The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	選択的Aggrecanase 阻害剤の研究
Author(s)	塩﨑, 真
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/22993
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

選択的 **Aggrecanase** 阻害剤の研究

2011 年

塩﨑　真

目次

総論　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1

本論
　第一章　Aggrecanase 阻害活性と選択性の改善
　　第一節　リード化合物の創製　・・・・・・・・・・・・・・・・・6
　　第二節　リード化合物からの最適化　・・・・・・・・・・・・・8
　　第三節　化合物の合成　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16
　第二章　新規骨格の合成法検討
　　第一節　多置換シクロプロパンアミノ酸の合成　・・・・・・22
　　第二節　三環性複素環の合成　・・・・・・・・・・・・・・・29
　第三章　開発候補の合成
　　第一節　開発候補周辺化合物の合成　・・・・・・・・・・・・36
　　第二節　開発候補の実用的合成　・・・・・・・・・・・・・・38

結論　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・41

謝辞　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・42

実験の部
　第一章第一節の実験　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・43
　第一章第二節の実験　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・43
　第一章第三節の実験　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・44
　第二章第一節の実験　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・63
　第二章第二節の実験　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・75
　第三章第一節の実験　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・83
　第三章第二節の実験　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・89

引用文献　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・92

総論

変形性関節炎（osteoarthritis、OA）は、関節の痛みを症状とした進行性の骨関節疾患の一つであり、国内で約 700 万人、欧米日を合わせて 3000 万人以上の患者が存在すると言われる。関節の痛みを症状とした疾患としては、リウマチ（rheumatoid arthritis、RA）が一般的であるが、OA 患者数は RA 患者数に比べ約 10 倍と圧倒的に多く、高齢化社会の進行とともに更なる患者数の増加が見込まれている（Table 1）。

本疾患の治療法としては、1）炎症や痛みを抑える抗炎症剤、2）軟骨成分であるヒアルロン酸の関節注射が存在するものの、あくまでも対症療法であり、根本的な治療法がないというのが現状である。[1)]

Table 1.　Epidemiological survey of OA and RA patients

Osteoarthritis epidemiology

Country	2002	2007	2012
United States	13.2	14.4	15.5
Europe	14.5	15.2	15.8
Japan	6.6	6.9	7.2
OA total prevalent cases	34.3	36.5	38.6
RA total prevalent cases	2.8	3.1	3.4

*Number (in millions) of diagnosed total prevalent cases of OA

OA は、関節表面でクッション役として機能する軟骨が破壊されることで発症し、この軟骨の構成要素、ヒアルロン酸、コラーゲン、アグリカンのうち、アグリカンの分解を契機にその劣化が始まることが知られている（Figure 1）。[2)] OA 患者関節液中において、特徴的なアグリカンの切断断片、すなわち、グルタミン酸 373－アラニン 374 間でアグリカンが切断された断片（NITEGE 切断断片）が増加していることから、この分解を司る分子が OA の悪玉因子と考えられてきたが（Figure 2）[3)] その正体がアグリカナーゼであることが明らかとなり、[4)] 以来、アグリカナーゼ阻害剤が変形性関節炎治療薬として有望視されるようになった。[5)]

アグリカナーゼとしては、aggrecanase-1、aggrecanase-2 の二つのサブタイプの存在が知られるが、両アグリカナーゼ KO マウスに対し変形性関節炎を惹起した結果、後者の KO マウスのみに病態の軽減が認められたことから、現在 aggrecanase-2 が真の変形性関節炎のターゲットであると考えられている。[6)]

略語　IC_{50}: 50% inhibitory concentration; CYP: cytochrome P450; PK: pharmacokinetics; Ms: microsome; C_{5min}: plasma concentration 5 min. after administration; $t_{1/2}$: 半減期; AUC: 薬物血中濃度; CL: クリアランス; Vdss: 分布容積; MRT: 平均滞留時間; BA: bioavailability

Figure 1.　Structure of cartilage and aggrecan

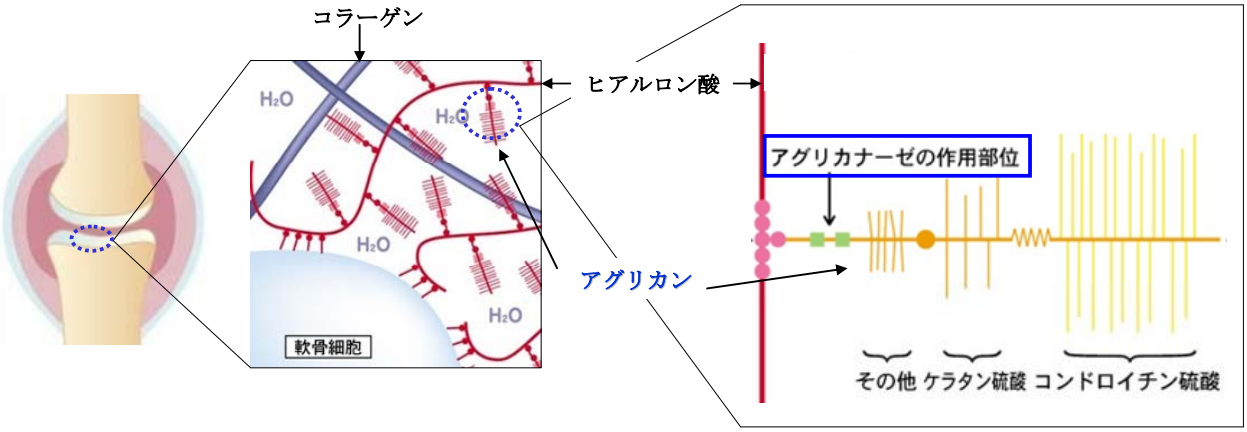
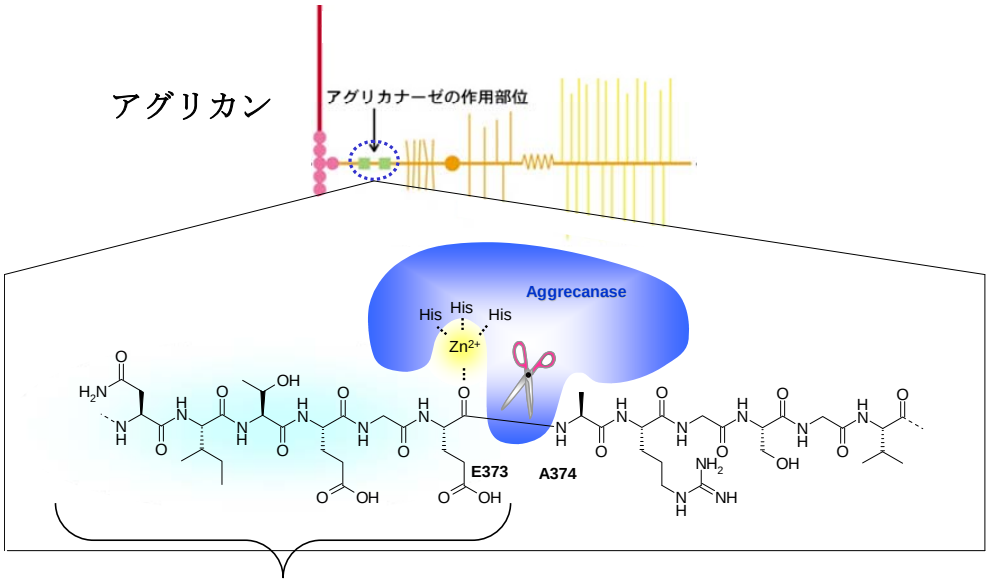


Figure 2.　Aggrecanase cleavage site of aggrecan core peptide

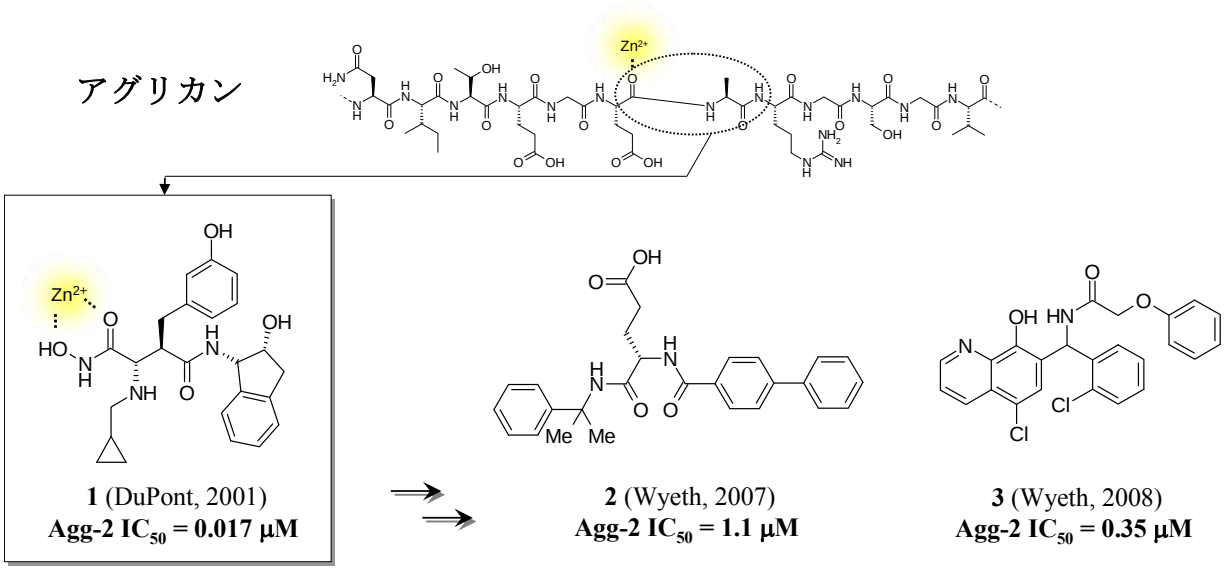


NITEGE切断断片 ⇒ OA患者関節液中に増加が認められる

このような状況下、2001 年 Dupont 社によって世界初の aggrecanase 阻害剤 **1** が発表された。[7] **1** は、ヒドロキサム酸を Zn binding group として持つ基質アナログとして発見され、aggrecanase-2 に対し IC_{50} = 17 nM と優れた阻害活性を示す化合物であった（Figure 3）。

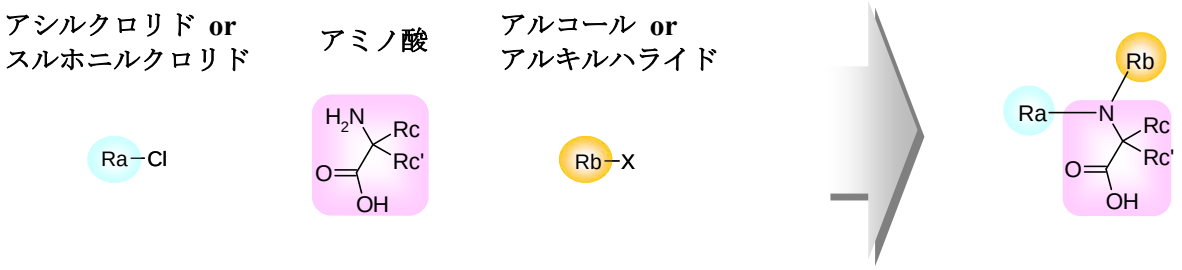
ヒドロキサム酸は、亜鉛に対する高い結合能のため強力な阻害活性が期待できる一方、この官能基を有する多くの化合物が、過去、経口吸収性の低さや毒性等の理由から開発中止を余儀なくされてきた。[8] 事実、**1** の発表以降、活性は遠く及ばないものの、**2**、**3** といった非ヒドロキサム酸型化合物の発表が相次いでおり、大手製薬メーカーがこうしたリスクを十分認識していることがうかがえる。[9]

Figure 3.　Precedented aggrecanase inhibitors



以上のような背景を受け、非ヒドロキサム酸型化合物での新規 aggrecanase 阻害剤創製を目的に、創薬研究を開始した。リード化合物創製にあたり、社内ケミカルライブラリーを用いて数十万という化合物のランダムスクリーニングを行ったが、活性を示す化合物は得られなかった。そこで、DuPont 社同様基質アナログ型化合物でのリード創出に戦略を切り替え、アミノ酸をテンプレートに、さまざまなアシル化剤、スルホニル化剤、アルキル化剤を用いてバラエティに富んだ化合物の合成を実施した（Figure 4）。[10)]

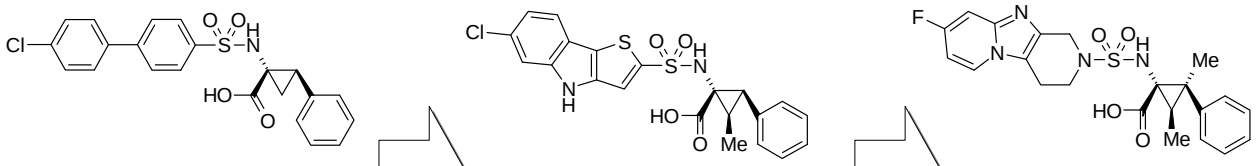
Figure 4.　Library synthesis for lead generation



数百に及ぶアミノ酸誘導体の中で、**5a** に IC_{50} = 0.084 μM と良好な aggrecanase-2 阻害活性が認められ、物性的な利点も踏まえ、この化合物をリード化合物として選択することとした（第一章第一節）。[11)] この **5a** について各パートの変換を網羅的に行った結果、スルホンアミド部、シクロプロパン環上の修飾により活性向上が認められたため、両パートの変換を重点的に行い（Figure 5）、**5q** 等、aggrecanase-2 阻害活性が大幅に改善した化合物を見出すことに成功した。残念ながらこれら化合物自体には、MMP-14 を始め同属亜鉛メタロプロテアーゼに対する選択性の欠如が判明し、

開発中止を余儀なくされたものの、その後三環性複素環、光学活性五置換シクロプロパンアミノ酸を導入することで問題を解決し、開発候補である **7b** の発見に至った（第一章第二節）。[12)]

Figure 5.　Discovery of lead compound 5a and optimization pathway

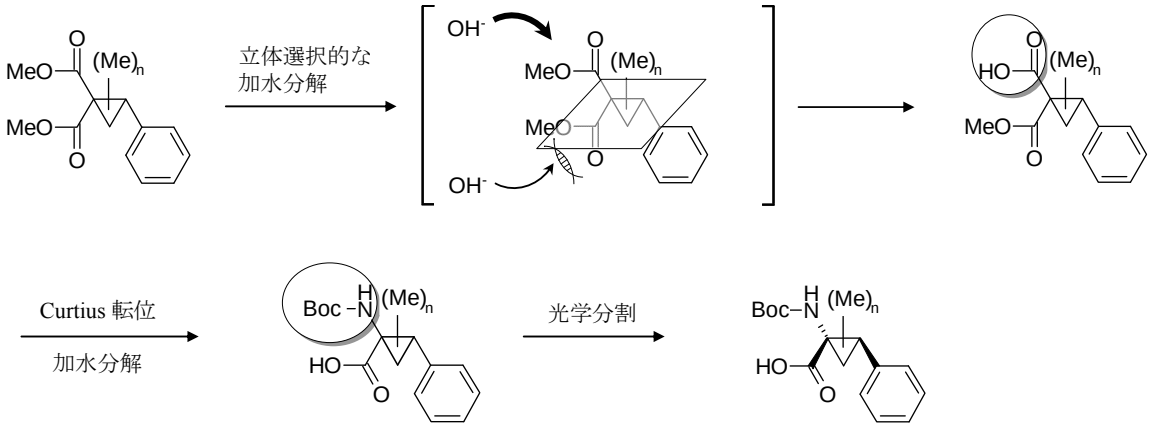


	5a	5q	7b
Agg-2	0.084 μM	0.0029 μM	0.0084 μM
MMP-14	0.19 μM	0.017 μM	> 10 μM
MMP-1	4.1 μM	1.0 μM	> 10 μM
TACE	> 10 μM	3.8 μM	> 10 μM

以上、**7b** を始めとした高活性、高選択的 aggrecanase-2 阻害剤創出にあたり、合成報告例のない複雑な骨格の導入、そしてこれに伴う新しいケミストリーの構築が必要とされた（第一章第三節）。

まず、強力な阻害活性の源である多置換シクロアミノ酸部については、以下の戦略、すなわち、1）スチレンとマロン酸から導かれるフェニルシクロプロパンジカルボン酸ジエステル [13)] を利用し、2）立体障害の少ないエステルのみを加水分解、3）Curtius 転移、加水分解を経て、アミノ酸骨格へと導き、4）光学分割によって目的物を得る、というプランに従って検討を実施した（Scheme 1）。

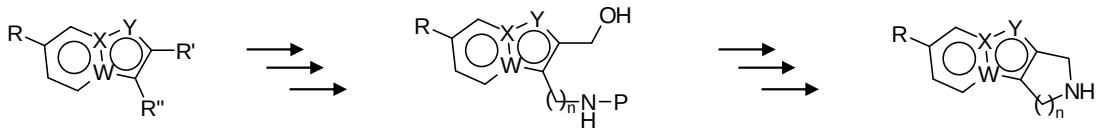
Scheme 1.　Synthetic strategy of phenylcyclopropaneamino acid portion



結果、**5q** アミノ酸部に相当する 3-Me 体、**7b** アミノ酸部に相当する 2,3-diMe 体を始めさまざまな多置換シクロプロパンを光学活性体として供給できる、汎用性の高い合成法の開発に成功した（第二章第一節）。

一方、aggrecanase-2 選択性発現に不可欠な三環性複素環については、芳香環部構築後、分子内環化反応を経て目的物へ導く、という戦略のもと合成検討を実施した（Scheme 2）。エステル又はアルコールを環上に有する pyrazolo[1,5-*a*]pyridine あるいは imidazo[1,2-*a*]pyridine を合成し、これらの置換基を足がかりにして環状アミン部を構築することで開発候補 **7b** 等が有する新規複素環の合成に成功した（第二章第二節）。

Scheme 2.　Synthetic strategy of heterotricyclic portion



X, Y, W = C or N
P = Boc or Cbz
n = 1 or 2

両新規骨格から最終物への変換は、アミノ酸パートをクロロスルホニルイソシアナート、クロロエタノールと作用させることで得られる中間体に複素環部を塩基存在下縮合させ、脱保護を行うという収束的な方法により達成することができた。本法は、官能基選択性に優れ、多くの官能基が存在する状況下でも望みのスルホニルウレア結合のみを形成できる極めて有効な方法であることがわかった（第三章第一節）。なお、開発候補である **7b** は、複素環部の合成について長い工程数（14 工程）と低い収率（0.5%）といった致命的な問題を抱えていたが、工程改良の末大幅な工程数削減と収率の向上に成功し、最終目的物を大量に供給できる実用的な合成法を完成させることができた（第三章第二節）。

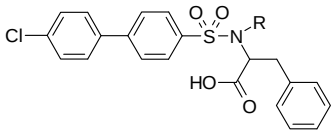
本論

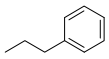
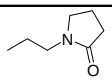
第一章　Aggrecanase 阻害活性と選択性の改善

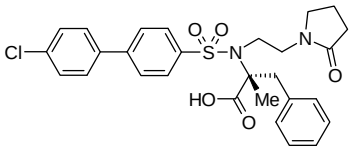
第一節　リード化合物の創製

数十万に及ぶ化合物を用いたランダムスクリーニングで、aggrecanase-2（以下 Table 中では Agg-2 と記載）阻害活性を示す化合物が見出せなかったことから、基質コアペプチド構造を意識しつつ、アミノ酸をテンプレートにバラエティに富んだ化合物の合成を開始した。数百に及ぶ誘導体の中で、**4a**、**4b**、**4h** といったアミノ酸部が D-フェニルアラニン、スルホンアミド部が、4-クロロビフェニルから構成される化合物のみに 10^{-6} オーダーの阻害活性が認められたことから（Table 2）、これら化合物の基本構造を維持してより緻密な変換を実施した。活性の良好な **4h** を出発物質にアミノ酸部の修飾を実施したところ、メチル基を導入した **4i** に活性の消失が認められる一方、シクロプロパン環を用いてフェニルアラニンのコンフォメーションを固定化した **4j** に、活性向上が認められた。[10)] そこで **4j** の周辺化合物を合成したところ、**4o**、**4q**、**4s** に活性の向上が認められたが、分子量の増大に比して改善の度合いが乏しく、最終的に本系統からの開発候補創出は困難と判断した（Table 3）。

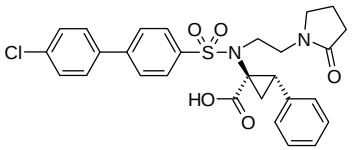
Table 2.　Agg-2 inhibitory activity of *N*-substituted phenylalanine derivatives



Compound	Enantiomer	R	% inhibition at 10 μM	Agg-2 IC_{50} (μM)
4a	*R*	H		3.2
4b	*R*	Me		8.0
4c	*S*	Me	−0.12	
4d	*R*		46	
4e	*R*		22	
4f	*R*		30	
4g	*R*			7.3
4h	*R*			1.6

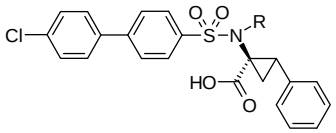


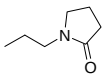
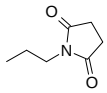
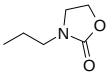
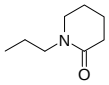
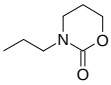
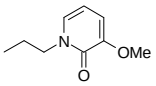
4i
10% inhibition at 10μM

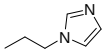
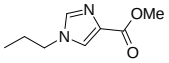
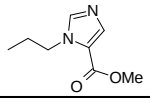
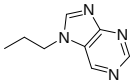
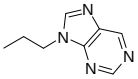


4j
IC_{50} = 0.20 μM

Table 3.　Substitution effect on N atom of the sulfonamide

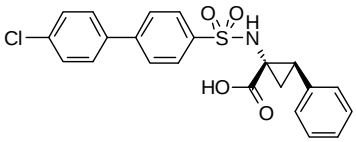


Compound	R	Agg-2 IC_{50} (μM)
4j		0.20
4k		0.31
4l		0.22
4m		0.21
4n		0.18
4o		0.078

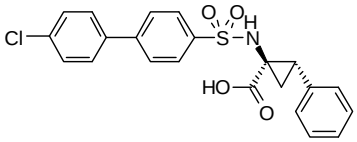
Compound	R	Agg-2 IC_{50} (μM)
4p		0.32
4q		0.073
4r		0.23
4s		0.071
4t		0.17

一方、窒素上が水素になり且つアミノ酸部の絶対配置が反転した **5a** に、**4o**、**4q**、**4s** と同等の aggrecanase-2 阻害活性が認められた（Table 4）。

Table 4.　Profile of lead compound 5a



5a
IC_{50} = 0.084 μM



***ent*-5a**
IC_{50} = 0.21 μM

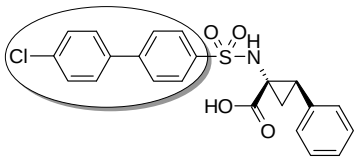
Compound	Mw	物性			代謝安定性（残存率）			
		膜透過係数	溶解性	膜透過性	Human S9		Rat S9	
		(cm/sec*10^{-6})	(μM)		10 min	60 min	10 min	60 min
5a	**427.92**	**25**	**18**	**高**	**104%**	**108%**	**94%**	**97%**

5a は、**4o** 等に比べ分子量が 100 近くも小さいにも関わらず 10^{-8} オーダーという良好な aggrecanase-2 阻害活性を示し、我々がリード選定のものさしと考える、膜透過性、溶解性、代謝安定性といった物性指標もきわめて良好な値を示した。こうした利点に加え **5a** とその鏡像体である ***ent*-5a** に活性差が認められ、わずかな構造の違いが活性向上につながることが示唆されたため、本化合物をリードと認定し、最適化をスタートすることとした。

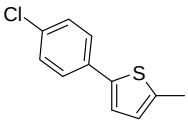
第二節　リード化合物からの最適化

5a から最適化を行うに際し、まず始めに、スルホンアミド部の変換に着手した。スルホニル基が結合するベンゼン環を変換したところ、チオフェンアナログである **5b** にわずかながら活性向上が確認されたため、この部分をチオフェンに固定し、末端ベンゼン環クロロ基の位置異性体を合成した（**5c**、**5d**）。結果、パラ置換体である **5b** が最も強い aggrecanase-2 阻害活性を示すことがわかった。そこで、パラ方向のクロロ基を意識しながら外側芳香環の変換を実施したところ、**5f** のようにベンゼン環以外の化合物にも **5a** と同等の活性が認められた（Figure 6）。

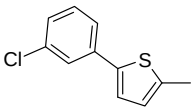
Figure 6.　SAR of biaryl portion



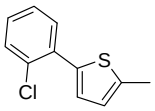
5a
IC_{50} = 0.084 μM



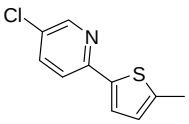
5b
0.060 μM



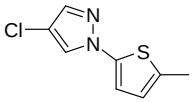
5c
0.094 μM



5d
> 1.0 μM



5e
0.10 μM

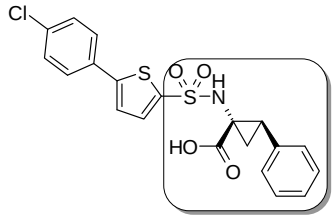


5f
0.080μM

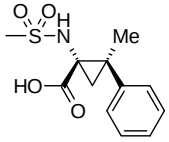
このようにして得られた **5b** と **5f** のスルホンアミド部を利用し、引き続いてシクロプロパン環上の修飾を実施した。結果、シクロプロパン環上フェニル基と geminal 位にカルボン酸に対しトランス配置にメチル基を導入した化合物、そして同 vicinal 位にカルボン酸とシス配置にメチル基を導入した化合物に、有意な活性向上が認められ、中でも **5k** に、IC_{50} = 7.4 nM と 10^{-9} オーダーの aggrecanase-2 阻害活性が確認された（Figure 7）。[11)]

Figure 7. SAR of cyclopropaneamino acid portion

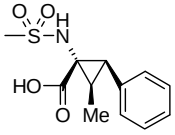
• **5b analogues**



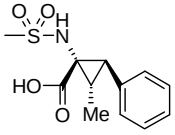
5b
IC_{50} = 0.060 μM



5g
0.010 μM

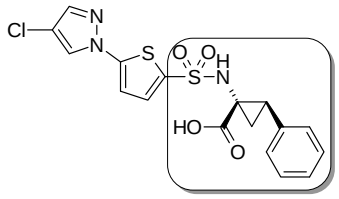


5h
0.021 μM

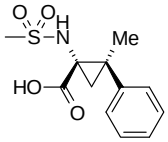


5i*
0.12 μM
*** racemate**

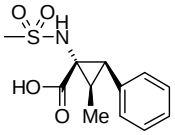
• **5f analogues**



5f
IC_{50} = 0.080 μM

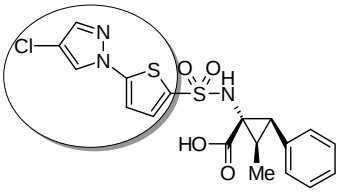


5j
0.032 μM

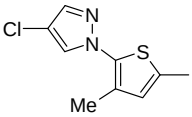


5k
0.0074 μM

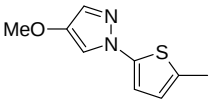
Figure 8. Discovery of tricyclic heterocycles as biaryl portion



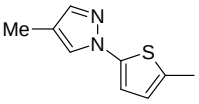
5k
0.0074 μM



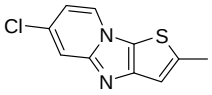
5l
> 1.0 μM



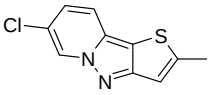
5m
0.017 μM



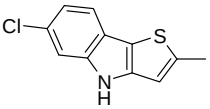
5n
0.019 μM



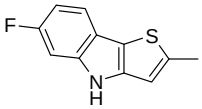
5o
0.023 μM



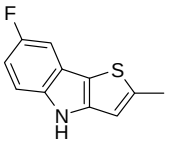
5p
0.029 μM



5q
0.0029 μM



5r
0.0083 μM

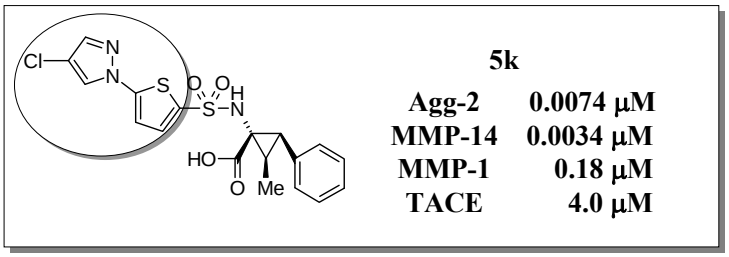


5s
0.010 μM

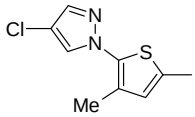
続いて強力な阻害活性を示す **5k** のスルホニル部の修飾を行ったところ（**5l–n**）、チオフェン環 4 位にメチル基を導入した **5l** が活性消失を示すことがわかった（Figure 8）。通常ビアリール環の間への置換基導入は、環同士の二面角を増大させることが知られ、そのことが原因で活性が消失したと推測されたため、この仮説を検証すべくビアリール部を架橋した三環性複素環 **5o–s** の合成を行った。結果、予想どおり活性の回復が確認され、中でも **5q** に、IC_{50} = 2.9 nM とこれまで報告された選択的 aggrecanase 阻害剤の中で（IC_{50} = 17 nM）、[9] 最も強力な aggrecanase-2 阻害活性が認められた。

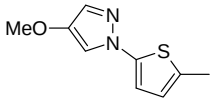
そこでこれら化合物の特異性を確認すべく、Zn メタロプロテアーゼ阻害剤の研究においてしばしば選択性の指標として用いられる matrix metalloproteinase-1（MMP-1）、matrix metalloproteinase-14（MMP-14）、tumor necrosis factor-α-converting enzyme（TACE）を選択して [14] 阻害活性の測定を行った。結果、**5q** に代表される一連の化合物は TACE に対し乖離を示す一方で、 MMP-1、MMP-14 への選択性が不十分であることがわかった（Figure 9）。酵素阻害剤の開発において選択性欠如は潜在的な毒性発現を意味し、致命的なリスクと考えられることから、[15] 本結果をもってこれら化合物の開発中止を決定した。

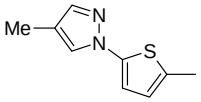
Figure 9. Selectivity against other zinc metalloproteinases



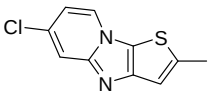
	5k
Agg-2	0.0074 μM
MMP-14	0.0034 μM
MMP-1	0.18 μM
TACE	4.0 μM

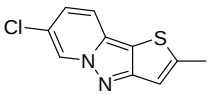


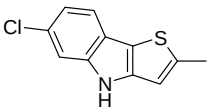


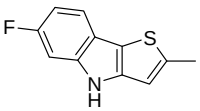


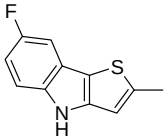
	5l	5m	5n
Agg-2	> 1.0 μM	0.017 μM	0.019 μM
MMP-14		0.0013 μM	0.0012 μM
MMP-1		0.033 μM	< 0.3 μM
TACE		1.6 μM	>10 μM







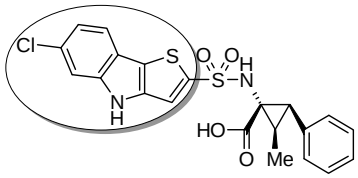




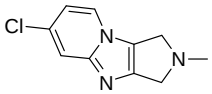
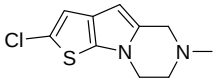
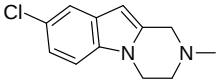
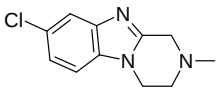
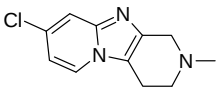
	5o	5p	5q	5r	5s
Agg-2	0.023 μM	0.029 μM	0.0029 μM	0.0083 μM	0.010 μM
MMP-14	0.10 μM	0.10 μM	0.017 μM	0.0080 μM	0.025 μM
MMP-1	1.5 μM	1.3 μM	1.0 μM	0.23 μM	1.3 μM
TACE	> 10 μM	>10 μM	3.8 μM	1.1 μM	1.9 μM

一方、置換シクロプロパンアミノ酸骨格は、主活性に関してはヒドロキサム酸に匹敵する高いポテンシャルを有しており、このオリジナル構造を生かしつつ、選択性の改善を目指して更なる合成展開を行った。修飾場所は、活性に影響するスルホンアミド部、シクロプロパン環上に焦点をしぼり、特にスルホンアミド部については、スルファミドをスルホンアミド等価体として用い、[16] より精密な構造変換を行うことで選択性向上の糸口を探った。始めに、活性は若干低下するものの **5q** と同等の aggrecanase-2 選択性を示す **6a** をリファレンス化合物として用い、複素環の環サイズやヘテロ原子の位置の変換を行うことでその影響について検討を行った（Figure 10）。

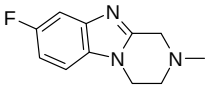
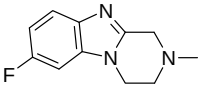
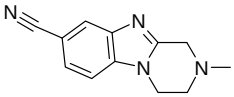
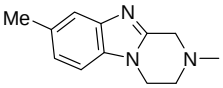
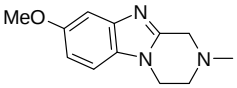
Figure 10.　SAR of tricyclic amine portion



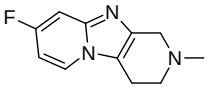
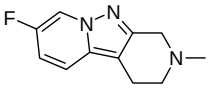
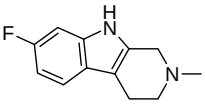
	5q
Agg-2	0.0029 μM
MMP-14	0.017 μM
MMP-1	1.0 μM
TACE	3.8 μM

	6a	6b	6c	6d	6e
Agg-2	0.066 μM	0.11 μM	0.039 μM	0.060 μM	0.021 μM
MMP-14	0.28 μM	2.3 μM	0.42 μM	0.61 μM	0.27 μM
MMP-1	3.7 μM	> 10 μM	> 10 μM	> 10 μM	> 10 μM
TACE	> 10 μM	> 10 μM	> 10 μM	> 10 μM	> 10 μM

	6f	6g	6h	6i	6j
Agg-2	0.020 μM	0.10 μM	0.25 μM	0.32 μM	0.33 μM
MMP-14	1.1 μM	0.24 μM	4.9 μM	0.90 μM	4.3 μM
MMP-1	> 10 μM	> 10 μM	> 10 μM	> 10 μM	> 10 μM
TACE	> 10 μM	> 10 μM	> 10 μM	> 10 μM	> 10 μM

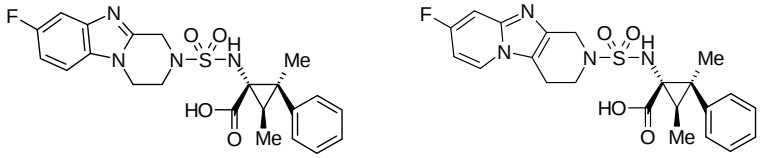




	6k	6l	6m
Agg-2	0.017 μM	0.0086 μM	0.038 μM
MMP-14	2.1 μM	0.14 μM	0.098 μM
MMP-1	> 10 μM	4.2 μM	2.3 μM
TACE	6.3 μM	> 10 μM	> 10 μM

6c–e が **6a** と同等以上の活性を示す一方、aggrecanase-2 選択性の改善は認められず、引き続いて合成が容易な 1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazine 環から構成される **6d** を用い、末端芳香環の置換基効果について検討を行った（**6f–j**）。結果、クロロ基をフルオロ基に変換した **6f** に、活性の向上と共に有意な選択性の改善が確認された。そこで再度 **6f** の三環性複素環部の変換を行い、本シリーズの中で最高の aggrecanase-2 阻害活性（IC_{50} = 17 nM）と選択性（> 120 倍）を示す **6k**（**6e** のフルオロアナログ）を見出すことに成功した。

最後に、このようにして見出された **6f**、**6k** を用いてシクロプロパン環上置換基の最適化を実施した。一連の化合物の中で、シクロプロパン環上のフェニル基 geminal 位にメチル基を導入した化合物 **7a**、**7b** が、aggrecanase-2 阻害活性の向上を示すと共に、MMP-1、MMP-14、TACE といった同属 Zn メタロプロテアーゼに対しては 10 μM という高濃度においても阻害活性を示さず、数百倍以上の aggrecanase-2 選択性を示すことがわかった（Figure 11）。

Figure 11. Substitution effects on cyclopropane ring



	7a	**7b**
Agg-2	**0.014 μM**	**0.0084 μM**
MMP-14	**> 10 μM**	**> 10 μM**
MMP-1	**> 10 μM**	**> 10 μM**
TACE	**> 10 μM**	**> 10 μM**

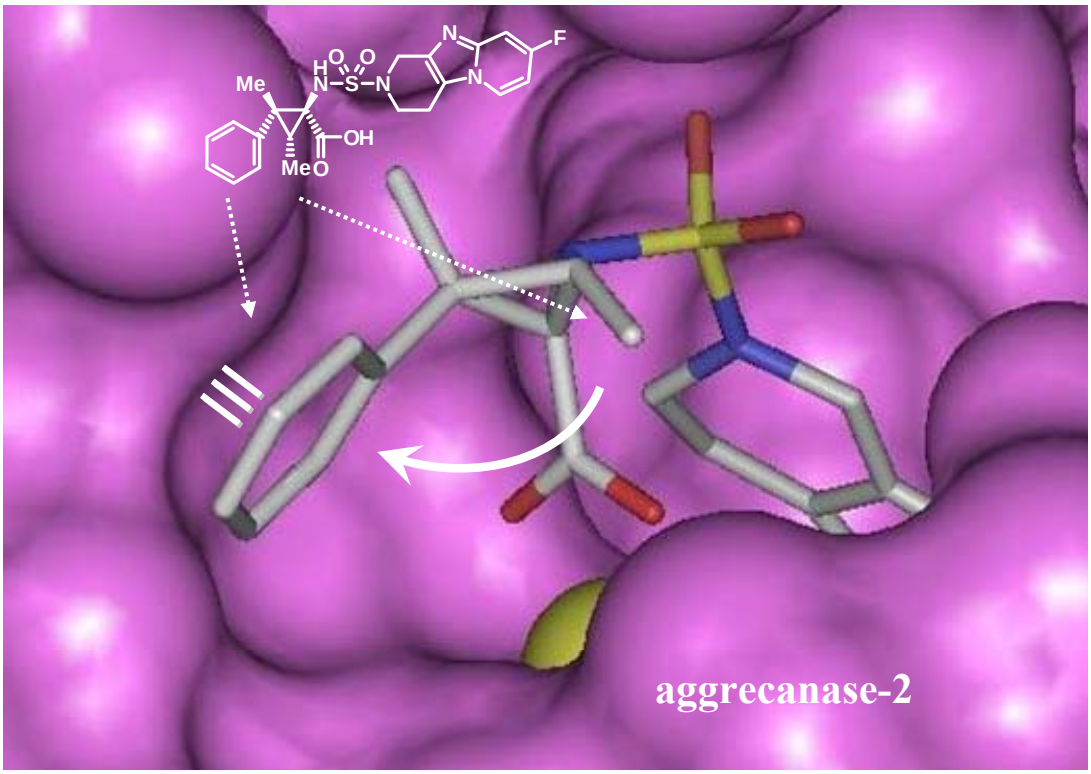
これら **7a**、**7b** の発見と時を同じくして、ファイザーグループにより aggrecanase-2 の構造情報が明らかにされた。[17] 選択性改善の指標に用いてきた MMP-14 の構造も公知であったことから、[18] 両タンパクへのドッキングモデルを作成することで、**7b** が示す優れた阻害活性、選択性発現のメカニズムについて考察を行った。[19]

ドッキングモデルからは、シクロプロパン環上フェニル基 vicinal 位のメチル基と aggrecanase-2 との間に直接的な相互作用は認められない一方で、フェニル基自身の近傍に脂溶性ポケットの存在が確認された。メチル基は立体効果によって vicinal 位ベンゼン環の回転を抑制すると予想されるため、この隣接基関与によって引き起こされたコンフォメーション規制が、ポケット－ベンゼン間の相互作用を増強した結果、aggrecanase-2 阻害活性が向上したものと推察された（Figure 12−1）。

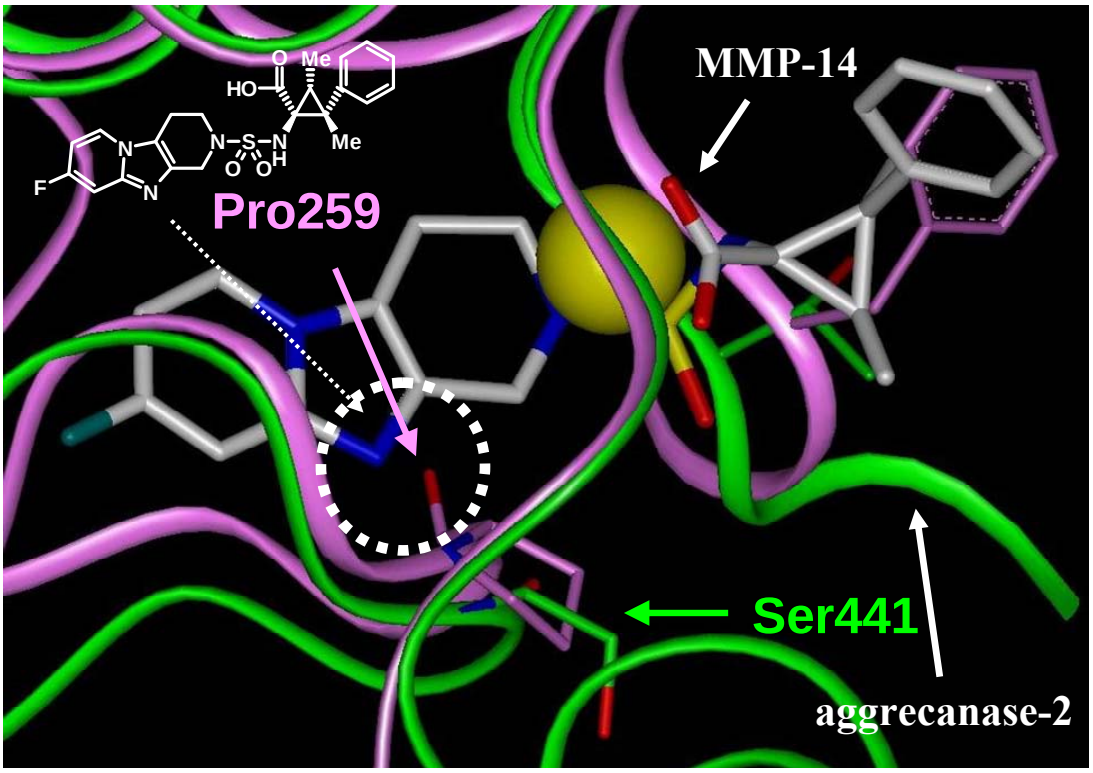
また本モデルから、複素環イミダゾール窒素原子近傍に MMP-14 のプロリン 259（Figure 12−2）、シクロプロパン 2 位近傍には同フェニルアラニン 198 の存在が認められた（Figure 12−3）。前者においては窒素原子－カルボニル酸素間の静電反発、後者においてはメチル基－ベンゼン間の立体反発が原因となって MMP-14 の活性が減弱した結果、aggrecanase-2 選択性が大幅に向上したと推察することができる。以上、**7b** の活性向上と選択性の改善が、X 線構造情報によっても極めてリーズナブルに説明できることがわかった。

Figure 12. Docking model of compound 7b

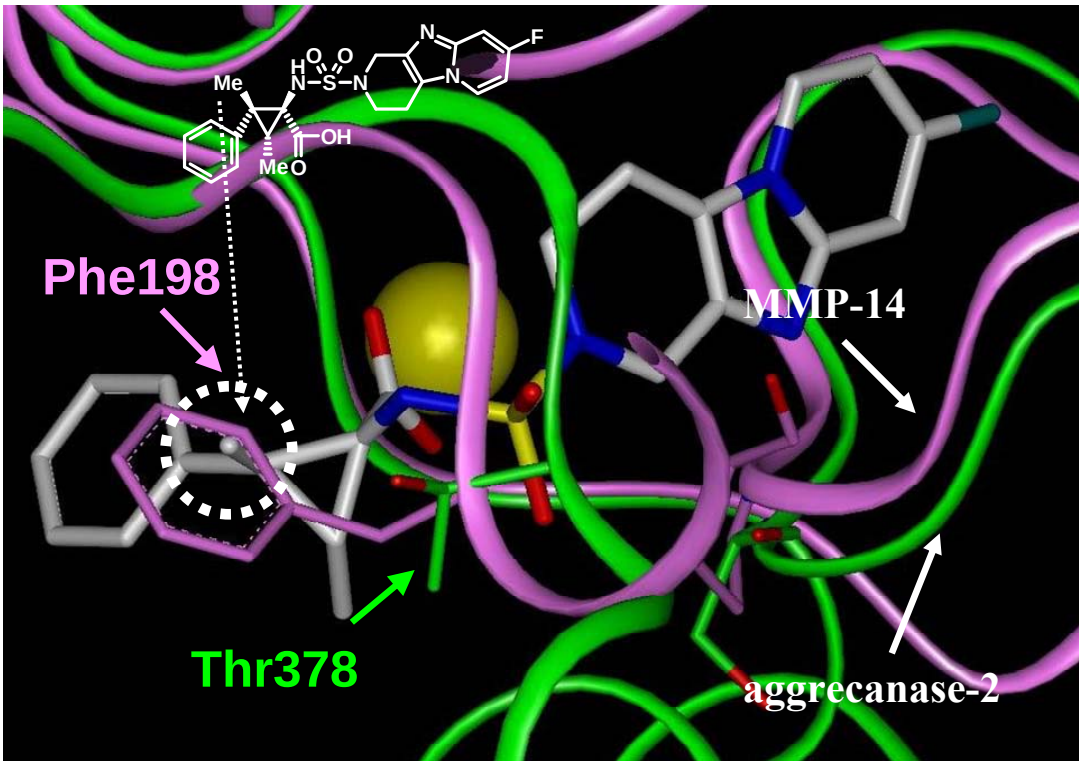
(1)



(2)

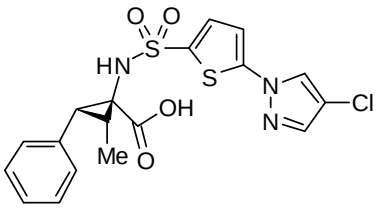


(3)

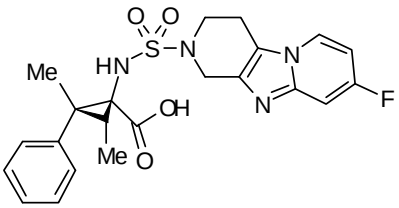


開発候補選抜の最終段階として、以上見出された化合物の aggrecanase 選択性について更に詳細に検討を行った。結果、**7b** が MMP-3、MMP-9、MMP-13 といった構造類似性が高い Zn メタロプロテアーゼに対してもほぼ完璧な選択性を示すことがわかった（Table 5）。

Table 5.　Aggrecanase selectivity of 5k and 7b



5k



7b

	IC$_{50}$ (μM)							
Compound	Aggrecanase		MMP					TACE
	1	2	1	3	9	13	14	
5k	0.0040	0.0074	0.18	0.068	0.058	0.0034	0.0039	4.0
7b	0.023	0.0084	>10	9.6	>10	>10	>10	>10

本化合物は毒性の指標となる 6 種類の CYP に対しても阻害活性を示さず、aggrecanase 選択性が極めて高い化合物であることが確認された（Table 6）。

Table 6. CYP inhibitory activity of 7b

Pre-incubation	CYP3A4(T)	CYP2C9	CYP2D6	CYP1A2	CYP2A6	CYP2C19
(−)	>50 μM (13%)	>50 μM (44%)	>50 μM (7%)	>50 μM (6%)	>50 μM (6%)	>50 μM (10%)
(+)	>50 μM (28%)	>50 μM (37%)	>50 μM (8%)	>50 μM (9%)	>50 μM (0%)	>50 μM (30%)

Conditions for reaction: 0.5–50 μM test compounds and CYP-specific substrates, 1 mg protein human liver Ms/mL, 3.3 mM $MgCl_2$, 1.3 mM $NADP^+$, 3.3 mM glucose-6-phosphate and 0.45 unit/mL glucose-6-phosphate dehydrogenase were used. 10 min of incubation in 100 mM potassium phosphate buffer (pH 7.4) at 37° C.
The activities of each isoform were measured by CYP-specific substrate reaction probes.
Test compounds and the substrates were dissolved in DMSO so that the final concentration of the solvent in the incubation mixture was <1%.

pre-incubation(−): Competitive inhibition of human CYP (3A4, 2C9, 2D6, 1A2, 2A6, 2C19) isoforms.
These activities were determined without or with various concentrations of test compounds.

pre-incubation(+): Time dependent inactivation of human CYP (3A4, 2C9, 2D6, 1A2, 2A6, 2C19) activities.
Human microsomes were preincubated at 37° C for 60 min for inactivation of CYP activities with various concentrations of test compound in the presence of an NADPH-generating system.

また PK 試験の結果、**7b** は、種を超えて高い血中暴露量（AUC）、持続性（CL）を示し（Table 7）、ラット経口吸収性においても優れた経口吸収性が確認されたことから（Figure 13）、最終的に本化合物を開発候補として選択することを決定した。[12)]

近年ワイズ社がアグリカナーゼ阻害剤である Agg-523 の臨床試験入りを発表しており、[20)] 強力なアグリカナーゼ阻害活性と高い選択的を示す **7b** は、こうした化合物同様、新しい変形性関節炎治療薬として極めて有望と考えられる。

Table 7. PK parameter of 7b after intravenous administration (1 mg/kg)

	C_{5min} (μM)	$t_{1/2\alpha(5–15min)}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	$AUC_{0–inf}$ (μM·h)	CLtot (L/h/kg)	Vdss (L/kg)	MRT (h)
Rat	28.9	0.20	4.1	40.8	0.061	0.2	4.1
Dog	32.0	0.50	5.8	37.3	0.059	0.14	2.3

Administered at 1 mg/0.5 mL/kg in a solution of solutol:ethanol:H_2O = 4:1:5.

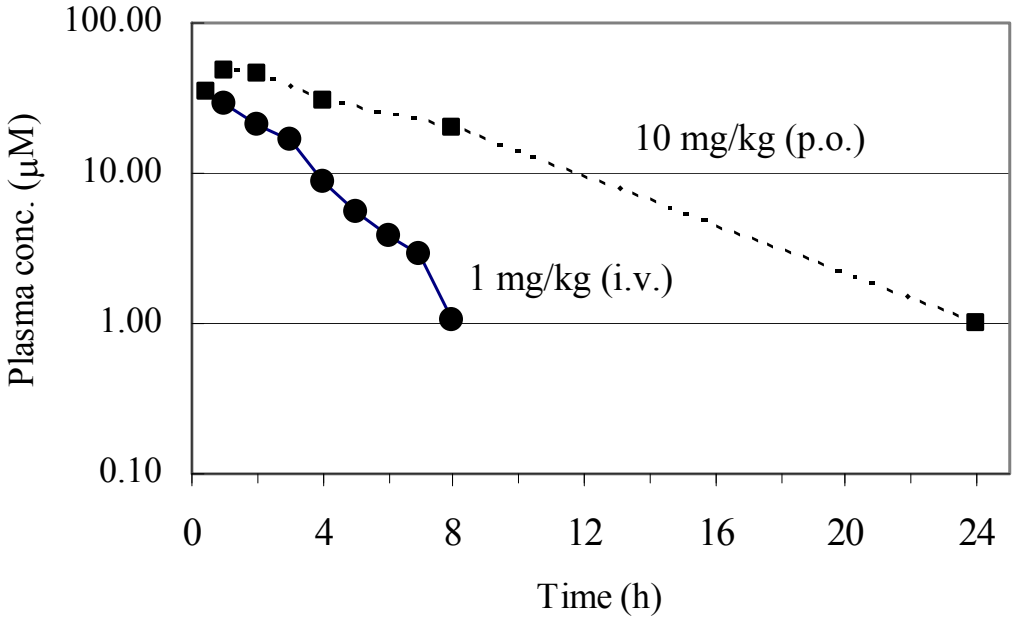
Figure 13.　PK parameter of 7b in rat after oral administration (10 mg/kg)

(1)

t_{max} (h)	C_{max} (μM)	$t_{1/2(Tmax–24h)}$ (h)	$AUC_{0–inf}$ (μM·h)	BA (%)	MRT (h)
1.5	54.1	4.0	421.2	103.3	5.9

Administered at 10 mg/5 mL/kg in a solution of solutol:ethanol:H_2O = 4:1:5.

(2)

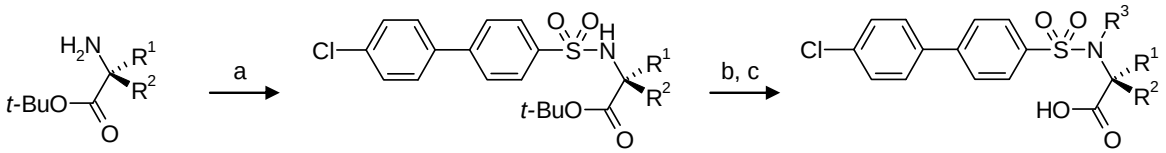


第三節　化合物の合成

リード化合物創製にあたり、Scheme 3 の要領に従って天然或いは非天然アミノ酸 *t*-Bu エステルを用いて窒素上の修飾を実施した。[10)]　すなわち、4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl chloride によるスルホニル化の後、定量的に得られる **9** を精製することなくアルキル化し（**4a**、**5a**、***ent*-5a** については step b 無し）、最後に脱保護を行うことで目的物へと誘導した（Scheme 3）。

一方リード化合物 **5a** のアナログ合成については、化合物 **10** を出発物質として用い、5-bromothiophene-2-sulfonyl chloride によるスルホニル化、Suzuki coupling を用いた置換フェニル基の導入を経て、最後にアルカリ加水分解を行うことで **5b–d** に導いた（Scheme 4）。

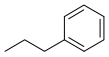
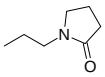
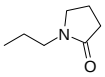
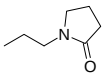
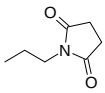
Scheme 3. Syntheses of 4a–t, 5a and *ent*-5a

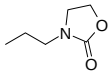
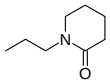
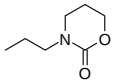
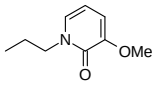
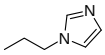
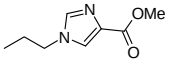
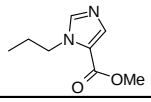
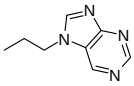
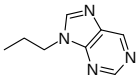


quant.

	R^1	R^2	
8a	Bn	H	**9a**
8b	H	Bn	**9b**
8c	Bn	Me	**9c**
8d	(*S*)-CH(Ph)CH_2		**9d**
8e	(*R*)-CH(Ph)CH_2		**9e**

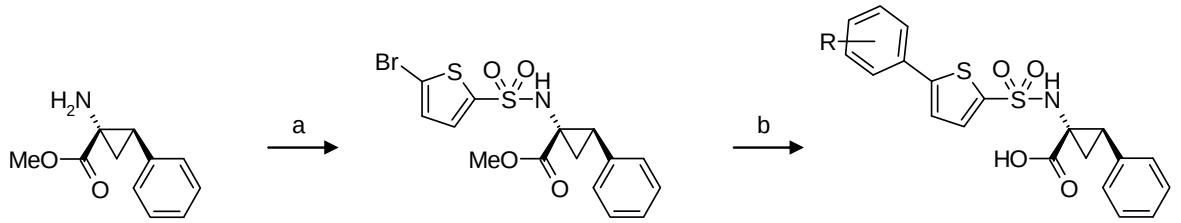
4a–t
***ent*-5a**
5a

Compound (Yield)	R^1	R^2	R^3
4a (79%)	Bn	H	H
4b (82%)	Bn	H	Me
4c (82%)	H	Bn	Me
4d (70%)	Bn	H	
4e (59%)	Bn	H	
4f (95%)	Bn	H	
4g (39%)	Bn	H	
4h (52%)	Bn	H	
4i (35%)	Bn	Me	
4j (77%)	(*S*)-CH(Ph)CH_2		
4k (64%)	(*S*)-CH(Ph)CH_2		

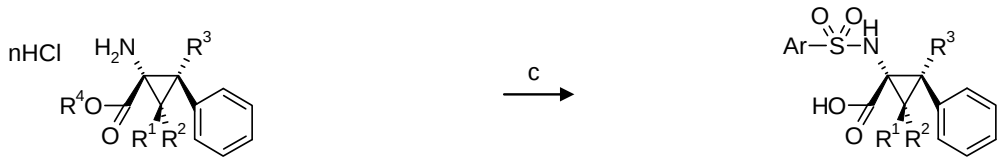
Compound (Yield)	R^1	R^2	R^3
4l (60%)	(*S*)-CH(Ph)CH_2		
4m (73%)	(*S*)-CH(Ph)CH_2		
4n (78%)	(*S*)-CH(Ph)CH_2		
4o (52%)	(*S*)-CH(Ph)CH_2		
4p (52%)	(*S*)-CH(Ph)CH_2		
4q (38%)	(*S*)-CH(Ph)CH_2		
4r (56%)	(*S*)-CH(Ph)CH_2		
4s (85%)	(*S*)-CH(Ph)CH_2		
4t (79%)	(*S*)-CH(Ph)CH_2		
***ent*-5a** (97%)	(*S*)-CH(Ph)CH_2		H
5a (99%)	(*R*)-CH(Ph)CH_2		H

[a]Reagents and conditions: (a) 4-(4-Cl-Ph)$PhSO_2Cl$, pyridine, $CHCl_3$; (b) R^3X, K_2CO_3, DMF, 60 °C; (c) 4 N HCl in EtOAc

Scheme 4. Syntheses of 5b–o

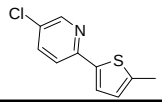
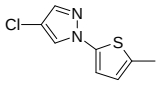
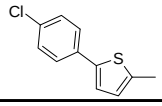
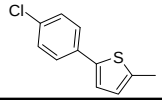
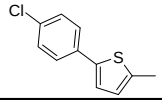
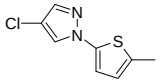


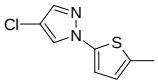
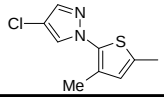
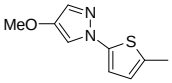
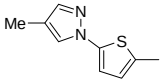
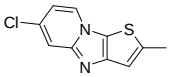
10 **11** **quant.** **5b** (R = 4-Cl), **Y = 50%**
5c (R = 3-Cl), **Y = 42%**
5d (R = 2-Cl), **Y = 45%**



8e (R^1, R^2, R^3 = H, R^4 = *t*-Bu, n = 0)
8f (R^1, R^2 = H, R^3 = Me, R^4 = *t*-Bu, n = 0)
8g (R^1 = Me, R^2 , R^3 = H, R^4 = *t*-Bu, n = 0)
8h (R^1, R^3 = H, R^2 = Me, R^4 = Et, n = 1), (racemate)

5e–o

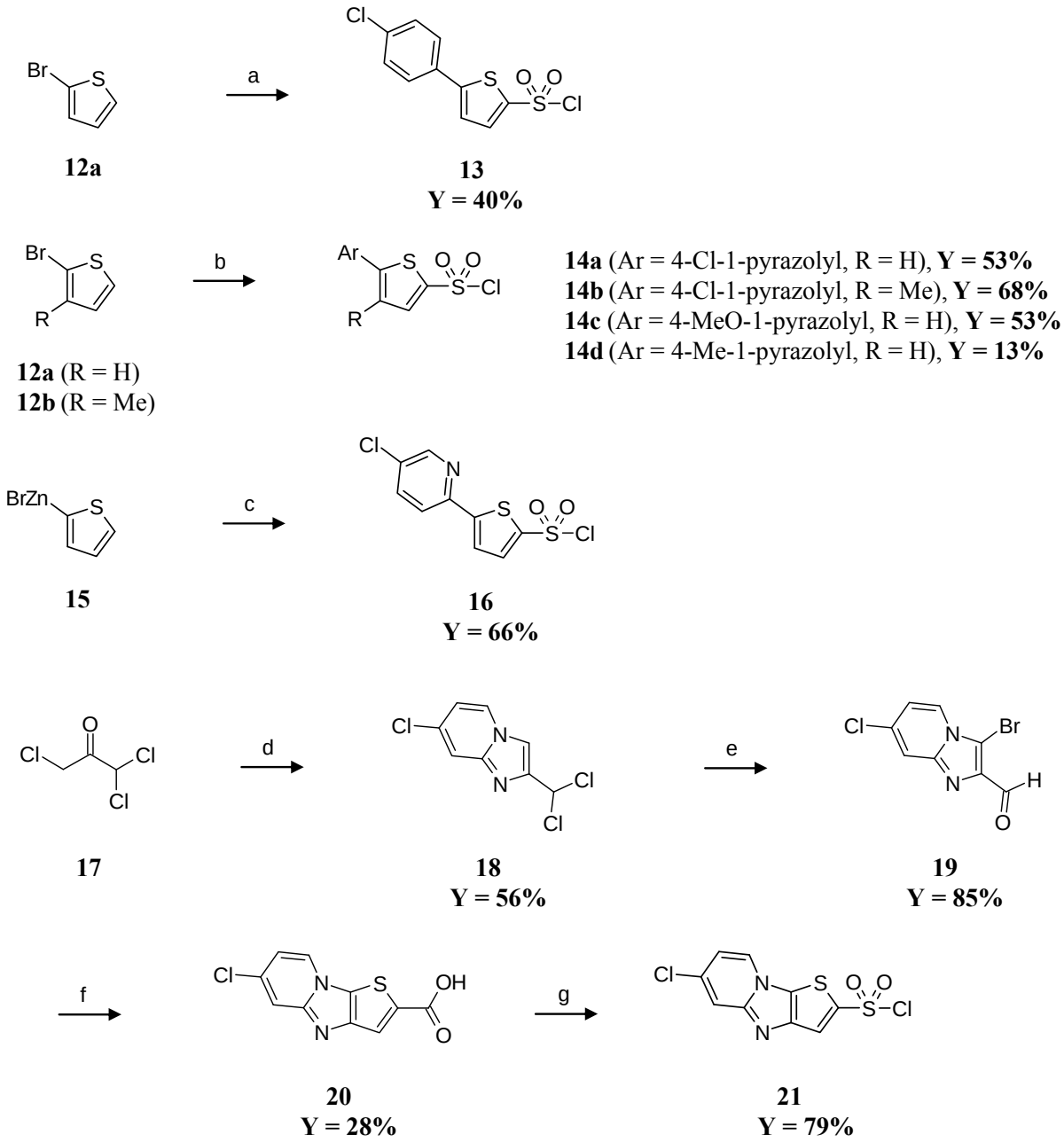
Compound (Yield)	Ar	R^1	R^2	R^3
5e (91%)		H	H	H
5f (88%)		H	H	H
5g (71%)		H	H	Me
5h (87%)		Me	H	H
5i (35%)		H	Me	H
5j (85%)		H	H	Me

Compound (Yield)	Ar	R^1	R^2	R^3
5k (91%)		Me	H	H
5l (83%)		Me	H	H
5m (41%)		Me	H	H
5n (34%)		Me	H	H
5o (57%)		Me	H	H

[a]Reagents and conditions: (a) 5-bromothiophene-2-sulfonyl chloride, pyridine, $CHCl_3$; (b) (i) $ArB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 2 M Na_2CO_3, DME, 90 °C; (ii) 4 N NaOH, ethanol, 90 °C; (c) (i) $ArSO_2Cl$, pyridine, $CHCl_3$; (ii) 4 N HCl in EtOAc or 4 N NaOH, ethanol, 90 °C

また、**5e–o** については **8e–h** を原料として用い、対応するアリールスルホニルクロリドとのカップリング、脱保護を経て、目的物へと導いた。[11] なお、Scheme 4 中で用いられたアリールスルホニルクロリド（Scheme 4、step c）については、Scheme 5 の方法に従って合成を行った。

Scheme 5. Syntheses of arylsulfonyl chlorides

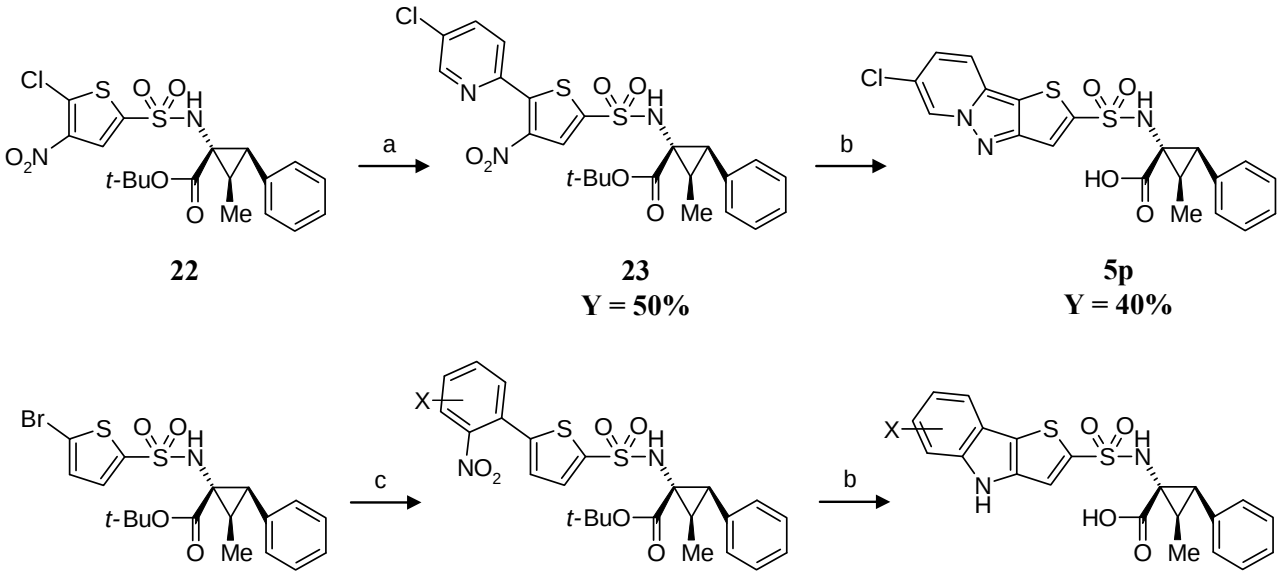


[a]Reagents and conditions: (a) (i) *i*-PrMgCl, THF, −40 °C; (ii) 4-chloroiodobenzene, $NiCl_2$, 50 °C; (iii) Ac_2O, *c*-H_2SO_4, EtOAc, 0 °C–r.t.; (iv) DMF, $SOCl_2$, 50 °C; (b) 4-substituted pyrazole, Cu_2O, salicyl aldoxime, Cs_2CO_3, DMF, 150 °C; (ii) Ac_2O, *c*-H_2SO_4, EtOAc, 0 °C–r.t.; (iii) DMF, $SOCl_2$, 90 °C; (c) (i) 2,5-dichloropyridine, Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2, THF, 50 °C; (ii) $ClSO_3H$, r.t.; (d) (i) 2-amino-4-chloropyridine, DME; (ii) ethanol, 80 °C; (e) (i) NBS, CH_3CN; (ii) $CaCO_3$, H_2O, CH_3CN, 100 °C; (f) (i) ethyl thioglycolate, NaO*t*-Bu, ethanol, 100 °C; (ii) 4 N NaOH, 100 °C; (g) (i) Cu_2O, quinoline, 200 °C; (ii) $ClSO_3H$, 80 °C

5g 等の合成に必要となる **13** に関しては、**12a** をグリニャール試薬に導いた後、ニッケル触媒下クロスカップリングを行うことでビアリール構造を構築し、スルホン酸化、クロロ化を経て目的物へと誘導した。末端部にピラゾール環を有するビアリールスルホニルクロリド **14a–d** に関しては、**12a** 或いは **12b** に対し、銅触媒下、置換ピラゾール [21] を反応させることで、両者のカップリングが進行し、先と同じ方法でクロロスルホニル基を導入することで目的物に導いた。続いて、末端部がピリジン環になったビアリールスルホニルクロリド **16** については、**15** をパラジウム触媒下 2,5-ジクロロピリジンとカップリングさせた後、直接クロロスルホニル化を行うことで目的物へ誘導した。又、三環性複素環スルホニルクロリドである **21** については、トリクロロアセトン **17** を出発物質として用い、アミノクロロピリジンとの縮合により **18**、ブロモ化と引き続いての加水分解を経て **19**、チオグリコレートとの縮合を経て **20** へと誘導し、最後に脱炭酸、クロロスルホニル化を行うことで目的物へ導くことに成功した。

その他三環性複素環をスルホニル部として有する **5p–s** については、複素環の安定性が悪く、対応するスルホニルクロリドが合成できなかったことから、市販チオフェンスルホニルクロリドを用いてスルホンアミド結合を構築後、Scheme 6 に示す方法によって三環性複素環へと変換した。

Scheme 6. Syntheses of compound 5p–s



[a]Reagents and conditions: (a) 5-chloro-2-trimethylstannylpyridine, $PdClBn(PPh_3)_2$, toluene, 120 °C; (b) (i) $P(OEt)_3$, mesitylene, 150 °C; (ii) 4 N HCl in EtOAc (c) 2-(4-halo-2-nitrophenyl or 5-halo-2-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane, $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$, 2 M Na_2CO_3, DME, 100 °C

すなわち、Scheme 4 の方法に従って **22**、**24** を合成し、Pd 触媒下、末端芳香環をカップリングさせた後、トリエチルホスファイトを用いてニトレンを発生させることで中央部の環化がおこり、[22] *t*-Bu 基を脱保護することで、目的物である **5p–s** が得られることがわかった。本反応は、多くの置換基が存在する中、望みの結合のみを構築できる官能基選択性に優れた方法であり、Zn メタロプロテアーゼ阻害剤を始めとした、さまざまな創薬研究への応用が期待できる。[23]

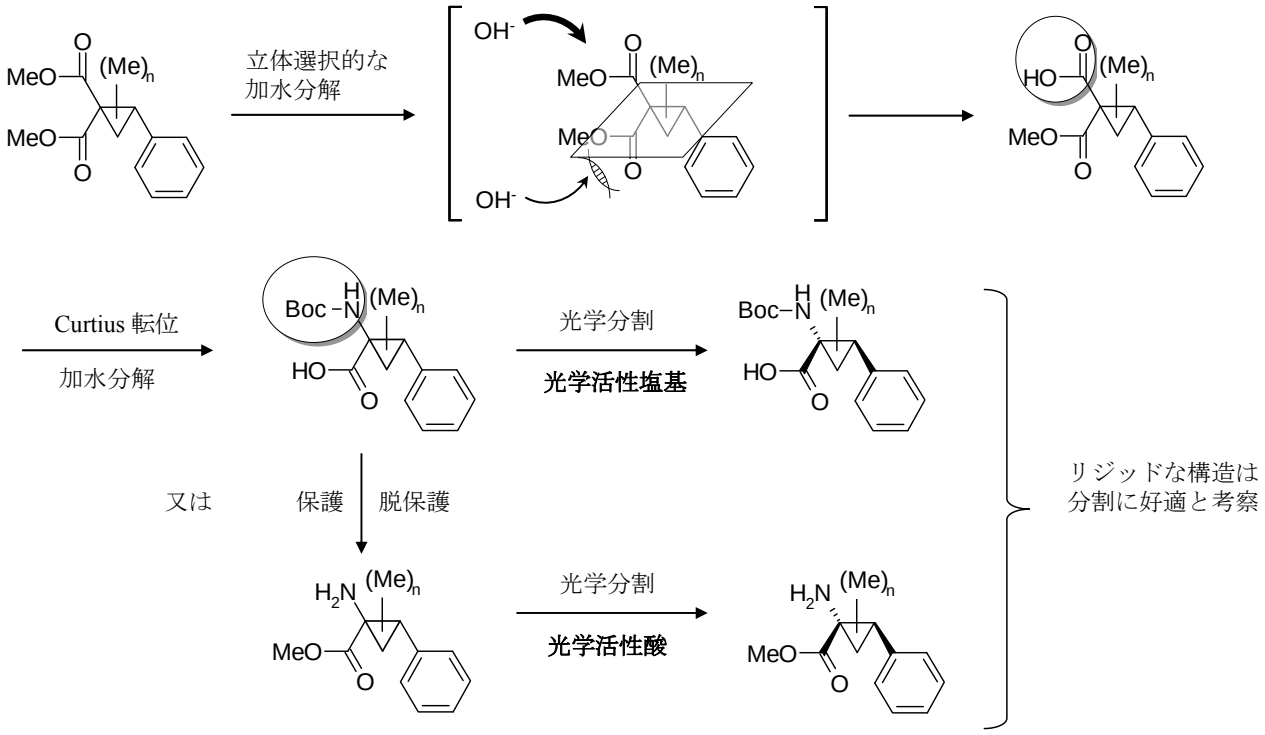
なお、本研究によって見出された光学活性多置換シクロプロパンアミノ酸と環状アミンからなる三環性複素環の合成については第二章において、スルファミド型化合物 **6a–m** そして **7a–b** の合成については第三章において、それぞれ詳細に報告する。

第二章　新規骨格の合成法検討

第一節　多置換シクロプロパンアミノ酸の合成

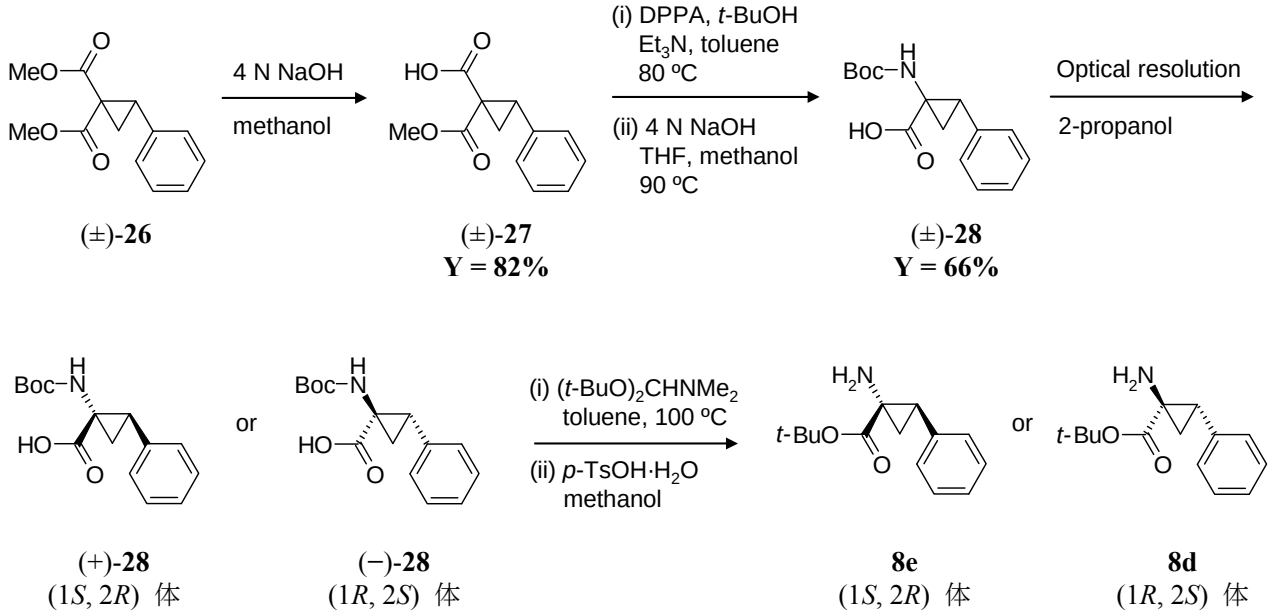
強力な aggrecanase 阻害活性の源である多置換シクロプロパンアミノ酸の合成を開始するにあたり、Scheme 7 に示す合成ストラテジーを立案した。すなわち、スチレン、マロン酸という、安価な原料から誘導されるフェニルシクロプロパンジカルボン酸ジエステルを用い、立体障害の小さいエステルの選択的な加水分解、Curtius 転位による窒素原子の導入、加水分解等を経て、最終的に光学活性塩基または光学活性酸を用いた結晶化、すなわち光学分割によって、望みの鏡像異性体を得ようというプランである。

Scheme 7.　Synthetic strategy for cyclopropaneamino acid core portion



始めに、市販のフェニルシクロプロパンジカルボン酸ジメチルエステルを原料として選択し、小過剰の水酸化ナトリウムを作用させたところ、望みのハーフエステル (±)-**27** が収率 82%で得られ、Curtius 転位、加水分解を経て、ラセミ体のボックアミノ酸 (±)-**28** が収率 66%で得られることがわかった。光学分割は、安価な光学活性アミンの一つであるフェネチルアミンを用いて検討を開始したが、結晶が得られなかった。そのため、よりリジッドなアミンであるアルカロイド系のアミンを用いた結果、望みの鏡像体 (1*S*, 2*R*) 体 (+)-**28** がキニジン塩、そのアンチポード (1*R*, 2*S*) 体 (−)-**28** がシンコニジン塩として良好な収率で得られることがわかった（Scheme 8）。

Scheme 8.　Syntheses of 8e and 8d



Run	Amine	Result
1	(*R*)-(+)-α-methylbenzylamine	結晶析出せず
2	(−)-quinine	結晶析出せず
3	(−)-cinchonidine	(1*R*, 2*S*) 体、82% ee、Y = 45%
4	(−)-brucine	結晶析出せず
5	(+)-quinidine	(1*S*, 2*R*) 体、95% ee、Y = 39%
6	(+)-cinchonine	結晶析出せず

* (+)-**28**、(−)-**28** の絶対配置は、それぞれの既知旋光度により決定

続いて、シクロプロパン環上にメチル基を有する化合物について同様の実験を実施した。1980年に大石が報告した方法を用いてシクロプロパンジカルボン酸エステル (±)-**30** を合成後、[13] 立体選択的な加水分解、Curtius 転位、加水分解を行った結果、原料である *cis*-beta メチルスチレン **29** から収率 50%で望みのラセミ体ボックアミノ酸 (±)-**32** が得られた。キニジンを用いた光学分割も、先と同様の高い効率で進行し、99% ee という高い光学純度の目的物 (+)-**32** が、一回の分割操作の後収率 40%で得られることがわかった。(+)-**32** の絶対構造については、Figure 14 に示すように、キニジン塩 **33** の単結晶 X 線結晶構造解析により決定に成功した。なお、このようにして得られた目的物は、通常の保護、脱保護操作を経てスルホニル化、スルファミド化の共通中間体である **8g** に収率良く導くことができた（Scheme 9）。

一方これとは対照的に、*trans*-beta メチルスチレン **34** を出発物質として用いたボックアミノ酸エステル (±)-**37** については、ジエステル加水分解における立体選択性等の問題から、収率の大幅な低下が認められた（Scheme 10）。

Scheme 9. Synthesis of 8g

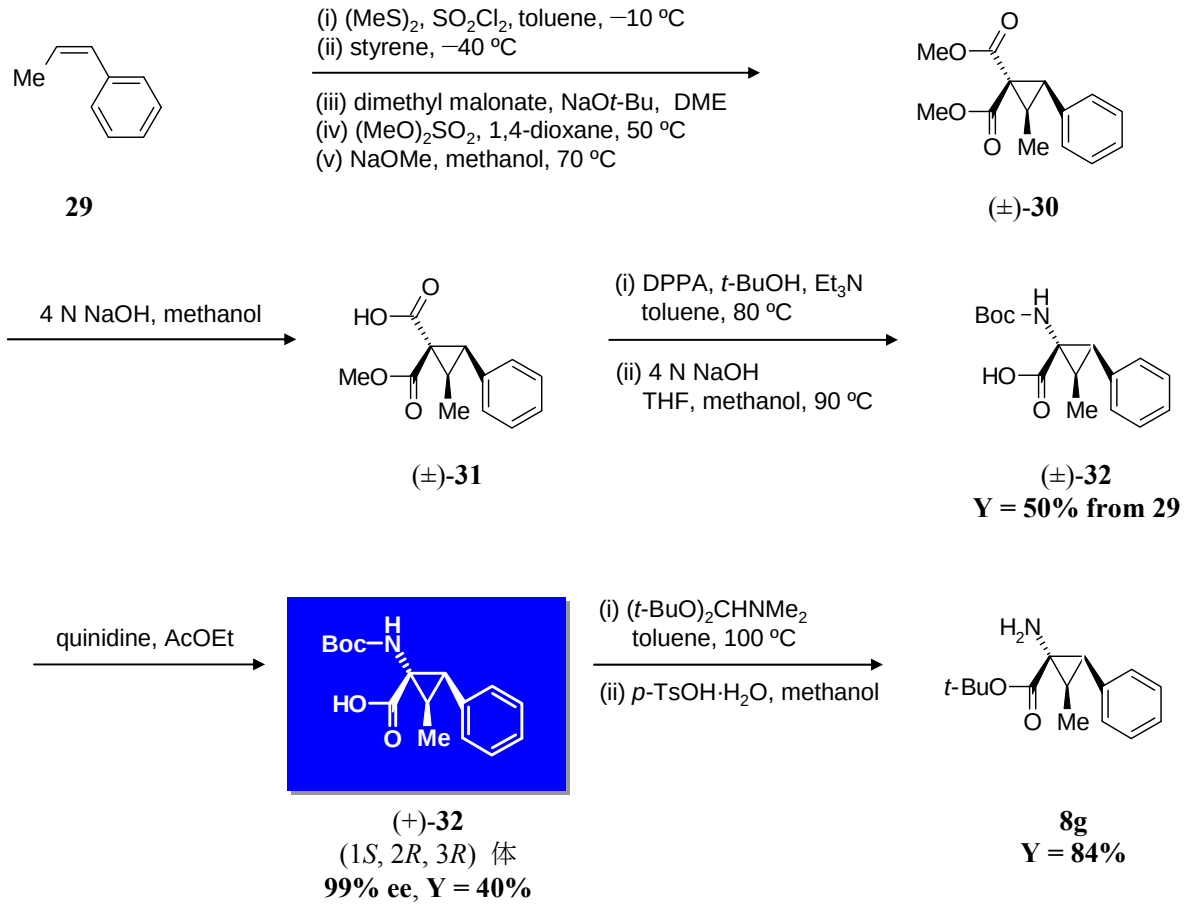
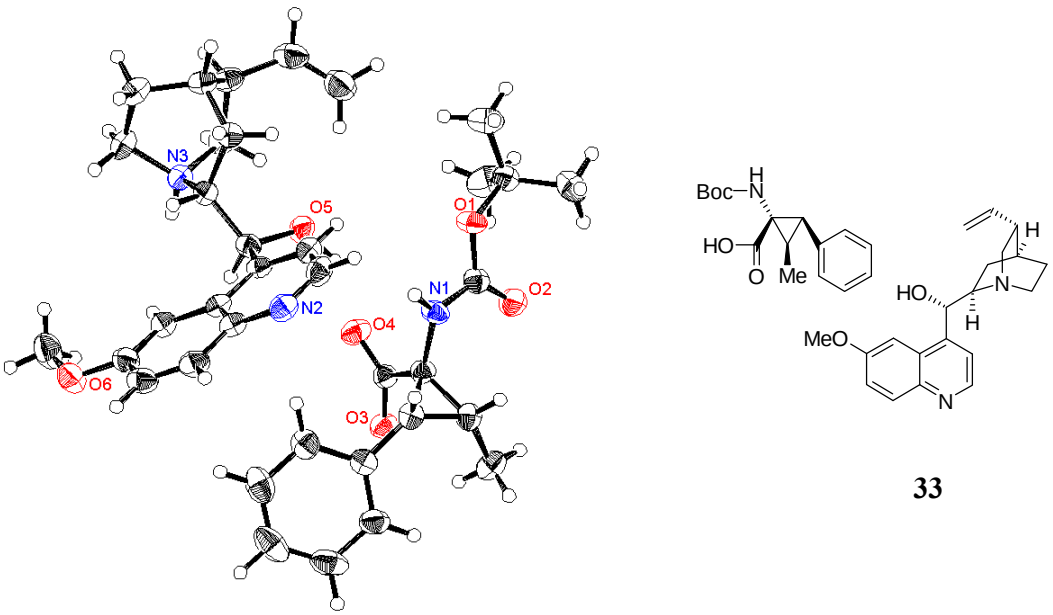
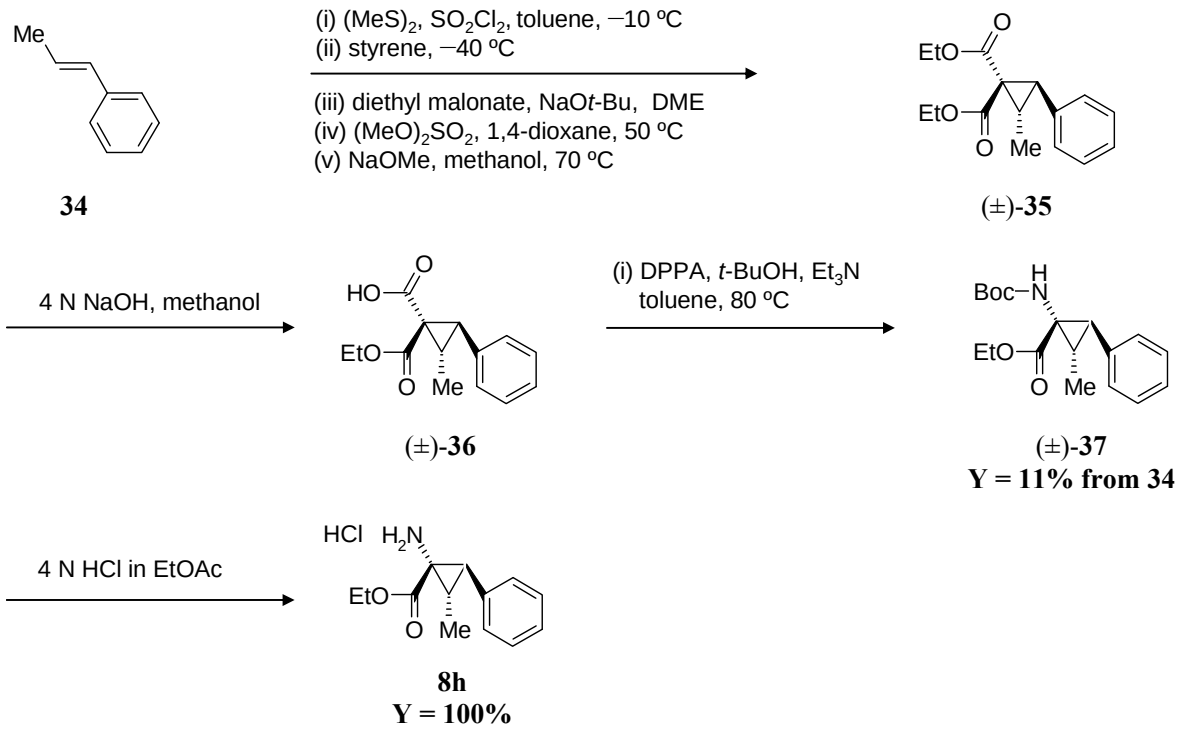


Figure 14. ORTEP diagram of 33 (quinidine salt of (+)-32)

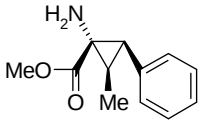


Scheme 10.　Synthesis of 8h



続いて、(±)-**28** のカルボン酸をメチルエステル化し、窒素上保護基を切断して (±)-**38** へと変換後、アミン側での光学分割を実施し、その実用性について検討を行った。結果、最も良いコンディションにおいても、収率 28%、光学純度 91% ee と、先のカルボン酸側での結果と比較して収率、光学純度ともに低下することがわかり（Table 8）、本系統化合物の光学分割法としては、キニジンを用いたカルボン酸側での分割のほうが優れているという結論に至った。

Table 8.　Optical resolution of (+)-38



(+)-**38**

Run	Condition	Result
1	(1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid、methanol	ラセミ晶
2	(1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid、ethanol	ラセミ晶
3	(1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid、2-propanol	ラセミ晶
4	(*S*)-(+)-mandelic acid、ethanol	結晶析出せず
5	(*S*)-(+)-mandelic acid、2-propanol	結晶析出せず
6	(−)-diacetone-2-ketogluconic acid、ethanol	結晶析出せず
7	(−)-diacetone-2-ketogluconic acid、2-propanol	結晶析出せず
8	(−)-D-tartaric acid、ethanol	結晶析出せず
9	(−)-D-tartaric acid、2-propanol	結晶析出せず
10	(−)-dibenzoyl-L-tartaric acid、methanol	70% ee、Y = 16%
11	(−)-dibenzoyl-L-tartaric acid、ethanol	71% ee、Y = 30%
12	(−)-di-*p*-toluoyl-L-tartaric acid、methanol	91% ee、Y = 28%

* (+)-**38** の絶対配置は、(+)-**32** から誘導化した化合物と旋光度を比較することで決定

続いて、本合成法の汎用性を検証すべく、置換パターンの異なるスチレン **39**、**42** を原料に、光学活性シクロプロパンアミノ酸 (+)-**40**、(+)-**43** の合成を実施した。結果、2-メチル体、2, 3-ジメチル体いずれの化合物に対しても、高い収率と光学純度が再現でき（Scheme 11、Scheme 12）、シクロプロパン環状のメチル基の有無に関わらず、望みの鏡像体がキニジン塩として効率よく得られることがわかった（Figure 15、Figure 16）。

Scheme 11.　Syntheses of (+)-40

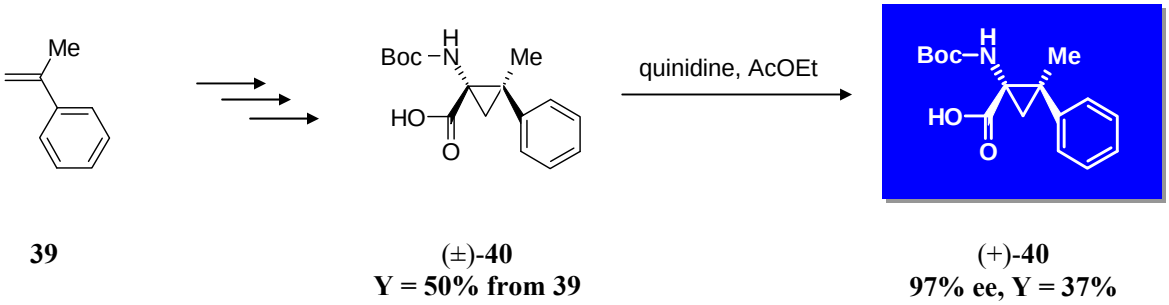
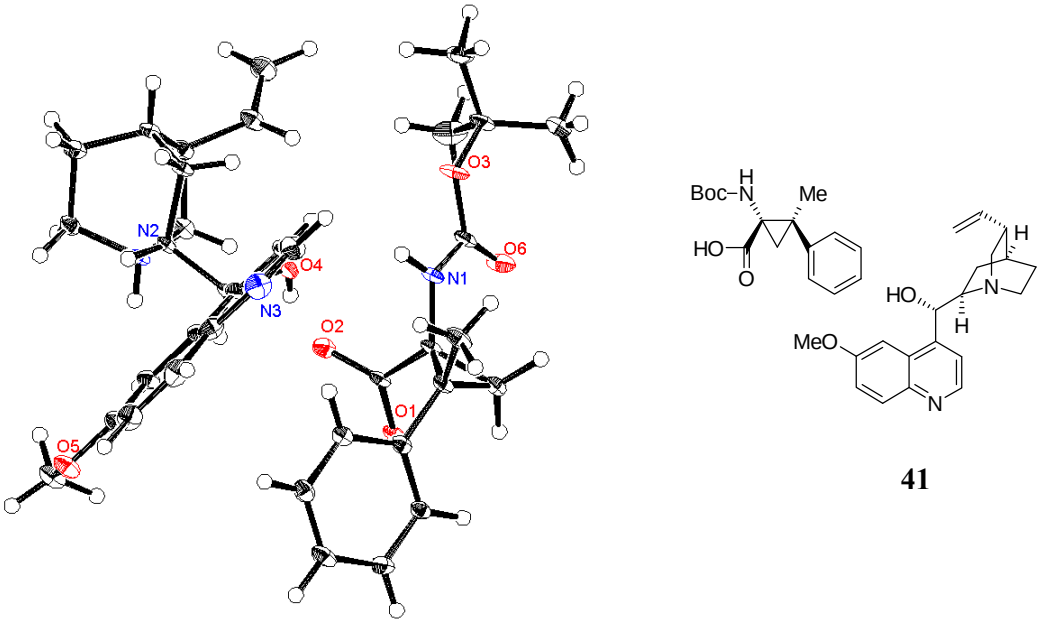
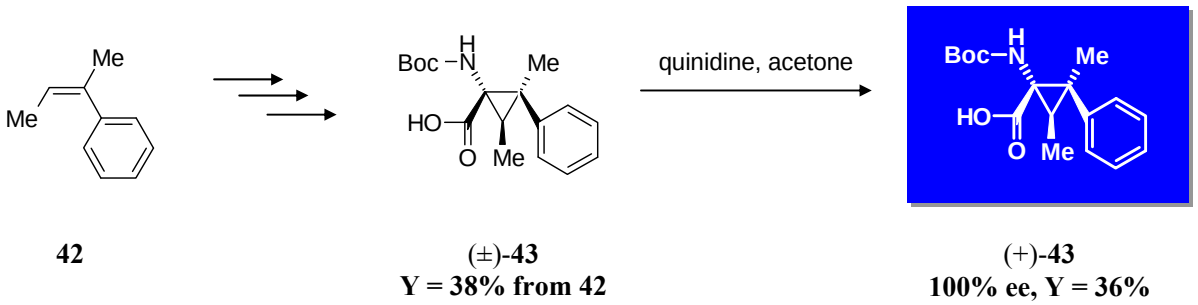


Figure 15.　ORTEP diagram of compound 41 (quinidine salt of (+)-40)



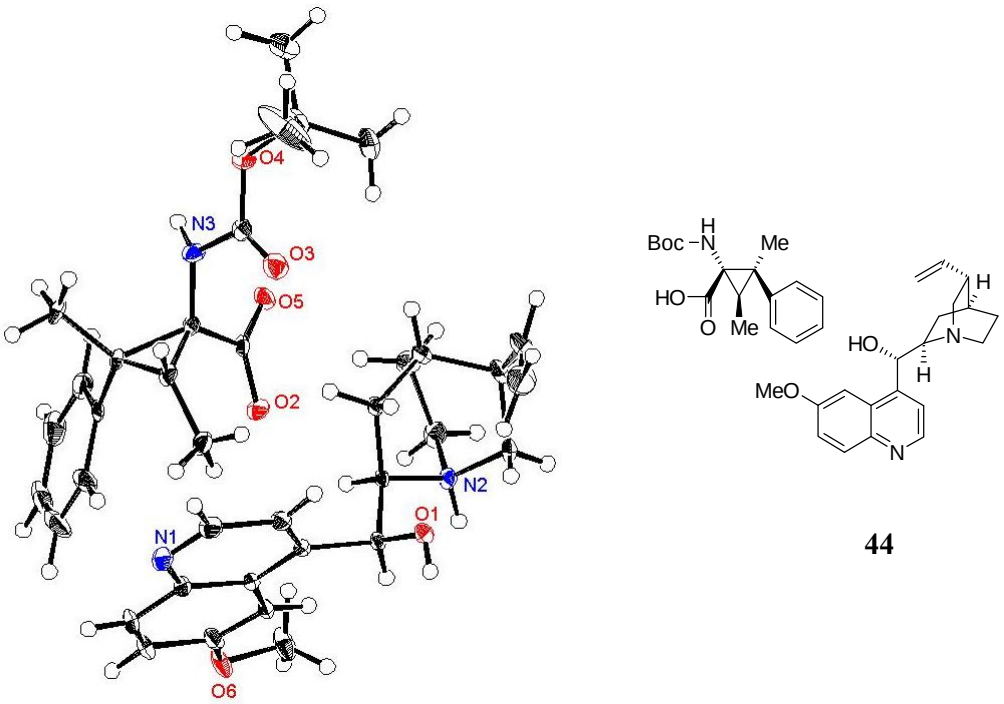
Scheme 12.　Synthesis of (+)-43



42　　(±)-**43**
Y = 38% from 42

(+)-**43**
100% ee, Y = 36%

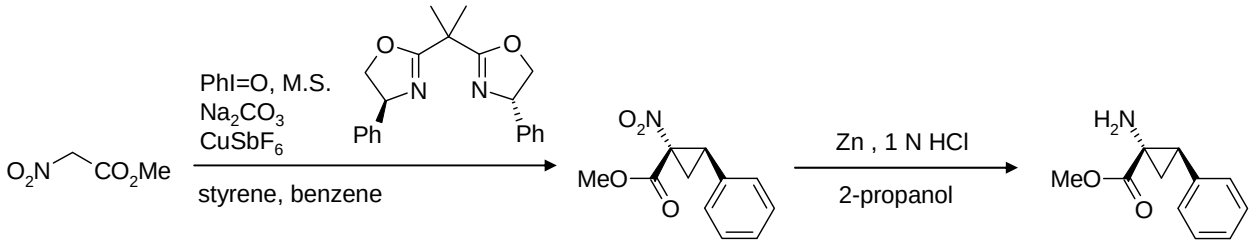
Figure 16.　ORTEP diagram of compound 44 (quinidine salt of (+)-43)



44

一方、我々の発見とタイミングを同じくして、Charette グループから、光学活性フェニルシクロプロパンアミノ酸エステルの触媒的不斉合成法が発表された（Scheme 13）。[24)]　原料であるスチレンに対し、銅触媒と不斉ビスオキサゾリンリガンドの存在下、ニトロ酢酸エステルとヨードソベンゼンから調製されるヨウ素イリドを作用させることで、立体選択的なシクロプロパン化に成功している。

Scheme 13.　Charette's catalytic asymmetric cyclopropanation



そこで、このような反応が、aggrecanase 阻害活性の強いメチル置換シクロプロパン体合成にも適応可能であるか判断すべく、同 Charette グループが 2004 年に発表したラセミ体 1-amino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid methyl ester の合成法を参考に（Scheme 14）、[25]　(1*R**, 2*S**, 3*S**)-1-amino-3-methyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid methyl ester (±)-**38** の合成について検討を実施した。

結果、Charette の報告では、シクロプロパン化、ニトロ基の還元の二段階を経て、目的物が 65%と良好な収率で得られているのに対し、メチル基がシクロプロパン環上に導入された今回の基質では、シクロプロパン化、還元ともに収率が 50%程度と低下し、更に、ニトロ基の還元に 10 当量もの亜鉛を必要とする、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離精製が必要である等、大量合成に際し、足かせとなる問題も確認された（Table 9）。一方、我々が見出した方法は、結晶化によって純度の高い中間体、最終目的物が得られる実用的な方法であり、百グラム単位のサンプル供給に成功していたことから、触媒的不斉合成の検討は、これ以降中止することとした。

Scheme 14.　Charette's Rh-catalyzed cyclopropanation

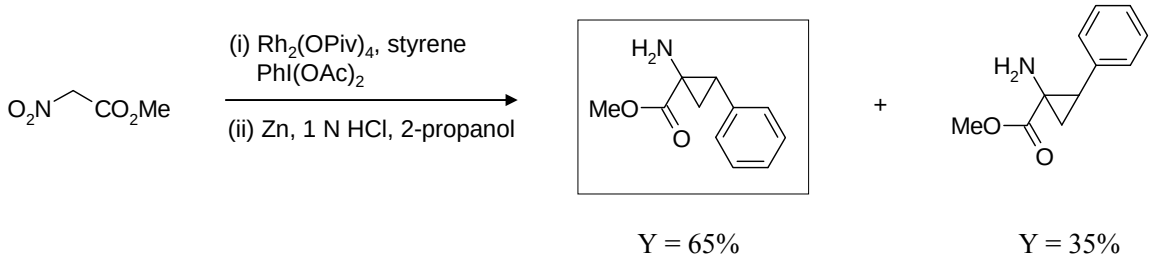
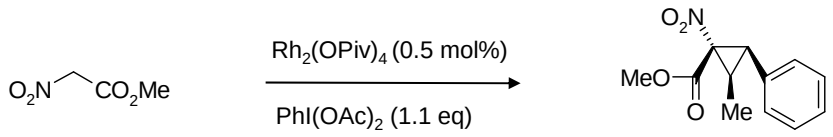


Table 9. Synthesis of (±)-38 via Rh-catalyzed cyclopropanation

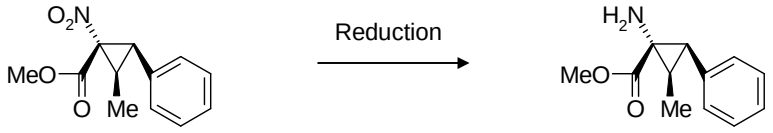
Rh-catalyzed cyclopropanation



45 (±)-**46**

Run	Condition	Yield
1	*cis* -β-methylstyrene (3.0 eq)、$CHCl_3$ (6v/w)、r.t.、5 h	20%
2	*cis* -β-methylstyrene (3.0 eq)、H_2O (6v/w)、r.t.、2 h	34%
3	*cis* -β-methylstyrene (3.0 eq)、r.t.、5 h	35%
4	*cis* -β-methylstyrene (5.0 eq)、r.t.、16 h	52%

Reduction of nitro group



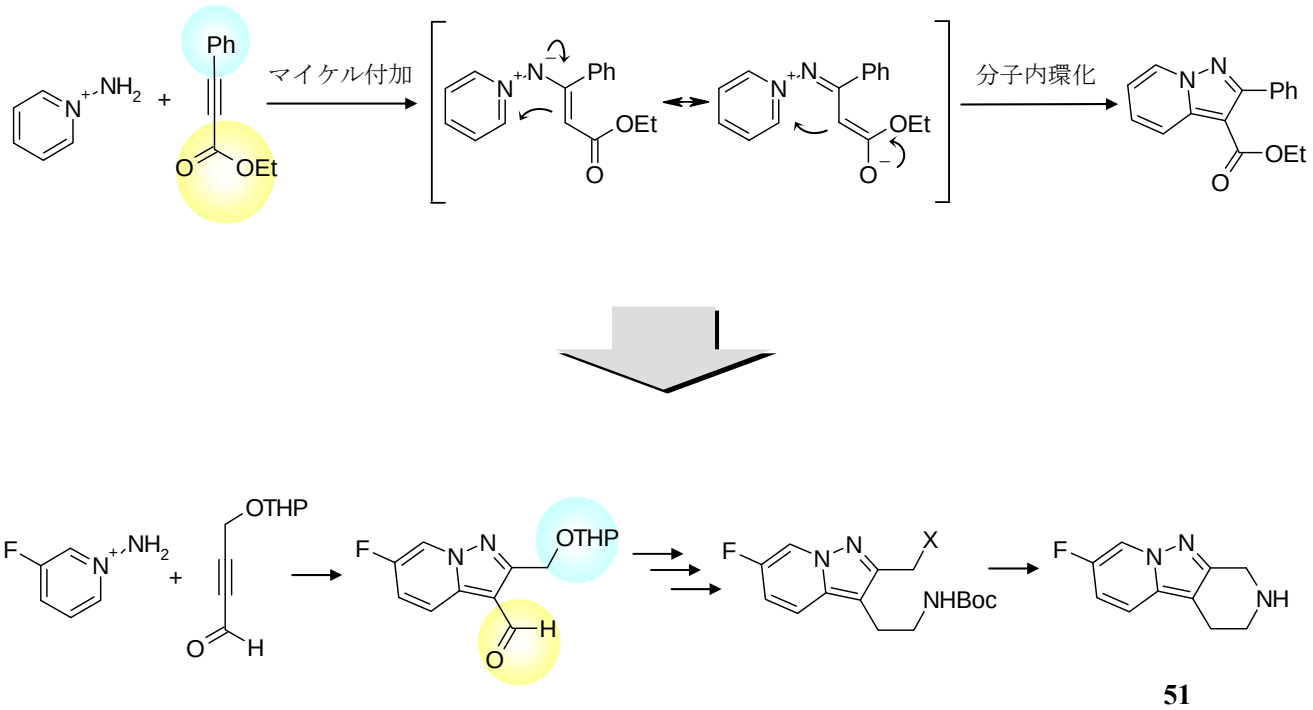
(±)-**46** (±)-**38**

Run	Condition	Yield
1	$Na_2S_2O_4$ (5.0 eq)、Et_3N (7.0 eq)、THF:H_2O = 1:1 (10 v/w)、r.t.、2 h	decomp.
2	H_2 (1 atm)、Pd-C (0.1 eq)、methanol (5 v/w)、r.t.、12 h	No reaction
3	Zn (10 eq)、2-propanol:2 N HCl = 2:1 (8 v/w)、r.t.、12 h	decomp.
4	Zn (10 eq)、2-propanol:2 N HCl = 1:1 (20 v/w)、r.t.、12 h	58%

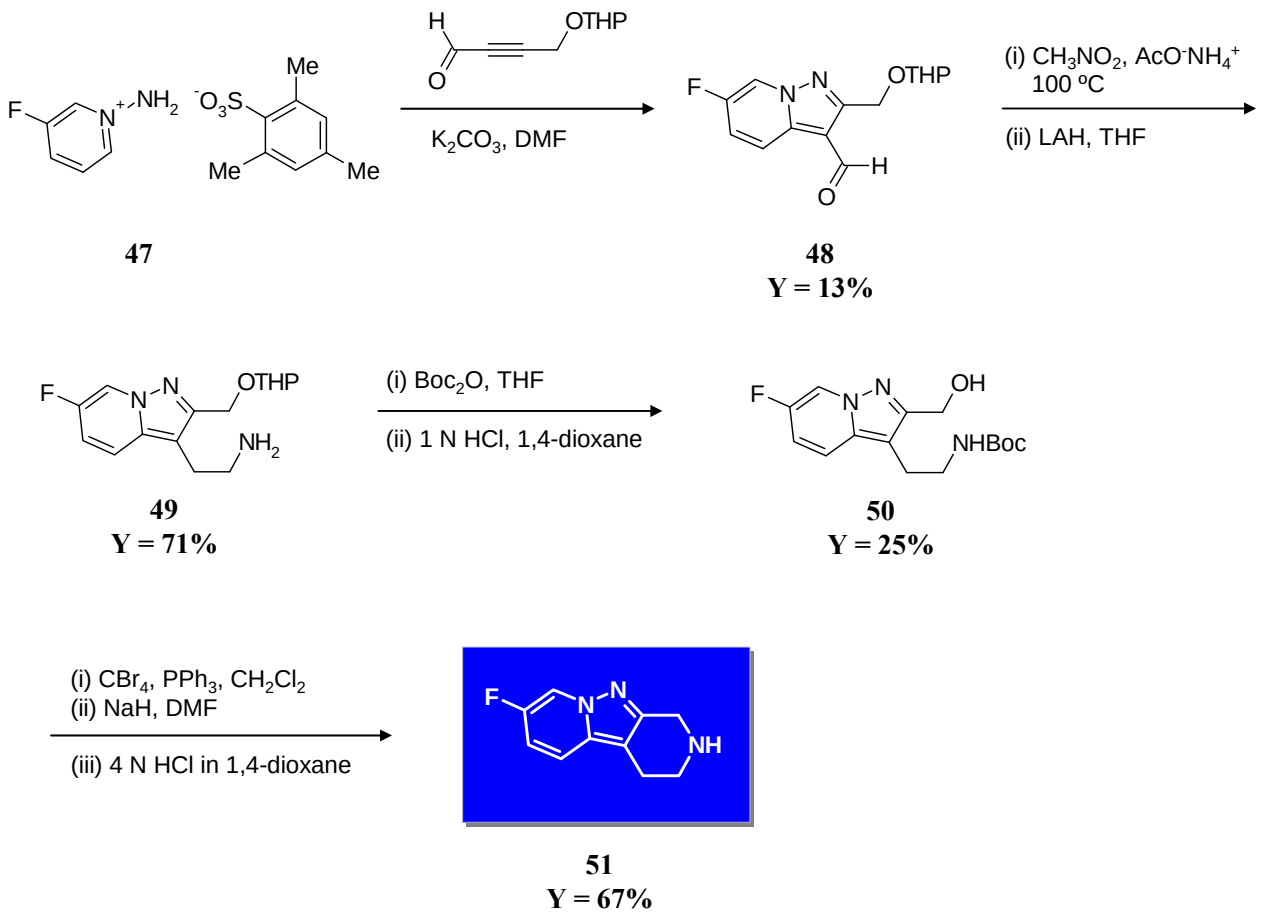
第二節　三環性複素環の合成

Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine 環は、Scheme 15 に示すように、アミノピリジニウム塩とマイケルアクセプターを用いた縮合反応によって合成できることが知られている。[26] そこで、この芳香環から構成され、aggrecanase 選択性改善に有用な三環性複素環 **51** を合成するに際し、芳香環部をあらかじめ合成後、環上に残った置換基を足がかりにピペリジン環部を構築する、というストラテジーを立案した。

Scheme 15. Synthetic strategy toward novel tricyclic heterocycle 51



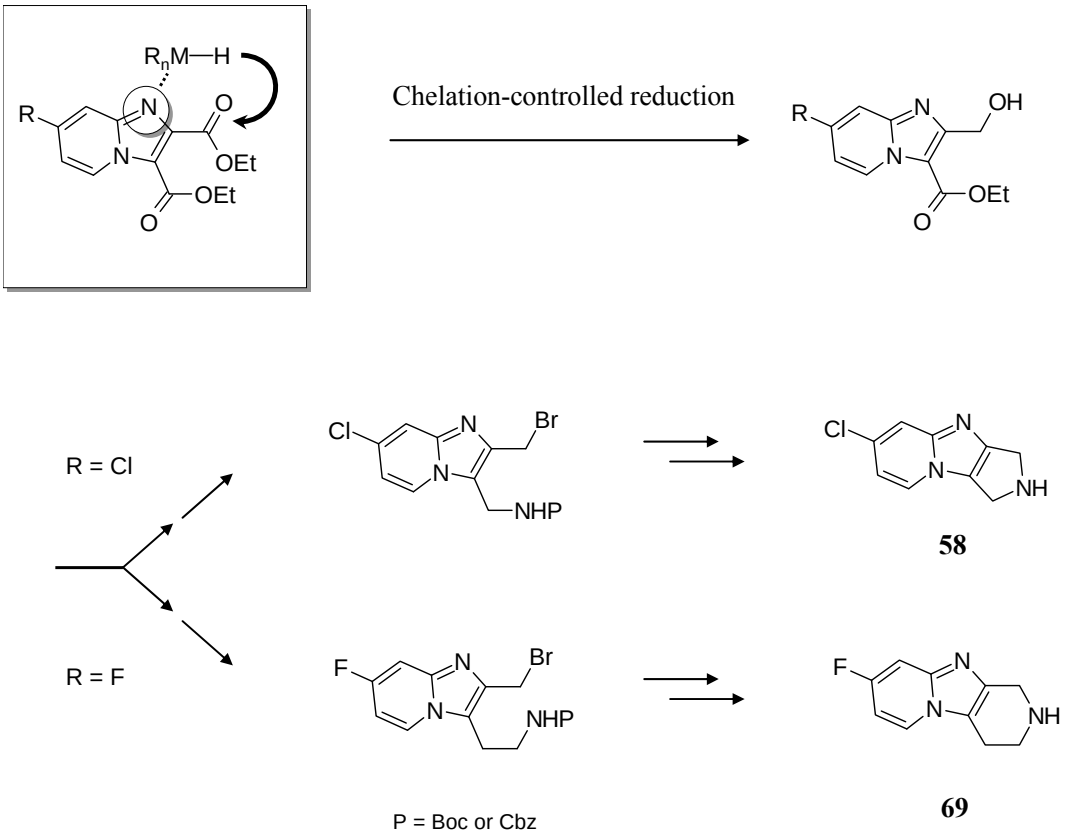
Scheme 16. Synthesis of novel tricyclic heterocycle 51



出発物質として、アミノピリジニウムスルホネート **47** [27] を用い、末端にホルミル基を有するプロパルギルアルコール誘導体 [28] と縮合させることで、二つの異なる酸化状態の C1 ユニットを環上に持つ pyrazolo[1,5-*a*]pyridine **48** へと導いた。この化合物に対し、ニトロメタンを用いてアミノメチルユニットを導入した後、LAH を用いてニトロ基と二重結合を同時に還元することで、三環性複素環構築に必要な炭素ユニットが全て整った **49** を得た。その後、保護、脱保護を行うことで **50** へと導き、水酸基の変換、分子内環化を経て、最後にボック基を切断することで、目的とした **51** を得ることに成功した（Scheme 16）。

続いて、芳香環部に imidazo[1,2-*a*]pyridine を有する三環性複素環 **58**、**69** について合成法を検討した。まず始めに芳香環部を合成し、環状アミン部を構築するというストラテジー自体に変更はないが、足場に用いる置換基としてジエステルを選択し、誘導化の鍵反応としてキレーションコントロールによる位置選択的な還元を利用した点が、先のケースとは異なっている（Scheme 17）。

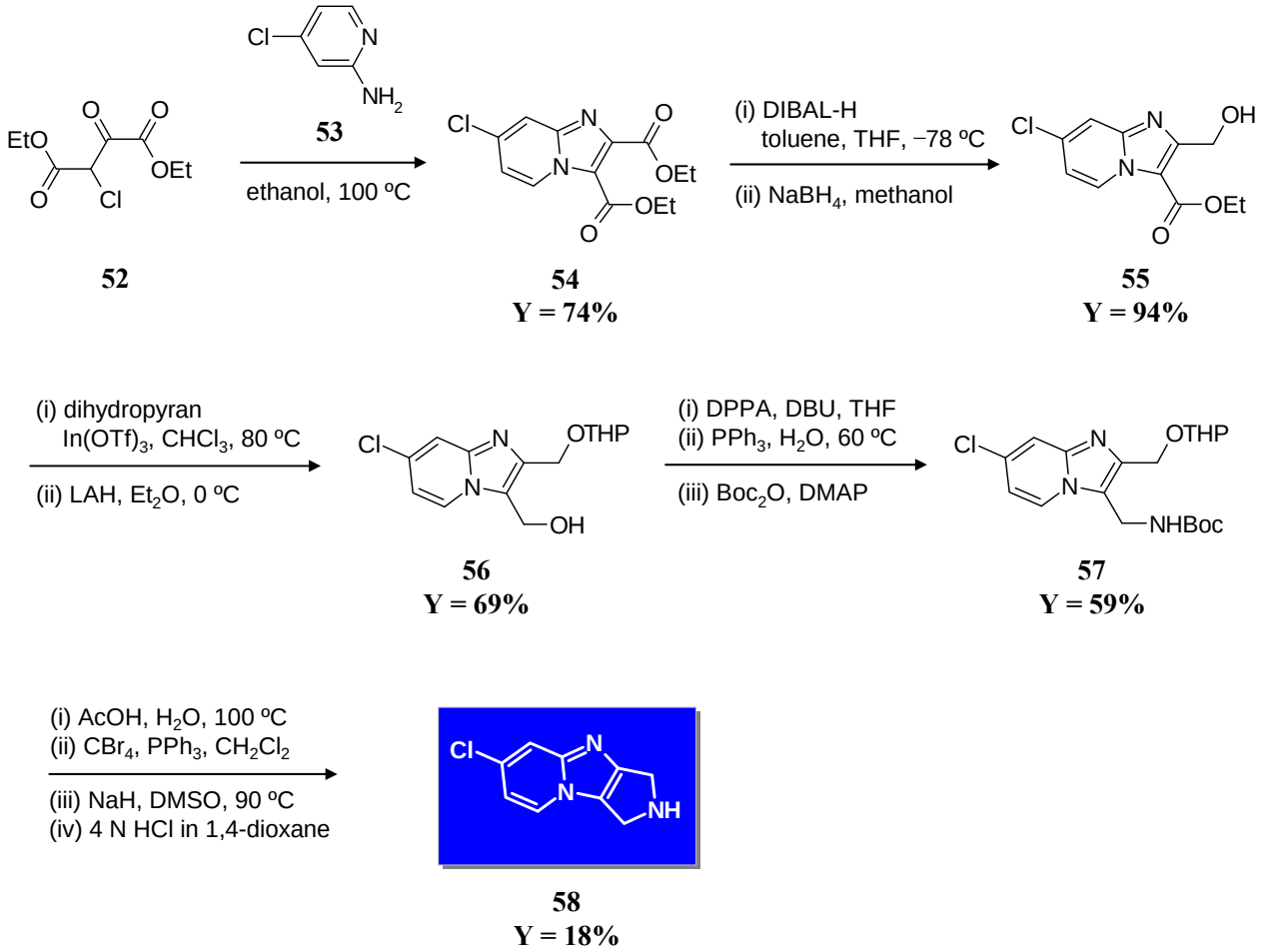
Scheme 17. Synthetic strategy toward other novel tricyclic heterocycles



まず、環状アミン部がピロリジンになった **58** を合成するにあたり、原料としてクロロオキソスクシン酸ジエステル **52** を選択し、アミノピリジン **53** と縮合させることで、ジエチルエステルを環上に有する imidazo[1,2-*a*]pyridine **54** へと変換した。この化合物に対し、低温下一当量の DIBAL-H を作用させた結果、予想どおり塩基性の高い窒素に近接するエステルのみが還元され、得られたアルデヒドを $NaBH_4$ で処理することで、望みのアルコール体 **55** が良好な収率で得られることがわか

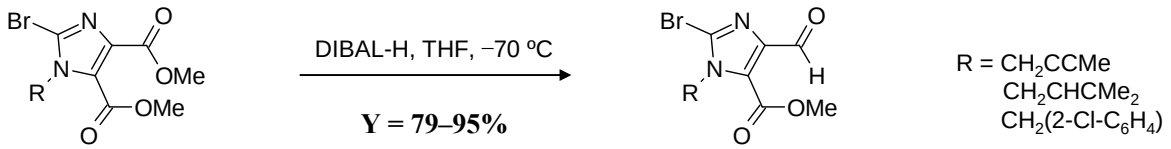
った。アルコールの THP 保護、LAH 還元を経て **56** に導き、アジド化、還元、ボック化後に得られる **57** に対し、THP 基の脱保護，ブロモ化、環化を行い、最後に脱保護を行うことで、目的物である三環性アミン **58** に誘導することに成功した（Scheme 18）。

Scheme 18.　Synthesis of novel tricyclic heterocycle 58



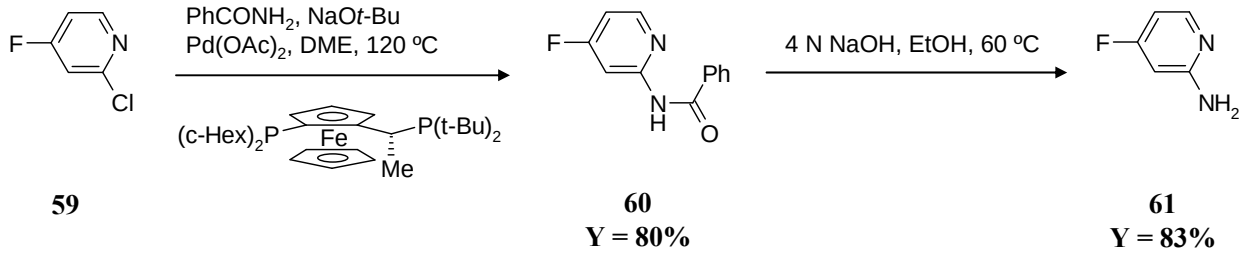
なお、我々と同様のコンセプトで、イミダゾール環上ジエステルを選択的に還元する Scheme 19 のような反応が、近年報告されている。[29)]

Scheme 19.　Regioselective reduction reported by Eckhardt



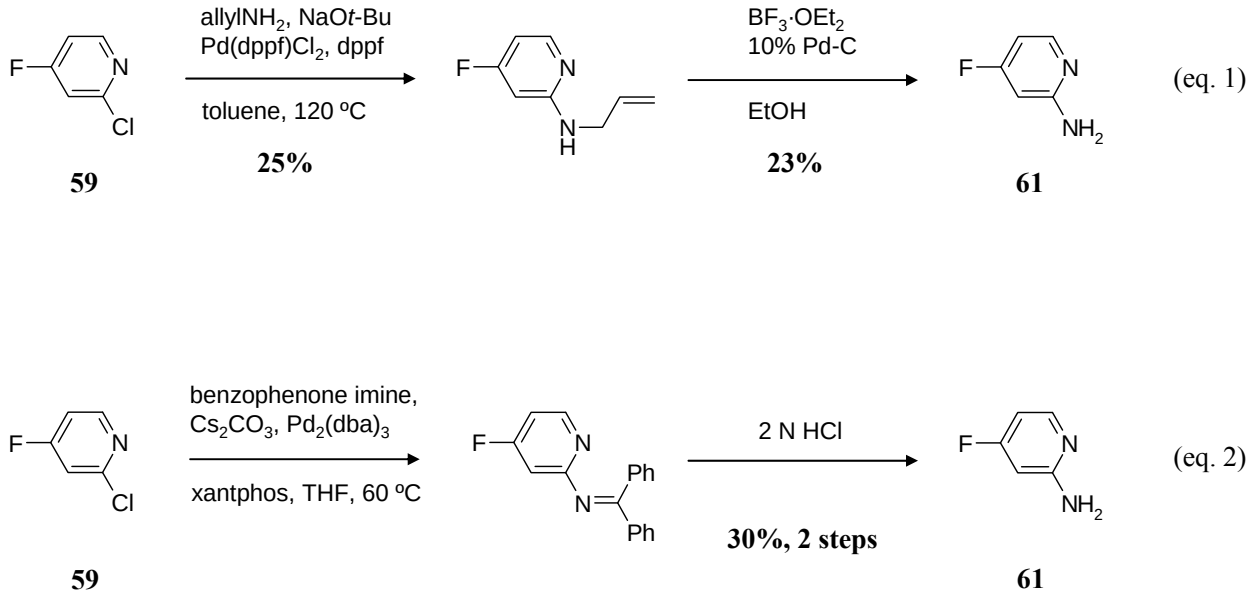
一方、開発候補 **7b** の構成要素、三環性複素環 **69** を合成するにあたり、2-amino-4-fluoropyridine **61** が出発原料として必要であったが、この化合物自体新規であり、**61** にさかのぼって合成検討を開始することとなった。市販の 2-chloro-4-fluoropyridine **59** を用い、窒素化反応を種々検討した結果、アミン源としてベンズアミドを利用し、パラジウム触媒下、かさ高いフェロセンベースのリガンドを用いることで **60** が得られ、加水分解を経て、目的とした **61** が二段階、60%以上の収率で合成できることがわかった（Scheme 20）。

Scheme 20.　Synthesis of 2-amino-4-fluoropyridine 61



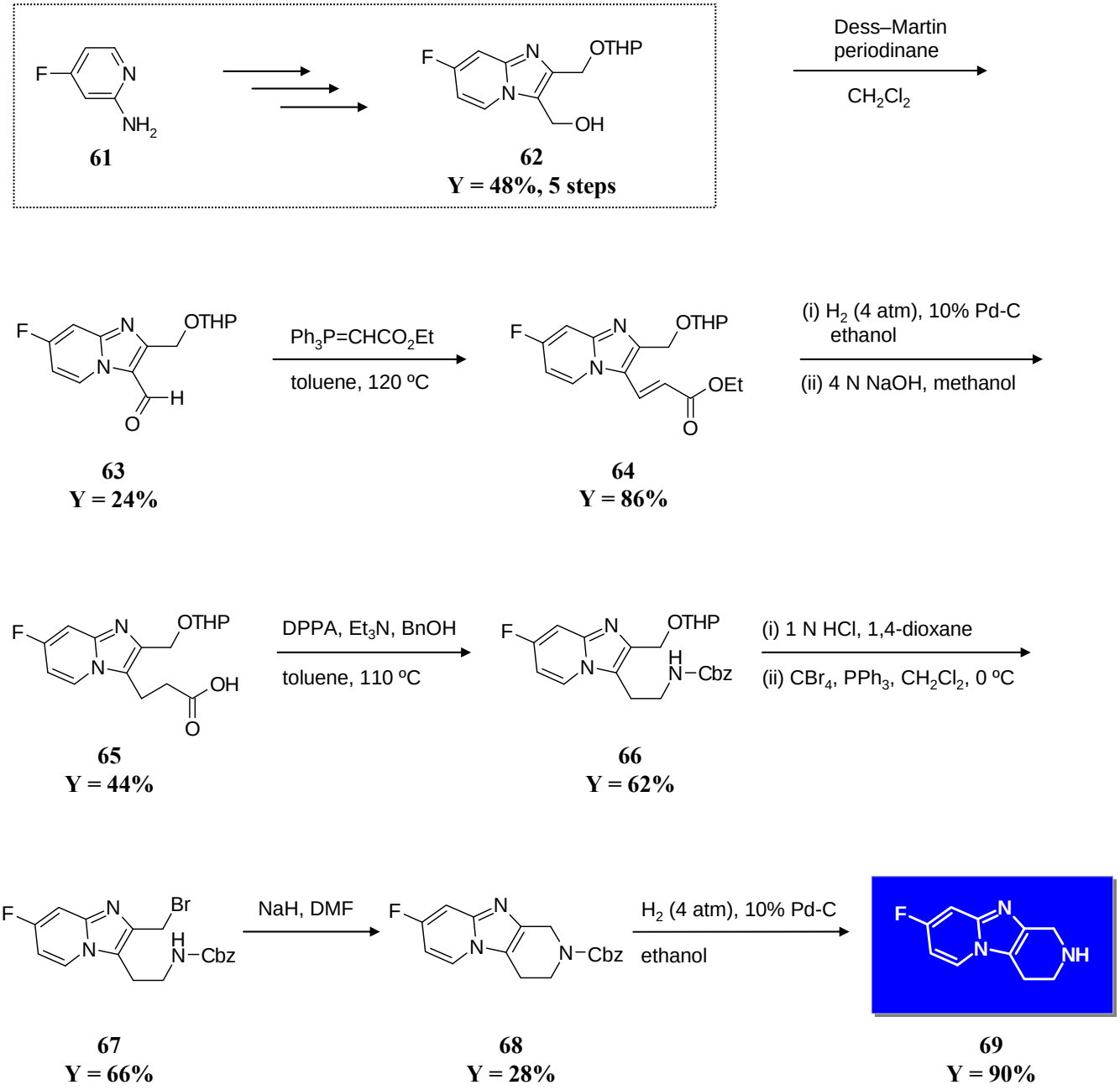
その後 **59** を原料とした **61** の合成が、Novartis（eq. 1）と GSK（eq. 2）のグループから相次いで報告されたが、共に総収率 30%以下と、我々の方法に比べ効率的に下回るものであった（Scheme 21）。[30), 31)]

Scheme 21.　Synthesis of 61 reported by other groups



このようにして得た 2-amino-4-fluoropyridine **61** を出発原料として、引き続いて、三環性複素環 **69** への変換を実施した（Scheme 22）。

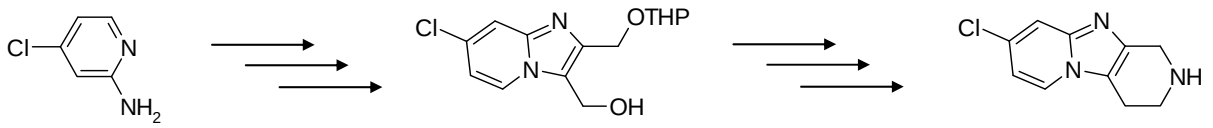
Scheme 22.　Synthesis of novel tricyclic heterocycle 69



14 steps, 総収率 0.5% → 収率の改善が必要

61 から Scheme 18 の方法に従って **62** を合成後、Dess–Martin 酸化、増炭反応、水素添加、加水分解を行うことで、中間体であるカルボン酸 **65** へと導いた。続いて、Curtius 転位、脱保護、アルコールのブロモ基への変換、分子内環化を実施し、最後に脱保護を行うことで、目的物 **69** を得ることに成功した。**69** のクロロアナログ **70** に関しては、**62** の代わりに **56** を使用することで合成を達成した（Scheme 23）。このようにして、アミノピリジンを出発物質に新規複素環を得ることに成功したものの、本法は、全工程数が 14 ステップ、総収率が 0.5%と、大量合成に耐えうる合成法ではなかった。特に、開発候補中間体である **69** に関しては、実用的な合成法構築が不可欠であり、ステップ数の削減を目的に工程改良を実施した。結果については、この後、第三章において詳細に報告する。

Scheme 23. Synthesis of compound 70



53 **56** **70**

Y = 0.5%, 14 steps

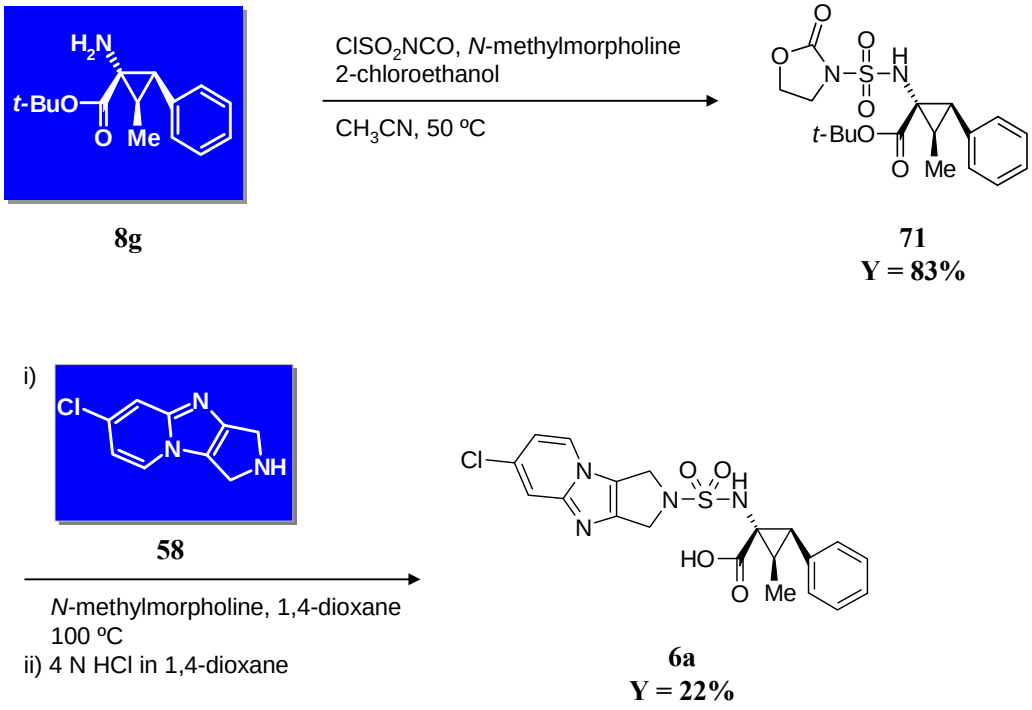
第三章　開発候補の合成

第一節　開発候補周辺化合物の合成

当初、スルフリルクロリドを始め、さまざまなスルホニル化剤を **8g** に作用させ、スルホニルウレア結合の構築を試みたが、複雑な混合物を与えるのみで望みのスルファミド型化合物は得られなかった。そこで、片方のアミンをスルホニル化し中間体を単離した後、もう一方のアミンを反応させることで目的物への誘導化を検討した。

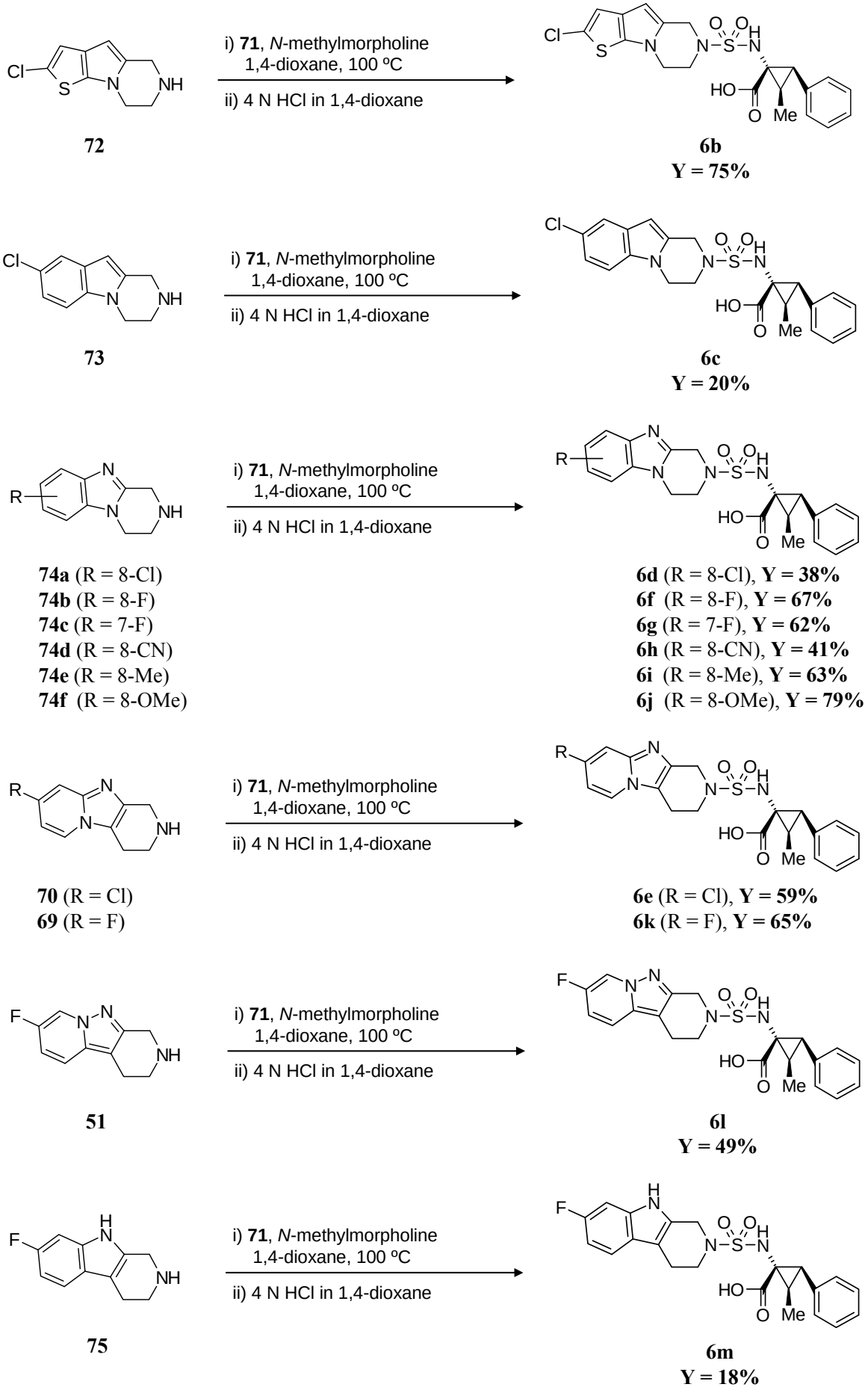
まず、三環性アミンとクロロスルホニルイソシアナート、クロロエタノールを反応させ、得られた中間体にシクロプロパンアミノ酸エステル **8g** を作用させたが、カップリング体の生成は認められなかった。そこで、アミン導入のタイミングを入れ替え、**8g** から中間体 **71** へと誘導し三環性アミン **58** を作用させた結果、カップリングが進行することがわかり、最後に脱保護を行うことで目的物である **6a** を得ることに成功した。[32)]　なお、最終工程の収率が 22%と低めであるが、原因は結晶化によるロスであり、反応自体は問題なく進行することを確認している（Scheme 24）。

Scheme 24.　Synthesis of 6a

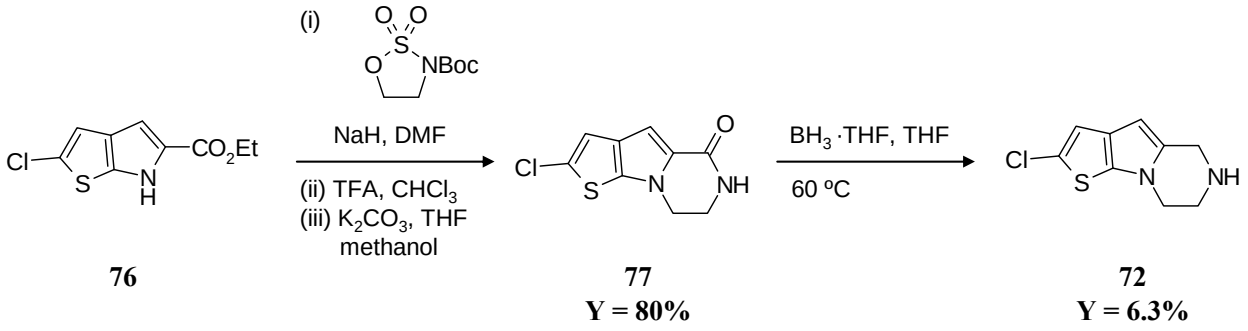


このように、**71** を経由したルートにより目的としたスルファミド型化合物が得られることがわかったため、**51**、**69**、**70**、**72** あるいは既知三環性アミン **73–75** [33)] を **58** の代わりに用い、**6a** アナログである **6b–m** へと導いた（Scheme 25）。なお **72** については、**76** の N-アルキル化 [34)] とその後の環化により生成する **77** をボラン還元することで合成を行った（Scheme 26）。

Scheme 25. Synthesis of 6b–m

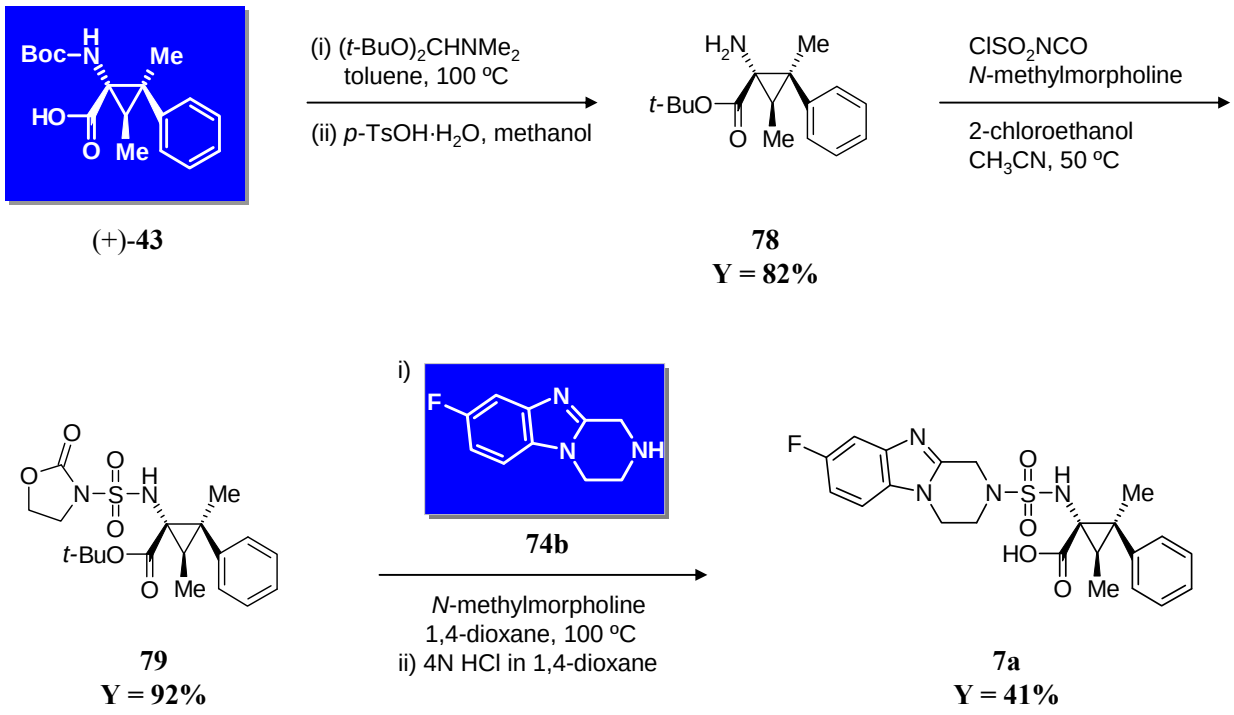


Scheme 26.　Synthesis of 72



続いて、**6a** に対し有意な aggrecanase 選択性改善を示す **7a** の合成を行った。Scheme 9 の条件に従って化合物 (+)-**43** を **78** に変換した後、クロロスルホニルイソシアナート、クロロエタノールを反応させることで、スルファミド化前駆体である **79** に導き、**74b** とのカップリング、脱保護を経て、目的物である **7a** へと誘導した（Scheme 27）。

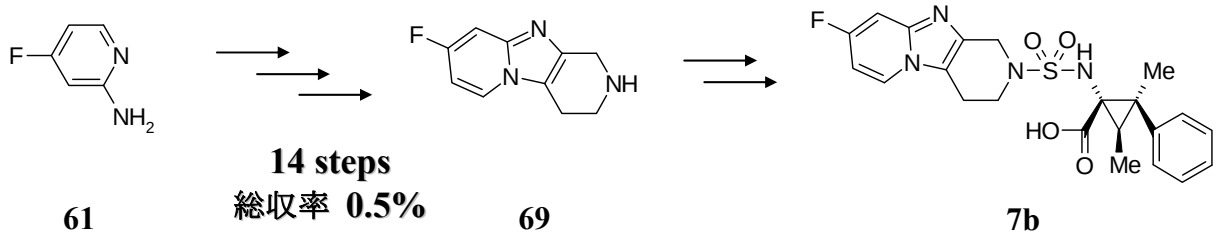
Scheme 27.　Synthesis of 7a



第二節　開発候補の実用的合成

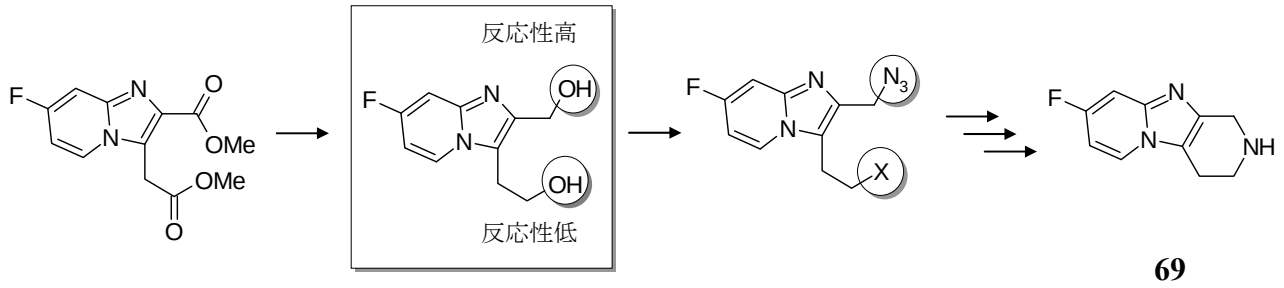
従来、開発候補 **7b** を構成する **69** の合成には 14 工程を要し、総収率も 0.5%と大量のサンプル供給は実質的に不可能であった（Scheme 28）。

Scheme 28.　Initial synthetic route toward compound 69



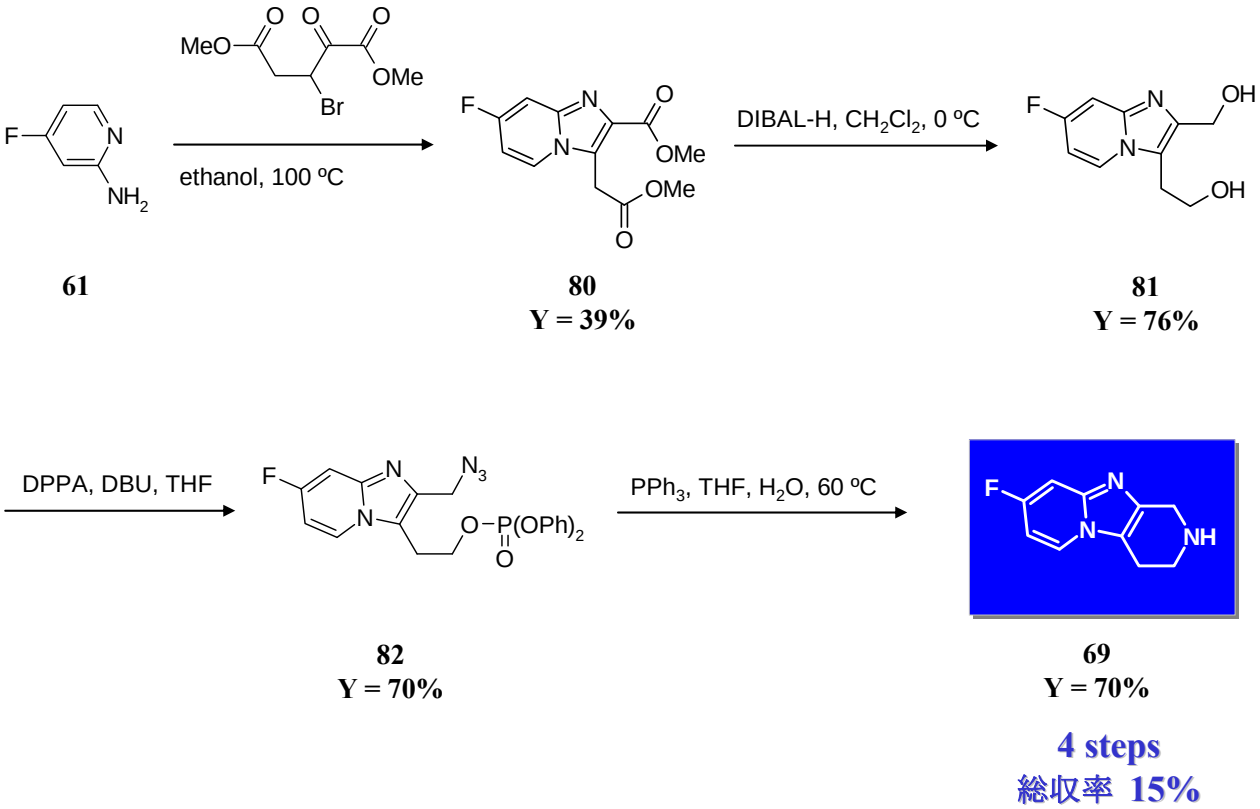
そこでこの化合物を短工程で得るべく、芳香環部合成の際、環状アミン構築に必要な全ての炭素ユニットを導入し、効率的にピペリジン環部を構築するという新たな戦略のもと（Scheme 29）、その工程改良に着手した。

Scheme 29.　Revised synthetic strategy toward compound 69



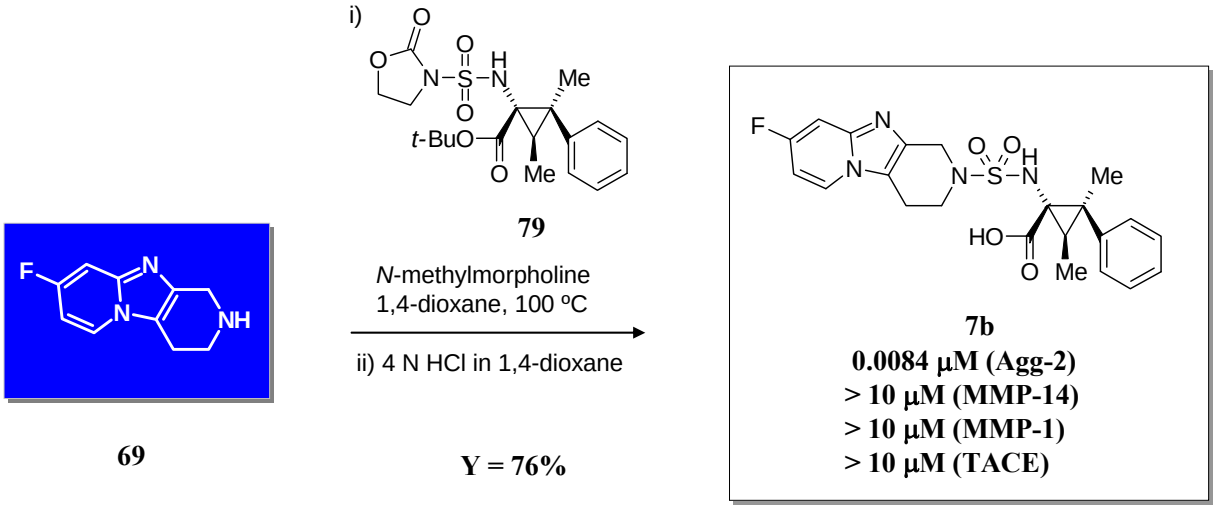
まず始めに、2-amino-4-fluoropyridine **61** に対し、3-ブロモ-2-オキソペンタンジカルボン酸ジメチルエステルを縮合させた結果、imidazo[1,2-*a*]pyridine 環を有するジエステル **80** が得られた。本化合物は、ピペリジン環構築に必要な炭素ユニットを全て有しているのみならず、還元後に得られるジオールのうち、一方は反応性の高いアリルアルコール、もう一方は反応性の低いアルカノールであり、両者の識別は容易であると推察された。そこで、**80** の DIBAL 還元後に得られる **81** に対し、塩基存在下、過剰量の DPPA を作用させた結果、予想通り、反応性が高いアリルアルコールのみがアジド基まで変換され、もう一方のアルカノール部が脱離基のままで残った理想的な中間体 **82** が、一工程で得られることがわかった。**82** を還元すると、ピペリジン環の閉環反応が速やかに進行し､原料であるアミノピリジン **61** から数えて 4 工程という短さで目的物である **69** を得ることに成功した（Scheme 30）。

Scheme 30.　Revised synthesis of compound 69



79 に関しては、百グラムオーダーで供給可能なルートを既に構築済みであり、改良法で潤沢に得られるようになった **69** とのカップリングを経て、開発候補 **7b** の実用的な合成法を完成させることができた（Scheme 31）。

Scheme 31.　Synthesis of 7b



結論

著者は本研究において以下の研究成果を得た。

1) 非ヒドロキサム酸型化合物での aggrecanase 阻害剤リード化合物創製を目的に、基質アナログを志向したアミノ酸型化合物合成を行った結果、IC_{50} = 0.084 μM の aggrecanase-2 阻害活性を示し、分子量が約 400 と小さく、膜透過性、溶解性、代謝安定性といった物性指標もきわめて良好な化合物 **5a** を見出すことに成功した（第一章第一節）。

2) リード化合物である **5a** から aggrecanase-2 阻害活性の向上を目的に合成展開を行い、IC_{50} = 0.0029 μM と、これまで報告された中で最強の aggrecanase-2 阻害活性を示す化合物 **5q** を見出した。また、新たな課題として判明した aggrecanase 選択性の改善を目的に、スルホニル部、シクロプロパン環上の変換を実施した結果、aggrecanase-2 に対し、IC_{50} = 0.0084 μM という良好な阻害活性を示しながら、MMP-1、MMP-14、TACE をはじめ、同族 Zn メタロプロテアーゼに対してほぼ完璧な選択性を示す **7b** を見出すことに成功した。**7b** は、毒性の指標となる CYP に対して阻害活性を示さず、良好な経口吸収性が確認されたことから、最終的な開発候補として選択されることとなった（第一章第二節）。

3) 強力な阻害活性を示す新規アグリカナーゼ阻害化合物を創製するにあたり、光学活性な多置換シクロプロパンアミノ酸の合成に取り組み、マロン酸、置換スチレンといった安価な原料からアミノ酸骨格に導き、キニジンを用いた光学分割によって光学純度 90%後半の目的物が得られる、汎用性の高い合成法を見出すことに成功した（第二章第一節）。

4) 良好な活性と優れた選択性を併せ持つ、新規アグリカナーゼ阻害化合物を創製するにあたり、環状アミンと複素芳香環から構成される三環性複素環の合成に取り組み、官能性置換基を有する複素芳香環を中間体として経由し、分子内環化により環状アミン部を構築することで目的物である新規複素環の合成に成功した（第二章第二節）。

5) スルファミド型化合物を合成するにあたり、アミノ酸側を活性中間体に誘導し、環状アミンをカップリングさせることで、多くの官能基が共存する中、望みのスルホニル結合だけを選択的に構築できる優れた方法を見出すことに成功した（第三章第一節）。

6) 開発候補 **7b** が有する三環性アミン部の合成について工程改良を行い、従来に比べ工程数が半減し、収率が数十倍改善した実用的な合成法構築に成功することで、本化合物の大量供給を実現した（第三章第二節）。

謝辞

本稿を纏めるにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました、大阪大学大学院薬学研究科　藤岡弘道教授に心より感謝申し上げます。

本研究を遂行する機会を与えて下さいました、日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所　春田純一　所長、医薬総合研究所　石黒繁夫　前所長に感謝いたします。

本研究を遂行するにあたり、終始暖かい御指導、御鞭撻を賜りました、日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所化学研究所　新海久　所長、同化学研究所　稲葉隆之　副所長、そして橋本宏正　副所長に謹んで感謝いたします。

本研究の遂行に際し、終始多大なる御協力、御助言を頂きました、日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所化学研究所　田中正浩　グループリーダー、前田克也　研究員、三浦智也　研究員、古徳将之　研究員、山崎貴之　研究員、松田勇　研究員、青木健太　研究員、安江克尚　研究員、今井浩人　研究員、生方実　研究員、須磨陽　研究員、横田正宏　研究員、堀田隆宏　研究員、生越洋介　研究員、長谷康徳　研究員、平島新太郎　研究員に感謝いたします。

本研究の遂行に際し、薬理試験を実施していただきました、日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所生物研究所　松下睦佳　副所長、三村孝之　前研究員、篠崎雄一　研究員、吉内裕美　研究員、薬物動態試験を実施していただきました、同薬物動態研究所　高橋満　副所長、野村幸広　グループリーダー、根来有　研究員、単結晶 X 線結晶解析にあたり、御協力いただきました同生産技術研究所、大野靖　研究員、元素分析及び質量分析の測定を実施して頂きました、同生産技術研究所高橋光政　研究員、永尾英太　研究員、ならびに本研究に御協力頂きました全ての方々に深く感謝致します。

実験の部

Zn メタロプロテアーゼ酵素アッセイ

ヒト組み換え MMP-1（rh-MMP-1）、MMP-3（rh-MMP-3）、MMP-9（rh-MMP-9）、MMP-13（rh-MMP-13）、TACE（rh-TACE）は R&D systems より購入し、ヒト組み換え MMP-14（rh-MMP-14）及び aggrecanase（rh-aggrecanase-1、rh-aggrecanase-2）は、それぞれ Calbiochem、ImmunoDiagnostics より購入した。MMP-1、MMP-14 アッセイは、10 μM の蛍光基質 MOCAc-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr(Dnp)-Ala-Arg-NH_2（PEPTIDE INSTITUTE）と 20 ng/mL の rh-MMP-1、または rh-MMP-14 を緩衝液（100 mM Tris-HCl、pH 7.5、150 mM NaCl、10 mM $CaCl_2$、0.05% Brij-35）に加え、化合物添加後の酵素阻害活性を測定することで実施した。一方 MMP-3 アッセイは 40 ng/mL の rh-MMP-3 と 10 μM の蛍光基質 MOCAc-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH_2（PEPTIDE INSTITUTE）、MMP-9 アッセイは 4 ng/mL の rh-MMP-9 と 10 μM の蛍光基質 MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr(Dnp)-Ala-Arg-NH_2（PEPTIDE INSTITUTE）、MMP-13 アッセイは 40 ng/mL の rh-MMP-13 と 5 μM の蛍光基質 7-MCA-Pro-CHA-Gly-NVal-His-Ala-DPA（Enzyme Systems Products）、TACE アッセイは 80 ng/mL の rh-TACE と 10 μM の蛍光基質 MCA-Pro-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Dpa-Arg-Ser-Ser-Ser-Arg-NH_2（Calbiochem）をそれぞれ用い、化合物の緩衝液中（100 mM Tris-HCl、pH 7.5、150 mM NaCl、10 mM $CaCl_2$、0.05% Brij-35）における阻害活性を測定した。また aggrecanase アッセイについては、120 μM の蛍光基質 Abz-Thr-Glu-Gly-Glu-Ala-Arg-Gly-Ser-Val-Ile-Dap(Dnp)-Lys-Lys-NH_2（AnaSpec）に対し 1 μg/mL の rh-aggrecanase-1 または rh-aggrecanase-2 を緩衝液（50 mM Tris-HCl、pH 7.5、100 mM NaCl、10 mM $CaCl_2$）に加え、化合物添加後の阻害活性を測定することで実施した。酵素反応は、各 Zn メタロプロテアーゼを 25 °C で前処理後、37 °C で基質を加えることで開始し、基質切断に伴う蛍光量の増加を（λ_{ex} = 325 nm、λ_{em} = 405 nm）BMG FLUOstar fluorescence plate reader により測定後、IC_{50} 値を EXCEL によって算出した。

In vivo PK アッセイ

In vivo PK アッセイは、SD ラット（n = 2）を用い、化合物を静注（i.v.）或いは経口（p.o.）単回投与後、経時的にその血中濃度を測定することで実施した。1 mg/kg の i.v. 投与後は、0.50、1、2、4、8、24 h、10 mg/kg の p.o. 投与後は、0.08、0.17、0.25、0.50、1、2、4、8、24 h のタイミングで採血し、各サンプルを 5 分間遠心分離機（10000 rpm）で処理後、上澄み中の化合物濃度を LC-MS/MS で測定し、非コンパートメント法によって解析を行った。

ドッキングモデルの作成

Protein Data Bank より入手できる aggrecanase-2（PDB code 2RJQ）、MMP-14（PDB code 1BQQ）、それぞれの基質結合部位に対し、スルホニルウレア部が S1' pocket に入り、カルボン酸の二つの酸素原子が、亜鉛原子に対してバイデンテートの結合様式をとるように、**7b** をマニュアルで配置した。なお、分子モデリングとビジュアリゼーションには、Insight II/Discover software（Accelrys, Inc.）を使用した。

アグリカナーゼ阻害剤の合成

融点（Mp）測定は、柳本微量融点測定器又は BÜCHI B-545 融点測定器を用いて実施した。^{1}H-核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、JEOL JNM-A300W、Bruker DPX300、Bruker ARX400、Varian MERCURYplus-AS400 のいずれかを用いて測定し、テトラメチルシラン（TMS）を内部標準として δ 値（ppm）によって化学シフトを表した。質量分析（MS）は、Agilent 1100 Series LC/MSD を用いた ESI 法により実施した。元素分析は Perkin–Elmer 2400 series II CHNS/O、旋光度測定については Rudolph Research Analytical AUTOPOL V spectrometer をそれぞれ用いて実施した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは Merck 230–400 mesh silica gel 60、Preparative TLC については Merck Pre-coated TLC silica gel 60 F_{254} を用いて実施した。HPLC 分析は Shimadzu LC-10A をシステムとして用い、Shimadzu SPD-10A UV 検出器（254 nm）によって測定を実施した。

第一章第三節　化合物の合成

Scheme 3.　Syntheses of 4a–t, 5a and *ent*-5a

(*R*)-2-[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonylamino]-3-phenylpropionic acid (4a)

8a（2.20 g, 10.0 mmol）と pyridine（1.6 mL, 20 mmol）の $CHCl_3$ 溶液（22 mL）に対し 4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl chloride（3.10 g, 11.0 mmol）を 0 °C で加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、有機層を EtOAc で抽出後、0.5 N HCl 水溶液、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧下留去することで (*R*)-2-[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonylamino]-3-phenylpropionic acid *t*-butyl ester（**9a**）を定量的に得た。この **9a**（47.0 mg, 0.100 mmol）を 4N HCl in EtOAc（1 mL）に溶解し、室温で 12 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣にメタノールと氷水を加え、生じた固体をろ取することで、標題化合物 (*R*)-2-[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonylamino]-3-phenyl-propionic acid（**4a**）を無色結晶として得た（33 mg, 収率 79%）。

Mp 135–138 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −1.28 (*c* 0.39, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.96 (dd, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.8, 5.0 Hz, 1H), 4.21–4.26 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03–7.10 (m, 2H), 7.19–7.24 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*

= 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); Anal. ($C_{21}H_{18}ClNO_4S$) calcd C 60.65%, H 4.36%, N 3.37%; found C 60.44%, H 4.42%, N 3.32%.

(*R*)-2-{[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfony]methylamino}-3-phenylpropionic acid (4b)

9a（47.0 mg, 0.100 mmol）と MeI（7.50 μL, 0.120 mmol）の DMF 溶液（1 mL）に対し、K_2CO_3（21.0 mg, 0.150 mmol）を室温で加え、60 °C で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、有機層を *n*-hexane:EtOAc = 1:1 で抽出後、0.5 N HCl 水溶液、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過した後溶媒を減圧下留去し、得られたクルード混合物に対し 4N HCl in EtOAc（1 mL）を加え、室温で 12 時間攪拌後、再度溶媒を減圧下留去した。残渣にメタノールと氷水を加え、生じた結晶をろ取することで、標題化合物 (*R*)-2-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfony]methylamino}-3-phenylpropionic acid（**4b**）を無色結晶として得た（34.0 mg, 収率 82%）。

Mp 179–184 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +41.33 (*c* 0.03, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.82–2.92 (m, 4H), 3.30 (dd, *J* = 14.2, 5.5 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 7.11–7.17 (m, 2H), 7.21–7.27 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47–7.52 (m, 6H); Anal. ($C_{22}H_{20}ClNO_4S{\cdot}0.5H_2O$) calcd C 60.20%, H 4.82%, N 3.19%; found C 60.37%, H 4.73%, N 3.42%.

(*R*)-2-{[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfony]cyclopropylmethylamino}-3-phenylpropionic acid (4d)

Cyclopropylmethyl bromide を MeI の代わりに用い、**9a** を **4b** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (*R*)-2-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfony]cyclopropylmethylamino}-3-phenylpropionic acid（**4d**）を無色結晶として得た（収率 70%）。

Mp 157–161 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +33.75 (*c* 0.08, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.16–0.31 (m, 2H), 0.45–0.58 (m, 2H), 0.91–1.05 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 14.5, 8.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 15.1, 6.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 15.1, 6.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 14.5, 6.8 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 7.09–7.13 (m, 2H), 7.14–7.20 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); Anal. ($C_{25}H_{24}ClNO_4S{\cdot}0.25H_2O$) calcd C 63.28%, H 5.20%, N 2.95%; found C 63.23%, H 5.31%, N 2.92%.

(*R*)-2-{[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonyl]cyclohexylmethylamino}-3-phenylpropionic acid (4e)

Cyclohexylmethyl bromide を MeI の代わりに用い、**9a** を **4b** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (*R*)-2-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]cyclohexylmethylamino}-3-phenylpropionic acid（**4e**）を無色結晶として得た（収率 59%）。

Mp 144–148 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +37.19 (*c* 0.27, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.72–0.88 (m, 2H), 1.03–1.19 (m, 3H), 1.49–1.77 (m, 6H), 2.93 (dd, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 3.09–3.16 (m, 2H), 3.34 (dd, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06–7.11 (m, 2H), 7.14–7.20 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); Anal. ($C_{28}H_{30}ClNO_4S$) calcd C 65.68%, H 5.91%, N 2.74%; found C 65.73%, H 5.95%, N 2.72%.

(*R*)-2-{Benzyl-[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]amino}-3-phenylpropionic acid (4f)

Benzyl bromide を MeI の代わりに用い、**9a** を **4b** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (*R*)-2-{benzyl-[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]amino}-3-phenylpropionic acid（**4f**）を無色結晶として得た（収率 95%）。

Mp 137–141 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +17.14 (*c* 0.14, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.96 (dd, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.00–7.04 (m, 2H), 7.12–7.28 (m, 8H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 10.95 (br s, 1H); Anal. ($C_{28}H_{24}ClNO_4S{\cdot}1.25H_2O$) calcd C 63.63%, H 5.05%, N 2.65%; found C 63.54%, H 4.89%, N 2.92%.

(*R*)-2-[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonyl-(2-phenethyl)amino]-3-phenylpropionic acid (4g)

2-Bromoethylbenzene を MeI の代わりに用い、**9a** を **4b** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (*R*)-2-[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl-(2-phenethyl)amino]-3-phenylpropionic acid（**4g**）を無色結晶として得た（収率 39%）。

Mp 64–69 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +27.84 (*c* 0.37, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.76–2.87 (m, 1H), 2.88–2.99 (m, 2H), 3.27–3.42 (m, 2H), 3.47–3.58 (m, 1H), 4.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.08–7.34 (m, 10H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.45–7.56 (m, 4H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 9.44 (br s, 1H); Anal. ($C_{29}H_{26}ClNO_4S$) calcd C 66.98%, H 5.04%, N 2.69%; found C 66.73%, H 5.24%, N 2.81%.

(*R*)-2-{4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonyl-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]amino}-3-phenyl-propionic acid (4h)

1-(2-Bromoethyl)pyrrolidin-2-one を MeI の代わりに用い、**9a** を **4b** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (*R*)-2-{4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]amino}-3-phenylpropionic acid（**4h**）を無色結晶として得た（収率 52%）。

Mp 102–107 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +16.73 (*c* 0.11, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.82–1.95 (m, 2H), 2.18 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.96 (dd, *J* = 14.5, 8.7 Hz, 1H), 3.22–3.41 (m, 7H), 4.67 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 7.15–7.29 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.73–7.84 (m, 6H); Anal. ($C_{27}H_{27}ClN_2O_5S{\cdot}0.75H_2O$) calcd C 59.99%, H 5.31%, N 5.18%; found C 59.91%, H 5.19%, N 5.25%.

(*S*)-2-{[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfony]methylamino}-3-phenylpropionic acid (4c)

4a 合成法に従って **8b** から **9b** を合成し、引き続いて **9b** を **4b** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (*S*)-2-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfony]methylamino}-3-phenylpropionic acid（**4c**）を無色結晶として得た（収率 82%）。

Mp 183–188 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −35.56 (*c* 0.09, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.80–2.93 (m, 4H), 3.24–3.35 (m, 1H), 4.93–5.06 (m, 1H), 7.11–7.17 (m, 2H), 7.22–7.27 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47–7.53 (m, 6H); Anal. ($C_{22}H_{20}ClNO_4S{\cdot}0.75H_2O$) calcd C 59.59%, H 4.89%, N 3.16%; found C 59.70%, H 4.69%, N 3.22%.

(*R*)-2-{[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]amino}-2-methyl-3-phenylpropionic acid (4i)

4a 合成法に従って **8c** から **9c** を合成し、引き続いて **9c** を **4h** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (*R*)-2-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]amino}-2-methyl-3-phenylpropionic acid（**4i**）を無色結晶として得た（収率 35%）。

Mp 124–129 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −11.54 (*c* 0.26, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40 (s, 3H), 1.77–1.87 (m, 2H), 2.04–2.14 (m, 2H), 2.98–3.38 (m, 8H), 7.22–7.30 (m, 5H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 12.91 (br s, 1H); Anal. ($C_{28}H_{29}ClN_2O_5S{\cdot}0.5H_2O$) calcd C 61.14%, H 5.50%, N 5.09%; found C 61.10%, H 5.41%, N 5.12%.

(1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (4j)

4a 合成法に従って **8d** から **9d** を合成し、引き続いて **9d** を **4h** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**4j**）を無色結晶として得た（収率 77%）。

Mp 170–174 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −53.50 (*c* 0.40, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.79–2.01 (m, 3H), 2.11–2.35 (m, 3H), 2.96–3.09 (m, 1H), 3.23–3.83 (m, 6H), 7.17–7.34 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.85–7.98 (m, 4H), 12.26 (br s, 1H); Anal. ($C_{28}H_{27}ClN_2O_5S{\cdot}0.5H_2O$) calcd C 61.36%, H 5.15%, N 5.11%; found C 61.50%, H 5.10%, N 5.20%.

(1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (4k)

1-(2-Bromoethyl)pyrrolidine-2,5-dione を 1-(2-bromoethyl)pyrrolidin-2-one の代わりに用い、**9d** を **4j** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**4k**）を無色結晶として得た（収率 64%）。

Mp 208–211 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −29.77 (*c* 0.17, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.84–1.94 (m, 1H), 2.22–2.35 (m, 1H), 2.60–2.70 (m, 4H), 3.10–3.21 (m, 1H), 3.53–3.76 (m, 3H), 3.87–4.01

(m, 1H), 7.17–7.39 (m, 5H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.81–7.93 (m, 4H), 12.29 (br s, 1H); Anal. ($C_{28}H_{25}ClN_2O_6S$) calcd C 60.81%, H 4.56%, N 5.07%; found C 60.67%, H 4.67%, N 5.05%.

(1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(2-oxooxazolidin-3-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (4l)

3-(2-Bromoethyl)oxazolidin-2-one を 1-(2-bromoethyl)pyrrolidin-2-one の代わりに用い、**9d** を **4j** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(2-oxooxazolidin-3-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**4l**）を無色結晶として得た（収率 60%）。

Mp 227–231 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −28.90 (c 0.20, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.76–1.89 (m, 1H), 2.16–2.36 (m, 1H), 2.95–3.13 (m, 1H), 3.43–3.90 (m, 6H), 4.16–4.34 (m, 2H), 7.17–7.31 (m, 5H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84–7.98 (m, 4H), 12.30 (br s, 1H); Anal. ($C_{27}H_{25}ClN_2O_6S{\cdot}0.25H_2O$) calcd C 59.45%, H 4.71%, N 5.14%; found C 59.49%, H 4.75%, N 5.19%.

(1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (4m)

1-(2-Bromoethyl)piperidin-2-one を 1-(2-bromoethyl)pyrrolidin-2-one の代わりに用い、**9d** を **4j** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**4m**）を無色結晶として得た（収率 73%）。

Mp 133–138 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −47.78 (c 0.18, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62–1.80 (m, 4H), 1.80–1.93 (m, 1H), 2.13–2.36 (m, 3H), 2.92–3.05 (m, 1H), 3.35–3.44 (m, 2H), 3.52–3.68 (m, 3H), 3.68–3.82 (m, 1H), 7.16–7.37 (m, 5H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85–7.95 (m, 4H), 12.21 (br s, 1H); Anal. ($C_{29}H_{29}ClN_2O_5S{\cdot}0.25H_2O$) calcd C 62.47%, H 5.33%, N 5.02%; found C 62.54%, H 5.41%, N 4.98%.

(1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (4n)

3-(2-Bromoethyl)-[1,3]oxazinan-2-one を 1-(2-bromoethyl)pyrrolidin-2-one の代わりに用い、**9d** を **4j** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzene-sulfonyl]-[2-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**4n**）を無色結晶として得た（収率 78%）。

Mp 140–144 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −45.29 (c 0.17, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.81–2.04 (m, 3H), 2.24–2.35 (m, 1H), 2.92–3.05 (m, 1H), 3.38–3.47 (m, 2H), 3.52–3.71 (m, 3H), 3.74–3.91 (m, 1H), 4.13–4.24 (m, 2H), 7.16–7.35 (m, 5H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84–7.98 (m, 4H), 12.21 (s, 1H); Anal. ($C_{28}H_{27}ClN_2O_6S{\cdot}0.25H_2O$) calcd C 60.10%, H 4.95%, N 5.01%; found C 60.04%, H 4.98%, N 5.02%.

(1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(3-methoxy-2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (4o)

1-(2-Bromoethyl)-3-methoxy-1*H*-pyridin-2-one を 1-(2-bromoethyl)pyrrolidin-2-one の代わりに用い、**9d** を **4j** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzene-sulfonyl]-[2-(3-methoxy-2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**4o**）を淡黄色結晶として得た（収率 52%）。

Mp 130–135 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −19.38 (*c* 0.16, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.75–1.87 (m, 1H), 2.17–2.33 (m, 2H), 3.58–3.67 (m, 3H), 3.70–3.83 (m, 1H), 3.90–4.03 (m, 1H), 4.12–4.24 (m, 1H), 4.35–4.52 (m, 1H), 6.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.11–7.26 (m, 6H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.84–8.00 (m, 4H), 12.20 (s, 1H); Anal. ($C_{30}H_{27}ClN_2O_6S{\cdot}0.75H_2O$) calcd C 60.81%, H 4.85%, N 4.73%; found C 60.74%, H 4.82%, N 4.67%.

HCl salt of (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(1-imidazolyl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (4p)

1-(2-Bromoethyl)-1*H*-imidazole を 1-(2-bromoethyl)pyrrolidin-2-one の代わりに用い、**9d** を **4j** 合成の反応条件に付し、結晶化を *n*-hexane を用いて行うことで、標題化合物 HCl salt of (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(1-imidazolyl)ethyl]amino}-2-phenylcyclo-propanecarboxylic acid（**4p**）を無色結晶として得た（収率 52%）。

Mp 167–172 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −60.53 (*c* 0.19, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62–1.83 (m, 1H), 2.16–2.37 (m, 1H), 2.75–3.04 (m, 1H), 3.04–3.25 (m, 1H), 3.37–3.73 (m, 2H), 3.93–4.12 (m, 1H), 7.09–7.41 (m, 6H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.84–8.02 (m, 4H), 8.40–8.61 (m, 2H); Anal. ($C_{27}H_{24}ClN_3O_4S{\cdot}HCl{\cdot}1.25H_2O$) calcd C 55.82%, H 4.77%, N 7.23%; found C 55.71%, H 4.81%, N 7.15%.

HCl salt of (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(4-methoxycarbonyl-imidazol-1-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (4q)

1-(2-Bromoethyl)-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid methyl ester を 1-(2-bromoethyl)pyrrolidin-2-one の代わりに用い、**9d** を **4j** 合成の反応条件に付し、結晶化を *n*-hexane を用いて行うことで、標題化合物 HCl salt of (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(4-methoxycarbonyl-imidazol-1-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**4q**）を無色結晶として得た（収率 38%）。

Mp 232–236 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −58.42 (*c* 0.38, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.68–1.81 (m, 1H), 2.12–2.28 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.80–4.60 (m, 4H), 7.10–7.31 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.84–8.00 (m, 4H), 8.27 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.33 (br s, 1H); Anal. ($C_{29}H_{26}ClN_3O_6S{\cdot}HCl$) calcd C 56.50%, H 4.41%, N 6.82%; found C 56.35%, H 4.50%, N 6.76%.

HCl salt of (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(5-methoxycarbonyl-imidazol-1-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (4r)

3-(2-Bromoethyl)-3*H*-imidazole-4-carboxylic acid methyl ester を 1-(2-bromoethyl)pyrrolidin-2-one の代わりに用い、**9d** を **4j** 合成の反応条件に付し、結晶化を *n*-hexane を用いて行うことで、標題化合物 HCl salt of (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(5-methoxycarbonyl-imidazol-1-yl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**4r**）を無色結晶として得た（収率 56%）。

Mp 91–96 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −41.37 (*c* 0.51, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.73–1.90 (m, 1H), 2.16–2.28 (m, 1H), 2.37–2.51 (m, 1H), 3.77–3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.10–4.26 (m, 1H), 4.69–4.90 (m, 2H), 7.09–7.30 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.83–7.95 (m, 4H), 8.19 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.33 (s, 1H); Anal. ($C_{29}H_{26}ClN_3O_6S$·HCl·0.25H_2O) calcd C 56.09%, H 4.46%, N 6.77%; found C 55.82%, H 4.55%, N 6.81%.

HCl salt of (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(7-purinyl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (4s)

7-(2-Bromoethyl)-7*H*-purine を 1-(2-bromoethyl)pyrrolidin-2-one の代わりに用い、**9d** を **4j** 合成の反応条件に付し、結晶化を *n*-hexane を用いて行うことで、標題化合物 HCl salt of (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(7-purinyl)ethyl]amino}-2-phenylcyclo-propanecarboxylic acid（**4s**）を無色結晶として得た（収率 85%）。

Mp 182–188 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −55.71 (*c* 0.07, THF); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.58–1.75 (m, 1H), 1.83–1.99 (m, 1H), 2.09–2.25 (m, 1H), 3.79–3.98 (m, 1H), 4.14–4.30 (m, 1H), 4.56–4.97 (m, 2H), 6.96–7.03 (m, 2H), 7.12–7.31 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.81–7.95 (m, 4H), 8.81 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 12.32 (br s, 1H); Anal. ($C_{29}H_{24}ClN_5O_4S$·HCl·0.25*n*-hexane) calcd C 57.95%, H 4.54%, N 11.08%; found C 57.69%, H 4.28%, N 11.34%.

HCl salt of (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(9-purinyl)ethyl]amino}-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (4t)

9-(2-Bromoethyl)-9*H*-purine を 1-(2-bromoethyl)pyrrolidin-2-one の代わりに用い、**9d** を **4j** 合成の反応条件に付し、結晶化を *n*-hexane を用いて行うことで、標題化合物 HCl salt of (1*R*,2*S*)-1-{[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]-[2-(9-purinyl)ethyl]amino}-2-phenylcyclo-propanecarboxylic acid（**4t**）を無色結晶として得た（収率 79%）。

Mp 188–191 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −65.00 (*c* 0.16, THF); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.70–1.86 (m, 1H), 2.16–2.30 (m, 1H), 2.41–2.59 (m, 1H), 3.91–4.10 (m, 1H), 4.12–4.27 (m, 1H), 4.54–4.89 (m, 2H), 7.11–7.34 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.82–7.96 (m, 4H), 8.68 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.14 (s, 1H); Anal. ($C_{29}H_{24}ClN_5O_4S$·HCl·0.25H_2O) calcd C 56.63%, H 4.18%, N 11.39%; found C 56.82%, H 4.17%, N 11.21%.

(1*R*,2*S*)-1-[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonyl]amino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (*ent*-5a)

9d を原料として用い、**4a** 合成と同様の反応条件にて脱保護を行うことで、標題化合物 (1*R*,2*S*)-1-[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]amino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（***ent*-5a**）を無色結晶として得た（収率 97%）。

Mp 178–181 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ −57.14 (*c* 0.21, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45–1.55 (m, 1H), 1.87–1.98 (m, 1H), 2.56–2.71 (m, 1H), 7.12–7.25 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.83–7.92 (m, 4H), 8.89 (br s, 1H), 12.15 (br s, 1H); Anal. ($C_{22}H_{18}ClNO_4S{\cdot}0.5H_2O$) calcd C 60.48%, H 4.38%, N 3.21%; found C 60.49%, H 4.36%, N 3.28%.

(1*S*,2*R*)-1-[4-(4-Chlorophenyl)benzenesulfonyl]amino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5a)

4a 合成法に従って **8e** から **9e** を合成し、この化合物を原料に、**4a** 合成と同様の反応条件にて脱保護を行うことで、標題化合物 (1*S*,2*R*)-1-[4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl]amino-2-phenyl-cyclopropanecarboxylic acid（**5a**）を無色結晶として得た（収率 99%）。

Mp 175–180 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +50.00 (*c* 0.08, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42–1.58 (m, 1H), 1.82–1.98 (m, 1H), 2.52–2.71 (m, 1H), 7.08–7.26 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.83–7.92 (m, 4H), 8.81 (s, 1H), 12.15 (s, 1H); Anal. ($C_{22}H_{18}ClNO_4S{\cdot}0.75H_2O$) calcd C 59.86%, H 4.45%, N 3.17%; found C 60.15%, H 4.33%, N 3.31%.

Scheme 4. Syntheses of 5b–o

(1*S*,2*R*)-1-(5-Bromothiophene-2-sulfonylamino)-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid methyl ester (11)

(1*S*,2*R*)-1-Amino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid methyl ester（**10**）、5-bromothiophene-2-sulfonyl chloride をそれぞれ用い、**4a** 合成と同様の条件にてスルホニル化反応を行うことで、標題化合物 (1*S*,2*R*)-1-(5-bromothiophene-2-sulfonylamino)-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid methyl ester（**11**）を淡黄色油状物として定量的に得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.66 (dd, *J* = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 7.15-7.30 (m, 5H), 7.33 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 9.41 (br s, 1H).

(1*S*,2*R*)-1-[5-(4-Chlorophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5b)

11（200 mg, 0.480 mmol）と 4-chlorophenylboronic acid（110 mg, 0.710 mmol）の 2 M Na_2CO_3 水溶液: 1,2-dimethoxyethane = 1: 2（15 mL）に対し、アルゴン雰囲気下、$Pd(PPh_3)_4$（16.0 mg, 0.0140 mmol）を加え、90 °C で 3 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、有機層を EtOAc で抽出後、0.5 N HCl 水溶液、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。

乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 4:1）を用いてクルード混合物の精製を行った。得られた **5b** メチルエステル体をエタノール:4 N NaOH 水溶液 = 1:1（5 mL）に溶解させ、90 °C で 3 時間攪拌を行った後、反応液を減圧下濃縮し、1 N HCl 水溶液を氷冷下 pH = 3 付近まで加えた。生じた固体をろ取することで、標題化合物 (1*S*,2*R*)-1-[5- (4-chlorophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5b**）を無色結晶として得た（105 mg, 収率 50%）。

Mp 192–196 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +81.50 (*c* 0.20, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.15–7.30 (m, 5H), 7.43–7.52 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.61–7.71 (m, 2H), 7.80–7.84 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 12.20 (br s, 1H); Anal. ($C_{20}H_{16}ClNO_4S_2$) calcd C 55.36%, H 3.72%, N 3.23%; found C 55.18%, H 3.81%, N 3.19%.

(1*S*,2*R*)-1-[5-(3-Chlorophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5c)

3-Chlorophenylboronic acid を 4-chlorophenylboronic acid の代わりに用い、**11** を **5b** 合成の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*)-1-[5-(3-chlorophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5c**）を無色結晶として得た（収率 42%）。

Mp 222–225 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +70.40 (*c* 0.25, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.15–7.30 (m, 5H), 7.43–7.52 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.61–7.71 (m, 2H), 7.80–7.84 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 12.20 (br s, 1H); Anal. ($C_{20}H_{16}ClNO_4S_2 \cdot 0.25H_2O$) calcd C 54.79%, H 3.79%, N 3.19%; found C 54.95%, H 4.02%, N 3.05%.

(1*S*,2*R*)-1-[5-(2-Chlorophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5d)

2-Chlorophenylboronic acid を 4-chlorophenylboronic acid の代わりに用い、**11** を **5b** と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*)-1-[5-(2-chlorophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5d**）を無色結晶として得た（収率 45%）。

Mp 80–85 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +50.50 (*c* 0.40, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.59 (dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 2.04 (dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.10–7.32 (m, 5H), 7.41–7.51 (m, 3H), 7.55–7.68 (m, 2H), 7.68–7.76 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 12.22 (br s, 1H); Anal. ($C_{20}H_{16}ClNO_4S_2 \cdot 0.25H_2O$) calcd C 54.79%, H 3.79%, N 3.19%; found C 54.70%, H 3.84%, N 3.21%.

(1*S*,2*R*)-1-[5-(5-Chloropyridin-2-yl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-phenylcyclopropane-carboxylic acid (5e)

5-(5-Chloropyridin-2-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**16**）を 4-(4-chlorophenyl)benzene-sulfonyl chloride の代わりに用い、**8e** を **5a** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物（1*S*, 2*R*)-1-[5-(5-chloropyridin-2-yl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5e**）を無色結晶として得た（収率 91%）。

Mp 107–111 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +90.00 (*c* 0.22, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51–1.71 (m, 1H), 1.95–2.08 (m, 1H), 2.60–2.79 (m, 1H), 7.12–7.28 (m, 5H), 7.58 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.01–8.12 (m, 2H), 8.64 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 9.19 (br s, 1H), 12.14 (br s, 1H); Anal. ($C_{19}H_{15}ClN_2O_4S_2$) calcd C 52.47%, H 3.48%, N 6.44%; found C 52.37%, H 3.58%, N 6.36%.

(1*S*,2*R*)-1-[5-(4-Chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-phenylcyclopropane-carboxylic acid (5f)

5-(4-Chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**14a**）を 4-(4-chlorophenyl)benzene-sulfonyl chloride の代わりに用い、**8e** を **5a** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*)-1-[5-(4-chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5f**）を無色結晶として得た（収率 88%）。

Mp 197–203 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +100.56 (*c* 0.18, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 1.38 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 2.10 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.50–6.66 (m, 5H), 6.72 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 11.55 (br s, 1H); Anal. ($C_{17}H_{14}ClN_3O_4S_2$) calcd C 48.17%, H 3.33%, N 9.91%; found C 48.13%, H 3.44%, N 9.90%.

(1*S*,2*R*)-1-[5-(2-Chlorophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-2-phenylcyclopropane-carboxylic acid (5g)

8e、5-(5-chloropyridin-2-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**16**）の代わりに、(1*S*,2*R*)-1-amino-2-methyl-2-phenyl-cyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester（**8f**）、5-(4-chlorophenyl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**13**）をそれぞれ用い、**5e** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*)-1-[5-(2-chlorophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-2-phenylcyclopropane-carboxylic acid（**5g**）を無色結晶として得た（収率 71%）。

Mp 107–111 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +59.09 (*c* 0.11, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38–1.43 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.11–7.27 (m, 5H), 7.49–7.59 (m, 4H), 7.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 9.20 (br s, 1H), 12.12 (br s, 1H); Anal. ($C_{21}H_{18}ClNO_4S2$) calcd C 56.31%, H 4.05%, N 3.13%; found C 56.18%, H 4.15%, N 3.14%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(4-Chlorophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5h)

8f の代わりに、 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-amino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl-ester（**8g**）を用い、**5g** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(4-chlorophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5h**）を無色結晶として得た（収率 87%）。

Mp 163–169 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +99.06 (*c* 0.34, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.89–2.04 (m, 1H), 2.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.10–7.30 (m, 5H), 7.46–7.59 (m, 4H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.04 (br s, 1H), 12.31 (br s, 1H); Anal. ($C_{21}H_{18}ClNO_4S_2$) calcd C 56.31%, H 4.05%, N 3.13%; found C 56.03%, H 4.12%, N 3.13%.

(1*R,2*R**,3*S**)-1-[5-(4-Chlorophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5i)**

8f の代わりに、 HCl salt of (1*R**,2*R**,3*S**)-1-amino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid ethyl ester（**8h**）を用い、**5g** 合成の条件下、スルホニル化反応を実施した後、**5b** 合成において用いたアルカリ加水分解の方法に従うことで、標題化合物 (1*R**,2*R**,3*S**)-1-[5-(4-chlorophenyl)-thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5i**）を無色結晶として得た（収率 35%）。

Mp 92–95 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.15–2.29 (m, 1H), 2.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12–7.30 (m, 5H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.88 (br s, 1H), 12.19 (br s, 1H); Anal. ($C_{21}H_{18}ClNO_4S_2$) calcd C 56.31%, H 4.05%, N 3.13%; found C 56.12%, H 4.08%, N 3.20%.

(1*S*,2*R*)-1-[5-(4-Chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5j)

5-(4-Chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**14a**）を 5-(4-chlorophenyl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**13**）の代わりに用い、**8f** を **5g** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物である (1*S*,2*R*)-1-[5-(4-chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5j**）を無色結晶として得た（収率 85%）。

Mp 110–114 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +81.96 (*c* 0.51, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40 (s, 3H), 1.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.11–7.28 (m, 5H), 7.35 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 12.07 (br s, 1H); Anal. ($C_{18}H_{16}ClN_3O_4S_2{\cdot}0.25H_2O$) calcd C 48.87%, H 3.76%, N 9.50%; found C 48.87%, H 3.88%, N 9.49%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(4-Chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5k)

5-(4-Chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**14a**）を 5-(4-chlorophenyl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**13**）の代わりに用い、**8g** を **5h** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(4-chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5k**）を無色結晶として得た（収率 91%）。

Mp 118–123 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ +101.36 (*c* 0.44, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.94–2.09 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.14–7.24 (m, 3H), 7.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 12.33 (br s, 1H); Anal. ($C_{18}H_{16}ClN_3O_4S_2$) calcd C 49.37%, H 3.68%, N 9.60%; found C 49.75%, H 3.85%, N 9.60%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(4-Chloropyrazol-1-yl)-4-methylthiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5l)

5-(4-Chloropyrazol-1-yl)-4-methylthiophene-2-sulfonyl chloride（**14b**）を 5-(4-chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**14a**）の代わりに用い、**8g** を **5k** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(4-chloropyrazol-1-yl)-4-methylthiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5l**）を無色結晶として得た（収率 83%）。

Mp 177–181 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +104.74 (*c* 0.19, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.97 (dq, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.79 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.16–7.22 (m, 3H), 7.24–7.29 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 9.08 (br s, 1H), 12.35 (br s, 1H); Anal. ($C_{19}H_{18}ClN_3O_4S_2{\cdot}0.5H_2O$) calcd C 49.51%, H 4.15%, N 9.11%; found C 49.49%, H 4.26%, N 9.14%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(4-Methoxypyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5m)

5-(4-Methoxypyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**14c**）を 5-(4-chloropyrazol-1-yl)-thiophene-2-sulfonyl chloride（**14a**）の代わりに用い、**8g** を **5k** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(4-methoxypyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5m**）を無色結晶として得た（収率 41%）。

Mp 84–88 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +79.23 (*c* 0.13, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-d_4) δ 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.15–2.25 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 7.05 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.20–7.24 (m, 5H), 7.47–7.49 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H); Anal. ($C_{19}H_{19}N_3O_5S_2{\cdot}0.5H_2O$) calcd C 51.57%, H 4.56%, N 9.50%; found C 51.67%, H 4.66%, N 9.53%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-2-Methyl-1-[5-(4-methylpyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonylamino]-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5n)

5-(4-Methylpyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**14d**）を 5-(4-chloropyrazol-1-yl)-thiophene-2-sulfonyl chloride（**14a**）の代わりに用い、**8g** を **5k** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-2-methyl-1-[5-(4-methylpyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonylamino]-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5n**）を無色結晶として得た（収率 34%）。

Mp 202–206 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +100.00 (*c* 0.14, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.16–2.24 (m, 1H), 2.94 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.16–7.30 (m, 5H), 7.48 (dd, J = 4.2, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H); Anal. ($C_{19}H_{19}N_3O_4S_2{\cdot}0.5H_2O$) calcd C 53.50%, H 4.73%, N 9.85%; found C 53.85%, H 4.72%, N 9.86%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(6-Chlorothieno[3′,2′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5o)

6-Chlorothieno[3′,2′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-sulfonyl chloride（**21**）を 5-(4-chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**14a**）の代わりに用い、**8g** を **5k** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(6-chlorothieno[3′,2′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-sulfonyl-amino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5o**）を無色結晶として得た（収率 57%）。

Mp 243–248 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +52.67 (*c* 0.21, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.00 (dq, J = 10.3, 6.5 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.12–7.30 (m, 5H), 7.81 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H), 12.22 (br s, 1H); Anal. ($C_{20}H_{16}ClN_3O_4S_2{\cdot}H_2O$) calcd C 50.05%, H 3.78%, N 8.75%; found C 50.20%, H 3.59%, N 8.66%.

Scheme 5. Syntheses of arylsulfonyl chlorides

5-(4-Chlorophenyl)thiophene-2-sulfonyl chloride (13)

12a（22.0 g, 0.130 mol）の THF 溶液（65 mL）を −40 °C に冷却し、2.0 M *i*-PrMgCl の THF 溶液（72 mL）を 10 分間かけてゆっくり滴下した。−40 °C で 30 分間攪拌を行った後室温まで昇温し、得られた淡黄色溶液をアルゴン雰囲気下滴下ロートへと移した。4-Chloroiodobenzene（25.0 g, 0.110 mol）、$NiCl_2$（960 mg, 7.40 mmol）の THF 溶液（100 mL）を 50 °C に加温し、先の滴下ロート中溶液を 40 分間かけて滴下した後、更に 1 時間 50 °C で攪拌を行った。反応液を氷水に注ぎ、有機層を EtOAc で抽出後、0.5 N HCl 水溶液、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣に *n*-hexane:EtOAc = 2:1 を加え、生じた黒色不溶物をセライトろ過により取り除いた。続いてろ液を減圧下濃縮し、メタノールを加えることで生成する黄色固体をろ取した。この固体を、Ac_2O（10 mL）の EtOAc 溶液（70 mL）に溶解し、0 °C まで冷却後、濃硫酸（3.86 mL, 72.0 mmol）の EtOAc 溶液（14 mL）をゆっくりと滴下した。室温で 12 時間攪拌した後反応液を 0 °C に冷却し、4 N NaOH 水溶液（54 mL）を加えることで生じる黄色結晶をろ取した。結晶を減圧下 50 °C で乾燥させ、その後 $SOCl_2$（100 mL）に懸濁させた後、DMF（6 mL）を加えて 50 °C にて 2 時間攪拌した。$SOCl_2$

を減圧下留去後、3% $NaHCO_3$ 水溶液を加え、有機層を EtOAc にて抽出した後、3% $NaHCO_3$ 水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、Na_2SO_4 を用いて乾燥した。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣に diisopropyl ether を加えることで生じた結晶をろ取することで、標題化合物である 5-(4-chlorophenyl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**13**）を褐色固体として得た（12 g, 収率 40%）。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H); Anal. ($C_{10}H_6Cl_2O_2S_2$) calcd C 40.97%, H 2.06%, N 0%; found C 40.65%, H 2.38%, N 0.05%.

5-(4-Chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride (14a)

アルゴン雰囲気下、4-chloropyrazole（99.0 g, 0.971 mol）、**12a**（237 g, 1.45 mol）、salicylaldoxime（27.0 g, 0.194 mol）そして Cs_2CO_3（632 g, 1.94 mol）の *N,N*-dimethylacetamide 溶液（690 mL）に対し Cu_2O（7.20 g, 0.0486 mol）を加え、150 °C で 12 時間加熱した。反応混合液を氷冷し H_2O を添加した後、有機層を *n*-hexane:EtOAc = 2:1 にて抽出し、28% アンモニア水：水 = 1:2、水、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ を用いて乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣に *n*-hexane:EtOAc = 10:1 を加え、生じた不溶物をシリカゲルろ過によって取り除いた。ろ液を減圧下濃縮後、残渣にメタノールを加え、生じた固体をろ取後、EtOAc（800 mL）、Ac_2O（93 mL）の混合溶媒に再度溶解させ、氷冷下、濃硫酸（38 mL, 0.721 mol）と EtOAc（400 mL）の混合物を、滴下ロートから 2 時間かけてゆっくり滴下した。二日間室温で攪拌することで生成する淡黄色結晶をろ取し、検体乾燥機で 12 時間 70 °C にて乾燥後、$SOCl_2$（830 mL）に懸濁させ、DMF（2.4 mL）添加後 8 時間 90 °C にて加熱した。$SOCl_2$ を減圧下留去し、*n*-hexane:EtOAc = 2:1 を加えた結果生じる不溶物をシリカゲルろ過によって取り除き、ろ液を再度濃縮した。残渣に *n*-hexane:$CHCl_3$ = 1:1 を加え、得られた結晶をろ取することで、標題化合物である 5-(4-chloropyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**14a**）を、黄色固体として得た（147 g, 収率 53%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H). Anal. ($C_7H_4Cl_2N_2O_2S_2$) calcd C 29.69%, H 1.42%, N 9.89%; found C 29.71%, H 1.35%, N 9.88%.

5-(4-Chloropyrazol-1-yl)-4-methylthiophene-2-sulfonyl chloride (14b)

3-Methyl-2-bromothiophene（**12b**）を 2-bromothiophene（**12a**）の代わりに用い、**14a** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 5-(4-chloropyrazol-1-yl)-4-methylthiophene-2-sulfonyl chloride（**14b**）を褐色固体として得た（収率 68%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40 (s, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

5-(4-Methoxypyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride (14c)

4-Methoxypyrazole を 4-chloropyrazole の代わりに用い、**14a** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 5-(4-methoxypyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**14c**）を淡黄色固体として得た（収率 53%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.83 (s, 3H), 6.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H).

5-(4-Methylpyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride (14d)

4-Methylpyrazole を 4-chloropyrazole の代わりに用い、**14a** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 5-(4-methylpyrazol-1-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**14d**）を淡黄色固体として得た（収率 13%）。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.07 (s, 3H), 6.95 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

5-(5-Chloropyridin-2-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride (16)

アルゴン雰囲気下、thienylzinc bromide の 0.5 M THF 溶液（20 mL）に対し 4-chloroiodobenzene（1.20 g, 8.33 mmol）、$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2（340 mg, 0.420 mmol）を加え、50 °C で 2 時間加熱した。反応混合液を減圧下濃縮後、メタノールを加え、生じた不溶物をセライトろ過により除去した。ろ液を濃縮後、0 °C にてクロロスルホン酸（8 mL）を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、有機層を EtOAc で抽出した後、$MgSO_4$ を用いて乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣に *n*-hexane を加え、生じた固体をろ取することで標題化合物である 5-(5-chloropyridin-2-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride（**16**）を黄色固体として得た（1.1 g, 収率 66%）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54–7.64 (m, 2H), 7.64–7.70 (m, 1H), 8.51–8.54 (m, 1H).

7-Chloro-2-dichloromethylimidazo[1,2-*a*]pyridine (18)

2-Amino-4-chloropyridine（8.00 g, 62.3 mmol）の 1,2-dimethoxyethane 溶液（80 mL）に対して、**17**（15.1 g, 93.4 mmol）の 1,2-dimethoxyethane 溶液（20 mL）を 0 °C で滴下し、12 時間室温で攪拌した。生じた白色固体をろ過により採取し、この固体をエタノール（60 mL）に懸濁させた後、80 °C で 4 時間反応させた。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、0 °C で飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を加え、有機層をクロロホルムにて抽出した。Na_2SO_4 で有機層を乾燥後、乾燥剤を除去し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣にジエチルエーテルを加えた。生じた析出物をろ取することにより標題化合物である 7-chloro-2-dichloromethylimidazo[1,2-*a*]pyridine（**18**）を淡黄色結晶として得た（8.22 g, 収率 56%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.06 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

3-Bromo-7-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carbaldehyde (19)

18（8.22 g, 34.9 mmol）のアセトニトリル溶液（80 mL）に対して、*N*-bromosuccinimide（8.06 g, 45.3 mmol）を室温で添加し、4 時間攪拌した。$CaCO_3$（10.4 g, 104 mmol）と水（40 mL）を反応液に加え、100 °C にて 4 時間攪拌後、0 °C に冷却して飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を加えた。有機層をクロロホルムにて抽出し、Na_2SO_4 を用いて乾燥後乾燥剤を除去し、ろ液を減圧下濃縮した。クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$:EtOAc = 25:1）を用いて精製することで標題化合物である 3-bromo-7-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carbaldehyde（**19**）を淡黄色油状物として得た（7.69 g, 収率 85%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 10.18 (s, 1H).

6-Chlorothieno[3′,2′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylic acid (20)

NaO*t*-Bu（3.77 g, 39.2 mmol）のエタノール溶液（40 mL）に対して、ethyl thioglycolate（4.3 mL, 39.2 mmol）を室温で添加し、0.5 時間攪拌した。この反応液に対し、**19**（4.85 g, 18.7 mmol）のエタノール溶液（70 mL）を加え、100 °C で 2 時間攪拌後、4 N NaOH 水溶液（10 mL）を加えて、更に 1 時間 100 °C にて加熱を継続した。反応液を室温に冷却後、溶媒を減圧下留去し、氷冷下 2 N HCl 水溶液を用いて中和させた後、反応混合物にエタノールを加えた。生じた析出物をろ取することで、標題化合物である 6-chlorothieno[3′,2′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylic acid（**20**）を淡黄色固体として得た（1.33 g, 収率 28%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.97 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 13.43 (br s, 1H).

6-Chlorothieno[3′,2′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-sulfonyl chloride (21)

アルゴン雰囲気下、**20**（411 mg, 1.63 mmol）と Cu_2O（23 mg, 0.16 mmol）のキノリン溶液（4.1 mL）を、200 °C で 1 時間攪拌後、反応液を室温に冷却し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 5:1）にて精製することで 6-chlorothieno[3′,2′:4,5]imidazo-[1,2-*a*]pyridine を褐色固体として得た（241 mg, 収率 71%）。この固体に対しクロロスルホン酸（0.5 mL, 7.5 mmol）を加え、80 °C で 5 時間攪拌した後、室温に冷却し、反応液を氷水に加えた。生じた固体をろ取することで標題化合物である 6-chlorothieno[3′,2′:4,5]imidazo[1,2-*a*]-pyridine-2-sulfonyl chloride（**21**）を淡黄色固体として得た（279 mg, 収率 79%）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H).

Scheme 6. Syntheses of compound 5p–s

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(5-Chloro-4-nitrothiophene-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclo-propanecarboxylic acid *tert*-butyl ester (22)

8e、4-(4-chlorophenyl)benzenesulfonyl chloride の代わりに、**8g**、5-chloro-4-nitrothiophene-2-sulfonyl chloride をそれぞれ用い、**9e** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物（1*S*,2*R*,3*R*)-1-(5-chloro-4-nitrothiophene-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester（**22**）を淡黄色固体として得た（収率 50%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (s, 9H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.40 (dq, J = 10.8, 6.8 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.03 (br s, 1H), 7.16–7.34 (m, 5H), 8.03 (s, 1H).

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(5-Chloropyridin-2-yl)-4-nitrothiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester (23)

アルゴン雰囲気下、**22**（352 mg, 0.745 mmol）、5-chloro-2-trimethylstannylpyridine（300 mg, 0.745 mmol）のトルエン溶液（7.0 mL）に対し $PdClBn(PPh_3)_2$（56 mg, 0.075 mmol）を加え、120 °C で 12 時間加熱した。反応混合液を減圧下濃縮後、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 8:1）により精製し、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(5-chloro-pyridin-2-yl)-4-nitrothiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester（**23**）を黄色油状物として得た（206 mg, 収率 50%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (s, 9H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.41 (dq, J = 10.6, 6.6 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.05 (br s, 1H), 7.19–7.32 (m, 5H), 7.77–7.78 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.60–8.61 (m, 1H).

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(7-Chlorothieno[3′,2′:3,4]pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (5p)

アルゴン雰囲気下、**23**（200 mg, 0.364 mmol）のメシチレン溶液（4.0 mL）に対し $P(OEt)_3$（362 mg, 2.18 mmol）を加え、150 °C で 8 時間加熱した。反応混合液を減圧下濃縮後、クルード混合物を preparative TLC（*n*-hexane:EtOAc = 2:1）にて精製し、**5p** の *t*-ブチルエステルを褐色油状物として得た（22.6 mg, 収率 12%）。この化合物を 4 N HCl in 1,4-dioxane（0.5 mL）に溶解し、室温で 12 時間攪拌後減圧下濃縮し、残渣にメタノールと氷水を加えて得られる結晶をろ取することで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(7-chlorothieno[3′,2′:3,4]pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5p**）を淡黄色結晶として得た（8.2 mg, 収率 40%）。

Mp 220–226 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +82.50 (*c* 0.20, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.82–1.87 (m, 1H), 3.09 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 7.14–7.23 (m, 6H), 7.56 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H); Anal. ($C_{20}H_{16}ClN_3O_4S_2 \cdot 0.5H_2O$) calcd C 51.00%, H 3.64%, N 8.92%; found C 51.12%, H 3.83%, N 8.95%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(5-Bromothiophene-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropane-carboxylic acid *tert*-butyl ester (24)

10 の代わりに **8g** を用い、**11** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(5-bromothiophene-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester（**24**）を無色結晶として得た（収率 69%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 (s, 9H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.00–2.09 (m, 1H), 2.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.18–7.24 (m, 3H), 7.26–7.30 (m, 2H), 7.31 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H).

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(4-Chloro-2-nitrophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenyl-cyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester (25a)

アルゴン雰囲気下、**24**（5.57 g, 11.8 mmol）と 2-(4-chloro-2-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane（3.68 g, 13.0 mmol）の 2 M Na_2CO_3 水溶液:1,2-dimethoxyethane = 1:2（70 mL）に対し、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$（963 mg, 1.18 mmol）を加え、100 °C で 12 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、有機層を EtOAc で抽出後、0.5 N HCl 水溶液、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 5:1）を用いてクルード混合物を精製することで、標題化合物（1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(4-chloro-2-nitrophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester（**25a**）を褐色固体として得た（3.52 g, 収率 54%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 (s, 9H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.96–2.05 (m, 1H), 2.83 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.17–7.24 (m, 4H), 7.25–7.31 (m, 2H), 7.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.14 (br s, 1H).

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(4-Fluoro-2-nitrophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenyl-cyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester (25b)

2-(4-Chloro-2-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane の代わりに 2-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane を用い、**25a** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物（1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(4-fluoro-2-nitrophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester（**25b**）を褐色固体として得た（収率 78%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (s, 9H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.95–2.02 (m, 1H), 2.82 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.16–7.24 (m, 4H), 7.25–7.32 (m, 2H), 7.51–7.57 (m, 1H), 7.66–7.75 (m, 2H), 8.08 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H).

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(5-Fluoro-2-nitrophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenyl-cyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester (25c)

2-(4-Chloro-2-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane の代わりに 2-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane を用い、**25a** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物（1*S*,2*R*,3*R*)-1-[5-(5-fluoro-2-nitrophenyl)thiophene-2-sulfonylamino]-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester（**25c**）を褐色固体として得た（収率 83%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.04 (s, 9H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.95–2.01 (m, 1H), 2.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.16–7.32 (m, 6H), 7.53–7.62 (m, 3H), 8.14 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 9.13 (br s, 1H).

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(6-Chloro-4*H*-thieno[3,2-*b*]indole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenyl-cyclopropanecarboxylic acid (5q)

23 の代わりに **25a** を用い、**5p** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(6-chloro-4*H*-thieno[3,2-*b*]indole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5q**）を淡黄色結晶として得た（収率 22%）。

Mp 136–140 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +118.18 (*c* 0.33, THF); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.98 (dq, *J* = 10.4, 6.6 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.10–7.30 (m, 6H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 12.23 (s, 1H); Anal. ($C_{21}H_{17}ClN_2O_4S_2$) calcd C 54.72%, H 3.72%, N 6.08%; found C 54.63%, H 3.80%, N 6.16%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(6-Fluoro-4*H*-thieno[3,2-*b*]indole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclo-propanecarboxylic acid (5r)

23 の代わりに **25b** を用い、**5p** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(6-fluoro-4*H*-thieno[3,2-*b*]indole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5r**）を淡黄色結晶として得た（収率 57%）。

Mp 229–233 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +130.80 (*c* 0.10, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.97 (dd, *J* = 10.2, 6.7 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.96–7.03 (m, 1H), 7.14–7.21 (m, 3H), 7.22–7.28 (m, 2H), 7.30–7.35 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.88–7.93 (m, 1H), 8.97 (br s, 1H), 11.68 (br s, 1H), 12.22 (br s, 1H); Anal. ($C_{21}H_{17}FN_2O_4S_2$) calcd C 56.74%, H 3.85%, N 6.30%; found C 56.95%, H 4.09%, N 6.26%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(7-Fluoro-4*H*-thieno[3,2-*b*]indole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclo-propanecarboxylic acid (5s)

23 の代わりに **25c** を用い、**5p** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(7-fluoro-4*H*-thieno[3,2-*b*]indole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**5s**）を淡黄色結晶として得た（収率 12%）。

Mp 129–131 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +124.6 (*c* 0.13, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.97 (dq, *J* = 10.2, 6.7 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.11–7.22 (m, 4H), 7.22–7.29 (m, 2H), 7.49–7.56 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.71–7.78 (m, 1H), 9.01 (br s, 1H), 11.65 (br s, 1H), 12.22 (br s, 1H); Anal. ($C_{21}H_{17}FN_2O_4S_2 \cdot 0.5H_2O$) calcd C 55.62%, H 4.00%, N 6.18%; found C 55.69%, H 4.06%, N 6.20%.

第二章第一節　多置換シクロプロパンアミノ酸の合成

Scheme 8.　Syntheses of (+)-28 and (−)-28

(1*R,2*R**)-2-Phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid methyl ester ((±)-27)**

(±)-**26**（80.6 g, 344 mmol）のメタノール溶液（400 mL）に対し、4 N NaOH 水溶液（86 mL）を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に、*n*-hexane を加え有機層を除去した後、氷冷下酸性になるまで濃塩酸を滴下した（pH < 2）。そのまま 1 時間攪拌後、析出した固体をろ取し、*n*-hexane、氷水の順に洗浄することで、標題化合物 (1*R**,2*R**)-2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid methyl ester（(±)-**27**）を淡黄色固体として得た（62.0 g, 収率 82%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.65 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 7.15 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.19–7.32 (m, 3H), 13.05 (br s, 1H).

(1*R,2*S**)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid ((±)-28)**

(±)-**27**（50.0 g, 227 mmol）のトルエン溶液（100 mL）に対し、*t*-BuOH（500 mL）、Et_3N（50 mL, 359 mmol）、diphenylphosphoryl azide（63 mL, 292 mmol）を加え、80 °C で 12 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、有機層をトルエンで抽出後、0.5 N HCl 水溶液、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 8:1）を用いてクルード混合物を精製することで (1*R**,2*S**)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid methyl ester を淡黄色油状物として得た（48 g, 収率 73%）。この化合物をテトラヒドロフラン:メタノール = 1:1（480 mL）に溶解し、4 N NaOH 水溶液（210 mL, 823 mmol）を加えた後、90 °C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、0 °C にて酸性になるまで 1 N HCl 水溶液を添加し（pH < 2）、攪拌後に生じる固体をろ取し、*n*-hexane、氷水の順に洗浄することで、標題化合物 (1*R**,2*S**)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid （(±)-**28**）を白色固体として得た（41.1 g, 収率 90%）。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.96 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 7.06–7.35 (m, 5H), 7.67 (br s, 1H), 11.90 (br s, 1H).

(1*S*,2*R*)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid ((+)-28)

(±)-**28**（140 mg, 0.519 mmol）、キニジン（168 mg, 0.519 mmol）を 2-プロパノール（2.8 mL）に懸濁させ、60 °C で一旦溶解させた後、室温で 12 時間攪拌を行った。析出した固体をろ取し、冷 2-プロパノールで洗浄することで、(1*S*,2*R*)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-phenylcyclopropane-carboxylic acid のキニジン塩を白色固体として得た（122 mg, 収率 39%）。この化合物に 10% $KHSO_4$ 水溶液と EtOAc を加え、有機層を抽出後、0.5 N HCl 水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去することで標題化合物 (1*S*,2*R*)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（(+)-**28**）を白色固体として得た（56 mg, 95% ee, 収率 100%）。

$[\alpha]^{25}_{D}$ +105.56 (*c* 0.36, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.97 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 7.08–7.34 (m, 5H), 7.70 (br s, 1H), 11.94 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 276 $(M-H)^-$.

(1*R*,2*S*)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid ((−)-28)

キニジンの代わりにシンコニジンを用い、(+)-**28** 合成と同様の光学分割条件に付すことで、標題化合物（1*R*,2*S*)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（(−)-**28**）を白色固体として得た（82% ee, 収率 45%）。

$[\alpha]^{25}_{D}$ −95.07 (*c* 0.56, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.97 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 7.08–7.37 (m, 5H), 7.70 (br s, 1H), 11.96 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 276 $(M-H)^-$.

なお、両鏡像異性体の光学純度は、カラムに DAICEL CHIRALCEL OJ-RH 150 mm × 4.6 mm i.d. を用いた HPLC 分析（acetonitrile:pH 2.1 phosphate buffer = 30:70、flow rate = 1.0 ml/min、temp = 25 °C、t_R = 13.78 min for (+)-**28**、t_R = 11.36 min for (−)-**28**）により決定した。

(1*S*,2*R*)-1-Amino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester (8e)

(+)-**28**（2.00 g, 7.22 mmol）のトルエン溶液（10 mL）を 100 °C に加熱し、$(t\text{-BuO})_2CHNMe_2$（7.3 g, 36.1 mmol）を 1 時間かけてゆっくり滴下した。反応液を氷水に注ぎ、有機層を *n*-hexane:EtOAc = 2:1 で抽出後、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去することで (+)-**28** の *t*-ブチルエステルをクルード混合物として得た。この化合物のメタノール溶液（10 mL）に対し、*p*-TsOH·H_2O（2.75 g, 14.4 mmol）を加え、室温で 12 時間攪拌後、氷冷下、アルカリ性になるまで 4 N NaOH 水溶液を加えた（pH > 9）。EtOAc を加え有機層を抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去することで標題化合物（1*S*,2*R*)-1-amino-2-phenylcyclopropane-carboxylic acid *tert*-butyl ester（**8e**）を黄色油状物として得た（1.21 g, 収率 72%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (s, 9H), 1.40 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 8.9, 8.2 Hz, 1H), 7.15–7.32 (m, 5H).

(1*R*,2*S*)-1-Amino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester (8d)

(+)-**28** の代わりに(−)-**28** を用い **8e** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物（1*R*,2*S*)-1-amino-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester（**8d**）を黄色油状物として得た（収率 70%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (s, 9H), 1.40 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 8.9, 8.2 Hz, 1H), 7.15–7.32 (m, 5H).

Scheme 9. Synthesis of 8g

(2*R,3*R**)-2-Methyl-3-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid dimethyl ester ((±)-30)**

29 を原料として、大石の報告 [13] に従って合成を実施することで、標題化合物 (2*R**,3*R**)-2-methyl-3-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid dimethyl ester（(±)-**30**）を淡黄色油状物として得た（収率 90%）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.08 (dq, J = 9.8, 6.8 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.12–7.39 (m, 5H).

(1*R,2*R**,3*R**)-2-Methyl-3-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid methyl ester ((±)-31)**

(±)-**26** の代わりに (±)-**30** を用い、(±)-**27** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*R**,2*R**,3*R**)-2-methyl-3-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid methyl ester（(±)-**31**）を淡黄色固体として得た（収率 86%）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.73 (dq, J = 10.2, 6.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.58 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.23–7.37 (m, 3H).

(1*R,2*S**,3*S**)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid ((±)-32)**

(±)-**27** の代わりに (±)-**31** を用い、(±)-**28** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*R**,2*S**,3*S**)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（(±)-**32**）を淡黄色固体として得た（収率 65%）。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.72–1.85 (m, 1H), 2.60 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.13–7.36 (m, 5H), 7.62 (br s, 1H), 12.03 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 290 $(M-H)^-$.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid ((+)-32)

(±)-**32**（10.0 g, 34.3 mmol）、キニジン（8.9 g, 27.4 mmol）を EtOAc（100 mL）に懸濁させ、60 °C で一旦溶解させた後、室温で 12 時間攪拌を行った。析出した固体をろ取し、冷 EtOAc で洗浄することで、(1*S*,2*R*,3*R*)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid のキニジン塩（**33**）を無色結晶として得た（7.53g, 収率 40%）。この化合物に 10% $KHSO_4$ 水溶液と EtOAc を加え、有機層を抽出後、0.5 N HCl 水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去することで標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（(+)-**32**）を白色固体として得た（4.00 g, 99% ee, 収率 100%）。

Mp 81–85 °C; $[\alpha]^{25}_D$ +118.49 (c 0.33, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.74–1.85 (m, 1H), 2.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.14–7.21 (m, 1H), 7.22–7.30 (m, 4H), 7.62 (br s, 1H), 12.00 (br s, 1H); Anal. ($C_{16}H_{21}NO_4 \cdot 0.15H_2O$) calcd C 65.35%, H 7.30%, N 4.76%; found 65.55%, H 7.27%, N 4.68%.

なお、(+)-**32** の光学純度は、カラムに DAICEL CHIRALCEL OJ-RH 150 mm × 4.6 mm i.d.を用いた HPLC 分析（acetonitrile:pH 2.1 phosphate buffer = 30:70、flow rate = 1.0 ml/min、temp = 25 °C、t_R = 21.3 min for (+)-**32**、t_R = 6.4 min for (−)-**32**）により決定した。

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-Amino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester (8g)

(+)-**32**（14.2 g, 48.6 mmol）のトルエン溶液（73 mL）を 100 °C に加熱し、$(t\text{-BuO})_2CHNMe_2$（29.7 g, 146 mmol）を 1 時間かけてゆっくり滴下した。反応液を氷水に注ぎ、有機層を *n*-hexane:EtOAc = 2:1 で抽出後、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去することで (+)-**32** の *t*-ブチルエステルを黄色油状物として得た（16.1 g, 収率 95%）。この化合物のメタノール溶液（90 mL）に対し、*p*-TsOH·H_2O（17.6 g, 92.6 mmol）を加え、室温で 12 時間攪拌後、氷冷下、アルカリ性になるまで 4 N NaOH 水溶液を加えた（pH > 9）。EtOAc を加え有機層を抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去することで標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-amino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester（**8g**）を黄色油状物として得た（9.85 g, 収率 86%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.15 (s, 9H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.74–1.84 (m, 1H), 2.70 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.13–7.22 (m, 3H), 7.22–7.29 (m, 2H).

Figure 14. Compound 33

Quinidine salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methyl-3-phenylcyclopropane-carboxylic acid (33)

(+)-**32** 合成に際し、キニジンを用いて (±)-**32** を光学分割することで、標題化合物 quinidine salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methyl-3-phenylcyclopropane carboxylic acid（**33**）を無色結晶として得た。

Mp 202–207 °C ; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32–1.53 (m, 12H), 1.63–1.84 (m, 2H), 1.84–1.99 (m, 1H), 2.11–2.28 (m, 1H), 2.52–2.78 (m, 4H), 2.92–3.16 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.03–5.14 (m, 2H), 5.31 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.01–6.16 (m, 1H), 7.13–7.29 (m, 5H), 7.38 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H); Anal. ($C_{36}H_{45}N_3O_6$) calcd C 70.22%, H 7.37%, N 6.82%; found 70.03%, H 7.36%, N 6.69%.

なお、**33** の X 線結晶解析における各種パラメーターは以下の通り。

A. Crystal Data

Empirical Formula	$C_{36}H_{45}N_3O_6$
Formula Weight	615.77
Crystal Color, Habit	colorless, prism

Crystal Dimensions	0.20 × 0.20 × 0.20 mm
Crystal System	orthorhombic
Lattice Type	Primitive
Indexing Images	3 oscillations @ 210.0 seconds
Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
Lattice Parameters	a = 10.9370(7) Å
	b = 16.2281(12) Å
	c = 18.4316(13) Å
	V = 3271.4(4) $Å^3$
Space Group	$P2_12_12_1$ (#19)
Z value	4
D_{calc}	1.250 g/cm^3
F_{000}	1320.00
μ(CuKα)	6.871 cm^{-1}

B. Intensity Measurements

Diffractometer	Rigaku RAXIS-RAPID
Radiation	CuKα (λ = 1.54187 Å)
	graphite monochromated
Detector Aperture	280 mm × 256 mm
Data Images	39 exposures
ω oscillation Range (χ=50.0, φ=15.0)	50.0–230.0°
Exposure Rate	75.0 sec./°
ω oscillation Range (χ=50.0, φ=105.0)	50.0–230.0°
Exposure Rate	75.0 sec./°
ω oscillation Range (χ=50.0, φ=180.0)	50.0–230.0°
Exposure Rate	75.0 sec./°
ω oscillation Range (χ=50.0, φ=285.0)	50.0–230.0°
Exposure Rate	75.0 sec./°
ω oscillation Range (χ=0.0, φ=0.0)	50.0–230.0°
Exposure Rate	75.0 sec./°
Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
$2\theta_{max}$	136.4°
No. of Reflections Measured	Total: 14631
Corrections	Lorentz-polarization
	Absorption (trans. factors: 0.777–0.934)

C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SIR92)
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Function Minimized	$\Sigma w(Fo^2 - Fc^2)^2$
Least Squares Weights	$1/[0.0002Fo^2 + 1.0000\sigma(Fo^2)]/(4Fo^2)$
$2\theta_{max}$ cutoff	136.4°
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	5909
No. Variables	452
Reflection/Parameter Ratio	13.07
Residuals: R1 (I>2.00σ(I))	0.0358
Residuals: R (All reflections)	0.0551
Residuals: wR2 (All reflections)	0.0786
Goodness of Fit Indicator	1.013
Flack Parameter (Friedel pairs = 5121)	−0.00(16)
Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	0.47 $e^-/Å^3$
Minimum peak in Final Diff. Map	−0.39 $e^-/Å^3$

Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) deposit No. CCDC-841493

Scheme 10. Synthesis of (±)-37

(2*R,3*S**)-2-Methyl-3-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester ((±)-35)**

29、マロン酸ジメチルの代わりに、**34**、マロン酸ジエチルをそれぞれ用い、(±)-**30** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (2*R**,3*S**)-2-methyl-3-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester（(±)-**35**）を淡黄色油状物として得た（収率 37%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.25–1.32 (m, 6H), 2.50–2.60 (m, 1H), 3.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.81–3.90 (m, 2H), 4.20–4.35 (m, 2H), 7.18–7.29 (m, 5H).

(1*R,2*R**,3*S**)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid ethyl ester ((±)-37)**

(±)-**35**（1.41 g, 5.09 mmol）のメタノール溶液（7 mL）に対し、4 N NaOH 水溶液（1.78 mL, 7.13 mmol）を加え、室温で 48 時間攪拌した。反応液に、*n*-hexane を加え有機層を除去した後、氷冷下酸性になるまで濃塩酸を滴下した（pH < 2）。有機層を EtOAc により抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄した後、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去することで、(1*R**,2*S**,3*R**)-2-methyl-3-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid ethyl ester（(±)-**36**）をクルー

ド混合物として得た。この化合物のトルエン溶液（1.4 mL）に対し、*t*-BuOH（14 mL）、Et_3N（1.2 mL, 8.70 mmol）、diphenylphosphoryl azide（1.5 mL, 7.10 mmol）を加え、80 °C で 12 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、有機層をトルエンで抽出後、0.5 N HCl 水溶液、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 4:1）を用いてクルード混合物を精製することで標題化合物 (1*R**,2*R**,3*S**)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methyl-3-phenyl-cyclopropane-carboxylic acid ethyl ester（(±)-**37**）を淡黄色油状物として得た（510 mg, 収率 31%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.77–0.93 (m, 3H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 2.37–2.49 (m, 2H), 3.75–3.88 (m, 2H), 5.13 (br s, 1H), 7.16–7.38 (m, 5H).

HCl salt of (1*R,2*R**,3*S**)-1-amino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid ethyl ester (8h)**

(±)-**37**（510 mg, 1.60 mmol）に 4 N HCl in EtOAc（5 mL）を加え、室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去することで、標題化合物 HCl salt of (1*R**,2*R**,3*S**)-1-amino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid ethyl ester（**8h**）を白色固体として定量的に得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.70 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.37–2.46 (m, 1H), 2.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.80 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.20–7.37 (m, 5H), 8.88 (br s, 3H).

Table 8. Optical resolution of (+)-38

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-Amino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid methyl ester ((+)-38)

(±)-**38**（28.2 mg, 0.138 mmol）のメタノール溶液（3.5 mL）に対し、(−)-di-*p*-toluoyl-L-tartaric acid（53.1 mg, 0.138 mmol）を加え、室温で 12 時間攪拌した。析出した固体をろ取後、この化合物に 10% $KHSO_4$ 水溶液と EtOAc を加え、有機層を抽出後、0.5 N HCl 水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去することで標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-amino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid methyl ester（(+)-**38**）を淡黄色油状物として得た（7.89 mg, 91% ee, 収率 28%）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.79–1.91 (m, 1H), 2.72 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18–7.31 (m, 3H).

なお、(+)-**38** の光学純度は、カラムに DAICEL CHIRALCEL OD-RH 150 mm × 4.6 mm i.d.を用いた HPLC 分析（acetonitrile:pH 6.9 phosphate buffer = 35:65、flow rate = 1.0 ml/min、temp = 25 °C、t_R = 6.5 min for (+)-**38**、t_R = 7.2 min for (−)-**38**）により決定した。

Scheme 11. Synthesis of (+)-40

(1*R,2*S**)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid ((±)-40)**

29 の代わりに **39** を用い、(±)-**30**、(±)-**31** を経由して (±)-**32** を合成した方法に従うことで、標題化合物 (1*R**,2*S**)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（(±)-**40**）を淡黄色固体として得た（収率 50%）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 2.23–2.39 (m, 1H), 5.24 (br s, 1H), 7.12–7.36 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 290 $(M-H)^-$.

(1*S*,2*R*)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid ((+)-40)

(±)-**32** の代わりに(±)-**40** を用い、(+)-**32** と同様の光学分割条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（(+)-**40**）を白色固体として得た（97% ee, 収率 37%）。

Mp 123–128 °C; $[\alpha]^{25}_D$ +75.53 (*c* 0.38, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.37–1.44 (m, 12H), 1.96–2.03 (m, 1H), 7.14 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.18–7.34 (m, 4H), 7.57 (br s, 1H), 11.84 (br s, 1H); Anal. ($C_{16}H_{21}NO_4$) calcd C 65.96%, H 7.27%, N 4.81%; found 66.07%, H 7.27%, N 4.69%.

なお、(+)-**40** の光学純度は、カラムに DAICEL CHIRALCEL OJ-RH 150 mm × 4.6 mm i.d.を用いた HPLC 分析（acetonitrile:pH 2.1 phosphate buffer = 40:60、flow rate = 1.0 ml/min、temp = 25 °C、t_R = 8.8 min for (+)-**40**、t_R = 5.5 min for (−)-**40**）により決定した。

Figure 15. Compound 41

Quinidine salt of (1*S*,2*R*)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methyl-2-phenylcyclopropane-carboxylic acid (41)

(+)-**40** 合成に際し、キニジンを用いて (±)-**40** を光学分割することで、標題化合物 quinidine salt of (1*S*,2*R*)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**41**）を無色結晶として得た。

Mp 212–217 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03–1.11 (m, 1H), 1.36–1.52 (m, 15H), 1.66–1.72 (m, 1H), 1.86–1.96 (m, 1H), 1.97–2.05 (m, 1H), 2.14–2.27 (m, 1H), 2.52–2.58 (m, 1H), 2.60–2.72 (m, 2H), 2.96–3.12 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 5.02–5.13 (m, 2H), 5.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 6.00–6.14 (m, 1H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H); Anal. ($C_{36}H_{45}N_3O_6$) calcd C 70.22%, H 7.37%, N 6.82%; found 70.09%, H 7.37%, N 6.75%.

なお、**41** の X 線結晶解析における各種パラメーターは以下の通り。

A. Crystal Data

Empirical Formula	$C_{36}H_{45}N_3O_6$
Formula Weight	615.77
Crystal Color, Habit	colorless, prism
Crystal Dimensions	0.20 × 0.20 × 0.12 mm
Crystal System	orthorhombic
Lattice Type	Primitive
Detector Position	150.09 mm
Pixel Size	0.100 mm
Lattice Parameters	a = 10.1450(6) Å
	b = 15.0058(10) Å
	c = 21.2559(15) Å
	V = 3235.9(4) $Å^3$
Space Group	$P2_12_12_1$ (#19)
Z value	4
D_{calc}	1.264 g/cm^3
F_{000}	1320.00
μ(MoKα)	0.859 cm^{-1}

B. Intensity Measurements

Diffractometer	Rigaku RAXIS-V
Radiation	MoKα (λ = 0.71070 Å)
	graphite monochromated
Data Images	90 exposures
ω oscillation Range	−90.0–90.0°
Exposure Rate	15.0 sec./°
Detector Position	150.09 mm
Pixel Size	0.100 mm
$2\theta_{max}$	61.8°
No. of Reflections Measured	Total: 27745
	Unique: 8495 (R_{int} = 0.032)
Corrections	Lorentz-polarization
	Absorption (trans. factors: 0.362–0.990)

C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Function Minimized	$\Sigma w(Fo^2 - Fc^2)^2$
Least Squares Weights	$1/[0.0019Fo^2 + 1.0000\sigma(Fo^2)]/(4Fo^2)$
$2\theta_{max}$cutoff	61.8°
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (I>2.00σ(I))	8046
No. Variables	451
Reflection/Parameter Ratio	17.84
Residuals: R1 (I>2.00σ(I))	0.0451
Residuals: wR2 (I>2.00σ(I))	0.1285
Goodness of Fit Indicator	0.997
Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	0.56 $e^-/Å^3$
Minimum peak in Final Diff. Map	−0.58 $e^-/Å^3$

Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) deposit No. CCDC-841494

Scheme 12. Synthesis of (+)-43

(1*R,2*S**,3*S**)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2,3-dimethyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid ((±)-43)**

29 の代わりに **42** を用い、(±)-**30**、(±)-**31** を経由して (±)-**32** を合成した方法に従うことで、標題化合物である(1*R**,2*S**,3*S**)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2,3-dimethyl-2-phenylcyclopropane-carboxylic acid（(±)-**43**）を淡黄色固体として得た（収率 38%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.45–1.54 (m, 1H), 7.10–7.18 (m, 1H), 7.19–7.29 (m, 4H), 7.49 (br s, 1H), 11.86 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 304 $(M-H)^-$.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2,3-dimethyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid ((+)-43)

(±)-**32** の代わりに (±)-**43** を用い、(+)-**32** と同様の光学分割条件に付すことで、標題化合物(1*S*,2*R*,3*R*)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2,3-dimethyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（(+)-**43**）を白色固体として得た（100% ee, 収率 36%）。

Mp 153–157 °C; $[\alpha]^{25}_D$ +70.61 (*c* 0.33, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.45–1.55 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.18–7.28 (m, 4H),

7.47 (br s, 1H), 11.83 (br s, 1H); Anal. ($C_{17}H_{23}NO_4$) calcd C 66.86%, H 7.59%, N 4.59%; found 66.96%, H 7.63%, N 4.42%.

なお、両鏡像異性体の光学純度は、カラムに DAICEL CHIRALCEL OJ-RH 150 mm × 4.6 mm i.d. を用いた HPLC 分析（acetonitrile:pH 2.1 phosphate buffer = 40:60、flow rate = 1.0 ml/min、temp = 40 °C、t_R = 17.3 min for (+)-**43**、t_R = 5.0 min for (−)-**43**）により決定した。

Figure 16. Compound 44

Quinidine salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2,3-dimethyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (44)

(+)-**43** 合成に際し、キニジンを用いて (±)-**43** を光学分割することで、標題化合物 quinidine salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2,3-dimethyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**44**）を無色結晶として得た。

Mp 236–238 °C ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.33–1.53 (m, 17H), 1.69 (s, 1H), 1.90 (dd, J = 13.1, 8.3 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.19 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.44–2.74 (m, 3H), 2.95–3.07 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 5.02–5.12 (m, 2H), 5.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.62 (br s, 1H), 6.04–6.14 (m, 1H), 7.10–7.16 (m, 1H), 7.20–7.30 (m, 4H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H); Anal. ($C_{37}H_{47}N_3O_6 \cdot 0.25H_2O$) calcd C 70.06%, H 7.55%, N 6.62%; found 70.16%, H 7.37%, N 6.79%.

なお、**44** の X 線結晶解析における各種パラメーターは以下の通り。

A. Crystal Data

Empirical Formula	$C_{37}H_{47}N_3O_6$
Formula Weight	629.79
Crystal Color, Habit	colorless, prism
Crystal Dimensions	0.12 × 0.08 × 0.06 mm
Crystal System	orthorhombic
Lattice Type	Primitive
Detector Position	150.07 mm
Pixel Size	0.100 mm
Lattice Parameters	a = 10.913(3) Å
	b = 16.445(7) Å
	c = 18.847(5) Å
	V = 3382.3(19) Å^3
Space Group	$P2_12_12_1$ (#19)
Z value	4

D_{calc}	1.237 g/cm^3
F_{000}	1352.00
μ(MoKα)	0.837 cm^{-1}

B. Intensity Measurements

Diffractometer	Rigaku RAXIS-V
Radiation	MoKα (λ = 0.71070 Å)
	graphite monochromated
Detector Aperture	0 mm × 0 mm
Data Images	90 exposures
ω oscillation Range	−90.0–90.0°
Exposure Rate	750.0 sec./°
Detector Position	150.07 mm
Pixel Size	0.100 mm
$2\theta_{max}$	61.7°
No. of Reflections Measured	Total: 29802
	Unique: 8470 (R_{int} = 0.033)
	Friedel pairs: 3747
Corrections	Lorentz-polarization
	Absorption (trans. factors: 0.590–0.995)

C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Function Minimized	$\Sigma w(Fo^2 - Fc^2)^2$
Least Squares Weights	$w = 1/ [\sigma^2(Fo^2) + (0.0649 \cdot P)^2 + 0.4985 \cdot P]$
	where $P = (Max(Fo^2,0) + 2Fc^2)/3$
$2\theta_{max}$ cutoff	61.7°
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	8470
No. Variables	416
Reflection/Parameter Ratio	20.36
Residuals: R1 (I>2.00σ(I))	0.0368
Residuals: R (All reflections)	0.0389
Residuals: wR2 (All reflections)	0.1034
Goodness of Fit Indicator	1.057
Flack Parameter (Friedel pairs = 3747)	−0.2(5)

Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	0.63 $e^-/Å^3$
Minimum peak in Final Diff. Map	−0.28 $e^-/Å^3$

Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) deposit No. CCDC-810738

Table 9. Synthesis of (±)-38 via Rh-catalyzed cyclopropanation

(1*R,2*S**,3*S**)-2-Methyl-1-nitro-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid methyl ester ((±)-46)**

cis-β-Methylstyrene（3.00 mL, 23.0 mmol）、$Rh_2(OPiv)_4$ の混合物に対し、室温で **45**（0.423 mL, 4.60 mmol）と $PhI(OAc)_2$ を加え、そのまま 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 15:1）を用いてクルード混合物を精製することで標題化合物 (1*R**,2*S**,3*S**)-2-methyl-1-nitro-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid methyl ester（(±)-**46**）を淡黄色油状物として得た（560 mg, 収率 52%）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.58 (dq, J = 11.3, 6.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.17–7.38 (m, 5H).

(1*R,2*S**,3*S**)-1-Amino-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid methyl ester ((±)-38)**

(±)-**46**（560 mg, 2.38 mmol）を 2-プロパノール:2 N HCl 水溶液 = 1:1（12 mL）に溶解し、亜鉛粉末（1.56 g, 23.8 mmol）を 0 °C 加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に対し、氷冷下、中性になるまで 4 N NaOH 水溶液を滴下し（pH = 7）、生じた不溶分をセライトろ過により除去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 1:1）により精製することで、標題化合物 (1*R**,2*S**,3*S**)-1-amino-2-methyl-3-phenylcyclopropane-carboxylic acid methyl ester（(±)-**38**）を淡黄色油状物として得た（282 mg, 収率 58%）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.76–1.91 (m, 1H), 2.72 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 7.09–7.12 (m, 2H), 7.16–7.33 (m, 3H).

第二章第二節　三環性複素環の合成

Scheme 16. Synthesis of novel tricyclic heterocycle 51

6-Fluoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (48)

47 [27]（50.0 g, 160 mmol）の DMF 溶液（500 mL）に対し、4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-ynal [28]（40.4 g, 240 mmol）及び K_2CO_3（28.8 g, 208 mmol）を 0 °C で加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、有機層を EtOAc にて抽出後、0.5 N HCl 水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、クルード混合物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 5:1）を用いて精製することで、標題化合物 6-fluoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde（**48**）を黄色固体として得た（5.59 g, 収率 13%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50–1.90 (m, 6H), 3.56–3.64 (m, 1H), 3.87–3.95 (m, 1H), 4.83 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.40–7.46 (m, 1H), 8.32 (ddd, J = 9.7, 5.6, 0.7 Hz, 1H), 8.46 (ddd, J = 3.7, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H).

2-[6-Fluoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethylamine (49)

48（5.50 g, 19.8 mmol）と ammonium acetate（762 mg, 9.89 mmol）を CH_3NO_2（44 mL）に懸濁させ、100 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に注ぎ、有機層を EtOAc にて抽出後、0.5 N HCl 水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$:EtOAc = 10:1）を用いて精製することで、対応するニトロオレフィン体を黄色固体として得た（4.55 g, 収率 72%）。引き続いてこの化合物を THF（140 mL）に溶解し、$LiAlH_4$（2.69g, 70.8 mmol）の THF（50 mL）懸濁液に氷冷下で滴下後、室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を飽和 Rochelle's salt 水溶液に注ぎ、有機層を EtOAc によって抽出後、飽和食塩水で洗浄し、$MgSO_4$ を用いて乾燥した。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去することで、標題化合物 2-[6-fluoro-2-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethylamine（**49**）を黄色油状物として得た（4.12 g, 収率 99%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47–1.90 (m, 6H), 2.87–3.00 (m, 4H), 3.52–3.64 (m, 1H), 3.89–4.00 (m, 1H), 4.66 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.97–7.06 (m, 1H), 7.42–7.47 (m, 1H), 8.34 (ddd, J = 4.3, 2.2, 0.8 Hz, 1H).

3-(2-*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl)-6-fluoro-2-hydroxymethyl-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (50)

49（4.12 g, 14.0 mmol）の THF（60 mL）溶液に対し、Boc_2O（3.71 g, 17.0 mmol）を室温で加え、そのまま 12 時間撹拌した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に注ぎ、EtOAc にて有機層を抽出後、0.5 N HCl 水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 3:1）を用いて精製し、**49** のボック体を得た（1.82 g, 収率 33%）。引き続いて、この化合物を 1,4-dioxane（36 mL）に溶解し、1 N HCl 水溶液（18 mL）を室温で滴下した後、そのまま 2 時間撹拌した。氷冷下、中性になるまで 1 N NaOH 水溶液を加え（pH = 7）、有機層を EtOAc にて抽出後、飽和食塩水で洗浄し、$MgSO_4$ によって乾燥した。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 1:1）を用いて精製することで、標題化合物 3-(2-*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)-6-fluoro-2-hydroxymethylpyrazolo[1,5-*a*]-pyridine（**50**）を黄色油状物として得た（1.07 g, 収率 75%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (s, 9H), 2.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.29–3.39 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.97 (br s, 1H), 6.99–7.07 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 4.3, 2.1 Hz, 1H).

7-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:3,4]pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (51)

50（1.07 g, 3.46 mmol）の CH_2Cl_2（20 mL）溶液に対して、CBr_4（1.72 g, 5.19 mmol）、PPh_3（1.18 g, 4.50 mmol）を室温で加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に注ぎ、EtOAc にて有機層を抽出後、飽和食塩水で洗浄し、$MgSO_4$ を用いて乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 4:1）を用いて精製することで、対応するブロモ体を得た（1.12 g, 収率 87%）。次に、この化合物を DMF（22 mL）に溶解し、60% NaH（177 mg, 4.43 mmol）を室温で加えた後そのまま 12 時間撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、EtOAc にて有機層を抽出後、飽和食塩水で洗浄し、$MgSO_4$ を用いて乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 6:1）で精製することで、対応する環化体を白色固体として得た（0.673 g, 収率 78%）。引き続き、この化合物を 1,4-dioxane（14 mL）に溶解させ、4 N HCl in 1,4-dioxane（14 mL）を室温で加えた後 12 時間撹拌した。反応液を濃縮後、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で中和し、EtOAc にて有機層を抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、$MgSO_4$ を用いて乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去することで、標題化合物 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:3,4]pyrazolo[1,5-*a*]pyridine（**51**）を黄色固体として得た（437 mg, 収率 99%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 6.97–7.04 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 9.7, 5.5 Hz, 1H), 8.31 (ddd, J = 4.4, 2.2, 0.7 Hz, 1H).

Scheme 18. Synthesis of novel tricyclic heterocycle 58

7-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2,3-dicarboxylic acid diethyl ester (54)

52（1.00 g, 4.49 mmol）のエタノール溶液（10 mL）に対し **53**（1.15 g, 8.98 mmol）を室温で加え、100 °C で 12 時間攪拌した。反応液を濃縮後、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 20:1）によって精製することで標題化合物 7-chloroimidazo-[1,2-*a*]pyridine-2,3-dicarboxylic acid diethyl ester（**54**）を白色固体として得た（982 mg, 収率 74%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.43 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 4.48 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H).

7-Chloro-2-hydroxymethylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (55)

54（980 mg, 3.30 mmol）の THF（10 mL）溶液に対し、DIBAL-H の 1 M トルエン溶液（4.0 mL, 4.0 mmol）を −78 °C で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 Rochelle's salt 水溶液に注ぎ有機層を $CHCl_3$ で抽出後、飽和食塩水により洗浄し、$MgSO_4$ を用いて乾燥した。乾燥剤をろ過後、残渣をメタノール（8.2 mL）に溶解し、室温で $NaBH_4$（62 mg, 1.63 mmol）を加えてそのまま 2 時間攪拌した。氷冷下中性になるまで 4 N H_2SO_4 水溶液を加え（pH = 7）、有機層を $CHCl_3$ によって抽出後、飽和食塩水で洗浄し、$MgSO_4$ を用いて乾燥した。乾燥剤ろ過後、溶媒を減圧下留去し、*n*-hexane:EtOAc = 1:1 を添加後に生じる固体をろ取することで、標題化合物 7-chloro-

2-hydroxymethylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester（**55**）を白色固体として得た（786 mg, 収率 94%）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.03 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 255 $(M+H)^+$.

[7-Chloro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]methanol (56)

55（786 mg, 3.09 mmol）と dihydropyrane（1.41 mL, 15.5 mmol）の $CHCl_3$ 溶液（8.0 mL）に対し、$In(OTf)_3$（84 mg, 0.15 mmol）を加え 80 °C で 12 時間攪拌した。反応液を濃縮後、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 3:1）にて精製し、対応するテトラヒドロピラニルエーテル体を淡黄色固体として得た（868 mg, 収率 83%）。この化合物を Et_2O（9.0 mL）に溶解後、$LiAlH_4$（97 mg, 2.56 mmol）の Et_2O（4.0 mL）懸濁液に 0 °C で滴下し、そのまま 1 時間撹拌した。氷冷下、反応混合物に対し 15% NaOH 水溶液（0.10 mL）、水（0.40 mL）を加え、生じた不溶物をセライトろ過によって除去後、ろ液を減圧下濃縮した。クルード混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（$CHCl_3$:methanol = 20:1）にて精製し、標題化合物 [7-chloro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]methanol（**56**）を白色固体として得た（632 mg, 収率 83%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40–1.76 (m, 6H), 3.44–3.54 (m, 1H), 3.78–3.87 (m, 1H), 4.56 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.71–4.74 (m, 1H), 4.74 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 5.21 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H).

3-*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl-7-chloro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (57)

56（632 mg, 2.12 mmol）の THF（6.3 mL）溶液に対し、diphenylphosphoryl azide（762 mg, 2.77 mmol）と DBU（422 mg, 2.77 mmol）を 0 °C で加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液に PPh_3（838 mg, 3.20 mmol）、水（1.1 mL）を加え、60 °C で 4 時間攪拌した後、Boc_2O（929 mg, 4.26 mmol）と DMAP（13 mg, 0.106 mmol）を追加し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ有機層を $CHCl_3$ にて抽出後、飽和食塩水を用いて洗浄し $MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤ろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 1:1）により精製し、標題化合物である 3-*tert*-butoxycarbonylaminomethyl-7-chloro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine（**57**）を白色固体として得た（498 mg, 収率 59%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (s, 9H), 1.51–1.89 (m, 6H), 3.52–3.61 (m, 1H), 3.85–3.94 (m, 1H), 4.65–4.73 (m, 3H), 4.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

6-Chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine (58)

57（498 mg, 1.26 mmol）を AcOH:水 = 1:1（5.0 mL）に溶解し、1 時間 100 °C で加熱後、4 N NaOH 水溶液を中性になるまで加えた（pH = 7）。反応液に *n*-hexane:EtOAc = 1:1 を追加し、生じた固体をろ取することで対応する THP 基脱保護体を白色固体として得た（282 mg, 収率 72%）。この化合物を CH_2Cl_2 に溶解し（2.8 mL）、CBr_4（360 mg, 1.09 mmol）、PPh_3（286 mg, 1.09 mmol）を室温で加えた後、そのまま 1 時間撹拌した。反応液を濃縮後、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$:EtOAc = 2:1）にて精製し、対応するブロモ体を淡黄色油状物として得た（275 mg, 収率 81%）。続いて DMSO（34 mL）にこの化合物を溶解し、60% NaH（44 mg, 1.10 mmol）を加えた後、10 分間 90 °C にて加熱した。反応混合物を氷水に注ぎ、有機層を EtOAc にて抽出後、飽和食塩水を用いて洗浄し $MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物を preparative TLC（$CHCl_3$:EtOAc = 1:1）により精製することで対応する環化体を白色固体として得た（54 mg, 収率 25%）。この化合物に 4 N HCl in 1,4-dioxane（1.0 mL）を加え、室温で 12 時間撹拌した後溶媒を減圧下留去し、残渣に THF（3.0 mL）と NaO*t*-Bu（35 mg, 0.364 mmol）を加え室温で 1 時間撹拌した。生じた不溶物を除去し、ろ液を減圧下濃縮することで、標題化合物 6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3′,4′:4,5]imidazo-[1,2-*a*]pyridine（**58**）を白色固体として得た（32 mg, 収率 90%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.2, 0.7 Hz, 1H).

Scheme 20. Synthesis of 2-amino-4-fluoropyridine 61

***N*-(4-Fluoropyridin-2-yl)benzamide (60)**

59（50.0 g, 380 mmol）、ベンズアミド（55.0 g, 456 mmol）そして NaO*t*-Bu（51.0 g, 532 mmol）の DME 混合液（600 mL）に対し、アルゴン雰囲気下 $Pd(OAc)_2$（683 mg, 3.04 mmol）及び (*R*)-1-[(S_p)-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]ethyldi-*tert*-butylphosphine（1.70 g, 3.06 mmol）を加え、120 °C で 12 時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、有機層を EtOAc にて抽出後、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し $MgSO_4$ を用いて乾燥を行った。乾燥剤ろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣に *n*-hexane:EtOAc = 1:1 を加え、生じた固体をろ取することで標題化合物 *N*-(4-fluoropyridin-2-yl)benzamide（**60**）を淡黄色固体として得た（65.7g, 収率 80%）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77–6.87 (m, 1H), 7.41–7.64 (m, 3H), 7.89–7.96 (m, 2H), 8.17–8.26 (m, 2H), 8.81 (br s, 1H).

2-Amino-4-fluoropyridine (61)

60（62.0 g, 289 mmol）のエタノール溶液（210 mL）に対し、4 N NaOH 水溶液（210 mL, 840 mmol）を加え、60 °C で 12 時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、有機層を $CHCl_3$ にて抽出後、飽和食塩水を用いて洗浄し、Na_2SO_4 で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$:methanol = 20:1）により精製し、標題化合物 2-amino-4-fluoropyridine（**61**）を淡黄色固体として得た（27.0g, 収率 83%）。

Mp 99–102 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.36–4.75 (br s, 2H), 6.18 (dd, J = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 6.37–6.45 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H); Anal. ($C_5H_5FN_2$) calcd C 53.57%, H 4.50%, N 24.99%; found C 53.71%, H 4.47%, N 24.75%.

Scheme 22. Synthesis of novel tricyclic heterocycle 69

[7-Fluoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]methanol (62)

53 の代わりに **61** を用い、**54**、**55** を経由して **56** を合成した方法に従うことで、標題化合物 [7-fluoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]methanol（**62**）を淡黄色固体として得た（収率 48%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42–1.90 (m, 6H), 2.82 (br s, 1H), 3.50–3.58 (m, 1H), 3.81–3.90 (m, 1H), 4.69 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 12.8, 2.2 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 12.8, 2.2 Hz, 1H), 4.92–4.95 (m, 1H), 5.00 (dd, J = 14.1, 3.5 Hz, 1H), 6.74 (ddd, J = 9.3, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 7.5, 5.5 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 281 $(M+H)^+$.

7-Fluoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (63)

62（2.07 g, 7.40 mmol）の CH_2Cl_2 溶液（20 mL）に対し、Dess–Martin 試薬（3.77 g, 8.90 mmol）を 0 °C で加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に注ぎ、有機層を $CHCl_3$ にて抽出後、飽和食塩水を用いて洗浄し Na_2SO_4 で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去しクルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 3:1）により精製することで標題化合物 7-fluoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carbaldehyde（**63**）を淡黄色固体として得た（493 mg, 収率 24%）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47–1.91 (m, 6H), 3.54–3.66 (m, 1H), 3.85–3.96 (m, 1H), 4.85 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.7, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 9.60 (dd, J = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 279 $(M+H)^+$.

(*E*)-3-[7-Fluoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]acrylic acid ethyl ester (64)

63（493 mg, 1.80 mmol）のトルエン溶液（7.5 mL）に対し、ethyl (triphenylphosphoranylidene)-acetate（940 mg, 2.70 mmol）を室温で加え、120 °C で 12 時間攪拌した。反応液を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に注ぎ、有機層を EtOAc にて抽出後、飽和食塩水を用いて洗浄し Na_2SO_4 で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 5:1）によって精製することで標題化合物 (*E*)-3-[7-fluoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxy-methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]acrylic acid ethyl ester（**64**）を淡黄色油状物として得た（540 mg, 収率 86%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.47–1.95 (m, 6H), 3.57–3.66 (m, 1H), 3.93–4.01 (m, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 5.3, 2.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J =

8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.5, 5.3 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 349 $(M+H)^+$.

3-[7-Fluoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]propionic acid (65)

64（472 mg, 1.36 mmol）のエタノール溶液（10 mL）に対し室温で 10% Pd-C（100 mg）を加え、水素雰囲気下（4 atm）室温で 12 時間攪拌した。Pd-C をセライトろ過によって除去し、ろ液を濃縮後、メタノール（5 mL）、4 N NaOH 水溶液（5 mL）を加え室温で 2 時間攪拌した。氷冷下酸性になるまで 1 N HCl 水溶液を加え（pH < 3）、有機層を EtOAc にて抽出後、飽和食塩水を用いて洗浄し Na_2SO_4 で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 3-[7-fluoro-2- (tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]propionic acid（**65**）を白色固体として得た（195 mg, 収率 44%）。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.35–1.74 (m, 6H), 2.51–2.58 (m, 2H), 3.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.44–3.53 (m, 1H), 3.76–3.86 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.69–4.76 (m, 2H), 6.97 (ddd, J = 10.2, 5.6, 2.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 12.21 (br s, 1H).

{2-[7-Fluoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]ethyl}carbamic-acid benzyl ester (66)

65（146 mg, 0.453 mmol）のトルエン溶液（2 mL）に対し、室温で diphenylphosphoryl azide（137 mg, 0.498 mmol）と Et_3N（55 mg, 0.54 mmol）を加え 110 °C にて 1 時間加熱した。ベンジルアルコール(98 mg, 0.91 mmol)を追加し、更に12時間110 °Cにて攪拌後、反応液を飽和$NaHCO_3$水溶液に注ぎ有機層を EtOAc で抽出後、飽和食塩水を用いて洗浄し Na_2SO_4 で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 1:1）により精製することで標題化合物{2-[7-fuoro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]ethyl}carbamic acid benzyl ester（**66**）を淡黄色油状物として得た（120 mg, 収率 62%）。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37–1.83 (m, 6H), 3.16–3.26 (m, 2H), 3.38–3.49 (m, 2H), 3.50–3.61 (m, 1H), 3.85–3.97 (m, 1H), 4.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.50 (br s, 1H), 6.66 (ddd, J = 9.2, 5.8, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.29–7.39 (m, 5H), 8.03 (dd, J = 7.0, 5.8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 428 $(M+H)^+$.

[2-(2-Bromomethyl-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ethyl]carbamic acid benzyl ester (67)

66（120 mg, 0.280 mmol）を 1,4-dioxane に溶解し（1.5 mL）、0 °C で 1 N HCl 水溶液を加え（0.75 mL）室温にて 12 時間攪拌した。反応液を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に注ぎ、有機層を EtOAc にて抽出後、飽和食塩水を用いて洗浄し、Na_2SO_4 で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、preparative TLC（$CHCl_3$:methanol = 9:1）によって精製することで、対応する THP 基

脱保護体を淡黄色油状物として得た（70 mg, 収率 73%）。この化合物を CH_2Cl_2 溶液（0.5 mL）に溶解し、PPh_3（64 mg, 0.25 mmol）、CBr_4（102 mg, 0.306 mmol）を 0 °C で加え、そのまま 1 時間攪拌を行った。反応液を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に注ぎ、有機層を $CHCl_3$ にて抽出後、飽和食塩水を用いて洗浄し、Na_2SO_4 で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣に *n*-hexane:EtOAc = 1:1 を加えて生じた固体をろ取することで、標題化合物である[2-(2-bromo-methyl-7-fluoroimidazo-[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ethyl]carbamic acid benzyl ester（**67**）を淡白色固体として得た（75 mg, 収率 90%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.20–3.29 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.96–7.04 (m, 1H), 7.24–7.41 (m, 6H), 8.39–8.48 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 406 $(M+H)^+$.

8-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylic acid benzyl ester (68)

67（75 mg, 0.18 mmol）の DMF 溶液（7.5 mL）に対し、0 °C で 60% NaH（8.6 mg, 0.22 mmol）を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、有機層を EtOAc にて抽出後、飽和食塩水を用いて洗浄し、Na_2SO_4 で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、preparative TLC（$CHCl_3$:methanol = 9:1）により精製することで標題化合物 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylic acid benzyl ester（**68**）を淡黄色油状物として得た（16 mg, 収率 28%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.80–2.93 (m, 2H), 3.91–4.01 (m, 2H), 4.74–4.79 (m, 2H), 5.16–5.22 (m, 2H), 6.67–6.75 (m, 1H), 7.17–7.23 (m, 1H), 7.31–7.42 (m, 5H), 7.73–7.84 (m, 1H).

8-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine (69)

68（7.0 mg, 0.022 mmol）のエタノール溶液（0.2 mL）に対し室温で 10% Pd-C（2 mg）を加え、水素雰囲気下（4 atm）、室温で 12 時間攪拌した。Pd-C をセライトろ過によって除去し、ろ液を濃縮後、preparative TLC（$CHCl_3$:methanol = 4:1）により精製することで、標題化合物 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine（**69**）を淡黄色結晶として得た（3.7 mg, 収率 90%）。

Mp 161–165 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (br s, 2H), 6.89–6.97 (m, 1H), 7.27–7.34 (m, 1H), 8.26–8.32 (m, 1H); Anal. ($C_{10}H_{10}FN_3 \cdot 0.1H_2O$) calcd C 62.23%, H 5.33%, N 21.77%; found C 62.43%, H 5.35%, N 21.45%.

Scheme 23. Synthesis of novel tricyclic heterocycle 70

8-Chloro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine (70)

62 の代わりに **56** を用い、**63–68** を経由して **69** を合成した方法に従って反応を実施することで、標題化合物 8-chloro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine（**70**）を淡黄色固体として得た（収率 0.5%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.91 (br s, 2H), 3.24 (br s, 2H), 4.01 (br s, 2H), 7.00 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

Scheme 24.　Synthesis of 6a

(1*S*,2*R*,3*R*)-2-Methyl-1-(2-oxooxazolidine-3-sulfonylamino)-3-phenylcyclopropane-carboxylic acid *tert*-butyl ester (71)

クロロスルホニルイソシアネート（0.38 mL, 4.4 mmol）のアセトニトリル溶液（5 mL）に対し、0 °C で 2-クロロエタノール（0.32 mL, 4.8 mmol）を加え、そのまま 10 分間攪拌した。この反応液に、**8g**（1.0 g, 4.0 mmol）、*N*-メチルモルホリン（1.8 mL, 16 mmol）のアセトニトリル溶液（10 mL）を室温で加え 1 時間攪拌後、50 °C に昇温して更に 1 時間攪拌を行った。反応液を氷水に注ぎ有機層を EtOAc にて抽出後、0.5 N HCl 水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 4:1）にて精製することで標題化合物（1*S*,2*R*,3*R*)-2-methyl-1-(2-oxo-oxazolidine-3-sulfonylamino)-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester（**71**）を白色固体として得た（1.3 g, 収率 83%）。

$[\alpha]^{25}_{D}$ +50.41 (*c* 0.39, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 (s, 9H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.12 (dt, J = 10.6, 6.8 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.94–4.04 (m, 2H), 4.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10–7.37 (m, 5H), 9.36 (br s, 1H); Anal. ($C_{18}H_{24}N_2O_6S{\cdot}0.5H_2O$) calcd C 53.32%, H 6.21%, N 6.90%; found C 53.56%, H 6.06%, N 7.11%.

HCl salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6a)

71（35 mg, 0.088 mmol）の 1,4-dioxane 溶液（0.35 mL）に対し、*N*-メチルモルホリン（0.020 mL, 0.18 mmol）、**58**（17 mg, 0.088 mmol）を室温で加え、100 °C で 12 時間攪拌した。反応液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ有機層を EtOAc にて抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物を preparative TLC（*n*-hexane:EtOAc = 1:1）にて精製し、**6a** の *tert*-ブチルエステル体を淡黄色油状物として得た（35 mg, 収率 80%）。この化合物に 4 N HCl in 1,4-dioxane（1.0 mL）を加え室温で 12 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、EtOAc:methanol = 1:1 を加え生じた固体をろ取することで、標題化合物 HCl salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6a**）を無色結晶として得た（9.4 mg, 収率 28%）。

Mp 176–181 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +65.33 (*c* 0.15, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.03–2.13 (m, 1H), 2.89 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.49–4.63 (m, 2H), 4.67–4.79 (m, 2H), 7.16–7.23 (m, 4H), 7.23–7.29 (m, 2H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H); Anal. ($C_{20}H_{19}ClN_4O_4S{\cdot}HCl{\cdot}1.25$methanol) calcd C 48.76%, H 4.81%, N 10.70%; found C 48.79%, H 4.77%, N 10.45%.

Scheme 25. Synthesis of 6b–m

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(2-Chloro-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3′,2′:4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-7-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6b)

58 の代わりに **72** を用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付に付した後、methanol:H_2O = 1:1 から結晶化を行うことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(2-chloro-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3′,2′:4,5]-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-7-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6b**）を無色結晶として得た（収率 75%）。

Mp 95 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +65.88 (*c* 0.17, THF); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.02 (dq, *J* = 10.5, 6.8 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.01 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.15–7.28 (m, 6H), 8.57 (br s, 1H); Anal. ($C_{20}H_{20}ClN_3O_4S_2$) calcd C 51.55%, H 4.33%, N 9.02%; found C 51.50%, H 4.63%, N 8.80%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-Chloro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6c)

58 の代わりに 8-chloro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole（**73**）[33a] を用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付した後、methanol:H_2O = 1:1 から結晶化を行うことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-chloro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6c**）を淡黄色結晶として得た（収率 20%）。

Mp 145 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +65.14 (*c* 0.21, THF); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.03 (dq, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.15 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.15–7.26 (m, 5H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H); Anal. ($C_{22}H_{22}ClN_3O_4S{\cdot}0.5H_2O$) calcd C 56.35%, H 4.94%, N 8.96%; found C 56.05%, H 5.04%, N 8.86%.

HCl salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-chloro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6d)

58 の代わりに 8-chloro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole（**74a**）[33c] を用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付した後、EtOAc:DMSO = 1:1 から結晶化を行うことで、標題化合物 HCl salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-chloro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6d**）を無色結晶として得た（収率 38%）。

Mp 188 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +76.31 (*c* 0.13, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.04 (dq, *J* = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.77–3.85 (m, 2H), 4.27–4.34 (m, 2H), 4.70 (br s, 2H), 7.13–7.21 (m, 3H), 7.21–7.33 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.83 (br s, 1H); Anal. ($C_{21}H_{21}ClN_4O_4S{\cdot}HCl{\cdot}0.75$ DMSO) calcd C 48.60%, H 4.80%, N 10.07%; found C 48.43%, H 5.02%, N 10.18%.

HCl salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6f)

58 の代わりに 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole（**74b**）[33c] を用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付した後、EtOAc から結晶化を行うことで、標題化合物 HCl salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6f**）を無色結晶として得た（収率 67%）。

Mp 190–193 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +73.33 (*c* 0.18, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.02–2.11 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.82–3.89 (m, 2H), 4.37 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.16–7.30 (m, 5H), 7.36 (td, *J* = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H); Anal. ($C_{21}H_{21}FN_4O_4S$·HCl) calcd C 52.45%, H 4.61%, N 11.65%; found C 52.21%, H 4.71%, N 11.58%.

HCl salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6g)

58 の代わりに 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole（**74c**）[33c] を用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付した後、EtOAc から結晶化を行うことで、標題化合物 HCl salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6g**）を無色結晶として得た（収率 62%）。

Mp 170 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +68.89 (*c* 0.18, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.02–2.11 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.82–3.88 (m, 2H), 4.30–4.34 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.18–7.35 (m, 6H), 7.73 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H); Anal. ($C_{21}H_{21}FN_4O_4S$·HCl·H_2O) calcd C 50.55%, H 4.85%, N 11.23%; found C 50.69%, H 5.22%, N 10.89%.

HCl salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-cyano-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6h)

58 の代わりに 1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-8-carbonitrile（**74d**）[33c] を用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付した後、EtOAc:methanol = 1:1 から結晶化を行うことで、標題化合物である HCl salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-cyano-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6h**）を無色結晶として得た（収率 41%）。

Mp 151 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +62.22 (*c* 0.18, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.05 (dq, *J* = 10.5, 6.8 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.79–3.86 (m, 2H), 4.30 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.16–7.31 (m, 5H), 7.66 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H); Anal. ($C_{22}H_{21}N_5O_4S$·HCl·0.75methanol) calcd C 53.37%, H 4.92%, N 13.68%; found C 53.34%, H 4.63%, N 13.53%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-2-Methyl-1-(8-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonylamino)-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6i)

58 の代わりに 8-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole（**74e**）[33c] を用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付した後、DMSO:H_2O = 1:1 から結晶化を行うことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-2-methyl-1-(8-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonyl-amino)-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6i**）を無色結晶として得た（収率 63%）。

Mp 185–189 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +55.26 (*c* 0.19, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 2.02–2.12 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.95 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.34–4.39 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.16–7.37 (m, 6H), 7.61 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H); Anal. ($C_{22}H_{24}N_4O_4S$·1.25DMSO) calcd C 54.67%, H 5.90%, N 10.41%; found C 54.23%, H 6.03%, N 10.34%.

HCl salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6j)

58 の代わりに 8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole（**74f**）[33c] を用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付した後、EtOAc から結晶化を行うことで、標題化合物 HCl salt of (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6j**）を無色結晶として得た（収率 79%）。

Mp 170 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +66.67 (*c* 0.18, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.02–2.11 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.82–3.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.32–4.38 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17–7.22 (m, 3H), 7.24–7.31 (m, 3H), 7.68–7.73 (m, 1H), 8.91 (s, 1H); Anal. ($C_{22}H_{24}N_4O_5S$·HCl·H_2O) calcd C 51.71%, H 5.33%, N 10.96%; found C 51.43%, H 5.50%, N 10.65%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-Chloro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6e)

58 の代わりに **70** を用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付した後、methanol:H_2O = 1:1 から結晶化を行うことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-chloro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6e**）を無色結晶として得た（収率 59%）。

Mp 193–197 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +57.32 (*c* 0.41, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.02 (dq, *J* = 10.4, 6.6 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.96 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.56–3.69 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.00 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.16–7.28 (m, 5H), 7.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 12.37 (br s, 1H); Anal. ($C_{21}H_{21}ClN_4O_4S$) calcd C 54.72%, H 4.59%, N 12.15%; found C 54.40%, H 4.62%, N 12.22%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6k)

58 の代わりに **69** を用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付した後、methanol:H_2O = 1:1 から結晶化を行うことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6k**）を無色結晶として得た（収率 65%）。

Mp 212–214 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +58.53 (*c* 0.10, methanol); ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-d_4) δ 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.21 (dq, *J* = 10.5, 6.8 Hz, 1H), 3.02–3.13 (m, 3H), 3.86 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.62–4.67 (m, 2H), 7.14–7.28 (m, 4H), 7.47 (td, *J* = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 7.50–7.59 (m, 1H), 7.59–7.67 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 8.70 (dd, *J* = 7.3, 5.1 Hz, 1H); Anal. ($C_{21}H_{21}FN_4O_4S$) calcd C 56.75%, H 4.76%, N 12.61%; found C 56.41%, H 4.82%, N 12.46%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(7-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:3,4]pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6l)

58 の代わりに **51** を用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付した後、methanol:H_2O = 1:1 から結晶化を行うことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:3,4]pyrazolo-[1,5-*a*]pyridine-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6l**）を無色結晶として得た（収率 49%）。

Mp 205–209 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +101.88 (*c* 0.16, THF); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.03 (dq, *J* = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.90 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.16–7.32 (m, 6H), 7.65 (dd, *J* = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.89 (dd, *J* = 5.0, 2.1 Hz, 1H), 12.34 (br s, 1H); Anal. ($C_{21}H_{21}FN_4O_4S$) calcd C 56.75%, H 4.76%, N 12.61%; found C 56.74%, H 4.90%, N 12.41%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(7-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (6m)

58 の代わりに 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indole（**75**）[33b] を用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付した後、methanol:H_2O = 1:1 から結晶化を行うことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-2-sulfonylamino)-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**6m**）を無色結晶として得た（収率 18%）。

Mp 150–152 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +73.64 (*c* 0.22, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.98–2.08 (m, 1H), 2.72–2.78 (m, 2H), 2.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.79–6.84 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 7.15–7.28 (m, 5H), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 8.38 (br s, 1H), 10.96 (s, 1H), 12.37 (br s, 1H); Anal. ($C_{22}H_{22}FN_3O_4S\cdot 0.25H_2O$) calcd C 58.98%, H 5.06%, N 9.38%; found C 58.76%, H 5.24%, N 9.21%.

Scheme 26. Synthesis of 72

2-Chloro-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3′,2′:4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-5-one (77)

76（800 mg, 3.48 mmol）の DMF 溶液（8.0 mL）に対し 60% NaH（153 mg, 3.83 mmol）を 0 °C で加え、そのまま 15 分攪拌後、3-*tert*-butoxycarbonyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine [34]（894 mg, 4.00 mmol）を追加して室温で 12 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、有機層を EtOAc にて抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣に $CHCl_3$（14 mL）、TFA（4.0 mL）を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、THF:methanol = 1:1（54 mL）に再溶解させた後、K_2CO_3（3.00 g, 21.7 mmol）を加え室温で 12 時間攪拌した。反応液を 5% $KHSO_4$ 水溶液に注ぎ、有機層を EtOAc にて抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過し、ろ液を濃縮後、*n*-hexane を加えて生じた固体をろ取することで、標題化合物 2-chloro-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3′,2′:4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-5-one（**77**）を無色結晶として得た（630 mg, 収率 80%）。

Mp 209–213 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.52–3.61 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 227 $(M+H)^+$.

2-Chloro-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3′,2′:4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (72)

77（630 mg, 2.78 mmol）の THF 溶液（6.3 mL）に対し 1 M BH_3·THF（22.2 mL, 22.2 mmol）を滴下し、60 °C で 3 時間加熱した。氷冷下反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を EtOAc にて抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$:methanol = 10:1）にて精製することで、標題化合物 2-chloro-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3′,2′:4,5]-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine（**72**）を白色固体として得た（37 mg, 収率 6.3%）。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.09 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 5.99 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H).

Scheme 27. Synthesis of 7a

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-Amino-2,3-dimethyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester (78)

(+)-**32** の代わりに(+)-**43** を用い、**8g** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-1-amino-2,3-dimethyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester（**78**）を淡黄色油状物として得た（収率 82%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (s, 9H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.36–1.42 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 7.07–7.15 (m, 1H), 7.14–7.21 (m, 1H), 7.22–7.30 (m, 3H).

(1*S*,2*R*,3*R*)-2,3-Dimethyl-1-(2-oxooxazolidine-3-sulfonylamino)-2-phenylcyclopropane-carboxylic acid *tert*-butyl ester (79)

8g の代わりに **78** を用い、**71** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-2,3-dimethyl-1-(2-oxooxazolidine-3-sulfonylamino)-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid *tert*-butyl ester（**79**）を白色固体として得た（収率 92%）。

$[\alpha]^{25}_{D}$ +28.33 (*c* 0.30, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (s, 9H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.23 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.92–4.02 (m, 1H), 4.15–4.24 (m, 1H), 4.32–4.46 (m, 2H), 6.27 (br s, 1H), 7.10–7.17 (m, 2H), 7.19–7.33 (m, 3H); Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_6S$) calcd C 55.59%, H 6.38%, N 6.82%; found C 55.63%, H 6.36%, N 6.82%.

(1*S*,2*R*,3*R*)-2,3-Dimethyl-1-(8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonylamino)-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (7a)

58、**71** の代わりに **74b**、**79** をそれぞれ用い、**6a** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-2,3-dimethyl-1-(8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole-2-sulfonyl-amino)-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (**7a**)を白色固体として得た（収率 41%）。

Mp 202–207 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +27.85 (*c* 0.53, methanol); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.96 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73–3.86 (m, 2H), 4.22 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.08–7.19 (m, 4H), 7.22–7.29 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 12.37 (br s, 1H); Anal. ($C_{22}H_{23}FN_4O_4S$) calcd C 57.63%, H 5.06%, N 12.22%; found C 57.55%, H 5.14%, N 12.18%.

第三章第二節　開発候補の実用的合成

Scheme 30.　Revised synthesis of compound 69

7-Fluoro-3-methoxycarbonylmethylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (80)

3-Bromo-2-oxopentanedioic acid dimethyl ester（106 g, 422 mmol）のエタノール溶液（350 mL）に室温で **61**（34.7 g, 310 mmol）を加え、100 °C で 2 時間加熱した。氷冷下、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、析出した固体をろ取後、含水エタノールで洗浄することで標題化合物 7-fluoro-3-methoxycarbonylmethylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester（**80**）を黄色結晶として得た（32.1 g, 収率 39%）。

Mp 161–165 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.80–6.86 (m, 1H), 7.27–7.33 (m, 1H), 7.98–8.04 (m, 1H); Anal. ($C_{12}H_{11}FN_2O_4$) calcd C 54.14%, H 4.16%, N 10.52%; found C 54.37%, H 4.37%, N 10.36%.

2-(7-Fluoro-2-hydroxymethylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ethanol (81)

80（31.0 g, 117 mmol）の CH_2Cl_2 懸濁液（622 mL）に対し、1 M DIBAL-H の CH_2Cl_2 溶液（700 mL, 700 mmol）を 0 °C 以下で滴下し、そのまま 0.5 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和 Rochelle's salt 水溶液（134 mL）を加え室温で 12 時間攪拌後、メタノール（300 mL）、$MgSO_4$（34 g）を追加し、更に 12 時間室温で攪拌した。不溶物をセライトろ過によって取り除き、ろ液を減圧下濃縮後、$CHCl_3$ を加えて析出する固体をろ取することで、標題化合物 2-(7-fluoro-2-hydroxy-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ethanol（**81**）を黄色固体として得た（18.7 g, 収率 76%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.58–3.66 (m, 2H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.86–6.97 (m, 1H), 7.22–7.33 (m, 1H), 8.39–8.48 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 211 $(M+H)^+$.

Phosphoric acid 2-(2-azidomethyl-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ethyl ester diphenyl ester (82)

氷冷下、**81**（18.7 g, 89.0 mmol）の THF 溶液（190 mL）に DBU（32.0 mL, 215 mmol）、diphenylphosphoryl azide（46.0 mL, 215 mmol）を加え、0 °C で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ有機層を EtOAc にて抽出後、飽和食塩水を用いて洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane: EtOAc = 1:1）にて精製することで、標題化合物 phosphoric acid 2-(2-azidomethyl-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ethyl ester diphenyl ester（**82**）を黄色油状物として得た（29.1 g, 収率 70%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.36–4.50 (m, 4H), 6.59–6.66 (m, 1H), 7.07–7.22 (m, 6H), 7.24–7.37 (m, 5H), 7.92–7.99 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 468 $(M+H)^+$.

8-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine (69)

82（8.22 g, 17.6 mmol）の THF:H_2O = 10:1 溶液（110 mL）に対し PPh_3（6.01 g, 22.9 mmol）を加え、4 時間 60 °C で加熱した。反応液を室温に戻し、Boc_2O（7.68 g, 35.2 mmol）、DMAP（215 mg, 1.76 mmol）を追加後、そのまま 12 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ有機層を EtOAc にて抽出後、飽和食塩水を用いて洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥を行った。乾燥剤をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クルード混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-hexane:EtOAc = 1:1）にて精製することで、対応する環化体を白色固体として得た（3.59 g, 収率 70%）。この化合物を 4 N HCl in 1,4-dioxane (40 mL) に加え、室温で 12 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、THF（40 mL）に再度溶解した。反応液を 0 °C に冷却し、NaO*t*-Bu（1.18 g, 12.3 mmol）を添加することで生じる不溶物をセライトろ過によって除去し、ろ液を減圧下濃縮することで、標題化合物 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine（**69**）を黄色固体として得た（2.35 g, 収率 100%）。なお、**69** は PPh_3 による還元で生成が確認されており、引き続いての Boc_2O、4 N HCl in 1,4-dioxane との反応は、あくまで単離精製の容易さを考慮した操作である。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (br s, 2H), 6.89–6.97 (m, 1H), 7.27–7.34 (m, 1H), 8.26–8.32 (m, 1H).

Scheme 31. Synthesis of 7b

(1*S*,2*R*,3*R*)-2,3-Dimethyl-1-(8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]-pyridine-2-sulfonylamino)-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (7b)

51 の代わりに **69** を用い、**7a** 合成と同様の反応条件に付すことで、標題化合物 (1*S*,2*R*,3*R*)-2,3-dimethyl-1-(8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3′,4′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-sulfonylamino)-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid（**7b**）を白色固体として得た（収率 76%）。

Mp 189–193 °C; $[\alpha]^{20}_{D}$ +41.29 (*c* 0.42, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.92 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.56–3.69 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.99 (td, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 7.09–7.20 (m, 3H), 7.24–7.30 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 8.35 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 12.21 (br s, 1H); Anal. ($C_{22}H_{23}FN_4O_4S{\cdot}0.5H_2O$) calcd C 56.52%, H 5.17%, N 11.98%; found C 56.38%, H 5.31%, N 11.86%.

引用文献

1) (a) Felson, D. T. Osteoarthritis of the knee. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 841–848. (b) Lane, N. E. Osteoarthritis of the hip. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 1413–1421.

2) Mankin, H. J.; Lippiello, L. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. *J. Bone Joint Surg.* **1970**, *52A*, 424–434.

3) (a) Sandy, J. D.; Boynton, R. E.; Flannery, C. R. Analysis of the catabolism of aggrecan in cartilage explants by quantitation of peptides from the three globular domains. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 8198–8205. (b) Lohamnder, L. S.; Neame, P. J.; Sandy, J. D. The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid. Evidence that aggrecanase mediates cartilage degradation in inflammatory joint disease, joint injury, and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* **1993**, *36*, 1214–1222. (c) Lark, M. W.; Gordy, J. T.; Weidner, J. R.; Ayala, J.; Kimura, J. H.; Williams, H. R.; Mumford, R. A.; Flannery, C. R.; Carlson, S. S. Cell-mediated catabolism of aggrecan. Evidence that cleavage at the "aggrecanase" site (Glu373–Ala374) is a primary event in proteolysis of the interglobular domain. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 2550–2556. (d) Arner, E. C.; Hughes, C. E.; Decicco, C. P.; Caterson, B.; Tortorella, M. D. Cytokine-induced cartilage proteoglycan degradation is mediated by aggrecanase. *Osteoarthritis Cartilage* **1998**, *6*, 214–228. (e) Van, M.; Joyce, B. J.; Van, L.; Peter, L. E. M.; Holthuysen, A. E. M.; Singer, I. I.; Bayne, E. K.; Van, D. B.; Wim, B. Kinetics of aggrecanase and metalloproteinase-induced neoepitopes in various stages of cartilage destruction in murine arthritis. *Arthritis Rheum.* **1999**, *42*, 1128–1139. (f) Arner, E. C.; Pratta, M. A.; Trzaskos, J. M.; Decicco, C. P.; Tortorella, M. D. Generation and characterization of aggrecanase. A soluble, cartilage-derived aggrecan-degrading activity. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 6594–6601.

4) (a) Tortorella, M. D.; Burn, T. C.; Pratta, M. A.; Abbaszade, I.; Hollis, J. M.; Liu, R.; Rosenfeld, S. A.; Copeland, R. A.; Decicco, C. P.; Wynn, R.; Rockwell, A.; Yang, F.; Duke, J. L.; Solomon, K.; George, H.; Bruckner, R.; Nagase, H.; Itoh, Y.; Ellis, D. M.; Ross, H.; Wiswall, B. H.; Murphy, K.; Hillman Jr., M. C.; Hollis, G. F.; Newton, R. C.; Magolda, R. L.; Trzaskos, J. M.; Arner, E. C. Purification and cloning of aggrecanase-1: A member of the ADAMTS family of proteins. *Science* **1999**, *284*, 1664–1666. (b) Abbaszade, I.; Liu, R.-Q.; Yang, F.; Rosenfeld, S. A.; Ross, O. H.; Link, J. R.; Ellis, D. M,; Tortorella, M. D.; Pratta, M. A.; Hollis, J. M.; Wynn, R.; Duke, J. L.; George, H. J.; Hillman, M. C.; Murphy, K.; Wiswall, B. H.; Copeland, R. A.; Decicco, C. P.; Bruckner, R.; Nagase, H.; Itoh, Y.; Newton, R. C.; Magolda, R. L.; Trzaskos, J. M.; Burn, T. C. Cloning and characterization of ADAMTS11, an aggrecanase from the ADAMTS family. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 23443–23450.

5) (a) Tortorella, M. D.; Malfait, F.; Barve, R. A.; Shieh, H.-S.; Malfait, A.-M. A review of the ADAMTS family, pharmaceutical targets of the future. *Curr. Pharm. Des.* **2009**, *15*, 2359–2374. (b) Alcaraz, M. J.; Megías, J.; García-Arnandis, I.; Clérigues, V.; Guillén, M. I. New molecular targets for the treatment of osteoarthritis. *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *80*, 13–21.

6) (a) Glasson, S. S.; Askew, R.; Sheppard, B.; Carito, B.; Blanchet, T.; Ma, H.-L.; Flannery, C. R.; Peluso, D.; Kanki, K.; Yang, Z.; Majumdar, M. K.; Morris, E. A. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature* **2005**, *434*, 644–648. (b) Stanton, H.; Rogerson, F. M.; East, C. J.; Golub, S. B.; Lawlor, K. E.; Meeker, C. T.; Little, C. B.; Last, K.; Farmer, P. J.; Campbell, I. K.; Fourie, A. M.; Fosang, A. J. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage *in vivo* and *in vitro*. *Nature* **2005**, *434*, 648–652.

7) (a) Yao, W.; Wasserman, Z. R.; Chao, M.; Reddy, G.; Shi, E.; Liu, R.-Q.; Covington, M. B.; Arner, E. C.; Pratta, M. A.; Tortorella, M.; Magolda, R. L.; Newton, R.; Qian, M.; Ribadeneira, M. D.; Christ, D.; Wexler, R. R.; Decicco, C. P. Design and synthesis of a series of (2*R*)-N^4-hydroxy-2-(3-hydroxybenzyl)-N^1-[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]buta nediamide derivatives as potent, selective, and orally bioavailable aggrecanase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3347–3350. (b) Tortorella, M. D.; Tomasselli, A. G.; Mathis, K. J., Schnute, M. E.; Woodard, S. S.; Munie, G.; Williams, J. M.; Caspers, N.; Wittwer, A. J.; Malfait, A.-M.; Shieh, H.-S. Structural and inhibition analysis reveals the mechanism of selectivity of a series of aggrecanase inhibitors. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 24185–24191.

8) Coussens, L. M.; Fingleton, B.; Matrisian, L. M. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* **2002**, *295*, 2387–2392.

9) (a) Liu, R.-Q.; Trzaskos, J. M. Aggrecanase: The family and its inhibitors. *Curr. Med. Chem. Anti-inflamm. Anti-Allergy Agents* **2005**, *4*, 251–264. (b) Xiang, J. S.; Hu, Y.; Rush, T. S.; Thomason, J. R.; Ipek, M.; Sum, P.-E.; Abrous, L.; Sabatini, J. J.; Georgiadis, K.; Reifenberg, E.; Majumdar, M.; Morris, E. A.; Tam, S. Synthesis and biological evaluation of biphenylsulfonamide carboxylate aggrecanase-1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 311–316. (c) Sum, P.-E.; How, D. B.; Sabatini, J. J.; Xiang, J. S.; Ipec, M.; Feyfant, E. Glutamate aggrecanase inhibitors. PCT Int. Appl. WO2007008994, 2007. (d) Hopper, D. W.; Vera, M. D.; How, D.; Sabatini, J.; Xiang, J. S.; Ipek, M.; Thomason, J.; Hu, Y.; Feyfant, E.; Wang, Q.; Georgiadis, K. E.; Reifenberg, E.; Sheldon, R. T.; Keohan C. C.; Majumdar, M. K.; Morris, E. A.; Skotnicki, J.; Sum, P.-E. Synthesis and biological evaluation of ((4-keto)phenoxy)methylbiphenyl-4-sulfonamides: A class of potent aggrecanase-1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2487–2491. (e) Bursavich, M. G.; Gilbert, A. M.; Lombardi, S.; Georgiadis, K. E.; Reifenberg, E.; Flannery, C. R.; Morris, E. A. Synthesis and

evaluation of aryl thioxothiazolidinone inhibitors of ADAMTS-5 (aggrecanase-2). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1185–1188. (f) Gilbert, A. M.; Bursavich, M. G.; Lombardi, S.; Georgiadis, K. E.; Reifenberg, E.; Flannery, C. R.; Morris, E. A. 5-((1*H*-Pyrazol-4-yl) methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one inhibitors of ADAMTS-5. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1189–1192. (g) Bursavich, M. G.; Gilbert, A. M.; Lombardi, S.; Georgiadis, K. E.; Reifenberg, E.; Flannery, C. R.; Morris, E. A. 5′-Phenyl-3′*H*-spiro[indoline-3,2′-[1,3,4] thiadiazol]-2-one inhibitors of ADAMTS-5 (aggrecanase-2). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5630–5633. (h) Gilbert, A. M.; Bursavich, M. G.; Lombardi, S.; Georgiadis, K. E.; Reifenberg, E.; Flannery, C. R.; Morris, E. A. *N*-((8-Hydroxy-5-substituted-quinolin-7-yl)-(phenyl)methyl)-2-phenyloxy/amino-acetamide inhibitors of ADAMTS-5 (aggrecanase-2). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6454–6457. (i) Rienzo, F. D.; Saxena, P.; Filomia, F.; Caselli, G.; Colace, F.; Stasi, L.; Giordani, A.; Menziani, M. C. Progress towards the identification of new aggrecanase inhibitors. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 2395–2415. (j) Cappelli, A.; Nannicini, C.; Valenti, S.; Giuliani, G.; Anzini, M.; Mennuni, M.; Giordani, A.; Caselli, G.; Stasi, L. P.; Makovec, F.; Giorgi, G.; Vomero, S. Design, synthesis, and preliminary biological evaluation of pyrrolo[3,4-*c*]quinolin-1-one and oxoisoindoline derivatives as aggrecanase inhibitors. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 739–748.

10) Shiozaki, M.; Maeda, K.; Miura, T.; Ogoshi, Y.; Haas, J.; Fryer, A. M.; Laird, E. R.; Littmann, N. M.; Andrews, S. W.; Josey, J. A.; Mimura, T.; Shinozaki, Y.; Yoshiuchi, H.; Inaba, T. Novel *N*-substituted 2-phenyl-1-sulfonylamino-cyclopropanecarboxylates as selective ADAMTS-5 (aggrecanase-2) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1575–1580.

11) Shiozaki, M.; Imai, H.; Maeda, K.; Miura, T.; Yasue, K.; Suma, A.; Yokota, M.; Ogoshi, Y.; Haas, J.; Fryer, A. M.; Laird, E. R.; Littmann, N. M.; Andrews, S. W.; Josey, J. A.; Mimura, T.; Shinozaki, Y.; Yoshiuchi, H.; Inaba, T. Synthesis and SAR of 2-phenyl-1-sulfonylamino cyclopropanecarboxylates as ADAMTS-5 (aggrecanase-2) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6213–6217.

12) Shiozaki, M.; Maeda, K.; Miura, T.; Kotoku, M.; Yamasaki, T.; Matsuda, I.; Aoki, K.; Yasue, K.; Imai, H.; Ubukata, M.; Suma, A.; Yokota, M.; Hotta, T.; Tanaka, M.; Hase, Y.; Haas, J.; Fryer, A. M.; Laird, E. R.; Littmann, N. M.; Andrews, S. W.; Josey, J. A.; Mimura, T.; Shinozaki, Y.; Yoshiuchi, H.; Inaba, T. Discovery of (1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-dimethyl-2-phenyl-1-sulfamidocyclopropanecarboxylates; Novel and highly selective aggrecanase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2839–2863.

13) Ohishi, J. A new cyclopropanation method mediated by organosulfur compounds. *Synthesis* **1980**, *9*, 690–691.

14) (a) Natchus, M. G.; Bookland, R. G.; De, B.; Almstead, N. G.; Pikul, S.; Janusz, M. J.; Heitmeyer, S. A.; Hookfin, E. B.; Hsieh, L. C.; Dowty, M. E.; Dietsch, C. R.; Patel, V. S.;

Garver, S. M.; Gu, F.; Pokross, M. E.; Mieling, G. E.; Baker, T. R.; Foltz, D. J.; Peng, S. X.; Bornes, D. M.; Strojnowski, M. J.; Taiwo, Y. O. Development of new hydroxamate matrix metalloproteinase inhibitors derived from functionalized 4-aminoprolines. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4948–4963. (b) Reiter, L. A.; Robinson, R. P.; McClure, K. F.; Jones, C. S.; Reese, M. R.; Mitchell, P. G.; Otterness, I. G.; Bliven, M. L.; Liras, J.; Cortina, S. R.; Donahue, K. M.; Eskra, J. D.; Griffiths, R. J.; Lame, M. E.; Lopez-Anaya, A.; Martinelli, G. J.; McGahee, S. M.; Yocum, S. A.; Lopresti-Morrow, L. L.; Tobiassen, L. M.; Vaughn-Bowser, M. L. Pyran-containing sulfonamide hydroxamic acids: Potent MMP inhibitors that spare MMP-1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3389–3395. (c) Nuti, E.; Casalini, F.; Avramova, S. I.; Santamaria, S.; Cercignani, G.; Marinelli, L.; La Pietra, V.; Novellino, E.; Orlandini, E.; Nencetti, S.; Tuccinardi, T.; Martinelli, A.; Lim, N.-H.; Visse, R.; Nagase, H.; Rossello, A. *N*-*O*-Isopropyl sulfonamido-based hydroxamates: Design, synthesis and biological evaluation of selective matrix metalloproteinase-13 inhibitors as potential therapeutic agents for osteoarthritis. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4757–4773.

15) Holmbeck, K.; Bianco, P.; Caterina, J.; Yamada, S.; Kromer, M.; Kuznetsov, S.; Mankani, M.; Gehron Robey, P.; Poole, A.; Pidoux, I. MT1-MMP-deficient mice develop dwarfism, osteopenia, arthritis, and connective tissue disease due to inadequate collagen turnover. *Cell* **1999**, *99*, 81–92. (b) Peterson, J. T. The importance of estimating the therapeutic index in the development of matrix metalloproteinase inhibitors. *Cardiovasc. Res.* **2006**, *69*, 677–687.

16) Winum, J.-Y.; Scozzafava, A.; Montero, J.-L.; Supuran, C. T. The sulfamide motif in the design of enzyme inhibitors. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2006**, *16*, 27–47.

17) Shieh, H. S.; Mathis, K. J.; Williams, J. M.; Hills, R. L.; Wiese, J. F.; Benson, T. E.; Kiefer, J. R.; Marino, M. H.; Carroll, J. N.; Leone, J. W.; Malfait, A. M.; Arner, E. C.; Tortorella, M. D.; Tomasselli, A. High resolution crystal structure of the catalytic domain of ADAMTS-5 (aggrecanase-2). *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 1501–1507.

18) Fernandez-Catalan, C.; Bode, W.; Huber, R.; Turk, D.; Calvete, J. J.; Lichte, A.; Tschesche, H.; Maskos, K. Crystal structure of the complex formed by the membrane type 1-matrix metalloproteinase with the tissue inhibitor of metalloproteinases-2, the soluble progelatinase A receptor. *EMBO J.* **1998**, *17*, 5238–5248.

19) Rao, B. G. Recent developments in the design of specific matrix metalloptoteinase inhibitors aided by structural and computational studies. *Curr. Pharm. Des.* **2005**, *11*, 295–322.

20) Hellio Le Graverand-Gastineau, M.-P. OA clinical trials: Current targets and trials for OA. Choosing molecular targets: What have we learned and where we are headed ? *Osteoarthritis Cartilage* **2009**, *17*, 1393–1401.

21) Kostyuk, A. S.; Knyaz'kov, K. A.; Ponomarev, S. V.; Lutsenko, I. F. 1,3-Dipolar cycloaddition of diazomethane to organosilyl-, -germyl- and -stannyl-substituted alkoxyacetylenes. *Zh. Obshch. Khim.* **1985**, *55*, 2088–2090.

22) Dow, R. L.; Chou, T. T.; Bechle, B. M.; Goddard, C.; Larson, E. R. Identification of tricyclic analogs related to ellagic acid as potent/selective tyrosine protein kinase inhibitors. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2224–2231.

23) Craig, P. N. In *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Drayton, C. J., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 8. (b) Brown, E. G. In *Ring Nitrogen and Key Biomolecules*; Kluwer Academic Press: Boston, 1998. (c) Negwar, M. In *Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms: (An International Survey)*, 7th ed.; Akademie: Berlin, 1994. (d) Li, J.-J. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2005.

24) Moreau, B.; Charette, A. B. Expedient synthesis of cyclopropane α-amino acids by the catalytic asymmetric cyclopropanation of alkenes using iodonium ylides derived from methyl nitroacetate. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014–18015.

25) Wurtz, R. P.; Charette, A. B. An expedient and practical method for the synthesis of a diverse series of cyclopropane α-amino acids and amines. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262–1269.

26) (a) Anderson, P. L.; Hasak, J. P.; Kahle, A. D.; Paolella, N. A.; Shapiro, M. J. 1,3-Dipolar addition of pyridine *N*-imine to acetylenes and the use of C-13 NMR in several structural assignments. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**. *18*, 1149–1152. (b) Johnston, K. A.; Allcock, R. W.; Jiang, Z.; Collier, I. D.; Blakli, H.; Rosair, G. M.; Bailey, P. D.; Morgan, K. M.; Kohno, Y.; Adams, D. R. Concise routes to pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl-pyridazin-3-ones. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 175–186.

27) Kohno, Y.; Ando, N.; Ochiai, K. Pyrazolopyridine-4-yl-pyrazolone derivative, addition salt thereof and phosphodiesterase inhibitor containing the same as active ingredient. PCT Int. Appl. WO 2008129624, 2008.

28) Hauptmann, H.; Mader, M. Preparation of 2-alkynals and 1-alkynyl ketones from lithium acetylenides and carboxylic acid esters. *Synthesis* **1978**, *4*, 307–309.

29) Eckhardt, M.; Hauel, N.; Langkopf, E.; Himmelsbach, F. Synthesis of 2-bromo-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-one and 3-alkyl-2-bromo-3,5-dihydroimidazo-[4,5-*d*]pyridazin-4-one and their selective elaboration. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1931–1934.

30) Pick, T.; Barsanti, P.; Iwanowicz, E.; Fantl, W.; Hendryckson, T.; Knapp, M.; Meritt, H.; Voliva, C.; Wiesmann, M.; Xin, X. Pyrimidine derivatives used as PI-3 kinase inhibitors. PCT Int. Appl. WO 2007084786, 2007.

31) Kuntz, K.; Uehling, D. E.; Waterson, A. G.; Emmitte, K. A.; Stevens, K. L.; Shotwell, J. B.; Smith, S. C.; Nailor, K. E.; Salovich, J. M.; Wilson, B. J.; Cheung, M.; Mook, R. A. Jr.; Erich, Baum, E. W.; Moorthy, G. S. Imidazopyridine kinase Inhibitors. US Patent 20080300242, 2008.

32) Inaba, T.; Haas, J.; Shiozaki, M.; Littman, N. M.; Yasue, K.; Andrews, S. W.; Sakai, A.; Fryer, A. M.; Matsuo, T.; Laird, E. R.; Suma, A.; Shinozaki, Y.; Hori, Y.; Imai, H.; Negoro, T. Preparation of cyclopropane amine derivatives as aggrecanase and MMP inhibitors. PCT Int. Appl. WO 2005058884, 2005.

33) (a) Adams, D. R.; Bentley, J. M.; Davidson, J; Duncton, M. A. J.; Porter, R. H. P. Preparation of hexahydropyrazino[1,2-*a*]indoles as 5-HT2 receptor ligands. PCT Int. Appl. WO 2000044753, 2000. (b) Schumacher, R. W.; Davidson, B. S. Synthesis of didemnolines A–D, *N*9-substituted β-carboline alkaloids from the marine ascidian *Didemnum* sp. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 935–942. (c) Matrick, H.; Day, A. R. Syntheses of 1,2,3,4-tetrahydropyrazino-[1,2-*a*]benzimidazoles and 3-carbethoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-*a*]benz-imidazole. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1511–1514.

34) Nguyen, H. N.; Wang, Z. J. Novel preparation of functionalized iodotetrahydronaphthyridine, iodoazaindoline, and iodotetrahydropyridoazepine systems. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7460–7463.