(19)日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11)国際公開番号
WO2006/123725

発行日　平成20年12月25日(2008.12.25)

(43)国際公開日　平成18年11月23日(2006.11.23)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 207/09	(2006.01)	C07D 207/09	CSP	4C063
A61K 31/40	(2006.01)	A61K 31/40		4C069
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 401/06		4C086
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K 31/4439		
A61K 31/454	(2006.01)	A61K 31/454		

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 160 頁）　最終頁に続く

出願番号　特願2006-551134 (P2006-551134)
(21)国際出願番号　PCT/JP2006/309891
(22)国際出願日　平成18年5月18日(2006.5.18)
(31)優先権主張番号　特願2005-146457 (P2005-146457)
(32)優先日　平成17年5月19日(2005.5.19)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

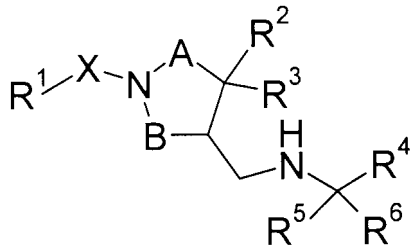
(71)出願人　000006677
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町２丁目３番１１号
(74)代理人　100098501
弁理士　森田　拓
(74)代理人　100109357
弁理士　矢野　恵美子
(74)代理人　100117846
弁理士　鈴木　▲頼▼子
(74)代理人　100137464
弁理士　濱井　康丞
(72)発明者　八谷　俊一郎
東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号
アステラス製薬株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ピロリジン誘導体またはその塩

(57)【要約】
【課題】カルシウム感知受容体（ＣａＳＲ）が関与する疾患、殊に副甲状腺機能亢進症の治療に用いることができる化合物の提供。
【解決手段】アリールアルキル基等で置換されたアミノメチル基を有することを特徴とする新規なピロリジン誘導体またはその塩が優れたＣａＳＲ作動的調節作用を有すること、また、薬物相互作用を起こす懸念のあるＣＹＰ２Ｄ６の阻害作用との選択性に優れていることを見出した。以上のことから、これらの新規なピロリジン誘導体はＣａＳＲが関与する疾患（副甲状腺機能亢進症、腎性骨異栄養症、高カルシウム血症等）の治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）で示されるピロリジン誘導体またはその製薬学的に許容される塩。
【化１４】



(I)

［式中の記号は以下の意味を示す。
A及びB：それぞれ独立して、-C(R^7)(R^{7a})-または-C(O)-。
R^7及びR^{7a}：それぞれ独立して、-H、低級アルキル、アリールまたは-C(O)OR^0。
R^0：-Hまたは低級アルキル。
X：単結合、*-C(O)-、*-OC(O)-、*-N(R^8)C(O)-または*-S(O)$_n$-。ただし、*はR^1への結合を示す。
R^8：-H、低級アルキルまたは低級アルキレン-アリール。
ｎ：０、１または２。
R^1：-H、あるいは、それぞれ置換されていてもよいC_{1-12}アルキル、低級アルケニル、アリール、ヘテロ環基またはシクロアルキル。
R^2及びR^3：それぞれ独立して、-H、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-OC(O)-R^0、シクロアルキル、低級アルキレン-シクロアルキル、アリール、低級アルキレン-アリール、ヘテロ環基または低級アルキレン-ヘテロ環基。ただし、R^2及びR^3におけるアリール及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい。
あるいは、R^2とR^3は一体となってそれらが結合している炭素原子とともにそれぞれ置換されていてもよいシクロアルキル環またはヘテロ環を形成してもよい。
R^4：それぞれ置換されていてもよいアリールまたはヘテロ環基。
R^5：低級アルキルまたはハロゲノ低級アルキル。
R^6：-H、低級アルキルまたはハロゲノ低級アルキル。
ただし、R^4が無置換フェニルの場合、R^2とR^3の少なくとも一方は-Hではない。］
【請求項２】
R^6が-Hである請求の範囲１記載の化合物。
【請求項３】
R^5がメチルである請求の範囲２記載の化合物。
【請求項４】
A及びBが-CH_2-である請求の範囲３記載の化合物。
【請求項５】
R^3が-Hである請求の範囲４記載の化合物。
【請求項６】
R^4が-O-低級アルキルで置換されていてもよいアリールである請求の範囲５記載の化合物。
【請求項７】
R^2が、ハロゲン、低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニルである請求の範囲６記載の化合物。
【請求項８】
R^1-X-が、HO_2C-低級アルキレン-OC(O)-；HO_2C-低級アルキレン-C(O)-；(-CO_2Hで置換されたシクロアルキル)-OC(O)-；(-CO_2Hで置換されたシクロアルキル)-C(O)-；-CO_2Hで置換されさらにハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び-O-低級アルキルからなる群より選択され

る基で置換されていてもよいフェニル；（-CO_2Hで置換されさらにハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び-O-低級アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル）-OC(O)-；または（-CO_2Hで置換されさらにハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び-O-低級アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル）-NHC(O)-である請求の範囲７記載の化合物。

【請求項９】

4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸、

3-(5-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-フリル)チオフェン-2-カルボン酸、

6-{(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}-6-オキソヘキサン酸、

4-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]安息香酸、

3,3-ジメチル-5-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸、

4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、

2,2-ジメチル-5-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸、

4-[({(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}カルボニル)オキシ]安息香酸、

4-({[(3S,4S)-3-(3-フルオロフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸、

4-({[(3S,4S)-3-(3-メチルフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸、

4-({[(3S,4S)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸、

3,5-ジフルオロ-4-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]安息香酸、

3-メトキシ-4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、

4-({[(3S,4S)-3-({[1-(1-ベンゾチエン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸、

5-[(3S,4S)-3-(3-フルオロフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸、

3-メトキシ-4-({[(3S,4S)-3-(3-メチルフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、

3,5-ジフルオロ-4-[(3S,4S)-3-(3-メチルフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]安息香酸、

(1R)-1-(1-ナフチル)-N-({(3S,4S)-4-フェニル-1-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル}メチル)エタナミン、

2,2-ジメチル-5-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-5-オキソヘキサン酸、

3-メチル-4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、

3-クロロ-4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、

3-フルオロ-4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、

5-[(3S,4S)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸、及び、
4-[(3S,4S)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸
からなる群より選択される請求の範囲１記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項１０】
請求の範囲１記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

【請求項１１】
カルシウム感知受容体調節薬である請求の範囲１０記載の医薬組成物。

【請求項１２】
副甲状腺機能亢進症治療薬である請求の範囲１０記載の医薬組成物。

【請求項１３】
腎性骨異栄養症治療薬である請求の範囲１０記載の医薬組成物。

【請求項１４】
高カルシウム血症治療薬である請求の範囲１０記載の医薬組成物。

【請求項１５】
カルシウム感知受容体調節薬、副甲状腺機能亢進症治療薬、腎性骨異栄養症治療薬または高カルシウム血症治療薬の製造のための、請求の範囲1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。

【請求項１６】
請求の範囲１記載の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、副甲状腺機能亢進症、腎性骨異栄養症または高カルシウム血症の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】
本発明は、医薬、特に副甲状腺機能亢進症等のカルシウム感知受容体(Calcium sensing receptor；CaSR)の関与する疾患の治療剤に関する。

【背景技術】

【０００２】
細胞外Ca^{2+}濃度は生命の維持をはじめとする種々の生体機能に非常に重要な役割を果たしている。そのため、血中Ca^{2+}濃度は多くの調節機構により非常に狭い範囲に厳密に制御されている。

副甲状腺ホルモン(Parathyroid hormone；PTH)は副甲状腺で産生・分泌されるポリペプチドホルモンであり、主に血中Ca^{2+}濃度を調節している。このPTHは骨吸収を促進し、カルシウムの再吸収を促進することなどにより血中Ca^{2+}濃度を上昇させる。血中Ca^{2+}濃度の上昇はPTHの分泌を抑制し、逆にCa^{2+}濃度の低下はPTHの分泌を促進させることから、言わばネガティブ・フィードバック機構により血中Ca^{2+}濃度が制御されていると考えられる。

【０００３】
PTHの過剰分泌が持続的に生ずる副甲状腺機能亢進症には、副甲状腺自体の腺腫・過形成・癌等によると考えられる原発性副甲状腺機能亢進症と腎機能低下等による二次性副甲状腺機能亢進症がある。

腎不全患者の多くが二次性副甲状腺機能亢進症を併発していることが報告されている。二次性副甲状腺機能亢進症は異所性石灰化などを含む腎性骨異栄養症の原因疾患のひとつとなっており、骨折・骨痛などによる腎不全患者のQOL低下や心血管系の石灰化に起因すると考えられる心血管系疾患による腎不全患者の死亡の要因となっていると考えられている。このため二次性副甲状腺機能亢進症は臨床でも大きな問題となっている。

腎不全による二次性副甲状腺機能亢進症では、腎でのリン排泄能の低下や活性型ビタミンD減少により血中Ca^{2+}濃度が低下することが引き金となって、PTHの過剰分泌が生じてい

る。このPTHの過剰分泌は、さらなる腎機能の低下や副甲状腺自体の過形成、PTH標的臓器の抵抗性などによって持続・増悪していると考えられている。

【０００４】

副甲状腺機能亢進症の内科的治療法としては、現在ビタミンD補充療法が中心に行われている。しかし、ビタミンD製剤は血中Ca^{2+}濃度を上昇させることから投与制限があり、十分な治療ができている状態ではない。以上のことから、血中Ca^{2+}濃度が上昇しない有効性の高い副甲状腺機能亢進症治療薬の開発が望まれていた。

カルシウム感知受容体(Calcium sensing receptor；CaSR)は、当初ウシ副甲状腺で細胞外Ca^{2+}を感知するGタンパク共役７回膜貫通型受容体 (G-protein coupled receptor；GPCR)としてクローニングされた（非特許文献１)。CaSRは細胞外のCa^{2+}濃度を感知して細胞内のCa^{2+}濃度を変化させ、それによってPTHに代表されるCa^{2+}代謝調節に関係する分子の産生を調節する機能を有する。このことを裏付ける事実として、ヒトCaSRの活性化変異や不活性化変異が家族性の高カルシウム血症や低カルシウム血症の原因となっていることが多数報告されている。また、原発性、二次性いずれの副甲状腺機能亢進症においても、Ca^{2+}に対する副甲状腺の感受性の低下が認められている。

【０００５】

CaSRの作動的な調節薬は、副甲状腺のCaSRに直接作用してCa^{2+}感受性を上げることにより、血中Ca^{2+}濃度の上昇なしにPTHを低下させると考えられる。最近、CaSRの作動的な調節薬であるシナカルセト（Cinacalcet）が、副甲状腺のCaSRに直接作用してCaSRのCa^{2+}感受性を上げることにより、PTH分泌を抑制する作用を有することが報告された（非特許文献２及び３)。シナカルセトは、既存の療法であったビタミンD製剤や高リン血症治療の目的で使用されてきたCa^{2+}含有リン吸着剤などとの併用が可能な、新しい副甲状腺機能亢進症治療薬として期待されている。

【０００６】

しかしながら、シナカルセトはシトクローム p450 (Cytochrome p450；CYP)のサブタイプのひとつであるCYP2D6の強力な阻害活性を有することが報告されている。このCYP2D6は臨床で使用される種々の薬剤の代謝にも重要な役割を担っている。シナカルセトはCYP2D6を阻害することから、CYP2D6で代謝される薬剤の代謝を遅らせることで体内動態を変化させ、薬剤相互作用(DDI)を起こすことが懸念されている（非特許文献４）。以上のことから、CYP2D6阻害のない強力なCaSR調節薬の開発が求められている。

【０００７】

CaSRのmRNAはPTHの主分泌組織である副甲状腺に加え、腎臓・副甲状腺をはじめとした種々の組織に発現しており、種々の生理的役割を担っているものと考えられている。

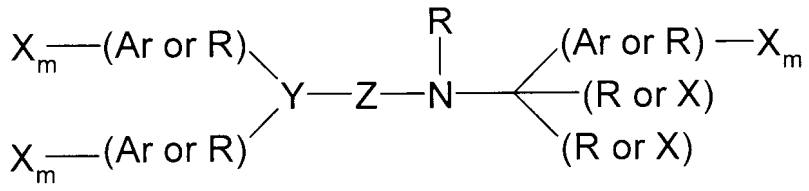
CaSRを作動的もしくは拮抗的に調節する薬剤(CaSR調節薬)は、上述の副甲状腺機能亢進症に加え骨疾患・上部下部消化器疾患（非特許文献５及び６）・糖尿病（非特許文献７及び８）・下垂体前葉機能低下/亢進症（非特許文献９）などを含む種々の疾患の治療薬となることが期待されている。

【０００８】

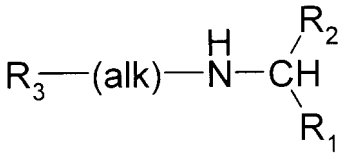
CaSR調節薬としては以下の特許文献１及び２の報告がある。

特許文献１では広範な化合物を含む下記式（A）及び式（B）で示される化合物が開示されている。しかしながら、Ar、R及びR_3としては、本発明の特徴であるピロリジンの開示はない。

【化１】



(A)



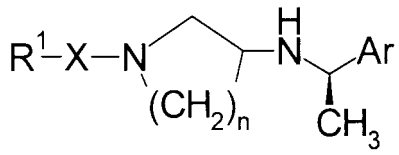
(B)

(式中、Ar、R、及びR_3は以下の意味を示す。
Ar：疎水性物質。
R:水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、インデニル、インダニル、または2-、3-もしくは４－ピペリジル。
R_3：置換されていることもある、５～６の環構成原子を有する、単環式または双環式アリールまたはシクロアルキル。
他の記号は該公報参照。）

【０００９】

本願の優先日後に公開された特許文献２では、下記式（C）で示される化合物が開示されている。しかしながら、式（C）で示される化合物は、含窒素環にアミノ基が直結している。

【化２】



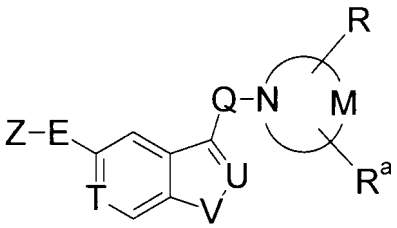
(C)

（式中の記号は該公報参照。）

【００１０】

また、特許文献３では、ピロリジン誘導体を含む下記式（D）で示される化合物が$5HT_1$様受容体の作動薬として、片頭痛に有効であることが記載されている。しかしながら、CaSR調節作用及び副甲状腺機能亢進症に対する有効性に関する記載はない。

【化３】



(D)

（式中のMはアゼチジン、ピロリジンまたはピペリジン環の残部を示す。他の記号は該公報参照。）

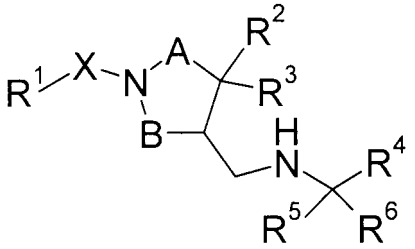
【非特許文献１】ブラウン(Brown)ら、「ネイチャー(Nature)」、（英国）、1993年、第366巻、p.575-580

【非特許文献２】コーヘン(Cohen)ら、「カレント・オピニオン・イン・ファーマコロジー（Current Opinion in Pharmacology）」、（オランダ）、2002年、第2巻、p.734-739

【非特許文献３】ジョイ（Joy）ら、「ザ・アナルズ・オブ・ファーマコセラピー(The An

nals of Pharmacotherapy)」、（米国）、2004年、第38巻、p.1871-1880
【非特許文献４】「センシパー(登録商標)（シナカルセト・塩酸塩）錠(SensiparTM（cinacalcet HCl）Tablets)」、[online]、2004年、米国食品医薬局（FDA）[検索日、平成17年3月28日]、インターネット、（URL:http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21688_Sensipar_lbl.pdf）。
【非特許文献５】ジーニーンら(Jeannine)、「ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション（The Journal of Clinical Investigation）」、（米国）、1997年、第99巻、p.2328-2333
【非特許文献６】チェン(Cheng)ら、「ザ・アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー－ガストロインテスティナル・アンド・リバー・フィジオロジー（The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology）」、（米国）、2002年、第283巻、p.G240-G250
【非特許文献７】ブルース(Bruce)ら、「ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（The Journal of Biological Chemistry）」、（米国）、1999年、第274巻、p.20561-20568
【非特許文献８】ストローブ(Straub)ら、「ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（The Journal of Biological Chemistry）」、（米国）、2000年、第275巻、p.18777-18784
【非特許文献９】エマニュエル(Emanuel)ら、「モレキュラー・エンドクライノロジー（Molecular Endocrinology）」、（米国）、1996年、第10巻、p.555-565
【特許文献１】国際公開第９４／１８９５９号パンフレット
【特許文献２】国際公開第２００５／１１５９７５号パンフレット
【特許文献３】国際公開第９６／０４２７４号パンフレット

【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【００１１】
既存のCaSR調節薬は、有効性、安全性の面のいずれかの点で満足できるものではないことから、有効性、安全性に優れたCaSR調節薬の提供が切望されている。
【課題を解決するための手段】
【００１２】
このような状況下、有効性、安全性に優れたCaSR調節薬の開発を目的として鋭意研究した。その結果、置換アミノメチル基などの特定の基を有する新規なピロリジン誘導体が強力なCaSR作動的調節作用を示すことを見出した。また、これらの新規なピロリジン誘導体は薬物相互作用を起こす懸念のあるCYP2D6阻害作用との選択性が高いことも知見して本発明を完成した。
【００１３】
即ち、本発明は、一般式（I）で示されるピロリジン誘導体またはその製薬学的に許容される塩に関する。
【化４】



(I)

［式中の記号は以下の意味を示す。
A及びB：それぞれ独立して、-C(R^7)(R^{7a})-または-C(O)-。
R^7及びR^{7a}：それぞれ独立して、-H、低級アルキル、アリールまたは-C(O)OR^0。

R^0：-Hまたは低級アルキル。
X：単結合、*-C(O)-、*-OC(O)-、*-N(R^8)C(O)-または*-S(O)$_n$-。ただし、*はR^1への結合を示す。
R^8：-H、低級アルキルまたは低級アルキレン-アリール。
n：０、１または２。
R^1：-H、あるいは、それぞれ置換されていてもよいC_{1-12}アルキル、低級アルケニル、アリール、ヘテロ環基またはシクロアルキル。
R^2及びR^3：それぞれ独立して、-H、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-OC(O)-R^0、シクロアルキル、低級アルキレン-シクロアルキル、アリール、低級アルキレン-アリール、ヘテロ環基または低級アルキレン-ヘテロ環基。ただし、R^2及びR^3におけるアリール及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい。
あるいは、R^2とR^3は一体となってそれらが結合している炭素原子とともにそれぞれ置換されていてもよいシクロアルキル環またはヘテロ環を形成してもよい。
R^4：それぞれ置換されていてもよいアリールまたはヘテロ環基。
R^5：低級アルキルまたはハロゲノ低級アルキル。
R^6：-H、低級アルキルまたはハロゲノ低級アルキル。
ただし、R^4が無置換フェニルの場合、R^2とR^3の少なくとも一方は-Hではない。以下同様。
]

【００１４】

また、本発明は、前記ピロリジン誘導体またはその製薬学的に許容される塩と、製薬的に許容される担体とからなる医薬組成物、殊に、カルシウム感知受容体調節薬、副甲状腺機能亢進症治療薬、腎性骨異栄養症治療薬または高カルシウム血症治療薬である医薬組成物にも関する。

即ち、（１）式（Ｉ）記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
（２）カルシウム感知受容体調節薬である（１）記載の医薬組成物。
（３）副甲状腺機能亢進症治療薬である（１）記載の医薬組成物。
（４）腎性骨異栄養症治療薬である（１）記載の医薬組成物。
（５）高カルシウム血症治療薬である（１）記載の医薬組成物。
（６）カルシウム感知受容体調節薬、副甲状腺機能亢進症治療薬、腎性骨異栄養症治療薬または高カルシウム血症治療薬の製造のための、式（Ｉ）記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。
（７）式（Ｉ）記載の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、副甲状腺機能亢進症、腎性骨異栄養症または高カルシウム血症の治療方法。

【発明の効果】

【００１５】

本発明化合物（I）の優れたCaSR作動的調節作用は以下の試験により確認した。

試験１．ヒトカルシウム感知受容体(CaSR)作動性試験

1) ヒトCaSR発現ベクターの作製

ヒトCaSRをコードするDNA断片は定法によりクローニングした。詳細には、NM_000388の203-2387をDNA断片D4として、及び2210-3633を断片B2としてヒト腎臓cDNA（インビトロジェン(Invitrogen)社製)をテンプレートとしてDNA ポリメラーゼ(登録商標：Pyrobest、タカラバイオ（Takara Bio）社製)を用いて増幅し、それぞれpCR2.1-Topo ベクター(インビトロジェン社製)を用いてpCR2.1ベクターにクローニングした。次にpCR2.1-D4をSpe I及びXba Iで切断したDNA断片をpcDNA3.1/Zeo(+)ベクターの同サイトに挿入した。さらにpCR2.1-B2をSac I及びXba Iで切断した断片を、先に作製したpcDNA3.1/Zeo(+)-D4(Spe I-Xba I)のSac I及びXba Iサイトに導入し、pcDNA3.1/Zeo(+)ベクターにヒトCaSR オープンリーディングフレーム(ORF)を含む、ヒトCaSR発現ベクターであるpcDNA3.1/Zeo(+)-hCaSRを得た。

2) ヒトCaSR発現細胞の作製

ヒトCaSR発現ベクターをトランスフェクション試薬（登録商標：FuGene 6、ロシュ・ダイアグノスティックス(Roche Diagnostics)社製)を用いてHEK293細胞に導入した。遺伝子導入後40μg/mL ゼオシン（Zeocin、登録商標）（インビトロジェン社製)および10%ウシ胎児血清を含むDMEM（インビトロジェン社製)培地中で37℃、5% CO_2存在下で2週間培養し、ゼオシン（Zeocin）耐性クローンを得た。これらのクローンの中からヒトCaSRを安定発現するHEK293細胞を、細胞外Ca^{2+}に対する反応性を指標に選択し取得した。

3）ヒトCaSR作動性試験

ヒトCaSR安定発現HEK293細胞をポリ-D-リジン(poly-D-lysine)コートブラッククリアー底96ウェルプレート（BD バイオサイエンス(BD biosciences)社製)に播種した。20mM Hepes（2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸）緩衝液(pH7.4)，2.5mM プロベネシド（Probenecid）(シグマ(Sigma)社製)，0.1% ウシ血清アルブミン（BSA）を含むハンクス平衡緩衝塩溶液（HBSS）(Ca^{2+}(-)、Mg^{2+}(-),インビトロジェン社製)を、洗浄用緩衝液として作成した。播種一晩後培地を除き、1ウェルあたり100μLの1mM $CaCl_2$および10μM Fluo-3 AM(商品名、同仁化学（DOJINDO）社製)を含む洗浄用緩衝液を加え、37℃、5%CO_2存在下で1時間インキュベートした。洗浄用緩衝液200μLで2回洗浄した後100μLの0.5mM $CaCl_2$を含む洗浄用緩衝液に置換し10分静置した後、蛍光測定画像解析用プレートリーダー（登録商標：FLIPR、モレキュラー・デバイス（Molecular Devices)社）を用いて評価化合物に対する反応を検出した。なお、評価化合物は0.5mM Ca^{2+}を含む洗浄用緩衝液に適宜希釈して用いた。

評価化合物のヒトCaSR作動活性強度は、溶媒群を0%とし、最終濃度2mM のCa^{2+}を100%として算出し、50%活性を示す化合物濃度(EC_{50})を濃度活性曲線から最小二乗法により算出した。

その結果、本発明化合物は強いヒトCaSR作動活性を有することが明らかとなった。本発明の代表的化合物の活性強度は表1に示す。

【００１６】

【表１】

実施例番号	EC_{50} (nM)
31	3.6
33	2.3
41	4.9
45	3.1
48	4.0
53	5.2
98	5.2
109	28
116	17
130	15
133	6.9
171	16
174	3.4
179	0.77
183	3.5

【００１７】

試験２．ラット血漿カルシウム濃度および血漿PTH濃度の測定

本発明の化合物をラットに投与し、血漿カルシウム濃度および血漿PTH濃度に及ぼす影響を検討した。試験は、本発明の化合物および対照化合物を正常雄性ラット各5-6匹に経口で単回投与することにより行った。

Vehicle群として0.5% メチルセルロース（MC）溶液もしくはエタノールを最終濃度5%となるように添加したMC溶液を5mL/kg で投与した。比較対照としてはcinacalcetをMC溶液に溶解して、3mg/kgの用量で投与した。本発明化合物はMC溶液に溶解もしくは懸濁し、場合によってはエタノールで溶解した後MC溶液で希釈して、1、3 もしくは10mg/kgの用量で投与した。

投与前，および投与2時間，4時間，場合により8時間後にエーテル麻酔下にて眼窩静脈叢より採血し，血漿カルシウム濃度はカルシウムE－テストワコー（和光純薬）を用いて，また血漿PTH濃度はラットインタクトPTH ELISAキット（イムトピックス(Immutopics)社)もしくはラットバイオアクティブインタクトPTH ELISAキット（イムトピックス社)を用いて測定した。

その結果、本発明の化合物はin vivo試験において血漿カルシウムおよび血漿PTHのレベルを低下させる作用があることが確認できた。本発明の代表的化合物の結果を表２に示す。

【００１８】

【表２】

実施例番号	投与４時間後、ラット血漿カルシウム濃度低下率（%）
33	21
109	17
116	18
133	20*
171	20
183	20

*実施例133のみ1mg/kg経口投与、他の化合物は3mg/kg経口投与

【００１９】

試験３．ヒトCYP2D6阻害試験

CYP2D6に対する阻害活性評価は、文献（「ドラッグ・メタボリズム・アンド・ディスポジション（Drug Metabolism and Disposition）」、2001年、第29巻、p.1196-1200）に概ね従って測定した。

酵素反応液中の試薬の最終濃度は、それぞれ、CYP2D6＝7.5 pmol/mL（BD ジェンテスト（BD Gentest）社、カタログ番号：456217)、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）再生系(0.0081 mM ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADP+），0.41 mM グルコース-6-リン酸（glucose-6-phosphate），0.41 mM $MgCl_2$，0.4 units/mL グルコース-6-リン酸脱水素酵素（glucose-6-phosphate dehydrogenase））、蛍光基質AMMC＝1.5 μM、100 mM リン酸カリウム緩衝液(pH7.4)とした。化合物は50%アセトニトリル溶液として、酵素反応溶液中に添加した（アセトニトリル最終濃度は 2.5%)。酵素反応は37℃下にて30分間実施し、反応停止液(0.1M トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン（Tris-base）：アセトニトリル = 20 : 80)により反応停止後、蛍光強度を測定した。得られた蛍光強度から、化合物無添加時の酵素活性を100%として50%阻害を示す濃度(IC_{50}）を算出した。

その結果本発明化合物はヒトCYP2D6阻害活性が弱いことが明らかとなった。本発明の代表化合物のCYP2D6阻害強度は表３に示す。

【００２０】

【表３】

実施例番号	IC_{50} (μM)
31	≧6
41	≧6
45	≧6
98	≧6
109	≧6
116	≧6
179	≧6
183	≧6

【発明を実施するための最良の形態】

【００２１】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」とは直鎖状又は分枝状の飽和脂肪族炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」とは、C_{1-6}のアルキルを意味する。例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、tert-ブチル等が挙げられる。好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。

【００２２】

「低級アルケニル」とは、C_{2-6}のアルケニルを意味する。二重結合は任意の位置でよく、また、２個以上の二重結合を有していてもよい。例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、イソプロペニル等が挙げられる。好ましくは、ビニル、アリルである。

【００２３】

「低級アルキレン」とは、前記「低級アルキル」から任意の水素原子を１個除去してなる２価基を意味する。例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン等が挙げられる。好ましくは、メチレン、エチレン、プロピレンである。

【００２４】

「低級アルケニレン」とは、前記「低級アルケニル」から任意の水素原子を１個除去してなる２価基を意味する。例えば、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン等が挙げられる。好ましくは、ビニレン、プロペニレンである。

【００２５】

「ハロゲン」とは、F、Cl、Br及びIを意味する。

「ハロゲノ低級アルキル」とは、１個以上のハロゲンで置換された低級アルキルを意味する。例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチルが挙げられる。好ましくは、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチルである。

【００２６】

「シクロアルキル」とは、C_{3-12}のシクロアルキルであり、架橋環やスピロ環を形成していてもよく、１乃至2個の二重結合を有していてもよい。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、ノルボルニル、シクロヘキセニル、ノルボルネニル等が挙げられる。好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルである。

【００２７】

「アリール」とは、C_{6-14}の単環乃至３環式アリールを意味する。また、フェニルにC_{5-8}のシクロアルキル環が縮環していてもよい。例えば、フェニル、ナフチル、インダニル

、テトラヒドロナフチル、アズレニル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、ナフチルである。

【００２８】

「ヘテロ環」とは、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を１乃至４個含有する、飽和、不飽和または一部不飽和の、４乃至８員の単環ヘテロ環、８乃至１４員の二環式ヘテロ環または１１乃至２０員の三環式ヘテロ環を意味する。また、前記二乃至三環式ヘテロ環の一部の環は、フェニル環またはC_{5-8}のシクロアルキル環であってもよい。また、環原子であるS又はNが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよく、架橋環やスピロ環を形成してもよい。単環ヘテロ環として具体的にはピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピロリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイミダゾリル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、クロマニル、ジオキソラニル、ジアゼパニル、ホモモルホリニル等が挙げられる。二環式ヘテロ環としては具体的にはベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル等が挙げられる。三環式ヘテロ環としては具体的にはカルバゾリル、アクリジニル等が挙げられる。架橋されたヘテロ環としては1-アザビシクロ[2.2.2]オクチル、2,5-ジアザビシクロ[2,2,1]ヘプチル等が挙げられる。好ましくは、ピロリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ジアゼパニル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクチル、インドリル、ベンゾチエニル、キノリニルである。

【００２９】

「置換されていてもよい」とは、「置換されていない」、あるいは「同一又は異なる１～５個の置換基で置換された」ことを意味する。

【００３０】

本明細書において、「置換されていてもよい」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として、当該技術分野で通常用いられる置換基であればいずれでもよい。また、$-C(O)N(R^0)_2$のR^0のように、基が複数ある場合、それぞれの基は同一または互いに異なっていてもよい。

R^1におけるそれぞれ置換されていてもよい「アリール」及び「ヘテロ環基」における置換基として好ましくは、以下のP群から選択される基である。

P群：ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-C(OH)(ハロゲノ低級アルキル)$_2$、低級アルキレン-$C(O)OR^0$、低級アルケニレン-$C(O)OR^0$、低級アルキレン-$C(O)N(R^0)_2$、-O-低級アルキレン-$C(O)OR^0$、-O-低級アルキレン-$C(O)N(R^0)_2$、-OR^0、-O-ハロゲノ低級アルキル、-$N(R^0)_2$、-NR^0-$C(O)R^0$、-$C(O)$-R^0、-$C(O)OR^0$、-$C(O)N(R^0)_2$、、-$C(O)NR^0$-低級アルキレン-$C(O)OR^0$、-$C(O)NR^0$-低級アルキレン-$C(O)N(R^0)_2$、-$C(O)NR^0$-$S(O)_2$-低級アルキル、アリール、低級アルキレン-アリール、-O-アリール、-$S(O)_2NH_2$、-$S(O)_n$-アリール及びヘテロ環基。ただし、P群におけるアリール及びヘテロ環基はそれぞれ以下のP^a群から選択される基で置換されていてもよい。

P^a群：ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-OR^0、-O-ハロゲノ低級アルキル、オキソ、-$C(O)OR^0$及び-$C(O)N(R^0)_2$。

R^1における置換されていてもよい「シクロアルキル」における置換基として好ましくは、以下のQ群から選択される基である。

Q群：低級アルキル、-OR^0、-O-ハロゲノ低級アルキル、オキソ、-$C(O)OR^0$、-$C(O)N(R^0)_2$

、-N(R^0)$_2$、-NR^0-C(O)R^0、-NR^0-低級アルキレン-C(O)OR^0、-NR^0-低級アルキレン-C(O)N(R^0)$_2$、アリール及びヘテロ環基。ただし、Q群におけるアリール及びヘテロ環基はそれぞれ前記のP^{a}群から選択される基で置換されていてもよい。

R^1における置換されていてもよい「C_{1-12}アルキル」及び「低級アルケニル」における置換基として好ましくは、以下のG群またはG^{a}群から選択される基である。
G群：ハロゲン、オキソ、-OR^0、-O-ハロゲノ低級アルキル、-N(R^0)$_2$、-NR^0-C(O)R^0、-C(O)OR^0、-C(O)N(R^0)$_2$、-C(O)NR^8-低級アルキレン-C(O)OR^0、-C(O)NR^0-低級アルキレン-C(O)N(R^0)$_2$、シクロアルキル、アリール及びヘテロ環基。ただし、G群におけるシクロアルキルはQ群より選択される基で置換されていてもよく、アリール及びヘテロ環基はP群から選択される基で置換されていてもよい。
G^{a}群：-O-アリール、-S(O)n-アリール、-C(O)-アリール、-NR^0-C(O)-アリール、-C(O)NR^0-アリール、-C(O)NR^0-(-C(O)OR^{0}で置換されていてもよい低級アルキレン）-アリール及び-C(O)NR^0-ヘテロ環基。ただし、G^{a}群におけるアリール及びヘテロ環基はそれぞれ前記のP^{a}群から選択される基で置換されていてもよい。

R^2及びR^3におけるそれぞれ置換されていてもよい「アリール」、「ヘテロ環基」における置換基として好ましくは、前記のP^{a}群から選択される基である。

R^2とR^3が一体となってそれらが結合している炭素原子とともに形成する「シクロアルキル環」、「ヘテロ環」における置換基として好ましくは、前記のP^{a}群から選択される基である。

R^4におけるそれぞれ置換されていてもよい「アリール」、「ヘテロ環基」における置換基として好ましくは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-OR^0、-O-ハロゲノ低級アルキル、オキソ、-C(O)OR^0、-C(O)N(R^0)$_2$または-O-アリールである。
【００３１】
本発明における好ましい態様を以下に示す。
R^1として好ましくは、それぞれ-CO_2Hで置換されさらに置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、アリール若しくはヘテロ環基、または、低級アルキレン-（それぞれ-CO_2Hで置換されさらに置換されていてもよいアリール若しくはヘテロ環基）である。より好ましくは、低級アルキレン-CO_2H、-CO_2Hで置換されたシクロアルキル、-CO_2Hで置換されさらにハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び-O-低級アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニルであり、さらに好ましくは、-CO_2Hで置換されさらにハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び-O-低級アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニルである。
Xとして好ましくは、単結合、-C(O)-、*-NHC(O)-または*-OC(O)-であり、より好ましくは-OC(O)-である。
A及びBとして好ましくは、それぞれ独立して-CH_2-または-C(O)-であり、より好ましくは-CH_2-である。
R^2として好ましくは、-H、低級アルキルまたは置換されていてもよいアリールであり、より好ましくはハロゲン、低級アルキルまたはハロゲノ低級アルキルで置換されていてもよいフェニルであり、さらに好ましくは無置換フェニルである。
R^3として好ましくは、-Hまたは低級アルキルであり、より好ましくは-Hである。
R^4として好ましくは、置換されていてもよいアリールであり、より好ましくは-O-低級アルキルで置換されていてもよいアリールであり、さらに好ましくはナフチルまたは-O-低級アルキルで置換されたフェニルであり、さらにより好ましくは1-ナフチルまたは3-メトキシフェニルである。
R^5として好ましくは、低級アルキルであり、より好ましくはメチルである。

R^6として好ましくは、-Hである。
さらに上記の好ましい基の組み合わせからなる化合物がより好ましい。
【００３２】
また、一般式（I）で示される本発明化合物における別の好ましい態様を以下に示す。
（１）R^6が-Hである式（I）記載の化合物。
（２）R^5がメチルである（１）記載の化合物。
（３）A及びBが$-CH_2-$である（２）記載の化合物。
（４）R^3が-Hである（３）記載の化合物。
（５）R^4が-O-低級アルキルで置換されていてもよいアリールである（４）記載の化合物。
（６）R^2が、ハロゲン、低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニルである（５）記載の化合物。
（７）R^1-X-が、HO_2C-低級アルキレン-OC(O)-；HO_2C-低級アルキレン-C(O)-；(-CO_2Hで置換されたシクロアルキル)-OC(O)-；(-CO_2Hで置換されたシクロアルキル)-C(O)-；-CO_2Hで置換されさらにハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び-O-低級アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル；（-CO_2Hで置換されさらにハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び-O-低級アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル）-OC(O)-；または（-CO_2Hで置換されさらにハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び-O-低級アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル）-NHC(O)-である（６）記載の化合物。
（８）4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸、
3-(5-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-フリル)チオフェン-2-カルボン酸、
6-{(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}-6-オキソヘキサン酸、
4-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]安息香酸、
3,3-ジメチル-5-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸、
4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、
2,2-ジメチル-5-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸、
4-[({(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}カルボニル)オキシ]安息香酸、
4-({[(3S,4S)-3-(3-フルオロフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸、
4-({[(3S,4S)-3-(3-メチルフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸、
4-({[(3S,4S)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸、
3,5-ジフルオロ-4-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]安息香酸、
3-メトキシ-4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、
4-({[(3S,4S)-3-({[1-(1-ベンゾチエン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸、
5-[(3S,4S)-3-(3-フルオロフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸、

3-メトキシ-4-({[(3S,4S)-3-(3-メチルフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、
3,5-ジフルオロ-4-[(3S,4S)-3-(3-メチルフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]安息香酸、
(1R)-1-(1-ナフチル)-N-({(3S,4S)-4-フェニル-1-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル}メチル)エタナミン、
2,2-ジメチル-5-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-5-オキソヘキサン酸、
3-メチル-4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、
3-クロロ-4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、
3-フルオロ-4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、
5-[(3S,4S)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸、及び、
4-[(3S,4S)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸
からなる群から選択される式（Ｉ）記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【００３３】

本発明化合物は置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。

また、本発明化合物は不斉炭素原子を有し、これに基づく（R）体、（S）体の光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

【００３４】

更に、本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下で本発明のNH_2、OH、CO_2H等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、「プログレス・イン・メディシン（Progress in Medicine）」、ライフサイエンス・メディカ社、1985年、5巻、p.2157-2161や「医薬品の開発（第７巻）分子設計」、廣川書店、1990年、p.163-198に記載の基が挙げられる。

【００３５】

本発明化合物は、酸付加塩または置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

さらに、本発明は、化合物（Ｉ）及びその塩の各種の水和物や溶媒和物並びにそれらの結晶多形の物質をも包含する。

【００３６】

（製造法）

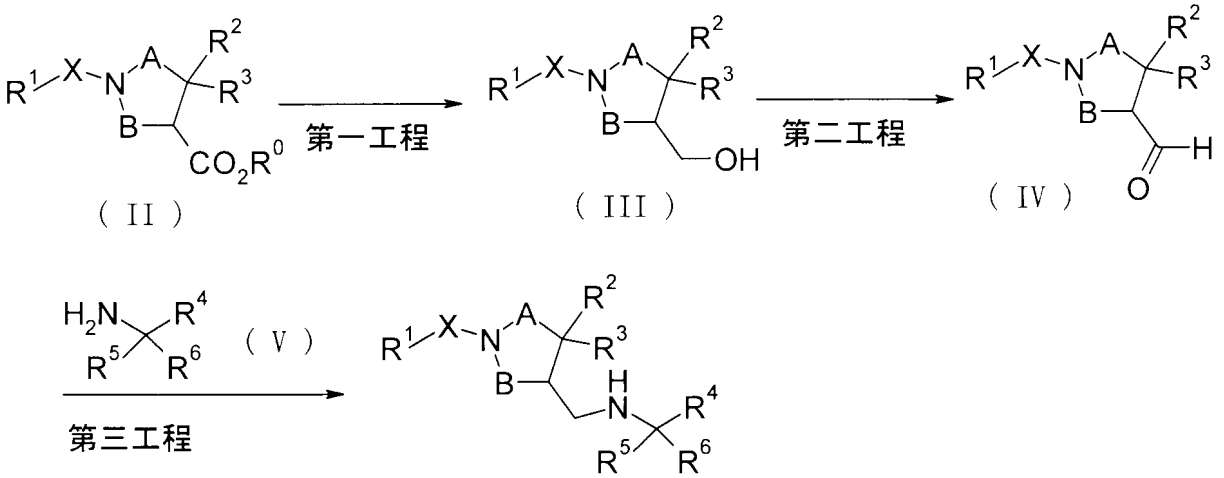
本発明化合物（I）及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護、又は当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり

、それらの保護基としては例えばグリーン（T. W. Greene）及びウッツ（P. G. M. Wuts）著、「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）」、（米国）、第3版、ジョン・ウィレイ・アンド・サンズ（John Wiley & Sons）社、1999年に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。また、本発明化合物（I）のプロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた本発明化合物（I）を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、カルバマート化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

【００３７】

（製法１）

【化５】



【００３８】

第一工程：

本工程は化合物（II）を還元して化合物（III）を得る工程である。本工程の還元反応は通常当業者が用いる還元反応を採用することができる。例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を等モル量乃至過剰量用いて、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド（DMA）、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、アセトニトリル、メタノール、エタノール等のアルコール類、水等の反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。

【００３９】

第二工程：

本工程は化合物（III）を酸化して化合物（IV）を得る工程である。本工程の酸化反応は

当業者が通常用いる酸化反応を採用することができる。例えば、日本化学会編、「実験化学講座（第4版）」23巻（1992年）（丸善）等に記載の方法が適用できる。好ましくは、冷却下、前述のエーテル類、ハロゲン化炭化水素類等の反応に不活性な溶媒中、等モル量乃至過剰量のDMSOおよびオキサリルクロリドとそれに続くトリエチルアミンにて処理を行う方法（スワン（Swern）酸化）により行うことができる。

【００４０】

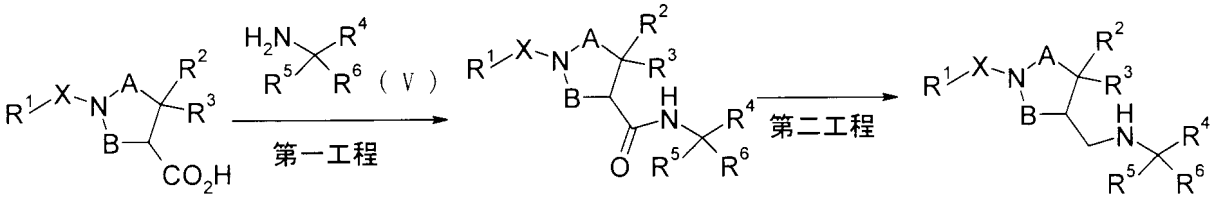
第三工程：

本工程は化合物（IV）により化合物（V）を還元的アルキル化して本発明化合物（I）を得る工程である。本工程の還元的アルキル化反応は当業者が通常用いうる還元的アルキル化反応を採用することができる。例えば日本化学会編「実験化学講座(第４版)」20巻（1992年）(丸善)等に記載の方法が挙げられる。反応は無溶媒中または前述のハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類、エーテル類、アルコール類、酢酸等の反応に不活性な溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたは還元剤を担持したポリスチレン樹脂、例えばMP-トリアセトキシ水素化ホウ素（MP-Triacetoxyborohydride）（アルゴノートテクノロジー社（Argonaut Technologies）、米国）等の還元剤を用い冷却下、室温下乃至加熱還流下に行うのが好適である。化合物によっては硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸等の有機酸等の酸、あるいは塩化チタン（IV）、オルトチタン酸テトライソプロピル等のルイス酸の存在下に反応を行うことが有利な場合がある。また、還元的アルキル化は、例えば触媒として、パラジウム/炭素、ラネーニッケル、白金等を用い、常圧乃至加圧の水素雰囲気下、前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、アセトニトリル、酢酸等反応に不活性な溶媒中、室温乃至加熱還流下に行うこともできる。化合物によっては酸（好ましくは、塩酸、酢酸等）の存在下に反応させることが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。場合によっては、更に反応終了後の過剰なアミンを除去する目的でイソシアネートを担持したポリスチレン樹脂、例えばPS-イソシアネート（PS-Isocyanate）（アルゴノートテクノロジー社（Argonaut Technologies）、米国）等を用いることが好ましい。また、化合物によっては、反応中間体であるイミンを単離した後、還元反応を行うこともできる。

【００４１】

（製法２）

【化６】



（VI） （VII） （I）

【００４２】

第一工程：

本工程は化合物（VI）と化合物（V）をアミド化反応により化合物（VII）を得る方法である。本工程のアミド化反応は、カルボン酸化合物(VI)またはその反応性誘導体を、アミン化合物（V）と反応させることにより行うことができる。当該反応性誘導体としては酸ハロゲン化物（酸クロリド、酸ブロミド等）、酸無水物（クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸フェニル、p-トルエンスルホン酸、イソ吉草酸等との反応で得られる混合酸無水物、或いは対称酸無水物）、活性エステル（ニトロ基あるいはフッ素原子などの電子吸引基で置換していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、N-ヒドロキシスクシンイミド（HONSu）等を用いて調製できるエステル）、カルボニルジイミダゾール（CDI）を用いて調整できる反応性誘導体、低級アルキルエステル、酸アジド等が挙げられる。これらの反応性誘導体は常法により製造することができる。

反応はカルボン酸化合物(VI)またはその反応性誘導体とアミン化合物（V）とを等モルあるいは一方を過剰量用いて、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、DMF、DMA、NMP、酢酸エチル又はアセトニトリル等の不活性溶媒中、冷却下～加熱下で行うことができる。反応性誘導体の種類によっては、塩基（好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等）の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合が

ある。ピリジンは溶媒を兼ねることもできる。

遊離カルボン酸を用いる場合には、縮合剤（N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(WSC)、1,1'-カルボニルビスイミダゾール(CDI)、N,N'-ジスクシンイミジルカルボナート、Bop試薬(アルドリッチ社（Aldrich）、米国)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート(HBTU)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、オキシ塩化リン、三塩化リン、トリフェニルホスフィン／N-ブロモスクシンイミド等）、または縮合剤を担持したポリスチレン樹脂、例えばPS-カルボジイミド（PS-Carbodiimide）（アルゴノートテクノロジー社（Argonaut Technologies）、米国）、PL-DCC レジン（PL-DCC Resin）（ポリマー・ラボラトリーズ社（Polymer Laboratories）、英国）を用いることが好ましい。

反応の種類によっては、更に添加剤（例えば、HONSu、HOBt等）を用いるのが反応の促進に有利なことがある。また、場合によっては、更に反応終了後の過剰なアミンを除去する目的でイソシアネートを担持したポリスチレン樹脂、例えばPS-イソシアネート（PS-Isocyanate）（アルゴノートテクノロジー社、米国）等を用いることが好ましい。また、更に反応終了後の過剰なカルボン酸、前述の添加剤等を除去する目的で4級アンモニウム塩を担持したポリスチレン樹脂、例えばMP-カルボネート（MP-Carbonate）（アルゴノートテクノロジー社、米国）等を用いることが好ましい場合がある。

【００４３】

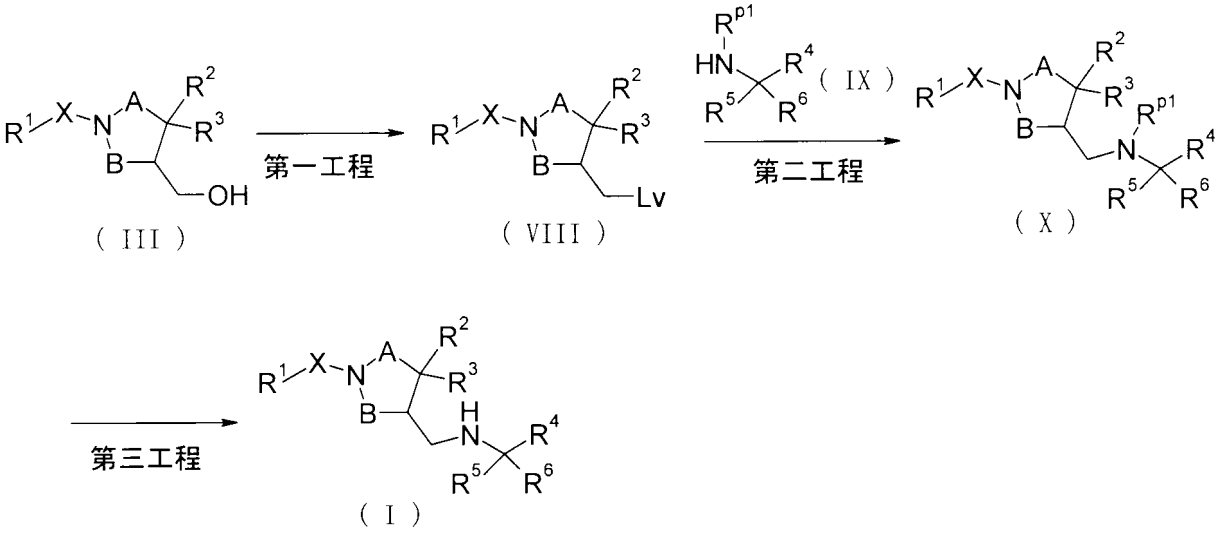
第二工程：

本工程は化合物（VII）を還元して本発明化合物（I）を得る工程である。本工程の還元反応は通常当業者が用いる還元反応を採用することができる。例えば日本化学会編「実験化学講座(第４版)」20巻（1992年）(丸善)、P282等に記載の方法が適用できる。等モル量乃至過剰量のボラン－ジメチルスルフィド錯体または水素化アルミニウムリチウムを還元剤として、前述のエーテル類、芳香族炭化水素類等反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下にて行うのが好適である。

【００４４】

（製法３）

【化７】



（式中、Lvは脱離基を、R^{p1}は保護基をあらわす。以下同様。）

【００４５】

第一工程：

本工程は化合物（III）のアルコール基を脱離基に変換して化合物（VIII）を得る工程である。Lvで示される脱離基は、求核置換反応において常用される脱離基であればいずれ

でもよく、クロロ、ブロモ等のハロゲン；メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ；低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル等のスルホニル；等が好適に用いられる。

例えばハロゲン化反応は当業者が通常用いうるハロゲン化反応を用いることができる。例えば日本化学会編「実験化学講座(第４版)」19巻（1992年）(丸善)等に記載の方法が適用できる。例えば、２，２’－アゾビスイソブチロニトリルあるいは過酸化ベンゾイル存在下、ハロゲン化剤としてＮ－ブロモスクシンイミドを用いることができる。反応は前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、DMF、DMA、NMP、DMSO、アセトニトリル、ピリジン、水等の反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。

例えばスルホン酸エステル化は前記の「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載のスルホン酸エステル化の条件が適用できる。またトリフルオロメタンスルホン酸エステルの形成の標準的な条件下で（例えば冷却下乃至室温下、好ましくは約０℃の温度で、ハロゲン化溶媒中、2,6-ルチジンもしくはN,N-（ジイソプロピル）エチルアミン（DIEA）などの塩基存在下でのトリフルオロメタンスルホン酸無水物にて）実施することにより得られる。

【００４６】

第二工程：

本工程は化合物（VIII）をR^{p1}で保護されたアミン化合物（IX）によりアルキル化して化合物（X）を得る工程である。R^{p1}で示される保護基としては、求核置換反応において常用される保護基であればいずれでもよく、トリフルオロアセチル等のカルボニル；t-ブチルカルボキシル、ベンジルカルボキシル等のオキシカルボニル；メタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、p-ニトロフェニルスルホニル、2,4-ジニトロスルホニル等のスルホニル等が好適に用いられる。保護されたアミン化合物（IX）は、当業者がアミノ基の保護に通常用いる方法により製造することができる。例えば、前記の「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載のカルボキサミド化、カルバマート化またはスルホナミド化の方法を用いて製造することができる。また、R^{p1}がトリフルオロメタンスルホニルである化合物（IX）は、当業者が通常用いるトリフルオロメタンスルホナミド化の条件により製造することができる。例えば、冷却下乃至室温下、好ましくは約０℃の温度で、ハロゲン化溶媒中、2,6-ルチジンもしくはN,N-（ジイソプロピル）エチルアミン（DIEA）などの塩基存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いることにより製造することができる。

本工程のアルキル化反応は当業者が通常用いうるアルキル化を採用することができる。例えば、無溶媒下、若しくは前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、DMF、DMA、NMP、DMSO、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒、あるいはアルコール類等の溶媒中、室温乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる）、又は金属塩塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる）の存在下に行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、R^{p1}がスルホニルである化合物（IX）を用いるアルキル化は、例えば、フクヤマ（Fukuyama）らの方法（「ケミカル・コミュニケーションズ（Chemical Communications）」、２００４年、p353-359）等に準じて行うことができる。

化合物によっては、化合物（IX）のかわりに無保護のアミン化合物を用いることにより、直接本発明化合物（Ｉ）を得ることができる。

【００４７】

第三工程：

本工程は、化合物（X）を脱保護して本発明化合物（Ｉ）を得る工程である。

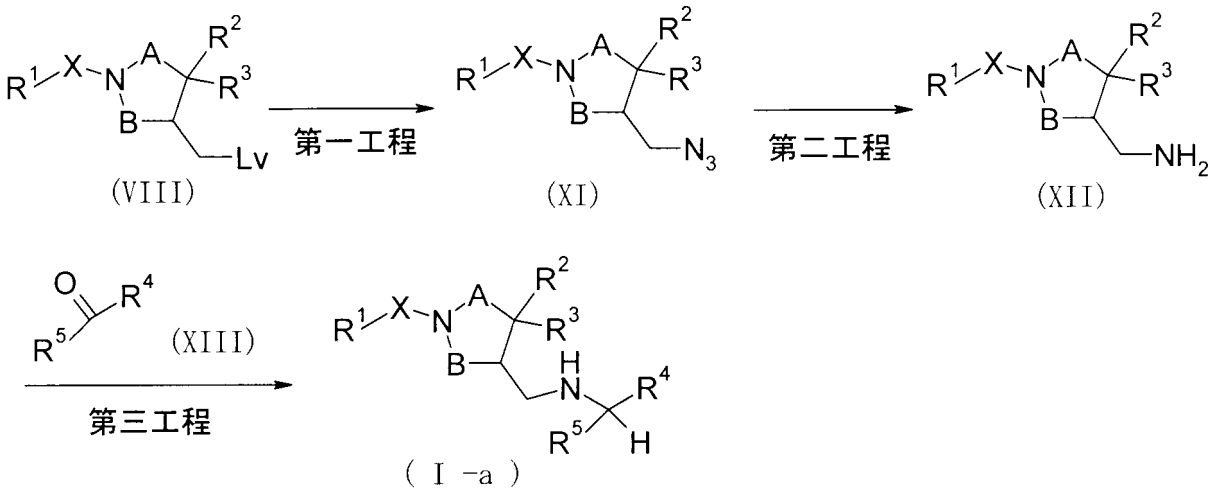
本工程の脱保護は当業者が通常も用いる脱保護の条件を適用することができる。例えば

、前記の「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載の脱カルボキサミド化、脱カルバマート化または脱スルホナミド化の条件を適用することができる。また、R^{P1}がp-ニトロフェニルスルホニル基、2,4-ジニトロスルホニル基の場合、脱保護は、例えば、フクヤマ（Fukuyama）らの方法（「ケミカル・コミュニケーションズ（Chemical Communications）」、２００４年、p353-359）等に準じて行うことができる。

【００４８】

（製法４）

【化８】



(VIII)　(XI)　(XII)　(I-a)

【００４９】

第一工程：

本工程は化合物（VIII）をアジド化して化合物（XI）を得る工程である。アジド化反応は当業者が通常用いるアジド化反応を用いることができる。例えば日本化学会編「実験化学講座(第４版)」20巻（1992年）(丸善)、p.416等に記載の方法が適用できる。

【００５０】

第二工程：

本工程は化合物（XI）をアジドを還元して化合物（XII）を得る工程である。還元反応は当業者が用いる還元反応を採用することができる。例えばリンドラー（Lindlar）触媒等のパラジウム触媒等やラネーニッケル（Raney Ni）等を用いる接触還元、水素化アルミニウムリチウム等の金属水素化物による還元、トリフェニルホスフィン等を用いる還元等があげられる。これらの還元試薬を等モル量乃至過剰量用いて、前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、DMSO、アセトニトリル、アルコール類、水等の反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。

【００５１】

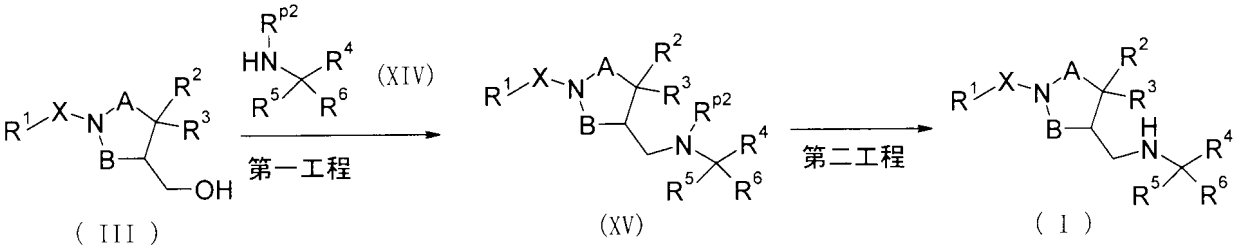
第三工程：

本工程は化合物（XII）を化合物（XIII）により還元的アルキル化して本発明化合物（I-a）得る工程である。本工程の還元的アルキル化反応は前記製法１の第三工程と同様にして行うことができる。

【００５２】

（製法５）

【化９】



（III） (XV) （I）

（式中、R^{p2}は保護基を意味する。以下同様。）

【００５３】

第一工程：

本工程は化合物（III）のアルコール基を光延反応により変換して化合物（XV）を得る工程である。

R^{p2}で示される保護基は、光延反応においてアミン化合物を反応性誘導体へ導く際に常用される保護基であればいずれでもよく、メタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、p-ニトロフェニルスルホニル、2,4-ジニトロスルホニル等のスルホニル等が好適に用いられる。アミン化合物の保護は前記製法３の第二工程と同様にして行うことができる。

本工程の光延反応は通常当業者が用いる還元反応を採用することができる。例えば東京化成工業株式会社ホームページ（http://www.tokyokasei.co.jp/index_j.html）、「研究発表」内に掲載のツノダ（Tsunoda）らの寄稿論文「新光延試薬」（2004年7月公表）（http://www.tokyokasei.co.jp/kikou/bun/123dr.pdf）に記載の方法が適用できる。またフクヤマ（Fukuyama）らの方法（「ケミカル・コミュニケーションズ（Chemical Communications）」、２００４年、p353-359）等に準じて行うことができる。反応はアルコール化合物(III)とアミン化合物の反応性誘導体(XIV)とを等モルあるいは一方を過剰量用いて、無溶媒中または前述のハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。

【００５４】

第二工程：

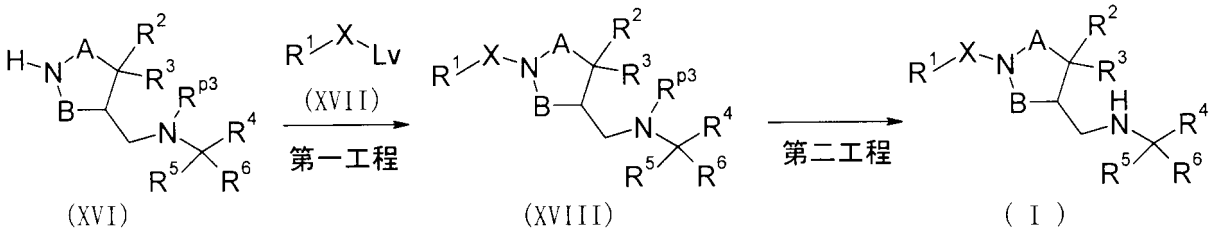
本工程は化合物(XV)を脱保護して本発明化合物（I）を得る工程である。

アミン化合物の脱保護は前記製法３の第三工程と同様にして行うことができる。

【００５５】

（製法６）

【化１０】



(XVI) (XVIII) （I）

（式中、R^{p3}は保護基を意味する。以下同様。）

R^{p3}における保護基としては、当業者が通常用いるアミノ基の保護基であればいずれでもよく、トリフルオロアセチル等のカルボニル；t-ブチルカルボキシル、ベンジルカルボキシル等のオキシカルボニル；メタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、p-ニトロフェニルスルホニル、2,4-ジニトロスルホニル等のスルホニル等が好適に用いられる。アミン化合物の保護は前記製法３の第二工程と同様にして行うことができる。

【００５６】

５-a：Xが単結合の場合

本工程は化合物（XVI）と化合物（XVII）をアルキル化して化合物（XVIII）を得る工程である。本工程のアルキル化反応は前記製法１の第三工程、前記製法３の第二工程と同様にして行うことができる。

【００５７】

５-b Xが-C(=O)-または-$S(O)_2$-の場合

本工程は化合物（XVI）と化合物（XVII）をアシル化またはスルホニル化して化合物（XVIII）得る工程である。前記の「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載のアシル化、スルホニル化の条件が適用できる。

【００５８】

5-c Xがカルバマート結合の場合

本工程はアミン化合物（XVI）をカルバマート化剤（XVII）と反応させカルバマート化することにより化合物（XVIII）得る工程である。例えば日本化学会編「実験化学講座(第４版)」20巻（1992年）(丸善)、P355-365等に記載の方法、または、前記の「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載のカルバマート化の条件が適用できる。反応はアミン化合物（XVI）とカルバマート化剤（XVII）とを等モルあるいは一方を過剰量用いて、前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、ケトン類、DMF、DMA、NMP、DMSO、アセトニトリル、ピリジン、水等の反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。カルバマート化剤（XVII）としては酸ハロゲン化物（クロロホルマート等）、酸無水物（クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸フェニル、p-トルエンスルホン酸、イソ吉草酸等との反応で得られる混合酸無水物、或いは対称酸無水物）、活性エステル（ニトロ基あるいはフッ素原子などの電子吸引基で置換していてもよいフェノール、CDI、HONSu等を用いて調製できるエステル）等が挙げられる。これらの反応性誘導体は常法により製造することができる。化合物によっては、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる）、又は金属塩塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる）の存在下に行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。p-ニトロフェノールまたはCDIを用いたカルバマート化剤の調製及びカルバマート化は例えば、ヴァテーレ(Vatele)らの方法（「テトラヘドロン（Tetrahedron）」、２００４年、６０巻、p4251-4260）等に準じて行うことができる。また、例えばHONSuを用いたカルバマート化剤の調製及びカルバマート化はゴーシュ(Ghosh)らの方法（「テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Letters）」、１９９２年、３３巻、p2781-2784）等に準じて行うことができる。

【００５９】

5-d Xがウレア結合の場合

本工程はアミン化合物（XVI）をウレア化剤（XVII）と反応させウレア化することにより化合物（XVIII）を得る工程である。例えば日本化学会編「実験化学講座(第４版)」20巻（1992年）(丸善)、P355-365等に記載の方法が適用できる。

反応はアミン化合物（XVI）とウレア化剤（XVII）とを等モルあるいは一方を過剰量用いて、前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、ケトン類、DMF、DMA、NMP、DMSO、アセトニトリル、ピリジン、水等の反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる）、又は金属塩塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる）の存在下に行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

当該ウレア化剤としては酸ハロゲン化物（クロロカルバメート等）、酸無水物（クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸フェニル、p-トルエンスルホン酸、イソ吉

草酸等との反応で得られる混合酸無水物、或いは対称酸無水物）、活性エステル（ニトロ基あるいはフッ素原子などの電子吸引基で置換していてもよいフェノール、CDI、HONSu等を用いて調製できるエステル）、酸アジド等が挙げられる。これらのウレア化剤は常法により製造することができる。

例えばp-ニトロフェノールを用いたウレア化剤の調製及びウレア化はトール(Tor)らの方法（「テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Letters）」、２００１年、４２巻、p1445-1447）等に準じて行うことができる。

例えばCDIを用いたウレア化剤の調製及びはベイティ(Batey)らの方法（「テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Letters）」、１９９８年、３９巻、p6267-6270）、コガ(Koga)らの方法（「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ（Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters）」、１９９８年、８巻、p1471-1476）等に準じて行うことができる。

例えばHONSuを用いたウレア化剤の調製及びウレア化はオグラ(Ogura)らの方法（「テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Letters）」、１９８３年、２４巻、p4569-4572）等に準じて行うことができる。

例えば酸アジドを用いたウレア化剤の調製及びウレア化はカーセラー(Carceller)らの方法（「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）」、１９９６年、３９巻、p487-493）、リング(Ryng)らの方法（「ファルマジー（Pharmazie）」、１９９９年、５４巻、p359-361）等に準じて行うことができる。

【００６０】

化合物の種類によっては、化合物(XVI)のかわりに無保護の化合物を用いて、5-a～5-dと同様の方法を行うことより、直接本発明化合物（Ｉ）を製造することができる。

【００６１】

第二工程：

本工程は、化合物（XVIII）を脱保護して本発明化合物（I）を得る工程である。

アミン化合物の脱保護は前記製法３の第三工程と同様にして行うことができる。

【００６２】

製法６　その他の製法

種々の官能基、例えばカルボキシル基、アミド基、ヒドロキシル基、アルキルアミノ基等を有する本発明化合物は、対応するエステル基、カルボキシル基、アミノ基等を有する本発明化合物を原料として、当業者が自明の方法または公知の方法、あるいはその変法を用いることによって製造することができる。例えば、以下の反応が適応できる。

【００６３】

6-a:加水分解、

エステル化されたカルボキシ基を有する化合物を、加水分解することによりカルボキシル基あるいはヒドロキシル基を有する化合物を製造することができる。例えば前記の「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載の脱保護反応に準じて行うことができる。

【００６４】

6-ｂ:アミド化、

アミド化は、例えば前記製法２の第一工程と同様にして行うことができる。

【００６５】

6-c:アルキル化

アルキル化は、例えば、前記製法１の第三工程、前記製法３の第二工程と同様にして行うことができる。また、一級アミンより二級アミンを製造する場合、一旦、トリフルオロアセチルアミノ体とし、アルキル化後、加水分解する方法（「テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Letters）」、1978年、p.4987等）が適用できる。

【００６６】

6-d：酸化１

ヒドロキシメチル基を酸化することによりアルデヒドを有する化合物を製造することが

できる。酸化反応は、当業者が通常用いるヒドロキシメチル基からアルデヒド基への酸化反応を採用することができる。例えば、前記製法1の第二工程と同様の方法、または、日本化学会編、「実験化学講座（第５版）」１７巻（2004年）（丸善）等に記載の方法が適用できる。

【００６７】

6-ｅ：酸化２

ヒドロキシメチル基またはアルデヒド基を酸化することによりカルボキシル基を有する化合物を製造することができる。酸化反応は、当業者が通常用いるヒドロキシメチル基またはアルデヒド基からカルボキシル基への酸化反応を採用することができる。例えば、日本化学会編、「実験化学講座（第５版）」１６巻（2005年）（丸善）、p1-10等に記載の方法が適用できる。

【００６８】

6-ｆ：酸化３

３級アミン化合物、ピリジン等の窒素原子を有するヘテロアリールまたはスルフィド化合物の窒素原子または硫黄原子を、種々の酸化剤で酸化することにより、オキシド化合物及び／またはジオキシド化合物を製造することができる。反応は、例えば、m-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素水等を酸化剤として等量乃至過剰量用いて、ハロゲン化炭化水素類、酢酸、水等の溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下に行うことができる。

【００６９】

6-ｇ：還元１

アミド、カルボン酸、エステル、アルデヒド及びケトンの還元は、通常当業者が用いる還元反応を採用することができる。例えば、前記製法２の第二工程と同様の方法、または、日本化学会編「実験化学講座(第３版)」15巻（1977年）(丸善)、若しくは、後藤俊夫訳「ハウス最新有機合成反応（第2版）」（1974年）（廣川書店）等に記載の方法が適用できる。

【００７０】

6-h：還元２

ニトロ基を有する化合物を還元することにより、アミノ基を有する化合物を製造することができる。ニトロ基の還元反応は、当業者が通常用いるニトロ基の還元反応を用いることができる。例えば、触媒として、パラジウム－炭素、ラネーニッケル、白金等を用い、常圧乃至加圧の水素雰囲気下、前述の芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、酢酸等反応に不活性な溶媒中、室温乃至加熱下に行うこともできる。化合物によっては酸（好ましくは、塩酸、酢酸等）の存在下に反応させることが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

【００７１】

6-g：テトラゾール化

テトラゾール化は、通常当業者が用いる反応を採用することができる。例えば中川昌子ら編「新編ヘテロ環化合物（応用編）」（2004年）(講談社)、p98-100等に記載の方法が適用できる。

【００７２】

6-h：1,2,4-オキサジアゾール化

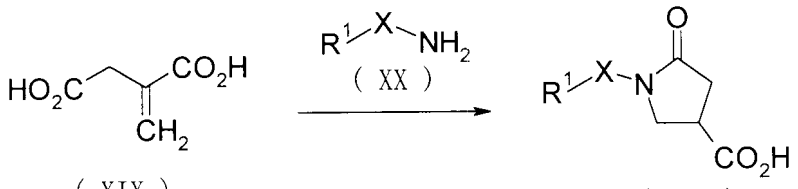
1,2,4-オキサジアゾール化は通常当業者が用いる反応を採用することができる。例えば中川昌子ら編「新編ヘテロ環化合物（応用編）」（2004年）(講談社)、p95-97等に記載の方法が適用できる。またクーテ(Coote)らの方法（「テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Letters）」、１９９５年、３６巻、p4471-4474）等に準じて行うことができる。

【００７３】

本発明化合物（Ｉ）の製造に使用する原料化合物は、例えば下記の方法、公知の方法、あるいはその変法を用いて製造することができる。

（原料合成１）

【化１１】



（ XIX ）　　（ XX ）　　（ XXI ）

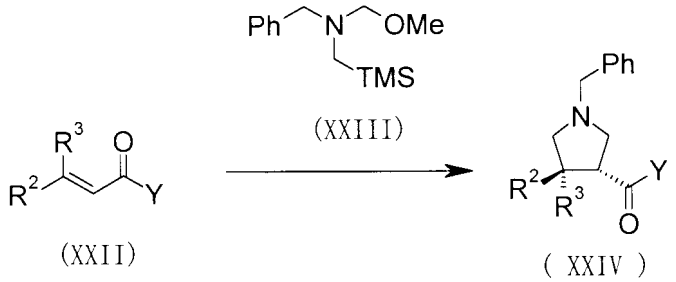
本製法は化合物（XIX）と化合物（XX）を環化縮合して原料化合物（XXI）を得る製法である。

例えば、ペイタッシュ(Paytash)らの方法（「ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー（Journal of the American Chemical Society）」、１９５０年、７２巻、p1415-1416）、エバンス(Evans)らの方法（「ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー（Journal of the American Chemical Society）」、１９５０年、７２巻、p2727-2728）等に準じて行うことができる。

【００７４】

（原料合成２）

【化１２】



(XXII)　　(XXIII)　　（ XXIV ）

（式中、Me、Ph、TMS及びYは以下の意味を示す。Me:メチル、Ph:フェニル、TMS：トリメチルシリル、Y：アルキルオキシ基または不斉補助基。以下同様。）

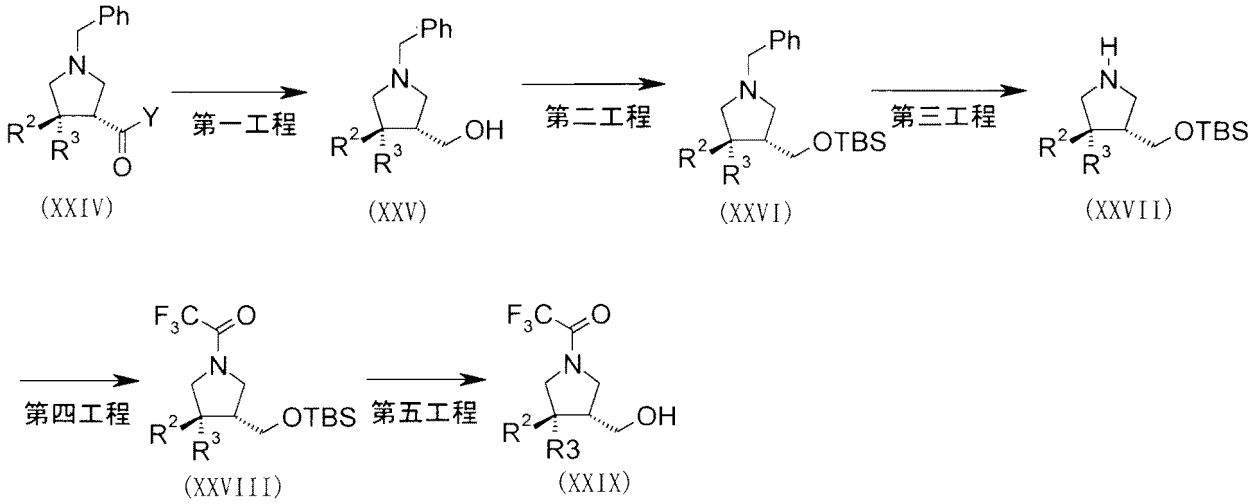
本製法はアミン化合物（XXIII）より生じるアゾメチンイリドとα、β－不飽和カルボニル化合物（XXII）とを反応させ、R^2と-C(=O)Yがトランスである３，４－ピロリジン化合物（XXIV）を優先的に得る方法である。例えばアチワ（Achiwa）らの方法（「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレチン（Chemical & Pharmaceutical Bulletin）」、1985年、第33巻、7号、p.2762-2766）に準じて行うことができる。例えば、シス‐桂皮酸エステルを原料としてこの手順を行うと３，４－シスピロリジンが優先的に形成される。

反応は無溶媒中若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、NMP、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中、化合物（XXII）と化合物（XXIII）を等モル乃至一方を過剰量用い、室温乃至加熱下、好ましくは－２０℃～６０℃にて行うことができる。反応温度は化合物に応じて適宜設定できる。アゾメチンイリドを発生させる反応は化学量論量のトリフルオロ酢酸（TFA）存在下で市販のN-ベンジル‐N－メトキシメチルアミンを処理することで行うことができる。

またTFA以外に、パドワ(Padwa)らの方法（「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（Journal of Organic Chemistry）」、1987年、第52巻、p.235-244）に準じてフッ化リチウム、及びフッ化セシウム、共存下で行うことが出来る。

尚、Yとして不斉補助基を用いた場合、光学的に純粋なピロリジン化合物（XXIV）を得ることができる。例えば、ジェンクン(Zhenkun)らの方法（米国特許US005618949号明細書）に準じ行うことが出来る。ここでYの不斉補助基としては、例えば（S）－４－ベンジル－２－オキサゾリジノン、（S）－（＋）－４－フェニル－2－オキサゾリジノン、（＋）－１０，２－カンファースルタム、（－）－メントール等が挙げられる。

【００７５】
（原料合成３）
【化１３】



(XXIV) (XXV) (XXVI) (XXVII) (XXVIII) (XXIX)

（式中、TBSはtert-ブチルジメチルシリルを示す。）
第一工程の還元反応は前記製法１の第一工程と同様にして行うことができる。第二工程のシリル化反応、第三工程の脱ベンジル化及び第五工程の脱シリル化反応はそれぞれ前記の「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」に記載のシリル化反応、脱ベンジル化及び脱シリル化反応に準じて行うことができる。
第四工程のアミド化反応は前記製法２の第一工程と同様にして行うことができる。
【００７６】
このようにして製造された化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離・精製することができる。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。
各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。たとえばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法等の一般的ラセミ分割法または各種クロマトグラフィー等により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化または各種クロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。
【００７７】
本発明化合物またはその塩の１種または２種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。
投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人１日当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kg程度であり、これを１回で、あるいは２～４回に分けて投与する。また、静脈投与される場合は、通常、成人１回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で１日に１回乃至複数回投与される。また、経鼻投与の場合、通常、成人１回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で１日に１回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人１回当たり0.0001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で１日に１回乃至複数回投与される。
【００７８】
本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一

つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により糖衣または胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

【００７９】

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（局方名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、ラクトースや澱粉のような賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入または吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独でまたは処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液または懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回または多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末または粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカンまたは二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

【実施例】

【００８０】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

参考例、実施例及び後記表中で以下の略号を用いる。

EX：実施例番号、REx：参考例番号、No：化合物番号、Structure：構造式、DATA：物理化学的データ（EI：EI-MS （Pos）([M]$^+$)；EP：ESI-MS （Pos）(特に断らない限り[M+H]$^+$)；EN: ESI-MS (Neg) ([M-H]$^-$)；FP：FAB-MS （Pos）([M+H]$^+$) FN: FAB-MS (Neg) ([M-H]$^-$)；AP: APCI-MS (Pos) ([M+H]$^+$)；AN: APCI-MS (Neg) ([M-H]$^-$)；NMR1：DMSO-d_6中の^{1}H-NMRにおける特徴的なピークのδ(ppm)；NMR2：$CDCl_3$中の^{1}H-NMRにおける特徴的なピークのδ(ppm)；NMR3：CD_3OD中の^{1}H-NMRにおける特徴的なピークのδ(ppm)；Sal：塩（無記載：フリー体；HCl：塩酸塩；oxalate：シュウ酸塩；fumarate：フマル酸塩;数字は酸成分の比率を示し、例えば、2HClは二塩酸塩を意味する。））、Me:メチル、Et：エチル、nPr：ノルマルプロピル、iPr：イソプロピル、cPr：シクロプロピル、tBu：tert-ブチル、nBu：ノルマルブチル、iBu：イソブチル、cBu：シクロブチル、cPen：シクロペンチル、cHex：シクロヘキシル、Ph：フェニル、Bn：ベンジル、Ac:アセチル、TBAF:テトラブチルアンモニウムフルオリド、Boc：tert-ブトキシカルボニル、TBS：tert-ブチルジメチルシリル、TBDPS:tert-ブチルジフェニルシリルをそれぞれ示す。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、数字が複数個あるものは複数の置換を示す。例えば、3,4-diClは3,4-ジクロロを示す。Syn：製造方法（数字は、その番号を実施例番号として有する実施例化合物と同様に、対応する原料を用いて製造したことを示す。２つ以上数字が書いてある場合は、

前に書いてある数字から順番に対応する製造方法を行うことにより製造したことを示す。）。RSyn：製造方法（数字は、その番号を参考例番号として有する参考例化合物と同様に、対応する原料を用いて製造したことを示す。２つ以上数字が書いてある場合は、前に書いてある数字から順番に対応する製造方法を行うことにより製造したことを示す。）。

【００８１】

参考例１

「ヘルヴェチカ・キミカ・アクタ（Helvetica Chimica Acta）」、2002年、第85巻、11号、p.3616-3623の方法に準じて、trans-桂皮酸クロライド、(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン、塩化リチウム及びジクロロメタンの混合物に氷冷下トリエチルアミンを加えた後、室温にて3時間攪拌した。以下常法により精製して(4S)-4-ベンジル-3-[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンを得た。FP: 308。

【００８２】

参考例２

リング（Ling）らの手法（「テトラヘドロン（Tetrahedron）」、2001年、57巻、p.6579-6588.）及び国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて(4S)-4-ベンジル-3-[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンから合成した(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニルピロリジン、トリエチルアミン21.6 mL及びジクロロメタン70 mLの混合物に氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物7.3 mLのジクロロメタン20 mL溶液を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン11.9 gを黄色泡状物質として得た。FP: 388。

【００８３】

参考例３

(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン11.9 gをTHF 30 mLに溶解させTBAFのTHF溶液（1.0M, 37 mL）を室温にて加え2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えジエチルエーテルで抽出し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-酢酸エチル）で精製し[(3R,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メタノール6.28 gを黄色泡状物質として得た。FP: 274。

【００８４】

参考例４

(1) DMSO 7.18 gをジクロロメタン30 mLに溶解させ内部温度を-60℃以下に保ちながらオキサリルクロリド4.0 mLのジクロロメタン10mL溶液を加えた。15分攪拌した後、[(3R,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メタノール6.28 gのジクロロメタン40mL溶液を内部温度-60℃以下を保ちながら加え、15分攪拌した。反応液にトリエチルアミン19.3 mLを内部温度-50℃以下を保ちながら加えた後、30分以上かけて内部温度を-25℃まで昇温し、更に-25℃で20分攪拌した。反応液を氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液に加え反応を停止させ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し(3R,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-カルボアルデヒドを粗生成物として得た。

(2) (1)で得られた粗生成物、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミン5.00 g、酢酸4.0 mL及び1,2-ジクロロエタン100 mLの混合物に室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム7.31 gを加え室温にて10時間攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを更に3.65 g加えた後、50℃にて2時間攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを更に1.00 g加えた後、50℃にて更に1時間攪拌し室温まで冷却した。反応液が中性になるまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、合わせた洗浄液を更にクロ

ロホルムで抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-アンモニア水）で精製し(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[(3S,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}エタナミンを粗生成物として得た。

(3) (2)で得られた粗生成物とトリエチルアミン3.20 mL及びTHF 100 mLの混合液にジ炭酸-ジ-tert-ブチル7.53 gを室温にて加え、50℃にて13時間攪拌した。室温に冷却して反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）で精製しtert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート9.28 gを無色泡状物質として得た。FP: 527。

【００８５】

参考例５

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート9.27 gをTHF-メタノール（2:1）105 mLに溶解させ1M水酸化ナトリウム水溶液35 mLを室温にて加え1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-アンモニア水）で精製しtert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート6.97 gを無色油状物質として得た。FP: 431, NMR1(80℃): 1.42 (9H, s), 1.45-1.55 (1H, m), 1.48 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.23-2.30 (1H, m), 2.30-2.38 (1H, m), 2.48-2.57 (2H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 5.95 (1H, q, J = 6.8 Hz), 6.70-6.76 (2H, m), 7.04-7.17 (3H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, m), 7.47-7.54 (2H, m), 7.81 (1H, m), 7.88-7.94 (1H, m), 8.02-8.09 (1H, m)。

【００８６】

参考例６

「オーガニック・シンセシス（Organic Synthesis）」、1963年、第4巻、p.731-734、ジョン・ウィレイ・アンド・サンズ（John Wiley & Sons）社の方法に準じて、3-ホルミル安息香酸メチル（フルカ（Fluka）社）、マロン酸及びピリジンをメタノール中で加熱還流下反応させ(2E)-3-[3-(メトキシカルボニル)フェニル]アクリル酸を得た。FP: 207, NMR1: 3.88 (3H, s), 6.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.96-8.06 (2H, m), 8.18-8.21 (1H, m), 12.52 (1H, br.s)。

【００８７】

参考例７

「オーガニック・シンセシス（Organic Synthesis）」、1963年、第4巻、p.731-734、ジョン・ウィレイ・アンド・サンズ（John Wiley & Sons）社の方法に準じて、3-シアノベンズアルデヒド、マロン酸及びピリジンをエタノール中で加熱還流下反応させ(2E)-3-(3-シアノフェニル)アクリル酸を得た。FN: 172, NMR1: 6.71 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 7.84-7.90 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, m), 8.24 (1H, br.s), 12.6 (1H, br.s)。

【００８８】

参考例８

2-フルオロベンズアルデヒドとマロン酸より参考例７と同様の方法にして(2E)-3-(2-フルオロフェニル)アクリル酸を製造した。FN: 165。

【００８９】

参考例９

(2E)-3-(3-シアノフェニル)アクリル酸、DMF及びジクロロメタンの混合物にオキサリルクロリドを室温にてゆっくり加え、30分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をTHFに溶解させ再度減圧濃縮した。この操作を繰り返し過剰な塩化水素及びオキサ

リルクロリドを除去し、粗(2E)-3-(3-シアノフェニル)アクリル酸クロリドを得た。得られた粗生成物と(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンを参考例１と同様に縮合反応させ3-{(1E)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-3-オキソプロプ-1-エン-1-イル}ベンゾニトリルを得た。FP: 333, NMR1: 3.02 (1H, dd, J = 7.0, 13.5 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 3.5, 13.5 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 3.0, 8.5 Hz), 4.41 (1H, t, J = 8.5 Hz), 4.75-4.85 (1H, m), 7.20-7.37 (5H, m), 7.68 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.85 (2H, br.s), 7.90-7.95 (1H, m), 8.01-8.06 (1H, m), 8.20 (1H, br.s)。

【００９０】

参考例１０

trans-3-(トリフルロメチル)桂皮酸クロリド（アルドリッチ社、米国）と(S)-(+)-4-フェニル-2-オキサゾリジノンより参考例１と同様にして(4S)-4-フェニル-3-{(2E)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル}-1,3-オキサゾリジン-2-オンを製造した。

【００９１】

参考例１１

(2E)-3-(2-フルオロフェニル)アクリル酸と(S)-(+)-4-フェニル-2-オキサゾリジノンより参考例９と同様にして(4S)-3-[(2E)-3-(2-フルオロフェニル)プロプ-2-エノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オンを製造した。

【００９２】

参考例１２

3-{(1E)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-3-オキソプロプ-1-エン-1-イル}ベンゾニトリルを用いリング(Ling)らの手法（「テトラヘドロン（Tetrahedron）」、2001年、57巻、p.6579-6588.）及び国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて反応を行い低極性画分として3-((3S,4R)-1-ベンジル-4-{[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)ベンゾニトリル（参考例１２－１）及び高極性画分として3-((3R,4S)-1-ベンジル-4-{[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)ベンゾニトリル（参考例１２－２）を得た。

参考例１２－１： FP: 466, NMR2: 2.66-2.74 (1H, m), 2.75-2.84 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J = 9.0, 13.5Hz), 3.11-3.20 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J = 3.0, 13.5Hz), 3.30-3.39 (1H, m), 3.66 (1H, d, J =13.0Hz), 3.77 (1H, d, J = 13.0Hz), 4.01-4.24 (4H, m), 4.63-4.73 (1H, m), 7.16-7.63 (14H, m)。

参考例１２－２： FP: 466, NMR2:2.68-2.82 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J = 9.0, 13.0Hz), 3.09-3.17 (1H, m), 3.21 (1H, dd, J = 3.0, 13.0Hz), 3.25-3.34 (1H, m), 3.66 (1H, d, J = 13.0Hz)。

【００９３】

参考例１３

3-((3S,4R)-1-ベンジル-4-{[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル)ベンゾニトリルをプラシャド(Prashad)らの手法（「テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Letters）」、1998年、39巻、p.7067-7070.）に準じて水素化ホウ素ナトリウムと反応させ3-[(3S,4R)-1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル]ベンゾニトリルを無色泡状物質として得た。FP: 293, NMR2: 2.31-2.42 (1H, m), 2.52 (1H, dd, J = 7.0, 9.0Hz), 2.71 (1H, dd, J = 4.5, 9.5Hz), 2.89 (1H, dd, J = 7.5, 9.0Hz), 3.08-3.17 (1H, m), 3.19-3.28 (1H, m), 3.62-3.76 (4H, m), 7.22-7.62 (9H, m)。

【００９４】

参考例１４

(4S)-4-フェニル-3-{(2E)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル}-1,3-オキサゾリジン-2-オンを用いリング（Ling）らの手法（「テトラヘドロン（Tetrahedron）」、2001年、57巻、p.6579-6588.）に準じて参考例１２、参考例１３と同様に順次

反応を行い得られた{(3R,4S)-1-ベンジル-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-イル}メタノールより、国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じてシリル化反応を行い(4S)-4-フェニル-3-{(2E)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノイル}-1,3-オキサゾリジン-2-オンより(3R,4S)-1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジンを製造した。

【００９５】

参考例１５

(4S)-3-[(2E)-3-(2-フリル)プロプ-2-エノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オンを用いリング（Ling）らの手法（「テトラヘドロン（Tetrahedron）」、2001年、57巻、p.6579-6588.）に準じて得られた(4S)-3-{[(3R,4R)-1-ベンジル-4-(2-フリル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オンより国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて水素化アルミニウムリチウムによる還元及びシリル化反応を行い(3R,4R)-1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(2-フリル)ピロリジンを製造した。

【００９６】

参考例１６

(3R,4S)-1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン9.69 g、ギ酸アンモニウム5.70 mg及びメタノール100 mLの混合物に室温にて10%パラジウム/炭素1.0 gを水10 mLに懸濁させながら加えた。50℃にて4時間激しく撹拌した後室温まで冷却し、不溶物をセライト層にて濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－酢酸エチル）で精製し(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン7.89 gを淡黄色油状物として得た。

【００９７】

参考例１７

氷浴にて冷却した(3R,4S)-1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピロリジン390 mgの1,2-ジクロロエタン4 mL溶液に、1-クロロエチル クロリドカーボネートを加え、室温に上げて2時間攪拌した。再び氷浴で冷却し、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、室温に上げて30分攪拌した。クロロホルムで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。油状残渣にメタノール4 mLを加えて溶解し、5時間加熱還流した。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（クロロホルム－メタノール）で精製し、(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピロリジン290 mgを橙色油状物として得た。

【００９８】

参考例１８

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート309 mgを無水酢酸7 mLとピリジン14 mLに溶解させ、室温にて13時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム－酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル {[(3R,4S)-1-アセチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル} [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート224 mgを無色泡状物質として得た。FP: 473。

【００９９】

参考例１９

アジピン酸モノメチル80 mgおよびジクロロメタン5 mLの混合物に室温にてWSC・塩酸塩144 mg、HOBt101 mg、tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート215 mgおよびトリエチルアミン0.08 mLを順次加え3日間撹拌した後に水を加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製し6-[(3R,4S)-3-(

{(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-6-オキソヘキサン酸メチル270 mgを無色泡状物質として得た。FP: 573。

【０１００】

参考例２０

6-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-6-オキソヘキサン酸メチル270 mgをメタノール3 mLに溶解させ1M水酸化ナトリウム水溶液3 mLを室温にて加え4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1M塩酸をpH3.0になるまで加えた。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後に、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製し6-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-6-オキソヘキサン酸237 mgを無色固体として得た。FP: 559。

【０１０１】

参考例２１

テレフタル酸モノメチルおよびジクロロメタンの混合物に室温にてWSC・塩酸塩、HOBt、tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートおよびトリエチルアミンを順次加え7.5時間撹拌した。テレフタル酸モノメチルをさらに加え16時間撹拌した以下、常法により後処理、精製し4-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-カルボニル} 安息香酸メチルを得た。FP: 593。

【０１０２】

参考例２２

4-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル安息香酸メチルを4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液およびジオキサンに室温にて溶解させ2時間30分撹拌した。以下、常法により後処理、精製して4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸メチルを得た。FP: 493。

【０１０３】

参考例２３

（１） ピペリジン-4-カルボン酸エチル5.00 gをDMF 100 mlに溶解させ、ここに炭酸カリウム6.52 gおよびブロモ酢酸tert-ブチル6.74 gを加え、60℃で５時間撹拌した。放冷後、反応液をジエチルエーテルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマグラフィー(クロロホルム- メタノール)で精製し、1-(2-tert-ブチル-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル7.59 gの淡黄色油状物を得た。

（２） 1-(2-tert-ブチル-2-オキソエチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル543 mgの1,4-ジオキサン8 mL溶液に室温で4M塩化水素/1,4-ジオキサン 3.0 mLを加え、60℃で８時間撹拌した。生じた固体をろ取し、白色固体として[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]酢酸300 mgを得た。EP: 216。

【０１０４】

参考例２４

4-ヒドロキシ安息香酸エチルおよびブロモ酢酸tert-ブチルを参考例２３（１）と同様に反応を行い得られた4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)安息香酸エチルをジクロロメタンに溶解させ、室温にてTFAを加え、室温で終夜撹拌した。溶媒留去し、白色固体として[4-(エトキシカルボニル)フェノキシ]酢酸を得た。EN: 223。

【０１０５】

参考例２５

参考例２４と同様に反応を行い[3-(エトキシカルボニル)フェノキシ]酢酸を対応する原料を使用して製造した。EN: 223。

【０１０６】
参考例２６
(ベンジルアミノ)酢酸エチル 767 mgおよびクロロホルムの混合物に氷冷下、無水アジピン酸780 mg、トリエチルアミン1.06 mLを順次加え室温にて12時間撹拌した後、50℃にて更に5.5時間撹拌した.反応液を１M塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製し6-[ベンジル(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-6-オキソヘキサン酸456 mgを無色油状物質として得た。FP: 322。
【０１０７】
参考例２７
参考例２６と同様に反応を行い6-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]-6-オキソヘキサン酸を対応する原料を使用して製造した。EP: 246。
【０１０８】
参考例２８
4-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-カルボニル} 安息香酸メチルを参考例２０と同様に加水分解し4-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸を得た。EP: 579。
【０１０９】
参考例２９
2,5-ジメチルテレフタル酸214 mgのDMF20 mL溶液に、炭酸カリウム76 mgを加え室温にて30分攪拌した。続いて反応液にヨウ化メチル0.068 mLを加え、室温で終夜攪拌した。以下常法により後処理、精製し、4-メトキシカルボニル-2,5-ジメチル安息香酸90 mgを無色固体として得た。EN: 207。
【０１１０】
参考例３０
塩化パラジウム（II）ジフェニルフォスフィノフェロセン錯体220 mg、ジフェニルフォスフィノフェロセン508 mgおよび炭酸セシウム5.9 gのジオキサン30 mL懸濁液に、4-(ジヒドロキシボロニル)安息香酸1.00 g、2-ブロモ安息香酸メチル0.85 mLおよび水0.3 mLを加え、100℃にて24時間撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）にて精製して2'-(メトキシカルボニル)ビフェニル-4-カルボン酸161 mgを淡黄色固体として得た。EN: 255。
【０１１１】
参考例３１
参考例３０と同様に反応を行い3'-(エトキシカルボニル)ビフェニル-4-カルボン酸を対応する原料を使用して製造した。EN: 269。
【０１１２】
参考例３２
(1) 3-ヒドロキシベンズアルデヒド1.2 gのDMF 25mL溶液に、4-フルオロベンゾニトリル1.2 gおよび炭酸カリウム1.0 gを加え、100℃で終夜加熱撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、以下常法により後処理、精製し、4-(3-ホルミルフェノキシ)ベンゾニトリル1.6 gを油状物として得た。EI: 223。
(2) (1)で得られた4-(3-ホルミルフェノキシ)ベンゾニトリル1.5 gの酢酸15 mL溶液に濃塩酸15 mLを加え、終夜加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取し、水で洗浄して4-(3-ホルミルフェノキシ)安息香酸1.5 gを得た。EI: 242。
【０１１３】
参考例３３
参考例３２と同様に反応を行い4-(4-ホルミルフェノキシ)安息香酸を対応する原料を使用して製造した。AN: 241。
【０１１４】

参考例３４
(1) オキサリルクロリド2.5 mLのジクロロメタン40 mL溶液に、DMSO 4.0 mLを-78℃にて加え、10分間攪拌した後、「テトラヘドロン（Tetrahedron）」、２０００年、５６巻、p 9195-9202記載の手法により合成された6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルヘキサン酸エチル2.7 gのジクロロメタン溶液を加え、同温にて15分間攪拌した。反応液にトリエチルアミン12 mLを加えて30分間攪拌し、水を加えて反応を停止した。以下常法により後処理し、2,2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸エチル2.9 gを粗生成物として得た。EP: 187。
(2) (1)で得られた粗2,2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸エチルの2,2-ジメチルプロパノール40 mLおよび水10 mL溶液に、リン酸二水素カリウム30 g、2-メチル-2-ブテン30 mLおよび亜塩素酸ナトリウム13 gを0℃にて順次加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、不溶物を濾過にて除去した後、有機溶媒を減圧下溜去した。得られた水溶液をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下濃縮して、6-エトキシ-5,5-ジメチル-6-オキソヘキサン酸2.9 gを単一の単黄色油状物として得た。EN: 201。

【０１１５】
参考例３５
2,2,6,6-テトラメチルピメリック アシッド（東京化成（TCI）社、日本）4.33 g、ベンジルアルコール4.24 g及びトルエン16 mLの混合物に室温にてp-トルエンスルホン酸34 mgを加えた。ディーン・スターク（Dean-Stark）型の脱水管を取り付け、加熱還流下、60時間撹拌した後、室温まで冷却した。不溶物を濾取により除去し、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール‐クロロホルム）で精製し7-(ベンジルオキシ)-2,2,6,6-テトラメチル-7-オキソヘプタン酸2.18 gを無色油状物質として得た。FP: 307。

【０１１６】
参考例３６
（１） 2,2'-(1,4-フェニレン)ジアセティック アシッド5.9 gのメタノール59 mL溶液に、濃硫酸0.16 mLを加え、12時間加熱還流した。反応溶液を濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、ジメチル 2,2'-(1,4-フェニレン)ジアセテート6.4 gを得た。
（２） 水酸化リチウム 655 mgを水32 mLに溶解しジメチル 2,2'-(1,4-フェニレン)ジアセテート6.4 g、THF 32 mLとメタノール 32 mLの混合物に加えた。室温で2時間撹拌した後、反応液を1M塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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（クロロホルム‐メタノール）で精製し、[4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル]酢酸2.6 gを得た。EN: 207。

【０１１７】
参考例３７
tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートとアクリル酸クロリドより、後述の実施例3(1)と同様にしてtert-ブチル{[(3R,4S)-1-アクリロイル-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメートを製造した。EP: 485。

【０１１８】
参考例３８
tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート193 mgと4－シアノ安息香酸69 mgより、参考例２１と同様にしてtert-ブチル {[(3R,4S)-1-(4-シアノベンゾイル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート239 mgを無色油状物として得た。EP: 560。

【０１１９】
参考例３９
tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートのジクロロメタン溶液にトリエチルアミン、4-(クロロスルホニル)

安息香酸を順次加え、室温にて1時間撹拌した。以下、常法により後処理、精製し、4-{[(3S,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]スルホニル})安息香酸を得た。FP: 615。

【０１２０】

参考例４０

tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートのジクロロエタン溶液に6-オキソヘキサン酸メチル（シグマ（Sigma）社、米国）、触媒量の酢酸を順次加え、室温にて20分間撹拌した後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて13時間撹拌した。以下、常法により後処理、精製し、6-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]ヘキサン酸メチルを得た。FP: 559。

【０１２１】

参考例４１

tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートと4-(エトキシカルボニル)シクロヘキサノンより参考例４０と同様にして4-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]シクロヘキサンカルボン酸エチルを製造した。AP: 585。

【０１２２】

参考例４２

tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートのアセトン溶液に炭酸カリウム、4-(ブロモメチル)安息香酸メチルを順次加え、室温にて20時間撹拌した。以下、常法により後処理、精製し、4-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]メチル}安息香酸メチルを得た。FP: 579。

【０１２３】

参考例４３

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート1.0 g、DMSO 10 mLの混合液に炭酸カリウム650 mg、4-フルオロベンゾニトリル330 mgを加え110℃で終夜撹拌した。室温まで冷却した後、反応液に酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、無色泡状物質としてtert-ブチル{[(3R,4S)-1-(4-シアノフェニル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート723 mgを得た。EP: 532。

【０１２４】

参考例４４

(1) tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート 173 mgのTHF（5.0 mL）溶液にピリジン 0.06 mL、4-[(クロロカルボニル)オキシ]安息香酸メチル（フルカ（Fluka）社）103 mgを室温にて順次加え、1週間撹拌した。以下、常法により後処理、精製し、4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレートを粗生成物として得た。FP: 609。

(2) (1)で得られた粗4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレートをメタノール 2 mLおよびTHF 2mLに溶解させ、1M水酸化ナトリウム水溶液 2 mLを室温にて加え7時間撹拌した。以下、常法により後処理、精製し4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸 215 mgを得た。FP: 595。

【０１２５】

参考例４５

サリチル酸メチル1.3 gおよびピリジン0.54 mLのジクロロメタン10 mL混合液に、氷冷下クロロ炭酸4-ニトロフェニル1.0 gを少量ずつ加え、室温で３時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、得られた残渣にヘキサンおよび酢酸エチルを加えてデカンテーションし、2-{[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]オキシ}安息香酸メチル1.9 gを白色固体として得た。

【０１２６】

参考例４６

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル136 mgのアセトニトリル5 mL溶液に、N,N’-ジスクシンイミジルカーボネート390 mgおよびトリエチルアミン0.42 mLを氷冷下加え、室温にて6時間攪拌した。溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し3-({[(2,5-ジオキシピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル}オキシ)-2,2-ジメチルプロピオン酸メチルを得た。

【０１２７】

参考例４７

（１） 2-フルオロ-4-ニトロベンゾニトリル1.00 gのアセトニトリル5 mL溶液に、室温でモルホリン2.0 mLを加え、８０℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで放冷し、析出した固体をろ取し、オレンジ色結晶として2-モルホリン-4-イル-4-ニトロベンゾニトリルを1.11 g得た。

（２） 2-モルホリン-4-イル-4-ニトロベンゾニトリル1.11 gのエタノール６ mL溶液に、室温で濃硫酸６ mLを加え、８時間加熱還流した。放冷後、反応液を氷にあけ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、暗赤色油状物質として2-モルホリン-4-イル-4-ニトロ安息香酸エチル1.16 gを得た。

（３） 2-モルホリン-4-イル-4-ニトロ安息香酸エチル1.16 g、塩化アンモニウム1.1 g、還元鉄1.0 g、エタノール-水（５：２）混合液14 mLの混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応液を熱時ろ過し、放冷後析出した白色結晶をろ取し4-アミノ-2-モルホリン-4-イル安息香酸エチル493 ｍｇを得た。EP: 251。

【０１２８】

参考例４８

4-アミノ-3-クロロ安息香酸メチル3 gおよびピリジン4 mLのジクロロメタン30 mL懸濁液に、クロロ炭酸4-ニトロフェニル3.5 gを0℃にて加え、室温にて2時間撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、１M塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水にて順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルより再結晶し、3-クロロ-4-{[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル4.23 gを薄褐色粉末として得た。

【０１２９】

参考例４９

3-[(3S,4R)-1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル]ベンゾニトリルを濃塩酸に溶解させ、加熱還流下30分間反応させた。反応液を減圧濃縮し得られた残渣をメタノールに溶解させ室温にて濃硫酸一滴を加え、加熱還流下8時間撹拌した。反応液に氷冷下トリエチルアミンを加え反応を停止させ、以下、常法により後処理、精製し3-[(3S,4R)-1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル]安息香酸メチル960mgを無色油状物質として得た。FP: 326, NMR2: 2.30-2.54 (2H, m), 2.85-2.97 (2H, m), 3.21-3.37 (2H, m), 3.62-3.80 (5H, m), 3.92 (3H, s), 7.22-7.62 (7H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 7.95-7.98 (1H, m)。

【０１３０】

参考例５０

(3R,4S)-1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[3-トリフルオロメチルフェニル]ピロリジン470 mgから参考例１６と同様に反応させ粗生成物として得られた(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジンをイングリッシュ(English)らの手法（「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）」、(米国)、1990年、33巻、p.344-347.）にて製造されたアジピン酸モノベンジル247 mg、HOBt12 mg及びジクロロメタン5 mLの混合物に室温にてWSC・塩酸塩300 mgを加え14時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－酢酸エチル）で精製し6-{(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}-6-オキソヘキサン酸ベンジル521 mgを無色泡状物質として得た。

【０１３１】

参考例５１

6-{(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}-6-オキソヘキサン酸ベンジルをTHFに溶解させTBAFのTHF溶液を室温にて加え5時間撹拌した。以下、常法により後処理、精製し6-{(3R,4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}-6-オキソヘキサン酸ベンジルを得た。

【０１３２】

参考例５２

(3R,4S)-1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(3-フルオロフェニル)ピロリジンを用いて参考例１７と同様に脱ベンジル化して得られた [(3R,4S)-4-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]メタノール 240 mgをジクロロメタン2.4mlに溶解し、アジピン酸モノエチル 235mg、WSC 229 mg、HOBt 199 mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製し、6-[(3S,4R)-3-(3-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-6-オキソヘキサン酸エチル 320mgを薄黄色油状物として得た。

【０１３３】

参考例５３

DMSO 0.30 mLをジクロロメタン 5 mLに溶解させ内部温度を-60℃以下に保ちながらオキサリルクロリド 0.18mLを加えた。30分撹拌した後、6-{(3R,4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}-6-オキソヘキサン酸ベンジル 323 mgのジクロロメタン溶液（5 mL）を内部温度-60℃以下を保ちながら加え、30分撹拌した。反応液にトリエチルアミン 0.87 mLを内部温度-50℃以下を保ちながら加えた後、-78℃で4時間30分撹拌した。以下、常法により後処理して6-{(3R,4S)-3-ホルミル-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}-6-オキソヘキサン酸ベンジルを粗生成物として得た。得られた粗生成物、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミン 143 mg、酢酸及び1,2-ジクロロエタン 5 mLの混合物を20分間撹拌した後に、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 443 mgを加え室温にて17時間撹拌した以下、常法により後処理、精製し6-{(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}-6-オキソヘキサン酸ベンジル 312 mgを得た。

【０１３４】

参考例５４

(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニルピロリジン16.28 g及びピリジン18 mLをTHF 100 mLに溶解させ、アルゴン雰囲気下4-[(クロロカルボニル)オキシ]安息香酸メチル （フルカ（Fluka）社）14.6 gを氷冷下一度に加えた。室温にて1時間撹拌した後、4-[(クロロカルボニル)オキシ]安息香酸メチル 2.5 gを室温にて更に加えた。更に2時間撹拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を水、ジイソプロピルエーテルにて希釈し、析出した不溶物を濾過にて除去した後、濾液を減圧下濃縮し得られ

た残渣を酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－酢酸エチル）で精製し4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート23.80 gを無色油状物質として得た。

【０１３５】

参考例５５

(3R,4S)-1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(2-メチルフェニル)ピロリジンを用い参考例１６、参考例５４と同様にして脱ベンジル化、カルバマート化を順次行い4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(2-メチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレートを製造した。

【０１３６】

参考例５６

(3R,4R)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(2-フリル)ピロリジン350 mg及び炭酸水素ナトリウム470 mgをテトラヒドロフラン－水（3:1）混合溶媒20 mLに懸濁させ、4-[(クロロカルボニル)オキシ]安息香酸メチル（フルカ（Fluka）社）320 mgを室温にて一度に加えた。室温にて1時間撹拌した後、4-[(クロロカルボニル)オキシ]安息香酸メチル80 mgを室温にて更に加えた。更に2時間撹拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を水、ジエチルエーテルにて希釈し、分離した後、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－酢酸エチル）で精製し4-(メトキシカルボニル)フェニル(3R,4R)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(2-フリル)ピロリジン-1-カルボキシレート571 mgを無色油状物質として得た。

【０１３７】

参考例５７

3-[(3S,4R)-4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピロリジン-3-イル]ピリジン及びN,N-ジイソプロピルエチルアミンをTHFに溶解させ、4-[(クロロカルボニル)オキシ]安息香酸メチル（フルカ（Fluka）社）を室温にて一度に加え3時間撹拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を定法にて後処理、精製を行い4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-ピリジン-3-イルピロリジン-1-カルボキシレートを製造した。

【０１３８】

参考例５８

4-(メトキシカルボニル)フェニル(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート23.8 gをTHF 80 mLに溶解させ、TBAFのTHF溶液 (1.0 M, 76 mL)を滴下した。室温で2時間撹拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣に水を加えジエチルエーテル及び酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-クロロホルム）で精製し無色泡状物質4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート16.6 gを得た。

【０１３９】

参考例５９

(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピロリジンを用いて参考例５４の方法と同様にして反応を行い、4-(メトキシカルボニル)フェニル(3S,4R)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを製造した。

【０１４０】

参考例６０

(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(2-フルオロフェニル)ピロリジンを用いて参考例５４、参考例５８と同様にしてカルバマート化、脱シリル化を順次行い4-(メトキシカルボニル)フェニル (3S,4R)-3-(2-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを製造した。

【０１４１】

参考例６１

（１） アルゴン雰囲気下、DMSO 371 mgをジクロロメタン5.0 mLに溶解させ、内部温度を-60℃以下に保ちながらオキサリルクロリド301 mgを加えた。-60℃以下にて15分撹拌した後、4-(メトキシカルボニル)フェニル(3R,4R)-3-(2-フリル)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート273 mgのジクロロメタン溶液（10mL）を加え、30分撹拌した。反応液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.24 mLを-60℃以下に保ちながら加えた。約1時間かけて室温まで昇温した後、室温にて更に1時間撹拌した。反応液を氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ反応を停止させ、ジエチルエーテルで希釈し分離した。更に酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し黄色油状物質として4-(メトキシカルボニル)フェニル(3R,4R)-3-ホルミル-4-(2-フリル)ピロリジン-1-カルボキシレートを粗生成物として得た。

（２） (R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミン203 mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム302 mg、酢酸23.8 mg及び1,2-ジクロロエタン5 mLの混合液に（１）で得られた粗4-(メトキシカルボニル)フェニル(3R,4R)-3-ホルミル-4-(2-フリル)ピロリジン-1-カルボキシレートの1,2-ジクロロエタン溶液（10 mL）を室温にて10分以上かけて加えた。室温にて14時間撹拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。反応液をクロロホルムで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し4-(メトキシカルボニル)フェニル(3R,4S)-3-(2-フリル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート230 mgを無色油状物質として得た。

【０１４２】

参考例６２

(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン1.0 gのジクロロメタン10 mLの混合溶液に、トリエチルアミン2.0 mLおよび塩化オルトニトロベンゼンスルホニル1.9 gを氷冷下加え、5時間撹拌した。以下、常法により後処理、精製し、N-[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]-2-ニトロベンゼンスルホナミド2.2 gを黄色結晶として得た。EN: 335。

【０１４３】

参考例６３

(1) 4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-フェニル-1-ピロリジンカルボキシレート 261 mg、N-[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]-2-ニトロベンゼンスルフォナミド 313 mgおよびトリフェニルフォスフィン260 mgのトルエン3.0 mL溶液に、アゾジカルボン酸ジエチルの2.2 Mトルエン溶液0.45 mLを加え、室温にて4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、粗生成物として無色泡状物4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-({[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート542 mgを得た。EP: 674。

(2) (1)で得られた粗4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-({[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレートのDMF 10 mL溶液に、水酸化リチウム57 mgおよびチオグリコール酸67 μLを加え、室温にて3時間撹拌した。以下、常法により後処理、精製し4-(メトキシカルボニル)フェニル (3S,4S)-3-({[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート261 mgを黄色油状物として得た。EP: 489。

【０１４４】
参考例６４
(1) 4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート 3.5 gおよびトリエチルアミン2.75 mLのジクロロメタン30 mL溶液に塩化メタンスルホニル0.84 mLを滴下し、室温にて2時間攪拌した。以下、常法により後処理し、4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート4.3 gを無色泡状物として得た。EP: 434。
(2) (1)で得られた粗4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート4.3 gのDMF 40 mL溶液に、アジ化ナトリウム972 mgを室温にて加え、60℃にて7時間攪拌した。以下、常法により後処理、精製し、4-(メトキシカルボニル)フェニル(3R,4S)-3-(アジドメチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート 3.7 gを無色油状物として得た。EP: 381。
(3) (2)で得られた4-(メトキシカルボニル)フェニル(3R,4S)-3-(アジドメチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート3.7 gおよび塩化ニッケル(II) 6水和物5.6 g のメタノール50 mL溶液に、水素化ホウ素ナトリウム1.5 gを0℃にて少量ずつ加え、1時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。以下、常法により後処理、精製し、4-(メトキシカルボニル)フェニル(3S,4S)-3-(アミノメチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート 塩酸塩2.3 gを無色泡状物として得た。EP: 355。

【０１４５】
参考例６５
(1) 2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボン酸1 gおよびDMF 0.75 mLのトルエン10 mL懸濁液に、塩化チオニル10 mLを加え80℃にて24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をジクロロエタン10 mLおよびとトルエン5.0 mLに溶解させ、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩673 mgおよびトリエチルアミン2.5 mLを加え、70℃にて30時間攪拌した。反応液を水で希釈し1M塩酸水溶液を加えて酸性とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製しN-メトキシ-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボキサミド1 gを無色固体として得た。EP: 224。
(2) (1)で得られたN-メトキシ-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボキサミド1.6 gのTHF 10 mL溶液に、アルゴン雰囲気下メチルリチウムの1.04 MのTHF溶液14 mLを0℃にて加え、1時間攪拌した。反応液に1M塩酸水溶液を加えて反応を停止させ、以下、常法により後処理、精製し、1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)エタノン 1.1 gを無色油状物として得た。EP: 179。

【０１４６】
参考例６６
フェノール498 mgとジメチルアセトアミド10 mLの混合溶液に、水素化ナトリウム（６０％オイル・ディズパージョン）203 mgおよび「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー （European Journal of Medicinal Chemistry）」、1991年、26巻、p.179-188の方法に準じてオキシインドールから合成した1-(2-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノン 734 mgを室温にて順次加え、90℃にて2時間攪拌した。以下、常法により後処理、精製し、1-(1-メチル-2-フェノキシ-1H-インドール-3-イル)エタノン 703 mgを無色固体として得た。EP: 266。

【０１４７】
参考例６７
「ジャスタス・リービッヒ・アンナレン・ダー・ケミヒテ（（Justus Liebigs Annalen der Chemie））、1959年、625巻、p108-123記載の手法に従いアズレンより1-アズレン-1-イルエタノンを合成した。 EP: 171。

【０１４８】
参考例６８

リング(Ling)らの手法（「テトラヘドロン」、2001年、57巻、p.6579-6588.）及び国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて(4S)-4-ベンジル-3-[(2E)-3-フェニルプロプ-2-エノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンから合成した(3S,4R)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニルピロリジンより参考例２と同様にして(3S,4R)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジンを製造した。EP: 388。

【０１４９】

参考例６９

DMSO 1.00gをジクロロメタン10 mLに溶解させ内部温度を-60℃以下に保ちながらオキサリルクロリド0.56 mLを加えた。30撹拌した後、(3S,4R)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジンより参考例３と同様にして得られた[(3S,4R)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メタノール581 mgのジクロロメタン（10mL）溶液を内部温度-60℃以下を保ちながら加え、45分撹拌した。反応液にトリエチルアミン2.70 mLを内部温度-60℃以下を保ちながら加えた後、30分以上かけて内部温度を0℃まで昇温し、更に0℃で60分撹拌した。反応液を氷冷下、水を加え反応を停止させ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し(3S,4R)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-カルボアルデヒドを粗生成物として得た。得られた粗生成物、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミン365 mg、触媒量の酢酸及び1,2-ジクロロエタン20 mLの混合物に室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム1.35gを加え室温にて14時間撹拌した。反応液が中性になるまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、合わせた洗浄液を更にクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-酢酸エチル）で精製し(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[(3R,4R)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピリジン-3-イル]メチル}エタナミン886 mgを無色油状物質として得た。EP: 427。

【０１５０】

参考例７０

参考例５４の方法と同様にして4-(メトキシカルボニル)フェニル(3S,4R)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレートを、対応する原料を使用して製造した。EP: 470。

【０１５１】

参考例７１

リング(Ling)らの手法（「テトラヘドロン（Tetrahedron）」、（オランダ）、2001年、57巻、p.6579-6588.）及び国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じてtrans-桂皮酸メチルから合成した3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニルピロリジンより参考例２と同様にして3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジンを製造した。FP: 388。

【０１５２】

参考例７２

3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジンより参考例３と同様にして得られた[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メタノールより参考例６９と同様にして(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}エタナミンを製造した。FP: 427。

【０１５３】

参考例７３

リング(Ling)らの手法（「テトラヘドロン（Tetrahedron）」、2001年、57巻、p.6579-6588.）及び国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて、trans-桂皮酸メチルより製造された3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニルピロリジンのピリジン溶液に無水酢酸を加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、トルエン共沸により

減圧下濃縮し、得られた残渣にTHF、TBAFの1M THF溶液を加え室温にて終夜攪拌した。以下、常法により後処理、精製し、(1-アセチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)メタノールを得た。EP: 220。

【０１５４】

参考例７４

(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}エタナミンよりそれぞれ参考例4(3)、参考例５と同様にしてBoc基による保護、加水分解を順次行いtert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]カルバメートを得た。EP: 431, NMR１:1.30-1.50 (13H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.26-2.29 (1H, m), 2.35-2.55 (1H, m), 2.70-2.88 (1H, m), 2.88-3.00 (1H, m), 5.88-6.10 (1H, m), 6.64-6.70 (1H, m), 7.00-7.21 (1H, m), 7.30-7.44 (2H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 7.82-7.90 (1H, m), 7.90-8.02 (1H, m), 8.02-8.08 (1H, m)。

【０１５５】

参考例７５

参考例７４の方法と同様にして、tert-ブチル[(4-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメートを、対応する原料を使用して製造した。FP: 445。

【０１５６】

参考例７６

参考例７４の方法と同様にして、tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[4-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートを、それぞれ対応する原料を使用して製造した。FP: 459。

【０１５７】

参考例７７

2-オキソ-4-フェニルピロリジン-3-カルボン酸エチル（和光純薬（Wako）社、日本）のメタノール溶液に、1M水酸化ナトリウム水溶液を室温にて加え13時間攪拌した。1M塩酸を加え反応液を酸性とし、析出した固体をろ取後、乾燥し、2-オキソ-4-フェニルピロリジン-3-カルボン酸を得た。FP: 206。

【０１５８】

参考例７８

2-オキソ-4-フェニルピロリジン-3-カルボン酸のDMF溶液に、HOBt、WSC・塩酸塩を加えた。30分後、(1R)-(+)-(1-ナフチル)エチルアミンを加え、さらに一晩攪拌した。反応液に水、炭酸水素ナトリウムを順次加え、析出した固体物をろ取後、乾燥した。得られた固体物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、低極性溶出分よりN-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-2-オキソ-4-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド(参考例７８－１)を、高極性溶出分よりそのジアステレオマー(参考例７８－２)をそれぞれ得た。

参考例７８－１： FP: 359。

参考例７８－２： FP: 359。

【０１５９】

参考例７９

国際特許公開WO 2000/15611号公報の方法に準じて合成された1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸エチルを国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて水素化アルミニウムリチウムで還元した。得られた (1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル)メタノールのTHF溶液にtert-ブチルジフェニルクロロシランを加え、氷冷にて水素化ナトリウムを加え室温で２時間攪拌した。以下、常法で後処理、精製し、1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-4-メチルピロリジンを得た。AP: 444。

【０１６０】

参考例８０

「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic

& Medicinal Chemistry Letters)」、第8巻、1998年、p.2833-2838の方法に準じて合成された1-ベンジル-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-カルボン酸エチルより参考例７９と同様にして1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジンを合成した。AP: 498。

【０１６１】

参考例８１

「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)」、第6巻、1996年、p.295-300の方法に準じて合成された1-ベンジル-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-カルボン酸エチルを国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて水素化アルミニウムリチウムで還元した。得られた{1-ベンジル-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-イル}メタノールをtert-ブチルジメチルシリルクロロシラン、ジイソプロピルエチルアミンを用いて水酸基を保護し、1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジンを得た。FP: 450。

【０１６２】

参考例８２

フェニルアセトアルデヒドのトルエン溶液にトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチルを加え、17時間加熱還流した。以下、常法で後処理、精製し、(2E)-4-フェニルブテ-2-エノン酸メチルを得た。FP: 177。

【０１６３】

参考例８３

(2E)-4-フェニルブテ-2-エノン酸メチルを用いてリング(Ling)らの手法（「テトラヘドロン（Tetrahedron）」、（オランダ）2001年、57巻、p.6579-6588.）及び国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて1,4-ジベンジルピロリジン-3-カルボン酸メチルを合成した。FP: 310。

【０１６４】

参考例８４

1,4-ジベンジルピロリジン-3-カルボン酸メチルを用いて国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて1,3-ジベンジル-4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピロリジンを合成した。FP: 396。

【０１６５】

参考例８５

3-フェニルプロパナールより参考例８２と同様にして(2E)-5-フェニルペンテ-2-エノン酸メチルを合成した。FP: 191。

【０１６６】

参考例８６

(2E)-5-フェニルペンテ-2-エノン酸メチルを用いてリング(Ling)らの手法（「テトラヘドロン（Tetrahedron）」、2001年、57巻、p.6579-6588）及び国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて1-ベンジル-4-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボン酸メチルを合成した。FP: 324。

【０１６７】

参考例８７

1-ベンジル-4-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボン酸メチルを用いて国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(2-フェニルエチル)ピロリジンを合成した。FP: 410。

【０１６８】

参考例８８

国際特許公開WO 2000/15611号公報の方法に準じて合成された1-ベンジル-4,4-ジメチルピロリジン-3-カルボン酸エチルを用いて、国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて1-ベンジル-4-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-3,3-ジメチルピ

ロリジンを合成した。AP: 458。

【０１６９】

参考例８９

「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters)」、1991年、第1巻、12号、p.757-760の手法に準じて、水素化アルミニウムリチウムのTHF溶液に1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル（アルドリッチ社、米国）を氷浴にて加えた後、60℃にて1.5時間攪拌した。以下、常法で後処理、精製し(1-ベンジルピロリジン-3-イル)メタノールを得た。FP: 192。

【０１７０】

参考例９０

(1-ベンジルピロリジン-3-イル)メタノールのクロロホルム溶液にジイソプロピルエチルアミン、tert-ブチルジメチルクロロシランを順次加え室温にて5時間攪拌した。以下、常法で後処理、精製し1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル]ピロリジンを得た。EP: 306。

【０１７１】

参考例９１

1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル]ピロリジンのメタノール溶液に10%パラジウム/炭素及びギ酸アンモニウムを加え50℃にて3時間攪拌した。セライト層ろ過、ろ液の溶媒を留去し得られた残渣にクロロホルム、トリフルオロ酢酸エチル、トリエチルアミンを加え室温にて一終夜攪拌した。以下、常法で後処理、精製し3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジンを得た。EP: 312。

【０１７２】

参考例９２

3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジンのTHF溶液にTBAFを加え、室温にて終夜攪拌した。以下、常法で後処理、精製し[1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メタノールを得た。EP: 198。

【０１７３】

参考例９３

[1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メタノールを用いて参考例４（１）、参考例４(２)と同様の手法にて酸化反応及び還元的アルキル化反応を行い(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}エタナミンを合成した。EP: 351。

【０１７４】

参考例９４

(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}エタナミンを用いて、参考例４（３）、参考例５に示すBoc化及び加水分解を行いtert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル](ピロリジン-3-イルメチル)カルバメートを得た。EP: 355。

【０１７５】

参考例９５

「ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (Journal of the American Chemical Society)」、第７２巻、１９５０年、p.１４１５の方法に準じて、イタコン酸の水溶液にアニリンを加え12時間加熱還流した。反応終了後、氷冷し1M塩酸70 mLを加え、析出した結晶をろ取し5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボン酸を得た。EP: 206。

【０１７６】

参考例９６

5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボン酸500 mgのDMF10 mL溶液にWSC・塩酸塩935

mg、HOBt396 mg、(1R)-1-ナフチルエチルアミン500 mgを加え、室温にて3日間攪拌した。反応終了後、飽和重曹水100 mLを加え、生じた固体をろ取しN-(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド1.01 gを無色固体として得た。EP: 359。

【０１７７】

参考例９７

1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸メチルのメタノール溶液に1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え室温にて２時間攪拌した。反応終了後1M塩酸で中和しメタノールを留去した。生じた結晶をろ取し、1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸を得た。FN: 218。

【０１７８】

参考例９８

イタコン酸の水溶液に4-メトキシベンジルアミンを加え12時間加熱還流した。反応終了後、氷浴にて冷却し1M塩酸を加え、析出した結晶をろ取し1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸を無色結晶として得た。EP: 250。

【０１７９】

参考例９９

5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボン酸のTHF溶液に1,1’-カルボニルビスイミダゾールを加え、室温で1.5時間攪拌した。次いで水素化ホウ素ナトリウム、水2.0 mLを加え室温にて1時間攪拌した。以下、常法で後処理、精製して4-(ヒドロキシメチル)-1-フェニルピロリジン-2-オンを得た。EP: 192。

【０１８０】

参考例１００

オキサリルクロリドをDMSOのジクロロメタン溶液に-78℃にて加え20分間攪拌した。次いで4-(ヒドロキシメチル)-1-フェニルピロリジン-2-オンのジクロロメタン溶液、15分後にトリエチルアミンを加え30間攪拌した。以下、常法で後処理、精製し5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボアルデヒドを得た。EN: 188。

【０１８１】

参考例１０１

1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸より参考例９９と同様にして還元反応を行い1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オンを得た。FP: 206。

【０１８２】

参考例１０２

1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オンのDMSO溶液にトリエチルアミン、ピリジン－三酸化硫黄錯体を加え室温で2時間攪拌した。以下、常法で後処理、精製し1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3-カルボアルデヒドを得た。EI: 203。

【０１８３】

参考例１０３

1-シクロヘキシル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸（マトリックス（Matrix）社、米国）より参考例９９と同様にして還元反応を行い1-シクロヘキシル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オンを得た。FP: 198。

【０１８４】

参考例１０４

1-シクロヘキシル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オンより参考例１００と同様にして酸化反応を行い1-シクロヘキシル-5-オキソピロリジン-3-カルボアルデヒドを得た。FN: 194。

【０１８５】

参考例１０５

参考例１７で得られた(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピロリジンを用い参考例５０と同様にしてアミド化を行い6-[(3R,4S)

-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピロリジン-1-イル]-6-オキソヘキサン酸ベンジルを製造した。

【０１８６】

参考例１０６

後述の参考例１２７で得られた(3R,4S)-1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(2-メチルフェニル)ピロリジンを用い参考例１６、参考例５０と同様にして脱ベンジル化、アジピン酸モノエチルとのアミド化を順次行い6-[(3R,4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(2-メチルフェニル)ピロリジン-1-イル]-6-オキソヘキサン酸エチルを製造した。

【０１８７】

上記参考例１～１０６の方法と同様にして、参考例化合物１０７～２０４をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。表４～２１に参考例化合物の構造及び物理化学的データを示す。

【０１８８】

実施例１

（１） [(3R,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メタノールを、ジクロロメタン6 mL、トリエチルアミン1.53 mLに溶解し、内部温度を-10℃以下に保ちながらピリジン－三酸化硫黄錯体1.71gを溶解したDMSO溶液6 mLを加えて10分撹拌した。反応液へ氷を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し(3R,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-カルボアルデヒドを粗生成物として得た。

（２） 得られた粗(3R,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-カルボアルデヒド、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミン376 mg、触媒量の酢酸及び1,2-ジクロロエタン20 mLの混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム1.46 gを加え、室温にて13時間撹拌した。反応液が中性になるまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-酢酸エチル）で精製し(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[(3S,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}エタナミン718 mgを無色油状物質として得た。

（３） 得られた (1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[(3S,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}エタナミン389 mgを5 mLの酢酸エチルに溶解させ、4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理した。反応液をヘキサンにて希釈し、析出した固体を酢酸エチルとヘキサンにて再結晶し、(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[(3S,4S)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}エタナミン 塩酸塩268 mgを無色結晶として得た。

【０１８９】

実施例２

tert-ブチル {[(3R,4S)-1-アセチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル} [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート224 mgを4M塩化水素/酢酸エチル溶液9.0 mLに室温にて溶解させ12時間攪拌した。析出物を濾取し、メタノール－酢酸エチルにて再結晶を行い、(1R)-N-{[(3S, 4S)-1-アセチル4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}-1-(1-ナフチル)エタナミン塩酸塩85 mgを無色固体として得た。

【０１９０】

実施例３

(1) tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート357 mg、トリエチルアミン88 mg及びジクロロメタン9.0 mLの混合物に室温にて6-(クロロホルミル)ヘキサン酸エチル180 mgのジクロロメタン1.0 mL溶液を加え終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1M塩酸、水、1M水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノー

ル）で精製し7-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-7-オキソヘプタン酸エチル556 mgを淡褐色油状物として得た。
(2) 得られた化合物を参考例２０、後述の実施例５と同様にして加水分解、脱Boc化を順次行い7-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-7-オキソヘプタン酸 塩酸塩を製造した。

【０１９１】

実施例４

実施例3(1)にて製造された7-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-7-オキソヘプタン酸エチルに実施例２と同様にして脱Boc化を行い7-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-7-オキソヘプタン酸エチル 塩酸塩を製造した。

【０１９２】

実施例５

6-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-6-オキソヘキサン酸237 mgを4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液2.0 mLおよびメタノール2.0 mLに室温にて溶解させ62時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製した後、酢酸エチル2.0 mLに溶解させ、4M塩化水素/酢酸エチル溶液1.0mLを加えて減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶解し、酢酸エチルを加えて得られる析出物を濾取し、減圧下乾燥して6-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-6-オキソヘキサン酸 塩酸塩40 mgを無色固体として得た。

【０１９３】

実施例６

6-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-6-オキソヘキサン酸 塩酸塩200 mgのエタノール5.0 mL溶液に4M塩化水素/1,4-ジオキサン2.0 mLを加え室温にて１時間撹拌した。溶媒を留去し酢酸エチル-ヘキサンより結晶化し、6-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-6-オキソヘキサン酸エチル 塩酸塩154 mgを無色固体として得た。

【０１９４】

実施例７

tert-ブチル-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートとグルタル酸モノエチルより、参考例１９、参考例２０、実施例５と同様にしてアミド化、加水分解、脱Boc化を順次反応を行い5-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸塩酸塩を製造した。

【０１９５】

実施例８

tert-ブチル-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートとグルタル酸モノエチルより、参考例１９、実施例２と同様にしてアミド化、脱Boc化を順次反応を行い5-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸エチル塩酸塩を得た。

【０１９６】

実施例９

（１） tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート1.0 g、トリエチルアミン235 mg及びTHF 15 mLの混合物に室温にて無水コハク酸を加え終夜撹拌した。反応液に1M塩酸を加え反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し粗4-[(3R,4S)-3-({(

tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸（化合物A）1.72 gを無色泡状物として得た。得られた粗生成物1.0 gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し4-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸525 mgを無色泡状物として得た。

（２） 得られた4-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸を実施例５と同様に4M塩化水素/酢酸エチルで脱Boc化し、4-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸 塩酸塩を得た。

【０１９７】

実施例１０

実施例９（１）にて得られた粗4-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸とジメチルアミンより、それぞれ参考例１９、実施例５と同様にしてアミド化、脱Boc化を順次行い、N,N-ジメチル-4-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル-4-フェニルピロリジン-1-イル]-4-オキソブタンアミド 塩酸塩を得た。

【０１９８】

実施例１１

（１） 実施例９（１）にて得られた粗4-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-4-オキソブタン酸350 mg、グリシンエチルエステル塩酸塩101 mg、HOBt 45 mg、トリエチルアミン73 mg及びジクロロメタン5 mLの混合物に室温にて WSC・塩酸塩190 mgを加え2日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－酢酸エチル）で精製し({4-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-4-オキソブタノイル}アミノ)酢酸エチル315 mgを無色油状物として得た。

（２） 得られた({4-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-4-オキソブタノイル}アミノ)酢酸エチルに参考例２０、実施例５と同様にして加水分解、脱Boc化を順次を行い({4-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-4-オキソブタノイル}アミノ)酢酸 塩酸塩を得た。

【０１９９】

実施例１２

4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル安息香酸メチル440 mgをメタノール10 mLに溶解させ1M水酸化ナトリウム水溶液2 mLを室温にて加え1時間撹拌し、THF 3 mLを加えてさらに3時間30分撹拌した。反応液に水を加えた後に濃縮し、ついで1M塩酸をpH2.0になるまで加えた。析出した固体を濾取し減圧下乾燥した後に、1,4-ジオキサン2 mLおよびTHF３ mLに溶解し、4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液1.0 mLを加えた後に減圧下濃縮し、残渣をTHFに溶解してジエチルエーテル中に滴下し、析出物を濾取し、濾物を減圧乾燥して4-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-カルボニル安息香酸 塩酸塩320 mgを無色固体として得た。

【０２００】

実施例１３

4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル安息香酸メチルより実施例１（３）と同様にして造塩を行い4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸メチル 塩酸塩を得た。

【０２０１】

実施例１４

参考例２９と同様に反応を行い得られた2,5-クロロ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸とtert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートを使用して実施例７の方法と同様にして2,5-ジクロロ-4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸 塩酸塩を製造した。

【０２０２】

実施例１５

参考例２９と同様に反応を行い得られた2,5-ジブロモ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸とtert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートを使用して実施例７の方法と同様にして2,5-ジブロモ-4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸 塩酸塩を製造した。

【０２０３】

実施例１６

（１） tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート198 mg、4-(3-ホルミルフェニル)オキシ安息香酸116 mg、トリエチルアミン0.2 mL及びジクロロメタン5 mLの混合溶液に、WSC・塩酸塩132 mgおよびHOBt18 mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に1M塩酸水溶液を加えて反応停止後、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、tert-ブチル({(3R,4S)-1-[4-(4-ホルミルフェノキシ)ベンゾイル]-4-フェニルピロリジン-3-イル}メチル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート286 mgを淡黄色油状物として得た。EP: 655.

（２） tert-ブチル({(3R,4S)-1-[4-(4-ホルミルフェノキシ)ベンゾイル]-4-フェニルピロリジン-3-イル}メチル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメー286 mgの2,2-ジメチルプロパノール4 mLおよび水1 mL混合溶液に、リン酸二水素カリウム892 mg、2-メチル-2-ブテン1 mLおよび亜塩素酸ナトリウム394 mgを加え、室温にて3時間攪拌した。常法により後処理、精製し、4-(4-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}フェノキシ)安息香酸293 mgを淡黄色油状物として得た。EP: 671.

（３） 4-(4-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}フェノキシ)安息香酸より、実施例５と同様にして脱Boc化を反応を行い4-(4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}フェノキシ)安息香酸 塩酸塩を製造した。

【０２０４】

実施例１７

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートと対応する原料より実施例１６と同様にして反応を行い3-(4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}フェノキシ)安息香酸 塩酸塩を製造した。

【０２０５】

実施例１８

tert-ブチル{[(3R,4S)-1-アクリロイル-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート750 mgとエタノール：クロロホルム（４：１）混合溶媒 8 mLの混合物にイソニペコチン酸エチル487 mgを加え、６０℃で６時間撹拌し、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製し1-{3-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-3-オキソプロピル}ピペ

リジン-4-カルボン酸エチル 700 mgを淡黄色泡状物として得た。得られた化合物より実施例２と同様にして脱Boc化を行い、1-{3-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-3-オキソプロピル}ピリジン-4-カルボン酸エチル 二塩酸塩を得た。

【０２０６】

実施例１９

1-{3-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-3-オキソプロピル}ピペリジン-4-カルボン酸エチルより、参考例２０、実施例５と同様にして加水分解及び脱Boc化を順次行い1-{3-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-3-オキソプロピル}ピペリジン-4-カルボン酸 二塩酸塩を製造した。

【０２０７】

実施例２０

（１） tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート 940 mgのTHF 10 mL溶液に、トリエチルアミン0.30 mL, CDI 3.54 gを加え、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。これを1M 塩酸、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し淡黄色泡状物質としてtert-ブチル{[(3R,4S)-1-(1H-イミダゾル-1-イルカルボニル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 1.23 ｇを得た。EP: 525。

（２） tert-ブチル{[(3R,4S)-1-(1H-イミダゾル-1-イルカルボニル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート1.234gのアセトニトリル40 mL溶液にヨウ化メチル 0.60 mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下留去し、淡黄色固体として、1-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウム ヨージド1.966gを得た。EP: 539

（３） 1-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウム ヨージド 250 mg、トリエチルアミン 31 mgのジクロロメタン6.0 mL溶液に、室温で4-ピペリジンカルボン酸エチル48 mgを加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で洗浄した。減圧下溶媒留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）にて精製し、白色泡状物質として1-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸エチル 106 mgを得た。

（４） 1-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸エチル 105 mgのエタノール 3.0 mL溶液に、室温で1M 水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し1M塩酸を加え酸性とした後クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、白色泡状物質として、1-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸86 mgを得た。1-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸86 mgの1,4-ジオキサン2.0 mL溶液に、室温で4M塩化水素/1,4-ジオキサン1.0 mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、1,4-ジオキサン-ジイソプロピルエーテルより結晶化させ白色固体として1-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩80 mgを得た。

【０２０８】

実施例２１

（１） tert-ブチル {[(3R,4S)-1-(4-シアノベンゾイル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート72 mgのDMF 1.5 mL溶液に、アジ化ナトリウム153 mgおよびトリエチルアミン塩酸塩304 mgを加え、120℃にて2時間攪拌した。常法により後処理、精製し、tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]({(3R,4S)-4-フェニル-1-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル}メチル)カルバメート 68 mgを黄色泡状物として得た。EN: 601

（２） tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]({(3R,4S)-4-フェニル-1-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル}メチル)カルバメートより、実施例５と同様にして脱Boc化を反応を行い(1R)-1-(1-ナフチル)-N-({(3S,4S)-4-フェニル-1-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル}メチル)エタナミン 塩酸塩を製造した。

【０２０９】

実施例２２

（１） tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート100 mg、WSC・塩酸塩53 mg、HOBt 37 mgと塩化メチレン1.5 mLの混合物に4-(アミノスルホニル)安息香酸51 mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を水で洗浄後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製し、tert-ブチル({(3R,4S)-1-[4-(アミノスルホニル)ベンゾイル]-4-フェニルピロリジン-3-イル}メチル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート120 mgを薄黄色油状物として得た。

（２） tert-ブチル({(3R,4S)-1-[4-(アミノスルホニル)ベンゾイル]-4-フェニルピロリジン-3-イル}メチル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート110 mgの1,4-ジオキサン1.6 mL溶液に、4M塩化水素/1,4-ジオキサン1.5 mLを加え、室温で60時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。クロロホルムで抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで結晶化し、4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}ベンゼンスルホナミド65 mgを無色結晶として得た。

【０２１０】

実施例２３

（１） tert-ブチル {[(3R,4S)-1-(4-シアノベンゾイル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート130 mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩32 mg、トリエチルアミン65 μlとエタノール1.3 mLの混合物を4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、tert-ブチル[((3R,4S)-1-{4-[(Z)-(ヒドロキシアミノ)(イミノ)メチル]ベンゾイル}-4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート135 mgを粗生成物として得た。

（２） 得られた粗tert-ブチル[((3R,4S)-1-{4-[(Z)-(ヒドロキシアミノ)(イミノ)メチル]ベンゾイル}-4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート63 mg、ピリジン11 μlとDMFの混合物を氷冷し、2-エチルヘキシル クロロカーボネート21 μLを加え、氷冷下1時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣にキシレン0.6 mLを加え、5時間加熱還流した。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（クロロホルム－メタノール）で精製しtert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]({(3R,4S)-1-[4-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]-4-フェニルピロリジン-3-イル}メチル)カルバメート56 mgを薄黄色アモルファスとして得た。

（３） tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]({(3R,4S)-1-[4-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]-4-フェニルピロリジン-3-イル}メチル)カルバメート50 mgの1,4-ジオキサン1.6 mL溶液に、4M塩化水素/1,4-ジオキサン0.5 mLを加え、室温で4時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製後、酢酸エチルで結晶化し、3-(4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン 塩酸塩20 mgを無色結晶として得た。

【０２１１】

実施例２４

（１） tert-ブチル-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートと4-ヒドロキシ安息香酸より、参考例１９と同様にしてアミド化して得られたtert-ブチル{[(3R,4S)-1-(4-ヒドロキシベンゾイル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート260 mgのアセトン5 mL溶液に炭酸カリウム130 mgを加えた後、反応液にブロモ酢酸エチル0.1 mLを加えて3時間加熱還流した。室温まで冷却後、不溶物を濾別し、濾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（ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、(4-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブチルカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}フェノキシ)酢酸エチル264 mgを無色泡状物として得た。FP: 637.

（２） (4-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブチルカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}フェノキシ)酢酸エチル264 mg及び1,4-ジオキサン3.0 mLの混合溶液に4M塩化水素/1,4-ジオキサン1.0 mLを加え、室温で24時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）にて精製し、(4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}フェノキシ)酢酸エチル174 mgを無色泡状物として得た。FP: 537。

（３） (4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}フェノキシ)酢酸エチル 174 mg及びTHF-水（2:1）混合液3.0 mLの混合物に水酸化リチウム22 mgを加え室温にて撹拌した。反応終了後、1M塩酸を加え中和した。クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水）で精製した後、塩酸で処理し(4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}フェノキシ)酢酸 塩酸塩31 mgを無色固体として得た。

【０２１２】

実施例２５

tert-ブチル-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートと[4-(メトキシカルボニル)フェニル]酢酸より、参考例１９、実施例２４（２）、実施例２４（３）と同様にしてアミド化、脱Boc化、加水分解を順次反応を行い4-{2-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}安息香酸 塩酸塩を製造した。

【０２１３】

実施例２６

（１） 4-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸 140 mgのDMF溶液にCDI 39 mgを加えて1時間攪拌した。ここにメタンスルフォナミド23 mgとDBU 36 μLを加え、2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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（クロロホルム－メタノール）で精製し、tert-ブチル{[(3R,4S)-1-(4-{[(メチルスルホニル)アミノ]カルボニル}ベンゾイル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート155 mgを薄黄色油状物として得た。

（２） tert-ブチル{[(3R,4S)-1-(4-{[(メチルスルホニル)アミノ]カルボニル}ベンゾイル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート 160 mgの1,4-ジオキサン1.6 mL溶液に、4M塩化水素/1,4-ジオキサン1.5 mLを加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、水に溶解した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液

で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで結晶化し、N-(メトキシスルホニル)-4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}ベンズアミド85 mgを無色結晶として得た。

【０２１４】

実施例２７

4-{[(3S,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]スルホニル})安息香酸320 mgを4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液3.0 mL室温にて溶解させ24時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈した後に減圧下濃縮し、得られた残渣をTHFに溶解させ、ジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、減圧下乾燥して4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]スルホニル}安息香酸塩酸塩183 mgを無色固体として得た。

【０２１５】

実施例２８

6-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]ヘキサン酸メチル262 mgをメタノール3 mLおよびTHF 3 mLに溶解させ1M水酸化ナトリウム水溶液2 mLを室温にて加え7時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、水層に1M塩酸をpH 3になるまで加えた。ジエチルエーテルで抽出した後に、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して6-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]ヘキサン酸を粗生成物として得た。得られた粗生成物を4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液3.0 mLに室温にて溶解させ、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣にTHFおよびジエチルエーテルを加えて得られる析出物を濾取し、減圧下乾燥して6-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル] ヘキサン酸二塩酸塩123 mgを白色固体として得た。

【０２１６】

実施例２９

4-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]シクロヘキサンカルボン酸エチルを日本プロセス化学会（The Japanese Society for process Chemistry（JSPC））2004年サマーシンポジウム講演要旨集P1-7（pp48-49）の手法に従いTHF中、カリウム tert-ブトキシド及び水で処理した後、実施例５と同様にして脱Boc化を行い4-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]シクロヘキサンカルボン酸 二塩酸塩を製造した。

【０２１７】

実施例３０

4-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]メチル}安息香酸メチル170 mgをメタノール4 mLに溶解させ1M水酸化ナトリウム水溶液2 mLを室温にて加え41時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1M塩酸をpH 3になるまで加えた。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後に、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して4-{[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]メチル}安息香酸を粗生成物として得た。得られた粗生成物を4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液3.0 mLおよびジオキサン30 mLに室温にて溶解させ1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製した後、ジオキサン2.0 mLに溶解させ、4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液2.0 mLを加えて減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、ジイソプロピルエーテルを加えて得られる析出物を濾取し、減圧下乾燥して4-{[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]メチル}安息香酸 二塩

酸塩76 mgを無色固体として得た。

【０２１８】

実施例３１

（１） tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート2.00 gのDMSO 10 mL溶液に、炭酸カリウム1.3 g、3,4,5-トリフルオロ安息香酸メチル 1.0 gを加え、１１０℃で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）にて精製し、無色泡状物質として、4-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸メチル2.1gを得た。

（２） 4-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸メチル 2.09 gのメタノール-THF(1:1)混合溶液 60 mLに、室温で1M水酸化ナトリウム水溶液7.5 mLを加え、８０℃で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に1M塩酸を加え、析出した固体を濾取し、白色個体として4-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸2.02 gを得た。

（３） 4-[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸2.01 gの1,4-ジオキサン20 mL溶液に、室温で4M塩化水素/1,4-ジオキサン 2.0 mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム－メタノール)にて精製した。精製物を1,4-ジオキサン-ジエチルエーテルに溶解し、ここに4M塩化水素/1,4-ジオキサンを加え、析出した結晶をろ取した後、1,4-ジオキサン-水より再結晶し白色固体として484 mgの3,5-ジフルオロ-4-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]安息香酸 塩酸塩を得た。

【０２１９】

実施例３２

（１） tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート223 mg, トリエチルアミン78.6 mg, MeCN 4.5 mLの混合物に氷冷下、2-{[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]オキシ}安息香酸メチル215 mgを加え室温で4時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）にて精製し、白色泡状物質として、2-(メトキシカルボニル)フェニル(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルバメート 189 mgを得た。

（２） 2-(メトキシカルボニル)フェニル(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルバメート 151 mgとTHF-メタノール(1:1)混合液 20 mLの混合物に、室温で1M水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応液に1M 塩酸1 mLを加えた後クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム－メタノール)にて精製し、無色泡状物質2-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸 145 mgを得た。

（３） 2-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸145 mgの1,4-ジオキサン2.0 mL溶液に、室温で4M塩化水素/1,4-ジオキサン1.0 mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム－メタノール)にて精製し無色泡状物として2-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-

ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸39 mgを得た。

【０２２０】

実施例３３

4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸1.05 gを4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液10 mLに溶解させ室温にて1時間撹拌した後、反応液を減圧下濃縮した。過剰な塩化水素を除去するため残渣をクロロホルムに溶解させ再度減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF－トルエンにて懸濁させ、粗生成物として4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸 塩酸塩を784 mg得た。得られた粗生成物 235 mgをTHF－トルエンにて懸濁させ50分間加熱還流した後、析出物を濾取し白色固体として4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸 塩酸塩 217 mgを得た。

【０２２１】

実施例３４

実施例３２の工程（１）で得られた2-(メトキシカルボニル)フェニル(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルバメート 40 mgの1,4-ジオキサン2.0 mL溶液に、室温にて4M塩化水素/1,4-ジオキサン1.0 mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）にて精製し、得られた精製物に4M塩化水素/1,4-ジオキサン1.0 mLを加え、減圧下溶媒留去し、無色泡状物として、2-(メトキシカルボニル)フェニル(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート 塩酸塩30 mgを得た。

【０２２２】

実施例３５

参考例４４の合成途中で得られた4-(メトキシカルボニル)フェニル (3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルバメートを用い実施例３４の方法と同様にして反応を行い4-(メトキシカルボニル)フェニル(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート 塩酸塩を、対応する原料を使用して製造した。

【０２２３】

実施例３６

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートと対応する原料より実施例３２、実施例１（３）と同様にして順次反応を行い3-メトキシ-4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸 塩酸塩を製造した。

【０２２４】

実施例３７

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートと対応する原料より実施例３２（１）、実施例３４、実施例２４（３）と同様にしてカルバマート化、脱Boc化、加水分解及び造塩を行い5-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)イソフタル酸 塩酸塩を製造した。

【０２２５】

実施例３８

（１） 3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル136 mg より参考例４６と同様にして調製した3-({[(2,5-ジオキソピロリジン－１－イル)オキシ]カルボニル}オキシ)-2,2-ジメチルプロピオン酸メチルのジクロロメタン2 mL溶液をtert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート235 mg、トリ

エチルアミン0.21 mLのジクロロメタン5 mL溶液に加えた。室温にて12時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）にて精製し、3-メトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート227 mg無色泡状物として得た。

（２） 3-メトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート227 mgのトルエン2.5 mL溶液に、室温で4M塩化水素/1,4-ジオキサン1.5 mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣にトルエンを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン－メタノール)にて精製し3-メトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレートを粗生成物として得た。

（３） （２）で得られた粗3-メトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレートとメタノール-THF（２：１）混合溶媒3.0 mLの混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液0.5 mLを室温にて加え24時間撹拌した。反応液に1M塩酸0.5 mLを加え中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残渣に4M塩化水素/1,4-ジオキサンを加えた後、減圧下濃縮した。残渣を水－THF－ジイソプロピルエーテルから再結晶し無色固体として2,2-ジメチル-3-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)プロピオン酸 塩酸塩48 mgを得た。

【０２２６】

実施例３９

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートと対応する原料より実施例３８（１）、実施例３２（２）、実施例３２（３）と同様にしてカルバマート化、加水分解、脱Boc化を行い4-[2-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)エチル]安息香酸 塩酸塩を製造した。

【０２２７】

実施例４０

参考例４６と同様にして得られたエチル({[(2,5-ジキシピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル}オキシ)アセテートとtert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートを用い実施例３９の方法と同様にして反応を行い({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)酢酸を、対応する原料を使用して製造した。

【０２２８】

実施例４１

（１） tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート262 mgとトルエン10 mLの混合物に室温にてトリエチルアミン0.085 mL、4-イソシアネート安息香酸エチル 120 mgを加え、９０℃で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチル加え1M 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）にて精製し、4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル 365 mgを淡黄色泡状物質として得た。

（２） 4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル214 mgをエタノール5.0 mLに溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを加え、室温で終夜撹拌

した。反応液を1M塩酸に注ぎ、生じた沈殿をろ取した。得られた固形物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）にて精製し、4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸131 mgを無色泡状物質として得た。

（３） 4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸130 mgの1,4-ジオキサン3.0 mL溶液に室温で4M塩化水素/1,4-ジオキサン0.8 mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、生じた固体をろ取し、4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸 塩酸塩96 mgを淡褐色固体として得た。

【０２２９】

実施例４２

実施例４１（１）で得られた4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル 124 mgを酢酸エチル3.0 mLに溶解させ、ここに室温で4M塩化水素/酢酸エチル1.0 mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）にて精製し、4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル83 mgを淡褐色泡状物質として得た。

【０２３０】

実施例４３

（１） ピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチル3.01 ｇのメタノール50 mL溶液に、0.1M水酸化カリウム水溶液162 mLを加え、室温で3時間撹拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、水層を減圧下濃縮した。残渣にエタノールを加え50℃で15時間撹拌した。不溶物を濾過にて除去後、濾液を減圧下濃縮し、5-(メトキシカルボニル)ニコチン酸カリウム2.51 ｇを白色結晶として得た。

（２） 5-(メトキシカルボニル)ニコチン酸カリウム3.04 ｇ、トリエチルアミン2.32 mLのTHF-DMF（１：１）混合溶液24 mLに氷冷下DPPA 3.29 mLを加え室温で3時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し5-(アジドカルボニル)ニコチン酸メチルを淡黄色固体として得た。

（３） 5-(アジドカルボニル)ニコチン酸メチル115 mgのトルエン2 mL溶液を90℃にて1時間加熱撹拌した後、反応液を室温に冷却した。ここへtert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート 215 mg、トリエチルアミン 0.07 mL及びトルエン/DMF（1:1）混合液2.0 mLの混合物を滴下し、室温にて4時間撹拌した。反応液に酢酸エチル加え水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥た。溶媒下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム‐メタノール）にて精製し、褐色油状物として、5-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)ニコチン酸メチル88 mgを得た。

（４） 得られた油状物を実施例４１（２）、追加実施例４１（３）と同様にして加水分解、脱Boc化を行い5-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)ニコチン酸 二塩酸塩を製造した。

【０２３１】

実施例４４

（１） trans-1,4-シクロヘキサンジカルボン酸モノメチルエステル 144 mg 、DPPA 213 mgとトルエン6 mlの混合物に室温でトリエチルアミン 157 mgを加え８０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、ここにtert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート332 mgのトルエン2 mL溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を1M塩酸、水、1M水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄、

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム‐メタノール）にて精製し、trans-4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル336 mgを無色泡状物質として得た。

（２） trans-4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル330 mgのメタノール8.0 mL溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液1.5 mLを室温で加え、室温で終夜撹拌した。減圧下溶媒留居し、残渣に１M塩酸でを加えクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム‐メタノール）にて精製し、trans-4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸176 mg無色泡状物質としてを得た。

（３） trans-4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸175 mgの1,4-ジオキサン 6.0 mL溶液に、室温で4M塩化水素/1,4-ジオキサン1.0 mLを加え、室温で終夜撹拌した。減圧下反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム‐メタノール）にて精製し、得られた個体をクロロホルム―ジエチルエーテルより結晶化させ、白色固体としてtrans-4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸36 mgを得た。

【０２３２】

実施例４５

（１） tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート250 mgの1,4-ジオキサン溶液に、氷冷下トリエチルアミン0.13 mL、3-メトキシ-4-{[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル250 mgを加え、８０℃で終夜撹拌した。減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム‐メタノール）にて精製し、4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-メトキシ安息香酸メチル245 mgを無色泡状物質として得た。

（２） 4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-メトキシ安息香酸メチル 243 mgのTHF-メタノール (2:1)混合液 6.0 mLの混合物に、室温にて1M 水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に１M塩酸を加えクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム‐メタノール）にて精製し、4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-メトキシ安息香酸227 mgを淡褐色油状物として得た。

（３） 4-({[(3R,4S)-3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)-3-メトキシ安息香酸226 mgの1,4-ジオキサン8.0 mL溶液に、室温で4M塩化水素/1,4-ジオキサン 2.0 mLを加え、室温で終夜撹拌した。減圧下溶媒留去し残渣を1,4-ジオキサン－ジイソプロピルエーテルで結晶化し3-メトキシ-4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸 塩酸塩180 mgをベージュ色固体として得た。

【０２３３】

実施例４６

（１） DMSO 0.43 mLをジクロロメタン6 mLに溶解させ内部温度を-60℃以下に保ちなが

らオキサリルクロリド0.26 mLのジクロロメタン3 mL溶液を加えた。30分攪拌した後、リング(Ling)らの手法（「テトラヘドロン（Tetrahedron）」、2001年、57巻、p.6579-6588.）及び国際特許公開WO2000/59502号公報の方法に準じて合成した[(3R,4S)-1-ベンジル-4-フェニルピロリジン-3-イル]メタノール270 mgのジクロロメタン10 mL溶液を内部温度-60℃以下を保ちながら加え、30分攪拌した。反応液にトリエチルアミン1.27 mLを内部温度-50℃以下を保ちながら加えた後、30分以上かけて内部温度を0℃まで昇温し、0℃で30分攪拌した。反応液に水を加え反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し(3R,4S)-1-ベンジル-4-フェニルピロリジン-3-カルボアルデヒドを粗生成物として得た。

（２） 得られた粗生成物173 mg、酢酸5滴及びジクロロエタン10 mLの混合物を30分間攪拌した後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム642 mgを加え室温にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール－クロロホルム）およびNHシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）で精製し(1R)-N-{[(3S,4S)-1-ベンジル-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}-1-(1-ナフチル)エタンアミンを221 mg得た。得られた化合物221 mgを酢酸エチル5 mLに溶解させ４M塩化水素/酢酸エチル溶液1 mLを加え濃縮した。更にトルエン共沸による減圧下濃縮を3回繰り返した。残渣にクロロホルム－ジイソプロピルエーテルを加え、析出物を濾取し減圧下乾燥して(1R)-N-{[(3S,4S)-1-ベンジル-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}-1-(1-ナフチル)エタナミン 二塩酸塩を240 mg得た。

【０２３４】

実施例４７

3-[(3S,4R)-1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル]安息香酸メチルを実施例４６（１）と同様にして酸化、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンと縮合し、参考例４（３）と同様にBoc化を行い製造された3-[(3S,4R)-1-ベンジル-4-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-3-イル]安息香酸メチル215 mgをメタノール4 mLに溶解させ1M水酸化ナトリウム水溶液3 mLを室温にて加え18時間撹拌した。THFを3 mL加えさらに室温にて5日間撹拌した後、反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えジエチルエーテルで洗浄した後、1M塩酸をpH 2になるまで加えた。クロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧下濃縮し3-[(3S,4R)-1-ベンジル-4-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-3-イル]安息香酸を粗生成物として得た。得られた粗生成物を1,4-ジオキサン1 mLに溶解し、4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液1.0 mLを加えた後に減圧下濃縮し、残渣をTHFに溶解してジエチルエーテル中に滴下し、析出物を濾取し、濾物を減圧乾燥して3-[(3S,4S)-1-ベンジル-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-3-イル]安息香酸二塩酸塩を135 mg得た。

【０２３５】

実施例４８

6-{(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}-6-オキソヘキサン酸ベンジル310 mgをメタノール2 mLおよびTHF 2mLに溶解させ1M水酸化ナトリウム水溶液2 mLを室温にて加え16時間撹拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、水層に1M塩酸をpH2.0になるまで加えた後に、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後に、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製し6-{(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}-6-オキソヘキサン酸を得た。得られた化合物を4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液2 mLに溶解した後に減圧下濃縮した。残渣にTHFおよびジエチルエーテルを加えて得られた析出物を濾取し、濾物を減圧乾燥して6-{(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメ

チル)フェニル]ピロリジン-1-イル}-6-オキソヘキサン酸 塩酸塩200 mgを無色固体として得た。

【０２３６】

実施例４９

参考例４４、実施例３３の方法と同様にしてカルバマート化、加水分解、脱Boc化を順次反応を行い4-[({(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-イル}カルボニル)オキシ]安息香酸 塩酸塩を、対応する原料を使用して製造した。

【０２３７】

実施例５０

実施例３８（３）の方法と同様にして加水分解を行い4-({[(3S,4S)-3-(4-フルオロフェニル)-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【０２３８】

実施例５１

参考例５３、実施例３８（３）の方法と同様にして順次反応を行い4-({[(3S,4S)-3-({[(1S)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【０２３９】

実施例５２

4-(メトキシカルボニル)フェニル(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート 261 mgのTHF 2.0 mL、水1.0 mLおよびメタノール0.5 mL混合溶液に、水酸化リチウム45 mgを加え室温にて20時間攪拌した。反応液に1M塩酸を加えて酸性とし、常法により後処理、精製して4-({[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸136 mgを無色泡状物として得た。

【０２４０】

実施例５３

（１） 4-(メトキシカルボニル)フェニル(3S,4S)-3-(アミノメチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート119 mgおよび3-アセチルベンゾチオフェン62 mgのジクロロエタン1.0 mL溶液に、テトライソプロポキシチタン0.12 mLを加え2時間攪拌した。反応液をメタノール1.0 mLで希釈し、水素化ホウ素ナトリウム38 mgを加えてさらに1時間攪拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製して4-(メトキシカルボニル)フェニル(3S,4S)-3-({[1-(1-ベンゾチエン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート95 mgを黄色泡状物として得た。EP: 515.

（２） 4-(メトキシカルボニル)フェニル(3S,4S)-3-({[1-(1-ベンゾチエン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレートを実施例５２、実施例１（３）の方法と同様にして加水分解、造塩を順次行い4-({[(3S,4S)-3-({[1-(1-ベンゾチエン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸 塩酸塩を製造した。

【０２４１】

実施例５４

（１） 4-(メトキシカルボニル)フェニル(3S,4S)-3-(アミノメチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート253 mgおよび5-アセチルベンゾジオキサン144 mgのTHF 2.0 mL溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体0.12 mLを0℃にて加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製して4-メトキシカルボニル)フェニル(3S,4S)-3-({[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート 146 mgを無色泡状物として得た。EP: 517.

（２） 4-(メトキシカルボニル)フェニル(3S,4S)-3-({[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレートを実施例５３（２）の方法と同様にして反応を行い4-({[(3S,4S)-3-({[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸 塩酸塩を製造した。

【０２４２】

実施例５５

実施例５３（１）、実施例３８（３）の方法と同様にして還元的アミノ化、加水分解、を順次行い4-{[((3S,4S)-3-{[(1-アズレン-1-イルエチル)アミノ]メチル}-4-フェニルピロリジン-1-イル)カルボニル]オキシ}安息香酸を、対応する原料を使用して製造した。

【０２４３】

実施例５６

実施例５５の方法と同様にして反応を行い4-({[(3S,4S)-3-({[1-(1-メチル-2-フェノキシ-1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸を、対応する原料を使用して製造した。

【０２４４】

実施例５７

(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[(3R,4R)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル) ピロリジン-3-イル]メチル} エタナミン470 mgを8 mLの酢酸エチルに溶解させ、4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を酢酸エチルとジエチルエーテルにて再結晶し、(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[(3R,4R)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル) ピロリジン-3-イル]メチル} エタナミン 塩酸塩258 mgを無色結晶として得た。

【０２４５】

実施例５８

(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[(3S,4R)-4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}エタンアミンよりそれぞれ参考例４（３）、参考例５、参考例１８、実施例２と同様にしてBoc化、加水分解、アセチル化及び脱Boc化を順次行い(1R)-N-{[(3R,4R)-1-アセチル-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}-1-(1-ナフチル)エタナミン 塩酸塩を製造した。

【０２４６】

実施例５９

4-(メトキシカルボニル)フェニル(3S,4R)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレートより、参考例５８、参考例５３、実施例３８（３）の方法と同様にして順次反応を行い4-({[(3R,4R)-3-({[(1S)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}オキシ)安息香酸を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【０２４７】

実施例６０

(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}エタンアミンより実施例５７と同様にして造塩を行い(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[4-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}エタナミン塩酸塩を製造した。

【０２４８】

実施例６１

DMSO 2.35 mLのジクロロメタン25 mL溶液に、-78℃にてオキサリルクロリド1.4 mLを滴下し20分間攪拌した。(1-アセチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)メタノール1.21 gのジクロロメタン10 mL溶液を加え30分攪拌し、トリエチルアミン7.0 mLを加え20分攪拌した。反応液を氷水100 mLに空けクロロホルムで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣にジクロロエタン22 mL、(1R)-(+)-1-ナフチルエチルアミン0.71 g、

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム2.63 g、酢酸0.24 mLを加え室温にて3日間攪拌した。反応終了後、水50 mL飽和重曹水50 mLを加えクロロホルムで抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、(1R)-N-[(1-アセチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]-1-(1-ナフチル)エタナミン726 mgを無色油状物として得た。酢酸エチル10 mL、4M塩化水素/酢酸エチル0.5 mLを加えた溶液を濃縮した。結晶化（酢酸エチル-ヘキサン）により(1R)-N-[(1-アセチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]-1-(1-ナフチル)エタナミン 塩酸塩574 mgを無色固体として得た。

【０２４９】

実施例６２

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート300 mgのTHF 6 mL溶液にトリエチルアミン0.29 mL、ピバル酸クロリド0.13 mLを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、水20 mLを加えTHFを留去した。酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥させた後に有機層を濃縮した。得られた残渣に4M塩化水素/酢酸エチル10 mLを加え50℃にて4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製、結晶化（ジエチルエーテル-酢酸エチル）し、(1R)-N-{[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}-1-(1-ナフチル)エタナミン 塩酸塩92 mgを無色結晶として得た。

【０２５０】

実施例６３

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート及び対応する原料より実施例６２と同様にして(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[(4-フェニル-1-プロピオニルピロリジン-3-イル)メチル]エタナミン 塩酸塩を製造した。

【０２５１】

実施例６４

2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 192 mgのアセトニトリル8 mL溶液にWSC・塩酸塩392 mg、HOBt 62 mg、tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート400 mgを加え60℃にて12時間攪拌した。反応終了後、水30 mLを加えアセトニトリルを留去した。酢酸エチルで抽出し有機層を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-酢酸エチル）で精製した。更に酢酸エチル2 mL、4M塩化水素/酢酸エチル0.5 mLを加え60℃にて4時間攪拌した。反応終了後、飽和重曹水で中和後酢酸エチルで抽出、濃縮後得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し4M塩化水素/酢酸エチルで処理後、結晶化（酢酸エチル-ヘキサン）し、2-メチル-1-[3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]-1-オキソプロパン-2-オール 塩酸塩43 mgを無色固体として得た。

【０２５２】

実施例６５

tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]カルバメート 500 mgのTHF10 mL溶液にクロロ蟻酸エチル0.34 mLを加え50℃にて攪拌した。トリエチルアミン0.24 mL、水20 mLを加え溶媒を留去した。酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣を4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボン酸エチル塩酸塩312 mgを無色結晶として得た。

【０２５３】

実施例６６

tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]カルバメート215 mgおよびジクロロメタン5 mLの混合物に、イソシアン酸フェニル119 mgを

加え、室温で４時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1M塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し粗tert-ブチル {[1-(アニリノカルボニル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カーバメート270 mgを無色固体として得た。得られた化合物を酢酸エチル5 mLに溶解し、4M塩化水素/酢酸エチル1 mLを加え、室温で終夜撹拌した。生じた固体をろ取し、3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-N,4-ジフェニルピロリジン-1-カルボキサミド 塩酸塩56 mgを白色固体として得た。

【０２５４】

実施例６７

1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸318 mgの酢酸エチル8.0 mL溶液にクロロギ酸エチル0.18 mL、トリエチルアミン0.52 mL、tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]カルバメート400 mgを順次加え室温にて30分間攪拌した。水10 mL加え酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製した。4M塩化水素/酢酸エチルで処理、濃縮乾固し(1R)-N-({1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]-4-フェニルピロリジン-3-イル}メチル)-1-(1-ナフチル)エタナミン塩酸塩75 mgを淡桃色固体として得た。

【０２５５】

実施例６８

参考例７８にて高極性溶出分より得られたN-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-2-オキソ-4-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド100 mgのTHF 5 mL溶液に、ボラン-THF錯体（1M THF溶液）0.84 mLを加え、一終夜加熱還流した。反応液を室温にまで下げ、塩酸を加え反応液を酸性とし、30分間加熱還流した。再び反応液を室温にまで下げ、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え反応液を塩基性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-アンモニア水）で精製した。常法に従いフマル酸塩とした後、エタノール-酢酸エチルより結晶化し、(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[(4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]エタナミン二フマル酸58 mgを無色固体として得た

【０２５６】

実施例６９

「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（Journal of Organic Chemistry）」2001年、第66巻、p.1403～1412の手法に準じて、tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]カルバメート215 mg、クロロベンゼン113 mg、トルエン3 mLの混合物に、カリウムtert-ブトキシド231 mgを加え、封管中135℃で36時間加熱した。反応液を放冷し、酢酸エチルで希釈した。有機層を1M塩酸で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製しtert-ブチル[(1,4-ジフェニルピロリジン-3-イル)メチル][(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバメート85 mgを無色油状物として得た。得られた化合物を酢酸エチル2 mLに溶解し、4M塩化水素/酢酸エチル1 mLを加え、室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体をろ取し、(1R)-N-[(1,4-ジフェニルピロリジン-3-イル)メチル]-1-(1-ナフチル)エタナミン 二塩酸塩 30 mgを紫色固体として得た。

【０２５７】

実施例７０

tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル][(4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]カルバメート500 mgのTHF 10 mL溶液に塩化メタンスルホニル0.26 mLを加え50℃にて攪拌した。トリエチルアミン0.24 mL、水20 mLを加え溶媒を留去した。酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣を4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、(1R)-N-{[1-(メチルスルホニ

ル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}-1-(1-ナフチル)エタナミン 塩酸塩294 mgを無色結晶として得た。

【０２５８】

実施例７１

実施例６１と同様にして(1R)-(+)-(1-ナフチル)エチルアミンに代わり対応する(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エタナミンを使用して(1R)-N-[(1-アセチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]-1-(3-メトキシフェニル)エタナミン 塩酸塩を製造した。

【０２５９】

実施例７２

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート10.8 mg、酪酸2.6 mg、HOBt3.4 mg、トリエチルアミン3.5 μL、1-メチルピロリジン-2-オン60 μL及びDMF 0.8 mLの混合物に室温にてPS-カルボジイミド（PS-Carbodiimide）（アルゴノートテクノロジー社、米国）100mgを加え15時間撹拌した。反応液に室温にてMP-カルボネート（MP-Carbonate）（アルゴノートテクノロジー社、米国）50 mg及びPS-イソシアネート（PS-Isocyanate）（アルゴノートテクノロジー社（Argonaut Technologies）50 mgを加え4時間攪拌し、反応液を濾過した。濾液を減圧下濃縮し粗生成物としてtert-ブチル [(1-ブチリル-4-フェニルピロリジン3-イル)メチル][1-(1-ナフチル)エチル]カルバメートを得た。得られた粗生成物のメタノール溶液0.5 mLに室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液0.5 mLを加え15時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、(1R)-N-[(1-ブチリル-4-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]-1-(1-ナフチル)エタナミン塩酸塩9.6 mgを得た。

【０２６０】

実施例７３

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート12.9 mg、3-メトキシカルボニル安息香酸6.3 mg、HOBt 4.1 mg及びDMF 1 mLの混合物に室温にてPL-DCC レジン（PL-DCC Resin）（ポリマー・ラボラトリーズ社、英国）75 mgを加え15時間撹拌した。反応液に室温にてMP-カルボネート（MP-Carbonate）（アルゴノートテクノロジー社、米国）50 mg及びPS-イソシアネート（PS-Isocyanate）（アルゴノートテクノロジー社、米国）50 mgを加え4時間攪拌し、反応液を濾過した。濾液を減圧下濃縮し粗生成物としてメチル 3-{[3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}ベンゾエートを得た。得られた粗生成物のメタノール溶液0.5 mLに室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液0.5 mLを加え15時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、粗生成物として3-{[3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸メチルを得た。得られた粗生成物のTHF溶液0.5 mLにメタノール0.5 mL及び2M水酸化ナトリウム水溶液0.5 mLを室温にて加え50℃にて15時間撹拌した。反応液に1M塩酸を1.1 mL加え減圧下濃縮した。得られた残渣を分取高速液体クロマトグラフィー（メタノール－0.1%蟻酸水溶液）で精製し3-{[3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)-4-フェニルピロリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸5.2 mgを得た。

【０２６１】

実施例７４

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメート9.9 mg、2-クロロベンズアルデヒド4.9 mg、酢酸50 μL及びDMF 0.5 mLの混合物に室温にてMP-トリアセトキシ水素化ホウ素（MP-Triacetoxyborohydride）（アルゴノートテクノロジー社、米国）75mgを加え15時間撹拌した。反応液に室温にてPS-イソシアネート（PS-Isocyanate）（アルゴノートテクノロジー社、米国）50 mgを加え4時間攪拌し、反応液を濾過した。濾液を減圧下濃縮し粗生成物としてtert-ブチル {[1-(2-クロロベンゾイル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}[1-(1-ナフチル)エチル]カルバメートを得た。得られた粗生成物のメタノール溶液0.5 mLに室温にて4M塩化水素/酢酸エチル溶液0.5 mLを加え4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を分取高速液体

クロマトグラフィー（メタノール－0.1%ギ酸水溶液）で精製し(1R)-N-{[1-(2-クロロベンゾイル)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}-1-(1-ナフチル)エタナミン3.3 mgを得た。

【０２６２】

実施例７５

1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-4-メチルピロリジンより、参考例１６と同様にして脱ベンジル化反応を行った後、参考例２、参考例３、実施例１と同様にしてトリフルオロアセチル化、脱TBDPS化、酸化、還元的アルキル化及び造塩を順次反応を行い、(1R)-N-{[4-メチル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}-1-(1-ナフチル)エタナミン・シュウ酸塩を合成した。

【０２６３】

実施例７６

1-ベンジル-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジンより、それぞれ対応する原料より参考例１６と同様にして脱ベンジル化反応を行った後、参考例２、参考例３、参考例６９、実施例５７と同様にしてトリフルオロアセチル化、脱TBS化、酸化、還元的アルキル化及び造塩を順次反応を行い、(1R)-1-(1ナフチル)-N-({1-(トリフルオロアセチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-イル}メチル)エタナミン 塩酸塩を合成した。

【０２６４】

実施例７７

(1R)-1-(1ナフチル)-N-({1-(トリフルオロアセチル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-イル}メチル)エタナミンより、参考例４(3)、参考例５、参考例１８、実施例２と同様にしてBoc化、加水分解、アセチル化及び脱Boc化を順次行い、(1R)-N-({1-アセチル-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-イル}メチル)-1-(1-ナフチル)エタナミン 塩酸塩を製造した。

【０２６５】

実施例７８

アジピン酸モノエチルとtert-ブチル [(4-ベンジルピロリジン-3-イル)メチル][1-(1-ナフチル)エチル]カルバメートより、参考例１９、参考例２０、実施例５と同様にしてアミド化、加水分解及び脱Boc化を順次行い、6-[3-ベンジル-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]-6-オキソヘキサン酸・塩酸塩を製造した。

【０２６６】

実施例７９

実施例７５の製造途中にて得られた(1R)-N-{[4-メチル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}-1-(1-ナフチル)エタナミンを用いて参考例４（３）、参考例５と同様にしてBoc化、加水分解を順次行った後、無水コハク酸を無水アジピン酸に代えた以外は実施例９と同様の手順にて反応を行い6-[3-メチル-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]-6-オキソヘキサン酸を製造した。

【０２６７】

実施例８０

1-ベンジル-4-({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-3,3-ジメチルピロリジンを用い参考例１６に示す脱ベンジル化反応を行った後、参考例２、参考例３、実施例１と同様にして順次反応を行い、(1R)-N-{[4,4-ジメチル-1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}-1-(1-ナフチル)エタナミン シュウ酸塩を製造した。

【０２６８】

実施例８１

tert-ブチル [(1R)-1-(1-ナフチル)エチル](ピロリジン-3-イルメチル)カルバメート124 mgのTHF 8.0 mL溶液に塩化ベンゾイル45μl を加え、室温で一終夜攪拌した。飽和重曹水20 mLを加え、溶媒を留去した。酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣を4M塩化水素/酢酸エチルで処理しイソプロ

パノール-ジエチルエーテルで再結晶し、(1R)-N-[(1-ベンゾイルピロリジン-3-イル)メチル]-1-(1-ナフチル)エタナミン 塩酸塩100 mgを無色結晶で得た。

【０２６９】

実施例８２

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]（ピロリジン-3-イルメチル}カルバメートと対応する原料より実施例６４と同様にして、順次アミド化、脱Boc化して4-{[3-({[1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸メチル 塩酸塩を製造した。

【０２７０】

実施例８３

実施例８２の製造途中にて得られた4-{[3-({(tert-ブトキシカルボニル)[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸メチルを用いて参考例２０、実施例５と同様にして加水分解、脱Boc化を順次行い4-{[3-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}安息香酸 塩酸塩を製造した。

【０２７１】

実施例８４

N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]- 5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド300 mgのTHF 6.0 mL溶液にボラン-ジメチルスルフィド錯体0.34 mLを加え、60℃にて１時間攪拌した。次いで1M 塩酸7 mLを加え1.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し1M塩酸20 mLを加え酢酸エチルで洗浄後、水層にを1M水酸化ナトリウムで中和し酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製後フマル酸塩とし(1R)-1-(1-ナフチル)-N-[(1-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]エタナミン フマル酸塩125 mgを無色固体として得た。

【０２７２】

実施例８５

(1R)-(+)-(1-ナフチル)エチルアミンに代わり対応する(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エタナミンを使用して5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボン酸と参考例９６、実施例８４と同様にして順次反応を行い、(1R)-1-(3-メトキシフェニル)-N-[(1-フェニルピロリジン-3-イル)メチル]エタナミン フマル酸塩を製造した。

【０２７３】

実施例８６及び実施例８７

1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸1.16 gのDMF 20 mL溶液にWSC・塩酸塩2.0 g、HOBt 859 mgを加え、室温にて30分間攪拌した。次いで(1R)-1-ナフチルエチルアミン1.1 gを加え、60℃にて攪拌した。反応終了後、水100 mLを加え、酢酸エチルで抽出し1M塩酸で洗浄した。有機層を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で生成後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、(3R)-1-ベンジル-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド及び(3S)-1-ベンジル-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミドを856 mg及び831 mg(立体は未確認)得た。得られた両化合物をそれぞれ実施例８４と同様にして還元を行い、フマル酸で造塩しエタノール-酢酸エチルで再結晶し(1R)-N-{[(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]メチル}-1-(1-ナフチル)エタナミン フマル酸塩及び(1R)-N-{[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]メチル}-1-(1-ナフチル)エタナミン フマル酸塩を得た。

【０２７４】

実施例８８

5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボアルデヒド0.53 gのジクロロエタン10 mL溶液に(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エタナミン508 mg、酢酸0.1 mLを加え、室温にて１時間攪拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム1.8 gを加え室温にて一終夜攪拌した。水40 mL加え、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮し得られた残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製、4M塩化水素/酢酸エチルで処理、濃縮乾固し4-({[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)-1-フェニルピロリジン-2-オン 塩酸塩161 mgを無色固体として得た。

【０２７５】

実施例８９

1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3-カルボアルデヒドと(1R)-1-ナフチルエチルアミンより実施例８８と同様にして1-ベンジル-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を得た。

【０２７６】

実施例９０

1-シクロヘキシル-5-オキソピロリジン-3-カルバルデヒドと(1R)-1-ナフチルエチルアミンより実施例８８と同様にして1-シクロヘキシル-4-({[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}メチル)ピロリジン-2-オン 塩酸塩を得た。

【０２７７】

実施例９１

tert-ブチル[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}カルバメートを実施例２と同様にして脱Boc化を行い(1R)-1-(1-ナフチル)-N-{[(3R,4S)-4-フェニルピロリジン-3-イル]メチル}エタナミン 二塩酸塩を製造した。

【０２７８】

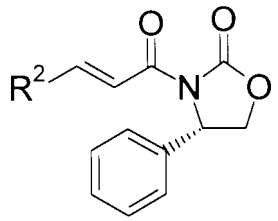
上記実施例例１～９１の方法と同様にして、実施例化合物９２～３６３をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。表２２～７８に実施例化合物の構造及び物理化学的データを示す。

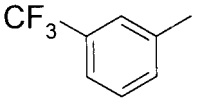
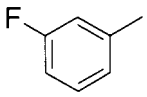
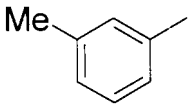
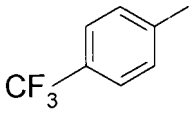
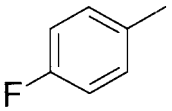
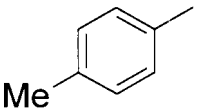
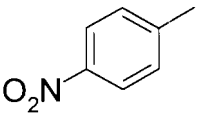
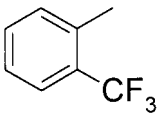
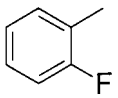
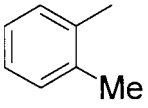
【０２７９】

また、表７９～９９に本発明化合物の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法、当業者にとって自明である方法、またはこれらの変法を用いることにより容易に合成することができる。

【０２８０】

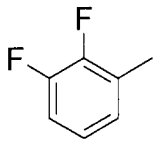
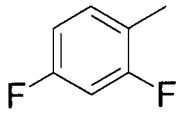
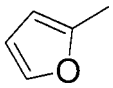
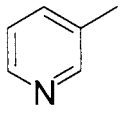
【表４】



REx	RSyn	R^2	DATA
10	10		FP： 362
107	11		EP： 312
108	11		EP： 330 (M+Na)
109	11		EP： 362
110	11		EP： 312
111	11		EP： 330 (M+Na)
112	11		EP： 361 (M+Na)
113	11		EP： 384 (M+Na)
11	11		FP： 312
114	11		EP： 308

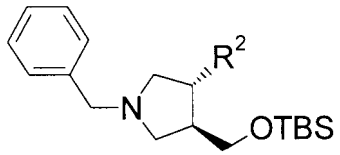
【０２８１】

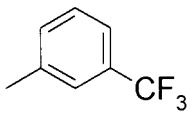
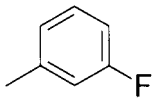
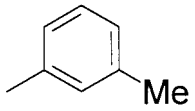
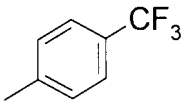
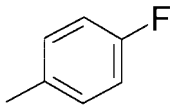
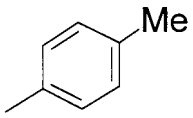
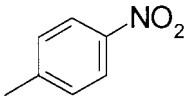
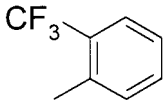
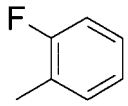
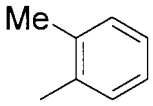
【表５】

115	11		EP： 330
116	11		EP： 330
117	11		FP： 284
118	11		FP： 295

【０２８２】

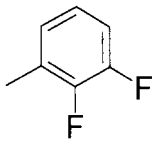
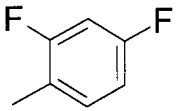
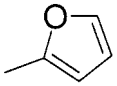
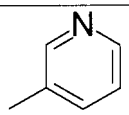
【表６】



REx	RSyn	R^2	DATA
14	14		FP： 450
119	14		EP： 400
120	14		EP： 396
121	14		EP： 450
122	14		EP： 400
123	14		EP： 396
124	14		EP： 427
125	14		EP： 450
126	14		FP： 400
127	14		EP： 396

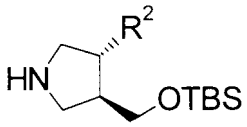
【０２８３】

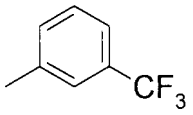
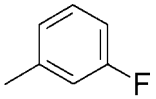
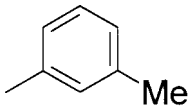
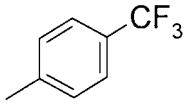
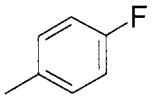
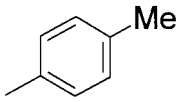
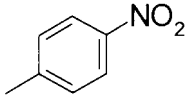
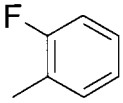
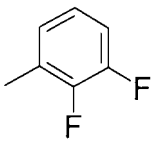
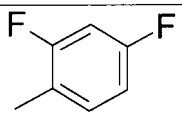
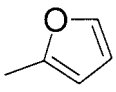
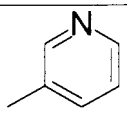
【表７】

128	14		EP： 418
129	14		EP： 418
15	15		FP： 372
130	15		FP： 383

【０２８４】

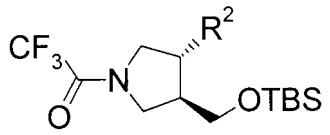
【表８】

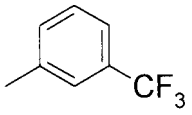
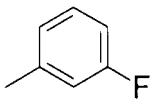
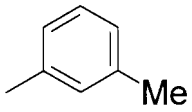
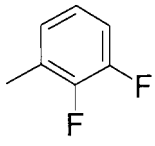


REx	RSyn	R^2	DATA
16	16		EP： 360
131	16		EP： 310
132	16		EP： 306
133	16		EP： 360
134	17		EP： 310
135	16		EP： 306
17	17		EP： 337
136	16		EP： 310
137	16		EP： 328
138	16		EP： 328
139	16		FP： 282
140	16		FP： 293

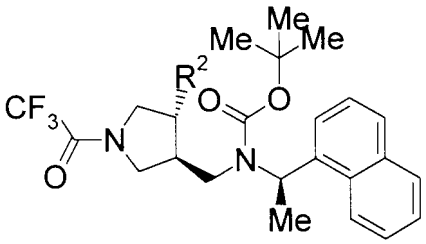
【０２８５】

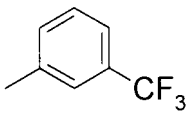
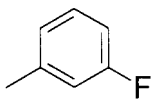
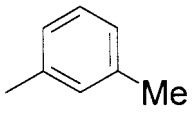
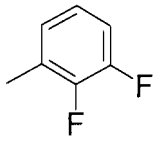
【表９】



REx	RSyn	R^2	DATA
141	2		FP： 456
142	2		EP： 406
143	2		EP： 402
144	2		FP： 424

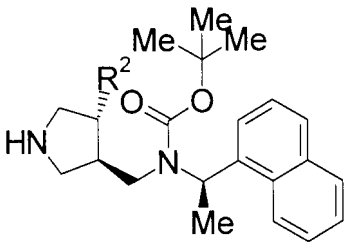
【０２８６】
【表１０】

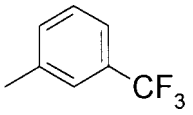
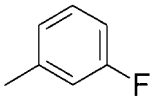
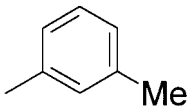
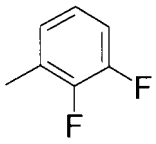


REx	RSyn	R^2	DATA
145	3,4		FP： 595
146	3,4		EP： 545
147	3,4		EP： 541
148	3,4		FP： 563

【０２８７】

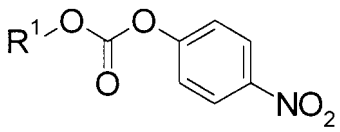
【表１１】

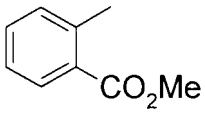
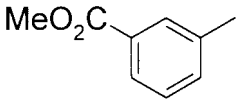
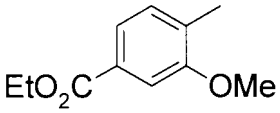
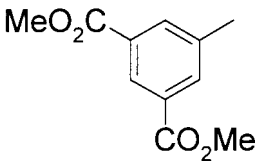
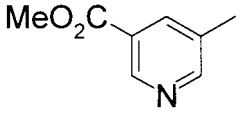


REx	RSyn	R^2	DATA
149	5		EP： 499
150	5		EP： 449
151	5		EP： 445
152	5		FP： 467

【０２８８】

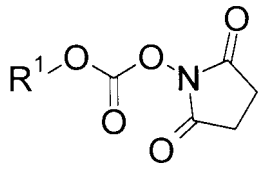
【表１２】

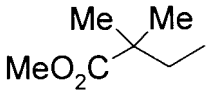
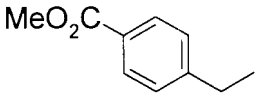
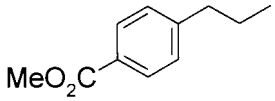
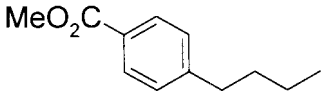
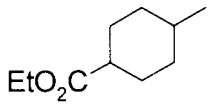


REx	RSyn	R^1	DATA
45	45		FP： 318
153	45		FP： 318
154	45		FP：362
155	45		FP： 376
156	45		EP：319

【０２８９】

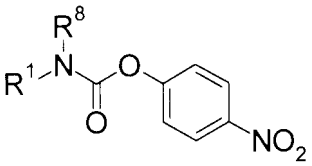
【表１３】

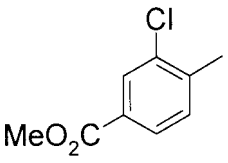
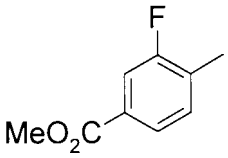
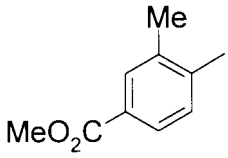
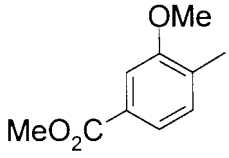
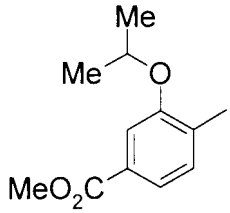
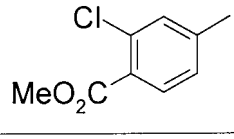
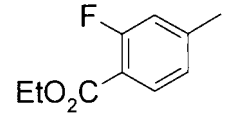


REx	RSyn	R^1	DATA
46	46		FP： 274
157	46		FP： 308
158	46		FP： 322
159	46		FP： 336
160	46		FP： 314

【０２９０】

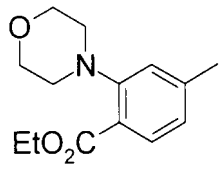
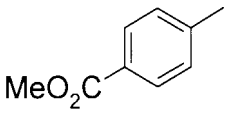
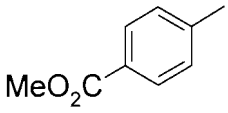
【表１４】



REx	RSyn	R^1	R^8	DATA
48	48		H	FP： 351
161	48		H	FP： 335
162	48		H	FP： 331
163	48		H	FP：347
164	48		H	EP：375
165	48		H	EP：351
166	48		H	EP：349

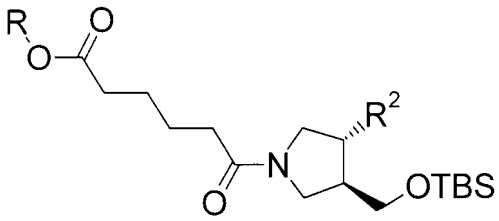
【０２９１】

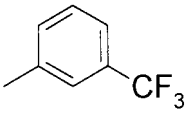
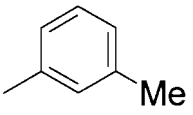
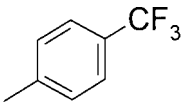
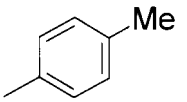
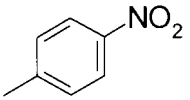
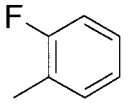
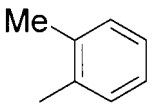
【表１５】

167	48		H	EP：416
168	48		Me	EP：331
169	48		Bn	EP：407

【０２９２】

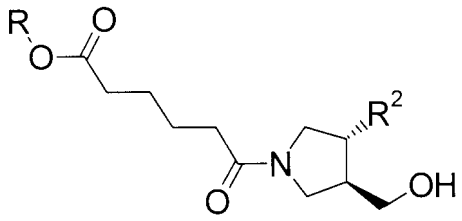
【表１６】

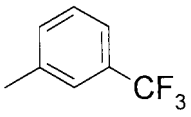
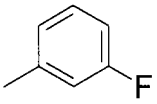
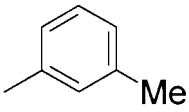
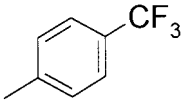
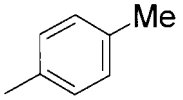
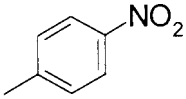
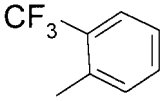
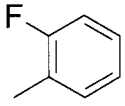
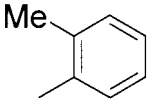


REx	RSyn	R	R^2	DATA
50	50	Bn		FP： 578
170	50	Bn		EP： 524
171	50	Et		EP： 516
172	50	Bn		EP： 524
105	105	Bn		EP： 555
173	50	Bn		FP： 528
106	106	Et		EP： 462

【０２９３】

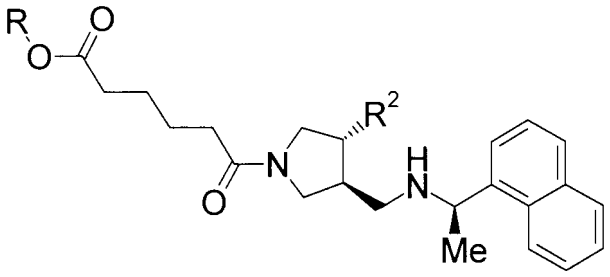
【表１７】

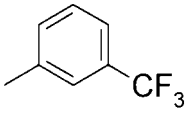
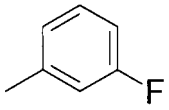
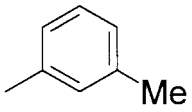
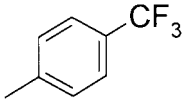
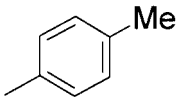
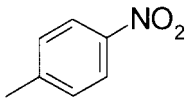
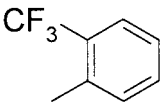
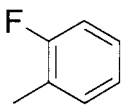
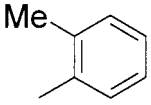


REx	RSyn	R	R^2	DATA
51	51	Bn		FP： 464
52	52	Et		EP： 352
174	51	Bn		EP： 410
175	51	Et		EP： 402
176	51	Bn		EP： 410
177	51	Bn		EP： 441
178	52	Et		EP： 402
179	51	Bn		FP： 414
180	51	Et		EP： 348

【０２９４】

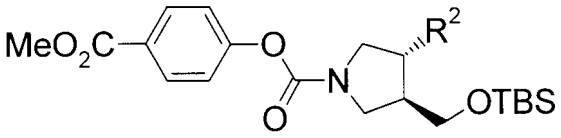
【表１８】

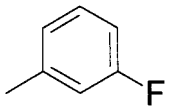
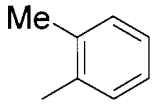
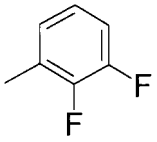
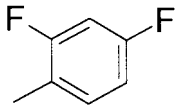
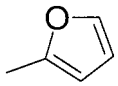
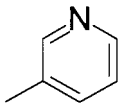


REx	RSyn	R	R^2	DATA
53	53	Bn		FP： 617
181	53	Et		EP： 505
182	53	Bn		EP： 563
183	53	Et		EP： 555
184	53	Bn		EP： 563
185	53	Bn		EP： 594
186	53	Et		EP： 555
187	53	Bn		FP： 567
188	53	Et		EP： 501

【０２９５】

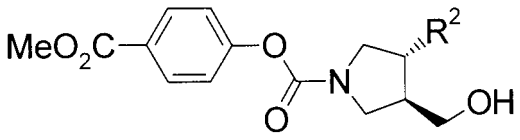
【表１９】

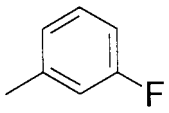
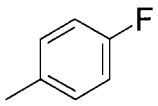
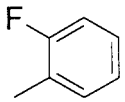
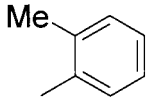
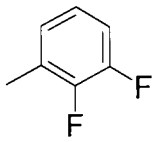
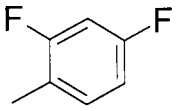
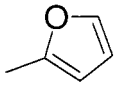
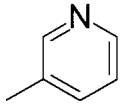


REx	RSyn	R^2	DATA
54	54	Ph	FP： 470
189	54		EP： 488
55	55		EP： 484
190	54		EP： 506
191	54		EP： 506
56	56		FP： 460
57	57		FP： 471

【０２９６】

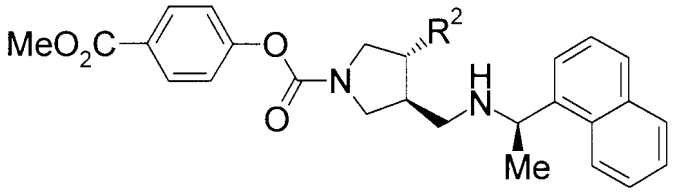
【表２０】

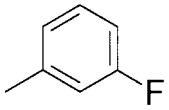
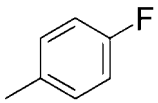
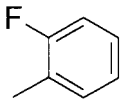
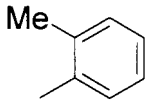
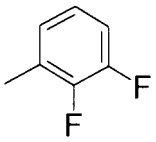
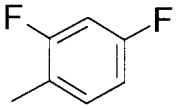
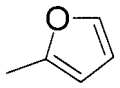
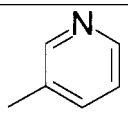


REx	RSyn	R^2	DATA
58	58	Ph	FP： 356
192	58		EP： 374
59	59		EP： 374
60	60		EP： 374
193	58		EP： 370
194	58		EP： 392
195	58		EP： 392
196	58		FP： 346
197	58		FP： 357

【０２９７】

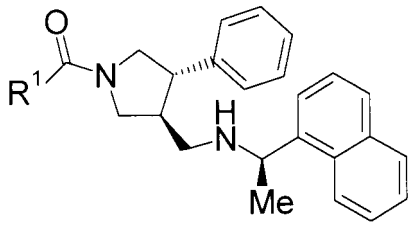
【表２１】



REx	RSyn	R^2	DATA
198	53		EP： 527
199	53		EP： 527
200	53		EP： 527
201	53		EP： 523
202	53		EP： 545
203	53		EP： 545
61	61		FP： 499
204	61		FP： 510

【０２９８】

【表２２】



EX	Syn	R^1	DATA
1	1	CF_3-	FP：427； NMR1：1.63 (3H, d, J = 6.1), 2.76-2.99 (3H, brm), 3.10 (0.5H, dd, J = 9.8, 18.6 Hz,), 3.24-3.50 (2.0H , m), 3.56 (0.5H, t, J = 10.6 Hz), 3.90 (0.5H, dd, J = 8.2, 11.9 Hz), 4.01 (0.5H, t, J = 8.6 Hz), 4.20-4.27 (0.5H, m), 4.39-4.47 (0.5H, m), 5.26-5.38 (1H, m), 7.13-7.24 (5H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.93-8.03 (3H, m), 8.15-8.20 (1H, m), 9.35-9.52 (1H, brm), 10.07 (1H, brs)； Sal：HCl
2	2	Me	FP：373； NMR1：1.60-1.69 (3H, m), 1.92 (1.5H, s), 1.97 (1.5H, s), 2.70-2.85 (3H, brm), 3.05-3.16 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.72 (0.5H, dd, J = 7.3, 11.2 Hz), 3.81 (0.5H, dd, J = 8.3, 9.8 Hz) 4.17-4.07 (1H, brm), 5.28-5.38 (1H, brm), 7.02-7.23 (5H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.92-8.05 (3H, m), 8.17-8.24 (1H, m), 9.27 (0.5H, brs), 9.56 (0.5H, brs), 10.11 (1H, brs)； Sal：HCl
3	3	HO_2C-$(CH_2)_5$-	FP：473； NMR1：1.24-1.35 (2H, m), 1.45-1.60 (4H, m), 1.63 (1.5H, d, J = 5.2 Hz), 1.66 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 2.16-2.32 (4H, m), 2.70-2.86 (3H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 3.29-3.41 (1H, m), 3.74 (0.5H, dd, J = 8.0, 12.0 Hz), 3.82 (0.5H, dd, J = 7.6, 9.6 Hz), 4.09-4.16 (1H, m), 5.26-5.40 (1H, brm), 7.04-7.20 (5H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 7.94-8.09 (3H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 9.20-9.34 (0.5H, brm), 9.46-9.58 (0.5 H, brm), 10.00-10.16 (1H, brm)； Sal：HCl

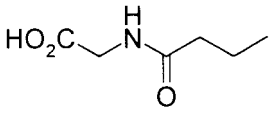
【０２９９】

【表２３】

4	4	EtO_2C-$(CH_2)_5$-	FP : 501 ; NMR1 : 1.16 (1.5 H, t, J = 6.8 Hz), 1.18 (1.5H, t, J = 6.8 Hz), 1.24-1.31 (2H, m), 1.45-1.59 (4H, m), 1.62 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.65 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 2.18-2.31 (4H, m), 2.64-2.86 (3H, m), 2.99-3.16 (2H, m), 3.28-3.89 (1H, m), 3.74 (0.5H, dd, J = 8.4, 11.6 Hz), 3.82 (0.5H, dd, J = 7.6, 10.4 Hz), 4.00-4.11 (3H, m), 5.26-5.40 (1H, brm), 7.04-7.21 (5H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 7.90-8.09 (3H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 9.10-9.24 (0.5H, brm), 9.34-9.50 (0.5 H, brm), 9.84-10.02 (1H, brm) ; Sal : HCl
5	5	HO_2C-$(CH_2)_4$-	FP : 459 ; NMR1 : 1.45-1.59 (4H, m), 1.60-1.70 (3H,m), 2.14-2.34 (4H, m), 2.66-2.87 (3H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.70-3.86 (1H, m), 4.04-4.18 (1H, m), 5.26-5.40 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 7.14-7.24 (3H, m), 7.54-7.66 (3H, m), 7.90-8.04 (3H, m), 8.16-8.24 (1H, m), 9.14-9.28 (0.6H, m), 9.38-9.54 (0.4H, m), 9.94-10.04 (1H, m) ; Sal : HCl
6	6	EtO_2C-$(CH_2)_4$-	FP : 487 ; NMR1 : 1.10-1.28 (4H, m), 1.43-1.70 (6H, m), 2.16-2.37 (4H, m), 2.65-2.87 (3H, m), 2.97-3.19 (2H, m), 3.68-3.87 (1H, m), 3.97-4.18 (3H, m), 5.34 (1H, m), 7.00-7.24 (5H, m), 7.52-7.67 (3H, m), 7.88-8.06 (3H, m), 8.15-8.26 (1H, m) ; Sal : HCl
7	7	HO_2C-$(CH_2)_3$-	FP : 445 ; NMR1 : 1.64 (3H, app. t, J = 6.8 Hz), 1.66-1.83 (2H, m), 2.24 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.29 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.70-2.86 (3H, m), 3.00-3.16 (2H, m), 3.28-3.36 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.10-4.14 (1H, m), 5.33 (1H, brs), 7.03-7.20 (5H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.95 (1.5H, d, J = 8.8 Hz), 7.99-8.02 (1.5H, m), 8.19-8.22 (1H, brt), 9.22-9.34 (0.5H, brm), 9.42-9.58 (0.5H, brm), 10.00-10.18 (1H, brm) ; Sal : HCl

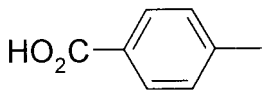
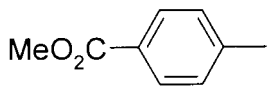
【０３００】

【表２４】

8	8	EtO_2C-$(CH_2)_3$-	FP : 473 ; NMR1 : 1.16 (3H, app. quintet, J = 7.2 Hz), 1.63 (3H, app. t, J = 6.8 Hz), 1.71-1.82 (2H, m), 2.23-2.38 (4H, m), 2.66-2.84 (3H, m), 3.02-3.17 (2H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.01-4.12 (3H, m), 5.30-5.40 (1H, brm), 7.00-7.21 (5H, m), 7.56-7.61 (3H, m), 7.90-8.02 (3H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 9.10-9.24 (0.5H, brm), 9.34-9.48 (0.5H, brm), 9.84-10.02 (1H, brm) ; Sal : HCl
9	9	HO_2C-$(CH_2)_2$-	FP : 431 ; NMR1 : 1.63 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.66 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 2.44-2.48 (2H, brm), 2.73-2.89 (3H, m), 3.32-3.64 (3H, m), 3.74 (0.5H, dd, J = 7.2, 11.2 Hz), 3.83 (0.5H, dd, J = 8.4, 9.6 Hz), 4.10-4.20 (1H, m), 5.26-5.40 (1H, brm), 7.02-7.22 (5H, m), 7.54-7.65 (3H, m), 7.95 (1.5H, d, J = 7.6 Hz), 7.98-8.04 (1.5H, m), 8.16-8.24 (1H, brt), 9.22-9.34 (0.5H, brm), 9.46-9.58 (0.5H, brm), 10.00-10.16 (1H, brm) ; Sal : HCl
10	10	H_2NOC-$(CH_2)_2$-	FP : 458 ; NMR1 : 1.64 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.67 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 2.41-2.47 (1H, m), 2.52-2.58 (1H, m), 2.73-2.89 (6H, m), 2.98 (1.5H, s), 2.99 (1.5H, s), 3.00-3.18 (2H, m), 3.35-3.47 (1H, m), 3.73 (0.5H, dd, J = 8.0, 11.2 Hz), 3.89 (0.5H, dd, J = 7.6, 9.6 Hz), 4.09-4.40 (3H, m), 5.26-5.40 (1H, brm), 7.03-7.06 (1H, m), 7.12-7.20 (4H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 7.94-8.08 (3H, m), 8.18-8.24 (1H, m), 9.22-9.40 (0.5H, brm), 9.50-9.68 (0.5H, brm), 10.12-10.28 (1H, brm) ; Sal : HCl
11	11		FP : 488 ; NMR1 : 1.62-1.66 (3H, brt), 2.33-2.45 (3H, m), 2.66-2.89 (3H, m), 2.99-3.17 (2H, m), 3.32-3.41 (1H, m), 3.65-3.90 (4H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 5.28-5.40 (1H, brm), 7.03-7.24 (5H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.92-8.02 (3H, m), 8.15-8.24 (2H, m), 9.20-9.30 (0.5H, brm), 9.38-9.47 (0.5H, brm), 9.92-10.06 (1H, brm) ; Sal : HCl

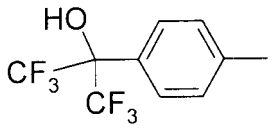
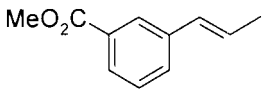
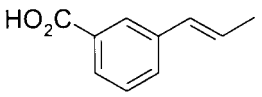
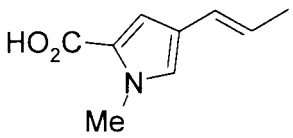
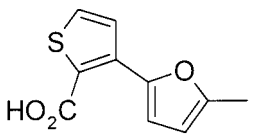
【０３０１】

【表２５】

12	12		FP : 479 ; NMR1 : 1.55 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.65 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 2.67-2.90 (3H, m), 3.07-3.15 (1H, m), 3.36-3.46 (1H, m), 3.51 (1H, app.t, J = 10.4 Hz), 3.60 (0.5H, dd, J = 10.4, 17.6 Hz), 3.90 (0.5H, dd, J = 8.4, 12.4 Hz), 3.96-4.02 (0.5H, m), 4.20-4.25 (0.5H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.09-7.20 (5H, m), 7.52 (app.t, 0.5H, J = 8.0 Hz), 7.58-7.62 (2H, m), 7.66 (2H, dd, J = 8.4, 13.6 Hz), 7.84 (0.5H, d, J = 7.2 Hz), 7.91-8.06 (4H, m), 8.14-8.23 (2H, m), 9.28 (1H, brs), 9.84-10.05 (1H, brm) ; Sal : HCl
13	13		FP : 493 ; NMR1 : 1.50-1.70 (3H), 2.73-3.00 (3H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.36-3.64 (2H, m), 3.82 -4.24 (4H, m), 4.22 (0.5H, m), 4.20-4.25 (0.5H, m), 5.25-5.39 (1H, m), 7.09-7.20 (5H, m), 7.50-7.63 (4H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.4, 10.8 Hz), 7.81-8.23 (6H, m), 9.19-9.26 (1H, brm), 9.77 (0.5H, brs), 9.96 (0.5H, brs) ; Sal : HCl
92	7	HO_2C-$(CH_2)_6$-	FP : 487 ; NMR1 : 1.24-1.31 (4H, m), 1.47-1.65 (9H, m), 2.16-2.33 (4H, m), 2.65-2.78 (3H, m), 2.98-3.17 (2H, m), 3.72-3.85 (1H, m), 5.30-5.38 (1H, m), 7.06-7.25 (5H, m), 7.57-7.61 (3H, m), 7.88 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19-8.22 (1H, m), 9.15 (1H, brs), 9.36 (0.6H, brs), 9.83 (0.4H, brs), 11.89 (1H, brs) ; Sal : HCl
93	8	MeO_2C-$(CH_2)_6$-	FP : 501 ; NMR1 : 1.25-1.31 (4H, m), 1.48-1.53 (4H, m), 1.58-1.70 (3H), 2.18-2.33 (4H, m), 2.67-2.80 (3H, m), 2.99-3.17 (2H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.52-3.62 (3H), 3.72-3.85 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 5.33-5.38 (1H, m), 7.06-7.21 (5H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 7.87-8.02 (3H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 9.04-9.96 (2H, brm) ; Sal : HCl

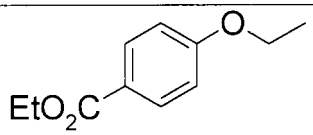
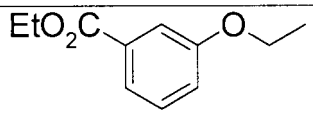
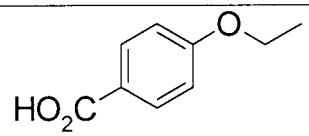
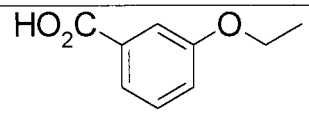
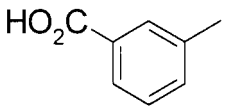
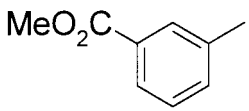
【０３０２】

【表２６】

94	8		FP：601； NMR1： 1.50-1.72 (3H), 2.73-2.89 (3H, m), 3.07-3.19 (1H, m), 3.30-3.70 (2.5H, m), 3.89 (0.5H, dd, J = 8.4, 12.4 Hz), 4.04-4.08 (0.5H, m), 4.24 (0.5H, dd, J = 7.2, 12.4 Hz), 5.28-5.36 (1H, m), 7.08-7.20 (5H, m), 7.49-8.03 (10H, m), 8.15-8.24 (1H, m), 9.31 (1H, brs), 9.82 (0.5H, brs), 10.07 (0.5H, brm)； Sal：HCl
95	8		FP：519； NMR1：1.62-1.67 (3H, m), 2.76-2.91 (3H, m), 3.12-3.26 (2H, m), 3.44-3.71 (1H, m), 3.82-3.94 (3H), 4.17-4.50 (2H, m), 5.35-5.40 (1H, m), 7.00-7.23 (6H, m), 7.52-7.63 (5H, m), 7.89-8.03 (5H, m), 8.20-8.23 (2H, m), 9.06-9.90 (2H, brs)； Sal：HCl
96	7		FP：505； NMR1：1.62-1.66 (3H, m), 3.11-3.73 (6H, m), 4.17-4.27 (1.67H, m), 4.38-4.43 (0.33H, m), 5.36-5.42 (1H, m), 6.98-7.23 (6H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.6, 15.6 Hz), 7.58-7.63 (4H, m), 7.87-8.03 (5H, m), 8.20-8.23 (2H, m), 9.15 (0.67H, brs), 9.33 (0.33H, brs), 9.75 (1H, brs), 13.15 (1H brs)； Sal：HCl
97	7		FP：508； NMR1：1.57-1.72 (3H), 2.73-2.89 (3H, m), 3.12-3.32 (3H, m), 3.50 (0.5H, t, J = 10.4 Hz), 3.78-3.87 (3H), 4.06 (0.5H, dd, J = 8.0, 10.4 Hz), 4.19-4.23 (0.5H, dd, J = 6.8, 12.0 Hz), 4.32 (0.5H, m), 5.32-5.37 (1H, m), 6.53-6.68 (1H, m), 7.05-7.43 (8H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.90-8.03 (3H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 9.18 (0.5H, brs), 9.42 (0.5H, brs), 9.88 (brs, 1H), 12.41 (brs, 1H)； Sal：HCl
98	7		FP：551； NMR1：1.69 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.67-2.84 (2H, m), 3.00 (1H, dd, J = 10.8, 18.4 Hz), 3.27 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.57-3.63 (1H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.87-4.92 (1H, m), 5.26-5.34 (1H, m), 6.90-7.24 (7H, m), 7.34-7.69 (5H, m), 7.79-8.07 (3H, m), 8.24-8.26 (1H, m)

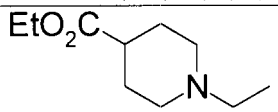
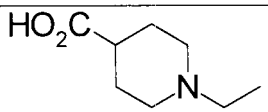
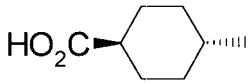
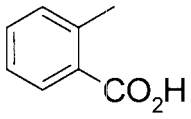
【０３０３】

【表２７】

99	8		FP： 537
100	8		FP： 537； Sal：HCl
101	7		FP： 509； Sal：HCl
102	7		FP： 509； Sal：HCl
103	7		FP：479； NMR1：1.54 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 1.65 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 2.78-2.84 (2.5H, m), 3.07-3.17 (1H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 3.53 (0.5H, t, J = 10.1 Hz), 3.59-3.67 (1.5H, m), 3.89 (0.5H, dd, J = 11.8, 8.1 Hz), 4.01-4.04 (0.5H, m), 4.22 (0.5H, dd, J = 12.3, 7.2 Hz), 5.27 (0.5H, br.s), 5.36 (0.5H, br.s), 7.10-7.20 (7H, m), 7.53 (0.5H, q, J = 8.1 Hz), 7.58-7.67 (2.5H, m), 7.78-7.83 (1.5H, m), 7.91-8.09 (3.5H, m), 8.13-8.16 (0.5H, m), 8.22 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 9.22 (0.5H, brs), 9.29 (0.5H, brs), 9.81 (0.5H, brs), 10.02 (0.5H, brs), 13.17 (1H, brs)； Sal：HCl
104	8		FP：493； NMR1：1.24 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 1.33 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.33 (1.5H, m), 2.49-2.51 (1H, m), 2.64-2.67 (0.5H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 3.28-3.63 (3H, m), 3.67-3.71 (0.5H, m), 3.76-3.80 (0.5H, m), 3.85 (1.5H, s), 3.87-3.90 (0.5H, m), 3.93 (1.5H, s), 4.02-4.07 (0.5H, m), 4.35-4.36 (0.5H, m), 4.45-4.47 (0.5H, m), 7.16-7.29 (5H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.56 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.66-7.77 (2H, m), 7.83 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.87-7.92 (1H, m), 8.00 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 8.06-8.12 (1.5H, m), 8.19-8.26 (1H, m)； Sal：HCl

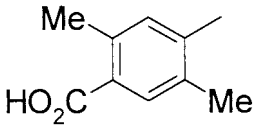
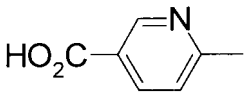
【０３０４】

【表２８】

105	7	HO_2C-CH_2-N(Me)C(O)-$(CH_2)_4$-	EP : 530 ; NMR1 : 1.39-1.73 (8H, m), 2.11-2.43 (4H, m), 2.64-2.91 (4H, m), 2.94-3.22 (4H, m), 3.27-4.26 (4H, m), 5.23-5.46 (1H, m), 6.96-7.27 (5H, m), 7.51-7.69 (3H, m), 7.88-8.04 (3H, m), 8.14-8.27 (1H, m) ; Sal : HCl
106	7	HO_2C-CH_2-N(Bn)C(O)-$(CH_2)_4$-	EP : 606 ; Sal : HCl
107	8		FP : 528 ; Sal : HCl
108	7		FP : 500 ; Sal : 2HCl
109	9	HO_2C-$CH_2C(Me)_2CH_2$-	FP : 473 ; NMR1 : 1.05 (d, J = 3.4 Hz), 1.10 (d, J = 3.6Hz, total 6H), 1.61-1.65 (3H, app. t), 2.27-2.45 (4H, m), 2.69-2.79 (3H, m), 3.01-3.18 (1H, m), 3.74-3.79 (m), 3.83-3.88 (m, total 1 H), 4.10-4.15 (1H, m), 5.34 (1H, brs), 7.07-7.12 (2H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.88-7.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.00-8.22 (1H, m), 8.19-8.21 (1H, m), 9.19 (brs), 9.38 (brs, total 1H), 9.87 (1H, brs), 10.03 (1H, brs) ; Sal : HCl
110	7		FP : 485 ; Sal : HCl
111	9		FP : 479 ; NMR1 : 1.24 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 1.35 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 2.12-2.17 (0.5H, m), 2.26-2.33 (0.5H, m), 2.43-2.54 (2H, m), 2.97-3.64 (6H, m), 3.74-3.94 (0.5H, m), 4.06-4.11 (0.5H, m), 4.38-4.40 (0.5H, m), 4.51-4.52 (0.5H, m), 7.12-7.39 (7H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.68-7.79 (2H, m), 7.85-7.93 (1.5H, m), 7.99 (0.5H, d, J = 7.8 Hz), 8.16 (0.5H, d, J = 8.8 Hz), 8.23-8.25 (0.5H, m)

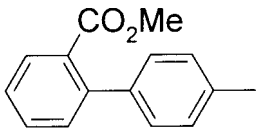
【０３０５】

【表２９】

112	7		FP : 507 ; NMR1 : 1.25 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.16 (0.5H, m), 2.21 (1.5H, s), 2.23 (1.5H, s), 2.25-2.30 (0.5H, m), 2.42-2.62 (1H, m), 2.44 (1.5H, s), 2.54 (1.5H, s), 2.96-3.05 (1.5H, m), 3.15 (0.5H, t, J = 10.1 Hz), 3.31-3.44 (2.5H, m), 3.51 (0.5H, dd, J = 10.6, 7.5 Hz), 3.94 (0.5H, dd, J = 11.9, 8.1 Hz), 4.08 (0.5H, dd, J = 12.2, 7.9 Hz), 4.35 (0.5H, q, J = 6.4 Hz), 4.49 (0.5H, q, J = 6.5 Hz), 7.13-7.38 (7.5H, m), 7.43-7.52 (2.5H, m), 7.66-7.77 (2H, m), 7.87-7.92 (1H, m), 8.19 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 8.24-8.26 (0.5H, m) ; Sal : HCl
113	7		FP : 480 ; NMR1 : 1.59 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.67 (1.5H, d, J = 6.7 Hz), 2.83-2.85 (2H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.39-4.01 (5H, m), 4.20-4.23 (0.5H, m), 4.31-4.36 (0.5H, m), 5.27-5.38 (1H, m), 7.06-7.20 (5H, m), 7.51-7.65 (3H, m), 7.87-8.03 (4H, m), 8.15-8.17 (0.5H, m), 8.22-8.24 (0.5H, m), 8.36-8.38 (0.5H, m), 8.42-8.45 (0.5H, m), 9.01 (0.5H, m), 9.13 (0.5H, m), 9.33 (0.5H, brs), 9.45 (0.5H, brs), 10.02 (0.5H, brs), 10.17 (0.5H, brs) ; Sal : HCl
114	7	HO_2C-$C(Me)_2$-$(CH_2)_3$-$C(Me)_2$-	FP : 529 ; NMR1 : 1.06 (6H, s), 1.13-1.15 (6H, m), 1.39-1.50 (4H, m), 1.63 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.47-2.80 (5H, m), 3.17-3.47 (5H, m), 5.35-5.36 (1H, m), 7.11-7.22 (5H, m), 7.57-7.64 (3H, m), 7.90 (1H, brs), 7.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.00-8.03 (1H, m), 8.18-8.20 (1H, m), 9.24 (1H, brs), 9.76 (1H, brs), 12.03 (1H, brs) ; Sal : HCl
115	7	HO_2C-$C(Me)_2$-$(CH_2)_3$-	FP : 487 ; NMR1 : 1.07 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.43-1.48 (3H, m), 1.62-1.67 (4H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.79 (3H, brm), 3.04-3.16 (2H, m), 3.71-3.82 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 5.33 (1H, brs), 7.05-7.20 (6H, m), 7.56-7.63 (3H, m), 7.93-8.02 (3H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 9.24 (0.5H, brs), 9.52 (0.5H, brs), 10.04 (1H, brs), 12.04 (1H, brs) ; Sal : HCl

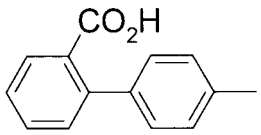
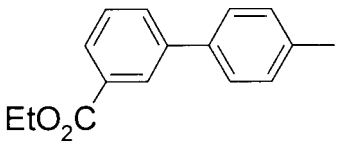
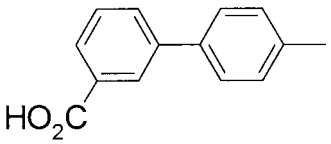
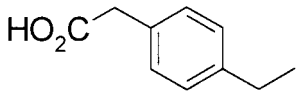
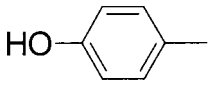
【０３０６】

【表３０】

116	9	HO_2C-$C(Me)_2$-$(CH_2)_2$-	FP : 473 ; NMR1 : 1.07 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.61-1.77 (5H, m), 2.13-2.27 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.98-3.15 (2H, m), 3.27-3.60 (2H, m), 3.67-3.84 (1H, m), 4.09-4.13 (1H, m), 5.33 (1H, brs), 7.02-7.04 (1H, m), 7.11-7.21 (4H, m), 7.55-7.64 (3H, m), 7.91-8.02 (3H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 9.21 (0.5H, brs), 9.43 (0.5H, brs), 9.95 (1H, brs), 12.13 (1H, brs) ; Sal : HCl
117	9	HO_2C-$C(Me)_2CH_2$-	FP : 459 ; NMR1 : 1.03 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.61-1.65 (3H, m), 2.43-2.59 (1H, m), 2.67-2.92 (3H, m), 2.99-3.16 (2H, m), 3.28-3.39 (1H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 3.71-3.76 (0.5H, m), 3.81-3.85 (0.5H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 5.34 (1H, brs), 7.04-7.06 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.16-7.20 (3H, m), 7.57-7.65 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.00-8.05 (1H, m), 8.16-8.22 (1H, m), 9.21 (0.5H, brs), 9.39 (0.5H, brs), 9.90 (1H, brs), 11.88 (1H, brs) ; Sal : HCl
118	8		FP : 569 ; NMR 1 : 1.56 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 1.65 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 2.73-2.89 (2H, m), 3.11-3.23 (1H, m), 3.28-3.70 (6.5H, m), 3.87-3.92 (0.5H, m), 4.12-4.14 (0.5H, m), 4.20-4.23 (0.5H, m), 5.31 (0.5H, brs), 5.38 (0.5H, brs), 7.11-7.21 (5H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.41-7.69 (10H, m), 7.75-7.83 (1H, m), 7.93-8.04 (2H, m), 8.15-8.17 (0.5H, m), 8.23 (0.5H, d, J = 8.0 Hz), 9.24 (1H, brs), 9.75 (0.5H, brs), 9.91 (0.5H, brs) ; Sal : HCl

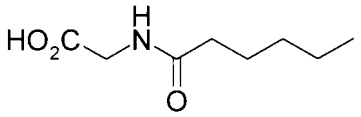
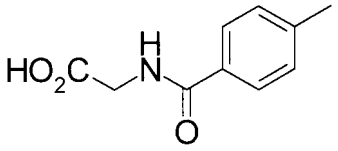
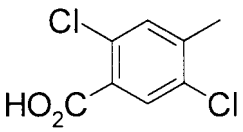
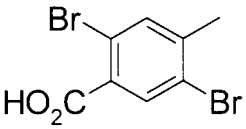
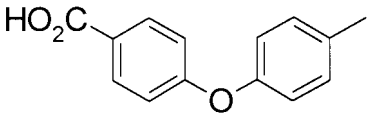
【０３０７】

【表３１】

119	7		FP : 555 ; NMR1 : 1.57 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.67 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 2.85-2.92 (3H, m), 3.09-3.18 (1H, m), 3.35-3.61 (2H, m), 3.66-3.70 (0.5H, m), 3.86-3.91 (0.5H, m), 4.12-4.13 (0.5H, m), 4.21-4.26 (0.5H, m), 5.30 (0.5H, brs), 5.37 (0.5H, brs), 7.11-7.27 (6H, m), 7.34-7.69 (10H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 7.87-8.03 (3H, m), 8.16-8.18 (0.5H, m), 8.23 (0.5H, d, J = 7.8 Hz), 9.34 (0.5H, brs), 9.89 (0.5H, brs), 10.10 (0.5H, brs), 12.81 (0.5H, brs) ; Sal : HCl
120	8		FP : 583 ; NMR1 : 1.31-1.37 (3H, m), 1.54 (1.5H, d, J = 6.2 Hz), 1.65 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 2.73-2.87 (3H, m), 3.12-3.74 (3.5H, m), 3.88-3.93 (0.5H, m), 4.08 (0.5H, m), 4.21-4.23 (0.5H, m), 4.32-4.40 (2H, m), 5.29 (0.5H, brs), 5.40 (0.5H, brs), 7.11-7.21 (5H, m), 7.52-8.02 (13H, m), 8.14-8.23 (2H, m), 9.08 (0.5H, brs), 9.19 (0.5H, brs), 9.59 (0.5H, brs), 9.80 (0.5H, brs) ; Sal : HCl
121	7		FP : 555 ; NMR1 : 1.54 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 1.65 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 2.73-2.86 (3H, m), 3.12-3.75 (3.5H, m), 3.88-3.92 (0.5H, m), 4.06-4.10 (0.5H, m), 4.21-4.22 (0.5H, m), 5.29 (0.5H, brs), 5.39 (0.5H, brs), 7.10-7.21 (5H, m), 7.52-7.78 (7H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.89-8.04 (5H, m), 8.14-8.23 (2H, m), 9.08 (0.5H, brs), 9.19 (0.5H, brs), 9.60 (0.5H, brs), 9.79 (0.5H, brs), 13.10 (1H, brs) ; Sal : HCl
122	7		FP : 507
123	8		FP : 451 ; NMR1 : 1.52-1.61 (3H, m), 2.33-4.12 (9H, m), 5.30-5.41 (1H, m), 6.72-7.84 (2H, m), 7.09-7.20 (5H, m), 7.42-7.93 (6H, m), 7.97-8.21 (3H, m), 8.85-8.98 (1H, m), 9.88-9.99 (1H, m) ; Sal : HCl
124	10	EtO_2C-CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_4$-	FP : 544 ; Sal : HCl

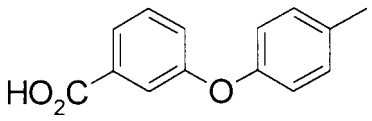
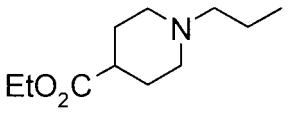
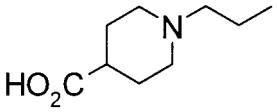
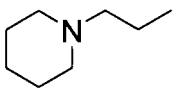
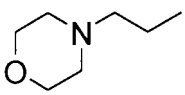
【０３０８】

【表３２】

125	11		FP : 516 ; NMR1 : 1.43-1.69 (9H, m), 2.06-2.46 (2H, m), 2.73-2.85 (2H, m), 2.80-4.00 (7H, m), 4.11 (1H, m), 5.34 (1H, m), 7.00-7.24 (5H, m), 7.54-7.67 (3H, m), 7.84-8.26 (4H, m) ; Sal : 1.5HCl
126	11		FP : 536 ; NMR1 : 1.55 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.66 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 2.66-2.97 (3H, m), 3.03-3.20 (1H, m), 3.36-4.07 (4H, m), 4.16-4.28 (0.5H, m), 4.28-4.45 (0.5H, m), 5.27 (0.5H, m), 5.36 (0.5H, m), 7.02-7.26 (5H, m), 7.48-7.71 (5H, m), 7.81-8.07 (5H, m), 8.10-8.19 (0.5H, m), 8.19-8.27 (0.5H, m), 8.86-8.96 (0.5H, m), 8.96-9.08 (0.5H, m) ; Sal : HCl
14	14		FP : 547 ; NMR1 : 1.44 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.46-2.67 (2H, m), 3.03-3.12 (1H, m), 3.20-3.44 (5.3H, m), 3.75-3.79 (0.7H, m), 3.93 (0.7H, dd, J = 11.9, 8.3 Hz), 4.12 (0.3H, dd, J = 12.2, 7.7 Hz), 4.78 (0.3H, br.s), 4.88 (0.7H, br.s), 7.12-7.27 (5H, m), 7.43-7.55 (4H, m), 7.65-7.73 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93-7.95 (1H, m), 8.18 (0.7H, d, J = 8.3 Hz), 8.24 (0.3H, d, J = 9.1 Hz) ; Sal : HCl
15	15		FP : 637 ; NMR1 : 1.55 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 2.81-2.85 (3H, m), 3.13-3.71 (6H, m), 3.95 (0.5H, dd, J = 11.9, 8.1 Hz), 4.24-4.29 (0.5H, m), 5.24-5.26 (0.5H, m), 5.34-5.36 (0.5H, m), 7.11-7.26 (5H, m), 7.52 (0.5H, t, J = 7.8 Hz), 7.58-7.63 (2.5H, m), 7.77-7.83 (1.5H, m), 7.93-8.04 (3.5H, m), 8.12-8.14 (0.5H, m), 8.20-8.24 (0.5H, m) ; Sal : HCl
16	16		FP : 571 ; NMR1 : 1.58 (1.5H, d, J = 6.2 Hz), 1.65 (1.5H, d, J = 6.2 Hz), 2.80-2.84 (3H, brm), 3.09-3.74 (4.5H, m), 3.84-3.89 (0.5H, m), 4.10 (0.5H, m), 4.17-4.20 (0.5H, m), 5.29 (0.5H, brs), 5.37 (0.5H, brs), 7.07-7.19 (9H, m), 7.52-7.72 (5H, m), 7.85-8.01 (5H, m), 8.15-8.23 (1H, m), 9.26 (1H, brs), 9.79 (0.5H, brs), 9.94 (0.5H, brs) ; Sal : HCl

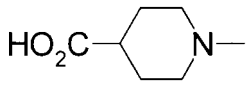
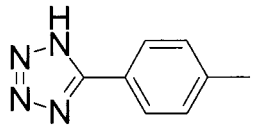
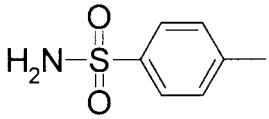
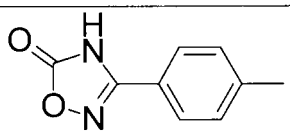
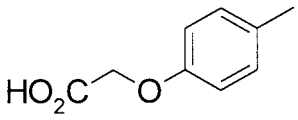
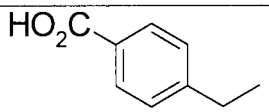
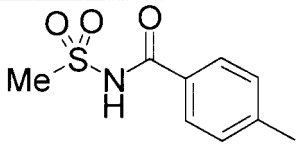
【０３０９】

【表３３】

17	17		FP：571； NMR1：1.30 (1.5H, d, J = 6.5 Hz), 1.37 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 2.26-2.34 (0.5H, m), 2.46-2.51 (1H, m), 2.64 (0.5H, m), 2.97-3.89 (7.5H, m), 4.00-4.05 (0.5H, m), 4.49 (0.5H, m), 4.56 (0.5H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09-7.32 (7H, m), 7.39-7.79 (10H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 8.23 (1H, m)
18	18		FP：542； NMR1：1.17-1.24 (3H, m), 1.49-1.79 (6H, m), 2.54-3.46 (16H, m), 3.77 (0.4H, dd, J = 8.0, 11.2 Hz), 3.86 (0.6H, brt), 4.01-4.19 (3H, m), 5.22-5.40 (1H, brm), 7.03-7.26 (5H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.92-8.10 (3H, m), 8.18-9.22 (1H, brt),9.30-9.42 (0.6H, brs), 9.60-9.72 (0.4H, brs), 10.14-10.30 (1H, nrs), 10.58-10.82 (1H, brm)； Sal：2HCl
19	19		FP：514； NMR1：1.62-1.68 (3H, m), 1.81-2.06 (4H, m), 2.73-3.88 (16H, m), 4.15-4.19 (1H, m), 5.24-5.38 (1H, brm), 7.06-7.22 (5H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 7.94-8.22 (4H, m), 9.32-9.48 (0.6H, brm), 9.62-9.78 (0.4J, brm), 10.20-10.40 (1H, brm), 10.60-10.85 (1H, brm), 12.53 (0.6H, brs)； Sal：2HCl
127	18		FP：470； NMR1：1.36-1.45 (1H, m), 1.64-1.79 (9H, m), 2.73-2.93 (6H, m), 3.06-3.45 (5H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 3.77 (0.4H, dd, J = 7.6, 11.2 Hz), 3.84-3.88 (0.6H, m), 4.18 (1H, dd, J = 6.4, 11.2 Hz), 5.24-5.38 (1H, m), 7.03-7.22 (5H, m),7.52-7.64 (3H, m), 7.90-8.22 (4H, m), 9.32-9.48 (0.6H, brm), 9.62-9.76 (0.4H, brm), 10.20-10.60 (2H, brm)； Sal：2HCl
128	18		FP：472； NMR1：1.64 (d, J = 6.8 Hz), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, total 3H), 2.67-3.22 (7H, m), 3.26-3.44 (8H, m), 3.75-4.02 (4H, m), 4.15-4.19 (1H, m), 5.26-5.38 (1H, m), 5.26-5.38 (1H, m), 7.07-7.22 (5H, m), 7.52-7.64 (3H, m), 7.90-8.26 (4H, m), 9.30-9.42 (0.6H, brm), 9.60-9.76 (0.4H, brm), 10.16-10.30 (1H, brm), 11.06-11.28 (1H, brm)； Sal：2HCl

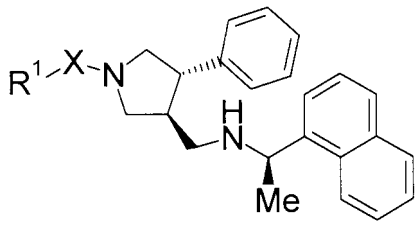
【０３１０】

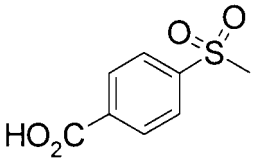
【表３４】

20	20		FP：486； Sal：HCl
21	21		FP：503； NMR1： 1.54 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 (1.5H, d, J = 6.7 Hz), 2.75-2.86 (3H, m), 3.14-3.73 (5.5H, m), 3.89-3.94 (0.5H, m), 4.05-4.07 (0.5H, m), 4.21-4.24 (0.5H, m), 5.28-5.29 (0.5H, m), 5.37-5.39 (0.5H, m), 7.10-7.20 (5H, m), 7.51-7.66 (3H, m), 7.75-7.86 (2.5H, m), 7.92-8.24 (5.5H, m), 9.21 (1H, brs)； Sal：HCl
22	22		FP：514
23	23		FP：519； Sal：HCl
24	24		EP：509； NMR1：1.55 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.64 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 2.67-2.84 (3H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 3.55-3.71 (2.5H, m), 3.80-3.85 (0.5H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.70 (1H, s), 4.77 (1H, s), 5.30 (0.5H, brs), 5.37 (0.5H, brs), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09-7.18 (5H, m), 7.51-7.61 (5H, m), 7.80 (0.5H, d, J = 7.0 Hz), 7.90-8.01 (2.5H, m), 8.16-8.23 (1H, m), 9.19 (1H, brs), 9.65 (0.5H, brs), 9.85 (0.5H, brs), 13.08 (1H, brs)； Sal：HCl
25	25		EP：493； Sal：HCl
26	26		EP：556

【０３１１】

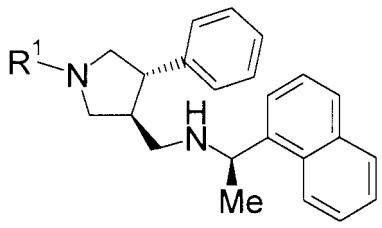
【表３５】

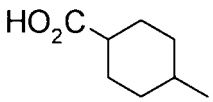
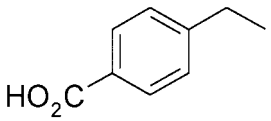
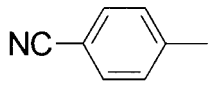
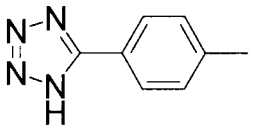


EX	Syn	R^1-X-	DATA
91	91	H	EP：331； Sal：2HCl
27	27		FP：515； NMR1：1.58 (2.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.62 (0.5H, d, J = 6.4 Hz), 2.65-2.85 (2H, m), 2.95-3.11 (3H, m), 3.54-3.66 (1H, m), 3.86-4.00 (1H, m), 4.20-4.25 (0.5H, m), 5.20-5.26 (1H, m), 6.84-6.93 (2H, m), 7.07-7.26 (4H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 7.89-8.13 (5H, m), 7.96 (2H, d, J = 7.6), 8.18 (2H, d, J = 8.0Hz), 9.64 (1H, brs)； Sal：HCl

【０３１２】

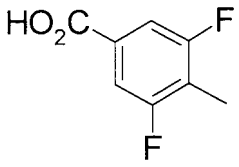
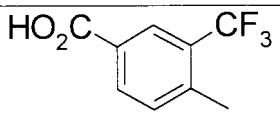
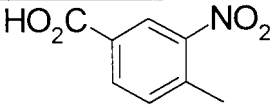
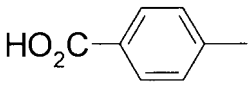
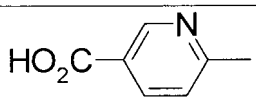
【表３６】



EX	Syn	R^1	DATA
28	28	HO_2C-$(CH_2)_5$-	FP : 445 ; NMR1 : 1.32-1.38 (2H, m), 1.49-1.56 (2H, m), 1.63-1.70 (6H, m), 2.24 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.85-3.76 (8.5H, m), 4.15-4.23 (0.5H, m), 5.28-5.34 (1H, m), 7.15-7.28 (5H, m), 7.57-7.61 (3H, m), 7.95-8.02 (3H, m), 8.17 (1H, d, J = 8.8Hz), 9.65 (1H, brs), 9.96-10.06 (1H, brm), 11.13 (0.5H, brs), 11.65 (0.5H, brs), 11.98 (1H, brs) ; Sal : 2HCl
29	29		FP : 457 ; NMR1 : 1.29-1.65 (6H, m), 1.83-2.33 (5H, m), 2.67-3.48 (8H, m), 3.53-3.77 (1.5H, m), 4.20-4.32 (0.5H, brm), 5.22-5.38 (1H, brm), 7.14-7.29 (5H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 7.94-8.18 (4H, m), 9.72-10.32 (2H, brm), 11.40-11.60 (0.5H, brm), 11.90-12.40 (1H, brm) ; Sal : 2HCl
30	30		FP : 465 ; NMR3 : 1.69 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.86-3.04 (3H, m), 3.09-3.18 (2H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 3.67 (1H, dd, J = 7.6, 11.2Hz), 4.33 (2H, s), 5.29 (1H, q, J = 6.8Hz), 7.18-7.25 (5H, m), 7.50-7.69 (6H, m), 7.88-7.96 (2H, m), 8.05-8.10 (3H, m) ; Sal : HCl
129	2		FP : 432 ; Sal : HCl
130	21		FP : 475 ; NMR 1 : 1.68 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.89-2.95 (3H, m), 3.22-3.34 (3H, m), 3.73 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.02-4.04 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 6.69 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.13-7.15 (2H, m), 7.20-7.22 (3H, m), 7.59-7.64 (3H, m), 7.90 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.01-8.04 (2H, m), 8.26-8.24 (1H, m), 9.42-9.56 (1H, brm), 9.98-10.10 (1H, brm) ; Sal : HCl

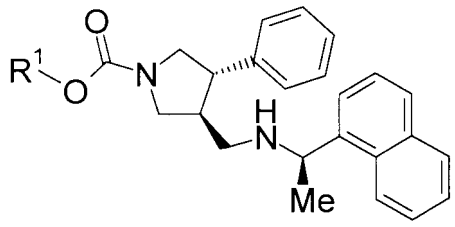
【０３１３】

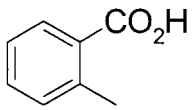
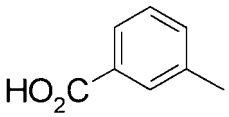
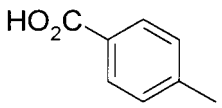
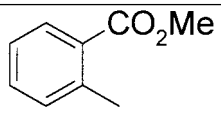
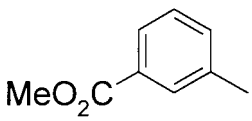
【表３７】

31	31		FP : 487 ; NMR1 : 1.64 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.57-2.87 (3H, m), 3.13 (1H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 3.82-3.86 (1H, m), 4.10-4.17 (1H, m), 5.36 (1H, brs), 7.11-7.14 (2H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.57-7.65 (3H, m), 7.93-7.97 (2H, m), 8.01-8.03 (1H, m), 8.21-8.23 (1H, m), 9.33 (1H, brs), 9.92 (1H, brs), 12.93 (1H, brs) ; Sal : HCl
131	31		FP : 519 ; Sal : HCl
132	31		FP : 496 ; Sal : HCl
133	31		FP : 451 ; NMR1 : 1.65 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.80-3.00 (3H, m), 3.22-3.32 (3H, m), 3.73 (1H, brt), 3.95-4.05 (1H, m), 5.45-5.50 (1H, m), 6.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12-7.25 (5H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 7.79-7.98 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.25-9.50 (1H, brm), 9.80-10.00 (1H, brm), 12.10 (1H, brs) ; Sal : HCl
134	31		EP : 452 ; Sal : 2HCl

【０３１４】

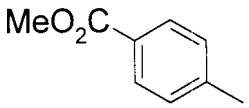
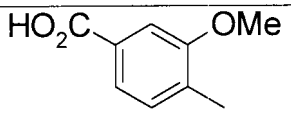
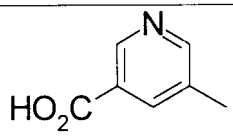
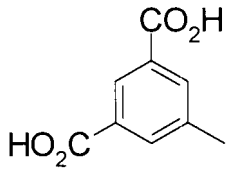
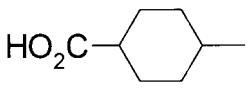
【表３８】



EX	Syn	R^1	DATA
32	32		FP : 495 ; NMR 1 : 1.35-1.37 (3H, app. t), 2.32-2.56 (3H, m), 3.02-4.14 (5H, m), 4.58 (1H, brs), 6.58-6.63 (1H, m), 7.12-7.28 (7H, m), 7.31-7.36 (1H, brq), 7.46-7.51 (3H, m), 7.56-7.63 (1H, brq), 7.66-7.70 (1H, brt), 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.87-7.93 (2H, m), 8.22-8.24 (1H, m)
135	32		FP : 495 ; NMR 1 : 1.33 (3H, d, J = 6.5Hz), 2.26-2.36 (1H, m), 2.51-2.70 (1H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.49-3.54 (0.5H, m), 3.74-3.79 (0.5H, m), 3.94 (0.5H, dd, J = 8.2, 18.7 Hz), 4.10 (0.5H, dd, J = 7.9, 10.7 Hz), 4.48 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.20-7.26 (5H, m), 7.37-7.56 (5H, m), 7.65 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.68-7.71 (1H, brd), 7.75-7.82 (2H, m), 7.90-7.91 (1H, m), 8.24-8.26 (1H, m)
33	33		FP : 495 ; NMR 1 : 1.65 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.72-3.00 (3H, m), 3.10-3.48 (2H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.77 (0.5H, dd, J = 8.0, 10.5 Hz), 3.95 (0.5H, dd, J = 8.0, 10.5 Hz), 4.14 (0.5H, dd, J = 6.5, 11.5 Hz), 4.30 (0.5H, dd, J = 7.0, 11.0 Hz), 5.25-5.44 (1H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.17-7.25 (3H, m), 7.28 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.53-7.67 (3H, m), 7.90-8.07 (5H, m), 8.17-8.27 (1H, m), 9.40 (1H, brs), 10.12 (1H, brs), 12.97 (1H, brs) ; Sal : HCl
34	34		FP : 509 ; Sal : HCl
136	34		FP : 509 ; Sal : HCl

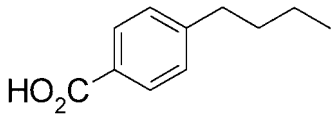
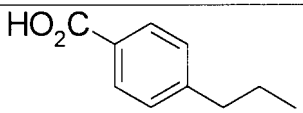
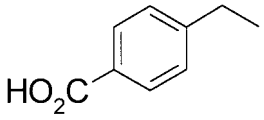
【０３１５】

【表３９】

35	35		FP : 509 ; NMR1 : 1.64(3H, d, J=6Hz), 2.76-2.92(3H, m), 3.10-3.52(3H, m), 3.77(0.5H, dd, J=8Hz, 11Hz), 3.86(3H, d, J=4Hz), 3.95(0.5H, dd, J=8Hz, 11Hz), 4.13(0.5H, dd, J=6Hz, 11Hz), 4.29(0.5H, dd, J=6Hz, 11Hz), 5.31-5.41(1H, m), 7.09-7.25(5H, m), 7.26-7.36(2H, m), 7.54-7.66(3H, m), 7.90-8.05(5H, m), 8.22(1H, d, J=7Hz), 9.22-9.41(1H, br), 9.97(1H, br.s) ; Sal : HCl
36	36		EP : 525 ; Sal : HCl
137	36		FP : 496 ; Sal : 2HCl
37	37		EP : 539 ; NMR1 : 1.62-1.63 (3H, brm), 2.85 (3H, brs), 3.15-3.56 (4H, m), 3.76-3.81 (0.5H, m), 3.96-4.01 (0.5H, m), 4.10-4.15 (0.5H, m), 4.26-4.31 (0.5H, m), 5.37 (1H, brs), 7.14-7.23 (5H, m), 7.58-7.66 (3H, m), 7.88 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.91-7.93 (2H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.19 (1H, brs), 9.77 (1H, brs), 13.47 (1H, brs) ; Sal : HCl
38	38	HO_2C-$C(Me)_2CH_2$-	FP : 475 ; NMR1 : 1.09 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.62 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.78 (3H, brs), 3.05-3.23 (3H, m), 3.57-3.69 (1H, m), 3.97-4.05 (3H, m), 5.33 (1H, brs), 7.10 (2H, brm), 7.18 (3H, brm), 7.57-7.63 (3H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.00-8.02 (1H, m), 8.19 (1H, brm), 9.23-9.30 (1H, brm), 9.89 (1H, brs), 12.34 (1H, brs) ; Sal : HCl
138	38		FP : 501 ; NMR1 : 1.34-1.47 (2H, m), 1.60-1.78 (6H, m), 1.92-1.95 (2H, m), 2.25-2.37 (1H, m), 2.78 (3H, brs), 3.06-3.25 (3H, m), 3.56-3.72 (2H, m), 4.01 (1H, brm), 4.48-4.50 (0.5H, m), 4.74 (0.5H, brs), 5.34 (1H, brs), 7.10-7.19 (5H, m), 7.57-7.64 (3H, m), 7.89 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.00-8.02 (1H, m), 8.19-8.21 (1H, brm), 9.18 (1H, brs), 9.81 (1H, brs), 12.07 (1H, brs) ; Sal : HCl

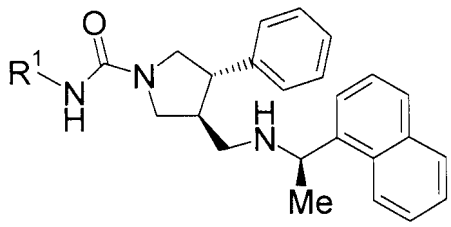
【０３１６】

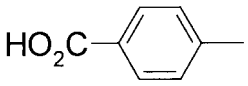
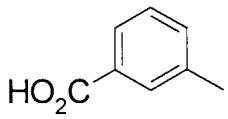
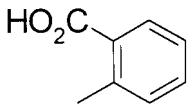
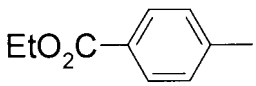
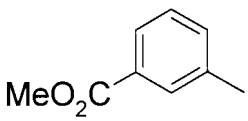
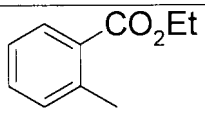
【表４０】

139	38		FP：537 ；NMR1：1.62 (3H, d, J = 5.8 Hz), 1.86-1.95 (2H, m), 2.68-2.77 (5H, m), 3.03-3.21 (3H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 4.00-4.04 (3H, m), 5.33 (1H, brs), 7.07-7.10 (2H, m), 7.18-7.19 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55-7.63 (3H, m), 7.83-8.02 (5H, m), 8.19-8.21 (1H, m), 9.22-9.31 (1H, brm), 9.89 (1H, brs), 12.75 (1H, brs)； Sal：HCl
39	39		EP：523 ； Sal：HCl
140	39		EP：509 ； Sal：HCl
40	40	HO_2C-CH_2-	FP：433

【０３１７】

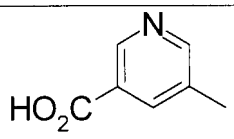
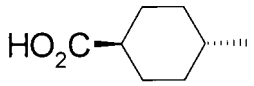
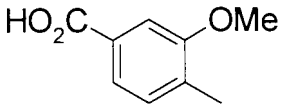
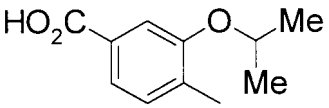
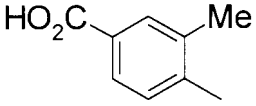
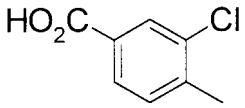
【表４１】



EX	Syn	R^1	DATA
41	41		FP： 494； NMR1：1.66 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.83 (3H, brs), 3.19-3.30 (2H, m), 3.37-3.42 (1H, brt), 3.84-3.89 (1H, brt), 4.14-4.17 (1H, m), 5.35 (1H, brs), 7.14-7.16 (2H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.58-7.71 (5H, m), 7.81-7.85 (2H, m), 7.95-8.03 (3H, m), 8.21-8.22 (1H, m), 8.56 (1H, s), 9.35 (1H, brs), 10.12 (1H, brs), 12.52 (1H, brs)； Sal：HCl
141	41		FP：494； NMR1：1.64 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.73-2.89 (3H, m), 3.19-3.25 (2H, m), 3.42 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.82-3.87 (1H, brt), 4.13 (1H, dd, J = 6.8, 11.0 Hz), 5.30-5.40 (1H, m), 7.15-7.17 (2H, m), 7.20-7.24 (3H, m), 7.34 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.50-7.52 (1H, brd), 7.58-7.64 (3H, m), 7.78-7.80 (1H, m), 7.93-8.03 (3H, m), 8.12-8.13 (1H, m), 8.20-8.22 (1H, brs), 8.40 (1H, s), 9.25 (1H, brs), 9.93 (1H, brs), 10.82 (1H, brs)； Sal：HCl
142	41		FP：494； NMR1：1.64 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.85 (3H, brs), 3.24-3.42 (3H, m), 3.82 (1H, dd, J = 8.6, 9.0 Hz), 4.16-4.20 (1H, m), 5.34-5.35 (1H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.16-7.26 (5H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 7.59-7.64 (3H, m), 7.94-7.97 (3H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.31 (1H, brs), 10.03 (1H, brs), 10.67 (1H, s), 13.46(1H, brs)； Sal：HCl
42	42		FP：522
143	42		FP：508
144	42		FP：522

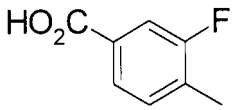
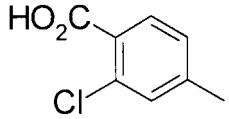
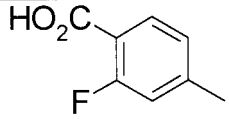
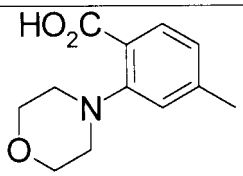
【０３１８】

【表４２】

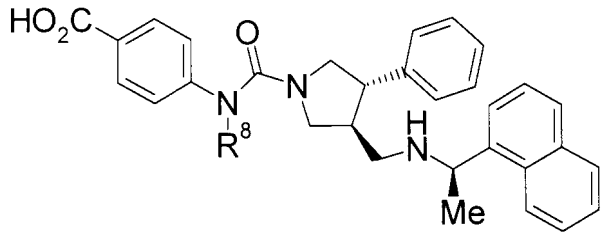
145	41	HO_2C-CH_2-	FP : 432 ; Sal : HCl
43	43		FP : 495 ; Sal : 2HCl
44	44		FP : 500
45	45		FP : 524 ; NMR1 : 1.66 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.73-2.89 (3H, m), 3.17-3.39 (3H, m), 3.83 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.90 (3H, s), 4.17-4.19 (1H, m), 5.35 (1H, brs), 7.10-7.11 (2H, m), 7.18-7.19 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.54-7.64 (4H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.00-8.02 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.21-8.24 (1H, m), 9.52 (1H, brs), 10.16 (1H, brs), 12.64(1H, brs) ; Sal : HCl
146	45		FP : 552 ; NMR1 : 1.32 (6H, d, J = 5.6 Hz), 1.65 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.82 (3H, brs), 3.20-3.30 (2H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.82 (1H, t, J = 8.7 Hz), 4.17-4.23 (1H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 7.14-7.15 (2H, m), 7.21-7.22 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.49-7.64 (5H, m), 7.95-8.03 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.21-8.23 (1H, m), 9.43 (1H, brs), 10.06 (1H, brs), 12.69(1H, brs) ; Sal : HCl
147	45		EP : 508 ; NMR1 : 1.67 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.27 (3H, s), 2.82 (3H, brs), 3.20-3.27 (2H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.86 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.16-4.18 (1H, m), 5.34 (1H, brs), 7.12-7.22 (5H, m), 7.57-7.76 (6H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.00-8.03 (2H, m), 8.21-8.24 (1H, m), 9.46 (1H, brs), 10.23 (1H, brs), 12.63 (1H, brs) ; Sal : HCl
148	45		EP : 528 ; NMR1 : 1.65 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.83 (3H, brs), 3.20-3.43 (3H, m), 3.88 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.19-4.20 (1H, m), 5.36 (1H, brs), 7.12-7.21 (5H, m), 7.57-7.64 (3H, m), 7.75 (1H, brs), 7.84-7.87 (1H, m), 7.93-8.08 (5H, m), 8.21-8.24 (1H, m), 9.44 (1H, brs), 10.12 (1H, brs), 13.04 (1H, brs) ; Sal : HCl

【０３１９】

【表４３】

149	45		FP：512； NMR1：1.63 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.81 (3H, brs), 3.19-3.41 (3H, m), 3.84 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.13-4.14 (1H, m), 5.33 (1H, brs), 7.14-7.22 (5H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.57-7.64 (3H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 7.95-7.97 (2H, m), 8.00-8.02 (1H, m), 8.08 (1H, brs), 8.19-8.23 (2H, m), 9.34 (1H, brs), 10.06 (1H, brs)； Sal：HCl
150	45		FP：528； Sal：HCl
151	45		EP：512； Sal：HCl
152	45		EP：579； Sal：2HCl

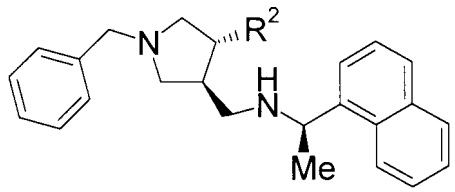
【０３２０】
【表４４】

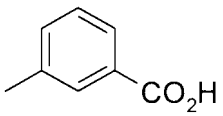


EX	Syn	R^8	DATA
153	45	Me	EP：508； Sal：HCl
154	45	Bn	FP：584； Sal：HCl

【０３２１】

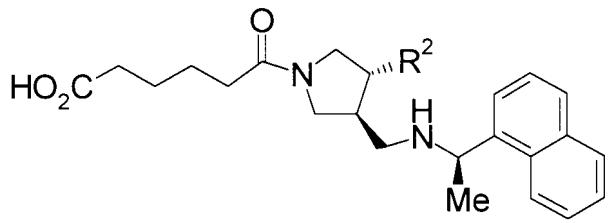
【表４５】

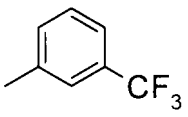
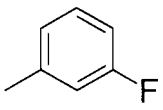
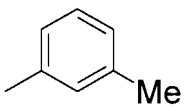
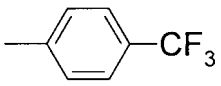
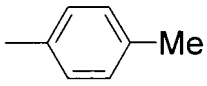
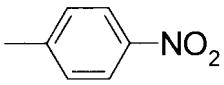
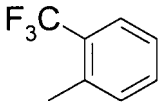
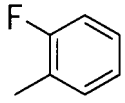
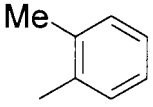


EX	Syn	R^2	DATA
46	46	Ph	FP : 421 ; NMR1 : 1.57-1.62 (3H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 3.06-3.18 (2H, m), 3.25-3.42 (4H, m), 4.33-4.51 (2H, m), 5.23-5.30 (1H, m), 7.18-7.30 (5H, m), 7.43-7.68 (8H, m), 7.93-8.02 (3H, m), 8.12-8.16 (1H, m), 9.52 (1H, brs), 9.91 (0.5H, brs), 10.13 (0.5H, brs), 11.68 (0.5H, brs), 12.14 (0.5H, brs) ; Sal : 2HCl
47	47		FP : 465 ; NMR1 : 1.57-1.59 (3H, m), 2.75-3.76 (8H, m), 3.93-4.00 (0.5H, m), 4.32-4.50 (1.5H, m), 5.23-5.30 (1H, m), 7.37-7.66 (10H, m), 7.81-7.97 (5H, m), 8.05-8.14 (1H, m), 9.51 (1H, brs), 9.89 (1H, brs), 11.55 (0.5H, brs), 11.94 (0.5H, brs), 12.99 (1H, brs) ; Sal : 2HCl

【０３２２】

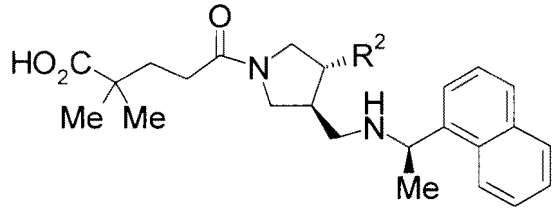
【表４６】

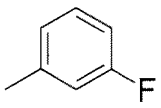
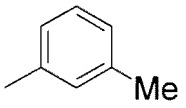
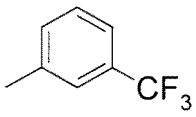
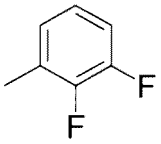


EX	Syn	R^2	DATA
48	48		FP : 527 ; NMR3 : 1.63-1.70 (4H, m), 1.72-1.76 (3H, m), 2.29-2.40 (4H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 3.05-3.22 (1H, m), 3.33-3.39 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 3.88-3.97 (1H, m), 4.13-4.20 (1H, m), 5.35-5.42 (1H, m), 7.28-7.41 (2H, m), 7.48-7.71 (6H, m), 7.94-7.99 (2H, m), 8.08-8.12 (1H, m) ; Sal : HCl
155	48		FP : 477 ; Sal : HCl
156	48		EP : 473 ; Sal : HCl
157	48		FP : 527
158	48		FP : 473 ; Sal : HCl
159	48		EN : 502 ; Sal : HCl
160	48		FP : 527 ; Sal : HCl
161	48		FP : 477 ; NMR3 : 1.63-1.70 (4H, m), 1.73-1.77 (3H, m), 2.29-2.40 (4H, m), 2.70-2.98 (3H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 5.38-5.44 (1H, m), 6.97-7.07 (3H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.56-7.67 (4H, m), 7.94-7.99 (2H, m), 8.08-8.12 (1H, m) ; Sal : HCl
162	48		FP : 473 ; Sal : HCl

【０３２３】

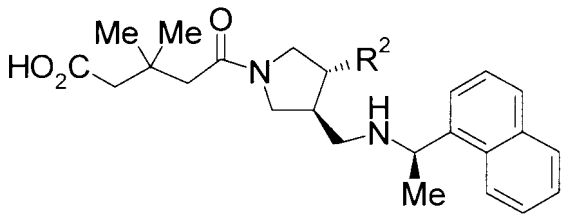
【表４７】

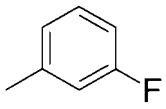
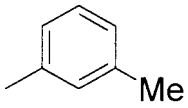
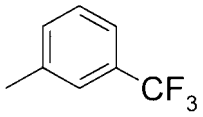
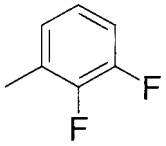


EX	Syn	R^2	DATA
163	9		EP : 491 ; NMR1 : 1.08(3H, s), 1.15(3H, s), 1.32(3H, t, J=6Hz), 1.67-1.78(2H, m), 2.11-2.25(2H, m), 2.39-2.58(2H, m), 2.92-3.96(6H, m), 4.44(1H, q, J=6Hz), 6.97-7.16(3H, m), 7.27(1H, q, J=6Hz), 7.41-7.52(3H, m), 7.63(1H, dd, J=3Hz, 6hz), 7.75(1H, dd, J=3Hz, 6hz), 8.20-8.29(1H, m)
164	9		FP : 487 ; Sal : HCl
165	9		FP : 541 ; Sal : HCl
166	9		FP : 509 ; NMR1 : 1.02-1.07 (4H, m), 1.08-1.12 (2H, m), 1.64 (3H, t, J = 6.5 Hz), 2.26-2.47 (4H, m), 2.75-2.84 (3H, m), 3.05-3.25 (1H, m), 3.25-3.50 (2H, m), 3.72-3.94 (1H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 6.95-7.18 (2H, m), 7.22-7.33 (1H, m), 7.53-7.64 (3H, m), 7.90-8.04 (3H, m), 8.16-8.23 (1H, m), 9.27 (0.5H, brs), 9.46 (0.5H, brs), 10.03 (1H, brs), 12.01 (1H, brs) ; Sal : HCl

【０３２４】

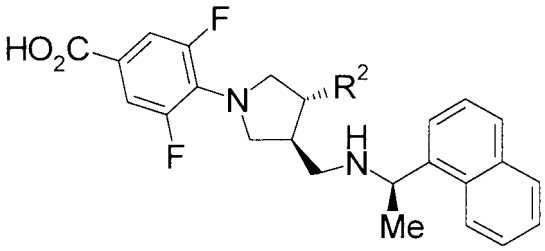
【表４８】

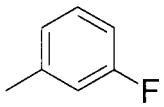
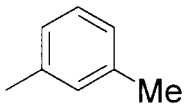
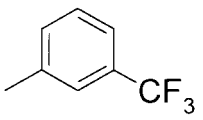
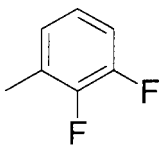


EX	Syn	R^2	DATA
167	9		FP：491
168	9		FP：487 ； Sal：HCl
169	9		FP：541： Sal：HCl
362	9		FP：509； NMR1： 1.07 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.62 (3H, t, J = 6.0 Hz), 1.65-1.78 (2H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.02-3.25 (1H, m), 3.25-3.65 (3H, m), 3.72-3.85 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 5.30-5.42 (1H, m), 6.92-7.12 (2H, m), 7.22-7.34 (1H, m), 7.53-7.67 (3H, m), 7.85 (1H, dd, J = 7.0, 15.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.98-8.05 (1H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 9.09 (0.5H, brs), 9.25 (0.5H, brs), 9.71 (1H, brs), 12.12 (1H, brs)： Sal：HCl

【０３２５】

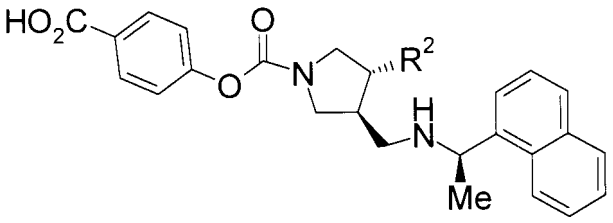
【表４９】

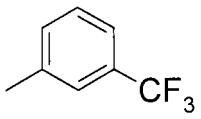
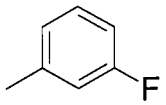
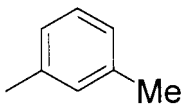
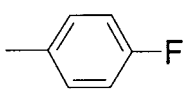


EX	Syn	R^2	DATA
170	31		FP : 505 ; Sal : HCl
171	31		FP : 501 ; NMR 1 : 1.64 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.21 (3H, s), 2.80-2.87 (3H, m), 3.05-3.11 (1H, m), 3.65 (2H, m), 3.79-3.84 (1H, m), 4.14 (1H, m), 5.35 (1H, brs), 6.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.39-7.49 (2H, m), 7.57-7.64 (3H, m), 7.95-8.03 (3H, m), 8.20-8.23 (1H, m), 9.41 (1H, brs), 10.05 (1H, brs), 12.92 (1H, brs) ; Sal : HCl
172	31		FP : 555 ; Sal : HCl
173	31		FP : 523 ; NMR 1 : 1.63 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.77-2.90 (1H, m), 2.90-3.30 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J = 9.0, 17.5 Hz), 3.60-3.76 (2H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 4.06-4.18 (1H, m), 5.32-5.44 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J = 3.0, 12 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 3.0, 12 Hz), 7.55-7.65 (3H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.99-8.05 (1H, m), 8.17-8.24 (1H, m), 9.23 (1H, brs), 9.75 (1H, brs), 12.6 (1H, brs) ; Sal : HCl

【０３２６】

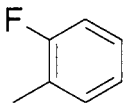
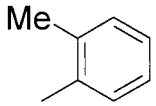
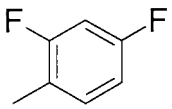
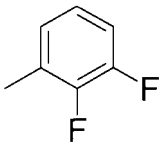
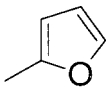
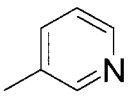
【表５０】



EX	Syn	R^2	DATA
49	49		FP : 563 ; NMR 1 : 1.63 (3H, d, J = 6.4Hz), 2.80-3.00 (3H, m), 3.22-3.45 (2H, m), 3.56-3.63 (1H, m), 3.79-3.83 (0.5H, m), 3.96-4.01 (0.5H, m), 4.12-4.17 (0.5H, m), 4.27-4.32 (0.5H, m), 5.34 (1H, brs), 7.28 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.44-7.53 (2H, m), 7.59-7.66 (5H, m), 7.92-8.01 (5H, m), 8.17-8.19 (1H, m), 9.26 (1H, brs), 9.96 (1H, brs), 12.94 (1H, brs) ; Sal : HCl
174	49		FP : 513 ; NMR1 : 1.65(3H, d, J=6hz), 2.79-2.95(3H, m), 3.17-3.55(3H, m), 3.78(0.5H, dd, J=8Hz, 11Hz), 3.96(0.5H, dd, J=8Hz, 11Hz), 4.15(0.5H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4.30(0.5H, dd, J=7Hz, 11Hz), 5.35(1H, br.s), 6.96-7.15(3H, m), 7.21-7.32(3H, m), 7.55-7.64(3H, m), 7.92-8.04(5H, m), 8.20(1H, d, J=7Hz), 9.37(1H, br.s), 10.13(1H, br.s), 12.97(1H, br.s) ; Sal : HCl
175	49		FP : 509 ; NMR1 : 1.62 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.22 (3H, s), 2.84 (3H, brs), 3.09-3.52 (3H, m), 3.73-3.78 (0.5H, m), 3.91-3.95 (0.5H, m), 4.11-4.14 (0.5H, m), 4.27 (0.5H, m), 5.37 (1H, brs), 3.93 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.11 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.28 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.58-7.64 (3H, m), 7.88-7.90 (1H, m), 7.96-8.03 (4H, m), 8.19-8.21 (1H, m), 9.19 (1H, brs), 9.78 (1H, brs), 12.95 (1H, brs) ; Sal : HCl
50	50		FP : 513 ; NMR1 : 1.33(3H, d, J=6Hz), 2.22-2.30(1H, m), 2.43-2.49(1H, m), 2.52-2.65(1H, m), 3.03-3.14(1H, m), 3.21-3.51(2H, m), 3.73-4.11(2H, m), 4.48(1H, q, J=6Hz), 7.02-7.11(2H, m), 7.24-7.33(4H, m), 7.43-7.53(3H, m), 7.65(1H, d, J=7Hz), 7.76(1H, d, J=7Hz), 7.87-7.93(1H, m), 7.94-8.02(2H, m), 8.21-8.28(1H, m)

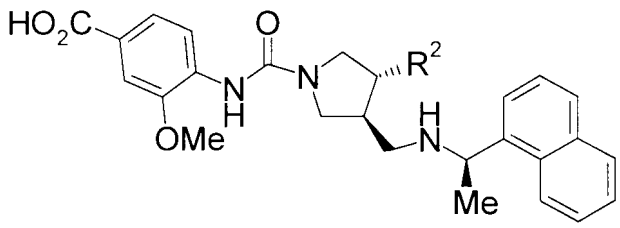
【０３２７】

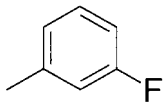
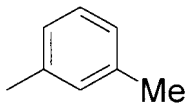
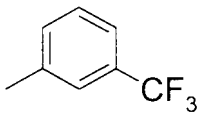
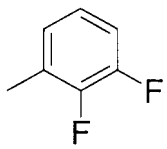
【表５１】

176	38(3)		FP:513; NMR1: 1.33(3H, d, J=6Hz), 2.26-2.36(1H, m), 2.61-2.79(1H, br), 3.22-4.14(6H, m), 4.50(1H, q, J=6Hz), 7.04-7.18(2H, m), 7.23-7.41(4H, m), 7.41-7.53(3H, m), 7.64(1H, d, J=7Hz), 7.76(1H, d, J=7Hz), 7.87-7.93(1H, m), 7.94-8.03(2H, m), 8.20-8.28(1H, m)
177	38(3)		FP : 509
178	38(3)		FP : 531
179	38(3)		FP : 531 ; NMR1 : 1.34(3H, d, J=6Hz), 2.28-2.38(1H, m), 2.62-2.76(1H, br), 3.24-4.13(6H, ,m), 4.50(1H, q, J=6Hz), 7.05-7.14(1H, m), 7.15-7.23(1H, m), 7.23-7.33(3H, m), 7.40-7.52(3H, m), 7.63(1H, d, J=7Hz), 7.76(1H, d, J=7Hz), 7.87-7.93(1H, m), 7.94-8.02(2H, m), 8.20-8.26(1H, m)
180	38(3)		EP:485; NMR1: 1.36 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.30-2.40 (1H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J = 4.0, 11.5 Hz), 3.15-3.45 (4H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 3.68-4.03 (2H, m), 4.54 (1H, dd, J = 6.5, 13 Hz), 6.17-6.19 (1H, m), 6.33-6.36 (1H, m), 7.27 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.89-7.94 (1H, m), 7.97 (2H, t, J = 8.5 Hz), 8.25-8.30 (1H, m)
181	38(3)		EP:496; NMR1: 1.30 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.42-2.48 (2H, m), 2.53-2.69 (1H, m), 3.15-3.58 (5H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 3.99 (1H, dd, J = 8.0, 10.5 Hz), 4.43-4.51 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 4.5, 8.0 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.44-7.53 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 7.87-7.92 (1H, m), 7.93-8.00 (2H, m), 8.15-8.21 (1H, m), 8.42-8.46 (1H, m), 8.50-8.65 (1H, m)

【０３２８】

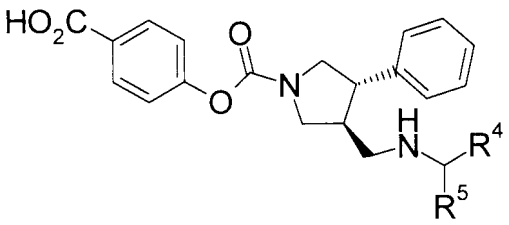
【表５２】

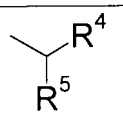
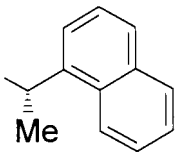
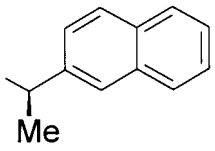
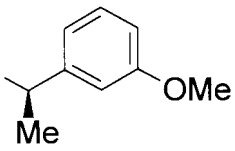
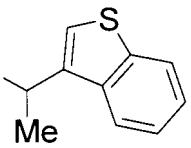
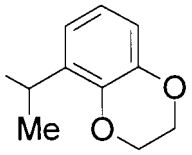
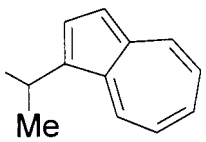
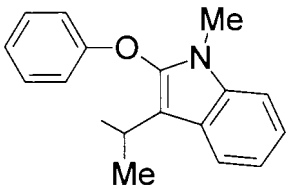


EX	Syn	R^2	DATA
182	45		FP：542
183	45		FP：538；NMR 1：1.65 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.21 (3H, s), 2.81 (3H, brs), 3.12-3.14 (1H, m), 3.27-3.40 (1H, m), 3.82 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.89 (3H, s), 4.15-4.20 (1H, m), 5.36 (1H, brm), 6.89 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.98-7.02 (2H, m), 7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (1H, s), 7.48-7.64 (6H, m), 7.95-8.03 (3H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.20-8.23 (1H, m), 9.40 (1H, brs), 9.99 (1H, brs), 12.69 (1H, brs)；　Sal：HCl
184	45		FP：592；　Sal：HCl
363	45		FP：560；　NMR 1：　1.65 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.80-2.95 (3H, m), 3.24-3.39 (2H, m), 3.39-3.55 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.15-4.25 (1H, m), 5.32-5.44 (1H, m), 6.99-7.09 (2H, m), 7.24-7.33 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 1.5, 8.5 Hz), 7.56-7.65 (3H, m), 7.92-7.98 (2H, m), 7.98-8.04 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.18-8.24 (1H, m), 9.39 (1H, brs), 9.98 (1H, brs), 12.7 (1H, brs)；　Sal：HCl

【０３２９】

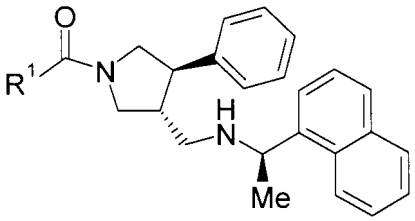
【表５３】



EX	Syn		DATA
51	51		EP : 495 ; NMR1 : 1.31(3H, d, J=6Hz), 2.39-2.48(1H, m), 2.52-2.65(1H, m), 3.11-4.01(6H, m), 4.49(1H, q, J=5Hz), 7.18-7.33(7H, m), 7.40-7.53(3H, m), 7.59(1H, d, J=7Hz), 7.75(1H, d, J=7Hz), 7.89(1H, d, J=7Hz), 7.93-8.01(2H, m), 8.18(1H, d, J=7Hz)
185	51		FP : 495
52	52		EP : 475 ; Sal : HCl
53	53		EP : 501 ; NMR1 : 1.59 (3H, brs), 2.67 (3H, brs), 3.07-3.42 (2H, m), 3.50-3.86 (2H, m), 3.94-4.18 (2H, m), 4.91-7.96 (1H, brm), 7.22-7.44 (9H, m), 7.95-8.04 (5H, m), 9.11 (1.5H, brs), 9.35 (0.5H, brs) ; Sal : HCl
54	54		EP : 503 ; Sal : HCl
55	55		FN : 493 ; NMR 1 : 1.35-1.44 (3H, m), 2.15-2.24 (0.5H, m), 2.42-2.70 (2H, m), 2.77-2.83 (0.5H, m), 2.97-4.11 (6H, m), 4.40-4.42 (0.5H, m), 4.49-4.51 (0.5H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.10-7.40 (8.5H, m), 7.59-7.65 (0.5H, m), 7.89-8.00 (5H, m), 8.29-8.33 (1H, m), 8.44-8.54 (1H, m)
56	56		FN : 588

【０３３０】

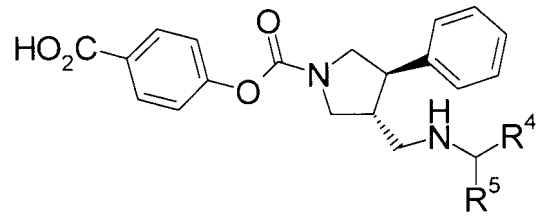
【表５４】

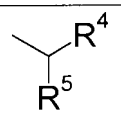
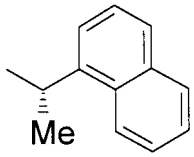
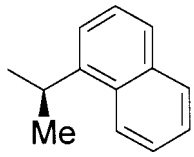


EX	Syn	R^1	DATA
57	57	CF_3-	FP:427; NMR1:1.60-1.66 (3H, m), 2.69-3.20 (2H, m), 3.11-3.52 (3H, m), 3.60 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.91-3.96 (0.5H, m), 4.04-4.09 (0.5H, m), 4.20 (0.5H, dd, J = 7.8, 12.7 Hz), 4.39-4.43 (0.5H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 7.24-7.32 (5H, m), 7.53-7.61 (3H, m), 7.92-7.94 (3H, m), 8.14-8.17 (1H, m), 9.38-9.55 (1H, brm), 9.80 (0.5H, brs), 10.00(0.5H, brs); Sal:HCl
58	58	Me	FP:373; NMR1:1.59-1.66 (3H, m), 1.94-1,96 (3H, m), 2.70-2.89 (2H, m), 3.09-3,21 (2H, m), 3.36-3.45 (2H, m), 3.77 (0.5H, dd, J = 7.8, 11.3 Hz), 3.87 (0.5H, dd, J = 8.0, 10.8 Hz), 4.00-4.09 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 7.20-7.32 (5H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.88-8.02 (3H, m), 8.17 (1H, t, J = 7.3 Hz), 9.46 (1H, brs), 9.54 (0.5H, brs), 9.93 (0.5H, brs); Sal:HCl

【０３３１】

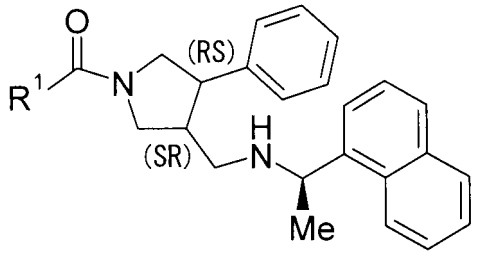
【表５５】

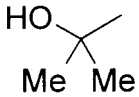


EX	Syn		DATA
59	59		FP:495
186	59		FP:495

【０３３２】

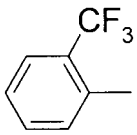
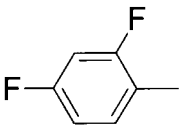
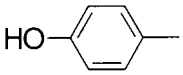
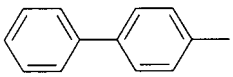
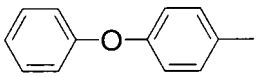
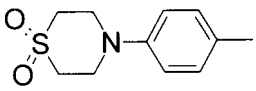
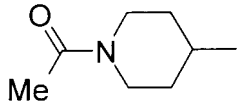
【表５６】



EX	Syn	R^1	DATA
60	60	CF_3-	FP : 427 ; NMR1 : 1.58-1.66 (3H, m), 2.70-3.00 (2.5H, m), 3.10-3.70 (3.5H, m), 3.84-4.11 (1H, m), 4.14-4.28 (0.5H, m), 4.35-4.47 (0.5H, m), 5.18-5.38 (1H, m), 7.12-7.36 (5H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.89-8.04 (3H, m), 8.12-8.22 (1H, m), 9.30-9.60 (1H, brm), 9.70-10.20 (1H, brm) ; Sal : HCl
61	61	Me	EP : 373 ; NMR1 : 1.56-1.72 (3H, m), 1.90-2.00 (3H, m), 2.60-3.25 (5H, m), 3.30-3.50 (1H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 4.00-4.30 (1H, m), 5.20-5.50 (1H, m), 7.00-7.32 (5H, m), 7.50-7.80 (3H, m), 7.90-8.26 (4H, m), 8.50-10.50 (2H, m) ; Sal : HCl
62	62	tBu	FP : 415 ; NMR1 : 1.12-1.21 (9H, m), 1.34 (3H, m), 2.20-4.70 (9H, brm), 7,12-7.32 (6H, m), 7.38-7.54 (3H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.70-7.82 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.16-8.34 (1H, m) ; Sal : HCl
63	63	Et	EP : 387 ; NMR1 : 0.92-1.10 (3H, m), 1.56-1.69 (3H, m), 2.27-2.32 (2H, m), 2.60-2.85 (2H, brm), 2.90-3.50 (4H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 4.00-4.02 (1H, m), 5.30-5.50 (1H, m), 7.00-7.30 (6H, m), 7.50-7.70 (3H, m), 7.80-8.10 (3H, m), 8.10-8.30 (1H, m) ; Sal : HCl
64	64		EP : 417 ; NMR1 : 1.45-1.70 (9H, m), 2.60-4.10 (7.5H, m), 5.30 (1.5H, m), 7.00-7.35 (5H, m), 7.40-7.67 (3H, m), 7.70-8.30 (4H, m), 9.20-10.10 (2H, brm) ; Sal : HCl

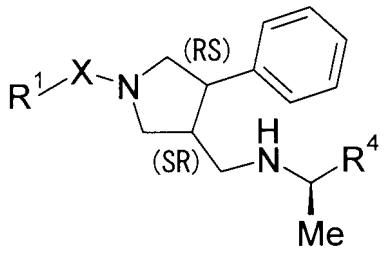
【０３３３】

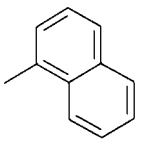
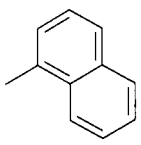
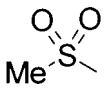
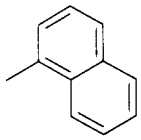
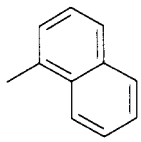
【表５７】

187	62	Ph	EP : 435 ; NMR1 : 1.54 (1.5H, app.t, J = 6.3 Hz), 1.64 (1.5H, dd, J = 3.4, 6.3 Hz), 2.60-3.00 (2H, m), 3.00-3.70 (4.5H, m), 3.82-4.26 (1.5H, m), 5.15-5.50 (1H, m), 7.00-7.66 (13H, m), 7.78-8.26 (4H, m), 9.20-10.20 (2H, m) ; Sal : HCl
188	62		EP : 503 ; NMR1 : 1.54 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.65 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 2.60-3.50 (6.5H, m), 3.70 (0.5H, m), 3.94 (0.5H, m), 4.29 (0.5H, m), 5.24 (0.5H, m), 5.37 (0.5H, m), 7.00-7.30 (5H, m), 7.40-8.30 (11H, m) ; Sal : HCl
189	62		EP : 471 ; NMR1 : 1.54 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.64 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 2.60-3.70 (7.5H, m), 3.84 (0.5H, dd, J = 7.0, 10.6 Hz), 3.95 (0.5H, dd, J = 8.2, 11.5 Hz), 4.18 (0.5H, dd, dd, J = 7.9, 12.6 Hz), 5.20-5.40 (1H, m), 7.00-7.60 (11H, m), 7.80-8.30 (4H, m) ; Sal : HCl
190	64		EP : 451 ; NMR1 : 1.45-1.70 (3H, brd), 2.60-4.10 (8H, br), 5.30 (1H, br), 6.70-6.80 (1H, m), 7.00-7.35 (5H, m), 7.40-7.67 (6H, m), 7.70-8.30 (4H, m), 9.20-10.10 (2H, brm) ; Sal : HCl
191	64		FP : 511 ; NMR1 : 1.44-1.74 (3H, m), 2.60-4.25 (8H, m), 5.12-5.48 (1H, m), 7.05-8.30 (21H, m), 9.10-10.16 (2H, m) ; Sal : HCl
192	64		FP : 527 ; NMR1 : 1.50-1.72 (3H, m), 2.64-3.30 (3H, m), 3.60-4.60 (5H, m), 5.14-5.44 (1H, m), 6.90-7.34 (10H, m), 7.38-7.68 (7H, m), 7.84-8.28 (4H, m), 9.24-10.20 (2H, m) ; Sal : HCl
193	64		EP : 568 ; NMR1 : 1.50-1.70 (3H, m), 2.64-3.00 (2H, m), 3.00-3.90 (13H, m), 4.00-4.30 (1H, m), 5.10-5.46 (1H, m), 6.90-7.34 (7H, m), 7.40-7.75 (5H, m), 7.70-8.06 (3H, m), 8.10-8.28 (1H, m), 9.10-10.05 (2H, m) ; Sal : HCl
67	67		FP : 484 ; NMR1 : 1.20-1.82 (6.5H, m), 1.86-2.06 (4H, m), 2.30-2.90 (2.5H, m), 2.95-3.30 (3.5H, m), 3.34-3.56 (1H, m), 3.65-4.50 (4.5H, m), 5.16-5.42 (1H, m), 6.98-7.24 (5H, m), 7.46-7.68 (3H, m), 7.84-8.26 (4H, m), 9.20-10.40 (2H, m) ; Sal : HCl

【０３３４】

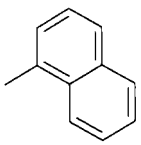
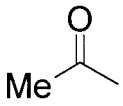
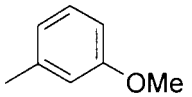
【表５８】



EX	Syn	R^1-X-	R^4	DATA
68	68	H		FP : 331 ; NMR1 : 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.40-2.60 (3H, m), 3.03-3.18 (3H, m), 3.48-3.60 (2H, m), 4.48 (1H, d, J = 6.3, 12.7 Hz), 6.54 (4H, s), 7.15-7.35 (5H, m), 7.37-7.65 (4H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85-7.95 (1H, m), 8.08-8.22 (1H, m) ; Sal : 2fumarate
69	69	Ph		FP : 407 ; NMR1 : 1.68 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.14-3.30 (2H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.83-3.87 (4H, m), 6.52 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.63 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.11-7.35 (7H, m), 7.54-7.63 (3H, m), 7.94-8.09 (3H, m), 8.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.50-9.60 (1H, brm), 10.00-10.12 (1H, brm) ; Sal : 2HCl
70	70			EP : 409 ; NMR1 : 1.58-1.70 (3H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 3.00-3.05 (3H, m), 3.05-3.35 (4H, m), 3.50-3.80 (1H, m), 3.90-4.09 (1H, m), 5.10-5.45 (1H, m), 7.00-7.34 (5H, m), 7.50-7.67 (3H, m), 7.90-8.26 (4H, brm) ; Sal : HCl
65	65	EtO_2C-		EP : 403 ; NMR1 : 1.11-1.27 (3H, m), 1.56-1.67 (3H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.90-3.35 (5H, m), 3.67 (1H, m), 3.80-4.15 (2H, m), 5.20-5.40 (1H, brm), 7.05-7.33 (5H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.80-8.04 (3H, m), 8.18 (1H, m) ; Sal : HCl

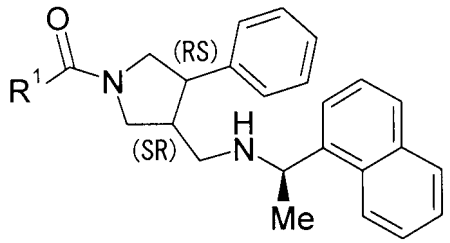
【０３３５】

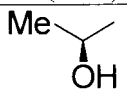
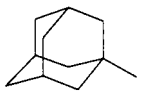
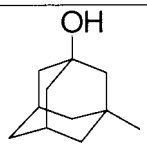
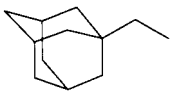
【表５９】

66	66	PhNHC(O)-		FP : 450 ; NMR1 : 1.60-1.70 (3H, brt), 2.75-2.90 (3H, m), 3.19-3.43 (3H, m), 3.80-3.86 (1H, brt), 4.10-4.18 (1H, brm), 6.92 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.14-7.33 (7H, m), 7.45-7.64 (5H, m), 7.93-8.03 (3H, m), 8.17-8.28 (2H, m), 9.33 (1H, brs), 10.11 (1H, brs) ; Sal : HCl
71	71			EP : 353 ; NMR1 : 1.42-1.63 (3H, brm), 1.90-2.00 (3H, m), 2.50-3.50 (6H, m), 3.72-4.40 (3H, m), 3.75 (3H, m), 6.85-7.10 (2H, m), 7.15-7.40 (7H, m) ; Sal : HCl

【０３３６】

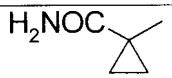
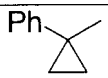
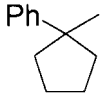
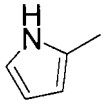
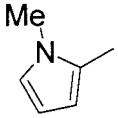
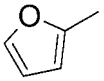
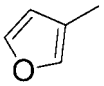
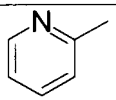
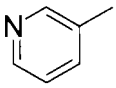
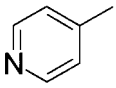
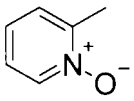
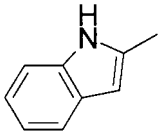
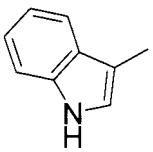
【表６０】



EX	Syn	R[1]	DATA (EP)
72	72	nPr	401
194	72	iPr	401
195	72	Me-CH(Me)-$(CH_2)_2$-	429
196	72	F_3C-CH_2-	441
197	72	HO-CH_2-	389
198	72	HO-$(CH_2)_2$-	403
199	72		403
200	72	HO-CH_2-$C(Me)_2$-	431
201	72	Me-CH(Me)-CH(OH)-	431
202	72	HO-$C(Me)_2$-CH_2-	431
203	72	Me-$C(-CH_2OH)_2$-	447
204	72	MeO-CH_2-	403
205	72	Me_2N-CH_2-	416
206	72	Me_2N-$(CH_2)_2$-	430
207	72	Me_2N-C(O)-$(CH_2)_2$-	458
208	72	cPr	399
209	72	cBu	413
210	72	cPen	427
211	72	cHex	441
212	72	cPen-CH_2-	441
213	72	cHex-CH_2-	455
214	72	cHex-$(CH_2)_2$-	469
215	72		493
216	72		509
217	72		507

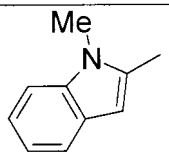
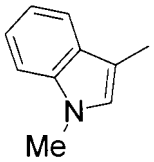
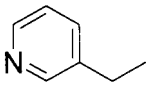
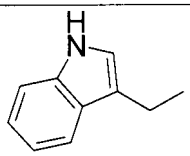
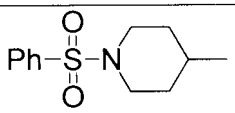
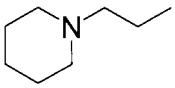
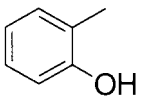
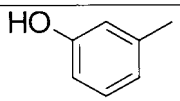
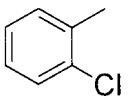
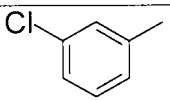
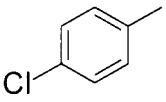
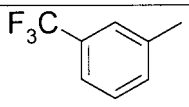
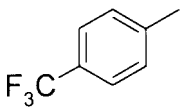
【０３３７】

【表６１】

218	72		442
219	72		475
220	72		475
221	72		503
222	72		424
223	72		438
224	72		425
225	72		425
226	72		436
227	72		436
228	72		436
229	72		452
230	72		474
231	72		474

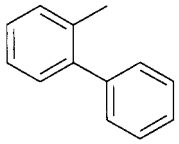
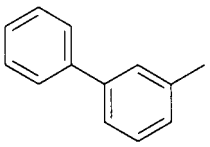
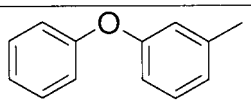
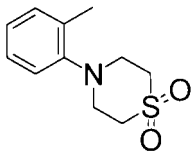
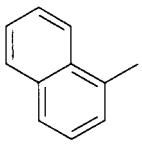
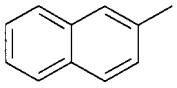
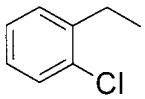
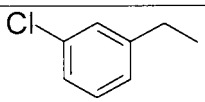
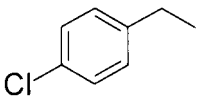
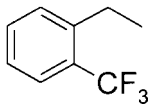
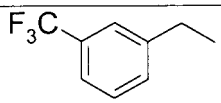
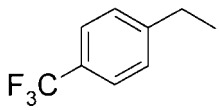
【０３３８】

【表６２】

232	72		488
233	72		488
234	72		450
235	72		488
236	72		582
237	72		470
238	72		451
239	72		451
240	72		469
241	72		469
242	72		469
243	72		503
244	72		503

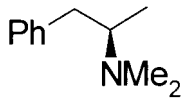
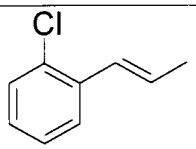
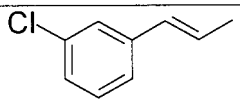
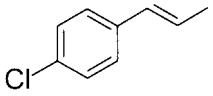
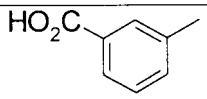
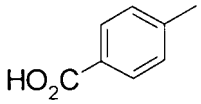
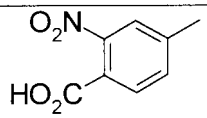
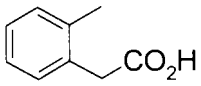
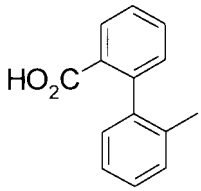
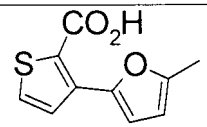
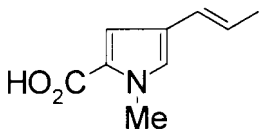
【０３３９】

【表６３】

245	72		511
246	72		511
247	72		527
248	72		568
249	72		485
250	72		485
251	72	Ph-$(CH_2)_2$-	463
252	72	Ph-$(CH_2)_3$-	477
253	72	Ph-$(CH_2)_5$-	505
254	72		483
255	72		483
256	72		483
257	72		517
258	72		517
259	72		517
260	72	Ph-CH(Ph)-	525

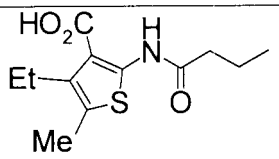
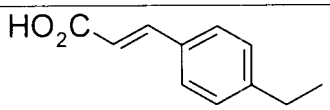
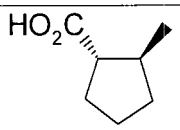
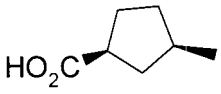
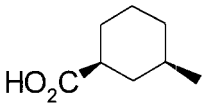
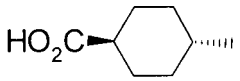
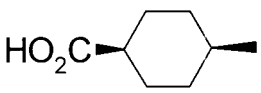
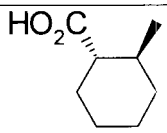
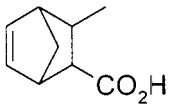
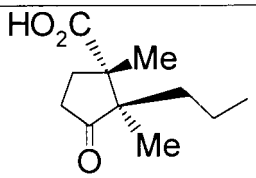
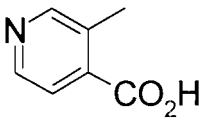
【０３４０】

【表６４】

261	72	PhO-CH_2-	465
262	72	PhO-$(CH_2)_2$-	479
263	72	Ph-C(O)-$(CH_2)_2$-	491
264	72	PhS-CH_2-	481
265	72	$PhS(O)_2$-$(CH_2)_2$-	527
266	72		506
267	72		495
268	72		495
269	72		495
73	73		479
270	73		479
271	73		524
272	73		493
273	73		555
274	73		551
275	73		508

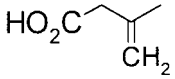
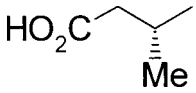
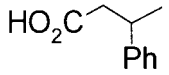
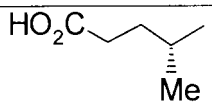
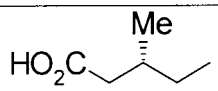
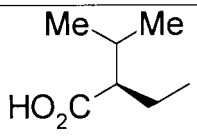
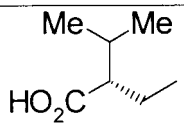
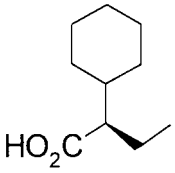
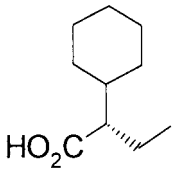
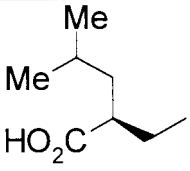
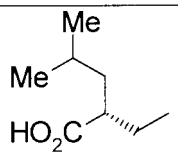
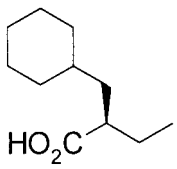
【０３４１】

【表６５】

276	73		598
277	73		519
278	73		471
279	73		471
280	73		485
281	73		485
282	73		485
283	73		485
284	73		495
285	73		541
286	73		480
287	73	HO_2C-$(CH_2)_2$-	431
288	73	HO_2C-$(CH_2)_3$-	445
289	73	HO_2C-$(CH_2)_4$-	459
290	73	HO_2C-$(CH_2)_6$-	487
291	73	HO_2C-$(CH_2)_7$-	501
292	73	HO_2C-$(CH_2)_8$-	515
293	73	HO_2C-$(CH_2)_{10}$-	543

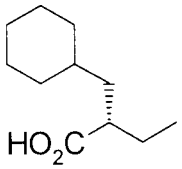
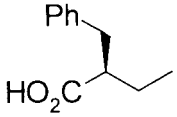
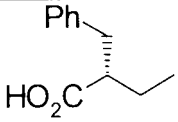
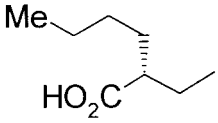
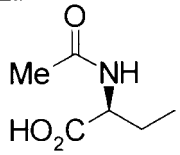
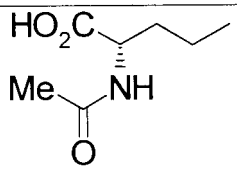
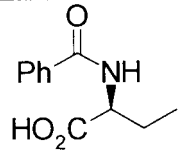
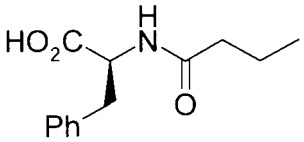
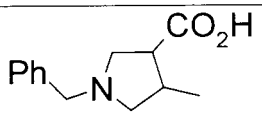
【０３４２】

【表６６】

294	73		443
295	73		445
296	73		507
297	73		459
298	73		459
299	73		473
300	73		473
301	73		513
302	73		513
303	73		487
304	73		487
305	73		527

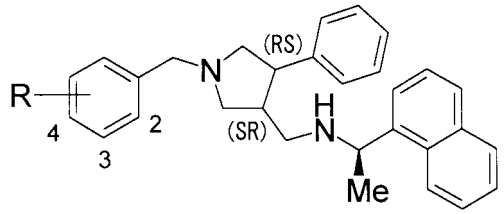
【０３４３】

【表６７】

306	73		527
307	73		521
308	73		521
309	73		487
310	73		488
311	73		502
312	73		550
313	73		578
314	73		562

【０３４４】

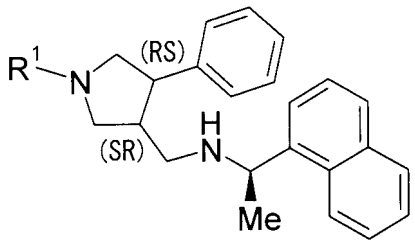
【表６８】

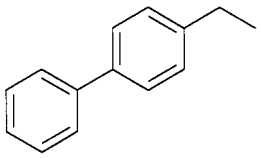
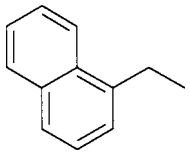
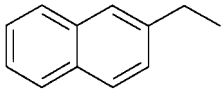
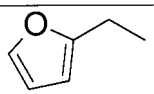
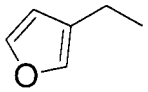
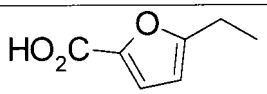
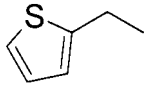
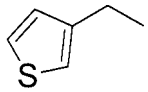
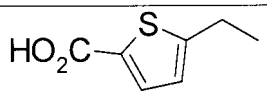
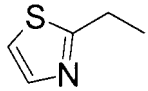
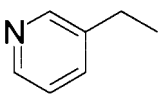


EX	Syn	R	DATA (EP)
74	74	2-Cl	455
315	74	3-Cl	455
316	74	4-Cl	455
317	74	2-F	439
318	74	3-F	439
319	74	4-F	439
320	74	2-OMe	451
321	74	3-OMe	451
322	74	4-OMe	451
323	74	2-OH	437
324	74	3-OH	437
325	74	4-OH	437
326	74	2-CF_3	489
327	74	3-CF_3	489
328	74	4-CF_3	489
329	74	2-CO_2H	465
330	74	4-CO_2H	465
331	74	4-NMe_2	464
332	74	4-NHAc	478

【０３４５】

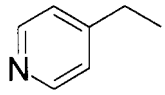
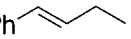
【表６９】



EX	Syn	R[1]	DATA (EP)
333	74		497
334	74		471
335	74		471
336	74		411
337	74		411
338	74		455
339	74		427
340	74		427
341	74		471
342	74		428
343	74		422

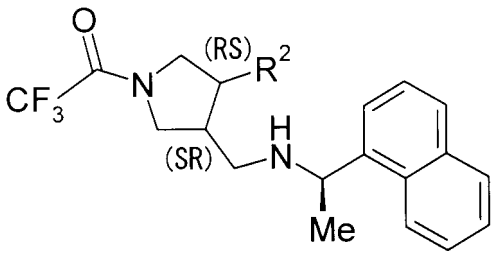
【０３４６】

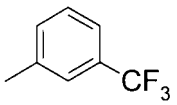
【表７０】

344	74		422
345	74	nPr	373
346	74	Me-CH(Me)-CH_2-	387
347	74	Me-C(Me)$_2$-CH_2-	401
348	74	MeO-(CH_2)$_2$-	389
349	74	HO_2C-CH_2-	389
350	74	Ph-(CH_2)$_3$-	449
351	74		447

【０３４７】

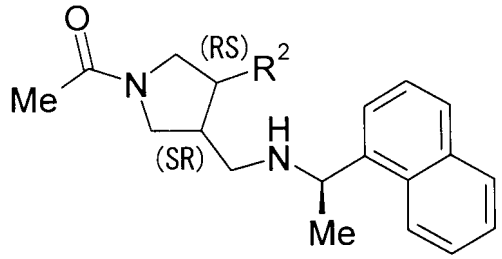
【表７１】

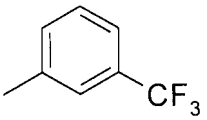


EX	Syn	R^2	DATA
75	75	Me	FP : 365 ; NMR1 : 0.89-1.02 (3H, m), 1.64 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.83-2.33 (2H, m), 2.67-2.78 (1H, m), 2.96-3.55 (3H, m), 3.65-4.13 (2H, m), 5.23-5.26 (1H, brm), 7.57-7.66 (3H, m), 7.83-7.89 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz) ; Sal : oxalate
352	75	-CF_3	FP : 419 ; NMR1 : 1.56-1.62 (3H, brt), 2.67-4.04 (8H, m), 5.11-5.16 (1H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 7.79 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.92-8.01 (2H, m), 8.24 (1H, brd, J = 7.6 Hz) ; Sal : oxalate
76	76		FP : 495 ; NMR1 : 1.59-1.65 (3H, m), 2.67-3.01 (3H, m), 3.26-3.71 (3H, m), 3.95 (0.5H, ddd, J = 4.4, 8.3, 12.2 Hz), 4.04-4.11 (0.5H, m), 4.21-4.26 (0.5H, m), 4.40-4.48 (0.5H, m), 5.22-5.34 (1H, m), 7.43-7.69 (7H, m), 7.88-8.01 (3H, m), 8.12-8.17 (1H, m), 9.30-9.46 (1H, brm), 9.71-10.08 (1H, brm) ; Sal : HCl
353	76	-CH_2-Ph	FP : 441 ; NMR1 : 1.68-1.70 (3H, m), 2.32-2.67 (3H, m), 2.77-2.89 (2H, m), 3.26-3.63 (4H, m), 3.89-4.00 (0.5H, m), 4.10-4.20 (0.5H, m), 5.28-5.37 (1H, m), 7.14-7.26 (5H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 7.96 (1H, app.t, J = 7.3 Hz), 8.00-8.05 (2H, m), 8.18-8.24 (1H, m), 9.16-9.23 (1H, brm), 9.49-9.65 (brm, 0.5H), 9.85 (brs, 0.5H) ; Sal : HCl
354	76	-(CH_2)$_2$-Ph	FP : 455 ; NMR2 : 1.30-1.42 (2H, m), 1.68-1.72 (3H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 2.30-2.53 (3H, m), 2.80-3.38 (3H, m), 3.50-3.81 (2H, m), 4.28-4.57 (1H, m), 5.20-5.37 (1H, m), 6.83-7.01 (2H, m), 7.13-7.23 (3H, m), 7.51-7.66 (3H, m), 7.87-8.08 (3H, m), 8.18-8.27 (1H, m) ; Sal : HCl

【０３４８】

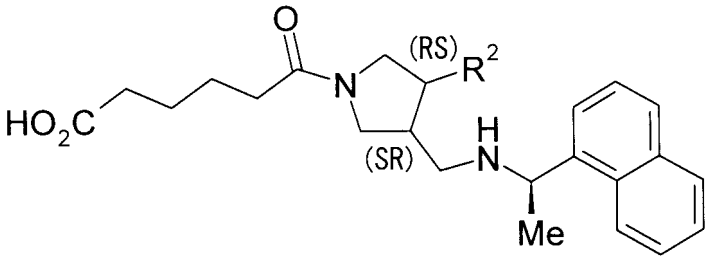
【表７２】



EX	Syn	R^2	DATA
77	77		FP : 441 ; NMR1 : 1.61 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.94 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.98 (1.5H, s), 1.99 (1.5H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 3.00-3.55 (4H, m), 3.75-3.94 (1H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 5.24-5.36 (1H, m), 7.42-7.65 (7H, m), 7.80-8.01 (3H, m), 8.14-8.18 (1H, m), 9.00-9.34 (1.5H, brm), 9.60-9.75 (0.5H, brm) ; Sal : HCl
355	77	-CH_2-Ph	FP : 387 ; NMR1 : 1.67-1.70 (1.5H, m), 1.82-1.86 (1.5H, m), 1.90-1.92 (3H, m), 2.29-2.46 (3H, m), 2.67-3.41 (6H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 5.27-5.38 (1H, m), 7.11-7.26 (5H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 7.90 (0.5H, d, J = 6.8 Hz), 7.96 (0.5H, d, J = 7.4 Hz), 8.00-8.05 (2H, m), 8.19-8.25 (1H, m), 9.00 (brs, 0.5H), 9.17 (brs, 1H), 9.69 (brs, 1H) ; Sal : HCl
356	77	-$(CH_2)_2$-Ph	FP : 401 ; NMR1 : 1.32-1.48 (1H, m), 1.67-1.72 (3H, m), 1.91-1.93 (3H, m), 2.16-2.75 (3H, m), 2.86-3.29 (6H, m), 3.52-3.89 (2H, m), 5.30-5.39 (1H, m), 7.09-7.27 (5H, m), 7.57-7.66 (3H, m), 7.93-8.05 (3H, m), 8.23-8.26 (1H, m), 9.01-9.42 (brm, 1.5H), 9.76-9.98 (0.5H, m) ; Sal : HCl

【０３４９】

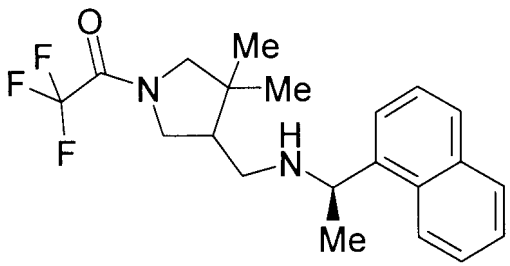
【表７３】



EX	Syn	R^2	DATA
79	79	Me	FP：397； NMR1：0.88-0.95 (3H, m), 1.38 (3H, app. t, J = 6.4 Hz), 1.44-1.56 (4H, brm), 1.74-1.97 (2H, m), 2.16-2.22 (4H, m), 2.36-2.55 (1H, m), 2.58-2.77 (1H, m), 2.90-3.03 (1H, m), 3.10-3.72 (4H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 7.47-7.54 (3H, m), 7.68 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.26 (1H, d, J = 7.2 Hz)
78	78	$-CH_2-Ph$	EP：473； NMR1： 1.34-1.59 (4H, m), 1.63-1.86 (3H, m), 2.01-2.45 (4H, m), 2.63-4.00 (11H, m), 5.15-5.45 (1H, m), 6.94-7.37 (5H, m), 7.51-7.79 (3H, m), 7.90-8.38 (4H, m)； Sal：HCl
357	78	$-(CH_2)_2-Ph$	EP：487； NMR1： 1.40-1.57 (4H, m), 1.59-1.82 (4H, m), 2.10-2.32 (4H, m), 2.31-4.02 (11H, m), 5.25-5.46 (1H, m), 7.03-7.31 (5H, m), 7.53-7.71 (3H, m), 7.91-8.12 (3H, m), 8.19-8.30 (1H, m)； Sal：HCl

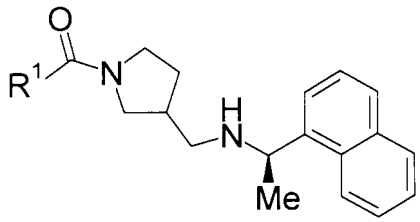
【０３５０】

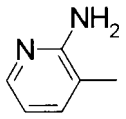
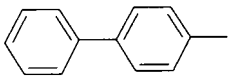
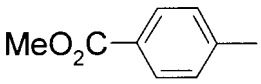
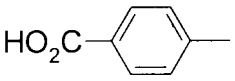
【表７４】

EX	Syn	Structure	DATA
80	80		FP：379； NMR1：0.76 (1.5H, d, J = 2.4 Hz), 0.82 (1.5H, d, J = 8.0 Hz), 0.97 (1.5H, d, J = 4.4 Hz), 1.00 (1.5H, s), 1.66 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.22-2.37 (1H, m), 2.74-3.55 (5H, m), 3.90-4.21 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.60-7.65 (3H, m), 7.84 (1H, dd, J = 4.4, 7.6 Hz), 7.97-8.03 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz)； Sal：oxalate

【０３５１】

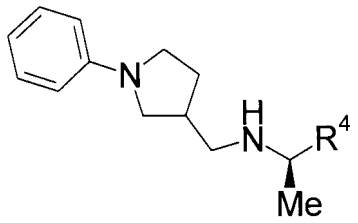
【表７５】

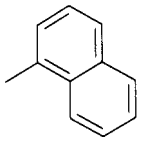
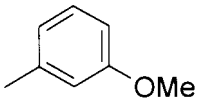


EX	Syn	R^1	DATA
81	81	Ph	FP : 359 ; NMR1 : 1.52-1.80 (4H, m), 1.92-2.18 (1H, m), 2.52-2.98 (2H, m), 3.30-3.85 (5H, m), 5.20-5.42 (1H, m), 7.36-7.53 (5H, m), 7.54-7.72 (3H, m), 7.90-8.14 (3H, m), 8.15-8.30 (1H, m), 9.08-9.52 (1H, m), 9.68-10.20 (1H, m) ; Sal : HCl
358	64		FP : 375 ; NMR1 : 1.58-1.80 (3.5H, m), 2.00-2.18 (0.5H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 2.95-3.82 (6H, m), 5.16-5.40 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J = 6.5, 6.5), 7.52-7.70 (3H, m), 7.88-8.30 (8H, m), 9.14-9.68 (1H, m), 9.98-10.42 (1H, m) ; Sal : 2HCl
359	64		FP : 435 ; NMR1 : 1.56-1.78 (4H, m), 2.10 (1H, m), 2.58-2.98 (2H, m), 3.00-3.36 (2H, m), 3.40-3.62 (2H, m), 3.62-3.84 (1H, m), 5.20-5.42 (1H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.54-7.76 (9H, m), 7.90-8.10 (3H, m), 8.14-8.32 (1H, m), 9.04-9.52 (1H, m), 9.62-9.86 (0.5H, m), 10.01 (0.5H, m) ; Sal : HCl
82	82		FP : 417 ; NMR1 : 1.56-1.82 (4H, m), 1.86-2.18 (1H, m), 2.60-3.80 (7H, m), 3.80-3.90 (3H, m), 5.28-5.42 (1H, m), 7.50-7.75 (5H, m), 7.90-8.30 (6H, m), 9.00-10.20 (2H, m) ; Sal : HCl
83	83		FP : 403 ; NMR1 : 1.60-1.76 (4H, m), 1.96-2.14 (1H, m), 2.60-3.64 (6.5H, m), 3.72-3.82 (0.5H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 7.56-8.05 (10H, m), 8.16-8.30 (1H, m), 8.96-10.00 (2H, m), 13.14 (1H. m) ; Sal : HCl

【０３５２】

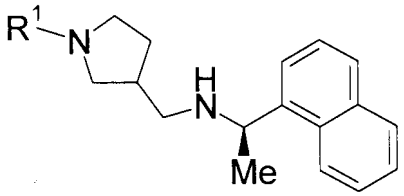
【表７６】

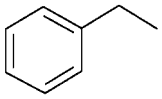
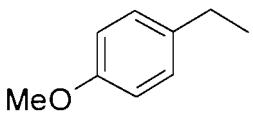


EX	Syn	R^4	DATA
84	84		EP：331； NMR1：1.46 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.67 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.10-3.27 (2H, m), 3.36 (1H, m), 4.75 (1H, m), 6.42-6.51 (2H, m), 6.52-6.61 (3H, m), 7.07-7.18 (2H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.75 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.94 (1H, m), 8.28 (1H, m)； Sal：fumarate
85	85		EP：311； NMR1：1.37 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.67 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.38-2.54 (2H, m), 2.63 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.10-3.28 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.74 (3H), 3.92 (1H, m), 6.47 (2H, d, J = 8.6), 6.52-6.60 (3H, m), 6.84 (1H, m), 6.94-7.06 (2H, m), 7.08-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, m)； Sal：fumarate

【０３５３】

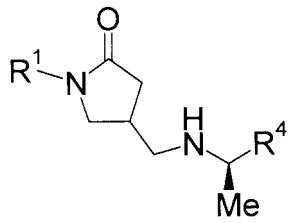
【表７７】

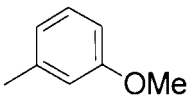
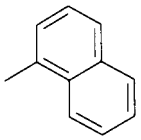
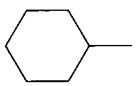
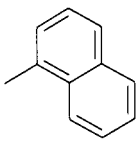


EX	Syn	R^1	DATA
86	86		EP：345； NMR1： 1.40-1.52 (1H, m), 1.47 (3H, d, J = 6.8), 1.96 (1H, ddd, J = 7.5, 13.6, 13.6 Hz), 2.35-2.55 (3H, m), 2.61-2.75 (3H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.70-3.81 (2H, m), 4.78-4.87 (1H, m), 6.57 (4H, s), 7.25-7.36 (5H, m), 7.49-7.59 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.93-7.98 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 7.8 Hz)； Sal：2fumarate
87	87		FP：345； NMR1： 1.38-1.51 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.37-2.52 (3H, m), 2.61-2.74 (3H, brm), 2.78-2.90 (1H, brm), 3.73-3.80 (2H, m), 4.78-4.90 (1H, brm), 6.57 (4H, s), 7.25-7.38 (5H, m), 7.50-7.59 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.92-7.98 (1H, m), 8.23 (1H, d, J =7 .4 Hz)； Sal：2fumarate
360	86		EP：375； NMR1： 1.59 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.62 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.54-3.30 (7H, m), 3.76 (3H, s), 4.13 (2H, s), 5.15 (1H, m), 6.95 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53-7.66 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.92-8.04 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.4 Hz)； Sal：oxalate
361	87		EP：375； NMR1： 1.58 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.54-3.30 (7H, m), 3.76 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.12 (1H, m), 6.96 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53-7.66 (3H, m), 7.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.91-8.04 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 7.9 Hz)； Sal：oxalate

【０３５４】

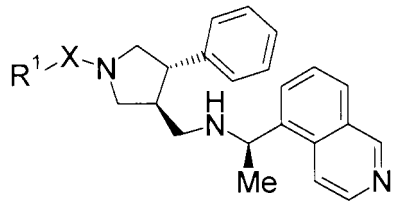
【表７８】

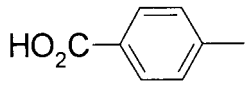
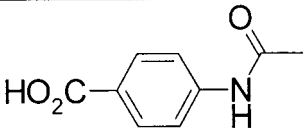
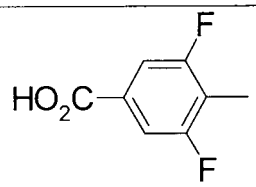
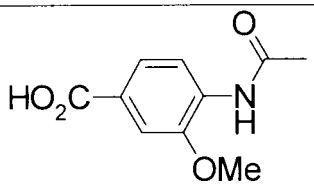
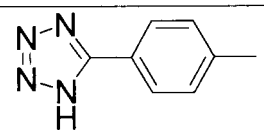
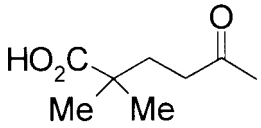
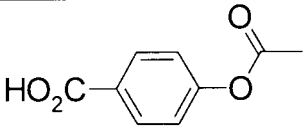
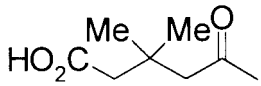


EX	Syn	R^1	R^4	DATA
88	88	Ph		EP : 325 ; NMR1 : 1.61 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.30-2.60 (2H, m), 2.60-3.20 (3H, m), 3.60-3.76 (1H, m), 3.78-3.79 (3H, m), 3.90-4.01 (1H, m), 4.38 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.08-7.19 (2H, m), 7.27-7.43 (4H, m), 7.52-7.69 (2H, m), 9.30-9.90 (2H, brm) ; Sal : HCl
89	89	Ph-CH_2-		FP : 359 ; NMR1(80℃) : 1.71 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.24 (1H, ddd, J = 7.0, 16.6, 23.4 Hz), 2.46-2.56 (1H, m), 2.76-2.92 (2H, m), 2.98-3.13 (2H, m), 3.38 (1H, ddd, J = 7.8, 9.8, 9.8 Hz), 4.26 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.37 (1H, dd, J = 6.1, 14.9 Hz), 5.16-5.30 (1H, br), 7.14-7.20 (2H, m), 7.21-7.34 (3H, m), 7.54-7.64 (3H, m), 7.92-8.06 (3H, m) 8.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.20-9.40 (1H, br), 9.90-10.10 (1H, br) ; Sal : HCl
90	90			FP : 351 ; NMR1 : 0.90-1.20 (1H, m), 1.20-1.80 (12H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.67-2.90 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.50 (1H, m), 3.55-3.71 (1H, m), 5.25-5.37 (1H, m), 7.56-7.67 (3H, m), 7.95-8.11 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.30-9.50 (1H, br), 9.96-10.12 (1H, br) ; Sal : HCl

【０３５５】

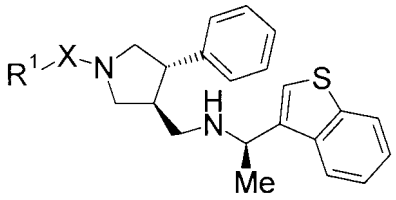
【表７９】

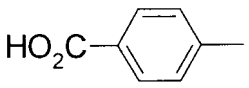
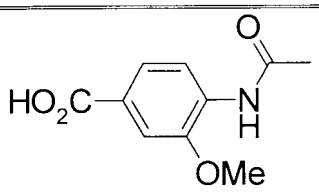
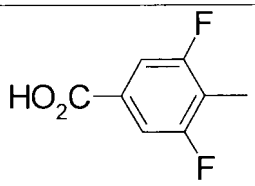
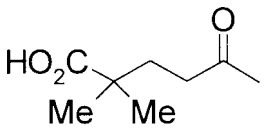
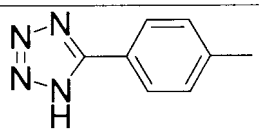
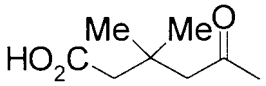
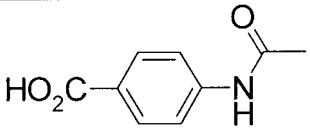
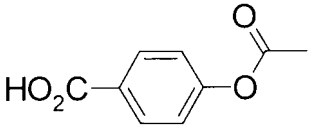


No	R^1-X-	No	R^1-X-
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

【０３５６】

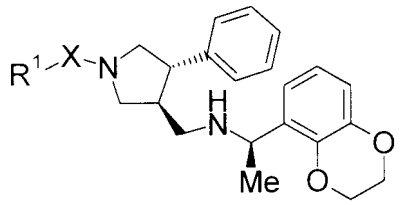
【表８０】

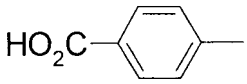
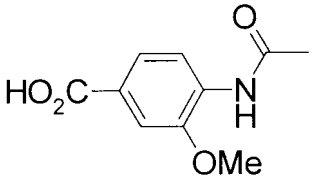
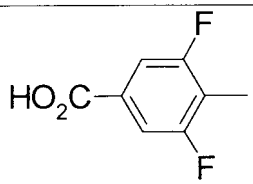
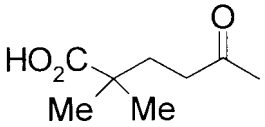
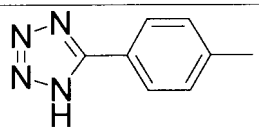
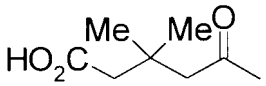
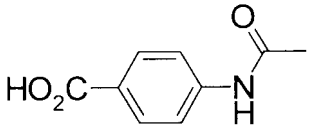
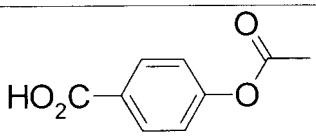


No	R^1-X-	No	R^1-X-
9		13	
10		14	
11		15	
12		414	

【０３５７】

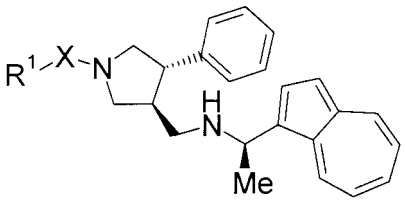
【表８１】

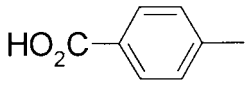
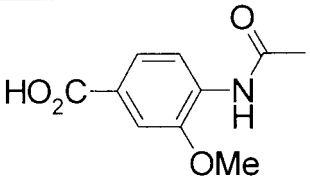
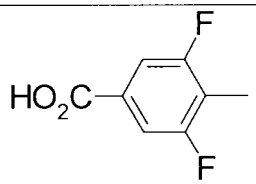
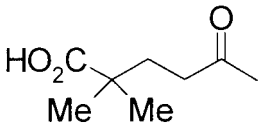
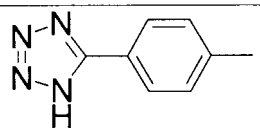
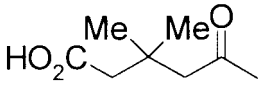
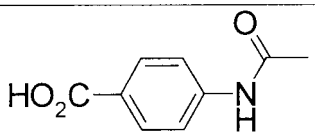
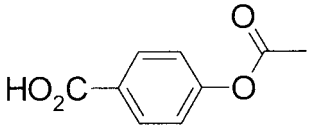


No	R^1-X-	No	R^1-X-
16		20	
17		21	
18		22	
19		415	

【０３５８】

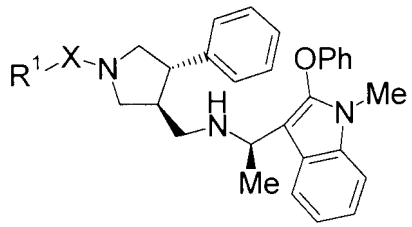
【表８２】

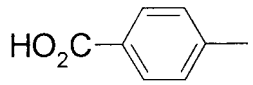
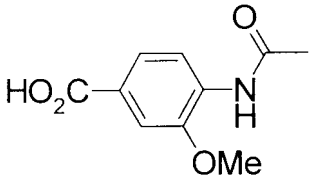
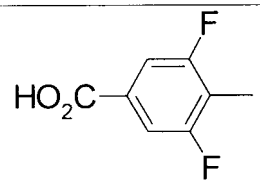
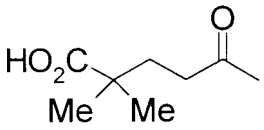
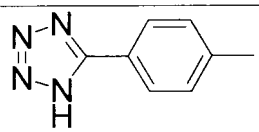
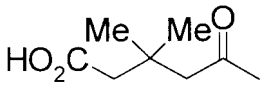
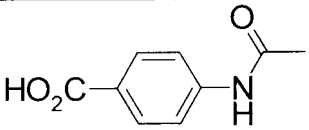
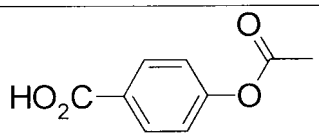


No	R^1-X-	No	R^1-X-
23		27	
24		28	
25		29	
26		416	

【０３５９】

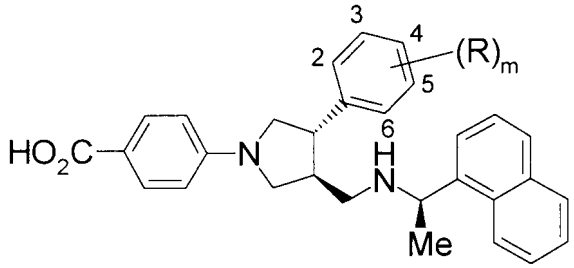
【表８３】



No	R¹-X-	No	R¹-X-
30		34	
31		35	
32		36	
33		417	

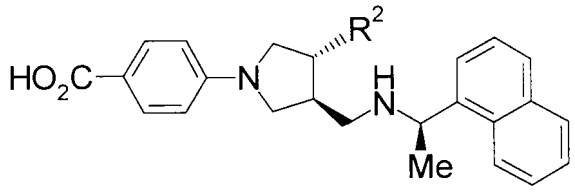
【０３６０】

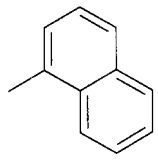
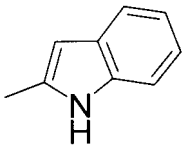
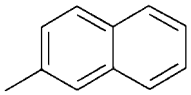
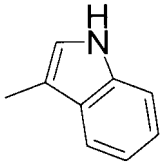
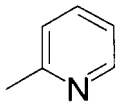
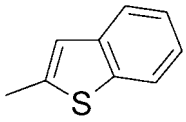
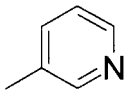
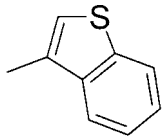
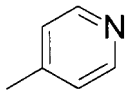
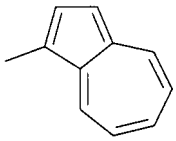
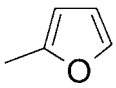
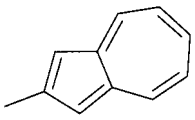
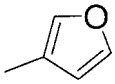
【表８４】



No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
37	2-F	47	3-NO_2	57	4-Me	67	2,6-diF
38	3-F	48	4-NO_2	58	2-OMe	68	3,4-diF
39	4-F	49	2-CN	59	3-OMe	69	3,5-diF
40	2-Cl	50	3-CN	60	4-OMe	70	3,6-diF
41	3-Cl	51	4-CN	61	2-CF_3	71	2,3,4-triF
42	4-Cl	52	2-CO_2Me	62	3-CF_3	72	2,3,5-triF
43	2-Br	53	3-CO_2Me	63	4-CF_3	73	2,3,6-triF
44	3-Br	54	4-CO_2Me	64	2,3-diF		
45	4-Br	55	2-Me	65	2,4-diF		
46	2-NO_2	56	3-Me	66	2,5-diF		

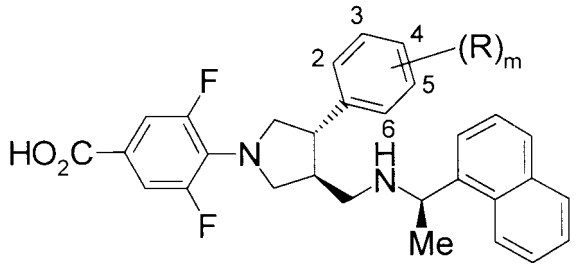
【０３６１】
【表８５】



No	R^2	No	R^2	No	R^2
74		81		88	$-(CH_2)_2$-Ph
75		82		89	$-(CH_2)_3$-Ph
76		83		90	nBu
77		84		91	iBu
78		85		92	$-CH_2$-cPr
79		86			
80		87	$-CH_2$-Ph		

【０３６２】

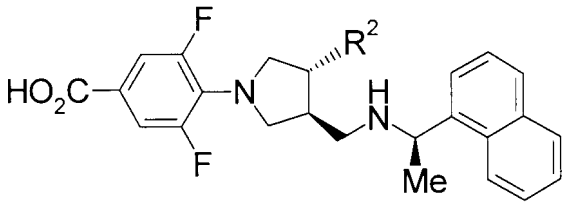
【表８６】

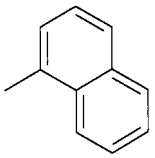
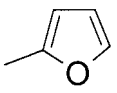
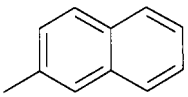
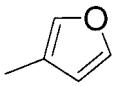
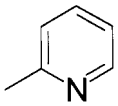
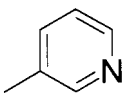
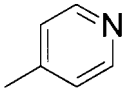


No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
93	2-F	101	2-NO_2	109	4-CO_2Me	117	2,4-diF
94	4-F	102	3-NO_2	110	2-Me	118	2,5-diF
95	2-Cl	103	4-NO_2	111	4-Me	119	2,6-diF
96	3-Cl	104	2-CN	112	2-OMe	120	3,4-diF
97	4-Cl	105	3-CN	113	3-OMe	121	3,5-diF
98	2-Br	106	4-CN	114	4-OMe	122	3,6-diF
99	3-Br	107	2-CO_2Me	115	2-CF_3		
100	4-Br	108	3-CO_2Me	116	4-CF_3		

【０３６３】

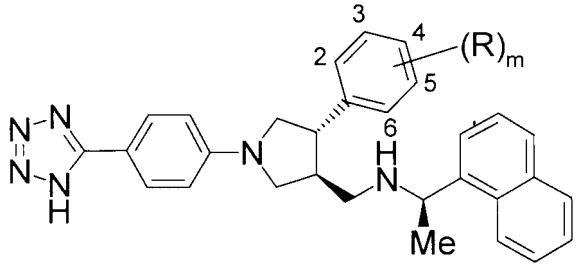
【表８７】



No	R^2	No	R^2	No	R^2
123		128		133	nBu
124		129		134	iBu
125		130	-CH_2-Ph	135	-CH_2-cPr
126		131	-$(CH_2)_2$-Ph		
127		132	-$(CH_2)_3$-Ph		

【０３６４】

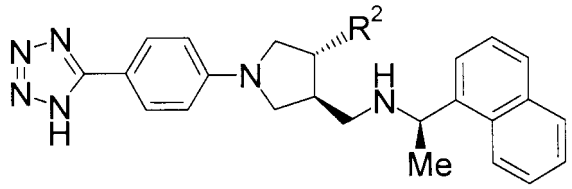
【表８８】

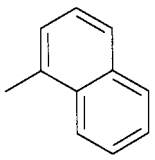
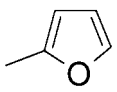
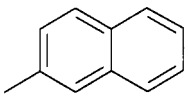
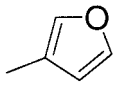
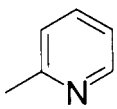
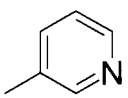
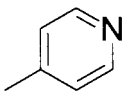


No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
136	2-F	145	2-NO_2	154	2-Me	163	2,3-diF
137	3-F	146	3-NO_2	155	3-Me	164	2,4-diF
138	4-F	147	4-NO_2	156	4-Me	165	2,5-diF
139	2-Cl	148	2-CN	157	2-OMe	166	2,6-diF
140	3-Cl	149	3-CN	158	3-OMe	167	3,4-diF
141	4-Cl	150	4-CN	159	4-OMe	168	3,5-diF
142	2-Br	151	2-CO_2Me	160	2-CF_3	169	3,6-diF
143	3-Br	152	3-CO_2Me	161	3-CF_3		
144	4-Br	153	4-CO_2Me	162	4-CF_3		

【０３６５】

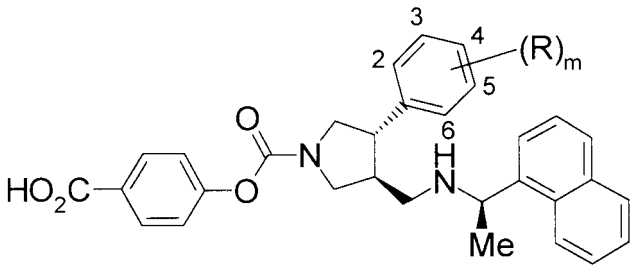
【表８９】



No	R^2	No	R^2	No	R^2
170		175		180	nBu
171		176		181	iBu
172		177	-CH_2-Ph	182	-CH_2-cPr
173		178	-$(CH_2)_2$-Ph		
174		179	-$(CH_2)_3$-Ph		

【０３６６】

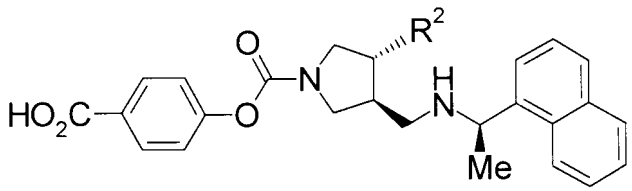
【表９０】

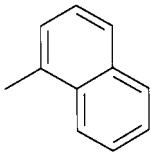
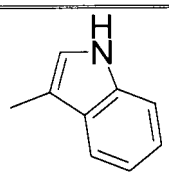
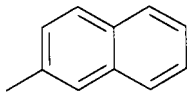
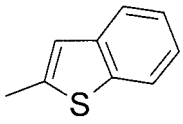
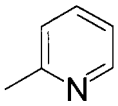
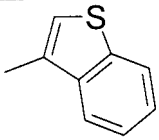
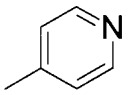
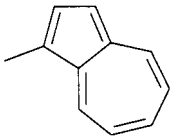
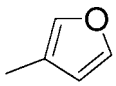
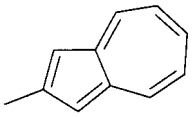
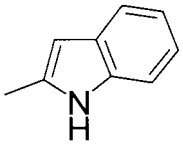


No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
183	2-Cl	191	4-NO_2	199	2-OMe	207	3,5-diF
184	3-Cl	192	2-CN	200	3-OMe	208	3,6-diF
185	4-Cl	193	3-CN	201	4-OMe	209	2,3,4-triF
186	2-Br	194	4-CN	202	2-CF_3	210	2,3,5-triF
187	3-Br	195	2-CO_2Me	203	4-CF_3	211	2,3,6-triF
188	4-Br	196	3-CO_2Me	204	2,5-diF		
189	2-NO_2	197	4-CO_2Me	205	2,6-diF		
190	3-NO_2	198	4-Me	206	3,4-diF		

【０３６７】

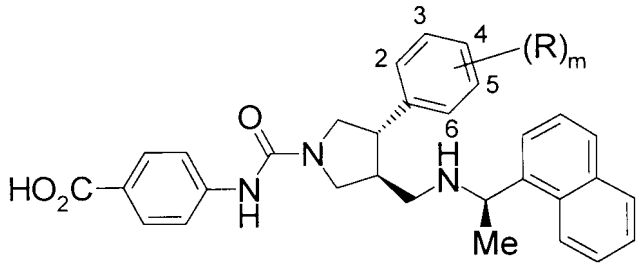
【表９１】



No	R^2	No	R^2	No	R^2
212		218		224	$-(CH_2)_2$-Ph
213		219		225	$-(CH_2)_3$-Ph
214		220		226	nBu
215		221		227	iBu
216		222		228	$-CH_2$-cPr
217		223	$-CH_2$-Ph		

【０３６８】

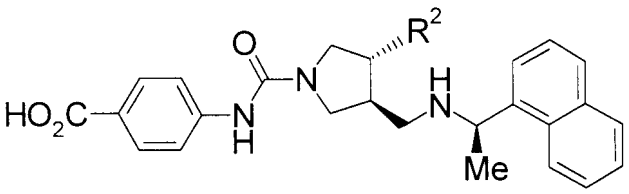
【表９２】

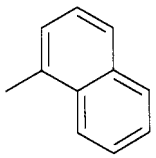
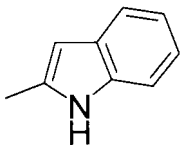
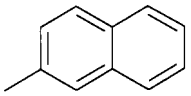
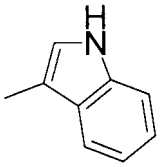
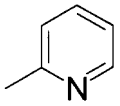
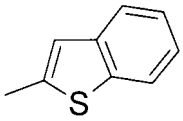
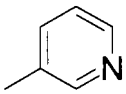
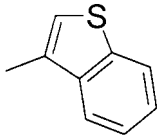
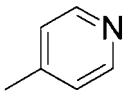
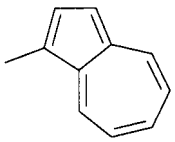
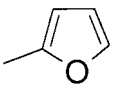
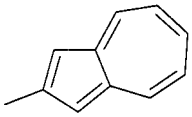
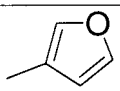


No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
229	2-F	239	3-NO_2	249	4-Me	259	2,6-diF
230	3-F	240	4-NO_2	250	2-OMe	260	3,4-diF
231	4-F	241	2-CN	251	3-OMe	261	3,5-diF
232	2-Cl	242	3-CN	252	4-OMe	262	3,6-diF
233	3-Cl	243	4-CN	253	2-CF_3	263	2,3,4-triF
234	4-Cl	244	2-CO_2Me	254	3-CF_3	264	2,3,5-triF
235	2-Br	245	3-CO_2Me	255	4-CF_3	265	2,3,6-triF
236	3-Br	246	4-CO_2Me	256	2,3-diF		
237	4-Br	247	2-Me	257	2,4-diF		
238	2-NO_2	248	3-Me	258	2,5-diF		

【０３６９】

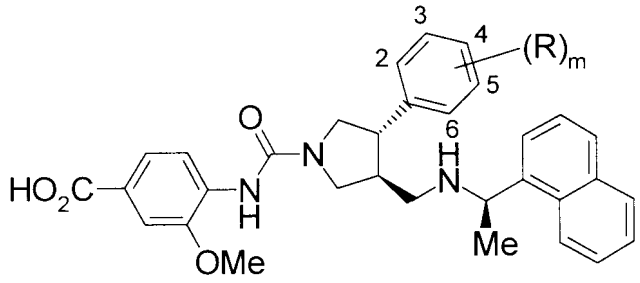
【表９３】



No	R^2	No	R^2	No	R^2
266		273		280	-$(CH_2)_2$-Ph
267		274		281	-$(CH_2)_3$-Ph
268		275		282	nBu
269		276		283	iBu
270		277		284	-CH_2-cPr
271		278			
272		279	-CH_2-Ph		

【０３７０】

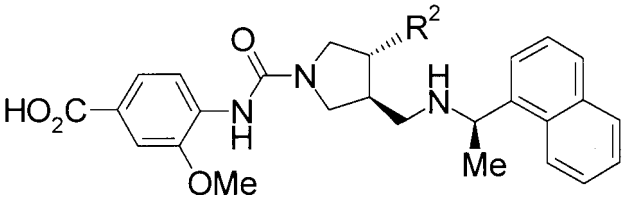
【表９４】

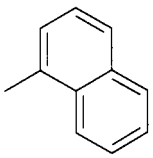
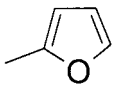
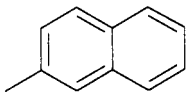
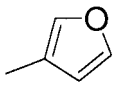
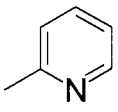
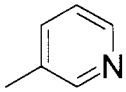
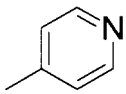


No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
285	2-F	293	2-NO_2	301	4-CO_2Me	309	2,4-diF
286	4-F	294	3-NO_2	302	2-Me	310	2,5-diF
287	2-Cl	295	4-NO_2	303	4-Me	311	2,6-diF
288	3-Cl	296	2-CN	304	2-OMe	312	3,4-diF
289	4-Cl	297	3-CN	305	3-OMe	313	3,5-diF
290	2-Br	298	4-CN	306	4-OMe	314	3,6-diF
291	3-Br	299	2-CO_2Me	307	2-CF_3		
292	4-Br	300	3-CO_2Me	308	4-CF_3		

【０３７１】

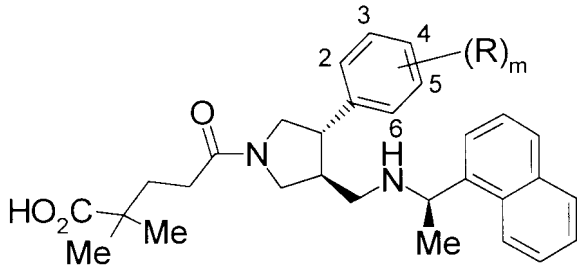
【表９５】



No	R^2	No	R^2	No	R^2
315		320		325	nBu
316		321		326	iBu
317		322	-CH_2-Ph	327	-CH_2-cPr
318		323	-$(CH_2)_2$-Ph		
319		324	-$(CH_2)_3$-Ph		

【０３７２】

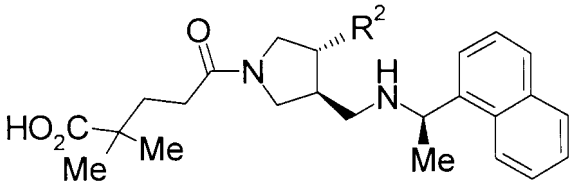
【表９６】

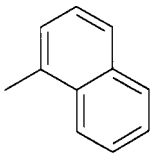
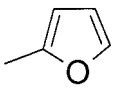
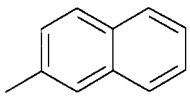
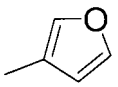
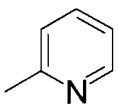
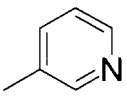
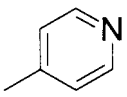


No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
328	2-F	336	2-NO_2	344	4-CO_2Me	352	2,4-diF
329	4-F	337	3-NO_2	345	2-Me	353	2,5-diF
330	2-Cl	338	4-NO_2	346	4-Me	354	2,6-diF
331	3-Cl	339	2-CN	347	2-OMe	355	3,4-diF
332	4-Cl	340	3-CN	348	3-OMe	356	3,5-diF
333	2-Br	341	4-CN	349	4-OMe	357	3,6-diF
334	3-Br	342	2-CO_2Me	350	2-CF_3		
335	4-Br	343	3-CO_2Me	351	4-CF_3		

【０３７３】

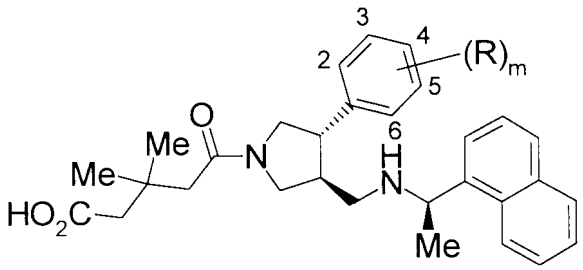
【表９７】



No	R^2	No	R^2	No	R^2
358		363		368	nBu
359		364		369	iBu
360		365	-CH_2-Ph	370	-CH_2-cPr
361		366	-$(CH_2)_2$-Ph		
362		367	-$(CH_2)_3$-Ph		

【０３７４】

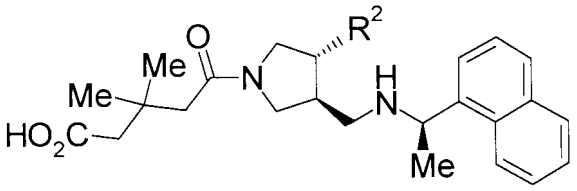
【表９８】

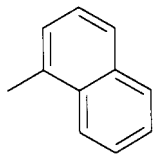
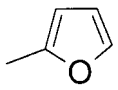
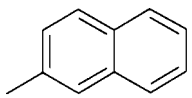
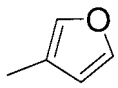
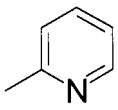
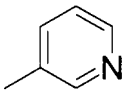
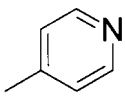


No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
371	2-F	379	2-NO_2	387	4-CO_2Me	395	2,4-diF
372	4-F	380	3-NO_2	388	2-Me	396	2,5-diF
373	2-Cl	381	4-NO_2	389	4-Me	397	2,6-diF
374	3-Cl	382	2-CN	390	2-OMe	398	3,4-diF
375	4-Cl	383	3-CN	391	3-OMe	399	3,5-diF
376	2-Br	384	4-CN	392	4-OMe	400	3,6-diF
377	3-Br	385	2-CO_2Me	393	2-CF_3		
378	4-Br	386	3-CO_2Me	394	4-CF_3		

【０３７５】

【表９９】



No	R^2	No	R^2	No	R^2
401		406		411	nBu
402		407		412	iBu
403		408	-CH_2-Ph	413	-CH_2-cPr
404		409	-$(CH_2)_2$-Ph		
405		410	-$(CH_2)_3$-Ph		

【産業上の利用可能性】

【０３７６】

本発明化合物は、CaSR作動的調節作用に優れ、また、薬物相互作用を起こす懸念のあるCYP2D6の阻害作用との選択性に優れることから、CaSRが関与する疾患（副甲状腺機能亢進症、腎性骨異栄養症、高カルシウム血症等）の治療剤として有用である。

【国際調査報告】

60750060033

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/309891

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D207/09(2006.01), ***A61K31/40***(2006.01), ***A61K31/402***(2006.01), ***A61K31/4025***(2006.01), ***A61K31/403***(2006.01), ***A61K31/404***(2006.01), ***A61K31/407***(2006.01), ***A61K31/41***(2006.01), ***A61K31/427***(2006.01), ***A61K31/437***(2006.01),
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/40, A61K31/402, A61K31/4025, A61K31/403, A61K31/404, A61K31/407, A61K31/41, A61K31/427, A61K31/437, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/541, A61P3/14, A61P5/20, A61P19/08, A61P43/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-503768 A (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 07 April, 1998 (07.04.98), & WO 96/04274 A1 & CA 2195107 A & AU 9531824 A & EP 804434 A1 & US 5854268 A	1-15
A	WO 03/099776 A1 (AMGEN INC.), 04 December, 2003 (04.12.03), & JP 2005-527625 A & CA 2486399 A & EP 1509497 A1 & US 2005/143426 A & US 6908935 B2	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 July, 2006 (11.07.06)	18 July, 2006 (18.07.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/309891

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K31/4439(2006.01), ***A61K31/454***(2006.01), ***A61K31/496***(2006.01), ***A61K31/5377***(2006.01), ***A61K31/541***(2006.01), ***A61P3/14***(2006.01), ***A61P5/20***(2006.01), ***A61P19/08***(2006.01), ***A61P43/00***(2006.01), ***C07D207/16***(2006.01), ***C07D207/34***(2006.01), ***C07D207/48***(2006.01), ***C07D401/04***(2006.01), ***C07D401/06***(2006.01), ***C07D401/12***(2006.01), ***C07D403/06***(2006.01), ***C07D403/10***(2006.01), ***C07D405/04***(2006.01), ***C07D405/06***(2006.01), ***C07D405/12***(2006.01), ***C07D409/04***(2006.01), ***C07D409/06***(2006.01), ***C07D409/12***(2006.01), ***C07D409/14***(2006.01), ***C07D413/10***(2006.01), ***C07D417/06***(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D207/09, C07D207/16, C07D207/34, C07D207/48, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/12, C07D403/06, C07D403/10, C07D405/04, C07D405/06, C07D405/12, C07D409/04, C07D409/06, C07D409/12, C07D409/14, C07D413/10, C07D417/06

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/309891

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 16 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- [ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- [ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- [ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

4

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2006／309891

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. ***C07D207/09*** (2006.01), ***A61K31/40*** (2006.01), ***A61K31/402*** (2006.01), ***A61K31/4025*** (2006.01), ***A61K31/403*** (2006.01), ***A61K31/404*** (2006.01), ***A61K31/407*** (2006.01), ***A61K31/41*** (2006.01), ***A61K31/427*** (2006.01), ***A61K31/437*** (2006.01), ***A61K31/4439*** (2006.01), ***A61K31/454*** (2006.01), 続きあり

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K 31/40, A61K 31/402, A61K 31/4025, A61K 31/403, A61K 31/404, A61K 31/407, A61K 31/41, A61K 31/427, A61K 31/437, A61K 31/4439, A61K 31/454, A61K 31/496, A61K 31/5377, A61K 31/541, A61P 3/14, A61P 5/20, A61P 19/08, A61P 43/00, C07D 207/09, C07D 207/16, C07D 207/34, 続きあり

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922－1996年
日本国公開実用新案公報	1971－2006年
日本国実用新案登録公報	1996－2006年
日本国登録実用新案公報	1994－2006年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 10-503768 A (メルク シャープ エンド ドーム リミテッド) 1998.04.07 & WO 96/04274 A1 & CA 2195107 A & AU 9531824 A & EP 804434 A1 & US 5854268 A	1-15
A	WO 03/099776 A1 (AMGEN INC.) 2003.12.04 & JP 2005-527625 A & CA 2486399 A & EP 1509497 A1 & US 2005/143426 A & US 6908935 B2	1-15

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 11. 07. 2006	国際調査報告の発送日 18. 07. 2006
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号100－8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 4P 9282 中木 亜希 電話番号 03－3581－1101 内線 3492

様式PCT／ISA／210（第2ページ）（2005年4月）

5

国際調査報告 | 国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３０９８９１

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））の続き

Int.Cl. ***A61K31/496*** (2006.01), ***A61K31/5377*** (2006.01), ***A61K31/541*** (2006.01), ***A61P3/14*** (2006.01), ***A61P5/20*** (2006.01), ***A61P19/08*** (2006.01), ***A61P43/00*** (2006.01), ***C07D207/16*** (2006.01), ***C07D207/34*** (2006.01), ***C07D207/48*** (2006.01), ***C07D401/04*** (2006.01), ***C07D401/06*** (2006.01), ***C07D401/12*** (2006.01), ***C07D403/06*** (2006.01), ***C07D403/10*** (2006.01), ***C07D405/04*** (2006.01), ***C07D405/06*** (2006.01), ***C07D405/12*** (2006.01), ***C07D409/04*** (2006.01), ***C07D409/06*** (2006.01), ***C07D409/12*** (2006.01), ***C07D409/14*** (2006.01), ***C07D413/10*** (2006.01), ***C07D417/06*** (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））の続き

Int.Cl. C07D 207/48, C07D 401/04, C07D 401/06, C07D 401/12, C07D 403/06, C07D 403/10, C07D 405/04, C07D 405/06, C07D 405/12, C07D 409/04, C07D 409/06, C07D 409/12, C07D 409/14, C07D 413/10, C07D 417/06

61

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３０９８９１

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 １６ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲１６に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	テーマコード（参考）
C07D 403/10	*(2006.01)*	C07D 403/10	
A61K 31/41	*(2006.01)*	A61K 31/41	
C07D 413/10	*(2006.01)*	C07D 413/10	
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D 409/12	
A61K 31/4025	*(2006.01)*	A61K 31/4025	
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D 405/12	
A61K 31/4245	*(2006.01)*	A61K 31/4245	
A61K 31/455	*(2006.01)*	A61K 31/455	
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D 403/12	
A61K 31/4045	*(2006.01)*	A61K 31/4045	
C07D 207/26	*(2006.01)*	C07D 207/26	
A61K 31/4015	*(2006.01)*	A61K 31/4015	
C07D 409/14	*(2006.01)*	C07D 409/14	
C07D 405/04	*(2006.01)*	C07D 405/04	
C07D 401/04	*(2006.01)*	C07D 401/04	
A61K 31/541	*(2006.01)*	A61K 31/541	
C07D 403/06	*(2006.01)*	C07D 403/06	
C07D 405/06	*(2006.01)*	C07D 405/06	
C07D 409/06	*(2006.01)*	C07D 409/06	
C07D 417/06	*(2006.01)*	C07D 417/06	
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D 401/14	
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D 405/14	
C07D 403/14	*(2006.01)*	C07D 403/14	
C07D 409/04	*(2006.01)*	C07D 409/04	
C07D 403/04	*(2006.01)*	C07D 403/04	
A61P 3/14	*(2006.01)*	A61P 3/14	
A61P 5/18	*(2006.01)*	A61P 5/18	
A61P 19/08	*(2006.01)*	A61P 19/08	
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P 3/10	
A61P 5/06	*(2006.01)*	A61P 5/06	
A61P 5/08	*(2006.01)*	A61P 5/08	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	１１１
A61K 31/4725	*(2006.01)*	A61K 31/4725	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 奥 誠
東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内
(72)発明者 向井 華
東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内
(72)発明者 進 崇史
東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者　松浦　圭介
東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　瀬尾　竜志
東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　上久保　隆
東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　寺田　央
東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　佐薙　征直
東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　吉原　耕生
東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　高橋　泰輔
東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号　アステラス製薬株式会社内

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB04 BB06 BB09 CC06 CC10 CC12
CC47 CC58 CC75 CC82 CC94 DD03 EE01
4C069 AA06 AB13 BA08 BB02 BB34 BC12
4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC13 BC17 BC19 BC21 BC30 BC62
BC71 BC73 BC88 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA96 ZC04 ZC06 ZC21 ZC35 ZC41

（注）この公表は、国際事務局（ＷＩＰＯ）により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願（日本語実用新案登録出願）の国際公開の効果は、特許法第１８４条の１０第１項(実用新案法第４８条の１３第２項）により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。