

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4568361号  
(P4568361)

(45) 発行日 平成22年10月27日(2010.10.27)

(24) 登録日 平成22年8月13日(2010.8.13)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C07D 403/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 403/12 C S P
<b>A61K 31/4025 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4025
<b>A61P 3/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04
<b>A61P 3/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06
<b>A61P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10

請求項の数 6 (全 480 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-507950 (P2008-507950)  
 (86) (22) 出願日 平成18年4月21日 (2006. 4. 21)  
 (65) 公表番号 特表2008-538574 (P2008-538574A)  
 (43) 公表日 平成20年10月30日 (2008.10.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/015200  
 (87) 国際公開番号 W02006/116157  
 (87) 国際公開日 平成18年11月2日 (2006.11.2)  
 審査請求日 平成21年4月21日 (2009. 4. 21)  
 (31) 優先権主張番号 60/674, 151  
 (32) 優先日 平成17年4月22日 (2005. 4. 22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 507349581  
 アラントス・ファーマシューティカルズ・  
 ホールディング・インコーポレーテッド  
 Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.  
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02  
 139、ケンブリッジ、メモリアル・ドラ  
 イブ 840  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100113653  
 弁理士 東田 幸四郎  
 (74) 代理人 100116919  
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

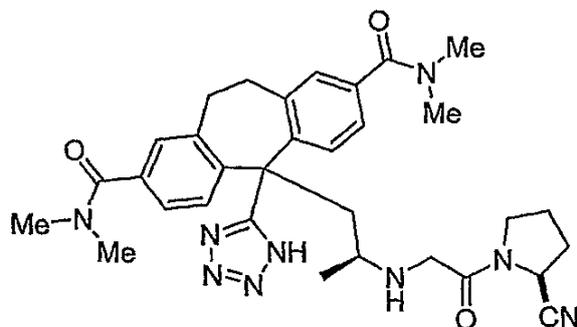
(54) 【発明の名称】 ジペプチジルペプチダーゼー1V阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式：

【化1】

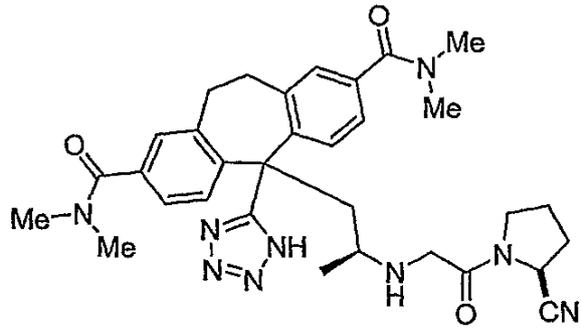


で示される、化合物。

【請求項2】

下記式：

【化 2】



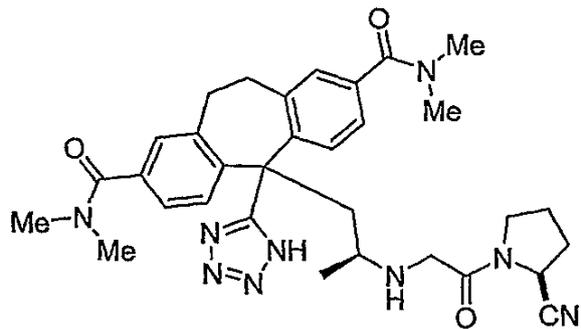
10

で示される、化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

下記式：

【化 3】



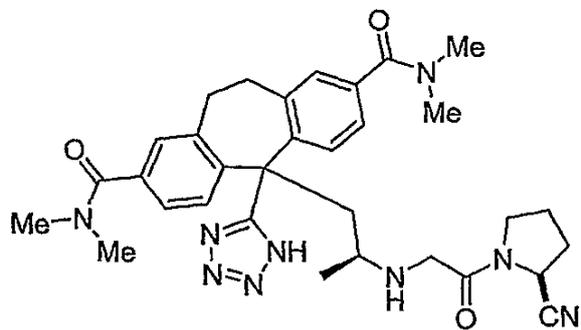
20

で示される化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 4】

下記式：

【化 4】



30

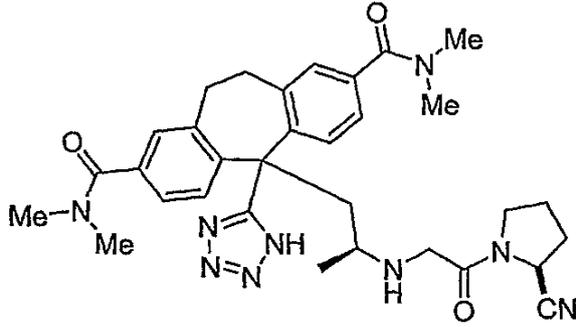
で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

下記式：

40

## 【化5】



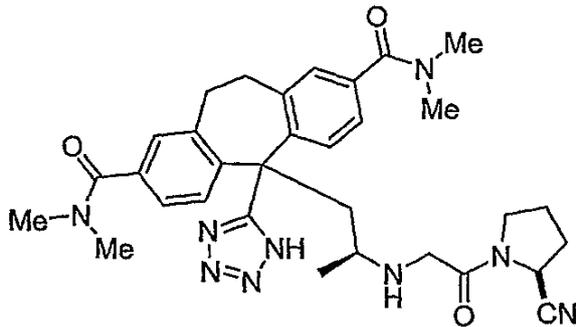
10

で示される化合物の、2型糖尿病を処置するための医薬の製造のための使用。

## 【請求項6】

下記式：

## 【化6】



20

で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩の、2型糖尿病を処置するための医薬の製造のための使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) のピロリジン及びチアゾリジン・ベースの阻害剤、ならびに、糖尿病、特に2型糖尿病、同様に耐糖能異常、グルコース恒常性異常、及び糖尿病に伴う合併症を、このような環式アミド、環式ウレイドピロリジン及びチアゾリジン阻害剤でDPP-IVを阻害することで処置するための方法に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

糖尿病は、一つ以上の幾つかの原因の発生に起因し、血漿グルコースのレベルの異常な上昇（高血糖症）によって特徴づけられる。持続性あるいは抑制されない高血糖は、早期罹患率及び死亡率の増加可能性をもたらす。異常なグルコース恒常性は通常、脂質、リポタンパク質及びアポリポタンパク質代謝、または他の代謝性及び血行性疾患の変化に関連している。

40

## 【0003】

2型真性糖尿病、すなわちインシュリン非依存性真性糖尿病 (NIDDM) に苦しむ患者は、特に、冠状動脈性心臓病、脳卒中、末梢血管疾患、高血圧、ネフロパシ、神経障害及び網膜症を含む、大血管及び微小血管性合併症を患う危険性が高い。グルコース恒常性、脂質代謝及び高血圧の治療的な制御は、2型真性糖尿病の臨床管理及び治療において重要である。

## 【0004】

2型糖尿病を治療するために有用な現在利用できる治療法は、効果的ではあるが、限界

50

が認識されている。スルホニル尿素に基づく化合物（例えばトルブタミド、グリピジド等）は、膵臓細胞を刺激して多くのインスリンを分泌するが、阻害剤抵抗性組織の発現により制限され、高用量でさえ、それらに対して非効率であるか効果がなくなる。一方、ビッグアナイド化合物は、インスリン感受性を増加させるため、ある程度高血糖の修正を引き起こす。しかし、フェンホルミン及びメトホルミンなどの臨床的に使用されるビッグアナイドは、乳酸アシドーシス、嘔気及び下痢などの副作用を誘発しうる。

#### 【0005】

より最近のグリタゾン型化合物（すなわち5-ベンジルチアゾリジン-2,4ジオン）は、実質的に、筋肉、肝臓及び脂肪組織のインスリン感受性を増加させ、低血糖症を発生させずに血糖値上昇の部分的あるいは完全な修正のいずれかをもたらす。現在使用されているグリタゾンは、ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体（PPAR）のアゴニストであり、インスリン感受性の改善の原因に起因する。しかし、重大な副作用（例えば肝臓毒性）が、ある種のグリタゾン（例えばトログリタゾン）によって起こることが知られている。ジペプチジルペプチダーゼIV（「DPP-IV」、「DPP-4」または「DP-IV」）酵素の阻害剤である化合物はまた、糖尿病及び特に2型糖尿病の治療に役立つかもしれない薬として研究中である。例えば、WO 97/40832、WO 98/19998及び米国特許第5,939,560号参照。

#### 【0006】

DPP-IVは、膜結合非古典的セリン・アミノ・ジペプチダーゼであり、種々の組織（腸、肝臓、肺、腎臓）内ならびに循環しているTリンパ球上（酵素は、CD-26として公知である）に位置する。それは、インビボで、特定の内在性ペプチド（GLP-1（7-36）、グルカゴン）の代謝開裂の原因となり、インビトロで種々の他のペプチド（例えばGHRH、NPY、GLP-2、VIP）に対して、タンパク質分解活性を示した。

#### 【0007】

2型糖尿病の治療におけるDPP-IV阻害剤の有用性は、インビボでのDPP-IVがペプチド1（GLP-1）及び胃抑制ペプチド（GIP）のようなグルカゴンを直ちに活性化させないという事実に基づく。GLP-1（7-36）は、小腸のプログルカゴンの翻訳後プロセッシングによって誘導される29のアミノ酸ペプチドである。GLP-1（7-36）は、インスリン分泌の刺激、グルカゴン分泌の抑制、満腹感の促進、及び胃内容物排出を遅くすることを含む、インビボでの多数の活性を有する。その生理的側面に基づき、GLP-1（7-36）の作用は、2型糖尿病及び潜在的肥満の予防及び治療において有益であると期待される。この主張を支持するために、糖尿病患者へのGLP-1（7-36）の外因性投与（持続性点滴）は、この患者集団への有効性を示した。GLP-1（7-36）は、インビボで急速に分解され、インビボでの短い半減期（約1.5分の $t_{1/2}$ ）を有することを示した。遺伝的に飼育されたDPP-IV KOマウスの研究及び選択的DPP-IV阻害剤を用いるインビボ/インビトロ研究に基づき、DPP-IVは、インビボでのGLP-1（7-36）の主要な分解酵素であることを示した。GLP-1（7-36）は、DPP-IVによりGLP-1（9-36）へ効率的に分解され、これはGLP-1（7-36）に対する生理的アンタゴニストとして作用すると推測されている。したがって、インビボでのDPP-IVの抑制は、GLP-1（7-36）の内因性レベルを強化し、そのアンタゴニストGLP-1（9-36）の形成を減少させ、糖尿病の状態を改善するのに役立つはずである。

#### 【0008】

GLP-1及びGIPは、食物摂取により産生され、インスリンの産生を刺激するインクレチンである。DPP-IVの抑制によってインクレチンの不活化減少が生じ、これはまた膵臓のインスリン産生を刺激する有効性の増加をもたらす。したがって、DPP-IV抑制は、血中インスリン値の増加をもたらす。インクレチンは食物消費によってのみ産生されるので、DPP-IV抑制は、必要のないときのインスリン値を増加するとは見込まれず、これにより、血糖の過剰な低下（低血糖症）を排除する。したがって、DPP-

10

20

30

40

50

I Vの抑制は、低血糖症の危険度を増すことなしにインスリン値を増加すると見込まれ、このことにより現在使用されているインスリン分泌促進物質と関係している有害な副作用を低下させる。D P P - I V阻害剤は、糖尿病以外の疾患のための治療法として広範囲に研究されなかったにもかかわらず、他の潜在的な治療有効性を有すると見込まれている。

【 0 0 0 9 】

発明の概要

本発明はジペプチジルペプチダーゼI V ( D P P - I V ) のピロリジン・ベースの阻害剤のクラスに関する。特に、本発明は、ピロリジン及びチアゾリジンD P P - I V阻害化合物 ( 「 D P P - I V阻害剤」 ) の新規のクラスを提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明の一つの態様は、式 ( I ) の化合物 :

【 0 0 1 1 】

【 化 6 0 】

10

### A-B-D (I)

【 0 0 1 2 】

で示される化合物及び全ての立体異性体、ジアステレオマー、ラセミ混合物及び薬学的に許容されるそれらの塩ならびに全ての多形体を含む ;

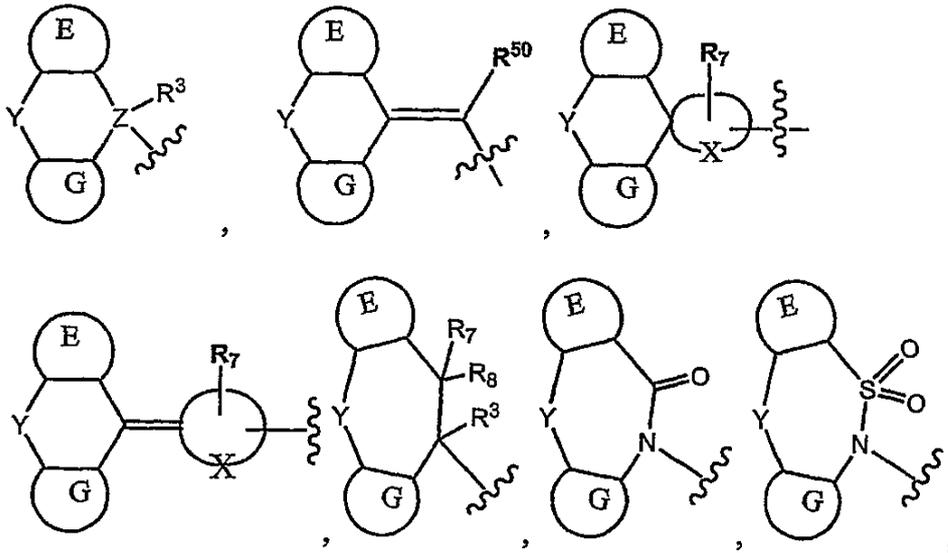
{ 式中、

A は :

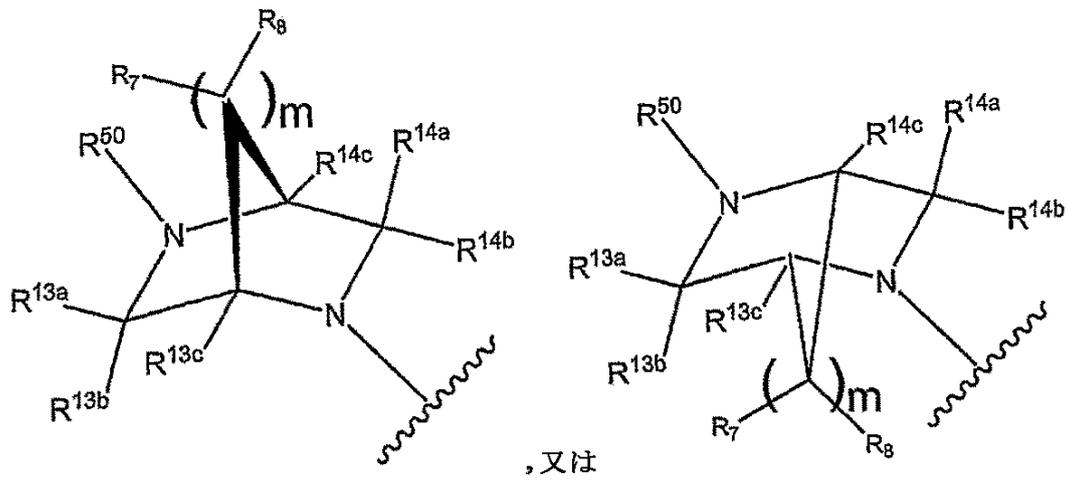
【 0 0 1 3 】

20

【化61】



10



20

,又は

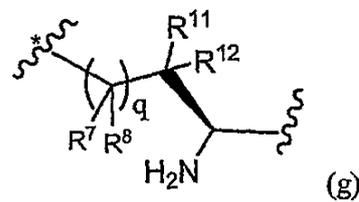
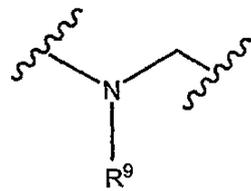
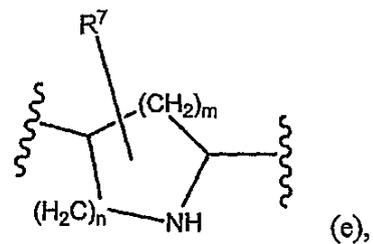
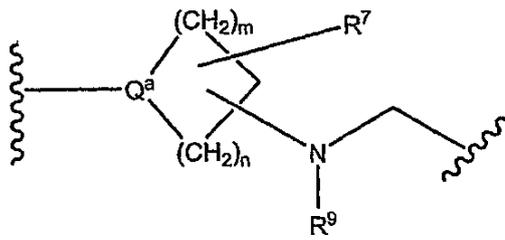
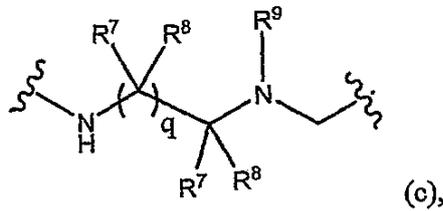
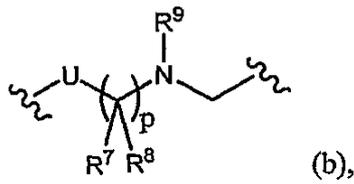
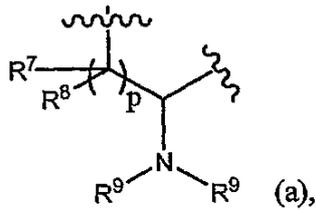
30

【0014】

であり；

Bは：

## 【化62】

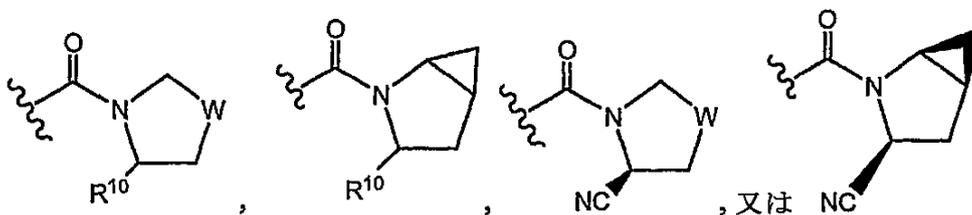


## 【0015】

であり；

そしてDは：

## 【化63】



## 【0016】

である

[式中、

E及びGは、独立に、6員アリアル又は5員ヘテロアリアルもしくは6員ヘテロアリアルであり；

Eは、1個以上のR<sup>1</sup>基で置換されていてもよく；

Gは、1個以上のR<sup>2</sup>基で置換されていてもよく；

X及びYは、二価であり、それぞれ独立に：結合、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、O、NR<sup>4</sup>、S、S=O、S(=O)<sub>2</sub>、C(=O)、(C=O)N(R<sup>4</sup>)、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)、C=N-OR<sup>4</sup>、-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-、-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-、-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-、-C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-、-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>-、-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)O-、-C(R

10

20

30

40

50

$R^4 R^5$ ) S(=O)<sub>t</sub> -、 - (C=O)O -、 - (C=NR<sup>a</sup>)N(R<sup>4</sup>) -、 - (C=NR<sup>a</sup>) -、 N(C=O)NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>、 N(C=O)R<sup>4</sup>、 N(C=O)OR<sup>4</sup>、 NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>、 NS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>であるか；又はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくは複素環であり、それらの全ては場合により置換されていてもよく；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に：ハロゲン、CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>、SO<sub>3</sub>H、OC(O)R<sup>4</sup>、OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)-NH-CN、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されていてもよく；

R<sup>3</sup>は、非存在であるか、又はハロゲン、CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>、SO<sub>3</sub>H、OC(O)R<sup>4</sup>、OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)-NH-CN、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されていてもよく；

R<sup>a</sup>は、水素、CN、NO<sub>2</sub>、アルキル、ハロアルキル、S(O)<sub>t</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>、C(O)OR<sup>4</sup>、C(O)R<sup>4</sup>、又はC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり；R<sup>4</sup>、R

10

20

30

40

50

5、 $R^{20}$ 及び $R^{21}$ のそれぞれの場合、それぞれ独立に：水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されており、あるいは $R^4$ と $R^5$ は、それらが結合している窒素と一緒にいる場合、炭素原子を含有している3員～8員環を完成させ、かつ場合によりO、Sもしくは $NR^{50}$ より選択されるヘテロ原子を含有していてもよく、かつ3員～8員環は、場合により置換されていてもよく；

$R^{50}$ は、それぞれの場合に、 $R^{20}$ 、CN、 $NO_2$ 、 $S(O)_tNR^{20}R^{21}$ 、 $S(O)_tR^{20}$ 、 $C(O)OR^{20}$ 、 $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$ 、 $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$ 、 $C(=NOR^{20})R^{21}$ 又は $C(O)NR^{20}R^{21}$ であり；

$R^7$ 及び $R^8$ のそれぞれの場合、それぞれ独立に：ハロゲン、 $CF_3$ 、 $COR^4$ 、 $OR^4$ 、 $NR^4R^5$ 、 $NO_2$ 、CN、 $SO_2OR^4$ 、 $CO_2R^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $S(O)_tR^4$ 、 $SO_3H$ 、 $OC(O)R^4$ 、 $OC(O)NR^4R^5$ 、 $NR^4C(O)R^5$ 、 $NR^4CO_2R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(=NR^a)NHR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(=NR^4)NHR^a$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)-NH-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-C(O)R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-C(O)OR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-SO_2R^4$ 、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されており；

$R^9$ は、H又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{10}$ は、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $COR^4$ 、 $OR^4$ 、 $NR^4R^5$ 、 $NO_2$ 、CN、 $SO_2OR^4$ 、 $CO_2R^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $S(O)_tR^4$ 、 $SO_3H$ 、 $OC(O)R^4$ 、 $OC(O)NR^4R^5$ 、 $NR^4C(O)R^5$ 、 $NR^4CO_2R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(=NR^a)NHR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(=NR^4)NHR^a$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)-NH-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-C(O)R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-C(O)OR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-SO_2R^4$ 、水素、 $B(OH)_2$ 、アルキル、シクロアルキル、シ

10

20

30

40

50

クロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されており；

$R^{11}$  及び  $R^{12}$  は、それぞれ独立に：ハロゲン、 $CF_3$ 、 $COR^4$ 、 $OR^4$ 、 $NR^4$ 、 $R^5$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $SO_2OR^4$ 、 $CO_2R^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $S(O)_tR^4$ 、 $SO_3H$ 、 $OC(O)R^4$ 、 $OC(O)NR^4R^5$ 、 $NR^4C(O)R^5$ 、 $NR^4CO_2R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(=NR^a)NHR^4$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(=NR^4)NHR^a$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)-NH-CN$ 、 $O-(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $S(O)_t-(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $S(O)_t-(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4$ - $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4-C(O)R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4-C(O)OR^4$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4-SO_2R^4$ 、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されており；

$R^{13a}$  及び  $R^{13b}$  は、それぞれ独立に  $R^5$  であるか、又は一緒になって = O であり；

$R^{14a}$  及び  $R^{14b}$  は、それぞれ独立に  $R^5$  であるか、又は一緒になって = O であり；

$R^{13c}$  及び  $R^{14c}$  は、それぞれ独立に  $R^5$  であり；

$Q^a$  は、CH又はNであり；

Uは、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR^4)-$ 、 $-(CR^4R^5)_p$ 、 $NR^{50}$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $(C=O)N(R^4)$ 、 $N(R^4)(C=O)$ 、 $S(=O)_2N(R^4)$ 、 $N(R^4)S(=O)_2$ 、 $C=N-OR^4$ 、 $-C(R^4)=C(R^5)-$ 、 $-C(R^4R^5)_pNR^{50}$ 、 $N(R^{50})C(R^4R^5)_p$ 、 $-O-C(R^4R^5)-$ 、 $-C(R^4R^5)S(=O)_t$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-(C=NR^a)N(R^4)-$ 、 $-(C=NR^a)-$ 、 $N(C=O)NR^4NR^5$ 、 $N(C=O)R^4$ 、 $N(C=O)OR^4$ 、 $NS(=O)_2NR^4NR^5$ 、 $NS(=O)_2R^4$ 、又は場合により置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくは複素環であり、それらの全ては場合により置換されていてもよく；

Wは、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-CHF-$ 又は $-CF_2-$ であり；

Zは、C又はNであり；

mは、1又は2であり；

nは、0、1又は2であり

pは、0～6であり；

qは、0～6であり；そして

tは、0、1又は2である] }。

10

20

30

40

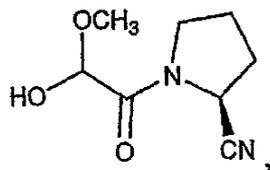
50

【 0 0 1 7 】

本発明の他の態様は、下記式：

【 0 0 1 8 】

【 化 6 4 】



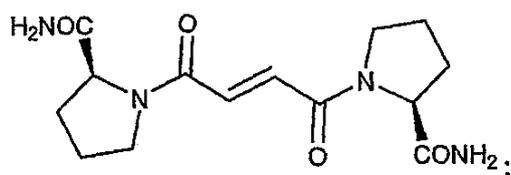
【 0 0 1 9 】

で示される化合物を製造する方法であって：

( a ) プロリンアミドを塩化フマリルとカップリングして、下記式：

【 0 0 2 0 】

【 化 6 5 】



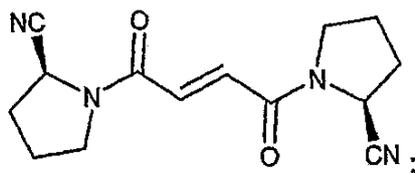
【 0 0 2 1 】

で示される化合物を得ること、

( b ) 工程 ( a ) からの化合物のカルボキサミドをシアノに脱水して、下記式：

【 0 0 2 2 】

【 化 6 6 】



【 0 0 2 3 】

で示される化合物を得ること、そして

( c ) 酸化剤を用いて C = C 結合を、

( 1 ) メタノールの存在下開裂し、次に還元剤を反応混合物に加えること、又は、

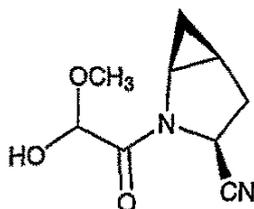
( 2 ) 開裂し、そして開裂した生成物を還元剤と反応させ、続いてメタノールを開裂した生成物の混合物に加えることのいずれかを含む方法を包含する。

【 0 0 2 4 】

本発明の更なる態様は、下記式：

【 0 0 2 5 】

【 化 6 7 】



【 0 0 2 6 】

で示される化合物を製造する方法であって：

10

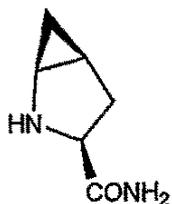
20

30

40

50

( a ) 式 :  
 【 0 0 2 7 】  
 【 化 6 8 】

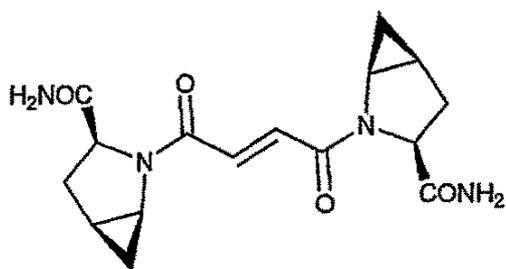


【 0 0 2 8 】

で示される化合物を塩化フマリルとカップリングして、式 :

【 0 0 2 9 】

【 化 6 9 】



;

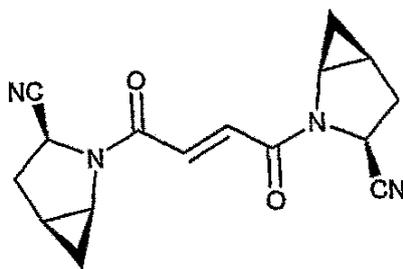
【 0 0 3 0 】

で示される化合物を得ること、

( b ) 工程 ( a ) からの化合物中のカルボキサミドを脱水して、式 :

【 0 0 3 1 】

【 化 7 0 】



;

【 0 0 3 2 】

で示される化合物を得ること、そして

( c ) 酸化剤を用いて C = C 結合を、

( 1 ) メタノールの存在下開裂し、次に還元剤を反応混合物に加えること、又は、

( 2 ) 開裂し、そして開裂した生成物を還元剤と反応させ、続いてメタノールを開裂した生成物の混合物に加えることのいずれかを含む方法を提供する。

【 0 0 3 3 】

本発明の他の態様は、式 ( I ) :

【 0 0 3 4 】

【 化 7 1 】

A-B-D (I)

【 0 0 3 5 】

{ 式中、

A は :

10

20

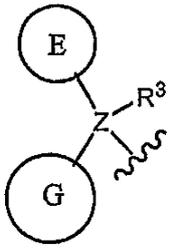
30

40

50

【 0 0 3 6 】

【 化 7 2 】



10

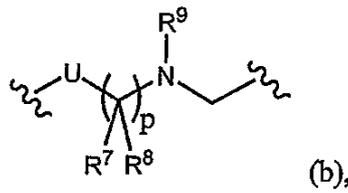
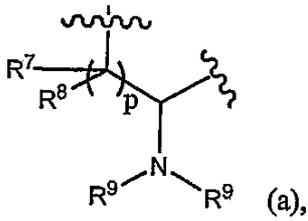
【 0 0 3 7 】

であり ;

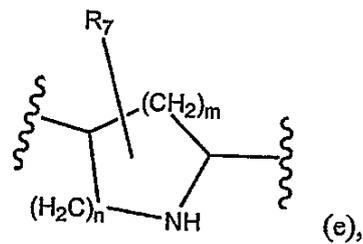
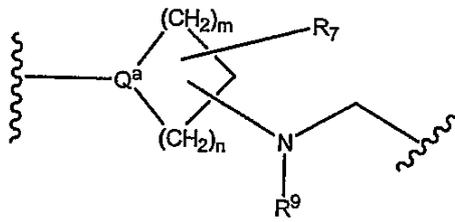
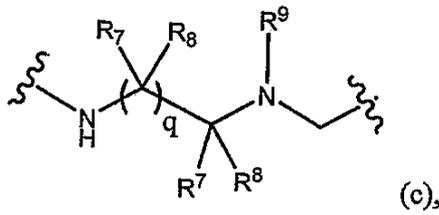
B は :

【 0 0 3 8 】

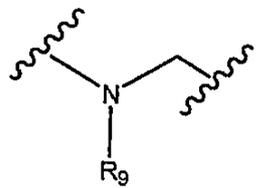
【 化 7 3 】



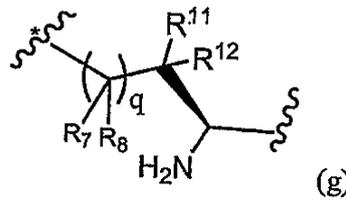
20



30



(f), 又は



40

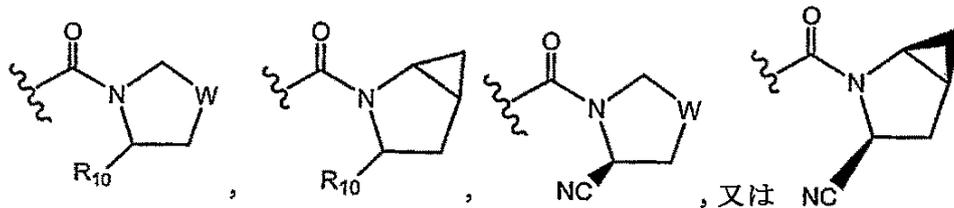
【 0 0 3 9 】

であり ;

そして D は :

【 0 0 4 0 】

## 【化74】



## 【0041】

である

[式中、

E及びGは、独立に、6員アリール、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、及び5～6員飽和又は部分飽和炭素環又は複素環より選択され；

Eは、1個以上のR<sup>1</sup>基で置換されていてもよく；

Gは、1個以上のR<sup>2</sup>基で置換されていてもよく；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立に：ハロゲン、CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>、SO<sub>3</sub>H、OC(O)R<sup>4</sup>、OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)-NH-CN、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されており；

R<sup>3</sup>は、非存在であるか、又はハロゲン、CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>、SO<sub>3</sub>H、OC(O)R<sup>4</sup>、OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)-NH-CN、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、水素、アルキル、シクロアルキル

10

20

30

40

50

、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されており；

$R^a$  は、水素、CN、 $NO_2$ 、アルキル、ハロアルキル、 $S(O)_t NR^4 R^5$ 、 $S(O)_t R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)R^4$ 、又は $C(O)NR^4 R^5$  であり；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{20}$ 、及び $R^{21}$ のそれぞれの場合には、それぞれ独立に：水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されているか、あるいは $R^4$ と $R^5$ は、それらが結合している窒素と一緒にする場合、炭素原子を含有している3員～8員環を完成させ、かつ場合によりO、Sもしくは $NR^5$ より選択されるヘテロ原子を含有していてもよく、かつ3員～8員環は、場合により置換されていてもよく；

$R^{50}$ は、それぞれの場合に、 $R^{20}$ 、CN、 $NO_2$ 、 $S(O)_t NR^{20} R^{21}$ 、 $S(O)_t R^{20}$ 、 $C(O)OR^{20}$ 、 $C(O)R^{20} C(=NR^a) NR^{20} R^{21}$ 、 $C(=NR^{20}) NR^{21} R^a$ 、 $C(=NOR^{20}) R^{21}$ 又は $C(O)NR^{20} R^{21}$  であり；

$R^7$ 及び $R^8$ のそれぞれの場合には、それぞれ独立に：ハロゲン、 $CF_3$ 、 $COR^4$ 、 $OR^4$ 、 $NR^4 R^5$ 、 $NO_2$ 、CN、 $SO_2 OR^4$ 、 $CO_2 R^4$ 、 $CONR^4 R^5$ 、 $CO_2 H$ 、 $SO_2 NR^4 R^5$ 、 $S(O)_t R^4$ 、 $SO_3 H$ 、 $OC(O)R^4$ 、 $OC(O)NR^4 R^5$ 、 $NR^4 C(O)R^5$ 、 $NR^4 CO_2 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(=NR^a)NHR^4$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(=NR^4)NHR^a$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4 C(=NR^4)NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)NH-CN$ 、 $O-(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4 R^5$ 、 $S(O)_t - (C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $S(O)_t - (C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4 - (C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4 - C(O)R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4 - C(O)OR^4$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4 - C(O)NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4 - SO_2 NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $NR^4 - SO_2 R^4$ 、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されていてもよく；

$R^9$ は、H又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{10}$ は、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $COR^4$ 、 $OR^4$ 、 $NR^4 R^5$ 、 $NO_2$ 、CN、 $SO_2 OR^4$ 、 $CO_2 R^4$ 、 $CONR^4 R^5$ 、 $CO_2 H$ 、 $SO_2 NR^4 R^5$ 、 $S(O)_t R^4$ 、 $SO_3 H$ 、 $OC(O)R^4$ 、 $OC(O)NR^4 R^5$ 、 $NR^4 C(O)R^5$ 、 $NR^4 CO_2 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル- $C(=NR^a)NHR^4$ 、 $(C_0 - C_6)$ -アルキル

10

20

30

40

50

- C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)-NH-CN、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、水素、B(OH)<sub>2</sub>、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されていてよく；

10

R<sup>1 1</sup>及びR<sup>1 2</sup>は、それぞれ独立に：ハロゲン、CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>、SO<sub>3</sub>H、OC(O)R<sup>4</sup>、OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)-NH-CN、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されていてよく；

20

30

R<sup>1 3 a</sup>及びR<sup>1 3 b</sup>は、それぞれ独立にR<sup>5</sup>であるか、又は一緒になって=Oであり；

40

R<sup>1 4 a</sup>及びR<sup>1 4 b</sup>は、それぞれ独立にR<sup>5</sup>であるか、又は一緒になって=Oであり；

R<sup>1 3 c</sup>及びR<sup>1 4 c</sup>は、それぞれ独立にR<sup>5</sup>であり；

Q<sup>a</sup>は、CH又はNであり；

Uは、-C(O)-、-C(=NR<sup>4</sup>)-、-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-)<sub>p</sub>、NR<sup>5 0</sup>、S(=O)<sub>2</sub>、C(=O)、(C=O)N(R<sup>4</sup>)、N(R<sup>4</sup>)(C=O)、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)、N(R<sup>4</sup>)S(=O)<sub>2</sub>、C=N-OR<sup>4</sup>、-C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-、-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>5 0</sup>-、N(R<sup>5 0</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>-、-O-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-、-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)S(=O)<sub>t</sub>-、-(C=O)O-、-(C=NR<sup>a</sup>)N(R<sup>4</sup>)-、-(C=NR<sup>a</sup>)-、N(C=O)NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>、N(C=O

50

) R<sup>4</sup>、N(C=O)OR<sup>4</sup>、NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>、NS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、又は場合により置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又は複素環であり、それらの全ては場合により置換されていてもよく；

Wは、-CH<sub>2</sub>-、-S-、-CHF-又は-CF<sub>2</sub>-であり；

Zは、C又はNであり；

mは、1又は2であり；

nは、0、1又は2であり；

pは、0～6であり；

qは、0～6であり；そして

tは、0、1又は2であり、

10

ここで、E及びGが、共にフェニルである場合：

(1) 少なくともR<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>の一方は存在し、そして：CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>、SO<sub>3</sub>H、OC(O)R<sup>4</sup>、OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)-NH-CN、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、水素、(C<sub>5</sub>-<sub>20</sub>)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されており；ここで、OR<sup>4</sup>はアルコキシであり、OR<sup>4</sup>は(C<sub>5</sub>-<sub>20</sub>)アルコキシであるか；又は、

20

30

(2) Bが(b)の場合、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル及びフェニルより選択されないか；又は、

(3) Bが(b)又は(f)の場合、R<sup>9</sup>は：C<sub>1-6</sub>アルキルであるかのいずれかである] }  
で示される化合物を提供する。

【0042】

40

本発明の他の態様は、式(I)：

【0043】

【化75】

A-B-D (I)

【0044】

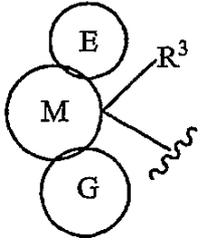
{ 式中、

Aは：

【0045】

50

【化76】



【0046】

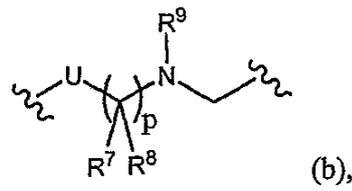
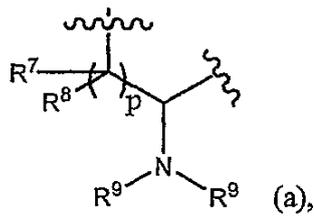
10

であり；

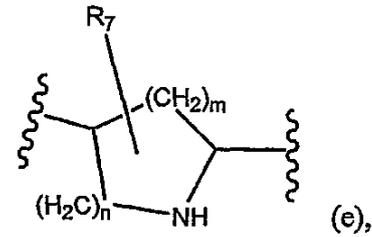
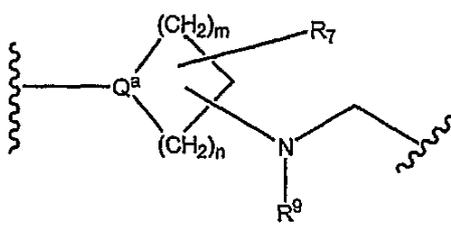
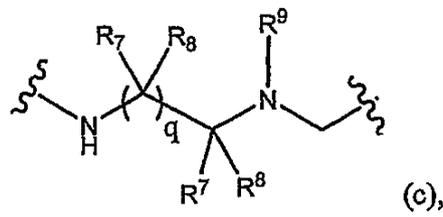
Bは：

【0047】

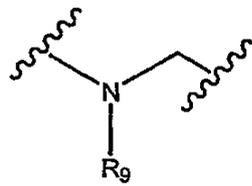
【化77】



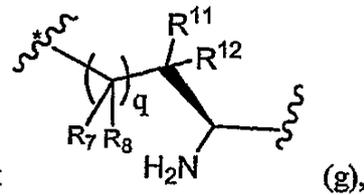
20



30



又は



40

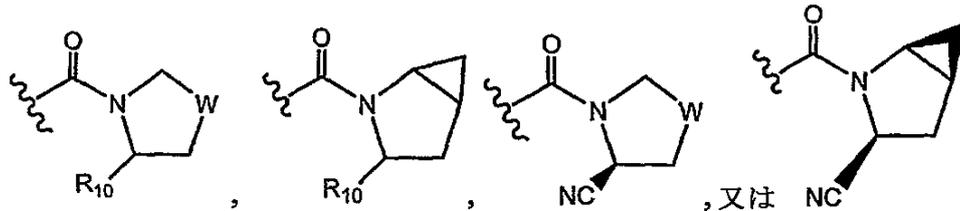
【0048】

であり；

そしてDは：

【0049】

## 【化78】



## 【0050】

である

10

[式中、

E、G、及びMは、Mが2個の炭素原子をE及びGのそれぞれと共有する三環系を含み；

E、G、及びMは、それぞれ独立に、5～7員飽和又は部分飽和炭素環、5～7員飽和又は部分飽和複素環、5～6員芳香族環、及び5～6員複素芳香族環より選択され；

Eは、1個以上のR<sup>1</sup>基で置換されていてもよく；

Gは、1個以上のR<sup>2</sup>基で置換されていてもよく；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立に：ハロゲン、CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>、SO<sub>3</sub>H、OC(O)R<sup>4</sup>、OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)-NH-CN、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されており；

20

30

R<sup>3</sup>は、非存在であるか、又はハロゲン、CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>、SO<sub>3</sub>H、OC(O)R<sup>4</sup>、OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)-NH-CN、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル

40

50

- NR<sup>4</sup> - C(O) - NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - SO<sub>2</sub> NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - SO<sub>2</sub> R<sup>4</sup>、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されており；

R<sup>a</sup> は、水素、CN、NO<sub>2</sub>、アルキル、ハロアルキル、S(O)<sub>t</sub> NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub> R<sup>4</sup>、C(O)OR<sup>4</sup>、C(O)R<sup>4</sup>、又はC(O)NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり；

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>20</sup> 及び R<sup>21</sup> のそれぞれの場合には、それぞれ独立に：水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されており、あるいは R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は、それらが結合している窒素と一緒にする場合、炭素原子を含有している 3 員 ~ 8 員環を完成させ、かつ場合により O、S もしくは NR<sup>50</sup> より選択されるヘテロ原子を含有していてもよく、かつ 3 員 ~ 8 員環は、場合により置換されていてもよく；

R<sup>50</sup> は、それぞれの場合に、R<sup>20</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、S(O)<sub>t</sub> NR<sup>20</sup> R<sup>21</sup>、S(O)<sub>t</sub> R<sup>20</sup>、C(O)OR<sup>20</sup>、C(O)R<sup>20</sup> C(=NR<sup>a</sup>) NR<sup>20</sup> R<sup>21</sup>、C(=NR<sup>20</sup>) NR<sup>21</sup> R<sup>a</sup>、C(=NOR<sup>20</sup>) R<sup>21</sup> 又は C(O)NR<sup>20</sup> R<sup>21</sup> であり；

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> のそれぞれの場合には、それぞれ独立に：ハロゲン、CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub> R<sup>4</sup>、SO<sub>3</sub>H、OC(O)R<sup>4</sup>、OC(O)NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup> C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup> CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(=NR<sup>a</sup>) NHR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(=NR<sup>4</sup>) NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> C(=NR<sup>4</sup>) NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O)NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O) - NH - CN、O - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O)NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub> - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub> - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O)NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O)NR<sup>4</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - C(O) - NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されていてもよく；

R<sup>9</sup> は、H 又は C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>10</sup> は、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub> R<sup>4</sup>、

10

20

30

40

50

$\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^4\text{CO}_2$   
 $\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NHR}^4$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル  
 -  $\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NHR}^a$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(\text{O})$   
 $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(\text{O}) - \text{NH} - \text{CN}$ 、 $\text{O} - (\text{C}_0 - \text{C}_6)$  -  
 アルキル -  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})_t - (\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_t - (\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アル  
 キル -  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4 - (\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アル  
 キル -  $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{NR}^4 - \text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6$   
 $) - \text{アルキル} - \text{NR}^4 - \text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{NR}^4 - \text{C}(\text{O})$   
 -  $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{NR}^4 - \text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$   
 - アルキル -  $\text{NR}^4 - \text{SO}_2\text{R}^4$ 、水素、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、アルキル、シクロアルキル、シ  
 クロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキ  
 ルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリ  
 ールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり  
 、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル  
 、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリー  
 ル、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル  
 及びアミノアルキルは、全て場合により置換されていてよく；

10

$\text{R}^{11}$  及び  $\text{R}^{12}$  は、それぞれ独立に： $\text{H}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{COR}^4$ 、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{NR}^4$   
 $\text{R}^5$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}$   
 $\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^4$   
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NHR}^4$   
 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NHR}^a$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{N}$   
 $\text{R}^4\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{C}_0 -$   
 $\text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(\text{O}) - \text{NH} -$   
 $\text{CN}$ 、 $\text{O} - (\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})_t - (\text{C}_0 - \text{C}_6$   
 $) - \text{アルキル} - \text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{S}(\text{O})_t - (\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(\text{O})\text{NR}$   
 $^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4 - (\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{NR}$   
 $^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{NR}^4 -$   
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{NR}^4 - \text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  -  
 アルキル -  $\text{NR}^4 - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{NR}^4 - \text{SO}_2$   
 $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$  - アルキル -  $\text{NR}^4 - \text{SO}_2\text{R}^4$ 、水素、アルキル、シクロ  
 アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロ  
 シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロア  
 リール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノア  
 ルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシ  
 クロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキ  
 ニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコ  
 キシアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されていてよく；

20

30

40

$\text{R}^{13a}$  及び  $\text{R}^{13b}$  は、それぞれ独立に  $\text{R}^5$  であるか、又は一緒になって  $=\text{O}$  であり  
 ；  
 $\text{R}^{14a}$  及び  $\text{R}^{14b}$  は、それぞれ独立に  $\text{R}^5$  であるか、又は一緒になって  $=\text{O}$  であり  
 ；  
 $\text{R}^{13c}$  及び  $\text{R}^{14c}$  は、それぞれ独立に  $\text{R}^5$  であり；  
 $\text{Q}^a$  は、 $\text{CH}$  又は  $\text{N}$  であり；

$\text{U}$  は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5-)_p$ 、 $\text{NR}^5\text{O}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)$ 、 $\text{N}(\text{R}^4)(\text{C}=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)$ 、 $\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{C}=\text{N}-\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)_p\text{NR}^5\text{O}-$ 、 $\text{N}(\text{R}^5\text{O})\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)_p-$ 、

50

- O - C ( R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> ) - 、 - C ( R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> ) S ( = O ) <sub>t</sub> - 、 - ( C = O ) O - 、 - ( C = N R <sup>a</sup> ) N ( R <sup>4</sup> ) - 、 - ( C = N R <sup>a</sup> ) - 、 N ( C = O ) N R <sup>4</sup> N R <sup>5</sup> 、 N ( C = O ) R <sup>4</sup> 、 N ( C = O ) O R <sup>4</sup> 、 N S ( = O ) <sub>2</sub> N R <sup>4</sup> N R <sup>5</sup> 、 N S ( = O ) <sub>2</sub> R <sup>4</sup> 、あるいは場合により置換されたアリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル又は複素環であり、それらの全ては場合により置換されていてもよく；

Wは、 - C H <sub>2</sub> - 、 - S - 、 - C H F - 又は - C F <sub>2</sub> - であり；

Zは、C又はNであり；

mは、1又は2であり；

nは、0、1又は2であり

pは、0～6であり；

qは、0～6であり；そして

tは、0、1又は2であり、

ここで、E及びGが、共にフェニルである場合：

( 1 ) 少なくともR <sup>1</sup> 又はR <sup>2</sup> の一方は存在し、そして：C F <sub>3</sub> 、 C O R <sup>4</sup> 、 O R <sup>4</sup> 、 N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> 、 N O <sub>2</sub> 、 C N 、 S O <sub>2</sub> O R <sup>4</sup> 、 C O <sub>2</sub> R <sup>4</sup> 、 C O N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> 、 C O <sub>2</sub> H 、 S O <sub>2</sub> N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> 、 S ( O ) <sub>t</sub> R <sup>4</sup> 、 S O <sub>3</sub> H 、 O C ( O ) R <sup>4</sup> 、 O C ( O ) N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> 、 N R <sup>4</sup> C ( O ) R <sup>5</sup> 、 N R <sup>4</sup> C O <sub>2</sub> R <sup>5</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - C ( = N R <sup>a</sup> ) N H R <sup>4</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - C ( = N R <sup>4</sup> ) N H R <sup>a</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - N R <sup>4</sup> C ( = N R <sup>4</sup> ) N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - C ( O ) O R <sup>4</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - C ( O ) N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - C ( O ) - N H - C N 、 O - ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - C ( O ) N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> 、 S ( O ) <sub>t</sub> - ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - C ( O ) O R <sup>4</sup> 、 S ( O ) <sub>t</sub> - ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - C ( O ) N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - C ( O ) N R <sup>4</sup> - ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - N R <sup>4</sup> - C ( O ) R <sup>5</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - N R <sup>4</sup> - C ( O ) O R <sup>4</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - N R <sup>4</sup> - C ( O ) - N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - N R <sup>4</sup> - S O <sub>2</sub> N R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> 、 ( C <sub>0</sub> - C <sub>6</sub> ) - アルキル - N R <sup>4</sup> - S O <sub>2</sub> R <sup>4</sup> 、 水素、 ( C <sub>5</sub> - <sub>20</sub> ) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されており；ここで、O R <sup>4</sup> はアルコキシであり、O R <sup>4</sup> は ( C <sub>5</sub> - <sub>20</sub> ) アルコキシであるか；又は、

( 2 ) Bが ( b ) の場合、R <sup>7</sup> 及びR <sup>8</sup> は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、及びフェニルより選択されないか；又は、

( 3 ) Bが ( b ) 又は ( f ) の場合、R <sup>9</sup> は：C <sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルであるかのいずれかである ] }

で示される化合物を提供する。

#### 【 0 0 5 1 】

一つ以上の光学活性炭素を有する本発明の化合物は、ラセミ化合物およびラセミ混合物、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマー、エナンチオマー混合物および単一の鏡像異性体、互変異性体、アトロプ異性体、および回転異性体として存在することができ、全ての異性体が発明に含まれる。オレフィン二重結合を含む本発明に記載の化合物は、E及びZ両方の幾何異性体を含む。また、本発明に含まれるものは、全ての塩形態、多形体、水和物および溶媒化合物である。上述した化合物の全ては、本発明の範囲内に含まれる。

#### 【 0 0 5 2 】

10

20

30

40

50

本発明はまた、DPP-IV酵素を阻害する方法を提供する。

【0053】

本発明は更に、糖尿病、特に2型糖尿病などのジペプチジルペプチダーゼIV酵素に係る疾患の治療または予防の方法を提供する。

【0054】

本発明はまた、DPP-IV酵素で治療する疾患、特に2型糖尿病の予防又は治療のための、DPP-IV阻害化合物、及びそれら単独で、又は一つ以上の付加的な治療剤との組み合わせで含む医薬組成物を得るための方法を提供する。

【0055】

発明の詳細な説明

10

定義

用語「アルキル」又は「アルキ」は、本明細書で単独で又は他の基の一部として使用されているが、場合により置換されている、直鎖状及び分岐鎖状の飽和炭化水素基、好ましくは直鎖に1~10個の炭素を有し、最も好ましくは低級アルキル基を意味する。非置換のそのような基の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどが挙げられる。置換基の例として、1個以上の以下の基：ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アリール（例えば、ベンジル基を形成するため）、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、カルボキシル（-COOH）、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル（NH<sub>2</sub>-CO-）、置換カルバモイル[(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)N-CO-（式中、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>は、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>の少なくとも一方が水素ではないことを除いては、下記と同義である）]、アミノ、ヘテロシクロ、モノ-又はジアルキルアミノ、又はチオール（-SH）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0056】

本明細書で使用される用語「低級アルキ」又は「低級アルキル」は、直鎖中に1~4個の炭素原子を有する、アルキルについて上記に記載されているような、上記の場合により置換されている基を意味する。

【0057】

用語「アルコキシ」は、酸素連結基（-O-）により結合する上記のようなアルキル基を意味する。

30

【0058】

用語「アルケニル」は、本明細書で単独で又は他の基の一部として使用されているが、鎖中に少なくとも1個の炭素~炭素二重結合を含む、場合により置換されている、直鎖状及び分岐鎖状の炭化水素基、好ましくは直鎖中に2~10個の炭素を有するものを意味する。非置換のそのような基の例として、エテニル、プロペニル、イソブテニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、などが挙げられる。置換基の例として、1個以上の以下の基：ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、カルボキシル（-COOH）、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル（NH<sub>2</sub>-CO-）、置換カルバモイル[(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)N-CO-（ここで、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>は、少なくともR<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>の一方が水素ではないこと以外は、下記と同義である）]、アミノ、ヘテロシクロ、モノ-もしくはジアルキルアミノ、又はチオール（-SH）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0059】

用語「アルキニル」は、本明細書において単独で又は他の基の一部として使用されているが、鎖中に少なくとも1個の炭素~炭素三重結合を含む、場合により置換されている、直鎖状及び分岐鎖状の炭化水素基、好ましくは直鎖に2~10個の炭素を有するものを意

50

味する。非置換のそのような基の例として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。置換基の例として、1個以上の以下の基：ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、カルボキシル(-COOH)、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、カルバモイル(NH<sub>2</sub>-CO-)、置換カルバモイル[(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)N-CO-(式中、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>は、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>の少なくとも一方が水素ではないことを除いては、下記と同義である)]、アミノ、ヘテロシクロ、モノ-若しくはジアルキルアミノ、又はチオール(-SH)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

## 【0060】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で単独で又は他の基の一部として使用されているが、架橋環系を含み、好ましくは1~3個の環及び1個の環当たり3~9個の炭素を含む、場合により置換されている、飽和環状炭化水素環系を意味する。非置換のそのような基の例として、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシル、及びアダマンチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。置換基の例として、上記のような1個以上のアルキル基、又はアルキル置換基としての上記の1個以上の基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0061】

20

用語「アリ」又は「アリール」は、本明細書で単独で又は他の基の一部として使用されているが、場合により置換されている同素環式芳香族基、好ましくは1又は2個の環と6~12個の環炭素を含むものを意味する。非置換のそのような基の例として、フェニル、ビフェニル、及びナフチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。置換基の例として、1個以上のニトロ基、上記のようなアルキル基又はアルキル置換基としての上記の基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0062】

用語「複素環」又は「複素環系」は、本明細書に記載のヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、又はヘテロアリール基を意味し、炭素原子、及びN、O及びSよりなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含み、また上記定義の複素環のいずれかが1個以上の複素環、アリール又はシクロアルキル基に縮合している、二環式基又は三環式基のいずれかを包含する。窒素及び硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化していてもよい。複素環は安定な構造をもち任意のヘテロ原子または炭素原子においてそのペンダント基に結合してもよい。本明細書に記載の複素環は、炭素原子又は窒素原子上で置換されていてもよい。

30

## 【0063】

複素環の例として、1H-インダゾール、2-ピロリドニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダザロニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、b-カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾ

40

50

リル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシンドリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニルジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6 H - 1, 2, 5 - チア

10

【0064】

「ヘテロシクレニル」は、環系中1個以上の炭素原子が、炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素、酸素又は硫黄原子であり、少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合又は炭素 - 窒素二重結合を含む、約3 ~ 約10個の原子、望ましくは約4 ~ 約8個の原子の非芳香族の単環式又は多環式の炭化水素環系を意味する。環系の環の環サイズは、5 ~ 6個の環原子を含んでもよい。ヘテロシクレニルの前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチアの指定は、少なくとも窒素、酸素又は硫黄原子がそれぞれ環原子として存在すると定義される。ヘテロシクレニルは、場合により本明細書に定義される1個以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクレニルの窒素又は硫黄原子はまた、場合により対応するN - オキシド、S - オキシド又はS, S - ジオキシドに酸化されてもよい。本明細書で使用される「ヘテロシクレニル」は、Paquette, Leo A.: 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に第1, 3, 4, 6, 7及び9章; 「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特に第13, 14, 16, 19及び28巻; ならびに「J. Am. Chem. Soc.」

20

30

【0065】

「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロアルキル」は、環系中1個以上の炭素原子が、炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素、酸素又は硫黄である、約3 ~ 約10個の炭素原子、望ましくは4 ~ 8個の炭素原子の非芳香族飽和単環式又は多環式環系を意味する。環系の環の環サイズは、5 ~ 6個の環原子を含んでもよい。ヘテロシクリルの前の接頭辞としてのアザ、オキサ又はチアの指定は、少なくとも窒素、酸素又は硫黄原子がそれぞれ環原子として存在すると定義される。ヘテロシクリルは、場合により、同一又は異なってもよい1個以上の置換基で置換されていてもよく、本明細書に定義されている。ヘテロシクリルの窒素又は硫黄原子はまた、場合により対応するN - オキシド、S - オキシド又はS, S - ジオキシドに酸化されてもよい。

40

【0066】

50

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」は、Paquette、Leo A. ; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin、New York、1968)、特に第1、3、4、6、7及び9章 ; 「The Chemistry of Heterocyclic Compounds、A series of Monographs」(John Wiley & Sons、New York、1950 to present)、特に第13、14、16、19、and 28巻 ; ならびに「J. Am. Chem. Soc.」、82:5566 (1960)に記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない。単環式ヘテロシクリル環の例として、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0067】

「ヘテロアリアル」は、環系中1個以上の原子が、炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素、酸素又は硫黄である、約5～約10個の原子の芳香族単環式又は多環式環系を意味する。環系の環の環サイズは、5～6個の環原子を含む。「ヘテロアリアル」は、同一又は異なってもよい1個以上の置換基で置換されていてもよく、本明細書に定義されている。ヘテロアリアルの前接頭辞としてのアザ、オキサ又はチアの指定は、少なくとも窒素、酸素又は硫黄原子がそれぞれ環原子として存在すると定義される。ヘテロアリアルの窒素原子は、場合により対応するN-オキシドに酸化されてもよい。本明細書で使用されるヘテロアリアルは、Paquette、Leo A. ; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin、New York、1968)特に第1、3、4、6、7及び9章 ; 「The Chemistry of Heterocyclic Compounds、A series of Monographs」(John Wiley & Sons、New York、1950 to present)、特に第13、14、16、19及び28巻 ; ならびに「J. Am. Chem. Soc.」、82:5566 (1960)に記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリアル及び置換ヘテロアリアル基の例として、ピラジニル、チエニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾアザインドール、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、ベンゾチアゾリル、ジオキサニル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、モルホリノ、オキサジアゾリル、オキサジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロリジニル、キナゾリニル、キノリニル、テトラジニル、テトラゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、チアトリアゾリル、チアジニル、チアゾリル、チエニル、5-チオキソ-1,2,4-ジアゾリル、チオモルホリノ、チオフェニル、チオピラニル、トリアゾリル及びトリアゾロニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0068】

用語「アミノ」は、1個又は両方の水素原子が場合により置換炭化水素基で置き換えられていてもよい基-NH<sub>2</sub>を意味する。アミノ基の例として、n-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、メチルプロピルアミノ及びエチルジメチルアミノが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0069】

用語「シクロアルキルアルキル」は、上記のシクロアルキルが、上記定義のようにアルキルを通して結合しているシクロアルキル-アルキル基を意味する。シクロアルキルアルキル基は、低級アルキル部分を含んでいてもよい。シクロアルキルアルキル基の例として、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルプロピル、及びシクロヘキシルプロピルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

20

30

40

50

## 【0070】

用語「アリアルキル」は、上記定義のようにアルキルを通して結合している上記アリアル基を意味する。

## 【0071】

用語「ヘテロアリアルキル」は、上記定義のようにアルキルを通して結合している上記ヘテロアリアル基を意味する。

## 【0072】

用語「ヘテロシクリルアルキル」又は「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、上記定義のようにアルキルを通して結合している上記ヘテロシクリル基を意味する。

## 【0073】

用語「ハロゲン」、「ハロ」、又は「hal」は、本明細書で単独又は他の基の一部として使用されているが、塩素、臭素、フッ素、及びヨウ素を意味する。

## 【0074】

用語「ハロアルキル」は、上記定義のようにアルキルを通して結合している上記のハロ基を意味する。フルオロアルキルが、例示の基である。

## 【0075】

用語「アミノアルキル」は、上記定義のようにアルキルを通して結合している上記定義のアミノ基を意味する。

## 【0076】

語句「少なくとも1個の環が部分的に飽和している二環式縮合環系」は、少なくとも1個の環が非芳香族である8～13員縮合二環式環状基を意味する。環状基は、炭素原子及び場合によりN、O及びSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する。例として、インダニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリル及びベンゾシクロヘプチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0077】

語句「少なくとも1個の環が部分的に飽和している三環式縮合環系」は、少なくとも1個の環が非芳香族である9～18員縮合三環式環状基を意味する。環状基は、炭素原子及び場合によりN、O及びSから独立して選択される1～7個のヘテロ原子を有する。例として、フルオレン、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン及び2,2a,7,7a-テトラヒドロ-1H-シクロプタ[a]インデンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0078】

用語「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸又は塩基塩を製造することで修飾される、開示された化合物の誘導体を意味する。薬学的に許容される塩の例は、アミン類のような塩基性残基の鉱物又は有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリ又は有機塩；などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。薬学的に許容される塩は、例えば非毒性無機又は有機酸から形成した親化合物の従来非毒性塩又は第四級アンモニウム塩を含む。例えば、このような従来非毒性塩は、限定されるものではないが塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などのような無機酸から誘導したもの；及び、限定されるものではないが酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸のような有機酸から調製した塩を含む。

## 【0079】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性又は酸性部分を含む親化合物から従来化学的手法により合成できる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態を化学量論的な量の適切な塩基又は酸と、水中もしくは有機溶媒中で、又は2つの混合物中で反応させることにより調製できる。有機溶媒は、エーテル、酢酸エチル、エタノー

10

20

30

40

50

ル、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性媒体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445に見出され、この開示は参照として本明細書に組み入れられる。

## 【0080】

語句「薬学的に許容される」は、妥当な医学的判断の範囲で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、あるいはその他の問題又は合併症を起こすことなく、適当な利点/危険比率で釣り合っている、ヒト及び動物の組織に接触して使用するのに適したこれらの化合物、材料、組成物、及び/又は投与形態を意味する。

## 【0081】

「置換」は、「置換」を用いる表現で表示される原子上の1個以上の水素が、表示の基からの選択で置き換えられている（ただし、表示の原子の標準原子価を超えず、置き換えることで安定な化合物になる）ことを表わすことを意図する。置換基がケト（すなわち、=O）基のとき、原子上の2個の水素が置き換えられる。

## 【0082】

本発明の化合物の一部が非置換であると定義されていない限り、化合物の一部は置換されてもよい。前記の置換基に加え、本発明の化合物の一部は：

- C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル；
- C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル；
- C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル；
- CF<sub>3</sub>；
- ハロ；
- OH；
- O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- OCH<sub>2</sub>F；
- OCHF<sub>2</sub>；
- OCF<sub>3</sub>；
- COCF<sub>3</sub>；
- OC(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- OC(O)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- OC(O)N(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub>；
- OC(S)NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- OC(S)N(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub>；
- ONO<sub>2</sub>；
- SH；
- S - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- S(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- S(O)<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- SC(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- SC(O)O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- NH<sub>2</sub>；
- N(H) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- N(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub>；
- N(H)C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- N(CH<sub>3</sub>)C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- N(H)C(O) - CF<sub>3</sub>；
- N(CH<sub>3</sub>)C(O) - CF<sub>3</sub>；
- N(H)C(S) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- N(CH<sub>3</sub>)C(S) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；
- N(H)S(O)<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)；

10

20

30

40

50

$N(H)C(O)NH_2$  ;  
 $N(H)C(O)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $N(CH_3)C(O)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $N(H)C(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$  ;  
 $N(CH_3)C(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$  ;  
 $N(H)S(O)_2NH_2$  ;  
 $N(H)S(O)_2NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $N(CH_3)S(O)_2NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $N(H)S(O)_2N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$  ;  
 $N(CH_3)S(O)_2N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$  ;  
 $N(H)C(O)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $N(CH_3)C(O)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $N(H)S(O)_2O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $N(CH_3)S(O)_2O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $N(CH_3)C(S)NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $N(CH_3)C(S)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$  ;  
 $N(CH_3)C(S)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $N(H)C(S)NH_2$  ;  
 $NO_2$  ;  
 $CO_2H$  ;  
 $CO_2 - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $C(O)N(H)OH$  ;  
 $C(O)N(CH_3)OH$  ;  
 $C(O)N(CH_3)OH$  ;  
 $C(O)N(CH_3)O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $C(O)N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $C(O)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$  ;  
 $C(S)N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $C(S)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$  ;  
 $C(NH)N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $C(NH)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$  ;  
 $C(NCH_3)N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $C(NCH_3)N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$  ;  
 $C(O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $C(NH) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $C(NCH_3) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $C(NO) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $C(NOCH_3) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $CN$  ;  
 $CHO$  ;  
 $CH_2OH$  ;  
 $CH_2O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $CH_2NH_2$  ;  
 $CH_2N(H) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  ;  
 $CH_2N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$  ;  
 アリール ;  
 ヘテロアリール ;  
 シクロアルキル ; 及び  
 ヘテロシクリル  
 から独立に選択される 1 個以上の基で場合により置換されていてもよいが、限定されるも

10

20

30

40

50

のではない。

【0083】

用語「開裂」又は「開裂している」は、錯体分子を少なくとも2個の別々の分子に分割することを意味する。「開裂生成物」は、開裂から得られる別々の分子である。

【0084】

用語「代謝体」は、代謝過程から得られる組成物を意味する。本発明の化合物における代謝の結果の例は、-OHの付加、加水分解、及び開裂を含む。

【0085】

用語「多形体」は、本発明の化合物の種々の結晶質構造を意味する。これには、結晶形態（及び無定形の物質）、全ての結晶格子形状、及び全ての塩を含んでもよいが、限定されるものではない。本発明の塩は、結晶質であり得、1個以上の多形体として存在してもよい。各多形体は、本発明の他の態様を形成する。水和物はまた、塩の無水形態と同様に、本発明に包含される。

「Teoc」は、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルである。

「Et」は、エチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)又はエチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)である。

「Me」は、メチル(-CH<sub>3</sub>)又はメチレン(-CH<sub>2</sub>-)である。

「Boc」は、tert-ブチルオキシカルボニルである。

「PhCH<sub>2</sub>」は、ベンジルである。

【0086】

用語「薬学的に許容される三環式部分」は、ベンゾシクロヘプタピリジル、ベンゾジアゼピニル、及びベンゾザピニルを含むことを意味するが、限定されるものではない。

【0087】

本発明の他の実施例において、DPP-IV阻害化合物が、DPP-IV酵素によって媒介される疾患の処置のための薬剤の製造において用いられる。

【0088】

別の態様において、本発明のDPP-IV阻害化合物が、他の疾患を緩和する薬と組み合わせ用いられる。

他の疾患を緩和する薬の例は：(a)ピルダグリブチン(Novartis)、シタグリブチン(Merck&Co.)、サクサグリブチン(BMS)のような、他のジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)阻害剤；(b)(i)グリタゾン(例えばトログリタゾン、ピオグリタゾン、エダグリタゾン、ロシグリタゾン、など)のようなPPARアゴニスト、及び他のPPARリガンド、例えば、マルグリタザー(BMS)及びテサグリタザー(アストラゼネカ)などのPPAR / 二重アゴニストなど、並びにフェノフィブリン酸誘導体[ゲミフィブロジル(gemfibrozil)、クロフィブレート、フェノフィブラート(fenofibrate)及びベザフィブラート]のようなPPARアゴニスト、(ii)メトホルミン及びフェンホルミンのようなビグアナイド、及び(iii)プロテインチロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤、を含むインスリン増感剤；(c)インスリンまたはインスリン擬似物；(d)(i)Amylin Pharmaceuticalsより入手可能なエグゼナチド(Exenatide)、(ii)アミリン及びSymLin(商標)として入手可能なプラムリンチド酢酸塩のようなアミリン擬似物、(iii)GLP-1、GLP-1擬似物、及びGLP-1レセプターアゴニスト、(iv)GIP、GIP擬似物、及びGIPレセプターアゴニスト、などのインクレチン及びインクレチン擬似物；(e)例えばトルブタミド、グリブリド、グリビジド、グリメピリド、メグリチニド、及びレパグリニドのようなスルホニル尿素及び他のインスリン分泌促進物質；(f) - グルコシダーゼ阻害剤(例えば、アカルボース及びミグリトール)；(g)グルカゴン受容体アンタゴニスト；(h)PACAP、PACAP擬似物及びPACAPレセプターアゴニスト；(i)(i)HMG-CoA還元酵素阻害剤(ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、イタバスタチン、及びロスバスタチン、ならびに他のスタチン)、(ii)コレステラミン、コレステポール、及び架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体のような金属イオン封鎖剤、(iii)ニコチルアルコール、ニ

10

20

30

40

50

コチン酸、またはその塩、( i v ) フェノフィブリン酸誘導体 [ ゲミフィブロジル ( gemfibrozil )、クロフィブレート、フェノフィブラート ( fenofibrate ) 及びベザフィブラート ] のような P P A R アゴニスト、( v ) マルグリタザー ( B M S ) 及びテサグリタザー ( アストラゼネカ ) のような P P A R / 二重アゴニスト、( v i ) 例えば - シトステロール及びエゼチミブのようなコレステロール吸収の阻害剤、( v i i ) アバシミブのようなアシル C o A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤、及び ( v i i i ) プロブコールのような酸化防止剤、のようなコレステロール抑制剤 ; ( j ) G S K からの G W - 5 0 1 5 1 6 のような P P A R アゴニスト ; ( k ) フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンテミン ( phentemine )、シプトラミン、オルリスタット、ニューロペプチド Y 1 または Y 5 アンタゴニスト、M T P 阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、A C A T 阻害剤、神経ペプチドカンナビノイド C B 1 受容体アンタゴニスト、C B - 1 レセプタ逆作用薬及びアンタゴニスト、脂肪酸酸化防止剤、食欲阻害剤のような抗肥満化合物 ; ( l ) アドレナリン受容体アゴニスト、メラノコルチンレセプタアゴニスト、特に、メラノコルチン - 4 レセプタアゴニスト、グレリンアンタゴニスト、及びメラニン凝集ホルモン ( M C H ) 受容体アンタゴニスト ; ( m ) 回腸胆汁酸輸送体阻害剤 ; ( n ) アスピリン、非ステロイド抗炎症剤、グルココルチコイド、アザルフィジン ( azalfidine )、及び選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤のような炎症性の状態のために使用することを意図した薬剤 ; ( o ) A C E 阻害剤 [ エナラプリル、リシノプリル、カプトプリル、キナプリル、フォシノプロール ( fosinoprol )、ラミプリル、スピラプリル、タンドラプリル ]、アンジオテンシン I I ( A T - 1 ) 受容体遮断薬 ( ロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン )、受容体遮断薬及びカルシウムチャネル遮断薬のような抗高血圧剤 ; 及び、( p ) グルコキナーゼ活性化剤 ( G K A s ) ; ( q ) 神経変性障害、認識障害を予防し、進行を遅らせ、あるいは治療するために使用される薬剤、または、抗炎症剤、酸化防止剤、神経保護薬品、グルタミン酸塩受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ブチリルコリンエステラーゼ阻害剤、M A O 阻害剤、ドーパミンアゴニストまたはアンタゴニスト、及びセクレターゼの阻害剤、アミロイド凝集の阻害剤、アミロイドペプチド、アミロイドペプチドに対する抗体、アセチルコリンエステラーゼの阻害剤、グルコキナーゼ活性化剤、G A B A 調節を目的とした薬品、N M D A、カンナビノイド、A M P A、カイン酸塩、ホスホジエステラーゼ ( P D E )、P K A、P K C、C R E B、または向知性系のような記憶を改善するための薬 ; ( r ) 骨髄生産の減少、伝染病、ホルモン依存性障害、炎症性疾患、H I V、アレルギー、白血球減少症及びリウマチの治療及び予防を目的とする白血球成長促進剤 ; ( s ) S G L T 2 阻害剤 ; ( t ) グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤 ; ( u ) a P 2 阻害剤 ; ( v ) アミノペプチダーゼ N 阻害剤 ; ( w ) ネプリリシン阻害剤及び / または A C E 阻害剤または二重 N E P / A C E 阻害剤のような脈管ペプチダーゼ阻害剤 ; ( x ) 成長ホルモン値を強化し、成長遅滞 / 矮小発育症または代謝性障害を治療するための、あるいは障害が怪我である場合、治療が必要な創傷、あるいは手術から回復している哺乳類の患者を治療するための、成長ホルモン分泌促進物質 ; ( y ) 5 - H T 3 または 5 - H T 4 受容体モジュレータ [ テガセロド ( tegaserod )、シサプリド、ノル・シサプリド、レンザプリド、ザコプリド、モサプリド、ブルカロプリド、ブスピロン、ノル・シサプリド、シランセトロン、ラモセトロン、アザセトロン、オンダンセトロンなど ] ; ( Z a ) アルドース還元酵素阻害剤 ; ( Z b ) ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤 ; ( Z c ) A G E 阻害剤 ; ( Z d ) エリスロポイエチンアゴニスト ( 例えば E P O、E P O 擬似物及び E P O レセプタアゴニスト ) ; を含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 8 9 】

更なる態様において、本発明の D P P - I V 阻害化合物が、D P P - I V 酵素によって媒介される疾患または症状の処置において用いられる。D P P - I V 酵素によって媒介される疾患または症状の例は、I I 型 ( 2 型 ) 糖尿病及び関連する疾患、例えば、高血糖、低糖耐性、インスリン抵抗、肥満、脂質障害、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド

10

20

30

40

50

血症、高コレステロール血症、低HDL濃度、高LDL濃度、アテローム性動脈硬化症、及びその30の後遺症、脈管再狭窄、過敏性大腸症候群、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎など）、他の炎症性状態、膵炎、腹部肥満、神経変性疾患、網膜症、ネフロパシ、神経障害、白内障、緑内障、糸球体硬化症、足潰瘍及び潰瘍性大腸炎、胃腸運動の変化、X症候群、卵巣の高アンドロゲン症、ポリ嚢胞性卵巣症候群、月経前症候群、インスリン抵抗性が構成要素である他の障害などを含むが、これらに限定されるものではない。X症候群（代謝症候群）において、肥満は、インスリン抵抗性、糖尿病、異脂肪血症、高血圧、心血管リスクの増大、成長ホルモン欠乏、好中球減少、ニューロン障害、腫瘍浸潤及び転移、良性の前立腺肥大、歯肉炎、骨粗鬆症、老化の虚弱、腸の損傷、良性の前立腺肥大（BPH）、及び精子運動性/男性避妊を促進すると考えられている。

10

## 【0090】

更なる態様において、本発明のDPP-IV阻害化合物は、初期の心臓もしくは心血管疾患もしくは損傷、腎疾患もしくは損傷、心不全、または(i)心血管疾患又は損傷、例えば、心肥大、心筋梗塞後の心臓リモデリング、肺うっ血、および拡張型又は肥大型心筋症における心筋繊維症、拡張型心筋症または肥大型心筋症のような心筋症、メサングウム細胞肥大又は糖尿病性心筋症、左または右心室肥大、不整脈、心臓律動異常、失神、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行、拡張期及び/または収縮期の機能不全、糖尿病性筋疾患、鬱血性心不全の脳卒中予防、動脈及び/または大動脈において厚くなっている肥大した中央部、腸間膜血管肥大またはアテローム性動脈硬化、好ましくは糖尿病の高血圧を伴う哺乳類患者のアテローム性動脈硬化；(ii)腎臓門脈除去後のような腎過剰濾過、慢性腎疾患の蛋白尿、高血圧の結果として腎臓動脈症、腎硬化症、高血圧性腎硬化症またはメサングウム細胞肥大のような腎疾患又は損傷；(iii)特発性拡張型心筋症及び/または冠状動脈虚血性疾患に対して二次的な心不全；というような心不全関連疾患を予防し、進行を遅らせ、あるいは治療するのに有用である。

20

## 【0091】

別の態様において、本発明のDPP-IV阻害化合物は神経変性障害、認識力障害を予防し、発病を遅らせ、進行を遅らせ、あるいは治療するために、記憶（短期及び長期の両方）及び学習能力を改善するのに使用され、ここで、(i)神経変性障害は、認知症、老人性認知症、統合失調症、軽度認識機能障害、アルツハイマーに関連した痴呆、ハンチントン病、遅行性顔面麻痺、運動亢進症、躁病、パーキンソン病、ステイール-リチャード症候群、ダウン症候群、重症筋無力症、神経および脳外傷、脈管アミロイド症、アミロイド症を伴う脳溢血I、脳炎症、フリードリヒ運動失調、急性混乱障害、アポトーシスの細胞壊死を有する急性混乱障害、筋萎縮性側索硬化症、緑内障、及びアルツハイマー病であり；(ii)認識力障害は、統合失調症を伴う認知障害、年齢によって誘発された記憶障害、精神病を伴う認知障害、糖尿病を伴う認識機能障害、ポスト脳卒中を伴う認知障害、低酸素に関する記憶障害、老人性痴呆症を伴う認知障害および注意欠陥、注意力欠陥障害、軽度認識機能障害を伴う記憶障害、血管性認知症を伴う認識機能障害、脳腫瘍を伴う認知的問題、ピック病、自閉症による認知障害、電気痙攣療法後の認知障害、外傷性脳損傷に関連する認知障害、健忘症患者障害、譫妄、ビタミン欠乏症、痴呆、パーキンソン病を伴う認識機能障害、注意力欠陥障害のようなものであり；(iii)アルツハイマー病、クロイツフェルト-ヤコブ疾患、ピック病、ハンチントン舞踏病、エイズ、脳損傷、脳動脈瘤、癲癇、脳卒中、毒性暴露、児童の精神薄弱、ハンチントン舞踏病の結果としての記憶障害の予防であり；(iv)教育及びリハビリテーション状況における学習速度及び潜在能力を改善させるためである。

30

40

## 【0092】

他の態様において、本発明のDPP-IV阻害化合物は、癌を有するかまたは有する危険性のある被験者において免疫反応を刺激するために用いられ、ここで、癌は、胆道、膀胱、泌尿器系、骨、脳、胸部、頸部、子宮内膜、卵巣、子宮、絨毛膜癌腫、中枢神経系の癌；結腸及び直腸の癌；結合組織癌；消化器系、食道、胃、腹部、喉頭、肝臓、膵臓、結腸直腸、腎臓の癌；泌尿器系の癌；目、頭部及び首、口腔、皮膚、前立腺の癌；胆道、辜

50

丸、甲状腺の癌；上皮内腫瘍、白血病、急性脊髄性白血病、急性リンパ白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ白血病；及び他の呼吸器系、肺、小細胞肺、非小細胞肺癌の癌；リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫；黒色腫、骨髄腫、神経芽細胞腫、網膜芽腫、線維肉腫（骨又は結合組織肉腫）、横紋筋肉腫；ならびに、腫瘍状態、脂肪細胞腫瘍、脂肪細胞癌腫、例えば脂肪肉腫などの他の癌を含む基底細胞癌からなる群より選択される。

【 0 0 9 3 】

更なる態様において、本発明の DPP - IV 阻害化合物は、慢性関節リウマチのような自己免疫不全、全身エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、アレルギーまたは喘息のような慢性炎症性疾患の治療または予防に有用である。

10

【 0 0 9 4 】

別の態様においては、本発明の DPP - IV 阻害化合物は、疼痛、神経因性疼痛、リウマチ疼痛、骨関節疼痛、手術を受けている哺乳類の患者の麻酔佐剤、進行癌の慢性疼痛、難治性下痢の処置、胆石によって生じる胆管疼痛の処置に有用でありえる。

【 0 0 9 5 】

更なる態様において、本発明の DPP - IV 阻害化合物は、移植拒絶反応又は移植の同種移植拒絶反応の予防または遅延のために、1型糖尿病患者の処置において膵臓細胞の数及びサイズを増やすことによる膵臓機能を改善するために、膵臓細胞の数及びサイズを増やすことによる膵臓機能を改善するために、膵島/膵臓移植を受けている哺乳類の患者の処置のために有用である。

20

【 0 0 9 6 】

さらにまた、本発明の DPP - IV 阻害化合物は、ざ瘡、皮膚疾患、例えば色素沈着障害または乾癬、硬皮症、真菌症；不安、不安神経症、大鬱障害、薬物乱用、アルコール中毒、不眠症、慢性疲労、睡眠時無呼吸；神経性食欲不振症；癲癇；偏頭痛；脳脊髄炎；骨関節症、骨粗鬆症、カルシトニン誘発骨粗鬆症；男性及び女性の性的機能不全、不妊症；1型糖尿病；免疫抑制、HIV感染；造血、貧血症；及び減量を伴う哺乳類患者の処置に有用である。

【 0 0 9 7 】

更なる態様において、本発明の DPP - IV 阻害化合物は、( i ) 大腸菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、シュードモナス、クロストリジウム・ディフィシル感染症、レジオネラ、肺炎球菌、ヘモフィルス属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、シトロバクター属、ナイセリア属、赤痢菌、サルモネラ属、リステリア属、パストツレラ属、ストレプトバシラス属、スピリルム属、トレポネーマ属、アクチノミセス属、ボレリア属、コリネバクテリウム属、ノカルジア属、ガルドネレラ属、カンピロバクター属、スピロヘータ属、プロテウス、バクテロイド、ヘリコバクターピロリ、及び炭疽菌感染からなる群から選択した細菌性感染症；( i i ) 結核及びハンセン病からなる群から選択したミコバクテリウム感染症；( i i i ) HIV、ヘルペスシンプレックス・ウイルス1、ヘルペスシンプレックス・ウイルス2、サイトメガロウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス、イプシュタイン・バー・ウイルス、ロータウイルス、アデノウイルス、インフルエンザA型ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、天然痘、サル痘瘡、及びSARSからなる群から選択されるウイルス感染；( i v ) カンジダ症、白癬、ヒストプラズマ症、分芽菌症、パラコクシジオイデス症、クリプトコックス症、アスペルギルス症、クロモ真菌症、菌腫感染症、シュードアレシエリア症、癩風感染症からなる群から選択される真菌感染；( v ) アメーバ症、クルーズトリパノソーマ、肝蛭症、リーシュマニア症、マラリア、オンコセルカ症、肺吸虫症、トリパノソーマ・ブルーセイ、ニューモシスティス、腔トリコモナス、タエニア、膜様条虫属、エキノコックス、住血吸虫症、ニューロシスチセロシス、アメリカ鉤虫、及びヒト鞭虫からの寄生虫感染を予防し、進行を遅らせ、治療するのに有用である。

30

40

【 0 0 9 8 】

本発明の化合物は、経口、舌下、直腸、局所、非経口（皮下、筋肉内、静脈内を含む）

50

、眼（眼科）、肺（エアゾール吸入）、鼻腔投与に適しているが、いかなる所与のケースもにおいて最も適切なルートは、処置される状態の重篤度及び性質、ならびに活性成分の性質に依存する。本発明からの化合物は、便利に単位剤形で提供され、任意の薬学術で周知の方法により製造される。

【 0 0 9 9 】

本発明の DPP - I V 阻害化合物は、スキーム 1 ~ 1 4 に示される一般方法により合成される。

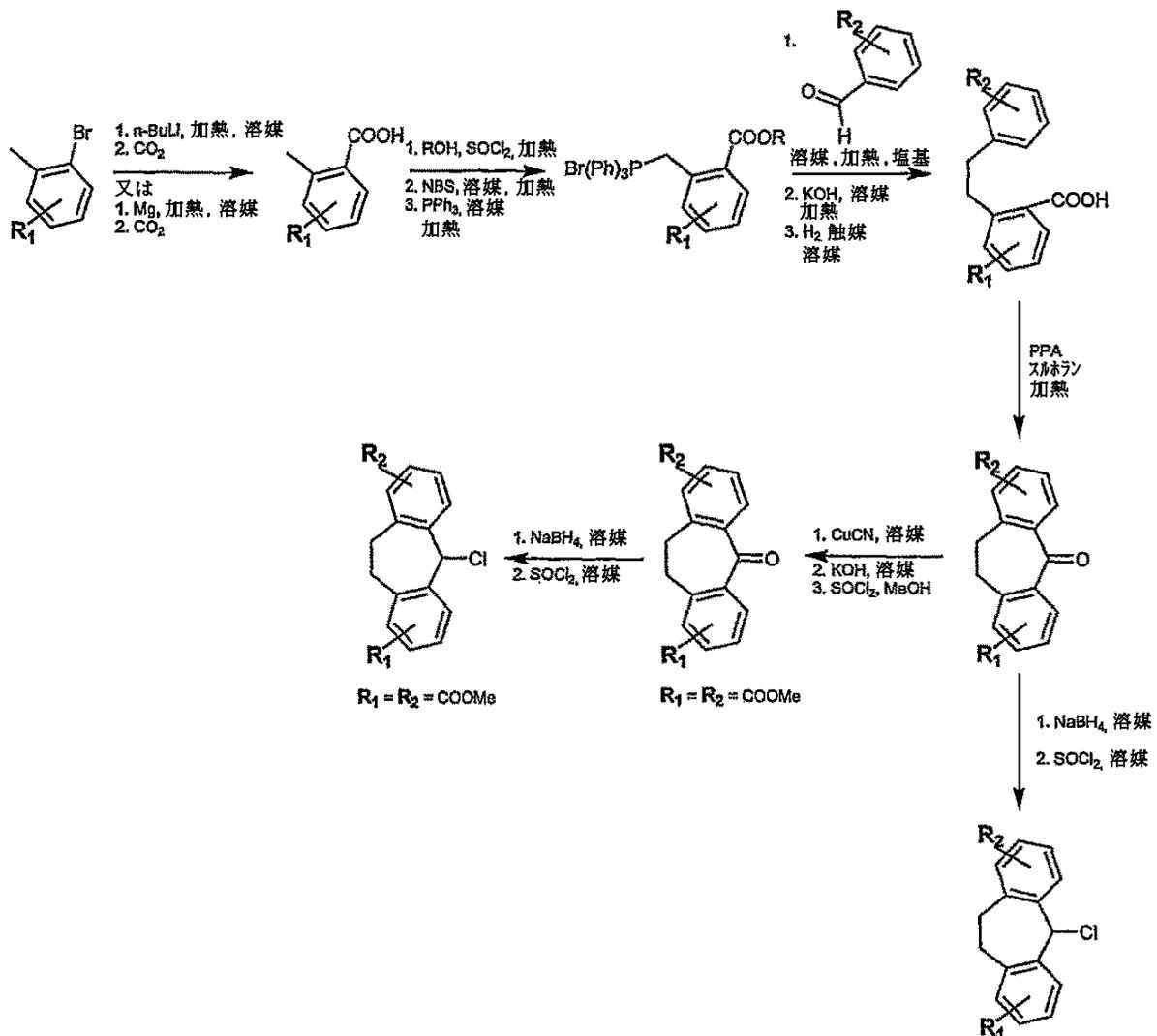
一般スキーム

本発明の三環構成単位を製造するための一般合成スキーム：

【 0 1 0 0 】

【 化 7 9 】

スキーム 1



【 0 1 0 1 】

市販のプロモトルエン誘導体を、 $n$ -ブチルリチウムで処理し、加熱し、続いて適切な溶媒中でドライアイスで処理して、所望の化合物を得た。あるいはまた、酸を、グリニャール反応により、続いて適切な溶媒中でドライアイスで処理して調製できる。化合物をエステル化し、続いて  $\text{NBS}$  臭素化及び続く適切な溶媒中でホスホニウム塩へ変換し、加熱して、所望の化合物を得た。適当な溶媒中で適切なアルデヒドとのホスホニウム塩のウィッティヒ反応をさせ、加熱し、続いてエステル部分をけん化し、続く触媒水素化処理により、所望の化合物を得た。化合物を、スルホラン中のポリリン酸で環化し、加熱して、精

10

20

30

40

50

製した後、所望の化合物を得た。R<sub>1</sub> = COOMe のために、ポリリン酸工程からの三環生成物を、アルコールの塩化チオニルで処理した。適当な溶媒中の水素化金属を用いてケトン還元し、精製した後、化合物を得た。適切な溶媒中の塩化チオニルを用いてアルコールを処理して、最終所望の化合物を得た。R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = COOMe の化合物を得るために、R<sub>1</sub> = COOH 及び R<sub>2</sub> = Br でのポリリン酸工程からの三環生成物を、適切な溶媒中の CuCN で処理し、続いてニトリルを酸にけん化した。アルコール中の塩化チオニルを用いてエステル形成し、適当な溶媒中の水素化金属を用いてケトン還元して、精製した後、化合物を得た。適切な溶媒中の塩化チオニルを用いてアルコールを処理して、最終所望の化合物を得た。

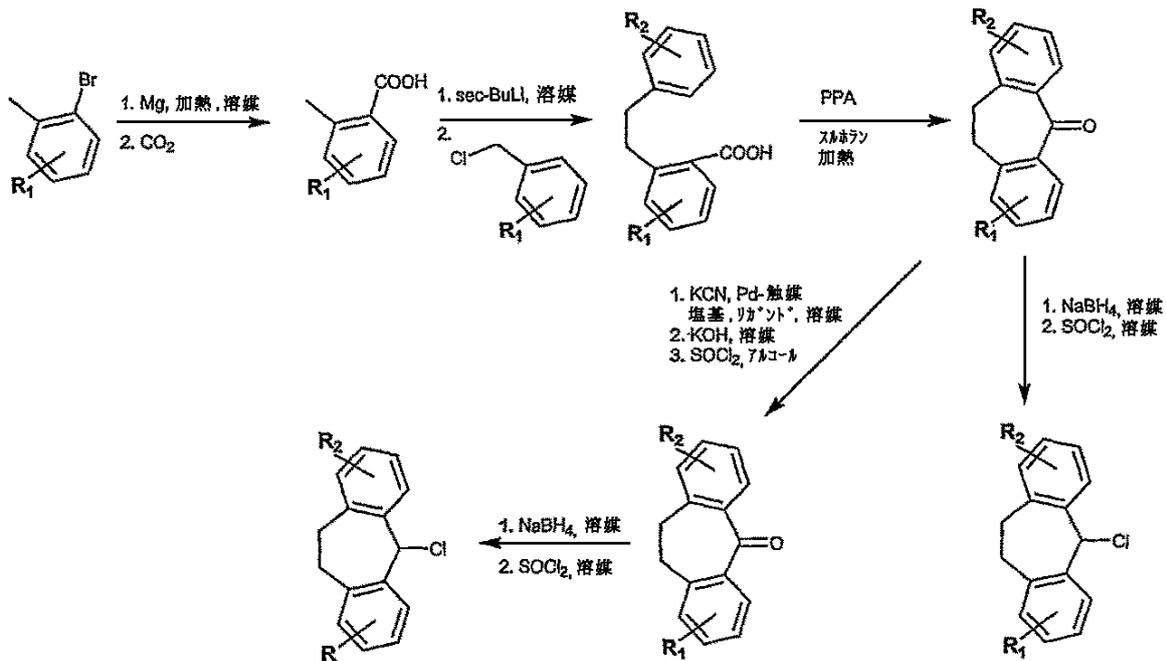
【0102】

本発明の三環構成単位の調製のための代替合成スキーム：

【0103】

【化80】

スキーム2



【0104】

市販のプロモトルエン誘導体を、グリニャール反応中マグネシウムで処理し、続いて適切な溶媒中でドライアイスで処理して、所望の酸を得た。次にこの酸を、適当な溶媒中の sec-ブチルリチウムで低い温度で処理した。陰イオンを、適切な溶媒中の市販の塩化ベンジルの溶液に低い温度で加えて、所望の化合物を得た。スルホラン中のポリリン酸で化合物を環化し、加熱して、所望の化合物を得た。R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = COOMe の化合物を得るために、R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Cl のポリリン酸工程からの三環生成物を、適切な溶媒中の KCN、Pd-触媒、適切なリガンド及び適切な塩基で処理して、ジシアノ化合物を得て、それを適切な溶媒中の塩基で処理して二塩基酸に変換した。アルコール中の塩化チオニルを用いてエステル形成し、適当な溶媒中の水素化金属でケトン還元して、精製した後、化合物を得た。適切な溶媒中の塩化チオニルでアルコールを処理して、最終所望の化合物を得た。

【0105】

本発明のアルデヒド構成単位の調製のための一般合成スキーム：

【0106】

10

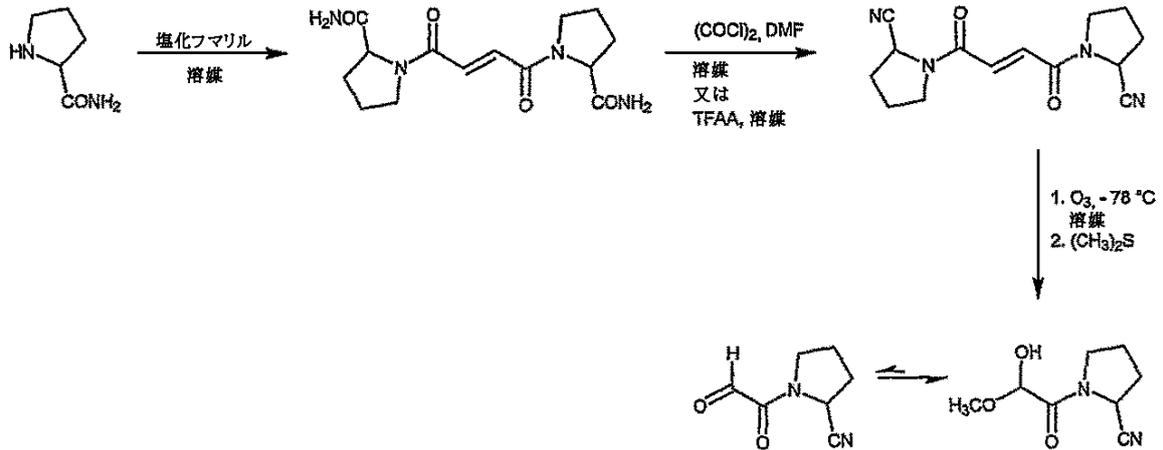
20

30

40

【化 8 1】

スキーム 3



10

【0107】

市販のプロリンアミドを、適切な溶媒中の塩化フマリルで処理して、所望の化合物を得た。次にこの化合物を、ジメチルホルムアミド中の塩化オキサリルで処理して、精製した後、所望の化合物を得た。あるいはまた、プロリンアミドの塩化フマリルとのカップリング生成物を、適切な溶媒中のトリフルオロ無水酢酸で処理して、所望の化合物を得た。この化合物を適切な溶媒中 - 78 でオゾン分解し、続いて還元処理により、所望の最終化合物をアルデヒドとそのメチルヘミアセタールの混合物として得た。

20

【0108】

2 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸アミドを W0 01/68603 に従って調製し、上記と同様に処理して、シクロプロピル部分をピロリジン部分の 4 , 5 - 位置に含む所望の最終化合物を得た。

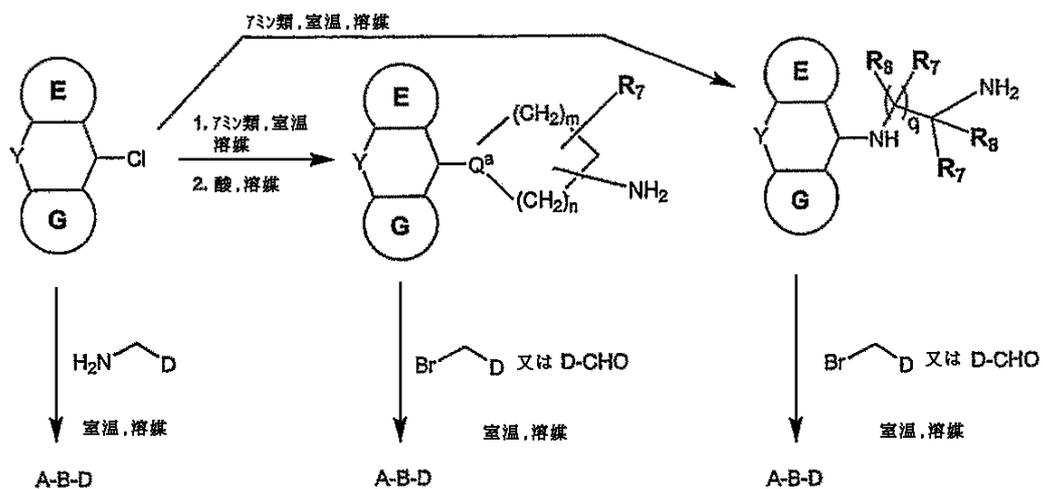
【0109】

R<sub>3</sub> = H を有する本発明の三環化合物の調製のための一般合成スキーム

【0110】

【化 8 2】

スキーム 4



40

【0111】

上記のように置換又は非置換三環塩化物を適切な溶媒中のアミノ誘導体と反応させて、精製した後、所望の最終生成物を得た。置換又は非置換三環塩化物を、適当な溶媒中適切

50

なアミンの過剰量で処理して、精製した後、所望の生成物を得た。反応生成物が Boc のような付加的なアミノ保護基を含む場合、これらを酸処理により開裂して、所望の化合物を得た。これらのアミンを適切な溶媒中適切なプロモ誘導体との求核置換反応に使用して、精製した後、最終的な所望の生成物を得た。あるいはまた、アミンを、還元アミノ化を介して適切なアルデヒド (D - CHO) で処理して、精製した後、最終化合物を得た。

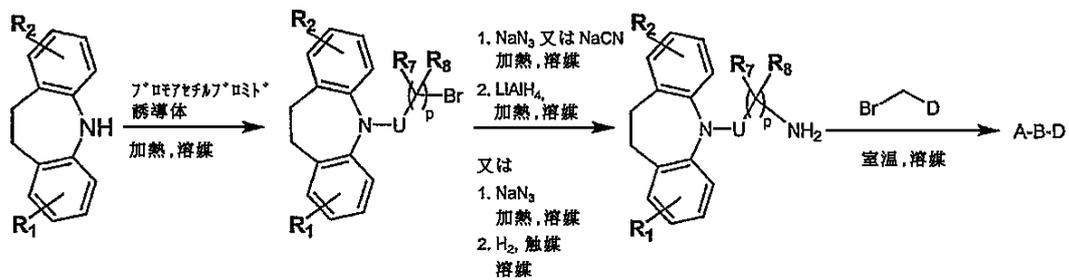
【 0 1 1 2 】

Z = N の本発明の三環化合物の調製のための一般合成スキーム :

【 0 1 1 3 】

【 化 8 3 】

スキーム 5



10

20

【 0 1 1 4 】

二重ベンジル位置に窒素を含む置換又は非置換三環物を、臭化プロモアセチルで処理し、加熱して、所望の化合物を得た。これらの化合物を、適切な溶媒中アジドまたはシアン化ナトリウムで処理し、加熱して、精製した後、所望のアジド又はシアノ化合物を得た。適切な溶媒中の水素化リチウムアルミニウムで触媒水素化または還元して、所望のアミン化合物を得た。これらのアミンを、適切な溶媒中適切なプロモ誘導体との求核置換反応に使用して、精製した後、最終的な所望の生成物を得た。

【 0 1 1 5 】

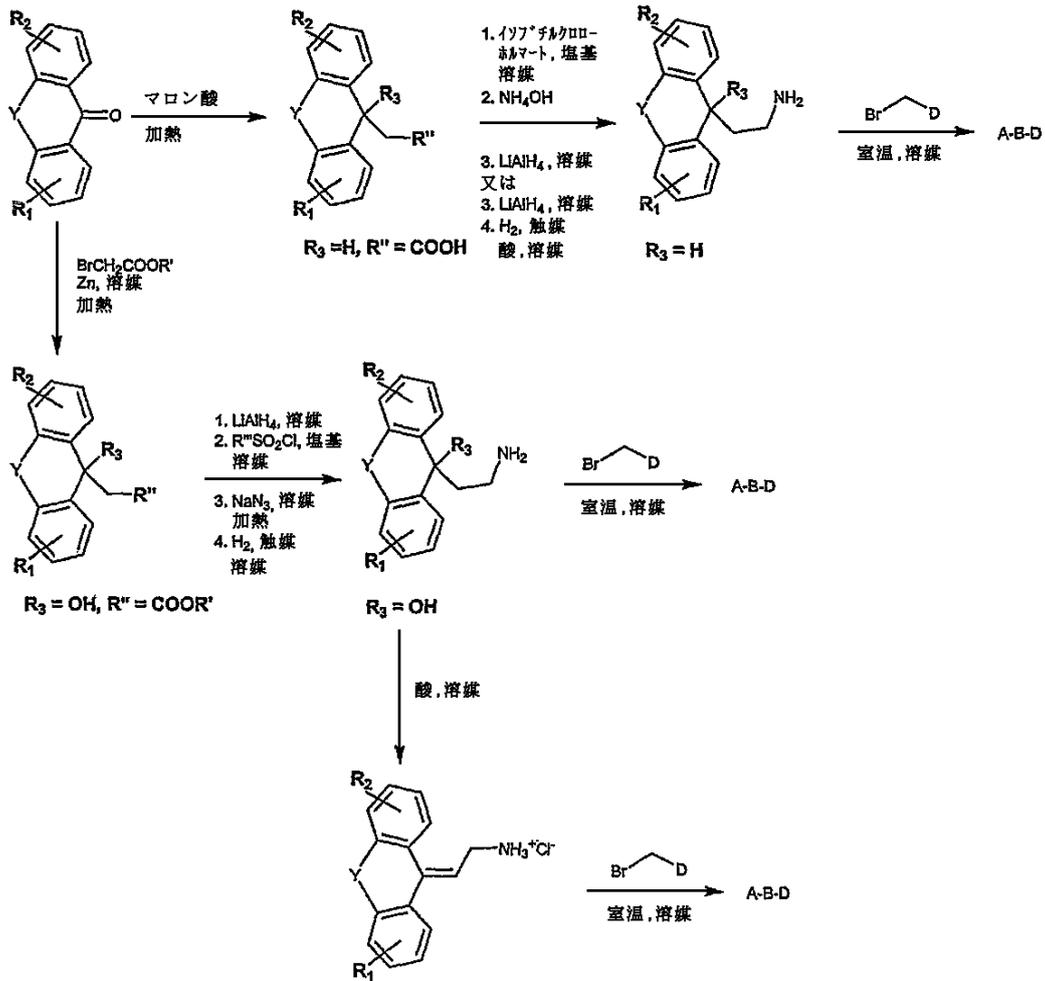
$\text{R}_3$  に、H、OH を有するか置換基を有しない、本発明の三環化合物の調製のための一般合成スキーム

【 0 1 1 6 】

30

【化 8 4】

## スキーム 6



10

20

30

【0117】

Y = C ( R<sub>4</sub> ) = C ( R<sub>5</sub> ) の置換又は非置換三環ケトン類を、マロン酸と高い温度で処理し、精製した後、所望の生成物を得た。これらの化合物を、イソブチルクロロホルマート及びアンモニアで処理して、対応するアミドに変換した。次にアミドを、水素化リチウムアルミニウムで還元して Y = C ( R<sub>4</sub> ) = C ( R<sub>5</sub> ) の所望のアミン生成物に変換するか、水素化リチウムアルミニウムで還元し、続いて適切な触媒で触媒水素化して Y = C ( R<sub>4</sub> R<sub>5</sub> ) C ( R<sub>4</sub> R<sub>5</sub> ) の所望のアミン生成物に変換した。これらのアミン類を、適切な溶媒中上記の適切なプロモ誘導体との求核置換反応に使用して、精製した後、最終目的の生成物を得た。

【0118】

レフォルマツキー反応中三環ケトン類を処理して、精製した後、所望の生成物を得た。適切な溶媒中  $\text{LiAlH}_4$  で還元し、精製した後、 $\text{R}_3 = \text{OH}$  のアルコール生成物を得た。適切な溶媒中塩化スルホニルで水酸基のうちの1つを活性化し、続いて  $\text{NaN}_3$  で処理して、精製した後、所望の化合物を得た。アジド反応生成物を適切な溶媒中触媒で還元して、精製した後、所望のアミン化合物を得た。適切な溶媒中のこれらのアミンを上記の適切なプロモ誘導体との求核置換反応に使用して、精製した後、最終的な所望の生成物を得た。

【0119】

$\text{R}_3 = \text{OH}$  のアミンを適切な溶媒中酸で処理して、所望の不飽和アミン生成物を得た。これらのアミンを、適切な溶媒中上記の適切なプロモ誘導体との求核置換反応に使用して

40

50

、精製した後、最終的な所望の生成物を得た。

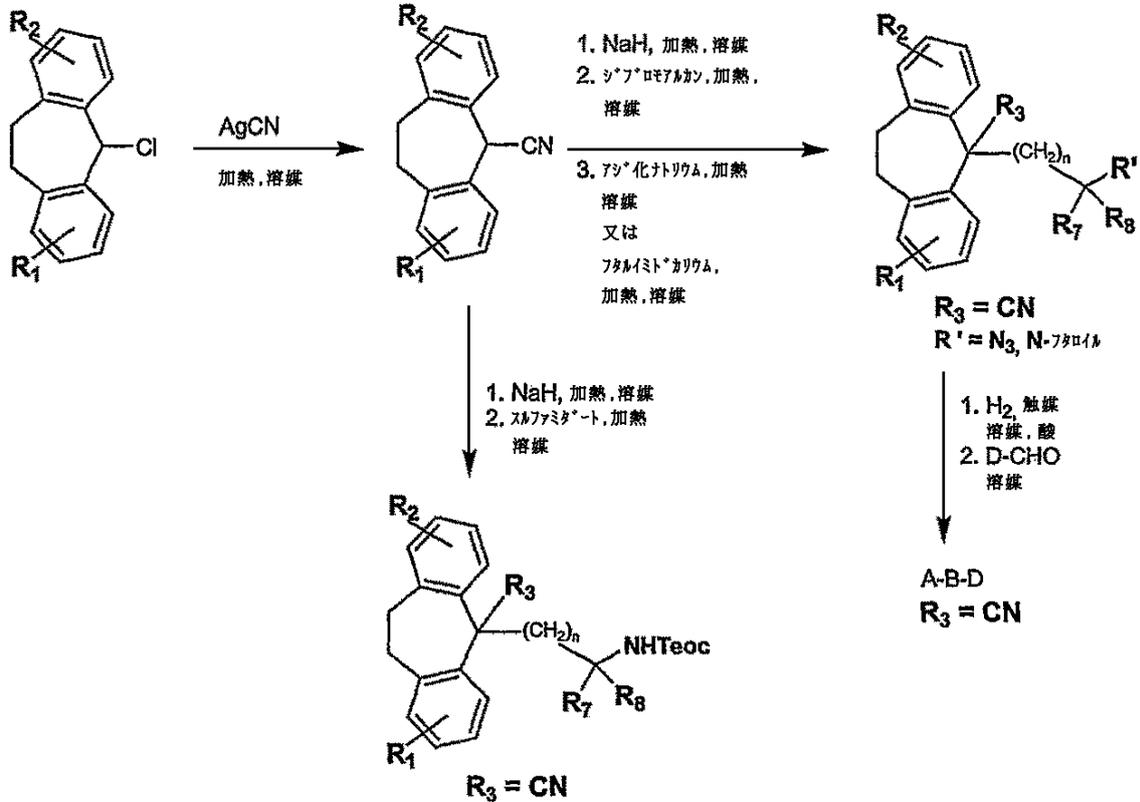
【 0 1 2 0 】

R<sub>3</sub> = ニトリル、アミド、テトラゾリルまたは N - アルキルテトラゾリルの本発明の三環化合物の調製のための一般合成スキーム ( 7 ~ 9 )

【 0 1 2 1 】

【 化 8 5 】

スキーム 7



10

20

30

【 0 1 2 2 】

置換又は非置換塩化スベリルを、適切な溶媒中わずかな過剰量の AgCN で処理し、加熱して、精製した後、所望の生成物を得た。次にニトリルを含む化合物を、適切な溶媒中のナトリウム水素化物で処理し、加熱した。次に混合物を、適切なジプロモアルカンで室温で処理し、加熱して、中間体を得て、それを適当な溶媒中アジドナトリウム又はカリウムフタルイミドで処理し、加熱した後に、精製した後、所望の化合物を得た。水素化ナトリウムを室温で加えた後に混合物を適当な溶媒中適切なスルファミデートで処理して、数時間加熱し、続いて精製した後に、所望の Teoc 保護化合物を得た。

【 0 1 2 3 】

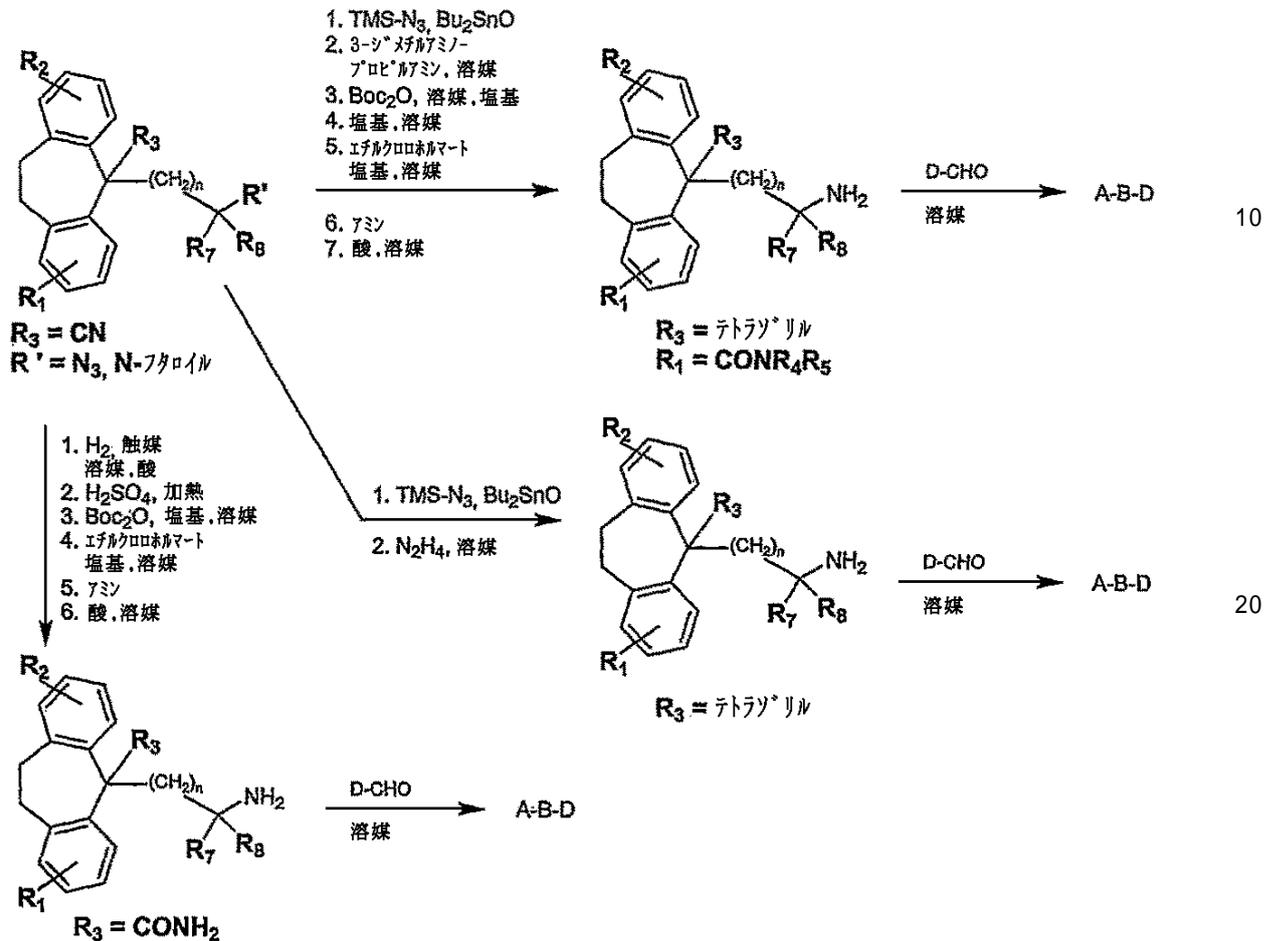
R<sub>3</sub> = N<sub>3</sub> の化合物を適切な溶媒中わずかな過剰量の酸の存在下で触媒水素化して、遊離アミン化合物を得た。還元アミノ化を介してこれらのアミンを適切なアルデヒド (CHO - D) とカップリングし、続いて精製して、R<sub>3</sub> = CN の最終所望の化合物を得た。

【 0 1 2 4 】

40

【化 8 6】

スキーム 8



【 0 1 2 5】

適切な溶媒中わずかな過剰量の酸の存在下で、R<sub>3</sub> = CN及びR' = N<sub>3</sub>の化合物を触媒水素化して、遊離アミン化合物を得た。硫酸で水素化生成物を処理して、精製した後、所望の化合物を得た。R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = COOHの場合、アミンを、適当な溶媒中適切なアルデヒド(D-CHO)と反応させて、R<sub>3</sub> = CONH<sub>2</sub>及びR<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = COOH、CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、COOMeの所望の最終化合物を得た。R<sub>1</sub> = COOHの場合、アミンを、適当な溶媒中Boc<sub>2</sub>Oで処理して、Boc保護アミンを得た。次にこれらの化合物を、エチルクロロホルマートで処理し、続いてアミンで処理して、精製した後、所望の化合物を得た。次に化合物を、酸で処理し、適当な溶媒中適切なアルデヒド(D-CHO)と反応させて、R<sub>3</sub> = CONH<sub>2</sub>及びR<sub>1</sub> = CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>の所望の最終化合物を得た。

【 0 1 2 6】

R<sub>3</sub> = CN及びR' = N-フタロイルの化合物を、適当な溶媒中、過剰量のトリメチルシリルアジド及びBu<sub>2</sub>SnOで処理し、加熱して、R<sub>3</sub> = テトラゾリル及びR' = N-フタロイルの所望の化合物を得た。R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = COOHの場合、化合物を、適当な溶媒中高い温度でヒドラジン水和物で処理し、R<sub>3</sub> = テトラゾイルの所望のアミンを得た。これらのアミンを、適当な溶媒中適切なアルデヒド(D-CHO)で反応させて、R<sub>3</sub> = テトラゾイル及びR<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = COOH、CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、COOMeの所望の最終化合物を得た。R<sub>1</sub> = COOMeの場合、化合物を、適当な溶媒中適切なアミンで処理して、遊離アミン化合物を得た。Boc<sub>2</sub>Oを有するアミンを保護して、精製した後、Boc保護生成物を得た。エステル部分をけん化して、所望のNH-Boc保護カルボン酸誘導体を得た。次に酸性誘導体を、エチルクロロホルマート、続いてアミンで処理して、酸処理

30

40

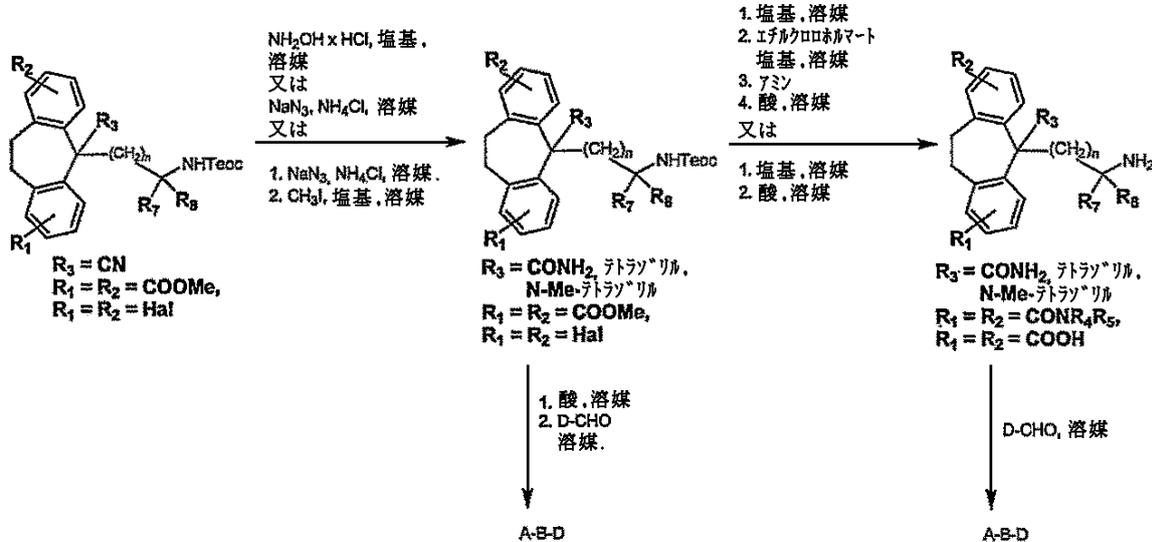
50

の後、所望の生成物を得た。これらのアミンを、適当な溶媒中適切なアルデヒド (D - CHO) で反応させて、 $R_3 =$  テトラゾイル及び  $R_1 = CONR_4R_5$  の所望の最終化合物を得た。

【0127】

【化87】

スキーム 9



10

20

【0128】

$R_3 = CN$  及び  $R_1 = R_2 = COOMe$  又は  $R_1 = R_2 = Hal$  の  $NHTeoc$  保護化合物を、塩酸ヒドロキシルアミン及び過剰の塩基と高い温度で処理して、精製した後、 $R_3 = CONH_2$  の所望の化合物を得た。同じ  $NHTeoc$  保護化合物もまた、適切な溶媒中のアジ化ナトリウム及び塩化アンモニウムと反応させて、精製した後、 $R_3 =$  テトラゾイルの所望の化合物を得た。 $R_3 =$  テトラゾイルの化合物を、適切な溶媒中のヨウ化メチル及び塩基と更に反応させて、精製した後、 $R_3 = N-Me-$  テトラゾイルの所望の化合物の形成がもたらされた。 $R_3 =$  テトラゾイル、 $N-Me-$  テトラゾイル及び  $R_1 = R_2 = COOMe$ 、 $Hal$  の化合物のために、 $Teoc$  保護基を酸で処理して除去して、所望のアミン化合物を得た。これらのアミンを、適当な溶媒中適切なアルデヒド ( $D-CHO$ ) で反応させて、精製した後、 $R_3 =$  テトラゾイル、 $N-Me-$  テトラゾイル及び  $R_1 = R_2 = COOMe$ 、 $Hal$  の所望の最終化合物を得た。 $R_3 =$  テトラゾイル、 $N-Me-$  テトラゾイル及び  $R_1 = R_2 = COOMe$  の化合物のために、エステル部分を、適切な溶媒中塩基で処理して除去し、精製した後、所望のジカルボン酸誘導体を得た。これらの化合物を、エチルクロロホルマート、続いてアミンで処理して、精製した後、 $R_3 =$  テトラゾイル、 $N-Me-$  テトラゾイル及び  $R_1 = R_2 = CONR_4R_5$  の所望のアミン化合物を得た。 $Teoc$  保護基を酸で開裂して、対応するアミン化合物を得た。これらのアミンを、適当な溶媒中適切なアルデヒド ( $D-CHO$ ) で反応させて、精製した後、 $R_3 =$  テトラゾイル、 $N-Me-$  テトラゾイル及び  $R_1 = R_2 = CONR_4R_5$  の所望の最終化合物を得た。精製した後に  $R_3 =$  テトラゾイル、 $N-Me-$  テトラゾイル及び  $R_1 = R_2 = COOH$  の所望の最終化合物を得るために、アミド形成工程 2 及び 3 を省略した。

30

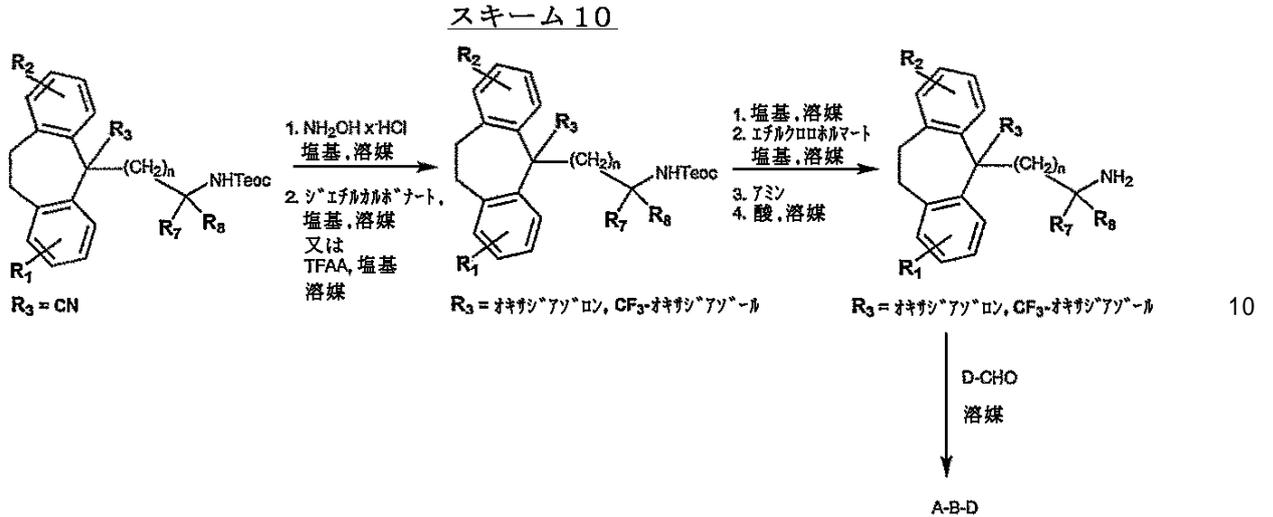
40

【0129】

$R_3 =$  ヘテロアリール (例えばオキサジアゾロンまたはトリフルオロオキサジアゾール) を有する本発明の三環化合物の調製のための一般合成スキーム

【0130】

【化 8 8】



【 0 1 3 1】

$R_3 = \text{CN}$  及び  $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$  の  $\text{NHTeoc}$  保護化合物を、塩酸ヒドロキシルアミン及び塩基、続いて適切な溶媒中のジエチル炭酸塩で高い温度で処理して、精製した後、 $R_3 = \text{オキサジアゾロン}$  の所望の化合物を得た。トリフルオロ無水酢酸及び塩基が、上記スキームの工程 2 で適切な溶媒中使用される場合、 $R_3 = \text{CF}_3$  - オキサジアゾールの所望の化合物を精製した後に得た。次に、 $R_3 = \text{オキサジアゾロン}$  及び  $R_3 = \text{CF}_3$  - オキサジアゾールの化合物を、塩基で処理して、ジカルボン酸誘導体を得た。これらの酸を、エチルクロロホルマー、続いてアミンで処理して、精製した後、 $R_3 = \text{オキサジアゾロン}$ 、 $\text{CF}_3$  - オキサジアゾール及び  $R_1 = R_2 = \text{CONR}_4\text{R}_5$  の所望の  $\text{NHTeoc}$  保護化合物を得た。 $\text{Teoc}$  保護基を酸で開裂して、対応するアミン化合物を得た。これらのアミンを、適当な溶媒中適切なアルデヒド ( $\text{D-CHO}$ ) で反応させて、精製した後、 $R_3 = \text{オキサジアゾロン}$ 、 $\text{CF}_3$  - オキサジアゾール及び  $R_1 = R_2 = \text{CONR}_4\text{R}_5$  の所望の最終化合物を得た。

【 0 1 3 2】

$R_3 = \text{テトラゾール}$  及び  $Y = \text{CONR}_4$  の本発明の三環化合物の調製のための一般合成スキーム

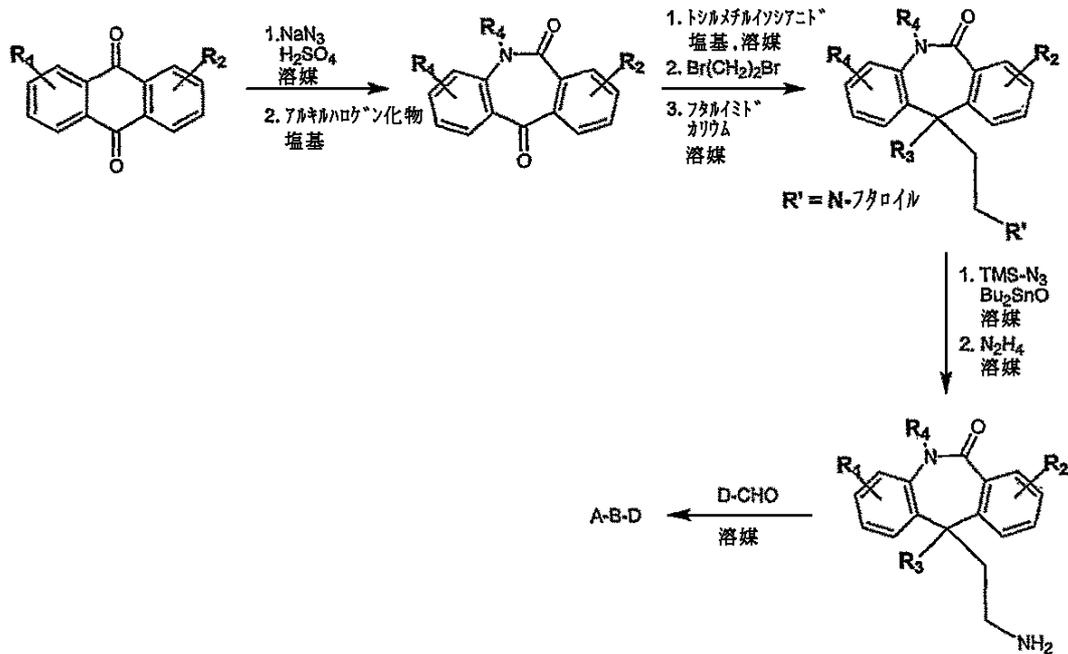
【 0 1 3 3】

20

30

【化 8 9】

## スキーム 11



10

20

【 0 1 3 4】

アントラキノン誘導体を、適切な溶媒中アジ化ナトリウム及び硫酸で処理して、所望の化合物を得た。次にこれらの化合物を、適切な溶媒中のハロゲン化アルキル及び塩基で処理して、精製した後、所望の化合物を得た。これらの化合物を、適切な溶媒中のトリメチルシリルアジド及び塩基と反応させて、続いてジブロモエタン及びカリウムフタルイミドで処理して、精製した後、 $\text{R}_3 = \text{CN}$ 及び $\text{R}' = \text{N}$ -フタロイルの所望の化合物を得た。これらの化合物を、適切な溶媒中トリメチルシリルアジド及び酸化ジブチルスズと反応させて、 $\text{R}_3 = \text{テトラゾイル}$ 及び $\text{R}' = \text{N}$ -フタロイルの化合物を得た。ヒドラジン水和物で保護基を開裂し、それを適当な溶媒中適切なアルデヒド ( $\text{D-CHO}$ ) と反応させて、 $\text{R}_3 = \text{テトラゾイル}$ の所望の最終化合物を得た。 $\text{R}_3 = \text{テトラゾイル}$ 及び $\text{R}_4 = \text{H}$ の所望の最終化合物を、上記スキームのハロゲン化アルキルとのアルキル化工程を省略することにより得ることができた。

30

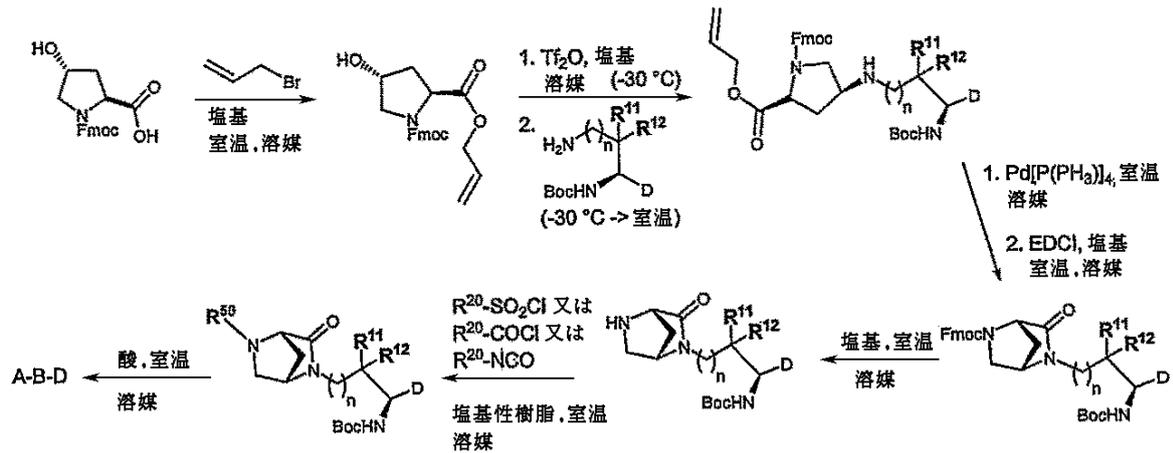
【 0 1 3 5】

$\text{R}^{1,4a,b} = (= \text{O})$  の本発明の架橋ピペラジノン を有する化合物の調製のための一般合成スキーム

【 0 1 3 6】

【化90】

スキーム12



10

【0137】

市販のヒドロキシピロリン誘導体を、塩基で処理し、適切な溶媒中の臭化アリルでアルキル化して、精製した後、アリル保護アミノ酸を得た。次にこの化合物を、適当な塩基及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物で - 30 にて処理し、続いて適当な溶媒中適切に保護したジアミノ酸で処理して、精製した後、所望の化合物を得た。適当な溶媒中エステル部分をパラジウム(0)で開裂した後、化合物を適切な溶媒中 EDCI 及び塩基で処理して、精製した後、所望の化合物を得た。適切な塩基で処理して Fmoc 保護基を開裂して、所望の生成物を得た。次に遊離アミンを、適切な高分子支持塩基の存在下、塩化スルホニル、酸塩化物またはイソシアン酸塩と処理して、精製した後、所望の化合物を得た。Boc 保護基を適切な溶媒中の酸で除去して、精製した後、最終所望の化合物を得た。

20

【0138】

上記のアミノ酸誘導体の鏡像異性体から出発し、上記のように一般の手順を通して処理して、鏡像異性ピペラジノン誘導体を作ることができる。

30

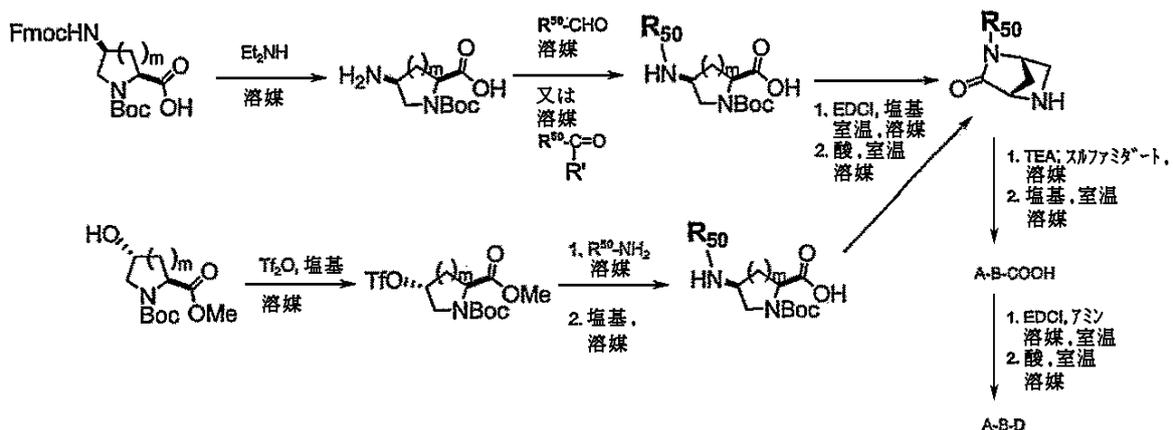
【0139】

$R^{13a}, b = (=O)$  の本発明の架橋ピペラジノンを有する化合物の調製のための一般合成スキーム

【0140】

【化91】

スキーム13



40

【0141】

50

市販のアミノ酸の Fmoc 基を  $\text{Et}_2\text{NH}$  で除去した後、第 1 級アミンを、還元アミノ化反応において適当な溶媒中アルデヒドまたはケトン類で処理して、所望の生成物を得た。あるいはまた、市販の N-Boc 保護ヒドロキシアミノ酸エステルを、トリフルオロ無水酢酸で処理できた。トリフラートを市販のアミンと求核置換反応させて、エステル部分を塩基でけん化し、精製した後、所望の生成物を得た。次にこれらの化合物を、適切な溶媒中 EDCI 及び塩基で処理し、精製した後、環状アミドを得た。これらの化合物を、Boc-保護基を除去して、所望の生成物に変換した。次にこれらの化合物を、適切な溶媒中環状スルファミダート（塩基の存在下でセリン誘導体から誘導した）と反応させた。反応生成物のエステルを、適切な塩基でけん化して、精製した後、所望の酸化合物を得た。遊離酸を、適当な塩基及び適切なアミン誘導体の存在下、EDCI で更に処理し、続いて Boc-保護基を酸性除去して、精製した後、所望の化合物を得た。

10

## 【0142】

上記のアミノ酸及びアミン誘導体の鏡像異性体から出発し、上記のように一般の手順を通して処理して、鏡像異性ピペラジノン誘導体を作ることができる。

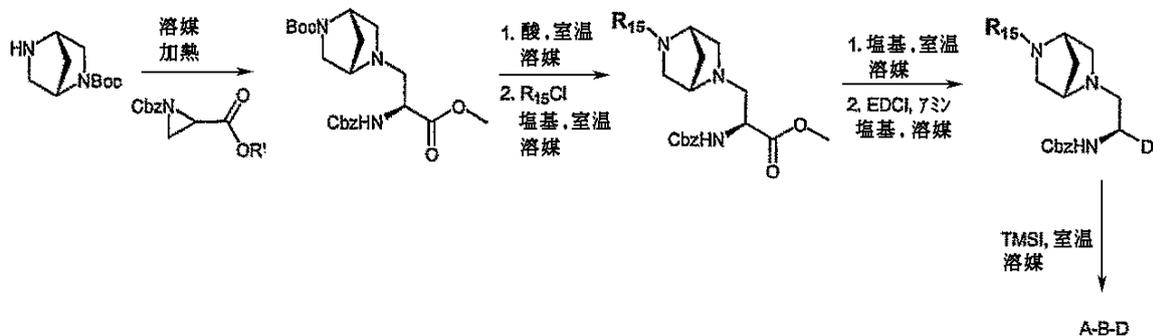
## 【0143】

$R^{13a, b}$  及び  $R^{14a, b} = H$  の本発明の架橋したピペラジンを有する化合物の調製のための一般合成スキーム

## 【0144】

## 【化92】

スキーム 14



20

30

## 【0145】

市販の架橋したピペラジノン誘導体を、適切な溶媒中の市販のアジリジンエステルで処理して、精製した後、所望の化合物を得た。Boc-保護基の酸性除去の後、所望の生成物を、塩基の存在下、酸塩化物又はスルホン酸クロリドと反応させて、精製した後、所望の生成物を得た。酸性けん化の後、遊離酸を、適当な塩基及び適切なアミン誘導体の存在下、EDCI で処理して、精製した後、所望の化合物を得た。次に Cbz 保護基を、TMSI で処理して除去し、続いて精製して、所望の最終化合物を得た。

## 【0146】

上記のアミン及びアジリジン誘導体の鏡像異性体から出発し、上記のように一般手順を通して処理して、鏡像異性ピペラジノン誘導体を、作ることができた。

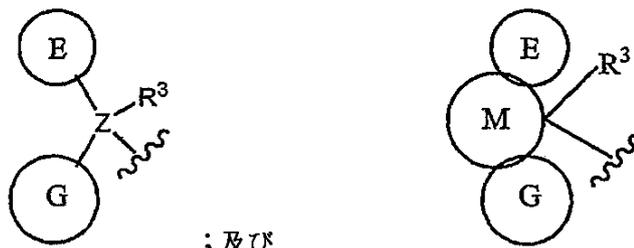
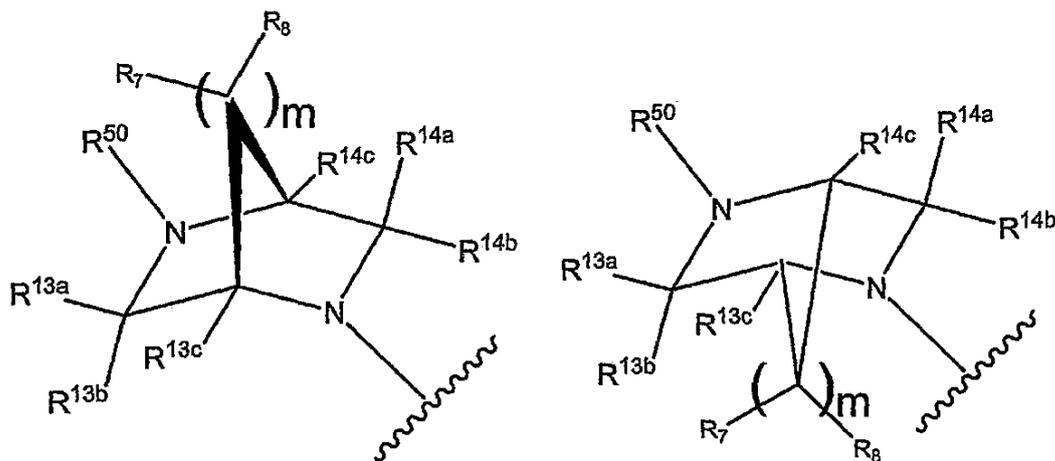
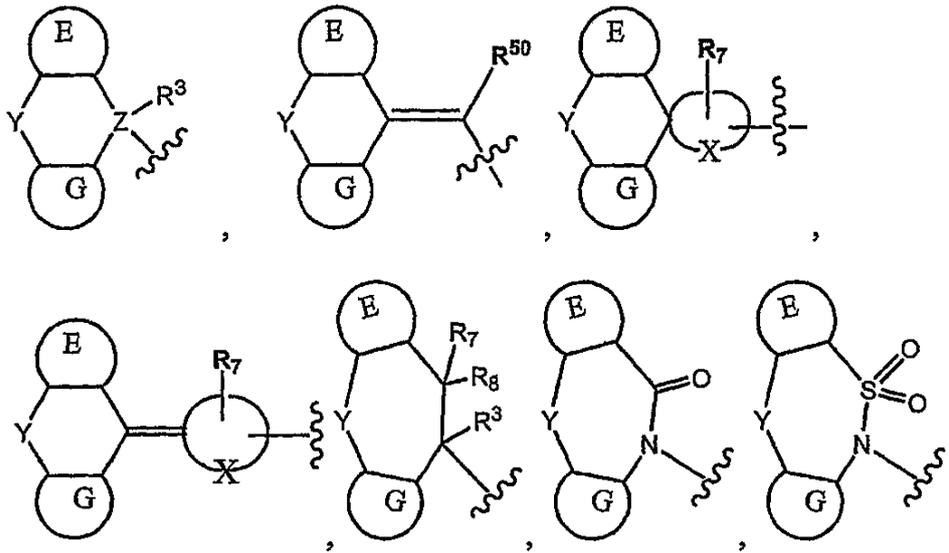
40

## 【0147】

一般スキームから分かるように、各々「A」構造の右側及び「D」構造の左側にある「B」結合は、各々以下に表わす。化合物 A-B-D は、「A」を選択し、これは以下を含む：

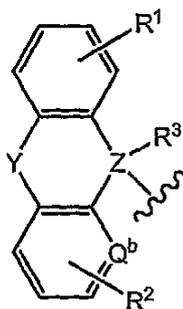
## 【0148】

【化93】



; 及び

Aは望ましくは  
【化94】



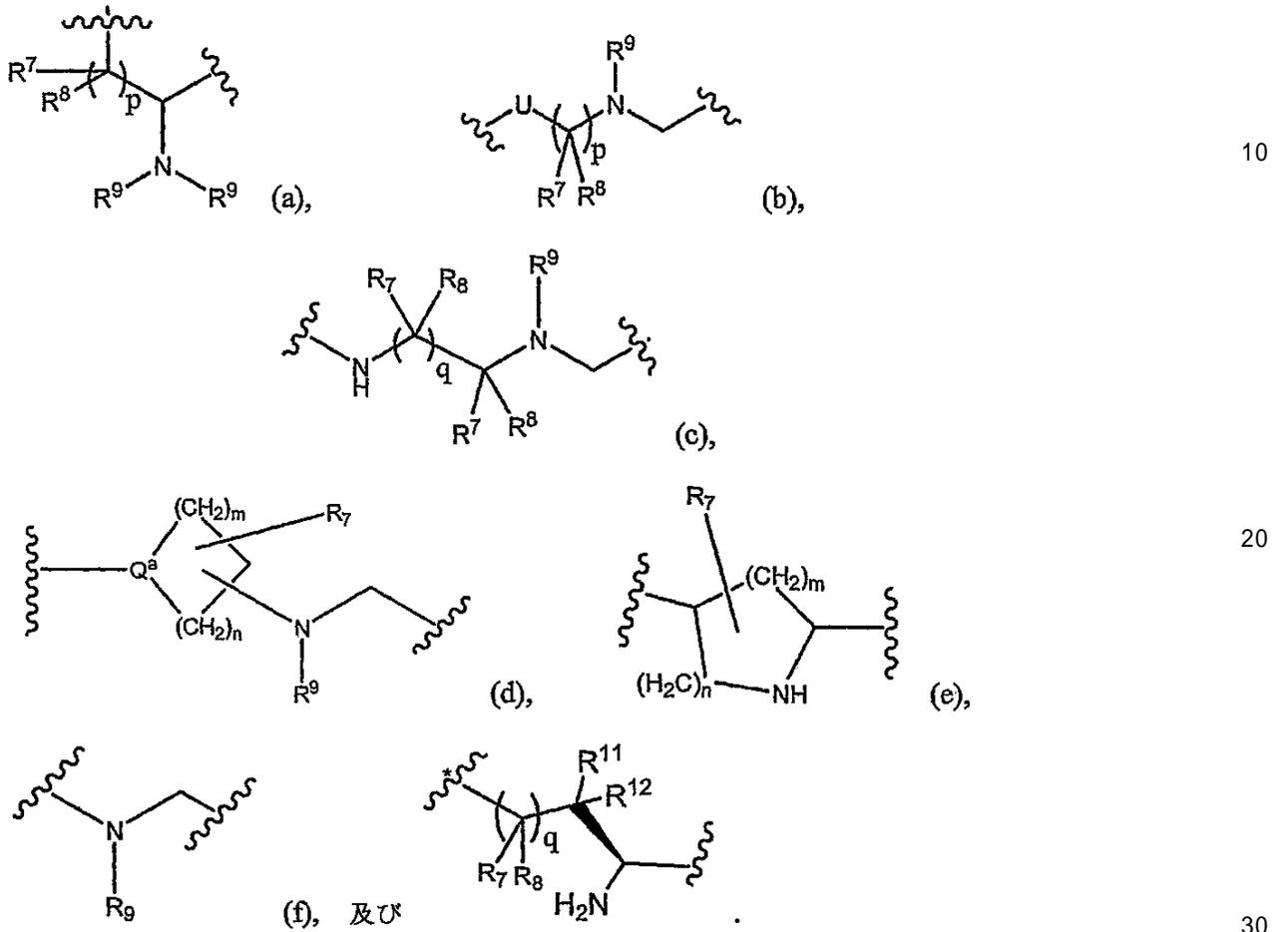
である。

【0149】

「B」構造は以下から選択される：

【0150】

【化95】



【0151】

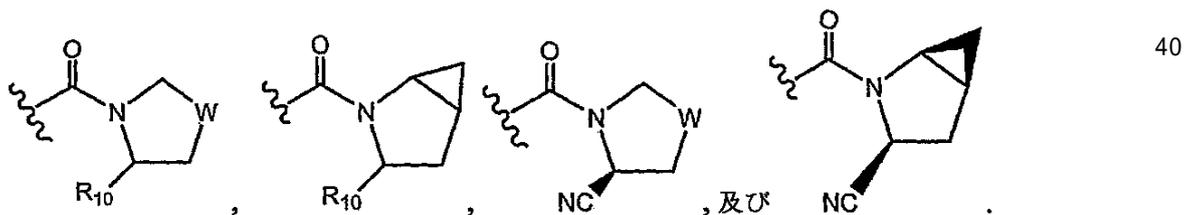
望ましくは、Bは、構造(a)、(b)、(c)及び(d)のうちの一つである。更に望ましくは、Bは、構造(b)である。

【0152】

「D」構造は以下から選択される：

【0153】

【化96】



【0154】

置換基は、以下のように選択される：

E、G及びMは、MがE及びGのそれぞれと2個の炭素原子を共有する、三環系を表わし；

E及びGは、それぞれ独立に、6員アリール、5員ヘテロアリール；6員ヘテロアリー

ル；5～7員飽和又は部分飽和炭素環；及び5～7員飽和又は部分飽和複素環式環から選択され；望ましくはE及びGは、置換フェニルであり；Mは、5～7員飽和又は部分飽和炭素環式環又は複素環式環、又は5～6員芳香族又は複素芳香族環である。

【0155】

Eは、1個以上のR<sup>1</sup>基で置換されていてもよく；

Gは、1個以上のR<sup>2</sup>基で置換されていてもよく；

X及びYは、二価であり、それぞれ独立に：結合、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、O、NR<sup>4</sup>、S、S=O、S(=O)<sub>2</sub>、C(=O)、(C=O)N(R<sup>4</sup>)、S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)、C=N-OR<sup>4</sup>、-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-、-C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-、-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>-、-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)O-、-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)S(=O)t-、-(C=O)O-、-(C=NR<sup>a</sup>)N(R<sup>4</sup>)-、-(C=NR<sup>a</sup>)-、N(C=O)NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>、N(C=O)R<sup>4</sup>、N(C=O)OR<sup>4</sup>、NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>、NS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>であるか；又はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくは複素環であり、それらの全ては場合により置換されていてもよく；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に：ハロゲン、CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>、SO<sub>3</sub>H、OC(O)R<sup>4</sup>、OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)-NH-CN、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されていてもよい。望ましくは、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立に、-H、-F、-Cl、-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CN又は-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>R<sup>2</sup>として定義されてもよい。

【0156】

R<sup>3</sup>は、非存在であるか、又はハロゲン、CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>、SO<sub>3</sub>H、OC(O)R<sup>4</sup>、OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)-NH-CN、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル

- NR<sup>4</sup> - C(O) - NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - SO<sub>2</sub> NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - SO<sub>2</sub> R<sup>4</sup>、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されていてもよい。望ましくは、R<sup>3</sup>は、非存在であるか、又は - H、- OH、- CO<sub>2</sub>H、- CN、- CONR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>、アリール、NH(C=O) R<sup>4</sup>、NH(SO<sub>2</sub>) R<sup>4</sup>、ヘテロアリール - SO<sub>3</sub>H、- PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、- CONR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>、アリール、NH(C=O) R<sup>4</sup> もしくは NH(SO<sub>2</sub>) R<sup>4</sup> であり、より望ましくは、R<sup>3</sup>は、- CONR<sup>4</sup> R<sup>5</sup> もしくはテトラゾリルである。

10

## 【0157】

R<sup>a</sup>は、水素、CN、NO<sub>2</sub>、アルキル、ハロアルキル、S(O)<sub>t</sub> NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub> R<sup>4</sup>、C(O)OR<sup>4</sup>、C(O)R<sup>4</sup>、又はC(O)NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり；

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>のそれぞれの場合には、それぞれ独立に：水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されており、あるいはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は、それらが結合している窒素と一緒にする場合、炭素原子を含有している3員～8員環を完成させ、かつ場合によりO、SもしくはNR<sup>50</sup>より選択されるヘテロ原子を含有していてもよく、かつ3員～8員環は、場合により置換されていてもよい。望ましくは、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立に - H又はアルキルである。

20

## 【0158】

R<sup>50</sup>は、それぞれの場合に、R<sup>20</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、S(O)<sub>t</sub> NR<sup>20</sup> R<sup>21</sup>、S(O)<sub>t</sub> R<sup>20</sup>、C(O)OR<sup>20</sup>、C(O)R<sup>20</sup> C(=NR<sup>a</sup>) NR<sup>20</sup> R<sup>21</sup>、C(=NR<sup>20</sup>) NR<sup>21</sup> R<sup>a</sup>、C(=NOR<sup>20</sup>) R<sup>21</sup>又はC(O)NR<sup>20</sup> R<sup>21</sup> であり；

30

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>のそれぞれの場合には、それぞれ独立に：ハロゲン、CF<sub>3</sub>、COR<sup>4</sup>、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CONR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub> R<sup>4</sup>、SO<sub>3</sub>H、OC(O)R<sup>4</sup>、OC(O)NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup> C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>4</sup> CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(=NR<sup>a</sup>) NHR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(=NR<sup>4</sup>) NHR<sup>a</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> C(=NR<sup>4</sup>) NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O)NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O) - NH - CN、O - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O)NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、S(O)<sub>t</sub> - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O)OR<sup>4</sup>、S(O)<sub>t</sub> - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O)NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - C(O)NR<sup>4</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - C(O)R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - C(O) - NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NR<sup>4</sup> - SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル

40

50

又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されている。望ましくは、 $R^7$  及び  $R^8$  は、独立に - H 又はアルキルである。

## 【0159】

$R^9$  は、H 又は  $C_{1-6}$  アルキル、望ましくは H である。

## 【0160】

$R^{10}$  は、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $COR^4$ 、 $OR^4$ 、 $NR^4R^5$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $SO_2$   
 $OR^4$ 、 $CO_2R^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $S(O)_tR^4$ 、  
 $SO_3H$ 、 $OC(O)R^4$ 、 $OC(O)NR^4R^5$ 、 $NR^4C(O)R^5$ 、 $NR^4CO_2$   
 $R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(=NR^a)NHR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル  
- $C(=NR^4)NHR^a$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ 、  
 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)$   
 $NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)-NH-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -  
アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、  
 $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アル  
キル- $C(O)NR^4$ - $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アル  
キル- $NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-C(O)R^5$ 、 $(C_0-C_6)$   
)-アルキル- $NR^4-C(O)OR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-C(O)$   
- $NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$   
-アルキル- $NR^4-SO_2R^4$ 、水素、 $B(OH)_2$ 、アルキル、シクロアルキル、シ  
クロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキ  
ルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリ  
ールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり  
、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル  
、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリー  
ル、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル  
及びアミノアルキルは、全て場合により置換されている。望ましくは、 $R^{10}$  は、 $CN$  であ  
る。

## 【0161】

$R^{11}$  及び  $R^{12}$  は、それぞれ独立に：ハロゲン、 $CF_3$ 、 $COR^4$ 、 $OR^4$ 、 $NR^4$   
 $R^5$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $SO_2OR^4$ 、 $CO_2R^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $SO_2N$   
 $R^4R^5$ 、 $S(O)_tR^4$ 、 $SO_3H$ 、 $OC(O)R^4$ 、 $OC(O)NR^4R^5$ 、 $NR^4$   
 $C(O)R^5$ 、 $NR^4CO_2R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(=NR^a)NHR^4$   
、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(=NR^4)NHR^a$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $N$   
 $R^4C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $(C_0-$   
 $C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)-NH-$   
 $CN$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $S(O)_t-(C_0-C_6)$   
)-アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4$   
 $R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4$ - $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4$   
 $R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-$   
 $C(O)R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-C(O)OR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -  
アルキル- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-SO_2$   
 $NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4-SO_2R^4$ 、水素、アルキル、シクロ  
アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロ  
シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロア  
リール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノア  
ルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシ  
クロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキ

10

20

30

40

50

ニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されていてもよく；

$R^{13a}$  及び  $R^{13b}$  は、それぞれ独立に  $R^5$  であるか、又は一緒になって = O であり；

$R^{14a}$  及び  $R^{14b}$  は、それぞれ独立に  $R^5$  であるか、又は一緒になって = O であり；

$R^{13c}$  及び  $R^{14c}$  は、それぞれ独立に  $R^5$  であり；

$Q^a$  は、CH 又は N であり；

$Q^b$  は、CN 又は N であり；

U は、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR^4)-$ 、 $-(CR^4R^5-)_p$ 、 $NR^{50}$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $(C=O)N(R^4)$ 、 $N(R^4)(C=O)$ 、 $S(=O)_2N(R^4)$ 、 $N(R^4)S(=O)_2$ 、 $C=N-OR^4$ 、 $-C(R^4)=C(R^5)-$ 、 $-C(R^4R^5)_pNR^{50}$ 、 $N(R^{50})C(R^4R^5)_p$ 、 $-O-C(R^4R^5)-$ 、 $-C(R^4R^5)S(=O)_t$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-(C=NR^a)N(R^4)-$ 、 $-(C=NR^a)-$ 、 $N(C=O)NR^4NR^5$ 、 $N(C=O)R^4$ 、 $N(C=O)OR^4$ 、 $NS(=O)_2NR^4NR^5$ 、 $NS(=O)_2R^4$ 、又は場合により置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくは複素環であり、それらの全ては場合により置換されていてもよい。望ましくは、U は  $CH_2$  である。

【0162】

W は、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-CHF-$  又は  $-CF_2-$  であり；

Z は、C 又は N であり；

m は、1 又は 2 であり；

n は、0、1 又は 2 であり

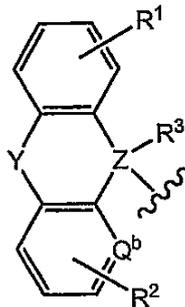
p は、0 ~ 6 であり；

q は、0 ~ 6 であり；そして

t は、0、1 又は 2 である。

本発明の一つの実施態様〔2〕では、式(I)の化合物におけるAは、下記式：

【化185】



[式中、

$Q^b$  は、CH 又は N であり；そして

$R^1$  及び  $R^2$  は、独立に：ハロゲン、 $CF_3$ 、 $COR^4$ 、 $OR^4$ 、 $NR^4R^5$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $SO_2OR^4$ 、 $CO_2R^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $S(O)_tR^4$ 、 $SO_3H$ 、 $OC(O)R^4$ 、 $OC(O)NR^4R^5$ 、 $NR^4C(O)R^5$ 、 $NR^4CO_2R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(=NR^a)NHR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(=NR^4)NHR^a$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)-NH-CN$ 、 $O-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)OR^4$ 、 $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4R^5$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $C(O)NR^4$ 、 $(C_0-C_6)$ -アルキル- $NR^4R^5$ 、 $(C$

10

20

30

40

50

$C_0 - C_6$  ) - アルキル -  $NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 - C(O)R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 - C(O)OR^4$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 - C(O) - NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 - SO_2 NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 - SO_2 R^4$ 、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルの全ては、場合により置換されていてもよい]で示される。

10

実施態様〔2〕の一つの形態である実施態様〔3〕では、

$R^1$  は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CONR^4 R^5$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CN$ 又は $-SO_2 NR^4 R^5$ であり；

$R^2$  は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CONR^4 R^5$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CN$ 又は $-SO_2 NR^4 R^5$ であり；

$R^3$  は、非存在であるか、又は $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CN$ 、 $-CONR^4 R^5$ 、 $R^5$ 、アリール、 $NH(C=O)R^4$ 、 $NH(SO_2)R^4$ もしくはヘテロアリールであり；

20

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{20}$ 及び $R^{21}$ のそれぞれの場合、それぞれ独立に：水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されており；あるいは $R^4$ と $R^5$ は、それらが結合している窒素と一緒にする場合、炭素原子を含有している3員～8員環を完成させ、かつ場合によりO、Sもしくは $NR^{50}$ より選択されるヘテロ原子を含有していてもよく、かつ3員～8員環は、場合により置換されていてもよく；

30

$R^{50}$ は、それぞれの場合に、場合により置換又は非置換の $R^4$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $S(O)_t NR^{20} R^{21}$ 、 $S(O)_t R^{20}$ 、 $C(O)OR^{20}$ 、 $C(O)R^{20}$ 、 $C(=NR^a)NR^{20} R^{21}$ 、 $C(=NR^{20})NR^{21} R^a$ 、 $C(=NOR^{20})R^{21}$ もしくは $C(O)NR^{20} R^{21}$ よりなる群より選択され；

$R^7$ 及び $R^8$ のそれぞれの場合、それぞれ独立に：ハロゲン、 $CF_3$ 、 $COR^4$ 、 $OR^4$ 、 $NR^4 R^5$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $SO_2 OR^4$ 、 $CO_2 R^4$ 、 $CONR^4 R^5$ 、 $CO_2 H$ 、 $SO_2 NR^4 R^5$ 、 $S(O)_t R^4$ 、 $SO_3 H$ 、 $OC(O)R^4$ 、 $OC(O)NR^4 R^5$ 、 $NR^4 C(O)R^5$ 、 $NR^4 CO_2 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $C(=NR^a)NHR^4$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $C(=NR^4)NHR^a$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 C(=NR^4)NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $C(O)OR^4$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $C(O)NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $C(O) - NH - CN$ 、 $O - (C_0 - C_6)$  - アルキル -  $C(O)NR^4 R^5$ 、 $S(O)_t - (C_0 - C_6)$  - アルキル -  $C(O)OR^4$ 、 $S(O)_t - (C_0 - C_6)$  - アルキル -  $C(O)NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $C(O)NR^4 - (C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 - C(O)R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 - C(O)OR^4$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 - C(O) - NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 - SO_2 NR^4 R^5$ 、 $(C_0 - C_6)$  - アルキル -  $NR^4 - SO_2 R^4$ 、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリー

40

50

ル、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル又はアミノアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル及びアミノアルキルは、全て場合により置換されていてよく；

R<sup>9</sup>は、-H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>10</sup>は、-H又は-CNであり；

Uは、-CH<sub>2</sub>又は-C(O)-であり；

Wは、-CH<sub>2</sub>-, -S-又は-CF<sub>2</sub>-であり；

Yは、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり；

Zは、C又はNであり；

mは、1、2であり；

nは、0、1又は2であり；

pは、0、1又は2であり；

qは、0~6であり；そして

tは、0、1又は2である。

他の実施態様〔4〕では、実施態様〔2〕の化合物は、さらに、R<sup>3</sup>が、-H、-OH、-CO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-CN、-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>、アリール、NH(C=O)R<sup>4</sup>、NH(SO<sub>2</sub>)R<sup>4</sup>、及びヘテロアリールであるとして規定される。

他の実施態様〔5〕では、実施態様〔4〕の化合物は、さらに、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、それぞれ独立に-F、-Cl又は-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり；

R<sup>3</sup>が、-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、テトラゾリル又はオキサジアゾロニルであり；

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が、それぞれ独立に-H又はアルキルであるか、それらが結合している窒素と一緒にする場合、炭素原子を含有している3員~8員環を完成させ、かつ場合によりO、SもしくはNR<sup>50</sup>より選択されるヘテロ原子を含有していてもよく；ならびに

ZがCであるとして規定される。

他の実施態様〔6〕では、実施態様〔5〕の化合物は、さらに

Bが構造(b)であり；

Q<sup>b</sup>がCHであり；

Uが(-CH<sub>2</sub>-)<sub>p</sub>であり；

pが1であり；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、それぞれ独立にH又はアルキルであり；そして

R<sup>9</sup>がHであるとして規定される。

他の実施態様〔7〕では、実施態様〔2〕の化合物は、さらに、

ZがCであり；

Bが、構造(b)、(c)又は(d)であり；

Q<sup>a</sup>がNであり；

Uが(-CH<sub>2</sub>-)<sub>p</sub>であり；そして

pが1~3であり、及びqが2であるとして規定される。

他の実施態様〔8〕では、実施態様〔2〕の化合物は、さらに、

ZがNであり；そして

Bが構造(b)であるとして規定される。

他の実施態様〔9〕では、実施態様〔2〕の化合物は、さらに、

Yが-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり；そして

Bが、構造(a)又は(b)であるとして規定される。

他の実施態様〔10〕の式(I)の化合物は、

R<sup>10</sup>が-CNである。

式(I)の化合物の一つの実施態様〔11〕では、

A-Bが、下記：

10

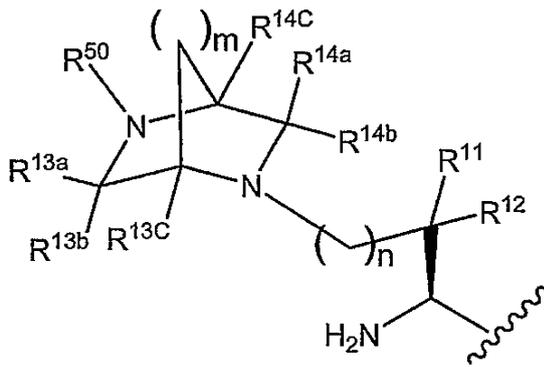
20

30

40

50

## 【化186】



10

で示される。

他の実施態様〔12〕では、実施態様〔11〕の化合物は、さらに、  
 $m$ が1であり；ならびに

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13a}$ 、 $R^{13b}$ 、 $R^{13c}$ 、 $R^{14a}$ 、 $R^{14b}$ 及び $R^{14c}$ が、それぞれ独立にHであるとして規定される。

他の実施態様〔13〕では、実施態様〔12〕の化合物は、さらに、

$R^{50}$ が、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアリールアルキル、 $S(O)_2NR^{20}R^{21}$ 、 $S(O)_2R^{20}$ 、 $C(O)OR^{20}$ 、 $C(O)R^{20}$ 又は $C(O)NR^{20}R^{21}$ であり；

20

$m$ が1であり；及び

$n$ が0であるとして規定される。

他の実施態様〔14〕では、実施態様〔12〕の化合物は、さらに、

$R^{50}$ が、場合により置換された $PhCH_2-$ 、場合により置換された $(R)-Ph-CH(Me)-$ 、場合により置換された $(S)-Ph-CH(Me)-$ 又は場合により置換された $Ph-C(Me)_2-$ であるとして規定される。

他の実施態様〔15〕では、実施態様〔11〕の化合物は、さらに、

30

$m$ が1であり；

$R^{14a}$ 及び $R^{14b}$ が一緒になって=Oであり；ならびに

$R^{13a}$ 及び $R^{13b}$ が、それぞれ独立にHであるとして規定される。

他の実施態様〔16〕では、実施態様〔15〕の化合物は、さらに、

$R^{50}$ が、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアリールアルキル、 $S(O)_2NR^{20}R^{21}$ 、 $S(O)_2R^{20}$ 、 $C(O)OR^{20}$ 、 $C(O)R^{20}$ 又は $C(O)NR^{20}R^{21}$ であり；

$m$ が1であり；及び

$n$ が0であるとして規定される。

40

他の実施態様〔17〕では、実施態様〔11〕の化合物は、さらに、

$m$ が1であり；

$R^{13a}$ 及び $R^{13b}$ が、一緒になって=Oであり；ならびに

$R^{14a}$ 及び $R^{14b}$ が、それぞれ独立にHであるとして規定される。

他の実施態様〔18〕では、実施態様〔12〕の化合物は、さらに、

$R^{50}$ が、場合により置換されたアリールアルキル又は場合により置換されたヘテロアリールアルキルであり；

$m$ が1であり；及び

$n$ が0であるとして規定される。

他の実施態様〔19〕では、実施態様〔13〕の化合物は、さらに、

50

R<sup>50</sup> が、場合により置換された PhCH<sub>2</sub> -、場合により置換された (R) - Ph - CH (Me) -、場合により置換された (S) - Ph - CH (Me) - 又は場合により置換された Ph - C (Me)<sub>2</sub> - であるとして規定される。

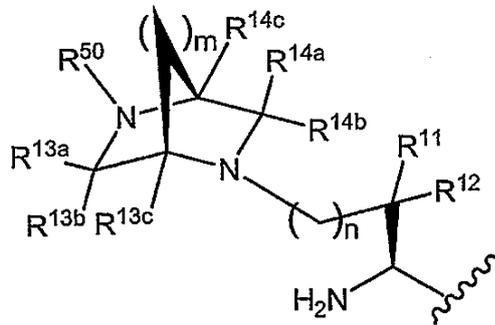
他の実施態様〔20〕の式(I)の化合物は、

A が薬学的に許容される三環式部分である。

他の実施態様〔21〕の式(I)の化合物は、

A - B が、下記：

【化187】



10

で示される。

20

他の実施態様〔22〕では、実施態様〔21〕の化合物は、さらに、

R<sup>13a</sup> 及び R<sup>13b</sup> が、それぞれ H であるか、又は一緒になって = O であり；

R<sup>14a</sup> 及び R<sup>14b</sup> が、それぞれ H であるか、又は一緒になって = O であり；

R<sup>13c</sup> 及び R<sup>14c</sup> が、それぞれ独立に H 及びアルキルより選択され；

m が 1 であり；ならびに

R<sup>50</sup> が、-CONH<sub>2</sub>、-F、-Cl、-CN、H 及びアルキルからなる群より選択される置換基を含む置換されたベンジルであるとして規定される。

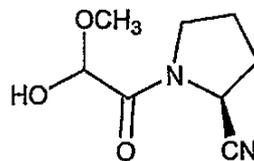
他の実施態様〔62〕では、上記式(I)の化合物を投与することを含む、初期心疾患、初期心血管疾患又は障害、腎疾患又は障害、心不全、及び疾患に関連する心不全からなる群から選択される状態を予防又は治療する方法が提供される。

30

一つの実施態様〔77〕では、

下記式：

【化188】

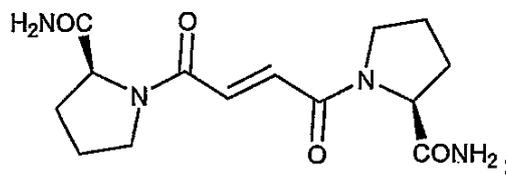


で示される化合物を製造する方法であって：

40

(a) プロリンアミドを塩化フマリルとカップリングして、下記式：

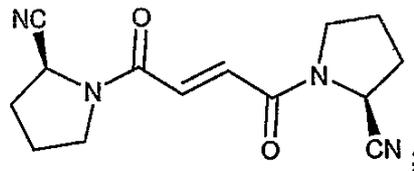
【化189】



で示される化合物を得ること、

50

(b) 工程 (a) からの化合物のカルボキサミドを脱水してシアノとし、下記式：  
【化 190】



で示される化合物を得ること、及び

10

(c) 酸化剤を用いて C=C 結合を、

(1) メタノールの存在下開裂し、次に還元剤を反応混合物に加えること、又は

(2) 開裂し、そして開裂した生成物を還元剤と反応させ、続いてメタノールを開裂した生成物の混合物に加えることのいずれかを含む方法が提供される。

実施態様 [78] では、実施態様 [77] の方法は、さらに、還元工程 (b) を、DMF 中の塩化オキサリル及びピリジンを使用して行うか、又は (2) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の TFA を用いて行うと規定される。

実施態様 [79] では、実施態様 [77] の方法は、さらに、開裂工程 (c) をオゾンを用いて行うと規定される。

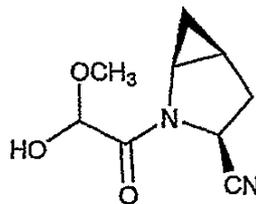
実施態様 [80] では、実施態様 [77] の方法は、さらに、工程 (c) (1) 又は (c) (2) 中の還元剤が、ジメチルスルフィドであると規定される。

20

実施態様 [81] では、

下記式：

【化 191】

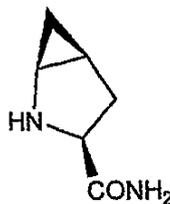


30

で示される化合物を製造する方法であって：

(a) 式：

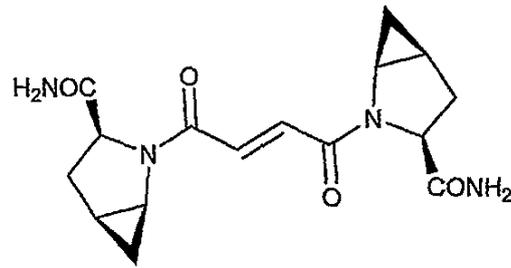
【化 192】



40

で示される化合物を塩化フマリルとカップリングして、式：

【化193】

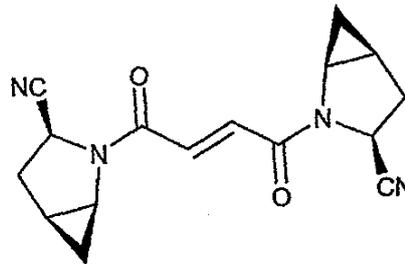


;

で示される化合物を得ること、

(b) 工程 (a) からの化合物中のカルボキサミドを脱水して、式：

【化194】



;

で示される化合物を得ること、及び

(c) 酸化剤を用いて C=C 結合を、

(1) メタノールの存在下開裂し、次に還元剤を反応混合物に加えること、又は

(2) 開裂し、そして開裂した生成物を還元剤と反応させ、続いてメタノールを開裂した生成物の混合物に加えることのいずれかを含む方法が提供される。

実施態様〔82〕では、実施態様〔81〕の方法は、さらに、還元工程 (b) を、DMF 中の塩化オキサリル及びピリジンを使用して行うか、又は CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の TFAA を用いて行うと規定される。

実施態様〔83〕では、実施態様〔81〕の方法は、さらに、開裂工程 (c) を、オゾンを用いて行うと規定される。

実施態様〔84〕では、実施態様〔81〕の方法は、さらに、工程 (c) (1) 又は (c) (2) 中の還元剤が、ジメチルスルフィドであると規定される。

【0163】

#### 実施例

一つ以上の光学活性炭素を有する本発明の化合物は、ラセミ化合物及びラセミ混合物、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマー、エナンチオマー混合物及び単一の鏡像異性体、互変異性体、アトロプ異性体及び回転異性体として存在でき、全ての異性体の形態が本発明に含まれる。この発明に記載されているオレフィン二重結合を含む化合物は、E 及び Z 幾何異性体の両方を含む。また、本発明に含まれるものは、全ての塩形態、多形体、水和物及び溶媒化合物である。上述した化合物の全ては、本発明の範囲内に含まれる。

【0164】

本発明の DPP - IV 阻害剤化合物の DPP - IV 抑制活性は、当該技術で公知の任意の適切なアッセイを使用しても測定できる。DPP - IV 阻害剤活性を測定する標準のインピトロアッセイが記載されている。

【0165】

本発明の DPP - IV 阻害剤化合物の合成及びそれらの生物学的活性アッセイは、以下の実施例に記載されており、いかなる形であれ制限することを目的としない。

【 0 1 6 6 】

実施例及び方法

すべての試薬と溶媒は市販のものから得て、更に精製しないで用いた。プロトン ( $^1\text{H}$ ) スペクトルは重水素化溶媒中で  $250\text{MHz}$  NMR スペクトルメーターで測定した。クロマトグラフィーを、Roth シリカゲル (Si 60、 $0.06\sim 0.2\text{mm}$ ) 及び具体的な実施例中で指示されている適切な有機溶媒を用いて行った。フラッシュクロマトグラフィーのために Roth シリカゲル (Si 60、 $0.04\sim 0.063\text{mm}$ ) を用いた。薄層クロマトグラフィー (TLC) をシリカゲルプレート上で UV 検知を用いて行った。分取薄層クロマトグラフィー (Prep-TLC) を、 $0.5\text{mm}$  又は  $1\text{mm}$  シリカゲルプレート (Merck Si 60、 $\text{F}_{254}$ ) と具体的な実施例中で指示されている溶媒で行った。

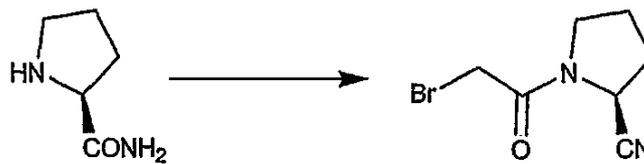
10

【 0 1 6 7 】

製造例 1

【 0 1 6 8 】

【 化 9 7 】



【 0 1 6 9 】

市販のプロリンアミド ( $5\text{g}$ ) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中で最初にブromアセチルブロミド ( $4.2\text{ml}$ ) で処理し、次に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中でトリフルオロ酢酸無水物で WO 98/19998 に記載されているように処理して、標記化合物 ( $7.85\text{g}$ ;  $83\%$ ) を得た。

20

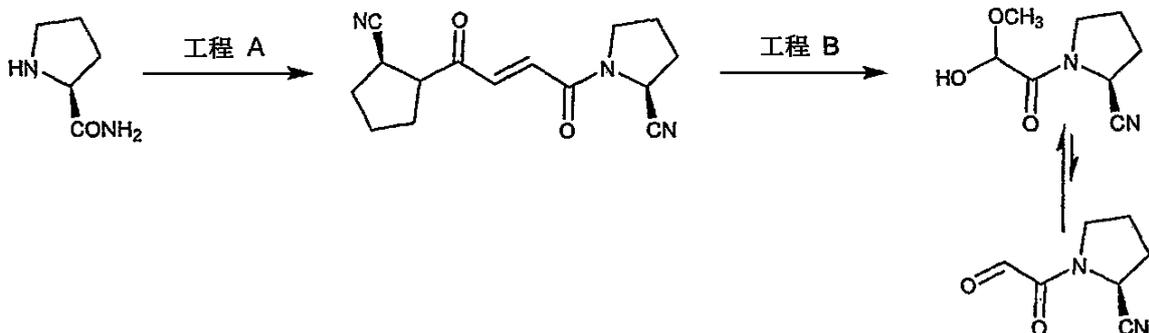
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $2.05\text{-}2.40(\text{m}, 4\text{H})$ ,  $3.51\text{-}3.70(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $3.80\text{-}3.85(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $4.70\text{-}4.86(\text{m}, 1\text{H})$ .

【 0 1 7 0 】

製造例 2

【 0 1 7 1 】

【 化 9 8 】



30

【 0 1 7 2 】

工程 A

市販の L-プロリンアミド ( $25\text{g}$ ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $1200\text{ml}$ ) に溶解し、トリエチルアミン ( $30\text{ml}$ ) 及び 4-ジメチルアミノピリジン ( $1.9\text{g}$ ) を加えた。混合物を  $0^\circ\text{C}$  に冷却し、フマル酸クロリド ( $11.7\text{ml}$ ) で処理した。暗色の混合物を室温で 16 時間攪拌し、 $0^\circ\text{C}$  に冷却した。TFAA ( $77\text{ml}$ ) を攪拌下で滴下し、溶液を室温に 6 時間かけて温めた。反応混合物を、室温で 1~2 日間攪拌した。氷 ( $500\text{g}$ ) を加え、続いて飽和  $\text{NaHCO}_3$  ( $600\text{ml}$ ) を注意深く加えた。ガスの発生が止まった後、有機相を分離し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  ( $350\text{ml}$ )、 $\text{H}_2\text{O}$  ( $350\text{ml}$ )、ブライン ( $200\text{ml}$ ) で洗浄した。有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮して、標記化合物 ( $28.6\text{g}$ ;  $98\%$ ) を得た。

40

50

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.12-2.30 (m, 8H), 3.58-3.69 (m, 2H), 3.73-3.89 (m, 2H), 4.72-4.83 (m, 2H), 7.26 (s, 2H).

【0173】

#### 工程 B

上記工程 A からの標記化合物 (9.6 g) を、 $\text{CHCl}_3$  (90 ml) 及び  $\text{MeOH}$  (90 ml) に溶解し、 $-78$  に冷却した。 $-78$  でオゾン流 ( $\text{O}_2$  シリンダーから発生) をゆっくりと混合物へ 3 時間通過させた。混合物を  $\text{N}_2$  でパージし、ジメチルスルフィド (6 ml) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、室温に達し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ , 100 : 0 92 : 8) により精製して、標記化合物をアルデヒドとメトキシヘミアセタールの約 1 : 9 の比の混合物 (8.9 g ; 69%) として得た。

10

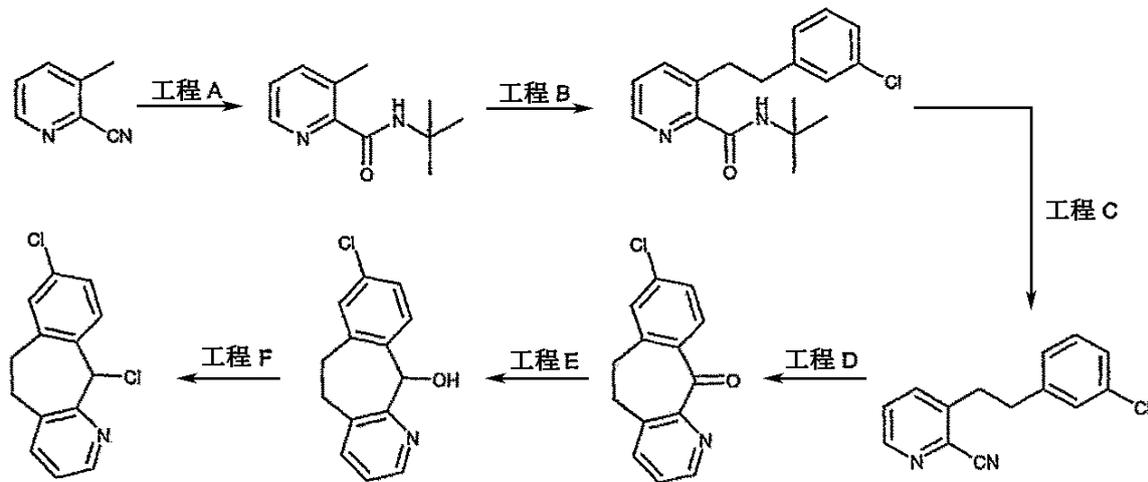
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 2.10-2.38 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.60-3.84 (m, 2H), 4.72-4.81 (m, 1H), 5.5 (s, 9/10H), 7.9 (s, 1/10 H).

【0174】

#### 製造例 3

【0175】

【化99】



20

30

【0176】

#### 工程 A

市販の 2 - シアノ - 3 - メチルピリジン (25 g) を、 $t$  - ブタノール (50 ml) に溶解し、 $80$  で攪拌した。濃硫酸 (25 ml) を 45 分間かけてゆっくりと加えた。酸の添加が完全に終わった後、攪拌を  $80$  で 1 時間続けた。反応物を水 (50 ml) 及びトルエン (125 ml) で希釈した。25% アンモニア水溶液 (110 ml) で pH を 10 に調整した。分離した有機相を真空下で濃縮し、所望の生成物 (27 g、90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.4 (s, 9H), 2.7 (s, 3H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 8.1 (s br, 1H), 8.4 (m, 1H)

40

【0177】

#### 工程 B

上記工程 A で得られた標記化合物 (12 g) を  $\text{THF}$  (150 ml) に溶解し、 $-64$  に冷却した。 $n$  - ブチルリチウム (ヘキサン中の 1.6M、7 ml) を 30 分間かけて加えた。ナトリウムプロミド (0.6 g) を添加した後、攪拌を  $-64$  で 30 分間続けた。温度を  $-55$  未満に保ちながら、 $m$  - クロロベンジルクロリド (11 g) を加えた。混合物を  $-60$  で 2 時間、 $-10$  でさらに 2 時間攪拌した。続いて反応を水 (100 ml) でクエンチし、濃縮した。水相をクロロホルム ( $3 \times 100$  ml) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、真空下で濃縮して、標記化合物 (22 g ; 82%) を得た。

50

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.4 (s, 9H), 2.9-3.0 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 7.0-7.4 (m, 6H), 8.0(s br, 1H), 8.4 (m, 1 H)

【 0 1 7 8 】

#### 工程 C

上記工程 B の標記化合物 ( 2 1 . 5 g ) をオキシ塩化リン ( 8 0 ml ) に溶解し、5 時間還流した。反応物を濃縮し、5 0 % N a O H 水溶液で中和した。固体を分離し、熱いイソプロパノールで洗浄して、標記化合物 ( 1 0 . 4 g ; 6 3 % ) を得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.9-3.0 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 4H), 7.3-7.4(m, 1 H), 7.4-7.5(m, 1H), 8.5-8.6 (m, 1 H)

【 0 1 7 9 】

#### 工程 D

上記工程 C ( 1 0 g ) の標記化合物をトリフルオロスルホン酸 ( 8 0 ml ) に溶解し、6 0 °C で 1 時間撹拌した。室温で 6 N H C l 水溶液 ( 8 0 ml ) を滴下した。反応物を 1 時間還流し、続いて氷上に注いだ。5 0 % N a O H 水溶液で中性化した後、沈殿物を分離し、水で洗浄し、イソプロパノール/水 ( 3 . 1 ) から再結晶化して、標記化合物を得た。母液を濃縮し、残渣を水及びクロロホルムで洗浄して、標記化合物 ( 9 . 4 g ; 9 4 % ) を得た。

<sup>1</sup>HNMR (MeOD-d<sub>4</sub>) 3.3-3,4 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 8.1-8.2 (m, 2H), 8.7 (d, 1H), 8.9 (d, 1H)

【 0 1 8 0 】

#### 工程 E

上記工程 D の標記化合物 ( 7 0 0 mg ) を M e O H ( 1 0 ml ) に溶解し、0 °C に冷却した。N a B H <sub>4</sub> ( 9 5 mg ) を一度に加えた。混合物を室温に温め、1 時間撹拌した。反応物を 1 N H C l で酸性化し、続いて 1 N N a O H で pH 1 2 にした。混合物を水 ( 1 0 0 ml ) 中に注ぎ、C H C l <sub>3</sub> ( 1 0 0 ml ) で抽出した。有機相を M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、標記化合物 ( 7 0 5 mg ; 1 0 0 % ) を得た。

<sup>1</sup>HNMR (MeOD-d<sub>4</sub>) 3.0-3,4 (m, 4H), 6.1(s, 1H), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 2H), 8.3-8.4 (m, 1H)

【 0 1 8 1 】

#### 工程 F

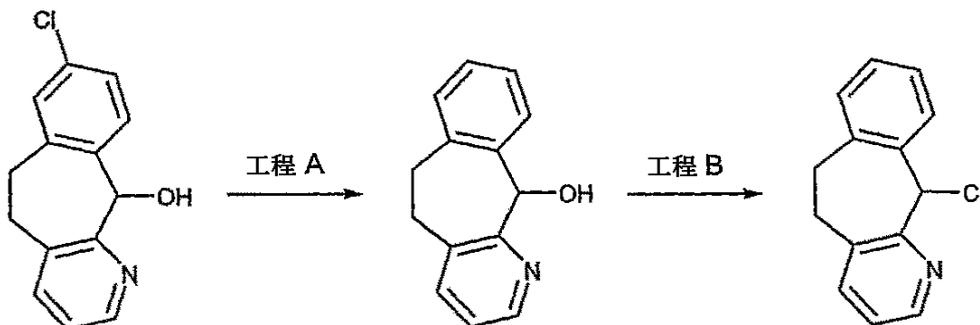
上記工程 E の標記化合物 ( 3 7 0 mg ) をトルエン ( 5 ml ) に溶解し、- 1 5 °C に冷却した。塩化チオニル ( 2 8 6 mg ) をゆっくりと加え、反応物を室温へ戻し、一晩放置した。溶液をトリエチルアミンで中和し、次の工程で直接使用した。

【 0 1 8 2 】

#### 製造例 4

【 0 1 8 3 】

【 化 1 0 0 】



【 0 1 8 4 】

#### 工程 A

製造例 3 工程 E からの標記化合物 ( 2 8 5 mg ) を、エタノール ( 1 0 ml ) に溶解し、 1

10

20

30

40

50

0% Pd/C (100 mg) とギ酸アンモニウム (916 mg) を加えた。混合物を2時間還流した。続いて、反応は水 (20 ml) で処理して、クロロホルム (50 ml) で2回抽出した。合わせた有機相を  $MgSO_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (EtOAc / シクロヘキサン 1 : 4) により精製して、標記化合物 (200 mg ; 82%) を得た。

$^1H$ NMR (MeOD- $d_4$ ) 2.9-3.1 (m, 2H), 3.3-3.6 (m, 2H), 6.3 (s, 1H), 7.0-7.3 (m, 4H), 7.4 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.3 (m, 1H)

【0185】

#### 工程 B

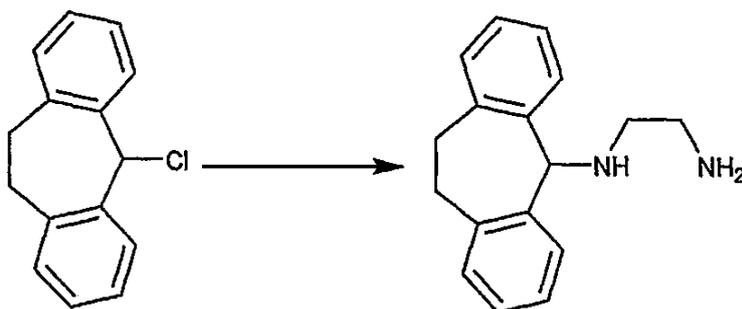
上記工程 A の標記化合物 (200 mg) をトルエン (5 ml) に溶解し、 $-15^\circ C$  に冷却した。塩化チオニル (235 mg) をゆっくりと加え、反応物を室温にし、一晩放置した。液をトリエチルアミンで中和し、直接使用した。

【0186】

#### 製造例 5

【0187】

【化101】



【0188】

市販のエチレンジアミン (30 ml) の冷却した水溶液 (12 ) に、市販のジベンゾスベリルクロリド (3.3 g) を5分以内に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次に  $K_2CO_3$  (5.8 g) を加えた。室温でさらに30分後、混合物を濾過し、塩をエチレンジアミン 5 ml で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を、EtOAc 80 ml、 $H_2O$  20 ml、及び  $NH_4OH$  溶液 (25%) 5 ml に溶解した。有機相を分離し、 $MgSO_4$  で乾燥し、濃縮して標記化合物 (3.4 g ; 93% ;  $MH^+ = 253$ ) を得た。

【0189】

#### 製造例 6 ~ 9

製造例 6 ~ 9 の標記化合物を、下記表に示されているようにクロリド類とアミン類を用いて、製造例 5 に記載されている手順に従って調製した。クロリド類が10分後にアミン類に溶解しない場合は、 $CH_3CN$  又は  $THF$  を清澄な溶液が得られるまで加えた。

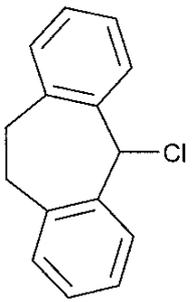
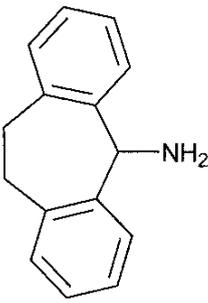
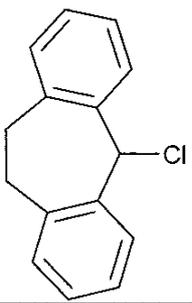
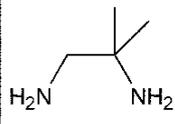
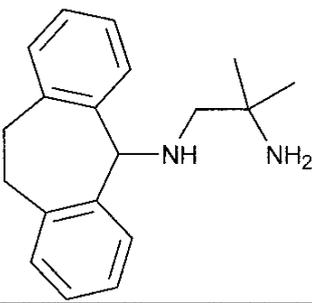
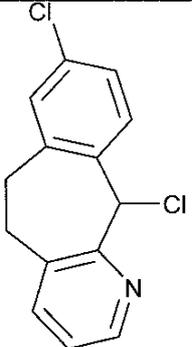
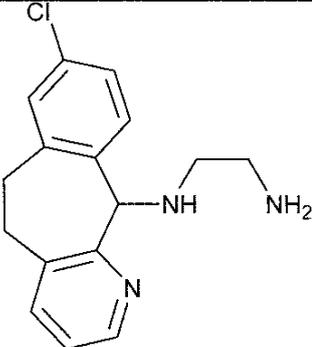
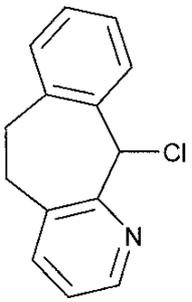
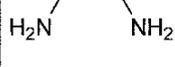
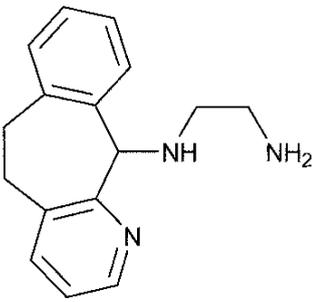
【0190】

10

20

30

【表 1】

製造例	塩化物	アミン	生成物	1. 収率 2. MH <sup>+</sup>
6		NH <sub>4</sub> OH		1. 61 % 2. <sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ) 2.0 (s, 2H), 3.10-3.24 (m, 2H), 3.31-3.45 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 7.10-7.19 (m, 6H), 7.36-7.41 (m, 2H)
7				1. 97 % 2. 281
8				1. 60 % 2. 288
9				1. 78 % 2. <sup>1</sup> H-NMR δ (CD <sub>3</sub> OD) 2.6-2.8 (m, 4H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.3-3.6 (m, 2H), 5.2 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.2-8.3 (m, 1H)

10

20

30

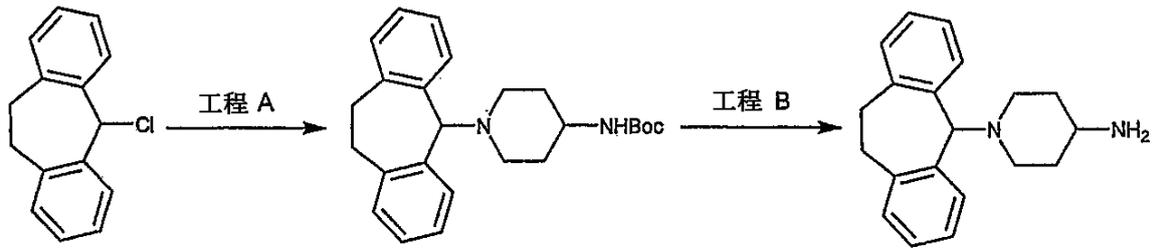
40

【 0 1 9 1 】

製造例 1 0

【 0 1 9 2 】

## 【化102】



## 【0193】

10

## 工程 A

市販のジベンゾスベリルクロリド (300 mg) 及び 4-N-Boc-アミノ-ピペリジン (290 mg) を、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 ml) に懸濁した。10 分後、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (545 mg) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を  $\text{EtOAc}$  (30 ml) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml) で希釈し、有機相を分離し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮して、標記化合物 (460 mg; 89%;  $\text{MH}^+ = 393$ ) を得た。

## 【0194】

## 工程 B

上記工程 A の標記化合物 (460 mg) をジオキサン (20 ml) 中の 4M  $\text{HCl}$  溶液に溶解した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮して、標記化合物 (335 mg; 97%;  $\text{MH}^+ = 293$ ) を得た。

20

## 【0195】

## 製造例 11 ~ 12

製造例 11 及び 12 からの標記化合物を、下記表に示されたクロリド類とアミン類を用いて、製造例 10 に記載された手順に従って調製した。

## 【0196】

## 【表 2】

製造例	塩化物	アミン	生成物	1. 収率 2. $\text{MH}^+$
11				1. 64% 2. 279
12				1. 56% 2. 265

30

40

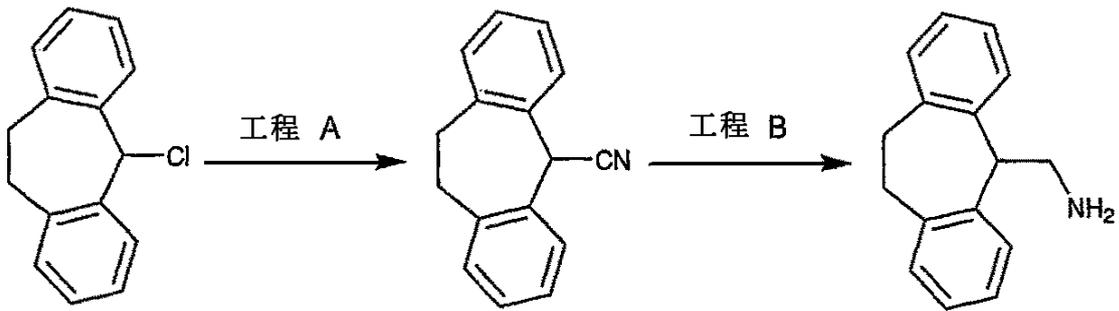
## 【0197】

## 製造例 13

50

【0198】

【化103】



10

【0199】

工程 A

窒素下、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (60 ml) 中の  $\text{AgCN}$  (4.7 g) の懸濁液に、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (60 ml) 及びベンゼン (10 ml) 中の市販のジベンゾスベリルクロリド (6 g) の溶液を室温で加えた。混合物を2時間加熱還流し、室温に冷却し、濾過した。塩を  $\text{CH}_3\text{CN}$  20 ml で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc}$  / シクロヘキサン、1 : 9) により精製して、標記化合物 (5 g ; 87% ;  $\text{MNa}^+ = 242$ ) を得た。

20

【0200】

工程 B

$\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) 中の  $\text{LiAlH}_4$  (360 mg) の懸濁液を、 $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) 中の  $\text{AlCl}_3$  (950 mg) の溶液でゆっくりと処理した。混合物を室温で10分間攪拌し、次に上記工程 A からの標記化合物 (1.03 g) を5分間以内に加えた。混合物を室温で10分間攪拌し、次に8時間還流した。 $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) 及び25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (6 ml) を加えた後、混合物を濾過し、塩を  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) 及び  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml) で洗浄した。有機相を分離し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮して、標記化合物 (157 mg ; 15% ;  $\text{MH}^+ = 224$ ) を得た。

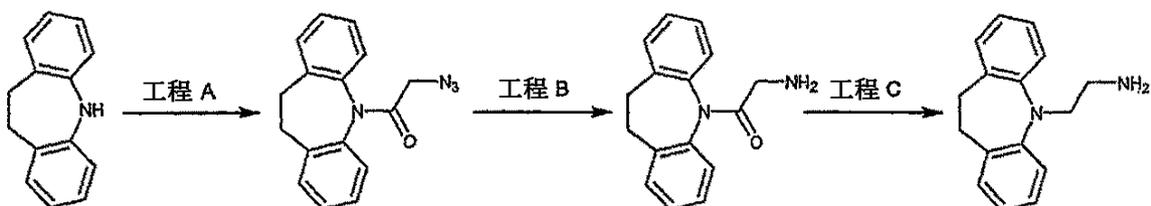
30

【0201】

製造例 14

【0202】

【化104】



40

【0203】

工程 A

トルエン (25 ml) 中の市販のイミノジベンジル (5 g) の溶液に、市販のプロモアセチルブロミド (4.35 ml) を加えた。混合物を2時間30分加熱還流し、冷却し、濃縮した。粗生成物の一部分 (800 mg) を  $\text{DMA}$  (6 ml) に溶解し、 $\text{NaN}_3$  (815 mg) で処理した。混合物を60~70 で一晩加熱し、 $\text{EtOAc}$  (30 ml) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) で希釈した。有機相を分離し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣を  $\text{EtOAc}$  / シクロヘキサン (1 : 9) (2 ml) で処理し、2分間超音波処理し、溶媒をシリンジにより除去した。残渣を乾燥して標記化合物 (483 mg ; 69% ;  $\text{MH}^+ = 279$ ) を得た。

。

50

## 【0204】

## 工程 B

上記工程 A からの標記化合物 (483 mg) を MeOH (25 ml) に溶解し、10% Pd/C (100 mg) を加えた。混合物を 1 時間水素化し、濾過し、MeOH (10 ml) で触媒洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカのクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH、9:1) により精製して、標記化合物 (415 mg; 95%; MH<sup>+</sup> = 253) を得た。

## 【0205】

## 工程 C

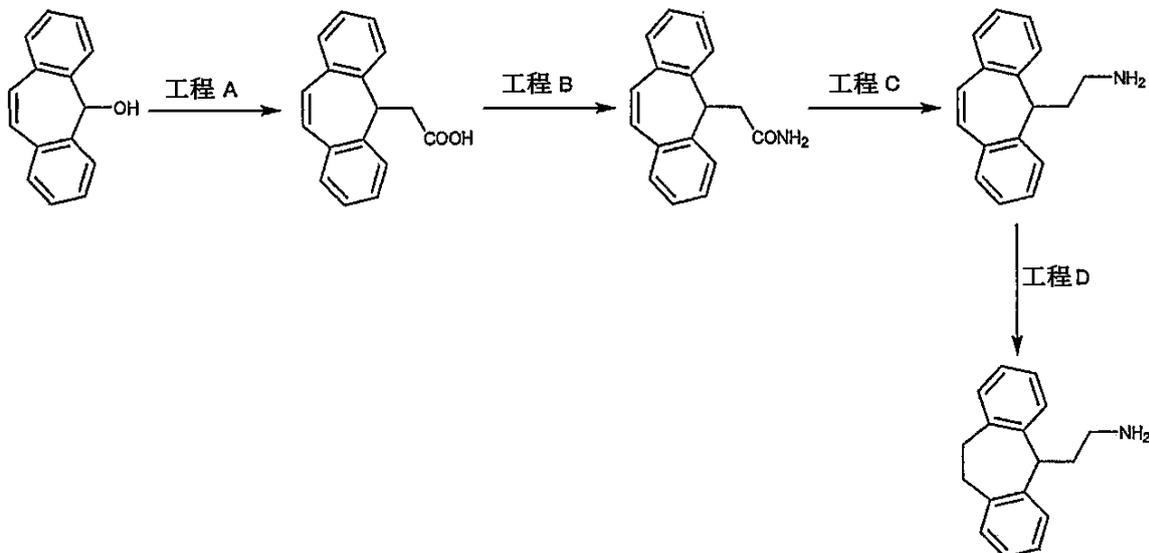
THF (6 ml) 中の LiAlH<sub>4</sub> (242 mg) の懸濁液に、THF (6 ml) 中の上記工程 B からの標記化合物 (322 mg) を加えた。混合物を 2 時間 30 分間加熱還流した。混合物を 0 °C に冷却し、H<sub>2</sub>O (0.3 ml) でクエンチして、15% NH<sub>4</sub>OH 溶液 (0.3 ml) 及び H<sub>2</sub>O (0.8 ml) で希釈した。混合物を室温で 45 分間攪拌し、濾過し、塩を THF (8 ml) で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカのクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH、9:1) により精製して、標記化合物 (79 mg; 26%; MH<sup>+</sup> = 239) を得た。

## 【0206】

## 製造例 15

## 【0207】

## 【化105】



## 【0208】

## 工程 A

市販のジベンゾスベレノール (1.5 g) とマロン酸 (830 mg) の混合物を、160 ~ 170 °C で 2 時間加熱した。H<sub>2</sub>O (5 ml) と 0.1 M HCl (5 ml) の混合物を加え、混合物を室温に冷却した。混合物を EtOAc (100 ml) と H<sub>2</sub>O (10 ml) で希釈し、有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/アセトン、98:2 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/アセトン、9:1) により精製し、標記化合物 (775 mg; 43%; MNa<sup>+</sup> = 273) を得た。

## 【0209】

## 工程 B

THF (20 ml) 中の上記工程 A からの標記化合物 (775 mg) とトリエチルアミン (0.59 ml) の混合物を、-40 °C に冷却し、イソブチルクロロホルマーで処理した。-40 °C で 1 時間攪拌した後、混合物を濾過し、塩を THF (5 ml) で洗浄した。次に濾液を 25% NH<sub>4</sub>OH (15 ml) で 1 時間 30 分間 0 °C にて処理した。混合物を EtOAc

c (60 ml) で希釈し、有機相を分離し、 $MgSO_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣を  $CHCl_3$  (1.5 ml) で処理し、溶媒をシリンジにより除去し、残渣を乾燥して、標記化合物 (677 mg; 88%;  $MH^+ = 250$ ) を得た。

【0210】

#### 工程 C

THF (15 ml) 中の  $LiAlH_4$  (513 mg) の懸濁液に、THF (25 ml) 中の上記工程 B からの標記化合物 (677 mg) の溶液を加えた。混合物を 2 時間加熱還流した。混合物を 0 に冷却し、 $H_2O$  (0.65 ml) でクエンチし、4M NaOH 溶液 (2.5 ml) で希釈した。混合物を室温で 45 分間攪拌し、濾過し、塩を THF (15 ml) で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $CH_2Cl_2 / MeOH$ , 9 : 1) により精製して、標記化合物 (560 mg; 88%;  $MH^+ = 236$ ) を得た。

10

【0211】

#### 工程 D

上記工程 C からの標記化合物 (350 mg) を  $MeOH$  (15 ml) に溶解し、10% Pd/C (300 mg) 及び 1M HCl (1.5 ml) を加えた。混合物を一晩水素化し、濾過し、 $MeOH$  (10 ml) で触媒洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を  $EtOAc$  (30 ml) 及び飽和  $NaHCO_3$  (10 ml) に溶解した。有機相を分離し、水相を  $EtOAc$  (20 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $MgSO_4$  で乾燥し、濃縮して、標記化合物 (232 mg; 66%;  $MH^+ = 238$ ) を得た。

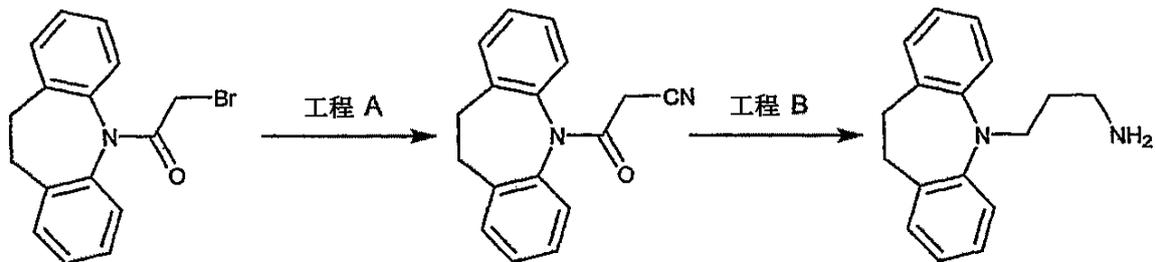
【0212】

20

#### 製造例 16

【0213】

【化106】



30

【0214】

#### 工程 A

製造例 14 工程 A からの中間体 (1 g) を DMA (6 ml) に溶解し、 $NaCN$  (368 mg) で処理した。混合物を 60 ~ 70 で一晩加熱し、 $EtOAc$  (50 ml) 及び  $H_2O$  (15 ml) で希釈した。有機相を分離し、 $MgSO_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $CH_2Cl_2 / アセトン$ , 98 : 2) により精製して、標記化合物 (282 mg; 34%;  $MH^+ = 263$ ) を得た。

【0215】

#### 工程 B

THF (6 ml) 中の  $LiAlH_4$  (123 mg) の懸濁液に、THF (6 ml) 中の上記工程 A からの標記化合物 (282 mg) の溶液を加えた。混合物を 50 で 2 時間加熱し、0 に冷却し、 $H_2O$  (0.2 ml) 及び 4M NaOH (0.8 ml) で処理した。混合物を室温で 45 分間攪拌し、 $MgSO_4$  で処理し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $CH_2Cl_2 / MeOH$ , 95 : 5  $CH_2Cl_2 / MeOH$ , 9 : 1) により精製して、標記化合物 (32 mg; 12%;  $MH^+ = 253$ ) を得た。

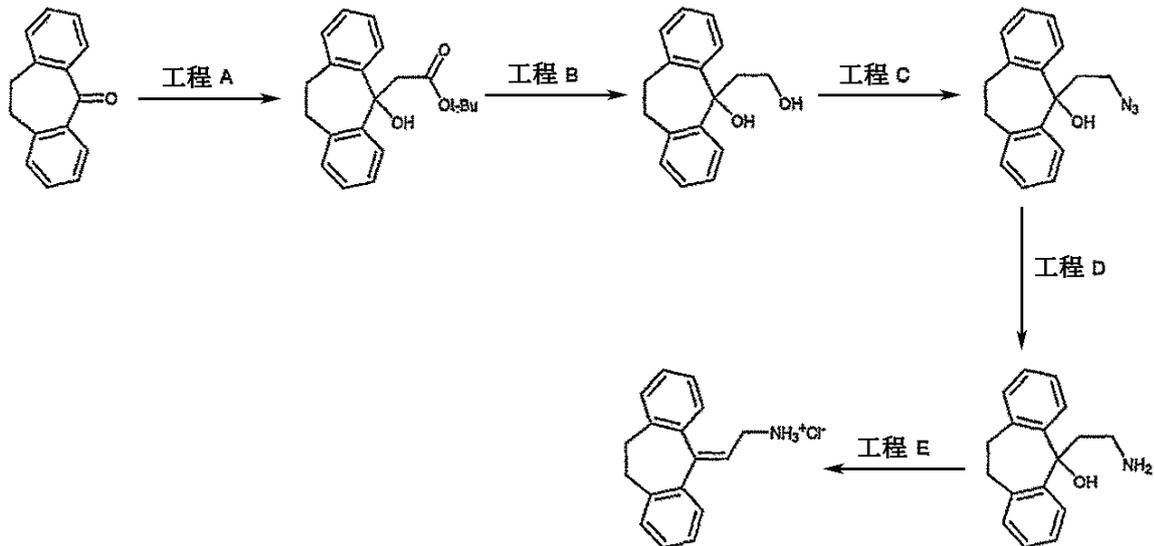
【0216】

40

#### 製造例 17

【0217】

## 【化107】



10

## 【0218】

## 工程A

Et<sub>2</sub>O (7 ml) 中のマグネシウム (701 mg) の懸濁液に、エチルブロミド (2.15 ml) をゆっくりと加えた。グリニヤール試薬が形成された後、混合物を 5 に冷却し、Et<sub>2</sub>O (5 ml) 中のジエチルアミン (3 ml) の溶液をゆっくりと加えた。混合物を 30 分間還流し、5 に冷却し、Et<sub>2</sub>O (15 ml) 中の市販のジベンゾスベロン (3 g) と tert-ブチルアセテート (1.95 ml) の混合物で処理した。混合物を 2 時間加熱還流し、室温に冷却し、過剰量の NH<sub>4</sub>Cl を含む氷水上へ注いだ。混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 ml) で抽出し、有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (EtOAc / シクロヘキサン、1 : 9) により精製して、標記化合物 (3.5 g ; 75% ; MNa<sup>+</sup> = 347) を得た。

20

## 【0219】

## 工程B

THF (12 ml) 中の LiAlH<sub>4</sub> (346 mg) の懸濁液に、THF (12 ml) 中の上記工程 A からの標記化合物 (2 g) の溶液を加えた。混合物を 2 時間加熱還流し、0 に冷却し、4M NaOH (4.5 ml) で処理した。混合物を室温で 45 分間攪拌して、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、EtOAc (100 ml)、H<sub>2</sub>O (10 ml) 及び飽和 NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) に溶解した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (EtOAc / シクロヘキサン、3 : 7) により精製して、標記化合物 (937 mg ; 60% ; MNa<sup>+</sup> = 277) を得た。

30

## 【0220】

## 工程C

上記工程 B からの標記化合物 (937 mg) をベンゼン (1.5 ml) 及びピリジン (1.5 ml) に溶解した。混合物を 5 に冷却し、ベンゼン (1.5 ml) 中の p-塩化トシルの溶液で処理した。混合物を室温で 7 時間攪拌し、EtOAc (40 ml) で希釈し、0.1 M HCl (10 ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) 及びブライン (10 ml) で洗浄した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥して、濃縮した。粗中間体を DMA (9 ml) に溶解し、NaN<sub>3</sub> (1.2 g) で処理した。混合物を 70 で一晩加熱し、DMA を除去した。残渣を、

40

EtOAc (50 ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 ml)、及びブライン (10 ml) に溶解した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (EtOAc / シクロヘキサン、1 : 4) により精製して、標記化合物 (704 mg ; 68% ; MNa<sup>+</sup> = 302) を得た。

## 【0221】

50

工程 D

上記工程 C からの標記化合物 (200 mg) を MeOH (8 ml) に溶解し、10% Pd/C (40 mg) を加えた。混合物を 1 時間 30 分間水素化し、濾過し、触媒を MeOH (10 ml) で洗浄した。濾液を濃縮して、標記化合物 (175 mg; 96%;  $MH^+ = 254$ ) を得た。

【0222】

工程 E

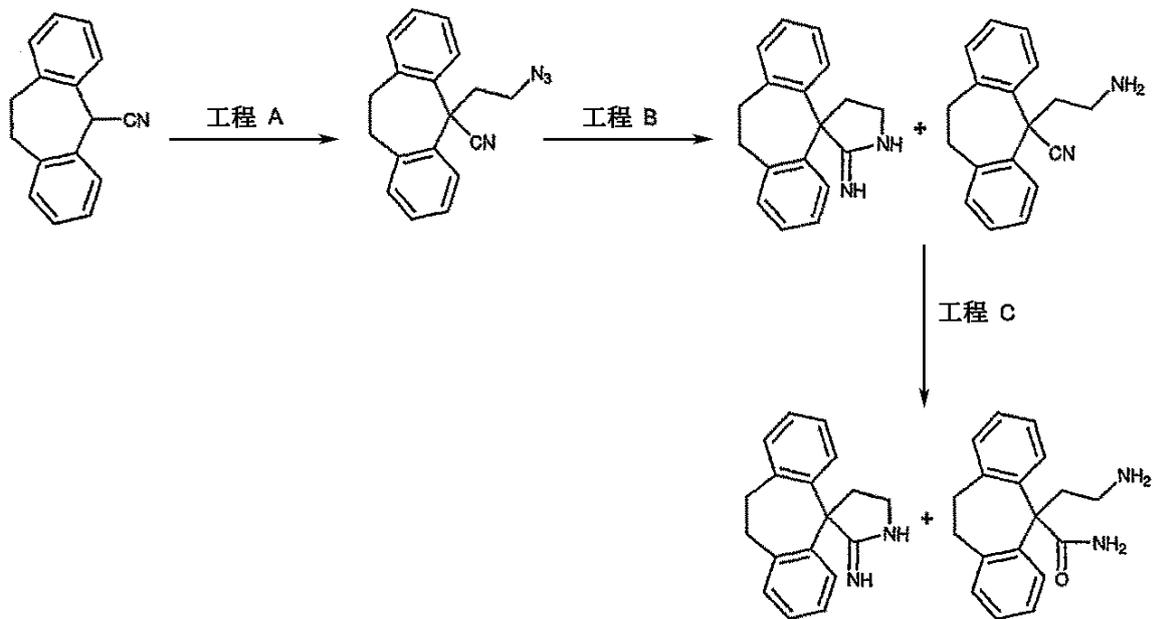
上記工程 D からの標記化合物 (75 mg) を EtOH (1 ml) に溶解し、ジオキサン (1 ml) 中の 4M HCl 溶液を加えた。混合物を室温で 12 時間攪拌し、濃縮した。残渣を、EtOAc (20 ml) 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) に溶解した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、標記化合物 (67 mg; 96%;  $M^+ - NH_3 = 219$ ) を得た。

【0223】

製造例 18

【0224】

【化108】



【0225】

工程 A

製造例 13 工程 A からの標記化合物 (1.1 g) を THF (5 ml) に溶解し、THF (5 ml) 中の NaH (132 mg) の懸濁液を加えた。混合物を 1 時間加熱還流し、室温に冷却し、THF (1 ml) 中の 1,2-ジブロモエタン (0.9 ml) で処理した。混合物を 4 時間加熱還流し、室温に冷却し、濾過した。塩を THF (5 ml) で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を DMA (12 ml) に溶解し、NaN<sub>3</sub> (1.6 g) で処理した。混合物を 60 ~ 70 °C で一晩加熱し、DMA を除去した。残渣を EtOAc (40 ml) 及び H<sub>2</sub>O (10 ml) に溶解し、有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (EtOAc / シクロヘキサン、1 : 9) により精製して、標記化合物 (1.14 g; 78%;  $MH^+ = 289$ ) を得た。

【0226】

工程 B

記工程 A からの標記化合物 (510 mg) を MeOH (20 ml) に溶解し、10% Pd/C (150 mg) 及び 2M HCl (0.9 ml) を加えた。混合物を 1 時間 30 分間水素化し、濾過し、MeOH (10 ml) で触媒洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカのクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH、95 : 5 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH、4 : 1) に

10

20

30

40

50

より精製して、標記化合物と環状アミジンの混合物 (450 mg; 96%;  $MH^+ = 263$ ) を得た。

【0227】

#### 工程 C

上記工程 B からの標記化合物 (350 mg) を 57%  $H_2SO_4$  2 ml で処理した。混合物を 100 度で 3 時間加熱し、室温に冷却し、 $H_2O$  (10 ml) で希釈した。混合物を 10%  $NaOH$  を加えてアルカリ性 (pH 約 11) にし、 $EtOAc$  (3 x 30 ml) で抽出した。有機相を  $MgSO_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $CH_2Cl_2 / MeOH$ , 9:1) により精製して、標記化合物と環状アミジンの混合物 (223 mg; 60%;  $MH^+ = 281$ ) を得た。

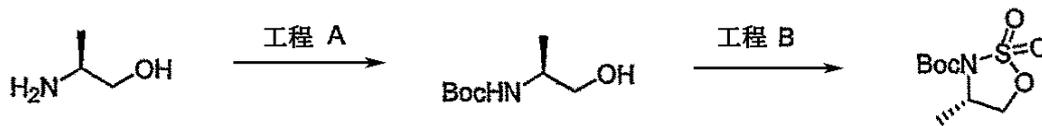
10

【0228】

#### 製造例 19

【0229】

【化109】



【0230】

20

#### 工程 A

市販の (S)-2-アミノプロパン-1-オール (2.0 g) を  $CH_2Cl_2$  (20 ml) に溶解し、 $Boc_2O$  (6.4 g) を加えた。室温で 4 時間攪拌した後、溶媒を除去して、標記化合物 (4.7 g, 99%) を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 1.10 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.40 (s, 1H), 3.45-3.70 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 1H), 4.80 (s, 1H).

【0231】

#### 工程 B

イミダゾール (4.1 g) を  $CH_2Cl_2$  (50 ml) に溶解し、0 度 に冷却した。 $CH_2Cl_2$  (10 ml) に溶解した塩化チオニル (1.3 ml) を滴下し、得られた懸濁液を室温まで温めた。攪拌を室温で 1 時間続け、次に混合物を -78 度 に冷却した。 $CH_2Cl_2$  (50 ml) 中の上記工程 A からの標記化合物 (1.8 g) の溶液を、1 時間かけて加え、得られた混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾過助剤を  $CH_2Cl_2$  で十分に洗浄した。有機相を  $CH_2Cl_2$  で希釈し、水及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、濾過して、約 100 ml の容量まで濃縮した。

30

【0232】

水 (100 ml) 中の  $NaIO_4$  (4.3 g) の溶液を加え、混合物を 0 度 に冷却し、 $Ru(IV)O_2$  水和物 (150 mg) を加え、黒色の懸濁液を 0 度 で 2 時間攪拌した。次にそれを室温に温め、一晩攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を  $CH_2Cl_2$  で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過した。濾液を活性炭 (2 g) で 30 分間処理することにより、微量のルテニウムを除去した。混合物を再度濾過し、蒸発して、標記化合物 (1.5 g, 63%) を得た。

40

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 1.45 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 4.14 (dd, 1H), 4.29-4.42 (m, 1H), 4.61 (dd, 1H).

#### 製造例 20

【0233】

製造例 20 からの標記化合物は、下記表に示されているアミノアルコールを使用して製造例 19 に記載されている手順に従い調製した。

【0234】

【表 3】

製造例	アミノアルコール	生成物	1. 収率 2. <sup>1</sup> H-NMR
20			1. 69% 2. <sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.45 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 4.14 (dd, 1H), 4.29-4.42 (m, 1H), 4.61 (dd, 1H).

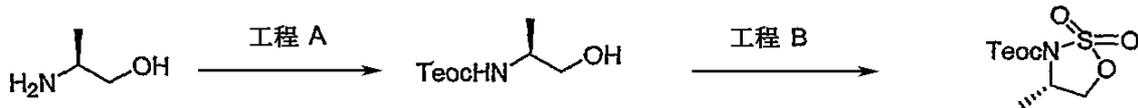
10

【 0 2 3 5 】

製造例 2 1

【 0 2 3 6 】

【 化 1 1 0 】



【 0 2 3 7 】

工程 A

水 (200 ml) 中の市販の 2 - ( S ) - アミノプロパノール ( 17 . 4 g ) の攪拌した溶液に、ジオキサン ( 200 ml ) 中のトリエチルアミン ( 32 ml ) 溶液を加えた。その溶液に市販の 1 - [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ - カルボニルオキシ ] ピロリジン - 2 , 5 - ジオン ( 60 g ) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次に水 ( 200 ml ) で希釈し、1 N H C l で酸性化して、E t <sub>2</sub> O ( 2 × 500 ml ) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、蒸発して、標記化合物 ( 44 . 2 g ; 87 % ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.02 (s, 9H), 0.90-1.05 (m, 2H), 1.20 (d, 3H), 2.80 (br s, 1H), 3.40-3.80 (m, 3H), 4.10-4.20 (m, 2H), 4.85 (s, 1H).

【 0 2 3 8 】

工程 B

イミダゾール ( 96 g ) を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1200 ml ) に溶解し、0 に冷却した。塩化チオニル ( 30 . 8 ml ) を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 600 ml ) で希釈し、滴下した。得られた懸濁液を室温に温めた。攪拌を室温で1時間続け、次に混合物を - 78 に冷却した。C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1200 ml ) 中の上記工程 A からの標記化合物 ( 44 . 2 g ) の溶液を1時間かけて加え、得られた混合物を室温に温め、一晩攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾過助剤を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> でよく洗浄した。有機相を水 ( 2 × 700 ml ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過して、約 1000 ml の容量まで濃縮した。

【 0 2 3 9 】

水 ( 1000 ml ) 中の N a I O <sub>4</sub> ( 100 g ) の溶液を加え、混合物を 0 に冷却した。R u O <sub>2</sub> × H <sub>2</sub> O ( 1 g ) を加え、黒色の懸濁液を 0 で 2 時間攪拌した。次にそれを室温まで温め、一晩攪拌した。相を分離し、有機相を顆粒状の活性炭 ( 約 20 g ) で処理した。混合物を約 1 時間攪拌し、セライトで濾過し、濾液を M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発して、標記化合物 ( 50 . 7 g 、 89 % ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.02 (s, 9H), 1.00-1.15 (m, 2H), 1.50 (d, 3H), 4.15 (dd, 1H), 4.35-4.45 (m, 3H), 4.65 (dd, 1H).

【 0 2 4 0 】

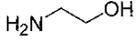
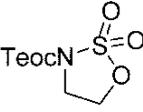
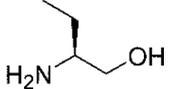
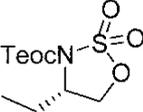
製造例 2 2 ~ 2 3

製造例 2 1 に記載されている同様な手順に従うが、アミノアルコールは下記表に示されているものを使用して、標記化合物を得た。

50

【 0 2 4 1 】

【 表 4 】

製造例	アミノアルコール	生成物	1. 収率 2. <sup>1</sup> H-NMR
22			1. 58% 2. <sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 0.02 (s, 9H), 1.00-1.15 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.25-4.40 (m, 2H), 4.55-4.65 (m, 2H).
23			1. 32% (M + Na) <sup>+</sup> = 318

10

【 0 2 4 2 】

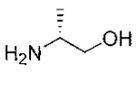
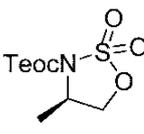
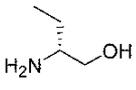
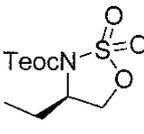
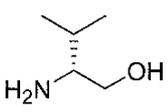
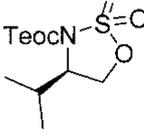
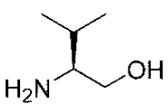
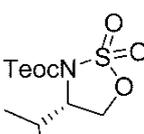
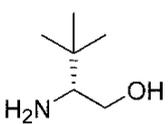
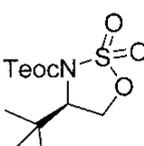
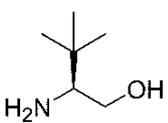
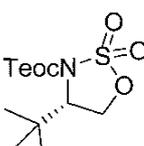
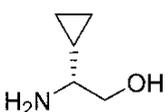
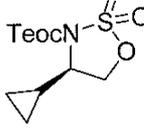
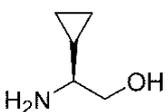
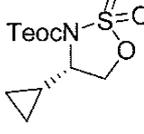
製造例 2 4 ~ 4 6

製造例 2 1 に記載されている手順と同様な手順に従うが、アミノアルコールは下記表に示されているものを使用すれば、所望の生成物を得ることができる。

20

【 0 2 4 3 】

【表 5】

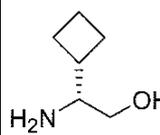
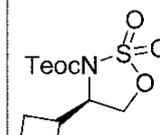
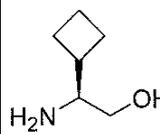
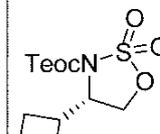
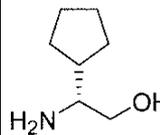
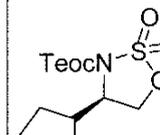
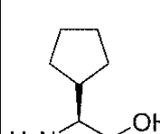
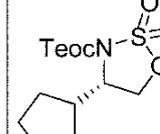
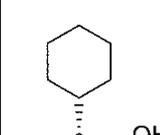
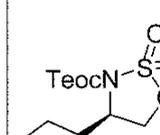
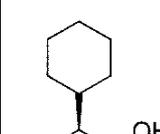
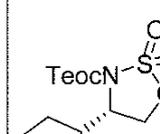
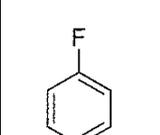
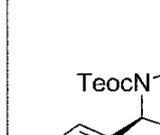
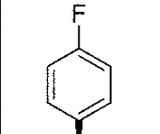
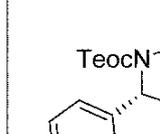
製造例	アミノアルコール	生成物
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		

10

20

30

40

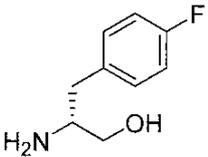
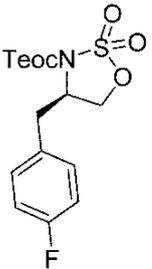
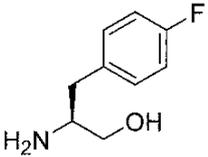
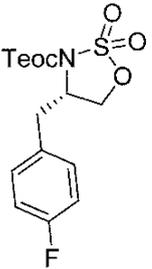
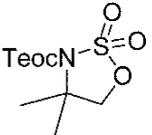
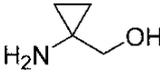
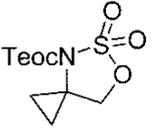
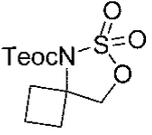
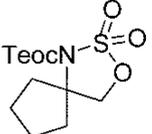
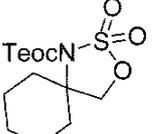
32	 <chem>C[C@H](CO)N</chem>	 <chem>C[C@H](CO)N(S(=O)(=O)OC1CC1)C2CC2</chem>
33	 <chem>C[C@@H](CO)N</chem>	 <chem>C[C@@H](CO)N(S(=O)(=O)OC1CC1)C2CC2</chem>
34	 <chem>C[C@H](CO)N</chem>	 <chem>C[C@H](CO)N(S(=O)(=O)OC1CCCC1)C2CC1CC2</chem>
35	 <chem>C[C@@H](CO)N</chem>	 <chem>C[C@@H](CO)N(S(=O)(=O)OC1CCCC1)C2CC1CC2</chem>
36	 <chem>C[C@H](CO)N</chem>	 <chem>C[C@H](CO)N(S(=O)(=O)OC1CCCCC1)C2CC1CCC2</chem>
37	 <chem>C[C@@H](CO)N</chem>	 <chem>C[C@@H](CO)N(S(=O)(=O)OC1CCCCC1)C2CC1CCC2</chem>
38	 <chem>C[C@H](CO)N</chem>	 <chem>C[C@H](CO)N(S(=O)(=O)OC1=CC=C(C=C1)F)C2=CC=C(C=C2)F</chem>
39	 <chem>C[C@@H](CO)N</chem>	 <chem>C[C@@H](CO)N(S(=O)(=O)OC1=CC=C(C=C1)F)C2=CC=C(C=C2)F</chem>

10

20

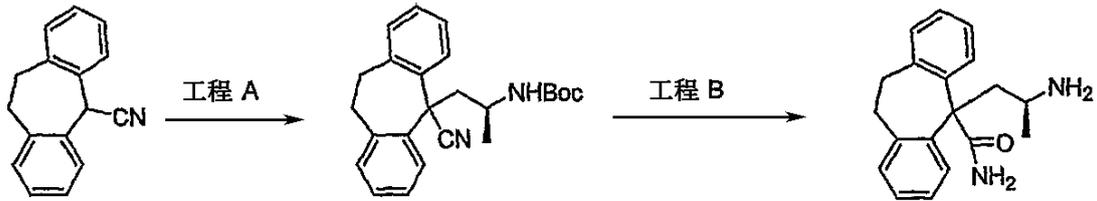
30

40

40			
41			10
42			20
43			
44			30
45			
46			40

【 0 2 4 4 】  
 製造例 4 7  
 【 0 2 4 5 】

## 【化 1 1 1】



## 【 0 2 4 6】

## 工程 A

THF (10 ml) 中の NaH (132 mg) の懸濁液を、THF (20 ml) 中の製造例 13 工程 A (1.1 g) の溶液に加え、60 °C で 1 時間加熱した。次に混合物を 0 °C に冷却し、THF (10 ml) 中の製造例 19 (1.2 g) の溶液を加えた。懸濁液を 60 °C で 4 時間加熱し、次に酢酸エチルで希釈した。有機相を、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 4) に付して、標記化合物 (1.7 g、90%、MH<sup>+</sup> = 377) を得た。

## 【 0 2 4 7】

## 工程 B

上記工程 A からの標記化合物 (1.5 g) を 57% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> に溶解し、その溶液を 100 °C で 2 時間加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を廃棄し、水相が pH > 8 になるまで、50% KOH 水溶液を加えた。水相を酢酸エチル (2 × 75 ml) で抽出した。有機相を、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥して、蒸発して、標記化合物 (600 mg、53%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (d, 3H), 1.82 (s, 2H), 2.37-2.58 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.18 (s, 4H), 5.60 (s, 2H), 7.08-7.24 (m, 6H), 7.40-7.48 (m, 2H).

## 【 0 2 4 8】

## 製造例 48

製造例 47 に記載されている手順に従い、下記表に示されているように製造例 20 からのスルファミダートを使用して、標記化合物を調製した。

## 【 0 2 4 9】

## 【表 6】

製造例	ニトリル	スルファミダート	生成物	1. 収率 2. <sup>1</sup> H-NMR
48				1. 80% 2. <sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 0.95 (d, 3H), 1.82 (s, 2H), 2.37- 2.58 (m, 2H), 2.82- 2.92 (m, 1H), 3.18 (s, 4H), 5.60 (s, 2H), 7.08- 7.24 (m, 6H), 7.40- 7.48 (m, 2H).

## 【 0 2 5 0】

## 製造例 49

10

20

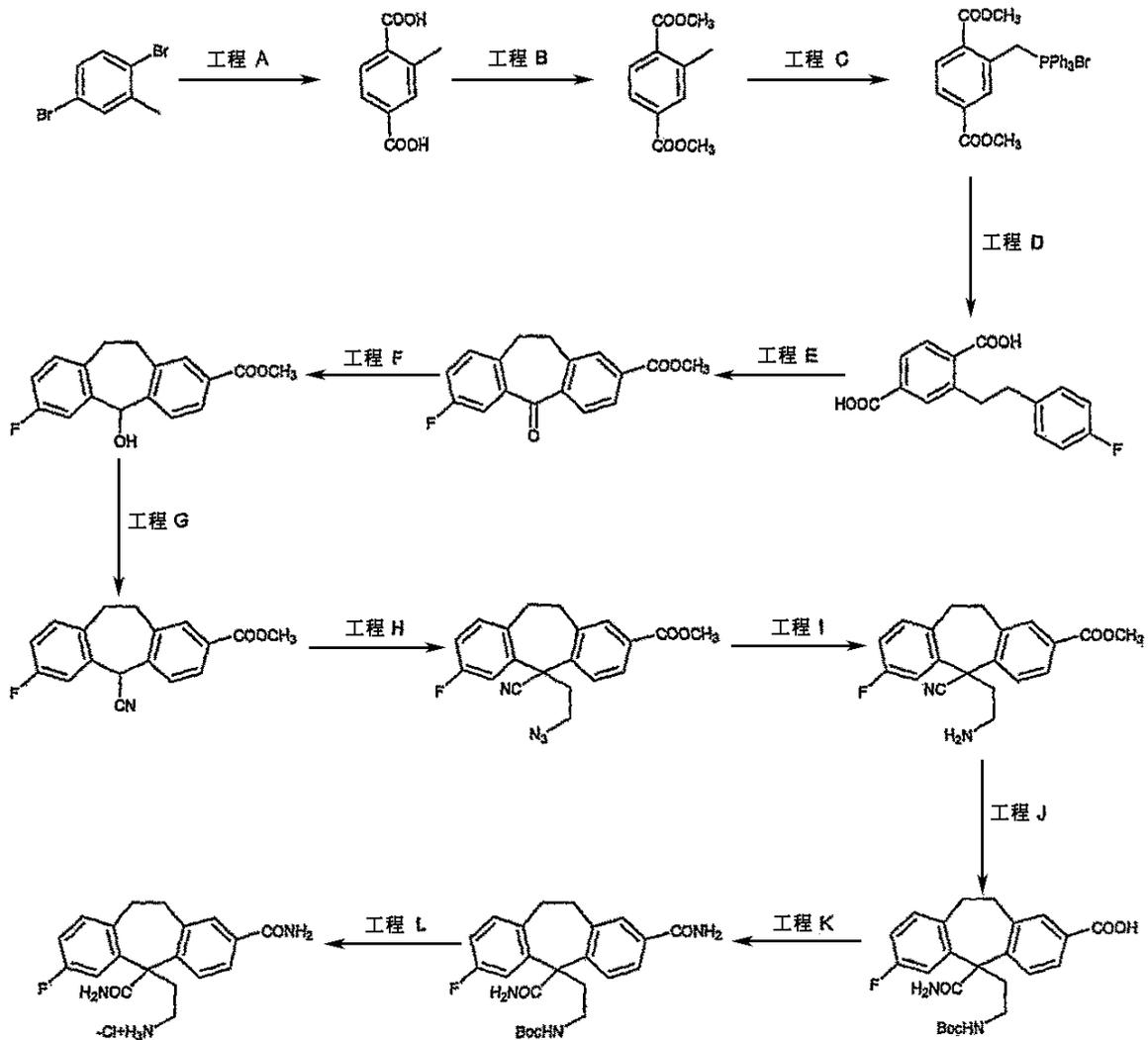
30

40

50

【 0 2 5 1 】

【 化 1 1 2 】



10

20

30

【 0 2 5 2 】

工程 A

市販の 2,5-ジブロモトルエン (8.28 ml) をヘキサン (90 ml) に溶解し、ヘキサン (160 ml) 中の 1.6 M プチルリチウム溶液で処理した。混合物を 60 °C で 20 時間加熱し、室温に冷却し、Et<sub>2</sub>O (750 ml) 中のドライアイス混合物に注いだ。混合物を室温に温め、濾過し、沈殿物を Et<sub>2</sub>O 90 ml で洗浄した。沈殿物を氷酢酸 140 ml で滴定して、標記化合物 (10 g; 92%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.58 (s, 3H), 7.80-7.90 (m, 3H)

【 0 2 5 3 】

工程 B

上記工程 A からの標記化合物 (13 g) を MeOH (300 ml) に懸濁し、塩化チオニル (15.7 ml) でゆっくりと処理した。混合物を 2 時間加熱還流して、清澄な溶液とした。溶媒を濃縮して、標記化合物 (13.3 g; 88%; MH<sup>+</sup> = 209) を得た。

【 0 2 5 4 】

工程 C

上記工程 B からの標記化合物 (13.3 g) を CCl<sub>4</sub> (500 ml) に溶解し、市販の N-プロモスクシンイミド (10.7 g) を加えた。混合物を 80 °C に加熱し、市販の AIBN (327 mg) を加えた。次に混合物を 100 W 電球で照射し、100 ~ 105 °C で 2 時間 30 分間加熱した。冷却した混合物を濾過し、沈殿物を CCl<sub>4</sub> 50 ml で洗浄し

40

50

た。濾液を濃縮し、残渣を $\text{CH}_3\text{CN}$  (180 ml) に溶解した。混合物をトリフェニルホスフィン (16 g) で処理し、3時間加熱還流した。混合物を約100 mlまで濃縮し、 $\text{Et}_2\text{O}$  (500 ml) を加えた。混合物を室温で30分間放置し、濾過し、沈殿物を $\text{Et}_2\text{O}$  (30 ml) で洗浄して、標記化合物 (20 g ; 57%) を得た。

【0255】

#### 工程 D

上記工程 C からの標記化合物 (20 g) を $\text{CH}_3\text{CN}$  (160 ml) に懸濁し、市販の4-フルオロベンズアルデヒド (5.4 ml) を加えた。次に混合物を市販の DBN (10 ml) で処理し、100 で1時間加熱した。混合物をその容量の半分まで濃縮し、 $\text{H}_2\text{O}$  (150 ml) 中に注いだ。混合物を $\text{EtOAc}$  (2 x 150 ml) で抽出し、有機相を5%  $\text{HCl}$  (2 x 75 ml) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣を $\text{H}_2\text{O}$  (240 ml) 及び $\text{MeOH}$  (20 ml) に懸濁し、 $\text{KOH}$  (20 g) を加えた。混合物を100 で16時間加熱し、室温に冷却し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 75 ml) で洗浄した。水相を濃 $\text{HCl}$  を加えて酸性化 (pH 約1) し、濾過し、沈殿物を $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) で洗浄し、空気乾燥した。残渣を $\text{MeOH}$  (900 ml) に溶解し、10%  $\text{Pd/C}$  (1.5 g) を加えた。混合物を1時間水素化し、濾過し、触媒を $\text{MeOH}$  (50 ml) で洗浄し、濃縮して、標記化合物 (8.6 g ; 82% ;  $\text{MH}^+ = 289$ ) を得た。

【0256】

#### 工程 E

上記工程 D からの標記化合物 (1.44 g) をスルホラン (9 ml) に懸濁し、ポリリン酸 (30 g) で処理した。混合物を $\text{N}_2$  下、170 ~ 175 で3時間加熱し、氷水 (150 ml) 上に注いだ。混合物を室温で1時間攪拌し、 $\text{EtOAc}$  (2 x 150 ml) で抽出し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣を $\text{MeOH}$  (20 ml) に溶解し、塩化チオニル (1 ml) で処理した。混合物を1時間加熱還流し、濃縮した。残渣を $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) に溶解し、飽和 $\text{NaHCO}_3$  (30 ml) 及びブライン (30 ml) で洗浄した。有機相を分離し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製して、標記化合物 (960 mg ; 67% ;  $\text{MH}^+ = 285$ ) を得た。

【0257】

#### 工程 F

工程 E からの標記化合物 (1420 mg) を $\text{CHCl}_3$  (20 ml) 及び $\text{MeOH}$  (20 ml) に溶解し、 $\text{NaBH}_4$  (230 mg) で処理した。混合物を室温で1時間攪拌し、氷水 (150 ml) 上に注いだ。混合物を $\text{EtOAc}$  (2 x 150 ml) で抽出し、有機相を $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮して、標記化合物 (1420 mg ; 99%、 $\text{M}^+ + \text{Na} = 309$ ) を得た。

【0258】

#### 工程 G

上記工程 F からの標記化合物 (1420 mg) を $\text{THF}$  (20 ml) に溶解し、塩化チオニル (0.91 ml) で処理した。混合物を室温で16時間攪拌し、加熱せずに濃縮した。残渣を $\text{CH}_3\text{CN}$  (17 ml) に溶解し、 $\text{AgCN}$  (785 mg) で処理した。混合物を90 で2時間30分間加熱し、濾過し、塩を $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 ml) で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製して、標記化合物 (1160 mg ; 79% ;  $\text{MH}^+ = 296$ ) を得た。

【0259】

#### 工程 H

上記工程 G からの標記化合物 (1327 mg) を脱ガスした $\text{THF}$  (15 ml) に溶解し、脱ガスした $\text{THF}$  (5 ml) 中の $\text{NaH}$  (119 mg) の懸濁液に加えた。混合物を90 で1時間15分間加熱し、室温に冷却した。次に混合物を $\text{THF}$  (1 ml) 中の1,2-ジプロモエタン (0.81 ml) で処理し、混合物を90 で4時間30分間加熱した。混合物を室温に冷却し、 $\text{EtOAc}$  100 ml、ブライン 10 ml 及び飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  10 ml で希釈した。有機相を分離し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣を $\text{DMA}$  (10 ml) に溶

10

20

30

40

50

解し、 $\text{NaN}_3$  (720 mg) で処理した。混合物を  $60^\circ\text{C}$  で16時間加熱し、 $\text{EtOAc}$  (100 ml) 及びブライン (15 ml) で希釈した。有機相を分離し、 $0.1\text{M HCl}$  (15 ml) 及びブライン (15 ml) で洗浄した。有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮し、残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc}$  / シクロヘキサン、1 : 4) により精製して、標記化合物 (931 mg; 57%;  $\text{MH}^+ = 365$ ) を得た。

【0260】

#### 工程 I

上記工程 H からの標記化合物 (1050 mg) を  $\text{MeOH}$  (40 ml) に溶解した。混合物を濃  $\text{HCl}$  (0.25 ml) 及び  $10\% \text{Pd/C}$  (250 mg) で処理した。混合物を1時間水素化し、濾過し、触媒を  $\text{MeOH}$  (20 ml) で洗浄した。濾液を濃縮して、標記化合物と環状アミジンの混合物を9 : 1の比 (950 mg; 97%;  $\text{MH}^+ = 339$ ) で得た。

10

【0261】

#### 工程 J

上記工程 I からの標記化合物 (950 mg) を  $57\% \text{H}_2\text{SO}_4$  (5 ml) で処理し、 $\text{N}_2$  下、 $90^\circ\text{C}$  で3時間加熱した。混合物を冷却し、 $\text{H}_2\text{O}$  (80 ml) で希釈し、 $50\% \text{NaOH}$  を加えてアルカリ性 ( $\text{pH}$  約10) にした。混合物を  $50\% \text{NaOH}$  で洗浄し、水相をジオキサン (40 ml) で希釈した。混合物を過剰の  $\text{Boc}_2\text{O}$  で処理し、 $\text{pH}$  を約10.0に保ち室温で16時間撹拌した。混合物を  $1\text{M HCl}$  を加えて  $\text{pH}$  を約4.0まで酸性化し、 $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 150\text{ml}$ ) で抽出した。有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣を環状アミジン副生成物を溶離してシリカのクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ 、9 : 1) により精製し、続いて  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  (4 : 1) により、標記化合物 (282 mg、23%;  $\text{MNa}^+ = 465$ ) を得た。

20

【0262】

#### 工程 K

上記工程 J からの標記化合物 (135 mg) を  $\text{THF}$  (6 ml) 及びエチルアミン (0.056 ml) に溶解した。混合物を  $-40^\circ\text{C}$  に冷却し、クロロギ酸エチル (0.031 ml) で処理した。混合物を  $-40^\circ\text{C}$  で1時間撹拌し、 $\text{THF}$  4 ml で希釈し、 $33\% \text{アンモニア}$  水溶液 (10 ml) で  $0^\circ\text{C}$  にて処理した。混合物を  $0^\circ\text{C}$  で1時間撹拌し、次に室温で1時間撹拌した。混合物を  $\text{EtOAc}$  (80 ml) で希釈し、ブライン (25 ml)、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 ml) 及びブライン (25 ml) で洗浄した。有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ 、9 : 1) により精製して、標記化合物 (97 mg、72%、 $\text{MNa}^+ = 464$ ) を得た。

30

【0263】

#### 工程 L

上記工程 K からの標記化合物 (94 mg) をジオキサン (2.5 ml) 中の  $4\text{M HCl}$  溶液で処理し、フラスコを30分間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を  $\text{H}_2\text{O}$  5 ml に溶解した。混合物を  $\text{Millex VV}$  ( $0.1 \mu\text{M}$ ) フィルターユニットで濾過し、濾液を濃縮して、標記化合物 (65.8 mg、2%、 $\text{MH}^+ = 342$ ) を得た。

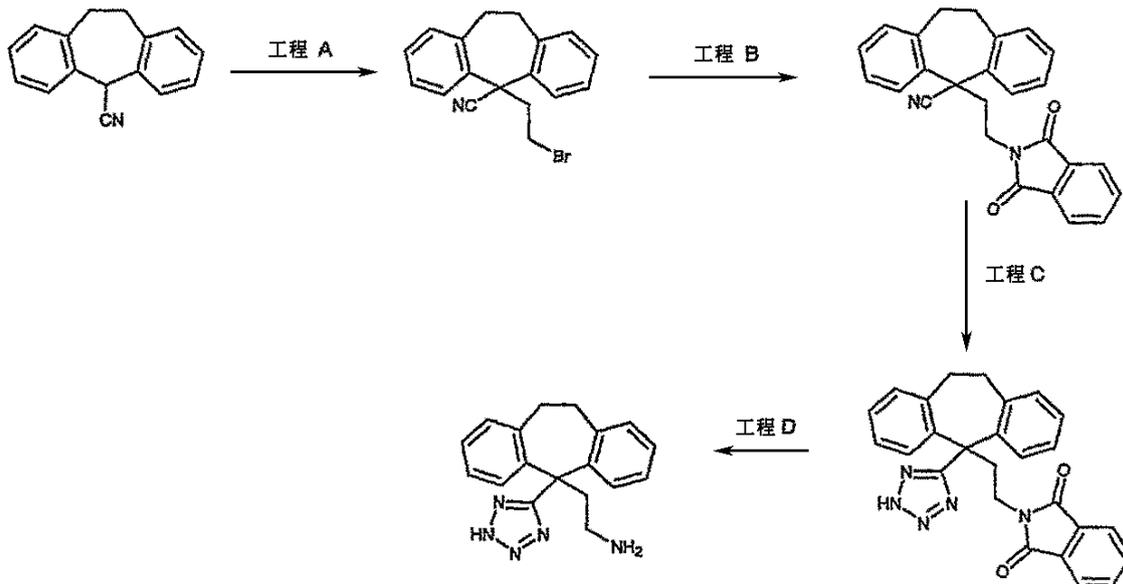
【0264】

#### 製造例 50

40

【0265】

## 【化 1 1 3】



10

## 【 0 2 6 6 】

## 工程 A

製造例 1 3 工程 A からの標記化合物 ( 3 . 3 g ) を T H F ( 5 ml ) に溶解し、 T H F ( 1 0 ml ) 中の N a H ( 5 4 0 mg ) の懸濁液へゆっくりと加えた。混合物を 3 0 分間加熱還流し、室温に冷却し、1, 2 - ジブromoエタン ( 4 ml ) で処理した。反応物を 6 0 ° で一晩攪拌し、室温に冷却し、濾過した。溶媒を除去して、標記化合物 ( 4 . 8 g ; 9 8 % ) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  2.9-3.2 (m, 6H), 3.2-3.4 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.9-8.0 (m, 2H)

## 【 0 2 6 7 】

## 工程 B

上記工程 A からの標記化合物 ( 1 . 5 g ) 及びカリウムフタルイミド ( 1 3 . 8 g ) を D M F ( 2 0 ml ) に懸濁し、100 ° で一晩攪拌した。沈殿物を除去し、反応物を真空中で濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( E t O A c / シクロヘキサン ) に付して、標記化合物 ( 1 . 4 g ; 7 8 % ) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  2.8-2.9 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.9-8.0 (m, 2H)

## 【 0 2 6 8 】

## 工程 C

上記工程 B からの標記化合物 ( 1 . 4 0 g ) をトルエン ( 3 0 ml ) に溶解し、酸化ジブチルチン ( 4 4 6 mg ) 及びトリメチルシリルアジド ( 2 . 3 ml ) で処理した。混合物を  $\text{N}_2$  大気下、90 ° で一晩加熱した。さらなる酸化ジブチルチン ( 2 0 0 mg ) 及びトリメチルシリルアジド ( 2 . 3 ml ) を加え、反応を 9 0 ° で 2 4 時間続けた。溶媒を除去し、残渣を E t O A c ( 3 0 ml ) 及び 1 N H C l ( 3 0 ml ) で 5 0 ° にて 1 時間処理した。相を分離し、有機相を濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( E t O A c / シクロヘキサン ) により精製して、標記化合物 ( 6 0 0 mg、3 9 %、 $\text{MH}^+ = 4 3 6$  ) を得た。

40

## 【 0 2 6 9 】

## 工程 D

上記工程 C からの標記化合物 ( 2 0 0 mg ) をエタノール ( 5 ml ) に溶解し、ヒドラジン水和物 ( 1 0 0 mg ) で室温にて処理した。溶液を 8 0 ° で 2 時間加熱し、次に室温で 1 時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を  $\text{CHCl}_3$  で処理し、再度濾過した。濾液を濃縮して、標記化合物 ( 6 0 mg、4 3 %、 $\text{MH}^+ = 3 0 6$  ) を得た。

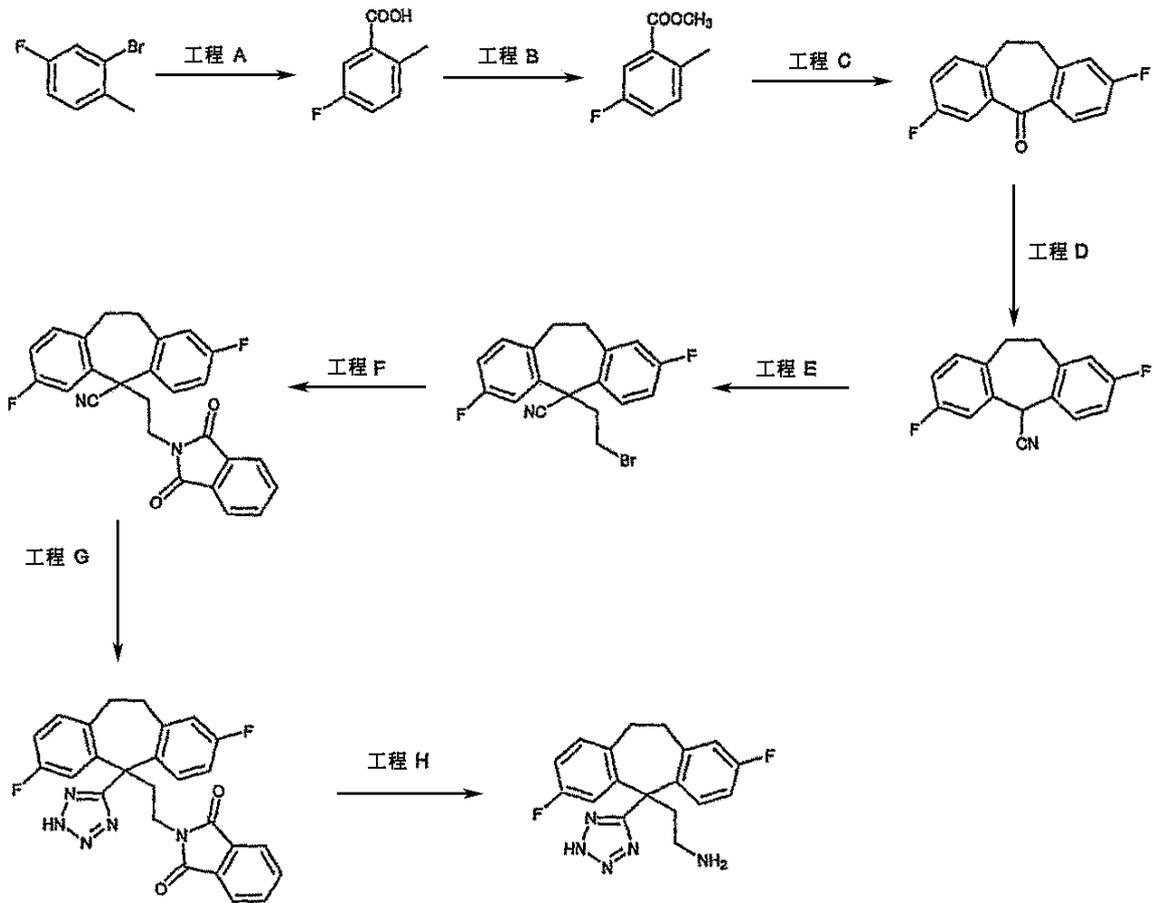
## 【 0 2 7 0 】

50

## 製造例 5 1

【 0 2 7 1 】

【 化 1 1 4 】



10

20

【 0 2 7 2 】

## 工程 A

市販の 2 - ブロモ - 4 - フルオロトルエン ( 5 g ) をジエチルエーテル ( 1 0 ml ) で希釈した。得られた溶液の約 1 / 3 を、E t <sub>2</sub> O ( 2 5 ml ) でオーバーレイしたマグネシウム削り屑 ( 7 6 1 mg ) に加えた。残りの 2 - ブロモ - 4 - フルオロトルエン溶液を、反応が始まってから滴下した。反応物を 2 時間還流し続けた。グリニヤール試薬を、E t <sub>2</sub> O ( 7 5 0 ml ) 中の粉碎したドライアイス混合物上に注いだ。得られた混合物を室温へ温めた。溶媒を除去し、得られた残渣を E t O A c ( 1 0 0 ml ) で処理し、1 N H C l ( 1 0 0 ml ) 水溶液で抽出した。有機相を M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、記化合物 ( 2 . 3 g ; 5 6 % ) を得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR C D C l <sub>3</sub> 2.5 ( s, 3H ), 7.0-7.2 ( m, 2H ), 7.7 ( m, 1H )

【 0 2 7 3 】

## 工程 B

上記工程 A からの標記化合物 ( 2 . 3 g ) を T H F ( 5 0 ml ) に溶解した。ヨウ化メチル ( 0 . 9 5 ml ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 3 . 2 ml ) を加えた。反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して標記化合物 ( 2 . 3 g ; 9 0 % ) を得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR D C l <sub>3</sub> 2.6 ( s, 3H ), 3.9 ( s, 3H ), 7.0-7.2 ( m, 2H ), 7.6-7.7 ( m, 1H )

【 0 2 7 4 】

## 工程 C

上記工程 B からの標記化合物 ( 8 . 9 g ) 及び市販の N - ブロモスクシンイミド ( 1 4 g ) を C C l <sub>4</sub> ( 5 0 0 ml ) に懸濁した。混合物を 8 0 に加熱し、A I B N ( 2 7 0 mg ) を加えた。混合物を 1 0 0 W 電球で照射し、1 0 0 ~ 1 0 5 で 3 . 5 時間加熱した。冷

50

却した混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣を  $\text{CH}_3\text{CN}$  (150 ml) に溶解した。混合物をトリフェニルホスフィン (14 g) で処理し、3時間加熱還流し、次に濃縮した。残渣を  $\text{CH}_3\text{CN}$  (160 ml) に懸濁し、市販の3-フルオロベンズアルデヒド (6.5 g) 及び  $\text{DBN}$  (13 ml) で処理した。混合物を3時間加熱還流した。反応物を容量が半分まで濃縮し、 $\text{H}_2\text{O}$  (150 ml) 中に注いだ。混合物を  $\text{EtOAc}$  (3 × 150 ml) で抽出し、有機相を分離し、濃縮した。残渣を 1 : 1  $\text{H}_2\text{O}$  /  $\text{MeOH}$  の混合物 (100 ml) に懸濁し、 $\text{KOH}$  (30 g) で処理した。混合物を 60 で一晩攪拌し、室温に冷却し、 $\text{CHCl}_3$  (3 × 100 ml) で洗浄した。水相を、濃  $\text{HCl}$  を加えて酸性化し (pH 約 1)、 $\text{EtOAc}$  で抽出した。有機相を分離し、濃縮した。粗残渣をスルホラン (20 ml) に懸濁し、ポリリン酸 (25 g) で処理した。混合物を  $\text{N}_2$  下、200 で2時間加熱し、氷水 (150 ml) へ注ぎ、室温で一晩攪拌した。混合物を  $\text{EtOAc}$  で抽出し、濃縮した。残渣を  $\text{Et}_2\text{O}$  に溶解し、 $\text{H}_2\text{O}$  で抽出した。有機相を分離し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc}$  / シクロヘキサン) により精製して、標記化合物 (4.0 g ; 31% ;  $\text{MH}^+ = 245$ ) を得た。

10

【0275】

工程 D

上記工程 C からの標記化合物 (5.4 g) を、 $\text{CHCl}_3$  (5 ml) 及び  $\text{MeOH}$  (30 ml) に溶解し、 $\text{NaBH}_4$  (1.4 g) で処理した。混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残渣を  $\text{CHCl}_3$  (50 ml) に懸濁し、 $\text{HCl}$  水溶液 (50 ml ; pH = 1) で抽出した。有機相を分離し、濃縮し、次にトルエンに再懸濁し、再度濃縮した。残渣をトルエン (50 ml) に溶解した。 $\text{SOCl}_2$  (3.94 ml) を 0 で加えた。反応物を一晩室温で攪拌した。溶媒を除去し、残留物質をトルエンに懸濁し、濃縮した。残渣を  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) に溶解し、 $\text{AgCN}$  (2.96 g) で処理した。混合物を2時間加熱還流し、次に 60 で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc}$  / シクロヘキサン) により精製して、標記化合物を得た (4.4 g ; 78%)。

20

$^1\text{H-NMR}$   $\text{CDCl}_3$  3.1-3.2 (m, 4H), 5.3 (s, 1H), 6.7-6.9 (m, 3H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.4 (m, 1H)

【0276】

工程 E

上記工程 D からの標記化合物 (1.5 g) を  $\text{THF}$  (5 ml) に溶解し、 $\text{THF}$  (10 ml) 中の  $\text{NaH}$  (212 mg) の懸濁液へゆっくりと室温で加えた。混合物を 60 で30分間加熱し、次に 0 に冷却し、1, 2-ジプロモエタン (2.3 ml) で処理した。反応物を 60 で3時間攪拌し、室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮して、標記化合物 (2.1 g ; 99%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$   $\text{CDCl}_3$  2.8-3.0 (m, 4H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 6.8-7.2 (m, 4H), 7.6 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H)

【0277】

工程 F

上記工程 E からの標記化合物 (2.1 g) 及びカリウムフタルイミド (5.4 g) を  $\text{DMF}$  (30 ml) に懸濁し、60 で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を  $\text{CHCl}_3$  に溶解し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc}$  / シクロヘキサン) により精製して、標記化合物 (1.91 g ; 76%) を得た。

40

$^1\text{HNMR}$   $\text{CDCl}_3$  2.8-3.2 (m, 4H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 6.8-7.0 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.7-8.0 (m, 6H)

【0278】

工程 G

工程 F からの標記化合物 (1.90 g) をトルエン (20 ml) に溶解し、酸化ジブチルチン (553 mg) 及びトリメチルシリルアジド (3.7 ml) で処理した。混合物を  $\text{N}_2$  大気下、90 で4日間加熱した。反応物を 1N  $\text{HCl}$  水溶液 (20 ml) でクエンチし、5

50

0 で1時間撈拌した。相を分離し、水相をトルエンで抽出し、合わせた有機相を濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー（E t O A c / シクロヘキサン）により精製して、標記化合物（600mg、33%、M H <sup>+</sup> = 472）を得た。

【0279】

工程 H

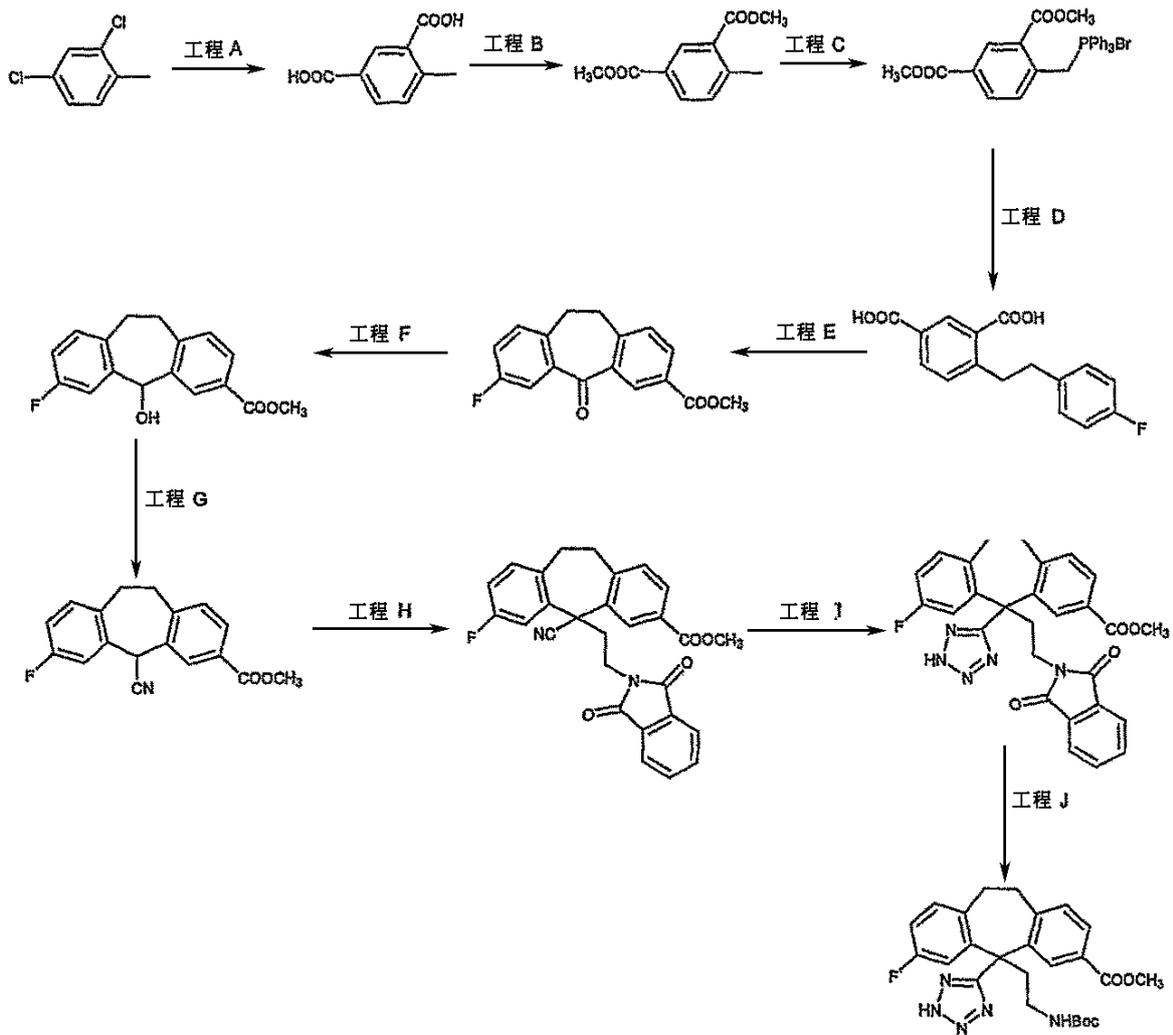
上記工程 G からの標記化合物（300mg）をエタノール（5ml）に溶解し、ヒドラジン水和物（127mg）で処理した。溶液を80 で2時間撈拌し、続いて1時間室温で撈拌した。溶媒を除去し、残渣を1N H C l（20ml）及びC H C l <sub>3</sub>（10ml）で処理した。水相を分離し、濾過し、濃縮して、標記化合物（240mg、100% M H <sup>+</sup> = 342）を得た。

【0280】

製造例 5 2

【0281】

【化115】



【0282】

工程 A

N - メチルピロリドン（130ml）中の市販の2,4 - ジクロロトルエン（24.6g）及び乾燥シアン化銅（I）（50g）を、（200 ~ 216）で4日間加熱還流した。熱い間に（110）、混合物を、33% N H <sub>4</sub> O H 溶液（390ml）及びトルエン（100ml）を含むフラスコ中へ注ぎ、塊が壊れるまで撈拌した。混合物を室温に冷却した後、E t <sub>2</sub> O（100ml）を加え、布で濾過した。沈殿物を（2 × 100ml E t <sub>2</sub> O / C H C l <sub>3</sub> 1 : 1）で洗浄した。暗色の濾液を分液漏斗に注ぎ、相に E t <sub>2</sub> O（100ml

10

20

30

40

50

1)を加えて分離した。水相をEt<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub> 1:1(2×100ml)で抽出した。合わせた有機相を10%NH<sub>4</sub>OH溶液で洗浄し(4×110ml、塩基相の青色が消えるまで)、H<sub>2</sub>O(100ml)及びブライン(100ml)で洗浄した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残渣をNaOH(24.8g)と混合し、ジエチレングリコール(275ml)を少量のH<sub>2</sub>O滴と一緒に加えた。混合物を215~220で一晚加熱した。冷却した混合物をH<sub>2</sub>O(220ml)で希釈し、10%HCl水溶液でpH1に酸性化した。懸濁液を濾過し、沈殿物を0.1NHCl(50ml)で洗浄した。固体を氷酢酸から結晶化して、標記化合物(18.4g、78%;MH<sup>+</sup>=181)を得た。

【0283】

#### 工程B

製造例49工程Bに記載されている手順と同様な手順に従い、上記工程Aからの標記化合物(22.1g)を反応させて、標記化合物(30.0g、100%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.65(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.92(s, 3H), 7.32(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 8.56(d, 1H).

【0284】

#### 工程C

製造例49工程Cに記載されている手順と同様な手順に従い、上記工程Bからの標記化合物(30.0g)を反応させた。引用例と異なり、最終混合物を週末にかけて放置し、沈殿物が形成された。濾過の後、粗標記化合物(38.0g、100%;[M-Br]<sup>+</sup>=469)を得た。

【0285】

#### 工程D

製造例49工程Dに記載されている手順と同様な手順に従い、上記工程Cからの標記化合物(38.0g)を反応させた。引用例と異なり、水素化を2日間行った。(29.2g、77%;MH<sup>+</sup>=289)。

【0286】

#### 工程E

製造例49工程Eに記載されている手順と同様な手順に従い、上記工程Dからの標記化合物(4.32g)を反応させて、標記化合物(1.77g、41%;MH<sup>+</sup>=285)を得た。

【0287】

#### 工程F

製造例49工程Fに記載されている手順と同様な手順に従い、上記工程Eからの標記化合物(2.39g)を反応させて、標記化合物(2.45g、100%;MNa<sup>+</sup>=309)を得た。

【0288】

#### 工程G

製造例49工程Gに記載されている手順と同様な手順に従い、上記工程Fからの標記化合物(3.07g)を反応させて、標記化合物(2.17g、69%;MH<sup>+</sup>=296)を得た。

【0289】

#### 工程H

上記工程Gからの標記化合物(2.17g)をTHF(30ml)に溶解し、THF(9ml)中のNaH(250mg)の懸濁液へ加えた。混合物を90で1時間15分間加熱し、室温に冷却した。次に混合物をTHF(3.7ml)中の1,2-ジプロモエタン(1.6ml)で処理し、混合物を90で4時間30分間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc 200ml、ブライン20ml及び飽和NH<sub>4</sub>Cl 20mlで希釈した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、残渣をシリカのクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により精製して、プロモエチル中間体(1.42g、50%;[MNH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>=419)及び出発物質(636mg、24%)を得た。プロモエチル化合物(1.42g)を無水DMF(

10

20

30

40

50

18ml)に溶解し、カリウムフタリイミド(1.96g)で処理した。懸濁液を80で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を、EtOAc(50ml)、H<sub>2</sub>O(50ml)及びブライン(50ml)とに分配した。水相をEtOAc(2×50ml)で抽出し、合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)により精製して、標記化合物(1525mg; 92%; MH<sup>+</sup> = 469)を得た。

【0290】

#### 工程I

上記工程Hからの標記化合物(1475mg)を無水トルエン(25ml)に溶解し、酸化ジブチリチン(784mg)及びトリメチルシリルアジド(8.3ml)で処理した。混合物をN<sub>2</sub>大気下、90で3日間加熱した。溶媒を除去し、残渣をMeOH(10ml)に溶解して、濃縮した。残渣をEtOAc(100ml)と10%NaHCO<sub>3</sub>(100ml)に分配した。水相をEtOAc(2×70ml)で抽出し、合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)により精製して、標記化合物(1216mg、75%、MH<sup>+</sup> = 512)を得た。

【0291】

#### 工程J

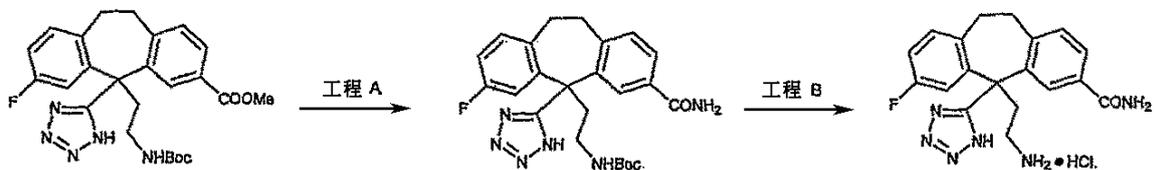
上記工程Iからの標記化合物(1216mg)を無水MeOH(14ml)及びEt<sub>3</sub>N(0.66ml)に溶解した。混合物を5に冷却し、N,N-ジメチルアミノ-プロピルアミン(0.71ml)を加えた。混合物を室温で25時間攪拌し、続いて蒸発し、トルエン(10ml)を加え、再度蒸発し、HV中で乾燥した。残渣をジオキサン(8ml)及びH<sub>2</sub>O(8ml)に溶解した。僅かに不透明な溶液にBoc<sub>2</sub>O(2.6g)及びEt<sub>3</sub>N(1.2ml)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発した後、H<sub>2</sub>O(20ml)を加え、溶液に1MHClを加えてpH約4.0に酸性化し、水溶液をEtOAc(3×50ml)で抽出した。合わせた有機相をブライン(15ml)で洗浄し、分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥して、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)により精製して、標記化合物(567mg、50%、MNa<sup>+</sup> = 504)を得た。

【0292】

製造例53

【0293】

【化116】



【0294】

#### 工程A

製造例52(215mg)からの標記化合物をTHF(4ml)に溶解し、33%NH<sub>4</sub>OH溶液(40ml)を加えた。溶液を密閉容器中で80にて一晩攪拌した。反応混合物を室温へ冷却し、続いて蒸発乾固した。アミド(MNa<sup>+</sup> = 489)と遊離酸(MNa<sup>+</sup> = 490)の混合物から成る粗生成物を、無水THF(8.5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.28ml)を加えた。得られた沈殿物を、無水CH<sub>3</sub>CN(6ml)を加えて溶解した。混合物を-40に冷却し、クロロギ酸エチル(0.17ml)をゆっくりと加えた。混合物を-25で1時間攪拌し、0へ温めた。0で7MNH<sub>3</sub>/MeOHの溶液(10ml)を加え、混合物を0で30分間、室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をH<sub>2</sub>O(14ml)及びTHF(3ml)に溶解した。0.1NHClを加えてPH約4.0に調整し、ブライン(10ml)を加えた後、水相を、10%THFを含むEtOAc(4×33ml)及び10%THFを含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1×25ml)で抽出した。合わせた有機相をブライン(15ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、標記化合物

( 2 4 1 mg ; 1 0 0 % , M N a <sup>+</sup> = 4 8 9 ) を得た。

【 0 2 9 5 】

### 工程 B

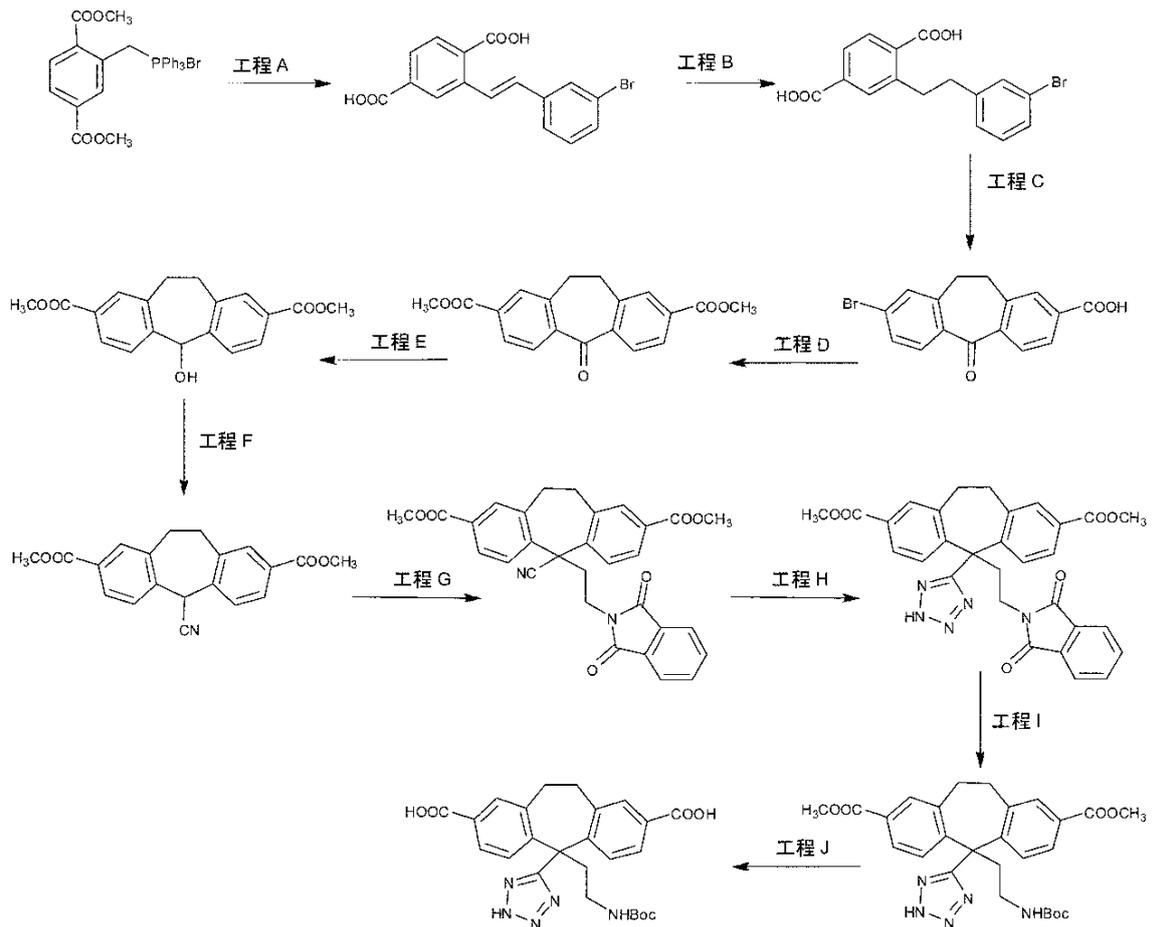
上記工程 A からの標記化合物 ( 2 4 0 mg ) を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H 4 : 1 ( 5 ml ) に懸濁し / 溶解し、ジオキサン ( 7 ml ) 中の 4 M H C l 溶液を加え、その後、澄明な溶液を得た。混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮した。残渣を、10% T H F ( 2 5 ml ) を含む E t O A c と 0 . 0 1 N H C l ( 2 5 ml ) に分配した。有機相を H <sub>2</sub> O ( 2 5 ml ) 及び 0 . 0 1 N H C l ( 2 5 ml ) で抽出した。合わせた水相を濃縮して、標記化合物 ( 1 6 2 mg、90%、M H <sup>+</sup> = 3 6 7 ) を得た。

【 0 2 9 6 】

### 製造例 5 4

【 0 2 9 7 】

【 化 1 1 7 】



【 0 2 9 8 】

### 工程 A

製造例 4 9 工程 C からの標記化合物 ( 4 7 . 6 g ) を C H <sub>3</sub> C N ( 3 5 0 ml ) に懸濁し、市販の 3 - プロモベンズアルデヒド ( 1 3 . 9 ml ) を加えた。D B N ( 2 4 ml ) を加えた後、混合物を 1 0 0 ° で 1 時間加熱した。混合物を冷却し、沈殿物を濾過により回収して、trans - オレフィンを得た ( 7 . 5 g ) 。母液を容量が半分となるまで濃縮し、H <sub>2</sub> O ( 3 0 0 ml ) 中に注いだ。混合物を E t O A c ( 2 × 3 0 0 ml ) で抽出し、有機相を 5 % H C l ( 2 × 8 0 ml ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥して、濃縮した。残渣に、上記で得られた trans オレフィンを加え、混合物を H <sub>2</sub> O ( 5 0 0 ml ) 、M e O H ( 6 0 ml ) 及びジオキサン ( 6 0 ml ) に懸濁した。K O H ( 4 7 g ) を加えた後、混合物を 6 0 ° で 1 6 時間加熱し、室温に冷却し、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 × 1 0 0 ml ) で洗浄した。水相を濃 H C l を加えて酸性 ( p H 約 1 ) とし、濾過し、沈殿物を H <sub>2</sub> O ( 1 5 0 ml ) で洗浄し、空気乾

10

20

30

40

50

燥して、標記化合物をcis/trans-オレフィンの混合物(26.5g; 88%;  $MH^+ = 347$ )として得た。

【0299】

#### 工程 B

上記工程 A からの標記化合物(6g)をMeOH(450ml)及びEtOAc(150ml)に溶解した。10% HCl(5ml)及びMeOH(10ml)中の5% Pt/C(2.5g)の懸濁液を加えた後、混合物を6時間水素化した。混合物を濾過し、触媒をMeOH(60ml)で洗浄し、濾液を蒸発して標記化合物(5.5g、91%)を得た。

$^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) 2.81-2.90 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.85-7.95 (m, 3H).

10

【0300】

#### 工程 C

上記工程 B からの標記化合物(4g)をスルホラン(9ml)に懸濁し、ポリリン酸(30g)で処理した。混合物を $N_2$ 下、175~180 で2時間30分間加熱し、氷水(250ml)中に注いだ。混合物を室温で一晩攪拌した、沈殿物を濾過により回収して、粗標記化合物(3.56g; 94%;  $MH^+ = 331$ )を得た。

【0301】

#### 工程 D

上記工程 C からの標記化合物(3.5g)をN-メチルピロリドン(25ml)に溶解し、CuCN(900mg)を加えた。混合物を200 で8時間加熱し、室温に冷却して、 $H_2O$ (200ml)及び1M HCl(50ml)で希釈した。混合物をEtOAc(3×100ml)で抽出し、合わせた有機相を $H_2O$ (100ml)及びブライン(100ml)で洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、蒸発した。残渣をジオキサン(50ml)に溶解し、濃HCl(50ml)を加えた。混合物を90 で18時間加熱し、溶媒を蒸発した。残渣をMeOH(75ml)に懸濁し、 $SOCl_2$ (1.5ml)で処理し、1時間30分加熱還流した。混合物を容量が半分となるまで濃縮し、 $Et_2O$ (300ml)で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ (80ml)及びブライン(80ml)で洗浄した。有機相を分離し、 $MgSO_4$ で乾燥し、蒸発した。残渣をシリカのクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:4)により精製して、標記化合物(1040mg; 27%;  $MH^+ = 325$ )を得た。

20

【0302】

#### 工程 E

上記工程 D からの標記化合物(1040mg)を $CHCl_3$ (15ml)及びMeOH(15ml)に溶解し、 $NaBH_4$ (150mg)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、氷水(80ml)で希釈し、EtOAc(2×100ml)で抽出した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2$ /アセトン、98:2)により精製して標記化合物(817mg、78%、 $MNa^+ = 349$ )を得た。

30

【0303】

#### 工程 F

上記工程 E からの標記化合物(817mg)をTHF(10ml)に溶解し、 $SOCl_2$ (0.46ml)で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を蒸発した。残渣を $CH_3CN$ (10ml)及びベンゼン(5ml)に溶解し、 $CH_3CN$ (10ml)中のAgCN(406mg)の懸濁液へ加えた。混合物を90 で5時間加熱し、濾過して、塩を $CH_3CN$ (10ml)で洗浄した。濾液を蒸発し、残渣をシリカのクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2$ /アセトン、98:2)により精製して標記化合物(572mg、68%、 $MH^+ = 336$ )を得た。

40

【0304】

#### 工程 G

上記工程 F からの標記化合物(676mg)をTHF(20ml)及びDMF(5ml)に懸濁し、 $N_2$ 大気下、NaH(106mg)で処理した。混合物を約95 で75分間加熱し

50

、室温に冷却し、THF (3 ml) 中の 1, 2 - ジブromoエタン (0.7 ml) 溶液で処理した。次に混合物を 95 で 10 時間加熱し、室温に冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (15 ml) 及び EtOAc (100 ml) で処理した。有機相を分離し、ブライン (15 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥して、濃縮した。残渣を DMA (8 ml) に溶解し、カリウムフタルイミド (554 mg) で処理した。混合物を 60 で一晩加熱し、溶媒を除去し、残渣を EtOAc (50 ml) 及び H<sub>2</sub>O (15 ml) に溶解した。有機相を分離し、ブライン (15 ml) で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン、98 : 2) により精製して標記化合物 (740 mg、72%、MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> = 526) を得た。  
【0305】

#### 工程 H

上記工程 G からの標記化合物 (600 mg) をトルエン (5 ml) に懸濁し、酸化ジブチルチン (138 mg) 及びトリメチルシリルアジド (1.45 ml) で処理した。混合物を N<sub>2</sub> 大気下、90 ~ 95 で 3 日間加熱し、溶媒を蒸発した。残渣を MeOH (10 ml) に懸濁し、溶媒を蒸発した。残渣を EtOAc (30 ml)、水 (10 ml) に溶解した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH、95 : 5) により精製して標記化合物 (415 mg、68%、MH<sup>+</sup> = 552) を得た。  
【0306】

#### 工程 I

上記工程 H からの標記化合物 (415 mg) を MeOH (6 ml) 及びトリエチルアミン (0.23 ml) に溶解した。混合物を 0 に冷却し、3 - ジメチルアミノプロピルアミン (0.23 ml) を加えた。混合物を 0 で 10 分間、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、MeOH (10 ml) に溶解し、再度濃縮し、HV 中で乾燥した。残渣をジオキサン (5 ml) 及び H<sub>2</sub>O (5 ml) に溶解し、1M KOH を加えて pH = 8 ~ 9 に調整した。次に混合物を Boc<sub>2</sub>O (870 mg) で処理し、一晩攪拌した。混合物を 1M HCl を加えて pH = 4 に調整し、EtOAc (150 ml) で希釈した。有機相を分離し、水相を EtOAc (2 x 75 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥して、濃縮した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH、95 : 5 4 : 1) により精製して、標記化合物 (227 mg、58%、MH<sup>+</sup> = 522) を得た。  
【0307】

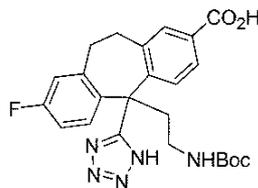
#### 工程 J

上記工程 I からの標記化合物 (227 mg) をジオキサン (10 ml) に溶解し、1M KOH (3.75 ml) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、1M HCl を加えて pH = 4 に調整した。混合物を、10% THF (2 x 150 ml) を含む EtOAc で抽出した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、標記化合物 (177 mg、82% ; MH<sup>+</sup> = 494) を得た。  
【0308】

#### 製造例 55

【0309】

【化 118】



【0310】

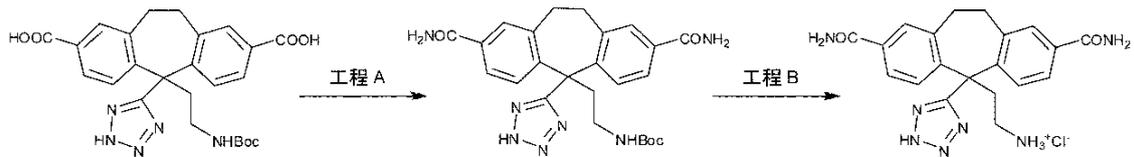
製造例 54 に記載されたのと同様な手順に従うが、但し工程 A では 3 - フルオロベンズアルデヒドを使用しかつ工程 D を省略すれば、所望の化合物を製造できる。

【0311】

製造例 5 6

【 0 3 1 2 】

【 化 1 1 9 】



【 0 3 1 3 】

工程 A

製造例 5 4 からの標記化合物 ( 1 7 7 mg ) を T H F ( 6 ml ) に溶解し、トリエチルアミン ( 0 . 2 ml ) を加えた。沈殿物を、C H <sub>3</sub> C N ( 3 ml ) を加えて溶解 / 懸濁した。混合物を - 4 0 ° に冷却し、クロロギ酸エチル ( 0 . 1 ml ) をゆっくりと加えた。混合物を - 2 5 ° で 1 時間攪拌し、0 ° へ温めた。0 ° で 7 M N H <sub>3</sub> / M e O H 溶液 ( 7 ml ) を加え、混合物を 0 ° で 3 0 分間、1 時間室温で攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を H <sub>2</sub> O ( 1 0 ml ) 及び T H F ( 2 ml ) に溶解した。H C l 1 0 0 m M を加えて p H を約 4 . 0 に調整し、水相を、1 0 % T H F を含む E t O A c ( 4 × 3 0 ml ) で抽出した。有機相を M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して標記化合物 ( 1 1 0 mg ; 6 2 %、M N a <sup>+</sup> = 5 1 4 ) を得た。

【 0 3 1 4 】

工程 B

上記工程 A からの標記化合物 ( 1 0 3 mg ) を T H F ( 2 ml ) に溶解し、ジオキサン ( 5 ml ) 中の 4 M H C l 溶液を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残渣を H <sub>2</sub> O ( 2 0 ml ) に溶解し、E t O A c ( 2 × 8 ml ) で洗浄した。水相を濃縮し、残渣を H C l 5 0 m M ( 6 ml ) に溶解し、Millex VV ( 0 . 1 μ M ) フィルターユニットで濾過した。濾液を濃縮して、標記化合物 ( 9 0 mg、9 4 %、M H <sup>+</sup> = 3 9 2 ) を得た。

【 0 3 1 5 】

製造例 5 7

【 0 3 1 6 】

【 化 1 2 0 】



【 0 3 1 7 】

製造例 5 6 に記載されたのと同様な手順に従うが、但し製造例 5 5 からの標記化合物を使用すれば、所望の化合物を製造できる。

【 0 3 1 8 】

製造例 5 8

【 0 3 1 9 】

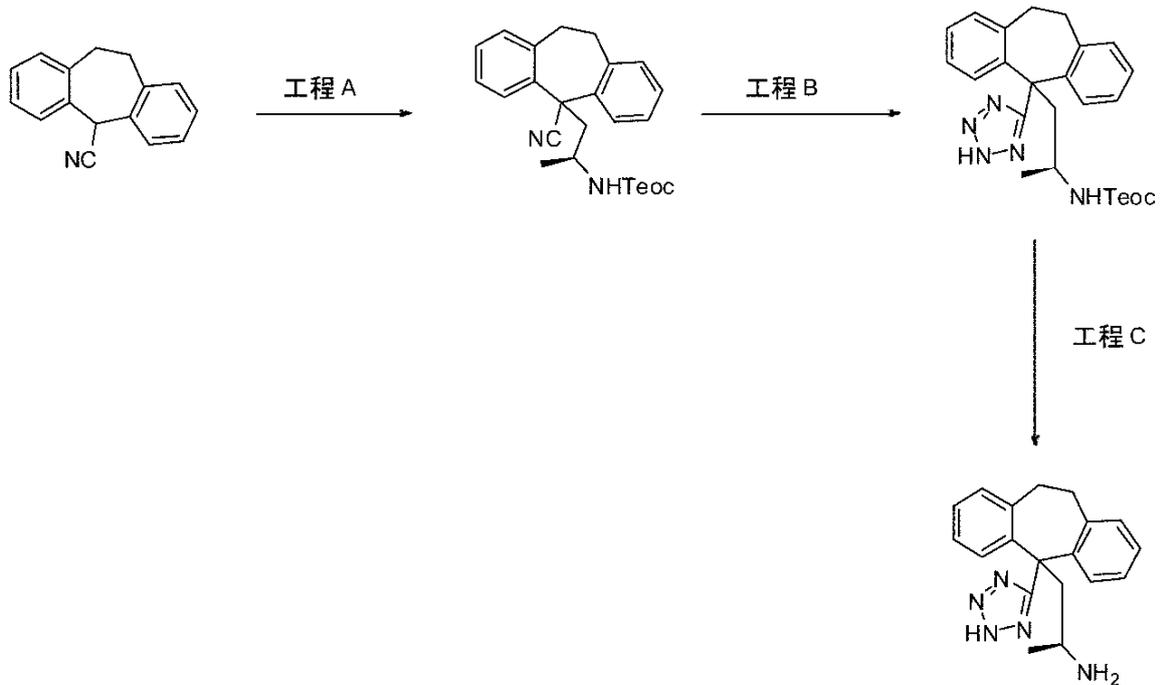
10

20

30

40

## 【化 1 2 1】



## 【 0 3 2 0】

工程 A

THF (10 ml) 中の NaH (66 mg) の懸濁液を、THF (20 ml) 中の製造例 13 工程 A からの標記化合物 (0.57 g) の溶液に加え、65 で 1 時間加熱した。次に混合物を 0 に冷却し、THF (10 ml) 中の製造例 21 (0.74 g) の溶液を加えた。懸濁液を 65 で 5 時間加熱し、次に酢酸エチルで希釈した。有機相を水、及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒の除去、及びカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 4) に付して、標記化合物 (630 mg、58%、MH<sup>+</sup> = 421) を得た。

## 【 0 3 2 1】

工程 B

上記工程 A からの標記化合物 (632 mg) を DMF (10 ml) に溶解し、NaN<sub>3</sub> (1.2 g) 及び NH<sub>4</sub>Cl (963 mg) で処理した。混合物を N<sub>2</sub> 大気下、110 で 3 日間加熱し、溶媒を蒸発した。カラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH、9 : 1) に付して、標記化合物 (350 mg、51%、MH<sup>+</sup> = 464) を得た。

## 【 0 3 2 2】

工程 C

上記工程 B からの標記化合物 (350 mg) を THF (10 ml) に溶解し、TBAF · 3H<sub>2</sub>O で処理した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、溶媒を蒸発した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (4 : 1) を使用する分取 TLC に付して、標記化合物 (121 mg、50%、MH<sup>+</sup> = 320) を得た。

## 【 0 3 2 3】

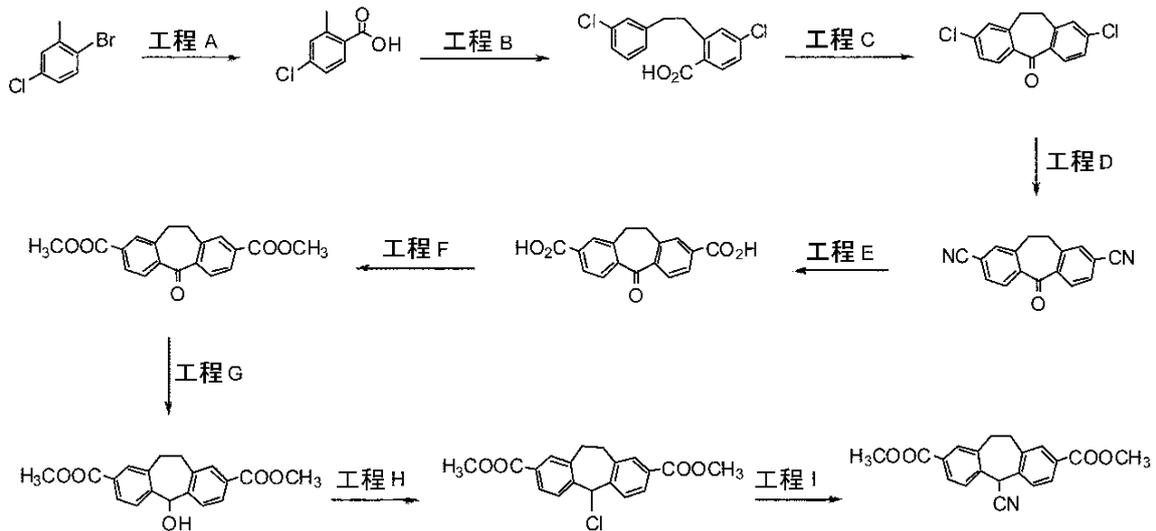
製造例 59

## 【 0 3 2 4】

30

40

## 【化122】



10

## 【0325】

## 工程 A

市販の2-ブロモ-5-クロロ-トルエン(123g)をEt<sub>2</sub>O(70ml)中に希釈し、この溶液の10%を、Et<sub>2</sub>O(250ml)中のMg(15.2g)及びヨウ素(結晶3個)の混合物へ加えた。グリニヤール反応が始まった後、残りの出発物質を緩和な還流を維持した速度で加えた。出発物質の添加が完全した後、混合物を60の油浴温度で45分間加熱した。次に混合物を室温に冷却し、Et<sub>2</sub>O中のドライアイス(1800ml)上へ注いだ。混合物を2時間かけて室温へ温め、溶媒を除去した。残渣をEtOAc(1200ml)で溶解し、3N HCl(3×1000ml)で洗浄した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物(94.3g、92%)を得た。

20

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.51 (s, 3H), 7.33 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 12.9 (br-s, 1H)

## 【0326】

## 工程 B

上記工程Aからの標記化合物(47g)をTHF(500ml)に溶解し、混合物を-60に冷却した。ヘキサン中のsec-BuLiの1.3M溶液(455ml)を、内部温度が-30未満に保たれるように-60でゆっくりと加えた。沈殿物は、sec-BuLi溶液の半分以上が加えられた後に溶解し始めた。sec-BuLiの添加が完了した後、深紅の溶液を-50で1時間攪拌した。次にアニオンイオン溶液を、カニューレを介して、THF(150ml)中の市販クロロ-ベンジルプロミド(62.3g)の冷却した溶液(-40)へ移した。アニオンは、添加中-40を保つような速度で加えた。アニオンの添加が完了した後、混合物を-40で1時間攪拌し、次に3時間かけて室温へ温めた。反応物を、2M NaOH(1000ml)を加えてクエンチし、THFを減圧下で除去した。残りの溶液をシクロヘキサン(2×500ml)で抽出し、水相を、濃HClを加えてPH=1まで酸性化した。混合物をEtOAc(3×400ml)で抽出し、有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物(71g、87%)を得た。

30

40

<sup>1</sup>HNMR (アセトン-d<sub>6</sub>) 2.83-2.91 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 2H), 7.13-7.40 (m, 6H), 7.98 (d, 1H).

## 【0327】

## 工程 C

上記工程Bからの標記化合物(71g)をスルホラン(250ml)に懸濁し、PPA(700g)を加えた。混合物を機械式攪拌機で攪拌し、170の油浴で9時間加熱した。次に熱い混合物(約120)を粉碎した氷(4000g)上へ注ぎ、一晚攪拌した。

50

沈殿物を30分間沈降させ、水相をデカントした。残渣をEt<sub>2</sub>O(1500ml)に溶解し、1M NaOH(2×500ml)で洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物(50g、75%)を得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.16 (s, 4H), 7.23 (d, 2H), 7.32 (dd, 2H), 8.0 (d, 2H)

【0328】

#### 工程D

上記工程Cからの標記化合物(25g)をトルエン(160ml)に溶解し、KCN(11.7g)、ジピペリジノメタン(7.26ml)、スルホラン(2ml)及び1,4-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-ブタン(6g)の混合物に加えた。混合物を窒素流下、超音波処理で脱ガスし、次にパラジウム(II)-アセタート(1.6g)を加えた。次に混合物を密閉したガラス反応容器中で160の油浴温度にて18時間加熱した。混合物を室温に冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(800ml)で希釈し、H<sub>2</sub>O(300ml)及びブライン(300ml)で洗浄した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をEtOAc(90ml)で希釈し、超音波処理した。次に懸濁液をシクロヘキサン(400ml)で処理し、30分間放置した。沈殿物を濾過により回収し、空気乾燥して、標記化合物(18g、77%、MH<sup>+</sup>=259)を得た。

【0329】

#### 工程E

上記工程Dからの標記化合物(18g)をEtOH(75ml)及びH<sub>2</sub>O(20ml)に懸濁し、KOH(19.3g)を加えた。混合物を100の油浴温度で12時間加熱し、濃縮し、残渣をH<sub>2</sub>O(500ml)に溶解した。水相を、濃HClを加えてpH=1に酸性化し、沈殿物を濾過により回収し、空気乾燥して、標記化合物(19.5g、95%、MH<sup>+</sup>=297)を得た。

【0330】

#### 工程F

上記工程Eからの標記化合物(19.5g)をMeOH(600ml)に懸濁し、塩化チオニル(29ml)で処理した。次に混合物を90の油浴温度で3時間加熱し、熱い混合物を濾過し、濃縮した。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(800L)に溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(200ml)で洗浄した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物(18.8g、88%、MH<sup>+</sup>=325)を得た。

【0331】

#### 工程G

上記工程Fからの標記化合物(18.8g)をCHCl<sub>3</sub>(250ml)及びMeOH(250ml)に溶解した。次に混合物をNaBH<sub>4</sub>(2.47g)の少量ずつで処理した。還元剤の添加が完了した後、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を氷水(800ml)中に注ぎ、有機相を分離し、水相をEtOAc(300ml)で抽出した。合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン、98:2 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン、95:5)により精製して、標記化合物(11.9g、63%、MNa<sup>+</sup>=349)を得た。

【0332】

#### 工程H

上記工程Gからの標記化合物(11.9g)をTHF(150ml)に溶解し、混合物を0に冷却した。0で塩化チオニル(6.5ml)を加え、混合物を室温で一晩温めた。次に溶媒を減圧下で除去して、粗標記化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.93-3.05 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 6.10 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.78-7.86 (m, 4H)。

【0333】

#### 工程I

上記工程Hからの標記化合物をCH<sub>3</sub>CN(300ml)及びベンゼン(95ml)に溶解した。AgCN(5.9g)を加えた後、混合物を95の油浴温度で2時間45分加熱し

10

20

30

40

50

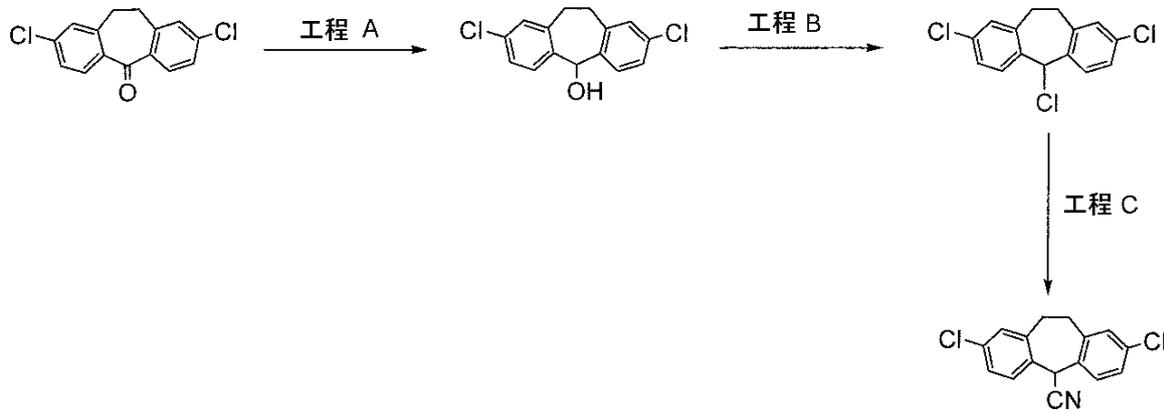
た。熱いうちに混合物を濾過し、塩を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100ml) で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / アセトン、98 : 2) により精製して、標記化合物 (11.3 g、92%、 $\text{MH}^+ = 336$ ) を得た。

【0334】

製造例 60

【0335】

【化123】



10

【0336】

20

工程 A

製造例 59 工程 C からの標記化合物 (9.5 g) を  $\text{CHCl}_3$  (100ml) 及び  $\text{MeOH}$  (60ml) に 0 で溶解した。次に混合物を  $\text{NaBH}_4$  (1.64 g) の少量ずつで処理した。還元剤の添加が完了した後、混合物を室温で 3 時間攪拌した。水 (50ml) を加え、混合物を容量が半分となるまで濃縮し、 $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 150\text{ml}$ ) で抽出した。合わせた有機層を水 (50ml)、及びブライン (50ml) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮した。粗生成物を更に精製しないで使用した (9 g、90%、 $\text{MNa}^+ = 301$ )。

【0337】

工程 B

上記工程 A からの粗標記化合物 (9 g) を  $\text{THF}$  (100ml) に溶解し、混合物を 0 に冷却した。0 で塩化チオニル (7.1ml) を加え、混合物を室温に一晩温めた。次に溶媒を減圧下で除去して、標記化合物 (9.2 g) を得た。

30

【0338】

工程 C

上記工程 B からの標記化合物 (9.2 g) を  $\text{CH}_3\text{CN}$  (180ml) 及びベンゼン (60ml) に溶解した。固体  $\text{AgCN}$  (5.2 g) を加えた後、混合物を 90 の油浴温度で 2.5 時間加熱した。熱い間にセライトで混合物を濾過し、塩を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200ml) で洗浄した。濾液を濃縮して、粗標記化合物 (8.66 g、93%、 $\text{MH}^+ = 288$ ) を得た。

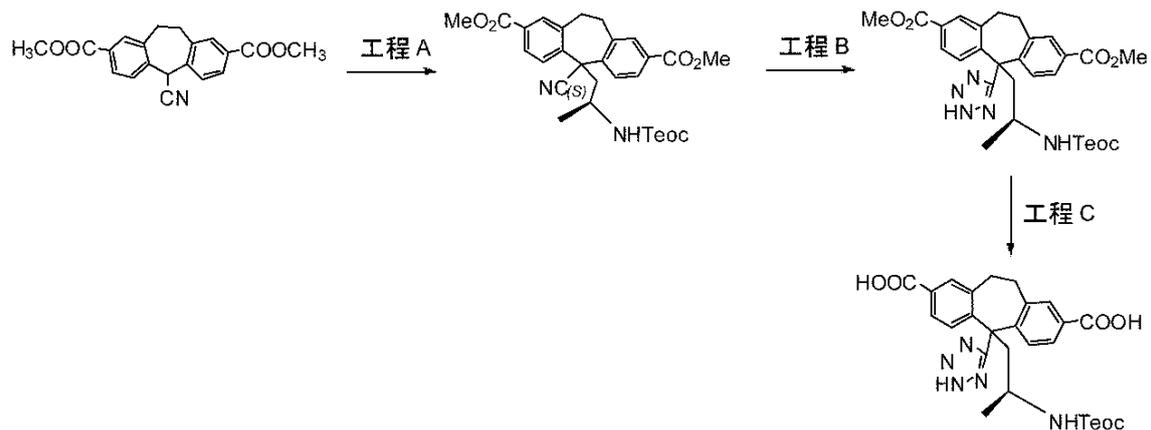
【0339】

40

製造例 61

【0340】

## 【化124】



## 【0341】

## 工程 A

製造例 59 からの標記化合物 (3.8 g) を THF (50 ml) 及び DMF (35 ml) に懸濁した。混合物を  $N_2$  大気下、NaH (408 mg) で処理し、混合物を約 95 の油浴温度で 90 分間加熱し、室温に冷却し、製造例 21 からの標記化合物 (4.78 g) で処理した。次に混合物を 90 ~ 95 で 4 時間加熱し、室温に冷却し、飽和  $NH_4Cl$  (75 ml) 及びブライン (90 ml) でクエンチした。有機相を分離し、水層を EtOAc (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を  $MgSO_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $CH_2Cl_2 / MeOH$ , 95 : 5) により精製して、標記化合物 (5 g、82%、 $MH^+ = 537$ ) を得た。

20

## 【0342】

## 工程 B

上記工程 A からの標記化合物 (5 g) を DMA (90 ml) に溶解し、 $NaN_3$  (5.9 g) 及び  $NH_4Cl$  (4.8 g) で処理した。混合物を  $N_2$  大気下、100 ~ 105 で 50 時間加熱した。冷却した混合物を濃縮し、残渣を EtOAc (600 ml) 及び  $H_2O$  (200 ml) に溶解した。水層を 1M HCl を加えて pH = 4 に酸性化し、有機相を分離した。水相を EtOAc (2 × 80 ml) で抽出し、合わせた有機抽出物を 100 mM HCl (200 ml) 及びブライン (200 ml) で洗浄した。有機相を分離し、 $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $CH_2Cl_2 / MeOH$  9 : 1 4 : 1) により精製して、標記化合物 (4 g、74%、 $MH^+ = 580$ ) を得た。

30

## 【0343】

## 工程 C

上記工程 B からの標記化合物 (4 g) をジオキサン (153 ml) に溶解した。1M KOH (42.5 ml) を加えた後、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、次に 1M HCl 43 ml を加えた。沈殿物を EtOAc (100 ml) 及び  $H_2O$  (100 ml) に溶解し、有機相を分離した。水相を EtOAc (100 ml) で抽出し、有機相を合わせた。次に溶媒を除去して、標記化合物 (3.9 g、定量、 $MH^+ = 552$ ) を得た。

40

## 【0344】

## 製造例 62 ~ 64

製造例 61 に記載されている手順と同様な手順に従うが、但し下記表に指示されているようにスルファミダート類と製造例から得られた化合物を使用して、標記化合物を得た。

## 【0345】

【表 7】

製造例	製造例	スルファミダート	標記化合物	MH <sup>+</sup>
62	59			538
63	59			566
64	60			475

10

20

【0346】

## 製造例 6 5

製造例 5 9 からの標記化合物を、製造例 6 1 に記載されている手順に従って処理するが、但し下記表に指示されているスルファミダートを使用すれば、標記化合物を得ることができる。

【0347】

【表 8】

製造例	製造例	スルファミダート	標記化合物
65	59		

30

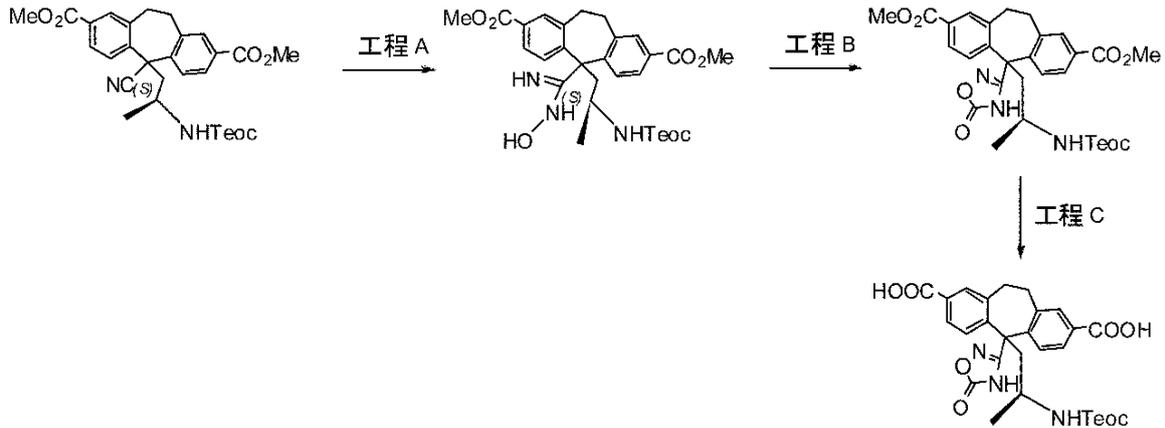
【0348】

## 製造例 6 6

【0349】

40

## 【化 1 2 5】



10

## 【 0 3 5 0】

## 工程 A

製造例 6 1 工程 A からの標記化合物 ( 1 0 0 0 mg ) を MeOH ( 1 0 ml ) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 5 1 7 mg ) に懸濁し、MeOH ( 1 . 4 ml ) 中のナトリウムメトキシドの 5 . 5 M の溶液を加えた。混合物を耐圧ビン中で 1 1 0 にて 1 2 時間加熱し、次に溶媒を除去した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( シクロヘキサン / EtOAc 1 : 3 1 : 1 ) により精製して、標記化合物 ( 2 1 0 mg、2 0 %、 $MH^+ = 5 7 0$  ) を得た。

20

## 【 0 3 5 1】

## 工程 B

上記工程 A からの標記化合物 ( 1 8 0 mg ) を MeOH ( 1 0 ml ) に溶解し、ナトリウムメトキシド ( 2 3 3 mg ) 及びジエチルカーボネート ( 1 1 3 0 mg ) を加えた。混合物を 1 1 0 で耐圧ビン中で一晩加熱した。溶媒を除去し、残渣をシリカのクロマトグラフィー (  $CHCl_3$  ) により精製して、標記化合物 ( 1 1 0 mg、5 8 %、 $M^+ - 2 7 = 5 6 8$  ) を得た。

## 【 0 3 5 2】

## 工程 C

上記工程 B からの標記化合物 ( 1 1 0 mg ) を THF ( 2 5 ml ) に溶解し、1 M KOH ( 6 ml ) で処理した。室温で一晩撹拌した後、1 M HCl ( 2 . 8 ml ) を加え、溶媒を除去して、粗標記化合物 ( 1 0 5 mg、定量、 $M^+ - 2 7 = 5 4 0$  ) を得た。

30

## 【 0 3 5 3】

## 製造例 6 7

## 【 0 3 5 4】

## 【化 1 2 6】



40

## 【 0 3 5 5】

## 工程 A

ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 4 0 1 mg ) を無水 MeOH ( 1 4 ml ) に懸濁し、MeOH 中のナトリウムメトキシドの 5 . 5 M 溶液 ( 0 . 9 4 6 ml ) を加えた。この混合物を室温で 4 5 分間撹拌し、製造例 6 1 工程 A からの標記化合物 ( 1 4 0 0 mg ) を加えた。得られた混合物を密閉容器中で 1 0 0 にて一晩加熱し、続いて室温に冷却した。転換が不完全なため、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 4 0 1 mg ) 及び MeOH 中のナトリウムメトキシ

50

ドの 5.5M 溶液 (0.946 ml) を加え、混合物を 100 で 20 時間再度加熱した。室温まで冷却した後、塩を濾別し、EtOAc (15 ml) 及び CHCl<sub>3</sub> (15 ml) で洗浄した。合わせた有機相を蒸発し、残渣をシリカのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / EtOAc 8 : 2 6 : 4) により精製して、製造例 66 工程 A から得られる標記化合物 (300 mg、20%、MNa<sup>+</sup> = 570) 及び標記化合物 (1130 g、74%、MNa<sup>+</sup> = 577) を得た。

【0356】

#### 工程 B

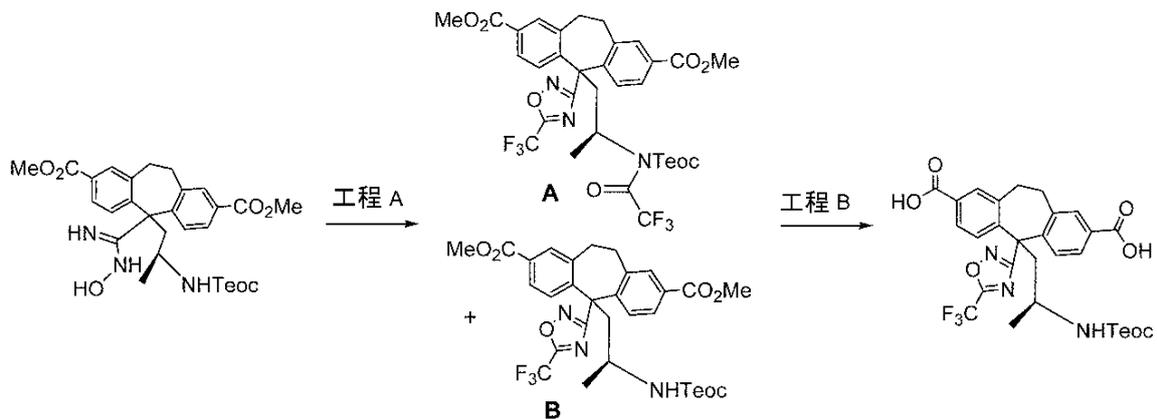
上記工程 A からの標記化合物 (1380 g) を THF (30 ml) に溶解し、1M KOH (9 ml) で処理した。室温で一晩攪拌した後、1M KOH (9 ml) を加え、22 時間攪拌を続けた。反応混合物を 4M HCl で pH 2 ~ 3 に酸性化し、EtOAc / THF 10 / 1 (4 x 40 ml) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (20 ml) で洗浄した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物 (1220 mg、定量、M<sup>+</sup> - 27 = 499、MNa<sup>+</sup> = 549) を得た。

【0357】

#### 製造例 68

【0358】

【化127】



【0359】

#### 工程 A

製造例 66 工程 A から得られた N - ヒドロキシアミジン生成物 (300 mg) を無水ジクロロメタン (5 ml) に溶解し、溶液を 0 まで冷却し、トリエチルアミン (147 μL) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (103 μL) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。転換が不完全なため、トリエチルアミン (221 μL) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (155 μL) を 0 ° で加え、攪拌を室温で 3 日間続けた。ジクロロメタン (9 ml) 及び水 (10 ml) を攪拌した混合物に加えた。5 分後、分離した有機相をブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / EtOAc 8 : 2 7 : 3) により精製して、標記化合物 A (267 mg、68%、MNa<sup>+</sup> = 766) 及び標記化合物 B (36 mg、10%、MNa<sup>+</sup> = 670) を得た。

【0360】

#### 工程 B

上記工程 A からの標記化合物 A (267 mg; MNa<sup>+</sup> = 766) 及び標記化合物 B (36 mg、MNa<sup>+</sup> = 670) をジオキサン (11 ml) に溶解し、水を加えた (11 ml)。得られた懸濁液を 1M NaOH (3.6 ml) で処理した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を 1M HCl で pH 2 ~ 3 へ酸性化し、EtOAc (4 x 40 ml) で抽出し、合わせた有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物 (282 mg、定量、MNa<sup>+</sup> = 642) を得た。

10

20

30

40

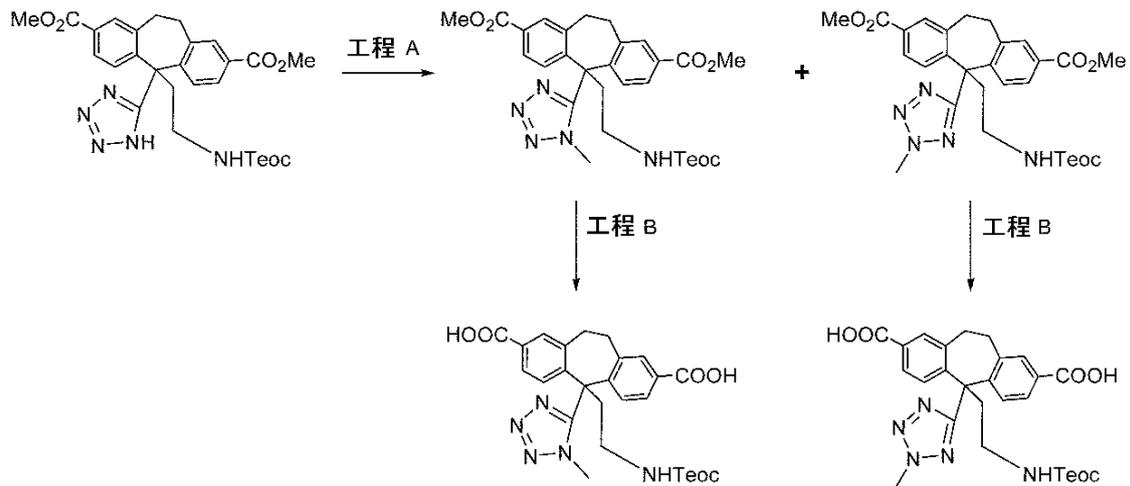
50

【0361】

製造例69

【0362】

【化128】



【0363】

工程A

無水DMF (10ml) 中の製造例61工程Aからの標記化合物 (500mg) に  $K_2CO_3$  (123mg) を加えた。0℃に冷却した後、ヨウ化メチル (75  $\mu$ L) を攪拌した混合物に滴下した。10分後、混合物を室温に温め、一晩攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、酸性化した飽和NaCl水溶液 (pH 2~3) で希釈し、攪拌したEtOAc (150ml) に加えた。分離した有機相をブライン (2 x 25ml) で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (シクロヘキサン/EtOAc 8:2) により精製して、標記化合物: 1-Me-テトラゾール (170mg、33%、 $MH^+ = 580$ ) 及び標記化合物: 2-Me-テトラゾール (163mg、32%、 $MH^+ = 580$ ) を得た。

20

【0364】

工程B

上記工程Aからの標記化合物 (1-Me-テトラゾール170mg及び2-Me-テトラゾール163mg) をジオキサン (5.5ml) 中に別々に溶解し、それぞれ1M KOH (1.5ml) で処理した。室温で3時間攪拌後、反応混合物を容量が1/3まで濃縮し、1M HClでpHを3に調整した。得られた水性懸濁液をEtOAc (3 x 25ml) で抽出し、合わせた有機相を $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物: 1-Me-テトラゾール (171mg、定量、 $M^+ - 27 = 524$ ) 及び標記化合物: 2-Me-テトラゾール (172mg、定量、 $M^+ - 27 = 524$ ) を得た。

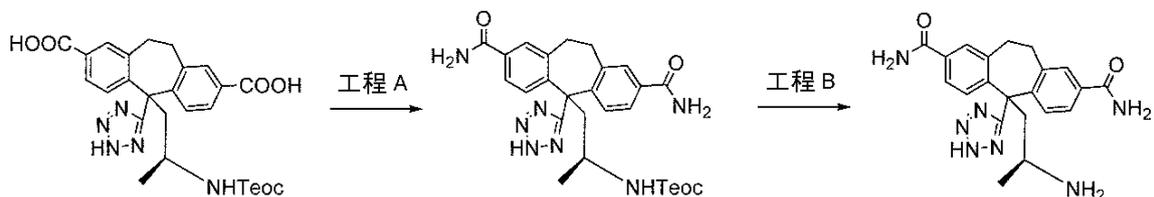
30

【0365】

製造例70

【0366】

【化129】



【0367】

工程A

50

製造例 61 からの標記化合物 (2 g) を THF (75 ml) 及び CH<sub>3</sub>CN (75 ml) に溶解し、トリエチルアミン (4 ml) を加えた。混合物を -40 に冷却し、クロロギ酸エチル (2.3 ml) をゆっくりと加えた。混合物を -25 で 1 時間攪拌し、濾過し、塩を THF 35 ml で洗浄した。濾液を冷却浴 (-20) 中に入れ、NH<sub>4</sub>OH (30 ml) の 33% 溶液を加えた。混合物を -20 で 30 分間、室温で 15 分間攪拌した。LC-MS によると、転換が完全ではないので、混合物を濃縮した。反応を同じ反応条件で繰り返した。再度の実行で、LC-MS によると、反応が完了した。混合物を濃縮して、粗標記化合物を反応物からの塩とともに得た (MNa<sup>+</sup> = 572)。

【0368】

#### 工程 B

上記工程 A からの粗標記化合物を CHCl<sub>3</sub> (25 ml) に懸濁し、混合物を 0 に冷却した。0 で TFA (25 ml) を加え、攪拌を 0 で 2 時間続けた。混合物を濃縮し、残渣を H<sub>2</sub>O (15 ml) に溶解した。10% NaOH を加えて、pH = 7.0 に調整し、中性溶液を RP-カラム (Merck; シリカゲル 60 RP-18、40 ~ 63 μM) にかけた。塩を除くためにカラムを H<sub>2</sub>O で洗浄し、続いて CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1:1) により標記化合物 (1.3 g、88%、MH<sup>+</sup> = 406) を溶出した。

【0369】

#### 製造例 71 ~ 87

下記表に指示されているように、各製造例から得られた化合物をアミン類で処理し、製造例 70 に記載されているような変形した手順に従って、標記化合物を HCl 塩として得た：

変形：

##### - 工程 A

工程 A からの粗混合物を H<sub>2</sub>O に溶解し、1M HCl を加えて pH = 4.0 に調整した。次に混合物を EtOAc で抽出し、有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過して、溶媒を除去した。

##### - 工程 B

Teoc 保護基を除去した後の残渣を、1M HCl で希釈し、水相を EtOAc で洗浄した。水相を濃縮して、標記化合物を HCl 塩として得た。

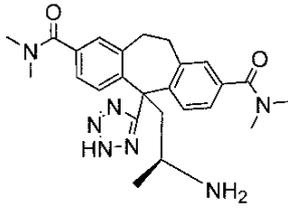
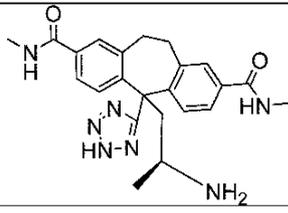
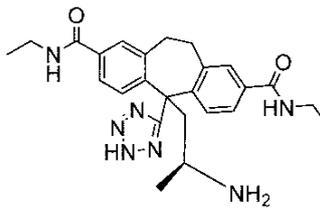
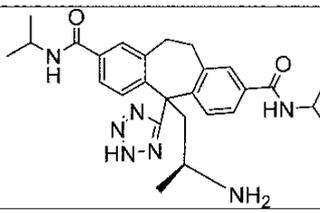
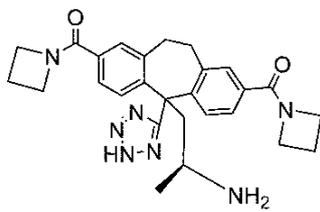
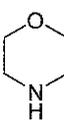
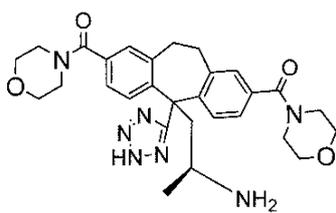
【0370】

10

20

30

【表 9】

製造例	製造例	アミン類	標記化合物	MH <sup>+</sup>
71	61			462
72	61			434
73	61			462
74	61			490
75	61			486
76	61			546

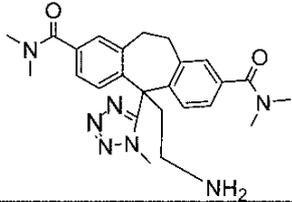
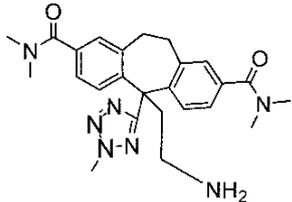
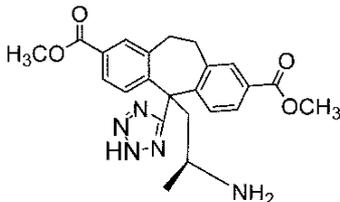
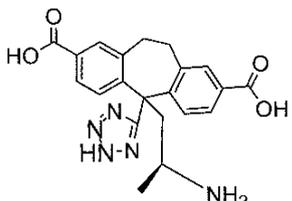
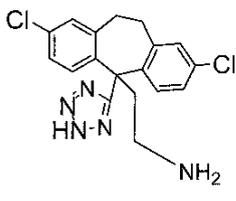
10

20

30

40

77	62			420	
78	62			447	10
79	63	$\text{NH}_3$		420	20
80	66			478	
81	67			437	30
82	68			530	40

83	69 1-Me-テトラゾール			406
84	69 2-Me-テトラゾール			406
85	61 工程 B	なし		436
86	61	なし		408
87	64	なし		374

10

20

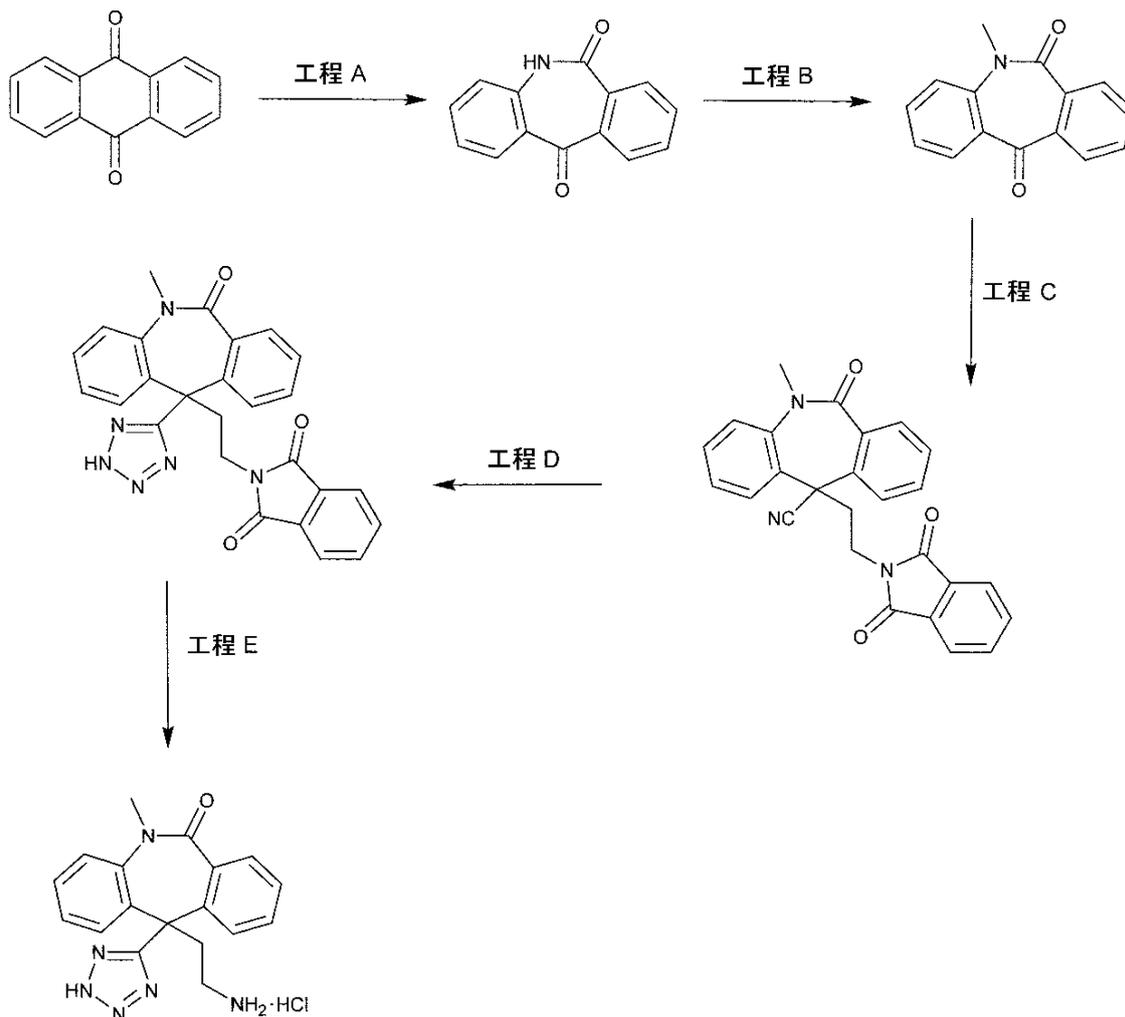
30

【 0 3 7 1 】

製造例 8 8

【 0 3 7 2 】

## 【化130】



10

20

## 【0373】

## 工程 A

市販のアントラキノン(8.0g)を $\text{CHCl}_3$ (100ml)に懸濁し、濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (20ml)を加えた。得られた二相性を急速に攪拌し、 $\text{NaN}_3$ (3.1g)を室温で少しずつ加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、30~40(水浴)でさらに3時間攪拌した。氷水(80ml)をさらに加えた後、沈殿物を濾過により回収し、乾燥して、標記化合物を得た(8.40g; 97%;  $\text{MH}^+ = 224$ )。

## 【0374】

## 工程 B

上記工程 A からの標記化合物(8.0g)を $\text{N}_2$ 下、10 で $\text{DMSO}$ (140ml)に溶解した。 $\text{KOtBu}$ (5.7g)を加えた後、混合物をその温度で15分間攪拌した。 $\text{CH}_3\text{I}$ (4.2ml)を加えた後、混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。1M $\text{HCl}$ (130ml)及び $\text{EtOAc}$ (100ml)を加えた後、有機相を分離し、水相を $\text{EtOAc}$ (2x50ml)で抽出した。合わせた有機相を $\text{H}_2\text{O}$ (50ml)、及びブライン(50ml)で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー( $\text{EtOAc}$ /シクロヘキサン)により精製して標記化合物(4.88g; 61%;  $\text{MH}^+ = 238$ )を得た。

30

40

## 【0375】

## 工程 C

トシルメチルイソシアニドを $\text{N}_2$ 下、10 で $\text{DMSO}$ (10ml)に溶解し、 $\text{KOtBu}$ (1.36g)を加えた。混合物を5分間攪拌し、 $\text{MeOH}$ (0.173ml)を加えた。上記工程 B からの標記化合物(0.8g)を直ちに混合物に加えた。10分後、ジプロ

50

モエタン(1.51 ml)を加え、攪拌を1時間室温で続けた。混合物をEtOAc(10 ml)で希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl(30 ml)を加えた。有機相を分離し、水相をEtOAc(2×50 ml)で抽出した。合わせた有機相をH<sub>2</sub>O(50 ml)、及びブライン(50 ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残渣をDMF(40 ml)に溶解し、カリウムフタルイミド(3.13 g)を加えた。得られた混合物を60℃に3時間加熱し、濃縮した。残渣をCHCl<sub>3</sub>に懸濁し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカのクロマトグラフィー(EtOAc/シクロヘキサン)により精製して、標記化合物(612 mg; 43%; MH<sup>+</sup> = 422)を得た。

【0376】

#### 工程D

上記工程Cからの標記化合物(0.6 g)をN<sub>2</sub>下、トルエン(30 ml)に溶解し、酸化ジブチルチン(1.68 g)及びトリメチルシリルアジド(8.9 ml)を加えた。次に混合物を75℃で24時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をEtOAc(40 ml)及び1M HCl(40 ml)に懸濁し、2時間室温で攪拌した。MeOH(10 ml)を加え、有機相を分離した。水相をEtOAc(3×20 ml)で抽出し、合わせた有機相をブライン(20 ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発した。残渣をシリカのクロマトグラフィー(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により精製して、標記化合物(565 mg; 84%; MH<sup>+</sup> = 465)を得た。

【0377】

#### 工程E

上記工程Dからの標記化合物(0.22 g)をEtOH(7 ml)及びCHCl<sub>3</sub>(3 ml)に溶解し、混合物を80℃に加熱した。ヒドラジン-水和物(0.108 g)を加え、混合物を80℃で1時間攪拌した。混合物を室温に1時間以内に冷却した。沈殿物を濾過により除去し、EtOHで洗浄した。濾液を濃縮し、CHCl<sub>3</sub>(20 ml)及び1M HCl(10 ml)に溶解した。水相を分離し、濾過し、蒸発して、標記化合物(85 mg; 48%; MH<sup>+</sup> = 335)を得た。

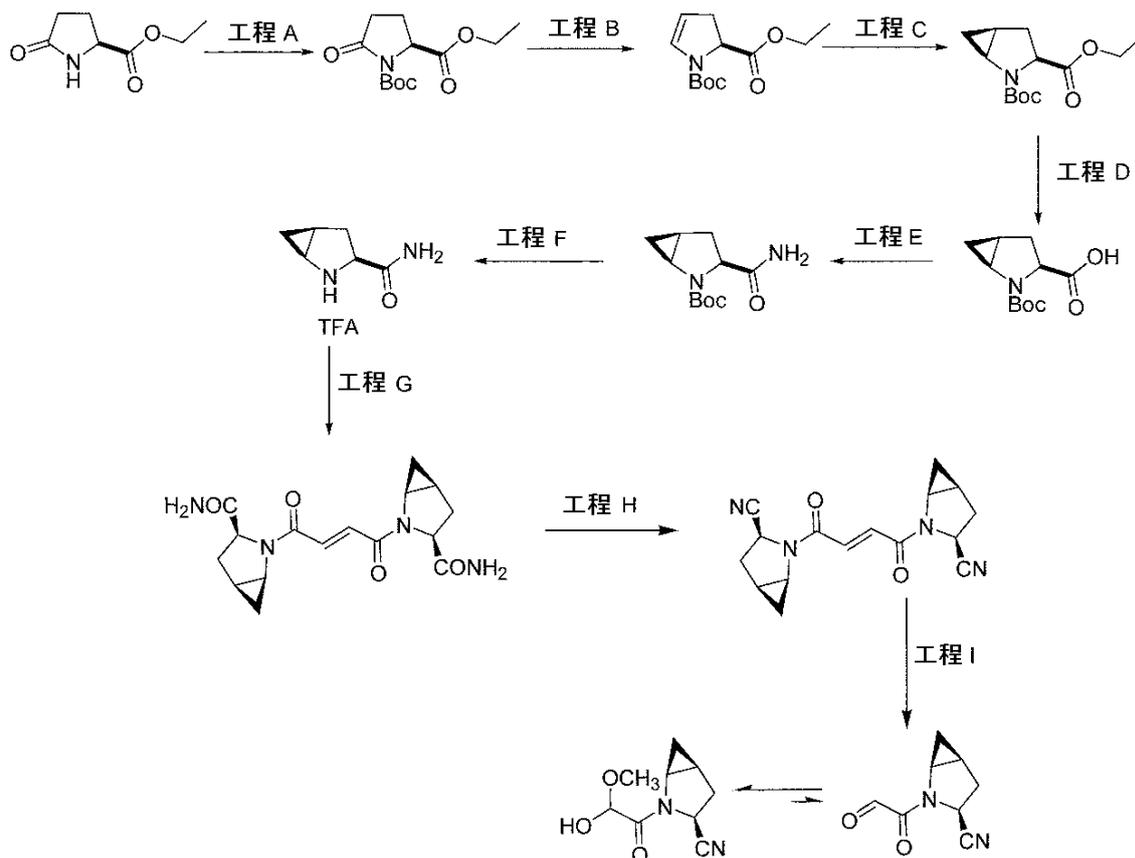
【0378】

#### 製造例89

10

20

## 【化131】



10

20

## 【0379】

## 工程 A

塩化メチレン (90 ml) 中の市販の L - ピログルタミン酸エチルエステル (15.7 g) の溶液に、順次ジ - tert - ブチルジカーボネート (24 g) 及び触媒量の DMAP (120 mg) を室温で加えた。6 時間室温で攪拌後、反応混合物を飽和ブラインでクエンチし、塩化メチレン (3 × 30 ml) で抽出した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮し、残渣をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製して、標記化合物 (16.3 g、63%、MNa<sup>+</sup> = 280) を得た。

30

## 【0380】

## 工程 B

トルエン (100 ml) 中の上記工程 A からの標記化合物 (16.3 g) の溶液を -78 に冷却し、トリエチルボロヒドライド (THF 中の 1.0 M 溶液、67 ml) を 90 分間かけて滴下した。3 時間後、2,6-ルチジン (43 ml) を滴下し、DMAP (20 mg) を続けた。この混合物へ TFAA (11 ml) を加え、反応物を 2 時間かけて周囲温度にした。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、有機物を 3N HCl、水、炭酸水及びブラインで洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / EtOAc 5 : 1) で精製して、標記化合物 (10.9 g、72%、MNa<sup>+</sup> = 264) を得た。

40

## 【0381】

## 工程 C

1,2-ジクロロエタン (75 ml) 中の上記工程 B からの標記化合物 (3.5 g) の溶液を -15 に冷却し、Et<sub>2</sub>Zn (THF 中の 1.0 M 溶液、25 ml) を滴下した。この混合物に ClCH<sub>2</sub>I (4.5 ml) を 30 分間かけて滴下した。-15 で 18 時間攪拌後、混合物を飽和炭酸水でクエンチし、溶媒を蒸発し、反応物を酢酸エチルに取り、ブラインで洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過して、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / EtOAc 4 : 1) で精製してジアステレオマー

50

的に純粋な標記化合物 ( 1 . 5 g、41%、 $MNa^+ = 278$  ) を得た。

【0382】

#### 工程D

MeOH ( 40ml ) 及び THF ( 20ml ) 中の上記工程Cからの標記化合物 ( 1 . 4 g ) の溶液を 1N LiOH ( 10ml ) で処理し、一晚室温で撹拌した。反応混合物を 2N HCl で pH 4 . 5 まで酸性化し、室温で 15 分間撹拌した。次に混合物を EtOAc で抽出し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発して、標記化合物 ( 1 . 2 g、96%、 $MNa^+ = 250$  ) を得た。

【0383】

#### 工程E

THF ( 20ml ) 中の上記工程Dからの標記化合物 ( 1 . 2 g ) の溶液に、-15 で 4 - メチルモルホリン ( 710 μL ) 及び次にイソブチルクロロホルマート ( 780 μL ) を 5 分間かけて加え、次に 30 分間撹拌した。反応混合物を - 30 に冷却し、ジオキサン中の NH<sub>3</sub> 溶液 ( 25ml、ジオキサン中 0 . 5M ) で処理した。反応混合物を 30 分間撹拌し、室温に温め、一晚撹拌した。反応混合物を 10% クエン酸水で pH 4 . 5 まで酸性化し、エーテル ( 3 × 50ml ) で抽出した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( シクロヘキサン / EtOAc 1 : 10 ) で精製して、標記化合物 ( 1 . 0 g、84%、 $MNa^+ = 248$  ) を得た。

【0384】

#### 工程F

塩化メチレン ( 5ml ) 中の上記工程Eからの標記化合物 ( 0 . 9 g ) の撹拌した溶液に順次 0 で TFA ( 5ml ) を加えた。0 で 12 時間撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物 ( 0 . 9 g、100%、 $MH^+ = 127$  ) を得た。

【0385】

#### 工程G

上記工程Fからの標記化合物 ( 450mg ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 12ml ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 4ml ) に溶解した。混合物を 0 に冷却し、DMA P ( 25mg ) を加え、続いてフマル酸クロリド ( 0 . 099ml ) を加えた。混合物を 0 で撹拌し、室温に一晚温めた。混合物を濃縮して、粗標記化合物 (  $MH^+ = 333$  ) を得た。

【0386】

#### 工程H

DMF ( 4ml ) の冷却した ( 0 ) 溶液にオキサリルクロリド ( 0 . 32ml ) を注意深く加えた。添加が完了した後、混合物を 0 で 5 分間撹拌した。次にピリジン ( 0 . 6ml ) を加え、続いて DMF ( 2ml ) 及び CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 4ml ) 中の上記工程Gからの粗標記化合物の溶液を加えた。次に混合物を 0 で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を EtOAc ( 50ml ) 及びブライン ( 25ml ) 間で分配した。有機相を分離し、水相を EtOAc ( 2 × 25ml ) で抽出した。合わせた有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH、95 : 5 ) で精製して、標記化合物 ( 250mg、92%、 $MH^+ = 297$  ) を得た。

【0387】

#### 工程I

上記工程Hからの標記化合物 ( 328mg ) を CHCl<sub>3</sub> ( 3ml ) 及び MeOH ( 3ml ) に溶解した。次に混合物を製造例 2 工程Cに従い、オゾンで処理して、標記化合物を得た ( 350mg、80%、 $MH^+ = 165$  (アルデヒド) ;  $MH^+ = 219$  (ヘミアセタール) ) 。

【0388】

#### 製造例 90

【0389】

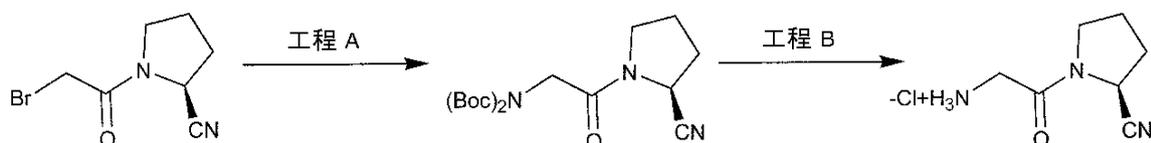
10

20

30

40

## 【化132】



## 【0390】

## 工程 A

エタノール (10 ml) 中の水酸化カリウム (1.2 g) の攪拌した溶液に、順次市販のビス (tert - ブチルジカルボニル) アミン (4.5 g) を室温で加えた。室温で 1 時間 10

## 【0391】

## 工程 B

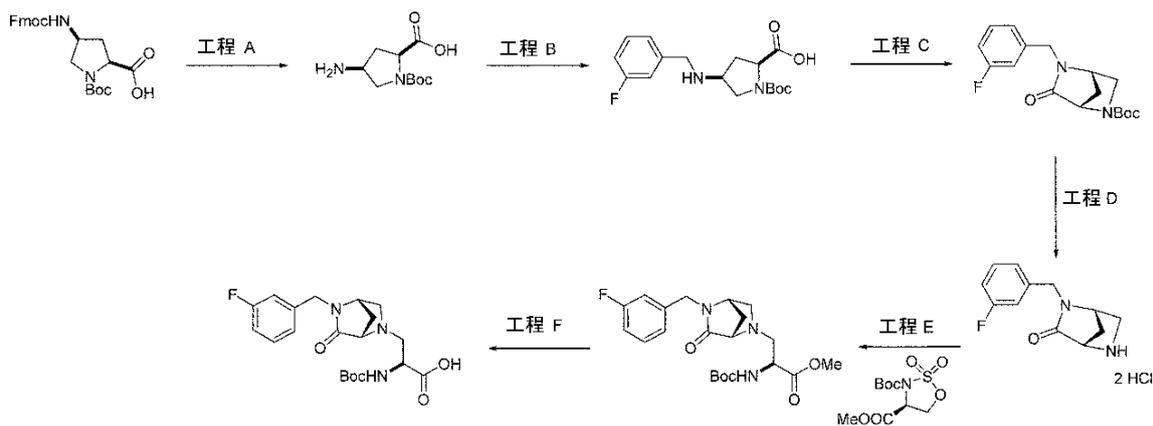
上記工程 A からの標記化合物 (95 mg) を  $\text{CHCl}_3$  (2.25 ml) に溶解し、1,3 - ジメトキシベンゼン (0.18 ml) を加えた。次に混合物に TFA (0.75 ml) を加え、混合物を室温で 1 時間 30 分間攪拌した。混合物を濃縮し、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 ml) に溶解し、再度濃縮した。残渣を 100 mM HCl (3 ml) 及び EtOAc (3 ml) に溶解した。水相を分離し、EtOAc (2 ml) で洗浄し、濃縮した。残渣を  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.5 ml) に懸濁し、1 分間超音波処理し、 $\text{CH}_3\text{CN}$  をシリンジで除去した。次に残渣を HV 20

## 【0392】

## 製造例 91

## 【0393】

## 【化133】



## 【0394】

## 工程 A

メタノール (25 ml) 中の市販の Boc - Fmoc - 保護アミノ酸 (1.05 g) の溶液に、ジエチルアミン (1.5 ml) を加えた。室温で 2.5 時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、残渣を水 (50 ml) 及び  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) に溶解した。有機相を水 (3 × 50 ml) で抽出し、合わせた水性抽出物を濃縮した。残渣を更に精製することなく次の工程に使用した。 40

## 【0395】

## 工程 B

上記工程 A からの標記化合物 (530 mg) 及びメタノール 15 ml 中の 3 - フルオロベンズアルデヒド (245  $\mu\text{L}$ ) の溶液に  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (150 mg) を加え、混合物を 25 50

で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を EtOAc (50 ml) に溶解した。有機層を水 (3 × 50 ml) で抽出し、合わせた水性抽出物を濃縮した。残渣を更に精製せずに次の 50

工程に使用した。

【0396】

#### 工程 C

DMF (20 ml) 中の上記工程 B からの標記化合物 (760 mg) の攪拌溶液に HOBt (470 mg) を加え、続けて EDCI (670 mg) 及び DMAPI (30 mg) を加えた。N-メチルモルホリン (440 µL) を加え、室温で一晩攪拌を続けた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を EtOAc で希釈し、次に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮し、残渣をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン、9 : 1) で精製して、標記化合物 (430 mg、60% 3 段階以上、MH<sup>+</sup> = 321) を得た。

10

【0397】

#### 工程 D

上記工程 C からの標記化合物 (760 mg) を EtOAc (6 ml) に溶解し、ジオキサン (6 ml) 中の 4M HCl 溶液を加えた。2 時間後、混合物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で pH 7.5 に粉砕し、15 分間室温で攪拌した。溶媒を蒸発した後、粗生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH、9 : 1) で精製して、標記化合物 (420 mg、80%、MH<sup>+</sup> = 221) を得た。

#### 工程 E

THF (5 ml) 中の上記工程 D からの標記化合物 (85 mg) の溶液にトリエチルアミン (80 µL) を加え、混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した。次に W003/037327 に従い調製したスルファミン酸塩 (240 mg) を -15 °C で一度に加え、混合物を周囲温度で 2 日間かけて攪拌した。1M NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 溶液 (5 ml) を加えた後、混合物を 30 分間攪拌した。次に過剰の飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液を加え、攪拌をさらに 15 分間続けた。次に混合物を EtOAc 及び水の間で分配し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカのカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン、9 : 1) により精製して、標記化合物を得た (135 mg、79%、MH<sup>+</sup> = 422)。

20

【0398】

#### 工程 F

MeOH (2.5 ml) 及び THF (5 ml) 中の上記工程 E からの標記化合物 (135 mg) の溶液を 1N LiOH (1.5 ml) で処理し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 2N HCl で pH 4.5 に酸性化し、15 分間室温で攪拌した。混合物を次に EtOAc で抽出し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発して、標記化合物を得た (125 mg、96%、MH<sup>+</sup> = 408)。

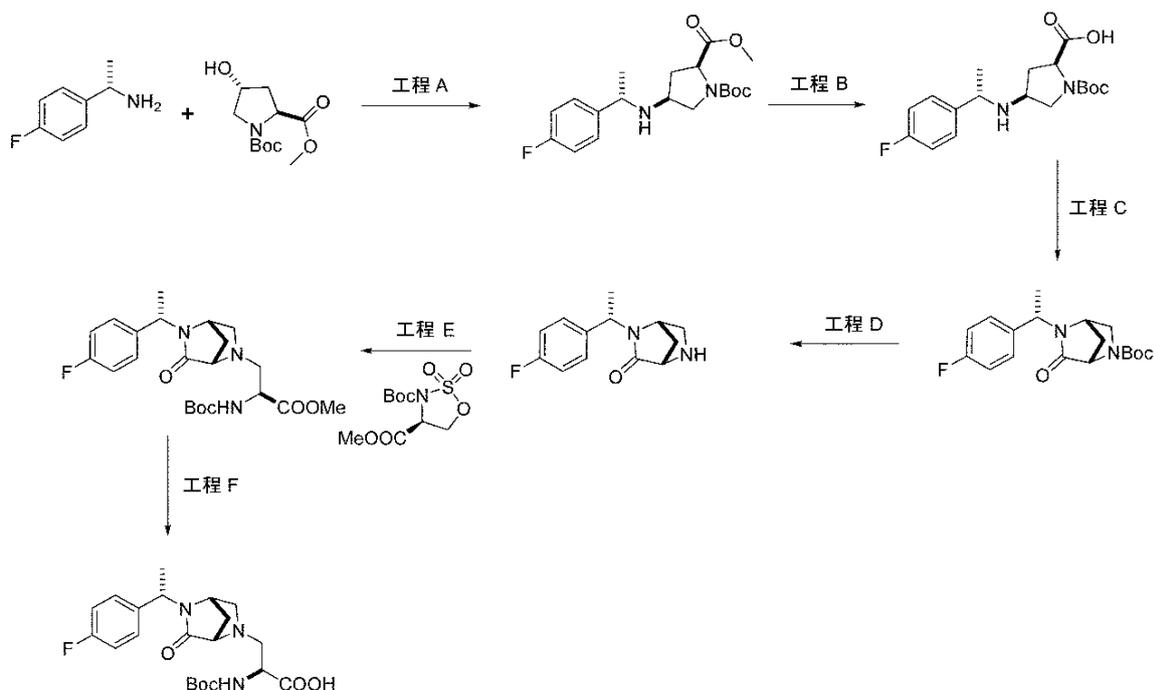
30

【0399】

#### 製造例 92

【0400】

## 【化134】



10

20

## 【0401】

## 工程A

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 中の市販の N - B o c - t r a n s - 4 - ヒドロキシル - L - プロリンエステル (2.93g) の溶液を - 30 に冷却し、DIEA (4.8ml) で処理した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.2ml) を添加した後、混合物を - 30 で60分間攪拌し、次にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 中の市販のアミンの溶液で処理した。混合物を室温まで一晩温めた。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) で希釈し、0.5M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 × 50ml) 及びブライン (50ml) で洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して残渣を残し、それをシリカのクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン、4 : 1) により精製して、標記化合物 (2.22g、75%、MH<sup>+</sup> = 367) を得た。

30

## 【0402】

## 工程B

MeOH (24ml) 及びTHF (12ml) 中の上記工程Aからの標記化合物 (700mg) の溶液を1N LiOH (6ml) で処理し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を1N HClでpH 4.5まで酸性化し、15分間室温で攪拌した。混合物を次にEtOAcで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発して、標記化合物 (665mg、95%、MH<sup>+</sup> = 353) を得た。

## 【0403】

## 工程C

DMF (15ml) 中の上記工程Bからの標記化合物 (665mg) の攪拌溶液にHOBT (390mg) を加え、続いてEDCI (560mg) 及びDMAPI (30mg) を加えた。N - メチルモルホリン (420 μL) を加え、攪拌を室温で一晩続けた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcで希釈し、次に飽和NaHCO<sub>3</sub>水で洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮し、残渣をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン、9 : 1) により精製して、標記化合物 (556mg、87%、MH<sup>+</sup> = 335) を得た。

40

## 【0404】

## 工程D

上記工程Cからの標記化合物 (760mg) をEtOAc (4ml) に溶解し、ジオキサン (4ml) 中の4M HCl溶液を加えた。2時間後、混合物をNaHCO<sub>3</sub>水で粉砕してp

50

H7.5とし、室温で15分間攪拌した。溶媒を蒸発した後、粗残渣をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH、9:1)により精製して、標記化合物(300mg、77%、MH<sup>+</sup>=235)を得た。

【0405】

#### 工程 E

THF(5ml)中の上記工程Dからの標記化合物(290mg)の溶液にトリエチルアミン(280μL)を加え、混合物を50℃で1時間攪拌した。次にWO 03/037327に従い調製したスルファミン酸塩(590mg)を-15℃で一度に加え、混合物を周囲温度で2日間かけて攪拌した。1M NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>溶液(5ml)を添加した後、混合物を30分間攪拌した。次に過剰の飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を加え、さらに15分間攪拌を続けた。混合物を次にEtOAc及び水の間で分配し、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/アセトン、4:1)により精製して、標記化合物(163mg、30%、MH<sup>+</sup>=436)を得た。

10

【0406】

#### 工程 F

MeOH(2.5ml)及びTHF(5ml)中の上記工程Eからの標記化合物(163mg)の溶液を1N LiOH(1.5ml)で処理し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を2N HClでpH4.5にまで酸性化し、15分間室温で攪拌した。混合物を次にEtOAcで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発して、標記化合物(140mg、96%、MH<sup>+</sup>=422)を得た。

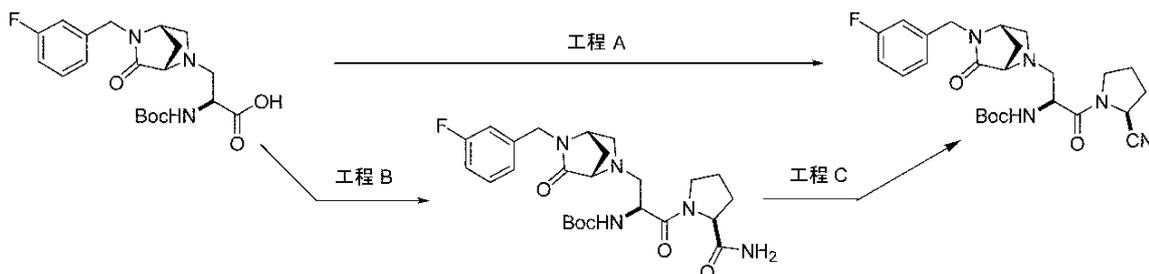
20

【0407】

#### 製造例 9 3

【0408】

【化135】



30

【0409】

#### 工程 A

DMF(3ml)中の製造例91からの標記化合物(25mg)の攪拌溶液へHOBT(15mg)を加え、続いてEDCI(20mg)及びDMAAP(3mg)を加えた。1時間後、市販の(S)-ピロリジン-2-カルボニトリル塩酸塩(15mg)を加え、続いてN-メチルモルホリン(20μL)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcで希釈した。混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/アセトン、9:1)により精製して、標記化合物(17mg、59%、MH<sup>+</sup>=486)を得た。

40

【0410】

#### 工程 B

DMF(5ml)中の製造例91からの標記化合物(125mg)の攪拌溶液へHOBT(46mg)を加え、続いてEDCI(65mg)及びDMAAP(5mg)を加えた。1時間後、市販のL-プロリンアミド(68mg)及びN-メチルモルホリン(100μL)を加え、攪拌を室温で一晩続けた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水で洗浄した。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカ

50

のフラッシュクロマトグラフィー（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / アセトン、4 : 1）により精製して、標記化合物（137mg；88%； $\text{MH}^+ = 504$ ）を得た。

【0411】

工程 C

ピリジン（7ml）中の上記工程 B から標記化合物の溶液に（137mg）イミダゾール（41mg）を加えた。-30 で  $\text{POCl}_3$ （102  $\mu\text{L}$ ）を混合物にゆっくりと加え、混合物を1時間かけて室温にした。次に溶媒を除去し、残渣を1N  $\text{HCl}$  及び  $\text{Et}_2\text{O}$  で希釈した。有機相を分離し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、蒸発した。残渣をシリカのカラムクロマトグラフィー（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / アセトン、4 : 1）により精製して、標記化合物（72mg、55%、 $\text{MH}^+ = 486$ ）を得た。

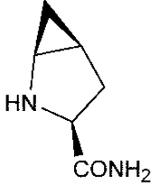
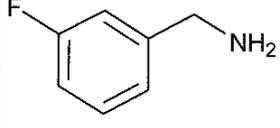
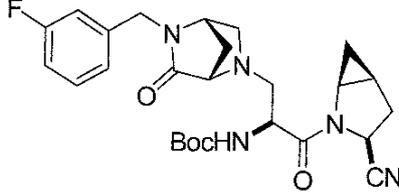
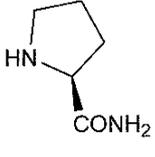
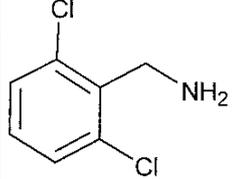
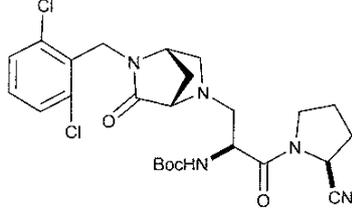
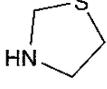
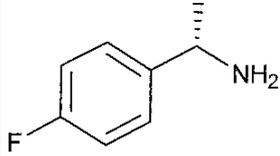
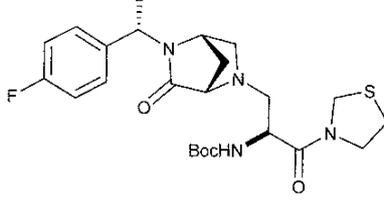
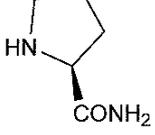
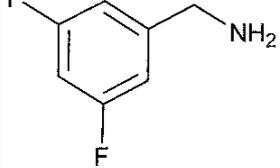
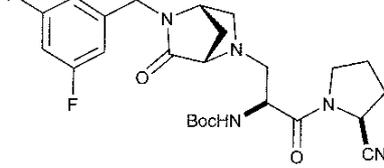
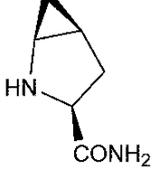
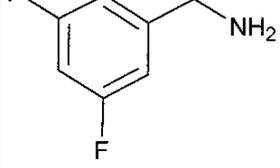
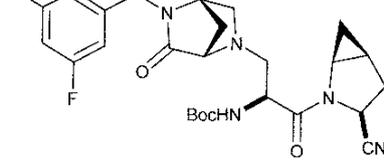
【0412】

製造例 94 ~ 108

下表に示されているアミン類とアミド類を使用する以外は、製造例 92 及び 93 に記載されている手順と同様の手順に従い次の化合物を調製した。製造例 105 及び 106 では、ニトリルのカルボキサミドへの転化とその後のエステル部分のけん化は、3M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  及び  $\text{H}_2\text{O}_2$  を用いて製造例 91 工程 F に従った。

【0413】

【表 10】

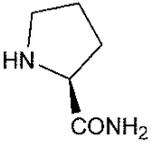
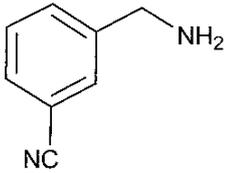
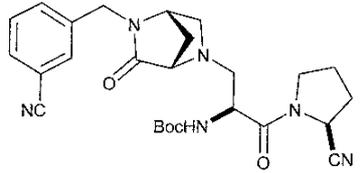
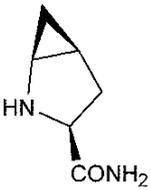
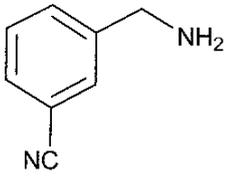
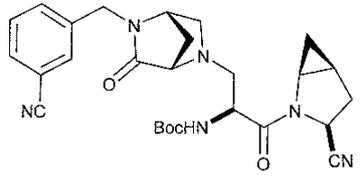
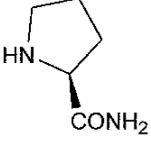
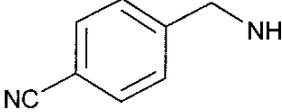
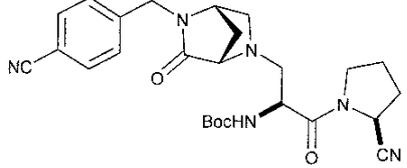
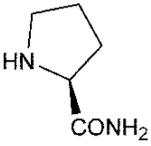
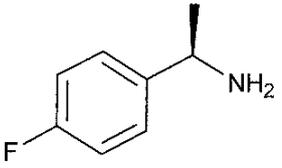
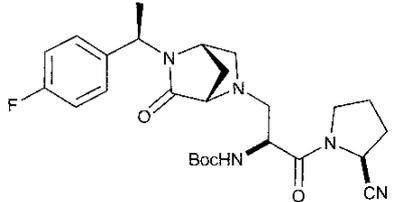
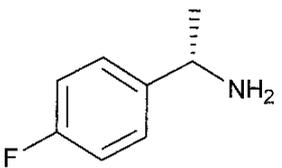
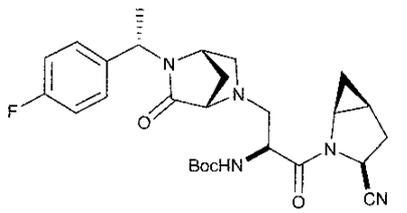
製造例	アミド	アミン	生成物	1. 収率 2. MH <sup>+</sup>
94				1. 55 % 2. 498
95				1. 90 % 2. 537
96				1. 71 % 2. 493
97				1. 70 % 2. 504
98				1. 73 % 2. 516

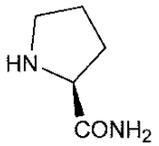
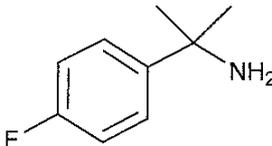
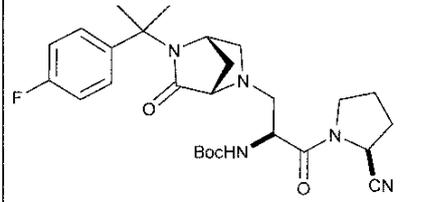
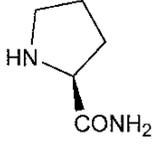
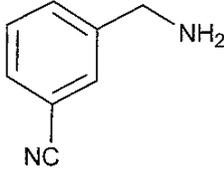
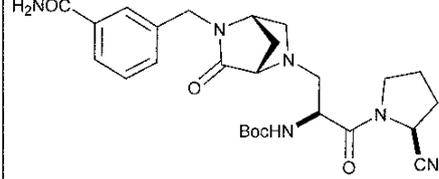
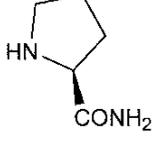
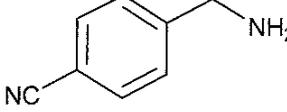
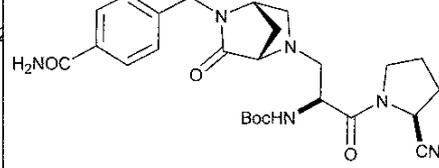
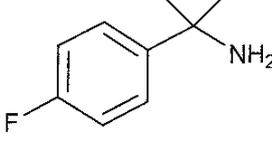
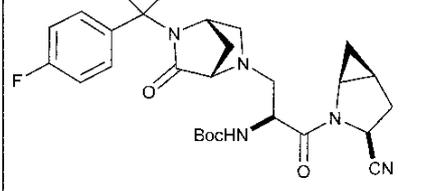
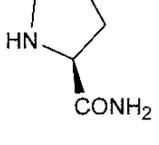
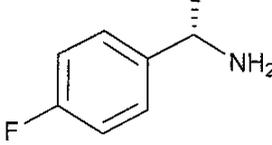
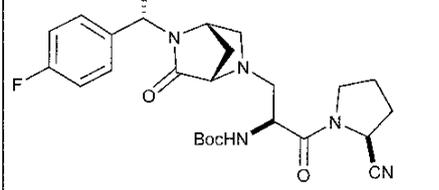
10

20

30

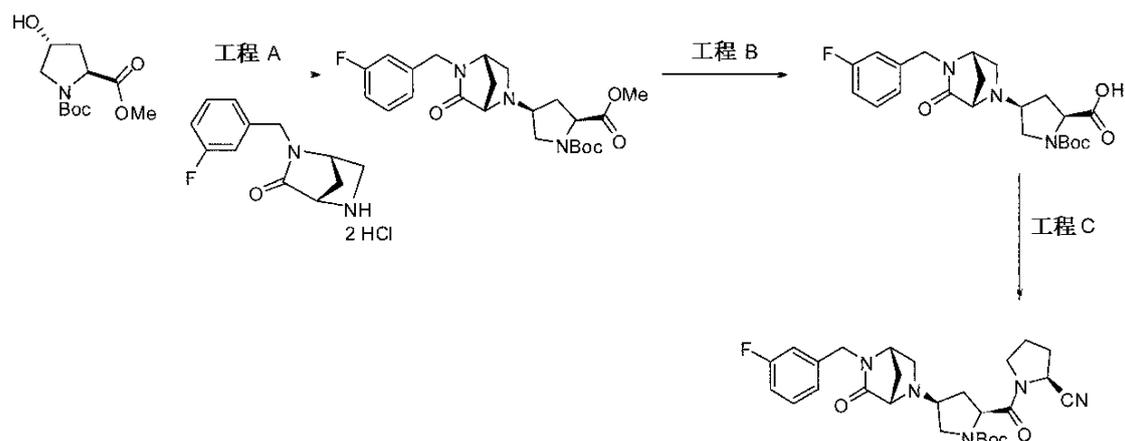
40

99				1.65 % 2.493	
100				1.54 % 2.505	10
101				1.78 % 2.493	20
102				1.56 % 2.500	30
103				1.65 % 2.512	40

104				1.71 % 2.514	
105				1.68 % 2.511	10
106				1.56 % 2.511	20
107				1.62 % 2.526	30
108				1. 2.	40

【 0 4 1 4 】  
 製造例 1 0 9  
 【 0 4 1 5 】

## 【化136】



10

## 【0416】

## 工程 A

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中の市販の N - B o c - t r a n s - 4 - ヒドロキシル - L - プロリンメチルエステル (370 mg) の溶液を - 30 に冷却し、DIEA (600 μL) で処理した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (280 μL) を添加した後、混合物を - 30 で60分間攪拌し、次にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中の製造例91工程Dからの標記化合物の溶液で処理した。混合物を一晩かけて室温まで温めた。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) で希釈し、0.5 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 × 10 ml) 及びブライン (10 ml) で洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して残渣を残し、それをシリカのクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン、4 : 1)、4 : 1) により精製して、標記化合物 (225 mg、33%、MH<sup>+</sup> = 448) を得た。

20

## 【0417】

## 工程 B

MeOH (4 ml) 及びTHF (8 ml) 中の上記工程Aからの標記化合物 (225 mg) の溶液を1N LiOH (2 ml) で処理し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を1N HCl でpH 4.5まで酸性化し、15分間室温で攪拌した。混合物を次にEtOAcで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発して、標記化合物 (91 mg、40%、MH<sup>+</sup> = 434) を得た。

30

## 【0418】

## 工程 C

DMF (3 ml) 中の上記工程Bからの標記化合物 (91 mg) の攪拌溶液にHOBt (40 mg) を加え、続いてEDCI (60 mg) 及びDMAPI (10 mg) を加えた。1時間後、市販の (S) - ピロリジン - 2 - カルボニトリル塩酸塩 (35 mg) を加え、続いてN - メチルモルホリン (66 μL) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcで希釈した。混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水で洗浄し、分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥して、濃縮した。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン、1 : 1) により精製して、標記化合物 (50 mg、47%、MH<sup>+</sup> = 512) を得た。

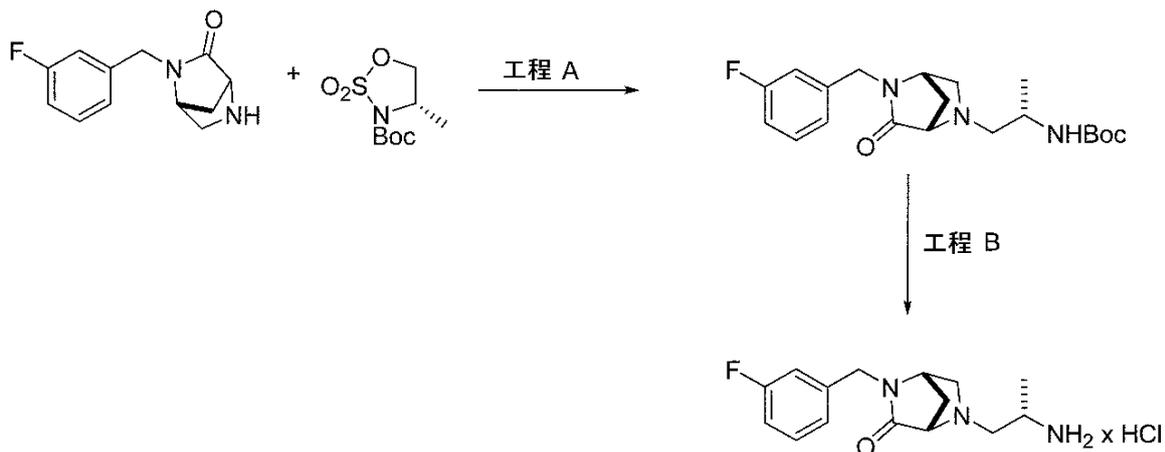
40

## 【0419】

## 製造例 110

## 【0420】

## 【化137】



10

## 【0421】

## 工程 A

製造例 9 1 工程 D からの標記化合物 (305 mg) を THF (2 ml) に溶解し、トリエチルアミン (63  $\mu$ L) を加え、混合物を 50 で 1 時間攪拌した。次に製造例 19 からの標記化合物 (100 mg) を -15 で一度に加え、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。1 M  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  溶液 (5 ml) を添加した後、混合物を 30 分間攪拌した。次に過剰の飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液を加え、攪拌をさらに 15 分間続けた。次に混合物を EtOAc 及び水の間で分配し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカのカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / アセトン、4 : 1) により精製して、標記化合物 (58 mg、57%、 $\text{MH}^+ = 378$ ) を得た。

20

## 【0422】

## 工程 B

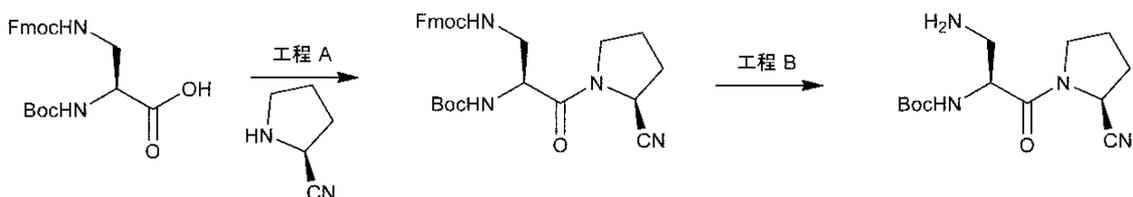
上記工程 A からの標記化合物 (58 mg) を EtOAc (2 ml) に溶解し、ジオキサン (2 ml) 中の 4 M HCl 溶液を加えた。2 時間後、混合物を蒸発して、標記化合物 (48 mg、定量、 $\text{MH}^+ = 278$ ) を得た。

## 【0423】

## 製造例 111

## 【0424】

## 【化138】



30

## 【0425】

## 工程 A

市販の N-クロロヘキシルカルボジイミド-N-メチルポリスチレン樹脂 (1.9 g) をジクロロメタン 5 ml 中に懸濁し、5 分間攪拌した。市販のアミノ酸 (468 mg) 及び 1 等量のピリジンを加えることにより市販の塩酸塩から調製したアミン (86 mg) を、ジメチルホルムアミド 1.5 ml に溶解し、上記樹脂に加えた。混合物を 16 時間攪拌し、濾過し、樹脂を 2 x ジクロロメタン 5 ml 及びメタノール 5 ml で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH、9 : 1) により精製して、標記化合物 (500 mg; 91%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (9H, s), 2.05-2.30 (4H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 4.55-4.65 (1H,

50

m), 4.70-4.80 (1H, m), 5.50-5.60 (2H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m).

【0426】

#### 工程 B

上記工程 A からの標記化合物 (500 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、ジエチルアミン (10 ml) で処理した。2 時間後、混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ 、4 : 1) により精製して、標記化合物 (224 mg; 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (9H, s), 1.70 (2H, s), 2.05-2.30 (4H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 5.50-5.60 (1H, m).

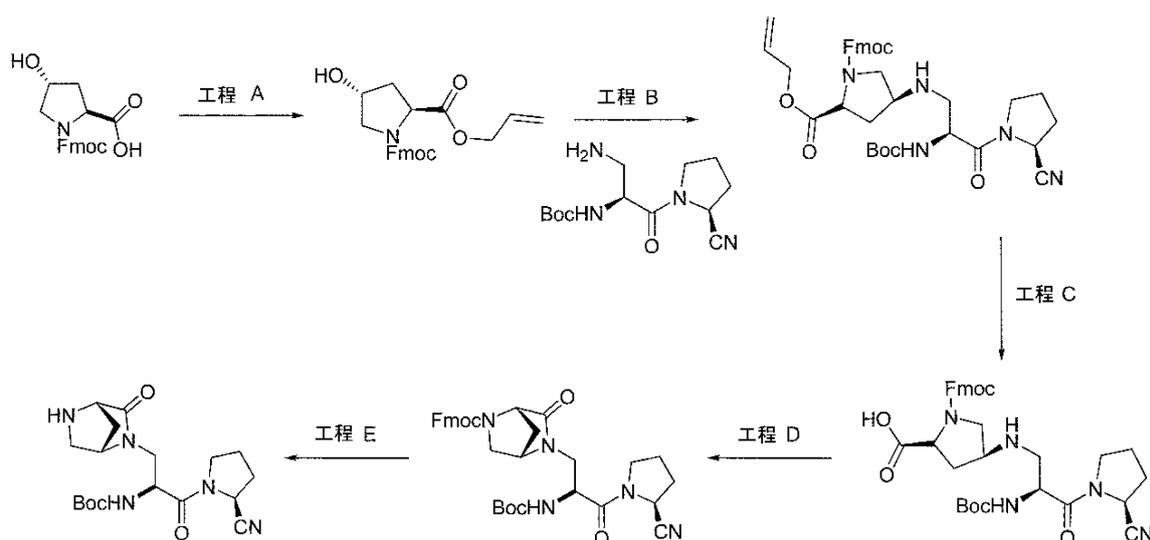
10

【0427】

#### 製造例 112

【0428】

【化139】



20

【0429】

#### 工程 A

エタノール水 (80%、45 ml) 中の市販の N-Fmoc-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン (4.5 g) 溶液を、水 (18 ml) 中の  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.3 g) 溶液で滴定して pH 7 にした。溶媒を蒸発し、残渣を減圧下で乾燥した。セシウム塩を乾燥 DMF (45 ml) に懸濁し、0 に冷却し、臭化アリル (11.5 ml) を 10 分間かけて滴下して処理した。30 分後、溶液は室温へ達し、さらに 3 時間攪拌を続けた。反応混合物濾過し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} / \text{シクロヘキサン}$ ) により精製して、標記化合物 (4.5 g、90%、 $\text{MH}^+ = 394$ ) を得た。

【0430】

#### 工程 B

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) 中の上記工程 A からの標記化合物 (2.5 g) を -30 に冷却し、DIEA (2.5 ml) で処理した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.2 ml) を添加後、混合物を -30 で 60 分間攪拌し、次に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) 中の製造例 84 (1.17 g) の溶液で処理した。混合物を 0 に温め、0 で 12 時間攪拌し、さらに 4 時間還流した。混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) で希釈し、0.5 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 x 25 ml) 及びブライン (25 ml) で洗浄した。有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮して残渣を残し、それをシリカのクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} / \text{シクロヘキサン}$ 、7 : 3) により精製して、標記化合物 (1.41 g、50%、 $\text{MH}^+ = 658$ ) を得た。

40

【0431】

50

工程 C

T H F ( 1 2 0 ml ) 中の上記工程 B からの標記化合物 ( 1 . 8 g ) にジメドン ( 1 . 2 7 g ) 及び P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 4 2 2 mg ) を加えた。反応混合物を室温で 1 9 時間撹拌した。次に減圧下で溶媒を除去し、シリカのクロマトグラフィー ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H 9 : 1 ) に付して、標記化合物 ( 1 . 4 2 g 、 8 4 % 、 M H <sup>+</sup> = 6 1 8 ) を得た。

【 0 4 3 2 】

工程 D

C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 7 0 ml ) 中の上記工程 C からの標記化合物 ( 1 . 4 2 g ) の溶液に H O B T ( 4 0 5 mg ) を加え、続いて E D C I ( 5 7 5 mg ) 及び N - メチル - モルホリン ( 0 . 3 3 ml ) を加えた。周囲温度で 2 4 時間撹拌後、溶媒を蒸発して粘性の残渣を得、それを E t O A c 及びアンモニウムアセタート緩衝液 ( p H 6 ) 間で分配した。水相を酢酸エチル ( 3 × 1 0 0 ml ) で抽出し、合わせた有機相を M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、標記化合物 ( 1 . 3 5 g 、 M N H <sub>4</sub> <sup>+</sup> = 6 1 7 ) を得た。

【 0 4 3 3 】

工程 E

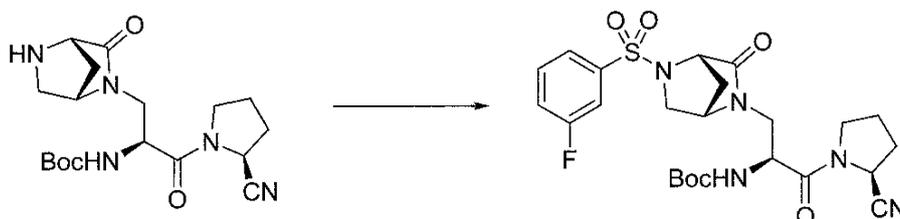
アセトニトリル ( 1 0 0 ml ) 中の上記工程 D からの標記化合物 ( 1 . 3 5 g ) の溶液に、ジエチルアミン ( 1 0 ml ) を加えた。2 . 5 時間室温で撹拌後、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H 、 9 : 1 ) により精製して、標記化合物 ( 7 1 2 mg ; 8 5 % 、 M H <sup>+</sup> = 3 7 8 ) を得た。

【 0 4 3 4 】

製造例 1 1 3

【 0 4 3 5 】

【 化 1 4 0 】



【 0 4 3 6 】

C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 0 . 8 ml ) 中の製造例 1 1 2 からの標記化合物 ( 1 3 mg ) の溶液に、ピペリジノメチルポリスチレン樹脂 ( 6 5 mg ) 及び 3 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド ( 5 . 5 μ L ) を加えた。3 時間室温で振とうした後、トリス - ( 2 - アミノエチル ) アミンポリスチレン樹脂 ( 3 0 mg ) を加え、1 時間室温でさらに撹拌した。混合物を濾過し、樹脂を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 5 ml ) 及びメタノール ( 1 ml ) で洗浄し、合わせた濾液を蒸発した。シリカのクロマトグラフィー ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H 9 : 1 ) により精製して、標記化合物 ( 1 3 mg 、 7 1 % 、 M N H <sub>4</sub> <sup>+</sup> = 5 5 3 ) を得た。

【 0 4 3 7 】

製造例 1 1 4 ~ 1 1 6

下表に示されているスルホン酸クロリドを使用する以外は、製造例 1 1 3 に記載されている手順と同様な手順に従い次の化合物を調製した。

【 0 4 3 8 】

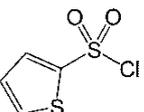
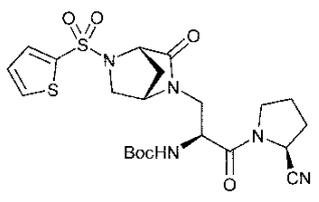
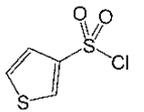
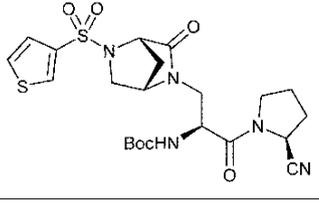
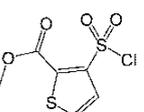
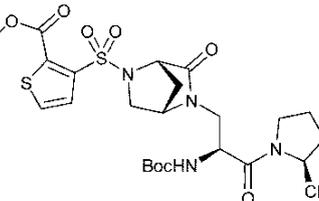
10

20

30

40

【表 1 1】

製造例	スルホン酸 クロリド	生成物	1. 収率 2. $MH^+$
114			1. 69 2. 541 ( $MNH_4^+$ )
115			1. 92 2. 546 ( $MNa^+$ )
116			1. 89 2. 604 ( $MNa^+$ )

10

20

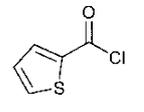
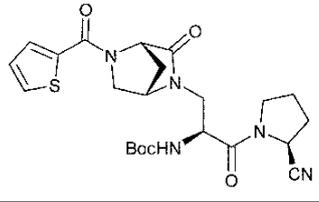
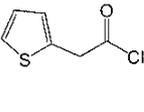
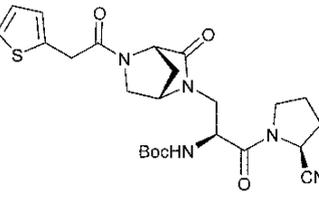
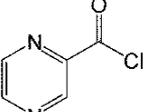
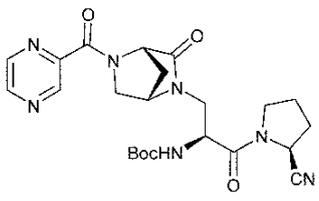
## 【0439】

## 製造例 117 ~ 119

下表に示されている酸塩化物を使用する以外は、製造例 113 に記載されている手順と同様な手順に従い次の化合物を調製した。

## 【0440】

## 【表 1 2】

製造例	酸塩化物	生成物	1. 収率 2. $MH^+$
117			1. 100 2. 488 ( $MH^+$ )
118			1. 49 2. 519 ( $MNH_4^+$ )
119			1. 70 2. 506 ( $MNa^+$ )

30

40

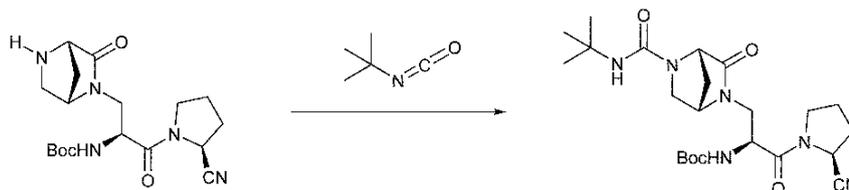
## 【0441】

## 製造例 120

## 【0442】

50

## 【化141】



## 【0443】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 ml) 中の製造例 112 からの標記化合物 (20 mg) の溶液に tert - ブチルイソシアナート (5.8 mg) を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、溶媒を蒸発した。クロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン 1 : 1) により精製して、標記化合物 (16 mg、63%、MH<sup>+</sup> = 477) を得た。

10

## 【0444】

## 製造例 121

下表に示されているイソシアナートを使用する以外は、製造例 120 に記載されている手順と同様な手順に従い次の化合物を調製した。

## 【0445】

## 【表13】

製造例	イソシアナート	生成物	1. 収率 2. MH <sup>+</sup>
121			1. 69 2. 592 (MNH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )

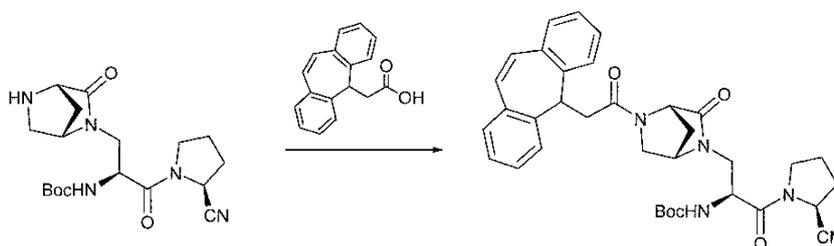
20

## 【0446】

## 製造例 122

## 【0447】

## 【化142】



## 【0448】

製造例 15 工程 A からの標記化合物 (13 mg) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.7 ml) に溶解し、N - シクロヘキシルカルボジイミド及び N - メチルポリスチレン樹脂 (120 mg) へ加えた。混合物を 15 分間攪拌し、次に製造例 112 からの標記化合物 (0.54 ml、7.5 mM CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) の溶液で処理した。室温で 12 時間振とうした後、混合物を濾過し、樹脂を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、標記化合物 (30 mg、95%、MNa<sup>+</sup> = 632) を得た。

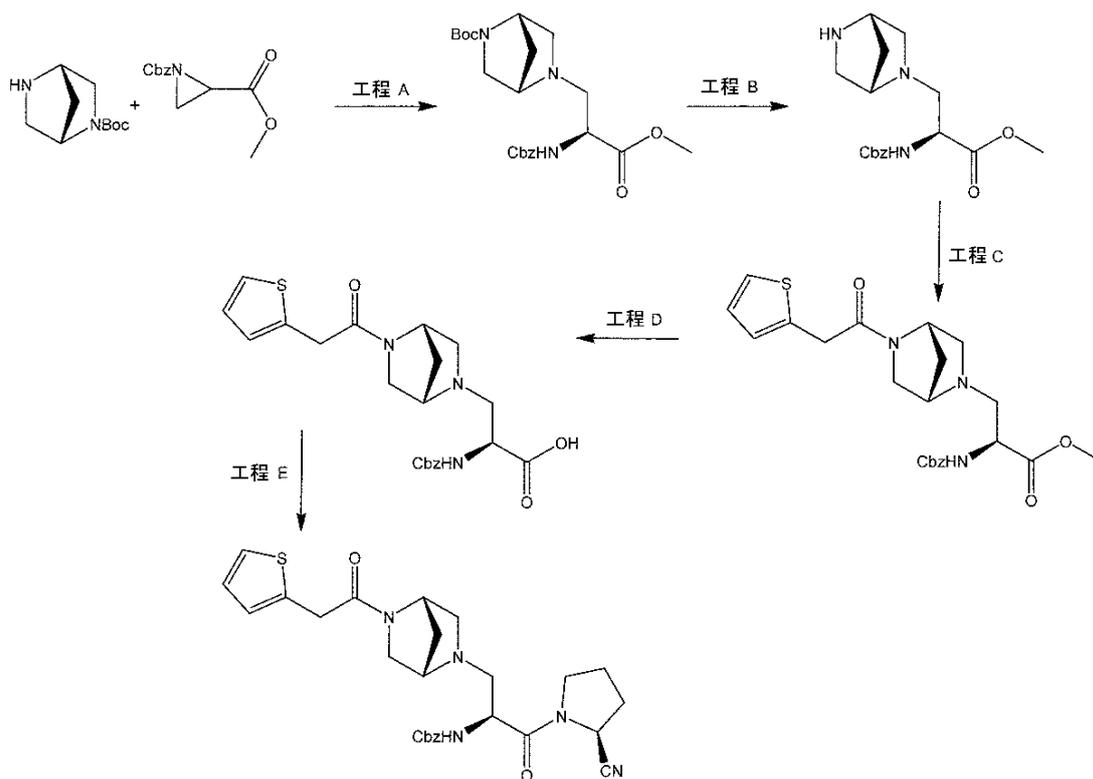
40

## 【0449】

## 製造例 123

## 【0450】

## 【化143】



10

20

## 【0451】

## 工程 A

市販の 2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (400 mg) 及びアジリジン-1,2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 2-メチルエステル (431 mg) をトルエン (5 ml) に溶解した。混合物を室温で一晩攪拌し、次に 80 で 5 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカのクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン 9 : 1) により精製して、標記化合物 (468 mg、MH<sup>+</sup> = 434) を得た。

30

## 【0452】

## 工程 B

上記工程 A からの標記化合物 (245 mg) をジオキサン (5 ml) に溶解し、ジオキサン (5 ml) 中の 4 M HCl の溶液を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を除去して、標記化合物 (208 mg、100%、MH<sup>+</sup> = 334) を得た。

## 【0453】

## 工程 C

上記工程 B からの標記化合物 (130 mg) に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 及びピリジン (1 ml) を加えた。市販のチオフェン-2-イル-アセチルクロリド (61 mg) を添加した後、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカのクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン 9 : 1) で精製して、標記化合物 (90 mg、57%、MH<sup>+</sup> = 458) を得た。

40

## 【0454】

## 工程 D

上記工程 C からの標記化合物 (130 mg) を THF (4 ml) 及びメタノール (2 ml) に溶解した。1 M LiOH 水溶液 (1 ml) を添加した後、混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水に溶解し、1 M HCl で pH 約 4 に酸性化した。混合物を EtOAc で抽出し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、標記化合物 (75 mg、86%、MH<sup>+</sup> = 444) を得た。

## 【0455】

50

工程 E

上記工程 D からの標記化合物 (75 mg) を DMF (5 ml) に溶解した。EDCI (38 mg)、HOBt (27 mg)、N-メチルモルホリン (0.15 ml) 及び DMAP (10 mol%) を添加した後、混合物を 1 時間室温で撹拌した。次に市販の 2-(S)-シアノピロリジン塩酸塩を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、残渣を EtOAc に溶解し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (シクロヘキサン/EtOAc、7:3) により精製して、標記化合物 (27 mg、30%、MH<sup>+</sup> = 522) を得た。

【0456】

製造例 124 ~ 125

下表に示されているピペラジン誘導体及びスルホン酸クロリドを使用する以外は、製造例 123 に記載されている手順と同様な手順に従い次の化合物を調製した。

【0457】

【表 14】

実施例	ピペラジン誘導体	スルホン酸クロリド	生成物	1. 収率 2. MH <sup>+</sup>
124				1. 73% 2. 556
125		なし		1. 27% 2. 492

【0458】

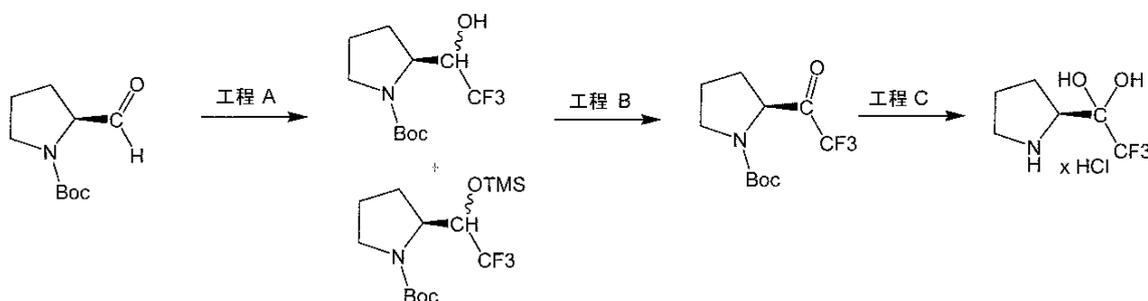
製造例 126 ~ 129 は故意に除外した。

【0459】

製造例 130

【0460】

【化 144】



10

20

30

40

50

## 【0461】

工程 A

無水THF (5 ml) 中の市販の2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (330 mg) を0 に冷却し、トリメチル - トリフルオロメチルシラン (300 μL) を加え、次にテトラブチルアンモニウムフルオリド (60 μL; THF 中の1M) を加えた。反応混合物を室温に温め、次に1時間攪拌した。ジエチルエーテルで希釈した後、有機相をブラインで洗浄し、水相をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を(MgSO<sub>4</sub>) で乾燥し、蒸発して、アルコールとTMSエーテルの1 : 1混合物として、標記化合物 (490 mg、97%、[MH - Boc]<sup>+</sup> = 242 (TMSエーテル); [MH - Boc]<sup>+</sup> = 170 (アルコール)) を得た。

10

## 【0462】

工程 B

ジクロロメタン (5 ml) 中の上記工程 A からの標記化合物 (721 mg) をジクロロメタン (15 ml) 中のデス・マーチン・ペルヨージナン (2.32 g) へ攪拌しながら加えた。トリフルオロ酢酸 (410 μL) を滴下し、濁っている反応混合物を17時間室温で攪拌した。直接シリカに被覆した後、カラムクロマトグラフィー (シリカ、シクロヘキサン / EtOAc 90 : 10 80 : 20) により精製して、標記化合物 (301 mg、45%、[MH - Boc]<sup>+</sup> = 168) を得た。

## 【0463】

工程 C

ジオキサン (500 μL) 中の上記工程 B からの標記化合物 (106 mg) にジオキサン中の4M HCl (500 μL) を加え、得られた混合物を16時間室温で攪拌した。ジエチルエーテルを加え (2 ml)、懸濁液を濾過した。沈殿物を乾燥し、塩酸塩として標記化合物 (81 mg、91%、MH<sup>+</sup> = 186) を得た。

20

## 【0464】

製造例 131 ~ 199 は故意に除外した。

## 【0465】

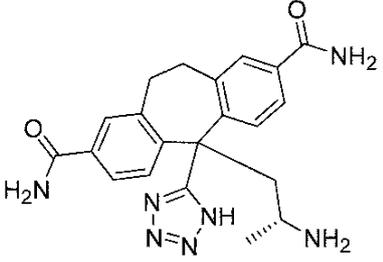
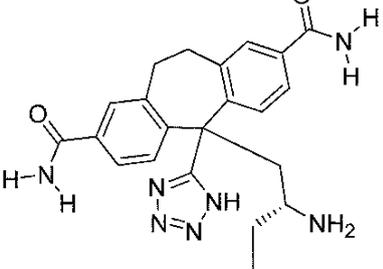
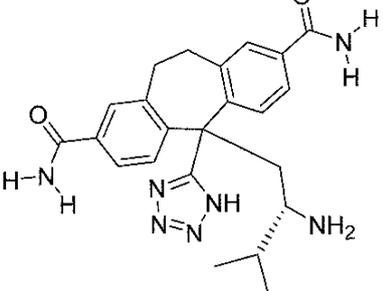
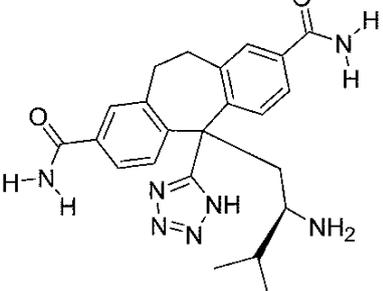
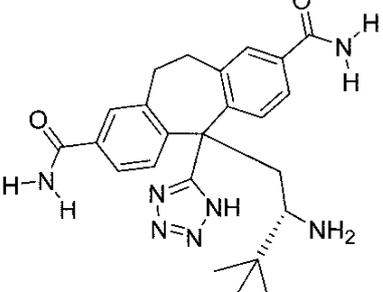
製造例 200 ~ 294

製造例 61 工程 A において下表に示されているスルファミダート類を使用する以外は、製造例 61 及び製造例 44 に記載されている手順と同様な手順に従えば、次の表中「生成物」欄に記載の標記化合物を得ることができる。

30

## 【0466】

【表 15】

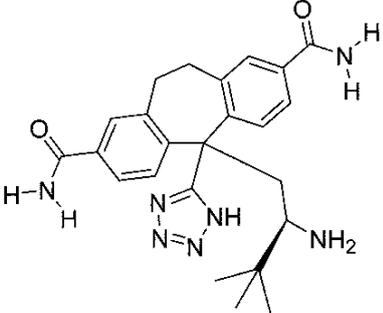
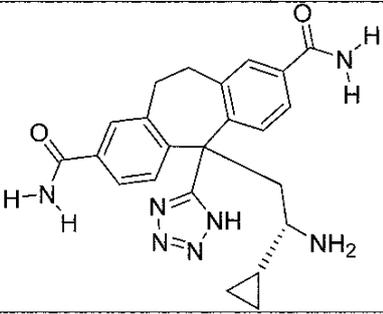
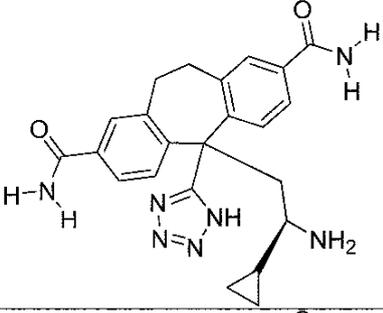
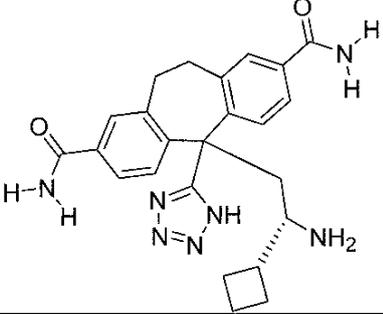
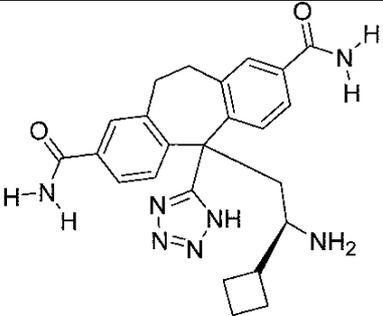
製造例	製造例 スルファミダゾール	生成物
200	24	
201	25	
202	26	
203	27	
204	28	

10

20

30

40

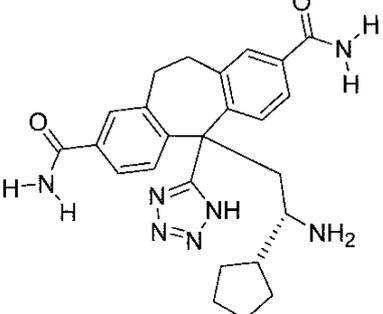
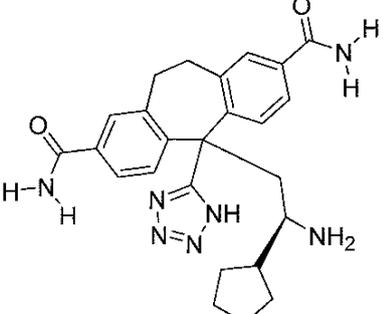
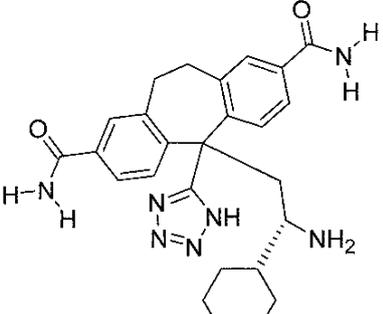
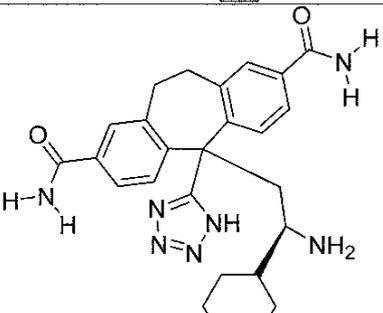
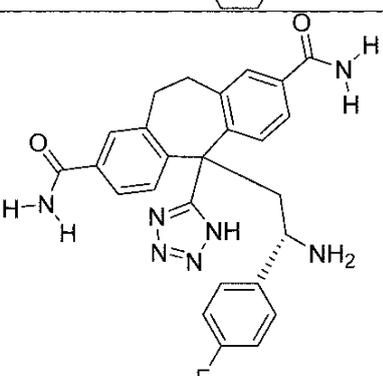
205	29	
206	30	
207	31	
208	32	
209	33	

10

20

30

40

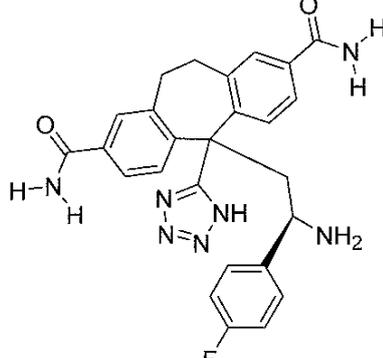
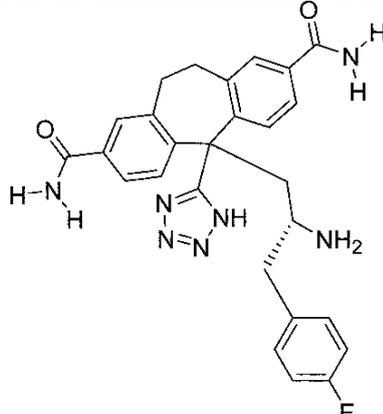
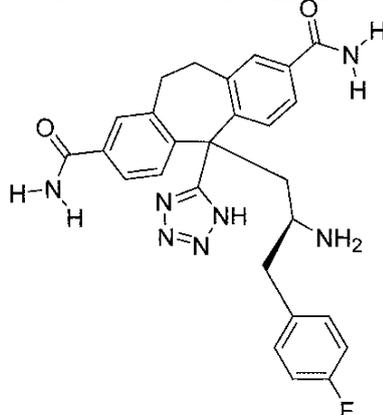
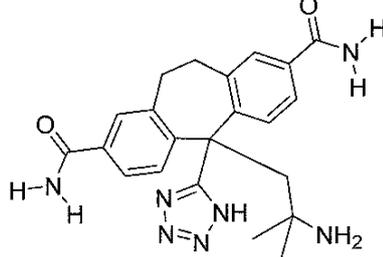
210	34	
211	35	
212	36	
213	37	
214	38	

10

20

30

40

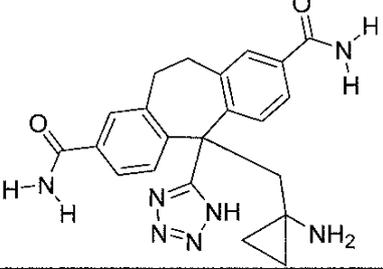
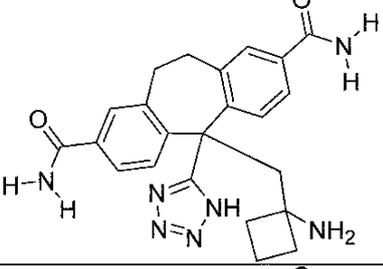
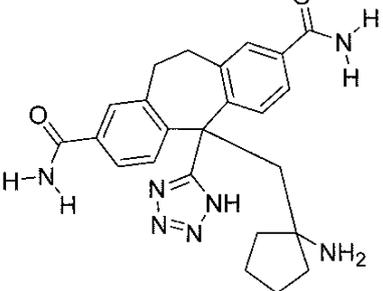
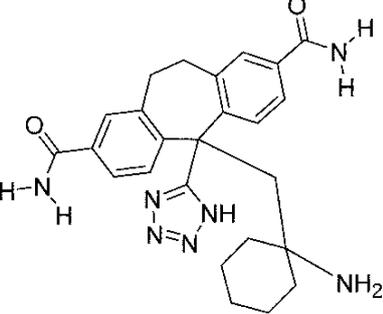
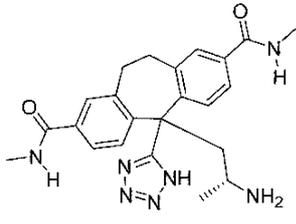
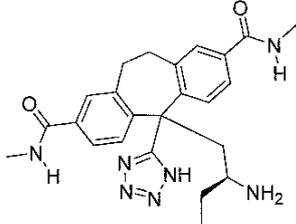
215	39	
216	40	
217	41	
218	42	

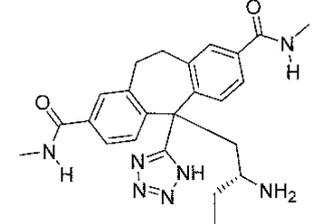
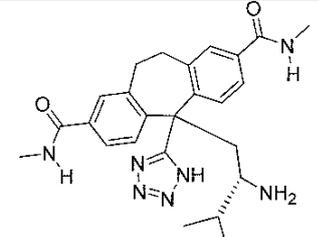
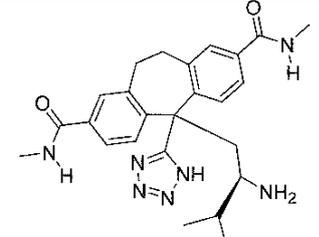
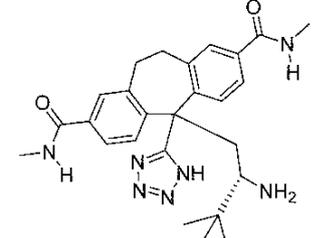
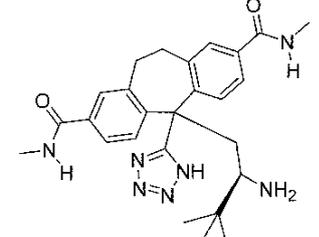
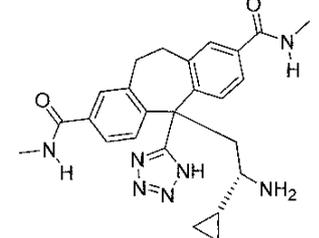
10

20

30

40

219	43		
220	44		10
221	45		20
222	46		30
223	24		
224	23		40

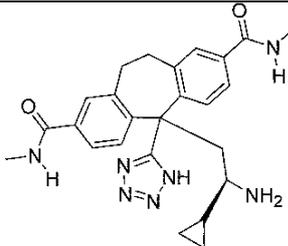
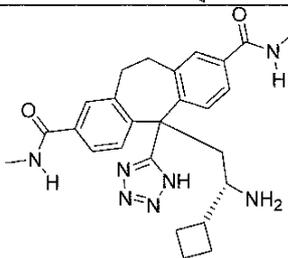
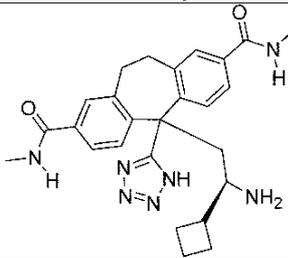
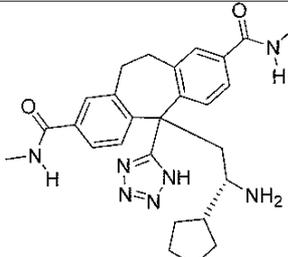
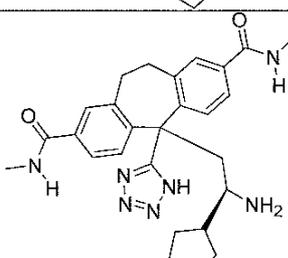
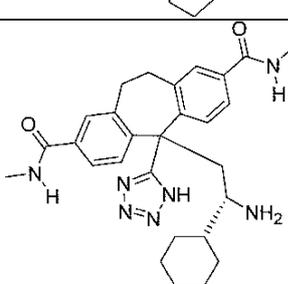
225	25	
226	26	
227	27	
228	28	
229	29	
230	30	

10

20

30

40

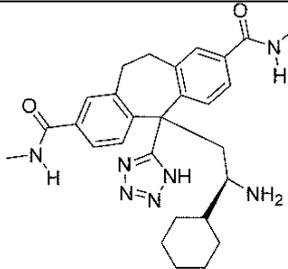
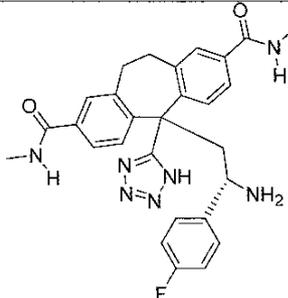
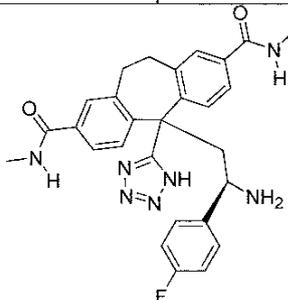
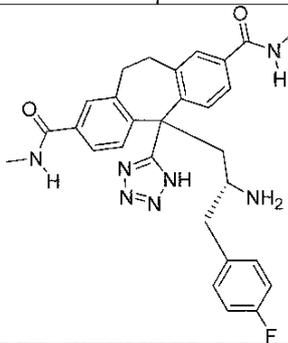
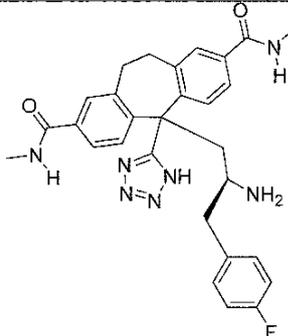
231	31	
232	32	
233	33	
234	34	
235	35	
236	36	

10

20

30

40

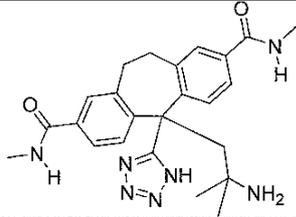
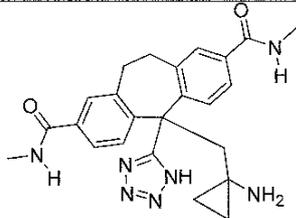
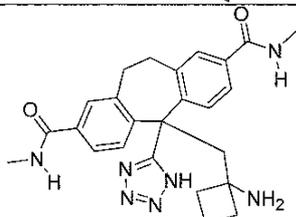
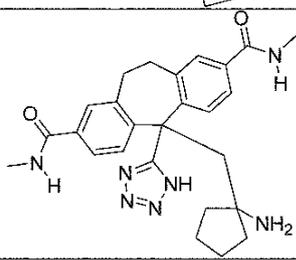
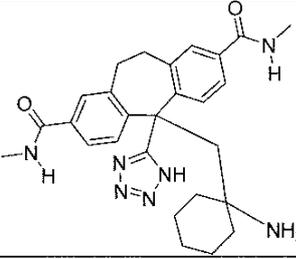
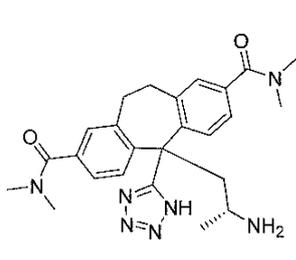
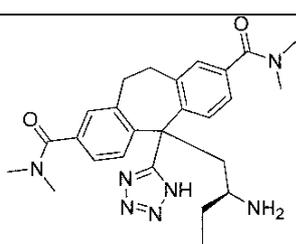
237	37	
238	38	
239	39	
240	40	
241	41	

10

20

30

40

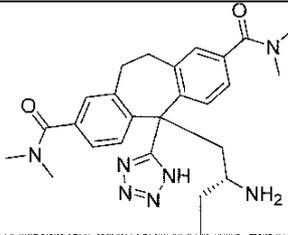
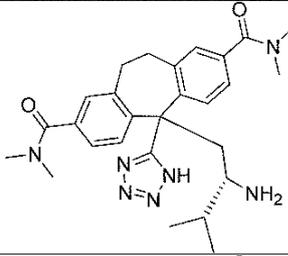
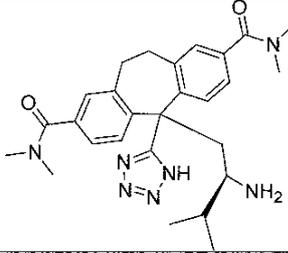
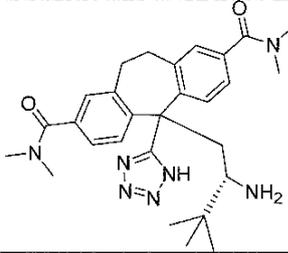
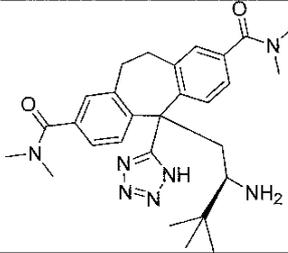
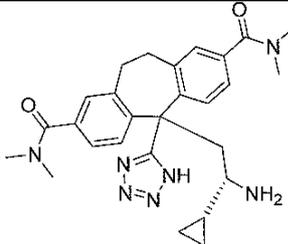
242	42	
243	43	
244	44	
245	45	
246	46	
247	24	
248	23	

10

20

30

40

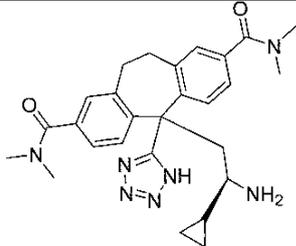
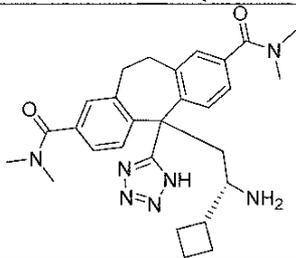
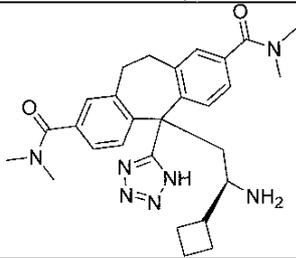
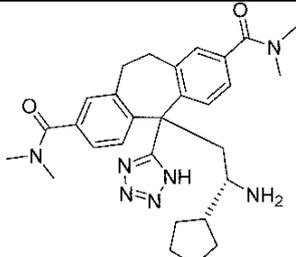
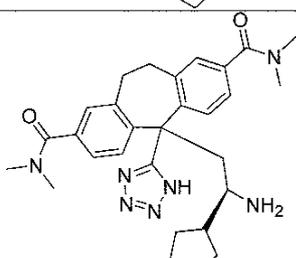
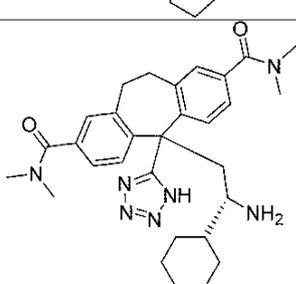
249	25	
250	26	
251	27	
252	28	
253	29	
254	30	

10

20

30

40

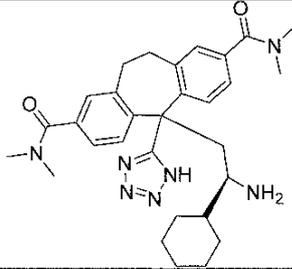
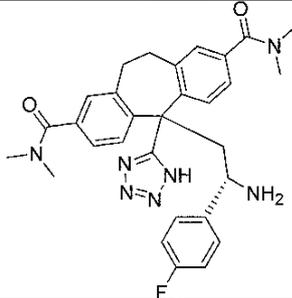
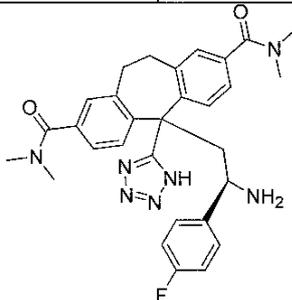
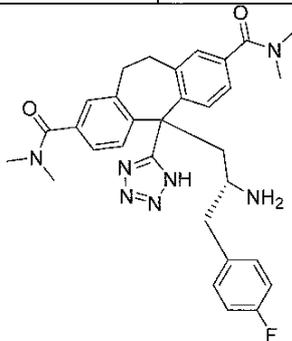
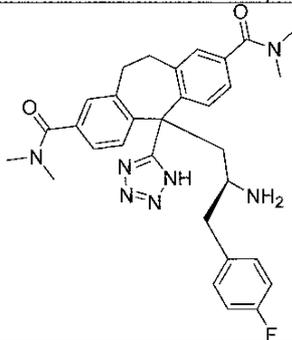
255	31	
256	32	
257	33	
258	34	
259	35	
260	36	

10

20

30

40

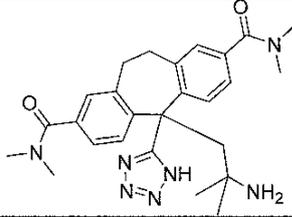
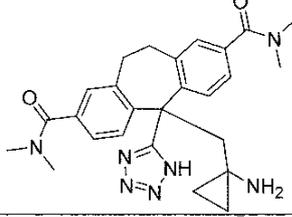
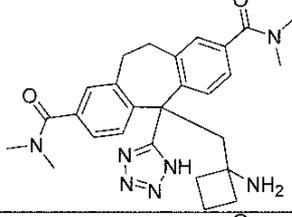
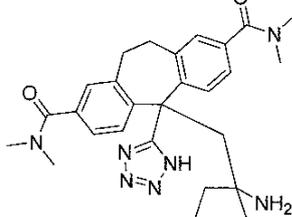
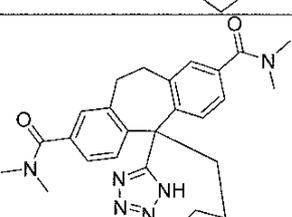
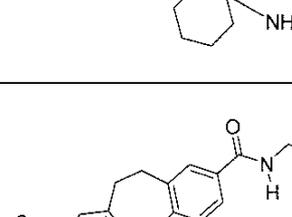
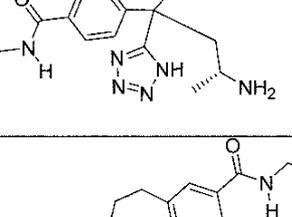
261	37	
262	38	
263	39	
264	40	
265	41	

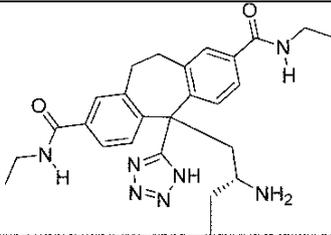
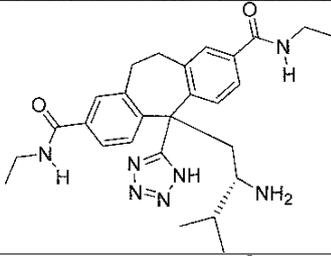
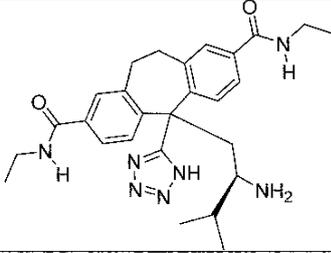
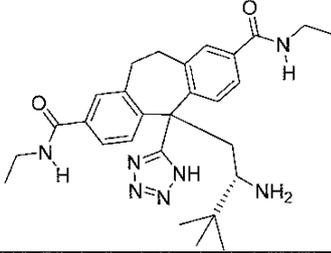
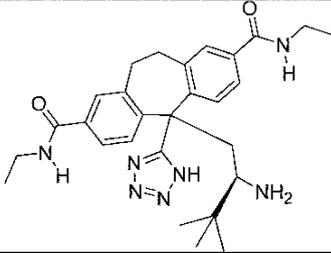
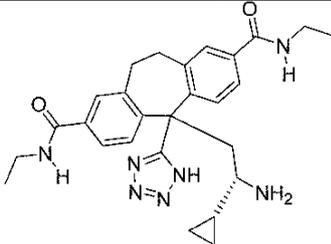
10

20

30

40

266	42		
267	43		10
268	44		20
269	45		30
270	46		40
271	24		
272	23		

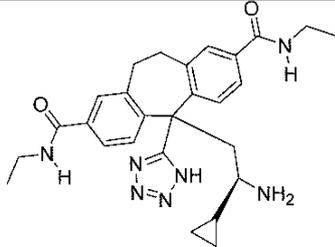
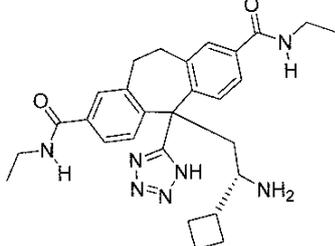
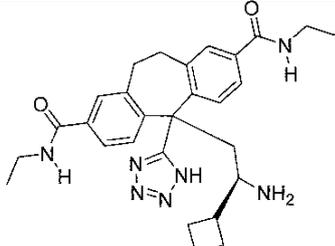
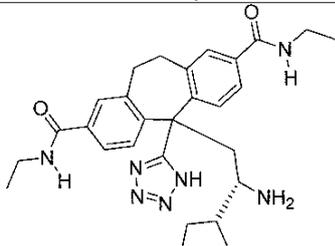
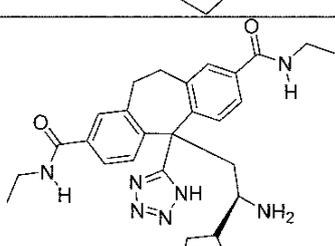
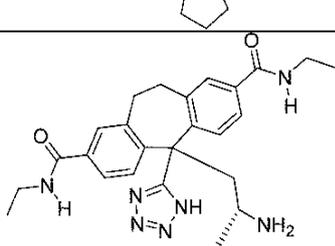
273	25	
274	26	
275	27	
276	28	
277	29	
278	30	

10

20

30

40

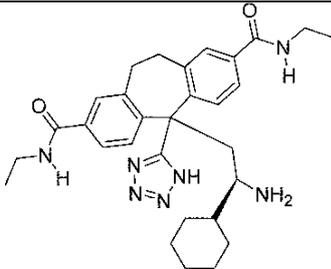
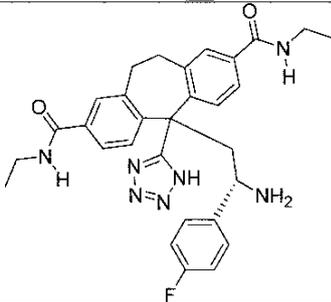
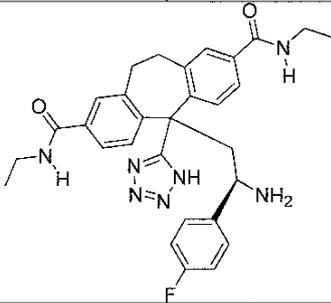
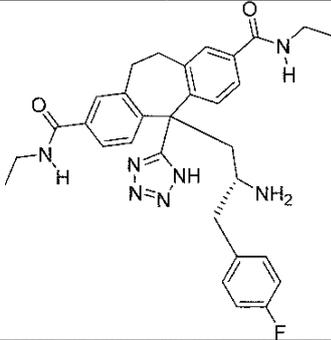
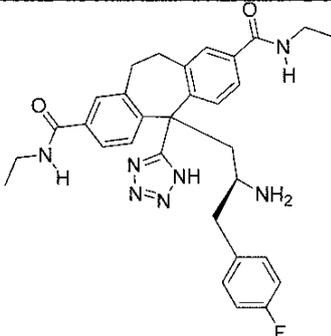
279	31	
280	32	
281	33	
282	34	
283	35	
284	36	

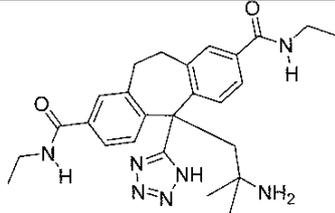
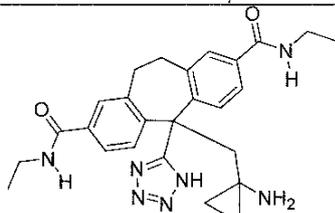
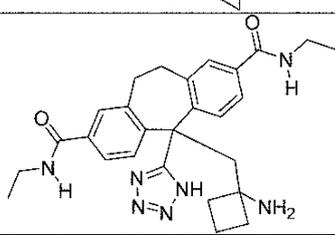
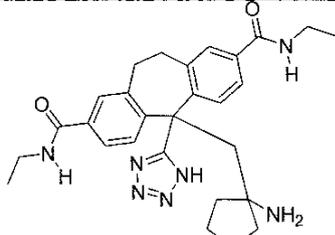
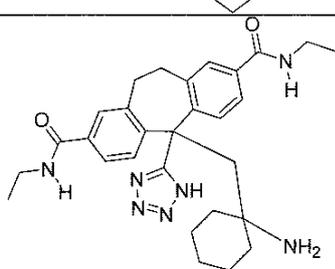
10

20

30

40

285	37		
286	38		10
287	39		20
288	40		30
289	41		40

290	42	
291	43	
292	44	
293	45	
294	46	

10

20

30

【 0 4 6 7 】

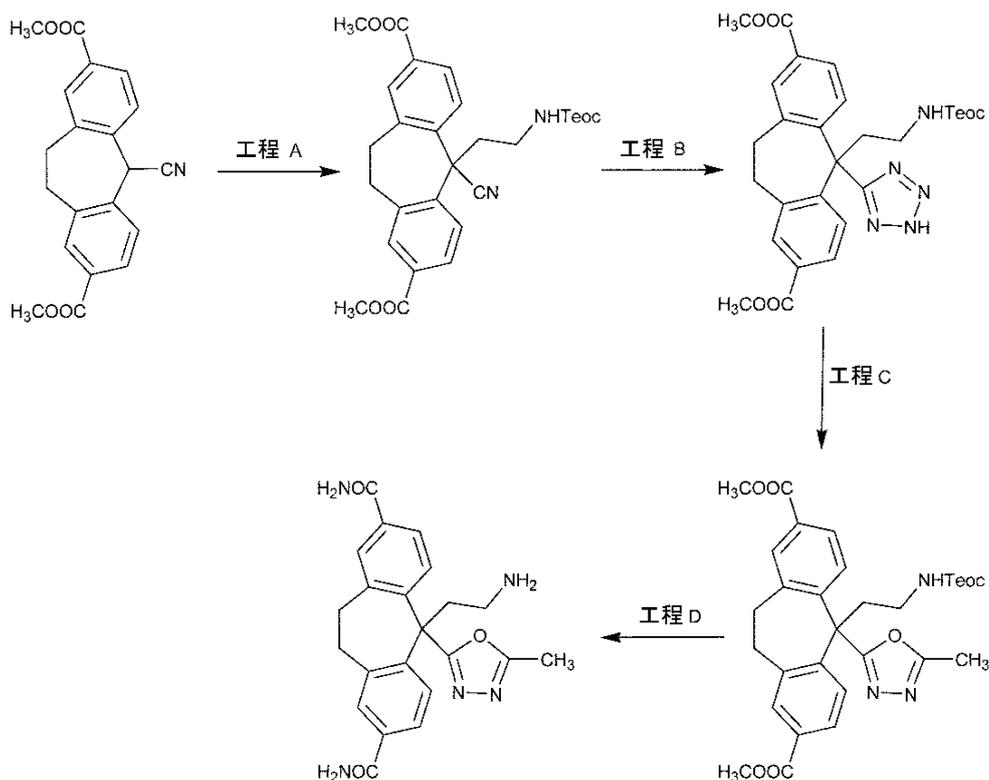
製造例 2 9 5 ~ 2 9 9 は故意に除外した。

【 0 4 6 8 】

製造例 3 0 0

【 0 4 6 9 】

## 【化 1 4 5】



10

20

## 【 0 4 7 0 】

工程 A

製造例 6 1 工程 A に記載されている手順に従い、製造例 5 9 から得られた化合物を製造例 2 2 からのスルファミダートで処理すれば、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 4 7 1 】

工程 B

製造例 6 1 工程 B に記載されているように、上記工程 A からの標記化合物を  $\text{NaN}_3$  で処理すれば、標記化合物を得ることができる。

30

## 【 0 4 7 2 】

工程 C

上記工程 B からの標記化合物を 100 で 2 時間ピリジン中の無水酢酸で処理すれば、減圧下でピリジンを除去し、カラムクロマトグラフィーの後で、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 4 7 3 】

工程 D

製造例 7 0 に記載されている手順に従って、上記工程 A からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 4 7 4 】

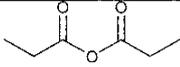
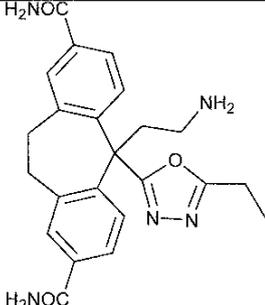
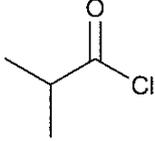
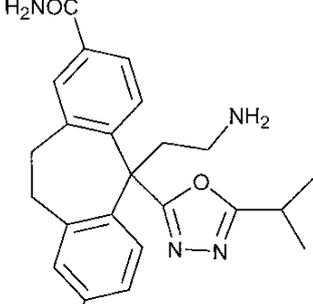
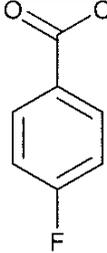
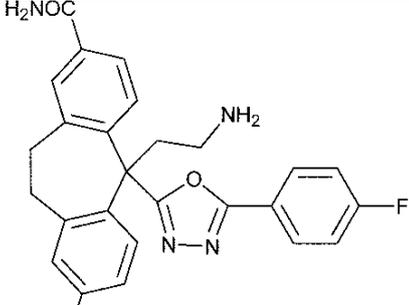
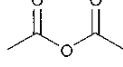
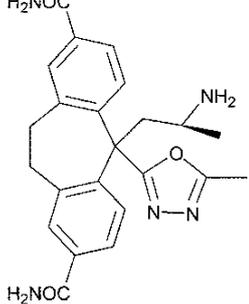
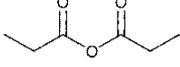
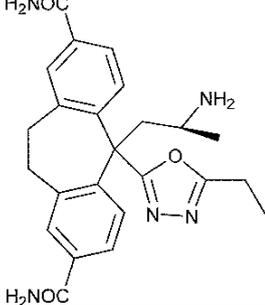
40

製造例 3 0 1 ~ 3 3 5

下表に示されているような製造例からの適切な中間体ならびに酸無水物または酸クロリド類及びアミン類を使用する以外は、製造例 3 0 0 に記載されている手順と同様な手順に従えば、所望のアミン生成物を得ることができる。

## 【 0 4 7 5 】

【表 16】

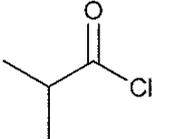
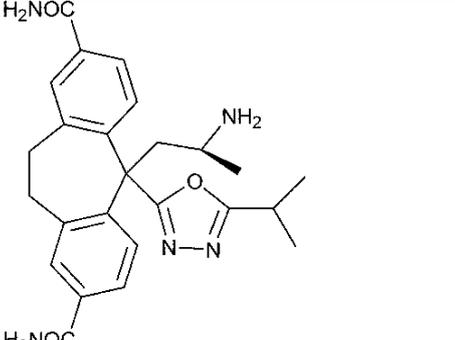
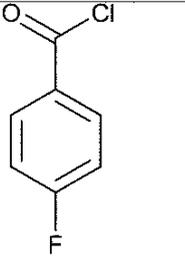
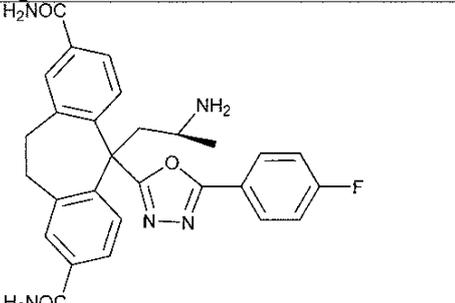
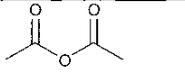
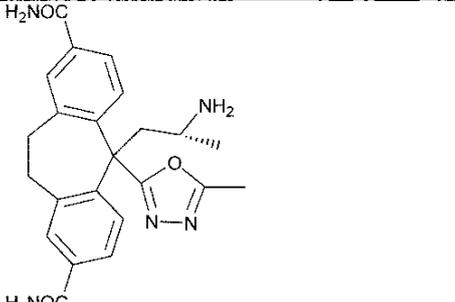
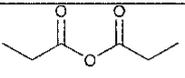
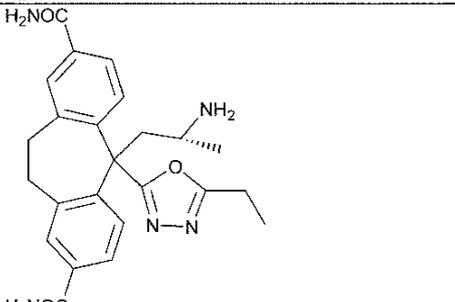
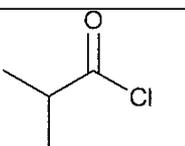
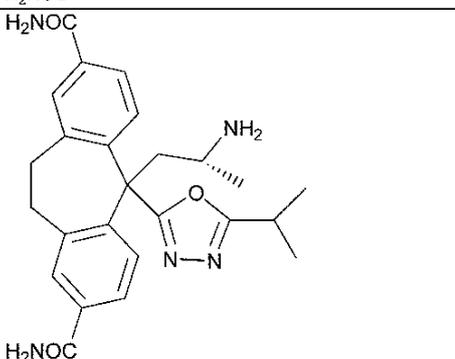
製造例	製造例	酸クロリド/ 酸無水物	アミン	生成物
301	300		NH <sub>3</sub>	
302	300		NH <sub>3</sub>	
303	300		NH <sub>3</sub>	
304	61		NH <sub>3</sub>	
305	61		NH <sub>3</sub>	

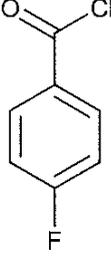
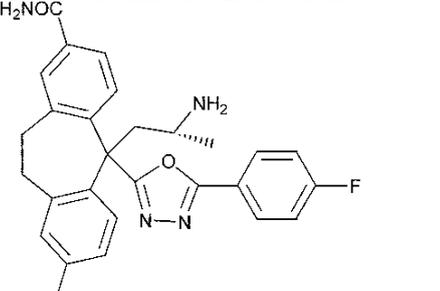
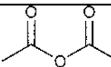
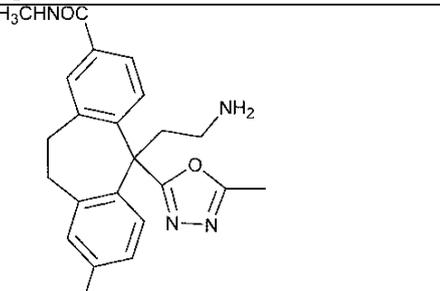
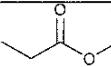
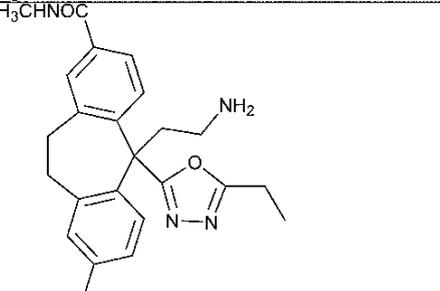
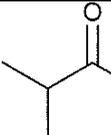
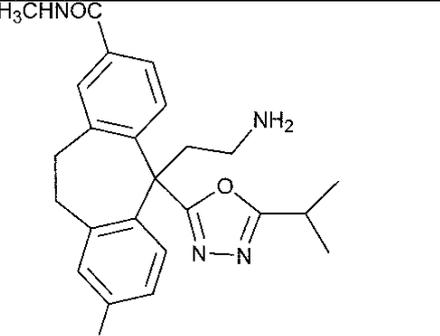
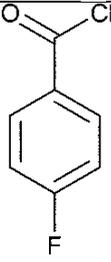
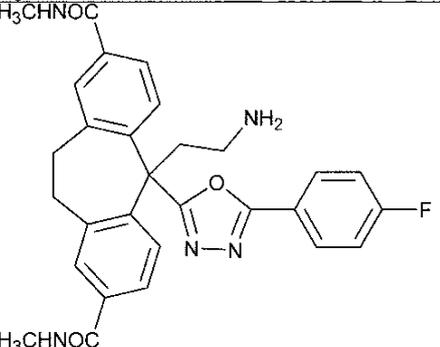
10

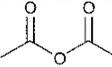
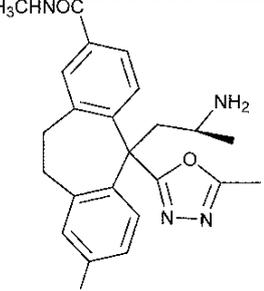
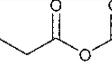
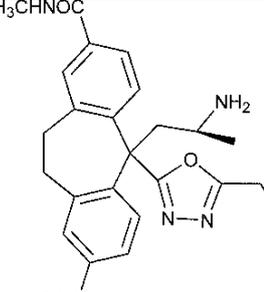
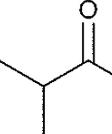
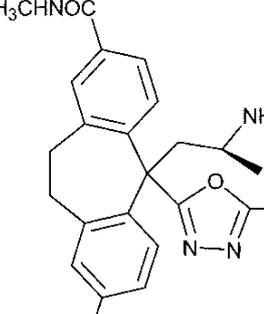
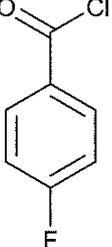
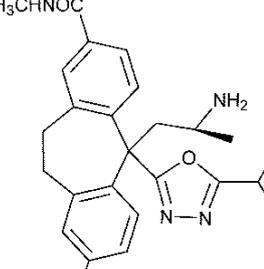
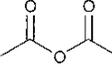
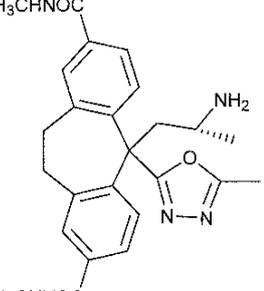
20

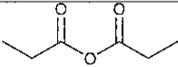
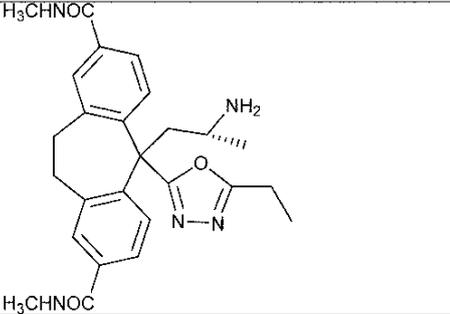
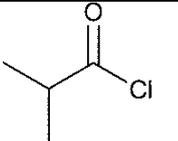
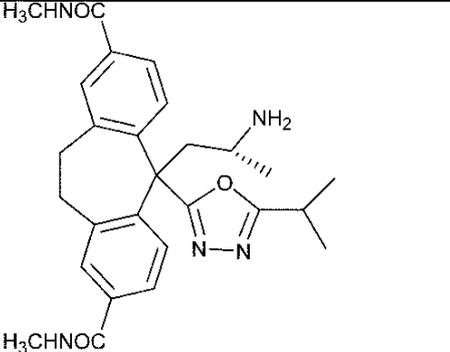
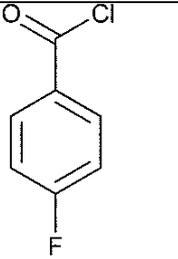
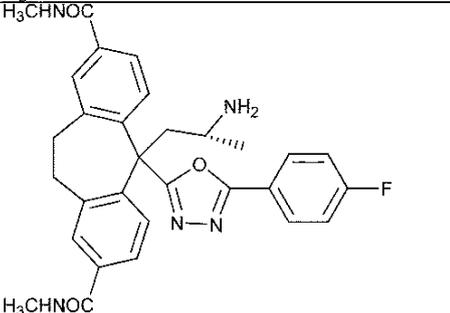
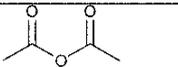
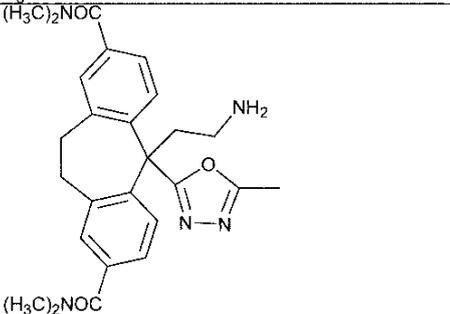
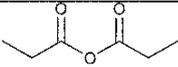
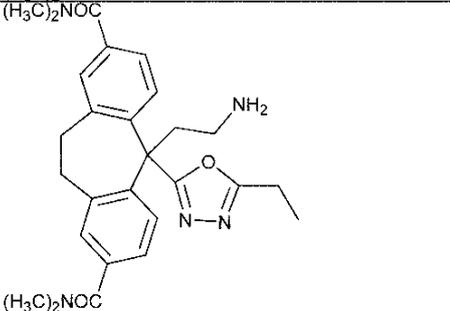
30

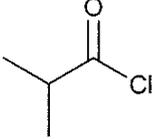
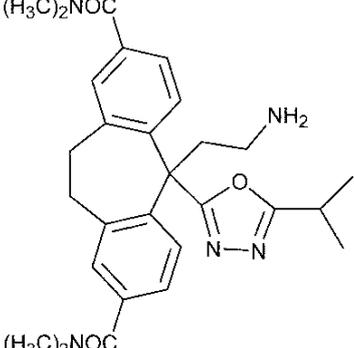
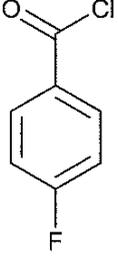
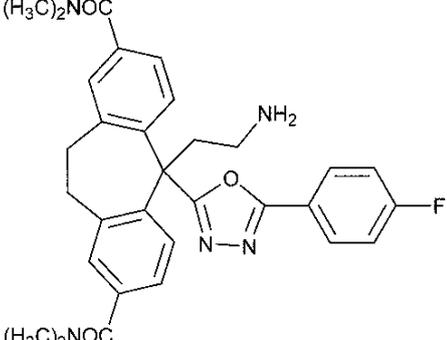
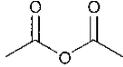
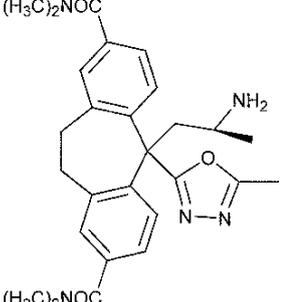
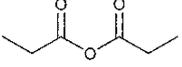
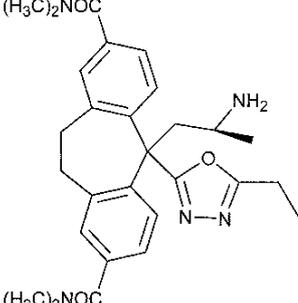
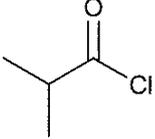
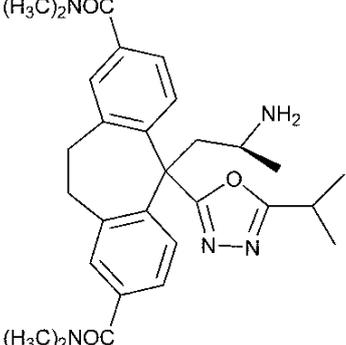
40

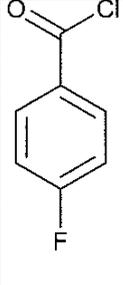
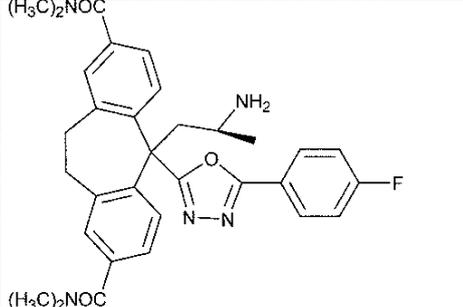
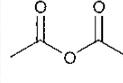
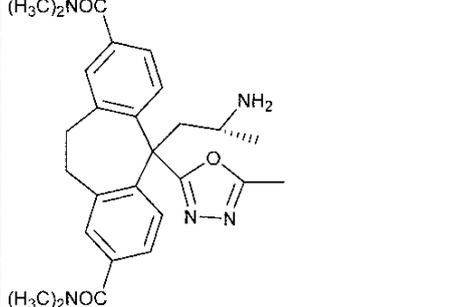
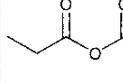
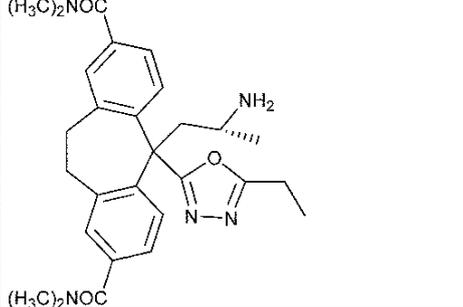
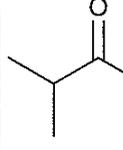
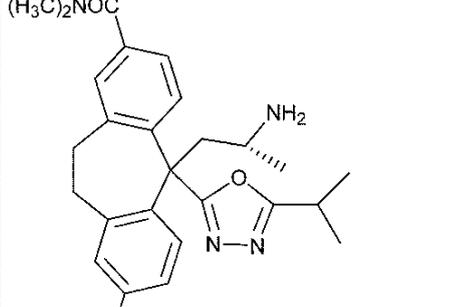
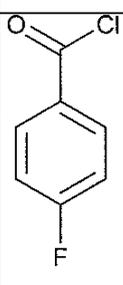
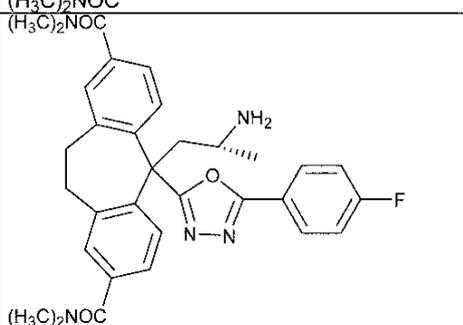
306	61		NH <sub>3</sub>		
307	61		NH <sub>3</sub>		10
308	65		NH <sub>3</sub>		20
309	65		NH <sub>3</sub>		30
310	65		NH <sub>3</sub>		40

311	65		NH <sub>3</sub>		
312	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		10
313	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		20
314	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		30
315	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		40

316	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		
317	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		10
318	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		20
319	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		30
320	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		40

321	65		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		
322	65		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
323	65		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		20
324	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		30
325	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		40

326	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		
327	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		10
328	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		20
329	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		30
330	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		40

331	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		
332	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		10
333	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		20
334	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		30
335	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		40

## 【 0 4 7 6 】

製造例番号 3 3 6 ~ 3 9 9 は故意に除外した。

## 【 0 4 7 7 】

## 製造例 4 0 0 ~ 4 3 4

下記表に示されているような製造例からの適切な中間体ならびにヒドロキシルアミン塩酸塩類及びアミン類を使用し、製造例 7 0 に従って生成物を処理する以外は、製造例 6 6 に記載されている手順と同様な手順に従えば、所望のアミン生成物を得ることができる。

【 0 4 7 8 】

【 表 1 7 】

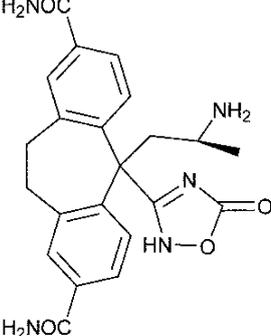
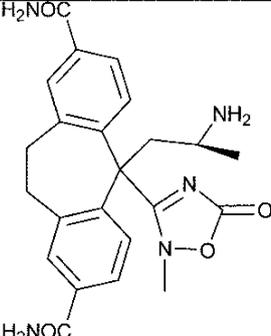
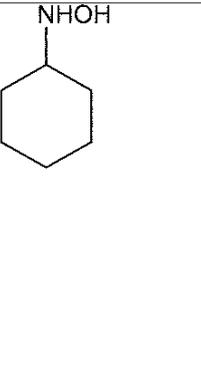
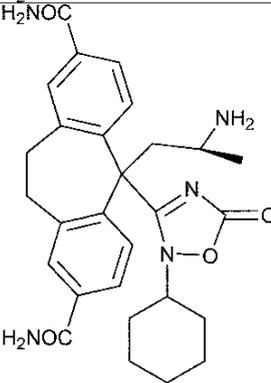
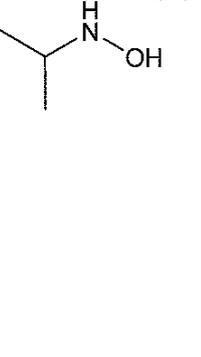
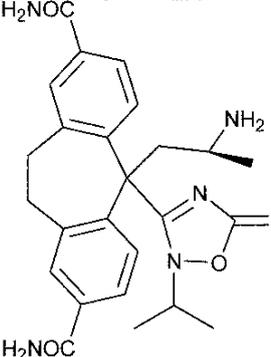
製造例	製造例	ヒドロキシルアミン 塩酸塩	アミン	生成物
400	300	$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$	$\text{NH}_3$	
401	300	$\text{H}-\text{N}-\text{OH}$	$\text{NH}_3$	
402	300	$\text{NHOH}$ 	$\text{NH}_3$	
403	300	$\text{H}-\text{N}-\text{OH}$ 	$\text{NH}_3$	

10

20

30

40

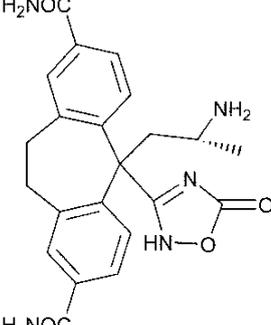
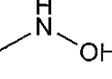
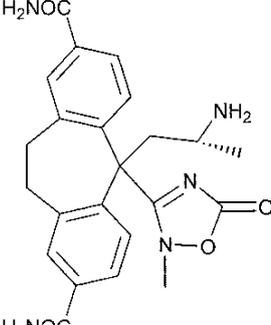
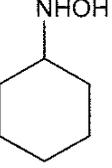
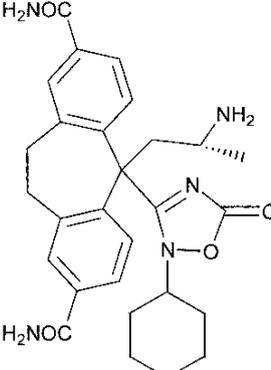
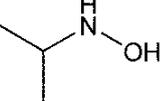
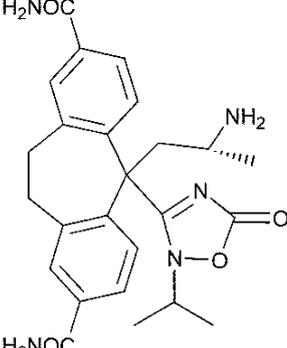
404	61	$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$	$\text{NH}_3$		
405	61		$\text{NH}_3$		10
406	61		$\text{NH}_3$		20
407	61		$\text{NH}_3$		30

10

20

30

40

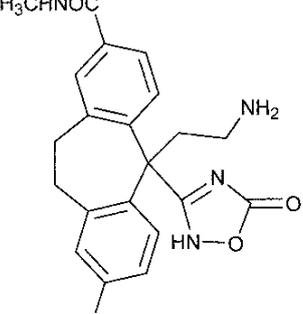
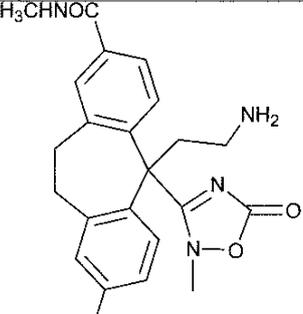
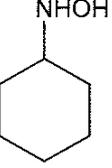
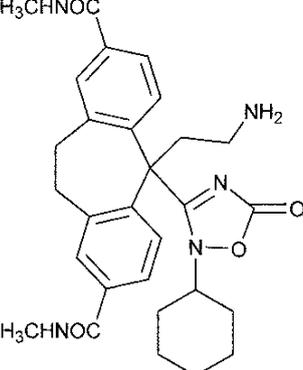
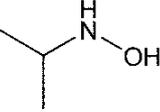
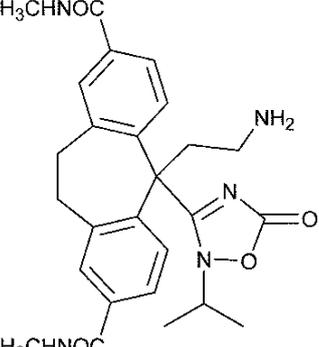
408	65	$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$	$\text{NH}_3$		
409	65		$\text{NH}_3$		10
410	65		$\text{NH}_3$		20
411	65		$\text{NH}_3$		30

10

20

30

40

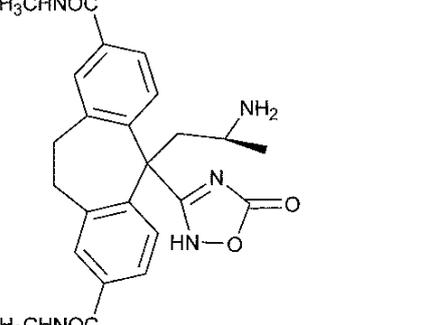
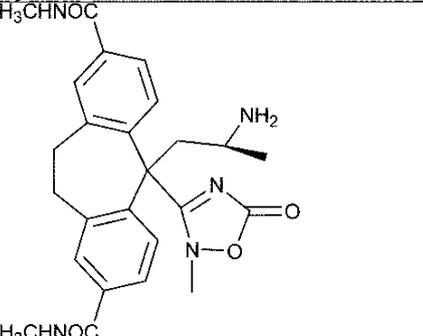
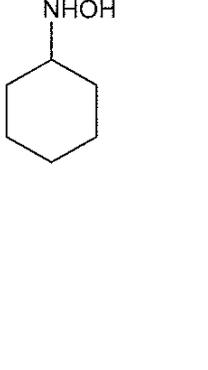
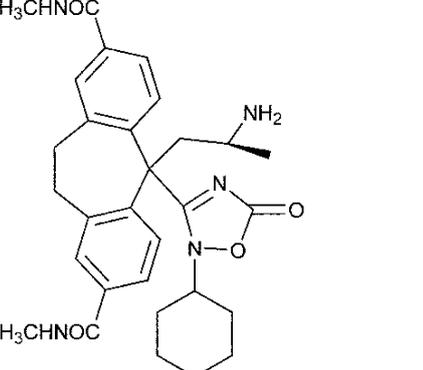
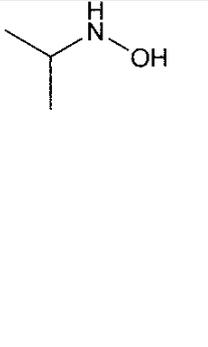
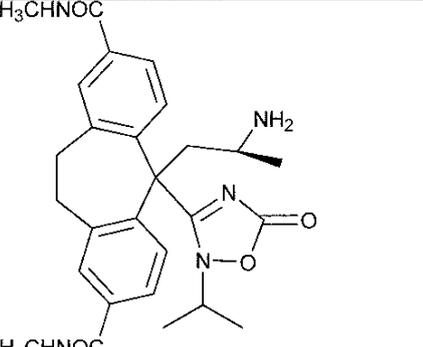
412	300	$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		
413	300	$\text{H}-\text{N}-\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
414	300	$\text{NHOH}$ 	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		20
415	300	$\text{H}-\text{N}-\text{OH}$ 	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		30

10

20

30

40

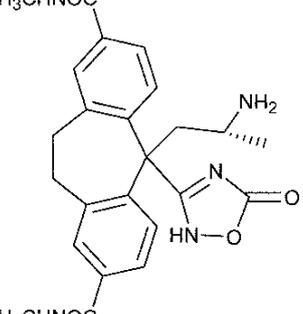
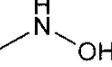
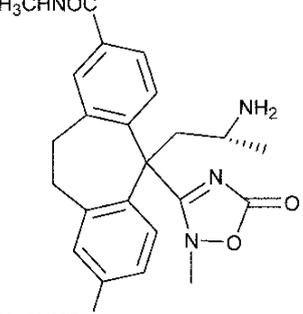
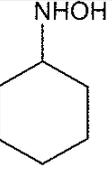
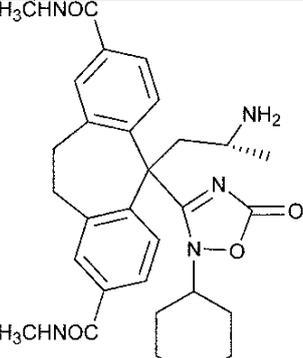
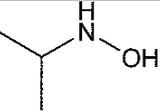
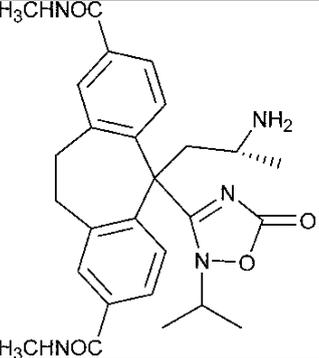
416	61	$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		
417	61		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
418	61		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		20
419	61		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		30

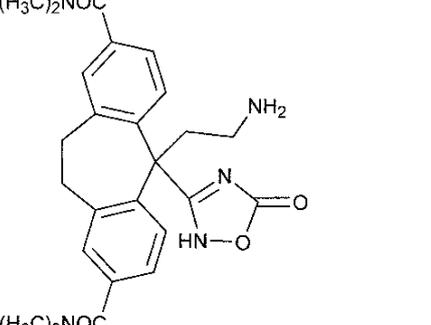
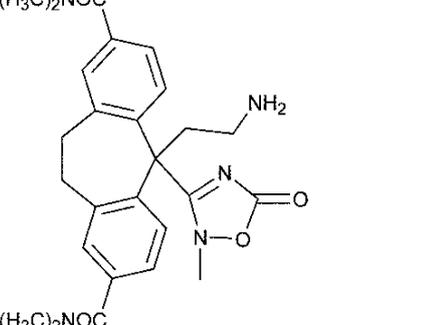
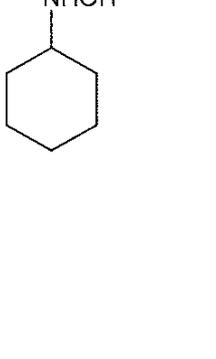
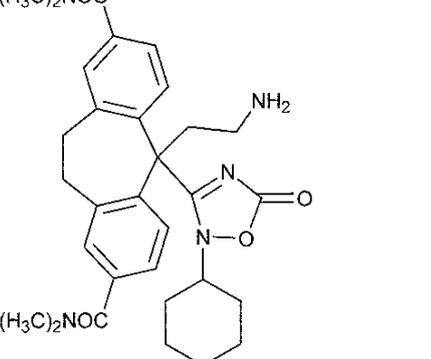
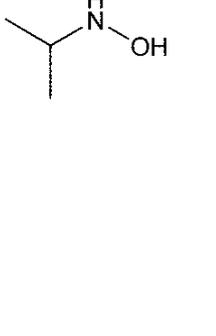
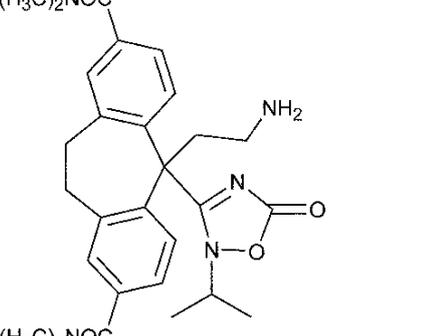
10

20

30

40

420	65	$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		
421	65		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
422	65		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		20
423	65		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		30

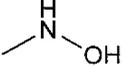
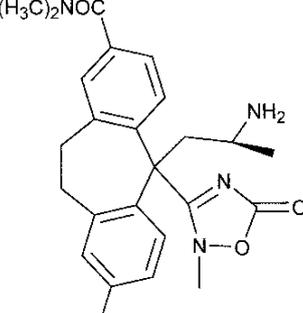
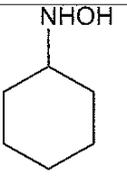
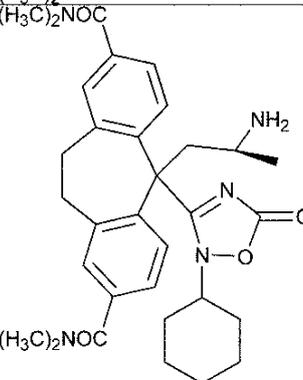
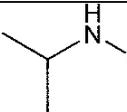
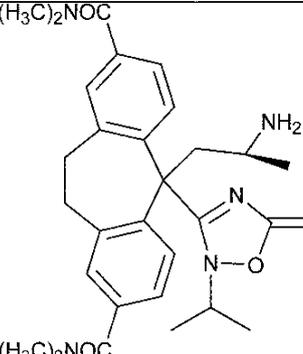
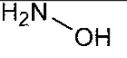
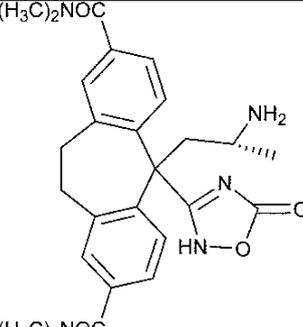
424	300	$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
425	300	$\text{H}-\text{N}-\text{OH}$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
426	300	$\text{NHOH}$ 	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
427	300	$\text{H}-\text{N}-\text{OH}$ 	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

10

20

30

40

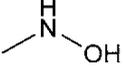
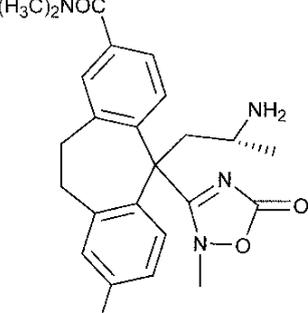
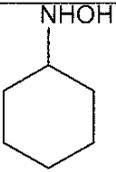
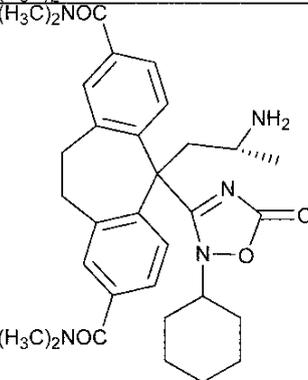
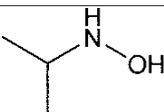
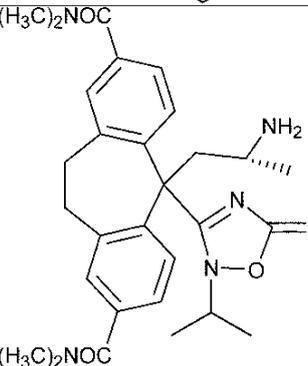
428	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		
429	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		10
430	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		20
431	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		30

10

20

30

40

432	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
433	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
434	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

10

20

30

【 0 4 7 9 】

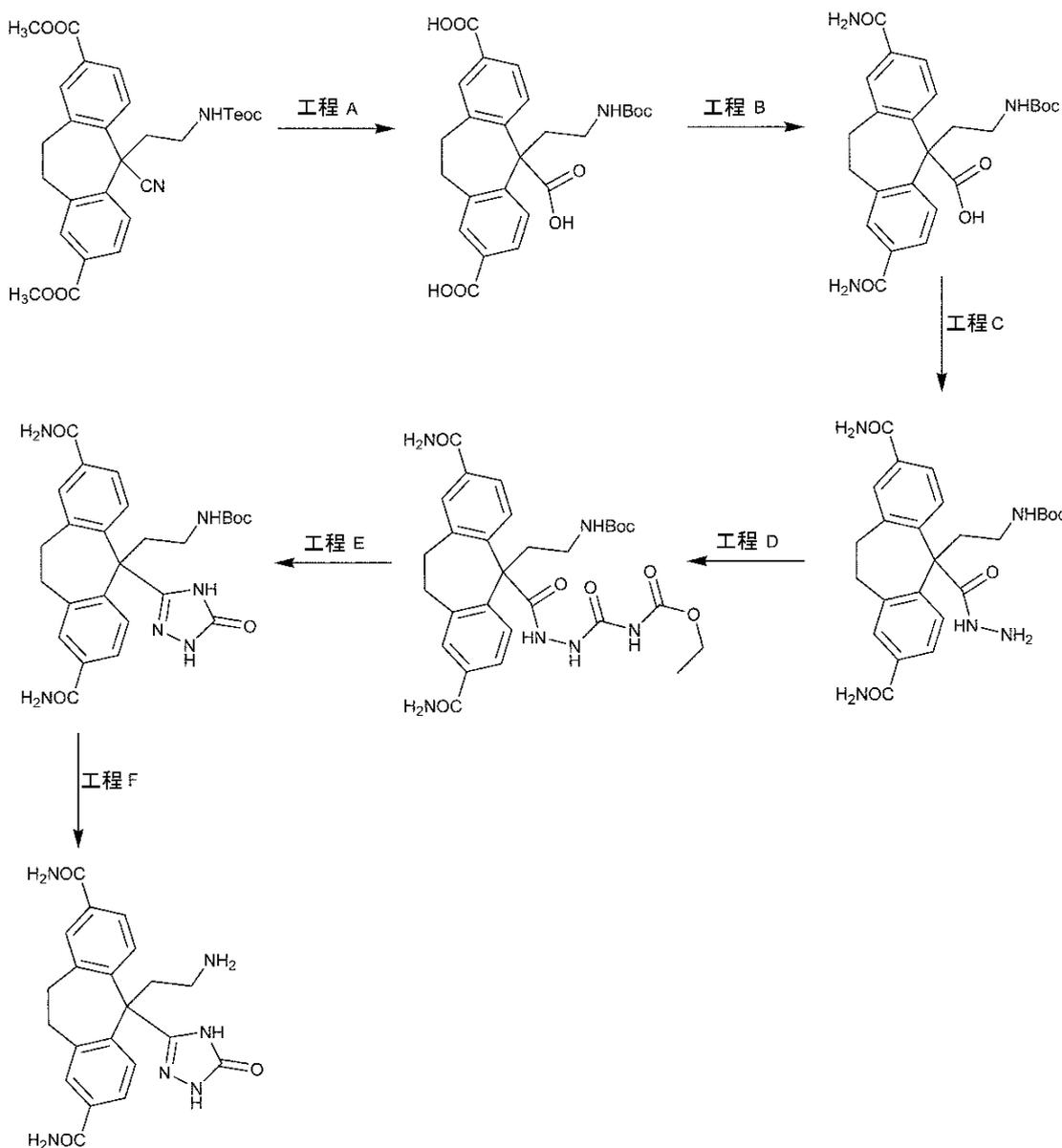
製造例番号 4 3 5 ~ 4 9 9 は故意に除外した。

【 0 4 8 0 】

製造例 5 0 0

【 0 4 8 1 】

## 【化 1 4 6】



## 【 0 4 8 2 】

工程 A

製造例 4 9 工程 J に記載されている手順に従って、製造例 3 0 0 工程 A からの化合物を酢酸中の濃 HCl で処理すれば、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 4 8 3 】

工程 B

製造例 7 0 工程 A に記載されている手順に従って、上記工程 A からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 4 8 4 】

工程 C

アミンの代わりにヒドラジンを使用する以外は、製造例 7 0 工程 A に記載の手順に従って、上記工程 B からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 4 8 5 】

工程 D

上記工程 C からの標記化合物を DMA 中の 1 当量のエチルイソシアナートと攪拌し、DMA を除去した後で、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 4 8 6 】

10

20

30

40

50

工程 E

上記工程 D からの標記化合物を 2% NaOH 水溶液で 100 にて数時間処理し、中性化し、沈澱化し、エタノールからの再結晶化の後で、標記化合物を得る事ができる。

【0487】

工程 F

製造例 70 工程 B に記載の手順に従って、上記工程 E からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得る事ができる。

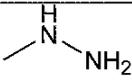
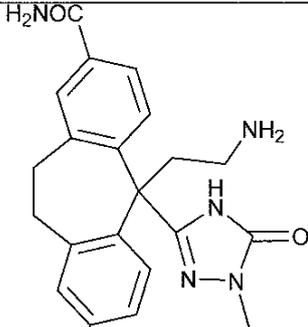
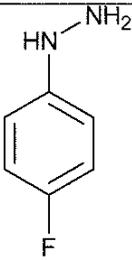
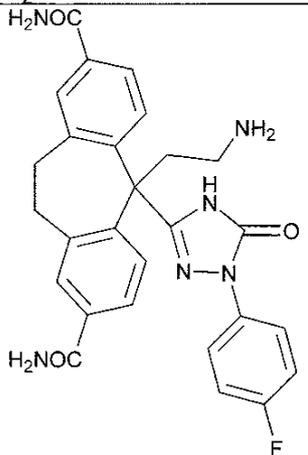
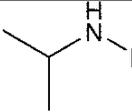
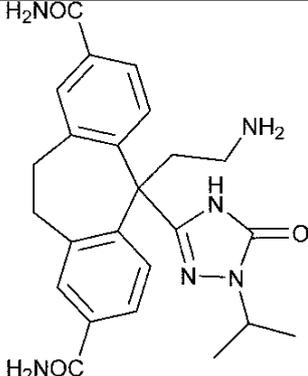
【0488】

製造例 501 ~ 535

下表に示されているように製造例からの適切な中間体ならびにヒドラジン類及びアミン類を使用する以外は、製造例 500 に記載されている手順と同様な手順に従えば、所望のアミン生成物を得ることができる。

【0489】

【表 18】

製造例	製造例	ヒドラジン	アミン	生成物
501	300		NH <sub>3</sub>	
502	300		NH <sub>3</sub>	
503	300		NH <sub>3</sub>	

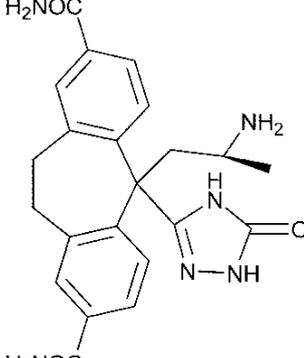
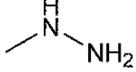
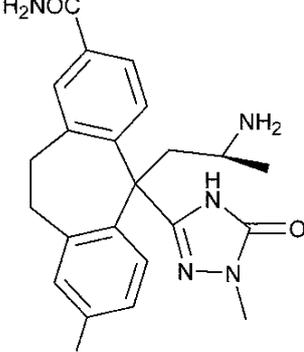
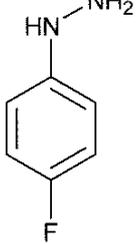
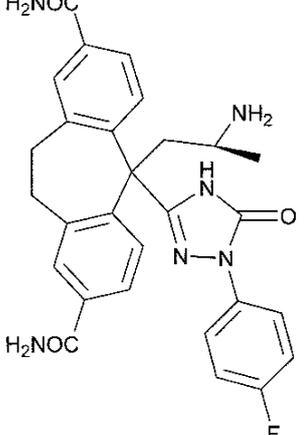
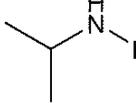
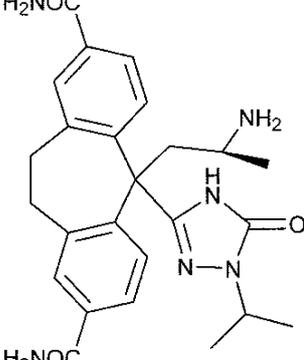
10

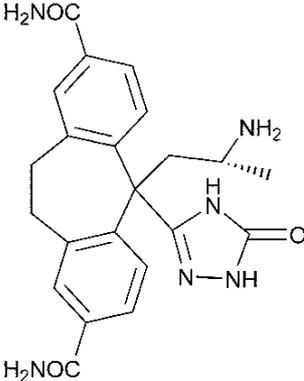
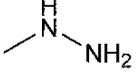
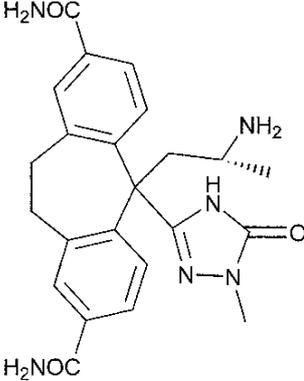
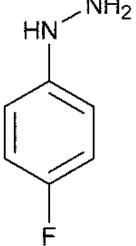
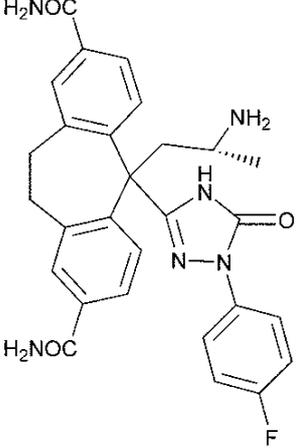
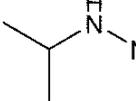
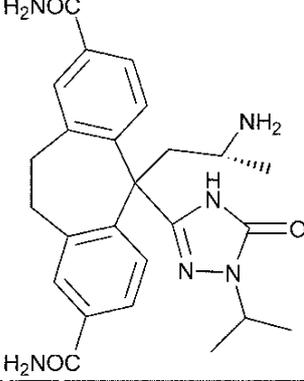
20

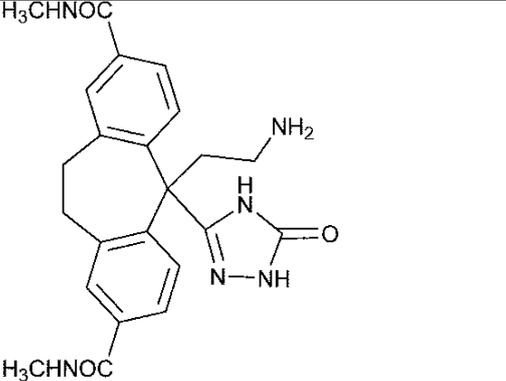
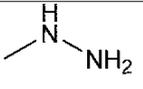
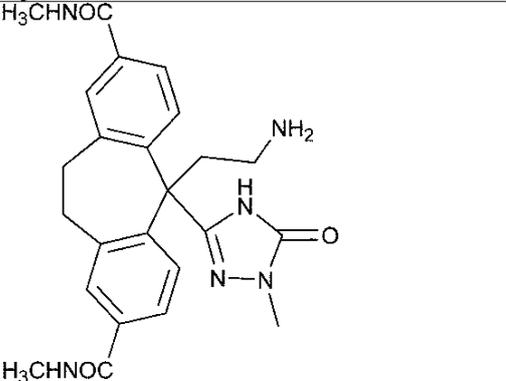
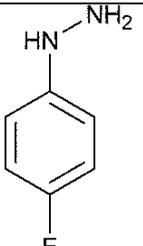
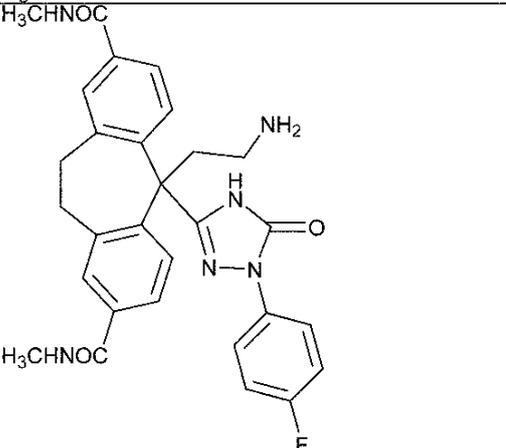
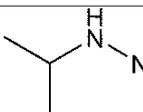
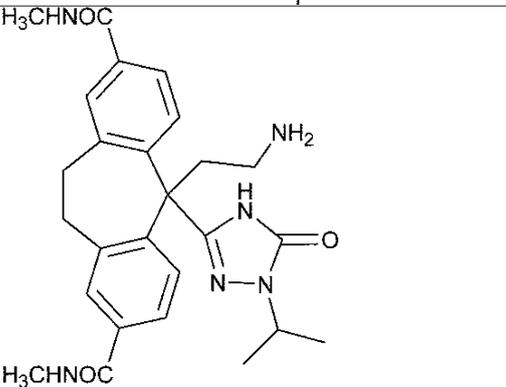
30

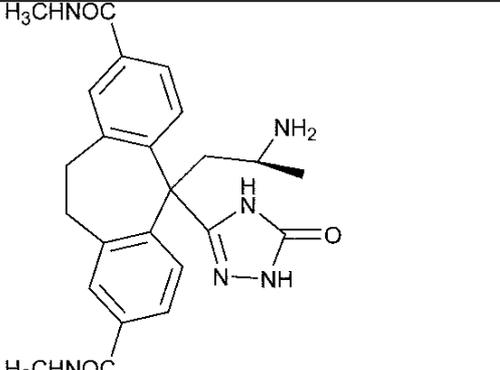
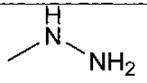
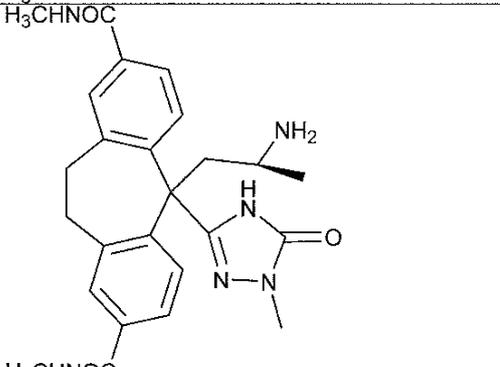
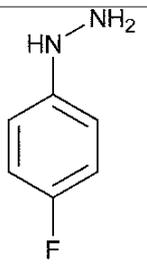
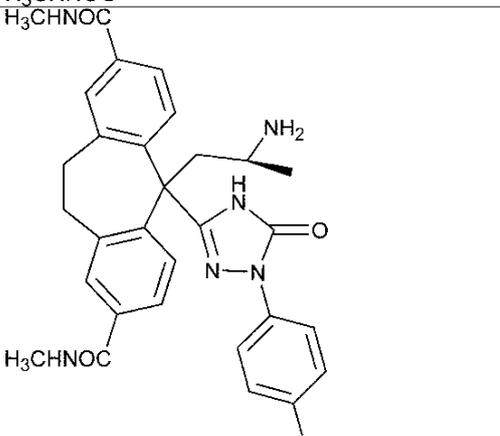
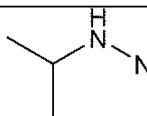
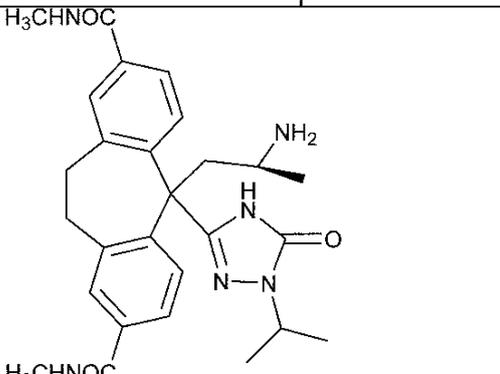
40

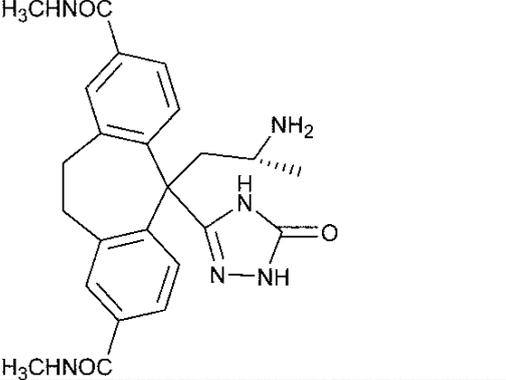
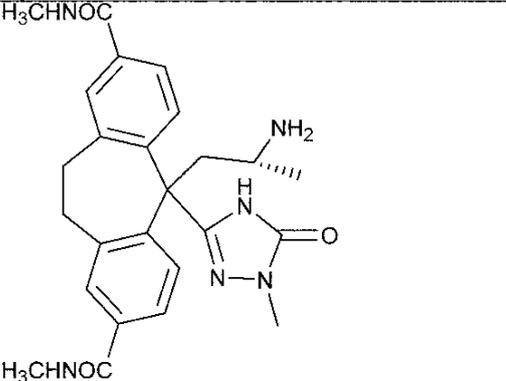
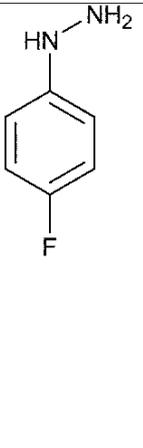
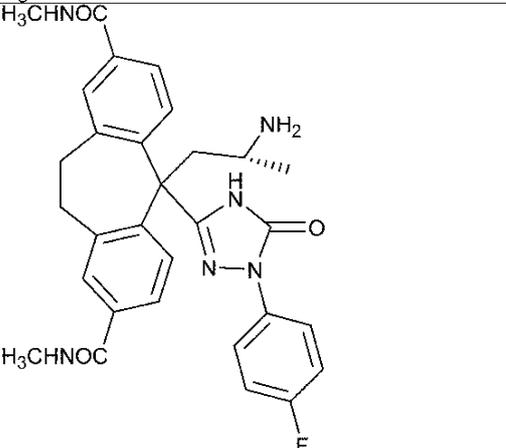
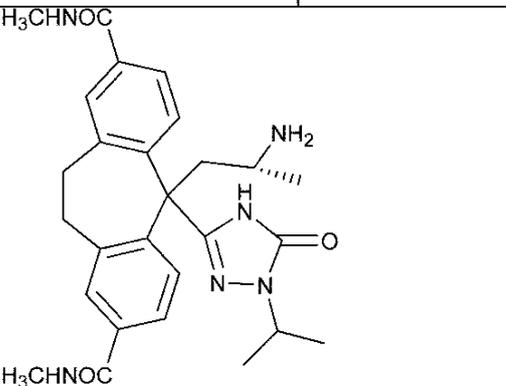
50

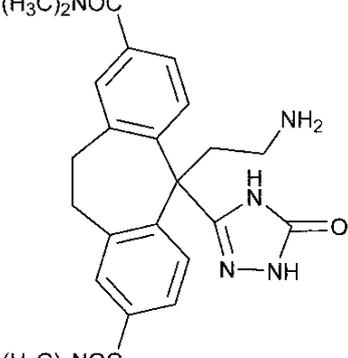
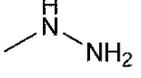
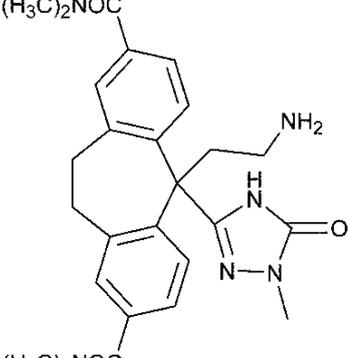
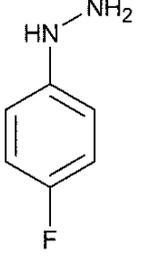
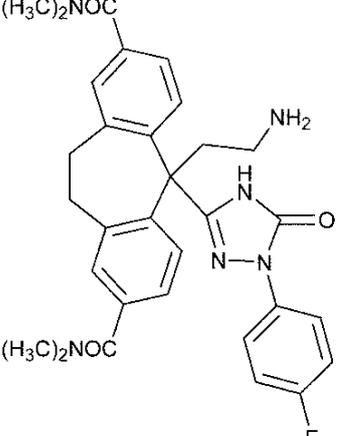
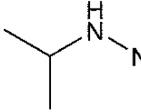
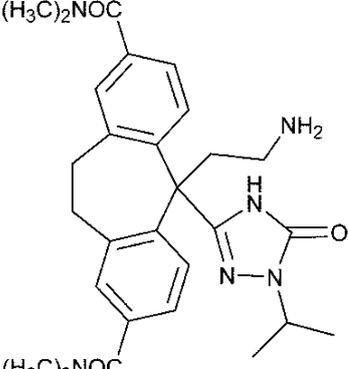
504	61	$N_2H_4$	$NH_3$		
505	61		$NH_3$		10
506	61		$NH_3$		20
507	61		$NH_3$		30
					40

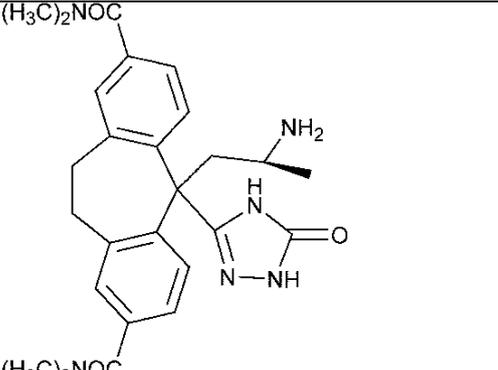
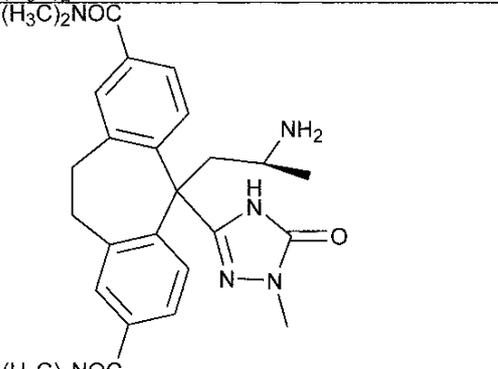
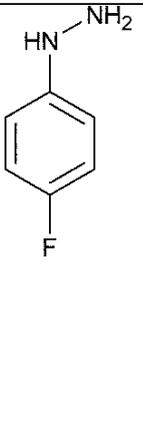
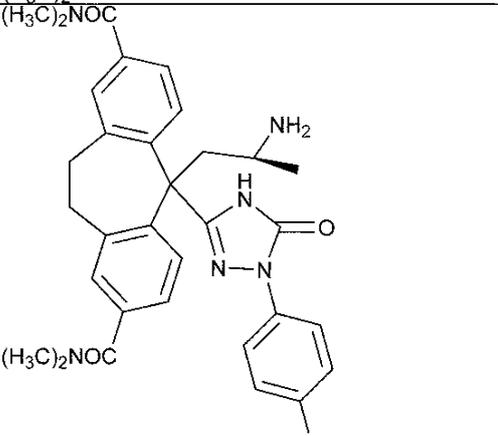
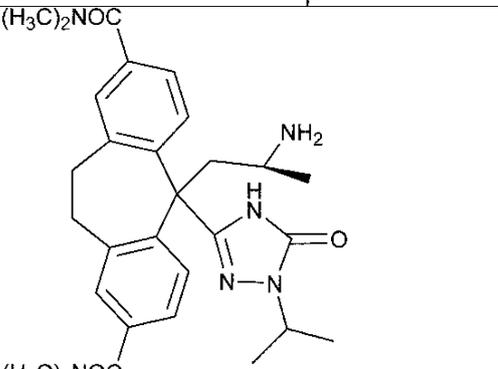
508	65	$N_2H_4$	$NH_3$		
509	65		$NH_3$		10
510	65		$NH_3$		20
511	65		$NH_3$		30
					40

512	300	$N_2H_4$	$CH_3NH_2$		10
513	300		$CH_3NH_2$		20
514	300		$CH_3NH_2$		30
515	300		$CH_3NH_2$		40

516	61	$N_2H_4$	$CH_3NH_2$		
517	61		$CH_3NH_2$		10
518	61		$CH_3NH_2$		20
519	61		$CH_3NH_2$		30
516	61	$N_2H_4$	$CH_3NH_2$		40

520	65	$N_2H_4$	$CH_3NH_2$		
521	65		$CH_3NH_2$		10
522	65		$CH_3NH_2$		20
523	65		$CH_3NH_2$		30
523	65		$CH_3NH_2$		40

524	300	$N_2H_4$	$(CH_3)_2NH$		10
525	300		$(CH_3)_2NH$		20
526	300		$(CH_3)_2NH$		30
527	300		$(CH_3)_2NH$		40

528	61	$N_2H_4$	$(CH_3)_2NH$		
529	61		$(CH_3)_2NH$		10
530	61		$(CH_3)_2NH$		20
531	61		$(CH_3)_2NH$		30
					40

532	65	$N_2H_4$	$(CH_3)_2NH$		10
533	65		$(CH_3)_2NH$		20
534	65		$(CH_3)_2NH$		30
535	65		$(CH_3)_2NH$		40

【 0 4 9 0 】

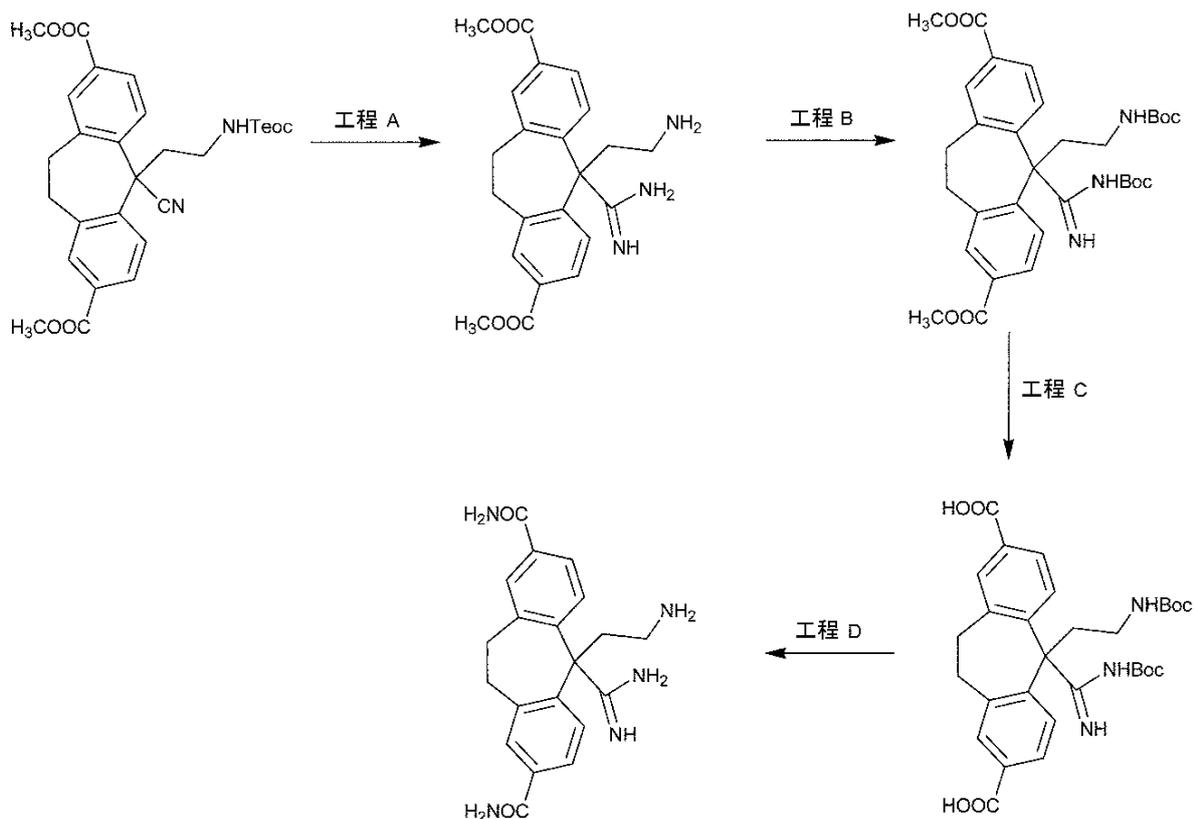
製造例番号 5 3 6 - 5 9 9 は故意に除外した。

【 0 4 9 1 】

製造例 6 0 0

【 0 4 9 2 】

## 【化 1 4 7】



## 【 0 4 9 3 】

工程 A

製造例 300 工程 A からの中間体を EtOH / CHCl<sub>3</sub> 中の乾燥 HCl ガスで 0 にて処理し、10 日間放置すると、溶媒を除去した後でイミデート塩酸塩を得ることができる。イミデート塩酸塩を乾燥 EtOH 中の NH<sub>3</sub> で処理し、それを還流まで 7 時間加熱し、濾過し、濾液を蒸発し、続いて再結晶化の後で、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 4 9 4 】

工程 B

製造例 49 工程 J に記載の手順に従って、上記工程 A からの標記化合物を酸処理はせずに Boc<sub>2</sub>O で処理すれば、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 4 9 5 】

工程 C

製造例 61 工程 C に従って、上記工程 B からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 4 9 6 】

工程 D

製造例 70 に記載の手順に従って、上記工程 C からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 4 9 7 】

製造例 601 ~ 635

下記表に示されたアミン類及び製造例からの適切な中間体を使用する以外は、製造例 600 に記載の手順と同様の手順に従えば、所望のアミン生成物を得ることができる。

## 【 0 4 9 8 】

10

20

30

40

【表 19】

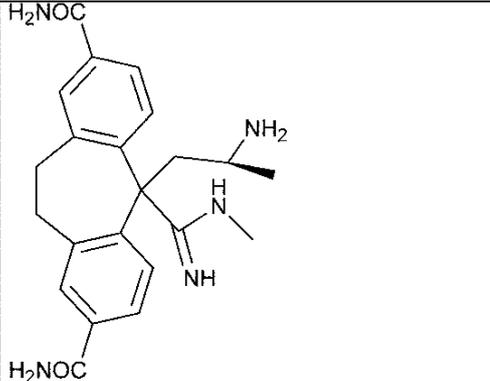
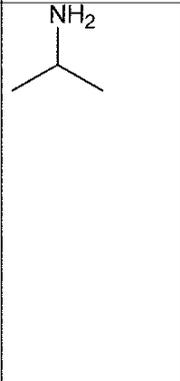
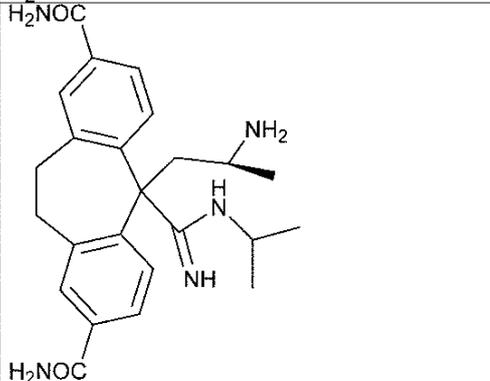
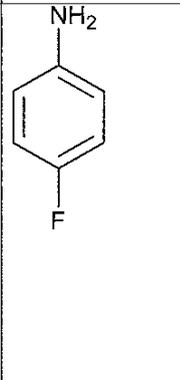
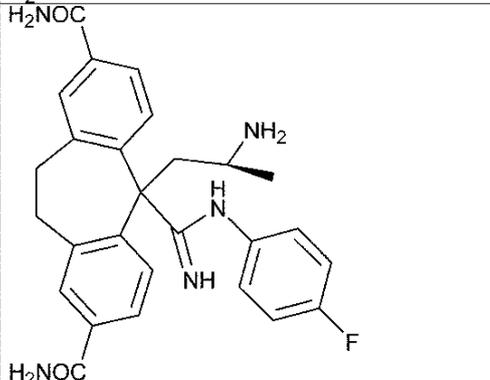
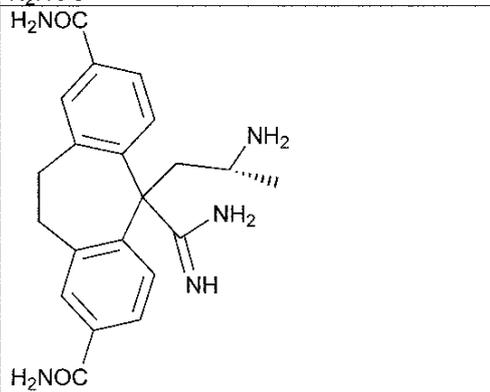
製造例	製造例	アミン 工程 A	アミン 工程 B	生成物
601	300	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	
602	300		NH <sub>3</sub>	
603	300		NH <sub>3</sub>	
604	61	NH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>	

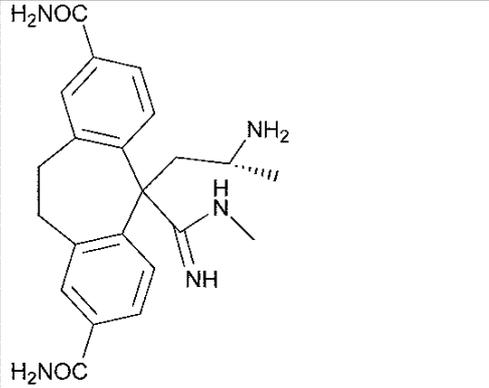
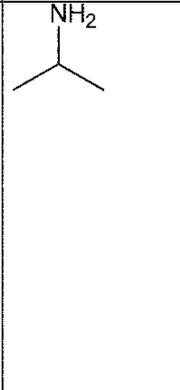
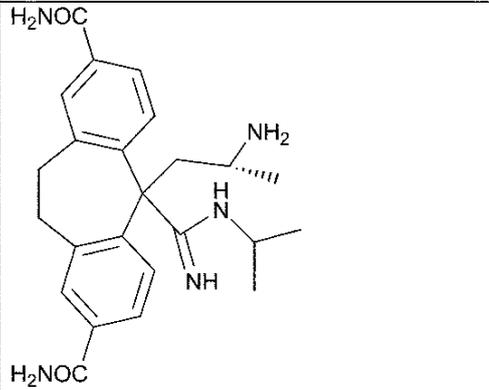
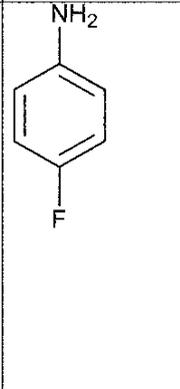
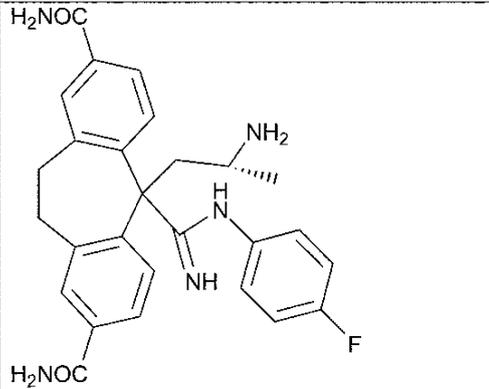
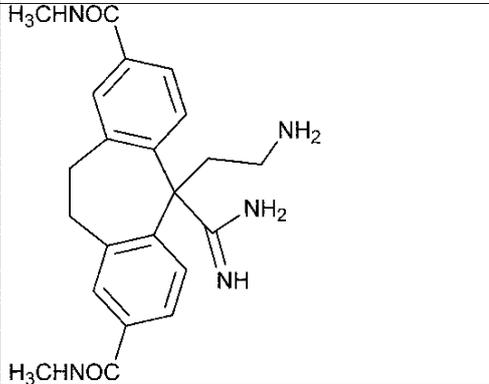
10

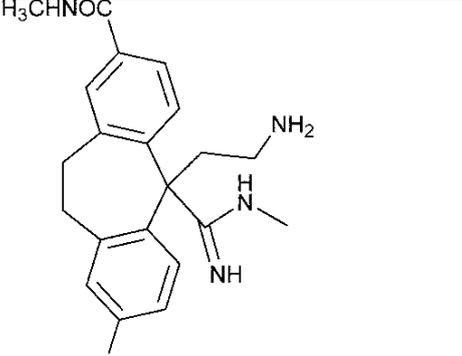
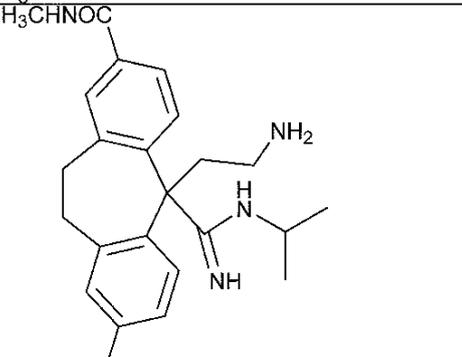
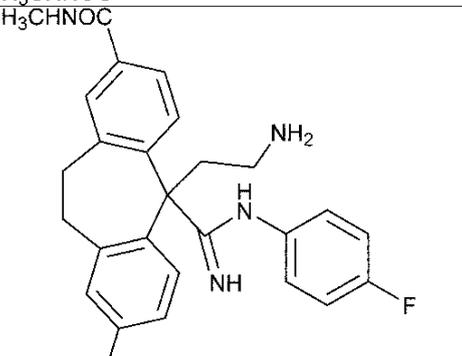
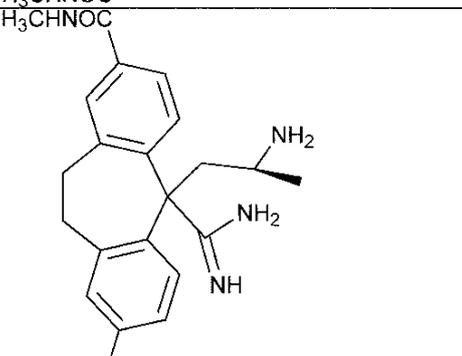
20

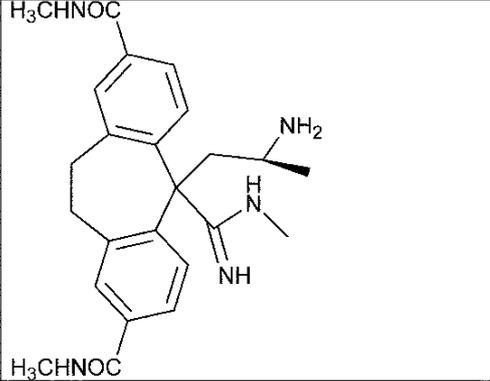
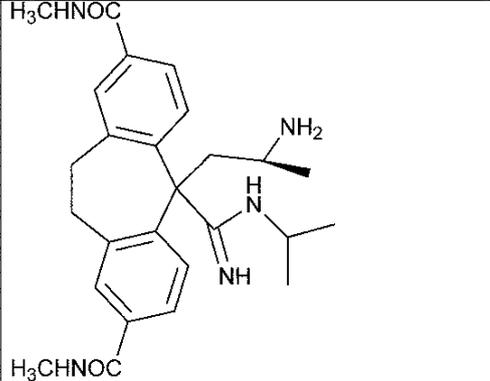
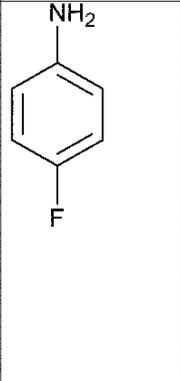
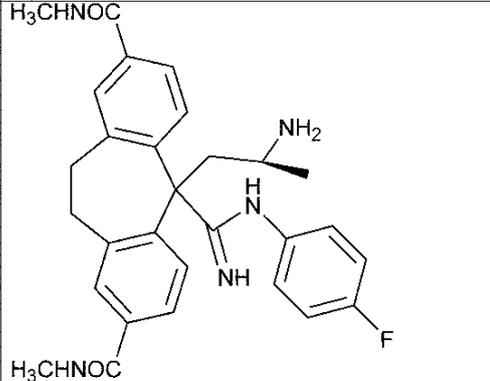
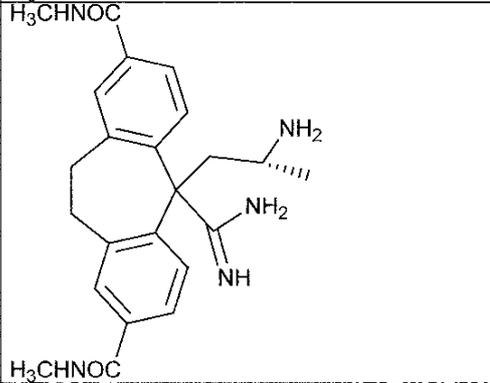
30

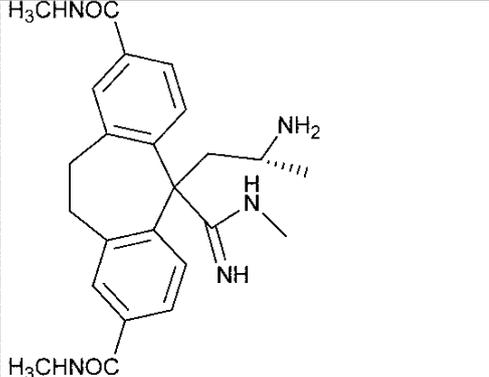
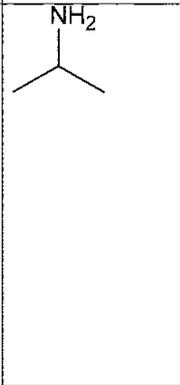
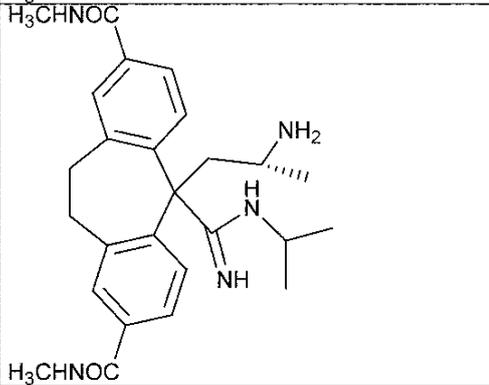
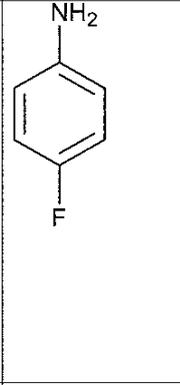
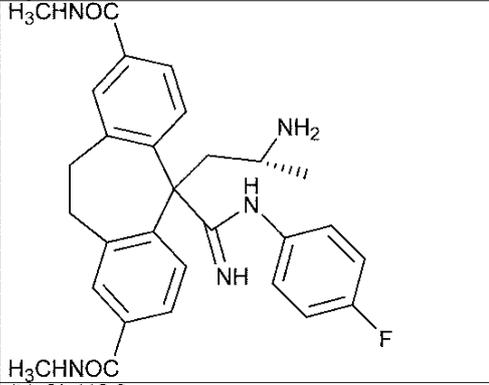
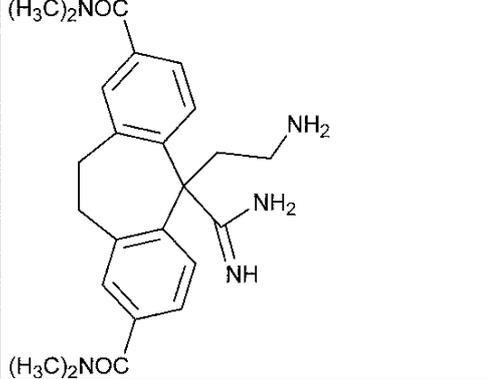
40

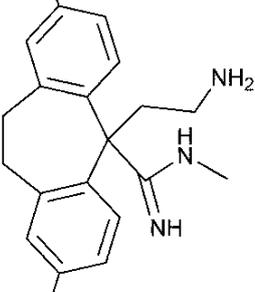
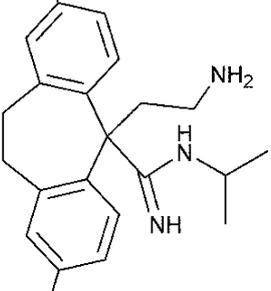
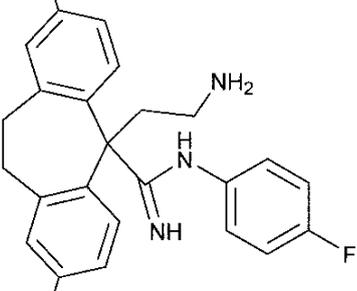
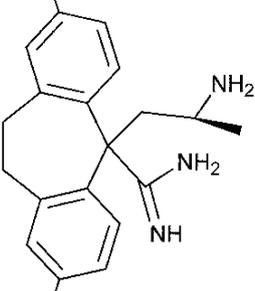
605	61	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$\text{NH}_3$		10
606	61		$\text{NH}_3$		20
607	61		$\text{NH}_3$		30
608	65	$\text{NH}_3$	$\text{NH}_3$		40

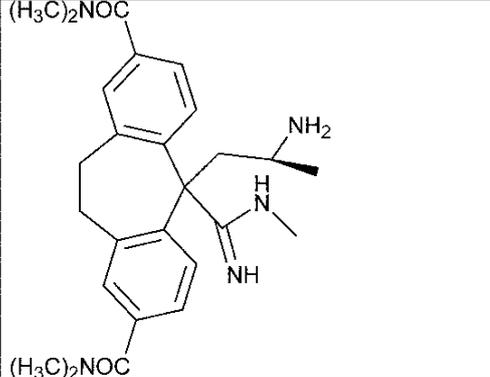
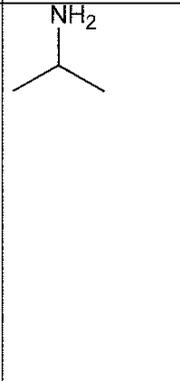
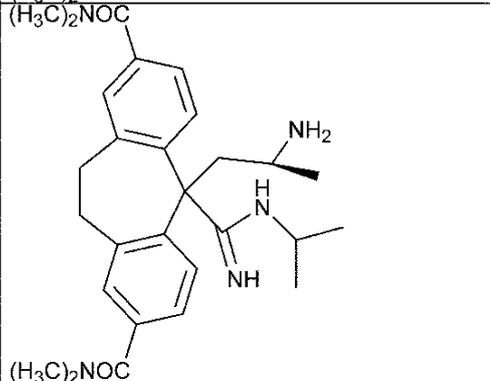
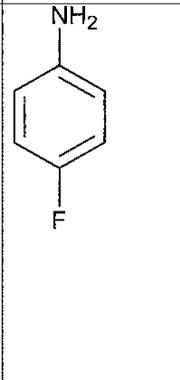
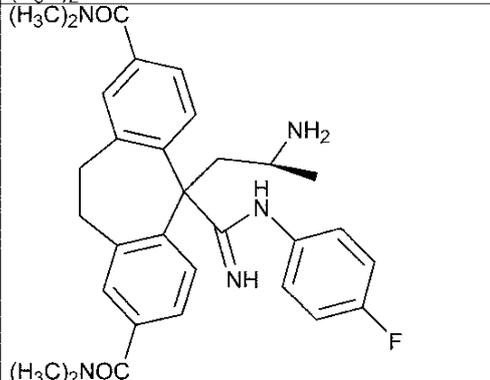
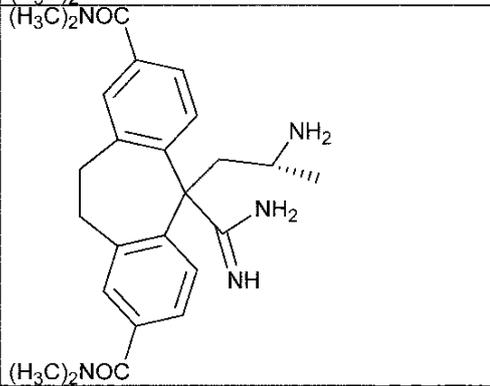
609	65	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$\text{NH}_3$		10
610	65		$\text{NH}_3$		20
611	65		$\text{NH}_3$		30
612	300	$\text{NH}_3$	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		40

613	300	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
614	300		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		20
615	300		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		30
616	61	$\text{NH}_3$	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		40

617	61	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		
618	61		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
619	61		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		20
620	65	$\text{NH}_3$	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		30
					40

621	65	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
622	65		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		20
623	65		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		30
624	300	$\text{NH}_3$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		40

625	300	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$ 	10
626	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$ $(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$ 	20
627	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$ $(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$ 	30
628	61	$\text{NH}_3$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$ $(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$ 	40

629	61	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		10
630	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		20
631	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		30
632	65	$\text{NH}_3$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		40

633	65	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		10
634	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		20
635	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		30

## 【 0 4 9 9 】

実施例番号 6 3 6 ~ 6 7 9 は故意に除外した。

## 【 0 5 0 0 】

## 製造例 6 8 0 ~ 6 8 7

下記表に示された製造例からの適切な中間体及びアミン類を使用する以外は、製造例 6 7 及び 7 0 に記載の手順と同様の手順に従えば、所望のアミン生成物を得ることができる。

## 【 0 5 0 1 】

【表 20】

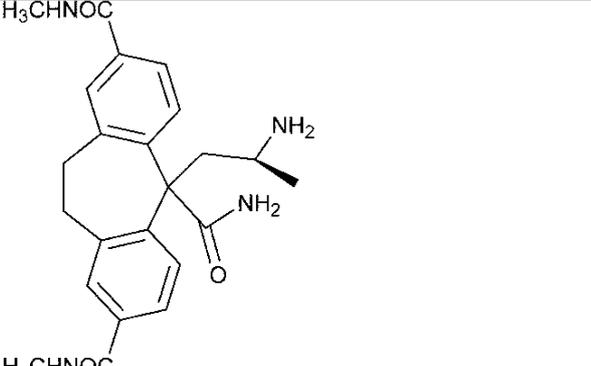
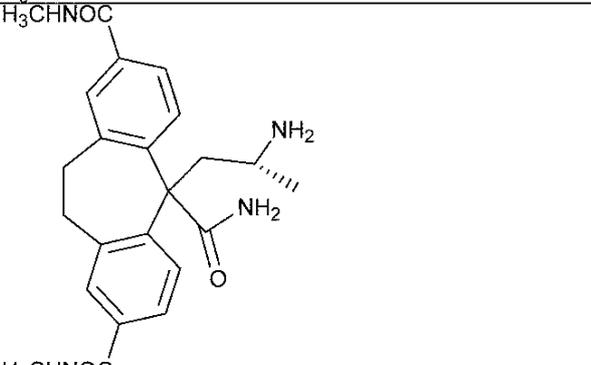
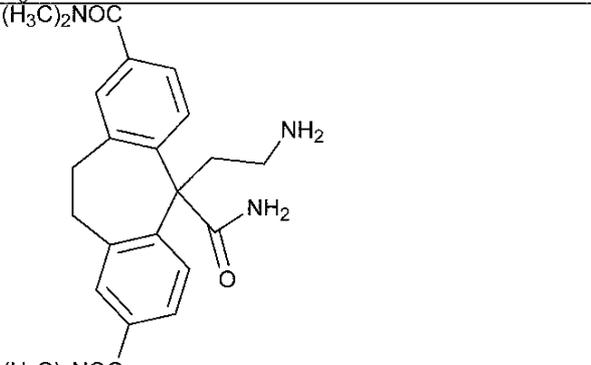
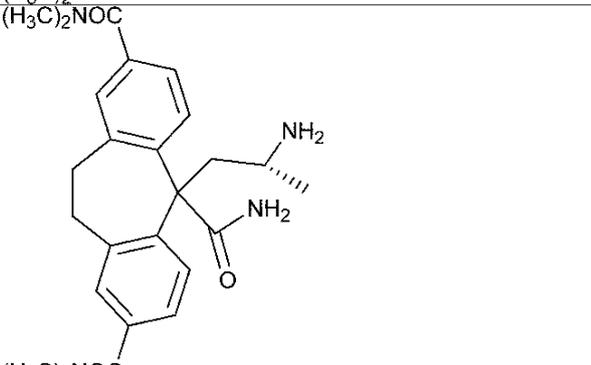
製造例	製造例	アミン	生成物
680	300	NH <sub>3</sub>	<p>H<sub>2</sub>NOC</p> <p>H<sub>2</sub>NOC</p>
681	61	NH <sub>3</sub>	<p>H<sub>2</sub>NOC</p> <p>H<sub>2</sub>NOC</p>
682	65	NH <sub>3</sub>	<p>H<sub>2</sub>NOC</p> <p>H<sub>2</sub>NOC</p>
683	300	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	<p>H<sub>3</sub>CHNOC</p> <p>H<sub>3</sub>CHNOC</p>

10

20

30

40

684	61	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
685	65	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		20
686	300	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		30
687	65	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		40

【 0 5 0 2 】

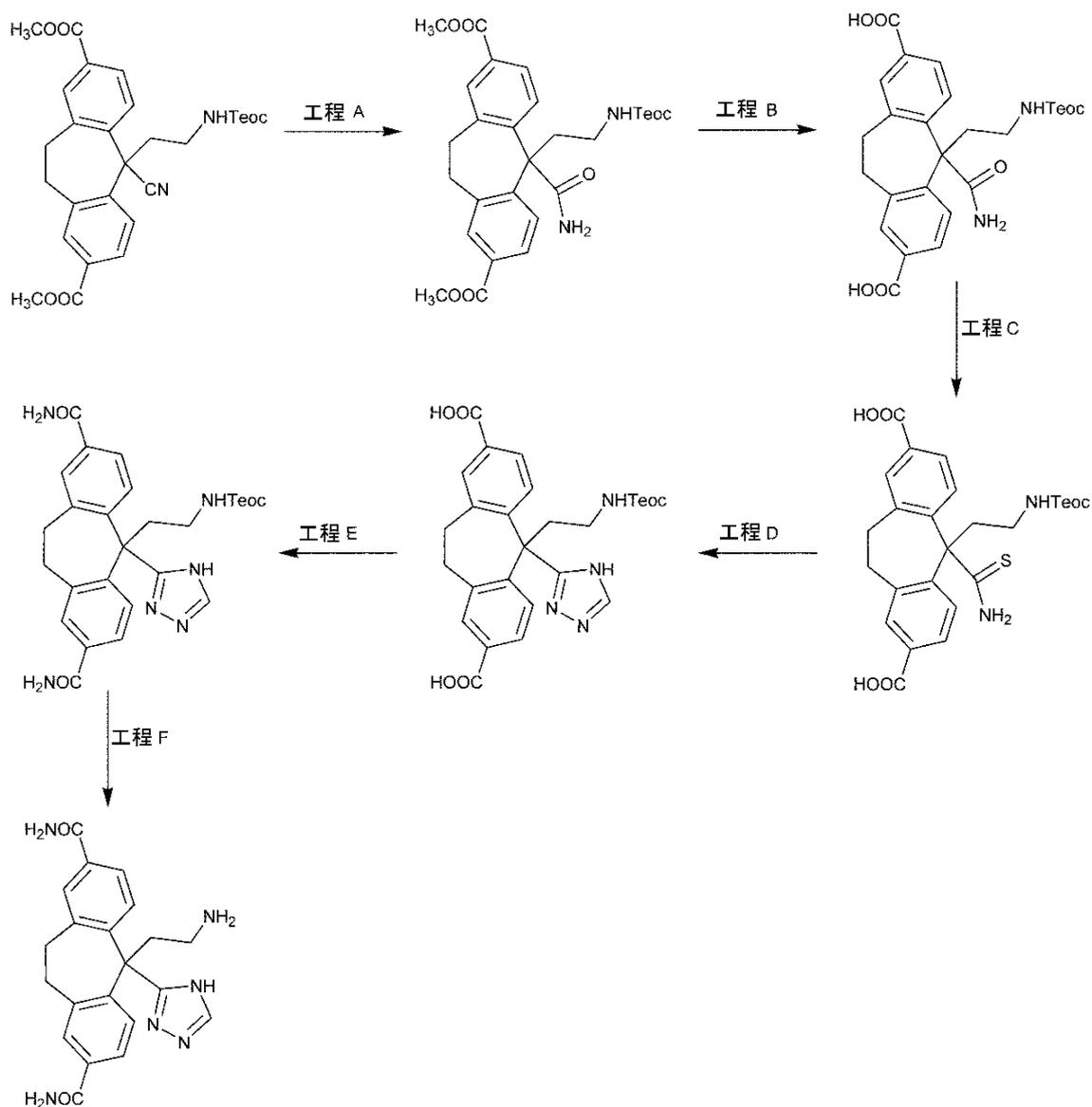
実施例番号 6 8 8 ~ 6 9 9 は故意に除外した。

【 0 5 0 3 】

製造例 7 0 0

【 0 5 0 4 】

## 【化148】



10

20

30

## 【0505】

工程 A

製造例 67 工程 A に従って、製造例 300 工程 A からの化合物をヒドロキシルアミン塩酸塩及び塩基で処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0506】

工程 B

製造例 67 工程 B に従って、上記工程 A からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

40

## 【0507】

工程 C

上記工程 B からの標記化合物をトルエン中のローソン試薬で処理し、混合物を 4 時間加熱還流すると、カラムクロマトグラフィーの後で、標記化合物を得ることができる。

## 【0508】

工程 D

上記工程 C からの標記化合物をギ酸ヒドラジドで処理すると (Pellizzari 合成)、標記化合物を得ることができる。

## 【0509】

工程 E

50

製造例 70 に記載の手順に従って、上記工程 D からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

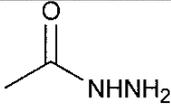
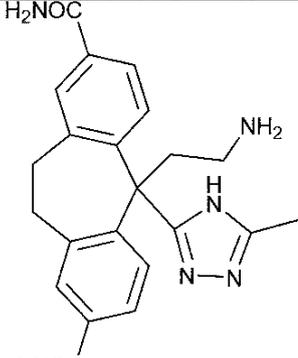
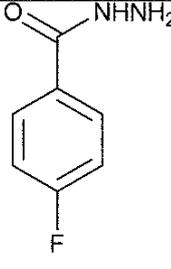
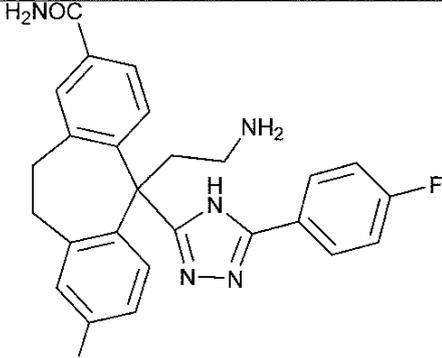
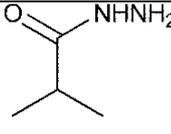
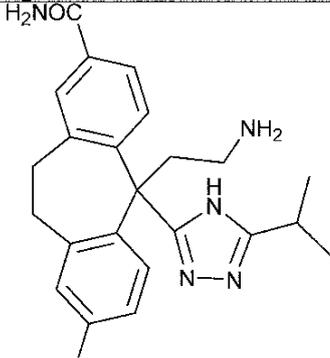
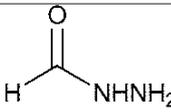
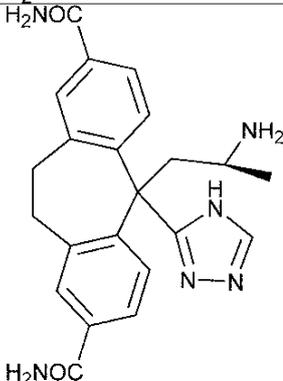
【 0 5 1 0 】

製造例 701 ~ 735

下記表に示された製造例からの適切な中間体、酸ヒドラジド類及びアミン類を使用する以外は、製造例 700 に記載の手順と同様の手順に従えば、所望のアミン生成物を得ることができる。

【 0 5 1 1 】

【表 2 1】

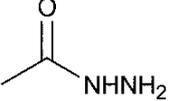
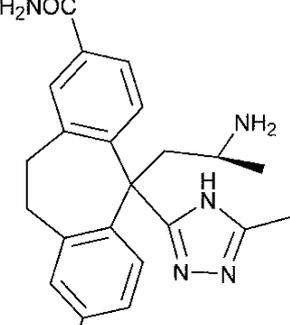
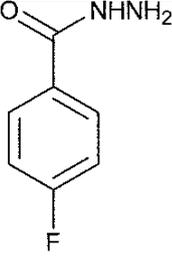
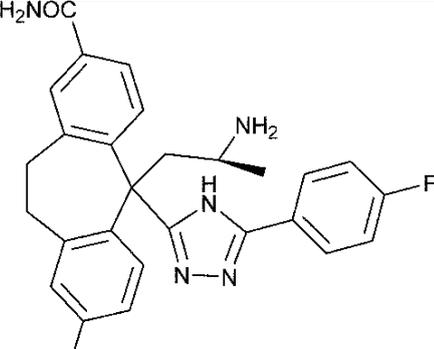
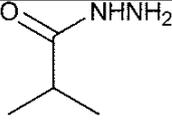
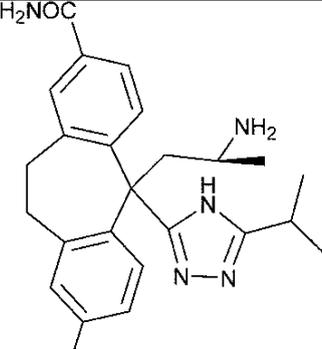
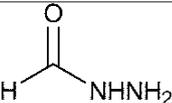
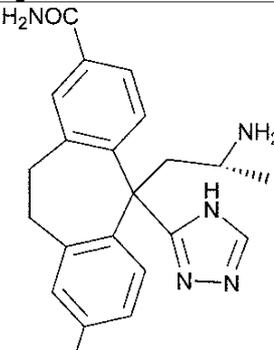
製造例	製造例	酸ヒドラジド	アミン	生成物
701	300		NH <sub>3</sub>	
702	300		NH <sub>3</sub>	
703	300		NH <sub>3</sub>	
704	61		NH <sub>3</sub>	

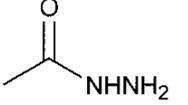
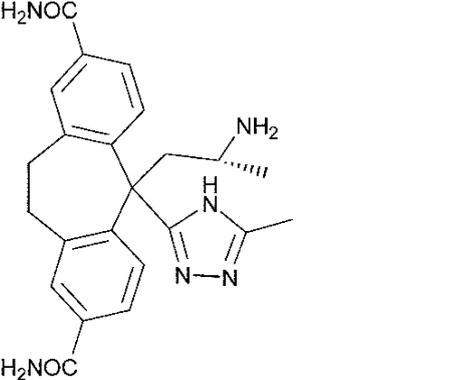
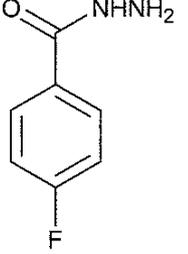
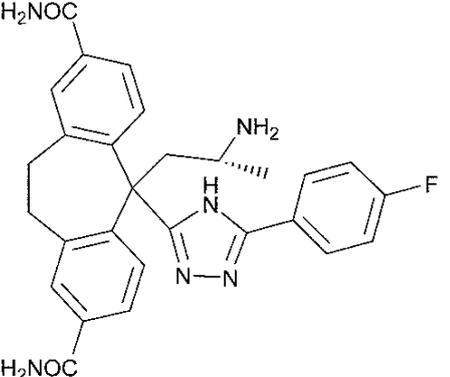
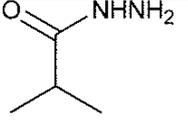
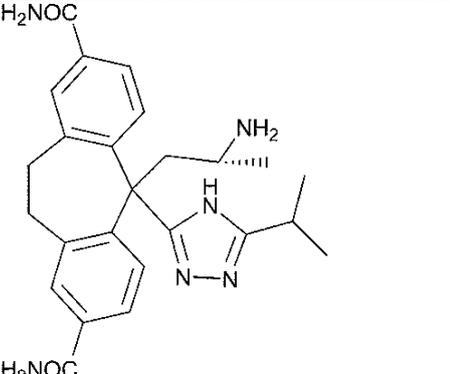
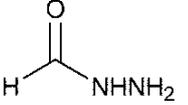
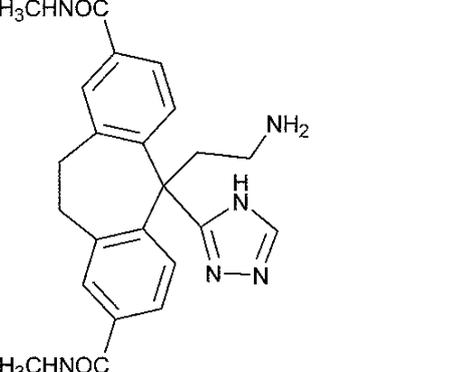
10

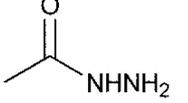
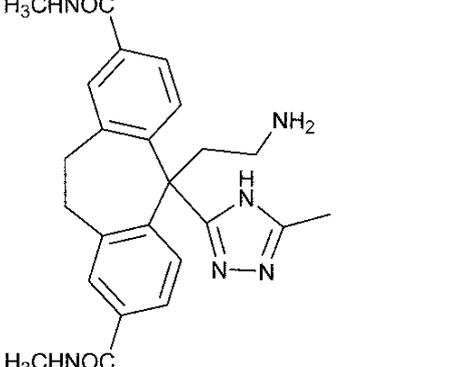
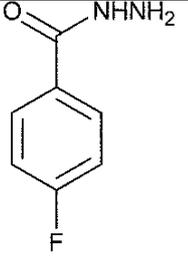
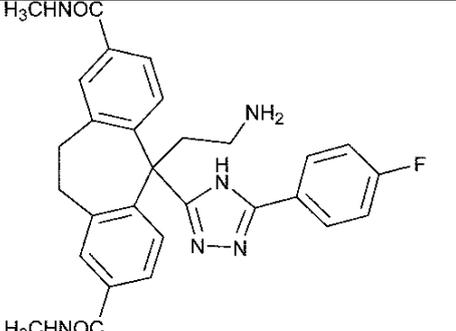
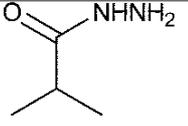
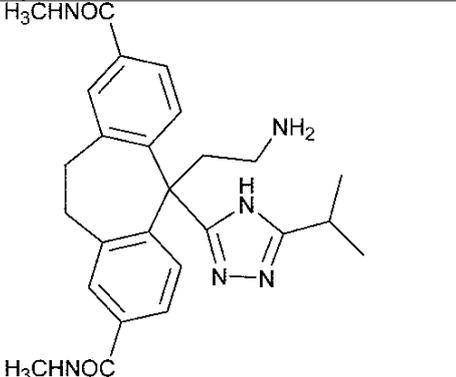
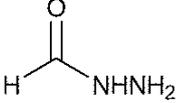
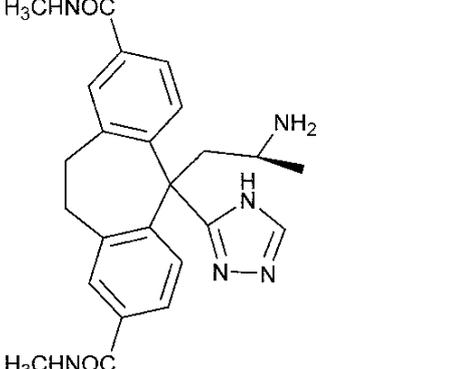
20

30

40

705	61		NH <sub>3</sub>		10
706	61		NH <sub>3</sub>		20
707	61		NH <sub>3</sub>		30
708	65		NH <sub>3</sub>		40

709	65		NH <sub>3</sub>		10
710	65		NH <sub>3</sub>		20
711	65		NH <sub>3</sub>		30
712	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		40

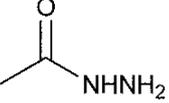
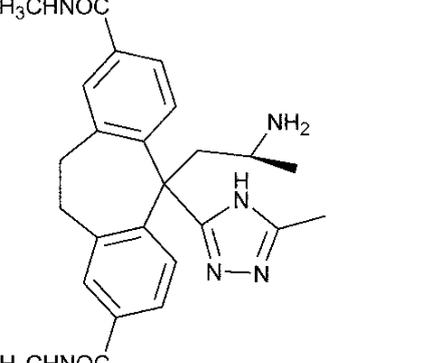
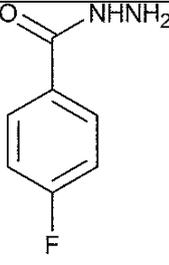
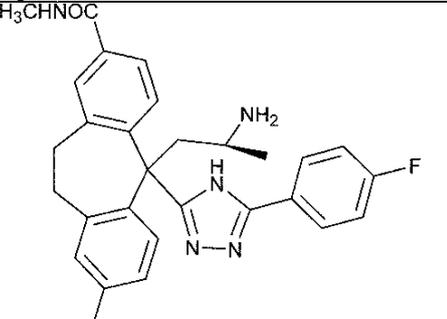
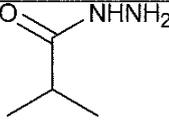
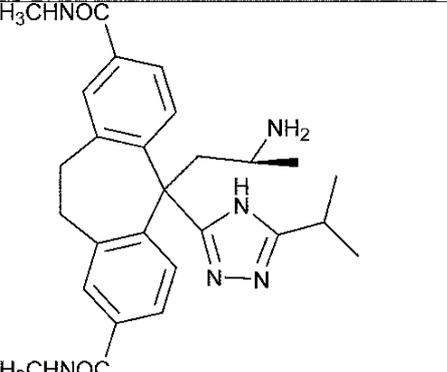
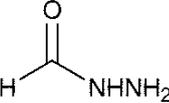
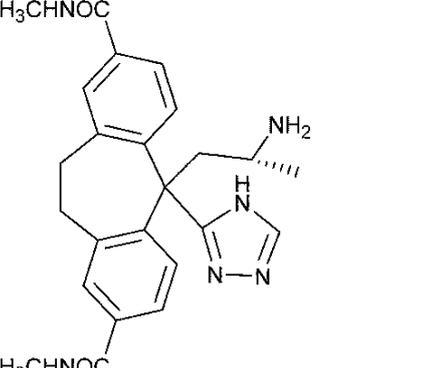
713	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
714	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
715	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
716	61		CH <sub>3</sub> NH	

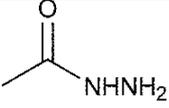
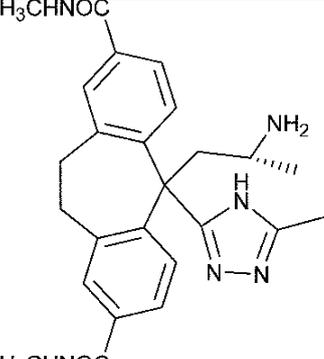
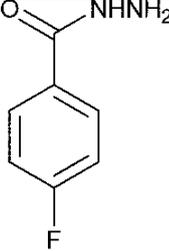
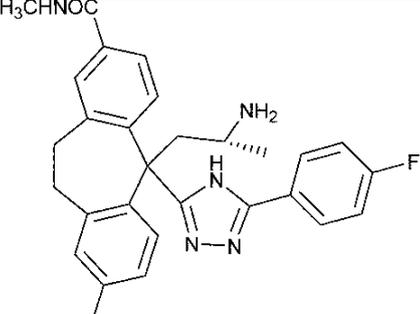
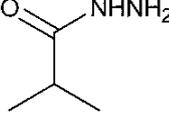
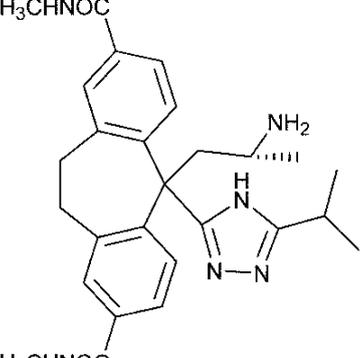
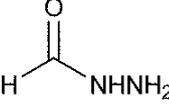
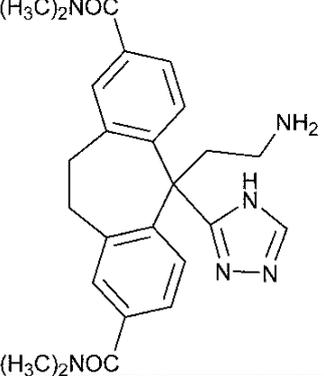
10

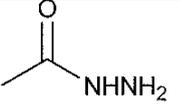
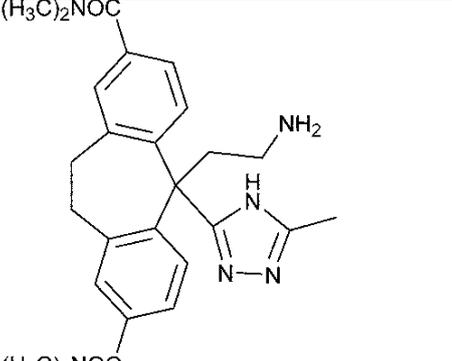
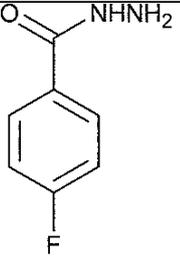
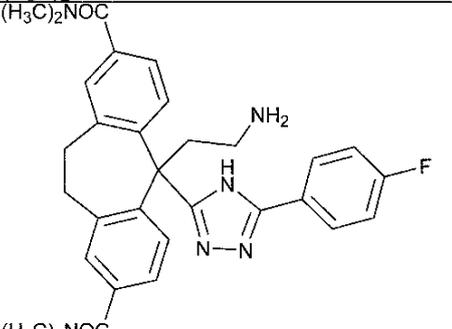
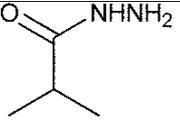
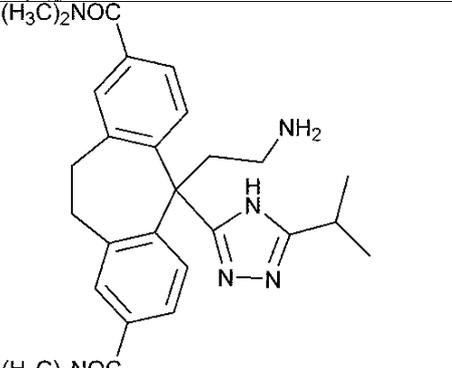
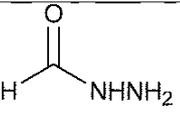
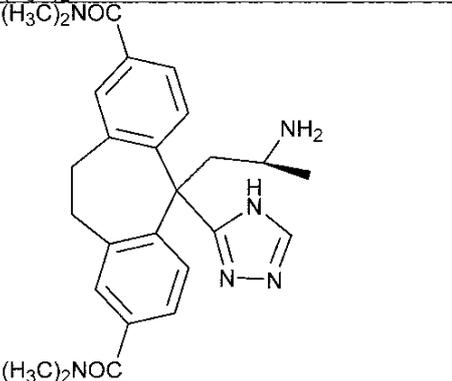
20

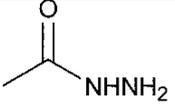
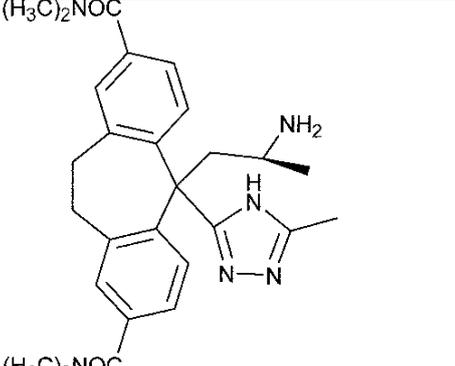
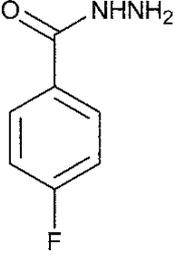
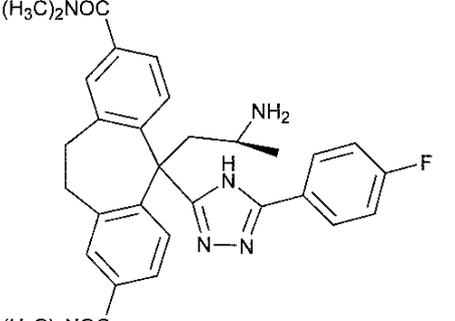
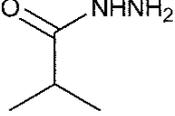
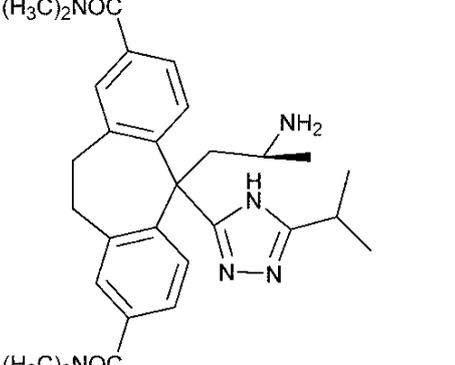
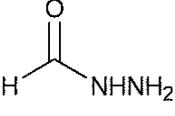
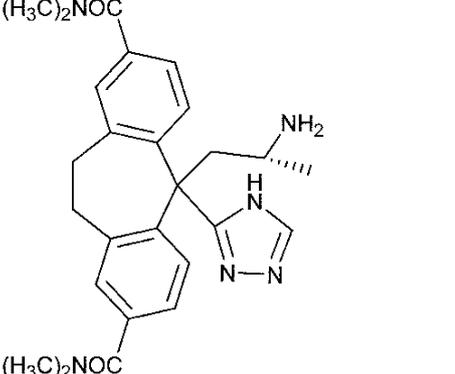
30

40

717	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		10
718	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		20
719	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		30
720	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		40

721	65		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
722	65		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		20
723	65		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		30
724	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		40

725	300		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		10
726	300		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		20
727	300		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		30
728	61		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		40

729	61		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		
730	61		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		10
731	61		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		20
732	65		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		30

733	65		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		10
734	65		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		20
735	65		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		30

【 0 5 1 2 】

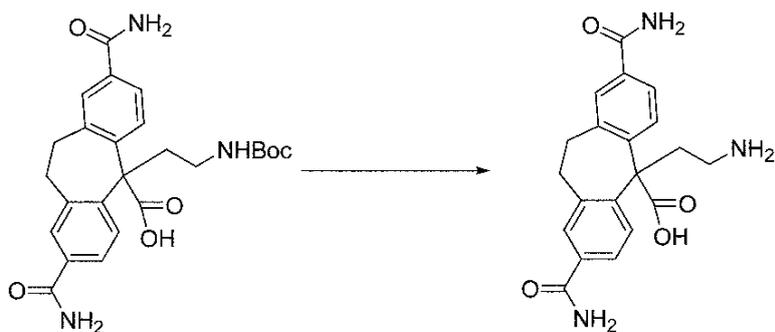
実施例番号 7 3 6 ~ 7 7 9 は故意に除外した。

【 0 5 1 3 】

製造例 7 8 0

【 0 5 1 4 】

【 化 1 4 9 】



【 0 5 1 5 】

製造例 5 0 0 工程 A ~ C に記載の手順に従って製造例 3 0 0 工程 A からの標記化合物を処理して得た出発物質を、製造例 7 0 工程 B に記載の手順に従って処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 1 6 】

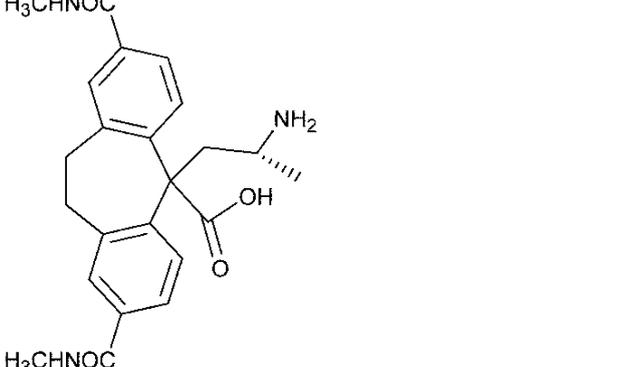
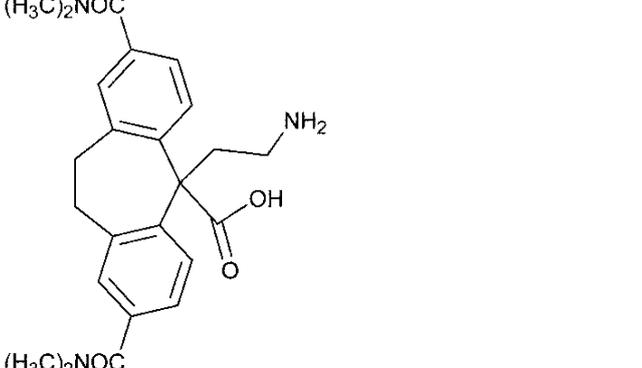
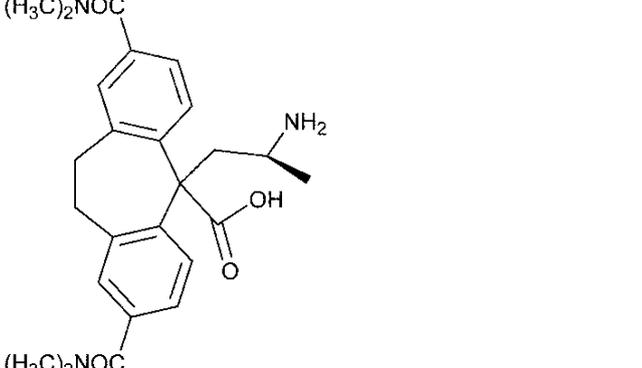
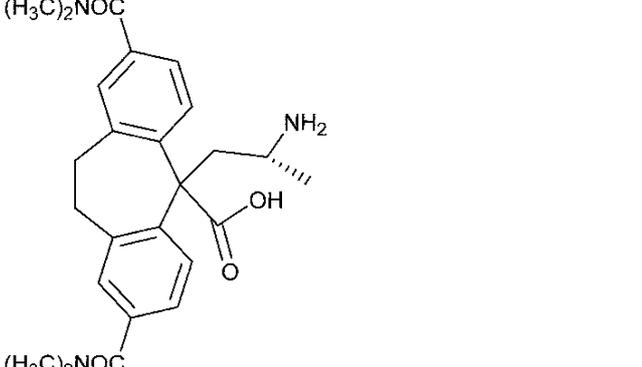
製造例 7 8 1 ~ 7 8 8

下記表に記載の製造例からの適切な中間体及びアミン類を使用する以外は、製造例 7 8 0 に記載の手順と同様の手順に従えば、所望のアミン生成物を得ることができる。

【 0 5 1 7 】

【 表 2 2 】

製造例	製造例	アミン	生成物	
781	61	NH <sub>3</sub>	<p>H<sub>2</sub>NOC</p>	10
782	65	NH <sub>3</sub>	<p>H<sub>2</sub>NOC</p>	20
783	300	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	<p>H<sub>3</sub>CHNOC</p>	30
784	61	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	<p>H<sub>3</sub>CHNOC</p>	40

785	65	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
786	300	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		20
787	61	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		30
788	65	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		40

【 0 5 1 8 】

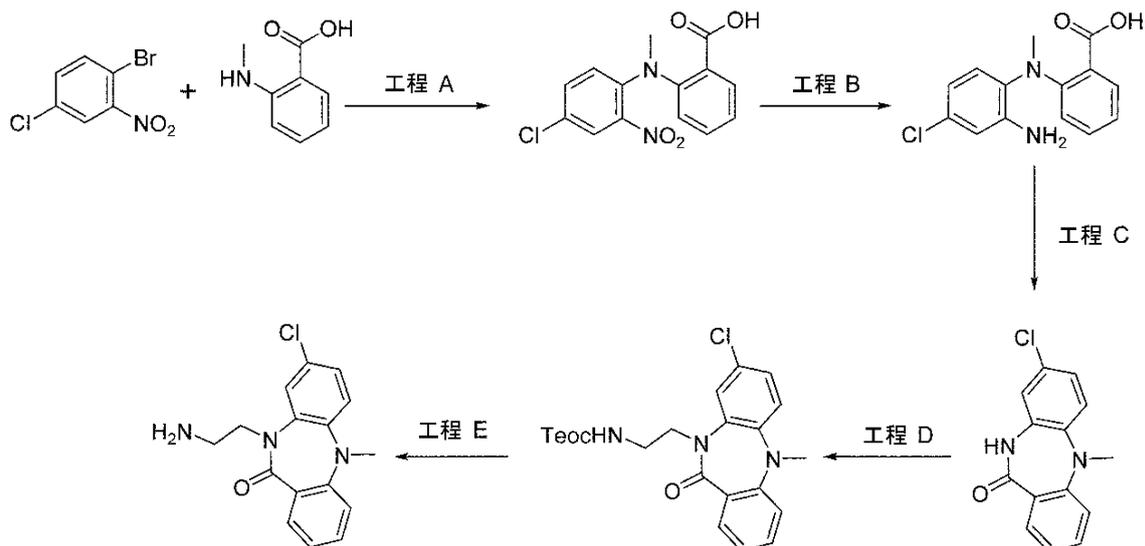
実施例番号 7 8 9 ~ 7 9 9 は故意に除外した。

【 0 5 1 9 】

製造例 8 0 0

【 0 5 2 0 】

## 【化 1 5 0】



10

## 【 0 5 2 1】

工程 A

市販の N メチルアントラニル酸を、3 - メチルブタン - 1 - オール中の 2 - ブロモ - 5 - クロロニトロベンゼンの 2 当量、炭酸カリウムの 10 当量及び触媒量の銅粉末を還流下で数時間処理し、蒸気蒸留により揮発性化合物を除去し、残渣を 2 M H C l で酸性化し、エタノールから沈殿物を沈殿化および再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

20

## 【 0 5 2 2】

工程 B

上記工程 A からの標記化合物を 2 M アンモニア水溶液中の垂ジチオン酸ナトリウムの 7 当量で 80 にて処理して、濾過し、濾液を氷酢酸で p H 4 に酸性化し、エタノールから沈殿物を沈殿化および再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 5 2 3】

工程 C

キシレン中の上記工程 B から標記化合物をディーン・スターク条件下で還流し、溶媒を蒸発し、残渣を 2 M アンモニア水溶液で洗浄し、アセトンから再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

30

## 【 0 5 2 4】

工程 D

製造例 6 1 工程 A に従って、上記工程 C からの標記化合物を製造例 2 2 からのスルファミダートで処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 5 2 5】

工程 E

製造例 7 0 工程 B に記載のように、上記工程 A からの標記化合物を T F A で処理すると、標記化合物を得ることができる。

40

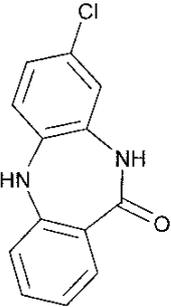
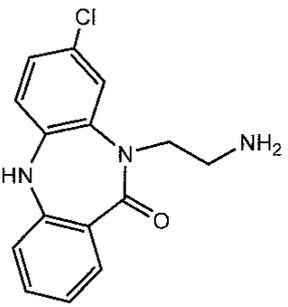
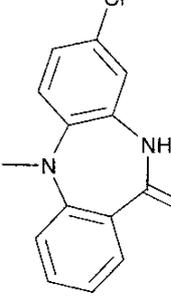
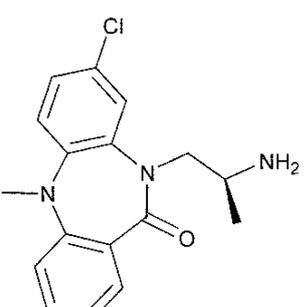
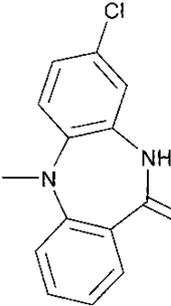
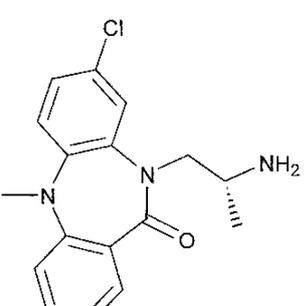
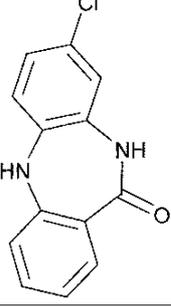
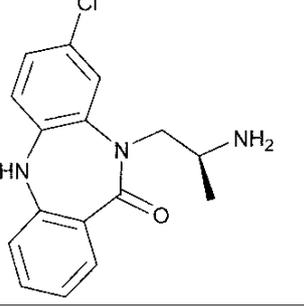
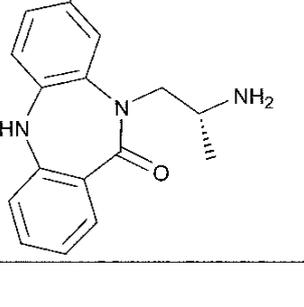
## 【 0 5 2 6】

製造例 8 0 1 ~ 8 0 5

下記表に示されたジアゼピン類及びスルファミダート類を使用する以外は、製造例 8 0 0 に記載の同様の手順に従えば、所望のアミン生成物を得ることができる。

## 【 0 5 2 7】

【表 2 3】

製造例	ジアゼピン	スルファミダート	生成物
801		22	
802		21	
803		24	
804		21	
805		24	

10

20

30

40

【 0 5 2 8 】

実施例 8 0 6 ~ 8 0 9 は故意に除外した。

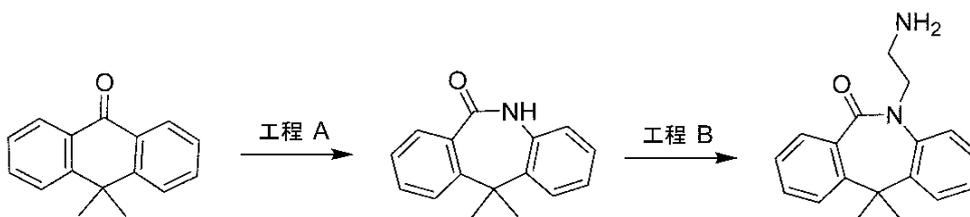
【 0 5 2 9 】

50

## 製造例 8 1 0

【 0 5 3 0 】

【 化 1 5 1 】



10

【 0 5 3 1 】

## 工程 A

還流冷却機を備えたフラスコ中で、クロロホルム中の市販の 10, 10 - ジメチル - 10 H - アントラセン - 9 - オン及び濃硫酸をアジ化ナトリウムで室温にて処理し、続いてこの混合物を 50 で加熱し、次いでそれをクラッシュアイス上に注ぎ、続いて濃アンモニア水で中和し、有機相を分離し蒸発すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 3 2 】

## 工程 B

上記工程 A からの標記化合物を、製造例 8 0 0 に記載のように製造例 2 2 からのスルファミダートで処理すると、標記化合物を得ることができる。

20

【 0 5 3 3 】

## 製造例 8 1 1 ~ 8 1 2

下記表に示されているようにアゼピン類及びスルファミダート類を使用する以外は、製造例 8 1 0 に記載のように同様の手順に従うと、所望のアミン生成物を得ることができる。

【 0 5 3 4 】

【 表 2 4 】

製造例	アゼピン	スルファミダート	生成物
811		24	
812		21	

30

40

【 0 5 3 5 】

実施例 8 1 3 ~ 8 2 9 は故意に除外した。

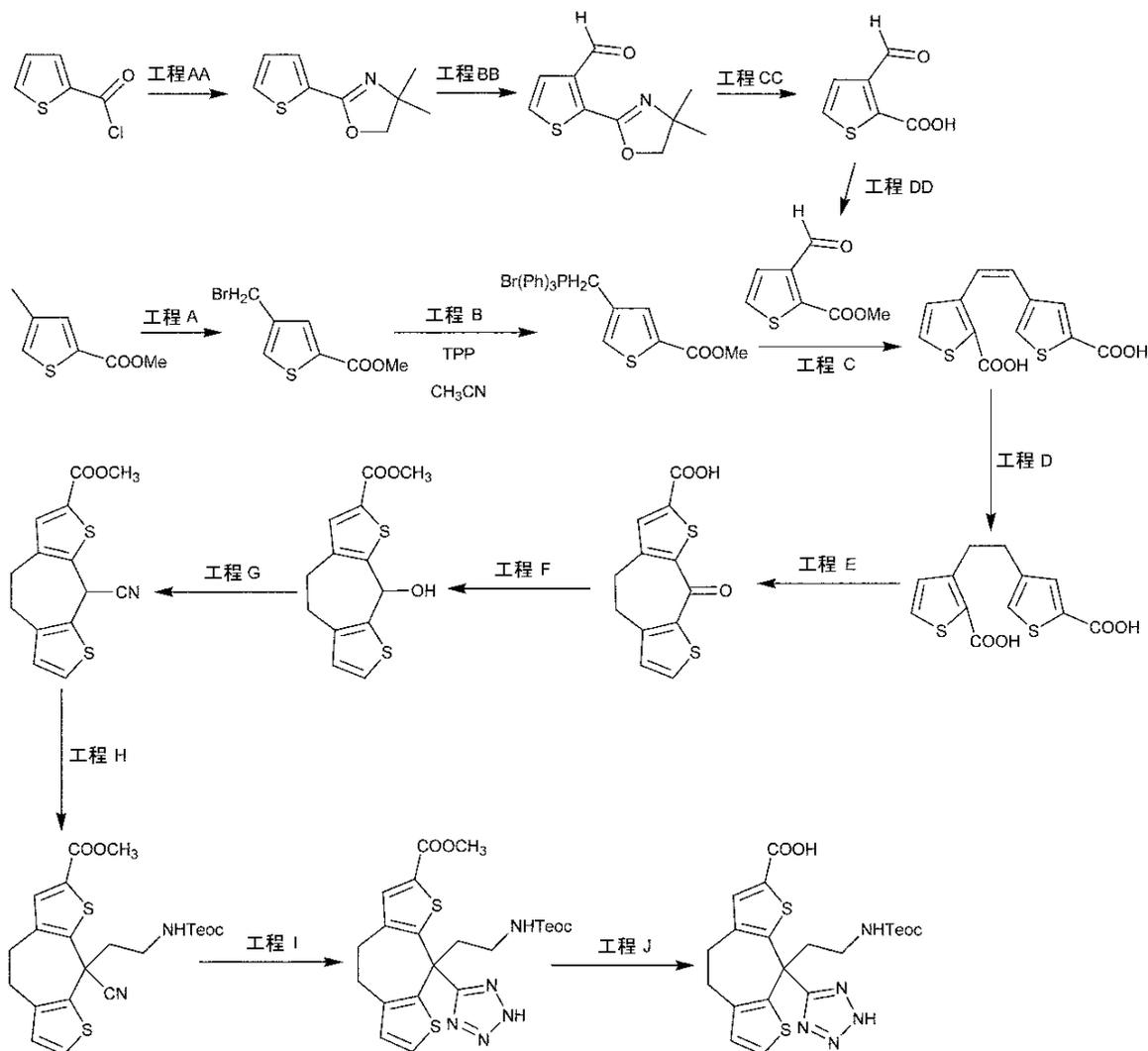
【 0 5 3 6 】

## 製造例 8 3 0

【 0 5 3 7 】

50

## 【化152】



10

20

30

## 【0538】

工程 A A

温度を 20 未満に維持しながら、塩化メチレン中の市販の 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールの溶液を塩化メチレン中の市販の 2 - チオフェンカルボキシルクロリドの溶液に滴下し、次いで混合物を室温で 2 時間攪拌し、水で洗浄し、有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発し、残渣をトルエンに懸濁し、温度を 30 未満に維持しつつ塩化チオニルを攪拌しながら滴下し、次いで攪拌を一晩続け、トルエンを蒸発し、残渣を水に溶解し、1N NaOH 水溶液で塩基性化し、エーテルで抽出し、次に、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) した後で、溶媒を蒸発し、続いて蒸留すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0539】

工程 B B

ヘキサン中の市販の nBuLi をエーテル中の上記工程 A A からの標記化合物に - 78 で加え、混合物をアルゴン下で 0.25 時間攪拌し、DMF を加え、混合物を室温にゆっくりと温め、混合物をこの温度で 18 時間放置し、次いで、水及びエーテルを加え、有機溶液を分離し、水、ブラインで洗浄し、溶液を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、次に、溶媒を蒸発した後、続いてクロマトグラフィーの精製に付すと、標記化合物を得ることができる。

## 【0540】

工程 C C

上記工程 B B からの標記化合物を還流下、4 M 塩酸水溶液と共にアルゴン雰囲気下で 14 時間沸騰し、冷却した溶液を NaCl で飽和し、酢酸エチルで繰り返し抽出し、合わせ

40

50

た有機抽出物を乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、次に溶媒を蒸発した後、続いて酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

【0541】

#### 工程 D D

メタノール中の上記工程 C C からの標記化合物をジアゾメタンのエーテル性溶液で - 15 にて滴下して処理し、続いて全ての揮発物を注意深く除去すると、次に標記化合物を得ることができる。

【0542】

#### 工程 A

市販の 4 - メチルチオフェン - 2 - カルボン酸メチルを、N - プロモスクシンイミド、ベンゾイルペルオキシド及びテトラクロロメタンに加え、混合物を 4 時間加熱還流し、続いて濾過し、溶媒を蒸発すると、標記化合物を得ることができる。

10

【0543】

#### 工程 B

製造例 5 1 工程 C に従って、上記工程 A からの標記化合物をトリフェニルホスフィンで処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0544】

#### 工程 C

上記工程 B からの標記化合物を、製造例 5 4 工程 A に記載の工程 D D からのチオフェンアルデヒドで処理すると、標記化合物を得ることができる。

20

【0545】

#### 工程 D

上記工程 C からの標記化合物、ヨウ化水素酸及び赤リンの懸濁液を 140 で 18 時間処理し、続いて反応混合物を冷却し、氷/水の混合物に注ぎ、次いで濾過し、沈殿物を水で洗浄し、沈殿物を還流中の濃アンモニアに溶解し、続いて濾過し、濾液を濃塩酸水溶液で酸性化し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を水で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、続いて溶媒を蒸発して、標記化合物を得ることができる。

【0546】

#### 工程 E

上記工程 D からの標記化合物の懸濁液をポリリン酸で 170 にて処理し、続いて 30 に冷却し、水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、続いて溶媒を蒸発すると、標記化合物を得ることができる。

30

【0547】

#### 工程 F

製造例 5 9 工程 G に記載のように上記工程 E からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0548】

#### 工程 G

製造例 5 9 工程 H 及び工程 I に記載のように上記工程 F からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

40

【0549】

#### 工程 H

製造例 6 1 工程 A に記載のように、上記工程 G からの標記化合物を製造例 2 2 からの化合物で処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0550】

#### 工程 I

製造例 6 1 工程 B に記載のように上記工程 H からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0551】

#### 工程 J

50

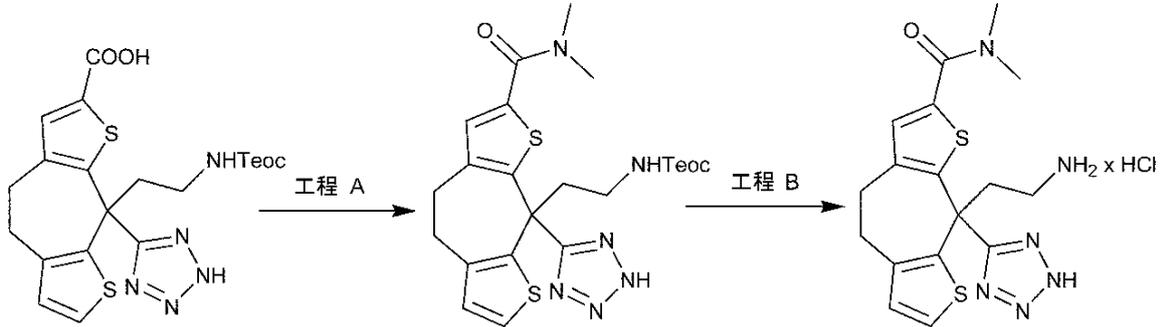
製造例 6 1 工程 C に記載のように上記工程 I からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 5 2 】

製造例 8 3 1

【 0 5 5 3 】

【 化 1 5 3 】



10

【 0 5 5 4 】

工程 A

製造例 7 1 工程 A に記載のように製造例 8 3 0 からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

20

【 0 5 5 5 】

工程 B

製造例 7 1 工程 B に記載のように上記工程 A からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 5 6 】

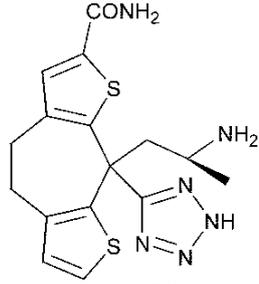
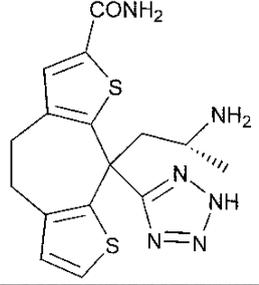
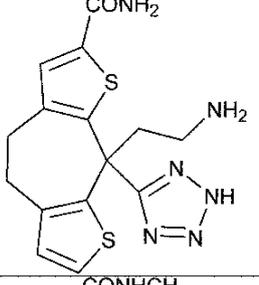
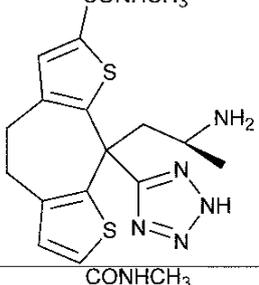
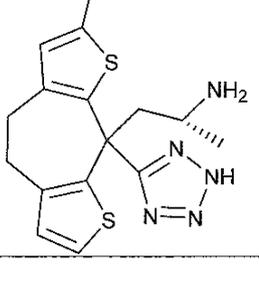
製造例 8 3 2 ~ 8 3 9

工程 H においてスルファミダート類を使用する以外は、製造例 8 3 0 に記載の手順ように同様の手順に従って、製造例 8 3 1 に従って得られた生成物を下記表に示されたアミンで処理すると、所望の標記化合物を HCl 塩として得ることができる。

【 0 5 5 7 】

30

【表 2 5】

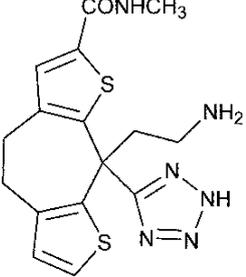
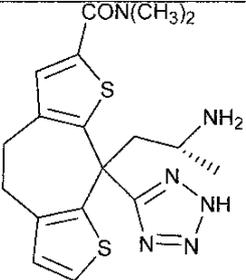
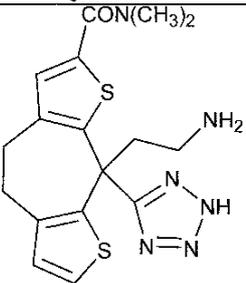
製造例	スルファミダート	アミン	標記化合物
831	21	NH <sub>3</sub>	
832	24	NH <sub>3</sub>	
833	22	NH <sub>3</sub>	
834	21	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
835	24	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

10

20

30

40

836	22	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	
837	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
838	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

10

20

【 0 5 5 8 】

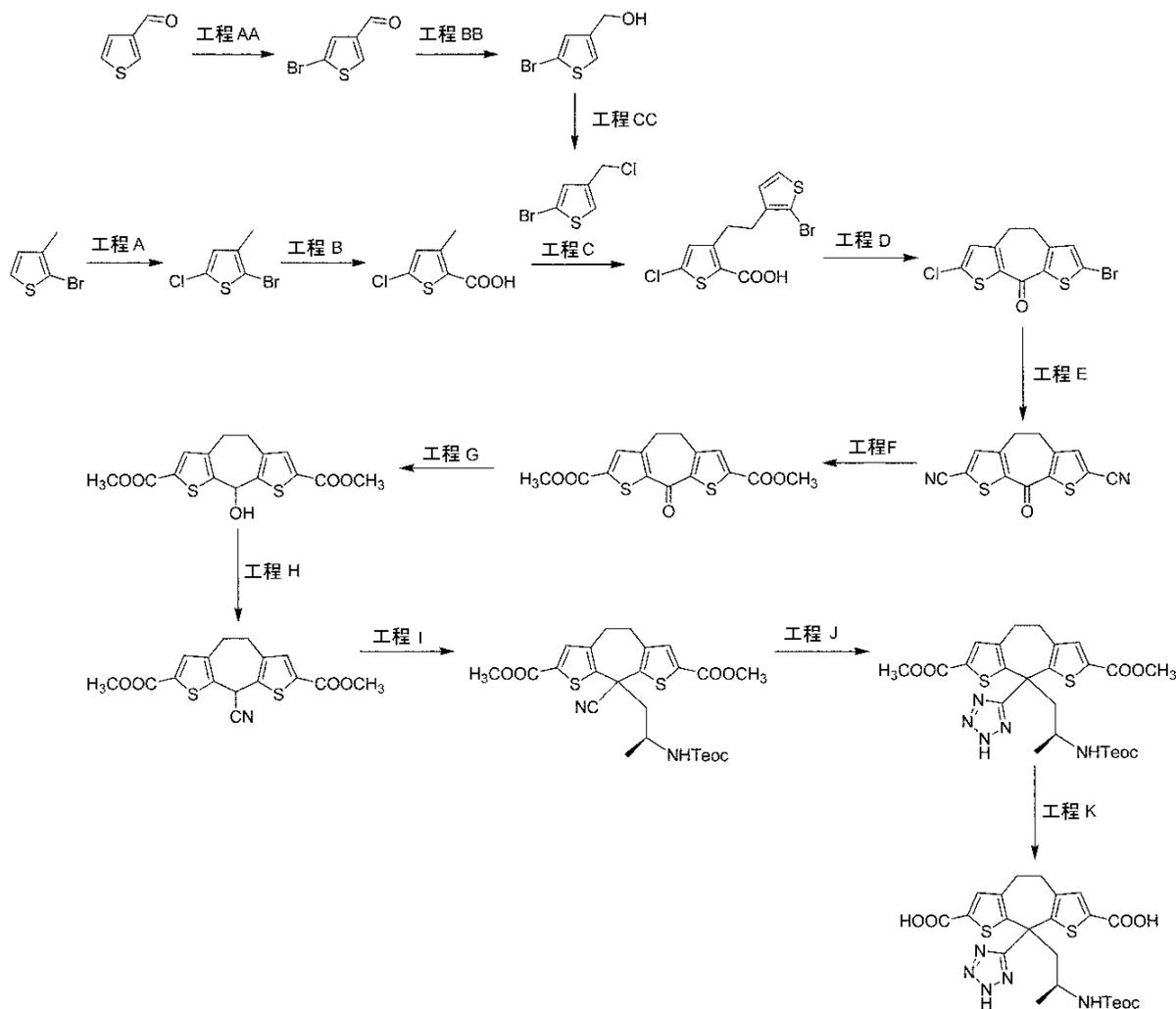
実施例 8 3 9 ~ 8 4 9 は故意に除外した。

【 0 5 5 9 】

製造例 8 5 0

【 0 5 6 0 】

## 【化154】



## 【0561】

## 工程 A A

ジクロロメタン中の市販のチオフエン - 3 - カルバルデヒドを臭素及び三塩化アルミニウムで処理し、反応混合物を2時間加熱し、次いで水に注ぎ、続いてエーテで抽出し、有機相を順次1N NaOH水溶液及び水で中性になるまで洗浄し、次に、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、溶媒を蒸発し、続いて蒸留すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0562】

## 工程 B B

テトラヒドロフラン中の上記工程 A Aからの標記化合物の溶液をNaBH<sub>4</sub>で1時間処理し、反応物に飽和塩化アンモニウム水を加えてクエンチし、続いて酢酸エチルで希釈し、有機層を分離し、H<sub>2</sub>O及びブラインで洗浄し、次に、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、溶媒を蒸発すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0563】

## 工程 C C

クロロホルム中の上記工程 B Bからの標記化合物の溶液を塩化チオニルで室温にて4時間処理し、次いで水に注ぎ、続いてクロロホルムで抽出し、有機相を水で洗浄し、次に、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、溶媒を蒸発した後に、標記化合物を得ることができる。

## 【0564】

## 工程 A

酢酸中の市販の2 - ブロモ - 3 - メチルチオフエンをN - クロロスクシンイミドで処理し、反応混合物を約2時間撹拌し、次に1時間還流し、次いで水に注ぎ、続いてエーテル

30

40

50

で抽出し、有機相を順次 1N NaOH 水溶液及び水で中性になるまで洗浄し、次に、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、溶媒を蒸発した後、続いて蒸留すると、標記化合物を得ることができる。

【0565】

#### 工程 B

製造例 59 工程 A に記載のように上記工程 A からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

【0566】

#### 工程 C

製造例 59 工程 B に記載のように、上記工程 B から標記化合物を上記工程 C から標記化合物で処理すると、標記化合物を得ることができる。

10

【0567】

#### 工程 D

製造例 59 工程 C に記載のように、上記工程 C からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

【0568】

#### 工程 E

製造例 59 工程 D に記載のように、上記工程 D からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

【0569】

20

#### 工程 F

製造例 59 工程 E 及び工程 F に記載のように、上記工程 E からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

【0570】

#### 工程 G

製造例 59 工程 G に記載のように、上記工程 F からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

【0571】

#### 工程 H

製造例 59 工程 H 及び工程 I に記載のように、上記工程 G からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

30

【0572】

#### 工程 I

製造例 61 工程 A に記載のように、上記工程 H からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

【0573】

#### 工程 J

製造例 61 工程 B に記載のように、上記工程 I からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

【0574】

40

#### 工程 K

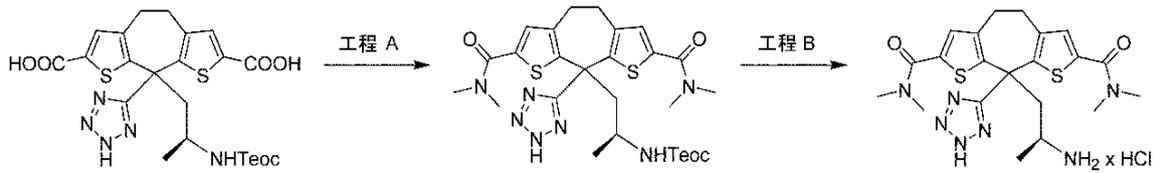
製造例 61 工程 C に記載のように、上記工程 J からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

【0575】

#### 製造例 851

【0576】

## 【化 1 5 5】



## 【 0 5 7 7 】

工程 A

製造例 7 1 工程 A に記載のようにして、製造例 8 5 1 からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

10

## 【 0 5 7 8 】

工程 B

製造例 7 1 工程 B に記載のように、上記工程 A からの標記化合物を処理すれば、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 5 7 9 】

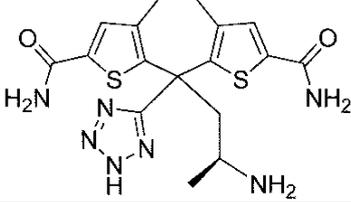
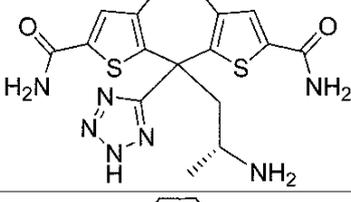
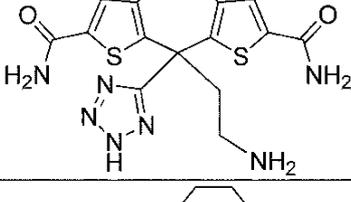
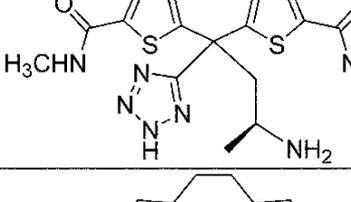
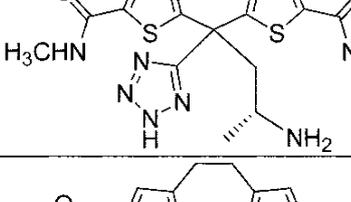
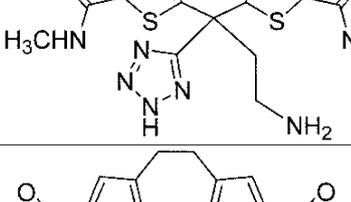
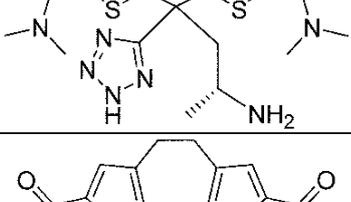
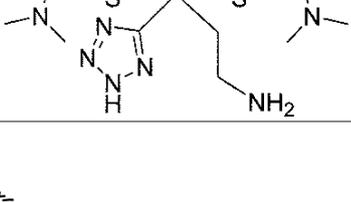
製造例 8 5 2 ~ 8 5 9

工程 I においてスルファミダート類を使用する以外は、製造例 8 5 0 に記載の手順と同様の手順に従い、製造例 8 5 1 に従い得られた生成物を下記表に示されたアミンで処理すれば、所望の標記化合物を HCl 塩として得ることができる。

20

## 【 0 5 8 0 】

【表 26】

製造例	スルファミタート	アミン	標記化合物
852	21	NH <sub>3</sub>	
853	24	NH <sub>3</sub>	
854	22	NH <sub>3</sub>	
855	21	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
856	24	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
857	22	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
858	24	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	
859	22	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	

10

20

30

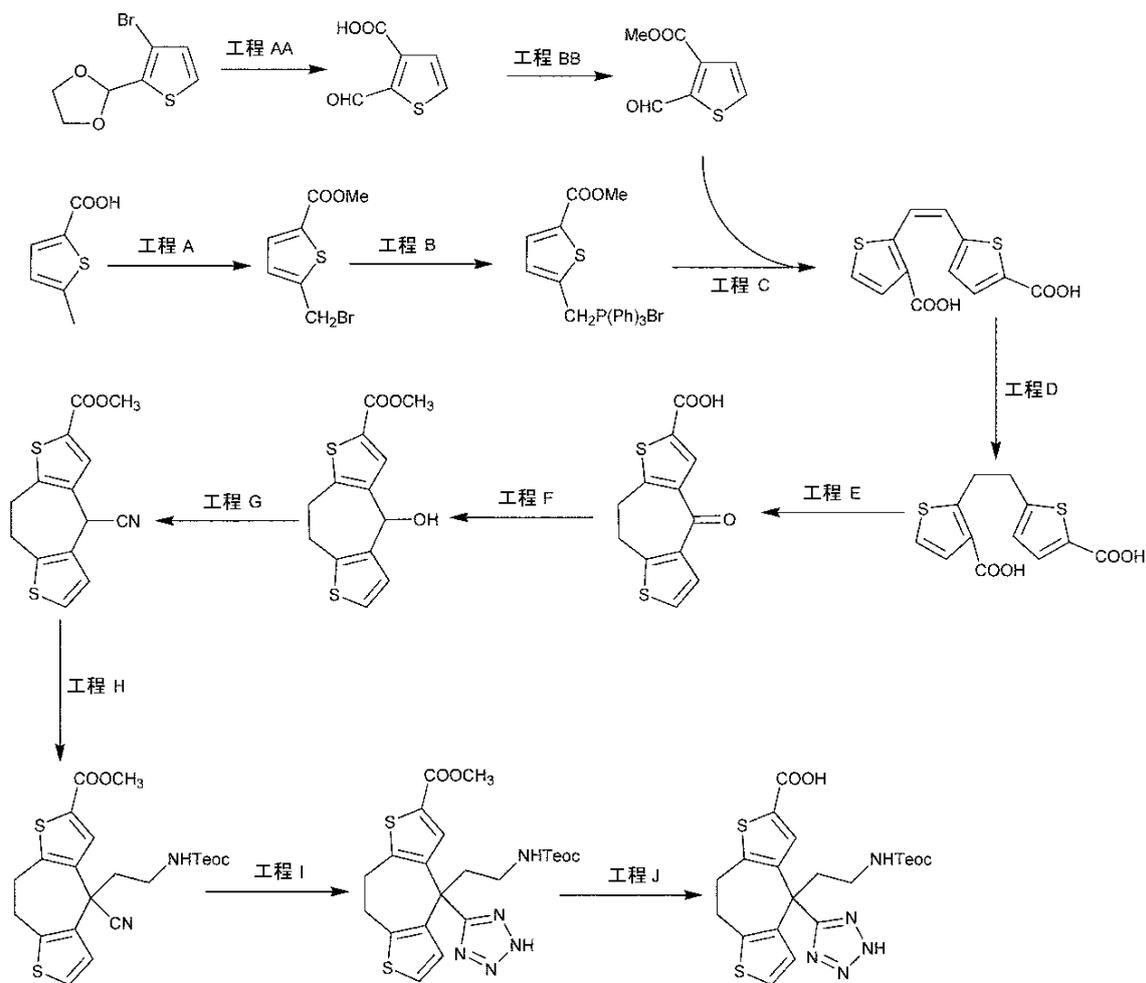
40

【0581】

実施例 860 ~ 899 は故意に除外した。

50

【 0 5 8 2 】  
 製造例 9 0 0  
 【 0 5 8 3 】  
 【 化 1 5 6 】



10

20

30

【 0 5 8 4 】  
 工程 A A

乾燥ジエチルエーテル中の市販の2-(3-ブロモ-2-チエニル)-1,3-ジオキソランの溶液を、ジエチルエーテル中の1.05Nブチルリチウムに攪拌しながら-70で加え、続いて混合物をジエチルエーテルで覆われた固体CO<sub>2</sub>に加えた。加水分解し、続いて希釈水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、酸性化し、次にジエチルエーテルで抽出すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 8 5 】  
 工程 B B

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>及びメタノールを、ジクロロエタン中の上記工程A Aからの標記化合物の溶液に加えると、標記化合物を得ることができる。

40

【 0 5 8 6 】  
 工程 A

ベンゼン及びメタノール中の市販の5-メチルチオフェン-2-カルボン酸の溶液を、ヘキサン類中の2.0Mトリメチルシリリアゾメタンで0にて滴下して処理すると、メチルエステルを得ることができる。CCl<sub>4</sub>中のそのエステル中間体の溶液をNBS及び2,2-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)で処理し、溶液を2時間加熱還流し、続いて室温に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 8 7 】  
 工程 B

50

製造例 4 9 工程 C に従って、上記工程 A からの標記化合物をトリフェニルホスフィンで処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 8 8 】

#### 工程 C

製造例 5 4 工程 A に記載のように、上記工程 B からの標記化合物を上記工程 B B からの標記化合物で処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 8 9 】

#### 工程 D

酢酸中の工程 C からの標記化合物、赤リン及びヨウ化水素酸の混合物を、1 1 0 で 1 時間加熱すると、熱混合物を濾過した後、溶液を得ることができる。室温に冷却した後、氷水中に注ぐと、吸引により標記化合物を得ることができる。

【 0 5 9 0 】

#### 工程 E

上記工程 D からの標記化合物とポリリン酸の混合物を 1 1 5 で 1 . 5 時間加熱すると、混合物を得ることができ、それを氷の上に注いだ。エーテで抽出した後、有機相を水で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、溶媒を除去すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 9 1 】

#### 工程 F

製造例 5 9 工程 G に記載のように、上記工程 E からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 9 2 】

#### 工程 G

製造例 5 9 工程 H 及び工程 I に記載のように、上記工程 F からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 9 3 】

#### 工程 H

製造例 6 1 工程 A に記載のように、上記工程 G からの標記化合物を製造例 2 2 からの化合物で処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 9 4 】

#### 工程 I

製造例 6 1 工程 B に記載のように、上記工程 H からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 9 5 】

#### 工程 J

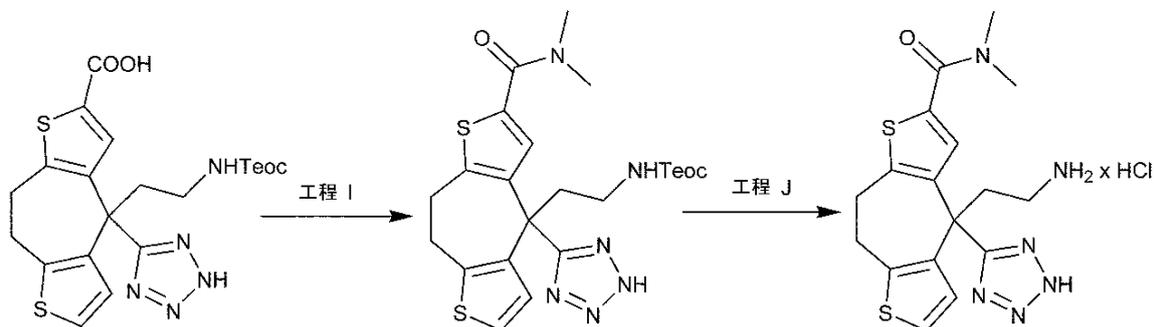
製造例 6 1 工程 C に記載のように、上記工程 I からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 9 6 】

#### 製造例 9 0 1

【 0 5 9 7 】

【 化 1 5 7 】



10

20

30

40

50

【 0 5 9 8 】

工程 A

製造例 7 1 工程 A に記載のように、製造例 9 0 0 からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 5 9 9 】

工程 B

製造例 7 1 工程 B に記載のように、上記工程 A からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる

【 0 6 0 0 】

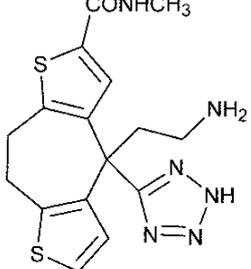
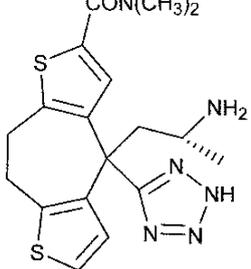
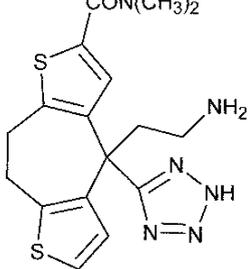
製造例 9 0 2 ~ 9 0 9

工程 H にてスルファミダート類を使用する以外は、製造例 9 0 0 に記載の手順と同様の手順に従い、製造例 9 0 1 に従って得られた生成物を下記表に示されたアミン類で処理すると、所望の標記化合物を H C l の塩として得ることができる。

【 0 6 0 1 】

【表 27】

製造例	スルファミダート	アミン	標記化合物	
902	21	$\text{NH}_3$		10
903	24	$\text{NH}_3$		20
904	22	$\text{NH}_3$		30
905	21	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		40
906	24	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		

907	22	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	
908	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
909	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

10

20

【 0 6 0 2 】

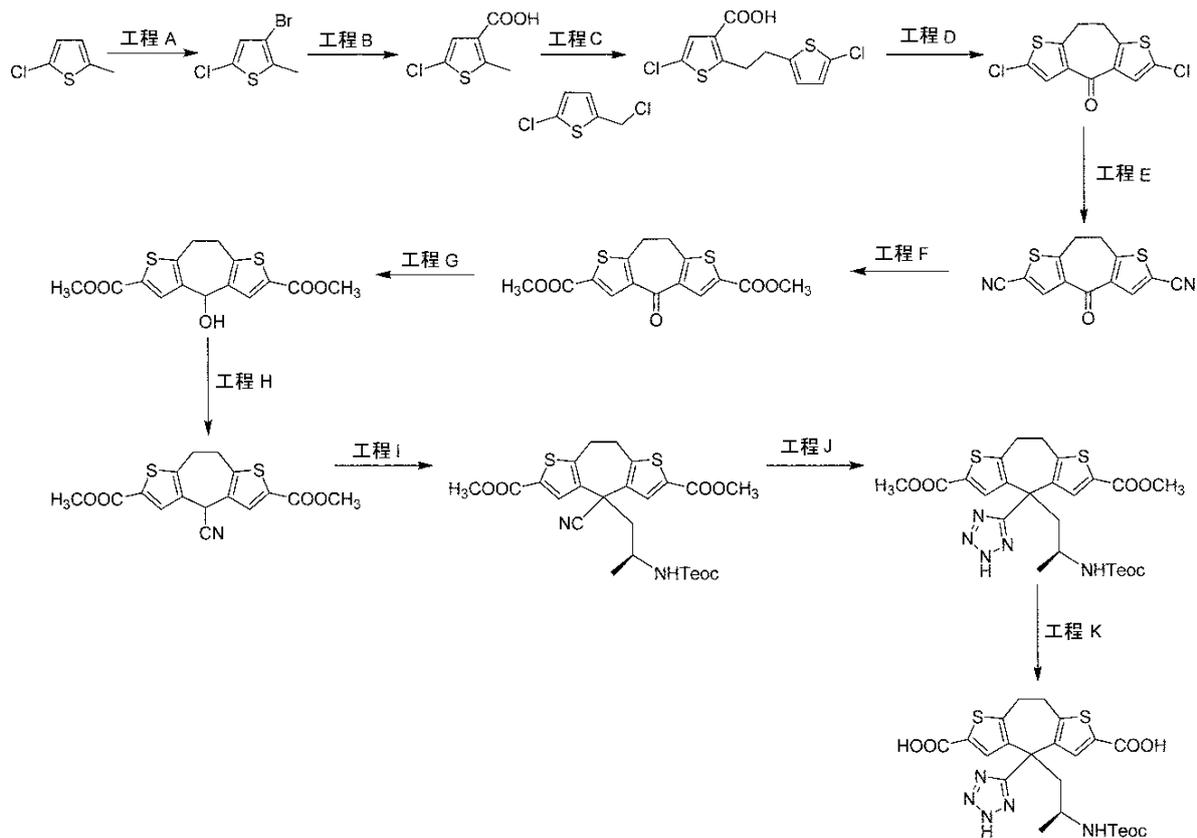
実施例 9 1 0 ~ 9 1 9 は故意に除外した。

【 0 6 0 3 】

製造例 9 2 0

【 0 6 0 4 】

## 【化158】



10

20

## 【0605】

## 工程 A

CHCl<sub>3</sub>中の臭素の溶液を、CHCl<sub>3</sub>中の市販の2-クロロ-5-メチルチオフェンの氷冷却溶液にゆっくりと加えると、反応混合物を得て、それを室温で2時間攪拌し、次いでH<sub>2</sub>Oに注いだ。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機抽出物を合わせ、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発すると、黄色/褐色の油状物を得ることができる。

30

## 【0606】

## 工程 B

製造例59工程Aに記載のように、上記工程Aからの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0607】

## 工程 C

製造例59工程Bに記載のように、上記工程Bから標記化合物を市販の2-クロロ-5-クロロメチル-チオフェンで処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0608】

## 工程 D

製造例59工程Cに記載のように、上記工程Cからの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

40

## 【0609】

## 工程 E

製造例59工程Dに記載のように、上記工程Dからの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0610】

## 工程 F

製造例59工程E及びFに記載のように、上記工程Eからの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

50

## 【 0 6 1 1 】

工程 G

製造例 5 9 工程 G に記載のように、上記工程 F からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 6 1 2 】

工程 G

製造例 5 9 工程 H 及び I に記載のように、上記工程 G からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 6 1 3 】

工程 I

製造例 6 1 工程 A に記載のように、上記工程 H からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 6 1 4 】

工程 J

製造例 6 1 工程 B に記載のように、上記工程 I からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 6 1 5 】

工程 K

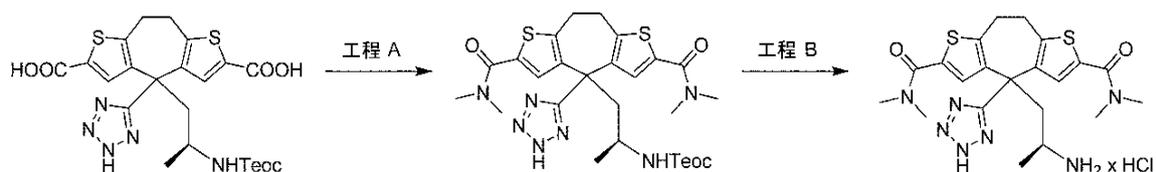
製造例 6 1 工程 C に記載のように、上記工程 J からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 6 1 6 】

製造例 9 2 1

## 【 0 6 1 7 】

## 【 化 1 5 9 】



## 【 0 6 1 8 】

工程 A

製造例 7 1 工程 A に記載のように、製造例 9 2 0 からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 6 1 9 】

工程 B

製造例 7 1 工程 B に記載のように、上記工程 A からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 6 2 0 】

製造例 9 2 2 ~ 9 2 9

工程 I にてスルファミダート類を使用する以外は、製造例 9 2 0 に記載の手順と同様の手順に従い、製造例 9 2 1 に従って得られた生成物を下記表に示されたアミンで処理すると、所望の標記化合物を HCl 塩として得ることができる。

## 【 0 6 2 1 】

10

20

30

40

【表 2 8】

製造例	スルファミダート	アミン	標記化合物
922	21	$\text{NH}_3$	
923	24	$\text{NH}_3$	
924	22	$\text{NH}_3$	
925	21	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	
926	24	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	
927	22	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	
928	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
929	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

10

20

30

40

【 0 6 2 2 】

実施例 9 3 0 ~ 9 9 9 は故意に除外した。

【 0 6 2 3 】

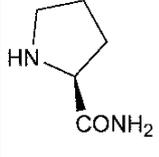
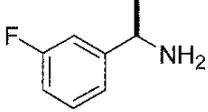
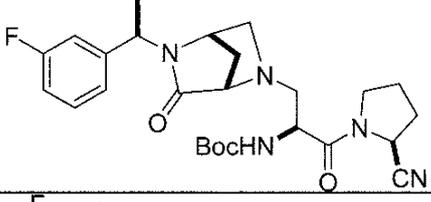
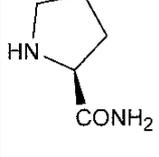
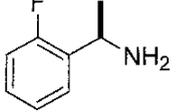
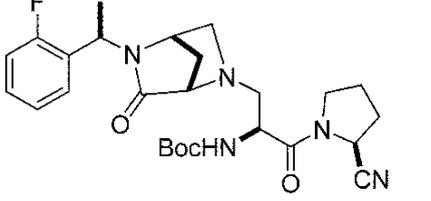
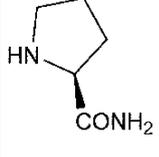
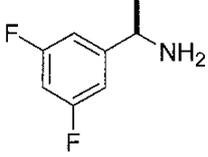
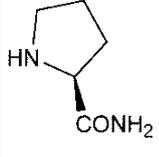
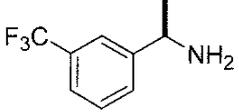
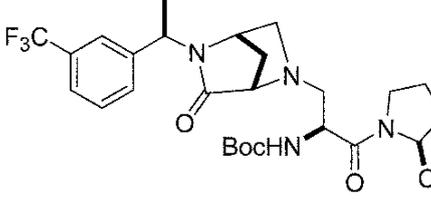
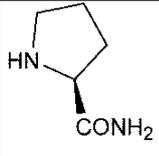
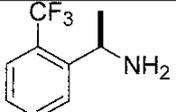
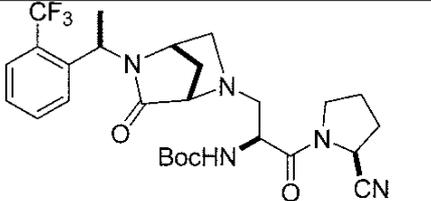
50

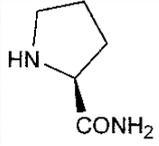
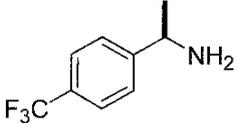
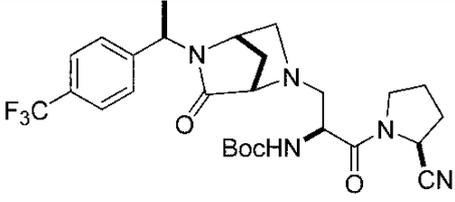
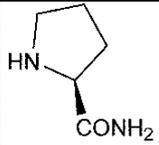
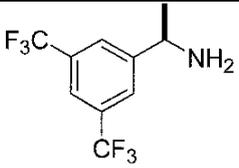
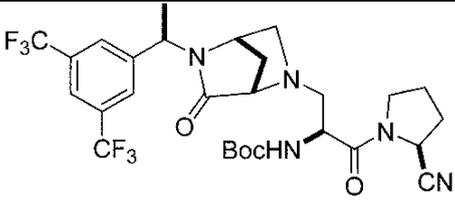
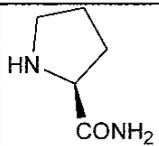
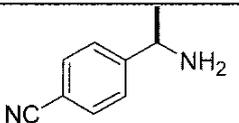
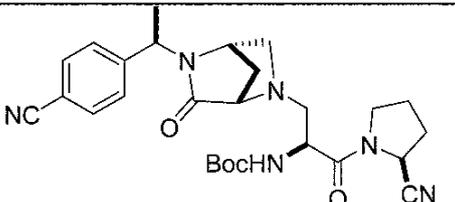
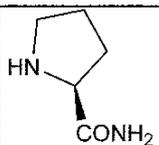
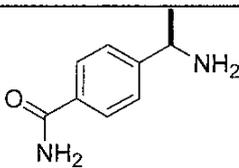
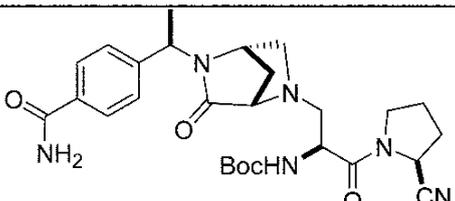
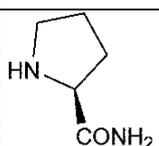
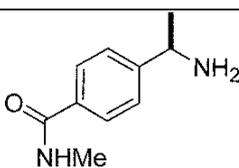
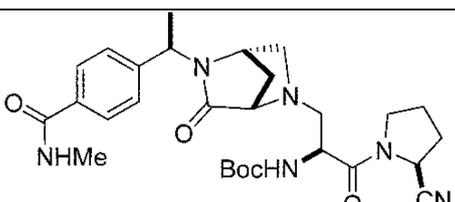
## 製造例 1000 ~ 1209

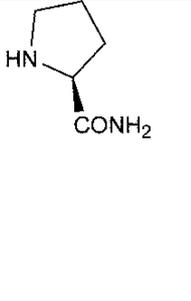
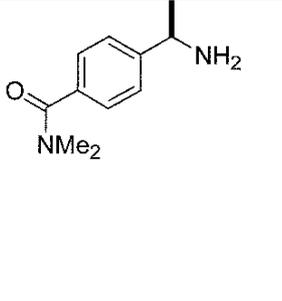
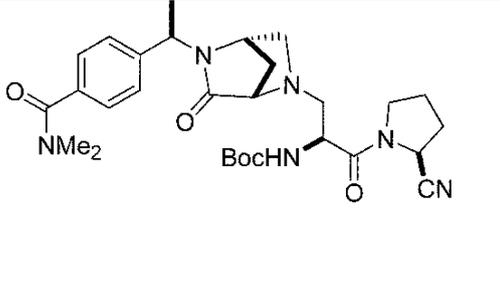
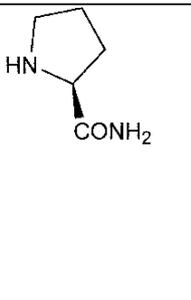
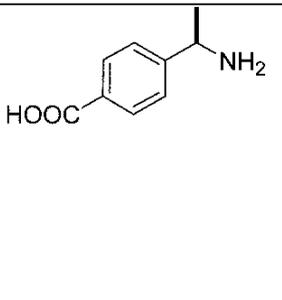
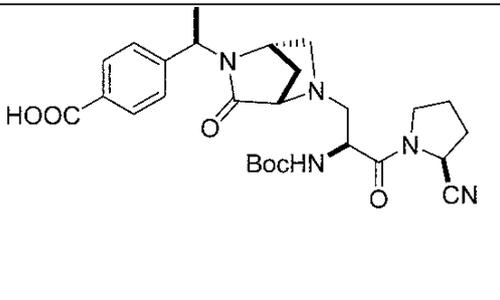
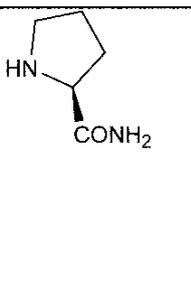
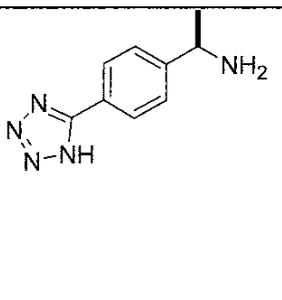
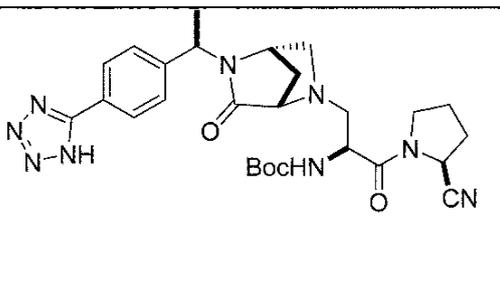
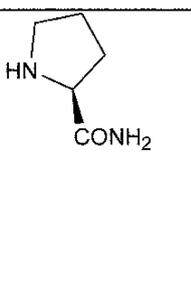
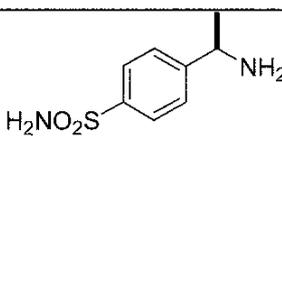
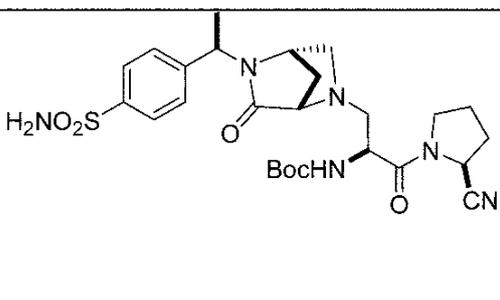
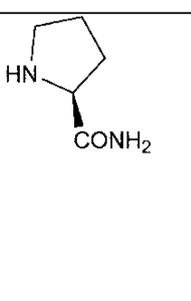
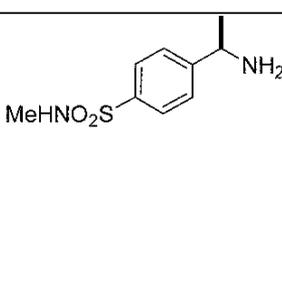
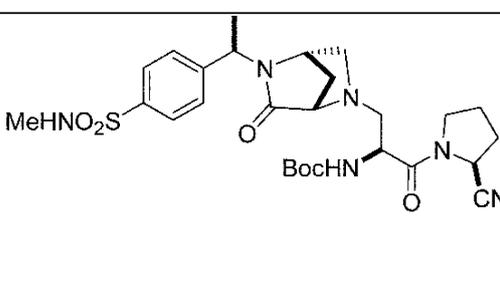
下記表に示されたアミド類およびアミン類を使用する以外は、製造例 92 及び 93 に記載の同様の手順に従えば、下記の標記化合物を得ることができる。

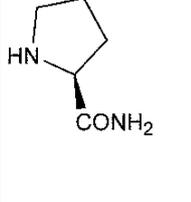
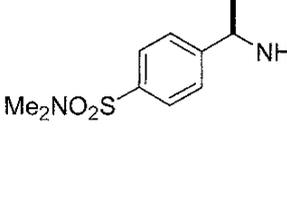
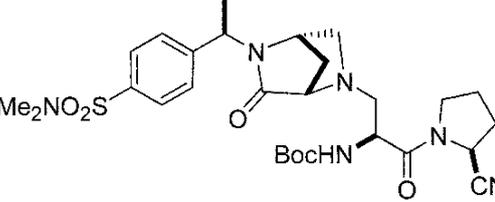
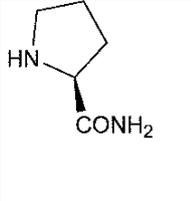
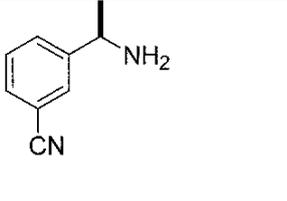
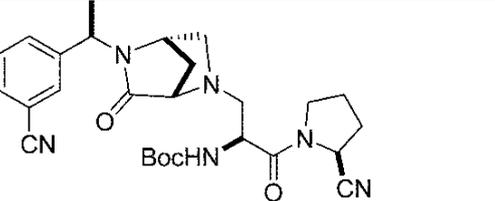
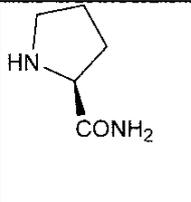
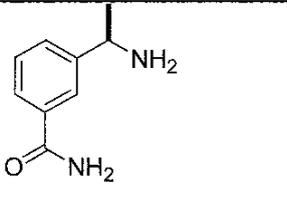
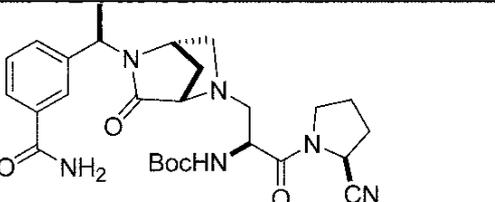
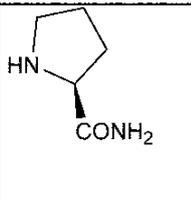
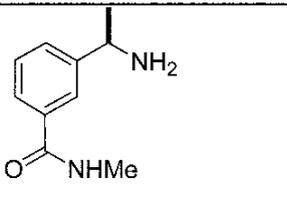
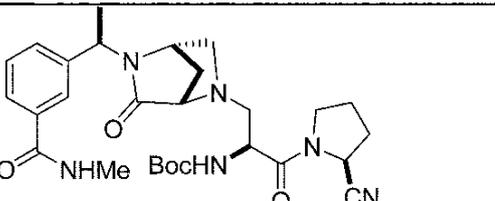
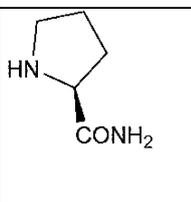
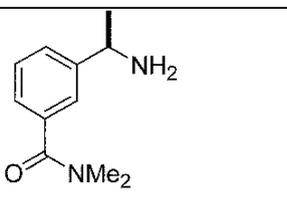
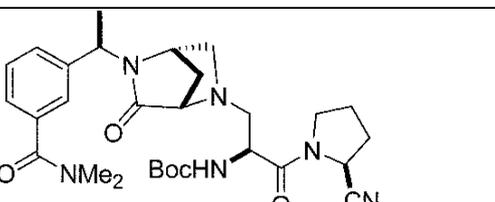
【 0 6 2 4 】

【 表 2 9 】

製造例	アミド	アミン	標記化合物	
1000				10
1001				20
1002				30
1003				40
1004				

1005				
1006				10
1007				20
1008				30
1009				40

1010				
1011				10
1012				20
1013				30
1014				40

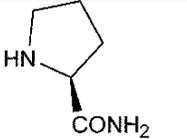
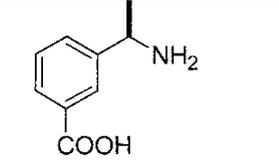
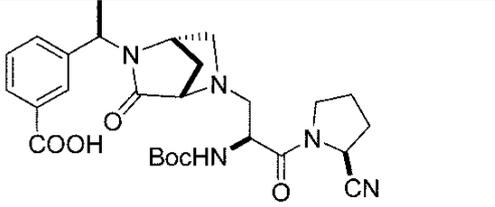
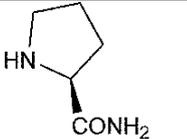
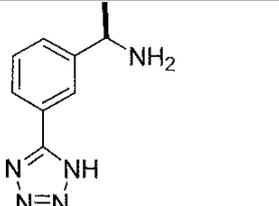
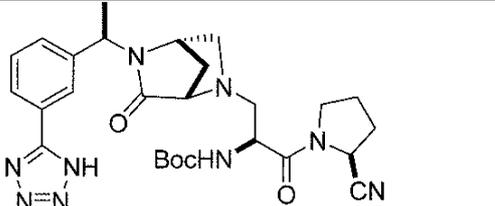
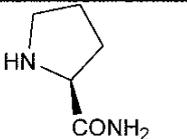
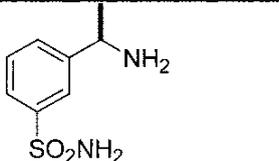
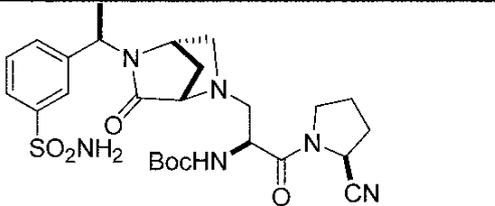
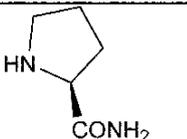
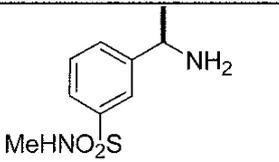
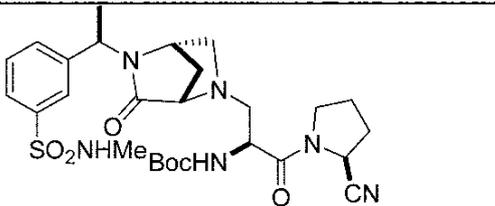
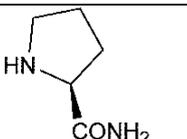
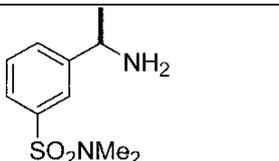
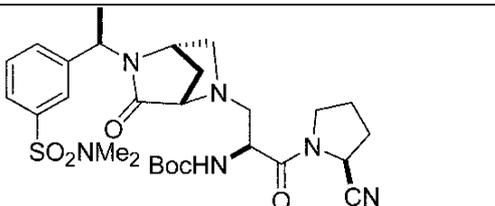
1015			
1016			
1017			
1018			
1019			

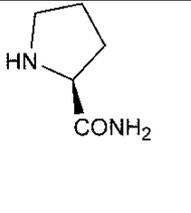
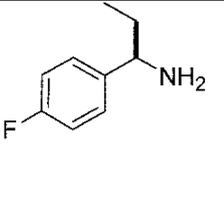
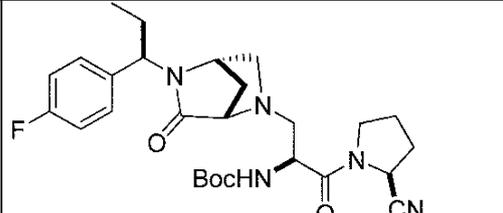
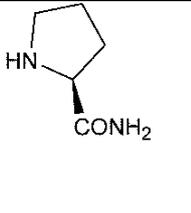
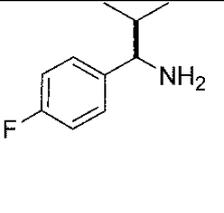
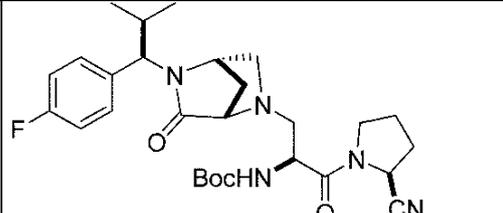
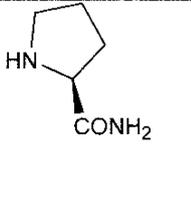
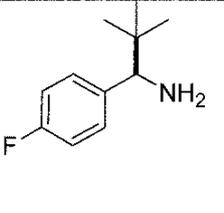
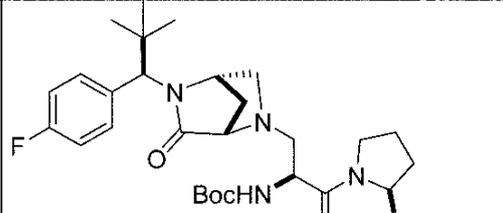
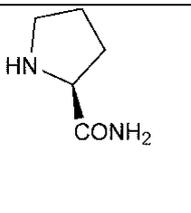
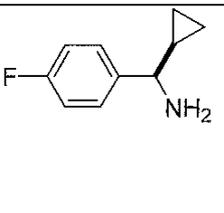
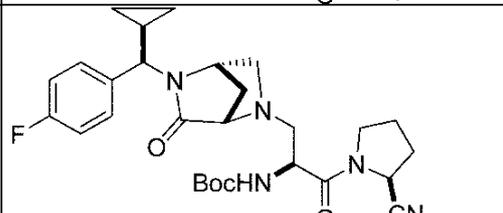
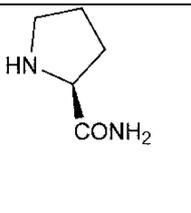
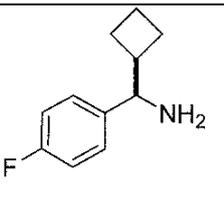
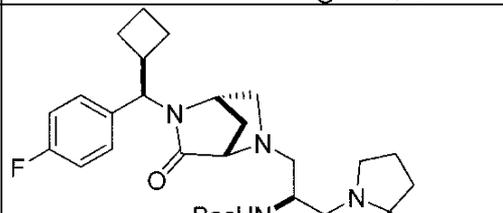
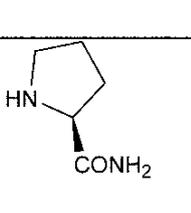
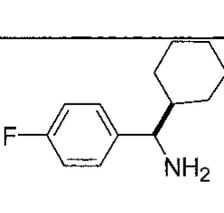
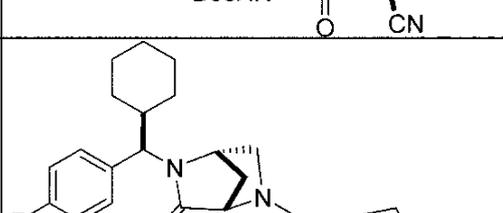
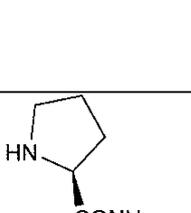
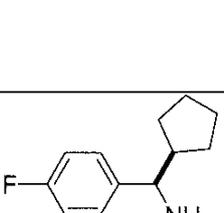
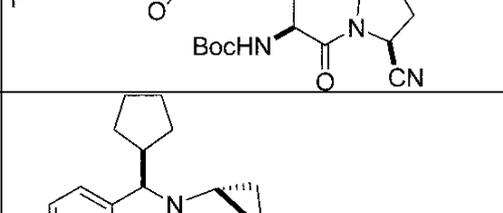
10

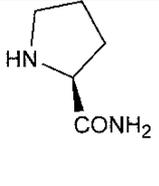
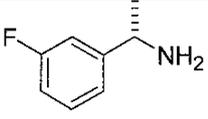
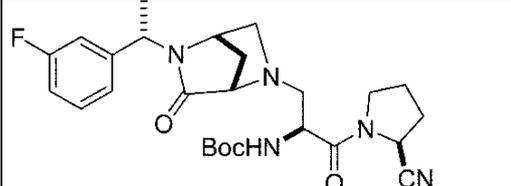
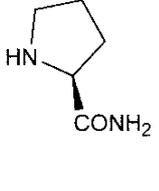
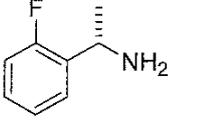
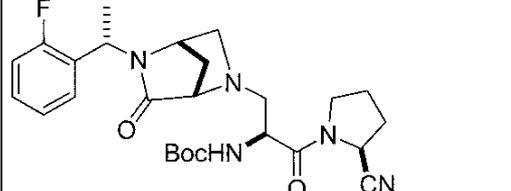
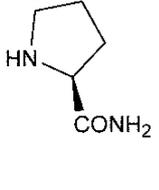
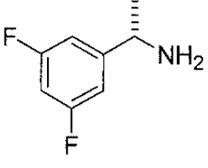
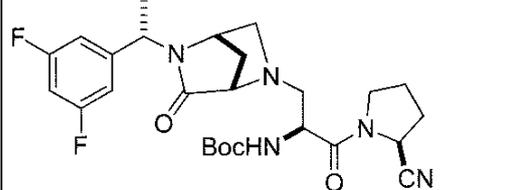
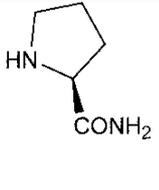
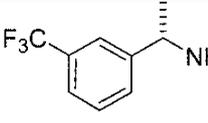
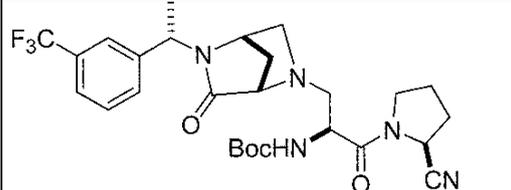
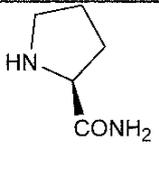
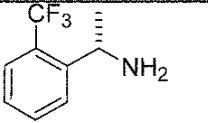
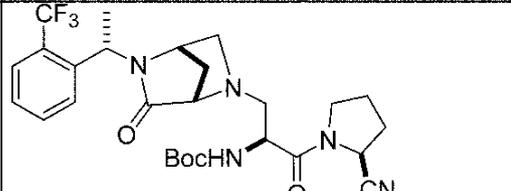
20

30

40

1020				
1021				10
1022				20
1023				30
1024				40

1025				
1026				10
1027				
1028				20
1029				30
1030				
1031				40

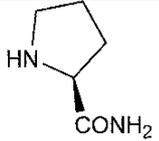
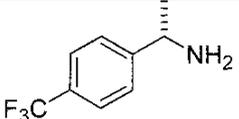
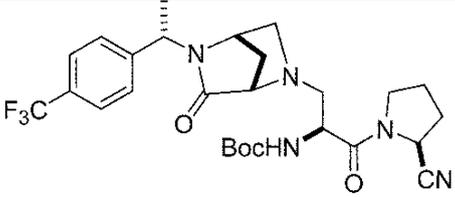
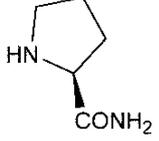
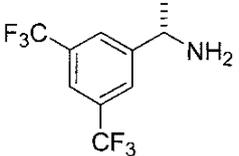
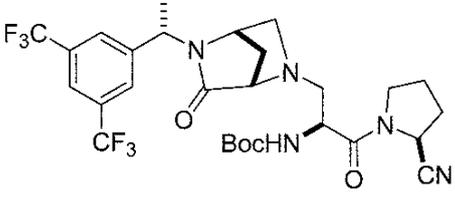
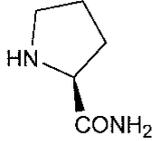
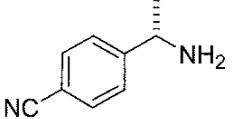
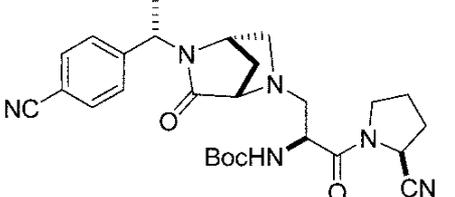
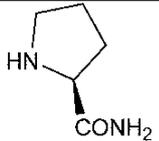
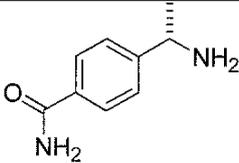
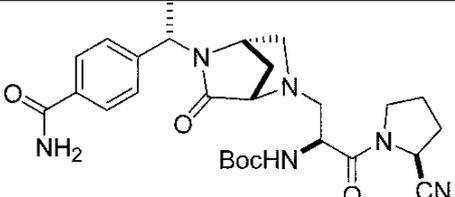
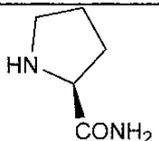
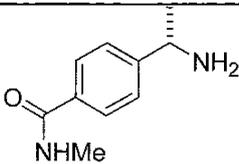
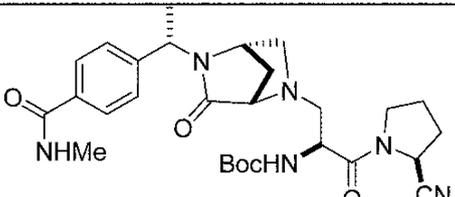
1032			
1033			
1034			
1035			
1036			

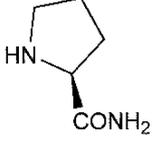
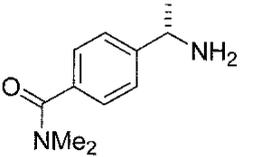
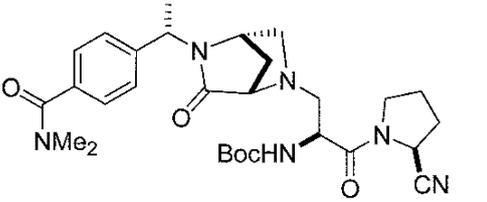
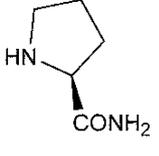
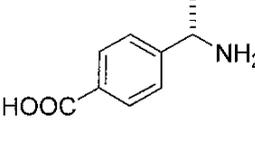
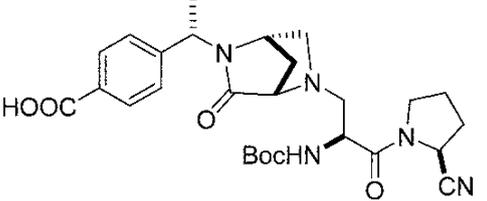
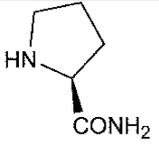
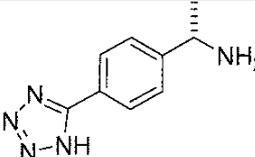
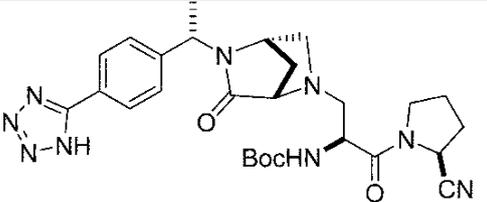
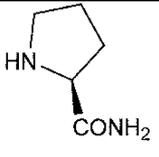
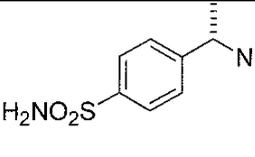
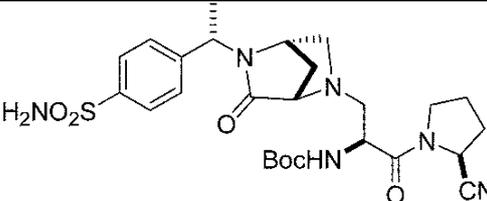
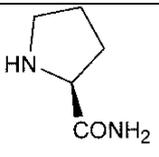
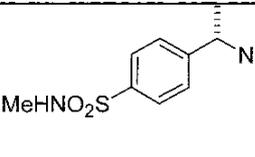
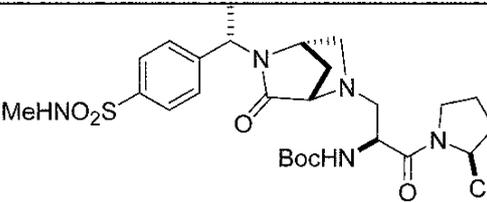
10

20

30

40

1037				
1038				10
1039				20
1040				30
1041				40

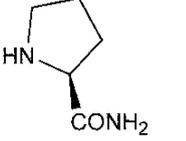
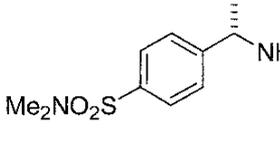
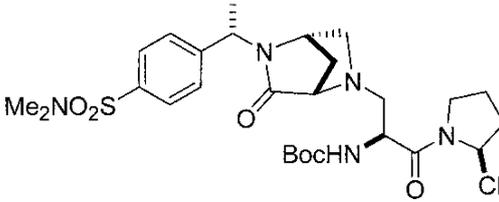
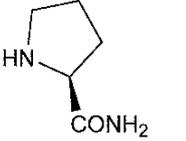
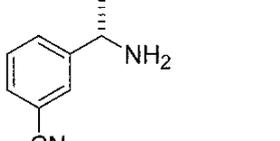
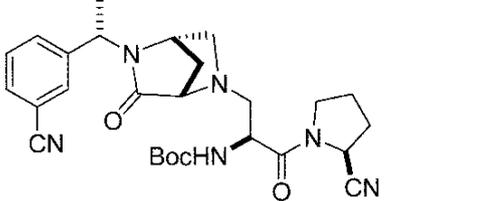
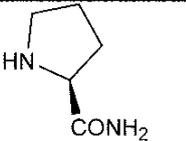
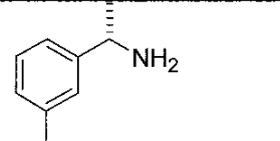
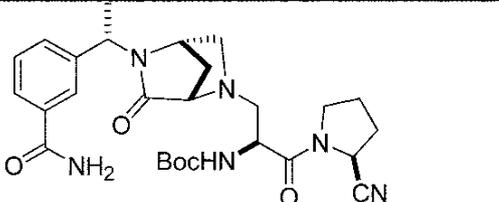
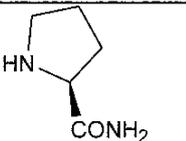
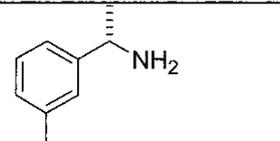
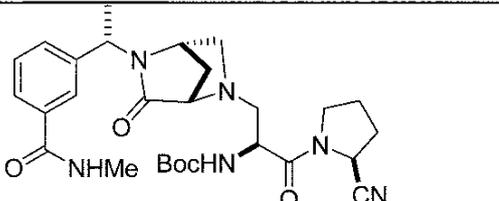
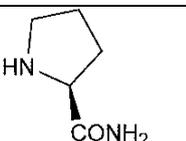
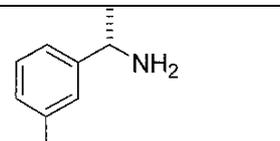
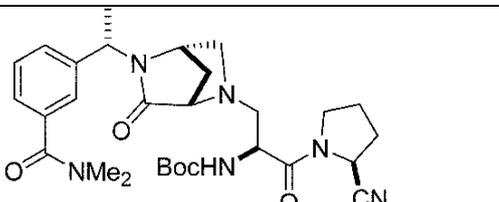
1042			
1043			
1044			
1045			
1046			

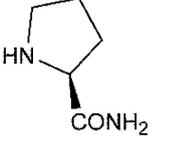
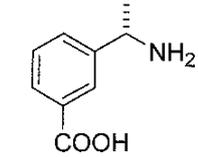
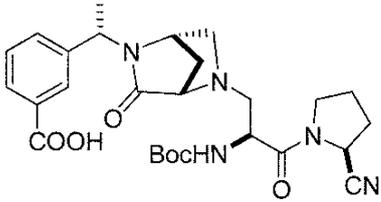
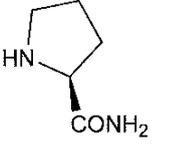
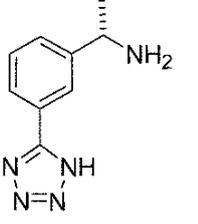
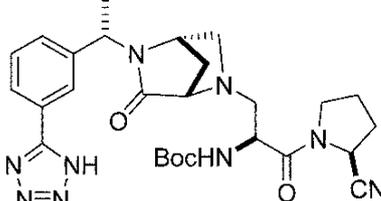
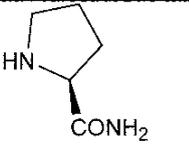
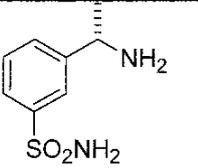
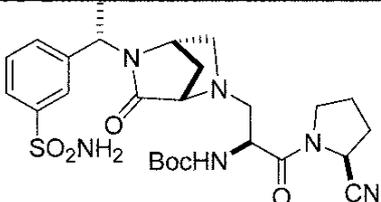
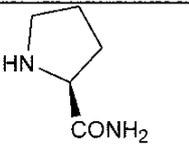
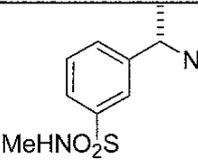
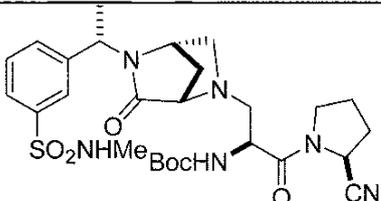
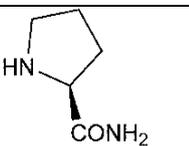
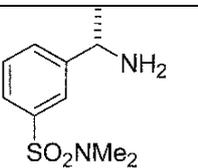
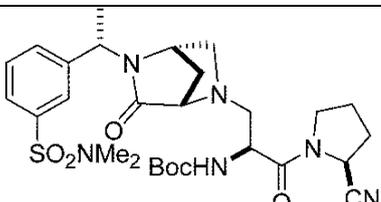
10

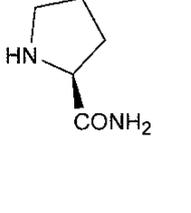
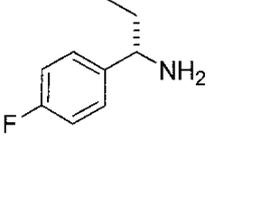
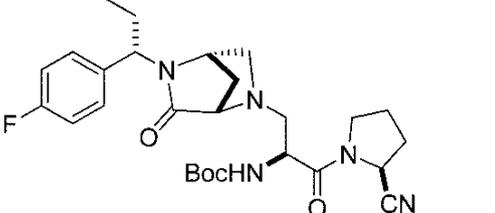
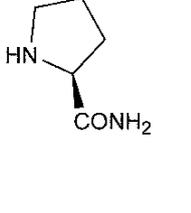
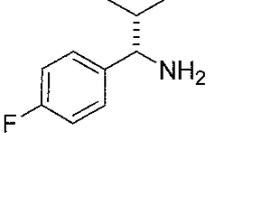
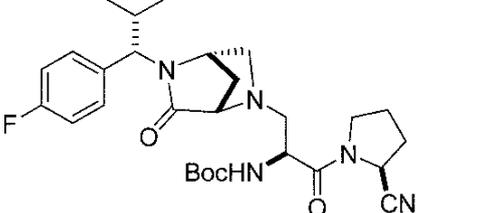
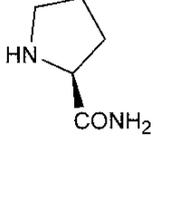
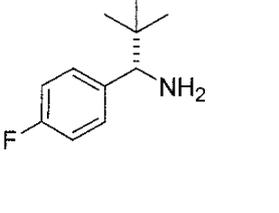
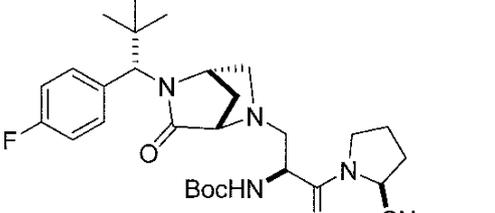
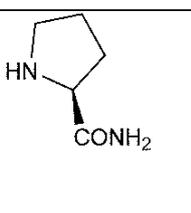
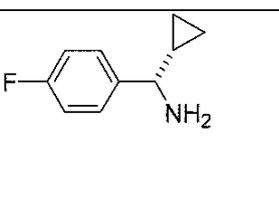
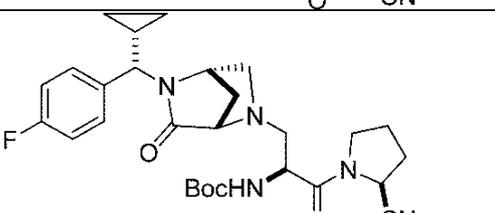
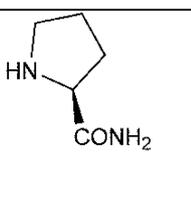
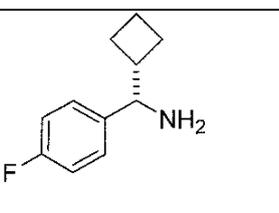
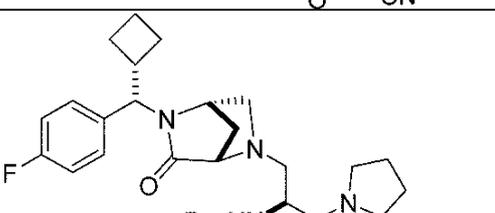
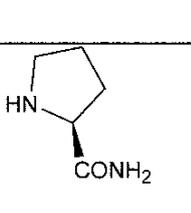
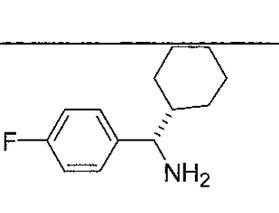
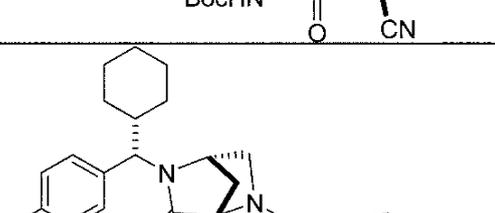
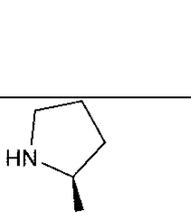
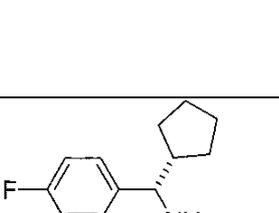
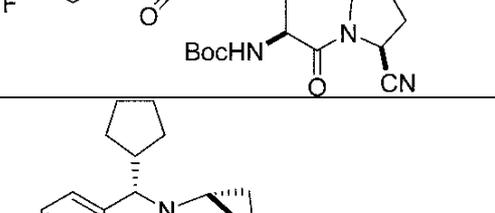
20

30

40

1047				
1048				10
1049				20
1050				30
1051				40

1052				
1053				10
1054				20
1055				30
1056				40

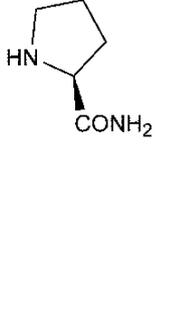
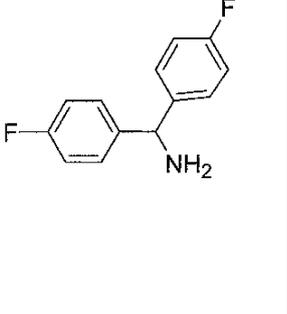
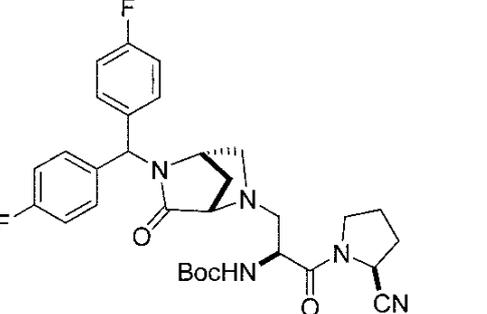
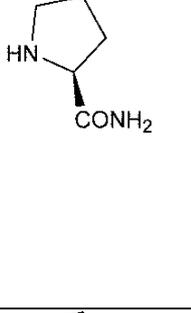
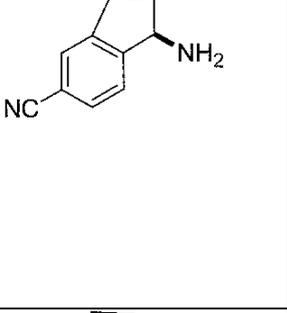
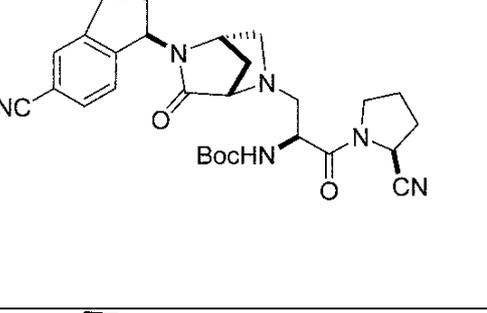
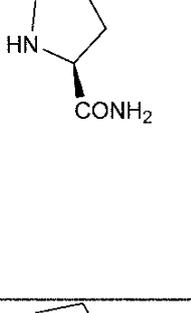
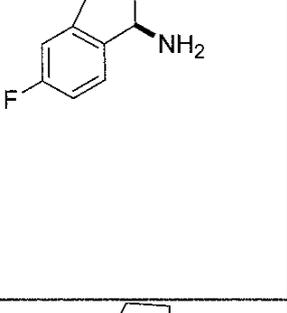
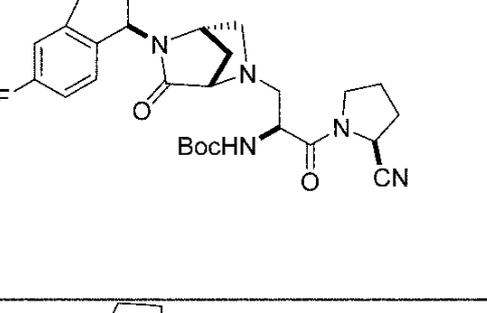
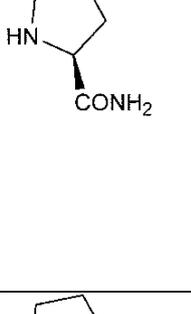
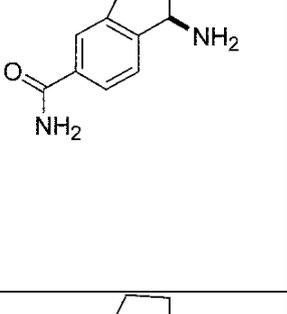
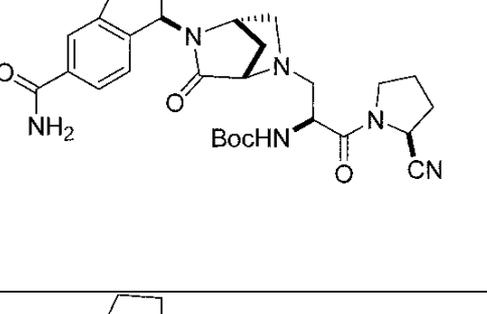
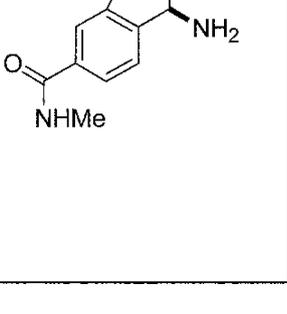
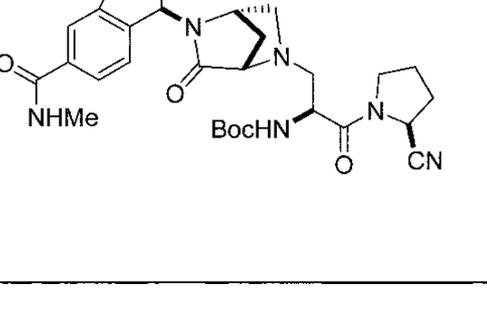
1057			
1058			
1059			
1060			
1061			
1062			
1063			

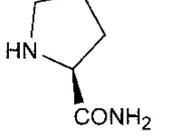
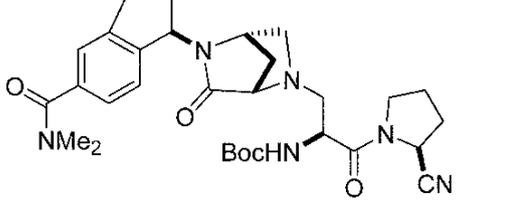
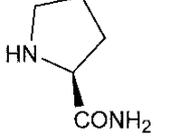
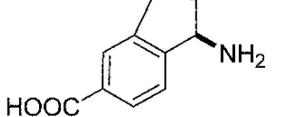
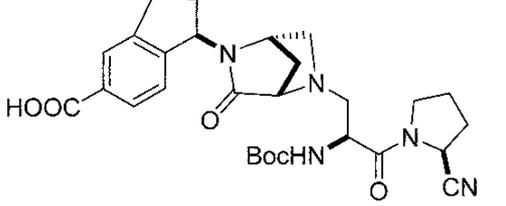
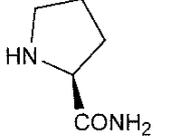
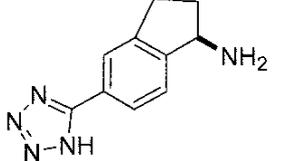
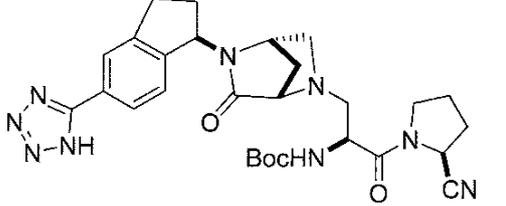
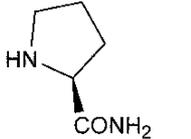
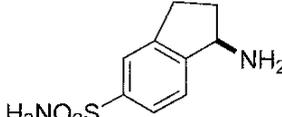
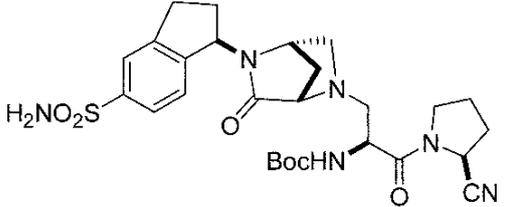
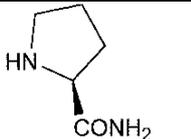
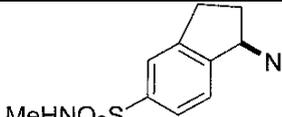
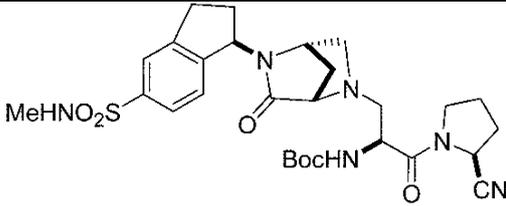
10

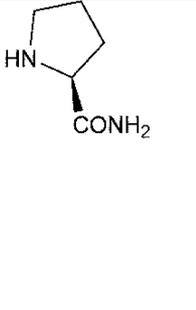
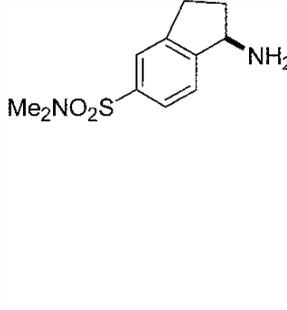
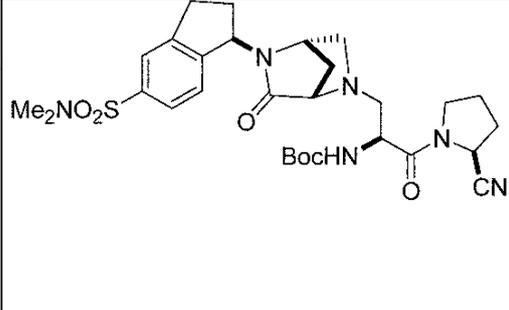
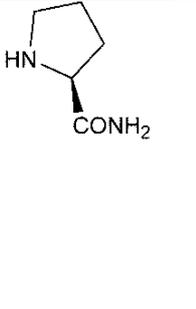
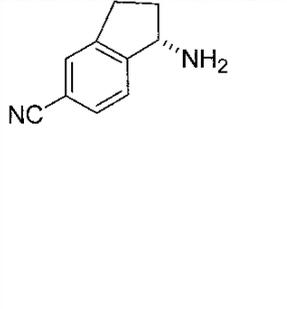
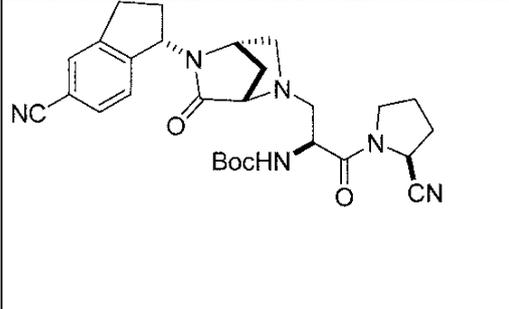
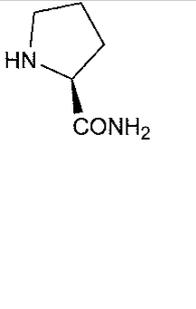
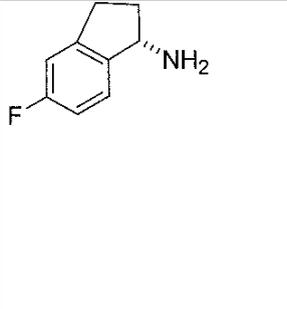
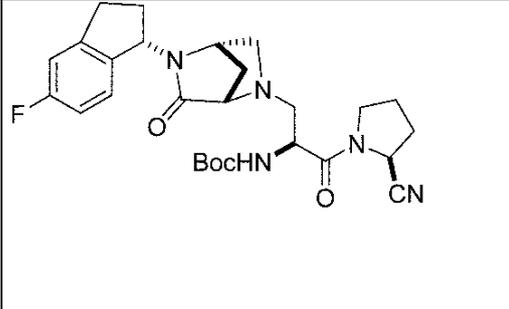
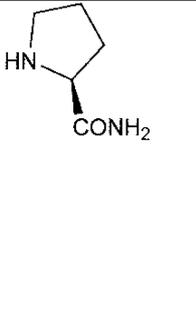
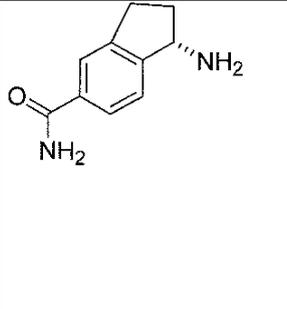
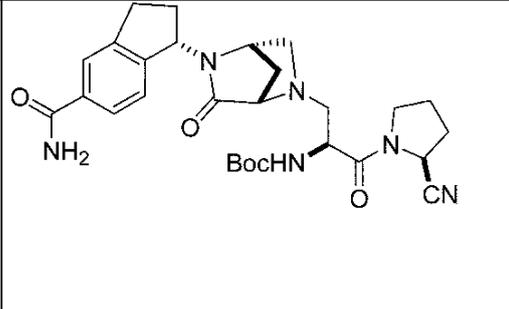
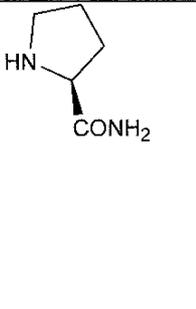
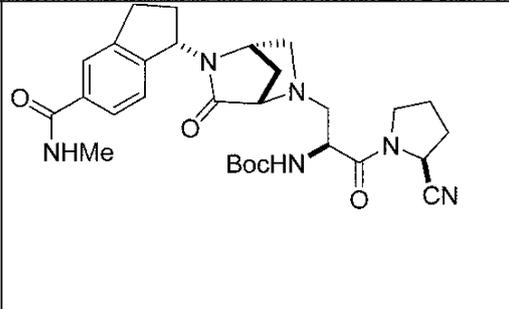
20

30

40

1064				
1065				10
1066				20
1067				30
1068				40

1069				10
1070				20
1071				30
1072				40
1073				

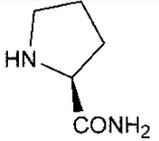
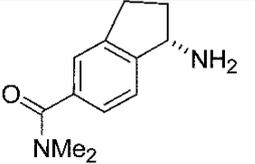
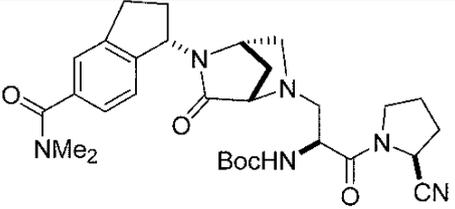
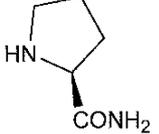
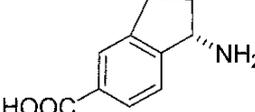
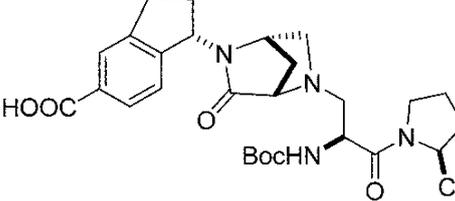
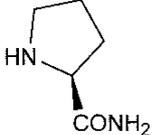
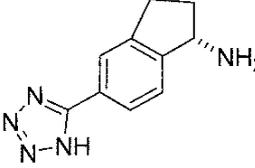
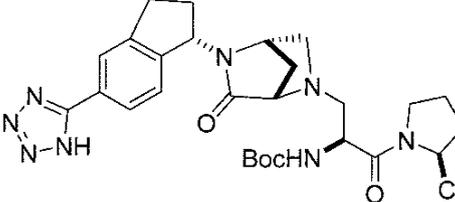
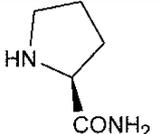
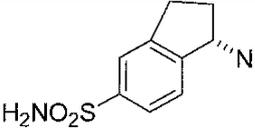
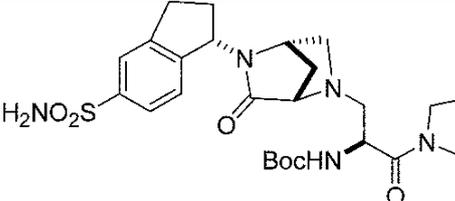
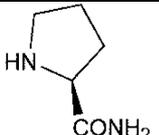
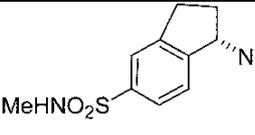
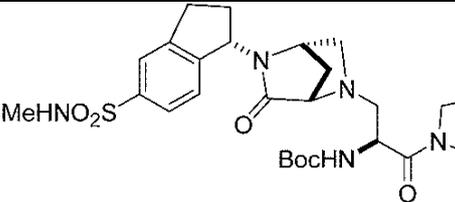
1074			
1075			
1076			
1077			
1078			

10

20

30

40

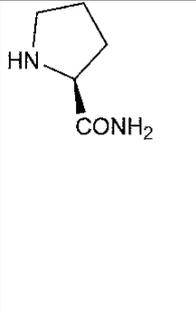
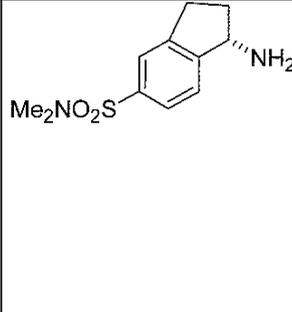
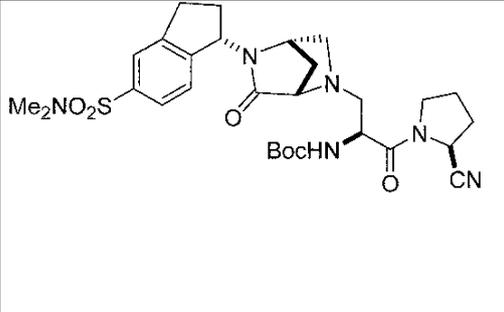
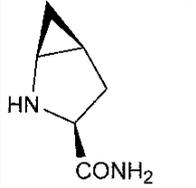
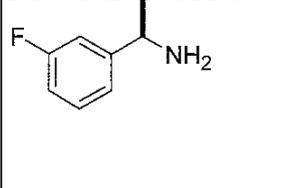
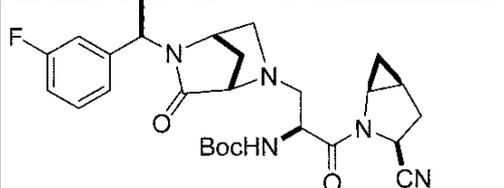
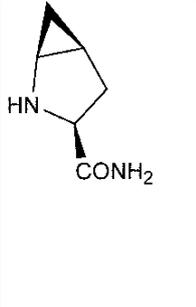
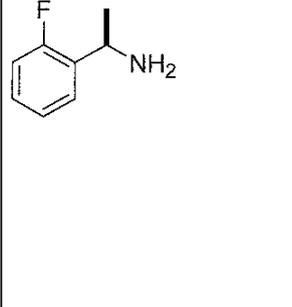
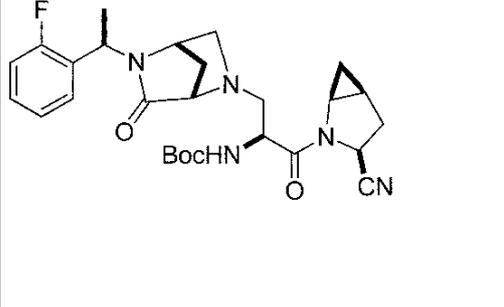
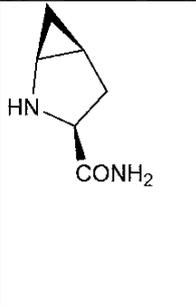
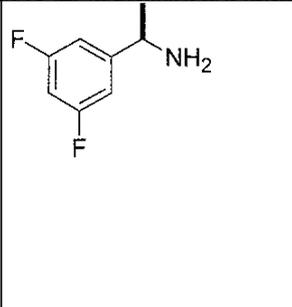
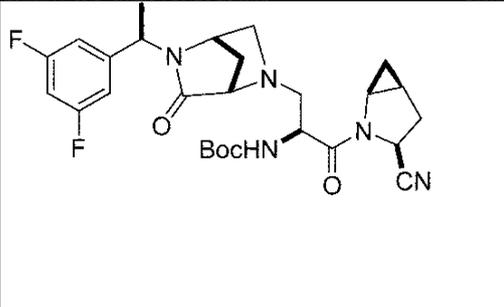
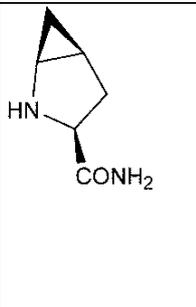
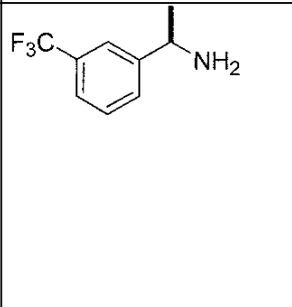
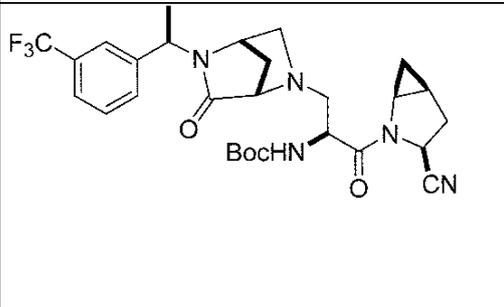
1079			
1080			
1081			
1082			
1083			

10

20

30

40

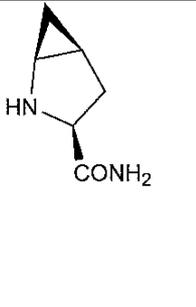
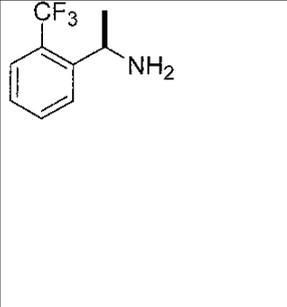
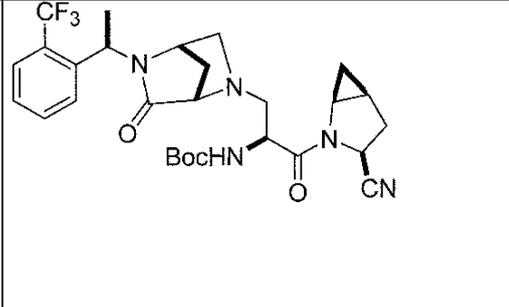
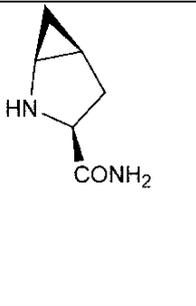
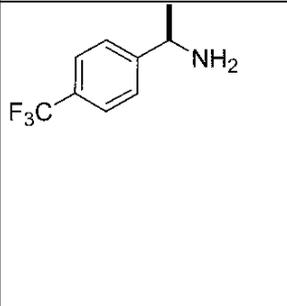
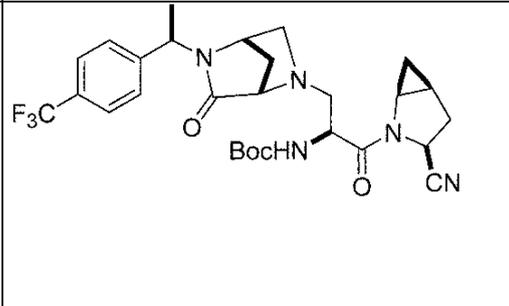
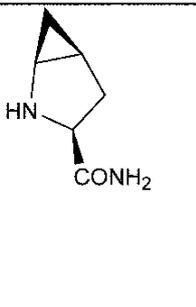
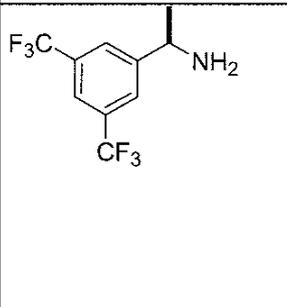
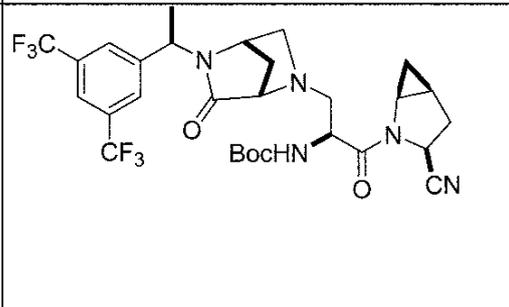
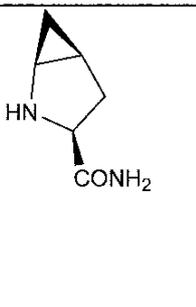
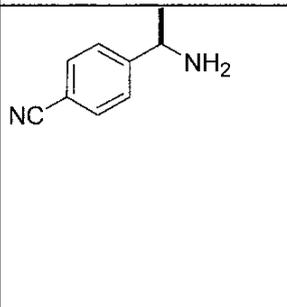
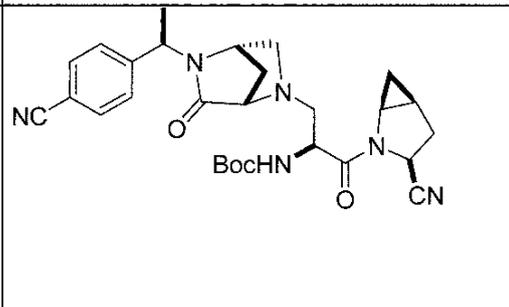
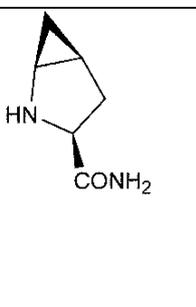
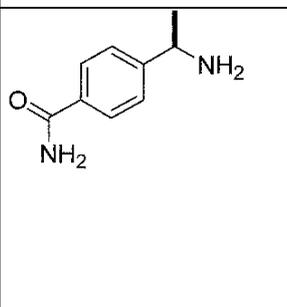
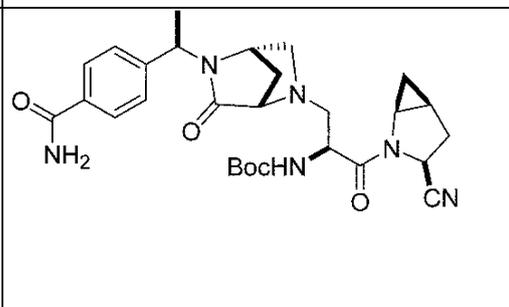
1084			
1085			
1086			
1087			
1088			

10

20

30

40

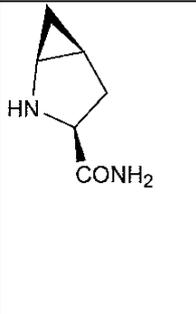
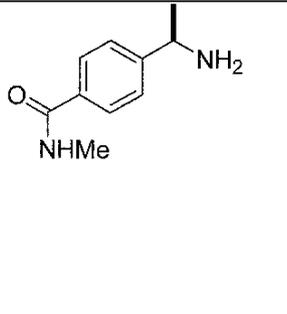
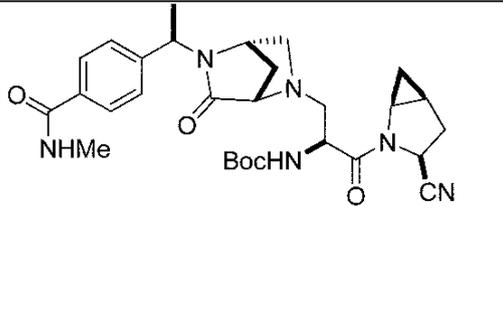
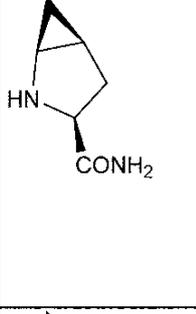
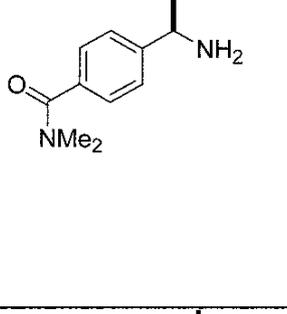
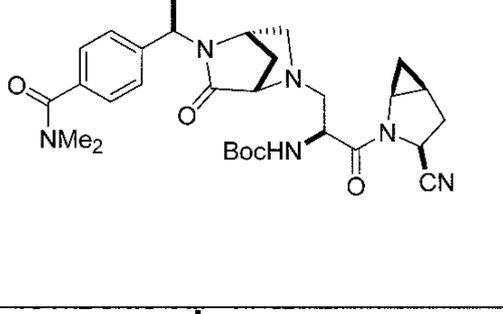
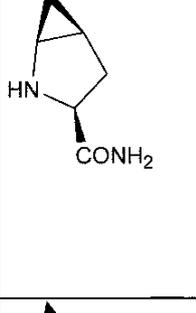
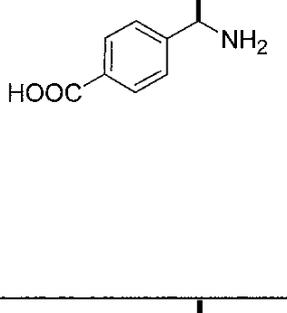
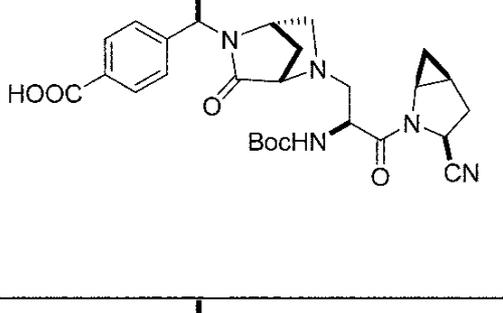
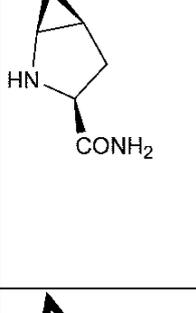
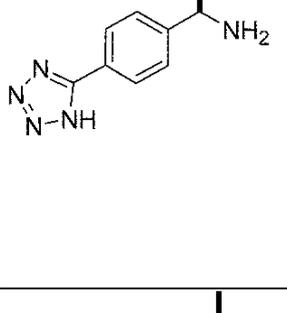
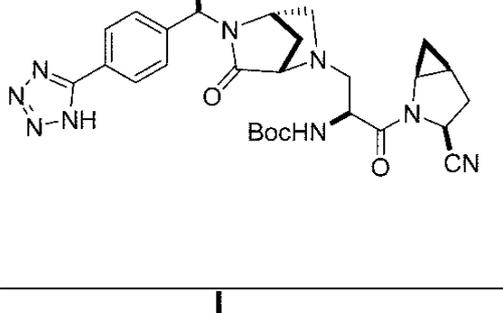
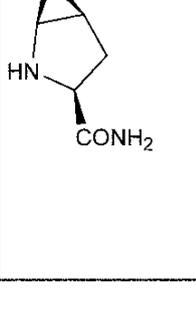
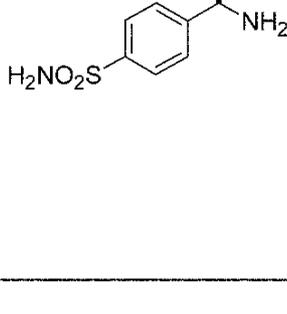
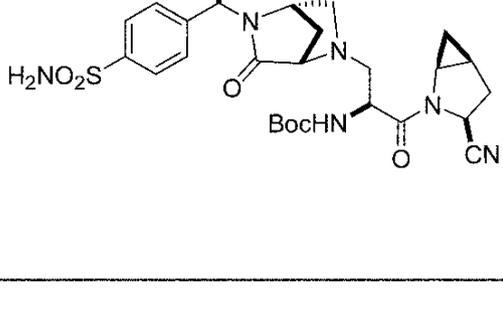
1089			
1090			
1091			
1092			
1093			

10

20

30

40

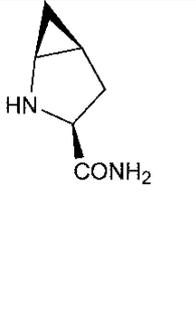
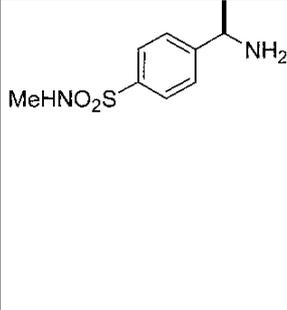
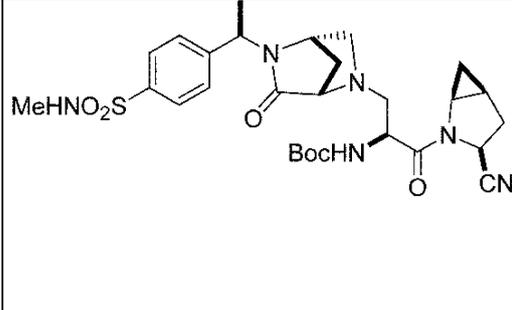
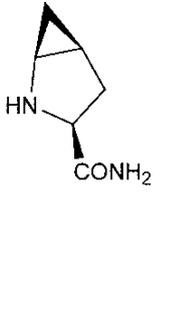
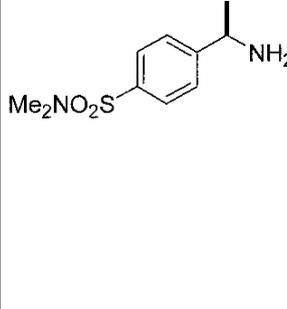
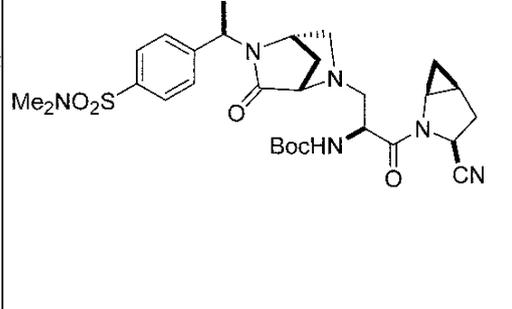
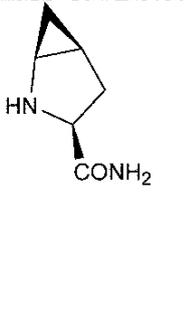
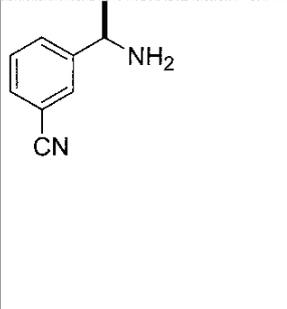
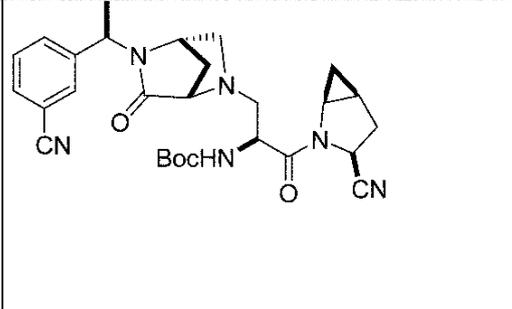
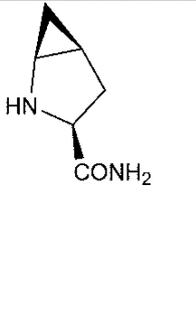
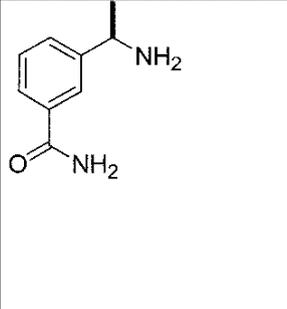
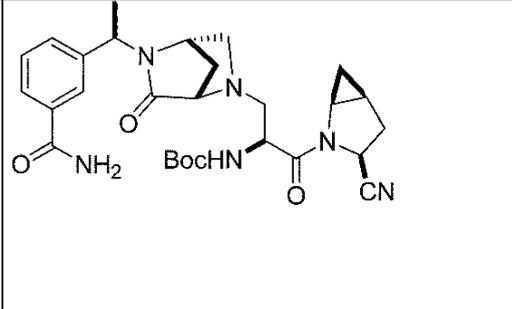
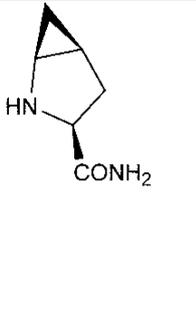
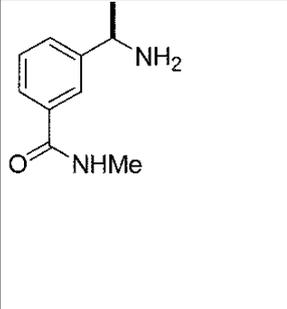
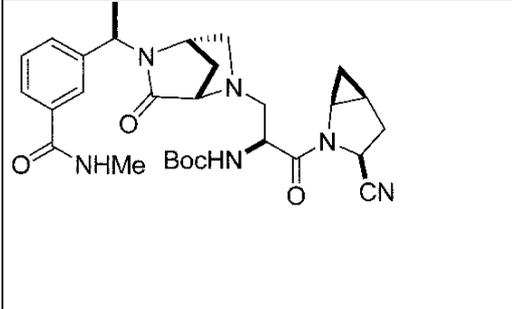
1094			
1095			
1096			
1097			
1098			

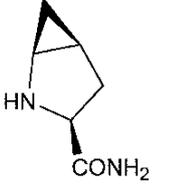
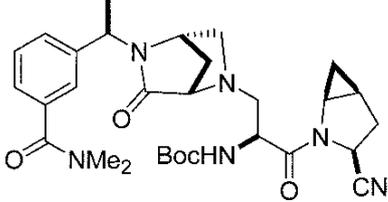
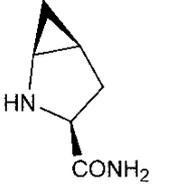
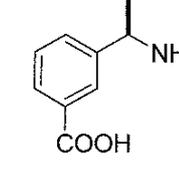
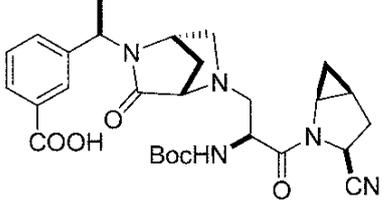
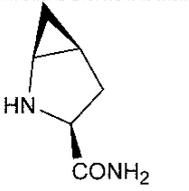
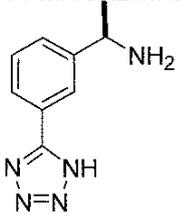
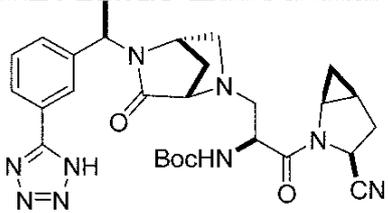
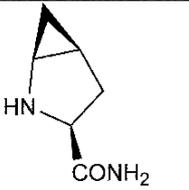
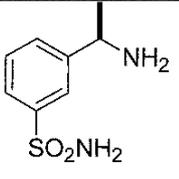
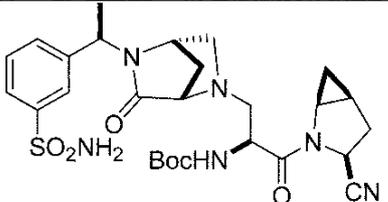
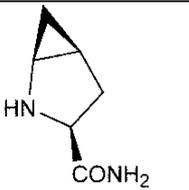
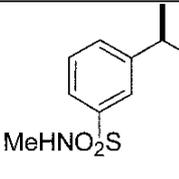
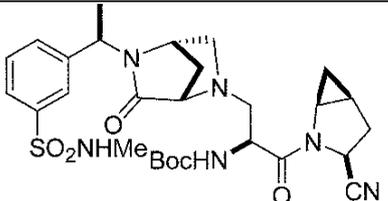
10

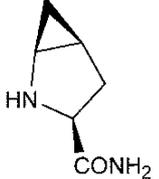
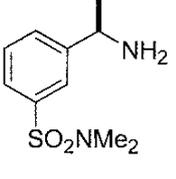
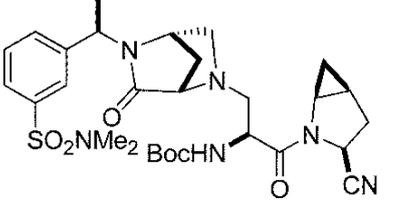
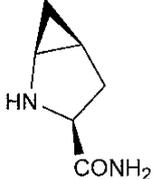
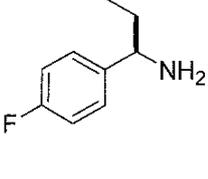
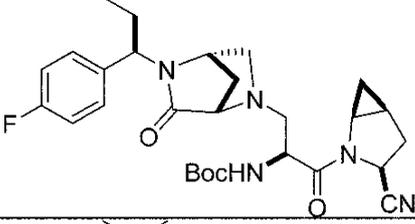
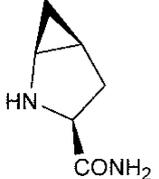
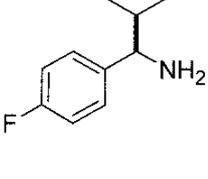
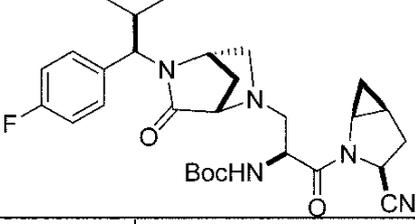
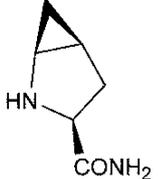
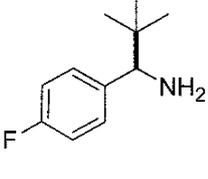
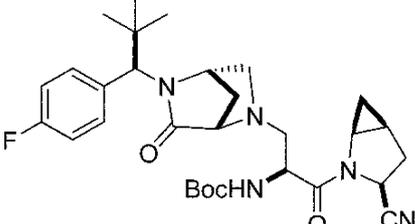
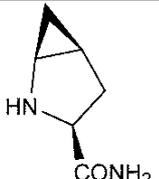
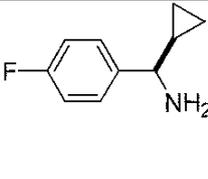
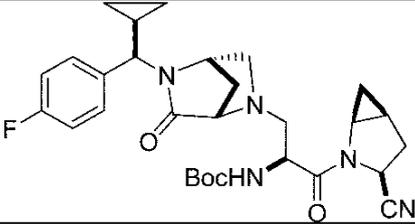
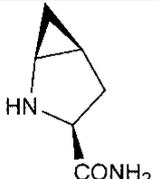
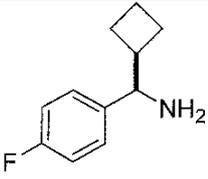
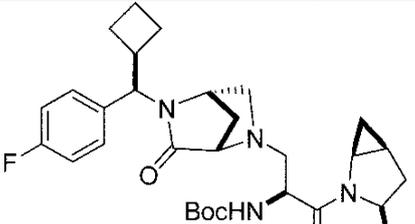
20

30

40

1099				
1100				10
1101				20
1102				30
1103				40

1104				
1105				10
1106				20
1107				30
1108				40

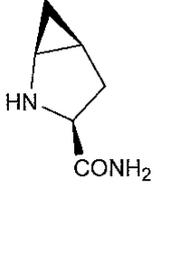
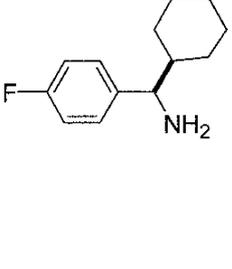
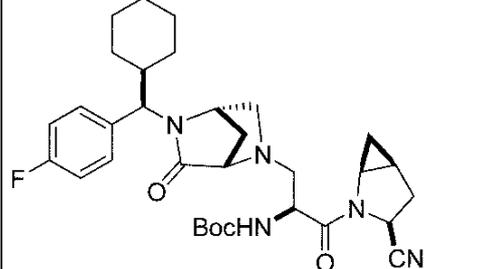
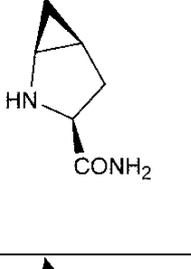
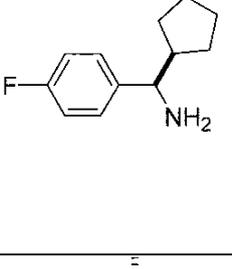
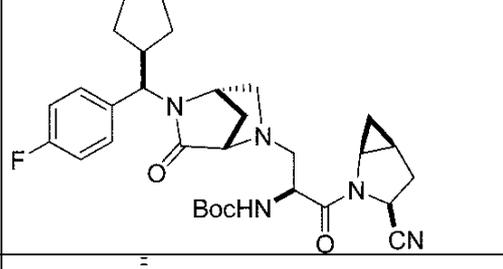
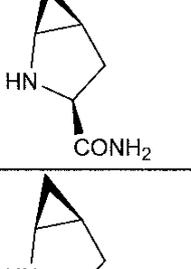
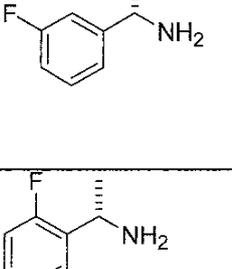
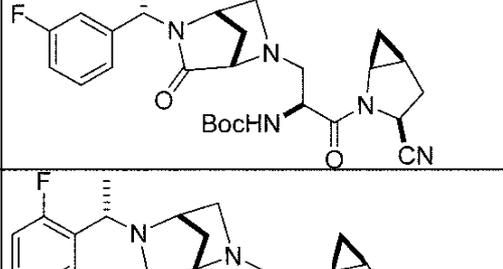
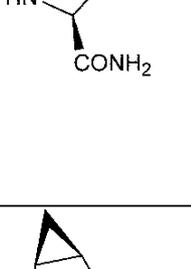
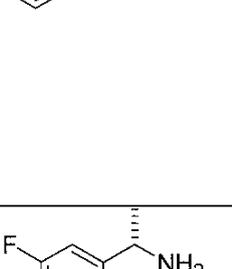
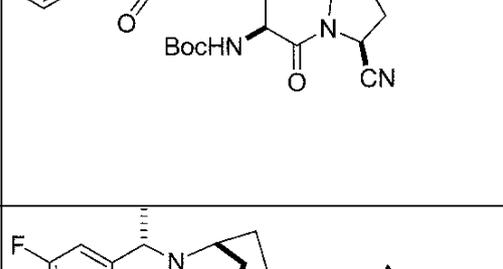
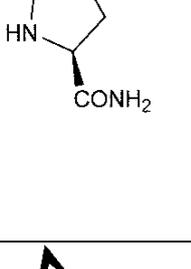
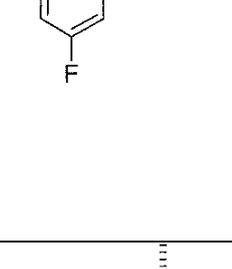
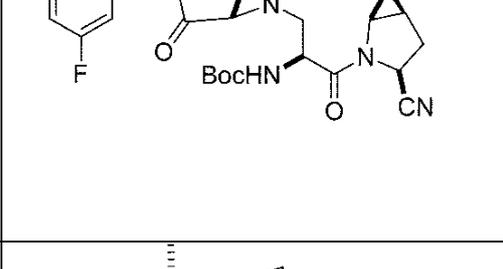
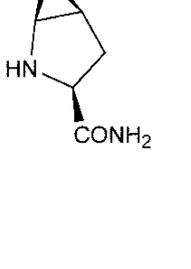
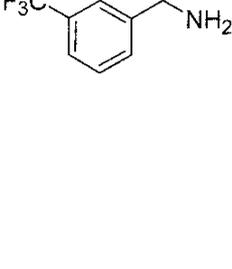
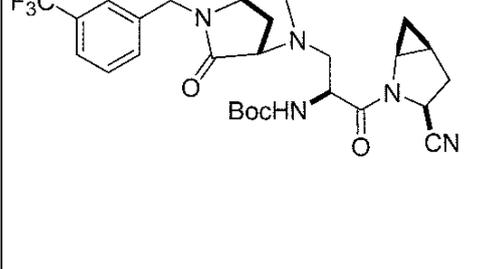
1109			
1110			
1111			
1112			
1113			
1114			

10

20

30

40

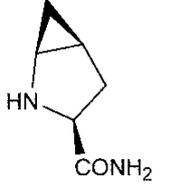
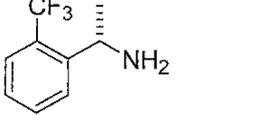
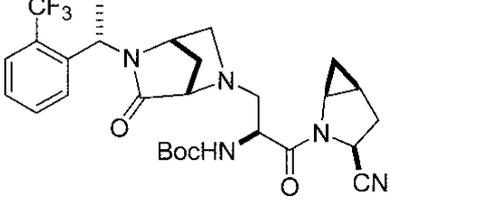
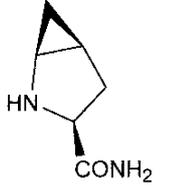
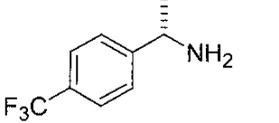
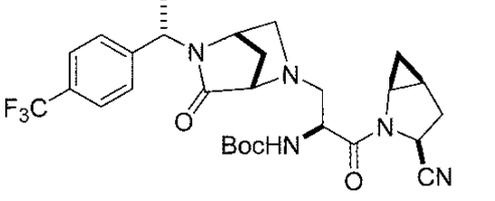
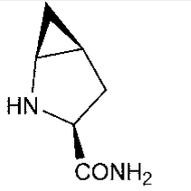
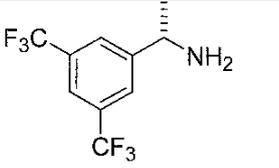
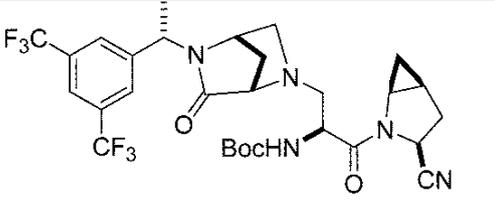
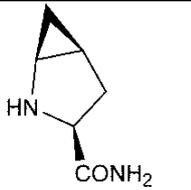
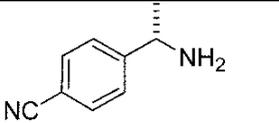
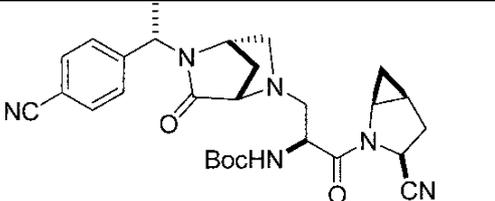
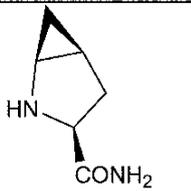
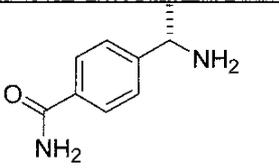
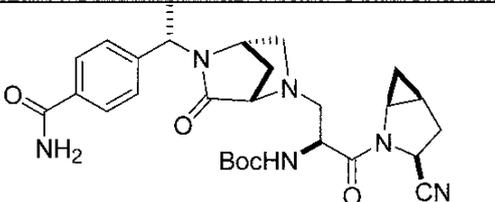
1115			
1116			
1117			
1118			
1119			
1120			

10

20

30

40

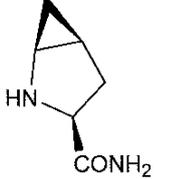
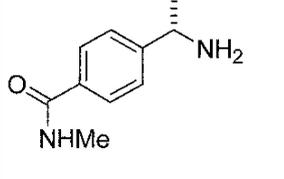
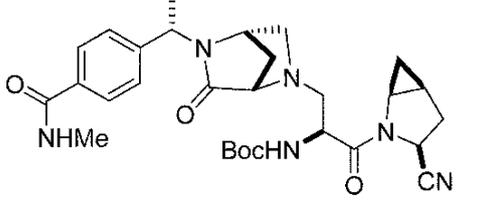
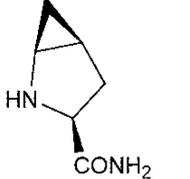
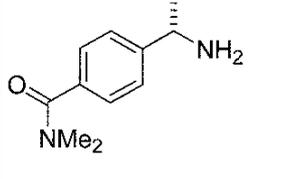
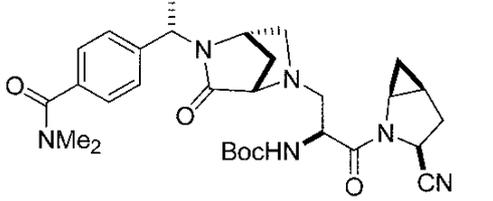
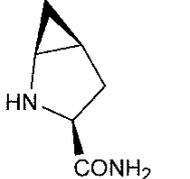
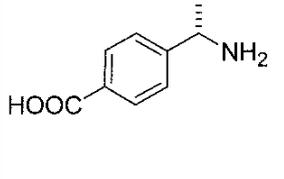
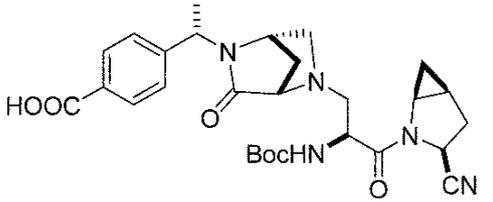
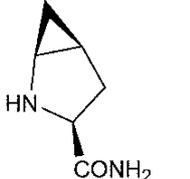
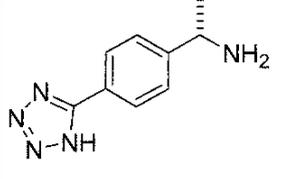
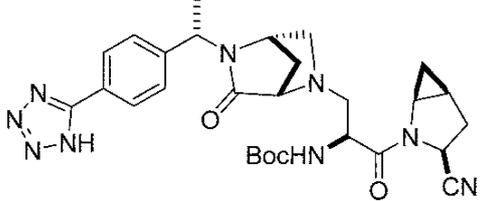
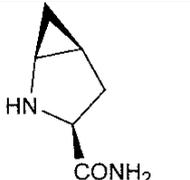
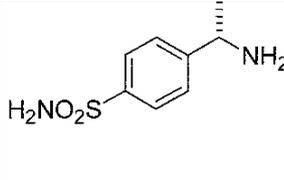
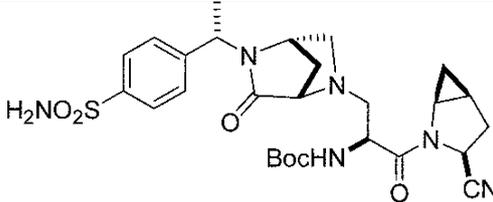
1121			
1122			
1123			
1124			
1125			

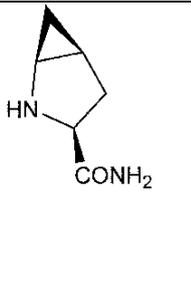
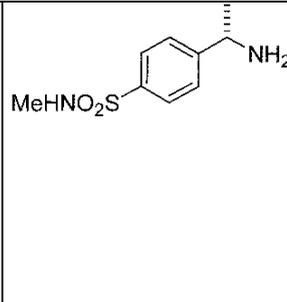
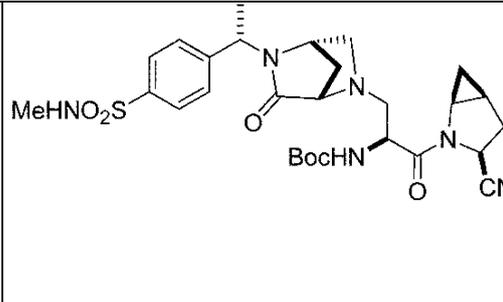
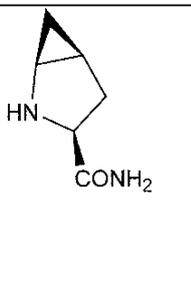
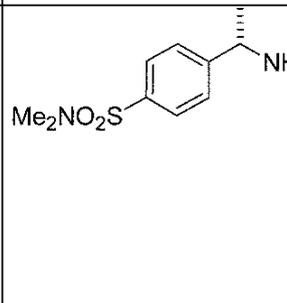
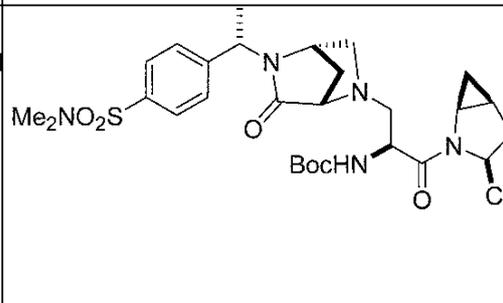
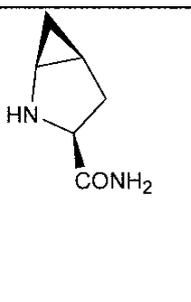
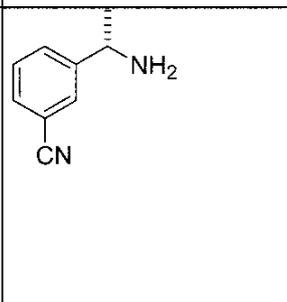
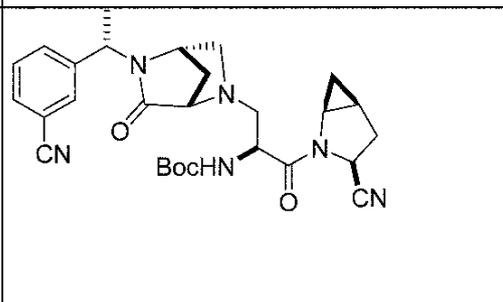
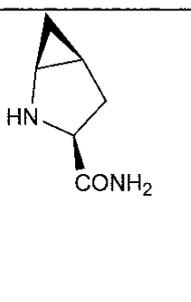
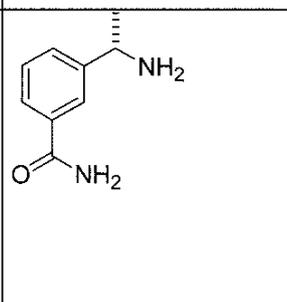
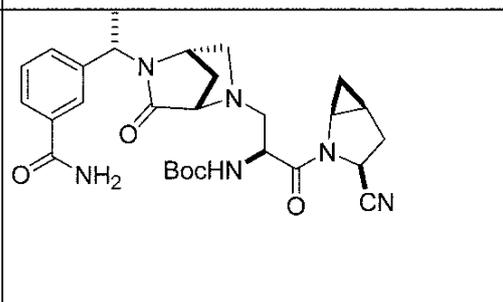
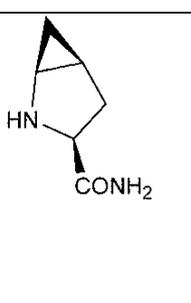
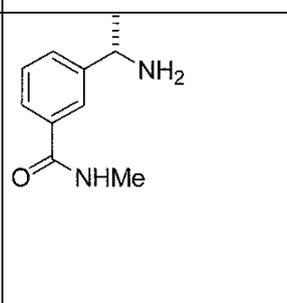
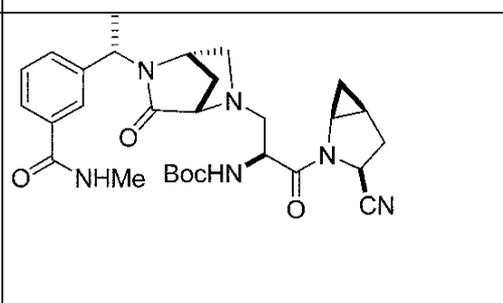
10

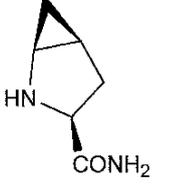
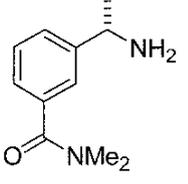
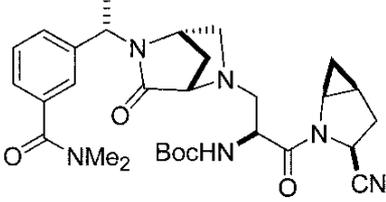
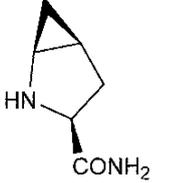
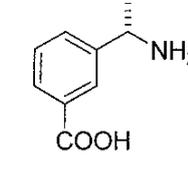
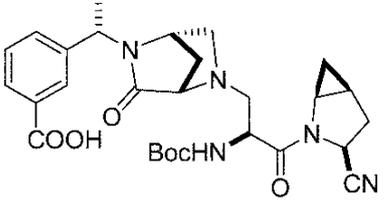
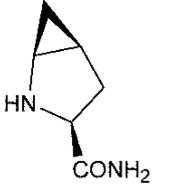
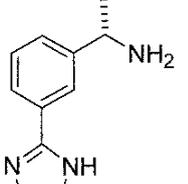
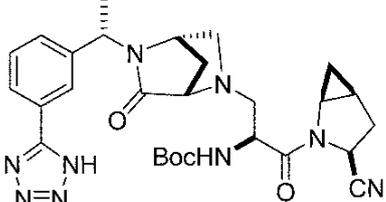
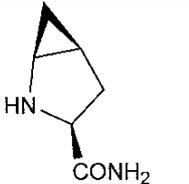
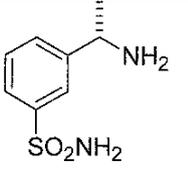
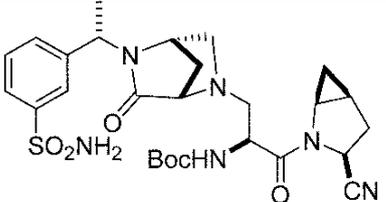
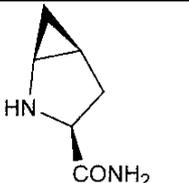
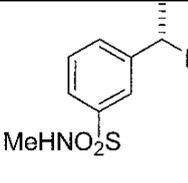
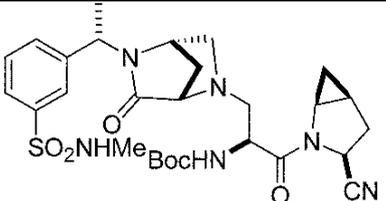
20

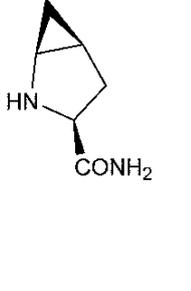
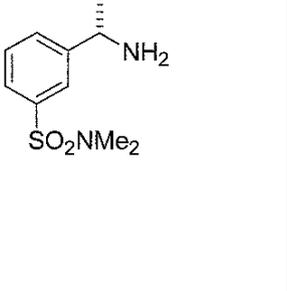
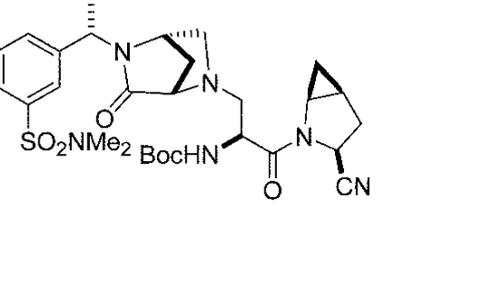
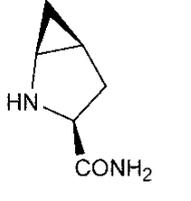
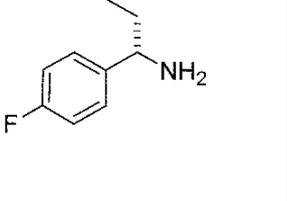
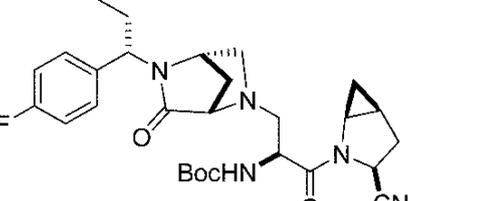
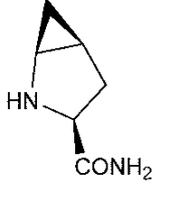
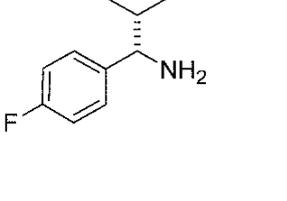
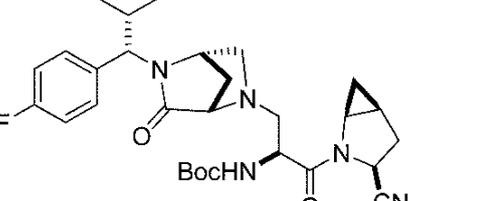
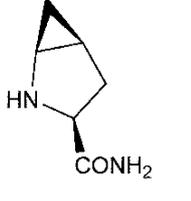
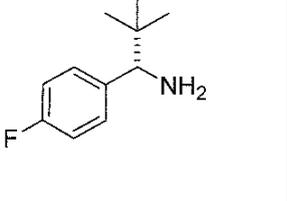
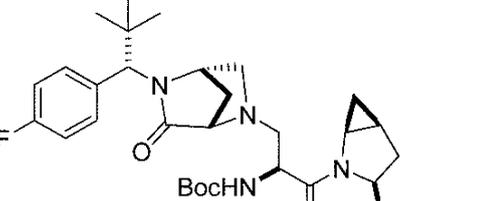
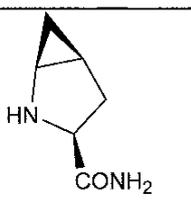
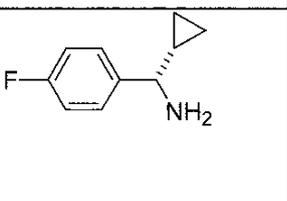
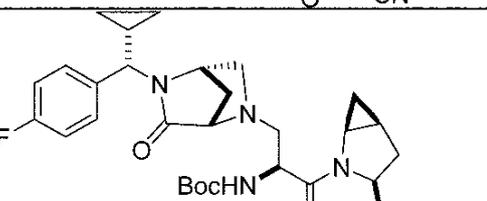
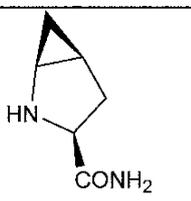
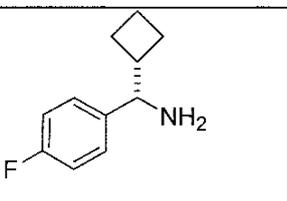
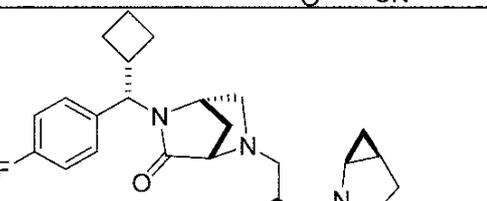
30

40

1126				
1127				10
1128				20
1129				30
1130				40

1131				
1132				10
1133				20
1134				30
1135				40

1136				
1137				10
1138				20
1139				30
1140				40

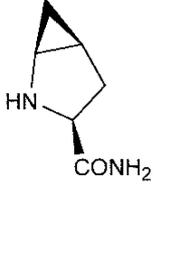
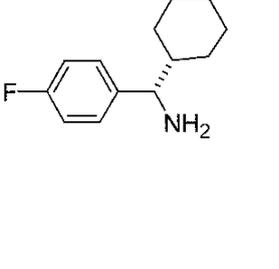
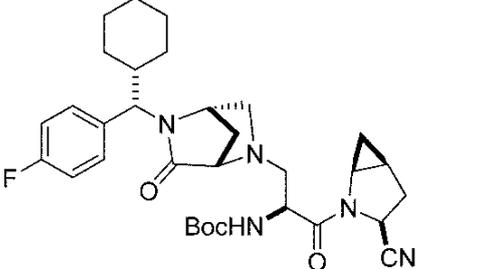
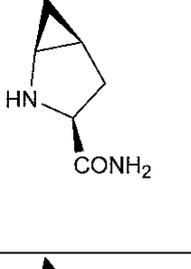
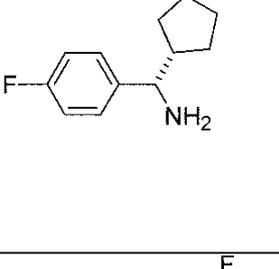
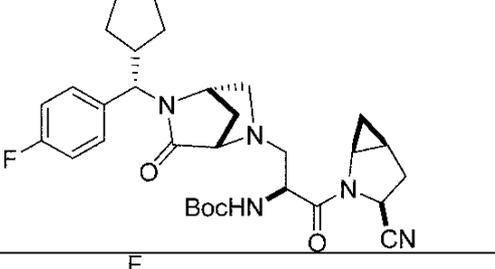
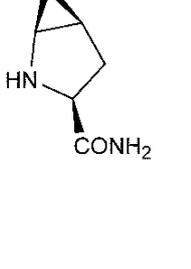
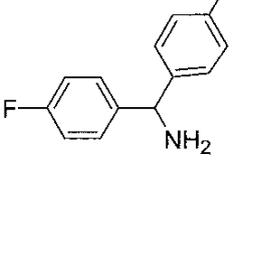
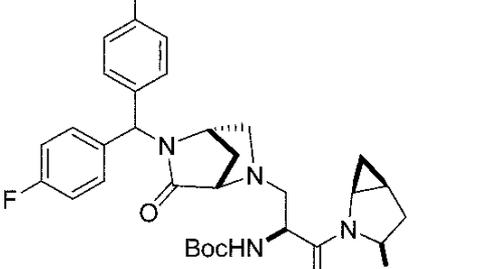
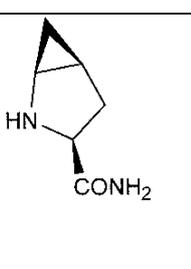
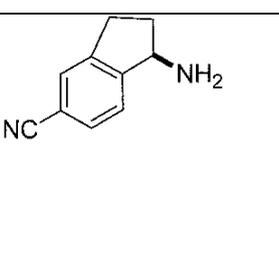
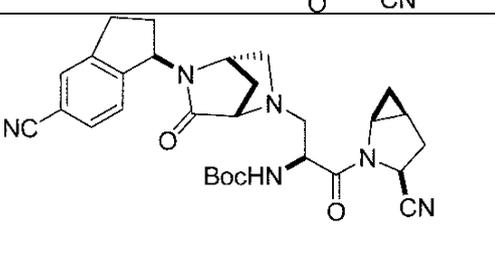
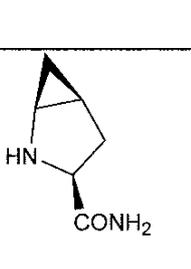
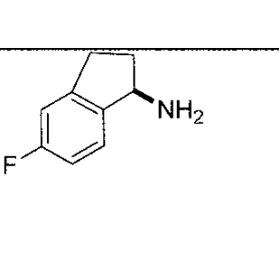
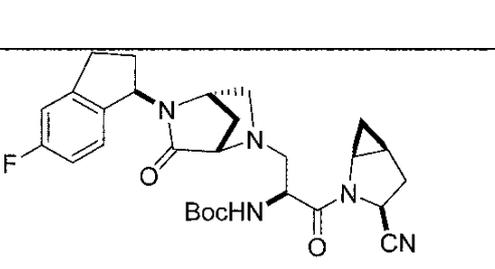
1141			
1142			
1143			
1144			
1145			
1146			

10

20

30

40

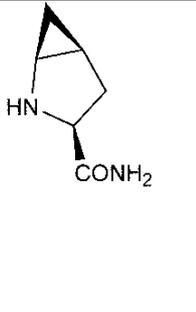
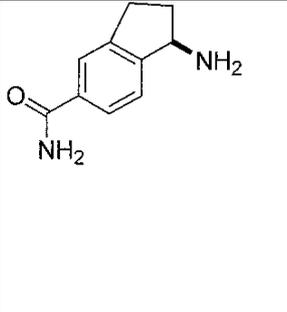
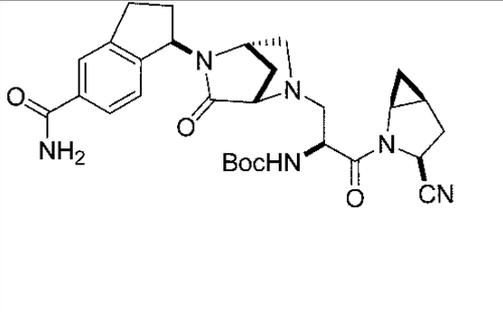
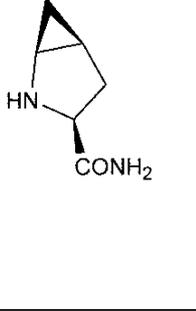
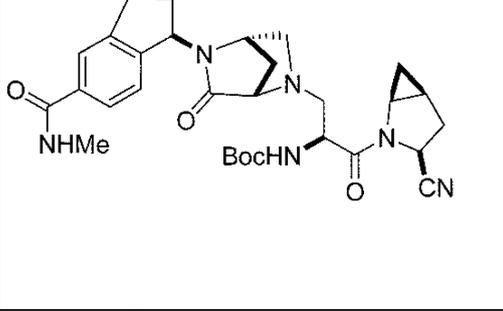
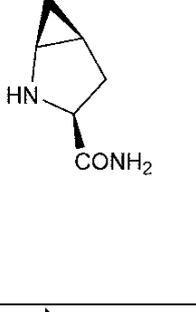
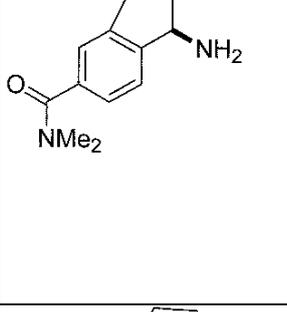
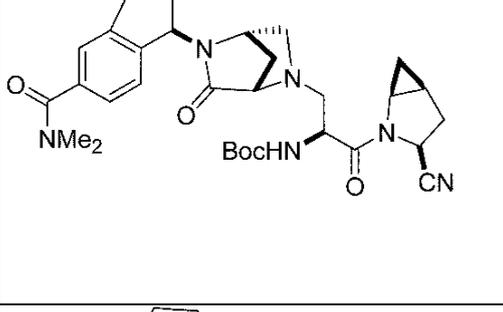
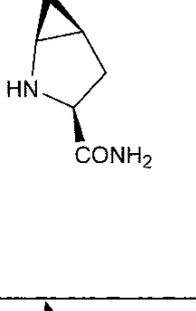
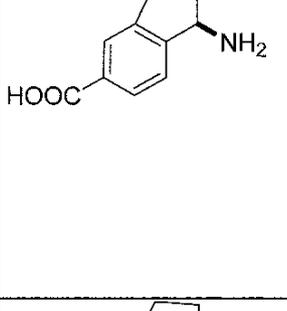
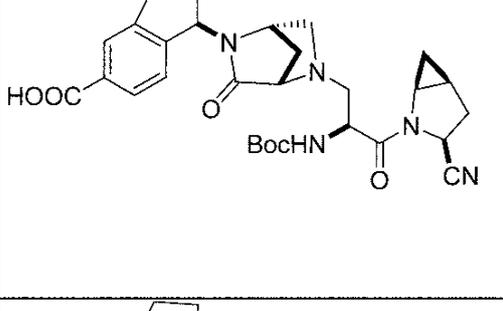
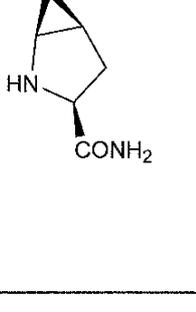
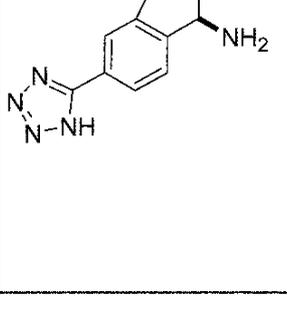
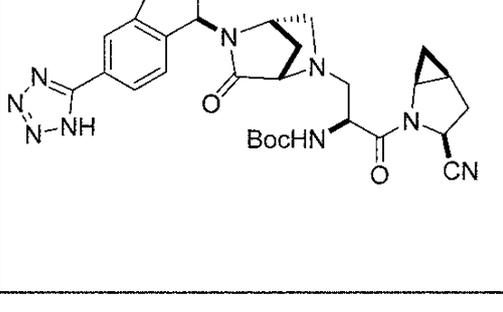
1147			
1148			
1149			
1150			
1151			

10

20

30

40

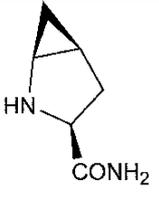
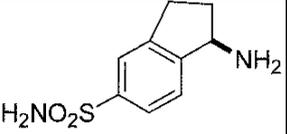
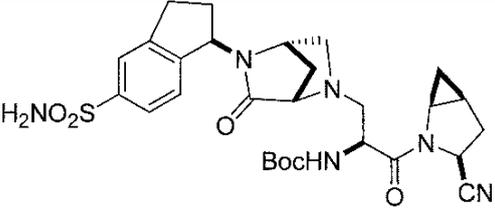
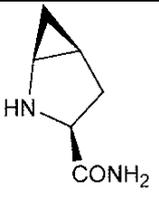
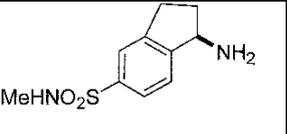
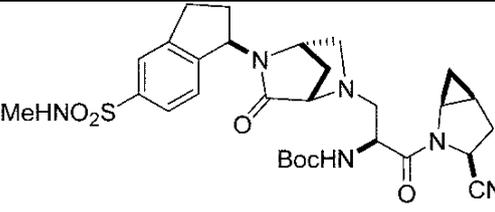
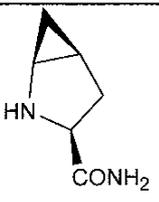
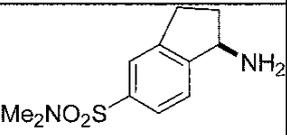
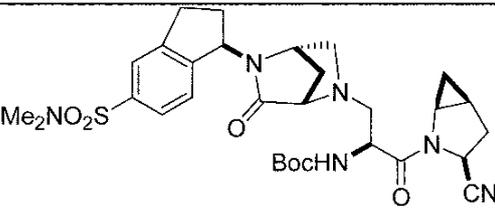
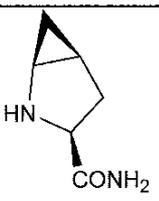
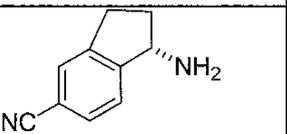
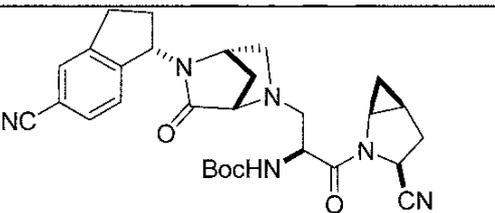
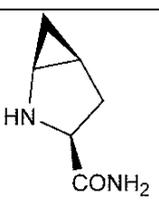
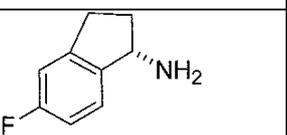
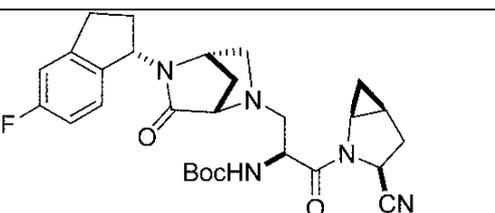
1152			
1153			
1154			
1155			
1156			

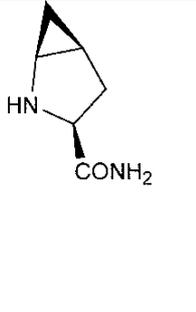
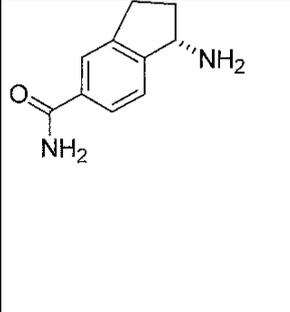
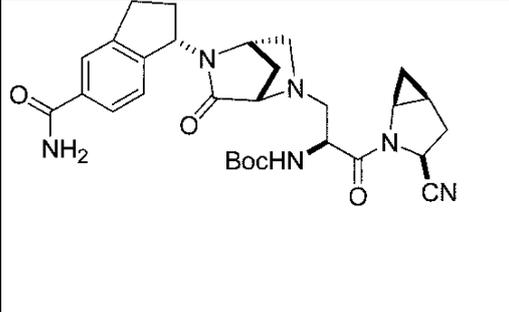
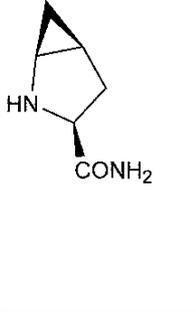
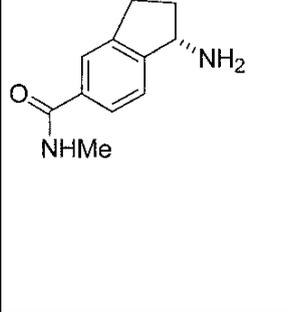
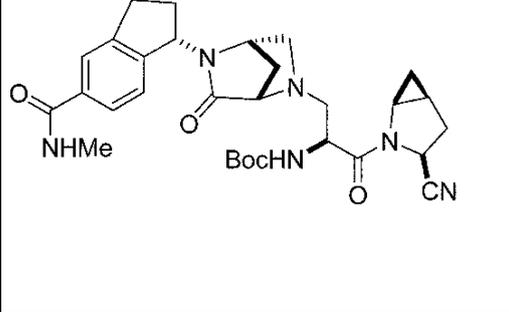
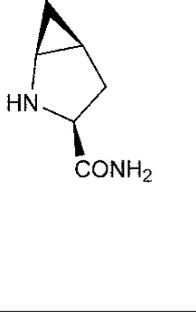
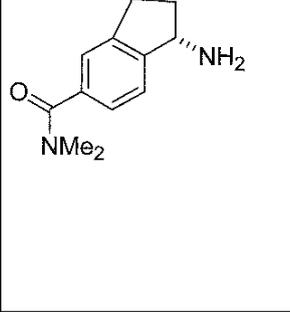
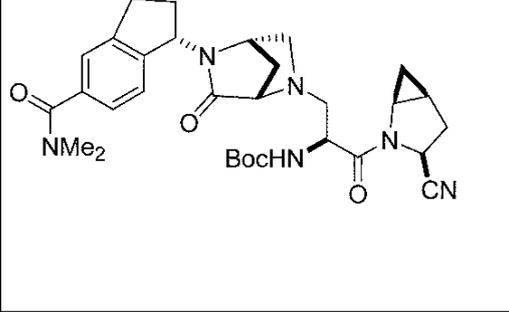
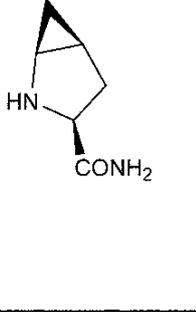
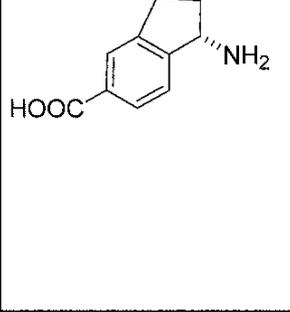
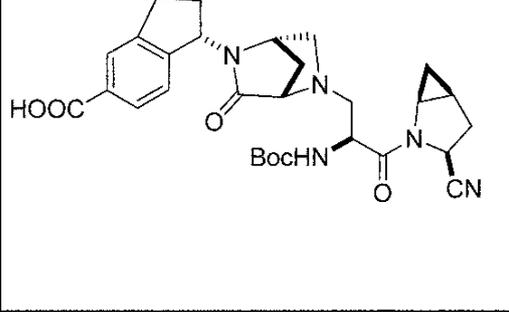
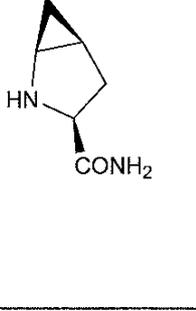
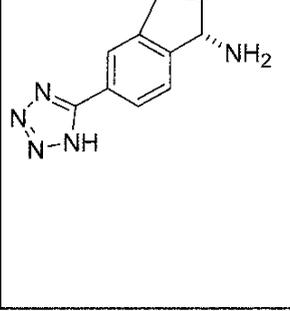
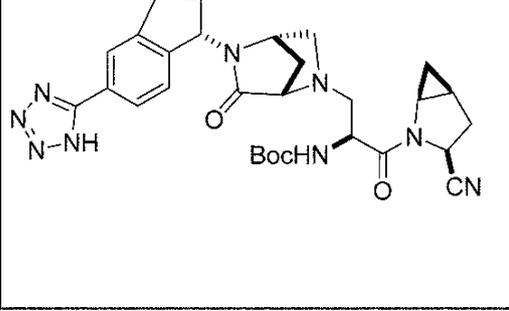
10

20

30

40

1157				
1158				10
1159				20
1160				30
1161				40

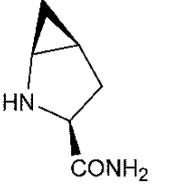
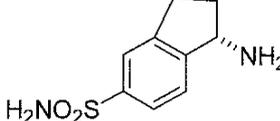
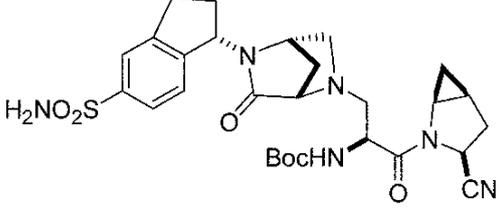
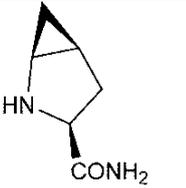
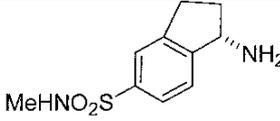
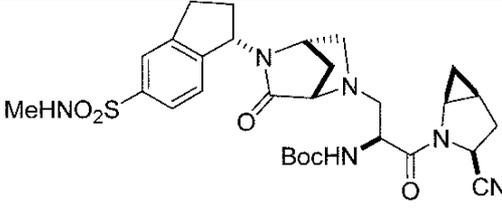
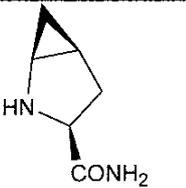
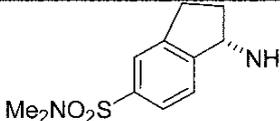
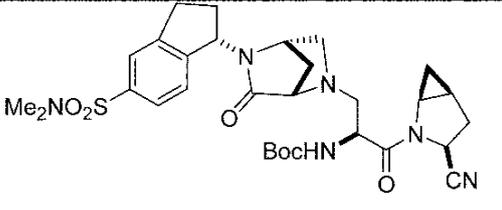
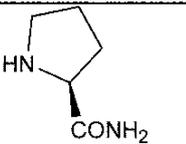
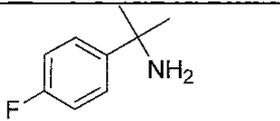
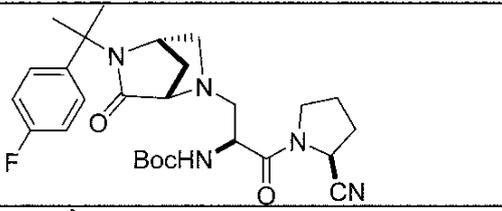
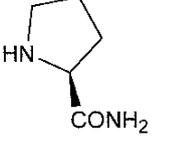
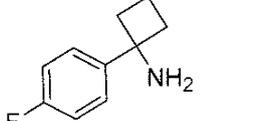
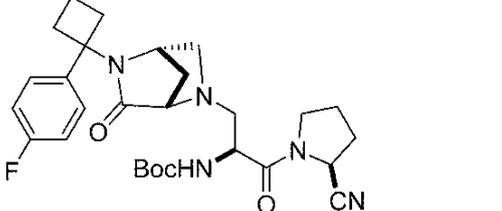
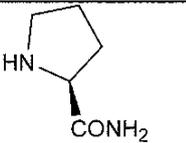
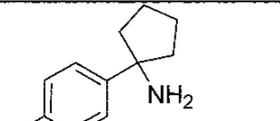
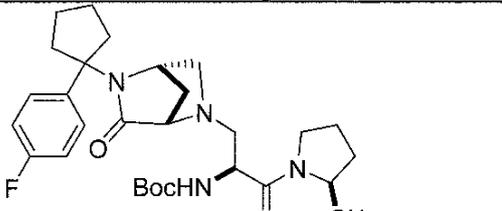
1162			
1163			
1164			
1165			
1166			

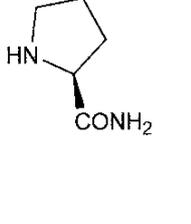
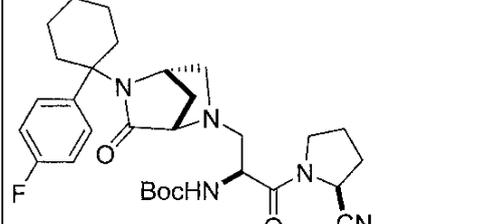
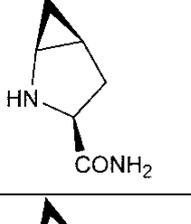
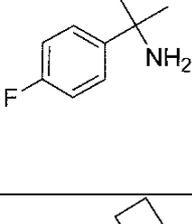
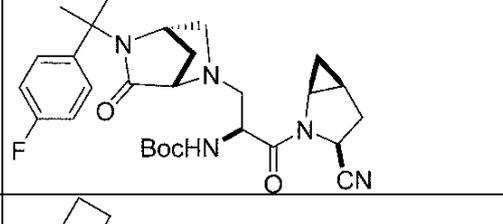
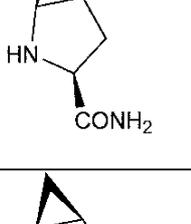
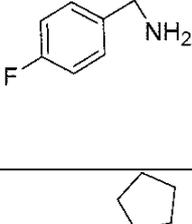
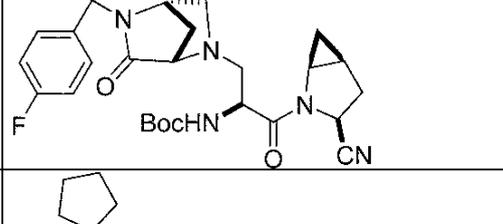
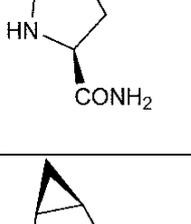
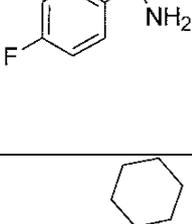
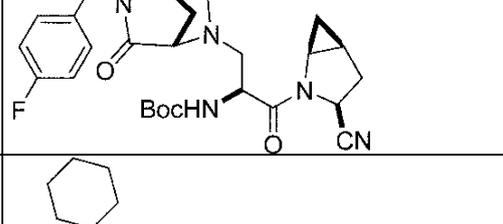
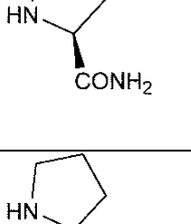
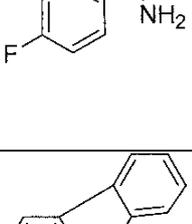
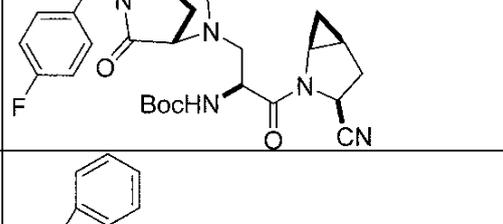
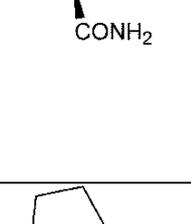
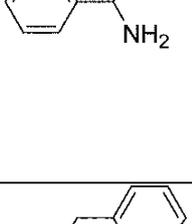
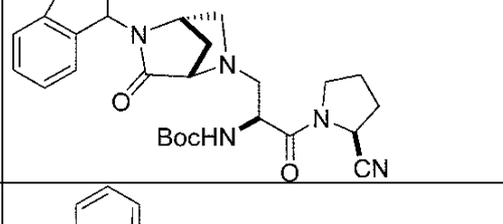
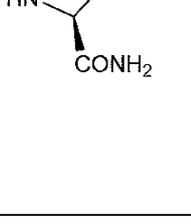
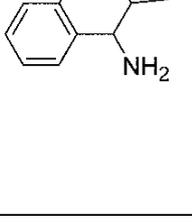
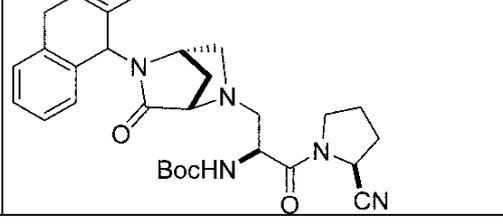
10

20

30

40

1167				
1168				10
1169				20
1170				30
1171				
1172				40

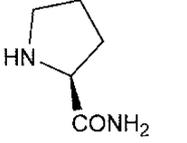
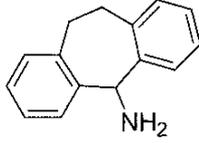
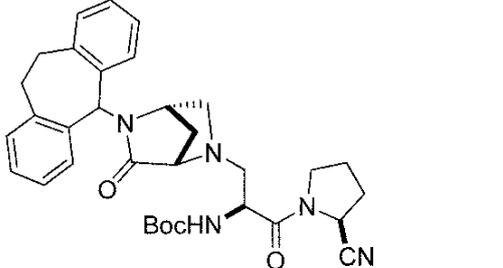
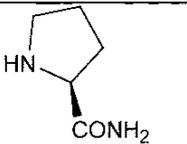
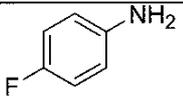
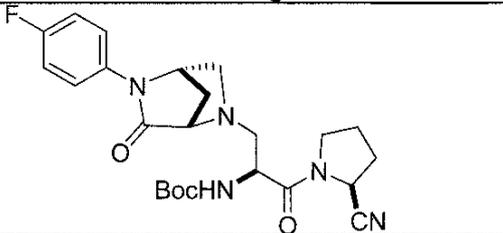
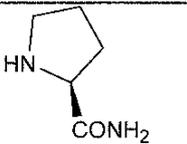
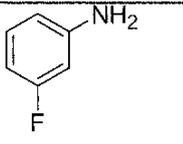
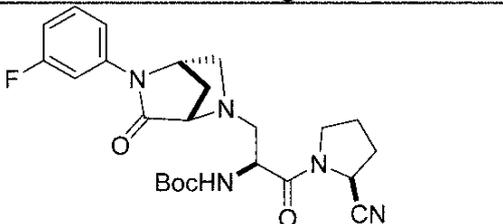
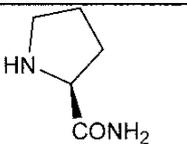
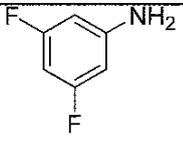
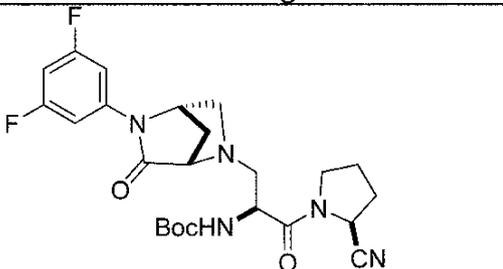
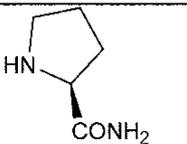
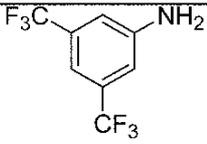
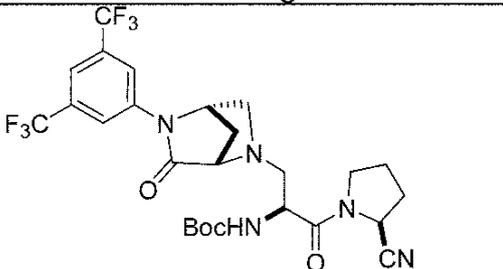
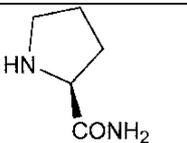
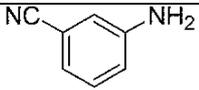
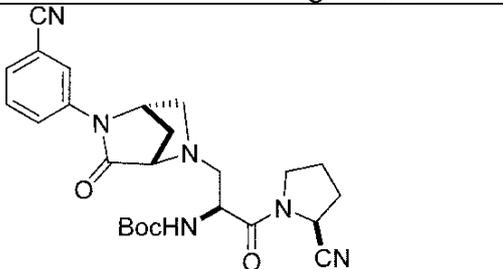
1173			
1174			
1175			
1176			
1177			
1178			
1179			

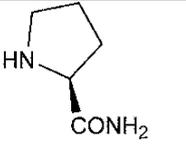
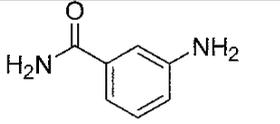
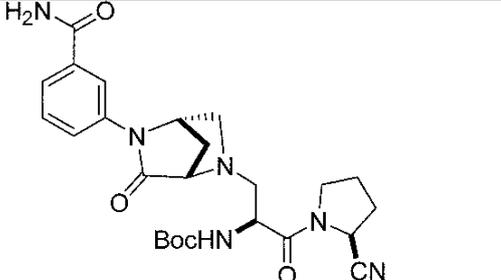
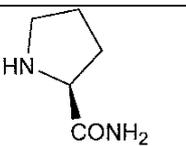
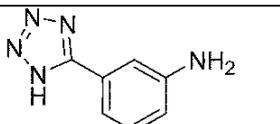
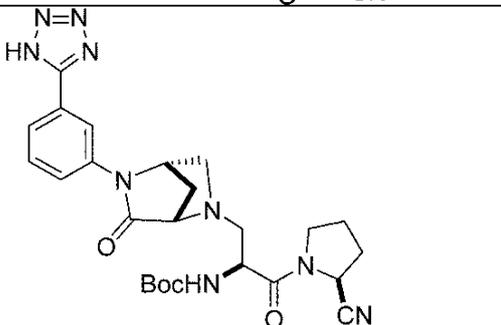
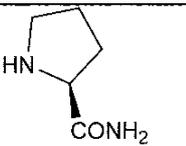
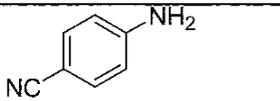
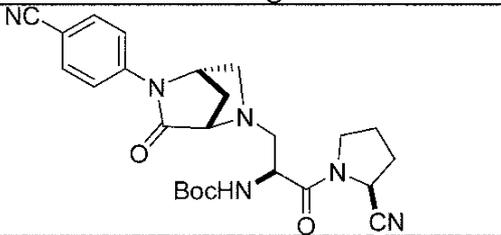
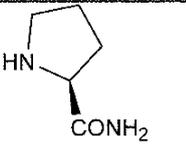
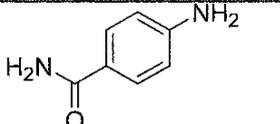
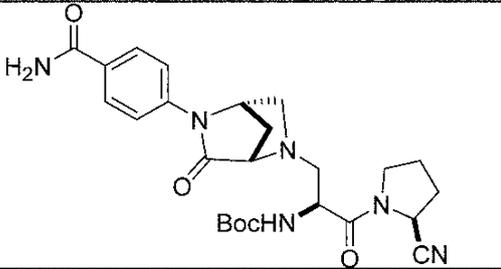
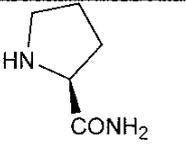
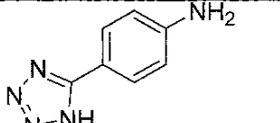
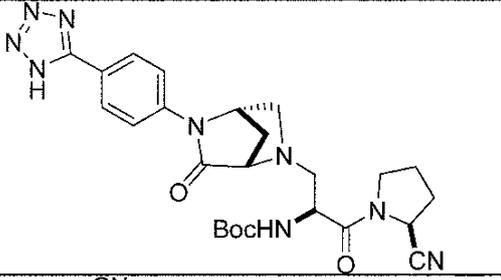
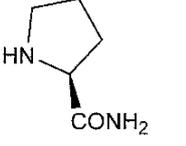
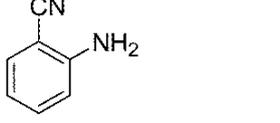
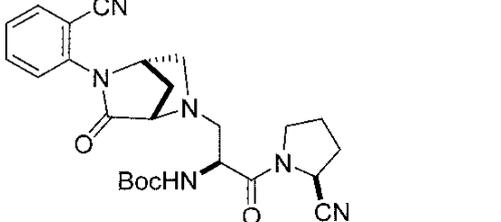
10

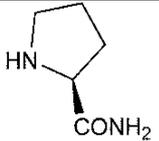
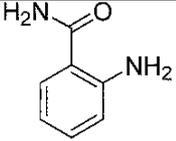
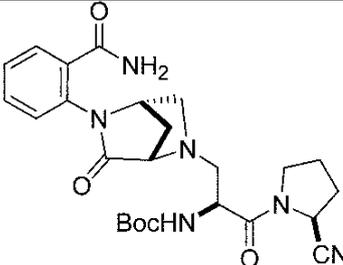
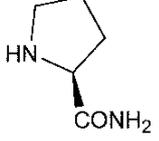
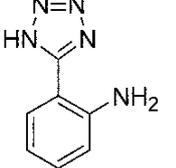
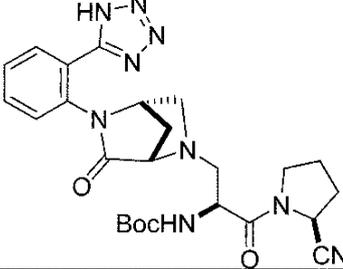
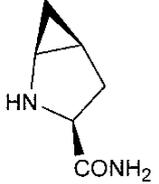
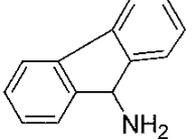
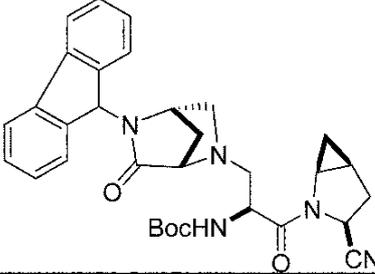
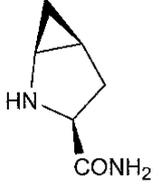
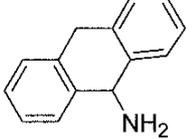
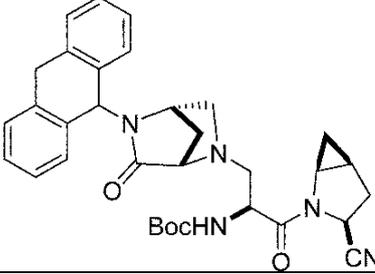
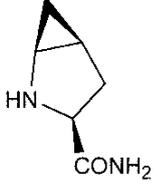
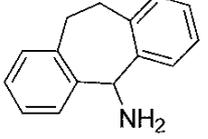
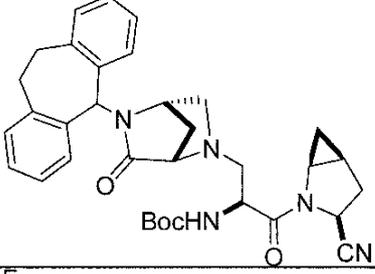
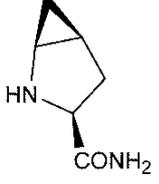
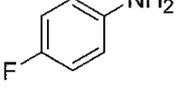
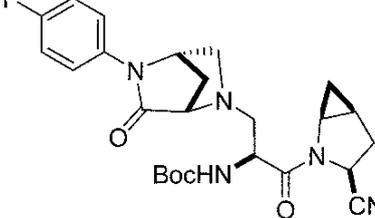
20

30

40

1180				10
1181				20
1182				30
1183				40
1184				
1185				

1186				10
1187				20
1188				30
1189				40
1190				
1191				

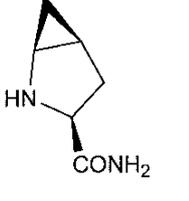
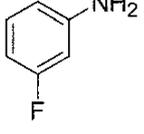
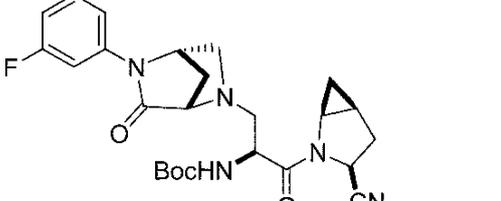
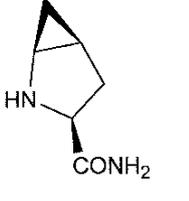
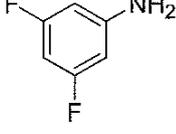
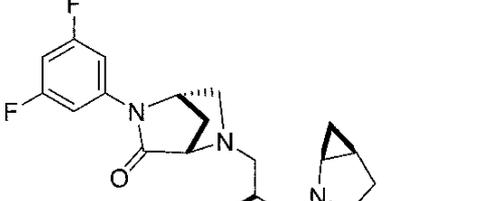
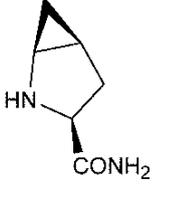
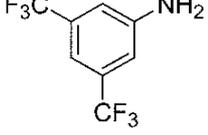
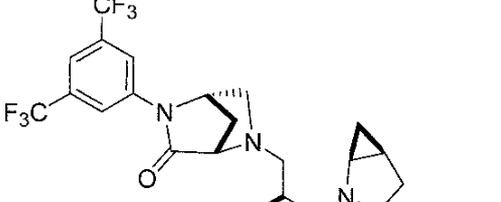
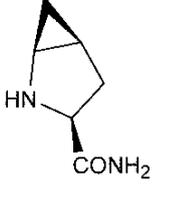
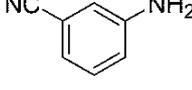
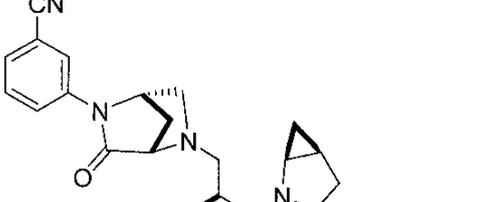
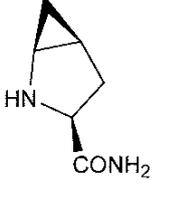
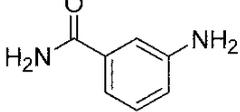
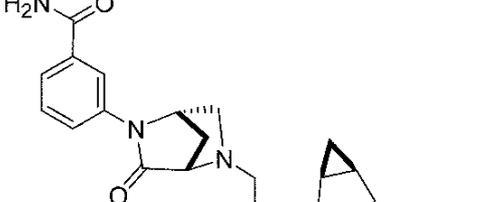
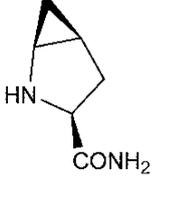
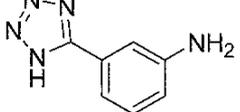
1192			
1193			
1194			
1195			
1196			
1197			

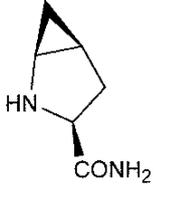
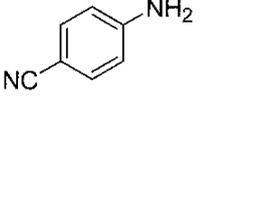
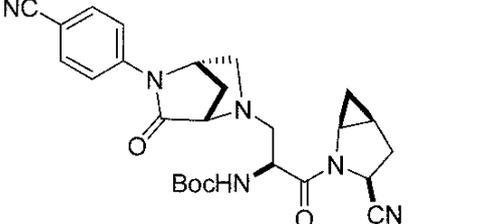
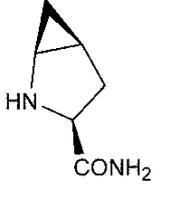
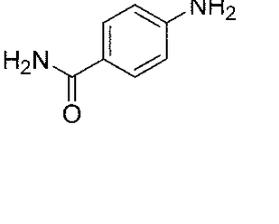
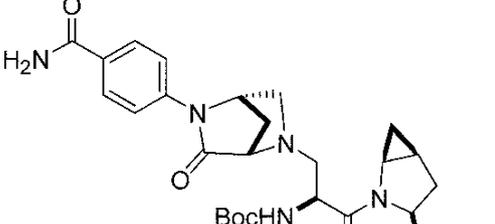
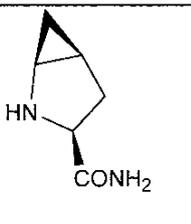
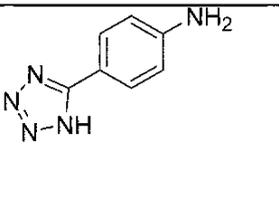
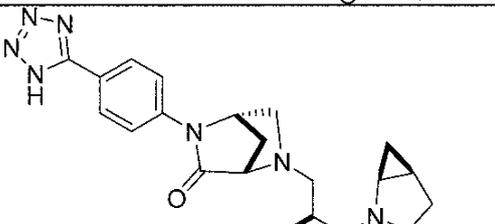
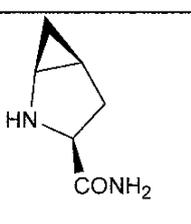
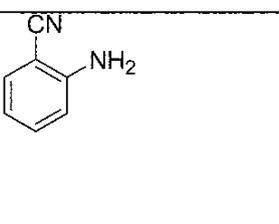
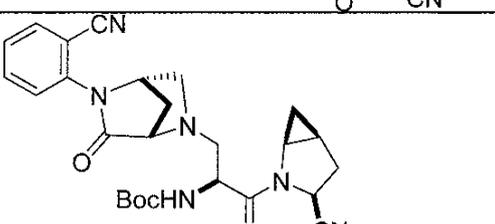
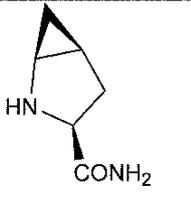
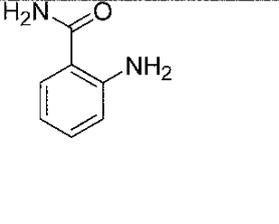
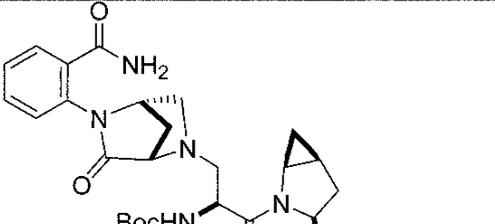
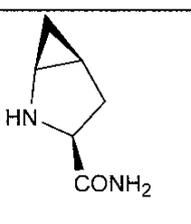
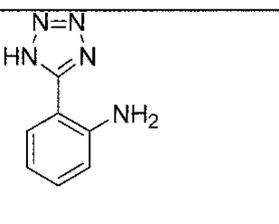
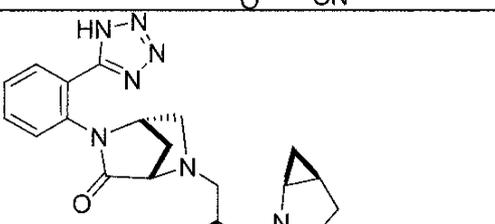
10

20

30

40

1198				
1199				10
1200				20
1201				
1202				30
1203				40

1204				
1205				10
1206				20
1207				
1208				30
1209				40

【 0 6 2 5 】

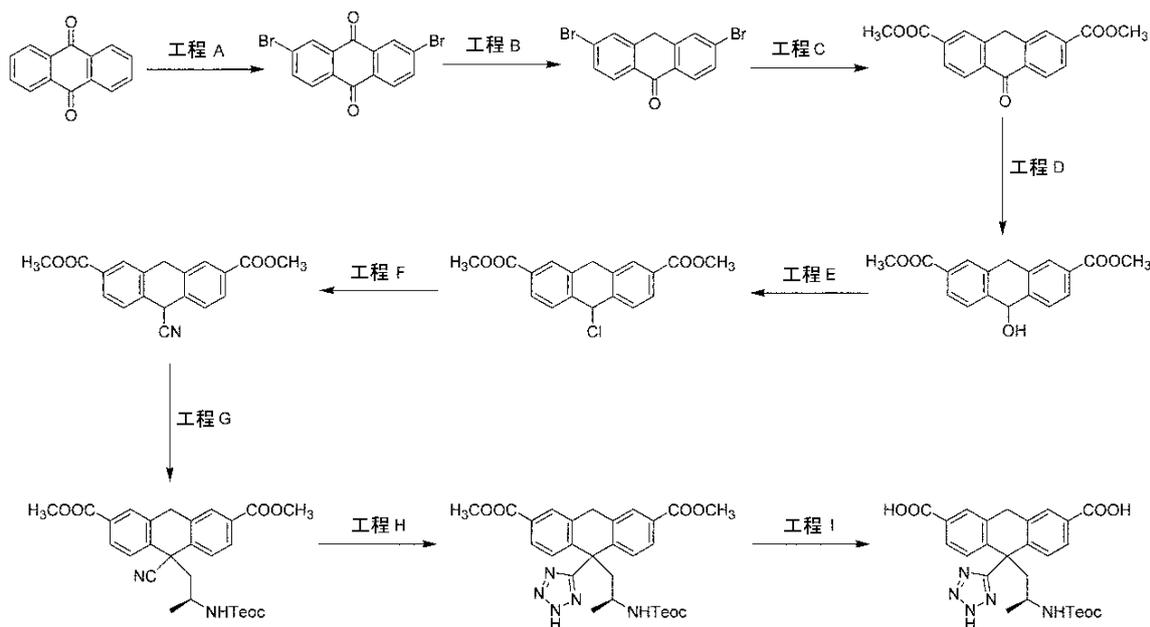
実施例 1 2 1 0 ~ 1 2 9 9 は故意に除外した。

【 0 6 2 6 】

製造例 1 3 0 0

【 0 6 2 7 】

## 【化160】



10

## 【0628】

工程 A

市販のアントラキノンに 1.5 ~ 2 当量の臭素及び幾分のヨウ素で 160 にて処理し、次に混合物を水酸化ナトリウム水溶液で還流で処理すると、氷酢酸から結晶化後に標記化合物を得ることができる。

20

## 【0629】

工程 B

上記工程 A からの標記化合物を熱濃  $H_2SO_4$  で処理し、得られた溶液を A1 粉末で室温にて処理し、混合物を室温で 3 時間攪拌すると、水溶液処理及びシリカゲルのクロマトグラフィーの後で、標記化合物を得ることができる。

## 【0630】

工程 C

製造例 59 工程 D、工程 E 及び工程 F に記載のように、上記工程 B からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

30

## 【0631】

工程 D 製造例 59 工程 G に記載のように、上記工程 C からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0632】

工程 E

製造例 59 工程 H に記載のように、上記工程 D からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0633】

工程 F

製造例 59 工程 I に記載のように、上記工程 E からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

40

## 【0634】

工程 G

製造例 61 工程 A に記載のように、上記工程 F からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0635】

工程 H

製造例 61 工程 B に記載のように、上記工程 G からの標記化合物を処理すると、標記化

50

化合物を得ることができる。

【0636】

工程 I

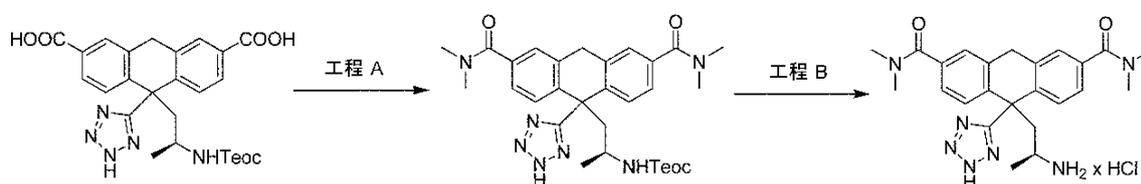
製造例 6 1 工程 C に記載のように、上記工程 H からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0637】

製造例 1 3 0 1

【0638】

【化 1 6 1】



10

【0639】

工程 A

製造例 7 1 工程 A に記載のように、製造例 1 3 0 0 からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0640】

20

工程 B

製造例 7 1 工程 B に記載のように、上記工程 A からの標記化合物からの処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0641】

製造例 1 3 0 2 ~ 1 3 0 9

工程 G にてスルファミダート類を使用する以外は、製造例 1 3 0 0 に記載の手順と同様の手順に従い、製造例 1 3 0 1 に従って得られた生成物を下記表に示されたアミンで処理すると、所望の標記化合物を H C l 塩として得ることができる。

【0642】

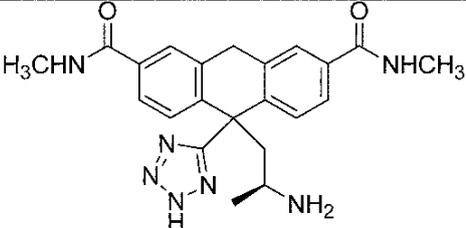
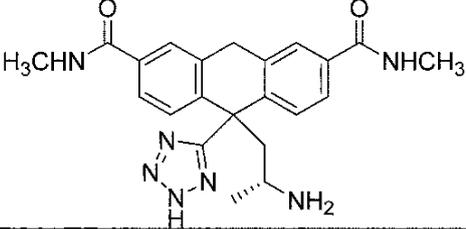
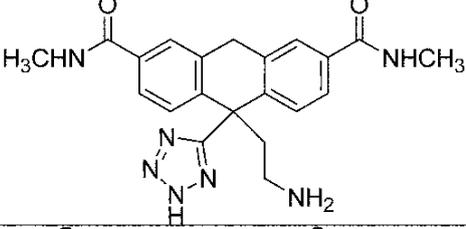
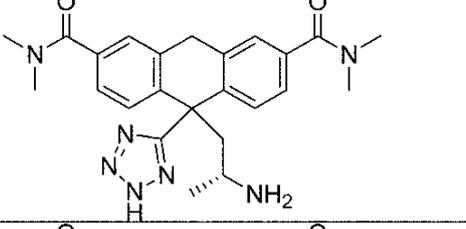
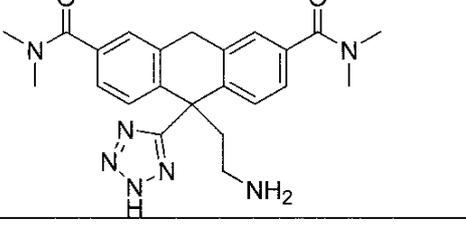
【表 3 0】

30

製造例	スルファミダート	アミン	標記化合物
1302	21	NH <sub>3</sub>	
1303	24	NH <sub>3</sub>	
1304	22	NH <sub>3</sub>	

40

50

1305	21	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		
1306	24	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
1307	22	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		
1308	24	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		20
1309	22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		30

【 0 6 4 3 】

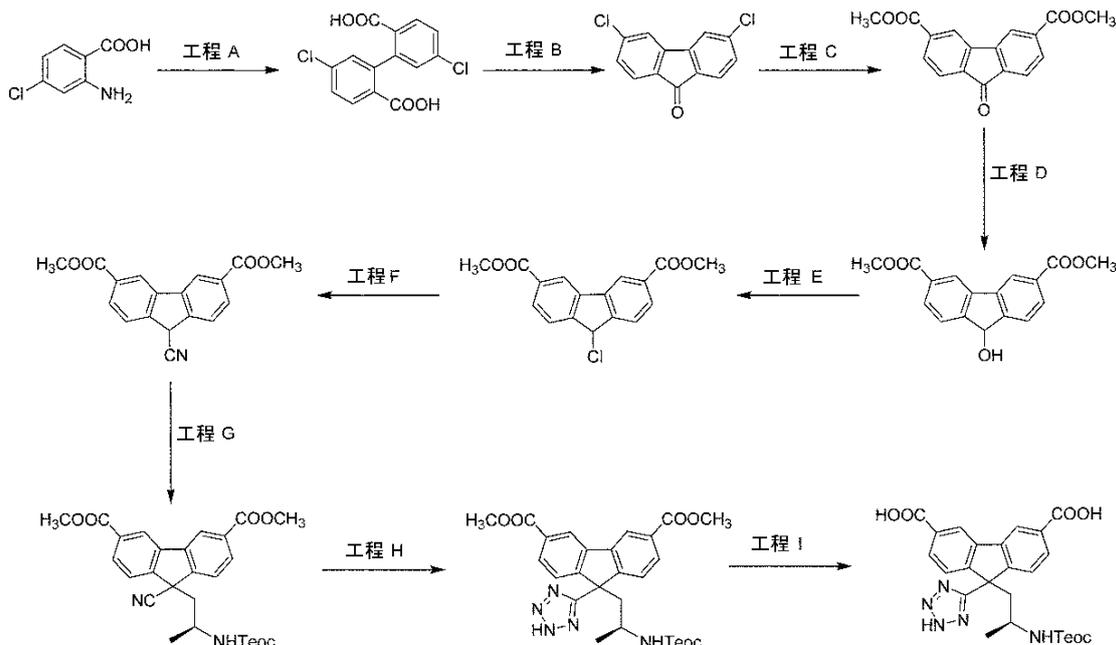
実施例 1 3 1 0 ~ 1 3 4 9 は故意に除外した。

【 0 6 4 4 】

製造例 1 3 5 0

【 0 6 4 5 】

## 【化162】



10

## 【0646】

工程 A

水中の市販の4-クロロアントラニル酸及び濃塩酸の溶液を、水中の硝酸ナトリウム溶液で0にて45分間かけて処理し、得られた混合物を0で1時間攪拌すると、濾過の後でジアゾニウム塩溶液を得ることができる。水中の市販のヒドロキシルアミン塩酸塩の溶液を、水酸化ナトリウムの水溶液で10にて処理し、水和硫酸銅(II)と濃アンモニア溶液の混合物に注意深く注ぐと、濾過の後で、青色の溶液を得ることができる。上記からのジアゾニウム塩溶液を青色の溶液に1時間かけて注意深く加え、次に混合物を加熱還流し、続いて濃塩酸を加えると、3時間後に沈殿物を得ることができる。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、それを重炭酸ナトリウムの溶液に溶解すると、炭での処理及び濾過の後に、清澄な溶液を得ることができる。6M塩酸水溶液の過剰量を加え、沈殿物を回収すると、EtOHからの結晶化の後で、標記化合物を得ることができる。

30

## 【0647】

工程 B

上記工程Aの標記化合物を400で25分間処理し、次に混合物を2mm気圧下で250で昇華すると、ベンゼンからの結晶化の後で標記化合物を得ることができる。

## 【0648】

工程 C

製造例59工程D、工程E及び工程Fに記載のように、上記工程Bから標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0649】

工程 D

製造例59工程Gに記載のように、上記工程Cからの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

40

## 【0650】

工程 E

製造例59工程Hに記載のように、上記工程Dからの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0651】

工程 F

製造例59工程Iに記載のように、上記工程Eからの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

50

【 0 6 5 2 】

工程 G

製造例 6 1 工程 A に記載のように、上記工程 F からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 6 5 3 】

工程 H

製造例 6 1 工程 B に記載のように、上記工程 G からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 6 5 4 】

工程 I

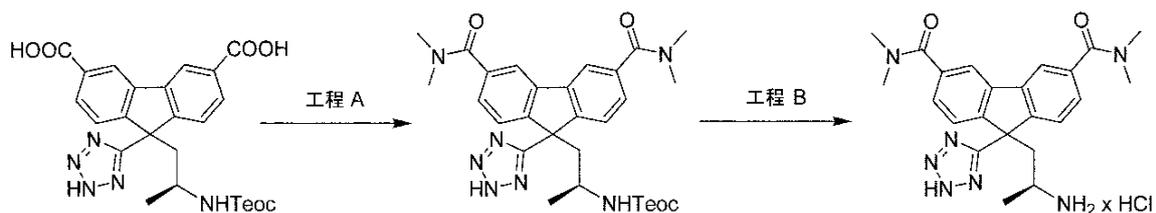
製造例 6 1 工程 C に記載のように、上記工程 H からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 6 5 5 】

製造例 1 3 5 1

【 0 6 5 6 】

【 化 1 6 3 】



【 0 6 5 7 】

工程 A

製造例 7 1 工程 A に記載のように、製造例 1 3 5 0 からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 6 5 8 】

工程 B

製造例 7 1 工程 B に記載のように、上記工程 A からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 6 5 9 】

製造例 1 3 5 2 ~ 1 3 5 9

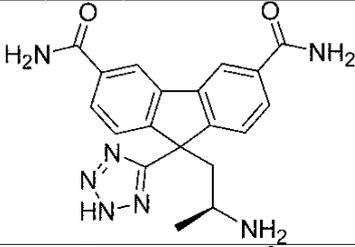
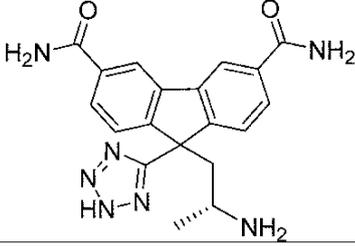
工程 G にてスルファミダート類を使用する以外は、製造例 1 3 5 0 に記載の手順と同様の手順に従い、製造例 1 3 5 1 に従って得られた生成物を下記表の示されたアミンで処すると、所望の標記化合物を H C l 塩として得ることができる。

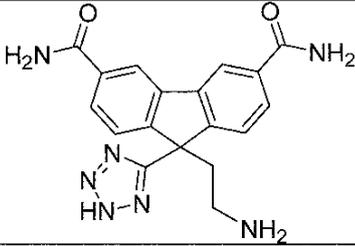
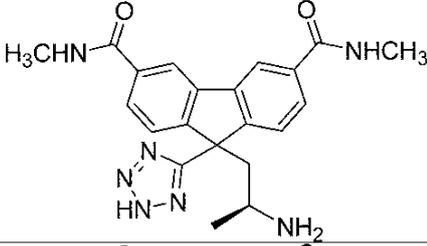
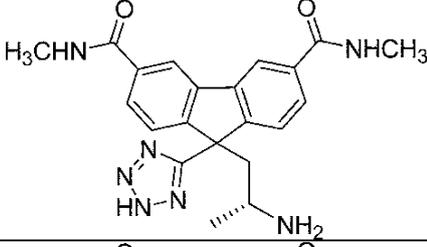
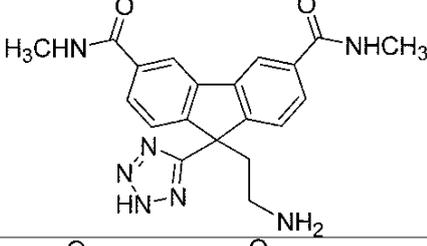
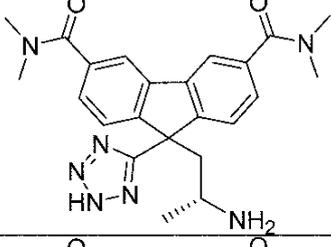
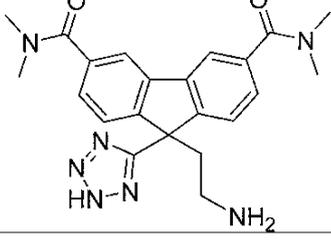
【 0 6 6 0 】

10

30

【表 3 1】

製造例	スルファミダート	アミン	標記化合物
1352	21	NH <sub>3</sub>	
1353	24	NH <sub>3</sub>	

1354	22	NH <sub>3</sub>		
1355	21	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		10
1356	24	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		20
1357	22	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		30
1358	24	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		40
1359	22	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH		

【 0 6 6 1 】

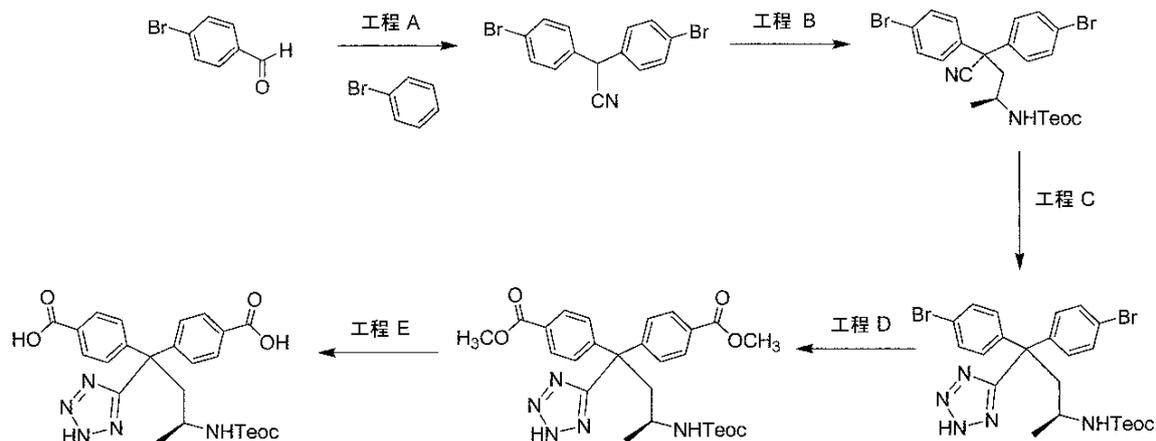
実施例 1 3 6 0 ~ 1 3 9 9 は故意に除外した。

【 0 6 6 2 】

製造例 1 4 0 0

【 0 6 6 3 】

## 【化164】



10

## 【0664】

## 工程 A

エーテルに溶解した市販の4-ブロモベンズアルデヒドを0 にてKCN及び濃HClで少量ずつ2時間かけて処理し、反応物の温度を10 未満に維持し、続いて添加完了後1時間攪拌し、その間温度を15 に上げ、次いで得られた2相系を濾別し、エーテルで洗淨し、合わせた有機溶液を分離すると、飽和二硫化ナトリウム水溶液で洗淨し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した後で、中間体を得ることができる。残渣をベンゼンで希釈し、この混合物を濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>に1時間かけてゆっくりと加え、それを添加の完了まで氷浴中で15 未満の温度にて攪拌下で維持し、続いてさらに1時間攪拌し、混合物を室温に温めると、反応混合物を氷上に注ぎ、混合物をベンゼンで抽出した後で、標記化合物を得ることができる。

20

## 【0665】

## 工程 B

製造例61工程Aに記載のように、上記工程Aからの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

30

## 【0666】

## 工程 C

製造例61工程Bに記載のように、上記工程Bからの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0667】

## 工程 D

製造例59工程D、工程E及び工程Fに記載のように、上記工程Cからの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0668】

## 工程 E

製造例61工程Cに記載のように、上記工程Dからの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

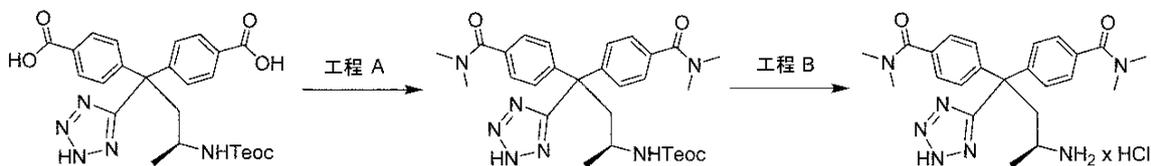
40

## 【0669】

## 製造例1401

## 【0670】

## 【化165】



50

## 【 0 6 7 1 】

## 工程 A

製造例 7 1 工程 A に記載のように、製造例 1 4 0 0 からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 6 7 2 】

## 工程 B

製造例 7 1 工程 B に記載のように、上記工程 A からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

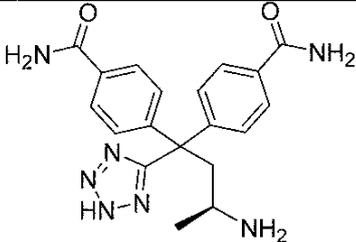
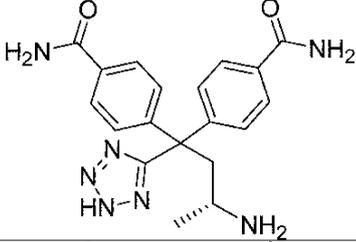
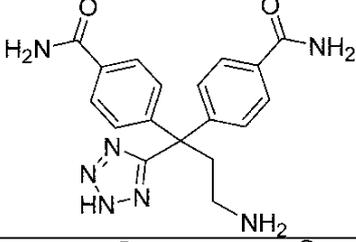
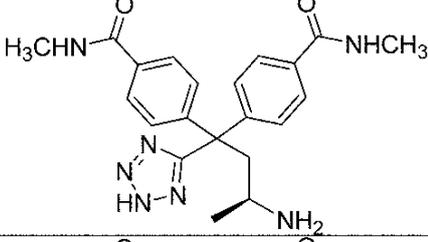
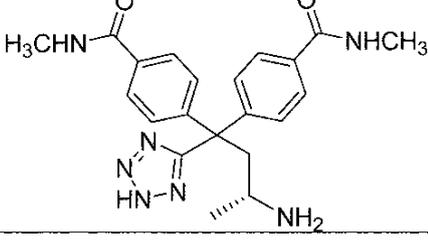
## 【 0 6 7 3 】

## 製造例 1 4 0 2 ~ 1 4 0 9

工程 B にてスルファミダート類を使用する以外は、製造例 1 4 0 0 に記載の手順と同様の手順に従い、製造例 1 4 0 1 に従って得られた生成物を下記表の示されたアミンで処理すると、所望の標記化合物を H C l 塩として得ることができる。

## 【 0 6 7 4 】

## 【表 3 2】

製造例	スルファミダート	アミン	標記化合物
1402	21	NH <sub>3</sub>	
1403	24	NH <sub>3</sub>	
1404	22	NH <sub>3</sub>	
1405	21	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
1406	24	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

10

20

30

40

1407	22	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
1408	24	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	
1409	22	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	

10

20

【0675】

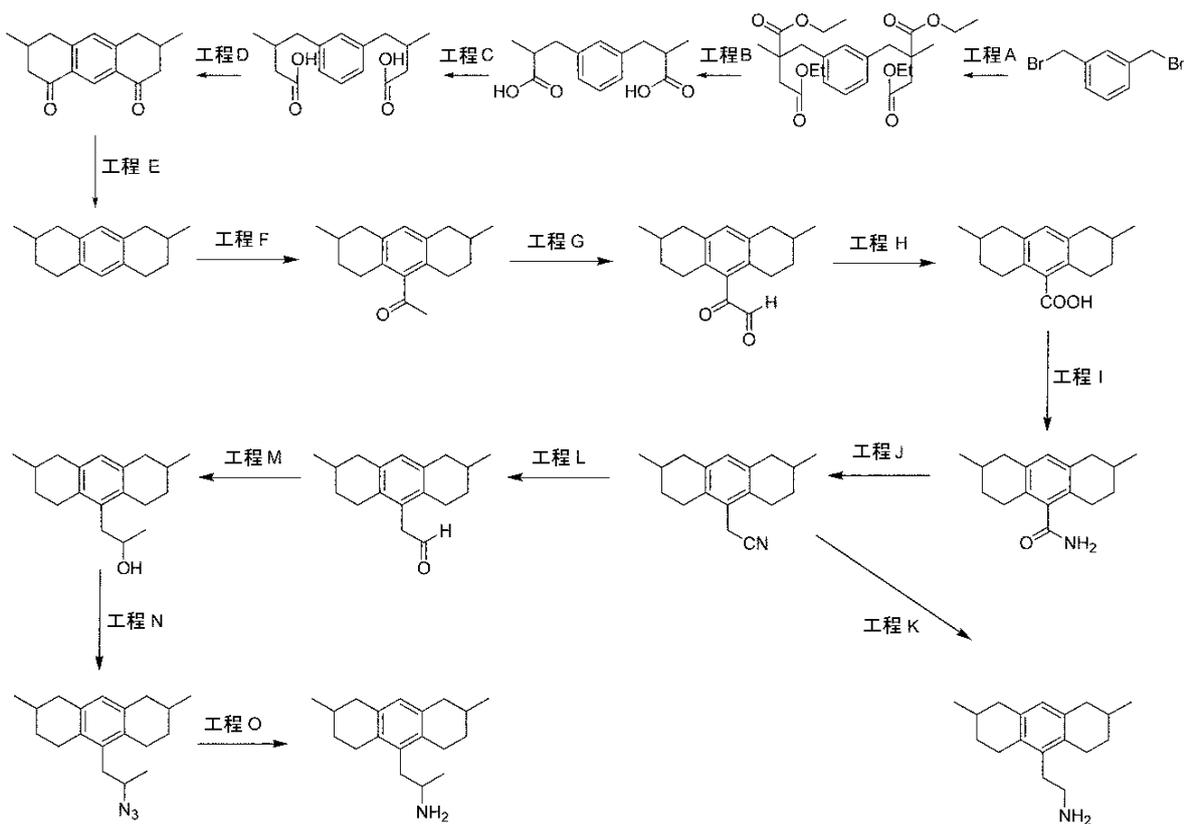
実施例1410～1449は故意に除外した。

【0676】

製造例1450

【0677】

【化166】



【0678】

工程A

50

市販のジエチルメチルマロン酸をEtOH中のナトリウムエトキシドの溶液に加え、次にベンゼン中の、  
-ジブromo-m-キシレンの溶液を上記の溶液に加え、混合物を1時間還流下沸騰させると、蒸留し及び結晶化の後で、標記化合物を得ることができる

【0679】

#### 工程 B

上記工程 A からの標記化合物をエタノール性カリウムヒドロキシド水溶液で処理すると、粗テトラカルボン酸を得ることができる。粗テトラカルボン酸を210 で脱炭酸反応に付すと、標記化合物を得ることができる。

【0680】

#### 工程 C

上記工程 B からの標記化合物をベンゼン中の塩化チオニルでそのビス-酸クロリドに変換し、ビス-酸クロリドをエーテル中のジアゾメタンの溶液で処理すると、12時間後、溶媒を蒸発して、ジアゾケトン中間体を得ることができる。ジアゾケトン、180 に維持した油浴中でベンジルアルコール-  
-コリジン(1:1)で10分間処理すると、粗標記化合物を得ることができる。粗標記化合物をMeOH及びHClで処理すると、ジメチルエステルを得ることができる。ジメチルエステルをEtOH中のKOHで処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0681】

#### 工程 D

上記工程 C からの標記化合物をベンゼン中の五塩化リンで1時間処理し、混合物を蒸気浴で5分間温めると、粗ビス-酸クロリドを得ることができる。ビス-酸クロリドをニトロベンゼンに溶解し、ニトロベンゼン中の塩化アルミニウムの溶液を0 で加え、次に混合物を室温で6時間放置すると、蒸気蒸留によりニトロベンゼンを除去し、残渣をEtOHで結晶化した後で、標記化合物を得ることができる。

【0682】

#### 工程 E

上記工程 D からの標記化合物をジエチレングリコール中のヒドラジン水和物及びカリウムヒドロキシドで180 にて4時間処理し、続いてアルミナのクロマトグラフィーより精製すると、標記化合物を得ることができる。

【0683】

#### 工程 F

工程 E からの標記化合物を、化合物をテトラクロロエタン中の試薬に低温で加えることにより塩化アルミニウムの10当量で処理し、無水酢酸の2.0当量を混合物に滴下し、氷及び塩酸の上に注ぎ、適切な溶媒で抽出し、水で洗浄し、蒸発し、メタノールから再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

【0684】

#### 工程 G

上記工程 F からの標記化合物を水及びジオキサン中の二酸化セレンで処理し、4時間還流し、続いて沈澱したセレンを除去すると、再結晶化の後で、標記化合物を得ることができる。

【0685】

#### 工程 H

上記工程 G からの標記化合物を過酸化水素で処理し、エタノール中の10%NaOHを80 で滴下し、続いて水で希釈し、ノーライトで処理し、濾過し、HClで酸性化すると、再結晶化の後で、標記化合物を得ることができる。

【0686】

#### 工程 I

製造例70工程Aに記載のように、上記工程 H からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0687】

10

20

30

40

50

工程 J

製造例 9 3 工程 C に記載のように、上記工程 I からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 6 8 8 】

工程 K

製造例 1 3 工程 B に記載のように、上記工程 J からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 6 8 9 】

工程 L

上記工程 K からの標記化合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のジイソブチルアルミニウムヒドリドで - 7 8 にて処理し、10%  $\text{AcOH}$  水溶液を加え、エーテル：ヘキサンで抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 6 9 0 】

工程 M

上記工程 L からの標記化合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  中の市販メチルマグネシウムブロミドの 1 . 2 当量で室温にて処理し、混合物を加熱還流し、氷及び半濃縮塩酸を加え、 $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 6 9 1 】

工程 N

上記工程 M からの標記化合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のメチルスルホニルクロリド及びトリエチルアミンで 0 にて処理し、蒸発し、水及び酢酸エチルを残渣に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、次に製造例 1 7 工程 C に記載のように得られた中間体を DMA 中の  $\text{NaN}_3$  で処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 6 9 2 】

工程 O

製造例 1 7 工程 D に記載のように、上記工程 N からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 6 9 3 】

製造例 1 4 5 1

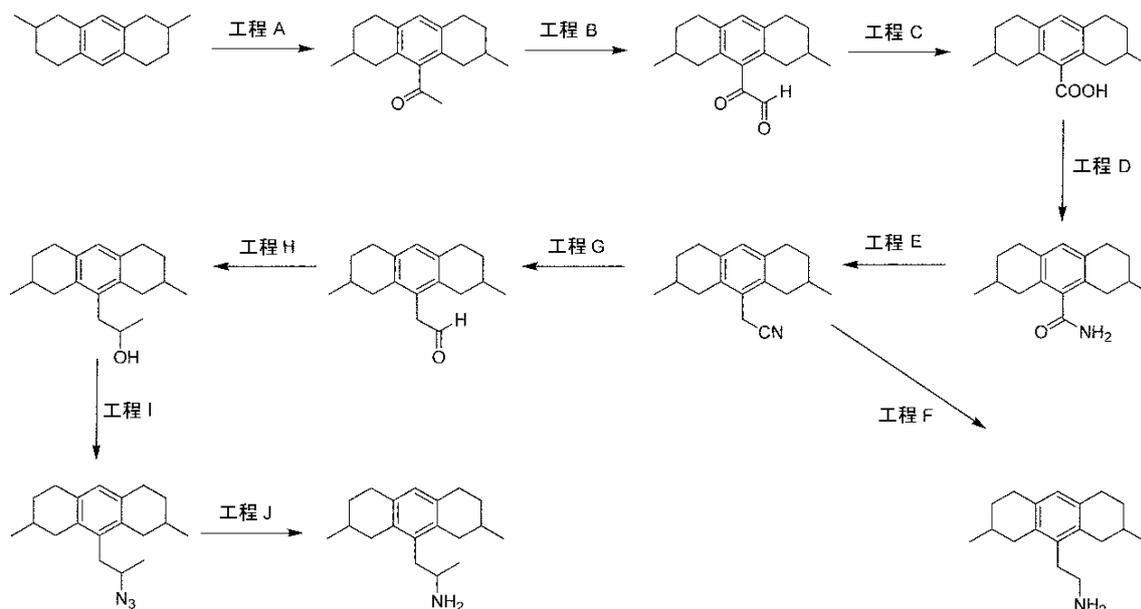
【 0 6 9 4 】

10

20

30

## 【化 1 6 7】



10

## 【 0 6 9 5】

工程 A

製造例 1 4 5 0 工程 E からの標記化合物を、化合物をテトラクロロエタン中の試薬に低温で加えることにより塩化アルミニウムの 1 0 当量で処理し、無水酢酸の 2 . 0 当量を混合物に滴下し、氷及び塩酸上に注ぎ、適切な溶媒で抽出し、水で洗浄し、蒸発し、メタノールから再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

20

## 【 0 6 9 6】

工程 B

上記工程 F からの標記化合物を水及びジオキサン中の二酸化セレンで処理し、4 時間還流し、続いて沈澱したセレンを除去すると、再結晶化の後で、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 6 9 7】

工程 C

上記工程 G からの標記化合物を過酸化水素で処理し、エタノール中の 1 0 % N a O H を 8 0 で滴下し、続いて水で希釈し、ノーライトで処理し、濾過し、H C l で酸性化すると、再結晶化の後で、標記化合物を得ることができる。

30

## 【 0 6 9 8】

工程 D

製造例 7 0 工程 A に記載のように、上記工程 H からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 6 9 9】

工程 E

製造例 9 3 工程 C に記載のように、上記工程 I からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

40

## 【 0 7 0 0】

工程 F

製造例 1 3 工程 B に記載のように、上記工程 J からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【 0 7 0 1】

工程 G

上記工程 K からの標記化合物を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中のジイソブチルアルミニウムヒドリドで - 7 8 にて処理し、1 0 % A c O H 水溶液を加え、エーテル：ヘキサンで抽出し、H <sub>2</sub>

50

O、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物を得ることができる。

【0702】

工程 H

上記工程 L からの標記化合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  中の市販のメチルマグネシウムブロミドの 1.2 当量で室温にて処理し、混合物を加熱還流し、氷及び半濃縮塩酸を加え、 $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、標記化合物を得ることができる。

10

【0703】

工程 I

上記工程 M からの標記化合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のメチルスルホニルクロリド及びトリエチルアミンで 0 にて処理し、蒸発し、水及び酢酸エチルを残渣に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、次に製造例 17 工程 C に記載のように得られた中間体を DMA 中の  $\text{NaN}_3$  で処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0704】

工程 J

製造例 17 工程 D に記載のように、上記工程 N からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

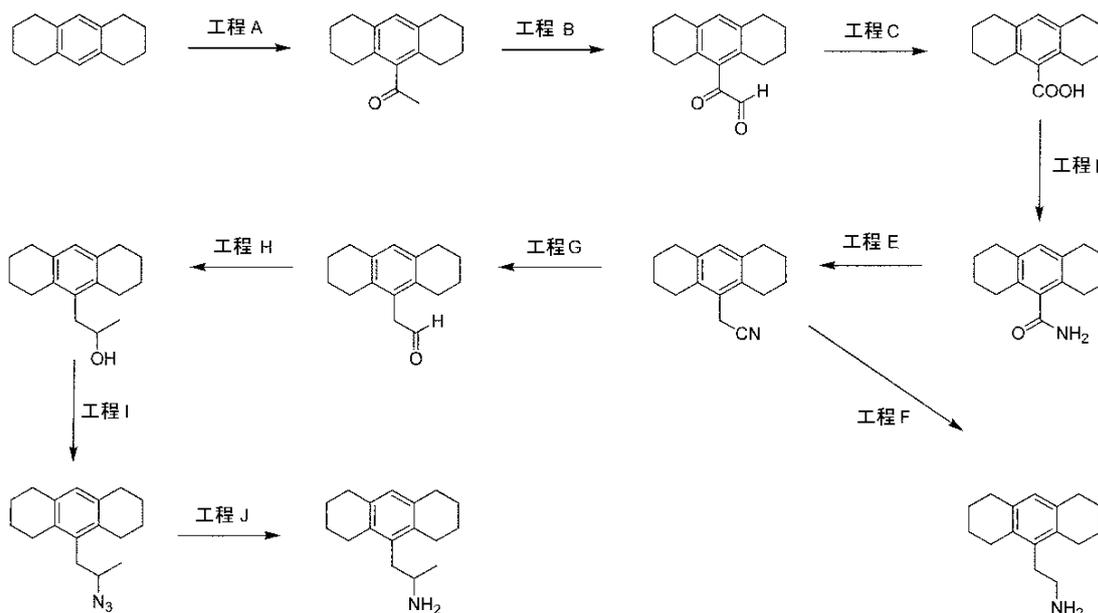
20

【0705】

製造例 1452

【0706】

【化 168】



30

40

【0707】

工程 A

市販の 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロ - アントラセンを、化合物をテトラクロロエタン中の試薬に低温で加えることにより塩化アルミニウムの 10 当量で処理し、無水酢酸の 2.0 当量を混合物に滴下し、氷及び塩酸上に注ぎ、適切な溶媒で抽出し、水で洗浄し、蒸発し、メタノールから再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

【0708】

50

工程 B

上記工程 A からの標記化合物を水及びジオキサン中の二酸化セレンで処理し、4 時間還流し、続いて沈澱したセレンを除去すると、再結晶化の後で、標記化合物を得ることができる。

【0709】

工程 C

上記工程 B からの標記化合物を過酸化水素で処理し、エタノール中の 10% NaOH を 80 で滴下し、続いて水で希釈し、ノーライトで処理し、濾過し、HCl で酸性化すると、再結晶化の後で、標記化合物を得ることができる。

【0710】

10

工程 D

製造例 70 工程 A に記載のように、上記工程 C からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0711】

工程 E

製造例 93 工程 C に記載のように、上記工程 D からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0712】

工程 F

製造例 13 工程 B に記載のように、上記工程 E からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0713】

20

工程 G

上記工程 F からの標記化合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のジイソブチルアルミニウムヒドリドで -78 にて処理し、10% AcOH 水溶液を加え、エーテル：ヘキサンで抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物を得ることができる。

【0714】

工程 H

上記工程 G からの標記化合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  中の市販のメチルマグネシウムブロミドの 1.2 当量で室温にて処理し、混合物を加熱還流し、氷及び半濃縮塩酸を加え、 $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、標記化合物を得ることができる。

【0715】

30

工程 I

上記工程 H からの標記化合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のメチルスルホニルクロリド及びトリエチルアミンで 0 にて処理し、蒸発し、水及び酢酸エチルを残渣に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、次に製造例 17 工程 C に記載のように得られた中間体を DMA 中の  $\text{NaN}_3$  で処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0716】

40

工程 J

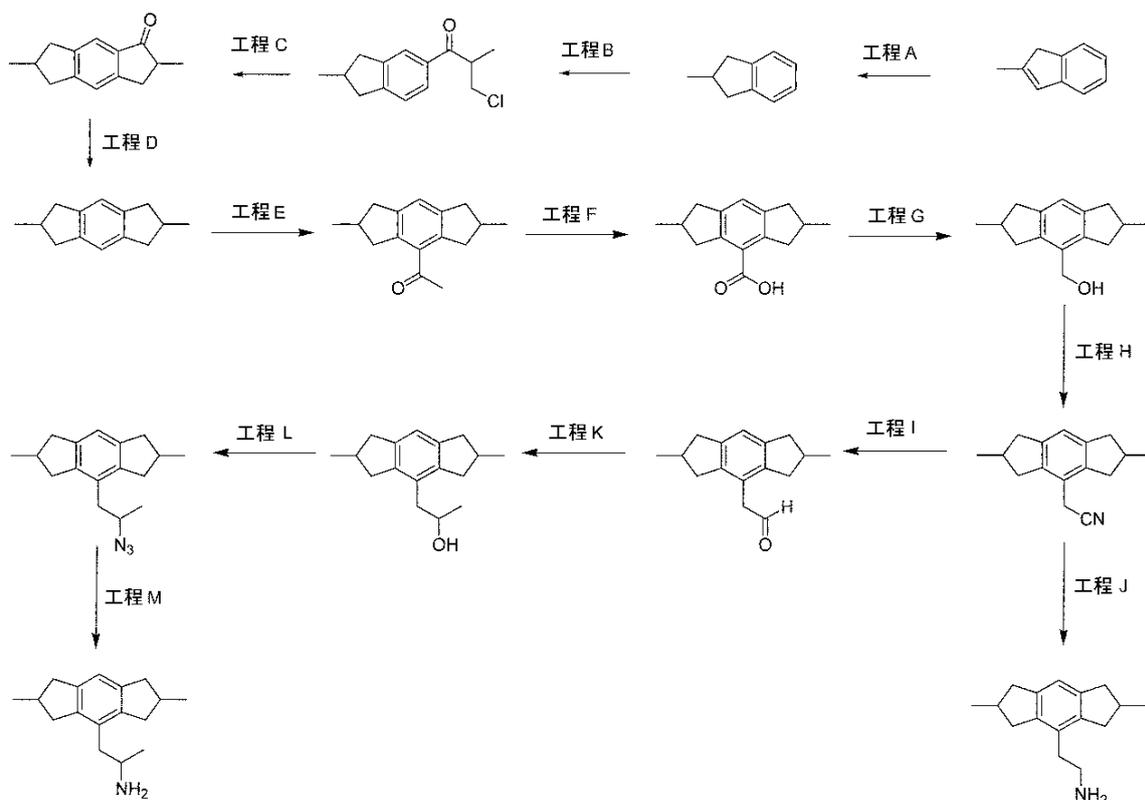
製造例 17 工程 D に記載のように、上記工程 I からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0717】

製造例 1453

【0718】

## 【化169】



10

20

## 【0719】

## 工程 A

市販の2-メチル-1H-インデンをテトラヒドロフラン中の酸化白金の0.01当量で処理し、20~30psiで10~15時間室温にて水素化し、混合物をセライトパッドで濾過し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0720】

## 工程 B

上記工程 A からの標記化合物をニトロメタン中の3-クロロ-2-メチル-塩化プロピオニルの1.0当量及び塩化アルミニウムの3.0当量で室温にて処理し、混合物を氷及び塩酸で分解し、水で希釈し、濾過し、固体をベンゼンに溶解し、希塩酸で洗浄し、蒸発し、Soxhlet抽出器で精製すると、標記化合物を得ることができる。

30

## 【0721】

## 工程 C

上記工程 B から標記化合物を、化合物を少しずつ酸に低温で加えることにより濃硫酸で処理し、蒸気浴で加熱し、氷の上に注ぎ、ベンゼン及び水で抽出し、蒸発し、減圧下で留出し、石油エーテルから再結晶化し、昇華すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0722】

## 工程 D

上記工程 C からの標記化合物をアマルガム化亜鉛、水、酢酸、トルエン、塩酸で処理し、有機層を分離し、蒸発し、減圧下で留出し、再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

40

## 【0723】

## 工程 E

工程 D からの標記化合物を、化合物をテトラクロロエタン中の試薬に低温で加えることにより塩化アルミニウムの1.0当量で処理し、無水酢酸の2.0当量を混合物に滴下し、氷及び塩酸上に注ぎ、適切な溶媒で抽出し、水で洗浄し、蒸発し、メタノールから再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

50

## 【0724】

工程 F

工程 E からの標記化合物を、メタノール中の漂白粉末から調製した次亜塩素酸カリウムの水溶液で処理し、濾過により形成された沈殿物を分離し、濾液を酸性化し、濾過により形成された沈殿物を分離し、メタノールから再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0725】

工程 G

製造例 70 工程 A に記載のように、上記工程 F からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

10

## 【0726】

工程 H

製造例 93 工程 C に記載のように、上記工程 G からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0727】

工程 I

上記工程 H からの標記化合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のジイソブチルアルミニウムヒドリドで -78 にて処理し、10%  $\text{AcOH}$  水溶液を加え、エーテル：ヘキサンで抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物を得ることができる。

20

## 【0728】

工程 J

製造例 13 工程 B に記載のように、上記工程 H からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0729】

工程 K

上記工程 I からの標記化合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  中の市販のメチルマグネシウムブロミドの 1.2 当量で室温にて処理し、混合物を加熱還流し、氷及び半濃縮塩酸を加え、 $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、標記化合物を得ることができる。

30

## 【0730】

工程 L

上記工程 K からの標記化合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のメチルスルホニルクロリド及びトリエチルアミンで 0 にて処理し、蒸発し、水及び酢酸エチルを残渣に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、次に製造例 17 工程 C に記載のように得られた中間体を DMA 中の  $\text{NaN}_3$  で処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0731】

40

工程 M

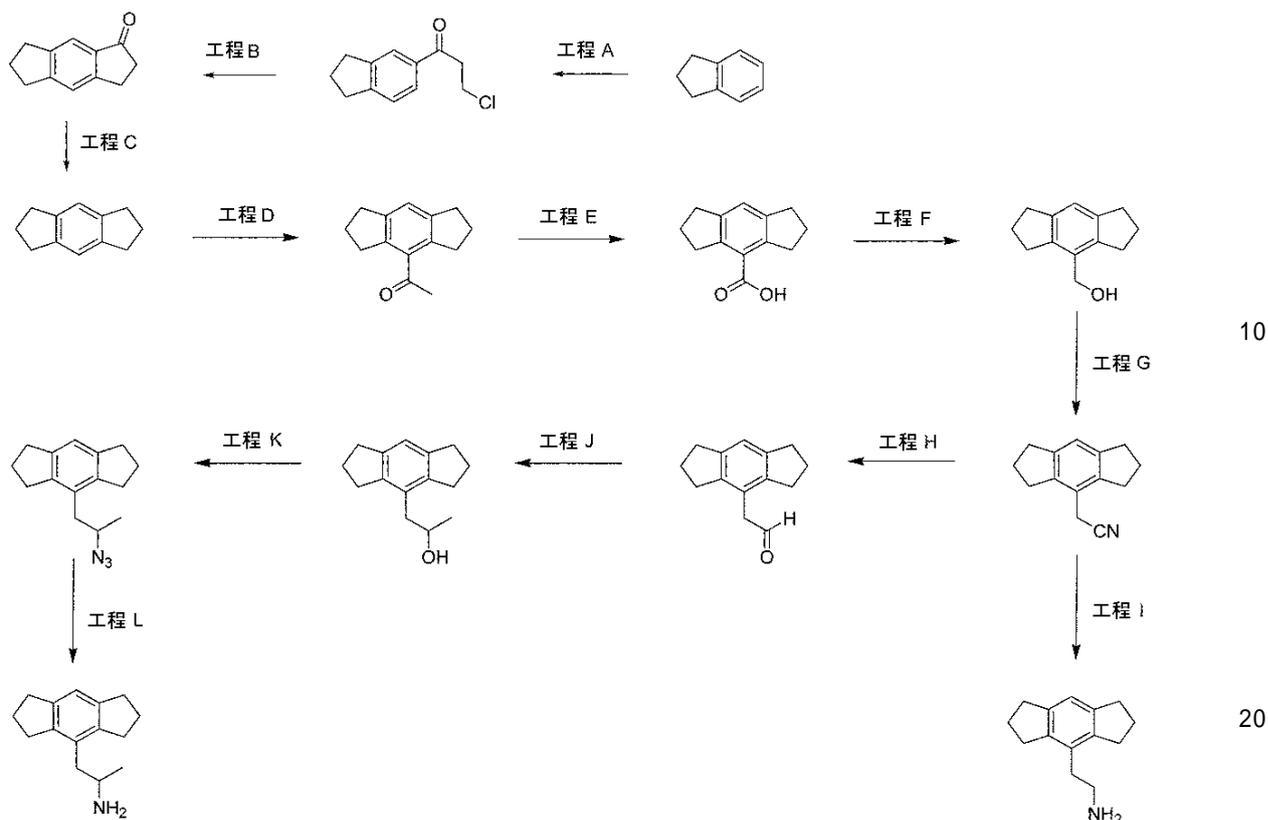
製造例 17 工程 D に記載のように、上記工程 L からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0732】

製造例 1454

## 【0733】

## 【化170】



## 【0734】

## 工程 A

市販のインダンにニトロメタン中の3-クロロ-塩化プロピオニルの1.0当量及び塩化アルミニウムの3.0当量で室温にて処理し、混合物を氷及び塩酸で分解し、水で希釈し、濾過し、固体をベンゼンに溶解し、希塩酸で洗浄し、蒸発し、Soxhlet抽出器で精製すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0735】

## 工程 B

上記工程 A から標記化合物を、化合物を少しずつ酸に低温で加えることにより濃硫酸で処理し、蒸気浴で加熱し、氷の上に注ぎ、ベンゼン及び水で抽出し、蒸発し、減圧下で留出し、石油エーテルから再結晶化し、昇華すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0736】

## 工程 C

上記工程 B からの標記化合物をアマルガム化亜鉛、水、酢酸、トルエン、塩酸で処理し、有機層を分離し、蒸発し、減圧下で留出し、再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0737】

## 工程 D

工程 D からの標記化合物を、化合物をテトラクロロエタン中の試薬に低温で加えることにより塩化アルミニウムの1.0当量で処理し、無水酢酸の2.0当量を混合物に滴下し、氷及び塩酸上に注ぎ、適切な溶媒で抽出し、水で洗浄し、蒸発し、メタノールから再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0738】

## 工程 E

工程 D からの標記化合物を、メタノール中の漂白粉末から調製した次亜塩素酸カリウムの水溶液で処理し、濾過により形成された沈殿物を分離し、濾液を酸性化し、濾過により形成された沈殿物を分離し、メタノールから再結晶化すると、標記化合物を得ることがで

10

20

30

40

50

きる。

【0739】

工程 F

製造例 70 工程 A に記載のように、上記工程 E からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0740】

工程 G

製造例 98 工程 C に記載のように、上記工程 F からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0741】

工程 H

上記工程 G からの標記化合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のジイソブチルアルミニウムヒドリドで -78 にて処理し、10%  $\text{AcOH}$  水溶液を加え、エーテル：ヘキサンで抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物を得ることができる。

【0742】

工程 I

製造例 13 工程 B に記載のように、上記工程 G からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0743】

工程 J

上記工程 H からの標記化合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  中の市販のメチルマグネシウムブロミドの 1.2 当量で室温にて処理し、混合物を加熱還流し、氷及び半濃縮塩酸を加え、 $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、標記化合物を得ることができる。

【0744】

工程 K

上記工程 J からの標記化合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のメチルスルホニルクロリド及びトリethylアミンで 0 にて処理し、蒸発し、水及び酢酸エチルを残渣に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発し、次に製造例 17 工程 C に記載のように得られた中間体を DMA 中の  $\text{NaN}_3$  で処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0745】

工程 L

製造例 17 工程 D に記載のように、上記工程 K からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0746】

実施例 1455 ~ 1499 は故意に除外した。

【0747】

製造例 1500

【0748】

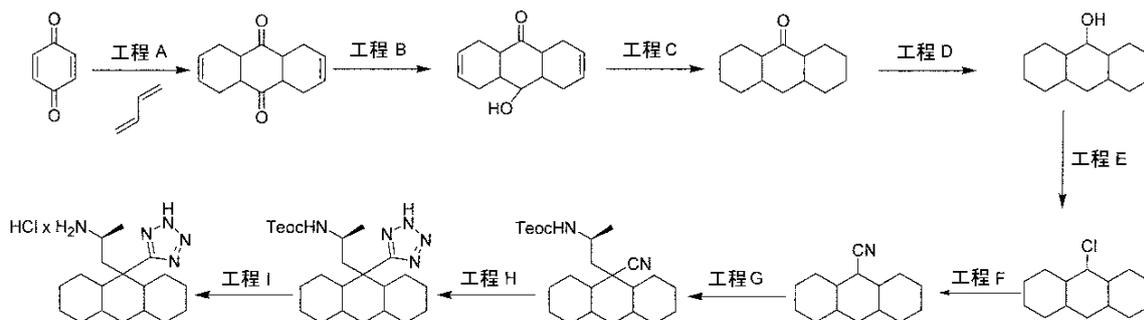
10

20

30

40

## 【化171】



10

## 【0749】

## 工程 A

市販の1,4-ベンゾキノンベンゼン中のブタ-1,3-ジエンでオートクレーブにおいて100℃にて処理し、沈殿物を分離し、メタノールで洗浄すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0750】

## 工程 B

上記工程 A からの標記化合物を THF 中の LiAlH<sub>4</sub> で室温にて15分間処理し、次に50分間加熱還流すると、溶媒を除去し、続いて水溶液処理及びカラムクロマトグラフィーの後に、標記化合物を得ることができる。

20

## 【0751】

## 工程 C

上記工程 B から標記化合物をピリジン中のメタンスルホニルクロリドで0℃にて24時間処理し、氷/水の混合物上に注ぎ、続いてベンゼンで抽出し、ついで有機相を水、5%冷硫酸、水、2%重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、最後に蒸発乾固すると、メタンスルホン酸中間体を得ることができる。メタンスルホン酸中間体を THF 中の LiAlH<sub>4</sub> で処理し、24時間加熱還流すると、溶媒を除去し、続いて水溶液処理すると、アルコール中間体を得ることができる。

## 【0752】

アルコール中間体をピリジン中の CrO<sub>3</sub> で40℃にて9時間処理し、水に注ぎ、続いて、CCl<sub>4</sub>で抽出し、次いで有機相を乾燥し、蒸発乾固し、つづいてカラムクロマトグラフィーに付し、結晶化すると、アルケン中間体を得ることができる。アルケン中間体をエタノール中の Pd/C で10 bar H<sub>2</sub>にて室温で処理し、粗生成物を反応混合物から分離し、次に得られた中間体を酢酸水溶液及び水中の CrO<sub>3</sub> で処理し、混合物を中和し、Et<sub>2</sub>Oで抽出し、THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から再結晶化すると、標記化合物を得ることができる。

30

## 【0753】

## 工程 D

製造例59工程 G に記載のように、上記工程 C からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

40

## 【0754】

## 工程 E

製造例59工程 H に記載のように、上記工程 D からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0755】

## 工程 F

工程 E からの標記化合物を90%エタノール中の NaCN で還流下にて処理し、水を加え、CHCl<sub>3</sub>で抽出し、有機層を5%硫酸、飽和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、留出すると、標記化合物を得ることができる。

## 【0756】

50

工程 G

製造例 6 1 工程 A に記載のように、上記工程 F からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 7 5 7 】

工程 H

製造例 6 1 工程 B に記載のように、上記工程 G からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 7 5 8 】

工程 I

製造例 7 0 工程 B に記載のように、上記工程 H からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

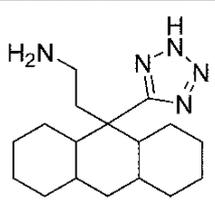
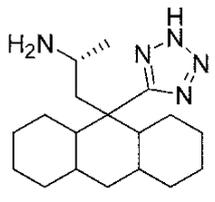
【 0 7 5 9 】

製造例 1 5 0 1 ~ 1 5 0 2

工程 G にてスルファミダート類を使用する以外は、製造例 1 5 0 0 に記載の手順と同様の手順に従うと、所望の標記化合物を H C l 塩として得ることができる。

【 0 7 6 0 】

【表 3 3】

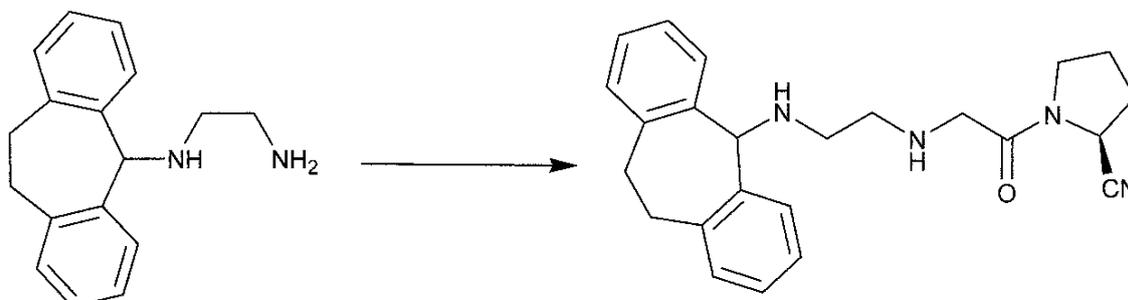
製造例	スルファミダート	標記化合物
1501	22	
1502	24	

【 0 7 6 1 】

実施例 1

【 0 7 6 2 】

【化 1 7 2】



【 0 7 6 3 】

製造例 5 からの標記化合物 ( 3 7 8 mg ) 及び  $K_2CO_3$  4 1 9 mg を、T H F 3 ml に懸濁し、0 に冷却した。T H F 1 ml 中の製造例 1 ( 1 0 9 mg ) の溶液をゆっくりと加え、反応混合物を 0 で 2 時間、次に室温で一晩攪拌した。混合物を E t O A c 3 0 ml 及び  $H_2O$  1 0 ml で希釈し、有機相を分離し、 $MgSO_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー (  $CH_2Cl_2 / MeOH$ 、4 : 1 ) により精製して、標記化

10

20

30

40

50

合物 ( 66 mg ; 39 % ;  $MH^+ = 389$  ) を得た。

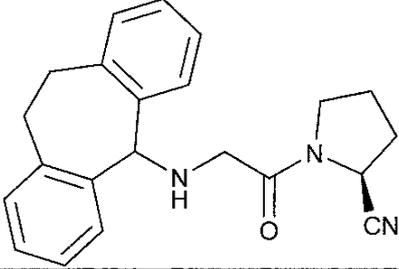
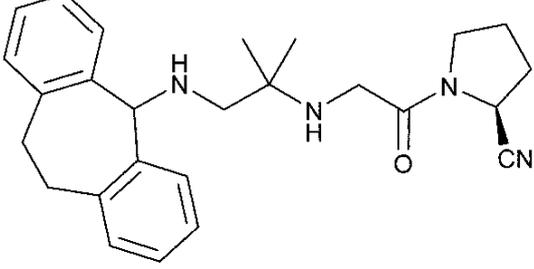
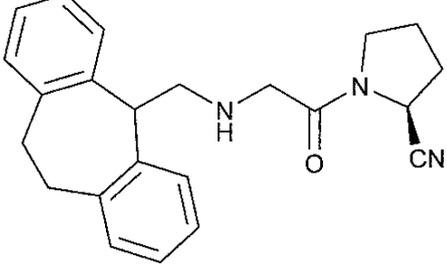
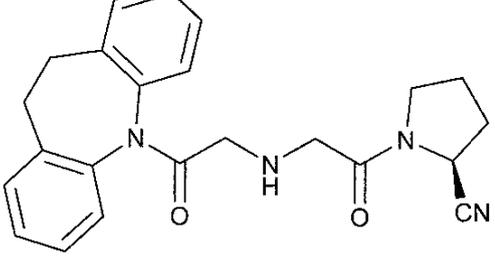
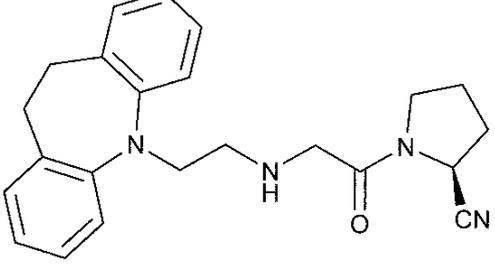
【 0764 】

実施例 2 ~ 14

下記表に示した製造例からの化合物を使用する以外は、実施例 1 に記載の手順と同様の手順に従って下記化合物を調製した。

【 0765 】

【表 3 4】

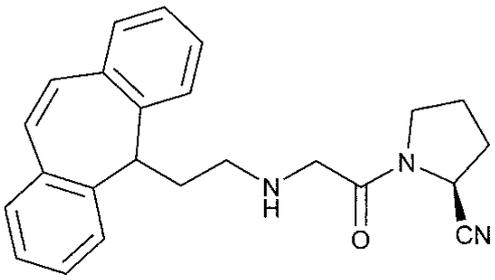
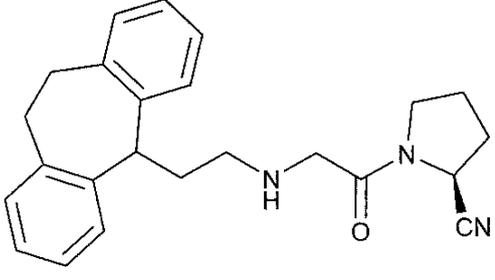
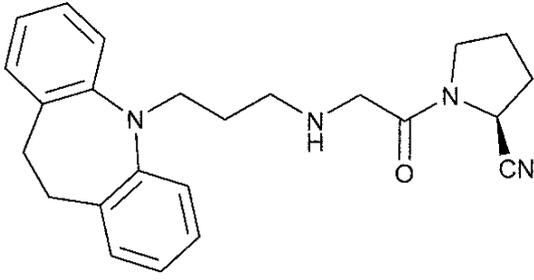
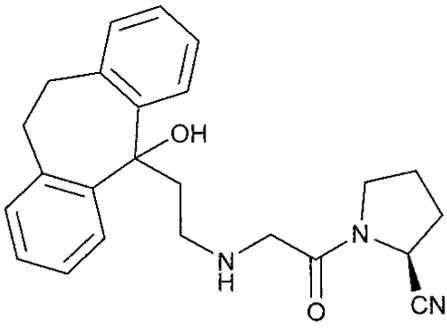
実施例	化合物製造例	化合物製造例	生成物	1. 収率 2. MH <sup>+</sup>
2	1	6		1. 17 % 2. 346
3	1	7		1. 8 % 2. 417
4	1	13		1. 19 % 2. 360
5	1	14 工程 B		1. 18 % 2. 389
6	1	14		1. 15 % 2. 375

10

20

30

40

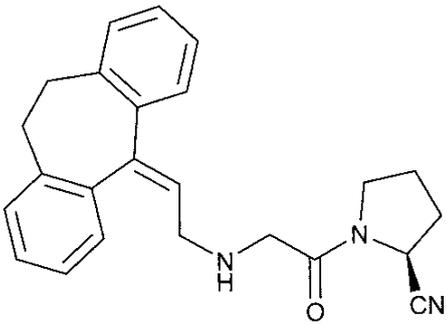
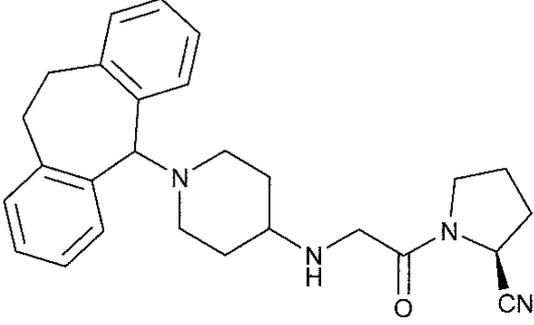
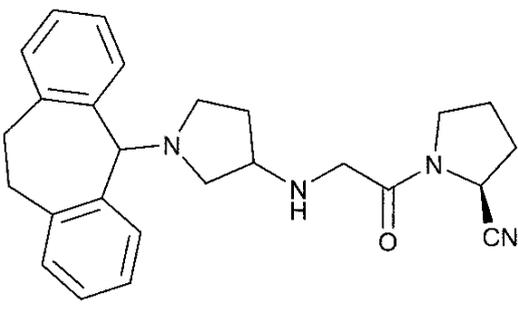
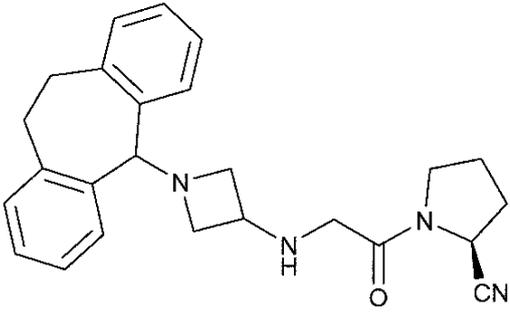
7	1	15 工程 C		1.8 % 2.372
8	1	15		1.8 % 2.374
9	1	16		1.16 % 2.389
10	1	17 工程 D		1.7 % 2.390

10

20

30

40

11	1	17		1.8 % 2.372
12	1	10		1.16 % 2.429
13	1	11		1.19 % 2.415
14	1	12		1.19 % 2.401

【 0 7 6 6 】

実施例 1 5

【 0 7 6 7 】

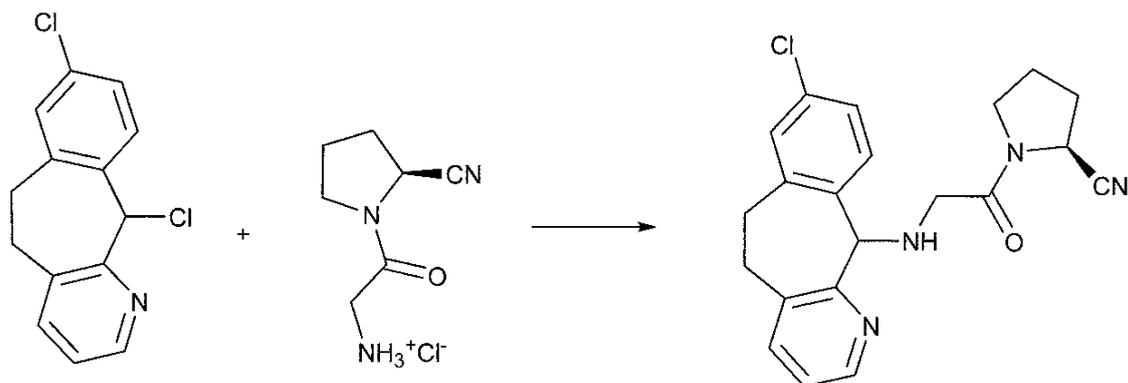
10

20

30

40

## 【化173】



10

## 【0768】

製造例3の標記化合物のアリコートを取り、溶媒を除去した。残渣(67mg)をDMF(2ml)及びトリエチルアミン(0.1ml)に溶解した。製造例90からの標記化合物(71mg)を加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を分取TLC(CHCl<sub>3</sub>/MeOH(+0.1%トリエチルアミン)、4:1)により精製して、標記化合物(12mg; 13%; H<sup>+</sup> = 381)を得た。

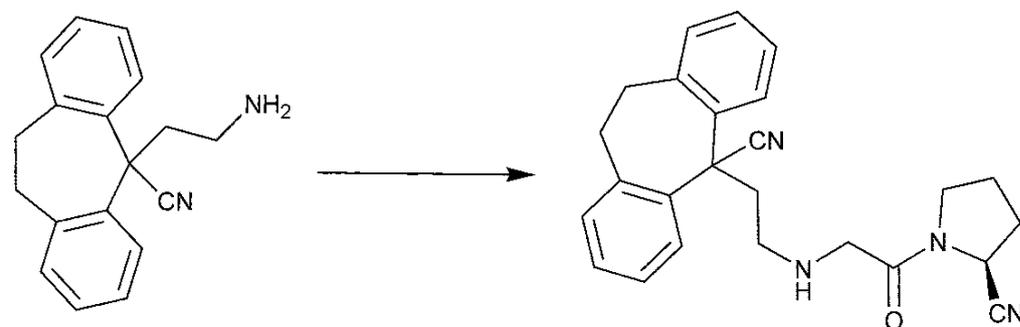
## 【0769】

## 実施例16

20

## 【0770】

## 【化174】



30

## 【0771】

製造例18工程Bからの標記化合物(100mg)及び製造例2からの標記化合物(68mg)を、EtOH 2ml及びH<sub>2</sub>O 1mlに溶解した。溶液のpHを0.1M HCl溶液を加えてpH約6に調整し、混合物を室温で10分間攪拌した。NaCNBH<sub>3</sub>(24mg)を添加した後、0.1M HClを加えてpHをpH約6に維持し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をEtOAc 30ml及び飽和NaHCO<sub>3</sub>/ブライン(1:1)15mlで希釈し、有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残渣を分取TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH、95:5)により精製して、標記化合物(25.9mg; 17%; MH<sup>+</sup> = 399)を得た。

40

## 【0772】

## 実施例17~47

下記表に示された製造例からの化合物を使用する以外は、実施例16に記載の同様の手順に従って、EtOH/H<sub>2</sub>Oの混合物又はMeOH/H<sub>2</sub>Oの混合物にアミンを溶解し、0.1M HCl、3M NaOAc又は1M NaOHのいずれかによりpHをpH約6~8に調整し、下記化合物を調製した。反応が24時間後HPLCによる判断で完了しなかった場合、製造例2又は89からの追加のアルデヒド及びNaCNBH<sub>3</sub>を加えて、反応をさらに1~3日間続けた。

## 【0773】

50

得られた生成物のために、下記の精製方法を用いた：

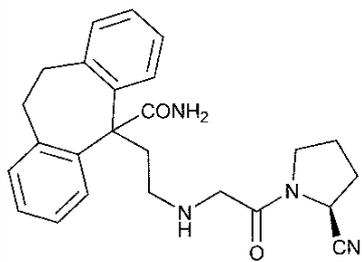
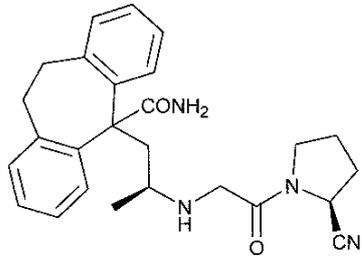
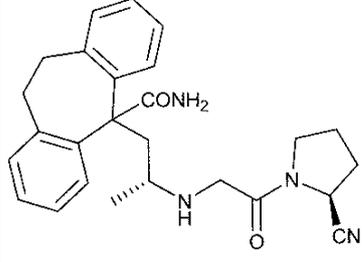
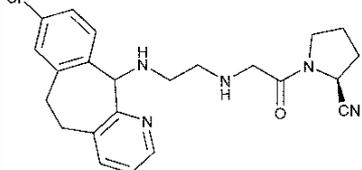
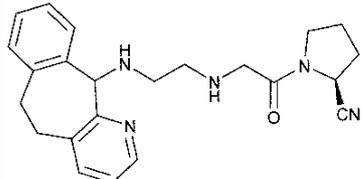
方法 A：  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH の混合物を用いるシリカのクロマトグラフィー；又は

方法 B： 生成物に 1 M HCl を加えて pH を 1 ~ 3 にして反応混合物を沈殿させ、沈殿物を MeOH で洗浄する；又は

方法 C： 反応混合物をその半分の容量に濃縮し、溶離剤としてアセトニトリル（溶媒 B；0.1% ギ酸）及び  $\text{H}_2\text{O}$ （溶媒 A；0.1% ギ酸）、ならびに適切な勾配、18 分間かけて 0% ~ 100% に傾斜する溶媒 B を用いる逆相 HPLC（21.5 × 250 mm、Phenomenex, Luna C-18（2）5  $\mu\text{M}$ ；流量 = 1.5 ml/min 又は 10 × 250 mm、Phenomenex, Luna C-18（2）5  $\mu\text{M}$ ；流量 = 3 ml/min）により粗生成物を精製した。

【0774】

【表 3 5】

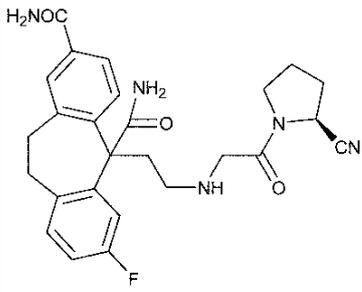
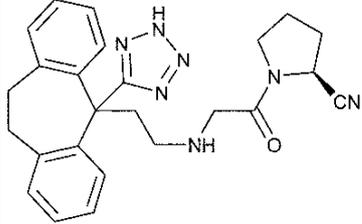
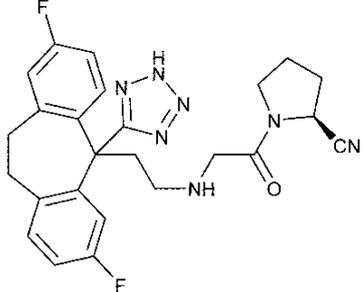
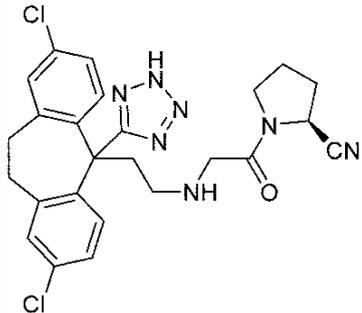
実施例	化合物製造例	化合物製造例	精製法	生成物	1. 収率 2. MH <sup>+</sup>
17	2	18	A		1. 17 % 2. 417
18	2	47	A		1. 41 % 2. 431
19	2	48	A		1. 18 % 2. 431
20	2	8	A		1. 25 % 2. 424
21	2	9	A		1. 18 % 2. 390

10

20

30

40

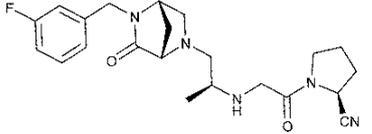
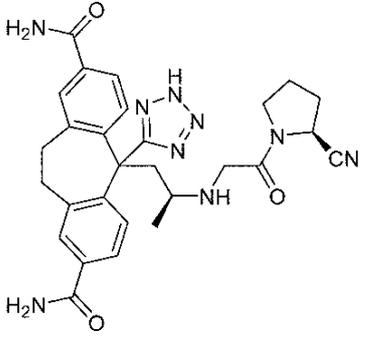
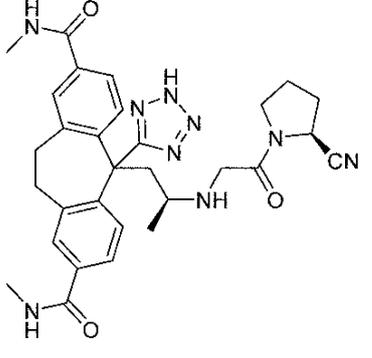
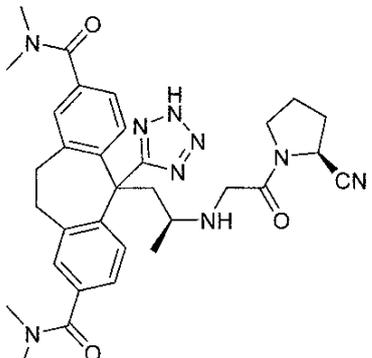
22	2	49	A		1.21 % 2.478
23	2	50	B		1.30 % 2.442
24	2	51	B		1.5 % 2.478
25	2	87	B		1.46 % 2.510

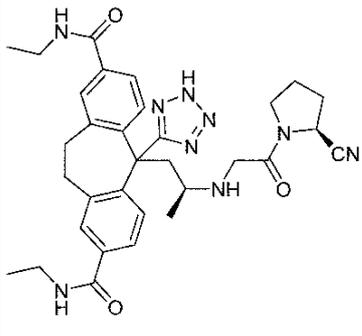
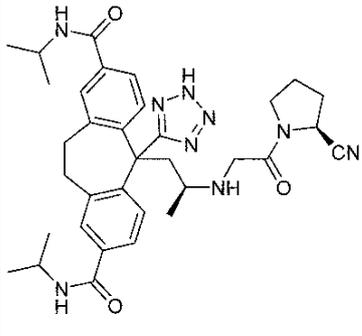
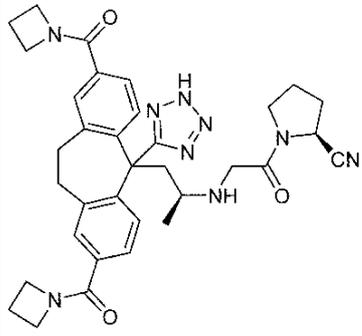
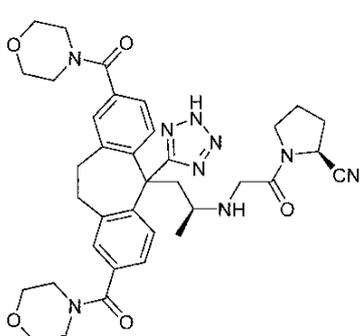
10

20

30

40

26	2	110	A		1.15 % 2.414	
27	2	70	C		1.36 % 2.542	10
28	2	72	C		1.14 % 2.570	20
29	2	71	C		1.38 % 2.598	30  40

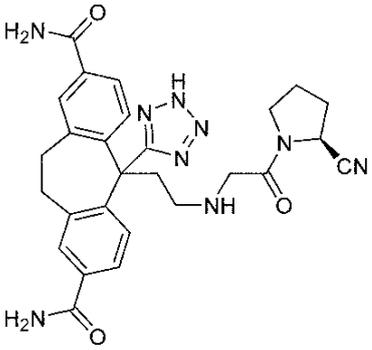
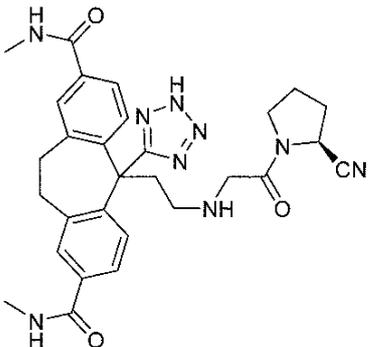
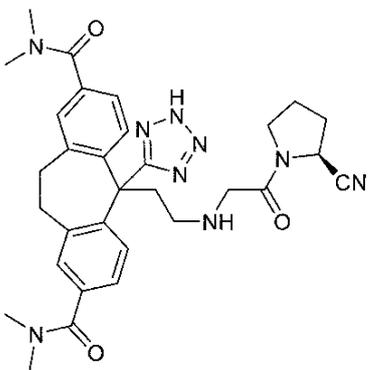
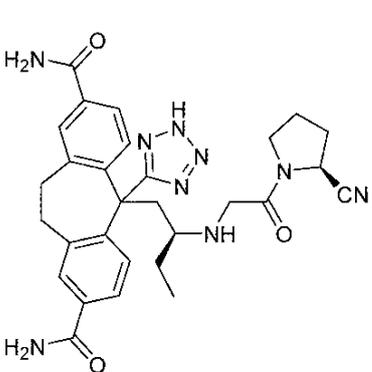
30	2	73	C		1.21 % 2.598
31	2	74	C		1.8 % 2.626
32	2	75	C		1.58 % 2.622
33	2	76	C		1.9 % 2.682

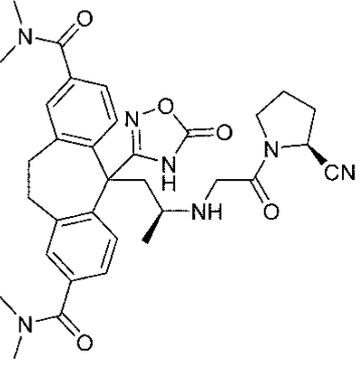
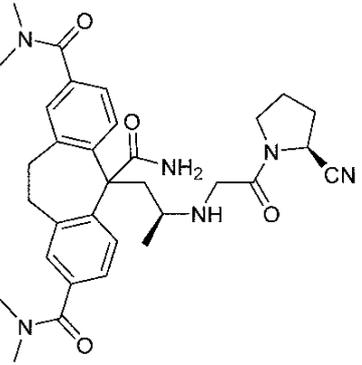
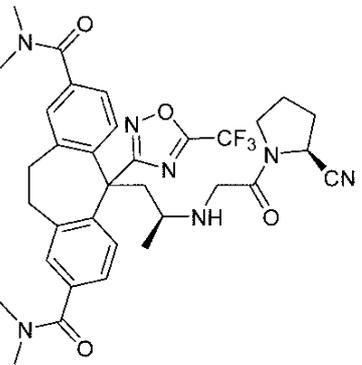
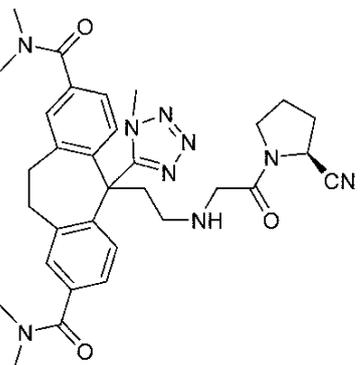
10

20

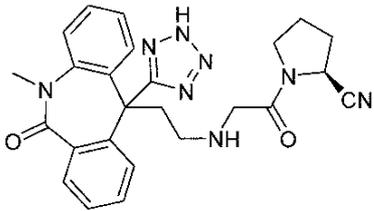
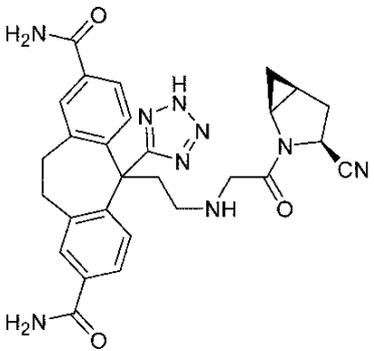
30

40

34	2	56	C		1.11 % 2.528	10
35	2	77	C		1.7 % 2.556	20
36	2	78	C		1.10 % 2.584	30
37	2	79	C		1.12 % 2.556	40

38	2	80	C		1.43 % 2.614	10
39	2	81	C		1.2 % 2.573	20
40	2	82	C		1.26 % 2.666	30
41	2	83	C		1.12 % 2.542	40

42	2	84	C		1.10 % 2.542	10
43	2	85	C		1.60 % 2.572	20
44	2	86	C		1.28 % 2.544	30
45	2	52	C		1.14 % 2.503	40

46	2	88	C		1.2 % 2.471
47	89	56	C		1.9 % 2.540

10

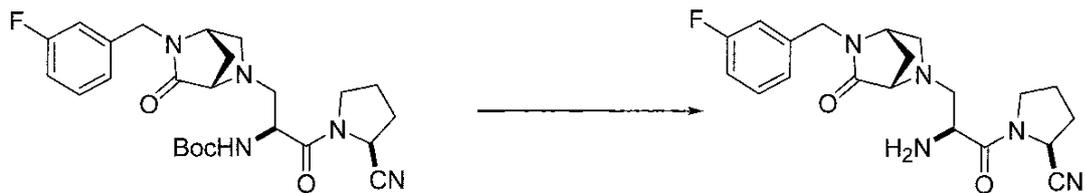
20

【 0 7 7 5 】

実施例 4 8

【 0 7 7 6 】

【 化 1 7 5 】



30

【 0 7 7 7 】

製造例 9 3 ( 1 6 mg ) からの標記化合物を、 $H_2O$  ( 3 ml ) とジオキサン ( 3 ml ) 中の 4 M HCl の溶液の混合物に溶解した。20 時間後、反応混合物をトルエンで希釈した。有機層を蒸発して、標記化合物 ( 1 4 mg ; 9 9 % ;  $MH^+ = 386$  ) を得た。

【 0 7 7 8 】

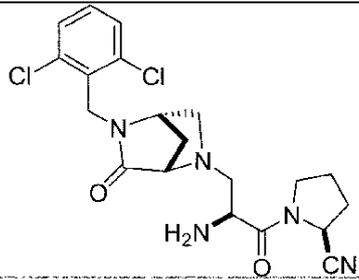
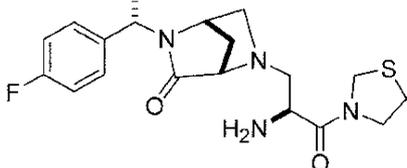
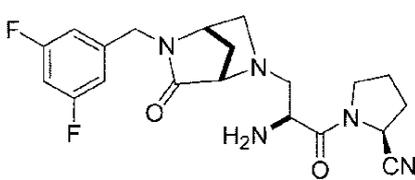
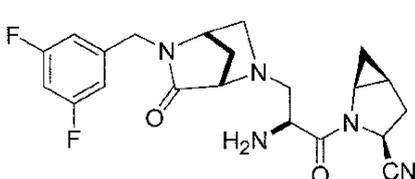
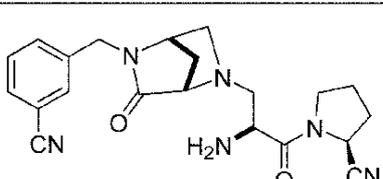
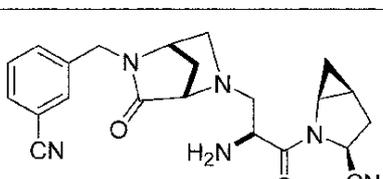
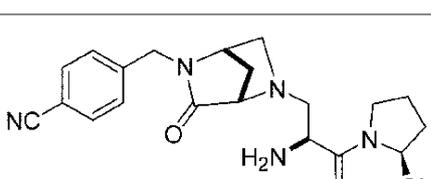
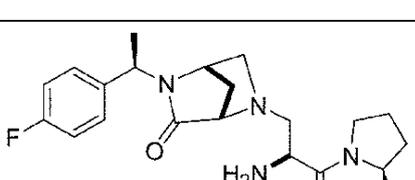
実施例 4 9 ~ 6 4

下記表に示した製造例からの化合物を使用する以外は、実施例 4 8 に記載の手順と同様の手順に従って下記化合物を調製した。

40

【 0 7 7 9 】

【表 3 6】

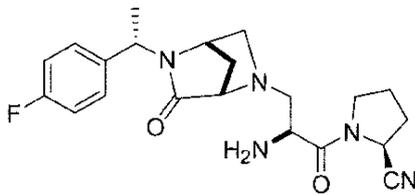
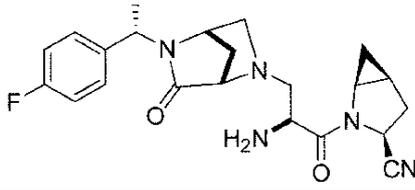
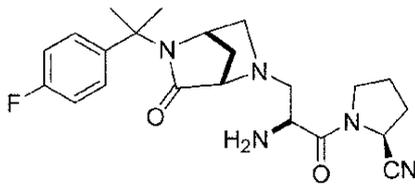
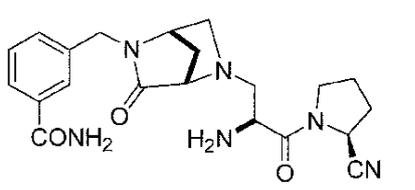
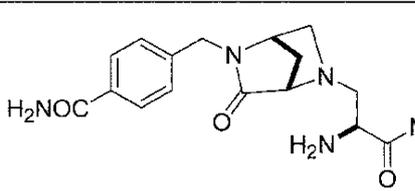
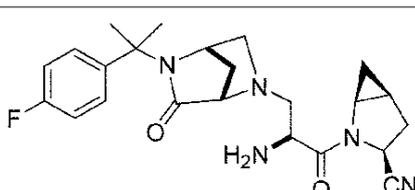
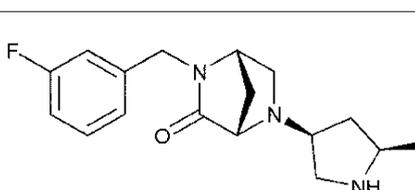
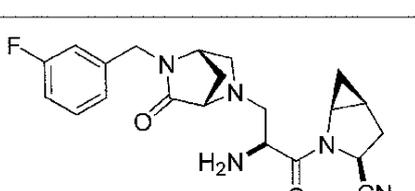
実施例	化合物製造例	生成物	1. 収率 2. MH <sup>+</sup>
49	95		1. 77 % 2. 436
50	96		1. 92 % 2. 393
51	97		1. 89 % 2. 404
52	98		1. 96 % 2. 416
53	99		1. 57 % 2. 393
54	100		1. 95 % 2. 404
55	101		1. 93 % 2. 393
56	102		1. 98 % 2. 400

10

20

30

40

57	108		1.96 % 2.400
58	103		1.95 % 2.412
59	104		1.95 % 2.414
60	105		1.92 % 2.411
61	106		1.95 % 2.411
62	107		1.81 % 2.426
63	109		1.85 % 2.412
64	94		1.95 % 2.398

10

20

30

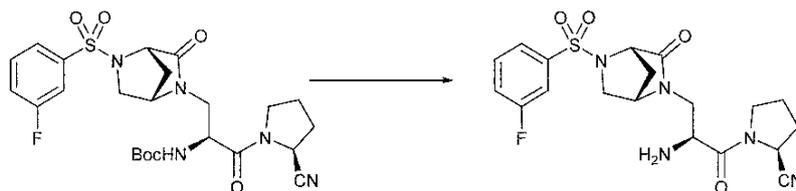
40

【 0 7 8 0 】

実施例 6 5

【 0 7 8 1 】

## 【化 1 7 6】



## 【0 7 8 2】

製造例 1 1 3 からの標記化合物 ( 1 3 mg ) を、実施例 4 7 に記載のようにジオキサン中の 4 M H C l で処理して、標記化合物 ( 1 1 . 2 mg、9 8 %、M H <sup>+</sup> = 4 3 6 ) を得た。

10

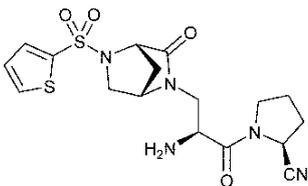
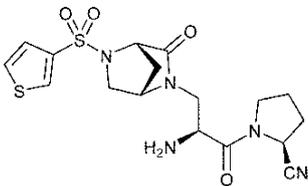
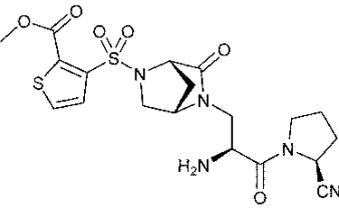
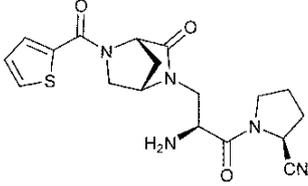
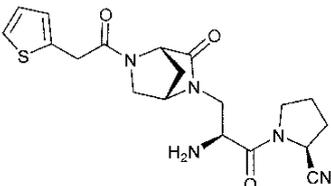
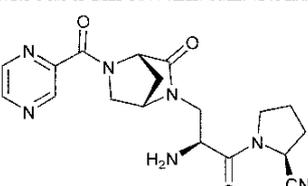
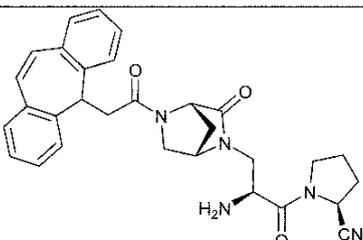
## 【0 7 8 3】

実施例 6 6 ~ 7 5

下記表に示した製造例からの化合物を使用する以外は、実施例 6 5 に記載の手順と同様の手順に従って下記化合物を調製した。

## 【0 7 8 4】

【表 3 7】

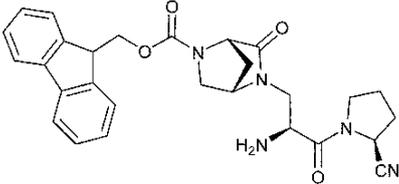
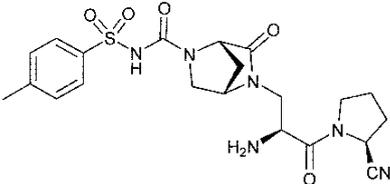
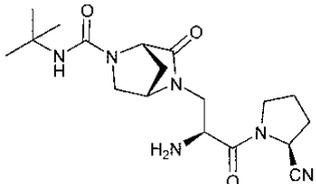
実施例	化合物 製造例	生成物	1. 収率 2. MH <sup>+</sup>
66	114		1. 100 2. 424
67	115		1. 33 2. 424
68	116		1. 40 2. 482
69	117		1. 85 2. 388
70	118		1. 96 2. 402
71	119		1. 84 2. 384
72	122		1. 30 2. 510

10

20

30

40

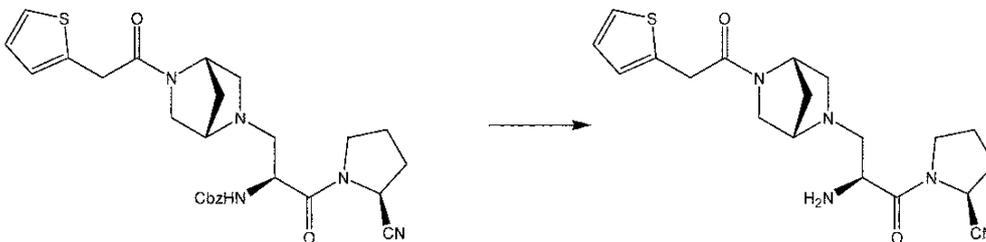
73	112 工程 D		1.50 2.500
74	121		1.97 2.475
75	120		1.100 2.377

【 0 7 8 5 】

実施例 76

【 0 7 8 6 】

【 化 1 7 7 】



【 0 7 8 7 】

製造例 1 2 3 からの標記化合物 ( 2 7 mg ) をジクロロメタン ( 2 ml ) に溶解し、ヨウ化トリメチルシリル ( 2 1 mg ) を加た。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を分取 T L C により精製して、所望の化合物 ( C H C l <sub>3</sub> / M e O H、4 mg、2 0 %、M H <sup>+</sup> = 3 8 8 ) を得た。

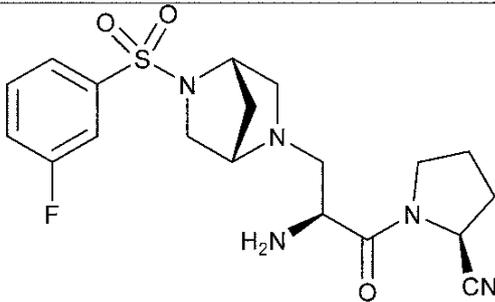
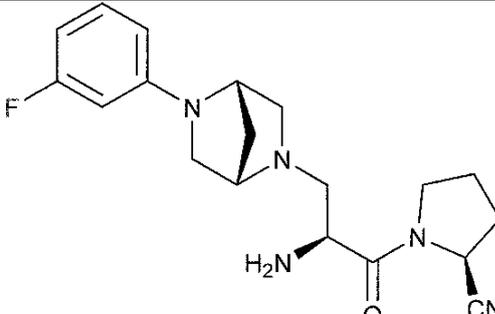
【 0 7 8 8 】

実施例 7 7 ~ 7 8

下記表に示した製造例からの化合物を使用する以外は、実施例 7 6 に記載の手順と同様の手順に従って下記化合物を調製した。

【 0 7 8 9 】

【表 3 8】

実施例	製造例	生成物	1. 収率 2. MH <sup>+</sup>
77	124		1. 10 % 2. 422
78	125		1. 11 % 2. 358

10

20

## 【 0 7 9 0 】

実施例 7 9 ~ 9 9 は故意に除外した。

## 【 0 7 9 1 】

## 実施例 1 0 0 ~ 1 8 4

製造例 7 1 及び実施例 2 8 又は 2 9 に概説した手順に従うが、下記表に示したアミン類、製造例からのカルボン酸類及びアルデヒド類を使用すると、記載の生成物を得ることができる。

## 【 0 7 9 2 】

30

【表 3 9】

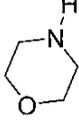
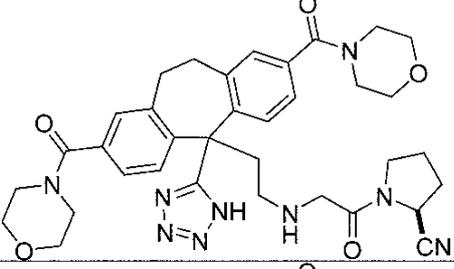
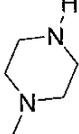
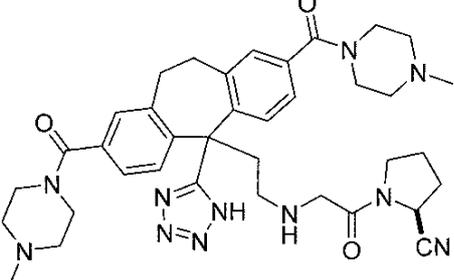
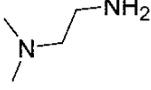
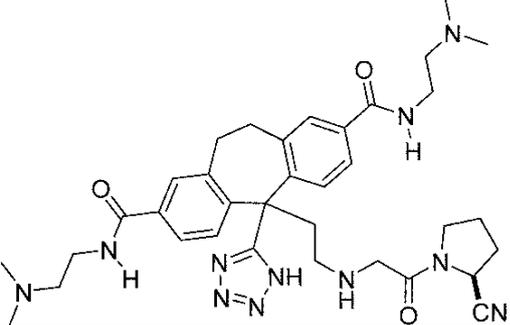
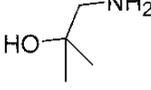
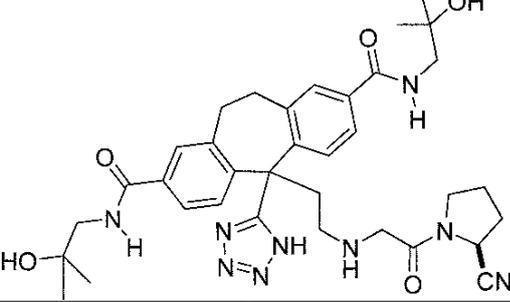
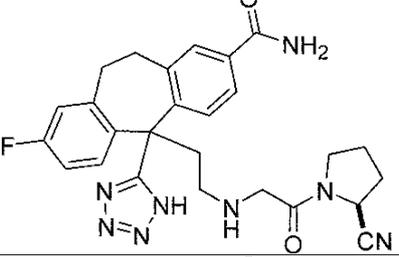
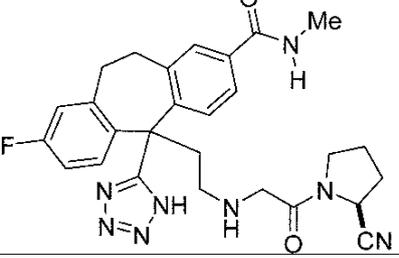
実施例 #	アミン	カルボン酸	アルデヒド	生成物
100		製造例 62	製造例 2	
101		製造例 62	製造例 2	
102		製造例 62	製造例 2	
103		製造例 62	製造例 2	
104		製造例 62	製造例 2	
105		製造例 62	製造例 2	

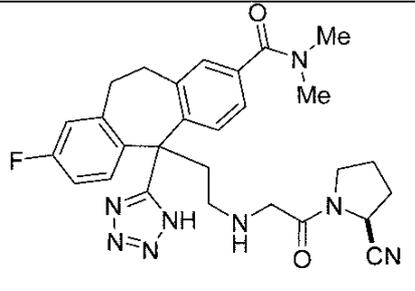
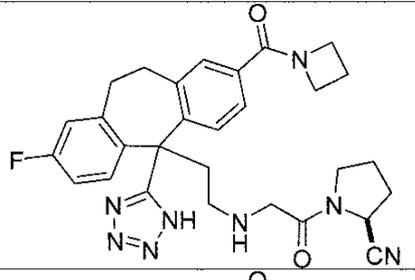
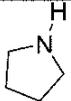
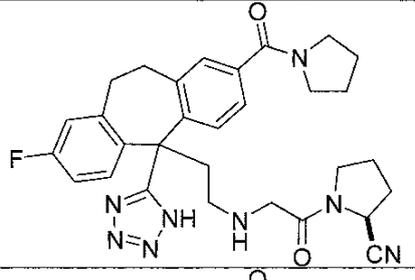
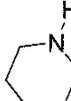
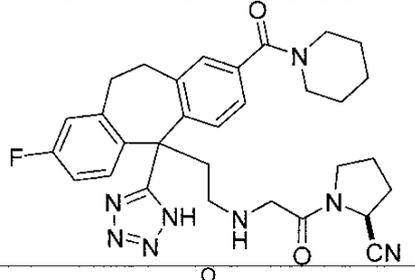
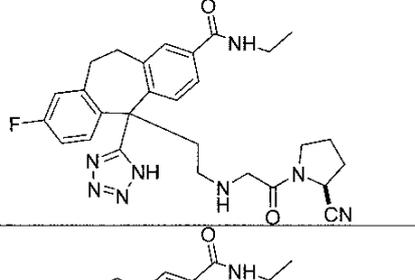
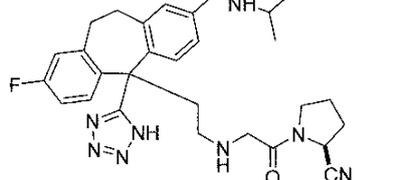
10

20

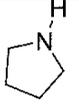
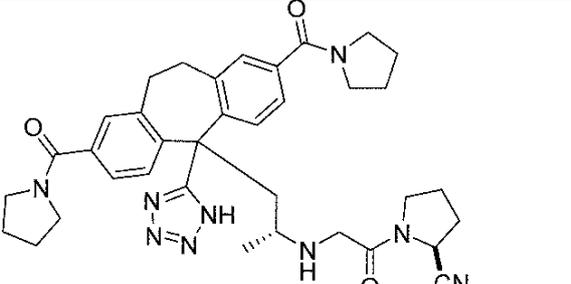
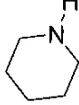
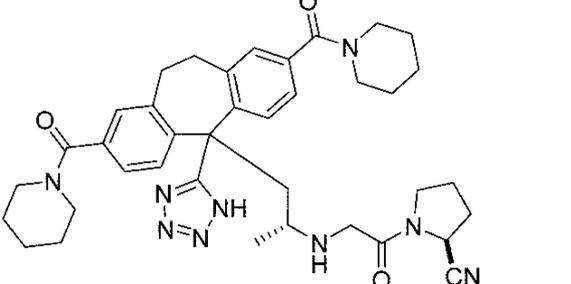
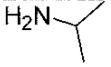
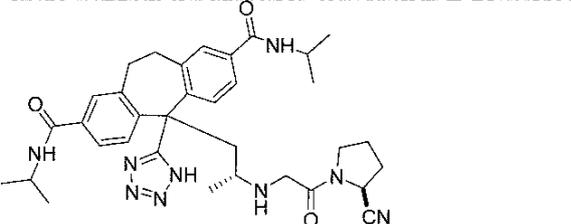
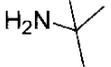
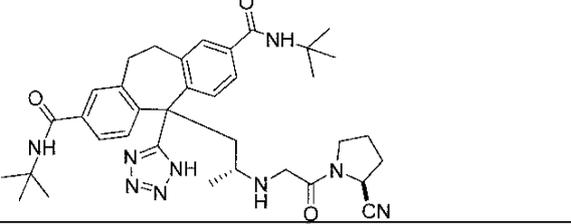
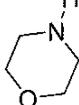
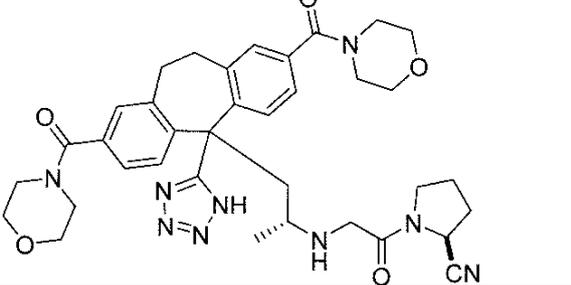
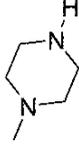
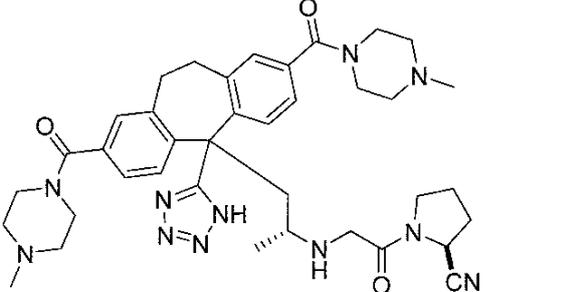
30

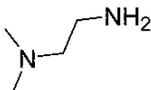
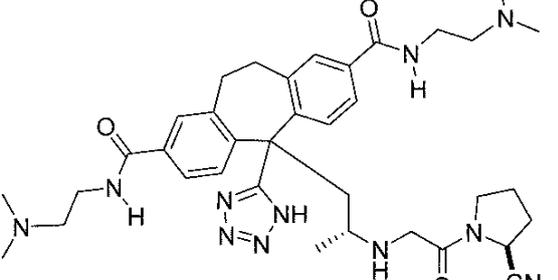
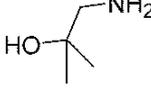
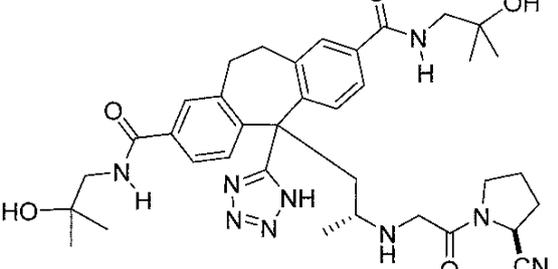
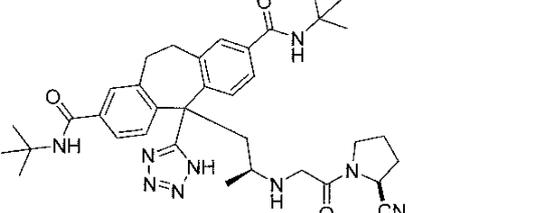
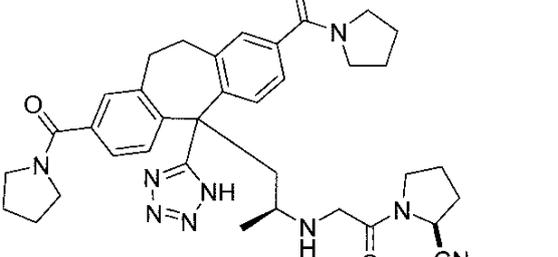
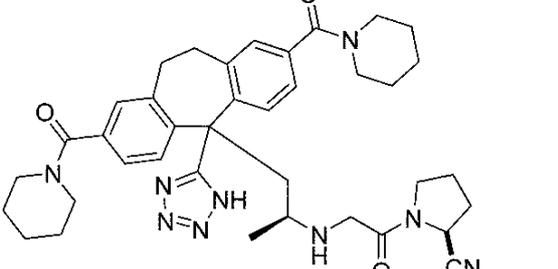
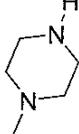
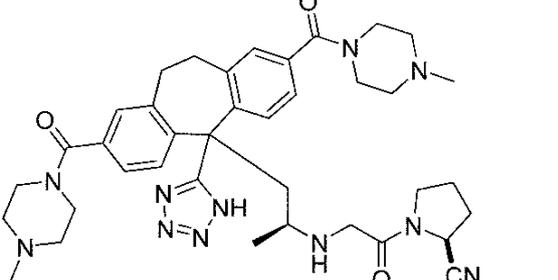
40

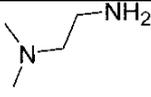
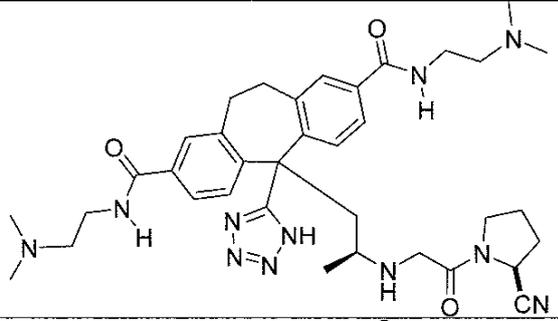
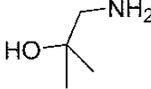
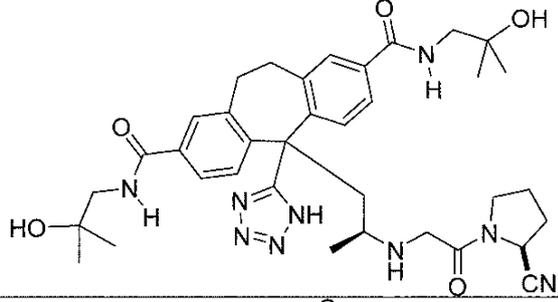
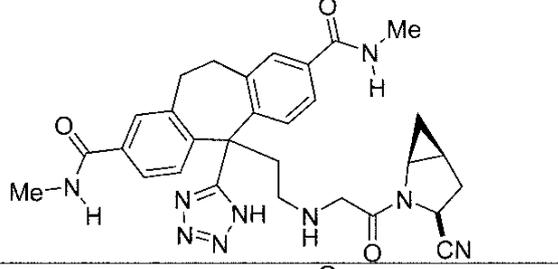
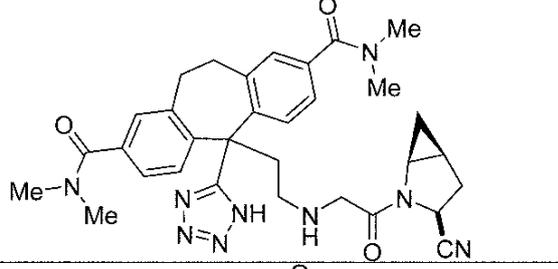
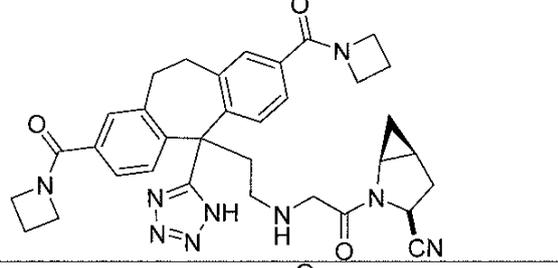
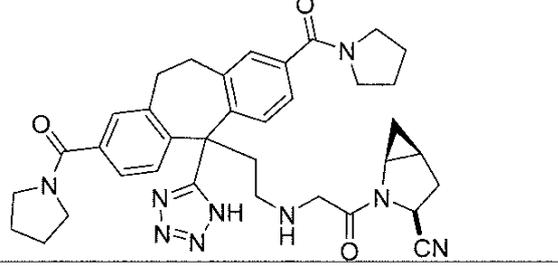
106		製造例 62	製造例 2		
107		製造例 62	製造例 2		10
108		製造例 62	製造例 2		20
109		製造例 62	製造例 2		30
110	NH <sub>3</sub>	製造例 55	製造例 2		
111	MeNH <sub>2</sub>	製造例 55	製造例 2		40

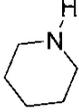
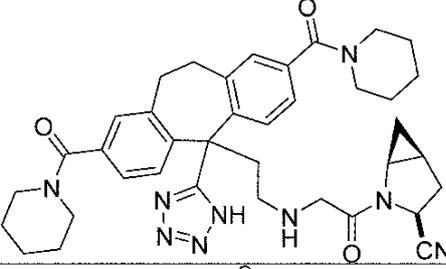
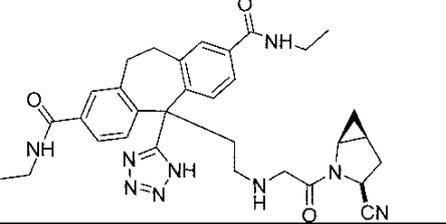
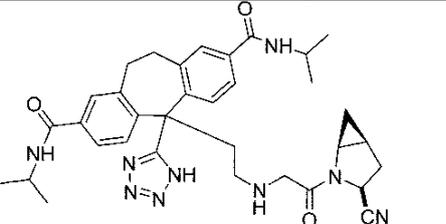
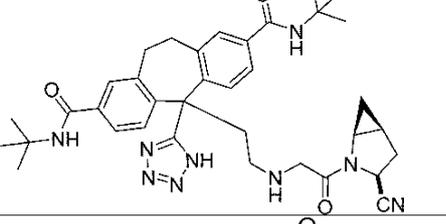
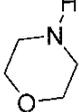
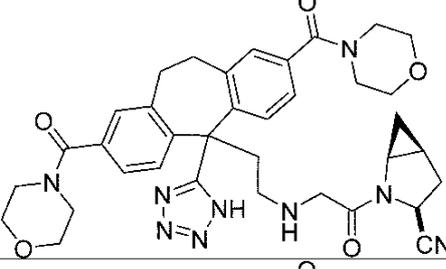
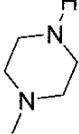
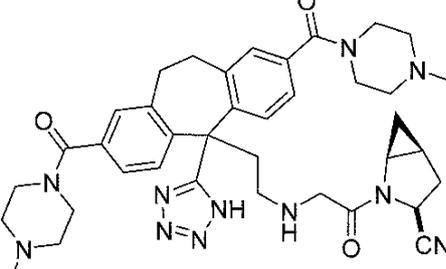
112	$(\text{Me})_2\text{NH}$	製造例 55	製造例 2		
113		製造例 55	製造例 2		10
114		製造例 55	製造例 2		20
115		製造例 55	製造例 2		
116	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	製造例 55	製造例 2		30
117	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	製造例 55	製造例 2		40

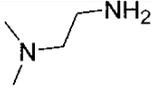
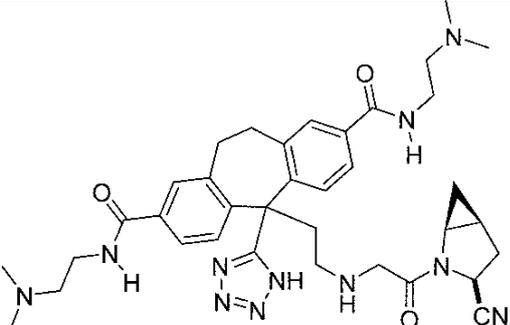
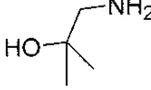
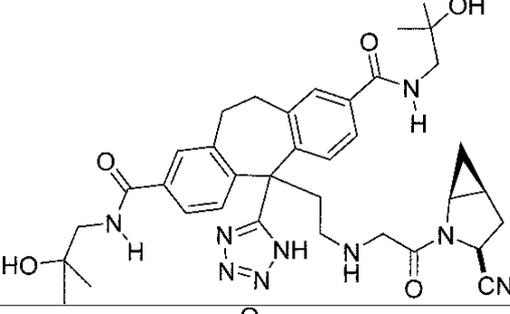
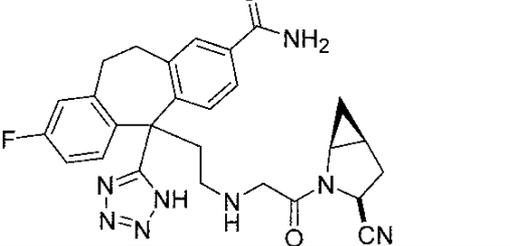
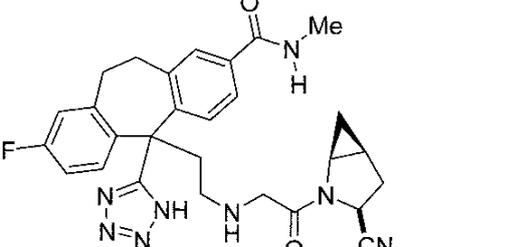
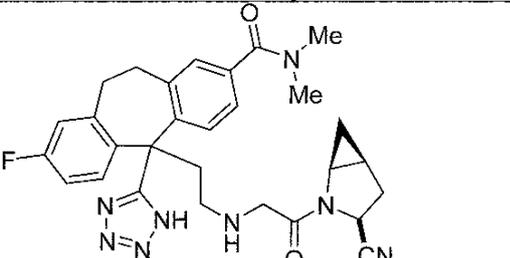
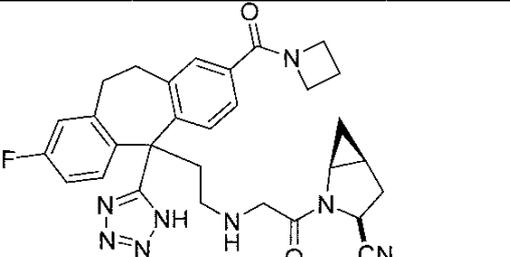
118		製造例 55	製造例 2		
119		製造例 55	製造例 2		10
120		製造例 55	製造例 2		20
121		製造例 55	製造例 2		
122		製造例 55	製造例 2		30
123		製造例 65	製造例 2		40

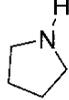
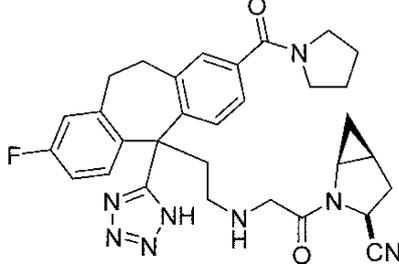
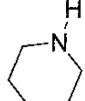
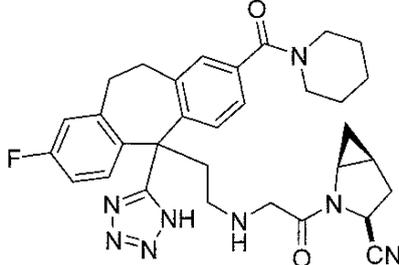
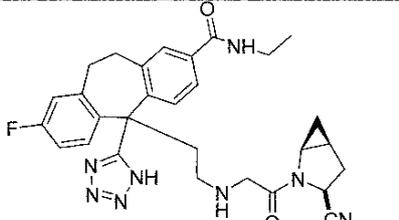
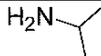
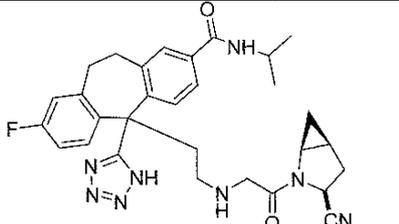
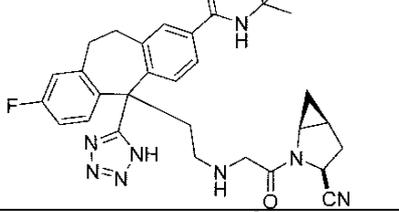
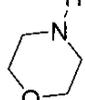
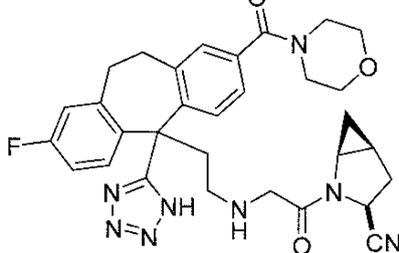
124		製造例 65	製造例 2		
125		製造例 65	製造例 2		10
126		製造例 65	製造例 2		20
127		製造例 65	製造例 2		
128		製造例 65	製造例 2		30
129		製造例 65	製造例 2		40

130		製造例 65	製造例 2		
131		製造例 65	製造例 2		10
132		製造例 61	製造例 2		20
133		製造例 61	製造例 2		30
134		製造例 61	製造例 2		40
135		製造例 61	製造例 2		40

136		製造例 61	製造例 2		
137		製造例 61	製造例 2		10
138	MeNH <sub>2</sub>	製造例 62	製造例 89		20
139	(Me) <sub>2</sub> NH	製造例 62	製造例 89		30
140		製造例 62	製造例 89		
141		製造例 62	製造例 89		40

142		製造例 62	製造例 89		
143		製造例 62	製造例 89		10
144		製造例 62	製造例 89		20
145		製造例 62	製造例 89		30
146		製造例 62	製造例 89		40
147		製造例 62	製造例 89		

148		製造例 62	製造例 89		10  20  30  40
149		製造例 62	製造例 89		
150	NH <sub>3</sub>	製造例 55	製造例 89		
151	MeNH <sub>2</sub>	製造例 55	製造例 89		
152	(Me) <sub>2</sub> NH	製造例 55	製造例 89		
153		製造例 55	製造例 89		

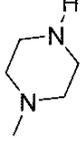
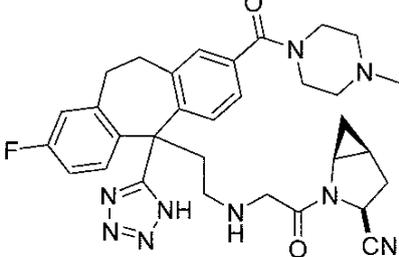
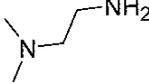
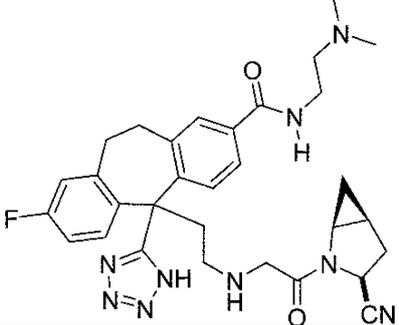
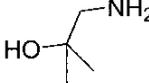
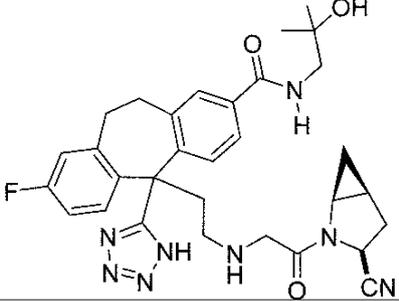
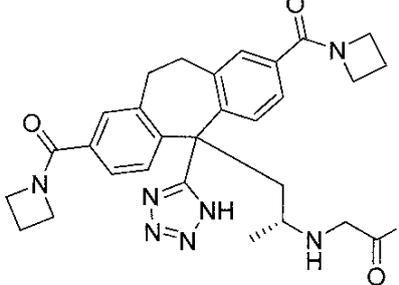
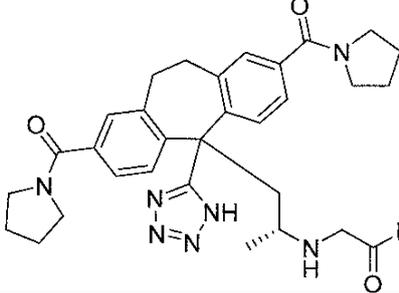
154		製造例 55	製造例 89	
155		製造例 55	製造例 89	
156		製造例 55	製造例 89	
157		製造例 55	製造例 89	
158		製造例 55	製造例 89	
159		製造例 55	製造例 89	

10

20

30

40

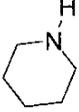
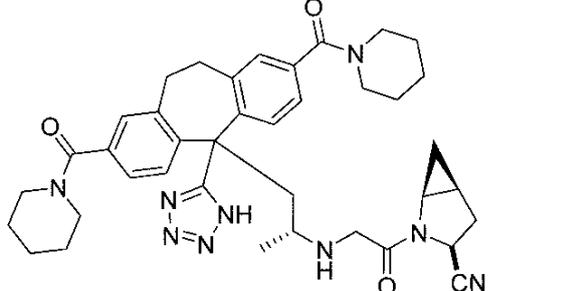
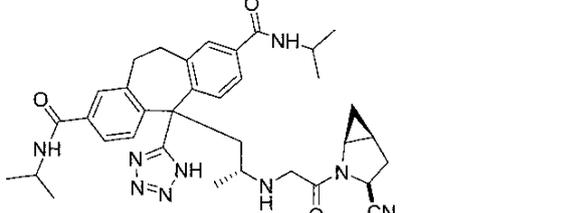
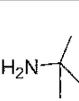
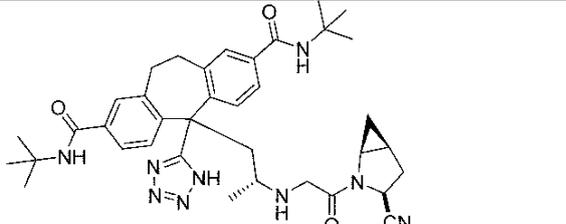
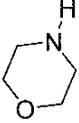
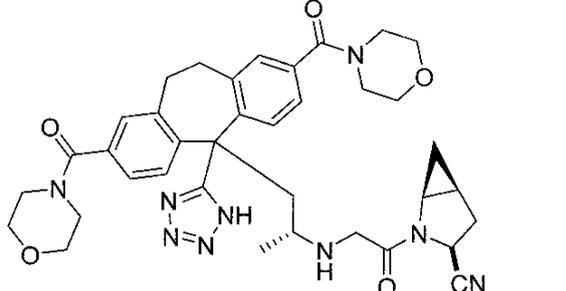
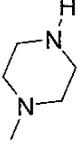
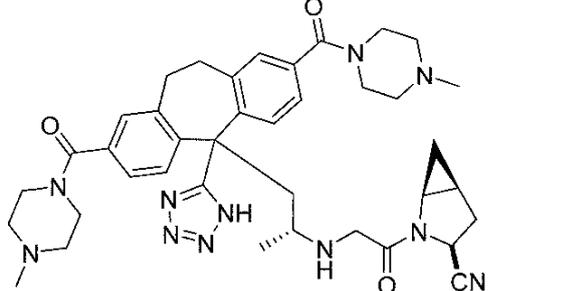
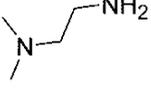
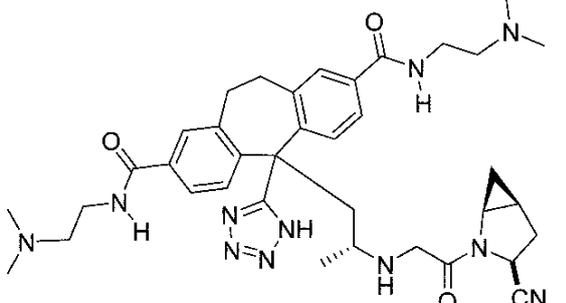
160		製造例 55	製造例 89	
161		製造例 55	製造例 89	
162		製造例 55	製造例 89	
163		製造例 65	製造例 89	
164		製造例 65	製造例 89	

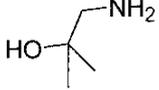
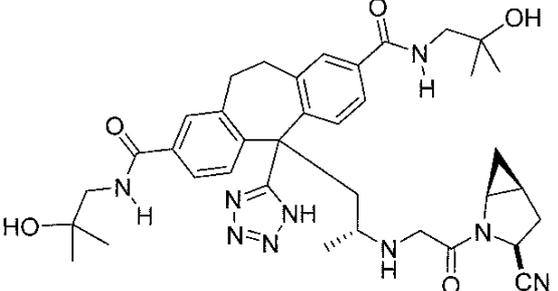
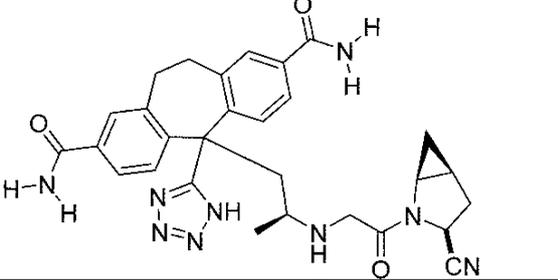
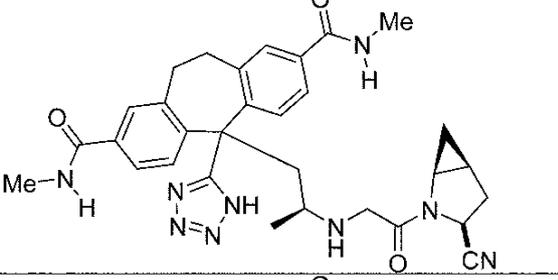
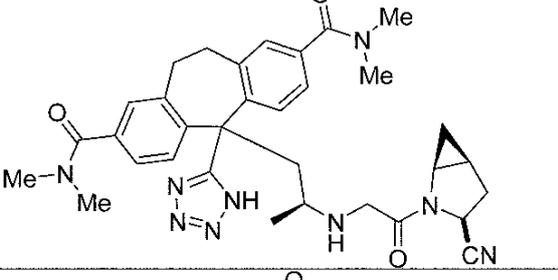
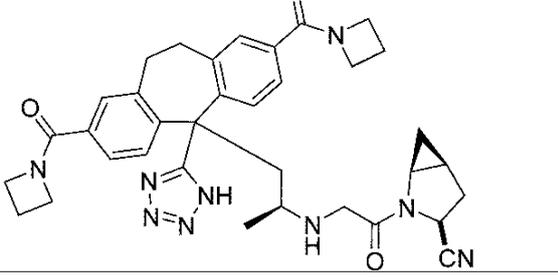
10

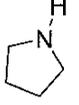
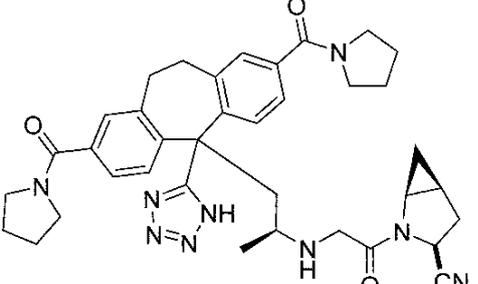
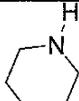
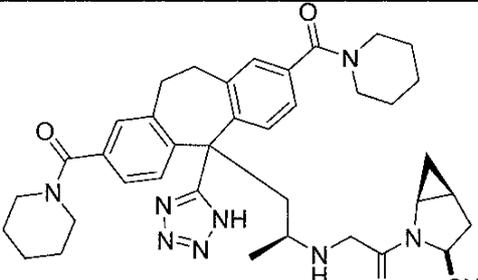
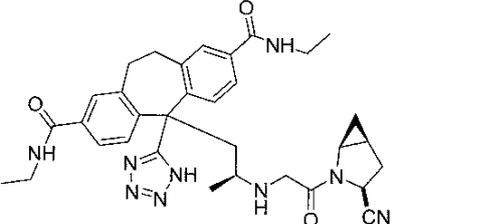
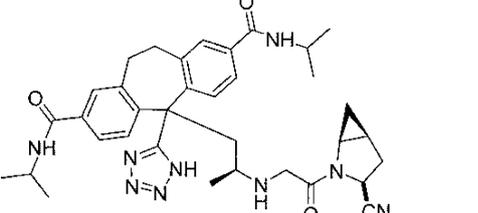
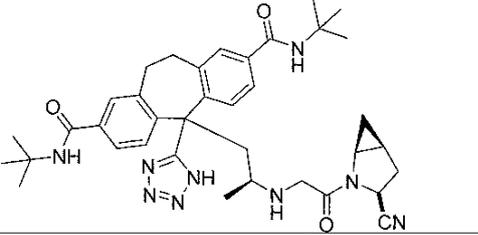
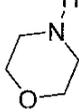
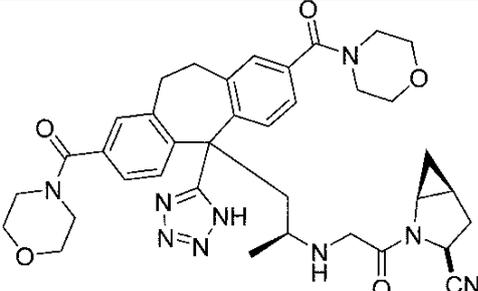
20

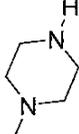
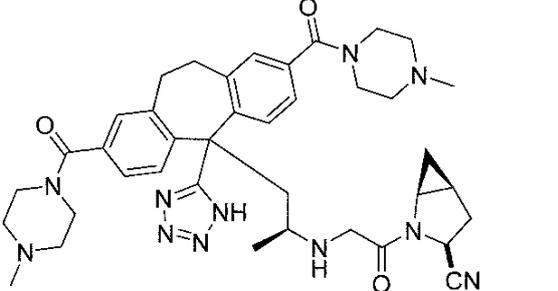
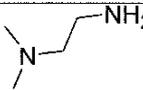
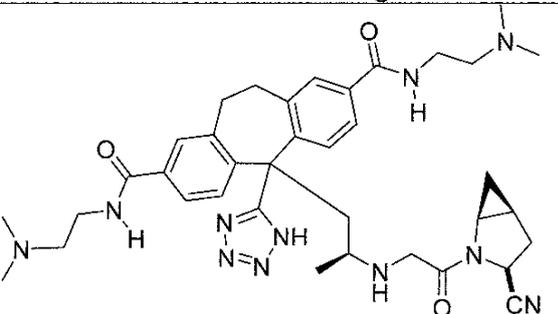
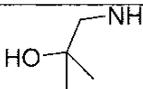
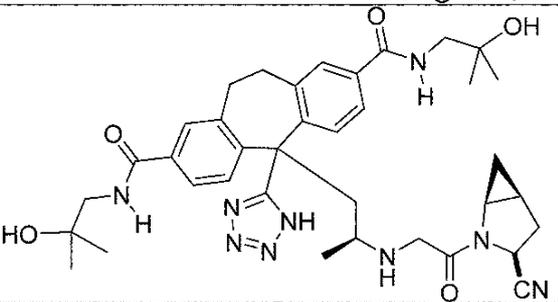
30

40

165		製造例 65	製造例 89		
166		製造例 65	製造例 89		10
167		製造例 65	製造例 89		20
168		製造例 65	製造例 89		
169		製造例 65	製造例 89		30
170		製造例 65	製造例 89		40

171		製造例 65	製造例 89		
172	$\text{NH}_3$	製造例 61	製造例 89		10
173	$\text{MeNH}_2$	製造例 61	製造例 89		20
174	$(\text{Me})_2\text{NH}$	製造例 61	製造例 89		30
175		製造例 61	製造例 89		

176		製造例 61	製造例 89		
177		製造例 61	製造例 89		10
178		製造例 61	製造例 89		20
179		製造例 61	製造例 89		
180		製造例 61	製造例 89		30
181		製造例 61	製造例 89		40

182		製造例 61	製造例 89		
183		製造例 61	製造例 89		10
184		製造例 61	製造例 89		20

【 0 7 9 3 】

実施例 1 8 5 ~ 1 9 9 は故意に除外した。

【 0 7 9 4 】

実施例 2 0 0 ~ 3 8 9

下記表に示した製造例からの化合物を使用する以外は、実施例 2 8 又は 2 9 に概説した  
手順に従うと、記載の生成物を得ることができる。

30

【 0 7 9 5 】

【表 40】

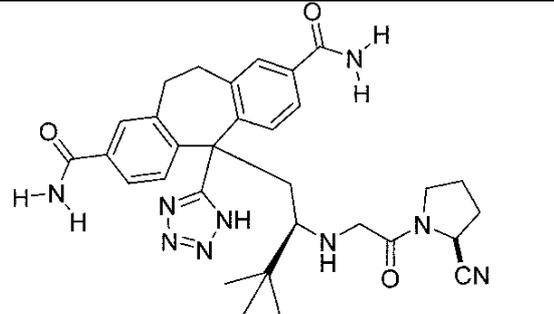
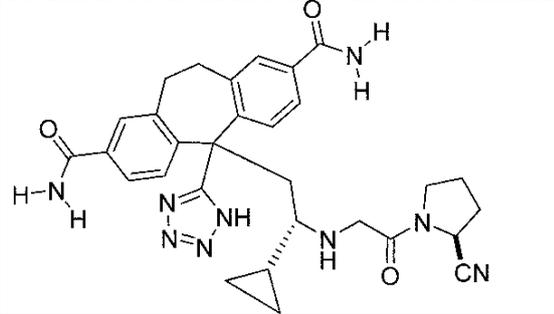
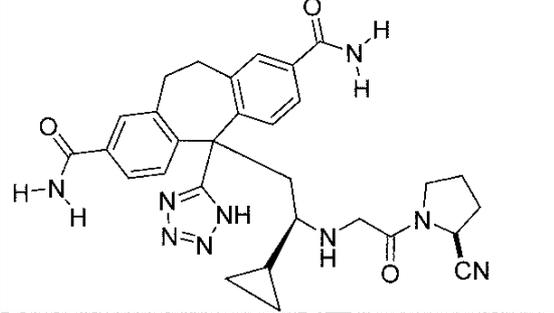
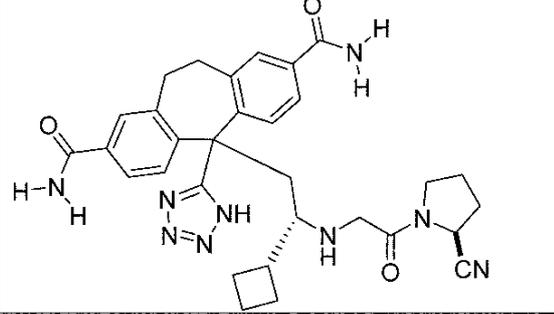
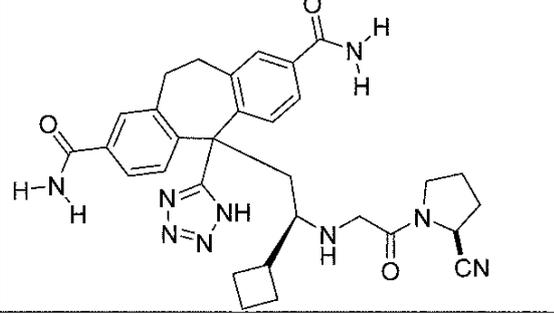
実施例	製造例	製造例	生成物
200	200	2	
201	201	2	
202	202	2	
203	203	2	
204	204	2	

10

20

30

40

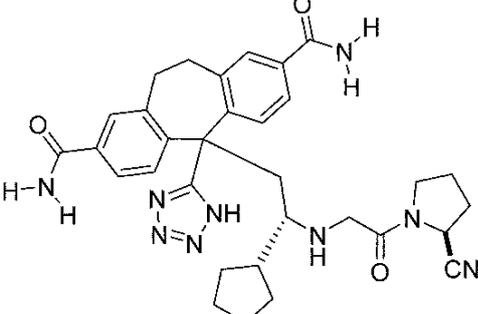
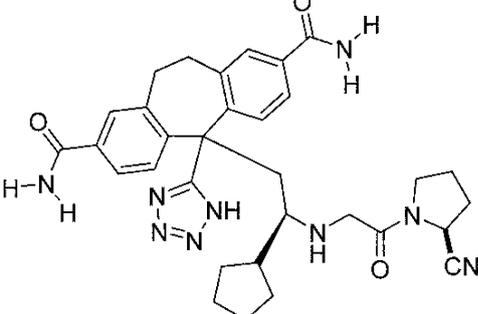
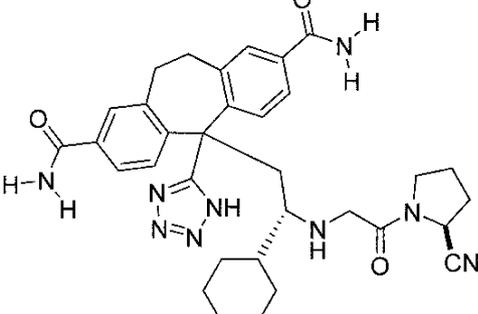
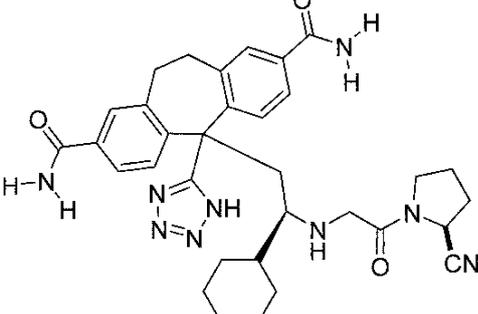
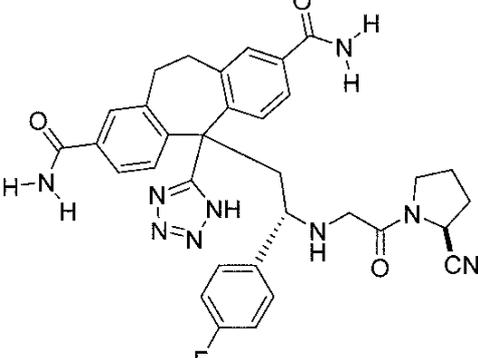
205	205	2	
206	206	2	
207	207	2	
208	208	2	
209	209	2	

10

20

30

40

210	210	2		10
211	211	2		20
212	212	2		30
213	213	2		40
214	214	2		

215	215	2		10
216	216	2		20
217	217	2		30
218	218	2		40

219	219	2	
220	220	2	
221	221	2	
222	222	2	
223	223	2	
224	224	2	

10

20

30

40

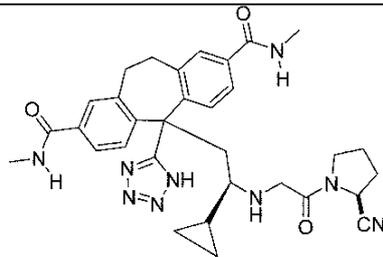
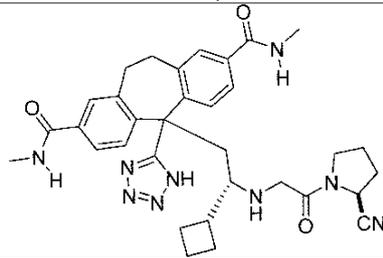
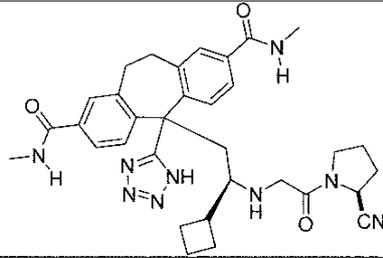
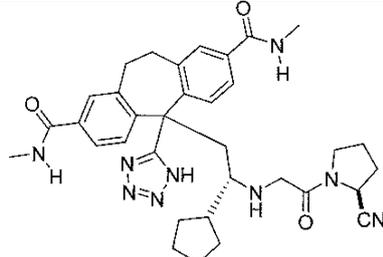
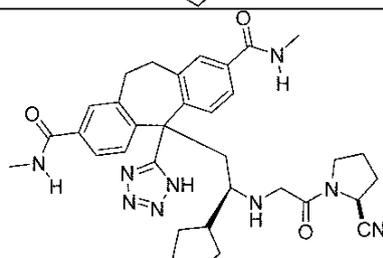
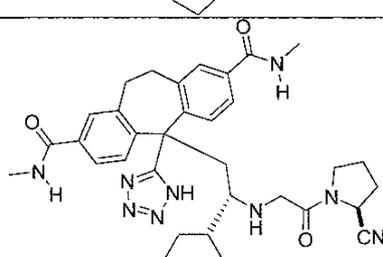
225	225	2	
226	226	2	
227	227	2	
228	228	2	
229	229	2	
230	230	2	

10

20

30

40

231	231	2	
232	232	2	
233	233	2	
234	234	2	
235	235	2	
236	236	2	

10

20

30

40

237	237	2	
238	238	2	
239	239	2	
240	240	2	
241	241	2	

10

20

30

40

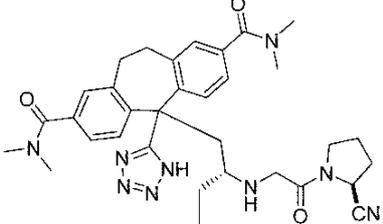
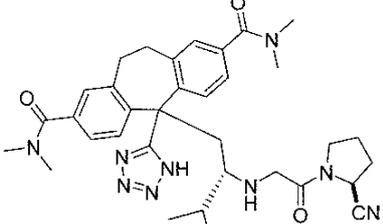
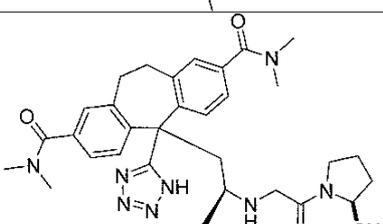
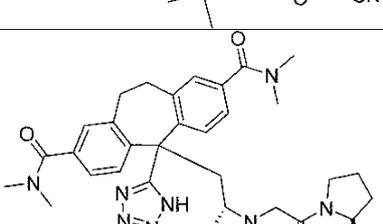
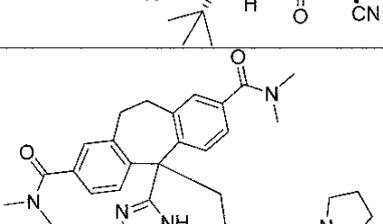
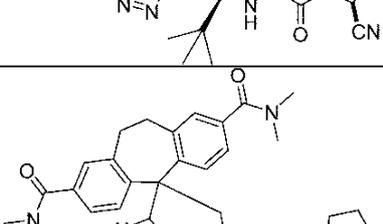
242	242	2	
243	243	2	
244	244	2	
245	245	2	
246	246	2	
247	247	2	
248	248	2	

10

20

30

40

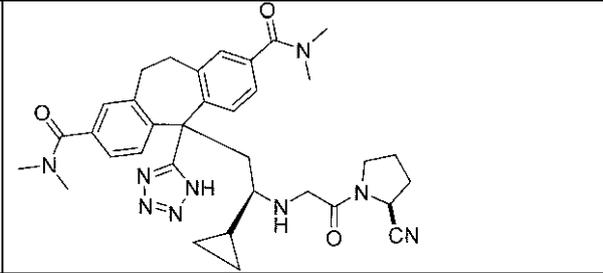
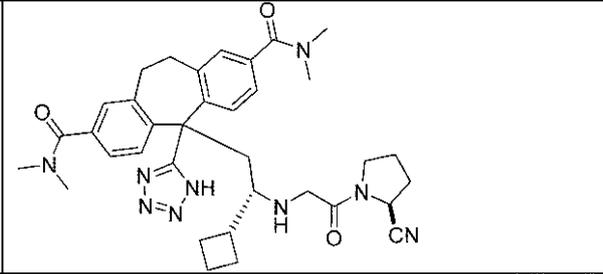
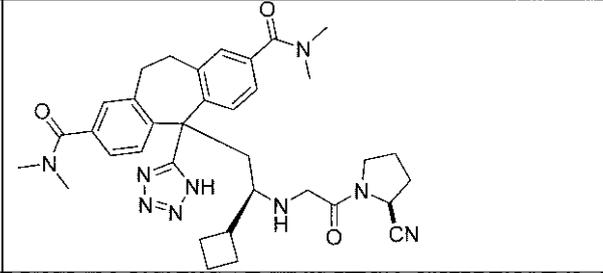
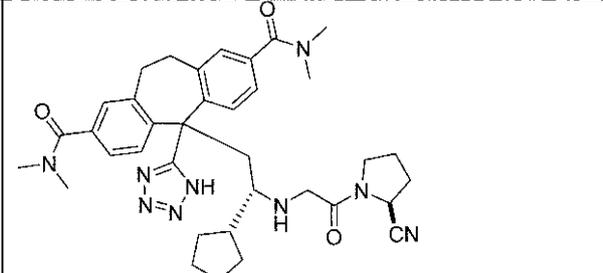
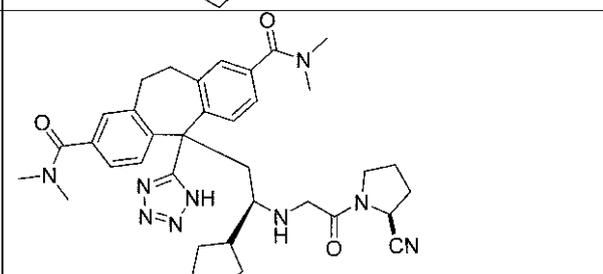
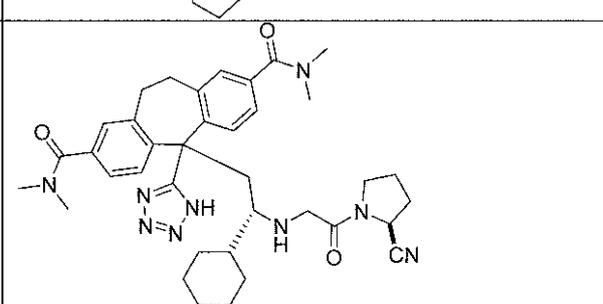
249	249	2	
250	250	2	
251	251	2	
252	252	2	
253	253	2	
254	254	2	

10

20

30

40

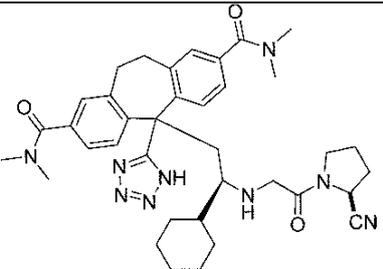
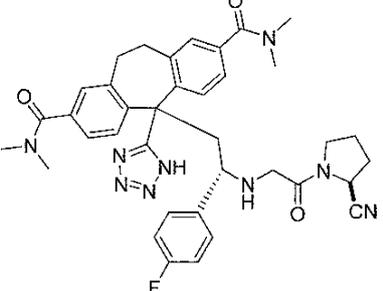
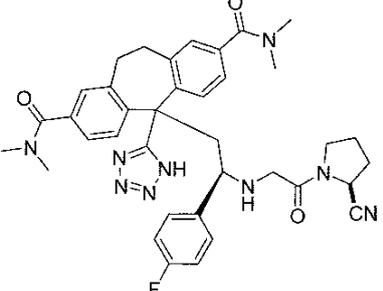
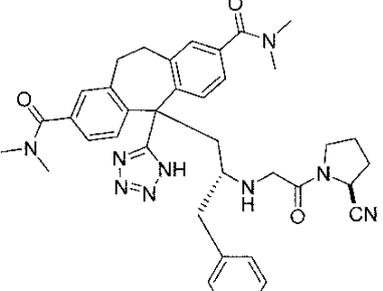
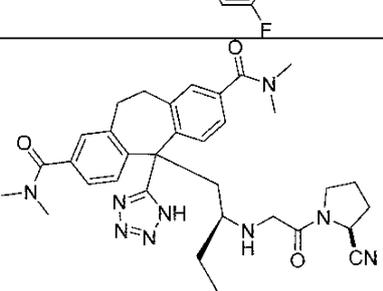
255	255	2	
256	256	2	
257	257	2	
258	258	2	
259	259	2	
260	260	2	

10

20

30

40

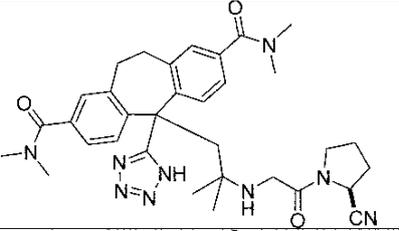
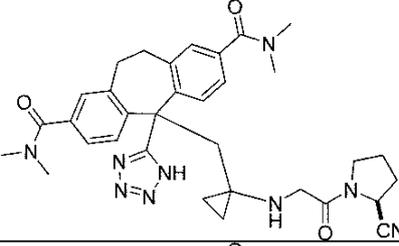
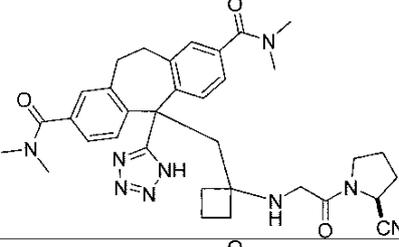
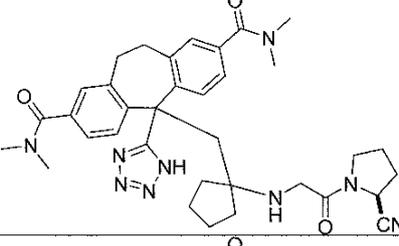
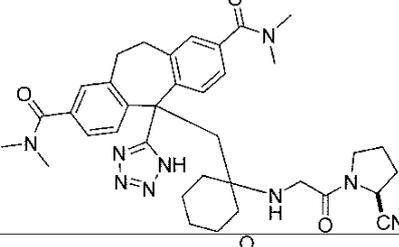
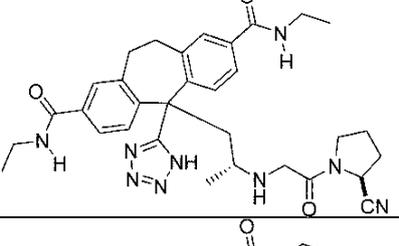
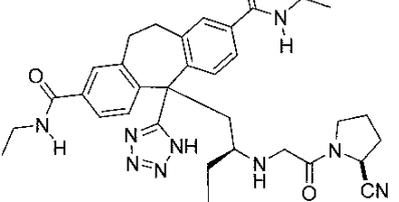
261	261	2	
262	262	2	
263	263	2	
264	264	2	
265	265	2	

10

20

30

40

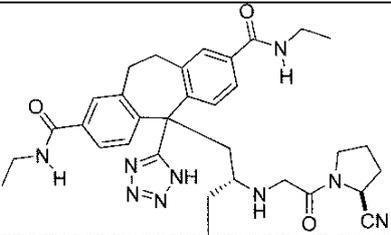
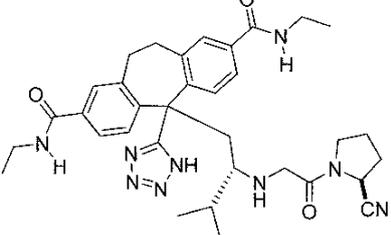
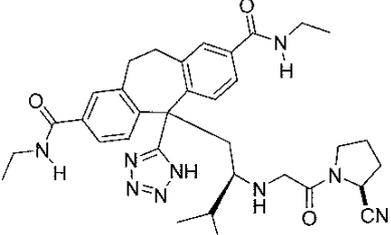
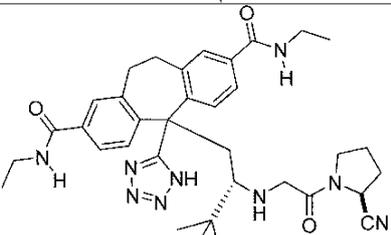
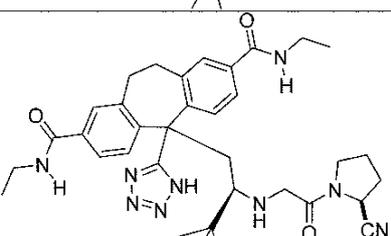
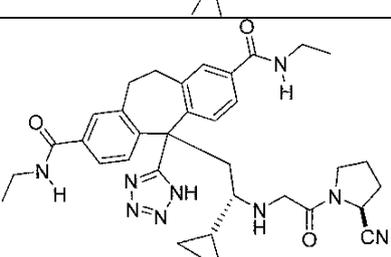
266	266	2	
267	267	2	
268	268	2	
269	269	2	
270	270	2	
271	271	2	
272	272	2	

10

20

30

40

273	273	2	
274	274	2	
275	275	2	
276	276	2	
277	277	2	
278	278	2	

10

20

30

40

279	279	2	
280	280	2	
281	281	2	
282	282	2	
283	283	2	
284	284	2	

10

20

30

40

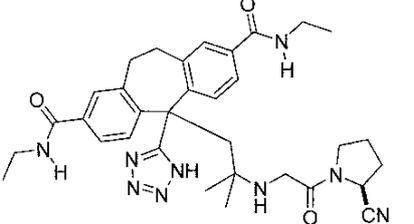
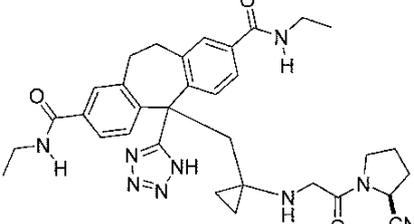
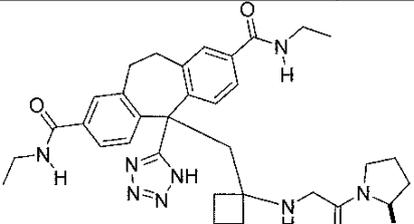
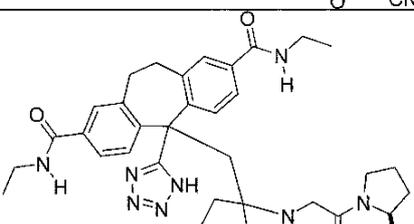
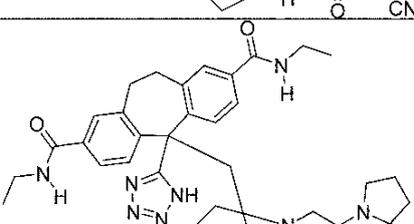
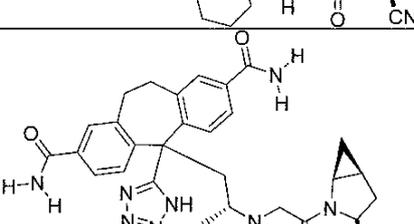
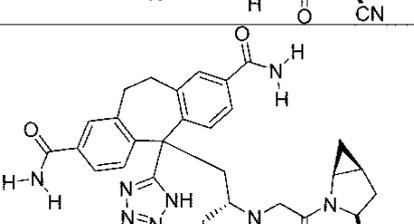
285	285	2	
286	286	2	
287	287	2	
288	288	2	
289	289	2	

10

20

30

40

290	290	2	
291	291	2	
292	292	2	
293	293	2	
294	294	2	
295	200	89	
296	201	89	

10

20

30

40

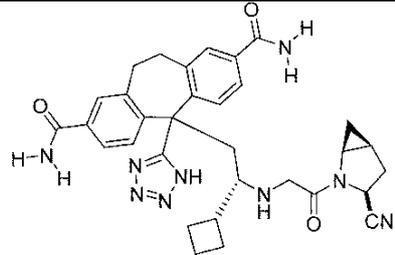
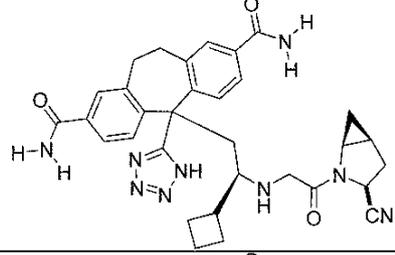
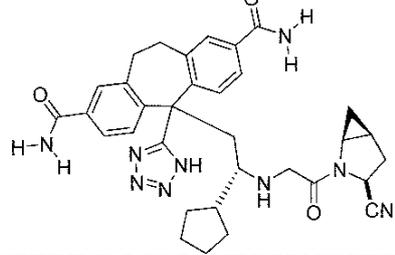
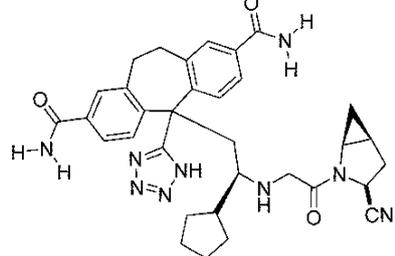
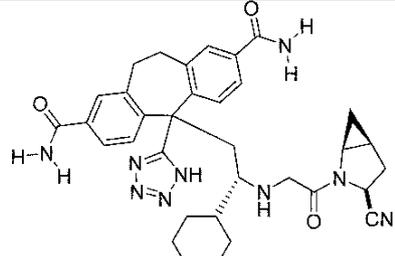
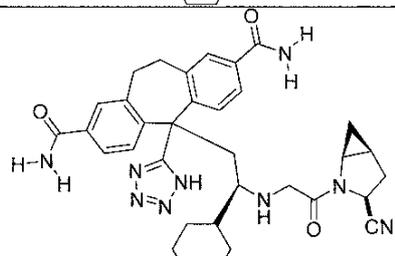
297	202	89	
298	203	89	
299	204	89	
300	205	89	
301	206	89	
302	207	89	

10

20

30

40

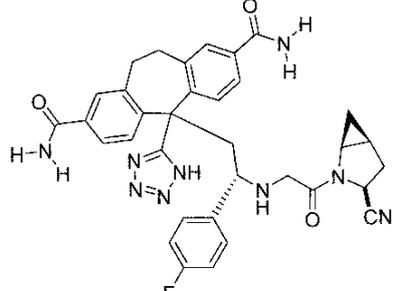
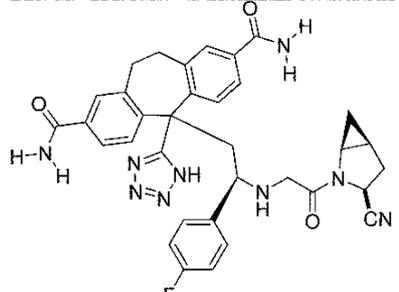
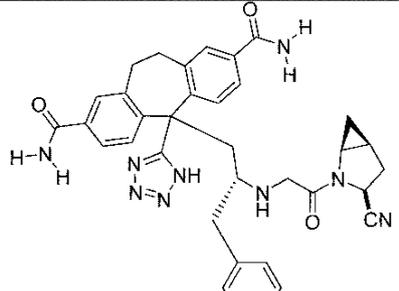
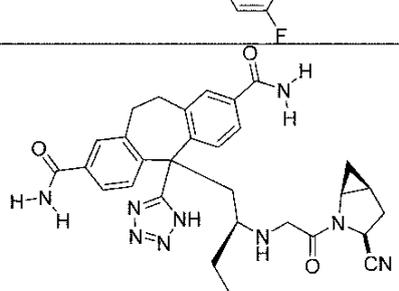
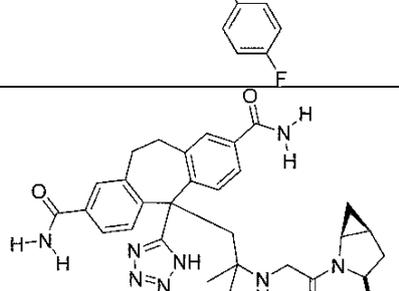
303	208	89	
304	209	89	
305	210	89	
306	211	89	
307	212	89	
308	213	89	

10

20

30

40

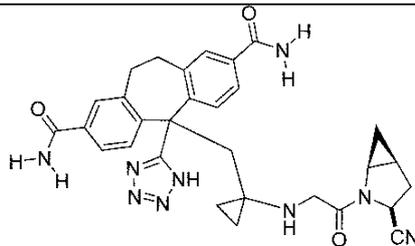
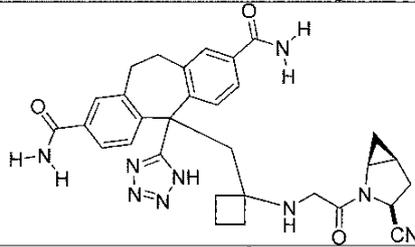
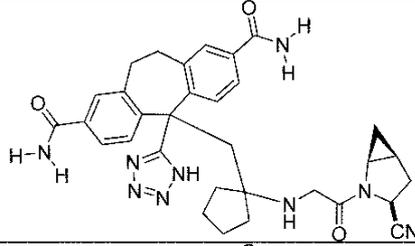
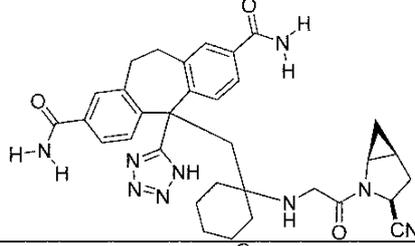
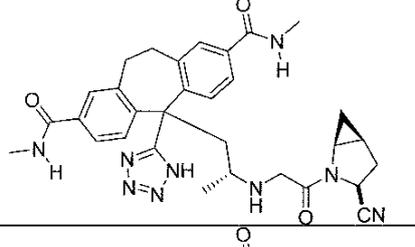
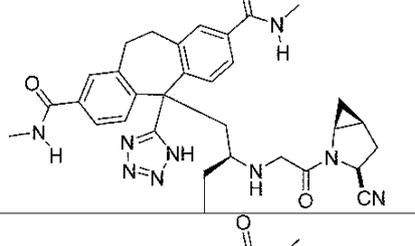
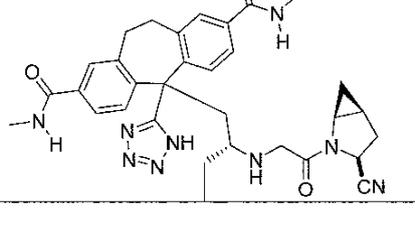
309	214	89	
310	215	89	
311	216	89	
312	217	89	
313	218	89	

10

20

30

40

314	219	89	
315	220	89	
316	221	89	
317	222	89	
318	223	89	
319	224	89	
320	225	89	

10

20

30

40



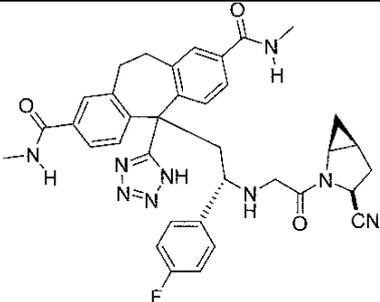
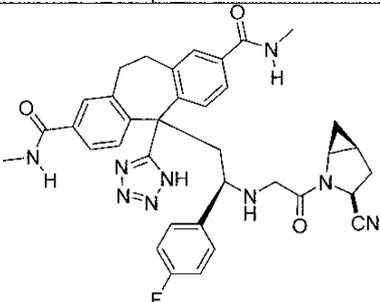
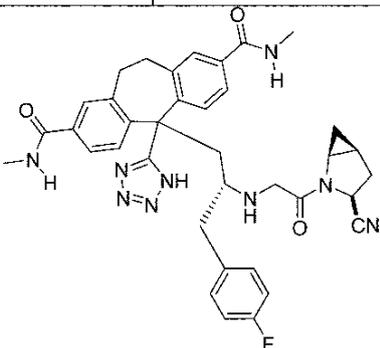
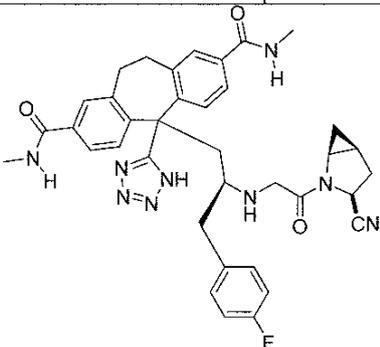
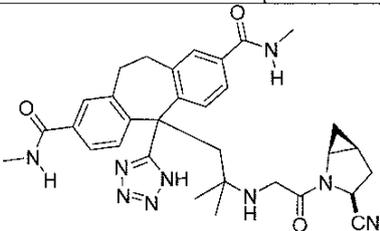
327	232	89	
328	233	89	
329	234	89	
330	235	89	
331	236	89	
332	237	89	

10

20

30

40

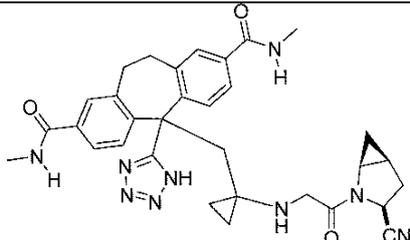
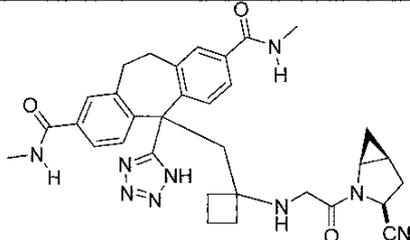
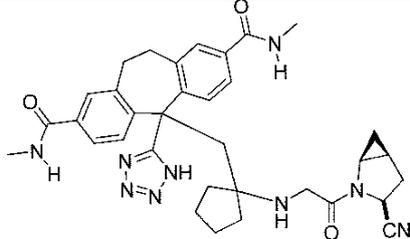
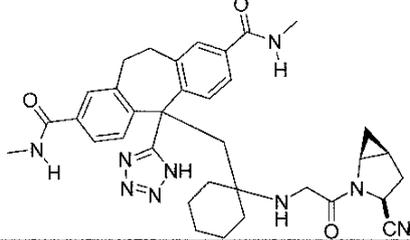
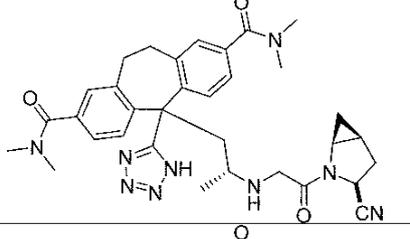
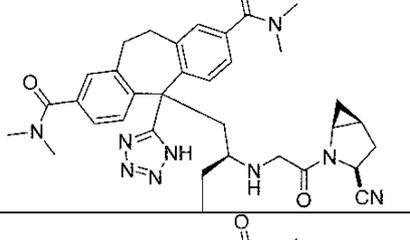
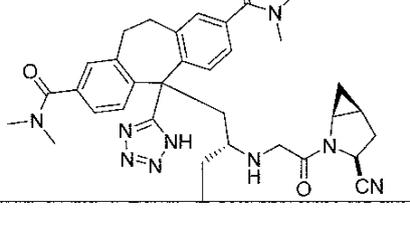
333	238	89	
334	239	89	
335	240	89	
336	241	89	
337	242	89	

10

20

30

40

338	243	89	
339	244	89	
340	245	89	
341	246	89	
342	247	89	
343	248	89	
344	249	89	

10

20

30

40

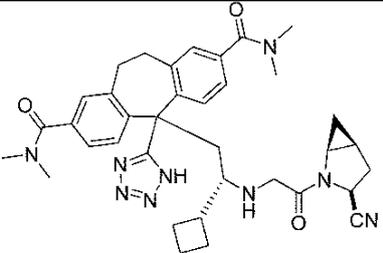
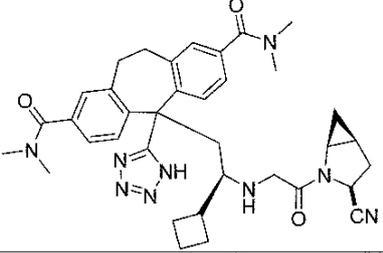
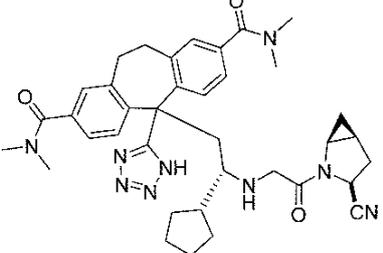
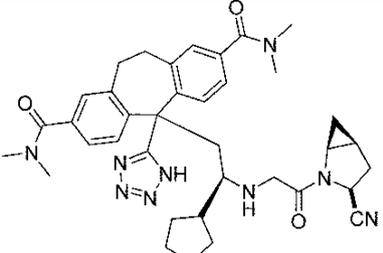
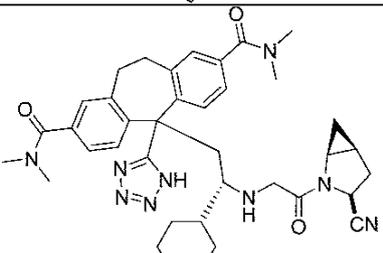
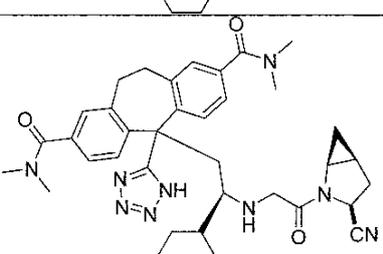
345	250	89	
346	251	89	
347	252	89	
348	253	89	
349	254	89	
350	255	89	

10

20

30

40

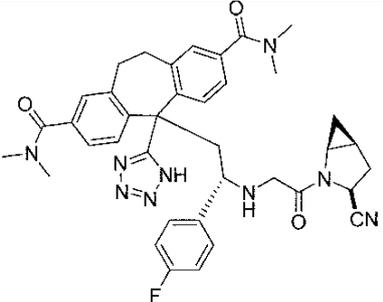
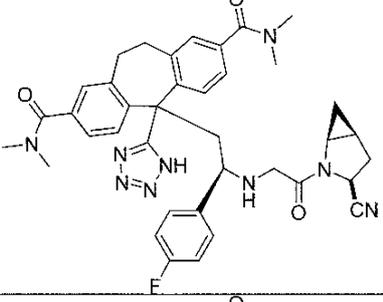
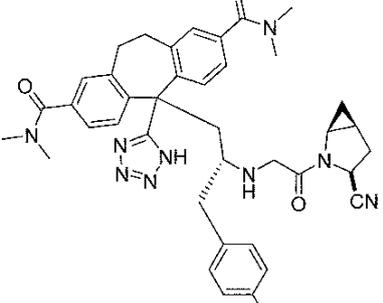
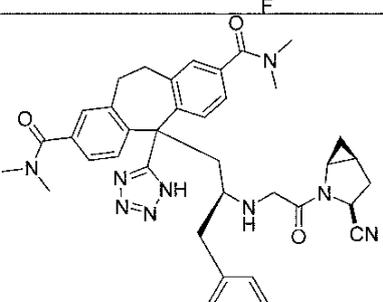
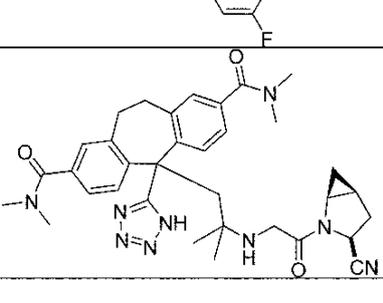
351	256	89	
352	257	89	
353	258	89	
354	259	89	
355	260	89	
356	261	89	

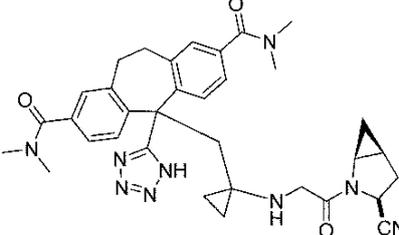
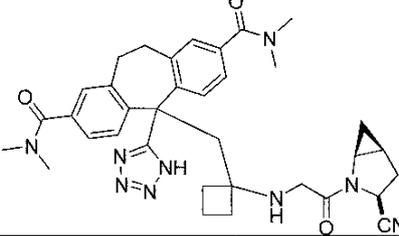
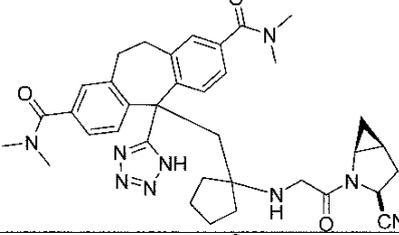
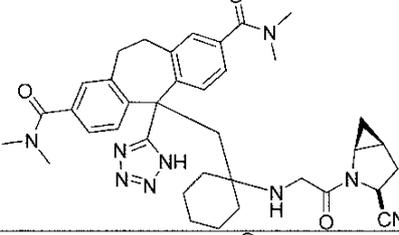
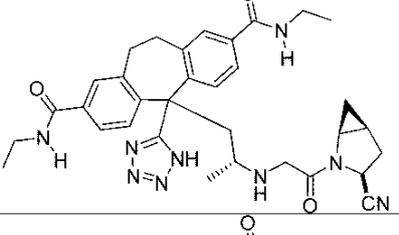
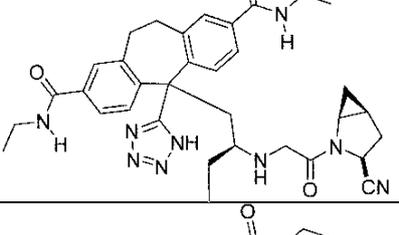
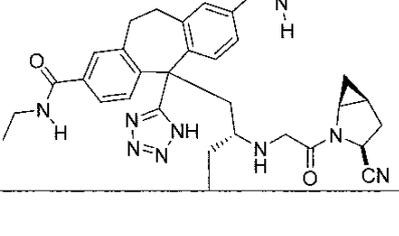
10

20

30

40

357	262	89		
358	263	89		10
359	264	89		20
360	265	89		30
361	266	89		40

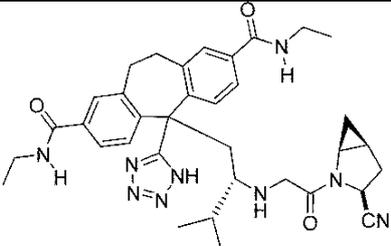
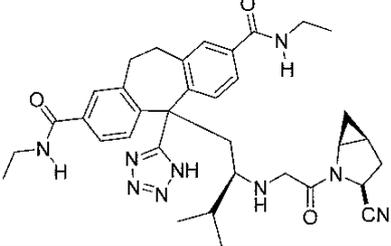
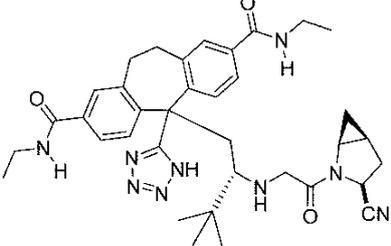
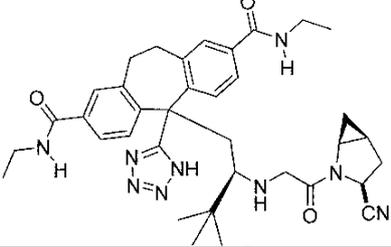
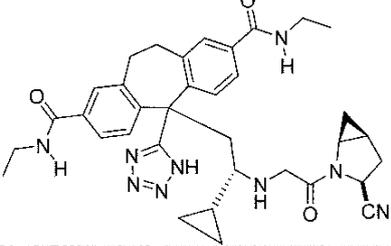
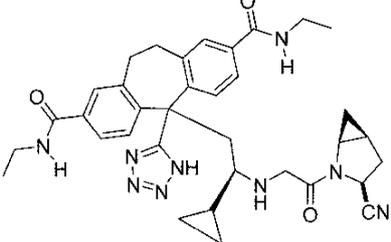
362	267	89	
363	268	89	
364	269	89	
365	270	89	
366	271	89	
367	272	89	
368	273	89	

10

20

30

40

369	274	89	
370	275	89	
371	276	89	
372	277	89	
373	278	89	
374	279	89	

10

20

30

40

375	280	89	
376	281	89	
377	282	89	
378	283	89	
379	284	89	
380	285	89	

10

20

30

40

381	286	89	
382	287	89	
383	288	89	
384	289	89	
385	290	89	

10

20

30

40

386	291	89	
387	292	89	
388	293	89	
389	294	89	

10

20

## 【 0 7 9 6 】

実施例 3 9 0 ~ 3 9 9 は故意に除外した。

## 【 0 7 9 7 】

## 実施例 4 0 0 ~ 5 9 5

下記表に示した製造例からの化合物を使用する以外は、実施例 2 8 又は 2 9 に概説した手順に従うと、記載の生成物を得ることができる。

## 【 0 7 9 8 】

30

【表 4 1】

実施例	製造例	製造例	生成物
400	300	2	
401	301	2	
402	302	2	
403	303	2	
404	304	2	
405	305	2	

10

20

30

40

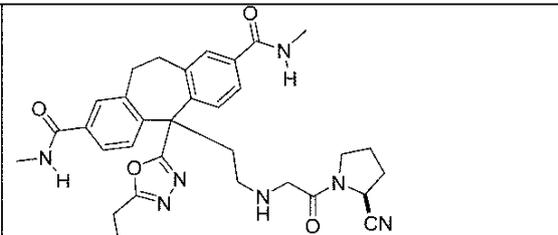
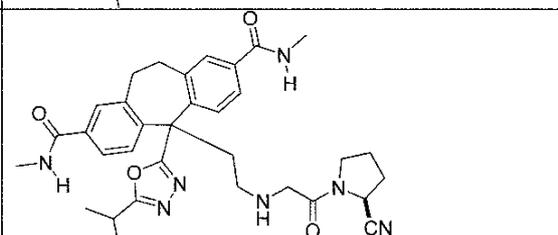
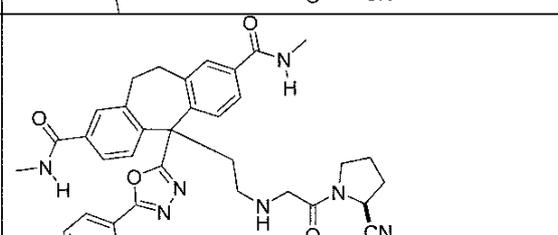
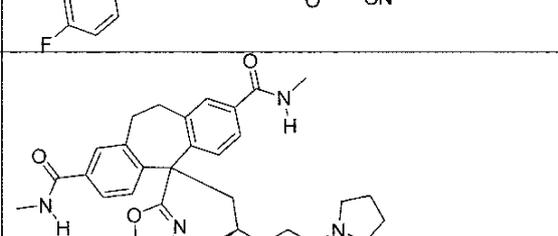
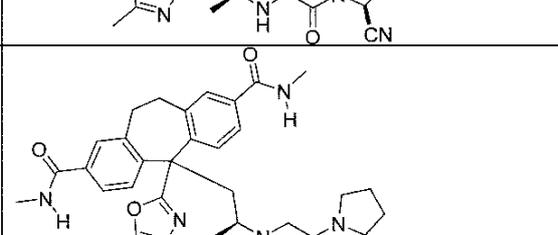
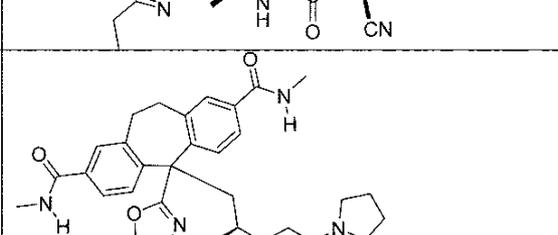
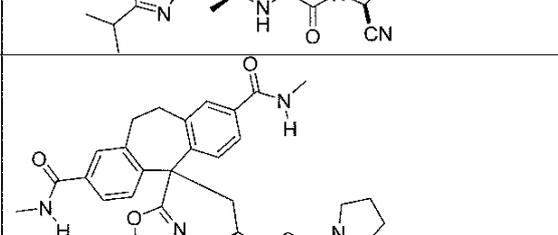
406	306	2	
407	307	2	
408	308	2	
409	309	2	
410	310	2	
411	311	2	
412	312	2	

10

20

30

40

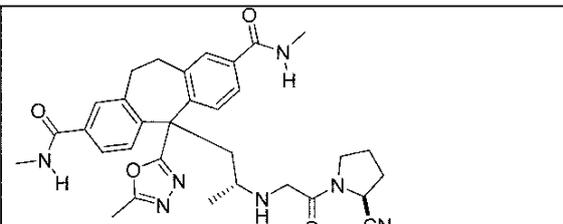
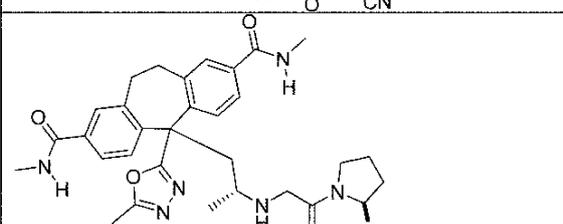
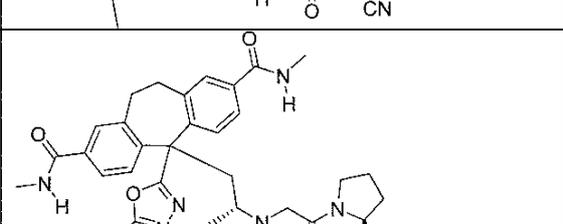
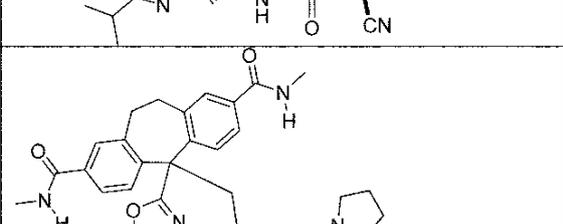
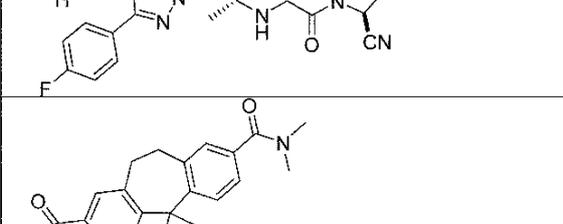
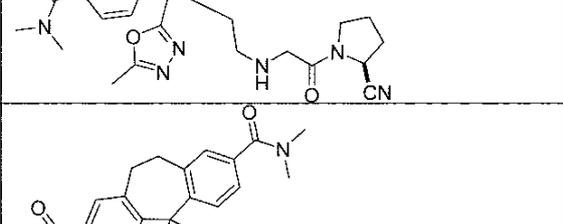
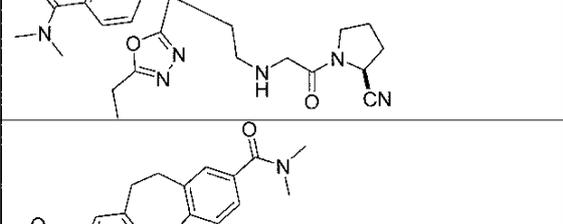
413	313	2	
414	314	2	
415	315	2	
416	316	2	
417	317	2	
418	318	2	
419	319	2	

10

20

30

40

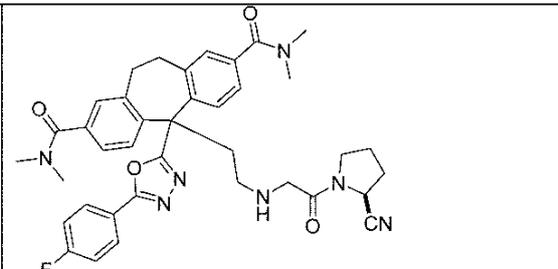
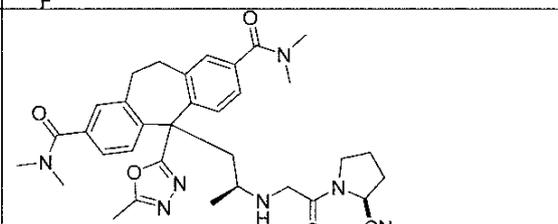
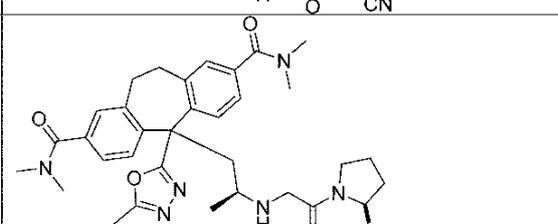
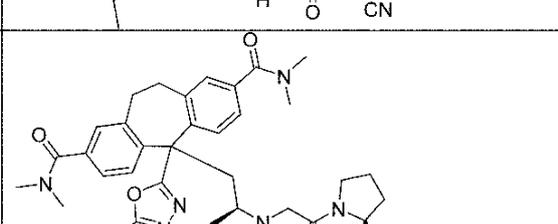
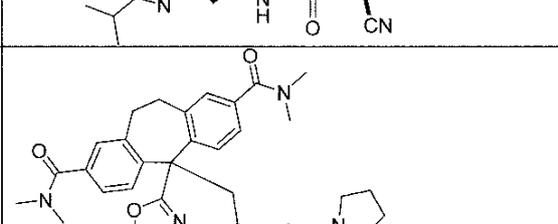
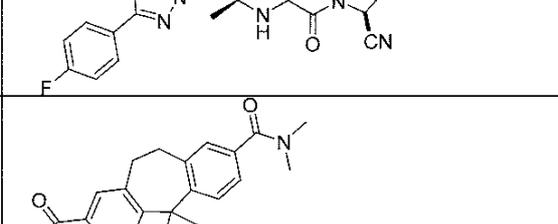
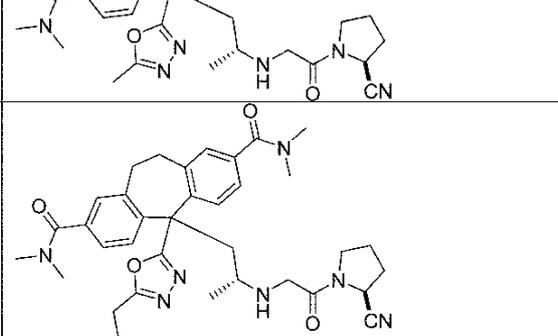
420	320	2	
421	321	2	
422	322	2	
423	323	2	
424	324	2	
425	325	2	
426	326	2	

10

20

30

40

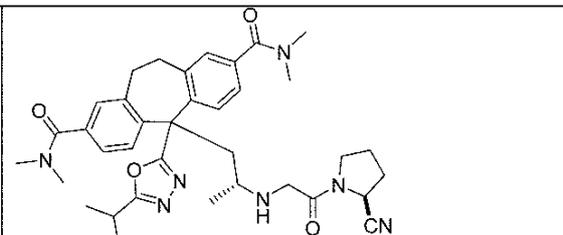
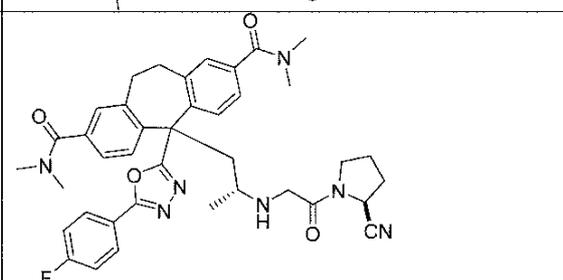
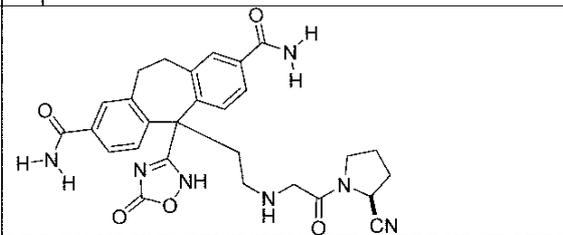
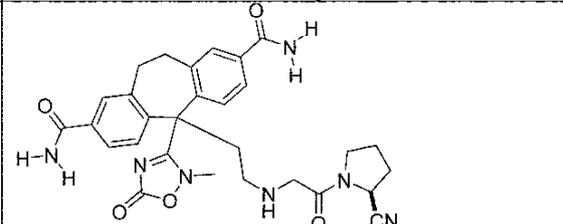
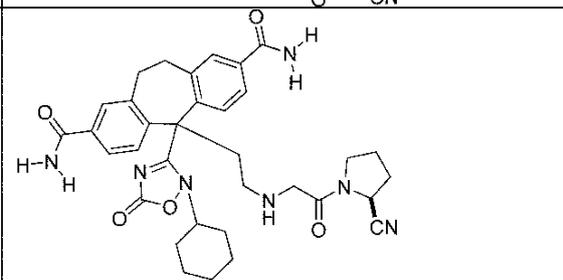
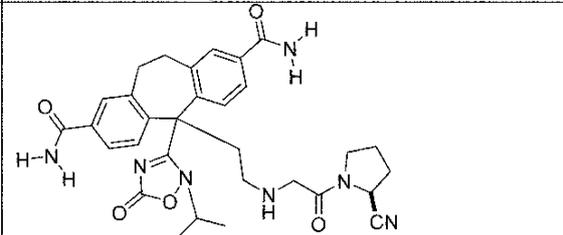
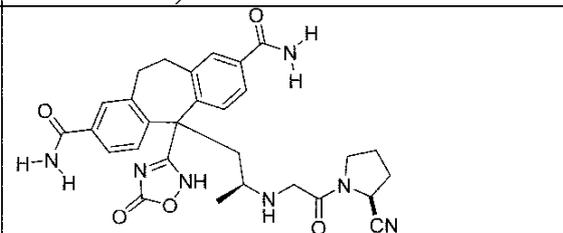
427	327	2	
428	328	2	
429	329	2	
430	330	2	
431	331	2	
432	332	2	
433	333	2	

10

20

30

40

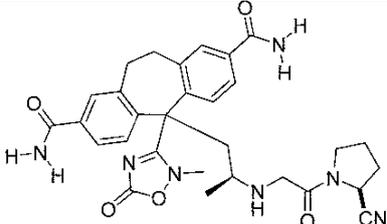
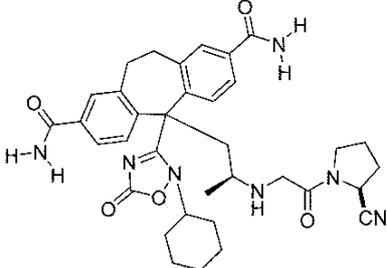
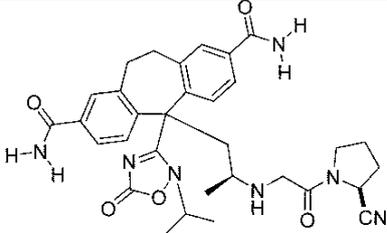
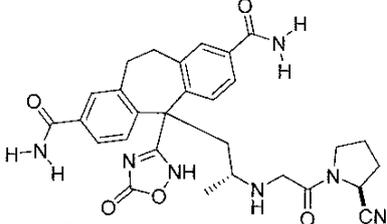
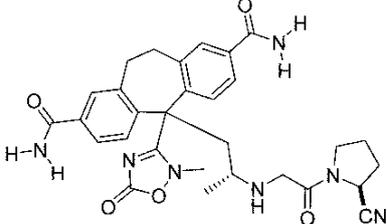
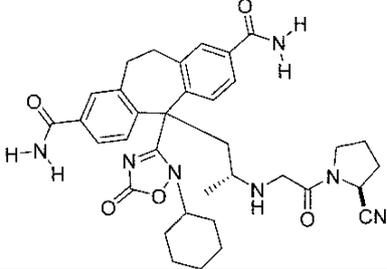
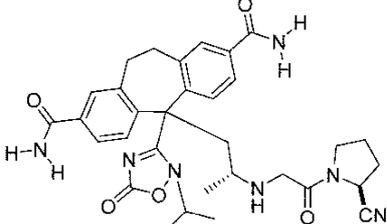
434	334	2	
435	335	2	
436	400	2	
437	401	2	
438	402	2	
439	403	2	
440	404	2	

10

20

30

40

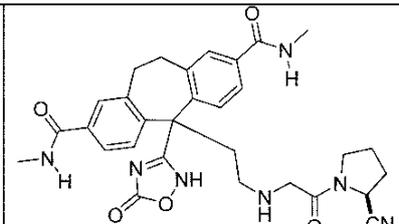
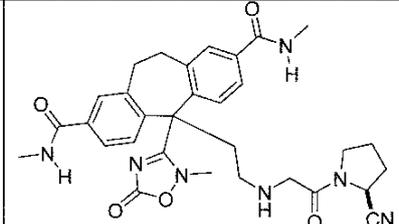
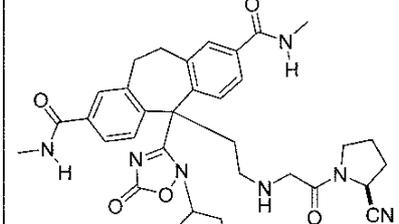
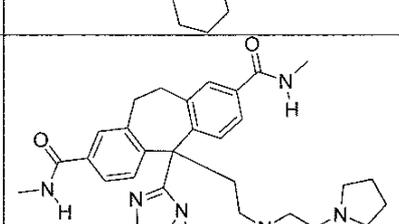
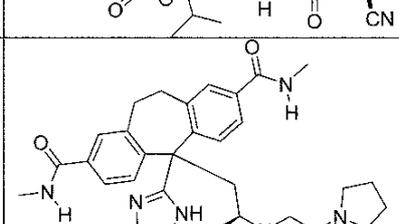
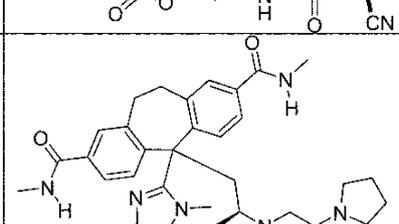
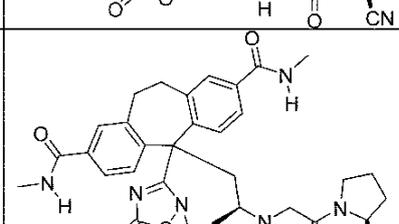
441	405	2	
442	406	2	
443	407	2	
444	408	2	
445	409	2	
446	410	2	
447	411	2	

10

20

30

40

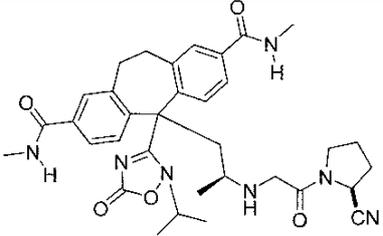
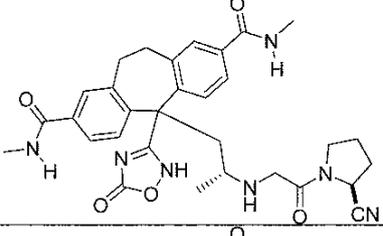
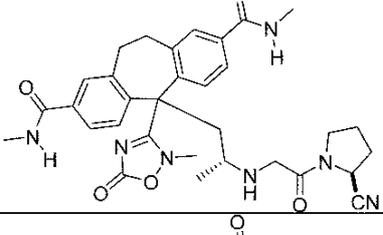
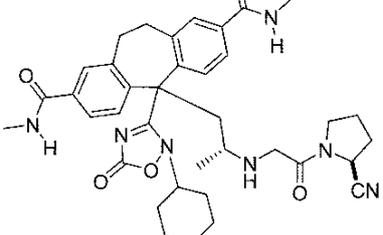
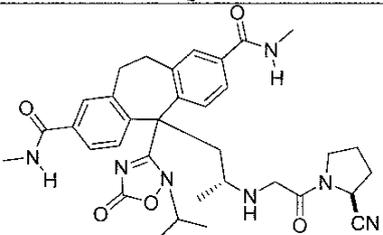
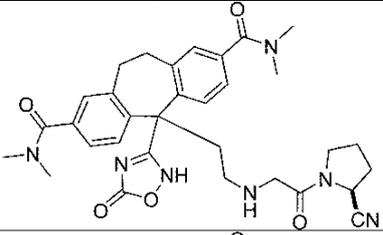
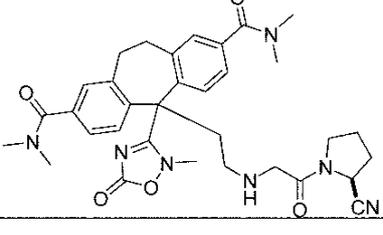
448	412	2	
449	413	2	
450	414	2	
451	415	2	
452	416	2	
453	417	2	
454	418	2	

10

20

30

40

455	419	2	
456	420	2	
457	421	2	
458	422	2	
459	423	2	
460	424	2	
461	425	2	

10

20

30

40

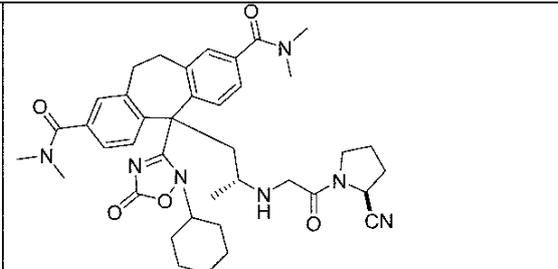
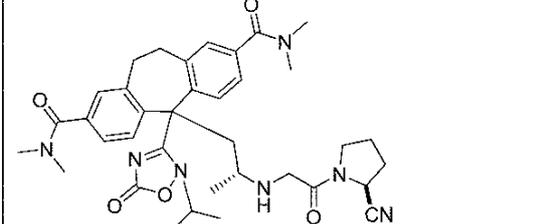
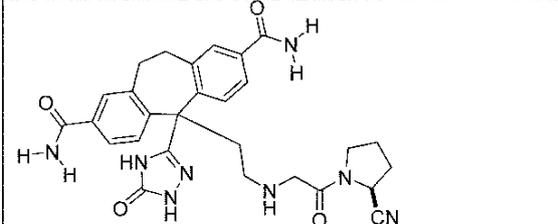
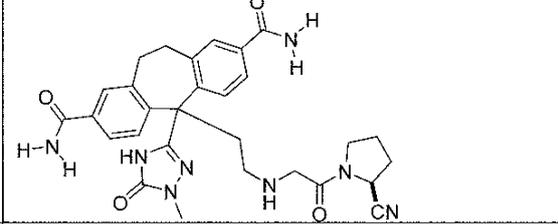
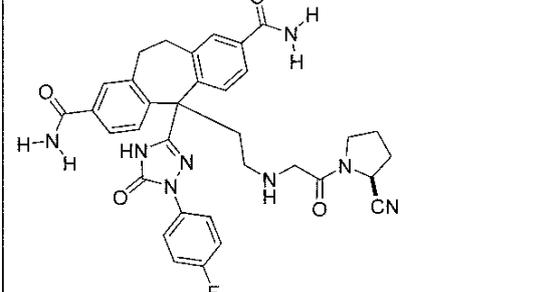
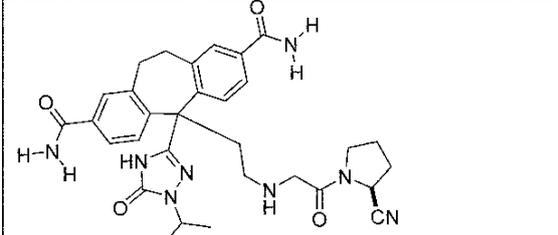
462	426	2	
463	427	2	
464	428	2	
465	429	2	
466	430	2	
467	431	2	
468	432	2	

10

20

30

40

469	433	2	
470	434	2	
471	500	2	
472	501	2	
473	502	2	
474	503	2	

10

20

30

40

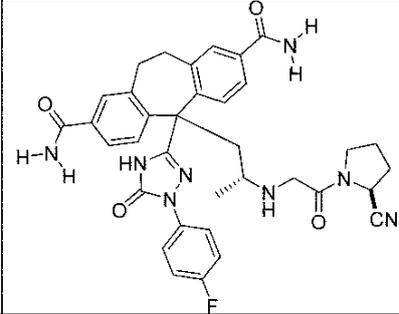
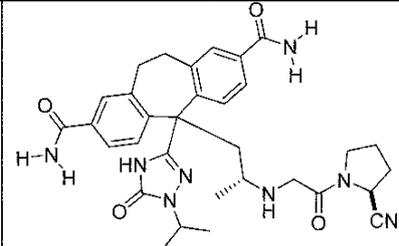
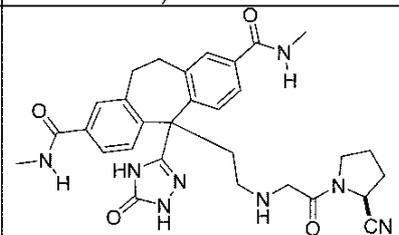
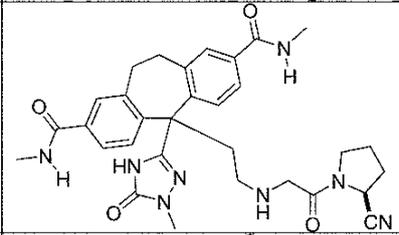
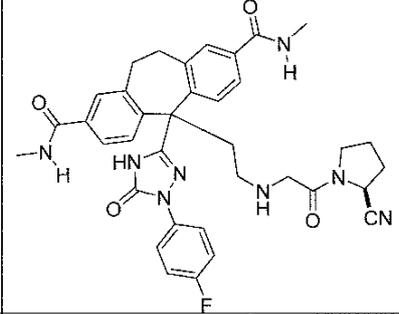
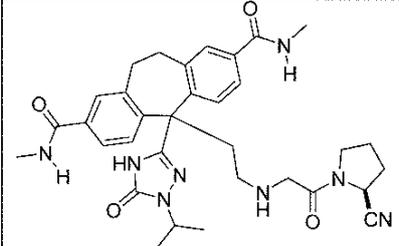
475	504	2	
476	505	2	
477	506	2	
478	507	2	
479	508	2	
480	509	2	

10

20

30

40

481	510	2	
482	511	2	
483	512	2	
484	513	2	
485	514	2	
486	515	2	

10

20

30

40

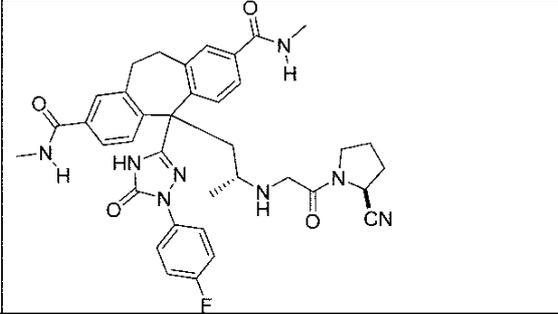
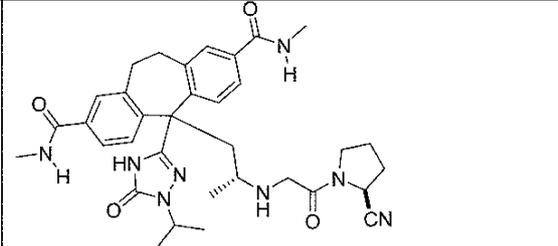
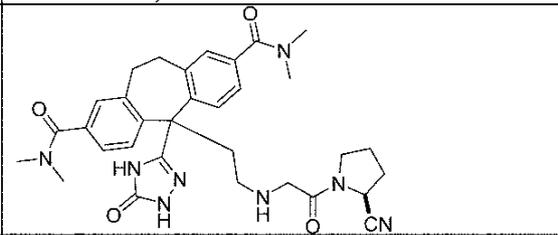
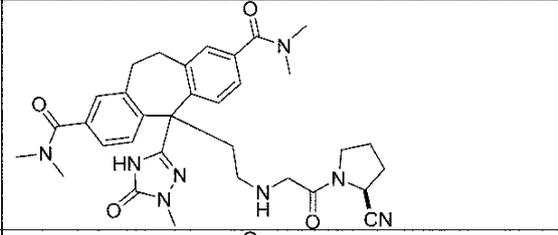
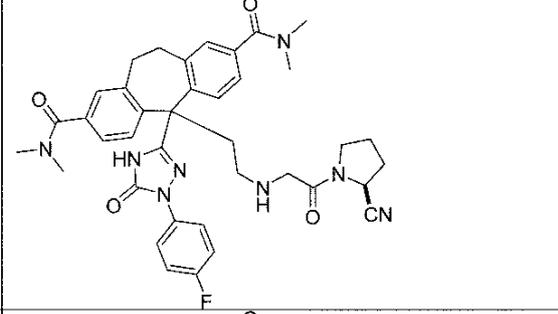
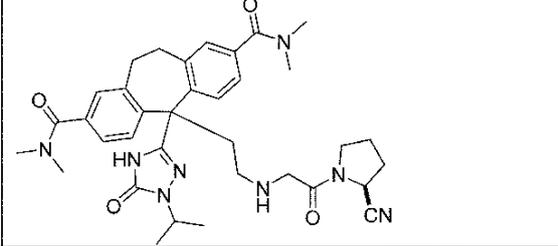
487	516	2	
488	517	2	
489	518	2	
490	519	2	
491	520	2	
492	521	2	

10

20

30

40

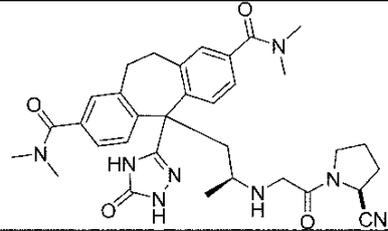
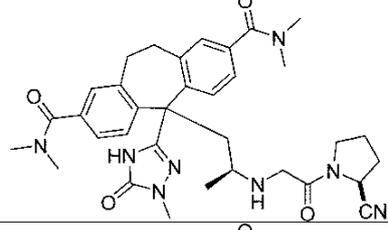
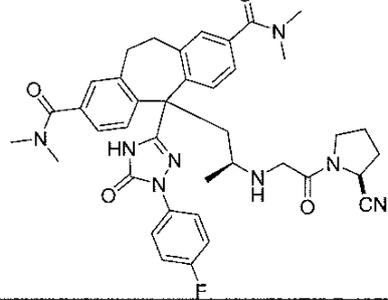
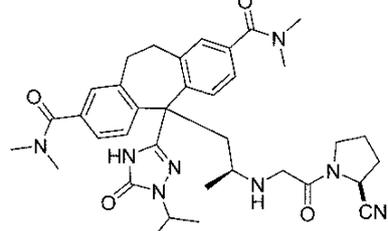
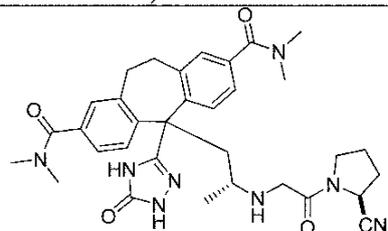
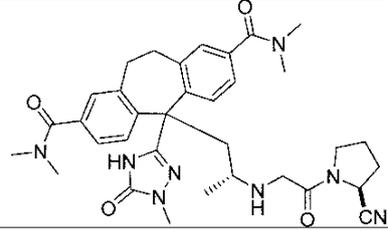
493	522	2	
494	523	2	
495	524	2	
496	525	2	
497	526	2	
498	527	2	

10

20

30

40

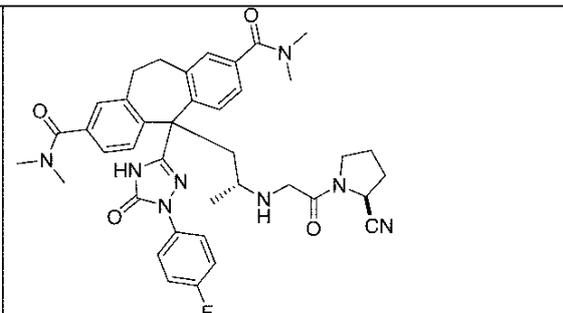
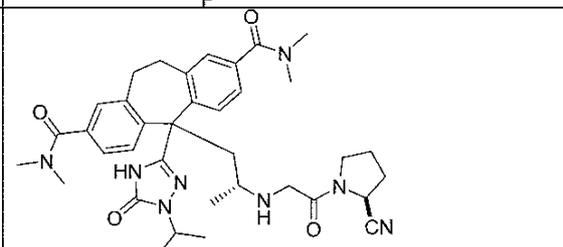
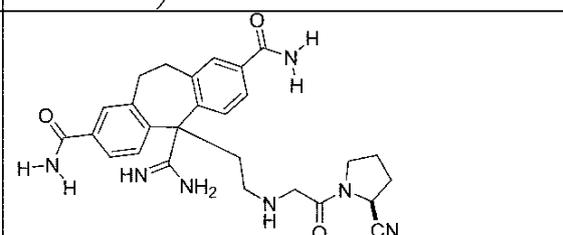
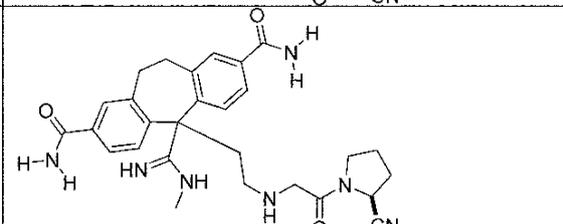
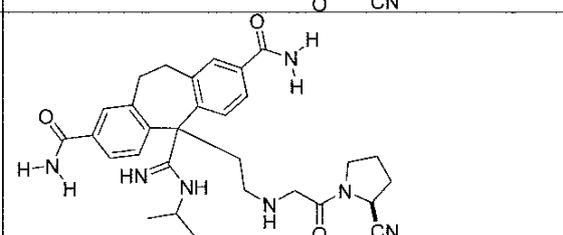
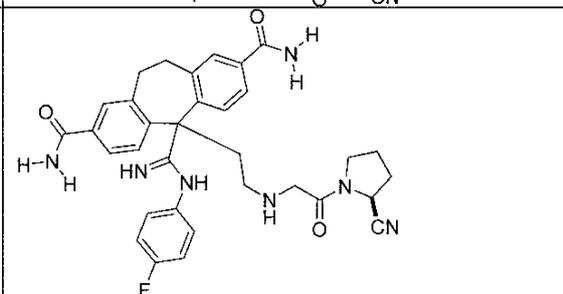
499	528	2	
500	529	2	
501	530	2	
502	531	2	
503	532	2	
504	533	2	

10

20

30

40

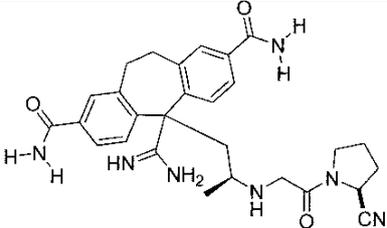
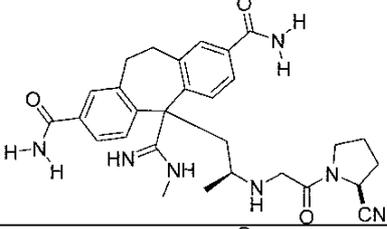
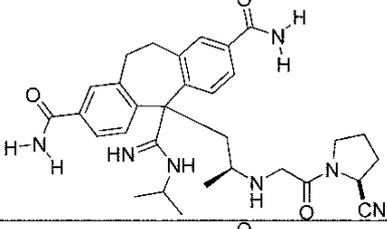
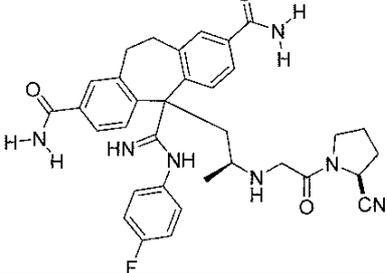
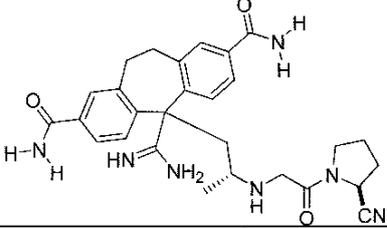
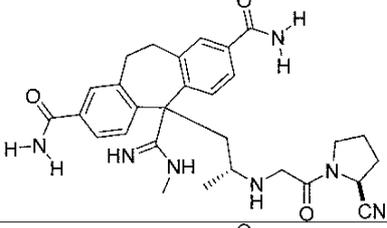
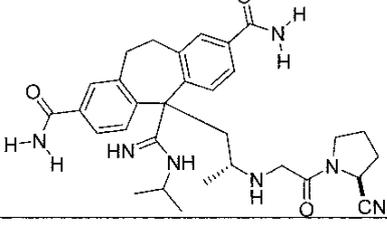
505	534	2	
506	535	2	
507	600	2	
508	601	2	
509	602	2	
510	603	2	

10

20

30

40

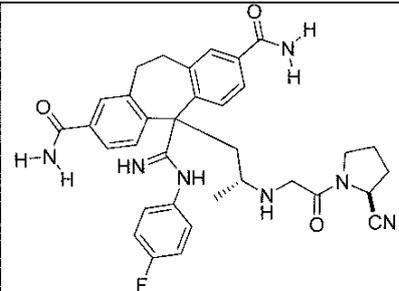
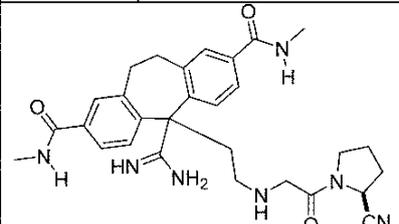
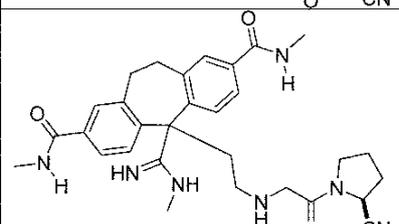
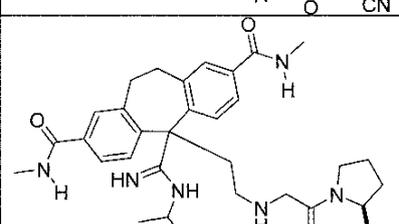
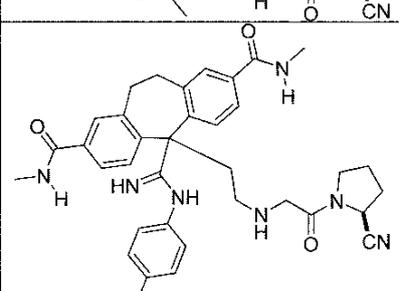
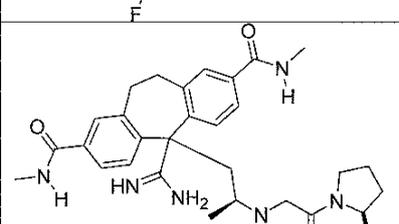
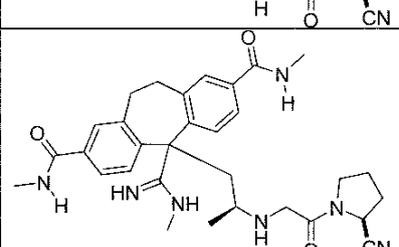
511	604	2	
512	605	2	
513	606	2	
514	607	2	
515	608	2	
516	609	2	
517	610	2	

10

20

30

40

518	611	2	
519	612	2	
520	613	2	
521	614	2	
522	615	2	
523	616	2	
524	617	2	

10

20

30

40

525	618	2	
526	619	2	
527	620	2	
528	621	2	
529	622	2	
530	623	2	
531	624	2	

10

20

30

40

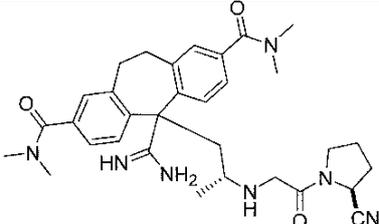
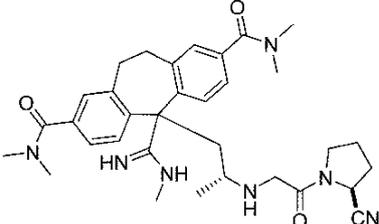
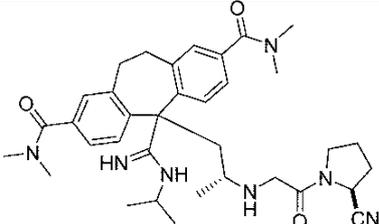
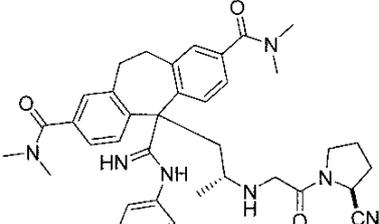
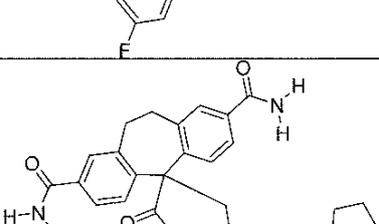
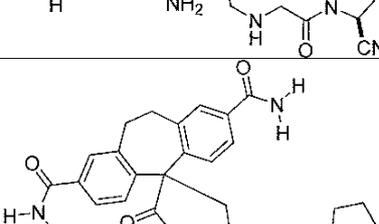
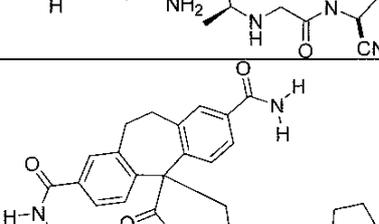
532	625	2	
533	626	2	
534	627	2	
535	628	2	
536	629	2	
537	630	2	
538	631	2	

10

20

30

40

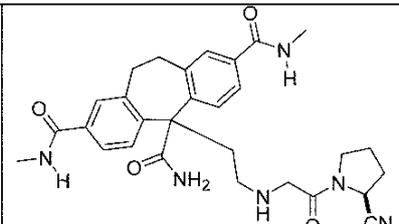
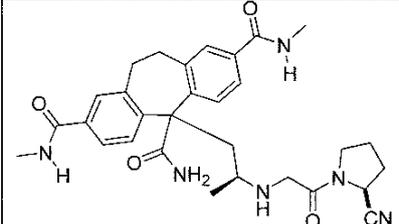
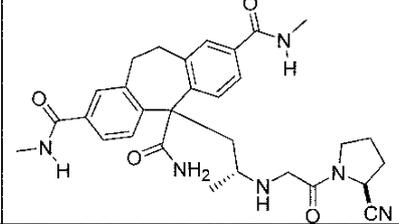
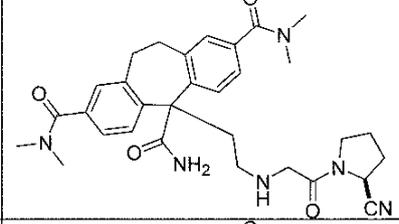
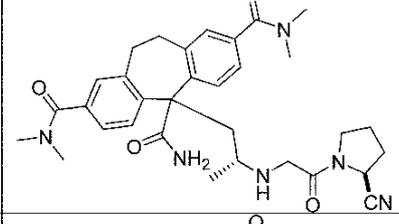
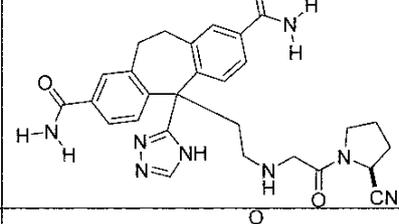
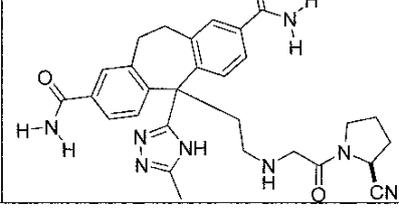
539	632	2	
540	633	2	
541	634	2	
542	635	2	
543	680	2	
544	681	2	
545	682	2	

10

20

30

40

546	683	2	
547	684	2	
548	685	2	
549	686	2	
550	687	2	
551	700	2	
552	701	2	

10

20

30

40

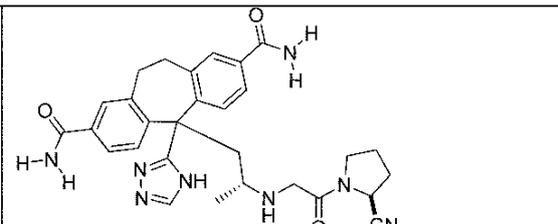
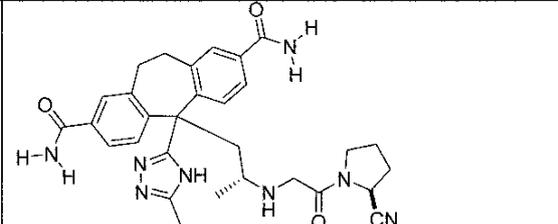
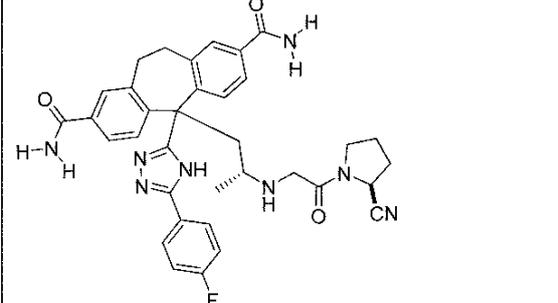
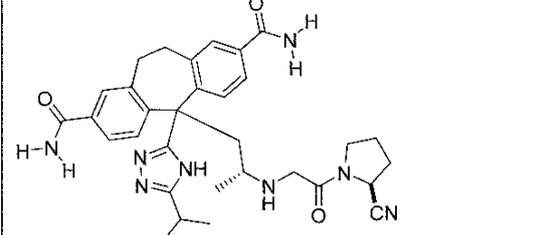
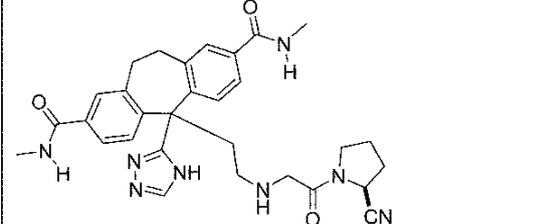
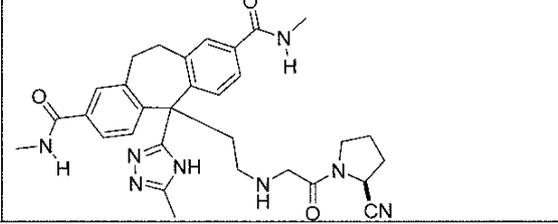
553	702	2	
554	703	2	
555	704	2	
556	705	2	
557	706	2	
558	707	2	

10

20

30

40

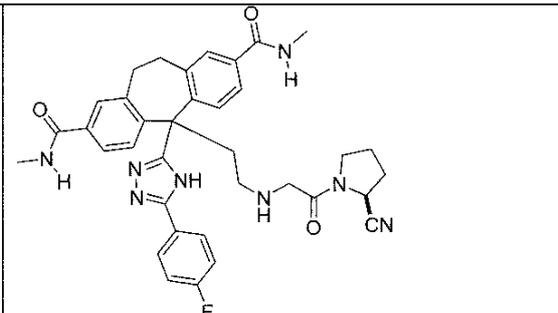
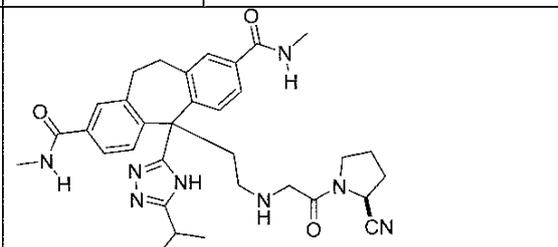
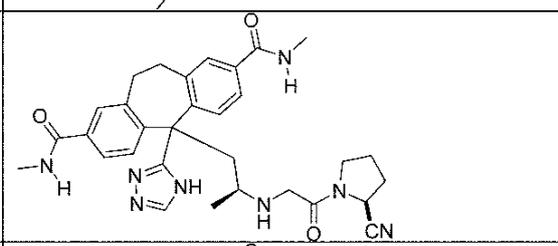
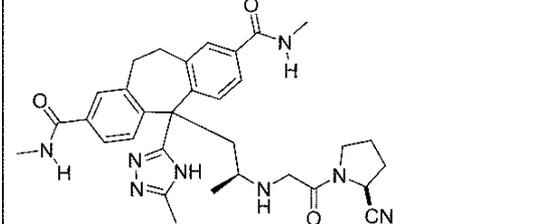
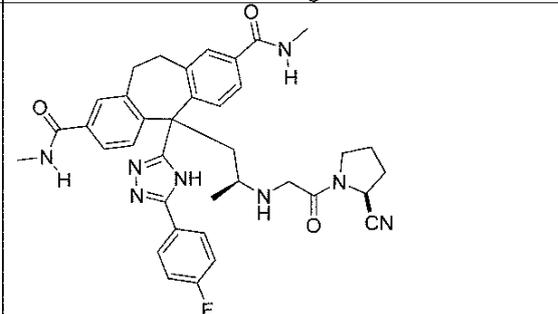
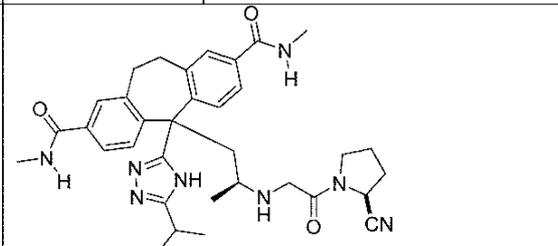
559	708	2	
560	709	2	
561	710	2	
562	711	2	
563	712	2	
564	713	2	

10

20

30

40

565	714	2	
566	715	2	
567	716	2	
568	717	2	
569	718	2	
570	719	2	

10

20

30

40

571	720	2	
572	721	2	
573	722	2	
574	723	2	
575	724	2	
576	725	2	

10

20

30

40

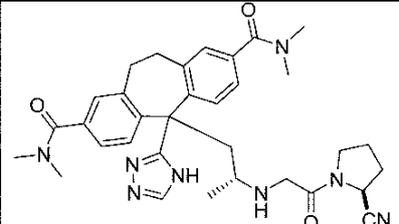
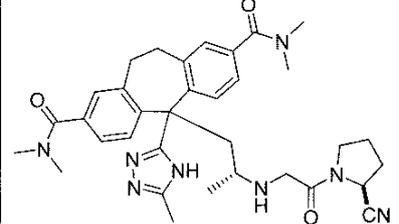
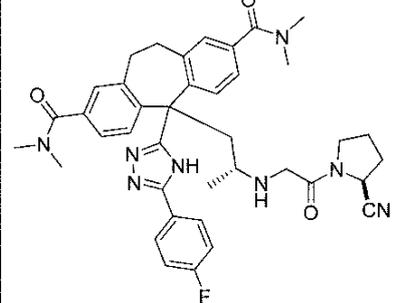
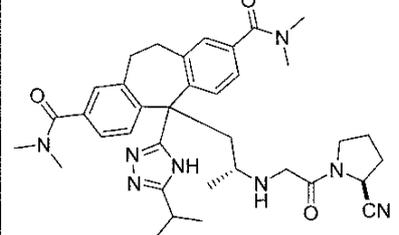
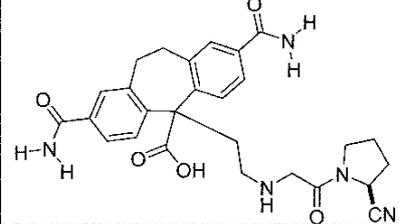
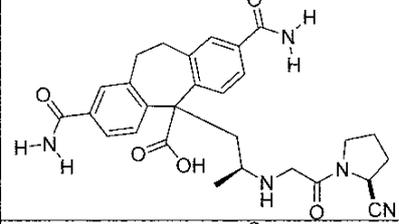
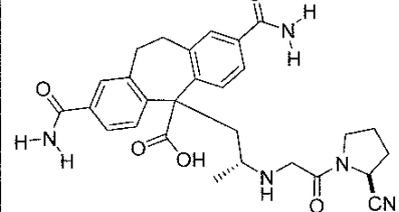
577	726	2	
578	727	2	
579	728	2	
580	729	2	
581	730	2	
582	731	2	

10

20

30

40

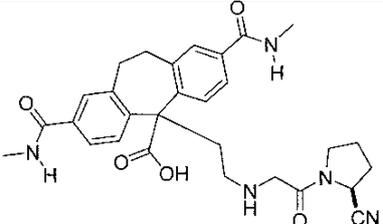
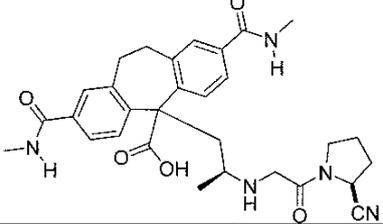
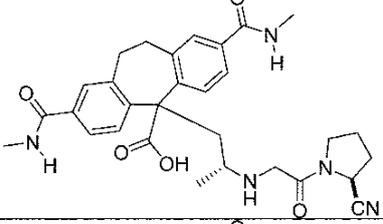
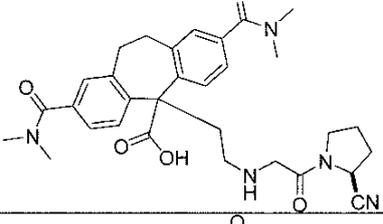
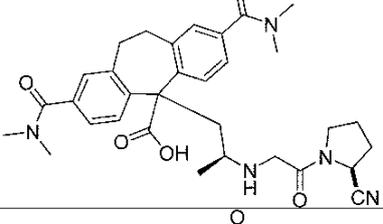
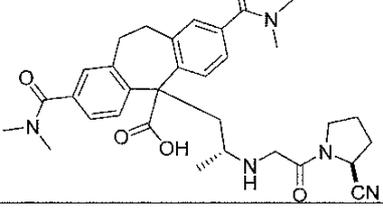
583	732	2	
584	733	2	
585	734	2	
586	735	2	
587	780	2	
588	781	2	
589	782	2	

10

20

30

40

590	783	2	
591	784	2	
592	785	2	
593	786	2	
594	787	2	
595	788	2	

10

20

30

## 【 0 7 9 9 】

実施例 5 9 6 ~ 5 9 9 は故意に除外した。

## 【 0 8 0 0 】

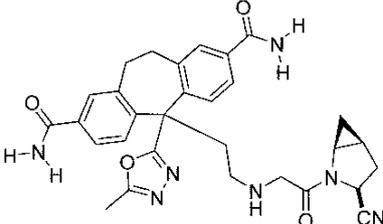
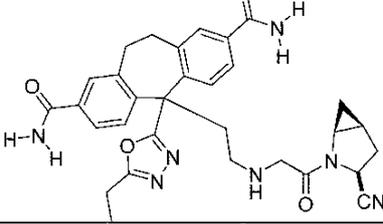
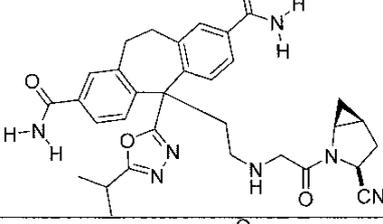
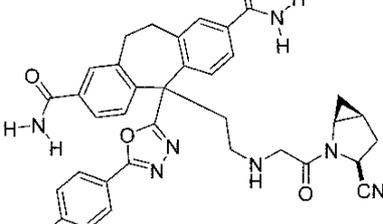
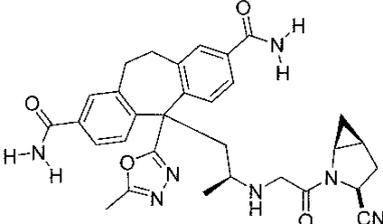
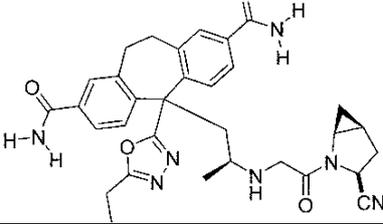
## 実施例 6 0 0 ~ 7 9 5

下記表に示した製造例からの化合物を使用する以外は、実施例 2 8 又は 2 9 に概説した手順に従うと、記載の生成物を得ることができる。

## 【 0 8 0 1 】

40

【表 4 2】

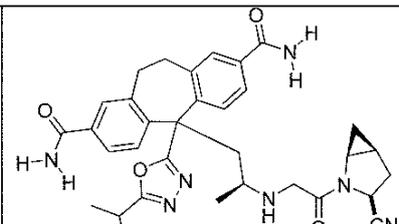
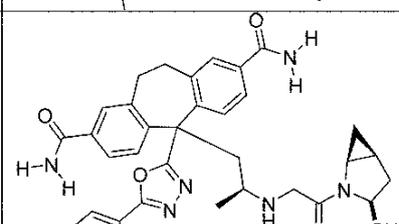
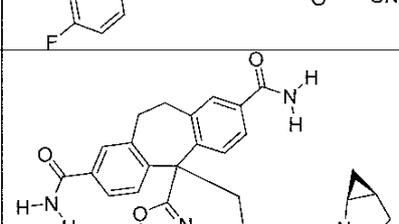
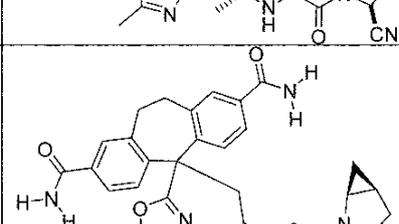
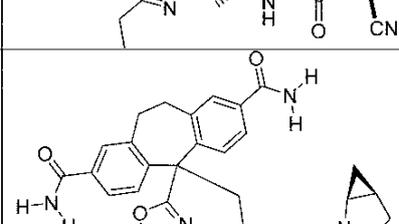
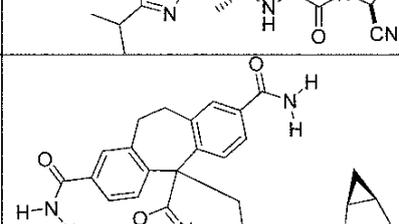
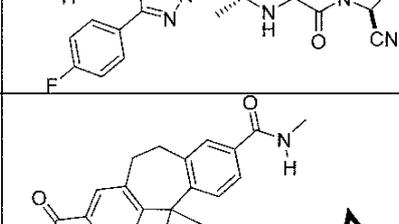
実施例	製造例	製造例	生成物
600	336	89	
601	337	89	
602	338	89	
603	339	89	
604	340	89	
605	341	89	

10

20

30

40

606	342	89	
607	343	89	
608	344	89	
609	345	89	
610	346	89	
611	347	89	
612	348	89	

10

20

30

40

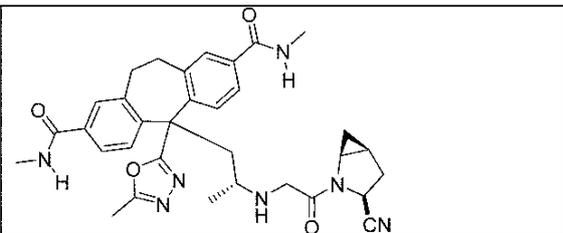
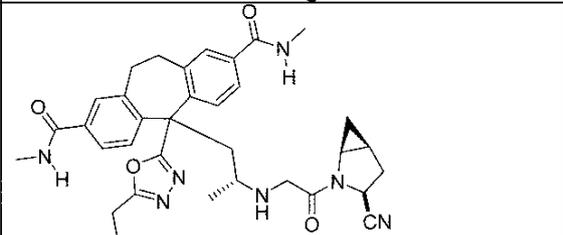
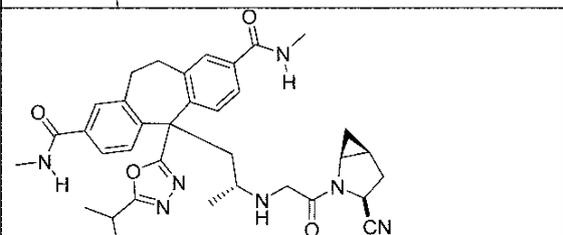
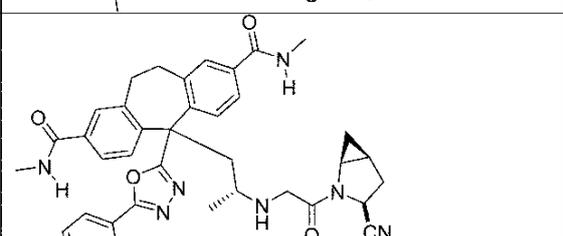
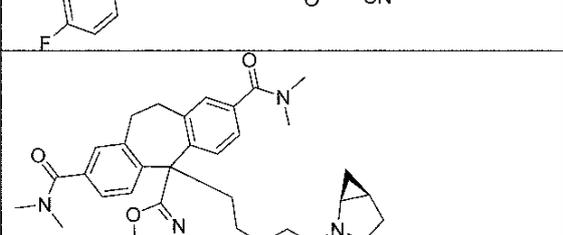
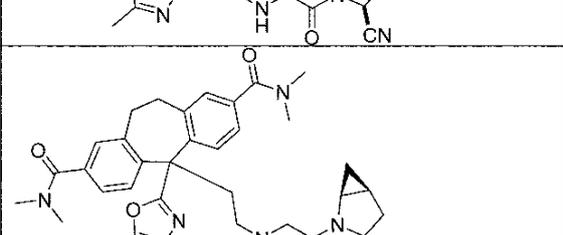
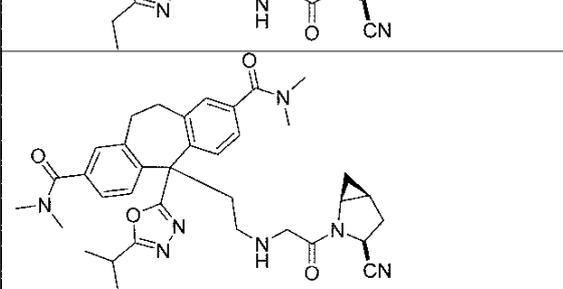
613	349	89	
614	350	89	
615	351	89	
616	352	89	
617	353	89	
618	354	89	
619	355	89	

10

20

30

40

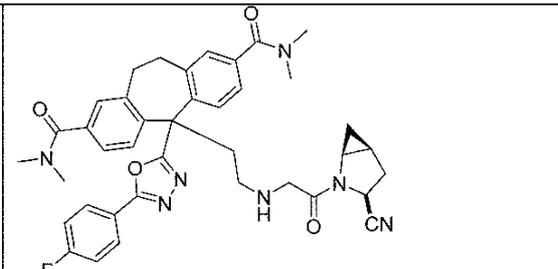
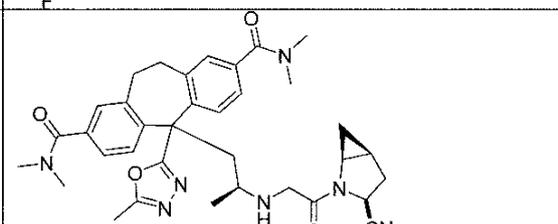
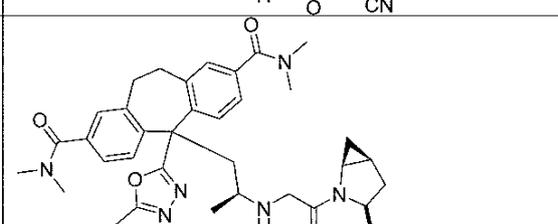
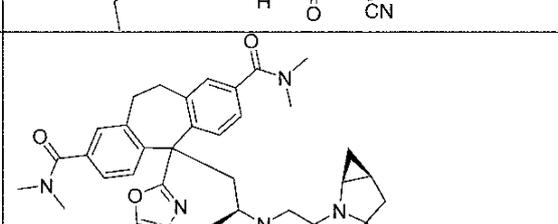
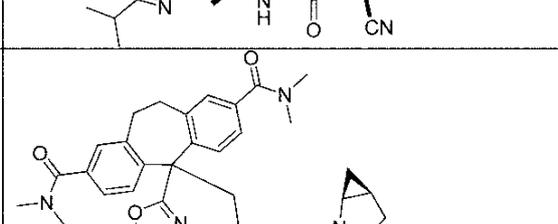
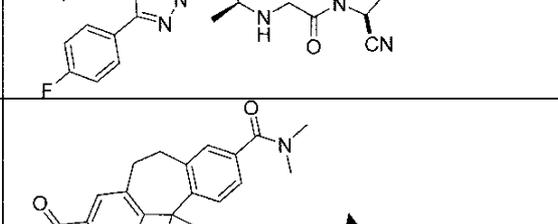
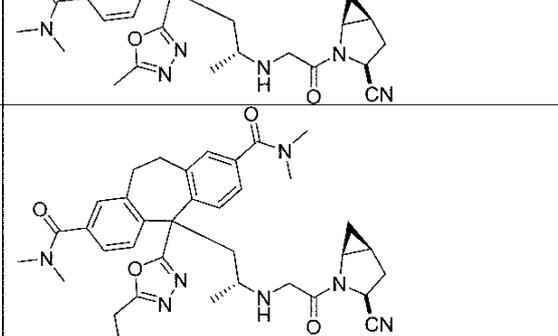
620	356	89	
621	357	89	
622	358	89	
623	359	89	
624	360	89	
625	361	89	
626	362	89	

10

20

30

40

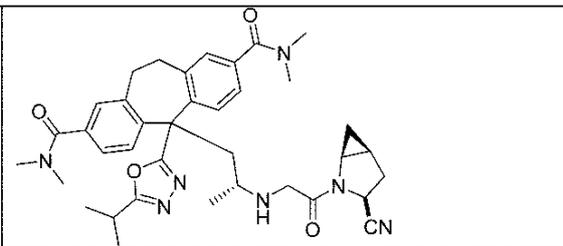
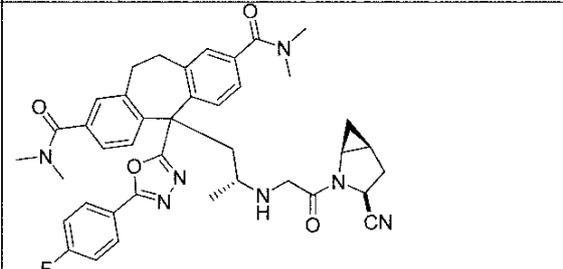
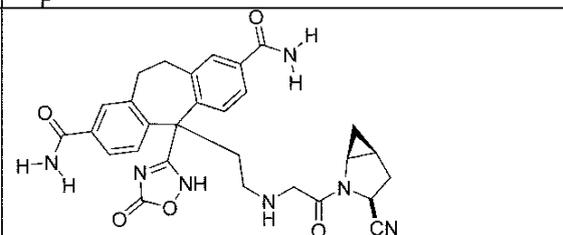
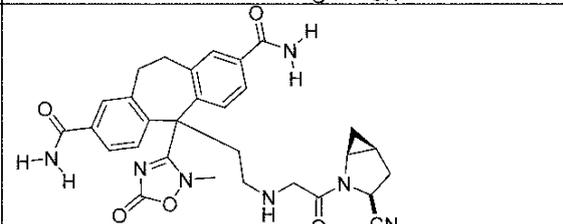
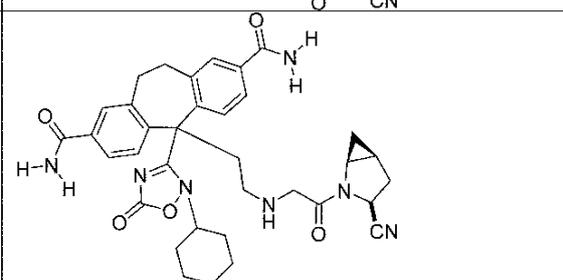
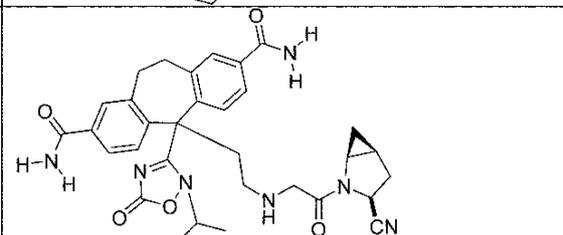
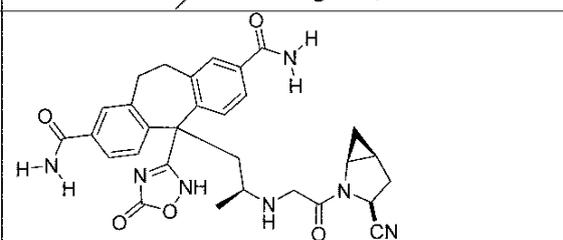
627	363	89	
628	364	89	
629	365	89	
630	366	89	
631	367	89	
632	368	89	
633	369	89	

10

20

30

40

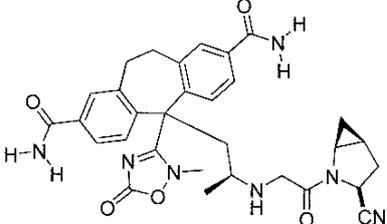
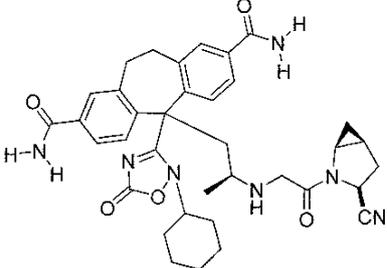
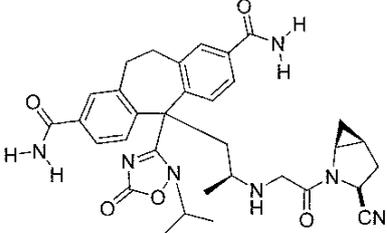
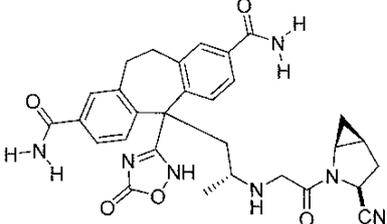
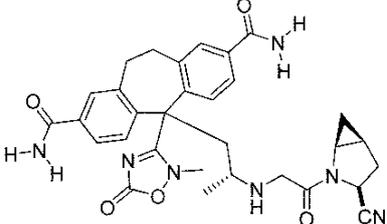
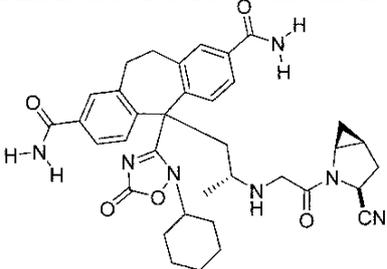
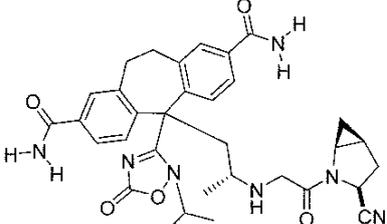
634	370	89	
635	371	89	
636	435	89	
637	436	89	
638	437	89	
639	438	89	
640	439	89	

10

20

30

40

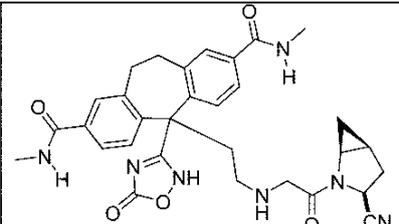
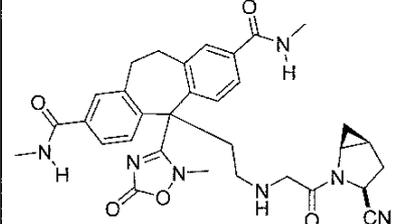
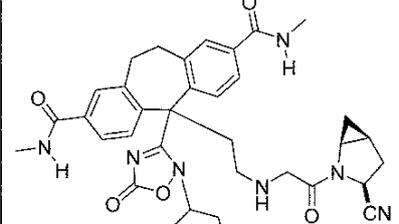
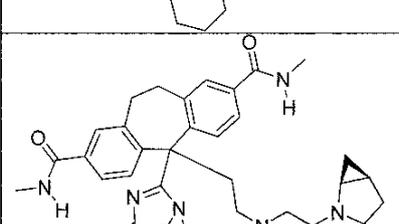
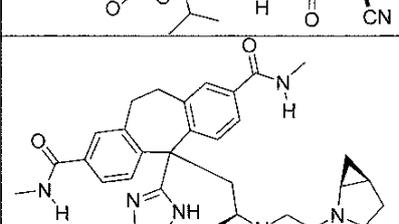
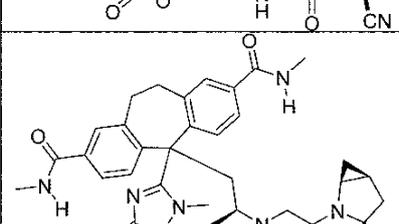
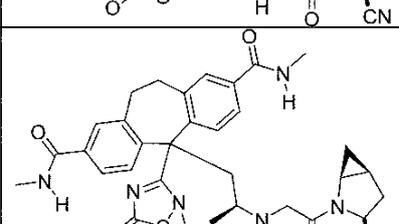
641	440	89	
642	441	89	
643	442	89	
644	443	89	
645	444	89	
646	445	89	
647	446	89	

10

20

30

40

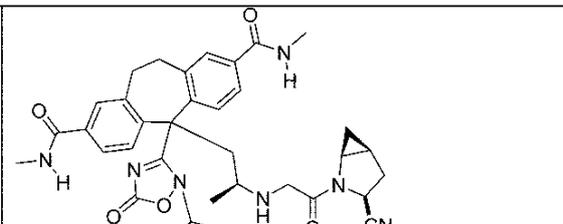
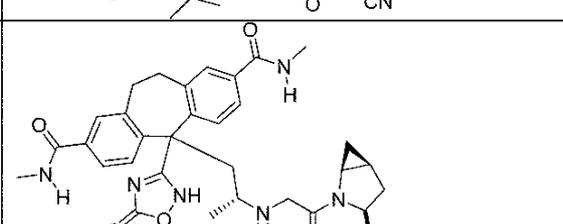
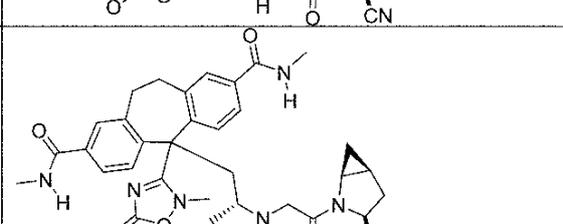
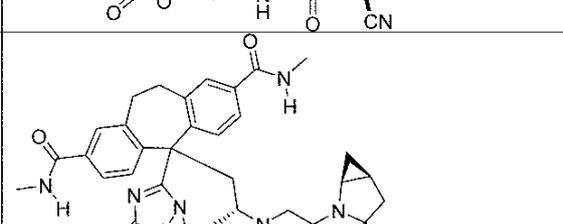
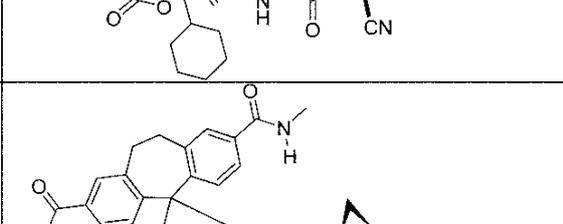
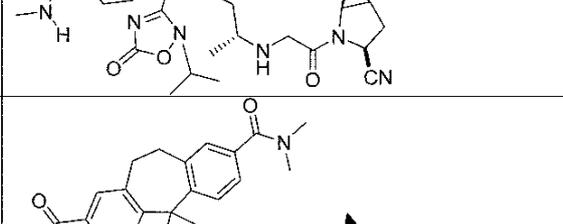
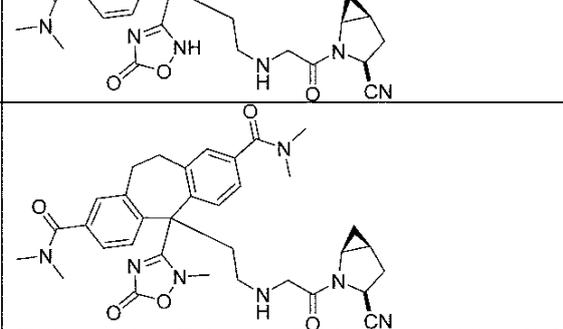
648	470	89	
649	448	89	
650	449	89	
651	450	89	
652	451	89	
653	452	89	
654	453	89	

10

20

30

40

655	454	89	
656	455	89	
657	456	89	
658	457	89	
659	458	89	
660	459	89	
661	460	89	

10

20

30

40

662	461	89	
663	462	89	
664	463	89	
665	464	89	
666	465	89	
667	466	89	
668	467	89	

10

20

30

40

669	468	89	
670	469	89	
671	536	89	
672	537	89	
673	538	89	
674	539	89	

10

20

30

40

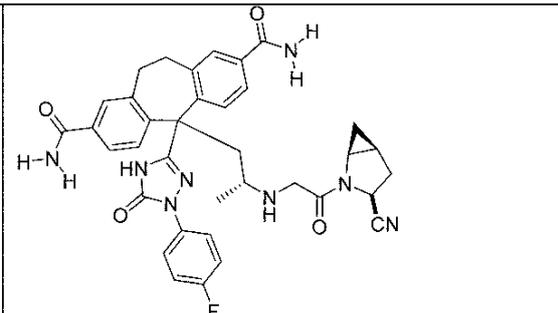
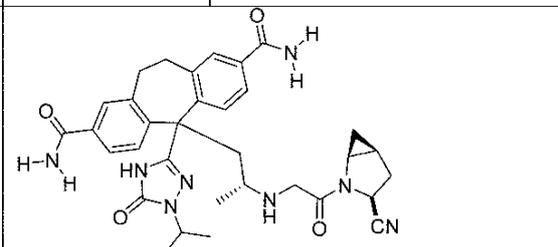
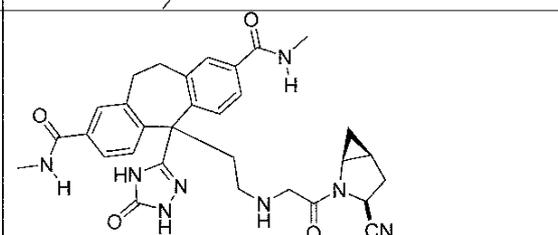
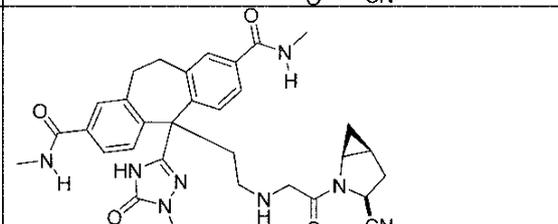
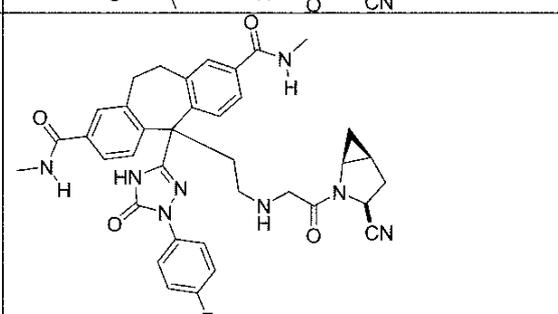
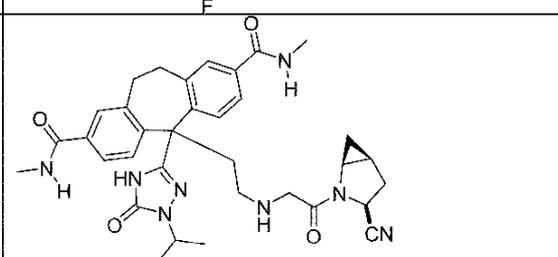
675	540	89	
676	541	89	
677	542	89	
678	543	89	
679	544	89	
680	545	89	

10

20

30

40

681	546	89	
682	547	89	
683	548	89	
684	549	89	
685	550	89	
686	551	89	

10

20

30

40

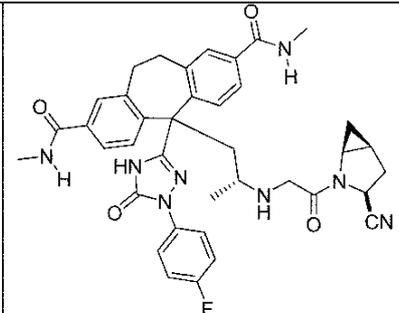
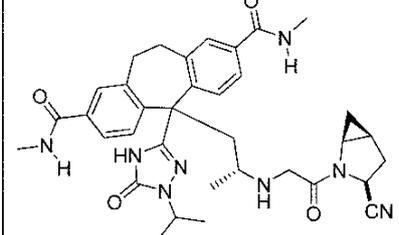
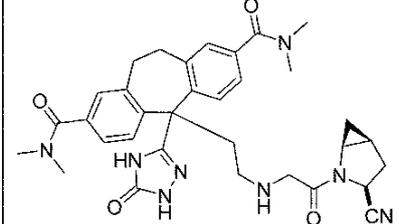
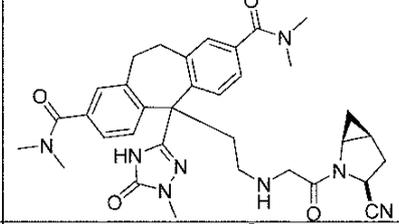
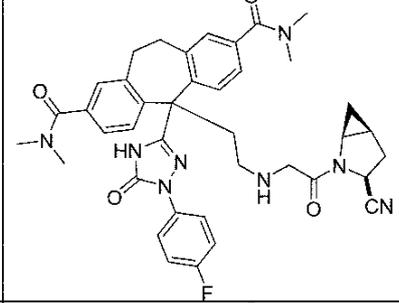
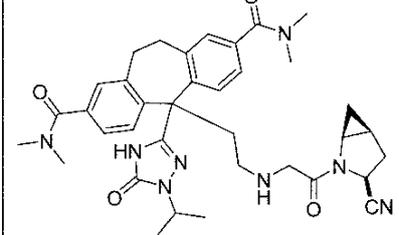
687	552	89	
688	553	89	
689	554	89	
690	555	89	
691	556	89	
692	557	89	

10

20

30

40

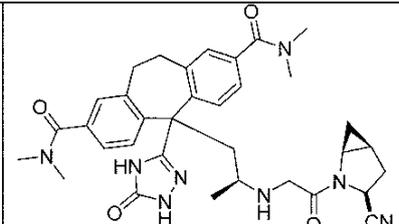
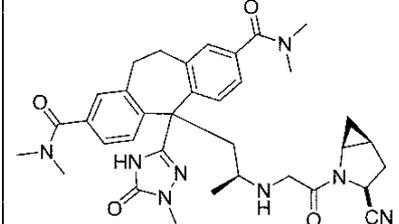
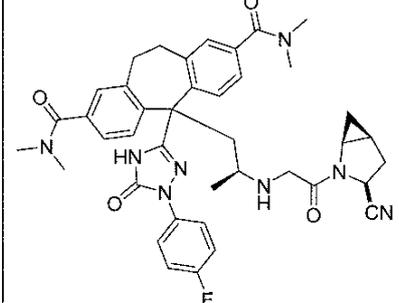
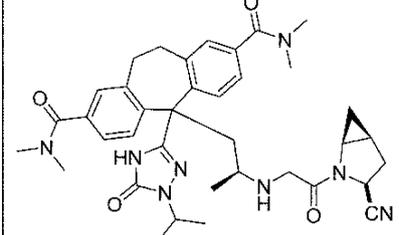
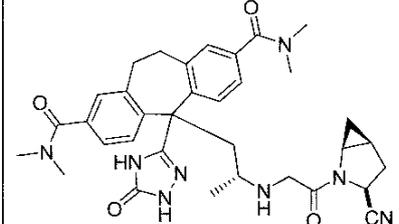
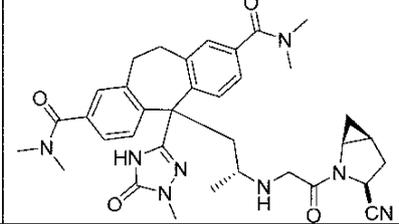
693	558	89	
694	559	89	
695	560	89	
696	561	89	
697	562	89	
698	563	89	

10

20

30

40

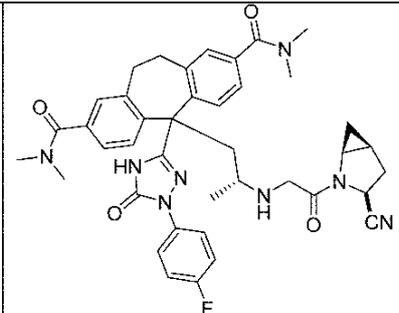
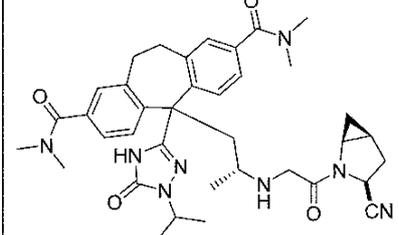
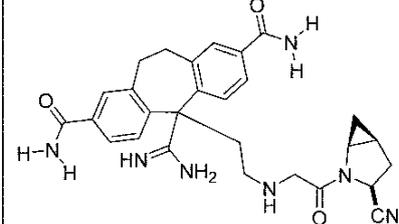
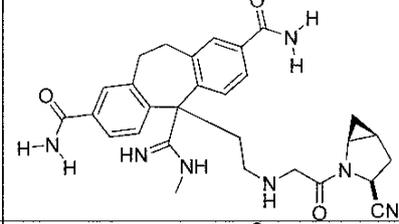
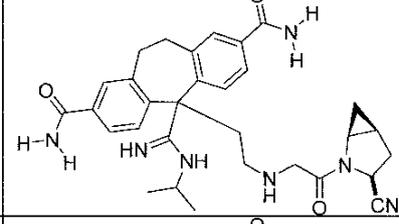
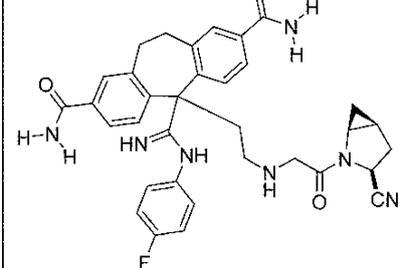
699	564	89	
700	565	89	
701	566	89	
702	567	89	
703	568	89	
704	569	89	

10

20

30

40

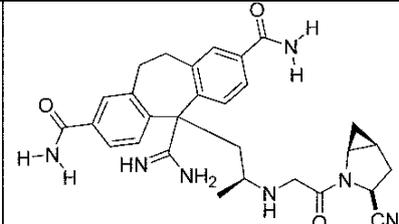
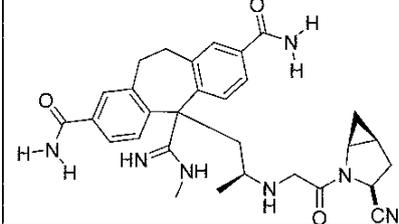
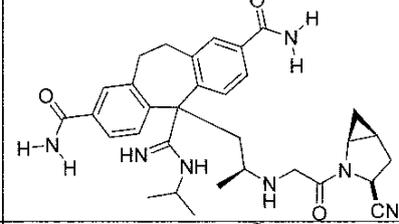
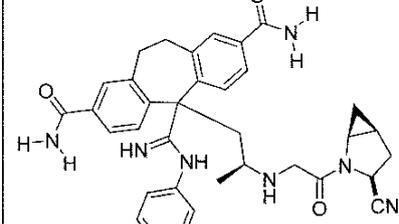
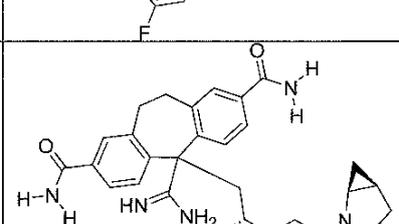
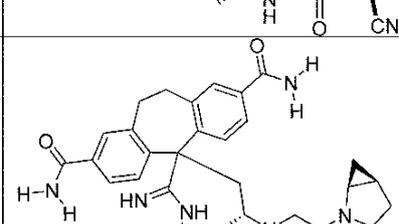
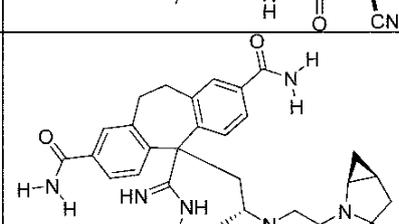
705	570	89	
706	571	89	
707	636	89	
708	637	89	
709	638	89	
710	639	89	

10

20

30

40

711	640	89	
712	641	89	
713	642	89	
714	643	89	
715	644	89	
716	645	89	
717	646	89	

10

20

30

40

718	647	89	
719	648	89	
720	649	89	
721	650	89	
722	651	89	
723	652	89	
724	653	89	

10

20

30

40

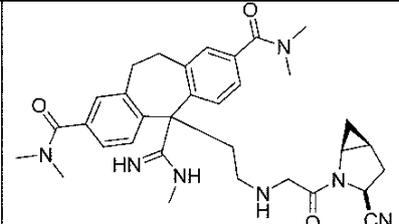
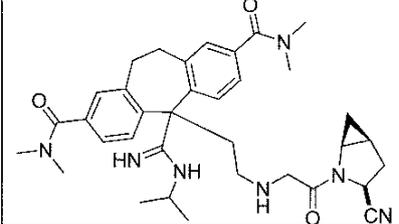
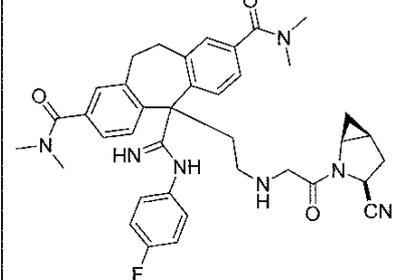
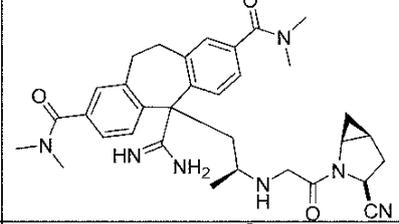
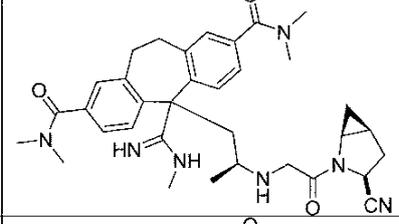
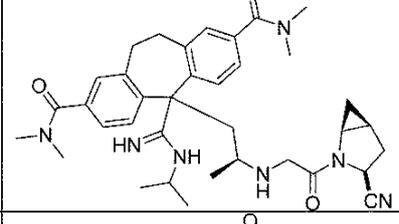
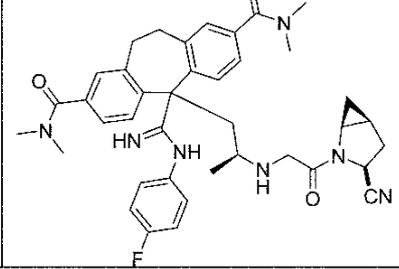
725	654	89	
726	655	89	
727	656	89	
728	657	89	
729	658	89	
730	659	89	
731	660	89	

10

20

30

40

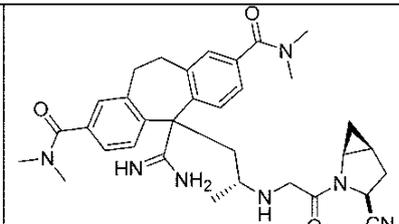
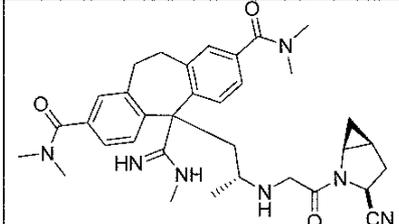
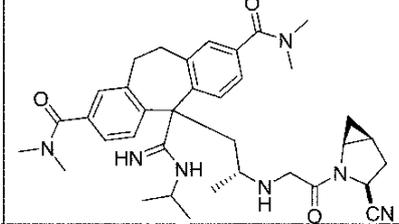
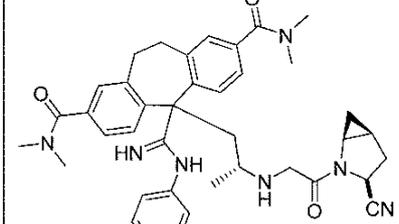
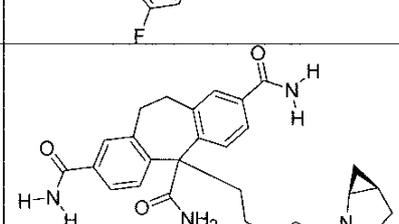
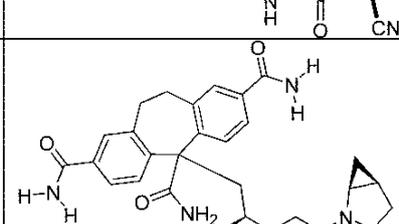
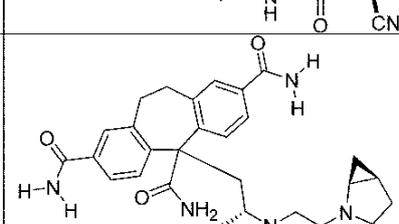
732	661	89	
733	662	89	
734	663	89	
735	664	89	
736	665	89	
737	666	89	
738	667	89	

10

20

30

40

739	668	89	
740	669	89	
741	670	89	
742	671	89	
743	688	89	
744	689	89	
745	690	89	

10

20

30

40

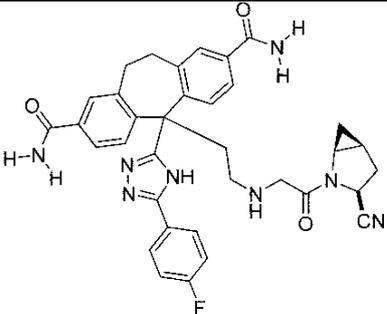
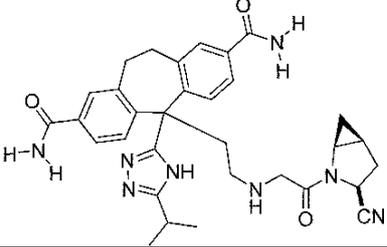
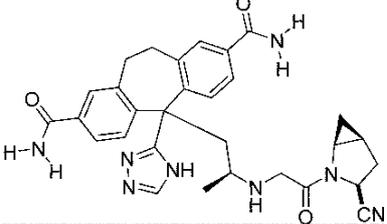
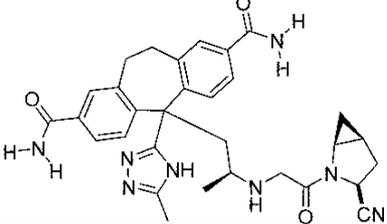
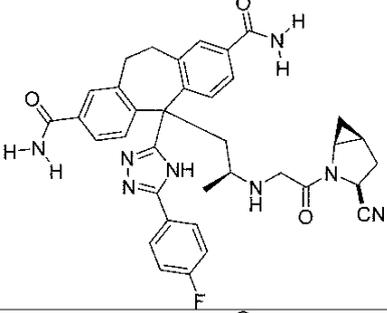
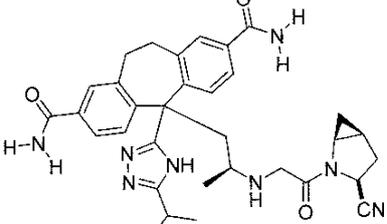
746	691	89	
747	692	89	
748	693	89	
749	694	89	
750	695	89	
751	736	89	
752	737	89	

10

20

30

40

753	738	89	
754	739	89	
755	740	89	
756	741	89	
757	742	89	
758	743	89	

10

20

30

40

759	744	89	
760	745	89	
761	746	89	
762	747	89	
763	748	89	
764	749	89	

10

20

30

40

765	750	89	
766	751	89	
767	752	89	
768	753	89	
769	754	89	
770	755	89	

10

20

30

40

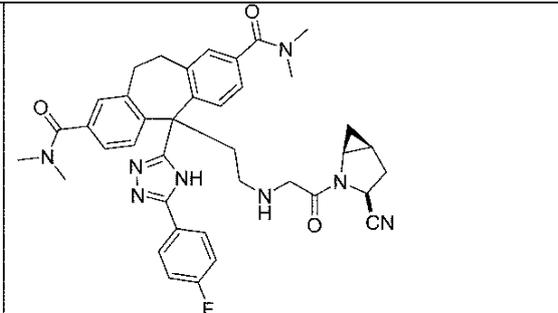
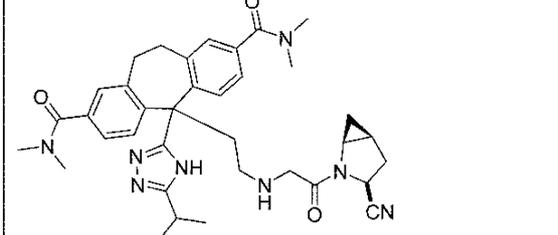
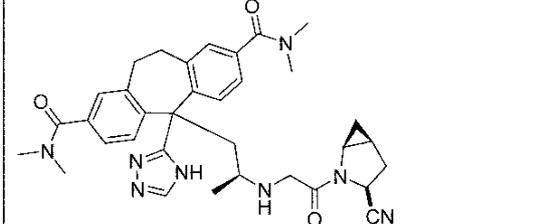
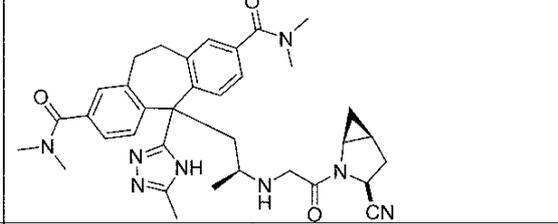
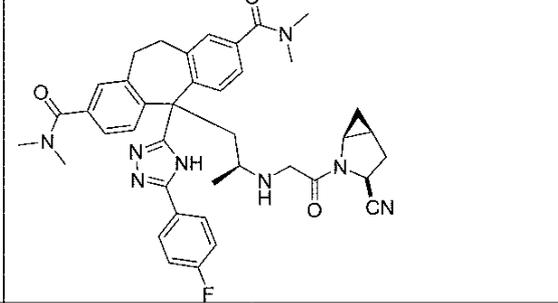
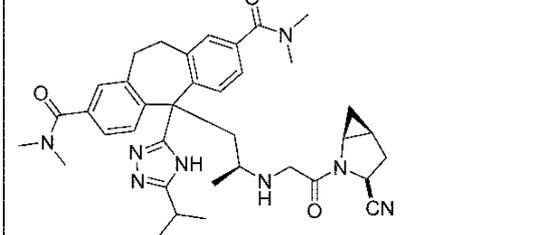
771	756	89	
772	757	89	
773	758	89	
774	759	89	
775	760	89	
776	761	89	

10

20

30

40

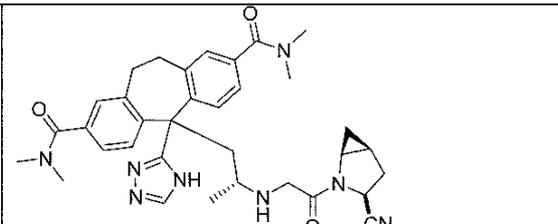
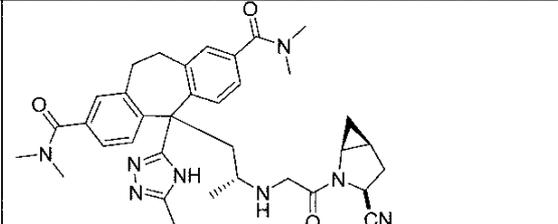
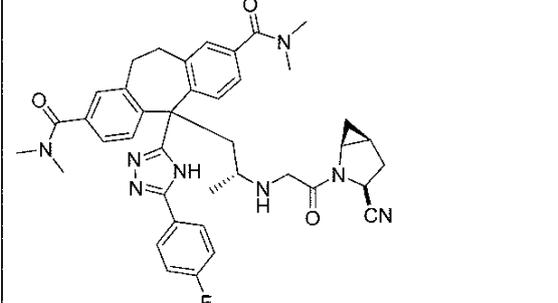
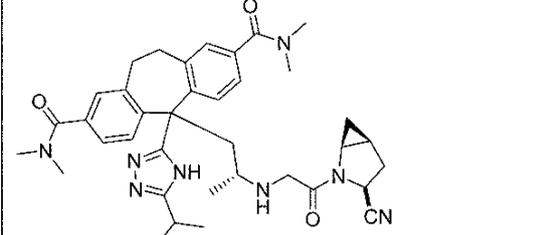
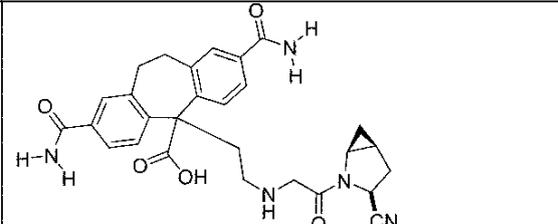
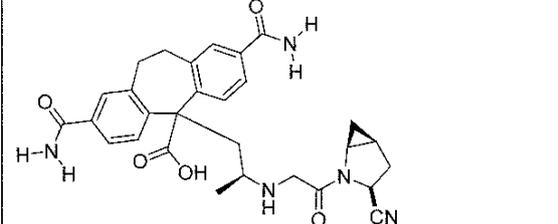
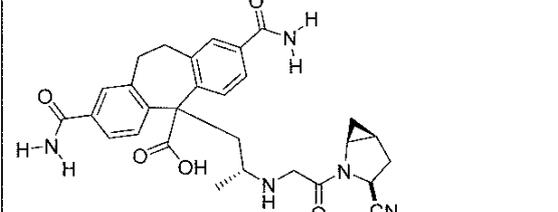
777	762	89	
778	763	89	
779	764	89	
780	765	89	
781	766	89	
782	767	89	

10

20

30

40

783	768	89	
784	769	89	
785	770	89	
786	771	89	
787	789	89	
788	790	89	
789	791	89	

10

20

30

40

790	792	89		
791	793	89		10
792	794	89		
793	795	89		20
794	796	89		30
795	797	89		

## 【 0 8 0 2 】

実施例 7 9 6 ~ 7 9 9 は故意に除外した。

## 【 0 8 0 3 】

## 実施例 8 0 0 ~ 8 3 3

下記表に示したアミン類を使用する以外は、実施例 2 7 又は 2 8 に記載の手順と同様の手順に従い、製造例 6 9 及び 7 1 に記載したように下記表中の製造例からの標記化合物を処理すると、所望の生成物を得ることができる。

## 【 0 8 0 4 】

10

20

30

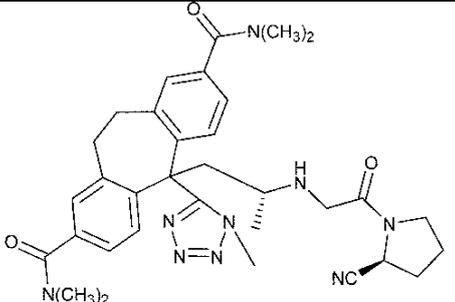
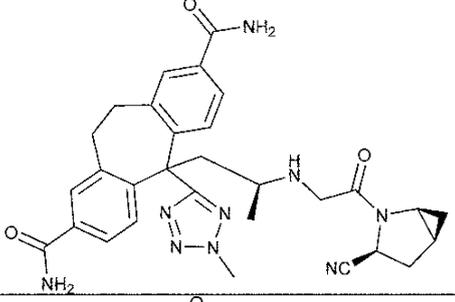
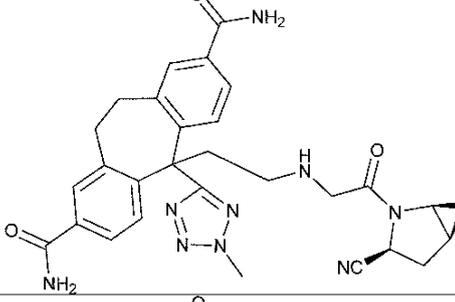
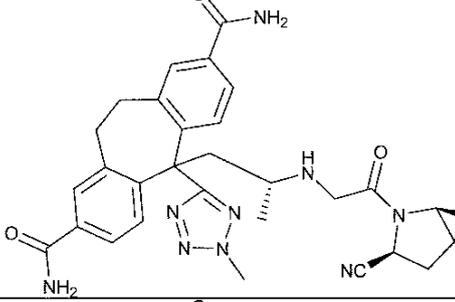
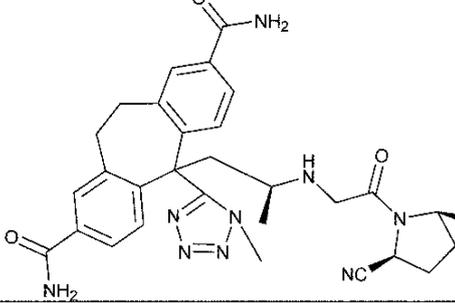
40

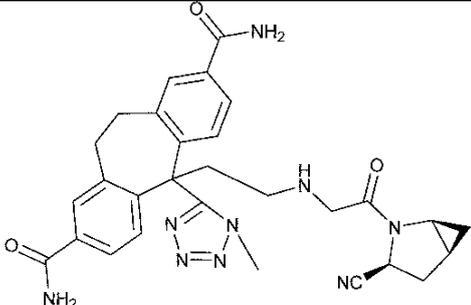
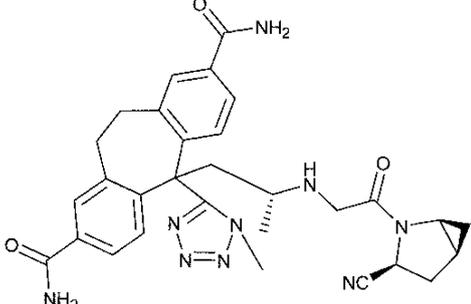
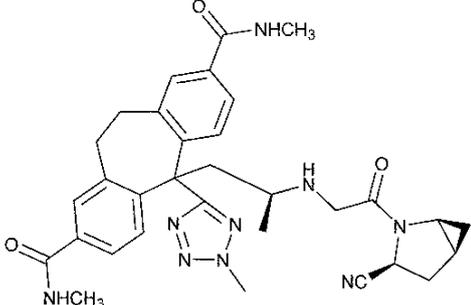
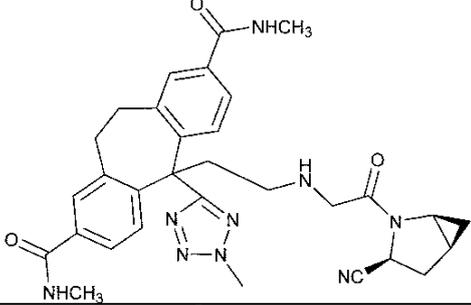
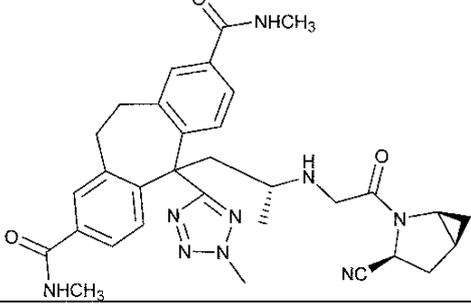
【表 4 3】

実施例	製造例	製造例	アミン	生成物	
800	61 工程 B	2	NH <sub>3</sub>		10
801	62	2	NH <sub>3</sub>		20
802	65	2	NH <sub>3</sub>		30
803	61 工程 B	2	NH <sub>3</sub>		40
804	62	2	NH <sub>3</sub>		

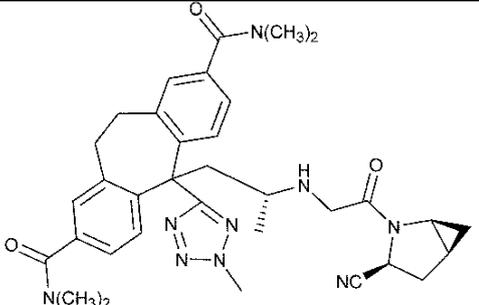
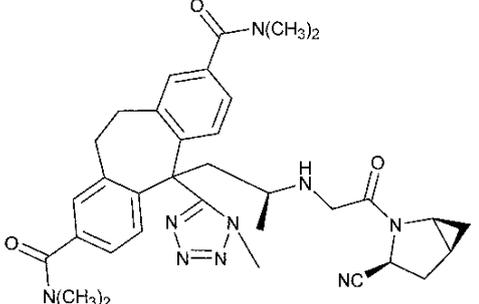
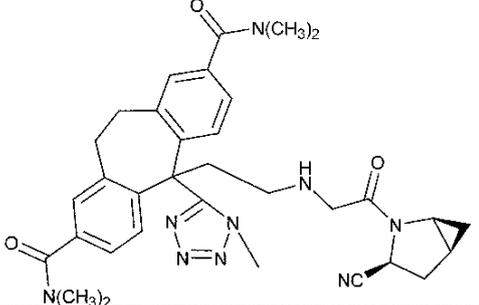
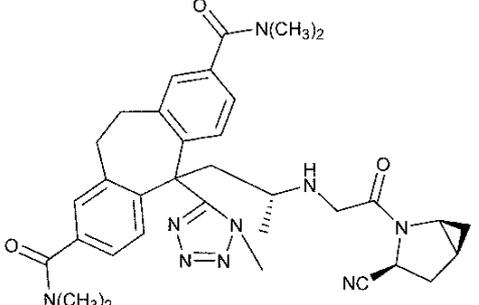
805	65	2	$\text{NH}_3$		
806	61 工程 B	2	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
807	62	2	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		20
808	65	2	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		30
809	61 工程 B	2	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		40

810	62	2	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		
811	65	2	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
812	61 工程 B	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		20
813	65	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		30
814	61 工程 B	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		40

815	65	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		
816	61 工程 B	89	$\text{NH}_3$		10
817	62	89	$\text{NH}_3$		20
818	65	89	$\text{NH}_3$		30
819	61 工程 B	89	$\text{NH}_3$		40

820	62	89	NH <sub>3</sub>		
821	65	89	NH <sub>3</sub>		10
822	61 工程 B	89	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		20
823	62	89	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		30
824	65	89	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		40

825	61 工程 B	89	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		
826	62	89	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		10
827	65	89	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		20
828	61 工程 B	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		30
829	62	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		40

830	65	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		
831	61 工程 B	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		10
832	62	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		20
833	65	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		30

## 【 0 8 0 5 】

実施例 8 3 4 ~ 9 9 9 は故意に除外した。

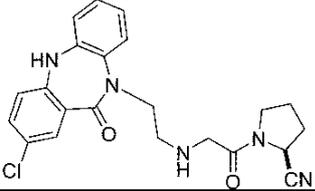
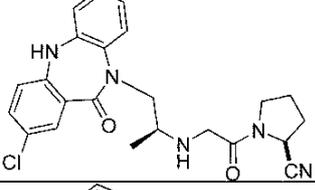
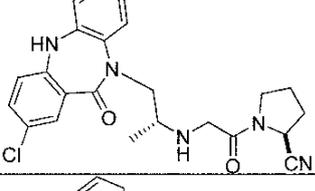
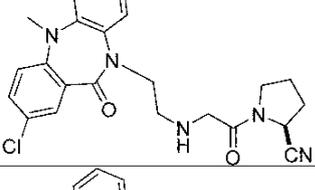
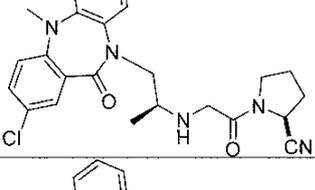
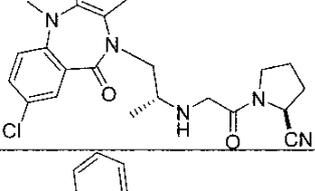
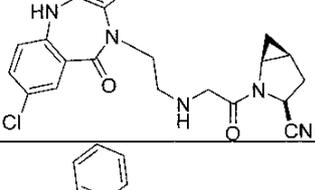
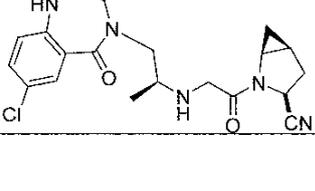
## 【 0 8 0 6 】

実施例 1 0 0 0 ~ 1 1 6 8

下記表に示した製造例からの化合物を使用する以外は、実施例 2 8 又は 2 9 に概説した手順に従うと、記載の生成物を得ることができる。

## 【 0 8 0 7 】

【表 4 4】

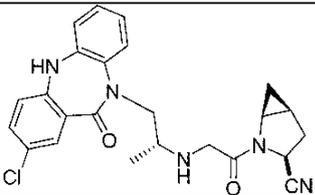
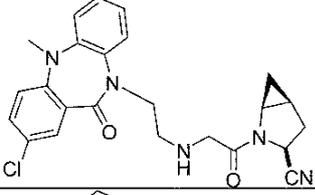
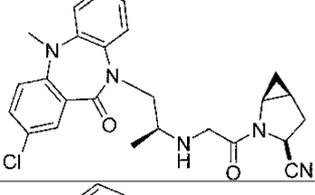
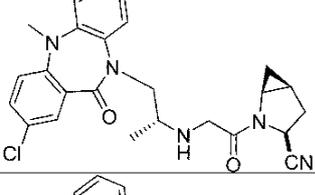
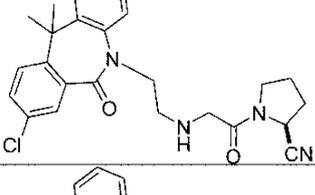
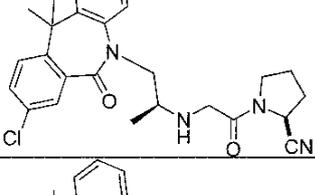
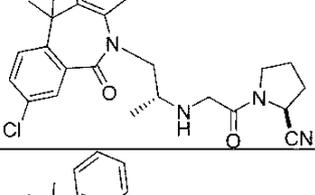
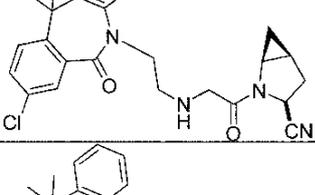
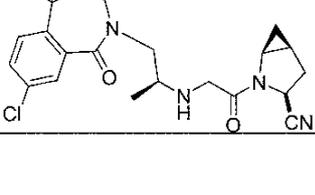
実施例	製造例	製造例	生成物
1000	801	2	
1001	804	2	
1002	805	2	
1003	800	2	
1004	802	2	
1005	803	2	
1006	801	89	
1007	804	89	

10

20

30

40

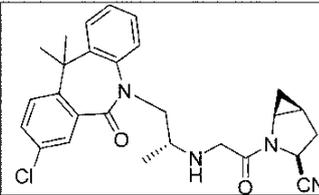
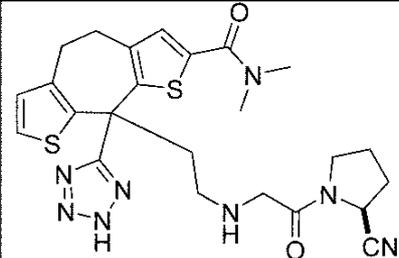
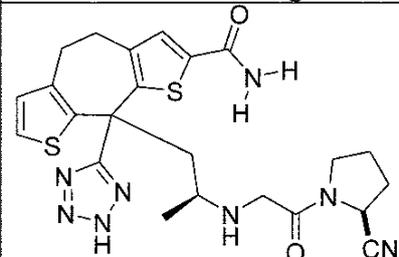
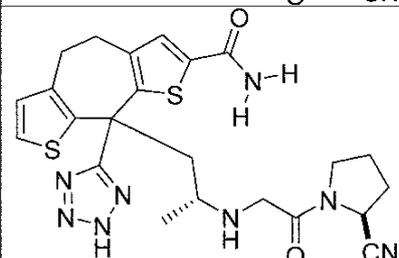
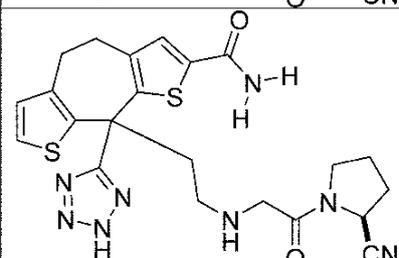
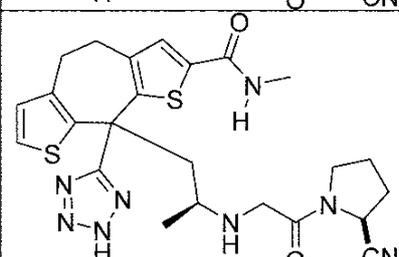
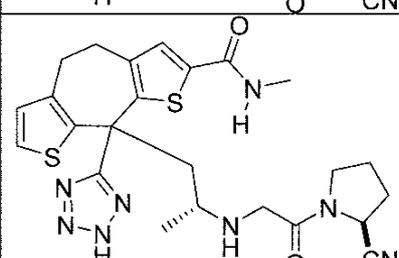
1008	805	89	
1009	800	89	
1010	802	89	
1011	803	89	
1012	810	2	
1013	812	2	
1014	811	2	
1015	810	89	
1016	812	89	

10

20

30

40

1017	811	89	
1018	831	2	
1019	832	2	
1020	833	2	
1021	834	2	
1022	835	2	
1023	836	2	

10

20

30

40

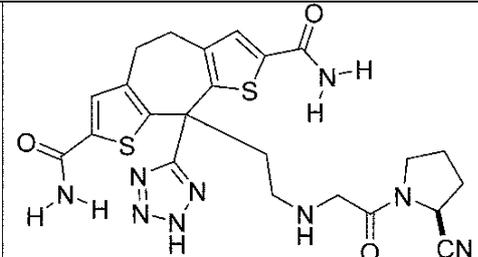
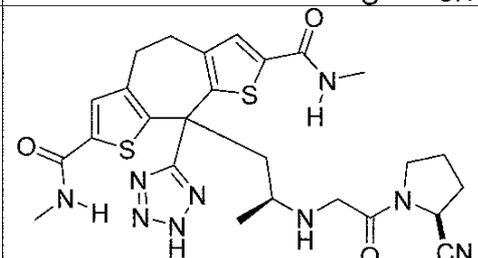
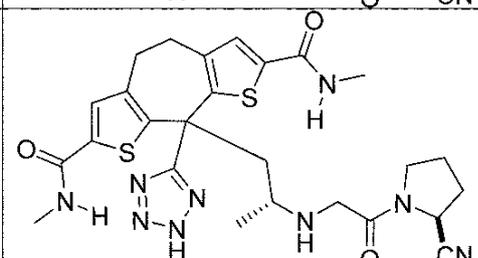
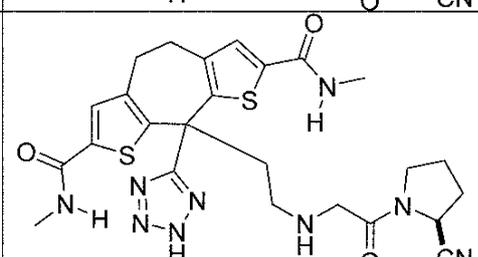
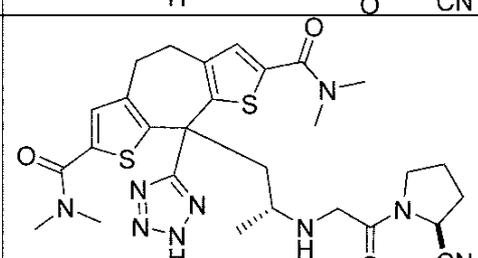
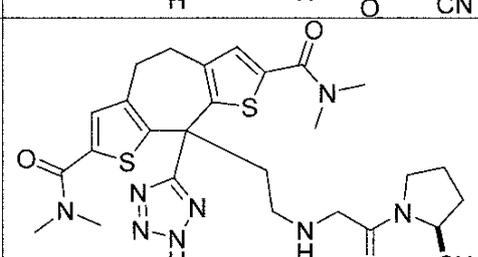
1024	837	2	
1025	838	2	
1026	839	2	
1027	851	2	
1028	852	2	
1029	853	2	

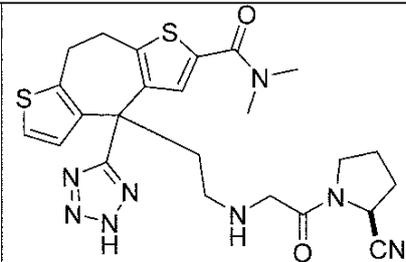
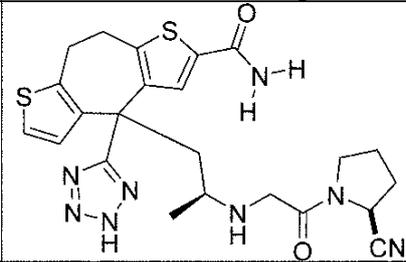
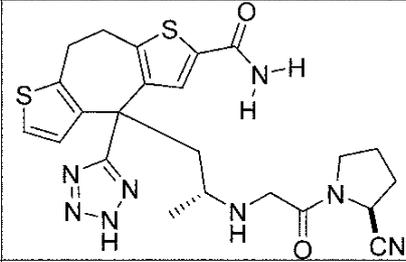
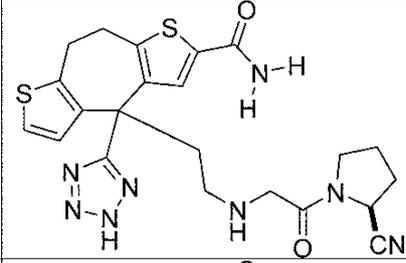
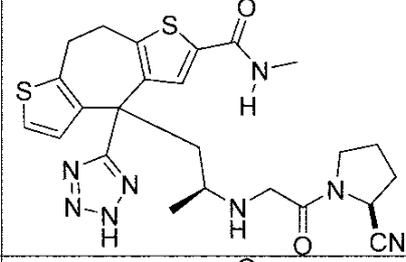
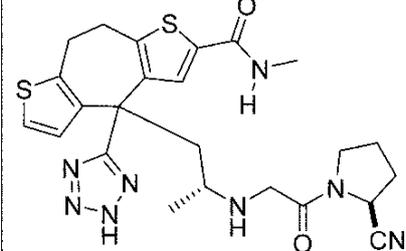
10

20

30

40

1030	854	2		
1031	855	2		10
1032	856	2		20
1033	857	2		
1034	858	2		30
1035	859	2		40

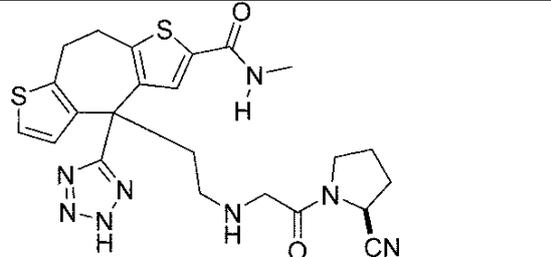
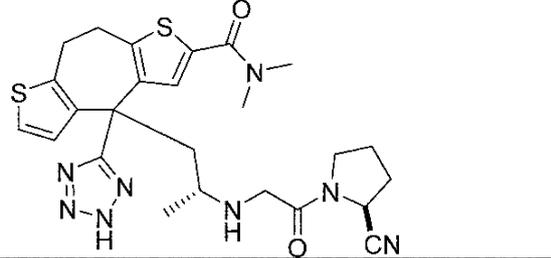
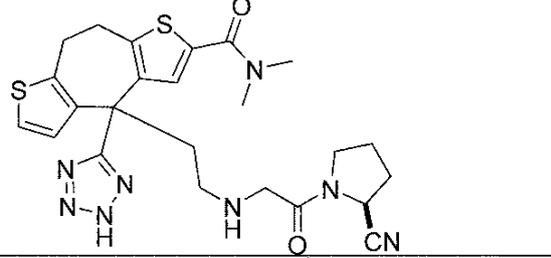
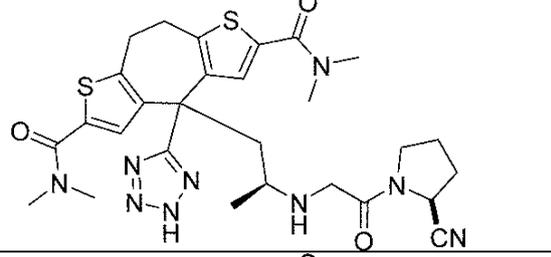
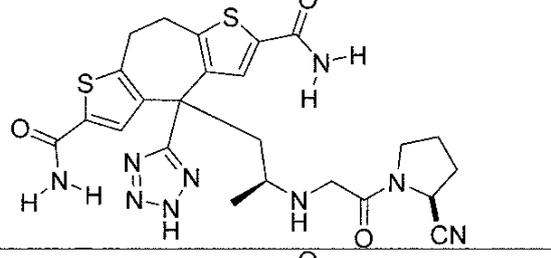
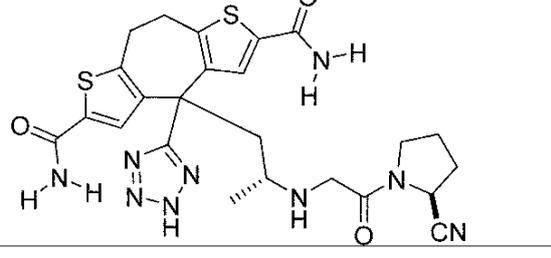
1036	901	2	
1037	902	2	
1038	903	2	
1039	904	2	
1040	905	2	
1041	906	2	

10

20

30

40

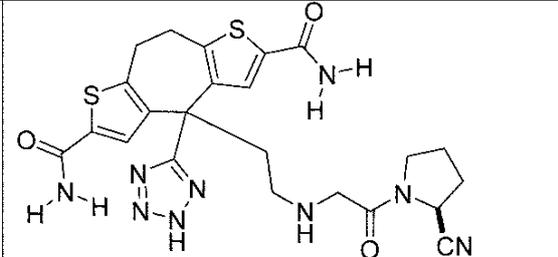
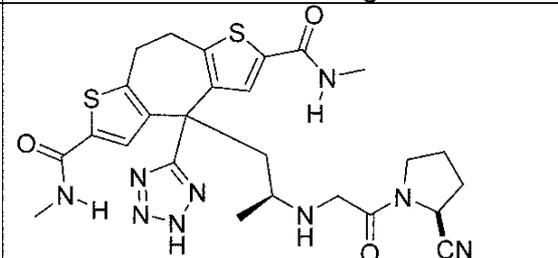
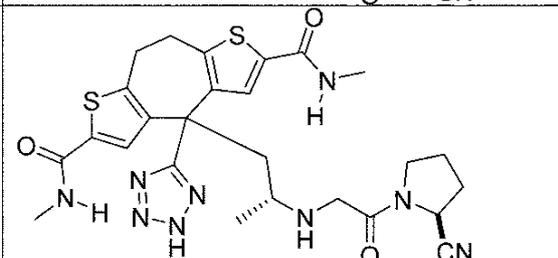
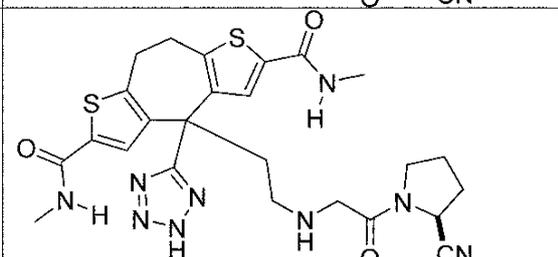
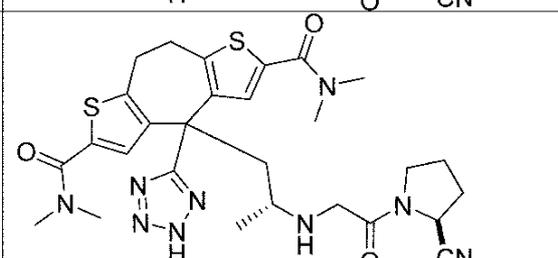
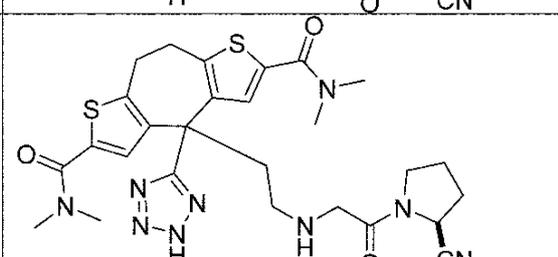
1042	907	2	
1043	908	2	
1044	909	2	
1045	921	2	
1046	922	2	
1047	923	2	

10

20

30

40

1048	924	2	
1049	925	2	
1050	926	2	
1051	927	2	
1052	928	2	
1053	929	2	

10

20

30

40

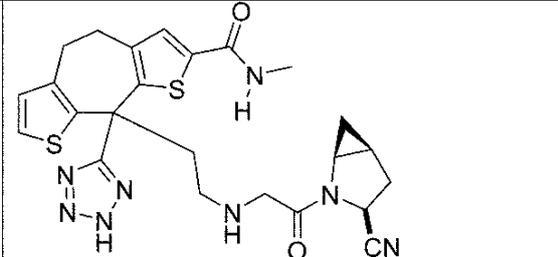
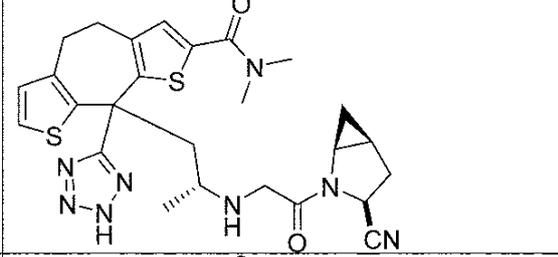
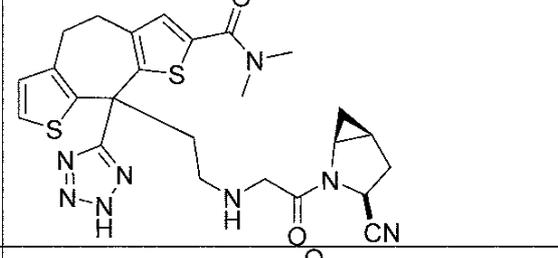
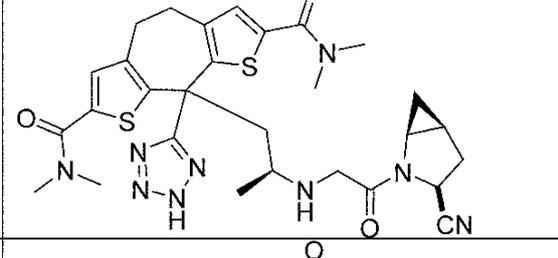
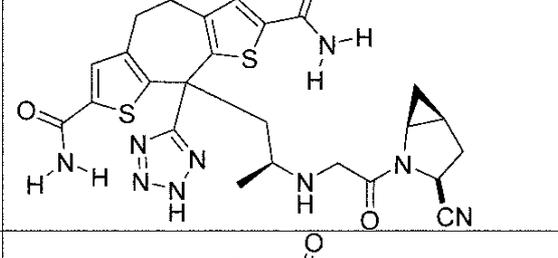
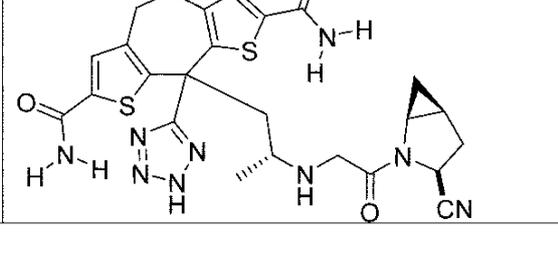
1054	831	89	<chem>CN(C)C(=O)c1sc2c(c1)sc3c2cnc3CNCNCC(=O)N[C@@H]1C[C@H]1C#N</chem>
1055	832	89	<chem>CNCC(=O)N[C@@H](C)CNCNCC(=O)c1sc2c(c1)sc3c2cnc3</chem>
1056	833	89	<chem>CNCC(=O)N[C@@H](C)CNCNCC(=O)c1sc2c(c1)sc3c2cnc3</chem>
1057	834	89	<chem>CNCC(=O)N[C@@H](C)CNCNCC(=O)c1sc2c(c1)sc3c2cnc3</chem>
1058	835	89	<chem>CNCC(=O)N[C@@H](C)CNCNCC(=O)c1sc2c(c1)sc3c2cnc3</chem>
1059	836	89	<chem>CNCC(=O)N[C@@H](C)CNCNCC(=O)c1sc2c(c1)sc3c2cnc3</chem>

10

20

30

40

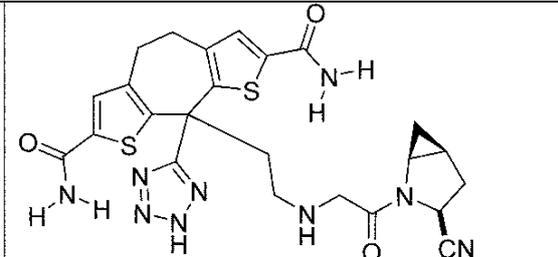
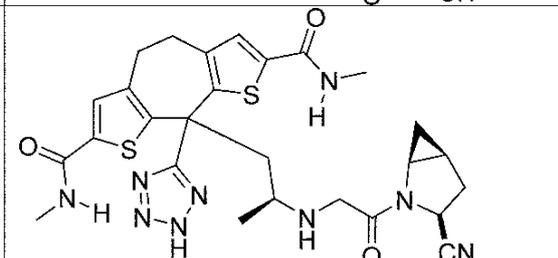
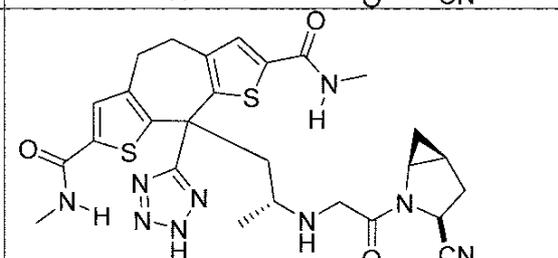
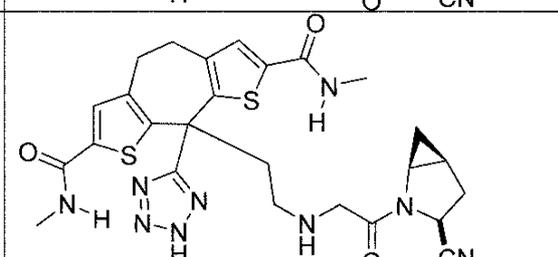
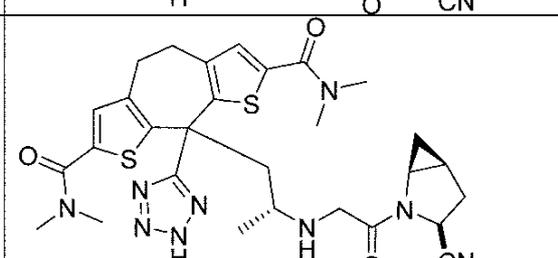
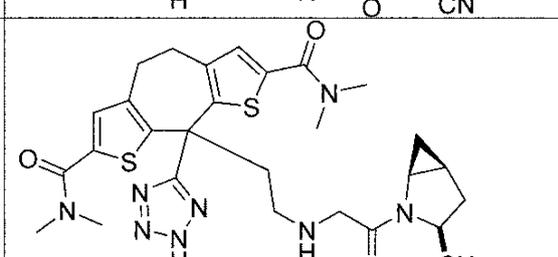
1060	837	89	
1061	838	89	
1062	839	89	
1063	851	89	
1064	852	89	
1065	853	89	

10

20

30

40

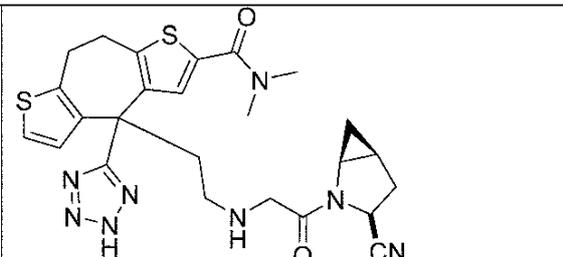
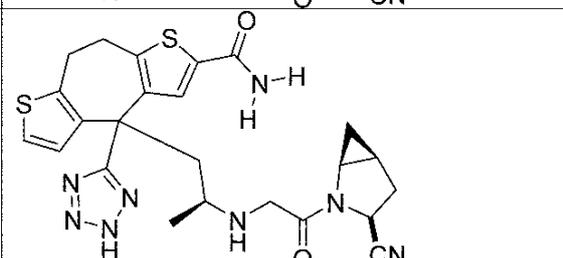
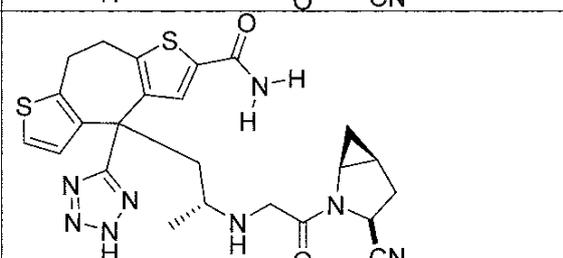
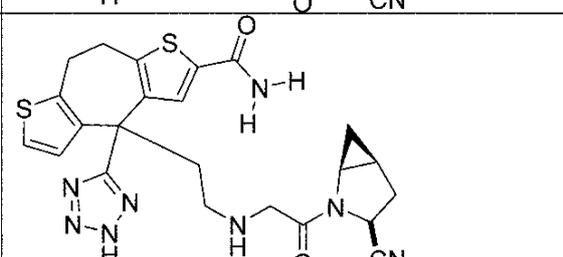
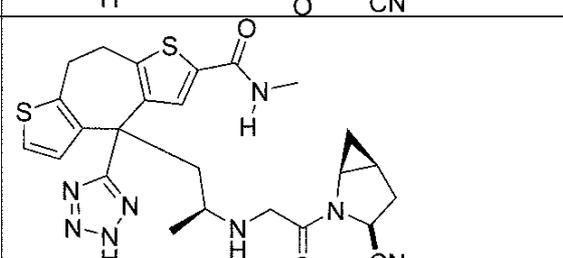
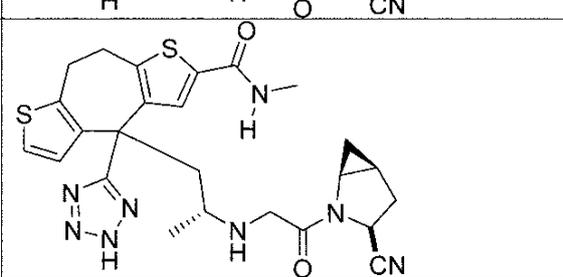
1066	854	89	
1067	855	89	
1068	856	89	
1069	857	89	
1070	858	89	
1071	859	89	

10

20

30

40

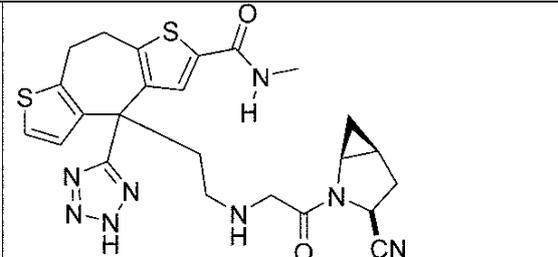
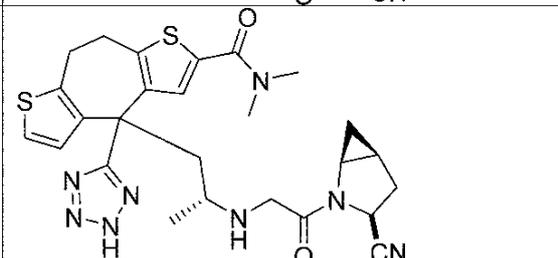
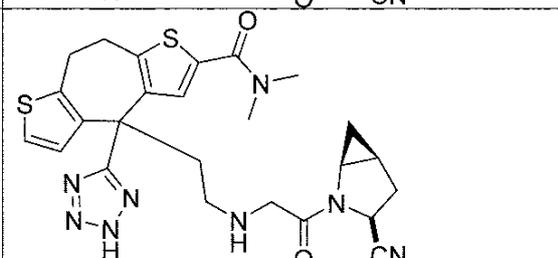
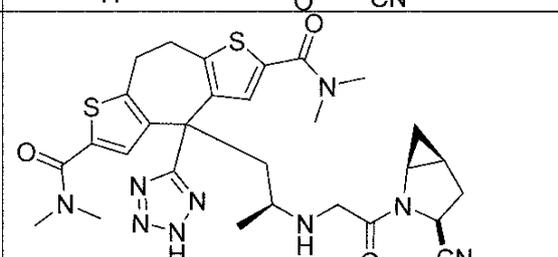
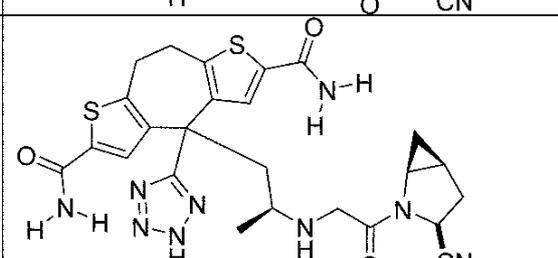
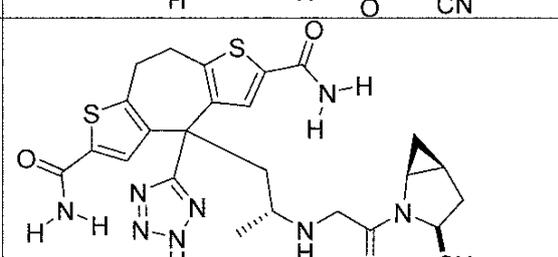
1072	901	89	
1073	902	89	
1074	903	89	
1075	904	89	
1076	905	89	
1077	906	89	

10

20

30

40

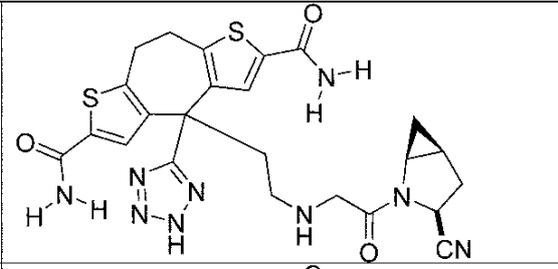
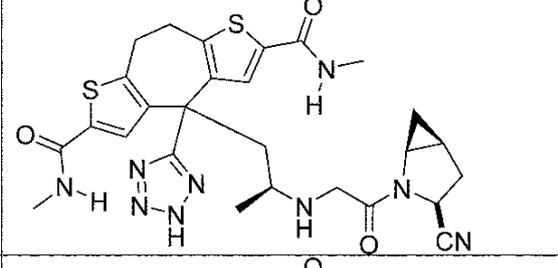
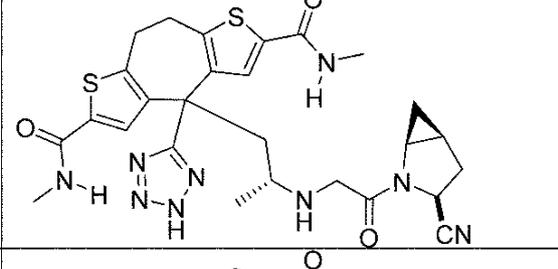
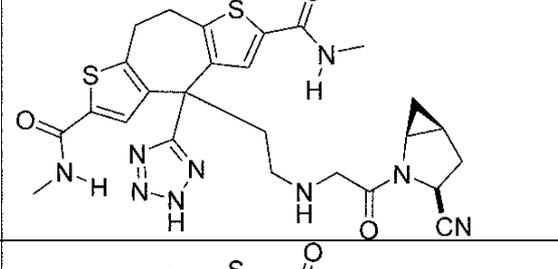
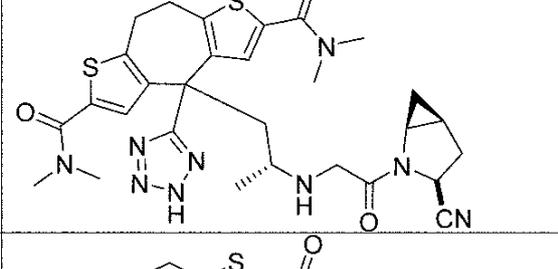
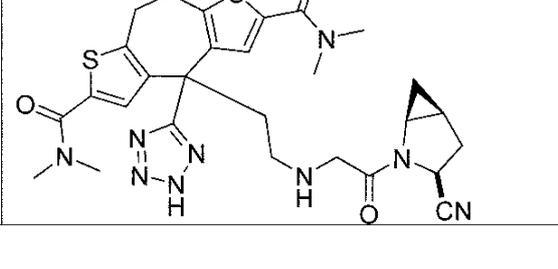
1078	907	89	
1079	908	89	
1080	909	89	
1081	921	89	
1082	922	89	
1083	923	89	

10

20

30

40

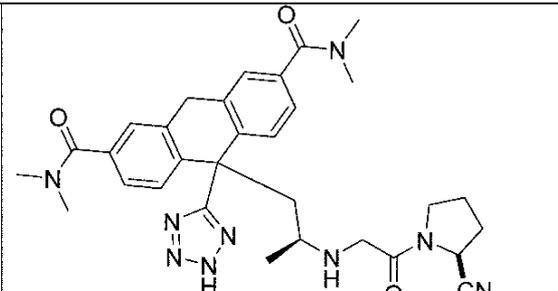
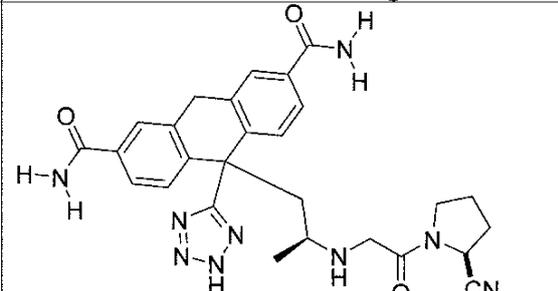
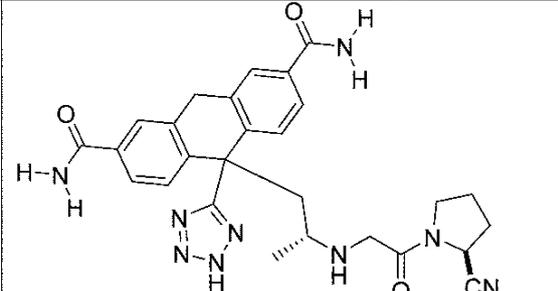
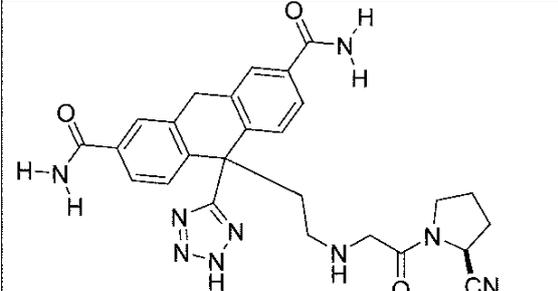
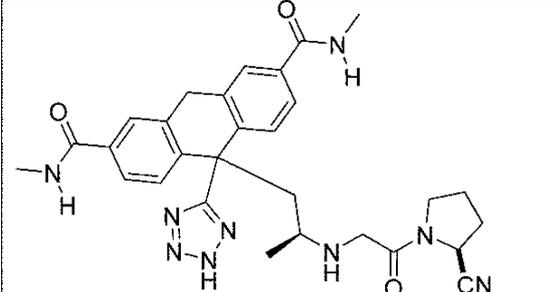
1084	924	89	
1085	925	89	
1086	926	89	
1087	927	89	
1088	928	89	
1089	929	89	

10

20

30

40

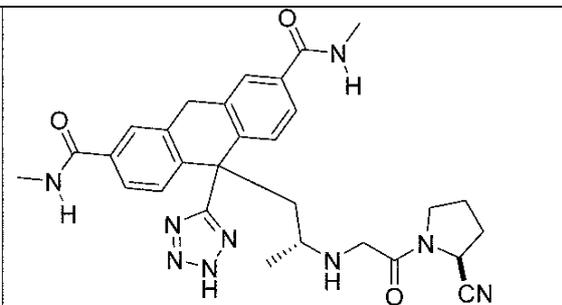
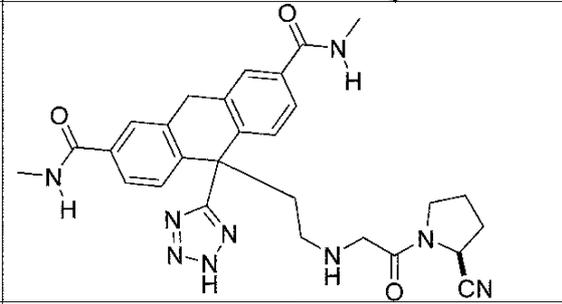
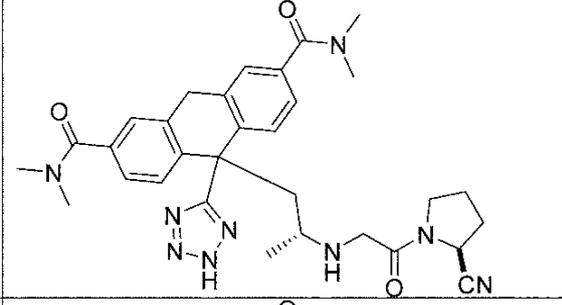
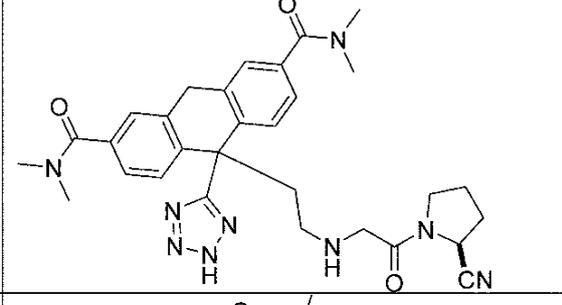
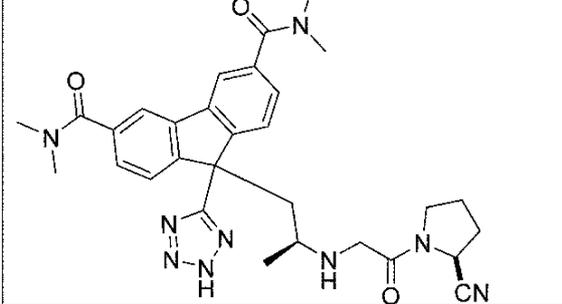
1090	1301	2	
1091	1302	2	
1092	1303	2	
1093	1304	2	
1094	1305	2	

10

20

30

40

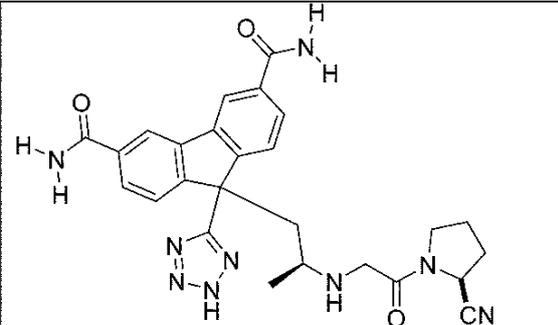
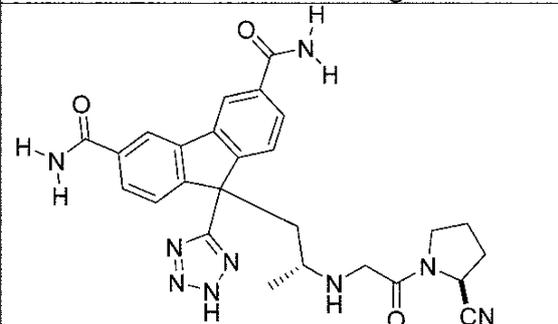
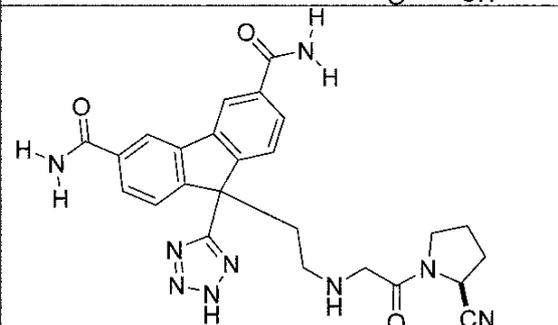
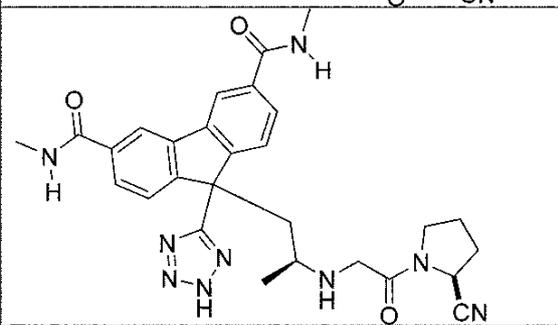
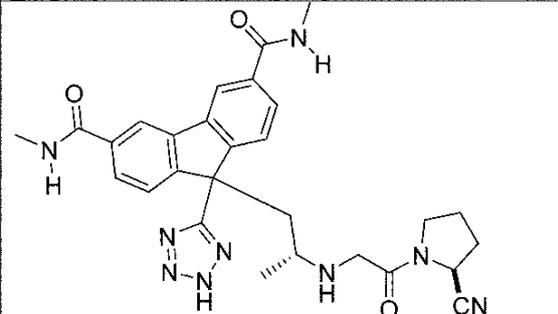
1095	1306	2	
1096	1307	2	
1097	1308	2	
1098	1309	2	
1099	1351	2	

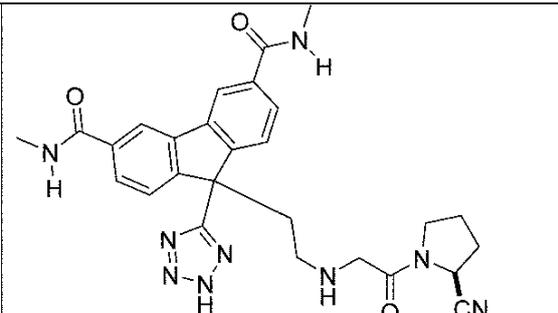
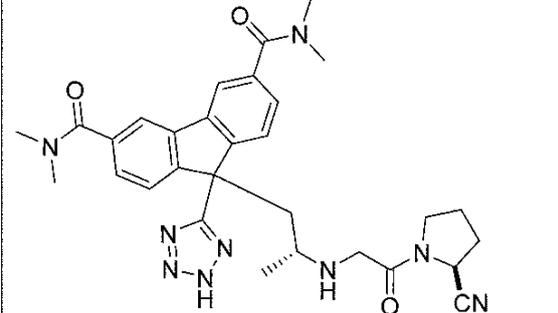
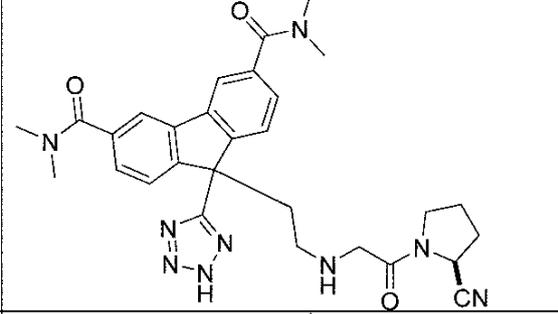
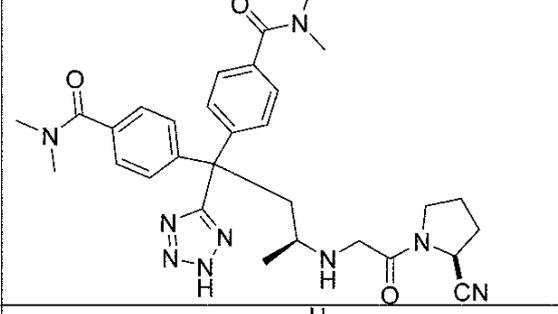
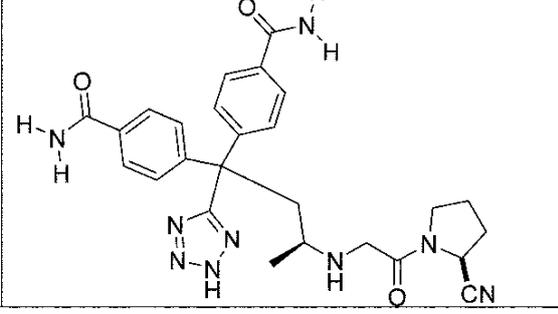
10

20

30

40

1100	1352	2		10
1101	1353	2		20
1102	1354	2		30
1103	1355	2		40
1104	1356	2		

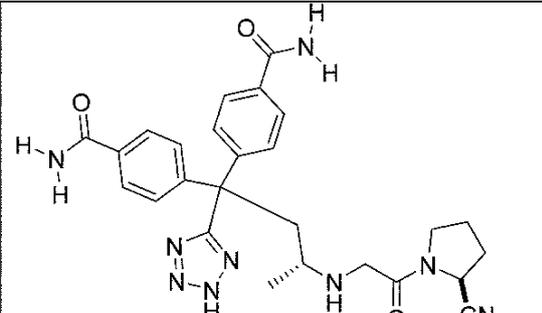
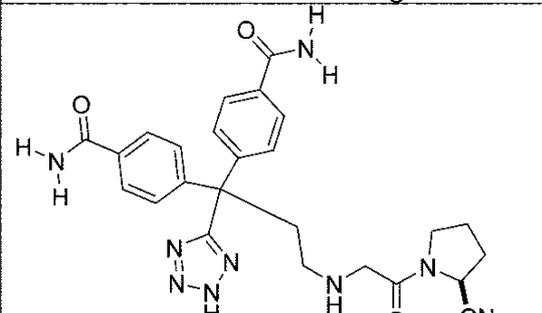
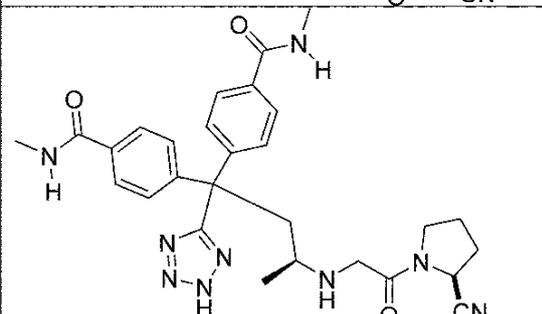
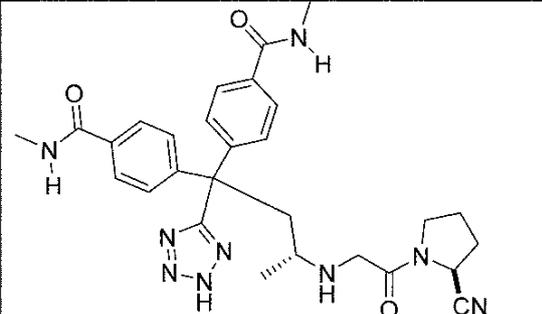
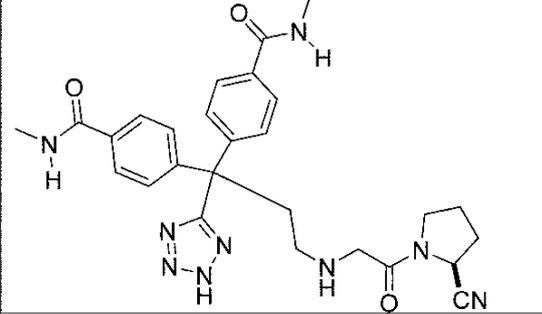
1105	1357	2	
1106	1358	2	
1107	1359	2	
1108	1401	2	
1109	1402	2	

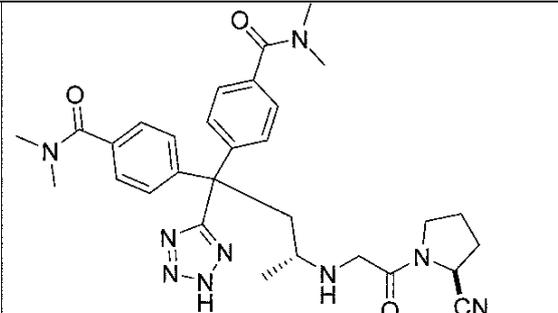
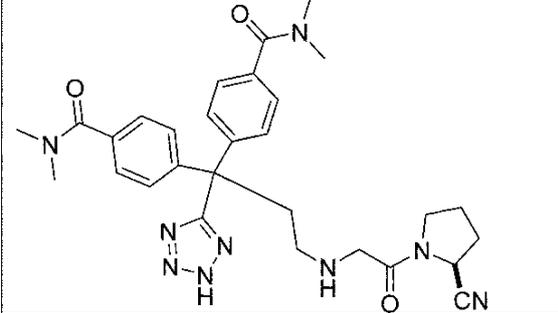
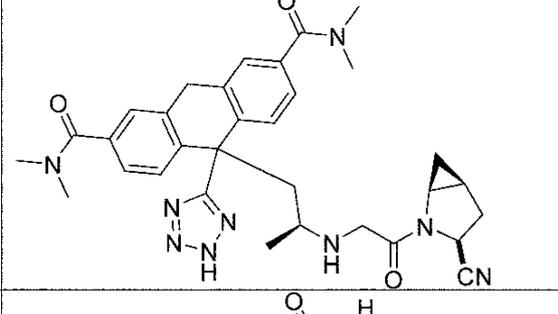
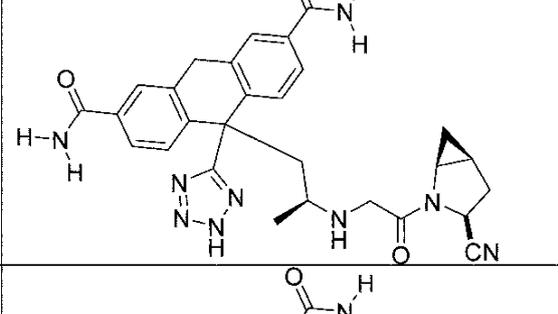
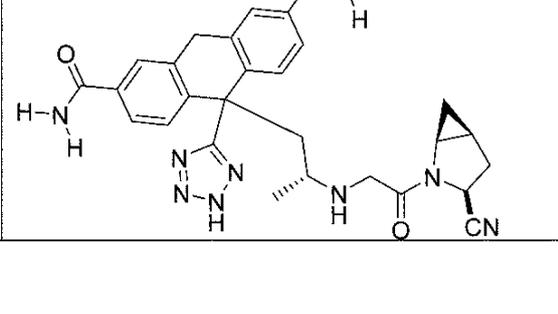
10

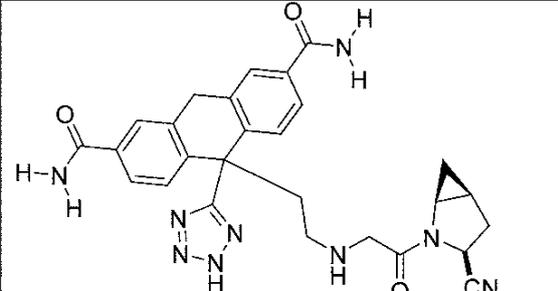
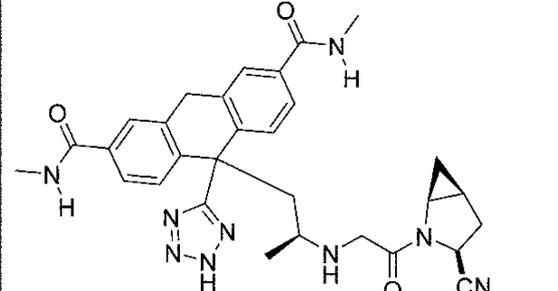
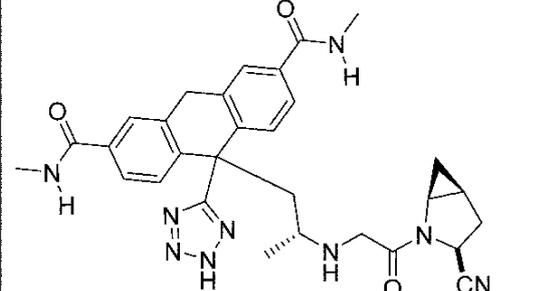
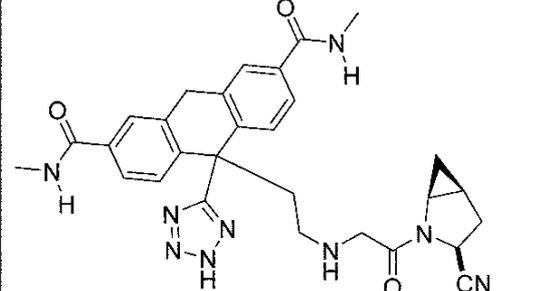
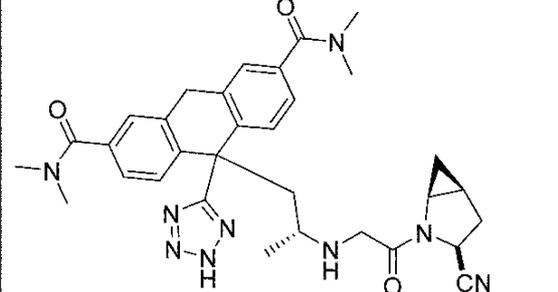
20

30

40

1110	1403	2		
1111	1404	2		10
1112	1405	2		20
1113	1406	2		30
1114	1407	2		40

1115	1408	2		
1116	1409	2		10
1117	1301	89		20
1118	1302	89		30
1119	1303	89		40

1120	1304	89	
1121	1305	89	
1122	1306	89	
1123	1307	89	
1124	1308	89	

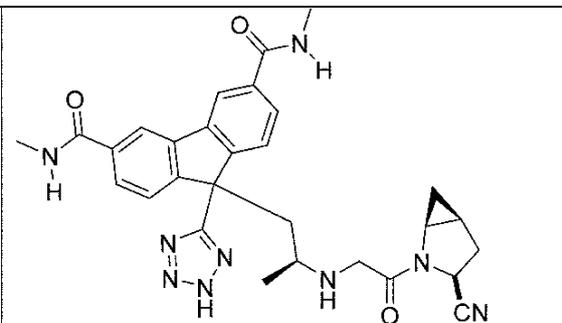
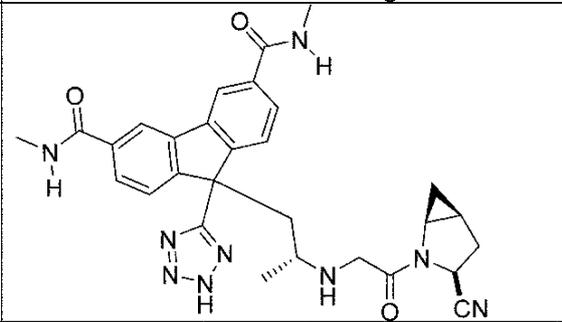
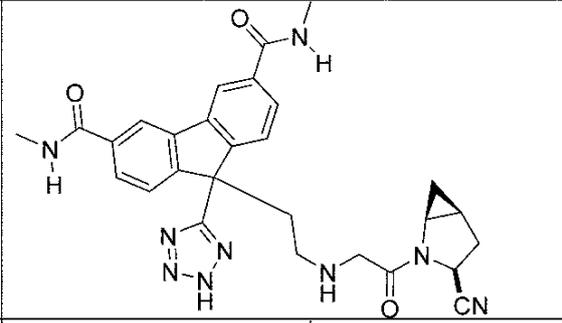
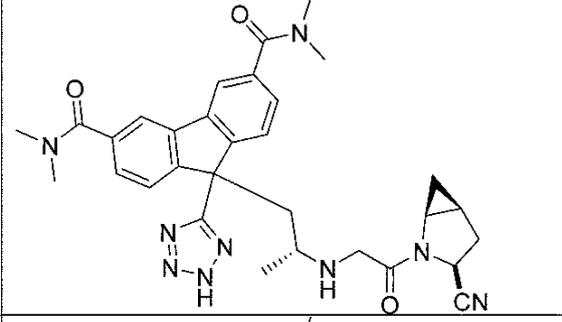
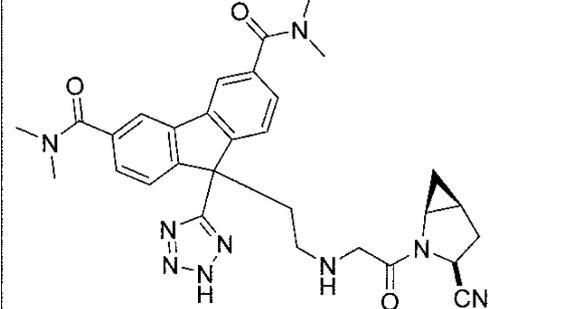
10

20

30

40

1125	1309	89		
1126	1351	89		10
1127	1352	89		20
1128	1353	89		30
1129	1354	89		40

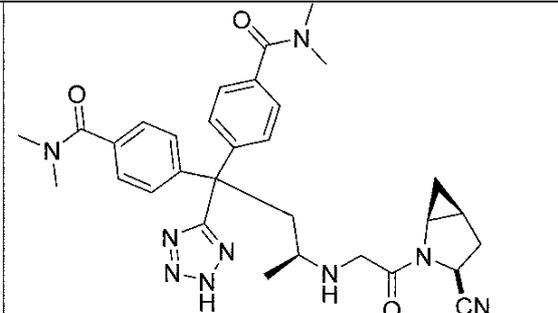
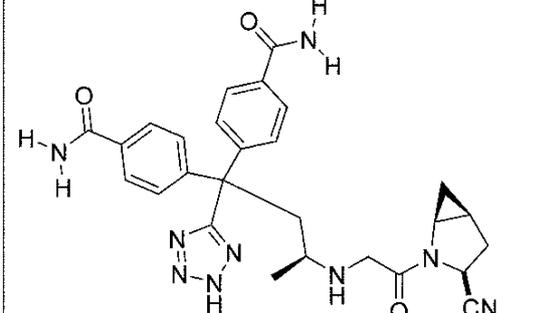
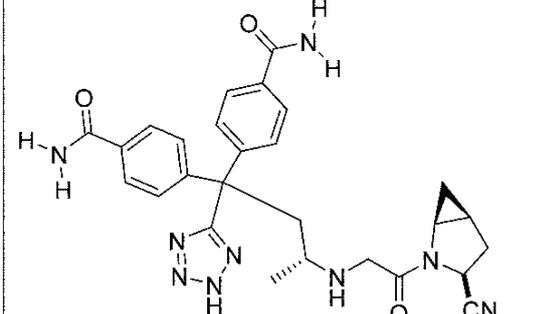
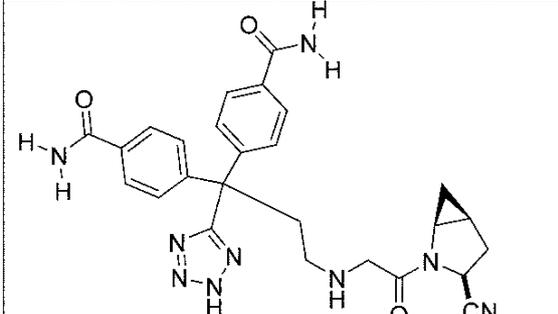
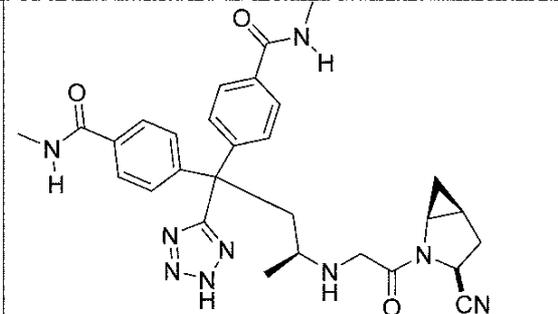
1130	1355	89	
1131	1356	89	
1132	1357	89	
1133	1358	89	
1134	1359	89	

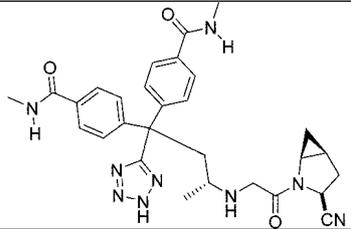
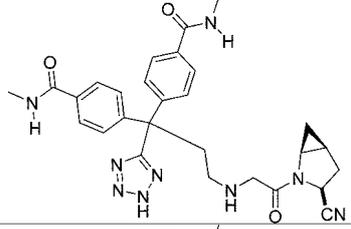
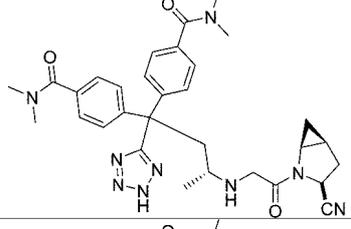
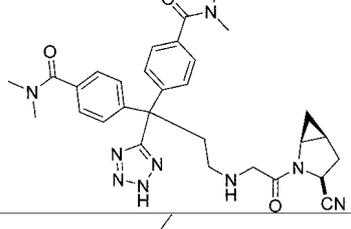
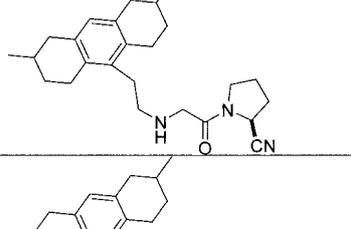
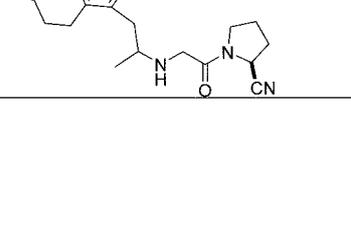
10

20

30

40

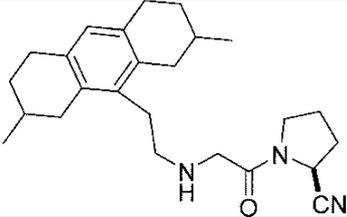
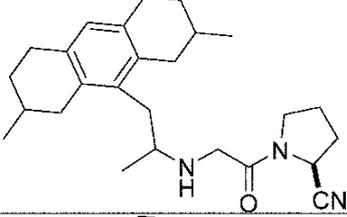
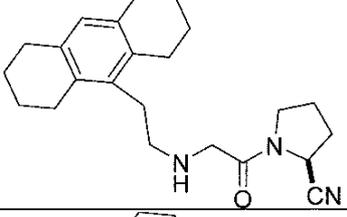
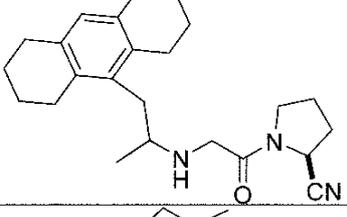
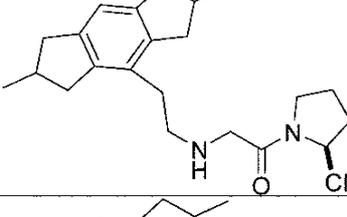
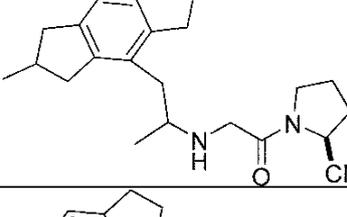
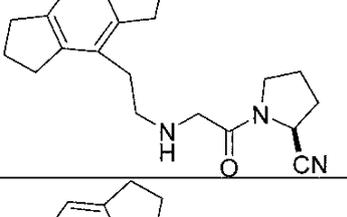
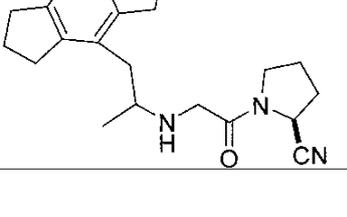
1135	1401	89		
1136	1402	89		10
1137	1403	89		20
1138	1404	89		30
1139	1405	89		40

1140	1406	89	
1141	1407	89	
1142	1408	89	
1143	1409	89	
1144	1450 工程 K	2	
1145	1450 工程 O	2	

10

20

30

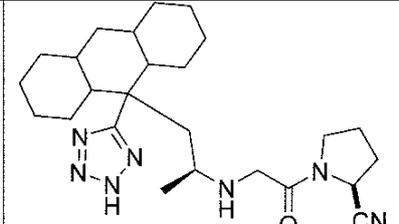
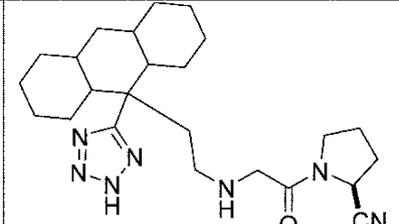
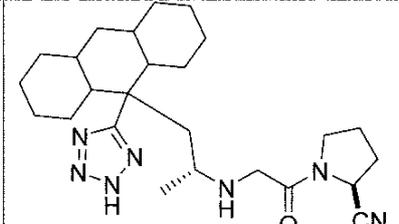
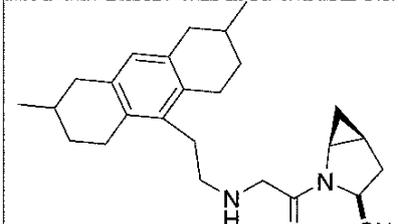
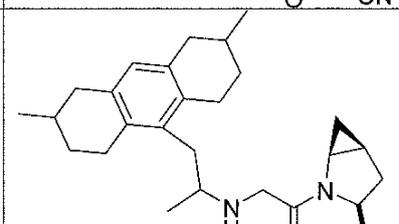
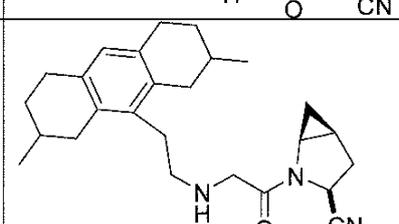
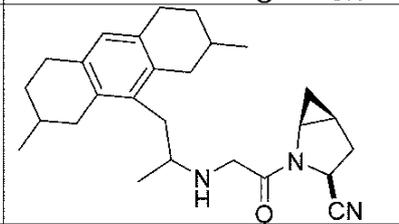
1146	1451 工程 F	2	
1147	1451 工程 J	2	
1148	1452 工程 F	2	
1149	1452 工程 J	2	
1150	1453 工程 J	2	
1151	1453 工程 M	2	
1152	1454 工程 I	2	
1153	1454 工程 L	2	

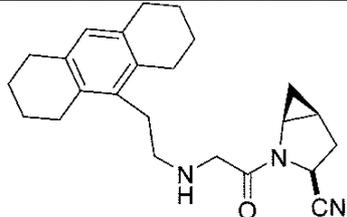
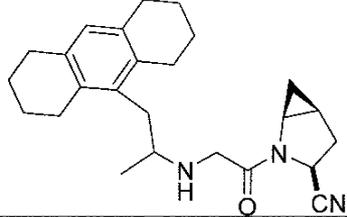
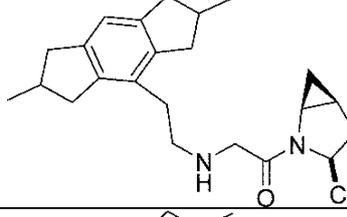
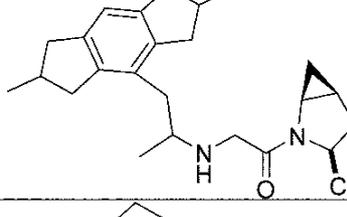
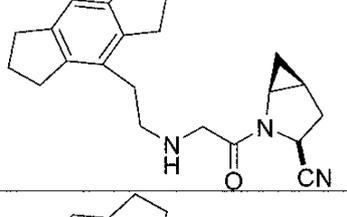
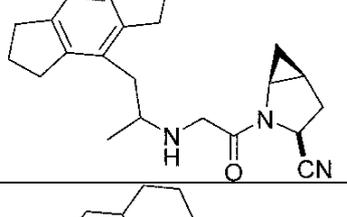
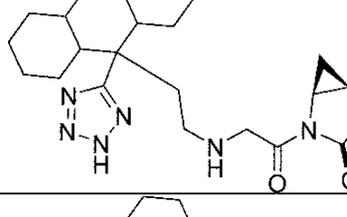
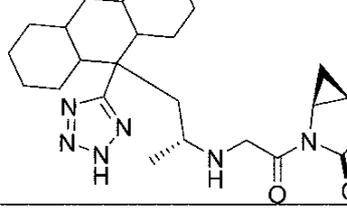
10

20

30

40

1154	1500	2		
1155	1501	2		10
1156	1502	2		
1157	1450 工程 K	89		20
1158	1450 工程 O	89		30
1159	1451 工程 F	89		
1160	1451 工程 J	89		40

1161	1452 工程 F	89		
1162	1452 工程 J	89		10
1163	1453 工程 J	89		
1164	1453 工程 M	89		20
1165	1454 工程 I	89		
1166	1454 工程 L	89		30
1167	1500	89		40
1168	1501	89		

【 0 8 0 8 】

実施例 1 1 6 9 ~ 1 4 9 9 は故意に除外した。

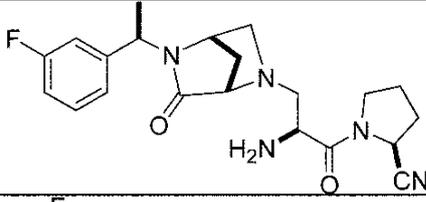
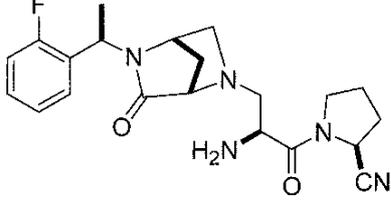
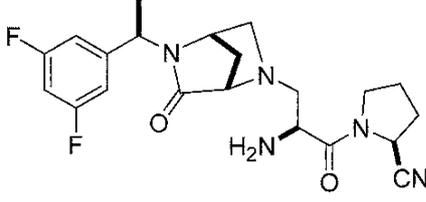
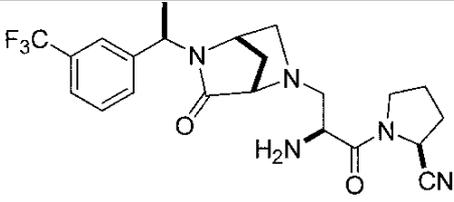
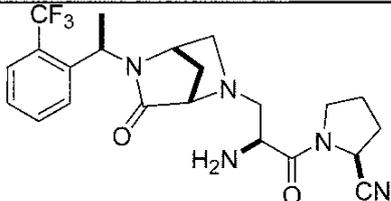
【 0 8 0 9 】

## 実施例 1500 ~ 1709

下記表に示した製造例からの化合物を使用する以外は、製造例 48 に記載した手順と同様の手順に従うと、所望のアミン生成物を得ることができる。

【 0 8 1 0 】

【 表 4 5 】

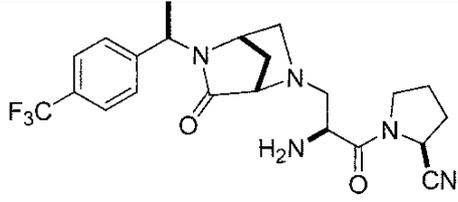
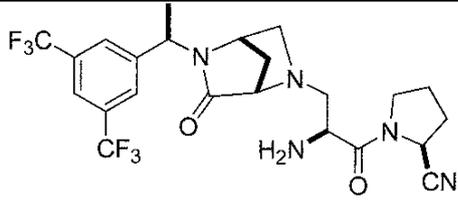
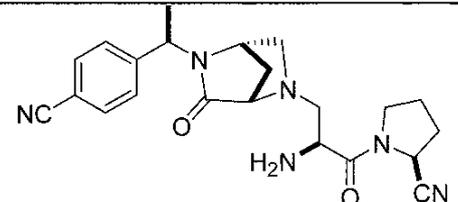
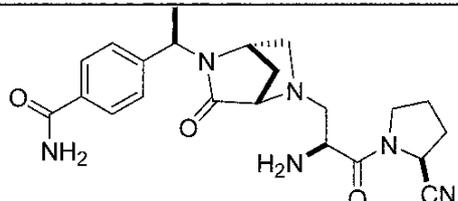
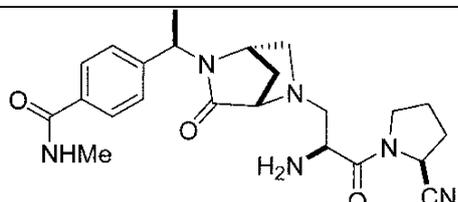
実施例	化合物 製造例	生成物
1500	1000	
1501	1001	
1502	1002	
1503	1003	
1504	1004	

10

20

30

40

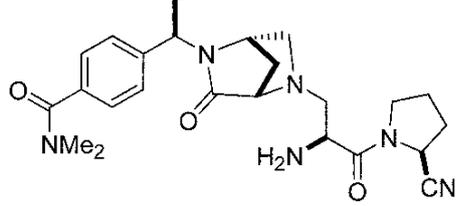
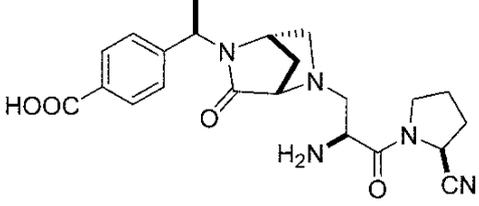
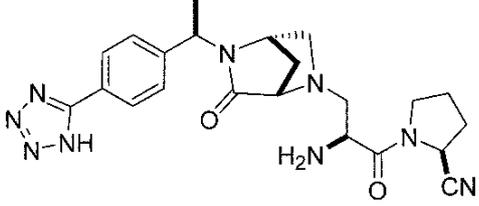
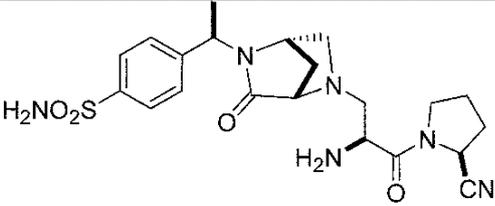
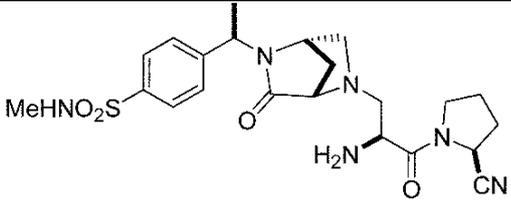
1505	1005	
1506	1006	
1507	1007	
1508	1008	
1509	1009	

10

20

30

40

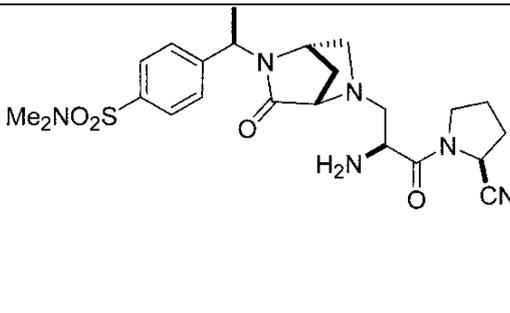
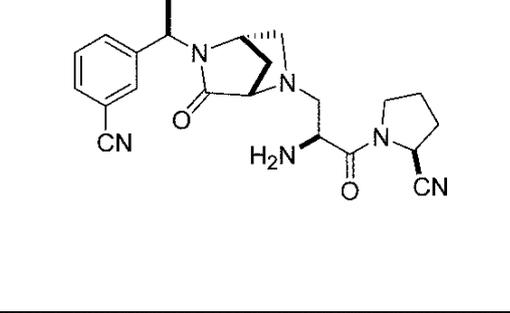
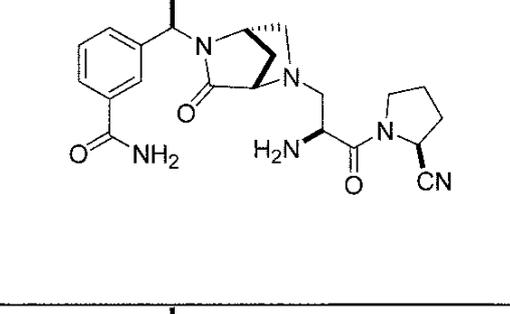
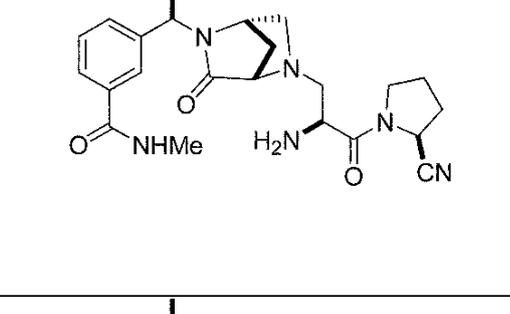
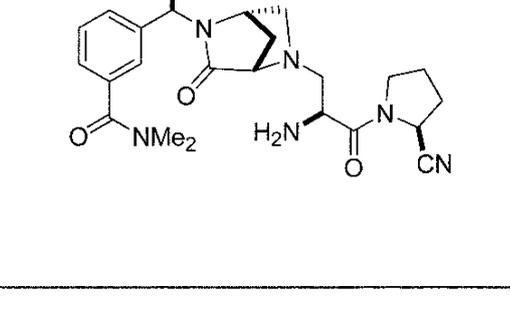
1510	1010	
1511	1011	
1512	1012	
1513	1013	
1514	1014	

10

20

30

40

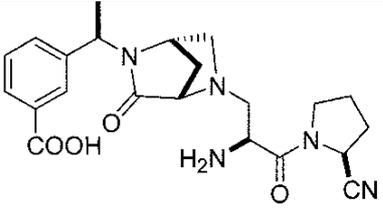
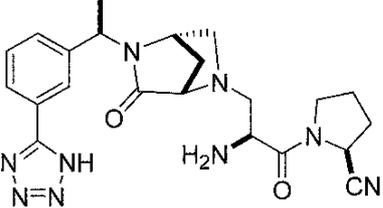
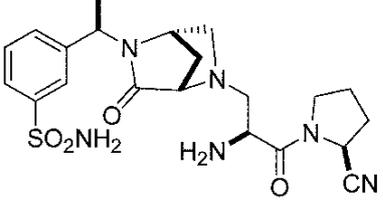
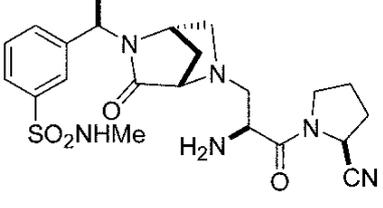
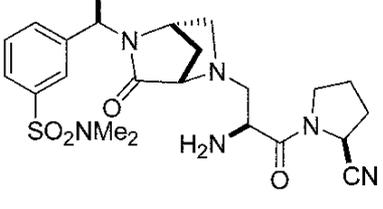
1515	1015	
1516	1016	
1517	1017	
1518	1018	
1519	1019	

10

20

30

40

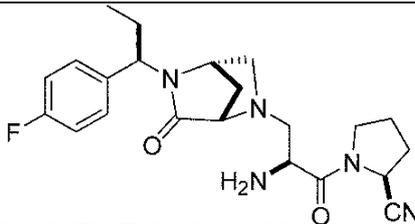
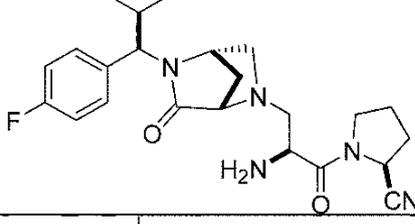
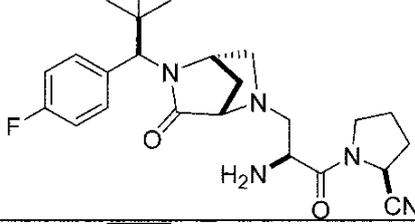
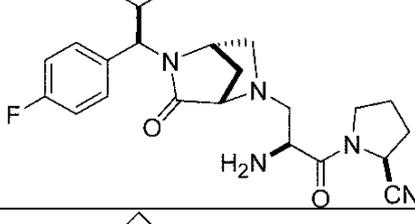
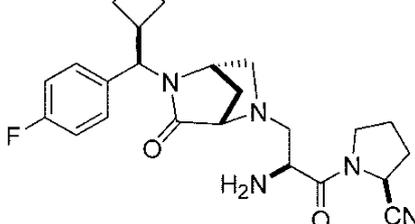
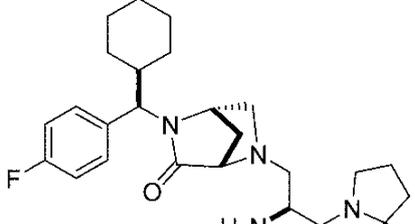
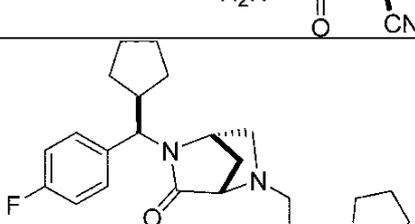
1520	1020	
1521	1021	
1522	1022	
1523	1023	
1524	1024	

10

20

30

40

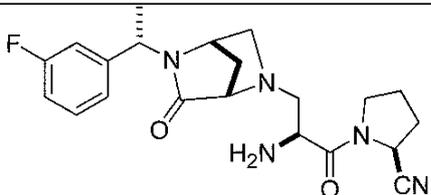
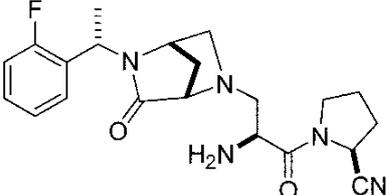
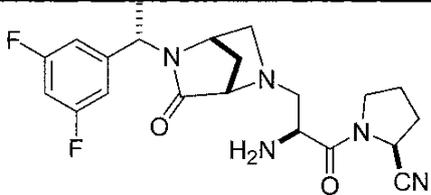
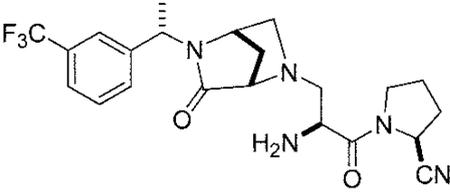
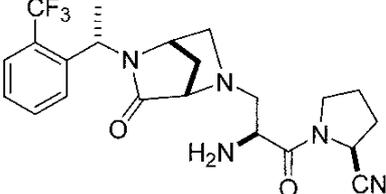
1525	1025	
1526	1026	
1527	1027	
1528	1028	
1529	1029	
1530	1030	
1531	1031	

10

20

30

40

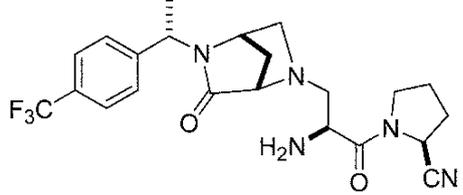
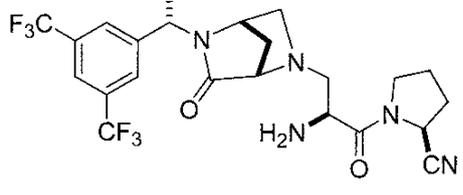
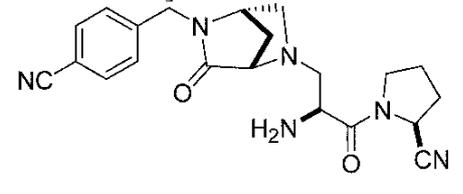
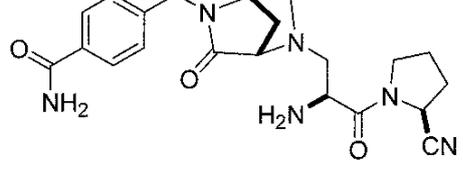
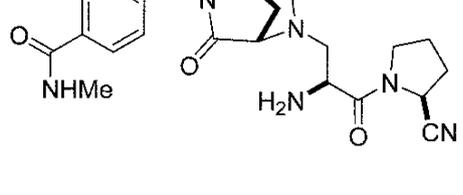
1532	1032	
1533	1033	
1534	1034	
1535	1035	
1536	1036	

10

20

30

40

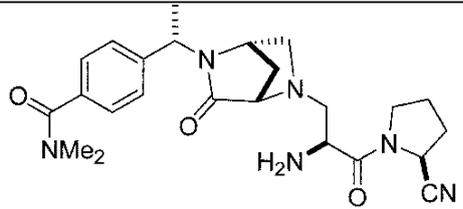
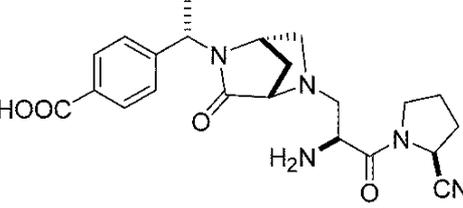
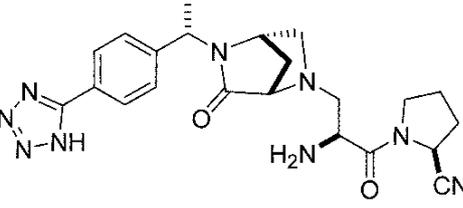
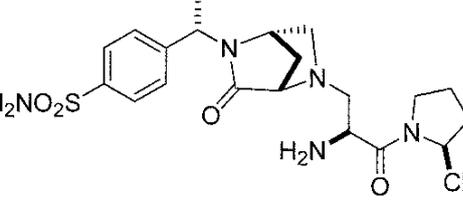
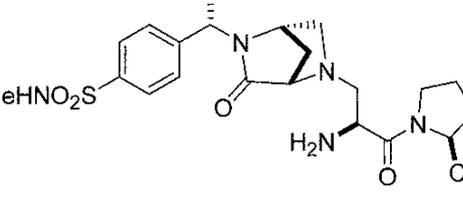
1537	1037	
1538	1038	
1539	1039	
1540	1040	
1541	1041	

10

20

30

40

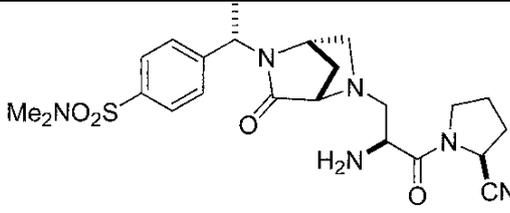
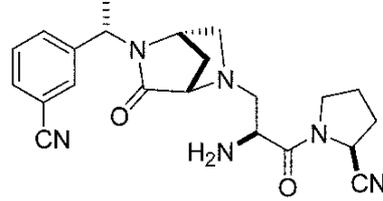
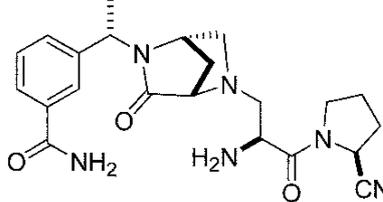
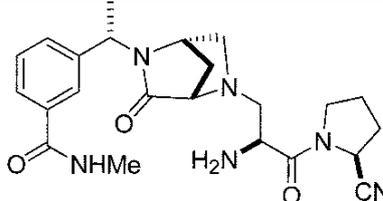
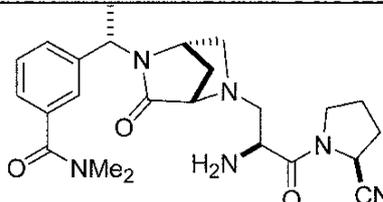
1542	1042	
1543	1043	
1544	1044	
1545	1045	
1546	1046	

10

20

30

40

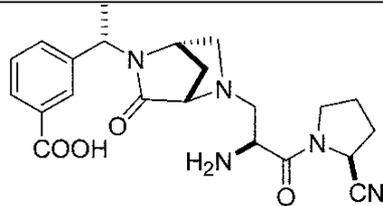
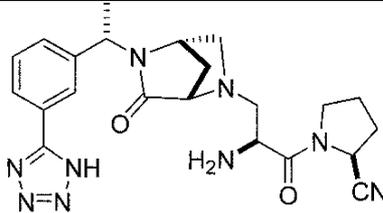
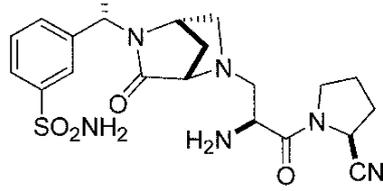
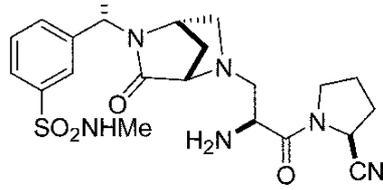
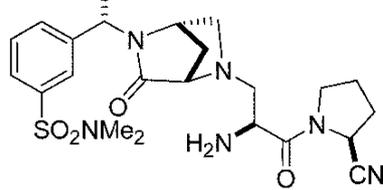
1547	1047	
1548	1048	
1549	1049	
1550	1050	
1551	1051	

10

20

30

40

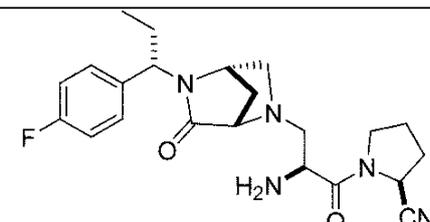
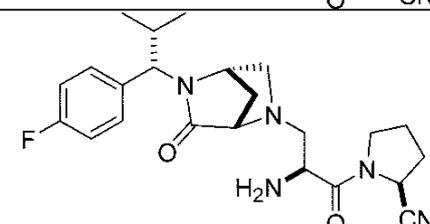
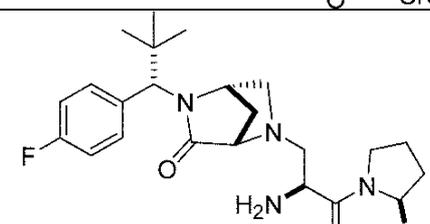
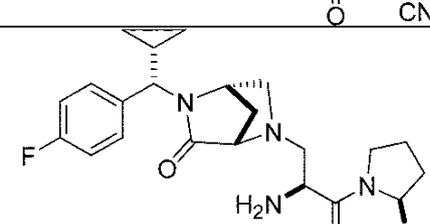
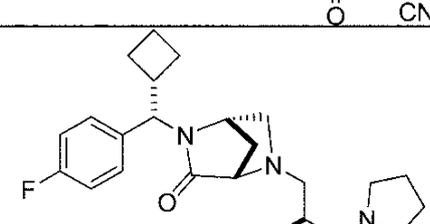
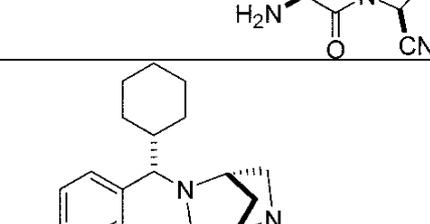
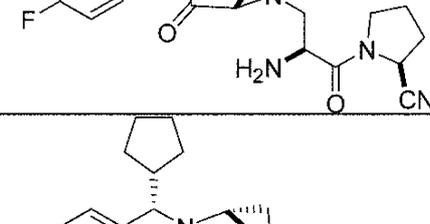
1552	1052	
1553	1053	
1554	1054	
1555	1055	
1556	1056	

10

20

30

40

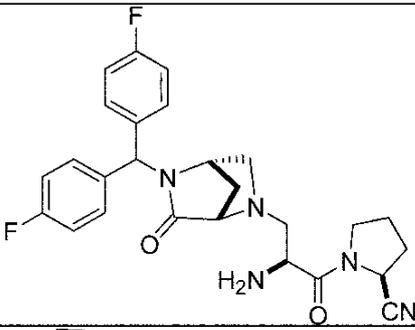
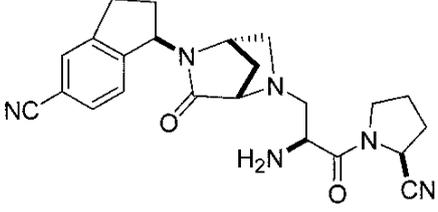
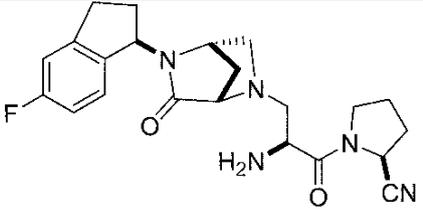
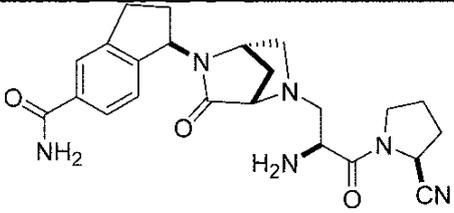
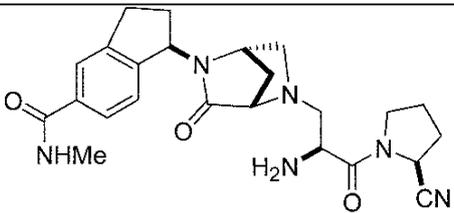
1557	1057	
1558	1058	
1559	1059	
1560	1060	
1561	1061	
1562	1062	
1563	1063	

10

20

30

40

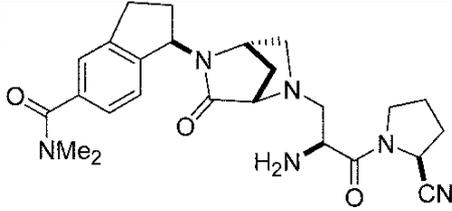
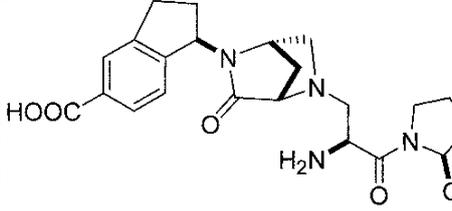
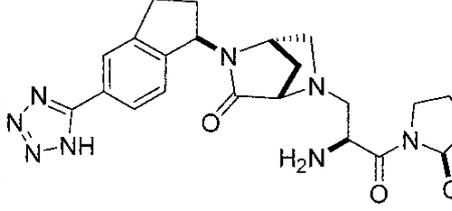
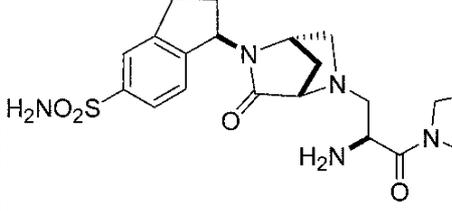
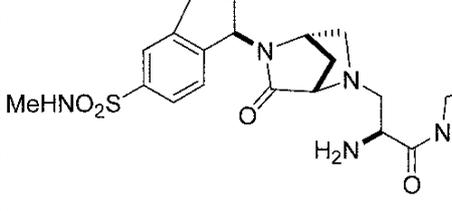
1564	1064	 <chem>CN(C(=O)NCC12CCN1C2c3ccc(F)cc3)C#N</chem>
1565	1065	 <chem>CN(C(=O)NCC12CCN1C2c3ccc(N#N)cc3)C#N</chem>
1566	1066	 <chem>CN(C(=O)NCC12CCN1C2c3cccc(F)c3)C#N</chem>
1567	1067	 <chem>CN(C(=O)NCC12CCN1C2c3ccc(NC(=O)N)cc3)C#N</chem>
1568	1068	 <chem>CN(C(=O)NCC12CCN1C2c3ccc(NC(=O)N)cc3)C#N</chem>

10

20

30

40

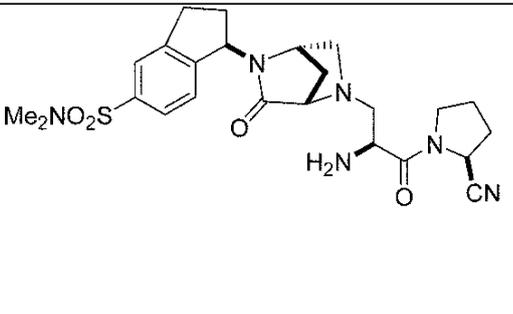
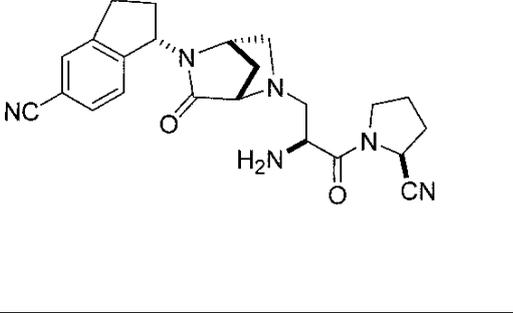
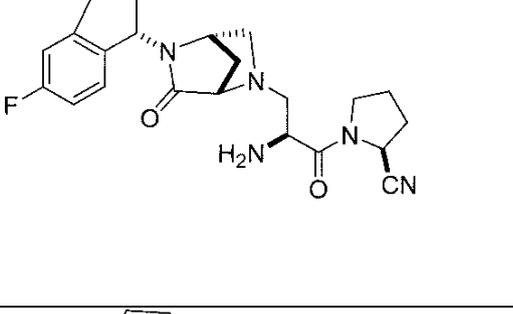
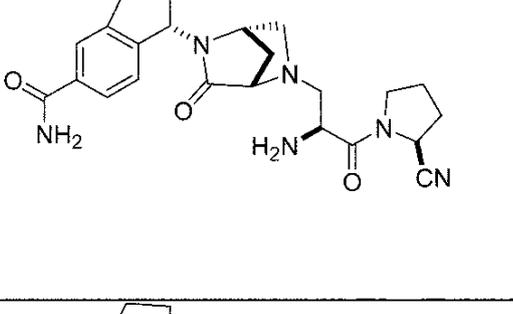
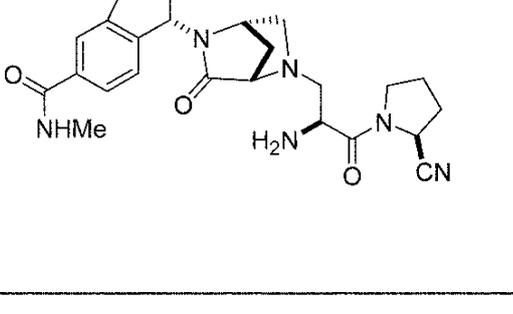
1569	1069	
1570	1070	
1571	1071	
1572	1072	
1573	1073	

10

20

30

40

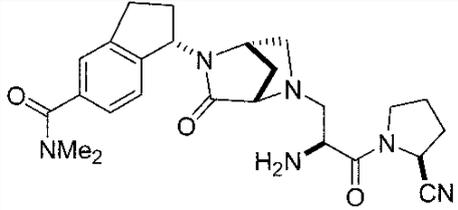
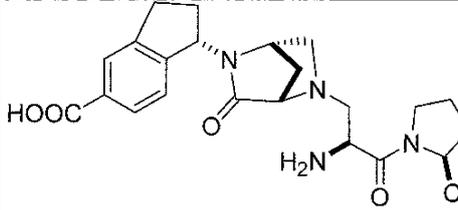
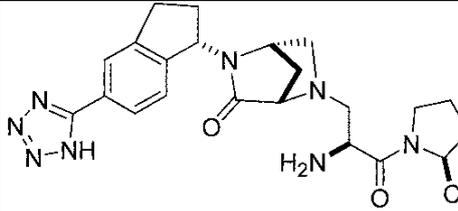
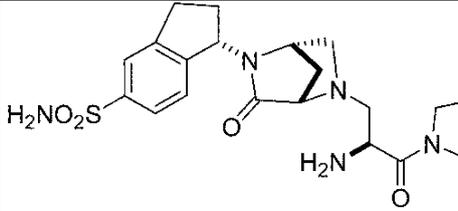
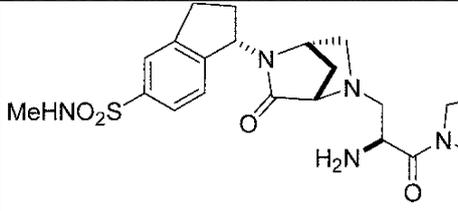
1574	1074	
1575	1075	
1576	1076	
1577	1077	
1578	1078	

10

20

30

40

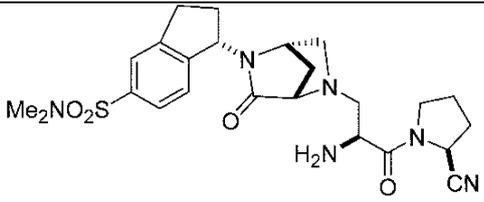
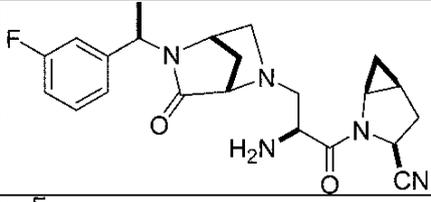
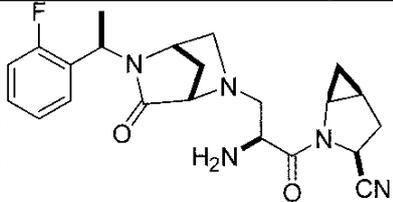
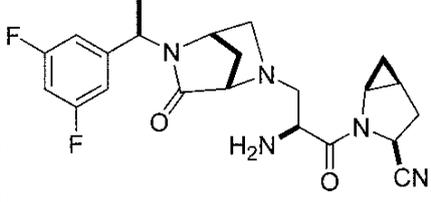
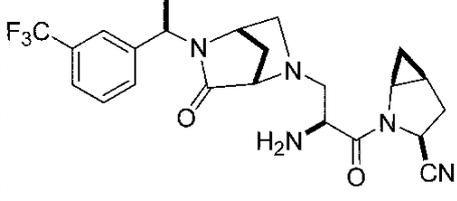
1579	1079	
1580	1080	
1581	1081	
1582	1082	
1583	1083	

10

20

30

40

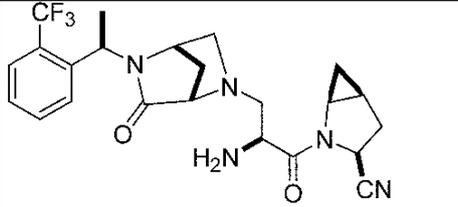
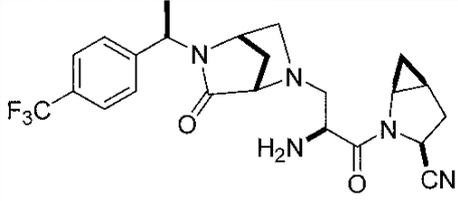
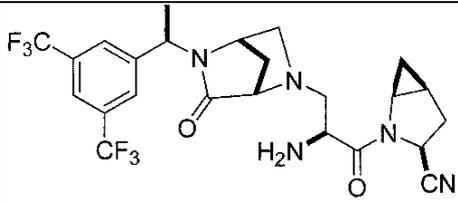
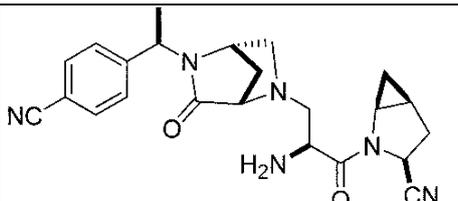
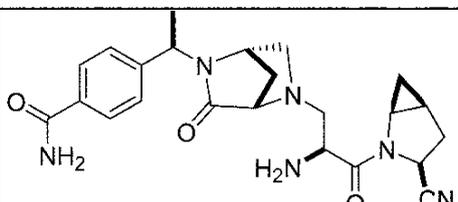
1584	1084	
1585	1085	
1586	1086	
1587	1087	
1588	1088	

10

20

30

40

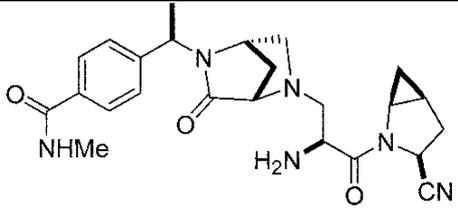
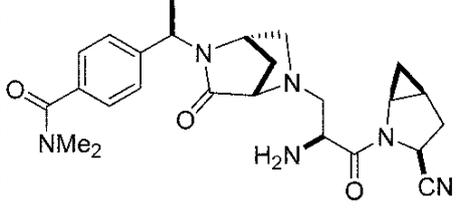
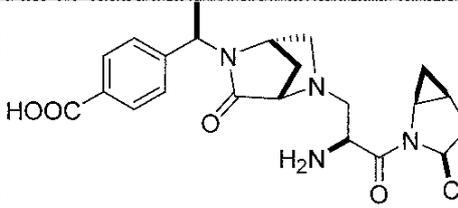
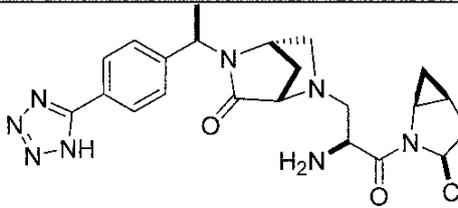
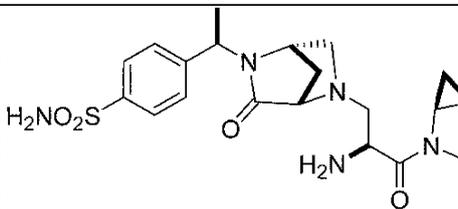
1589	1089	
1590	1090	
1591	1091	
1592	1092	
1593	1093	

10

20

30

40

1594	1094	
1595	1095	
1596	1096	
1597	1097	
1598	1098	

10

20

30

40

1599	1099	<chem>CN1C(=O)N2C1CC2C3C4C(C)N(C)CC4C3C5=CC=C(C=C5)S(=O)(=O)C</chem>
1600	1100	<chem>CN1C(=O)N2C1CC2C3C4C(C)N(C)CC4C3C5=CC=C(C=C5)N(C)C</chem>
1601	1101	<chem>CN1C(=O)N2C1CC2C3C4C(C)N(C)CC4C3C5=CC=C(C=C5)C#N</chem>
1602	1102	<chem>CN1C(=O)N2C1CC2C3C4C(C)N(C)CC4C3C5=CC=C(C=C5)C(=O)N</chem>
1603	1103	<chem>CN1C(=O)N2C1CC2C3C4C(C)N(C)CC4C3C5=CC=C(C=C5)C(=O)N(C)</chem>

10

20

30

40

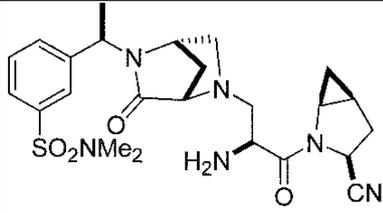
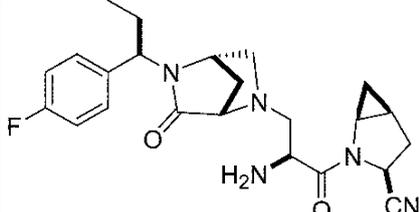
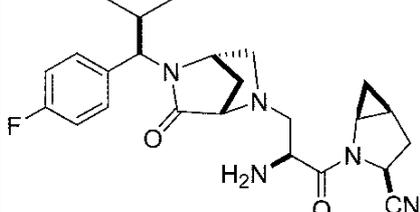
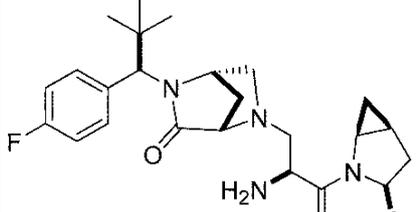
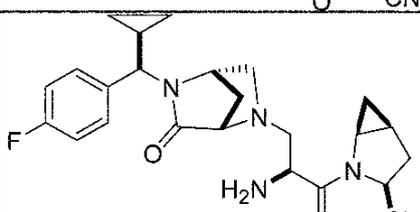
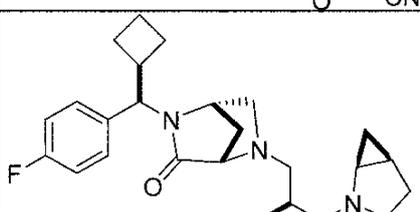
1604	1104	
1605	1105	
1606	1106	
1607	1107	
1608	1108	

10

20

30

40

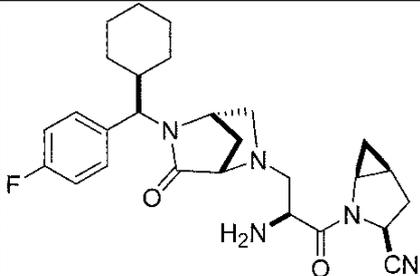
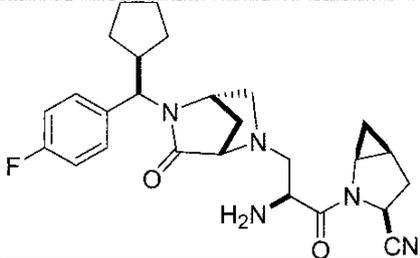
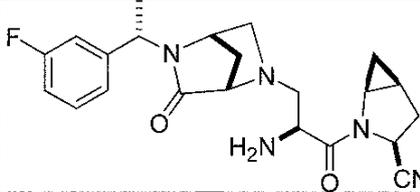
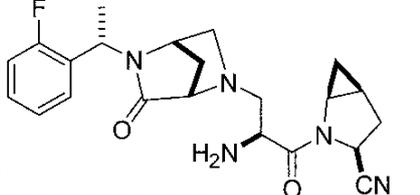
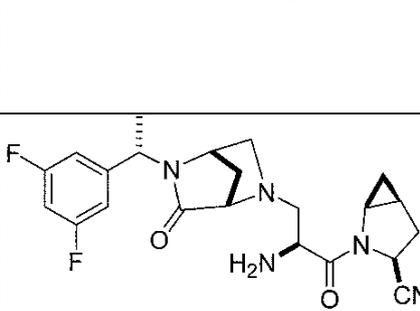
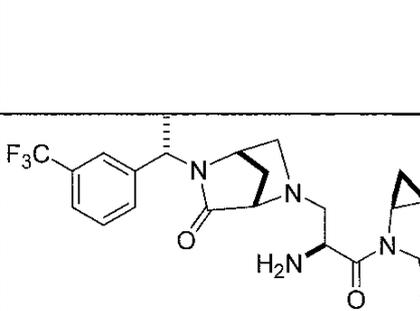
1609	1109	
1610	1110	
1611	1111	
1612	1112	
1613	1113	
1614	1114	

10

20

30

40

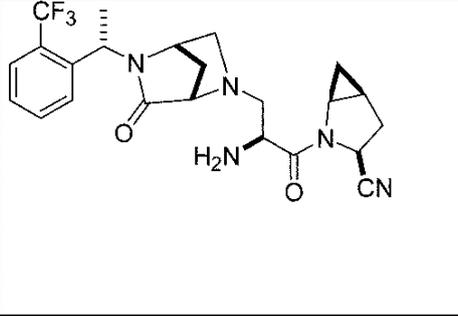
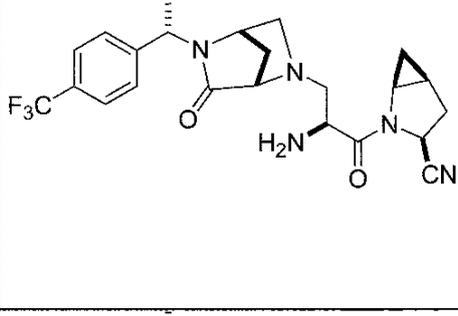
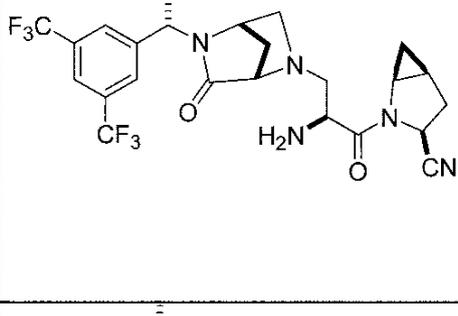
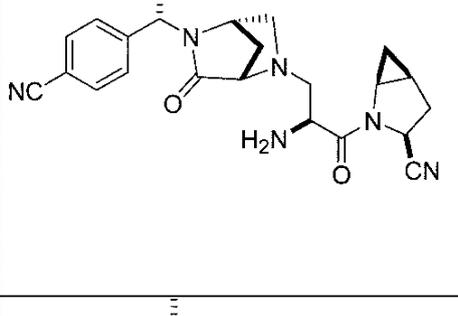
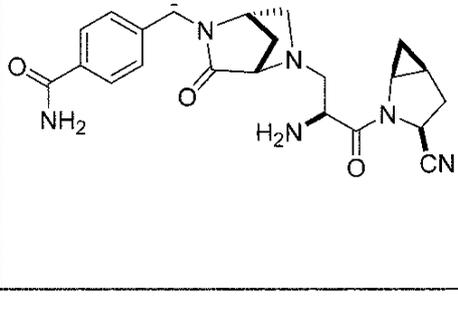
1615	1115	
1616	1116	
1617	1117	
1618	1118	
1619	1119	
1620	1120	

10

20

30

40

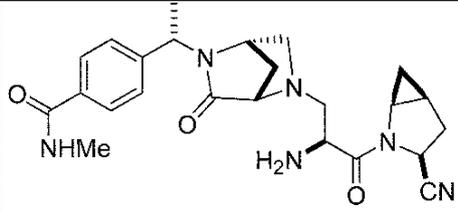
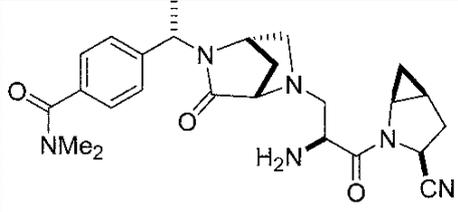
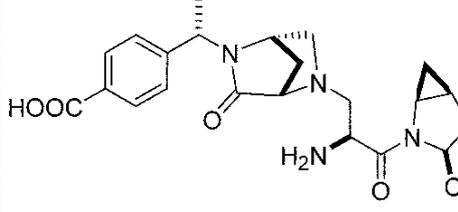
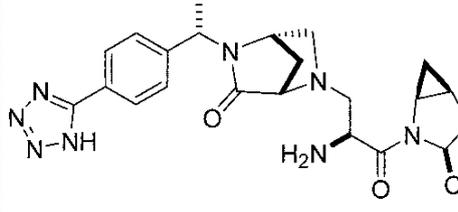
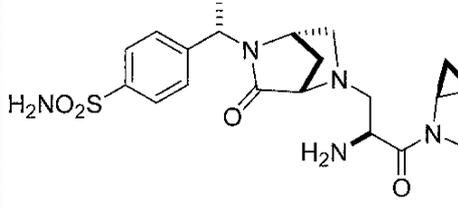
1621	1121	 <chem>C12CCN(C1)C(=O)N2CCN(C)C#NCC1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem>
1622	1122	 <chem>C12CCN(C1)C(=O)N2CCN(C)C#NCC1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem>
1623	1123	 <chem>C12CCN(C1)C(=O)N2CCN(C)C#NCC1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem>
1624	1124	 <chem>C12CCN(C1)C(=O)N2CCN(C)C#NCC1=CC=C(C=C1)C#N</chem>
1625	1125	 <chem>C12CCN(C1)C(=O)N2CCN(C)C#NCC1=CC=C(C=C1)C(=O)N</chem>

10

20

30

40

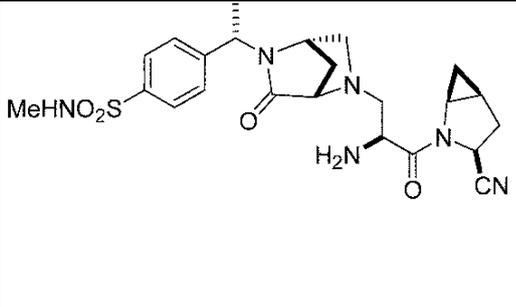
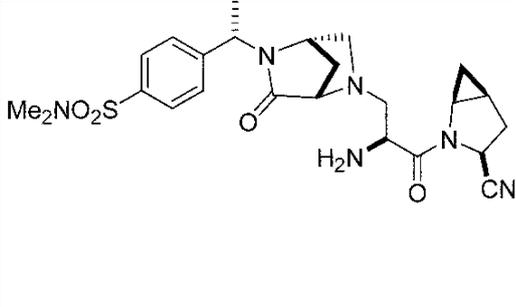
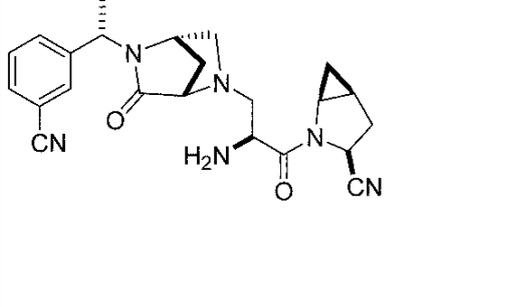
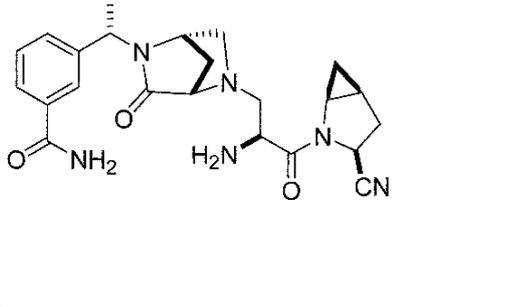
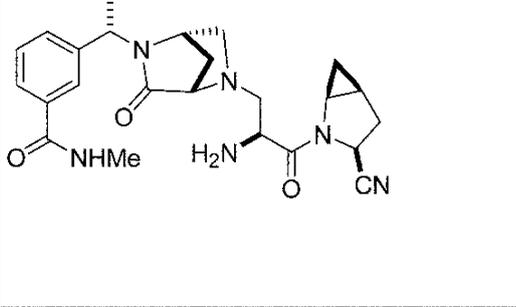
1626	1126	
1627	1127	
1628	1128	
1629	1129	
1630	1130	

10

20

30

40

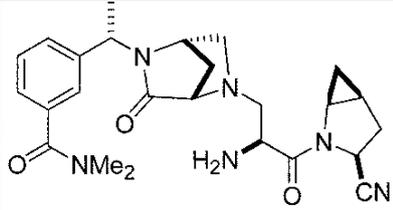
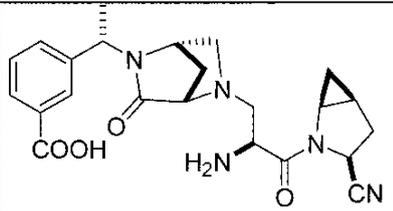
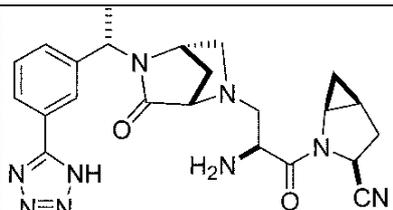
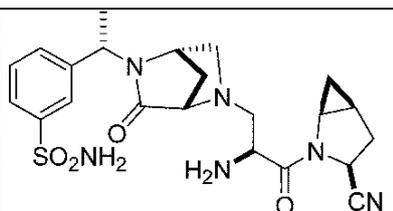
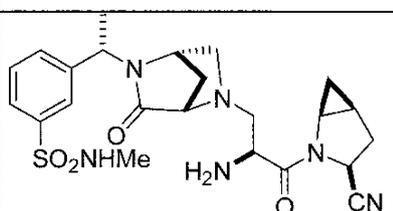
1631	1131	 <chem>CN(C)C(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1C2C(=O)N[C@@H](C1)Cc1ccc(S(=O)(=O)C)cc1</chem>
1632	1132	 <chem>CN(C)C(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1C2C(=O)N[C@@H](C1)Cc1ccc(S(=O)(=O)C)cc1</chem>
1633	1133	 <chem>CN(C)C(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1C2C(=O)N[C@@H](C1)Cc1ccc(C#N)cc1</chem>
1634	1134	 <chem>CN(C)C(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1C2C(=O)N[C@@H](C1)Cc1ccc(N)cc1</chem>
1635	1135	 <chem>CN(C)C(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1C2C(=O)N[C@@H](C1)Cc1ccc(NC)cc1</chem>

10

20

30

40

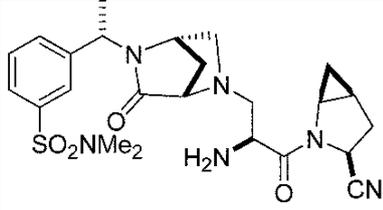
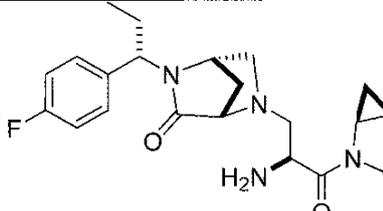
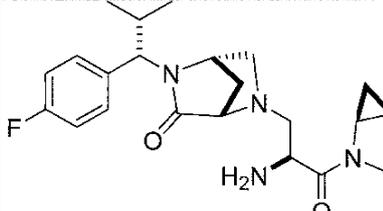
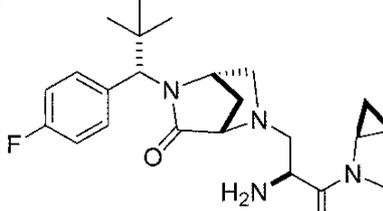
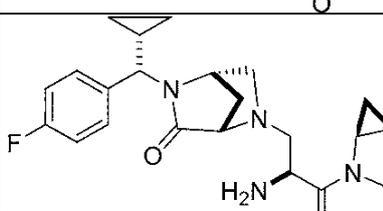
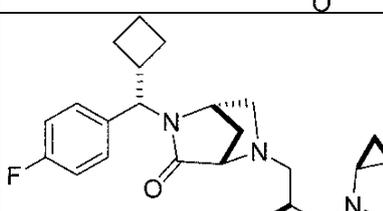
1636	1136	
1637	1137	
1638	1138	
1639	1139	
1640	1140	

10

20

30

40

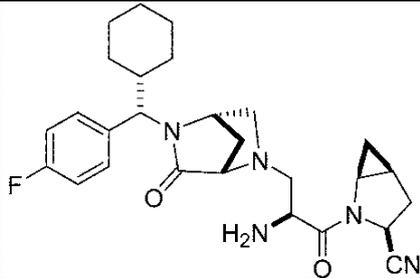
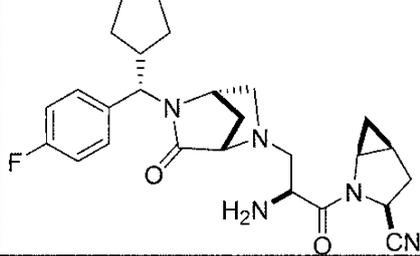
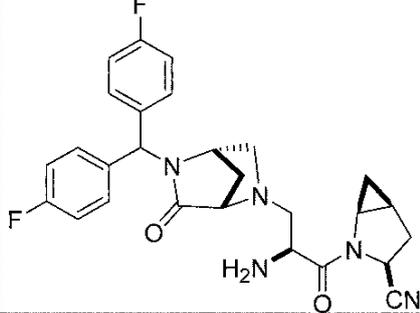
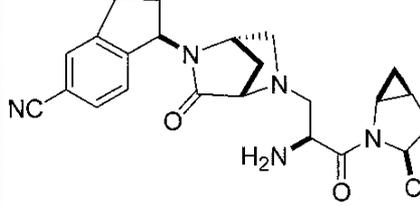
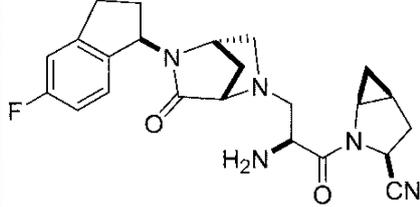
1641	1141	
1642	1142	
1643	1143	
1644	1144	
1645	1145	
1646	1146	

10

20

30

40

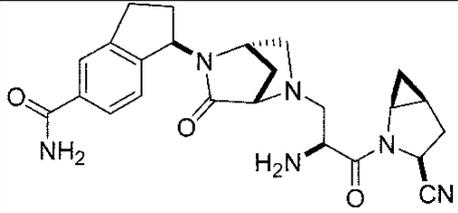
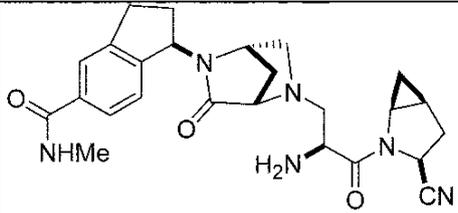
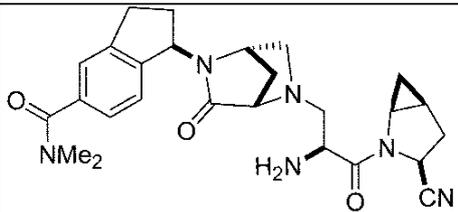
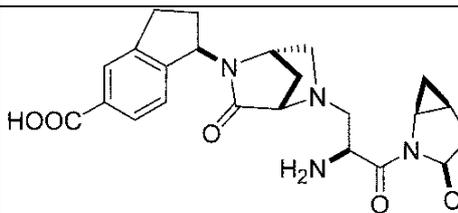
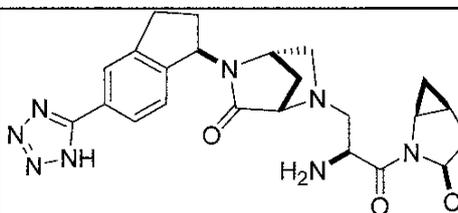
1647	1147	
1648	1148	
1649	1149	
1650	1150	
1651	1151	

10

20

30

40

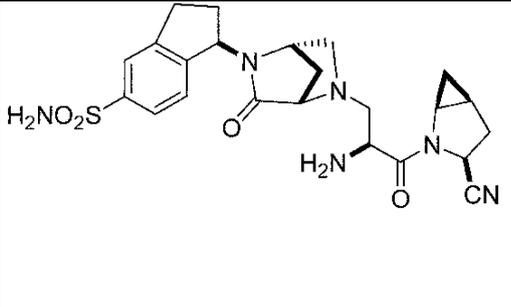
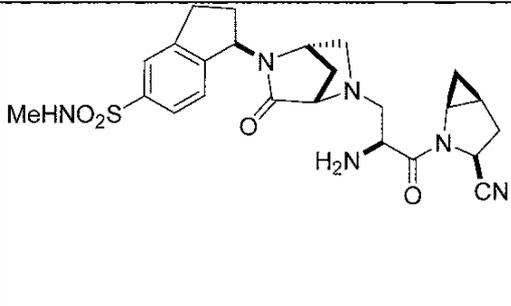
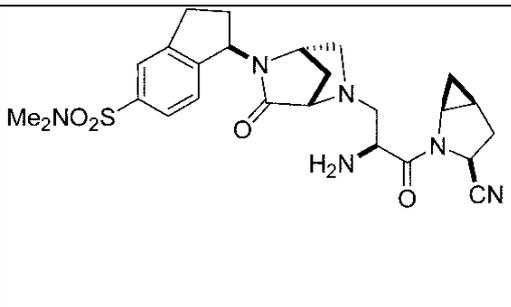
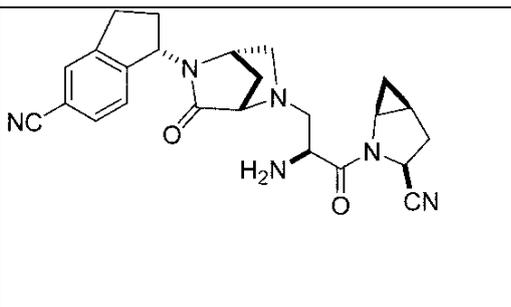
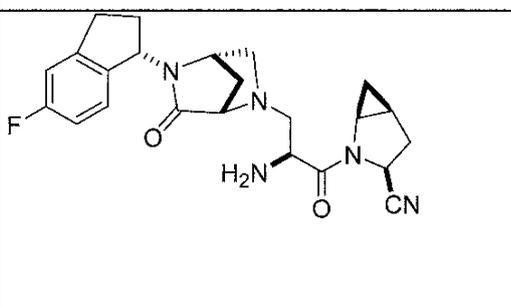
1652	1152	
1653	1153	
1654	1154	
1655	1155	
1656	1156	

10

20

30

40

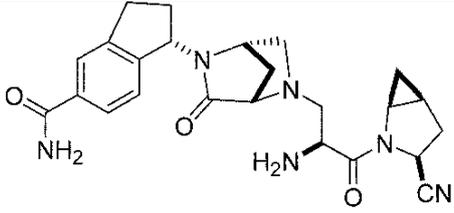
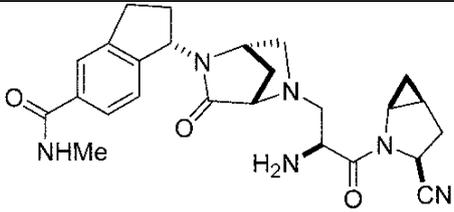
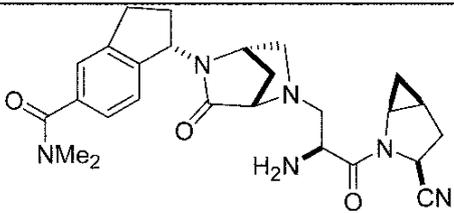
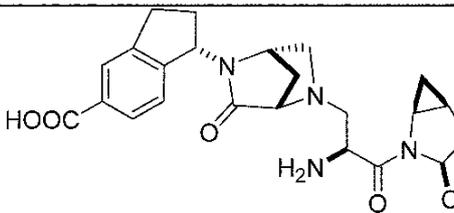
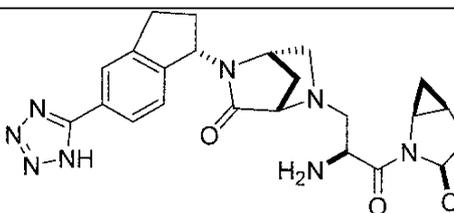
1657	1157	
1658	1158	
1659	1159	
1660	1160	
1661	1161	

10

20

30

40

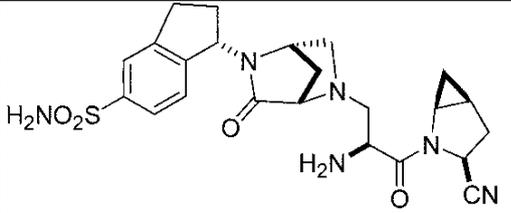
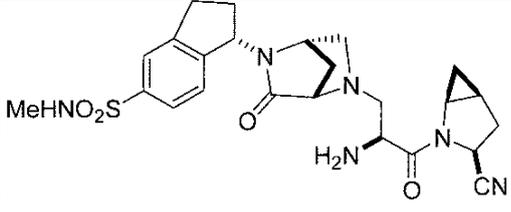
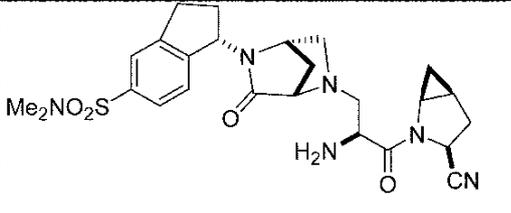
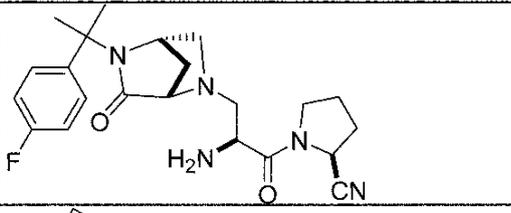
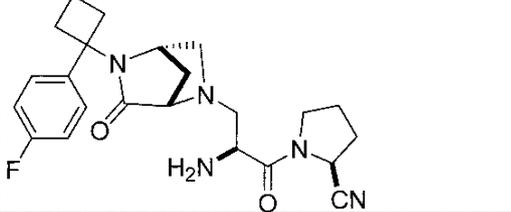
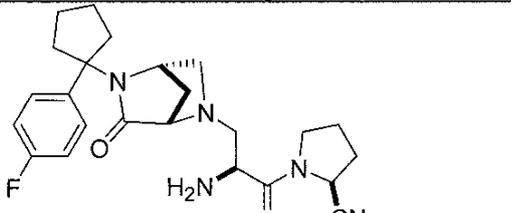
1662	1162	
1663	1163	
1664	1164	
1665	1165	
1666	1166	

10

20

30

40

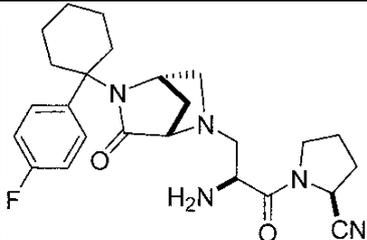
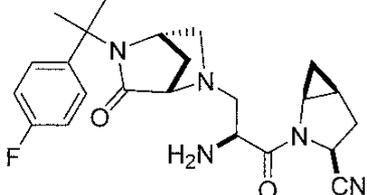
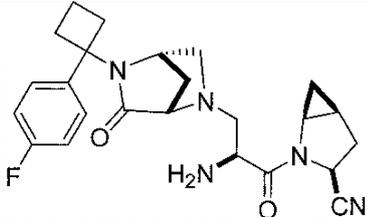
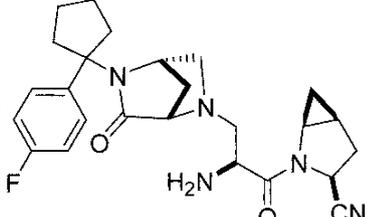
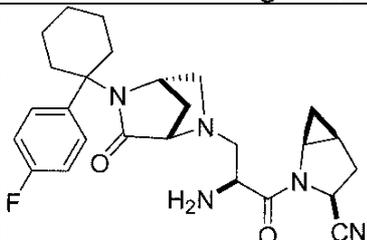
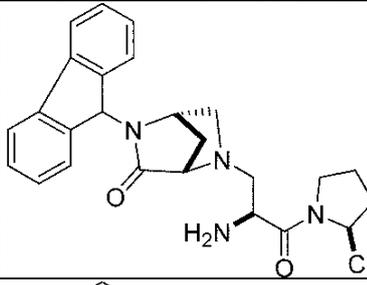
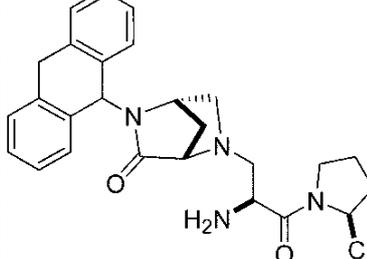
1667	1167	
1668	1168	
1669	1169	
1670	1170	
1671	1171	
1672	1172	

10

20

30

40

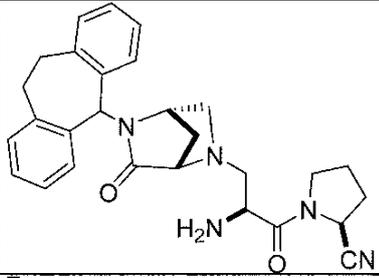
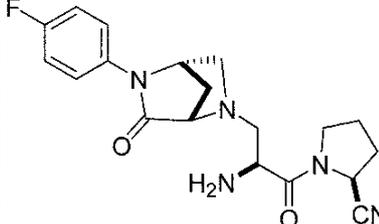
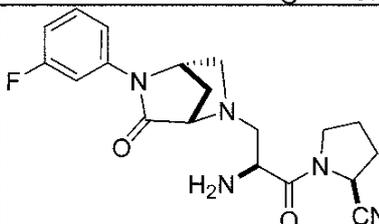
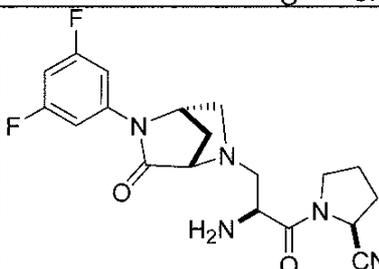
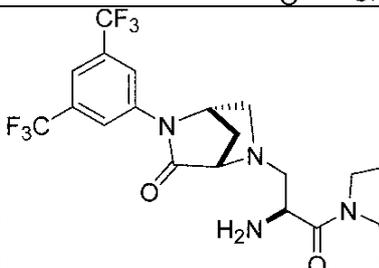
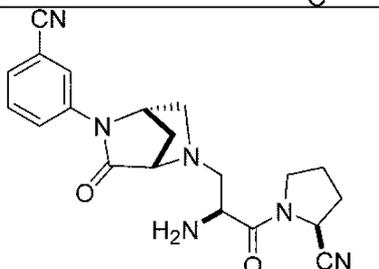
1673	1173	
1674	1174	
1675	1175	
1676	1176	
1677	1177	
1678	1178	
1679	1179	

10

20

30

40

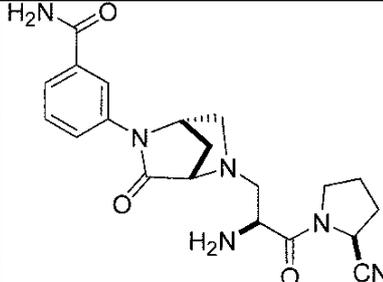
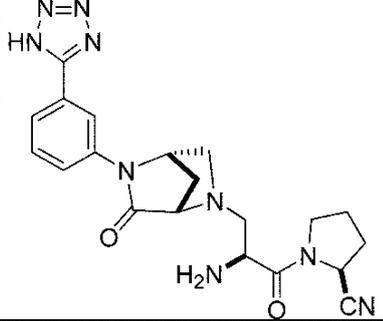
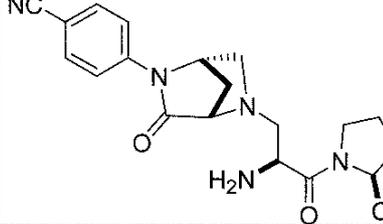
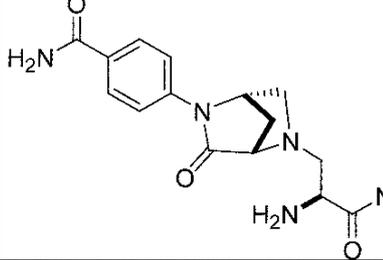
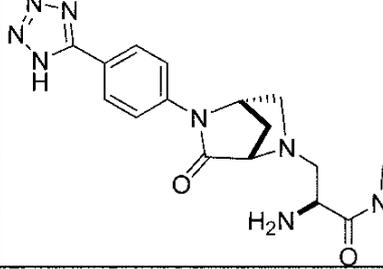
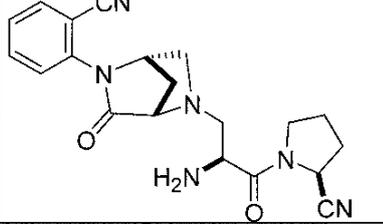
1680	1180	
1681	1181	
1682	1182	
1683	1183	
1684	1184	
1685	1185	

10

20

30

40

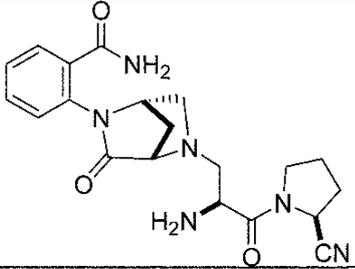
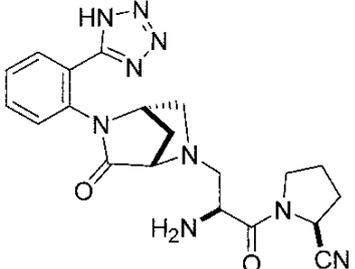
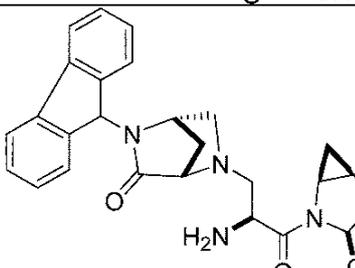
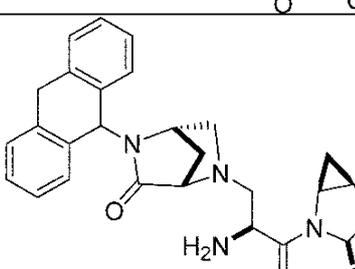
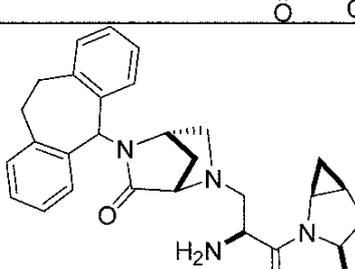
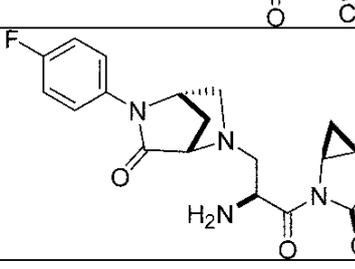
1686	1186	
1687	1187	
1688	1188	
1689	1189	
1690	1190	
1691	1191	

10

20

30

40

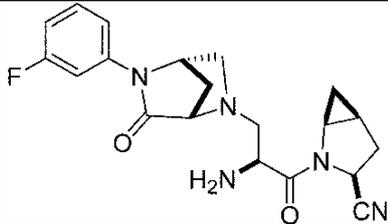
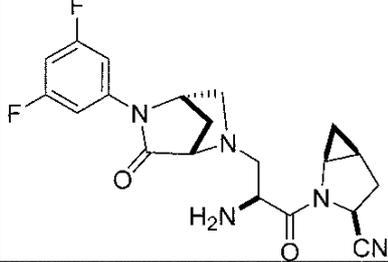
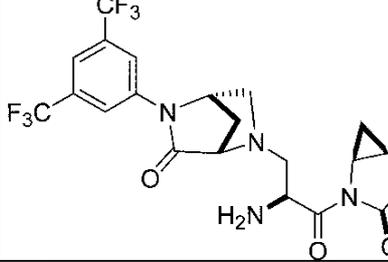
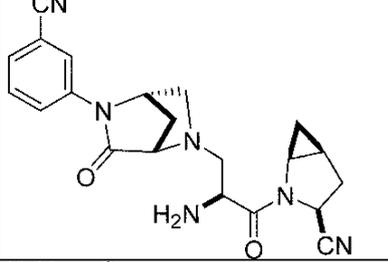
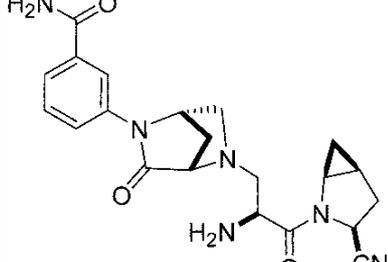
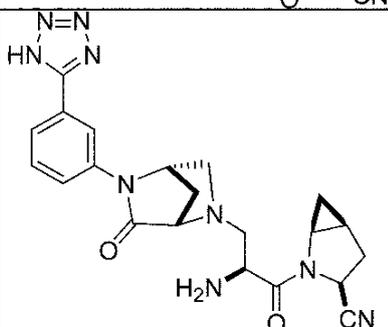
1692	1192	
1693	1193	
1694	1194	
1695	1195	
1696	1196	
1697	1197	

10

20

30

40

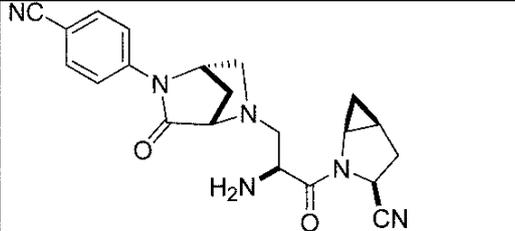
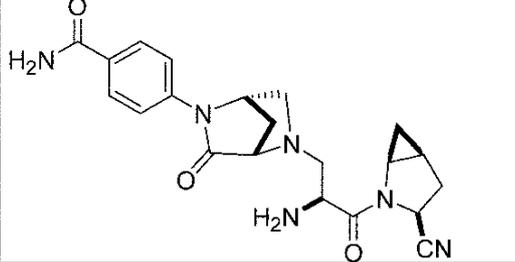
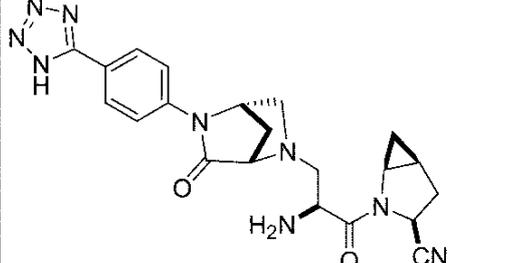
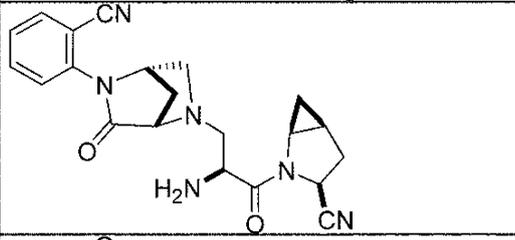
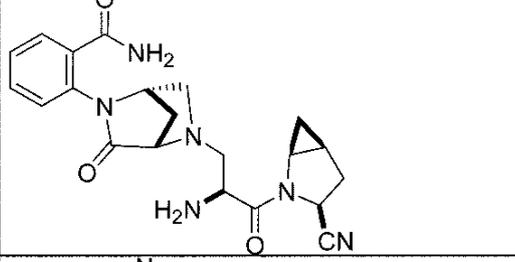
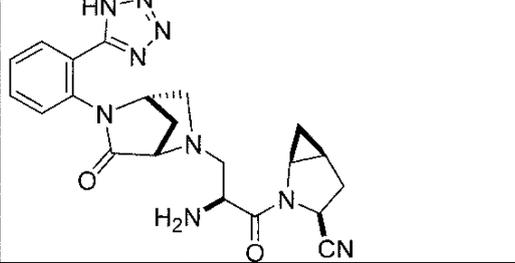
1698	1198	
1699	1199	
1700	1200	
1701	1201	
1702	1202	
1703	1203	

10

20

30

40

1704	1204		
1705	1205		10
1706	1206		20
1707	1207		
1708	1208		30
1709	1209		40

【 0 8 1 1 】

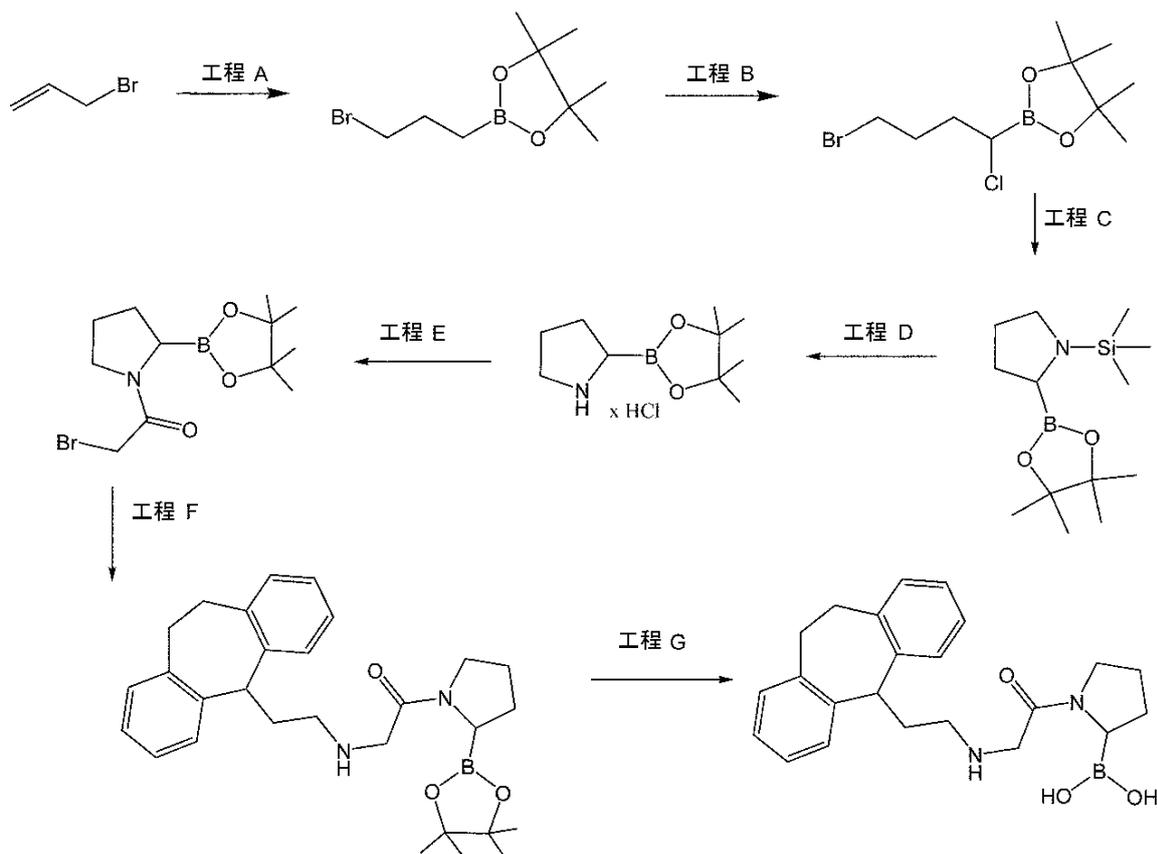
実施例 1 7 1 0 ~ 1 7 9 9 は故意に除外した。

【 0 8 1 2 】

実施例 1 8 0 0

【 0 8 1 3 】

## 【化178】



10

20

## 【0814】

## 工程 A

臭化アリルをカテコールボランの1当量で処理し、混合物を100℃で加熱し、減圧下で留出し、中間体をTHF中のピナコールの2当量で0℃及び室温にて処理し、蒸発し、ヘキサンに溶解し、濾過によりピナコールを除去し、減圧下で留出すると、標記化合物を得ることができる。

30

## 【0815】

## 工程 B

塩化メチレン(1.0当量)をTHFに溶解し、ヘキサン(1.1当量)中の1.54N n-BuLiを-100℃でゆっくりと加え、次に反応混合物に、THFに溶解し溶液の冷却点に冷却した上記工程Aからの標記化合物(1.0当量)を加え、続いて0℃に冷却したTHF中の塩化亜鉛(0.55当量)の懸濁液を幾つかの部分にわけて反応混合物に加え、次いで混合物を室温にゆっくりと温め、一晩攪拌し、次に、溶媒を蒸発した後、ヘキサンに残渣を再溶解し、水で洗浄し、不溶性物質を廃棄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、溶媒を蒸発し、続いて蒸留すると、標記化合物を得ることができる。

40

## 【0816】

## 工程 C

THF中の新たに調製したLiHMDS溶液を、工程Bからの標記化合物の1当量で-78℃にて処理すると、室温で一晩攪拌し、沈殿物を濾過し、濾液を蒸留した後で、標記化合物を油状物として得ることができる。

## 【0817】

## 工程 D

上記工程Cからの標記化合物を、ジオキサン中の4MHClの3当量で-78℃にて処理すると、室温で1時間攪拌し、溶媒を蒸発した後で、標記化合物をHCl塩として得ることができる。

## 【0818】

50

工程 E

実施例 1 に記載のように、上記工程 D からの標記化合物をプロモアセチルプロミドで処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 8 1 9 】

工程 F

実施例 1 に記載のように、上記工程 E からの標記化合物を製造例 1 5 からの標記化合物で処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 8 2 0 】

工程 G

上記工程 F からの標記化合物を T H F 中のジエタノールアミンの 6 . 0 当量で室温にて処理し、混合物に E t <sub>2</sub> O を加え、沈殿物を濾過により分離し、固体を適切な溶媒に溶解し、Dowex AG 50-X8 を加え、濾過し濾液を蒸発すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 8 2 1 】

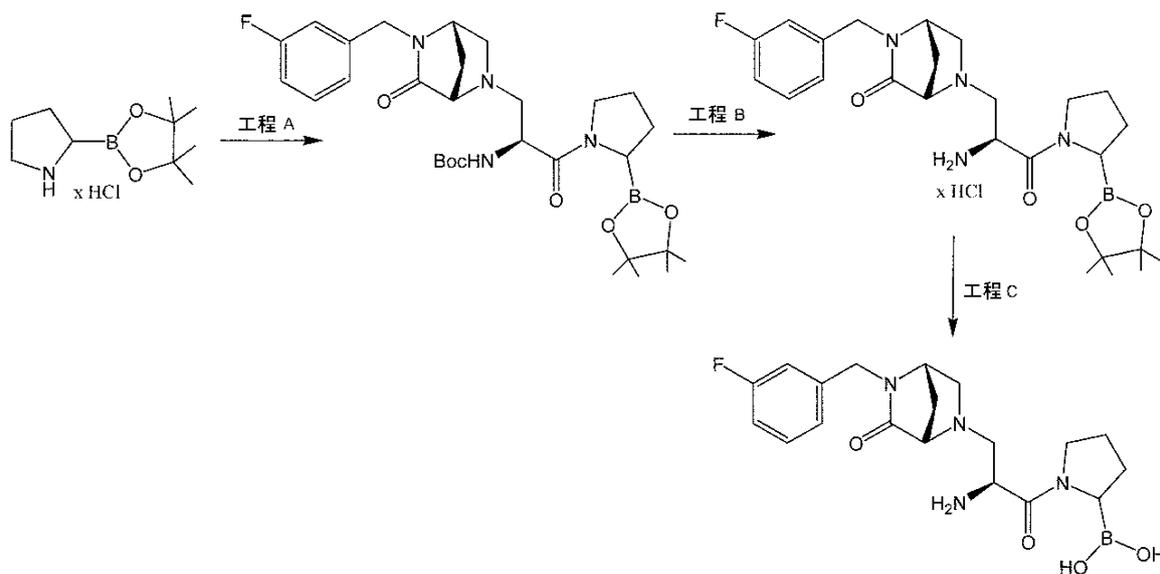
実施例 1 8 0 1 ~ 1 8 4 9 は故意に除外した。

【 0 8 2 2 】

実施例 1 8 5 0

【 0 8 2 3 】

【 化 1 7 9 】



【 0 8 2 4 】

工程 A

製造例 9 3 に記載のように、製造例 9 2 からの標記化合物を実施例 1 8 0 0 工程 D からの標記化合物で処理すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 8 2 5 】

工程 B

上記工程 A からの標記化合物を実施例 4 8 に記載のように処理すると、標記化合物を得ることができる。逆相 H P L C 分離 ( 5 - μ m Nucleosil C18 HPLC カラム、アセトニトリル : H <sub>2</sub> O : 0 . 1 % T F A ) を使用すると、個別のジアステレオマーを得ることができる。

【 0 8 2 6 】

工程 C

上記工程 B から標記化合物を T H F 中のジエタノールアミンの 6 . 0 当量で室温にて処理し、混合物に E t <sub>2</sub> O を加え、沈殿物を濾過により分離し、固体を適切な溶媒に溶解し、Dowex AG 50-X8 を加え、濾過し濾液を蒸発すると、標記化合物を得ることができる。

【 0 8 2 7 】

10

20

30

40

50

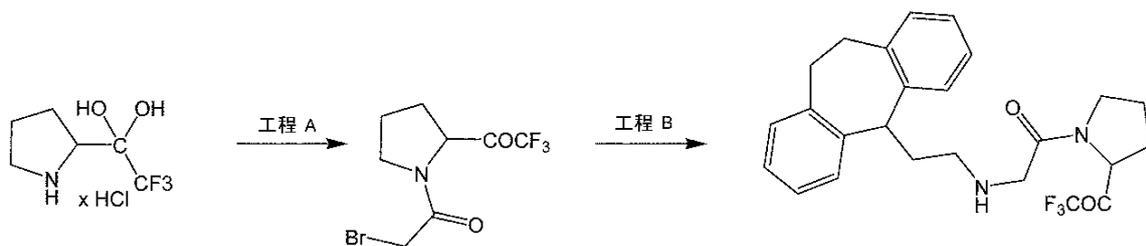
実施例 1851 ~ 1899 は故意に除外した。

【0828】

実施例 1900

【0829】

【化180】



10

【0830】

工程 A

製造例 1 に記載のように、製造例 130 からの標記化合物をプロモアセチルプロミドで処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0831】

工程 B

実施例 1 に記載のように、上記工程 A からの標記化合物を製造例 15 からの標記化合物で処理すると、標記化合物を得ることができる。

20

【0832】

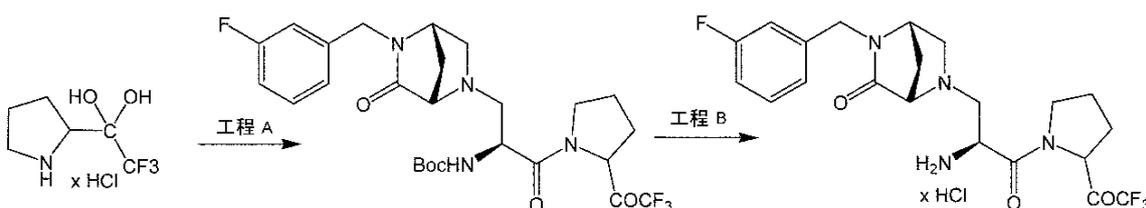
実施例 1901 ~ 1949 は故意に除外した。

【0833】

実施例 1950

【0834】

【化181】



30

【0835】

工程 A

製造例 93 に記載のように、製造例 130 からの標記化合物を製造例 92 からの標記化合物で処理すると、標記化合物を得ることができる。

【0836】

工程 B

実施例 48 に記載のように上記工程 A からの標記化合物を処理すると、標記化合物を得ることができる。

40

【0837】

D P - I V 阻害を決定するためのアッセイ

D P P - I V に対する化合物の阻害活性は、インビトロアッセイシステムにより決定することができ、それ自身当該技術において十分に確立されている。表 5 に示したアッセイの結果は、“Catalytic properties and inhibition of proline-specific dipeptidyl peptidases II, IV and VII” in Biochem. J. Vol. 371, pages 525-532 (2003) と題する論文に Leitinger らによって記載されたアッセイの修正版を用いた以下の方法に従って得た

:

【0838】

50

D P P - I V 活性を、基質として G l y - P r o - A M C (ここで、A M C は、7 - アミド - 4 - メチルクマリンを表す、Bachem AG、Switzerland) を用いて蛍光定量的に決定した。反応混合物は 1 ng /  $\mu$ L D P P - I V の 1 0  $\mu$ L (R&D Systems GmbH, Germany) 及び 2 5 mM T r i s / H C l 緩衝液の 8 0  $\mu$ L、p H 8 . 0 を含んだ。化合物は D M S O 原液として供給され、アッセイ中 1 % の最大 D M S O 濃度までアッセイ緩衝液で希釈される。反応を始める前に、混合物を室温で 3 0 分間インキュベートした。反応を 1 0 0  $\mu$ M 基質溶液の 1 0  $\mu$ L の添加により開始した。

【 0 8 3 9 】

蛍光強度は、FluoStar Galaxy Multiwell Plate (BMG Labtech, Germany) にて励起波長および発光波長それぞれ 3 5 5 nm 及び 4 6 0 nm で測定した。蛍光を、反応の開始から 3 分間および 4 分間測定し、蛍光の増加が酵素活性の決定のために使われた。試験化合物の I C ( 5 0 ) 値は、酵素活性対試験化合物の濃度をプロットして、また酵素活性の 5 0 % 阻害をもたらす試験化合物の濃度を決定することで決めた。

10

【 0 8 4 0 】

K ( i ) 値は、競合阻害のためのミカエリス・メンテン式を使用して計算された：

$$I C ( 5 0 ) = K ( i ) ( 1 + [ S ] / K m )$$

【 0 8 4 1 】

表 A に記載のように、対応する各化合物の K ( i ) は、A は：K ( i ) < 6 nM、B は：K ( i ) 6 ~ 5 0 nM、C は：K ( i ) 5 1 ~ 5 0 0 nM 及び D は：K ( i ) 0 . 5 ~ 3 0  $\mu$ M である。

20

表 A

D P P - I V の阻害のための活性データ

【 0 8 4 2 】

【表 4 6】

実施例	活性 (K(i))	実施例	活性 (K(i))	実施例	活性 (K(i))	実施例	活性 (K(i))
1	C	21	C	41	B	61	A
2	D	22	A	42	C	62	A
3	D	23	B	43	A	63	A
4	D	24	A	44	A	64	A
5	D	25	B	45	B	65	B
6	C	26	C	46	D	66	B
7	C	27	A	47	A	67	A
8	C	28	A	48	A	68	B
9	C	29	A	49	A	69	B
10	C	30	A	50	B	70	B
11	C	31	B	51	A	71	B
12	C	32	A	52	A	72	A
13	C	33	A	53	A	73	B
14	D	34	A	54	A	74	C
15	D	35	A	55	A	75	C
16	C	36	B	56	A	76	B
17	B	37	B	57	A	77	A
18	A	38	B	58	A	78	B
19	B	39	B	59	A		
20	C	40	D	60	A		

10

20

30

## 【 0 8 4 3 】

全ての特許、特許出願および本願明細書において引用された既刊文献は、それらの全てにおいて参照として本願明細書に組み入れられる。本発明は特にその好ましい実施態様を参照して説明され記載されており、さまざまな形および詳細の変更が、添付の請求の範囲によって含まれる本発明の範囲内を逸脱しないで行えることが当業者によって理解されるであろう。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/26 (2006.01)	A 6 1 P 25/26
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P	25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34
A 6 1 P	25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P	27/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/12
A 6 1 P	5/38 (2006.01)	A 6 1 P 5/38
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P	15/16 (2006.01)	A 6 1 P 15/16
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00

- (72)発明者 クロート, ハイコ  
ドイツ国、6 9 1 8 1 ライメン、マリー - キュリー - ヴェーク 3
- (72)発明者 フォイアーシュタイン, ティム  
ドイツ国、6 9 1 5 1 ネッカーゲミュント、クルト - リンデマン - シュトラーセ 4 8
- (72)発明者 リヒター, フランク  
ドイツ国、ハーデー - ハントシューズハイム、ミューリングシュトラーセ 1 5
- (72)発明者 ボアー, ユルゲン  
ドイツ国、6 5 1 8 5 ヴィーズバーデン、アルブレヒトシュトラーセ 3 4
- (72)発明者 エッサーズ, ミハエル  
ドイツ国、6 9 2 5 0 シューナウ、ツィーゲルハウザー・シュトラーセ 8 0
- (72)発明者 ノルテ, ベルト  
ドイツ国、6 9 2 5 0 シューナウ、ホーエンヴェーク 4 2
- (72)発明者 シュナイダー, マティアス  
ドイツ国、6 9 2 2 1 ドッセンハイム、アーダルベルト - シュティフター - シュトラーセ 8
- (72)発明者 ホーホゲートル, マティアス  
ドイツ国、6 9 1 9 8 シュリースハイム、ドッセンハイマー・ヴェーク 5 3
- (72)発明者 フリッケル, フリッツ - フリーダー  
ドイツ国、6 7 1 4 6 ダイデスハイム、シルヴァーナーヴェーク 7
- (72)発明者 タヴェラズ, アーサー  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ 0 1 7 7 2、サウスポロー、ジョスリン・レーン 6
- (72)発明者 シュテーネック, クリストフ

ドイツ国、69221 ドッセンハイム、シュールシュトラッセ 8

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第2004/076433(WO, A1)  
米国特許第03297709(US, A)  
特開2010-150273(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 403/12  
A61K 31/4025  
CA/REGISTRY(STN)