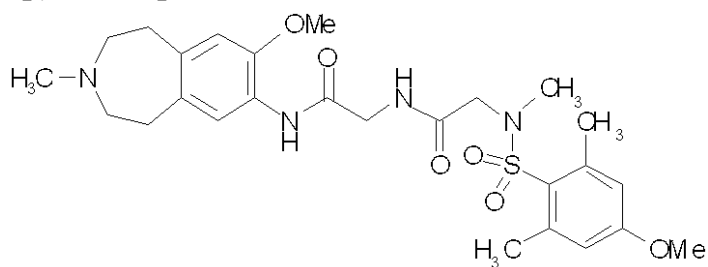
 $C_{27}H_{38}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (644.70) $[M+H]^+=531$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.54分

実施例490

【 1 9 0 4 】

【 化 9 3 1 】



30

【 1 9 0 5 】

 $C_{26}H_{36}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$ (646.68) $[M+H]^+=533$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.51分

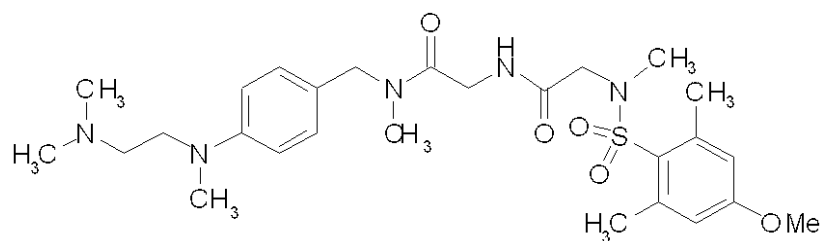
実施例491

【 1 9 0 6 】

40

50

【化 9 3 2】



【1 9 0 7】

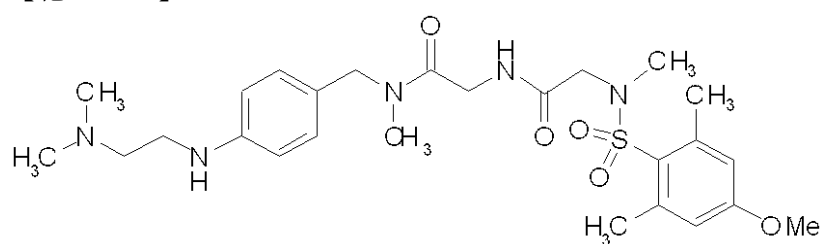
 $C_{27}H_{41}N_5O_5SxHCl$ (584.17) $[M+H]^+=548$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.53分

実施例492

【1 9 0 8】

【化 9 3 3】



【1 9 0 9】

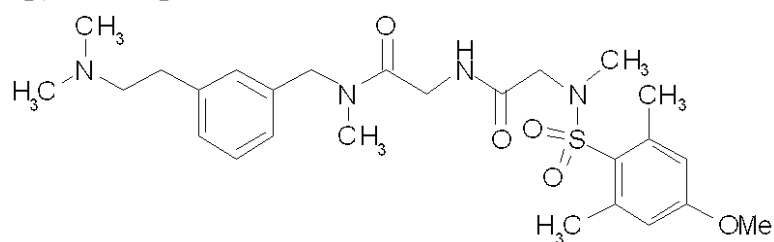
 $C_{26}H_{39}N_5O_5SxHCl$ (570.15) $[M+H]^+=534$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.52分

実施例493

【1 9 1 0】

【化 9 3 4】



【1 9 1 1】

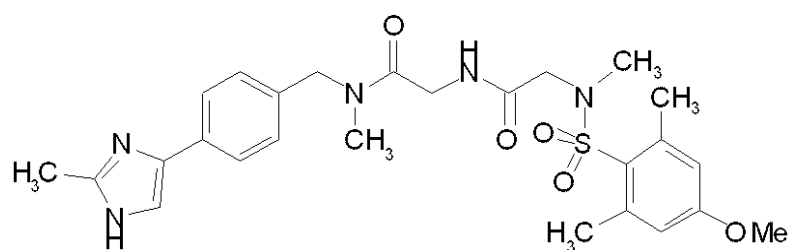
 $C_{26}H_{38}N_4O_5SxHCl$ (555.13) $[M+H]^+=519$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.51分

実施例494

【1 9 1 2】

【化 9 3 5】



10

20

30

40

50

【 1 9 1 3 】

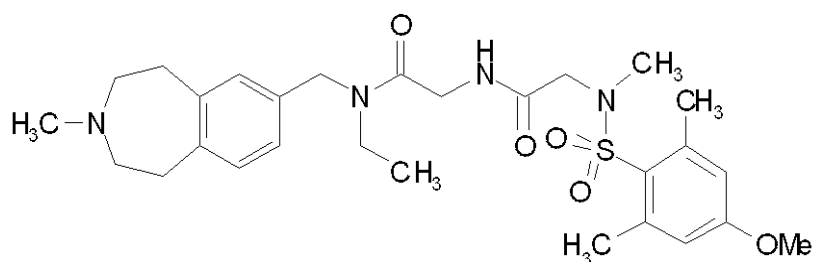
 $C_{26}H_{33}N_5O_5S$ (527.64) $[M+H]^+=528$

HPLC (方法 4) : 保持時間=3.0分

実施例495

【 1 9 1 4 】

【化 9 3 6】



10

【 1 9 1 5 】

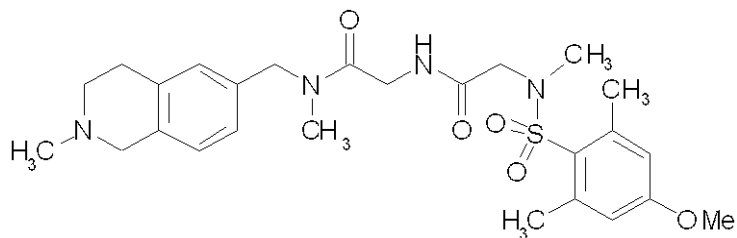
 $C_{28}H_{40}N_4O_5SxHCl$ (581.17) $[M+H]^+=545$

HPLC (方法 4) : 保持時間=3.1分

実施例496

【 1 9 1 6 】

【化 9 3 7】



20

【 1 9 1 7 】

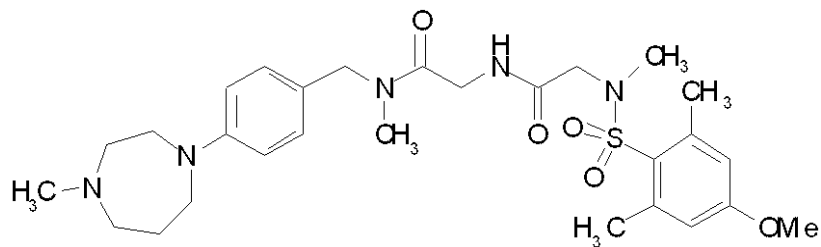
 $C_{26}H_{36}N_4O_5SxHCl$ (553.11) $[M+H]^+=517$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.48分

実施例497

【 1 9 1 8 】

【化 9 3 8】



30

40

【 1 9 1 9 】

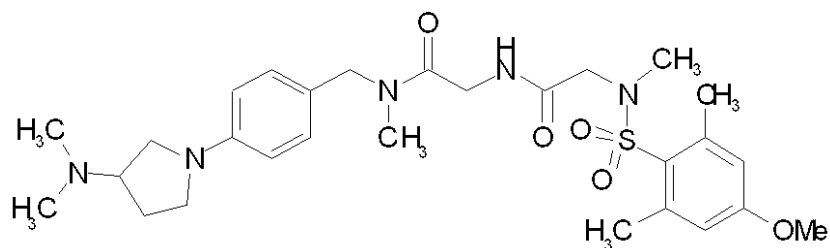
 $C_{28}H_{41}N_5O_5SxHCl$ (596.18) $[M+H]^+=560$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.52分

実施例498

【 1 9 2 0 】

【化 9 3 9】



【 1 9 2 1】

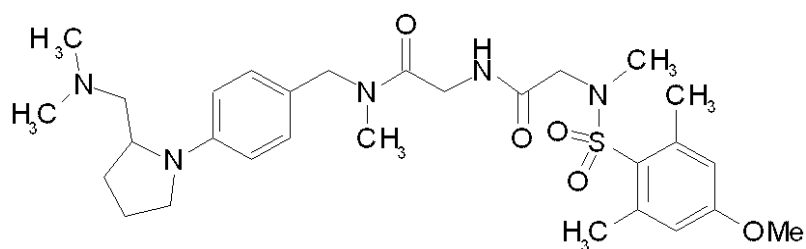
 $C_{28}H_{41}N_5O_5SxHCl$ (596.18) $[M+H]^+=560$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.52分

実施例499

【 1 9 2 2】

【化 9 4 0】



【 1 9 2 3】

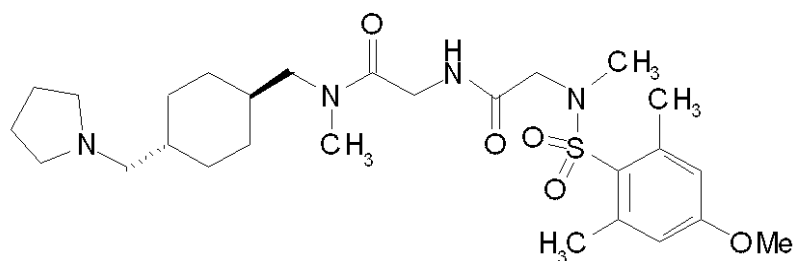
 $C_{29}H_{43}N_5O_5SxHCl$ (610.21) $[M+H]^+=574$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.57分

実施例500

【 1 9 2 4】

【化 9 4 1】



【 1 9 2 5】

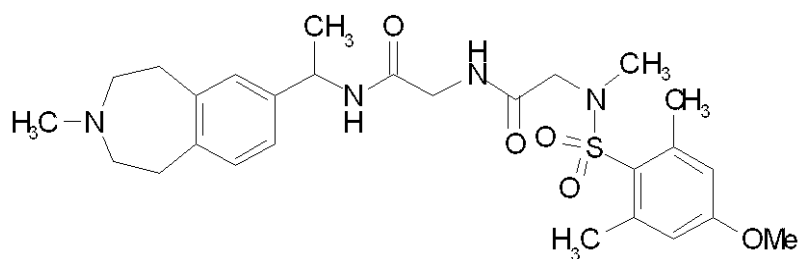
 $C_{27}H_{44}N_4O_5SxHCl$ (573.19) $[M+H]^+=537$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.66

実施例501

【 1 9 2 6】

【化 9 4 2】



10

20

30

40

50

【 1 9 2 7 】

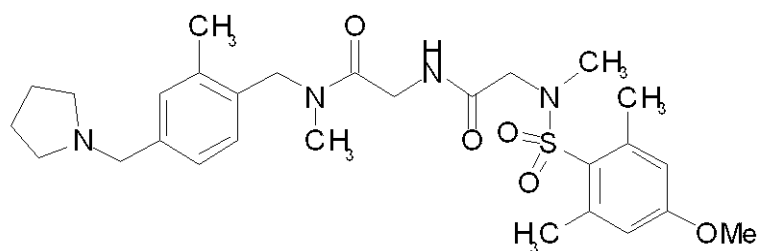
 $C_{27}H_{38}N_4O_5SxHCl$ (567.14) $[M+H]^+=531$

HPLC (方法 4) : 保持時間=3.0分

実施例502

【 1 9 2 8 】

【 化 9 4 3 】



10

【 1 9 2 9 】

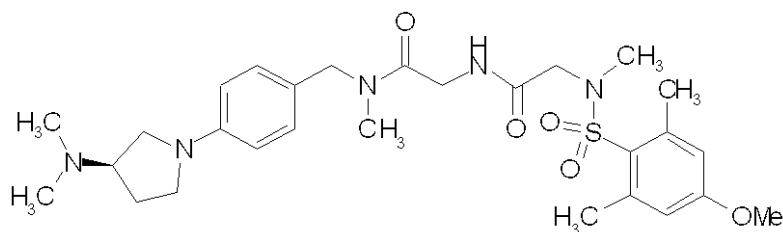
 $C_{28}H_{40}N_4O_5SxHCl$ (581.17) $[M+H]^+=545$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、Rf値=0.18

実施例503

【 1 9 3 0 】

【 化 9 4 4 】



20

【 1 9 3 1 】

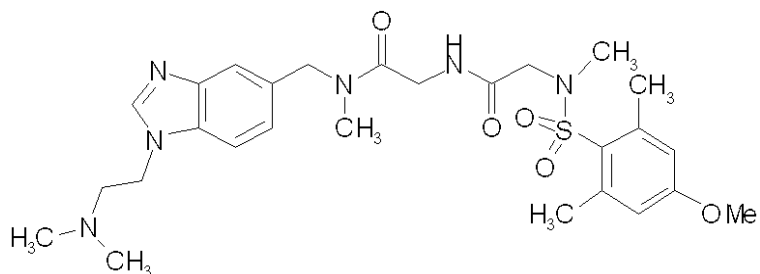
 $C_{28}H_{41}N_5O_5SxHCl$ (596.18) $[M+H]^+=560$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.42

実施例504

【 1 9 3 2 】

【 化 9 4 5 】



40

【 1 9 3 3 】

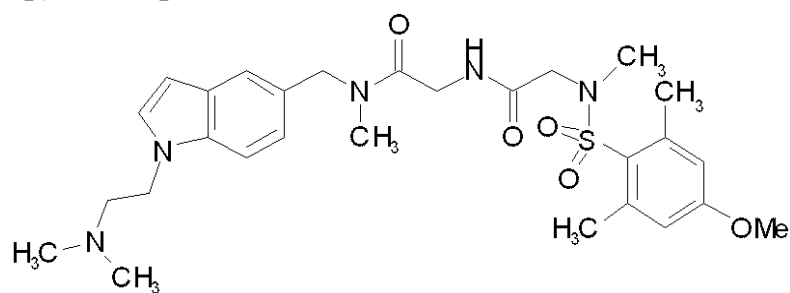
 $C_{27}H_{38}N_6O_5S$ (558.69) $[M+H]^+=559$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.23分

実施例505

【 1 9 3 4 】

【化 9 4 6】



【1 9 3 5】

10

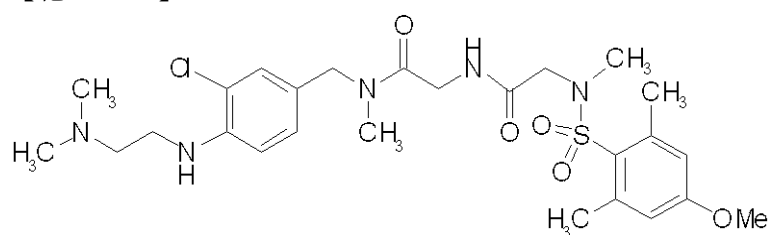
 $C_{28}H_{39}N_5O_5S$ (557.71) $[M+H]^+ = 558$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.35分

実施例506

【1 9 3 6】

【化 9 4 7】



20

【1 9 3 7】

 $C_{26}H_{38}ClN_5O_5SxCH_2O_2$ (614.16) $[M+H]^+ = 568/570$

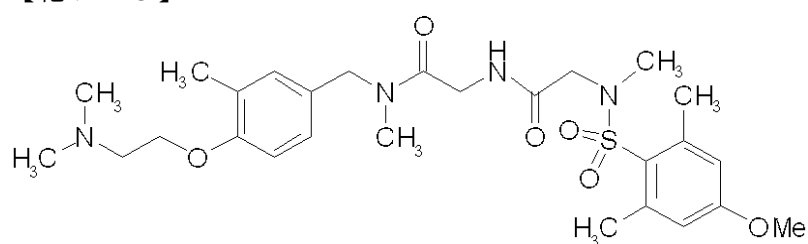
HPLC (方法 6) : 保持時間=2.55分

実施例507

【1 9 3 8】

【化 9 4 8】

30



【1 9 3 9】

 $C_{27}H_{40}N_4O_6S$ (548.70) $[M+H]^+ = 549$

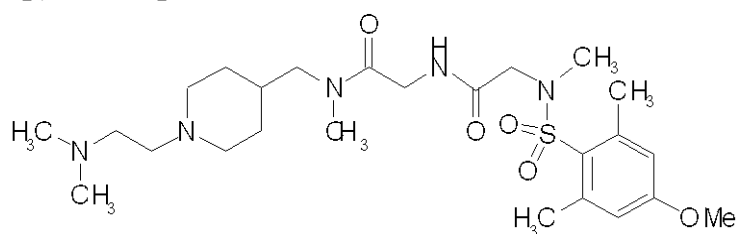
HPLC (方法 6) : 保持時間=2.49分

実施例508

【1 9 4 0】

40

【化 9 4 9】



【 1 9 4 1】

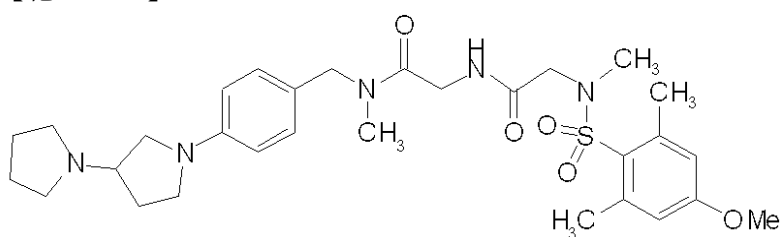
 $C_{25}H_{43}N_5O_5S$ (525.71) $[M+H]^+=526$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.85分

実施例509

【 1 9 4 2】

【化 9 5 0】



【 1 9 4 3】

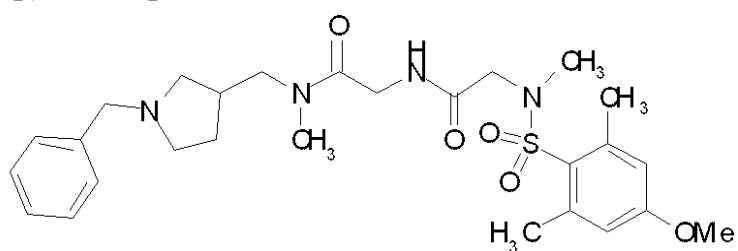
 $C_{30}H_{43}N_5O_5S$ (585.76) $[M+H]^+=586$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.66分

実施例510

【 1 9 4 4】

【化 9 5 1】



【 1 9 4 5】

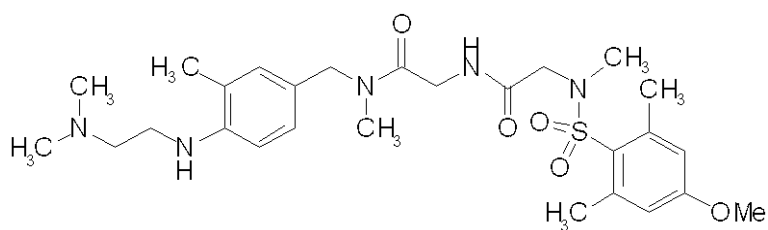
 $C_{27}H_{38}N_4O_5S$ (530.68) $[M+H]^+=531$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.52分

実施例511

【 1 9 4 6】

【化 9 5 2】



【 1 9 4 7】

$C_{27}H_{41}N_5O_5S$ (547.71)

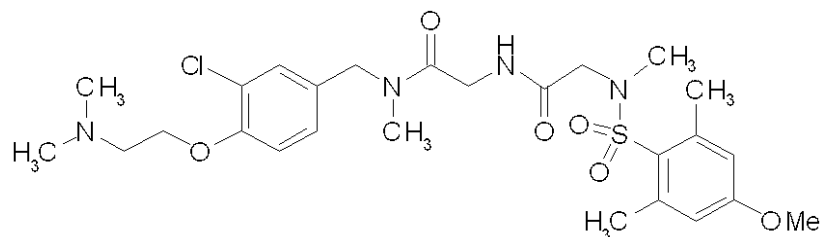
$[M+H]^+=548$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.44分

実施例512

【1948】

【化953】



10

【1949】

$C_{26}H_{37}ClN_4O_6S$ (569.11)

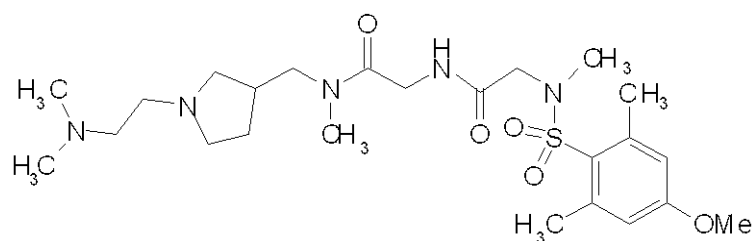
$[M+H]^+=570$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.56分

実施例513

【1950】

【化954】



20

【1951】

$C_{24}H_{41}N_5O_5S$ (511.68)

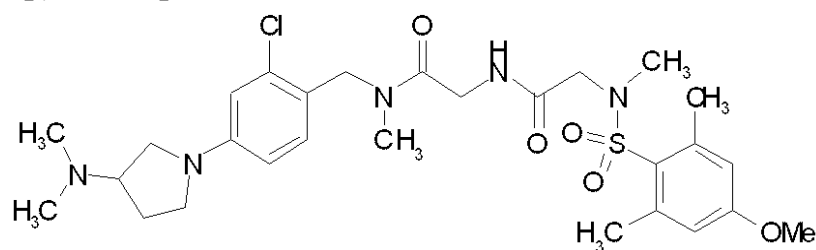
$[M+H]^+=512$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.80分

実施例514

【1952】

【化955】



30

40

【1953】

$C_{28}H_{40}ClN_5O_5S$ (594.17)

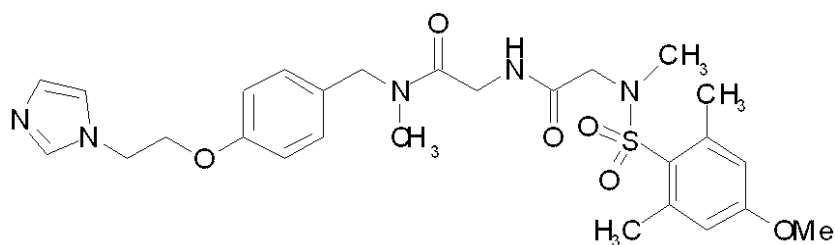
$[M+H]^+=594/596$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.68分

実施例515

【1954】

【化 9 5 6】



【1 9 5 5】

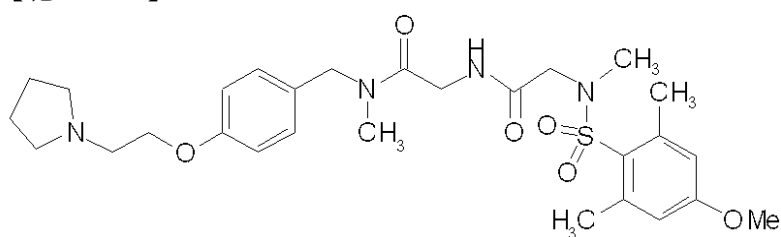
 $C_{27}H_{35}N_5O_6S$ (557.66) $[M+H]^+=558$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.51分

実施例516

【1 9 5 6】

【化 9 5 7】



【1 9 5 7】

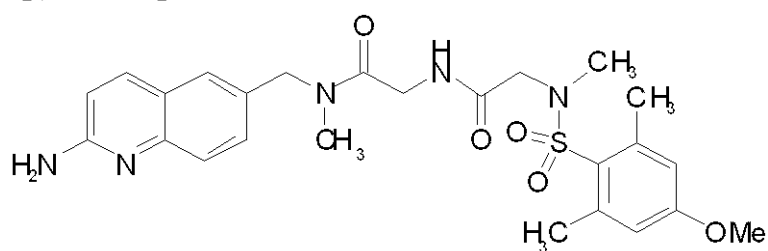
 $C_{28}H_{40}N_4O_6S$ (560.71) $[M+H]^+=561$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.51分

実施例517

【1 9 5 8】

【化 9 5 8】



【1 9 5 9】

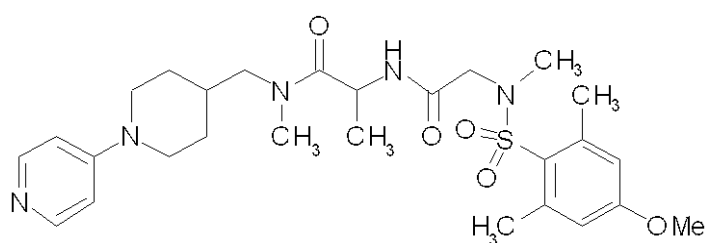
 $C_{25}H_{31}N_5O_5S$ (513.61) $[M+H]^+=514$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.35分

実施例518

【1 9 6 0】

【化 9 5 9】



10

20

30

40

50

【 1 9 6 1 】

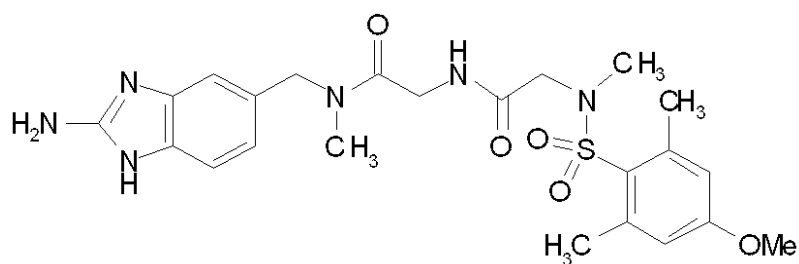
 $C_{27}H_{39}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$ (659.72) $[M+H]^+=546$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.44分

実施例519

【 1 9 6 2 】

【化 9 6 0】



10

【 1 9 6 3 】

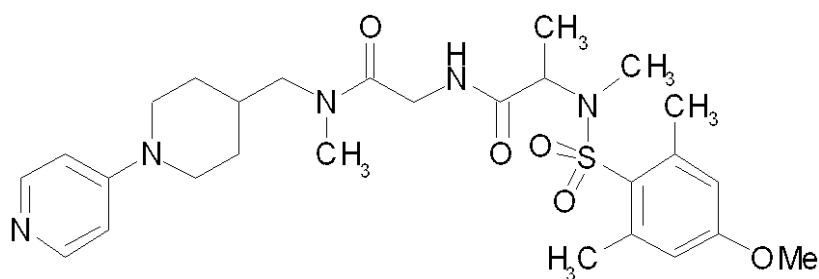
 $C_{23}H_{30}N_6O_5S$ (502.59) $[M+H]^+=503$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.37分

実施例520

【 1 9 6 4 】

【化 9 6 1】



20

【 1 9 6 5 】

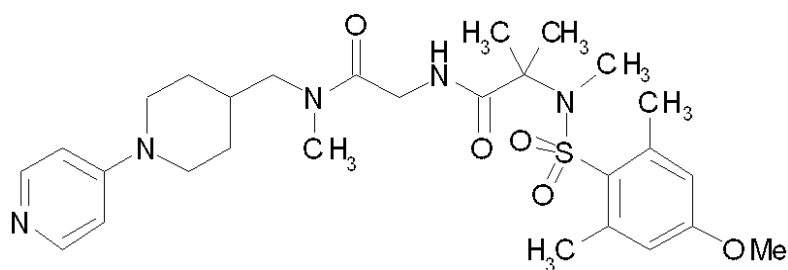
 $C_{27}H_{39}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$ (659.72) $[M+H]^+=546$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.52分

実施例521

【 1 9 6 6 】

【化 9 6 2】



30

40

【 1 9 6 7 】

 $C_{28}H_{41}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$ (673.75) $[M+H]^+=560$

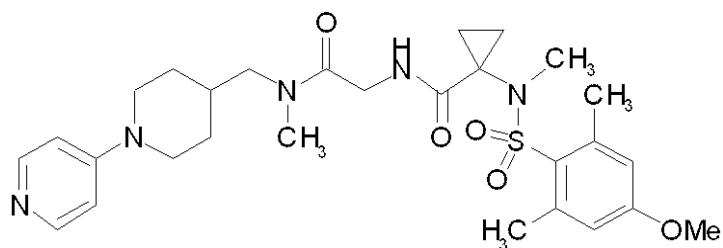
HPLC (方法 6) : 保持時間=2.58分

実施例522

【 1 9 6 8 】

50

【化 9 6 3】



【1 9 6 9】

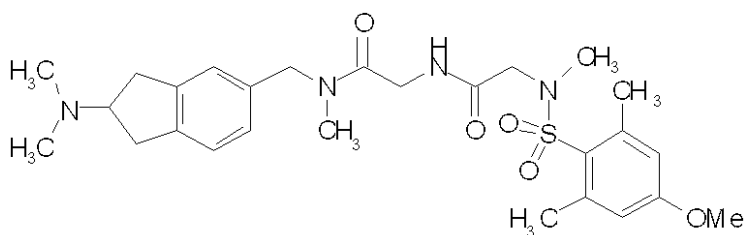
 $C_{28}H_{39}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$ (671.73) $[M+H]^+=558$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.57分

実施例523

【1 9 7 0】

【化 9 6 4】



【1 9 7 1】

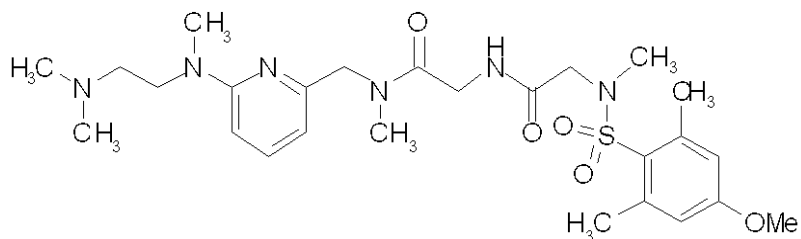
 $C_{27}H_{38}N_4O_5Sx C_2HF_3O_2$ (644.70) $[M+H]^+=531$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.45分

実施例524

【1 9 7 2】

【化 9 6 5】



【1 9 7 3】

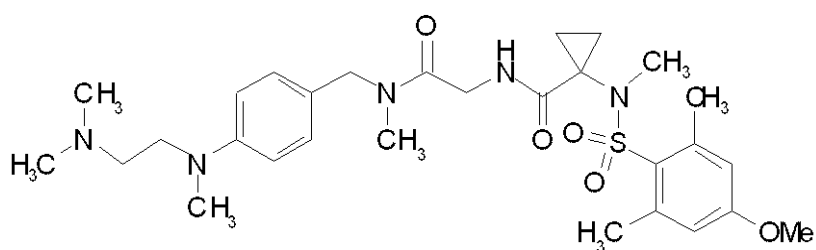
 $C_{26}H_{40}N_6O_5S$ (548.70) $[M+H]^+=549$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.52分

実施例525

【1 9 7 4】

【化 9 6 6】



10

20

30

40

50

【1975】

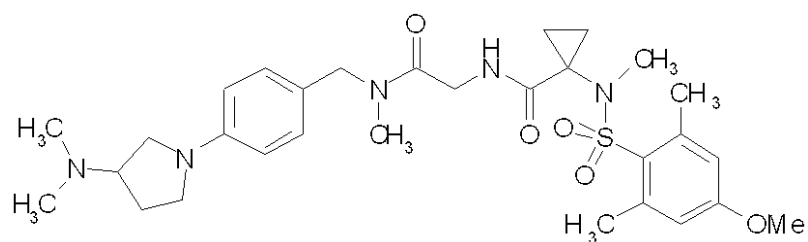
 $C_{29}H_{43}N_5O_5SxHF_3O_2$ (687.77) $[M+H]^+=574$

HPLC (方法6) : 保持時間=2.72分

実施例526

【1976】

【化967】



10

【1977】

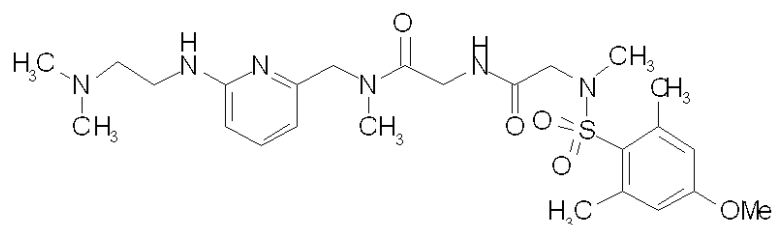
 $C_{30}H_{43}N_5O_5S$ (585.76) $[M+H]^+=586$

HPLC (方法6) : 保持時間=2.70分

実施例527

【1978】

【化968】



20

【1979】

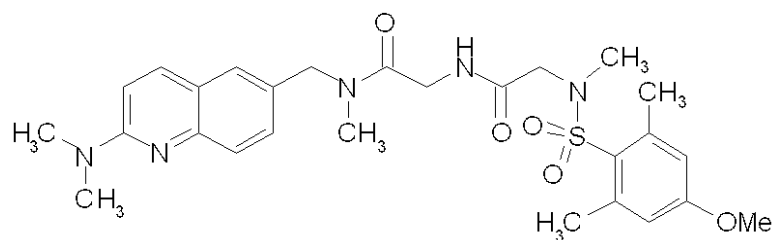
 $C_{25}H_{38}N_6O_5SxCH_2O_2$ (580.70) $[M+H]^+=535$

HPLC (方法6) : 保持時間=2.16分

実施例528

【1980】

【化969】



30

40

【1981】

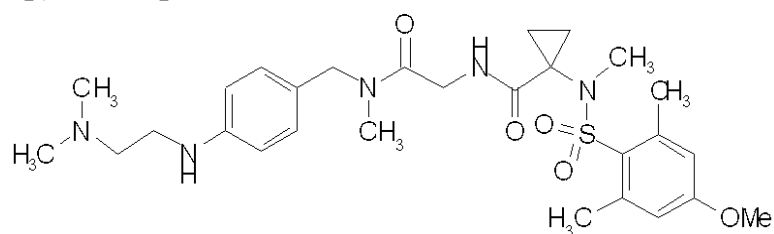
 $C_{27}H_{35}N_5O_5SxHF_3O_2$ (655.69) $[M+H]^+=542$

HPLC (方法6) : 保持時間=2.48分

実施例529

【1982】

【化 9 7 0】



【1 9 8 3】

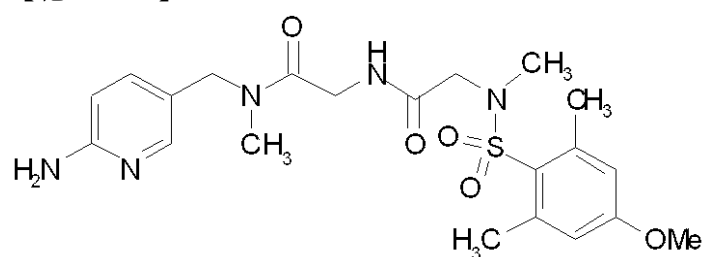
C₂₈H₄₁N₅O₅SxH₂O₂ (673.75)[M+H]⁺=560

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.61分

実施例530

【1 9 8 4】

【化 9 7 1】



【1 9 8 5】

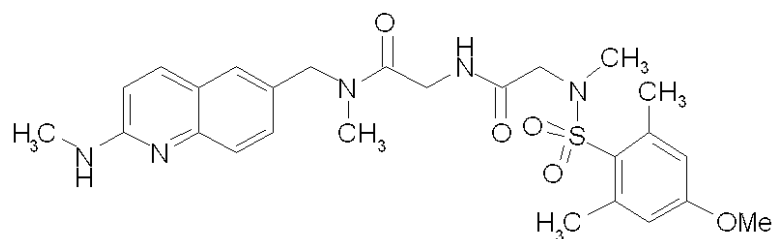
C₂₁H₂₉N₅O₅S (463.55)[M+H]⁺=464

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.47分

実施例531

【1 9 8 6】

【化 9 7 2】



【1 9 8 7】

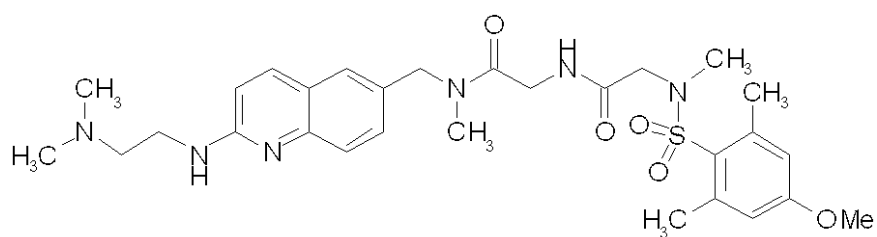
C₂₆H₃₃N₅O₅S (527.64)[M+H]⁺=528

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.60分

実施例532

【1 9 8 8】

【化 9 7 3】



10

20

30

40

50

【1989】

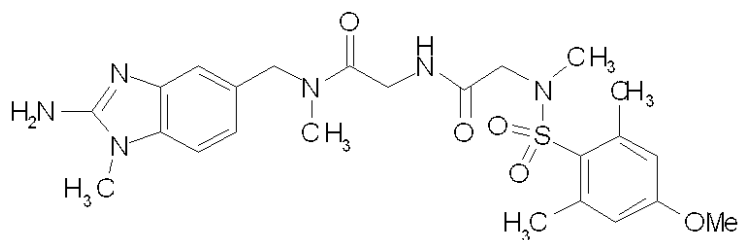
 $C_{29}H_{40}N_6O_5S$ (584.73) $[M+H]^+=585$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.37分

実施例533

【1990】

【化974】



10

【1991】

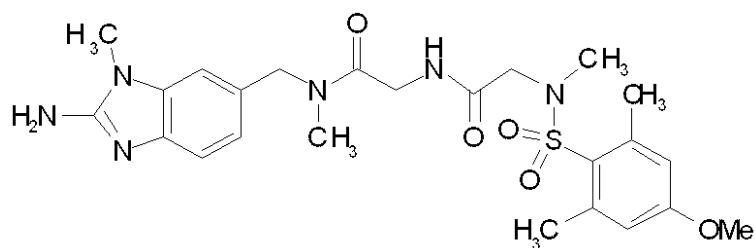
 $C_{24}H_{32}N_6O_5SxC_2HF_3O_2$ (630.64) $[M+H]^+=517$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.58分

実施例534

【1992】

【化975】



20

【1993】

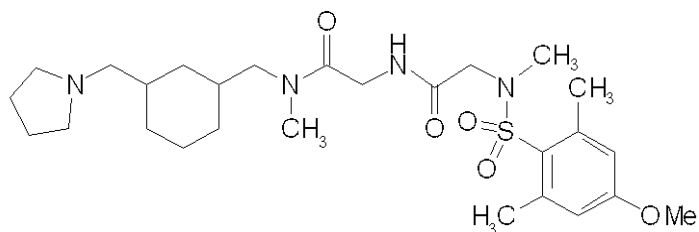
 $C_{24}H_{32}N_6O_5SxC_2HF_3O_2$ (630.64) $[M+H]^+=517$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.57分

実施例535

【1994】

【化976】



30

【1995】

 $C_{27}H_{44}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (650.75) $[M+H]^+=537$

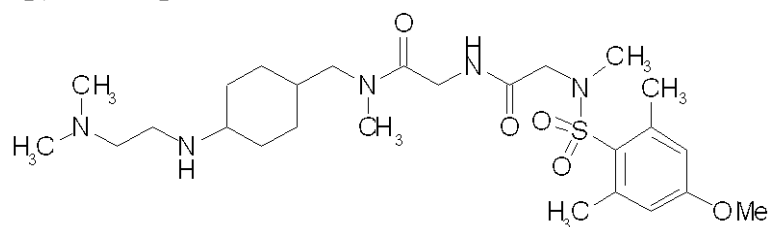
HPLC (方法9) : 保持時間=1.68分

実施例536

【1996】

40

【化 9 7 7】



【 1 9 9 7】

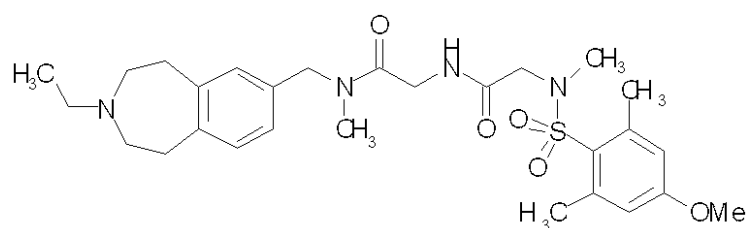
 $C_{26}H_{45}N_5O_5S \cdot 2HCl$ (612.65) $[M+H]^+ = 540$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.39分

実施例537

【 1 9 9 8】

【化 9 7 8】



【 1 9 9 9】

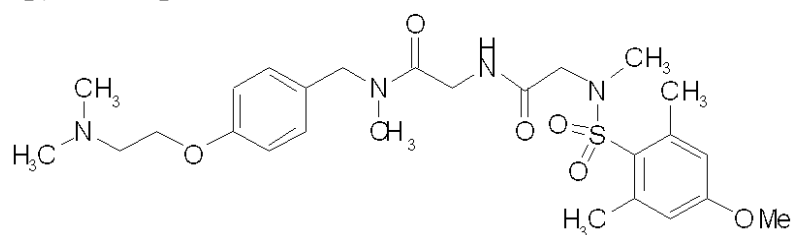
 $C_{28}H_{40}N_4O_5S \cdot C_2HF_3O_2$ (658.73) $[M+H]^+ = 545$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.53分

実施例538

【 2 0 0 0】

【化 9 7 9】



【 2 0 0 1】

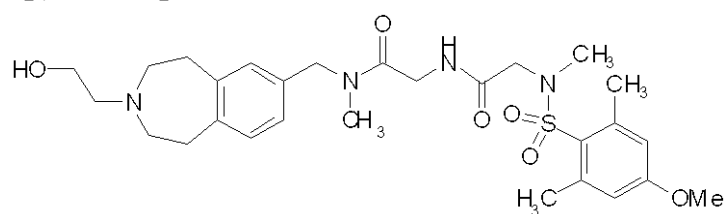
 $C_{26}H_{38}N_4O_6S \cdot C_2HF_3O_2$ (648.69) $[M+H]^+ = 535$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.43分

実施例539

【 2 0 0 2】

【化 9 8 0】



【 2 0 0 3】

 $C_{28}H_{40}N_4O_6S$ (560.71) $[M+H]^+ = 561$

10

20

30

40

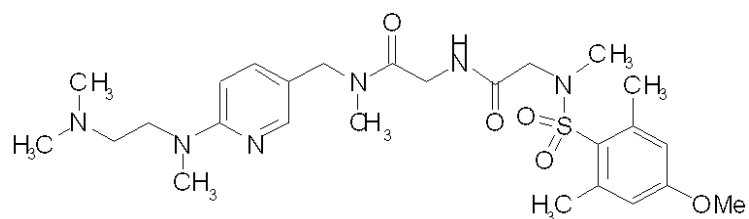
50

HPLC（方法5）：保持時間=1.50分

実施例540

【2004】

【化981】



10

【2005】

$C_{26}H_{40}N_6O_5S$ (548.70)

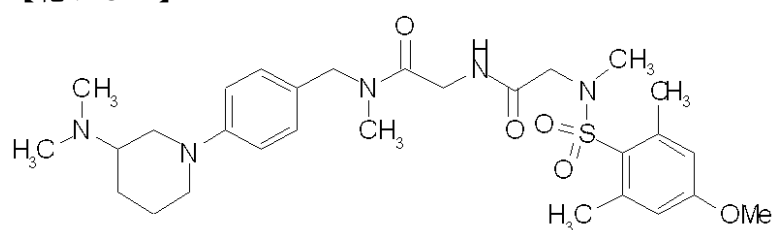
$[M+H]^+ = 549$

HPLC（方法5）：保持時間=1.39分

実施例541

【2006】

【化982】



20

【2007】

$C_{29}H_{43}N_5O_5SxHCl$ (610.21)

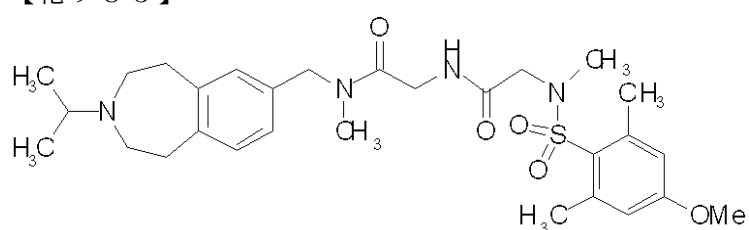
$[M+H]^+ = 574$

HPLC（方法7）：保持時間=1.88分

実施例542

【2008】

【化983】



30

【2009】

$C_{29}H_{42}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (672.76)

$[M+H]^+ = 559$

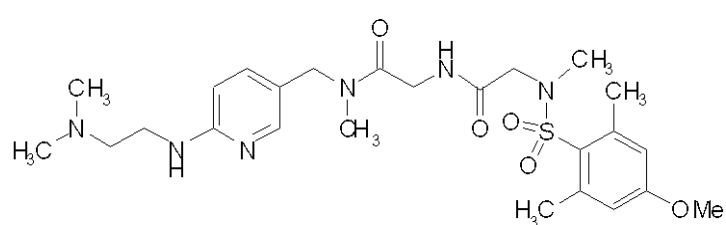
HPLC（方法5）：保持時間=1.55分

40

実施例543

【2010】

【化984】



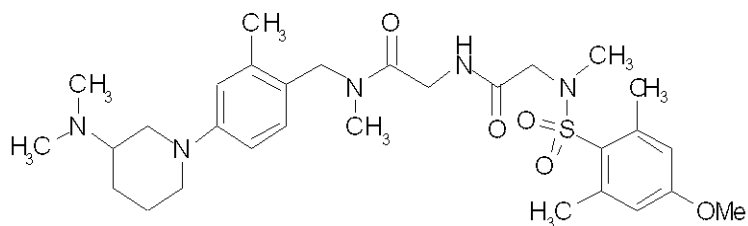
【2011】

50

$[M+H]^+ = 535$

实施例544

【化 9 8 5】



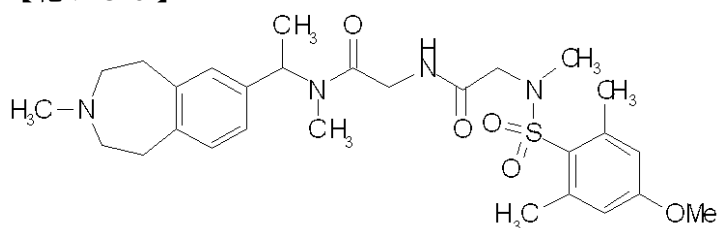
10

$[M+H]^+ = 588$

实施例545

实施例545

【化 9 8 6】



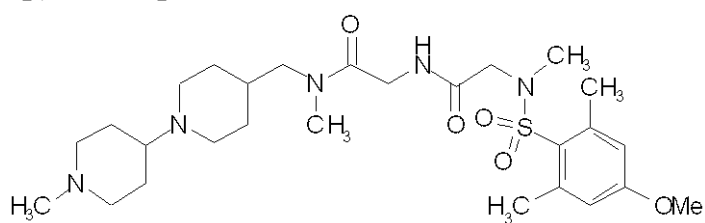
20

$$[M+H]^+ = 545$$

实施例546

实施例546

【化 9 8 7】



30

$$[M+H]^+=552$$

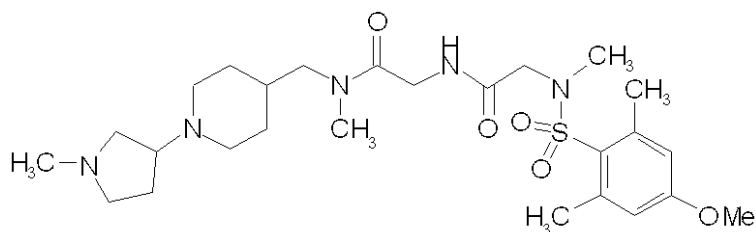
40

实施例547

实施例547

【 2 0 1 8 】

【化 9 8 8】



【 2 0 1 9】

C₂₆H₄₃N₅O₅SxHCl (574.18)

10

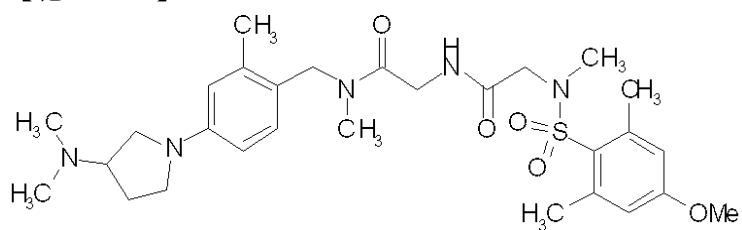
[M+H]⁺=538

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.10

実施例548

【 2 0 2 0】

【化 9 8 9】



20

【 2 0 2 1】

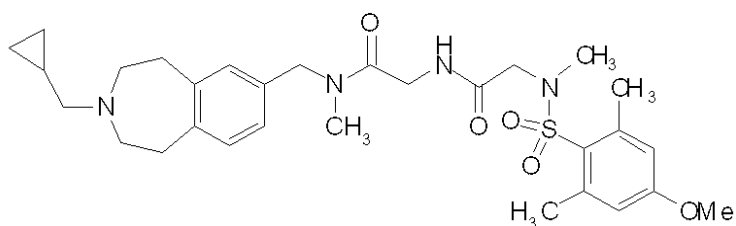
C₂₉H₄₃N₅O₅SxHCl (610.21)[M+H]⁺=574

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、Rf値=0.25

実施例549

【 2 0 2 2】

【化 9 9 0】



30

【 2 0 2 3】

C₃₁H₄₄N₄O₅SxHCl (621.23)[M+H]⁺=585

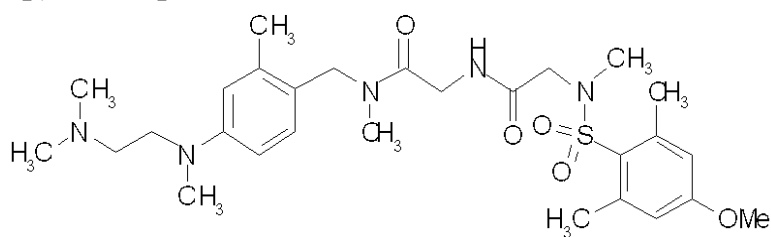
HPLC（方法12）：保持時間=3.0分

実施例550

【 2 0 2 4】

40

【化 9 9 1】



【 2 0 2 5】

C₂₈H₄₃N₅O₅SxHCl (598.20)

50

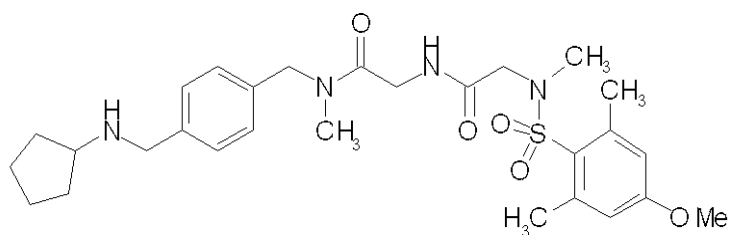
$[M+H]^+=562$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール9:1、Rf値=0.14

実施例551

【2026】

【化992】



10

【2027】

$C_{29}H_{42}N_4O_5S \cdot HCl$ (595.19)

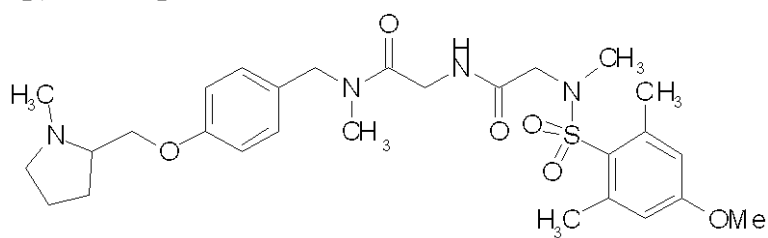
$[M+H]^+=559$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.32

実施例552

【2028】

【化993】



20

【2029】

$C_{28}H_{40}N_4O_6S$ (560.71)

$[M+H]^+=561$

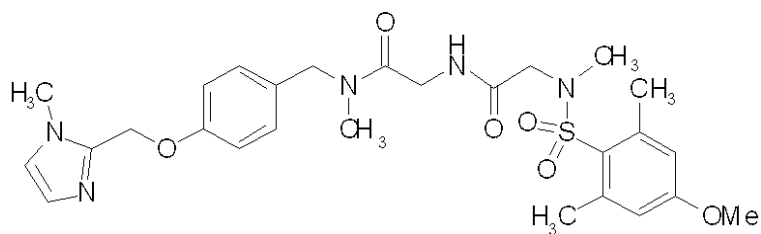
HPLC（方法9）：保持時間=1.66分

30

実施例553

【2030】

【化994】



40

【2031】

$C_{27}H_{35}N_5O_6S$ (557.66)

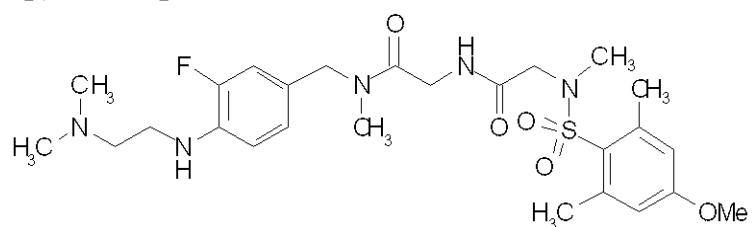
$[M+H]^+=558$

HPLC（方法9）：保持時間=1.64分

実施例554

【2032】

【化 9 9 5】



【 2 0 3 3】

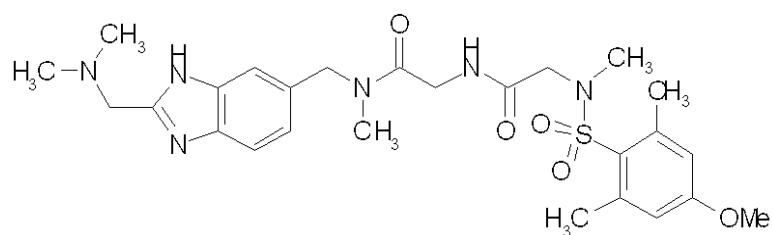
 $C_{26}H_{38}FN_5O_5S$ (551.68) $[M+H]^+=552$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.30分

実施例555

【 2 0 3 4】

【化 9 9 6】



【 2 0 3 5】

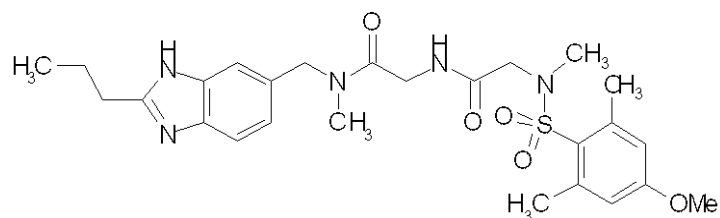
 $C_{26}H_{36}N_6O_5S$ (544.67) $[M+H]^+=545$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.48分

実施例556

【 2 0 3 6】

【化 9 9 7】



【 2 0 3 7】

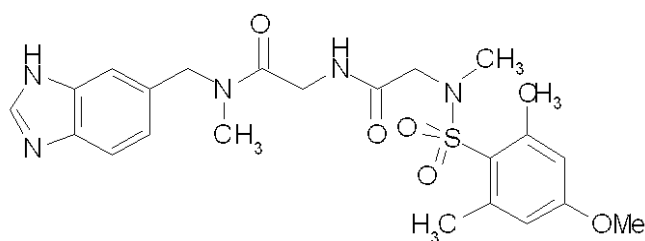
 $C_{26}H_{35}N_5O_5S$ (529.65) $[M+H]^+=530$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.61分

実施例557

【 2 0 3 8】

【化 9 9 8】



【 2 0 3 9】

 $C_{23}H_{29}N_5O_5S$ (487.57)

10

20

30

40

50

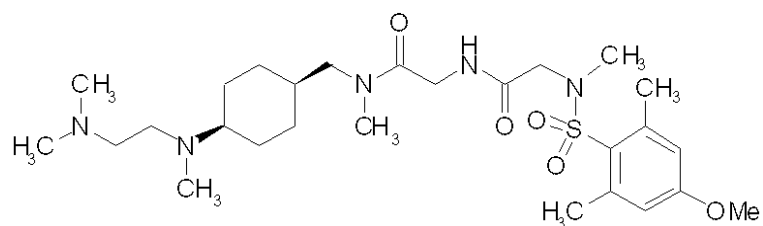
$[M+H]^+=488$

HPLC（方法 9）：保持時間=1.53分

実施例558

【2040】

【化999】



10

【2041】

$C_{27}H_{47}N_5O_5Sx2HCl$ (626.68)

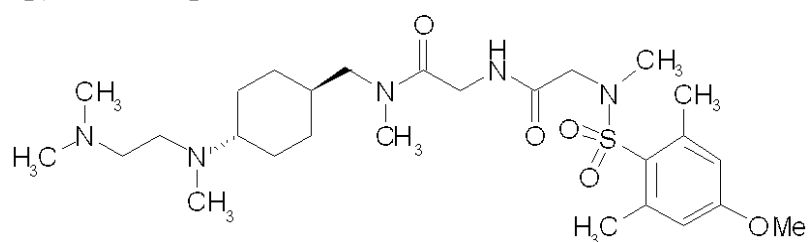
$[M+H]^+=554$

HPLC（方法 7）：保持時間=1.61分

実施例559

【2042】

【化1000】



20

【2043】

$C_{27}H_{47}N_5O_5Sx2HCl$ (626.68)

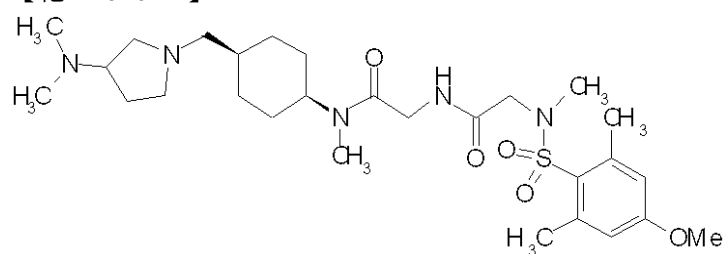
$[M+H]^+=554$

HPLC（方法 7）：保持時間=1.61分

実施例560

【2044】

【化1001】



30

【2045】

$C_{28}H_{47}N_5O_5SxCH_2O_2$ (611.80)

$[M+H]^+=566$

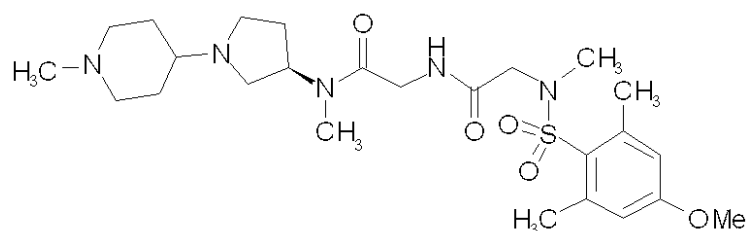
HPLC（方法 9）：保持時間=1.33分

実施例561

【2046】

40

【化 1 0 0 2】



【 2 0 4 7】

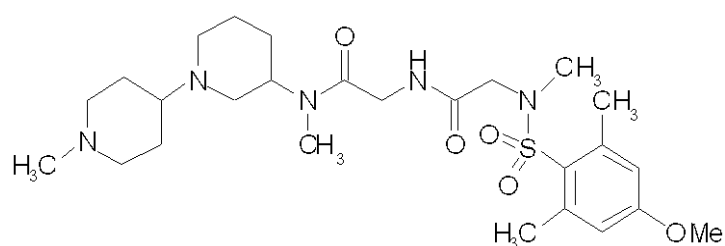
 $C_{25}H_{41}N_5O_5S \cdot 2HCl$ (596.61) $[M+H]^+ = 524$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.3分

実施例562

【 2 0 4 8】

【化 1 0 0 3】



【 2 0 4 9】

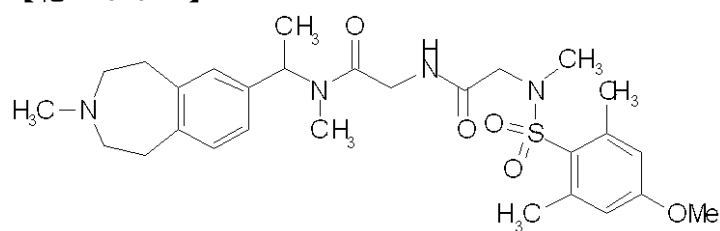
 $C_{26}H_{43}N_5O_5S \cdot 2HCl$ (610.64) $[M+H]^+ = 538$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.53

実施例563

【 2 0 5 0】

【化 1 0 0 4】



【 2 0 5 1】

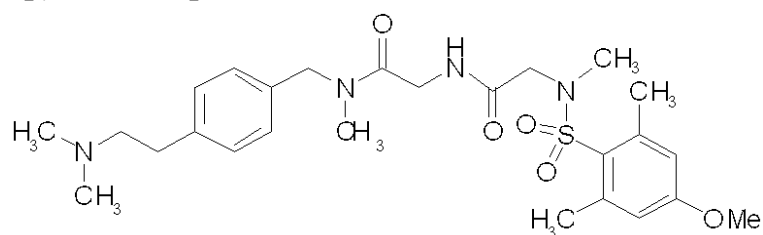
 $C_{29}H_{42}N_4O_5S \cdot HCl$ (595.19) $[M+H]^+ = 559$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.8分

実施例564

【 2 0 5 2】

【化 1 0 0 5】



【 2 0 5 3】

10

20

30

40

50

$C_{26}H_{38}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$ (632.69)

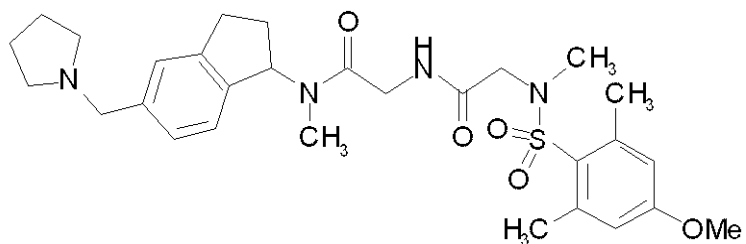
$[M+H]^+=519$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.61分

実施例565

【2054】

【化1006】



10

【2055】

$C_{29}H_{40}N_4O_5S$ (556.72)

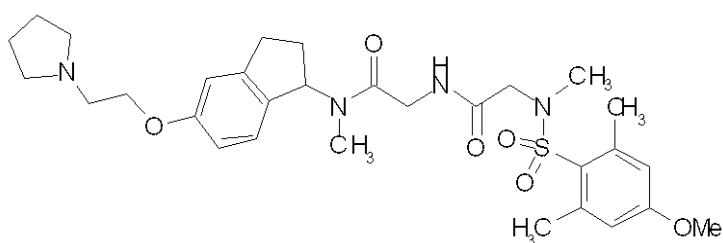
$[M+H]^+=557$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.69分

実施例566

【2056】

【化1007】



20

【2057】

$C_{30}H_{42}N_4O_6S$ (586.74)

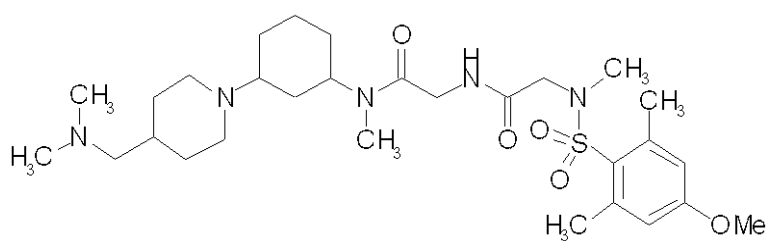
$[M+H]^+=587$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.74分

実施例603

【2058】

【化1008】



40

【2059】

$C_{29}H_{49}N_5O_5Sx2HCl$ (652.72)

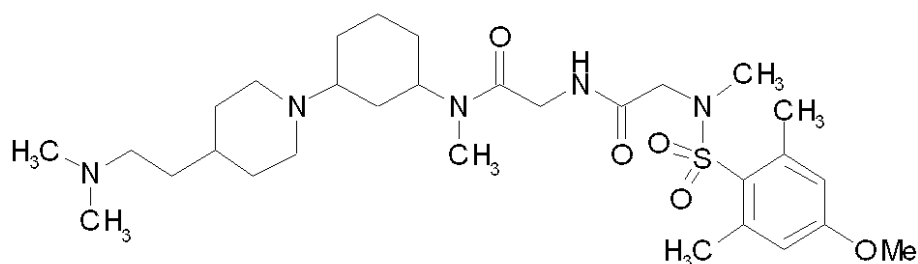
$[M+H]^+=580$

HPLC (方法10) : 保持時間=1.11分

実施例604

【2060】

【化 1 0 0 9】



【 2 0 6 1】

10

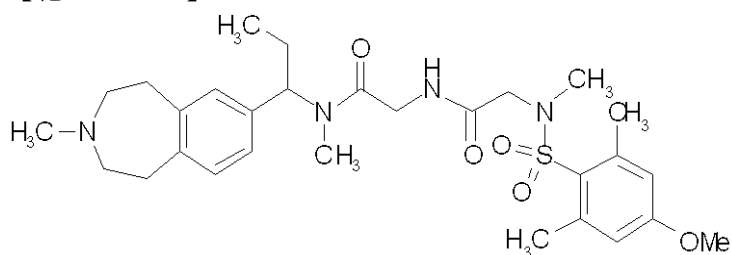
 $C_{30}H_{51}N_5O_5Sx2HCl$ (666.74) $[M+H]^+=594$

HPLC (方法10) : 保持時間=1.11分

実施例605

【 2 0 6 2】

【化 1 0 1 0】



20

【 2 0 6 3】

 $C_{29}H_{42}N_4O_5SxHCl$ (595.19) $[M+H]^+=559$

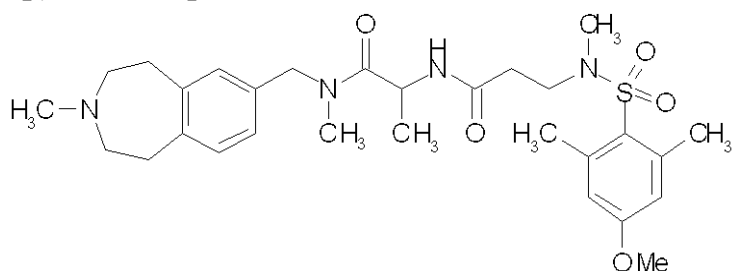
HPLC (方法12) : 保持時間=3.1分

実施例606

【 2 0 6 4】

【化 1 0 1 1】

30



【 2 0 6 5】

40

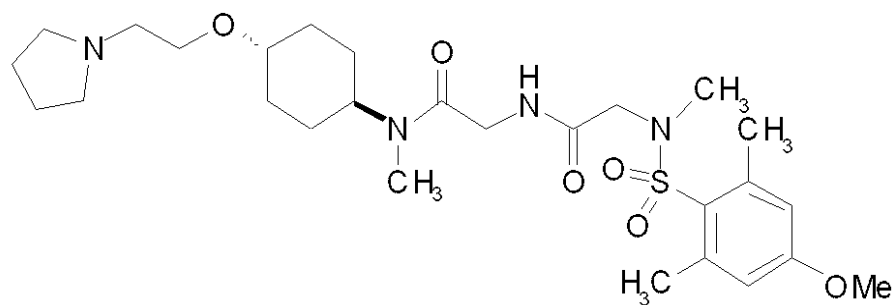
 $C_{29}H_{42}N_4O_5SxHCl$ (595.19) $[M+H]^+=559$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.68

実施例631

【 2 0 6 6】

【化 1 0 1 2】



【 2 0 6 7】

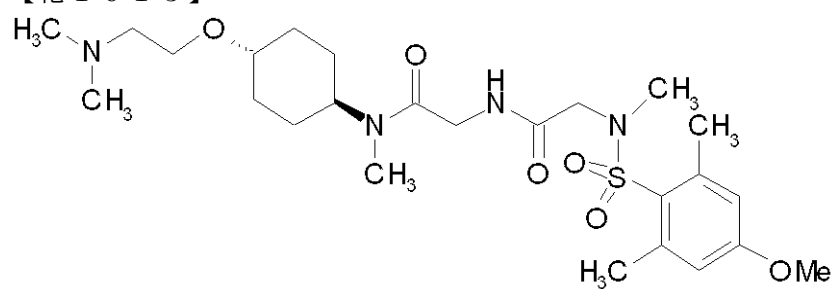
 $C_{27}H_{44}N_4O_6SxHCl$ (589.19) $[M+H]^+ = 553$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.35分

実施例632

【 2 0 6 8】

【化 1 0 1 3】



【 2 0 6 9】

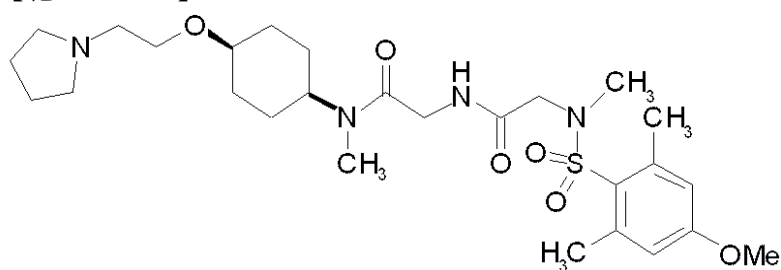
 $C_{25}H_{42}N_4O_6SxHCl$ (563.15) $[M+H]^+ = 527$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例633

【 2 0 7 0】

【化 1 0 1 4】



【 2 0 7 1】

 $C_{27}H_{44}N_4O_6SxHCl$ (589.19) $[M+H]^+ = 553$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.35分

実施例634

【 2 0 7 2】

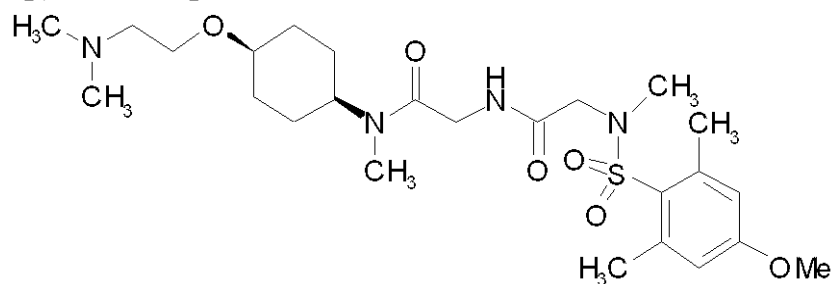
10

20

30

40

【化 1 0 1 5】



【 2 0 7 3】

10

 $C_{25}H_{42}N_4O_6SxHCl$ (563.15) $[M+H]^+=527$

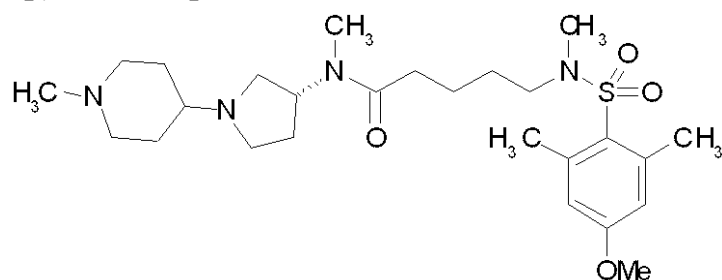
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.32分

実施例130と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例567

【 2 0 7 4】

【化 1 0 1 6】



20

【 2 0 7 5】

 $C_{26}H_{44}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$ (736.76) $[M+H]^+=509$

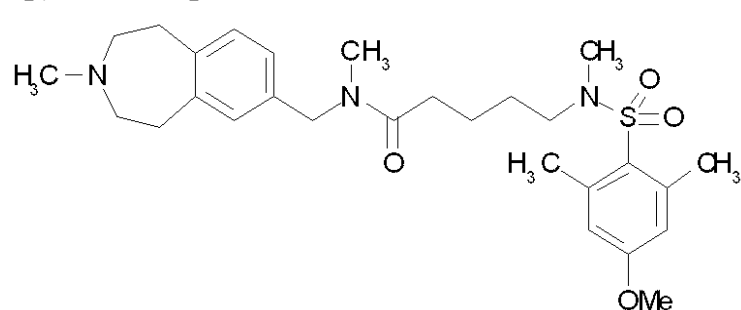
HPLC (方法 6) : 保持時間=1.36分

実施例568

30

【 2 0 7 6】

【化 1 0 1 7】



40

【 2 0 7 7】

 $C_{28}H_{41}N_3O_4SxC_2HF_3O_2$ (629.73) $[M+H]^+=516$

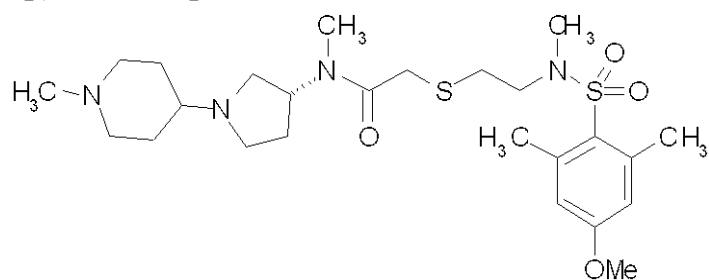
HPLC (方法 6) : 保持時間=1.77分

実施例136と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例569

【 2 0 7 8】

【化 1 0 1 8】



【 2 0 7 9】

10

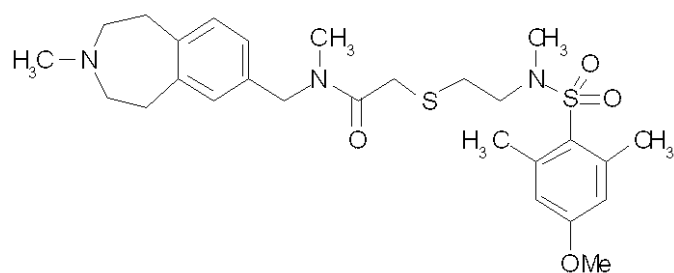
 $C_{25}H_{42}N_4O_4S_2 \cdot xC_2HF_3O_2$ (640.78) $[M+H]^+ = 527$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.35分

実施例570

【 2 0 8 0】

【化 1 0 1 9】



20

【 2 0 8 1】

 $C_{27}H_{39}N_3O_4S_2$ (533.75) $[M+H]^+ = 534$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.74分

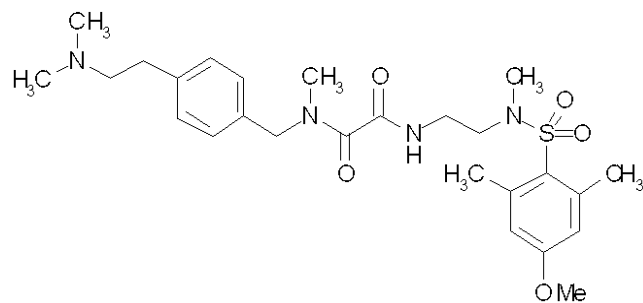
実施例138と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例571

30

【 2 0 8 2】

【化 1 0 2 0】



40

【 2 0 8 3】

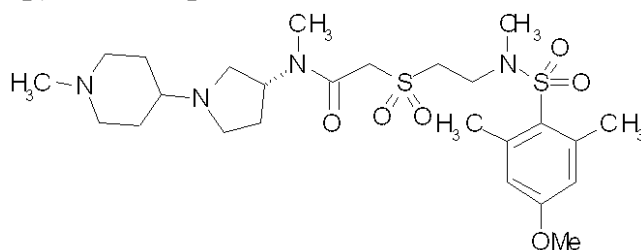
 $C_{26}H_{38}N_4O_5SxCH_2O_2$ (564.70) $[M+H]^+ = 519$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.33分

実施例572

【 2 0 8 4】

【化 1 0 2 1】



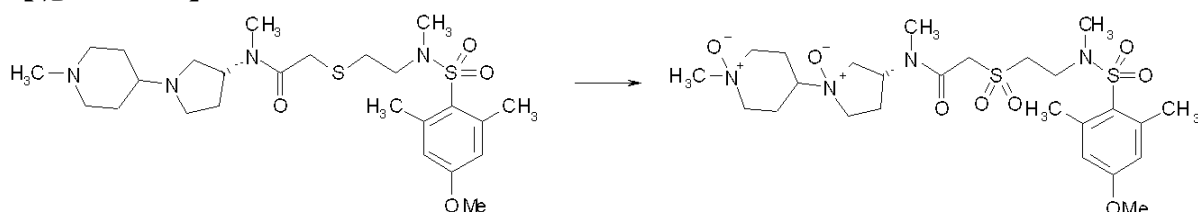
【 2 0 8 5 】

572a)

10

【 2 0 8 6 】

【化 1 0 2 2】



【 2 0 8 7 】

569 88.0mg (0.167ミリモル)、70%のm-クロロ過安息香酸(フルカ) 0.15g (0.61ミリモル) 及びジクロロメタン3mlの混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで真空中で蒸発、乾燥させる。残渣をメタノールに溶解し、膜濾過する。次いで生成物を濾液から分取HPLCにより得る。

20

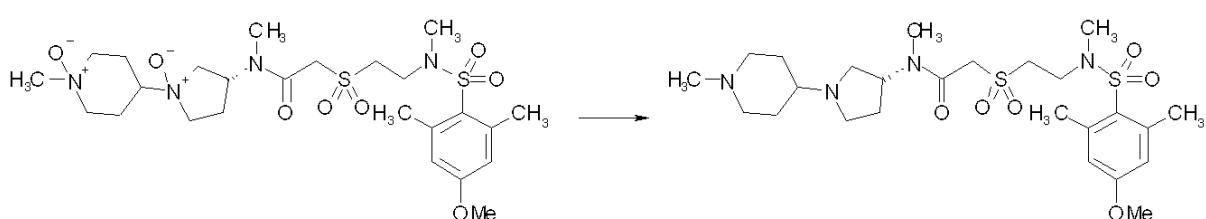
$$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2 \quad (590.76)$$

$[M+H]^+ = 591$

572b)

【 2 0 8 8 】

【化 1 0 2 3】



30

【 2 0 8 9 】

572aの生成物90.0mg (0.15ミリモル)、ラネーニッケル20.0mg及びTHF10mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で1時間攪拌する。次いで触媒を濾過し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製する。

$$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2 \cdot x\text{CH}_2\text{O}_2 \quad (604.78)$$

$[M+H]^+ = 559$

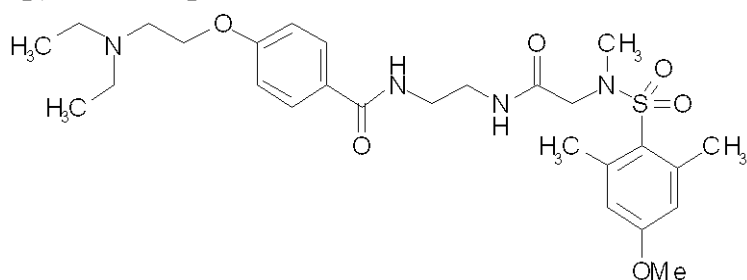
40

HPLC（方法6）：保持時間=1.33分

实施例573

【 2 0 9 0 】

【化1024】

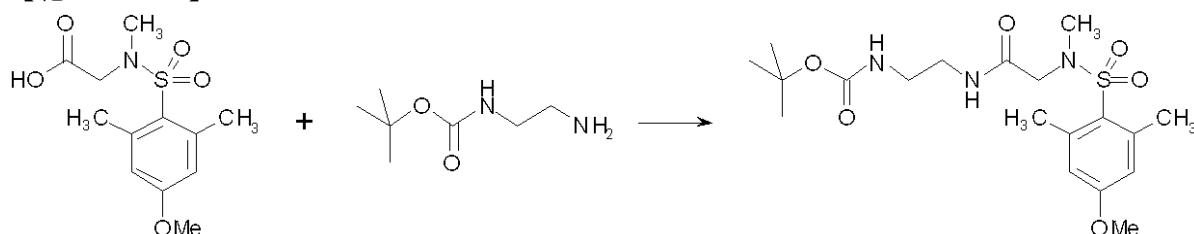


【2091】

573a)

【2092】

【化1025】



10

20

【2093】

1fと同様にして、573aをTHF28ml及びDMF4ml中で121bの生成物2.16g (7.50ミリモル)、N-Boc-エチレンジアミン (フルカ) 1.20g (7.50ミリモル)、トリエチルアミン3.14ml (2.50ミリモル) 及びTBTU2.41g (7.50ミリモル) から調製する。

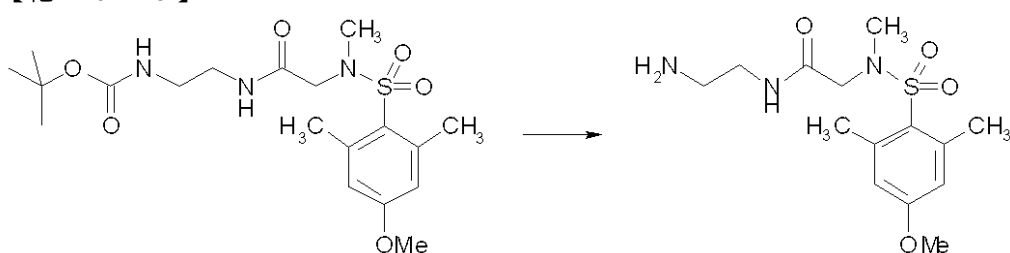
 $C_{19}H_{31}N_3O_6S$ (429.53)

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール19:1、Rf値=0.35

573b)

【2094】

【化1026】



30

【2095】

28dと同様にして、573bをジクロロメタン50ml中で573aの生成物2.70g (6.29ミリモル) 及びTFA7mlから調製する。

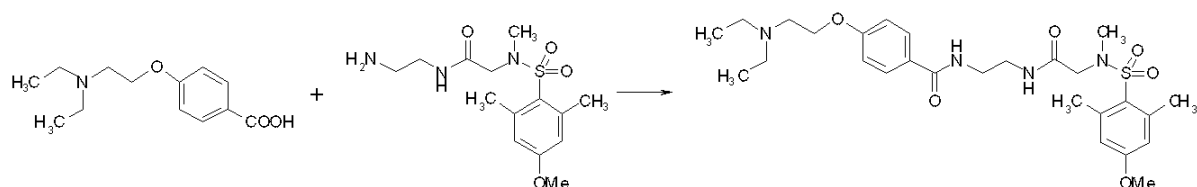
 $C_{14}H_{23}N_3O_4S$ (329.42)

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール19:1、Rf値=0.15

573c)

【2096】

【化1027】



【2097】

40

50

1fと同様にして、実施例573をTHF7ml及びDMF1ml中で4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-安息香酸 (J. Med. Chem. 14, 1971, 836-842) 0.119g (0.50ミリモル)、573bの生成物0.165g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.50ミリモル) 及びTBTU0.16g (0.50ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{40}N_4O_6SxHCl$ (585.16)

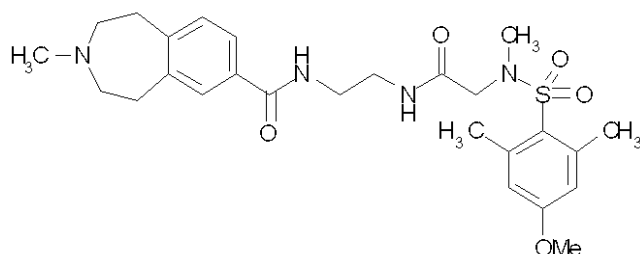
HPLC (方法5) : 保持時間=1.44分

実施例573と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例574

【2098】

【化1028】



10

【2099】

$C_{26}H_{36}N_4O_5SxHCl$ (553.11)

$[M+H]^+ = 517$

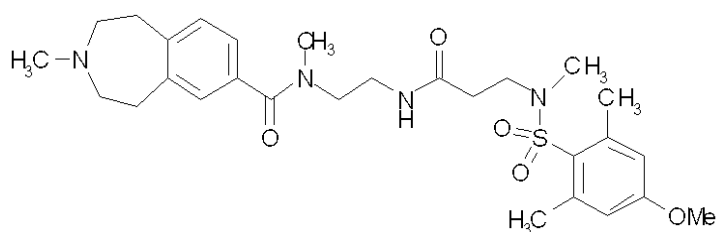
HPLC (方法5) : 保持時間=1.40分

20

実施例607

【2100】

【化1029】



30

【2101】

$C_{28}H_{40}N_4O_5SxHCl$ (581.17)

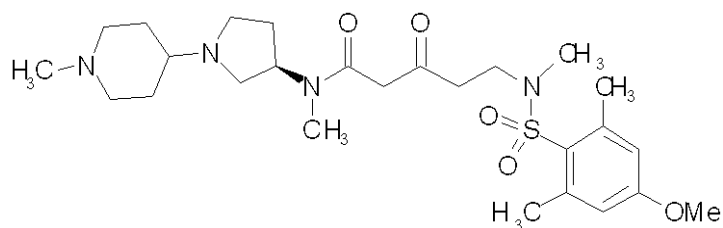
$[M+H]^+ = 545$

HPLC (方法12) : 保持時間=3.51分

実施例635

【2102】

【化1030】



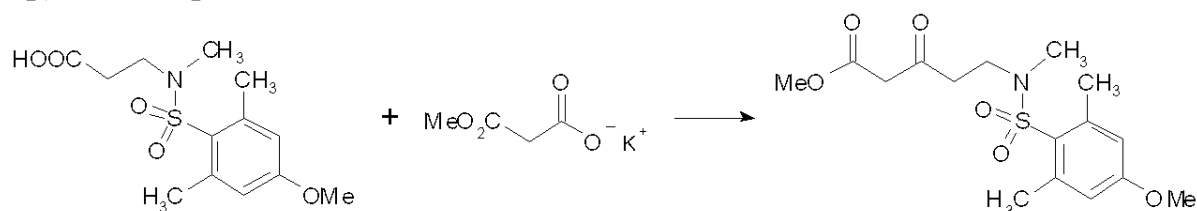
40

【2103】

635a)

【2104】

【化 1 0 3 1】



【2 1 0 5】

モノメチルマロン酸カリウム塩（フルカ）0.78g（4.98ミリモル）、塩化マグネシウム0.52g（5.47ミリモル）及びTHF30mlの混合物を50℃で4時間攪拌する。22cの生成物1.00g（3.32ミリモル）、CDI 0.65g（3.98ミリモル）及びTHF20mlの第二の混合物を最初に周囲温度で1時間攪拌し、次いで第一の混合物に添加する。その混合物を周囲温度で一夜攪拌し、次いで生成した沈殿を濾過する。濾液を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物を水ですり碎き、濾過し、真空乾燥機中で45℃で乾燥させる。

$C_{16}H_{23}NO_6S$ (357.42)

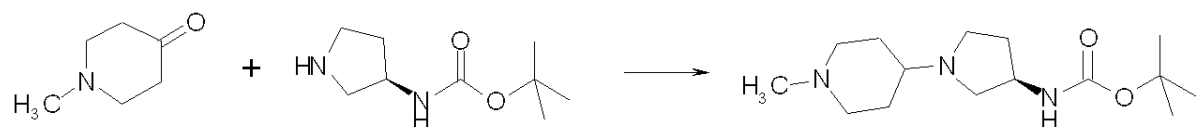
$[M+H]^+ = 358$

HPLC（方法9）：保持時間=2.19分

635b)

【2 1 0 6】

【化 1 0 3 2】



【2 1 0 7】

60aと同様にして、635bをジクロロメタン10ml中で1-メチル-4-ピペリドン（フルカ）0.47ml（4.07ミリモル）、(R)-3-(Boc-アミノ)-ピロリジン（フルカ）0.76g（4.07ミリモル）、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.72g（8.13ミリモル）及び酢酸0.23ml（4.07ミリモル）から調製する。

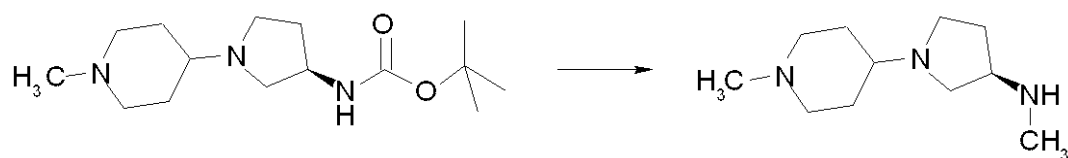
$C_{15}H_{29}N_3O_2$ (283.41)

$[M+H]^+ = 284$

635c)

【2 1 0 8】

【化 1 0 3 3】



【2 1 0 9】

38fと同様にして、635cをTHF15ml中で635bの生成物0.90g（3.18ミリモル）及び水素化リチウムアルミニウム（THF中2M）5.0ml（10.00ミリモル）から調製する。

$C_{11}H_{23}N_3$ (197.32)

$[M+H]^+ = 198$

635d)

【2 1 1 0】

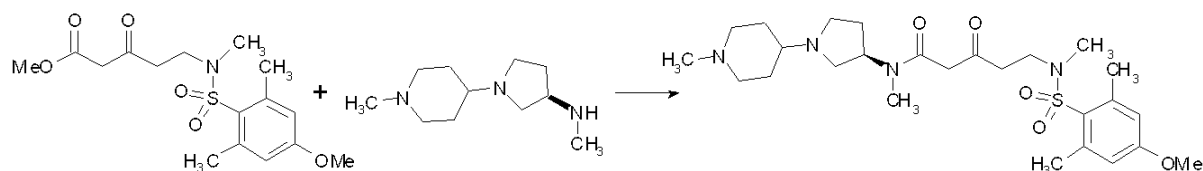
10

20

30

40

【化 1 0 3 4】



【 2 1 1 1】

635aの生成物0.56g (1.58ミリモル)、635cの生成物0.54g (2.73ミリモル) 及びトルエン5mlの混合物を24時間にわたって120℃に加熱する。次いでその反応混合物を真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製する。

$C_{26}H_{42}N_4O_5S$ (522.70)

$[M+H]^+=523$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.33分

以下の実施例は活性物質として一般式 I のあらゆる所望の化合物を含む医薬製剤を記載する。

実施例 I

10ml当り活性化合物75mgを含む乾燥アンプル

組成:

活性化合物	75.0mg
マンニトール	50.0mg
注射用の水	10.0ml 添加

製造:

活性化合物及びマンニトールを水に溶解する。仕込んだアンプルを凍結乾燥する。注射用の水を使用して使用に供する溶液を得る。

【 2 1 1 2】

実施例 II

活性化合物50mgを含む錠剤

組成:

(1) 活性化合物	50.0mg
(2) ラクトース	98.0mg
(3) トウモロコシ澱粉	50.0mg
(4) ポリビニルピロリドン	15.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
	215.0mg

製造:

(1)、(2)及び(3)を混合し、(4)の水溶液を用いて造粒する。(5)を乾燥顆粒に添加する。錠剤をこの混合物から圧縮して、両面にベベルそして一面に分割溝を有する2層を得る。

錠剤の直径: 9mm

実施例 III

活性化合物350mgを含む錠剤

組成:

(1) 活性化合物	350.0mg
(2) ラクトース	136.0mg
(3) トウモロコシ澱粉	80.0mg
(4) ポリビニルピロリドン	30.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	4.0mg
	600.0mg

製造:

(1)、(2)及び(3)を混合し、(4)の水溶液を用いて造粒する。(5)を乾燥顆粒に添加する

10

20

30

40

50

。錠剤をこの混合物から圧縮して、両面にベベルそして一面に分割溝を有する 2 層を得る。

錠剤の直径：12mm

【 2 1 1 3 】

実施例 IV

活性化化合物 50mg を含むカプセル

組成：

(1) 活性化化合物	50.0mg
(2) 乾燥トウモロコシ澱粉	58.0mg
(3) 粉末ラクトース	50.0mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
	<u>160.0mg</u>

10

製造：

(1) を (3) ですり碎く。このすり碎いたものを激しい混合により (2) 及び (4) の混合物に添加する。

この粉末混合物をカプセル充填機中でサイズ 3 の硬質ゼラチンツーピースカプセルに詰める。

実施例 V

活性化化合物 350mg を含むカプセル

組成：

(1) 活性化化合物	350.0mg
(2) 乾燥トウモロコシ澱粉	46.0mg
(3) 粉末ラクトース	30.0mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	4.0mg
	<u>430.0mg</u>

20

製造：

(1) を (3) ですり碎く。このすり碎いたものを激しい混合により (2) 及び (4) の混合物に添加する。

この粉末混合物をカプセル充填機中でサイズ 0 の硬質ゼラチンツーピースカプセルに詰める。

30

【 2 1 1 4 】

実施例 VI

活性化化合物 100mg を含む座薬

1 個の座薬は下記の成分を含む。

活性化化合物	100.0mg
ポリエチレングリコール（分子量 1500）	600.0mg
ポリエチレングリコール（分子量 6000）	460.0mg
ポリエチレンソルビタンモノステアレート	<u>840.0mg</u>
	2000.0mg

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 C 0 7 D 211/26 (2006.01)
 A 6 1 K 31/451 (2006.01)
 C 0 7 D 211/58 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 C 0 7 D 223/16 (2006.01)
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)
 C 0 7 D 223/12 (2006.01)
 C 0 7 D 401/06 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/18 (2006.01)
 A 6 1 K 31/417 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 C 0 7 D 295/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 A 6 1 K 31/341 (2006.01)
 C 0 7 D 213/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4418 (2006.01)
 A 6 1 K 31/502 (2006.01)
 A 6 1 K 31/472 (2006.01)
 C 0 7 D 235/18 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 C 0 7 D 211/56 (2006.01)
 C 0 7 D 471/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/438 (2006.01)
 C 0 7 D 241/04 (2006.01)
 C 0 7 D 295/18 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4168 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/404 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 C 0 7 D 215/38 (2006.01)
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 C 0 7 D 235/04 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/495
 C 0 7 D 211/26
 A 6 1 K 31/451
 C 0 7 D 211/58
 C 0 7 D 295/12 Z
 A 6 1 K 31/40
 C 0 7 D 223/16 Z
 A 6 1 K 31/55
 C 0 7 D 223/12 Z
 C 0 7 D 401/06
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 K
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/18
 A 6 1 K 31/417
 A 6 1 K 31/4427
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/426
 C 0 7 D 295/10 Z
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/341
 C 0 7 D 213/40
 A 6 1 K 31/4418
 A 6 1 K 31/502
 A 6 1 K 31/472
 C 0 7 D 235/18
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4725
 C 0 7 D 211/56
 C 0 7 D 471/10 1 0 1
 A 6 1 K 31/438
 C 0 7 D 241/04
 C 0 7 D 295/18 A
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/4168
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/404
 A 6 1 K 31/4164
 C 0 7 D 215/38
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/44

A 6 1 K	31/4035	(2006.01)	C 0 7 D	235/04	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/4035	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
			A 6 1 P	29/00	
			A 6 1 P	25/06	

- (74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100168631
弁理士 佐々木 康匡
- (72)発明者 カウフマン ヘフナー イリス
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 8 アッテンヴァイラー エールバッハシュトラッセ 1 0 / 1
- (72)発明者 ハウエル ノルベルト
ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 3 シェンマーホーフエン マルダーヴェーク 1 2
- (72)発明者 ヴァルター ライナー
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ルドルフスクナートヴェーク 5
- (72)発明者 エーベル ハイナー
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ モントシュトラッセ 7
- (72)発明者 ドーツ ヘンリー
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン フライヘル フォン ケーニッヒ シュトラ
ッセ 6
- (72)発明者 チェチ アンジェロ
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ オーベレ シューゲレシュトラッセ 2 0
- (72)発明者 シューラー メッツ アネッテ
ドイツ連邦共和国 8 9 0 8 1 ウルム ホルツガッセ 7
- (72)発明者 コネツキー インゴ
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ミューラーヴェーク 9

審査官 上村 直子

- (56)参考文献 国際公開第2006/048209 (WO, A1)
特表2004-534729 (JP, A)
特表2005-535613 (JP, A)
国際公開第2006/071775 (WO, A2)
特表平10-506122 (JP, A)
国際公開第2006/036664 (WO, A1)
国際公開第2006/035967 (WO, A1)
国際公開第2001/037826 (WO, A1)
米国特許出願公開第2006/0178360 (US, A1)
特表2006-516132 (JP, A)
FOTSCH, C. et al., A new class of bradykinin 1 receptor antagonists containing the pipe
ridine acetic acid tetralin core, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006年
, 16(8), p.2071-2075
MORISSETTE, G. et al., Dual antagonists of the bradykinin B1 and B2 receptors based on
a postulated common pharmacophore from existing non-peptide antagonists, Biological Ch
emistry, 2006年, 387(2), p.189-194
EL-NAGGAR, A.M. et al., Synthesis and biological activity of some new 4-(aminoacyl)amin

- opyridines and 2-(aminoacyl)aminopyrimidine derivatives, Polish Journal of Chemistry, 1982年, 56(10-12), p.1279-1285
- BRAICHENKO,V.T. et al., N-aryl- β -amino acids. III. N-aryl-sulfonyl- β -alanine hydrazides, Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 1972年, 6(8), p.6-8
- MUKHERJEE,G.N. and CHAKRABORTY,P.K., Metal complexes of some peptide derivatives. Part -XIV. Complex formation of copper(II) with N-benzenesulfonamides of some dipeptides, Journal of the Indian Chemical Society, 2002年, 79(2), p.137-141
- SELVAMURUGAN,V. and AIDHEN,I.S., Simple synthetic equivalents for the β -(N,N-disubstituted)ethylamino acyl cation synthon and their applications, Synthesis, 2001年, (15), p.2239-2246
- PAUL,H. et al., Synthesis of β -(β -alanyl-amino)propionamidine and cis- and trans-(+)-amidinomycin, Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, 1968年, 301(7), p.512-519
- EI-SHARIEF,A.M. et al., Amino acids in the synthesis of heterocyclic systems: The synthesis of triazinoquinazolinones, triazepinoquinazolinones and triazocinoquinazolinones of potential biological interest, Molecules [online computer file], 2001年, 6(3), p.267-278
- SHOEB,A. et al., Oral hypoglycemic agents. IV. Synthesis of 1-arylsulfonyl-3-substituted-2-imidazolidinones and 1,2,3-trisubstituted ureas, Indian Journal of Chemistry, 1965年, 3(11), p.507-509
- SEN,A.B. and YAJNIK,M.S., Synthesis of peptides of β -amino acids, Journal of the Indian Chemical Society, 1965年, 42(3), p.145-148
- MOLANDER,G.A. and STENGEL,P.J., Reduction of 2-acylaziridines by samarium(II) iodide. An efficient and regioselective route to β -amino carbonyl compounds, TETRAHEDRON, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, 1997年 6月30日, 53(26), p.8887-8912
- SARTORI,E. et al., Synthesis and activities of new arylsulfonamide thromboxane A2 receptor antagonists, EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, フランス, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, 1993年, 28(7-8), p.625-632

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)