

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5529202号  
(P5529202)

(45) 発行日 平成26年6月25日(2014.6.25)

(24) 登録日 平成26年4月25日(2014.4.25)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C O 7 C 311/29</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 311/29	C S P
<b>C O 7 D 209/08</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 209/08	
<b>C O 7 D 209/44</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 209/44	
<b>C O 7 D 213/73</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 213/73	
<b>C O 7 D 213/74</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 213/74	

請求項の数 5 (全 510 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-89586 (P2012-89586)	(73) 特許権者	503385923
(22) 出願日	平成24年4月10日(2012.4.10)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(62) 分割の表示	特願2009-525021 (P2009-525021) の分割		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
原出願日	平成19年8月14日(2007.8.14)		シュレンクテル ハフツング
(65) 公開番号	特開2012-149086 (P2012-149086A)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(43) 公開日	平成24年8月9日(2012.8.9)		ハイム アム ライン ビンガー シュト
審査請求日	平成24年4月11日(2012.4.11)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	102006039003.2		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成18年8月19日(2006.8.19)	(74) 代理人	100084009
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

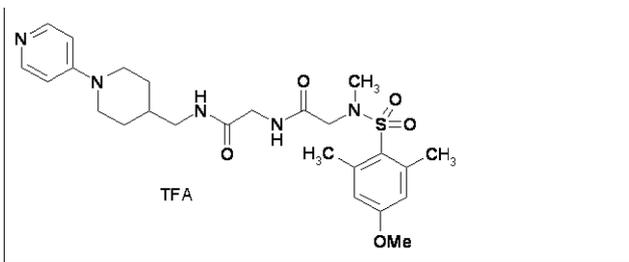
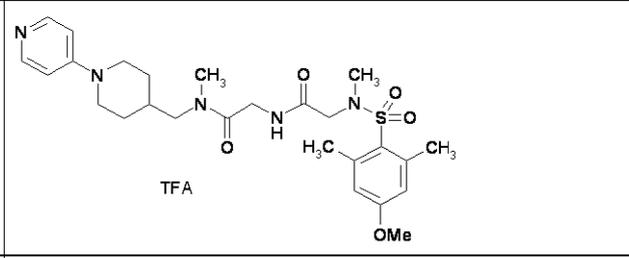
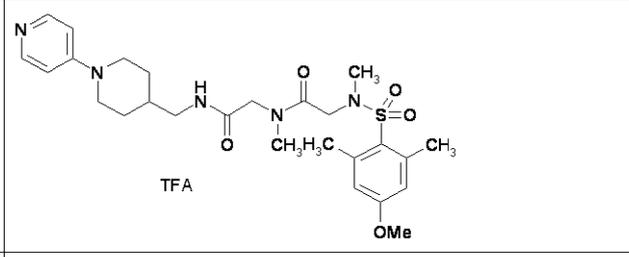
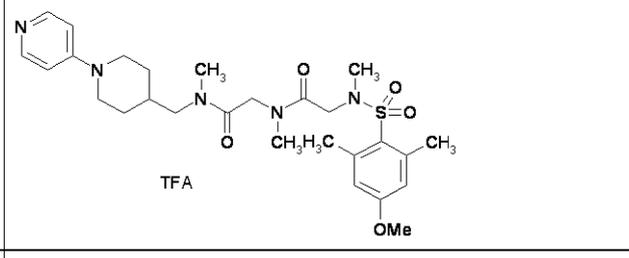
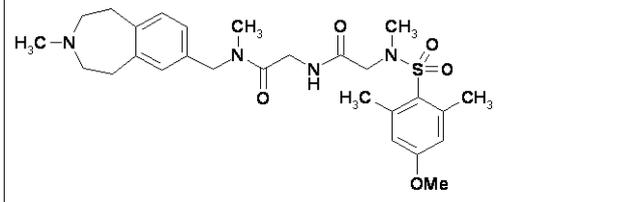
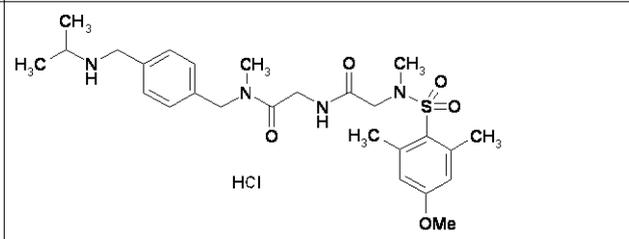
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の化合物群から選択される化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、光学異性体の混合物又は塩。

(121)	 <p>TFA</p>
(122)	 <p>TFA</p>
(123)	 <p>TFA</p>
(124)	 <p>TFA</p>
(125)	 <p>TFA</p>
(126)	 <p>HCl</p>

10

20

30

40

(127)	<p style="text-align: center;">HCl</p>
(128)	<p style="text-align: center;">TFA</p>
(129)	<p style="text-align: center;">TFA</p>
(483)	
(484)	
(485)	
(486)	

10

20

30

40

(487)	
(488)	
(489)	
(490)	
(491)	
(492)	
(493)	
(494)	

10

20

30

40

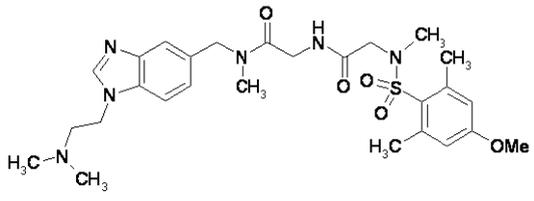
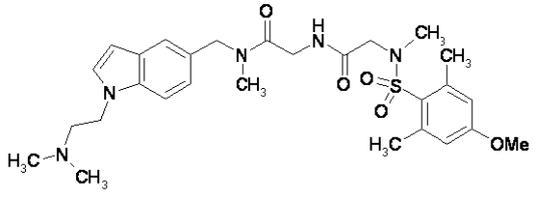
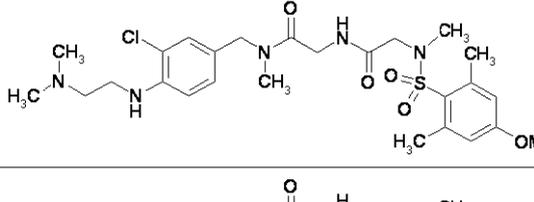
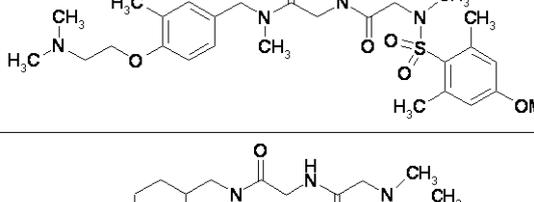
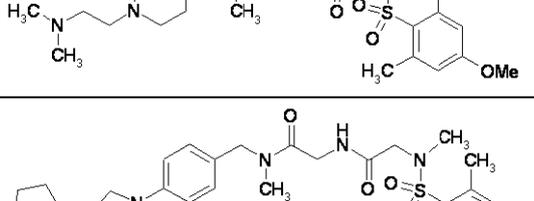
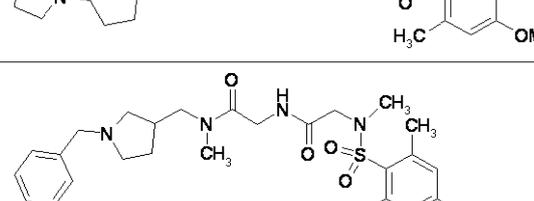
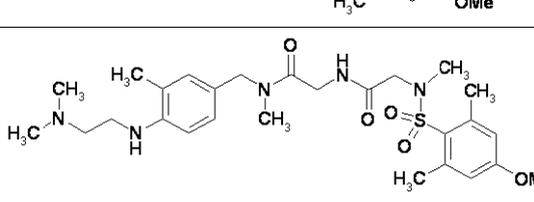
(495)	
(496)	
(497)	
(498)	
(499)	
(500)	
(501)	
(502)	
(503)	

10

20

30

40

(504)	
(505)	
(506)	
(507)	
(508)	
(509)	
(510)	
(511)	

10

20

30

40

(512)		
(513)		
(514)		10
(515)		
(516)		20
(517)		
(518)		30
(519)		
(520)		40

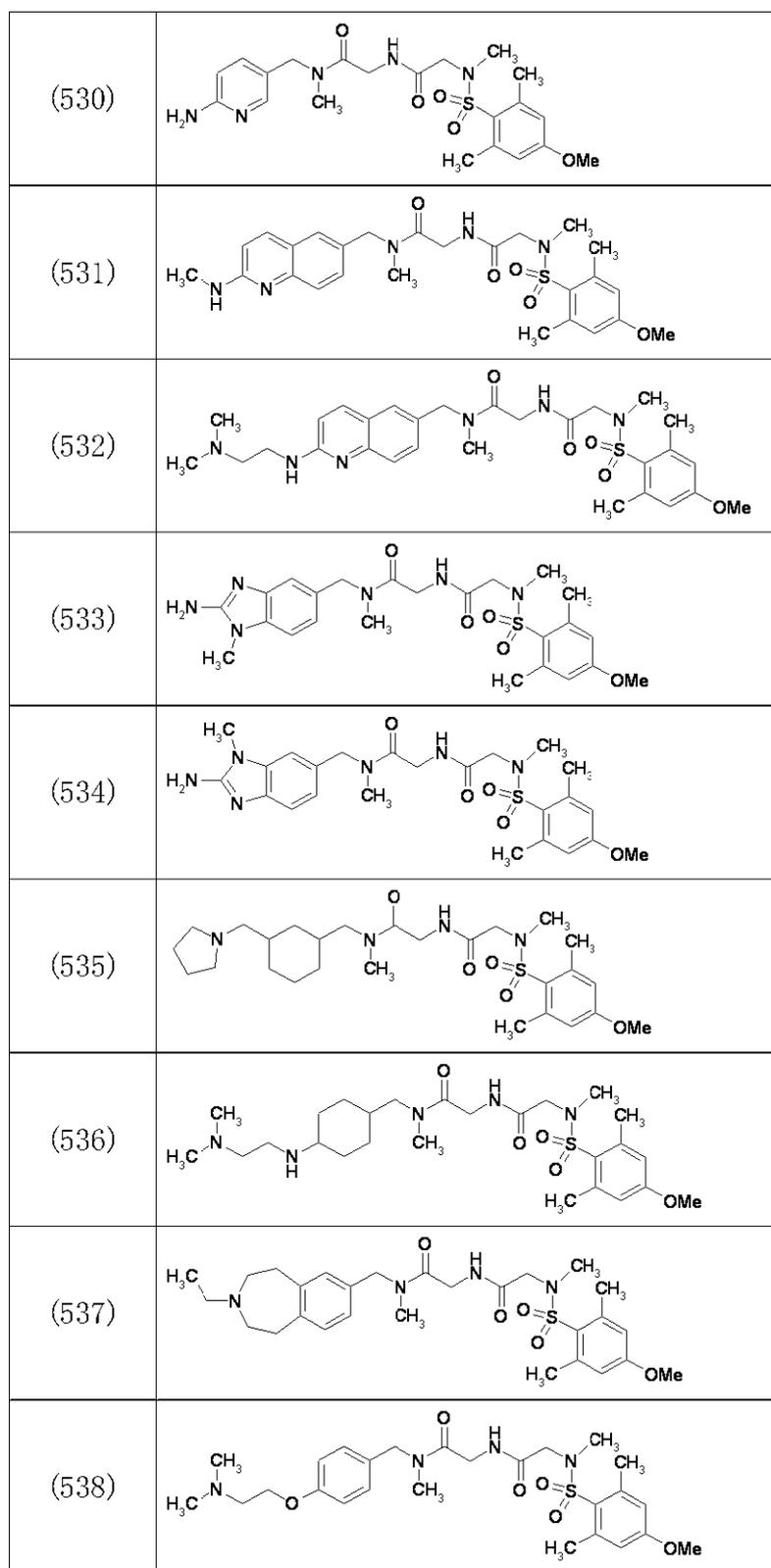
(521)	
(522)	
(523)	
(524)	
(525)	
(526)	
(527)	
(528)	
(529)	

10

20

30

40



10

20

30

40

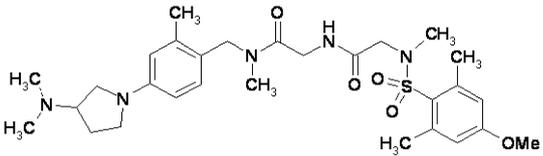
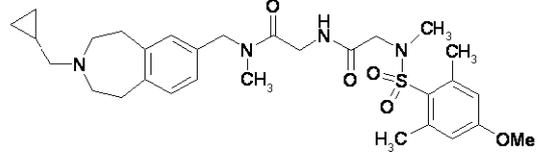
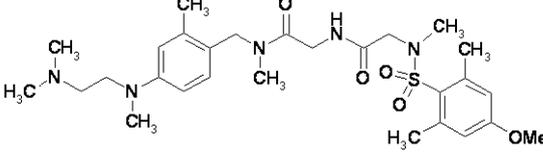
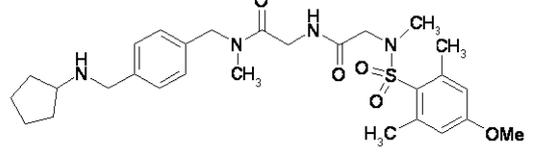
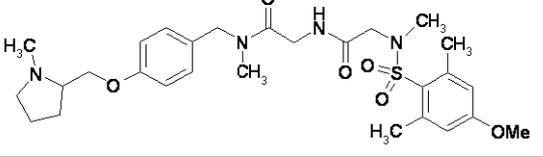
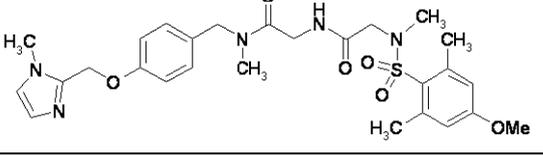
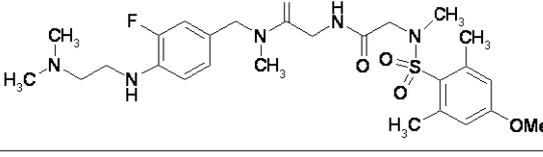
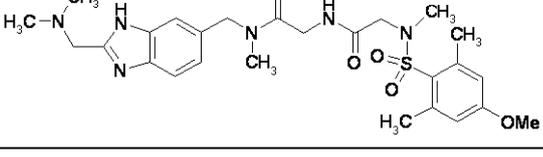
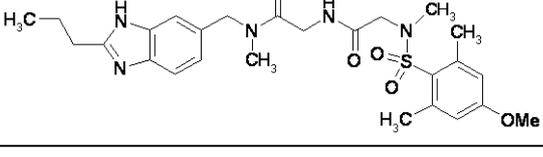
(539)	
(540)	
(541)	
(542)	
(543)	
(544)	
(545)	
(546)	
(547)	

10

20

30

40

(548)	
(549)	
(550)	
(551)	
(552)	
(553)	
(554)	
(555)	
(556)	

10

20

30

40

(557)	
(558)	
(559)	
(560)	
(561)	
(562)	
(563)	
(564)	
(565)	

10

20

30

40

(566)	
(603)	
(604)	
(605)	
(631)	
(632)	
(633)	
(634)	

10

20

30

40

## 【請求項 2】

無機又は有機の酸又は塩基との請求項 1 記載の化合物の生理学上許される塩。

## 【請求項 3】

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

## 【請求項 4】

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

## 【請求項 5】

50

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

【発明の詳細な説明】

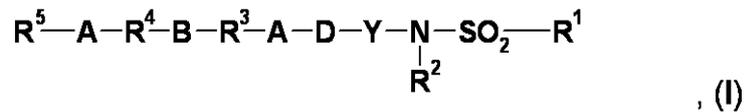
【技術分野】

【0001】

本発明は一般式 I

【0002】

【化 1】



10

【0003】

(式中、A、B、D、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は請求項 1 に定義されたとおりである)の化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩(これらは有益な性質を有する)、これらの調製、薬理学上有効な化合物を含む医薬組成物、これらの調製及びこれらの使用に関する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

20

【0004】

上記一般式 I において、第一の実施態様において

A は結合、C<sub>1-4</sub>-アルキレン又は -CH<sub>2</sub>-C(O) を表し、

B は結合、C<sub>1-3</sub>-アルキレン、-O 又は -C(O) を表し、

D は一般式 II

【0005】

【化 2】



30

【0006】

の基を表し、

Y は必要により基 R<sup>2</sup> により置換されていてもよい C<sub>1-6</sub>-アルキレン基を表し、

メチレン基が更に Y<sup>1</sup> により置換されていてもよく、かつ

Y<sup>1</sup> は -O、-S、-S(O)、-N(R<sup>2</sup>)、-N(R<sup>2</sup>)-C(O)、-C(O)-N(R<sup>2</sup>)、-C(O)、-CH(アリール)、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキレン又は -S(O)<sub>2</sub>- を表し、

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

40

R<sup>1·1</sup> は H、F、Cl、Br、I、C<sub>1-3</sub>-アルキル、F<sub>3</sub>C、HO、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O 又は C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-C<sub>2-4</sub>-アルキレン-O を表し、

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

R<sup>3</sup> は a) C<sub>1-6</sub>-アルキレン、

b) R<sup>3·1</sup> により一置換、二置換又は三置換された C<sub>3-6</sub>-シクロアルキレン基、

c) R<sup>3·1</sup> により一置換又は二置換された C<sub>5-7</sub>-シクロアルケニレン基 (これは不飽和結合

50

によりフェニル環に縮合されている)、

d)-N(R<sup>2</sup>)、

e)R<sup>3·1</sup>により一置換又は二置換されたアリーレン基、

f)R<sup>3·1</sup>により一置換又は二置換されたヘテロアリーレン基、

g)R<sup>3·1</sup>により一置換又は二置換された飽和4～7員複素環、

h)R<sup>3·1</sup>により一置換又は二置換された不飽和5～7員複素環(これは不飽和結合により1個又は2個のフェニル環に縮合されている)、又は

i)R<sup>3·1</sup>により一置換又は二置換された飽和8～10員アザ-ヘテロ二環式基を表し、基R<sup>3·1</sup>は夫々の場合と同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

R<sup>3·1</sup>はH、F、Cl、Br、I、C<sub>1-3</sub>-アルキル、HO、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O又はC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-C<sub>2-4</sub>-アルキレン-O-を表し、又は

R<sup>3</sup>はまたBが基-O-を表さない場合には、-Oを表し、

R<sup>4</sup>はa)-O、

b)-C(O)O、

c)-C(O)NR<sup>2</sup>、

d)-NR<sup>2</sup>、

e)-NR<sup>2</sup>-NR<sup>2</sup>、

【0007】

f)C<sub>3-7</sub>-シクロアルキレン、

g)C<sub>1-6</sub>-アルキレン、

h)R<sup>4·1</sup>により一置換又は二置換されたアリーレン基、

i)R<sup>4·1</sup>により一置換又は二置換されたヘテロアリーレン基、

j)R<sup>4·1</sup>により一置換又は二置換された4～7員飽和複素環、

k)R<sup>4·1</sup>により一置換又は二置換された飽和8～10員ジアザ-ヘテロ二環式基、

l)R<sup>4·1</sup>により一置換又は二置換された5～7員不飽和複素環(これは不飽和結合により1個又は2個のフェニル環に縮合されている)、又は

m)飽和9～11員ジアザ-スピロ環基

を表し、

基R<sup>4·1</sup>は夫々の場合と同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

R<sup>4·1</sup>はH、F、Cl、Br、I、C<sub>1-3</sub>-アルキル、HO、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O又はC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-C<sub>2-4</sub>-アルキレン-O-を表し、

R<sup>5</sup>はH、HO、C<sub>1-8</sub>-アルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル基(必要によりC<sub>1-3</sub>-アルキルにより置換されていてもよい)、H<sub>2</sub>N、C<sub>1-4</sub>-アルキル-NH、(C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル)-NH、(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>N、(C<sub>1-4</sub>-アルキル)(C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル)N、(シクロプロピルメチル)(メチル)N、H<sub>2</sub>N-C(O)、R<sup>5·1</sup>により一置換又は二置換されたフェニル基、R<sup>5·1</sup>により一置換又は二置換されたヘテロアリーレン基又はR<sup>5·1</sup>により一置換又は二置換された4～7員飽和複素環を表し、基R<sup>5·1</sup>は夫々の場合と同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

R<sup>5·1</sup>はH、F、Cl、Br、I、C<sub>1-3</sub>-アルキル、HO、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O、(C<sub>1-3</sub>-アルキル)<sub>2</sub>N又はC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-C<sub>2-4</sub>-アルキレン-O-を表す。

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

【発明を実施するための形態】

【0008】

本発明の第二の実施態様は

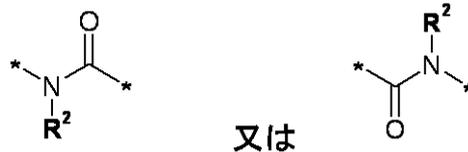
Aが結合又はC<sub>1-4</sub>-アルキレンを表し、

Bが結合、C<sub>1-3</sub>-アルキレン、-O又は-C(O)を表し、

Dが一般式II

【0009】

## 【化3】



## 【0010】

の基を表し、

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

メチレン基が更に $Y^1$ により置換されていてもよく、かつ

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

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

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

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

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

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

## 【0011】

$R^4$ が-O、-C(O)O、-C(O)NR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>-NR<sup>2</sup>、 $C_{3-7}$ -シクロアルキレン、 $C_{1-6}$ -アルキレン、 $R^{4.1}$ により一置換又は二置換されたアリーレン基、 $R^{4.1}$ により一置換又は二置換されたヘテロアリーレン基、 $R^{4.1}$ により一置換又は二置換された4~7員飽和複素環又は $R^{4.1}$ により一置換又は二置換された5~7員不飽和複素環を表し、基 $R^{4.1}$ が夫々の場合に同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

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

$R^5$ がH、 $C_{1-8}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル基(必要により $C_{1-3}$ -アルキルにより置換されていてもよい)、 $H_2N$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-NH、( $C_{1-4}$ -アルキル)<sub>2</sub>N、 $H_2N-C(O)$ 、 $R^{5.1}$ により一置換又は二置換されたヘテロアリーレン基又は $R^{5.1}$ により一置換又は二置換された4~7員飽和複素環を表し、基 $R^{5.1}$ が夫々の場合に同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

$R^{5.1}$ がH、F、Cl、Br、I、 $C_{1-3}$ -アルキル、HO、 $C_{1-3}$ -アルキル-O又は $C_{1-3}$ -アルキル-O- $C_{2-4}$ -アルキレン-O-を表す、上記一般式Iの化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

本発明の第三の実施態様は

Aが結合、 $C_{1-4}$ -アルキレン又は-CH<sub>2</sub>-C(O)を表し、

Bが結合、 $C_{1-2}$ -アルキレン、-O又は-C(O)を表し、

Dが一般式II

## 【0012】

10

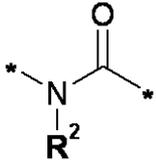
20

30

40

50

【化4】



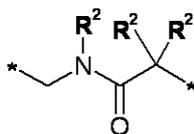
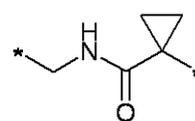
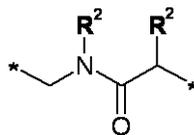
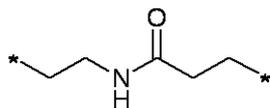
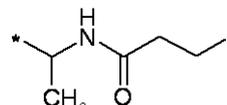
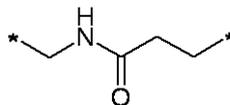
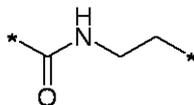
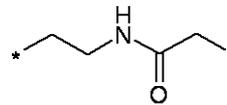
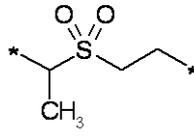
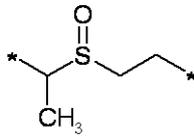
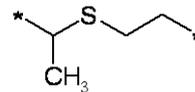
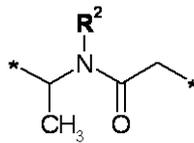
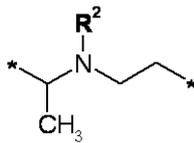
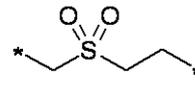
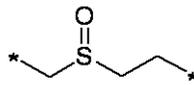
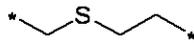
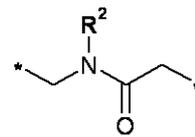
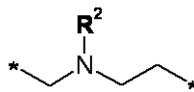
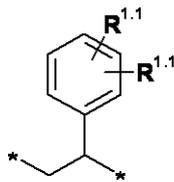
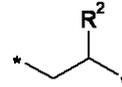
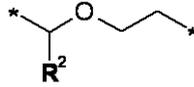
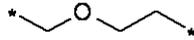
【0013】

の基を表し、

YがC<sub>1-4</sub>-アルキレン又は

【0014】

【化5】



【0015】

から選ばれた基を表し、

10

20

30

40

50

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

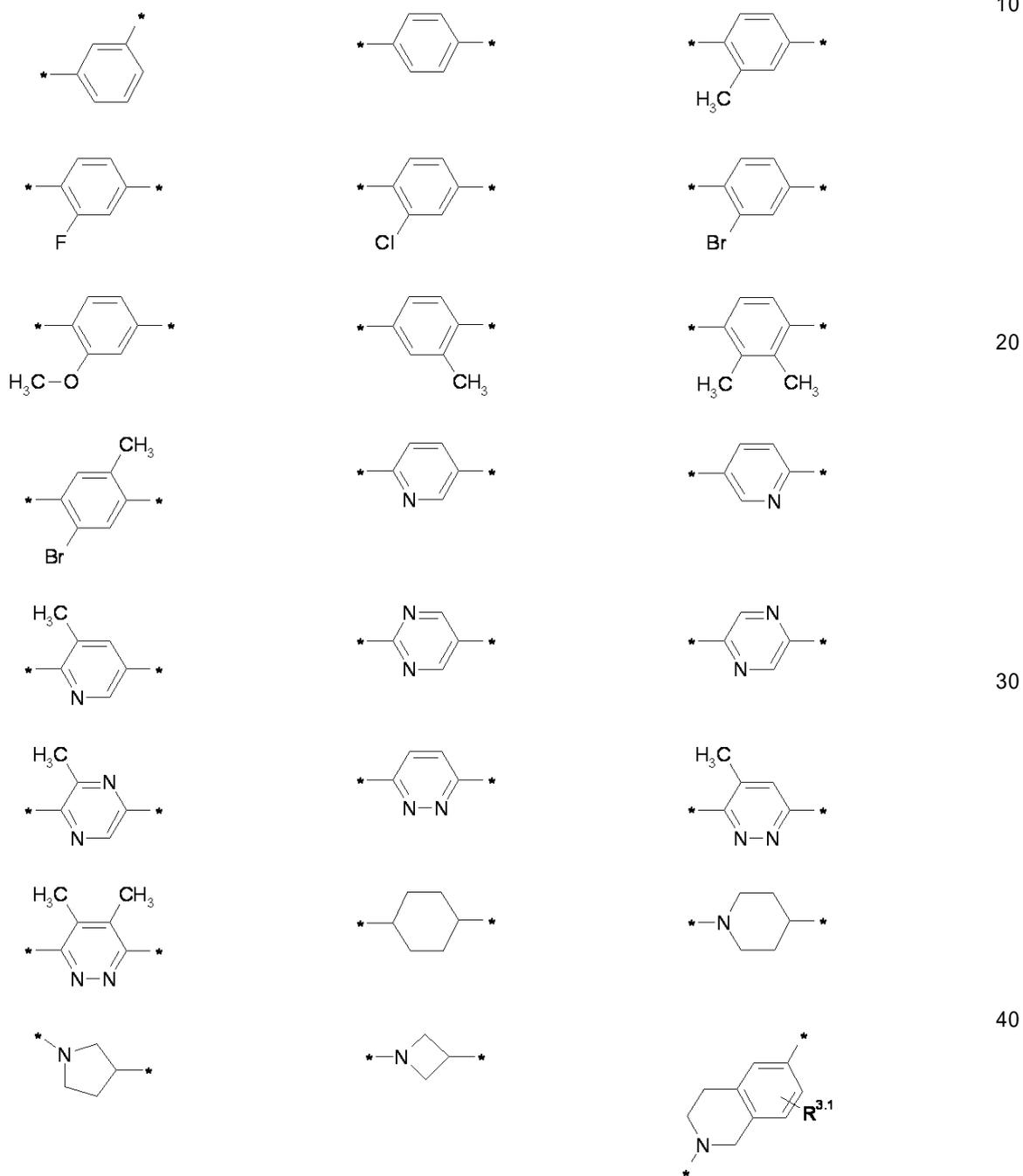
$R^{1.1}$ がH、F、Cl、Br、I、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $F_3C$ 、HO、 $C_{1-3}$ -アルキル-O又は $C_{1-3}$ -アルキル-O- $C_{2-4}$ -アルキレン-O-を表し、

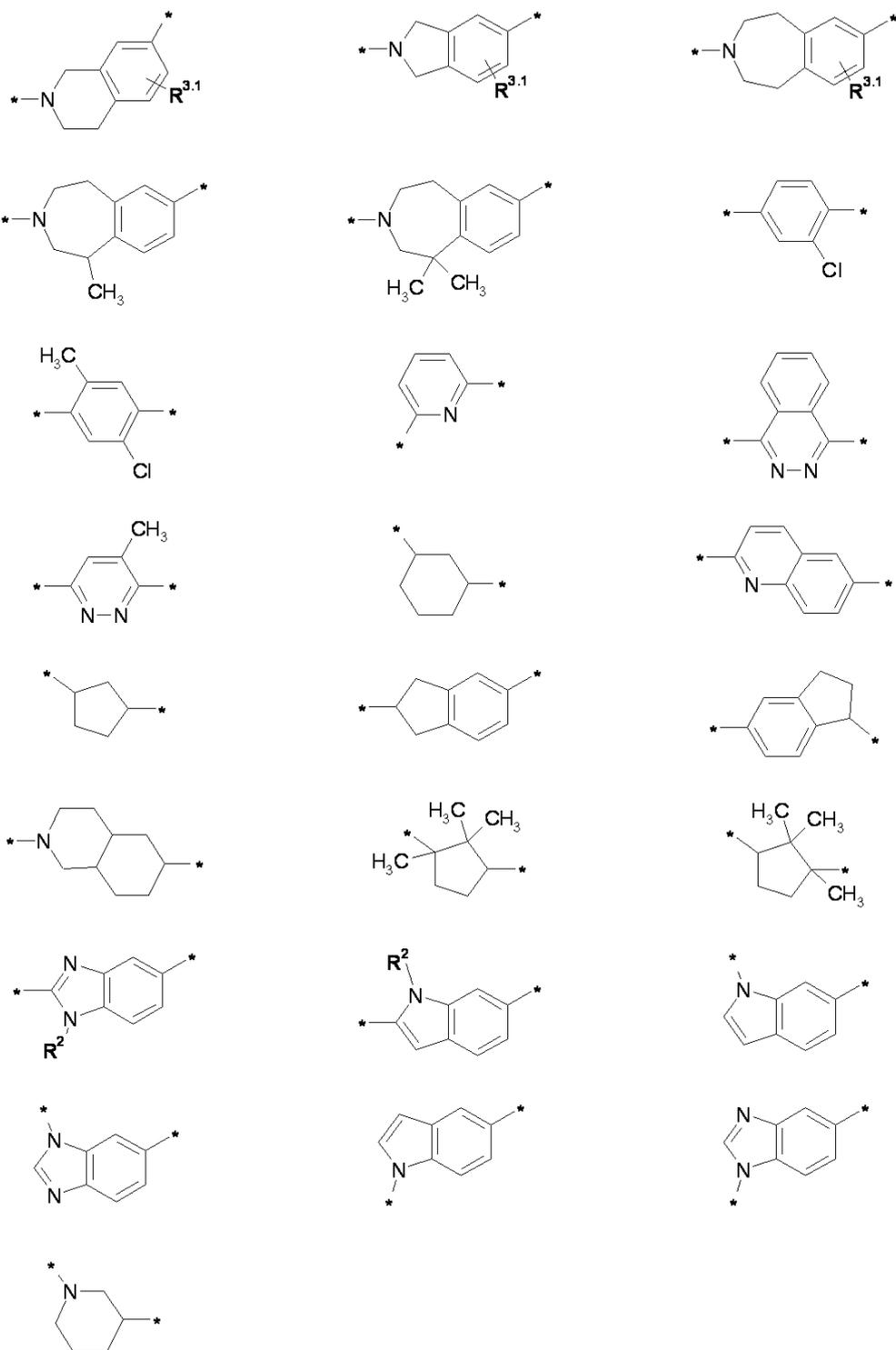
$R^2$ がH、 $H_3C$ 、 $H_5C_2$ 、イソプロピル、 $F_3C-CH_2$ 、 $F_2CH-CH_2$ 又は $FH_2C-H_2C$ を表し、

$R^3$ が $C_{1-4}$ -アルキレン、 $-N(R^2)$ 又は

【0016】

【化6】





【 0 0 1 7 】

から選ばれた基を表し、

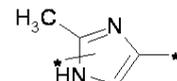
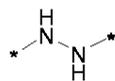
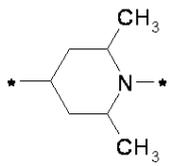
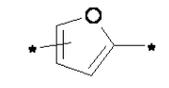
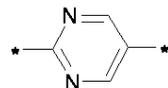
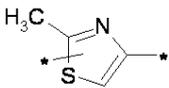
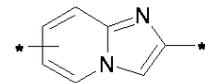
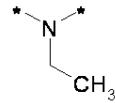
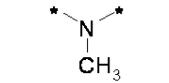
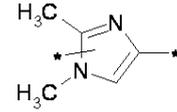
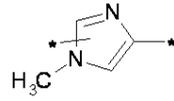
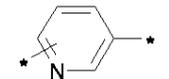
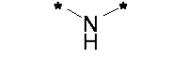
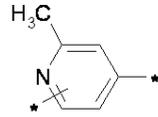
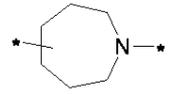
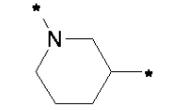
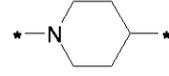
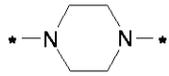
$R^{3.1}$ がH、F、Cl、Br、I、 $C_{1-3}$ -アルキル、HO、 $C_{1-3}$ -アルキル-O又は $C_{1-3}$ -アルキル-O- $C_{2-4}$ -アルキレン-O-を表し、又は

$R^3$ はまたBが基-O-を表さない場合には、-Oを表し、

$R^4$ が $C_{1-4}$ -アルキレン、 $C_{3-7}$ -シクロアルキレン、-O又は

【 0 0 1 8 】

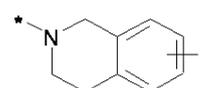
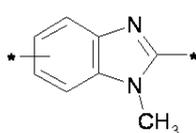
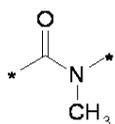
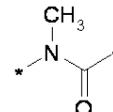
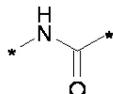
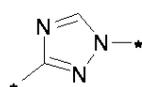
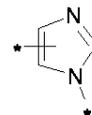
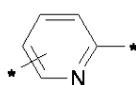
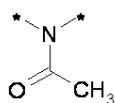
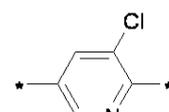
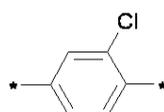
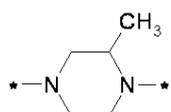
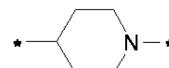
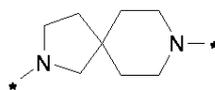
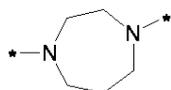
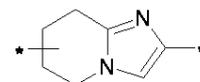
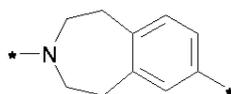
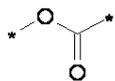
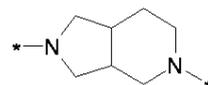
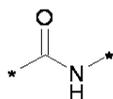
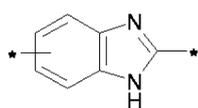
【化7】



10

20

30



10

20

30

【 0 0 1 9 】

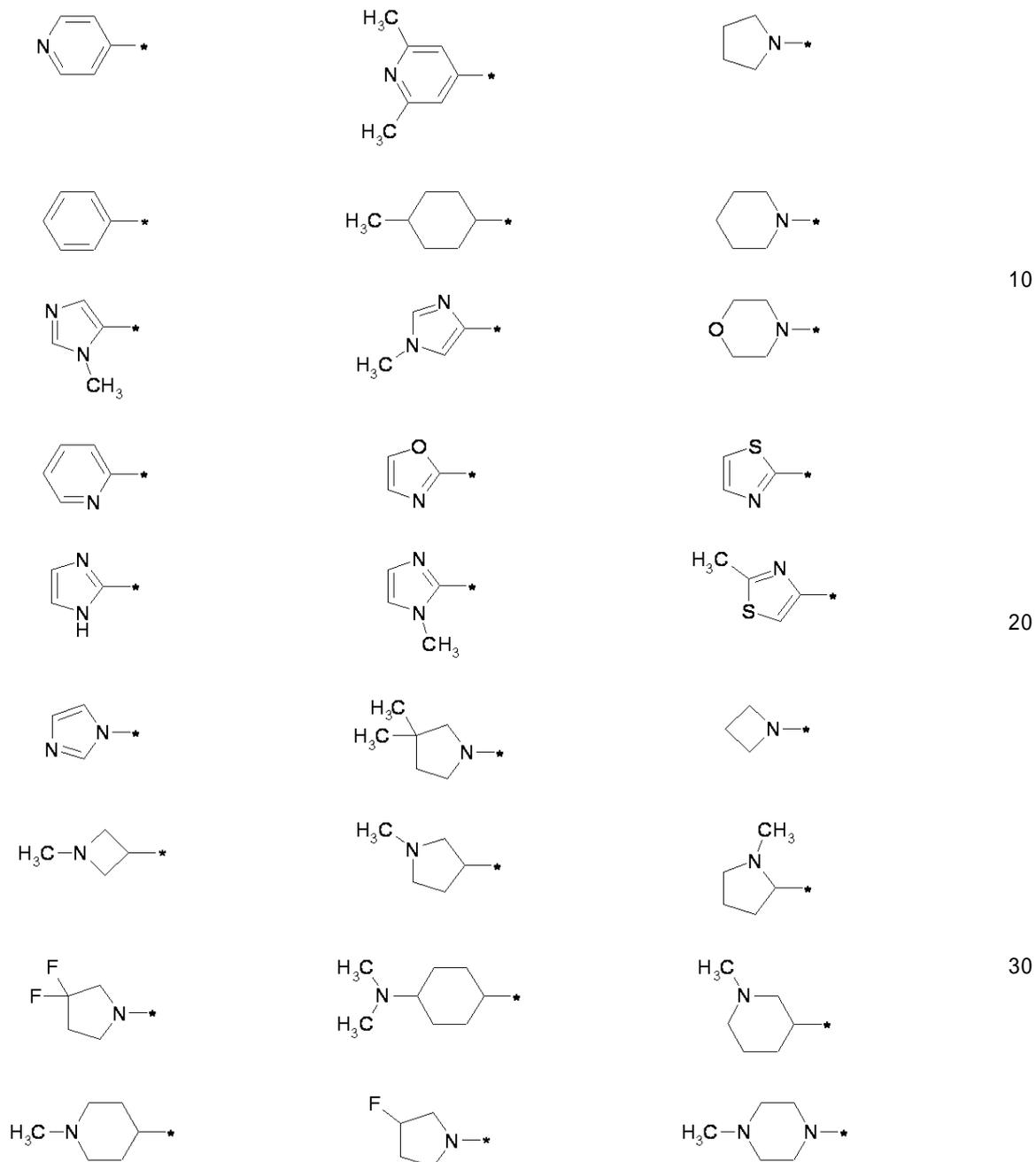
から選ばれた基を表し、

R<sup>5</sup>がH、C<sub>1-8</sub>-アルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、HO、(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-O、(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-NH、(C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル)-NH、(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>N、(C<sub>1-4</sub>-アルキル)(C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル)N、(シクロプロピルメチル)(メチル)N、H<sub>2</sub>N-C(O)を表し、又は

R<sup>5</sup>が

【 0 0 2 0 】

## 【化 8】



## 【0021】

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

40

本発明の第四の実施態様は

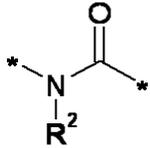
A が結合又はC<sub>1-3</sub>-アルキレンを表し、

B が結合、C<sub>1-2</sub>-アルキレン、-O又は-C(O)を表し、

D が一般式 II

## 【0022】

## 【化9】



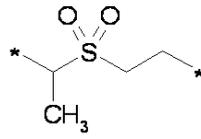
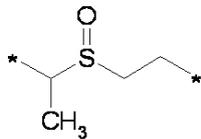
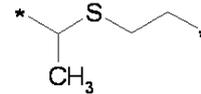
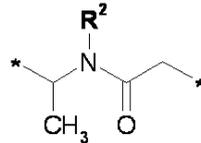
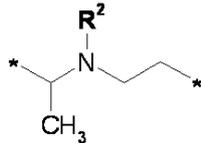
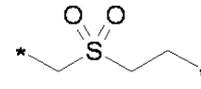
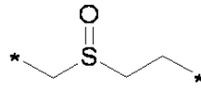
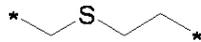
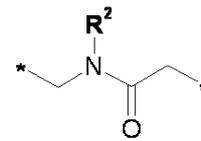
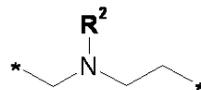
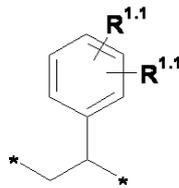
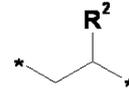
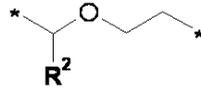
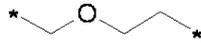
## 【0023】

の基を表し、

YがC<sub>1-4</sub>-アルキレン又は

## 【0024】

## 【化10】



## 【0025】

から選ばれた基を表し、

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

R<sup>1.1</sup>がH、F、Cl、Br、I、C<sub>1-3</sub>-アルキル、HO、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O又はC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-C<sub>2-4</sub>-アルキレン-O-を表し、

R<sup>2</sup>がH、H<sub>3</sub>C、H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>、イソプロピル、F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>、F<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>又はFH<sub>2</sub>C-H<sub>2</sub>Cを表し、

R<sup>3</sup>がC<sub>1-4</sub>-アルキレン又は

## 【0026】

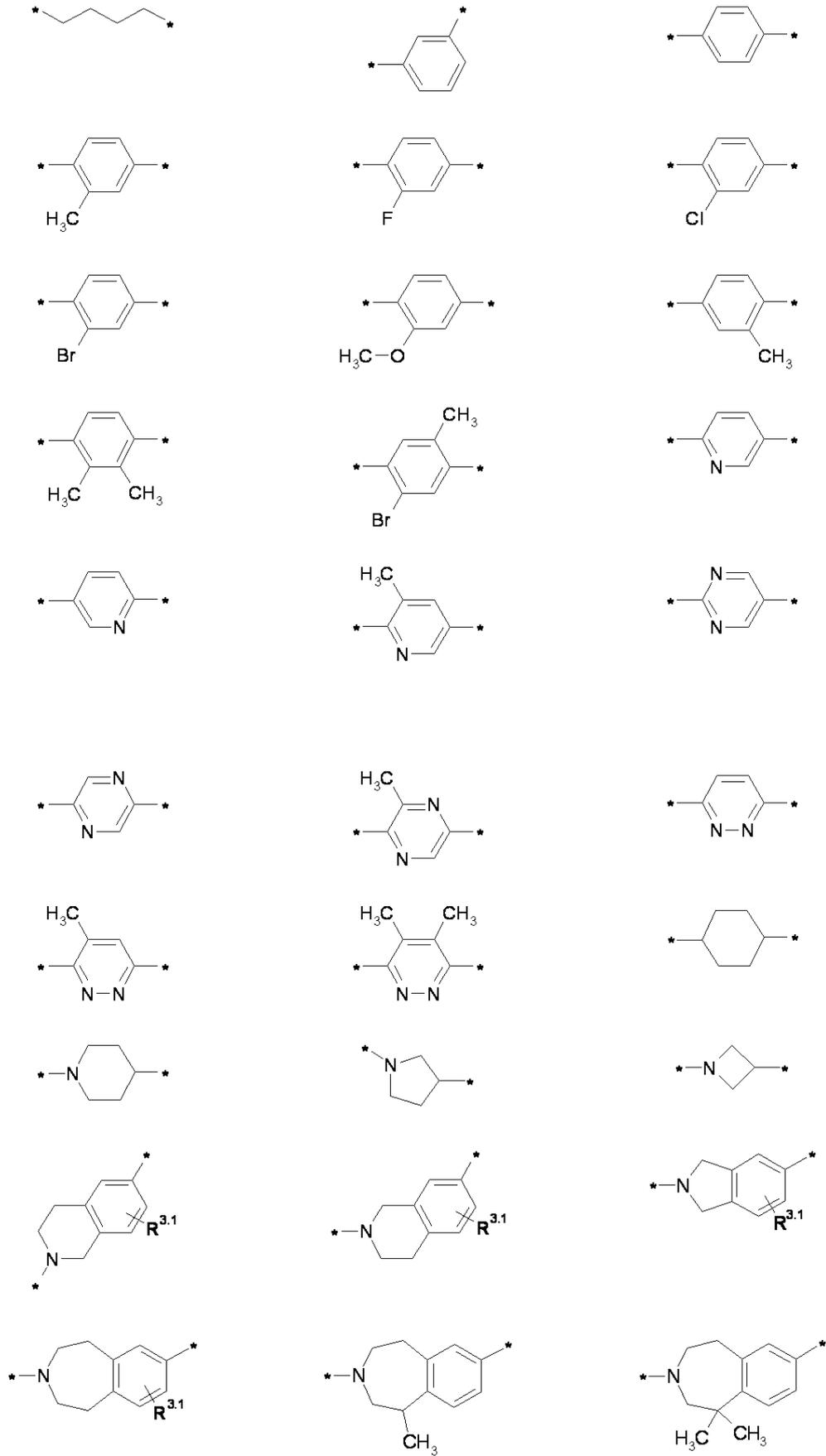
10

20

30

40

【化 1 1】



10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 7 】

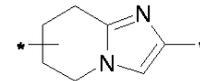
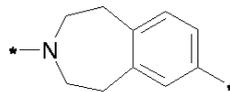
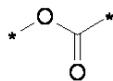
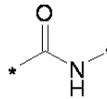
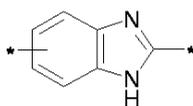
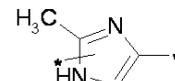
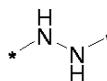
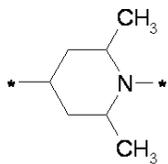
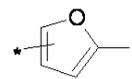
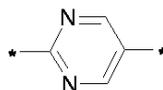
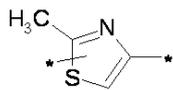
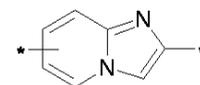
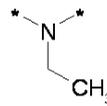
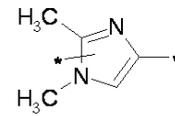
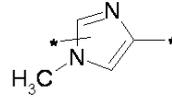
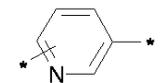
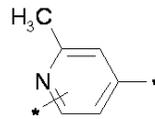
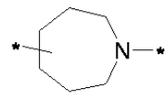
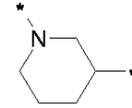
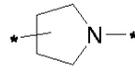
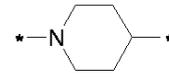
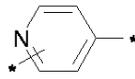
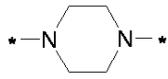
から選ばれた基を表し、

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

$R^4$ が $C_{1-4}$ -アルキレン、-O又は

## 【 0 0 2 8 】

## 【 化 1 2 】



## 【 0 0 2 9 】

から選ばれた基を表し、

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

$R^5$ が

10

20

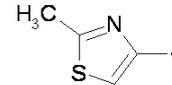
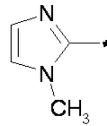
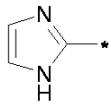
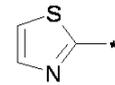
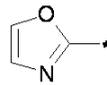
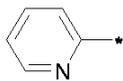
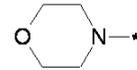
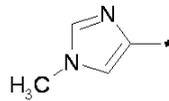
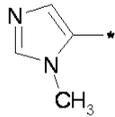
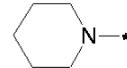
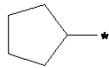
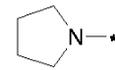
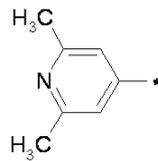
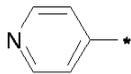
30

40

50

【 0 0 3 0 】

【 化 1 3 】



10

20

【 0 0 3 1 】

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

本発明の第五の実施態様は

A が結合、C<sub>1-3</sub>-アルキレン又は -CH<sub>2</sub>-C(O) を表し、

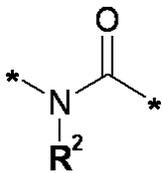
B が結合、C<sub>1-2</sub>-アルキレン、-O 又は -C(O) を表し、

D が一般式 II

30

【 0 0 3 2 】

【 化 1 4 】



【 0 0 3 3 】

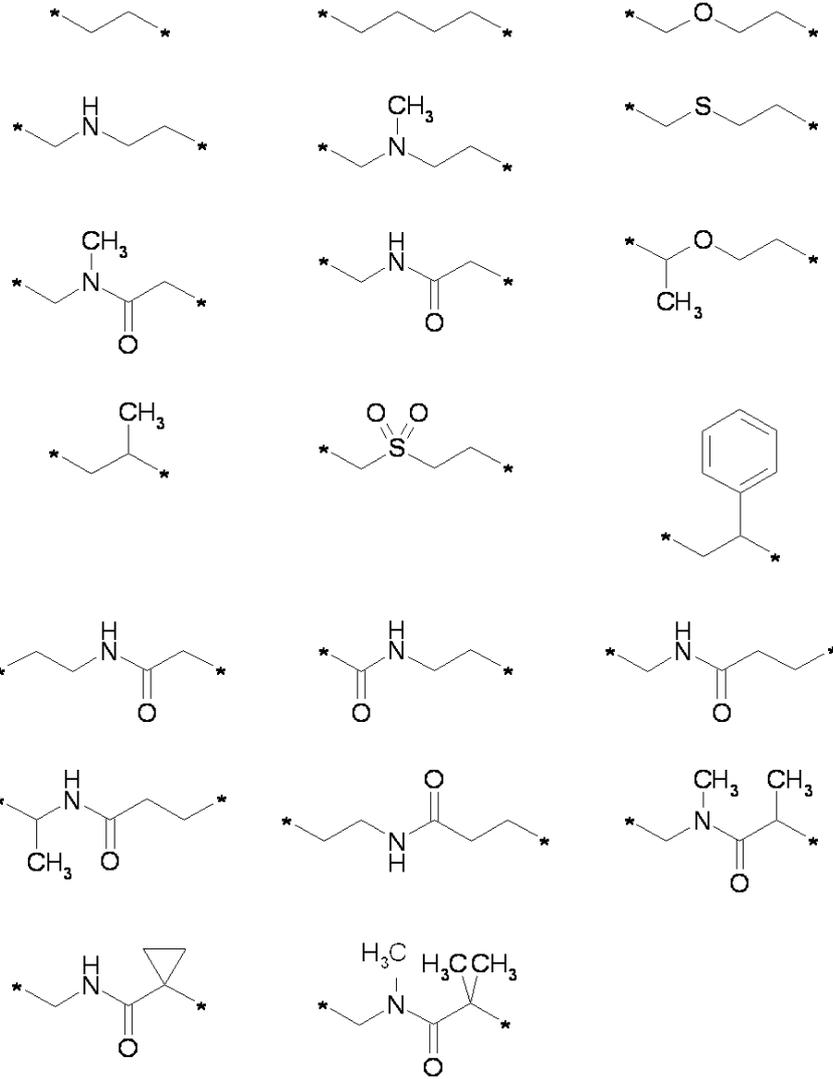
の基を表し、

Y が

【 0 0 3 4 】

40

【化 1 5】



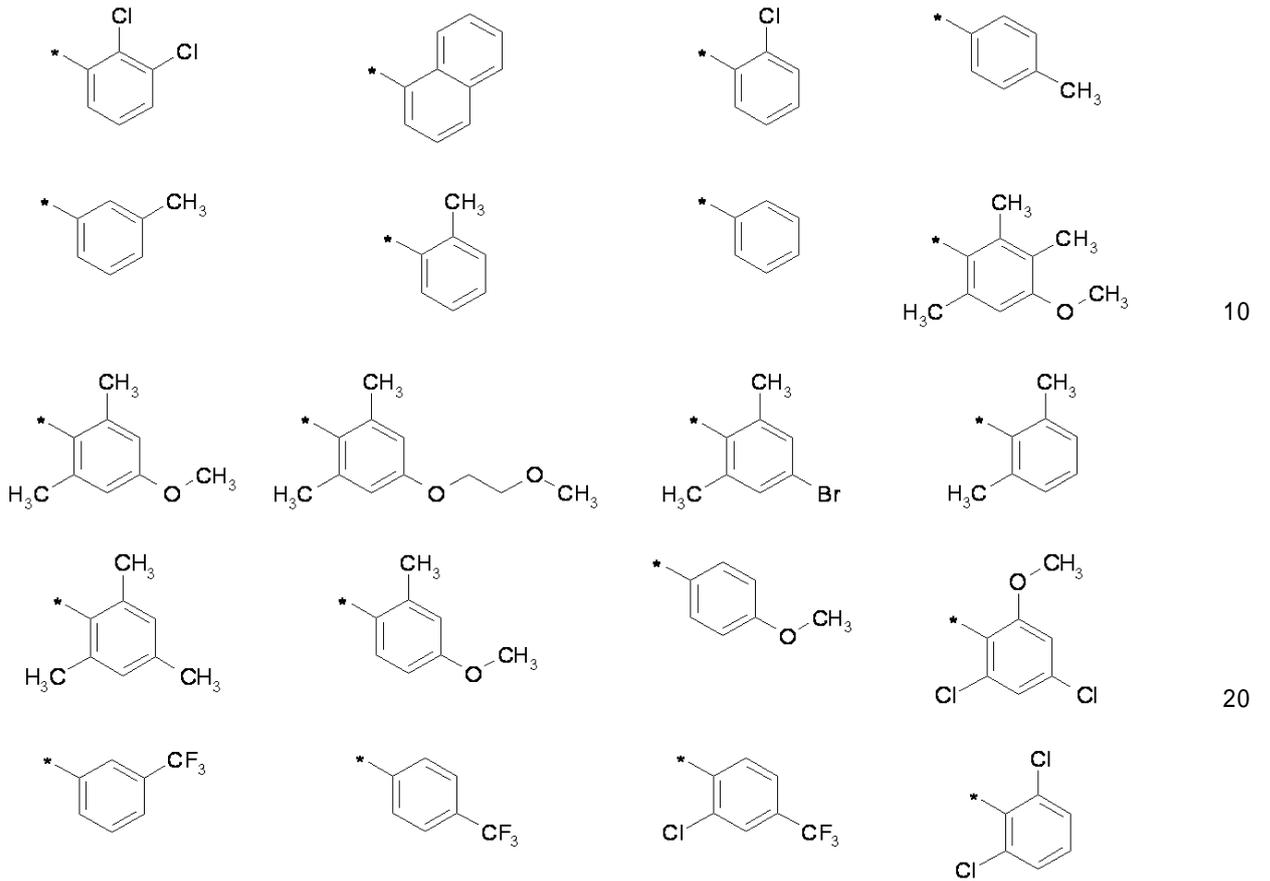
【 0 0 3 5 】

から選ばれた基を表し、

R<sup>1</sup>が

【 0 0 3 6 】

## 【化 1 6】



## 【 0 0 3 7】

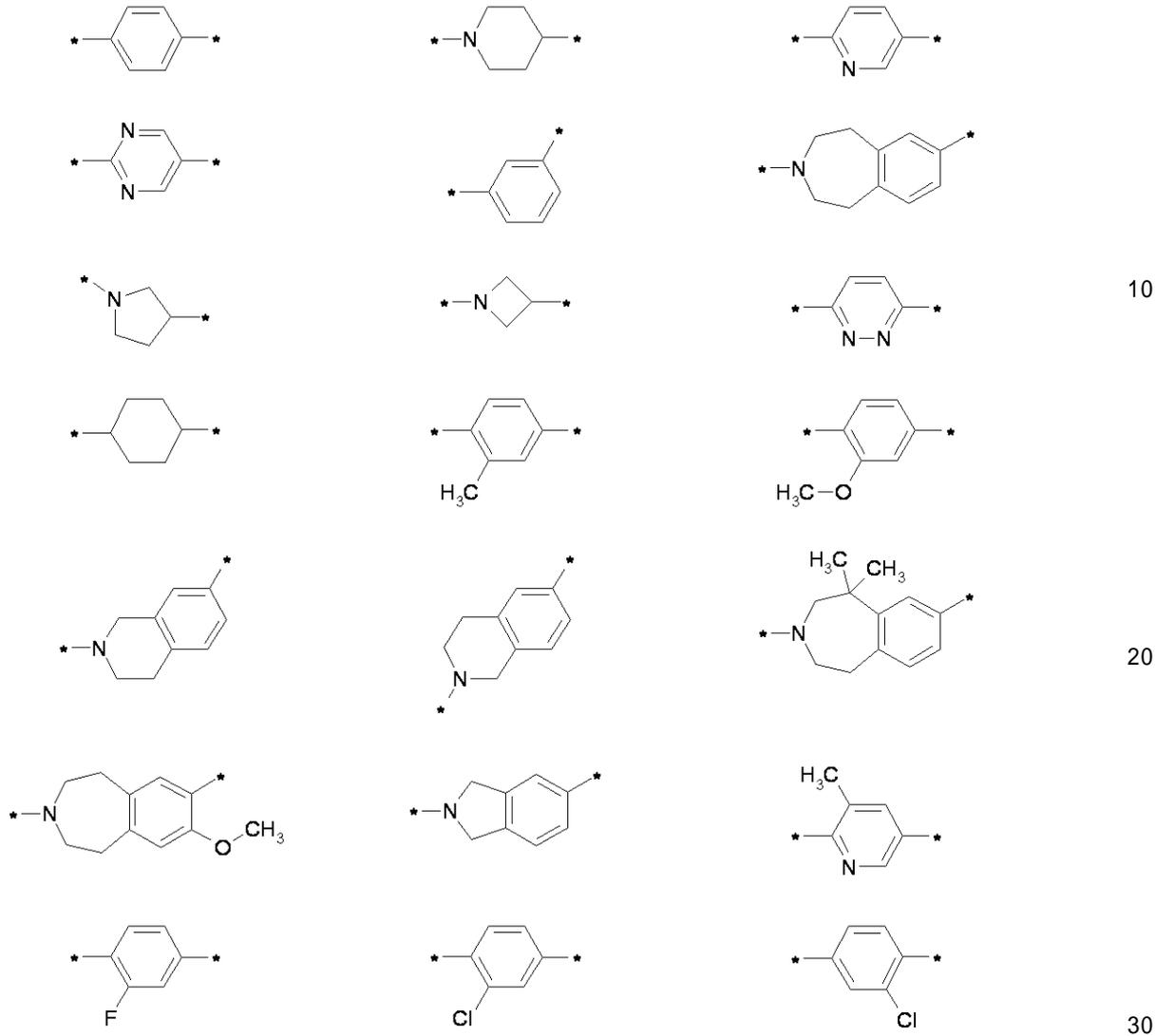
から選ばれた基を表し、

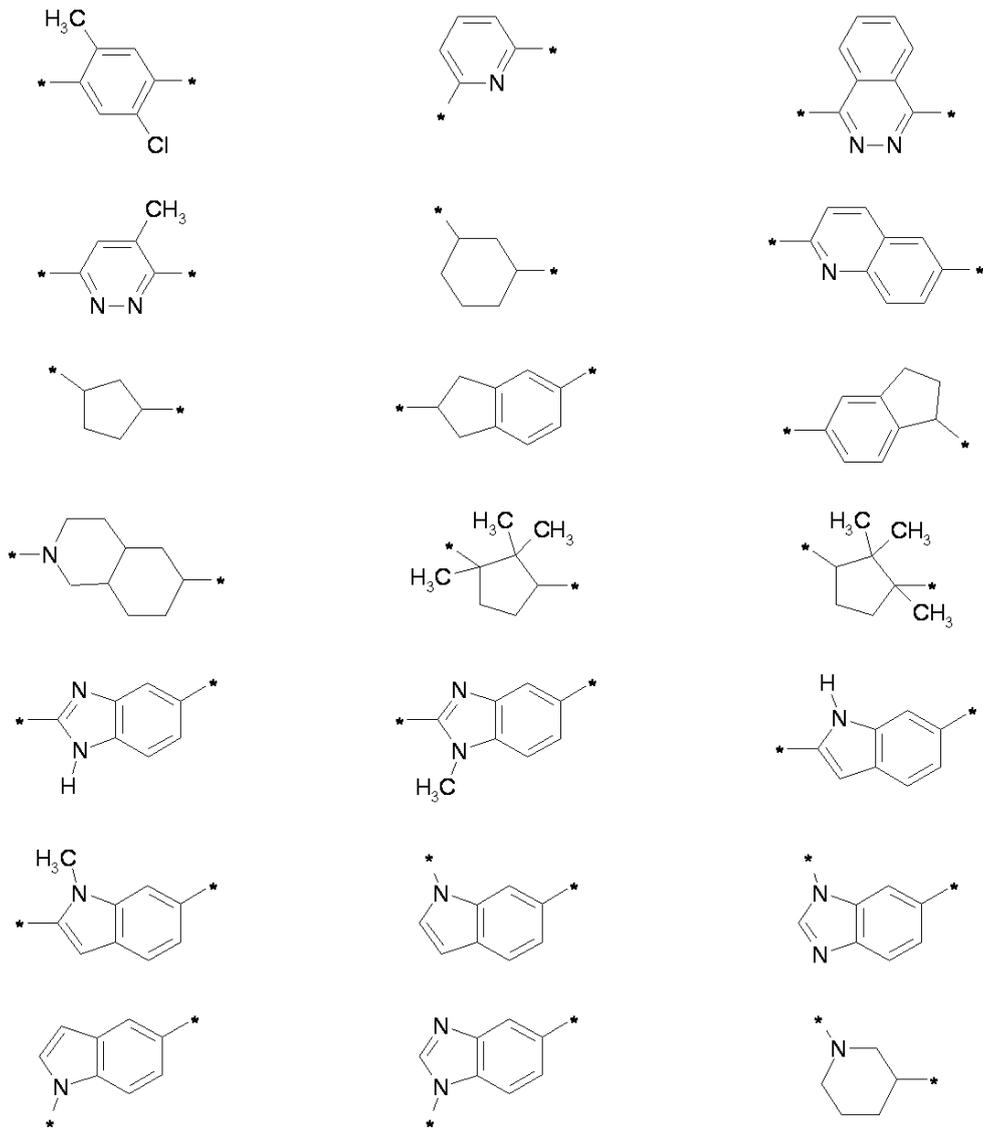
$R^2$  が H、 $H_3C$ 、 $H_5C_2$  又は  $FH_2C-H_2C$  を表し、

$R^3$  が  $C_{1-4}$ -アルキレン、 $-NH$ 、 $-N(CH_3)$  又は

## 【 0 0 3 8】

【化 17】





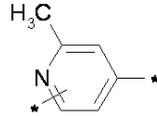
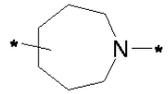
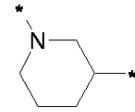
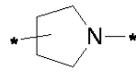
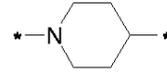
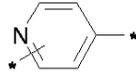
【 0 0 3 9 】

から選ばれた基を表し、又は

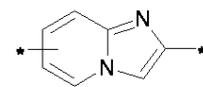
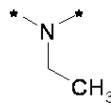
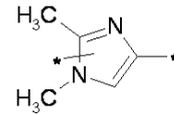
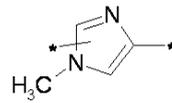
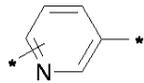
R<sup>3</sup>はまたBが基-O-を表さない場合には、-Oを表し、R<sup>4</sup>がC<sub>1-4</sub>-アルキレン、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキレン、-O又は

【 0 0 4 0 】

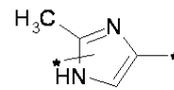
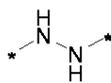
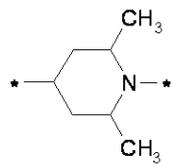
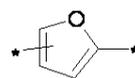
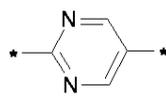
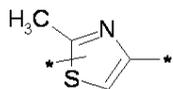
【化 1 8】



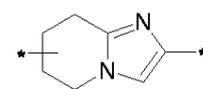
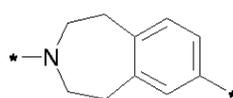
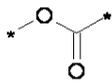
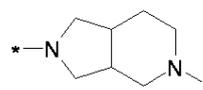
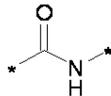
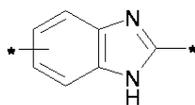
10



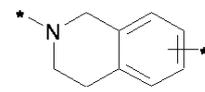
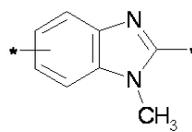
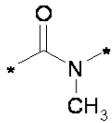
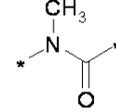
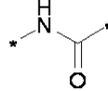
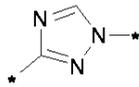
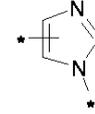
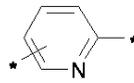
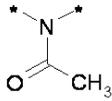
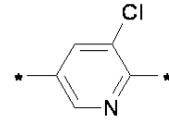
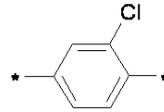
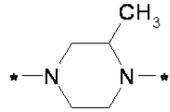
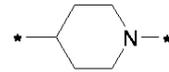
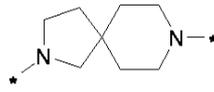
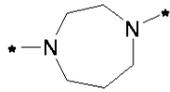
20



30



40



10

20

## 【 0 0 4 1 】

から選ばれた基を表し、

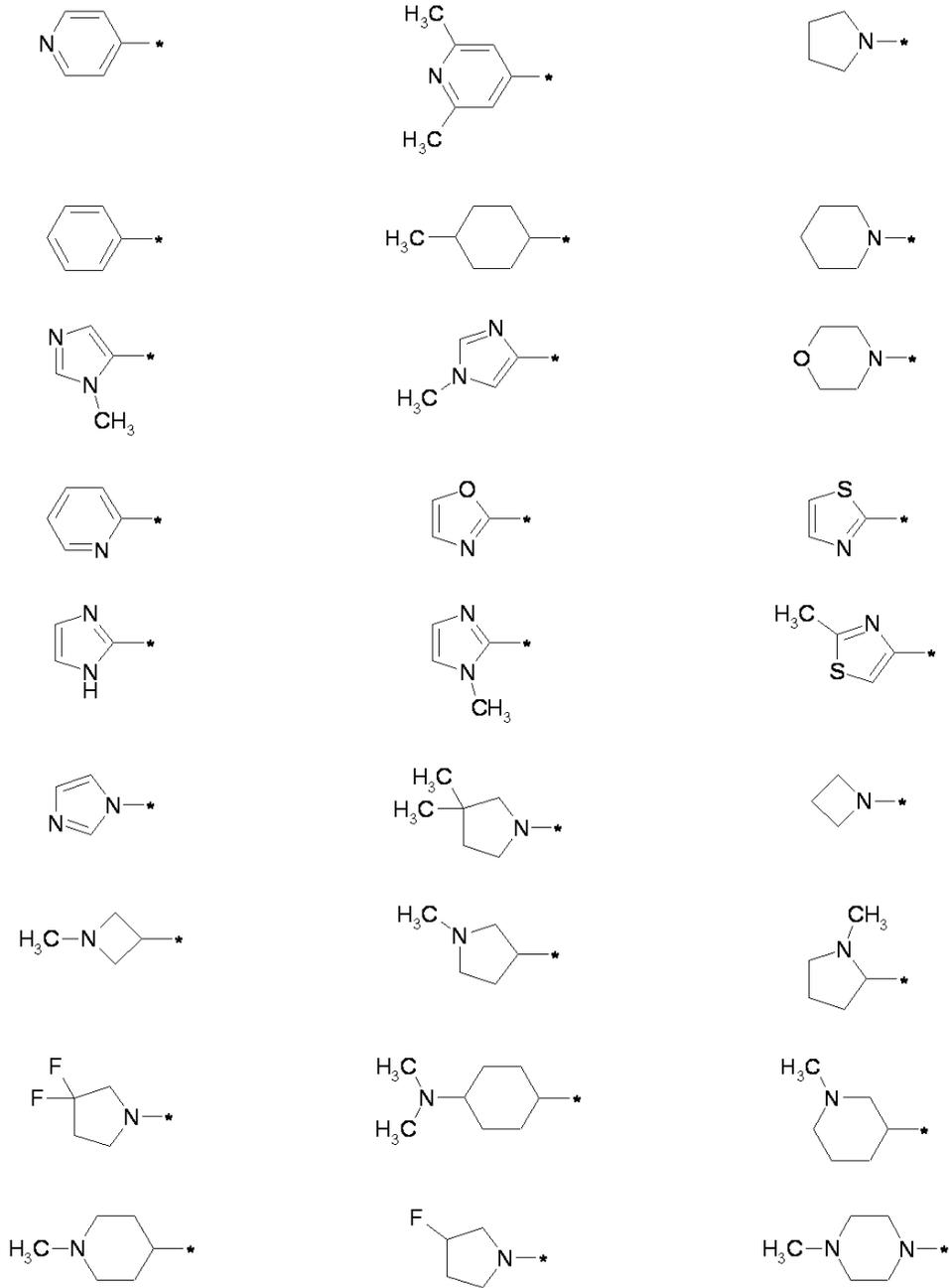
$R^5$ がH、HO、 $C_{1-5}$ -アルキル、 $C_{3-5}$ -シクロアルキル、 $H_2N$ 、( $C_{1-2}$ -アルキル)-NH、( $C_{3-6}$ -シクロアルキル)-NH、( $C_{1-2}$ -アルキル) $_2$ N、( $C_{1-4}$ -アルキル)( $C_{3-6}$ -シクロアルキル)N、(シクロプロピルメチル)(メチル)N、 $H_2N-C(O)$ を表し、又は

$R^5$ が

## 【 0 0 4 2 】

30

## 【化19】



## 【0043】

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

40

本発明の第六の実施態様は

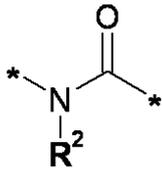
A が結合又はC<sub>1-3</sub>-アルキレンを表し、

B が結合、C<sub>1-2</sub>-アルキレン、-O又は-C(O)を表し、

D が一般式 II

## 【0044】

【化20】



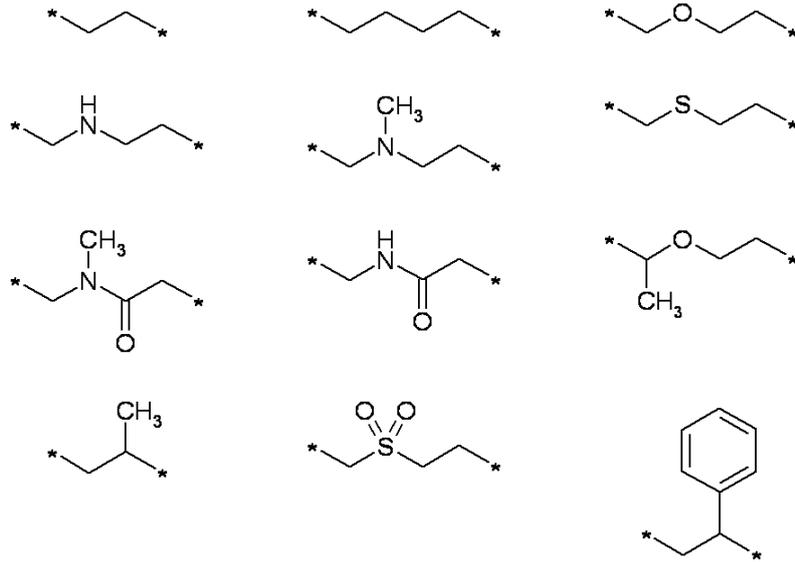
【0045】

の基を表し、

Yが

【0046】

【化21】



10

20

【0047】

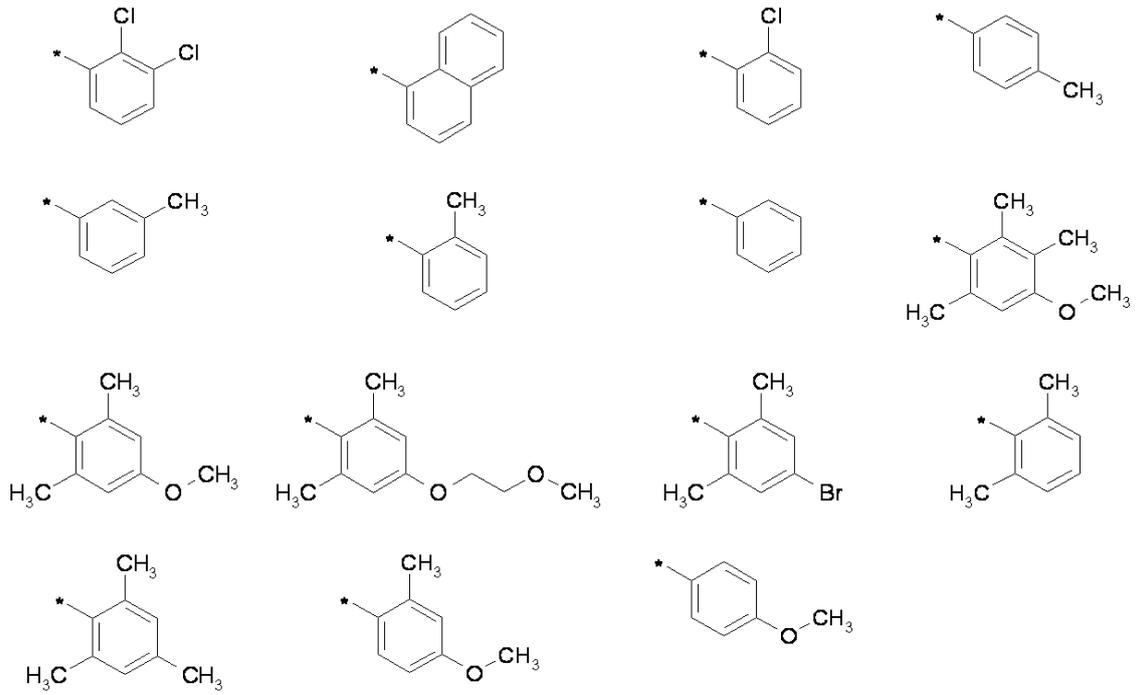
から選ばれた基を表し、

R<sup>1</sup>が

【0048】

30

## 【化 2 2】



## 【 0 0 4 9】

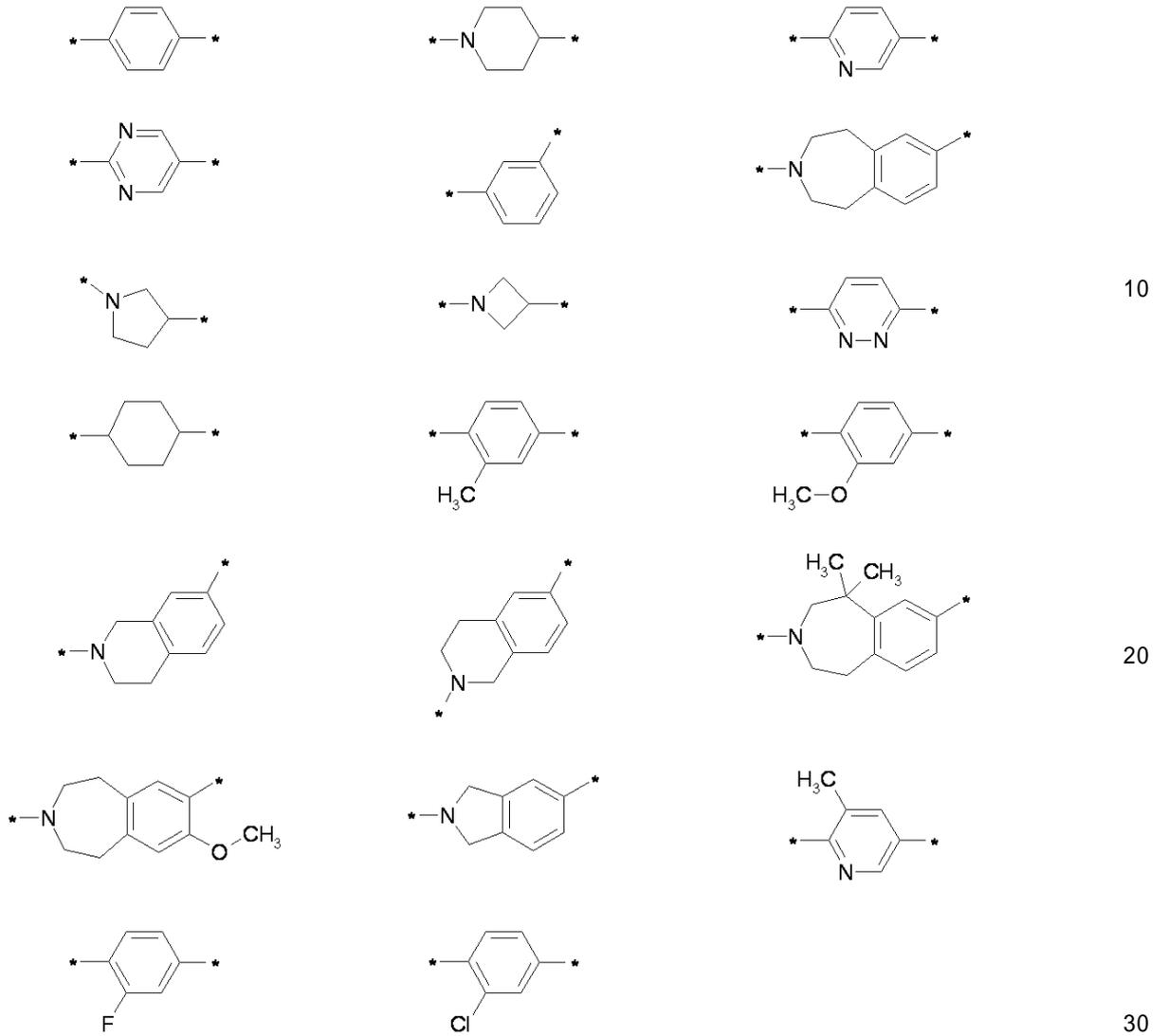
から選ばれた基を表し、

$R^2$  が H、 $H_3C$ 、 $H_5C_2$  又は  $FH_2C-H_2C$  を表し、

$R^3$  が  $C_{1-4}$ -アルキレン又は

## 【 0 0 5 0】

## 【化23】



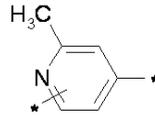
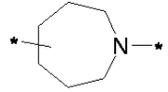
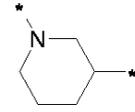
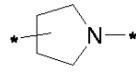
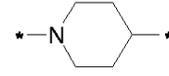
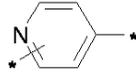
## 【0051】

から選ばれた基を表し、

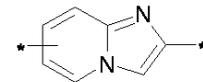
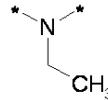
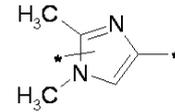
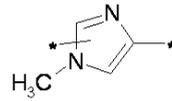
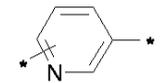
$R^4$ が $C_{1-4}$ -アルキレン、-O又は

## 【0052】

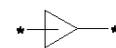
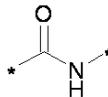
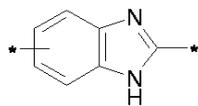
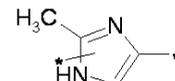
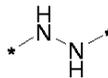
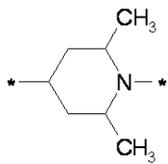
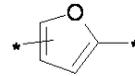
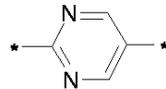
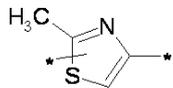
## 【化24】



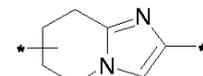
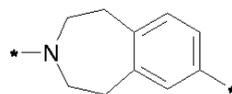
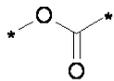
10



20



30



## 【0053】

40

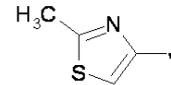
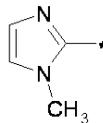
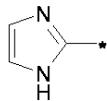
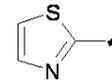
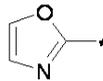
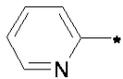
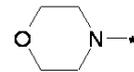
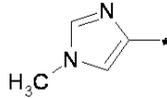
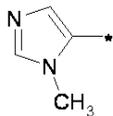
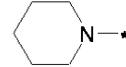
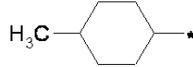
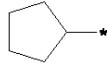
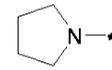
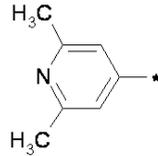
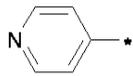
から選ばれた基を表し、

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

$R^5$ が

## 【0054】

## 【化25】



10

20

## 【0055】

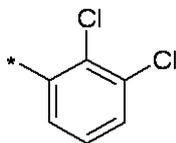
から選ばれた基を表す、上記一般式 I の化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

本発明の第七の実施態様は A、B、D、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> が第一～第六の実施態様に先に定義されたとおりであり、かつ

R<sup>1</sup> が基

## 【0056】

## 【化26】



## 【0057】

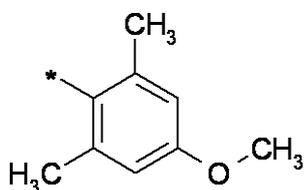
を表す、上記一般式 I の化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

本発明の第八の実施態様は A、B、D、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> が第一～第六の実施態様に先に定義されたとおりであり、かつ

R<sup>1</sup> が基

## 【0058】

## 【化27】



## 【0059】

30

40

50

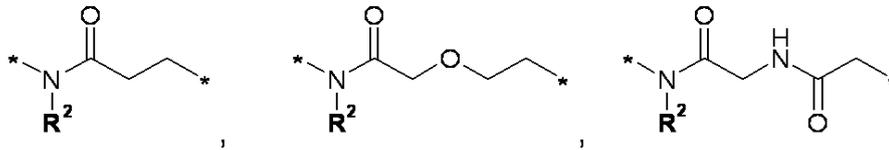
を表す、上記一般式 I の化合物、これらの鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

本発明の第九の実施態様は

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

【0060】

【化28】



10

【0061】

から選ばれた基を表し、かつ

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

本発明の第十の実施態様は

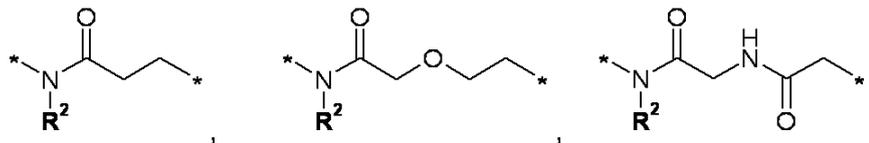
Aが結合を表し、

Bが結合を表し、

-D-Y-が一緒になって

【0062】

【化29】



30

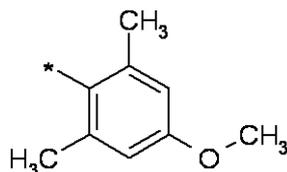
【0063】

から選ばれた基を表し、かつ

$R^1$ が基

【0064】

【化30】



40

【0065】

を表し、

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

$R^3$ が $C_{4-6}$ -シクロアルキレン基を表し、

$R^4$ が飽和6員又は7員ジアザ複素環を表し、かつ

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

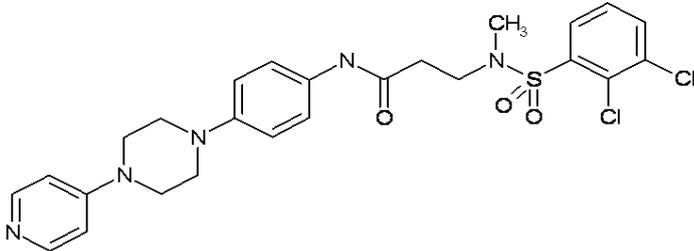
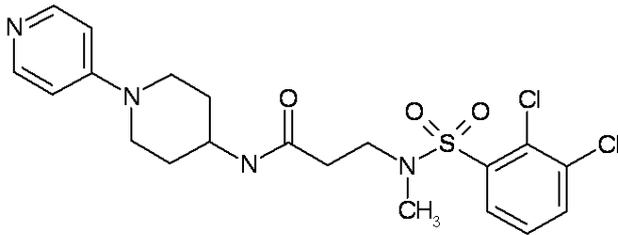
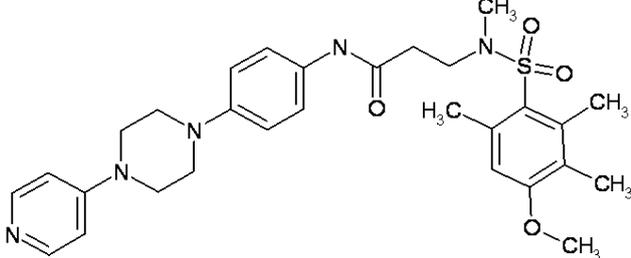
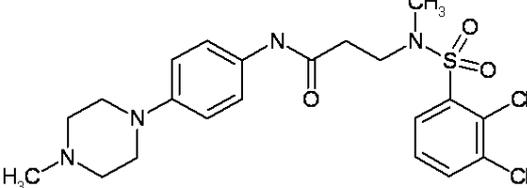
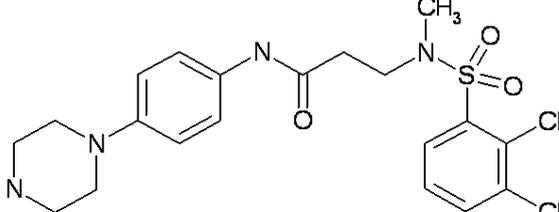
50

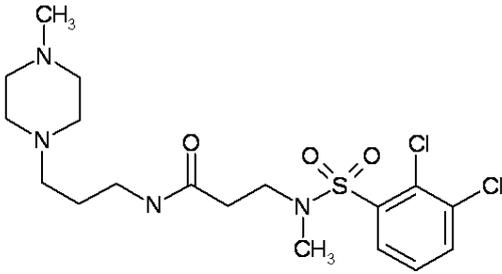
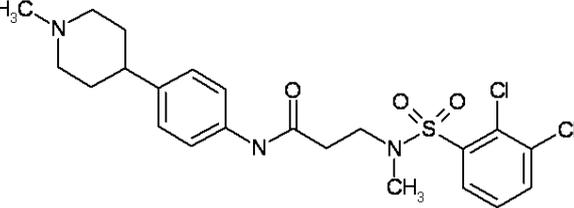
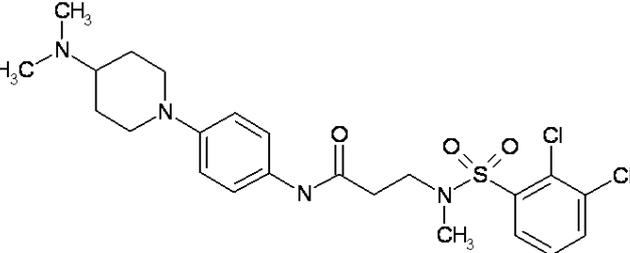
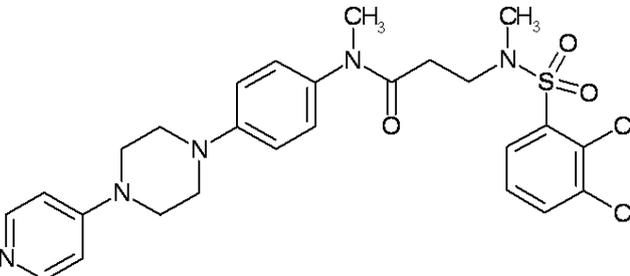
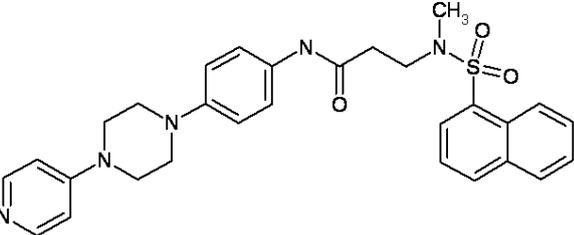
鏡像体、ジアステレオマー、混合物及び塩、特に有機又は無機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩を含む。

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

【 0 0 6 6 】

【 化 3 1 】

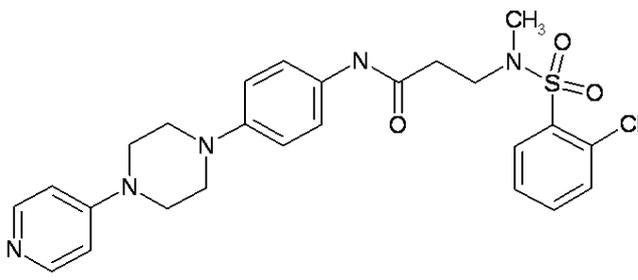
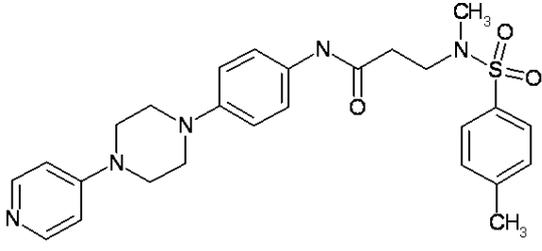
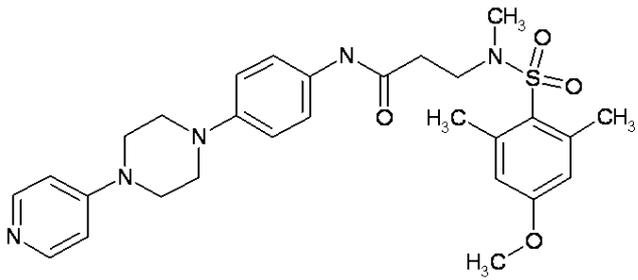
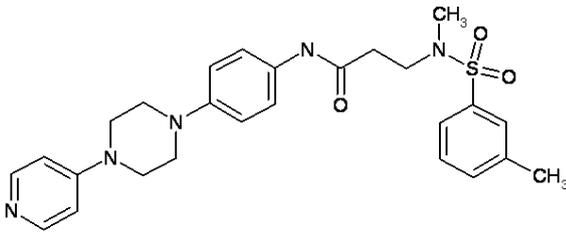
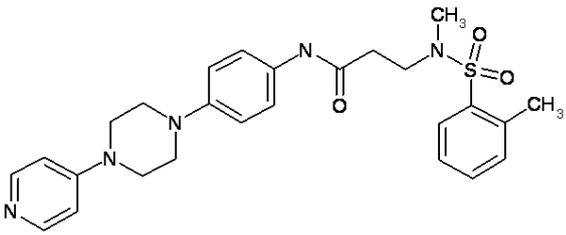
実施例	構造	
(1)		10
(2)		20
(3)		30
(4)		30
(5)		40

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

10

20

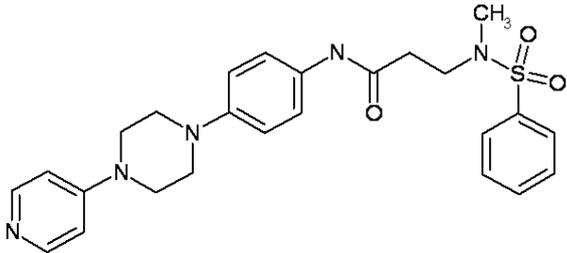
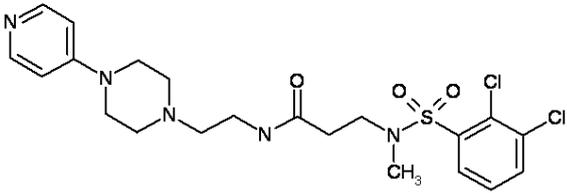
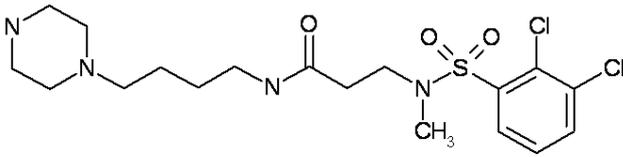
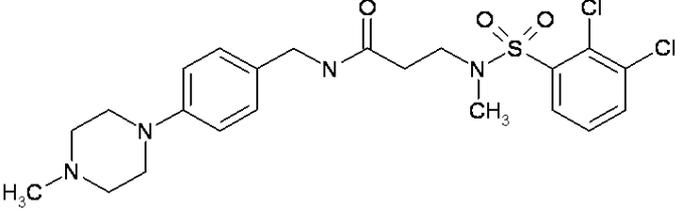
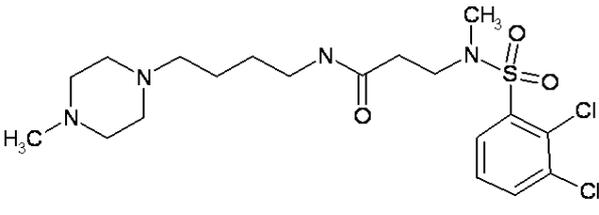
30

(11)	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)N2CCN(C3=CC=CC=C3Cl)CC2</chem>
(12)	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)N2CCN(C3=CC=C(C)C=C3)CC2</chem>
(13)	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)N2CCN(C3=CC(OC)=C(C)C=C3)CC2</chem>
(14)	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)N2CCN(C3=CC=C(C)C=C3)CC2</chem>
(15)	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)N2CCN(C3=CC=C(C)C=C3)CC2</chem>

10

20

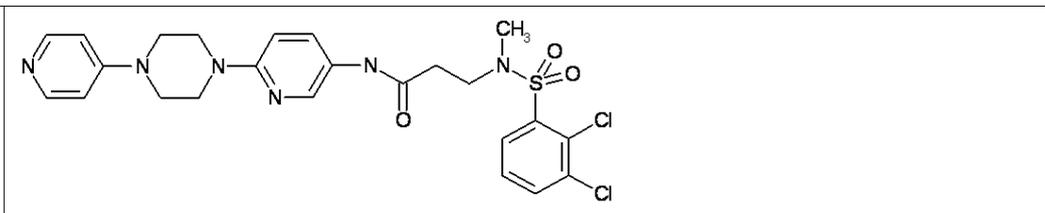
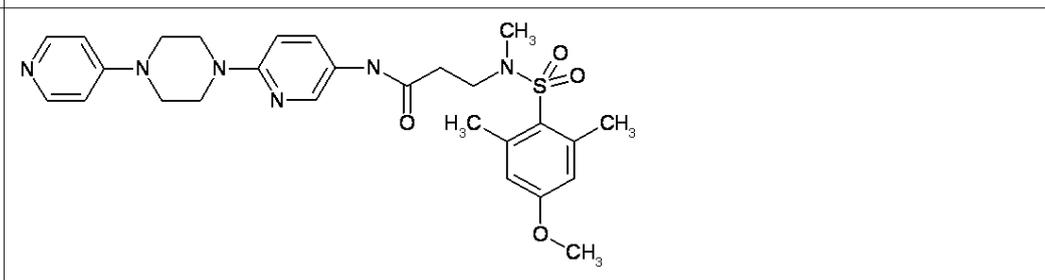
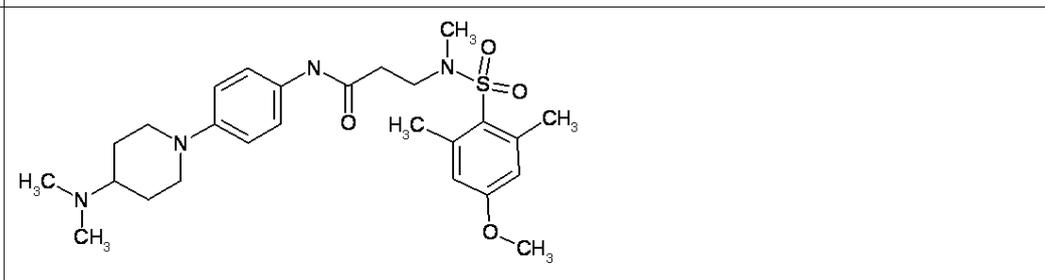
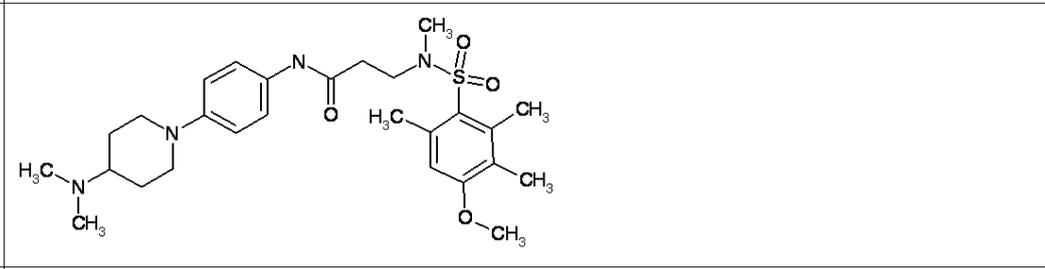
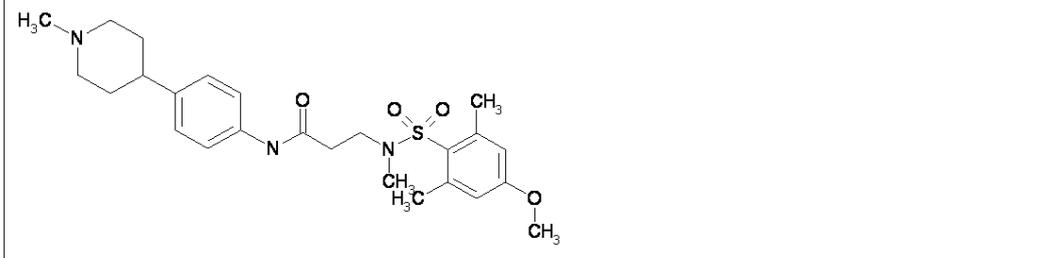
30

(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

10

20

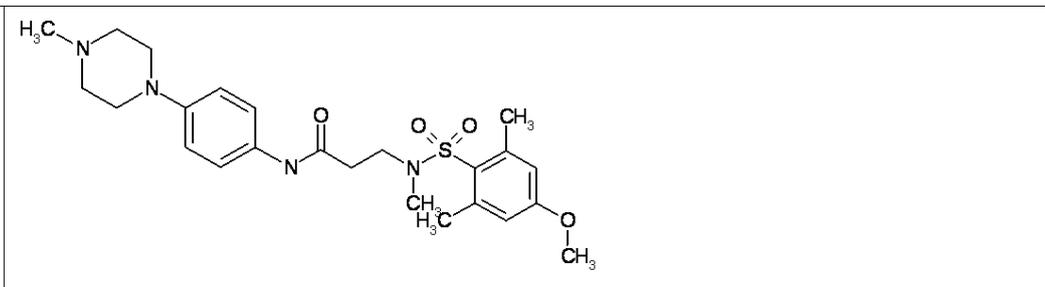
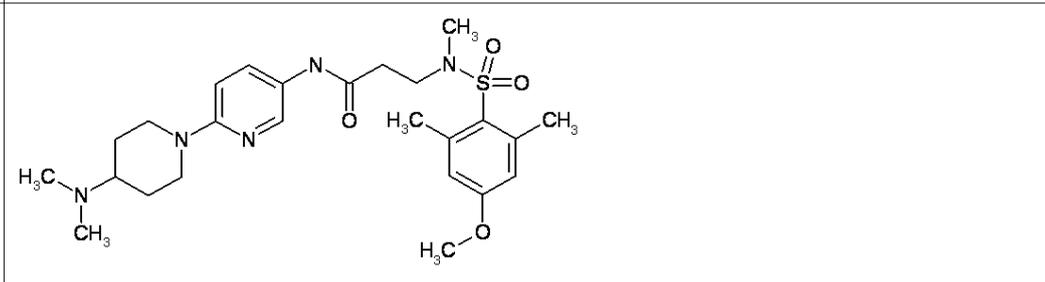
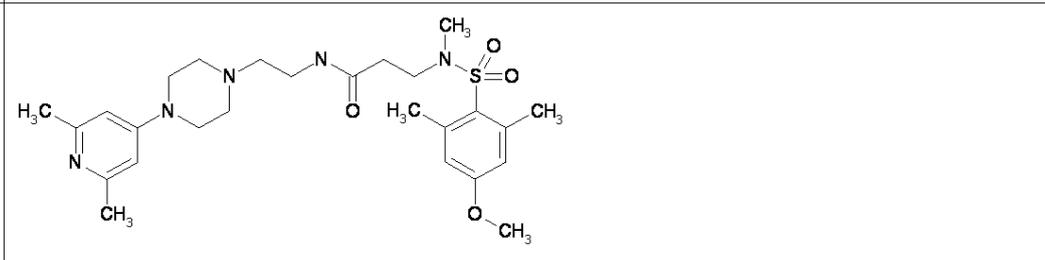
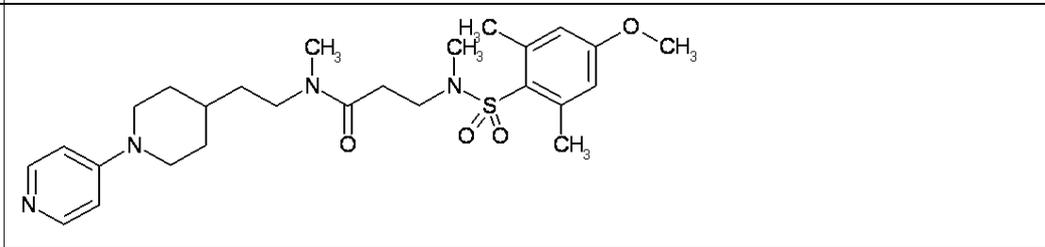
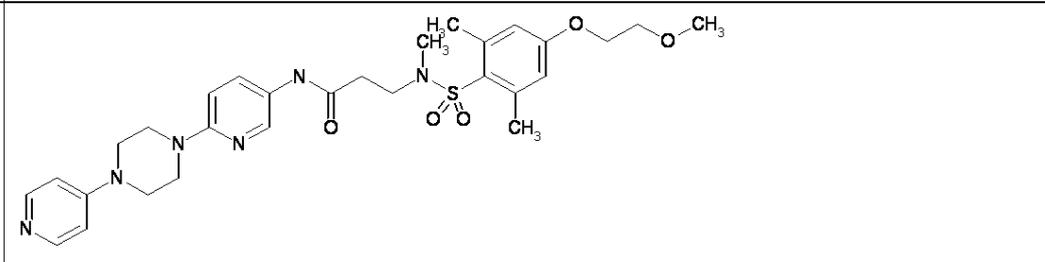
30

(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	

10

20

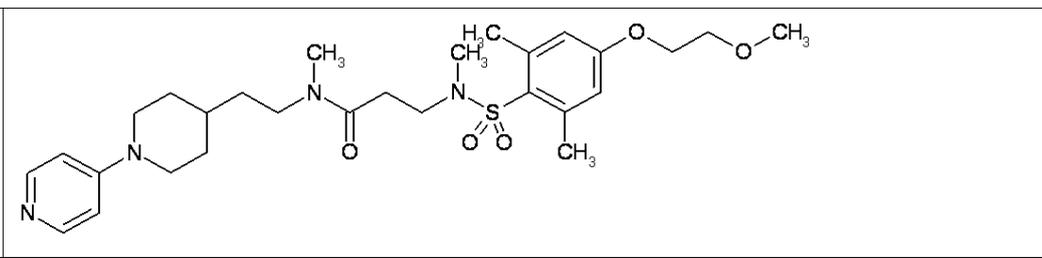
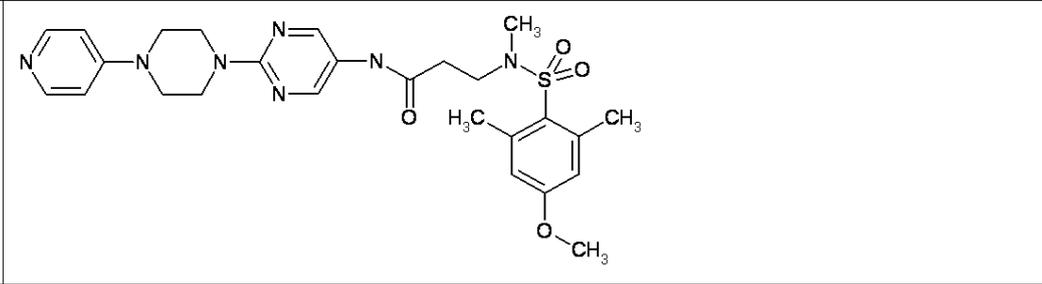
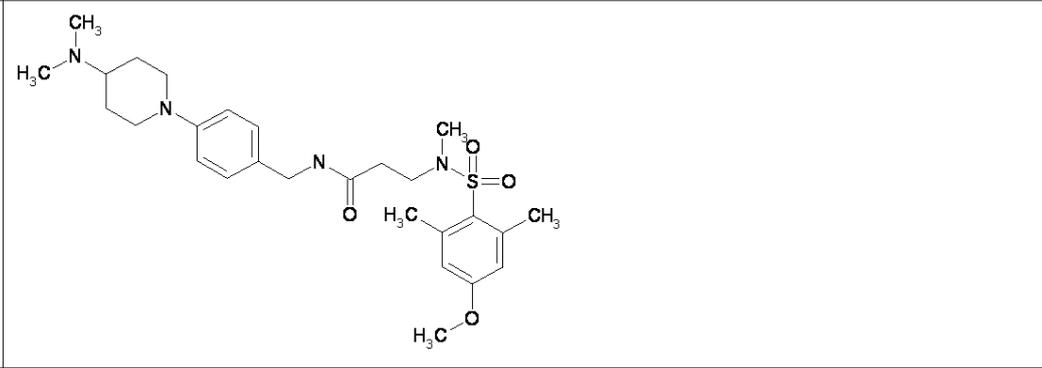
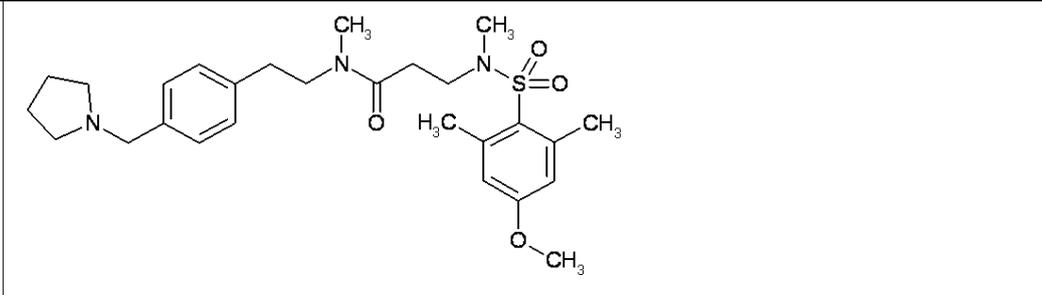
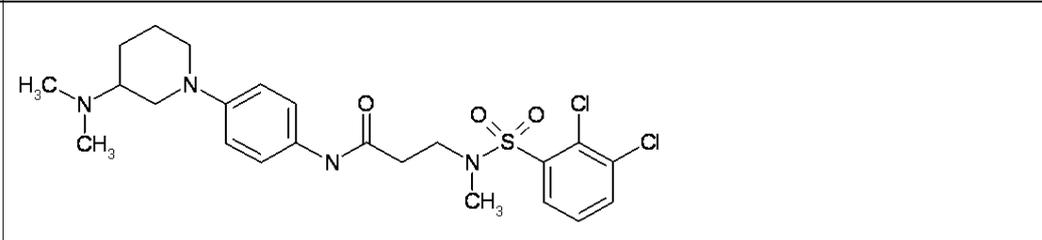
30

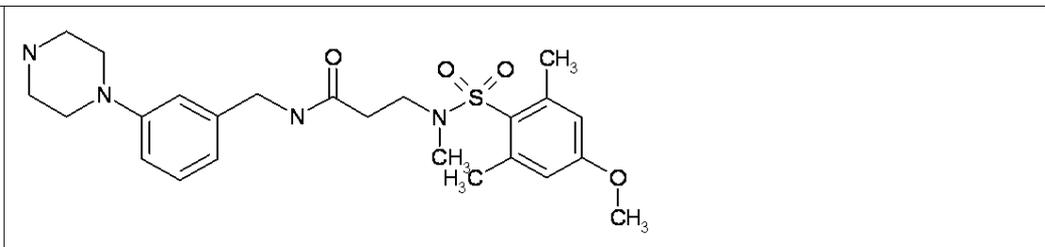
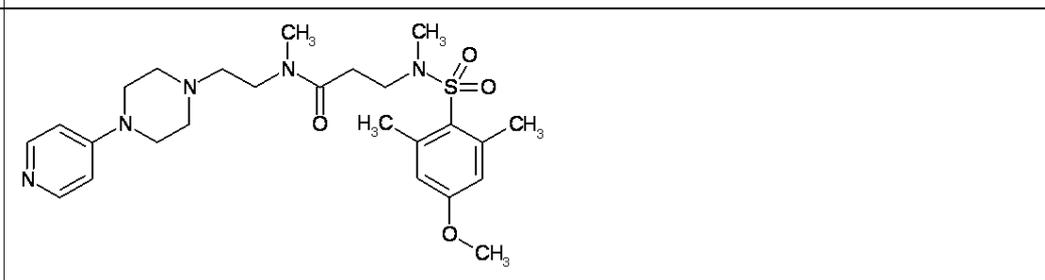
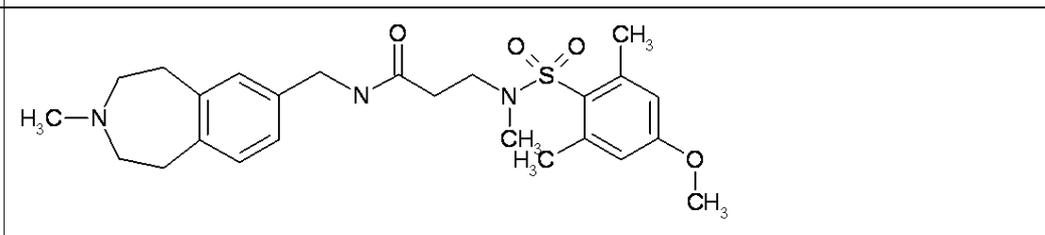
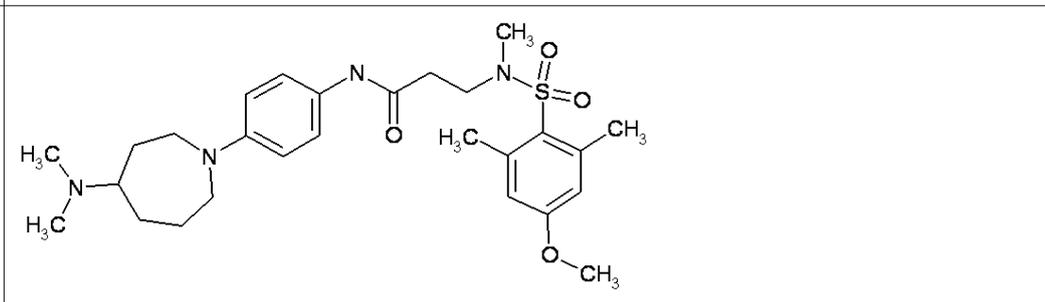
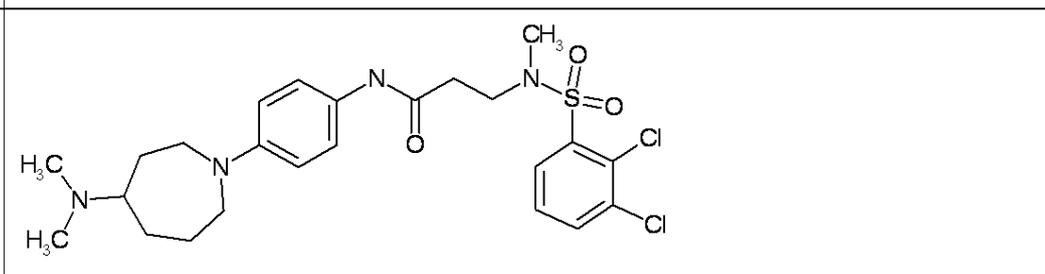
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	

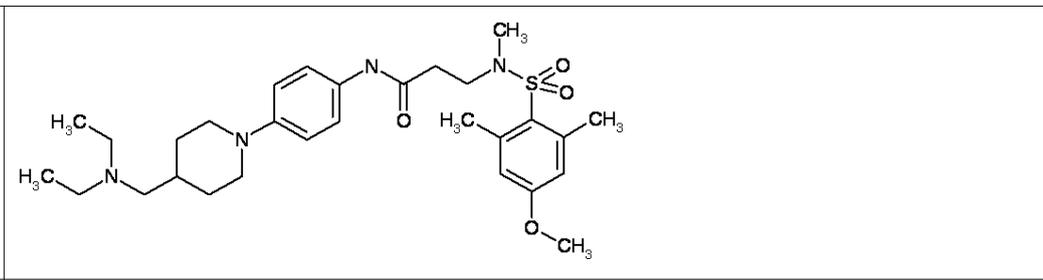
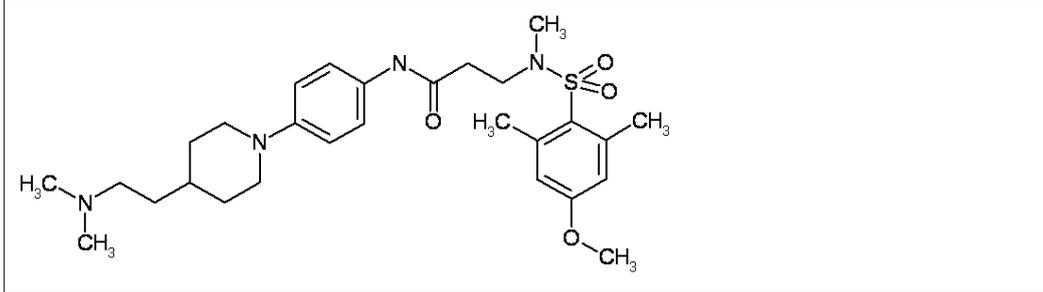
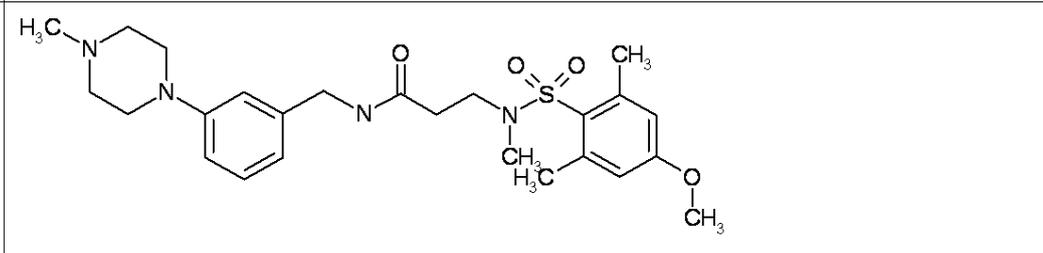
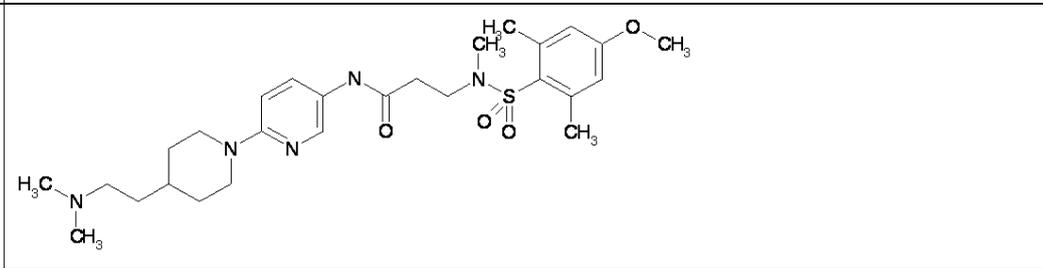
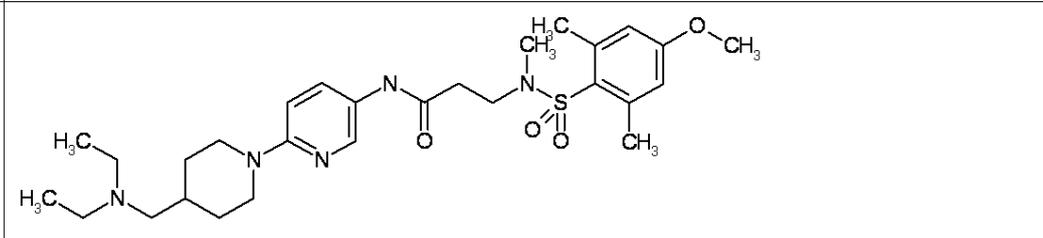
10

20

30

(31)		
(32)		10
(33)		20
(34)		30
(35)		

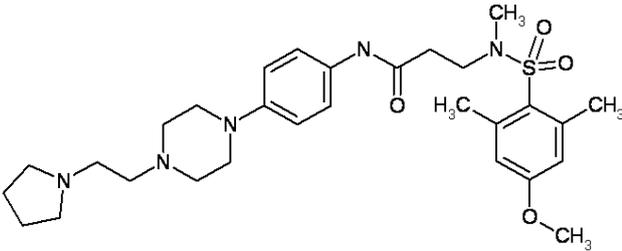
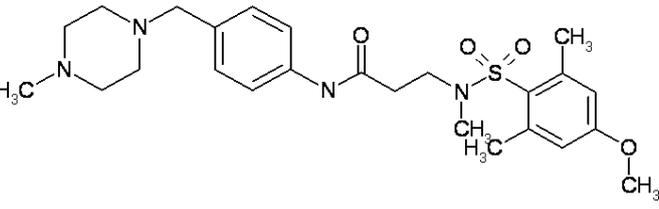
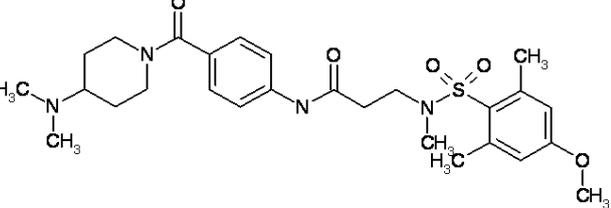
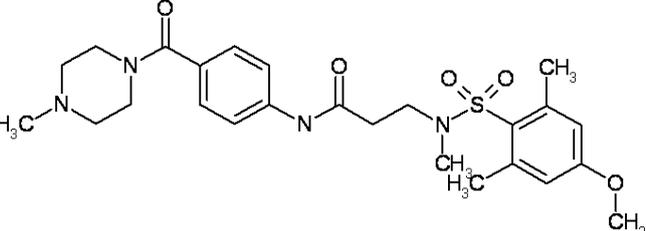
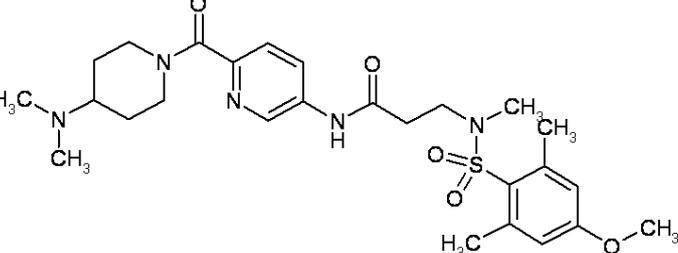
(36)		
(37)		10
(38)		20
(39)		
(40)		30

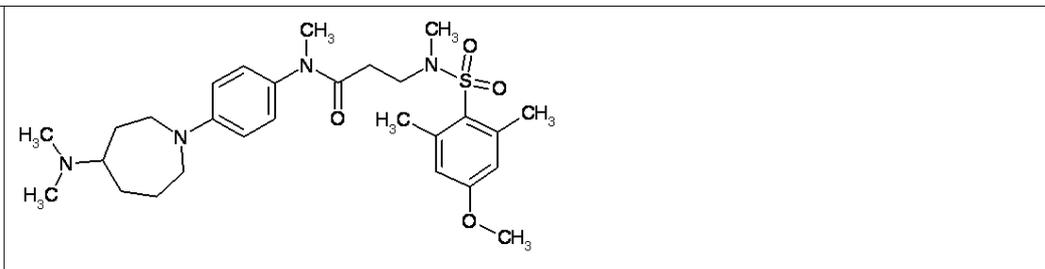
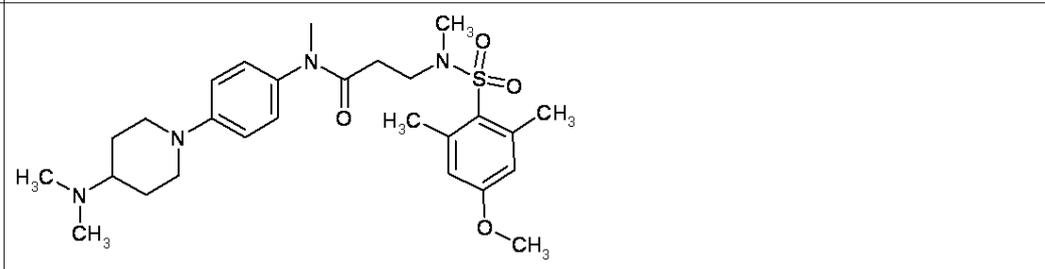
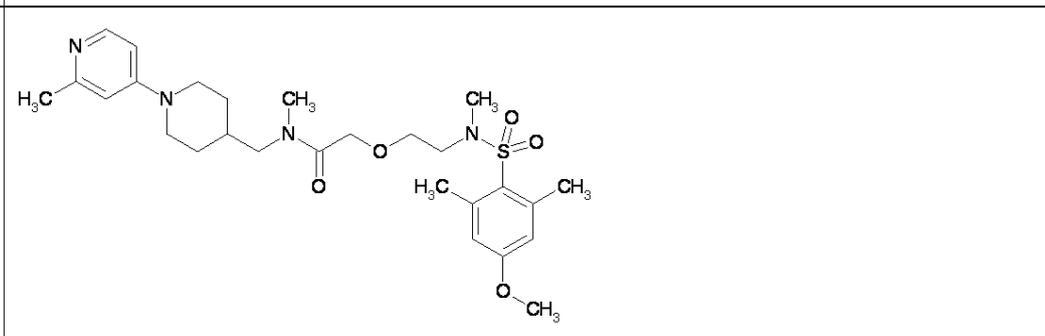
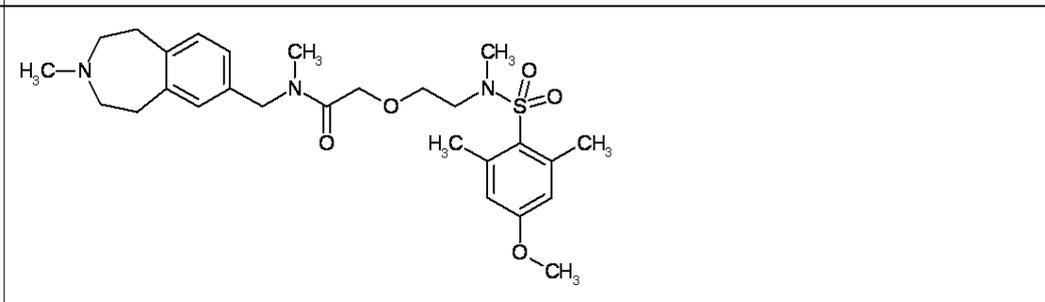
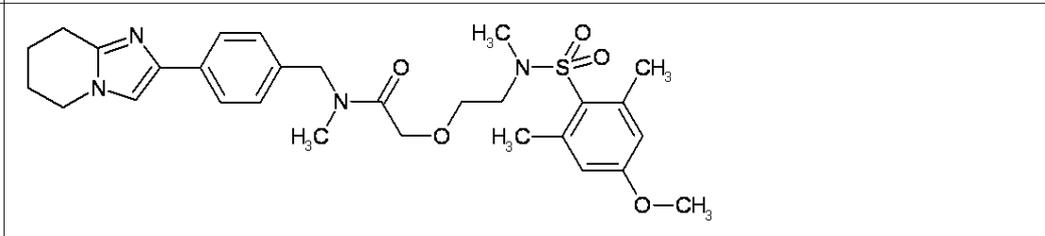
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	

10

20

30

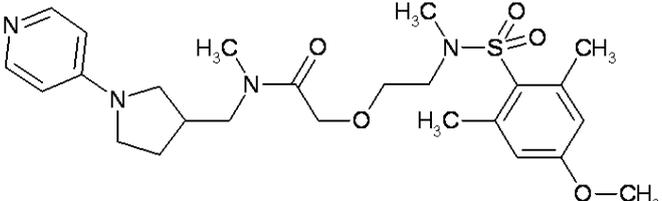
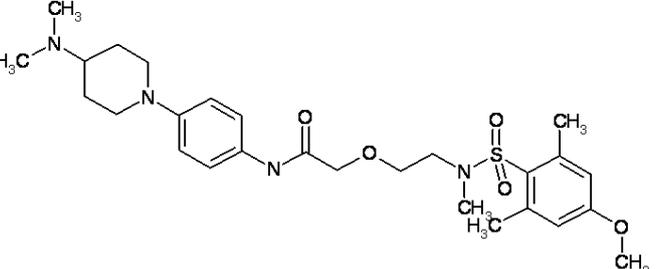
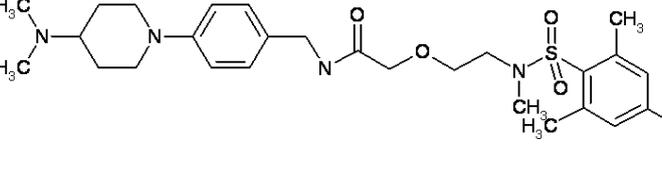
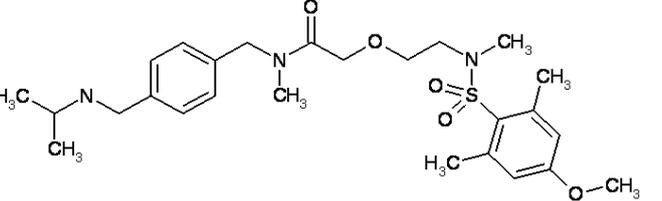
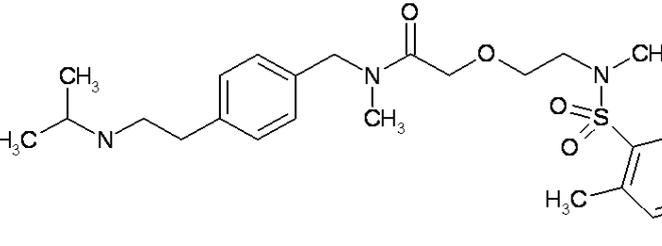
(46)		
(47)		10
(48)		20
(49)		
(50)		30

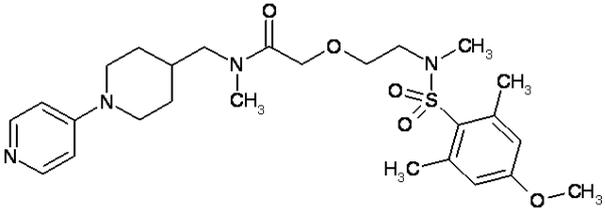
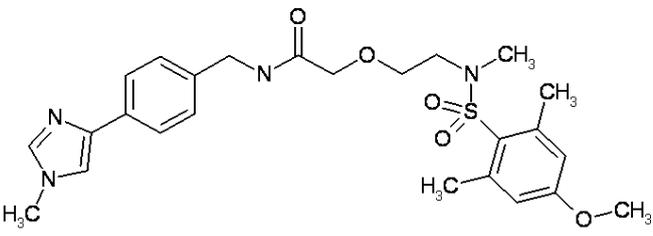
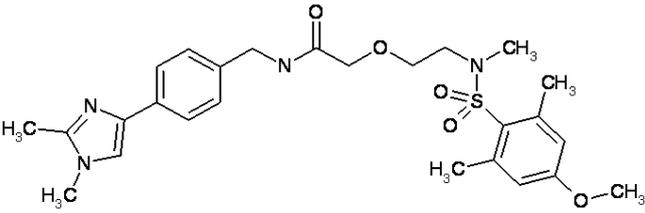
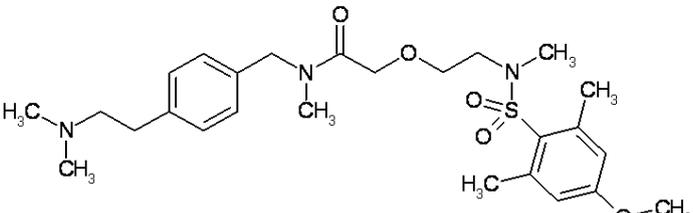
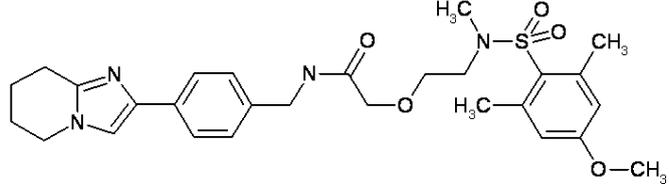
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	

10

20

30

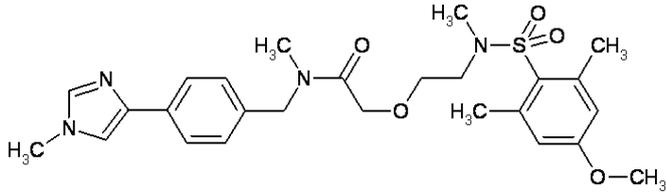
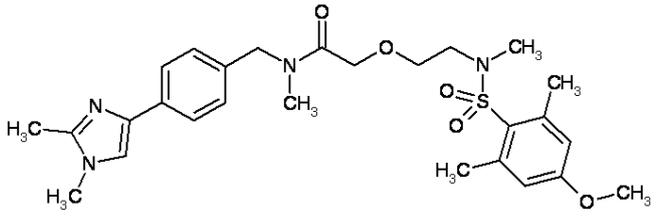
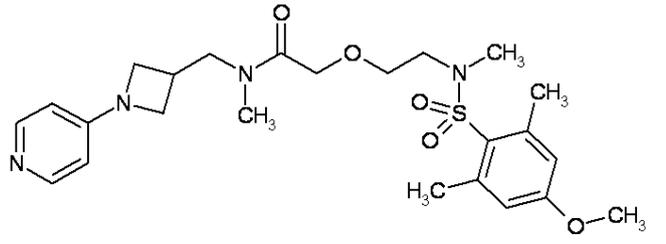
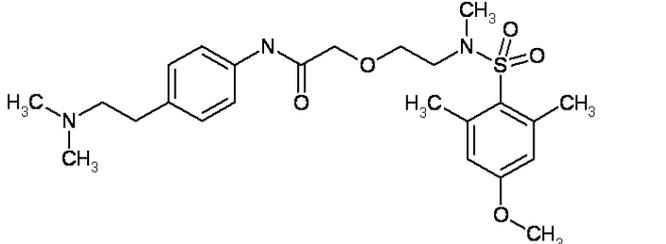
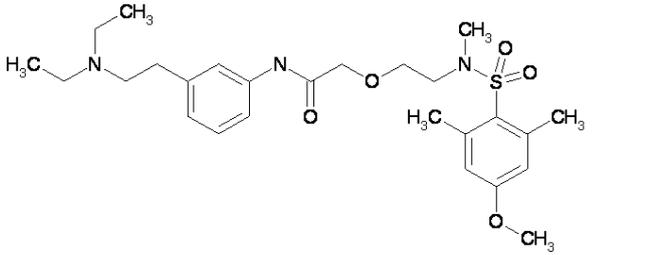
(56)		
(57)		10
(58)		20
(59)		
(60)		30

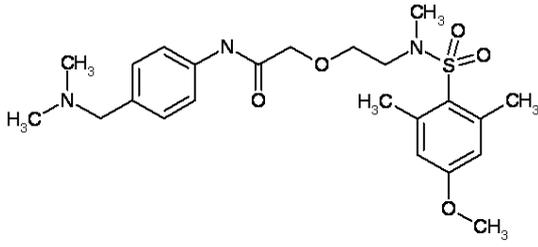
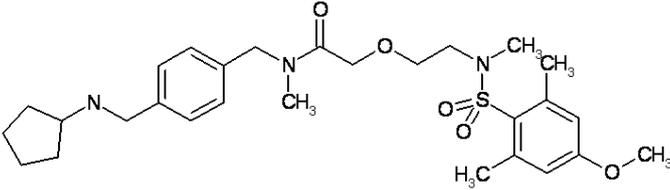
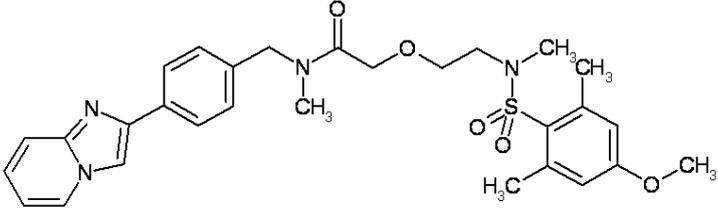
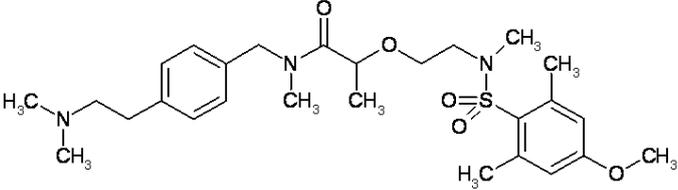
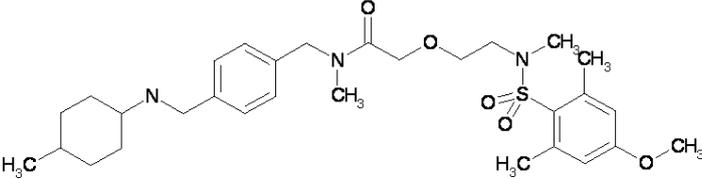
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	
(65)	

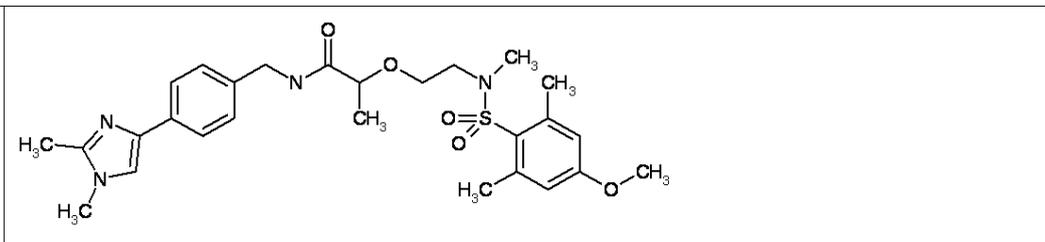
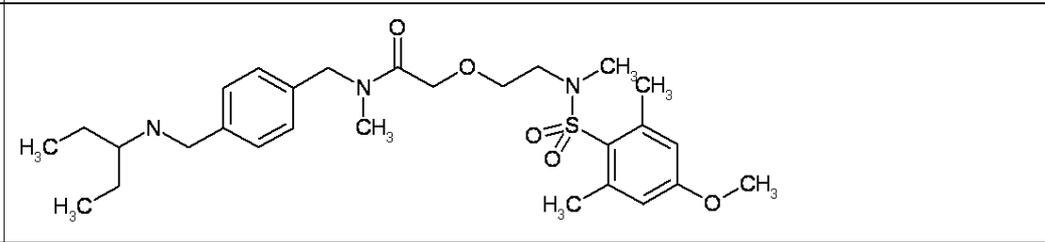
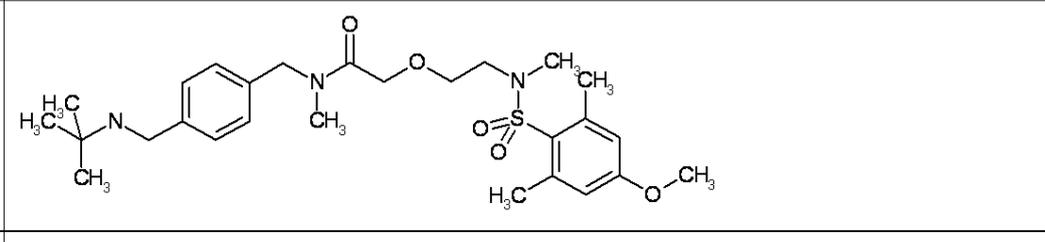
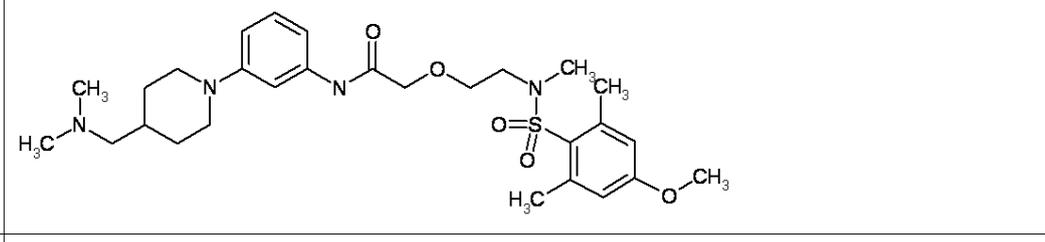
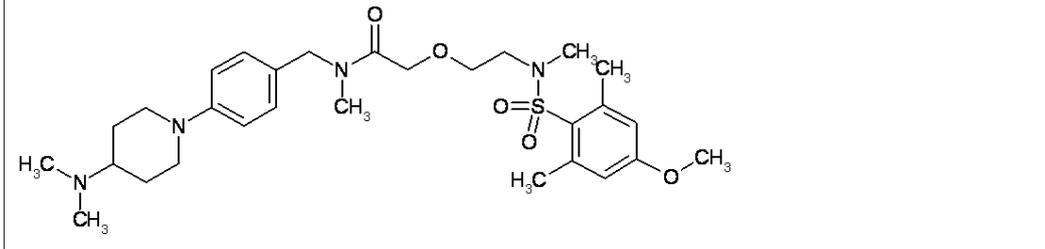
10

20

30

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

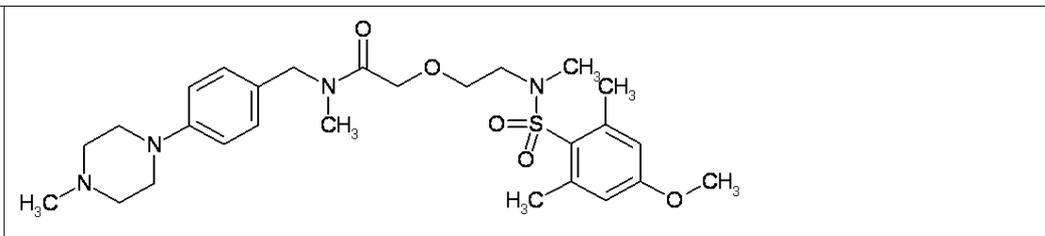
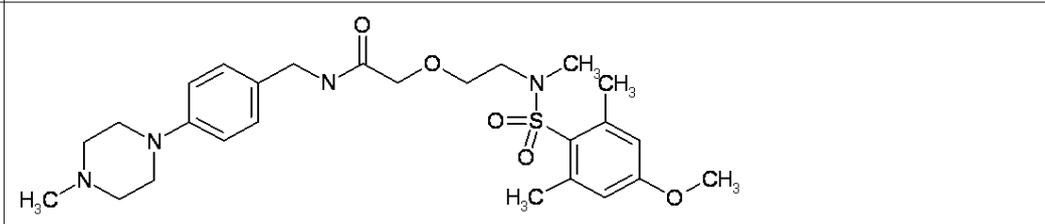
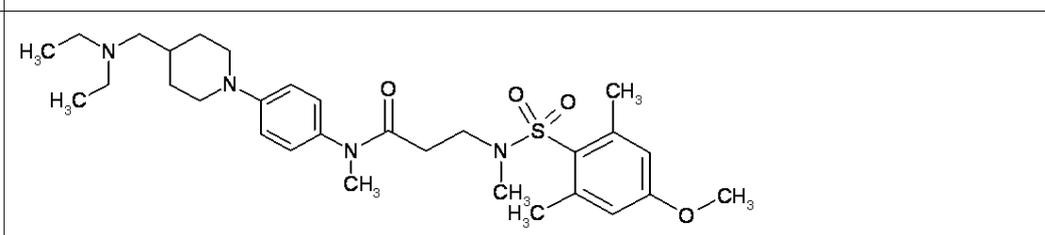
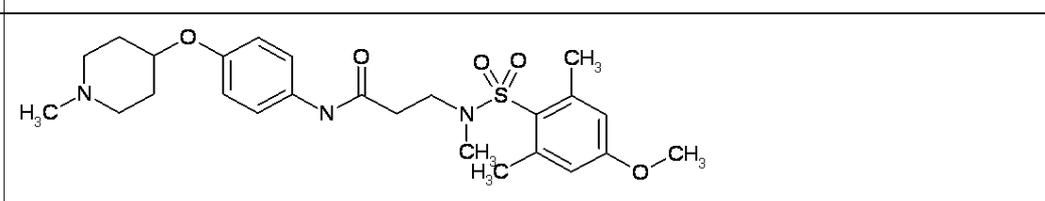
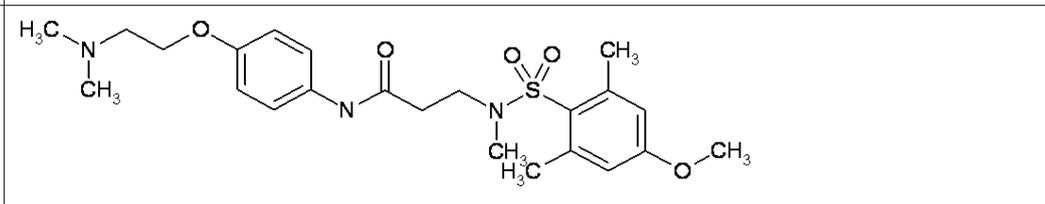
(71)		
(72)		10
(73)		20
(74)		20
(75)		30

(76)	
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	

10

20

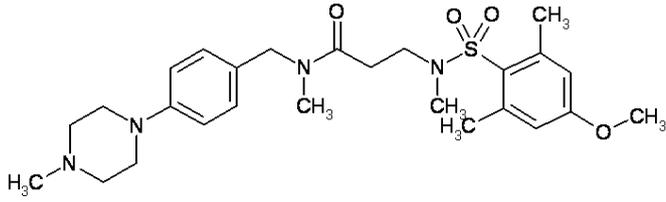
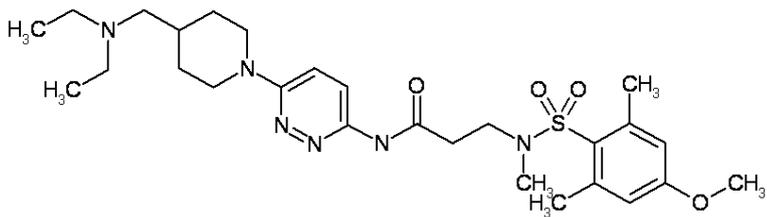
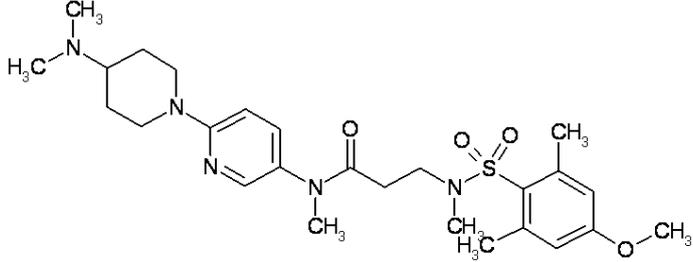
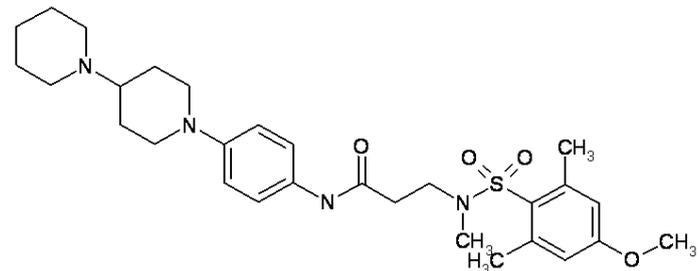
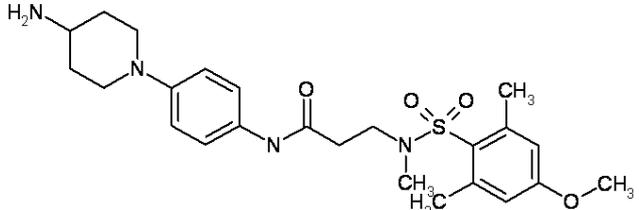
30

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

10

20

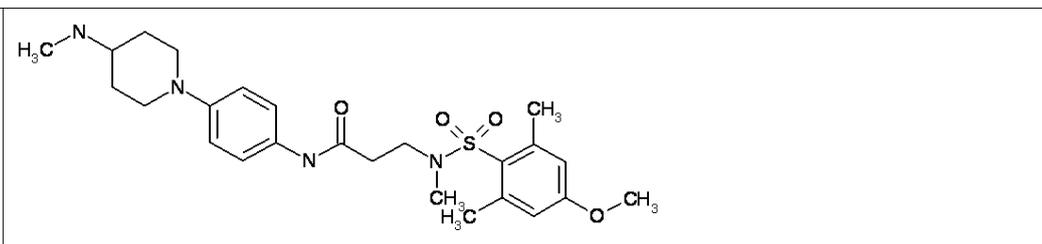
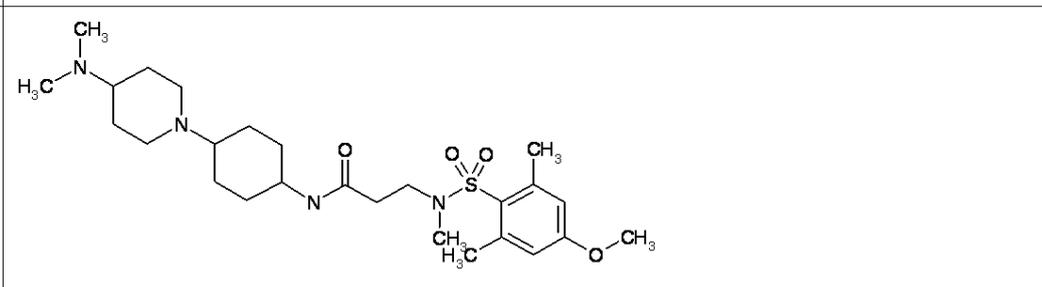
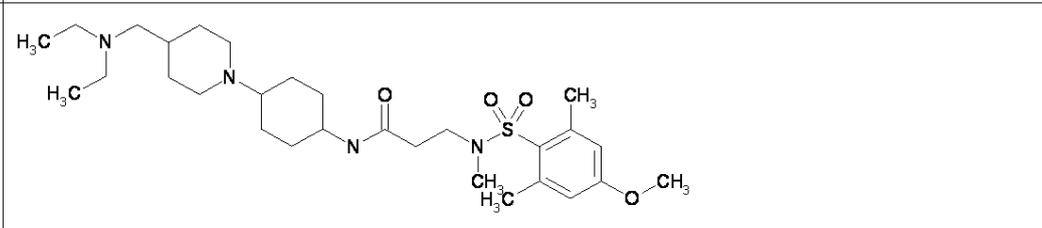
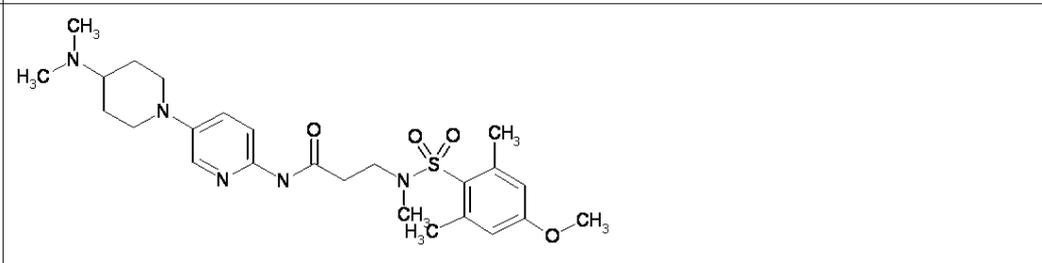
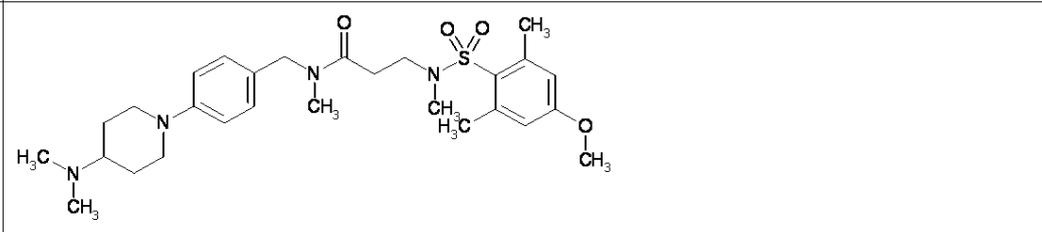
30

(86)	
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	

10

20

30

(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	

10

20

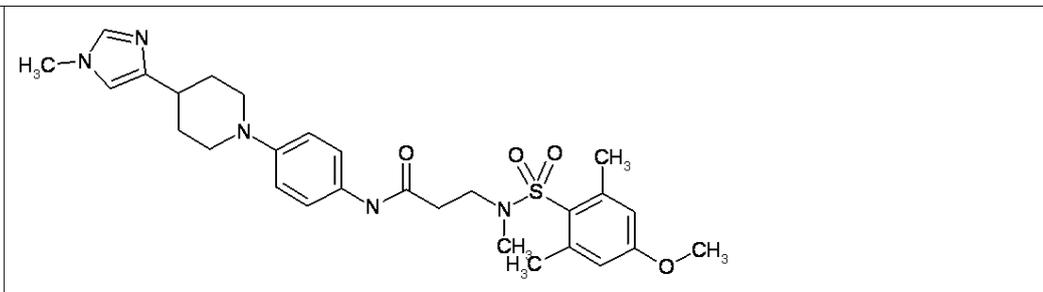
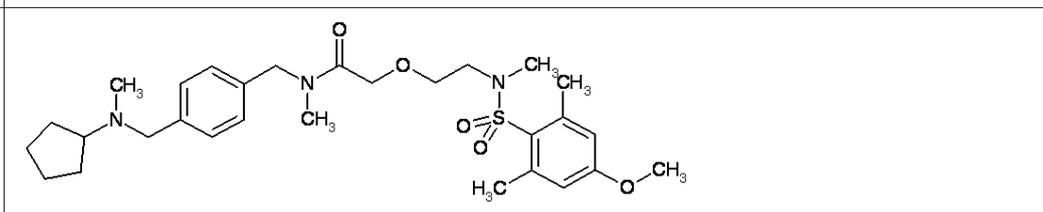
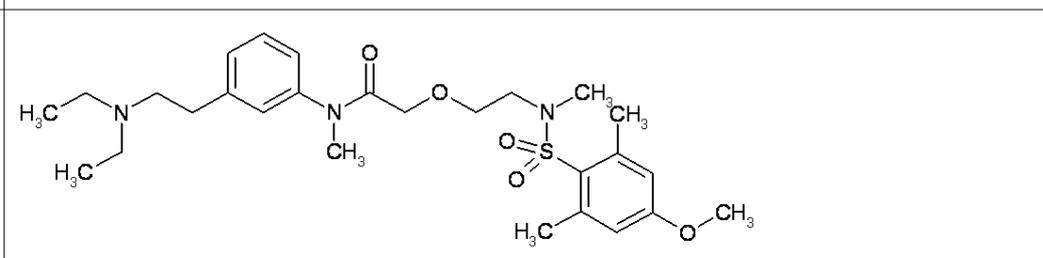
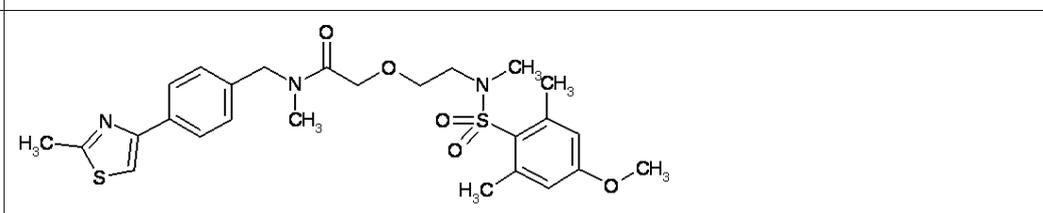
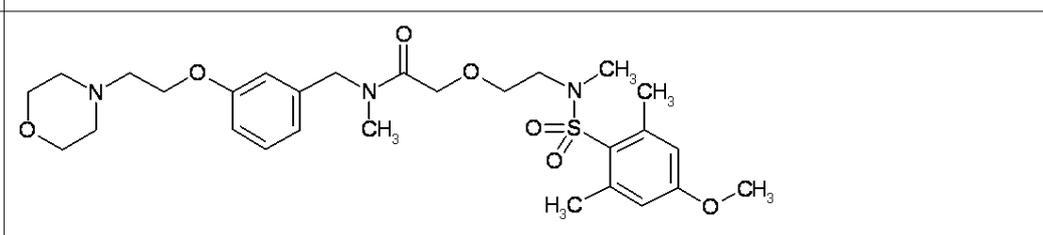
30

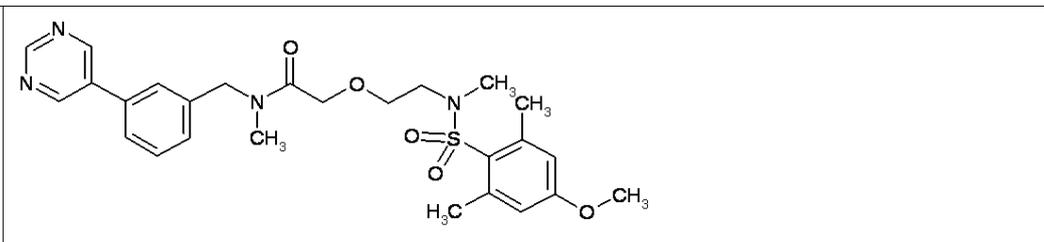
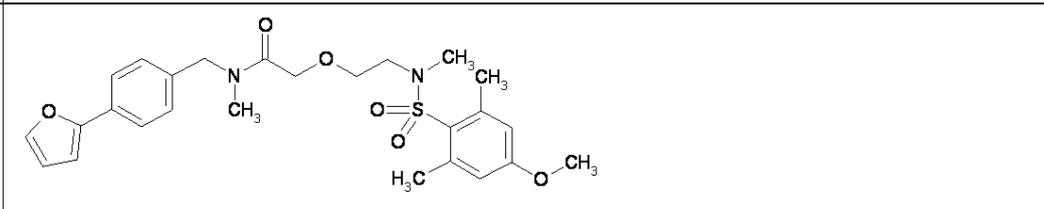
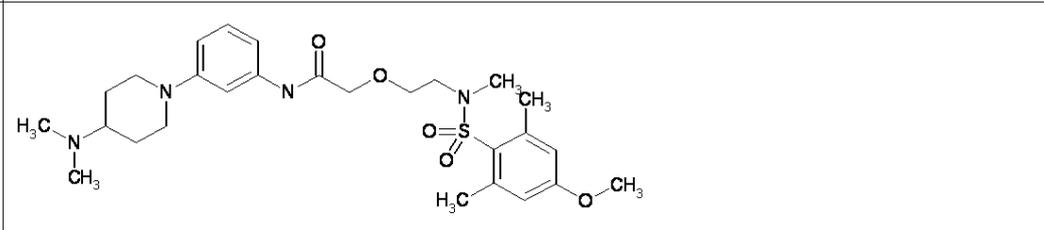
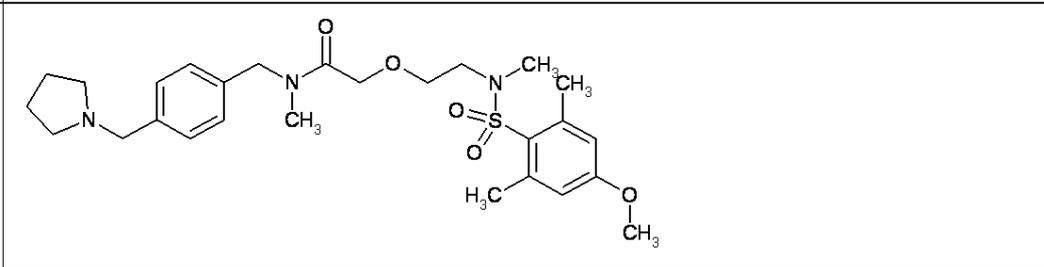
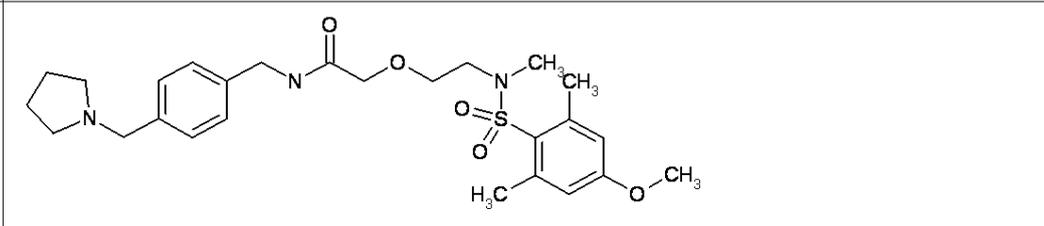
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	

10

20

30

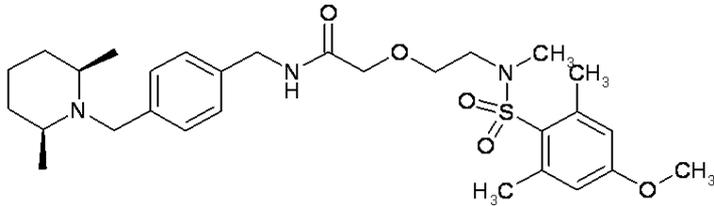
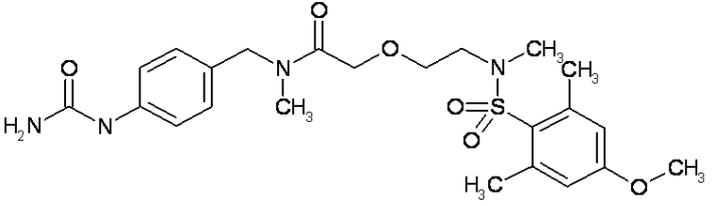
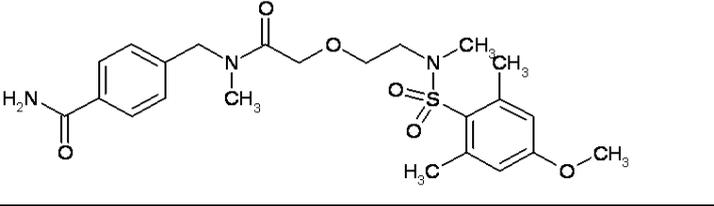
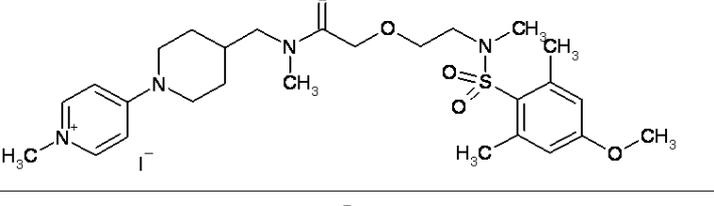
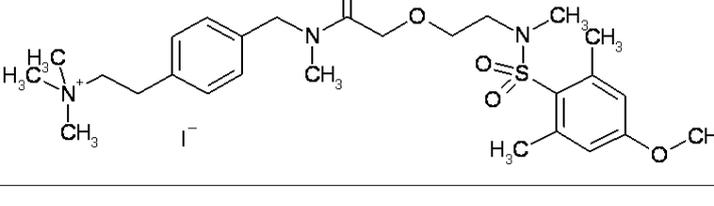
(101)		
(102)		10
(103)		20
(104)		
(105)		30

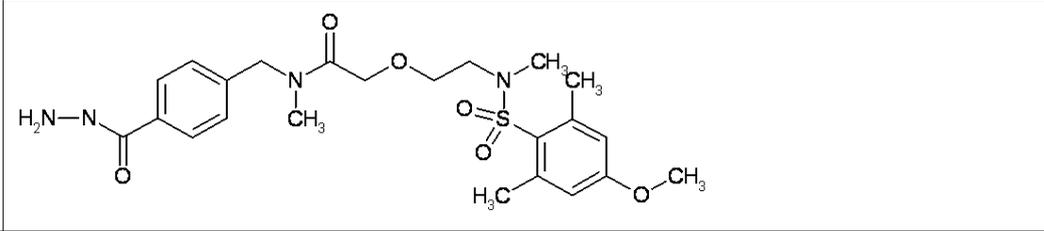
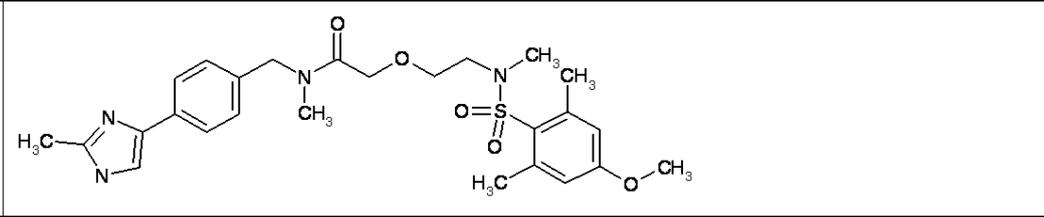
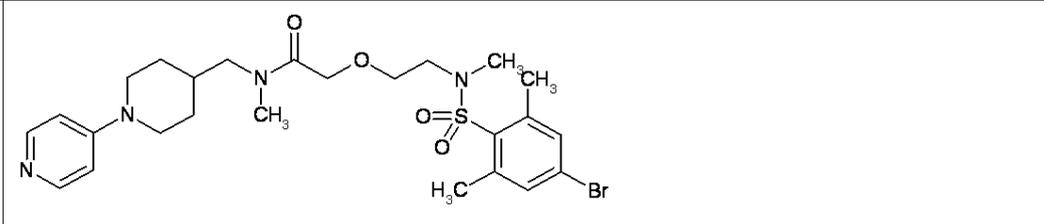
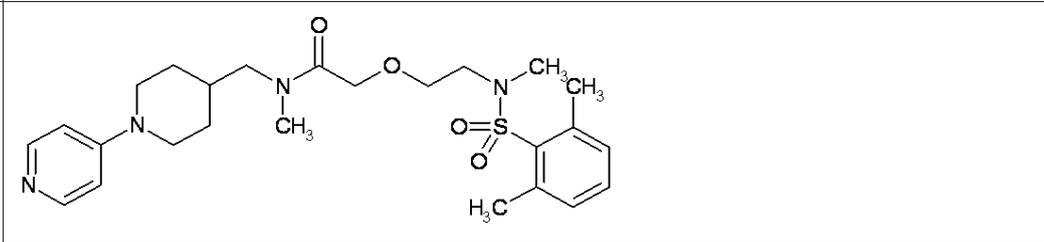
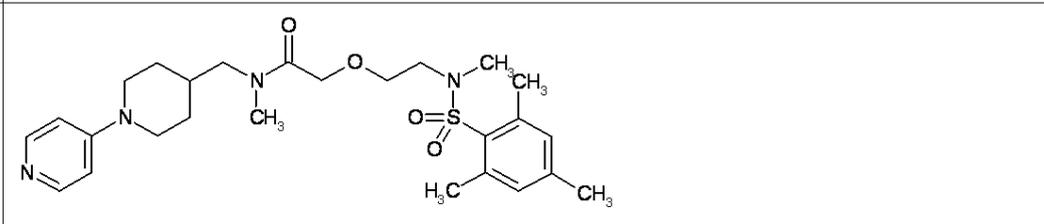
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	

10

20

30

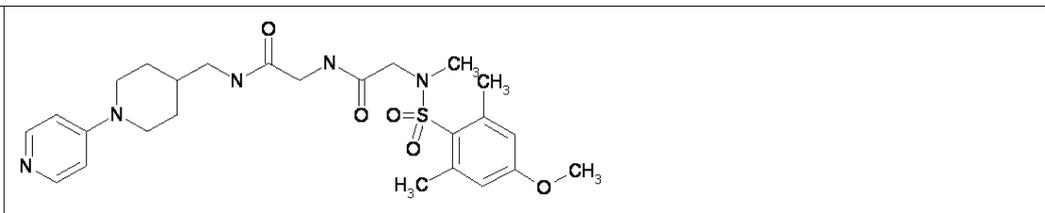
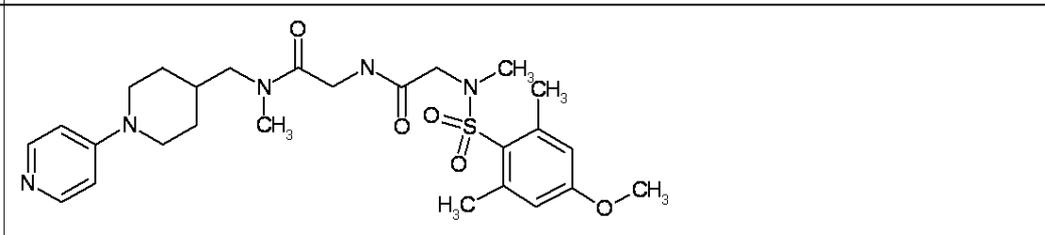
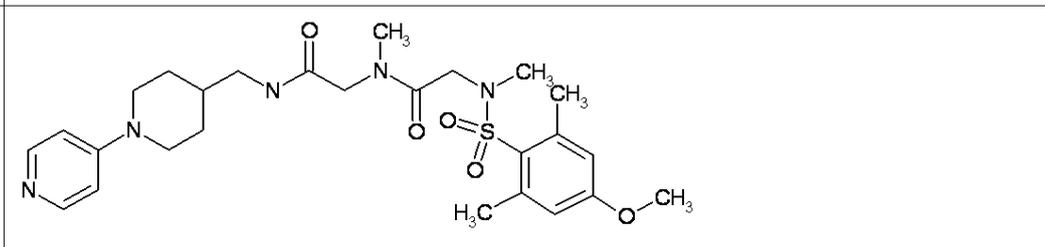
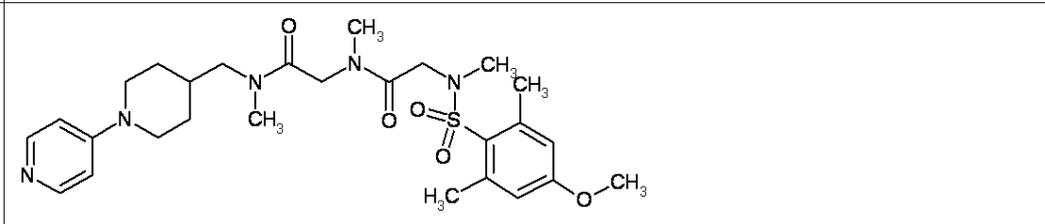
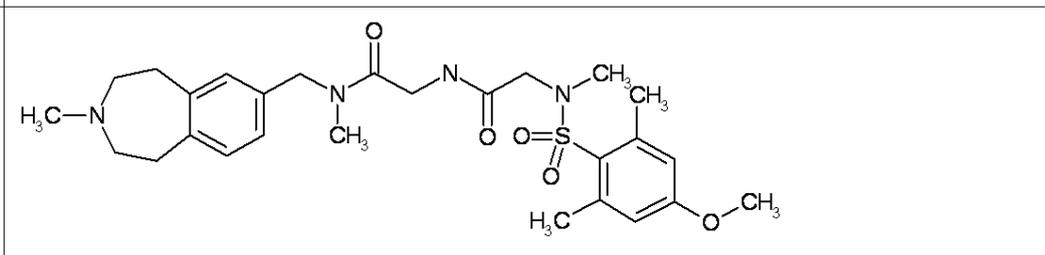
(111)		
(112)		10
(113)		
(114)		20
(115)		30

(116)	
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	

10

20

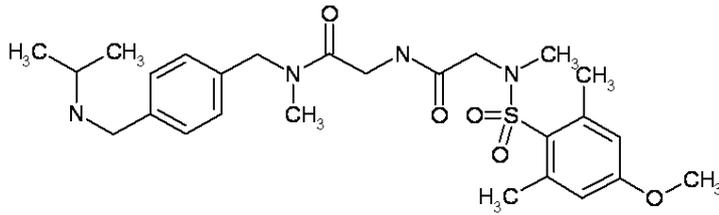
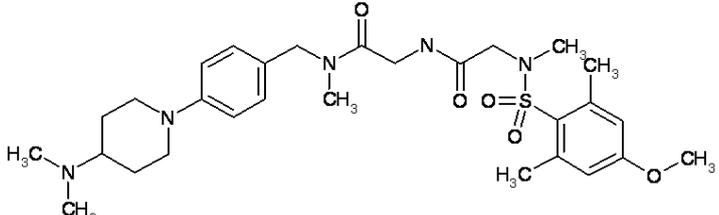
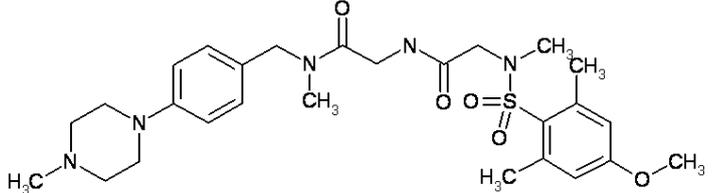
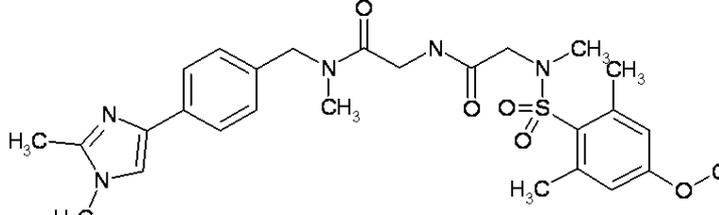
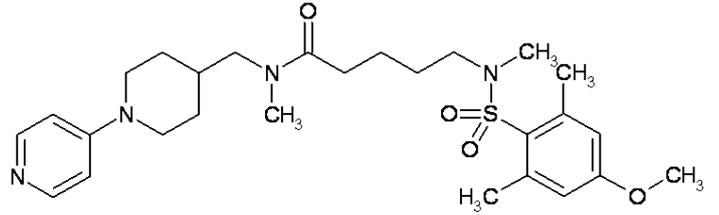
30

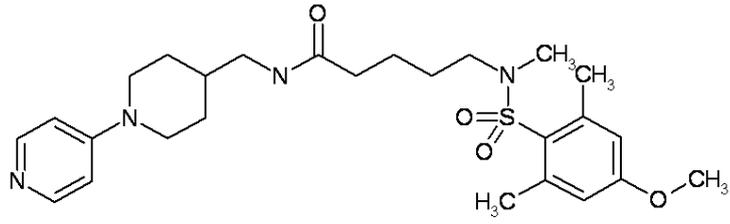
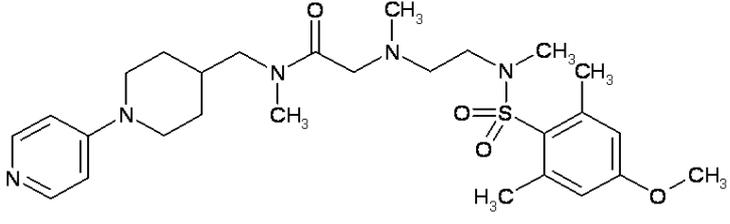
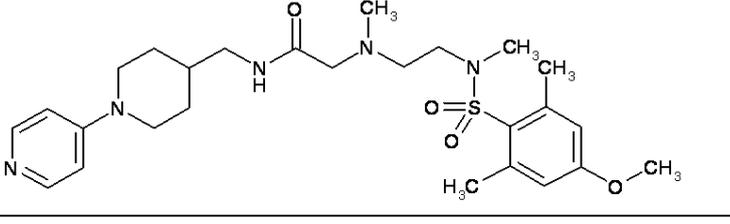
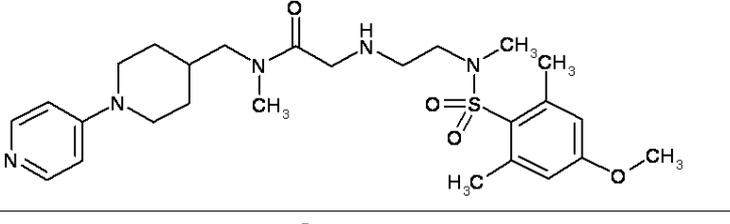
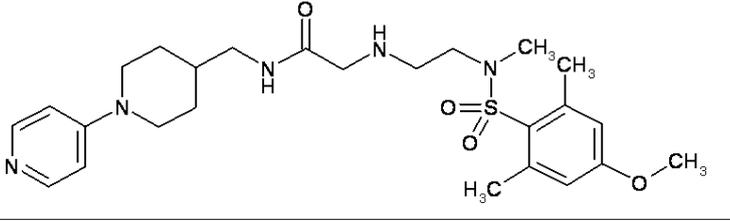
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	

10

20

30

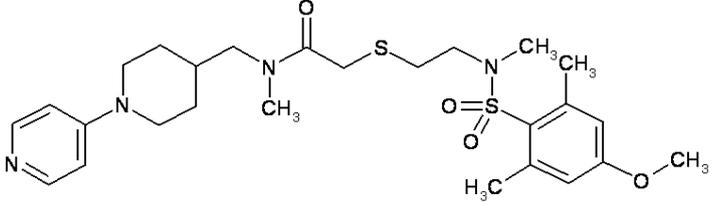
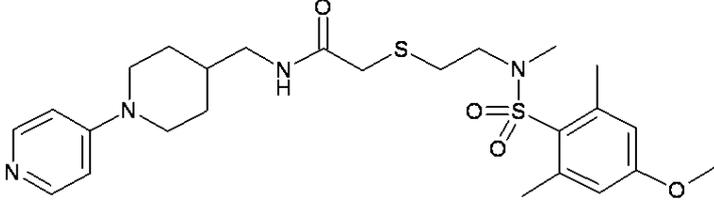
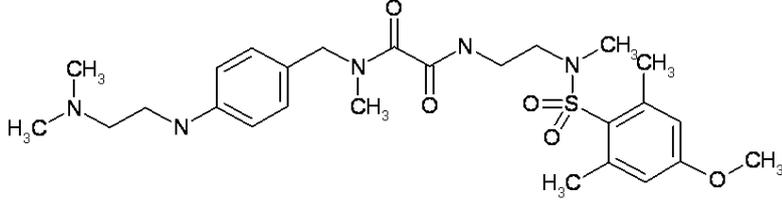
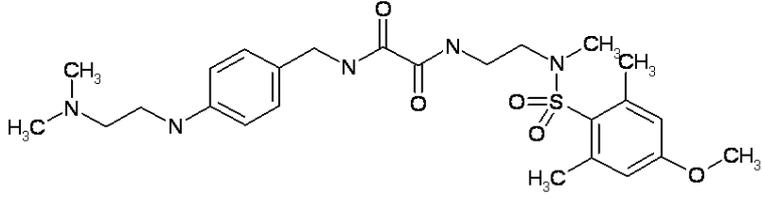
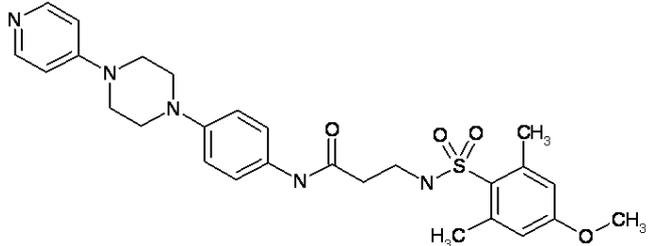
(126)		
(127)		10
(128)		20
(129)		20
(130)		30

(131)	
(132)	
(133)	
(134)	
(135)	

10

20

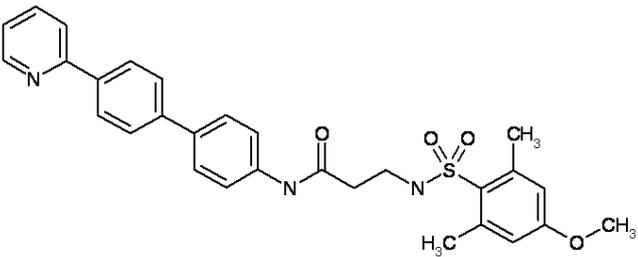
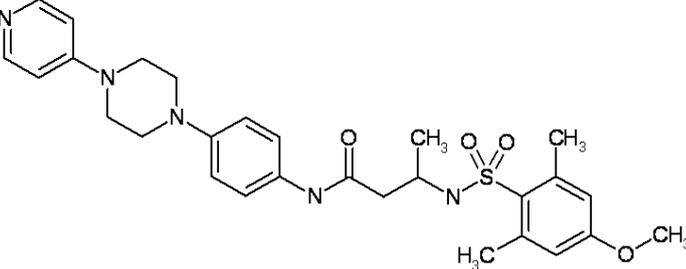
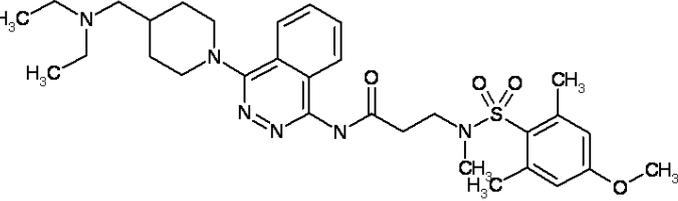
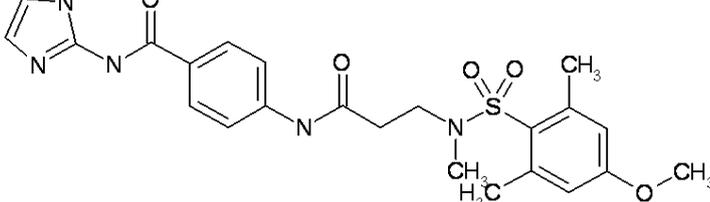
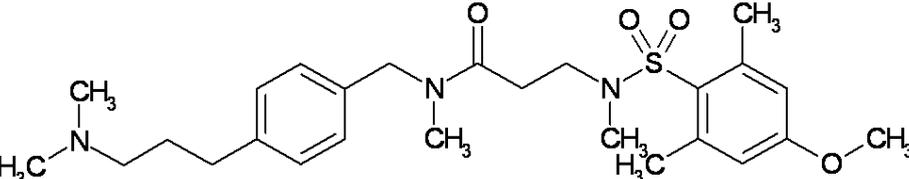
30

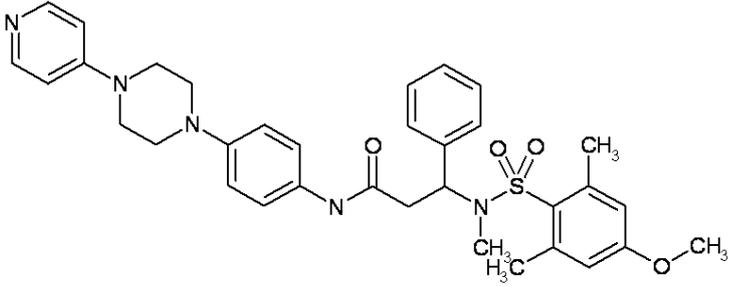
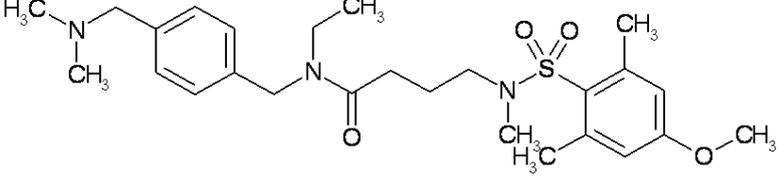
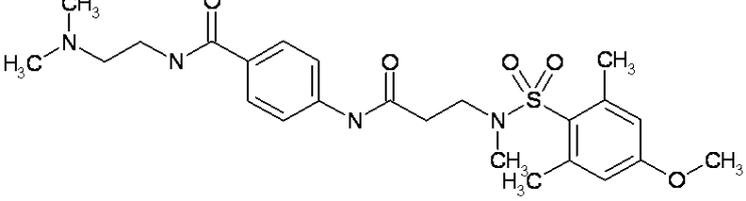
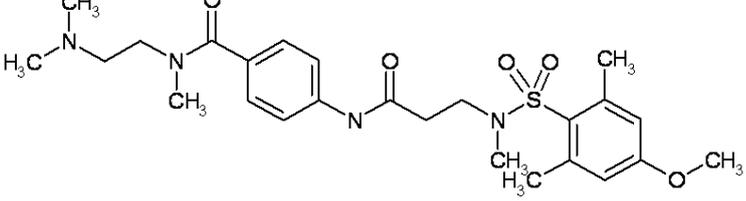
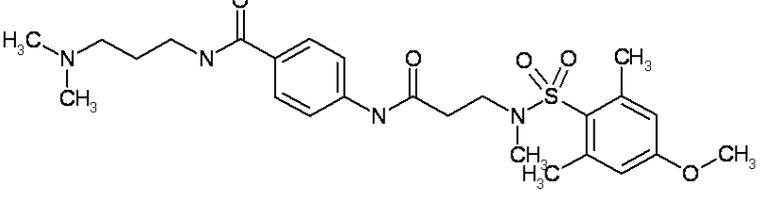
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	

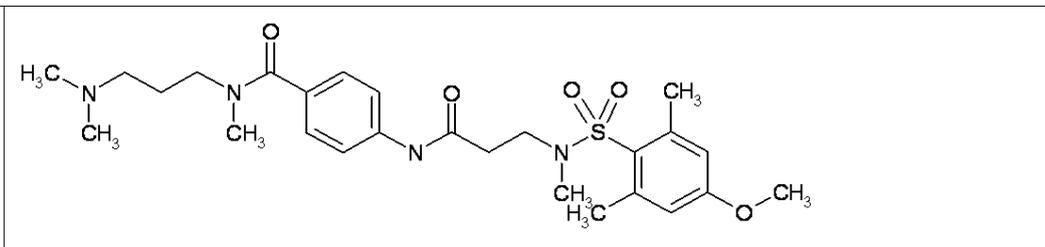
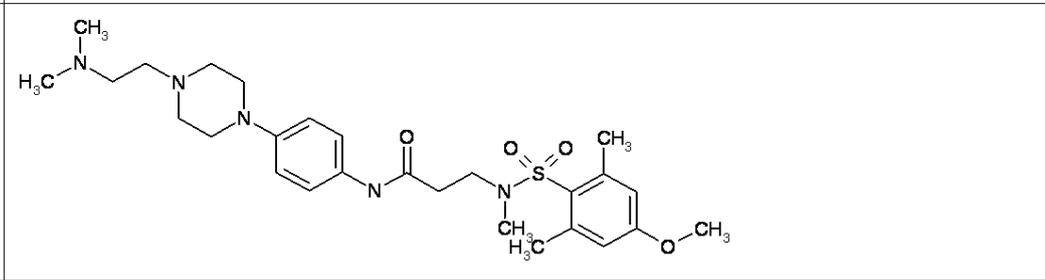
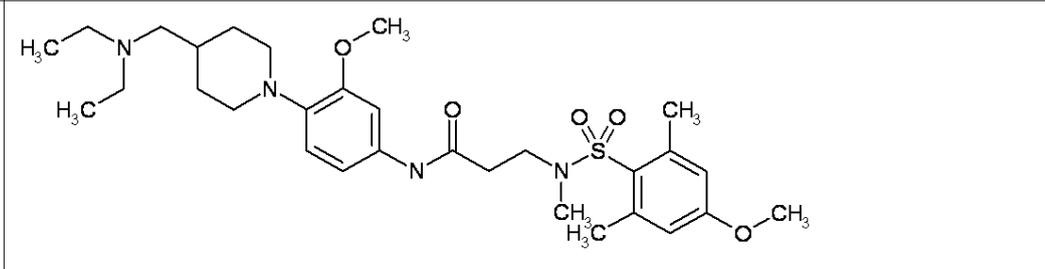
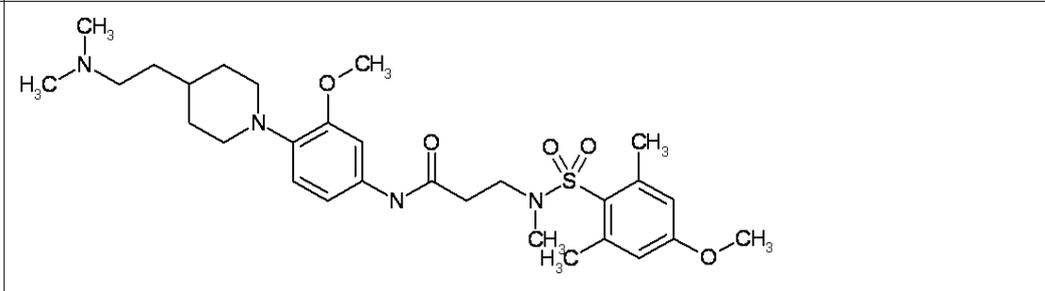
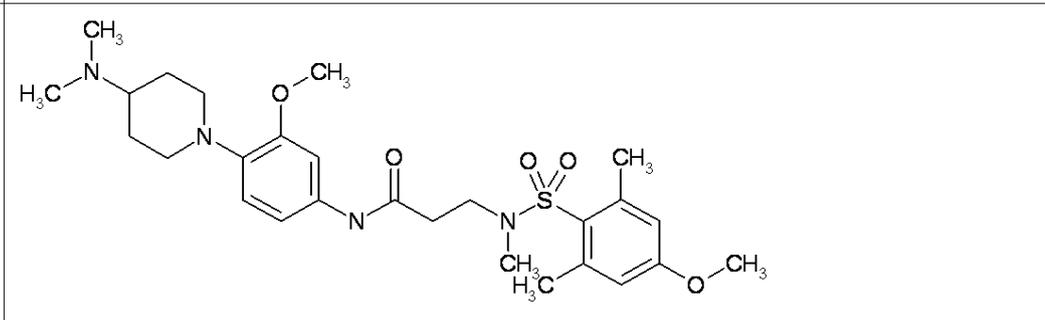
10

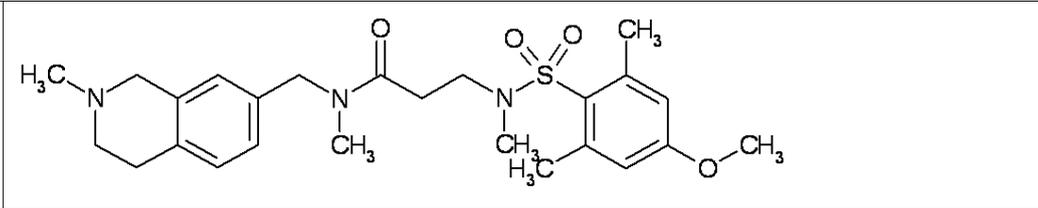
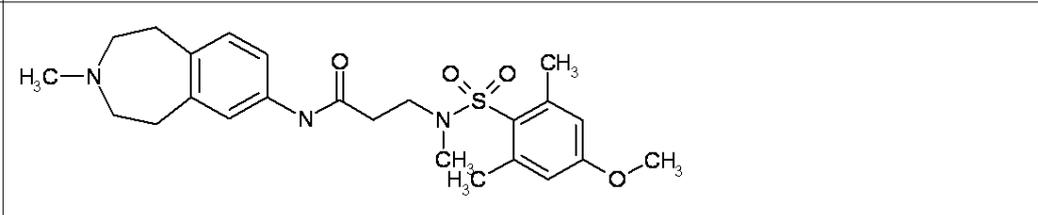
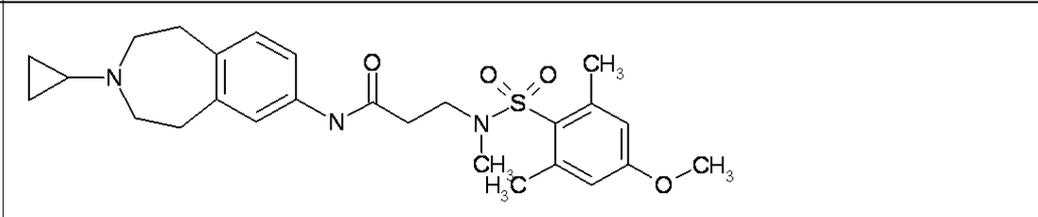
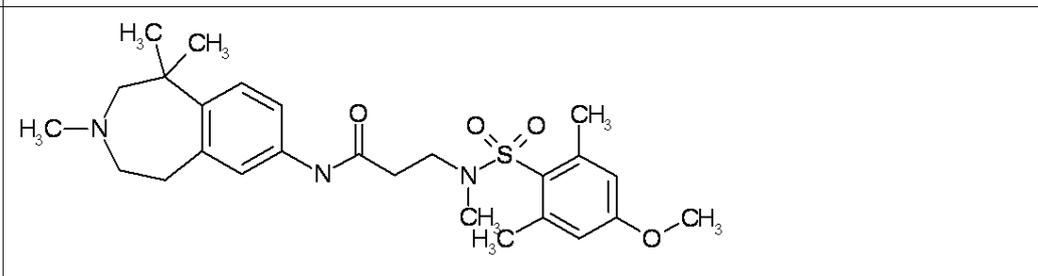
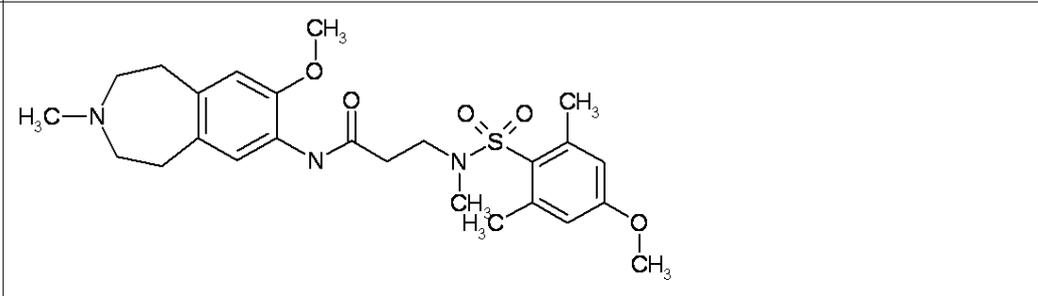
20

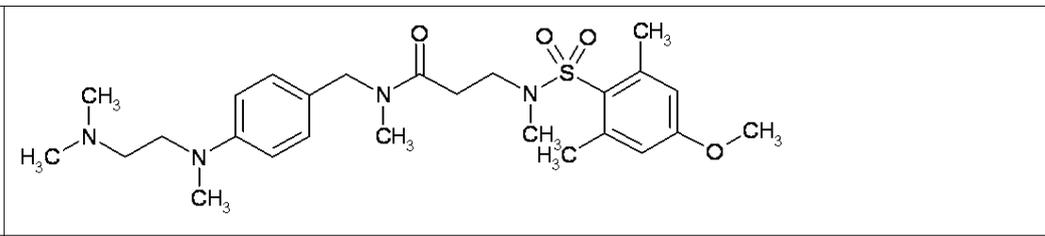
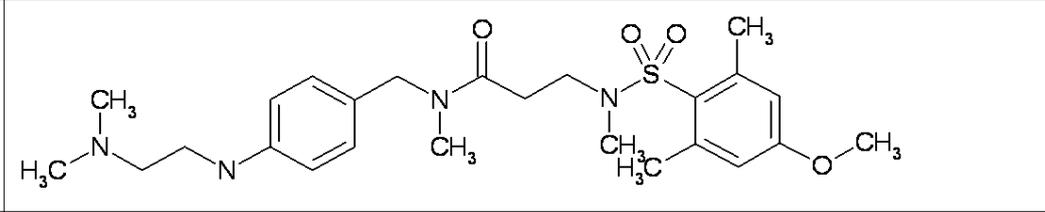
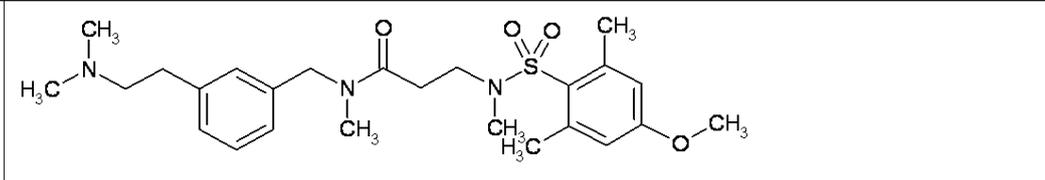
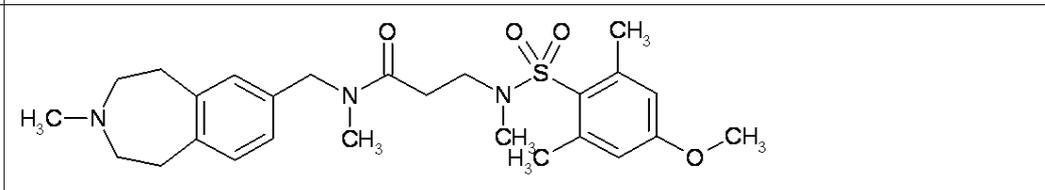
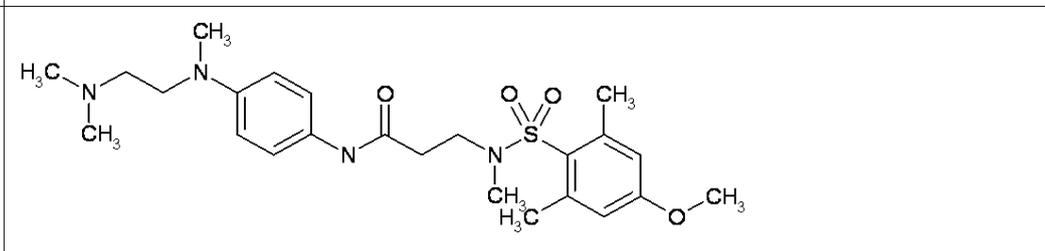
30

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

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

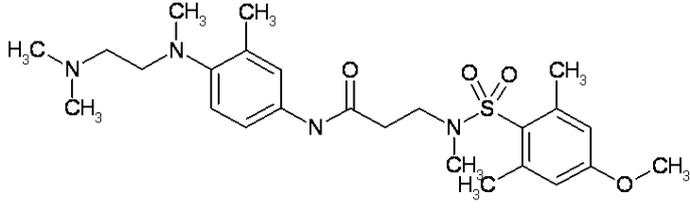
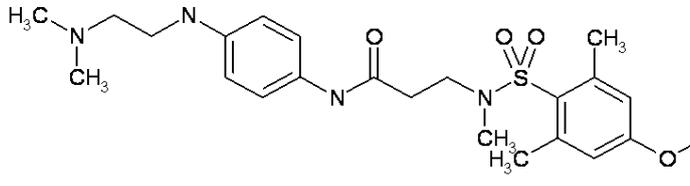
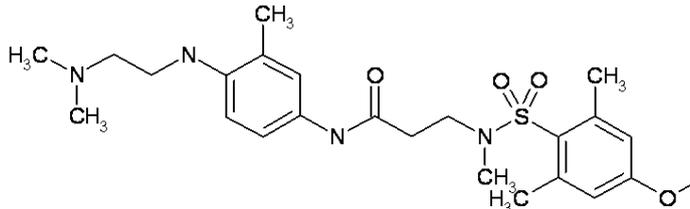
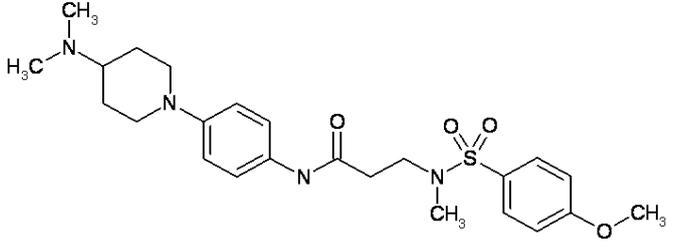
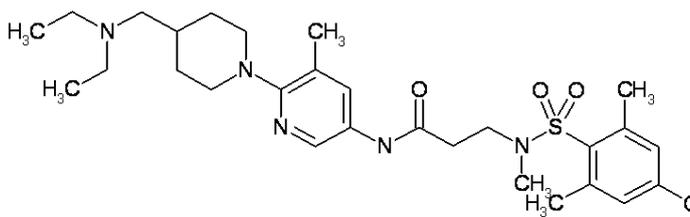
(151)		
(152)		10
(153)		20
(154)		
(155)		30

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

(161)	
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	

10

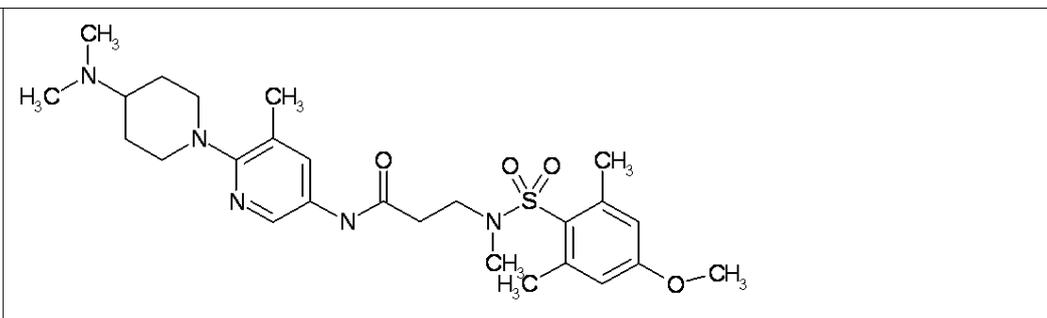
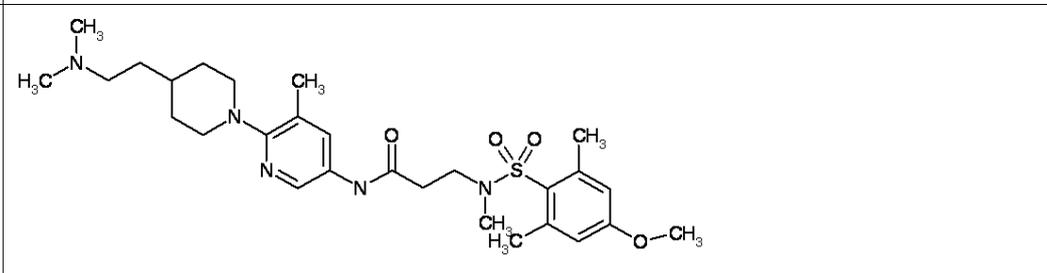
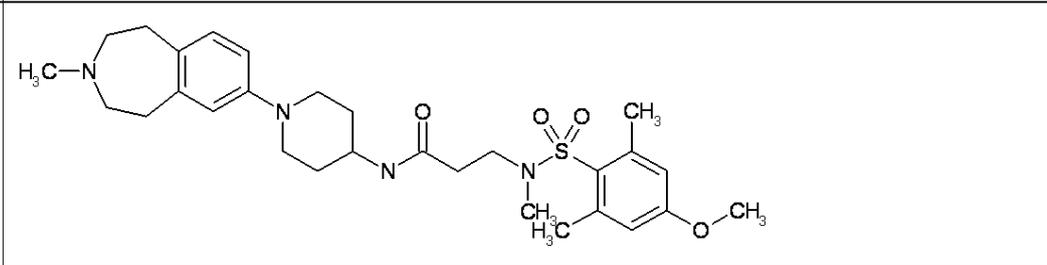
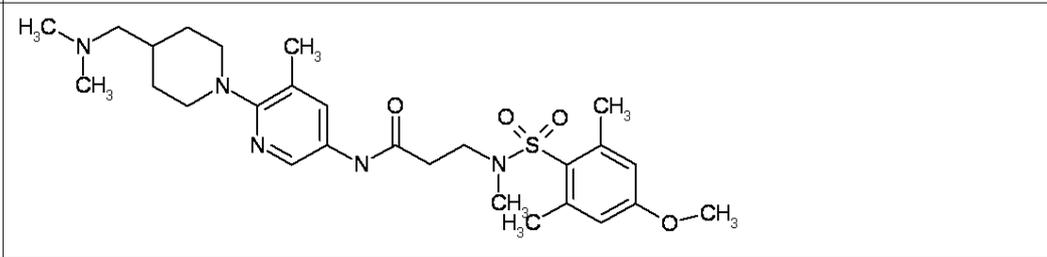
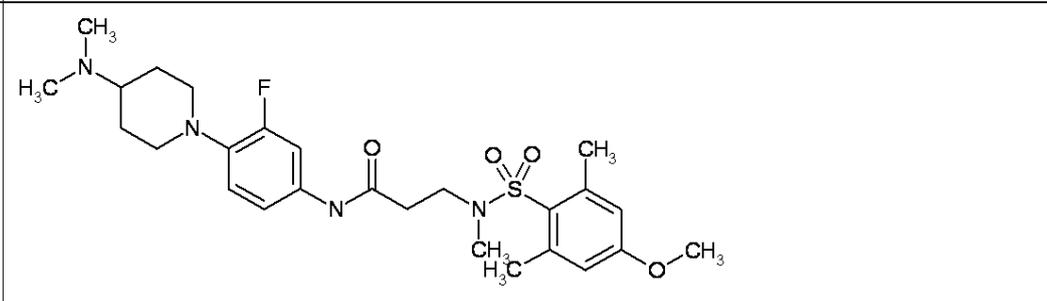
20

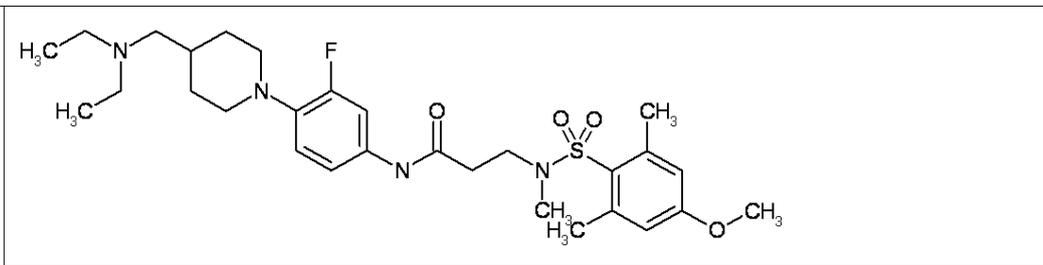
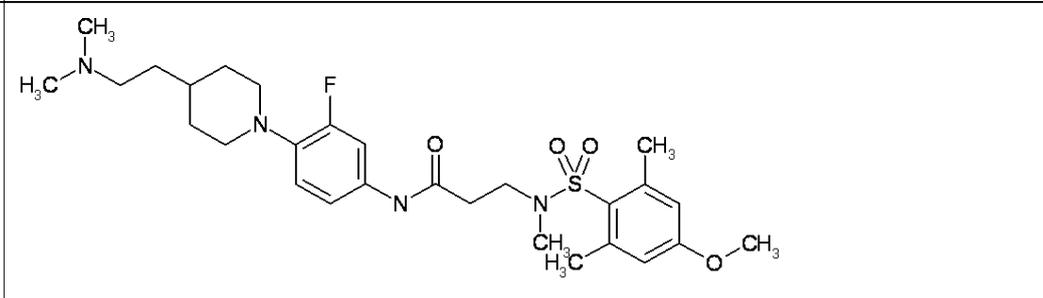
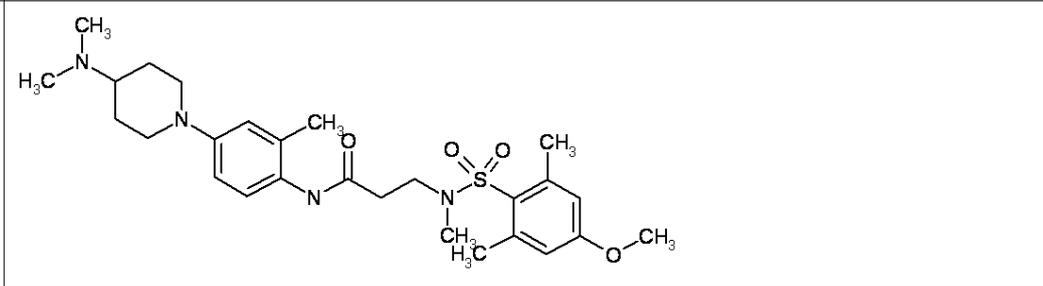
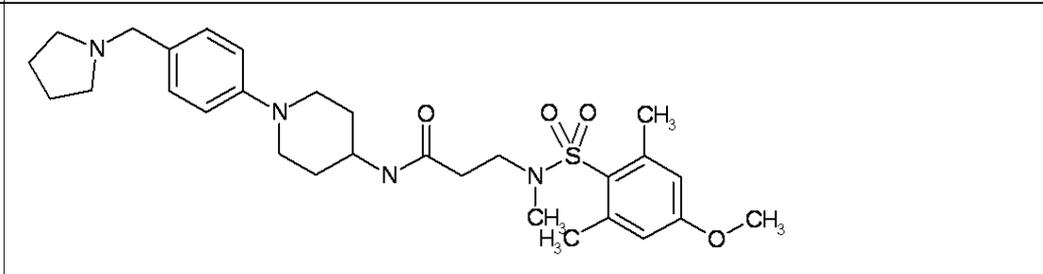
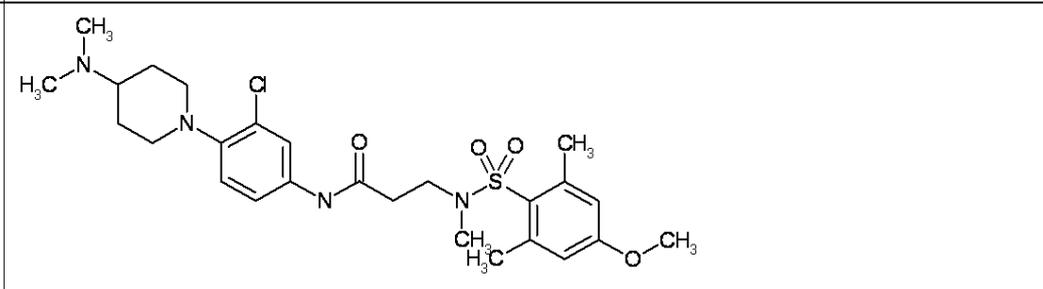
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	

10

20

30

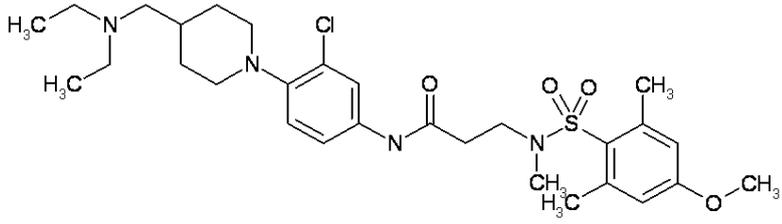
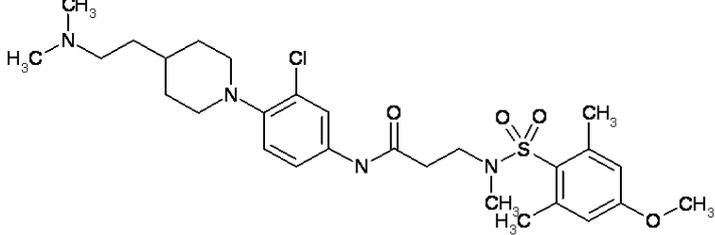
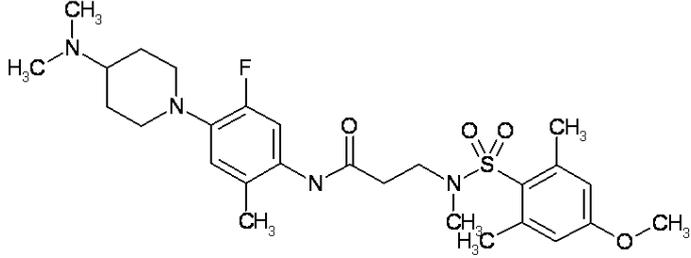
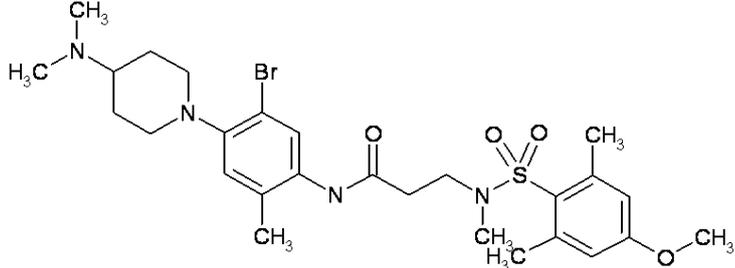
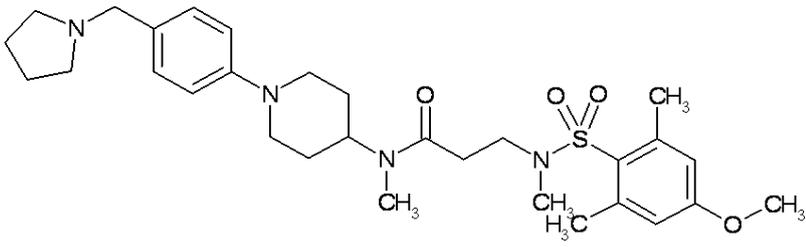
(171)		
(172)		10
(173)		20
(174)		
(175)		30

(176)	
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	

10

20

30

(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	

10

20

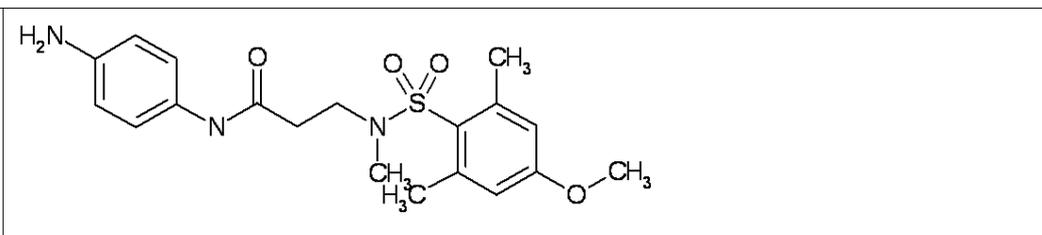
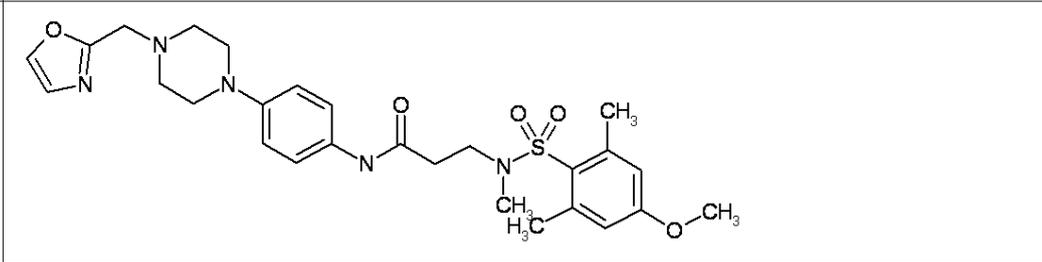
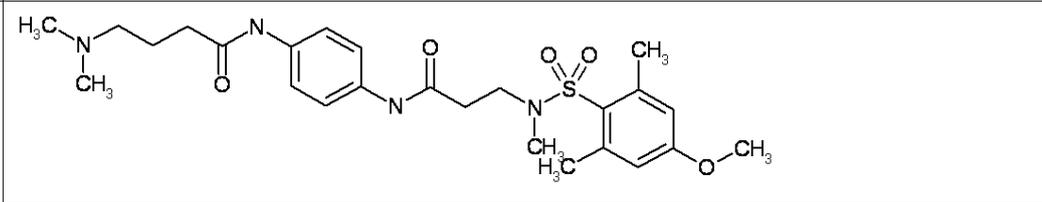
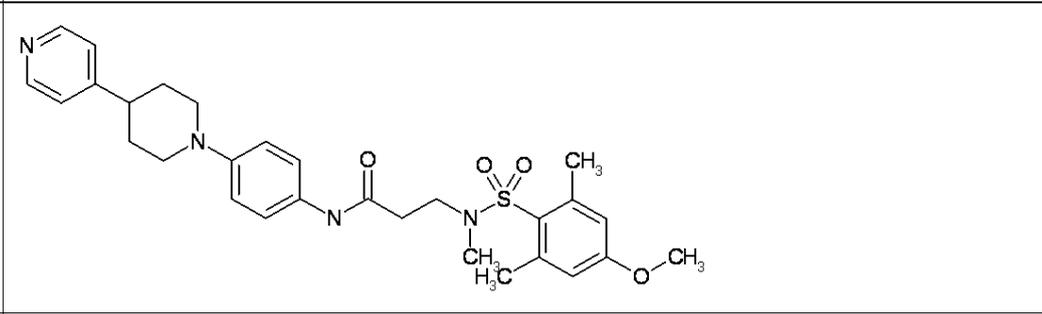
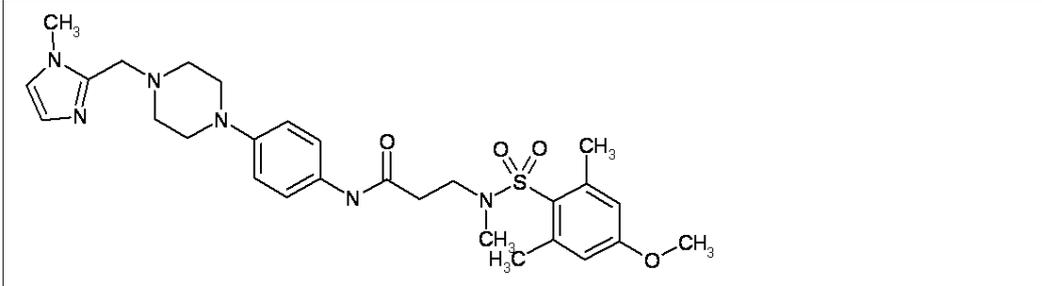
30

(186)	
(187)	
(188)	
(189)	
(190)	

10

20

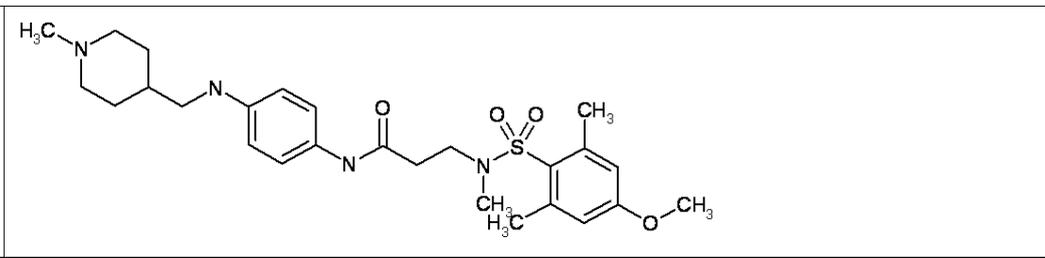
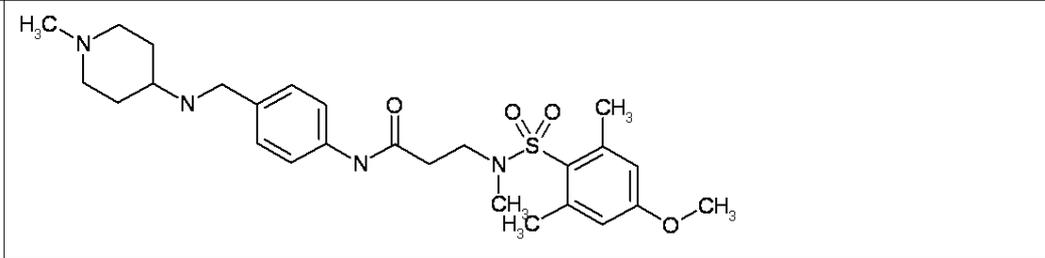
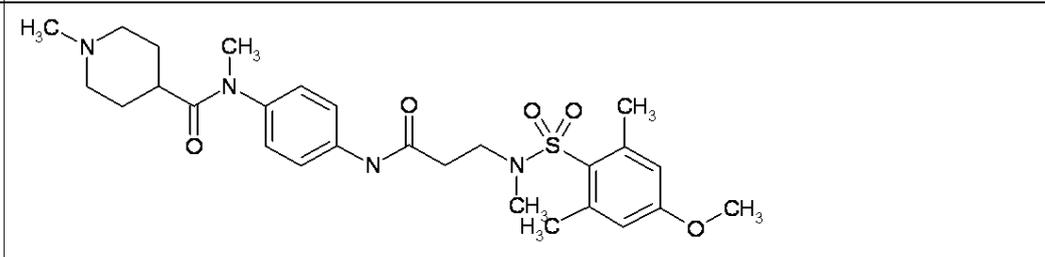
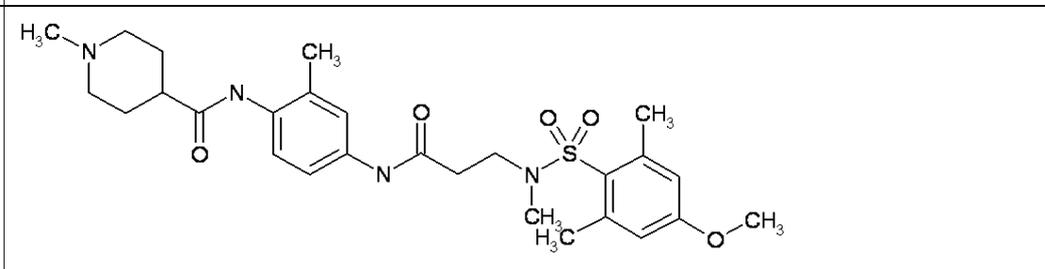
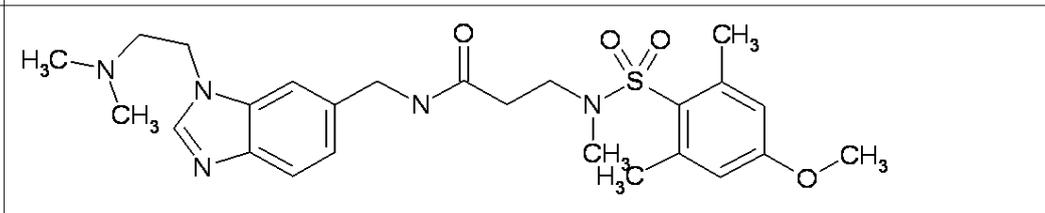
30

(191)	
(192)	
(193)	
(194)	
(195)	

10

20

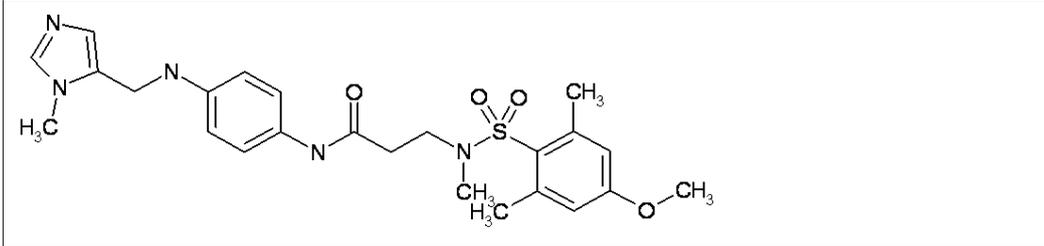
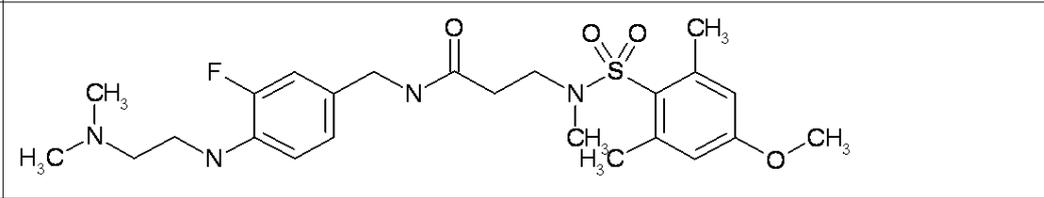
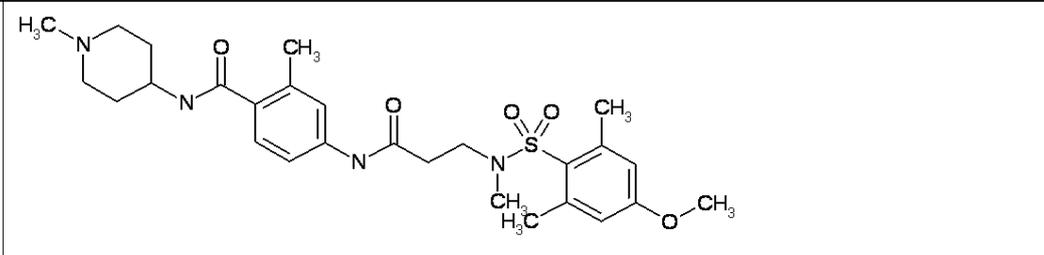
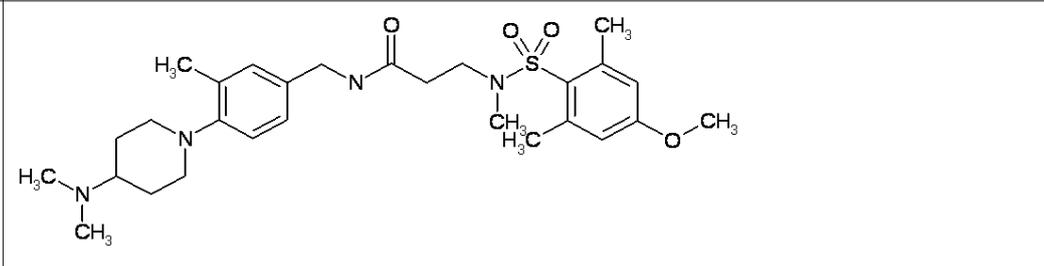
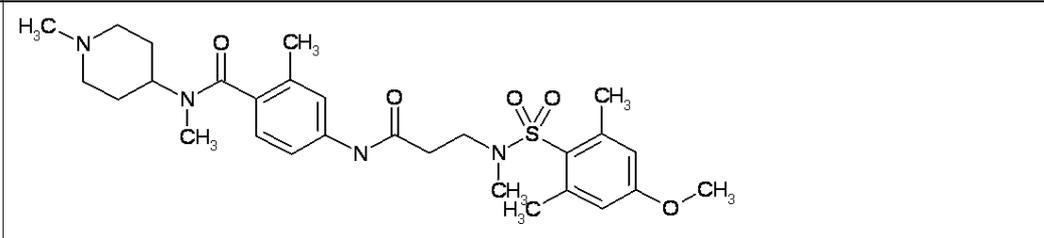
30

(196)	
(197)	
(198)	
(199)	
(200)	

10

20

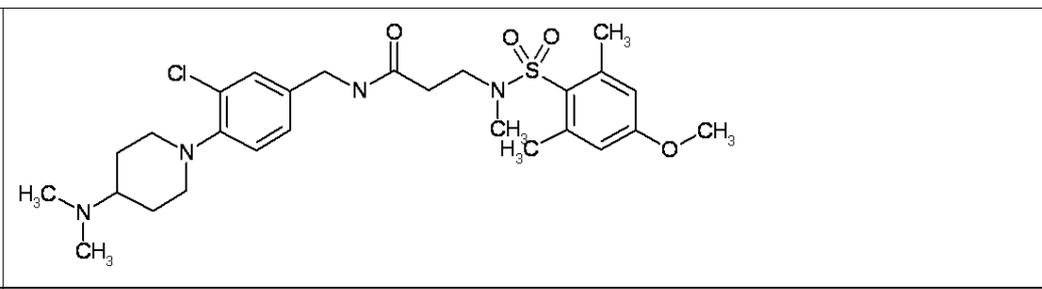
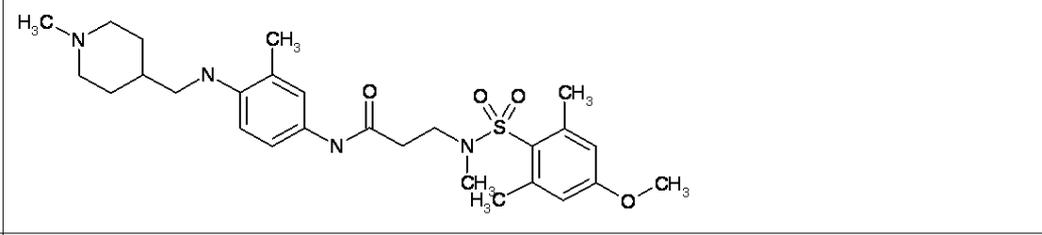
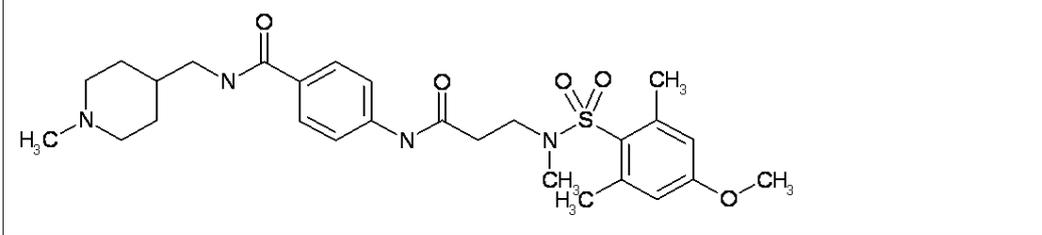
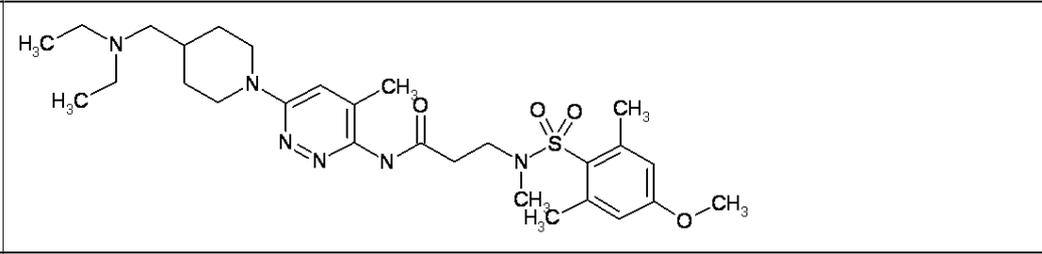
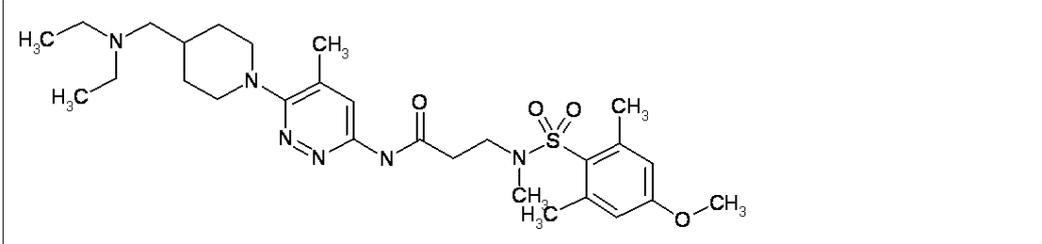
30

(201)	
(202)	
(203)	
(204)	
(205)	

10

20

30

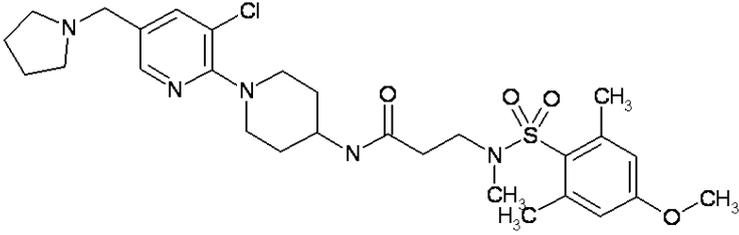
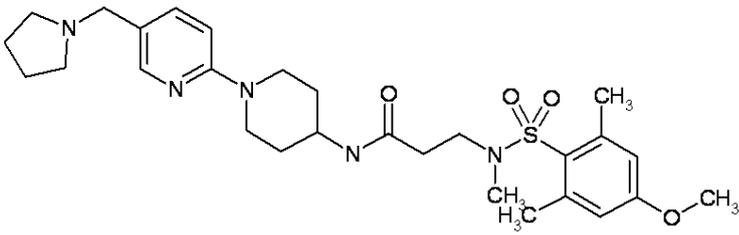
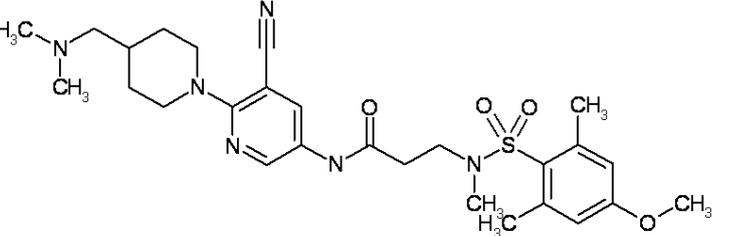
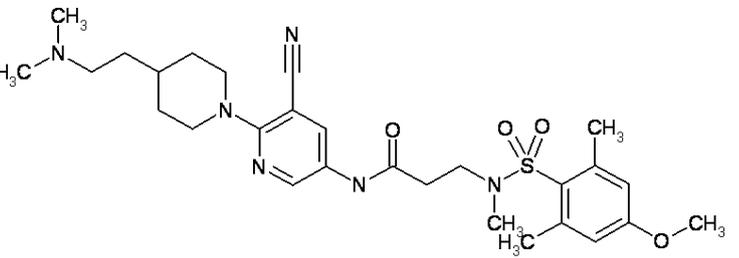
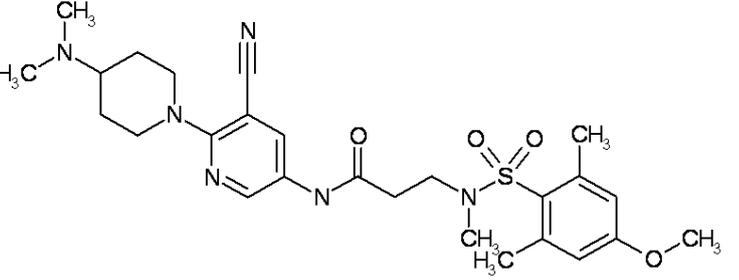
(206)	
(207)	
(208)	
(209)	
(210)	

10

20

30

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

(216)	 <chem>COc1cc(C)c(S(=O)(=O)N(CCC(=O)N2CCCN2c3cc(Cl)nc(CN4CCCC4)c3)C)c1C</chem>
(217)	 <chem>COc1cc(C)c(S(=O)(=O)N(CCC(=O)N2CCCN2c3ccncc3)C)c1C</chem>
(218)	 <chem>COc1cc(C)c(S(=O)(=O)N(CCC(=O)N2CCCN2c3cc(C#N)nc(CN(C)CC4CCN(C)CC4)c3)C)c1C</chem>
(219)	 <chem>COc1cc(C)c(S(=O)(=O)N(CCC(=O)N2CCCN2c3cc(C#N)nc(CN(C)CC4CCN(C)CC4)c3)C)c1C</chem>
(220)	 <chem>COc1cc(C)c(S(=O)(=O)N(CCC(=O)N2CCCN2c3cc(C#N)nc(CN(C)CC4CCN(C)CC4)c3)C)c1C</chem>

10

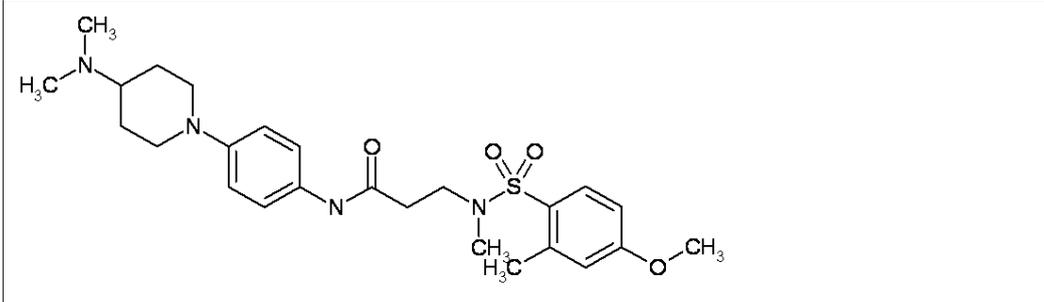
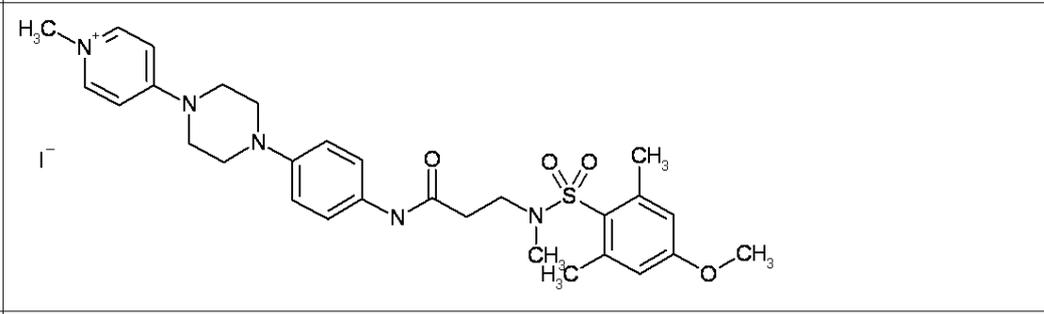
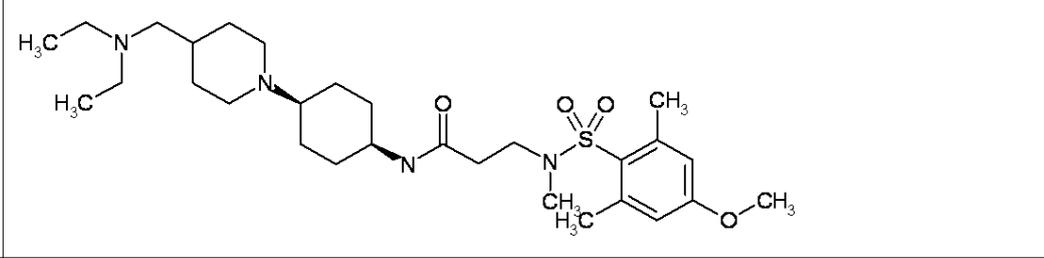
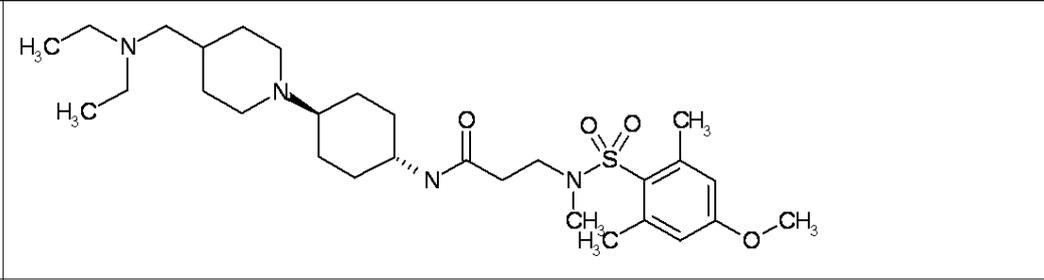
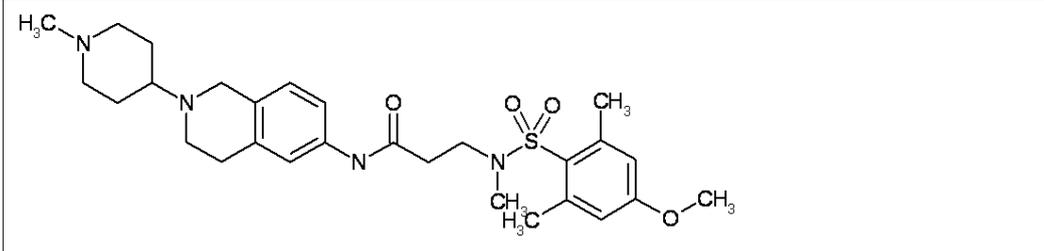
20

30

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

10

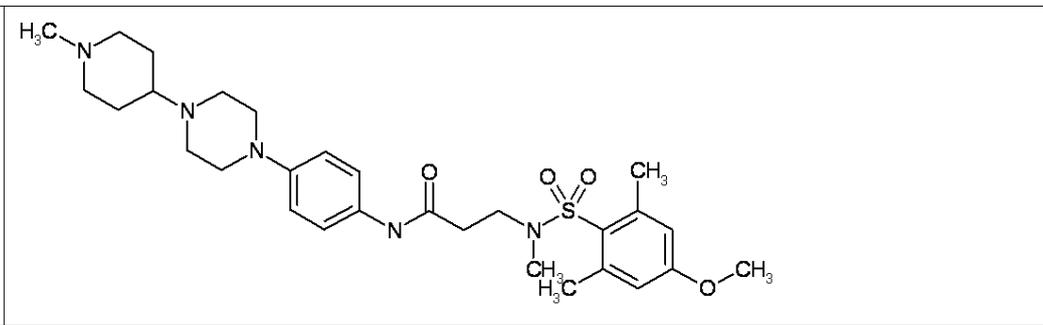
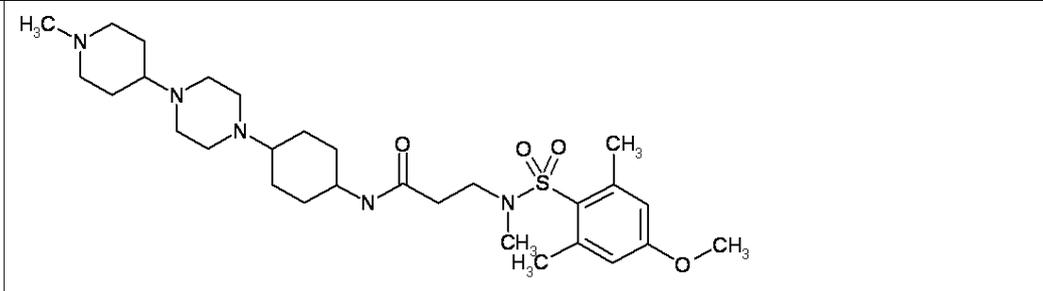
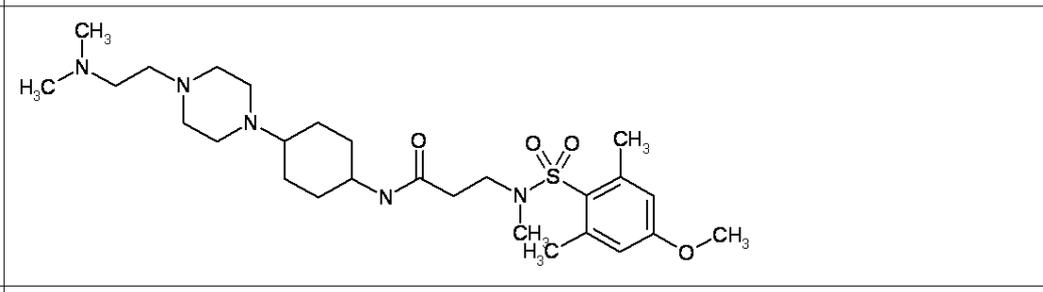
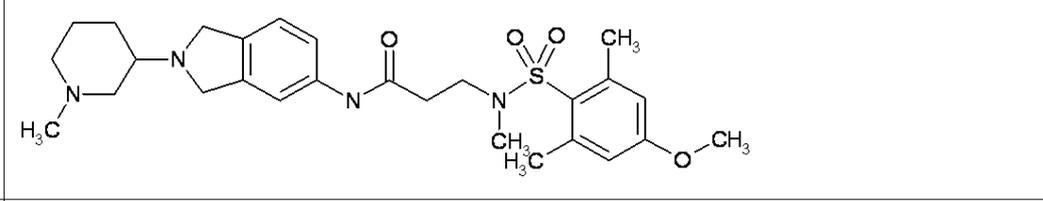
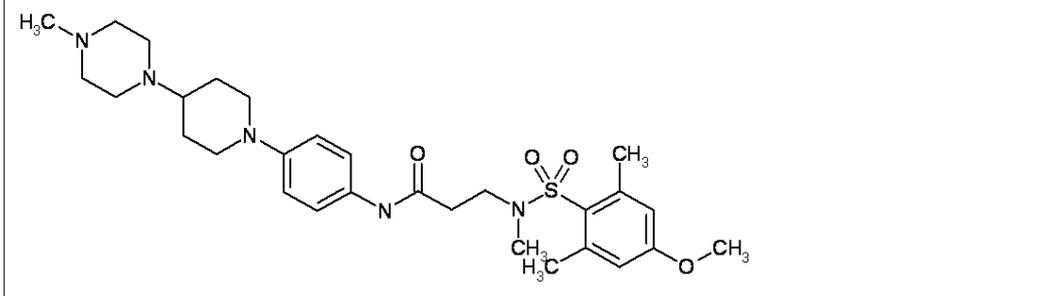
20

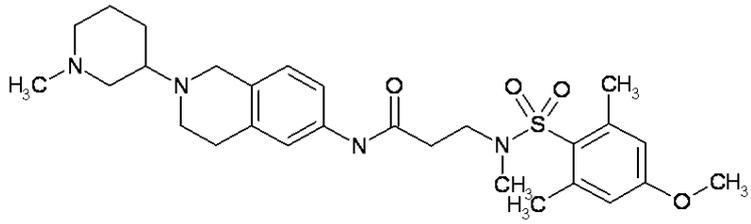
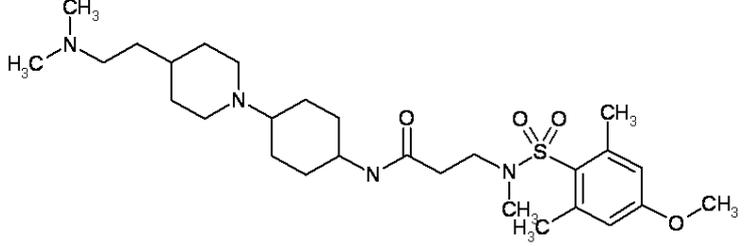
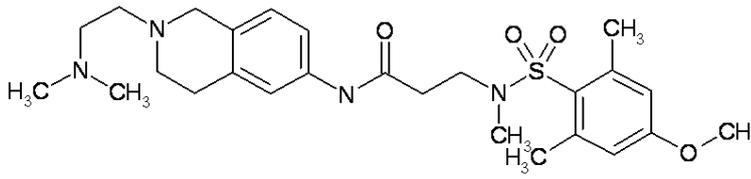
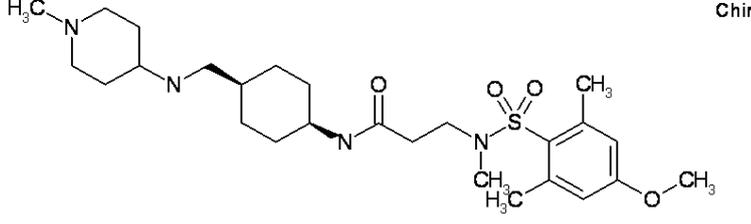
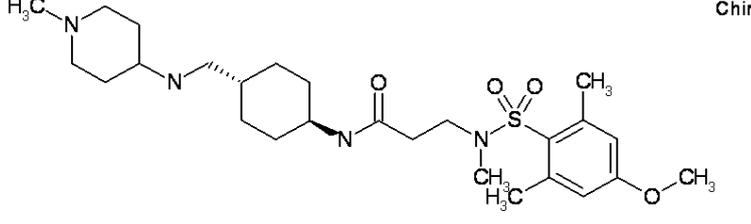
(226)	
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	

10

20

30

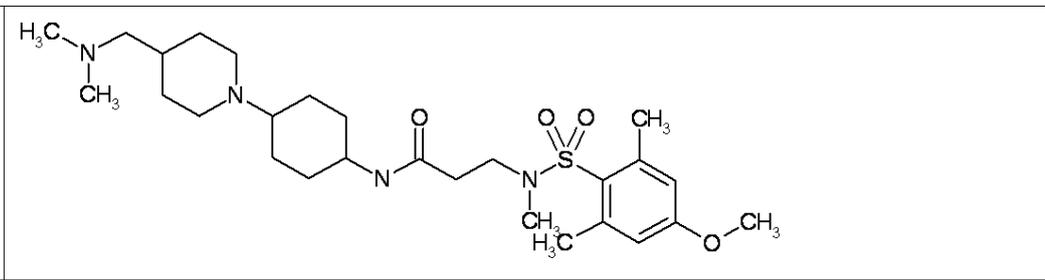
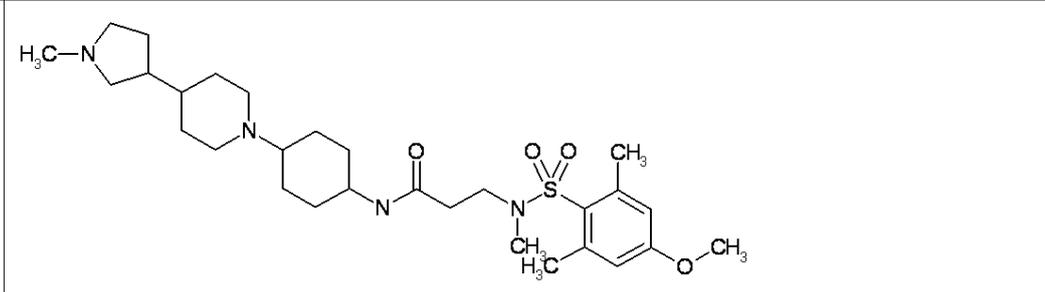
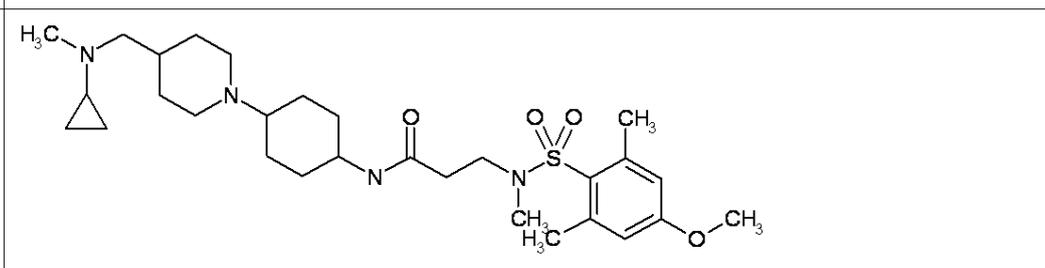
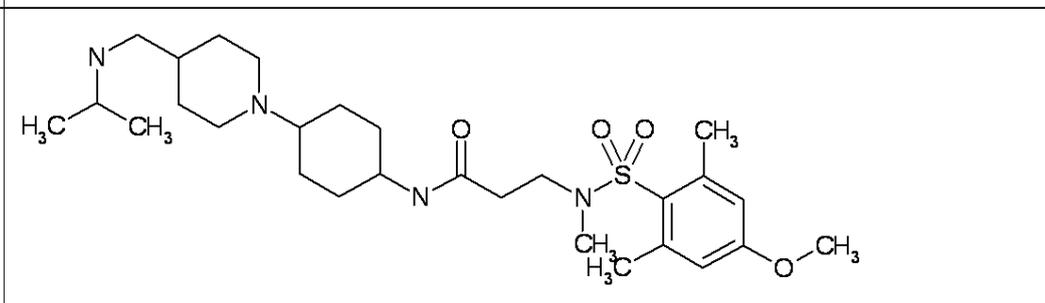
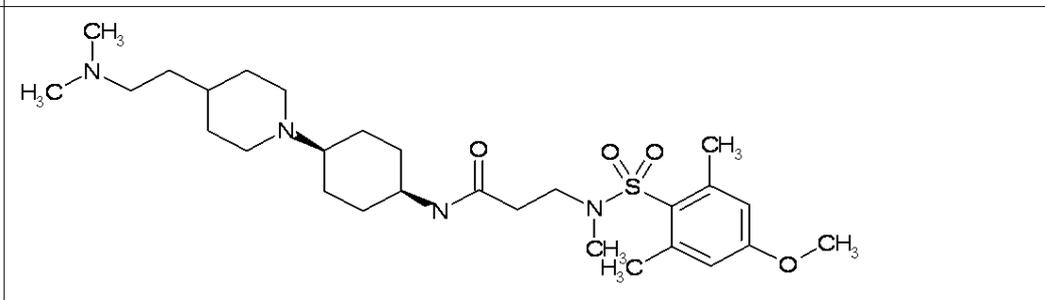
(231)		
(232)		10
(233)		20
(234)		
(235)		30

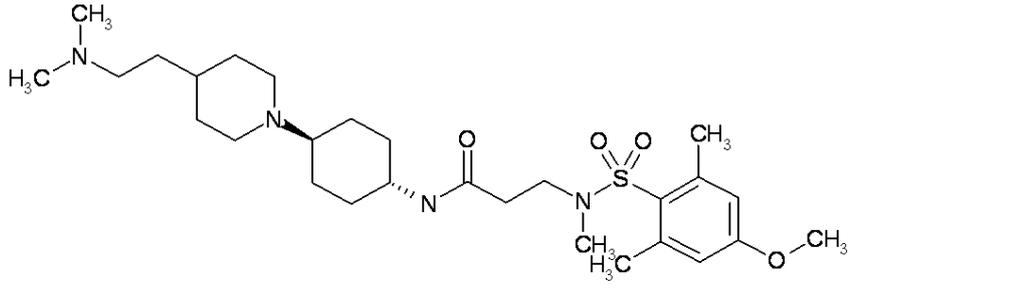
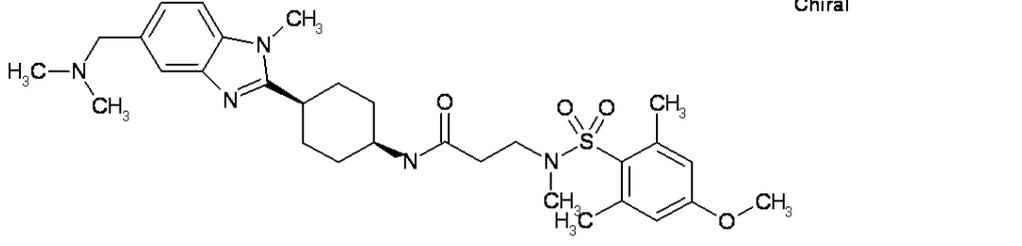
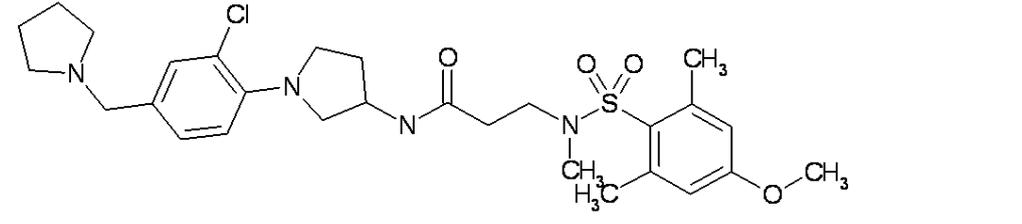
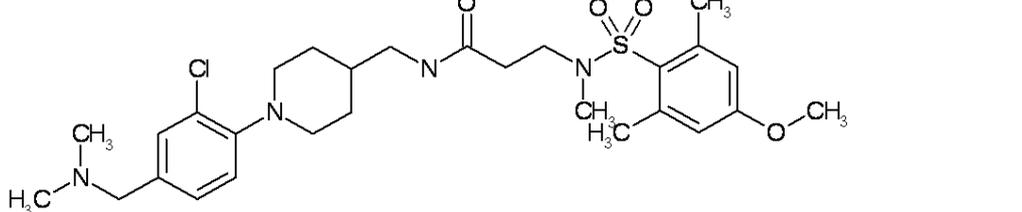
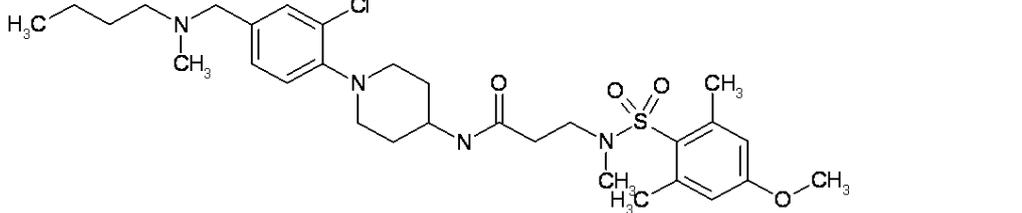
(236)		
(237)		10
(238)		20
(239)		20
(240)		30

(241)	<p>Chiral</p>
(242)	<p>Chiral</p>
(243)	<p>Chiral</p>
(244)	<p>Chiral</p>
(245)	<p>Chiral</p>

10

20

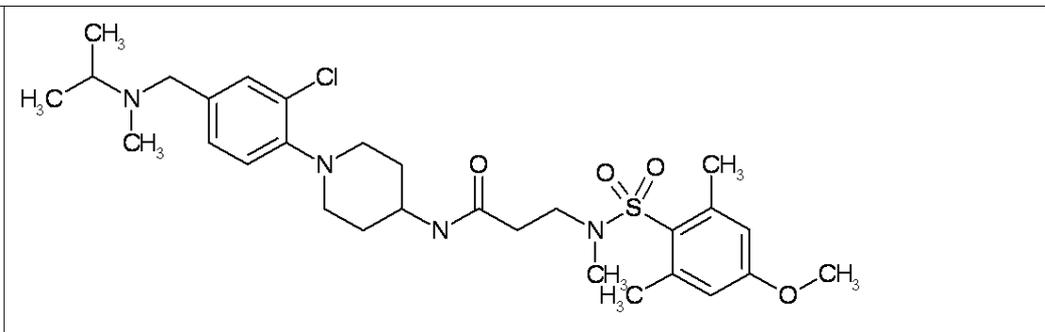
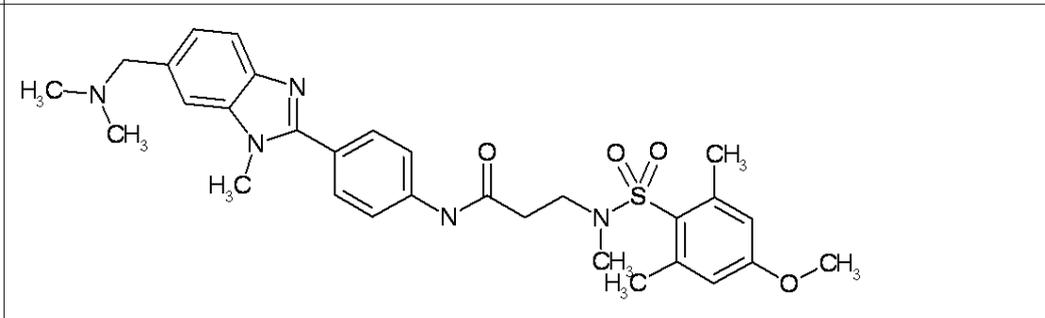
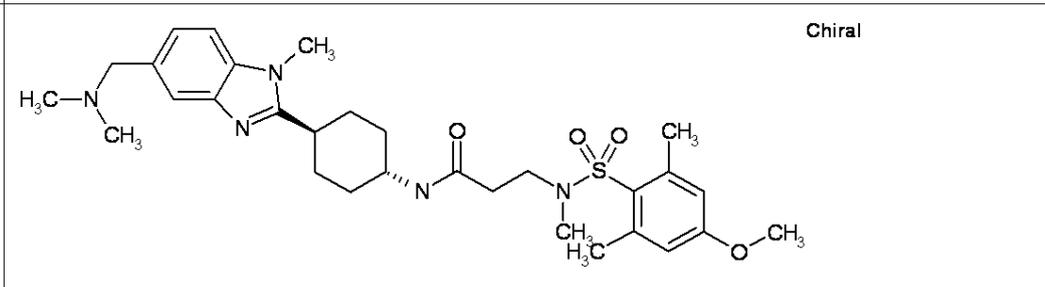
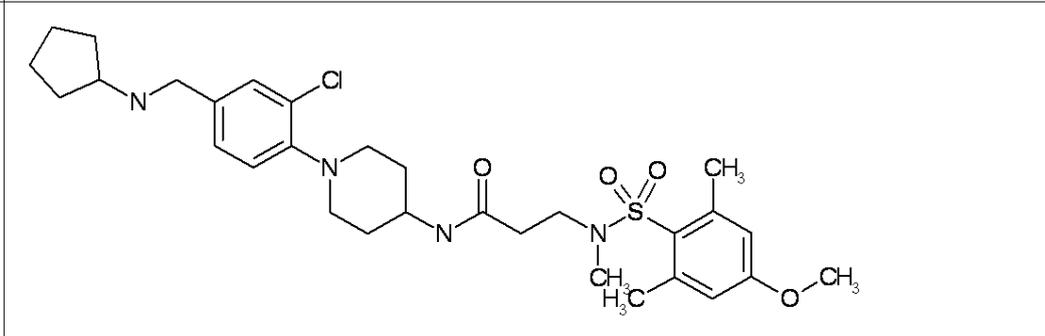
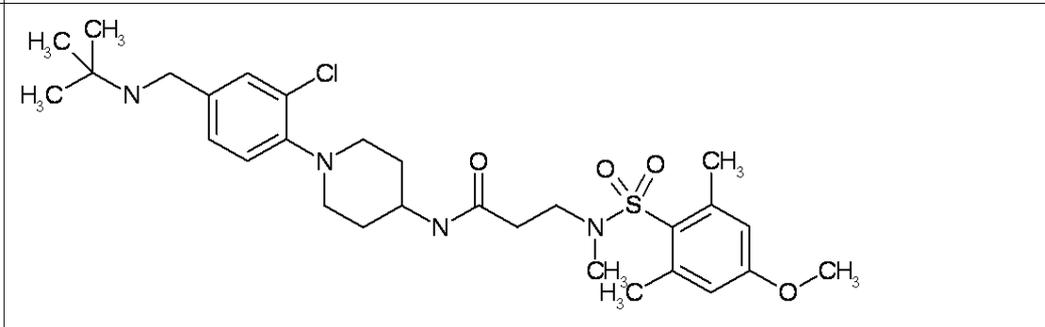
(246)		
(247)		10
(248)		20
(249)		30
(250)		30

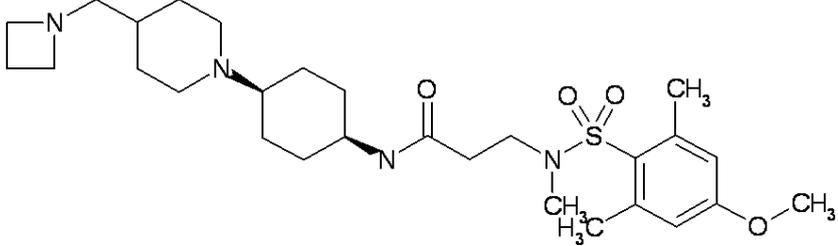
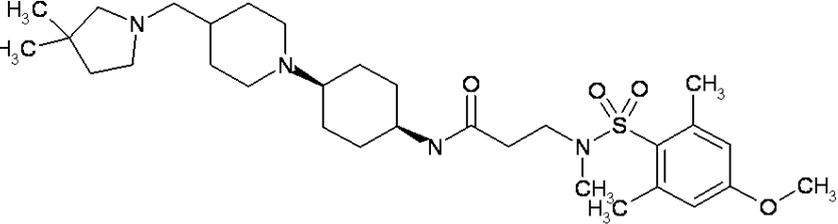
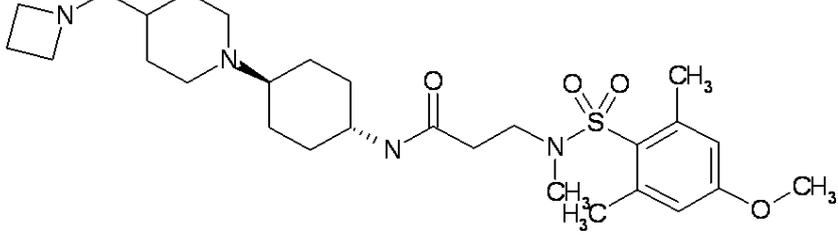
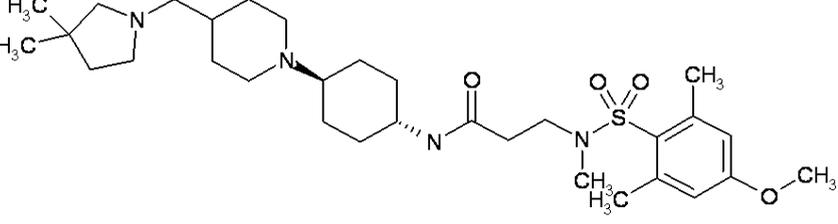
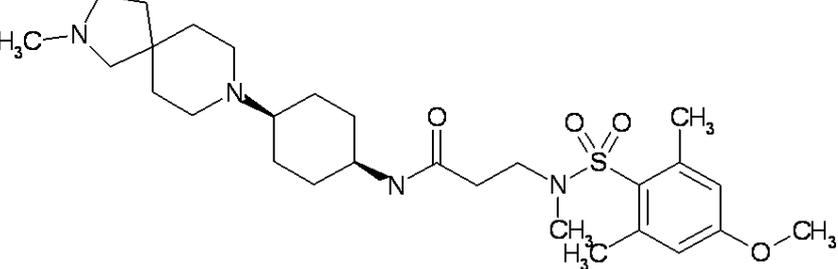
(251)	
(252)	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 
(253)	
(254)	
(255)	

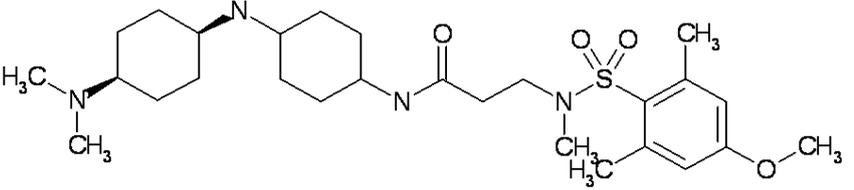
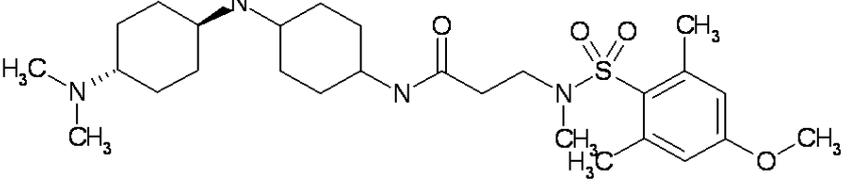
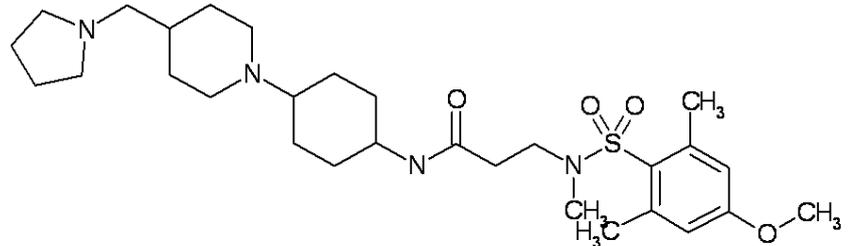
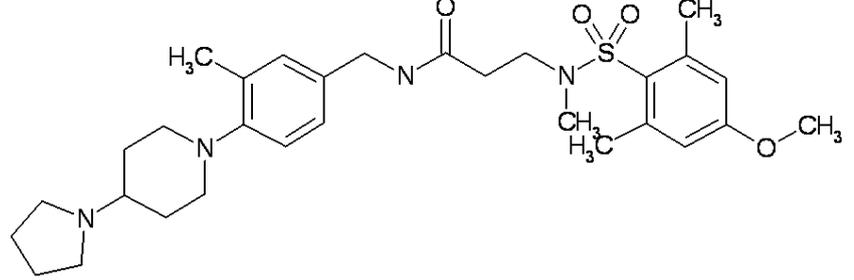
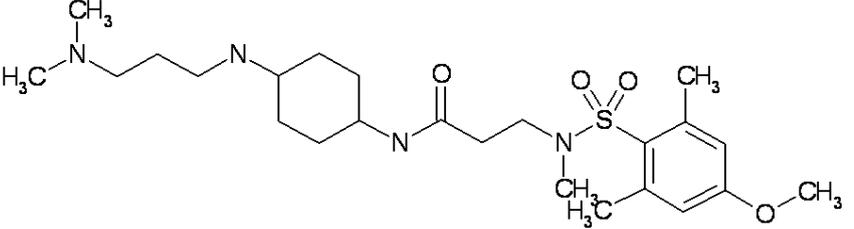
10

20

30

(256)		
(257)		10
(258)	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	20
(259)		30
(260)		40

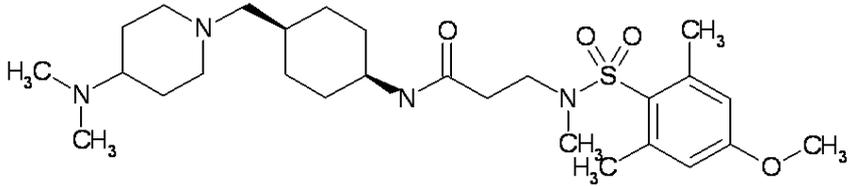
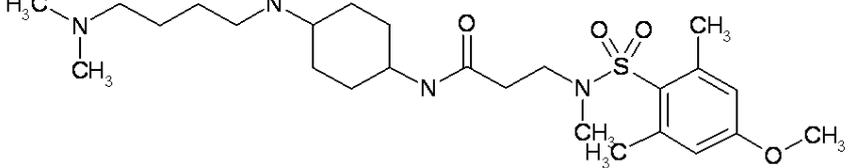
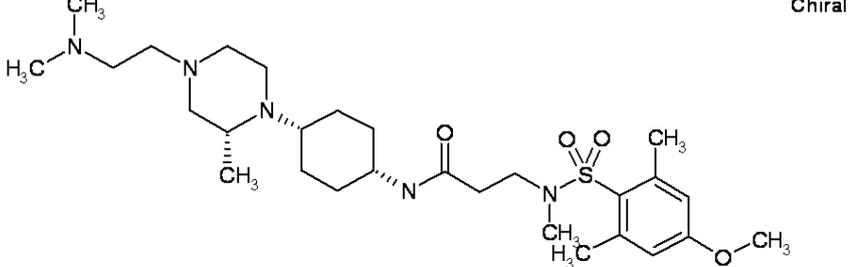
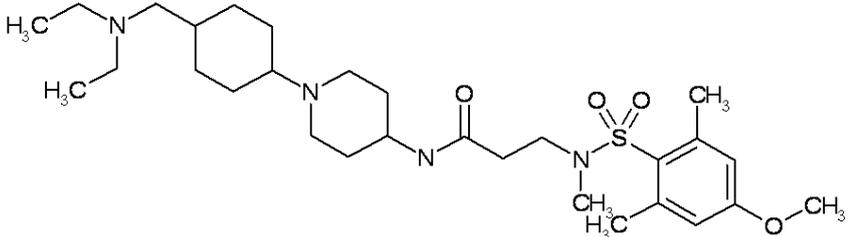
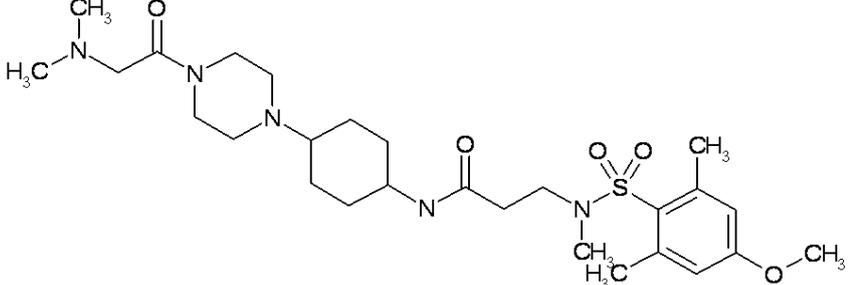
(261)		
(262)		10
(263)		20
(264)		
(265)		30

(266)	
(267)	
(268)	
(269)	
(270)	

10

20

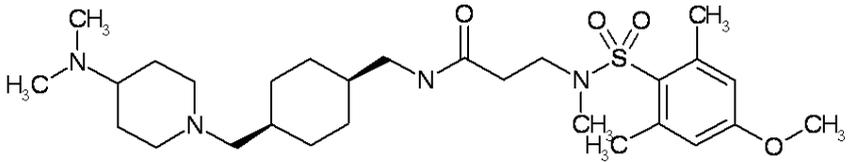
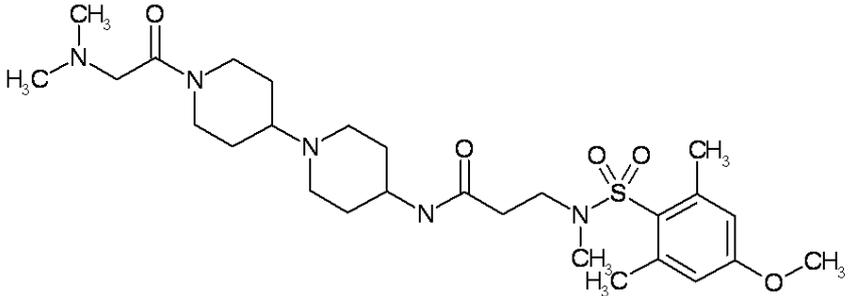
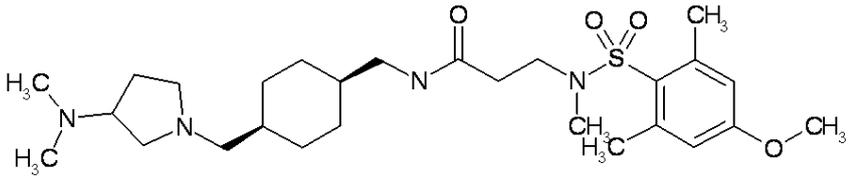
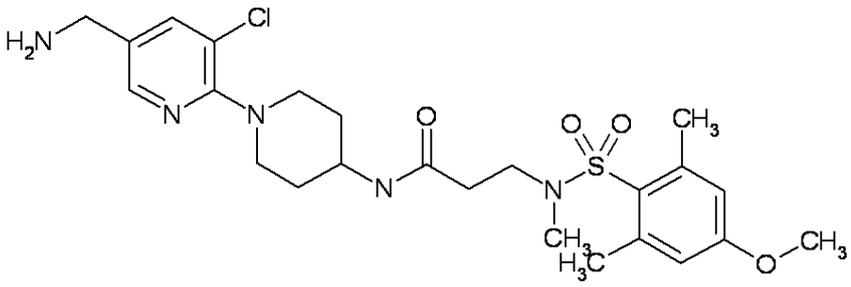
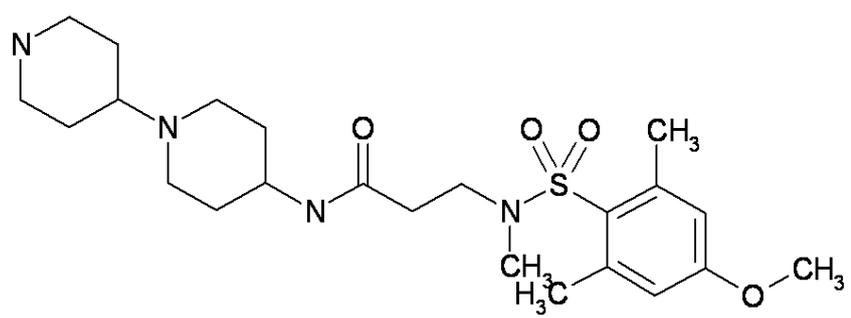
30

(271)	
(272)	
(273)	<p style="text-align: right;"><b>Chiral</b></p> 
(274)	
(275)	

10

20

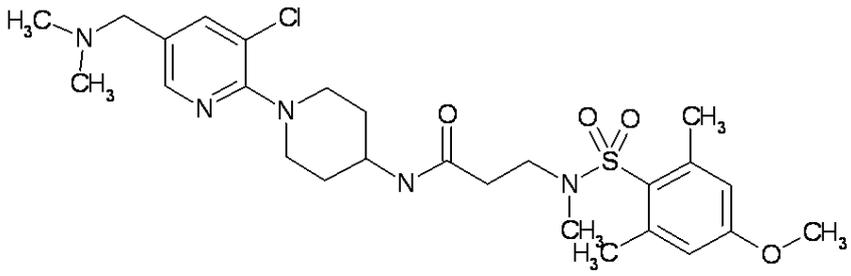
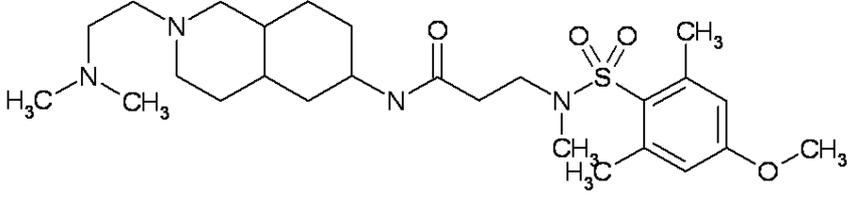
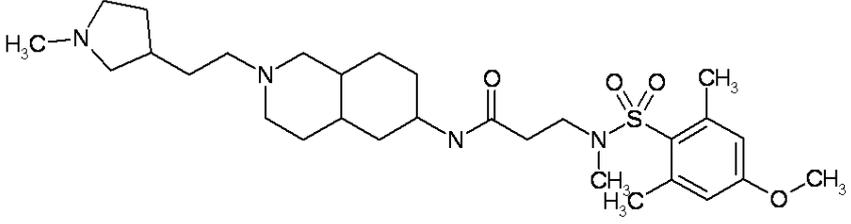
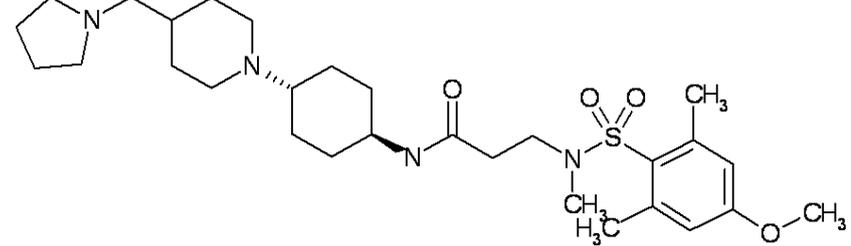
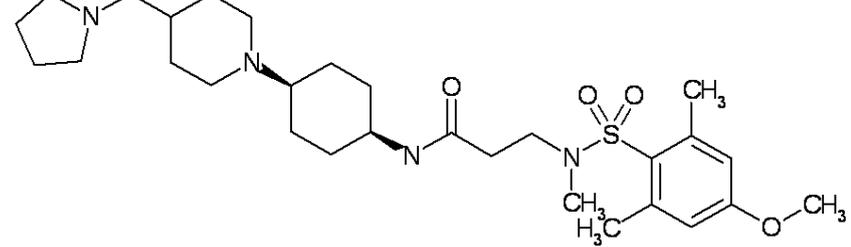
30

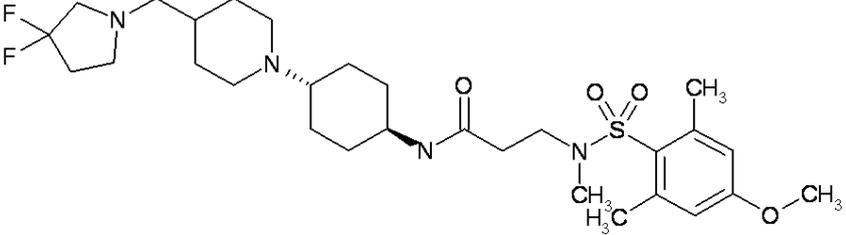
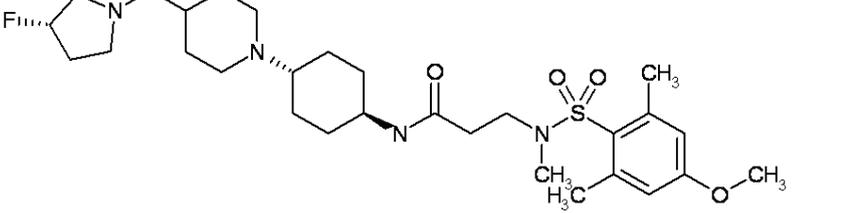
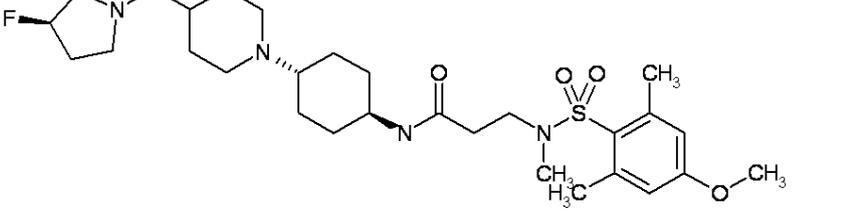
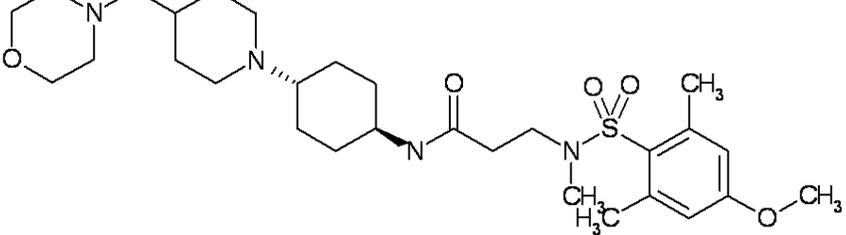
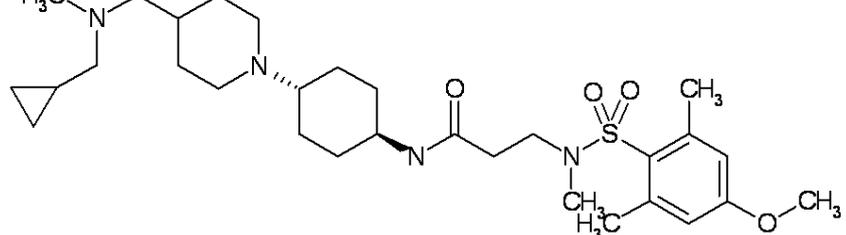
(276)	
(277)	
(278)	
(279)	
(280)	

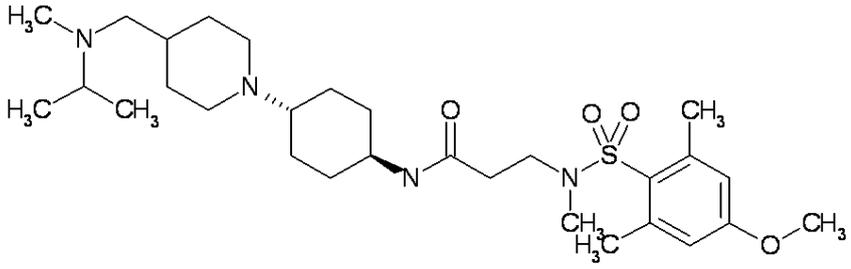
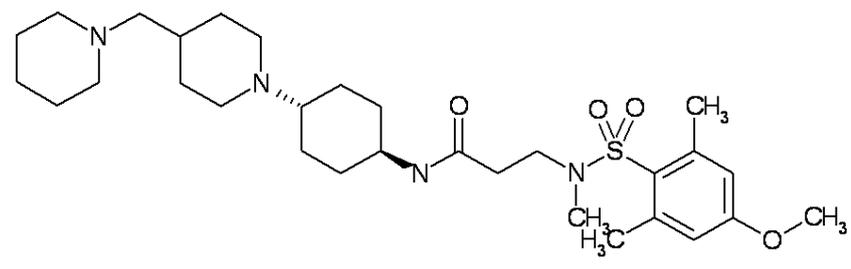
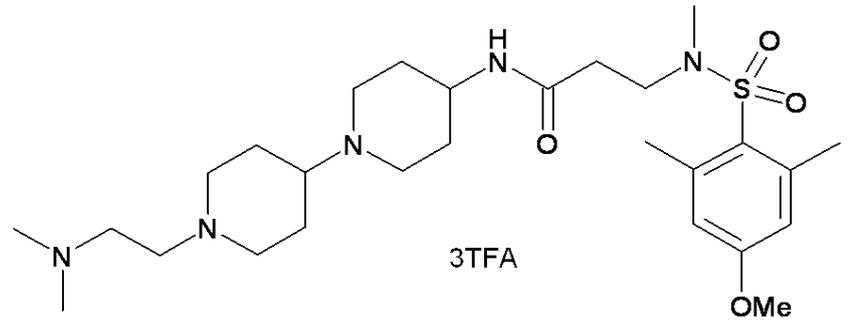
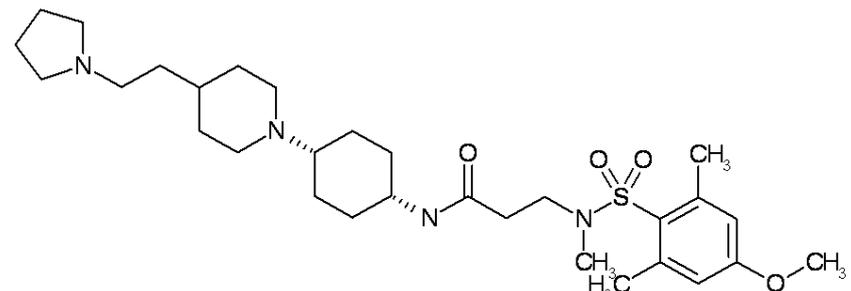
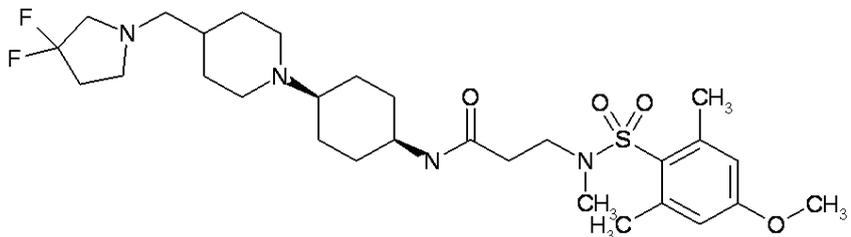
10

20

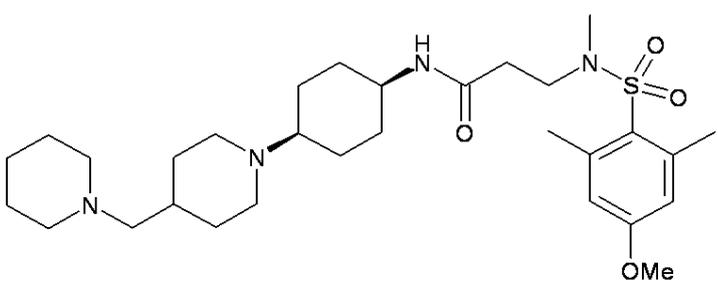
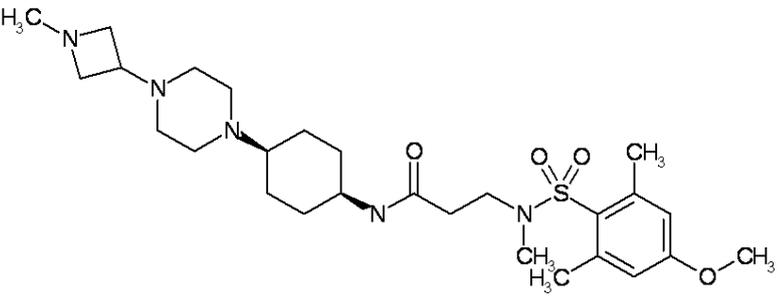
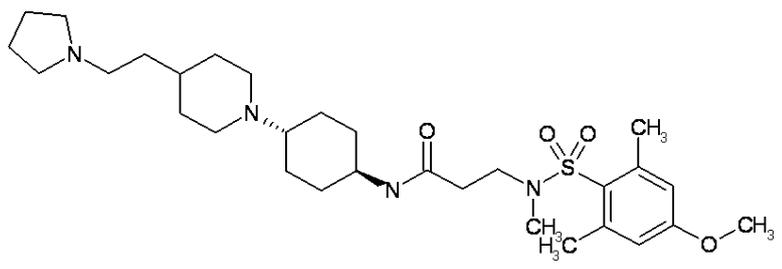
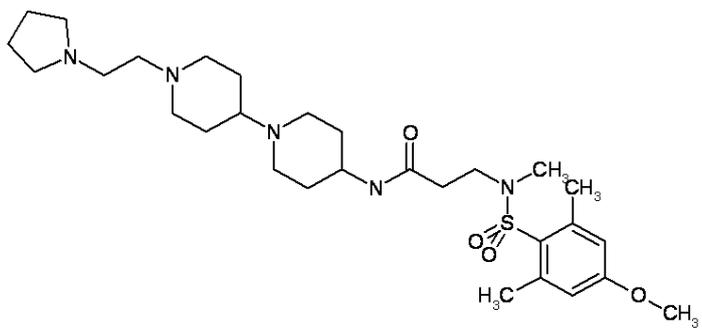
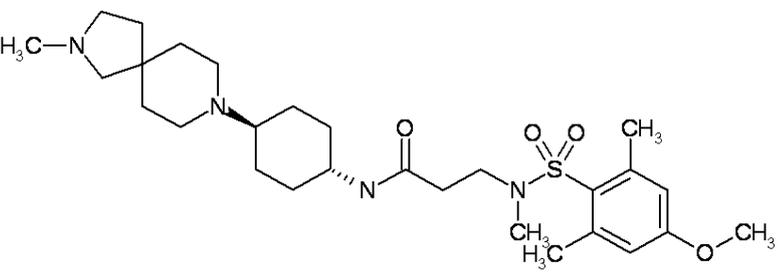
30

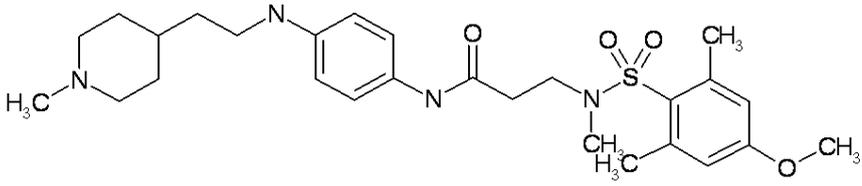
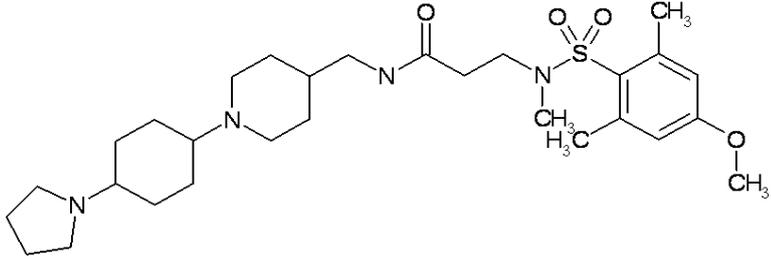
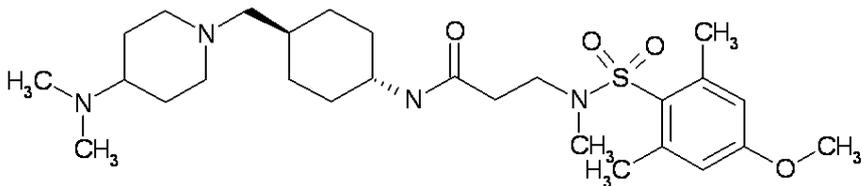
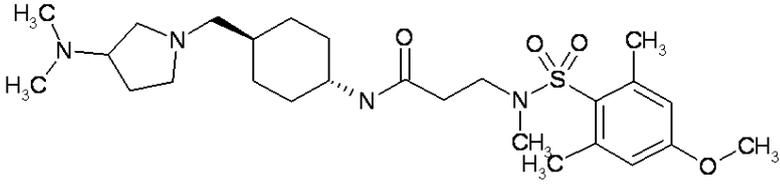
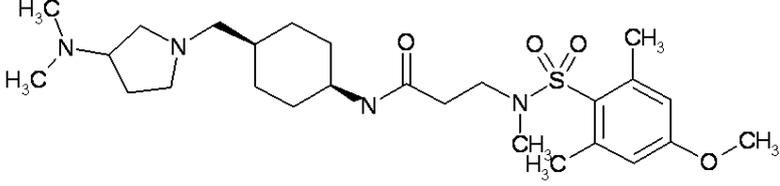
(281)		
(282)		10
(283)		20
(284)		30
(285)		30

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

(291)		
(292)		10
(293)		20
(294)		30
(295)		40

(296)	<p>Chiral</p>
(297)	<p>Chiral</p>
(298)	<p>20</p>
(299)	<p>30</p>
(300)	<p>30</p>

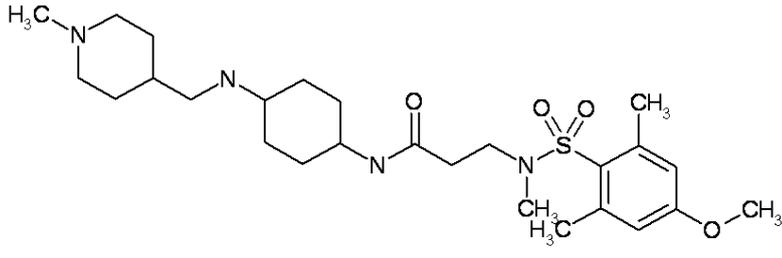
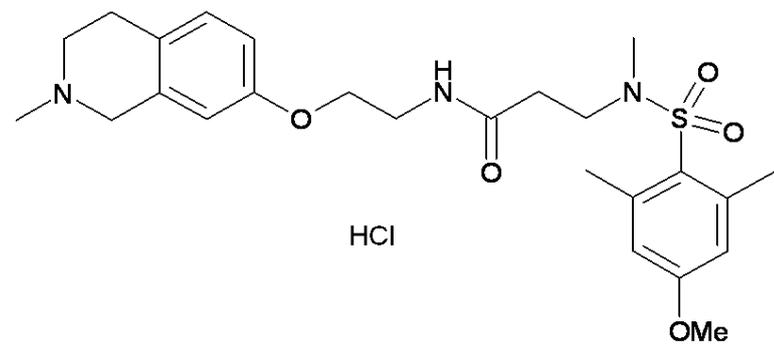
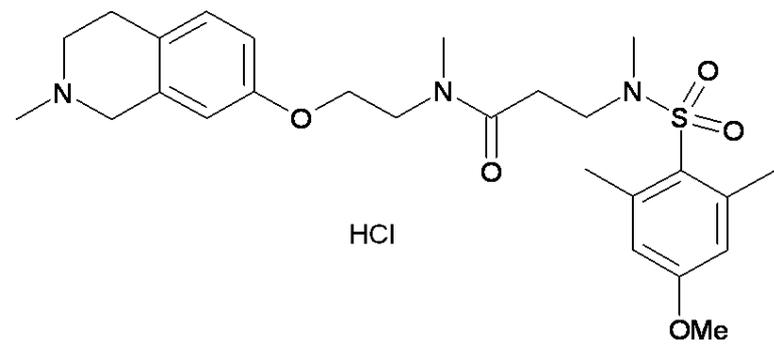
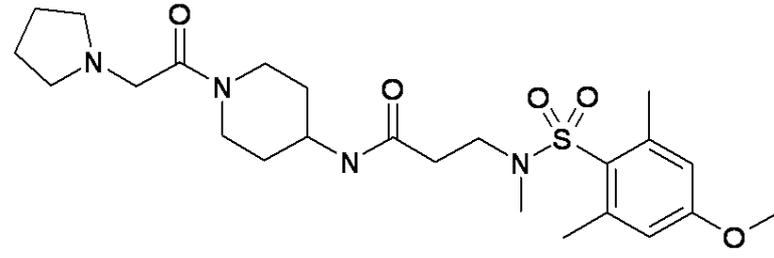
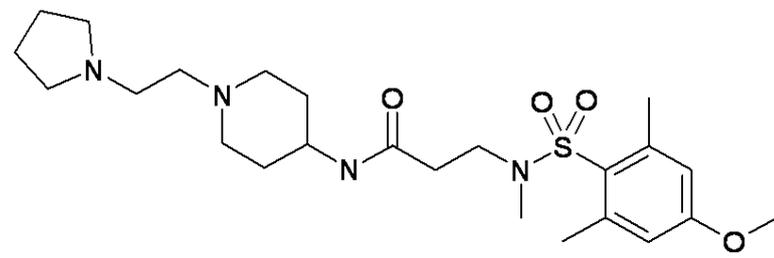
(301)		
(302)		10
(303)		20
(304)		30
(305)		40

(306)	
(307)	
(308)	
(309)	
(310)	

10

20

30

(311)	
(312)	 <p>HCl</p>
(313)	 <p>HCl</p>
(314)	
(315)	

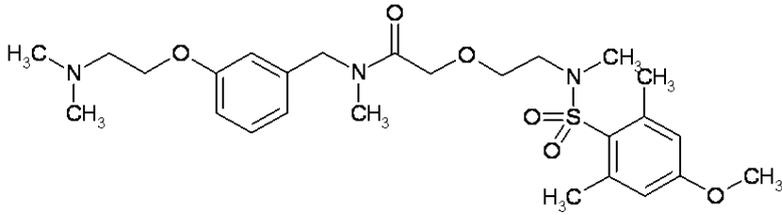
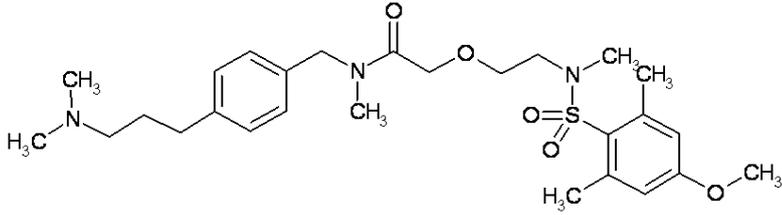
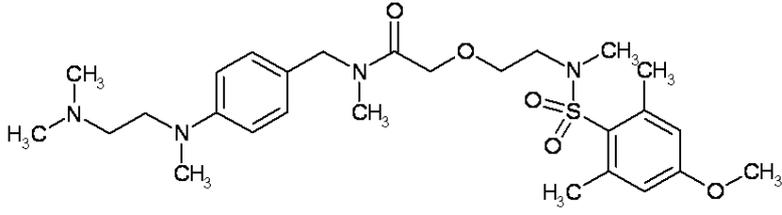
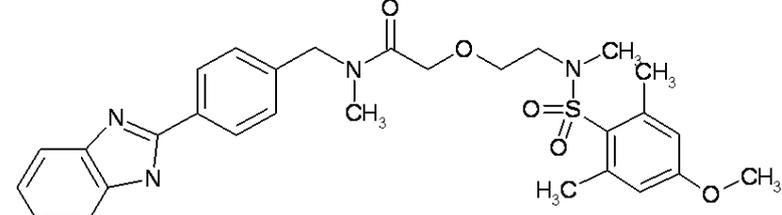
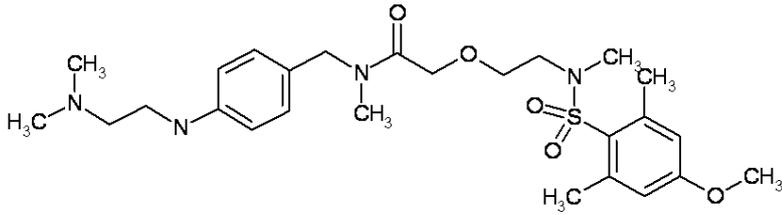
10

20

30

40

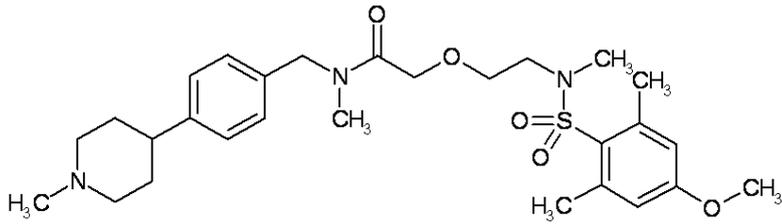
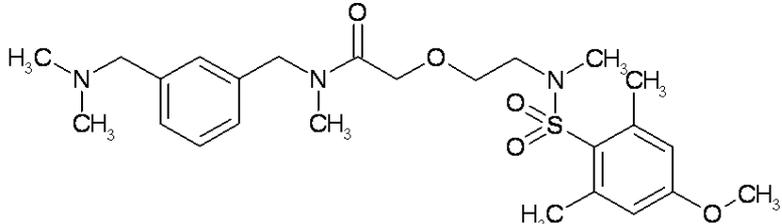
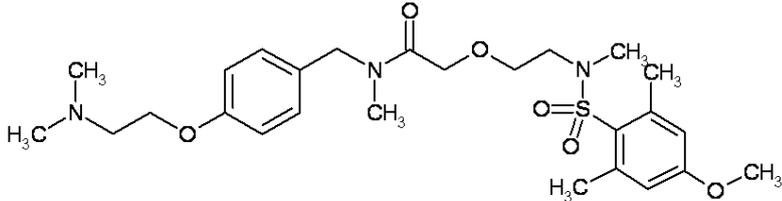
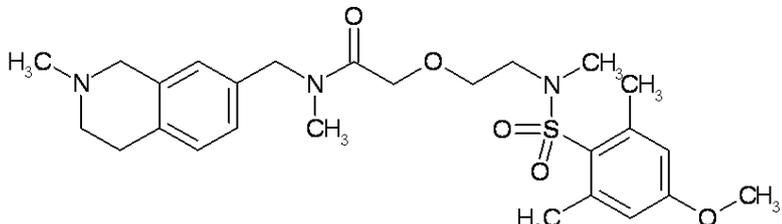
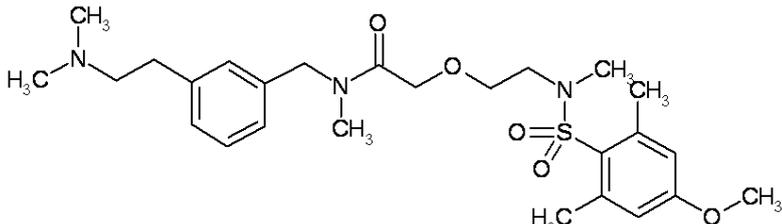
(316)		
(317)		10
(318)		20
(319)		
(320)		30

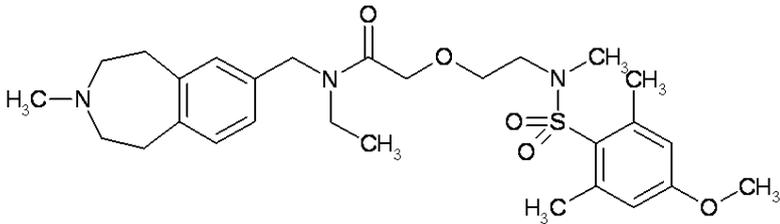
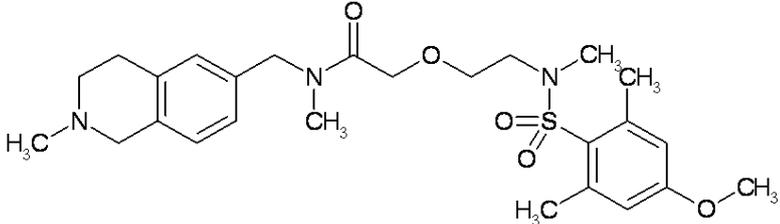
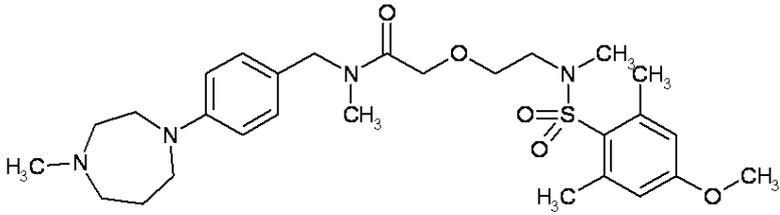
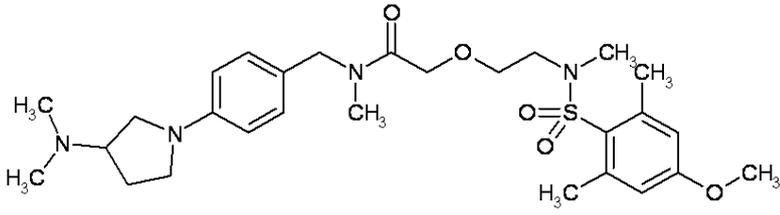
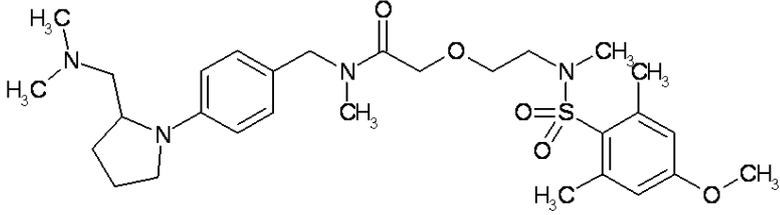
(321)	
(322)	
(323)	
(324)	
(325)	

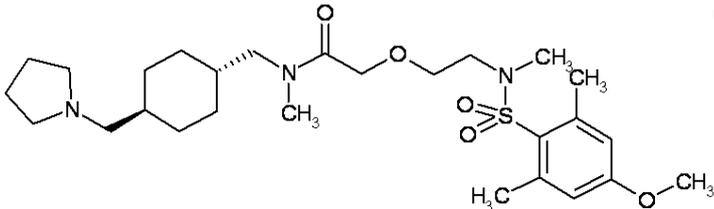
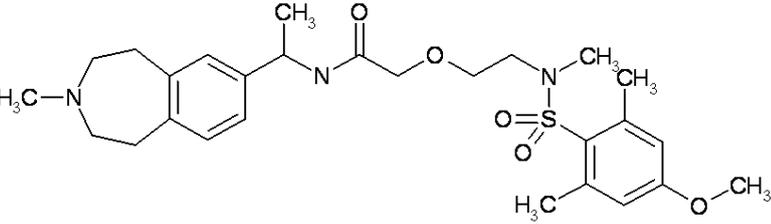
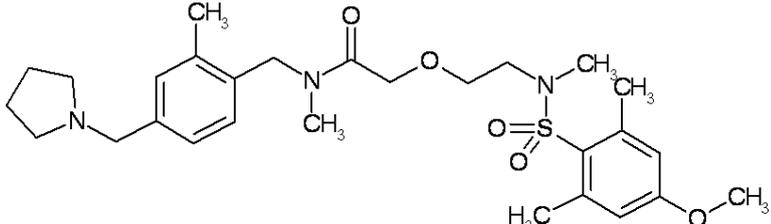
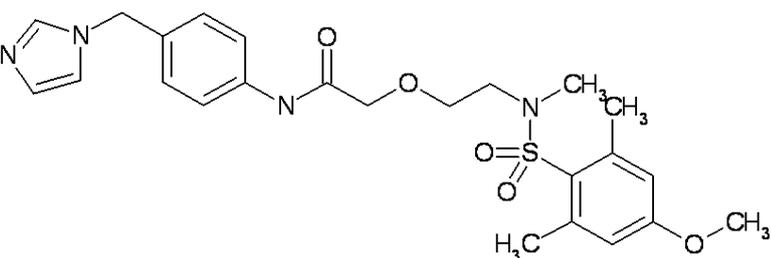
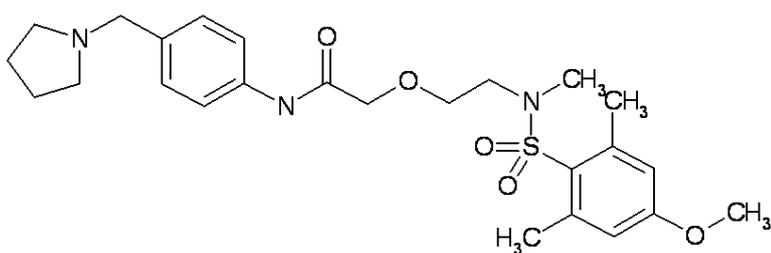
10

20

30

(326)		
(327)		10
(328)		20
(329)		30
(330)		30

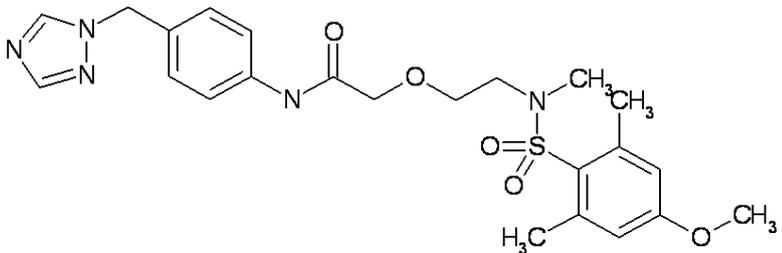
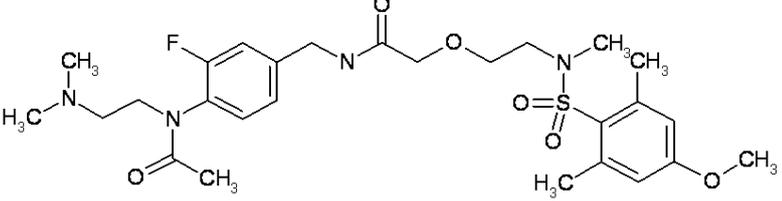
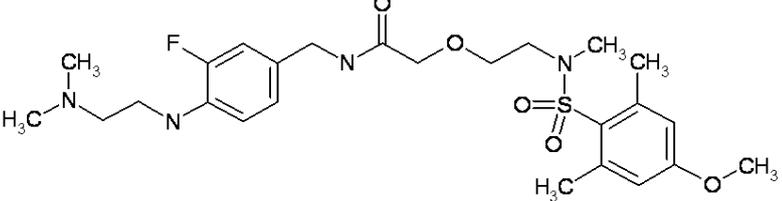
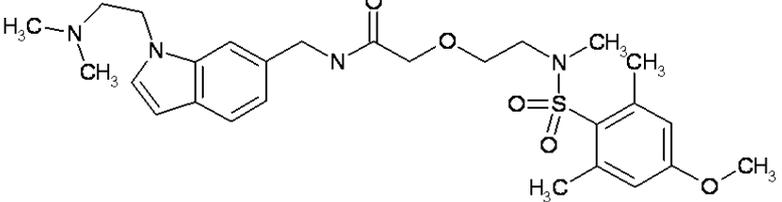
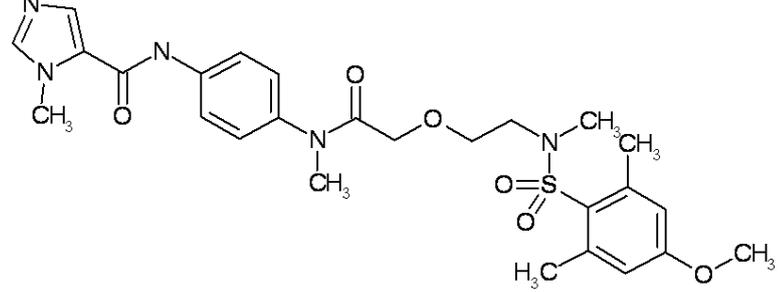
(331)		
(332)		10
(333)		20
(334)		30
(335)		30

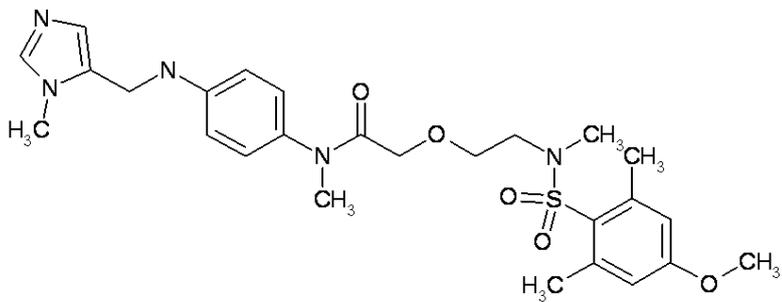
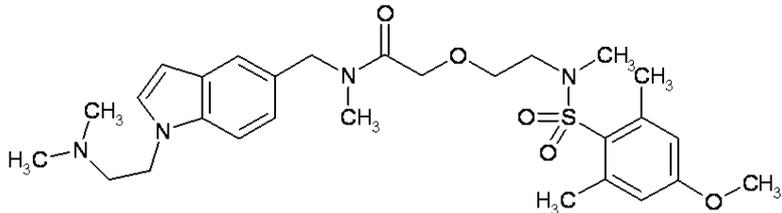
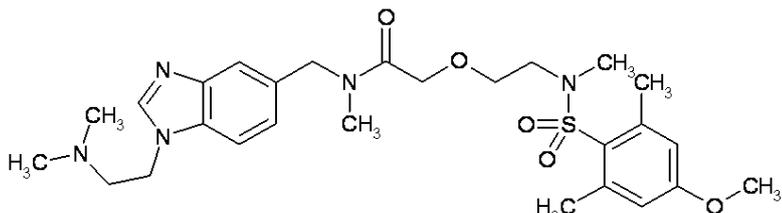
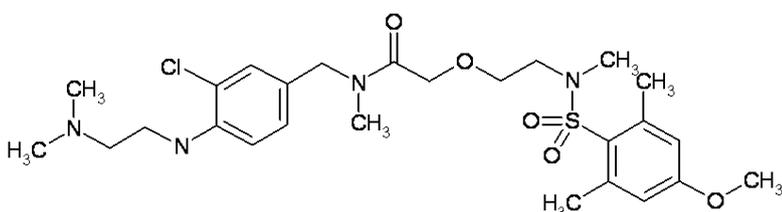
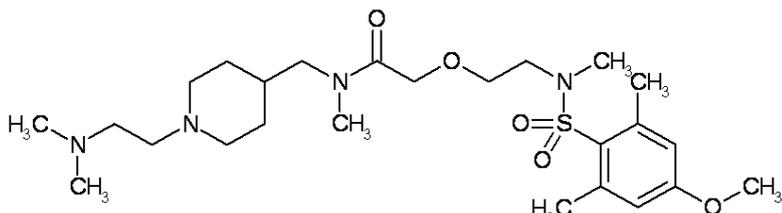
(336)	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 
(337)	
(338)	
(339)	
(340)	

10

20

30

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

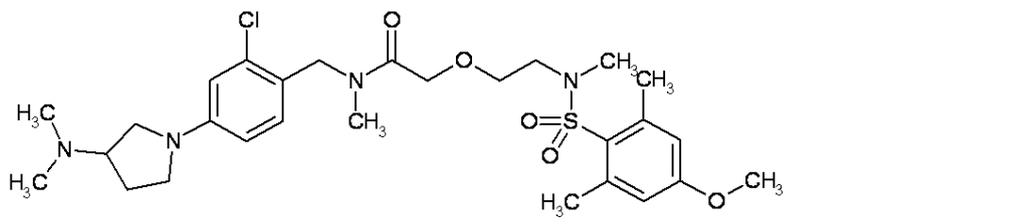
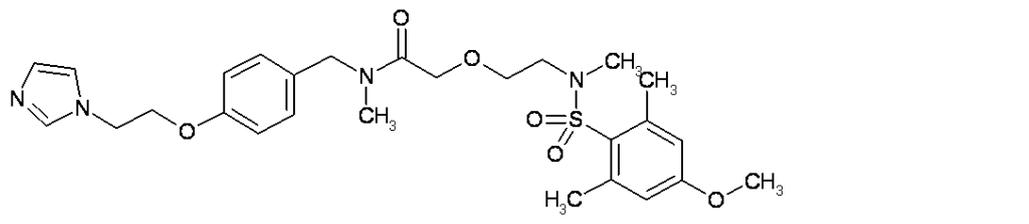
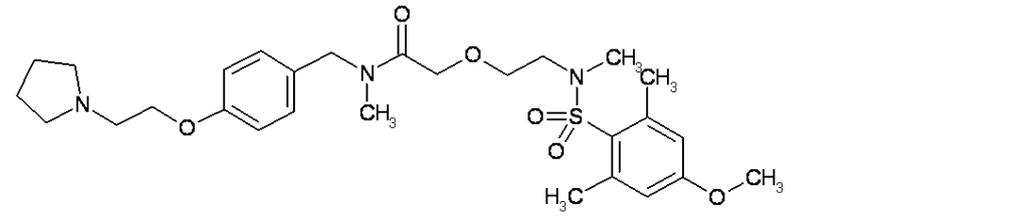
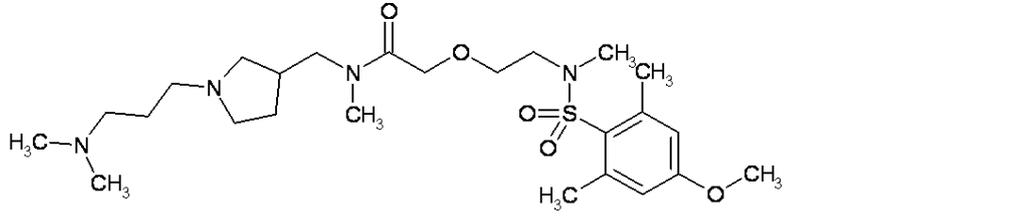
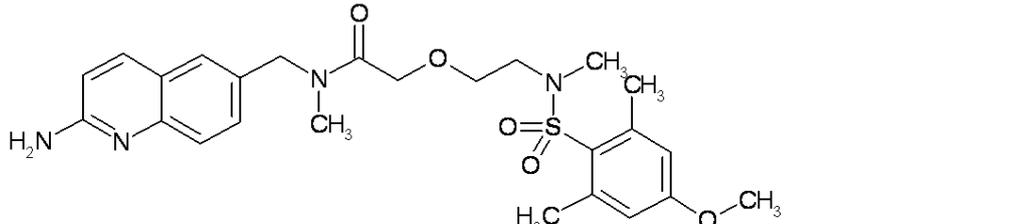
(346)		
(347)		10
(348)		20
(349)		30
(350)		30

(351)	<chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C)C=C1C(=O)OCCN(C)C1=CC=C(C)C(=C1)S(=O)(=O)N(C)C</chem>
(352)	<chem>CN(C)CCOC1=CC=C(Cl)C=C1C(=O)OCCN(C)C1=CC=C(C)C(=C1)S(=O)(=O)N(C)C</chem>
(353)	<chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C2=CN3CCN(C2)CC3)C=C1C(=O)OCCN(C)C1=CC=C(C)C(=C1)S(=O)(=O)N(C)C</chem>
(354)	<chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C)C(N(C)C)=C1C(=O)OCCN(C)C1=CC=C(C)C(=C1)S(=O)(=O)N(C)C</chem>
(355)	<chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C)C=C1C(=O)OCCN(C)C1=CC=C(C)C(=C1)S(=O)(=O)N(C)C</chem>

10

20

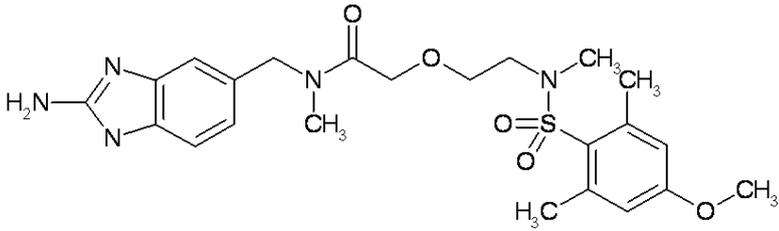
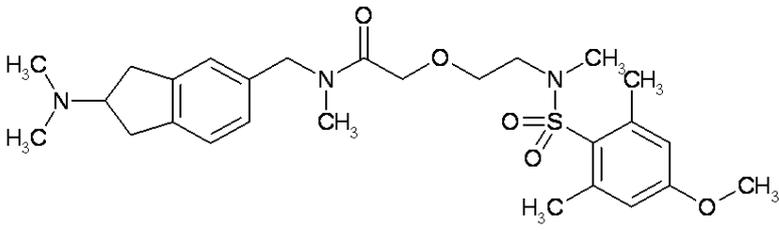
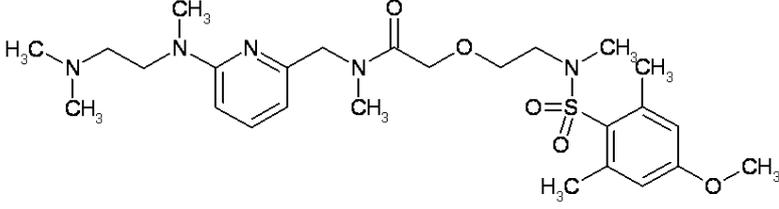
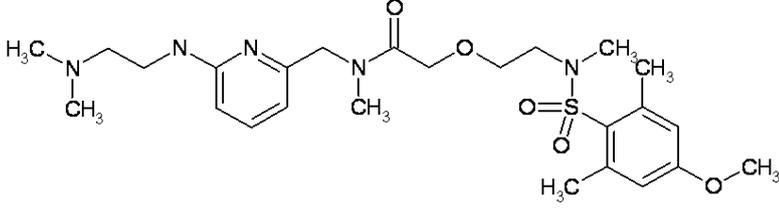
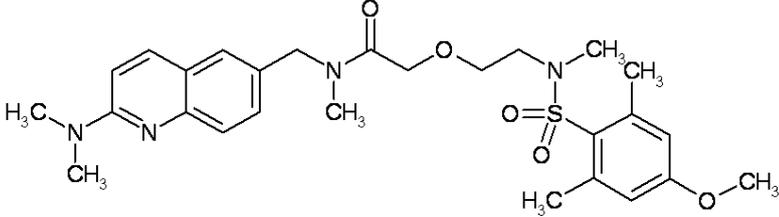
30

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

10

20

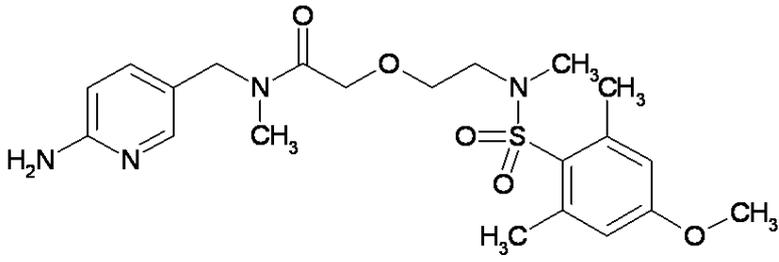
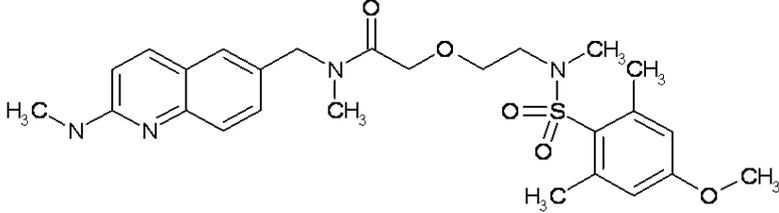
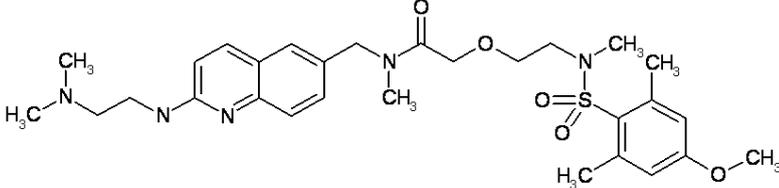
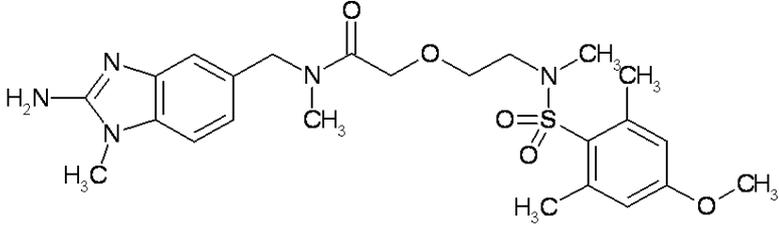
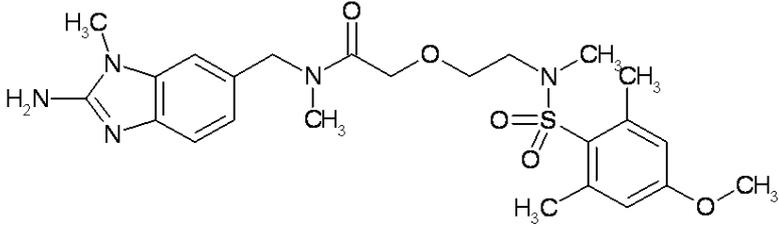
30

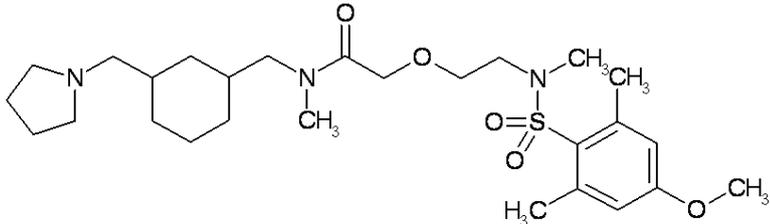
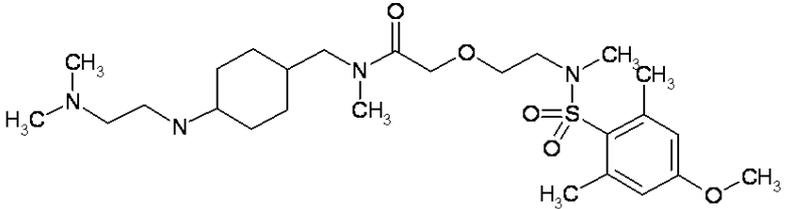
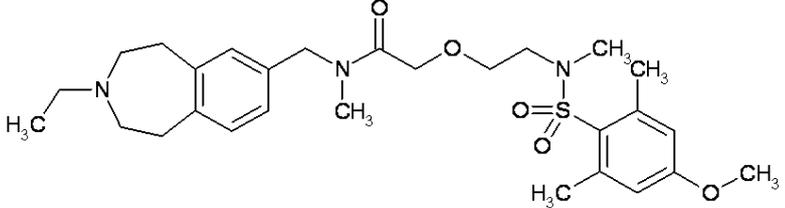
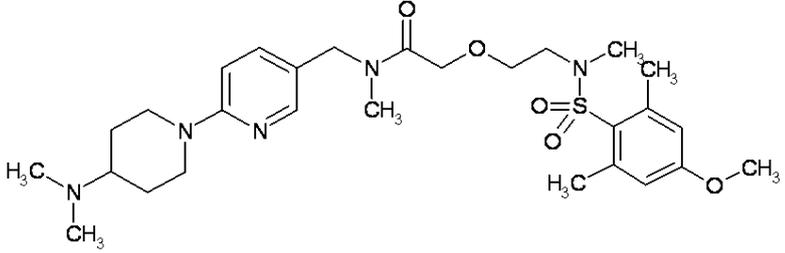
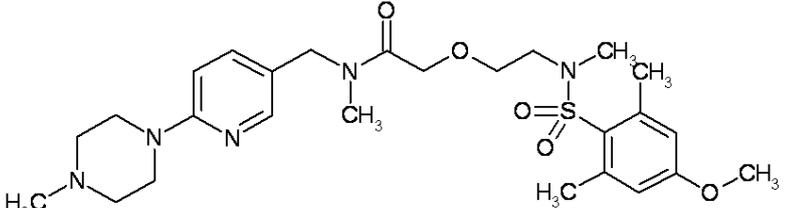
(361)	
(362)	
(363)	
(364)	
(365)	

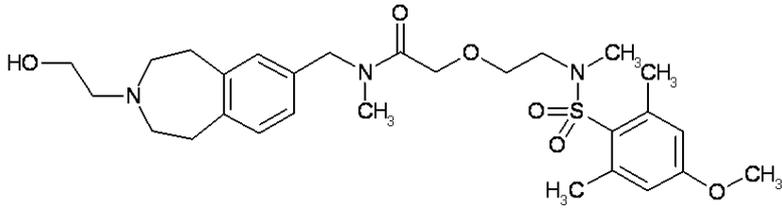
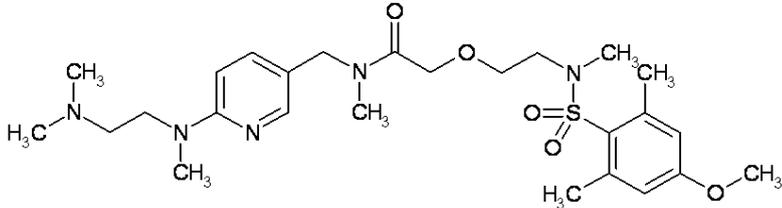
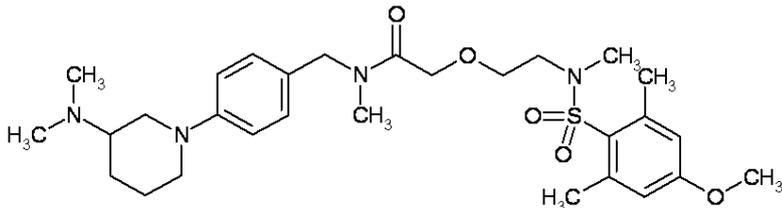
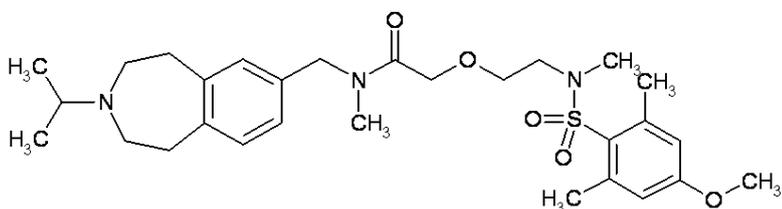
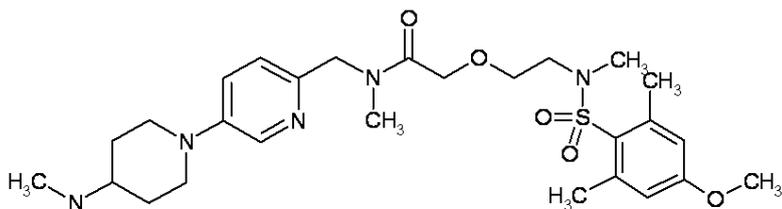
10

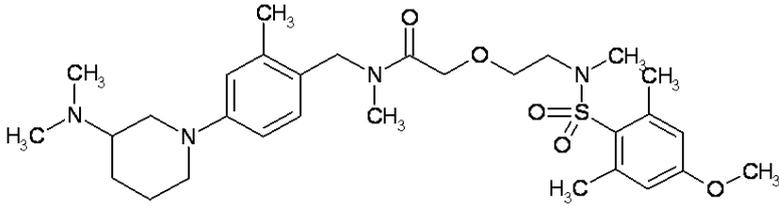
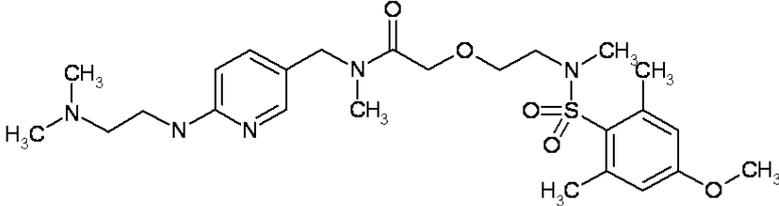
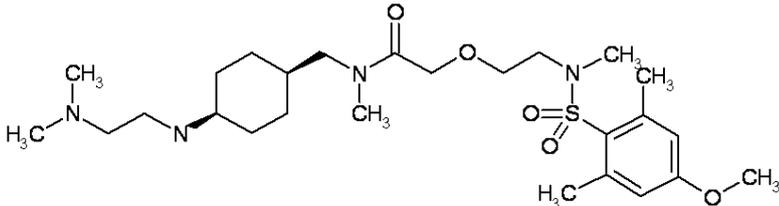
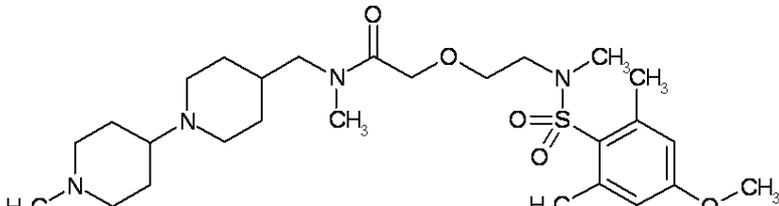
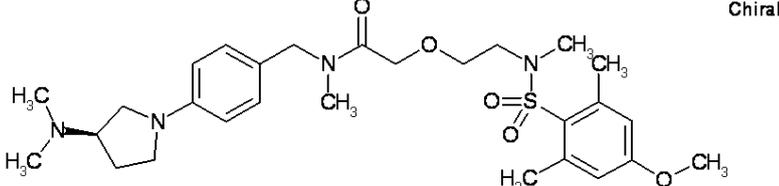
20

30

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

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

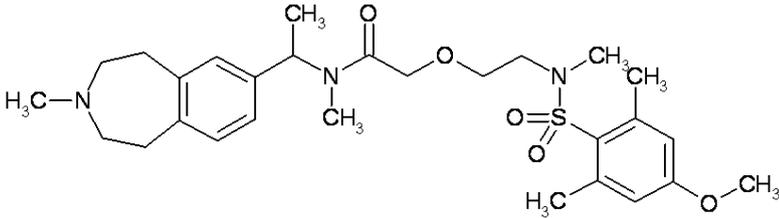
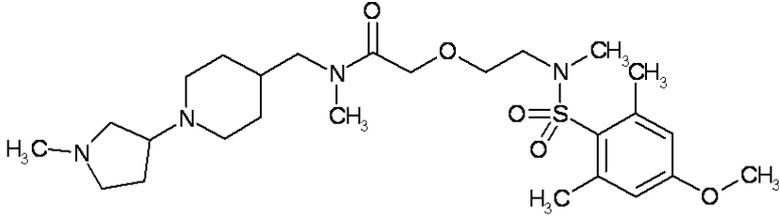
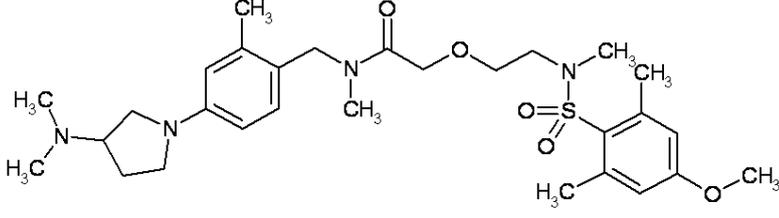
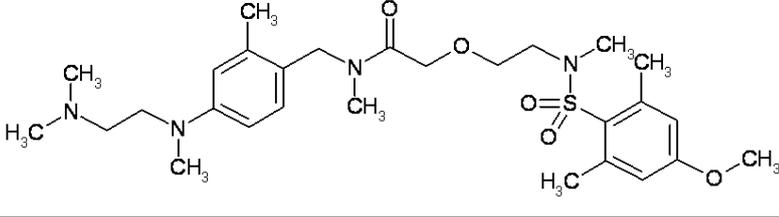
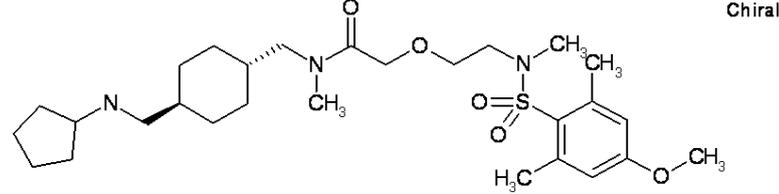
(376)		
(377)		10
(378)		20
(379)		30
(380)		30

(381)	
(382)	
(383)	
(384)	
(385)	

10

20

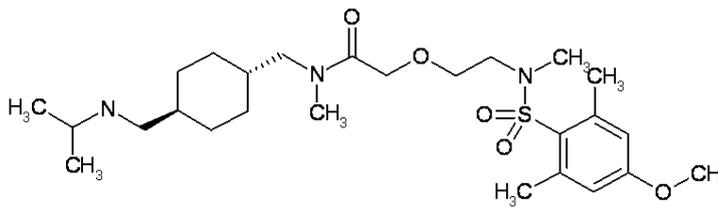
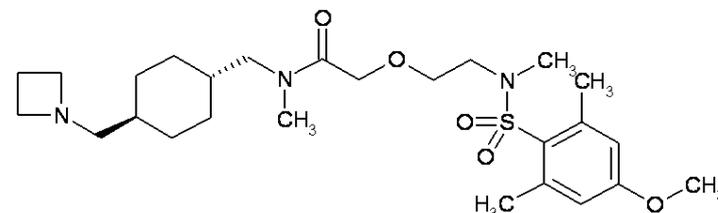
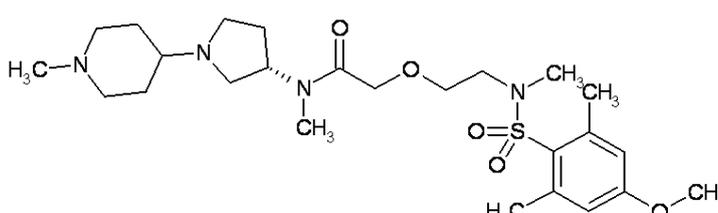
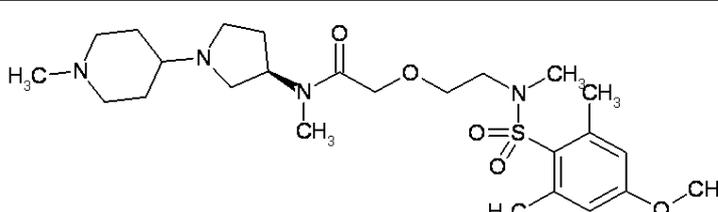
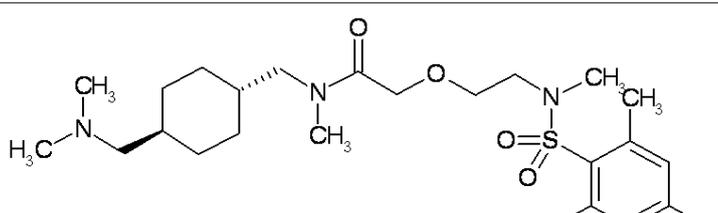
30

(386)	
(387)	
(388)	
(389)	
(390)	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>

10

20

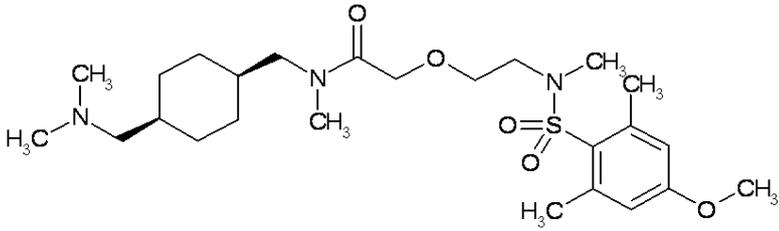
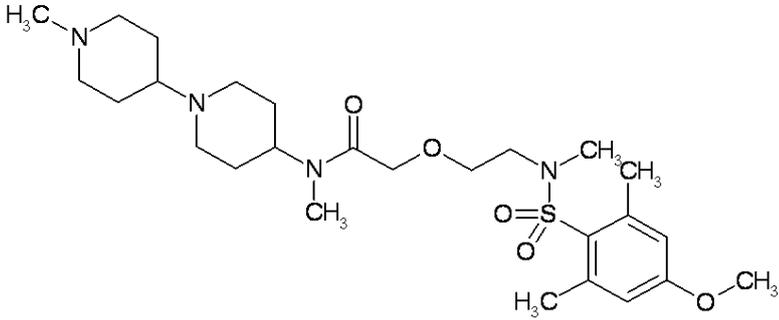
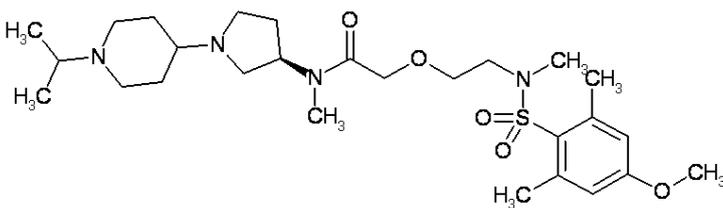
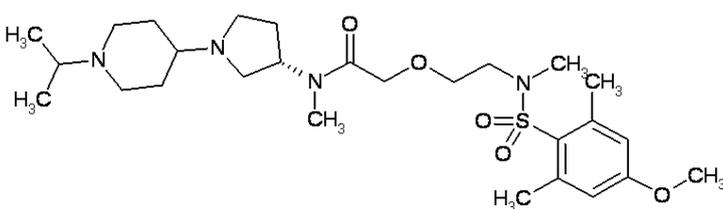
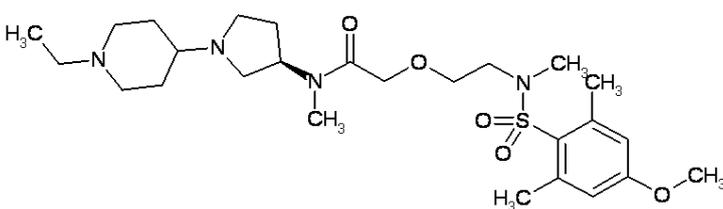
30

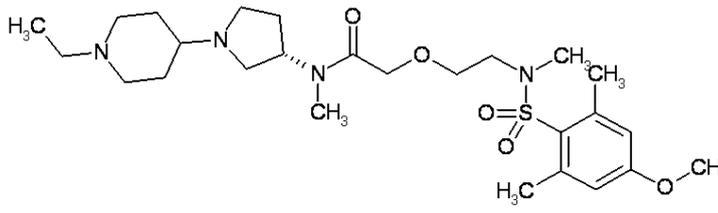
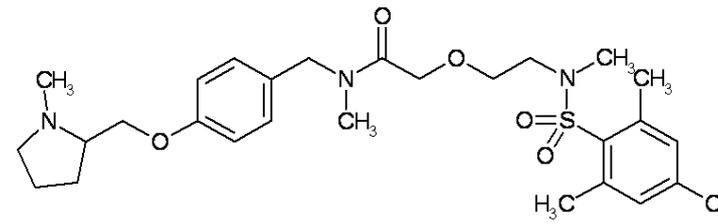
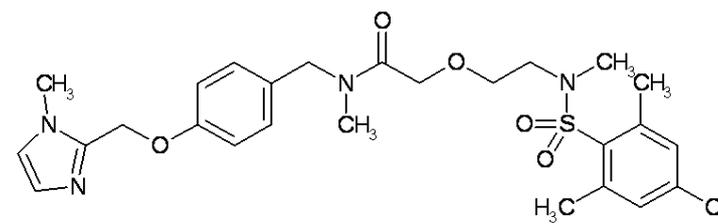
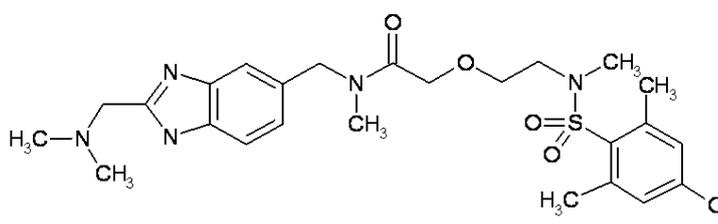
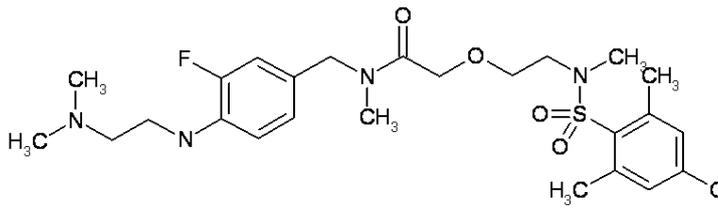
(391)	 <p>Chiral</p>
(392)	 <p>Chiral</p>
(393)	 <p>Chiral</p>
(394)	 <p>Chiral</p>
(395)	 <p>Chiral</p>

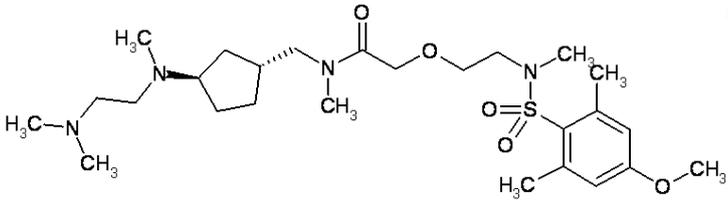
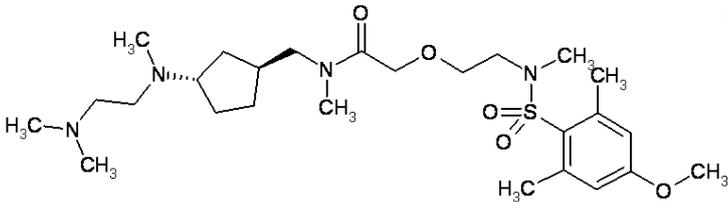
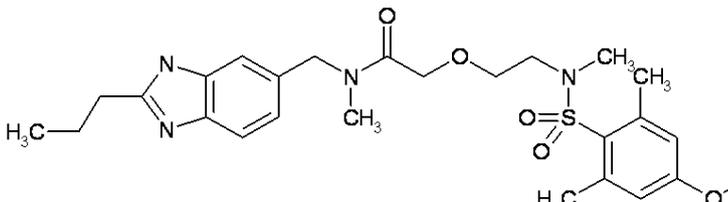
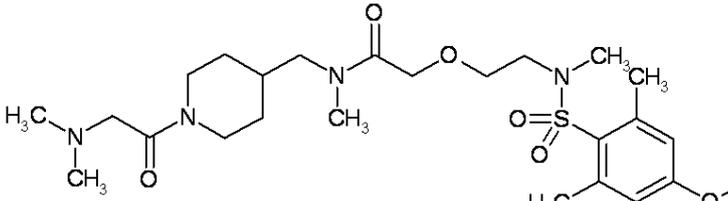
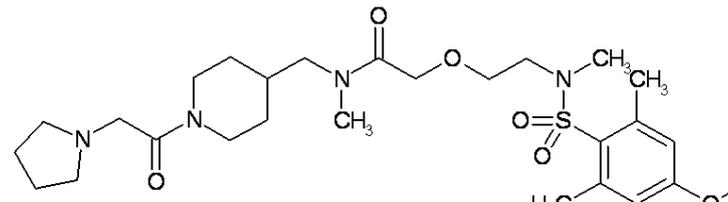
10

20

30

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

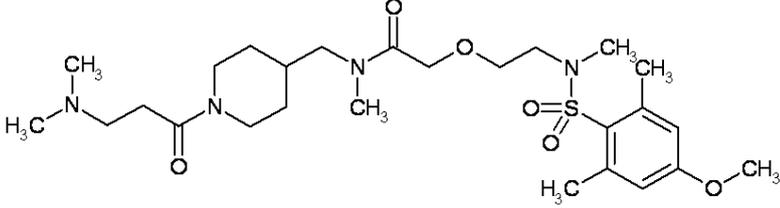
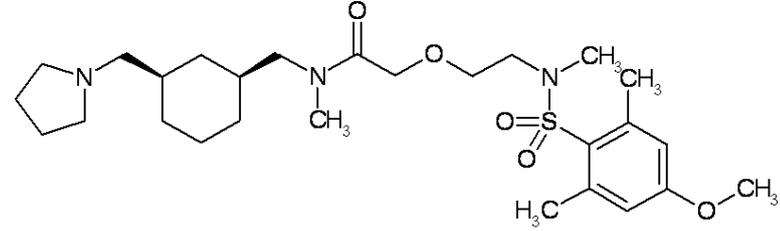
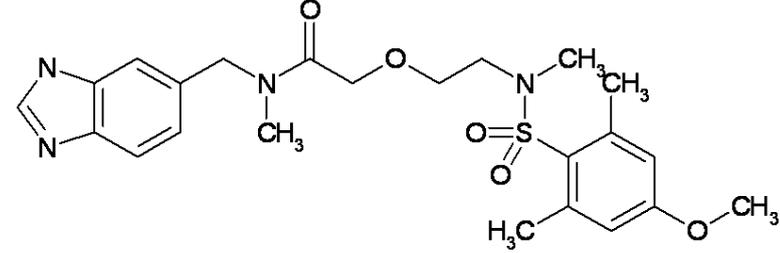
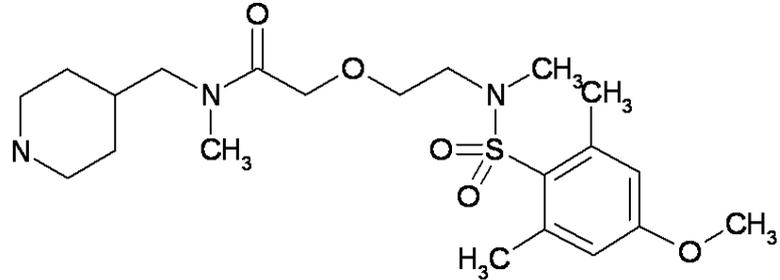
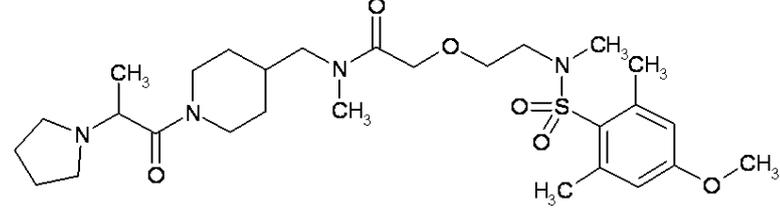
(401)	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 	
(402)		10
(403)		20
(404)		30
(405)		30

(406)	 <p>Chiral</p>
(407)	 <p>Chiral</p>
(408)	
(409)	
(410)	

10

20

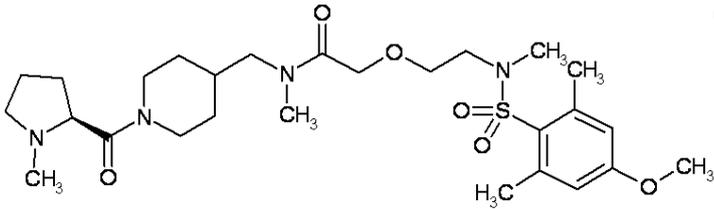
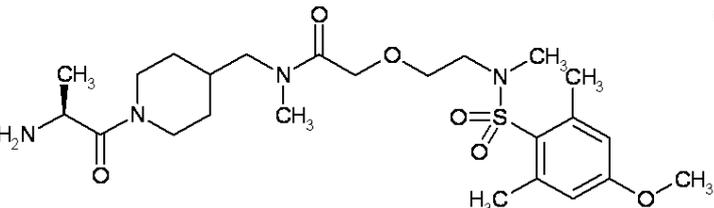
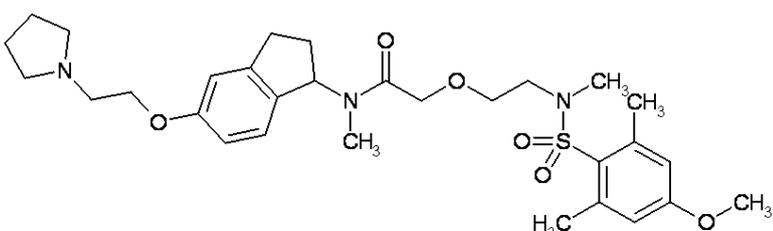
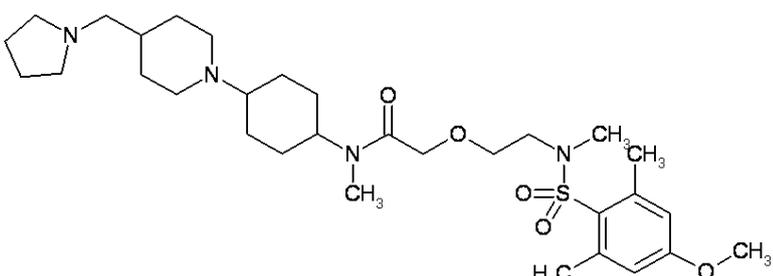
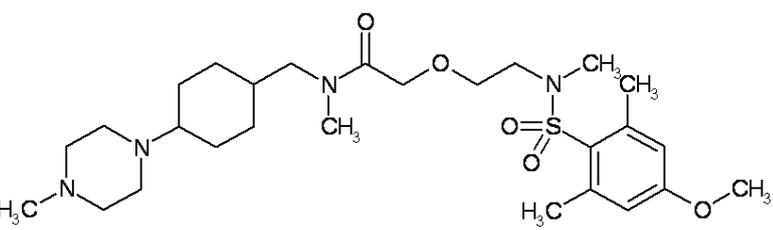
30

(411)	
(412)	
(413)	
(414)	
(415)	

10

20

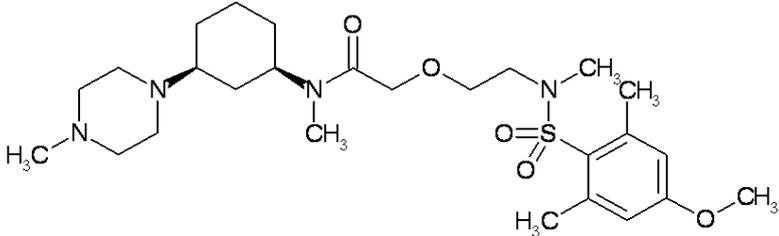
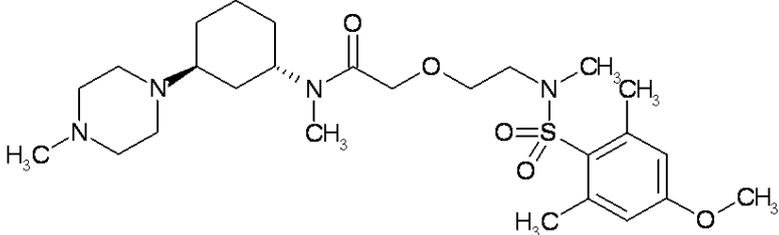
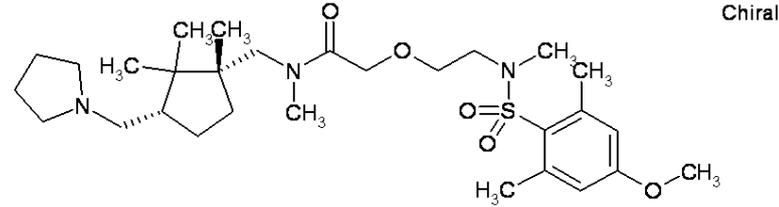
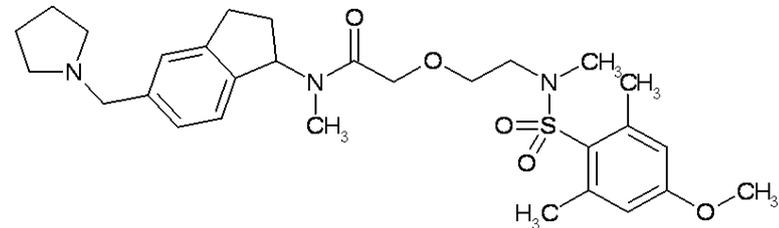
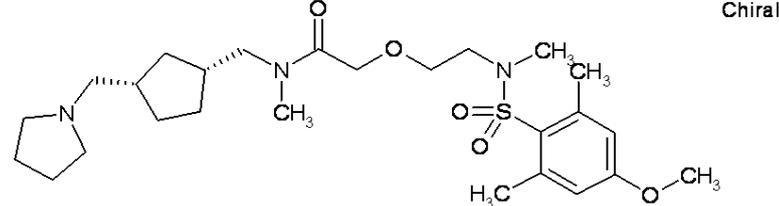
30

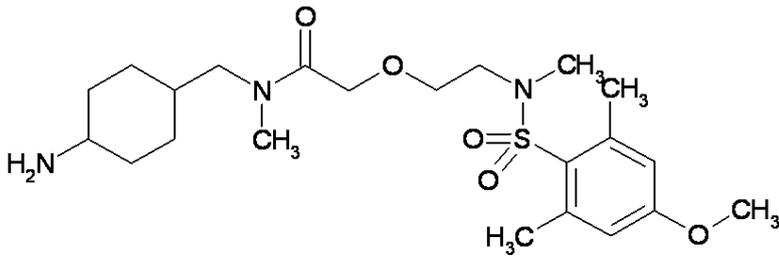
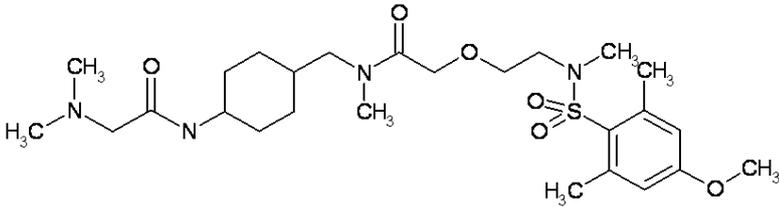
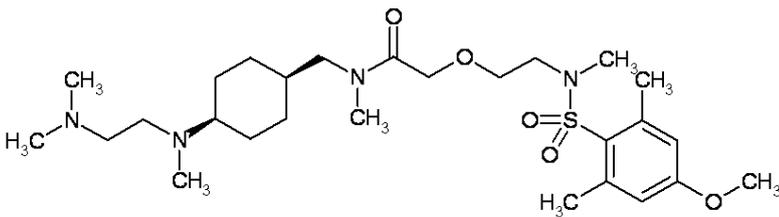
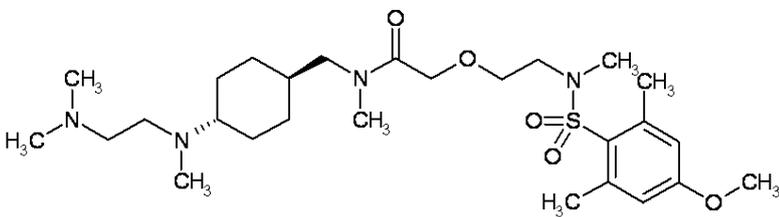
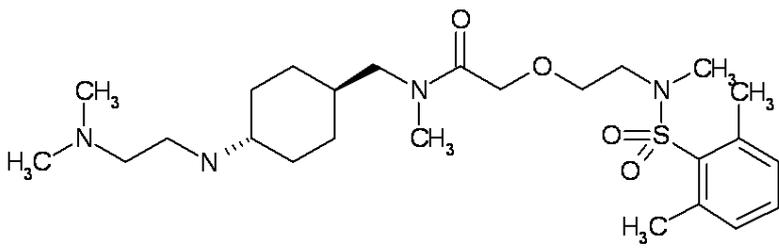
(416)	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 
(417)	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 
(418)	
(419)	
(420)	

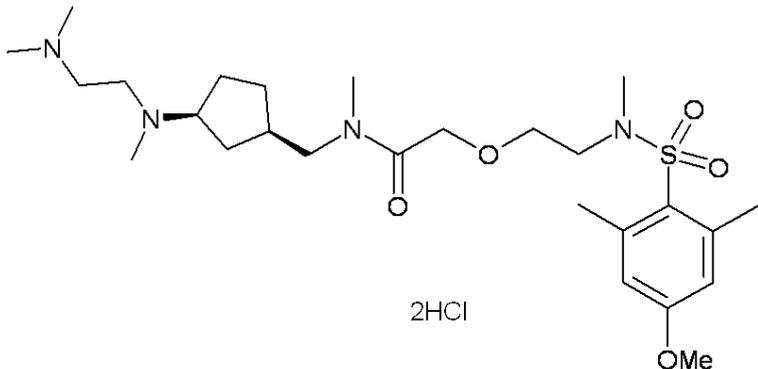
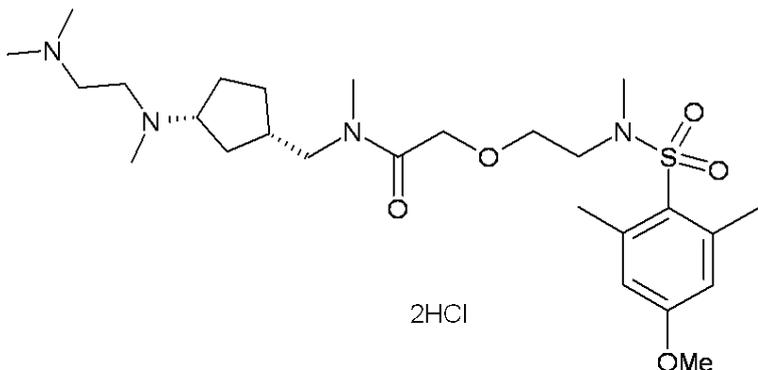
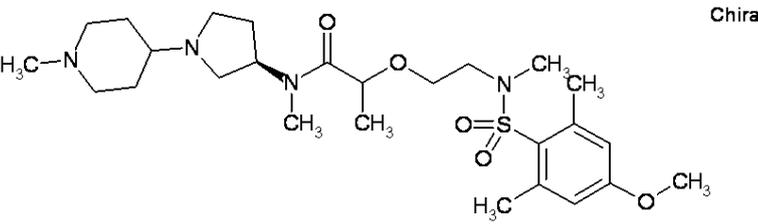
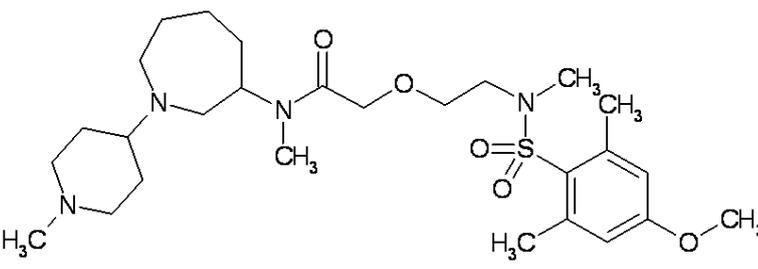
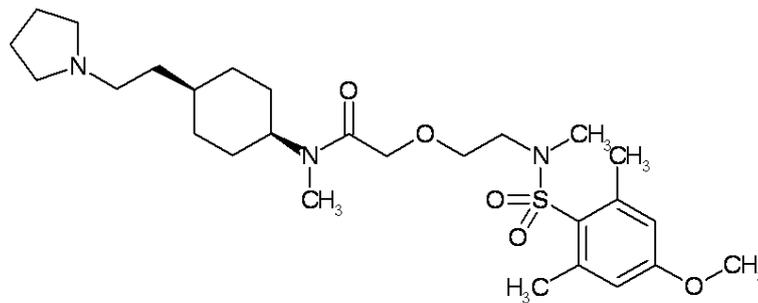
10

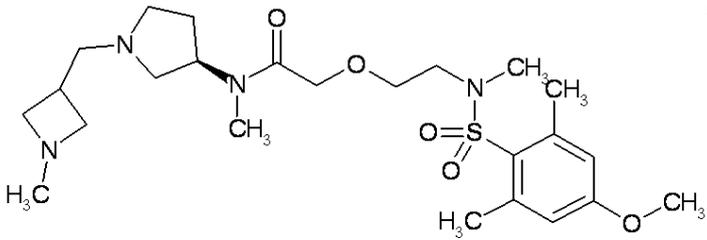
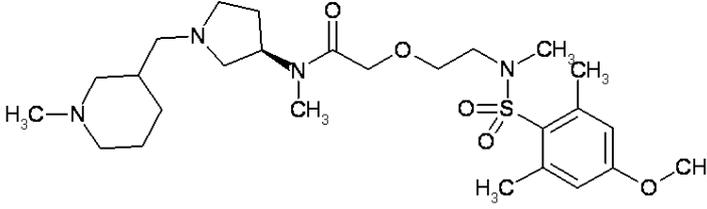
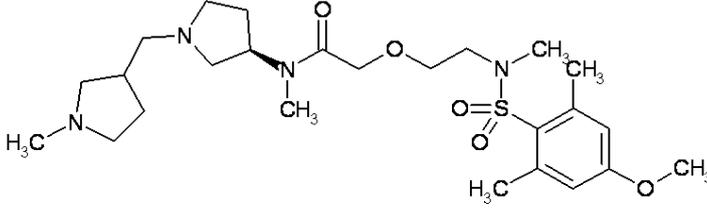
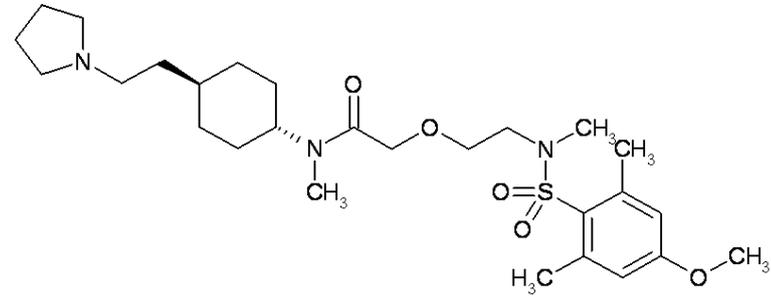
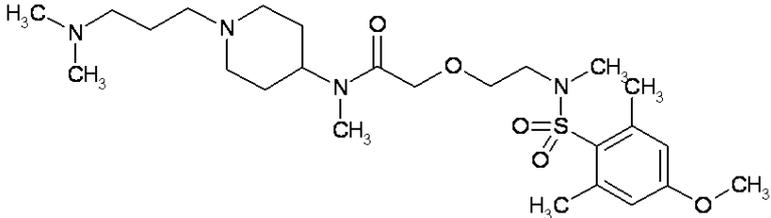
20

30

(421)		
(422)		10
(423)	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	20
(424)		
(425)	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	30

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

(431)	 <p>2HCl</p> <p>OMe</p>	10
(432)	 <p>2HCl</p> <p>OMe</p>	20
(433)	 <p>Chiral</p>	
(434)		30
(435)		40

(436)	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 
(437)	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 
(438)	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 
(439)	
(440)	

10

20

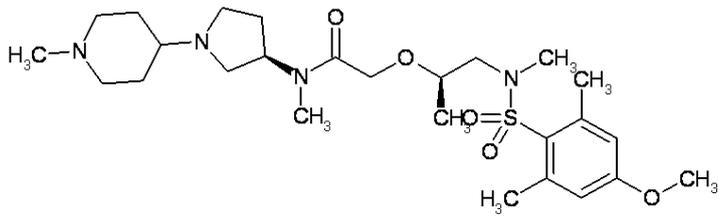
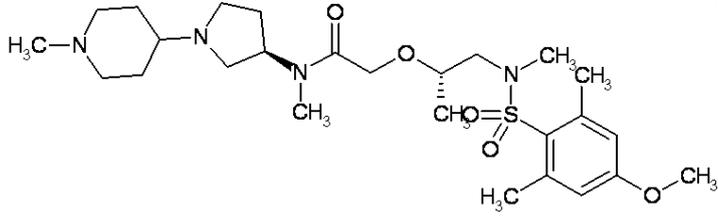
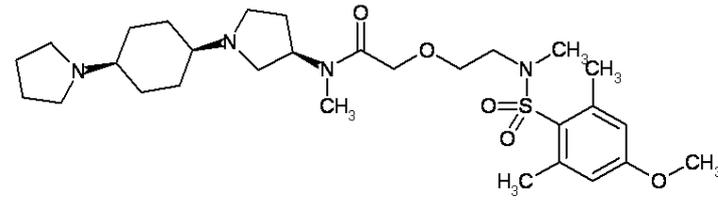
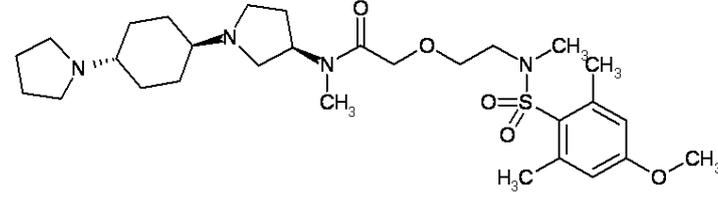
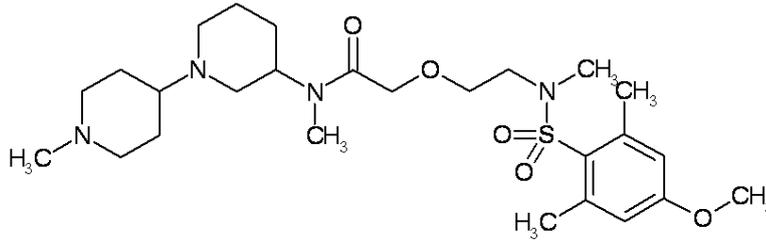
30

(441)	<p>Chiral</p>
(442)	<p>Chiral</p>
(443)	<p>Chiral</p>
(444)	<p>Chiral</p>
(445)	<p>Chiral</p>

10

20

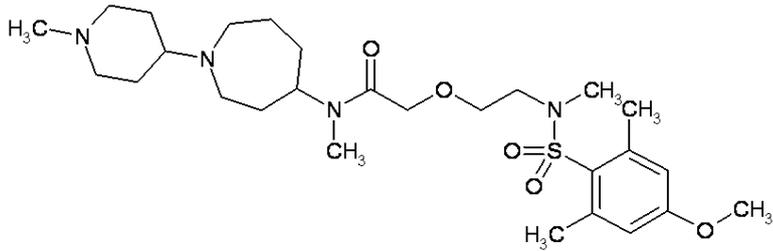
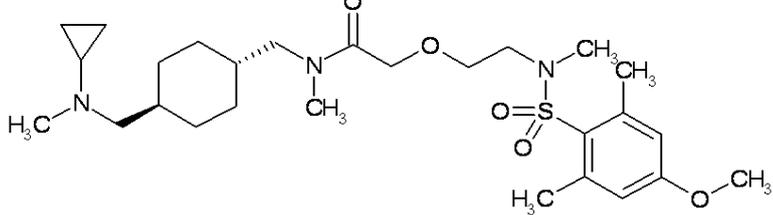
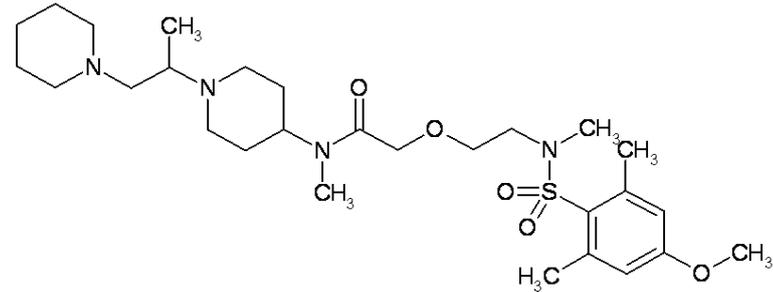
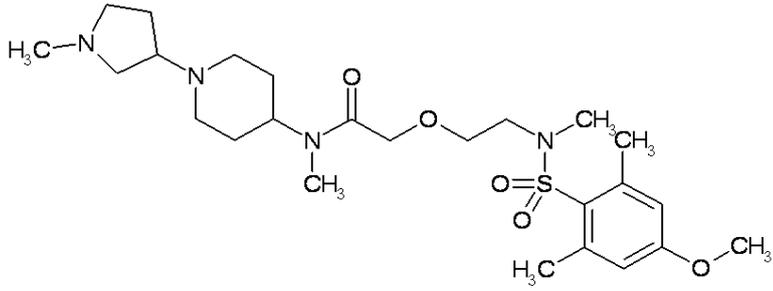
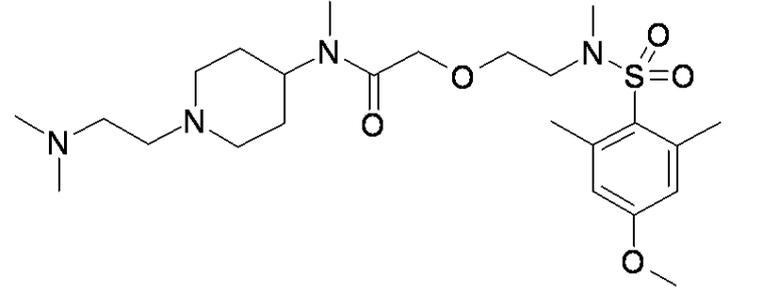
30

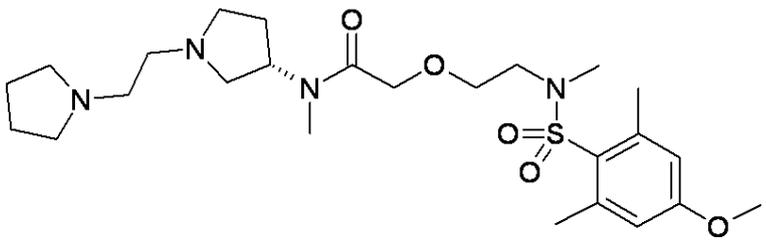
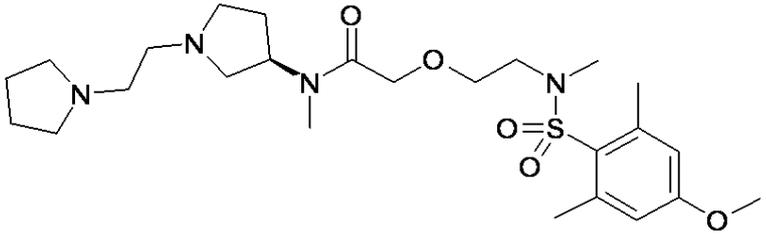
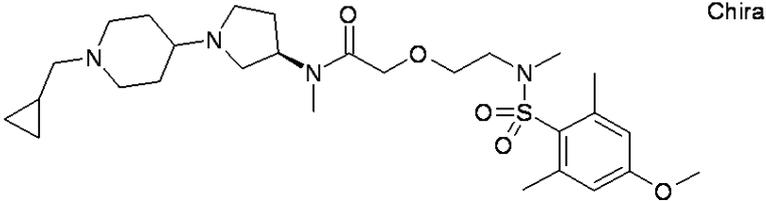
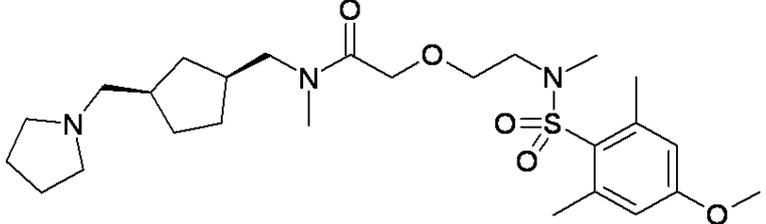
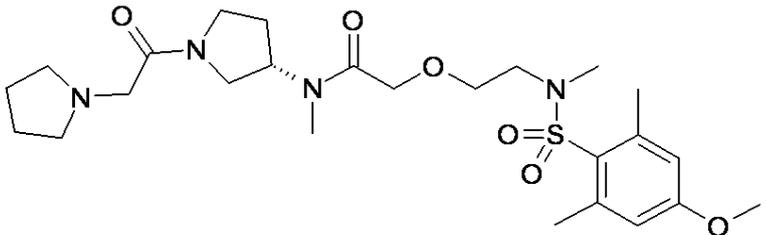
(446)	 <p>Chiral</p>
(447)	 <p>Chiral</p>
(448)	 <p>Chiral</p>
(449)	 <p>Chiral</p>
(450)	 <p>Chiral</p>

10

20

30

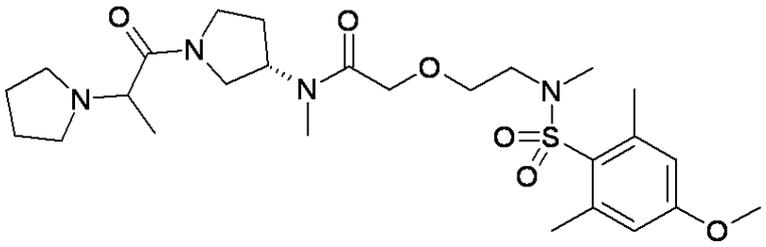
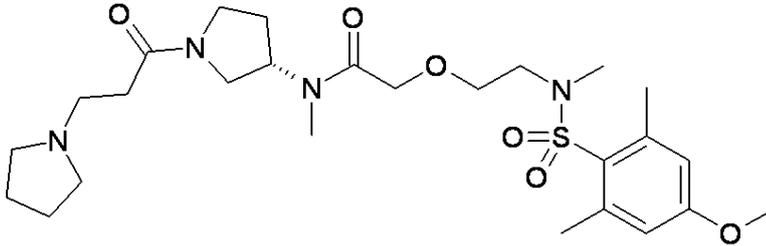
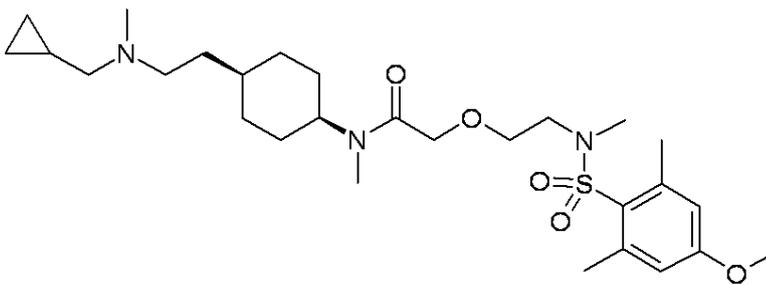
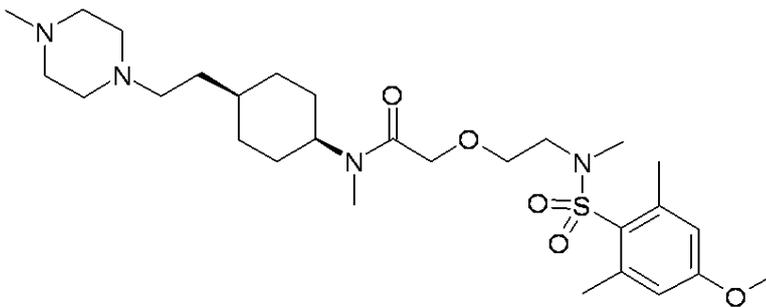
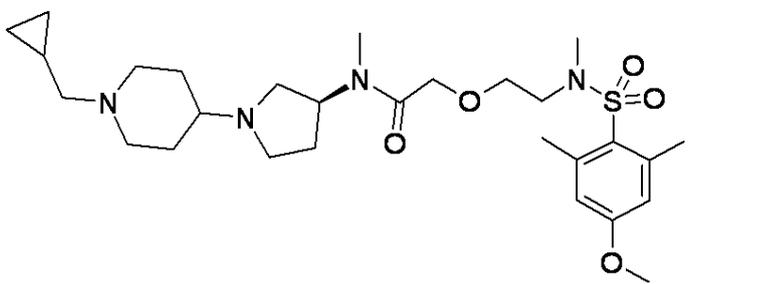
(451)		
(452)		10
(453)		20
(454)		30
(455)		40

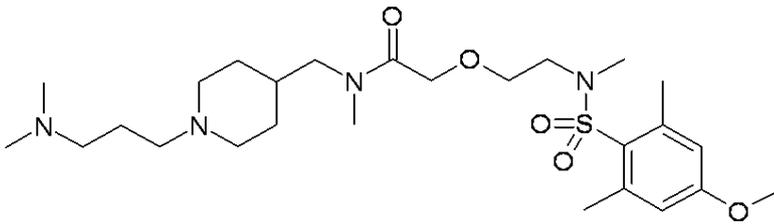
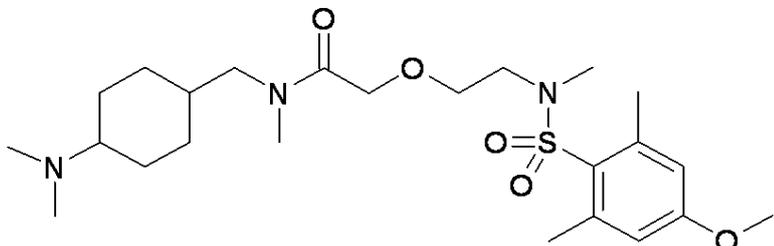
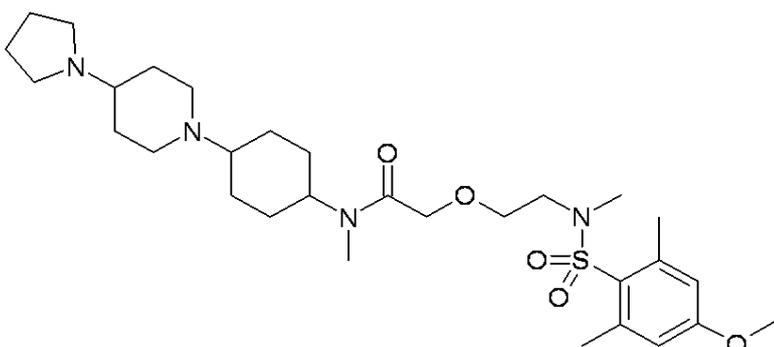
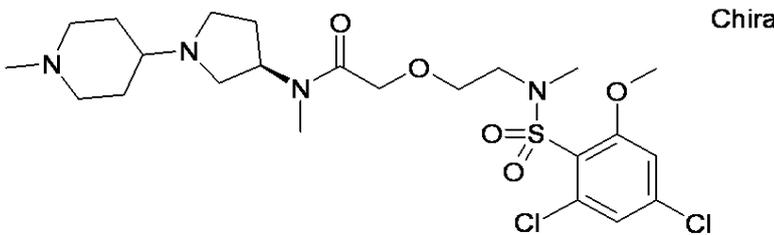
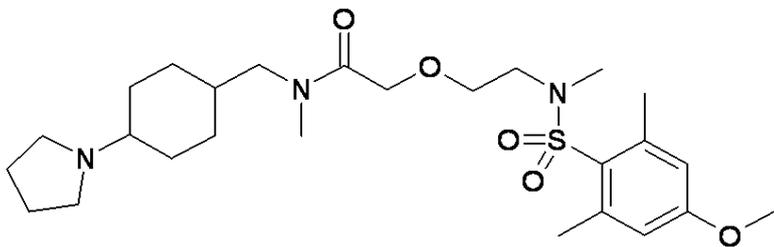
(456)	
(457)	
(458)	 <p>Chiral</p>
(459)	
(460)	

10

20

30

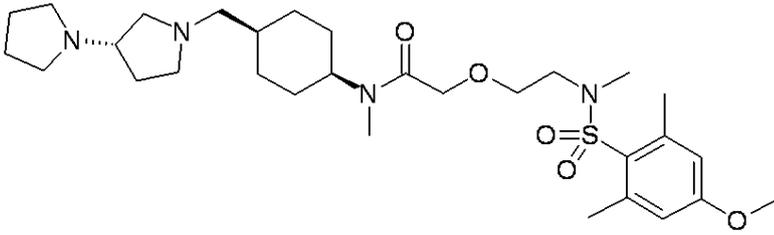
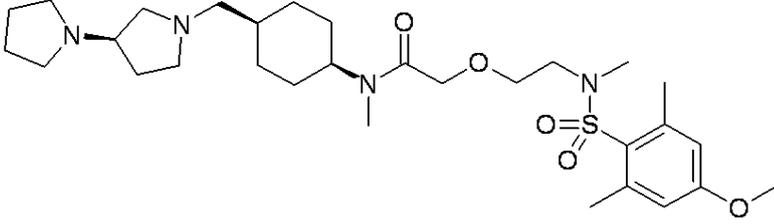
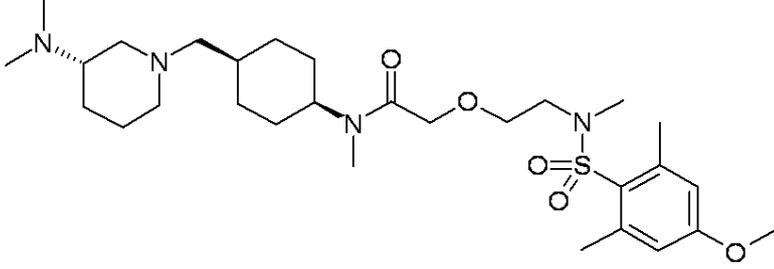
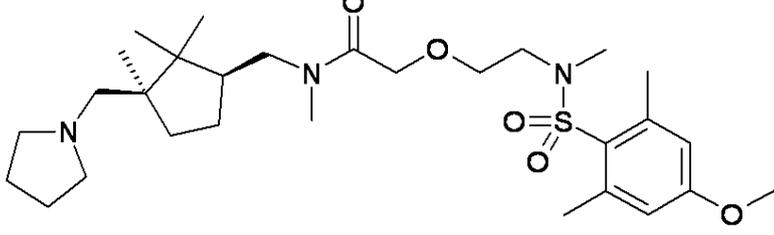
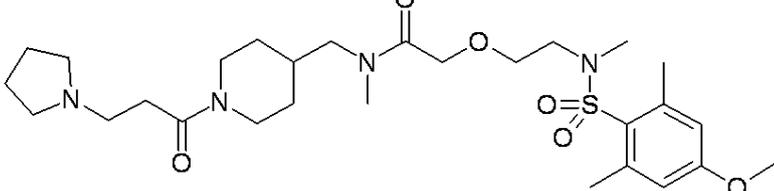
(461)		
(462)		10
(463)		20
(464)		30
(465)		40

(466)	
(467)	
(468)	
(469)	 <p>Chiral</p>
(470)	

10

20

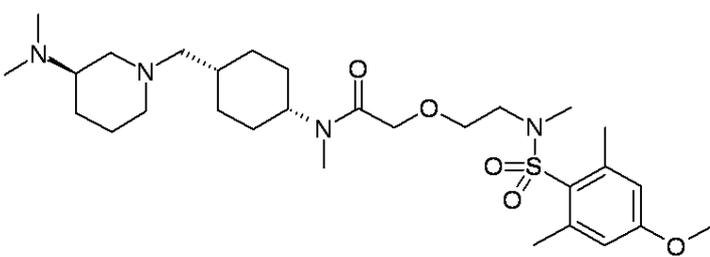
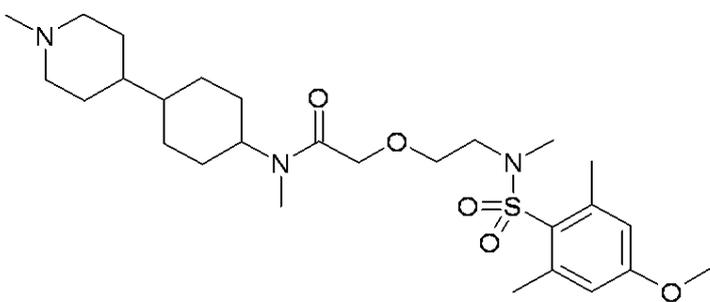
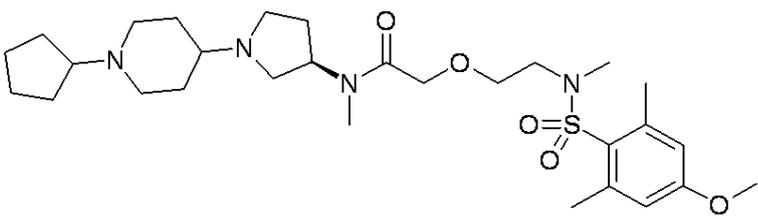
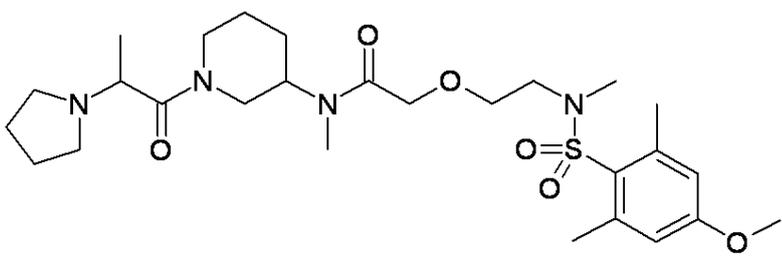
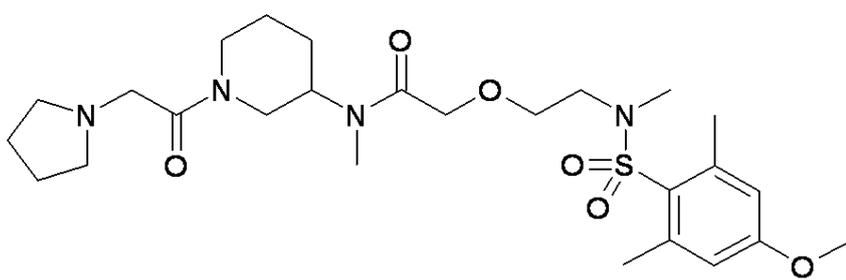
30

(471)	
(472)	
(473)	
(474)	
(475)	

10

20

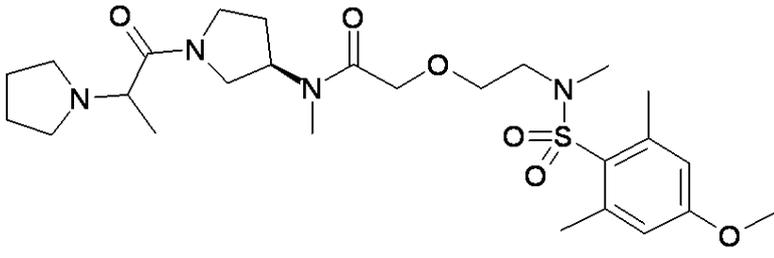
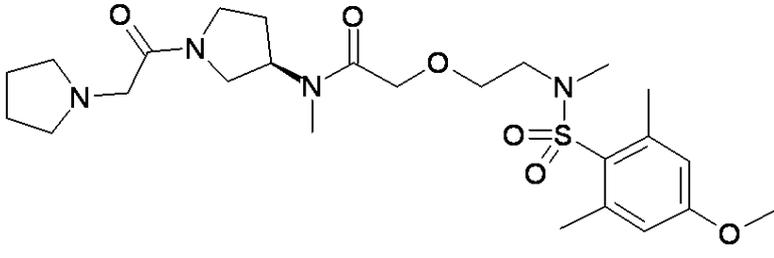
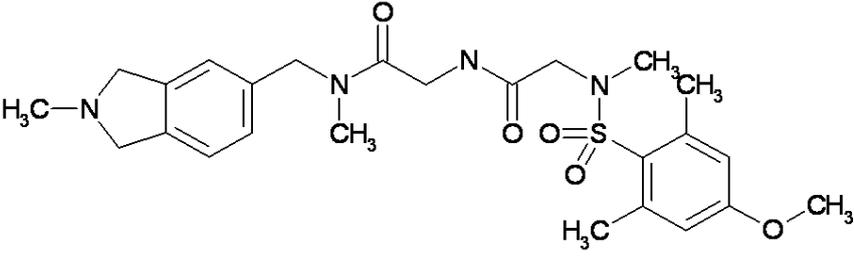
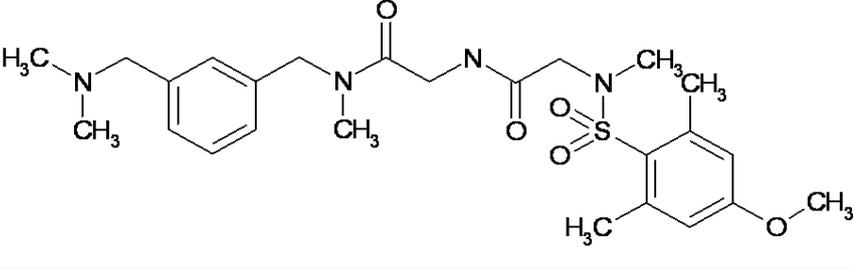
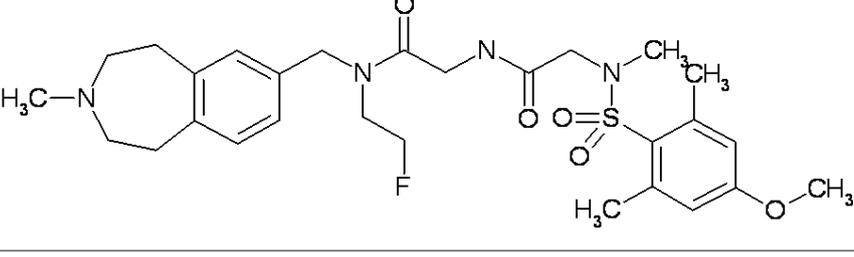
30

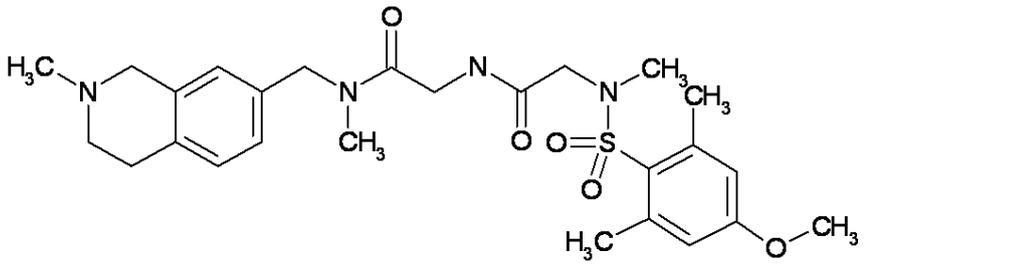
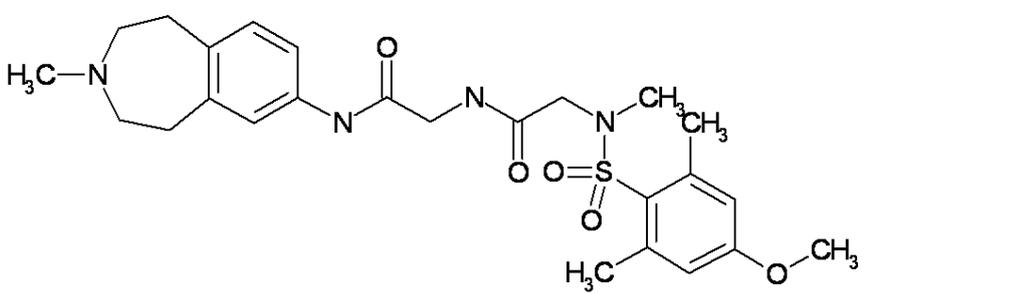
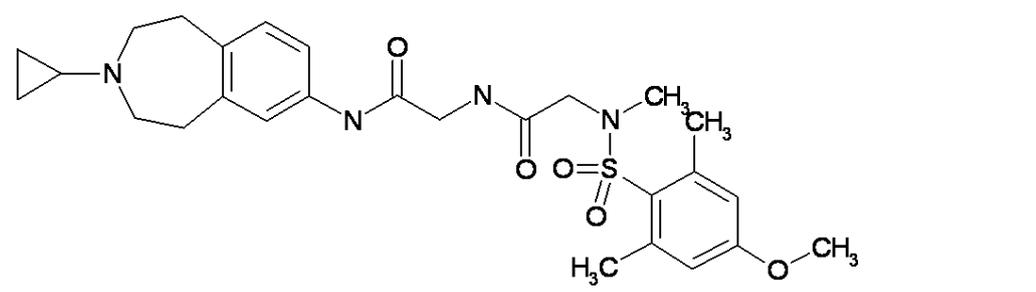
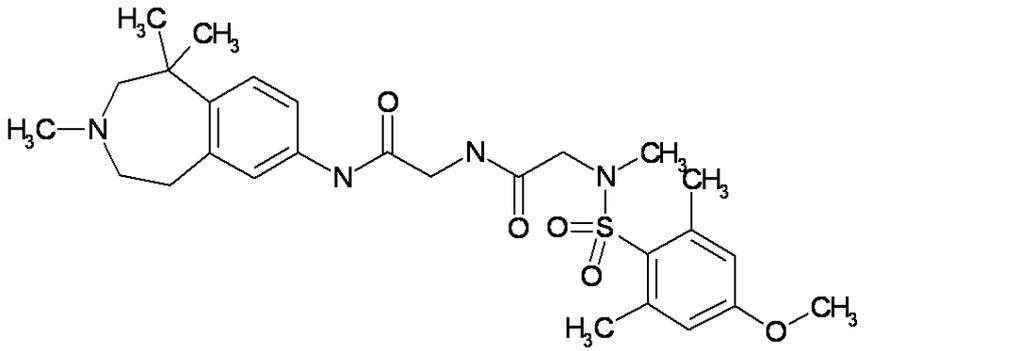
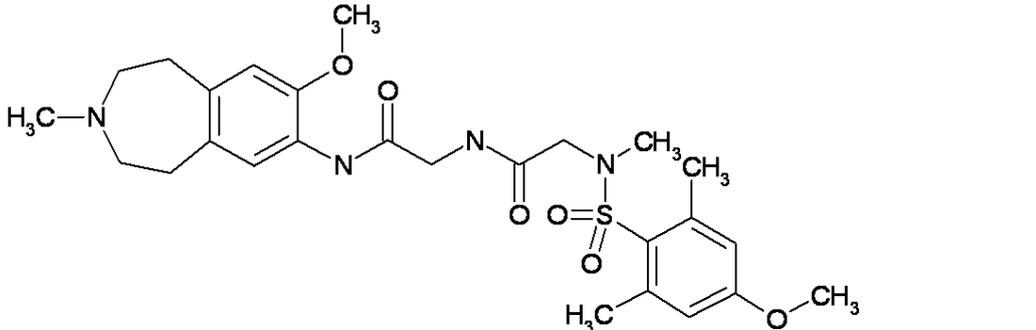
(476)	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 
(477)	
(478)	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 
(479)	
(480)	

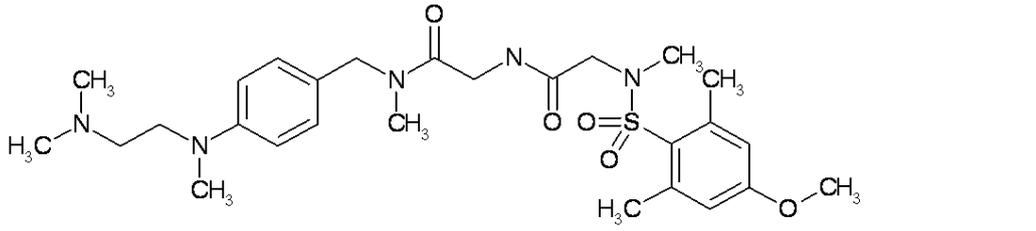
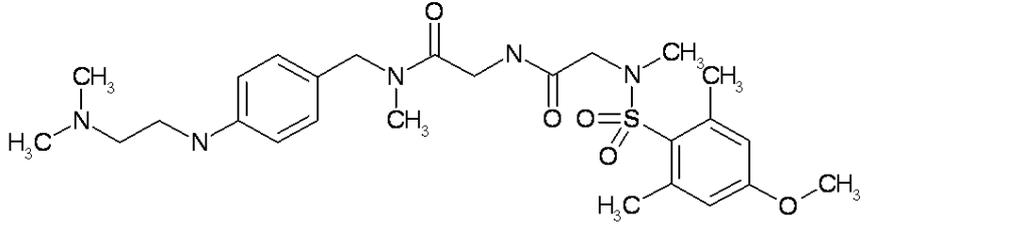
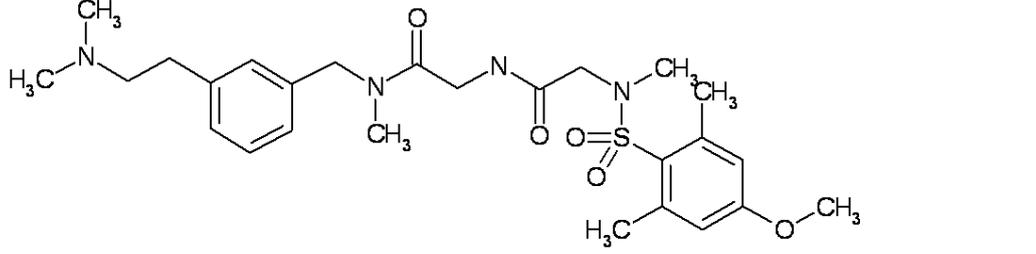
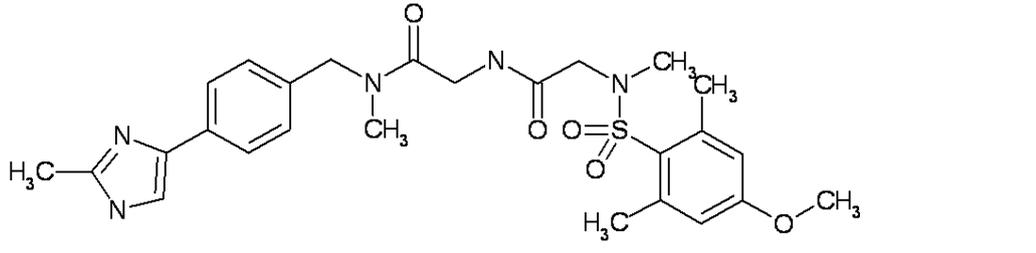
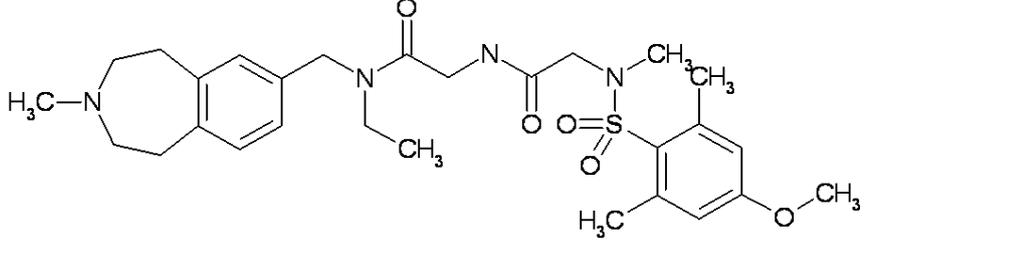
10

20

30

(481)	 <p style="text-align: right;"><b>Chiral</b></p>
(482)	 <p style="text-align: right;"><b>Chiral</b></p>
(483)	 <p style="text-align: right;">20</p>
(484)	 <p style="text-align: right;">30</p>
(485)	 <p style="text-align: right;">30</p>

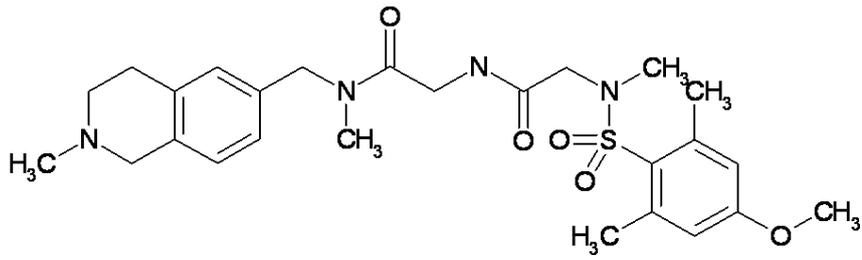
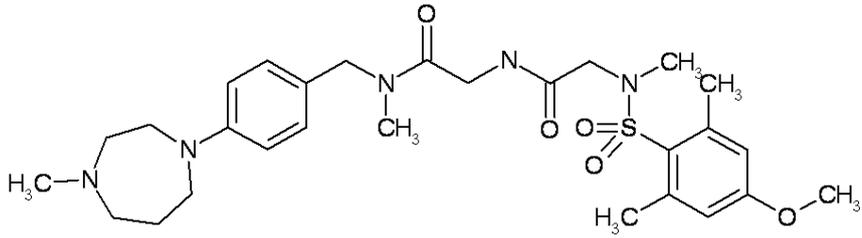
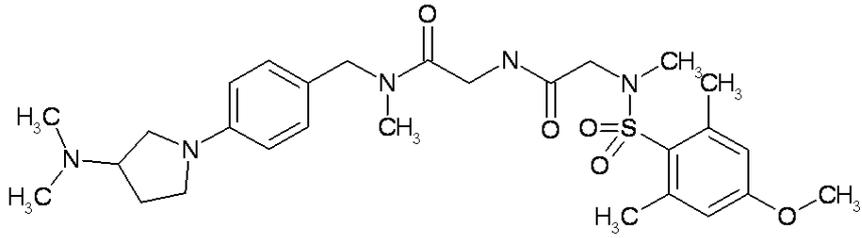
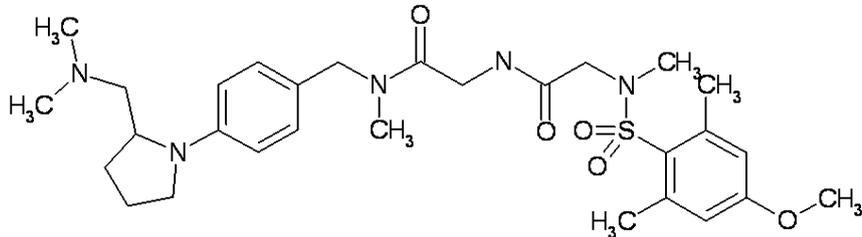
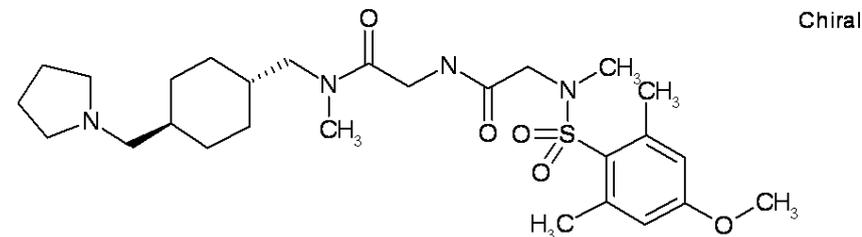
(486)		
(487)		10
(488)		20
(489)		30
(490)		40

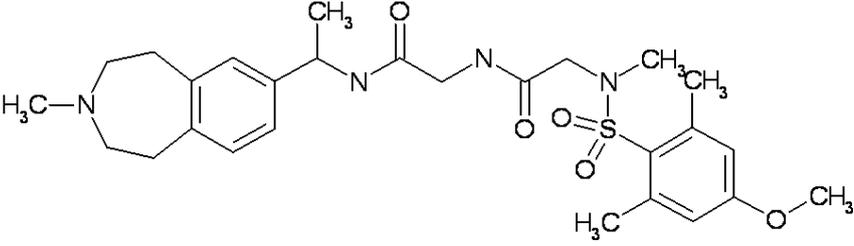
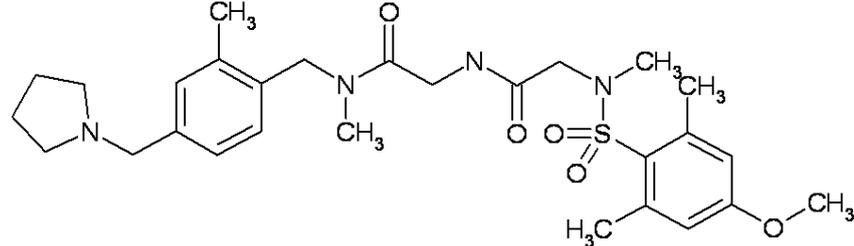
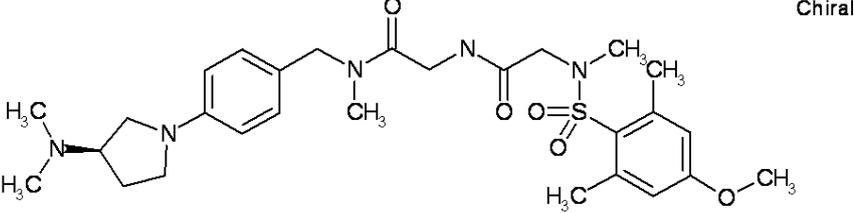
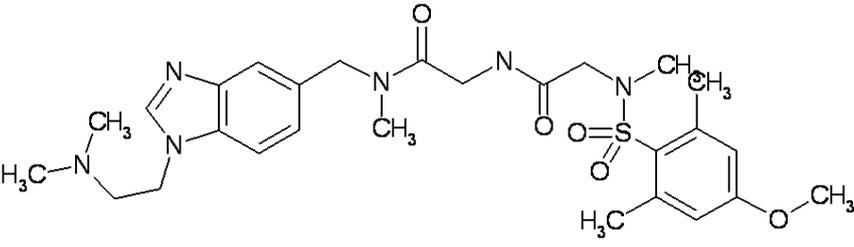
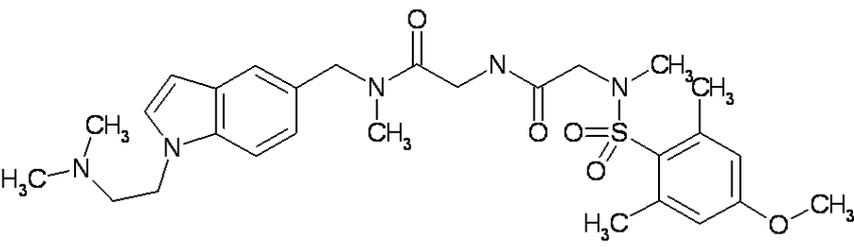
(491)	
(492)	
(493)	
(494)	
(495)	

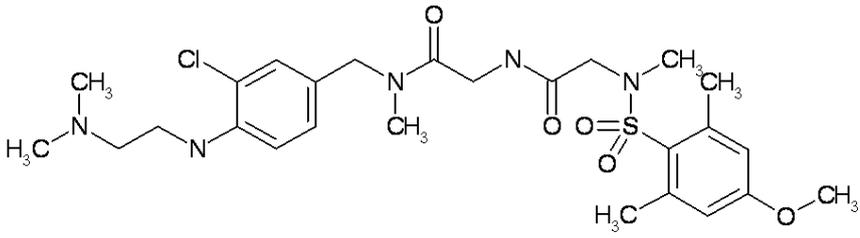
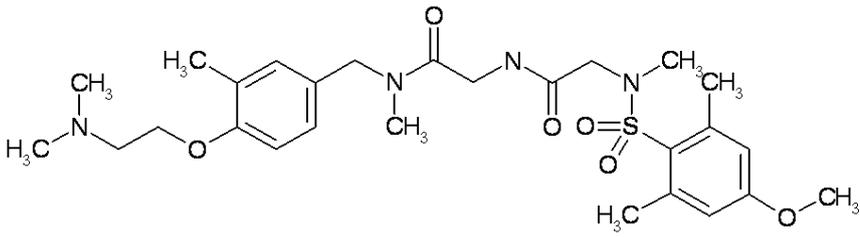
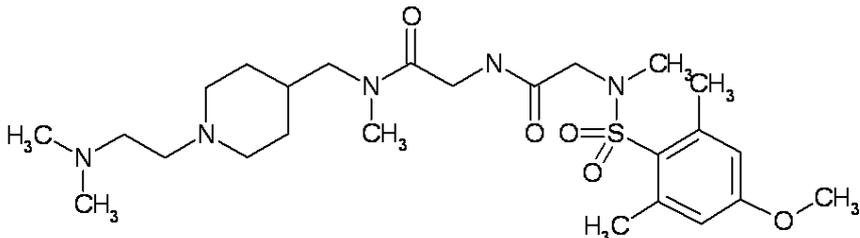
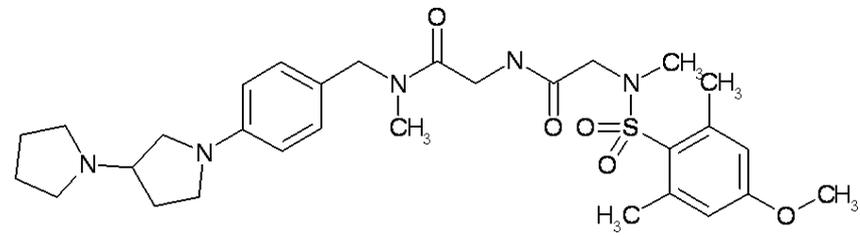
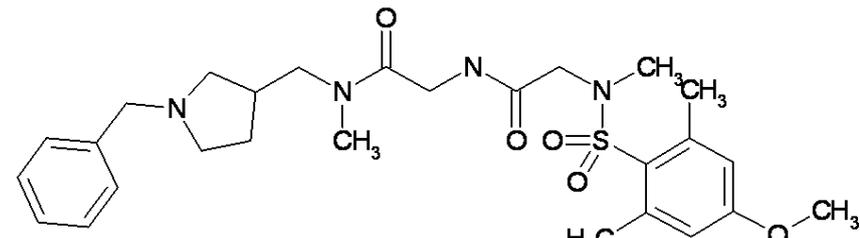
10

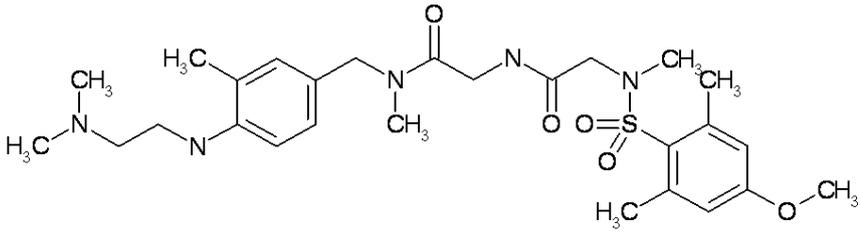
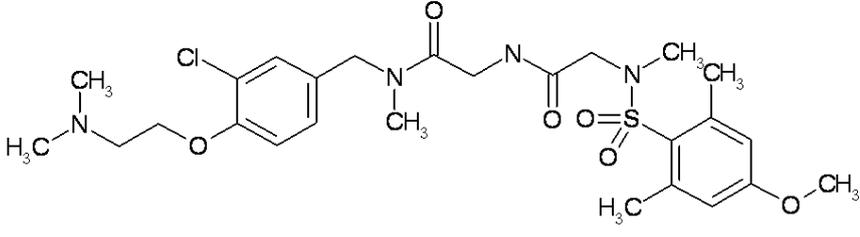
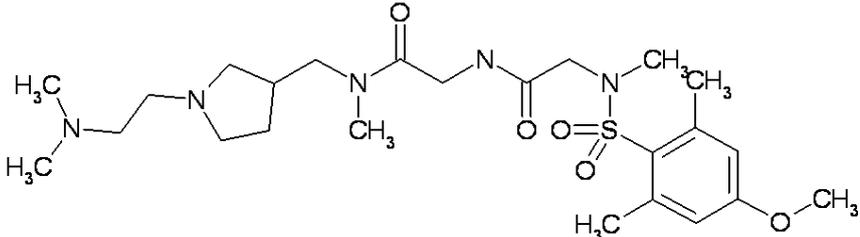
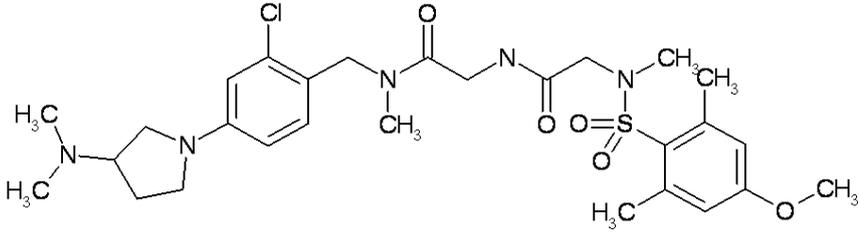
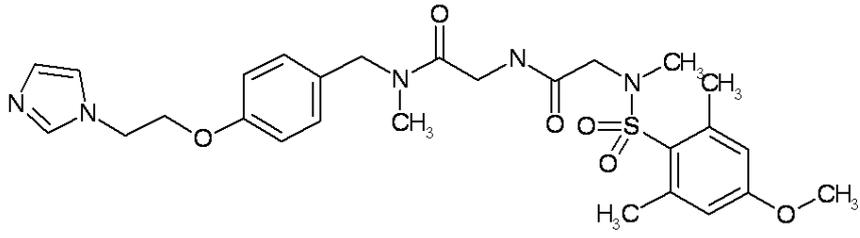
20

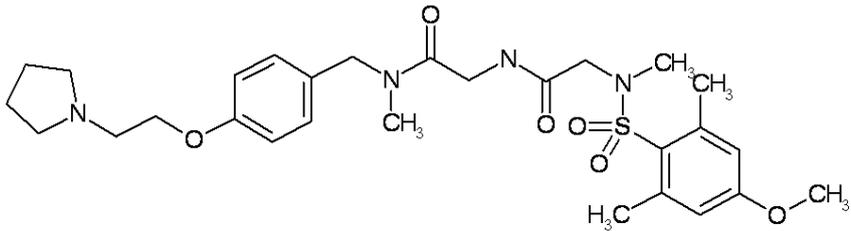
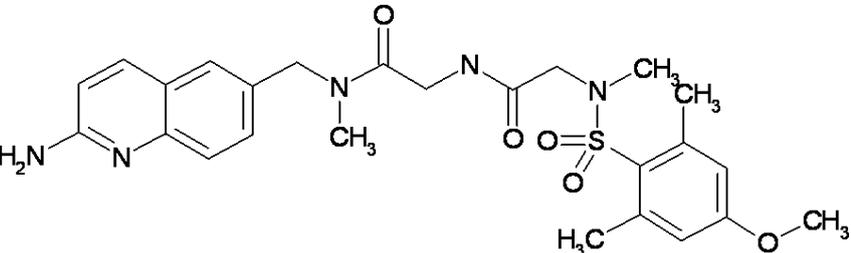
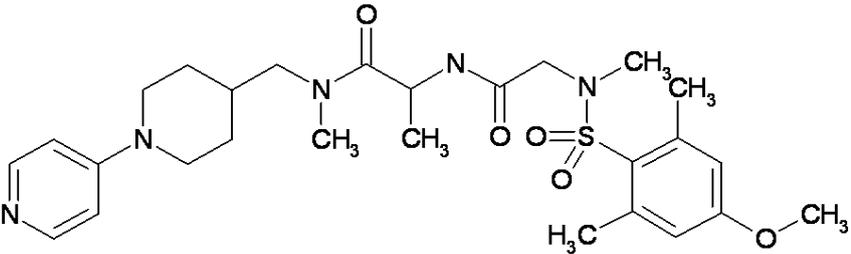
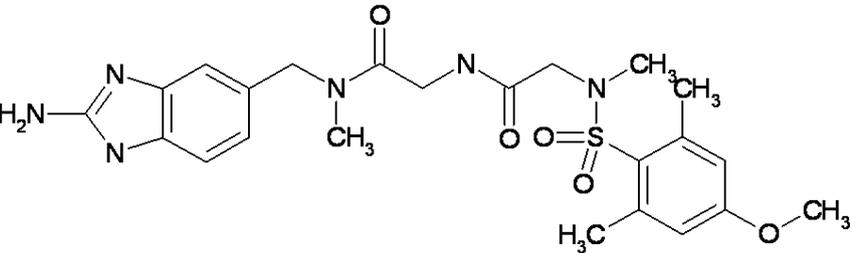
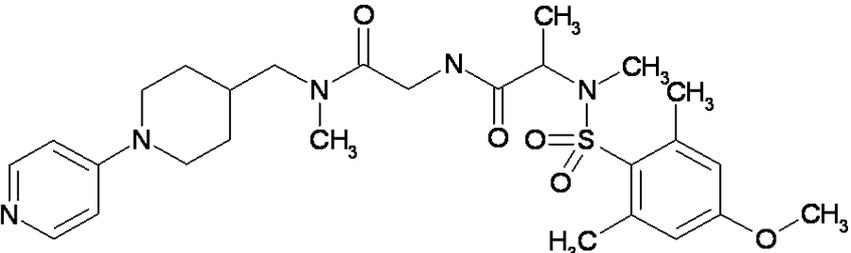
30

(496)		
(497)		10
(498)		20
(499)		
(500)	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	30

(501)		
(502)		10
(503)	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	20
(504)		
(505)		30

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

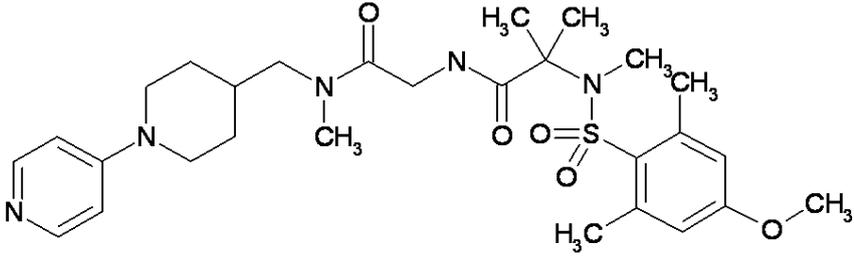
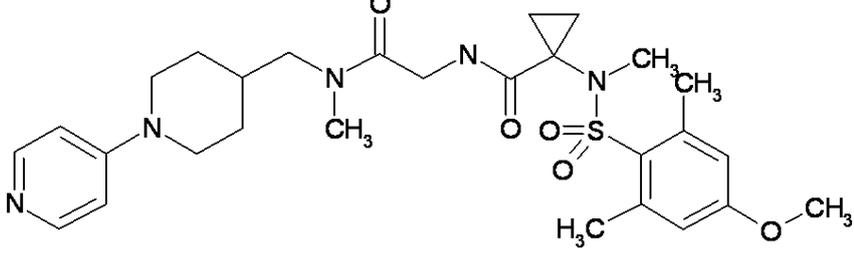
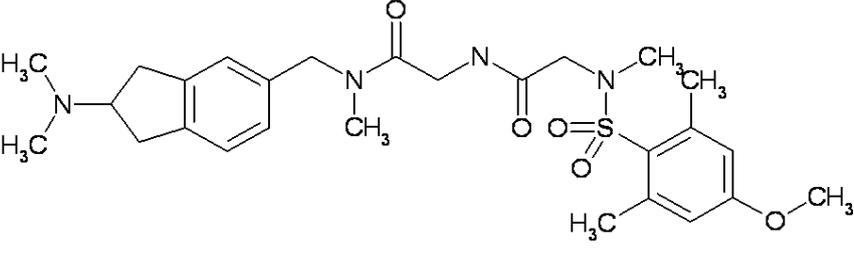
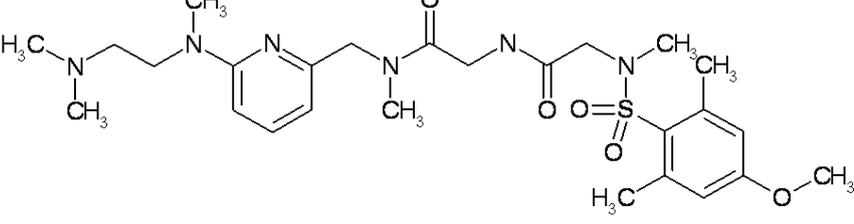
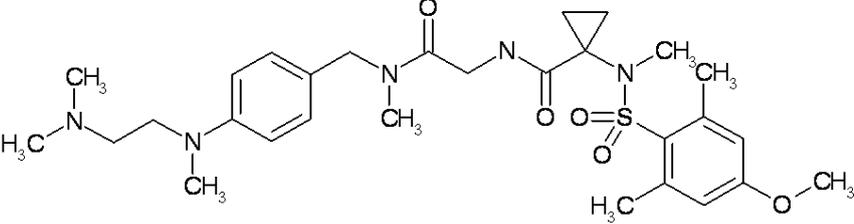
(511)		
(512)		10
(513)		20
(514)		30
(515)		30

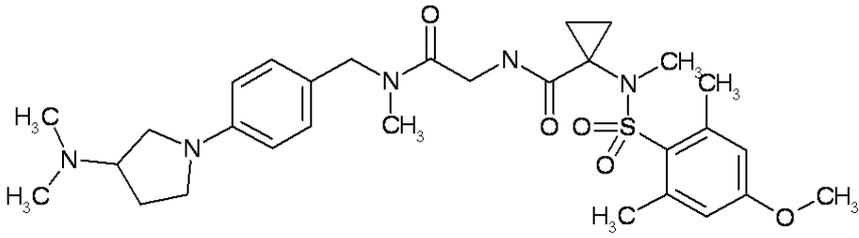
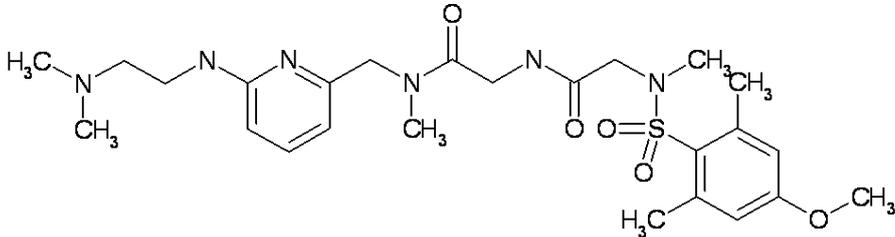
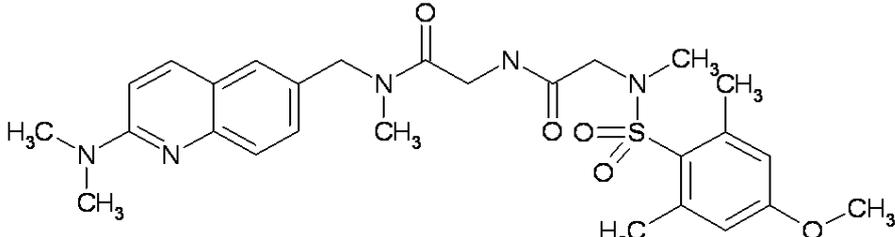
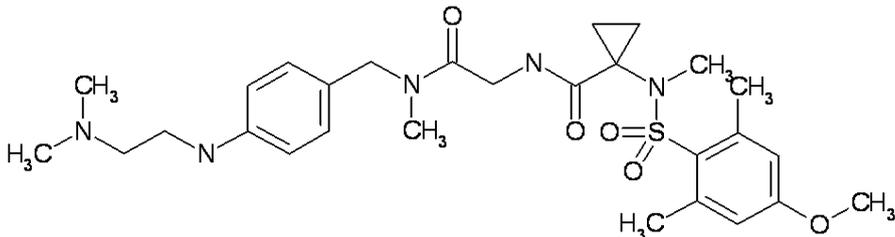
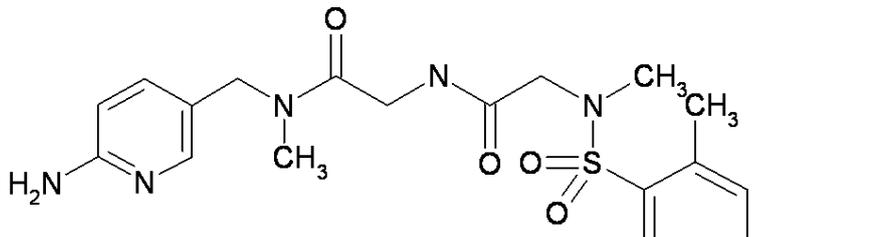
(516)	
(517)	
(518)	
(519)	
(520)	

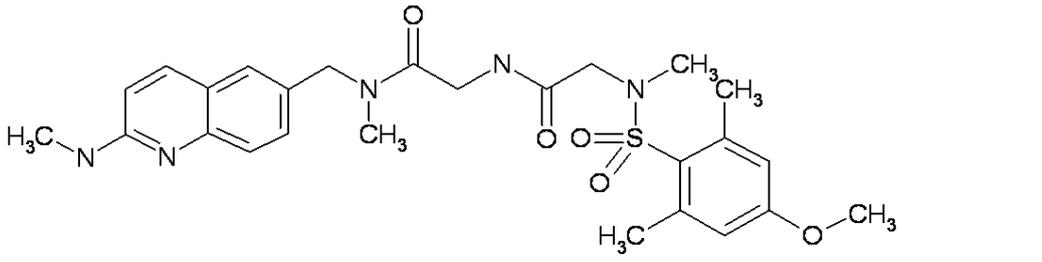
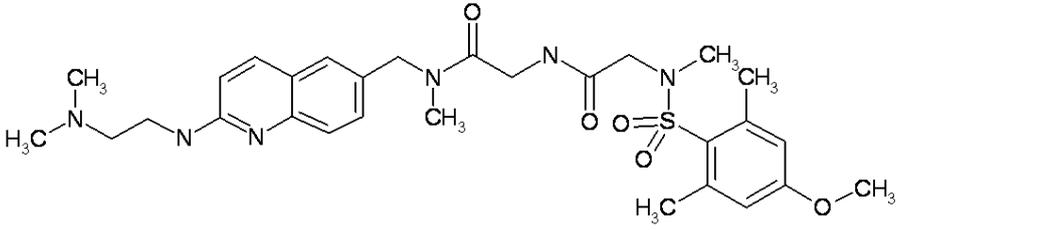
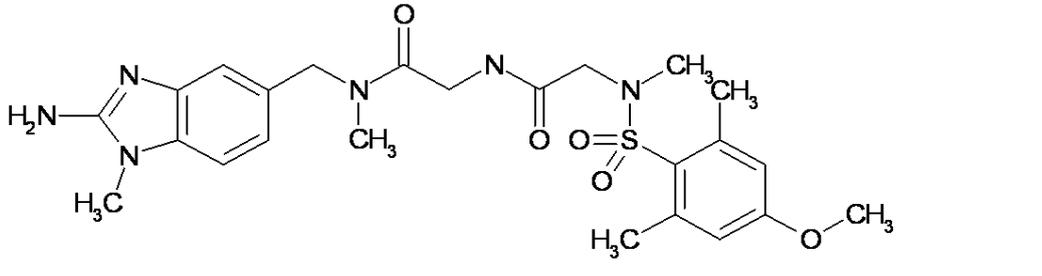
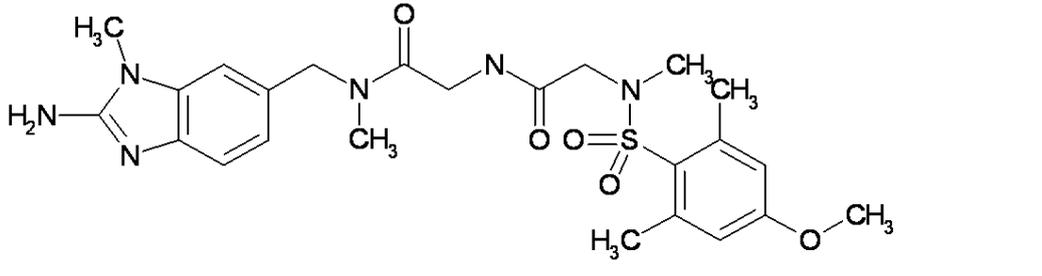
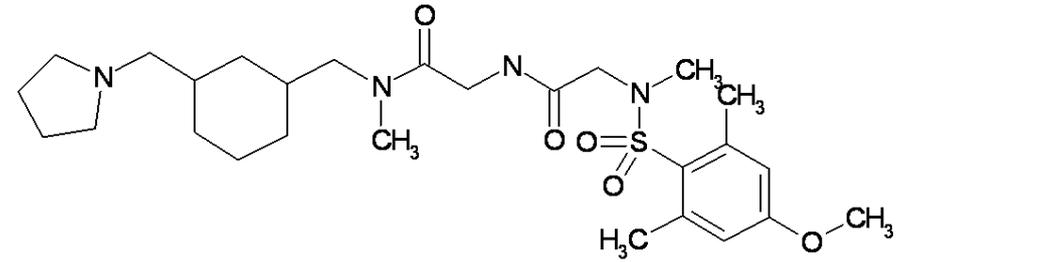
10

20

30

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

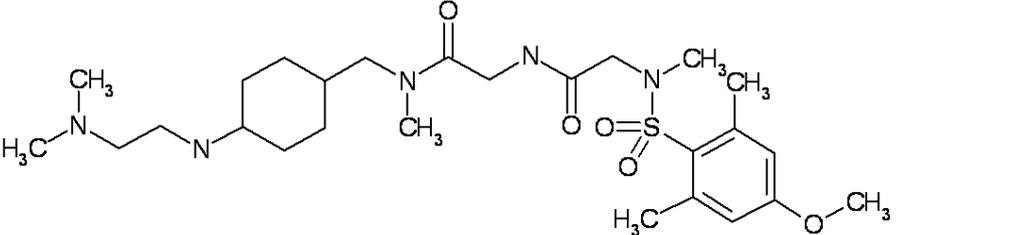
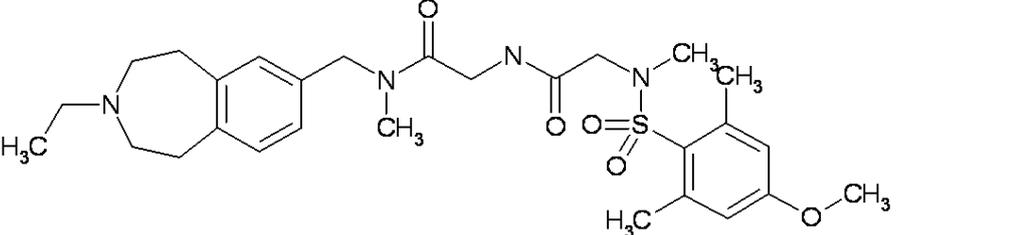
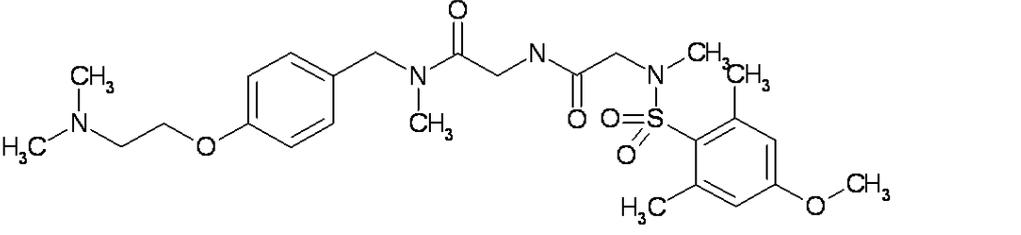
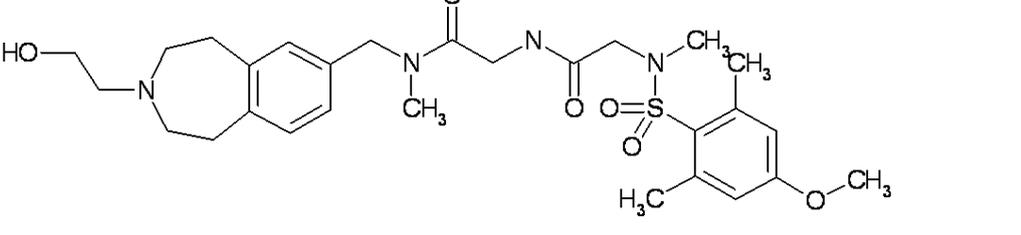
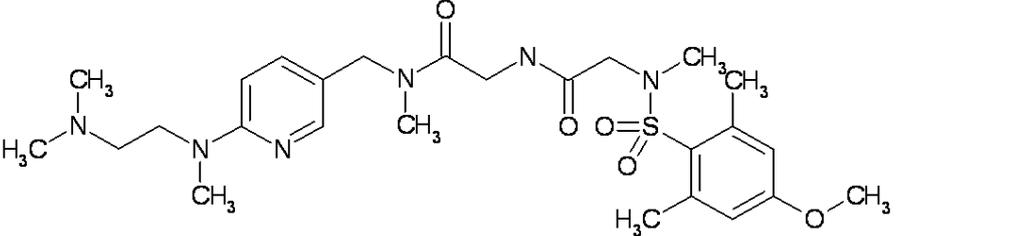
(526)		
(527)		10
(528)		20
(529)		30
(530)		30

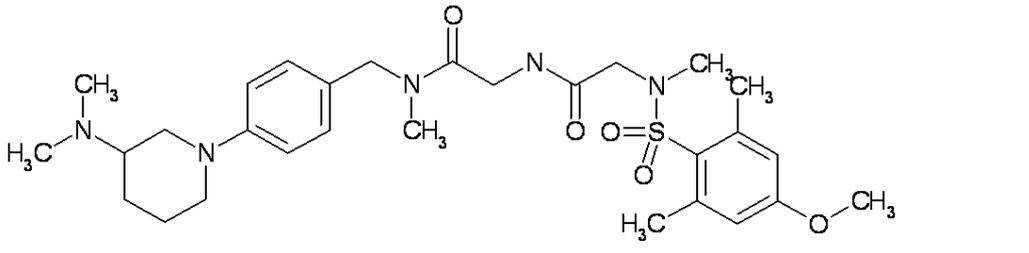
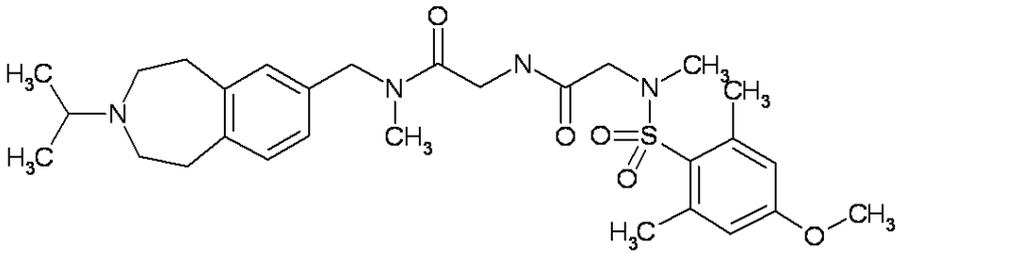
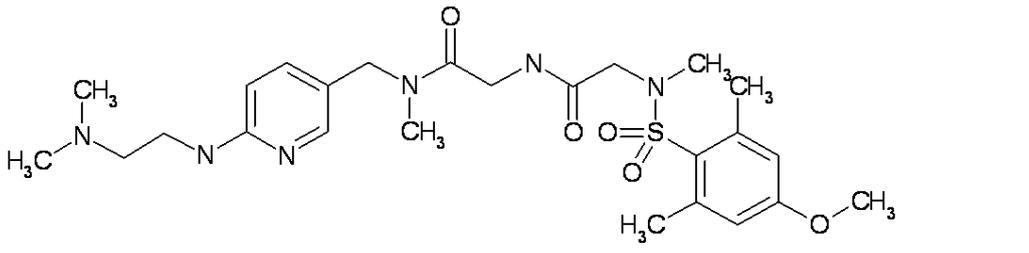
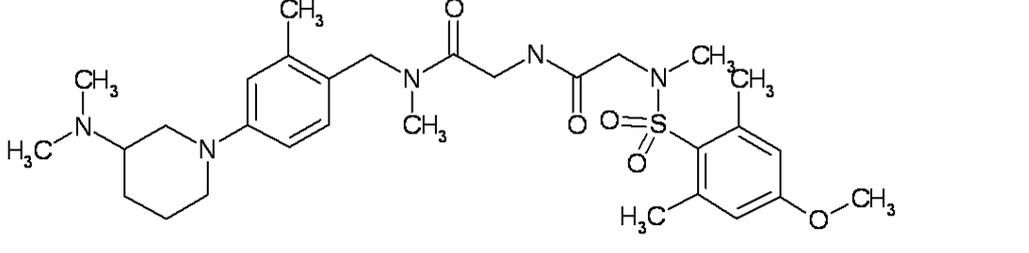
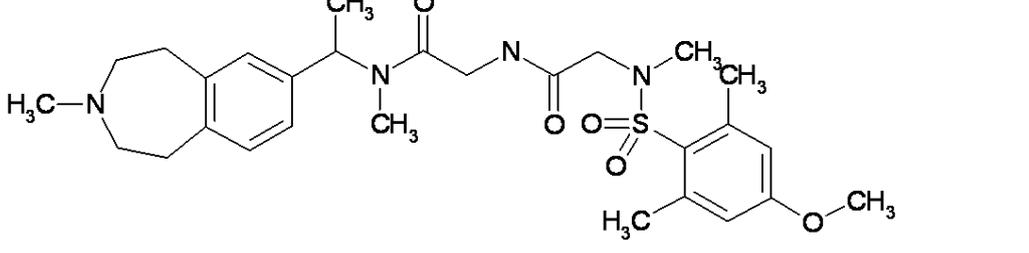
(531)	
(532)	
(533)	
(534)	
(535)	

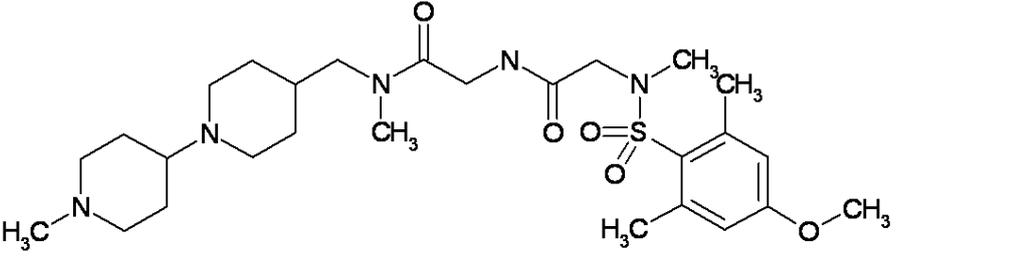
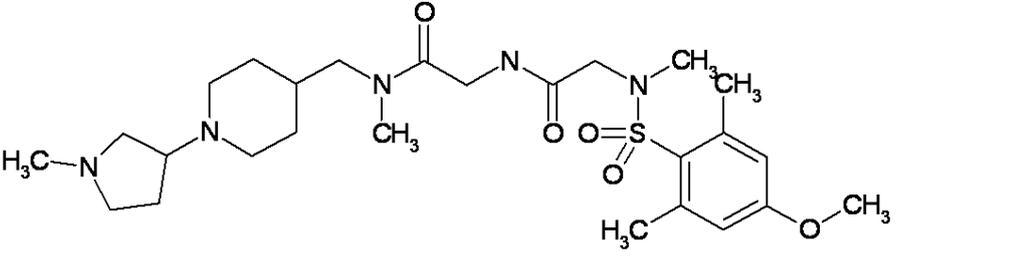
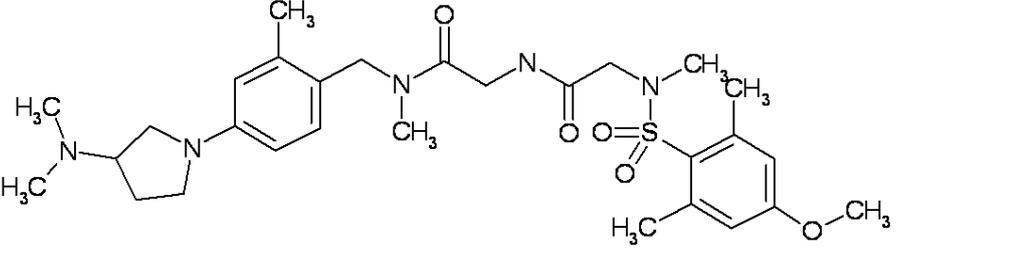
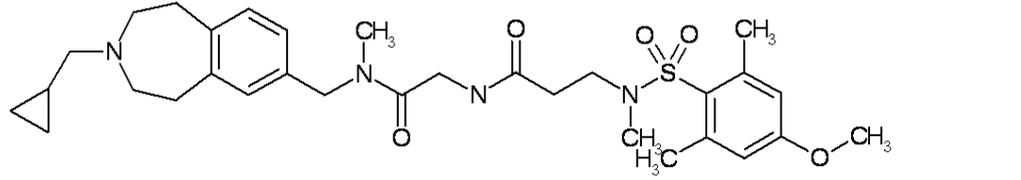
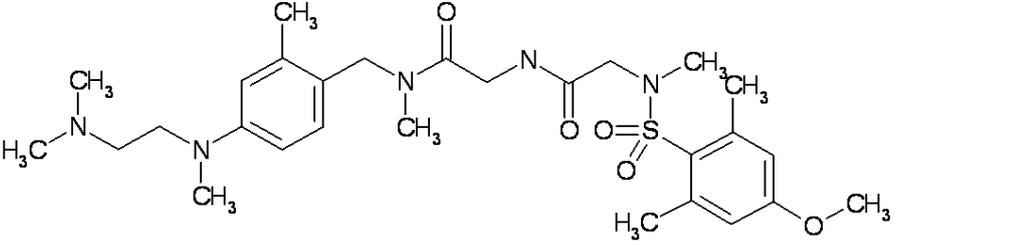
10

20

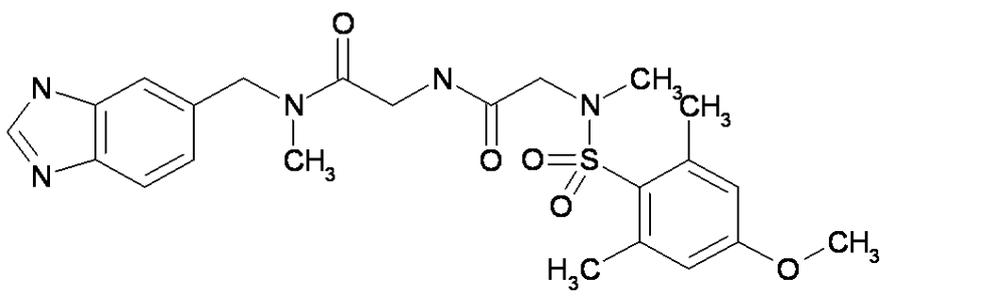
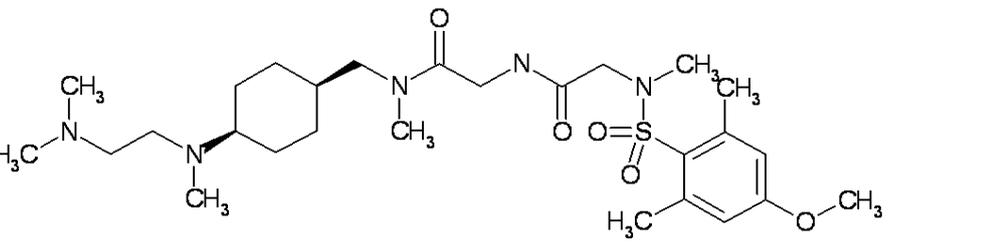
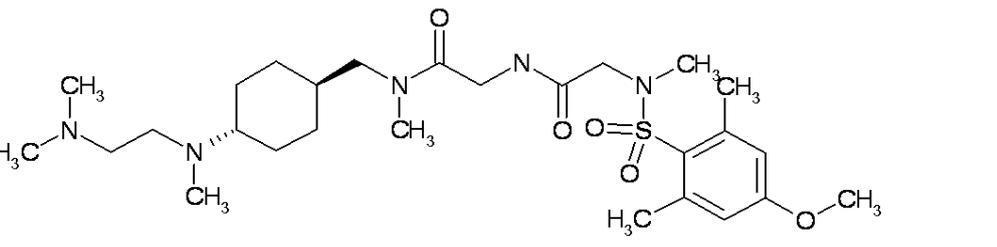
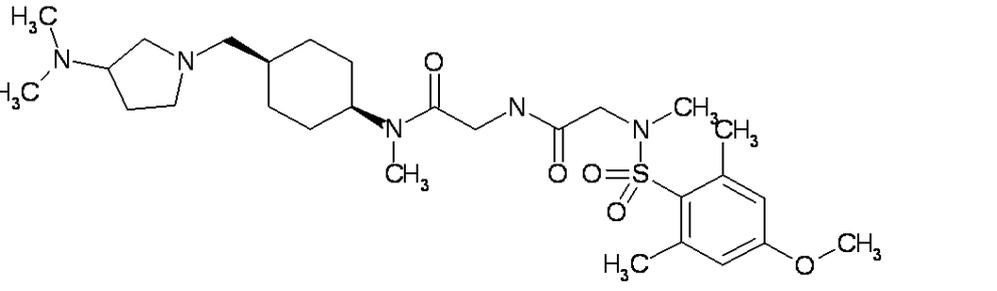
30

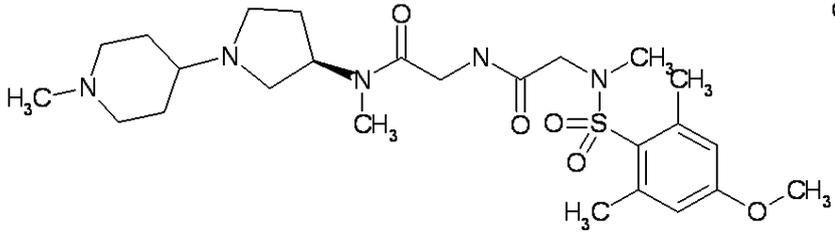
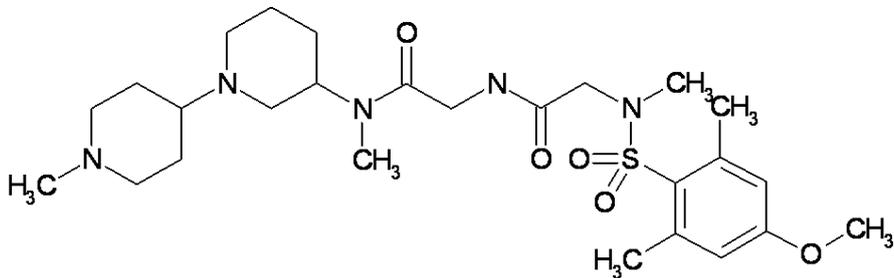
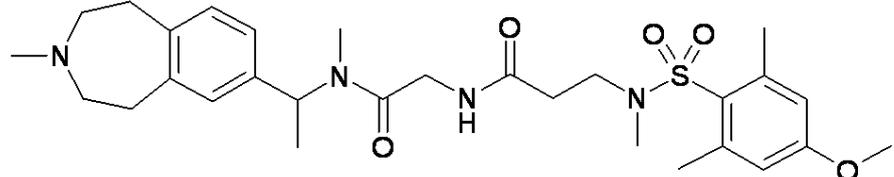
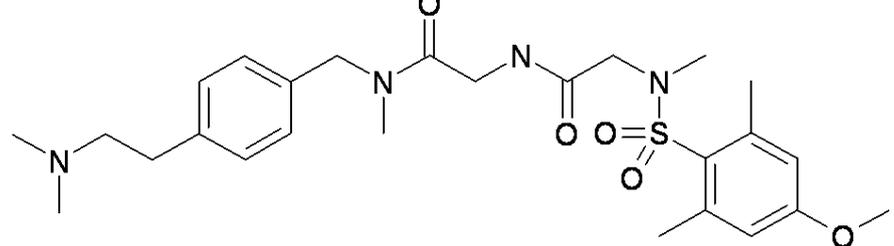
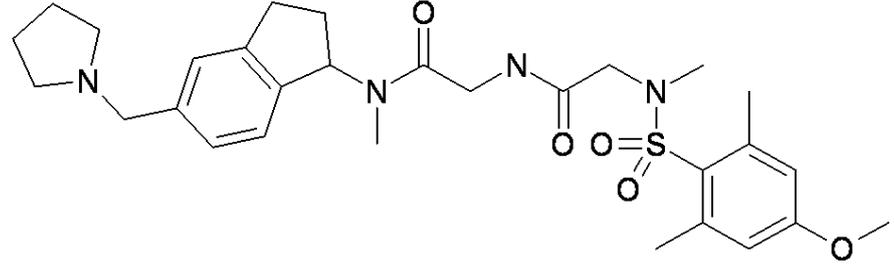
(536)		
(537)		10
(538)		20
(539)		30
(540)		30

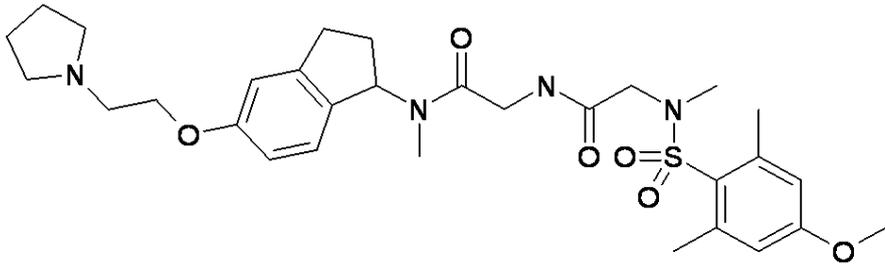
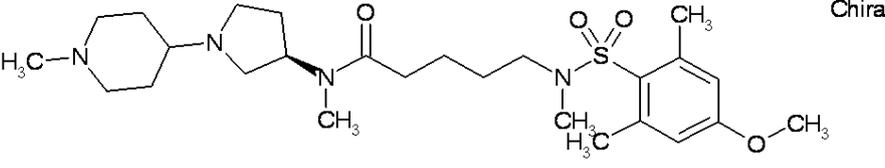
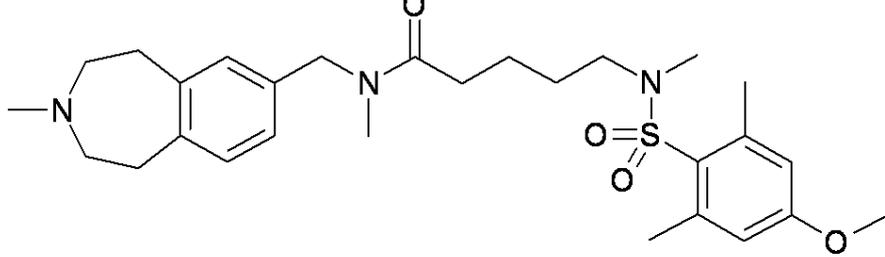
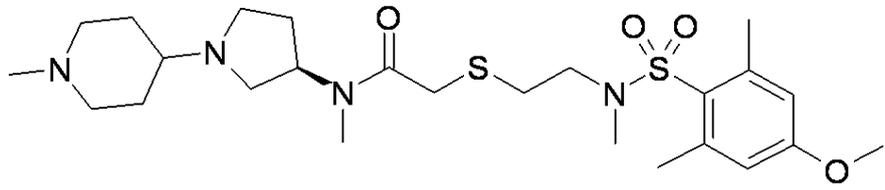
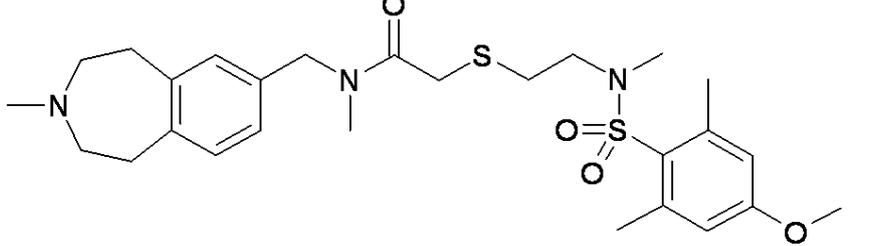
(541)		
(542)		10
(543)		20
(544)		
(545)		30

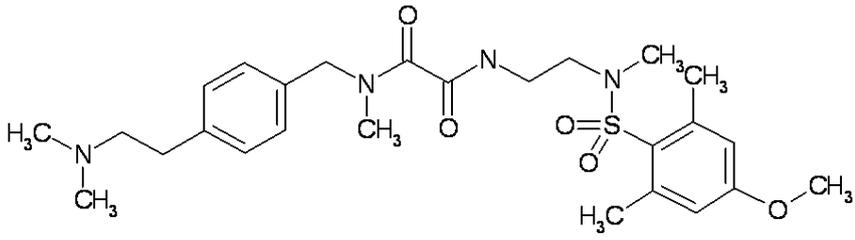
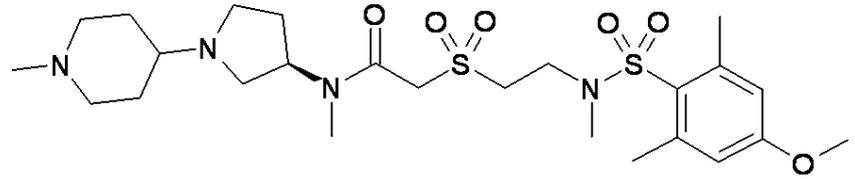
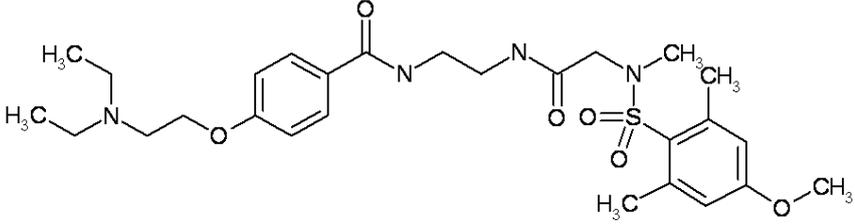
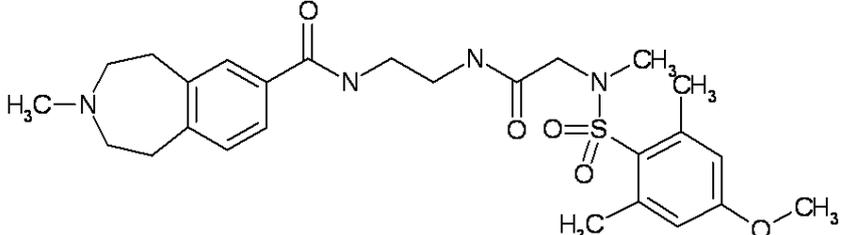
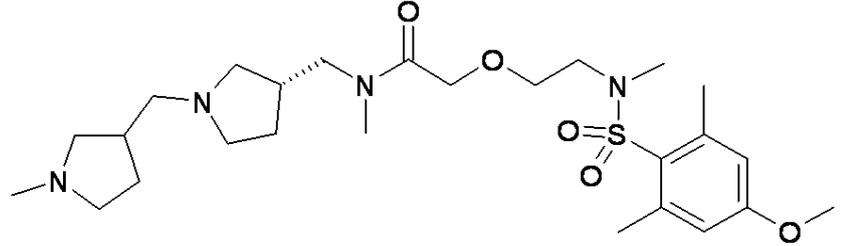
(546)		
(547)		10
(548)		20
(549)		30
(550)		30

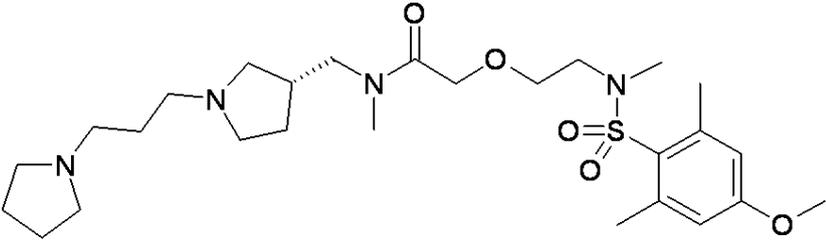
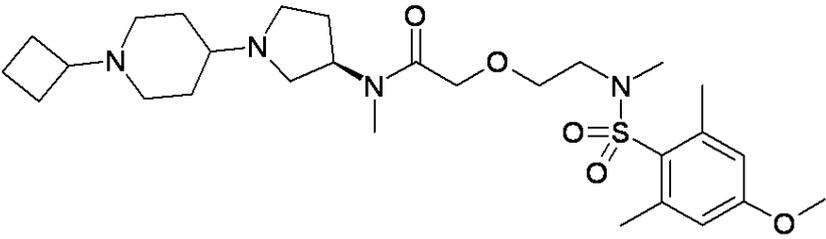
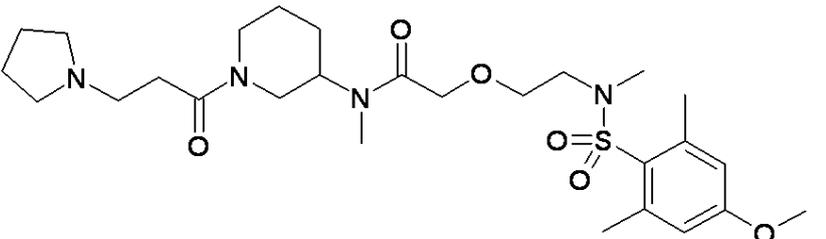
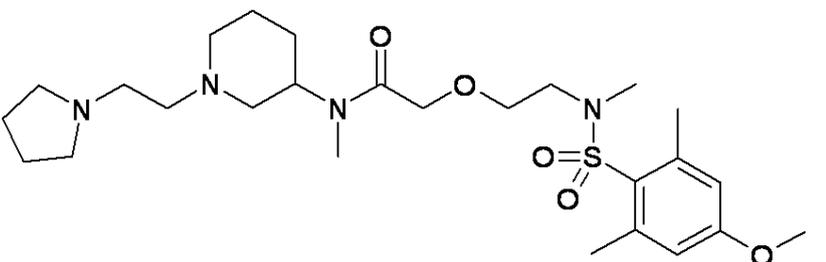
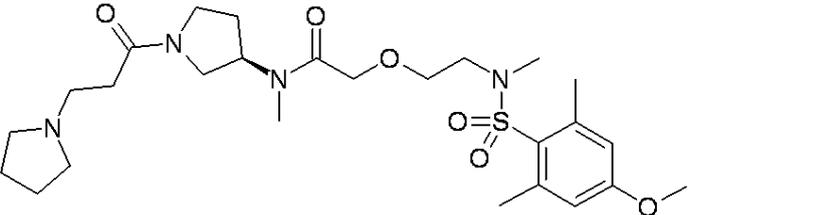
(551)		
(552)		10
(553)		20
(554)		
(555)		30
(556)		40

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

(561)	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 	
(562)		10
(563)		20
(564)		30
(565)		

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

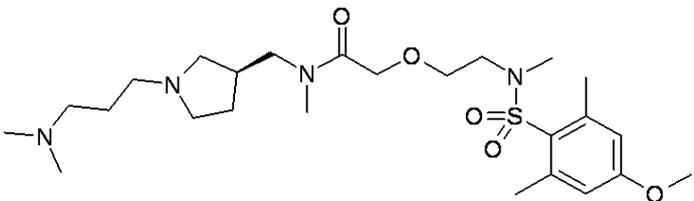
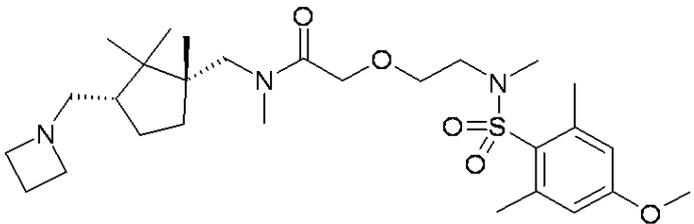
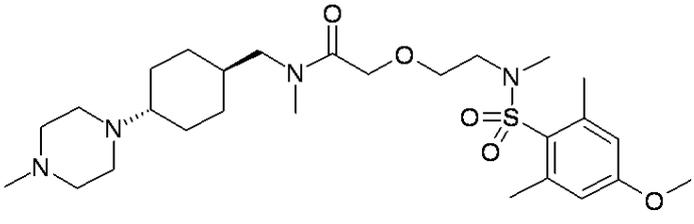
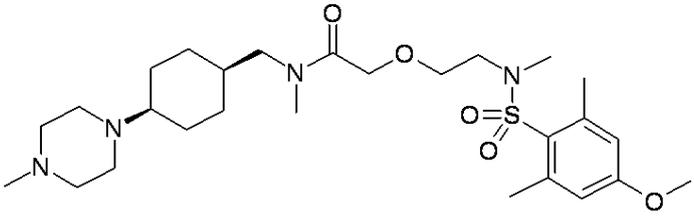
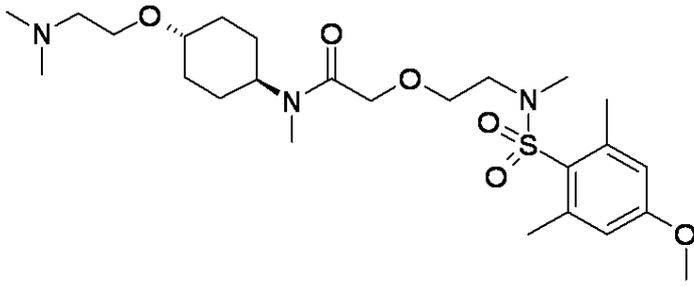
(571)		
(572)		10
(573)		20
(574)		20
(575)		30

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

10

20

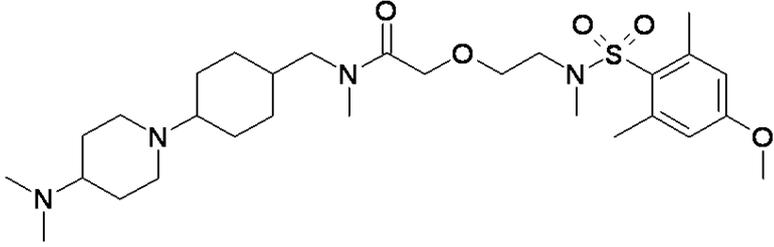
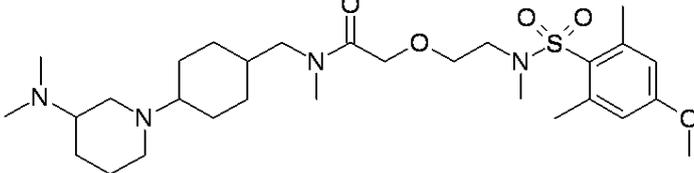
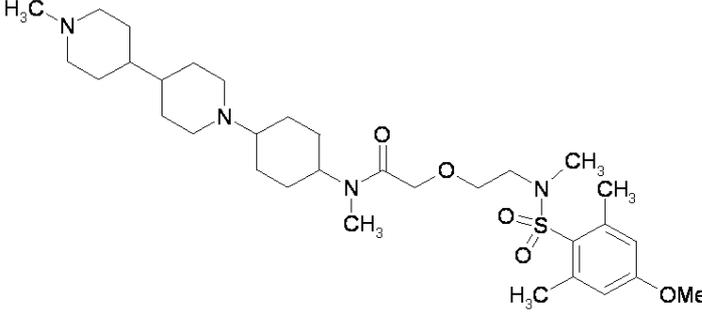
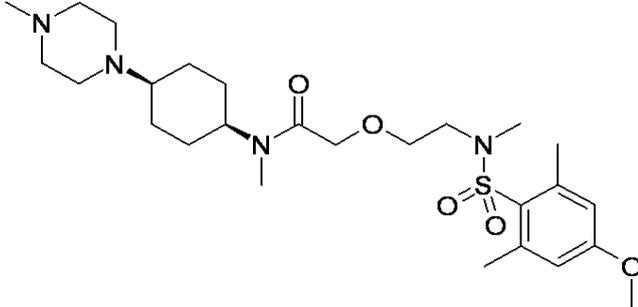
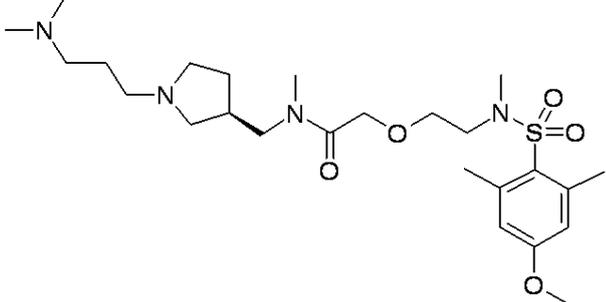
30

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

10

20

30

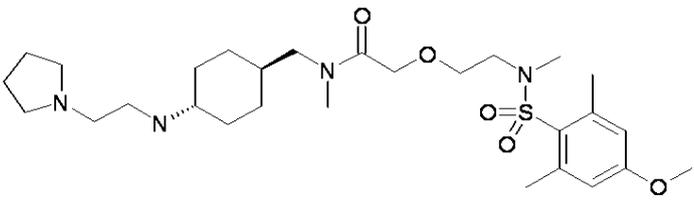
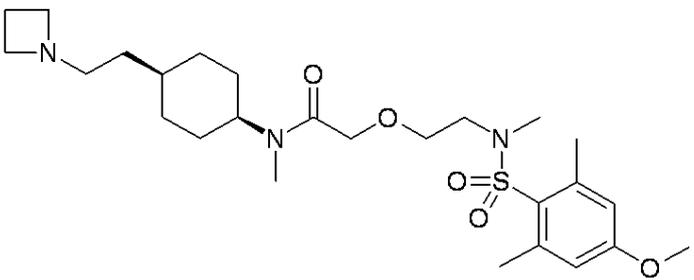
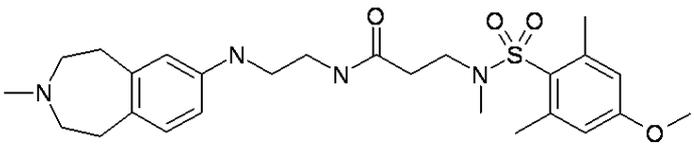
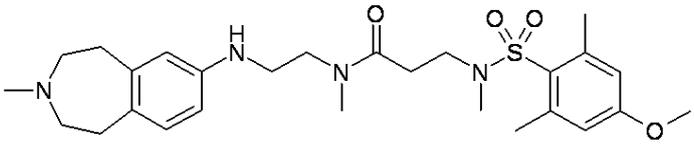
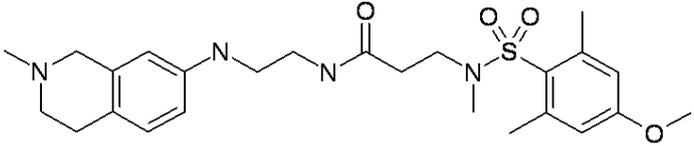
(586)	
(587)	
(588)	
(589)	
(590)	

10

20

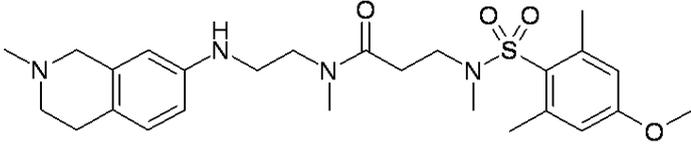
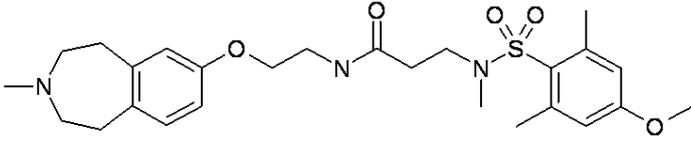
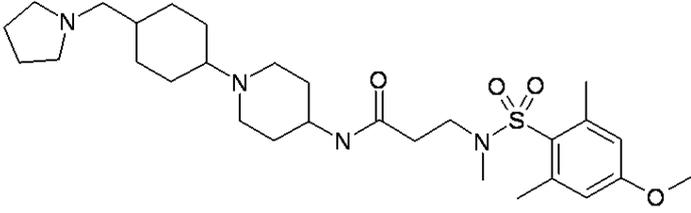
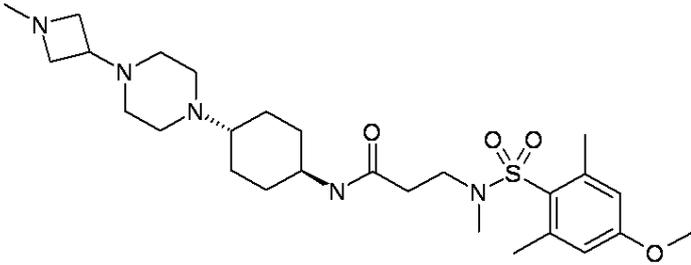
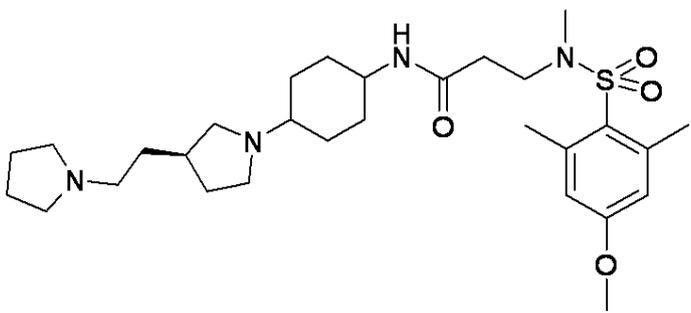
30

40

(591)	
(592)	
(593)	
(594)	
(595)	

10

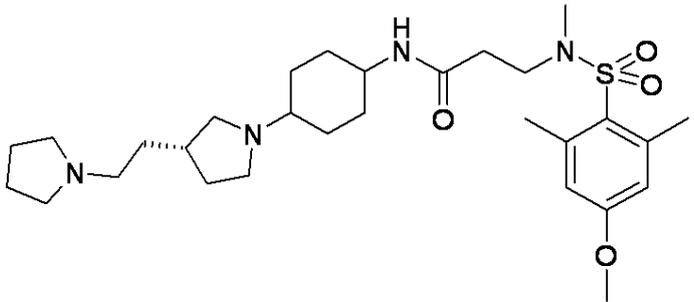
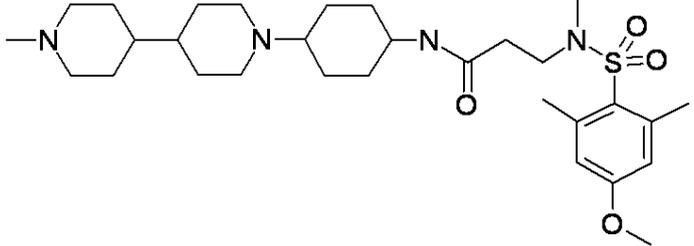
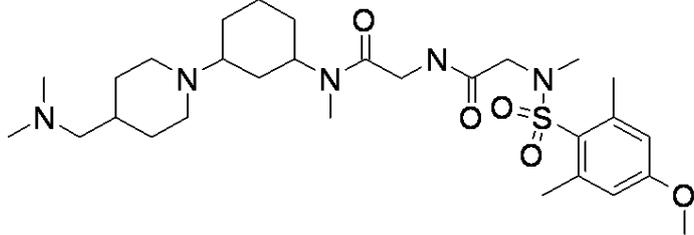
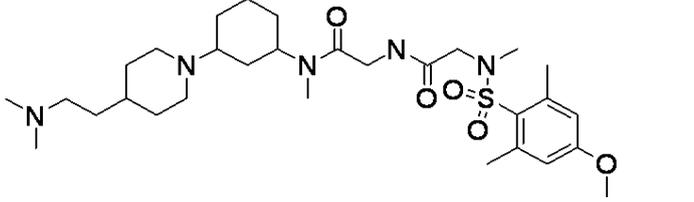
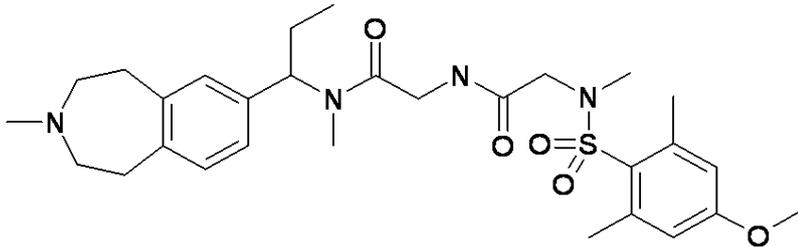
20

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

10

20

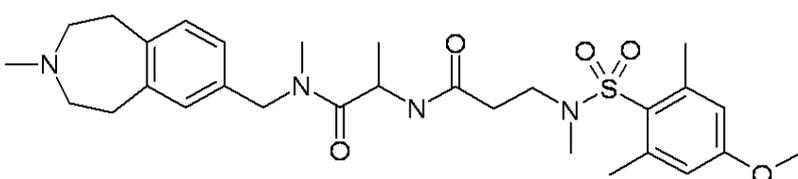
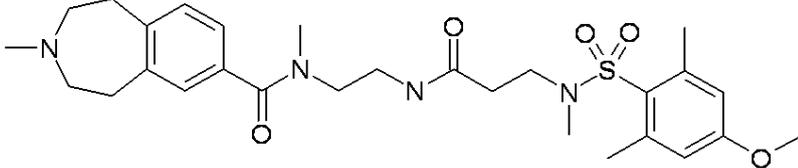
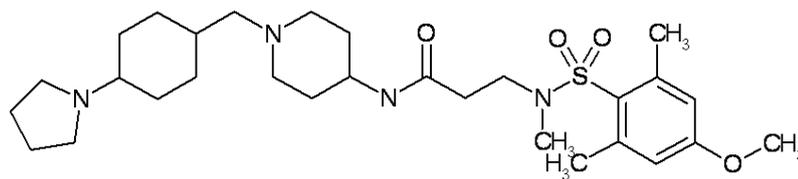
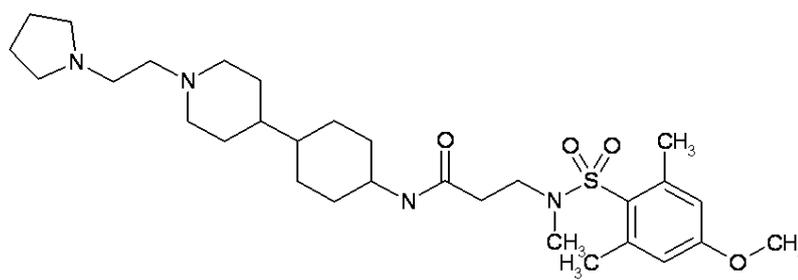
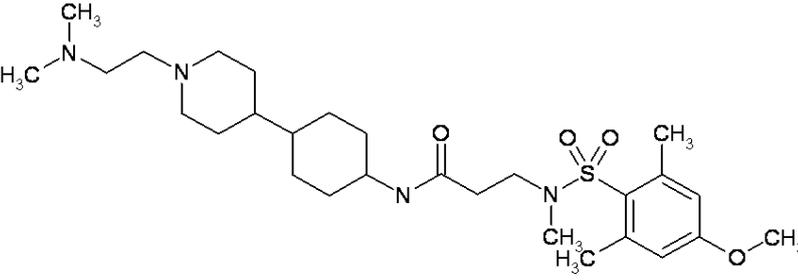
30

(601)	
(602)	
(603)	
(604)	
(605)	

10

20

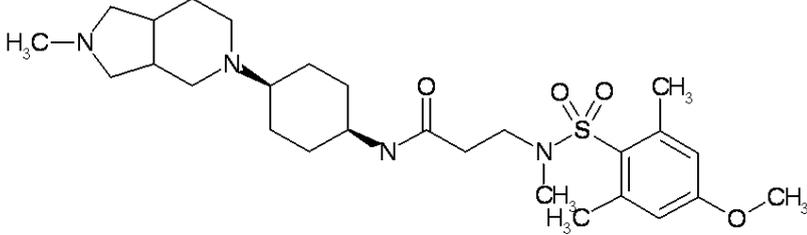
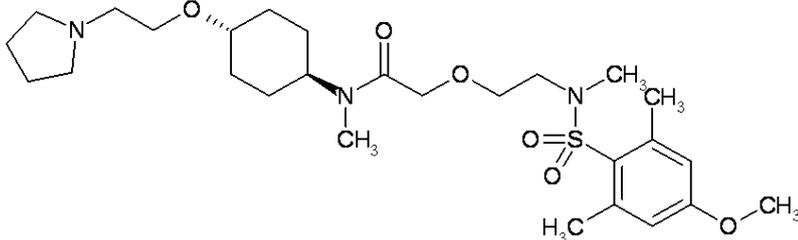
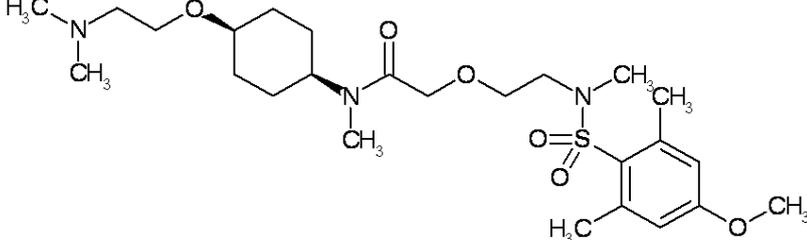
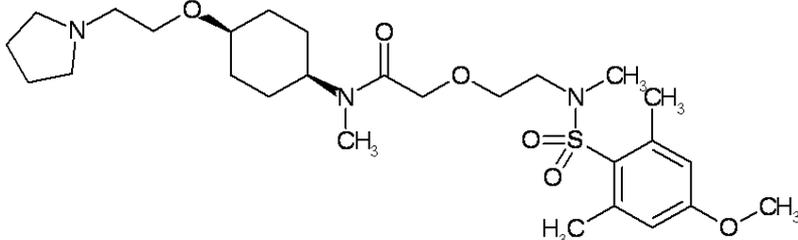
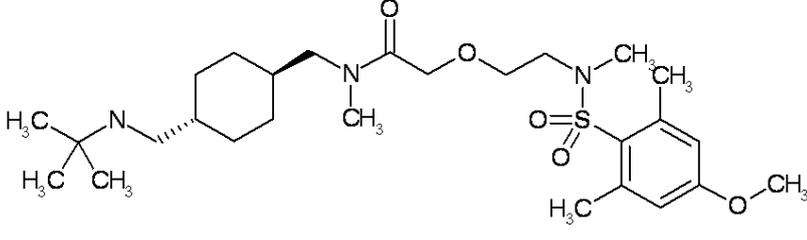
30

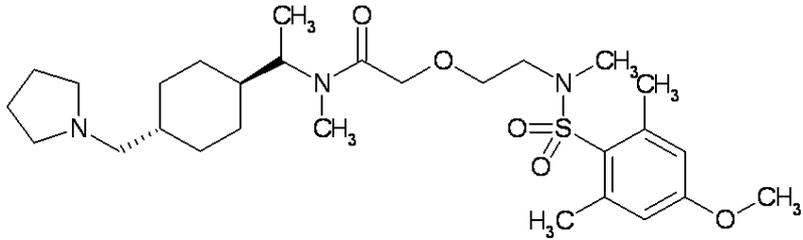
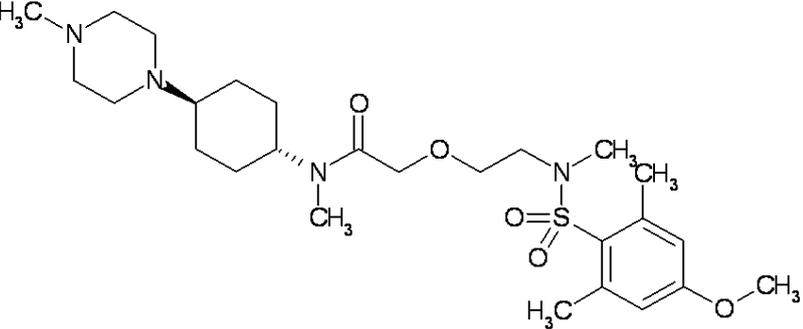
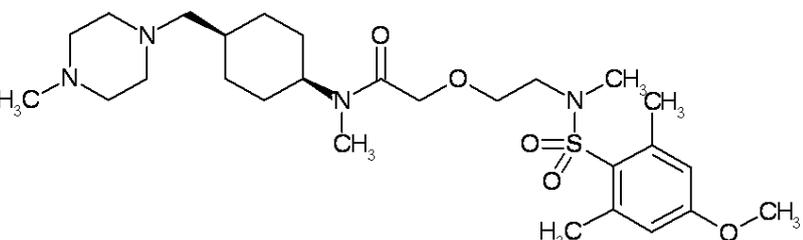
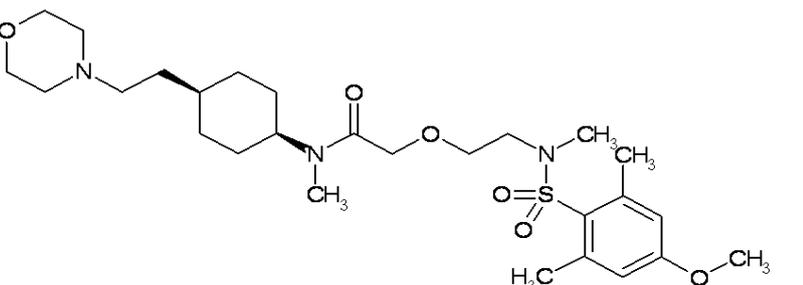
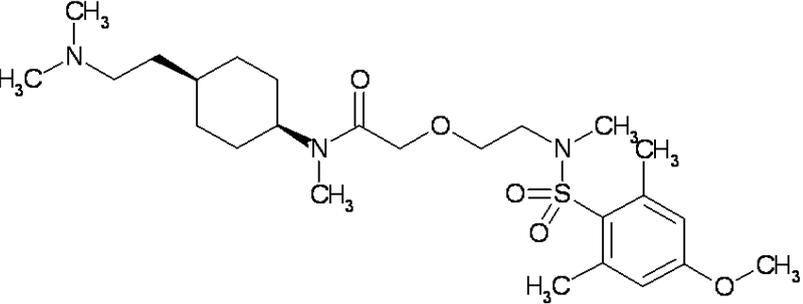
(606)	
(607)	
(608)	
(609)	
(610)	

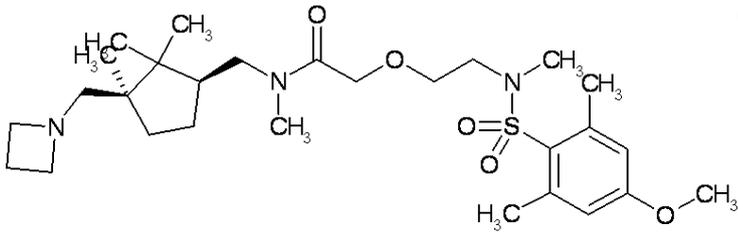
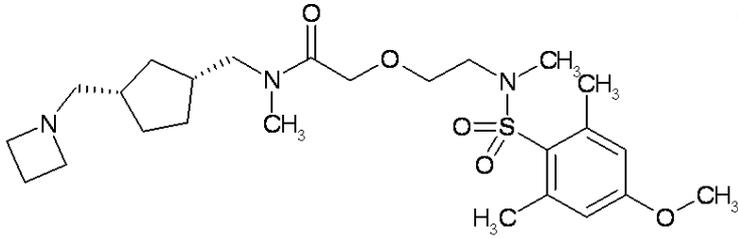
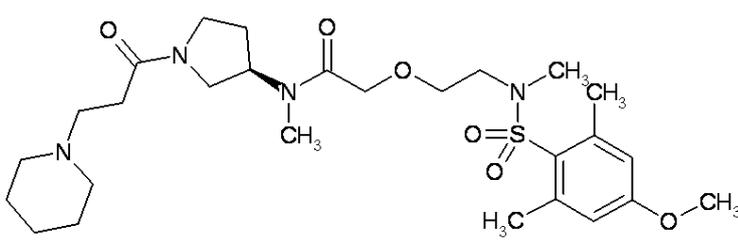
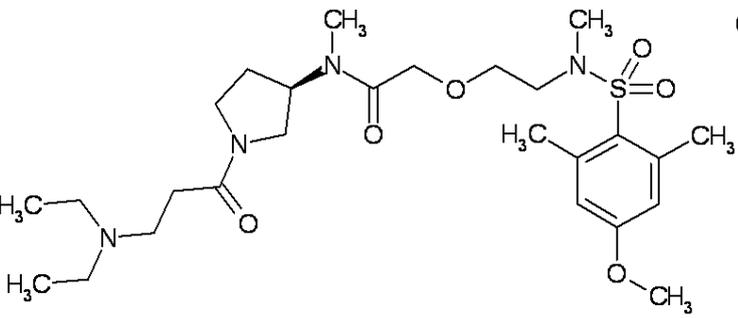
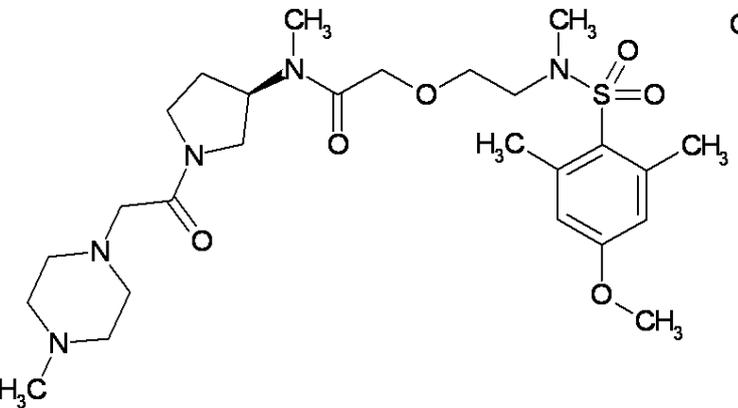
10

20

30

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

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

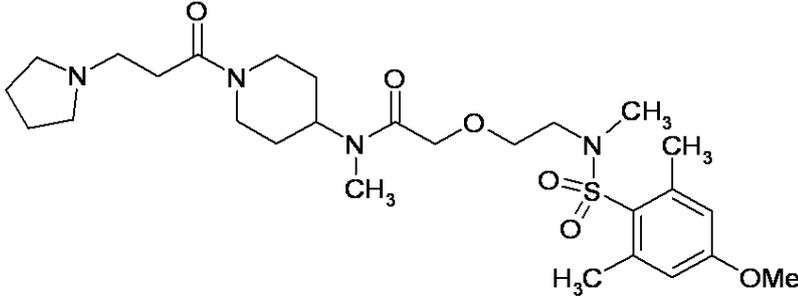
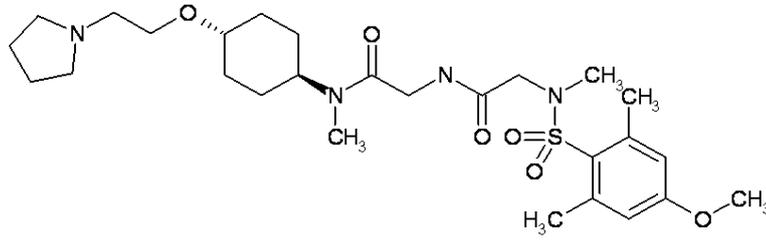
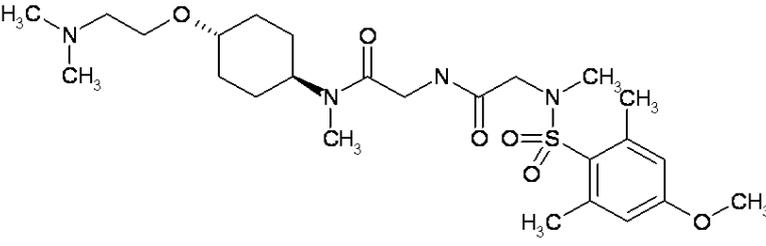
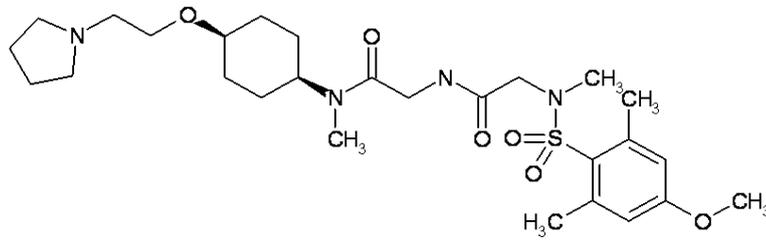
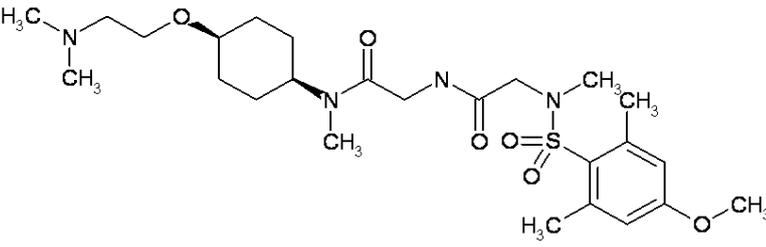
(621)	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	
(622)	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	10
(623)	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	20
(624)	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	30
(625)	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	40

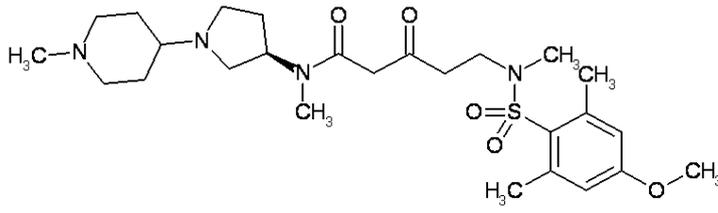
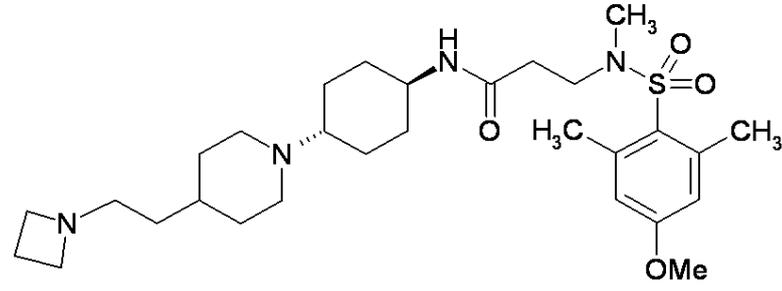
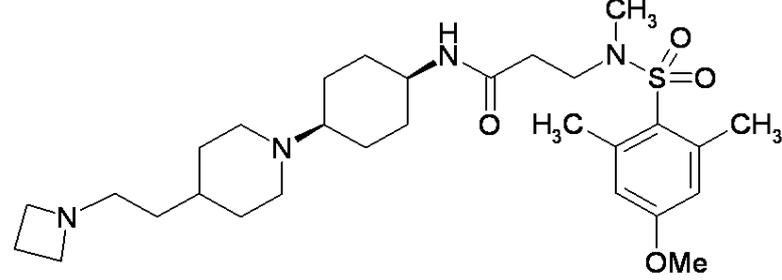
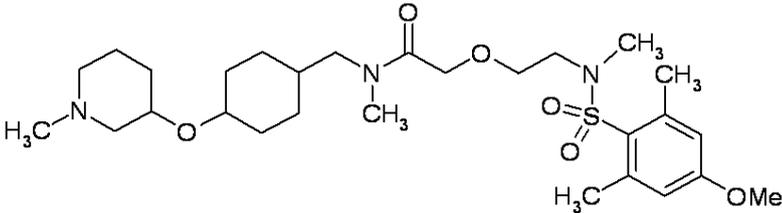
(626)	<p>Chiral</p>
(627)	
(628)	
(629)	

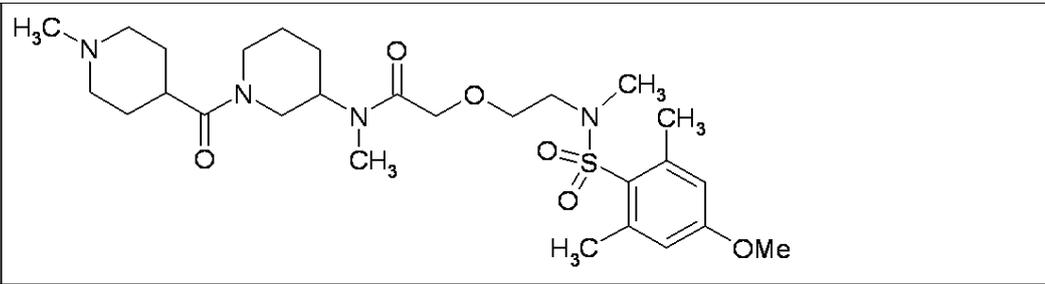
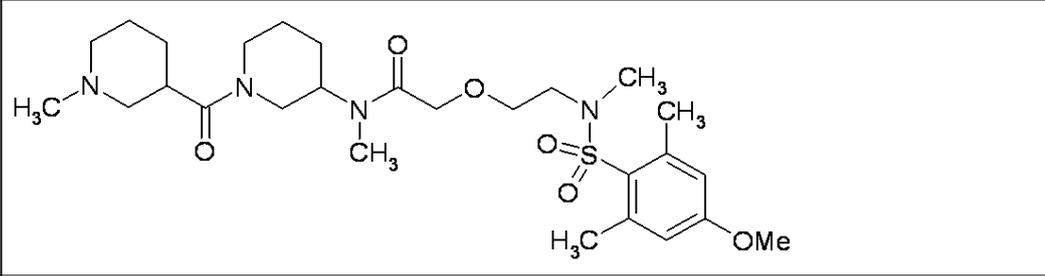
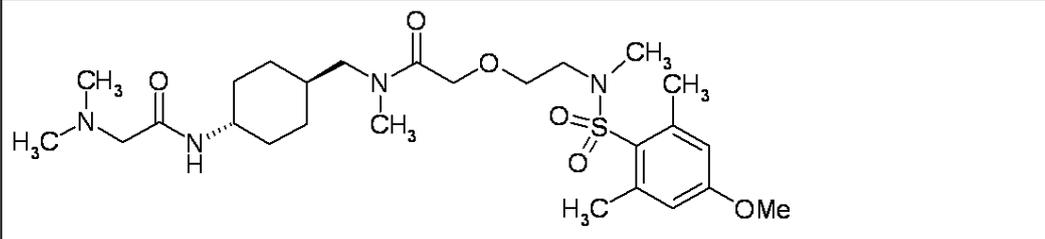
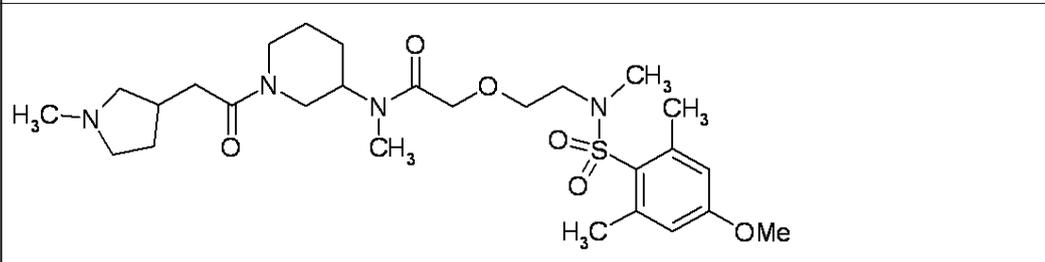
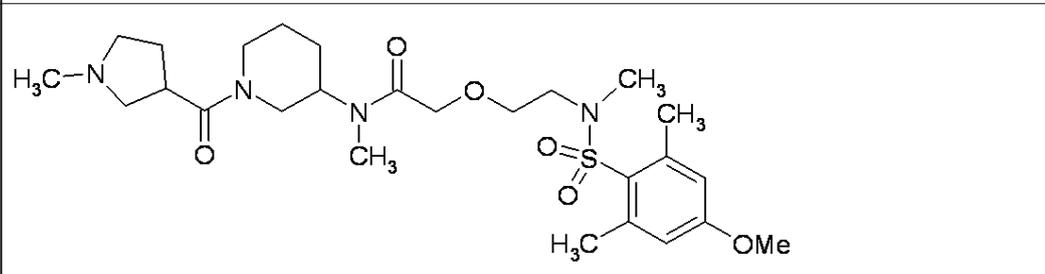
10

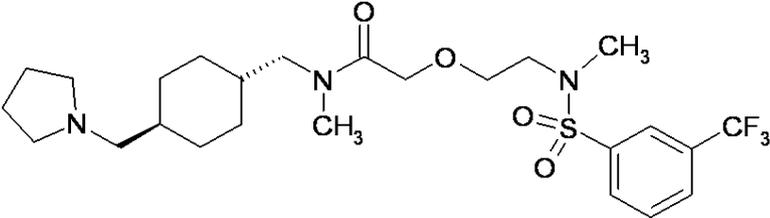
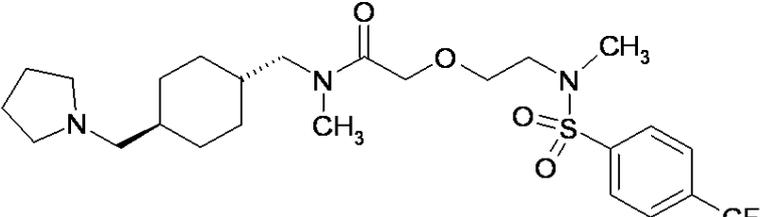
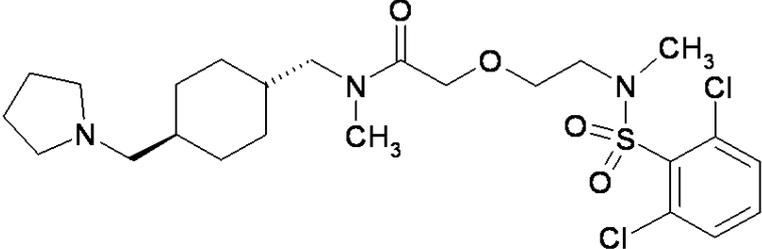
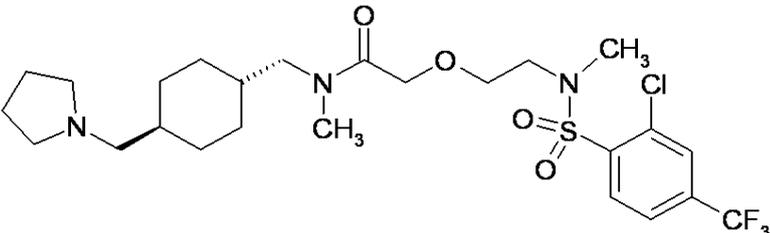
20

30

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

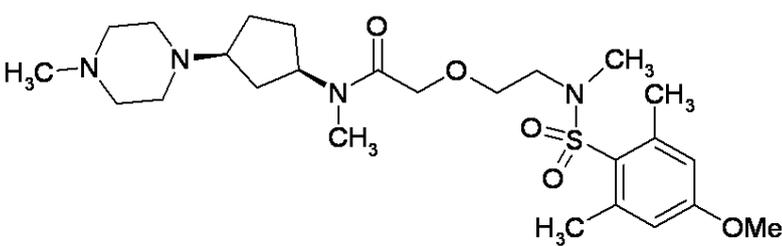
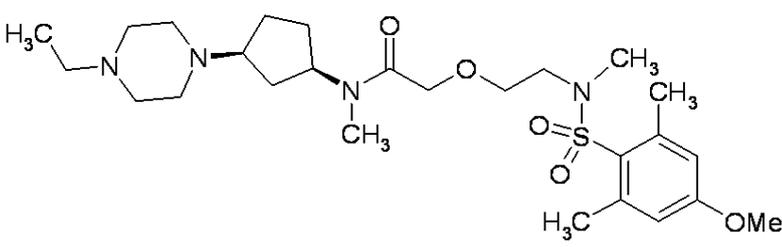
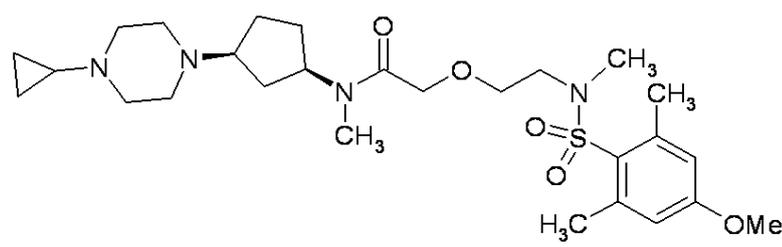
(635)	<p style="text-align: right;">Chiral</p> 	
(636)		10
(637)		20
(638)		

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

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

10

20

(648)		
(649)		10
(650)		20

## 【 0 0 6 7 】

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

## 使用される用語及び定義

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

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

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

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

30

40

50

ル、sec-ブチル及びtert-ブチル等を含む。

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

【0068】

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

10

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

20

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

“C<sub>3-6</sub>-シクロアルキレン”という用語(その他の基の部分であるものを含む)は3~6個の炭素原子を有する環状アルキレン基を意味し、また“C<sub>3-7</sub>-シクロアルキレン”という用語は3~7個の炭素原子を有する環状アルキレン基を意味し、また“C<sub>4-6</sub>-シクロアルキレン”という用語は4~6個の炭素原子を有する環状アルキレン基を意味する。例として、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン又はシクロヘプチレンが挙げられる。特にことわらない限り、環状アルキレン基はメチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。C<sub>4</sub>-又はC<sub>5</sub>-シクロアルキレン基は1,2位又は1,3位、好ましくは1,3位で分子の残部に結合されてもよい。C<sub>6</sub>-又はC<sub>7</sub>-シクロアルキレン基は1,2位、1,3位又は1,4位、好ましくは1,3位で分子の残部に結合されてもよい。

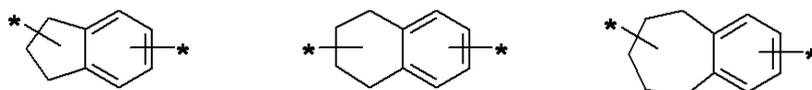
30

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

40

【0069】

## 【化32】



## 【0070】

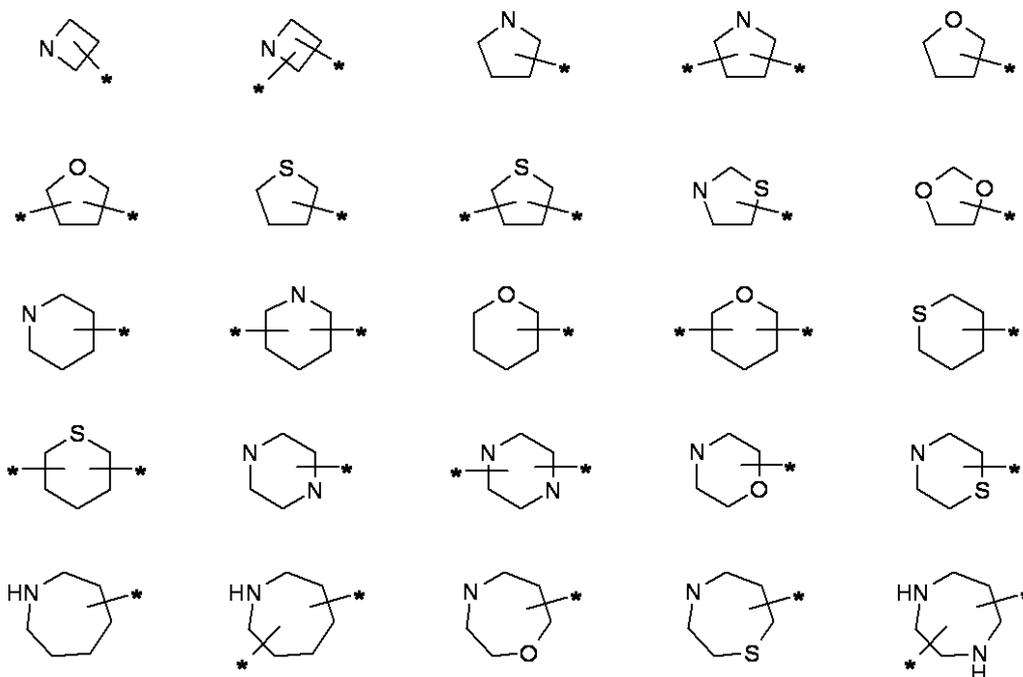
特にことわらない限り、環状アルケニル基はメチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。

10

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

## 【0071】

## 【化33】



20

30

40

## 【0072】

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

## 【0073】

## 【化34】



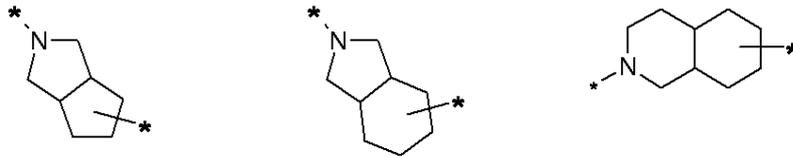
## 【0074】

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

10

## 【0075】

## 【化35】



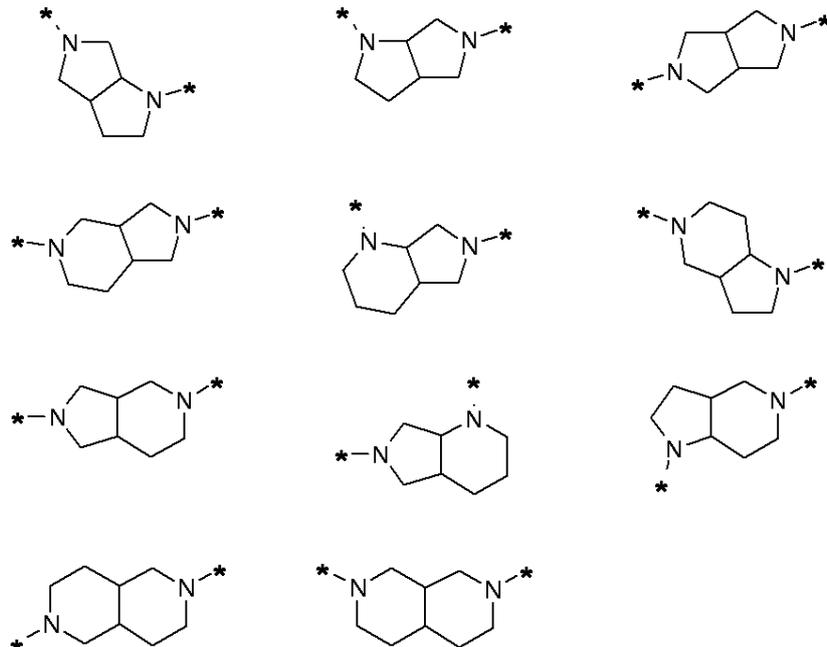
20

## 【0076】

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

## 【0077】

## 【化36】



30

40

## 【0078】

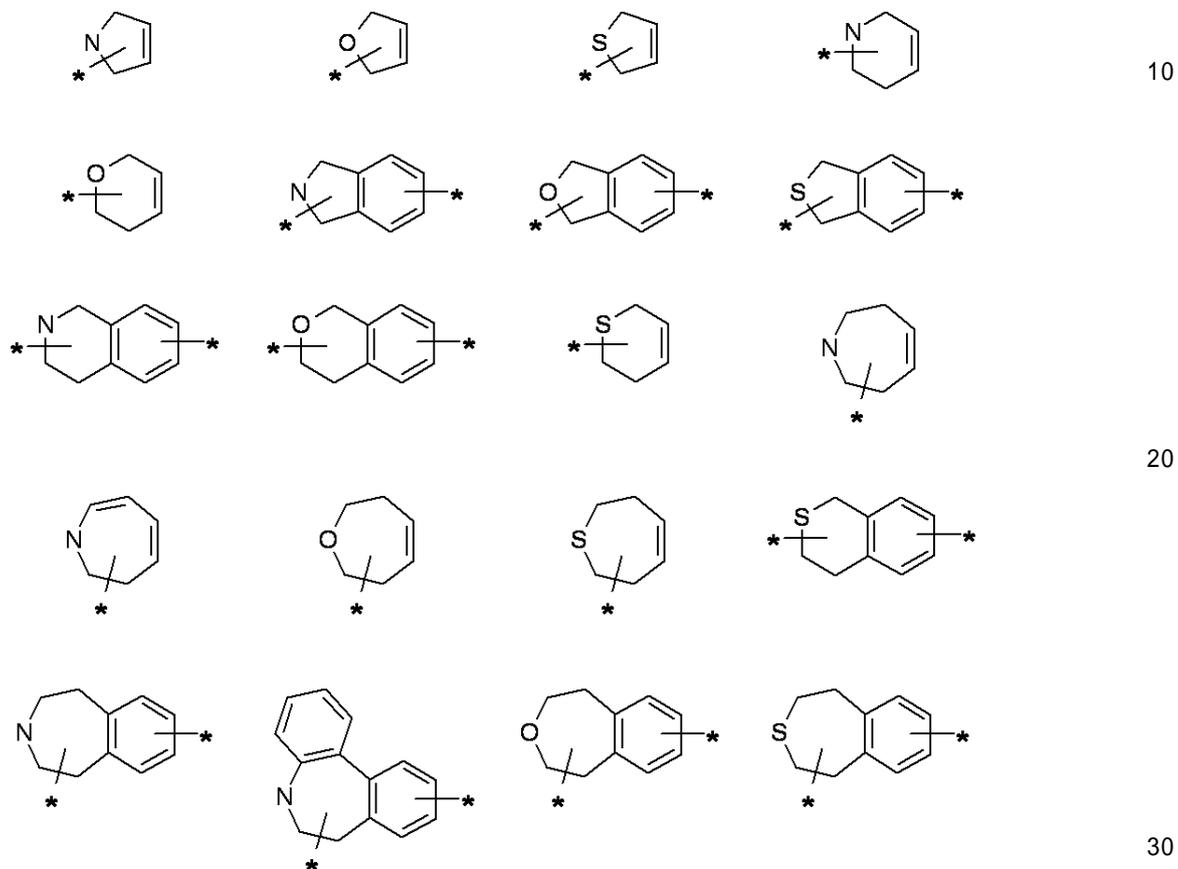
“不飽和複素環”という用語は5員、6員又は7員、モノ-又はジ不飽和複素環（これ

50

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

【 0 0 7 9 】

【 化 3 7 】

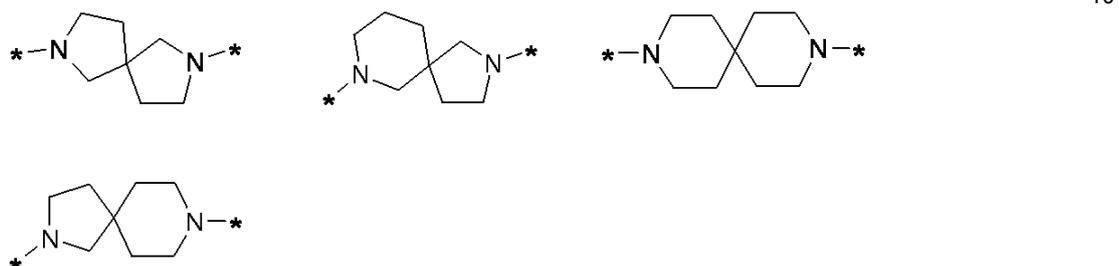


【 0 0 8 0 】

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

【 0 0 8 1 】

【 化 3 8 】



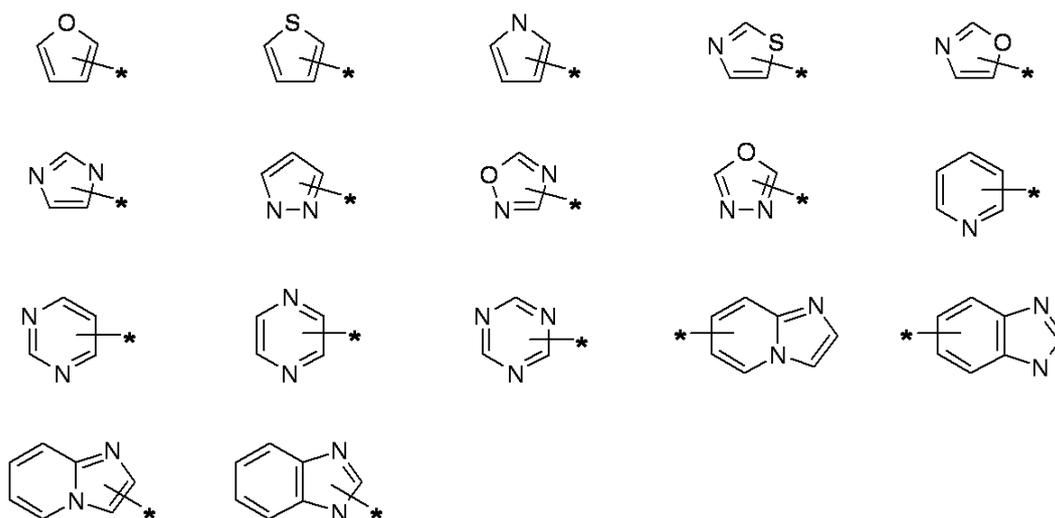
## 【0082】

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

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

## 【0083】

## 【化39】



## 【0084】

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

二環式ヘテロアリール環は好ましくはそのフェニル基中で置換されていてもよい。

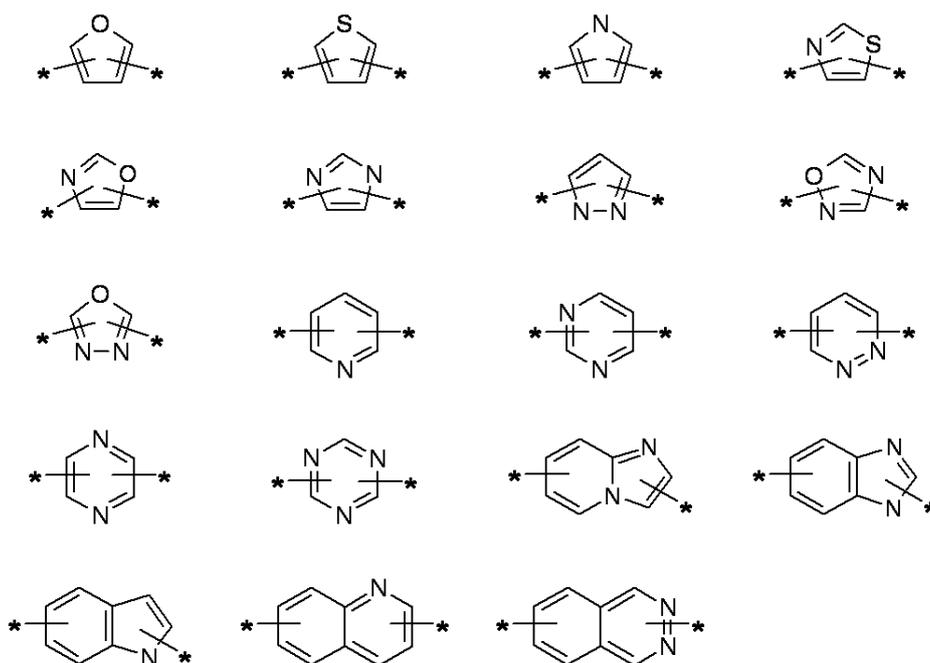
“アリーレン”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は6個又は10個の炭素原子を有する芳香族環系を意味する。例として、フェニレン、1-ナフチレン又は2-ナフチレンが挙げられ、好ましいアリーレン基はフェニレンである。特にことわらない限り、その芳香族基はメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。これらの芳香族環系は互いに独立に夫々の場合に炭素原子により二つの場所でその分子の残部に結合される。

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

下記の基が5員又は6員芳香族複素環基の例である。

【 0 0 8 5 】

【 化 4 0 】



10

20

【 0 0 8 6 】

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

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

30

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

40

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

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

50

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

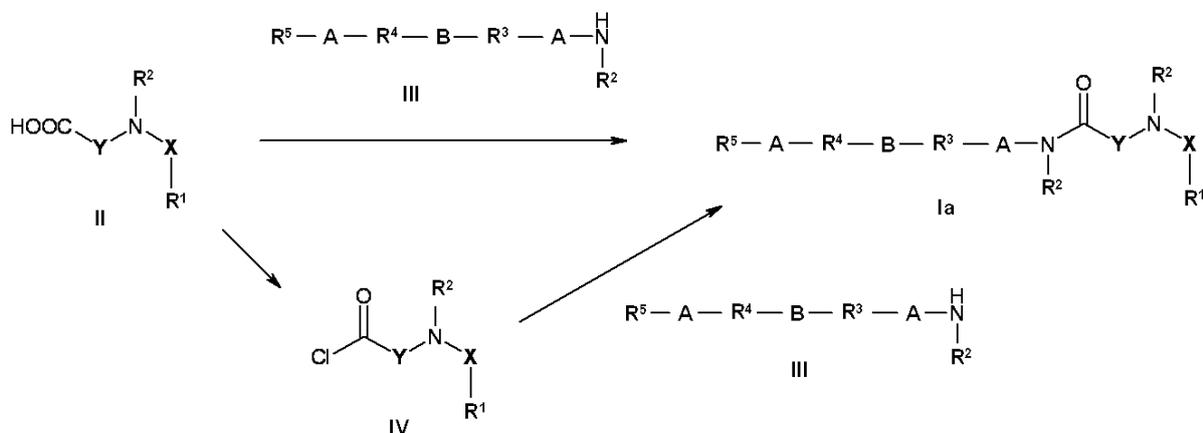
#### 調製の方法

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

#### スキーム 1

【 0 0 8 7 】

【 化 4 1 】



【 0 0 8 8 】

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

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

30

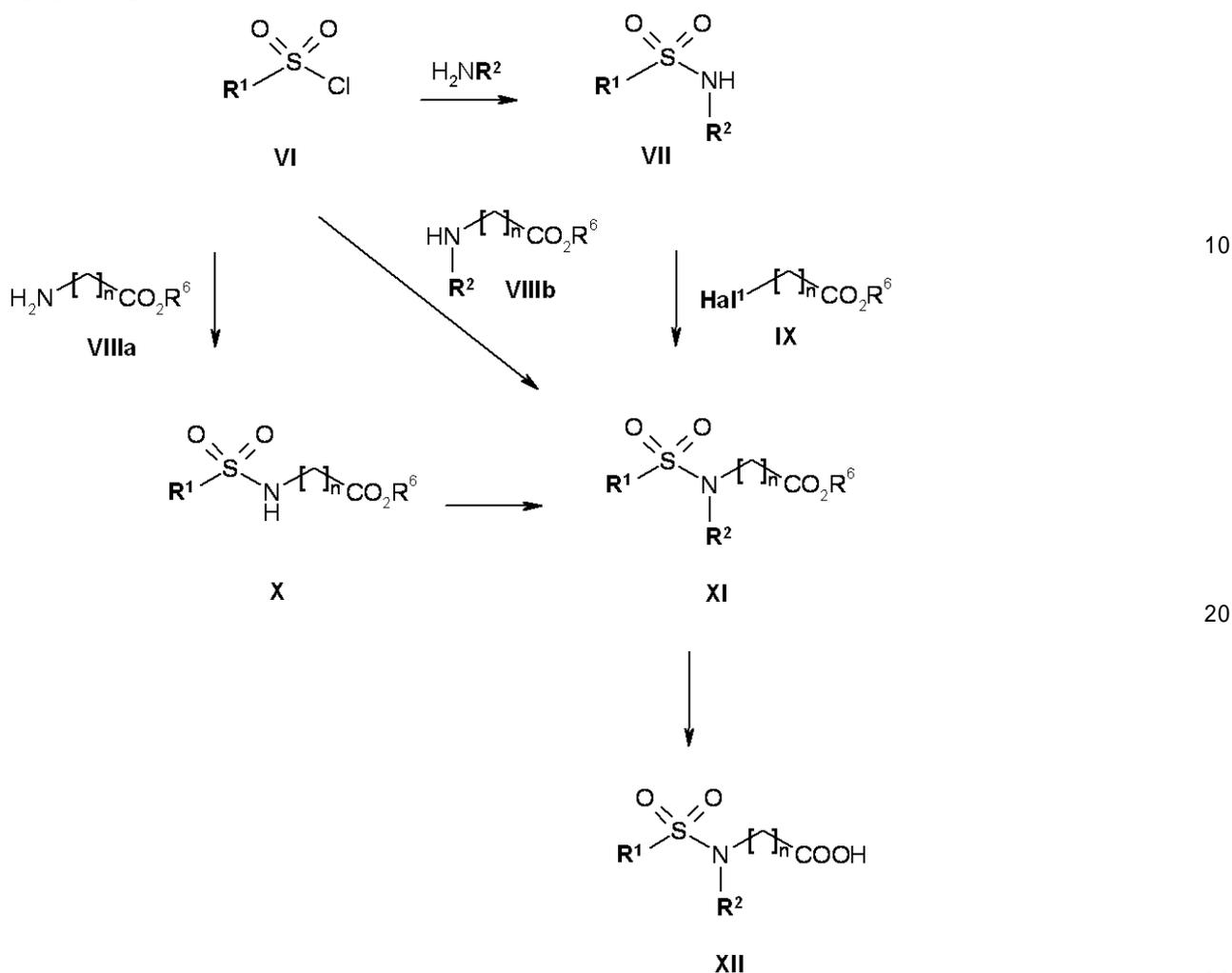
40

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

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

50

スキーム 2  
【 0 0 8 9 】  
【 化 4 2 】



## 【 0 0 9 0 】

一般式VIのスルホン酸クロリド（式中、 $R^1$ は先に定義されたとおりである）は、文献から知られており、又は商業上得られる。それらが通常の実験条件下で一般式 $H_2N-R^2$ のアミン、VIIIa又はVIIIbと反応させられて一般式VII、X又はXIのスルホン酸アミド（式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は先に定義されたとおりであり、かつ $n$ は数1、2、3又は4を表し、かつ $R^6$ は $C_{1-6}$ -アルキル基を表す）を得る。その反応は必要により塩基、例えば、トリエチルアミン、DIPEA又はピリジン及び不活性溶媒、例えば、ジクロロメタン又はテトラヒドロフランの存在下で0 ~ 100 の温度で1 ~ 24時間の典型的な反応時間で行なわれてもよい。

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

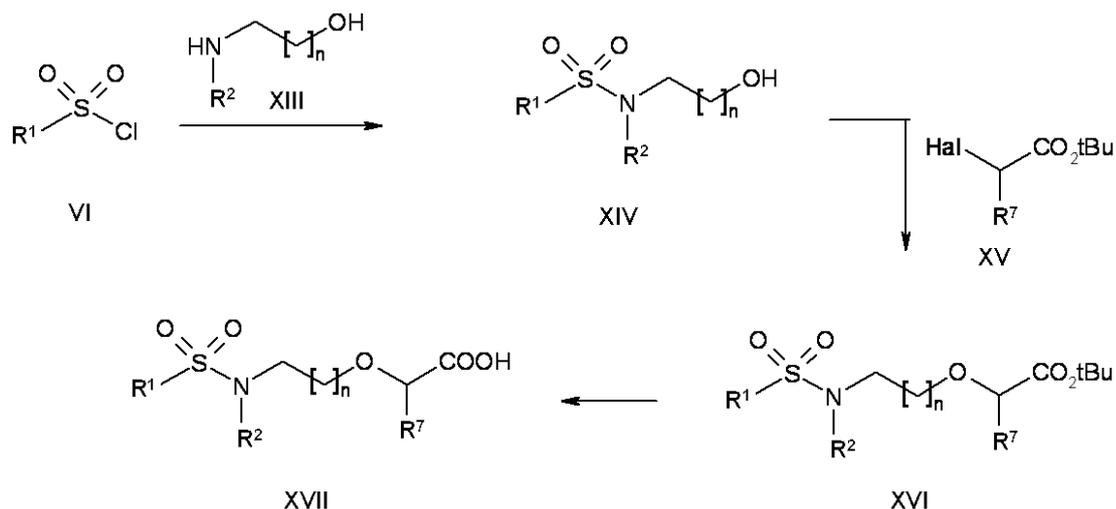
40

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

スキーム 3  
【 0 0 9 1 】

50

## 【化43】



10

## 【0092】

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

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

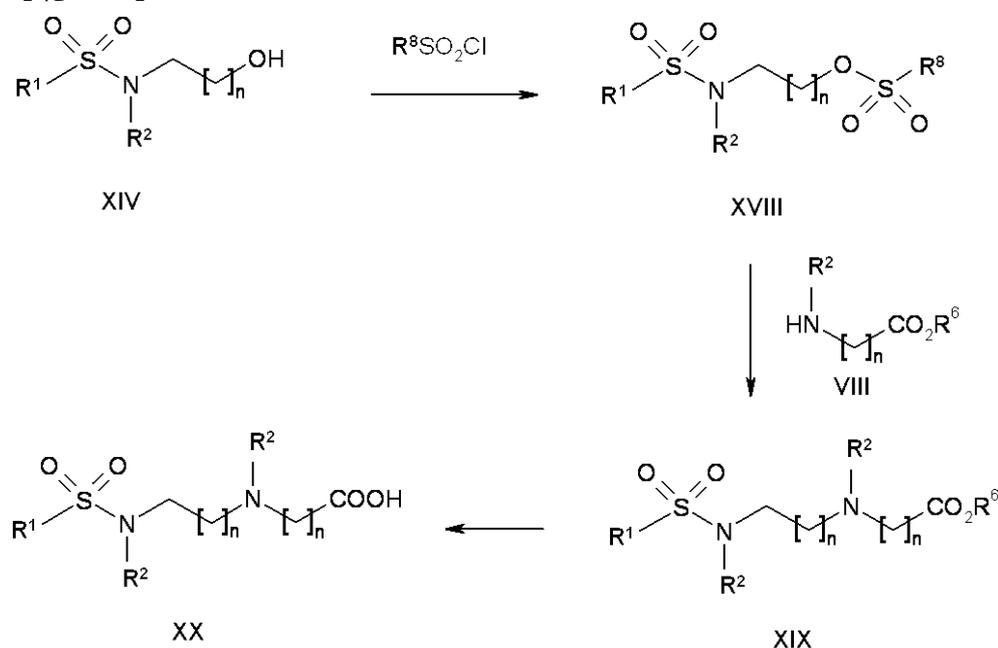
20

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

スキーム4

## 【0093】

## 【化44】



30

40

## 【0094】

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

50

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

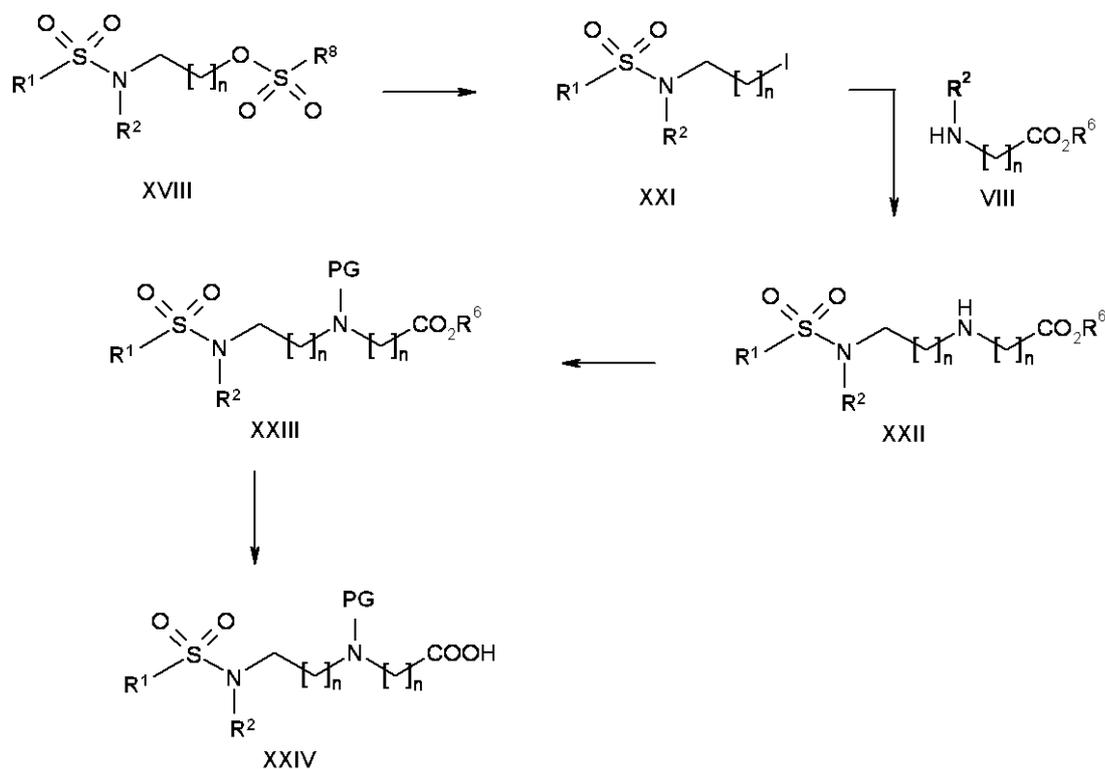
一般式XIXの化合物（式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は先に定義されたとおりであり、 $n$ は数1、2、3又は4を表し、かつ $R^6$ は $C_{1-6}$ -アルキル基を表す）を生成するための一般式VIIのアミンのその後のアルキル化は、溶媒、例えば、トルエン、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジクロロメタン、アセトニトリル又はピリジン中で、例えば、 $0 \sim 150$ の温度で、都合良くは塩基、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、DIPEA、炭酸カリウム、カリウム-tert-ブトキシド又はナトリウムメトキシドの存在下で都合良く行なわれ、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

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

スキーム 5

【0095】

【化45】



【0096】

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

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

10

20

30

40

50

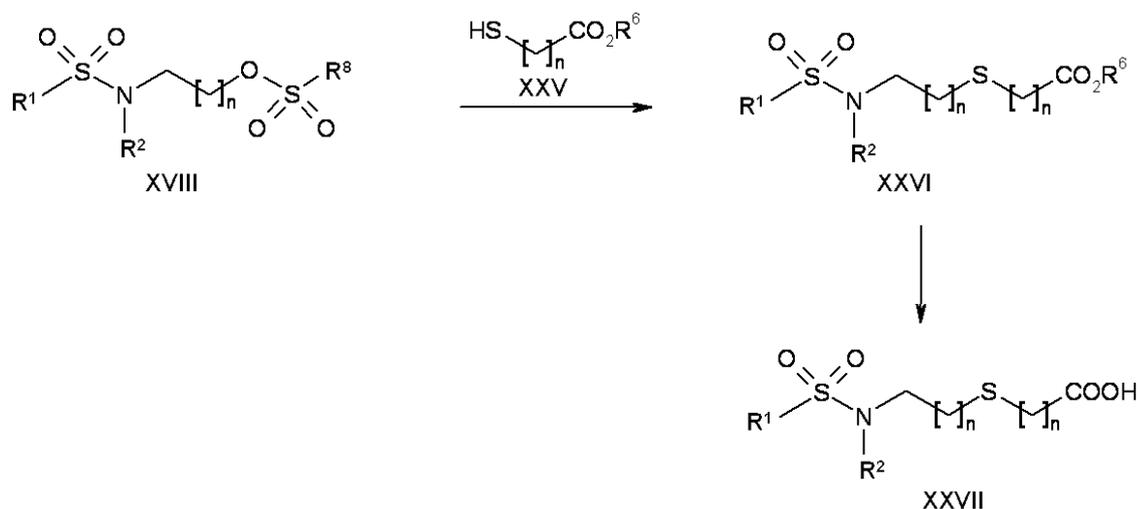
一般式XXIIIの化合物中のアミノ官能基は既知の方法により通常の保護基PGにより保護される。選ばれる保護基は非水素化分解条件下で開裂し得るものである。好ましい保護基はBoc基である。保護基の化学の総説がTheodora W. Greene及びPeter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2編, 1991, John Wiley and Sonsにより発行、並びにPhilip J. Kocienski, *Protecting Groups*, 第3編, 2005, Georg Thiemeにより発行に見られる。

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

スキーム6

【0097】

【化46】



10

20

【0098】

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

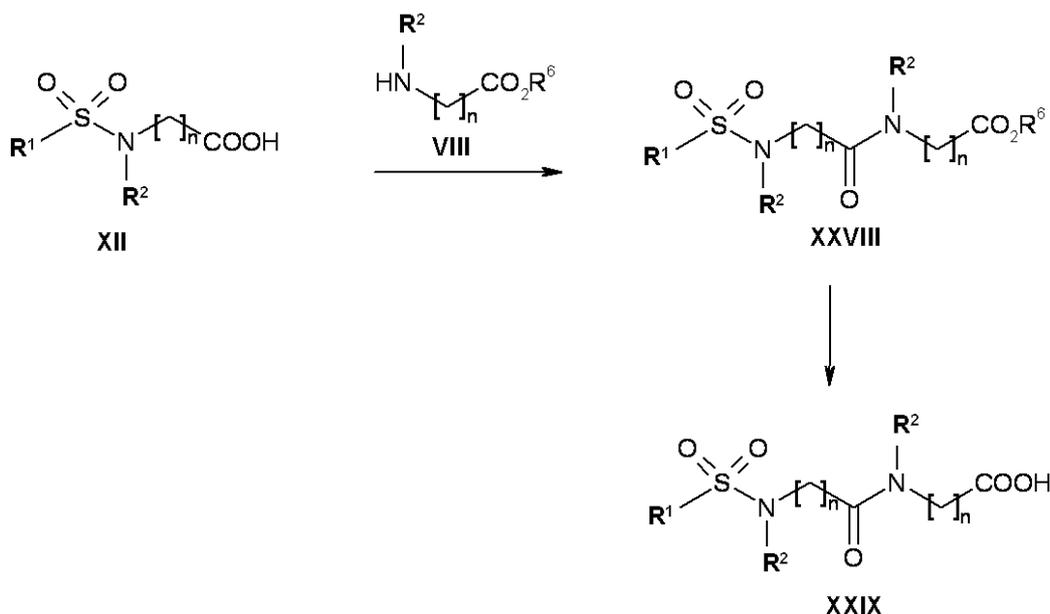
30

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

スキーム7

【0099】

## 【化47】



10

## 【0100】

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

20

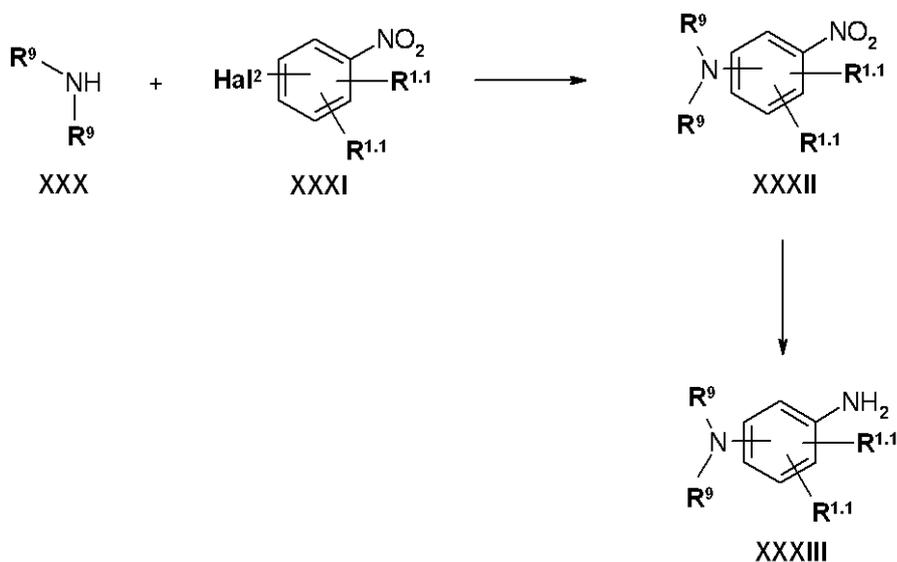
スキーム2で述べたように、一般式XXVIIIのカルボン酸エステルが開裂されて一般式XXIXのカルボン酸（式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は先に定義されたとおりであり、かつ $n$ は数1、2、3又は4を表す）を生成する。

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

30

## 【0101】

## 【化48】



40

## 【0102】

一般式XXXのアミン（式中、 $\text{R}^9$ は $\text{C}_{1-3}$ -アルキル基を表す）と、一般式XXXIのハロ-ニト

50

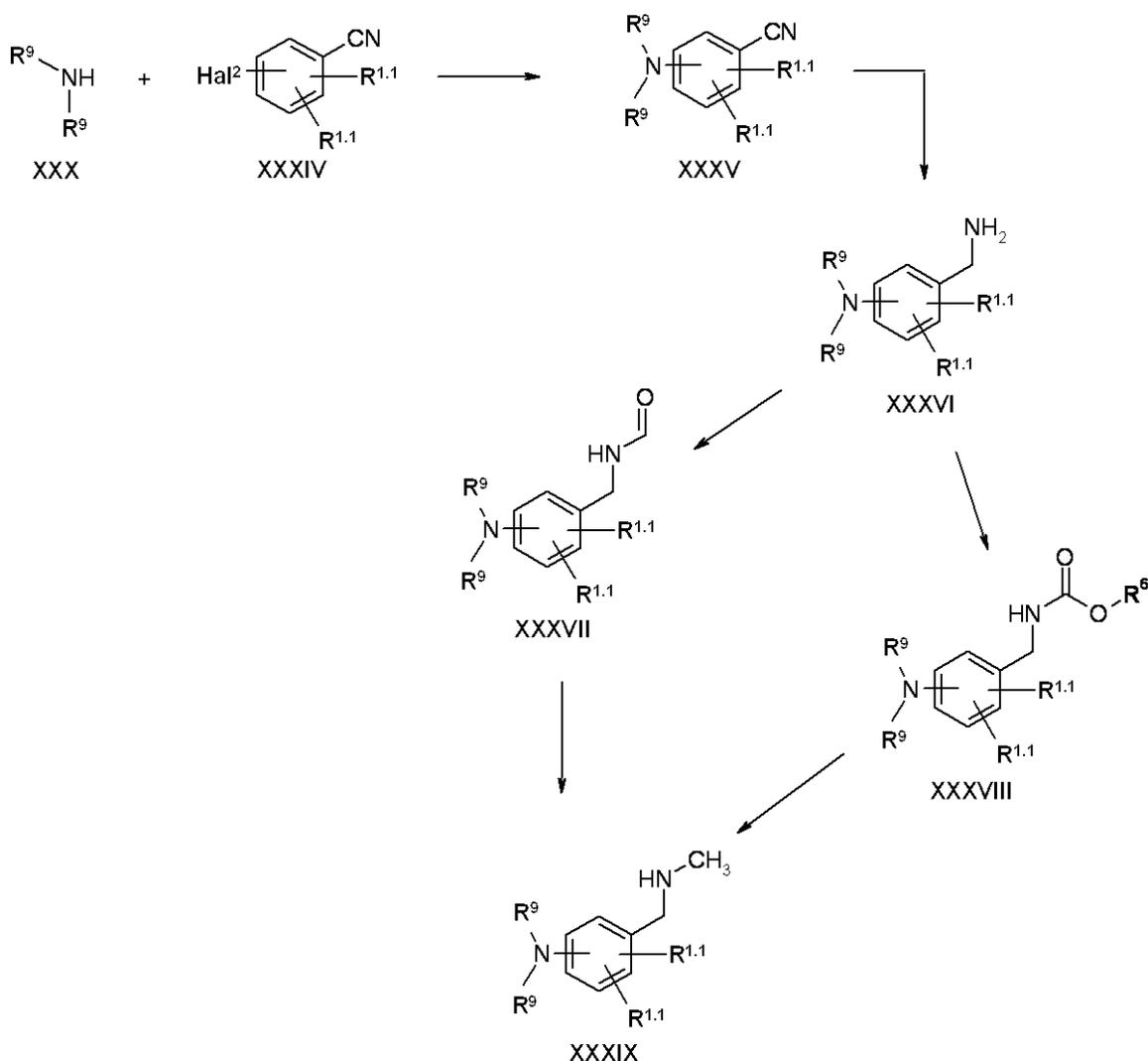
ロベンゼン（式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ $Hal^2$ はフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又は基 $R^9$ を表す）の反応は、既知の方法を使用して、例えば、溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中で都合良くは好適な塩基、例えば、トリエチルアミン又は炭酸カリウムの存在下で、20 ~ 160の温度で行なわれる。一般式XXXのアミンが液体である場合、その反応はまた溶媒及び付加的な塩基を使用しないで行なわれてもよい。

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

スキーム 9

【 0 1 0 3 】

【 化 4 9 】



【 0 1 0 4 】

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

一般式XXXVIのアミン（式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、かつ $R^9$ は $C_{1-3}$ -アルキル基を表す）を生成するための一般式XXXVのニトリルの還元は、溶媒、例えば、アンモ

10

20

30

40

50

ニア性メタノールもしくはエタノール中の触媒、例えば、ラネーニッケルによる接触水添分解の通常の条件下で、又は還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムもしくはホウ水素化ナトリウムを用いて溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で、必要により塩化アルミニウムの存在下で行なわれてもよい。

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

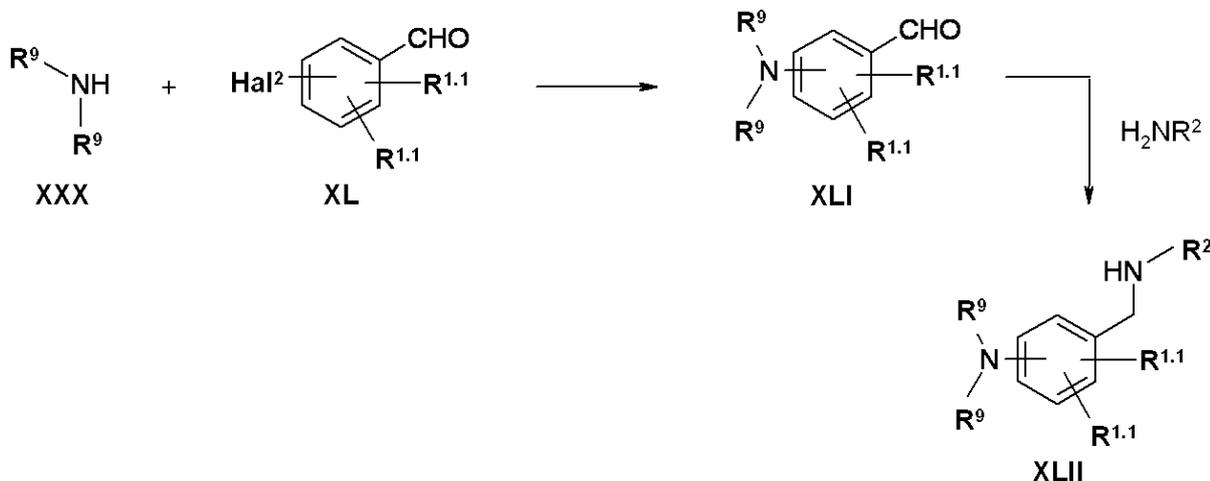
一般式XXXVIIIの化合物（式中、 $R^{1.1}$ は先に定義されたとおりであり、 $R^6$ は $C_{1-6}$ -アルキルを表し、かつ $R^9$ は $C_{1-3}$ -アルキル基を表す）を得るためのカルバメート生成は既知の方法により、例えば、クロロギ酸エステル又はBoc-酸無水物を用いて塩基、例えば、トリエチルアミン又は水酸化ナトリウム溶液及び溶媒、例えば、THF又はジオキサンの存在下で行なわれる。

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

スキーム10

【0105】

【化50】



【0106】

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

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

スキーム11

【0107】

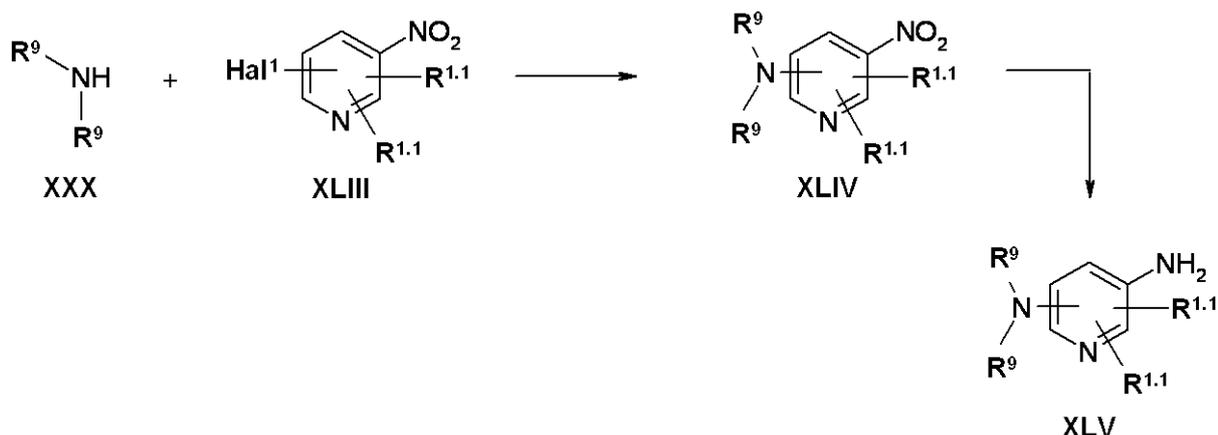
10

20

30

40

## 【化51】



10

## 【0108】

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

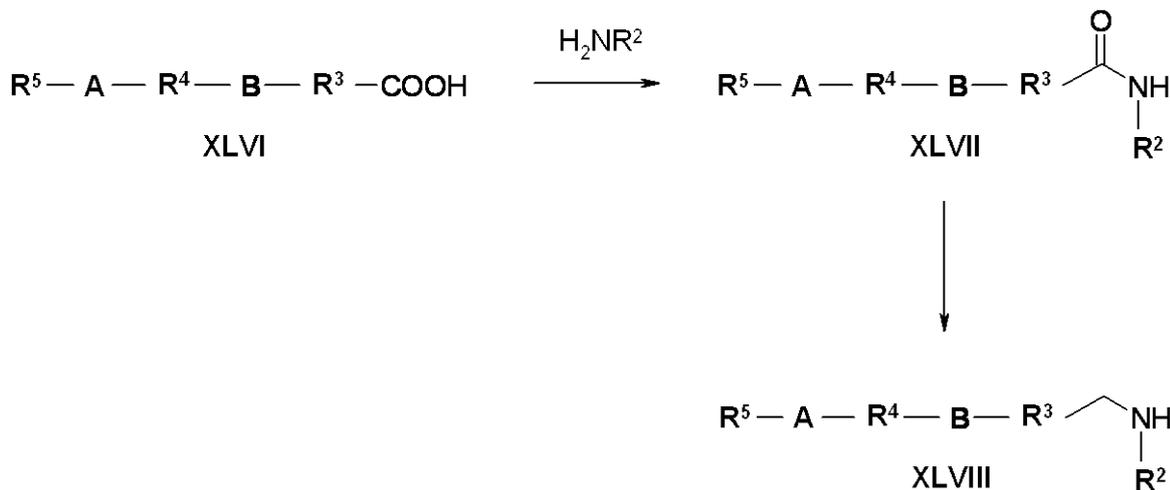
20

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

スキーム12

## 【0109】

## 【化52】



30

40

## 【0110】

一般式XLVIIのカルボン酸アミド（式中、全ての基は先に定義されたとおりである）を生成するための、一般式XLVIのカルボン酸（式中、全ての基は先に定義されたとおりである）と、一般式 $\text{H}_2\text{NR}^2$ のアミン（式中、 $\text{R}^2$ は先に定義されたとおりである）のアミド結合は、スキーム1に記載されたように行なわれる。

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

hBK1受容体結合の方法の記載

50

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

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

10

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

【 0 1 1 1 】

【表1】

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

20

30

40

【 0 1 1 2 】

【表 2】

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

10

20

【 0 1 1 3 】

【表 3】

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

10

20

【 0 1 1 4 】

【表 4】

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

10

20

【 0 1 1 5 】

【表 5】

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

10

20

## 【 0 1 1 6 】

【表 6】

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

30

40

## 【 0 1 1 7 】

## 指示

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

それらの薬理的作用に鑑みて、これらの物質は下記の治療に適している。

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

50

は子宮の痙攣、；

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

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

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

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

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

【 0 1 1 8 】

また、これらの化合物は下記の疾患を治療するのに適している。

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

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

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

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

(j) 神経変性疾患、例えば、パーキンソン病及びアルツハイマー病；

(k) 細菌感染後又はトラウマ後の敗血症及び敗血症性ショック；

(l) かゆみ及びアレルギー性皮膚反応を生じる症候群；

(m) 骨多孔症；

(n) 癲癇；

(o) 中枢神経系の損傷；

(p) 傷及び組織損傷；

(q) 歯肉の炎症；

(r) 良性前立腺過形成及び活動亢進膀胱；

(s) かゆみ；

(t) 白斑；

(u) 呼吸器、尿生殖器、胃腸又は血管の領域の運動の障害並びに

(v) 術後の発熱。

【 0 1 1 9 】

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

10

20

30

40

50

動物の獣医治療に有益である。

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

例えば、下記の化合物が組み合わせ治療のために使用されてもよい。

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

【0120】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【0121】

局所麻酔薬、例えば、アンプロキソール、リドカイン；

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

10

20

30

40

50

ニコチン受容体アゴニスト、例えば、ABT-202、A-366833、ABT-594、BTG-102、A-85380、CGX1204；  
 P2X3受容体アンタゴニスト、例えば、A-317491、ISIS-13920、AZD-9056；  
 NGFアゴニスト及びアンタゴニスト、例えば、RI-724、RI-1024、AMG-819、AMG-403、PPH207；  
 NK1及びNK2アンタゴニスト、例えば、DA-5018、R-116301、CP-728663、ZD-2249；  
 NMDAアンタゴニスト、例えば、NER-MD-11、CNS-5161、EAA-090、AZ-756、CNP-3381；  
 カリウムチャンネルモジュレーター、例えば、CL-888、ICA-69673、レチガピン；  
 GABAモジュレーター、例えば、ラコサミド；  
 セロトニン作動モジュレーター及びノルアドレナリン作動モジュレーター、例えば、SR-57746、パロキセチン、デュロキセチン、クロニジン、アミトリプチリン、シタロプラム、フリバンセリン；  
 抗偏頭痛薬、例えば、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、エレトリプタン。

### 【0122】

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

### 【実施例】

#### 【0123】

##### 実験部分

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

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

クロマトグラフィー精製について、ミリポアからのシリカゲル (MATREX™、35-70 µm) 又はAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (E.メルク、ダルムスタット、アルミナ90 (標準化)、63-200 µm、物品番号1.01097.9050) を使用する。

実験の記載において、下記の略号を使用する。

CDI	1,1 -カルボニルジイミダゾール	40
TLC	薄層クロマトグラフィー	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
HATU	0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
tert	ターシャリー	
TBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボレート	50

THF テトラヒドロフラン

下記の分析HPLC方法を使用した。

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

検出： 210-420nm

溶離剤A： 水 / 0.1%のギ酸

溶離剤B： アセトニトリル / 0.1%のギ酸

勾配：

【 0 1 2 4 】

【表7】

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

10

【 0 1 2 5 】

方法2：カラム： ミクロソープC18, 3 μM, 4.6x50mm

検出： 220-320nm

溶離剤A： 水 / 0.1%のTFA

溶離剤B： アセトニトリル / 0.1%のTFA

勾配：

【 0 1 2 6 】

【表8】

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

20

30

【 0 1 2 7 】

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

検出： 210-420nm

溶離剤A： 水 / 0.1%のギ酸

溶離剤B： アセトニトリル / 0.1%のギ酸

勾配：

【 0 1 2 8 】

【表9】

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

40

50

## 【 0 1 2 9 】

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

## 【 0 1 3 0 】

【表 1 0】

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

10

## 【 0 1 3 1 】

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

20

## 【 0 1 3 2 】

【表 1 1】

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

30

## 【 0 1 3 3 】

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

## 【 0 1 3 4 】

【表 1 2】

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

40

## 【 0 1 3 5 】

50

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

【 0 1 3 6 】

【 表 1 3 】

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

10

【 0 1 3 7 】

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

20

【 0 1 3 8 】

【 表 1 4 】

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

30

【 0 1 3 9 】

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

【 0 1 4 0 】

【 表 1 5 】

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

40

【 0 1 4 1 】

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

50

溶離剤 A : 水 / 0.1% の TFA  
 溶離剤 B : アセトニトリル / 0.1% の TFA  
 勾配 :

## 【 0 1 4 2 】

## 【表 1 6】

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

10

## 【 0 1 4 3 】

方法11 : カラム : ウォーターズ X プリッジ C18, 3.5  $\mu$ M, 4.6x50mm  
 検出 : 210-500nm  
 溶離剤 A : 水 / 0.1% の TFA  
 溶離剤 B : アセトニトリル / 0.1% の TFA  
 勾配 :

20

## 【 0 1 4 4 】

## 【表 1 7】

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

30

## 【 0 1 4 5 】

方法12 : カラム : YMC- パック ODS-AQ, 3.0  $\mu$ M. 4.6x75mm  
 検出 : 230-360nm  
 溶離剤 A : 水 / 0.1% のギ酸  
 溶離剤 B : アセトニトリル / 0.1% のギ酸  
 勾配 :

## 【 0 1 4 6 】

## 【表 1 8】

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

40

## 【 0 1 4 7 】

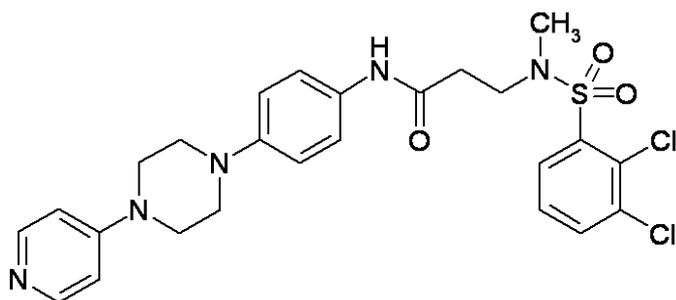
下記のマイクロウェーブ装置を使用した : バイオテージ・エムリスオブチマイザー™。  
 最終化合物の調製

## 実施例 1

50

【 0 1 4 8 】

【 化 5 3 】



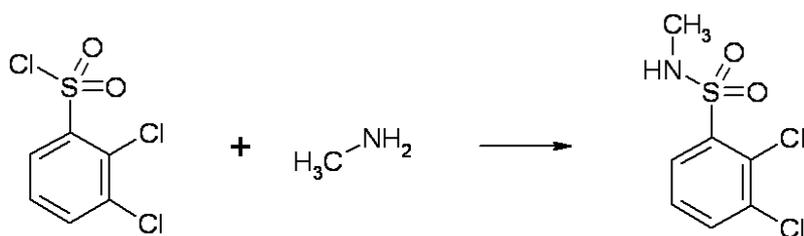
10

【 0 1 4 9 】

1a)

【 0 1 5 0 】

【 化 5 4 】



20

【 0 1 5 1 】

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

 $C_7H_7Cl_2NO_2S$  (240.11)

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

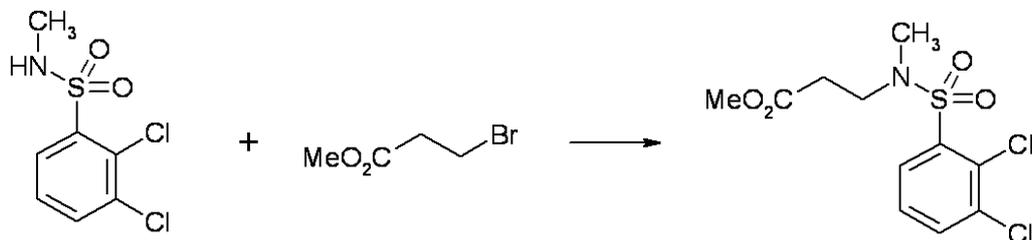
TLC: シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル 2:1、Rf 値=0.50

30

1b)

【 0 1 5 2 】

【 化 5 5 】



40

【 0 1 5 3 】

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

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

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

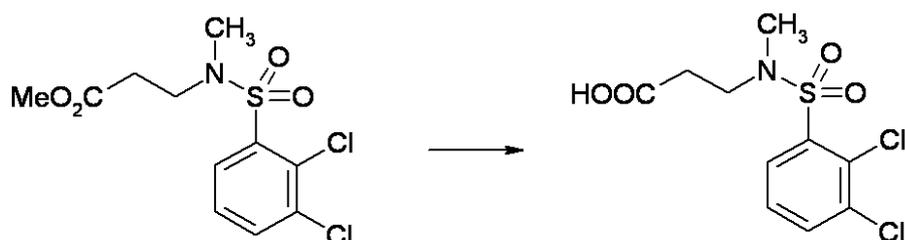
TLC: シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル 2:1、Rf 値=0.45

1c)

50

【 0 1 5 4 】

【 化 5 6 】



【 0 1 5 5 】

10

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

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

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

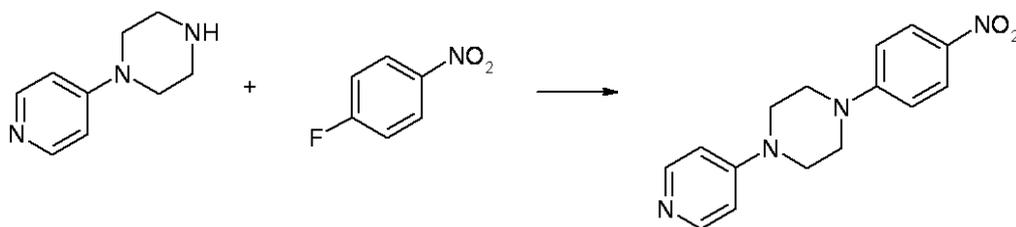
TLC: シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル 2:1、Rf 値=0.03

1d)

【 0 1 5 6 】

20

【 化 5 7 】



【 0 1 5 7 】

30

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

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

 $[M+H]^+ = 285$ 

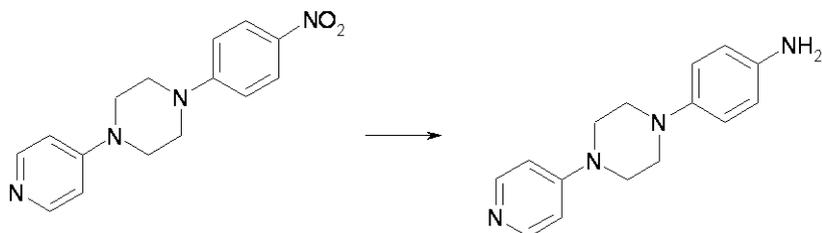
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 9:1:0.1、Rf 値=0.52

1e)

【 0 1 5 8 】

【 化 5 8 】

40



【 0 1 5 9 】

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

50

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

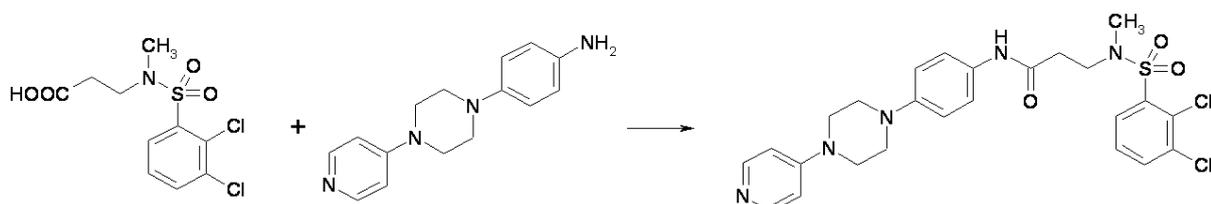
$C_{15}H_{18}N_4$  (254.33)

$[M+H]^+=255$

1f)

【0160】

【化59】



10

【0161】

1cからの生成物1.25g (4.00ミリモル)、トリエチルアミン2.0ml (14.34ミリモル)、TBTU1.28g (4.00ミリモル)及びDMF7mlの混合物を周囲温度で45分間攪拌する。次いで1eからの生成物1.0g (3.93ミリモル)を添加し、その混合物を周囲温度で一晩攪拌する。次いでその反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を水洗し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 5-20%のメタノールを含むジクロロメタン) により精製した

20

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

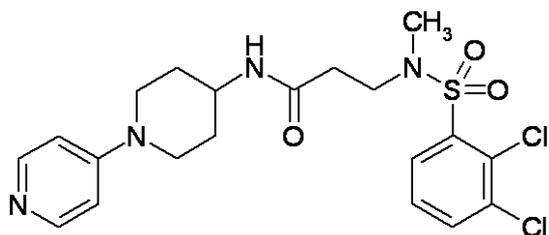
$[M+H]^+=548/550/552$

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

#### 実施例 2

【0162】

【化60】



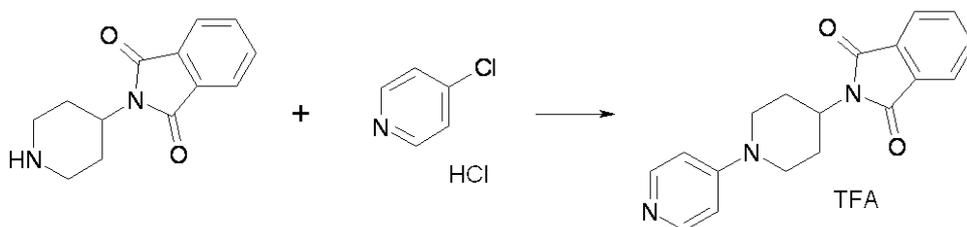
30

【0163】

2a)

【0164】

【化61】



40

【0165】

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

50

希釈し、生成した沈殿を濾過する。濾液を蒸発、乾燥させ、粗生成物を分取HPLCにより精製する。

$C_{18}H_{17}N_3O_2 \cdot xC_2HF_3O_2$  (421.37)

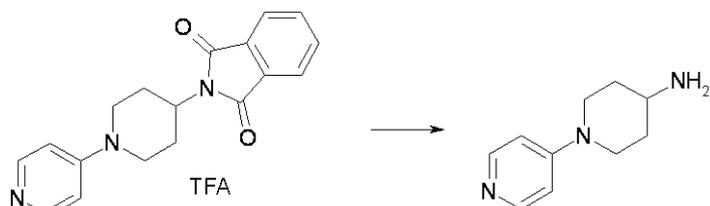
$[M+H]^+ = 308$

HPLC (方法1) : 保持時間=2.07分

2b)

【0166】

【化62】



10

【0167】

2aからの生成物0.3g (0.71ミリモル)、ヒドラジン水和物80%0.09g (1.42ミリモル) 及び無水エタノール6mlの混合物を4時間還流する。次いでその反応混合物を0℃に冷却し、生成した沈殿を濾過する。濾液を蒸発、乾燥させる。

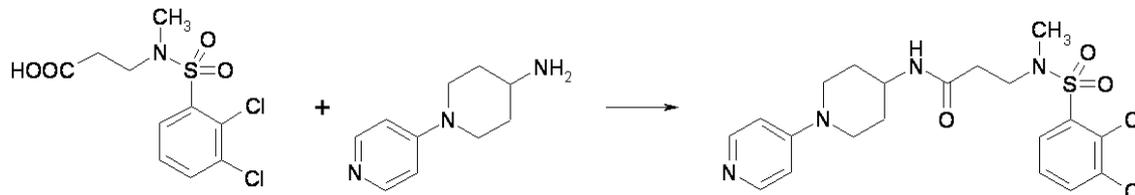
$C_{10}H_{15}N_3$  (177.25)

$[M+H]^+ = 178$

2c)

【0168】

【化63】



20

【0169】

1fと同様にして、実施例2をDMF5.5ml中で1cからの生成物0.22g (0.71ミリモル)、2bからの生成物0.24g (1.35ミリモル)、トリエチルアミン0.3ml (2.13ミリモル) 及びTBTU 0.23g (0.71ミリモル) から調製する。

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

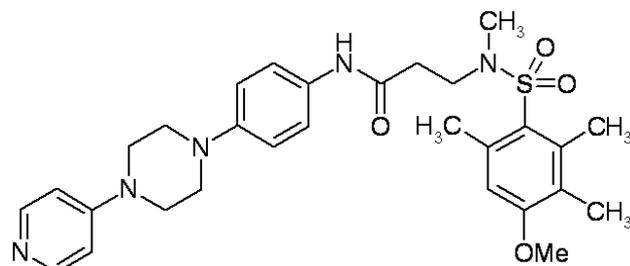
$[M+H]^+ = 471/473/475$

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

実施例3

【0170】

【化64】



40

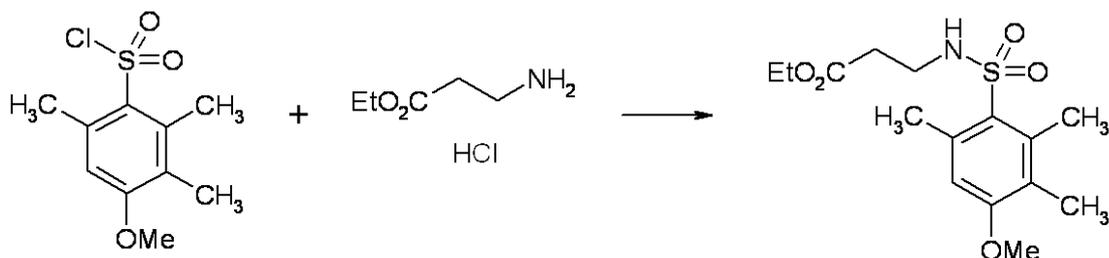
【0171】

3a)

【0172】

50

## 【化65】



## 【0173】

4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホニルクロリド0.99g (4.00ミリモル)、  
-アラニンエチルエステル塩酸塩0.69g (4.51ミリモル)、トリエチルアミン2.23ml (15  
.98ミリモル)及びジクロロメタン20mlの混合物を周囲温度で一夜撹拌する。次いでその  
反応混合物を0.5M HCl、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で  
洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

10

C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S (329.41)

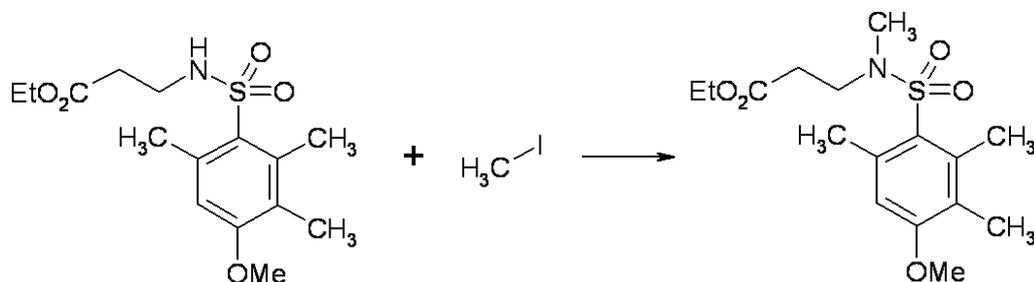
[M+H]<sup>+</sup>=330

TLC: シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル2:1、Rf値=0.43

3b)

## 【0174】

## 【化66】



20

## 【0175】

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

30

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S (343.44)

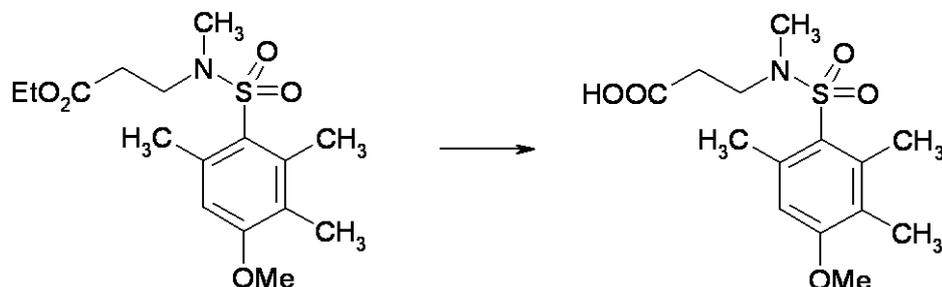
[M+H]<sup>+</sup>=344

TLC: シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル2:1、Rf値=0.52

3c)

## 【0176】

## 【化67】



40

## 【0177】

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

50

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

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

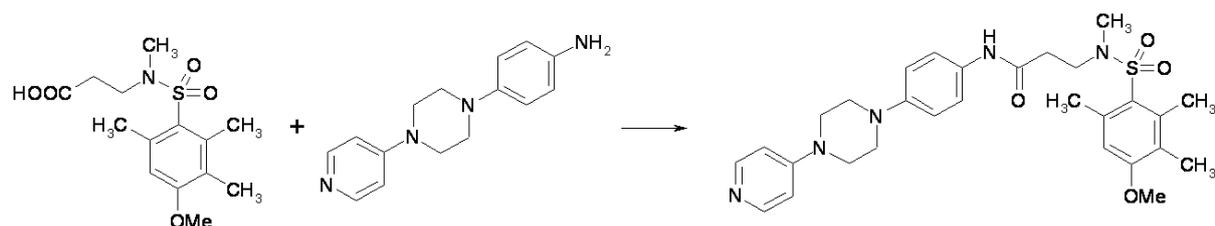
$[M+H]^+=316$

TLC: シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル2:1、Rf値=0.07

3d)

【0178】

【化68】



10

【0179】

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

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

$[M+H]^+=552$

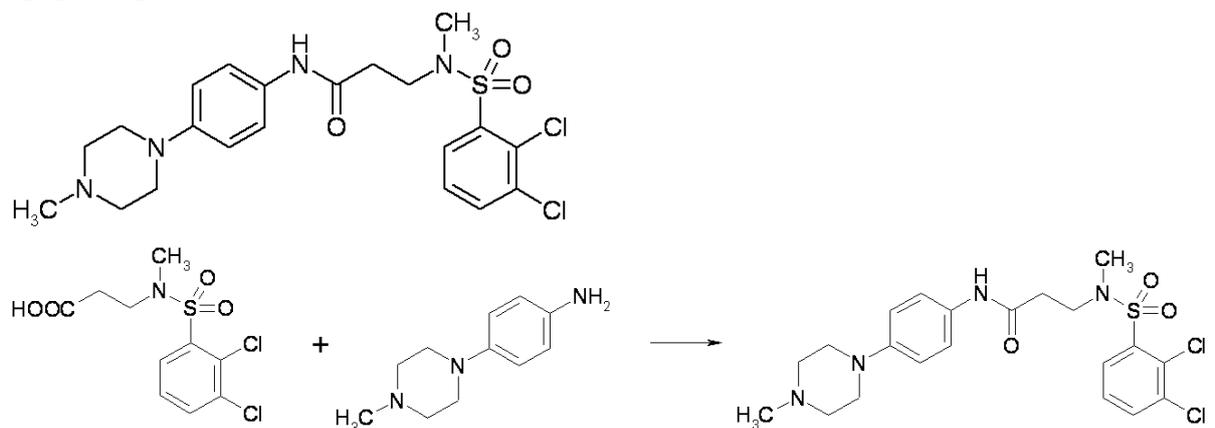
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.38

20

#### 実施例4

【0180】

【化69】



30

【0181】

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

40

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

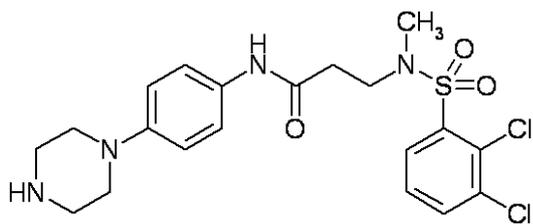
$[M+H]^+=485/487/489$

HPLC(方法2): 保持時間=2.64分

#### 実施例5

【0182】

【化70】

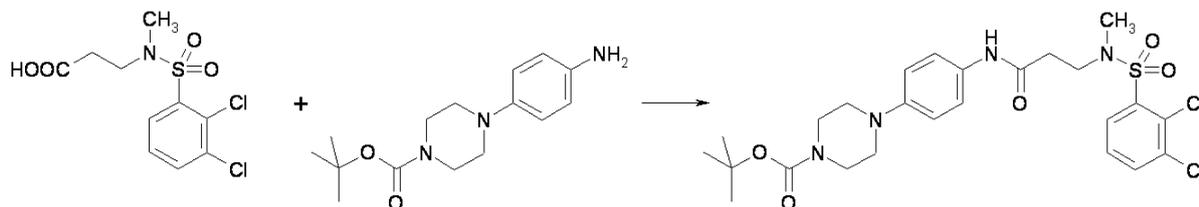


【0183】

5a)

【0184】

【化71】



10

【0185】

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

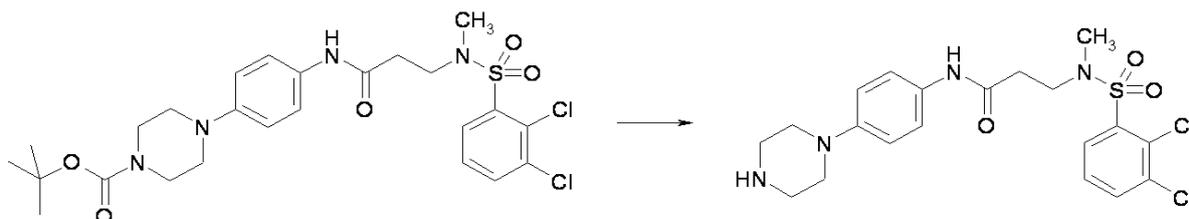
20

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

5b)

【0186】

【化72】



30

【0187】

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

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

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

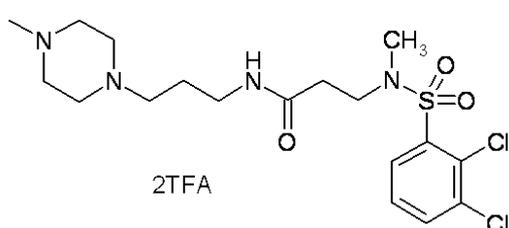
HPLC(方法2): 保持時間=2.58分

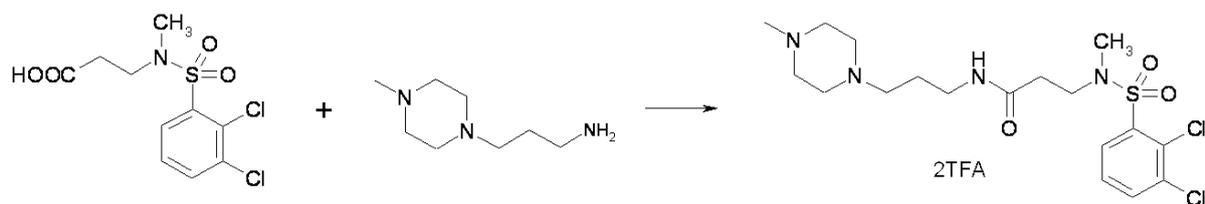
実施例6

40

【0188】

【化73】





## 【 0 1 8 9 】

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

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

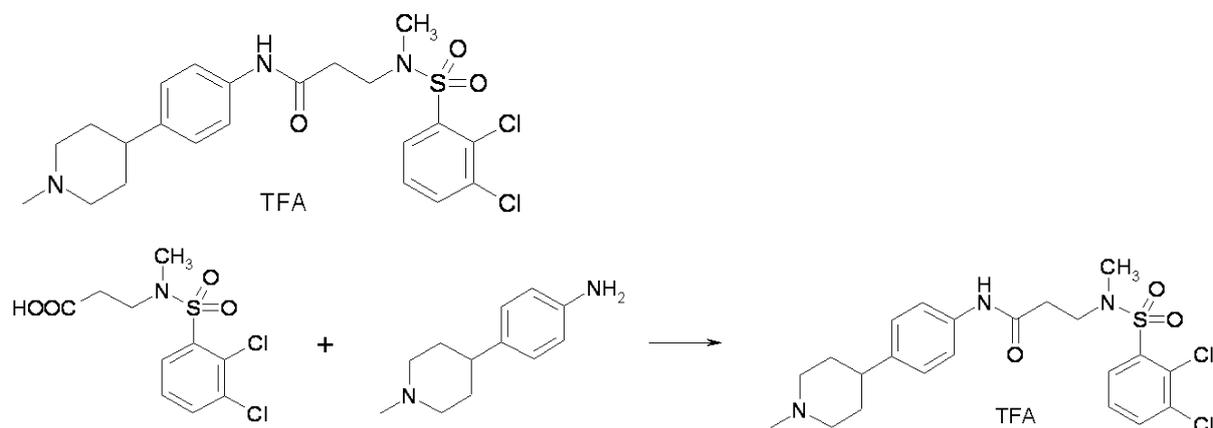
$[M+H]^+=451/453/455$

HPLC(方法5): 保持時間=1.37分

## 実施例7

## 【 0 1 9 0 】

## 【 化 7 4 】



## 【 0 1 9 1 】

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

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

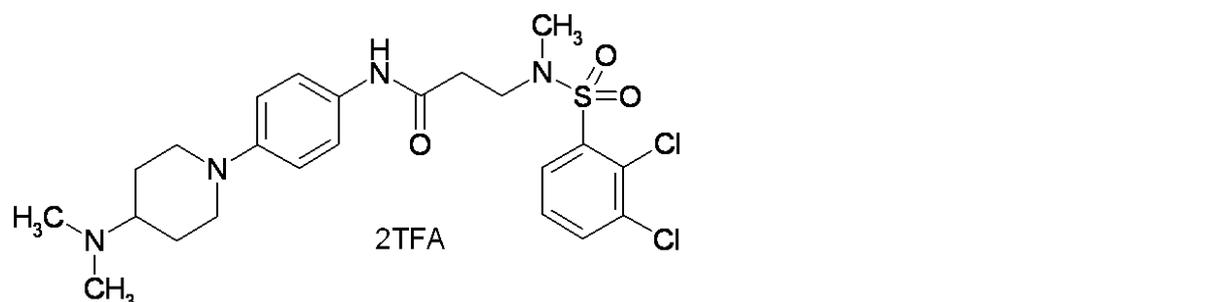
$[M+H]^+=484/486/488$

HPLC(方法5): 保持時間=1.57分

## 実施例8

## 【 0 1 9 2 】

## 【 化 7 5 】



## 【 0 1 9 3 】

8a)

## 【 0 1 9 4 】

10

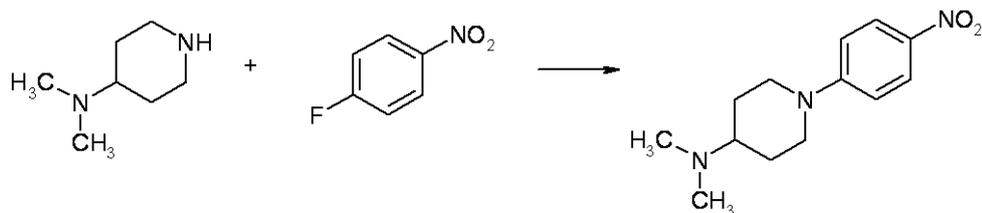
20

30

40

50

## 【化76】



## 【0195】

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

10

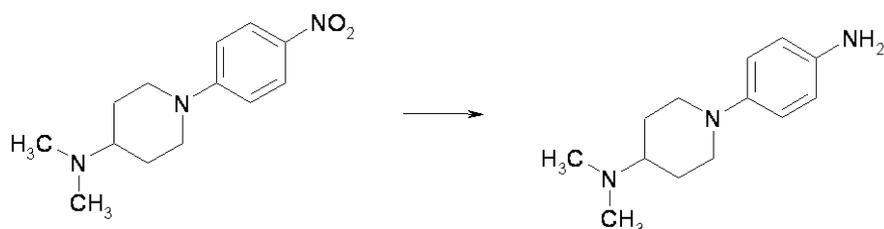
$C_{13}H_{19}N_3O_2$ （249.31）

$[M+H]^+=250$

8b)

## 【0196】

## 【化77】



20

## 【0197】

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

$C_{13}H_{21}N_3$ （219.33）

$[M+H]^+=220$

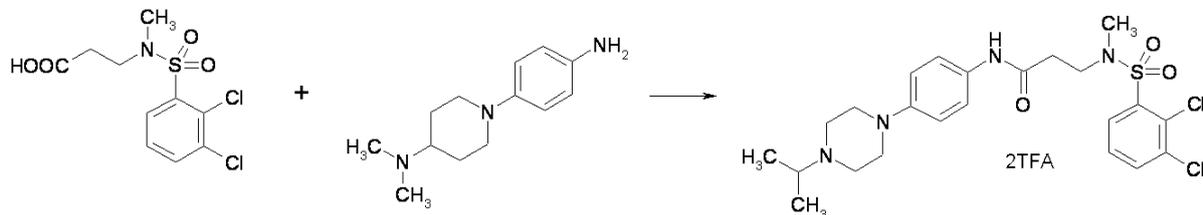
TLC：シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、 $R_f$ 値=0.1

30

8c)

## 【0198】

## 【化78】



## 【0199】

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

$C_{23}H_{30}Cl_2N_4O_3Sx2C_2HF_3O_2$ （741.53）

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

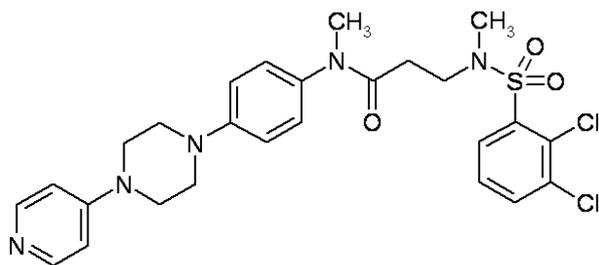
HPLC（方法5）：保持時間=1.46分

## 実施例9

## 【0200】

40

## 【化79】

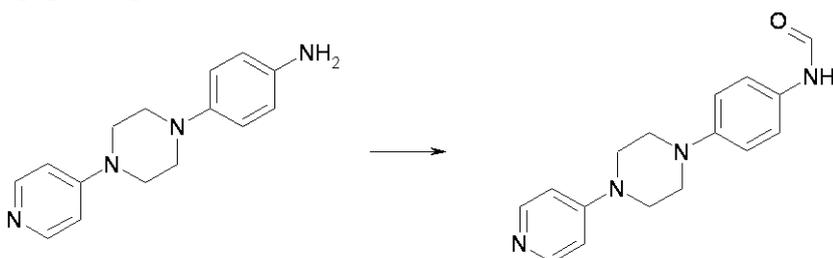


## 【0201】

9a)

## 【0202】

## 【化80】



## 【0203】

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

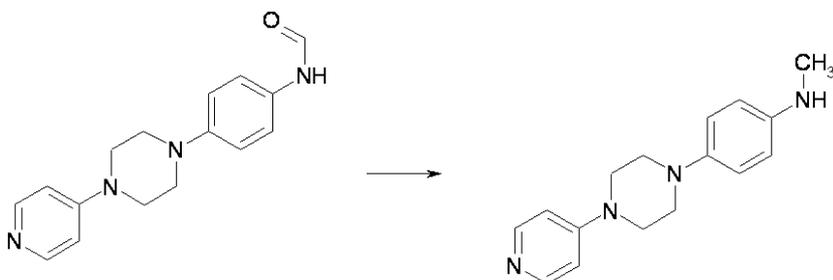
 $C_{16}H_{18}N_4O$  (282.34)

 $[M+H]^+=283$ 

9b)

## 【0204】

## 【化81】



## 【0205】

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

10

20

30

40

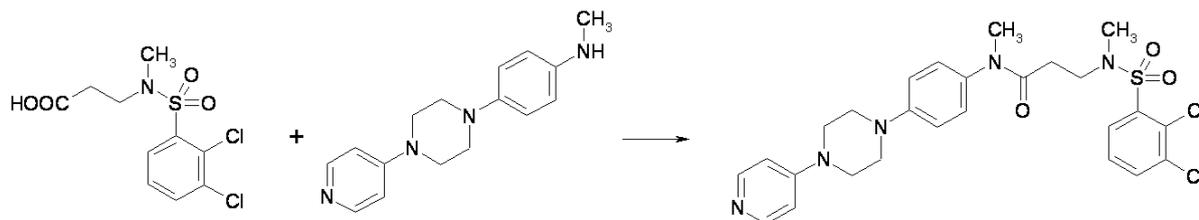
50

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

9c)

【0206】

【化82】



10

【0207】

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

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

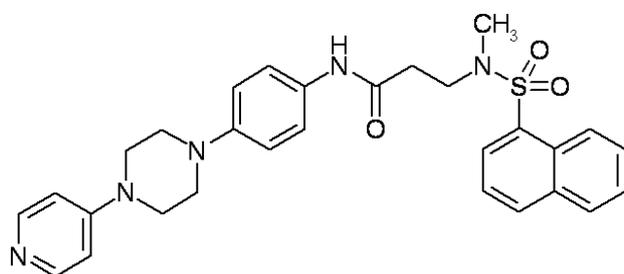
$[M+H]^+=562/564/566$

HPLC(方法2): 保持時間=2.86分

#### 実施例10

【0208】

【化83】



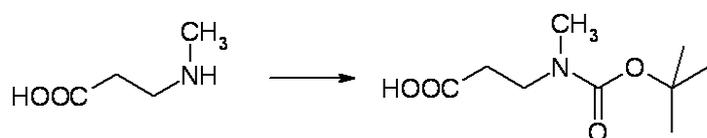
20

【0209】

10a)

【0210】

【化84】



30

【0211】

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

40

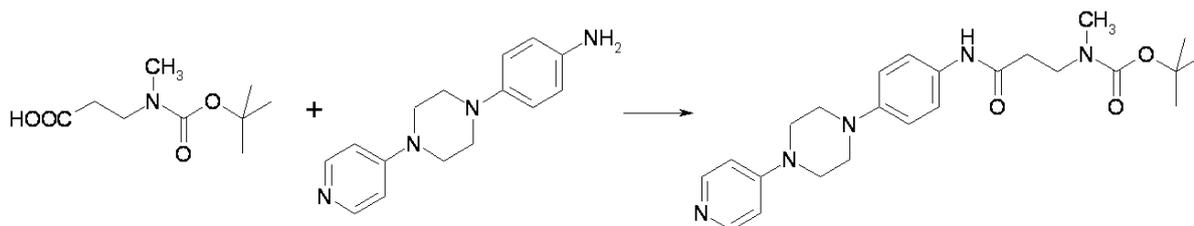
$C_9H_{17}NO_4$  (203.24)

$[M+H]^+=204$

10b)

【0212】

## 【化85】



## 【0213】

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

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

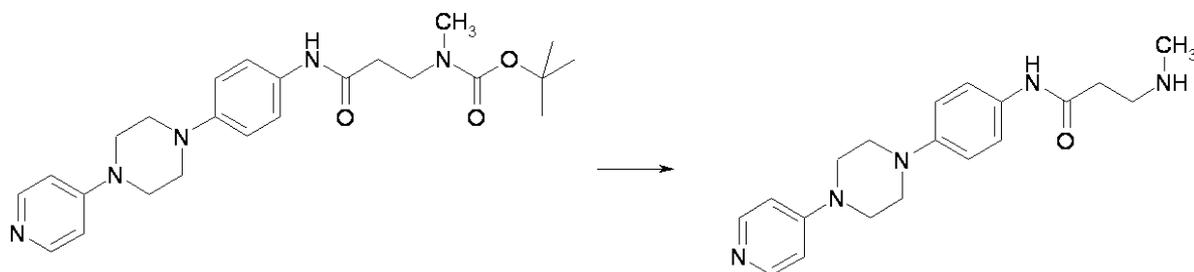
$[M+H]^+=440$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.49

10c)

## 【0214】

## 【化86】



## 【0215】

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

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

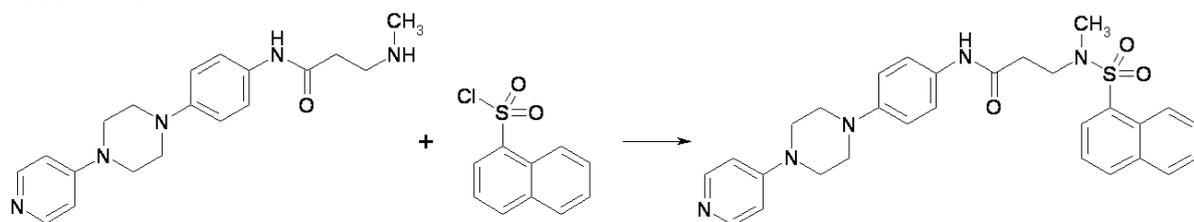
$[M+H]^+=340$

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

10d)

## 【0216】

## 【化87】



## 【0217】

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

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

10

20

30

40

50

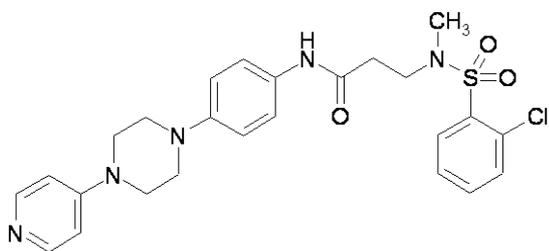
[M+H]<sup>+</sup>=530

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

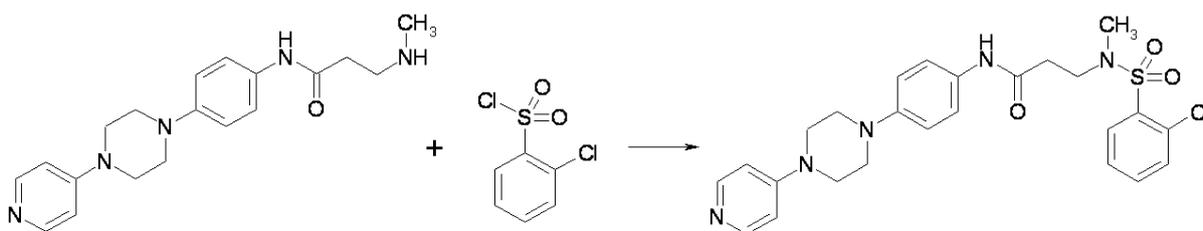
実施例11

【0218】

【化88】



10



【0219】

20

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

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (514.04)

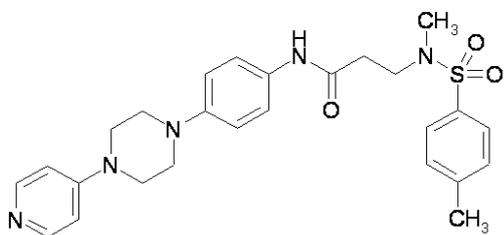
[M+H]<sup>+</sup>=514/516

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

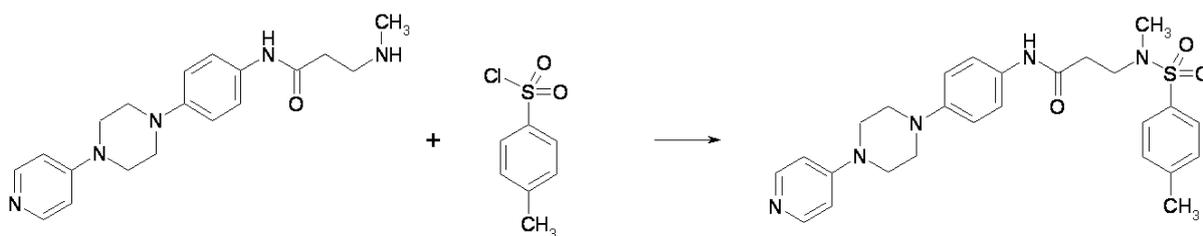
実施例12

【0220】

【化89】



30



40

【0221】

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

C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (493.62)

[M+H]<sup>+</sup>=494

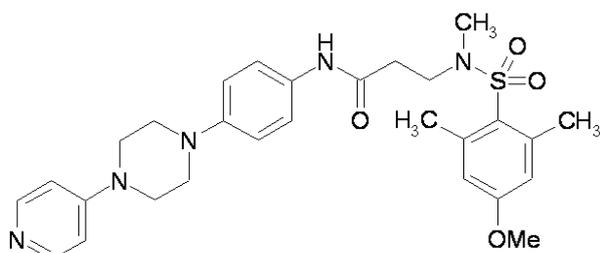
TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.43

50

## 実施例13

【0222】

【化90】



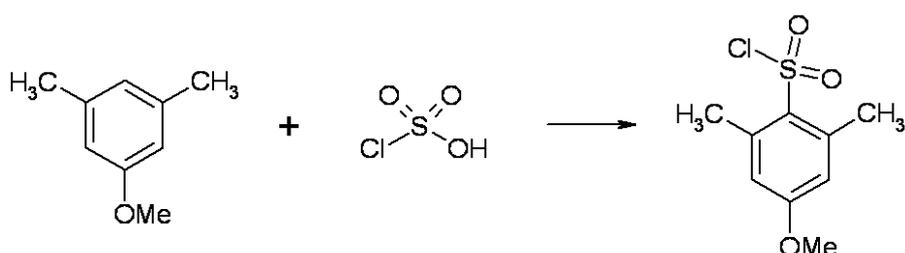
10

【0223】

13a)

【0224】

【化91】



20

【0225】

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

 $C_9H_{11}ClO_3S$  (234.70)

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

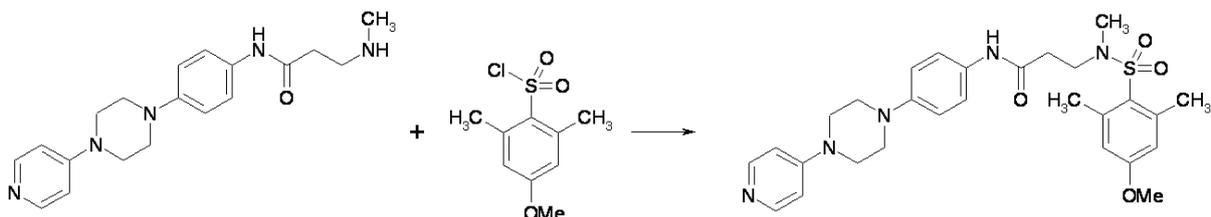
TLC: シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル9:1、Rf値=0.46

30

13b)

【0226】

【化92】



40

【0227】

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

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

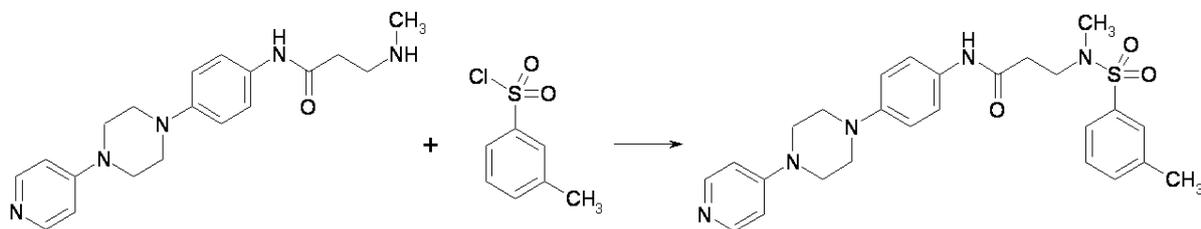
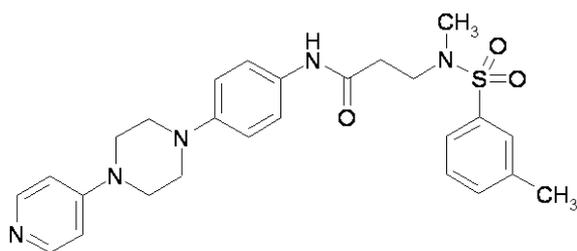
 $[M+H]^+ = 538$ 

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

## 実施例14

【0228】

## 【化93】



10

## 【0229】

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

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

$[M+H]^+=494$

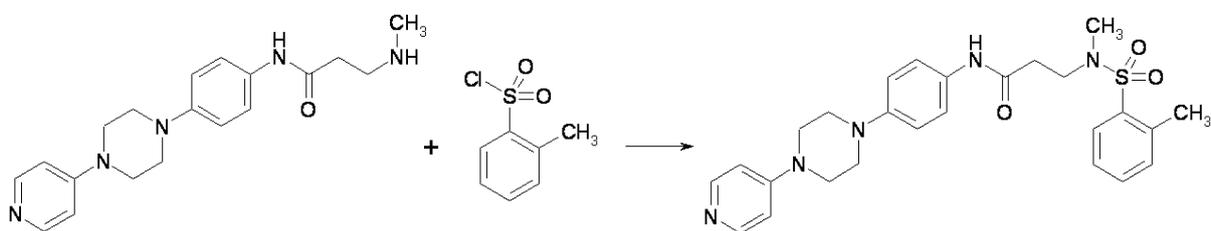
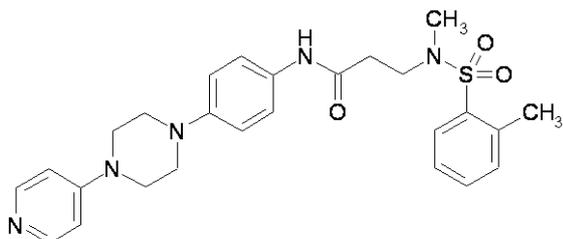
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、 $R_f$ 値=0.47

20

## 実施例15

## 【0230】

## 【化94】



30

## 【0231】

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

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

$[M+H]^+=494$

HPLC(方法1): 保持時間=2.37分

40

## 実施例16

## 【0232】



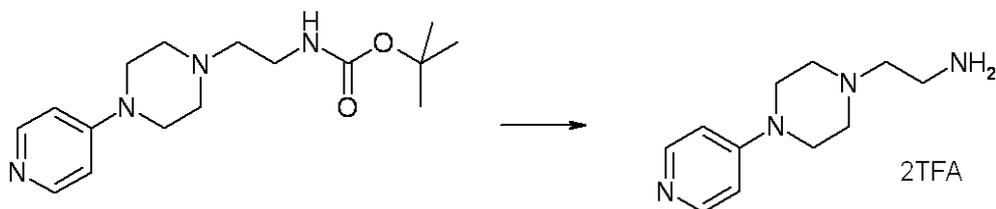
$C_{16}H_{26}N_4O_2$  ( 306.40 )

$[M+H]^+=307$

17b)

【 0 2 3 8 】

【 化 9 8 】



10

【 0 2 3 9 】

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

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

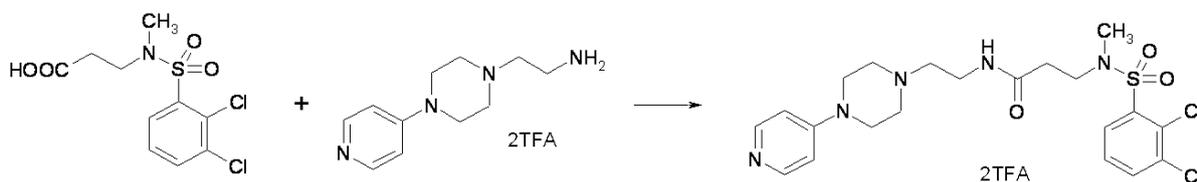
$[M+H]^+=207$

HPLC ( 方法 2 ) : 保持時間=0.98分

17c)

【 0 2 4 0 】

【 化 9 9 】



20

【 0 2 4 1 】

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

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

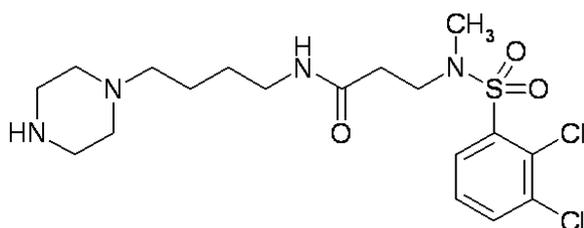
$[M+H]^+=500/502/504$

HPLC ( 方法 2 ) : 保持時間=3.14分

実施例18

【 0 2 4 2 】

【 化 1 0 0 】



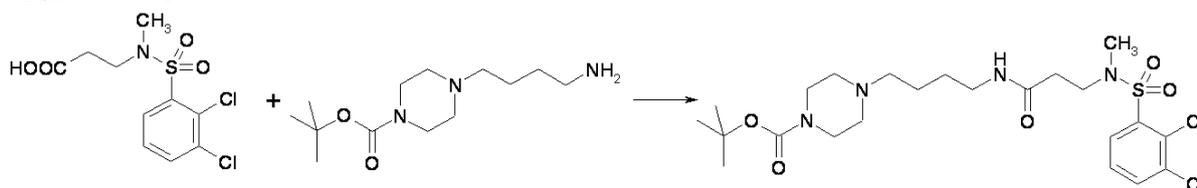
40

【 0 2 4 3 】

18a)

【 0 2 4 4 】

## 【化101】



## 【0245】

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

10

g(0.64ミリモル)から調製する。

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

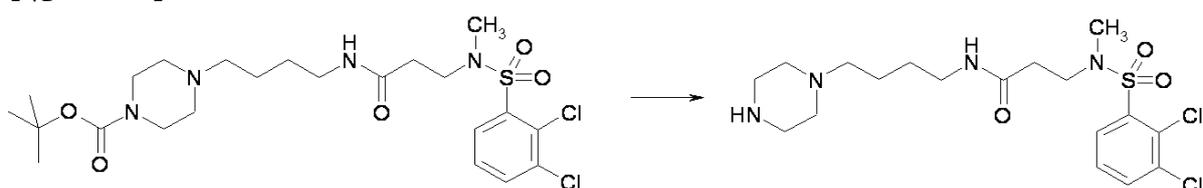
$[M+H]^+=551/553/555$

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

18b)

## 【0246】

## 【化102】



20

## 【0247】

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

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

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

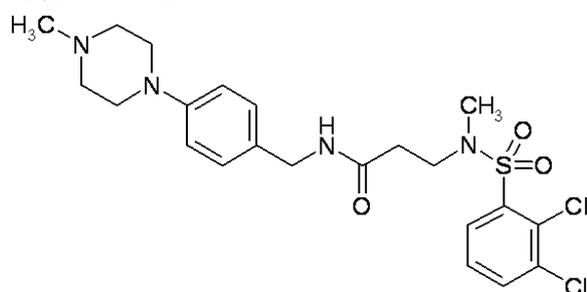
HPLC(方法2): 保持時間=2.22分

30

## 実施例19

## 【0248】

## 【化103】



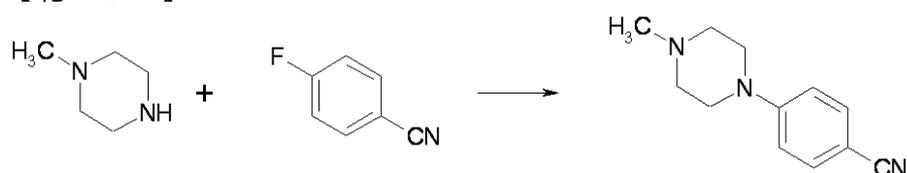
40

## 【0249】

19a)

## 【0250】

## 【化104】



50

## 【 0 2 5 1 】

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

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

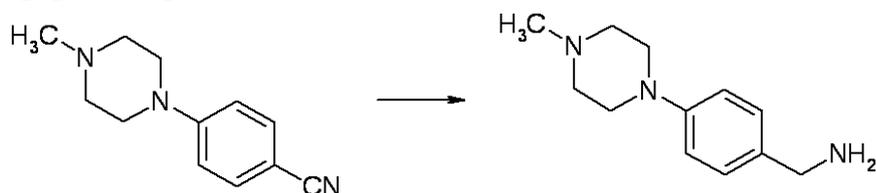
$[M+H]^+=202$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール95:5、Rf値=0.31

19b)

## 【 0 2 5 2 】

## 【 化 1 0 5 】



## 【 0 2 5 3 】

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

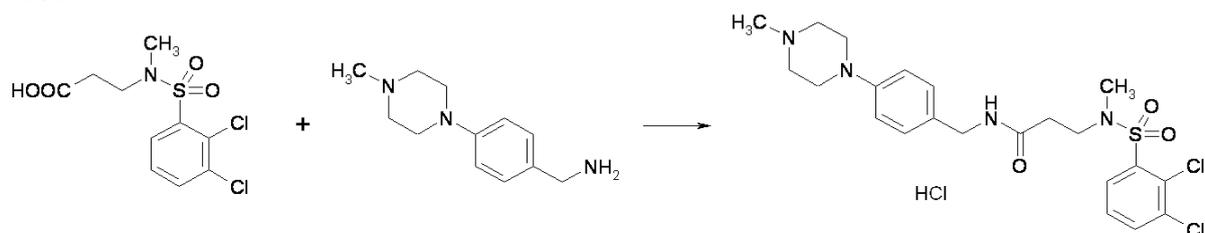
$C_{12}H_{19}N_3$  (205.30)

$[M+H]^+=206$

19c)

## 【 0 2 5 4 】

## 【 化 1 0 6 】



## 【 0 2 5 5 】

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

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

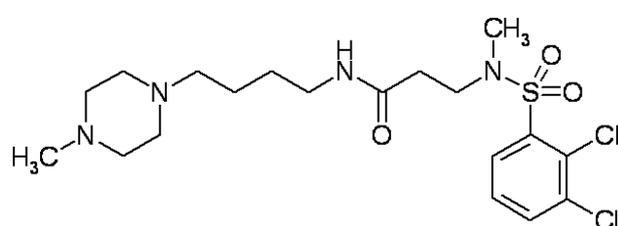
$[M+H]^+=499/501/503$

HPLC (方法3): 保持時間=3.49分

## 実施例20

## 【 0 2 5 6 】

## 【 化 1 0 7 】



## 【 0 2 5 7 】

10

20

30

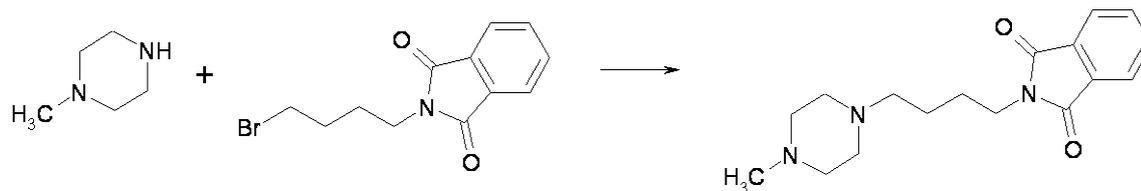
40

50

20a)

【 0 2 5 8 】

【 化 1 0 8 】



【 0 2 5 9 】

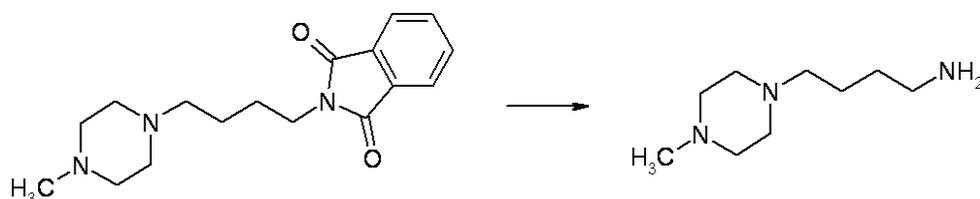
N-メチルピペラジン (アルドリッチ) 0.5g (4.99ミリモル)、N-(4-ブロムブチル)-フタルイミド (フルカ) 1.41g (4.99ミリモル)、DIPEA 0.86ml (4.99ミリモル) 及びアセトニトリル 9.3ml の混合物をマイクロウェーブ中で45分間にわたって120 °C に加熱する。次いでそれを蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール98:2) により精製する。

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (301.38)[M+H]<sup>+</sup>=302

20b)

【 0 2 6 0 】

【 化 1 0 9 】



【 0 2 6 1 】

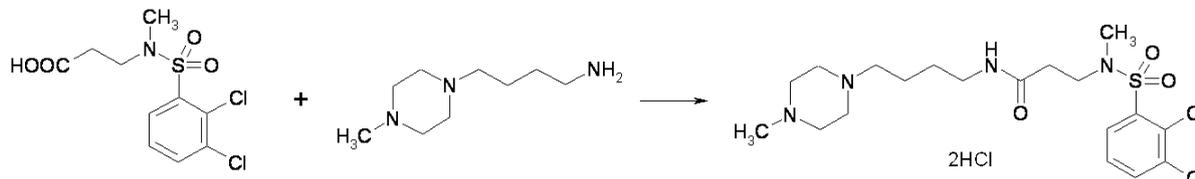
20aからの生成物1.94g (6.44ミリモル)、ヒドラジン水和物1.61g (25.75ミリモル) 及び無水エタノール15mlの混合物をオートクレーブ中で5.5時間にわたって120 °C に加熱する。生成した沈殿を濾過する。次いで濾液を蒸発、乾燥させる。

C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> (171.28)

20c)

【 0 2 6 2 】

【 化 1 1 0 】



【 0 2 6 3 】

1fと同様にして、実施例20をDMF30ml中で1cからの生成物0.50g (1.61ミリモル)、20bからの生成物0.55g (3.22ミリモル)、トリエチルアミン0.67ml (4.83ミリモル) 及びTBTU 0.52g (1.61ミリモル) から調製する。

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sx2HCl (538.36)[M+H]<sup>+</sup>=465/467/469

HPLC (方法 1) : 保持時間=2.15分

実施例21

【 0 2 6 4 】

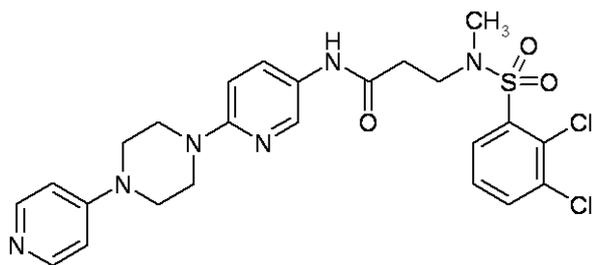
10

20

30

40

## 【化111】

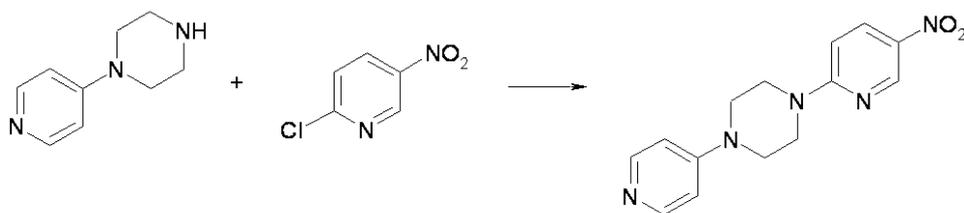


## 【0265】

21a)

## 【0266】

## 【化112】



## 【0267】

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

 $C_{14}H_{15}N_5O_2$ （285.30）

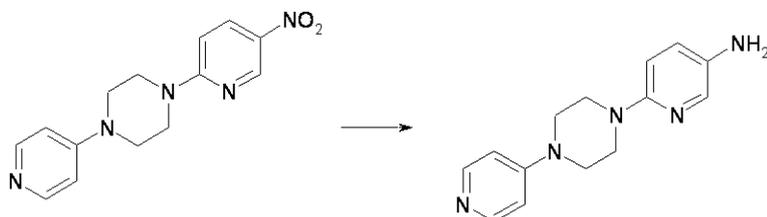
 $[M+H]^+=286$ 

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.10

21b)

## 【0268】

## 【化113】



## 【0269】

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

 $C_{14}H_{17}N_5$ （255.32）

 $[M+H]^+=256$ 

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

21c)

10

20

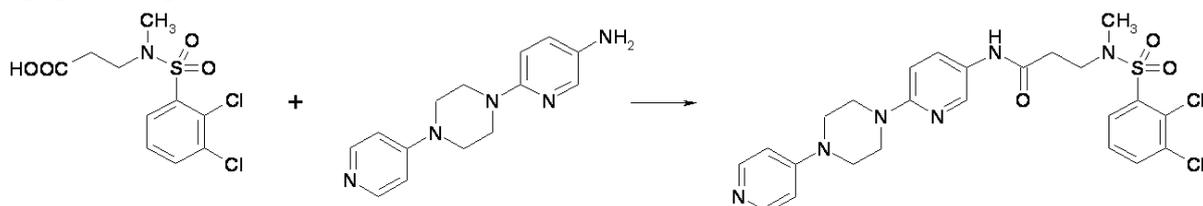
30

40

50

【 0 2 7 0 】

【 化 1 1 4 】



【 0 2 7 1 】

1fと同様にして、実施例21をTHF15ml中で1cからの生成物0.11g(0.35ミリモル)、21bからの生成物0.089g(0.35ミリモル)、トリエチルアミン0.098ml(0.70ミリモル)及びTBTU0.13g(0.42ミリモル)から調製する。

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

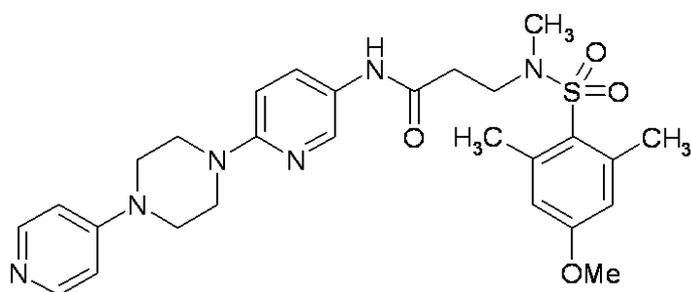
 $[M+H]^+ = 549/551/553$ 

HPLC(方法4): 保持時間=2.7分

## 実施例22

【 0 2 7 2 】

【 化 1 1 5 】

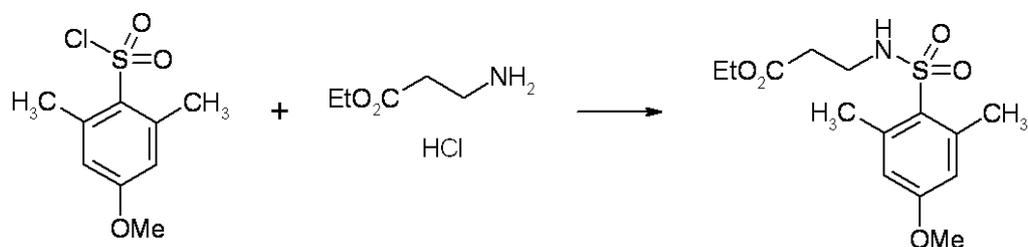


【 0 2 7 3 】

22a)

【 0 2 7 4 】

【 化 1 1 6 】



【 0 2 7 5 】

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

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

 $[M+H]^+ = 316$ 

TLC: シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル2:1、Rf値=0.23

22b)

【 0 2 7 6 】

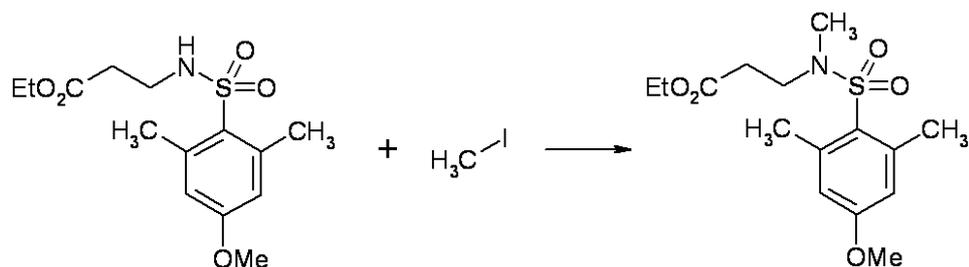
10

20

30

40

## 【化 1 1 7】



## 【 0 2 7 7】

10

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

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

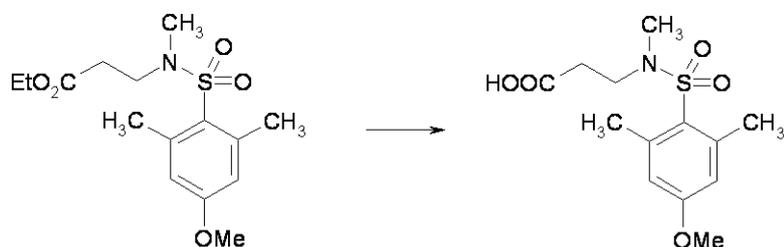
$[M+H]^+=330$

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

22c)

## 【 0 2 7 8】

## 【化 1 1 8】



20

## 【 0 2 7 9】

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

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

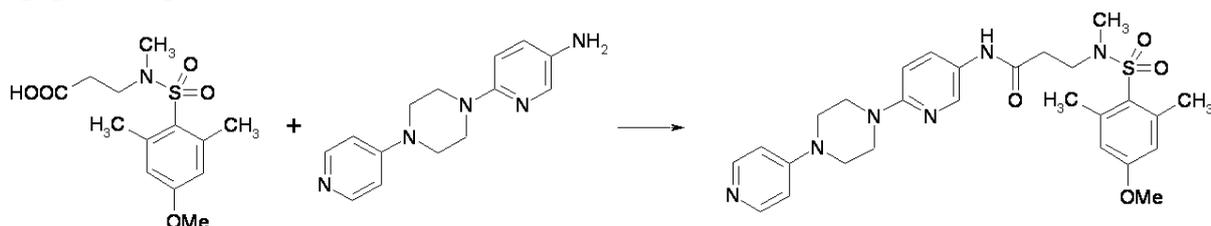
$[M+H]^+=302$

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

22d)

## 【 0 2 8 0】

## 【化 1 1 9】



40

## 【 0 2 8 1】

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

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

$[M+H]^+=539$

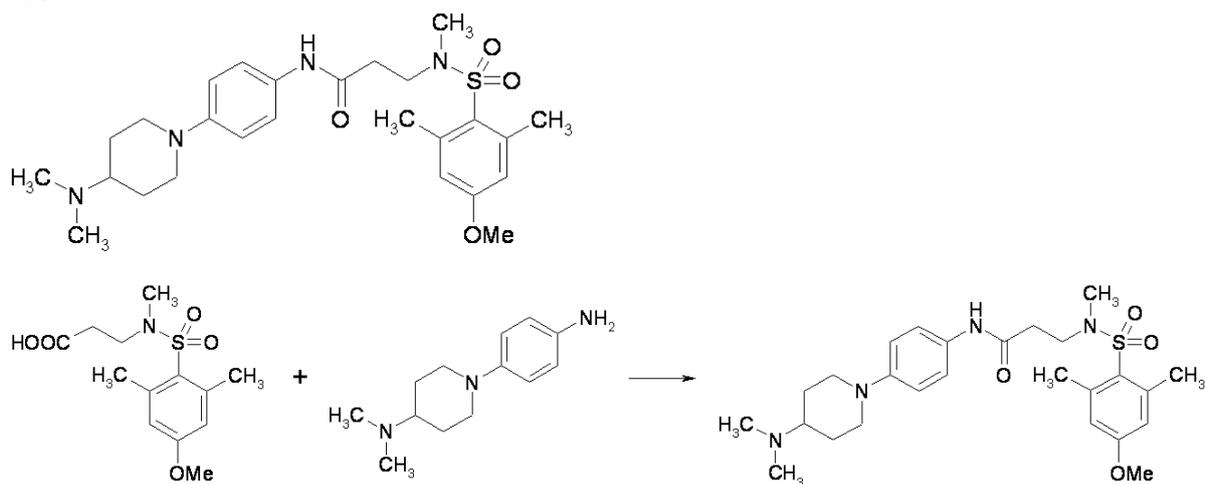
HPLC (方法 4): 保持時間=2.6分

実施例23

## 【 0 2 8 2】

50

## 【化120】



## 【0283】

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

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

$[M+H]^+=503$

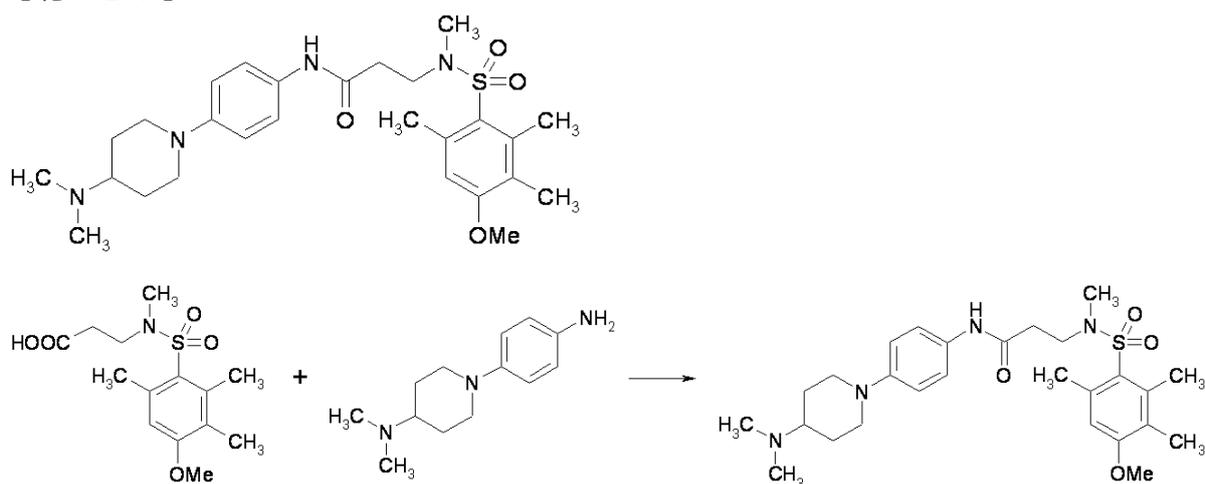
20

HPLC(方法1): 保持時間=2.47分

## 実施例24

## 【0284】

## 【化121】



## 【0285】

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

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

$[M+H]^+=517$

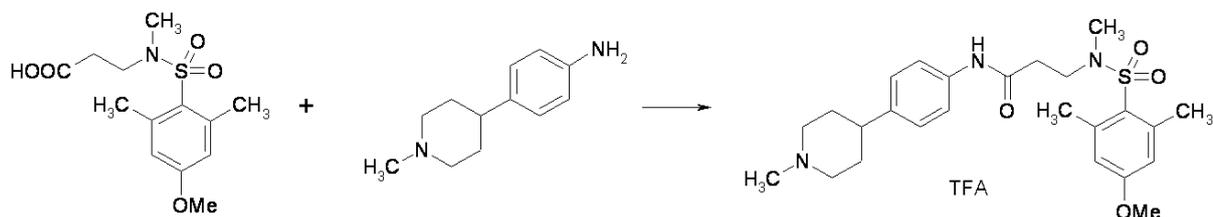
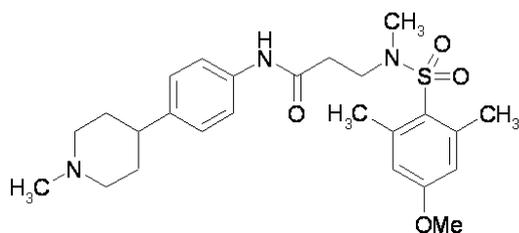
40

HPLC(方法1): 保持時間=2.50分

## 実施例25

## 【0286】

## 【化122】



10

## 【0287】

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

$C_{27}H_{40}N_4O_4 \cdot xC_2HF_3O_2$  (587.65)

$[M+H]^+ = 474$

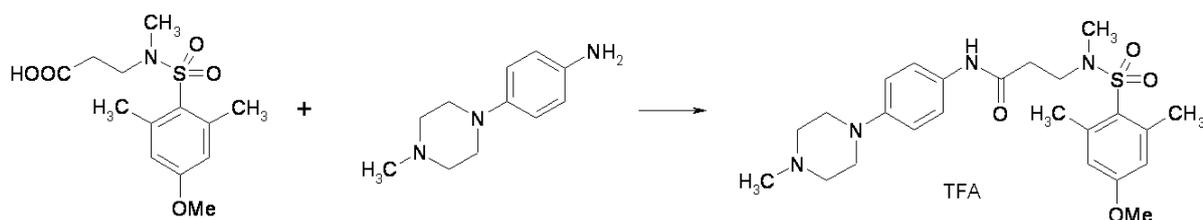
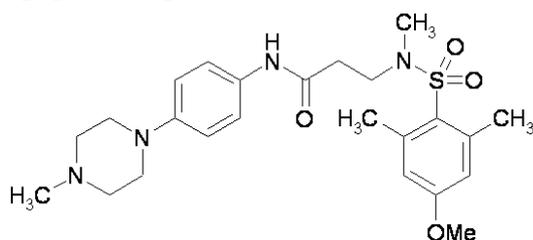
20

HPLC(方法2): 保持時間=3.03分

## 実施例26

## 【0288】

## 【化123】



30

## 【0289】

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

$C_{24}H_{34}N_4O_4 \cdot xC_2HF_3O_2$  (588.65)

$[M+H]^+ = 475$

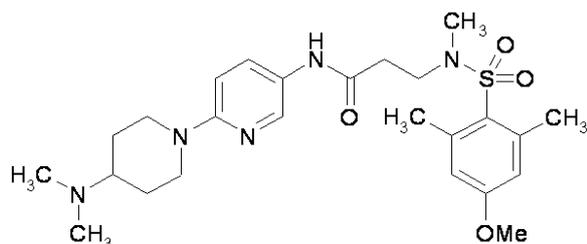
40

HPLC(方法5): 保持時間=1.50分

## 実施例27

## 【0290】

## 【化124】



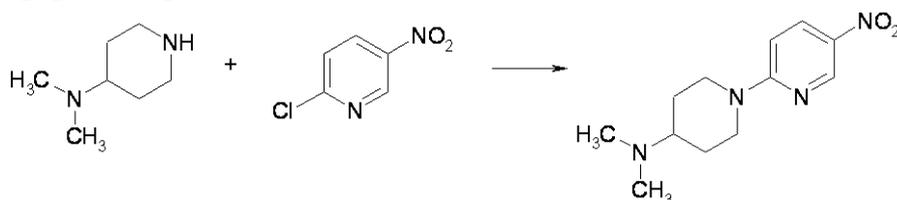
## 【0291】

27a)

10

## 【0292】

## 【化125】



## 【0293】

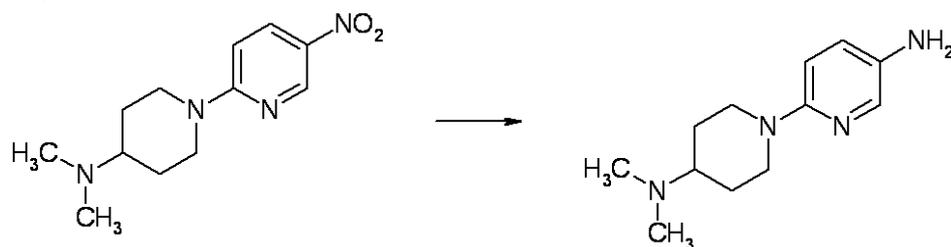
2-クロロ-5-ニトロピリジン（フルカ）1.00g（6.31ミリモル）、トリエチルアミン1.32 ml（9.46ミリモル）及びメタノール2mlの混合物を取り、4-ジメチルアミノ-ピペリジン（アルファ・アエサル）1.13g（8.83ミリモル）と徐々に合わせる。次いでその反応溶液を半飽和塩化ナトリウムで反応停止し、生成した沈殿を吸引濾過し、乾燥させる。

 $C_{12}H_{18}N_4O_2$ （250.30）

27b)

## 【0294】

## 【化126】



30

## 【0295】

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

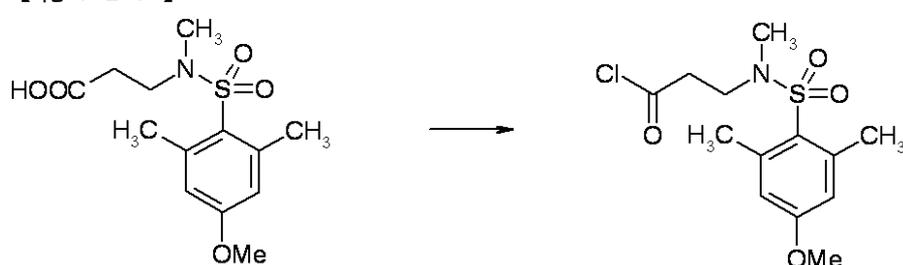
 $C_{12}H_{20}N_4$ （220.31）

27c)

## 【0296】

40

## 【化127】



## 【0297】

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

50

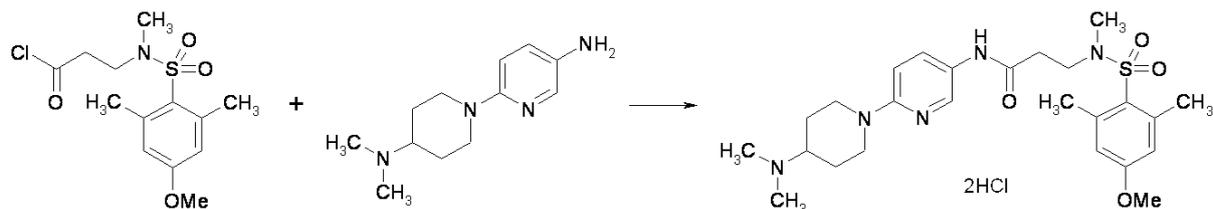
2時間撈拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。

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

27d)

【0298】

【化128】



【0299】

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

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

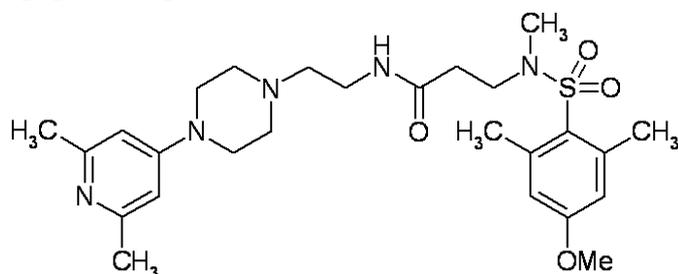
[M+H]<sup>+</sup>=504

HPLC (方法2) : 保持時間=2.73分

実施例28

【0300】

【化129】

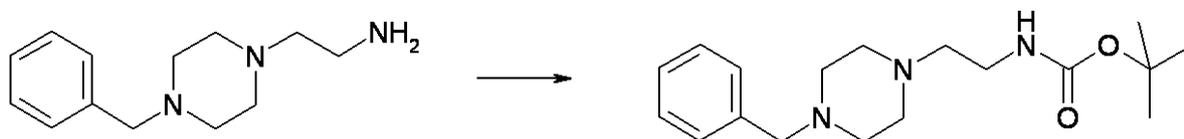


【0301】

28a)

【0302】

【化130】



【0303】

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

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

HPLC (方法4) : 保持時間=2.6分

28b)

【0304】

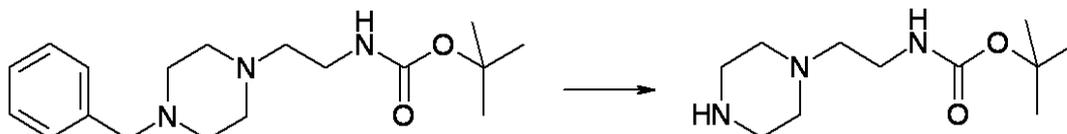
10

20

30

40

## 【化131】



## 【0305】

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

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

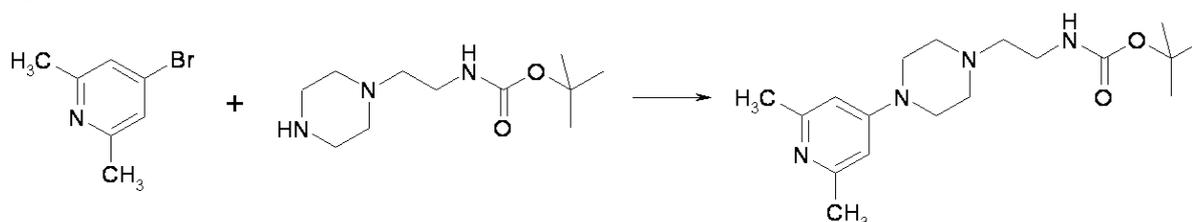
$[M+H]^+=230$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、 $R_f$ 値=0.08

28c)

## 【0306】

## 【化132】



## 【0307】

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

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

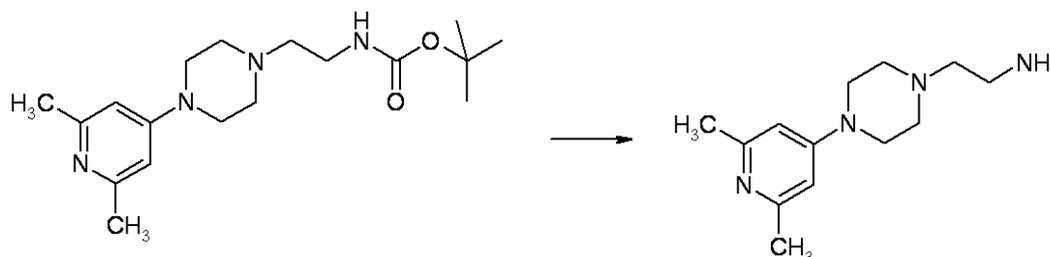
$[M+H]^+=335$

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

28d)

## 【0308】

## 【化133】



## 【0309】

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

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

10

20

30

40

50

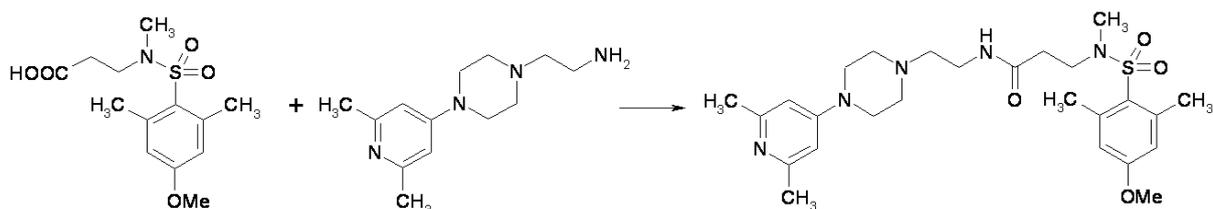
[M+H]<sup>+</sup>=235

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

28e)

【 0 3 1 0 】

【 化 1 3 4 】



10

【 0 3 1 1 】

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

C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (517.69)

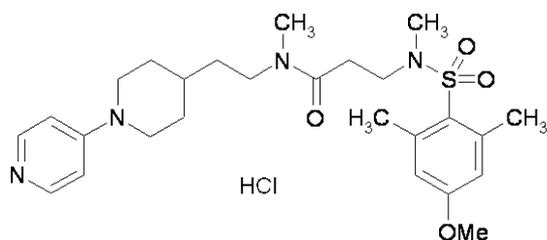
[M+H]<sup>+</sup>=518

HPLC(方法4)：保持時間=2.4分

#### 実施例29

【 0 3 1 2 】

【 化 1 3 5 】



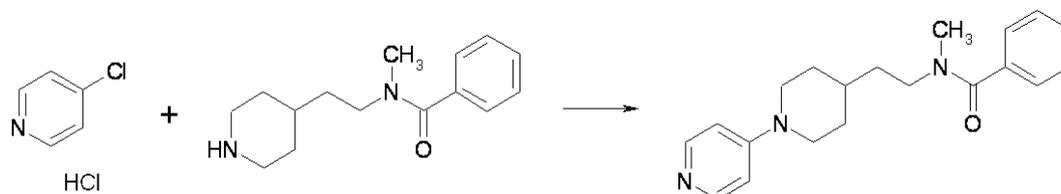
20

【 0 3 1 3 】

29a)

【 0 3 1 4 】

【 化 1 3 6 】



30

【 0 3 1 5 】

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

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O (323.43)

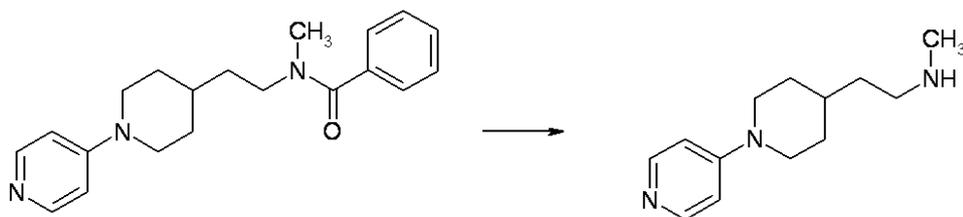
[M+H]<sup>+</sup>=324

29b)

【 0 3 1 6 】

40

## 【化 1 3 7】



## 【 0 3 1 7】

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

10

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

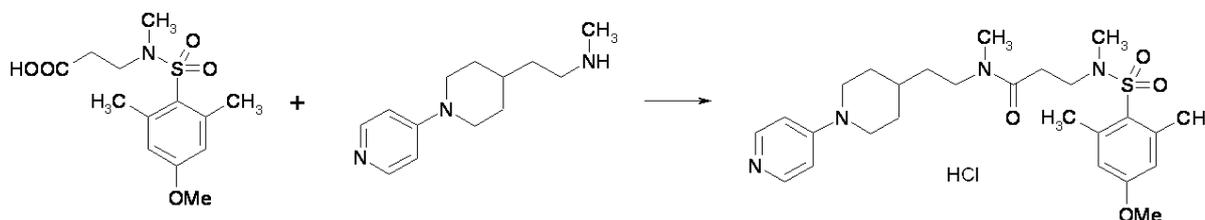
$[M+H]^+ = 220$

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

29c)

## 【 0 3 1 8】

## 【化 1 3 8】



20

## 【 0 3 1 9】

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

$C_{26}H_{38}N_4O_4SxHCl$  (539.13)

30

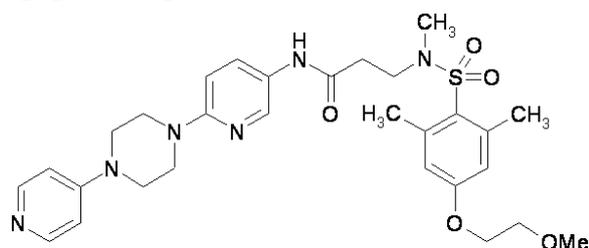
$[M+H]^+ = 503$

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

## 実施例30

## 【 0 3 2 0】

## 【化 1 3 9】



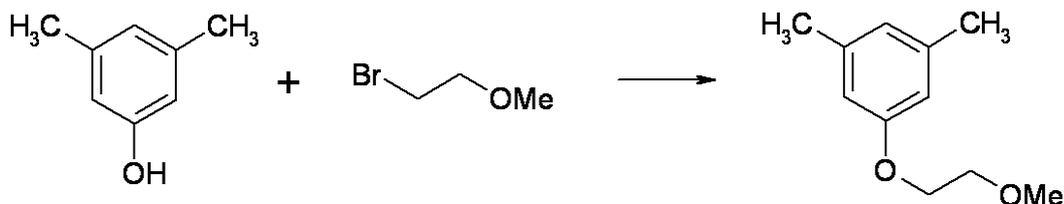
40

## 【 0 3 2 1】

30a)

## 【 0 3 2 2】

【化140】



【0323】

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

10

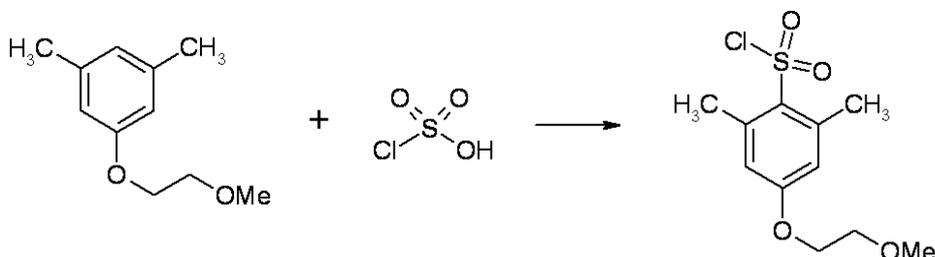
C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>（180.24）[M+H]<sup>+</sup>=181

TLC：シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル9:1、Rf値=0.31

30b)

【0324】

【化141】



20

【0325】

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

30

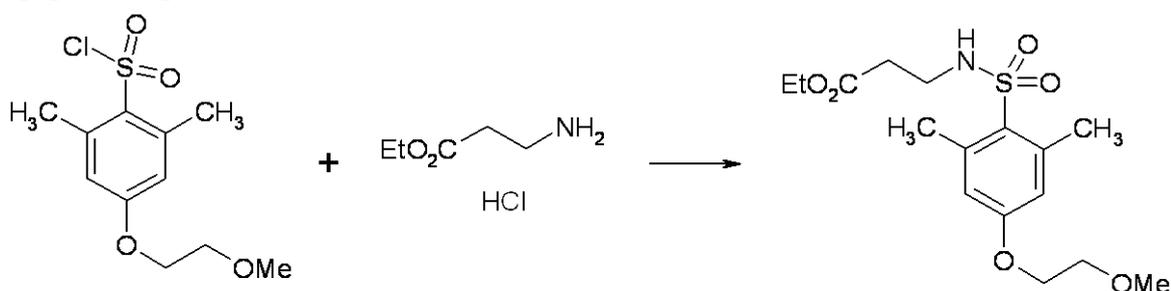
C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub>S（278.75）

TLC：シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル9:1、Rf値=0.06

30c)

【0326】

【化142】



40

【0327】

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

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>S（359.44）[M+H]<sup>+</sup>=360

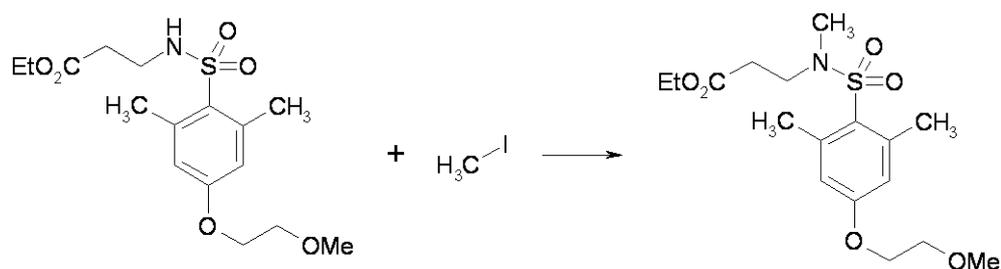
TLC：シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール19:1、Rf値=0.51

50

30d)

【 0 3 2 8 】

【 化 1 4 3 】



10

【 0 3 2 9 】

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

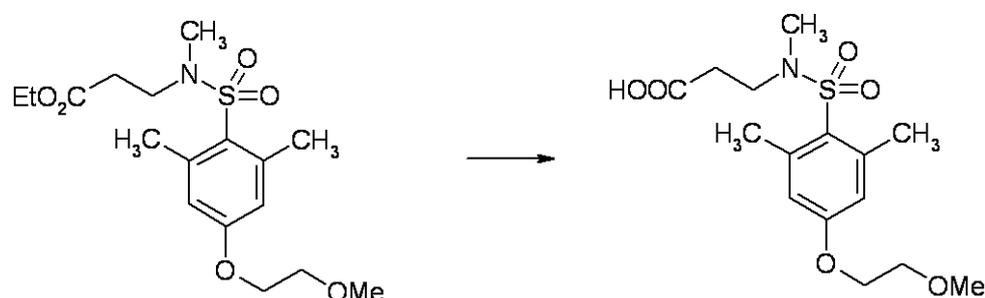
 $C_{17}H_{27}NO_6S$  (373.47)

 $[M+H]^+=374$ 

30e)

【 0 3 3 0 】

【 化 1 4 4 】



20

【 0 3 3 1 】

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

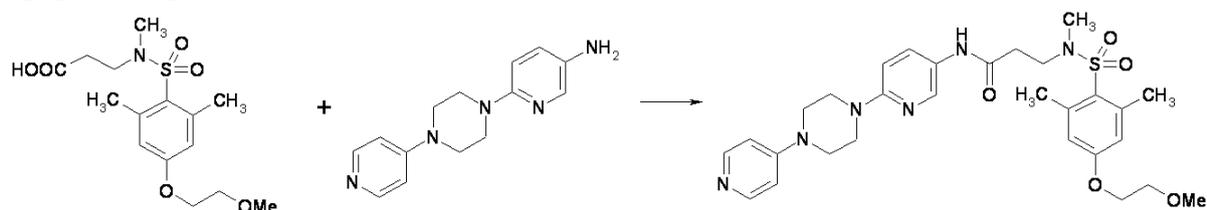
 $C_{15}H_{23}NO_6S$  (345.41)

 $[M+H]^+=346$ 

30f)

【 0 3 3 2 】

【 化 1 4 5 】



40

【 0 3 3 3 】

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

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

 $[M+H]^+=583$ 

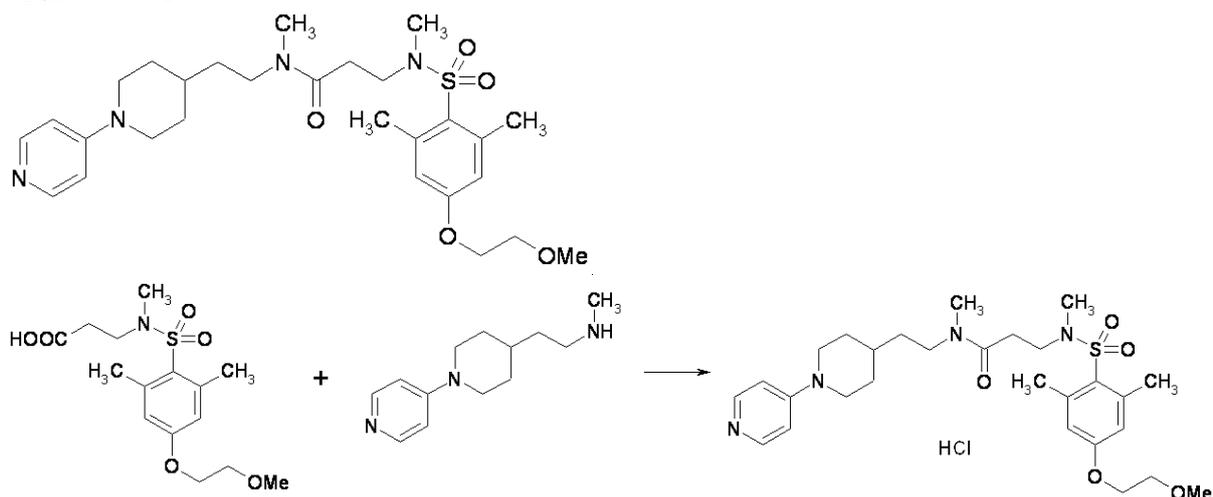
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.44

実施例31

【 0 3 3 4 】

50

## 【化146】



## 【0335】

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

$C_{28}H_{42}N_4O_5 \cdot xHCl$  (583.18)

$[M+H]^+ = 547$

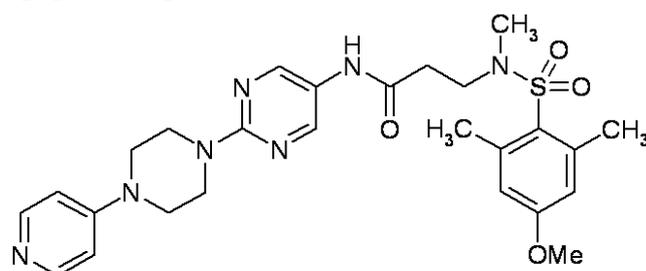
20

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

## 実施例32

## 【0336】

## 【化147】

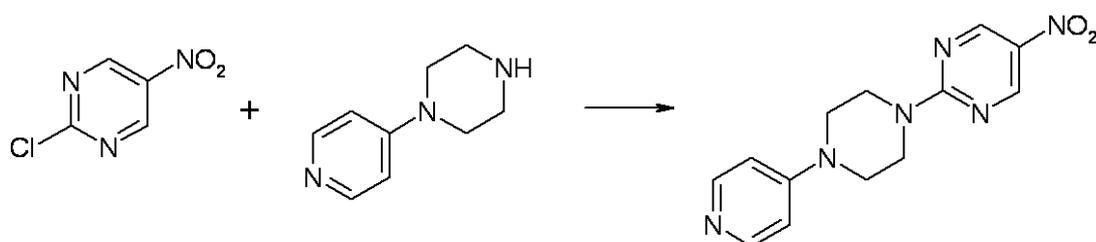


## 【0337】

32a)

## 【0338】

## 【化148】



## 【0339】

ジクロロメタン80ml中の2-クロロ-5-ニトロピリミジン(アピン)3.00g(18.81ミリモル)、1-(4-ピリジル)-ピペラジン(ギリンダス)3.07g(18.81ミリモル)、2M水酸化ナトリウム溶液9.40ml(18.81ミリモル)の混合物を周囲温度で2.5時間攪拌する。次いでその反応混合物をジクロロメタン100mlで希釈し、5%の炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。粗生成物を水50ml及び酢酸エチル30mlの混合物ですり碎き、濾過し、乾燥させる。

50

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

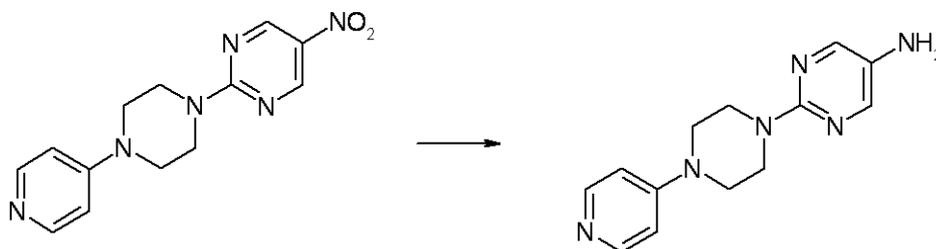
$[M+H]^+=287$

HPLC (方法4) : 保持時間=2.6分

32b)

【0340】

【化149】



10

【0341】

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

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

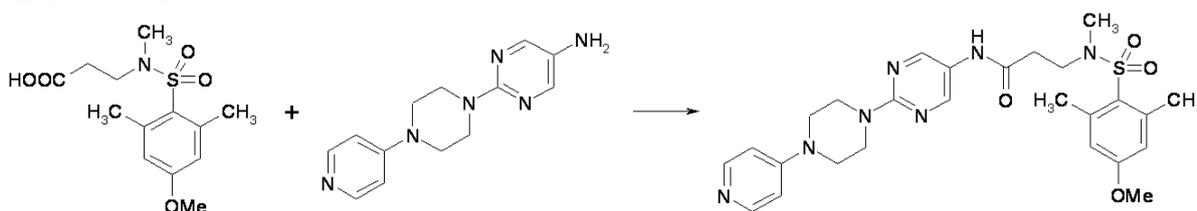
$[M+H]^+=257$

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール8:2、Rf値=0.11

32c)

【0342】

【化150】



20

【0343】

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

30

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

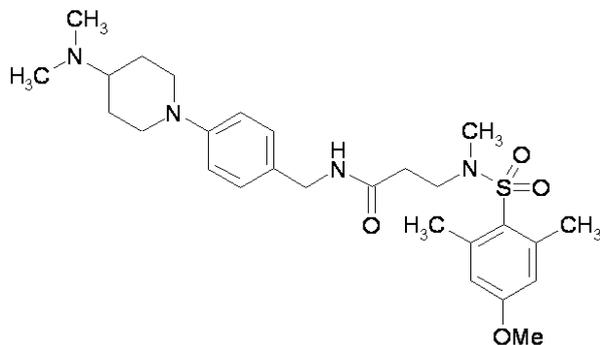
$[M+H]^+=540$

HPLC (方法4) : 保持時間=2.9分

実施例33

【0344】

【化151】



40

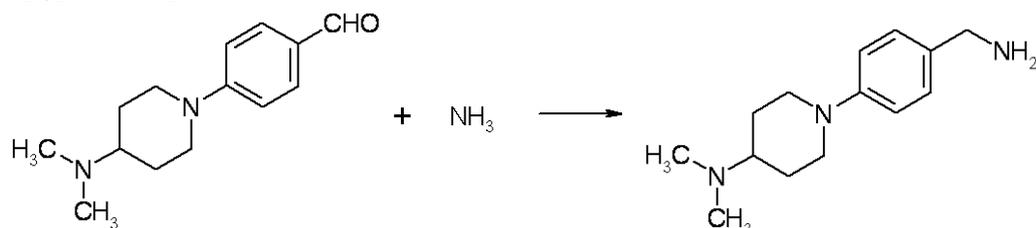
【0345】

33a)

【0346】

50

## 【化152】



## 【0347】

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

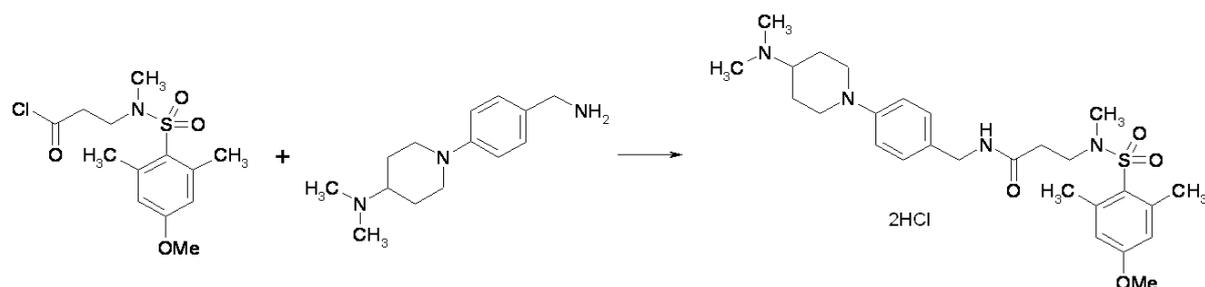
10

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub> (233.35)

33b)

## 【0348】

## 【化153】



20

## 【0349】

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

C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sx2HCl (589.62)

30

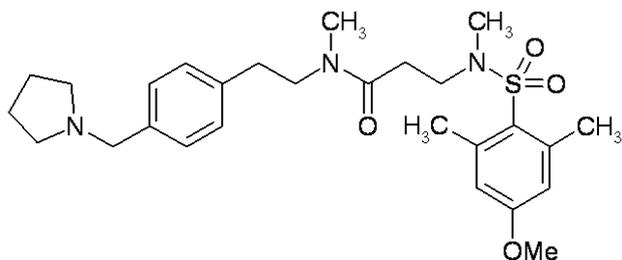
[M+H]<sup>+</sup>=517

HPLC (方法5) : 保持時間=1.46分

## 実施例34

## 【0350】

## 【化154】



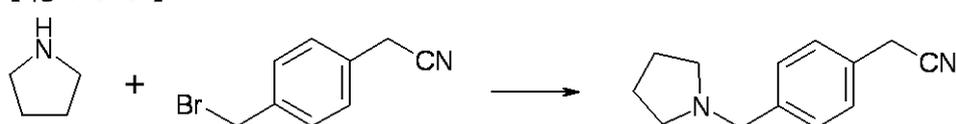
40

## 【0351】

34a)

## 【0352】

## 【化155】



50

## 【 0 3 5 3 】

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

$C_{13}H_{16}N_2$  (200.28)

$[M+H]^+=201$

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

34b)

## 【 0 3 5 4 】

## 【 化 1 5 6 】



10

## 【 0 3 5 5 】

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

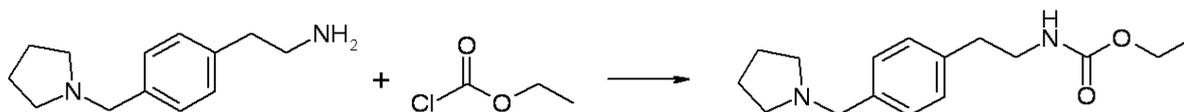
$C_{13}H_{20}N_2$  (204.31)

$[M+H]^+=205$

34c)

## 【 0 3 5 6 】

## 【 化 1 5 7 】



20

## 【 0 3 5 7 】

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

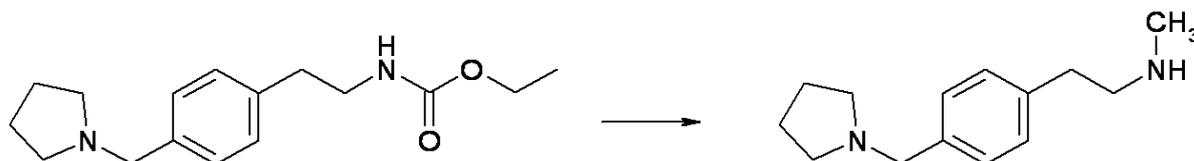
$C_{16}H_{24}N_2O_2$  (276.37)

$[M+H]^+=277$

34d)

## 【 0 3 5 8 】

## 【 化 1 5 8 】



30

40

## 【 0 3 5 9 】

34cからの生成物3.60g (13.03ミリモル) 及びTHF25mlの混合物をTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 51.05ml (51.05ミリモル) と徐々に合わせる。次いでその混合物を周囲温度で2時間そして70 で2時間攪拌する。次いでその反応混合物を水

50

及び15%の水酸化ナトリウム溶液で反応停止し、周囲温度で更に1時間攪拌する。生成した沈殿を濾過し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1）により精製する。

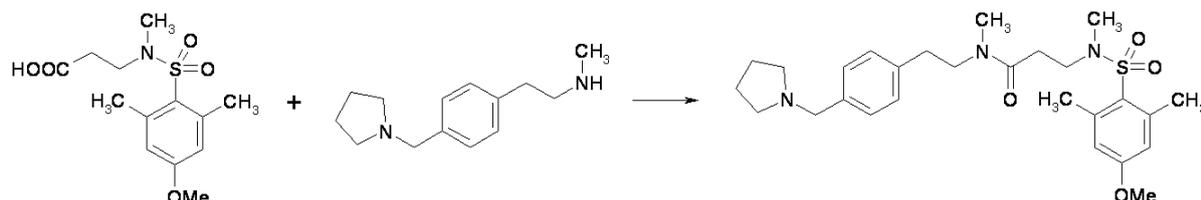
$C_{14}H_{22}N_2$  (218.34)

$[M+H]^+=219$

34e)

【0360】

【化159】



10

【0361】

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

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

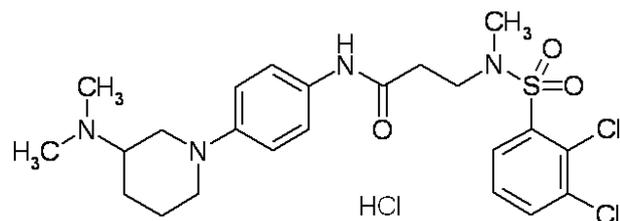
$[M+H]^+=502$

HPLC(方法4): 保持時間=3.1分

実施例35

【0362】

【化160】



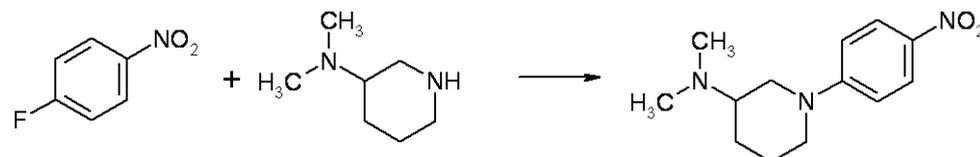
30

【0363】

35a)

【0364】

【化161】



40

【0365】

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

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

$[M+H]^+=250$

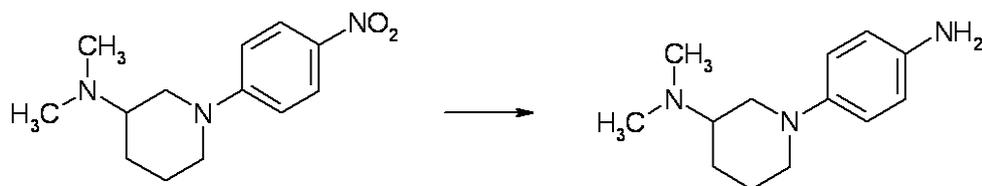
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.56

35b)

50

【 0 3 6 6 】

【 化 1 6 2 】



【 0 3 6 7 】

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

10

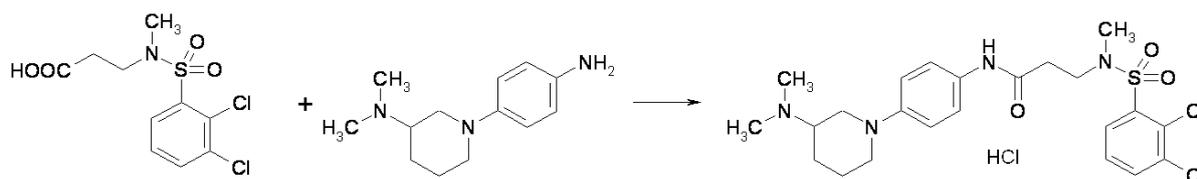
 $C_{13}H_{21}N_3$  (219.33)

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

35c)

【 0 3 6 8 】

【 化 1 6 3 】



20

【 0 3 6 9 】

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

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

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

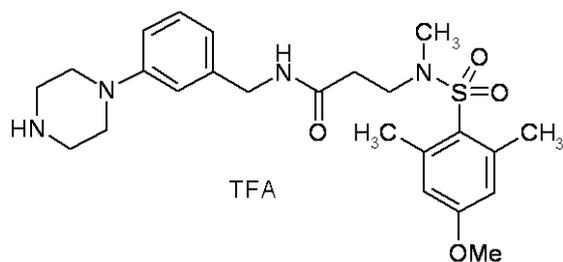
HPLC (方法1) : 保持時間=2.43分

実施例36

30

【 0 3 7 0 】

【 化 1 6 4 】



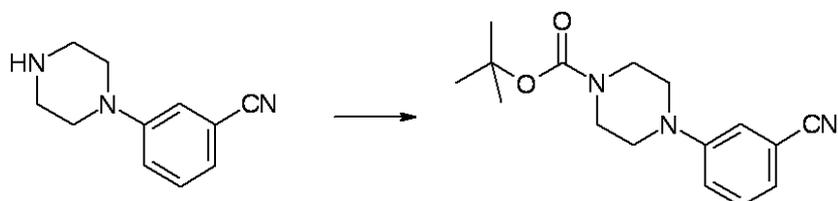
40

【 0 3 7 1 】

36a)

【 0 3 7 2 】

【 化 1 6 5 】



50

## 【 0 3 7 3 】

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

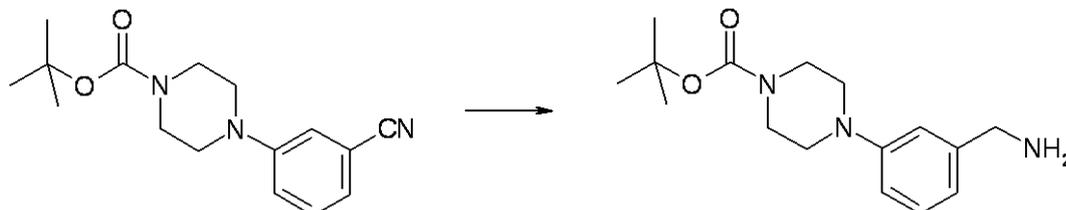
$C_{16}H_{21}N_3O_2$  (287.36)

$[M+Na]^+=310$

36b)

## 【 0 3 7 4 】

## 【 化 1 6 6 】



## 【 0 3 7 5 】

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

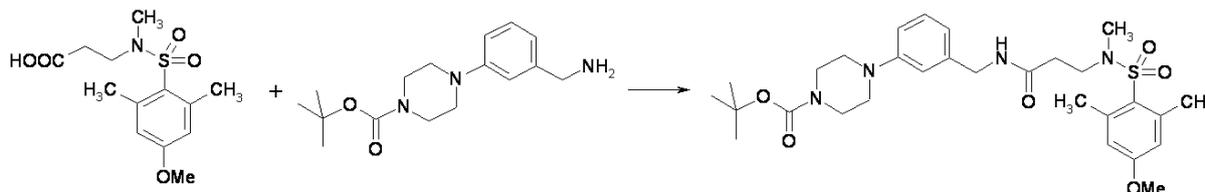
$C_{16}H_{25}N_3O_2$  (291.39)

$[M+H]^+=292$

36c)

## 【 0 3 7 6 】

## 【 化 1 6 7 】



## 【 0 3 7 7 】

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

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

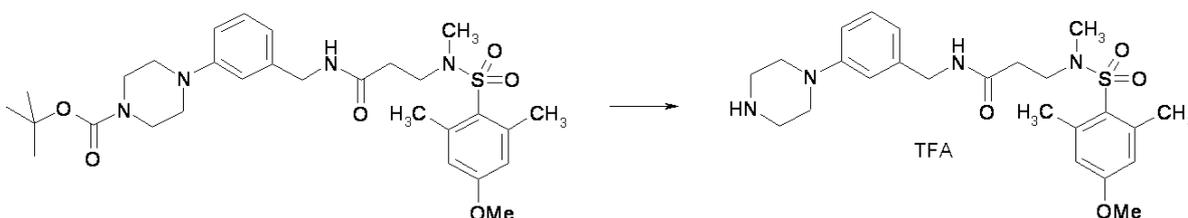
$[M+H]^+=575$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.53

36d)

## 【 0 3 7 8 】

## 【 化 1 6 8 】



## 【 0 3 7 9 】

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

10

20

30

40

50

$C_{18}H_{28}Cl_2N_4O_3Sx C_2HF_3O_2$  ( 588.64 )

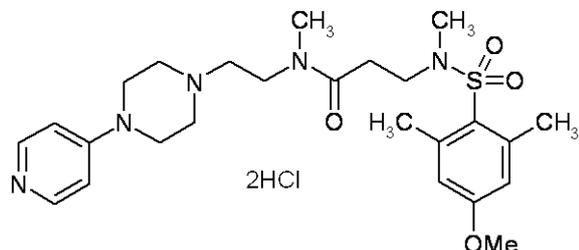
$[M+H]^+=475$

HPLC ( 方法 2 ) : 保持時間=2.95分

実施例37

【 0 3 8 0 】

【 化 1 6 9 】



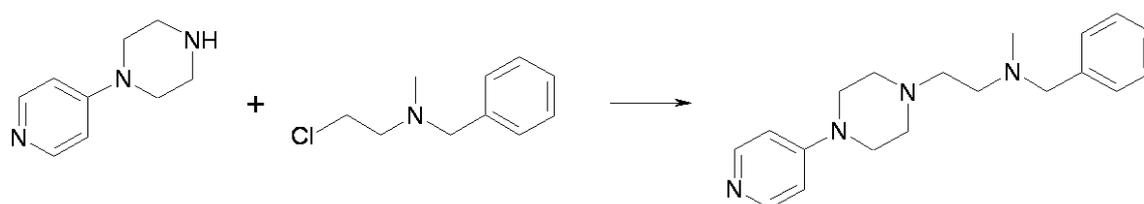
10

【 0 3 8 1 】

37a)

【 0 3 8 2 】

【 化 1 7 0 】



20

【 0 3 8 3 】

1-(4-ピリジル)-ピペラジン (ギリンダス) 2.00g ( 12.25ミリモル )、カリウム-tert-ブトキシド1.65g ( 14.70ミリモル ) 及びDMSO50mlの混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで1-ベンジルメチルアミノ-2-クロロエタン ( Chem. Pharm. Bull. 45, 1997, 996-1007 ) 2.25g ( 12.25ミリモル ) と合わせる。その反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで氷水に注ぐ。それをジクロロメタンで4回抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー ( 溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール / アンモニア9:1:0.1 ) により精製する。

30

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

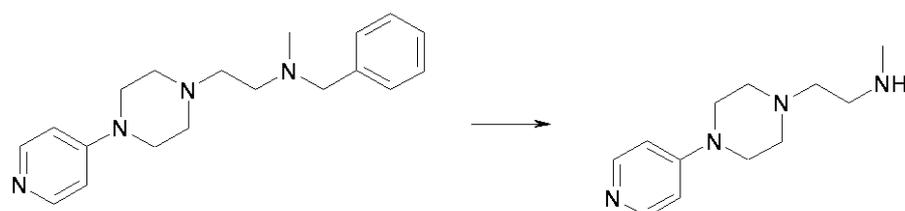
$[M+H]^+=311$

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

37b)

【 0 3 8 4 】

【 化 1 7 1 】



40

【 0 3 8 5 】

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

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

50

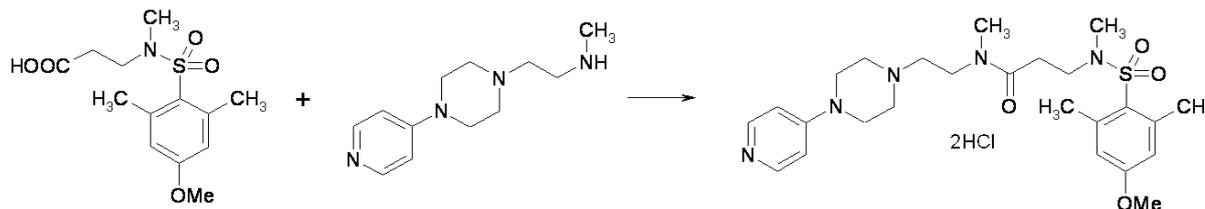
[M+H]<sup>+</sup>=221

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

37c)

【 0 3 8 6 】

【 化 1 7 2 】



10

【 0 3 8 7 】

1fと同様にして、実施例37をTHF7ml中で22cからの生成物0.11g(0.35ミリモル)、37bからの生成物0.072g(0.35ミリモル)、トリエチルアミン0.098ml(0.70ミリモル)及びBTU0.13g(0.42ミリモル)から調製する。

C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sx2HCl (576.58)

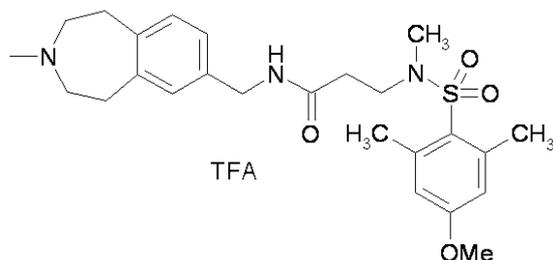
[M+H]<sup>+</sup>=504

HPLC(方法4)：保持時間=2.5分

#### 実施例38

【 0 3 8 8 】

【 化 1 7 3 】



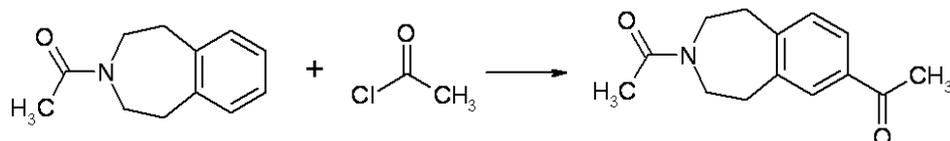
20

【 0 3 8 9 】

38a)

【 0 3 9 0 】

【 化 1 7 4 】



30

【 0 3 9 1 】

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

40

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231.29)

[M+H]<sup>+</sup>=232

50

38b)

【 0 3 9 2 】

【 化 1 7 5 】



【 0 3 9 3 】

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

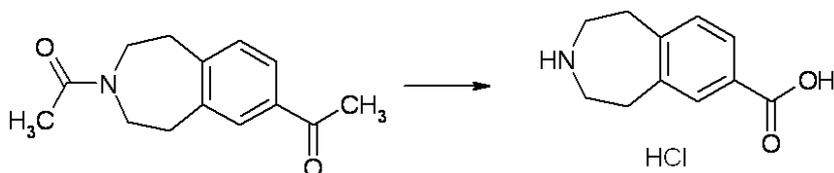
10

 $C_{13}H_{15}NO_3$  (233.26)[M+H]<sup>+</sup>=234

38c)

【 0 3 9 4 】

【 化 1 7 6 】



20

【 0 3 9 5 】

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

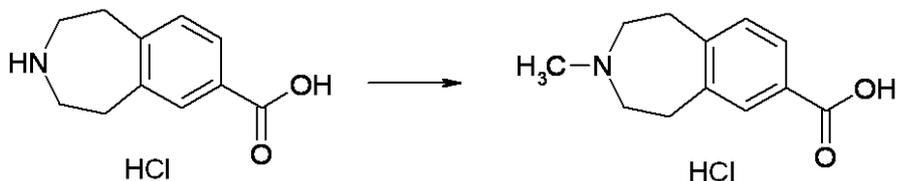
 $C_{11}H_{13}NO_2 \cdot xHCl$  (227.69)[M+H]<sup>+</sup>=192

30

38d)

【 0 3 9 6 】

【 化 1 7 7 】



【 0 3 9 7 】

40

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

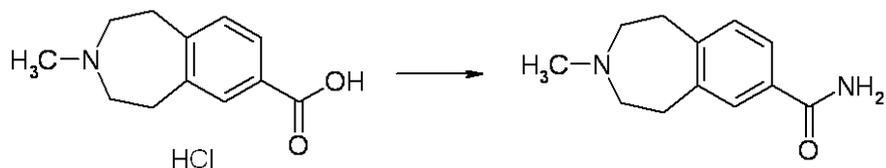
 $C_{12}H_{15}NO_2 \cdot xHCl$  (241.71)[M+H]<sup>+</sup>=206

38e)

【 0 3 9 8 】

50

## 【化178】



## 【0399】

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

10

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

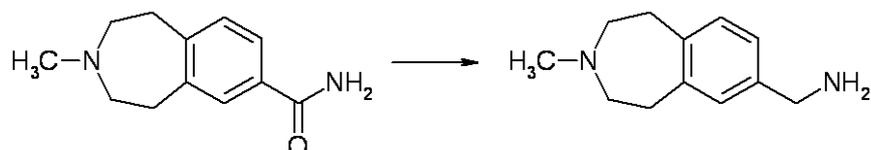
$[M+H]^+=205$

HPLC(方法2): 保持時間=1.54分

38f)

## 【0400】

## 【化179】



20

## 【0401】

THF中1Mの水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)5.20ml(5.20ミリモル)及びHF18mlの混合物を50℃に加熱し、38eからの生成物0.84g(2.64ミリモル)と徐々に合わせる。次いでその反応混合物を50℃で30分間攪拌する。次いでそれを-20℃に冷却し、その反応混合物を最初に水とTHFの混合物、次いで2M水酸化ナトリウム溶液で反応停止する。それを周囲温度で1時間攪拌する。生成した沈殿を濾過し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。残渣をジクロロメタンに吸収させ、飽和硫酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

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

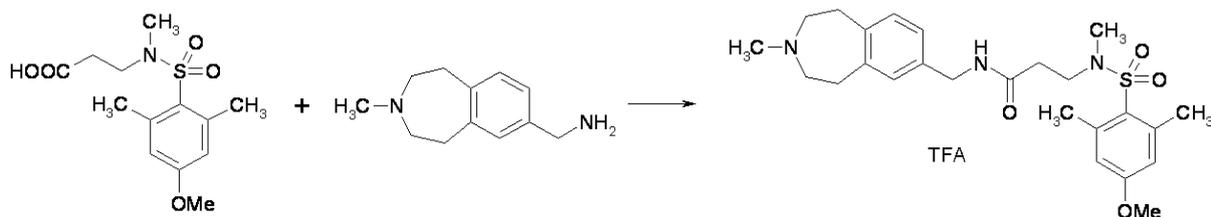
$[M+H]^+=191$

HPLC(方法2): 保持時間=2.21分

38g)

## 【0402】

## 【化180】



40

## 【0403】

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

$C_{25}H_{35}N_3O_4SxC_2HF_3O_2$  (587.65)

$[M+H]^+=474$

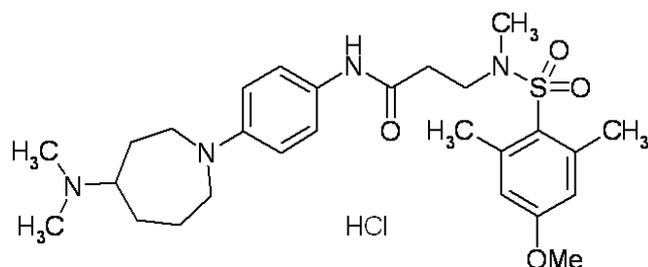
HPLC(方法4): 保持時間=2.98分

## 実施例39

## 【0404】

50

## 【化181】

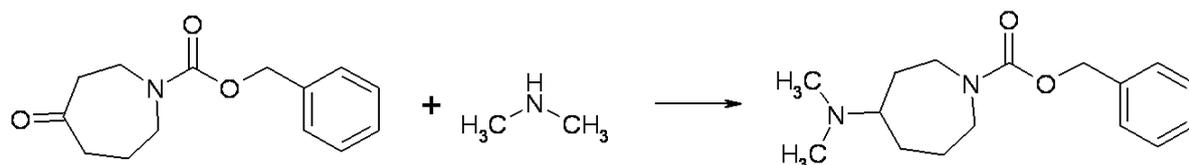


## 【0405】

39a)

## 【0406】

## 【化182】



## 【0407】

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

 $C_{16}H_{24}N_2O_2$ （276.37）

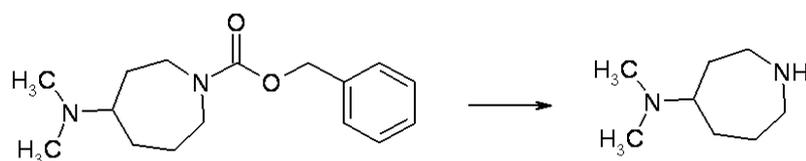
 $[M+H]^+=277$ 

HPLC（方法1）：保持時間=2.12分

39b)

## 【0408】

## 【化183】



## 【0409】

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

 $C_8H_{18}N_2$ （142.24）

 $[M+H]^+=143$ 

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

39c)

## 【0410】

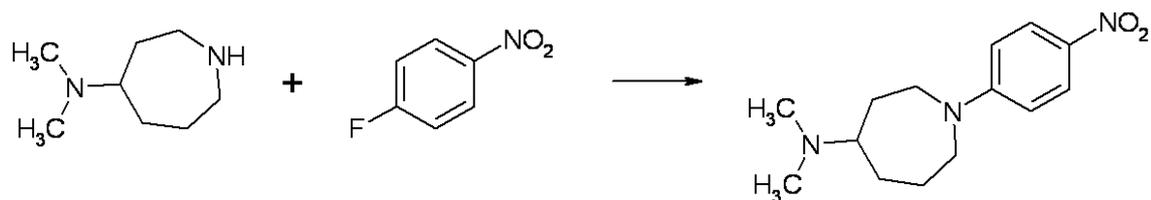
10

20

30

40

## 【化184】



## 【0411】

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

10

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

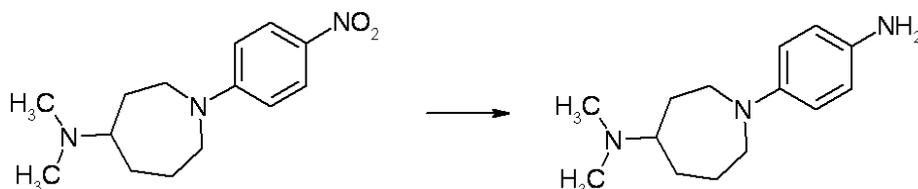
$[M+H]^+=264$

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

39d)

## 【0412】

## 【化185】



20

## 【0413】

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

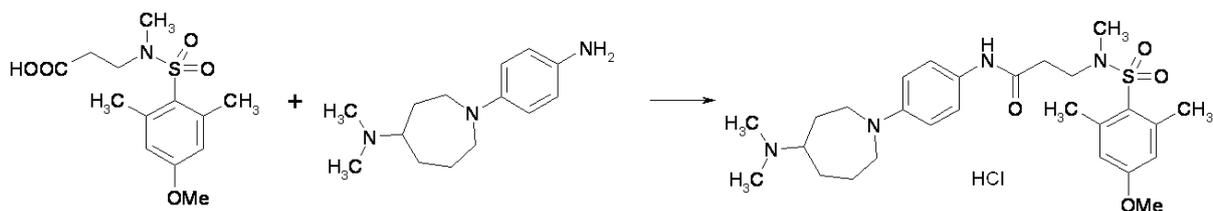
$C_{14}H_{23}N_3O_2$  (233.35)

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

39e)

## 【0414】

## 【化186】



30

## 【0415】

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

40

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

$[M+H]^+=517$

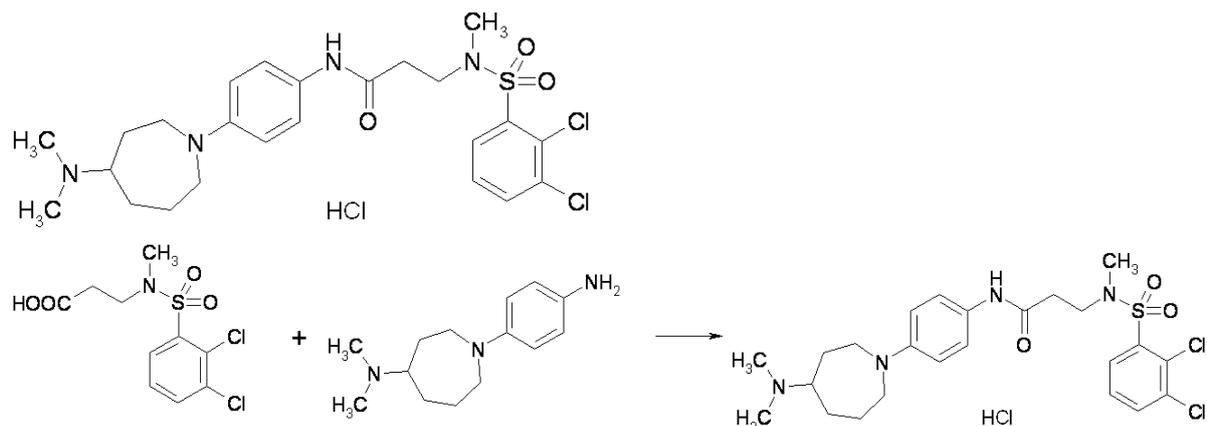
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.42

HPLC(方法5): 保持時間=1.50分

## 実施例40

## 【0416】

## 【化187】



## 【0417】

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

$C_{24}H_{32}Cl_2N_4O_3 \cdot xHCl$  (563.97)

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

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

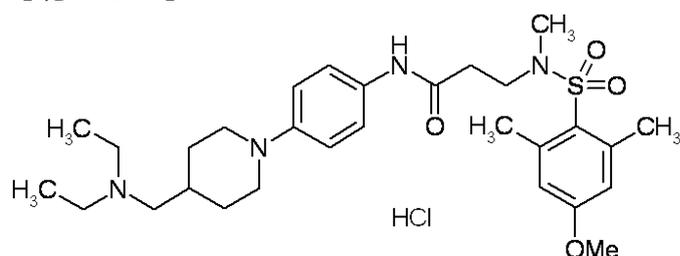
HPLC(方法5): 保持時間=1.53分

20

## 実施例41

## 【0418】

## 【化188】

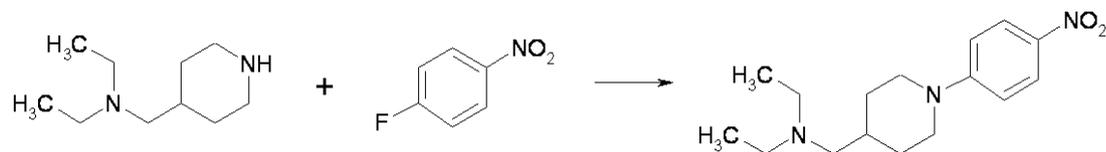


## 【0419】

41a)

## 【0420】

## 【化189】



## 【0421】

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

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

$[M+H]^+ = 292$

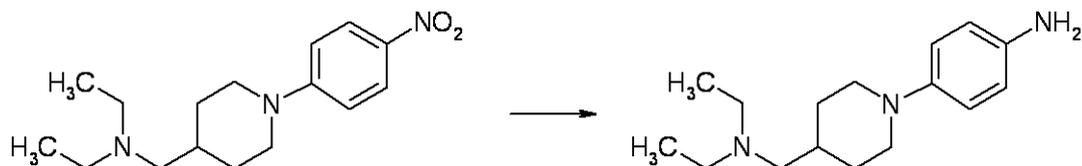
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.5

41b)

## 【0422】

50

## 【化190】



## 【0423】

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

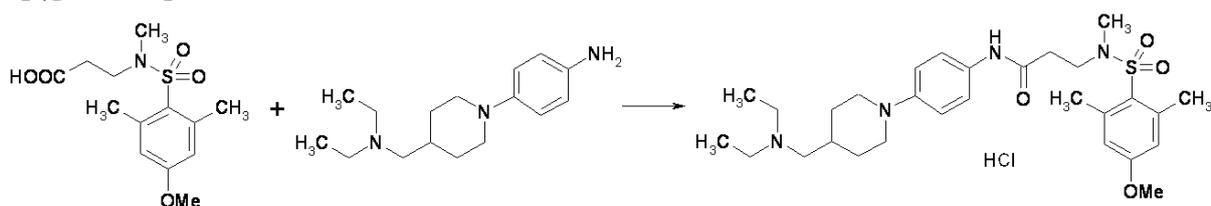
$C_{16}H_{27}N_3$  (261.41)

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、 $R_f$ 値=0.1

41c)

## 【0424】

## 【化191】



## 【0425】

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

$C_{29}H_{44}N_4O_4 \cdot SxHCl$  (581.21)

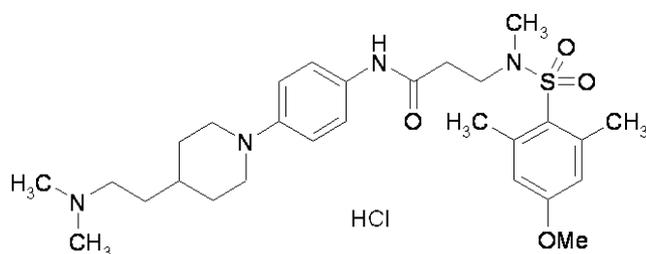
$[M+H]^+ = 545$

HPLC (方法5): 保持時間=1.42分

## 実施例42

## 【0426】

## 【化192】

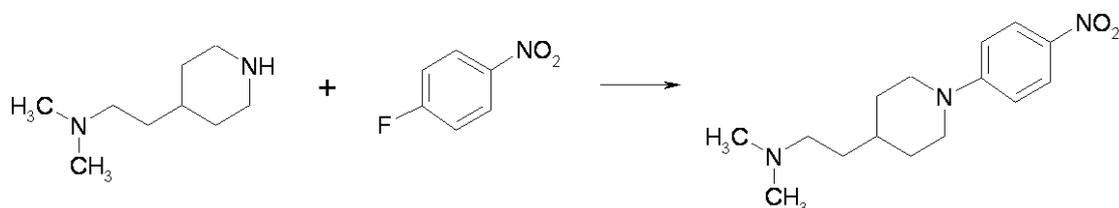


## 【0427】

42a)

## 【0428】

## 【化193】



## 【0429】

1dと同様にして、42aをDMF15ml中でジメチル-(2-ピペリジン-4-イル-エチル)-アミン (

10

20

30

40

50

J. Med. Chem. 36, 1993, 162-165) 1.88g (12.00ミリモル)、4-フルオロ-ニトロベンゼン (アルドリッチ) 1.69g (12.00ミリモル)、トリエチルアミン2.37ml (17.00ミリモル) から調製する。

$C_{15}H_{23}N_3O_2$  (277.36)

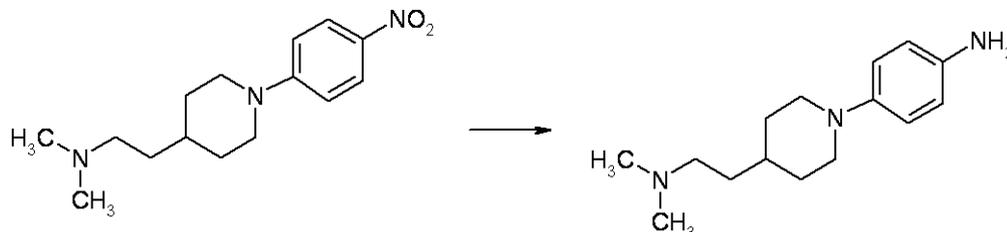
$[M+H]^+ = 278$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.2

42b)

【0430】

【化194】



10

【0431】

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

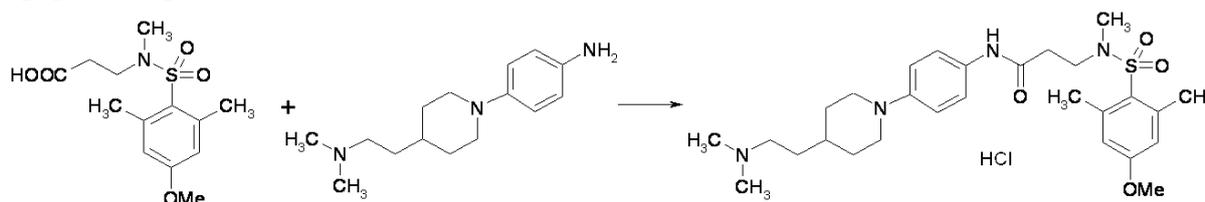
20

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

42c)

【0432】

【化195】



30

【0433】

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

$C_{28}H_{42}N_4O_4S$  (530.72)

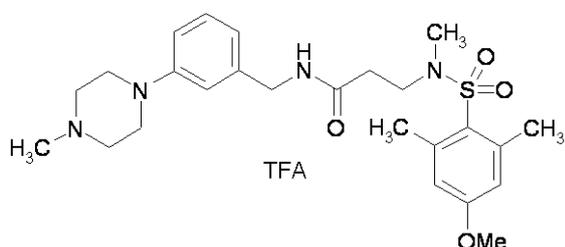
$[M+H]^+ = 531$

HPLC (方法5): 保持時間=1.41分

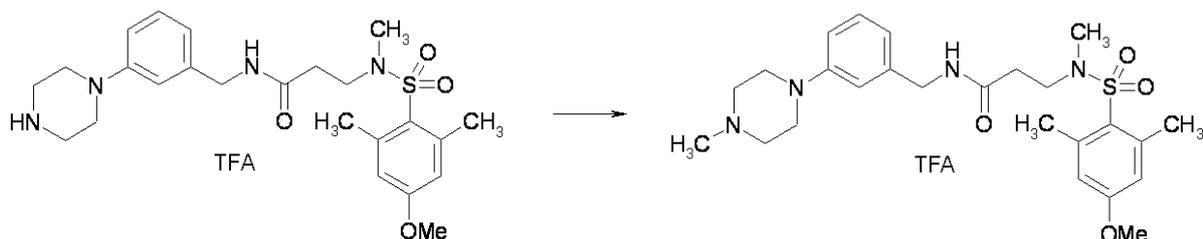
実施例43

【0434】

【化196】



40



## 【 0 4 3 5 】

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

10

$C_{25}H_{36}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$  (602.67)

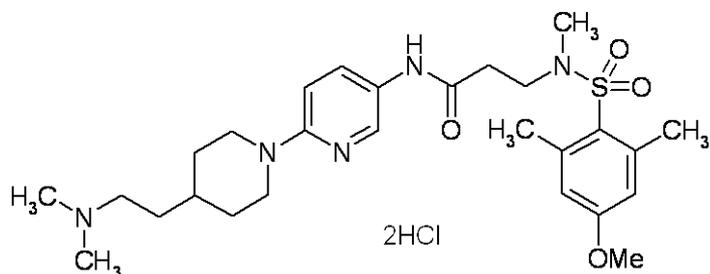
$[M+H]^+ = 489$

HPLC (方法 2) : 保持時間=2.99分

## 実施例44

## 【 0 4 3 6 】

## 【 化 1 9 7 】



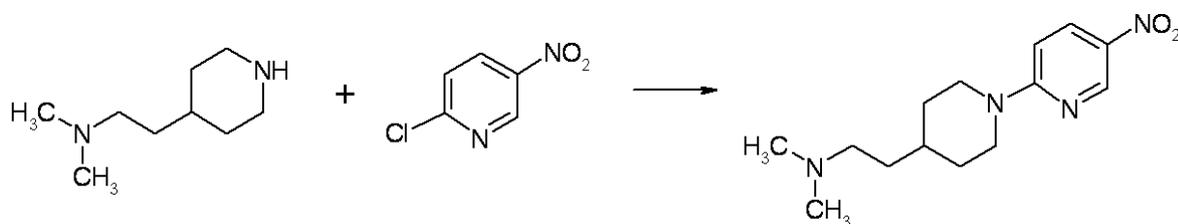
20

## 【 0 4 3 7 】

44a)

## 【 0 4 3 8 】

## 【 化 1 9 8 】



30

## 【 0 4 3 9 】

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

40

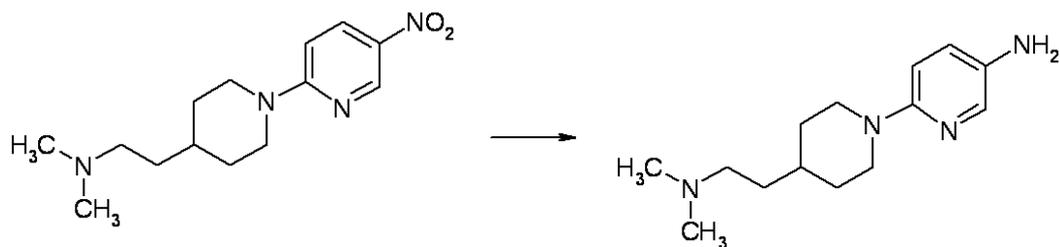
$C_{14}H_{22}N_4O_2$  (278.35)

$[M+H]^+ = 279$

44b)

## 【 0 4 4 0 】

## 【化199】



## 【0441】

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

10

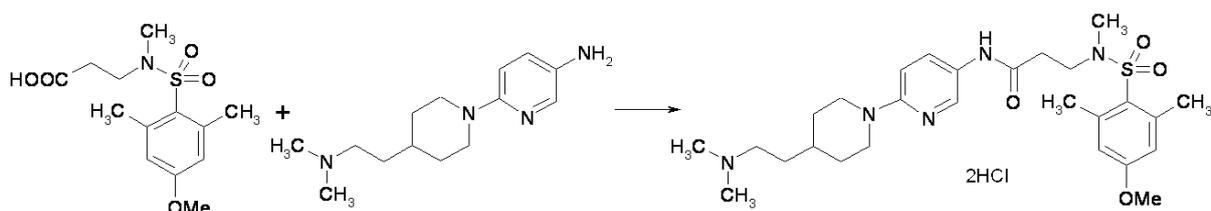
$C_{14}H_{24}N_4$  (248.37)

$[M+H]^+ = 249$

44c)

## 【0442】

## 【化200】



20

## 【0443】

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

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

$[M+H]^+ = 532$

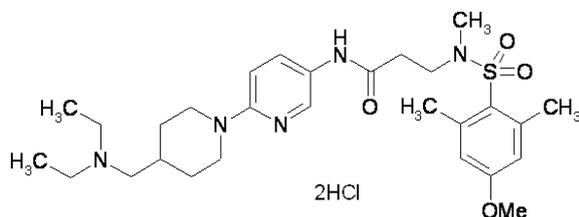
HPLC (方法5) : 保持時間=1.40分

30

## 実施例45

## 【0444】

## 【化201】

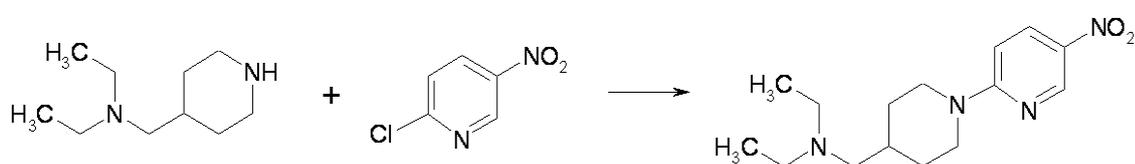


## 【0445】

45a)

## 【0446】

## 【化202】



## 【0447】

44aと同様にして、45aをTHF100ml中でジエチル-ピペリジン-4-イルメチル-アミン (Che

50

m. Pharm. Bull. 42, 1994, 74-84) 1.00g (5.87ミリモル)、2-クロロ-5-ニトロピリジン (フルカ) 0.93g (5.87ミリモル) 及び炭酸カリウム1.70g (12.30ミリモル) から調製する。

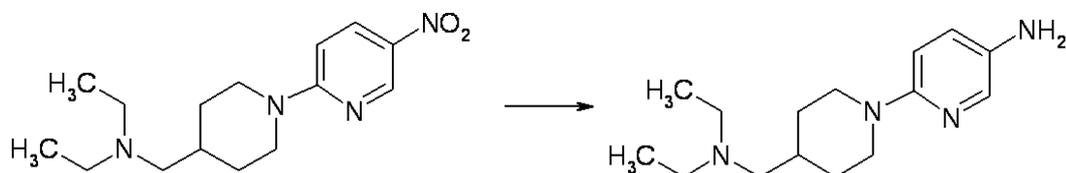
$C_{15}H_{24}N_4O_2$  (292.38)

$[M+H]^+=293$

45b)

【0448】

【化203】



10

【0449】

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

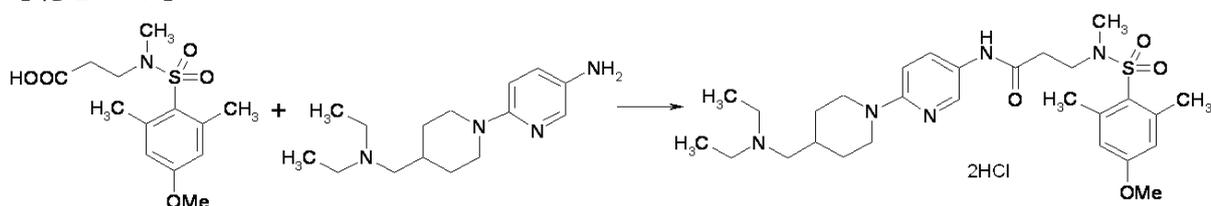
$C_{15}H_{26}N_4$  (262.39)

$[M+H]^+=263$

45c)

【0450】

【化204】



20

【0451】

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

30

$C_{28}H_{43}N_5O_4 \cdot 2HCl$  (618.66)

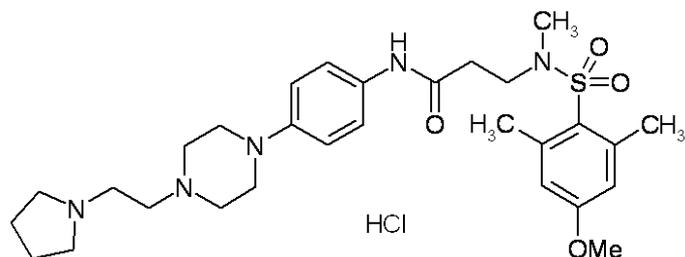
$[M+H]^+=546$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.40分

実施例46

【0452】

【化205】



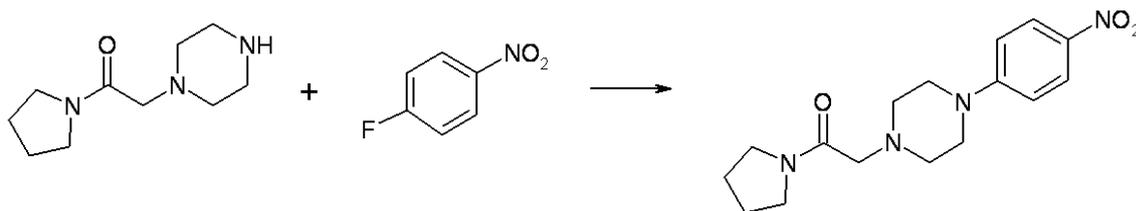
40

【0453】

46a)

【0454】

## 【化206】



## 【0455】

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

10

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

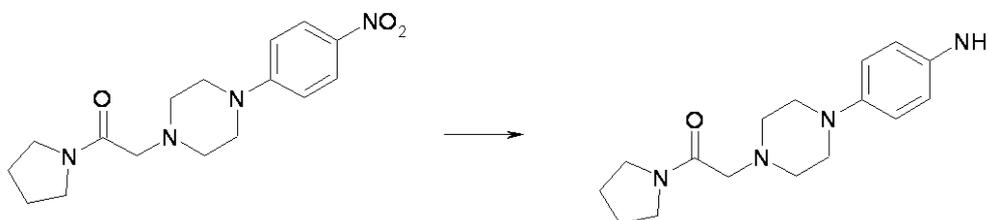
$[M+H]^+=319$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.4

46b)

## 【0456】

## 【化207】



20

## 【0457】

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

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

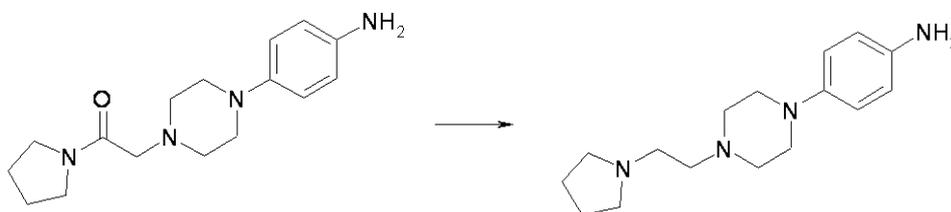
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.42

46c)

30

## 【0458】

## 【化208】



## 【0459】

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

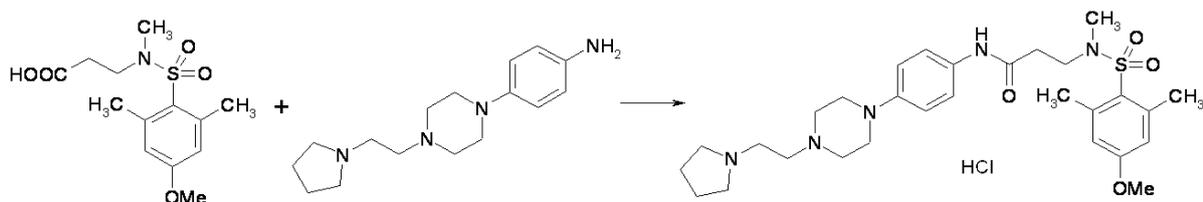
40

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

46d)

## 【0460】

## 【化209】



## 【0461】

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

10

$C_{29}H_{43}N_5O_4 \cdot xHCl$  (594.21)

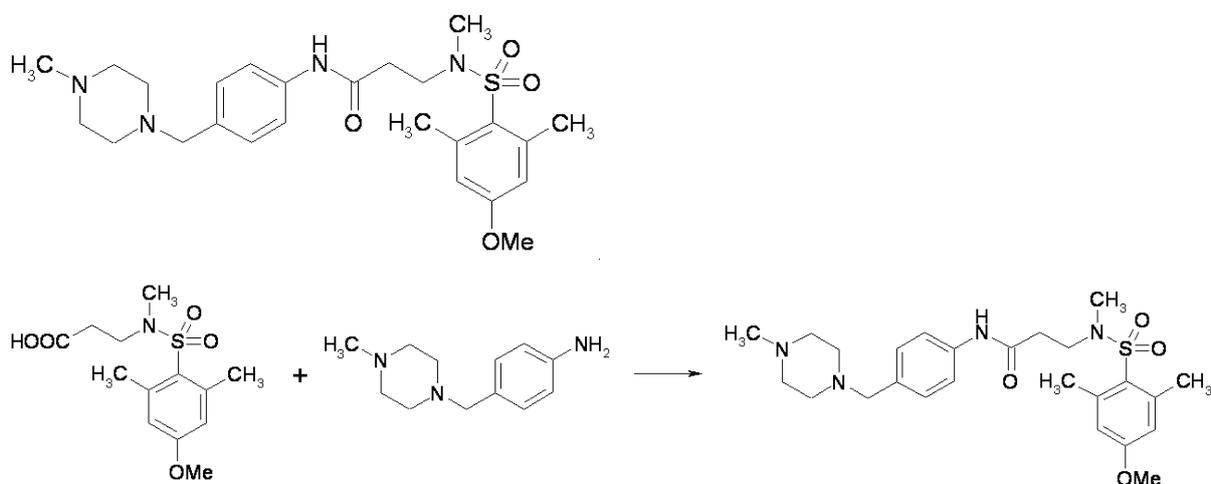
$[M+H]^+ = 558$

HPLC(方法5): 保持時間=1.43分

## 実施例47

## 【0462】

## 【化210】



20

30

## 【0463】

1fと同様にして、実施例47をTHF5ml中で22cからの生成物0.20g(0.66ミリモル)、4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミン(Med. Chem. Res. 9, 1999, 149-161)0.14g(0.66ミリモル)、トリエチルアミン0.28ml(1.99ミリモル)及びTBTU0.21g(0.66ミリモル)から調製する。

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

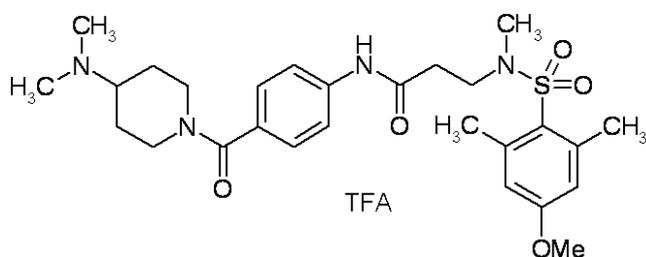
$[M+H]^+ = 489$

HPLC(方法5): 保持時間=1.42分

## 実施例48

## 【0464】

## 【化211】



40

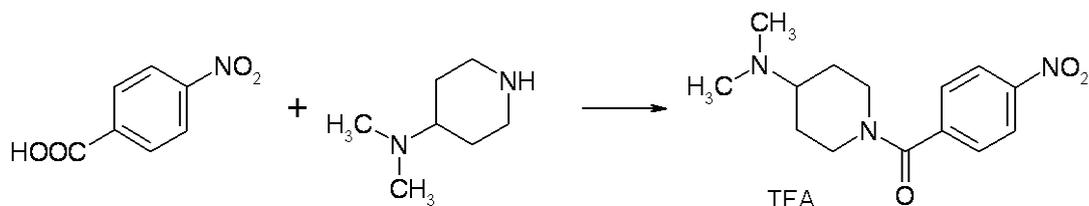
## 【0465】

48a)

50

【 0 4 6 6 】

【 化 2 1 2 】



【 0 4 6 7 】

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

10

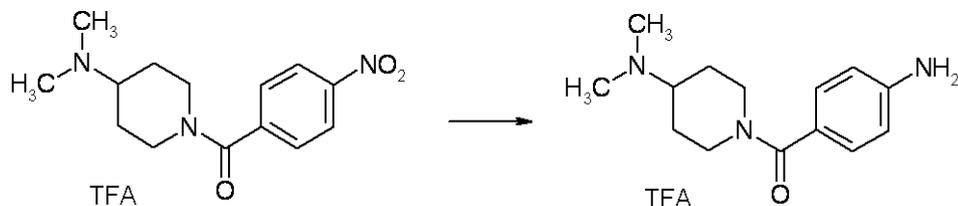
 $C_{14}H_{19}N_3O_3 \cdot xC_2HF_3O_2$  (391.34)
[M+H]<sup>+</sup>=278

HPLC（方法2）：保持時間=2.29分

48b)

【 0 4 6 8 】

【 化 2 1 3 】



20

【 0 4 6 9 】

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

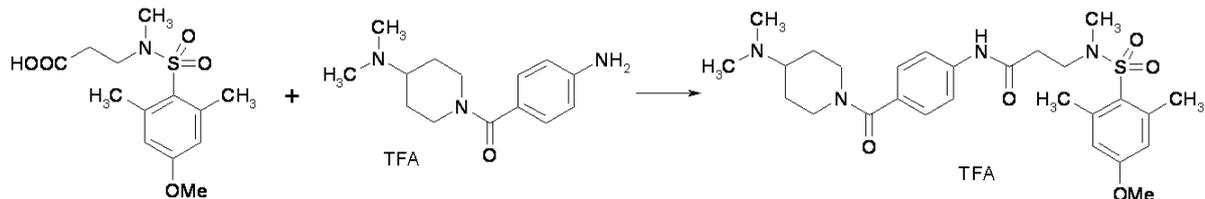
 $C_{14}H_{21}N_3O \cdot xC_2HF_3O_2$  (361.36)
[M+H]<sup>+</sup>=248

HPLC（方法2）：保持時間=0.66分

48c)

【 0 4 7 0 】

【 化 2 1 4 】



40

【 0 4 7 1 】

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

 $C_{27}H_{38}N_4O_5 \cdot xC_2HF_3O_2$  (644.70)
[M+H]<sup>+</sup>=531

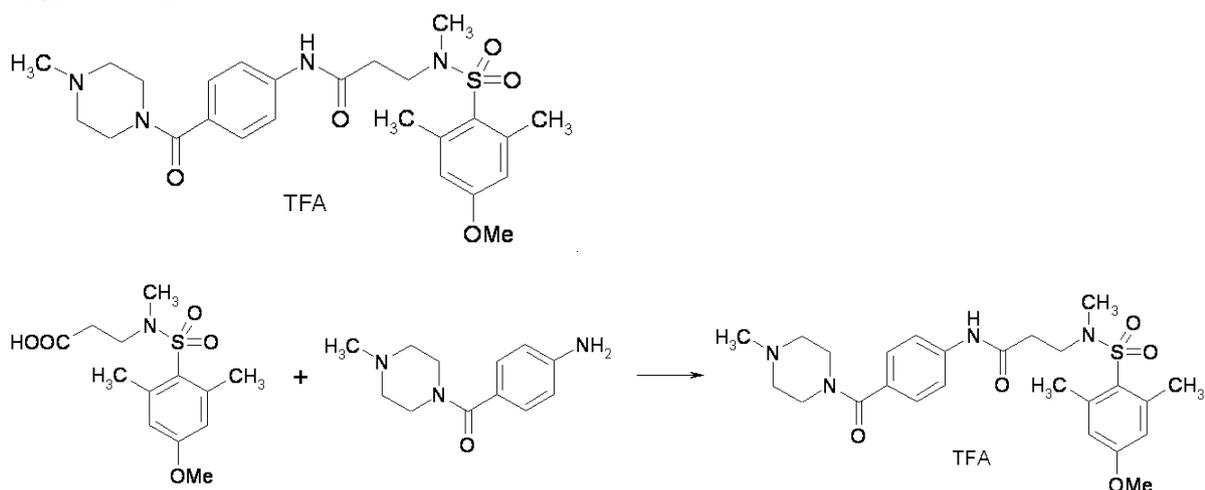
HPLC（方法5）：保持時間=1.48分

実施例49

【 0 4 7 2 】

50

## 【化 2 1 5】



10

## 【 0 4 7 3】

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

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

20

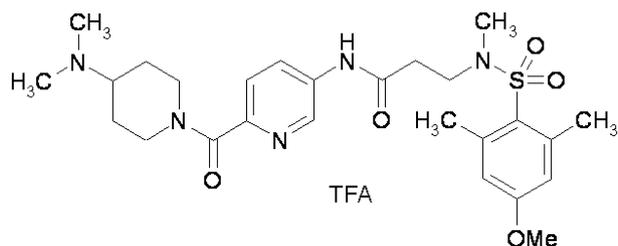
$[M+H]^+=503$

HPLC(方法5): 保持時間=1.47分

## 実施例50

## 【 0 4 7 4】

## 【化 2 1 6】



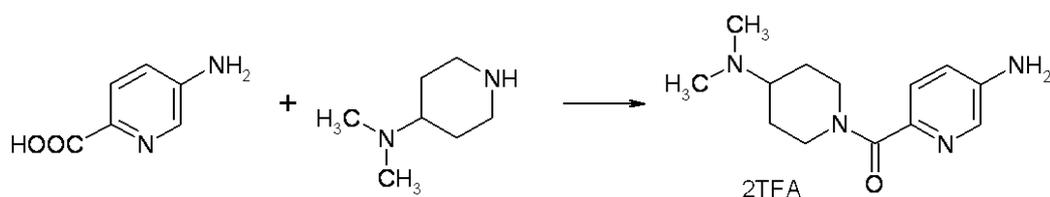
30

## 【 0 4 7 5】

50a)

## 【 0 4 7 6】

## 【化 2 1 7】



40

## 【 0 4 7 7】

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

$C_{13}H_{20}N_4Ox2C_2HF_3O_2$  (476.37)

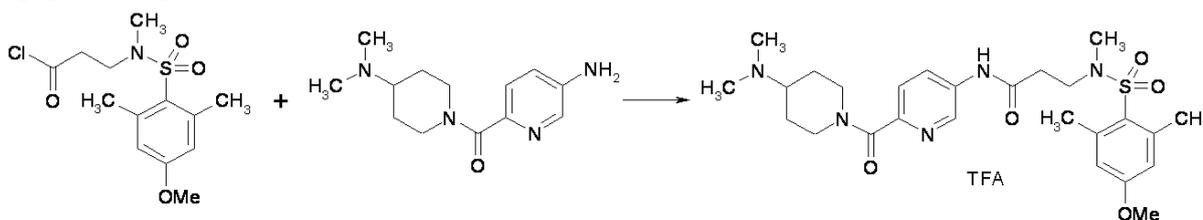
HPLC(方法2): 保持時間=0.65分

50b)

50

【 0 4 7 8 】

【 化 2 1 8 】



【 0 4 7 9 】

27cからの生成物0.64g (1.99ミリモル)、50aからの生成物1.90g (2.39ミリモル)、DM AP0.08g (0.33ミリモル) 及びクロロベンゼン16mlの混合物を39時間にわたって15 に加熱する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。生成物を分取HPLCにより得る

10

$C_{26}H_{37}N_5O_5SxCl_2HF_3O_2$  (645.69)

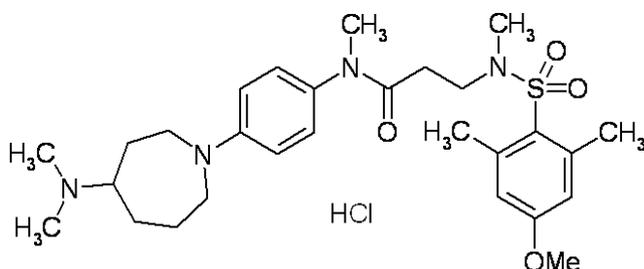
$[M+H]^+=532$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.44分

#### 実施例51

【 0 4 8 0 】

【 化 2 1 9 】



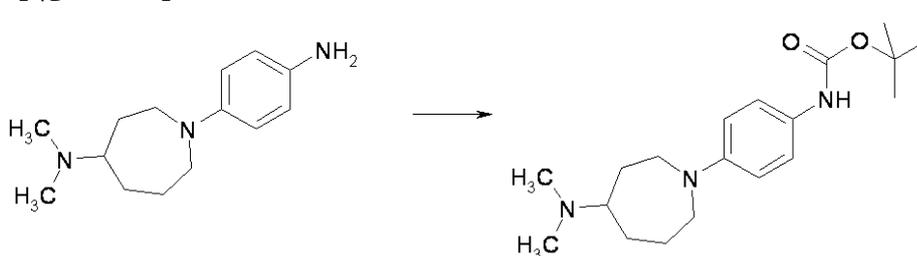
20

【 0 4 8 1 】

51a)

【 0 4 8 2 】

【 化 2 2 0 】



30

【 0 4 8 3 】

39dからの生成物0.26g (1.11ミリモル)、Boc-酸無水物0.27g (1.22ミリモル)、トリエチルアミン0.17ml (1.22ミリモル) 及びジクロロメタン15mlの混合物を周囲温度で一晩攪拌する。次いでその反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

40

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

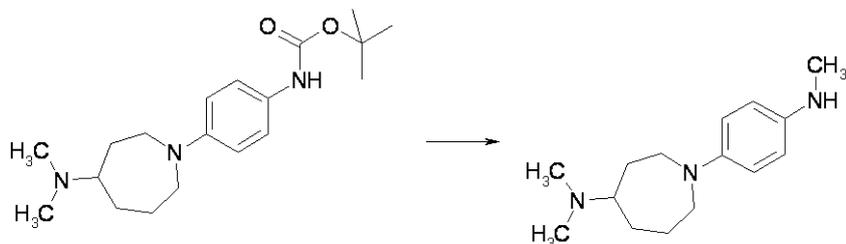
$[M+H]^+=334$

HPLC (方法1) : 保持時間=2.40分

51b)

【 0 4 8 4 】

## 【化221】



## 【0485】

水素化リチウムアルミニウム0.13g (3.40ミリモル)をTHF5mlに入れ、60 に加熱し、T  
HF5ml中の51aからの生成物0.38g (1.14ミリモル)と合わせる。次いでその反応混合物を 10  
4時間還流し、周囲温度で一晩攪拌する。次いでその反応混合物を水及び1M水酸化ナトリ  
ウム溶液で反応停止する。生成した沈殿をセライトにより濾過し、濾液を真空で蒸発、乾  
燥させる。

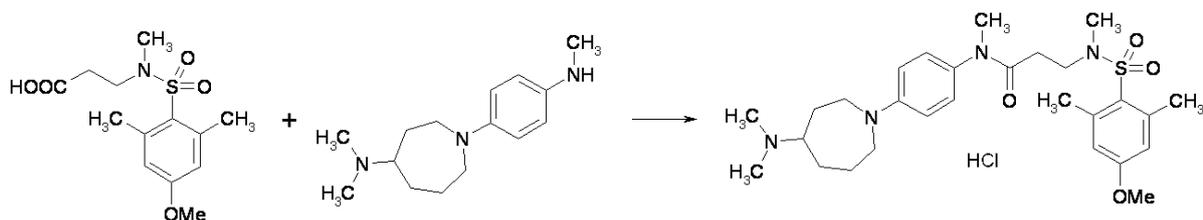
$C_{15}H_{25}N_3$  (247.38)

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

51c)

## 【0486】

## 【化222】



## 【0487】

1fと同様にして、実施例51をDMF8ml中で22cからの生成物0.15g (0.50ミリモル)、51b  
からの生成物0.12g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.50ミリモル)及びTBT  
U0.18g (0.55ミリモル)から調製する。

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

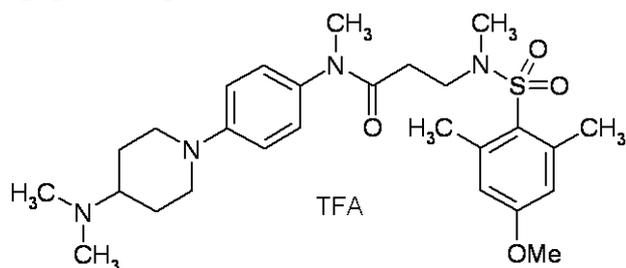
$[M+H]^+ = 531$

HPLC (方法1): 保持時間=2.5分

## 実施例52

## 【0488】

## 【化223】



## 【0489】

52a)

## 【0490】

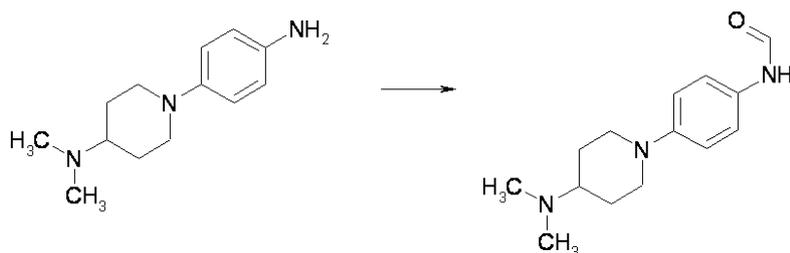
10

20

30

40

## 【化224】



## 【0491】

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

10

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

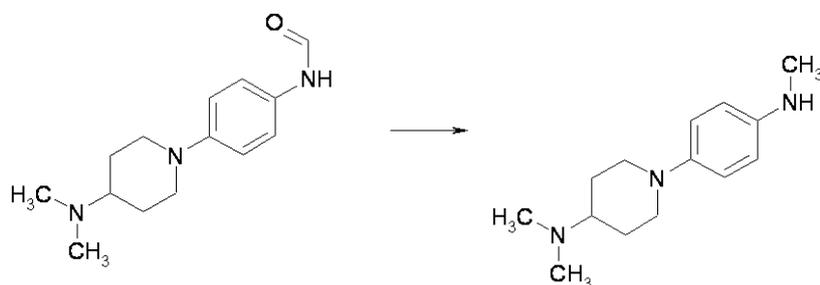
$[M+H]^+ = 248$

HPLC (方法5): 保持時間=0.50分

52b)

## 【0492】

## 【化225】



20

## 【0493】

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

30

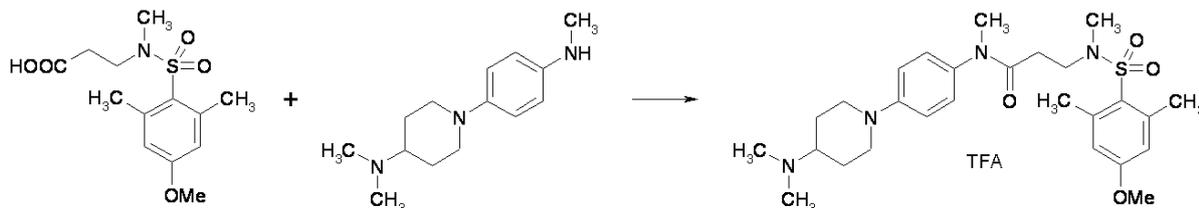
$C_{14}H_{23}N_3$  (233.35)

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

52c)

## 【0494】

## 【化226】



40

## 【0495】

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

$C_{27}H_{40}N_4O_4 \cdot Sx C_2HF_3O_2$  (630.72)

$[M+H]^+ = 517$

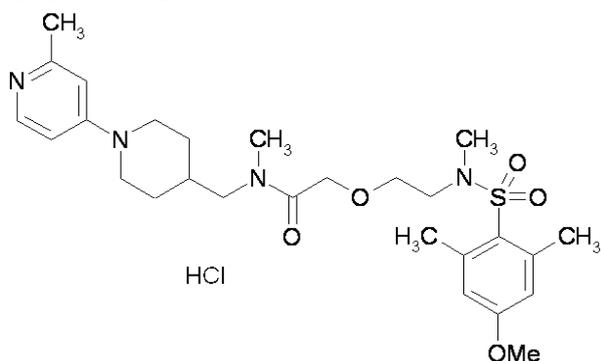
HPLC (方法5): 保持時間=1.50分

50

## 実施例53

【 0 4 9 6 】

【 化 2 2 7 】



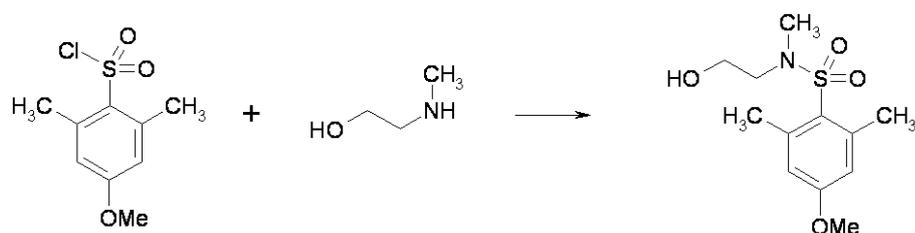
10

【 0 4 9 7 】

53a)

【 0 4 9 8 】

【 化 2 2 8 】



20

【 0 4 9 9 】

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

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

 $[M+H]^+ = 274$ 

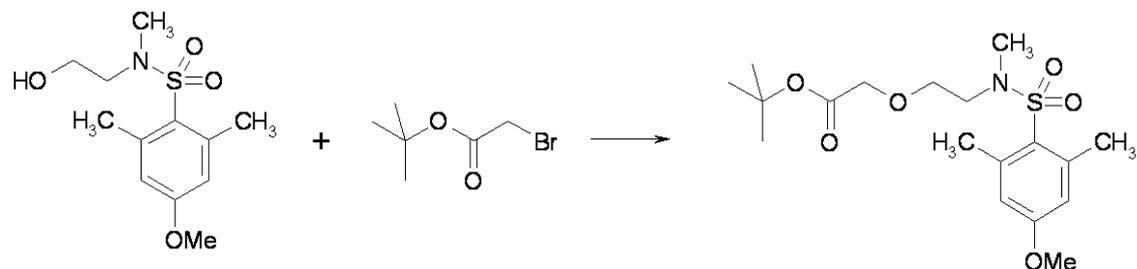
TLC：シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール19:1、Rf値=0.43

30

53b)

【 0 5 0 0 】

【 化 2 2 9 】



40

【 0 5 0 1 】

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

50

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

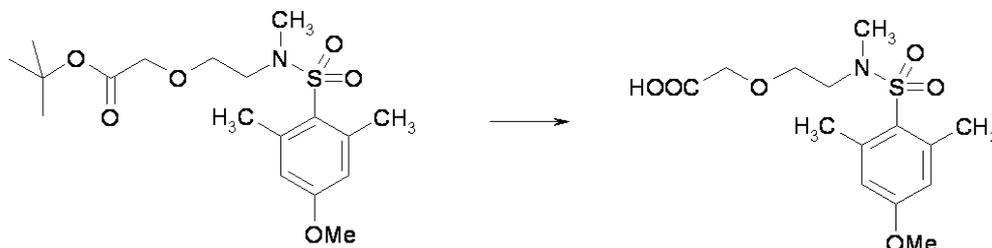
$[M+H]^+=388$

TLC: シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル7:3、Rf値=0.59

53c)

【0502】

【化230】



10

【0503】

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

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

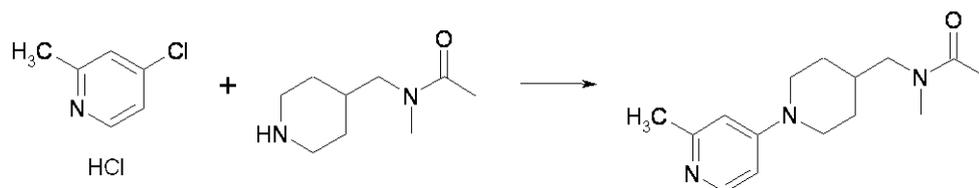
$[M+H]^+=332$

HPLC (方法4): 保持時間=3.4分

53d)

【0504】

【化231】



30

【0505】

28cと同様にして、53dを4-クロロ-2-メチルピリジン塩酸塩(アルファ・アエサル)1.00g (6.10ミリモル)及びN-メチル-N-ピペリジン-4-イルメチル-アセトアミド(DE 110063 5、ローヌプーラン、1961)2.08g (12.20ミリモル)から調製する。

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

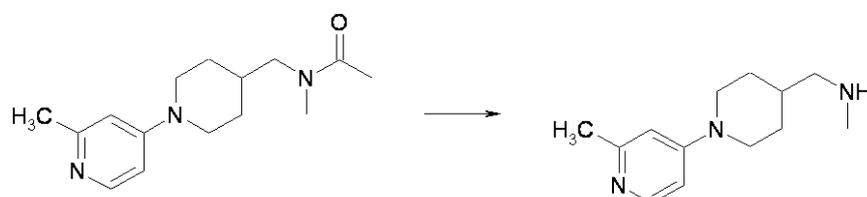
$[M+H]^+=262$

HPLC (方法4): 保持時間=1.9分

53e)

【0506】

【化232】



40

【0507】

53dからの生成物1.37g (5.24ミリモル)及び半濃HCl 15mlの混合物を4日間還流する。その反応混合物を20%の水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、ジクロロメタンで抽出

50

する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。

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

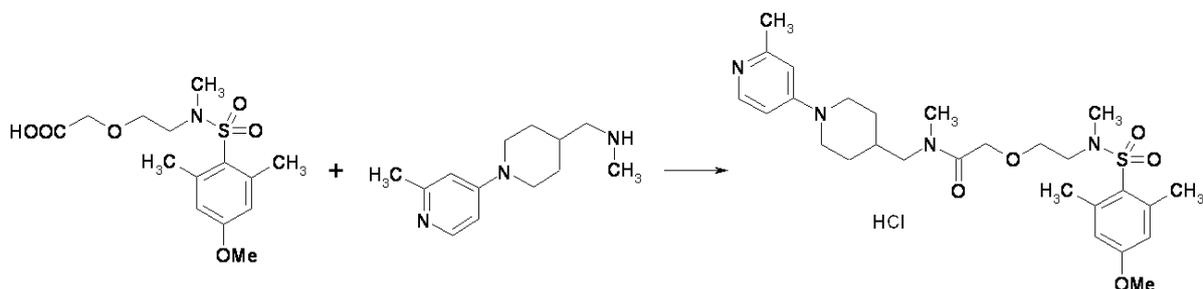
$[M+H]^+=220$

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

53f)

【0508】

【化233】



10

【0509】

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

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

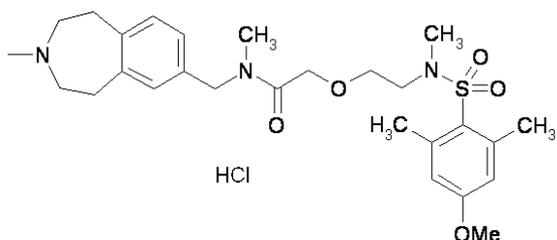
$[M+H]^+=533$

HPLC(方法4): 保持時間=3.1分

実施例54

【0510】

【化234】



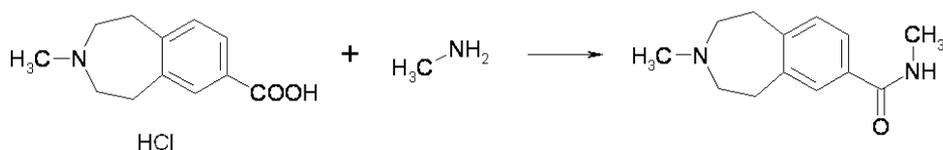
30

【0511】

54a)

【0512】

【化235】



40

【0513】

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

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

$[M+H]^+=219$

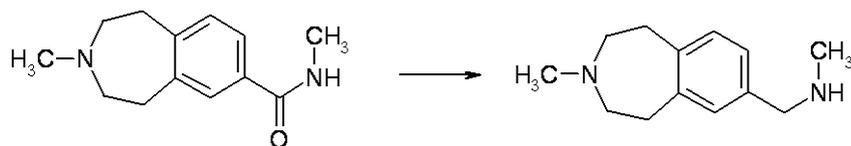
TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール8:2、Rf値=0.14

54b)

【0514】

50

## 【化236】



## 【0515】

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

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

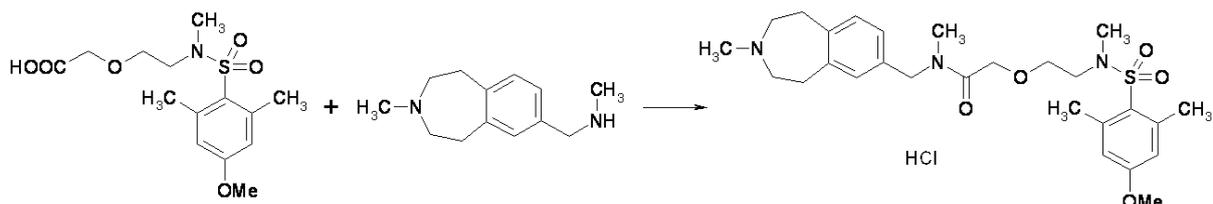
$[M+H]^+=205$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール8:2、 $R_f$ 値=0.07

54c)

## 【0516】

## 【化237】



## 【0517】

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

$C_{27}H_{39}N_3O_5S \cdot xHCl$  (554.14)

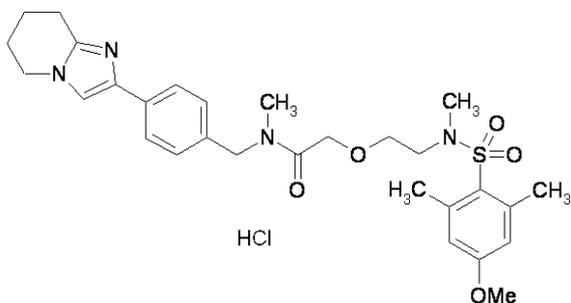
$[M+H]^+=518$

HPLC(方法4): 保持時間=3.1分

## 実施例55

## 【0518】

## 【化238】

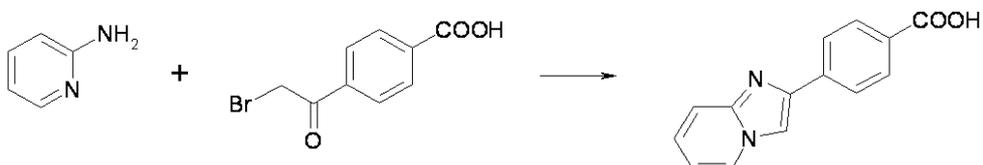


## 【0519】

55a)

## 【0520】

## 【化239】



## 【0521】

10

20

30

40

50

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

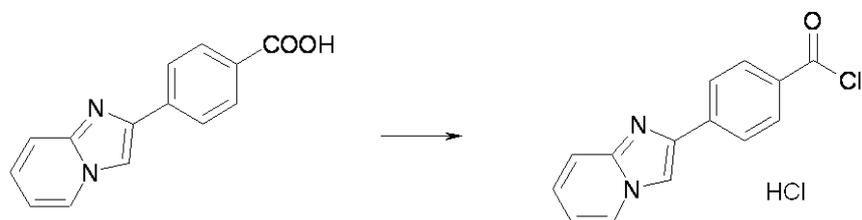
$C_{14}H_{10}N_2O_2$ （238.24）

$[M+H]^+=239$

55b)

【0522】

【化240】



10

【0523】

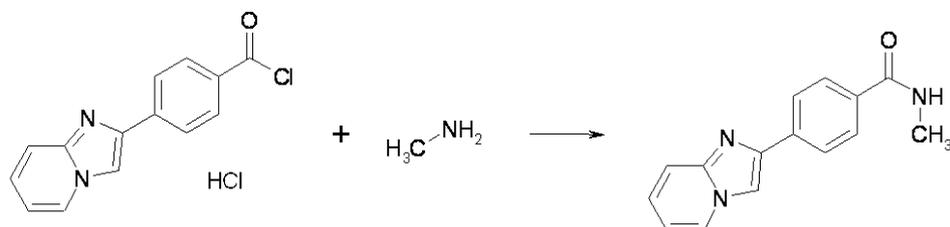
27cと同様にして、55bを55aからの生成物1.7g（7.14ミリモル）及び塩化チオニル30mlから調製する。

$C_{14}H_9ClN_2OxHCl$ （293.15）

55c)

【0524】

【化241】



20

【0525】

ジクロロメタン100ml中の55cからの生成物2.10g（7.14ミリモル）を氷浴で冷却しながらTHF中2Mのメチルアミン（アルドリッチ）25ml（50.00ミリモル）と合わせる。次いでその反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで真空で蒸発、乾燥させる。残渣を水ですり碎き、濾過し、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン/メタノール97:3）により精製する。

30

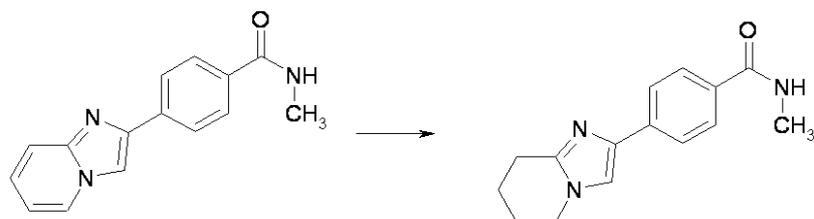
$C_{15}H_{13}N_3O$ （251.28）

$[M+H]^+=252$

55d)

【0526】

【化242】



40

【0527】

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

$C_{15}H_{17}N_3O$ （255.32）

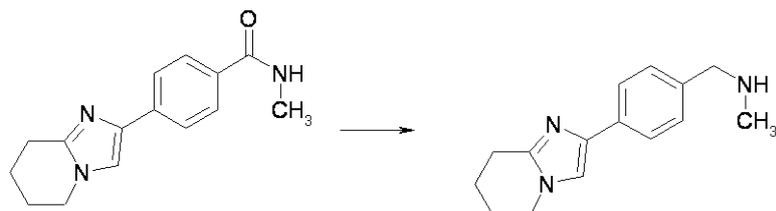
50

[M+H]<sup>+</sup>=256

55e)

【 0 5 2 8 】

【 化 2 4 3 】



10

【 0 5 2 9 】

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

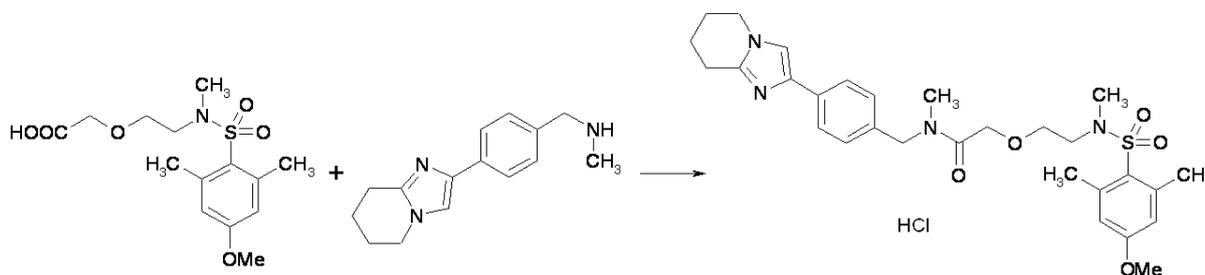
C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> (241.33)

[M+H]<sup>+</sup>=242

55f)

【 0 5 3 0 】

【 化 2 4 4 】



20

【 0 5 3 1 】

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

30

C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxHCl (591.16)

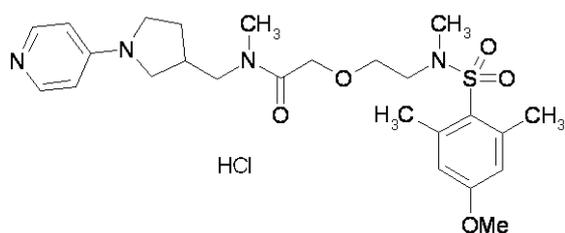
[M+H]<sup>+</sup>=555

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、R<sub>f</sub>値=0.26

実施例56

【 0 5 3 2 】

【 化 2 4 5 】



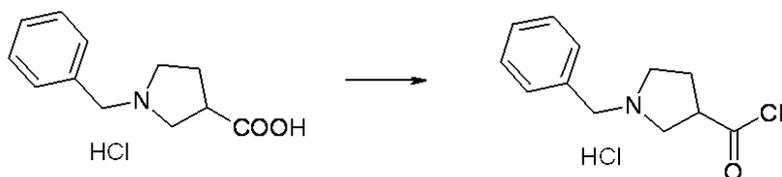
40

【 0 5 3 3 】

56a)

【 0 5 3 4 】

## 【化246】



## 【0535】

27cと同様にして、56aを1-ベンジル-ピロリジン-3-カルボン酸 (J. Org. Chem. 33, 1968, 3637-3639) 1.35g (5.59ミリモル) 及び塩化チオニル10mlから調製する。

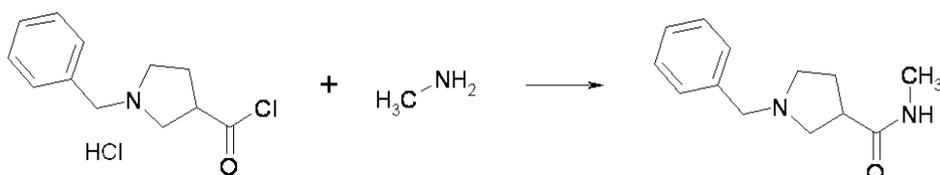
$C_{12}H_{14}ClNOxHCl$  (260.16)

10

56b)

## 【0536】

## 【化247】



## 【0537】

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

20

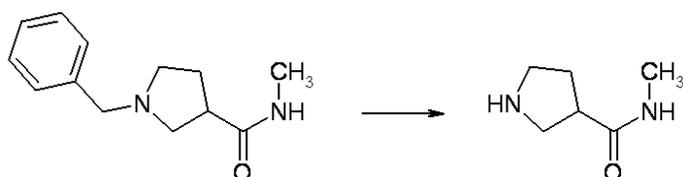
$C_{13}H_{18}N_2O$  (218.29)

$[M+H]^+=219$

56c)

## 【0538】

## 【化248】



30

## 【0539】

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

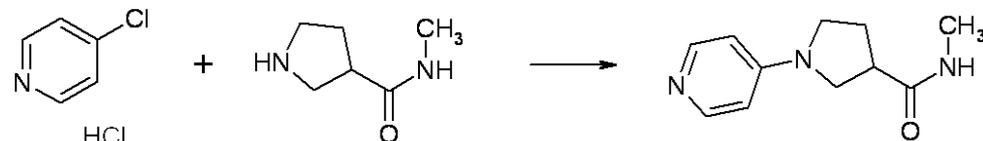
$C_6H_{12}N_2O$  (128.17)

$[M+H]^+=129$

56d)

## 【0540】

## 【化249】



40

## 【0541】

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

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

$[M+H]^+=206$

50

56e)

【 0 5 4 2 】

【 化 2 5 0 】



【 0 5 4 3 】

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

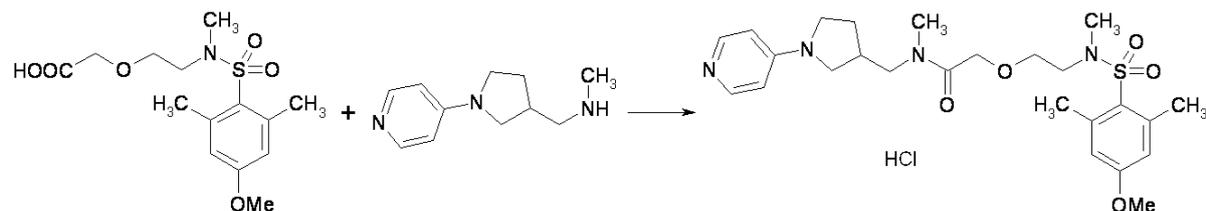
10

 $C_{11}H_{17}N_3$  (191.27)[M+H]<sup>+</sup>=192

56f)

【 0 5 4 4 】

【 化 2 5 1 】



20

【 0 5 4 5 】

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

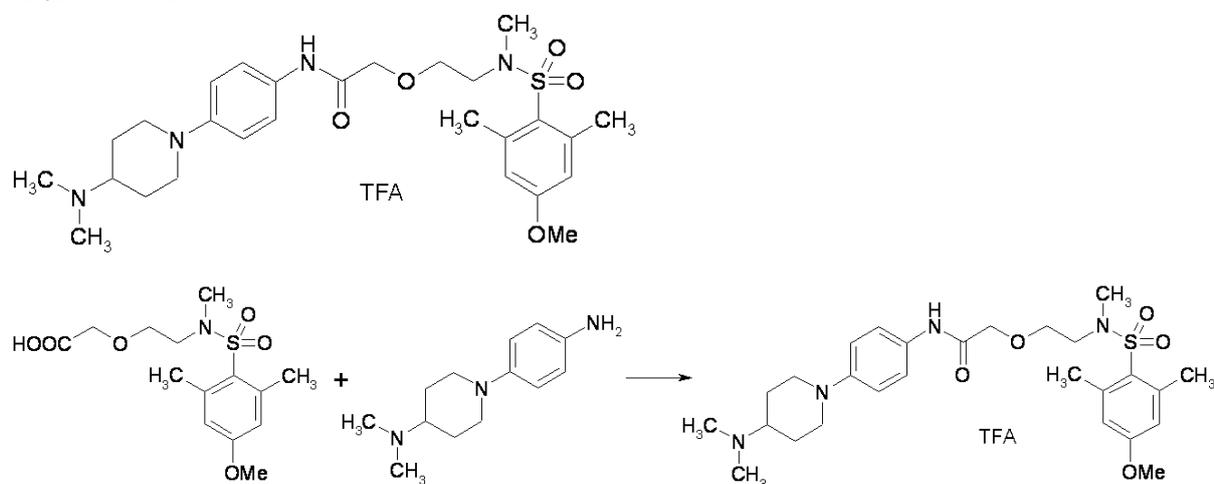
 $C_{25}H_{36}N_4O_5SxHCl$  (541.10)[M+H]<sup>+</sup>=505

HPLC(方法5): 保持時間=1.51分

実施例57

【 0 5 4 6 】

【 化 2 5 2 】



40

【 0 5 4 7 】

1fと同様にして、実施例57をDMF5ml中で53cからの生成物0.10g(0.30ミリモル)、8bからの生成物0.066g(0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml(0.91ミリモル)及びTBTU0.097g(0.30ミリモル)から調製する。

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

50

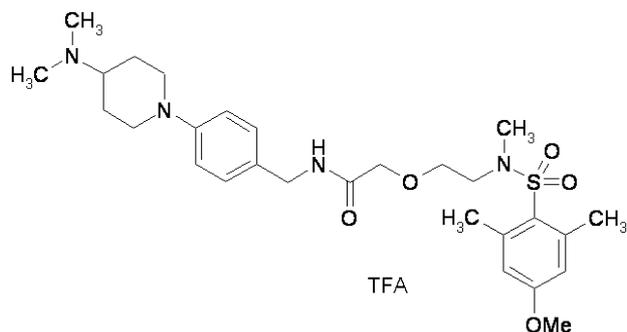
$[M+H]^+ = 533$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.51分

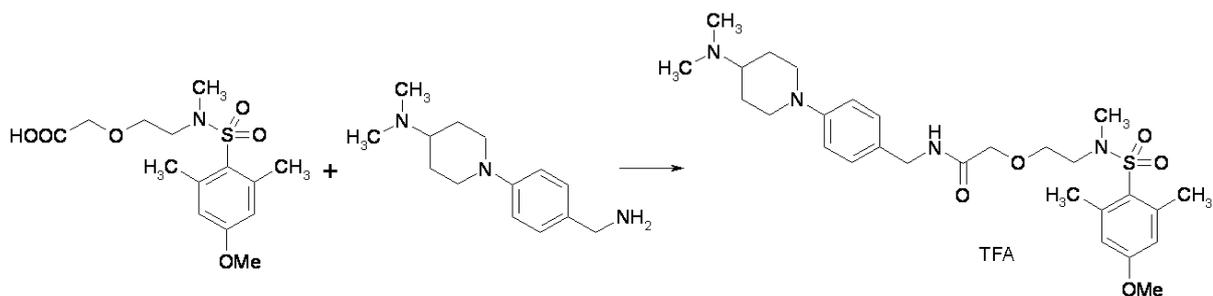
実施例58

【 0 5 4 8 】

【 化 2 5 3 】



10



20

【 0 5 4 9 】

1fと同様にして、実施例58をDMF5ml中で53cからの生成物0.10g(0.30ミリモル)、33aからの生成物0.07g(0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml(0.91ミリモル)及びTBTU0.097g(0.30ミリモル)から調製する。

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

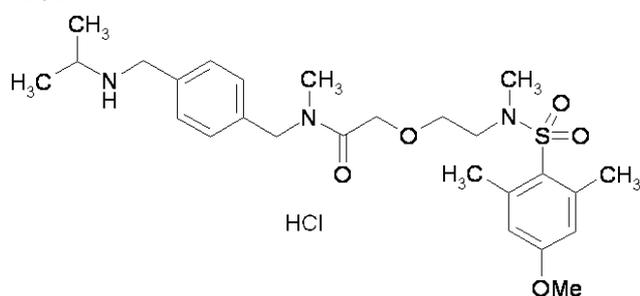
$[M+H]^+ = 547$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.48分

実施例59

【 0 5 5 0 】

【 化 2 5 4 】



30

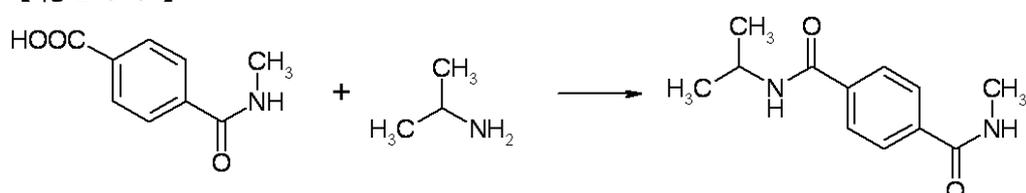
40

【 0 5 5 1 】

59a)

【 0 5 5 2 】

【 化 2 5 5 】



50

## 【 0 5 5 3 】

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

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ （220.27）

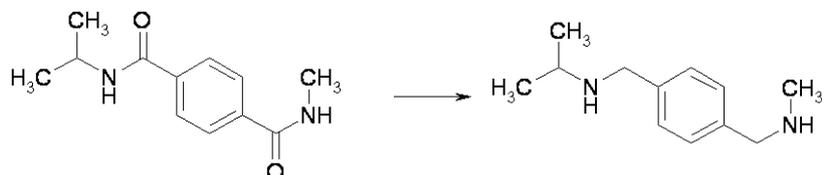
$[M+H]^+=221$

HPLC（方法4）：保持時間=2.3分

59b)

## 【 0 5 5 4 】

## 【 化 2 5 6 】



10

## 【 0 5 5 5 】

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

$C_{12}H_{20}N_2$ （192.30）

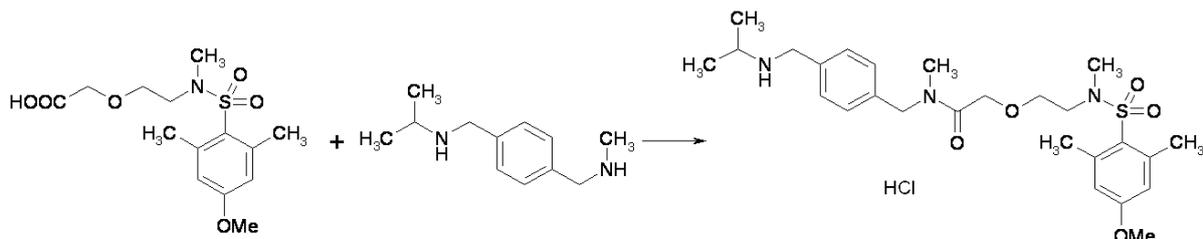
$[M+H]^+=193$

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

59c)

## 【 0 5 5 6 】

## 【 化 2 5 7 】



30

## 【 0 5 5 7 】

1fと同様にして、実施例59をTHF8ml中で53cからの生成物0.099g（0.30ミリモル）、59bからの生成物0.058g（0.30ミリモル）、トリエチルアミン0.10ml（0.75ミリモル）及びTBTU0.12g（0.36ミリモル）から調製する。

$C_{26}H_{39}N_3O_5SxHCl$ （542.13）

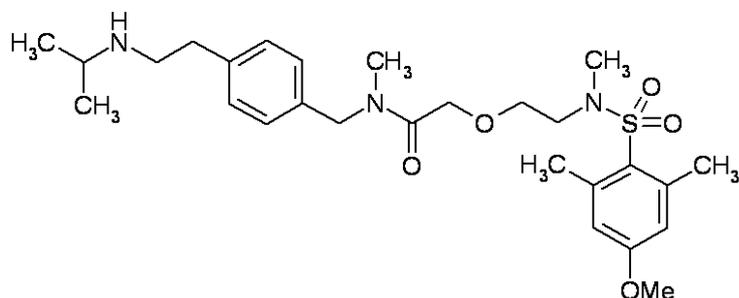
$[M+H]^+=506$

HPLC（方法4）：保持時間=3.1分

実施例60

## 【 0 5 5 8 】

## 【 化 2 5 8 】



40

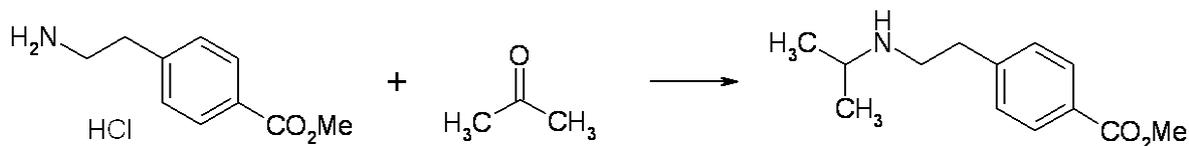
50

【 0 5 5 9 】

60a)

【 0 5 6 0 】

【 化 2 5 9 】



【 0 5 6 1 】

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

10

 $C_{13}H_{19}NO_2$  (221.30) $[M+H]^+=222$ 

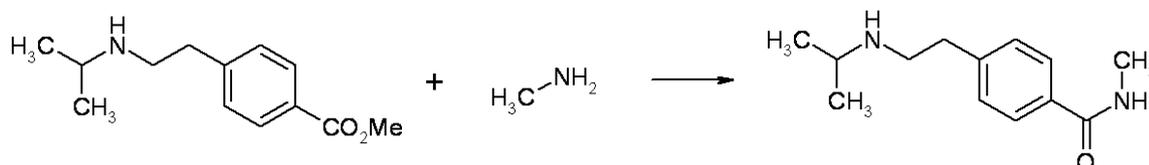
HPLC (方法4) : 保持時間=2.2分

20

60b)

【 0 5 6 2 】

【 化 2 6 0 】



【 0 5 6 3 】

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

30

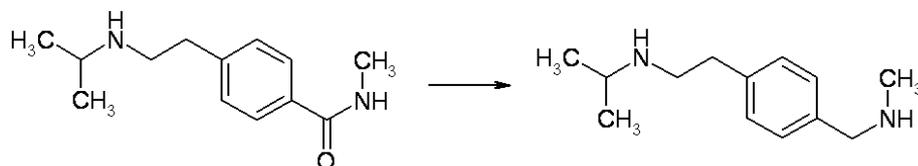
 $C_{13}H_{20}N_2O$  (220.31) $[M+H]^+=221$ 

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

60c)

【 0 5 6 4 】

【 化 2 6 1 】



40

【 0 5 6 5 】

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

50

$C_{13}H_{22}N_2$  (206.33)

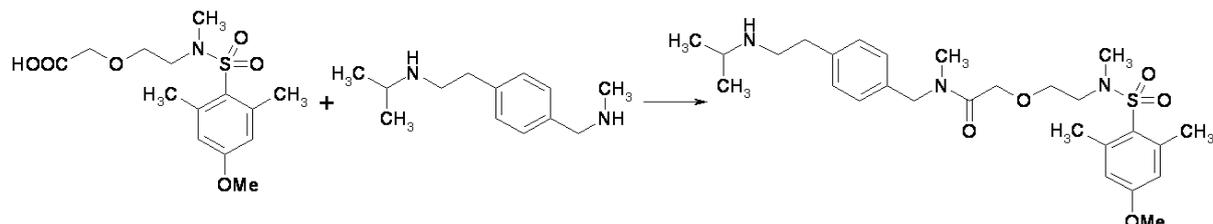
$[M+H]^+=207$

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

60d)

【 0 5 6 6 】

【 化 2 6 2 】



10

【 0 5 6 7 】

1fと同様にして、実施例60をTHF8ml中で53cからの生成物0.099g(0.30ミリモル)、60cからの生成物0.062g(0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.083ml(0.60ミリモル)及びBTU0.12g(0.36ミリモル)から調製する。

$C_{27}H_{41}N_3O_5S$  (519.70)

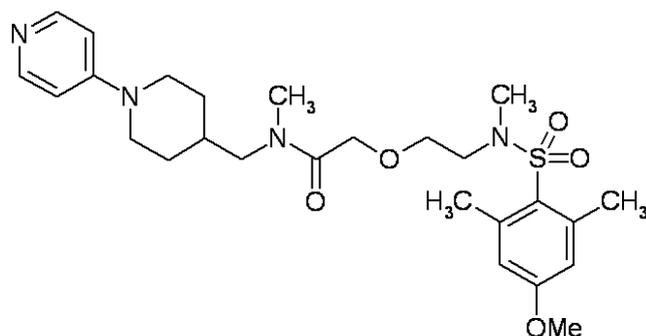
$[M+H]^+=520$

HPLC(方法4): 保持時間=3.2分

実施例61

【 0 5 6 8 】

【 化 2 6 3 】



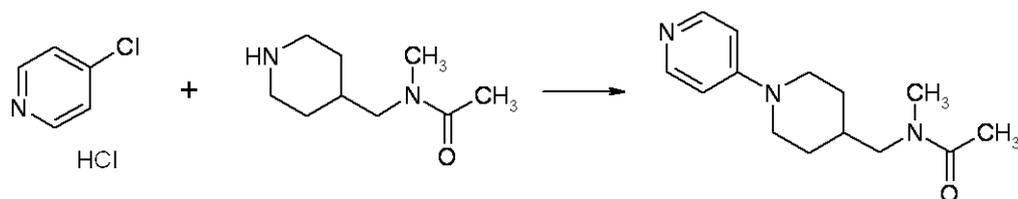
30

【 0 5 6 9 】

61a)

【 0 5 7 0 】

【 化 2 6 4 】



40

【 0 5 7 1 】

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

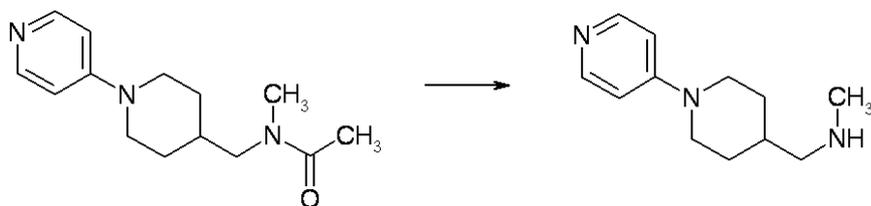
$C_{14}H_{21}N_3O$  (247.34)

$[M+H]^+=248$

61b)

【 0 5 7 2 】

## 【化265】



## 【0573】

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

10

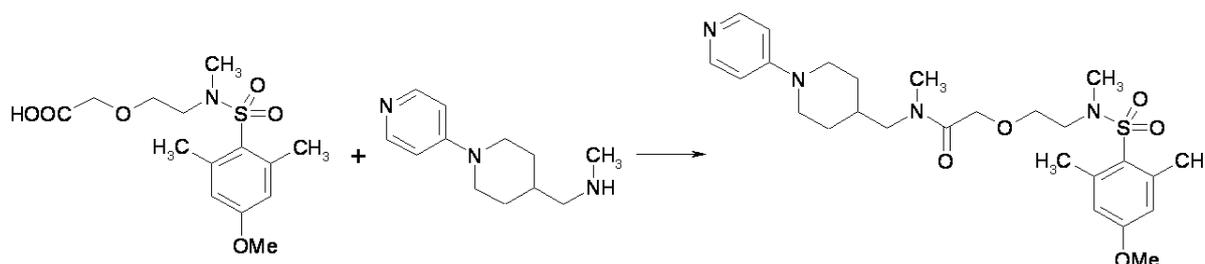
$C_{12}H_{19}N_3$  (205.30)

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.2

61c)

## 【0574】

## 【化266】



20

## 【0575】

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

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

30

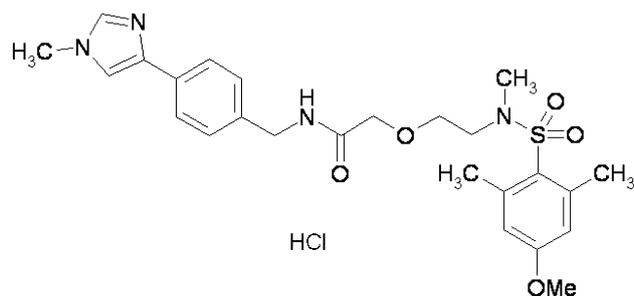
$[M+H]^+ = 519$

HPLC (方法4): 保持時間=3.2分

## 実施例62

## 【0576】

## 【化267】



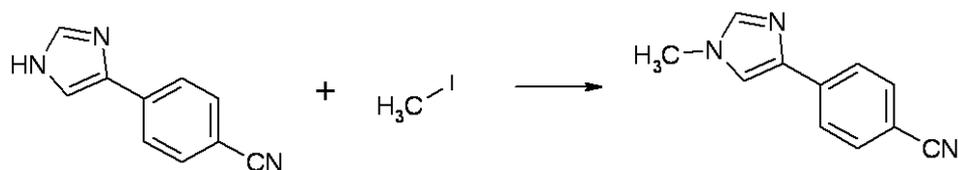
40

## 【0577】

62a)

## 【0578】

## 【化268】



## 【0579】

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

10

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3$  (183.21)

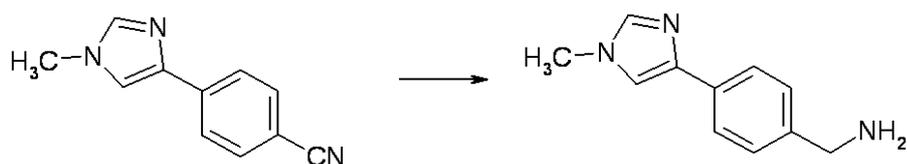
$[\text{M}+\text{H}]^+=184$

HPLC (方法4): 保持時間=1.9分

62b)

## 【0580】

## 【化269】



20

## 【0581】

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

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$  (187.24)

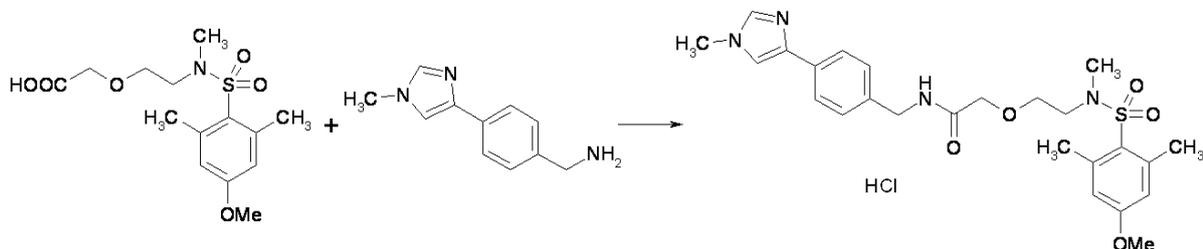
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、 $R_f$ 値=0.27

30

62c)

## 【0582】

## 【化270】



40

## 【0583】

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

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{SxHCl}$  (537.07)

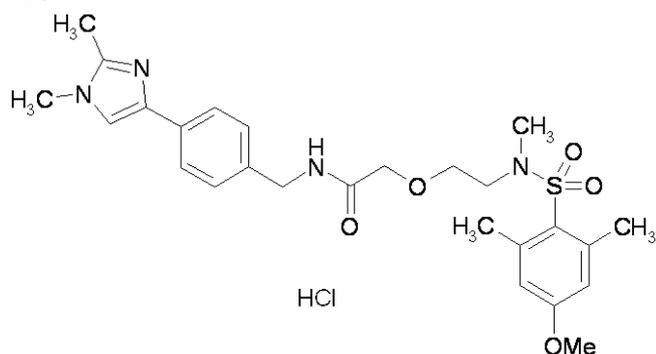
$[\text{M}+\text{H}]^+=501$

HPLC (方法4): 保持時間=3.2分

## 実施例63

## 【0584】

## 【化271】



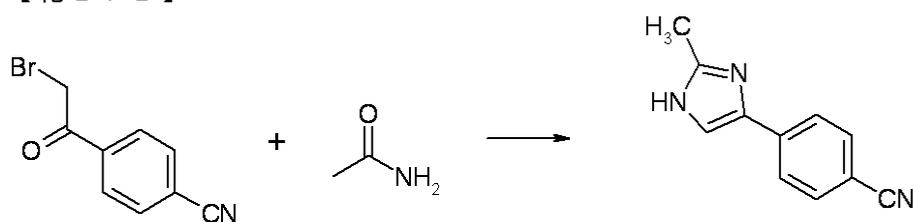
10

## 【0585】

63a)

## 【0586】

## 【化272】



20

## 【0587】

2-ブromo-4-シアノ-アセトフェノン(アルドリッチ)5.00g(22.32ミリモル)及びアセトアミド(メルク)10.00g(169.29ミリモル)と一緒に攪拌しながら2時間にわたって210 に加熱する。冷却後、その反応混合物を水中で攪拌し、2M HClで酸性にする。沈殿を濾過し、捨てる。濾液を濃アンモニア溶液でアルカリ性にし、沈殿を濾過し、真空で乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/エタノール9:1)により精製する。

 $C_{11}H_9N_3$  (183.21)

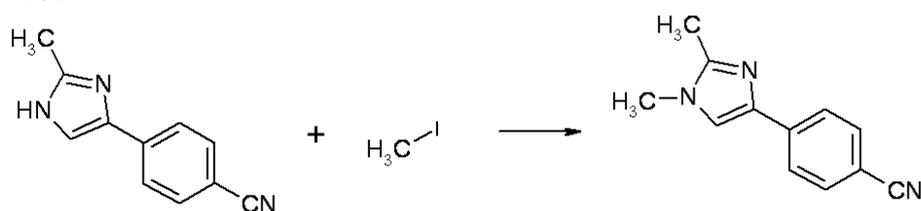
 $[M+H]^+=182$ 

HPLC(方法4):保持時間=1.9分

63b)

## 【0588】

## 【化273】



40

## 【0589】

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

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

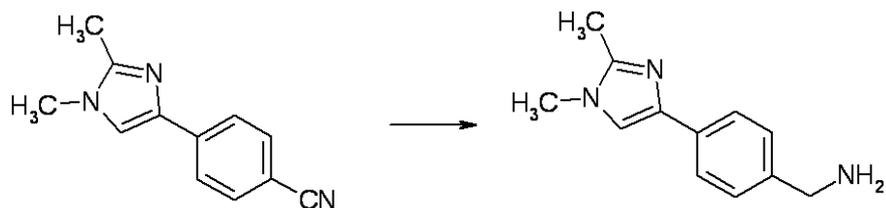
 $[M+H]^+=198$ 

HPLC(方法4):保持時間=1.9分

63c)

## 【0590】

【化274】



【0591】

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

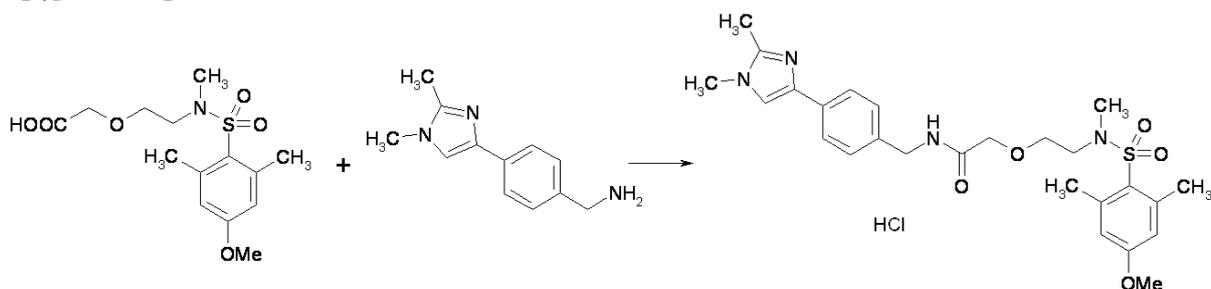
10

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> (201.27)TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、R<sub>f</sub>値=0.19

63d)

【0592】

【化275】



20

【0593】

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

C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxHCl (551.10)[M+H]<sup>+</sup>=515

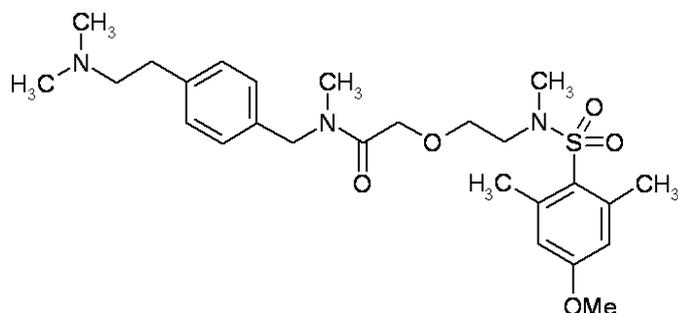
HPLC(方法4): 保持時間=3.2分

30

実施例64

【0594】

【化276】



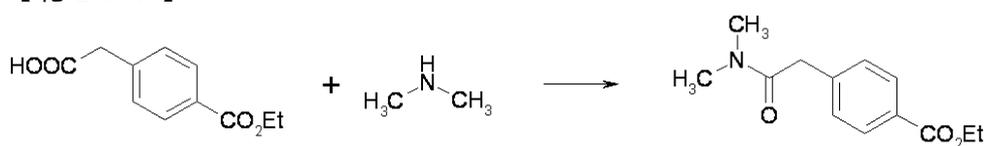
40

【0595】

64a)

【0596】

【化277】



50

## 【 0 5 9 7 】

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

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

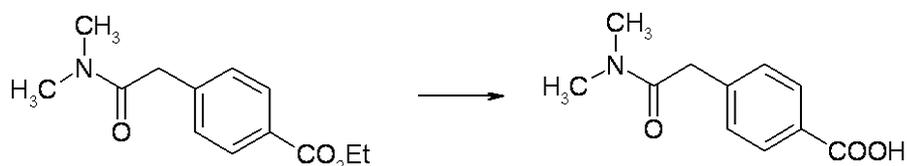
$[M+H]^+=236$

HPLC (方法4) : 保持時間=3.3分

64b)

## 【 0 5 9 8 】

## 【 化 2 7 8 】



10

## 【 0 5 9 9 】

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

20

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

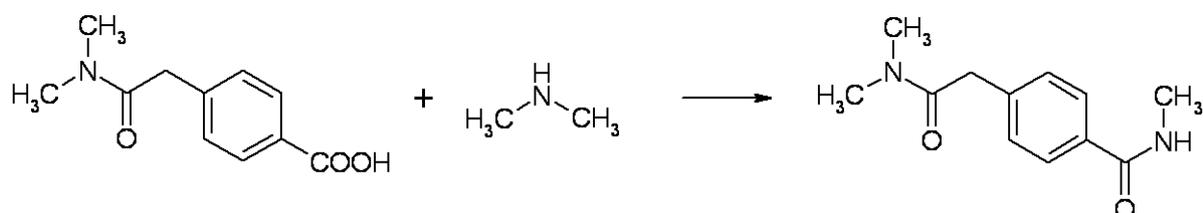
$[M+H]^+=208$

HPLC (方法4) : 保持時間=2.3分

64c)

## 【 0 6 0 0 】

## 【 化 2 7 9 】



30

## 【 0 6 0 1 】

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

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

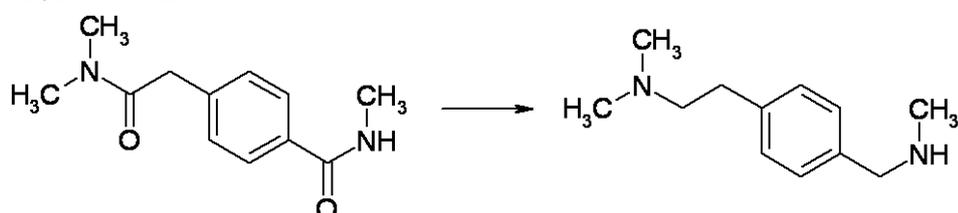
$[M+H]^+=221$

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

64d)

## 【 0 6 0 2 】

## 【 化 2 8 0 】



40

50

## 【 0 6 0 3 】

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

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

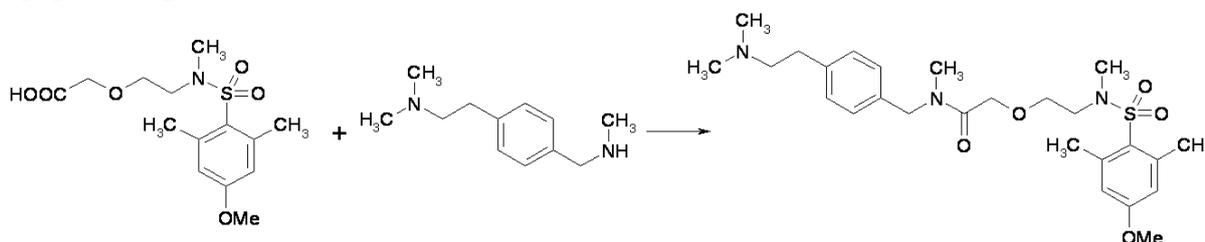
$[M+H]^+=193$

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

64e)

## 【 0 6 0 4 】

## 【 化 2 8 1 】



10

## 【 0 6 0 5 】

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

20

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

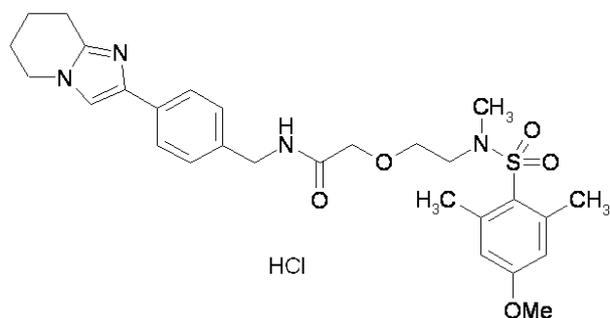
$[M+H]^+=508$

HPLC(方法4): 保持時間=3.0分

## 実施例65

## 【 0 6 0 6 】

## 【 化 2 8 2 】



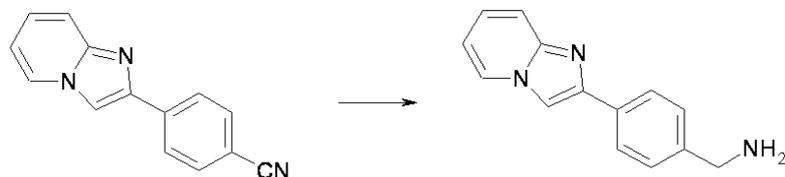
30

## 【 0 6 0 7 】

65a)

## 【 0 6 0 8 】

## 【 化 2 8 3 】



40

## 【 0 6 0 9 】

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

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

50

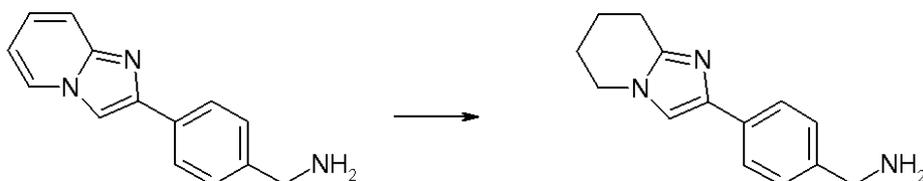
[M+H]<sup>+</sup>=224

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.06

65b)

【0610】

【化284】



10

【0611】

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

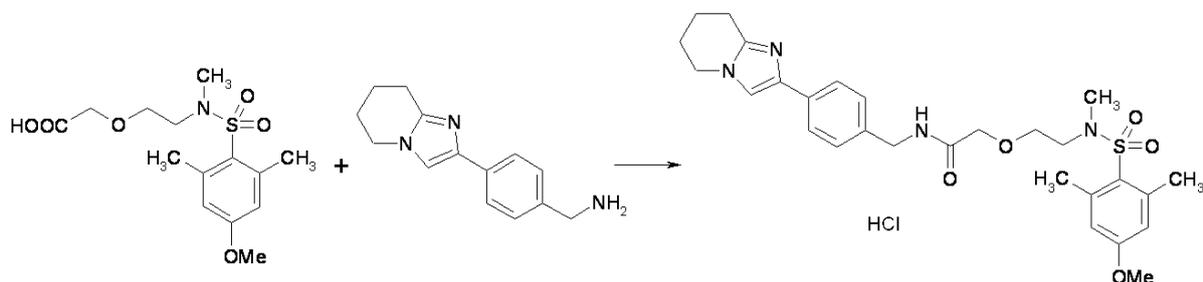
C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> (227.30)

[M+H]<sup>+</sup>=228

65c)

【0612】

【化285】



20

【0613】

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

30

C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxHCl (577.14)

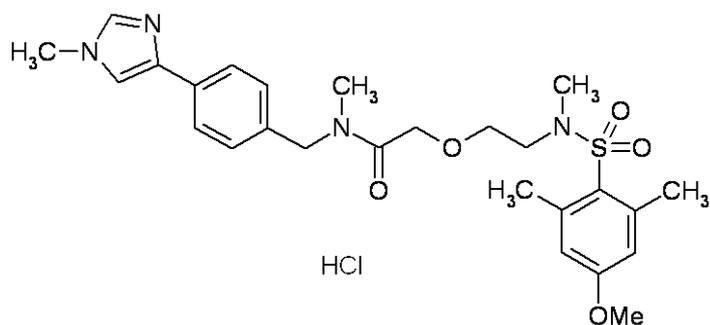
[M+H]<sup>+</sup>=541

HPLC (方法5) : 保持時間=1.57分

実施例66

【0614】

【化286】



40

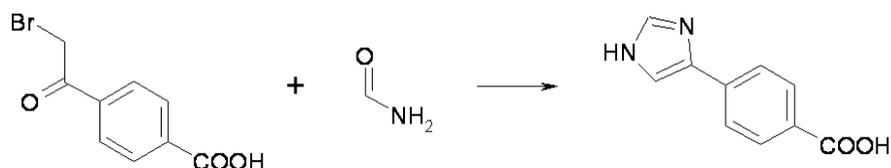
【0615】

66a)

【0616】

50

## 【化287】



## 【0617】

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

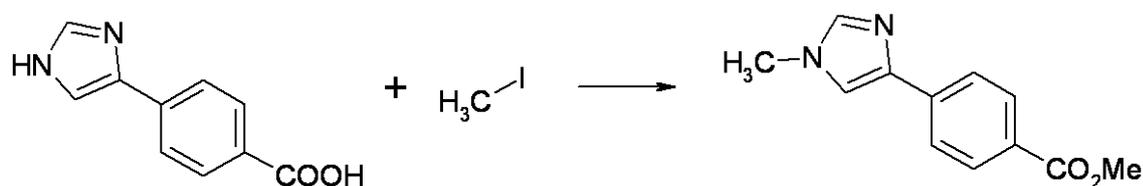
$C_{10}H_8N_2O_2$  (188.18)

$[M+H]^+=189$

66b)

## 【0618】

## 【化288】



## 【0619】

66aからの生成物1.60g（8.50ミリモル）、ヨウ化メチル5.40g（38.04ミリモル）、炭酸カリウム7.00g（25.33ミリモル）及びDMF30mlの混合物を周囲温度で一晩攪拌する。その反応混合物を濾過し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン/メタノール100:1~75:1）により精製する。

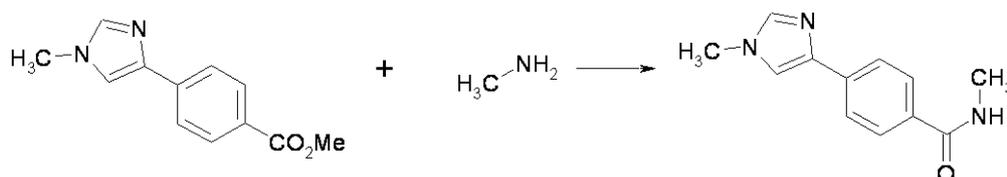
$C_{12}H_{12}N_2O_2$  (216.24)

$[M+H]^+=217$

66c)

## 【0620】

## 【化289】



## 【0621】

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

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

$[M+H]^+=216$

66d)

## 【0622】

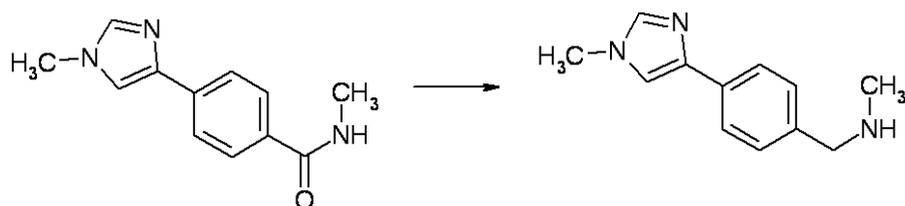
10

20

30

40

【化290】



【0623】

38fと同様にして、66dをTHF70ml中で66cからの生成物0.41g(1.91ミリモル)及びTHF中

1Mの水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)3.00ml(3.00ミリモル)から調製する

10

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

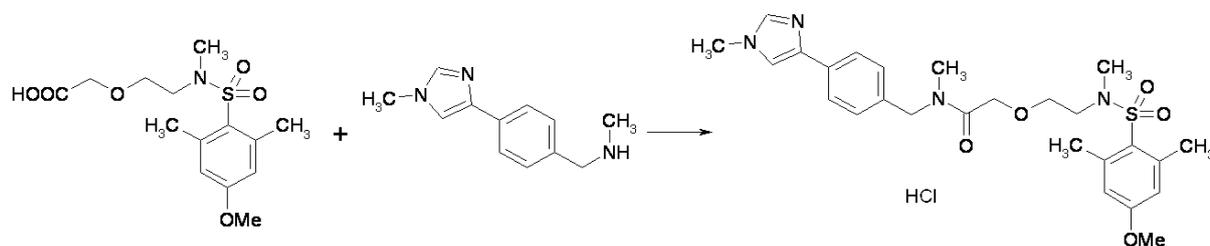
$[M+H]^+=202$

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

66e)

【0624】

【化291】



20

【0625】

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

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

$[M+H]^+=515$

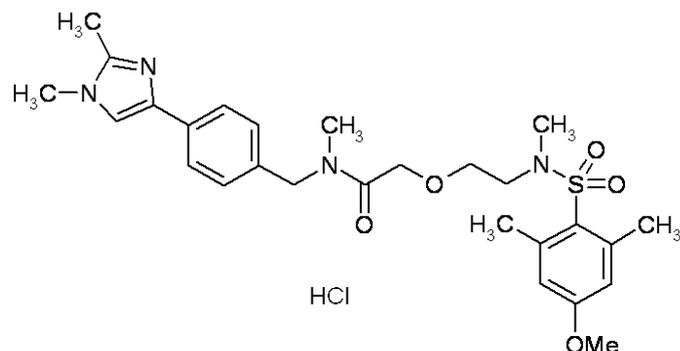
30

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.52

実施例67

【0626】

【化292】



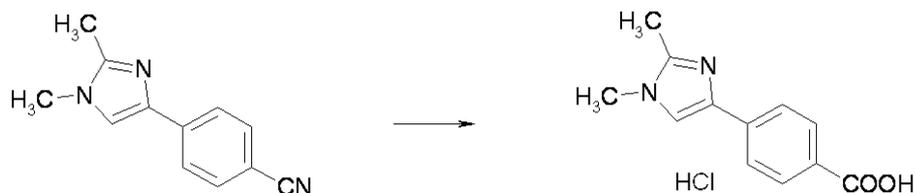
40

【0627】

67a)

【0628】

## 【化293】



## 【0629】

63bからの生成物1.21g (6.14ミリモル)、20%の水酸化ナトリウム溶液20ml及びエタノール40mlの混合物を撈拌しながら一夜還流する。エタノールを真空で除く。残渣を水で希釈し、4M HClで酸性にする。沈殿した生成物を濾過し、循環空気乾燥機中で50 で乾燥させる。

10

$C_{12}H_{12}N_2O_2$  (252.70)

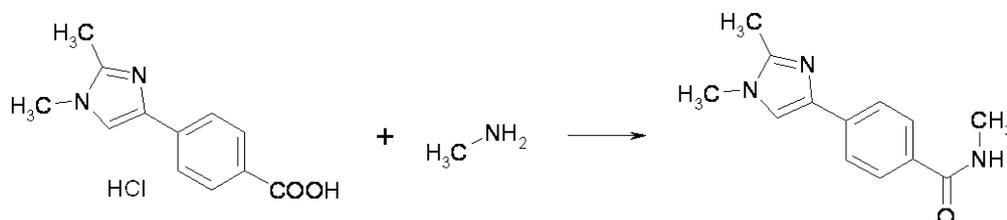
$[M+H]^+=217$

HPLC (方法4) : 保持時間=1.7分

67b)

## 【0630】

## 【化294】



20

## 【0631】

1fと同様にして、67bをTHF50ml中で67aからの生成物1.55g (6.13ミリモル)、THF中2Mのメチルアミン(アルドリッチ)4.60ml (9.20ミリモル)、トリエチルアミン1.71ml (12.30ミリモル)及びTBTU2.38g (7.40ミリモル)から調製する。

$C_{13}H_{15}N_3O$  (229.28)

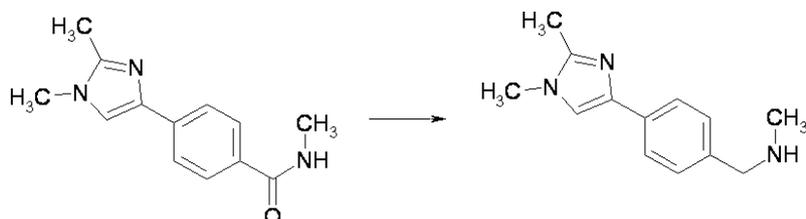
$[M+H]^+=230$

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.47

67c)

## 【0632】

## 【化295】



40

## 【0633】

38fと同様にして、67cをTHF80ml中で67bからの生成物1.33g (5.80ミリモル)及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)15.00ml (15.00ミリモル)から調製する。

$C_{13}H_{17}N_3$  (215.29)

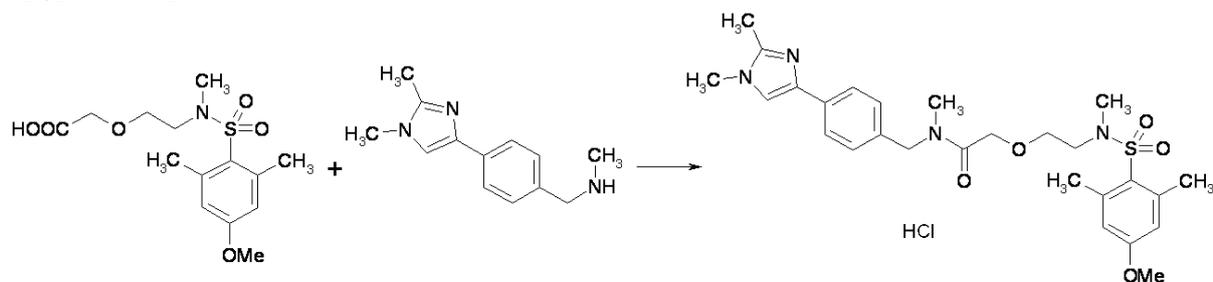
$[M+H]^+=216$

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.29

67d)

## 【0634】

## 【化296】



## 【0635】

10

1fと同様にして、実施例67をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.099g(0.30ミリモル)、67cからの生成物0.065g(0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.083ml(0.60ミリモル)及びTBTU0.12g(0.36ミリモル)から調製する。

$C_{27}H_{36}N_4O_5SxHCl$  (565.13)

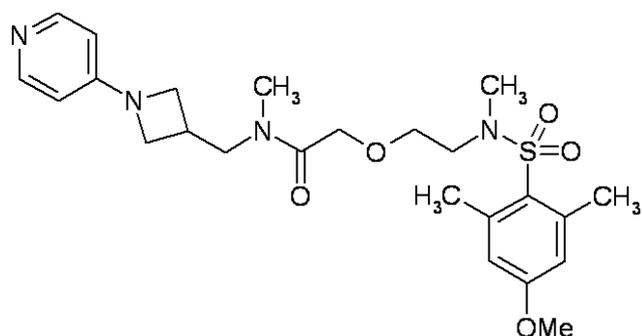
$[M+H]^+=529$

HPLC(方法4): 保持時間=3.1分

## 実施例68

## 【0636】

## 【化297】



20

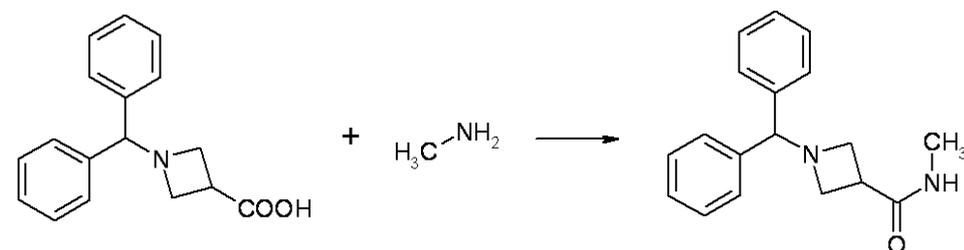
## 【0637】

68a)

30

## 【0638】

## 【化298】



## 【0639】

40

1fと同様にして、68aをTHF150ml中で1-ベンズヒドリル-アゼチジン-3-カルボン酸(アクロス)5.39g(20.16ミリモル)、THF中2Mのメチルアミン(アルドリッチ)15ml(30.00ミリモル)、トリエチルアミン5.58ml(40.00ミリモル)及びTBTU7.71g(24.00ミリモル)から調製する。

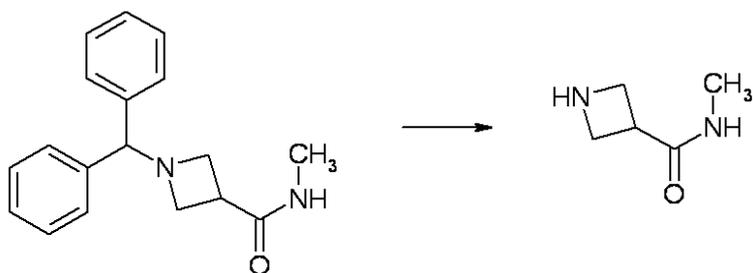
$C_{18}H_{20}N_2O$  (280.36)

HPLC(方法4): 保持時間=2.5分

68b)

## 【0640】

## 【化299】



## 【0641】

10

68aからの生成物5.32g (18.98ミリモル)、0.50gのパラジウム/木炭(10%)及びメタノール100mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で24時間水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール/アンモニア70:30:3)により精製する。

$C_5H_{10}N_2O$  (114.15)

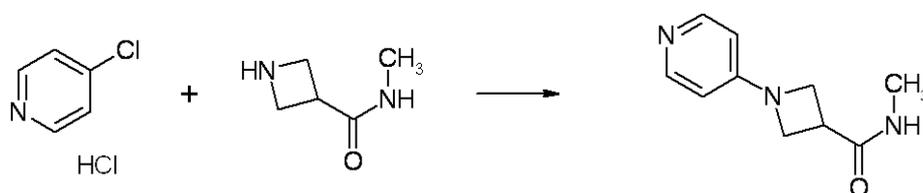
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア7:3:0.3、Rf値=0.17

68c)

## 【0642】

## 【化300】

20



## 【0643】

28cと同様にして、68cをエタノール5ml中で4-クロロピリジン塩酸塩(アルドリッチ)1.31g (8.76ミリモル)、68bからの生成物1.00g (8.76ミリモル)及びトリエチルアミン2.40ml (17.22ミリモル)から調製する。

30

$C_{10}H_{13}N_3O$  (191.23)

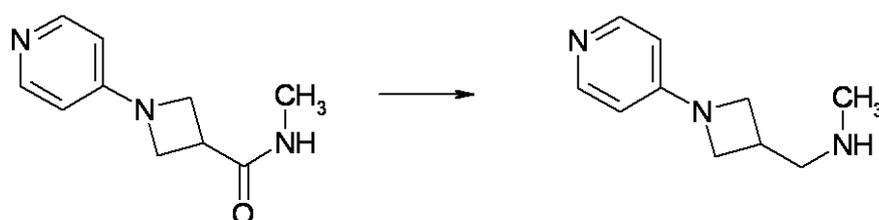
$[M+H]^+=192$

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

68d)

## 【0644】

## 【化301】



40

## 【0645】

38fと同様にして、68dをTHF20ml中で68cからの生成物0.46g (2.41ミリモル)及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)5.00ml (5.00ミリモル)から調製する。

$C_{10}H_{15}N_3$  (177.25)

$[M+H]^+=178$

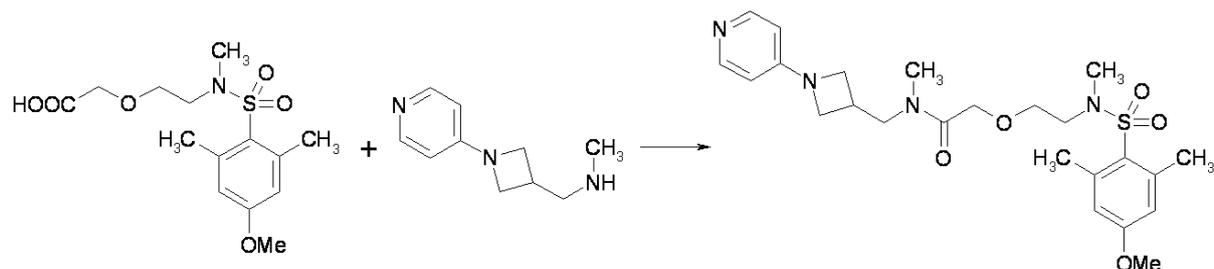
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.40

50

68e)

【 0 6 4 6 】

【 化 3 0 2 】



10

【 0 6 4 7 】

1fと同様にして、実施例68をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.083g(0.25ミリモル)、68dからの生成物0.044g(0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.070ml(0.50ミリモル)及びTBTU0.096g(0.30ミリモル)から調製する。

 $C_{24}H_{34}N_4O_5S$  (490.62)

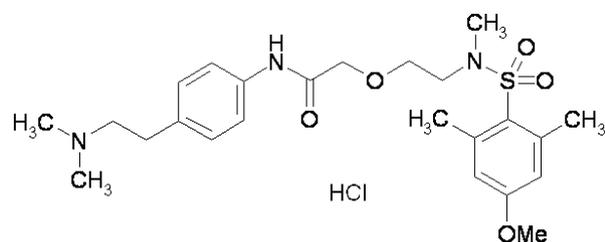
 $[M+H]^+ = 491$ 

HPLC(方法4): 保持時間=2.9分

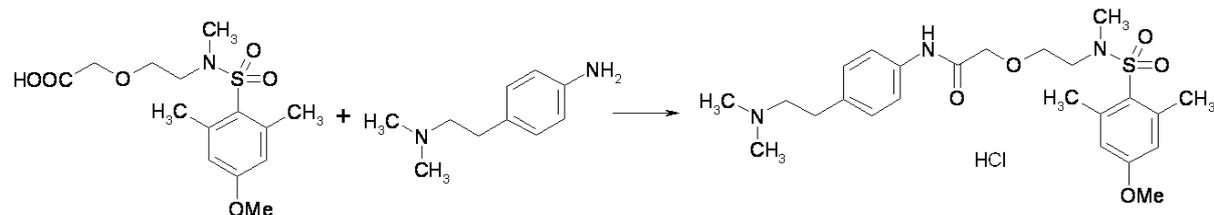
実施例69

【 0 6 4 8 】

【 化 3 0 3 】



20



30

【 0 6 4 9 】

1fと同様にして、実施例69をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.083g(0.25ミリモル)、4-(2-ジメチルアミノ-エチル)-フェニルアミン(JW Pharmed)0.041g(0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.070ml(0.50ミリモル)及びTBTU0.096g(0.30ミリモル)から調製する。

 $C_{24}H_{35}N_3O_5S \cdot HCl$  (514.08)

 $[M+H]^+ = 478$ 

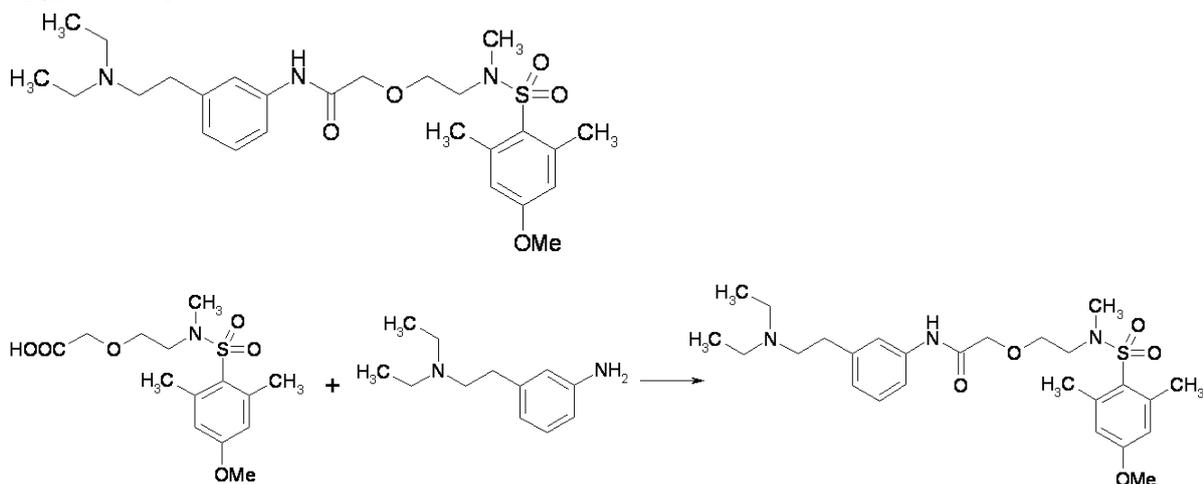
HPLC(方法4): 保持時間=3.1分

実施例70

【 0 6 5 0 】

40

## 【化304】



10

## 【0651】

1fと同様にして、実施例70をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.083g(0.25ミリモル)、3-(2-ジエチルアミノ-エチル)-フェニルアミン(J. Med. Chem. 28, 1985, 1533-1536と同様)0.048g(0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.070ml(0.50ミリモル)及びTBTU0.096g(0.30ミリモル)から調製する。

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

20

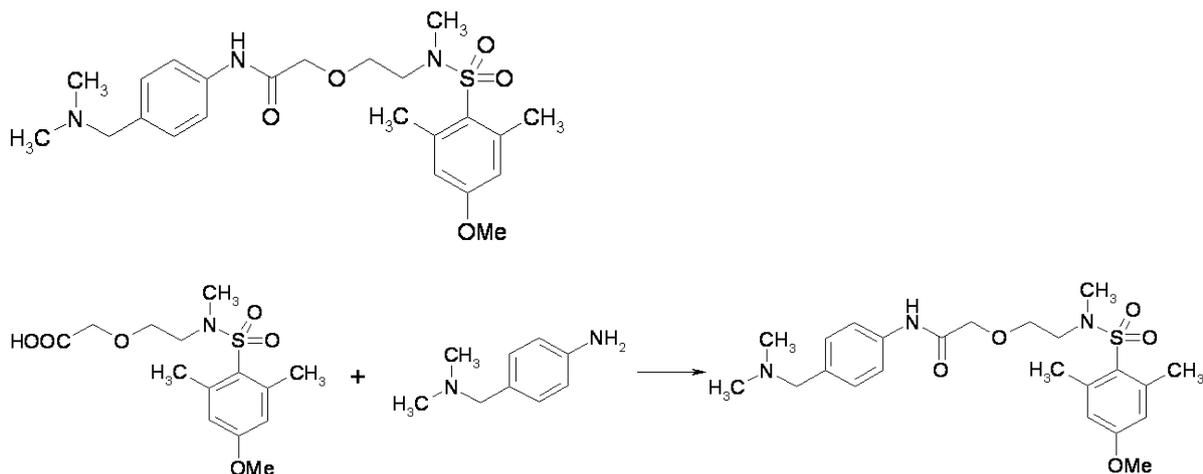
$[M+H]^+=506$

HPLC(方法4): 保持時間=3.4分

## 実施例71

## 【0652】

## 【化305】



30

## 【0653】

1fと同様にして、実施例71をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.083g(0.25ミリモル)、4-ジメチルアミノメチル-フェニルアミン(J. Chem. Soc. 1935, 871)0.038g(0.25ミリモル)、トリエチルアミン0.070ml(0.50ミリモル)及びTBTU0.096g(0.30ミリモル)から調製する。

40

$C_{23}H_{33}N_3O_5S$  (463.59)

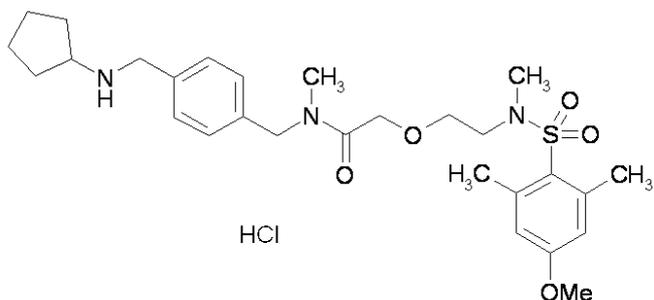
$[M+H]^+=464$

HPLC(方法4): 保持時間=3.1分

## 実施例72

## 【0654】

## 【化306】

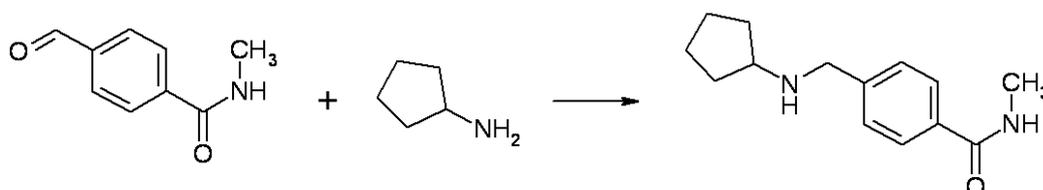


## 【0655】

72a)

## 【0656】

## 【化307】



## 【0657】

60aと同様にして、72aをTHF30ml中で4-ホルミル-安息香酸メチルアミド (EMKA) 0.82g (5.00ミリモル)、シクロペンチルアミン (アルドリッチ) 0.50ml (5.00ミリモル)、酢酸0.37ml (6.50ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.59g (7.50ミリモル) から調製する。

 $C_{14}H_{20}N_2O$  (232.32)

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.15

72b)

## 【0658】

## 【化308】



## 【0659】

38fと同様にして、72bをTHF40ml中で72aからの生成物1.00g (4.30ミリモル) 及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 9.00ml (9.00ミリモル) から調製する。

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

 $[M+H]^+=219$ 

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.2

72c)

## 【0660】

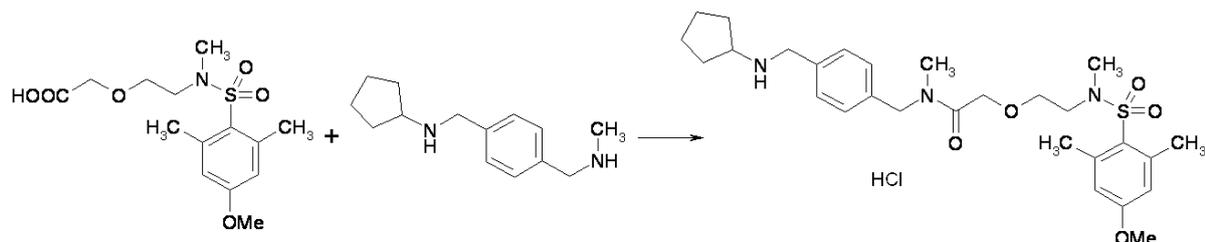
10

20

30

40

## 【化309】



## 【0661】

1fと同様にして、実施例72をTHF10ml中で53cからの生成物0.20g(0.60ミリモル)、72bからの生成物0.13g(0.60ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml(1.50ミリモル)及びTBTU0.23g(0.72ミリモル)から調製する。

$C_{28}H_{41}N_3O_5SxHCl$  (568.17)

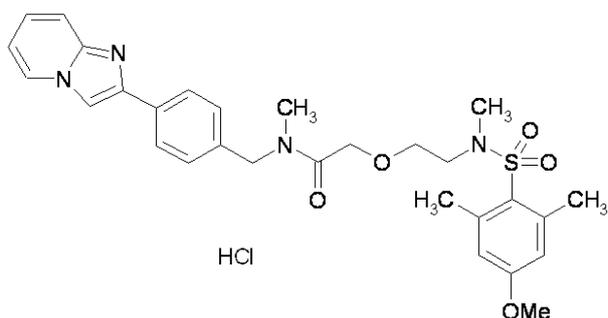
$[M+H]^+=532$

HPLC(方法5): 保持時間=1.60分

## 実施例73

## 【0662】

## 【化310】

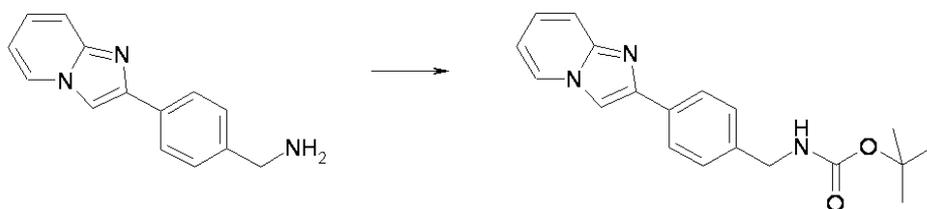


## 【0663】

73a)

## 【0664】

## 【化311】



## 【0665】

65aからの生成物2.60g(11.65ミリモル)、Boc-酸無水物2.55g(11.68ミリモル)及びDMF100mlの混合物を周囲温度で2時間攪拌する。次いで水100mlをそれに徐々に添加する。沈殿した生成物を濾過し、水及び石油エーテルで洗浄し、乾燥させる。

$C_{19}H_{21}N_3O_2$  (323.39)

$[M+H]^+=324$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.78

73b)

## 【0666】

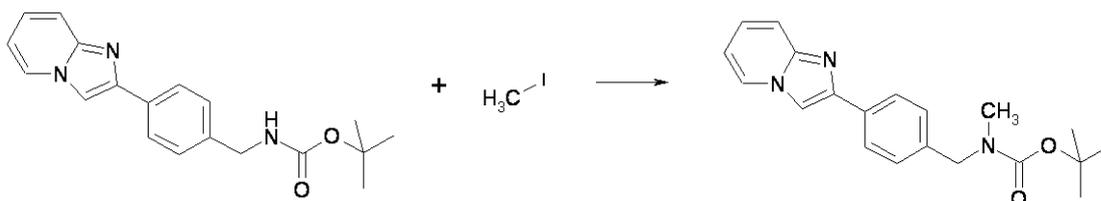
10

20

30

40

## 【化312】



## 【0667】

62aと同様にして、73bをDMSO 30ml中で73aからの生成物1.00g (3.09ミリモル)、カリウム-tert-ブトキシド0.70g (6.24ミリモル)及びヨウ化メチル0.98ml (6.90ミリモル)から調製する。

10

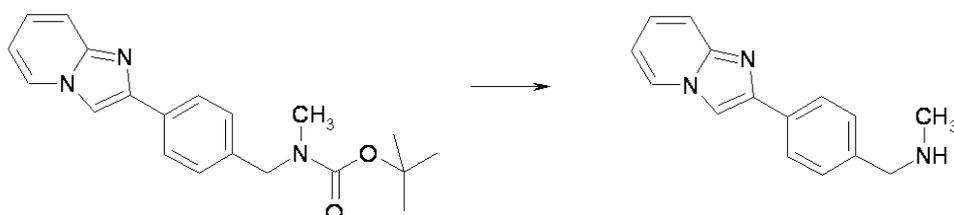
$C_{17}H_{17}N_3O_2$  (295.34)

$[M+H]^+ = 296$

73c)

## 【0668】

## 【化313】



20

## 【0669】

73bからの生成物0.59g (1.75ミリモル)、TFA2ml及びジクロロメタン30mlの混合物を周囲温度で3時間攪拌する。次いでその反応混合物を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる

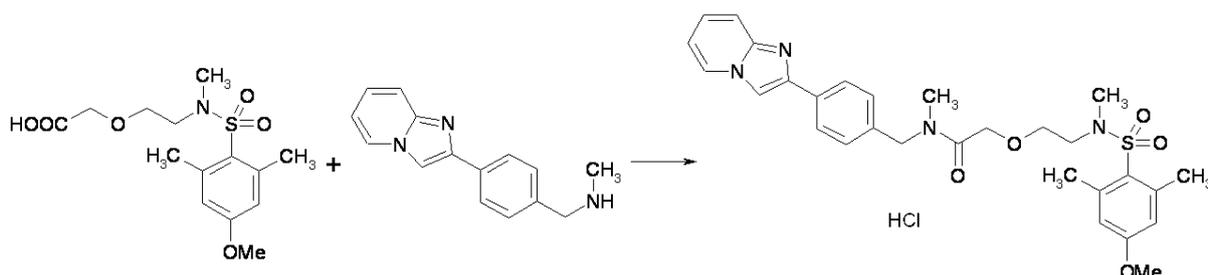
$C_{15}H_{15}N_3$  (237.30)

$[M+H]^+ = 238$

73d)

## 【0670】

## 【化314】



30

## 【0671】

1fと同様にして、実施例73をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.14g (0.42ミリモル)、73cからの生成物0.10g (0.42ミリモル)、トリエチルアミン0.10ml (0.99ミリモル)及びTBTU0.15g (0.46ミリモル)から調製する。

$C_{29}H_{34}N_4O_5 \cdot xHCl$  (587.13)

$[M+H]^+ = 551$

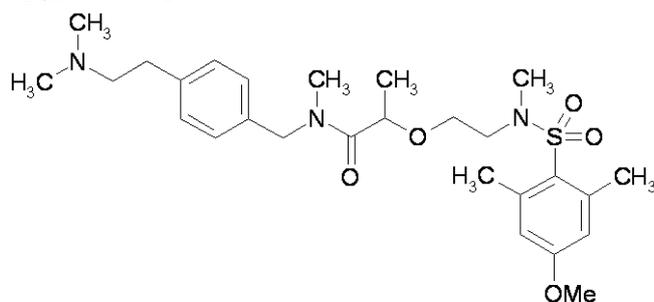
HPLC (方法5) : 保持時間=1.58分

## 実施例74

## 【0672】

40

## 【化315】

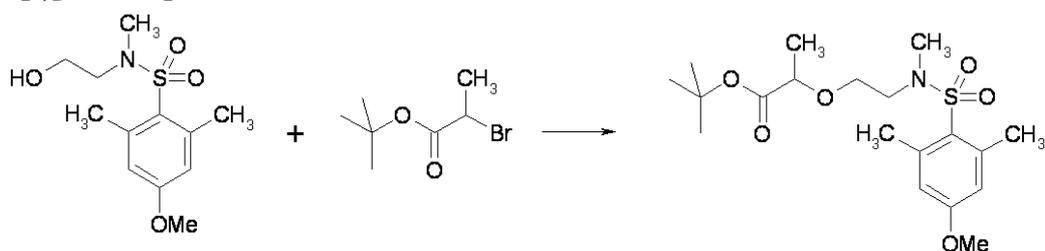


## 【0673】

74a)

## 【0674】

## 【化316】



10

20

## 【0675】

53bと同様にして、74aをトルエン70ml中で53aからの生成物4.08g (14.93ミリモル)、tert-ブチル2-ブロモプロピオネート (TCI) 4.68g (22.39ミリモル)、テトラブチルアンモニウムクロリド (フルカ) 1.38g (4.98ミリモル) 及び35%の水酸化ナトリウム溶液70mlから調製する。

 $C_{19}H_{31}NO_6S$  (401.52)

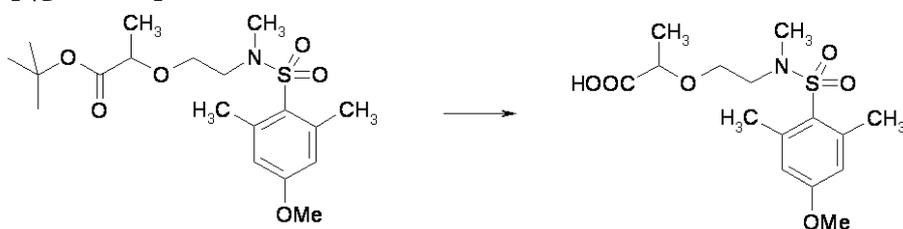
 $[M+H]^+ = 402$ 

TLC: シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル7:3、Rf値=0.69

74b)

## 【0676】

## 【化317】



30

## 【0677】

53cと同様にして、74bをジクロロメタン80ml中で74aからの生成物5.12g (12.75ミリモル) 及びTFA5.89mlから調製する。

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

 $[M+H]^+ = 346$ 

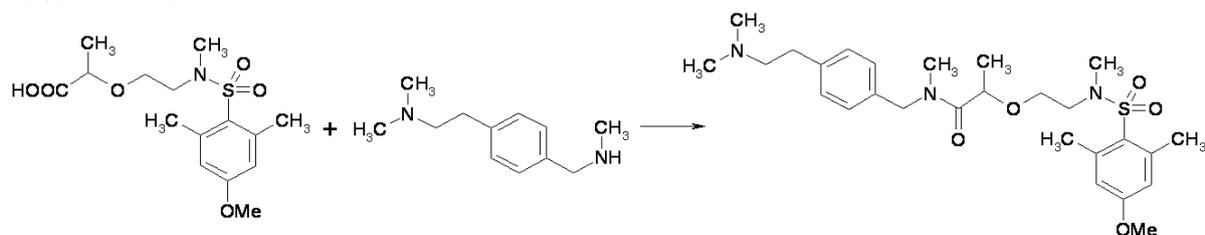
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン / エタノール19:1、Rf値=0.25

74c)

## 【0678】

40

## 【化318】



## 【0679】

1fと同様にして、実施例74をTHF7ml及びDMF1ml中で74bからの生成物0.10g(0.30ミリモル)、64dからの生成物0.058g(0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.084ml(0.60ミリモル)及びTBTOU.12g(0.36ミリモル)から調製する。

10

$C_{27}H_{41}N_3O_5S$  (519.70)

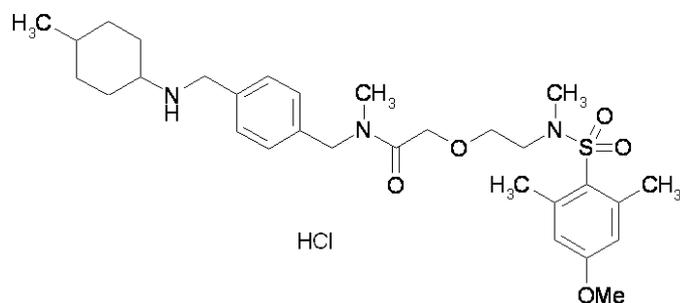
$[M+H]^+ = 520$

HPLC(方法4): 保持時間=3.1分

## 実施例75

## 【0680】

## 【化319】



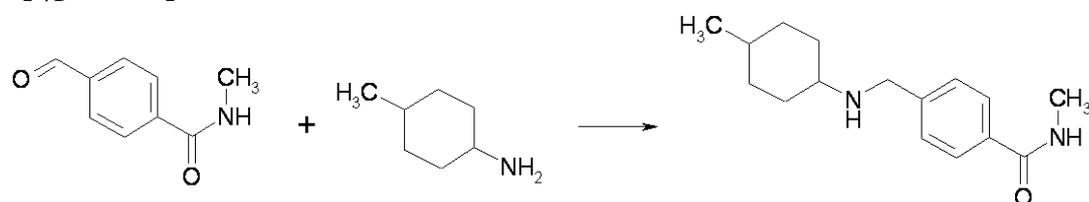
20

## 【0681】

75a)

## 【0682】

## 【化320】



30

## 【0683】

60aと同様にして、75aをTHF30ml中で4-ホルミル-安息香酸メチルアミド(EMKA)0.82g(5.00ミリモル)、4-メチルシクロヘキシルアミンシス/トランス混合物(アクロス)0.67ml(5.00ミリモル)、酢酸0.37ml(6.50ミリモル)及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.59g(7.50ミリモル)から調製する。

40

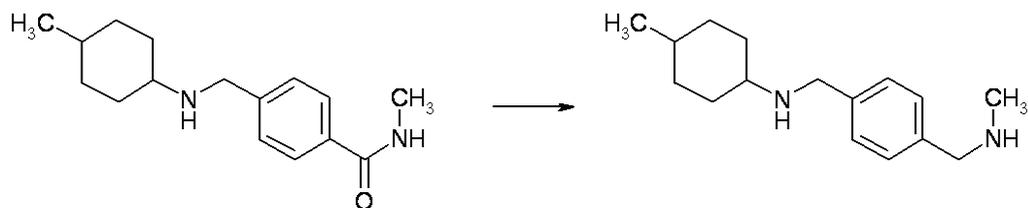
$C_{16}H_{24}N_2O$  (260.37)

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.25

75b)

## 【0684】

## 【化321】



## 【0685】

38fと同様にして、75bをTHF50ml中で75aからの生成物1.30g(4.99ミリモル)及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)10.00ml(10.00ミリモル)から調製する。

10

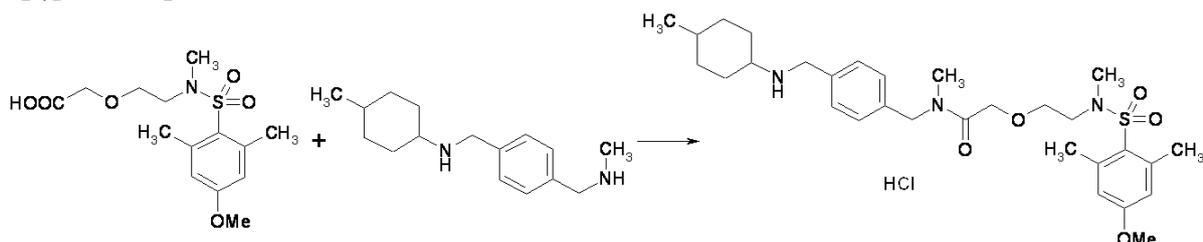
$C_{16}H_{26}N_2$  (246.39)

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.2

75c)

## 【0686】

## 【化322】



20

## 【0687】

1fと同様にして、実施例75をTHF10ml中で53cからの生成物0.20g(0.60ミリモル)、75bからの生成物0.15g(0.60ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml(1.50ミリモル)及びTBTU0.23g(0.72ミリモル)から調製する。

$C_{30}H_{45}N_3O_5 \cdot xHCl$  (596.22)

$[M+H]^+ = 560$

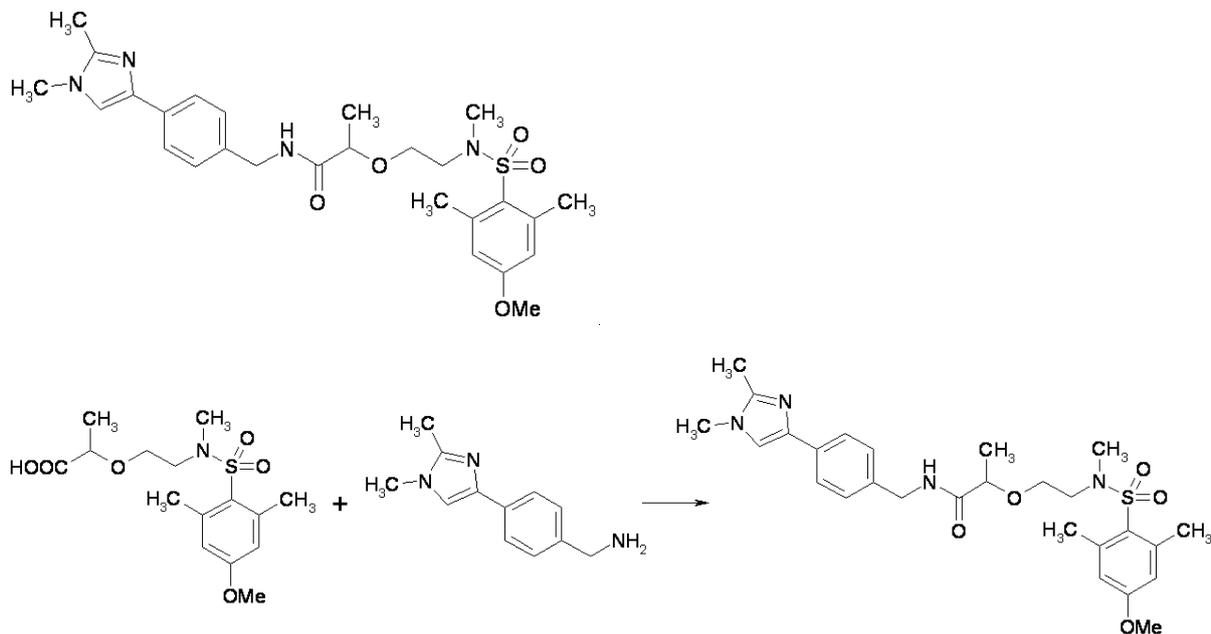
HPLC(方法5): 保持時間=1.65分

30

## 実施例76

## 【0688】

## 【化323】



40

50

## 【 0 6 8 9 】

1fと同様にして、実施例76をTHF7ml及びDMF1ml中で74bからの生成物0.10g(0.30ミリモル)、63cからの生成物0.060g(0.30ミリモル)、トリエチルアミン0.084ml(0.60ミリモル)及びTBTU0.12g(0.36ミリモル)から調製する。

$C_{27}H_{36}N_4O_5S$  (528.66)

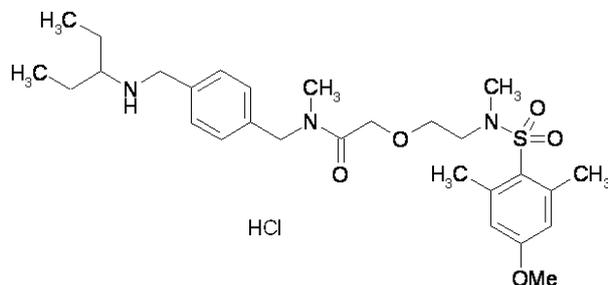
$[M+H]^+=529$

HPLC(方法4): 保持時間=3.2分

## 実施例77

## 【 0 6 9 0 】

## 【 化 3 2 4 】



10

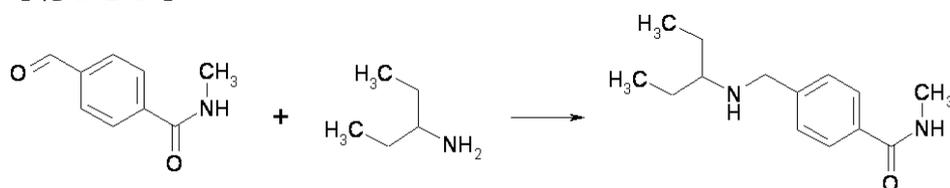
## 【 0 6 9 1 】

77a)

20

## 【 0 6 9 2 】

## 【 化 3 2 5 】



## 【 0 6 9 3 】

60aと同様にして、77aをTHF30ml中で4-ホルミル-安息香酸メチルアミド(EMKA)0.82g(5.00ミリモル)、3-ペンチルアミン(アルドリッチ)0.58ml(5.00ミリモル)、酢酸0.37ml(6.50ミリモル)及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.59g(7.50ミリモル)から調製する。

30

$C_{14}H_{22}N_2O$  (234.34)

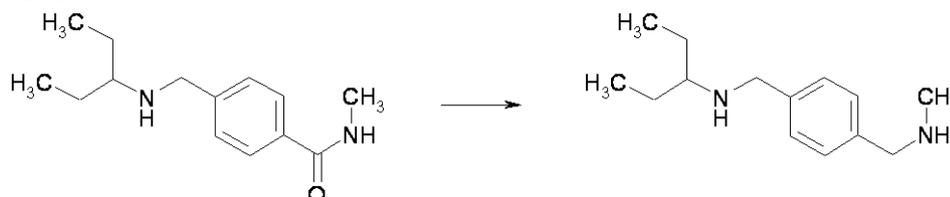
$[M+H]^+=235$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.4

77b)

## 【 0 6 9 4 】

## 【 化 3 2 6 】



40

## 【 0 6 9 5 】

38fと同様にして、77bをTHF40ml中で77aからの生成物1.10g(4.69ミリモル)及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)9.40ml(9.40ミリモル)から調製する。

$C_{14}H_{24}N_2$  (220.35)

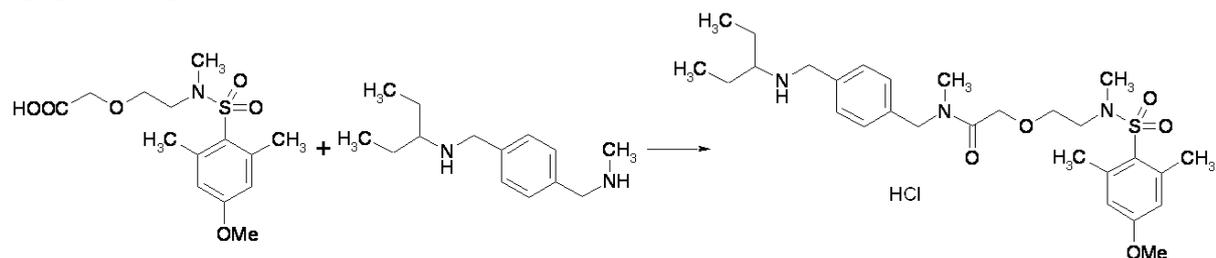
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.1

50

77c)

【 0 6 9 6 】

【 化 3 2 7 】



10

【 0 6 9 7 】

1fと同様にして、実施例77をTHF10ml中で53cからの生成物0.20g(0.60ミリモル)、77bからの生成物0.13g(0.60ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml(1.50ミリモル)及びTBTU0.23g(0.72ミリモル)から調製する。

 $C_{28}H_{43}N_3O_5 \cdot xHCl$  (570.18)

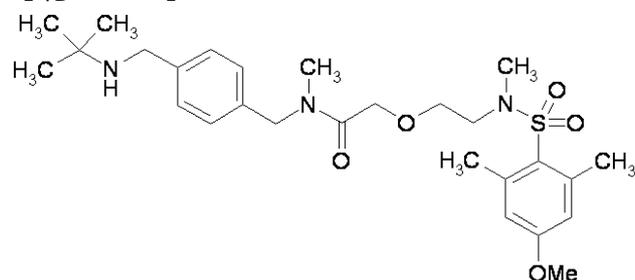
 $[M+H]^+ = 534$ 

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.45

実施例78

【 0 6 9 8 】

【 化 3 2 8 】



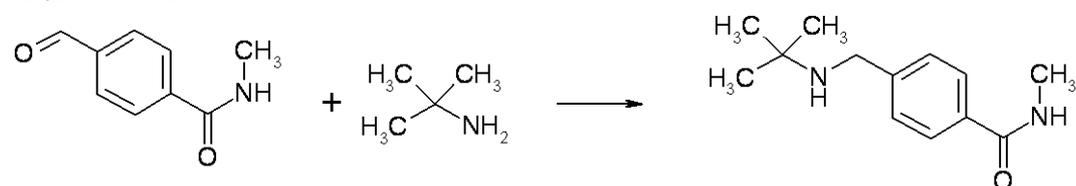
20

【 0 6 9 9 】

78a)

【 0 7 0 0 】

【 化 3 2 9 】



30

【 0 7 0 1 】

60aと同様にして、78aをTHF30ml中で4-ホルミル-安息香酸メチルアミド(EMKA)0.82g(5.00ミリモル)、tert-ブチルアミン(フルカ)0.53ml(5.00ミリモル)、酢酸0.37ml(6.50ミリモル)及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.59g(7.50ミリモル)から調製する。

 $C_{13}H_{20}N_2O$  (220.31)

 $[M+H]^+ = 221$ 

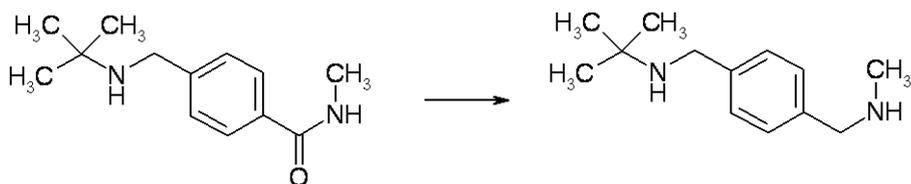
TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.15

78b)

【 0 7 0 2 】

40

【化330】



【0703】

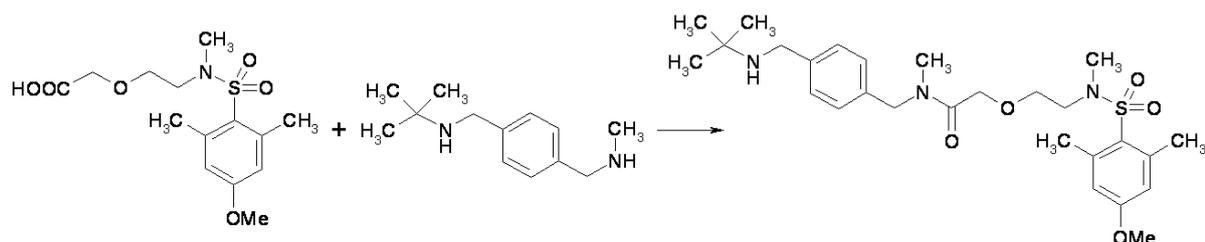
38fと同様にして、78bをTHF40ml中で78aからの生成物1.00g(4.54ミリモル)及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)9.10ml(9.10ミリモル)から調製する。

 $C_{13}H_{22}N_2$  (206.33)

78c)

【0704】

【化331】



【0705】

1fと同様にして、実施例78をTHF10ml中で53cからの生成物0.20g(0.60ミリモル)、78bからの生成物0.12g(0.60ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml(1.50ミリモル)及びTBTU0.23g(0.72ミリモル)から調製する。

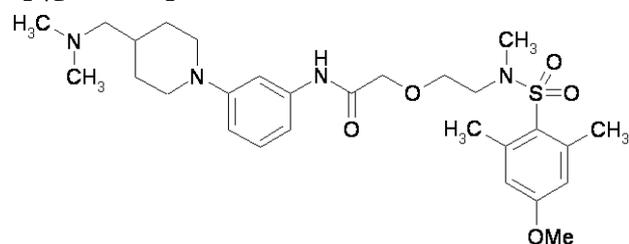
 $C_{27}H_{41}N_3O_5S$  (519.70)
[M+H]<sup>+</sup>=520

HPLC(方法5): 保持時間=1.58分

実施例79

【0706】

【化332】

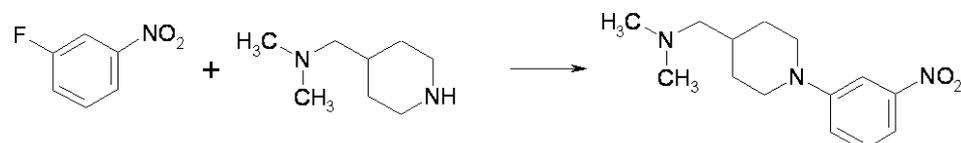


【0707】

79a)

【0708】

【化333】



【0709】

1-フルオロ-3-ニトロベンゼン(フルカ)0.50ml(4.70ミリモル)、4-(N,N-ジメチルアミノメチル)-ピペリジン(Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 37, 2002, 487-502)1.34g(9.39ミリモル)、炭酸カリウム0.65g(4.70ミリモル)及びDMSO 6.6mlの混合物を110

10

20

30

40

50

で5日間攪拌する。次いでその反応混合物を氷に注ぎ、生成した沈殿を濾過する。こうして得られた生成物を真空デシケーター中で一夜乾燥させる。

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

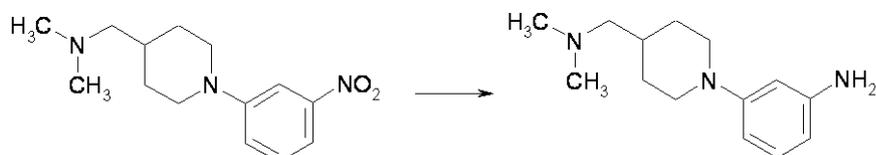
$[M+H]^+=264$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、 $R_f$ 値=0.20

79b)

【0710】

【化334】



10

【0711】

79aからの生成物0.95ml (3.60ミリモル)、0.095gのパラジウム/木炭(10%)及びエタノール72mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

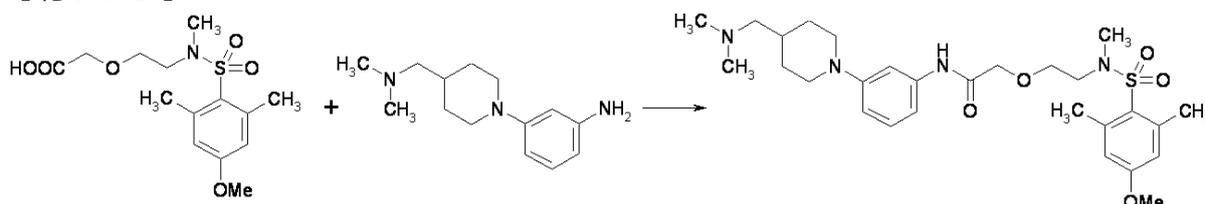
$C_{14}H_{23}N_3$  (233.35)

$[M+H]^+=234$

79c)

【0712】

【化335】



20

【0713】

1fと同様にして、実施例79をDMF3ml中で53cからの生成物0.15g (0.46ミリモル)、79bからの生成物0.11g (0.46ミリモル)、トリエチルアミン0.084ml (0.60ミリモル)及びTB TU0.18g (0.56ミリモル)から調製する。

$C_{28}H_{42}N_4O_5S$  (546.72)

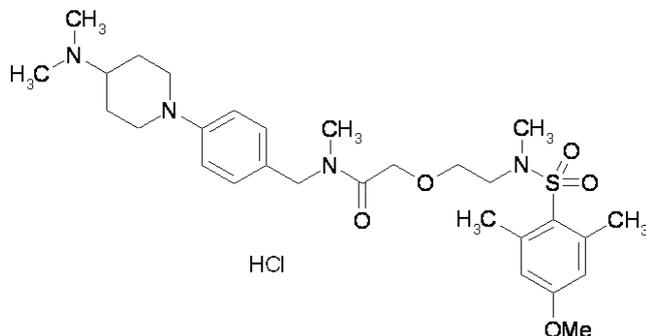
$[M+H]^+=547$

HPLC (方法5): 保持時間=1.49分

実施例80

【0714】

【化336】



HCl

40

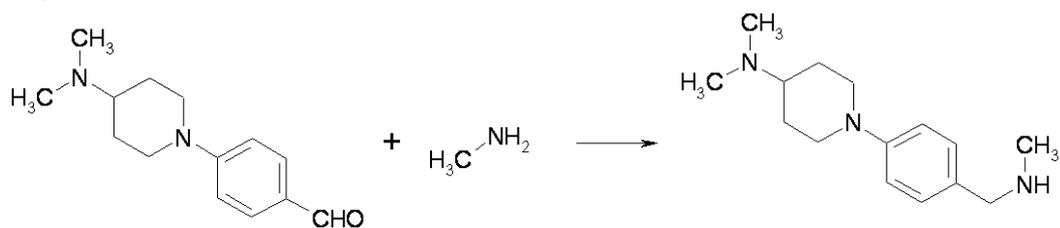
【0715】

80a)

【0716】

50

## 【化337】



## 【0717】

33aと同様にして、80aをエタノール25ml中で4-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-ベンズアルデヒド (Tetrahedron 57, 2001, 4781-4785) 0.70g (3.01ミリモル)、エタノール中33%のメチルアミン (アルドリッチ) 3.00ml (31.88ミリモル)、ラネーニッケル0.20gから調製する。

10

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

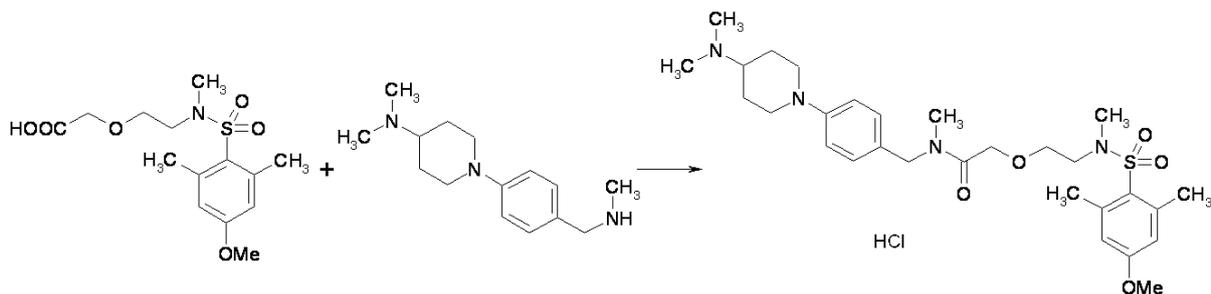
$[M+H]^+ = 248$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、 $R_f$ 値=0.16

80b)

## 【0718】

## 【化338】



20

## 【0719】

1fと同様にして、実施例80をDMF5ml中で53cからの生成物0.15g (0.45ミリモル)、80aからの生成物0.11g (0.45ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml (0.90ミリモル)及びTBTU0.17g (0.54ミリモル)から調製する。

30

$C_{29}H_{44}N_4O_5 \cdot SxHCl$  (597.21)

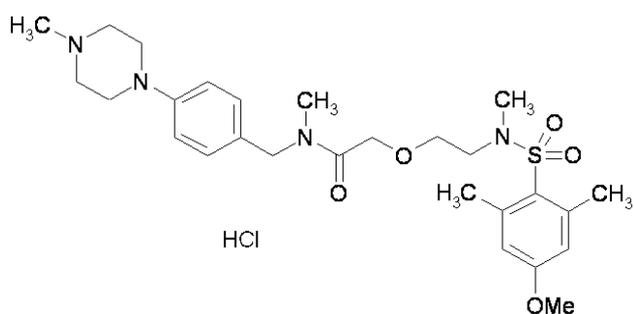
$[M+H]^+ = 561$

HPLC (方法1): 保持時間=2.33分

## 実施例81

## 【0720】

## 【化339】



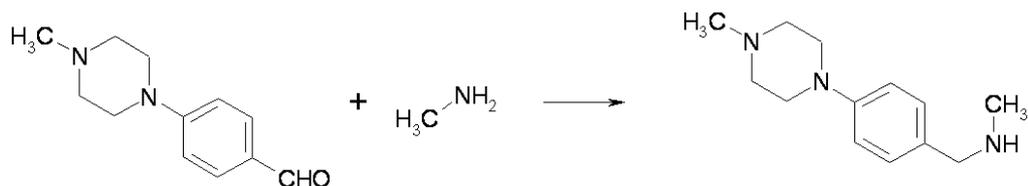
40

## 【0721】

81a)

## 【0722】

## 【化340】



## 【0723】

33aと同様にして、81aをエタノール30ml中で4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンズアルデヒド (Chem. Pharm Bull. 45, 1997, 1458-1469) 1.00g (4.90ミリモル)、エタノール中33%のメチルアミン (アルドリッチ) 4.00ml (42.50ミリモル)、ラネーニッケル0.20gから調製する。

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> (219.33)

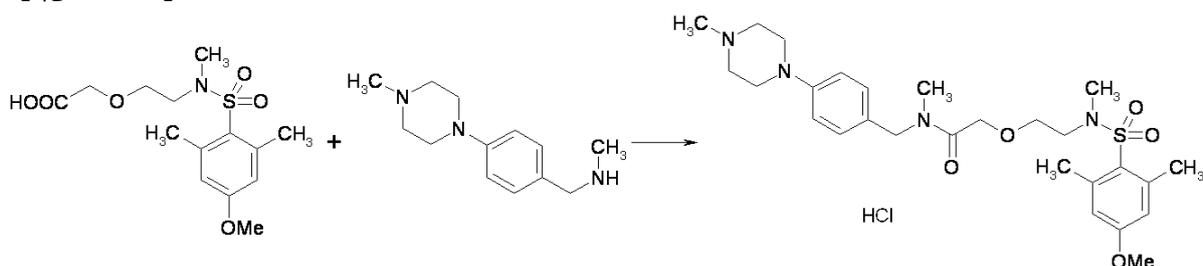
[M+H]<sup>+</sup>=220

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

81b)

## 【0724】

## 【化341】



## 【0725】

1fと同様にして、実施例81をDMF5ml中で53cからの生成物0.15g (0.45ミリモル)、81aからの生成物0.099g (0.45ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml (0.90ミリモル)及びBTU0.17g (0.54ミリモル)から調製する。

C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxHCl (569.16)

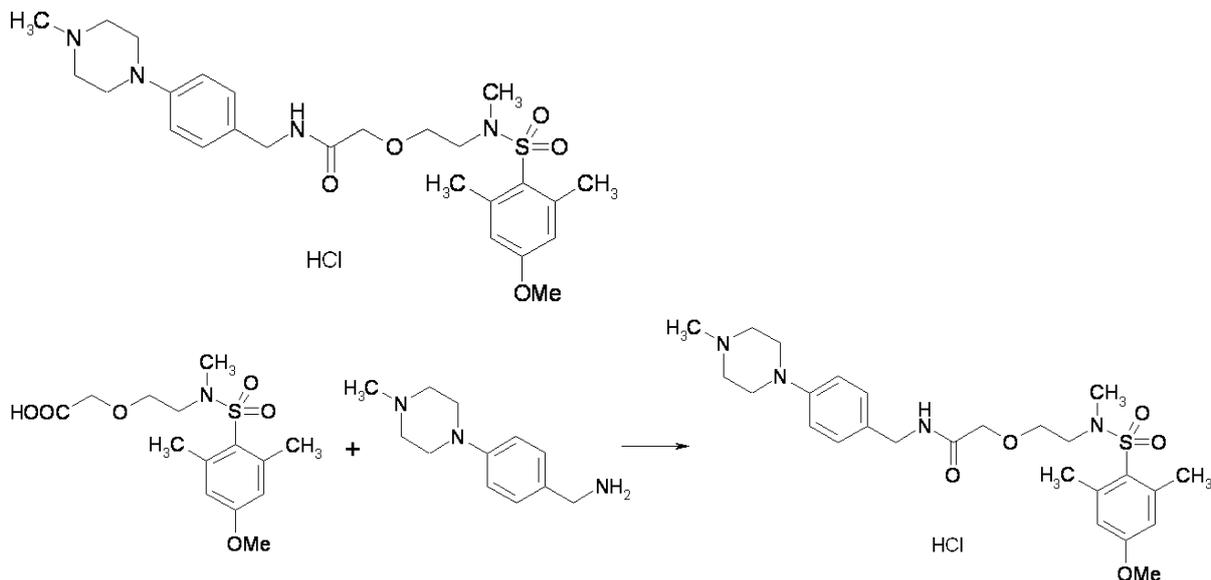
[M+H]<sup>+</sup>=533

HPLC (方法1): 保持時間=2.28分

## 実施例82

## 【0726】

## 【化342】



10

20

30

40

50

## 【 0 7 2 7 】

1fと同様にして、実施例82をDMF5ml中で53cからの生成物0.15g(0.45ミリモル)、19bからの生成物0.092g(0.45ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml(0.90ミリモル)及びBTU0.17g(0.54ミリモル)から調製する。

$C_{26}H_{38}N_4O_5SxHCl$  (555.13)

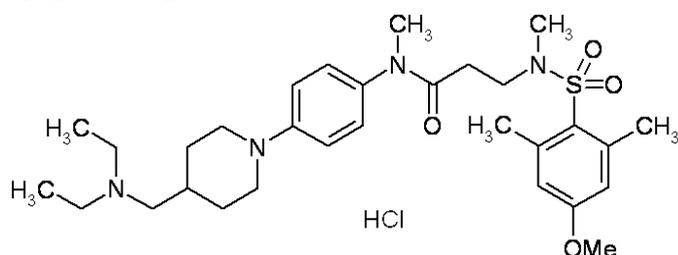
$[M+H]^+=519$

HPLC(方法1): 保持時間=2.29分

## 実施例83

## 【 0 7 2 8 】

## 【 化 3 4 3 】



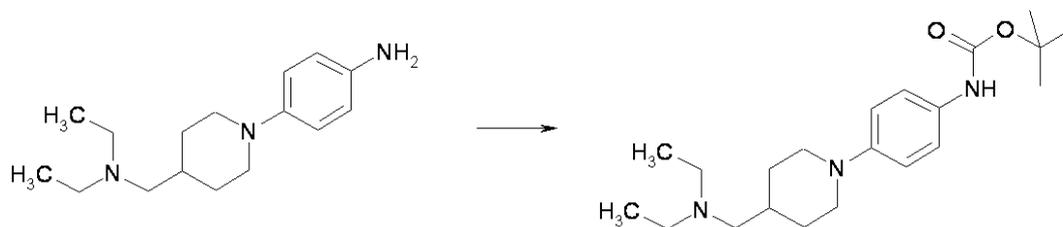
10

## 【 0 7 2 9 】

83a)

## 【 0 7 3 0 】

## 【 化 3 4 4 】



20

## 【 0 7 3 1 】

51aと同様にして、83aをジクロロメタン50ml中で41bからの生成物1.35g(5.16ミリモル)、Boc-酸無水物1.24g(5.68ミリモル)及びトリエチルアミン0.80ml(5.68ミリモル)から調製する。

$C_{21}H_{35}N_3O_2$  (361.52)

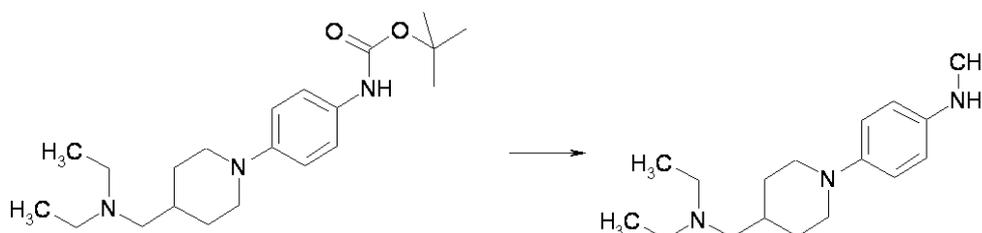
$[M+H]^+=362$

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

83b)

## 【 0 7 3 2 】

## 【 化 3 4 5 】



40

## 【 0 7 3 3 】

51bと同様にして、83bをTHF25ml中で83aからの生成物1.80g(4.98ミリモル)及び水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)0.57g(15.00ミリモル)から調製する。

$C_{17}H_{29}N_3$  (275.43)

$[M+H]^+=276$

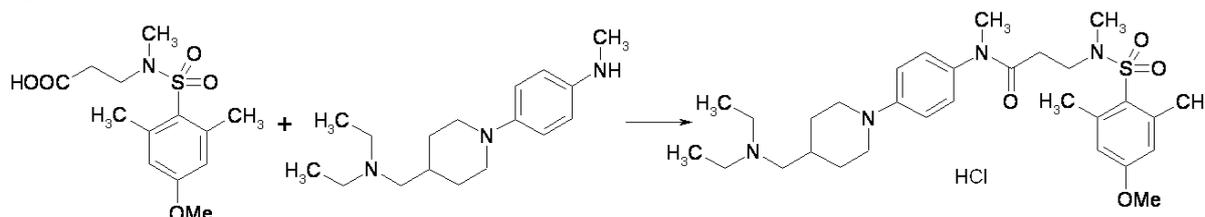
50

HPLC (方法1) : 保持時間=1.77分

83c)

【0734】

【化346】



10

【0735】

1fと同様にして、実施例83をDMF6ml中で22cからの生成物0.14g(0.50ミリモル)、83bからの生成物0.15g(0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml(1.00ミリモル)及びTBTU0.18g(0.55ミリモル)から調製する。

$C_{30}H_{46}N_4O_4 \cdot SxHCl$  (595.24)

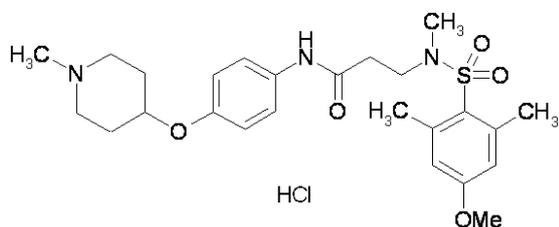
$[M+H]^+ = 559$

HPLC (方法1) : 保持時間=2.46分

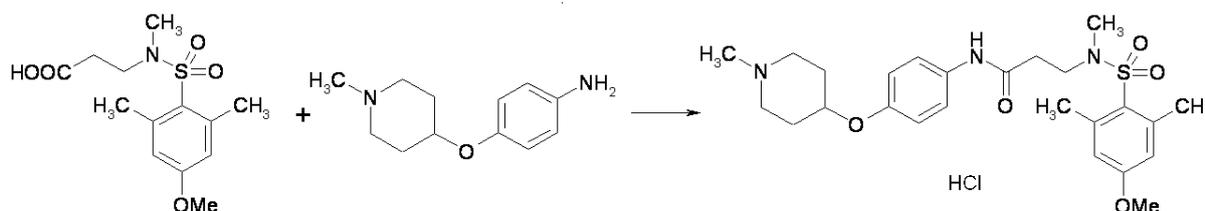
#### 実施例84

【0736】

【化347】



20



30

【0737】

1fと同様にして、実施例84をDMF6ml中で22cからの生成物0.15g(0.50ミリモル)、4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミン (ART-CHEM) 0.10g(0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml(1.00ミリモル)及びTBTU0.18g(0.55ミリモル)から調製する。

$C_{25}H_{35}N_3O_5 \cdot SxHCl$  (526.09)

$[M+H]^+ = 490$

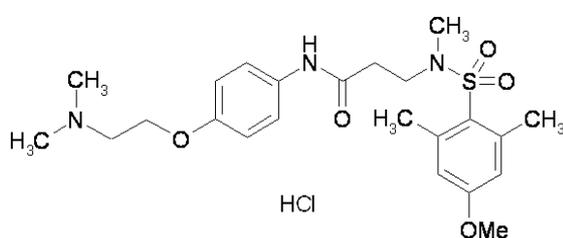
HPLC (方法1) : 保持時間=2.40分

40

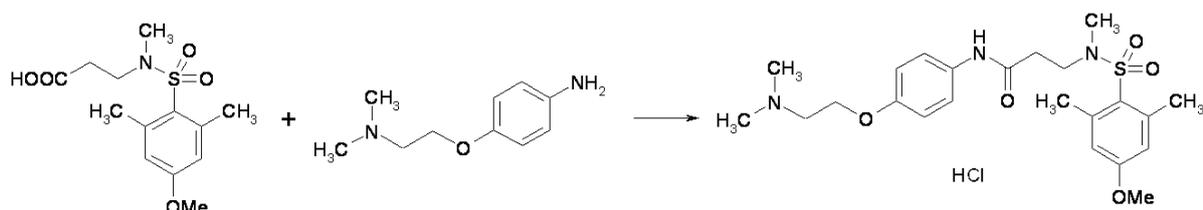
#### 実施例85

【0738】

【化348】



50



## 【 0 7 3 9 】

1fと同様にして、実施例85をDMF6ml中で22cからの生成物0.15g(0.50ミリモル)、4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン(Collect. Czech. Chem. Commun. 55, 1990, 282-295)0.09g(0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml(1.00ミリモル)及びTBTU 10

0.18g(0.55ミリモル)から調製する。

$C_{23}H_{33}N_3O_5SxHCl$  (500.05)

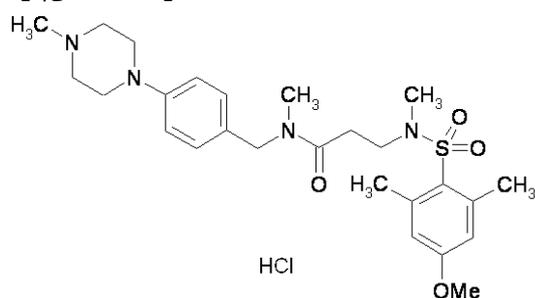
$[M+H]^+=464$

HPLC(方法1): 保持時間=2.35分

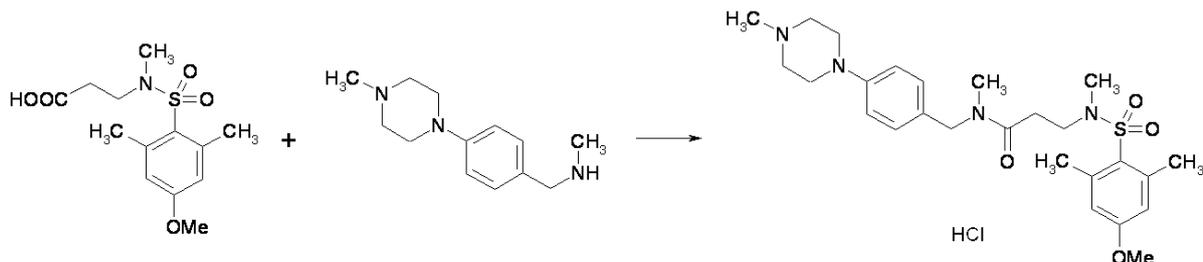
## 実施例86

## 【 0 7 4 0 】

## 【 化 3 4 9 】



20



30

## 【 0 7 4 1 】

1fと同様にして、実施例86をDMF5ml中で22cからの生成物0.14g(0.45ミリモル)、81aからの生成物0.099g(0.45ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml(0.90ミリモル)及びTB

$C_{26}H_{38}N_4O_5SxHCl$  (539.13)

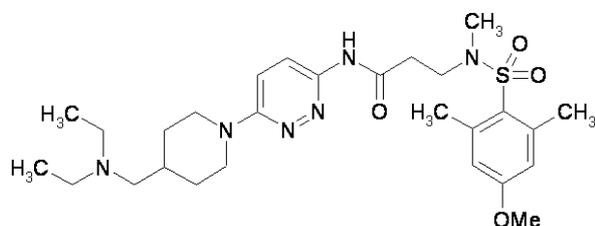
$[M+H]^+=503$

HPLC(方法1): 保持時間=2.43分

## 実施例87

## 【 0 7 4 2 】

## 【 化 3 5 0 】



40

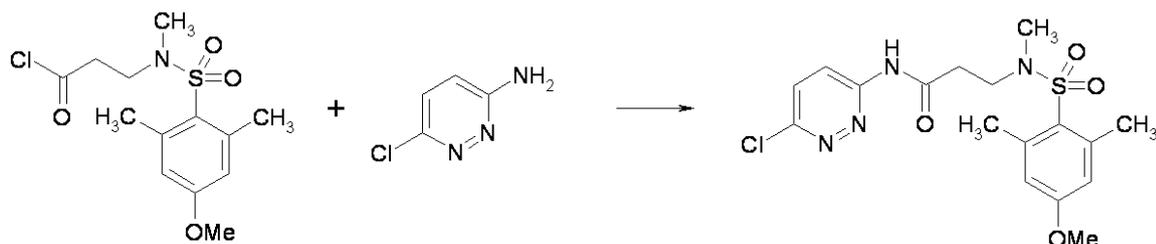
## 【 0 7 4 3 】

87a)

50

【 0 7 4 4 】

【 化 3 5 1 】



【 0 7 4 5 】

27cからの生成物0.11g (0.33ミリモル)、3-アミノ-6-クロロピリダジン (アクロス) 0.043g (0.33ミリモル)、DIPEA0.12ml (0.66ミリモル) 及びジクロロメタン10mlの混合物を攪拌しながら3日間還流する。次いで沈殿を濾過する。濾液を真空で蒸発、乾燥させ、粗生成物を分取HPLCにより精製する。

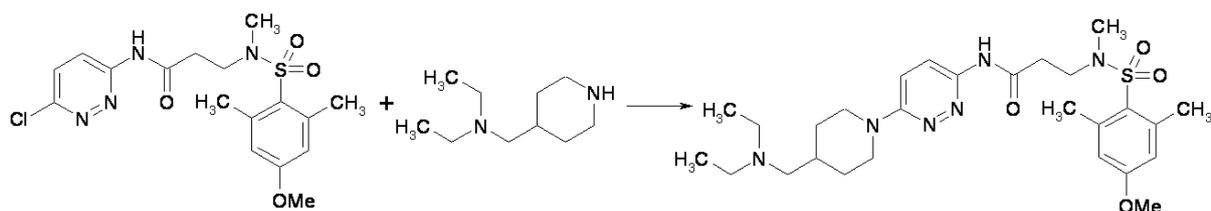
 $C_{17}H_{21}ClN_4O_4S$  (412.89)

 $[M+H]^+=413/415$ 

87b)

【 0 7 4 6 】

【 化 3 5 2 】



【 0 7 4 7 】

87aからの生成物0.03g (0.073ミリモル) 及びジエチル-ピペリジン-4-イルメチル-アミン (Chem. Pharm. Bull. 42, 1994, 74-84) 0.013g (0.073ミリモル) の混合物を173 で融解する。次いで生成物を分取HPLCにより反応混合物から回収する。

 $C_{27}H_{42}N_6O_4S$  (546.73)

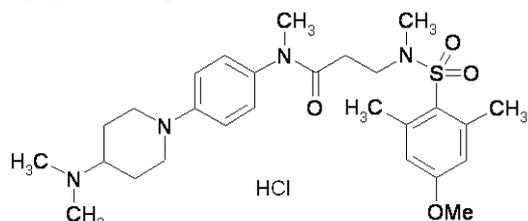
 $[M+H]^+=547$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.12分

実施例88

【 0 7 4 8 】

【 化 3 5 3 】



【 0 7 4 9 】

88a)

【 0 7 5 0 】

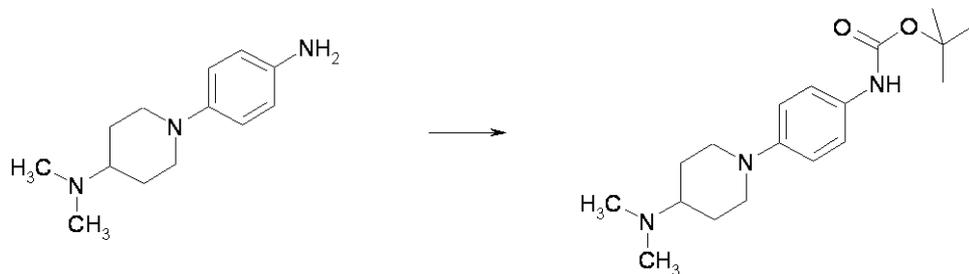
10

20

30

40

## 【化354】



## 【0751】

10

51aと同様にして、88aをジオキサラン40ml及び水20ml中で27bからの生成物0.70g (3.18ミリモル)、Boc-酸無水物0.80g (3.65ミリモル)及び2M水酸化ナトリウム溶液5.50ml (11.00ミリモル)から調製する。

$C_{17}H_{28}N_4O_2$  (320.43)

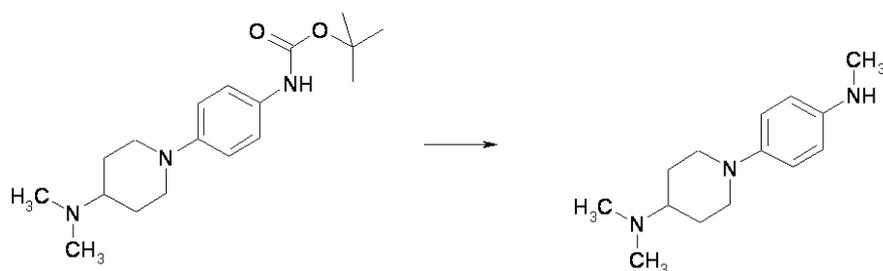
$[M+H]^+=321$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア4:1:0.2、Rf値=0.83

88b)

## 【0752】

## 【化355】



20

## 【0753】

51bと同様にして、88bをTHF20ml中で88aからの生成物0.60g (1.87ミリモル)及び水素化リチウムアルミニウム (アルドリッチ) 0.21g (5.60ミリモル)から調製する。

30

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

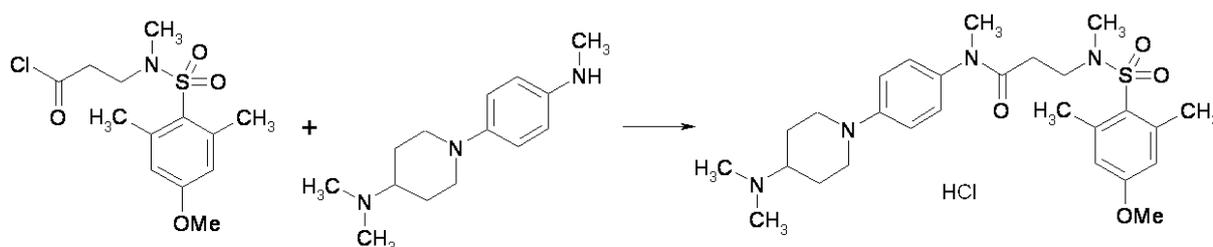
$[M+H]^+=235$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア4:1:0.2、Rf値=0.62

88c)

## 【0754】

## 【化356】



40

## 【0755】

27dと同様にして、実施例88をTHF5ml中で27cからの生成物0.16g (0.50ミリモル)、88bからの生成物0.12g (0.50ミリモル)及びDIPEA0.17ml (1.00ミリモル)から調製する。

$C_{26}H_{39}N_5O_4SxHCl$  (554.15)

$[M+H]^+=518$

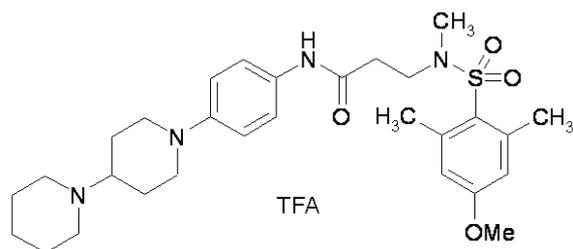
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.61

実施例89

50

【 0 7 5 6 】

【 化 3 5 7 】

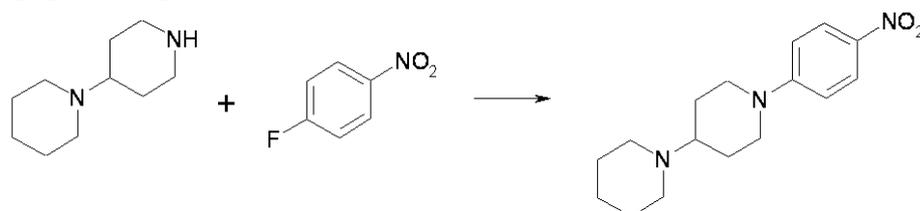


【 0 7 5 7 】

89a)

【 0 7 5 8 】

【 化 3 5 8 】



10

【 0 7 5 9 】

8aと同様にして、89aをDMF12ml中で4-ピペリジノピペリジン（アルドリッチ）0.70g（4.18ミリモル）、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（アクロス）0.44ml（4.18ミリモル）及びトリエチルアミン1.33ml（9.61ミリモル）から調製する。

 $C_{16}H_{23}N_3O_2$  (289.37)

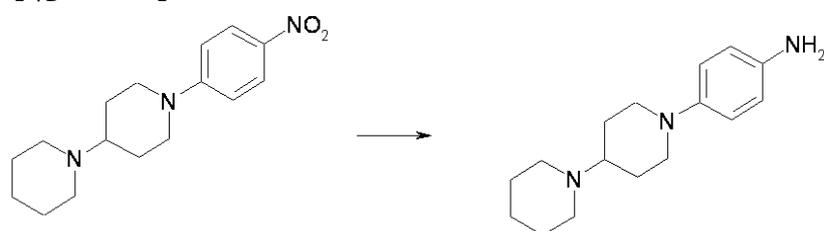
 $[M+H]^+ = 290$ 

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.3

89b)

【 0 7 6 0 】

【 化 3 5 9 】



20

30

【 0 7 6 1 】

8bと同様にして、89bをエタノール45ml中で89aからの生成物0.96g（3.32ミリモル）及び0.093gのパラジウム/木炭（5%）から調製する。

 $C_{16}H_{25}N_3$  (259.39)

 $[M+H]^+ = 260$ 

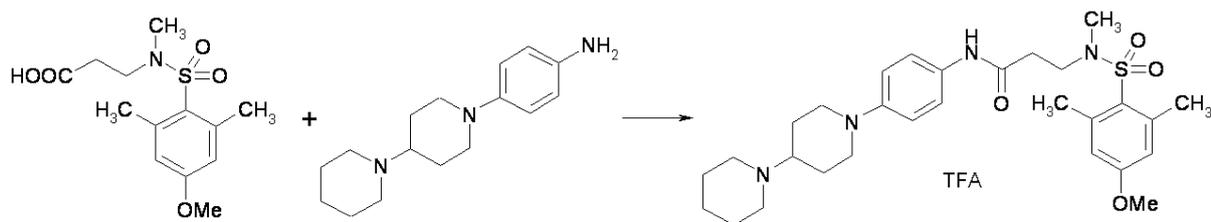
TLC：シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.2

89c)

【 0 7 6 2 】

40

## 【化360】



## 【0763】

1fと同様にして、実施例89をTHF2ml中で22cからの生成物0.10g(0.33ミリモル)、89bからの生成物0.086g(0.33ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml(1.00ミリモル)及びTB 10  
TU0.11g(0.33ミリモル)から調製する。

$C_{29}H_{42}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$  (656.76)

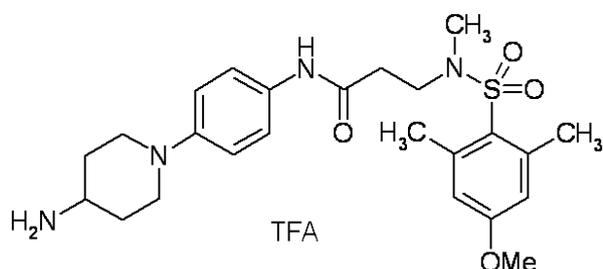
$[M+H]^+=543$

HPLC(方法5): 保持時間=1.47分

## 実施例90

## 【0764】

## 【化361】



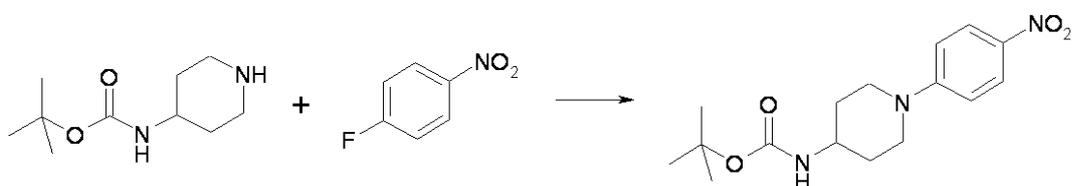
20

## 【0765】

90a)

## 【0766】

## 【化362】



30

## 【0767】

8aと同様にして、90aをDMF12ml中で4-N-Boc-アミノピペリジン(アクロス)0.84g(4.1 8ミリモル)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(アクロス)0.44ml(4.18ミリモル)及びト 40  
リエチルアミン1.33ml(9.61ミリモル)から調製する。

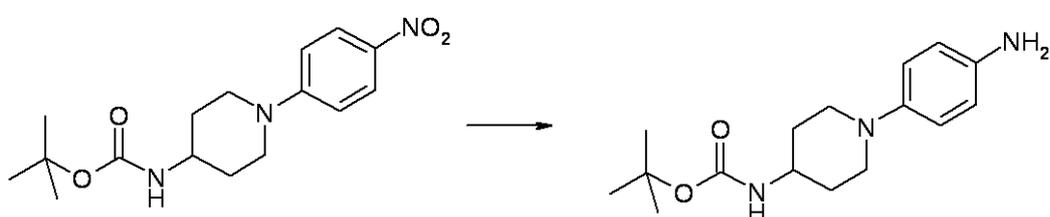
$C_{16}H_{23}N_3O_4$  (321.37)

$[M+H]^+=322$

90b)

## 【0768】

## 【化363】



## 【0769】

50

8bと同様にして、90bをエタノール45ml中で90aからの生成物1.01g (3.43ミリモル) 及び0.11gのパラジウム/木炭 (5%) から調製する。

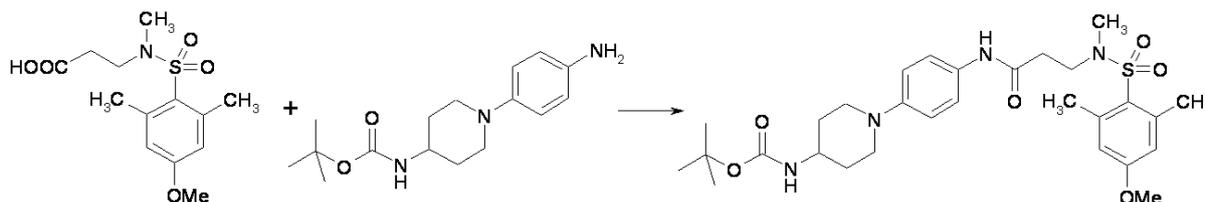
$C_{16}H_{25}N_3O_2$  (291.39)

$[M+H]^+=292$

90c)

【0770】

【化364】



10

【0771】

1fと同様にして、90cをTHF2ml中で22cからの生成物0.10g (0.33ミリモル)、90bからの生成物0.097g (0.33ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml (1.00ミリモル) 及びTBTU0.11g (0.33ミリモル) から調製する。

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

$[M+H]^+=575$

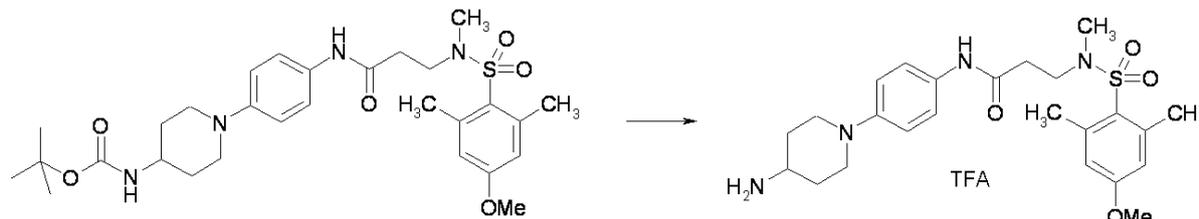
HPLC (方法5) : 保持時間=1.62分

20

90d)

【0772】

【化365】



30

【0773】

18bと同様にして、実施例90をジクロロメタン0.5ml中で90cからの生成物0.19g (0.33ミリモル) 及びTFA0.33mlから調製する。

$C_{24}H_{34}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$  (588.64)

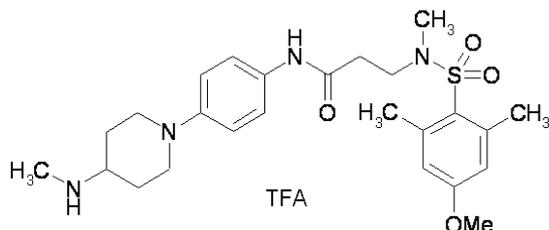
$[M+H]^+=475$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.41分

実施例91

【0774】

【化366】



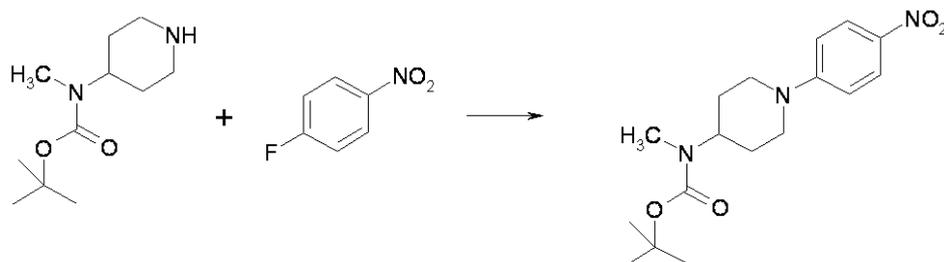
40

【0775】

91a)

【0776】

## 【化367】



## 【0777】

10

8aと同様にして、91aをDMF12ml中でtert-ブチルメチル-ピペリジン-4-イル-カルバメート（フルオロケム）0.90g（4.18ミリモル）、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（アクロス）0.44ml（4.18ミリモル）及びトリエチルアミン1.33ml（9.61ミリモル）から調製する。

$C_{17}H_{25}N_3O_4$ （335.40）

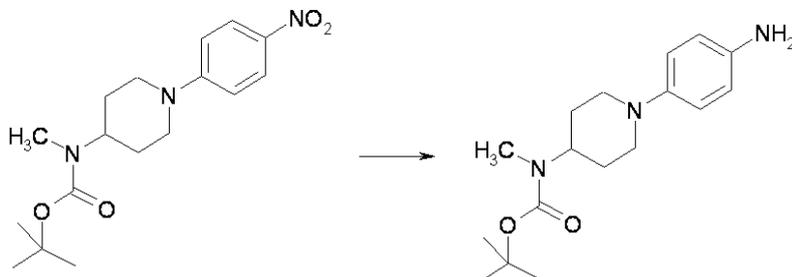
$[M+H]^+=336$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール30:1、Rf値=0.6

91b)

## 【0778】

## 【化368】



20

## 【0779】

8bと同様にして、91bをエタノール45ml中で91aからの生成物1.08g（3.22ミリモル）及び0.11gのパラジウム/木炭（5%）から調製する。

30

$C_{17}H_{27}N_3O_2$ （305.42）

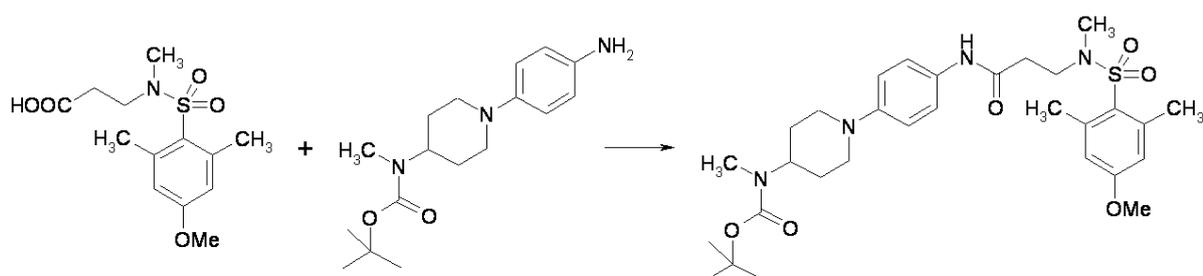
$[M+H]^+=306$

TLC：シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール30:1、Rf値=0.4

91c)

## 【0780】

## 【化369】



40

## 【0781】

1fと同様にして、91cをTHF2ml中で22cからの生成物0.10g（0.33ミリモル）、91bからの生成物0.10g（0.33ミリモル）、トリエチルアミン0.14ml（1.00ミリモル）及びTBTU0.11g（0.33ミリモル）から調製する。

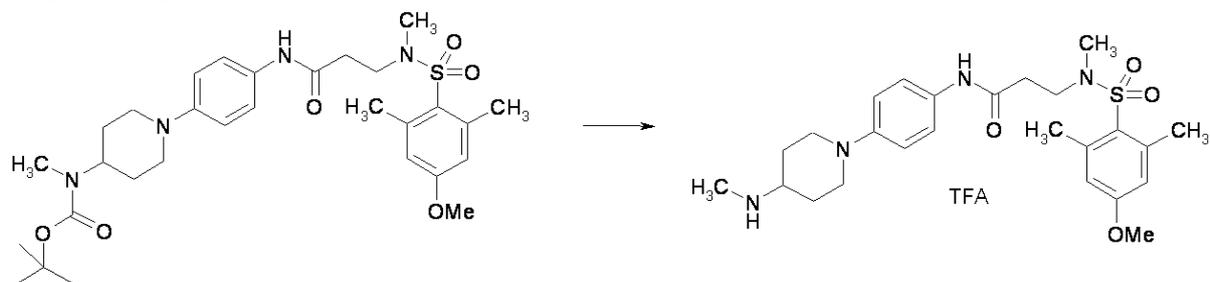
$C_{30}H_{44}N_4O_6S$ （588.76）

$[M+H]^+=589$

50

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.69分  
91d)

【 0 7 8 2 】  
【 化 3 7 0 】



10

【 0 7 8 3 】

18bと同様にして、実施例91をジクロロメタン0.6ml中で91cからの生成物0.21g (0.36ミリモル)及びTFA0.36mlから調製する。

$C_{25}H_{36}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$  (602.67)

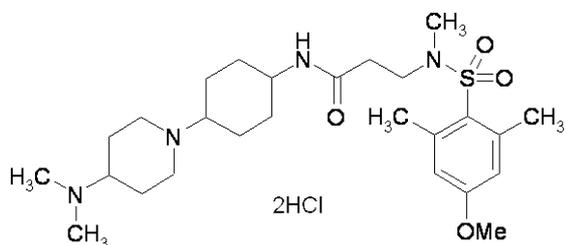
$[M+H]^+ = 489$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.42分

実施例92

【 0 7 8 4 】  
【 化 3 7 1 】

20

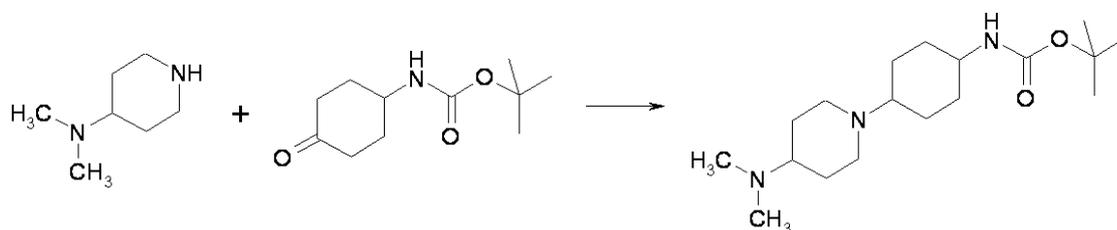


【 0 7 8 5 】

92a)

【 0 7 8 6 】  
【 化 3 7 2 】

30



【 0 7 8 7 】

4-ジメチルアミノ-ピペリジン (アルファ・アエサル) 0.66g (5.16ミリモル)、tert-ブチル(4-オキソシクロヘキシル)-カルバメート (フルオロケム) 1.00g (4.69ミリモル)、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.19g (5.16ミリモル)及びジクロロメタン20mlの混合物を窒素雰囲気下で周囲温度で4時間攪拌する。次いでその反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

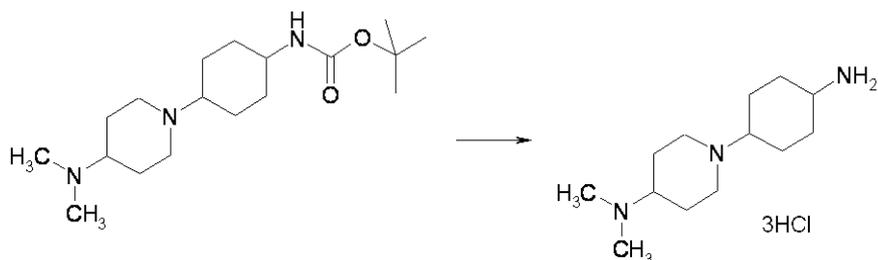
$C_{18}H_{35}N_3O_2$  (325.49)

92b)

【 0 7 8 8 】

40

## 【化373】



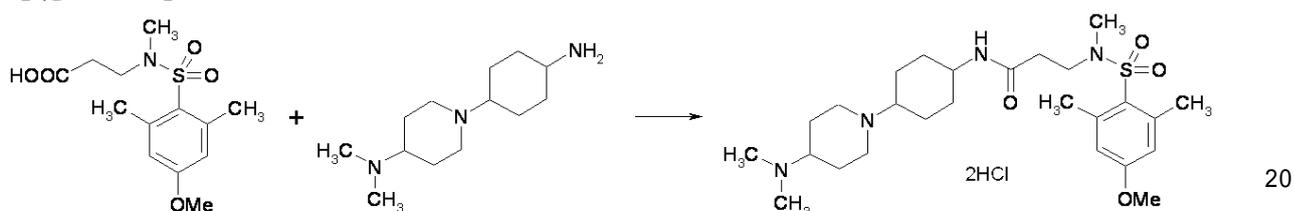
## 【0789】

92aからの生成物0.80g (2.46ミリモル)、6M HCl 4ml、37%のHCl 3ml及びメタノール3 mlの混合物を50 で2時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。  
 $C_{13}H_{27}N_3 \cdot 3HCl$  (334.76)

92c)

## 【0790】

## 【化374】



## 【0791】

1fと同様にして、実施例92をDMF8ml中で22cからの生成物0.10g (0.33ミリモル)、92bからの生成物0.13g (0.40ミリモル)、トリエチルアミン0.23ml (1.66ミリモル)及びTBTU 0.13g (0.40ミリモル)から調製する。

$C_{26}H_{44}N_4O_4 \cdot Sx2HCl$  (581.64)

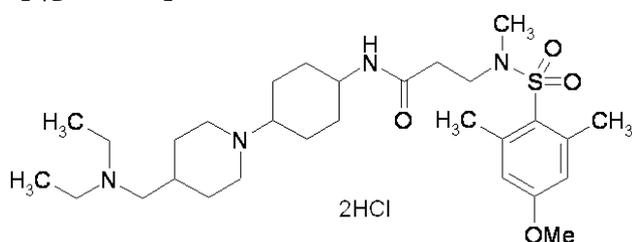
$[M+H]^+ = 509$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.36分

## 実施例93

## 【0792】

## 【化375】

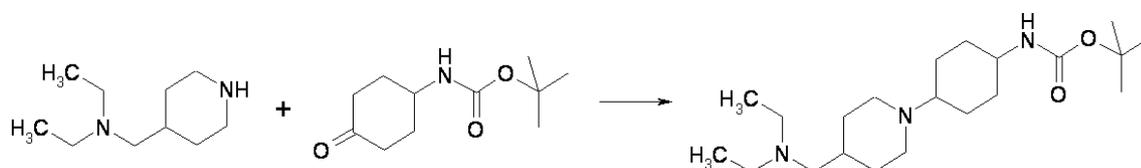


## 【0793】

93a)

## 【0794】

## 【化376】



## 【0795】

92aと同様にして、93aをジクロロメタン20ml中でジエチル-ピペリジン-4-イルメチル-アミン (Chem. Pharm. Bull. 42, 1994, 74-84) 0.63g (3.70ミリモル)、tert-ブチル(4

10

20

30

40

50

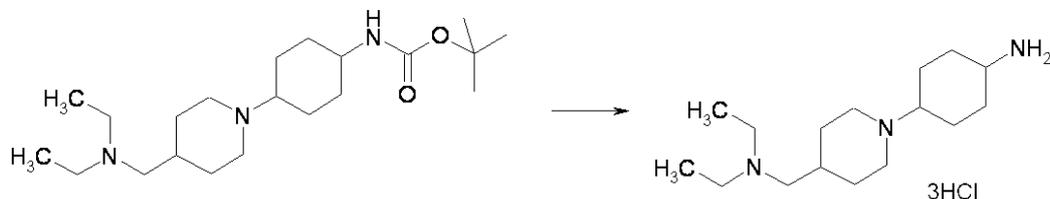
-オキソシクロヘキシル)-カルバメート(フルオロケム) 0.72g (3.37ミリモル) 及びトリ  
アセトキシホウ水素化ナトリウム0.86g (4.04ミリモル) から行なう。

$C_{21}H_{41}N_3O_2$  (367.57)

93b)

【0796】

【化377】



10

【0797】

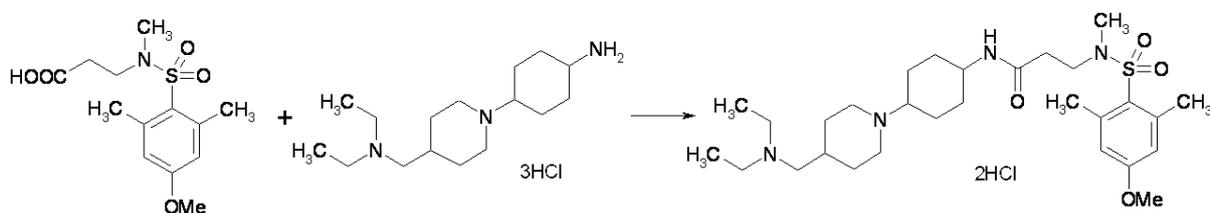
92bと同様にして、93bをメタノール3ml中で93aからの生成物0.90g (2.45ミリモル)、6  
M HCl 4ml 及び37%のHCl 3ml から調製する。

$C_{16}H_{33}N_3 \times 3HCl$  (376.84)

93c)

【0798】

【化378】



20

【0799】

1fと同様にして、実施例93をDMF8ml中で22cからの生成物0.10g (0.33ミリモル)、93b  
からの生成物0.14g (0.37ミリモル)、トリエチルアミン0.23ml (1.66ミリモル) 及びTBT  
U0.13g (0.40ミリモル) から調製する。

$C_{29}H_{50}N_4O_4S \times 2HCl$  (623.72)

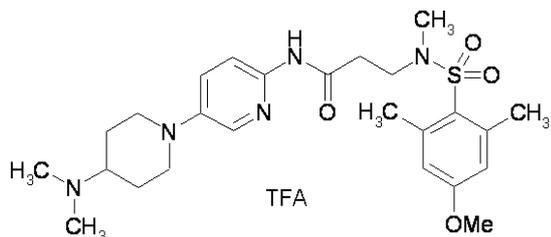
$[M+H]^+ = 551$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.39分

実施例94

【0800】

【化379】



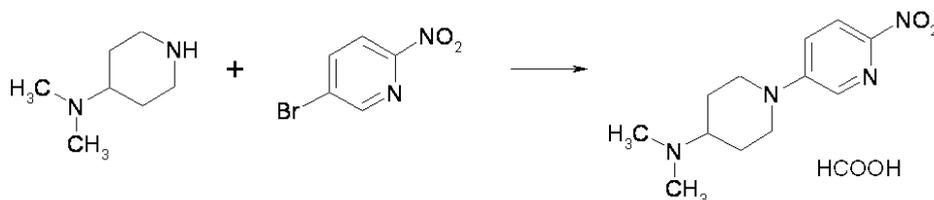
40

【0801】

94a)

【0802】

## 【化380】



## 【0803】

4-ジメチルアミノ-ピペリジン（アルファ・アエサル）0.88g（6.88ミリモル）、3-ブromo-6-ニトロピリジン（アルドリッチ）1.00g（4.93ミリモル）、テトラブチル-アンモニウムヨード0.18g（0.49ミリモル）、炭酸カリウム0.74g（5.33ミリモル）及びDMSO 5mlの混合物を80 で2時間攪拌する。次いでその反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製する。

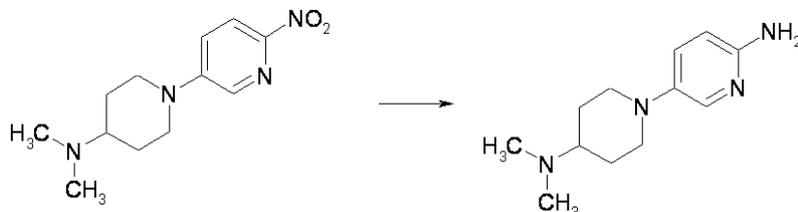
$C_{12}H_{18}N_4O_2 \cdot xCH_2O_2$  (296.32)

HPLC（方法1）：保持時間=1.49分

94b)

## 【0804】

## 【化381】



## 【0805】

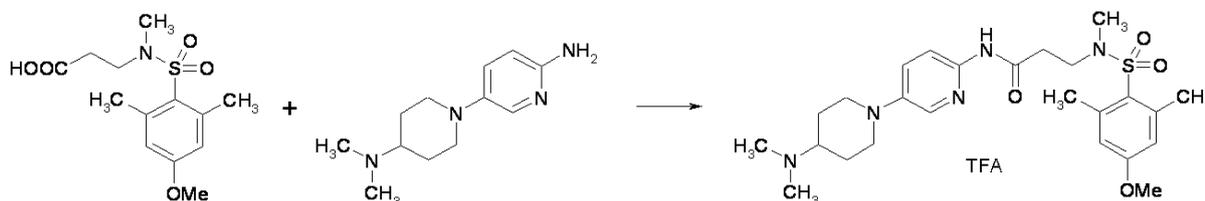
8bと同様にして、94bをメタノール40ml中で94aからの生成物0.50g（2.00ミリモル）及び0.08gのパラジウム/木炭（10%）から調製する。

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

94c)

## 【0806】

## 【化382】



## 【0807】

22cからの生成物0.63g（2.10ミリモル）、N-メチルモルホリン0.91g（9.00ミリモル）、94bからの生成物0.45g（2.04ミリモル）及びTHF50mlの混合物を周囲温度で10分間攪拌し、次いで酢酸エチル中50%のプロピルホスホン酸無水物（フルカ）5.22ml（9.00ミリモル）と合わせる。その反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで真空で蒸発、乾燥させる。残渣を2N炭酸カリウム溶液と合わせ、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製する。

$C_{25}H_{37}N_5O_4 \cdot xC_2HF_3O_2$  (617.68)

[M+H]<sup>+</sup>=504

HPLC（方法5）：保持時間=1.38分

10

20

30

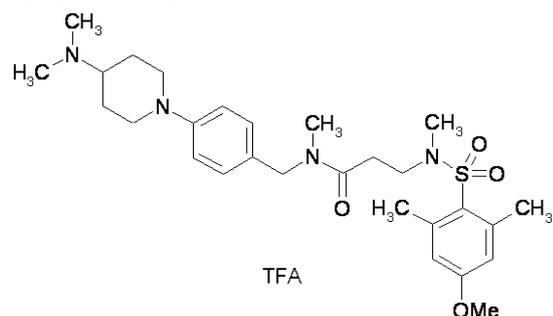
40

50

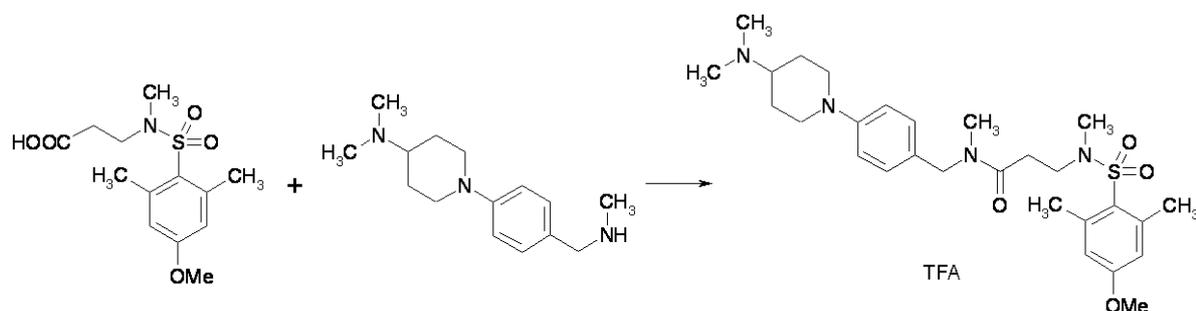
## 実施例95

【 0 8 0 8 】

【 化 3 8 3 】



10



20

【 0 8 0 9 】

1fと同様にして、実施例95をTHF2ml中で22cからの生成物0.08g(0.27ミリモル)、80aからの生成物0.066g(0.27ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml(0.80ミリモル)及びTB TU0.085g(0.27ミリモル)から調製する。

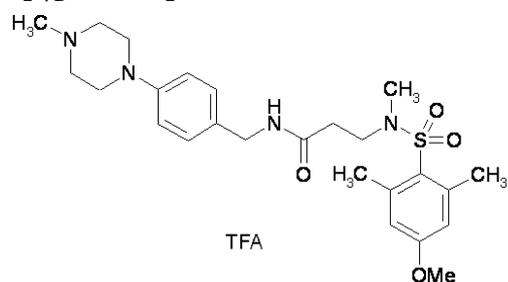
 $C_{28}H_{42}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$  (644.75)
[M+H]<sup>+</sup>=531

HPLC(方法5): 保持時間=1.50分

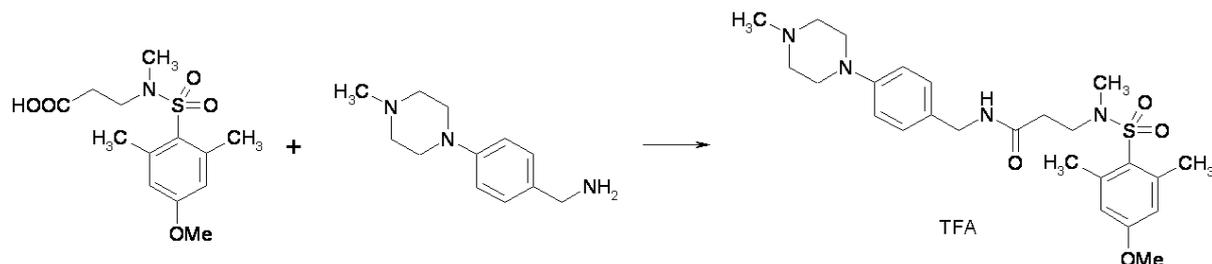
## 実施例96

【 0 8 1 0 】

【 化 3 8 4 】



30



40

【 0 8 1 1 】

1fと同様にして、実施例96をTHF2ml中で22cからの生成物0.08g(0.27ミリモル)、19bからの生成物0.054g(0.27ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml(0.80ミリモル)及びTB TU0.085g(0.27ミリモル)から調製する。

 $C_{25}H_{36}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$  (602.67)

50

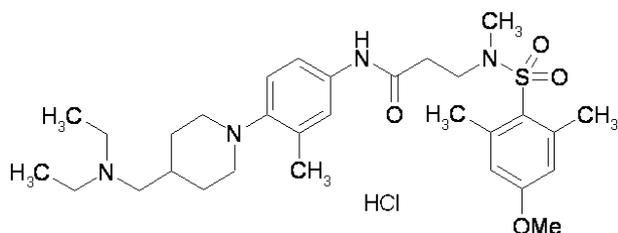
$[M+H]^+=489$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.49分

実施例97

【0812】

【化385】



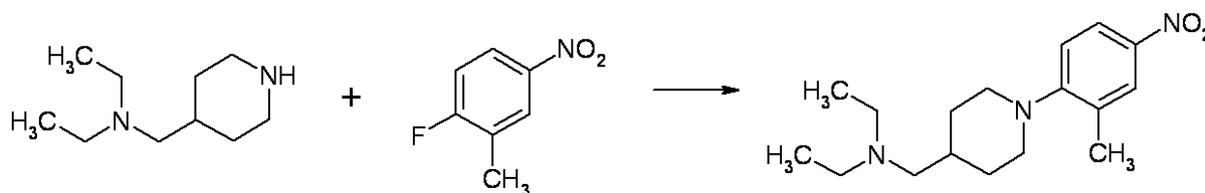
10

【0813】

97a)

【0814】

【化386】



20

【0815】

8aと同様にして、97aをDMF12ml中でジエチル-ピペリジン-4-イルメチル-アミン (Chem. Pharm. Bull. 42, 1994, 74-84) 1.00g (5.87ミリモル)、1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (ABCR) 0.91g (5.87ミリモル) 及びトリエチルアミン1.14ml (8.20ミリモル) から調製する。

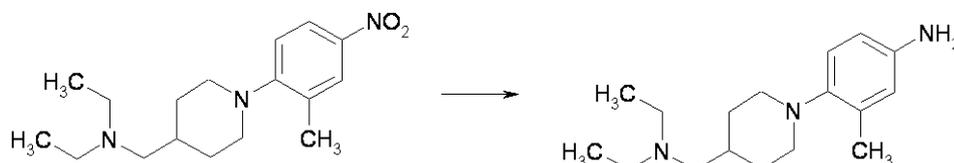
$C_{17}H_{27}N_3O_2$  (305.42)

$[M+H]^+=306$

97b)

【0816】

【化387】



30

【0817】

8bと同様にして、97bをメタノール50ml中で97aからの生成物0.91g (2.98ミリモル) 及び0.20gのパラジウム/木炭 (10%) から調製する。

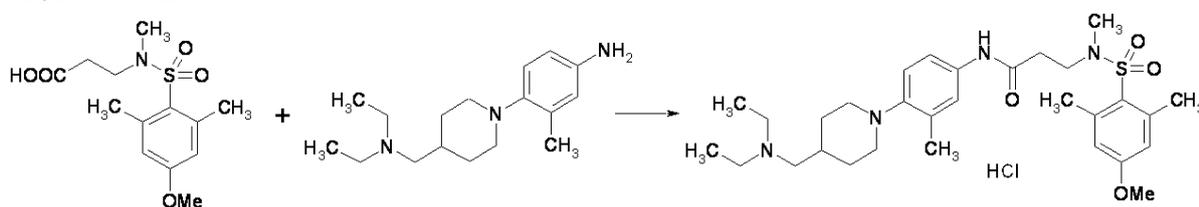
40

$C_{17}H_{29}N_3$  (275.43)

97c)

【0818】

【化388】



50

## 【 0 8 1 9 】

1fと同様にして、実施例97をTHF7ml及びDMF1ml中で22cからの生成物0.15g(0.50ミリモル)、97bからの生成物0.14g(0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml(1.50ミリモル)及びTBTU0.16g(0.50ミリモル)から調製する。

$C_{30}H_{46}N_4O_4 \cdot xHCl$  (595.24)

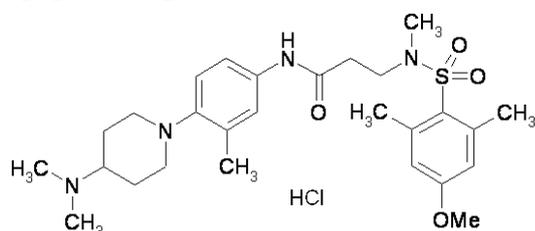
$[M+H]^+ = 559$

HPLC(方法5): 保持時間=1.44分

## 実施例98

## 【 0 8 2 0 】

## 【 化 3 8 9 】



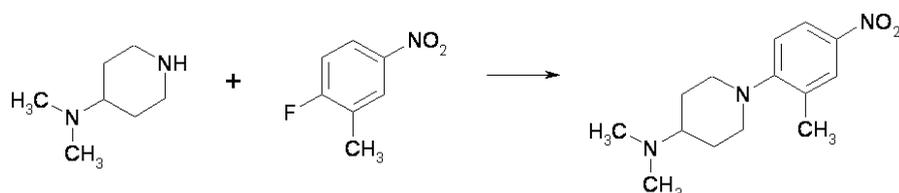
10

## 【 0 8 2 1 】

98a)

## 【 0 8 2 2 】

## 【 化 3 9 0 】



20

## 【 0 8 2 3 】

8aと同様にして、98aをDMF12ml中で4-ジメチルアミノ-ピペリジン(アルファ・アエサル)0.75g(5.87ミリモル)、1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(ABCR)0.91g(5.87ミリモル)及びトリエチルアミン1.14ml(8.20ミリモル)から調製する。

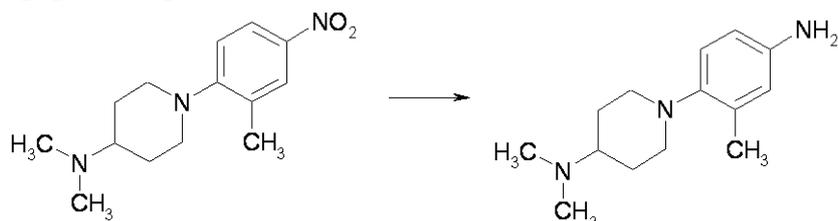
30

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

98b)

## 【 0 8 2 4 】

## 【 化 3 9 1 】



40

## 【 0 8 2 5 】

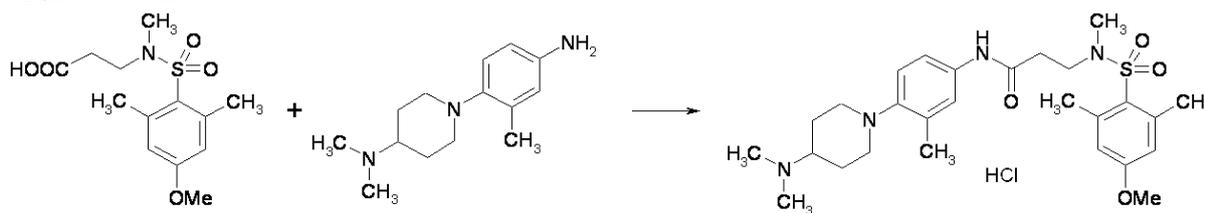
8bと同様にして、98bをメタノール25ml中で98aからの生成物0.30g(1.14ミリモル)及び0.10gのパラジウム/木炭(10%)から調製する。

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

98c)

## 【 0 8 2 6 】

## 【化392】



## 【0827】

1fと同様にして、実施例98をTHF7ml及びDMF1ml中で22cからの生成物0.32g(1.07ミリモル)、98bからの生成物0.25g(1.07ミリモル)、トリエチルアミン0.42ml(3.00ミリモル)及びTBTU0.34g(1.07ミリモル)から調製する。

10

$C_{27}H_{40}N_4O_4 \cdot xHCl$  (553.16)

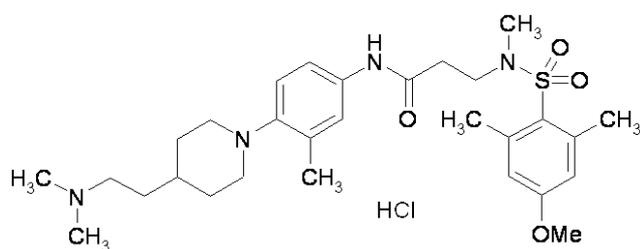
$[M+H]^+ = 517$

HPLC(方法5): 保持時間=1.52分

## 実施例99

## 【0828】

## 【化393】



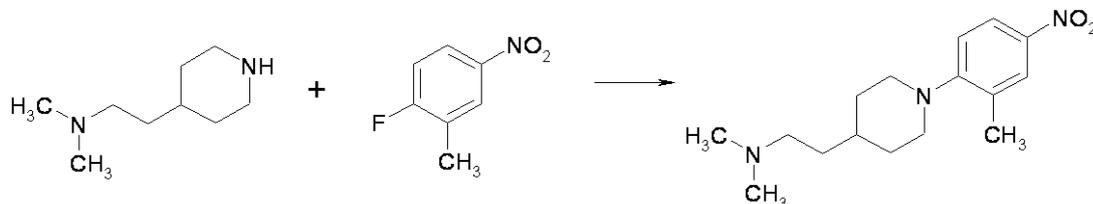
20

## 【0829】

99a)

## 【0830】

## 【化394】



30

## 【0831】

8aと同様にして、99aをDMF12ml中でジメチル-(2-ピペリジン-4-イル-エチル)-アミン(J. Med. Chem. 36, 1993, 162-165)0.92g(5.87ミリモル)、1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(ABCR)0.91g(5.87ミリモル)及び炭酸カリウム2.49g(18.00ミリモル)から調製する。

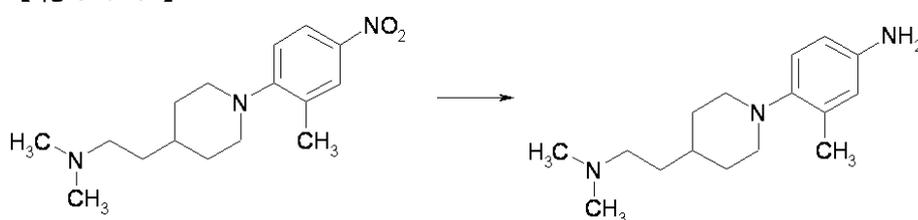
$C_{16}H_{25}N_3O_2$  (291.39)

$[M+H]^+ = 292$

99b)

## 【0832】

## 【化395】



50

## 【 0 8 3 3 】

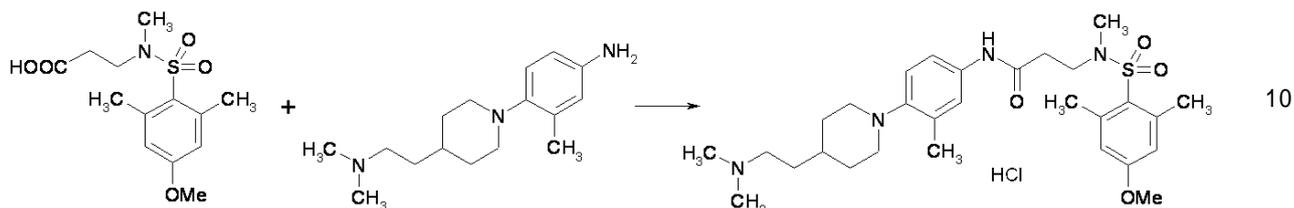
8bと同様にして、99bをメタノール50ml中で99aからの生成物0.60g（1.14ミリモル）及び0.20gのパラジウム/木炭（10%）から調製する。

$C_{16}H_{27}N_3$ （261.41）

99c)

## 【 0 8 3 4 】

## 【 化 3 9 6 】



## 【 0 8 3 5 】

1fと同様にして、実施例99をTHF7ml及びDMF1ml中で22cからの生成物0.15g（0.50ミリモル）、99bからの生成物0.13g（0.50ミリモル）、トリエチルアミン0.21ml（1.50ミリモル）及びTBTU0.16g（0.50ミリモル）から調製する。

$C_{29}H_{44}N_4O_4 \cdot xHCl$ （581.21）

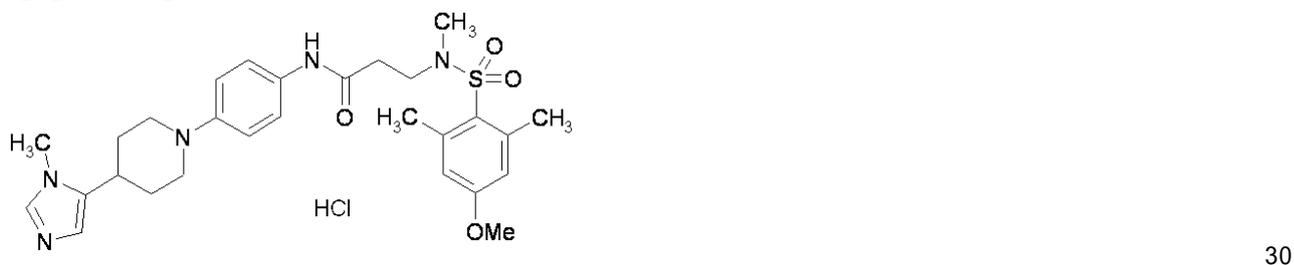
$[M+H]^+ = 545$

HPLC（方法5）：保持時間=1.42分

## 実施例100

## 【 0 8 3 6 】

## 【 化 3 9 7 】

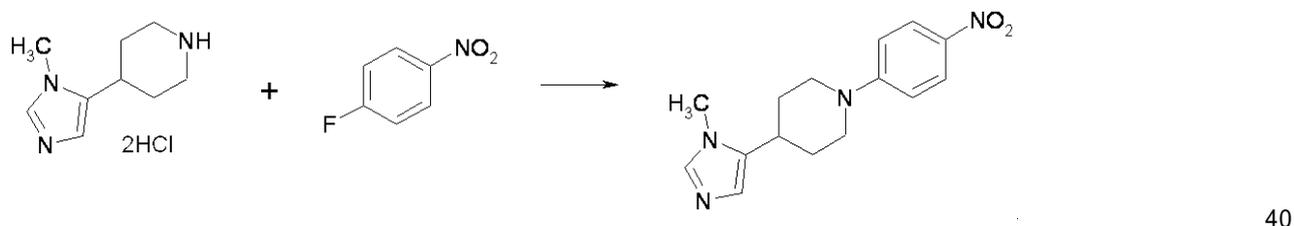


## 【 0 8 3 7 】

100a)

## 【 0 8 3 8 】

## 【 化 3 9 8 】



## 【 0 8 3 9 】

8aと同様にして、100aをDMF50ml中で4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-ピペリジン（J. Med. Chem. 46, 2003, 5445-5457）1.00g（4.47ミリモル）、4-フルオロ-ニトロベンゼン（ABCR）0.63g（4.47ミリモル）及び炭酸カリウム2.10g（15.20ミリモル）から調製する。

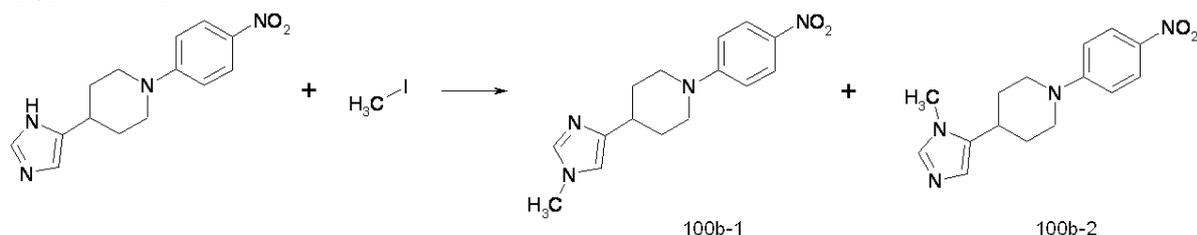
$C_{14}H_{16}N_4O_2$ （272.30）

$[M+H]^+ = 273$

100b)

## 【 0 8 4 0 】

## 【化399】



## 【0841】

62aと同様にして、100b-1及び100b-2をDMSO 50ml中で100aからの生成物1.10g (4.04ミリモル)、ヨウ化メチル0.60g (4.23ミリモル) 及びカリウム-tert-ブトキシド0.46g (4.10ミリモル) から調製する。得られる異性体の混合物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール100:1~30:1) により分離する。

100b-1:  $C_{15}H_{18}N_4O_2$  (286.33)

$[M+H]^+=287$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.50

100b-1:  $C_{15}H_{18}N_4O_2$  (286.33)

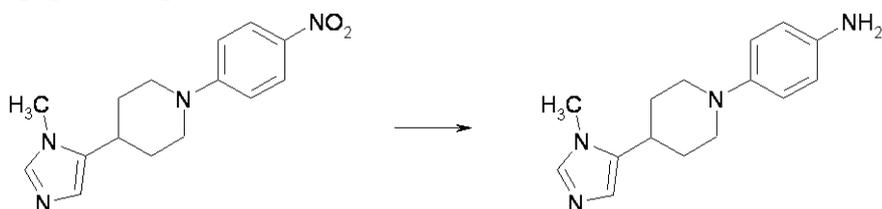
$[M+H]^+=287$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.38

100c)

## 【0842】

## 【化400】



## 【0843】

8bと同様にして、100cをメタノール30ml中で100b-2 0.10g (0.35ミリモル) 及び0.20gのパラジウム/木炭 (10%) から調製する。

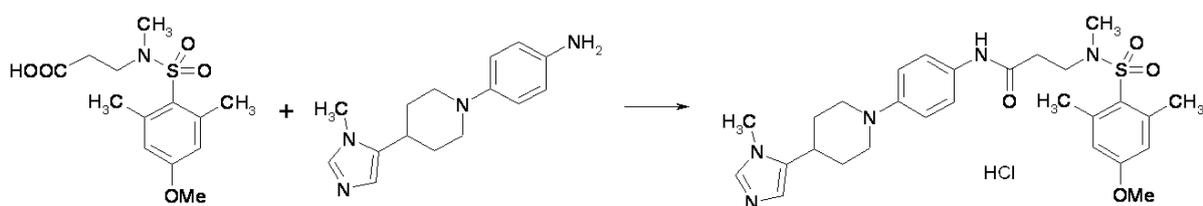
$C_{15}H_{20}N_4$  (256.35)

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.10

100d)

## 【0844】

## 【化401】



## 【0845】

1fと同様にして、実施例100をTHF20ml及びDMF3ml中で22cからの生成物0.085g (0.28ミリモル)、100cからの生成物0.070g (0.27ミリモル)、トリエチルアミン0.048ml (0.35ミリモル) 及びTBTU0.095g (0.30ミリモル) から調製する。

$C_{28}H_{37}N_5O_4SxHCl$  (576.15)

$[M+H]^+=540$

HPLC (方法5): 保持時間=1.41分

実施例101

10

20

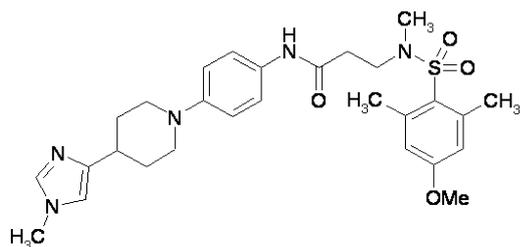
30

40

50

【 0 8 4 6 】

【 化 4 0 2 】

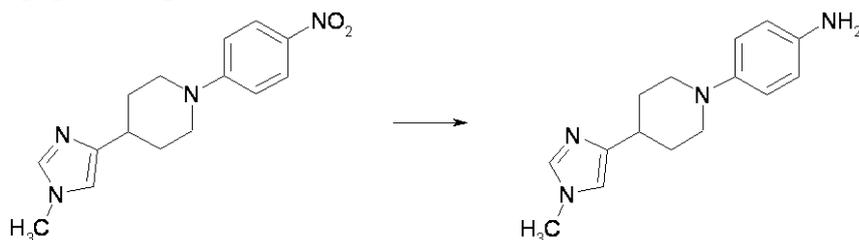


【 0 8 4 7 】

101a)

【 0 8 4 8 】

【 化 4 0 3 】



10

20

【 0 8 4 9 】

8bと同様にして、101aをメタノール50ml中で100b-1 0.35g (1.22ミリモル)及び0.50gのパラジウム/木炭(10%)から調製する。

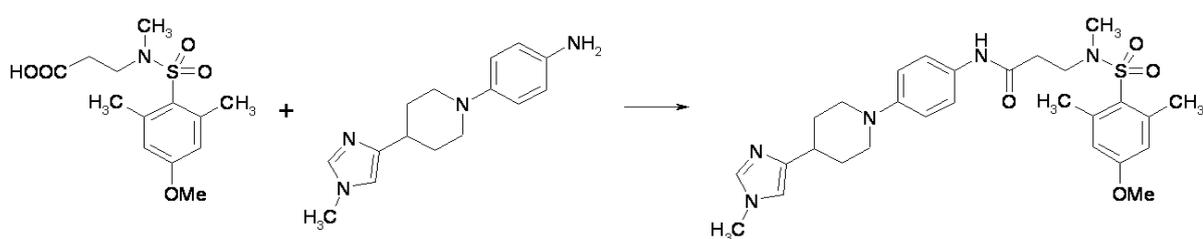
 $C_{15}H_{20}N_4$  (256.35)

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.14

101b)

【 0 8 5 0 】

【 化 4 0 4 】



30

【 0 8 5 1 】

1fと同様にして、実施例101をTHF30ml及びDMF5ml中で22cからの生成物0.12g (0.40ミリモル)、101aからの生成物0.10g (0.39ミリモル)、トリエチルアミン0.05ml (0.50ミリモル)及びTBTU0.14g (0.42ミリモル)から調製する。

 $C_{28}H_{37}N_5O_4S$  (539.69)

 $[M+H]^+ = 540$ 

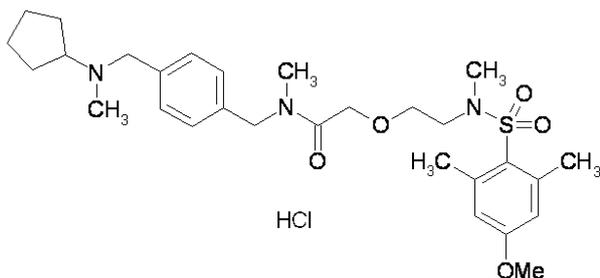
TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.47

実施例102

【 0 8 5 2 】

40

## 【化405】

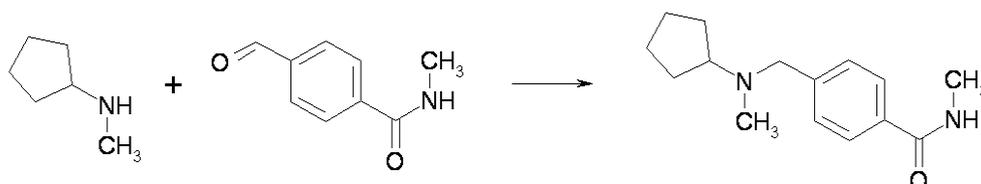


## 【0853】

102a)

## 【0854】

## 【化406】



## 【0855】

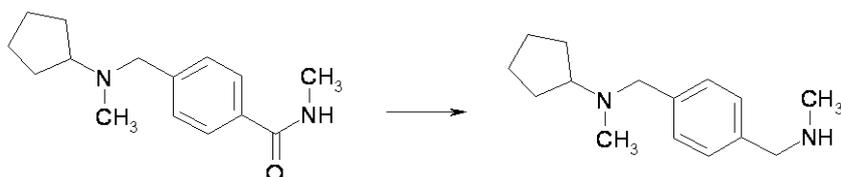
60aと同様にして、102aをTHF30ml中でN-メチルシクロヘキシルアミン（チェス）0.50g（5.00ミリモル）、4-ホルミル-安息香酸メチルアミド（EMKA）0.82g（5.00ミリモル）、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.59g（7.50ミリモル）及び酢酸0.37ml（6.50ミリモル）から調製する。

 $C_{15}H_{22}N_2$  (246.35)

102b)

## 【0856】

## 【化407】



## 【0857】

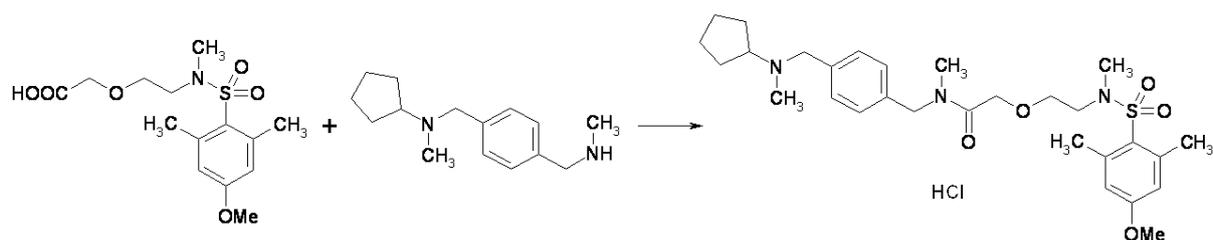
38fと同様にして、102bをTHF40ml中で102aからの生成物1.06g（4.30ミリモル）及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム（アルドリッチ）8.60ml（8.60ミリモル）から調製する。

 $C_{15}H_{24}N_2$  (232.36)

102c)

## 【0858】

## 【化408】



## 【0859】

1fと同様にして、実施例102をTHF10ml中で53cからの生成物0.20g（0.60ミリモル）、10

10

20

30

40

50

2bからの生成物0.14g (0.60ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.50ミリモル) 及びTBTU0.23g (0.72ミリモル) から調製する。

$C_{29}H_{43}N_3O_5SxHCl$  (582.20)

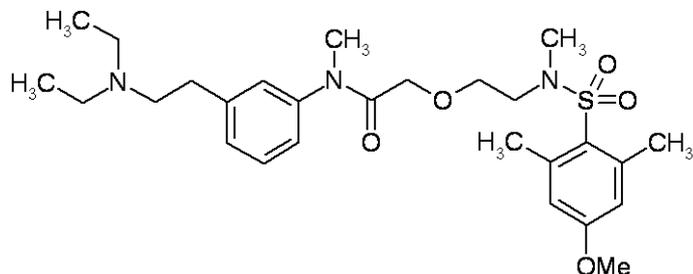
$[M+H]^+=546$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.58分

### 実施例103

【0860】

【化409】



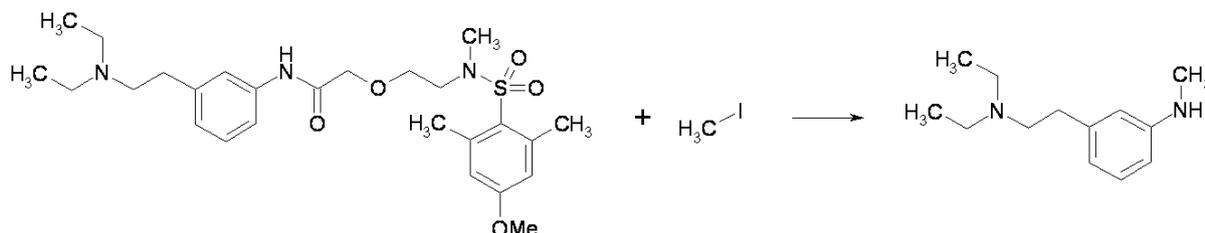
10

【0861】

103a)

【0862】

【化410】



20

【0863】

70 0.04g (0.079ミリモル)、60%の水素化ナトリウム4.8mg (0.12ミリモル)、THF1ml 及びDMF0.5mlの混合物を周囲温度で30分間攪拌する。次いでヨウ化メチル4.9 $\mu$ l (0.079ミリモル)を添加し、その混合物を周囲温度で更に2時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させ、残渣を水と混合し、酢酸エチルで抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤:ジクロロメタン/メタノール/アンモニア95:5:0.5) により精製する。

30

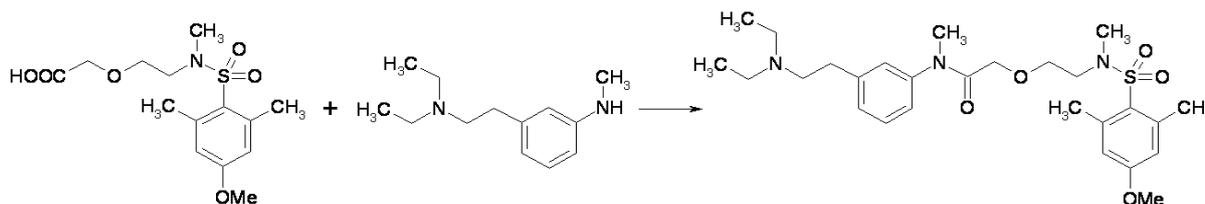
$C_{13}H_{22}N_2$  (206.33)

$[M+H]^+=207$

103b)

【0864】

【化411】



40

【0865】

1fと同様にして、実施例103をTHF7ml及びDMF1ml中で53cからの生成物0.08g (0.24ミリモル)、103aからの生成物0.05g (0.24ミリモル)、トリエチルアミン0.067ml (0.48ミリモル) 及びTBTU0.093g (0.29ミリモル) から調製する。

50

$C_{27}H_{41}N_3O_5S$  (519.70)

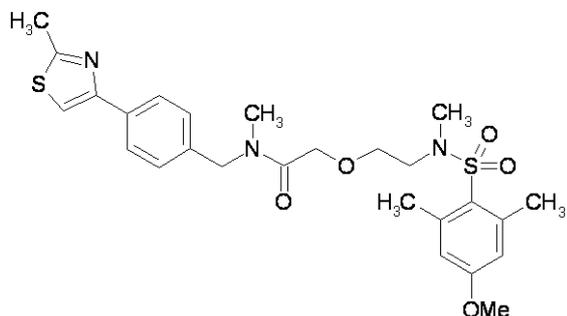
$[M+H]^+=520$

HPLC (方法4) : 保持時間=3.2分

実施例104

【0866】

【化412】



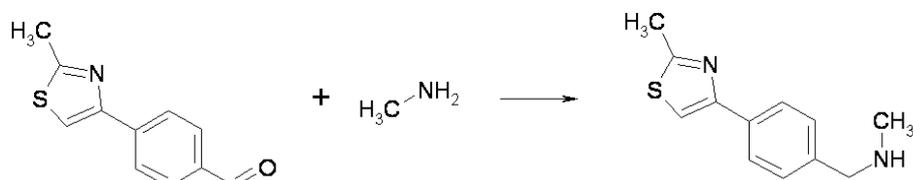
10

【0867】

104a)

【0868】

【化413】



20

【0869】

60aと同様にして、104aをTHF20ml中で4-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-ベンズアルデヒド(メイブリッジ)0.35g(1.72ミリモル)、THF中2Mのメチルアミン(アクロス)1.50ml(3.00ミリモル)、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム0.70g(3.30ミリモル)及び酢酸0.23ml(4.00ミリモル)から調製する。

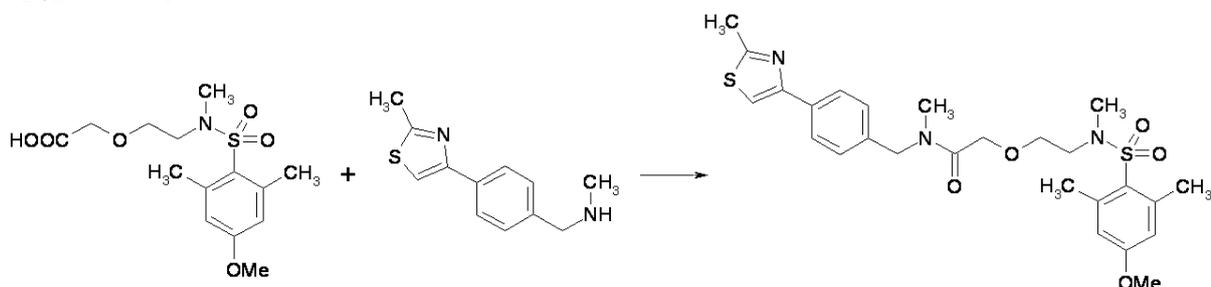
$C_{12}H_{14}N_2S$  (218.32)

$[M+H]^+=219$

104b)

【0870】

【化414】



40

【0871】

1fと同様にして、実施例104をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.16g(0.47ミリモル)、104aからの生成物0.10g(0.46ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml(1.09ミリモル)及びTBTU0.16g(0.48ミリモル)から調製する。

$C_{26}H_{33}N_3O_5S_2$  (531.69)

$[M+H]^+=532$

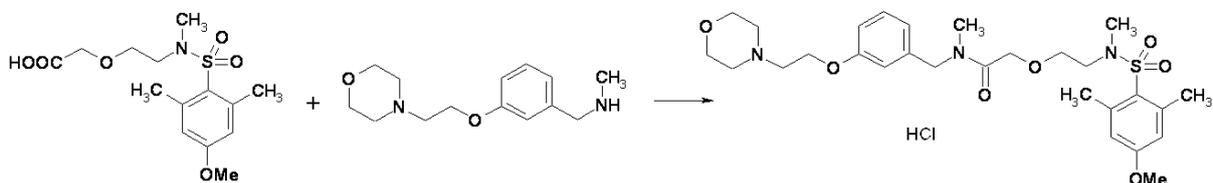
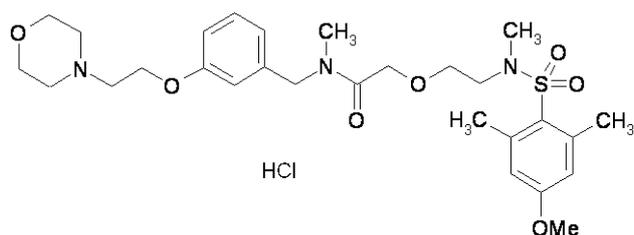
TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.66

実施例105

50

【 0 8 7 2 】

【 化 4 1 5 】



10

【 0 8 7 3 】

1fと同様にして、実施例105をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.14g(0.41ミリモル)、メチル-[3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンジル]-アミン(メイブリッジ)0.10g(0.40ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml(0.99ミリモル)及びTBTU0.14g(0.44ミリモル)から調製する。

 $C_{28}H_{44}N_3O_7SxHCl$  (600.17)

20

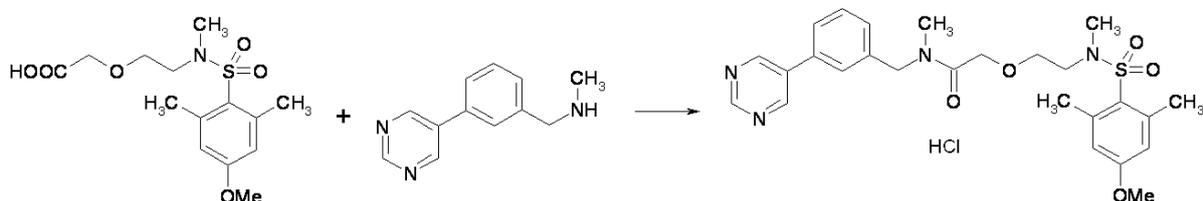
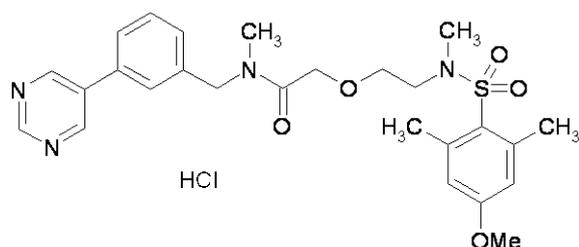
[M+H]<sup>+</sup>=564

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.59

実施例106

【 0 8 7 4 】

【 化 4 1 6 】



30

【 0 8 7 5 】

1fと同様にして、実施例106をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.17g(0.51ミリモル)、メチル-(3-ピリミジン-5-イル-ベンジル)-アミン(メイブリッジ)0.10g(0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.17ml(1.19ミリモル)及びTBTU0.17g(0.53ミリモル)から調製する。

 $C_{26}H_{32}N_4O_5SxHCl$  (549.08)

40

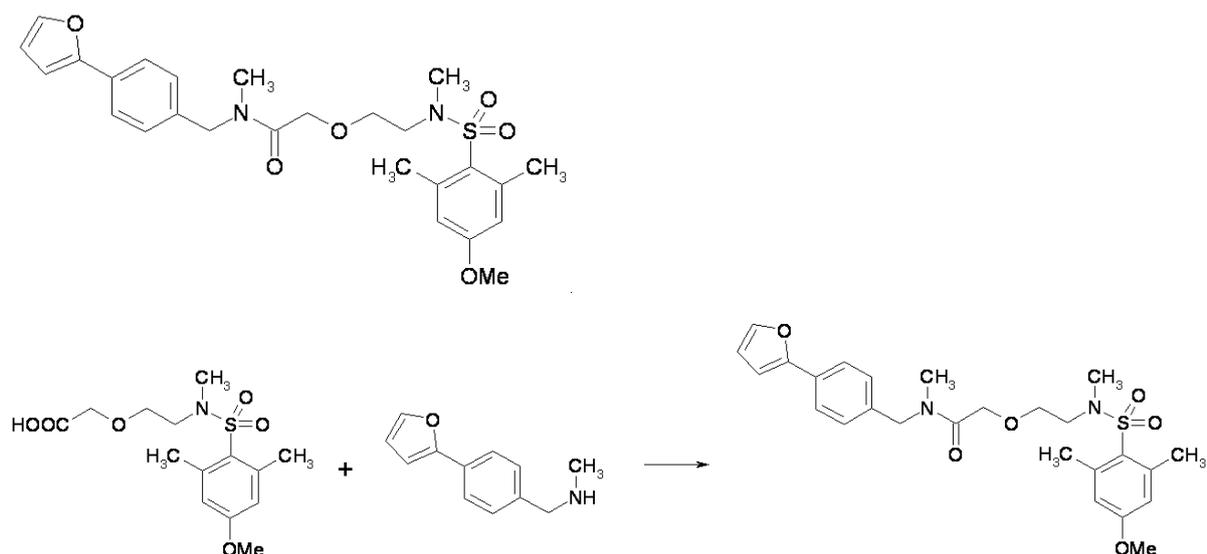
[M+H]<sup>+</sup>=513

HPLC(方法5): 保持時間=1.78分

実施例107

【 0 8 7 6 】

## 【化417】



10

## 【0877】

1fと同様にして、実施例107をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.18g(0.54ミリモル)、(4-フラン-2-イル-ベンジル)-メチル-アミン(メイブリッジ)0.10g(0.53ミリモル)、トリエチルアミン0.18ml(1.29ミリモル)及びTBTU0.18g(0.56ミリモル)から調製する。

20

$C_{26}H_{32}N_2O_6S$  (500.61)

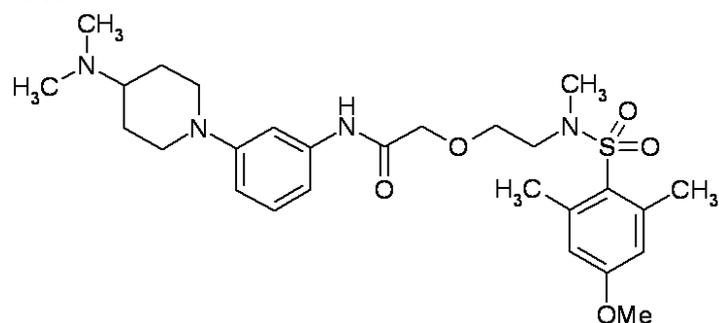
$[M+H]^+=501$

HPLC(方法5): 保持時間=2.09分

## 実施例108

## 【0878】

## 【化418】



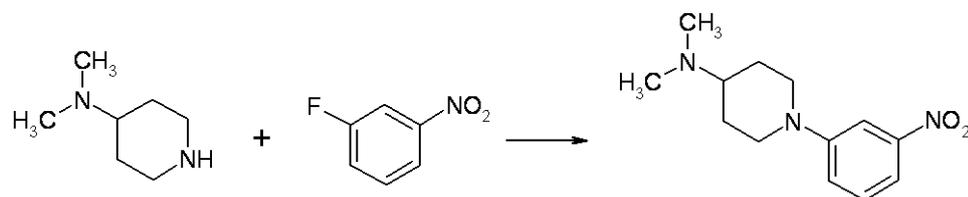
30

## 【0879】

108a)

## 【0880】

## 【化419】



40

## 【0881】

79aと同様にして、107aをDMSO 15ml中で4-ジメチルアミノ-ピペリジン(アルファ・アエサル)2.41g(18.78ミリモル)、1-フルオロ-3-ニトロベンゼン(フルカ)1.00ml(9.39ミリモル)及び炭酸カリウム1.30g(9.39ミリモル)から調製する。

50

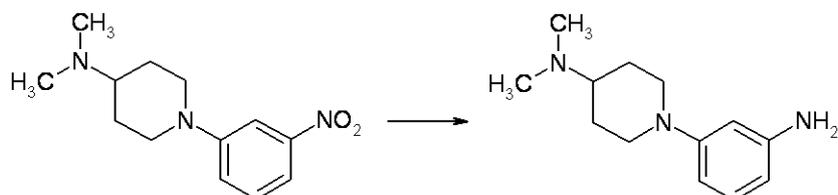
$C_{13}H_{19}N_3O_2$  (249.31)

$[M+H]^+=250$

108b)

【 0 8 8 2 】

【 化 4 2 0 】



10

【 0 8 8 3 】

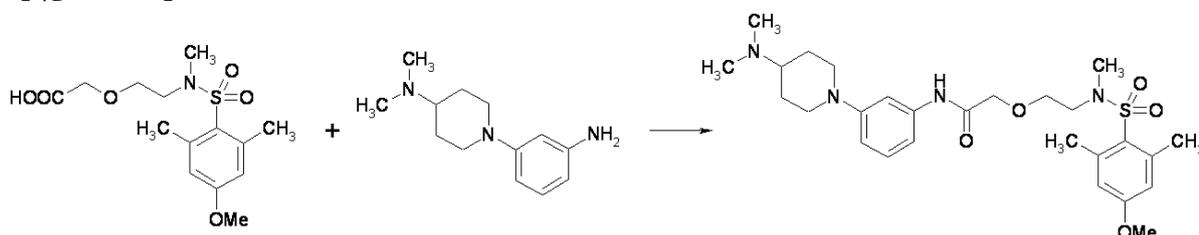
108aからの生成物1.74g (6.98ミリモル)、亜ジチオン酸ナトリウム12.00g (68.92ミリモル)、炭酸カリウム10.00g (72.35ミリモル)、THF60ml及び水30mlの混合物を6時間にわたって80 に加熱する。冷却後、有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

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

108c)

【 0 8 8 4 】

【 化 4 2 1 】



20

【 0 8 8 5 】

1fと同様にして、実施例108をDMF5ml中で53cからの生成物0.13g (0.40ミリモル)、108 bからの生成物0.10g (0.47ミリモル)、トリエチルアミン0.067ml (0.48ミリモル)及びT

30

$C_{27}H_{40}N_4O_5S$  (532.70)

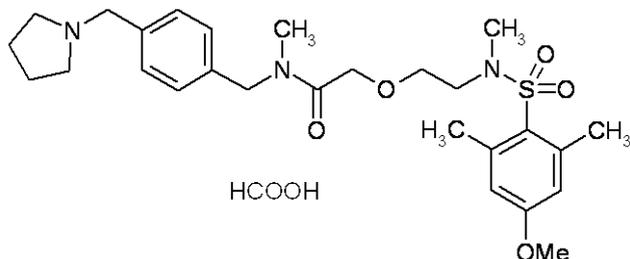
$[M+H]^+=533$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.56分

実施例109

【 0 8 8 6 】

【 化 4 2 2 】



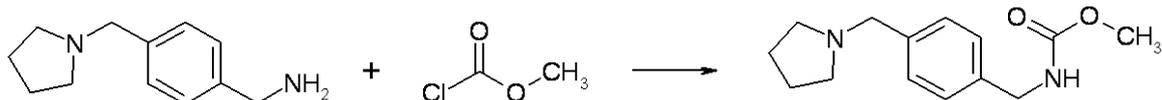
40

【 0 8 8 7 】

109a)

【 0 8 8 8 】

## 【化423】



## 【0889】

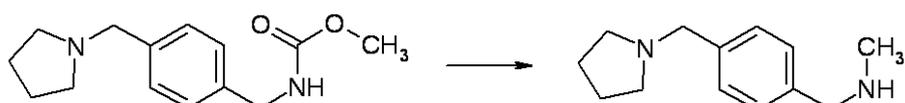
4-ピロリジン-1-イルメチル-ベンジルアミン（エナミン-BB）0.59g（3.12ミリモル）、メチルクロロホルメート（フルカ）0.29ml（3.75ミリモル）、トリエチルアミン0.52ml（3.75ミリモル）及びジクロロメタン10mlの混合物を周囲温度で2時間攪拌する。その反応混合物をジクロロメタン10mlで希釈し、2回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ （248.32）

109b)

## 【0890】

## 【化424】



## 【0891】

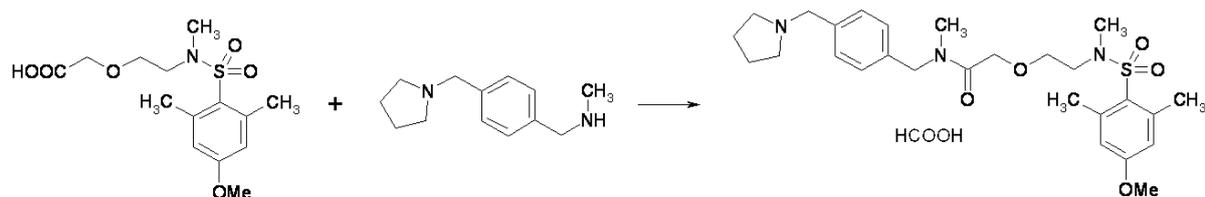
51bと同様にして、109bをTHF5ml中で109aからの生成物0.61g（2.44ミリモル）及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム（アルドリッチ）5.00ml（5.00ミリモル）から調製する。

$C_{13}H_{20}N_2$ （204.31）

109c)

## 【0892】

## 【化425】



## 【0893】

1fと同様にして、実施例109をDMF4ml中で53cからの生成物0.18g（0.54ミリモル）、109bからの生成物0.17g（0.81ミリモル）、トリエチルアミン0.15ml（1.07ミリモル）及びTB TU0.21g（0.65ミリモル）から調製する。

$C_{27}H_{39}N_3O_5SxCH_2O_2$ （631.71）

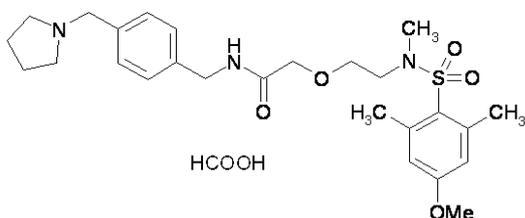
$[M+H]^+=518$

HPLC（方法5）：保持時間=1.56分

## 実施例110

## 【0894】

## 【化426】

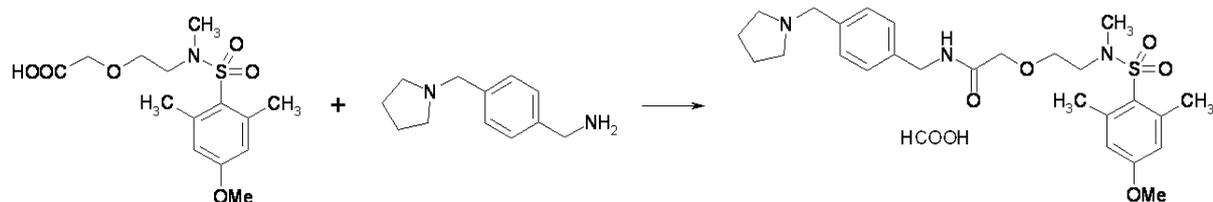


10

20

30

40



【 0 8 9 5 】

1fと同様にして、実施例110をDMF4ml中で53cからの生成物0.12g(0.36ミリモル)、4-ピロリジン-1-イルメチル-ベンジルアミン(エナミン-BB)0.096g(0.51ミリモル)、トリエチルアミン0.10ml(0.72ミリモル)及びTBTU0.14g(0.44ミリモル)から調製する。

10

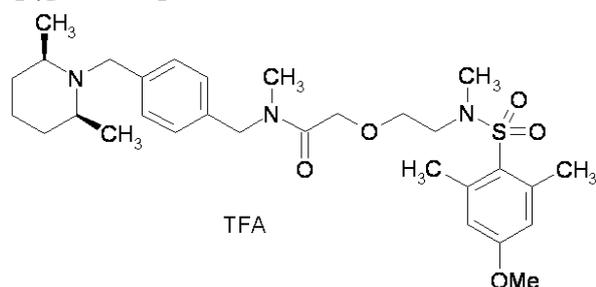
 $C_{26}H_{37}N_3O_5SxCH_2O_2$  (617.68)
[M+H]<sup>+</sup>=504

HPLC(方法5):保持時間=1.56分

実施例111

【 0 8 9 6 】

【 化 4 2 7 】



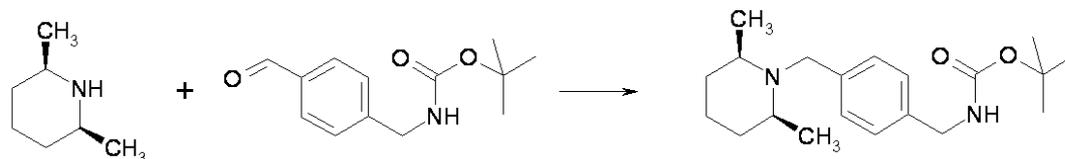
20

【 0 8 9 7 】

111a)

【 0 8 9 8 】

【 化 4 2 8 】



30

【 0 8 9 9 】

tert-ブチル(4-ホルミルベンジル)-カルバメート(アクロス)1.00g(4.25ミリモル)及びジクロロメタン10mlの混合物を氷浴で冷却しながらシス-2,6-ジメチルピペリジン(アルドリッチ)1.15ml(8.50ミリモル)及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.80g(8.50ミリモル)と連続して合わせる。その反応混合物を周囲温度で3日間攪拌し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液で徐々に反応停止し、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール93:7)により精製する。

40

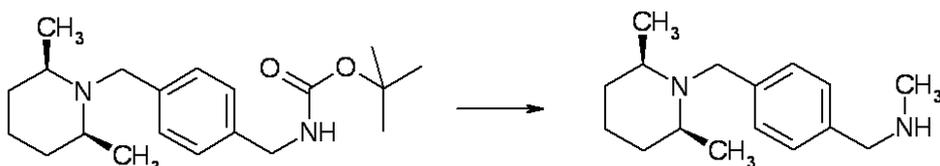
 $C_{20}H_{32}N_2O_2$  (332.48)
[M+H]<sup>+</sup>=333

HPLC(方法5):保持時間=1.47分

111b)

【 0 9 0 0 】

## 【化429】



## 【0901】

51bと同様にして、111bをTHF30ml中で111aからの生成物0.92g(2.76ミリモル)及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)8.27ml(8.27ミリモル)から調製する。

$C_{16}H_{26}N_2$  (246.39)

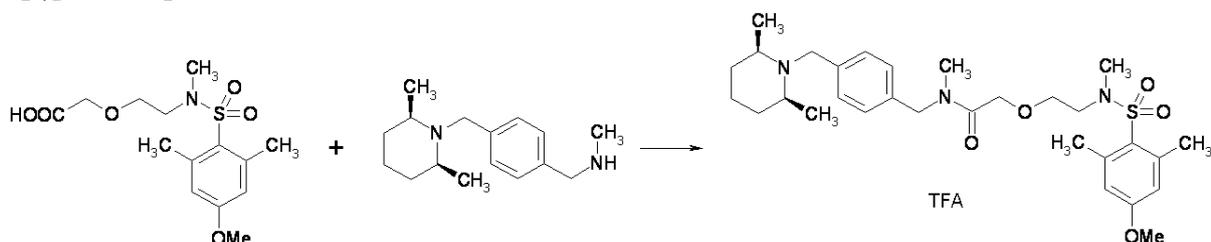
$[M+H]^+=247$

HPLC(方法5): 保持時間=1.03分

111c)

## 【0902】

## 【化430】



## 【0903】

1fと同様にして、実施例111をTHF2ml中で53cからの生成物0.08g(0.24ミリモル)、111bからの生成物0.059g(0.24ミリモル)、トリエチルアミン0.10ml(0.72ミリモル)及びBTU0.078g(0.24ミリモル)から調製する。

$C_{30}H_{45}N_3O_5Sx C_2HF_3O_2$  (673.78)

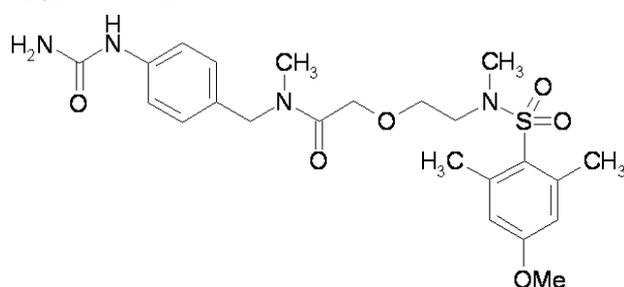
$[M+H]^+=560$

HPLC(方法5): 保持時間=1.59分

## 実施例112

## 【0904】

## 【化431】

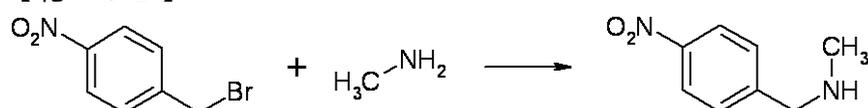


## 【0905】

112a)

## 【0906】

## 【化432】



## 【0907】

メタノール中2Mのメチルアミン(フルカ)250.00ml(500.00ミリモル)を氷浴で冷却し

10

20

30

40

50

ながら4-ニトロベンジルブロミド（フルカ）54.00g（250.00ミリモル）と徐々に合わせる。その反応混合物を氷浴で冷却しながら1時間そして周囲温度で30分間攪拌し、次いで真空中で蒸発、乾燥させる。残渣をジエチルエーテルとともに攪拌し、濾過する。濾液を真空中で蒸発、乾燥させ、炭酸ナトリウム溶液と合わせ、ジエチルエーテルで抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン/メタノール5:0~5:1）により精製する。

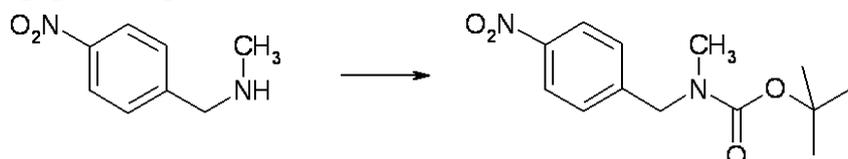
$C_8H_{10}N_2O_2$ （166.18）

$[M+H]^+=167$

112b)

【0908】

【化433】



10

【0909】

112aからの生成物13.40g（80.64ミリモル）及び酢酸エチル25mlの混合物を氷浴で冷却しながらBoc-酸無水物17.68g（81.00ミリモル）と徐々に合わせる。その反応混合物を周囲温度で3時間攪拌し、次いで水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発、乾燥させる。

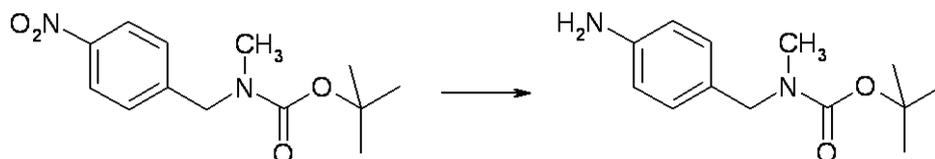
20

$C_{13}H_{18}N_2O_4$ （266.29）

112c)

【0910】

【化434】



30

【0911】

112bからの生成物23.00g（86.37ミリモル）、ラネーニッケル2.30g、エタノール230ml及び酢酸エチル230mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル1:1）により精製する。

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ （236.31）

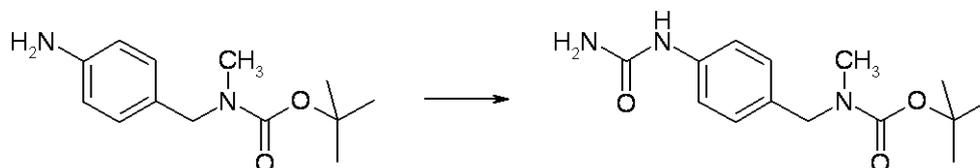
$[M+H]^+=237$

TLC：シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル1:1、 $R_f$ 値=0.55

112d)

【0912】

【化435】



40

【0913】

112cからの生成物0.50g（2.12ミリモル）、トリメチルシリルイソシアネート（フルカ）0.48g（3.56ミリモル）及びTHF15mlの混合物を週末にわたって攪拌しながら還流する。

50

次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。

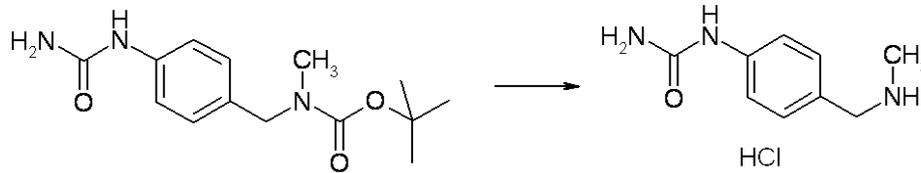
$C_{14}H_{21}N_3O_3$  (279.33)

$[2M+H]^+=559$

112e)

【0914】

【化436】



10

【0915】

112dからの生成物0.64g (2.29ミリモル) 及びメタノール性HCl 10mlの混合物を周囲温度で3時間そして50 で2時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。残渣を真空で一夜乾燥させる。

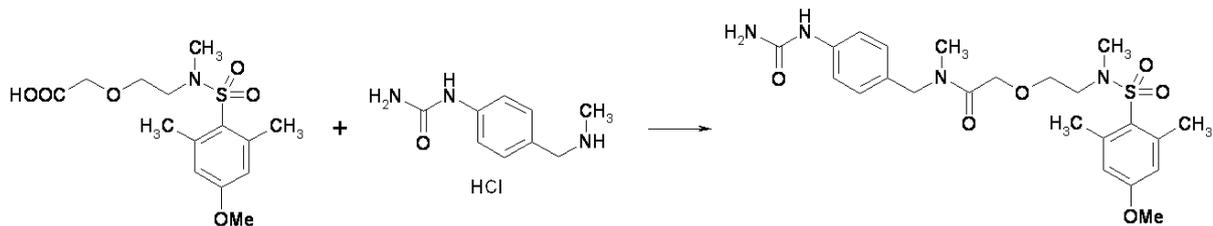
$C_9H_{13}N_3 \cdot xHCl$  (215.68)

$[M+H]^+=180$

112f)

【0916】

【化437】



20

【0917】

1fと同様にして、実施例112をDMF4ml中で53cからの生成物0.20g (0.60ミリモル)、112eからの生成物0.13g (0.60ミリモル)、トリエチルアミン0.42ml (3.02ミリモル) 及びTBTU0.22g (0.66ミリモル) から調製する。

30

$C_{23}H_{32}N_4O_6S$  (492.59)

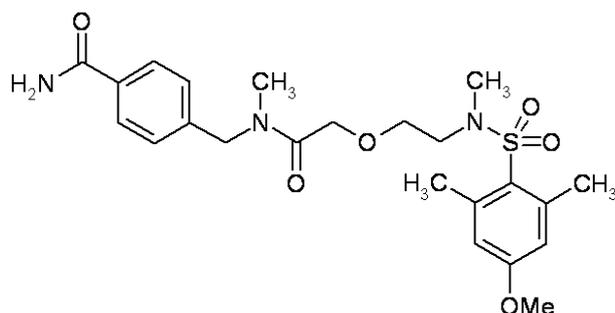
$[M+H]^+=493$

HPLC (方法6) : 保持時間=2.93分

実施例113

【0918】

【化438】



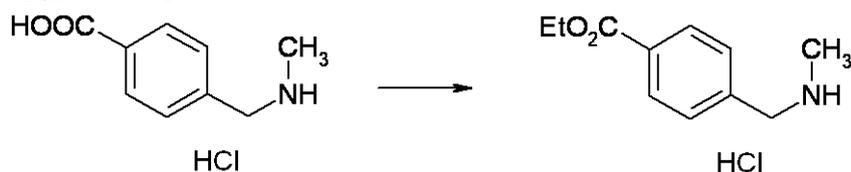
40

【0919】

113a)

【0920】

【化439】



【0921】

4-メチルアミノメチル-安息香酸塩酸塩 (J. Med. Chem. 26, 1983, 309-312) 2.00g (9.92ミリモル) 及びエタノール性HCl 25mlの混合物を還流温度で1.5時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{11}H_{15}NO_2 \cdot xHCl$  (229.70)

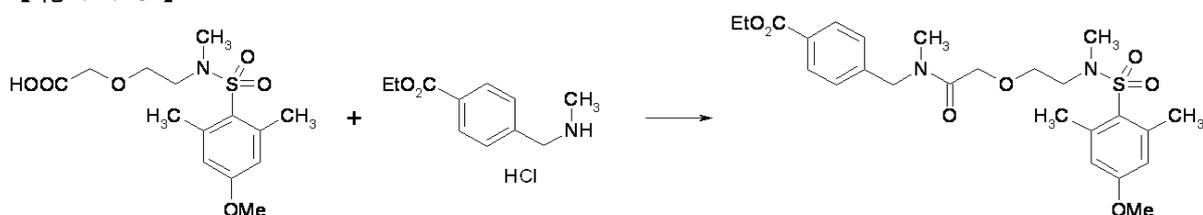
$[M+H]^+ = 194$

HPLC (方法6) : 保持時間=1.39分

113b)

【0922】

【化440】



【0923】

1fと同様にして、113bをDMF12ml中で53cからの生成物0.70g (2.11ミリモル)、113aからの生成物0.49g (2.11ミリモル)、トリエチルアミン0.88ml (6.34ミリモル) 及びTBTU0.78g (2.32ミリモル) から調製する。

$C_{25}H_{34}N_2O_7S$  (506.61)

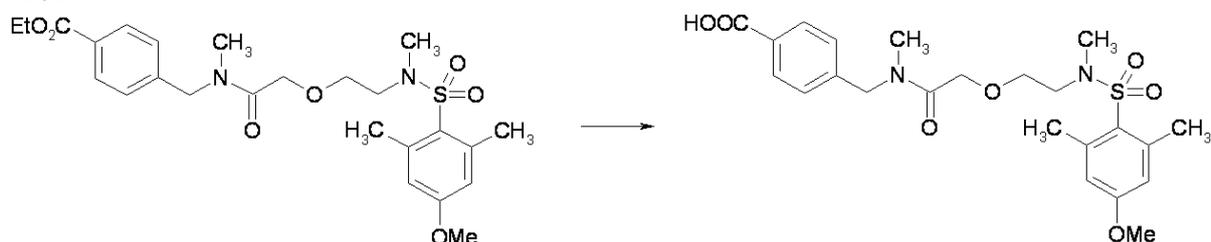
$[M+H]^+ = 507$

HPLC (方法6) : 保持時間=3.95分

113c)

【0924】

【化441】



【0925】

133bからの生成物1.06g (2.09ミリモル)、1M水酸化ナトリウム溶液7.00ml (7.00ミリモル)、THF15ml及びエタノール1.5mlの混合物を50℃で4時間攪拌する。次いでその反応混合物を1M HCl 7mlと合わせ、真空で蒸発、乾燥させる。残渣をアセトンに吸収させ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{23}H_{30}N_2O_7S$  (478.56)

$[M+H]^+ = 479$

HPLC (方法6) : 保持時間=3.21分

113d)

【0926】

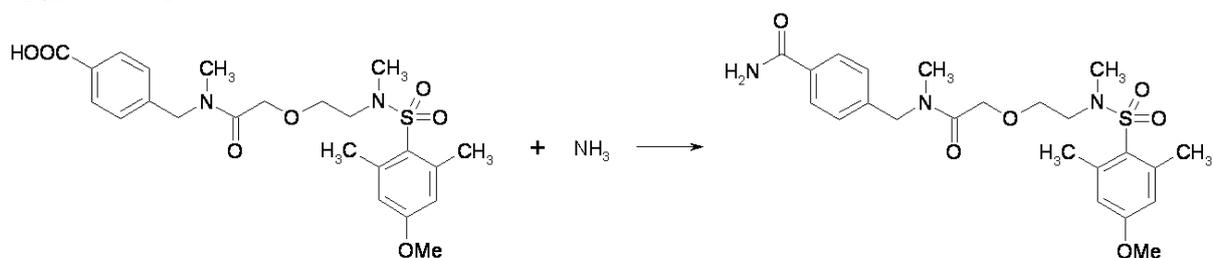
10

20

30

40

## 【化442】



## 【0927】

1fと同様にして、実施例113をDMF4ml中で113cからの生成物0.50g(1.05ミリモル)、ジオキサン中0.5Mのアンモニア4.00ml(2.00ミリモル)、トリエチルアミン0.44ml(3.14ミリモル)及びTBTU0.38g(1.15ミリモル)から調製する。

10

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  (477.57)

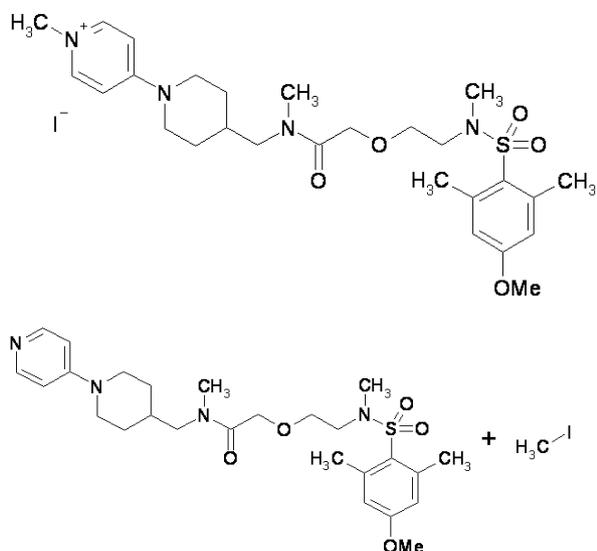
$[\text{M}+\text{H}]^+=478$

HPLC(方法6): 保持時間=2.92分

## 実施例114

## 【0928】

## 【化443】



20

30

## 【0929】

61 0.075g(0.15ミリモル)、ヨウ化メチル0.1g(0.71ミリモル)及びジクロロメタン5mlの混合物を周囲温度で一夜攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。

$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_5\text{SxI}$  (660.61)

$[\text{M}+\text{H}]^+=533$

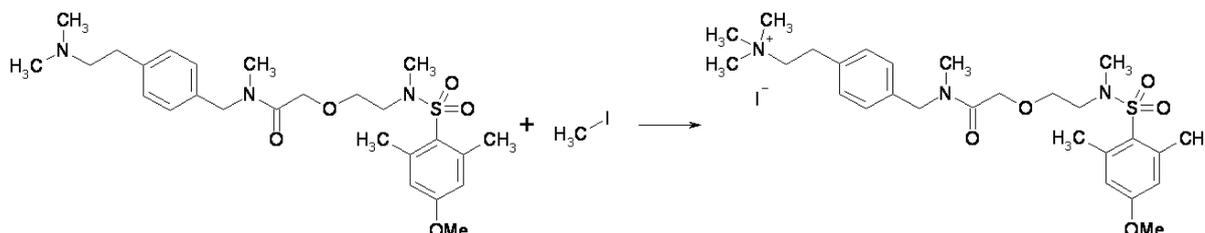
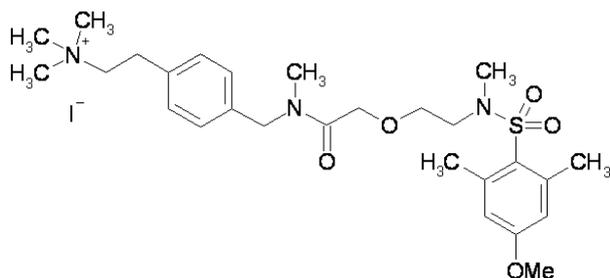
HPLC(方法5): 保持時間=1.55分

40

## 実施例115

## 【0930】

## 【化444】



10

## 【0931】

114と同様にして、実施例115をジクロロメタン5ml中で64 0.03g (0.059ミリモル) 及びヨウ化メチル0.05g (0.35ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{42}N_3O_5S \cdot I$  (647.61)

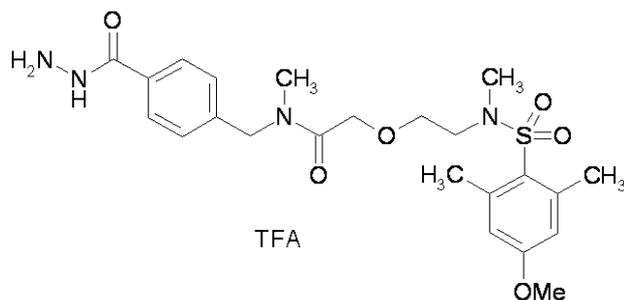
$[M+H]^+ = 520$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.55分

## 実施例116

## 【0932】

## 【化445】



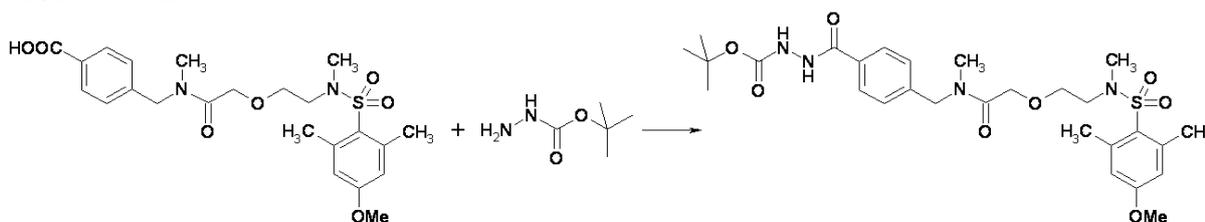
30

## 【0933】

116a)

## 【0934】

## 【化446】



40

## 【0935】

1fと同様にして、116aをDMF6ml中で113cからの生成物0.50g (1.05ミリモル)、tert-ブチルヒドラジンカルボキシレート (アルドリッチ) 0.14g (1.05ミリモル)、トリエチルアミン0.58ml (4.18ミリモル) 及びTBTU0.38g (1.15ミリモル) から調製する。

$C_{28}H_{40}N_4O_8S$  (592.71)

$[M+H]^+ = 593$

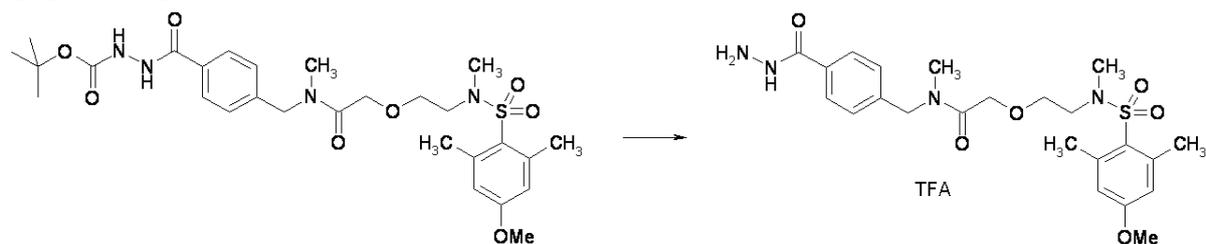
HPLC (方法6) : 保持時間=3.46分

50

116b)

【 0 9 3 6 】

【 化 4 4 7 】



【 0 9 3 7 】

112eと同様にして、実施例116を116aからの生成物0.68g (1.15ミリモル) 及びメタノール性HCl 10mlから調製する。

 $C_{23}H_{32}N_4O_6Sx C_2HF_3O_2$  (606.61)

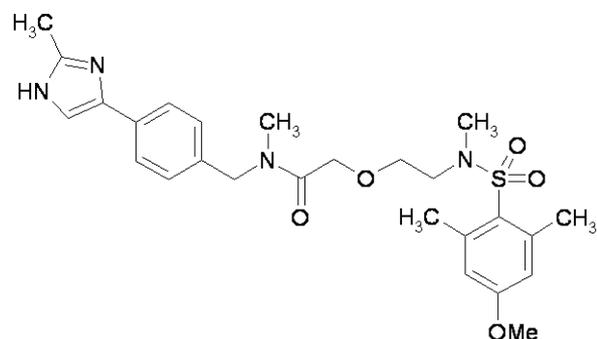
 $[M+H]^+ = 493$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=3.46分

実施例117

【 0 9 3 8 】

【 化 4 4 8 】

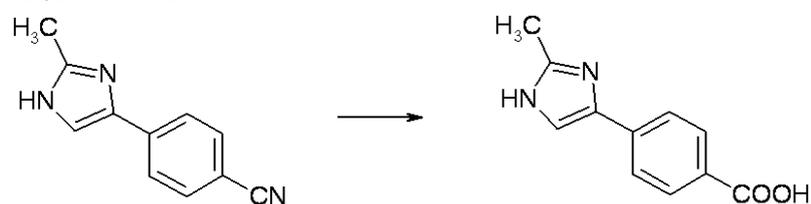


【 0 9 3 9 】

117a)

【 0 9 4 0 】

【 化 4 4 9 】



【 0 9 4 1 】

63aからの生成物3.20g (17.47ミリモル)、20%の水酸化ナトリウム溶液50ml及びエタノール50mlの混合物を攪拌しながら一夜還流する。次いでエタノールを真空で除き、水性残渣を濃HClで中和する。生成した沈殿を濾過し、乾燥させる。

40

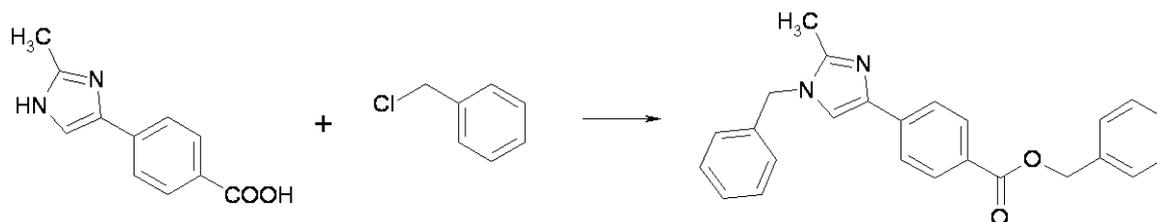
 $C_{11}H_{10}N_2O_2$  (202.21)

 $[M+H]^+ = 203$ 

117b)

【 0 9 4 2 】

## 【化450】



## 【0943】

117aからの生成物2.70g (13.35ミリモル)、炭酸カリウム8.00g (57.89ミリモル)及びDMF100mlの混合物を60 で1時間攪拌する。冷却後、その反応混合物を周囲温度で塩化ベンジル(アルドリッチ)3.50g (27.65ミリモル)と合わせ、次いで週末にわたって60 で攪拌する。その反応混合物を水に注ぎ、周囲温度で1時間攪拌する。生成した沈殿を濾過し、乾燥させる。

10

$C_{25}H_{22}N_2O_2$  (382.45)

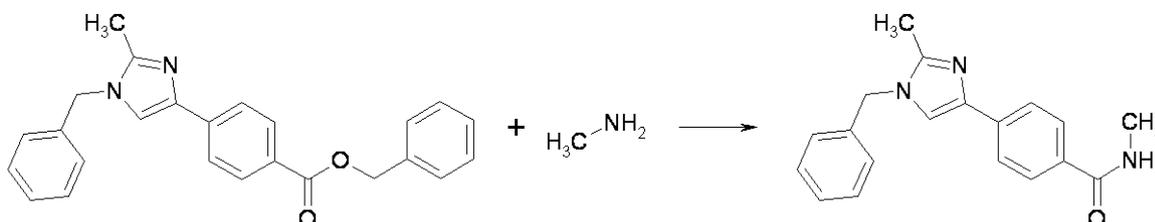
$[M+H]^+=383$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、 $R_f$ 値=0.64

117c)

## 【0944】

## 【化451】



20

## 【0945】

117bからの生成物1.80g (4.71ミリモル)及びエタノール中33%のメチルアミン(アルドリッチ)100mlの混合物をオートクレーブ中で180 で6時間そして160 で一夜攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール19:1)により精製する。

30

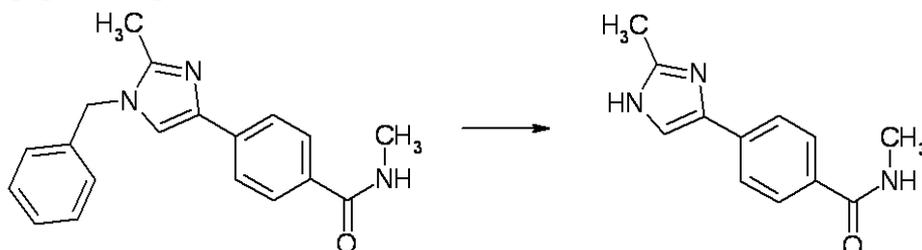
$C_{19}H_{19}N_3O$  (305.37)

$[M+H]^+=306$

117d)

## 【0946】

## 【化452】



40

## 【0947】

117cからの生成物1.20g (3.93ミリモル)、0.20gのパラジウム/木炭(20%)及びメタノール50mlの混合物をオートクレーブ中で50 で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。

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

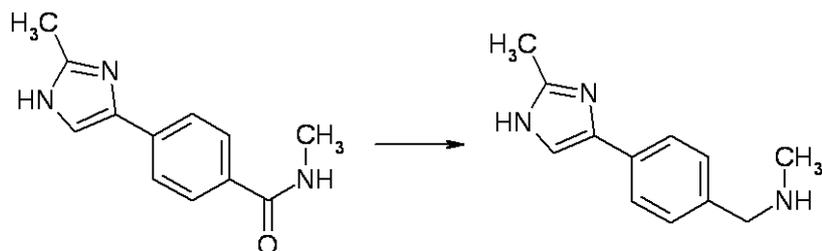
$[M+H]^+=216$

117e)

## 【0948】

50

## 【化453】



## 【0949】

38fと同様にして、117eをTHF200ml中で117dからの生成物0.70g(3.25ミリモル)及びTHF中1Mの水素化リチウムアルミニウム(アルドリッチ)10.00ml(10.00ミリモル)から調製する。

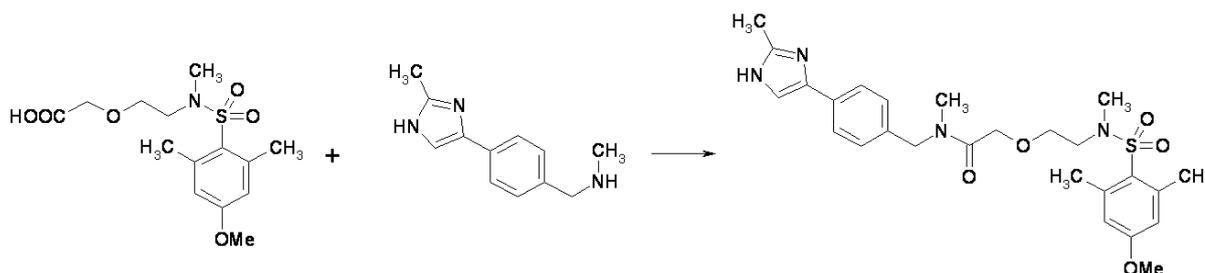
$C_{12}H_{15}N_3$  (201.27)

$[M+H]^+ = 202$

117f)

## 【0950】

## 【化454】



## 【0951】

1fと同様にして、実施例117をTHF30ml及びDMF5ml中で53cからの生成物0.17g(0.51ミリモル)、117eからの生成物0.10g(0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.17ml(1.19ミリモル)及びTBTU0.17g(0.53ミリモル)から調製する。

$C_{26}H_{34}N_4O_5S$  (514.64)

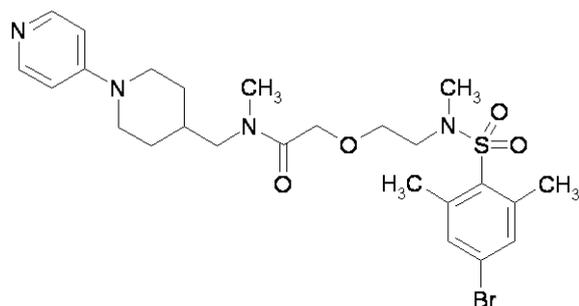
$[M+H]^+ = 515$

TLC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、 $R_f$ 値=0.28

## 実施例118

## 【0952】

## 【化455】



## 【0953】

118a)

## 【0954】

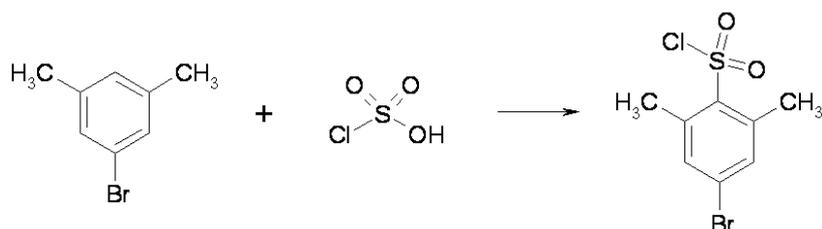
10

20

30

40

## 【化456】



## 【0955】

13aと同様にして、118aを5-プロモ-m-キシレン（アルドリッチ）0.75g（4.05ミリモル）、クロルスルホン酸（アルドリッチ）0.55ml（8.30ミリモル）及びジクロロメタン10mlから調製する。

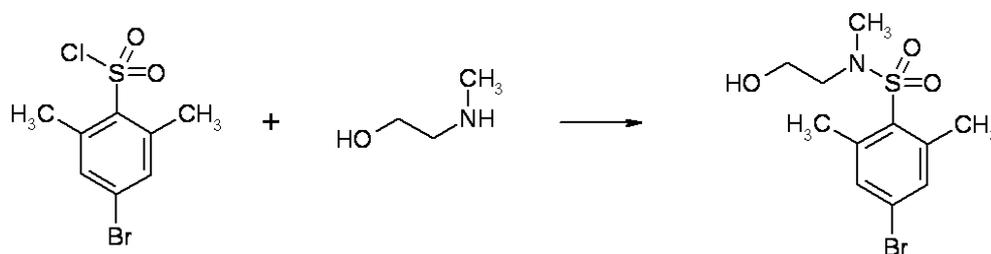
C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrClO<sub>2</sub>S（283.57）

HPLC（方法6）：保持時間=4.76分

118b)

## 【0956】

## 【化457】



## 【0957】

3aと同様にして、118bをTHF5ml中で118aからの生成物0.65g（2.29ミリモル）及びN-メチルアミノエタノール（BASF）0.28ml（3.44ミリモル）から調製する。

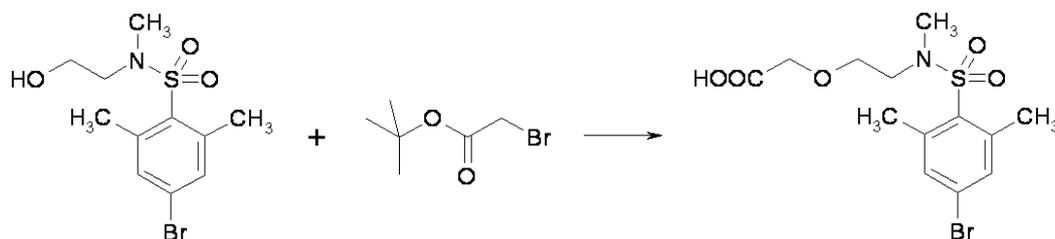
C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>S（322.22）

HPLC（方法6）：保持時間=3.38分

118c)

## 【0958】

## 【化458】



## 【0959】

53bと同様にして、118cを最初にトルエン40ml中で118bからの生成物0.74g（2.29ミリモル）、tert-ブチル2-プロモプロピオネート（フルカ）0.75g（5.06ミリモル）、テトラブチルアンモニウムヨード（アルドリッチ）0.42g（1.14ミリモル）及び35%の水酸化ナトリウム溶液8.67g（75.90ミリモル）から調製する。次いでそのtert-ブチルエステルをジオキサン4ml中で周囲温度でジオキサン中4MのHCl（アルドリッチ）2mlと一緒に一夜攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発させることにより生成物を得る。

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>5</sub>S（380.26）

HPLC（方法6）：保持時間=3.48分

118d)

## 【0960】

10

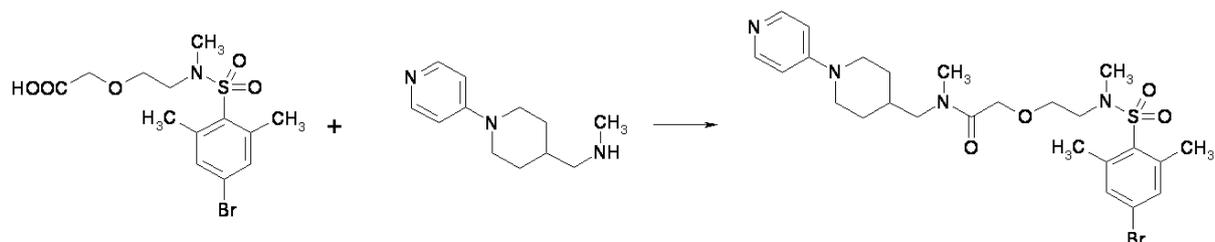
20

30

40

50

## 【化459】



## 【0961】

1fと同様にして、実施例118をTHF10ml及びDMF3ml中で118cからの生成物0.10g(0.26ミリモル)、61bからの生成物0.054g(0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml(0.79ミリモル)及びTBTU0.084g(0.26ミリモル)から調製する。

10

$C_{25}H_{35}BrN_4O_4S$  (567.54)

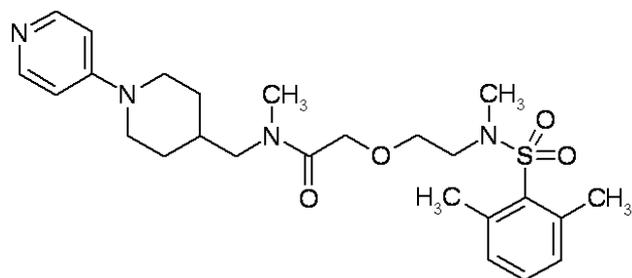
$[M+H]^+ = 568/569/571$

HPLC(方法6): 保持時間=2.77分

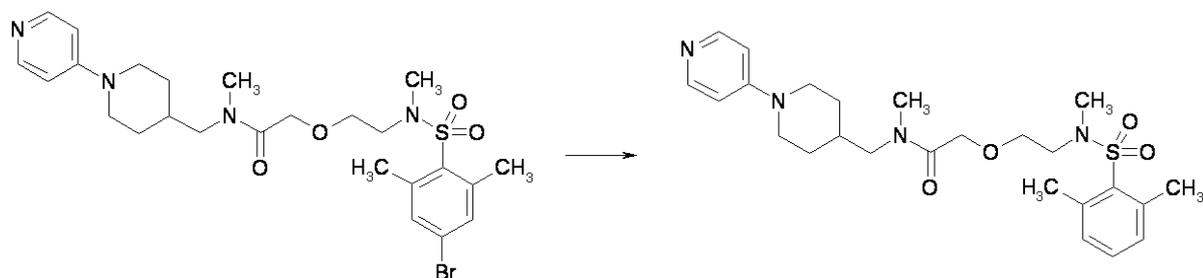
## 実施例119

## 【0962】

## 【化460】



20



30

## 【0963】

メタノール5ml中の118 0.03g(0.053ミリモル)及び0.03gのパラジウム/木炭の混合物をオートクレーブ中で周囲温度で水素化する。触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製する。

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

$[M+H]^+ = 489$

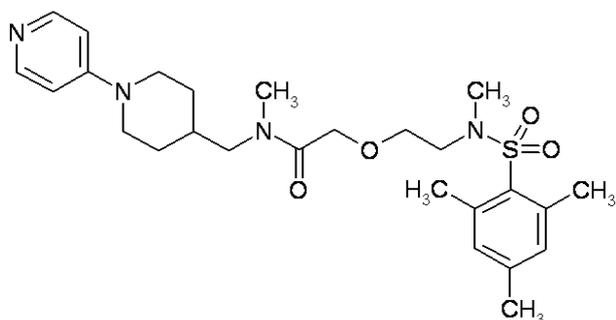
HPLC(方法6): 保持時間=2.45分

40

## 実施例120

## 【0964】

## 【化461】



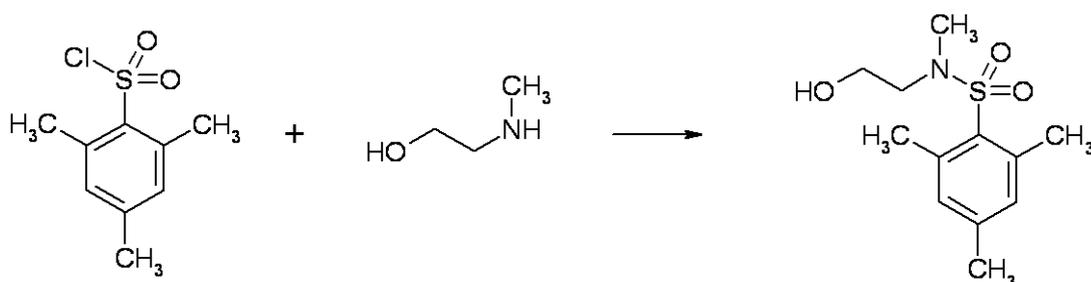
10

## 【0965】

120a)

## 【0966】

## 【化462】



20

## 【0967】

3aと同様にして、120aをTHF5ml中で2,4,6-トリメチルベンゼン-スルホン酸クロリド（フルカ）0.50g（2.29ミリモル）及びN-メチルアミノエタノール（BASF）0.19g（2.52ミリモル）から調製する。

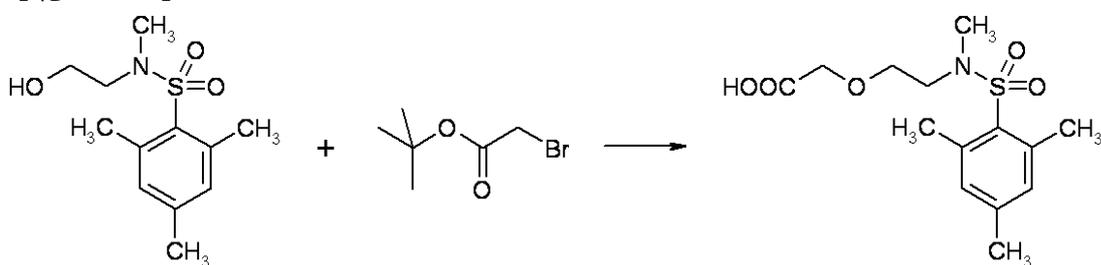
$C_{12}H_{19}NO_3S$ （257.35）

$[M+H]^+=258$

120b)

## 【0968】

## 【化463】



30

## 【0969】

118cと同様にして、120bをトルエン20ml中で120aからの生成物0.56g（2.18ミリモル）、tert-ブチル2-プロモプロピオネート（フルカ）0.48ml（3.26ミリモル）、テトラブチルアンモニウムクロリド（フルカ）0.18g（0.65ミリモル）及び35%の水酸化ナトリウム溶液7.46g（65.28ミリモル）から続いてジオキサン中4MのHCl 2ml中で攪拌して調製する。

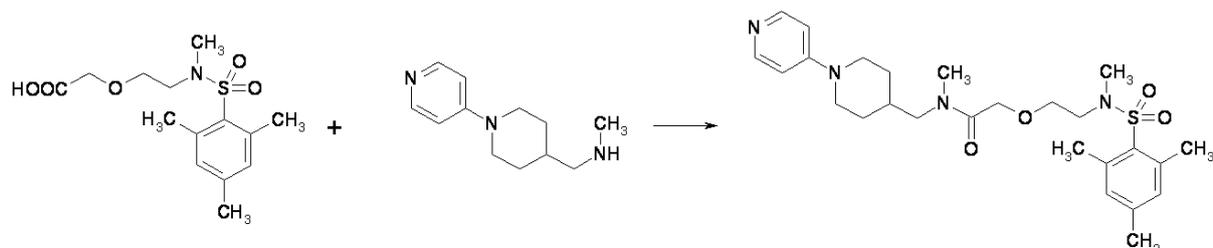
40

$C_{14}H_{21}NO_5S$ （315.39）

120c)

## 【0970】

## 【化464】



## 【0971】

1fと同様にして、実施例120をTHF10ml中で120bからの生成物0.10g(0.32ミリモル)、61bからの生成物0.065g(0.32ミリモル)、トリエチルアミン0.13ml(0.95ミリモル)及びTBTU0.20g(0.63ミリモル)から調製する。

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

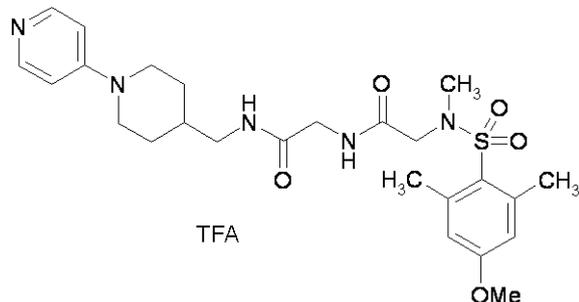
$[M+H]^+=503$

HPLC(方法5): 保持時間=1.57分

## 実施例121

## 【0972】

## 【化465】

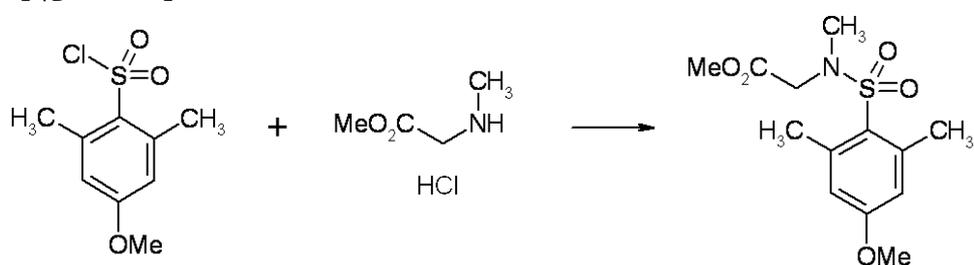


## 【0973】

121a)

## 【0974】

## 【化466】



## 【0975】

サルコシメチルエステル塩酸塩(フルカ)0.98g(7.05ミリモル)、13aからの生成物1.65g(7.05ミリモル)及びピリジン50mlの混合物を周囲温度で1時間攪拌する。次いでその反応混合物を真空で蒸発、乾燥させる。次いで残渣を1M HClに吸収させ、酢酸エチルで抽出する。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

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

$[M+H]^+=302$

121b)

## 【0976】

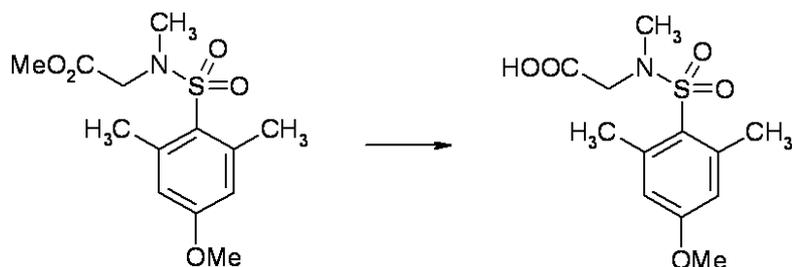
10

20

30

40

## 【化467】



## 【0977】

121aからの生成物1.90g (6.29ミリモル)、2M水酸化ナトリウム溶液6.45ml (12.90ミリモル)及びメタノール9mlの混合物を周囲温度で3日間攪拌する。メタノールを真空で除き、水性残渣を1M HClに注ぐ。生成した沈殿を濾過し、真空デシケータ中で一夜乾燥させる。

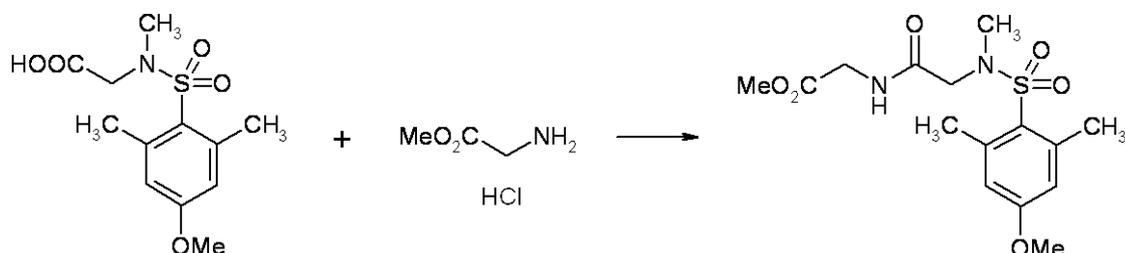
$C_{12}H_{17}NO_5S$  (287.33)

$[M+H]^+=288$

121c)

## 【0978】

## 【化468】



## 【0979】

1fと同様にして、121cをTHF5ml中で121bからの生成物0.20g (0.70ミリモル)、グリシンメチルエステル塩酸塩(アルドリッチ)0.087g (0.70ミリモル)、トリエチルアミン0.29ml (2.09ミリモル)及びTBTU0.22g (0.70ミリモル)から調製する。

$C_{15}H_{22}N_2O_6S$  (358.41)

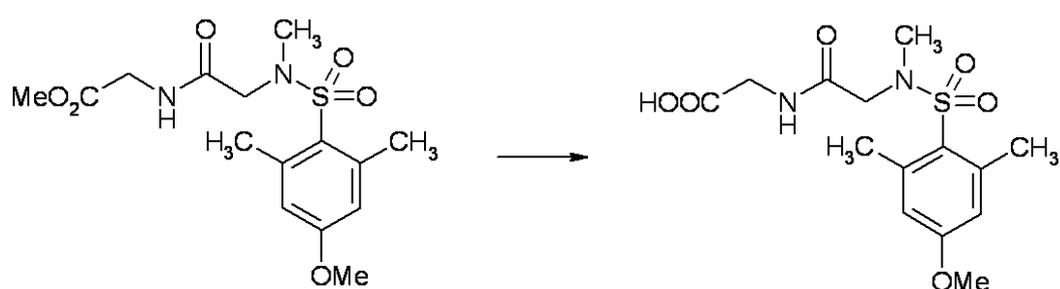
$[M+H]^+=359$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.72分

121d)

## 【0980】

## 【化469】



## 【0981】

121bと同様にして、121dをメタノール1ml中で121cからの生成物0.23g (0.63ミリモル)及び2M水酸化ナトリウム溶液0.64ml (1.29ミリモル)から調製する。

$C_{14}H_{20}N_2O_6S$  (344.38)

$[M+H]^+=345$

121e)

10

20

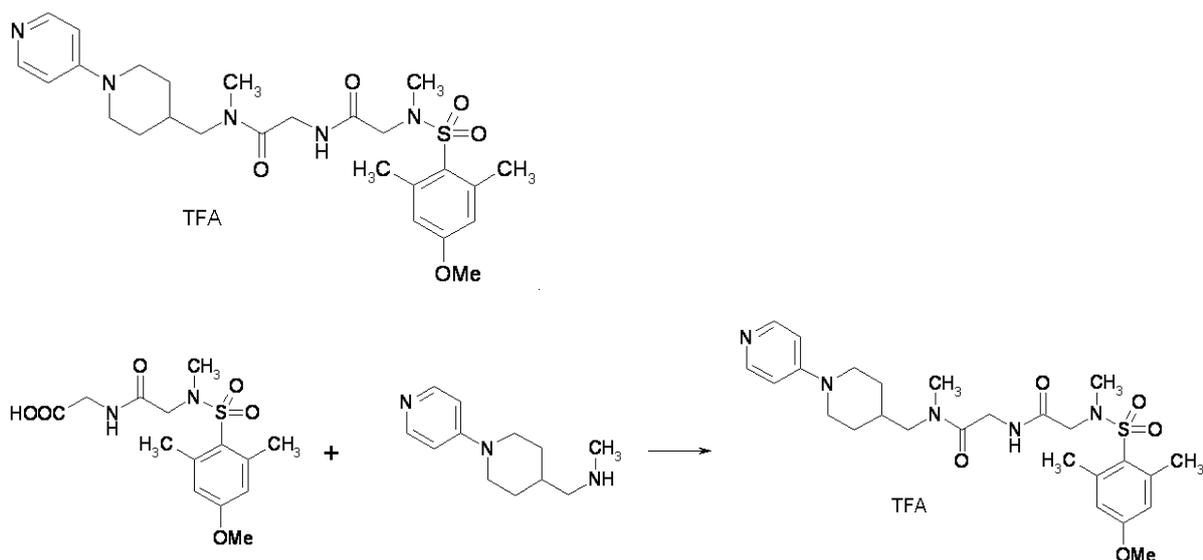
30

40

50



## 【化473】



10

## 【0989】

1fと同様にして、実施例122をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g(0.26ミリモル)、61bからの生成物0.054g(0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml(0.78ミリモル)及びTBTU0.084g(0.26ミリモル)から調製する。

20

$C_{26}H_{37}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$  (645.69)

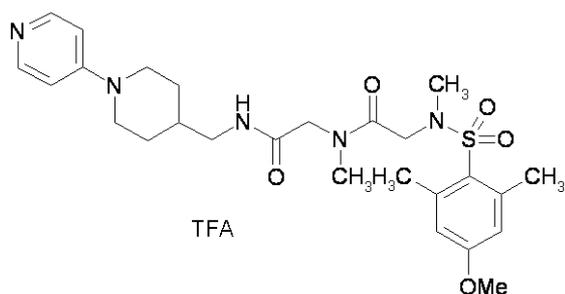
$[M+H]^+ = 532$

HPLC(方法5): 保持時間=1.50分

## 実施例123

## 【0990】

## 【化474】



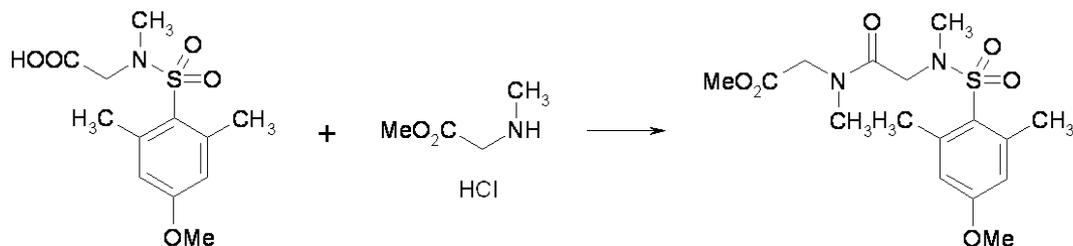
30

## 【0991】

123a)

## 【0992】

## 【化475】



40

## 【0993】

1fと同様にして、実施例123aをTHF5ml中で121bからの生成物0.20g(0.70ミリモル)、サルコシメチルエステル塩酸塩(フルカ)0.097g(0.70ミリモル)、トリエチルアミン0.29ml(2.09ミリモル)及びTBTU0.22g(0.70ミリモル)から調製する。

$C_{16}H_{24}N_2O_6S$  (372.44)

50

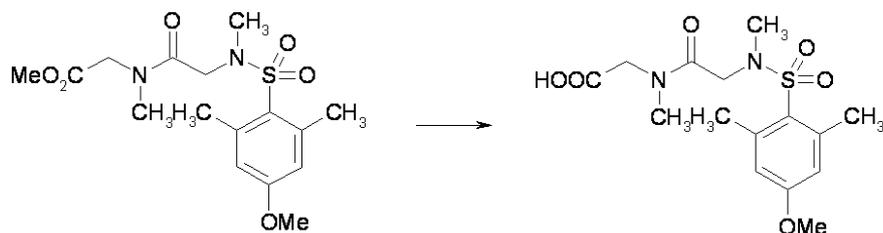
[M+H]<sup>+</sup>=373

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.78分

123b)

【 0 9 9 4 】

【 化 4 7 6 】



10

【 0 9 9 5 】

121bと同様にして、123bをメタノール1ml中で123aからの生成物0.23g (0.60ミリモル) 及び2M水酸化ナトリウム溶液0.62ml (1.24ミリモル) から調製する。

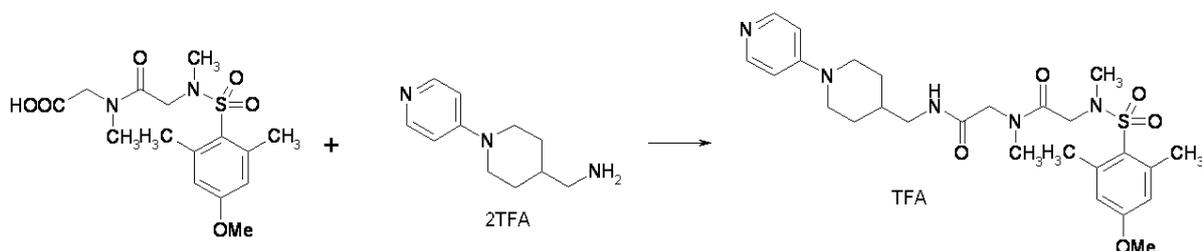
C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (258.41)

[M+H]<sup>+</sup>=359

123c)

【 0 9 9 6 】

【 化 4 7 7 】



20

【 0 9 9 7 】

1fと同様にして、実施例123をTHF1.9ml中で123bからの生成物0.094g (0.26ミリモル)、121fからの生成物0.11g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.15ml (1.05ミリモル) 及びTBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>SxC<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (645.69)

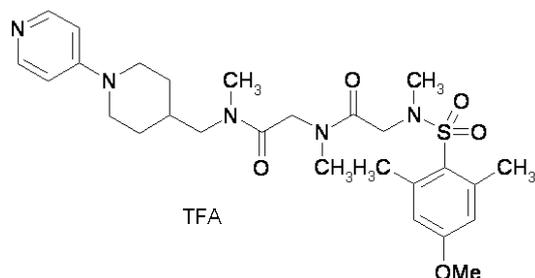
[M+H]<sup>+</sup>=532

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.47分

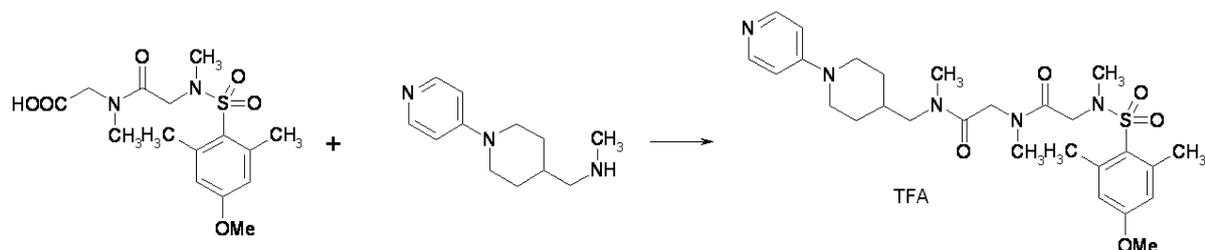
実施例124

【 0 9 9 8 】

【 化 4 7 8 】



40



【 0 9 9 9 】

1fと同様にして、実施例124をTHF1.9ml中で123bからの生成物0.094g (0.26ミリモル)、61bからの生成物0.054g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (0.78ミリモル) 及びTBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

10

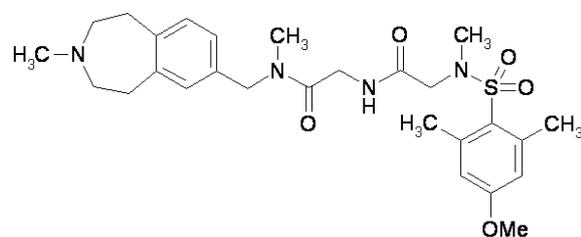
 $C_{27}H_{39}N_5O_5SxHF_3O_2$  (659.72)
[M+H]<sup>+</sup>=548

HPLC (方法5) : 保持時間=1.49分

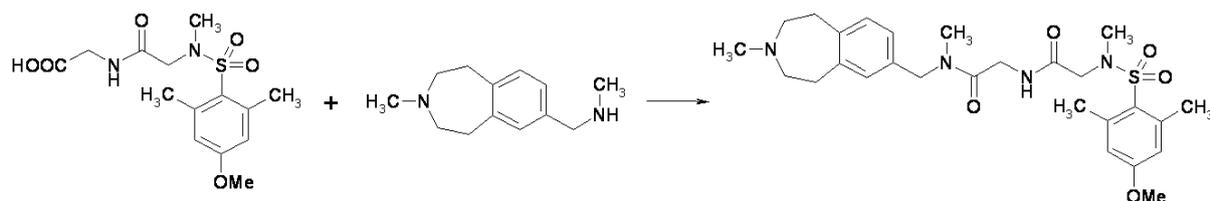
実施例125

【 1 0 0 0 】

【 化 4 7 9 】



20



30

【 1 0 0 1 】

1fと同様にして、実施例125をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g (0.26ミリモル)、54bからの生成物0.076g (0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml (0.78ミリモル) 及びTBTU0.084g (0.26ミリモル) から調製する。

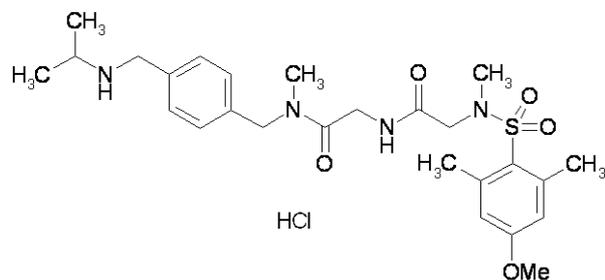
 $C_{27}H_{38}N_4O_5S$  (530.68)
[M+H]<sup>+</sup>=531

HPLC (方法1) : 保持時間=2.43分

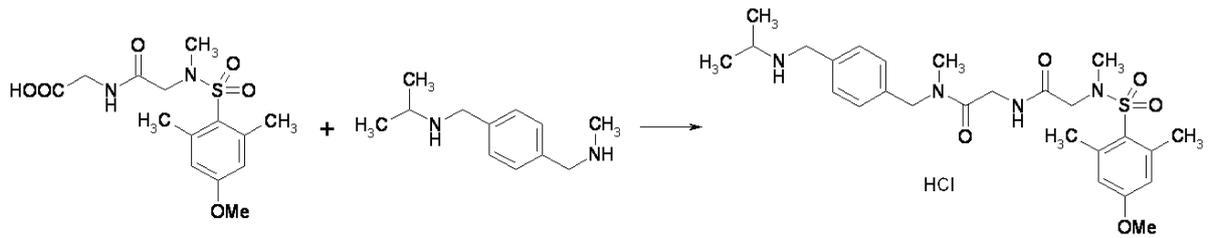
実施例126

【 1 0 0 2 】

【 化 4 8 0 】



40



## 【 1 0 0 3 】

1fと同様にして、実施例126をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g(0.26ミリモル)、59bからの生成物0.05g(0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml(0.78ミリモル)及び

10

TBTU0.084g(0.26ミリモル)から調製する。

$C_{26}H_{38}N_4O_5 \cdot xHCl$  (555.13)

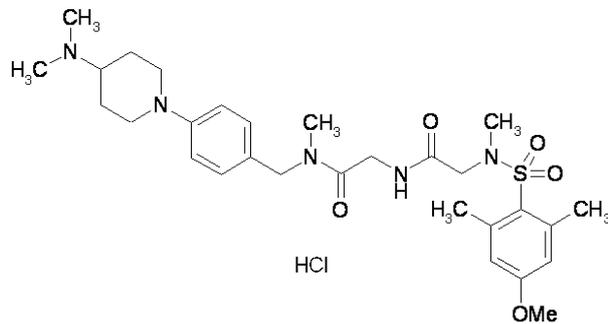
$[M+H]^+ = 519$

HPLC(方法1): 保持時間=2.42分

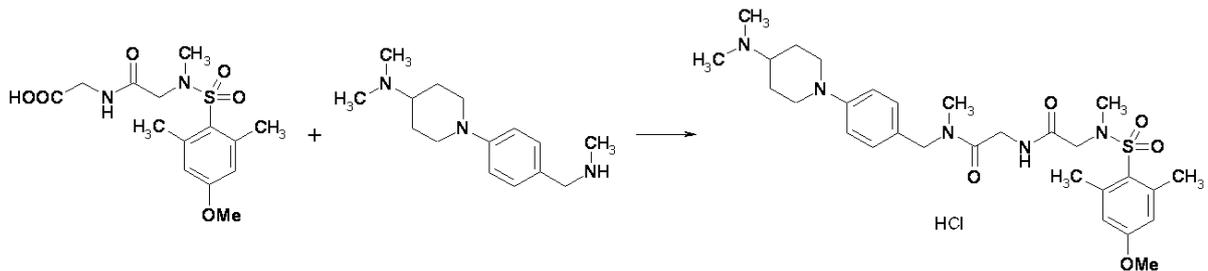
## 実施例127

## 【 1 0 0 4 】

## 【 化 4 8 1 】



20



30

## 【 1 0 0 5 】

1fと同様にして、実施例127をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g(0.26ミリモル)、80aからの生成物0.065g(0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml(0.78ミリモル)及びTBTU0.084g(0.26ミリモル)から調製する。

$C_{29}H_{43}N_5O_5 \cdot xHCl$  (610.21)

$[M+H]^+ = 574$

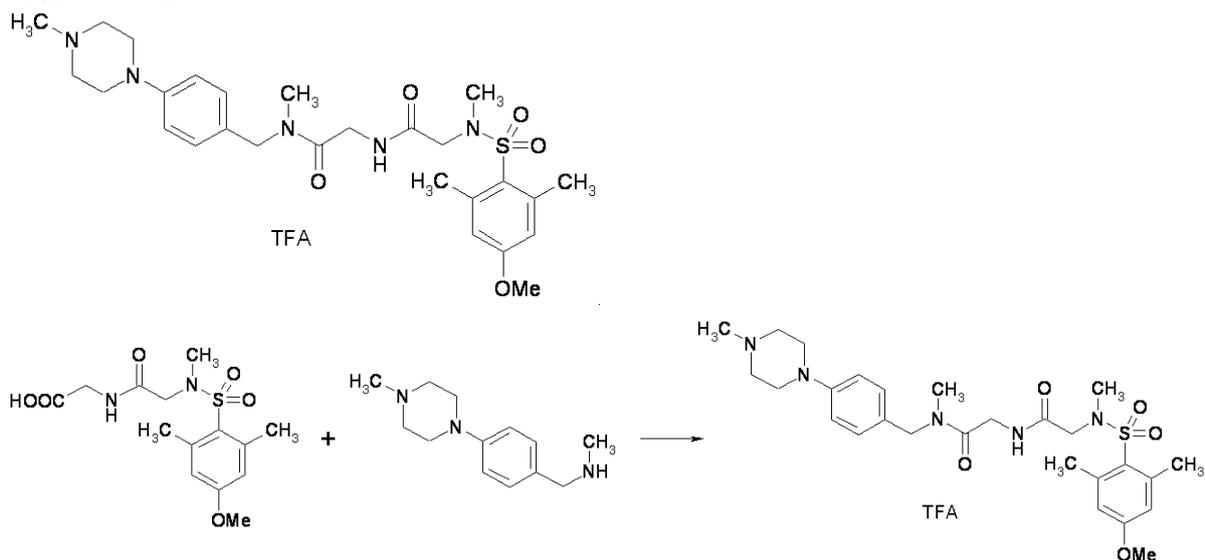
HPLC(方法1): 保持時間=2.38分

## 実施例128

## 【 1 0 0 6 】

40

## 【化482】



## 【1007】

1fと同様にして、実施例128をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g(0.26ミリモル)、81aからの生成物0.057g(0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml(0.78ミリモル)及びTBTU0.084g(0.26ミリモル)から調製する。

20

$C_{27}H_{39}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$  (610.21)

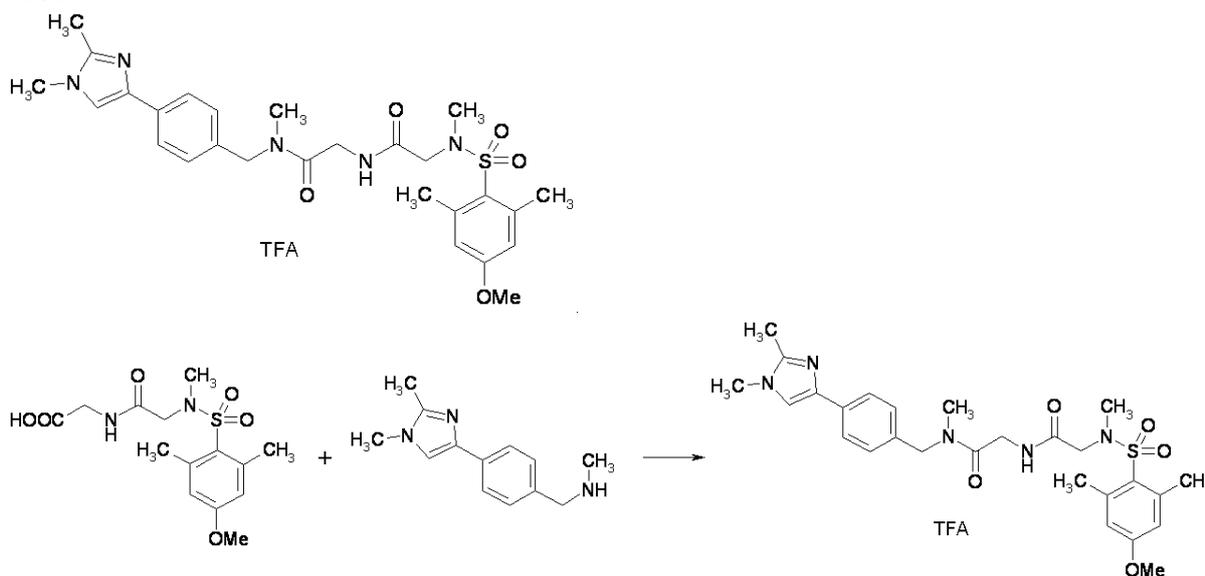
$[M+H]^+ = 546$

HPLC(方法5): 保持時間=1.51分

## 実施例129

## 【1008】

## 【化483】



## 【1009】

1fと同様にして、実施例129をTHF1.9ml中で121dからの生成物0.09g(0.26ミリモル)、67cからの生成物0.056g(0.26ミリモル)、トリエチルアミン0.11ml(0.78ミリモル)及びTBTU0.084g(0.26ミリモル)から調製する。

$C_{27}H_{35}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$  (655.69)

$[M+H]^+ = 542$

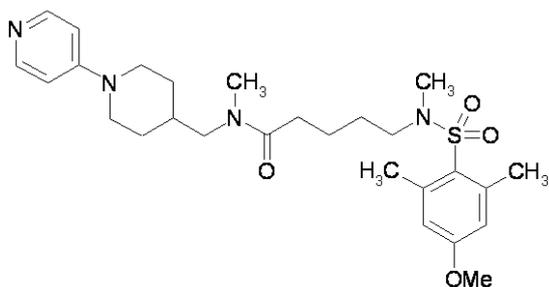
HPLC(方法5): 保持時間=1.52分

## 実施例130

## 【1010】

50

## 【化484】

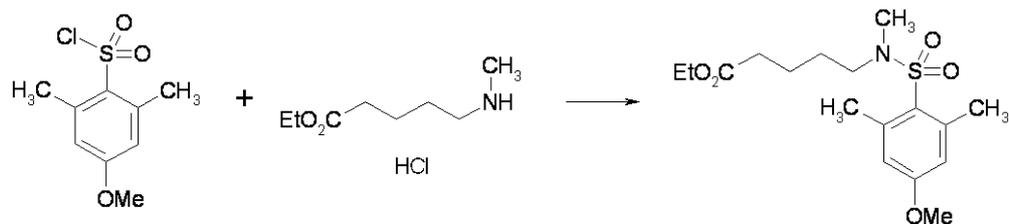


## 【1011】

130a)

## 【1012】

## 【化485】



## 【1013】

10dと同様にして、130aをTHF15ml中で13aからの生成物0.50g(2.13ミリモル)、エチル5-メチルアミノバレレート(J. Am. Chem. Soc. 55, 1933, 1233-1241)0.42g(2.13ミリモル)及びトリエチルアミン1.18ml(8.52ミリモル)から調製する。

 $C_{17}H_{27}NO_5S$  (357.47)

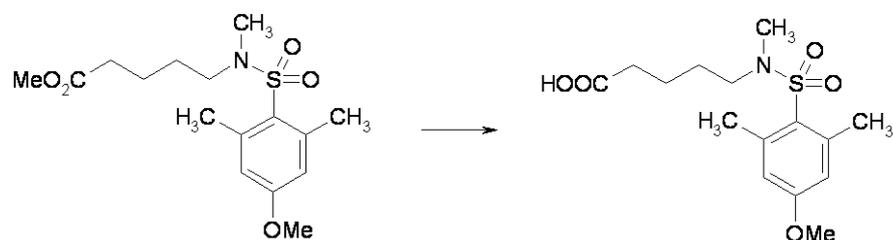
 $[M+H]^+ = 358$ 

HPLC(方法6): 保持時間=4.10分

130b)

## 【1014】

## 【化486】



## 【1015】

121bと同様にして、130bをメタノール1.5ml及びTHF15ml中で130aからの生成物0.62g(1.73ミリモル)及び1M水酸化ナトリウム溶液7.00ml(7.00ミリモル)から調製する。

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

 $[M+H]^+ = 330$ 

HPLC(方法6): 保持時間=3.24分

130c)

## 【1016】

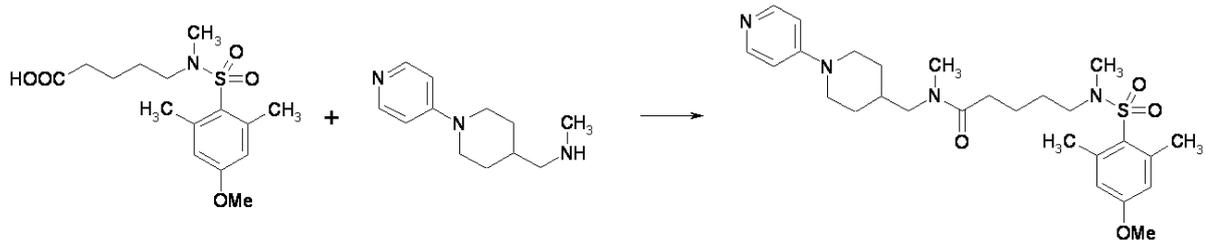
10

20

30

40

## 【化487】



## 【1017】

1fと同様にして、実施例130をDMF3ml中で130bからの生成物0.18g(0.54ミリモル)、61bからの生成物0.10g(0.49ミリモル)、トリエチルアミン0.14ml(0.97ミリモル)及びTB

10

TU0.18g(0.54ミリモル)から調製する。

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

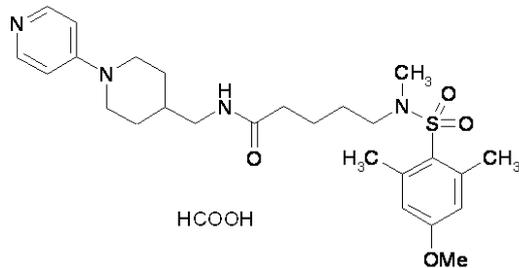
$[M+H]^+ = 517$

HPLC(方法6): 保持時間=2.65分

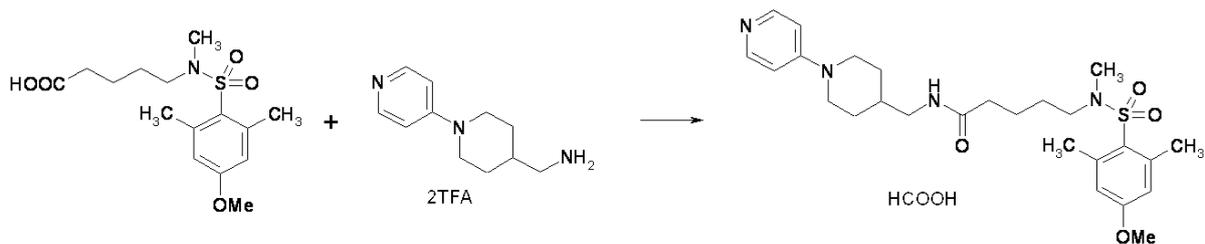
## 実施例131

## 【1018】

## 【化488】



20



30

## 【1019】

1fと同様にして、実施例131をDMF1ml中で130bからの生成物0.069g(0.21ミリモル)、121fからの生成物0.088g(0.21ミリモル)、トリエチルアミン0.087ml(0.63ミリモル)及びTBTU0.077g(0.23ミリモル)から調製する。

$C_{26}H_{38}N_4O_4SxCH_2O_2$  (548.71)

$[M+H]^+ = 503$

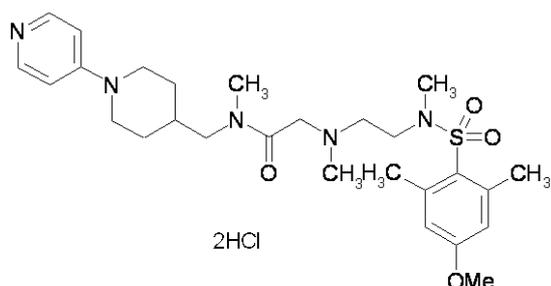
HPLC(方法6): 保持時間=2.52分

40

## 実施例132

## 【1020】

## 【化489】

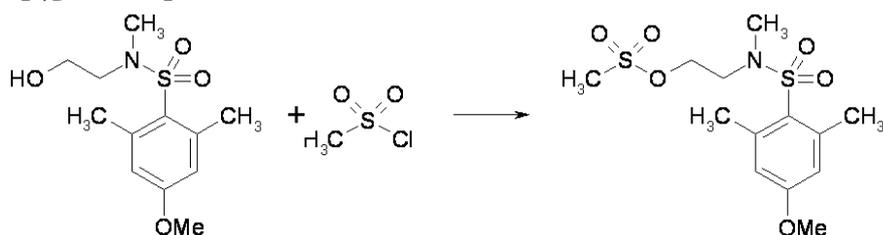


## 【1021】

132a)

## 【1022】

## 【化490】



## 【1023】

53aからの生成物2.50g (9.15ミリモル)、トリエチルアミン1.39ml (10.00ミリモル) 及びTHF50mlの混合物を周囲温度でメタンスルホン酸クロリド (アルドリッチ) 0.77ml (10.00ミリモル) と合わせる。次いでその反応混合物を周囲温度で一晩攪拌する。生成した沈殿を濾過する。濾液を真空で蒸発、乾燥させる。残渣を酢酸エチルに吸収させ、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

 $C_{13}H_{21}NO_6S_2$  (351.44)

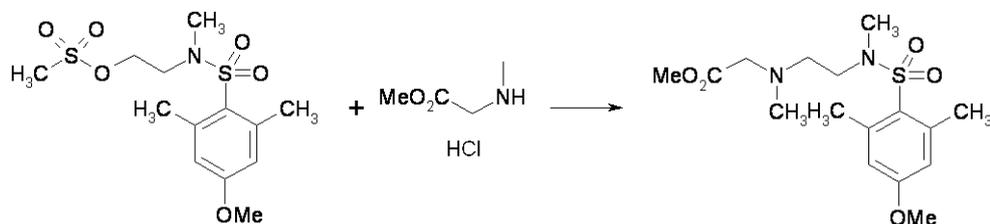
 $[M+H]^+ = 352$ 

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9.5:0.5、Rf値=0.95

132b)

## 【1024】

## 【化491】



## 【1025】

132aからの生成物0.50g (1.42ミリモル)、サルコシンメチルエステル塩酸塩 (アルドリッチ) 0.20g (1.42ミリモル)、DIPEA0.52ml (3.00ミリモル) 及びDMF5mlの混合物を80度で24時間攪拌する。その反応混合物を真空で蒸発させる。残渣をジクロロメタンに吸収させ、水及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/0-3%のメタノール) により精製する。

 $C_{16}H_{26}N_2O_5S$  (358.45)

 $[M+H]^+ = 359$ 

132c)

## 【1026】

10

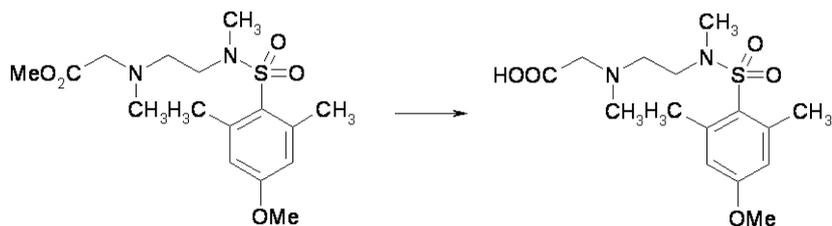
20

30

40

50

## 【化492】



## 【1027】

1cと同様にして、132cをTHF5ml及び水4ml中で132bからの生成物0.29g(0.81ミリモル)及び水酸化リチウム一水和物(アルドリッチ)0.17g(4.00ミリモル)から調製する。

10

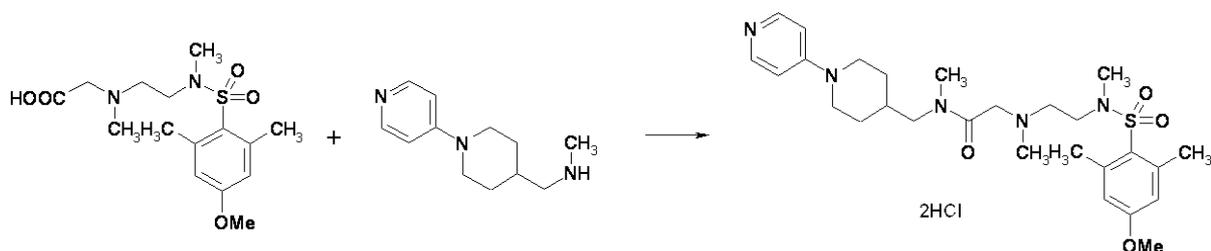
$C_{15}H_{24}N_2O_5S$  (344.43)

HPLC(方法1): 保持時間=2.32分

132d)

## 【1028】

## 【化493】



20

## 【1029】

1fと同様にして、実施例132をDMF10ml中で132cからの生成物0.10g(0.29ミリモル)、61bからの生成物0.06g(0.29ミリモル)、トリエチルアミン0.084ml(0.60ミリモル)及びTBTU0.096g(0.30ミリモル)から調製する。

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

$[M+H]^+ = 532$

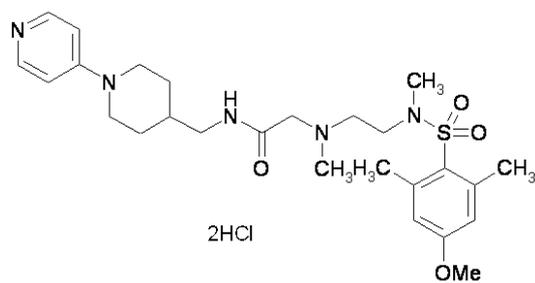
HPLC(方法5): 保持時間=1.39分

## 実施例133

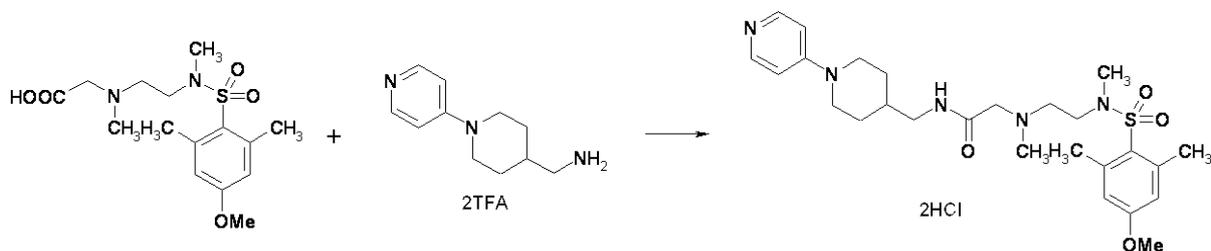
30

## 【1030】

## 【化494】



40



## 【1031】

1fと同様にして、実施例133をDMF60ml中で132cからの生成物0.10g(0.29ミリモル)、121fからの生成物0.12g(0.29ミリモル)、トリエチルアミン0.17ml(1.20ミリモル)及び

50

TBTU0.096g (0.30ミリモル) から調製する。

$C_{26}H_{39}N_5O_4Sx2HCl$  (590.61)

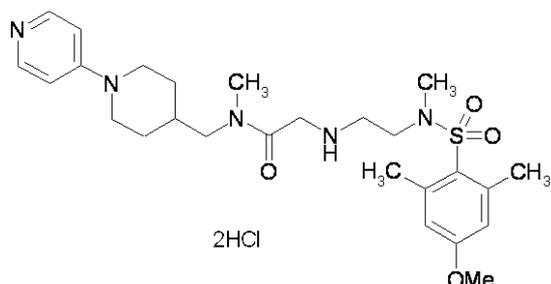
$[M+H]^+=518$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.37分

**実施例134**

【 1 0 3 2 】

【 化 4 9 5 】



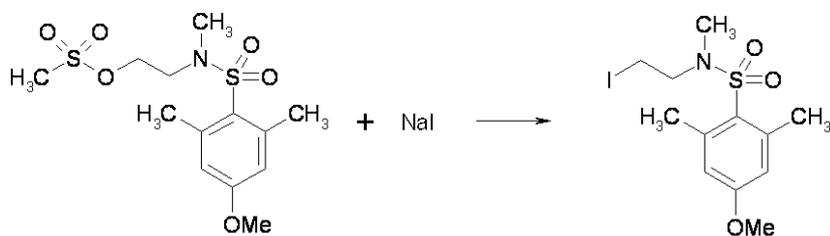
10

【 1 0 3 3 】

134a)

【 1 0 3 4 】

【 化 4 9 6 】



20

【 1 0 3 5 】

132aからの生成物1.60g (4.55ミリモル)、ヨウ化ナトリウム2.10g (14.00ミリモル) 及びアセトン30mlの混合物を還流温度で8時間攪拌する。次いでその反応混合物をシリカゲルにより濾過する。濾液を真空で蒸発、乾燥させる。残渣を酢酸エチルに吸収させ、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

30

$C_{12}H_{18}INO_3S$  (383.25)

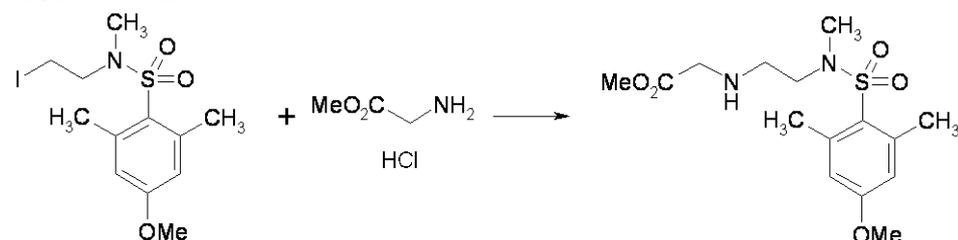
$[M+H]^+=384$

HPLC (方法 1) : 保持時間=3.75分

134b)

【 1 0 3 6 】

【 化 4 9 7 】



40

【 1 0 3 7 】

132bと同様にして、134bをアセトニトリル15ml中で134aからの生成物1.30g (3.39ミリモル)、グリシンメチルエステル塩酸塩 (アルドリッチ) 1.28g (10.20ミリモル) 及びDIPEA3.48ml (20.00ミリモル) から調製する。

$C_{15}H_{24}N_2O_5S$  (344.43)

$[M+H]^+=345$

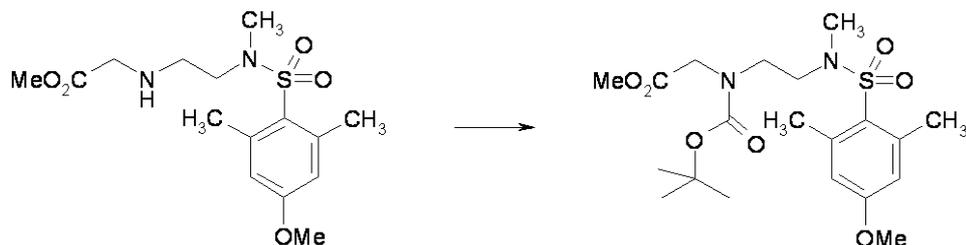
50

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9.5:0.5、Rf値=0.38

134c)

【 1 0 3 8 】

【 化 4 9 8 】



10

【 1 0 3 9 】

134bからの生成物0.46g (1.34ミリモル)、Boc-酸無水物0.33g (1.50ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.50ミリモル)及びジクロロメタン30mlの混合物を周囲温度で一晩攪拌する。次いでその反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

$C_{20}H_{32}N_2O_7S$  (444.54)

$[M+H]^+=445$

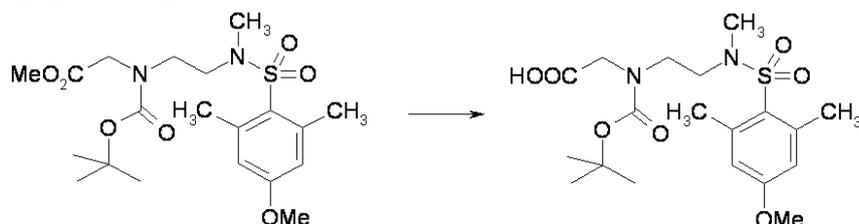
TLC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9.5:0.5、Rf値=0.45

20

134d)

【 1 0 4 0 】

【 化 4 9 9 】



【 1 0 4 1 】

1cと同様にして、134dをTHF7ml及び水6.6ml中で134cからの生成物0.59g (1.33ミリモル)及び水酸化リチウム一水和物(アルドリッチ)0.28g (6.60ミリモル)から調製する。

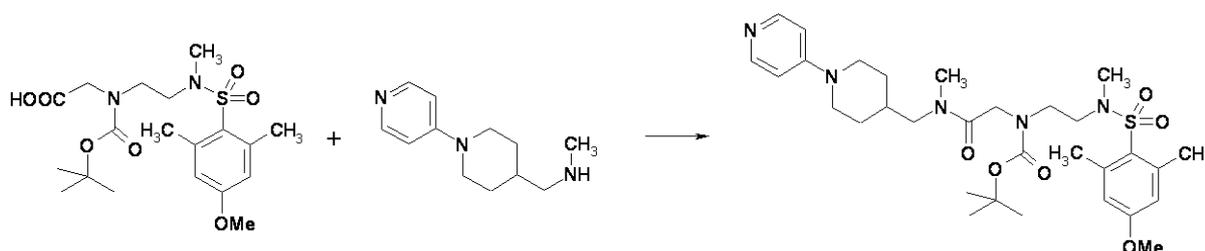
$C_{19}H_{30}N_2O_7S$  (430.52)

$[M+H]^+=431$

134e)

【 1 0 4 2 】

【 化 5 0 0 】



40

【 1 0 4 3 】

1fと同様にして、134eをDMF7ml中で134dからの生成物0.15g (0.35ミリモル)、61bからの生成物0.072g (0.35ミリモル)、トリエチルアミン0.098ml (0.70ミリモル)及びTBTU0.11g (0.35ミリモル)から調製する。

$C_{31}H_{47}N_5O_6S$  (617.80)

$[M+H]^+=618$

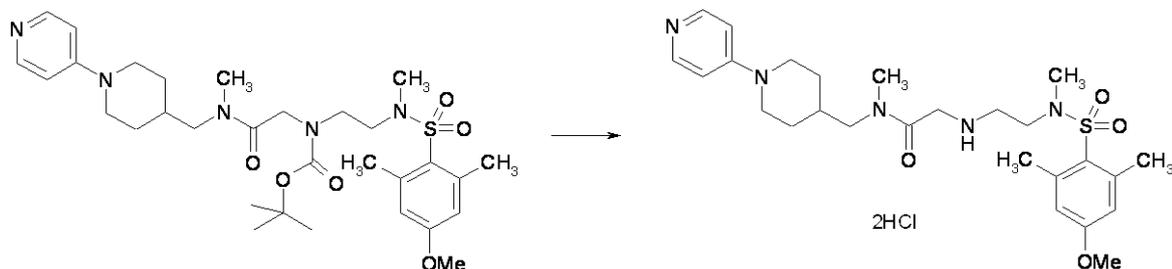
50

HPLC (方法 1) : 保持時間=2.62分

134f)

【 1 0 4 4 】

【 化 5 0 1 】



10

【 1 0 4 5 】

18bと同様にして、実施例134をジクロロメタン3ml中で134eからの生成物0.16g (0.26ミリモル) 及びTFA3mlから調製する。

$C_{26}H_{39}N_5O_4S \cdot 2HCl$  (590.61)

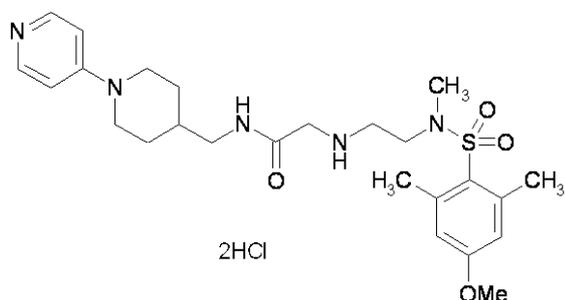
$[M+H]^+ = 518$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.40分

実施例135

【 1 0 4 6 】

【 化 5 0 2 】



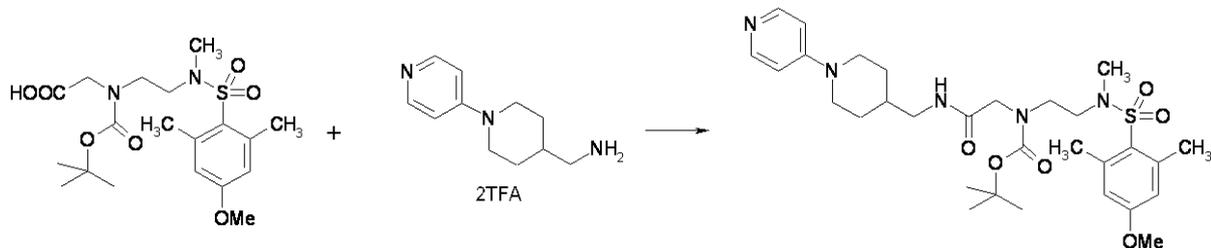
20

【 1 0 4 7 】

135a)

【 1 0 4 8 】

【 化 5 0 3 】



30

40

【 1 0 4 9 】

1fと同様にして、135aをDMF7ml中で134dからの生成物0.15g (0.35ミリモル)、121fからの生成物0.15g (0.35ミリモル)、トリエチルアミン0.20ml (1.40ミリモル) 及びTBTU0.11g (0.35ミリモル) から調製する。

$C_{30}H_{45}N_5O_6S$  (603.77)

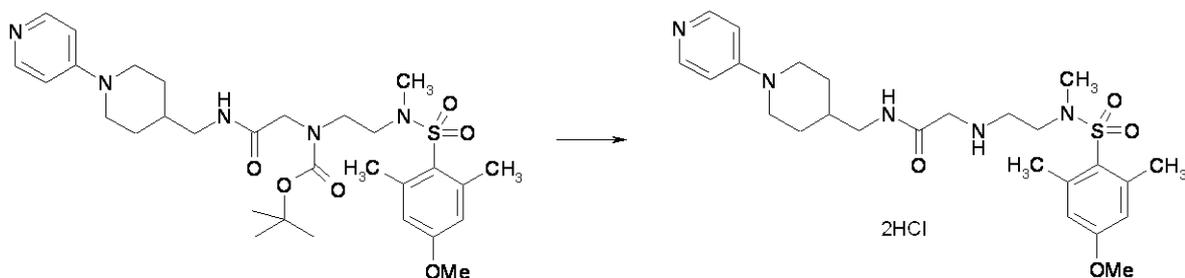
$[M+H]^+ = 604$

TLC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.48

135b)

【 1 0 5 0 】

## 【化504】



## 【1051】

18bと同様にして、実施例135をジクロロメタン5ml中で135aからの生成物0.16g(0.27ミリモル)及びTFA5mlから調製する。

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

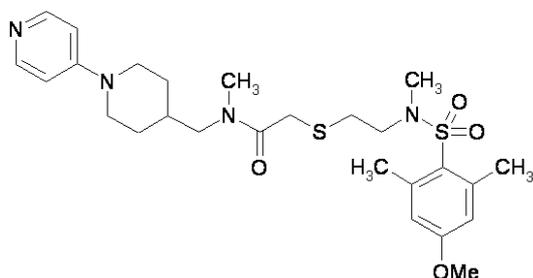
$[M+H]^+=504$

HPLC(方法1): 保持時間=2.17分

## 実施例136

## 【1052】

## 【化505】

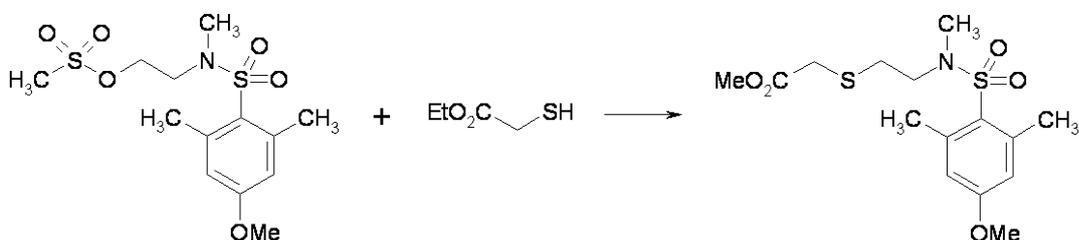


## 【1053】

136a)

## 【1054】

## 【化506】



## 【1055】

132aからの生成物0.21g(0.60ミリモル)、エチルメルカプトアセテート(アルドリッチ)0.065ml(0.60ミリモル)、炭酸カリウム0.17g(1.20ミリモル)及びアセトニトリル10mlの混合物を周囲温度で24時間攪拌する。沈殿を濾過し、濾液を真空で蒸発させる。こうして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製する。

$C_{16}H_{25}NO_5S_2$  (375.51)

$[M+H]^+=376$

136b)

## 【1056】

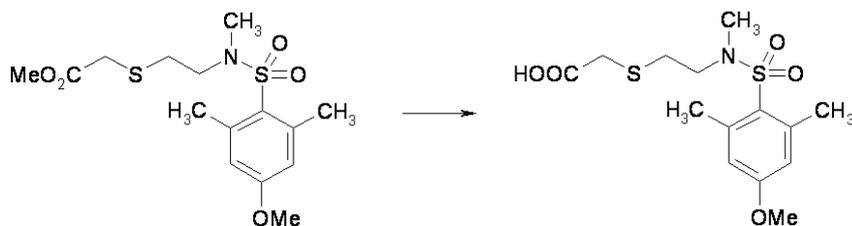
10

20

30

40

## 【化507】



## 【1057】

121bと同様にして、136bをTHF5ml中で136aからの生成物0.070g(0.19ミリモル)及び1M水酸化ナトリウム溶液2.00ml(2.00ミリモル)から調製する。

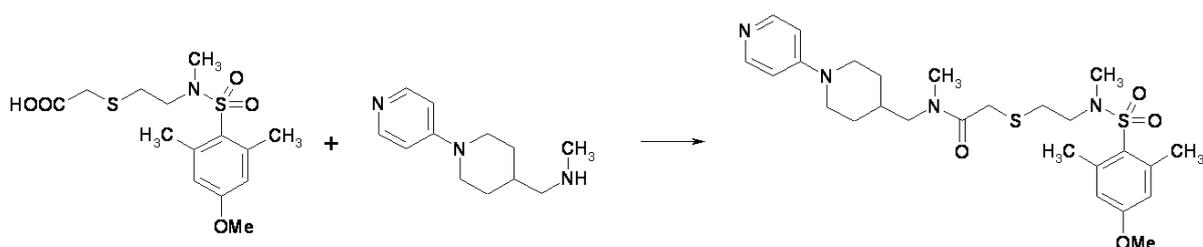
$C_{14}H_{21}NO_5S_2$  (347.45)

$[M+H]^+ = 348$

136c)

## 【1058】

## 【化508】



## 【1059】

1fと同様にして、実施例136をDMF5ml中で136bからの生成物0.064g(0.18ミリモル)、61bからの生成物0.038g(0.18ミリモル)、DIPEA0.079ml(0.46ミリモル)及びTBTU0.059g(0.18ミリモル)から調製する。

$C_{26}H_{38}N_4O_4S_2$  (534.74)

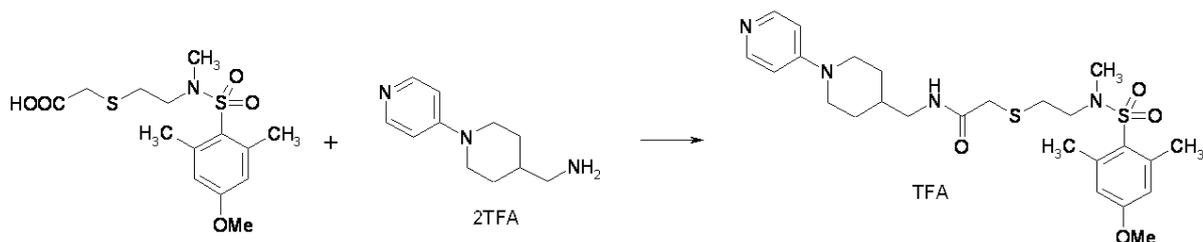
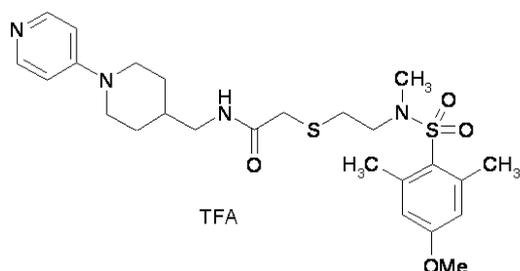
$[M+H]^+ = 535$

HPLC(方法6): 保持時間=2.68分

## 実施例137

## 【1060】

## 【化509】



## 【1061】

1fと同様にして、実施例137をDMF5ml中で136bからの生成物0.073g(0.21ミリモル)、121fからの生成物0.088g(0.21ミリモル)、DIPEA0.11ml(0.63ミリモル)及びTBTU0.087g

10

20

30

40

50

(0.27ミリモル) から調製する。

$C_{25}H_{36}N_4O_4S_2 \cdot xC_2HF_3O_2$  (634.73)

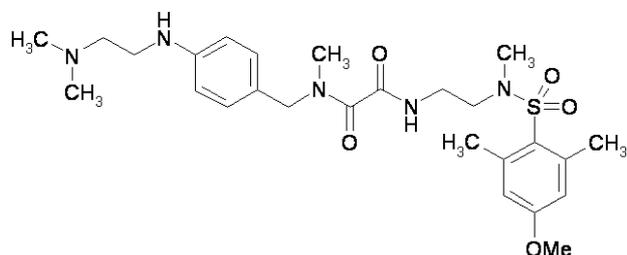
$[M+H]^+ = 521$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.57分

**実施例 138**

【 1 0 6 2 】

【 化 5 1 0 】



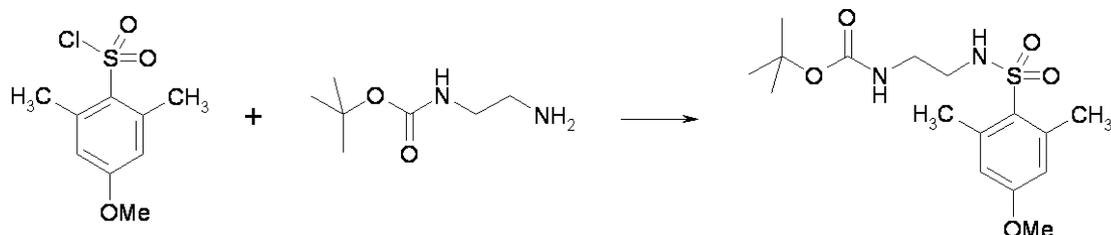
10

【 1 0 6 3 】

138a)

【 1 0 6 4 】

【 化 5 1 1 】



20

【 1 0 6 5 】

3aと同様にして、138aをTHF50ml中で13aの生成物2.0g(8.52ミリモル)、N-Boc-エチレンジアミン(フルカ)1.37g(8.55ミリモル)及びトリエチルアミン1.0g(9.89ミリモル)から調製する。

$C_{16}H_{26}N_2O_5S$  (358.45)

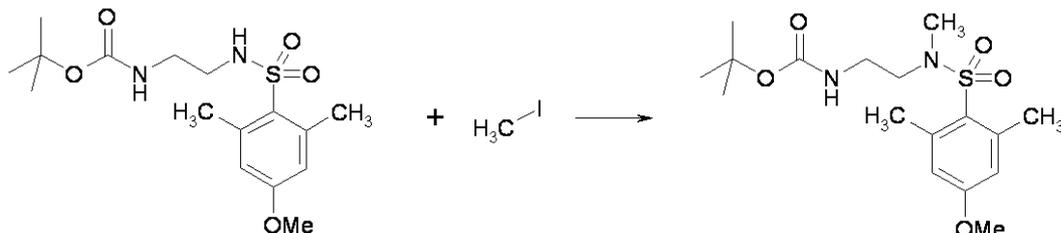
$[M-H]^- = 357$

HPLC (方法 6) : 保持時間=3.63分

138b)

【 1 0 6 6 】

【 化 5 1 2 】



40

【 1 0 6 7 】

3bと同様にして、138bをDMSO 30ml中で138aの生成物3.38g(9.43ミリモル)、ヨウ化メチル0.53ml(8.55ミリモル)、炭酸カリウム1.77g(12.83ミリモル)から無水条件下で調製する。

$C_{17}H_{28}N_2O_5S$  (372.48)

$[M+H]^+ = 373$

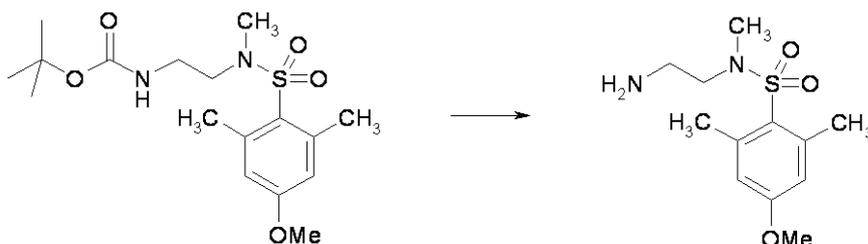
HPLC (方法 6) : 保持時間=3.89分

138c)

50

【 1 0 6 8 】

【 化 5 1 3 】



【 1 0 6 9 】

28dと同様にして、138bをジクロロメタン50ml中で138bの生成物3.61g (9.69ミリモル)及びTFA10mlから調製する。

 $C_{12}H_{20}N_2O_3S$  (272.36)

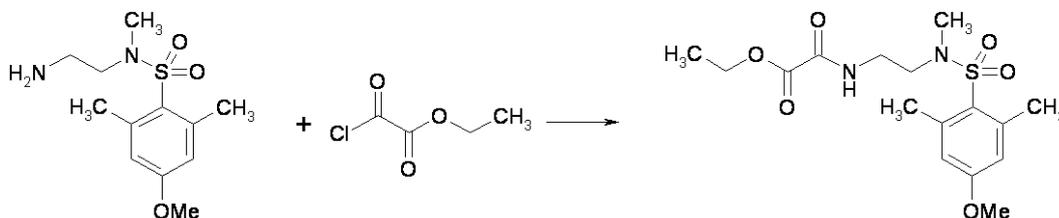
 $[M+H]^+=273$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=1.95分

138d)

【 1 0 7 0 】

【 化 5 1 4 】



【 1 0 7 1 】

138cの生成物0.50g (1.84ミリモル)、トリエチルアミン0.56ml (5.51ミリモル)及びジクロロメタン25mlの混合物を氷浴で冷却しながらジクロロメタン5ml中のモノエチルオキサレートクロリド(フルカ)0.38ml (2.75ミリモル)と合わせ、その混合物を周囲温度で2時間攪拌する。次いでその反応混合物をジクロロメタンで希釈し、10%のクエン酸水溶液、飽和硫酸ナトリウム溶液及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

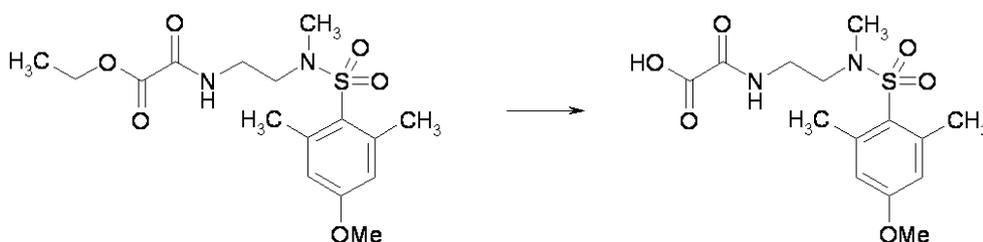
 $C_{16}H_{24}N_2O_6S$  (372.44)

 $[M+H]^+=373$ 

138e)

【 1 0 7 2 】

【 化 5 1 5 】



【 1 0 7 3 】

138dの生成物0.60g (1.60ミリモル)、1M水酸化ナトリウム溶液5.6ml及びエタノール6mlの混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで真空で蒸発、乾燥させる。残渣を1M塩酸8mlと合わせ、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出液を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させる。

 $C_{14}H_{20}N_2O_6S$  (344.38)

 $[M+H]^+=345$ 

10

20

30

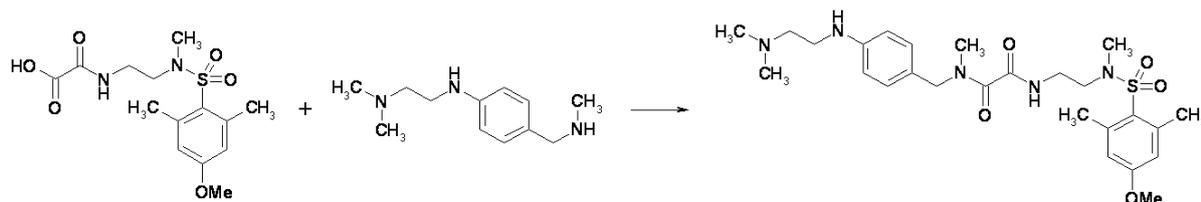
40

50

138f)

【 1 0 7 4 】

【 化 5 1 6 】



【 1 0 7 5 】

1fと同様にして、実施例138をDMF1.5ml中で138eの生成物40.0mg (0.12ミリモル)、N,N-ジメチル-N-(4-メチルアミノメチル-フェニル)-エタン-1,2-ジアミン (J. Chem. Soc 1960, 3163-3165と同様にして調製した) 48.2mg (0.12ミリモル)、DIPEA0.038ml (0.29ミリモル) 及びTBTU38.9mg (0.12ミリモル) から調製する。

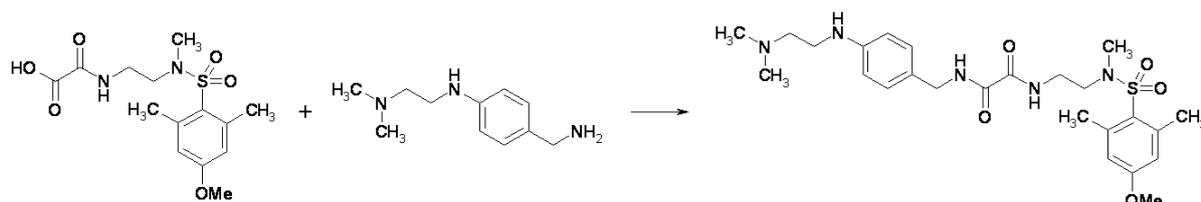
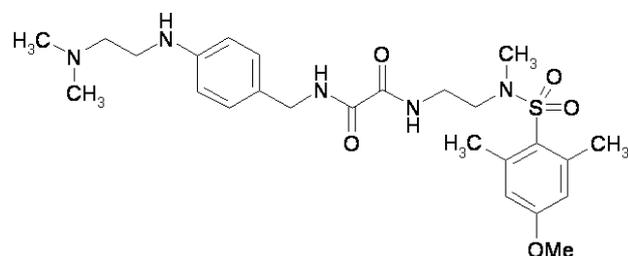
 $C_{26}H_{39}N_5O_5S$  (533.68)
[M+H]<sup>+</sup>=534

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.61分

実施例139

【 1 0 7 6 】

【 化 5 1 7 】



【 1 0 7 7 】

1fと同様にして、実施例139をDMF1.5ml中で138eの生成物40.0mg (0.12ミリモル)、N-(4-アミノメチル-フェニル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (J. Chem. Soc 1960, 3163-3165と同様にして調製した) 22.5mg (0.12ミリモル)、DIPEA0.038ml (0.29ミリモル) 及びTBTU38.9mg (0.12ミリモル) から調製する。

 $C_{25}H_{37}N_5O_5S$  (519.66)
[M+H]<sup>+</sup>=520

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.53分

実施例22と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例140

【 1 0 7 8 】

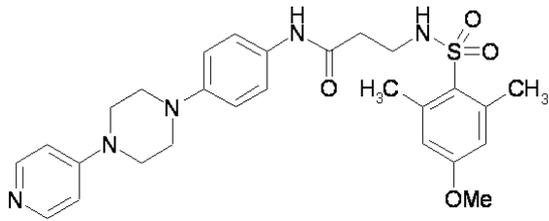
10

20

30

40

【化518】



【1079】

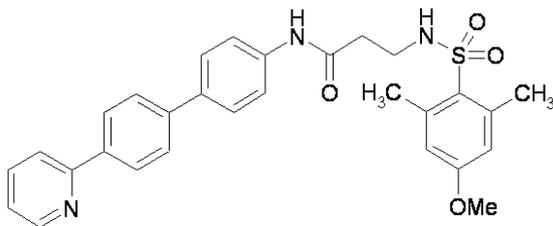
 $C_{27}H_{33}N_5O_4Sx C_2HF_3O_2$  (637.67) $[M+H]^+ = 524$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=2.43分

実施例141

【1080】

【化519】



【1081】

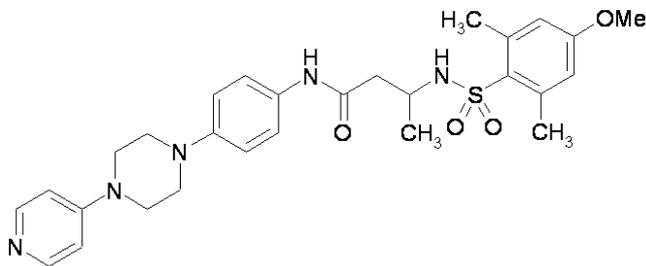
 $C_{29}H_{29}N_3O_4Sx C_2HF_3O_2$  (629.65) $[M+H]^+ = 516$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=3.39分

実施例142

【1082】

【化520】



【1083】

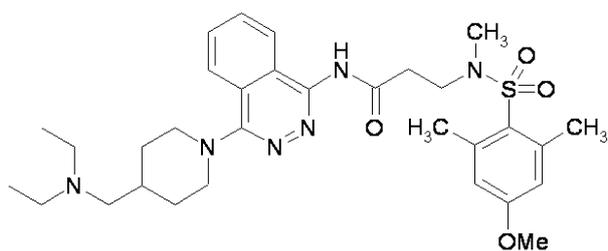
 $C_{28}H_{35}N_5O_4S$  (537.67) $[M+H]^+ = 538$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=2.45分

実施例143

【1084】

【化521】



10

20

30

40

50

## 【 1 0 8 5 】

 $C_{31}H_{44}N_6O_4SxC_2HF_3O_2$  ( 710.81 )

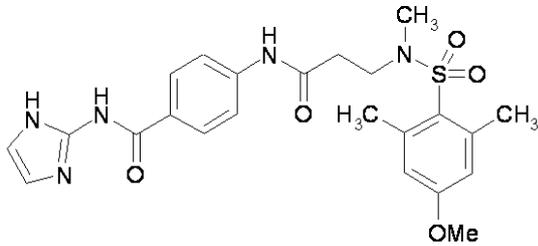
 $[M+H]^+=597$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.30分

## 実施例144

## 【 1 0 8 6 】

## 【 化 5 2 2 】



10

## 【 1 0 8 7 】

 $C_{23}H_{27}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 599.58 )

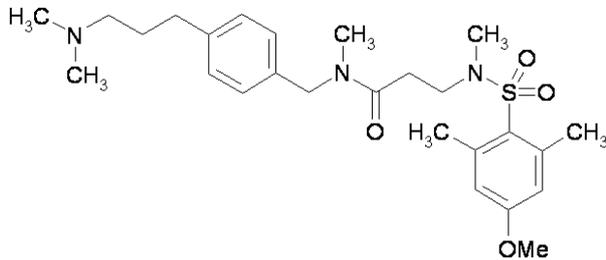
 $[M+H]^+=486$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.46分

## 実施例145

## 【 1 0 8 8 】

## 【 化 5 2 3 】



20

## 【 1 0 8 9 】

 $C_{26}H_{39}N_3O_4S$  ( 489.67 )

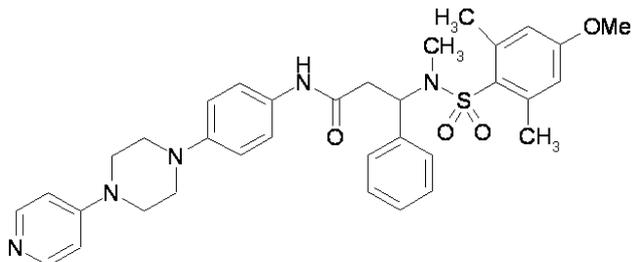
 $[M+H]^+=490$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.66分

## 実施例146

## 【 1 0 9 0 】

## 【 化 5 2 4 】



40

## 【 1 0 9 1 】

 $C_{34}H_{39}N_5O_4S$  ( 613.77 )

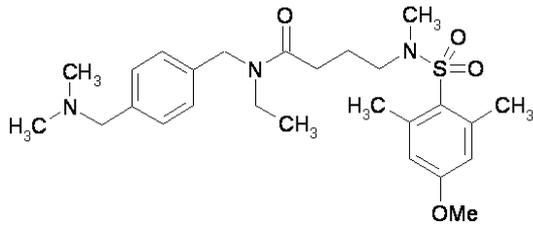
 $[M+H]^+=614$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=3.07分

## 実施例147

## 【 1 0 9 2 】

【化 5 2 5】



【 1 0 9 3】

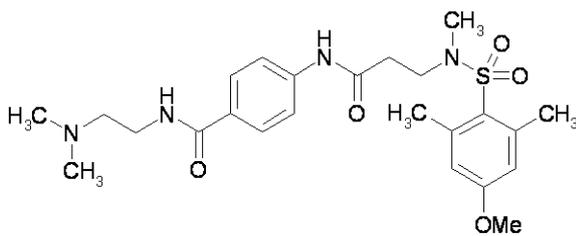
 $C_{26}H_{39}N_3O_4Sx C_2HF_3O_2$  ( 603.70 ) $[M+H]^+ = 490$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.60分

実施例148

【 1 0 9 4】

【化 5 2 6】



【 1 0 9 5】

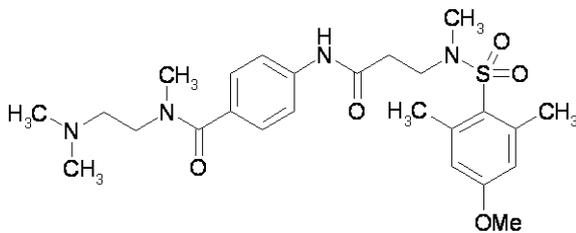
 $C_{24}H_{34}N_4O_5Sx CH_2O_2$  ( 536.64 ) $[M+H]^+ = 491$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.29分

実施例149

【 1 0 9 6】

【化 5 2 7】



【 1 0 9 7】

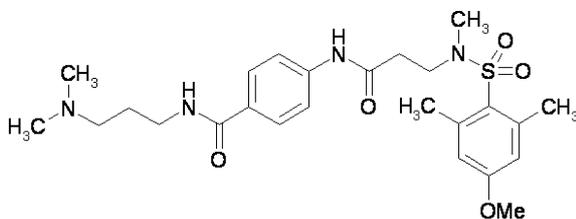
 $C_{25}H_{36}N_4O_5Sx CH_2O_2$  ( 550.67 ) $[M+H]^+ = 505$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.32分

実施例150

【 1 0 9 8】

【化 5 2 8】



【 1 0 9 9】

 $C_{25}H_{36}N_4O_5S$  ( 504.64 )

10

20

30

40

50

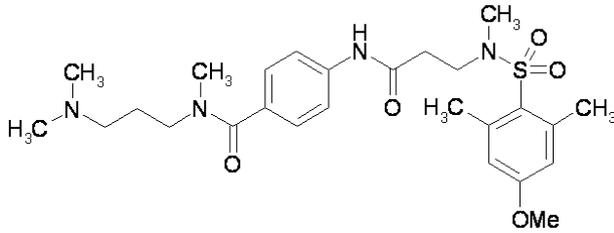
$[M+H]^+=505$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.31分

実施例151

【 1 1 0 0 】

【 化 5 2 9 】



10

【 1 1 0 1 】

$C_{26}H_{38}N_4O_5SxCH_2O_2$  ( 564.70 )

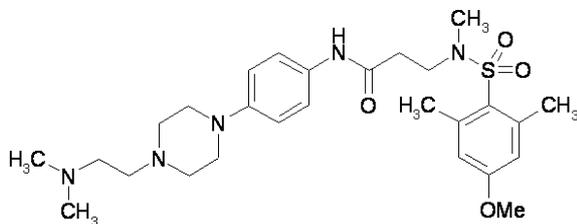
$[M+H]^+=519$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.34分

実施例152

【 1 1 0 2 】

【 化 5 3 0 】



20

【 1 1 0 3 】

$C_{27}H_{41}N_5O_4Sx2C_2HF_3O_2$  ( 759.76 )

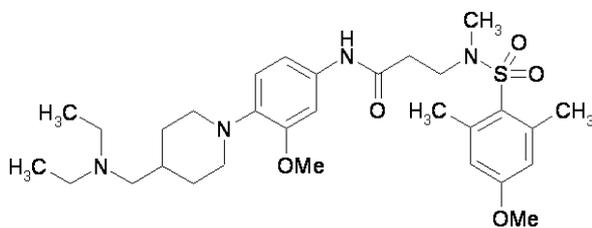
$[M+H]^+=532$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.40分

実施例153

【 1 1 0 4 】

【 化 5 3 1 】



30

【 1 1 0 5 】

$C_{30}H_{46}N_4O_5SxHCl$  ( 611.24 )

$[M+H]^+=575$

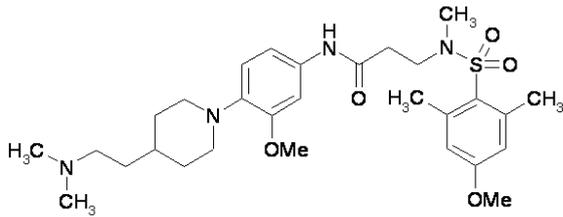
HPLC (方法 1) : 保持時間=2.12分

実施例154

【 1 1 0 6 】

40

## 【化 5 3 2】



## 【 1 1 0 7 】

$C_{29}H_{44}N_4O_5SxHCl$  ( 597.21 )

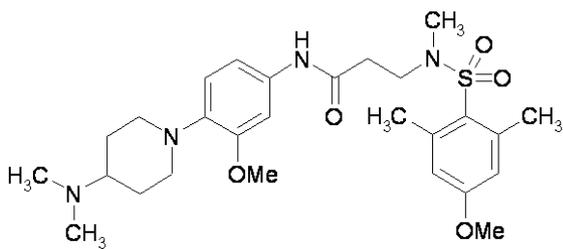
$[M+H]^+ = 561$

HPLC ( 方法 8 ) : 保持時間=3.12分

実施例155

## 【 1 1 0 8 】

## 【化 5 3 3】



## 【 1 1 0 9 】

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

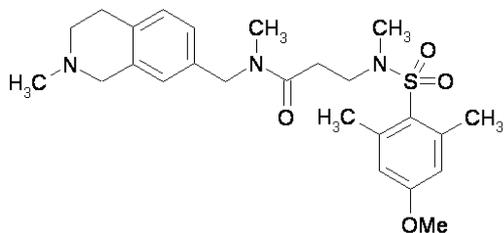
$[M+H]^+ = 533$

HPLC ( 方法11 ) : 保持時間=1.67分

実施例156

## 【 1 1 1 0 】

## 【化 5 3 4】



## 【 1 1 1 1 】

$C_{25}H_{35}N_3O_4SxHCl$  ( 510.09 )

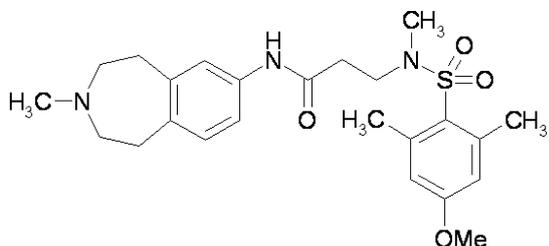
$[M+H]^+ = 474$

HPLC ( 方法 7 ) : 保持時間=1.90分

実施例157

## 【 1 1 1 2 】

## 【化 5 3 5】



## 【 1 1 1 3 】

10

20

30

40

50

$C_{24}H_{33}N_3O_4 \cdot Sx C_2HF_3O_2$  ( 573.63 )

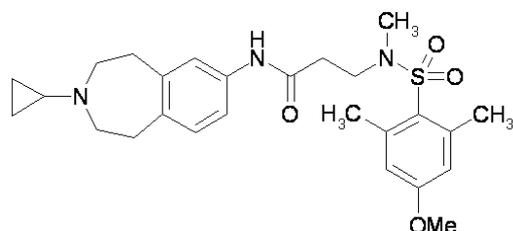
$[M+H]^+ = 460$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.52分

実施例158

【 1 1 1 4 】

【 化 5 3 6 】



10

【 1 1 1 5 】

$C_{26}H_{35}N_3O_4 \cdot Sx C_2HF_3O_2$  ( 599.66 )

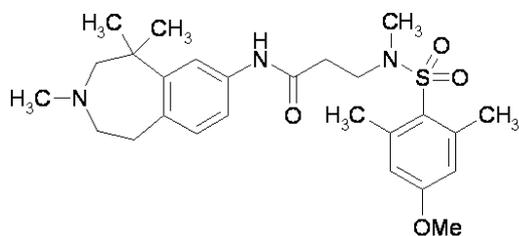
$[M+H]^+ = 486$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.55分

実施例159

【 1 1 1 6 】

【 化 5 3 7 】



20

【 1 1 1 7 】

$C_{26}H_{37}N_3O_4 \cdot Sx C_2HF_3O_2$  ( 601.68 )

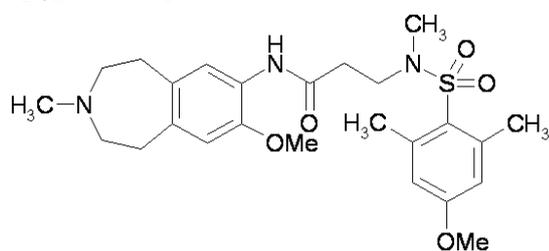
$[M+H]^+ = 488$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.54分

実施例160

【 1 1 1 8 】

【 化 5 3 8 】



30

40

【 1 1 1 9 】

$C_{25}H_{35}N_3O_5 \cdot Sx C_2HF_3O_2$  ( 603.65 )

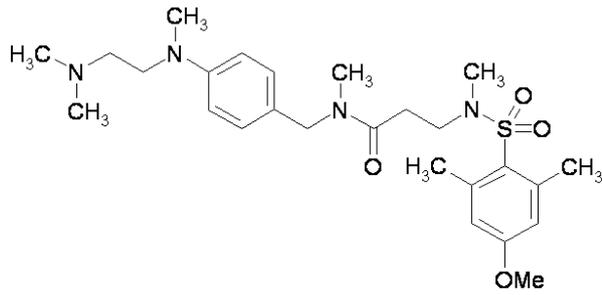
$[M+H]^+ = 490$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.54分

実施例161

【 1 1 2 0 】

## 【化 5 3 9】



## 【 1 1 2 1 】

$C_{26}H_{40}N_4O_4SxHCl$  ( 541.15 )

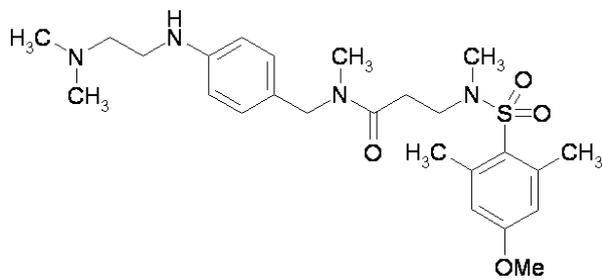
$[M+H]^+ = 505$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.59分

実施例162

## 【 1 1 2 2 】

## 【化 5 4 0】



## 【 1 1 2 3 】

$C_{25}H_{38}N_4O_4SxHCl$  ( 527.12 )

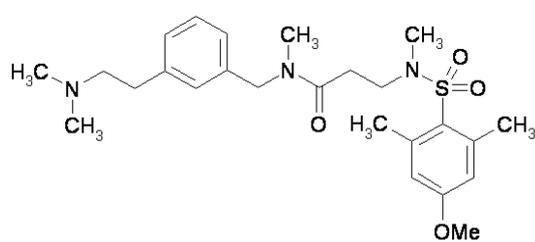
$[M+H]^+ = 491$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.55分

実施例163

## 【 1 1 2 4 】

## 【化 5 4 1】



## 【 1 1 2 5 】

$C_{25}H_{37}N_3O_4SxHCl$  ( 512.11 )

$[M+H]^+ = 476$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.56分

実施例164

## 【 1 1 2 6 】

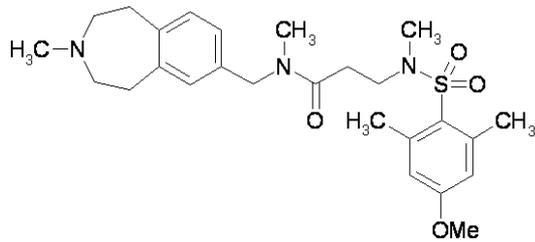
10

20

30

40

## 【化 5 4 2】



## 【 1 1 2 7】

$C_{26}H_{37}N_3O_4 \cdot SxHCl$  ( 524.12 )

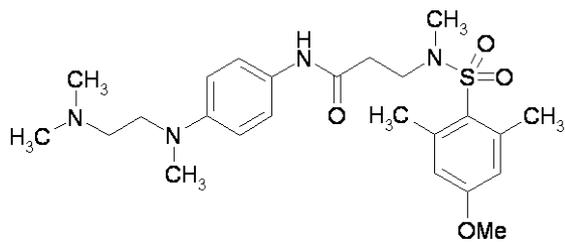
$[M+H]^+ = 488$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.54分

実施例165

## 【 1 1 2 8】

## 【化 5 4 3】



## 【 1 1 2 9】

$C_{24}H_{36}N_4O_4 \cdot SxHCl$  ( 513.09 )

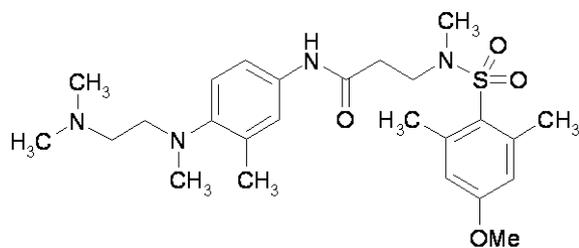
$[M+H]^+ = 477$

HPLC ( 方法 7 ) : 保持時間=1.88分

実施例166

## 【 1 1 3 0】

## 【化 5 4 4】



## 【 1 1 3 1】

$C_{25}H_{38}N_4O_4 \cdot SxHCl$  ( 527.12 )

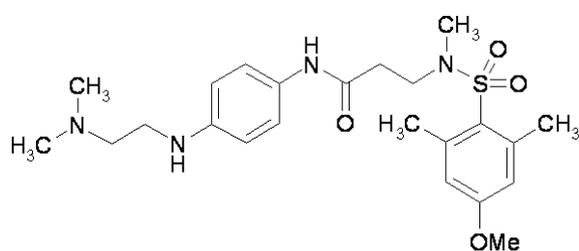
$[M+H]^+ = 491$

HPLC ( 方法 7 ) : 保持時間=1.92分

実施例167

## 【 1 1 3 2】

## 【化 5 4 5】



10

20

30

40

50

## 【 1 1 3 3 】

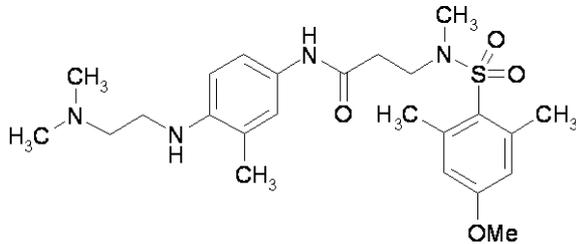
C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SxHCl ( 499.07 )[M+H]<sup>+</sup>=463

HPLC ( 方法 7 ) : 保持時間=1.79分

## 実施例168

## 【 1 1 3 4 】

## 【 化 5 4 6 】



10

## 【 1 1 3 5 】

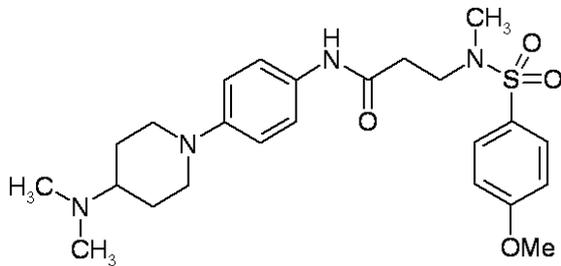
C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SxHCl ( 513.09 )[M+H]<sup>+</sup>=477

HPLC ( 方法 7 ) : 保持時間=1.86分

## 実施例169

## 【 1 1 3 6 】

## 【 化 5 4 7 】



20

## 【 1 1 3 7 】

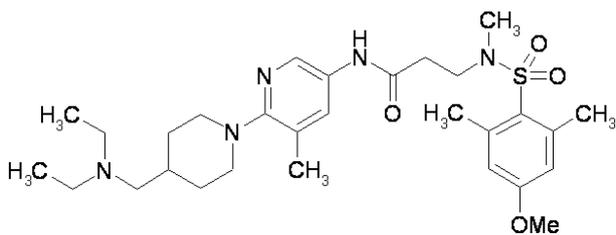
C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SxC<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ( 588.64 )[M+H]<sup>+</sup>=475

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.39分

## 実施例170

## 【 1 1 3 8 】

## 【 化 5 4 8 】



30

40

## 【 1 1 3 9 】

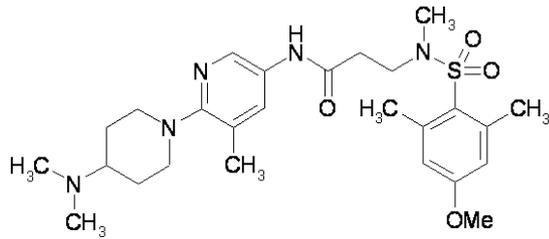
C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sx2HCl ( 632.69 )[M+H]<sup>+</sup>=560

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.22

## 実施例171

## 【 1 1 4 0 】

## 【化549】



## 【1141】

$C_{26}H_{39}N_5O_4S \times 2HCl$  (590.61)

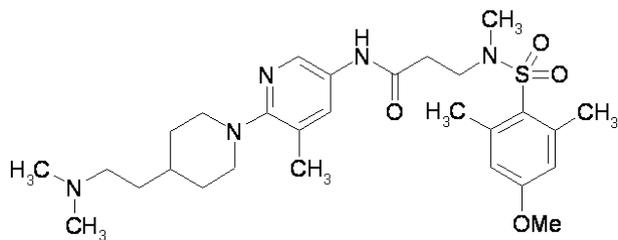
$[M+H]^+ = 518$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール4:1、Rf値=0.68

## 実施例172

## 【1142】

## 【化550】



## 【1143】

$C_{28}H_{43}N_5O_4S \times 2HCl$  (618.66)

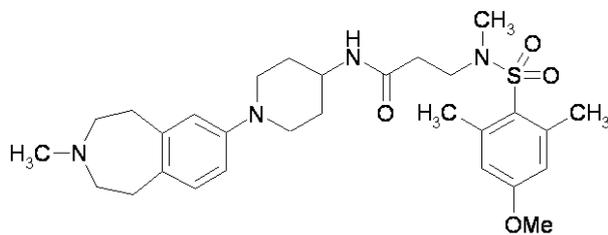
$[M+H]^+ = 546$

HPLC (方法5): 保持時間=1.26分

## 実施例173

## 【1144】

## 【化551】



## 【1145】

$C_{29}H_{42}N_4O_4S$  (542.73)

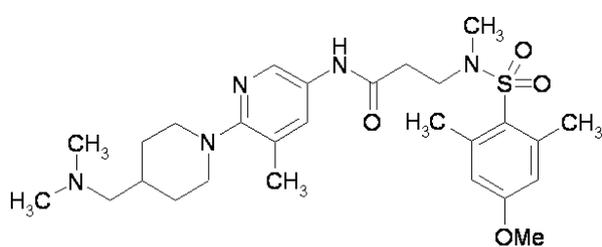
$[M+H]^+ = 543$

HPLC (方法4): 保持時間=2.8分

## 実施例174

## 【1146】

## 【化552】



10

20

30

40

50

## 【 1 1 4 7 】

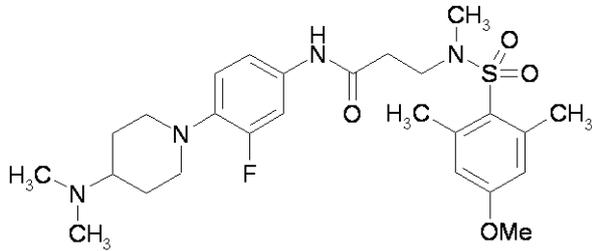
C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sx2HCl ( 604.63 )[M+H]<sup>+</sup>=532

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.39分

## 実施例175

## 【 1 1 4 8 】

## 【 化 5 5 3 】



10

## 【 1 1 4 9 】

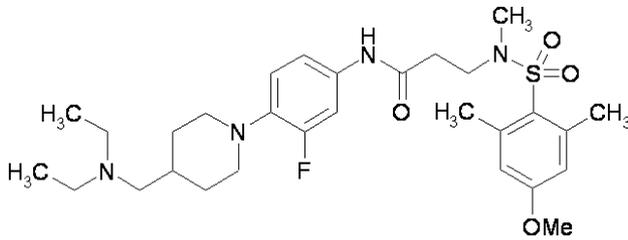
C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SxHCl ( 557.12 )[M+H]<sup>+</sup>=521

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / エタノール9:1、Rf値=0.25

## 実施例176

## 【 1 1 5 0 】

## 【 化 5 5 4 】



20

## 【 1 1 5 1 】

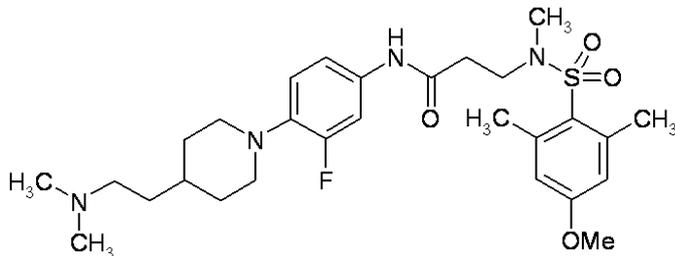
C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SxHCl ( 599.20 )[M+H]<sup>+</sup>=563

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / エタノール9:1、Rf値=0.40

## 実施例177

## 【 1 1 5 2 】

## 【 化 5 5 5 】



30

40

## 【 1 1 5 3 】

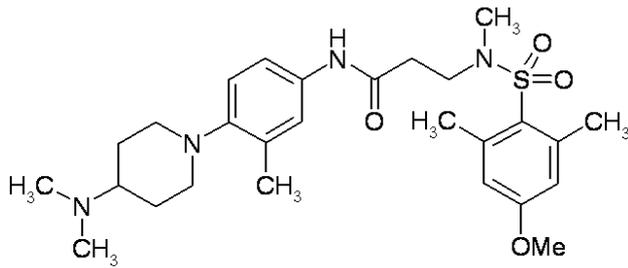
C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SxHCl ( 585.17 )[M+H]<sup>+</sup>=549

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / エタノール9:1、Rf値=0.35

## 実施例178

## 【 1 1 5 4 】

## 【化556】



## 【1155】

10

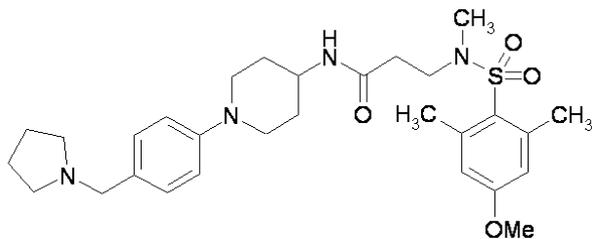
C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (516.70)[M+H]<sup>+</sup>=517

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

## 実施例179

## 【1156】

## 【化557】



20

## 【1157】

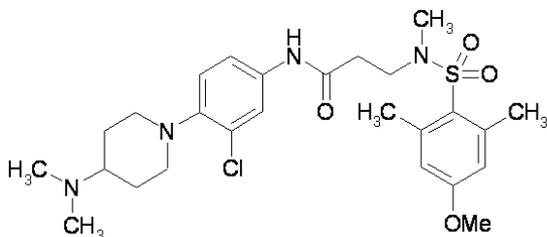
C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SxHCl (579.19)[M+H]<sup>+</sup>=543

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.47

## 実施例180

## 【1158】

## 【化558】



30

## 【1159】

C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SxHCl (573.58)[M+H]<sup>+</sup>=537/539

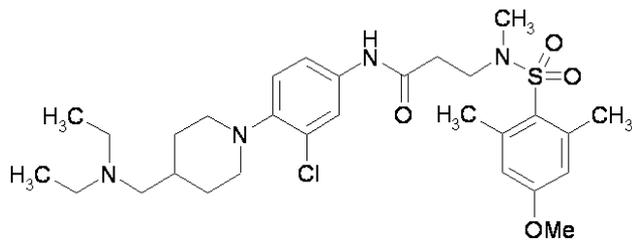
DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.26

## 実施例181

## 【1160】

40

## 【化559】



## 【1161】

$C_{29}H_{43}ClN_4O_4SxHCl$  (615.66)

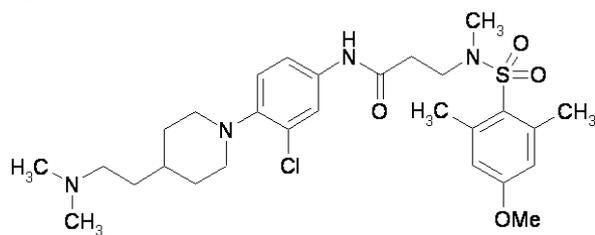
$[M+H]^+=579/581$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.45

## 実施例182

## 【1162】

## 【化560】



## 【1163】

$C_{28}H_{41}ClN_4O_4SxHCl$  (601.63)

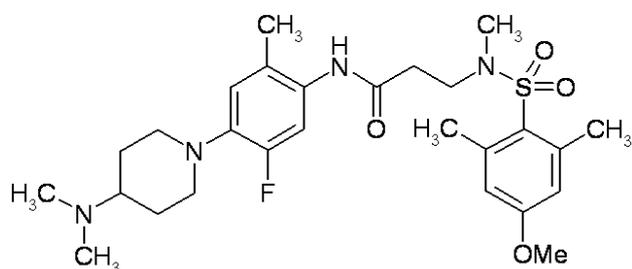
$[M+H]^+=565/567$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール9:1、Rf値=0.30

## 実施例183

## 【1164】

## 【化561】



## 【1165】

$C_{27}H_{39}FN_4O_4SxHCl$  (571.15)

$[M+H]^+=535$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.26

## 実施例184

## 【1166】

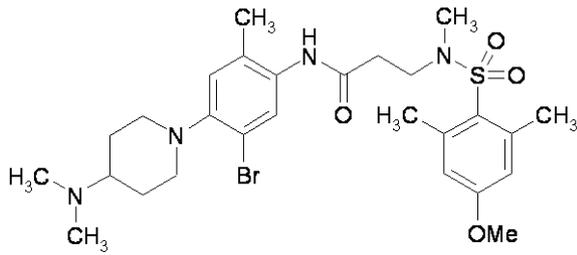
10

20

30

40

## 【化562】



## 【1167】

$C_{27}H_{39}BrN_4O_4 \cdot SxHCl$  (632.05)

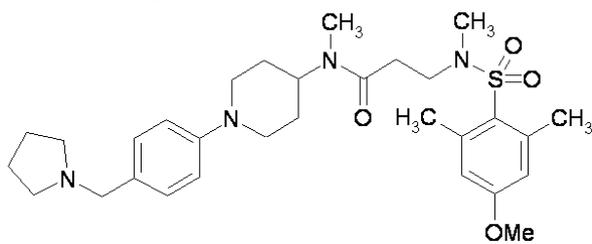
$[M+H]^+ = 595/597$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.51

## 実施例185

## 【1168】

## 【化563】



## 【1169】

$C_{30}H_{44}N_4O_4 \cdot SxHCl$  (593.22)

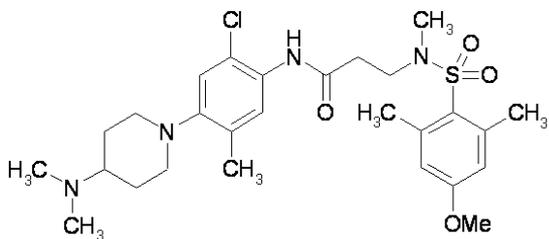
$[M+H]^+ = 557$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.63

## 実施例186

## 【1170】

## 【化564】



## 【1171】

$C_{27}H_{39}ClN_4O_4 \cdot SxHCl$  (587.60)

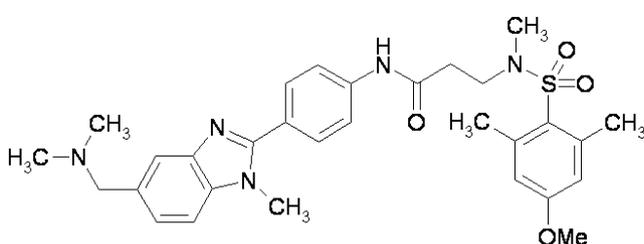
$[M+H]^+ = 551$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.58

## 実施例187

## 【1172】

## 【化565】



10

20

30

40

50

## 【 1 1 7 3 】

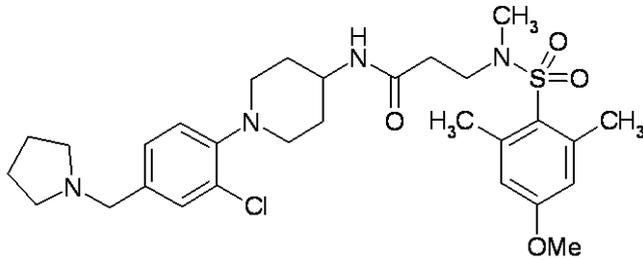
 $C_{30}H_{37}N_5O_4SxHCl$  ( 600.17 ) $[M+H]^+=564$ 

HPLC ( 方法 4 ) : 保持時間=3.0分

## 実施例188

## 【 1 1 7 4 】

## 【 化 5 6 6 】



10

## 【 1 1 7 5 】

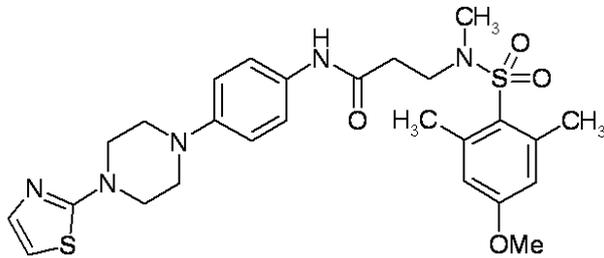
 $C_{29}H_{41}ClN_4O_4SxHCl$  ( 613.64 ) $[M+H]^+=577/579$ 

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.24

## 実施例189

## 【 1 1 7 6 】

## 【 化 5 6 7 】



20

## 【 1 1 7 7 】

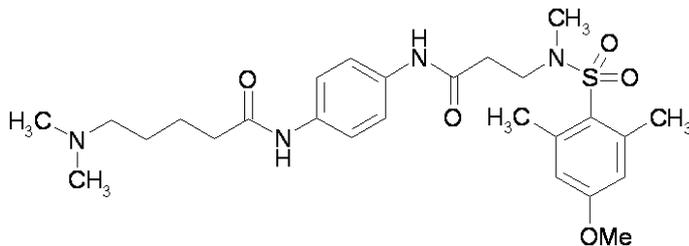
 $C_{26}H_{33}N_5O_4S_2$  ( 543.70 ) $[M+H]^+=544$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=3.11分

## 実施例190

## 【 1 1 7 8 】

## 【 化 5 6 8 】



40

## 【 1 1 7 9 】

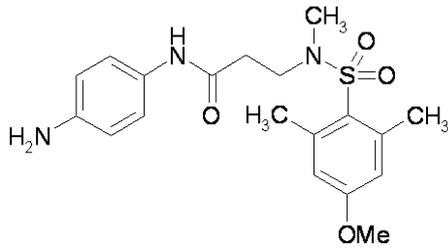
 $C_{26}H_{38}N_4O_5S$  ( 518.67 ) $[M+H]^+=519$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.44分

## 実施例191

## 【 1 1 8 0 】

【化569】



【1181】

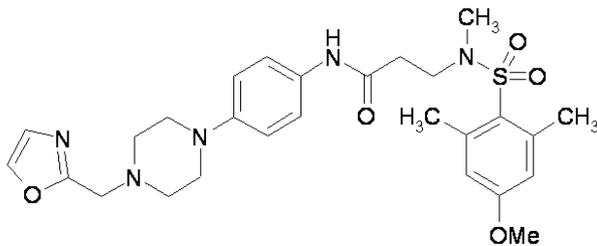
 $C_{19}H_{25}N_3O_4S \times C_2HF_3O_2$  (505.51)[M+H]<sup>+</sup>=392

HPLC (方法6) : 保持時間=2.04分

実施例192

【1182】

【化570】



【1183】

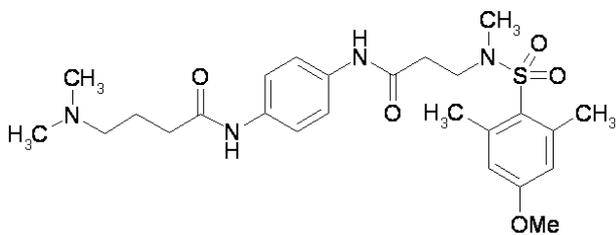
 $C_{27}H_{35}N_5O_5S$  (541.66)[M+H]<sup>+</sup>=542

HPLC (方法6) : 保持時間=2.51分

実施例193

【1184】

【化571】



【1185】

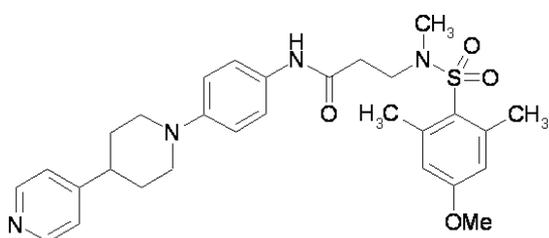
 $C_{25}H_{36}N_4O_5S$  (504.64)[M+H]<sup>+</sup>=505

HPLC (方法6) : 保持時間=2.43分

実施例194

【1186】

【化572】



10

20

30

40

50

【 1 1 8 7 】

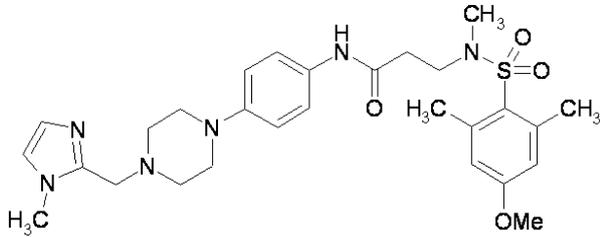
 $C_{29}H_{36}N_4O_4S$  (536.69) $[M+H]^+=537$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.19分

実施例195

【 1 1 8 8 】

【 化 5 7 3 】



10

【 1 1 8 9 】

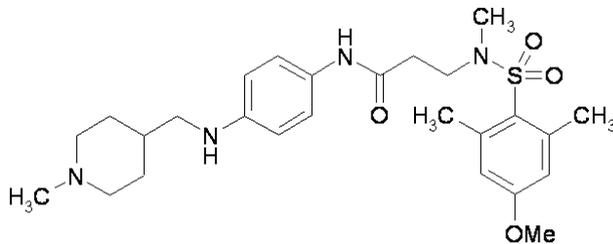
 $C_{28}H_{38}N_6O_4S$  (554.71) $[M+H]^+=555$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.37分

実施例196

【 1 1 9 0 】

【 化 5 7 4 】



20

【 1 1 9 1 】

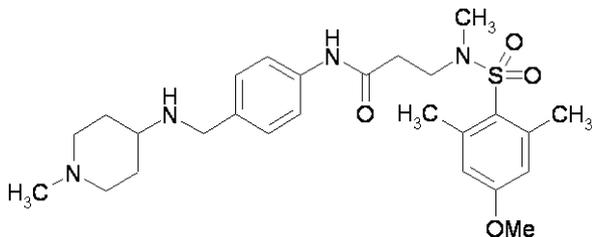
 $C_{26}H_{38}N_4O_4S$  (502.67) $[M+H]^+=503$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.35分

実施例197

【 1 1 9 2 】

【 化 5 7 5 】



30

40

【 1 1 9 3 】

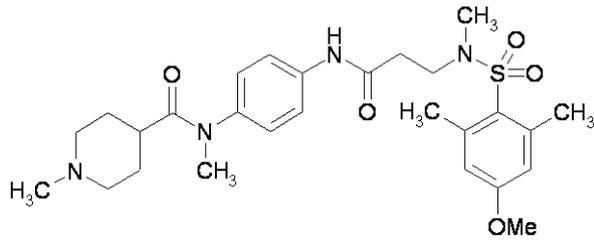
 $C_{26}H_{38}N_4O_4S$  (502.67) $[M+H]^+=503$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.00分

実施例198

【 1 1 9 4 】

## 【化576】



## 【1195】

 $C_{27}H_{38}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$  (644.70)

10

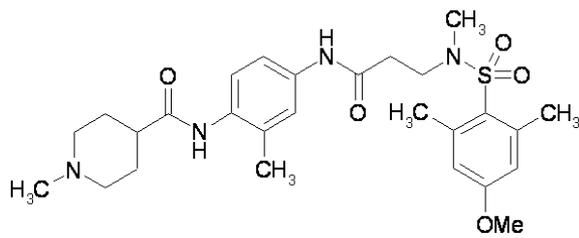
[M+H]<sup>+</sup>=531

HPLC (方法6) : 保持時間=2.45分

## 実施例199

## 【1196】

## 【化577】



20

## 【1197】

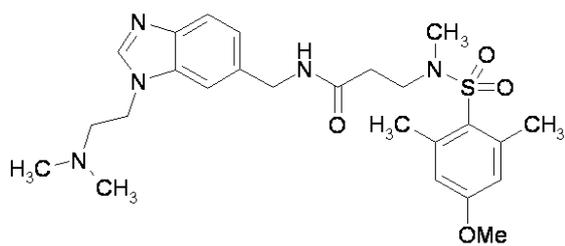
 $C_{27}H_{38}N_4O_5S$  (530.68)
[M+H]<sup>+</sup>=531

HPLC (方法6) : 保持時間=2.53分

## 実施例200

## 【1198】

## 【化578】



30

## 【1199】

 $C_{25}H_{35}N_5O_4S$  (501.64)
[M+H]<sup>+</sup>=502

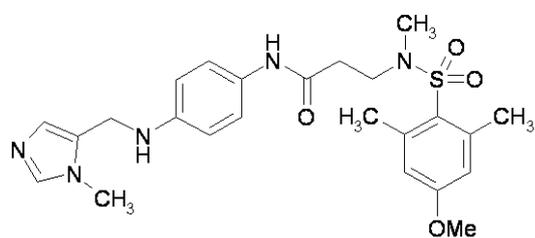
HPLC (方法6) : 保持時間=2.05分

40

## 実施例201

## 【1200】

## 【化579】



50

## 【 1 2 0 1 】

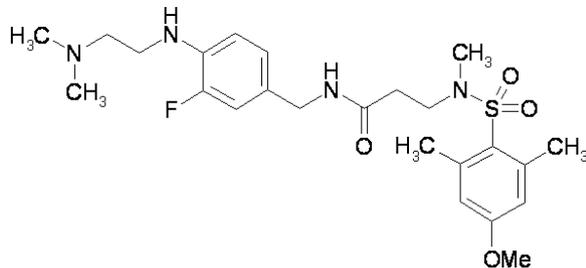
C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S ( 485.60 )[M+H]<sup>+</sup>=486

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.41分

## 実施例202

## 【 1 2 0 2 】

## 【 化 5 8 0 】



10

## 【 1 2 0 3 】

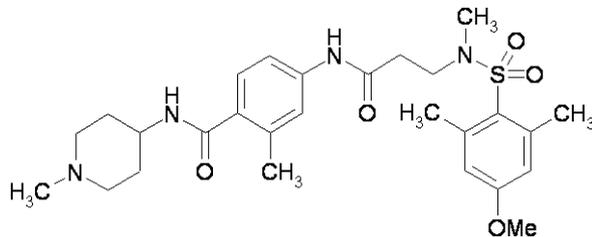
C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SxCH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 540.65 )[M+H]<sup>+</sup>=495

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.50分

## 実施例203

## 【 1 2 0 4 】

## 【 化 5 8 1 】



20

## 【 1 2 0 5 】

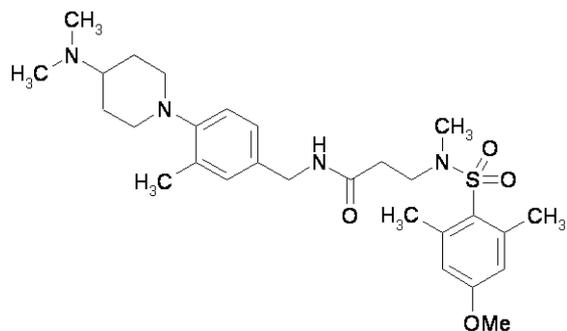
C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S ( 530.68 )[M+H]<sup>+</sup>=531

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.36分

## 実施例204

## 【 1 2 0 6 】

## 【 化 5 8 2 】



30

40

## 【 1 2 0 7 】

C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S ( 530.72 )[M+H]<sup>+</sup>=531

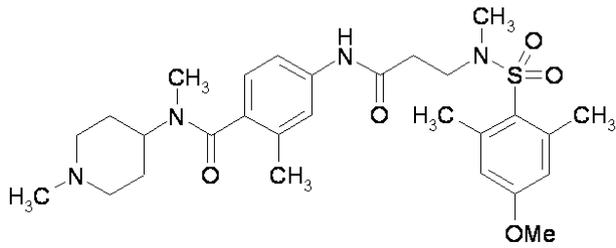
HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.60分

## 実施例205

50

【 1 2 0 8 】

【 化 5 8 3 】



【 1 2 0 9 】

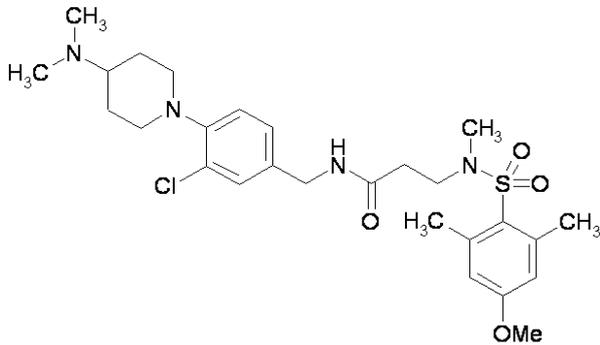
 $C_{28}H_{40}N_4O_5S$  ( 544.71 ) $[M+H]^+=545$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.21分

実施例206

【 1 2 1 0 】

【 化 5 8 4 】



【 1 2 1 1 】

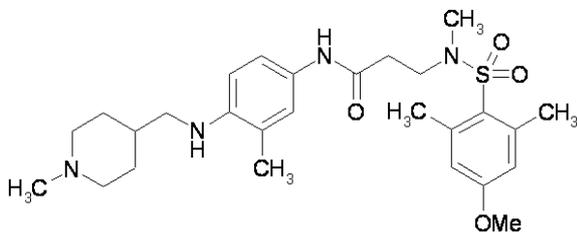
 $C_{27}H_{39}ClN_4O_4S$  ( 551.14 ) $[M+H]^+=551/553$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.65分

実施例207

【 1 2 1 2 】

【 化 5 8 5 】



【 1 2 1 3 】

 $C_{27}H_{40}N_4O_4SxC_2HF_3O_2$  ( 630.72 ) $[M+H]^+=517$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.51分

実施例208

【 1 2 1 4 】

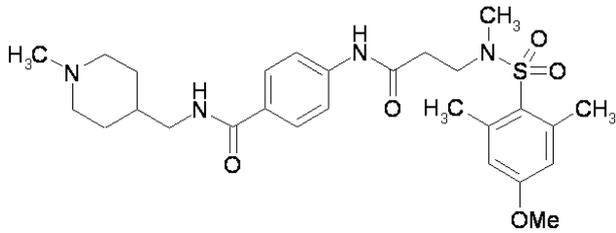
10

20

30

40

【化586】



【1215】

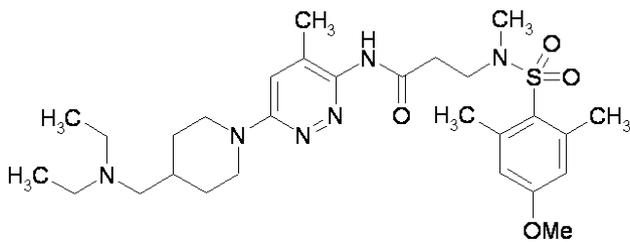
 $C_{27}H_{38}N_4O_5SxCH_2O_2$  (576.71)[M+H]<sup>+</sup>=531

HPLC (方法6) : 保持時間=2.33分

実施例209

【1216】

【化587】



【1217】

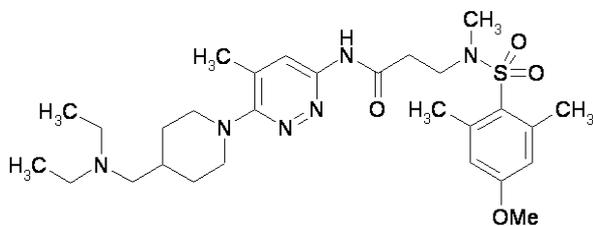
 $C_{28}H_{44}N_6O_4SxC_2HF_3O_2$  (674.78)[M+H]<sup>+</sup>=561

HPLC (方法6) : 保持時間=2.14分

実施例210

【1218】

【化588】



【1219】

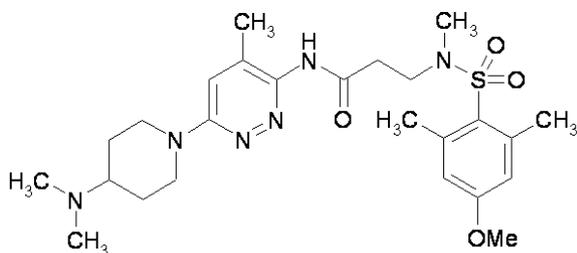
 $C_{28}H_{44}N_6O_4SxC_2HF_3O_2$  (674.78)[M+H]<sup>+</sup>=561

HPLC (方法6) : 保持時間=2.43分

実施例211

【1220】

【化589】



【1221】

10

20

30

40

50

$C_{25}H_{38}N_6O_4Sx C_2HF_3O_2$  ( 632.70 )

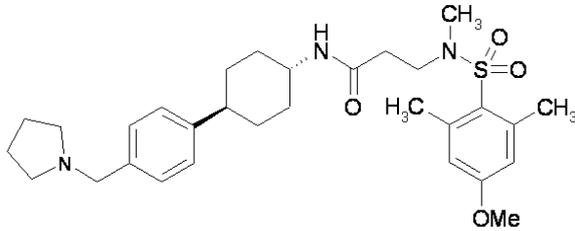
$[M+H]^+=519$

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.11分

実施例212

【 1 2 2 2 】

【 化 5 9 0 】



10

【 1 2 2 3 】

$C_{30}H_{43}N_3O_4Sx C_2HF_3O_2$  ( 655.77 )

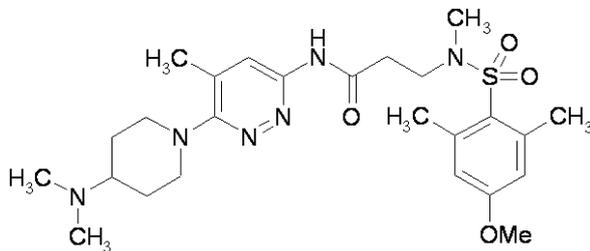
$[M+H]^+=542$

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.75分

実施例213

【 1 2 2 4 】

【 化 5 9 1 】



20

【 1 2 2 5 】

$C_{25}H_{38}N_6O_4Sx C_2HF_3O_2$  ( 632.70 )

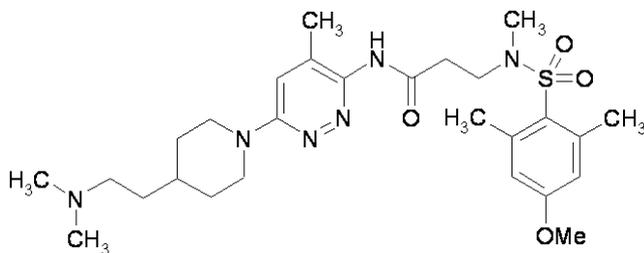
$[M+H]^+=519$

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.30分

実施例214

【 1 2 2 6 】

【 化 5 9 2 】



30

40

【 1 2 2 7 】

$C_{27}H_{42}N_6O_4Sx C_2HF_3O_2$  ( 660.75 )

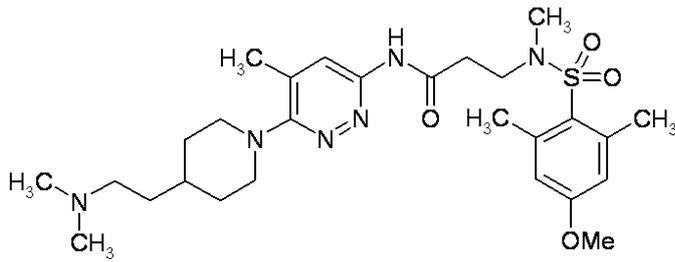
$[M+H]^+=547$

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.08分

実施例215

【 1 2 2 8 】

## 【化593】



## 【1229】

 $C_{27}H_{42}N_6O_4SxCH_2O_2$  (660.75)

10

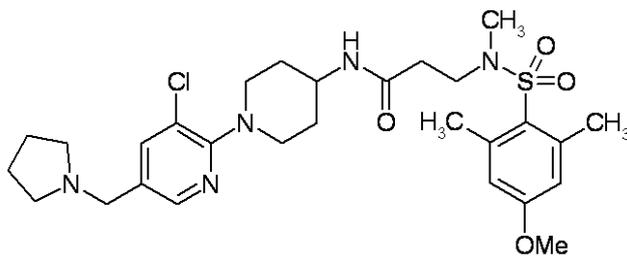
[M+H]<sup>+</sup>=547

HPLC (方法6) : 保持時間=2.34分

## 実施例216

## 【1230】

## 【化594】



20

## 【1231】

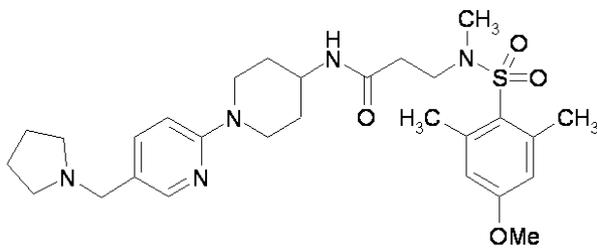
 $C_{28}H_{40}ClN_5O_4SxCH_2O_2$  (624.19)
[M+H]<sup>+</sup>=578/580

HPLC (方法6) : 保持時間=2.64分

## 実施例217

## 【1232】

## 【化595】



30

## 【1233】

 $C_{28}H_{41}N_5O_4SxCH_2O_2$  (589.75)
[M+H]<sup>+</sup>=544

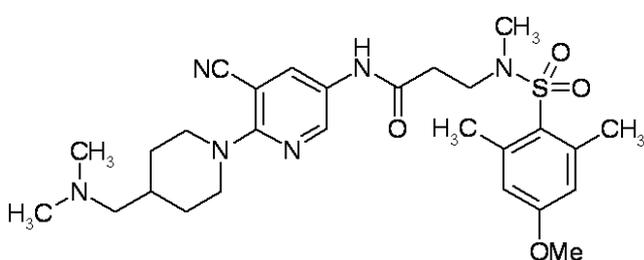
HPLC (方法6) : 保持時間=2.09分

40

## 実施例218

## 【1234】

## 【化596】



50

【 1 2 3 5 】

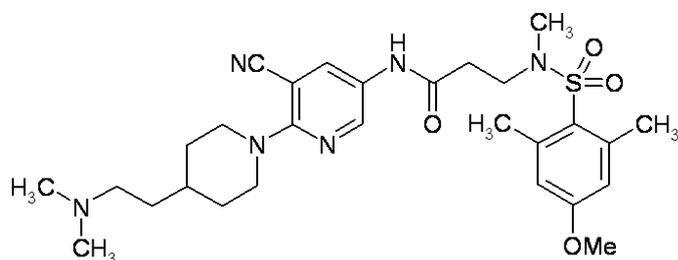
 $C_{27}H_{38}N_6O_4SxCH_2O_2$  ( 588.72 ) $[M+H]^+=543$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.67分

実施例219

【 1 2 3 6 】

【 化 5 9 7 】



10

【 1 2 3 7 】

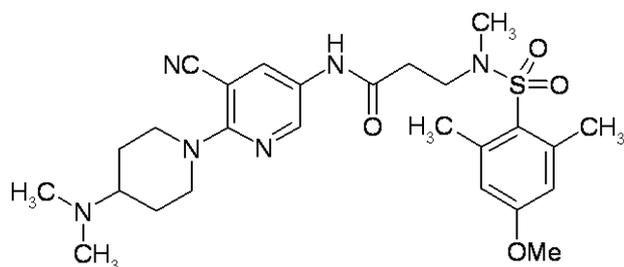
 $C_{28}H_{40}N_6O_4S$  ( 556.72 ) $[M+H]^+=557$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.71分

実施例220

【 1 2 3 8 】

【 化 5 9 8 】



20

【 1 2 3 9 】

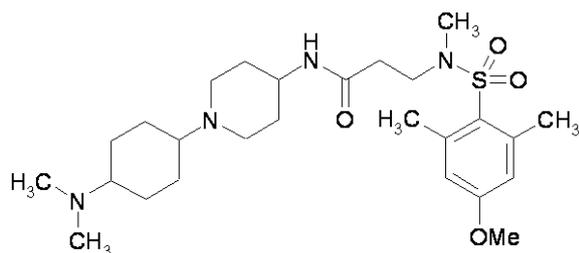
 $C_{26}H_{36}N_6O_4SxCH_2O_2$  ( 574.69 ) $[M+H]^+=529$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.61分

実施例221

【 1 2 4 0 】

【 化 5 9 9 】



30

【 1 2 4 1 】

 $C_{26}H_{44}N_4O_4S$  ( 508.72 ) $[M+H]^+=509$ 

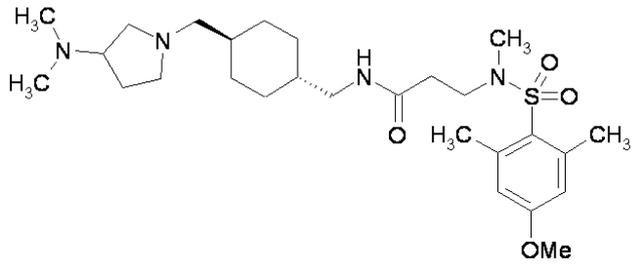
HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.23分

実施例222

【 1 2 4 2 】

40

【化600】



【1243】

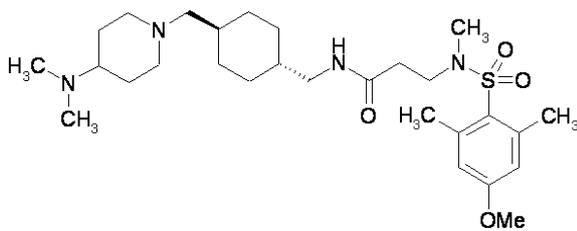
 $C_{27}H_{46}N_4O_4S \times 2C_2HF_3O_2$  (750.79)[M+H]<sup>+</sup>=523

HPLC (方法9) : 保持時間=1.30分

実施例223

【1244】

【化601】



【1245】

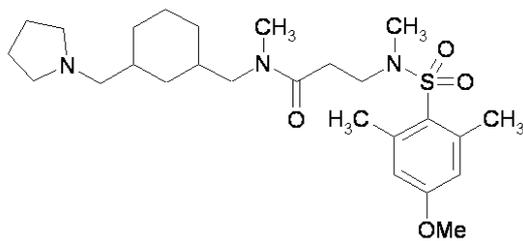
 $C_{28}H_{48}N_4O_4S \times 2C_2HF_3O_2$  (764.82)[M+H]<sup>+</sup>=537

HPLC (方法9) : 保持時間=1.31分

実施例224

【1246】

【化602】



【1247】

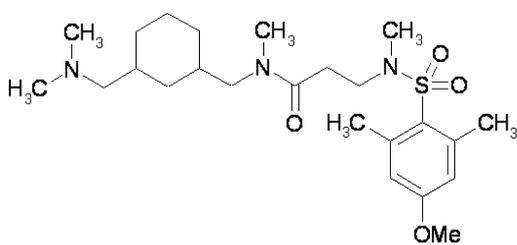
 $C_{26}H_{43}N_3O_4S$  (493.70)[M+H]<sup>+</sup>=494

HPLC (方法9) : 保持時間=1.72分

実施例225

【1248】

【化603】



10

20

30

40

50

【 1 2 4 9 】

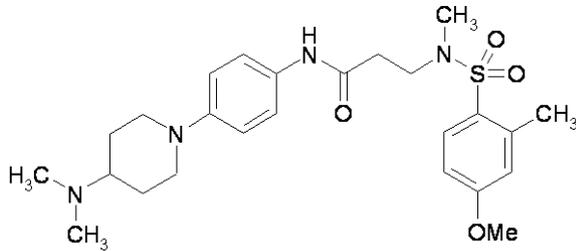
 $C_{24}H_{41}N_3O_4SxC_2HF_3O_2$  ( 581.69 ) $[M+H]^+=468$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.69分

実施例226

【 1 2 5 0 】

【 化 6 0 4 】



10

【 1 2 5 1 】

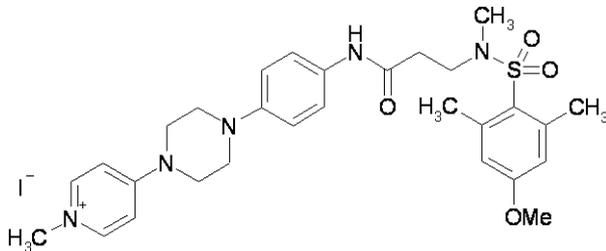
 $C_{25}H_{36}N_4O_4SxC_2HF_3O_2$  ( 602.67 ) $[M+H]^+=489$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.39分

実施例227

【 1 2 5 2 】

【 化 6 0 5 】



20

【 1 2 5 3 】

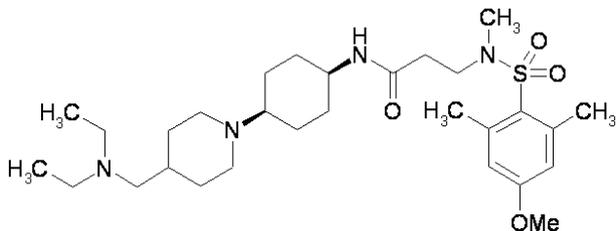
 $C_{29}H_{38}N_5O_4SxI$  ( 679.61 ) $[M+H]^+=552$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.55分

実施例228

【 1 2 5 4 】

【 化 6 0 6 】



30

40

【 1 2 5 5 】

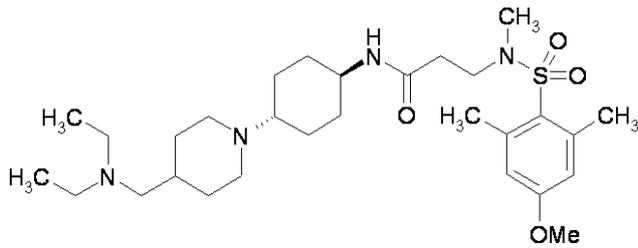
 $C_{29}H_{50}N_4O_4S$  ( 550.80 ) $[M+H]^+=551$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.38分

実施例229

【 1 2 5 6 】

## 【化607】



## 【1257】

 $C_{29}H_{50}N_4O_4S$  (550.80)

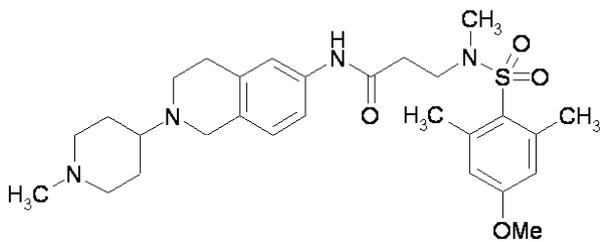
 $[M+H]^+ = 551$ 

HPLC (方法5) : 保持時間=1.40分

## 実施例230

## 【1258】

## 【化608】



## 【1259】

 $C_{28}H_{40}N_4O_4S \cdot 2HCl$  (601.63)

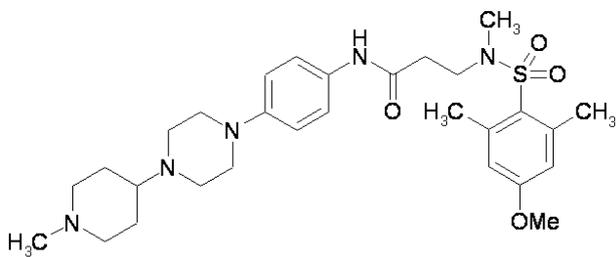
 $[M+H]^+ = 529$ 

HPLC (方法5) : 保持時間=1.41分

## 実施例231

## 【1260】

## 【化609】



## 【1261】

 $C_{29}H_{43}N_5O_4S$  (557.75)

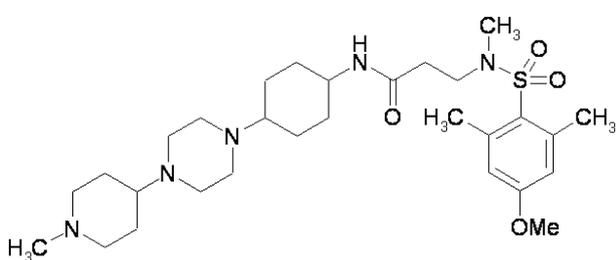
 $[M+H]^+ = 558$ 

HPLC (方法1) : 保持時間=1.90分

## 実施例232

## 【1262】

## 【化610】



10

20

30

40

50

## 【 1 2 6 3 】

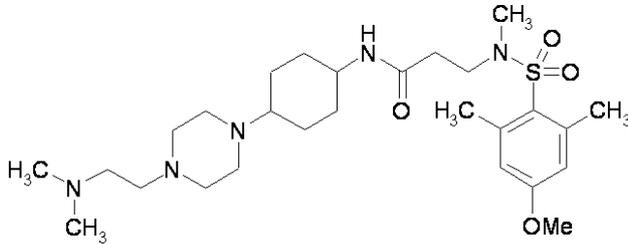
C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S ( 563.80 )[M+H]<sup>+</sup>=564

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.33分

## 実施例233

## 【 1 2 6 4 】

## 【 化 6 1 1 】



10

## 【 1 2 6 5 】

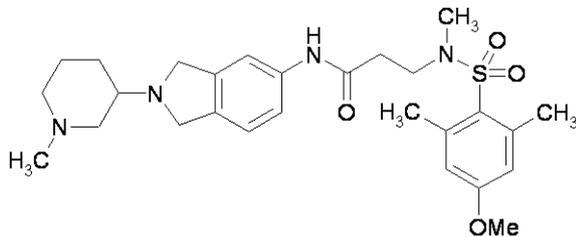
C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sx2HCl ( 610.68 )[M+H]<sup>+</sup>=538

HPLC ( 方法 7 ) : 保持時間=1.74分

## 実施例234

## 【 1 2 6 6 】

## 【 化 6 1 2 】



20

## 【 1 2 6 7 】

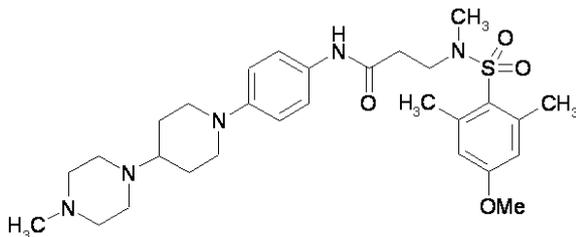
C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S ( 610.68 )[M+H]<sup>+</sup>=515

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.41分

## 実施例235

## 【 1 2 6 8 】

## 【 化 6 1 3 】



30

40

## 【 1 2 6 9 】

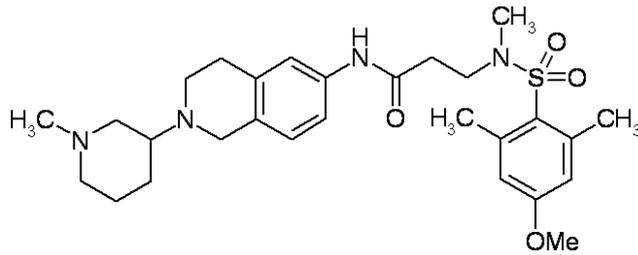
C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S ( 557.75 )[M+H]<sup>+</sup>=558

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.43分

## 実施例236

## 【 1 2 7 0 】

## 【化 6 1 4】



## 【 1 2 7 1】

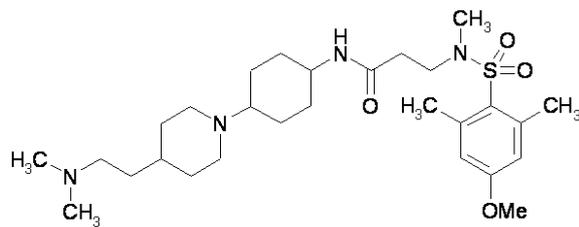
 $C_{28}H_{40}N_4O_4S \times 2C_2HF_3O_2$  ( 756.75 )
[M+H]<sup>+</sup>=529

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.42分

実施例237

## 【 1 2 7 2】

## 【化 6 1 5】



## 【 1 2 7 3】

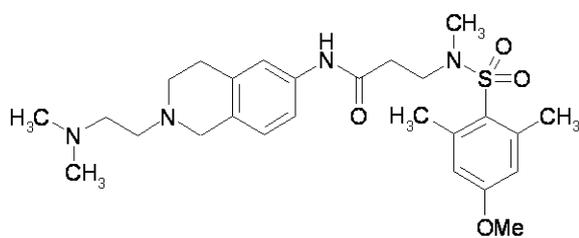
 $C_{28}H_{48}N_4O_4S \times 2HCl$  ( 609.69 )
[M+H]<sup>+</sup>=537

HPLC ( 方法 7 ) : 保持時間=1.70分

実施例238

## 【 1 2 7 4】

## 【化 6 1 6】



## 【 1 2 7 5】

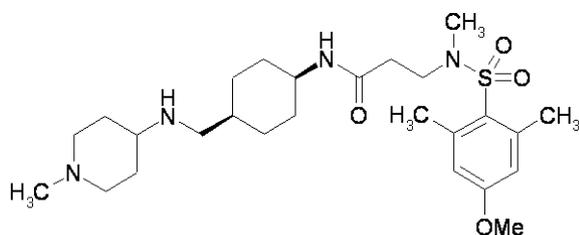
 $C_{26}H_{38}N_4O_4S \times 2C_2HF_3O_2$  ( 730.72 )
[M+H]<sup>+</sup>=503

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.40分

実施例239

## 【 1 2 7 6】

## 【化 6 1 7】



## 【 1 2 7 7】

10

20

30

40

50

$C_{26}H_{44}N_4O_4Sx2HCl$  ( 581.64 )

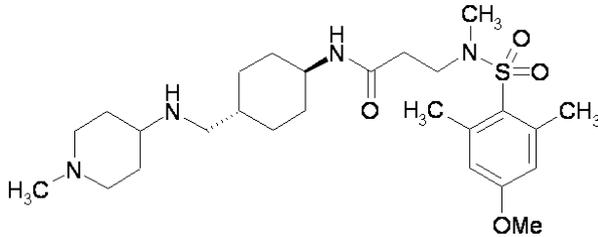
$[M+H]^+=509$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.38分

実施例240

【 1 2 7 8 】

【 化 6 1 8 】



10

【 1 2 7 9 】

$C_{26}H_{44}N_4O_4Sx2HCl$  ( 581.64 )

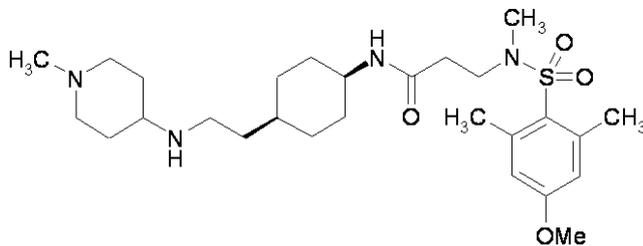
$[M+H]^+=509$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.40分

実施例241

【 1 2 8 0 】

【 化 6 1 9 】



20

【 1 2 8 1 】

$C_{27}H_{46}N_4O_4Sx2HCl$  ( 595.67 )

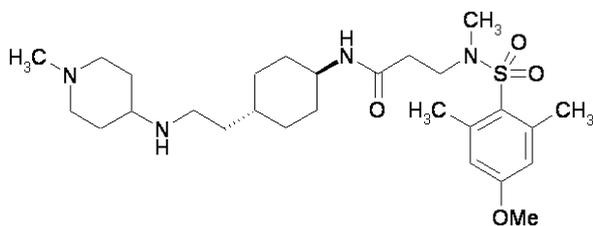
$[M+H]^+=523$

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

実施例242

【 1 2 8 2 】

【 化 6 2 0 】



30

40

【 1 2 8 3 】

$C_{27}H_{46}N_4O_4Sx2HCl$  ( 595.67 )

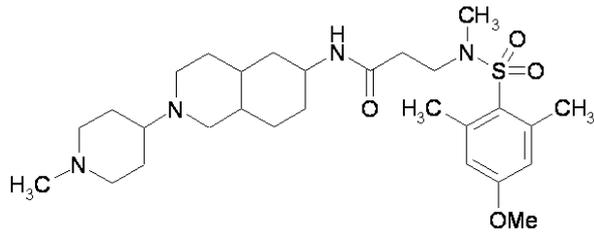
$[M+H]^+=523$

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

実施例243

【 1 2 8 4 】

## 【化621】



## 【1285】

$C_{28}H_{46}N_4O_4S \times 2HCl$  (607.68)

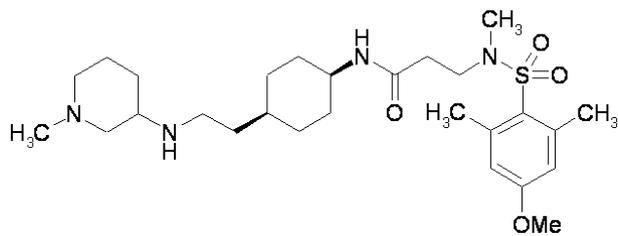
$[M+H]^+ = 535$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.10分

## 実施例244

## 【1286】

## 【化622】



## 【1287】

$C_{27}H_{46}N_4O_4S \times 2HCl$  (595.67)

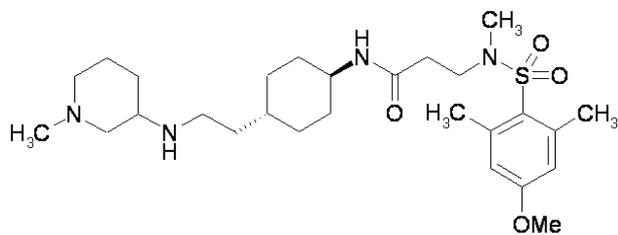
$[M+H]^+ = 523$

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

## 実施例245

## 【1288】

## 【化623】



## 【1289】

$C_{27}H_{46}N_4O_4S \times 2HCl$  (595.67)

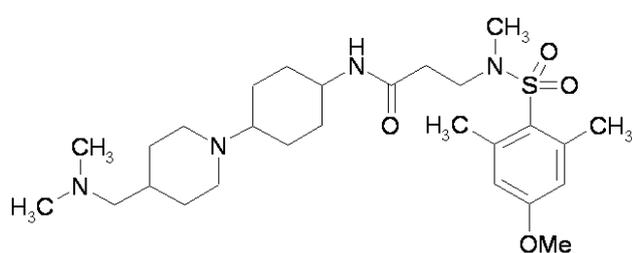
$[M+H]^+ = 523$

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

## 実施例246

## 【1290】

## 【化624】



10

20

30

40

50

## 【 1 2 9 1 】

 $C_{27}H_{46}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$  ( 750.79 )

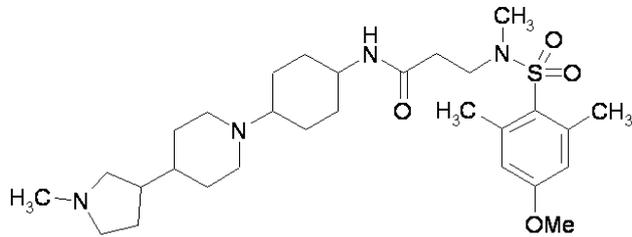
 $[M+H]^+=523$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.38分

## 実施例247

## 【 1 2 9 2 】

## 【 化 6 2 5 】



10

## 【 1 2 9 3 】

 $C_{29}H_{48}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$  ( 776.83 )

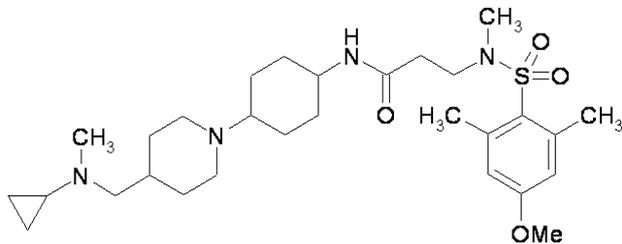
 $[M+H]^+=549$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.39分

## 実施例248

## 【 1 2 9 4 】

## 【 化 6 2 6 】



20

## 【 1 2 9 5 】

 $C_{29}H_{48}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$  ( 776.83 )

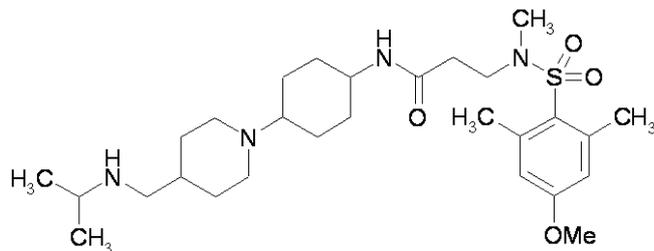
 $[M+H]^+=549$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.39分

## 実施例249

## 【 1 2 9 6 】

## 【 化 6 2 7 】



30

40

## 【 1 2 9 7 】

 $C_{28}H_{48}N_4O_4Sx2HCl$  ( 609.69 )

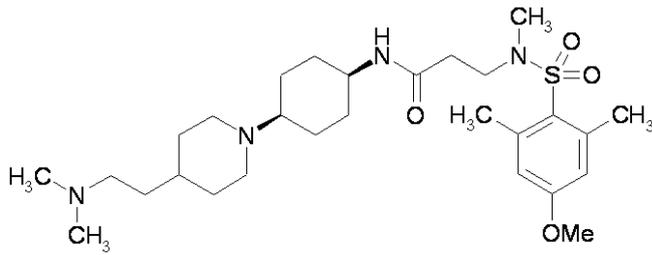
 $[M+H]^+=537$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.38分

## 実施例250

## 【 1 2 9 8 】

## 【化628】



## 【1299】

 $C_{28}H_{48}N_4O_4S \times 2HCl$  (609.69)

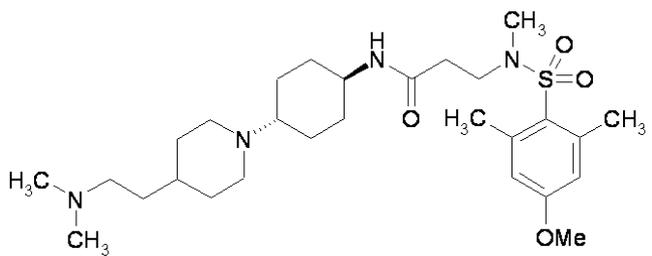
 $[M+H]^+ = 537$ 

HPLC (方法11) : 保持時間=1.60分

## 実施例251

## 【1300】

## 【化629】



## 【1301】

 $C_{28}H_{48}N_4O_4S \times 2HCl$  (609.69)

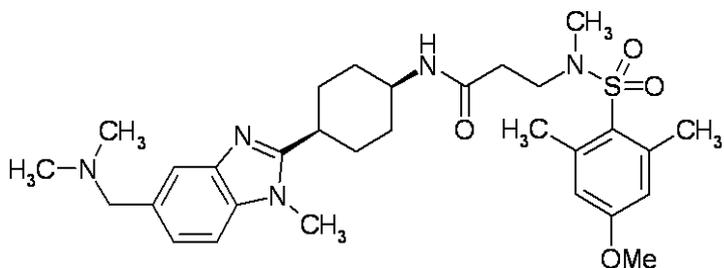
 $[M+H]^+ = 537$ 

HPLC (方法7) : 保持時間=1.71分

## 実施例252

## 【1302】

## 【化630】



## 【1303】

 $C_{30}H_{43}N_5O_4S \times HCl$  (606.22)

 $[M+H]^+ = 570$ 

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.29

## 実施例253

## 【1304】

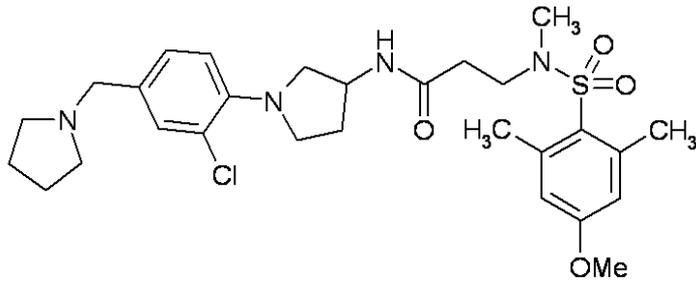
10

20

30

40

## 【化631】



## 【1305】

10

$C_{28}H_{39}ClN_4O_4SxHCl$  (599.61)

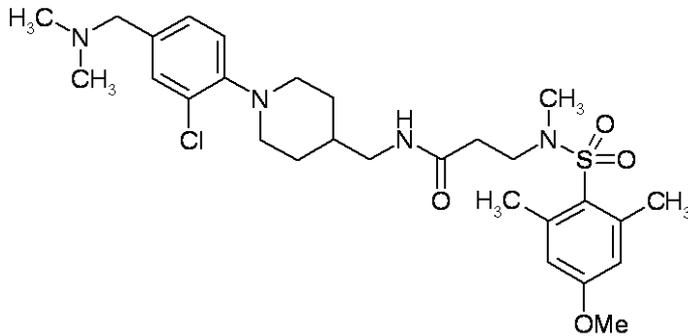
$[M+H]^+ = 563/565$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.59分

## 実施例254

## 【1306】

## 【化632】



20

## 【1307】

$C_{28}H_{41}ClN_4O_4SxHCl$  (601.63)

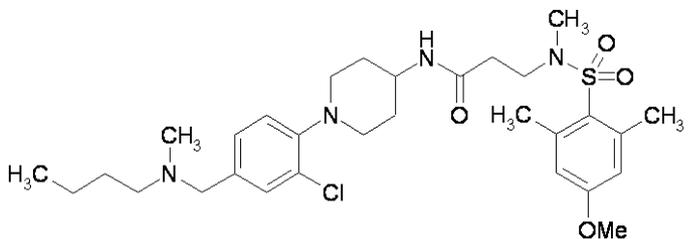
$[M+H]^+ = 565/567$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア9:1:0.1、Rf値=0.46

## 実施例255

## 【1308】

## 【化633】



30

## 【1309】

40

$C_{30}H_{45}ClN_4O_4SxHCl$  (629.68)

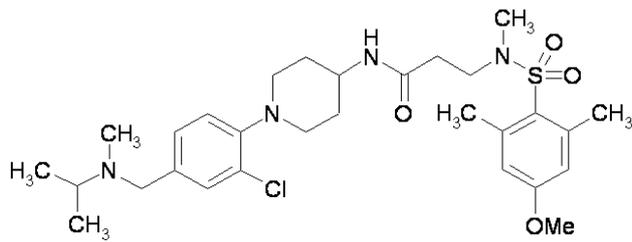
$[M+H]^+ = 593/595$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.42

## 実施例256

## 【1310】

## 【化634】



## 【1311】

$C_{29}H_{43}ClN_4O_4 \cdot SxHCl$  (615.66)

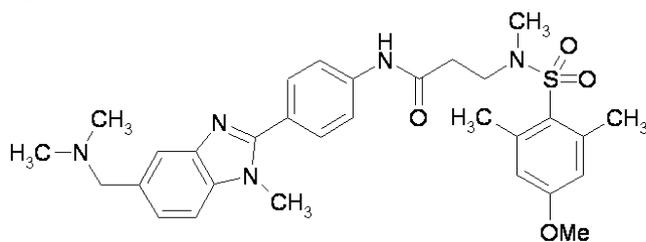
$[M+H]^+ = 579/581$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.23

## 実施例257

## 【1312】

## 【化635】



## 【1313】

$C_{30}H_{37}N_5O_4 \cdot SxHCl$  (600.17)

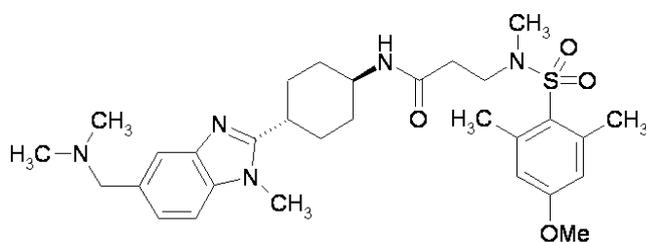
$[M+H]^+ = 564$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.1、Rf値=0.67

## 実施例258

## 【1314】

## 【化636】



## 【1315】

$C_{30}H_{43}N_5O_4 \cdot S$  (569.76)

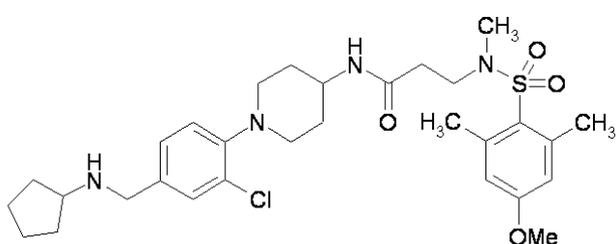
$[M+H]^+ = 570$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.65

## 実施例259

## 【1316】

## 【化637】



10

20

30

40

50

## 【 1 3 1 7 】

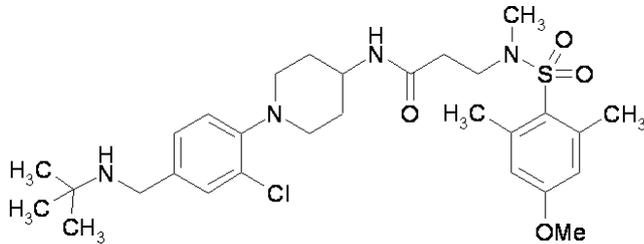
C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SxHCl ( 627.67 )[M+H]<sup>+</sup>=591/593

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.20

## 実施例260

## 【 1 3 1 8 】

## 【 化 6 3 8 】



10

## 【 1 3 1 9 】

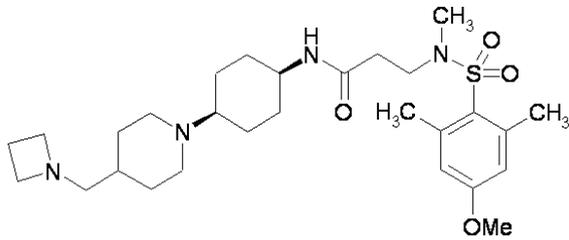
C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SxHCl ( 615.66 )[M+H]<sup>+</sup>=579/581

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.17

## 実施例261

## 【 1 3 2 0 】

## 【 化 6 3 9 】



20

## 【 1 3 2 1 】

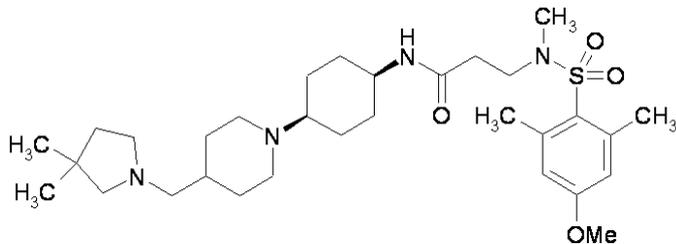
C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sx2HCl ( 607.68 )[M+H]<sup>+</sup>=535

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.23

## 実施例262

## 【 1 3 2 2 】

## 【 化 6 4 0 】



30

40

## 【 1 3 2 3 】

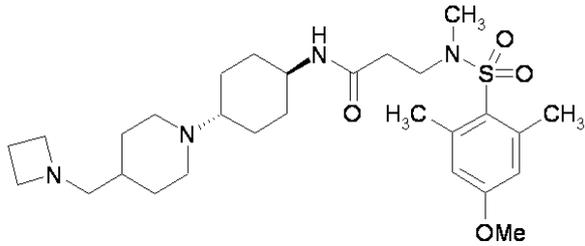
C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sx2HCl ( 649.76 )[M+H]<sup>+</sup>=577

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.69

## 実施例263

## 【 1 3 2 4 】

## 【化 6 4 1】



## 【 1 3 2 5】

$C_{28}H_{46}N_4O_4S$  (534.76)

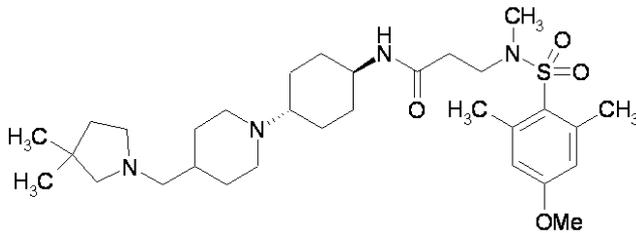
$[M+H]^+=535$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.58

## 実施例264

## 【 1 3 2 6】

## 【化 6 4 2】



## 【 1 3 2 7】

$C_{31}H_{52}N_4O_4S$  (576.84)

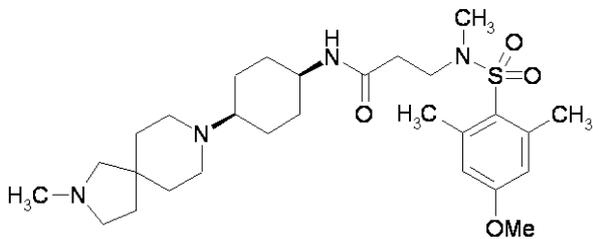
$[M+H]^+=577$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.56

## 実施例265

## 【 1 3 2 8】

## 【化 6 4 3】



## 【 1 3 2 9】

$C_{28}H_{46}N_4O_4S \cdot 2HCl$  (607.68)

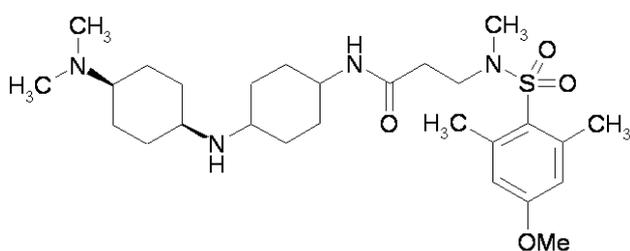
$[M+H]^+=535$

DC：シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.58

## 実施例266

## 【 1 3 3 0】

## 【化 6 4 4】



10

20

30

40

50

## 【 1 3 3 1 】

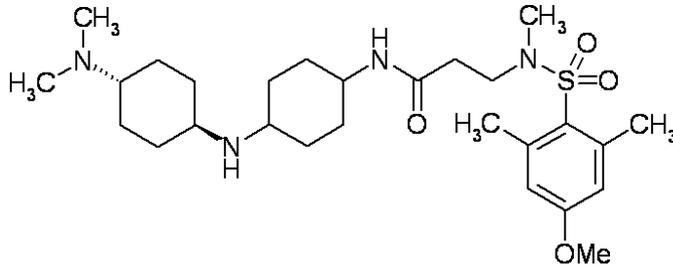
 $C_{27}H_{46}N_4O_4S$  ( 522.74 ) $[M+H]^+=523$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.30分

## 実施例267

## 【 1 3 3 2 】

## 【 化 6 4 5 】



10

## 【 1 3 3 3 】

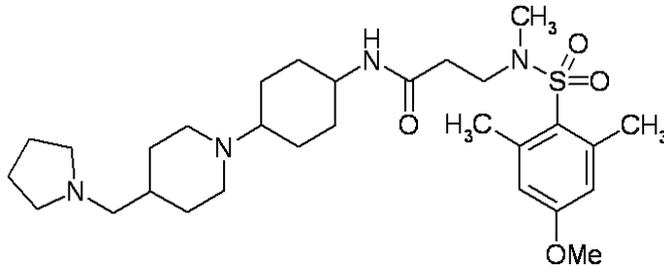
 $C_{27}H_{46}N_4O_4S$  ( 522.74 ) $[M+H]^+=523$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.28分

## 実施例268

## 【 1 3 3 4 】

## 【 化 6 4 6 】



20

30

## 【 1 3 3 5 】

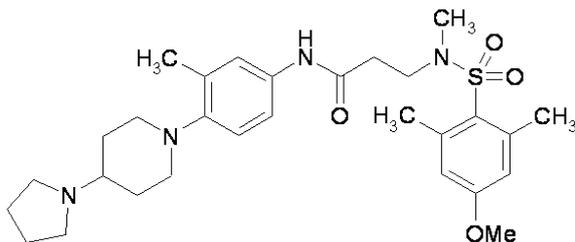
 $C_{29}H_{48}N_4O_4SxCH_2O_2$  ( 594.81 ) $[M+H]^+=549$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.96分

## 実施例269

## 【 1 3 3 6 】

## 【 化 6 4 7 】



40

## 【 1 3 3 7 】

 $C_{30}H_{44}N_4O_4S$  ( 556.76 ) $[M+H]^+=557$ 

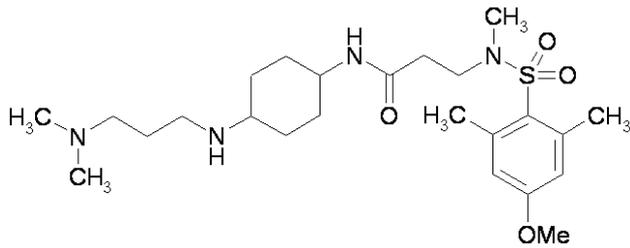
HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.71分

## 実施例270

## 【 1 3 3 8 】

50

## 【化648】



## 【1339】

 $C_{24}H_{42}N_4O_4S \times C_2HF_3O_2$  (596.70)

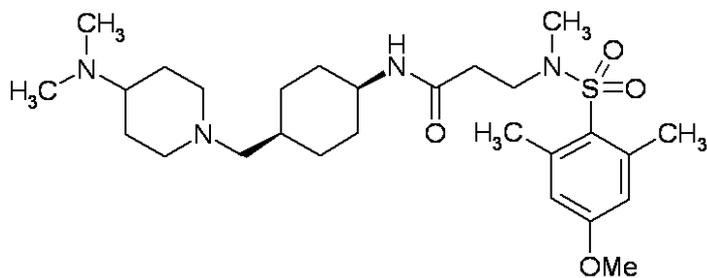
 $[M+H]^+ = 483$ 

HPLC (方法9) : 保持時間=1.23分

## 実施例271

## 【1340】

## 【化649】



## 【1341】

 $C_{27}H_{46}N_4O_4S$  (522.74)

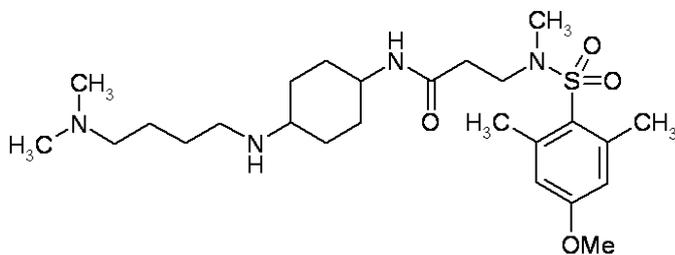
 $[M+H]^+ = 523$ 

HPLC (方法9) : 保持時間=1.23分

## 実施例272

## 【1342】

## 【化650】



## 【1343】

 $C_{25}H_{44}N_4O_4S$  (496.71)

 $[M+H]^+ = 497$ 

HPLC (方法9) : 保持時間=1.25分

## 実施例273

## 【1344】

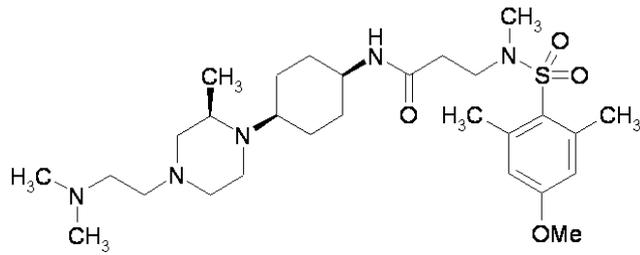
10

20

30

40

## 【化 6 5 1】



## 【 1 3 4 5】

$C_{28}H_{49}N_5O_4S \times 2HCl$  ( 624.71 )

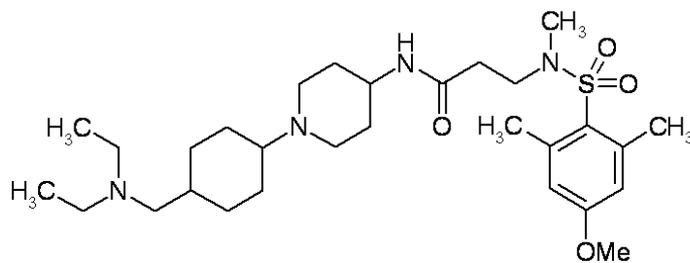
$[M+H]^+ = 552$

HPLC ( 方法 10 ) : 保持時間 = 1.06 分

実施例 274

## 【 1 3 4 6】

## 【化 6 5 2】



## 【 1 3 4 7】

$C_{29}H_{50}N_4O_4S \times CH_2O_2$  ( 596.82 )

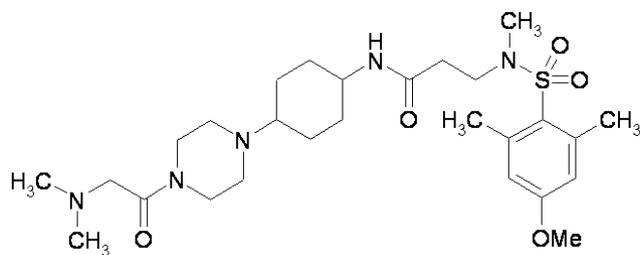
$[M+H]^+ = 551$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間 = 1.31 分

実施例 275

## 【 1 3 4 8】

## 【化 6 5 3】



## 【 1 3 4 9】

$C_{27}H_{45}N_5O_5S \times CH_2O_2$  ( 597.77 )

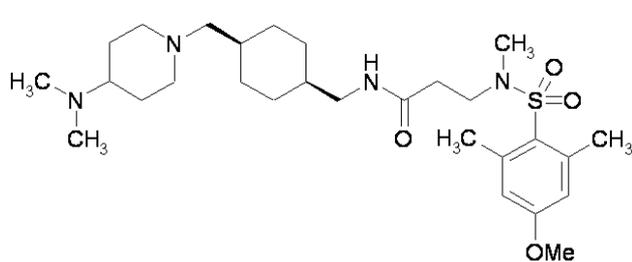
$[M+H]^+ = 552$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間 = 1.20 分

実施例 276

## 【 1 3 5 0】

## 【化 6 5 4】



10

20

30

40

50

【 1 3 5 1 】

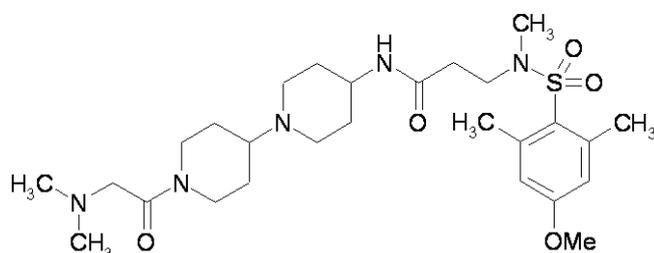
 $C_{28}H_{48}N_4O_4S$  ( 536.77 ) $[M+H]^+=537$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.32分

実施例277

【 1 3 5 2 】

【 化 6 5 5 】



10

【 1 3 5 3 】

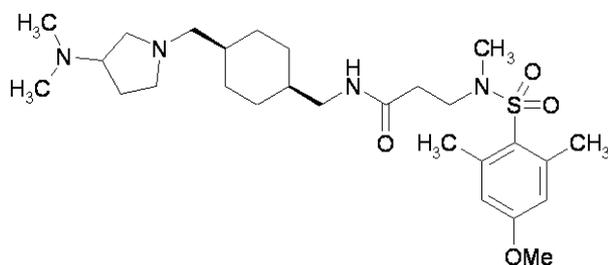
 $C_{27}H_{45}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 665.77 ) $[M+H]^+=552$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.18分

実施例278

【 1 3 5 4 】

【 化 6 5 6 】



20

【 1 3 5 5 】

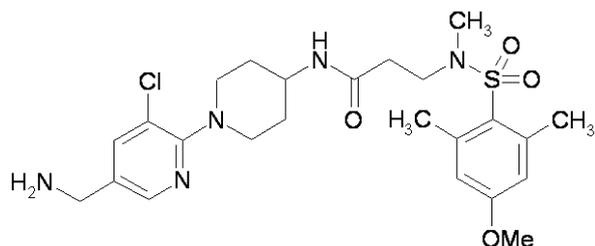
 $C_{27}H_{46}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$  ( 750.79 ) $[M+H]^+=523$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.29分

実施例279

【 1 3 5 6 】

【 化 6 5 7 】



40

【 1 3 5 7 】

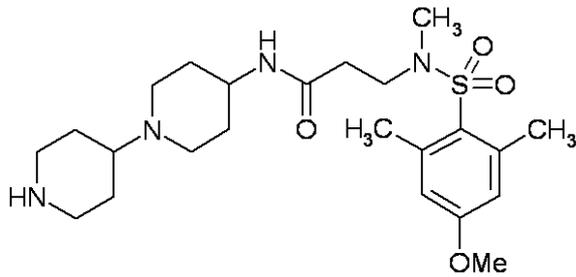
 $C_{24}H_{34}ClN_5O_4S$  ( 524.08 ) $[M+H]^+=524/526$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.60分

実施例280

【 1 3 5 8 】

【化 6 5 8】



【 1 3 5 9 】

10

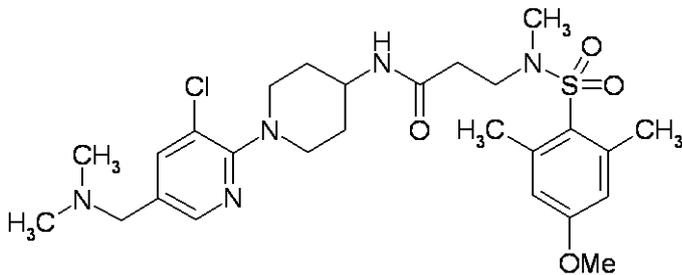
 $C_{23}H_{38}N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$  ( 694.69 ) $[M+H]^+=467$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.16分

実施例281

【 1 3 6 0 】

【化 6 5 9】



20

【 1 3 6 1 】

 $C_{26}H_{38}ClN_5O_4Sx2C_2HF_3O_2$  ( 666.15 ) $[M+H]^+=552/554$ 

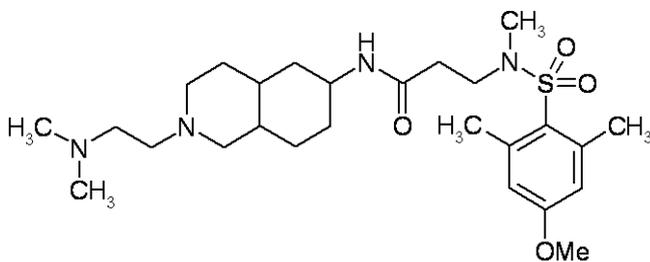
HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.68分

実施例282

【 1 3 6 2 】

30

【化 6 6 0】



【 1 3 6 3 】

 $C_{26}H_{44}N_4O_4Sx2HCl$  ( 581.64 ) $[M+H]^+=509$ 

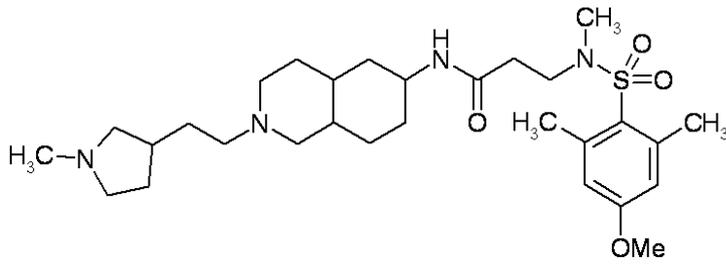
HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.36分

実施例283

【 1 3 6 4 】

40

## 【化 6 6 1】



## 【 1 3 6 5】

$C_{29}H_{48}N_4O_4S \times 2HCl$  (621.70)

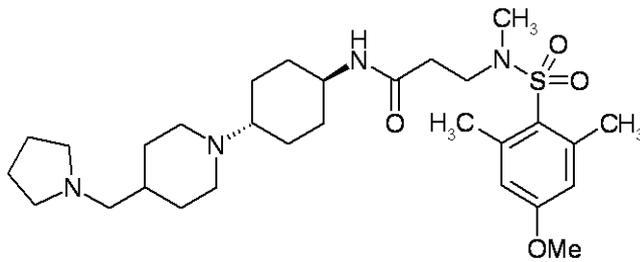
$[M+H]^+ = 549$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例284

## 【 1 3 6 6】

## 【化 6 6 2】



## 【 1 3 6 7】

$C_{29}H_{48}N_4O_4S$  (548.78)

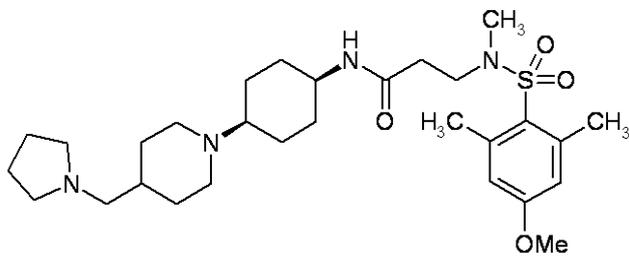
$[M+H]^+ = 549$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.38分

実施例285

## 【 1 3 6 8】

## 【化 6 6 3】



## 【 1 3 6 9】

$C_{29}H_{48}N_4O_4S$  (548.78)

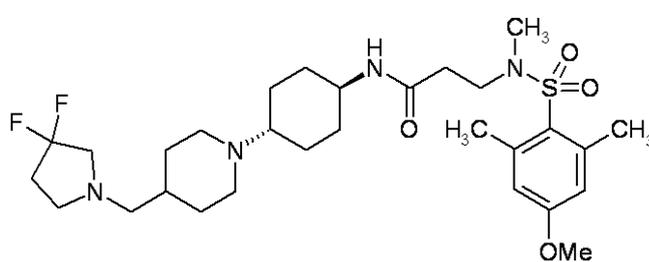
$[M+H]^+ = 549$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.36分

実施例286

## 【 1 3 7 0】

## 【化 6 6 4】



10

20

30

40

50

【 1 3 7 1 】

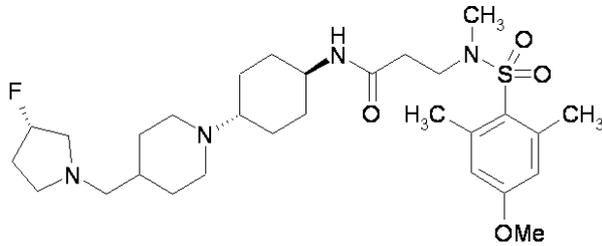
 $C_{29}H_{46}F_2N_4O_4S$  ( 584.76 ) $[M+H]^+=585$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.38分

実施例287

【 1 3 7 2 】

【 化 6 6 5 】



10

【 1 3 7 3 】

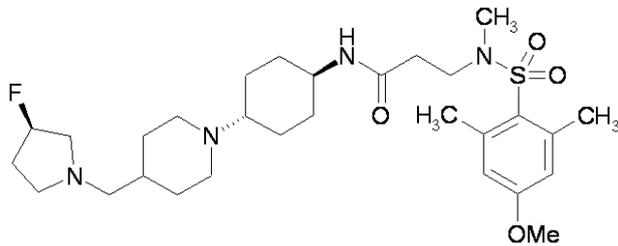
 $C_{29}H_{47}FN_4O_4S$  ( 566.77 ) $[M+H]^+=567$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.38分

実施例288

【 1 3 7 4 】

【 化 6 6 6 】



20

【 1 3 7 5 】

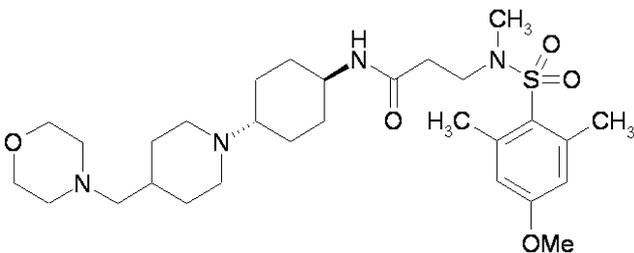
 $C_{29}H_{47}FN_4O_4S$  ( 566.77 ) $[M+H]^+=567$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.36分

実施例289

【 1 3 7 6 】

【 化 6 6 7 】



30

40

【 1 3 7 7 】

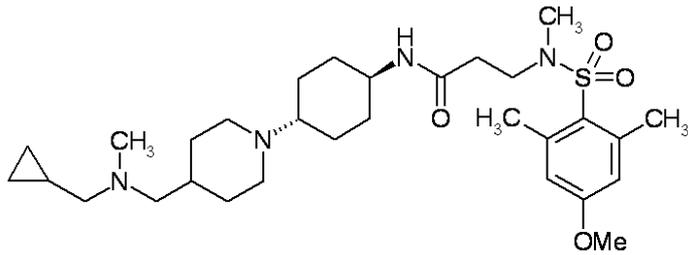
 $C_{29}H_{48}N_4O_5S$  ( 564.78 ) $[M+H]^+=565$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.37分

実施例290

【 1 3 7 8 】

【化 6 6 8】



【 1 3 7 9】

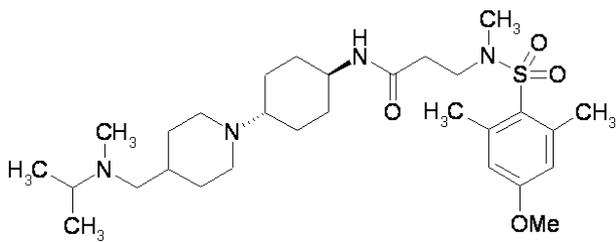
 $C_{30}H_{50}N_4O_4S$  (562.81)[M+H]<sup>+</sup>=563

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.39分

実施例291

【 1 3 8 0】

【化 6 6 9】



【 1 3 8 1】

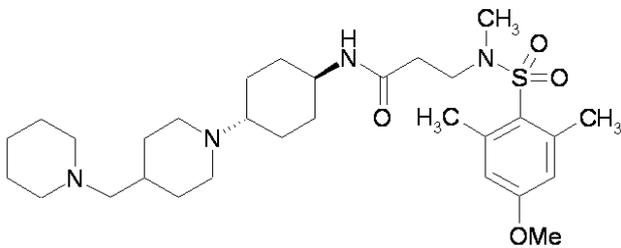
 $C_{29}H_{50}N_4O_4S$  (550.80)[M+H]<sup>+</sup>=551

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.36分

実施例292

【 1 3 8 2】

【化 6 7 0】



【 1 3 8 3】

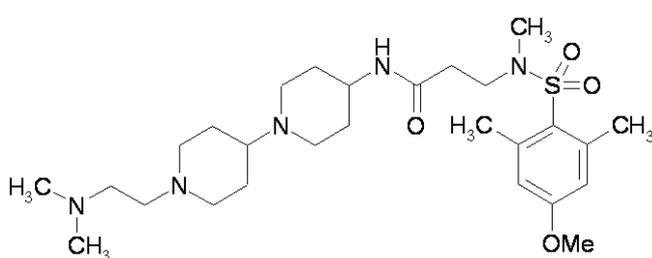
 $C_{30}H_{50}N_4O_4S$  (562.81)[M+H]<sup>+</sup>=563

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.28分

実施例293

【 1 3 8 4】

【化 6 7 1】



10

20

30

40

50

【 1 3 8 5 】

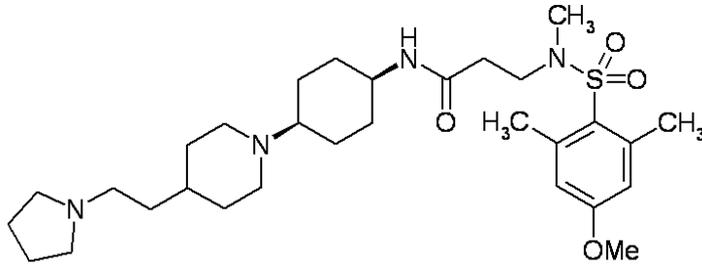
 $C_{27}H_{47}N_5O_4Sx3C_2HF_3O_2$  ( 879.83 ) $[M+H]^+=538$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.33分

実施例294

【 1 3 8 6 】

【 化 6 7 2 】



10

【 1 3 8 7 】

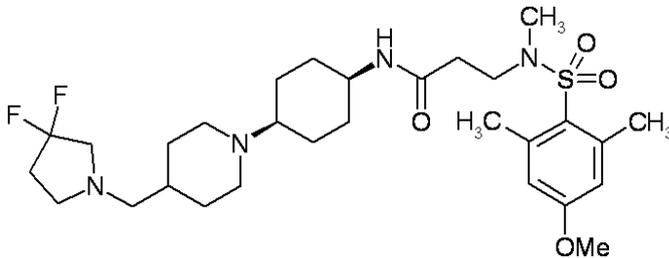
 $C_{30}H_{50}N_4O_4Sx2HCl$  ( 635.73 ) $[M+H]^+=563$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.37分

実施例295

【 1 3 8 8 】

【 化 6 7 3 】



20

【 1 3 8 9 】

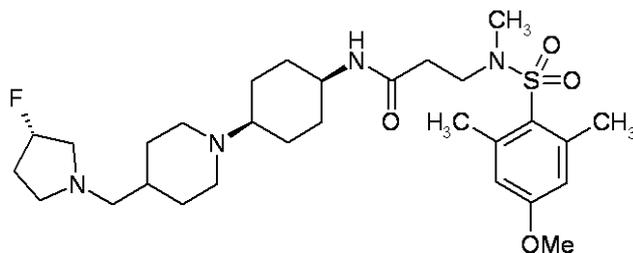
 $C_{29}H_{46}F_2N_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$  ( 584.76 ) $[M+H]^+=585$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.38分

実施例296

【 1 3 9 0 】

【 化 6 7 4 】



30

40

【 1 3 9 1 】

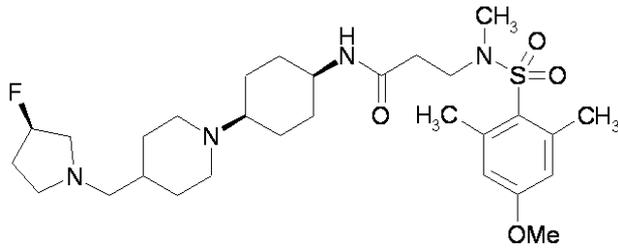
 $C_{29}H_{47}FN_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$  ( 794.82 ) $[M+H]^+=567$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.35分

実施例297

【 1 3 9 2 】

## 【化675】



## 【1393】

$C_{29}H_{47}FN_4O_4Sx2C_2HF_3O_2$  (794.82)

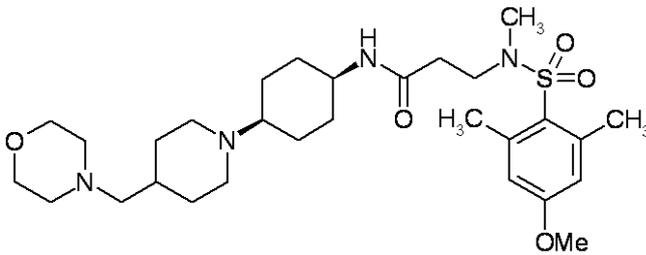
$[M+H]^+=567$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.36分

実施例298

## 【1394】

## 【化676】



## 【1395】

$C_{29}H_{48}N_4O_5S$  (564.78)

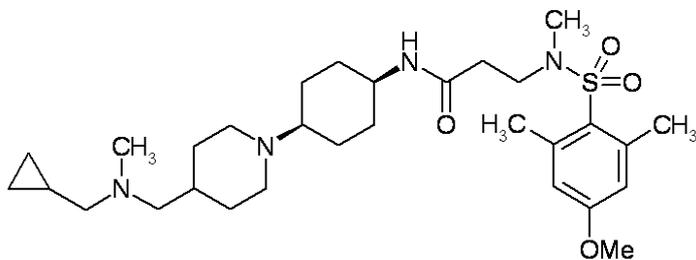
$[M+H]^+=565$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.36分

実施例299

## 【1396】

## 【化677】



## 【1397】

$C_{30}H_{50}N_4O_4S$  (562.81)

$[M+H]^+=563$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.37分

実施例300

## 【1398】

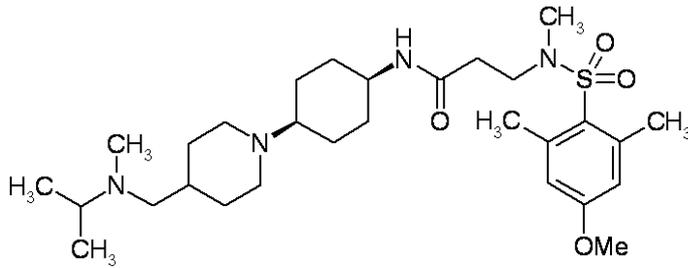
10

20

30

40

## 【化 6 7 8】



## 【 1 3 9 9 】

10

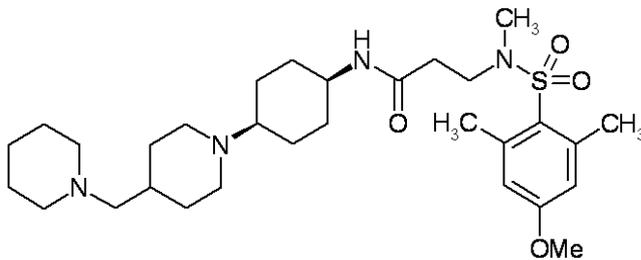
 $C_{29}H_{50}N_4O_4S$  (550.80) $[M+H]^+ = 551$ 

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.37分

## 実施例301

## 【 1 4 0 0 】

## 【化 6 7 9】



20

## 【 1 4 0 1 】

 $C_{30}H_{50}N_4O_4S$  (562.81) $[M+H]^+ = 563$ 

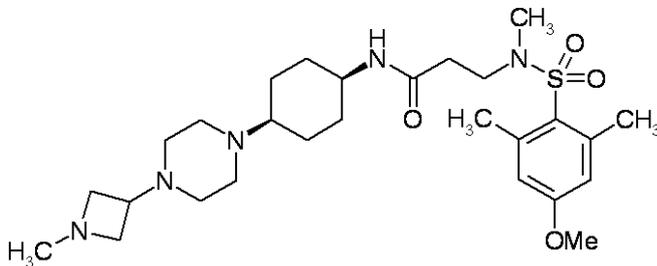
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.37分

## 実施例302

## 【 1 4 0 2 】

## 【化 6 8 0】

30



## 【 1 4 0 3 】

 $C_{30}H_{50}N_4O_4Sx3C_2HF_3O_2$  (877.81) $[M+H]^+ = 536$ 

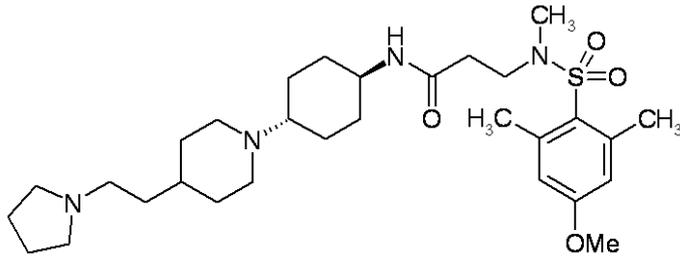
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.34分

## 実施例303

## 【 1 4 0 4 】

40

【化681】



【1405】

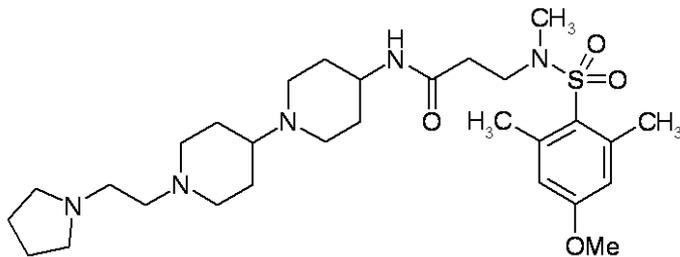
 $C_{30}H_{50}N_4O_4S$  (562.81)[M+H]<sup>+</sup>=563

HPLC (方法5) : 保持時間=1.37分

実施例304

【1406】

【化682】



【1407】

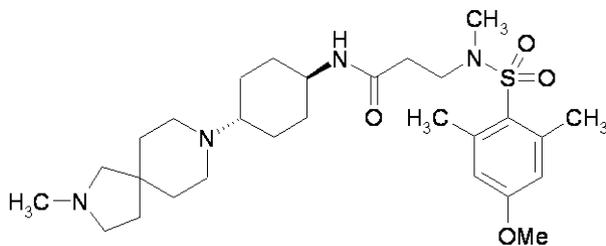
 $C_{29}H_{49}N_5O_4Sx3C_2HF_3O_2$  (905.87)[M+H]<sup>+</sup>=564

HPLC (方法5) : 保持時間=1.08分

実施例305

【1408】

【化683】



【1409】

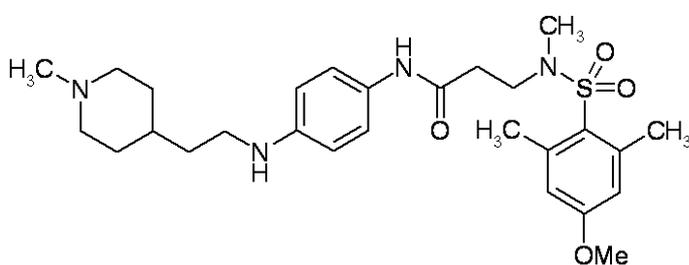
 $C_{28}H_{46}N_4O_4Sx2HCl$  (607.68)[M+H]<sup>+</sup>=535

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.19

実施例306

【1410】

【化684】



10

20

30

40

50

【 1 4 1 1 】

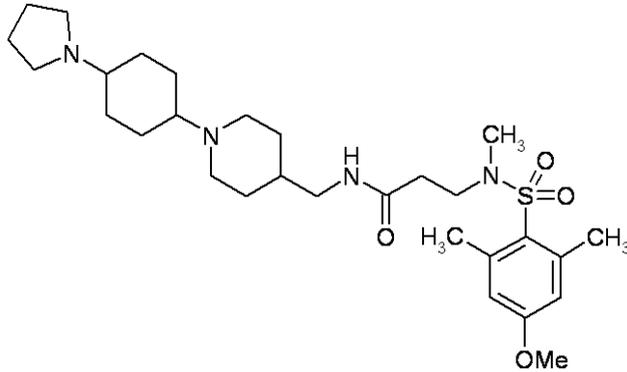
 $C_{27}H_{40}N_4O_4Sx C_2HF_3O_4$  ( 630.72 ) $[M+H]^+=517$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.40分

実施例307

【 1 4 1 2 】

【 化 6 8 5 】



10

【 1 4 1 3 】

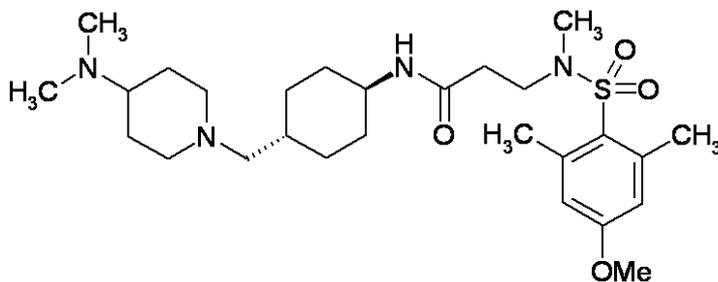
 $C_{29}H_{48}N_4O_4S$  ( 548.78 ) $[M+H]^+=549$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.24分

実施例308

【 1 4 1 4 】

【 化 6 8 6 】



30

【 1 4 1 5 】

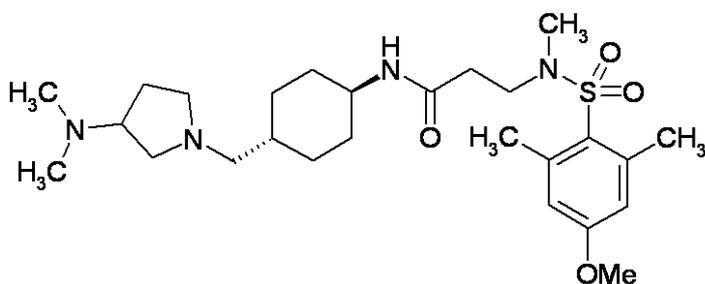
 $C_{27}H_{46}N_4O_4S$  ( 522.74 ) $[M+H]^+=523$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.29分

実施例309

【 1 4 1 6 】

【 化 6 8 7 】



40

【 1 4 1 7 】

 $C_{26}H_{44}N_4O_4S$  ( 508.72 ) $[M+H]^+=509$ 

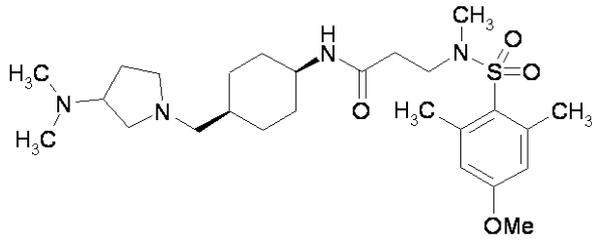
50

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.30分

実施例310

【 1 4 1 8 】

【 化 6 8 8 】



10

【 1 4 1 9 】

$C_{26}H_{44}N_4O_4S$  ( 508.72 )

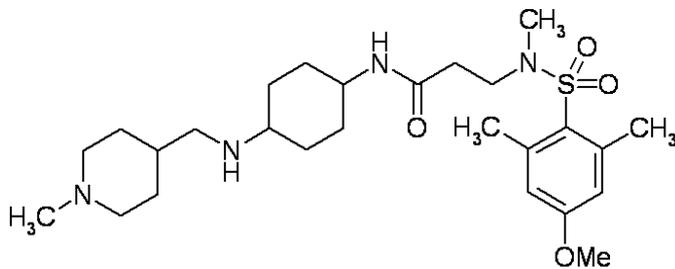
$[M+H]^+=509$

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.23分

実施例311

【 1 4 2 0 】

【 化 6 8 9 】



20

【 1 4 2 1 】

$C_{26}H_{44}N_4O_4S$  ( 508.72 )

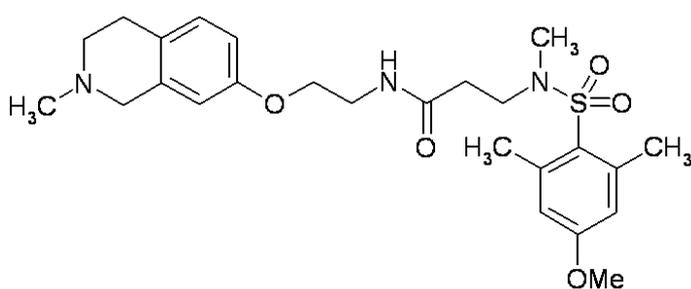
$[M+H]^+=509$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.20分

実施例312

【 1 4 2 2 】

【 化 6 9 0 】



40

【 1 4 2 3 】

$C_{25}H_{35}N_3O_5 \cdot SxHCl$  ( 526.09 )

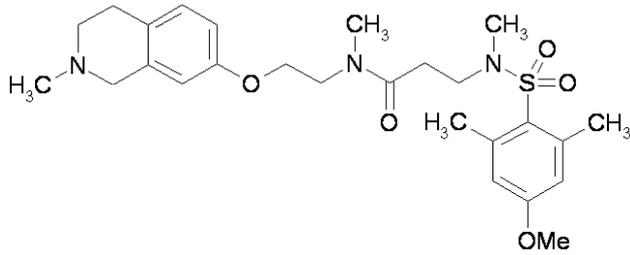
$[M+H]^+=490$

HPLC (方法 10) : 保持時間=1.16分

実施例313

【 1 4 2 4 】

## 【化 6 9 1】



## 【 1 4 2 5】

$C_{26}H_{37}N_3O_5SxHCl$  ( 540.12 )

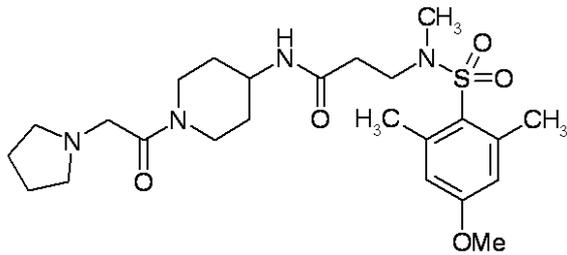
$[M+H]^+=504$

HPLC ( 方法 10 ) : 保持時間=1.22分

実施例314

## 【 1 4 2 6】

## 【化 6 9 2】



## 【 1 4 2 7】

$C_{24}H_{38}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 608.67 )

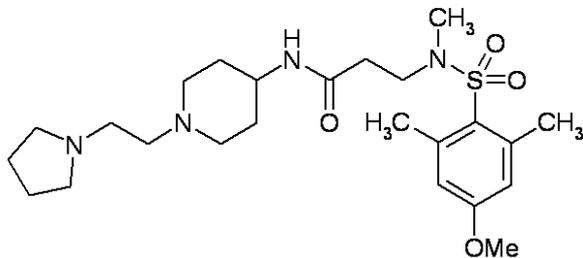
$[M+H]^+=495$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.47分

実施例315

## 【 1 4 2 8】

## 【化 6 9 3】



## 【 1 4 2 9】

$C_{24}H_{40}N_4O_4S$  ( 480.66 )

$[M+H]^+=481$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.21分

実施例316

## 【 1 4 3 0】

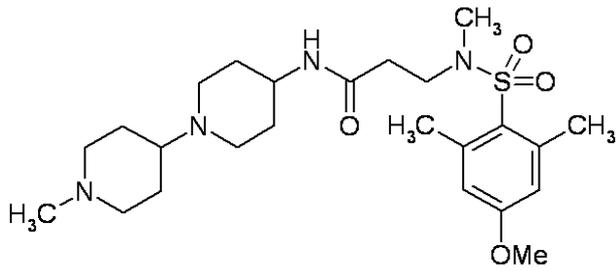
10

20

30

40

## 【化694】



## 【1431】

10

 $C_{24}H_{40}N_4O_4Sx C_2HF_3O_2$  (594.69)

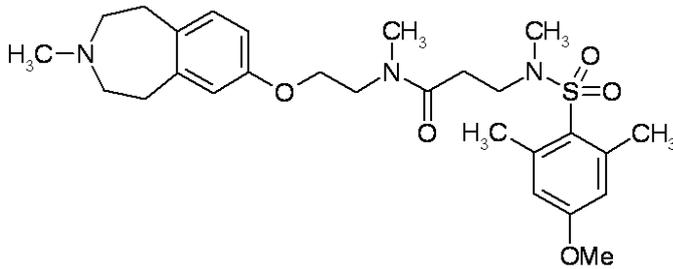
 $[M+H]^+ = 481$ 

HPLC (方法9) : 保持時間=1.19分

## 実施例317

## 【1432】

## 【化695】



20

## 【1433】

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

 $[M+H]^+ = 518$ 

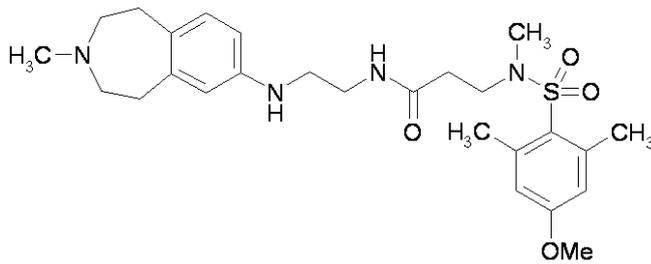
HPLC (方法5) : 保持時間=1.36分

## 実施例593

## 【1434】

30

## 【化696】



## 【1435】

40

 $C_{26}H_{38}N_4O_4SxHCl$  (539.13)

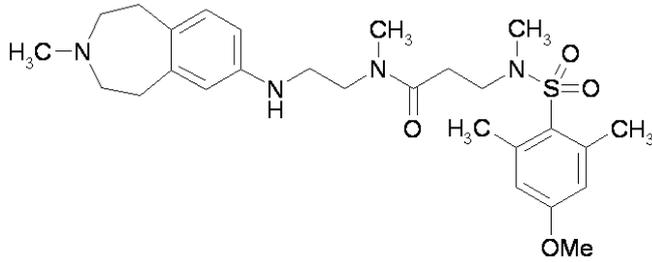
 $[M+H]^+ = 503$ 

HPLC (方法5) : 保持時間=1.29分

## 実施例594

## 【1436】

## 【化 6 9 7】



## 【 1 4 3 7 】

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

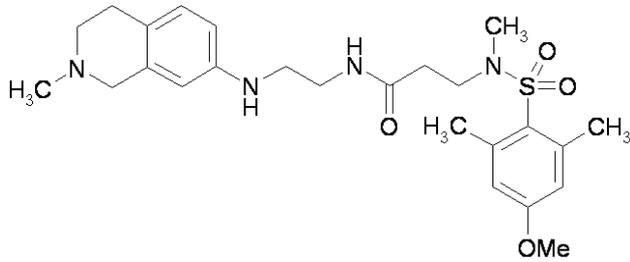
$[M+H]^+ = 517$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.35分

実施例595

## 【 1 4 3 8 】

## 【化 6 9 8】



## 【 1 4 3 9 】

$C_{25}H_{36}N_4O_4SxHCl$  ( 525.10 )

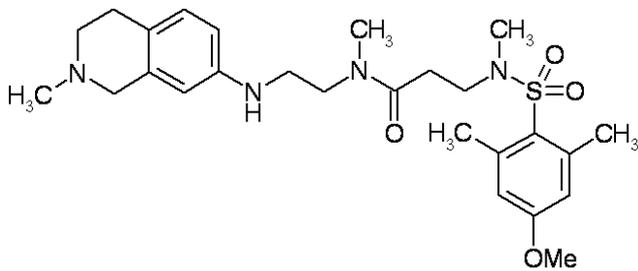
$[M+H]^+ = 489$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.31分

実施例596

## 【 1 4 4 0 】

## 【化 6 9 9】



## 【 1 4 4 1 】

$C_{26}H_{38}N_4O_4SxHCl$  ( 539.13 )

$[M+H]^+ = 503$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.35分

実施例597

## 【 1 4 4 2 】

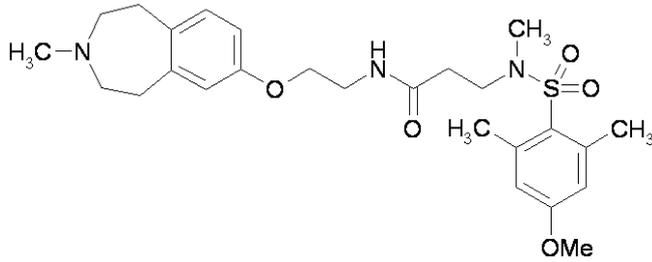
10

20

30

40

【化700】



【1443】

10

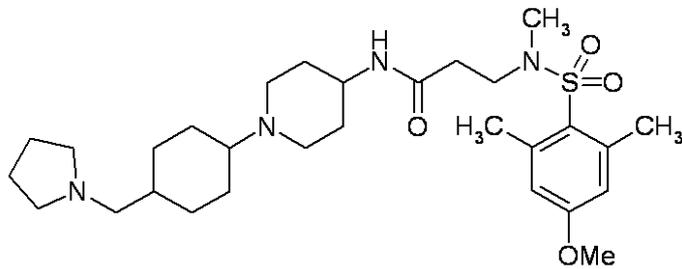
 $C_{26}H_{37}N_3O_5SxHCl$  (540.12) $[M+H]^+=504$ 

HPLC (方法10) : 保持時間=1.18分

実施例598

【1444】

【化701】



20

【1445】

 $C_{29}H_{48}N_4O_4SxC_2HF_3O_2$  (662.81) $[M+H]^+=549$ 

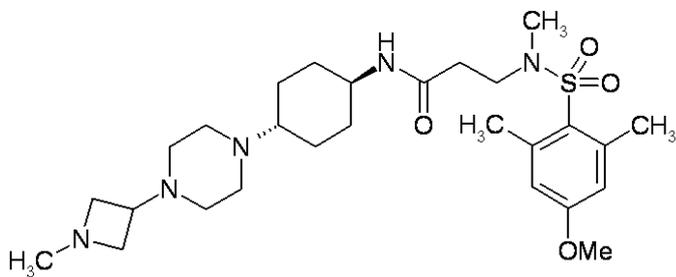
HPLC (方法9) : 保持時間=1.27分

実施例599

【1446】

30

【化702】



【1447】

40

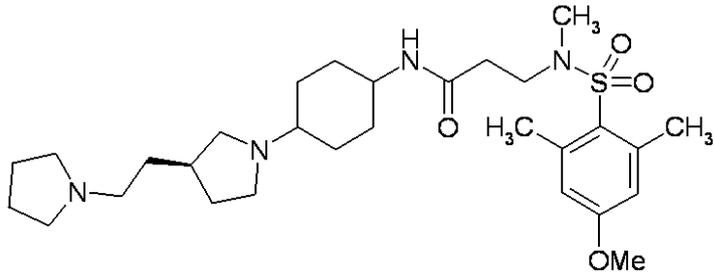
 $C_{27}H_{45}N_5O_4Sx3HCl$  (645.13) $[M+H]^+=536$ 

HPLC (方法5) : 保持時間=1.14分

実施例600

【1448】

【化703】



【1449】

10

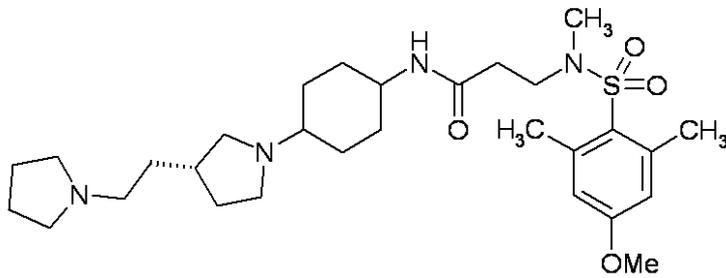
 $C_{29}H_{48}N_4O_4S \times 2HCl$  (621.70) $[M+H]^+ = 549$ 

HPLC (方法5) : 保持時間=1.16分

実施例601

【1450】

【化704】



20

【1451】

 $C_{29}H_{48}N_4O_4S$  (548.78) $[M+H]^+ = 549$ 

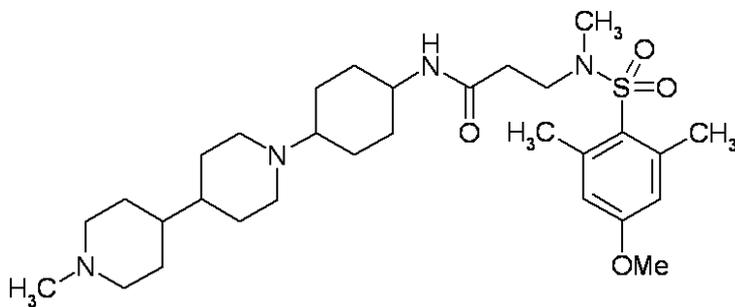
HPLC (方法5) : 保持時間=1.16分

実施例602

【1452】

30

【化705】



【1453】

40

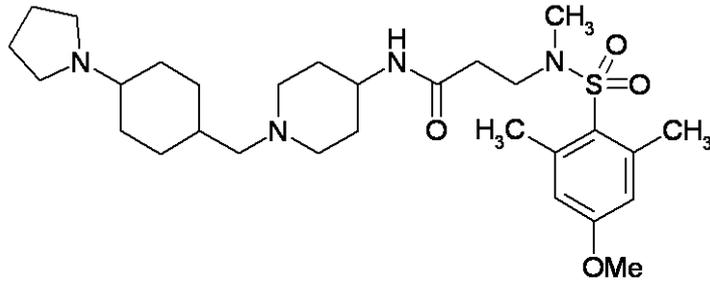
 $C_{30}H_{50}N_4O_4S \times C_2HF_3O_2$  (676.83) $[M+H]^+ = 563$ 

HPLC (方法9) : 保持時間=1.14分

実施例608

【1454】

【化706】



【1455】

10

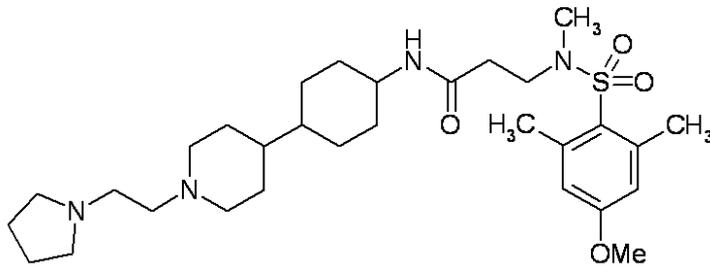
 $C_{29}H_{48}N_4O_4Sx2HF_3O_2$  (662.81) $[M+H]^+=549$ 

HPLC (方法9) : 保持時間=1.30分

実施例609

【1456】

【化707】



20

【1457】

 $C_{30}H_{50}N_4O_4Sx2HCl$  (635.73) $[M+H]^+=563$ 

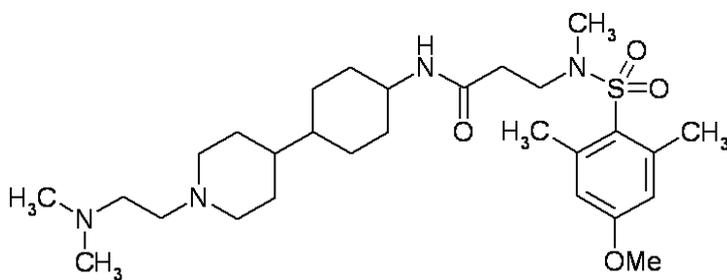
HPLC (方法11) : 保持時間=1.70分

実施例610

【1458】

30

【化708】



【1459】

40

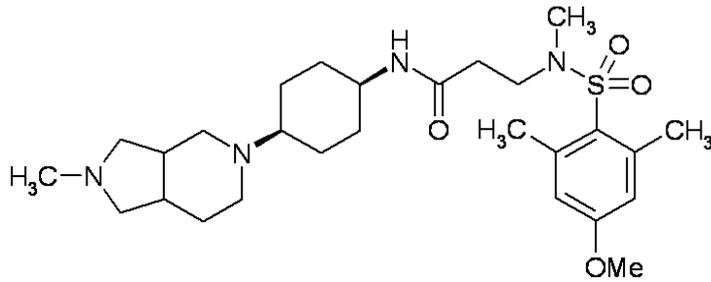
 $C_{28}H_{48}N_4O_4Sx2HCl$  (609.69) $[M+H]^+=537$ 

HPLC (方法11) : 保持時間=1.67分

実施例611

【1460】

【化709】



【1461】

10

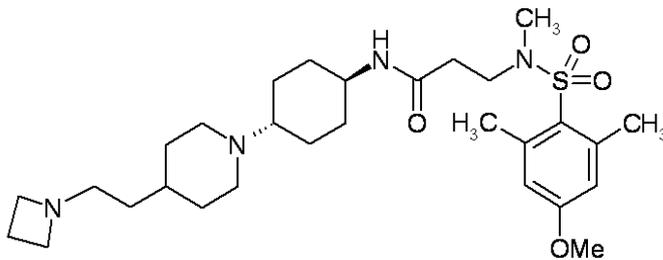
C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sx2HCl (593.65)[M+H]<sup>+</sup>=521

HPLC (方法11) : 保持時間=1.61分

実施例636

【1462】

【化710】



20

【1463】

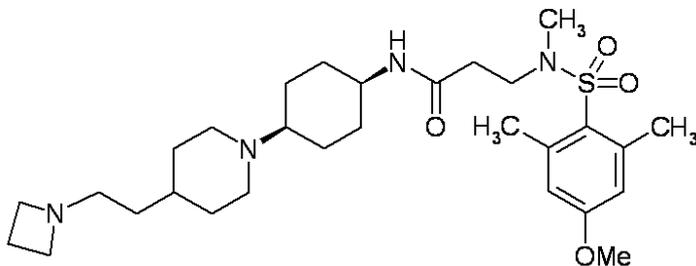
C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sx2HCl (621.70)[M+H]<sup>+</sup>=549

HPLC (方法4) : 保持時間=2.39分

実施例637

【1464】

【化711】



30

【1465】

C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sx2HCl (621.70)[M+H]<sup>+</sup>=549

HPLC (方法4) : 保持時間=2.34分

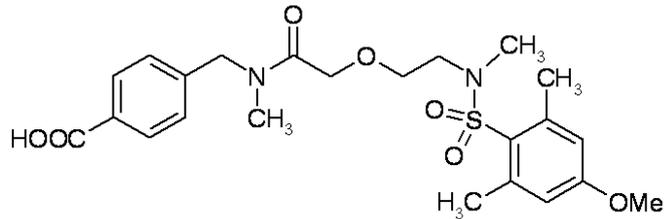
実施例53と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例318

【1466】

40

【化 7 1 2】



【 1 4 6 7】

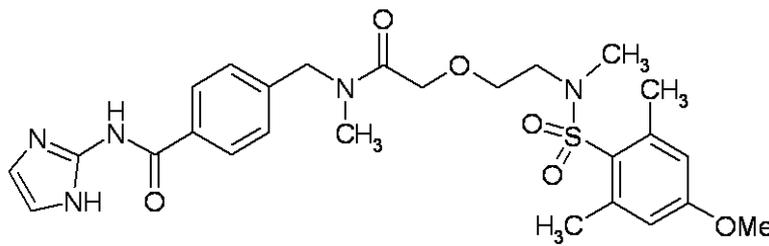
 $C_{23}H_{30}N_2O_7S$  (478.56) $[M+H]^+=479$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=3.21分

実施例319

【 1 4 6 8】

【化 7 1 3】



【 1 4 6 9】

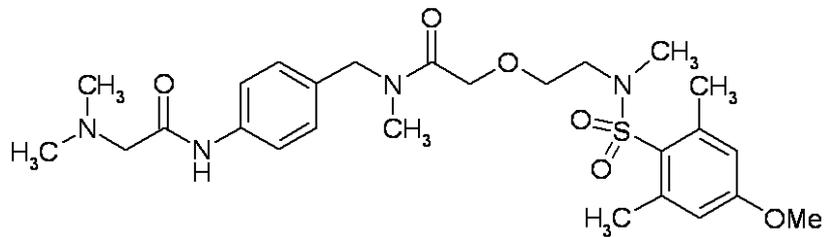
 $C_{26}H_{33}N_5O_6S$  (543.64) $[M+H]^+=544$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.51分

実施例320

【 1 4 7 0】

【化 7 1 4】



【 1 4 7 1】

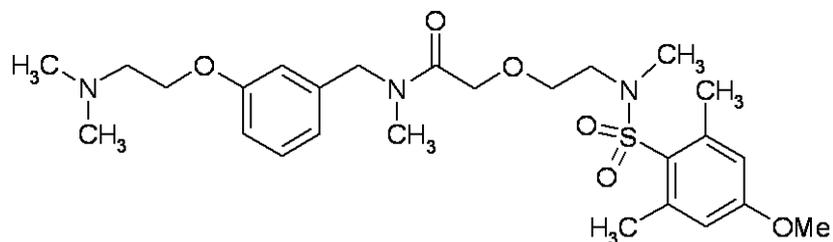
 $C_{26}H_{38}N_4O_6S$  (534.67) $[M+H]^+=535$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.48分

実施例321

【 1 4 7 2】

【化 7 1 5】



【 1 4 7 3】

10

20

30

40

50

$C_{26}H_{39}N_3O_6S$  (521.67)

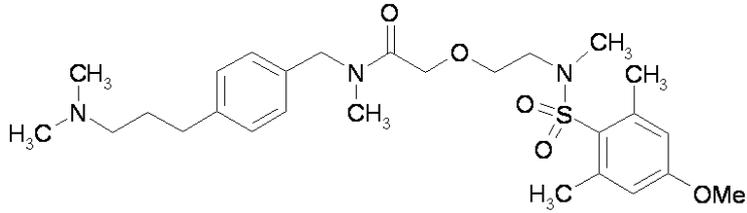
$[M+H]^+=522$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.60分

実施例322

【 1 4 7 4 】

【 化 7 1 6 】



10

【 1 4 7 5 】

$C_{27}H_{41}N_3O_5S$  (519.70)

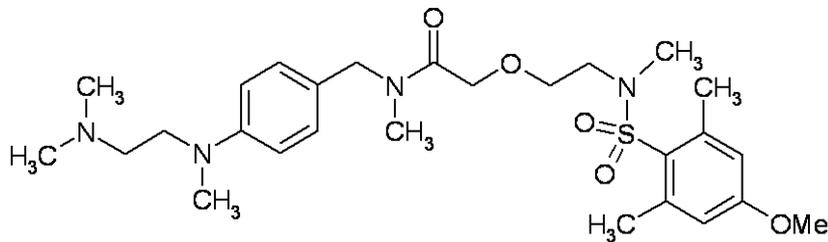
$[M+H]^+=520$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.61分

実施例323

【 1 4 7 6 】

【 化 7 1 7 】



20

【 1 4 7 7 】

$C_{27}H_{42}N_4O_5SxHCl$  (571.17)

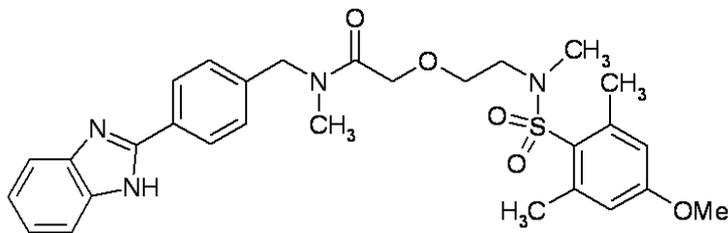
$[M+H]^+=535$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.57分

実施例324

【 1 4 7 8 】

【 化 7 1 8 】



40

【 1 4 7 9 】

$C_{29}H_{34}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  (664.69)

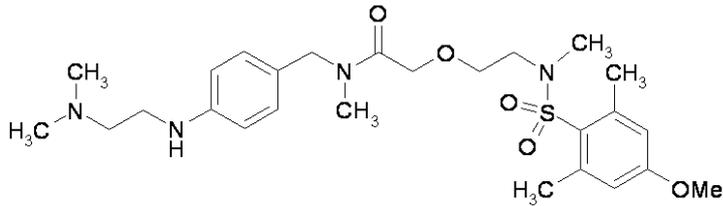
$[M+H]^+=551$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.60分

実施例325

【 1 4 8 0 】

## 【化 7 1 9】



## 【 1 4 8 1】

$C_{26}H_{40}N_4O_5 \cdot SxHCl$  ( 557.15 )

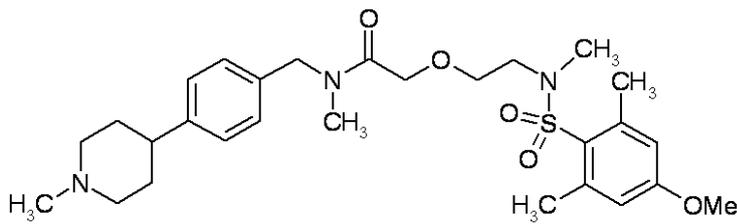
$[M+H]^+ = 521$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.53分

## 実施例326

## 【 1 4 8 2】

## 【化 7 2 0】



## 【 1 4 8 3】

$C_{28}H_{41}N_3O_5 \cdot SxC_2HF_3O_2$  ( 645.73 )

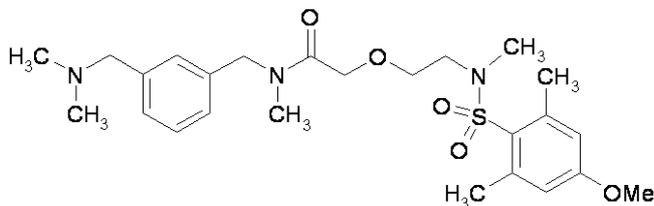
$[M+H]^+ = 532$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.54分

## 実施例327

## 【 1 4 8 4】

## 【化 7 2 1】



## 【 1 4 8 5】

$C_{25}H_{37}N_3O_5 \cdot SxHCl$  ( 528.11 )

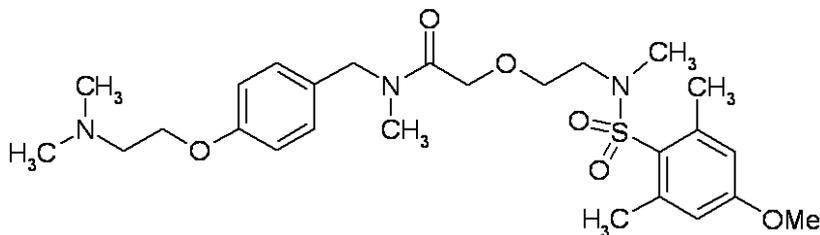
$[M+H]^+ = 492$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.53分

## 実施例328

## 【 1 4 8 6】

## 【化 7 2 2】



## 【 1 4 8 7】

$C_{26}H_{39}N_3O_6 \cdot SxC_2HF_3O_2$  ( 635.69 )

$[M+H]^+ = 522$

10

20

30

40

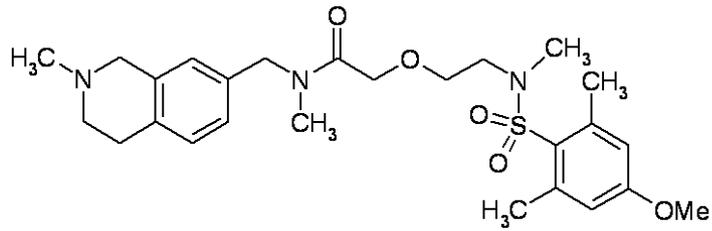
50

HPLC (方法5) : 保持時間=1.53分

実施例329

【1488】

【化723】



10

【1489】

$C_{26}H_{37}N_3O_5SxHCl$  (540.12)

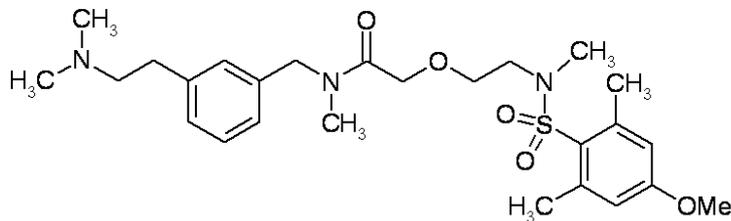
$[M+H]^+ = 504$

HPLC (方法7) : 保持時間=1.93分

実施例330

【1490】

【化724】



20

【1491】

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

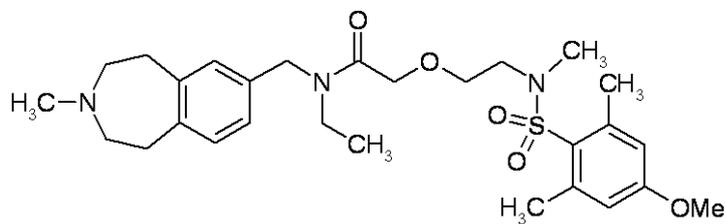
$[M+H]^+ = 506$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.54分

実施例331

【1492】

【化725】



30

【1493】

$C_{28}H_{41}N_3O_5SxHCl$  (568.17)

$[M+H]^+ = 532$

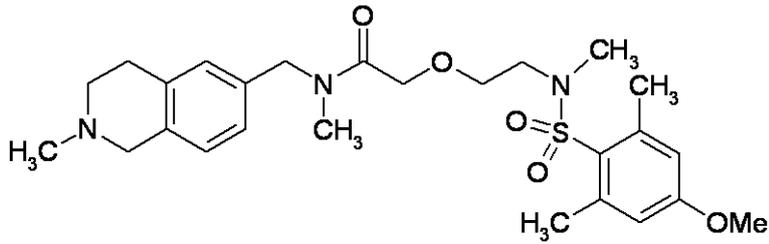
DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 9:1:0.1、Rf 値=0.30

実施例332

【1494】

40

【化726】



【1495】

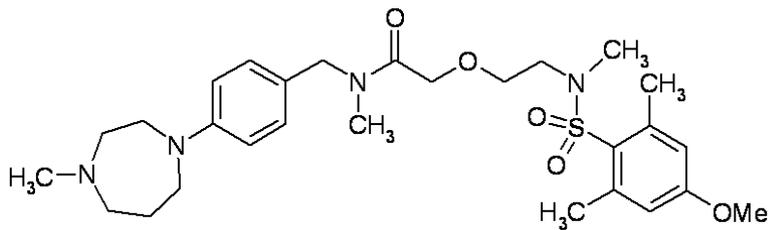
 $C_{26}H_{37}N_3O_5 \cdot SxHCl$  (540.12) $[M+H]^+ = 504$ 

HPLC (方法5) : 保持時間=1.51分

実施例333

【1496】

【化727】



【1497】

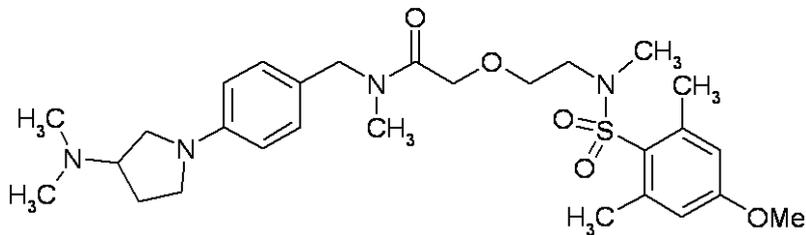
 $C_{28}H_{42}N_4O_5 \cdot SxHCl$  (583.18) $[M+H]^+ = 547$ 

HPLC (方法5) : 保持時間=1.54分

実施例334

【1498】

【化728】



【1499】

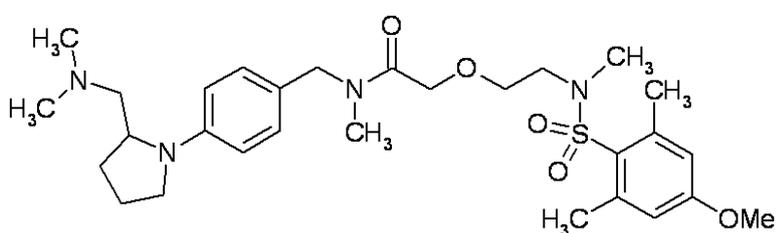
 $C_{28}H_{42}N_4O_5 \cdot SxHCl$  (583.18) $[M+H]^+ = 547$ 

HPLC (方法10) : 保持時間=1.24分

実施例335

【1500】

【化729】



10

20

30

40

50

## 【 1 5 0 1 】

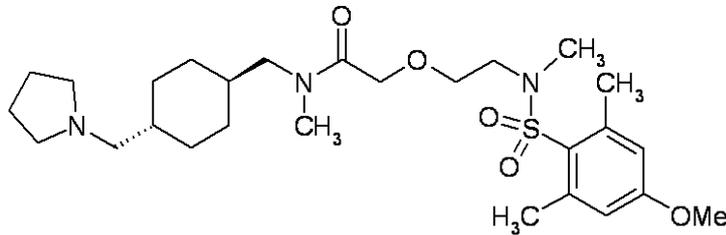
C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxHCl ( 597.21 )[M+H]<sup>+</sup>=561

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.55分

## 実施例336

## 【 1 5 0 2 】

## 【 化 7 3 0 】



10

## 【 1 5 0 3 】

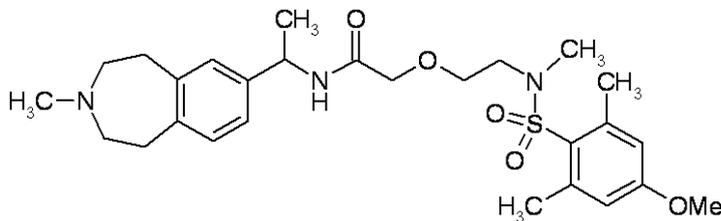
C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SxHCl ( 560.19 )[M+H]<sup>+</sup>=524

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 8 : 2 : 0.01、Rf 値=0.39

## 実施例337

## 【 1 5 0 4 】

## 【 化 7 3 1 】



20

## 【 1 5 0 5 】

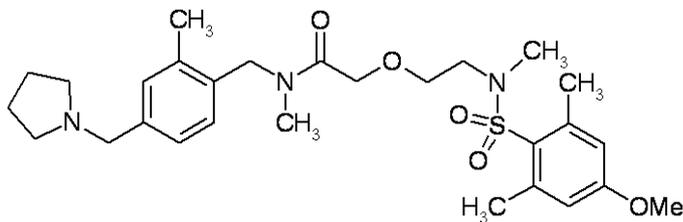
C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SxHCl ( 554.14 )[M+H]<sup>+</sup>=518

HPLC ( 方法 4 ) : 保持時間=3.4分

## 実施例338

## 【 1 5 0 6 】

## 【 化 7 3 2 】



30

40

## 【 1 5 0 7 】

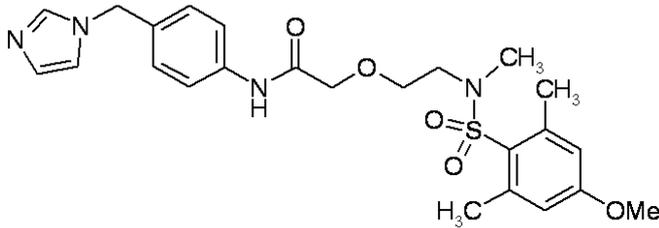
C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SxHCl ( 568.17 )[M+H]<sup>+</sup>=532

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール 9 : 1、Rf 値=0.14

## 実施例339

## 【 1 5 0 8 】

## 【化733】



## 【1509】

 $C_{24}H_{30}N_4O_5Sx C_2HF_3O_2$  (600.61)

10

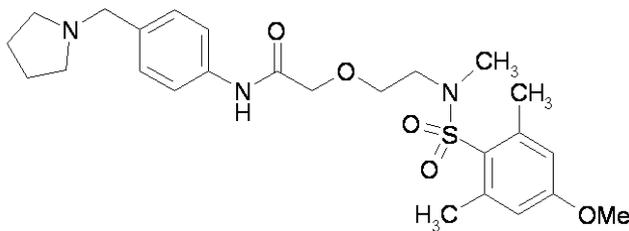
[M+H]<sup>+</sup>=487

HPLC (方法6) : 保持時間=2.58分

## 実施例340

## 【1510】

## 【化734】



20

## 【1511】

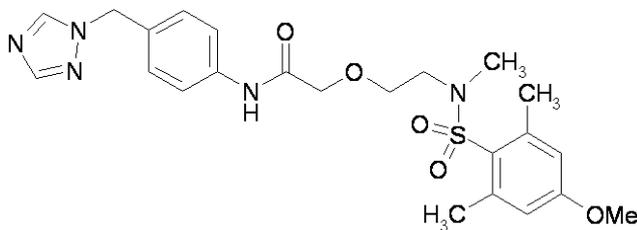
 $C_{25}H_{35}N_3O_5Sx C_2HF_3O_2$  (603.65)
[M+H]<sup>+</sup>=490

HPLC (方法6) : 保持時間=2.61分

## 実施例341

## 【1512】

## 【化735】



30

## 【1513】

 $C_{23}H_{29}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$  (601.60)
[M+H]<sup>+</sup>=488

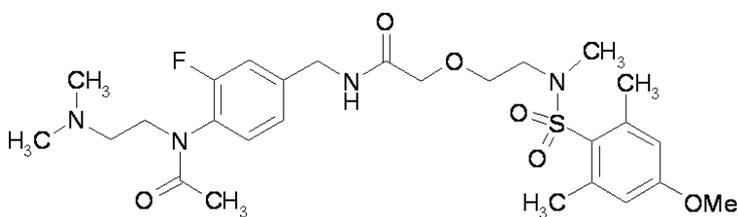
HPLC (方法6) : 保持時間=3.28分

40

## 実施例342

## 【1514】

## 【化736】



## 【1515】

50

$C_{27}H_{39}FN_4O_6S$  ( 566.69 )

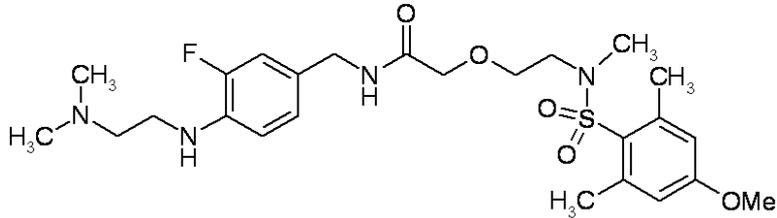
$[M+H]^+=567$

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.59分

実施例343

【 1 5 1 6 】

【 化 7 3 7 】



10

【 1 5 1 7 】

$C_{25}H_{37}FN_4O_5S$  ( 524.65 )

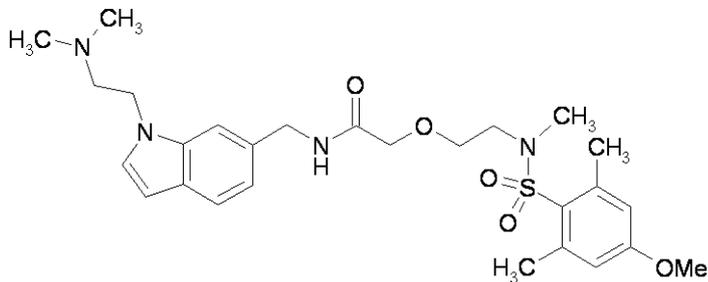
$[M+H]^+=525$

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.59分

実施例344

【 1 5 1 8 】

【 化 7 3 8 】



20

【 1 5 1 9 】

$C_{27}H_{38}N_4O_5S$  ( 530.68 )

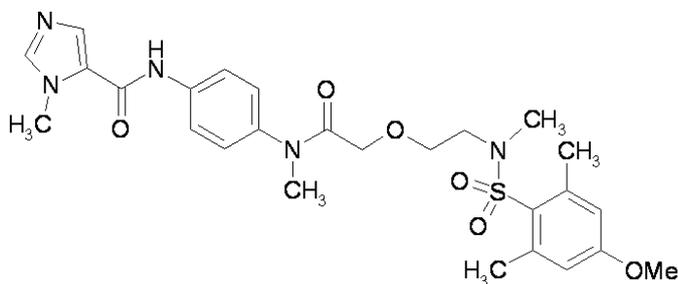
$[M+H]^+=531$

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.65分

実施例345

【 1 5 2 0 】

【 化 7 3 9 】



40

【 1 5 2 1 】

$C_{26}H_{33}N_5O_6S$  ( 543.64 )

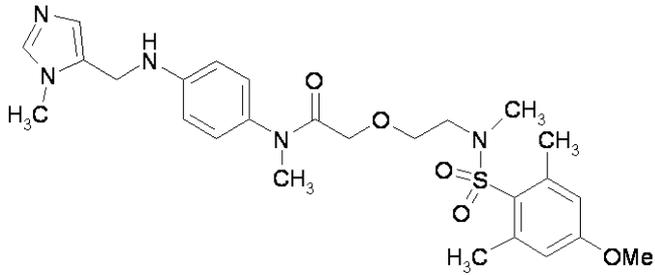
$[M+H]^+=544$

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.39分

実施例346

【 1 5 2 2 】

【化 7 4 0】



【 1 5 2 3】

10

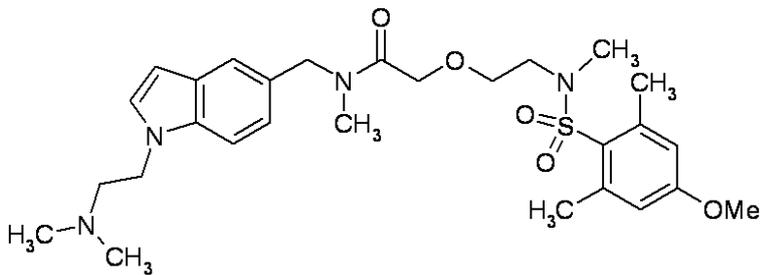
 $C_{26}H_{35}N_5O_5S$  (529.65) $[M+H]^+=530$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.43分

実施例347

【 1 5 2 4】

【化 7 4 1】



20

【 1 5 2 5】

 $C_{28}H_{40}N_4O_5S$  (544.71) $[M+H]^+=545$ 

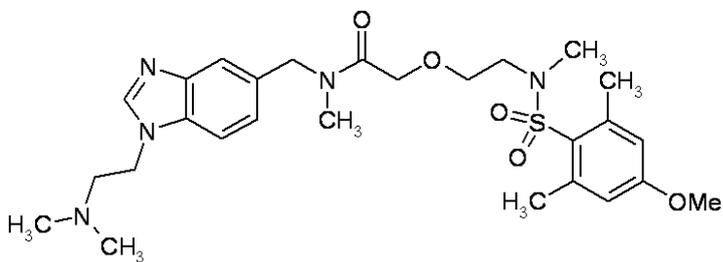
HPLC (方法 6) : 保持時間=2.65分

実施例348

【 1 5 2 6】

30

【化 7 4 2】



【 1 5 2 7】

 $C_{27}H_{39}N_5O_5S$  (545.70) $[M+H]^+=546$ 

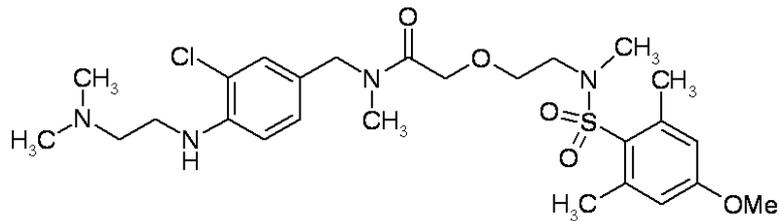
HPLC (方法 6) : 保持時間=2.19分

実施例349

【 1 5 2 8】

40

## 【化743】



## 【1529】

$C_{26}H_{39}ClN_4O_5S$  (555.13)

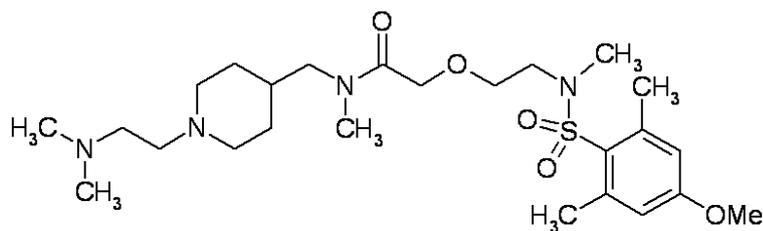
$[M+H]^+ = 555/557$

HPLC (方法6) : 保持時間=2.63分

## 実施例350

## 【1530】

## 【化744】



## 【1531】

$C_{25}H_{44}N_4O_5S$  (512.71)

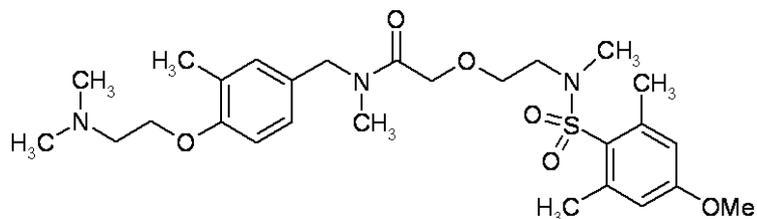
$[M+H]^+ = 513$

HPLC (方法6) : 保持時間=1.94分

## 実施例351

## 【1532】

## 【化745】



## 【1533】

$C_{27}H_{41}N_3O_6S$  (535.70)

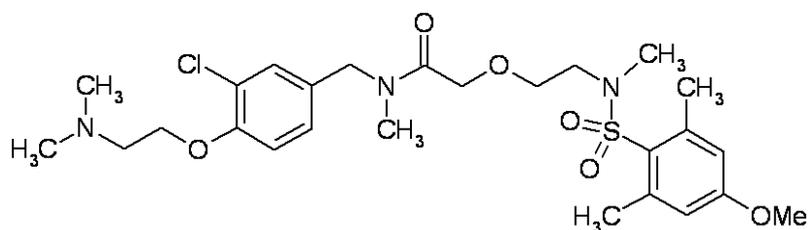
$[M+H]^+ = 536$

HPLC (方法6) : 保持時間=2.56分

## 実施例352

## 【1534】

## 【化746】



## 【1535】

$C_{26}H_{38}ClN_3O_6SxCH_2O_2$  (602.14)

10

20

30

40

50

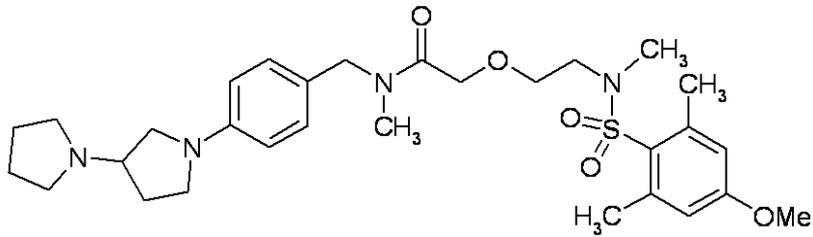
$[M+H]^+ = 556/558$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.65分

実施例353

【 1 5 3 6 】

【 化 7 4 7 】



10

【 1 5 3 7 】

$C_{30}H_{44}N_4O_5S$  (572.76)

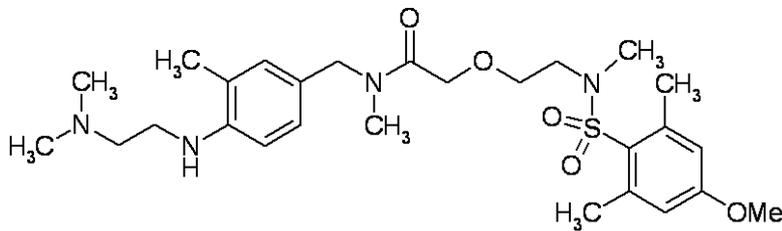
$[M+H]^+ = 573$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.69分

実施例354

【 1 5 3 8 】

【 化 7 4 8 】



20

【 1 5 3 9 】

$C_{27}H_{42}N_4O_5S$  (534.71)

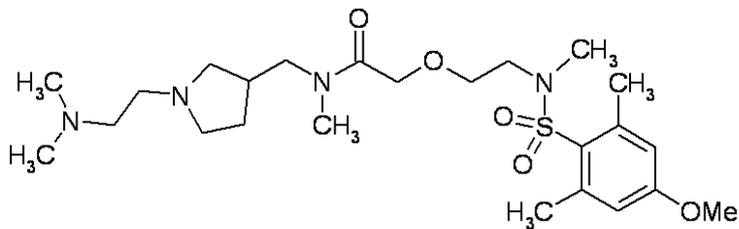
$[M+H]^+ = 535$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.54分

実施例355

【 1 5 4 0 】

【 化 7 4 9 】



40

【 1 5 4 1 】

$C_{24}H_{42}N_4O_5S$  (498.68)

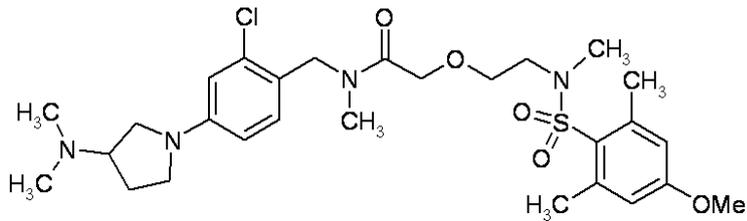
$[M+H]^+ = 499$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.95分

実施例356

【 1 5 4 2 】

【化 7 5 0】



【 1 5 4 3】

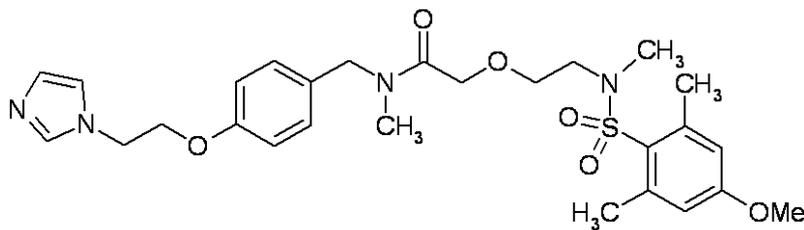
C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (581.17)[M+H]<sup>+</sup>=581/583

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.77分

実施例357

【 1 5 4 4】

【化 7 5 1】



【 1 5 4 5】

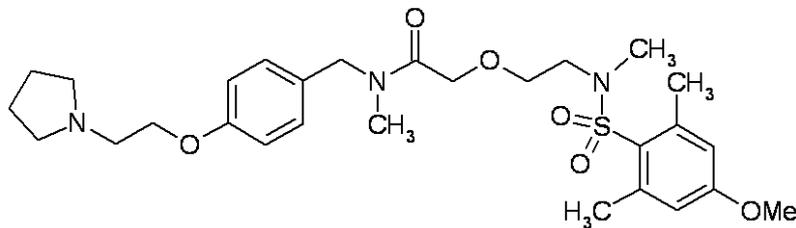
C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (544.66)[M+H]<sup>+</sup>=545

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.59分

実施例358

【 1 5 4 6】

【化 7 5 2】



【 1 5 4 7】

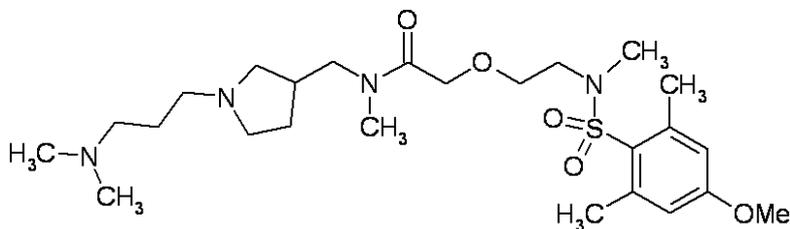
C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (547.71)[M+H]<sup>+</sup>=548

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.59分

実施例359

【 1 5 4 8】

【化 7 5 3】



【 1 5 4 9】

10

20

30

40

50

$C_{25}H_{44}N_4O_5S$  (512.71)

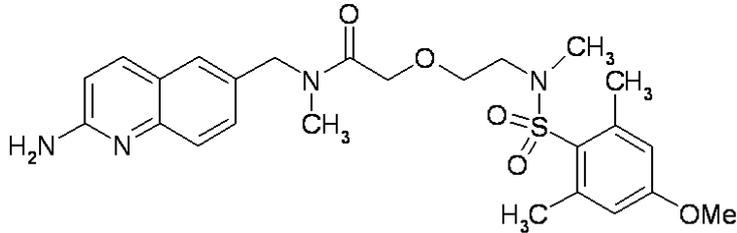
$[M+H]^+=513$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.94分

実施例360

【 1 5 5 0 】

【 化 7 5 4 】



10

【 1 5 5 1 】

$C_{25}H_{32}N_4O_5S$  (500.61)

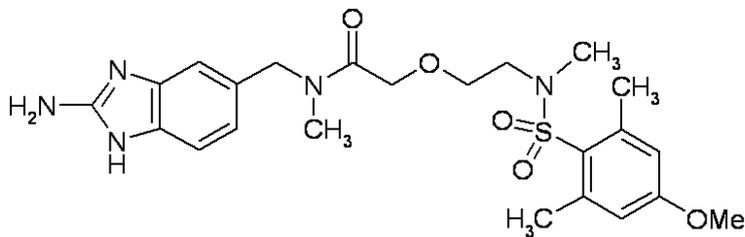
$[M+H]^+=501$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.41分

実施例361

【 1 5 5 2 】

【 化 7 5 5 】



20

【 1 5 5 3 】

$C_{23}H_{31}N_5O_5S$  (489.59)

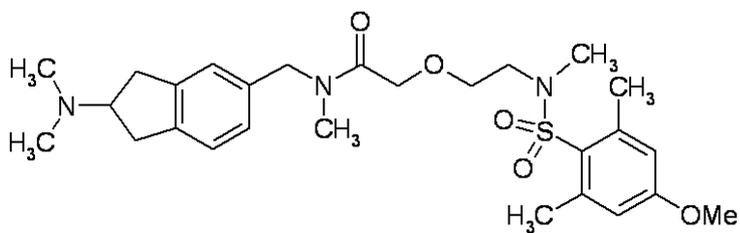
$[M+H]^+=490$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.46分

実施例362

【 1 5 5 4 】

【 化 7 5 6 】



30

【 1 5 5 5 】

$C_{27}H_{39}N_3O_5Sx C_2HF_3O_2$  (631.71)

$[M+H]^+=518$

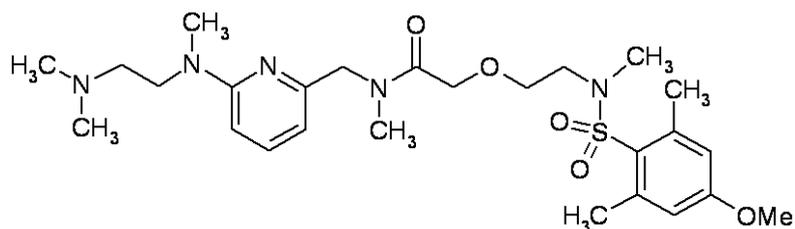
HPLC (方法 6) : 保持時間=2.54分

実施例363

【 1 5 5 6 】

40

【化757】



【1557】

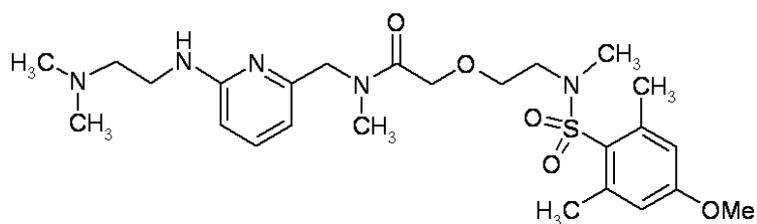
C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>SxCH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (581.73)[M+H]<sup>+</sup>=536

HPLC (方法6) : 保持時間=2.58分

実施例364

【1558】

【化758】



【1559】

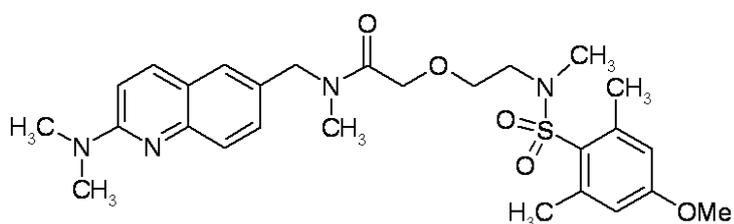
C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>SxCH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (567.70)[M+H]<sup>+</sup>=522

HPLC (方法6) : 保持時間=2.31分

実施例365

【1560】

【化759】



【1561】

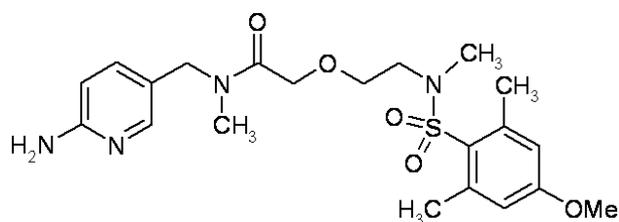
C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxC<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (642.69)[M+H]<sup>+</sup>=529

HPLC (方法6) : 保持時間=2.56分

実施例366

【1562】

【化760】



【1563】

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (450.55)[M+H]<sup>+</sup>=451

10

20

30

40

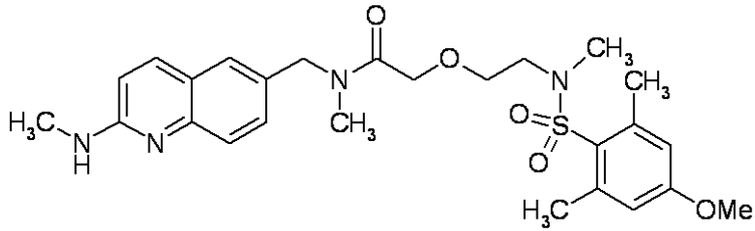
50

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.31分

実施例367

【 1 5 6 4 】

【 化 7 6 1 】



10

【 1 5 6 5 】

$C_{26}H_{34}N_4O_5S$  ( 514.64 )

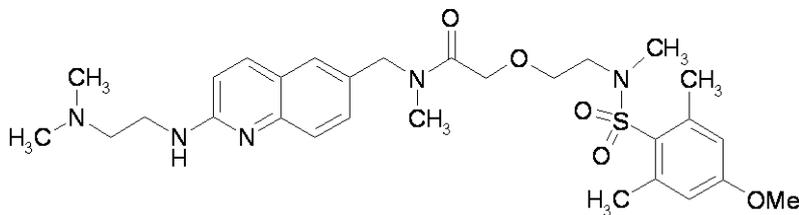
$[M+H]^+ = 515$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.51分

実施例368

【 1 5 6 6 】

【 化 7 6 2 】



20

【 1 5 6 7 】

$C_{29}H_{41}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 685.76 )

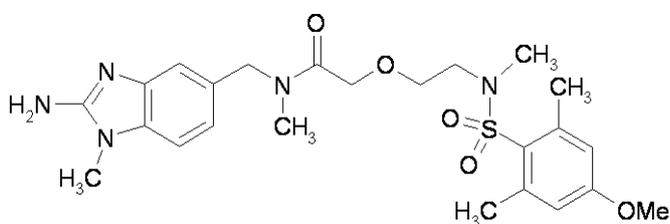
$[M+H]^+ = 572$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.14分

実施例369

【 1 5 6 8 】

【 化 7 6 3 】



30

【 1 5 6 9 】

$C_{24}H_{33}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 617.64 )

$[M+H]^+ = 504$

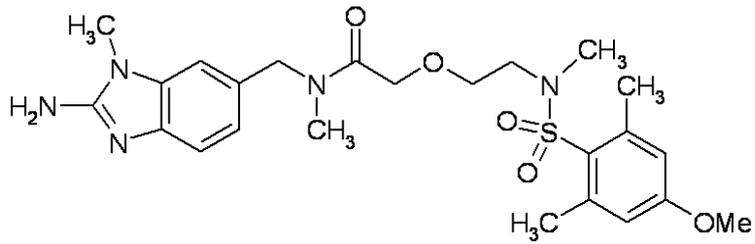
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.61分

実施例370

【 1 5 7 0 】

40

## 【化 7 6 4】



## 【 1 5 7 1】

 $C_{24}H_{33}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$  ( 617.64 )

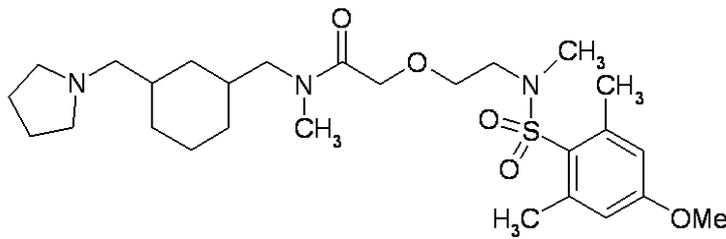
 $[M+H]^+=504$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.59分

実施例371

## 【 1 5 7 2】

## 【化 7 6 5】



## 【 1 5 7 3】

 $C_{27}H_{45}N_3O_5Sx C_2HF_3O_2$  ( 637.75 )

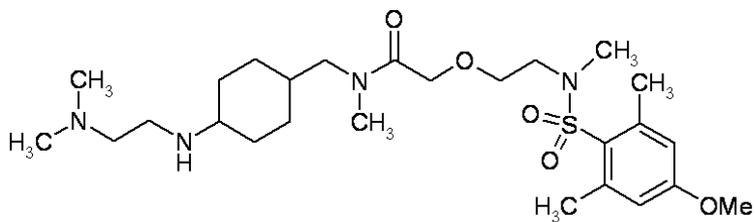
 $[M+H]^+=524$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.70分

実施例372

## 【 1 5 7 4】

## 【化 7 6 6】



## 【 1 5 7 5】

 $C_{26}H_{46}N_4O_5S$  ( 526.73 )

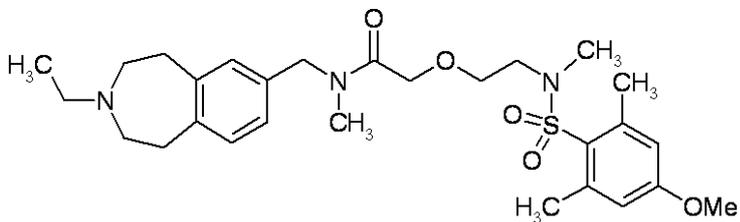
 $[M+H]^+=527$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.43分

実施例373

## 【 1 5 7 6】

## 【化 7 6 7】



## 【 1 5 7 7】

 $C_{28}H_{41}N_3O_5Sx C_2HF_3O_2$  ( 645.73 )

10

20

30

40

50

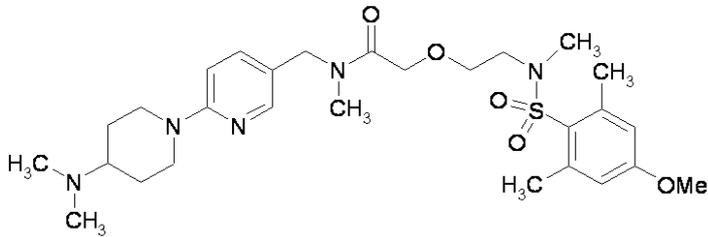
$[M+H]^+=532$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.56分

実施例374

【 1 5 7 8 】

【 化 7 6 8 】



10

【 1 5 7 9 】

$C_{28}H_{43}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$  ( 675.76 )

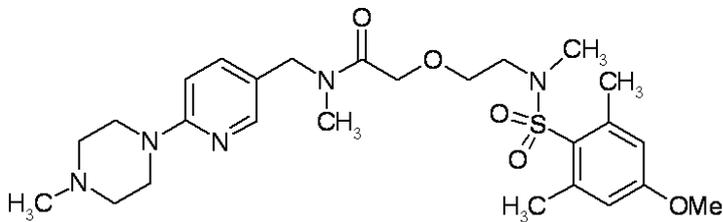
$[M+H]^+=562$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.41分

実施例375

【 1 5 8 0 】

【 化 7 6 9 】



20

【 1 5 8 1 】

$C_{26}H_{39}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$  ( 647.71 )

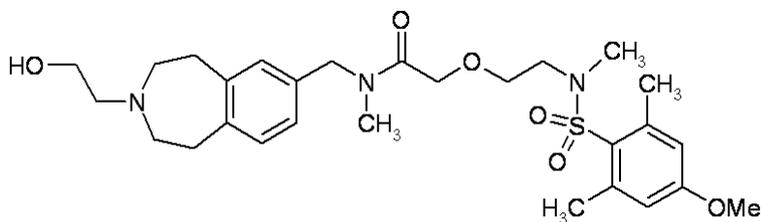
$[M+H]^+=534$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.42分

実施例376

【 1 5 8 2 】

【 化 7 7 0 】



30

【 1 5 8 3 】

$C_{28}H_{41}N_3O_6S$  ( 547.71 )

$[M+H]^+=548$

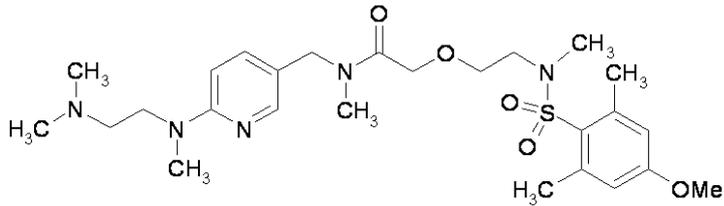
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.53分

実施例377

【 1 5 8 4 】

40

## 【化771】



## 【1585】

$C_{26}H_{41}N_5O_5S$  (535.70)

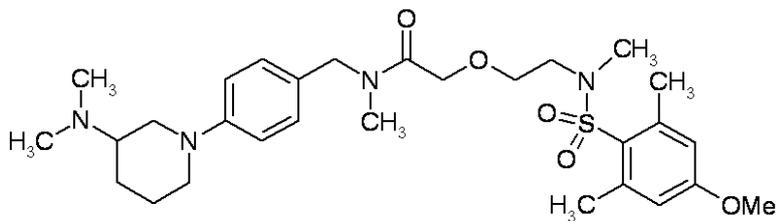
$[M+H]^+ = 536$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.42分

## 実施例378

## 【1586】

## 【化772】



## 【1587】

$C_{29}H_{44}N_4O_5SxHCl$  (597.21)

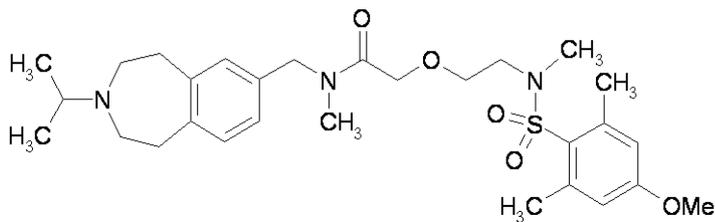
$[M+H]^+ = 561$

HPLC (方法7) : 保持時間=1.91分

## 実施例379

## 【1588】

## 【化773】



## 【1589】

$C_{29}H_{43}N_3O_5Sx2C_2HF_3O_2$  (659.76)

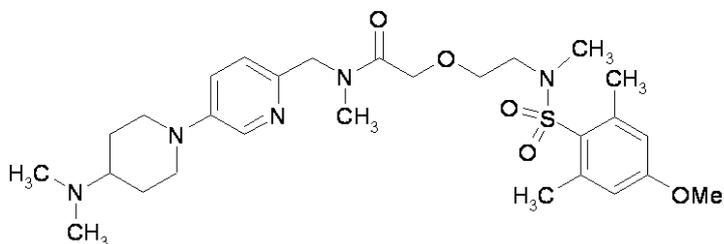
$[M+H]^+ = 546$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.59分

## 実施例380

## 【1590】

## 【化774】



## 【1591】

$C_{28}H_{43}N_5O_5Sx2C_2HF_3O_2$  (789.78)

$[M+H]^+ = 562$

10

20

30

40

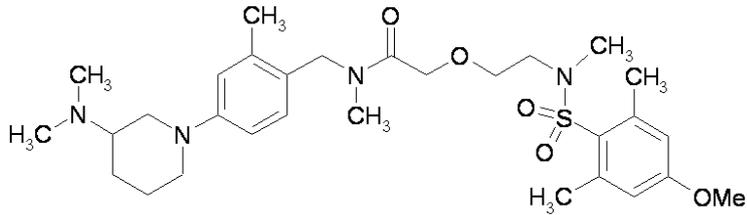
50

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.40分

実施例381

【 1 5 9 2 】

【 化 7 7 5 】



10

【 1 5 9 3 】

$C_{30}H_{46}N_4O_5Sx2HF_3O_2$  ( 688.80 )

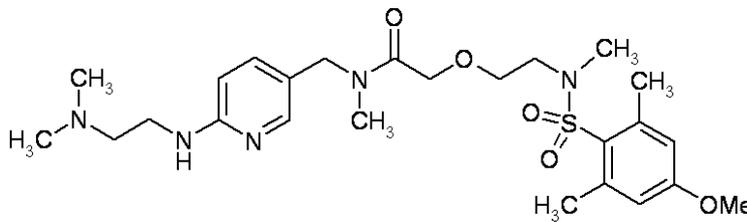
$[M+H]^+=575$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.56分

実施例382

【 1 5 9 4 】

【 化 7 7 6 】



20

【 1 5 9 5 】

$C_{25}H_{39}N_5O_5Sx2HCl$  ( 594.60 )

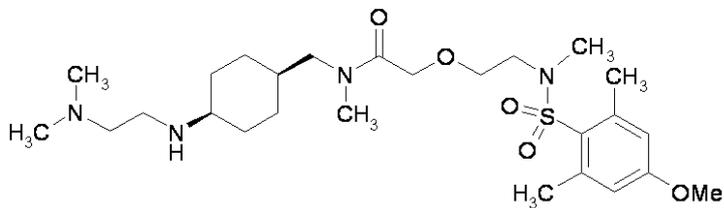
$[M+H]^+=522$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.40分

実施例383

【 1 5 9 6 】

【 化 7 7 7 】



30

【 1 5 9 7 】

$C_{26}H_{46}N_4O_5Sx2HCl$  ( 599.65 )

$[M+H]^+=527$

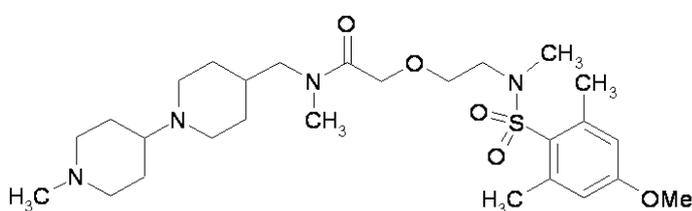
HPLC (方法 5) : 保持時間=1.41分

40

実施例384

【 1 5 9 8 】

【 化 7 7 8 】



【 1 5 9 9 】

50

$C_{27}H_{46}N_4O_5SxHCl$  ( 575.20 )

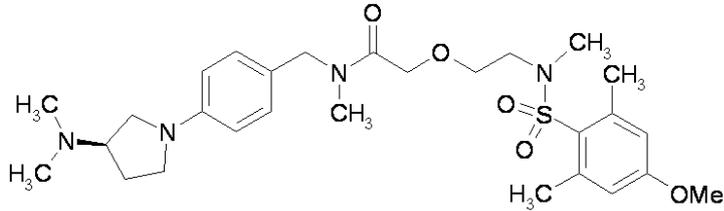
$[M+H]^+=539$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 8:2:0.01、Rf 値=0.35

実施例385

【 1 6 0 0 】

【 化 7 7 9 】



10

【 1 6 0 1 】

$C_{28}H_{42}N_4O_5SxHCl$  ( 583.18 )

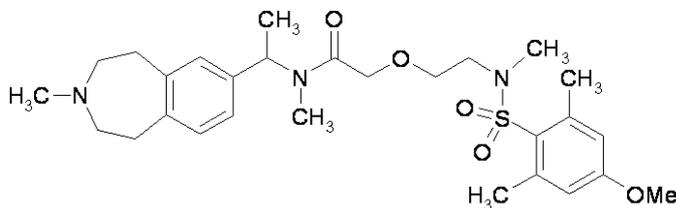
$[M+H]^+=547$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 9:1:0.1、Rf 値=0.32

実施例386

【 1 6 0 2 】

【 化 7 8 0 】



20

【 1 6 0 3 】

$C_{28}H_{41}N_3O_5SxHCl$  ( 568.17 )

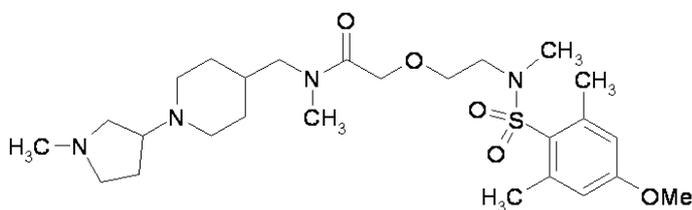
$[M+H]^+=532$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 9:1:0.1、Rf 値=0.35

実施例387

【 1 6 0 4 】

【 化 7 8 1 】



30

【 1 6 0 5 】

$C_{26}H_{44}N_4O_5SxHCl$  ( 561.18 )

$[M+H]^+=525$

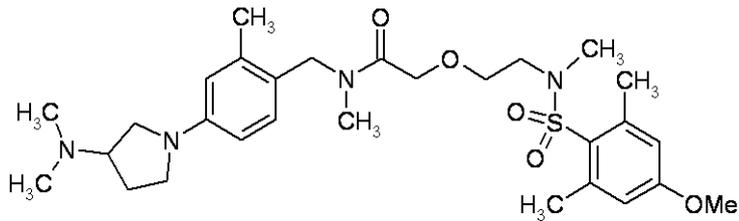
DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 8:2:0.01、Rf 値=0.12

実施例388

【 1 6 0 6 】

40

## 【化782】



## 【1607】

$C_{29}H_{44}N_4O_5 \cdot SxHCl$  (597.21)

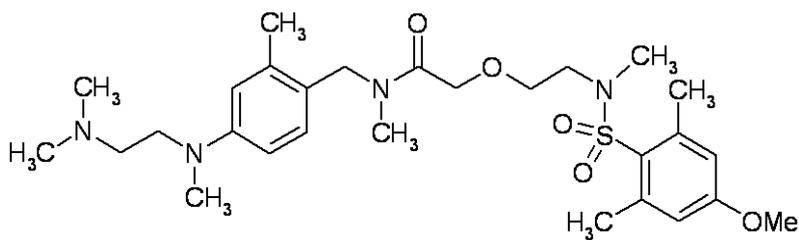
$[M+H]^+ = 561$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.30

## 実施例389

## 【1608】

## 【化783】



## 【1609】

$C_{28}H_{44}N_4O_5 \cdot SxHCl$  (585.20)

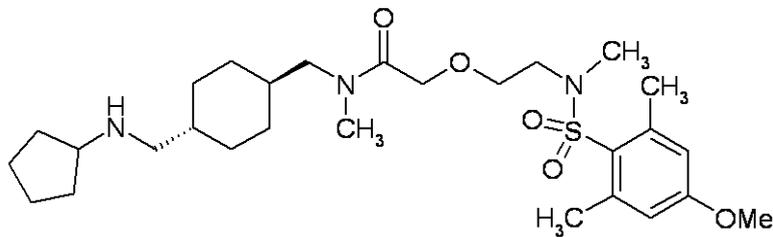
$[M+H]^+ = 549$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.15

## 実施例390

## 【1610】

## 【化784】



## 【1611】

$C_{28}H_{47}N_3O_5 \cdot SxHCl$  (574.22)

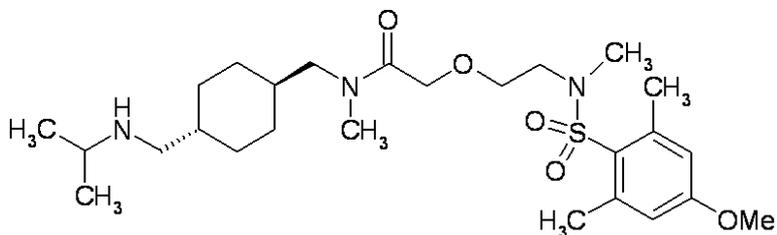
$[M+H]^+ = 538$

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.05

## 実施例391

## 【1612】

## 【化785】



## 【1613】

10

20

30

40

50

$C_{26}H_{45}N_3O_5SxHCl$  ( 548.18 )

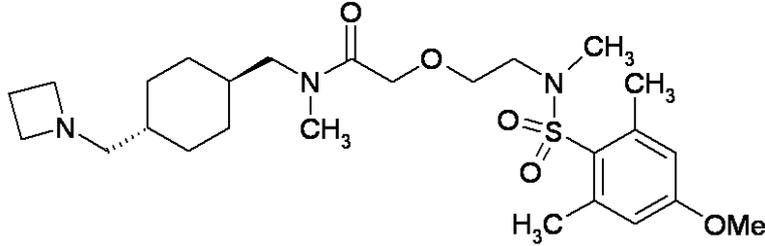
$[M+H]^+=512$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.56分

実施例392

【 1 6 1 4 】

【 化 7 8 6 】



10

【 1 6 1 5 】

$C_{26}H_{43}N_3O_5SxHCl$  ( 546.16 )

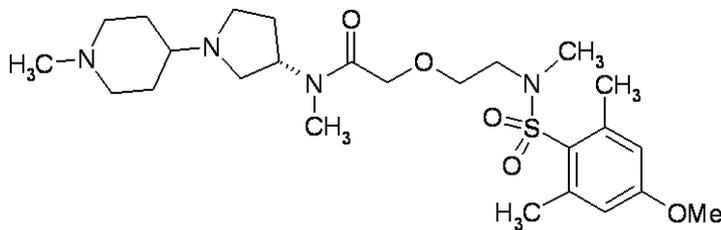
$[M+H]^+=510$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.05

実施例393

【 1 6 1 6 】

【 化 7 8 7 】



20

【 1 6 1 7 】

$C_{25}H_{42}N_4O_5Sx2HCl$  ( 583.61 )

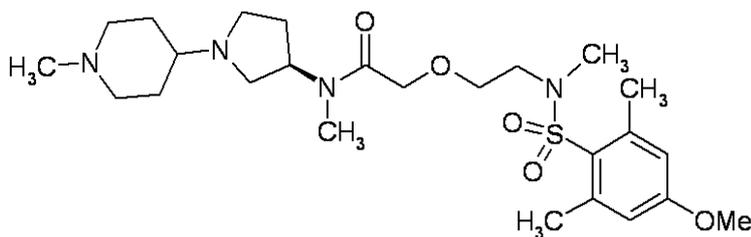
$[M+H]^+=511$

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

実施例394

【 1 6 1 8 】

【 化 7 8 8 】



30

40

【 1 6 1 9 】

$C_{25}H_{42}N_4O_5Sx2HCl$  ( 583.61 )

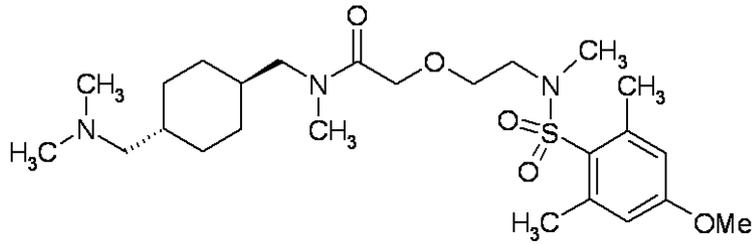
$[M+H]^+=511$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.37分

実施例395

【 1 6 2 0 】

## 【化789】



## 【1621】

 $C_{25}H_{43}N_3O_5SxHCl$  ( 534.15 )

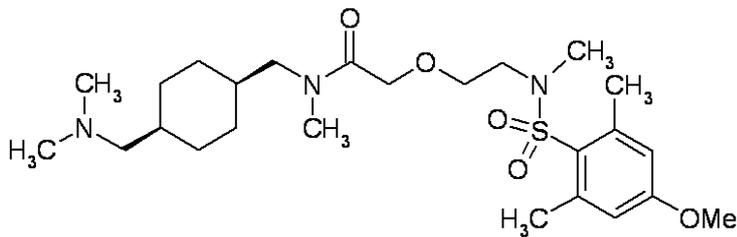
 $[M+H]^+=498$ 

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 8:2:0.01、Rf 値=0.58

## 実施例396

## 【1622】

## 【化790】



## 【1623】

 $C_{25}H_{43}N_3O_5SxHCl$  ( 534.15 )

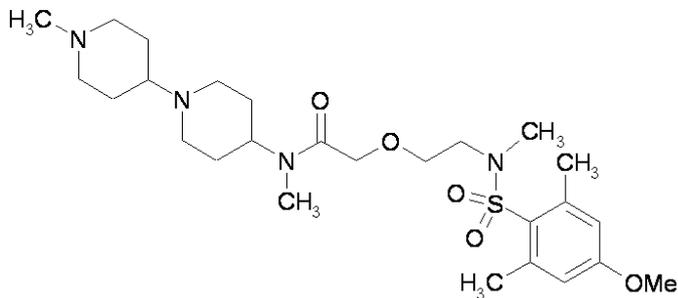
 $[M+H]^+=498$ 

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 8:2:0.01、Rf 値=0.57

## 実施例397

## 【1624】

## 【化791】



## 【1625】

 $C_{26}H_{44}N_4O_5Sx2HCl$  ( 597.64 )

 $[M+H]^+=525$ 

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 8:2:0.2、Rf 値=0.52

## 実施例398

## 【1626】

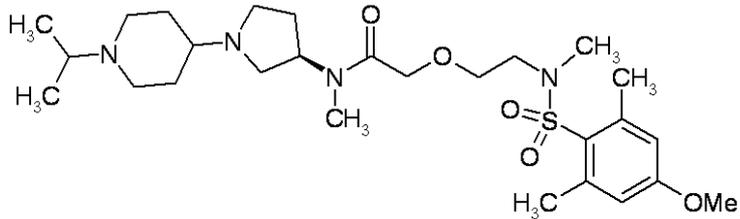
10

20

30

40

## 【化792】



## 【1627】

$C_{27}H_{46}N_4O_5Sx2HCl$  (611.67)

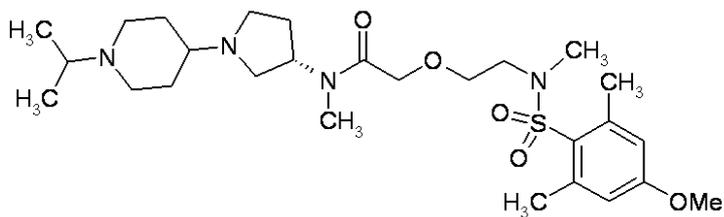
$[M+H]^+=539$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.45分

実施例399

## 【1628】

## 【化793】



## 【1629】

$C_{27}H_{46}N_4O_5Sx2HCl$  (611.67)

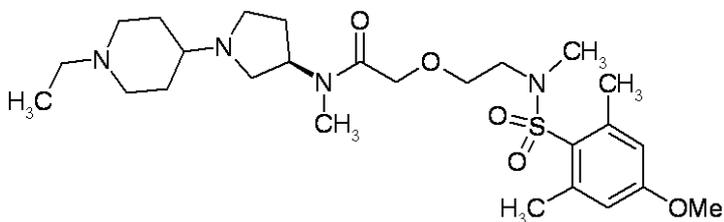
$[M+H]^+=539$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.35分

実施例400

## 【1630】

## 【化794】



## 【1631】

$C_{26}H_{44}N_4O_5Sx2HCl$  (597.64)

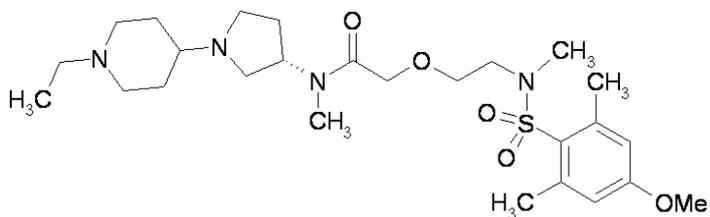
$[M+H]^+=525$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.3分

実施例401

## 【1632】

## 【化795】



## 【1633】

$C_{26}H_{44}N_4O_5Sx2HCl$  (597.64)

10

20

30

40

50

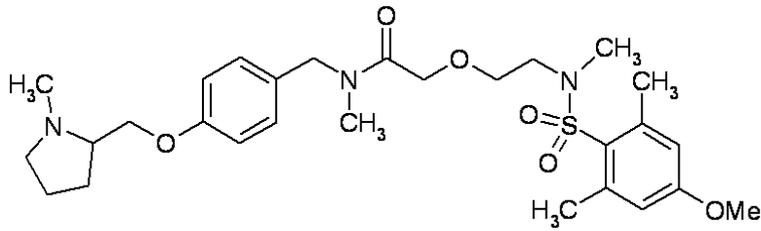
$[M+H]^+=525$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.3分

実施例402

【 1 6 3 4 】

【 化 7 9 6 】



10

【 1 6 3 5 】

$C_{28}H_{41}N_3O_6S$  (547.71)

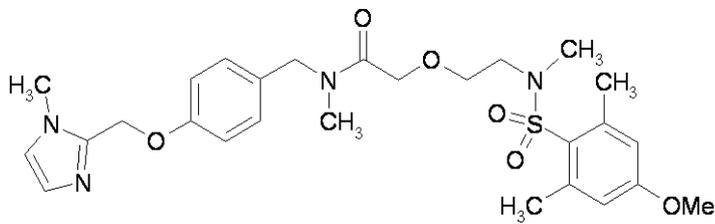
$[M+H]^+=548$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.7分

実施例403

【 1 6 3 6 】

【 化 7 9 7 】



20

【 1 6 3 7 】

$C_{27}H_{36}N_4O_6S$  (544.66)

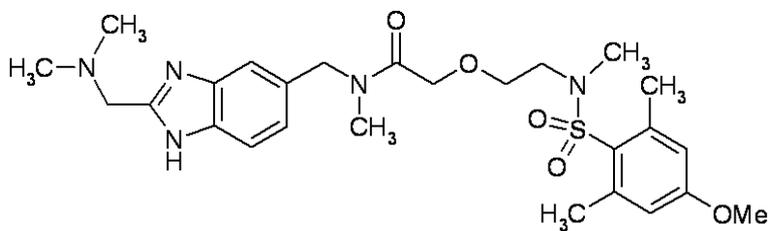
$[M+H]^+=545$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.69分

実施例404

【 1 6 3 8 】

【 化 7 9 8 】



30

【 1 6 3 9 】

$C_{26}H_{37}N_5O_5S$  (531.67)

$[M+H]^+=532$

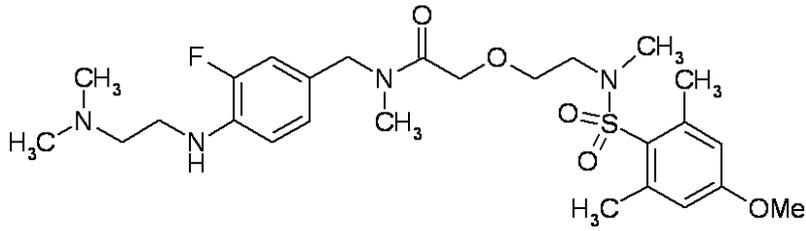
HPLC (方法6) : 保持時間=1.56分

実施例405

【 1 6 4 0 】

40

【化799】



【1641】

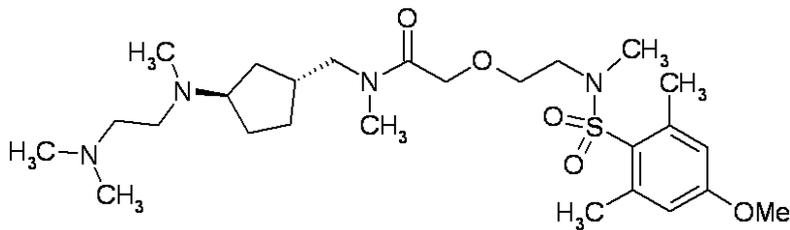
C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (538.68)[M+H]<sup>+</sup>=539

HPLC (方法6) : 保持時間=2.60分

実施例406

【1642】

【化800】



【1643】

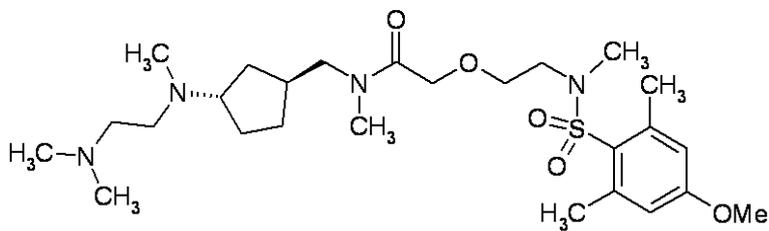
C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sx2HCl (599.65)[M+H]<sup>+</sup>=527

HPLC (方法7) : 保持時間=1.78分

実施例407

【1644】

【化801】



【1645】

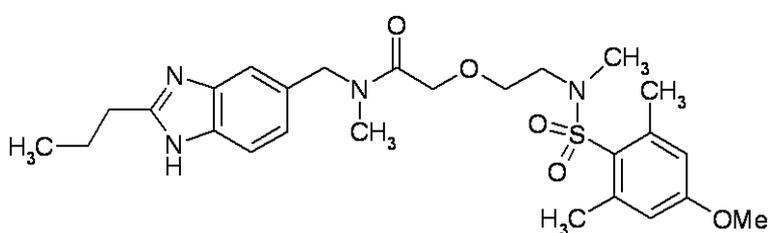
C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sx2HCl (599.65)[M+H]<sup>+</sup>=527

HPLC (方法7) : 保持時間=1.77分

実施例408

【1646】

【化802】



10

20

30

40

50

【 1 6 4 7 】

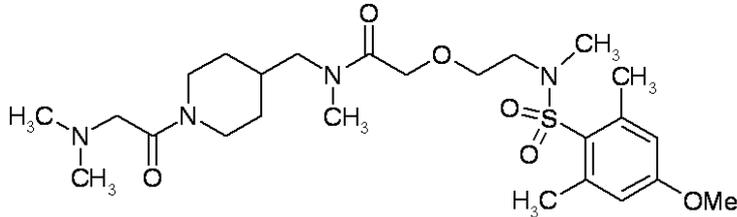
 $C_{26}H_{36}N_4O_5S$  ( 516.65 ) $[M+H]^+=517$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.65分

実施例409

【 1 6 4 8 】

【 化 8 0 3 】



10

【 1 6 4 9 】

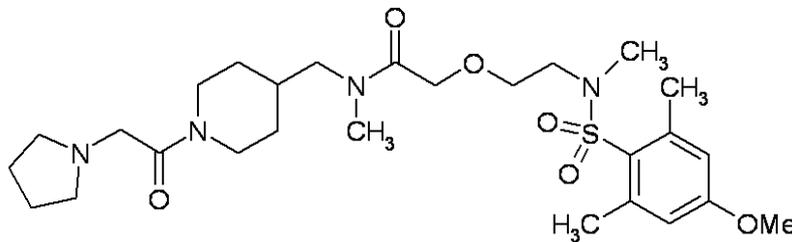
 $C_{25}H_{42}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 640.71 ) $[M+H]^+=527$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.55分

実施例410

【 1 6 5 0 】

【 化 8 0 4 】



20

【 1 6 5 1 】

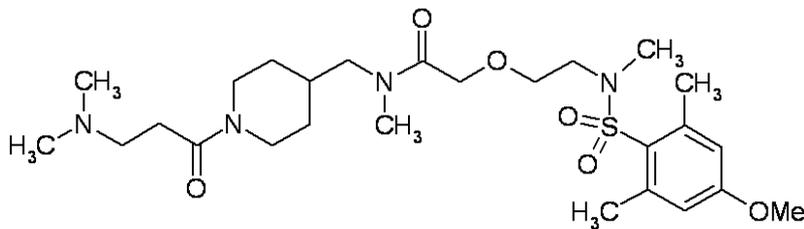
 $C_{27}H_{44}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 666.75 ) $[M+H]^+=553$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.57分

実施例411

【 1 6 5 2 】

【 化 8 0 5 】



30

40

【 1 6 5 3 】

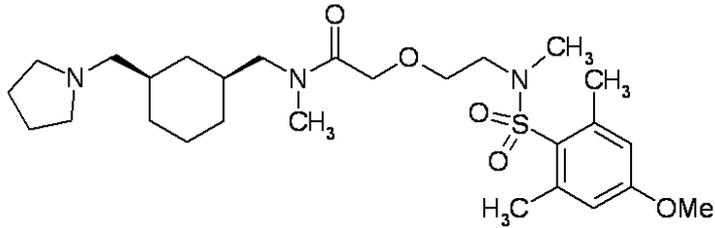
 $C_{26}H_{44}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 654.74 ) $[M+H]^+=541$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.57分

実施例412

【 1 6 5 4 】

【化 8 0 6】



【 1 6 5 5】

 $C_{27}H_{45}N_3O_5S \cdot xC_2HF_3O_2$  (637.75)

10

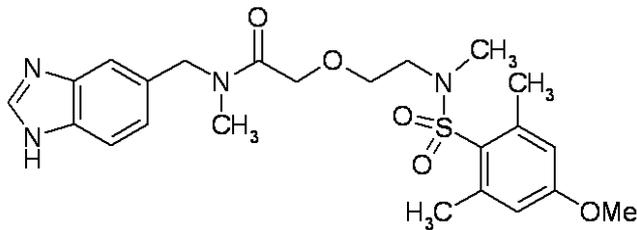
[M+H]<sup>+</sup>=524

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.71分

実施例413

【 1 6 5 6】

【化 8 0 7】



20

【 1 6 5 7】

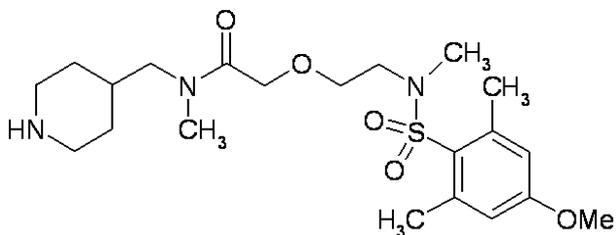
 $C_{23}H_{30}N_4O_5S$  (474.57)[M+H]<sup>+</sup>=475

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.53分

実施例414

【 1 6 5 8】

【化 8 0 8】



30

【 1 6 5 9】

 $C_{21}H_{35}N_3O_5S$  (441.59)[M+H]<sup>+</sup>=442

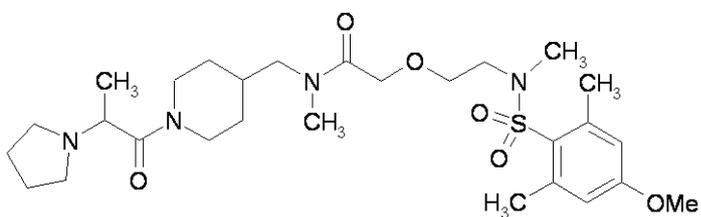
HPLC (方法 9) : 保持時間=1.48分

40

実施例415

【 1 6 6 0】

【化 8 0 9】



【 1 6 6 1】

50

$C_{28}H_{46}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 680.78 )

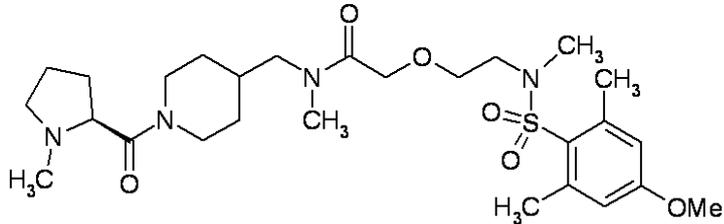
$[M+H]^+=567$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.60分

実施例416

【 1 6 6 2 】

【 化 8 1 0 】



10

【 1 6 6 3 】

$C_{27}H_{44}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 666.75 )

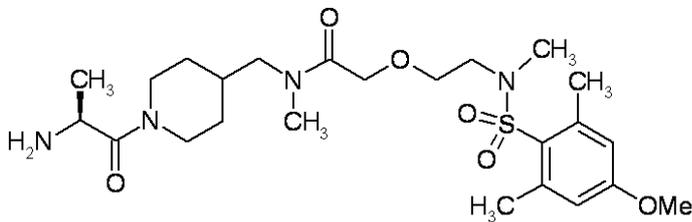
$[M+H]^+=553$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.57分

実施例417

【 1 6 6 4 】

【 化 8 1 1 】



20

【 1 6 6 5 】

$C_{24}H_{40}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 626.69 )

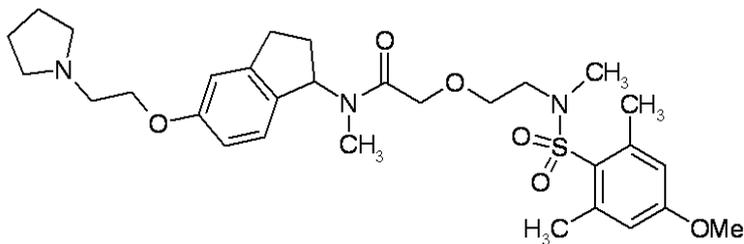
$[M+H]^+=513$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.53分

実施例418

【 1 6 6 6 】

【 化 8 1 2 】



40

【 1 6 6 7 】

$C_{30}H_{43}N_3O_6SxCH_2O_2$  ( 619.77 )

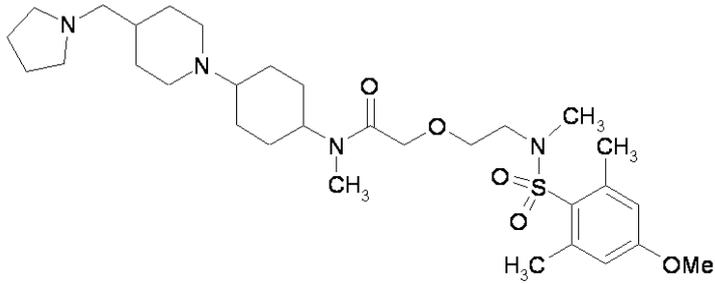
$[M+H]^+=574$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.73分

実施例419

【 1 6 6 8 】

## 【化 8 1 3】



## 【 1 6 6 9】

$C_{31}H_{52}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 706.86 )

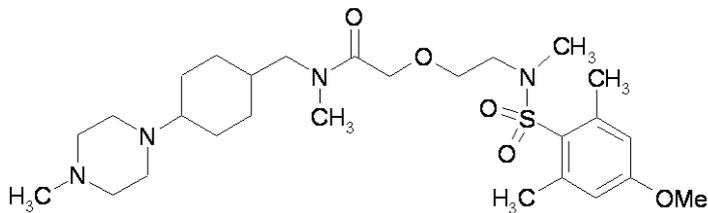
$[M+H]^+=593$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.34分

## 実施例420

## 【 1 6 7 0】

## 【化 8 1 4】



## 【 1 6 7 1】

$C_{27}H_{46}N_4O_5S$  ( 538.74 )

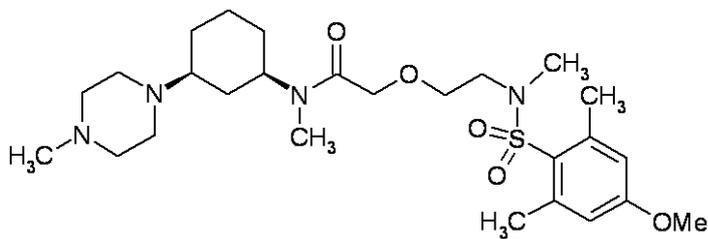
$[M+H]^+=539$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.43分

## 実施例421

## 【 1 6 7 2】

## 【化 8 1 5】



## 【 1 6 7 3】

$C_{26}H_{44}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 638.74 )

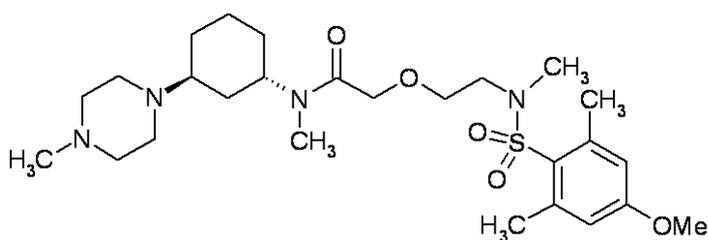
$[M+H]^+=525$

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.53分

## 実施例422

## 【 1 6 7 4】

## 【化 8 1 6】



10

20

30

40

50

【 1 6 7 5 】

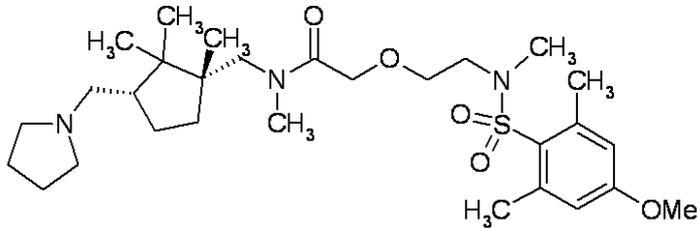
 $C_{26}H_{44}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 638.74 ) $[M+H]^+=525$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.41分

実施例423

【 1 6 7 6 】

【 化 8 1 7 】



10

【 1 6 7 7 】

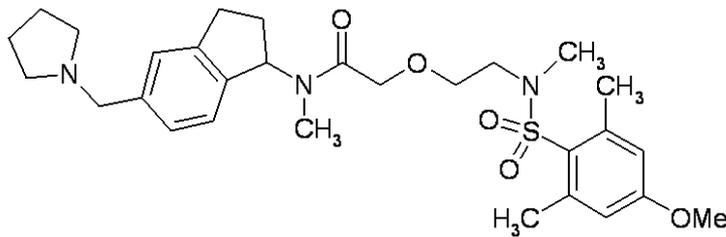
 $C_{29}H_{49}N_3O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 665.81 ) $[M+H]^+=552$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.74分

実施例424

【 1 6 7 8 】

【 化 8 1 8 】



20

【 1 6 7 9 】

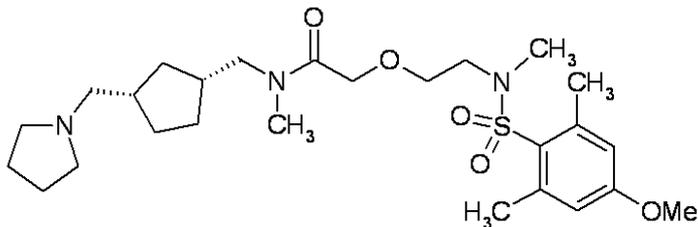
 $C_{29}H_{41}N_3O_5S$  ( 543.72 ) $[M+H]^+=544$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.73分

実施例425

【 1 6 8 0 】

【 化 8 1 9 】



30

40

【 1 6 8 1 】

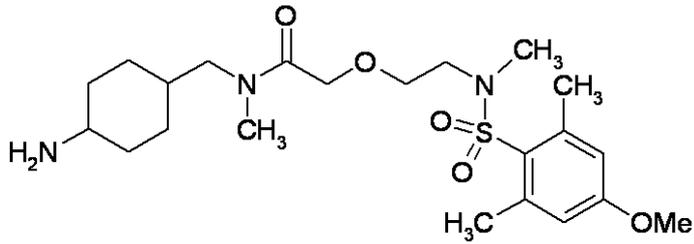
 $C_{26}H_{43}N_3O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 623.73 ) $[M+H]^+=510$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.63分

実施例426

【 1 6 8 2 】

【化 8 2 0】



【 1 6 8 3】

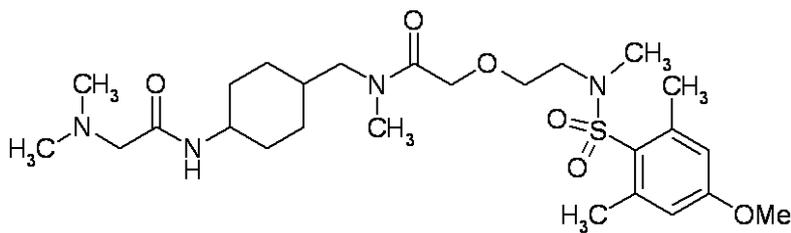
 $C_{22}H_{37}N_3O_5S$  (455.61) $[M+H]^+=456$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.55分

実施例427

【 1 6 8 4】

【化 8 2 1】



【 1 6 8 5】

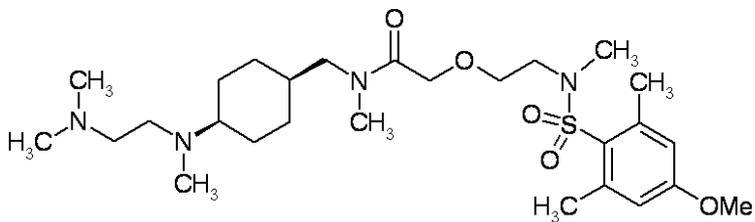
 $C_{26}H_{44}N_4O_6S$  (540.72) $[M+H]^+=541$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.59分

実施例428

【 1 6 8 6】

【化 8 2 2】



【 1 6 8 7】

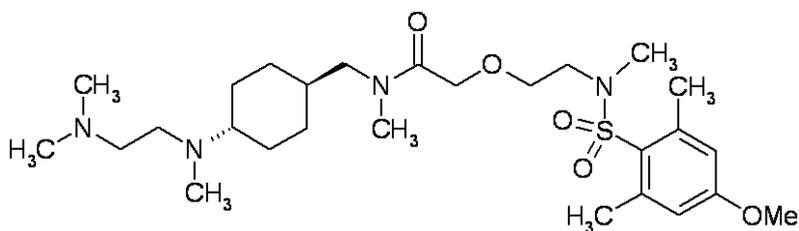
 $C_{27}H_{48}N_4O_5Sx2HCl$  (613.68) $[M+H]^+=541$ 

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.65分

実施例429

【 1 6 8 8】

【化 8 2 3】



【 1 6 8 9】

10

20

30

40

50

$C_{27}H_{48}N_4O_5Sx2HCl$  ( 613.68 )

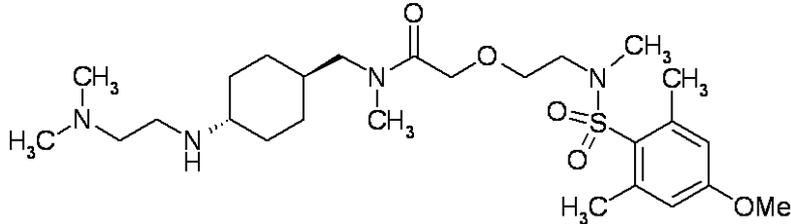
$[M+H]^+=541$

HPLC ( 方法 11 ) : 保持時間=1.64分

実施例430

【 1 6 9 0 】

【 化 8 2 4 】



10

【 1 6 9 1 】

$C_{26}H_{46}N_4O_5Sx2C_2HF_3O_2$  ( 754.78 )

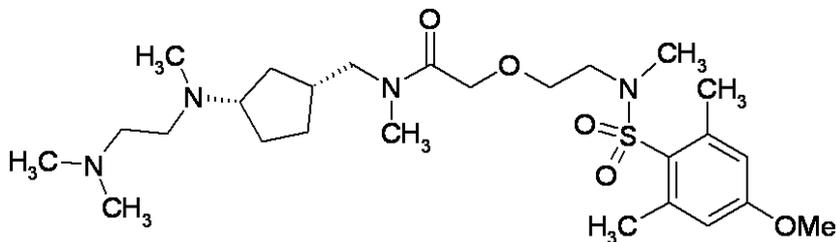
$[M+H]^+=527$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.16分

実施例431

【 1 6 9 2 】

【 化 8 2 5 】



20

【 1 6 9 3 】

$C_{26}H_{46}N_4O_5Sx2HCl$  ( 599.65 )

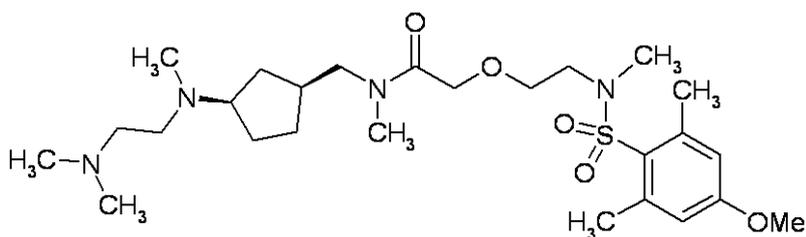
$[M+H]^+=527$

HPLC ( 方法 7 ) : 保持時間=1.82分

実施例432

【 1 6 9 4 】

【 化 8 2 6 】



30

40

【 1 6 9 5 】

$C_{26}H_{46}N_4O_5Sx2HCl$  ( 599.65 )

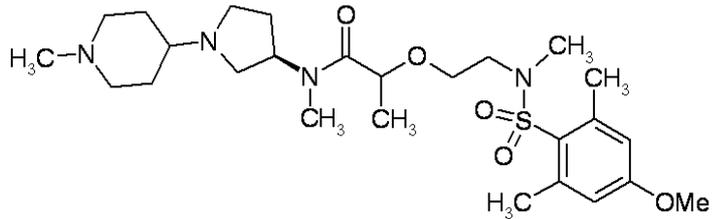
$[M+H]^+=527$

HPLC ( 方法 7 ) : 保持時間=1.82分

実施例433

【 1 6 9 6 】

## 【化 8 2 7】



## 【 1 6 9 7】

$C_{26}H_{44}N_4O_5S \cdot 2HCl$  ( 597.64 )

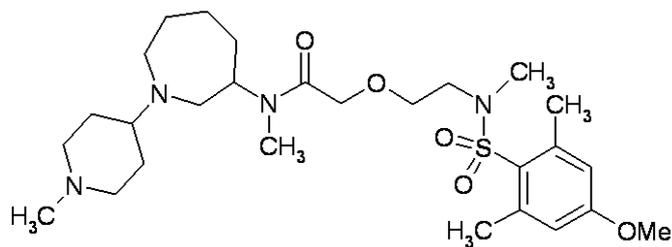
$[M+H]^+ = 525$

HPLC ( 方法 12 ) : 保持時間 = 2.3 分

## 実施例 434

## 【 1 6 9 8】

## 【化 8 2 8】



## 【 1 6 9 9】

$C_{27}H_{46}N_4O_5S \cdot 2HCl$  ( 611.67 )

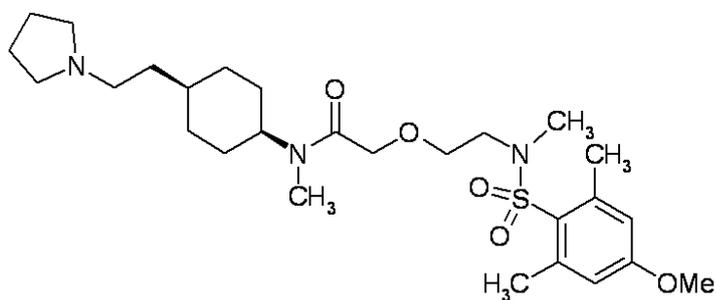
$[M+H]^+ = 539$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 8 : 2 : 0.2、 $R_f$  値 = 0.65

## 実施例 435

## 【 1 7 0 0】

## 【化 8 2 9】



## 【 1 7 0 1】

$C_{27}H_{45}N_3O_5S$  ( 523.73 )

$[M+H]^+ = 524$

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間 = 1.29 分

## 実施例 436

## 【 1 7 0 2】

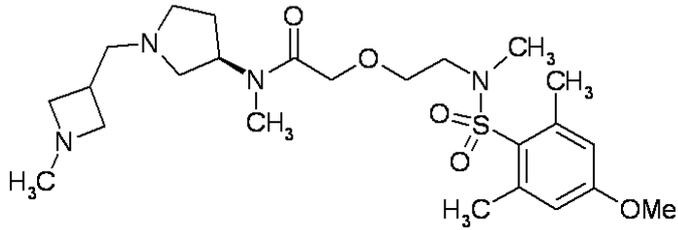
10

20

30

40

## 【化830】



## 【1703】

 $C_{24}H_{40}N_4O_5SxCH_2O_2$  (542.69)

10

[M+H]<sup>+</sup>=497

HPLC (方法9) : 保持時間=1.25分

## 実施例437

## 【1704】

## 【化831】



20

## 【1705】

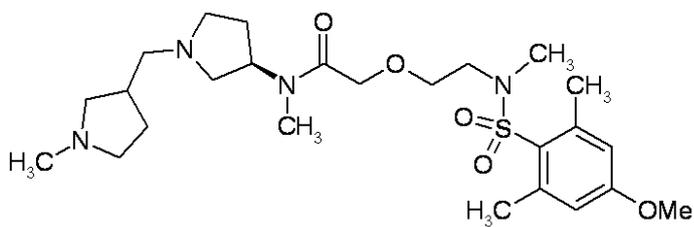
 $C_{26}H_{44}N_4O_5SxCH_2O_2$  (570.74)
[M+H]<sup>+</sup>=525

HPLC (方法9) : 保持時間=1.31分

## 実施例438

## 【1706】

## 【化832】



30

## 【1707】

 $C_{25}H_{42}N_4O_5SxCH_2O_2$  (556.72)
[M+H]<sup>+</sup>=511

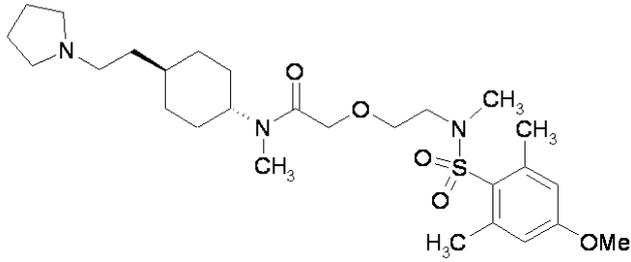
HPLC (方法9) : 保持時間=1.31分

## 実施例439

## 【1708】

40

## 【化 8 3 3】



## 【 1 7 0 9 】

 $C_{27}H_{45}N_3O_5S$  ( 523.73 )

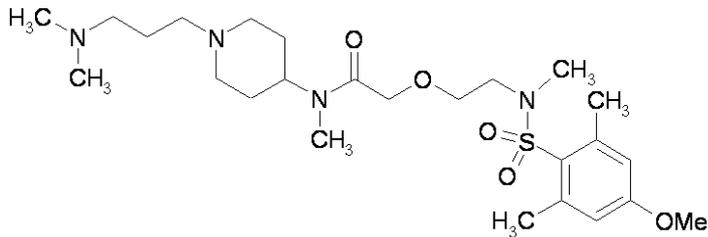
 $[M+H]^+ = 524$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.67分

## 実施例440

## 【 1 7 1 0 】

## 【化 8 3 4】



## 【 1 7 1 1 】

 $C_{25}H_{44}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 626.73 )

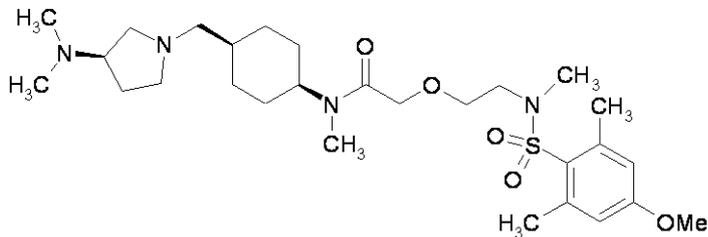
 $[M+H]^+ = 513$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.29分

## 実施例441

## 【 1 7 1 2 】

## 【化 8 3 5】



## 【 1 7 1 3 】

 $C_{28}H_{48}N_4O_5Sx2HCl$  ( 625.69 )

 $[M+H]^+ = 553$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.35分

## 実施例442

## 【 1 7 1 4 】

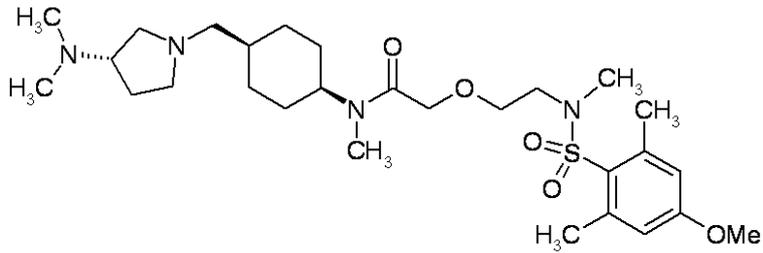
10

20

30

40

【化 8 3 6】



【 1 7 1 5】

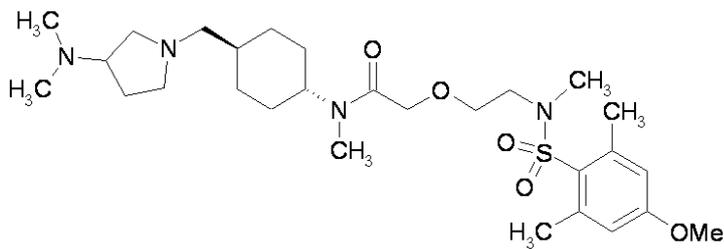
 $C_{28}H_{48}N_4O_5S \times 2HCl$  ( 625.69 )[M+H]<sup>+</sup>=553

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.32分

実施例443

【 1 7 1 6】

【化 8 3 7】



【 1 7 1 7】

 $C_{28}H_{48}N_4O_5S$  ( 552.77 )[M+H]<sup>+</sup>=553

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.37分

実施例444

【 1 7 1 8】

【化 8 3 8】



【 1 7 1 9】

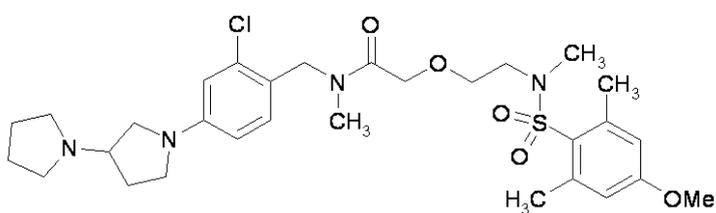
 $C_{28}H_{48}N_4O_5S \times CH_2O_2$  ( 598.80 )[M+H]<sup>+</sup>=553

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.35分

実施例445

【 1 7 2 0】

【化 8 3 9】



【 1 7 2 1】

10

20

30

40

50

$C_{30}H_{43}ClN_4O_5S$  ( 607.21 )

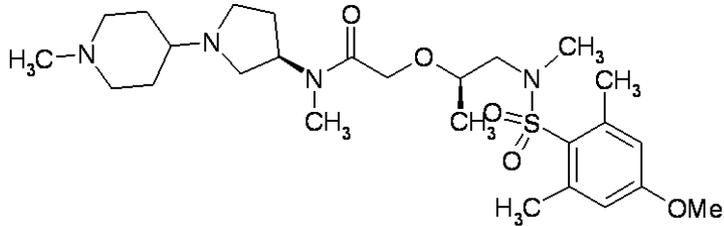
$[M+H]^+=608$

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.80分

実施例446

【 1 7 2 2 】

【 化 8 4 0 】



10

【 1 7 2 3 】

$C_{26}H_{44}N_4O_5Sx2HCl$  ( 597.64 )

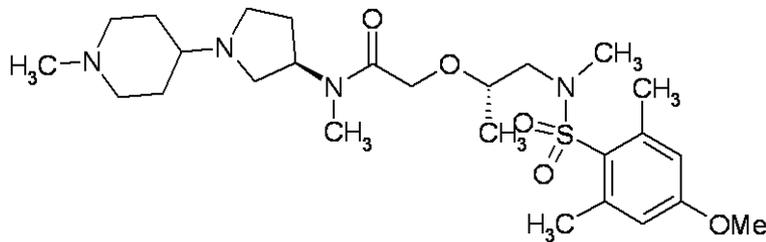
$[M+H]^+=525$

HPLC ( 方法12 ) : 保持時間=2.4分

実施例447

【 1 7 2 4 】

【 化 8 4 1 】



20

【 1 7 2 5 】

$C_{26}H_{44}N_4O_5Sx2HCl$  ( 597.64 )

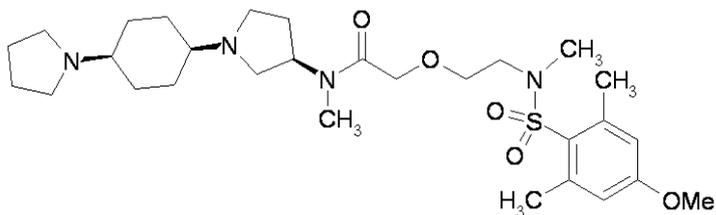
$[M+H]^+=525$

HPLC ( 方法12 ) : 保持時間=2.4分

実施例448

【 1 7 2 6 】

【 化 8 4 2 】



40

【 1 7 2 7 】

$C_{29}H_{48}N_4O_5Sx2HCl$  ( 637.70 )

$[M+H]^+=565$

HPLC ( 方法12 ) : 保持時間=2.3分

実施例449

【 1 7 2 8 】

## 【化 8 4 3】



## 【 1 7 2 9】

$C_{29}H_{48}N_4O_5Sx2HCl$  ( 637.70 )

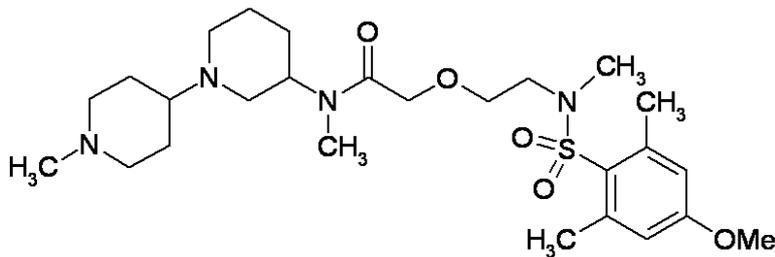
$[M+H]^+=565$

HPLC ( 方法12 ) : 保持時間=2.92分

## 実施例450

## 【 1 7 3 0】

## 【化 8 4 4】



## 【 1 7 3 1】

$C_{26}H_{44}N_4O_5Sx2HCl$  ( 597.64 )

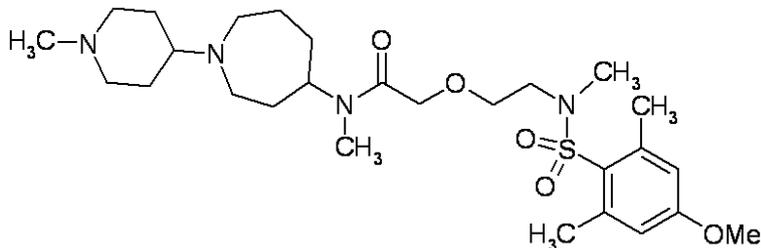
$[M+H]^+=525$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 8 : 2 : 0.2、Rf 値=0.60

## 実施例451

## 【 1 7 3 2】

## 【化 8 4 5】



## 【 1 7 3 3】

$C_{27}H_{46}N_4O_5Sx2HCl$  ( 611.67 )

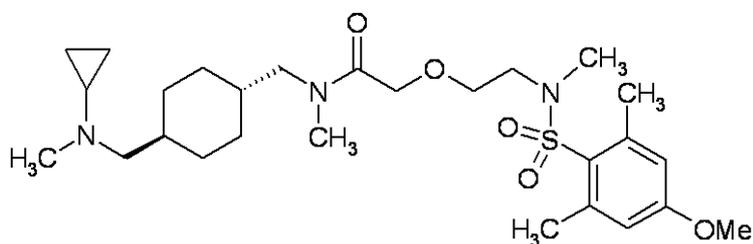
$[M+H]^+=539$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 8 : 2 : 0.2、Rf 値=0.62

## 実施例452

## 【 1 7 3 4】

## 【化 8 4 6】



10

20

30

40

50

【 1 7 3 5 】

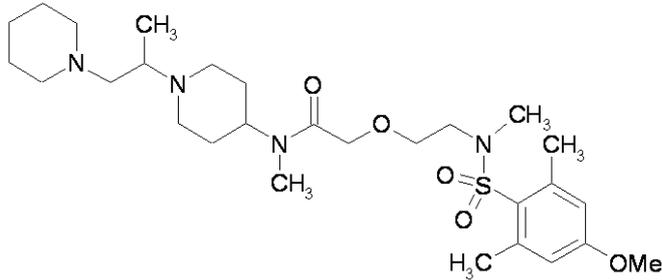
 $C_{27}H_{45}N_3O_5SxHCl$  ( 560.19 ) $[M+H]^+=524$ 

HPLC ( 方法 12 ) : 保持時間=3.01分

実施例453

【 1 7 3 6 】

【 化 8 4 7 】



10

【 1 7 3 7 】

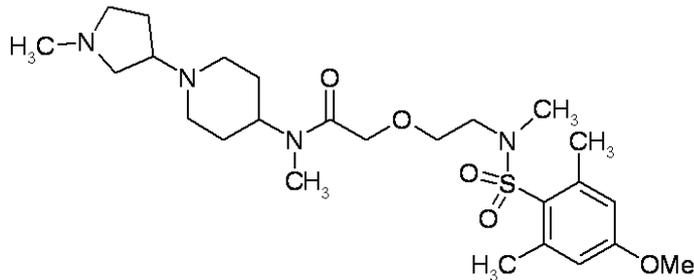
 $C_{28}H_{48}N_4O_5Sx2HCl$  ( 625.69 ) $[M+H]^+=553$ 

HPLC ( 方法 12 ) : 保持時間=2.45分

実施例454

【 1 7 3 8 】

【 化 8 4 8 】



20

30

【 1 7 3 9 】

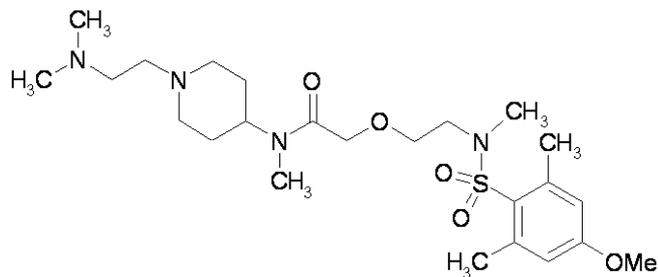
 $C_{25}H_{42}N_4O_5Sx2HCl$  ( 583.61 ) $[M+H]^+=511$ 

HPLC ( 方法 12 ) : 保持時間=2.33分

実施例455

【 1 7 4 0 】

【 化 8 4 9 】



40

【 1 7 4 1 】

 $C_{24}H_{42}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 612.70 ) $[M+H]^+=499$ 

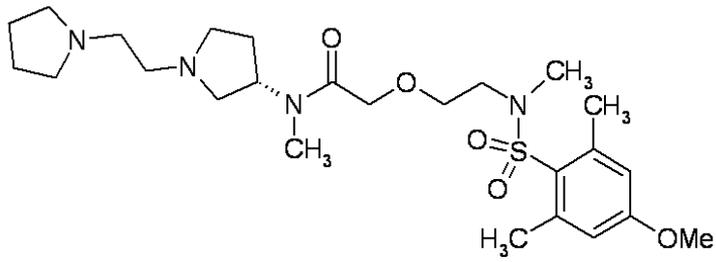
HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.32分

実施例456

50

【 1 7 4 2 】

【 化 8 5 0 】



10

【 1 7 4 3 】

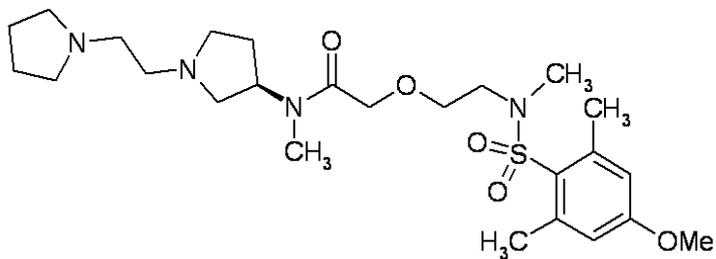
 $C_{25}H_{42}N_4O_5Sx2C_2HF_3O_2$  ( 738.74 ) $[M+H]^+=511$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.24分

実施例457

【 1 7 4 4 】

【 化 8 5 1 】



20

【 1 7 4 5 】

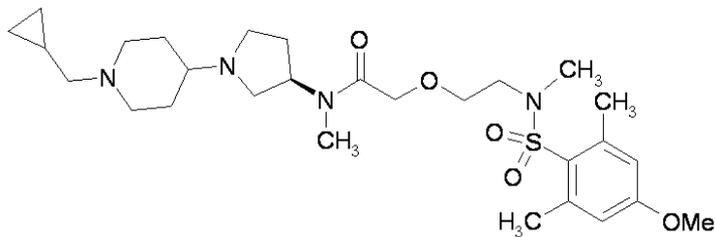
 $C_{25}H_{42}N_4O_5Sx2C_2HF_3O_2$  ( 738.74 ) $[M+H]^+=511$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.27分

実施例458

【 1 7 4 6 】

【 化 8 5 2 】



30

【 1 7 4 7 】

 $C_{28}H_{46}N_4O_5SxCH_2O_2$  ( 596.78 ) $[M+H]^+=551$ 

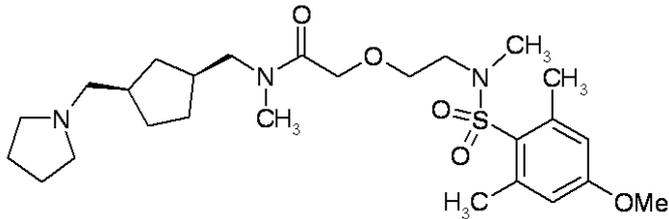
HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.31分

実施例459

【 1 7 4 8 】

40

【化 8 5 3】



【 1 7 4 9】

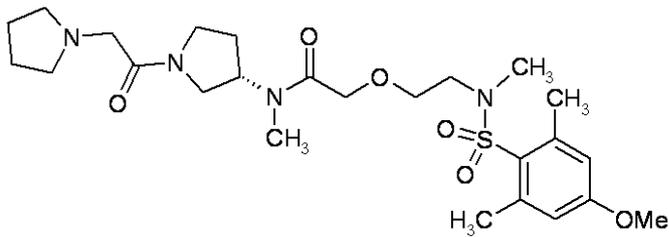
 $C_{26}H_{43}N_3O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 623.73 ) $[M+H]^+=510$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.62分

実施例460

【 1 7 5 0】

【化 8 5 4】



【 1 7 5 1】

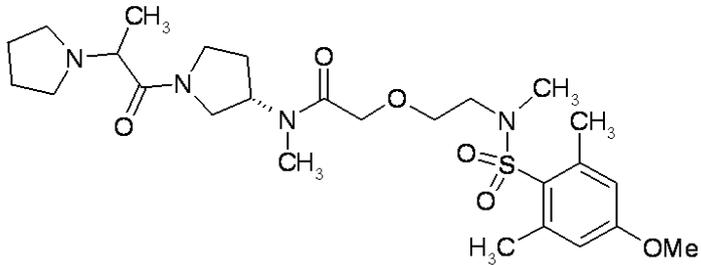
 $C_{25}H_{40}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 638.70 ) $[M+H]^+=525$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.49分

実施例461

【 1 7 5 2】

【化 8 5 5】



【 1 7 5 3】

 $C_{26}H_{42}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 652.72 ) $[M+H]^+=539$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.51分

実施例462

【 1 7 5 4】

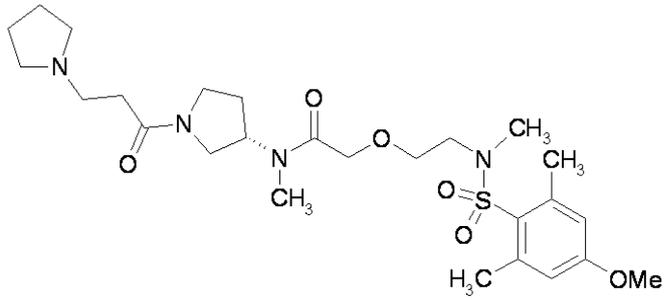
10

20

30

40

## 【化 8 5 6】



## 【 1 7 5 5】

 $C_{26}H_{42}N_4O_6Sx C_2HF_3O_2$  ( 652.72 )

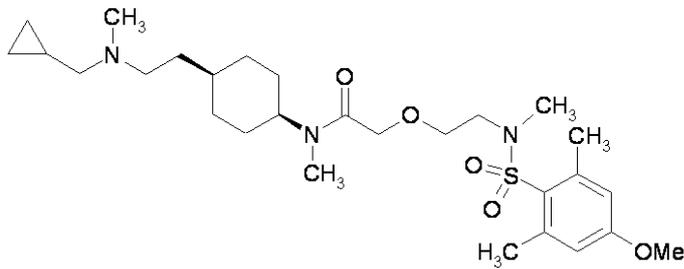
 $[M+H]^+ = 539$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.52分

## 実施例463

## 【 1 7 5 6】

## 【化 8 5 7】



## 【 1 7 5 7】

 $C_{28}H_{47}N_3O_5S$  ( 537.76 )

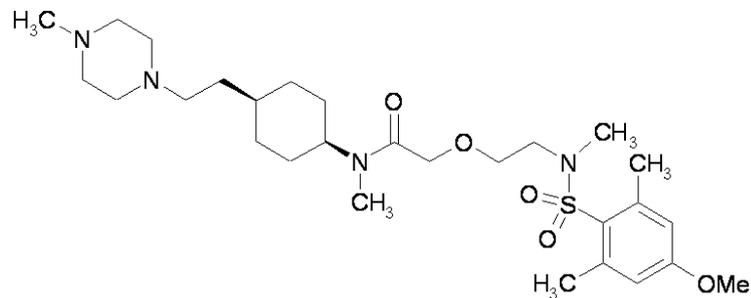
 $[M+H]^+ = 538$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.71分

## 実施例464

## 【 1 7 5 8】

## 【化 8 5 8】



## 【 1 7 5 9】

 $C_{28}H_{48}N_4O_5S$  ( 552.77 )

 $[M+H]^+ = 553$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.39分

## 実施例465

## 【 1 7 6 0】

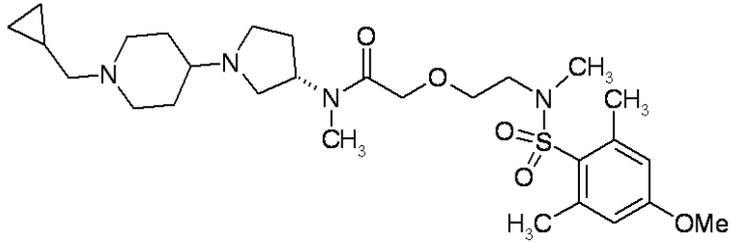
10

20

30

40

【化 8 5 9】



【 1 7 6 1】

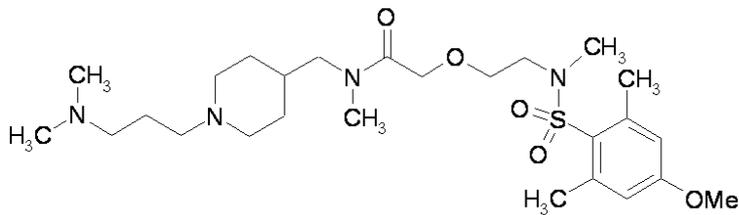
 $C_{28}H_{46}N_4O_5SxCH_2O_2$  ( 596.78 )[M+H]<sup>+</sup>=551

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.32分

実施例466

【 1 7 6 2】

【化 8 6 0】



【 1 7 6 3】

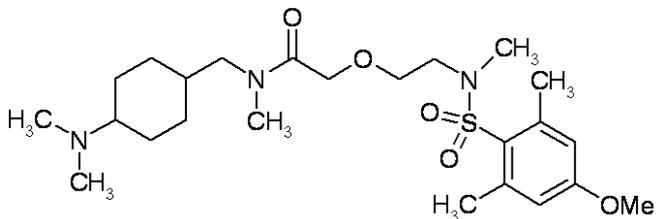
 $C_{26}H_{46}N_4O_5S$  ( 526.73 )[M+H]<sup>+</sup>=527

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.27分

実施例467

【 1 7 6 4】

【化 8 6 1】



【 1 7 6 5】

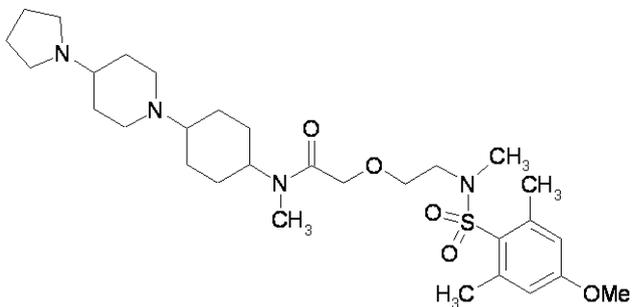
 $C_{24}H_{41}N_3O_5S$  ( 483.67 )[M+H]<sup>+</sup>=484

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.60分

実施例468

【 1 7 6 6】

【化 8 6 2】



10

20

30

40

50

【 1 7 6 7 】

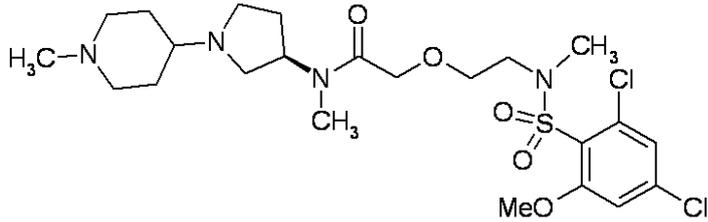
 $C_{30}H_{50}N_4O_5SxCH_2O_2$  ( 624.83 ) $[M+H]^+=579$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.31分

実施例469

【 1 7 6 8 】

【 化 8 6 3 】



10

【 1 7 6 9 】

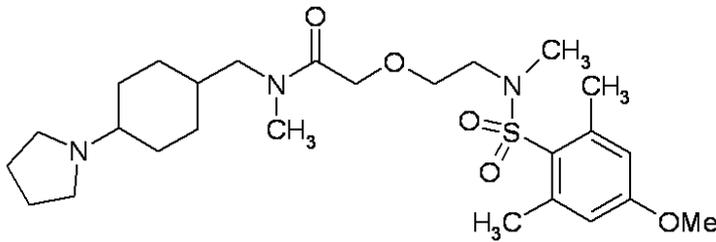
 $C_{23}H_{36}Cl_2N_4O_5S$  ( 551.53 ) $[M+H]^+=551/553/555$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.30分

実施例470

【 1 7 7 0 】

【 化 8 6 4 】



20

【 1 7 7 1 】

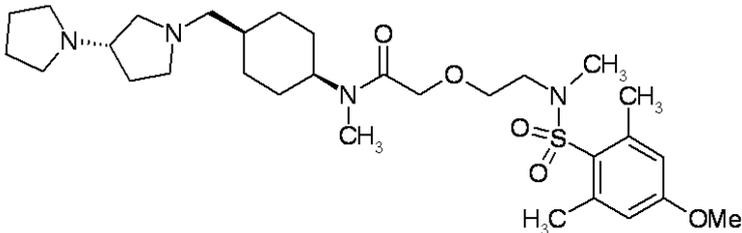
 $C_{26}H_{43}N_3O_5S$  ( 509.70 ) $[M+H]^+=510$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=1.67分

実施例471

【 1 7 7 2 】

【 化 8 6 5 】



30

40

【 1 7 7 3 】

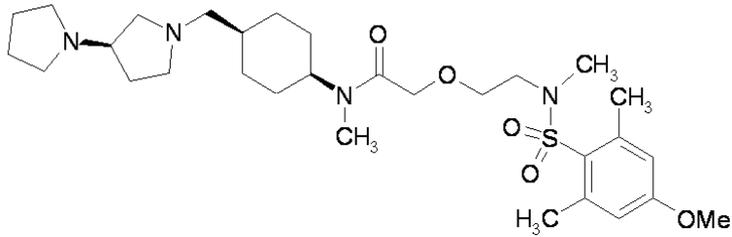
 $C_{30}H_{50}N_4O_5Sx C_2HF_3O_2$  ( 692.83 ) $[M+H]^+=579$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.39分

実施例472

【 1 7 7 4 】

【化 8 6 6】



【 1 7 7 5】

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxC<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ( 692.83 )

10

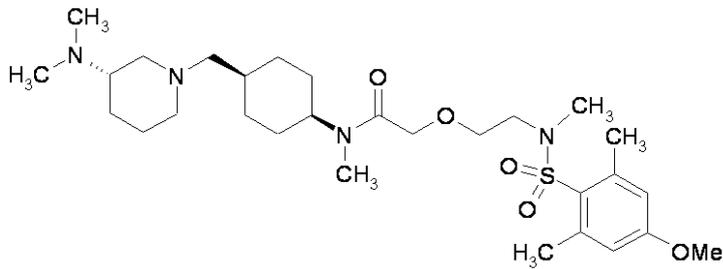
[M+H]<sup>+</sup>=579

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.39分

実施例473

【 1 7 7 6】

【化 8 6 7】



20

【 1 7 7 7】

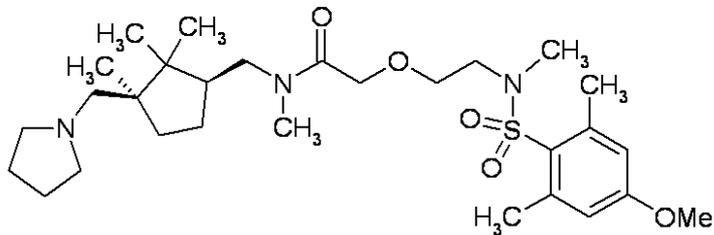
C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxC<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ( 680.82 )[M+H]<sup>+</sup>=567

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.40分

実施例474

【 1 7 7 8】

【化 8 6 8】



30

【 1 7 7 9】

C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S ( 551.78 )[M+H]<sup>+</sup>=552

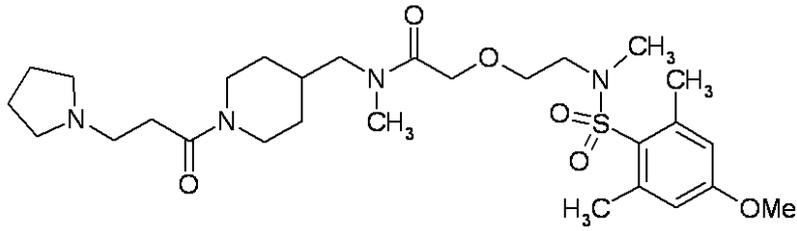
HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.72分

実施例475

【 1 7 8 0】

40

【化 8 6 9】



【 1 7 8 1】

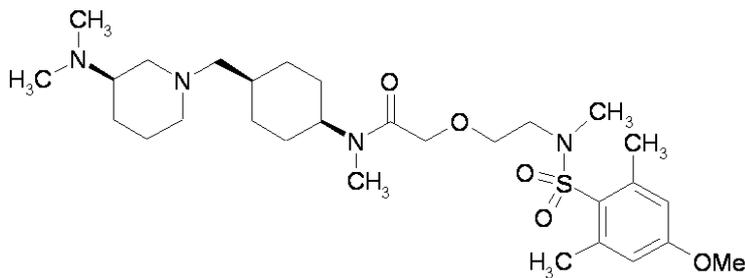
 $C_{28}H_{46}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  (680.78) $[M+H]^+=567$ 

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.60分

実施例476

【 1 7 8 2】

【化 8 7 0】



【 1 7 8 3】

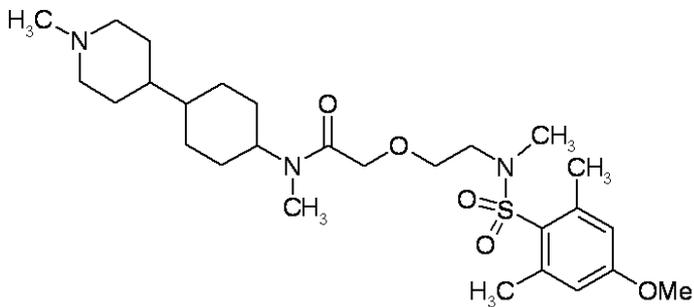
 $C_{29}H_{50}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  (680.82) $[M+H]^+=567$ 

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.41分

実施例477

【 1 7 8 4】

【化 8 7 1】



【 1 7 8 5】

 $C_{27}H_{45}N_3O_5SxC_2HF_3O_2$  (637.75) $[M+H]^+=524$ 

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.69分

実施例478

【 1 7 8 6】

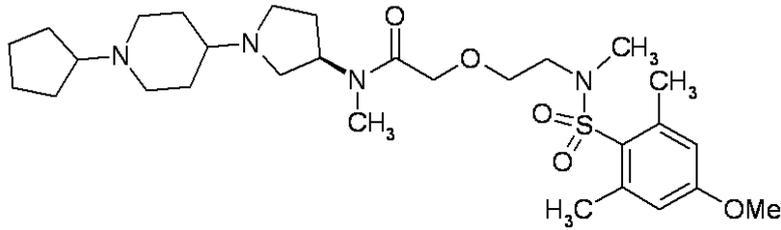
10

20

30

40

## 【化 8 7 2】



## 【 1 7 8 7 】

$C_{29}H_{48}N_4O_5Sx2HCl$  ( 637.70 )

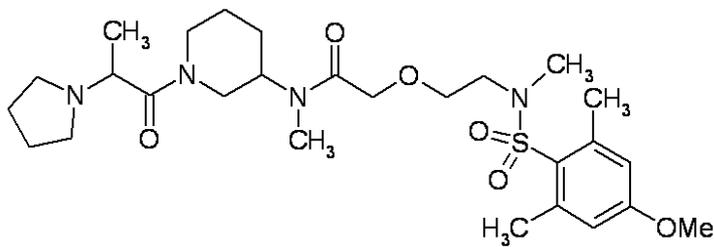
$[M+H]^+=565$

HPLC ( 方法 12 ) : 保持時間=2.4分

実施例479

## 【 1 7 8 8 】

## 【化 8 7 3】



## 【 1 7 8 9 】

$C_{27}H_{44}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 666.75 )

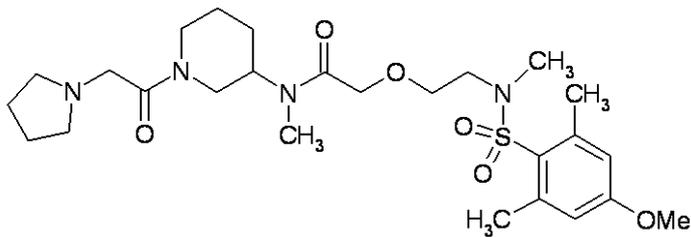
$[M+H]^+=553$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.61分

実施例480

## 【 1 7 9 0 】

## 【化 8 7 4】



## 【 1 7 9 1 】

$C_{26}H_{42}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 652.72 )

$[M+H]^+=539$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.60分

実施例481

## 【 1 7 9 2 】

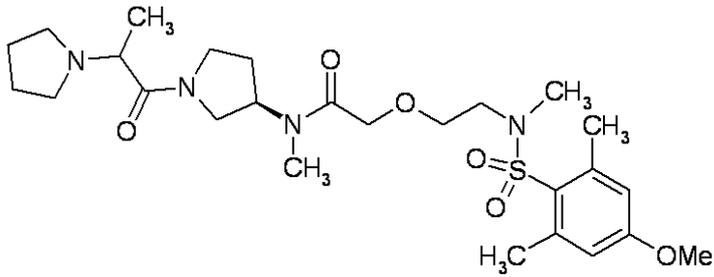
10

20

30

40

【化 8 7 5】



【 1 7 9 3】

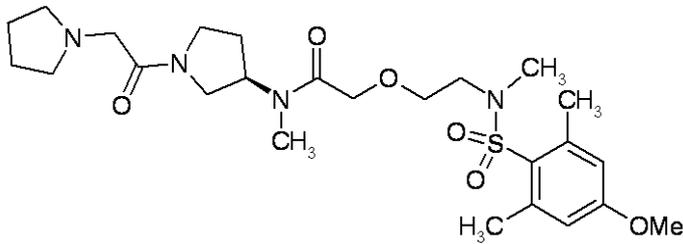
 $C_{26}H_{42}N_4O_6S$  (538.70)[M+H]<sup>+</sup>=539

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.47分

実施例482

【 1 7 9 4】

【化 8 7 6】



【 1 7 9 5】

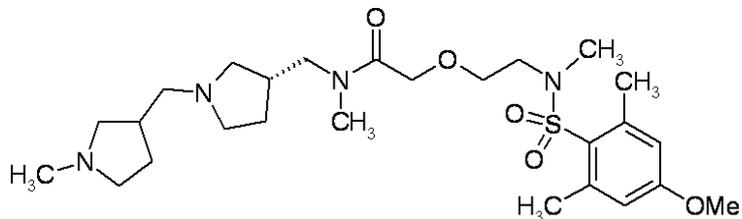
 $C_{25}H_{40}N_4O_6S$  (524.67)[M+H]<sup>+</sup>=525

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.48分

実施例575

【 1 7 9 6】

【化 8 7 7】



【 1 7 9 7】

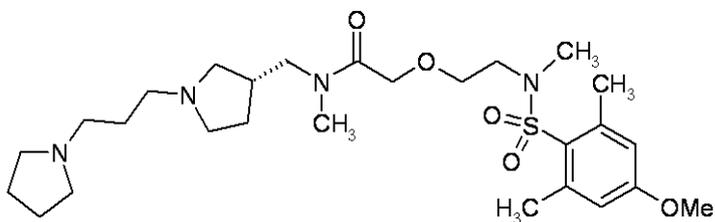
 $C_{26}H_{44}N_4O_5S$  (524.72)[M+H]<sup>+</sup>=525

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.30分

実施例576

【 1 7 9 8】

【化 8 7 8】



【 1 7 9 9】

10

20

30

40

50

$C_{27}H_{46}N_4O_5S$  ( 538.74 )

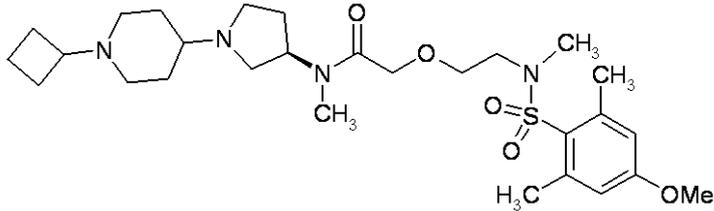
$[M+H]^+=539$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.34分

実施例577

【 1 8 0 0 】

【 化 8 7 9 】



10

【 1 8 0 1 】

$C_{28}H_{46}N_4O_5S \cdot 2HCl$  ( 623.68 )

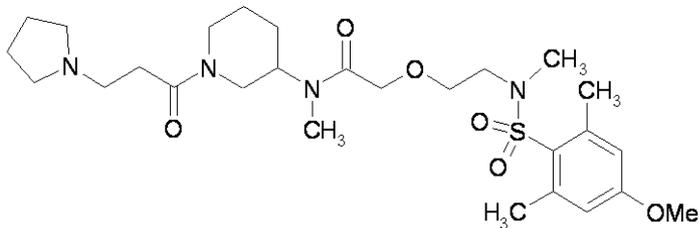
$[M+H]^+=551$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.71

実施例578

【 1 8 0 2 】

【 化 8 8 0 】



20

【 1 8 0 3 】

$C_{27}H_{44}N_4O_6S \cdot C_2HF_3O_2$  ( 666.75 )

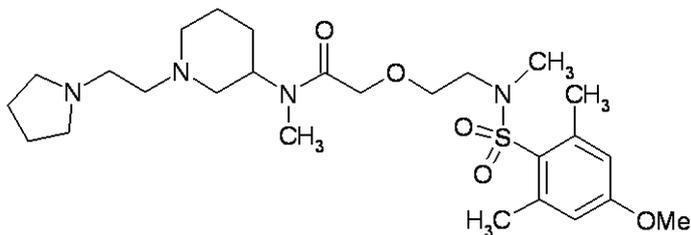
$[M+H]^+=553$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.62分

実施例579

【 1 8 0 4 】

【 化 8 8 1 】



30

【 1 8 0 5 】

$C_{26}H_{44}N_4O_5S \cdot 2C_2HF_3O_2$  ( 752.76 )

$[M+H]^+=525$

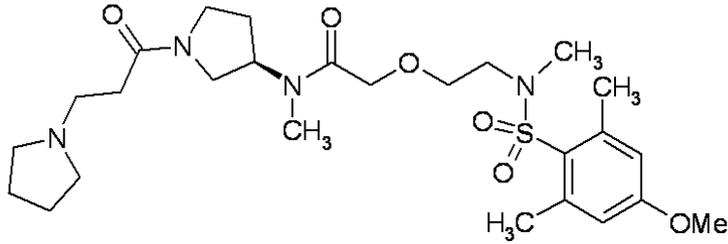
HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.33分

実施例580

【 1 8 0 6 】

40

## 【化 8 8 2】



## 【 1 8 0 7】

 $C_{26}H_{42}N_4O_6Sx C_2HF_3O_2$  (652.72)

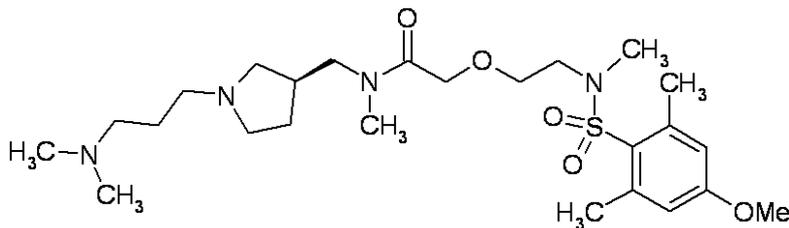
 $[M+H]^+ = 539$ 

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.50分

実施例581

## 【 1 8 0 8】

## 【化 8 8 3】



## 【 1 8 0 9】

 $C_{25}H_{44}N_4O_5S$  (512.71)

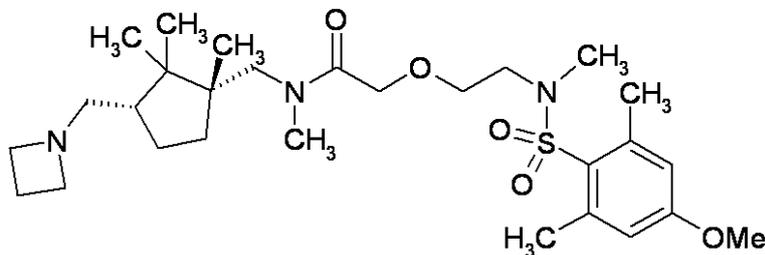
 $[M+H]^+ = 513$ 

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.27分

実施例582

## 【 1 8 1 0】

## 【化 8 8 4】



## 【 1 8 1 1】

 $C_{28}H_{47}N_3O_5Sx C_2HF_3O_2$  (651.78)

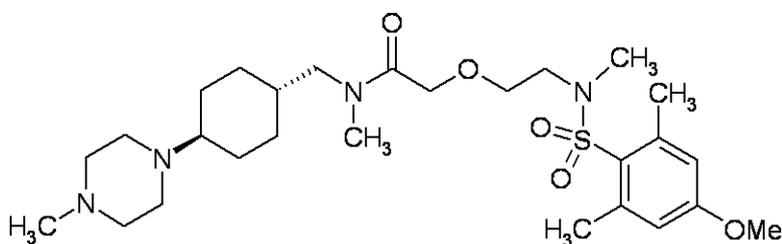
 $[M+H]^+ = 538$ 

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.71分

実施例583

## 【 1 8 1 2】

## 【化 8 8 5】



10

20

30

40

50

## 【 1 8 1 3 】

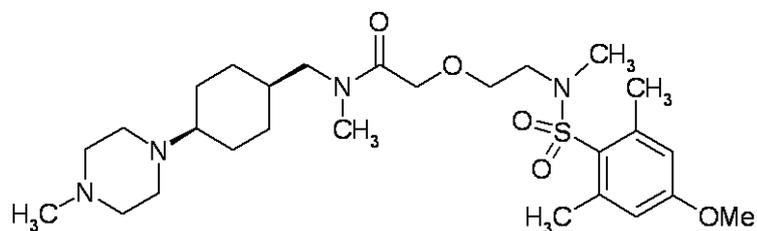
C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S ( 538.74 )[M+H]<sup>+</sup>=539

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.37分

## 実施例584

## 【 1 8 1 4 】

## 【 化 8 8 6 】



10

## 【 1 8 1 5 】

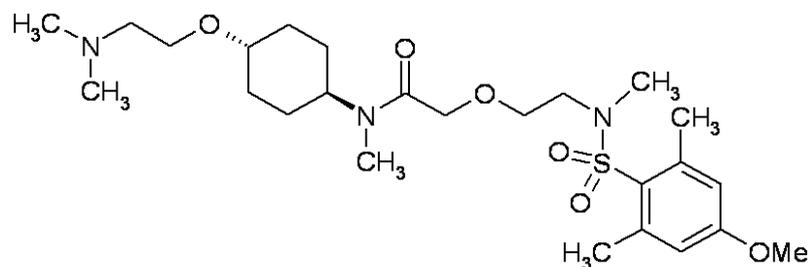
C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S ( 538.74 )[M+H]<sup>+</sup>=539

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.44分

## 実施例585

## 【 1 8 1 6 】

## 【 化 8 8 7 】



20

## 【 1 8 1 7 】

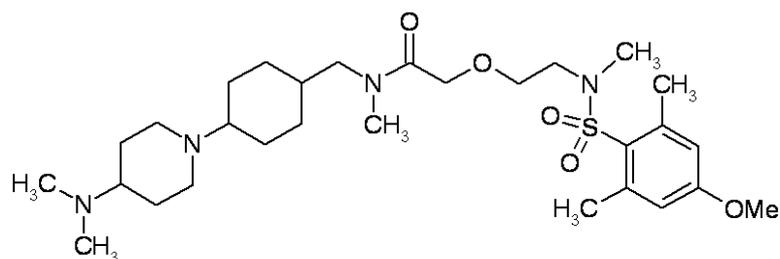
C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SxHCl ( 550.15 )[M+H]<sup>+</sup>=514

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.34分

## 実施例586

## 【 1 8 1 8 】

## 【 化 8 8 8 】



30

## 【 1 8 1 9 】

C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sx2HCl ( 639.72 )[M+H]<sup>+</sup>=567

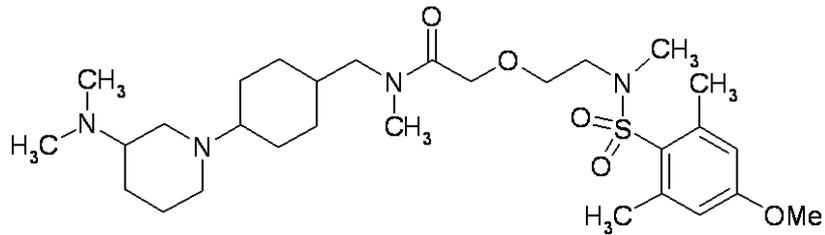
HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.21分

## 実施例587

## 【 1 8 2 0 】

40

## 【化 8 8 9】



## 【 1 8 2 1】

$C_{29}H_{50}N_4O_5S \times 2HCl$  ( 639.72 )

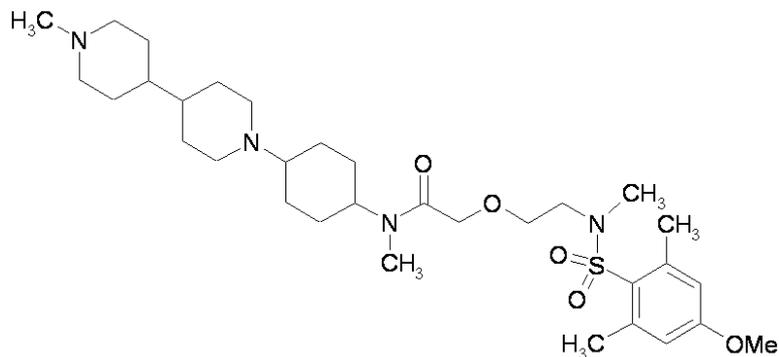
$[M+H]^+ = 567$

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.20分

実施例588

## 【 1 8 2 2】

## 【化 8 9 0】



## 【 1 8 2 3】

$C_{32}H_{54}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$  ( 720.88 )

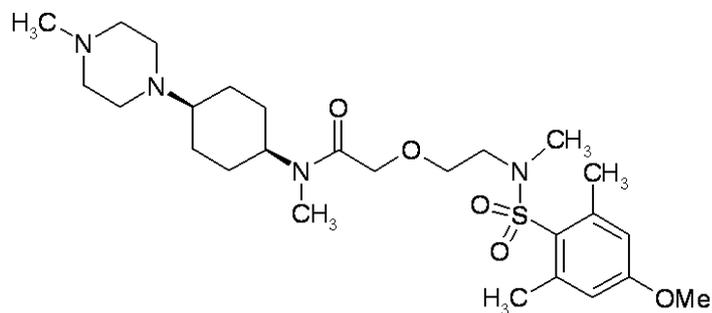
$[M+H]^+ = 607$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.37分

実施例589

## 【 1 8 2 4】

## 【化 8 9 1】



## 【 1 8 2 5】

$C_{26}H_{44}N_4O_5S \times 2C_2HF_3O_2$  ( 752.76 )

$[M+H]^+ = 525$

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.41分

実施例590

## 【 1 8 2 6】

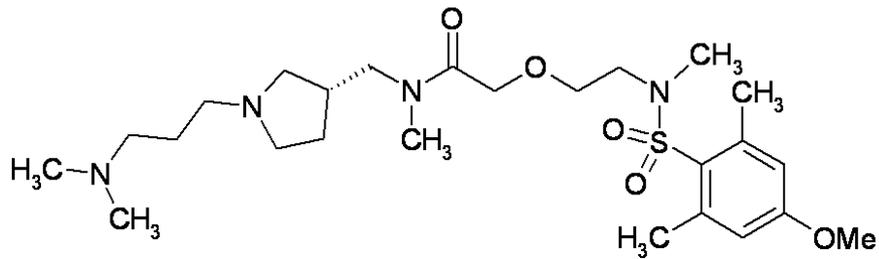
10

20

30

40

【化 8 9 2】



【 1 8 2 7】

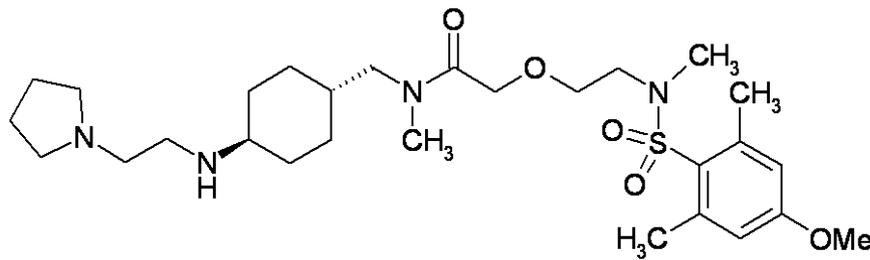
C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (512.71)[M+H]<sup>+</sup>=513

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.35分

実施例591

【 1 8 2 8】

【化 8 9 3】



【 1 8 2 9】

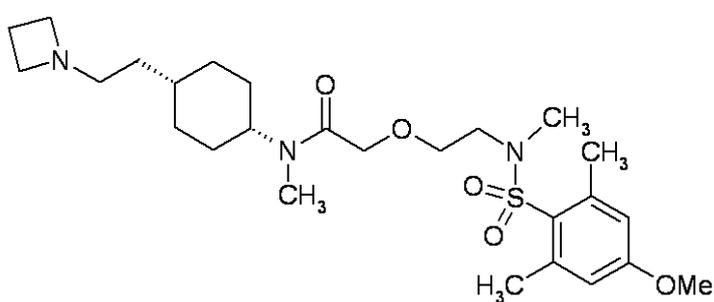
C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sx2C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (780.82)[M+H]<sup>+</sup>=553

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.40分

実施例592

【 1 8 3 0】

【化 8 9 4】



【 1 8 3 1】

C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (509.70)[M+H]<sup>+</sup>=510

HPLC (方法 9) : 保持時間=1.70分

実施例612

【 1 8 3 2】

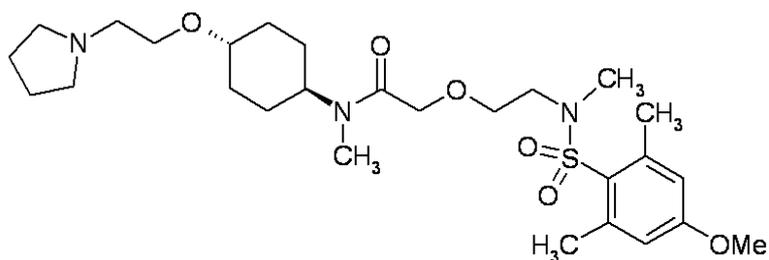
10

20

30

40

【化 8 9 5】



【 1 8 3 3】

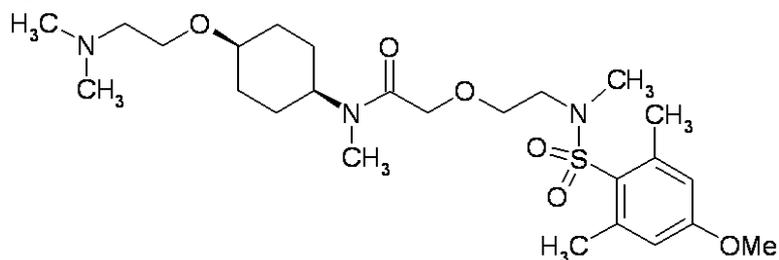
 $C_{27}H_{45}N_3O_6 \cdot SxHCl$  ( 576.19 ) $[M+H]^+ = 540$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.37分

実施例613

【 1 8 3 4】

【化 8 9 6】



【 1 8 3 5】

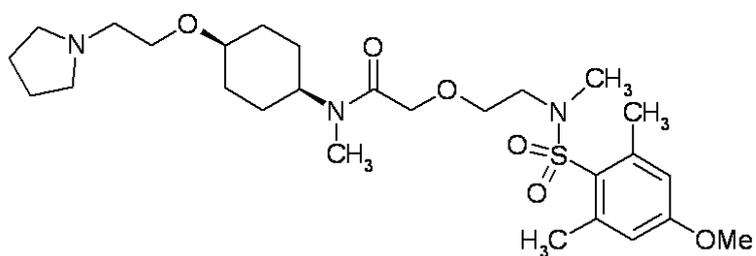
 $C_{25}H_{43}N_3O_6 \cdot SxHCl$  ( 550.15 ) $[M+H]^+ = 514$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.36分

実施例614

【 1 8 3 6】

【化 8 9 7】



【 1 8 3 7】

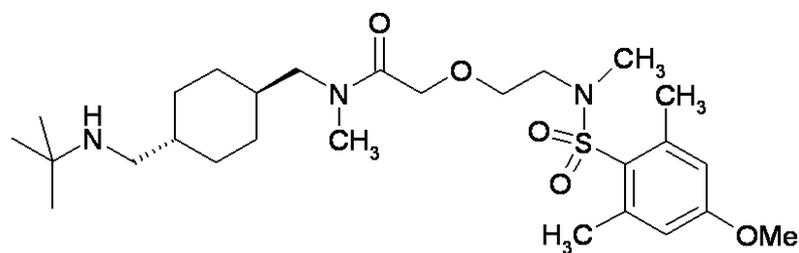
 $C_{27}H_{45}N_3O_6 \cdot SxHCl$  ( 576.19 ) $[M+H]^+ = 540$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.38分

実施例615

【 1 8 3 8】

【化 8 9 8】



10

20

30

40

50

【 1 8 3 9 】

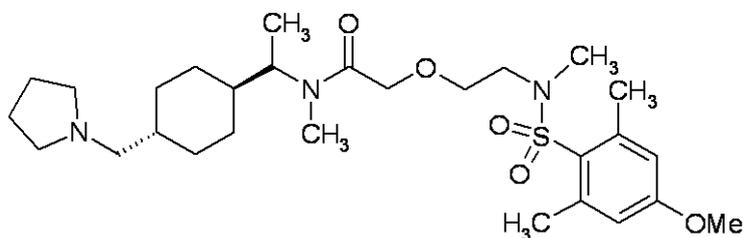
 $C_{27}H_{47}N_3O_5SxHCl$  ( 562.21 ) $[M+H]^+=526$ 

HPLC ( 方法 4 ) : 保持時間=3.0分

実施例616

【 1 8 4 0 】

【 化 8 9 9 】



10

【 1 8 4 1 】

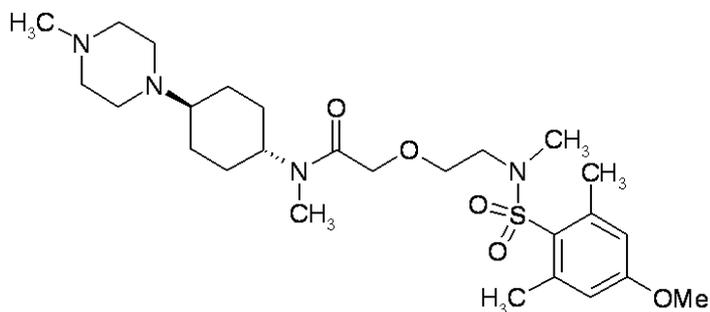
 $C_{28}H_{47}N_3O_5SxHCl$  ( 574.22 ) $[M+H]^+=538$ 

HPLC ( 方法 4 ) : 保持時間=3.1分

実施例617

【 1 8 4 2 】

【 化 9 0 0 】



20

【 1 8 4 3 】

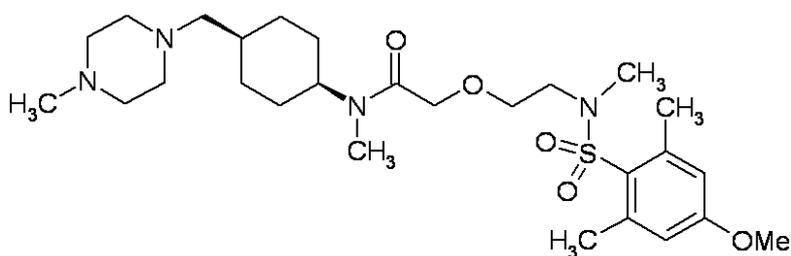
 $C_{26}H_{44}N_4O_5S$  ( 524.72 ) $[M+H]^+=525$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.32分

実施例618

【 1 8 4 4 】

【 化 9 0 1 】



30

40

【 1 8 4 5 】

 $C_{27}H_{46}N_4O_5S$  ( 538.74 ) $[M+H]^+=539$ 

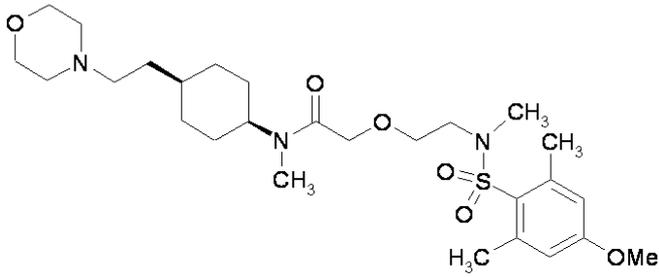
HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.57分

実施例619

【 1 8 4 6 】

50

## 【化902】



## 【1847】

10

 $C_{27}H_{45}N_3O_6S$  (539.73)

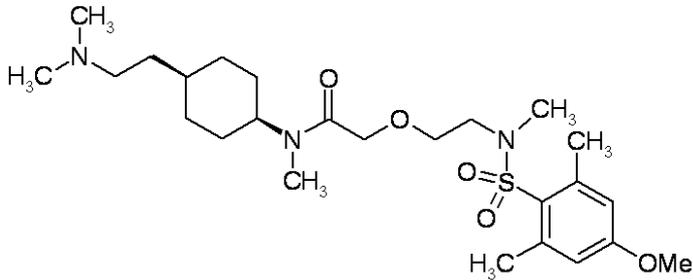
 $[M+H]^+ = 540$ 

HPLC (方法9) : 保持時間=1.65分

## 実施例620

## 【1848】

## 【化903】



20

## 【1849】

 $C_{25}H_{43}N_3O_5S$  (497.69)

 $[M+H]^+ = 498$ 

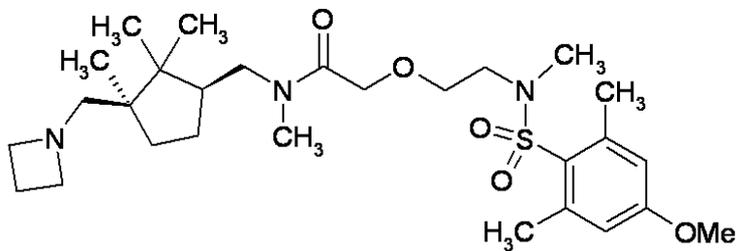
HPLC (方法9) : 保持時間=1.65分

## 実施例621

## 【1850】

30

## 【化904】



## 【1851】

 $C_{28}H_{47}N_3O_5S \cdot HCl$  (574.22)

40

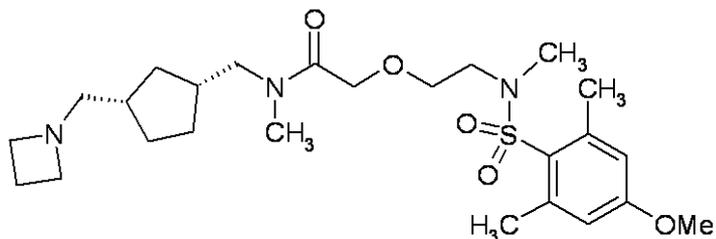
 $[M+H]^+ = 538$ 

HPLC (方法9) : 保持時間=1.68分

## 実施例622

## 【1852】

【化905】



【1853】

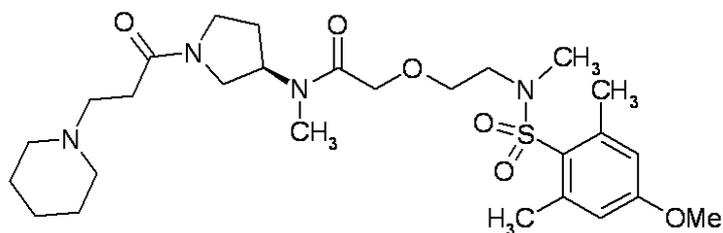
C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Sx C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (609.70)[M+H]<sup>+</sup>=496

HPLC (方法9) : 保持時間=1.62分

実施例623

【1854】

【化906】



【1855】

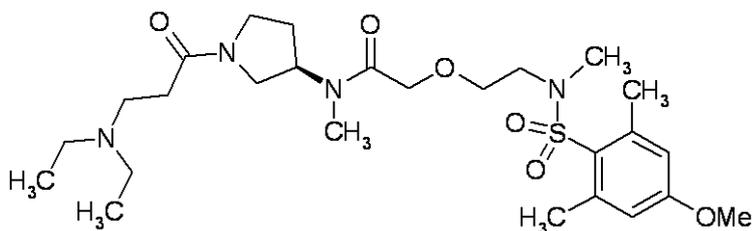
C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Sx C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (666.76)[M+H]<sup>+</sup>=553

HPLC (方法9) : 保持時間=1.57分

実施例624

【1856】

【化907】



【1857】

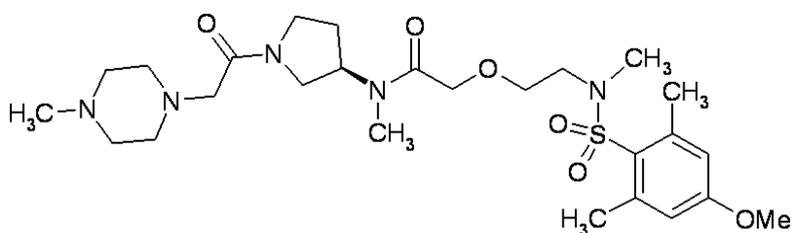
C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Sx C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (654.75)[M+H]<sup>+</sup>=541

HPLC (方法9) : 保持時間=1.56分

実施例625

【1858】

【化908】



10

20

30

40

50

【 1 8 5 9 】

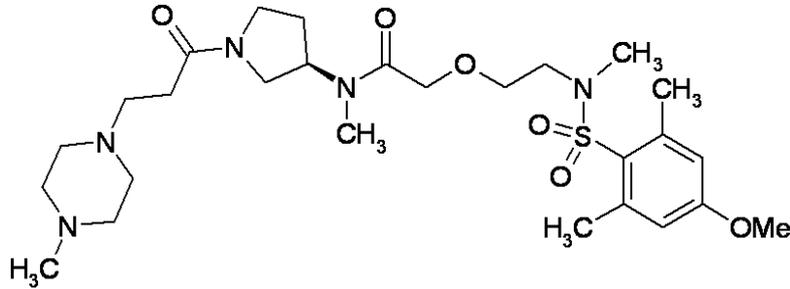
 $C_{26}H_{43}N_5O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 667.74 ) $[M+H]^+=554$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.00分

実施例626

【 1 8 6 0 】

【 化 9 0 9 】



10

【 1 8 6 1 】

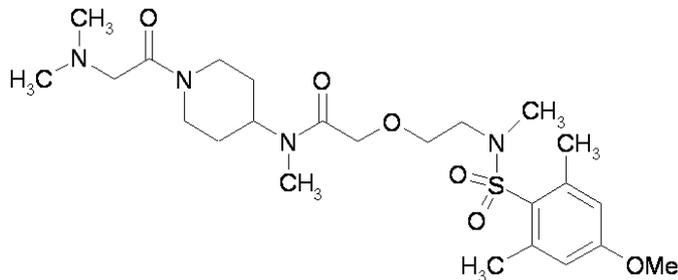
 $C_{27}H_{45}N_5O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 681.77 ) $[M+H]^+=568$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.03分

実施例627

【 1 8 6 2 】

【 化 9 1 0 】



20

30

【 1 8 6 3 】

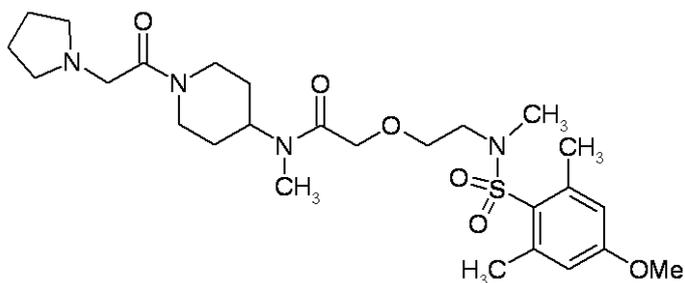
 $C_{24}H_{40}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 626.69 ) $[M+H]^+=513$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.50分

実施例628

【 1 8 6 4 】

【 化 9 1 1 】



40

【 1 8 6 5 】

 $C_{26}H_{42}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 654.72 ) $[M+H]^+=539$ 

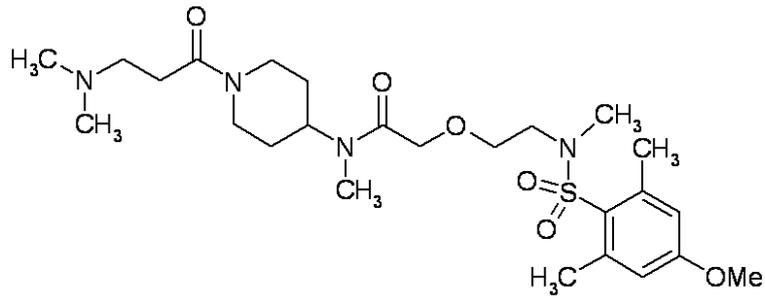
HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.55分

実施例629

50

【 1 8 6 6 】

【 化 9 1 2 】



10

【 1 8 6 7 】

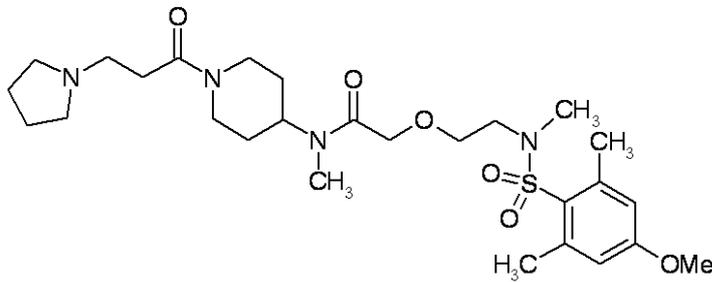
 $C_{25}H_{42}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 640.71 ) $[M+H]^+=527$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.63分

実施例630

【 1 8 6 8 】

【 化 9 1 3 】



20

【 1 8 6 9 】

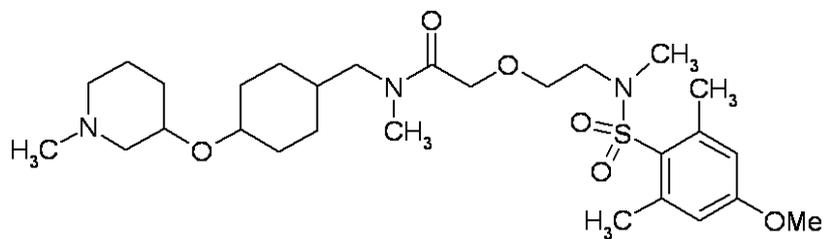
 $C_{27}H_{44}N_4O_6S$  ( 552.73 ) $[M+H]^+=553$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.65分

実施例638

【 1 8 7 0 】

【 化 9 1 4 】



30

【 1 8 7 1 】

 $C_{28}H_{47}N_3O_6SxHCl$  ( 590.22 ) $[M+H]^+=554$ 

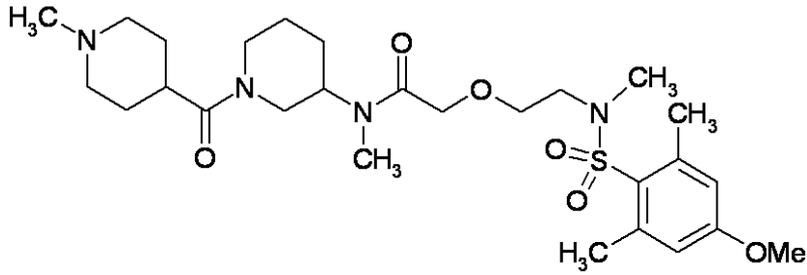
HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.44分

実施例639

【 1 8 7 2 】

40

【化 9 1 5】



【 1 8 7 3】

10

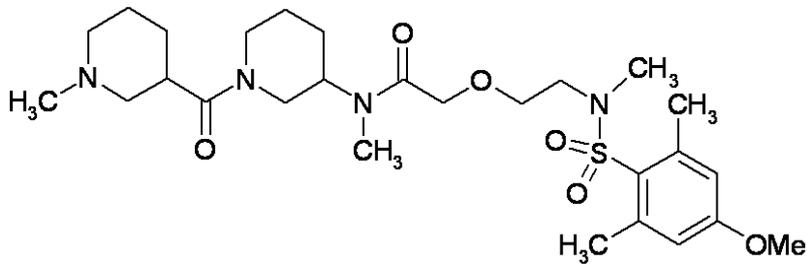
C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SxC<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ( 666.75 )[M+H]<sup>+</sup>=553

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.59分

実施例640

【 1 8 7 4】

【化 9 1 6】



20

【 1 8 7 5】

C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SxC<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ( 666.75 )[M+H]<sup>+</sup>=553

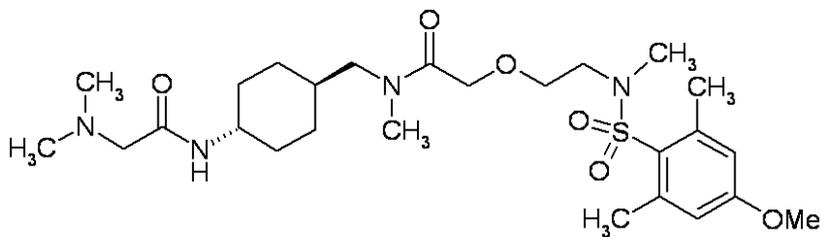
HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.61分

実施例641

【 1 8 7 6】

30

【化 9 1 7】



【 1 8 7 7】

C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SxC<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ( 590.22 )[M+H]<sup>+</sup>=541

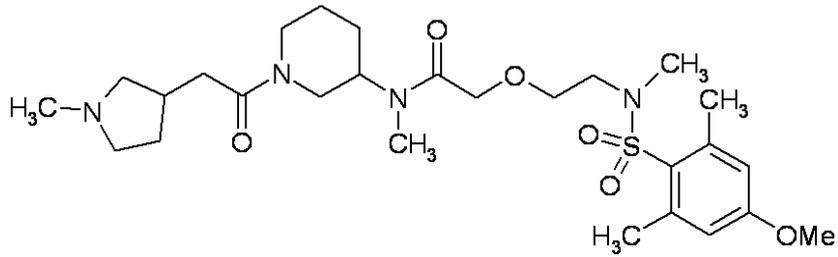
HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.56分

実施例642

【 1 8 7 8】

40

【化918】



【1879】

10

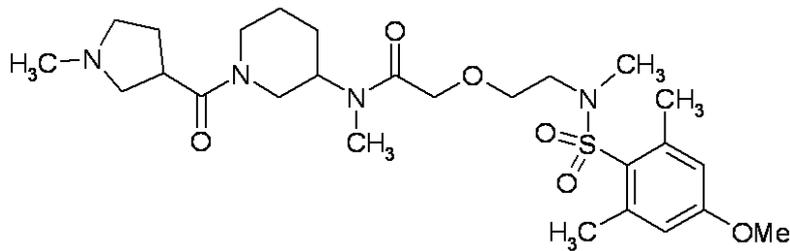
C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SxC<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (666.75)[M+H]<sup>+</sup>=553

HPLC (方法9) : 保持時間=1.55分

実施例643

【1880】

【化919】



20

【1881】

C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SxC<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (652.72)[M+H]<sup>+</sup>=539

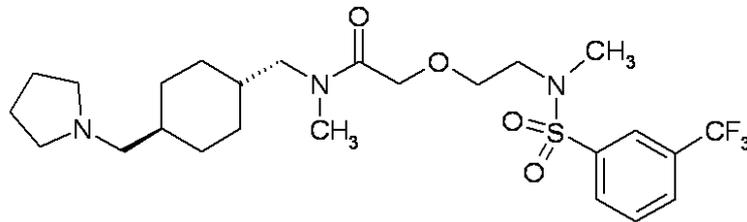
HPLC (方法9) : 保持時間=1.55分

実施例644

【1882】

【化920】

30



【1883】

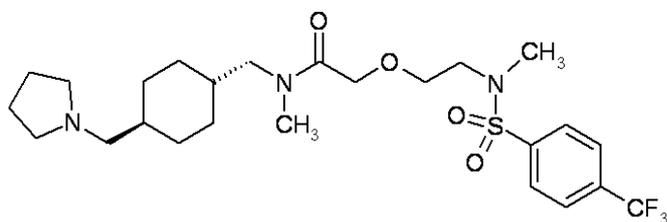
C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (533.66)[M+H]<sup>+</sup>=534

40

実施例645

【1884】

【化921】



【1885】

50

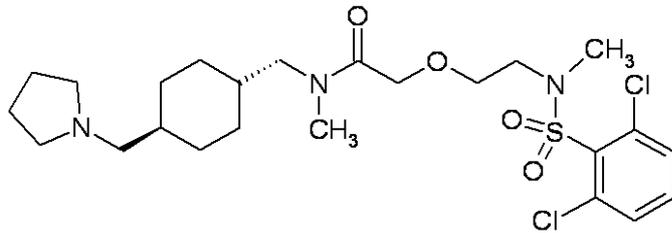
$C_{25}H_{38}F_3N_3O_4S$  ( 533.66 )

$[M+H]^+=534$

実施例646

【 1 8 8 6 】

【 化 9 2 2 】



10

【 1 8 8 7 】

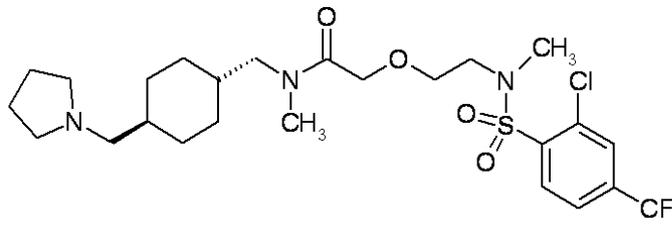
$C_{24}H_{37}Cl_2N_3O_4S$  ( 534.55 )

$[M+H]^+=535$

実施例647

【 1 8 8 8 】

【 化 9 2 3 】



20

【 1 8 8 9 】

$C_{25}H_{37}ClF_3N_3O_4S$  ( 568.10 )

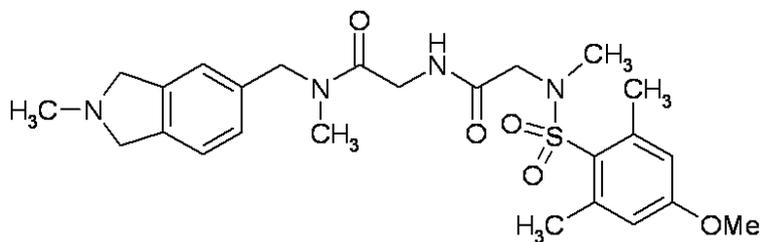
$[M+H]^+=569$

実施例121と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例483

【 1 8 9 0 】

【 化 9 2 4 】



30

【 1 8 9 1 】

$C_{25}H_{34}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 616.65 )

$[M+H]^+=503$

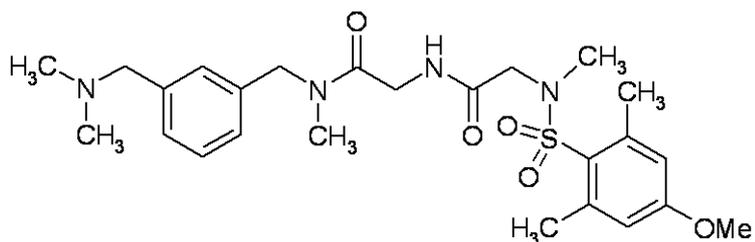
HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.30分

実施例484

【 1 8 9 2 】

40

【化925】



【1893】

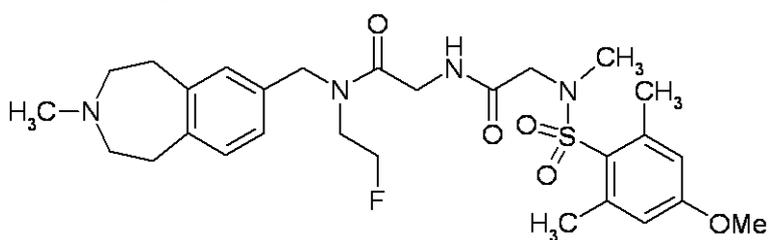
 $C_{25}H_{36}N_4O_5SxHCl$  (541.10) $[M+H]^+=505$ 

HPLC (方法5) : 保持時間=1.49分

実施例485

【1894】

【化926】



【1895】

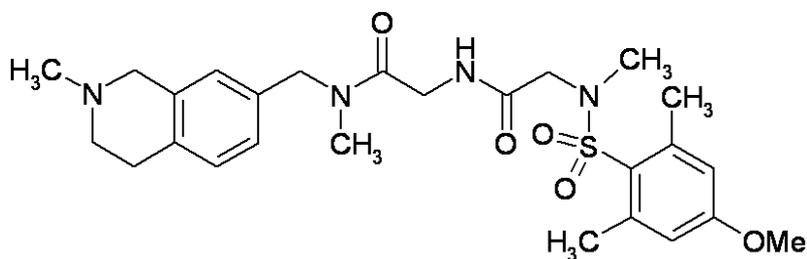
 $C_{28}H_{39}FN_4O_5SxC_2HF_3O_2$  (676.72) $[M+H]^+=563$ 

HPLC (方法5) : 保持時間=1.55分

実施例486

【1896】

【化927】



【1897】

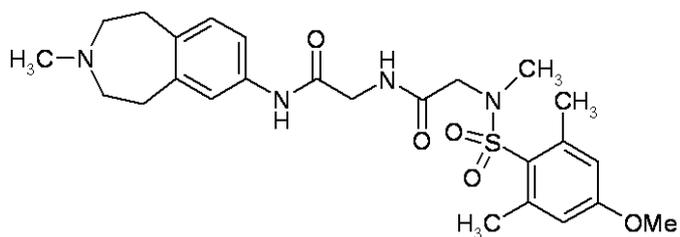
 $C_{26}H_{36}N_4O_5SxHCl$  (553.11) $[M+H]^+=517$ 

HPLC (方法11) : 保持時間=1.73分

実施例487

【1898】

【化928】



10

20

30

40

50

## 【 1 8 9 9 】

 $C_{25}H_{34}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 616.65 )

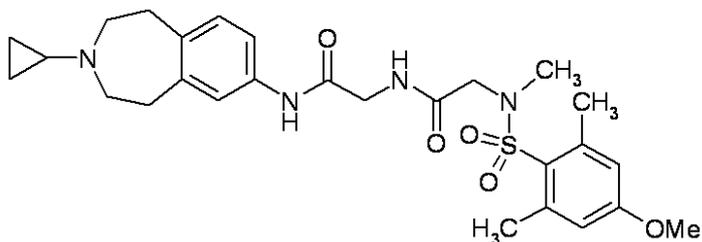
 $[M+H]^+=503$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.49分

## 実施例488

## 【 1 9 0 0 】

## 【 化 9 2 9 】



10

## 【 1 9 0 1 】

 $C_{27}H_{36}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 642.69 )

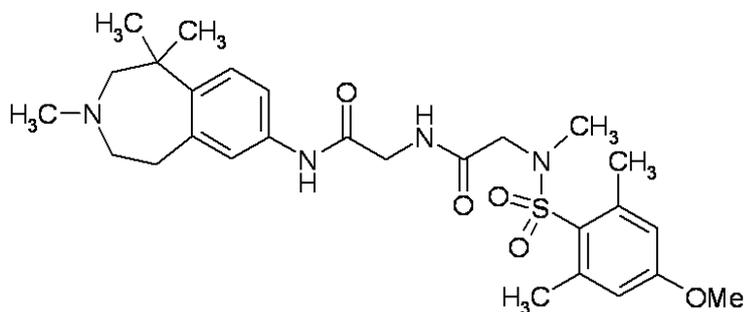
 $[M+H]^+=529$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.50分

## 実施例489

## 【 1 9 0 2 】

## 【 化 9 3 0 】



20

30

## 【 1 9 0 3 】

 $C_{27}H_{38}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 644.70 )

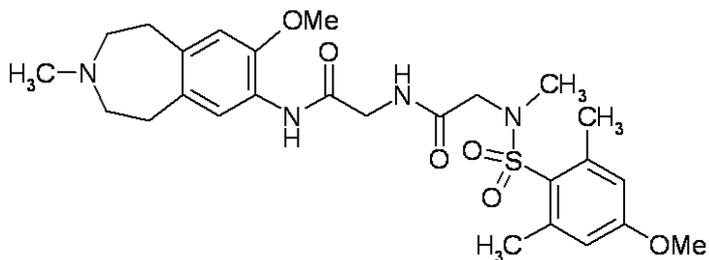
 $[M+H]^+=531$ 

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.54分

## 実施例490

## 【 1 9 0 4 】

## 【 化 9 3 1 】



40

## 【 1 9 0 5 】

 $C_{26}H_{36}N_4O_6SxC_2HF_3O_2$  ( 646.68 )

 $[M+H]^+=533$ 

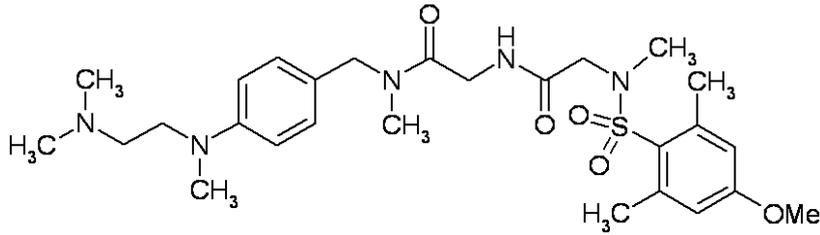
HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.51分

## 実施例491

## 【 1 9 0 6 】

50

## 【化932】



## 【1907】

$C_{27}H_{41}N_5O_5SxHCl$  (584.17)

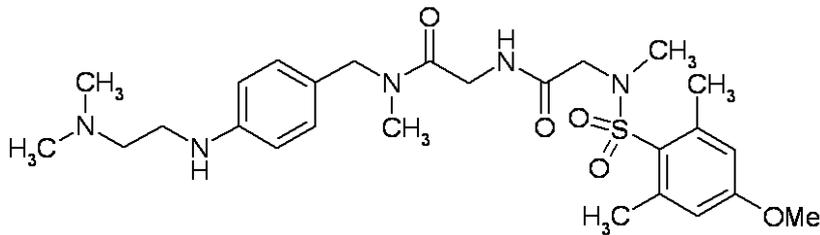
$[M+H]^+=548$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.53分

実施例492

## 【1908】

## 【化933】



## 【1909】

$C_{26}H_{39}N_5O_5SxHCl$  (570.15)

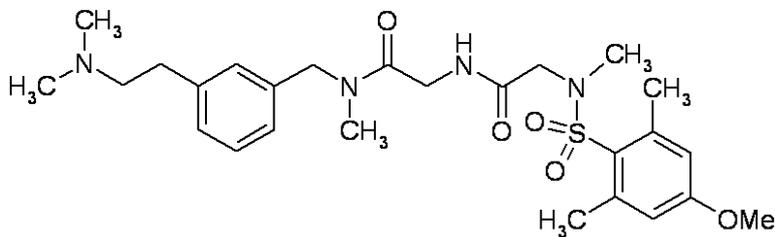
$[M+H]^+=534$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.52分

実施例493

## 【1910】

## 【化934】



## 【1911】

$C_{26}H_{38}N_4O_5SxHCl$  (555.13)

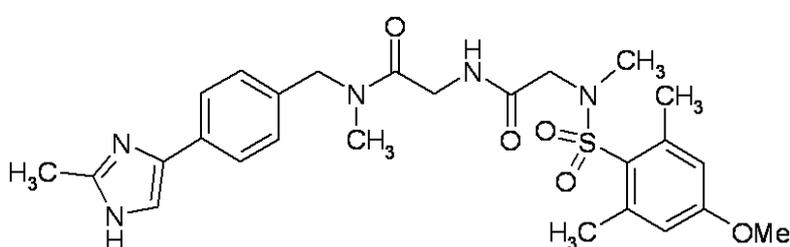
$[M+H]^+=519$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.51分

実施例494

## 【1912】

## 【化935】



10

20

30

40

50

## 【 1 9 1 3 】

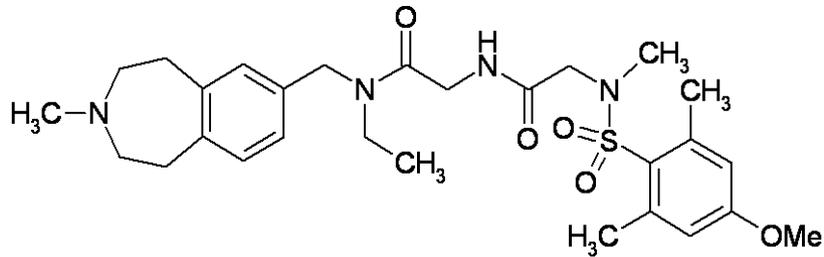
C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S ( 527.64 )[M+H]<sup>+</sup>=528

HPLC ( 方法 4 ) : 保持時間=3.0分

## 実施例495

## 【 1 9 1 4 】

## 【 化 9 3 6 】



10

## 【 1 9 1 5 】

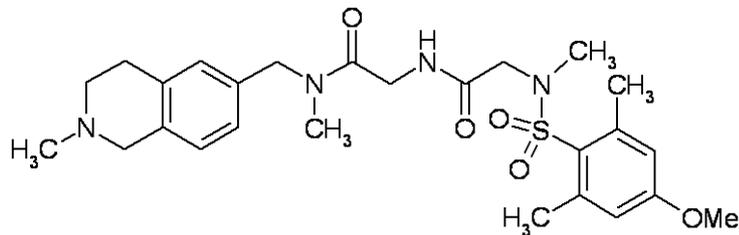
C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxHCl ( 581.17 )[M+H]<sup>+</sup>=545

HPLC ( 方法 4 ) : 保持時間=3.1分

## 実施例496

## 【 1 9 1 6 】

## 【 化 9 3 7 】



20

## 【 1 9 1 7 】

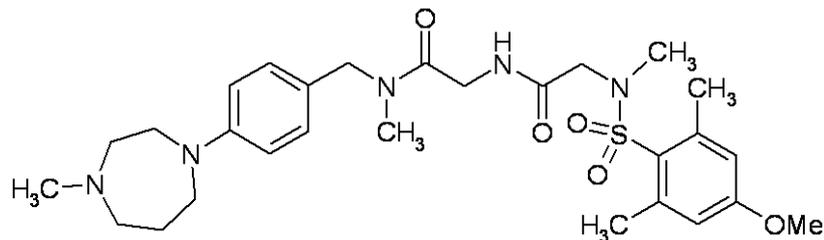
C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxHCl ( 553.11 )[M+H]<sup>+</sup>=517

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.48分

## 実施例497

## 【 1 9 1 8 】

## 【 化 9 3 8 】



30

40

## 【 1 9 1 9 】

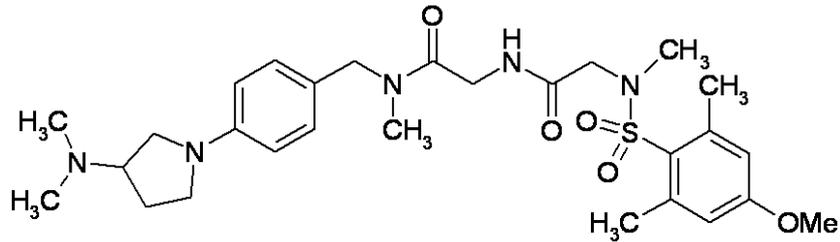
C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>SxHCl ( 596.18 )[M+H]<sup>+</sup>=560

HPLC ( 方法 5 ) : 保持時間=1.52分

## 実施例498

## 【 1 9 2 0 】

【化939】



【1921】

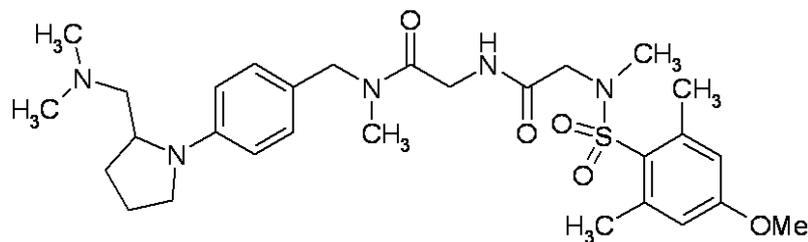
C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>SxHCl (596.18)[M+H]<sup>+</sup>=560

HPLC (方法5) : 保持時間=1.52分

実施例499

【1922】

【化940】



【1923】

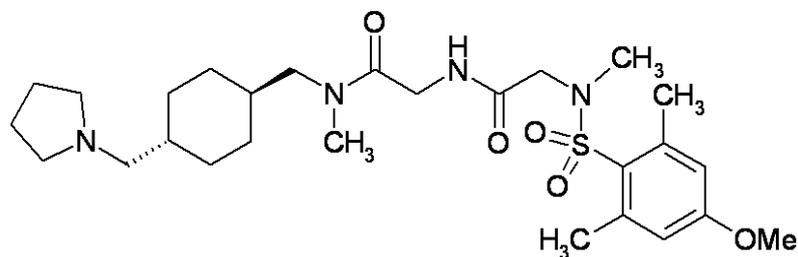
C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>SxHCl (610.21)[M+H]<sup>+</sup>=574

HPLC (方法5) : 保持時間=1.57分

実施例500

【1924】

【化941】



【1925】

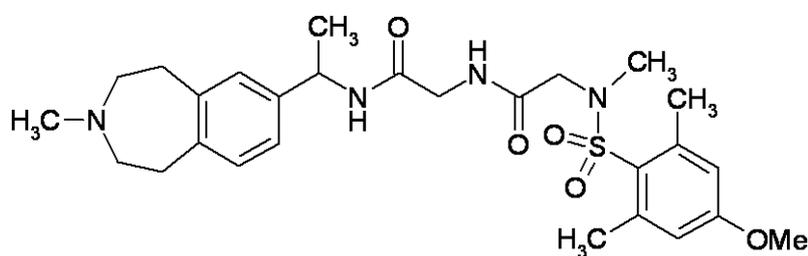
C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxHCl (573.19)[M+H]<sup>+</sup>=537

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.66

実施例501

【1926】

【化942】



10

20

30

40

50

## 【 1 9 2 7 】

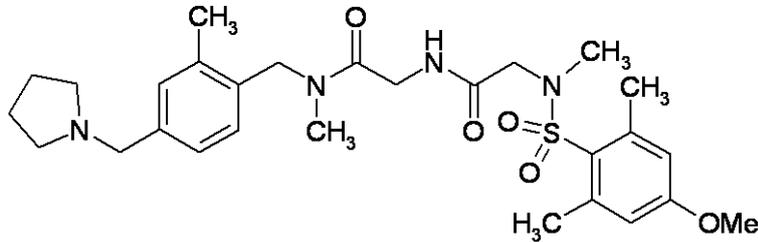
C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxHCl ( 567.14 )[M+H]<sup>+</sup>=531

HPLC ( 方法 4 ) : 保持時間=3.0分

## 実施例502

## 【 1 9 2 8 】

## 【 化 9 4 3 】



10

## 【 1 9 2 9 】

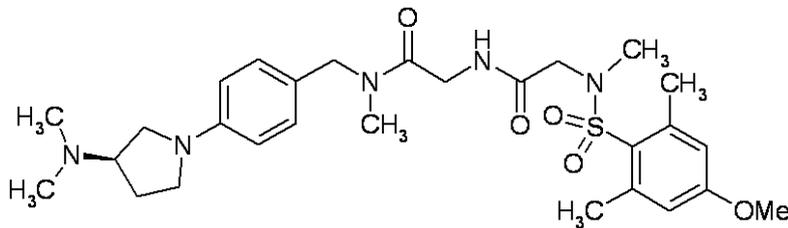
C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxHCl ( 581.17 )[M+H]<sup>+</sup>=545

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.18

## 実施例503

## 【 1 9 3 0 】

## 【 化 9 4 4 】



20

## 【 1 9 3 1 】

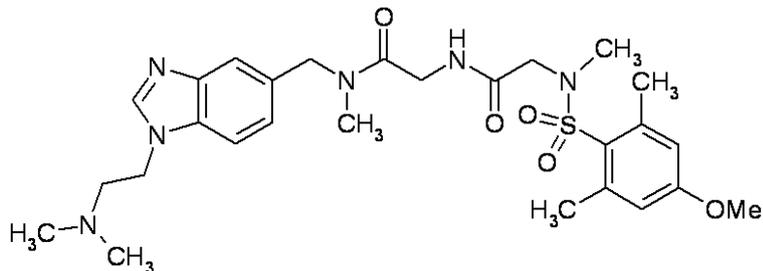
C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>SxHCl ( 596.18 )[M+H]<sup>+</sup>=560

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

## 実施例504

## 【 1 9 3 2 】

## 【 化 9 4 5 】



40

## 【 1 9 3 3 】

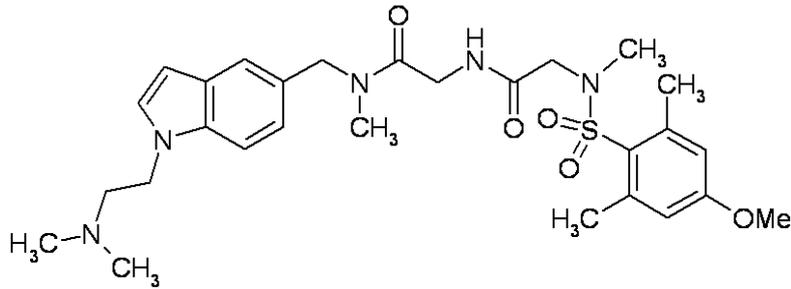
C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S ( 558.69 )[M+H]<sup>+</sup>=559

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.23分

## 実施例505

## 【 1 9 3 4 】

【化 9 4 6】



【 1 9 3 5】

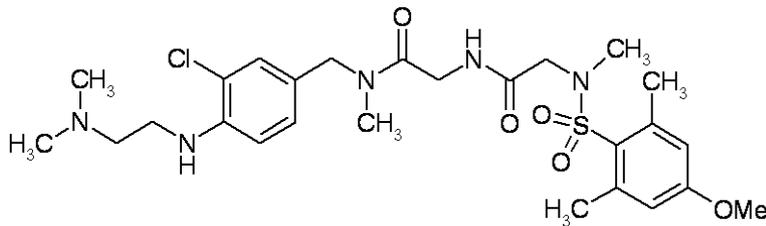
 $C_{28}H_{39}N_5O_5S$  (557.71) $[M+H]^+ = 558$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.35分

実施例506

【 1 9 3 6】

【化 9 4 7】



【 1 9 3 7】

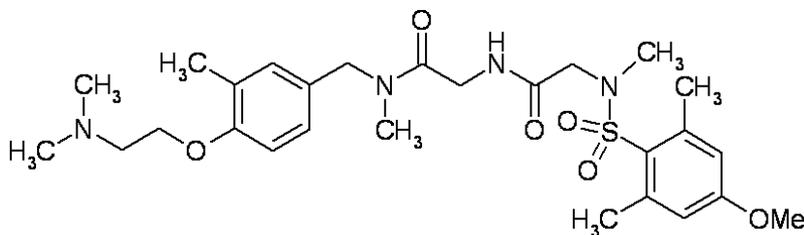
 $C_{26}H_{38}ClN_5O_5SxCH_2O_2$  (614.16) $[M+H]^+ = 568/570$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.55分

実施例507

【 1 9 3 8】

【化 9 4 8】



【 1 9 3 9】

 $C_{27}H_{40}N_4O_6S$  (548.70) $[M+H]^+ = 549$ 

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.49分

実施例508

【 1 9 4 0】

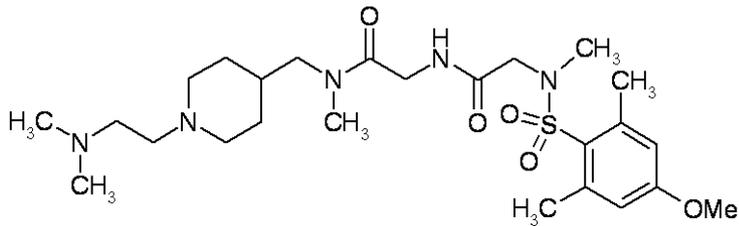
10

20

30

40

【化949】



【1941】

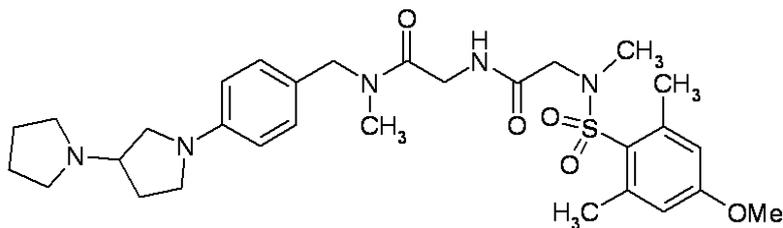
 $C_{25}H_{43}N_5O_5S$  (525.71) $[M+H]^+=526$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=1.85分

実施例509

【1942】

【化950】



【1943】

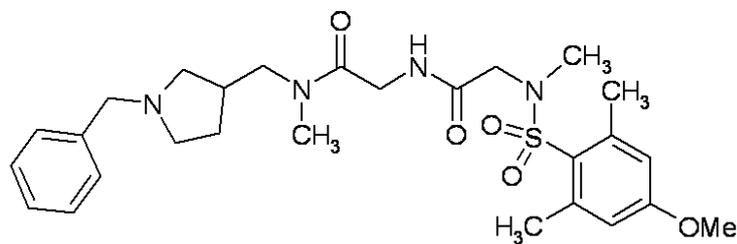
 $C_{30}H_{43}N_5O_5S$  (585.76) $[M+H]^+=586$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=2.66分

実施例510

【1944】

【化951】



【1945】

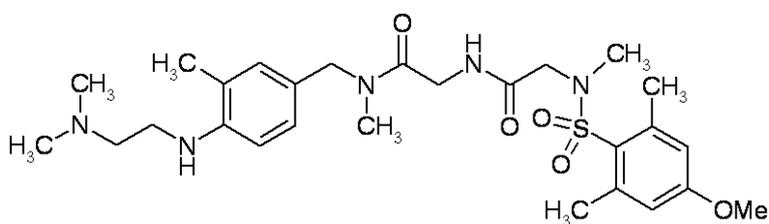
 $C_{27}H_{38}N_4O_5S$  (530.68) $[M+H]^+=531$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=2.52分

実施例511

【1946】

【化952】



【1947】

10

20

30

40

50

$C_{27}H_{41}N_5O_5S$  (547.71)

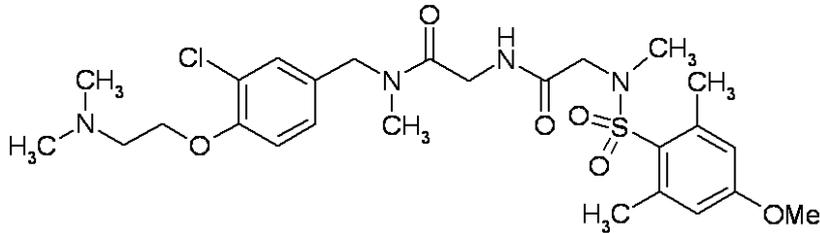
$[M+H]^+=548$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.44分

実施例512

【1948】

【化953】



10

【1949】

$C_{26}H_{37}ClN_4O_6S$  (569.11)

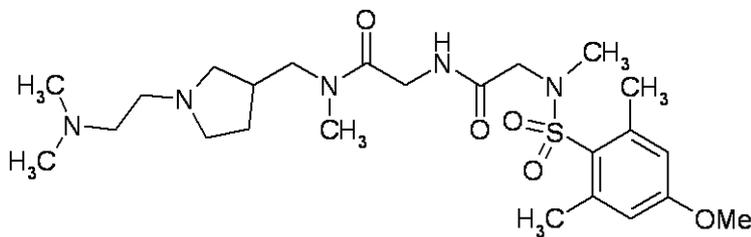
$[M+H]^+=570$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.56分

実施例513

【1950】

【化954】



20

【1951】

$C_{24}H_{41}N_5O_5S$  (511.68)

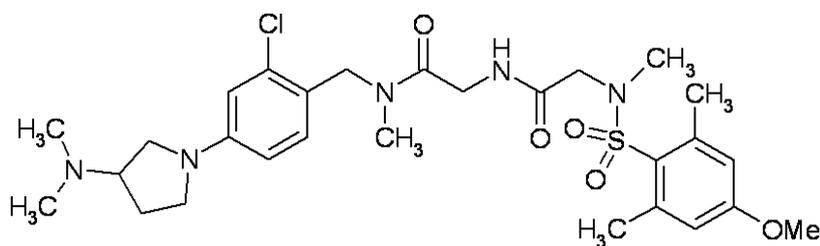
$[M+H]^+=512$

HPLC (方法 6) : 保持時間=1.80分

実施例514

【1952】

【化955】



30

40

【1953】

$C_{28}H_{40}ClN_5O_5S$  (594.17)

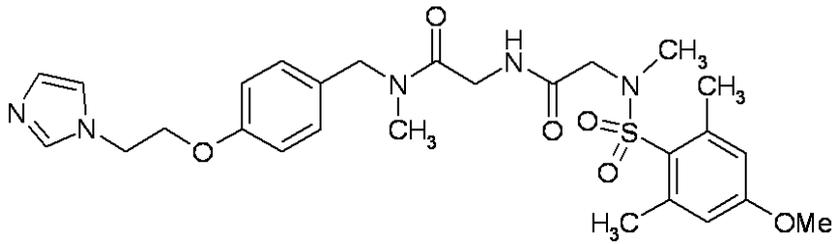
$[M+H]^+=594/596$

HPLC (方法 6) : 保持時間=2.68分

実施例515

【1954】

【化956】



【1955】

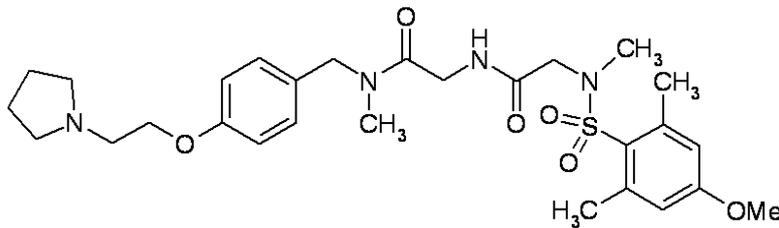
 $C_{27}H_{35}N_5O_6S$  (557.66)[M+H]<sup>+</sup>=558

HPLC (方法6) : 保持時間=2.51分

実施例516

【1956】

【化957】



【1957】

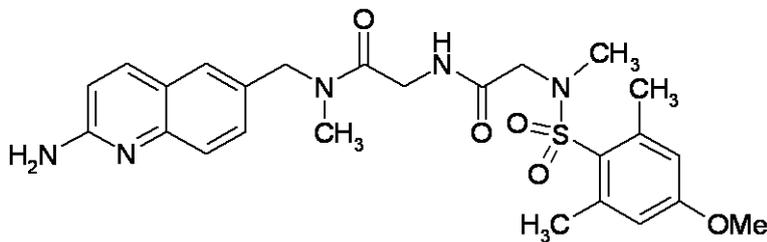
 $C_{28}H_{40}N_4O_6S$  (560.71)[M+H]<sup>+</sup>=561

HPLC (方法6) : 保持時間=2.51分

実施例517

【1958】

【化958】



【1959】

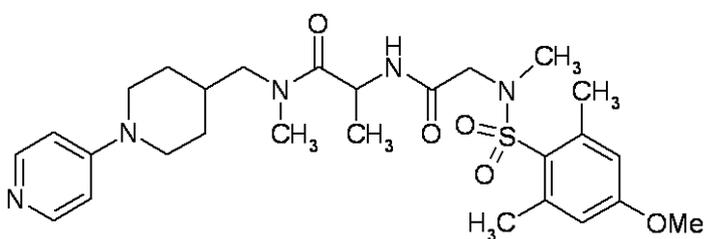
 $C_{25}H_{31}N_5O_5S$  (513.61)[M+H]<sup>+</sup>=514

HPLC (方法6) : 保持時間=2.35分

実施例518

【1960】

【化959】



10

20

30

40

50

【 1 9 6 1 】

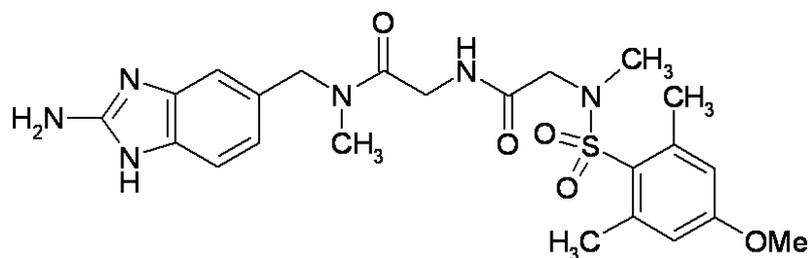
 $C_{27}H_{39}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 659.72 ) $[M+H]^+=546$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.44分

実施例519

【 1 9 6 2 】

【 化 9 6 0 】



10

【 1 9 6 3 】

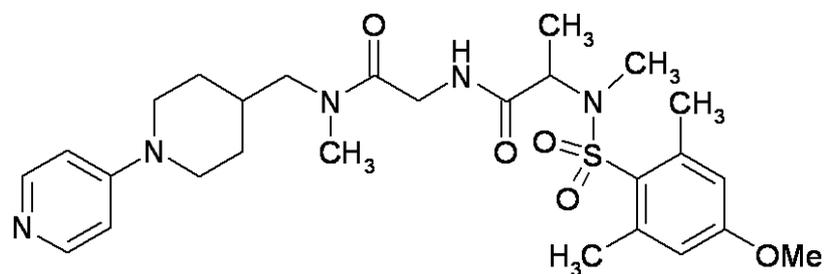
 $C_{23}H_{30}N_6O_5S$  ( 502.59 ) $[M+H]^+=503$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.37分

実施例520

【 1 9 6 4 】

【 化 9 6 1 】



20

【 1 9 6 5 】

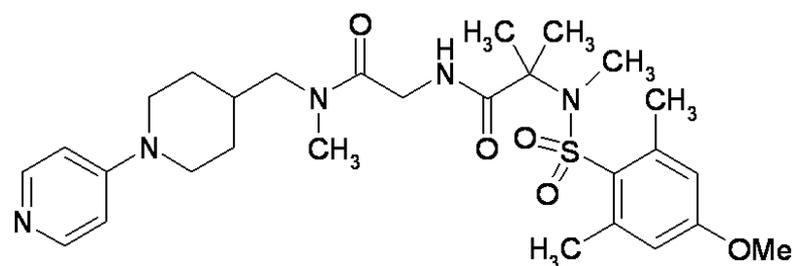
 $C_{27}H_{39}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 659.72 ) $[M+H]^+=546$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.52分

実施例521

【 1 9 6 6 】

【 化 9 6 2 】



30

40

【 1 9 6 7 】

 $C_{28}H_{41}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 673.75 ) $[M+H]^+=560$ 

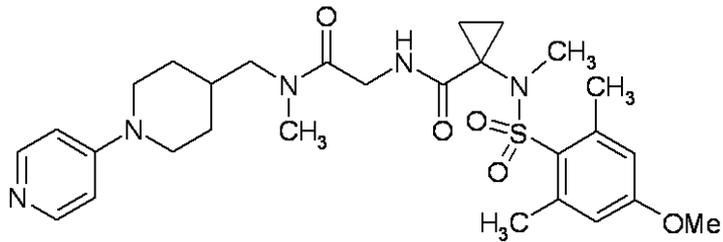
HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.58分

実施例522

【 1 9 6 8 】

50

## 【化963】



## 【1969】

 $C_{28}H_{39}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$  (671.73)

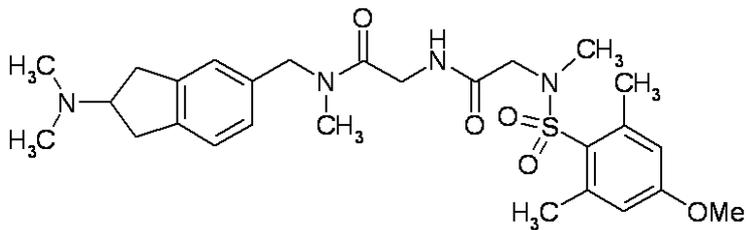
 $[M+H]^+ = 558$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=2.57分

## 実施例523

## 【1970】

## 【化964】



## 【1971】

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

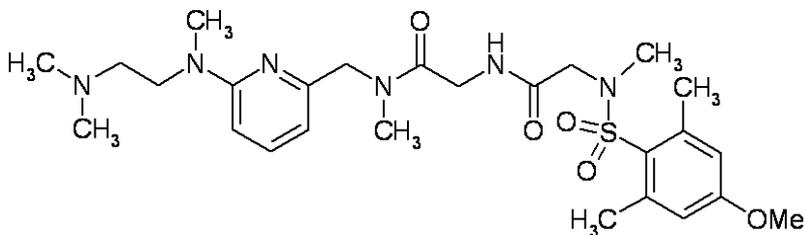
 $[M+H]^+ = 531$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=2.45分

## 実施例524

## 【1972】

## 【化965】



## 【1973】

 $C_{26}H_{40}N_6O_5S$  (548.70)

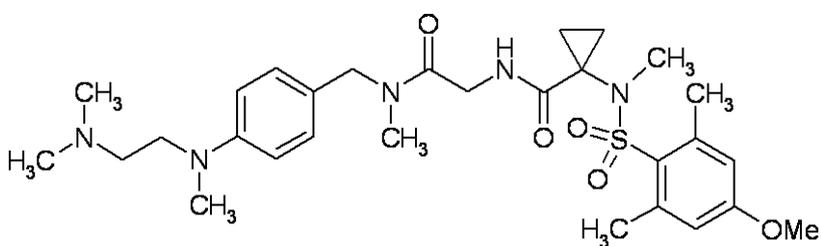
 $[M+H]^+ = 549$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=2.52分

## 実施例525

## 【1974】

## 【化966】



10

20

30

40

50

【 1 9 7 5 】

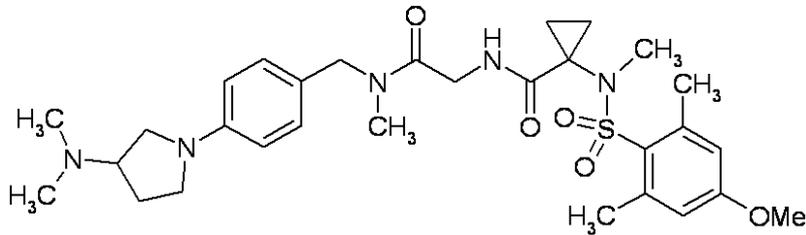
 $C_{29}H_{43}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 687.77 ) $[M+H]^+=574$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.72分

実施例526

【 1 9 7 6 】

【 化 9 6 7 】



10

【 1 9 7 7 】

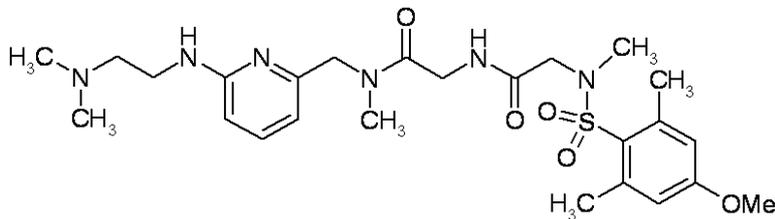
 $C_{30}H_{43}N_5O_5S$  ( 585.76 ) $[M+H]^+=586$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.70分

実施例527

【 1 9 7 8 】

【 化 9 6 8 】



20

【 1 9 7 9 】

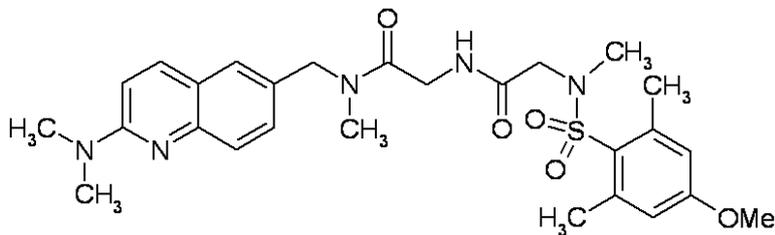
 $C_{25}H_{38}N_6O_5SxCH_2O_2$  ( 580.70 ) $[M+H]^+=535$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.16分

実施例528

【 1 9 8 0 】

【 化 9 6 9 】



30

40

【 1 9 8 1 】

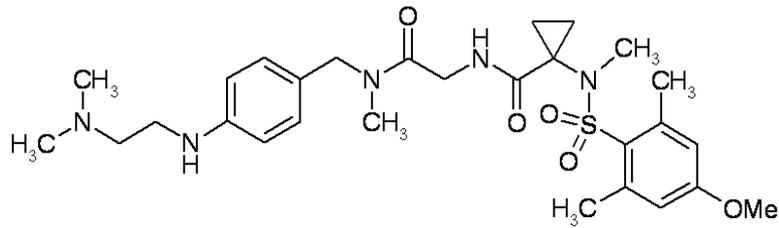
 $C_{27}H_{35}N_5O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 655.69 ) $[M+H]^+=542$ 

HPLC ( 方法 6 ) : 保持時間=2.48分

実施例529

【 1 9 8 2 】

【化970】



【1983】

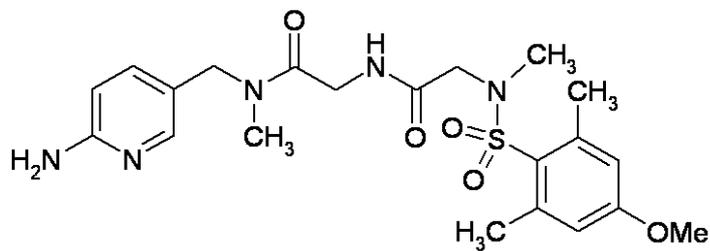
 $C_{28}H_{41}N_5O_5Sx C_2HF_3O_2$  (673.75)[M+H]<sup>+</sup>=560

HPLC (方法6) : 保持時間=2.61分

実施例530

【1984】

【化971】



【1985】

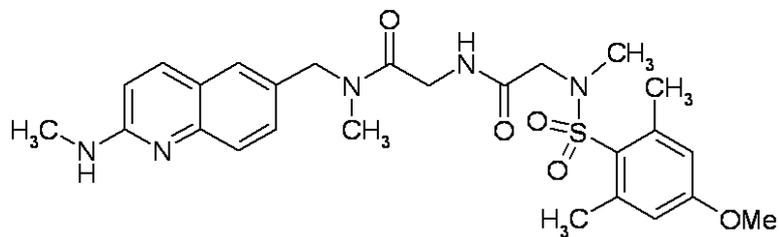
 $C_{21}H_{29}N_5O_5S$  (463.55)[M+H]<sup>+</sup>=464

HPLC (方法9) : 保持時間=1.47分

実施例531

【1986】

【化972】



【1987】

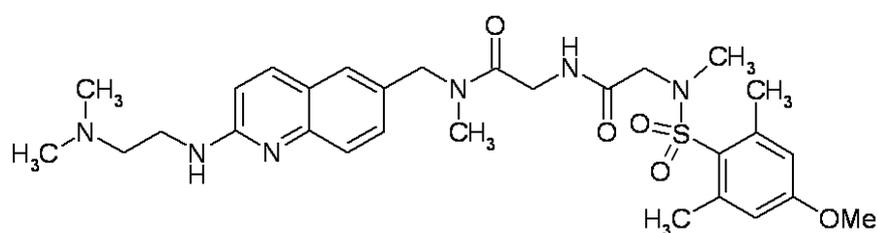
 $C_{26}H_{33}N_5O_5S$  (527.64)[M+H]<sup>+</sup>=528

HPLC (方法9) : 保持時間=1.60分

実施例532

【1988】

【化973】



10

20

30

40

50

【 1 9 8 9 】

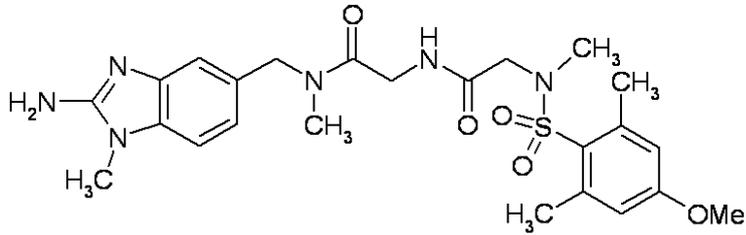
 $C_{29}H_{40}N_6O_5S$  ( 584.73 ) $[M+H]^+=585$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.37分

実施例533

【 1 9 9 0 】

【 化 9 7 4 】



10

【 1 9 9 1 】

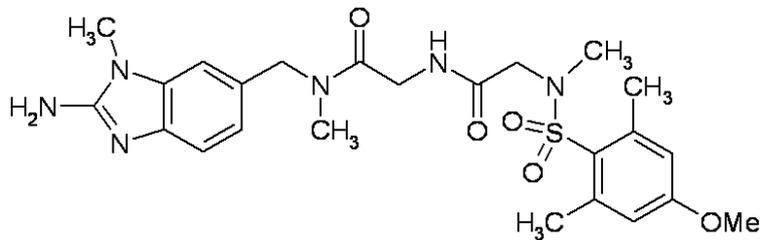
 $C_{24}H_{32}N_6O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 630.64 ) $[M+H]^+=517$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.58分

実施例534

【 1 9 9 2 】

【 化 9 7 5 】



20

【 1 9 9 3 】

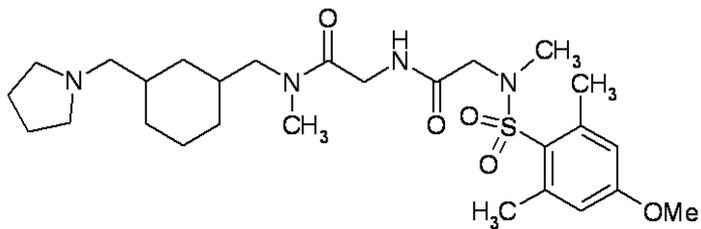
 $C_{24}H_{32}N_6O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 630.64 ) $[M+H]^+=517$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.57分

実施例535

【 1 9 9 4 】

【 化 9 7 6 】



30

40

【 1 9 9 5 】

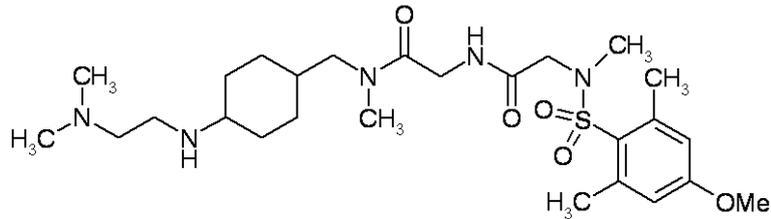
 $C_{27}H_{44}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  ( 650.75 ) $[M+H]^+=537$ 

HPLC ( 方法 9 ) : 保持時間=1.68分

実施例536

【 1 9 9 6 】

【化977】



【1997】

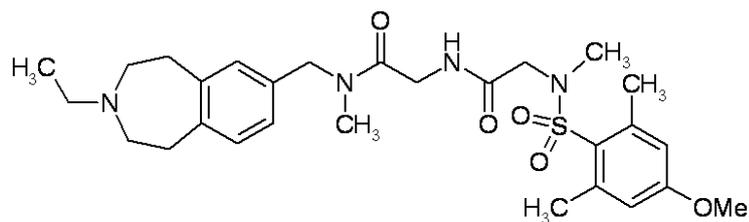
 $C_{26}H_{45}N_5O_5 \cdot Sx2HCl$  (612.65) $[M+H]^+ = 540$ 

HPLC (方法5) : 保持時間=1.39分

実施例537

【1998】

【化978】



【1999】

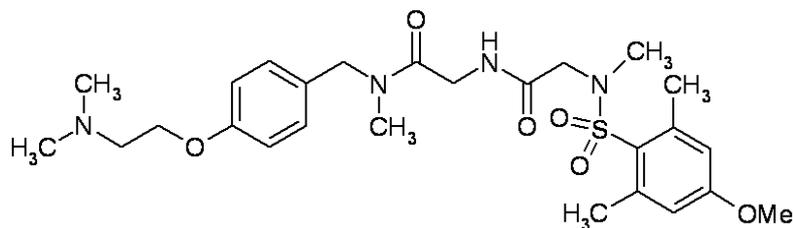
 $C_{28}H_{40}N_4O_5 \cdot Sx2C_2HF_3O_2$  (658.73) $[M+H]^+ = 545$ 

HPLC (方法5) : 保持時間=1.53分

実施例538

【2000】

【化979】



【2001】

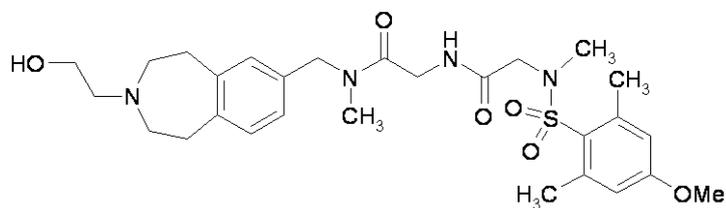
 $C_{26}H_{38}N_4O_6 \cdot Sx2C_2HF_3O_2$  (648.69) $[M+H]^+ = 535$ 

HPLC (方法5) : 保持時間=1.43分

実施例539

【2002】

【化980】



【2003】

 $C_{28}H_{40}N_4O_6 \cdot S$  (560.71) $[M+H]^+ = 561$ 

10

20

30

40

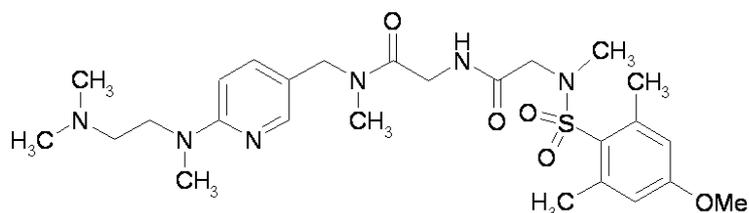
50

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.50分

実施例540

【 2 0 0 4 】

【 化 9 8 1 】



10

【 2 0 0 5 】

$C_{26}H_{40}N_6O_5S$  ( 548.70 )

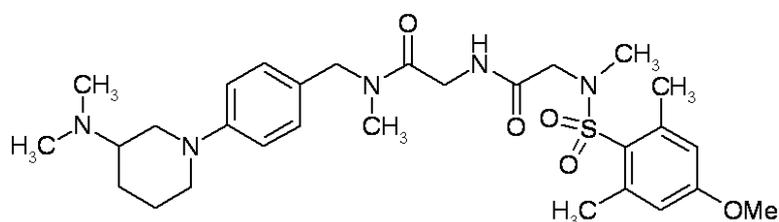
$[M+H]^+ = 549$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.39分

実施例541

【 2 0 0 6 】

【 化 9 8 2 】



20

【 2 0 0 7 】

$C_{29}H_{43}N_5O_5S \cdot xHCl$  ( 610.21 )

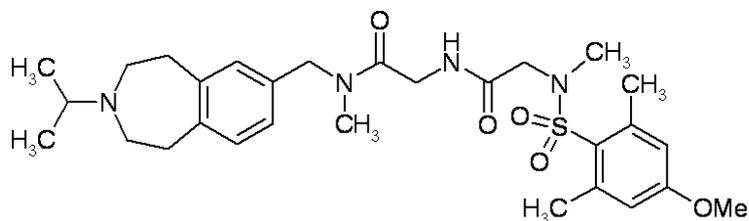
$[M+H]^+ = 574$

HPLC (方法 7) : 保持時間=1.88分

実施例542

【 2 0 0 8 】

【 化 9 8 3 】



30

【 2 0 0 9 】

$C_{29}H_{42}N_4O_5S \cdot xC_2HF_3O_2$  ( 672.76 )

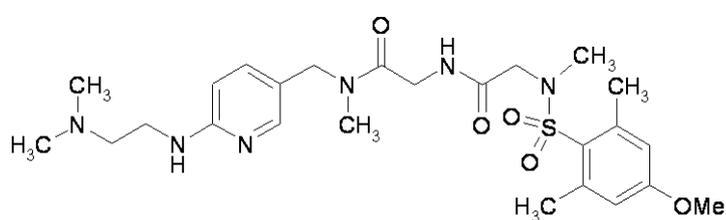
$[M+H]^+ = 559$

HPLC (方法 5) : 保持時間=1.55分

実施例543

【 2 0 1 0 】

【 化 9 8 4 】



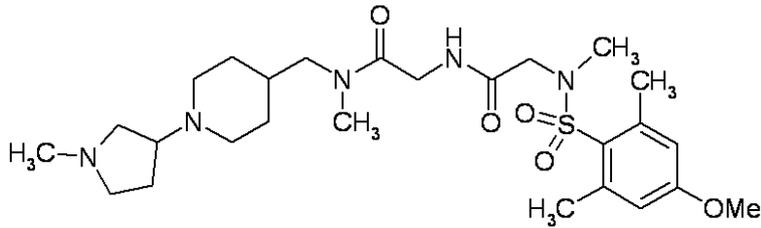
40

【 2 0 1 1 】

50



【化988】



【2019】

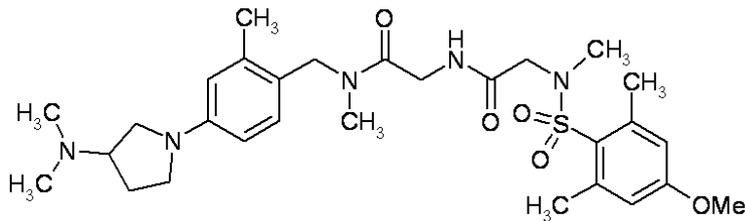
 $C_{26}H_{43}N_5O_5 \cdot SxHCl$  (574.18)[M+H]<sup>+</sup>=538

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.10

実施例548

【2020】

【化989】



【2021】

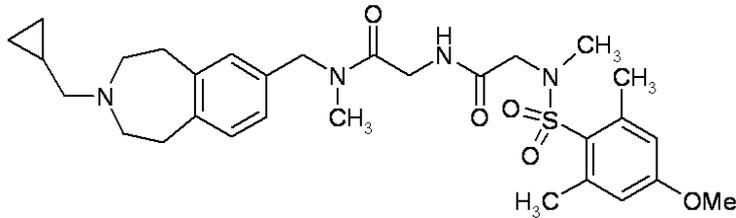
 $C_{29}H_{43}N_5O_5 \cdot SxHCl$  (610.21)[M+H]<sup>+</sup>=574

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール9:1、Rf値=0.25

実施例549

【2022】

【化990】



【2023】

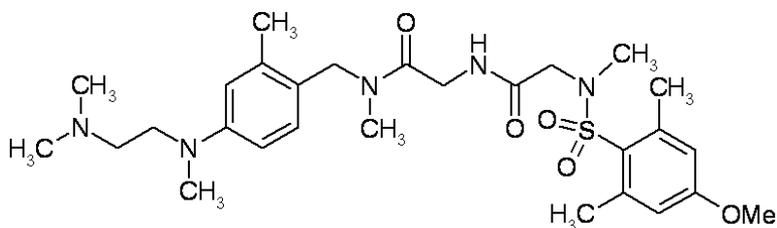
 $C_{31}H_{44}N_4O_5 \cdot SxHCl$  (621.23)[M+H]<sup>+</sup>=585

HPLC (方法12): 保持時間=3.0分

実施例550

【2024】

【化991】



【2025】

 $C_{28}H_{43}N_5O_5 \cdot SxHCl$  (598.20)

10

20

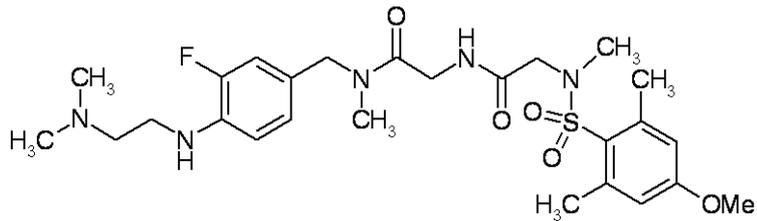
30

40

50



【化995】



【2033】

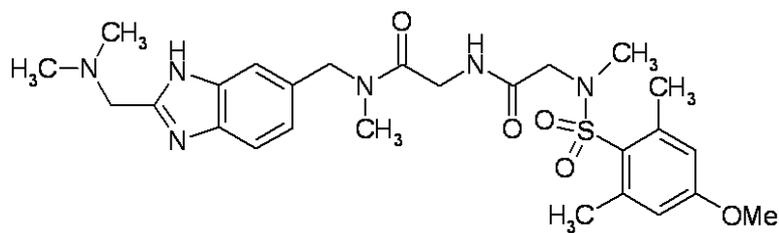
C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (551.68)[M+H]<sup>+</sup>=552

HPLC (方法6) : 保持時間=2.30分

実施例555

【2034】

【化996】



【2035】

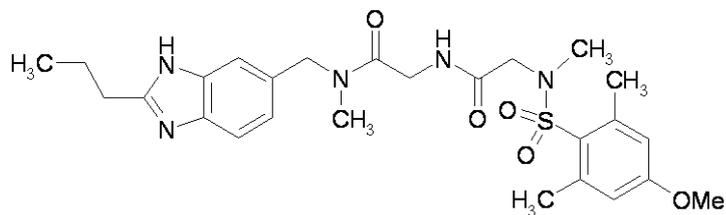
C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (544.67)[M+H]<sup>+</sup>=545

HPLC (方法6) : 保持時間=1.48分

実施例556

【2036】

【化997】



【2037】

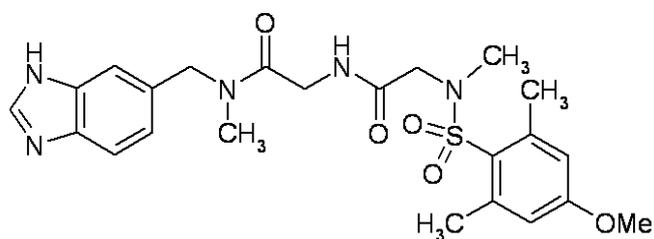
C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (529.65)[M+H]<sup>+</sup>=530

HPLC (方法9) : 保持時間=1.61分

実施例557

【2038】

【化998】



【2039】

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (487.57)

10

20

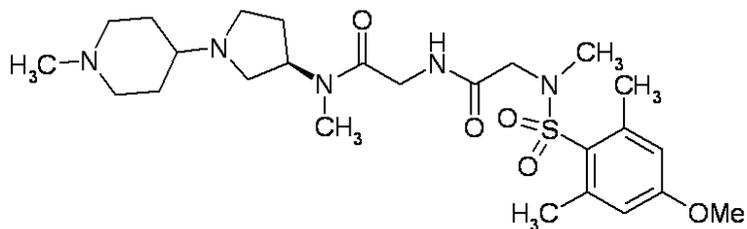
30

40

50



## 【化1002】



## 【2047】

$C_{25}H_{41}N_5O_5Sx2HCl$  (596.61)

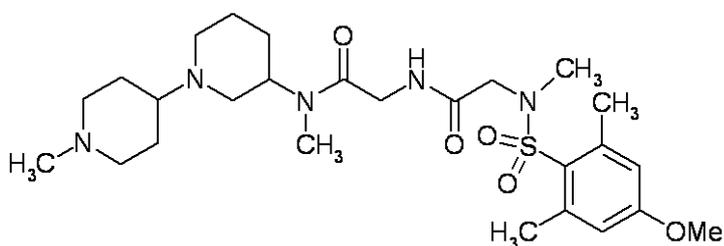
$[M+H]^+=524$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.3分

実施例562

## 【2048】

## 【化1003】



## 【2049】

$C_{26}H_{43}N_5O_5Sx2HCl$  (610.64)

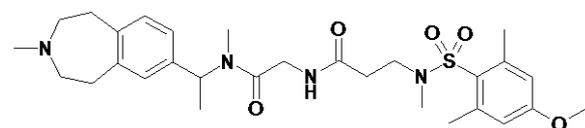
$[M+H]^+=538$

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.2、Rf値=0.53

実施例563

## 【2050】

## 【化1004】



## 【2051】

$C_{29}H_{42}N_4O_5SxHCl$  (595.19)

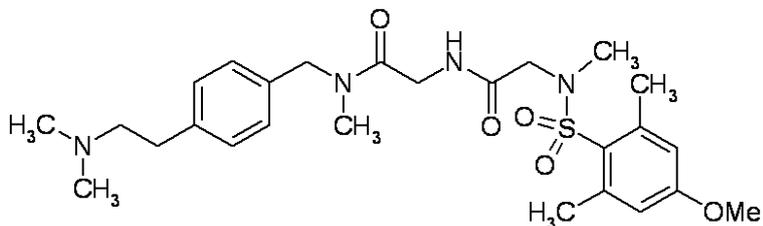
$[M+H]^+=559$

HPLC (方法12) : 保持時間=2.8分

実施例564

## 【2052】

## 【化1005】



## 【2053】

$C_{26}H_{38}N_4O_5SxC_2HF_3O_2$  (632.69)

$[M+H]^+=519$

10

20

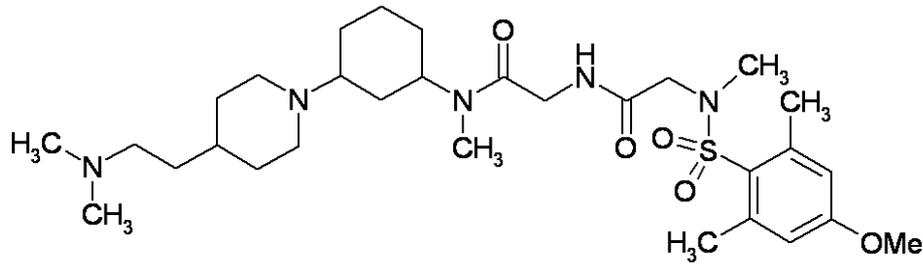
30

40

50



【化1009】



【2061】

10

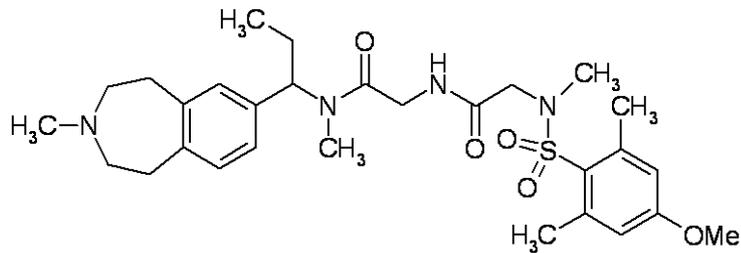
C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Sx2HCl (666.74)[M+H]<sup>+</sup>=594

HPLC (方法10) : 保持時間=1.11分

実施例605

【2062】

【化1010】



20

【2063】

C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxHCl (595.19)[M+H]<sup>+</sup>=559

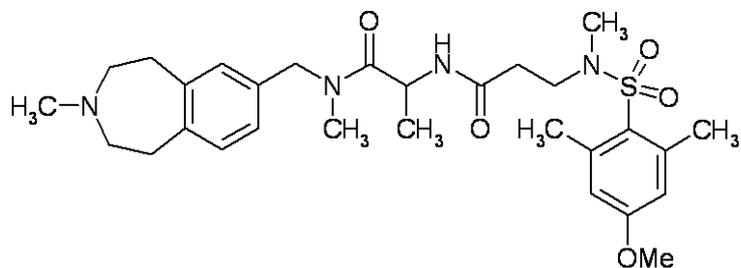
HPLC (方法12) : 保持時間=3.1分

実施例606

【2064】

【化1011】

30



【2065】

40

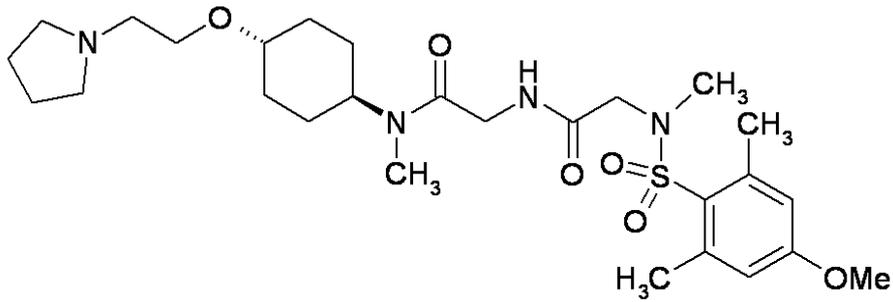
C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SxHCl (595.19)[M+H]<sup>+</sup>=559

DC : シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア8:2:0.01、Rf値=0.68

実施例631

【2066】

【化1012】



【2067】

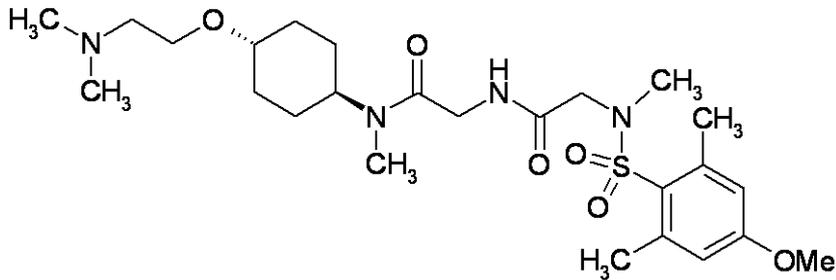
C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SxHCl (589.19)[M+H]<sup>+</sup>=553

HPLC (方法5) : 保持時間=1.35分

実施例632

【2068】

【化1013】



【2069】

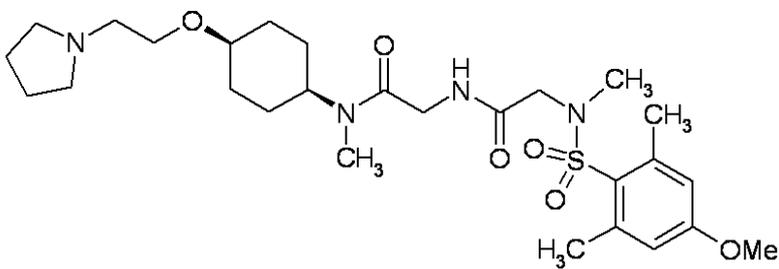
C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SxHCl (563.15)[M+H]<sup>+</sup>=527

HPLC (方法5) : 保持時間=1.38分

実施例633

【2070】

【化1014】



【2071】

C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SxHCl (589.19)[M+H]<sup>+</sup>=553

HPLC (方法5) : 保持時間=1.35分

実施例634

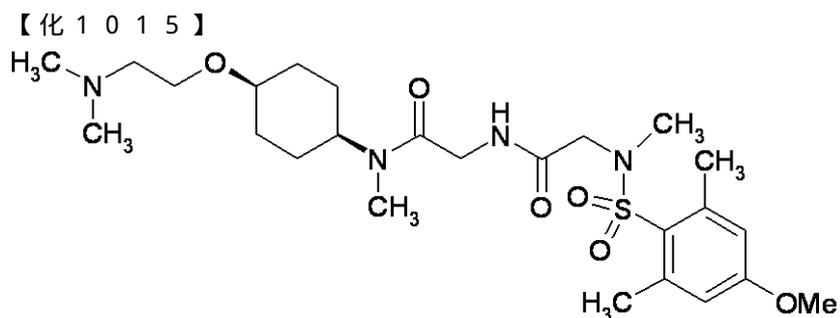
【2072】

10

20

30

40



【2073】

10

C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SxHCl (563.15)[M+H]<sup>+</sup>=527

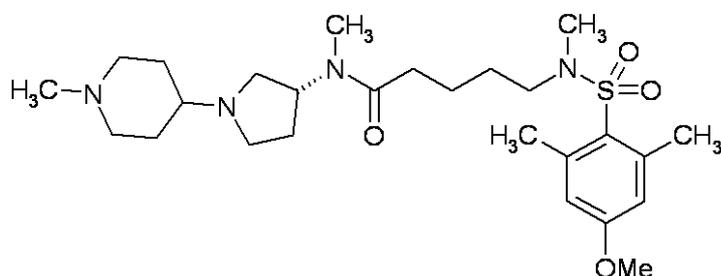
HPLC (方法5) : 保持時間=1.32分

実施例130と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例567

【2074】

【化1016】



20

【2075】

C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sx2C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (736.76)[M+H]<sup>+</sup>=509

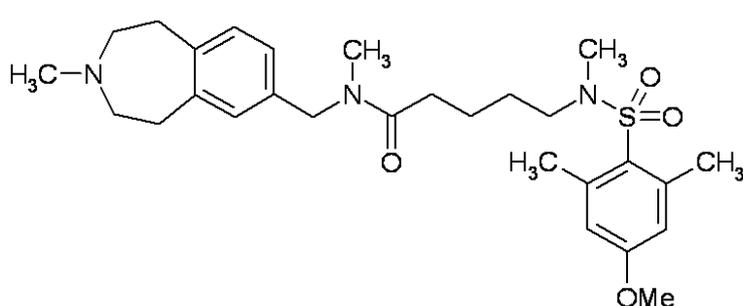
HPLC (方法6) : 保持時間=1.36分

実施例568

30

【2076】

【化1017】



40

【2077】

C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SxC<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (629.73)[M+H]<sup>+</sup>=516

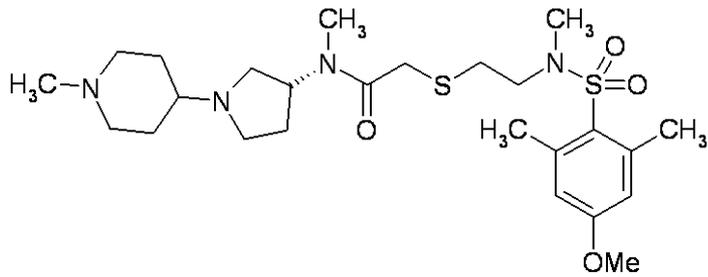
HPLC (方法6) : 保持時間=1.77分

実施例136と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例569

【2078】

## 【化1018】



## 【2079】

 $C_{25}H_{42}N_4O_4S_2 \cdot xC_2HF_3O_2$  (640.78)

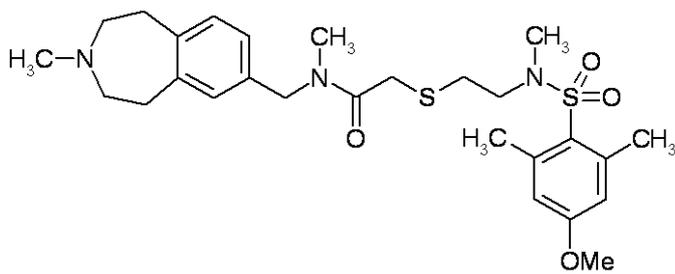
 $[M+H]^+ = 527$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=1.35分

## 実施例570

## 【2080】

## 【化1019】



## 【2081】

 $C_{27}H_{39}N_3O_4S_2$  (533.75)

 $[M+H]^+ = 534$ 

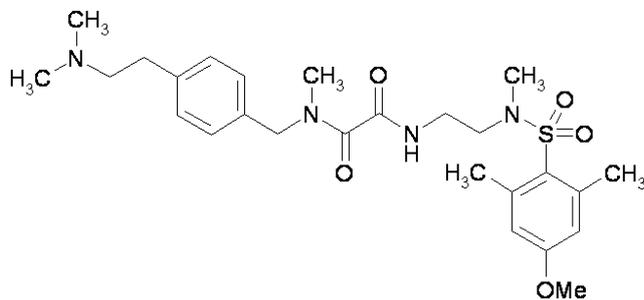
HPLC (方法6) : 保持時間=1.74分

実施例138と同様にして、下記の化合物を調製した。

## 実施例571

## 【2082】

## 【化1020】



## 【2083】

 $C_{26}H_{38}N_4O_5S \cdot xCH_2O_2$  (564.70)

 $[M+H]^+ = 519$ 

HPLC (方法6) : 保持時間=2.33分

## 実施例572

## 【2084】

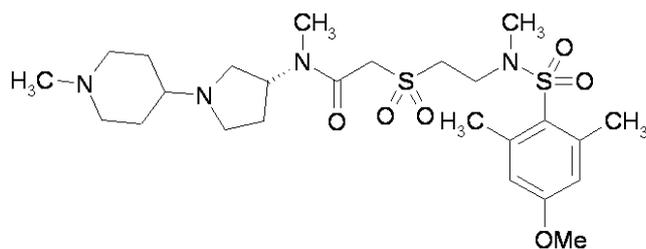
10

20

30

40

【化1021】



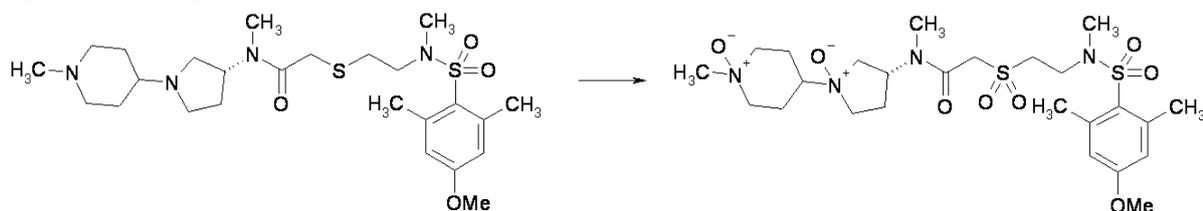
【2085】

572a)

10

【2086】

【化1022】



【2087】

569 88.0mg (0.167ミリモル)、70%のm-クロロ過安息香酸(フルカ)0.15g(0.61ミリモル)及びジクロロメタン3mlの混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで真空で蒸発、乾燥させる。残渣をメタノールに溶解し、膜濾過する。次いで生成物を濾液から分取HPLCにより得る。

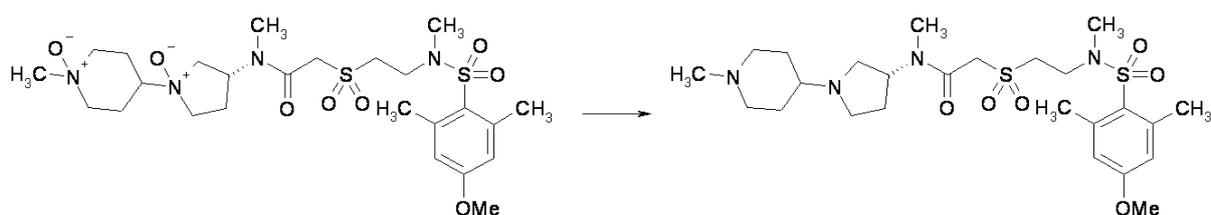
20

 $C_{25}H_{42}N_4O_8S_2$  (590.76) $[M+H]^+ = 591$ 

572b)

【2088】

【化1023】



30

【2089】

572aの生成物90.0mg(0.15ミリモル)、ラネーニッケル20.0mg及びTHF10mlの混合物をオートクレーブ中で周囲温度で1時間攪拌する。次いで触媒を濾過し、濾液を真空で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製する。

 $C_{25}H_{42}N_4O_6S_2 \cdot xCH_2O_2$  (604.78) $[M+H]^+ = 559$ 

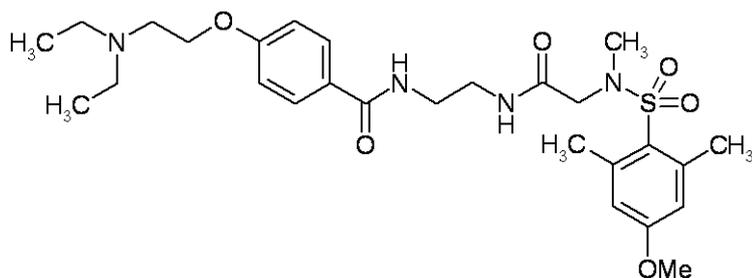
40

HPLC(方法6): 保持時間=1.33分

実施例573

【2090】

【化1024】

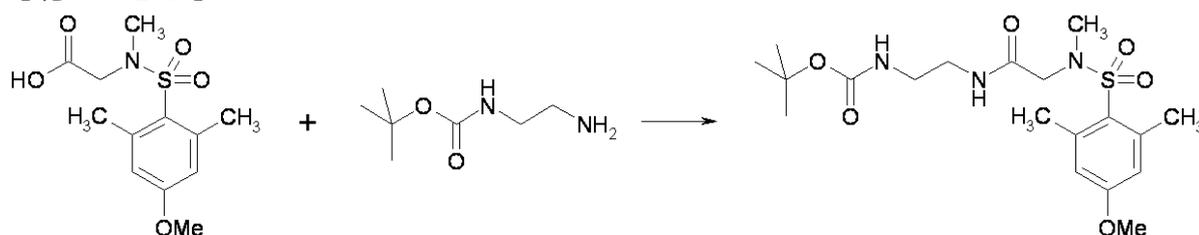


【2091】

573a)

【2092】

【化1025】



10

20

【2093】

1fと同様にして、573aをTHF28ml及びDMF4ml中で121bの生成物2.16g(7.50ミリモル)、N-Boc-エチレンジアミン(フルカ)1.20g(7.50ミリモル)、トリエチルアミン3.14ml(2.50ミリモル)及びTBTU2.41g(7.50ミリモル)から調製する。

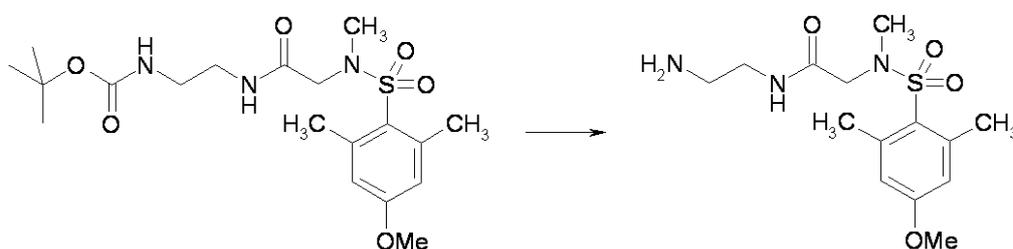
 $C_{19}H_{31}N_3O_6S$  (429.53)

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール19:1、Rf値=0.35

573b)

【2094】

【化1026】



30

【2095】

28dと同様にして、573bをジクロロメタン50ml中で573aの生成物2.70g(6.29ミリモル)及びTFA7mlから調製する。

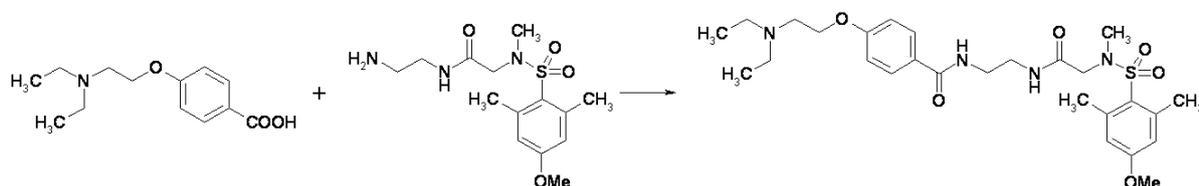
 $C_{14}H_{23}N_3O_4S$  (329.42)

DC: シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール19:1、Rf値=0.15

573c)

【2096】

【化1027】



50

【2097】

1fと同様にして、実施例573をTHF7ml及びDMF1ml中で4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-安息香酸 (J. Med. Chem. 14, 1971, 836-842) 0.119g (0.50ミリモル)、573bの生成物0.165g (0.50ミリモル)、トリエチルアミン0.21ml (1.50ミリモル) 及びTBTU0.16g (0.50ミリモル) から調製する。

$C_{27}H_{40}N_4O_6 \cdot SxHCl$  (585.16)

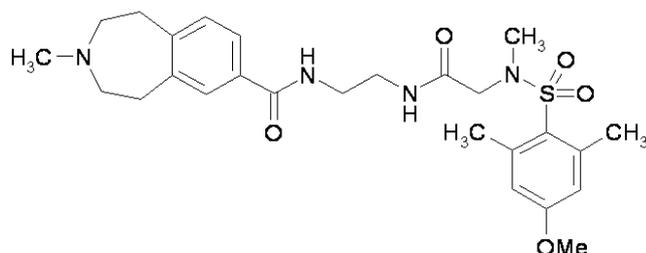
HPLC (方法5) : 保持時間=1.44分

実施例573と同様にして、下記の化合物を調製した。

実施例574

【2098】

【化1028】



10

【2099】

$C_{26}H_{36}N_4O_5 \cdot SxHCl$  (553.11)

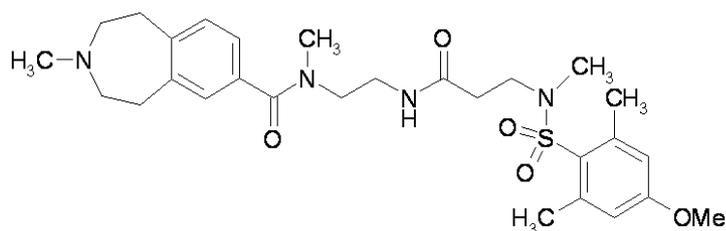
$[M+H]^+ = 517$

HPLC (方法5) : 保持時間=1.40分

実施例607

【2100】

【化1029】



20

30

【2101】

$C_{28}H_{40}N_4O_5 \cdot SxHCl$  (581.17)

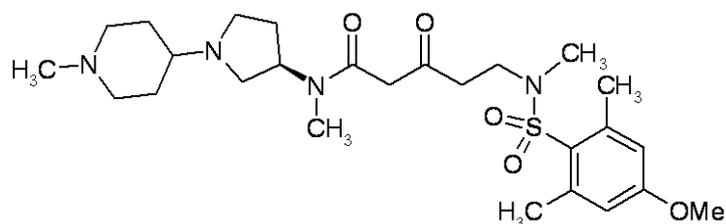
$[M+H]^+ = 545$

HPLC (方法12) : 保持時間=3.51分

実施例635

【2102】

【化1030】



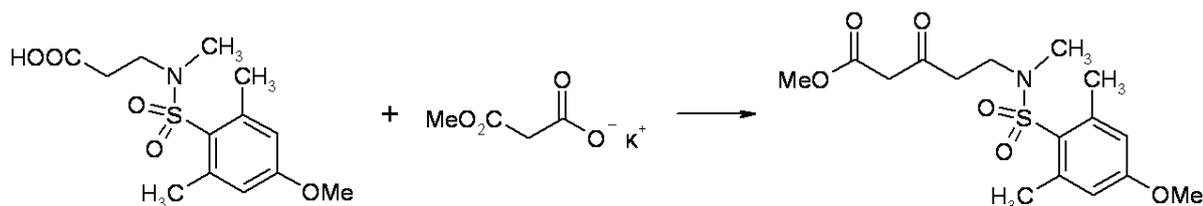
40

【2103】

635a)

【2104】

## 【化1031】



## 【2105】

モノメチルマロン酸カリウム塩（フルカ）0.78g（4.98ミリモル）、塩化マグネシウム0.52g（5.47ミリモル）及びTHF30mlの混合物を50℃で4時間撹拌する。22cの生成物1.00g（3.32ミリモル）、CDI 0.65g（3.98ミリモル）及びTHF20mlの第二の混合物を最初に周囲温度で1時間撹拌し、次いで第一の混合物に添加する。その混合物を周囲温度で一夜撹拌し、次いで生成した沈殿を濾過する。濾液を真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物を水ですり碎き、濾過し、真空乾燥機中で45℃で乾燥させる。

10

$C_{16}H_{23}NO_6S$  (357.42)

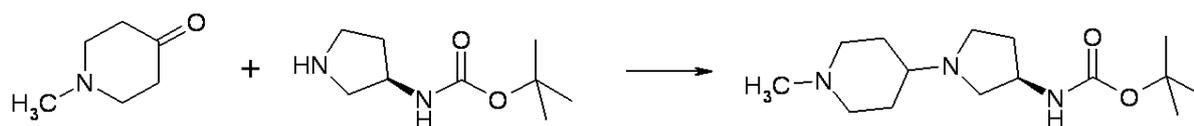
$[M+H]^+=358$

HPLC（方法9）：保持時間=2.19分

635b)

## 【2106】

## 【化1032】



20

## 【2107】

60aと同様にして、635bをジクロロメタン10ml中で1-メチル-4-ピペリドン（フルカ）0.47ml（4.07ミリモル）、(R)-3-(Boc-アミノ)-ピロリジン（フルカ）0.76g（4.07ミリモル）、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム1.72g（8.13ミリモル）及び酢酸0.23ml（4.07ミリモル）から調製する。

$C_{15}H_{29}N_3O_2$  (283.41)

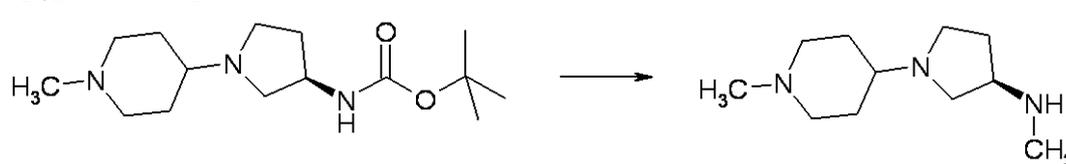
$[M+H]^+=284$

635c)

30

## 【2108】

## 【化1033】



## 【2109】

38fと同様にして、635cをTHF15ml中で635bの生成物0.90g（3.18ミリモル）及び水素化リチウムアルミニウム（THF中2M）5.0ml（10.00ミリモル）から調製する。

$C_{11}H_{23}N_3$  (197.32)

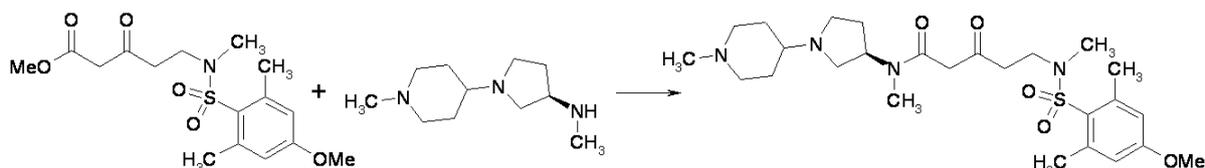
$[M+H]^+=198$

635d)

40

## 【2110】

## 【化1034】



## 【2111】

635aの生成物0.56g (1.58ミリモル)、635cの生成物0.54g (2.73ミリモル) 及びトルエン5mlの混合物を24時間にわたって120 に加熱する。次いでその反応混合物を真空中で蒸発、乾燥させる。こうして得られた粗生成物を分取HPLCにより精製する。

$C_{26}H_{42}N_4O_5S$  (522.70)

$[M+H]^+=523$

HPLC (方法9) : 保持時間=1.33分

以下の実施例は活性物質として一般式Iのあらゆる所望の化合物を含む医薬製剤を記載する。

## 実施例I

10ml当り活性化化合物75mgを含む乾燥アンプル

組成 :

活性化化合物	75.0mg
マンニトール	50.0mg
注射用の水	10.0ml 添加

製造 :

活性化化合物及びマンニトールを水に溶解する。仕込んだアンプルを凍結乾燥する。注射用の水を使用して使用に供する溶液を得る。

## 【2112】

## 実施例II

活性化化合物50mgを含む錠剤

組成 :

(1) 活性化化合物	50.0mg
(2) ラクトース	98.0mg
(3) トウモロコシ澱粉	50.0mg
(4) ポリビニルピロリドン	15.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
	215.0mg

製造 :

(1)、(2)及び(3)を混合し、(4)の水溶液を用いて造粒する。(5)を乾燥顆粒に添加する。錠剤をこの混合物から圧縮して、両面にベベルそして一面に分割溝を有する2層を得る。

錠剤の直径 : 9mm

## 実施例III

活性化化合物350mgを含む錠剤

組成 :

(1) 活性化化合物	350.0mg
(2) ラクトース	136.0mg
(3) トウモロコシ澱粉	80.0mg
(4) ポリビニルピロリドン	30.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	4.0mg
	600.0mg

製造 :

(1)、(2)及び(3)を混合し、(4)の水溶液を用いて造粒する。(5)を乾燥顆粒に添加する

10

20

30

40

50

。錠剤をこの混合物から圧縮して、両面にベベルそして一面に分割溝を有する2層を得る。

錠剤の直径：12mm

【2113】

実施例IV

活性化化合物50mgを含むカプセル

組成：

(1) 活性化化合物	50.0mg	
(2) 乾燥トウモロコシ澱粉	58.0mg	
(3) 粉末ラクトース	50.0mg	
(4) ステアリン酸マグネシウム	2.0mg	
		160.0mg

10

製造：

(1)を(3)ですり碎く。このすり碎いたものを激しい混合により(2)及び(4)の混合物に添加する。

この粉末混合物をカプセル充填機中でサイズ3の硬質ゼラチンツーピースカプセルに詰める。

実施例V

活性化化合物350mgを含むカプセル

組成：

(1) 活性化化合物	350.0mg	
(2) 乾燥トウモロコシ澱粉	46.0mg	
(3) 粉末ラクトース	30.0mg	
(4) ステアリン酸マグネシウム	4.0mg	
		430.0mg

20

製造：

(1)を(3)ですり碎く。このすり碎いたものを激しい混合により(2)及び(4)の混合物に添加する。

この粉末混合物をカプセル充填機中でサイズ0の硬質ゼラチンツーピースカプセルに詰める。

30

【2114】

実施例VI

活性化化合物100mgを含む座薬

1個の座薬は下記の成分を含む。

活性化化合物	100.0mg
ポリエチレングリコール(分子量1500)	600.0mg
ポリエチレングリコール(分子量6000)	460.0mg
ポリエチレンソルビタンモノステアレート	840.0mg
	2000.0mg

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.

F I

<i>C 0 7 D 215/38</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 215/38</i>	
<i>C 0 7 D 217/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 217/04</i>	
<i>C 0 7 D 223/16</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 223/16</i>	Z
<i>C 0 7 D 233/60</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 233/60</i>	1 0 3
<i>C 0 7 D 233/64</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 233/64</i>	1 0 3
<i>C 0 7 D 235/08</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 233/64</i>	1 0 5
<i>C 0 7 D 235/14</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 235/08</i>	
<i>C 0 7 D 235/30</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 235/14</i>	
<i>C 0 7 D 243/08</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 235/30</i>	B
<i>C 0 7 D 295/08</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 235/30</i>	Z
<i>C 0 7 D 295/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 243/08</i>	5 0 6
<i>A 6 1 K 38/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 295/08</i>	Z
<i>A 6 1 P 25/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 295/12</i>	A
<i>A 6 1 P 25/06</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 295/12</i>	Z
<i>A 6 1 P 29/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 37/02</i>	
<i>A 6 1 K 31/55</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 25/04</i>	
<i>C 0 7 K 5/06</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 25/06</i>	
		<i>A 6 1 P 29/00</i>	
		<i>A 6 1 K 31/55</i>	
		<i>C 0 7 K 5/06</i>	

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(72)発明者 カウフマン ヘフナー イリス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 8 アッテンヴァイラー エールバッハシュトラッセ 1 0 / 1

(72)発明者 ハウエル ノルベルト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 3 シェンマーホーフェン マルダーヴェーク 1 2

(72)発明者 ヴァルター ライナー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ルドルフスクナートヴェーク 5

(72)発明者 エーベル ハイナー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ モントシュトラッセ 7

(72)発明者 ドーツ ヘンリー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン フライヘル フォン ケーニッヒ シュトラッセ 6

(72)発明者 チェチ アンジェロ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ オーベレ シューゲレシュトラッセ 2 0

(72)発明者 シューラー メッツ アネット

ドイツ連邦共和国 8 9 0 8 1 ウルム ホルツガッセ 7

(72)発明者 コネツキー インゴ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ミューラーヴェーク 9

審査官 上村 直子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 7 1 7 7 5 ( W O , A 2 )

国際公開第 2 0 0 6 / 0 4 8 2 0 9 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 6 / 0 3 6 6 6 4 ( W O , A 1 )

特表 2 0 0 5 - 5 3 5 6 1 3 ( J P , A )

特表2004-534729(JP,A)

特表平10-506122(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)