

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-512809

(P2017-512809A)

(43) 公表日 平成29年5月25日 (2017.5.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 207/12 (2006.01)	C O 7 D 207/12 C S P	4 C O 3 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	4 C O 3 4
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C O 5 0
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C O 5 6
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C O 6 3
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 385 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-560419 (P2016-560419)
 (86) (22) 出願日 平成27年3月26日 (2015. 3. 26)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年11月28日 (2016. 11. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/052251
 (87) 国際公開番号 W02015/150995
 (87) 国際公開日 平成27年10月8日 (2015. 10. 8)
 (31) 優先権主張番号 61/975, 473
 (32) 優先日 平成26年4月4日 (2014. 4. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 593141953
 ファイザー・インク
 アメリカ合衆国10017ニューヨーク州
 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ
 カンド・ストリート235
 (74) 代理人 100133927
 弁理士 四本 能尚
 (74) 代理人 100137040
 弁理士 宮澤 純子
 (74) 代理人 100147186
 弁理士 佐藤 真紀
 (74) 代理人 100174447
 弁理士 龍田 美幸

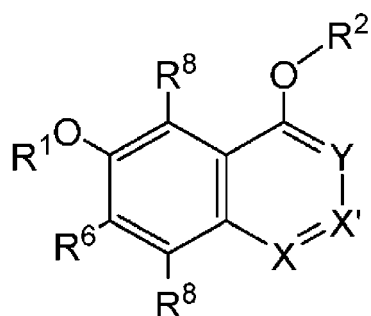
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二環式縮合ヘテロアリールまたはアリール化合物および I R A K 4 阻害剤としてのそれらの使用

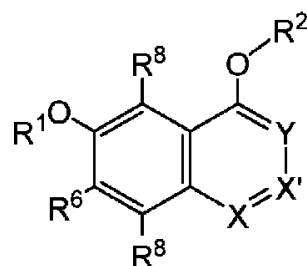
(57) 【要約】

明細書に定義する式 I a の構造を有する化合物、その化合物の互変異性体および薬学的に許容できる塩を開示する。対応する医薬組成物、治療方法、合成方法、および中間体も開示する。

【化 1】



(Ia)



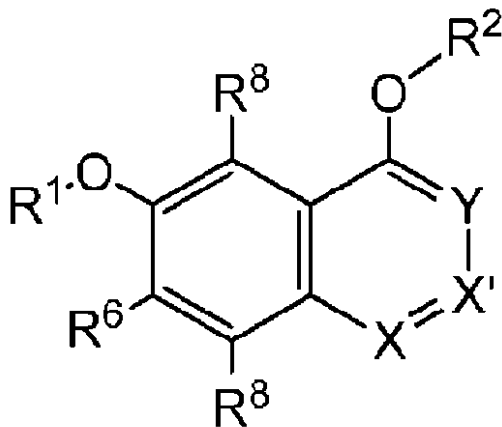
(Ia)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a

【化 1】



10

Ia

20

(式中、

XおよびX'は、それぞれ独立に、CR⁸、N、または-N⁺-O⁻であり、Yは、独立に、N、-N⁺-O⁻、またはCR^{8'}であり、但し、X、X'、またはYのうちの少なくとも1個は、Nでも-N⁺-O⁻でもなく、X、X'、またはYのうちの1個以下は、-N⁺-O⁻であり、

R¹は、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、-(CR^{3a}R^{3b})_m-(3~7員シクロアルキル)、1~3個のヘテロ原子を有する-(CR^{3a}R^{3b})_m-(3~7員ヘテロシクロアルキル)、1~3個のヘテロ原子を有する-(CR^{3a}R^{3b})_m-(5~10員ヘテロアリール)、または-(CR^{3a}R^{3b})_m-C₆~C₁₂アリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールは、1~5個のハロゲン、重水素、-OR⁵、-SR⁵、-NR^{11a}R^{11b}、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、またはC₁~C₆アルコキシで置換されていてもよく、

30

R²は、-(CR^{3a}R^{3b})_m-(3~10員シクロアルキル)、1~3個のヘテロ原子を有する-(CR^{3a}R^{3b})_m-(3~10員ヘテロシクロアルキル)、1~3個のヘテロ原子を有する-(CR^{3a}R^{3b})_m-(5~10員ヘテロアリール)、もしくは-(CR^{3a}R^{3b})_m-C₆~C₁₂アリールであり、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールは、1~5個のR⁴で置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール上のヘテロ原子がNである場合、前記NはR^{4'}で置換されていてもよく、またはR²は、C₁~C₆アルキルであり、前記アルキルは、NH₂、OH、もしくはシアノで置換されていてもよく、

40

R^{3a}およびR^{3b}は、出現ごとに、独立に、水素またはC₁~C₃アルキルであり；
R⁴は、出現ごとに、独立に、結合、重水素、ハロゲン、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、オキソ、-OR⁵、-SR⁵、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NR^{11a}R^{11b}、-C(O)R¹⁰、-(CR^{3a}R^{3b})_n-(3~7員シクロアルキル)、1~3個のヘテロ原子を有する-(CR^{3a}R^{3b})_n-(4~10員ヘテロシクロアルキル)、1~3個のヘテロ原子を有する-(CR^{3a}R^{3b})_n-(5~10員ヘテロアリール)、もしくは-(CR^{3a}R^{3b})_n-C₆~C₁₂アリールであり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールは、それぞれ独立に、1~5個の重水素、ハロゲン、OR⁵、-SR⁵、-N

50

$R^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、または2個の R^4 は、それらが結合している各炭素と一緒にになり、3～6員シクロアルキルもしくは4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、アルキルもしくはアルコキシは、ハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、もしくはシアノで置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキル上のヘテロ原子がNである場合、前記Nは R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (3～7員シクロアルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (4～10員ヘテロシクロアルキル)、もしくは $C(O)(CH_2)_tCN$ であり、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、OH、シアノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、または R^4 および R^4 は、それぞれが結合している各原子と一緒にになり、3～6員シクロアルキルもしくは4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、アルキルもしくはアルコキシは、ハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、もしくはシアノで置換されていてもよく、

R^5 は、独立に、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、ハロゲン、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオリル、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで置換されていてもよく、または2個の R^5 は、それらが結合している酸素原子と一緒にになり、5もしくは6員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^6 は、 $C(O)NHR^7$ 、 CO_2R^7 、またはシアノであり、

R^7 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^8 は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールもしくはアリールであり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールは、1～3個のハロゲン、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)R^{10}$ 、またはオキソで置換されていてもよく、

R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、または $NR^{11a}R^{11b}$ であり、

R^9 は、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ (4～6員シクロアルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ (4～6員ヘテロシクロアルキル)、または $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ ($C_5 \sim C_9$ アリール) であり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはアリールは各々、フルオロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよく、

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、重水素、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはシアノで置換されていてもよく、

R^{11a} および R^{11b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはシアノで置換されていてもよく、 $C_2 \sim C_6$ アルキルの場合、前記アルキルは、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、ハロゲン、またはOHで置換されていてもよく、

mは、独立に、0、1、2、または3であり、

nは、独立に、0、1、2、または3であり、

pは、独立に、0または1であり、

10

20

30

40

50

t は、1、2、または3である）の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項2】

R^6 が $-C(O)NHR^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、またはシアノであり、 R^7 が水素である、請求項1に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

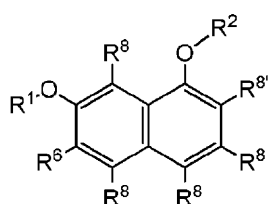
【請求項3】

X が N、X' が CR^8 、Y が $CR^{8'}$ であり、X が N、X' が N、Y が $CR^{8'}$ であり、X が N、X' が CR^8 、Y が N であり、X が CR^8 、X' および Y が N であり、X および X' が CR^8 、Y が N であり、X が CR^8 、Y が $CR^{8'}$ 、X' が N であり、X および X' が CR^8 、Y が $CR^{8'}$ である、請求項1もしくは2に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩もしくは前記塩の互変異性体。

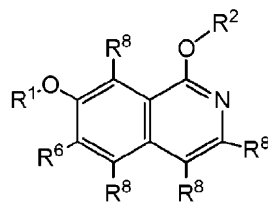
【請求項4】

式 I Ia、I Ib、I Ic、I Id、I Ie、I If、または I Ig

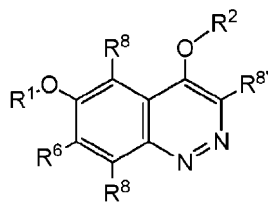
【化2】



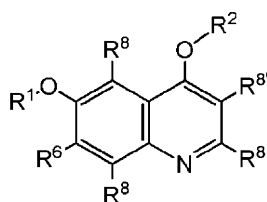
I Ia



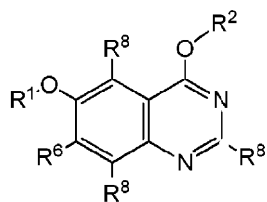
I Ib



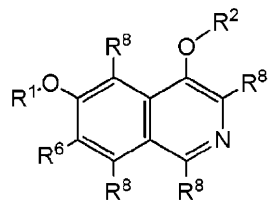
I Ic



I Id

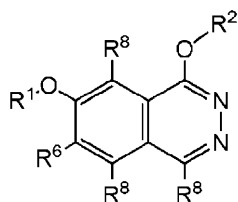


I Ie



I If

または



I Ig

(式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(CR^{3a}R^{3b})_m$ ($3 \sim 7$ 員シクロアルキル)、または1～3個のヘテロ原子を有する $-(CR^{3a}R^{3b})_m$ ($3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、1～5個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、 R^2 は、 $-(CR^{3a}R^{3b})_m$ ($3 \sim 7$ 員シクロアルキル) (前記シクロアルキルは、1～4個の R^4 で置換されていてもよい)、1～3個のヘテロ原子を有する $-(CR^{3a}R^{3b})_m$ ($3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル) (前記ヘテロシクロアルキルは、1～

5 個の R^4 で炭素原子において置換されていてもよく、前記ヘテロ原子が N である場合、前記 N は $R^{4'}$ で置換されていてもよい) であり、または R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル (前記アルキルは、 NH_2 、シアノ、またはハロゲンで置換されていてもよい) であり、 R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^4 は、出現ごとに、独立に、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、オキソ、 $-OR^5$ 、 SR^5 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (3~7 員シクロアルキル)、もしくは $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (4~7 員ヘテロシクロアルキル) でもよく、前記アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1~5 個の重水素、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、もしくは $NR^{11a}R^{11b}$ で置換されていてもよく、または 2 個の R^4 は、それらが結合している各炭素と一緒に、3~6 員シクロアルキルもしくは 4~6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルは、1~3 個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、アルキルもしくはアルコキシは、ハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、もしくはシアノで置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキル上のヘテロ原子が N である場合、前記 N は $R^{4'}$ で置換されていてもよく、 $R^{4'}$ は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $C(O)(CH_2)_tCN$ (前記アルキルは、 NH_2 、シアノ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (3~7 員シクロアルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (4~10 員ヘテロシクロアルキル) であり、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1~5 個の重水素、ハロゲン、OH、シアノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、または R^4 および $R^{4'}$ は、それぞれが結合している各原子と一緒に、3~6 員シクロアルキルもしくは 4~6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルは、1~3 個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、前記アルキルもしくはアルコキシは、ハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、もしくはシアノで置換されていてもよく、 R^5 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、ハロゲンで置換されていてもよく、 R^6 は、 $-C(O)NHR^7$ またはシアノであり、 R^7 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^8 は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、5~6 員ヘテロアリール、または 5~6 員アリールであり、前記アルキルまたはヘテロアリールもしくはアリールは、1~3 個のハロゲン、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、またはオキソで置換されていてもよく、 $R^{8'}$ は、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、 $-OR^5$ 、または $NR^{11a}NR^{11b}$ であり、 R^9 は、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ (4~6 員シクロアルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ (4~6 員ヘテロシクロアルキル)、または $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ ($C_5 \sim C_9$ アリール) であり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはアリールは各々、フルオロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよく、 R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、フルオロまたはシアノで置換されていてもよく、 R^{11a} および R^{11b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、OH で置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

mは、独立に、0、1、または2であり、

nは、独立に、0または1であり、

pは、独立に、0または1であり、

tは、0、1、2、または3である）の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項5】

R¹が、C₁～C₄アルキル、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、－(C R^{3 a} R^{3 b})_m－(3～6員シクロアルキル)、もしくは1～3個のヘテロ原子を有する－(C R^{3 a} R^{3 b})_m－(3～5員ヘテロシクロアルキル)であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルが、1～3個のハロゲン、重水素、－OR⁵、－SR⁵、－NR^{1 1 a} R^{1 1 b}、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、もしくはC₁～C₆アルコキシで置換されているもよく、

10

R^{3 a}およびR^{3 b}が、それぞれ独立に、水素もしくはC₁～C₃アルキルであり、

R⁶が、－C(O)NHR⁷もしくはシアノであり、

R⁷が、水素であり、

mが、独立に、0もしくは1である、請求項4に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩もしくは前記化合物の互変異性体。

【請求項6】

R¹が、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、もしくはイソプロピル（各々が1～3個のフルオロもしくは重水素で置換されているもよい）、アレン、プロパルギル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、オキセタン、もしくはテトラヒドロフラン（各々がフルオロもしくはC₁～C₃アルキルで置換されているもよい）である、請求項5に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

20

【請求項7】

R²のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびC₁～C₆アルキルが、ピロリジニル、ピロリジン－2－オニル、ペペリジニル、ペペリジン－2－オニル、オクタヒドロ－1H－ピロロ[3, 4－c]ピリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジン－2－オニル、1, 3－オキサジナン－2－オニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン－2－オニル、モルホリニル、モルホリン－3－オニル、チアジル、イソチアジル、イソチアゾリジン－1, 1－ジオキシジル、1, 2－チアジナン1, 1－ジオキシジル、ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール－2(1H)－オニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、アゼチジニル、ヘキサヒドロ－1H－インドール－2(3H)－オニル、オクタヒドロ－1H－イソインドリル、アゼパニル、テトラヒドロフラニル、1, 3－ジオキソラニル、オキセタニル、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、4－アゼパニル、1, 4－オキサゼパニル、テトラヒドロ－2H－ピラニル、6, 7－ジヒドロ－5H－ピロロ[1, 2－a]イミダゾリル、シクロヘキサ－2－エニル、または1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリニルから選択され、前記アルキル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルが、1～4個のR⁴で置換されているもよい、請求項6に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

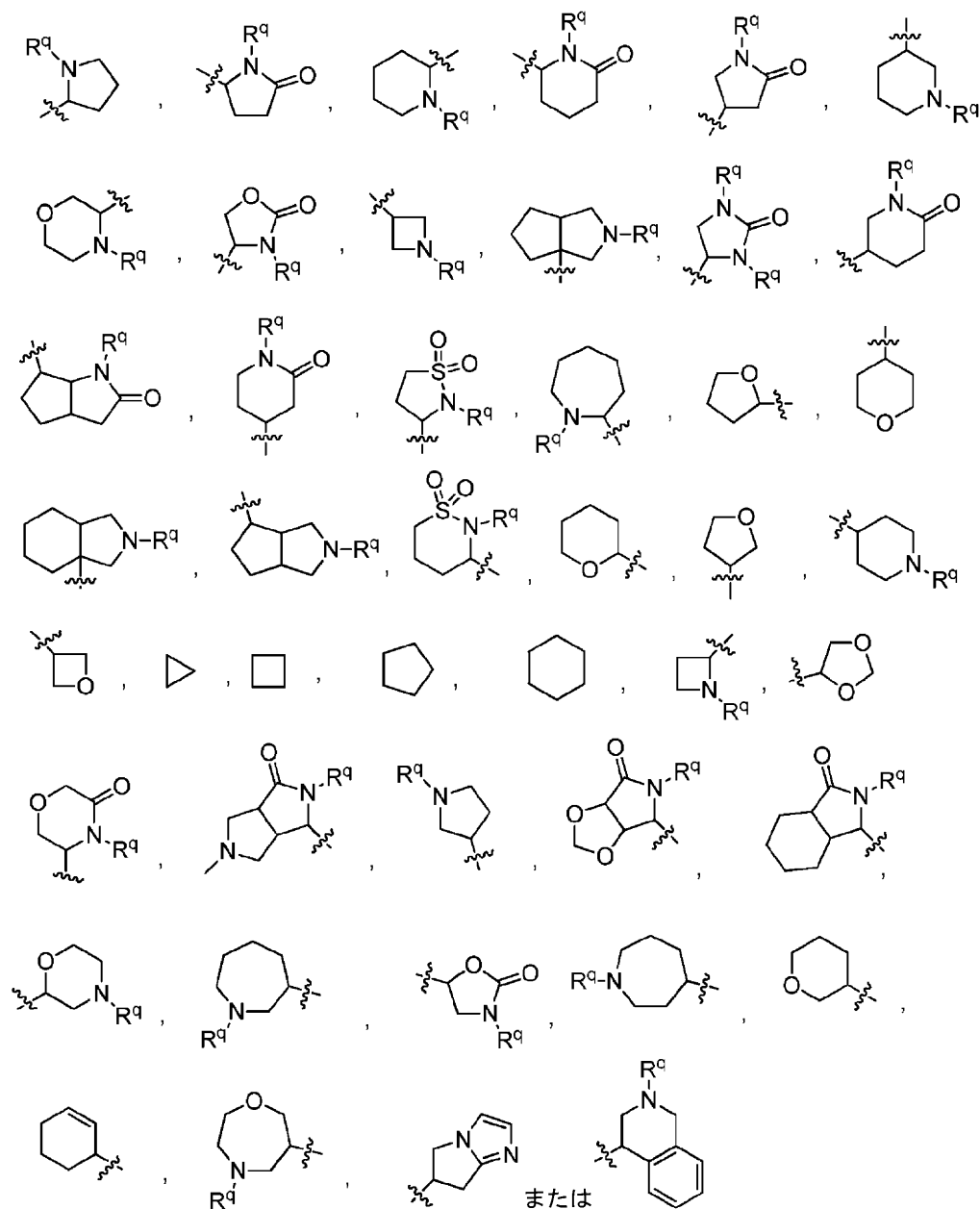
30

40

【請求項8】

R²のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、

【化 3】



から選択され、

前記シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルが、1～4個の R^4 で置換されていてもよく、または2個の R^4 が、それらが結合している各炭素と一緒に、3～6員シクロアルキルもしくは4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、1～3個のF、Cl、OH、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル(OH、F、もしくはClで置換されていてもよい)、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、

R^q が、独立に、水素、重水素、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、前記アルキルが、ハロゲンで置換されていてもよく、

R^{3a} および R^{3b} が、出現ごとに、独立に、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^4 が、出現ごとに、独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、オキソ、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n-$ (3～5員シクロアルキル)、もしくは $-(CR^{3a}R^{3b})_n-$ (4～7員ヘテロシクロアルキル)でもよく、前記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルが、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、OH、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、もしくは $-NR^{11a}R^{11b}$ で置換されていてもよく、または2個の R^4 が、それらが結合している各炭素

10

20

30

40

50

と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルが、1～3個のハロゲン、OH、メチル、エチル、プロピル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、メトキシ、もしくはエトキシで置換されていてもよく、または2個の R^4 が、それらが結合している各炭素と一緒に、4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、1～3個のフルオロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルで置換されていてもよく、

R^5 が、水素、メチル、またはエチルであり、

R^9 が、フェニルであり、

R^{10} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルが、フルオロまたはシアノで置換されていてもよく、

R^{11a} および R^{11b} が、それぞれ独立に、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項7に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

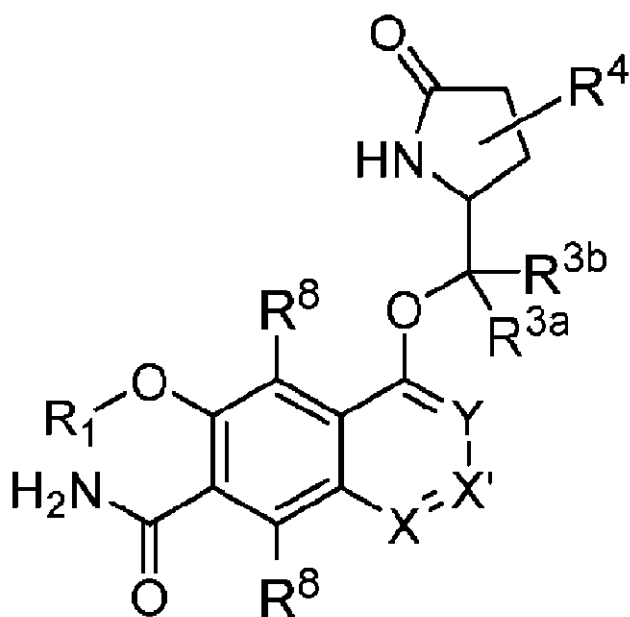
【請求項9】

R^4 が、F、Cl、OH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（1～5個の重水素、Cl、F、OH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換されていてもよい）から選択され、または2個の R^4 が、それらが結合している各炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルが、1～3個のCl、F、OH、メチル、エチル、プロピル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、メトキシ、もしくはエトキシで置換されていてもよく、または2個の R^4 が、それらが結合している各炭素と一緒に、4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、1～3個のフルオロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_tCN$ で置換されていてもよい、請求項8に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項10】

式III

【化4】



III

(式中、

XおよびX'は、それぞれ独立に、CR⁸またはNであり、Yは、独立に、NまたはCR⁸であり、但し、X、X'、またはYのうちの少なくとも1個は、Nではなく、

R¹は、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆シクロアルキルであり、前記アルキルまたはシクロアルキルは、重水素、ハロゲン、OH、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₁～C₆アルキルチオリルで置換されているとしてもよく、

R^{3a}およびR^{3b}は、それぞれ独立に、水素またはC₁～C₃アルキルであり、

R⁴は、出現ごとに(1、2、3、4、または5個)、独立に、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、-OR⁵、-(CR^{3a}R^{3b})_n-(3～6員シクロアルキル)、-(CR^{3a}R^{3b})_n-(4～6員ヘテロシクロアルキル)でもよく、前記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、OH、CN、-C(O)(CH₂)_tCNまたは-C₁～C₆アルコキシ、-NR^{11a}R^{11b}で置換されているとしてもよく、2個のR⁴は、それらが結合している各炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルは、1～3個のF、Cl、OH、メチル、エチル、プロピル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃ジフルオロアルキル、C₁～C₃トリフルオロアルキル、C₁～C₃ヒドロキシアルキル、メトキシ、またはエトキシで置換されているとしてもよく、

R⁵は、水素またはC₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、フルオロで置換されているとしてもよく、

R⁸は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、-NR^{11a}R^{11b}、C₁～C₆アルキル、5～6員ヘテロアリール、またはアリールであり、前記アルキルまたはヘテロアリールもしくはアリールは、1、2、または3個のハロゲン、-NR^{11a}R^{11b}、C₁～C₃アルキル、またはオキソで置換されているとしてもよく、

R^{8'}は、水素、重水素、ハロゲン、またはシアノであり、

R¹⁰は、C₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、フルオロまたはシアノで置換されているとしてもよく、

R^{11a}およびR^{11b}は、それぞれ独立に、水素またはC₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、OHで置換されているとしてもよく、

nは、独立に、0または1であり、

tは、1、2、または3である)の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩もしくは前記化合物の互変異性体。

【請求項11】

YがNであり、XおよびX'がCR⁸である、請求項10に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項12】

XおよびX'が各々CR⁸であり、YがCR^{8'}である、請求項10に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項13】

XおよびYがNであり、X'がCR⁸である、請求項10に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項14】

XがNであり、X'がCR⁸であり、YがCR^{8'}である、請求項10に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項15】

R¹が、C₁～C₃アルキルであり、前記アルキルが、1～3個の重水素、F、Cl、またはC₁～C₃アルコキシで置換されているとしてもよく、R^{3a}およびR^{3b}が、それぞれ独立に、水素もしくはメチルである、請求項10、11、12、13、もしくは14のい

10

20

30

40

50

ずれか一項に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩もしくは前記化合物の互変異性体。

【請求項 16】

R⁴ が、出現ごとに、独立に、F、Cl、OH、もしくは C₁～C₃ アルキル（1～5 個の重水素、Cl、F、OH、C₁～C₃ アルキル、もしくは C₁～C₃ アルコキシで置換されていてもよい）でもよく、または 2 個の R⁴ が、それらが結合している炭素と一緒にになり、シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルが、1～3 個の Cl、F、OH、メチル、エチル、プロピル、C₁～C₃ ハロアルキル、C₁～C₃ ジハロアルキル、C₁～C₃ トリハロアルキル、C₁～C₃ ヒドロキシアルキル、メトキシ、もしくはエトキシで置換されていてもよく、または 2 個の R⁴ が、それらが結合している炭素と一緒にになり、4～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、1～3 個のフルオロ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、もしくは -C(O)(CH₂)_tCN で置換されていてもよい、請求項 15 に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

10

【請求項 17】

R¹ が、メチル、エチル、プロピル、もしくはイソプロピルであり、前記 R¹ 部分の各々が、重水素、フルオロ、もしくはメトキシで置換されていてもよい、請求項 16 に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩もしくは前記化合物の互変異性体。

【請求項 18】

各 R⁴ が、独立に、フルオロ、OH、メチル、エチル、ビニル、プロピルから選択されてもよく、前記メチル、エチル、ビニル、もしくはプロピルが、1、2、もしくは 3 個のフルオロ、OH、もしくはメトキシで置換されていてもよく、または 2 個の R⁴ が、それらが結合している炭素と一緒にになり、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルが、1～3 個の Cl、F、OH、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、メトキシメチル、プロピル、C₁～C₃ ハロアルキル、C₁～C₃ ジハロアルキル、C₁～C₃ トリハロアルキル、C₁～C₃ ヒドロキシアルキル、メトキシ、もしくはエトキシで置換されていてもよく、

20

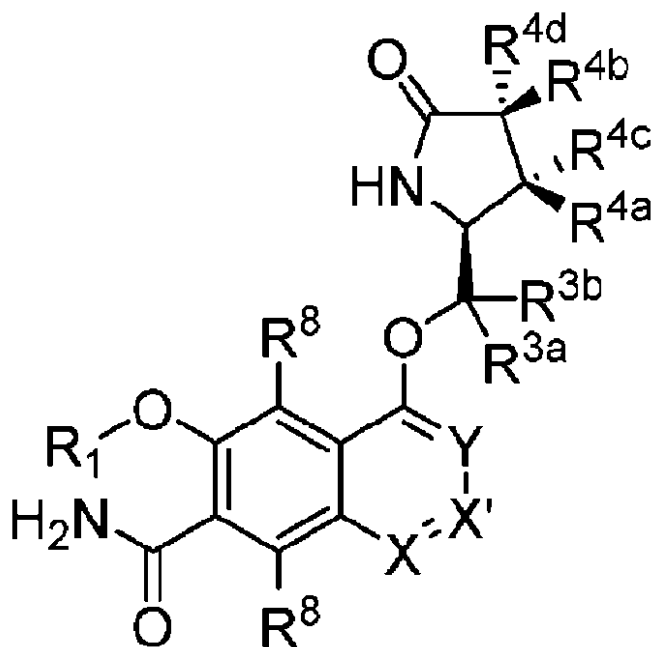
R⁸ が、独立に、水素、ハロゲン、または C₁～C₆ アルキルであり、前記アルキルが、フルオロで置換されていてもよい、請求項 17 に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

30

【請求項 19】

式 I I I a

【化 5】



IIIa

(式中、

XおよびX'は、それぞれ独立に、CR⁸またはNであり、Yは、独立に、NまたはCR^{8'}であり、但し、X、X'、またはYのうちの少なくとも1個はNではなく、

R¹は、C₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、重水素、ハロゲン、OH、C₁～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、またはC₁～C₆アルコキシで置換されていてもよく、

R^{3a}およびR^{3b}は、それぞれ独立に、水素またはC₁～C₃アルキルであり、

R^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立に、水素、重水素、フルオロ、OH、—OR⁵、メチル、エチル、ビニル、シクロプロピル、またはプロピル（1～5個の重水素、フルオロ、メトキシ、またはOHで置換されていてもよい）でもよく、

R^{4c}およびR^{4d}は、出現ごとに、独立に、ハロゲン、OH、重水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、—OR⁵、—(CR^{3a}R^{3b})_n—（3～6員シクロアルキル）、もしくは—(CR^{3a}R^{3b})_n—（4～6員ヘテロシクロアルキル）でもよく、前記アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、OH、シアノ、もしくはC₁～C₆アルコキシ、NH₂で置換されていてもよく、もしくはR^{4c}およびR^{4d}は、それらが結合している炭素と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキルもしくは3～7員シクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルもしくはシクロアルキルは、1～3個のフルオロ、C₁～C₃アルキル、もしくはC₁～C₃フルオロアルキルで置換されていてもよく、または

R^{4a}およびR^{4c}は、それらが結合している炭素と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキルもしくは3～7員シクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルもしくはシクロアルキルは、1～3個のフルオロ、C₁～C₃アルキル、もしくはC₁～C₃フルオロアルキルで置換されていてもよく、

R⁵は、水素またはC₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、フルオロで置換されていてもよく、

R⁸は、水素、ハロゲン、またはC₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、ハロゲンで置換されていてもよく、

R^{8'}は、水素、重水素、ハロゲン、またはシアノであり、

10

20

30

40

50

n は、独立に、0 または 1 である）の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項 20】

R⁸ が、水素、メチル、もしくはフルオロである、請求項 19 に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項 21】

R¹ が、重水素で置換されていてもよいメチル、エチル、イソプロピル、もしくはプロピルである、請求項 20 に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項 22】

R^{4a} が、水素、メチル、エチル、もしくはプロピル（重水素、フルオロ、メトキシで置換されていてもよい）であり、

R^{4b} が、水素もしくはフルオロであり、

R^{4c} が、水素もしくは OH であり、

R^{4d} が、水素、フルオロ、メトキシ、もしくは OH、もしくはメチル（1、2、もしくは 3 個のフルオロで置換されていてもよい）、もしくはエチル（1、2、もしくは 3 個のフルオロで置換されていてもよい）であり、または

R^{4c} および R^{4d} もしくは R^{4a} および R^{4c} が、それらが結合している炭素と一緒に、1～3 個のフルオロ、C₁～C₃ アルキル、もしくは C₁～C₃ フルオロアルキルで置換されていてもよいシクロプロピルを形成する、請求項 21 に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項 23】

5- { [(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -3- (プロパン-2-イルオキシ) ナフタレン-2-カルボキサミド；

1- { [(2S)-4, 4-ジフルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S)-4-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S)-4-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S)-4, 4-ジフルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S)-5-オキソ-4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3S, 4R)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

3-メトキシ-5- { [(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } ナフタレン-2-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S)-4-フルオロ-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3S)-4, 4-ジフルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3S, 4S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキ

10

20

30

40

50

サミド；

1- { [(2S, 3S, 4R) - 4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3S, 4S) - 4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

5- { [(2S, 4S) - 4-フルオロ-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 3-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド；

1- { [(2R, 3R, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3S) - 3-エチル-4, 4-ジフルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-(プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

5- { [(2S, 4R) - 4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 3-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド；

7-メトキシ-1- { [(2S, 3R) - 3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S) - 4-フルオロ-4-(フルオロメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

3-メトキシ-5- { [(2S, 3R) - 3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } ナフタレン-2-カルボキサミド；

5- { [(2S, 3S, 4S) - 4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 3-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド；

8-フルオロ-5- { [(2S, 3S, 4S) - 4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 3-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド；

5- { [(2S, 4R) - 4-フルオロ-5-オキソ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-2-イル] メトキシ } - 3-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3S) - 3-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3R) - 3-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

4- { [(2S, 3S, 4S) - 4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3S) - 3-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S) - 4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S) - 4-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

4- { [(2S, 4S) - 4-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド；

7-メトキシ-1- { [(1S, 2S, 5R) - 4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ } イソキノリン-6-カルボキサミド；

4- { [(2S, 4S) - 4-フルオロ-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 6-(プロパン-2-イルオキシ) キノリン-7-カルボキサミド；

7-メトキシ-1- { [(1S, 2S, 5R) - 6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ } イソキノリン-6-カルボキサミド；

7-エトキシ-1- { [(2S, 3S, 4S) - 4-フルオロ-3-メチル-5-オキ

10

20

30

40

50

- ソピロリジン-2-イル] メトキシ} イソキノリン-6-カルボキサミド ;
- 7-エトキシ-1- { [(2 S, 4 S) -4-フルオロ-4-(フルオロメチル) -5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} イソキノリン-6-カルボキサミド ;
- 7-メトキシ-1- { [(1 S, 2 S, 5 R) -1-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} イソキノリン-6-カルボキサミド ;
- 1- { [(2 S, 3 S, 4 S) -3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;
- 1- { [(1 S, 2 S, 5 R) -1-エチル-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド 10 ;
- 1- { [(1 R, 2 S, 5 S) -6-(フルオロメチル) -4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;
- 1- { [(2 S, 3 S) -3-シクロプロピル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;
- 1- { [(1 R, 2 S, 5 S) -5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;
- 7-メトキシ-1- { [(2 S, 3 R) -5-オキソ-3-プロピルピロリジン-2-イル] メトキシ} イソキノリン-6-カルボキサミド ; 20
- 1- { [(1 S, 2 S, 5 R) -6-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;
- 4- { [(2 S, 3 S, 4 S) -3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} -6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド ;
- 1- { [(1 R, 2 S, 5 S) -5-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;
- 1- { [(1 R, 2 S, 5 S) -6-(ジフルオロメチル) -4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ; 30
- 1- { [(1 R, 2 S, 5 S) -5-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタ-2-イル] メトキシ} -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;
- 4- { [(1 R, 2 S, 5 S) -5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} -6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド ;
- 4- { [(1 S, 2 S, 5 R) -6-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} -6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド ; 40
- 4- { [(1 R, 2 S, 5 S) -5-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} -6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド ;
- 7-メトキシ-1- { [(4 S) -6-オキソ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタ-4-イル] メトキシ} イソキノリン-6-カルボキサミド ;
- 4- { [(1 R, 2 S, 5 S) -6-(フルオロメチル) -4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} -6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド ;
- 1- { [(2 S, 3 S, 4 R) -3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;
- 1- { [(2 S, 3 S, 4 S) -3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン- 50

2-イル] メトキシ} - 7 - [(トリジュウテリウム) メチルオキシ] イソキノリン- 6-カルボキサミド;

4 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 6-メトキシキナゾリン- 7-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S, 4 R) - 3-エチル- 4-メトキシ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-(ペンタジュウテリウム) エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S) - 3-エチル- 4, 4-ジフルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド; 10

1 - { [(2 S, 3 R, 4 R) - 3-エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R) - 4, 4-ジフルオロ- 3-(メトキシメチル) - 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R, 4 S) - 4-フルオロ- 3-(メトキシメチル) - 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

7-メトキシ- 1 - { [(2 S, 3 S, 4 R) - 4-メトキシ- 3-メチル- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} イソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R, 4 R) - 4-フルオロ- 3-(メトキシメチル) - 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド; 20

1 - { [(2 S, 3 S, 4 R) - 3-エチル- 4-ヒドロキシ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S) - 3-(2-フルオロエチル) - 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-(プロパン- 2-イルオキシ) イソキノリン- 6-カルボキサミド;

7-エトキシ- 1 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} イソキノリン- 6-カルボキサミド; 30

1 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 4-フルオロ- 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 8-フルオロ- 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R) - 3-エチル- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 4-フルオロ- 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R) - 3-エチル- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 8-フルオロ- 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド; 40

4-フルオロ- 7-メトキシ- 1 - { [(1 S, 2 S, 5 R) - 6-メチル- 4-オキソ- 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ- 2-イル] メトキシ} イソキノリン- 6-カルボキサミド;

8-フルオロ- 7-メトキシ- 1 - { [(1 S, 2 S, 5 R) - 6-メチル- 4-オキソ- 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ- 2-イル] メトキシ} イソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R) - 3-(フルオロメチル) - 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R, 4 S) - 4-フルオロ- 3-(フルオロメチル) - 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド; 50

1- { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-シクロプロピル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2 S, 3 S, 4 R) - 3-シクロプロピル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2 S, 3 S, 4 S) - 4-フルオロ-3-(2-フルオロエチル)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-{ [(2 S) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-(プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド ;

4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-{ [(2 S) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-(プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド ;

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-{ [(2 S) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-(プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド ;

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-{ [(2 S) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-(プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソ(3, 4-ビスジュウテリウム)ピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

4- { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド ; および

1- { [(2 S, 3 R, 4 R) - 4-フルオロ-3-(フルオロメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
から選択される請求項4に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項24】

1- { [(2 S, 3 S, 4 S) - 4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2 R, 3 R, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2 S, 3 R) - 3-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

7-メトキシ-1-{ [(1 S, 2 S, 5 R) - 6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ } イソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2 S, 3 S, 4 R) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

4- { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 6-メトキシキナゾリン-7-カルボキサミド ;

1- { [(2 S, 3 R, 4 S) - 4-フルオロ-3-(メトキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2 S, 3 S, 4 R) - 3-エチル-4-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2 S, 3 S) - 3-(2-フルオロエチル)-5-オキソピロリジン-2-

10

20

30

40

50

イル] メトキシ} - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミド ;

1 - { [(2 S, 3 R, 4 S) - 4 - フルオロ - 3 - (フルオロメチル) - 5 - オキソ
ピロリジン - 2 - イル] メトキシ} - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミド ;

1 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロエチル) - 5 - オキソ
ピロリジン - 2 - イル] メトキシ} - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミ
ド ;

4 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン -
2 - イル] メトキシ} - 6 - メトキシキノリン - 7 - カルボキサミド ; および

1 - { [(2 S, 3 R, 4 R) - 4 - フルオロ - 3 - (フルオロメチル) - 5 - オキソ
ピロリジン - 2 - イル] メトキシ} - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボキサミド

10

から選択される請求項 2 3 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記
化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項 2 5】

自己免疫疾患、炎症性疾患、自己炎症性状態、疼痛状態、呼吸、気道、および肺の状態
、胃腸 (G I) 障害、アレルギー性疾患、感染症に基づく疾患、外傷および組織傷害に基
づく状態、線維症疾患、I L 1 経路の過剰活性により主導される疾患、眼/眼球疾患、関
節、筋肉、および骨の障害、皮膚/皮膚科学的疾患、腎疾患、遺伝子疾患、造血疾患、肝
疾患、口腔疾患、糖尿病 (例えば I I 型) およびその合併症を含む代謝疾患、増殖性疾患
、心血管状態、血管状態、神経炎症状態、神経変性状態、癌、敗血症、肺の炎症および損
傷、または肺高血圧症からなる群から選択される疾患または状態を有する、ヒトを含めた
哺乳動物を治療する方法であって、治療上有効な量の先行請求項のいずれかに記載の化
合物を、それを必要とする哺乳動物に投与するステップを含む方法。

20

【請求項 2 6】

疾患または状態が、全身性エリトマトーデス (S L E)、ループス腎炎、リウマチ性関
節炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、痛風、クリオピリン関連周期性症候群 (C A P S)、び
まん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)、慢性腎疾患または急性腎損傷、慢性閉塞
性肺障害 (C O P D)、喘息、または気管支痙攣である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

I R A K 受容体が介在する、またはそうでなければ I R A K 受容体に関連する疾患また
は状態を治療する方法であって、治療上有効な量の先行請求項のいずれかに記載の化合物
を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法。

30

【請求項 2 8】

先行請求項のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化
合物もしくは前記塩の互変異性体と、薬学的に許容できるビヒクル、希釈剤、もしくは担
体とを含む医薬組成物。

【請求項 2 9】

先行請求項のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化
合物もしくは前記塩の互変異性体である第 1 の化合物と、

全身性エリトマトーデス (S L E)、ループス腎炎、リウマチ性関節炎、乾癬、アトピー
性皮膚炎、痛風、クリオピリン関連周期性症候群 (C A P S)、びまん性大細胞型 B 細胞
リンパ腫 (D L B C L)、慢性腎疾患または急性腎損傷、慢性閉塞性肺障害 (C O P D)
、喘息、または気管支痙攣の治療に有用な承認薬または臨床候補から選択される第 2 の化
合物と、

40

任意選択の薬学的に許容できる担体、ビヒクル、または希釈剤と
を含む治療上有効な量の組成物を含む医薬組合せ。

【請求項 3 0】

先行請求項のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩である第 1 の
化合物と、

非ステロイド系抗炎症剤、免疫調節および/または抗炎症剤、抗マラリア剤、抗生剤、抗
T N F α 剤、抗 C D 2 0 剤、止瀉薬、胆汁酸結合剤、緩下剤、T リンパ球活性化、抗 I L

50

1 治療、グルココルチコイド受容体モジュレーター、アミノサリチル酸誘導体、限定する物ではないが、スルファサラジンおよびメサラジン、抗 α 4インテグリン剤、 α 1ーまたは α 2ーアドレナリン作動性アゴニスト剤、 β ーアドレナリン作動性アゴニスト、抗コリン作動剤、吸入長時間作用性ベータアゴニスト、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト、長時間作用性コルチコステロイド、ロイコトリエン経路モジュレーター、H1受容体アンタゴニスト、PDE4阻害剤、ビタミンD受容体モジュレーター、Nrf2経路活性化剤、RAR関連オーファン受容体（ROR）ファミリーのモジュレーター、ケモカイン受容体のモジュレーターおよび／またはアンタゴニスト、プロスタグランジン、PDE5阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化剤、インターフェロン、スフィンゴシン1ーリン酸受容体モジュレーター、補体経路の阻害剤、ヤヌスキナーゼ（JAK1、JAK2、JAK3、TYK2の複数のうちの1種）の阻害剤、他の抗炎症または免疫調節キナーゼの阻害剤、抗酸化剤、IL5の阻害剤、IL4の阻害剤、IL13の阻害剤、抗IL6薬剤、IL17／IL17Rの阻害剤／アンタゴニスト、IL12および／またはIL23のアンタゴニスト、IL33の阻害剤、IL9の阻害剤、GM-CSFの阻害剤、抗CD4剤、CRTTH2アンタゴニスト、Bリンパ球刺激物質の阻害剤、CD22特異的モノクローナル抗体、インターフェロン α の阻害剤、I型インターフェロン受容体の阻害剤、Fc γ RIIBアゴニスト、熱ショックタンパク質10の変性および／または組換え版、TNFスーパーファミリー受容体12Aの阻害剤、キサンチンの阻害剤、URAT1の阻害剤、痛風の治療および／または尿酸レベルの低減のための薬剤、Toll様受容体の阻害剤、TLRのアゴニスト、活性化剤SIRT1、A3受容体アゴニスト、乾癬治療のための薬剤、抗線維化剤、プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の阻害剤、MAdCAMの阻害剤、結合組織増殖因子（CTGF）の阻害剤、カテプシンCの阻害剤、可溶性エポキシド加水分解酵素の阻害剤、TNFR1関連死ドメインタンパク質の阻害剤、抗CD19剤、抗B7RP1剤、ICOSリガンドの阻害剤、胸腺間質性リンパタンパク質の阻害剤、IL2の阻害剤、ロイシンリッチリピート神経タンパク質6Aの阻害剤、インテグリンの阻害剤、抗CD40L剤、ドーパミンD3受容体のモジュレーター、ガレクチン3の阻害剤／モジュレーター、糖尿病性腎症を治療するための薬剤、急性腎損傷を治療するための薬剤、インフラマソームのモジュレーター、プロモドメインのモジュレーター、GPR43のモジュレーター、またはTRPチャネルの阻害剤からなる群から選択される第2の化合物と、任意選択の薬学的に許容できる担体、ビヒクル、または希釈剤とを含む治療上有効な量の組成物を含む医薬組合せ。

【請求項31】

第2の化合物が、コルチコステロイド、ヒドロキシクロロキン、シクロホスファミド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、ヤヌスキナーゼ阻害剤、スタチン、カルシポトリエン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、およびアンギオテンシン受容体遮断剤からなる群から選択される、任意選択の薬学的に許容できる担体、賦形剤、または希釈剤との、請求項30に記載の医薬組合せ。

【請求項32】

第2の化合物が、ヤヌスキナーゼ阻害剤である、請求項31に記載の組成物。

【請求項33】

ヤヌスキナーゼ阻害剤が、ルキシソリチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ、デセルノチニブ、セルドゥラチニブ、JTE-052、ペフィシチニブ、GLPG-0634、INCB-47986、INCB-039110、PF-04965842、XL-019、ABT-494、R-348、GSK-2586184、AC-410、BMS-911543、およびPF-06263276から選択される、請求項32に記載の組成物。

【請求項34】

7-メトキシイソキノリン-6-カルボニトリル；

1-クロロ-7-ヒドロキシイソキノリン-6-カルボニトリル；

1-クロロ-7-メトキシイソキノリン-6-カルボニトリル；

10

20

30

40

50

- 4-クロロ-6-ヒドロキシキノリン-7-カルボニトリル；
 4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-カルボニトリル；
 6-メトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボニトリル；
 4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-7-カルボニトリル；
 メチル5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシ-2-
 ナフトエート；
 5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトアミド；
 メチル8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトエート；
 8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトアミド；
 (7R, 7aS)-3, 3, 7-トリメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサ
 ザール-5(3H)-オン； 10
 (7R, 7aS)-7-エチル-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]
 オキサザール-5(3H)-オン；
 (7S, 7aS)-3, 3-ジメチル-7-ビニルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]
 オキサザール-5(3H)-オン；
 (7S, 7aS)-7-シクロプロピル-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,
 2-c]オキサザール-5(3H)-オン；
 (6R, 7S, 7aS)-6-フルオロ-3, 3, 7-トリメチルテトラヒドロピロロ
 [1, 2-c]オキサザール-5(3H)-オン；
 (6S, 7S, 7aS)-6-フルオロ-3, 3, 7-トリメチルテトラヒドロピロロ 20
 [1, 2-c]オキサザール-5(3H)-オン；
 (6S, 7S, 7aS)-7-エチル-6-フルオロ-3, 3-ジメチルテトラヒドロ
 ピロロ[1, 2-c]オキサザール-5(3H)-オン；
 (6R, 7S, 7aS)-7-エチル-6-フルオロ-3, 3-ジメチルテトラヒドロ
 ピロロ[1, 2-c]オキサザール-5(3H)-オン；
 (7S, 7aS)-7-エチル-6-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロ
 ロ[1, 2-c]オキサザール-5(3H)-オン；
 (3S, 4S, 5S)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピロリ
 ジン-2-オン；
 (4R, 5S)-4-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン； 30
 (1R, 4S, 5S, 6S)-4-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-3-アザビシ
 クロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン；
 (3S, 4S, 5S)-4-エチル-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピロリ
 ジン-2-オン；
 (4R, 5S)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシメチル)
 ピロリジン-2-オン；
 (4S, 5S)-3-(ベンジルオキシ)-4-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピ
 ロリジン-2-オン；
 (4S, 5S)-4-(2-フルオロエチル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン
 -2-オン； 40
 (3S, 4R, 5S)-3-フルオロ-4-(フルオロメチル)-5-(ヒドロキシメ
 チル)ピロリジン-2-オン；
 (3S, 4S, 5S)-3-フルオロ-4-(2-フルオロエチル)-5-(ヒドロキシ
 メチル)ピロリジン-2-オン；もしくは
 (3R, 4R, 5S)-3-フルオロ-4-(フルオロメチル)-5-(ヒドロキシメ
 チル)ピロリジン-2-オン
 からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物も
 しくは塩の互変異性体。
 【請求項35】
 化合物、1-{[(2S, 3S, 4S)-4-フルオロ-3-(2-フルオロエチル) 50

ー5ーオキソピロリジンー2ーイル] メトキシ}ー7ーメトキシイソキノリンー6ーカルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項36】

化合物、1ー{ [(2S, 3R)ー3ーエチルー5ーオキソピロリジンー2ーイル] メトキシ}ー7ーメトキシイソキノリンー6ーカルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項37】

化合物、1ー{ [(2S, 3S, 4S)ー4ーフルオロー3ーメチルー5ーオキソピロリジンー2ーイル] メトキシ}ー7ーメトキシイソキノリンー6ーカルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

10

【請求項38】

化合物、1ー{ [(2S, 3R, 4S)ー4ーフルオロー3ー(フルオロメチル)ー5ーオキソピロリジンー2ーイル] メトキシ}ー7ーメトキシイソキノリンー6ーカルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項39】

化合物、4ー{ [(2S, 3S, 4S)ー3ーエチルー4ーフルオロー5ーオキソピロリジンー2ーイル] メトキシ}ー6ーメトキシキナゾリンー7ーカルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項40】

化合物、7ーメトキシー1ー{ [(1S, 2S, 5R)ー6ーメチルー4ーオキソー3ーアザビシクロ[3.1.0]ヘキサー2ーイル] メトキシ}イソキノリンー6ーカルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

20

【請求項41】

化合物、1ー{ [(2S, 3S, 4R)ー3ーエチルー4ーフルオロー5ーオキソピロリジンー2ーイル] メトキシ}ー7ーメトキシイソキノリンー6ーカルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項42】

化合物、1ー{ [(2S, 3S, 4S)ー3ーエチルー4ーフルオロー5ーオキソピロリジンー2ーイル] メトキシ}ー7ーメトキシイソキノリンー6ーカルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

30

【請求項43】

化合物、1ー{ [(2R, 3R, 4S)ー3ーエチルー4ーフルオロー3ーヒドロキシー5ーオキソピロリジンー2ーイル] メトキシ}ー7ーメトキシイソキノリンー6ーカルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インターロイキン1受容体関連キナーゼ（IRAK）に関連する自己免疫性および炎症性疾患の治療に有用な化合物、より詳細には、IRAK4の機能を調節する化合物に関する。

40

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼは、タンパク質中の特定の残基のリン酸化を触媒する酵素のファミリーであり、チロシンおよびセリン／スレオニンキナーゼに大きく分類される。様々な機序によりある種のキナーゼの調節不全から生じる不適切な活性は、癌、心血管疾患、アレルギー、喘息、呼吸器疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝障害、ならびに神経および神経変性疾患を含むがこれらだけに限らない多くの疾患の原因になっていると考えられる。したがって、キナーゼの強力かつ選択的な阻害剤は、様々なヒト疾患のための

50

潜在的治療として求められている。

【0003】

自己免疫疾患および無菌性炎症の治療において自然免疫系を標的とすることによりかなりの関心が持たれている。自然免疫系の受容体は、細菌およびウイルスによる傷害に対する防御の最前線となる。これらの受容体は、細菌およびウイルス産物ならびに炎症誘発性サイトカインを認識し、それによって、TNF α 、IL6、およびインターフェロンなどの炎症性サイトカインの上方制御を最終的にまねくシグナル伝達カスケードを惹起する。近年、核酸などの自身により産生されるリガンド、および高移動度グループタンパク質B1（HMGB1）などの炎症産物および終末糖化産物（AGE）が、自然免疫系の重要な受容体であるToll様受容体（TLR）のリガンドであることが明らかになった（O'Neill 2003、Kanzlerら 2007、Wagner、2006）。これは、自己免疫による炎症の開始および永続におけるTLRの役割を実証するものである。

【0004】

インターロイキン1受容体関連キナーゼ4（IRAK4）は、自然免疫の制御に関与する普遍的に発現するセリン／スレオニンキナーゼである（SuzukiおよびSaito、2006）。IRAK4は、TLR、およびIL-1/18受容体ファミリーのメンバーからのシグナル伝達の開始を担っている。マウスにおいてIRAK4のキナーゼ不活性型ノックインおよび標的欠損が、TLRおよびIL-1に誘発される炎症誘発性サイトカインの減少を引き起こすことが報告された（Kawagoeら 2007；Fraczekら 2008；Kimら 2007）。IRAK4キナーゼ失活型ノックインマウスはまた、抗原誘発性関節炎（AIA）および血清移入誘発性（K/BxN）関節炎モデルにおいて誘発された関節炎に耐性であることを示した（Koziczak-Holbro 2009）。同様に、IRAK4が欠損しているヒトはまた、TollリガンドおよびIL-1による負荷に応答不能を示すように見える（HernandezおよびBastian、2006）。しかし、IRAK4欠損の個体の免疫不全の表現型は、グラム陰性細菌、ウイルス、または菌類ではなく、グラム陽性細菌による負荷に厳密に制限される。このグラム陽性感受性はまた、年齢と共に減少して、IRAK4がない状態では自然免疫に対して重複または補償機序を示す（Lavigneら 2007）。

【0005】

これらのデータは、IRAK4キナーゼ活性の阻害剤が、最小の免疫抑制副作用で、サイトカイン主導型自己免疫疾患を治療する際に治療効果を有するはずであることを示している。別の最近の研究は、標的指向型IRAK4が、アテローム性動脈硬化症およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫などの他の炎症性病理に有用であり得ることを示唆している（Rekhterら 2008；Ngoら 2011）。したがって、IRAK4キナーゼ活性の阻害剤は、自己免疫、炎症、心血管疾患、癌、および代謝疾患を含むがこれらに限らない多種多様な疾患のための有力な療法である。さらなる情報については以下の参考文献を参照されたい：N. SuzukiおよびT. Saito、Trends in Immunology、2006、27、566。T. Kawagoe、S. Sato、A. Jung、M. Yamamoto、K. Matsui、H. Kato、S. Uematsu、O. Takeuchi、およびS. Akira、Journal of Experimental Medicine、2007、204、1013。J. Fraczek、T. W. Kim、H. Xiao、J. Yao、Q. Wen、Y. Li、J. -L. Casanova、J. Pryjma、およびX. Li、Journal of Biological Chemistry、2008、283、31697。T. W. Kim、K. Staschke、K. Bulek、J. Yao、K. Peters、K. -H. Oh、Y. Vandenburg、H. Xiao、W. Qian、T. Hamilton、B. Min、G. Sen、R. Gilmour、およびX. Li、Journal of Experimental Medicine、2007、204、1025。M. Koziczak-Holbro、A. Littlewood-Evans、B. Pollinger、J. Kovarik、J. Dawson、G. Zenke、C. Burk

10

20

30

40

50

art、M. Muller、およびH. Gram、Arthritis & Rheumatism、2009、60、1661。M. HernandezおよびJ. F. Bastian、Current Allergy and Asthma Reports、2006、6、468。E. Lavigne、R. Somech、J. Y. Zhang、A. Puel、X. Bossuyt、C. Picard、J. L. Casanova、およびC. M. Roifman、Journal of Allergy and Clinical Immunology、2007、120、948。M. Rekhater、K. Staschke、T. Estridge、P. Rutherford、N. Jackson、D. Gifford-Moore、P. Foxworthy、C. Reidy、X.-d. Huang、M. Kalbfleisch、K. Hui、M. -S. Kuo、R. Gilmour、およびC. J. Vlahos、Biochemical and Biophysical Research Communications、2008、367、642。O'Neill、L. A. (2003)、*Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases*、Curr Opin Pharmacol、3(4):396。Kanzler、H. (2007)、*Therapeutic targeting of innate immunity with toll-like receptor agonists and antagonists*、Nature Medicine、13:552。Wagner、H. (2006)、*Endogenous TLR ligands and autoimmunity*、Advances in Immunol、91:159。Ngo、V. N. (2011)、*Oncogenically active MyD88 mutations in human lymphoma*、Nature 470:115。

【発明の概要】

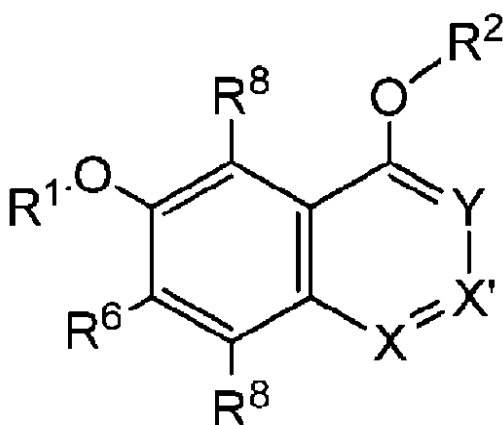
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、式 Ia

【0007】

【化1】



Ia

(式中、

XおよびX'は、それぞれ独立に、CR⁸、N、または-N⁺-O⁻であり、Yは、独立に、N、-N⁺-O⁻、またはCR⁸であり、但し、X、X'、またはYのうちの少なくとも1個は、Nでも-N⁺-O⁻でもなく、X、X'、またはYのうちの1個以下は、

—N⁺—O⁻であり、

R¹は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、—(CR^{3a}R^{3b})_m—(3～7員シクロアルキル)、1～3個のヘテロ原子を有する—(CR^{3a}R^{3b})_m—(3～7員ヘテロシクロアルキル)、1～3個のヘテロ原子を有する—(CR^{3a}R^{3b})_m—(5～10員ヘテロアリール)、または—(CR^{3a}R^{3b})_m—C₆～C₁₂アリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールは、1～5個のハロゲン、重水素、—OR⁵、—SR⁵、—NR^{11a}R^{11b}、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、またはC₁～C₆アルコキシで置換されていてもよく、

R²は、—(CR^{3a}R^{3b})_m—(3～10員シクロアルキル)、1～3個のヘテロ原子を有する—(CR^{3a}R^{3b})_m—(3～10員ヘテロシクロアルキル)、1～3個のヘテロ原子を有する—(CR^{3a}R^{3b})_m—(5～10員ヘテロアリール)、もしくは—(CR^{3a}R^{3b})_m—C₆～C₁₂アリールであり、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールは、1～5個のR⁴で置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール上のヘテロ原子がNである場合、前記NはR⁴で置換されていてもよく、またはR²は、C₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、NH₂、OH、もしくはシアノで置換されていてもよく、

R^{3a}およびR^{3b}は、出現ごとに、独立に、水素またはC₁～C₃アルキルであり；

R⁴は、出現ごとに、独立に、結合、重水素、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、オキソ、—OR⁵、—SR⁵、—S(O)R⁹、—S(O)₂R⁹、—NR^{11a}R^{11b}、—C(O)R¹⁰、—(CR^{3a}R^{3b})_n—(3～7員シクロアルキル)、1～3個のヘテロ原子を有する—(CR^{3a}R^{3b})_n—(4～10員ヘテロシクロアルキル)、1～3個のヘテロ原子を有する—(CR^{3a}R^{3b})_n—(5～10員ヘテロアリール)、もしくは—(CR^{3a}R^{3b})_n—C₆～C₁₂アリールであり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、OR⁵、—SR⁵、—NR^{11a}R^{11b}、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、もしくはC₁～C₆アルコキシで置換されていてもよく、または2個のR⁴は、それらが結合している各炭素と一緒に、3～6員シクロアルキルもしくは4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲン、重水素、—OR⁵、—SR⁵、—NR^{11a}R^{11b}、シアノ、もしくはC₁～C₆アルキルもしくはC₁～C₆アルコキシで置換されていてもよく、アルキルもしくはアルコキシは、ハロゲン、重水素、—OR⁵、—SR⁵、—NR^{11a}R^{11b}、もしくはシアノで置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキル上のヘテロ原子がNである場合、前記NはR⁴で置換されていてもよく、

R⁴は、独立に、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、—C(O)R¹⁰、—S(O)₂R⁹、—(CR^{3a}R^{3b})_n—(3～7員シクロアルキル)、—(CR^{3a}R^{3b})_n—(4～10員ヘテロシクロアルキル)、もしくはC(O)(CH₂)_tCNであり、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、OH、シアノ、もしくはC₁～C₆アルコキシで置換されていてもよく、またはR⁴およびR⁴は、それぞれが結合している各原子と一緒に、3～6員シクロアルキルもしくは4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲン、重水素、—OR⁵、—SR⁵、—NR^{11a}R^{11b}、シアノ、C₁～C₆アルキル、もしくはC₁～C₆アルコキシで置換されていてもよく、アルキルもしくはアルコキシは、ハロゲン、重水素、—OR⁵、—SR⁵、—NR^{11a}R^{11b}、もしくはシアノで置換されていてもよく、

R⁵は、独立に、水素もしくはC₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、ハロゲン、重水素、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルチオリル、—NR^{11a}R^{11b}、シアノ、C₁～C₆アルキル、もしくはC₃～C₆シクロアルキルで置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

く、または2個の R^5 は、それらが結合している酸素原子と一緒にになり、5もしくは6員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^6 は、 $C(O)NHR^7$ 、 CO_2R^7 、またはシアノであり、

R^7 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^8 は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールもしくはアリールであり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールは、1～3個のハロゲン、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)R^{10}$ 、またはオキソで置換されていてもよく、

$R^{8'}$ は、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、または $NR^{11a}R^{11b}$ であり、

R^9 は、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p-(4 \sim 6 \text{員シクロアルキル})$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p-(4 \sim 6 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、または $-(CR^{3a}R^{3b})_p-(C_5 \sim C_9 \text{アリール})$ であり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはアリールは各々、フルオロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよく、

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、重水素、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはシアノで置換されていてもよく、

R^{11a} および R^{11b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはシアノで置換されていてもよく、 $C_2 \sim C_6$ アルキルの場合、前記アルキルは、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、ハロゲン、またはOHで置換されていてもよく、

mは、独立に、0、1、2、または3であり、

nは、独立に、0、1、2、または3であり、

pは、独立に、0または1であり、

tは、1、2、または3である)の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体を提供する。

【0008】

本発明はまた、この化合物を含む医薬組成物、この化合物を使用する方法、この化合物および他の治療剤を利用する組合せ療法、ならびにこの化合物を調製する方法を提供する。本発明はまた、本発明の化合物の調製に有用な中間体を提供する。

【0009】

特に、本発明の式Iの新規な二環式キナーゼ酵素阻害剤化合物は、癌、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、炎症および疼痛に関連する炎症性疾患および／または障害および／または状態、増殖性疾患、造血障害、血液悪性腫瘍、骨障害、腎疾患、線維症疾患および／または障害、代謝障害、筋肉疾患および／または障害、呼吸器疾患、肺障害、遺伝的発生疾患、神経および神経変性疾患および／または障害、慢性炎症性脱髄性ニューロパチー、心血管、血管または心疾患、眼／眼球疾患、損傷修復、感染性およびウイルス性疾患を含むがこれらだけに限らない疾患および／または障害の分野において有用なIRAK4を阻害する治療役割を有する。したがって、IRAK4の阻害は、広範囲の未充足ニーズに対して多角的な治療適応をもたらす可能性があるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】5日目の、ベースライン耳測定からの耳腫脹の平均変化(μm)を示す図である。実施例296(PO、BID(1日2回)、5日間)およびP40Ab(IP、1日目、4日目)で処置したマウスは、ビヒクルと比較して最終日に耳腫脹が有意に低減した(p値および%)。

【図2】実施例26を使用したラットのコラーゲン誘発関節炎モデルにおけるデルタ足容積を示す図である。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、以下の本発明の例示的な実施形態の詳細な記載および本明細書に含まれる実施例を参照することにより、より容易に理解することができる。本発明は、特定の合成方法に制限されず、当然ながら変化し得るものと理解されたい。また、本明細書において使用する専門用語は、特定の実施形態を記載することを目的としたものであるにすぎず、制限的であることを意図したものではないことを理解されたい。

【0012】

本明細書において言及するすべての特許、特許出願、および参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。

10

【0013】

本発明の他の特徴および利点は、本発明を説明する本明細書および添付の特許請求の範囲から明らかである。特許請求の範囲によって必ずしも完全には捕らえられない本発明の多くの特徴がある。しかし、そのような新規な主題がすべて本発明の一部であることを理解されたい。

【0014】

定義

本明細書において別段の定義がない限り、本発明に関して使用される科学技術用語は、当業者により一般に理解される意味を有する。本明細書および添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈上そうでないことが明白に要求されない限り、複数の対象物を含む。

20

【0015】

用語「約」は、それが言及する公称値の $\pm 10\%$ 、一実施形態では $\pm 5\%$ 、別の一実施形態では $\pm 2\%$ の近似を意味する相対語を示す。この開示の分野に関して、その数値が、より狭い範囲が要求されると具体的に述べられていない限り、このレベルの近似が適切である。

【0016】

用語「アルキル」は、炭素および水素原子だけからなる、直鎖または分岐の飽和炭化水素部分を指す。一実施形態では、1～6個の炭素原子、別の一実施形態では、1～4個の炭素原子、別の一実施形態では、1～3個の炭素原子。このような置換基の非限定的な例として、メチル、エチル、プロピル(n-プロピルおよびイソプロピルを含む)、ブチル(n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルを含む)、ペンチル、iso-アミル、ヘキシルなどが挙げられる。必要に応じて、アルキルは、特許請求の範囲で定義するように各炭素において置換されていてもよい。典型的な置換として、フルオロ、クロロ、OH、シアノ、アルキル(置換されていてもよい)、シクロアルキルなどが挙げられるが、これらだけに限らない。

30

【0017】

場合によっては、炭化水素置換基(すなわち、アルキル、シクロアルキルなど)における炭素原子数は、接頭語「 $C_x \sim C_y$ 」または「 $C_{x \sim y}$ 」によって示され、xは、置換基における炭素原子の最小数であり、yは、最大数である。したがって、例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」または「 $C_1 \sim_6$ アルキル」は、1～6個の炭素原子を含有するアルキル置換基を指す。さらに例示すると、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキルまたは $C_3 \sim_6$ -シクロアルキルは、3～6個の炭素環原子を含有する飽和シクロアルキルを指す。

40

【0018】

別段の指示がない限り、「アルキレン」は、それ自体で、または別の用語の一部として、親アルカンの同じまたは2個の異なる炭素原子から水素原子を2個取り去ることによって誘導される2個の一価ラジカル中心を有する、規定数の炭素原子、一般に1～6個の炭素原子の飽和状、分岐鎖状、直鎖状、または環状の炭化水素ジラジカルを指す。典型的なアルキレン基として、フルオロ、クロロ、重陽子、シアノ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_6 \sim C_{10}$)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフル

50

オロメトキシ、または(C₁～C₆)アルキルなど、上記で定義した1～5個の適切な置換基で必要に応じて置換されていてもよい、メチレン(—CH₂—)、1, 2-エチレン(—CH₂CH₂—)、2, 2-ジメチレン、1, 3-プロピレン(—CH₂CH₂CH₂—)、2-メチルプロピレン、1, 4-ブチレン(—CH₂CH₂CH₂CH₂—)などが挙げられるが、これらだけに限らない。本発明の化合物がC₂～C₆アルケニル基を含有している場合、化合物は、純粋なE (e n t g e g e n) 形、純粋なZ (z u s a m m e n) 形、または任意のその混合物として存在し得る。

【0019】

「アルキリデン」または「アルケニル」は、本明細書に記載するように置換されていてもよい、同じ炭素原子から水素原子を2個取り去ることによってアルカンから形成される二価基(その自由原子価は二重結合の一部)を指す。用語アルキリデンはまた、炭素原子上に2個の隣接する炭素中心の各々による二重結合を有する「アレン」、例えばプロパジエンなどを含む。必要に応じて、アルケニルは、フルオロ、クロロ、ジューテロ(d e u t e r o)、シアノ、トリフルオロメチル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₆～C₁₀)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、または(C₁～C₆)アルキルなど、上記および本明細書で定義した1～5個の適切な置換基で必要に応じて置換されていてもよい、特許請求の範囲で定義した各炭素において置換されていてもよい。

【0020】

「アルキニル」は、本明細書に記載するように置換されていてもよい、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖状、分岐鎖状、または環状の基を含めた、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する脂肪族炭化水素を指す。好ましくは、それは、2～6個の炭素原子を有する低級アルキニルである。例えば、用語「C₂～C₆アルキニル」は、本明細書で使用する場合、2～6個の炭素原子および1個の三重結合を有する、上記で定義した直鎖状または分岐状炭化水素鎖アルキニル基を意味するのに本明細書で使用される。必要に応じて、アルキニルは、特許請求の範囲で定義した各炭素において置換されていてもよい。典型的な置換として、フルオロ、クロロ、ジューテロ、シアノ、トリフルオロメチル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₆～C₁₀)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、または(C₁～C₆)アルキルなど、上記および本明細書で定義した1～5個の適切な置換基で必要に応じて置換されていてもよいものが挙げられるが、これらだけに限らない。

【0021】

用語「シクロアルキル」は、単環、二環、または三環の環からなる完全に水素添加されている3～10個の炭素を含有する非芳香族環を指す。したがって、シクロアルキルは、典型的には3～7個の環原子を含有する単環であり得る。例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられるが、これらだけに限らない。代わりに、ビスクロデカニルおよびデカリニルなど、2または3個の環が縮合して、一緒になっていてもよい。用語「シクロアルキル」はまた、架橋ビスクロアルキル系を含み、それにはビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンおよびビスクロ[1. 1. 1]ペンタンなどがあるが、これらだけに限らない。シクロアルキル基は、フルオロ、クロロ、ジューテロ、シアノ、トリフルオロメチル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₆～C₁₀)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、または(C₁～C₆)アルキルなど、上記で定義した1～5個の適切な置換基で必要に応じて本明細書に記載するように置換されていてもよい。

【0022】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、1～3個の環からなり、1、2、3、または4個のヘテロ原子(N、O、またはSから選択)および3～10個の炭素原子を組み込んだ一価の飽和部分を意味する。ヘテロシクロアルキルは、本明細書で定義するように置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル部分の例として、置換されていてもよい、ペペリジニル、ペペラジニル、ホモペペラジニル、アゼピニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、オキサゾ

リジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キヌクリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、チアジアゾリルイジニル、ベンゾチアゾリジニル、ベンゾアゾリルイジニル、ジヒドロフリル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルフィリニルスルホン、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられるが、これらだけに限らない。ヘテロシクロアルキルは、フルオロ、クロロ、ジューテロ、シアノ、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルなど、本明細書で定義した1～5個の適切な置換基で必要に応じて置換されていてもよい。

10

【0023】

別段の指示がない限り、用語「ヘテロアルキル」は、それ自体で、または別の用語と組み合わせて、別段の指示がない限り、規定数の炭素原子と、O、N、およびSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子とからなる飽和状、直鎖状、または分岐状鎖炭化水素基を意味し、ここで、窒素および硫黄原子は、酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、四級化されていてもよい。ヘテロ原子のO、N、およびSは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置され得る。ヘテロ原子Sは、アルキル基が分子の残部に結合されている位置を含む、ヘテロアルキル基の任意の位置に配置され得る。ヘテロ原子は2個まで連続してよい。

【0024】

20

別段の指示がない限り、用語「ヘテロアルキレン」は、それ自体で、または別の置換基の一部として、ヘテロアルキル（上記で定義したとおり）に由来する二価基を意味する。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子はまた、鎖末端のいずれかまたは両方を占めることができる。

【0025】

用語「アルコキシ」および「アルキロキシ」は、互換的に使用され得、式-ORの部分进行指し、式中、Rは、酸素原子を介して結合された、本明細書で定義した直鎖飽和アルキルまたは分岐鎖飽和アルキル部分である。アルコキシ基は、本明細書で定義するように置換されていてもよい。このようなアルコキシ基の非限定的な例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンタオキシなどである。

30

【0026】

用語「アリール」は、1または2個の環を含有する炭素環式芳香族系を意味し、ここで、このような環は縮合していてもよい。環が縮合している場合、これらの環のうちの1個は、完全不飽和でなければならず、縮合環は、完全飽和でも、部分不飽和でも、または完全不飽和でもよい。用語「縮合」は、第1の環と共通する（すなわち、共有されている）2個の隣接する原子を有することによって、第2の環が存在する（すなわち、結合または形成されている）ことを意味する。用語「縮合（fused）」は、用語「縮合（condensed）」と同等である。アリール基は、本明細書で定義するように置換されていてもよい。用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、ベンゾ[b][1,4]オキサジーン-3(4H)-オン、2,3-ジヒドロ-1Hインデニル、および1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルなどの芳香族基を包含する。アリールは、フルオロ、クロロ、ジューテロ、シアノ、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルなど、上記で定義した1～5個の適切な置換基で必要に応じて置換されていてもよい。

40

【0027】

用語「ヘテロアリール」は、5～6個の環原子を含有し、その環原子の少なくとも1個がヘテロ原子（すなわち、酸素、窒素、または硫黄）であり、残りの環原子が炭素、酸素、窒素、および硫黄からなる群から独立に選択される芳香環構造を指す。ヘテロアリール

50

置換基の例として、ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、およびピリダジニルなどの6員環置換基；ならびにトリアゾリル、イミダゾリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1, 2, 3-, 1, 2, 4-, 1, 2, 5-, または1, 3, 4-オキサジアゾリル、およびイソチアゾリルなどの5員環置換基が挙げられる。ヘテロアリール置換基を有する基において、その基に結合しているヘテロアリール置換基の環原子は、そのヘテロ原子の1個でもよいし、または環炭素原子でもよい。同様に、ヘテロアリール置換基が基または置換基で置換されている場合、その基または置換基は、そのヘテロ原子の1個に結合していてもよいし、または環炭素原子に結合していてもよい。用語「ヘテロアリール」はまた、ピリジルN-オキシド、およびピリジンN-オキシド環を含有する基を含む。

10

【0028】

さらなる例として、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジン-2(1H)-オニル、ピリダジン-2(1H)-オニル、ピリミジン-2(1H)-オニル、ピラジン-2(1H)-オニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジニル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジニル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾリル、2, 4, 5, 6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾリル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1, 2-b]ピラゾリル、6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアゾリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾリルおよび4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾリルが挙げられる。ヘテロアリールは、フルオロ、クロロ、ジューテロ、シアノ、トリフルオロメチル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₆~C₁₀)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、または(C₁~C₆)アルキルなど、本明細書で定義した1~5個の適切な置換基で必要に応じて置換されていてもよい。

20

【0029】

単環ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルの例としては、フラニル、ジヒドロフラニル、テトラジドロフラニル、チオフェニル、ジヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリル、イソピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イソイミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジチオリル、オキサチオリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアオキサジアゾリル、オキサチアゾリル、オキサジアゾリル(オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、または1, 3, 4-オキサジアゾリルを含む)、ピラニル(1, 2-ピラニルまたは1, 4-ピラニルを含む)、ジヒドロピラニル、ピリジニル、ピペリジニル、ジアジニル(ピリダジニル、ピリミジニル、ピペラジニルを含む)、トリアジニル(s-トリアジニル、a s-トリアジニル、およびv-トリアジニルを含む)、オキサジニル(2H-1, 2-オキサジニル、6H-1, 3-オキサジニル、または2H-1, 4-オキサジニルを含む)、イソオキサジニル(o-イソオキサジニルまたはp-イソオキサジニルを含む)、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサチアジニル(1, 2, 5-オキサチアジニルまたは1, 2, 6-オキサチアジニルを含む)、オキサジアジニル(2H-1, 2, 4-オキサジアジニルまたは2H-1, 2, 5-オキサジアジニルを含む)、ならびにモルホリニルが挙げられる。

40

【0030】

用語「ヘテロアリール」はまた、1または2個の環を有する縮合環系を含み、ここで、

50

このような環は縮合していてもよく、縮合とは上記で定義した通りである。具体的な結合点を示さずに、炭素環部分または複素環部分が種々の環原子を介して指定の基質に結合または他の方法で結合してよい場合、炭素原子または、例えば、三価窒素原子を介しているかどうかに関わらず、すべての可能な結合点が意図されていることを理解されたい。例えば、用語「ピリジル」は、2-、3-、または4-ピリジルを意味し、用語「チエニル」は、2-または3-チエニルを意味し、以下同様である。

【0031】

ある場合には、1個または複数個のヘテロ原子（すなわち、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル）を含有する環式置換基中の原子の数は、接頭語「x～y員」により示され、xは、その置換基の環部分を形成する原子の最小数であり、yは、最大数である。したがって、例えば、「5～6員ヘテロアリール」は、ヘテロアリールの環部分中に1個または複数個のヘテロ原子を含めて5～6個の原子を含有するヘテロアリールを指す。本発明のヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から選択される。

10

【0032】

本発明の化合物は、塩基性窒素原子（例えば、アルキルアミン、またはピリジンなどのヘテロ環）を含有し得、これを、酸化剤（例えば、MCPBAおよび／または過酸化水素）による処理でN-オキシドに転化させて、本発明の他の化合物を得ることができる。したがって、N-オキシド（ $N \rightarrow O$ または $-N^+-O^-$ ）誘導体に転化され得るすべての窒素含有化合物は、本発明の一部である。

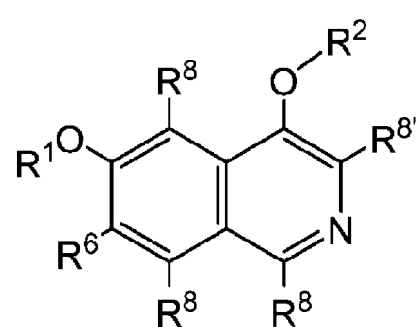
20

【0033】

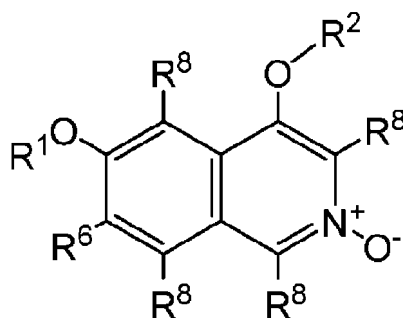
化合物を分解かつ排除する自然生化学過程の一部として代謝産物が形成され得ることを当業者なら理解するであろう。例えば、本発明のいくつかの化合物は、以下に示すように、式If'の化合物において、または式Iaの他の種類の化合物において、N-オキシドを自然に形成し得る。自然生化学過程の一部として形成されるこれらまたは他のものなどの代謝産物は、本発明の範囲内にある。

【0034】

【化2】



II f



II f'

30

【0035】

置換基が、複数個の可変基を「独立に」有すると記載されている場合、置換基はそれぞれの場合で、利用可能な可変基のリストから、他のものとは独立に選択される。したがって、各置換基は、他の置換基と同一でも異なってもよい。

40

【0036】

「患者」または「対象」は、例えば、モルモット、マウス、ラット、アレチネズミ、ネコ、ウサギ、イヌ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ウマ、サル、チンパンジー、およびヒトなどの温血動物を指す。

【0037】

用語「薬学的に許容できる」は、その物質または組成物が、製剤を構成する他の成分および／またはそれで治療される哺乳動物と化学的および／または毒物学的に適合していな

50

ければならないことを意味する。

【0038】

用語「治療上有効な量」は、本明細書に記載の (i) 特定の疾患、状態、もしくは障害を治療もしくは予防するか、(ii) 特定の疾患、状態、もしくは障害の1種もしくは複数種の症状を減弱、改善、もしくは除去するか、または (iii) 特定の疾患、状態、もしくは障害の1種もしくは複数種の症状の発症を予防もしくは遅延する本発明の化合物の量を意味する。

【0039】

用語「治療する」は、本明細書において使用する場合、別段の指示がない限り、このような用語が適用する障害もしくは状態、またはこのような障害もしくは状態の1種もしくは複数種の症状の進行を逆行、軽減、阻害するか、その進行を遅延させるか、その発症を遅延させるか、またはそれを予防することを意味する。用語「治療」は、本明細書で使用する場合、別段の指示がない限り、直前に定義した「治療する」のような治療行為を指す。用語「治療する」はまた、対象のアジュバントおよびネオアジュバント治療を含む。疑念を排除するために記すと、「治療」に対する本明細書における言及は、治癒的、緩和的、および予防的治療に対する言及、ならびにそのような治療において使用するための医薬品の投与を含む。

【0040】

用語「式I」、「式Ia」、「式IIa~IIg」、「式III」、「および「式IIIIa」は、本明細書で使用する場合、以下「本発明の化合物」、「本発明」、および総称的に「式Iの化合物」と称し得る。したがって、用語「式Iの化合物」は、式Ia、IIa~IIg、III、およびIIIIaの化合物を含む。このような用語はまた、水和物、溶媒和物、異性体、結晶および非結晶形態、同形体、多形、互変異性体、ならびにそれらの代謝物を含めて、式Iの化合物のすべての形態が含まれると定義される。例えば、本発明の化合物、または薬学的に許容できるその塩は、非溶媒和および溶媒和形態で存在し得る。溶媒または水が強固に結合している場合、複合体は、湿度と無関係に明確な化学量論を有するであろう。しかし、溶媒または水が、チャンネル溶媒和物および吸湿性化合物中のように弱く結合している場合、水/溶媒含量は、湿度および乾燥条件によって決まる。このような場合、非化学量論が標準である。

【0041】

本発明の化合物は、不斉炭素原子を有する。本発明の化合物の炭素-炭素結合は、実線 (

【0042】

【化3】

)、実線のくさび (

【0043】

【化4】

)、または点線のくさび (

【0044】

【化5】

)を使用して本明細書において示し得る。不斉炭素原子への結合を示す実線の使用は、この炭素原子におけるすべての可能性のある立体異性体 (例えば、特定のエナンチオマー、ラセミ混合物など) が含まれることを示すことを意味する。不斉炭素原子への結合を示す実線のくさびまたは点線のくさびの使用は、示される立体異性体のみが含まれることを意

味することを示すことを意味する。式 I の化合物が複数の不斉炭素原子を含有し得ることは可能である。これらの化合物において、不斉炭素原子への結合を示す実線の使用は、すべての可能性がある立体異性体が含まれることを意味することを示すことを意味する。例えば、別段の記載がない限り、式 I の化合物は、エナンチオマーおよびジアステロマーとして、またはラセミ体およびこれらの混合物として存在し得ることを意図する。式 I の化合物において 1 個または複数の不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用、および同じ化合物における他の不斉炭素原子への結合を示すための実線のくさびまたは点線のくさびの使用は、ジアステロマーの混合物が存在すること示すことを意味する。

【0045】

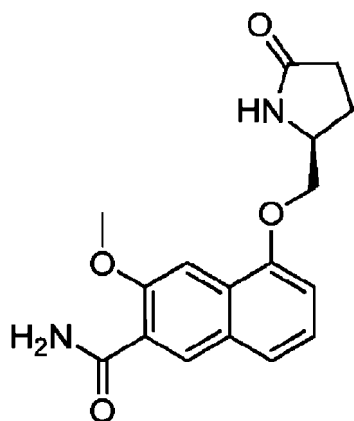
式 I の立体異性体は、複数のタイプの異性を示す化合物を含めた、本発明の化合物のシスおよびトランス異性体、R および S エナンチオマー、ジアステロマーなどの光学異性体、幾何異性体、回転異性体、配座異性体、ならびに互変異性体；ならびにこれらの混合物（ラセミ体およびジアステロマー対など）を含む。また、対イオンが光学活性である酸付加塩または塩基付加塩、例えば、D-乳酸塩もしくは L-リシン、またはラセミ、例えば、DL-酒石酸塩もしくは DL-アルギニンも含まれる。

【0046】

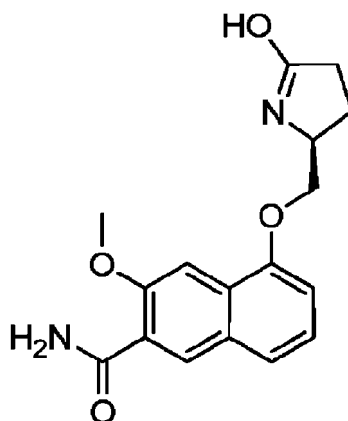
本発明の化合物は、互変異性の現象を示すことがある。例えば、173 で例示する化合物は、ピロリジン-2-オン形（実施例 173a）および 5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール形（実施例 173b）を含むいくつかの互変異性体で存在し得る。このような互変異性体はすべて、式 I の化合物の範囲内および本発明の範囲内に含まれる。本明細書に記載の実施例の多くが、互変異性を示し、式 I、Ia、IIa~IIg、III、および IIIa の化合物の範囲内にあることを当業者なら理解し、認識されよう。互変異性体は、溶液中では互変異性体セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、1 種の互変異性体が優勢である。1 種の互変異性体が記載されていることもあるが、本発明は、本発明の化合物およびその塩のすべての互変異性体を含む。互変異性体の例を、例 173a および 173b により記載する。

【0047】

【化 6】



実施例 173a



実施例 173b

【0048】

任意のラセミ体が結晶化するとき、2 種の異なるタイプの結晶が可能である。第 1 のタイプは、上記のラセミ化合物（真のラセミ体）であり、等モル量の両方のエナンチオマーを含有する 1 種の均一な形態の結晶が生成される。第 2 のタイプは、ラセミ混合物または集合体であり、各々が単一のエナンチオマーを含む 2 種の形態の結晶が等モル量で生成される。

【0049】

本発明の化合物は、無機酸または有機酸から誘導される塩の形で使用することができる。特定の化合物に応じて、化合物の塩は、塩の 1 種もしくは複数種の物理的性質、例えば

、異なる温度および湿度における薬学的安定性の向上など、または水もしくは油への望ましい溶解性のために有利な場合がある。場合によっては、化合物の塩を、化合物の単離、精製、および／または分割の補助手段として使用することもある。

【0050】

塩を（例えば、*in vitro*の状況で使用するのとは対照的に）患者に投与しようとする場合、その塩は、薬学的に許容できることが好ましい。用語「薬学的に許容できる塩」は、式Iの化合物を、ヒトが摂取するのに適すると一般にみなされるアニオンを有する酸またはカチオンを有する塩基と組み合わせることにより調製された塩を指す。薬学的に許容できる塩は、水への溶解度が親化合物と比較してより高いので、本発明の方法の生成物として特に有用である。医薬への使用では、本発明の化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容できる塩」である。用語「薬学的に許容できる塩」に包含される塩は、遊離塩基を適切な有機酸または無機酸と反応させることにより一般に調製される、本発明の化合物の非毒性塩を指す。

10

【0051】

本発明の化合物の薬学的に許容できる適切な酸付加塩として、可能である場合、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、ホウ酸、フルオロホウ酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、炭酸、スルホン酸、および硫酸など、ならびに有機酸、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イソチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、コハク酸、トルエンスルホン酸、酒石酸、およびトリフルオロ酢酸などから誘導されるものが挙げられる。適切な有機酸として、一般に、例えば、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環、カルボン酸、およびスルホン酸クラスの有機酸が挙げられる。

20

【0052】

適切な有機酸の具体例として、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、ジグルコン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、グルクロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ピルビン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、安息香酸塩、アントラニル酸塩、ステアリン酸塩、サリチル酸塩、*p*-ヒドロキシ安息香酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、エンボン酸塩（パモ酸塩）、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パントテン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、スルファニル酸塩、シクロヘキシルアミノスルホン酸塩、アルゲン酸塩、 β -ヒドロキシ酪酸塩、ガラクトアル酸塩、ガラクトツロン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、グリコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、チオシアン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。

30

【0053】

さらに、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、適切な薬学的に許容できるその塩として、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩；および適切な有機配位子と共に形成される塩、例えば、第四級アンモニウム塩を挙げることができる。別の実施形態では、塩基塩は、アルミニウム、アルギニン、ベンザシン、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リシン、メグルミン、オールアミン、トロメタミン、および亜鉛塩を含む非毒性塩を形成する塩基から形成される。

40

【0054】

有機塩は、トロメタミン、ジエチルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、およびプロカインなどの、第二級、第三級、または第四級アミンの

50

塩から生成され得る。塩基性窒素を含有する基は、低級アルキル ($C_1 \sim C_6$) ハロゲン化物 (例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチル塩化物、臭化物、およびヨウ化物)、ジアルキルスルファート (例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルスルファート)、長鎖ハロゲン化物 (例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリル塩化物、臭化物、およびヨウ化物)、アリールアルキルハロゲン化物 (例えば、ベンジルおよびフェネチル臭化物) などの試剤で四級化することができる。

【0055】

一実施形態では、酸および塩基のヘミ塩、例えば、ヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩も形成し得る。

【0056】

本発明の化合物のいわゆる「プロドラッグ」もまた本発明の範囲内である。したがって、それ自体が薬理活性をほとんど有さない、またはまったく有さない可能性がある本発明の化合物のいくつかの誘導体は、体内または体表に投与されるとき、例えば、加水分解による切断を受けて、所望の活性を有する本発明の化合物に転化され得る。このような誘導体は、「プロドラッグ」と称される。プロドラッグの使用についてのさらなる情報は、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series」(T. Higuchi および V. Stella) ならびに「Bioreversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press、1987 (編 E. B. Roche、American Pharmaceutical Association) に見ることができる。本発明によるプロドラッグは、例えば、式 I のいずれかの化合物において存在する適当な官能基を、例えば、H. Bundgaard の「Design of Prodrugs」(Elsevier、1985) に記載されているような「プロ部分」として当業者に公知の特定の部分で置き換えることによって生成することができる。

【0057】

本発明はまた、1 個または複数個の原子が、天然に通常見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、式 I において記載されているものと同一である同位体標識化合物を含む。本発明の化合物中に組み込むことができる同位元素の例として、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素および塩素の同位元素、例えば、それぞれ、 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl が挙げられる。上記の同位元素および／または他の原子の他の同位元素を含有する本発明の化合物、そのプロドラッグ、および前記化合物または前記プロドラッグの薬学的に許容できる塩は本発明の範囲内である。本発明の特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位元素、例えば、 3H および ^{14}C が組み込まれている化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち、 3H 、および炭素-14、すなわち、 ^{14}C の同位元素は、それらの調製および検出性の容易さのために特に好ましい。さらに、より重い同位元素、例えば、重水素、すなわち、 2H による置換は、より大きな代謝安定性、例えば、in vivo での半減期の増加または必要投与量の低減に起因するある種の治療的利点をもたらすことができ、したがって、ある状況においては好ましい場合がある。特許請求の範囲において特許請求される本発明の化合物は、ジューテロまたは重水素による置換を特に定義し得る。置換基において重陽子、重陽子または重水素 (すべて互換的に使用される) という用語がなくても、ジューテロの除外を示唆しないものとする。

【0058】

本発明の式 I の同位体標識化合物およびそのプロドラッグは、一般に、下記のスキームならびに／または実施例および調製において開示する手順を実施することによって、同位体標識していない試薬の代わりに容易に利用可能な同位体標識した試薬を用いることによって調製することができる。

【0059】

本明細書で特定したすべての特許および刊行物は、その全体がすべての目的のために参

10

20

30

40

50

照により組み込まれている。

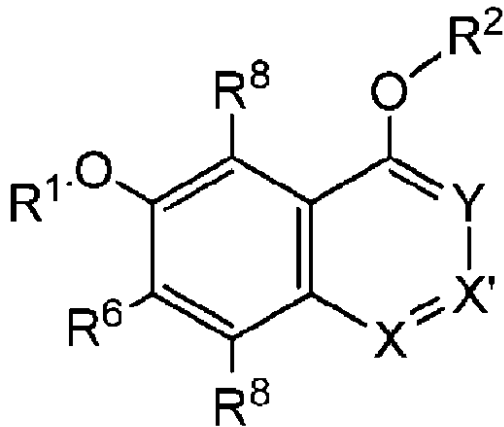
【0060】

本発明の化合物

一実施形態では、上記におよび本明細書により完全に記載するように、本発明は、式 I a

【0061】

【化7】



10

20

Ia

(式中、
XおよびX'は、それぞれ独立に、CR⁸、N、または-N⁺-O⁻であり、Yは、独立に、N、-N⁺-O⁻、またはCR⁸であり、但し、X、X'、またはYのうちの少なくとも1個は、Nでも-N⁺-O⁻でもなく、X、X'、またはYのうちの1個以下は、-N⁺-O⁻である)の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体を対象とする。

【0062】

一態様では、本発明は、式 I a (式中、XはN、X'はCR⁸、YはCR⁸であり、XはN、X'はN、YはCR⁸であり、XはN、X'はCR⁸、YはNであり、XはCR⁸、X'およびYはNであり、XおよびX'はCR⁸、YはNであり、XはCR⁸、YはCR⁸、X'はNであり、XおよびX'はCR⁸、YはCR⁸である)の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記塩の互変異性体を提供する。別の態様では、R⁶は、-C(O)NHR⁷、-CO₂R⁷、またはシアノであり、R⁷は水素であり、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【0063】

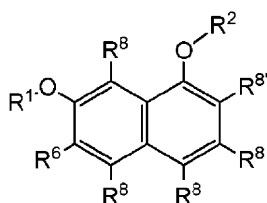
本発明はまた、式 I I a、I I b、I I c、I I d、I I e、I I f、またはI I g

【0064】

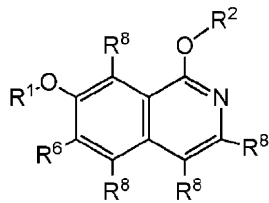
30

40

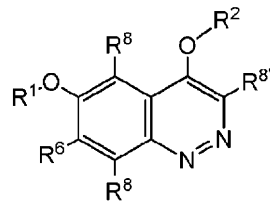
【化 8】



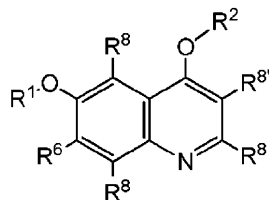
IIa



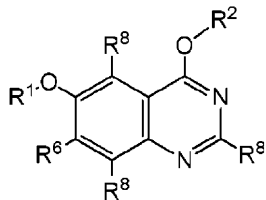
IIb



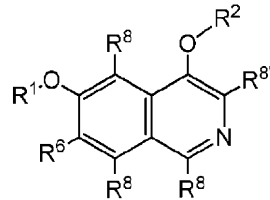
IIc



IIld

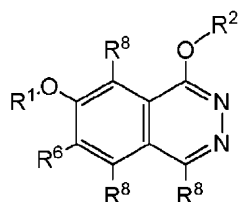


IIle



IIlf

または



IIlg

(式中、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(CR^{3a}R^{3b})_m-$ (3～7員シクロアルキル)、または1～3個のヘテロ原子を有する $-(CR^{3a}R^{3b})_m-$ (3～7員ヘテロシクロアルキル)であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、1～5個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、

R^2 は、 $-(CR^{3a}R^{3b})_m-$ (3～7員シクロアルキル) (前記シクロアルキルは、1～4個の R^4 で置換されていてもよい)、1～3個のヘテロ原子を有する $-(CR^{3a}R^{3b})_m-$ (3～7員ヘテロシクロアルキル) (前記ヘテロシクロアルキルは、1～5個の R^4 で炭素原子において置換されていてもよく、ヘテロ原子がNである場合、前記Nは $R^{4'}$ で置換されていてもよい)であり、または R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル (前記アルキルは、 NH_2 、シアノ、またはハロゲンで置換されていてもよい)であり、

R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^4 は、出現ごとに、独立に、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、オキソ、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n-$ (3～7員シクロアルキル)、もしくは $-(CR^{3a}R^{3b})_n-$ (4～7員ヘテロシクロアルキル)でもよく、前記アルキル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、もしくは $NR^{11a}R^{11b}$ で置換されていてもよく、または2個の R^4 は、それらが結合している各炭素と一緒に、3～6員シクロアルキルもしくは4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルもしくは

10

20

30

40

50

はヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、アルキルもしくはアルコキシは、ハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、もしくはシアノで置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキル上のヘテロ原子がNである場合、前記Nは R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $C(O)(CH_2)_tCN$ （前記アルキルは、 NH_2 、シアノ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい）、 $-(CR^3aR^3b)_n-$ （3～7員シクロアルキル）、もしくは $(CR^3aR^3b)_n-$ （4～10員ヘテロシクロアルキル）であり、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、OH、シアノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、または R^4 および R^4 は、それぞれが結合している各原子と一緒に、3～6員シクロアルキルもしくは4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、アルキルもしくはアルコキシは、ハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、もしくはシアノで置換されていてもよく、

R^5 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、ハロゲンで置換されていてもよく、

R^6 は、 $-C(O)NHR^7$ またはシアノであり、

R^7 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^8 は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、または5～6員アリールであり、前記アルキルまたはヘテロアリールもしくはアリールは、1～3個のハロゲン、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、またはオキソで置換されていてもよく、

R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、 $-OR^5$ 、または $NR^{11a}NR^{11b}$ であり、

R^9 は、 $-(CR^3aR^3b)_p-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ 、 $-(CR^3aR^3b)_p-(4 \sim 6 \text{員シクロアルキル})$ 、 $-(CR^3aR^3b)_p-(4 \sim 6 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、または $-(CR^3aR^3b)_p-(C_5 \sim C_9 \text{アリール})$ であり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはアリールは各々、フルオロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよく、

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、フルオロまたはシアノで置換されていてもよく、

R^{11a} および R^{11b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、OHで置換されていてもよく、

mは、独立に、0、1、または2であり、

nは、独立に、0または1であり、

pは、独立に、0または1であり、

tは、0、1、2、または3である）の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体を提供する。

【0065】

本発明の一態様では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $-(CR^3aR^3b)_m-(3 \sim 6 \text{員シクロアルキル})$ 、または1～3個のヘテロ原子を有する $-(CR^3aR^3b)_m-(3 \sim 5 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、 R^3a および R^3b は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C$

₃ アルキルであり、R⁶ は、 $-C(O)NHR^7$ またはシアノであり、R⁷ は、水素であり、m は、独立に、0 または 1 である。

【0066】

別の一態様では、本発明は、R¹ が、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピル（各々が 1～3 個のフルオロまたは重水素で置換されていてもよい）、アレン、プロパルギル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、オキセタン、またはテトラヒドロフラン（各々がフルオロまたは C₁～C₃ アルキルで置換されていてもよい）である化合物を提供する。

【0067】

別の一態様では、R² は、ピロリジニル、ピロリジン-2-オニル、ピペリジニル、ピペリジン-2-オニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジン-2-オニル、1, 3-オキサジナン-2-オニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-オニル、モルホリニル、モルホリン-3-オニル、チアジリル、イソチアジリル、イソチアゾリジン-1, 1-ジオキシジリル、1, 2-チアジナン1, 1-ジオキシジリル、ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2(1H)-オニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、アゼチジニル、ヘキサヒドロ-1H-インドール-2(3H)-オニル、オクタヒドロ-1H-イソインドリル、アゼパニル、テトラヒドロフラニル、1, 3-ジオキサソラニル、オキセタニル、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、4-アゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾリル、シクロヘキサ-2-エニル、または 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニルから選択され、前記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、1～4 個の R⁴ で置換されていてもよい。

【0068】

別の一態様では、R² のシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、1～4 個の R⁴ で置換されていてもよく、または 2 個の R⁴ が、それらが結合している各炭素と一緒にになり、3～6 員シクロアルキルもしくは 4～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、1～3 個の F、Cl、OH、シアノ、C₁～C₃ アルキル（OH、F、もしくは Cl で置換されていてもよい）、C₁～C₃ フルオロアルキル、または C₁～C₆ アルコキシで置換されていてもよく、R⁹ は、独立に、水素、重水素、または C₁～C₃ アルキルであり、前記アルキルは、ハロゲンで置換されていてもよく、R^{3a} および R^{3b} は、出現ごとに、独立に、水素または C₁～C₃ アルキルであり、R⁴ は、出現ごとに、独立に、ハロゲン、C₁～C₃ アルキル、C₂～C₄ アルケニル、オキソ、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ （3～5 員シクロアルキル）、もしくは $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ （4～7 員ヘテロシクロアルキル）でもよく、前記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5 個の重水素、ハロゲン、OH、シアノ、C₁～C₆ アルコキシ、もしくは $-NR^{11a}R^{11b}$ で置換されていてもよく、または 2 個の R⁴ は、それらが結合している各炭素と一緒にになり、シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルは、1～3 個のハロゲン、OH、メチル、エチル、プロピル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ ヒドロキシアルキル、メトキシ、もしくはエトキシで置換されていてもよく、または 2 個の R⁴ は、それらが結合している各炭素と一緒にになり、4～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルは、1～3 個のフルオロ、C₁～C₃ アルキル、もしくは C₁～C₃ フルオロアルキルで置換されていてもよく、R⁵ は、水素、メチル、またはエチルであり、R⁹ は、フェニルであり、R¹⁰ は、C₁～C₆ アルキルであり、前記アルキルは、フルオロまたはシアノで置換されていてもよく、R^{11a} および R^{11b} は、それぞれ独立に、H または C₁～C₆ アルキルであり、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

10

20

30

40

50

【0069】

別の一態様では、 R^4 は、F、 C_1 、OH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（1～5個の重水素、 C_1 、F、OH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換されていてもよい）から選択され、または2個の R^4 は、それらが結合している各炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルは、1～3個の C_1 、F、OH、メチル、エチル、プロピル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、メトキシ、もしくはエトキシで置換されていてもよく、または2個の R^4 は、それらが結合している各炭素と一緒に、4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルは、1～3個のフルオロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_tCN$ で置換されていてもよく、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

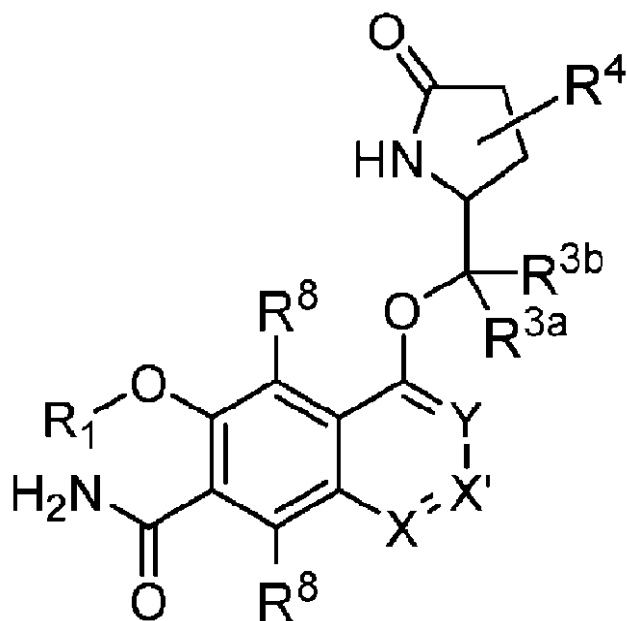
10

【0070】

別の一実施形態では、本発明は、式 I I I

【0071】

【化9】



20

30

III

（式中、

X および X' は、それぞれ独立に、 CR^8 または N であり、 Y は、独立に、 N または CR^8 であり、但し、 X 、 X' 、または Y のうちの少なくとも1個は、 N ではなく、

40

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記アルキルまたはシクロアルキルは、重水素、ハロゲン、OH、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルチオリルで置換されていてもよく、

R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^4 は、出現ごとに（1、2、3、4、または5個）、独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-OR^5$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n-$ （3～6員シクロアルキル）、または $-(CR^{3a}R^{3b})_n-$ （4～6員ヘテロシクロアルキル）でもよく、前記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、OH、CN、 $-C(O)(CH_2)_tCN$ または $-C_1 \sim$

50

C₆ アルコキシ、-NR^{1 1 a}R^{1 1 b}で置換されていてもよく、2個のR⁴は、それらが結合している各炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルは、1～3個のF、Cl、OH、メチル、エチル、プロピル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃ジフルオロアルキル、C₁～C₃トリフルオロアルキル、C₁～C₃ヒドロキシアルキル、メトキシ、またはエトキシで置換されていてもよく、

R⁵は、水素またはC₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、フルオロで置換されていてもよく、

R⁸は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、-NR^{1 1 a}R^{1 1 b}、C₁～C₆アルキル、5～6員ヘテロアリール、またはアリールであり、前記アルキルまたはヘテロアリールもしくはアリールは、1、2、または3個のハロゲン、-NR^{1 1 a}R^{1 1 b}、C₁～C₃アルキル、またはオキソで置換されていてもよく、

R^{8'}は、水素、重水素、ハロゲン、またはシアノであり、

R^{1 0}は、C₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、フルオロまたはシアノで置換されていてもよく、

R^{1 1 a}およびR^{1 1 b}は、それぞれ独立に、水素またはC₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、OHで置換されていてもよく、

nは、独立に、0または1であり、

tは、1、2、または3である)の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体を対象とする。

【0072】

一態様では、本発明は、YがNであり、XおよびX'がCR⁸である化合物を対象とする。別の一態様では、XおよびX'は各々CR⁸であり、YはCR^{8'}である。別の一態様では、XおよびYはNであり、X'はCR⁸である。別の一態様では、XはNであり、X'はCR⁸であり、YはCR^{8'}である。

【0073】

別の一態様では、R¹は、C₁～C₃アルキルであり、前記アルキルは、1～3個の重水素、F、Cl、またはC₁～C₃アルコキシで置換されていてもよく、R^{3 a}およびR^{3 b}は、それぞれ独立に、水素またはメチルである。別の一態様では、R⁴は、出現ごとに、独立に、F、Cl、OH、もしくはC₁～C₃アルキル(1～5個の重水素、Cl、F、OH、C₁～C₃アルキル、もしくはC₁～C₃アルコキシで置換されていてもよい)でもよく、または2個のR⁴は、それらが結合している各炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルは、1～3個のCl、F、OH、メチル、エチル、プロピル、C₁～C₃ハロアルキル、C₁～C₃ジハロアルキル、C₁～C₃トリハロアルキル、C₁～C₃ヒドロキシアルキル、メトキシ、もしくはエトキシで置換されていてもよく、または2個のR⁴は、それらが結合している炭素と一緒に、4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルは、1～3個のフルオロ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、もしくは-C(O)(CH₂)_tCNで置換されていてもよい。

【0074】

さらに別の一態様では、R¹は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルであり、前記R¹部分の各々は、重水素、フルオロ、またはメトキシで置換されていてもよく、R⁴は、独立に、フルオロ、OH、メチル、エチル、ビニル、プロピルから選択されてもよく、前記メチル、エチル、ビニル、もしくはプロピルは、1、2、もしくは3個のフルオロ、OH、もしくはメトキシで置換されていてもよく、または2個のR⁴は、それらが結合している各炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルは、1～3個のCl、F、OH、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、メトキシメチル、プロピル、C₁～C₃ハロアルキル、C₁～C₃ジハロア

【 0 0 7 5 】

【 0 0 7 6 】

10



(式中、

30

40

50

ルオロアルキルで置換されていてもよく、

R⁵ は、水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、前記アルキルは、フルオロで置換されていてもよく、

R⁸ は、水素、ハロゲン、または C₁ ~ C₆ アルキルであり、前記アルキルは、ハロゲンで置換されていてもよく、

R^{8'} は、水素、重水素、ハロゲン、またはシアノであり、

n は、独立に、0 または 1 である) の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体を対象とする。

【0077】

一態様では、本発明は、R⁸ が、水素、メチル、またはフルオロであり、R¹ が、メチル、エチル、イソプロピル、またはプロピル（重水素で置換されていてもよい）であり、R^{4a} が、水素、メチル、エチル、もしくはプロピル（重水素、フルオロ、メトキシで置換されていてもよい）であり、R^{4b} が、水素もしくはフルオロであり、R^{4c} が、水素もしくは OH であり、R^{4d} が、水素、フルオロ、メトキシ、もしくは OH、もしくはメチル（1、2、もしくは 3 個のフルオロで置換されていてもよい）、もしくはエチル（1、2、もしくは 3 個のフルオロで置換されていてもよい）であり、または R^{4c} および R^{4d} もしくは代替的に R^{4a} および R^{4c} が、それらが結合している各炭素と一緒に、1 ~ 3 個のフルオロ、C₁ ~ C₃ アルキル、もしくは C₁ ~ C₃ フルオロアルキルで置換されていてもよいシクロプロピルを形成する化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体を提供する。

【0078】

別の一実施形態では、本発明は、表 1 もしくは 3 に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体を対象とする。

【0079】

別の一実施形態では、本発明は、表 2 に記載の中間化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体を対象とする。

【0080】

別の一実施形態では、本発明は、本明細書に記載のスキームおよび調製セクションで詳述するように、表 2 に記載の中間化合物の合成プロセスおよび調製を対象とする。別の一態様では、本発明は、本明細書に記載のスキームおよび調製セクションで詳述するように、表 1 または 3 の化合物の合成プロセスおよび調製を対象とする。

【0081】

IRAK4 適応

本発明の化合物はまた、IRAK 酵素が介在する、またはそうでなければ IRAK 酵素に関連する疾患もしくは状態の治療および／または予防に有用であり、その方法は、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む。

【0082】

この疾患は、以下のクラスのうちの 1 つであり得るが、これらだけに限らない：自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患、代謝疾患、感染症に基づく疾患、外傷または組織傷害に基づく疾患、線維症疾患、遺伝子疾患、IL1 経路の過剰活性により主導される疾患、心血管疾患、血管疾患、心疾患、神経疾患、神経変性疾患、呼吸器疾患、肺疾患、気道疾患、腎疾患、皮膚および／または皮膚科学的疾患、肝疾患、胃腸疾患、口腔疾患、疼痛および知覚疾患、造血疾患、関節疾患、筋肉疾患、骨疾患、ならびに眼および／または眼球疾患。

【0083】

特定の自己免疫疾患として、リウマチ性関節炎、骨関節炎、乾癬、アレルギー性皮膚炎、全身性エリトマトーデス（およびその結果生じる合併症）、シェーグレン症候群、多発性硬化症、喘息、糸球体腎炎、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病、強直性脊椎炎、ベーチェット病、ループス腎炎、強皮症、全身性強皮症、1 型もしくは若年発症糖尿病、全身性脱毛症、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群、悪性貧血

の萎縮性胃炎、自己免疫性脱毛症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性血小板減少症、水疱性類天疱瘡、シャーガス病、セリアック病、慢性肝炎、コーガン症候群、皮膚筋炎、子宮内膜症、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン＝バレー症候群、橋本病（または橋本甲状腺炎）、溶血性貧血、汗腺膿症、特発性血小板減少性紫斑病、間質性膀胱炎、膜性糸球体症、限局性強皮症、重症筋無力症、ナルコレプシー、天疱瘡、悪性貧血、結節性多発性動脈炎、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、統合失調症、交感性眼炎、全身性硬化症、側頭動脈炎、甲状腺炎、血管炎、白斑（v i t i g l i o）、外陰部痛、ウェーグナー肉芽腫症、掌蹠角皮症、全身発症若年性特発性関節炎（S J I A）、または本明細書で別の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

10

【0084】

特定の炎症性疾患として、慢性閉塞性肺疾患、気道過敏症、嚢胞性線維症、急性呼吸促進症候群、副鼻腔炎、鼻炎、歯肉炎、アテローム性動脈硬化症、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、歯周病、または本明細書で別の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

【0085】

特定の疼痛状態として、炎症性疼痛、外科性疼痛、内臓疼痛、歯痛、月経前痛、中心性疼痛、火傷による疼痛、片頭痛もしくは群発性頭痛、神経傷害、間質性膀胱炎、癌性疼痛、ウイルス、寄生虫、もしくは細菌感染、外傷後損傷、過敏性腸症候群に関連する疼痛、痛風、本明細書内に列挙した他の適応のいずれかに関連する疼痛、または本明細書で別の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

20

【0086】

特定の呼吸、気道、および肺の状態として、喘息（慢性、遅発、気管支、アレルギー性、内因性、外因性、もしくは塵を包含し得る）、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、肺動脈高血圧症、嚢胞性線維症、間質性肺疾患、急性肺障害、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、慢性咳嗽、気管支炎、再発性気道閉塞、肺気腫、もしくは気管支痙攣、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

【0087】

特定の胃腸（G I）障害として、過敏性腸症候群（I B S）、炎症性腸疾患（I B D）、胆道仙痛および他の胆管障害、腎仙痛、下痢優性I B S、G I膨張に関連する疼痛、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

30

【0088】

特定のアレルギー性疾患として、アナフィラキシー、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性蕁麻疹、血管性浮腫、アレルギー性喘息；食物、薬物、昆虫刺傷、花粉に対するアレルギー反応、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

【0089】

特定の感染症に基づく疾患として、敗血症、敗血症性ショック、ウイルス性疾患、マラリア、ライム病、眼感染症、結膜炎、ウィップル病、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

40

【0090】

特定の外傷および組織傷害に基づく状態として、腎性糸球体損傷、再灌流障害（例えば、心臓、腎臓、肺への）、脊髄損傷、組織瘢痕、組織癒着、組織修復、移植片拒絶（例えば、心臓、肺、骨髄、軟骨、角膜、腎臓、肢、肝臓、筋肉、筋芽細胞、脾臓、脾島、皮膚、神経、小腸、気管への）、過敏症、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

【0091】

特定の線維症疾患として、特発性肺線維症、肝線維症、腎性線維症、または本明細書で

50

別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

【0092】

IL1経路の過剰活性により主導されると考えられる特定の疾患として、クリオピリン関連周期性症候群、筋炎、ならびに以下の総説に含まれる適応：C. A. Dinarello、A. Simon、およびJ. W. M. van der Meer、Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat Rev Drug Discov、2012、11(8)、633～652、<http://dx.doi.org/10.1038/nrd3800>およびそこに含まれる補助情報、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

10

【0093】

特定の眼／眼球疾患として、ぶどう膜炎、加齢黄斑変性症、糖尿病性黄斑浮腫、角結膜炎、ベーチェット病に関連するぶどう膜炎、春季結膜炎、角膜炎(keratitis)、水晶体原性ブドウ膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜炎、角膜上皮ジストロフィー、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォクトー小柳ー原田症候群、乾性角結膜炎、フリクテン、虹彩毛様体炎、交感性眼炎、アレルギー性結膜炎、眼内血管新生、ドライアイ症候群、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

【0094】

20

特定の関節、筋肉、および骨障害として、骨関節炎、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎、若年性関節炎、乾癬性関節炎、手のびらん性骨関節炎、関節線維性／外傷性膝損傷、前十字膝靱帯裂傷、再発性多発性軟骨炎、再発性多発性骨髄炎、マジード症候群、強直性脊椎炎、腰痛風、抗合成酵素症候群、特発性炎症性筋疾患、関節軟骨石灰化症、全身発症若年性特発性関節炎(SJIA)、痛風、およびピロリン酸塩結晶性関節炎、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

【0095】

特定の皮膚／皮膚科学的疾患として、乾癬、アトピー性皮膚炎、皮膚ループス、座瘡、皮膚筋炎、湿疹、そう痒症、強皮症、スウィート症候群／好中球性皮膚症、好中球性脂肪組織炎、肢端皮膚炎(膿疱性乾癬の形態)、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

30

【0096】

特定の腎疾患として、急性腎損傷(AKI)(敗血症ーAKI、冠動脈バイパス移植ーAKI、心臓外科ーAKI、非心臓外科ーAKI、移植手術ーAKI、シスプラチンーAKI、造影／画像化剤誘発ーAKI)、糸球体腎炎、IgA腎症、半月体性GN、ループス腎炎、HIV関連腎症、膜性腎症、C3糸球体症、デンスデポジット病、ANCA血管炎、糖尿病性腎症、溶血性尿毒症症候群、異型溶血性尿毒症症候群、ネフローゼ症候群、腎炎症候群、高血圧性腎硬化症、Apoll腎障害、巣状分節性糸球体硬化症、アルポート症候群、ファンコーニ症候群、結晶性腎障害、腎結石症、ネフローゼ症候群、腎移植拒絶、アミロイドーシス、SJIAにおける糸球体腎炎、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

40

【0097】

特定の遺伝子疾患として、家族性地中海熱(FMF)、CAPS(FCAS、マックルーウェルズ症候群、NOMID/CINCA)、CAPSにおける男性の機能低下不妊症(hypoinfertility)、NLRP12自己炎症性症候群、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

【0098】

特定の造血疾患として、溶血性貧血または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

【0099】

50

特定の肝疾患として、肝線維症、肝硬変症、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

【0100】

特定の口腔疾患として、歯肉炎、歯周病、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

【0101】

特定の代謝疾患として2型糖尿病（およびその結果生じる合併症）、痛風および高尿酸血症、代謝異常症候群、インスリン抵抗性、肥満、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。

10

【0102】

本発明の化合物はまた、良性もしくは悪性腫瘍、固形腫瘍、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、胸、胃、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、腔、子宮頸部、精巣、尿生殖路、食道、喉頭、皮膚、骨、もしくは甲状腺の癌腫、肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、消化器癌、特に結腸癌もしくは結腸直腸腺腫、頸部および頭部の腫瘍、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺肥大、新生物、上皮内新生物、腺腫、腺癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、リンパ腫、ホジキン病および非ホジキン病、乳癌、濾胞腺癌、未分化癌腫、乳頭状癌、精上皮腫、メラノーマ、くすぶり型無痛性多発性骨髄腫、もしくは血液悪性腫瘍（白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、ABC DLBCL、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性リンパ球性リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、急性リンパ性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、脾臓周辺帯リンパ腫、多発性骨髄腫、形質細胞腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫を含む）、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応から選択される増殖性疾患の治療に有用である。

20

【0103】

心血管状態として、冠動脈心疾患、急性冠状動脈症候群、虚血性心疾患、初回もしくは再発性心筋梗塞、二次心筋梗塞、非ST部分上昇型心筋梗塞、もしくはST部分上昇型心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、末梢動脈閉塞症、狭心症、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、心不全（鬱血性心不全など）、拡張機能障害（左心室拡張機能障害、拡張期心不全、および障害性拡張期充満など）、収縮機能障害（駆出率低下に伴う収縮期心不全など）、血管炎、ANCA血管炎、心筋梗塞後心臓リモデリング心房細動、不整脈（心室）、虚血、肥大型心筋症、突然心臓死、心筋および脈管線維症、障害性動脈コンプライアンス、心筋壊死病変、血管損傷、左室肥大、駆出率減少、心臓病変、血管壁肥大、内皮肥厚、冠状動脈の線維素様壊死、逆リモデリング、脳卒中など、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応が挙げられるが、これらだけに限らない。また、静脈血栓症、深部静脈血栓、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠状動脈血栓症、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、および（a）人工弁もしくは他のインプラント、（b）留置カテーテル、（c）ステント、（d）心肺バイパス、（e）血液透析、または（f）血栓症を促進する人工物表面に血液を接触させる他の操作から生じる血栓症が挙げられる。血栓症には、閉塞（例えば、バイパス後）および再閉塞（例えば、経皮経管冠動脈形成中または後）が含まれることに留意されたい。

30

40

【0104】

2型糖尿病の心血管系の合併症は、炎症に関連しており、したがって、本発明の化合物は、糖尿病ならびに糖尿病合併症、例えば、大血管疾患、高血糖症、代謝異常症候群、耐糖能障害、高尿酸血症、糖尿、白内障、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、肥満、異脂肪血症、高血圧症、高インスリン血症、およびインスリン抵抗性症候群など、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応の治療に使用することができる。

【0105】

自然免疫および炎症と疾患との関連は、神経炎症および神経変性状態で実証された。し

50

たがって、本発明の化合物は、ヒトを含めた哺乳動物における神経炎症および神経変性状態（すなわち、障害または疾患）、例えば、多発性硬化症、片頭痛；癲癇；アルツハイマー病；パーキンソン病；脳損傷；脳卒中；脳血管疾患（脳動脈硬化症、脳アミロイド血管症、遺伝性脳出血、および低酸素性虚血性脳症を含む）；認知障害（健忘症、老人性認知症、H I V 関連認知症、アルツハイマー関連認知症、ハンチントン舞蹈病関連認知症、レビー小体型認知症、血管性認知症、薬物関連認知症、せん妄、および軽度認知障害を含む）；精神遅滞（ダウン症候群および脆弱性X症候群を含む）；睡眠障害（過眠症、概日リズム睡眠障害、不眠症、錯睡眠、および睡眠遮断を含む）ならびに精神障害（例えば、不安（急性ストレス障害、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害、外傷後ストレス障害、および強迫性障害を含む）；虚偽性障害（急性幻覚性躁病を含む）、衝動制御障害（ギャンブル依存症および間欠性爆発性障害を含む）；気分障害（双極性I型障害、双極性II型障害、躁病、混合感情状態、大うつ病、慢性うつ病、季節性うつ病、精神病性うつ病、および産後うつ病を含む）；精神運動障害；精神障害（統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様、および妄想障害を含む）、薬物依存（麻薬依存症、アルコール依存症、アンフェタミン依存、コカイン中毒、ニコチン依存、および退薬症候群を含む）；摂食障害（食欲不振、過食症、多食症、食欲異常亢進および食水を含む）、ならびに小児精神障害（注意欠陥障害、注意欠陥／活動亢進障害、行為障害、および自閉症を含む）、筋萎縮性側索硬化症（、慢性疲労症候群、または本明細書で別の疾患の範疇に列挙した適応の治療における使用が特に示唆される。

10

【0106】

20

一般に、本発明の化合物は、本明細書に記載の状態の治療に効果的な量で投与する。本発明の化合物は、任意の適切な経路によって、そうした経路に適合させた医薬組成物の形で、意図された治療に有効な用量を投与する。医学的状态の進行を処置するのに必要となる、化合物の治療上有効な用量は、医学分野でよく知られている前臨床および臨床の手法を使用して、当業者により容易に確認される。

【0107】

本発明の化合物は、経口投与することができる。経口投与は、化合物が消化管に入るように飲み込むものでもよいし、または化合物が口から血流に直接入る頬もしくは舌下投与を用いてもよい。

【0108】

30

別の実施形態では、本発明の化合物はまた、血流、筋肉、または内部器官に直接投与することができる。非経口投与に適する手段として、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、および皮下が挙げられる。非経口投与に適するデバイスとして、有針（顕微針を含む）注射器、無針注射器、および注入技術が挙げられる。

【0109】

別の実施形態では、本発明の化合物はまた、皮膚または粘膜に局所的に、すなわち、皮膚上にまたは経皮的に投与することができる。別の実施形態では、本発明の化合物はまた、鼻腔内にまたは吸入によって投与することができる。別の実施形態では、本発明の化合物は、直腸投与または経膈投与することができる。別の実施形態では、本発明の化合物はまた、眼または耳に直接投与することができる。

40

【0110】

化合物および／または化合物を含有する組成物の投与レジメンは、患者のタイプ、年齢、体重、性別、および医学的状态、状態の重症度、投与経路、ならびに用いる特定の化合物の活性を含めた様々な要素に基づくものである。したがって、投与レジメンは多種多様となり得る。体重1kgあたり1日に約0.01mg～約100mg程度の投与量レベルが、上で示した状態の治療では有用である。一実施形態では、（1回または分割した用量で投与される）本発明の化合物の1日の全用量は、一般に、約0.01～約100mg/kgである。別の実施形態では、本発明の化合物の1日の全用量は、約0.1～約50mg/kgであり、別の実施形態では、約0.5～約30mg/kg（すなわち、体重1k

50

g あたりの本発明の化合物 m g) である。一実施形態では、投与量は、0.01 ~ 10 m g / k g / 日である。別の実施形態では、投与量は、0.1 ~ 1.0 m g / k g / 日である。用量単位組成物は、そのような量または1日量を構成するその約数を含むものでもよい。多くの事例では、化合物の投与は、1日に複数回（一般に4回以下）繰り返される。所望により、典型的には、1日あたり複数回の用量を使用して、1日の全用量を増やすことができる。

【0111】

経口投与では、組成物は、約0.01 m g ~ 約500 m g の有効成分、または別の実施形態では約1 m g ~ 約100 m g の有効成分を含む錠剤の形で提供することができる。静脈内について、定速注入中の用量は、約0.1 ~ 約10 m g / k g / 分の範囲をとり得る。

10

【0112】

本発明による適切な対象として、哺乳動物対象が挙げられる。本発明による哺乳動物として、限定するものではないが、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ウマ、ヒツジ、ブタ、げっ歯動物、ウサギ、霊長類などが挙げられ、子宮内の哺乳動物も包含される。一実施形態では、ヒトが適切な対象である。ヒト対象は、どちらの性の者でも、どの発育段階にある者でもよい。

【0113】

別の一実施形態では、本発明は、本明細書で列挙した状態を治療する医薬品を調製するための、1種または複数種の本発明の化合物の使用を含む。

20

【0114】

上で言及した状態を治療するために、本発明の化合物は、化合物それ自体として投与することができる。一方、薬学的に許容できる塩は、親化合物よりも水への溶解性が高いので、医療用途に適する。

【0115】

別の実施形態では、本発明は、医薬組成物を含む。そのような医薬組成物は、薬学的に許容できる担体と共に提供される本発明の化合物を含む。担体は、固体でも、液体でも、または両方でもよく、0.05重量% ~ 95重量%の有効化合物を含む単位用量組成物、例えば錠剤として、本化合物と共に製剤化することができる。本発明の化合物は、標的指向性薬物担体としての適切なポリマーと結合させることができる。他の薬理学的に有効な物質が存在してもよい。

30

【0116】

本発明の化合物は、適切な任意の経路によって、好ましくはそのような経路に適合させた医薬組成物の形で、意図された治療に効果的な用量を投与することができる。有効化合物および組成物は、例えば、経口、直腸、非経口、または局所投与することができる。

【0117】

固体投与形態の経口投与は、例えば、所定量の少なくとも1種の本発明の化合物をそれぞれが含有する別個の単位、例えば、硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、丸剤、カシェ剤、ロゼンジ、または錠剤で提供することができる。別の実施形態では、経口投与は、粉末または顆粒の形態でもよい。別の実施形態では、経口投与形態は、例えばロゼンジなどの舌下である。このような固体剤形では、式Iの化合物は、1種または複数数のアジュバントと組み合わせられるのが普通である。このようなカプセル剤または錠剤は、制御放出配合物を含有してよい。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合では、剤形はまた、緩衝剤を含んでいてもよく、または腸溶コーティングを施して調製することもできる。

40

【0118】

別の実施形態では、経口投与は、液体投与形態にすることができる。経口投与用の液体剤形として、例えば、当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤（例えば、水）を含む薬学的に許容できるエマルジョン剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。このような組成物はまた、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、フレーバリング剤（例えば、甘味剤）、および／または着香剤などのアジュバントを含み得る。

50

【0119】

別の実施形態では、本発明は、非経口投与形態を含む。「非経口投与」として、例えば、皮下注射、静脈内注射、腹腔内注射、筋肉内注射、胸骨内注射、および注入が挙げられる。注射用製剤（例えば、無菌注射用の水性または油性懸濁液）は、適切な分散剤、湿潤剤、および／または懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って配合することができる。

【0120】

別の実施形態では、本発明は、局所投与形態を含む。「局所投与」として、例えば、経皮パッチもしくはイオン導入デバイスを介してなどの経皮投与、眼内投与、または鼻腔内もしくは吸入投与が挙げられる。局所投与用の組成物として、例えば、局所用ゲル剤、スプレー剤、軟膏剤、およびクリーム剤も挙げられる。局所用製剤は、皮膚または他の患部を通しての有効成分の吸収または浸透を高める化合物を包含し得る。本発明の化合物が経皮デバイスによって投与されるとき、投与は、貯蔵器および多孔質膜型または固体基材型のいずれかのパッチを使用して実施される。この目的のための典型的な製剤として、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、溶液、クリーム剤、軟膏剤、散布剤、包帯剤、フォーム剤、フィルム、皮膚パッチ、ウエハ、インプラント、スポンジ、繊維、絆創膏剤、およびマイクロエマルジョン剤が挙げられる。また、リポソーム剤も使用することができる。典型的な担体として、アルコール、水、鉱物オイル、流動パラフィン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが挙げられる。浸透促進剤を組み込むことができ、例えば、FinninおよびMorganによるJ. Pharm. Sci.、88(10)、955～958(1999 10月)を参照されたい。

【0121】

眼への局所投与に適する製剤として、例えば、本発明の化合物を適切な担体に溶解または懸濁させてある点眼剤が挙げられる。眼または耳への投与に適する典型的な製剤は、pH調整された等張性無菌生理食塩水中の微粒子化懸濁液または溶液の滴剤の形であり得る。眼および耳への投与に適する他の製剤として、軟膏剤、生分解性（例えば、吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン）ならびに非生分解性（例えば、シリコーン）インプラント、ウエハ、レンズ、およびニオソームまたはリポソームなどの粒子系または小胞系が挙げられる。架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロースポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、もしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー、例えば、ジェランガムなどのポリマーを、塩化ベンザルコニウムなどの保存剤と共に組み込むことができる。こうした製剤をまた、イオン導入法によって送達することもできる。

【0122】

鼻腔内投与または吸入による投与では、本発明の有効化合物は、患者によって圧搾もしくはポンプによる汲み出しがなされるポンプスプレー容器から溶液もしくは懸濁液の形で、または加圧容器もしくはネブライザーから適切な噴射剤を使用しながらエアロゾルスプレー体裁として送達することが好都合である。鼻腔内投与に適する製剤は、典型的には、（単独、または例えばラクトースとの乾燥ブレンドにした混合物として、または例えばホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合した混合型成分粒子としての）乾燥粉末の形で乾燥粉末用吸入器から、または加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（好ましくは、電気流体力学を使用して微細ミストを生成するアトマイザー）、もしくはネブライザーから、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンもしくは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴霧剤を使用しもしくは使用せずにエアロゾルスプレーとして投与する。鼻腔内使用では、粉末は、生体接着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含むことができる。

【0123】

別の実施形態では、本発明は、直腸投与形態を含む。このような直腸投与形態は、例えば、坐薬の形をしていてもよい。カカオ脂が従来の坐薬基剤であるが、必要に応じて様々な代替品を使用することができる。

【0124】

医薬分野で公知の他の担体材料および投与様式も使用することができる。本発明の医薬組成物は、効果的な製剤化手順および投与手順などの周知の薬学技術のいずれかによって調製することができる。効果的な製剤化手順および投与手順に関する上記の考慮事項は、当技術分野で周知であり、標準的な教本に記載されている。薬物の製剤化は、例えば、H o o v e r , J o h n E . , R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , M a c k P u b l i s h i n g C o . , E a s t o n , P e n n s y l v a n i a (1 9 7 5) ; L i b e r m a n ら編、P h a r m a c e u t i c a l D o s a g e F o r m s , M a r c e l D e c k e r , N e w Y o r k , N . Y . , 1 9 8 0 ; および K i b b e ら編、H a n d b o o k o f P h a r m a c e u t i c a l E x c i p i e n t s (第 3 版) , A m e r i c a n P h a r m a c e u t i c a l A s s o c i a t i o n , W a s h i n g t o n (1 9 9 9) で論述されている。

10

【0125】

本発明の化合物は、様々な状態または疾患状態の治療において、単独で、または他の治療剤と組み合わせて使用することができる。本発明の化合物および他の治療剤は、（同じ剤形または別々の剤形のいずれかで）同時に、または順次投与することができる。

【0126】

2 種以上の化合物は、同時に、並行して、または順次投与することができる。さらに、同時投与は、投与前に化合物を混合して実施してもよく、または同時点であるが、異なる解剖学的部位においてもしくは異なる投与経路を使用して化合物を投与することにより実施してもよい。

20

【0127】

語句「並行投与」、「共投与」、「同時投与」、および「同時に投与」は、化合物を組み合わせて投与することを意味する。

【0128】

本発明は、式 I の化合物において提供されている I R A K 阻害剤化合物と、1 種または複数種の追加の薬学的に有効な薬剤との組合せの使用を含む。有効剤の組合せが投与される場合、これらは別々の剤形で、または単一の剤形において組み合わせて、逐次的にまたは同時に投与し得る。したがって、本発明はまた、ある量の（a）式 I の化合物または化合物の薬学的に許容できる塩を含む第 1 の薬剤と、（b）第 2 の薬学的に有効な薬剤と、（c）薬学的に許容できる担体、ビヒクル、または希釈剤とを含む医薬組成物を含む。

30

【0129】

本発明の化合物は、単独で、または 1 種もしくは複数種の追加の治療剤と組み合わせて投与することができる。「組み合わせて投与」または「組合せ療法」は、本発明の化合物および 1 種または複数種の追加の治療剤を、治療している哺乳動物に並行して投与することを意味する。組み合わせて投与した場合、各成分は、同時に、または異なる時点で任意の順序で逐次的に適時投与され得る。したがって、各成分は、所望の治療効果をもたらすように別々にしかし十分に密接に適時投与され得る。したがって、本明細書に記載の予防および治療の方法は、組合せ剤の使用を含む。

【0130】

組合せ剤は、ヒトを含めた哺乳動物に治療上有効な量で投与される。「治療上有効な量」は、本発明の化合物の量が、単独で、または追加の治療剤と組み合わされて哺乳動物に投与されたとき、所望の疾患／状態、例えば、全身性エリトマトーデスなどの炎症性状態の治療に効果的であることを意味する。また、ループスの治療に有用な治療剤については、T. K o u t s o k e r a s および T. H e a l y , S y s t e m i c l u p u s e r y t h e m a t o s u s a n d l u p u s n e p h r i t i s , N a t R e v D r u g D i s c o v , 2 0 1 4 , 1 3 (3) , 1 7 3 ~ 1 7 4 を参照されたい。

40

【0131】

特に、本発明の化合物が以下の治療剤と共に投与され得ることが企図されている：非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、限定するものではないが、これには、非選択性 C

50

OX1/2阻害剤、例えば、ピロキシカム、ナプロキセン、フルビプロフェン (flubiprofen)、フェノプロフェン、ケトプロフェン、イブプロフェン、エトドラク (ロジン)、メファナム酸 (mefenamic acid)、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン (フェニルブタゾンなど)、サリチル酸塩 (アスピリンなど) など; 選択的COX2阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、メロキシカムなどがある;

免疫調節および/または抗炎症剤、限定するものではないが、メトトレキサート、レフルノミド、シクレソニド、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、オーラノフィン、スルファサラジン、アウロチオマレイン酸ナトリウム、シクロスポリン、アザチオプリン、クロモリン、ヒドロキシカルバミド、レチノイド、フマル酸塩 (フマル酸モノメチルやフマル酸ジメチルなど)、酢酸グラチマー、ミトキサントロン、テリフルノミド、トシル酸スプラタスト、ミコフェノール酸モフェチルおよびシクロホスファミド、ラキニモド、ボクロスポリン、PUR-118、AMG 357、AMG 811、BC T197がある;

抗マラリア剤、限定するものではないが、これには、ヒドロキシクロロキン (プラケニル) およびクロロキン (アラレン)、シクロホスファミド (シトキサン)、メトトレキサート (リウマトレックス)、アザチオプリン (イムラン)、メサラミン (アサコール) およびスルファサラジン (アザルフィジン) がある;

抗生剤、限定するものではないが、これには、フラジールまたはシプロフロキサシンがある;

抗TNF α 剤、限定するものではないが、これには、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、ゴリムマブ、およびエタネルセプトがある;

抗CD20剤、限定するものではないが、これには、リツキシマブ、オクレリズマブ、オファツムマブ、およびPF-05280586がある;

止瀉薬、例えば、ジフェノキシラート (ロモティル) およびロペラミド (イモジウム) など;

胆汁酸結合剤、例えば、コレスチラミン、アロセトロン (ロトロネックス)、およびウビプロストン (ubiprostone) (アミティーザ) など;

緩下剤、例えば、マグネシウムミルク剤、ポリエチレングリコール (ミララックス)、ドゥルコラックス、コレクトールおよびセノコット、ならびにジサイクロミン (ベンチル) などの抗コリン作用剤または鎮痙剤など;

Tリンパ球活性化阻害剤、限定するものではないが、これには、アバタセプトがある;

抗IL1治療剤、限定するものではないが、これには、アナキンラ、リロナセプト、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、MABp1、およびMED1-8968がある;

経口的に、吸入により、注射により、局所的に、直腸に、眼送達により投与することができるグルココルチコイド受容体モジュレーター、限定するものではないが、これには、ベタメタゾン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノリンアセトニド (triamcinolone)、ベクロメタゾン、ジプロピオナート、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニド、フロ酸モメタゾン、フルオシノニド、デスオキシメタゾン、メチルプレドニゾロン、またはPF-04171327がある;

アミノサリチル酸誘導体、限定するものではないが、これには、スルファサラジンおよびメサラジンがある;

抗 α 4インテグリン剤、限定するものではないが、これには、ナタリズマブがある;

α 1-または α 2-アドレナリン作動性アゴニスト剤、限定するものではないが、これには、プロピルヘキシドリン (propylhexidine)、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリンまたは塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリンまたは塩酸エチルノルエピネフリンがある;

β -アドレナリン作動性アゴニスト、限定するものではないが、これには、メタプロテレ

10

20

30

40

50

ノール、イソプロテネロール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ボトルテロール、ピルブテロールがある；

抗コリン作動剤、限定するものではないが、これには、臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化アクリジニウム (acclindinium bromide)、グリコピロレート、ピレンジピン (pirenzipine)、またはテレンゼピンがある；

吸入型長時間作用性ベータアゴニスト、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト、および長時間作用性コルチコステロイド、限定するものではないが、これには、以下の参考文献に含まれるものがある：Y. Mushtaq, The COPD pipeline, Nat Rev Drug Discov, 2014, 13 (4), 253~254. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd425>；

ロイコトリエン経路モジュレーター、限定するものではないが、これには、5-L O 阻害剤 (ジロートンなど)、FLAP アンタゴニスト (ベリフラボン、フィボフラボンなど)、LTD4 アンタゴニスト (モンテルカスト、ザフィルルカスト、またはプラナルカストなど) がある；

H1 受容体アンタゴニスト、限定するものではないが、これには、セチリジン、ロラチジン、デスロラチジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、またはクロルフェニラミンがある；

PDE4 阻害剤、限定するものではないが、これには、アプレミラスト、ロフルミラスト、またはAN2728がある；

ビタミンD受容体モジュレーター、限定するものではないが、これには、パリカルシトールがある；

Nrf2 経路活性化剤、限定するものではないが、これには、フマル酸塩、スルフォロファン、およびバルドキシロンメチルがある；

RAR 関連オーファン受容体 (ROR) ファミリーのモジュレーター、特に、ROR γ ；ケモカイン受容体のモジュレーターおよび／またはアンタゴニスト、限定するものではないが、これには、CCR2 アンタゴニスト (CCX140、BMS-741672、PF-4634817、CCX-872、NOX-E36 など)、CCR2/5 アンタゴニスト (PF-4634817 など)、CCR9 (ベルシルノン、CCX507 など)、CCR1 モジュレーター、CCR4 モジュレーター、CCR5 モジュレーター、CCR6 モジュレーター、CXCR6 モジュレーター、CXCR7 モジュレーター)、およびCXCR2 モジュレーター (ダニリキシン、AZD5069 など) がある；

プロスタグランジン、限定するものではないが、これには、プロスタシクリンがある；

PDE5 阻害剤、限定するものではないが、これには、シルデナフィル、PF-489791、バルデナフィル、およびタダラフィルがある；

エンドセリン受容体アンタゴニスト、限定するものではないが、これには、ボセンタン、アンブリセンタン、スバルセンタン、アトラセンタン、ジボテンタン、およびマシテンタンがある；

可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化剤、限定するものではないが、これには、リオシグアトがある；

インターフェロン、限定するものではないが、これには、インターフェロンベータ-1a、インターフェロンベータ-1bがある；

スフィンゴシン-1-リン酸受容体モジュレーター、限定するものではないが、これには、フィンゴリモド、ポネシモドがある；

補体経路の阻害剤、限定するものではないが、これには、C5aR アンタゴニスト (CCX168、PMX-53、NN8210 など)、C5 阻害剤 (エクリズマブなど)、補体因子BおよびDの阻害剤、MASP2の阻害剤 (OMS-721 など)、ならびにARC-1905がある；

ヤヌスキナーゼ (JAK1、JAK2、JAK3、TYK2の複数のうちの1種) の阻害

10

20

30

40

50

剤、限定するものではないが、これには、デセルノチニブ、セルドゥラチニブ、JTE-052、ルキシロチニブ、トファシチニブ (tofacitinib)、バリシチニブ、ペフィシチニブ、GLPG-0634、INCB-47986、INCB-039110、PF-04965842、XL-019、ABT-494、R-348、GSK-2586184、AC-410、BMS-911543、およびPF-06263276がある；

他の抗炎症または免疫調節キナーゼの阻害剤、限定するものではないが、これには、脾臓チロシンキナーゼ (SYK) 阻害剤、p38 MAPキナーゼ阻害剤 (PF-3715455、PH-797804、AZD-7624、AKP-001、UR-13870、FX-005、セマピモド、ペクスメチニブ、ARRY-797、RV-568、ディルマ
10
ピモド、ラリメチニブなど)、PI3K阻害剤 (GSK-2126458、ピララリシブ、GSK-2269557など)、PI3Kgおよび／またはPI3Kd阻害剤 (CAL-101/GS-1101、ドゥベリシブなど)、JNK阻害剤、ERK1および／または2阻害剤、IKKb阻害剤、BTK阻害剤、ITK阻害剤、ASK1阻害剤 (GS-4997など)、PKC阻害剤 (ソトラスタウリンなど)、TrkAアンタゴニスト (CT-327など)、MEK1阻害剤 (E6201など) がある；

抗酸化剤、限定するものではないが、これには、ミエロペルオキシダーゼ阻害剤 (AZD-3241など)、NOX4および他のNOX酵素 (GKT-137831など)、なら
びにN-アセチルシステインがある；

IL5の阻害剤、限定するものではないが、これには、メボリズマブ、レスリズマブ、お
20
よびベンラリズマブがある；

IL4の阻害剤、限定するものではないが、これには、パソコリズマブ、アルトラキンセ
プト、およびピトラキンラがある；

IL13の阻害剤、限定するものではないが、これには、トラロキヌマブ、アンルキンズ
マブ、およびレブリキズマブがある；

抗IL6剤、限定するものではないが、これには、トシリズマブ、オロキズマブ、シルツ
キシマブ、PF-4236921、およびシルクマブがある；

IL17/IL17Rの阻害剤/アンタゴニスト、限定するものではないが、これには、
セクキヌマブ、RG-7624、プロダルマブ、およびイクセキズマブがある；

IL12および／またはIL23のアンタゴニスト、限定するものではないが、これには
30
、チルドラキズマブ、グセルクマブ、MED12070、およびAMG 139がある；

IL33の阻害剤、限定するものではないが、これには、AMG 282がある；

IL9の阻害剤、限定するものではないが、これには、MED1-528がある；

GM-CSFの阻害剤、限定するものではないが、これには、MT203がある；

抗CD4薬剤、限定するものではないが、これには、トレガリズマブおよびリゲリモド
がある；

CRTH2アンタゴニスト、限定するものではないが、これには、AZD-1981があ
る；

Bリンパ球刺激物質 (BLYS；BAFFとしても公知)、SLE患者においてしばしば
増加するタンパク質の阻害剤、限定するものではないが、これには、ベリムマブ、タバル
40
マブ、ブリシビモド、およびアタシセプトがある；

CD22特異的モノクローナル抗体、限定するものではないが、これには、エブラツズマ
ブがある；

インターフェロン-αの阻害剤、限定するものではないが、これには、シファリムマブお
よびロンタリズマブがある；

I型インターフェロン受容体の阻害剤、限定するものではないが、これには、MED1-
546がある；

FcγRIIBアゴニスト、限定するものではないが、これには、SM-101がある；
熱ショックタンパク質10 (Hsp10、シャペロニン10またはEPFとしても公知)
50
の変性および／または組換え版、限定するものではないが、これには、INV-103が

ある；

TNFスーパーファミリー受容体12A（TWEAK受容体）の阻害剤、限定するものではないが、これには、BIB-023、エナバツズマブ、およびRG-7212がある；

キサンチンオキシダーゼの阻害剤、限定するものではないが、これには、アロプリノール、ベンズブロマロン、フェブキソスタット、トピロキソスタット、チソプリン、およびイノシトールがある；

URAT1（SLC22A12としても公知）の阻害剤、限定するものではないが、これには、レシスラド、RDEA 3170、UR1102、およびレボトフィスパム（levotofispam）がある；

痛風の追加治療および／または尿酸レベルの低減、限定するものではないが、これには、コルヒチン、ベグロチカーゼ、ベンズヨーダロン、イソプロミニジオン、BCX4208、およびアルハロフェナートがある；

Toll様受容体（TLR）の阻害剤、限定するものではないが、これには、TLR7、TLR8、TLR9（IMO-8400、IMO-3100、DV-1179など）、TLR2、および／またはTLR 4（VB-201、OPN-305など）のうちの1種または複数種がある；

TLRのアゴニスト、限定するものではないが、これには、TLR7（GSK2245035、AZD8848など）、TLR9（AZD1419など）がある；

活性化剤SIRT1、限定するものではないが、これには、SRT2104がある；

A3受容体アゴニスト、限定するものではないが、これには、CF101がある；

乾癬の治療に役立つ他の薬剤、限定するものではないが、これには、IDP-118、LAS41004、LEO 80185、LEO 90100、PH-10、WBI-1001、CNT01959、BT-061、シムジア、ウステキヌマブ、MK-3222/SCH 900222、ACT-128800、AEB071、アリトレチノイン、ASP015K、Apo805K1、BMS-582949、FP187、ヘクトラル（ドキシセルパルシフェロール）、LEO 22811、Ly3009104（INCB28050）、カルシポトリエンフォーム（STF 115469）、トファシチニブ（CP-690、550）、M518101、およびCycloPso rb（商標）がある；

抗線維化剤、限定するものではないが、これには、ピルフェニドン、LOXL2の阻害剤（シムツズマブなど）、FT-011、エピレグリンおよび／またはTGF α のモジュレーター（LY-3016859など）、TGF β のモジュレーター（LY-2382770、フレソリムマブなど）がある；

プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤、限定するものではないが、これには、GSK1278863、FG-2216、ASP-1517/FG-4592、AKB-6548、JTZ-951、BAY-85-3934、およびDS-1093がある；

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の阻害剤、限定するものではないが、これには、GSK3196165（MOR103）、PD-0360324、およびマブリリムマブがある；

MAcCAMおよび／または $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンの阻害剤、限定するものではないが、これには、PF-00547659およびMEDI7183（アブリルマブ）がある；

結合組織増殖因子（CTGF）の阻害剤、限定するものではないが、これには、PF-06473871がある；カテプシンCの阻害剤、限定するものではないが、これには、GSK2793660がある；

可溶性エポキシド加水分解酵素の阻害剤、限定するものではないが、これには、GSK2269557がある；

TNFR1関連死ドメインタンパク質の阻害剤、限定するものではないが、これには、GSK2862277がある；

抗CD19剤、限定するものではないが、これには、MEDI-551およびAMG 729がある；

10

20

30

40

50

ICOSリガンドの抗B7RP1剤／阻害剤、限定するものではないが、これには、MED15872およびAMG-557がある；

胸腺間質性リンパタンパク質の阻害剤、限定するものではないが、これには、AMG157がある；

IL2の阻害剤、限定するものではないが、これには、ダクリズマブがある；

ロイシンリッチリピート神経タンパク質6Aの阻害剤、限定するものではないが、これには、抗リング（バイオゲン）がある；

インテグリンの阻害剤、限定するものではないが、これには、アルファV／ベータ6（STX-100）およびアルファV／ベータ3（VPI-2690B）がある；

抗CD40L剤、限定するものではないが、これには、CDP-7657がある；

ドーパミンD3受容体のモジュレーター、限定するものではないが、これには、ABT-614がある；

ガレクチン-3の阻害剤および／またはモジュレーター、限定するものではないが、これには、GCS-100およびGR-MD-02がある；

糖尿病性腎症を治療するための薬剤、限定するものではないが、これには、DA-9801およびASP-8232がある；

急性腎損傷を治療するための薬剤、限定するものではないが、これには、THR-184、TRC-160334、NX-001、EA-230、ABT-719、CMX-2043、BB-3、およびMTP-131がある；

インフラマソームのモジュレーター、限定するものではないが、これには、NLRP3の阻害剤がある；

ブロモドメインのモジュレーター、限定するものではないが、これには、BRD4がある；

GPR43のモジュレーター；ならびに

TRPチャネルの阻害剤、限定するものではないが、これには、TRPA1、TRPC3、TRPC5、TRPC6、およびTRPC6がある。

【0132】

追加の治療剤として、抗凝血剤または凝血阻害剤、抗血小板剤または血小板阻害剤、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤または線維素溶解剤、抗不整脈剤、降圧剤、カルシウムチャネル遮断剤（L型およびT型）、強心配糖体、利尿剤、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、有機硝酸塩などのNO供与剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤などのNO促進剤、コレステロール／脂質低下剤および脂質プロファイル療法、抗糖尿病剤、抗うつ剤、抗炎症剤（ステロイド系および非ステロイド系）、抗骨粗鬆症剤、ホルモン補充療法、経口避妊剤、抗肥満剤、抗不安剤、抗増殖剤、抗腫瘍剤、抗潰瘍および胃食道逆流性疾患剤、成長ホルモンおよび／または成長ホルモン分泌促進剤、甲状腺模倣剤（甲状腺ホルモン受容体アンタゴニストを含む）、抗感染症剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、ならびに抗真菌剤が挙げられる。

【0133】

ICUセッティングで使用される薬剤として、例えば、ドブタミン、ドーパミン、エピネフリン、ニトログリセリン、ニトロプルシドなどが挙げられる。

【0134】

血管炎の治療に有用な組合せ剤として、例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸塩、モフェチル、リツキシマブなどが挙げられる。

【0135】

別の実施形態では、本発明は、第2の薬剤が、第Xa因子阻害剤、抗凝血剤、抗血小板剤、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤、および線維素溶解剤から選択される少なくとも1種の薬剤である組合せを提供する。例示的な第Xa因子阻害剤として、アピキサバンおよびリバロキサバンが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適する抗凝血薬の例として、ヘパリン（例えば、エノキサパリンやダルテパリンなどの未分画および低分子量ヘパリン）が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0136】

別の実施形態では、第2の薬剤は、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成五糖、ヒルジン、アルガトロバナス (argatrobanas)、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナマート、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、チロフィバン、エプチフィバチド、アブシキシマブ、メラガトラン、ジスルファートヒルジン、組織プラスミノゲン活性化因子、変性組織プラスミノゲン活性化因子、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、およびストレプトキナーゼから選択される少なくとも1種の薬剤である。

【0137】

別の実施形態では、薬剤は、少なくとも1種の抗血小板剤である。特に好ましい抗血小板剤は、アスピリンおよびクロピドグレルである。抗血小板剤（または血小板阻害剤）という用語は、本明細書で使用する場合、例えば、血小板の凝集、粘着、または顆粒分泌を阻害することにより、血小板機能を阻害する薬剤を意味する。薬剤として、様々な公知の非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDS)、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナマート、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカムなど、および薬学的に許容できるその塩またはプロドラッグが挙げられるが、これらだけに限らない。NSAIDSのうち、アスピリン (アセチルサリチル酸またはASA) およびセレコキシブやピロキシカムなどのCOX-2阻害剤が好ましい。他の適切な血小板阻害薬としては、IIb/IIIaアンタゴニスト (例えば、チロフィバン、エプチフィバチド、アブシキシマブ)、トロンボキサン-A2受容体拮抗薬 (例えば、イフェトロバン)、トロンボキサン-A2合成酵素阻害剤、PDE-III阻害剤 (例えば、プレタール、ジピリダモール)、およびこれらの薬学的に許容できる塩またはプロドラッグが挙げられる。

【0138】

抗血小板剤（または血小板阻害剤）という用語はまた、本明細書で使用する場合、ADP (アデノシン二リン酸) 受容体アンタゴニスト、好ましくは、プリン作動性受容体P₂Y₁およびP₂Y₁₂のアンタゴニストを含むことを意図しており、P₂Y₁₂がより好ましい。好ましいP₂Y₁₂受容体アンタゴニストとして、薬学的に許容できるその塩またはプロドラッグを含めて、チカグレロル、プラスグレル、チクロピジン、およびクロピドグレルが挙げられる。クロピドグレルは、より好ましい薬剤である。チクロピジンおよびクロピドグレルはまた、使用時に胃腸管に優しいことが公知であることから、好ましい化合物である。

【0139】

トロンビン阻害剤（または抗トロンビン剤）という用語は、本明細書で使用する場合、セリンプロテアーゼトロンビンの阻害剤を示す。トロンビンを阻害することにより、トロンビンにより媒介される様々な過程、例えば、トロンビンにより媒介される血小板活性化 (すなわち、例えば、血小板の凝集、ならびに/またはプラスミノゲン活性化因子阻害剤1および/もしくはセロトニンの顆粒分泌) および/またはフィブリン形成が攪乱される。いくつかのトロンビン阻害剤が当業者に公知であり、これらの阻害剤は、本発明の化合物と組み合わせて使用することが企図される。このような阻害剤として、薬学的に許容できるその塩およびプロドラッグを含めて、ボロアルギニン誘導体、ボロペプチド、ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、およびメラガトランが挙げられるが、これらだけに限らない。ボロアルギニン誘導体およびボロペプチドとして、ボロン酸のN-アセチルおよびペプチド誘導体、例えば、リシン、オルニチン、アルギニン、ホモアルギニン、および対応するそのイソチオウロニウム類似体のC末端アルファアミノボロン酸誘導体が挙げられる。ヒルジンという用語は、本明細書で使用する場合、ジスルファートヒルジンなどの、本明細書ではヒルログと呼ぶ、ヒルジンの適切な誘導体または類似体を含む。血栓溶解剤または線維素溶解剤という用語は、本明細書で使用する場合、血餅 (血栓) を溶解する薬剤を示す。このような薬剤として、薬学的に許容できるその塩またはプロドラッグを含

めて、組織プラスミノゲン活性化因子（天然または組換え）およびその改変型、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、テネクテプラーゼ（TNK）、ラノテプラーゼ（nPA）、第VIIa因子阻害剤、PAI-1阻害剤（すなわち、組織プラスミノゲン活性化因子阻害剤の不活性化剤）、アルファ2-抗プラスミン阻害剤、ならびにアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体が挙げられる。アニストレプラーゼという用語は、本明細書で使用する場合、例えば、開示が参照により本明細書に組み込まれているEP028,489に記載されているように、アニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体を指す。ウロキナーゼという用語は、本明細書で使用する場合、二重鎖および単鎖のウロキナーゼを示すことを意図し、後者は、本明細書ではプロウロキナーゼとも呼ぶ。適切な抗不整脈剤の例として、クラスI 10薬剤（プロパフェノンなど）、クラスII薬剤（メトプロロール、アテノロール、カルバジオール（carvadial）、およびプロプラノロールなど）、クラスIII薬剤（ソタロール、ドフェチリド、アミオダロン、アジミリド、およびイブチリドなど）、クラスIV薬剤（ジチアゼム（diltiazem）およびベラパミルなど）、I_{Ach}阻害剤などのK⁺チャネル開口剤、ならびにI_{Kur}阻害剤（例えば、WO01/40231で開示されているものなどの化合物）が挙げられる。

【0140】

本発明の化合物は、降圧剤と組み合わせて使用することができ、そのような降圧活性は、標準のアッセイ（例えば、血圧測定）に従って当業者により容易に判定される。適切な降圧剤の例として、アルファアドレナリン作動性遮断剤；ベータアドレナリン作動性 20遮断剤；カルシウムチャネル遮断剤（例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、およびアムロジピン）；血管拡張剤（例えば、ヒドララジン）、利尿剤（例えば、クロロサイアザイド、ヒドロクロロチアジド、フルメサイアザイド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド（trichloromethiazide）、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン（ethacrynic acid tricynafen）、クロルタリドン、トルセミド、フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムトレネン（triamterene）、アミロライド、スピロノラクトン）；レニン阻害剤；ACE阻害剤（例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、ホシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラゾプリル（cilazapril）、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミ 30プリル、リシノプリル）；AT-1受容体アンタゴニスト（例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン）；ET受容体アンタゴニスト（例えば、シタクスセンタン、アトルセンタン（atrasentan）、ならびに米国特許第5,612,359号および同第6,043,265号に開示の化合物）；ET/AII二重アンタゴニスト（例えば、WO00/01389に開示の化合物）；中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害剤；バソペプチダーゼ阻害剤（二重NEP-ACE阻害剤）（例えば、ゲモパトリラトおよびニトラート）が挙げられる。例示的な抗狭心症剤は、イバブラジンである。

【0141】

適切なカルシウムチャネル遮断剤（L型またはT型）の例として、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピンおよびアムロジピンおよびミベフラジル（mybefradil） 40が挙げられる。適切な強心配糖体の例として、ジギタリスおよびウアベインが挙げられる。

【0142】

一実施形態では、本発明の化合物は、1種または複数種の利尿剤と共投与することができる。適切な利尿剤の例として、（a）ループ利尿剤、例えば、フロセミド（LASIX（商標）など）、トルセミド（DEMADEX（商標）など）、ベメタニド（bemetanide）（BUMEX（商標）など）、およびエタクリン酸（EDECRIN（商標）など）など；（b）チアジド型利尿剤、例えば、クロロチアジド（DIURIL（商標））、ESIDRIX（商標）、またはHYDRODIURIL（商標）など）、ヒドロクロロチアジド（MICROZIDE（商標）またはORETIC（商標）など）、ベンズ 50

チアジド、ヒドロフルメチアジド (SALURON (商標) など)、ベンドロフルメチアジド、メチクロルチアジド (methychlorthiazide)、ポリチアジド、トリクロルメチアジド、およびインダパミド (LOZOL (商標) など) など; (c) フタルイミジン型利尿剤、例えば、クロルタリドン (HYGROTON (商標) など)、およびメトラゾン (ZAROXOLYN (商標) など) など; (d) キナゾリン型利尿剤、例えば、キネサゾンなど; ならびに (e) カリウム保持性利尿剤、例えば、トリアムテレン (DYRENUM (商標) など)、およびアミロライド (MIDAMOR (商標) またはMODURETIC (商標) など) などが挙げられる。別の実施形態では、本発明の化合物は、ループ利尿剤と共投与することができる。さらに別の実施形態では、ループ利尿剤は、フロセミドおよびトルセミドから選択される。さらに別の実施形態では、本発明の1種または複数種の化合物は、フロセミドと共投与することができる。さらに別の実施形態では、本発明の1種または複数種の化合物は、トルセミドと共投与することができ、これは場合により、制御型または調節型放出形態のトルセミドであり得る。

10

20

【0143】

別の実施形態では、本発明の化合物は、チアジド型利尿剤と共投与することができる。さらに別の実施形態では、チアジド型利尿剤は、クロロチアジドおよびヒドロクロロチアジドからなる群から選択される。さらに別の実施形態では、本発明の1種または複数種の化合物は、クロロチアジドと共投与することができる。さらに別の実施形態では、本発明の1種または複数種の化合物は、ヒドロクロロチアジドと共投与することができる。別の実施形態では、本発明の1種または複数種の化合物は、フタルイミジン型利尿剤と共投与することができる。さらに別の実施形態では、フタルイミジン型利尿剤は、クロルタリドンである。

【0144】

適切な組合せミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストの例として、スピロノラクトンおよびエプレレノンが挙げられる。適切な組合せホスホジエステラーゼ阻害剤の例として、PDE III阻害剤 (シロスタゾールなど) およびPDE V阻害剤 (シルデナフィルなど) が挙げられる。

【0145】

本発明の化合物は、コレステロール調節剤 (コレステロール低下剤を含む)、例えば、リパーゼ阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HMG-CoA合成酵素阻害剤、HMG-CoA還元酵素遺伝子発現阻害剤、HMG-CoA合成酵素遺伝子発現阻害剤、MTP/ApoB分泌阻害剤、CETP阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、スクアレンシクラーゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ/スクアレンシクラーゼ組合せ阻害剤、フィブラート、ナイアシン、イオン交換樹脂、抗酸化剤、ACAT阻害剤、胆汁酸捕捉剤、またはミボメルセンなどと組み合わせて使用することができる。

30

【0146】

適切なコレステロール/脂質低下剤および脂質プロファイル療法の例として、HMG-CoA還元酵素阻害剤 (例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、NK-104 (別称、イタバスタチンまたはニスバスタチン (nisvastatin) またはニスバスタチン (nisbastatin))、およびZD-4522 (別称、ロスバスタチンまたはアタバスタチンまたはビスバスタチン)) ; スクアレン合成酵素阻害剤; フィブラート; 胆汁酸捕捉剤 (クエストランなど); ACAT阻害剤; MTP阻害剤; リポキシゲナーゼ阻害剤; コレステロール吸収阻害剤; ならびにコレステリルエステル転送タンパク質阻害剤が挙げられる。

40

【0147】

抗炎症剤として、sPLA2およびlpPLA2阻害剤 (ダラブラディブなど)、5LO阻害剤 (アトレルエトンなど)、ならびにIL-1およびIL-1rアンタゴニスト (カナキヌマブなど) も挙げられる。

【0148】

50

他のアテローム性動脈硬化の薬剤として、例えばボコシズマブと呼ばれるPCSK9の作用を調節する薬剤が挙げられる。

【0149】

2型糖尿病の心血管系の合併症は、有害なレベルのMPOと関連しており、したがって、本発明の化合物は、抗糖尿病剤、特に2型抗糖尿病剤と組み合わせて使用することができる。適切な抗糖尿病剤の例として、（例えば、インスリン、メトホミン（metformin）、DPP-IV阻害剤、GLP-1アゴニスト、類似体、および模倣剤、SGLT1およびSGLT2阻害剤）が挙げられる。適切な抗糖尿病剤として、アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）阻害剤、例えば、WO2009144554、WO2003072197、WO2009144555、およびWO2008065508に記載のものなど、ジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ1（DGAT-1）阻害剤、例えば、WO09016462またはWO2010086820に記載のもの、AZD7687またはLCQ908など、ジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ2（DGAT-2）阻害剤、モノアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ（PDE）-10阻害剤、AMPK活性化剤、スルホニル尿素（例えば、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ダイヤビニーズ、グリベンクラミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド、グリペンジド、グリキドン、グリソラミド、トラザミド、およびトルブタミド）、メグリチニド、 α -アミラーゼ阻害剤（例えば、テンダミスタット、トレストアチン、およびAL-3688）、 α -グルコシド加水分解酵素阻害剤（例えば、アカルボース）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アジポシン、カミグリボース、エミグリテート、ミグリトール、ボグリボース、ブラディマイシン-Q、およびサルボスタチン）、PPAR γ アゴニスト（例えば、バラグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エンジリタゾン、イサグリタゾン、ピオグリタゾン、およびロシグリタゾン）、PPAR α/γ アゴニスト（例えば、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767、およびSB-219994）、ビグアナイド（例えば、メトホルミン）、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）モジュレーター、例えば、アゴニスト（例えば、エキセンディン-3およびエキセンディン-4）、リラグルチド、アルビグルチド、エクセナチド（Byetta（登録商標））、アルビグルチド、リキシセナチド、デュラグルチド、セマグルチド、NN-9924、TTP-054など、タンパク質チロシンホスファターゼ1B（PTP-1B）阻害剤（例えば、トロダスケミン、ヒルチオサル抽出物、およびZhang, S., Drug Discovery Today, 12（9/10）、373~381（2007）で開示されている化合物）、SIRT-1阻害剤（例えば、リスベラトロール、GSK2245840、またはGSK184072）、ジペプチジルペプチダーゼ（peptidase）IV（DPP-IV）阻害剤（例えば、WO2005116014にあるもの、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、デュトグリプチン、リナグリプチン、およびサクサグリプチン）、インスリン分泌促進物質（secretagogue）、脂肪酸酸化阻害剤、A2アンタゴニスト、c-junアミノ末端キナーゼ（JNK）阻害剤、グルコキナーゼ活性化剤（GKa）、例えば、WO2010103437、WO2010103438、WO2010013161、WO2007122482に記載のもの、TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658またはGKM-001など、インスリン、インスリン模倣剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤（例えば、GSK1362885）、VPAC2受容体アゴニスト、SGLT2阻害剤、例えば、ダバグリフロジン、カナグリフロジン、エンバグリフロジン、トホグリフロジン（CSG452）、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626、およびLX4211を含めて、E. C. Chaoら Nature Reviews Drug Discovery, 9、551~559（2010 7月）に記載のもの、ならびにWO2010023594にあるものなど、グルカゴン受容体モジュレーター、例えば、Demong, D. E. ら Annual R

10

20

30

40

50

reports in Medicinal Chemistry 2008、43、119～137に記載のものなど、GPR119モジュレーター、特にアゴニスト、例えば、WO2010140092、WO2010128425、WO2010128414、WO2010106457、Jones, R. M. ら Medicinal Chemistry 2009、44、149～170に記載のもの（例えば、MBX-2982、GSK1292263、APD597、およびPSN821）など、FGF21誘導体または類似体、例えば、Kharitonov, A. ら、Current Opinion in Investigational Drugs、2009、10(4)、359～364に記載のものなど、TGR5 (GPBAR1とも呼ばれる) 受容体モジュレーター、特にアゴニスト、例えば、Zhong, M.、Current Topics in Medicinal Chemistry、2010、10(4)、386～396に記載のもの、およびINT777など、GPR40アゴニスト、例えば、限定するものではないがTAK-875を含めて、Medina, J. C.、Annual Reports in Medicinal Chemistry、2008、43、75～85に記載のものなど、GPR120モジュレーター、特にアゴニスト、高親和性ニコチン酸受容体 (HM74A) 活性化剤、ならびにSGLT1阻害剤、例えば、GSK1614235などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせることができる抗糖尿病剤のさらなる代表的なリストは、例えば、WO2011005611の28ページ35行～30ページ19行に見出すことができる。好ましい抗糖尿病剤は、メトホルミンおよびDPP-IV阻害剤（例えば、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチン、デュトグリブチン、リナグリブチン、およびサクサグリブチン）である。他の抗糖尿病剤として、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ酵素の阻害剤またはモジュレーター、フルクトース1, 6-ジホスファターゼの阻害剤、アルドース還元酵素の阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体阻害剤、TORC2の阻害剤、CCR2および/またはCCR5の阻害剤、PKCアイソフォーム（例えば、PKC α 、PKC β 、PKC γ ）の阻害剤、脂肪酸合成酵素の阻害剤、セリンパルミトイルトランスフェラーゼの阻害剤、GPR81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105、Kv1.3、レチノール結合タンパク質4、グルココルチコイド受容体、ソマトスタイン (somatostatin) 受容体（例えば、SSTR1、SSTR2、SSTR3およびSSTR5）のモジュレーター、PDHK2またはPDHK4の阻害剤またはモジュレーター、MAP4K4の阻害剤、IL1ベータを含めたIL1ファミリーのモジュレーター、RXR α のモジュレーターを挙げることができる。さらに、適切な抗糖尿病剤には、Carpino, P. A.、Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat、2010、20(12)、1627～51に列挙されている機序が含まれる。

【0150】

当業者なら、本発明の化合物を、PCI、ステント留置、薬物溶出性ステント、幹細胞療法、および移植されたペースメーカー、除細動器、心臓再同期療法などの医療用デバイスを含めた、他の心血管または脳血管の治療と併せて使用してもよいことを認識するであろう。

【0151】

本発明の化合物は、哺乳動物において神経炎症および神経変性用薬剤と組み合わせて使用することができる。追加の神経炎症および神経変性用薬剤の例として、抗うつ剤、抗精神病剤、抗疼痛剤、抗アルツハイマー病剤、および抗不安剤が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用することができる特定のクラスの抗うつ剤の例として、ノルエピネフリン再取込み阻害剤、選択的セロトニン再取込み阻害剤 (SSRI)、NK-1受容体アンタゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAOI)、モノアミン酸化酵素の可逆阻害剤 (RIMA)、セロトニンおよびノルアドレナリン再取込み阻害剤 (SNRI)、副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) アンタゴニスト、ならびに非定型抗うつ剤が挙げられる。適切なノルエピネフリン再取込み阻害剤として、第三級アミン三環系および第二級アミン三環系が挙げられる。適切な第三級アミン三環系および第二級アミン三環系の例

として、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、トリミプラミン、ドチエピン、ブトリプチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アモキサピン、デシプラミン、およびマプロチリンが挙げられる。適切なSSRIの例として、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセルトラリンが挙げられる。モノアミン酸化酵素阻害剤の例として、イソカルボキサジド、フェネルジン、およびトラニルシクロプラミンが挙げられる。適切なモノアミン酸化酵素の可逆阻害剤の例として、モクロベミドが挙げられる。本発明に役立つ適切なSNRIの例として、ベンラファキシンが挙げられる。適切な非定型抗うつ剤の例として、ブプロピオン、リチウム、トラゾドン、およびピロキサジンが挙げられる。抗アルツハイマー病剤の例として、メマンチンなどのNMDA受容体アンタゴニスト、ならびにドネペジルおよびガランタミンなどのコリンエステラーゼ阻害剤が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用することができる抗不安剤の適切なクラスの例として、ベンゾジアゼピン、セロトニン1A受容体(5-HT_{1A})アゴニスト、およびCRFアンタゴニストが挙げられる。適切なベンゾジアゼピンとして、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、およびプラゼパムが挙げられる。適切な5-HT_{1A}受容体アゴニストとして、ブスピロンおよびイプサピロンが挙げられる。適切なCRFアンタゴニストとして、ベルセルフォントが挙げられる。適切な非定型抗精神病剤として、パリペリドン、ジプラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、およびクエチアピンが挙げられる。適切なニコチンアセチルコリンアゴニストとして、CP-601927およびバレニクリンが挙げられる。抗疼痛剤として、プレガバリン、ガバペンチン、クロニジン、ネオスチグミン、バクロフェン、ミダゾラム、ケタミン、およびジコノチドが挙げられる。

10

20

【0152】

本発明はさらに、前述の治療方法を行う際の使用に適するキットを含む。一実施形態では、キットは、本発明の化合物の1種または複数種を含む第1の剤形と、その剤形用の容器とを、本発明の方法を実施するのに十分な量で含有している。

【0153】

別の実施形態では、本発明のキットは、本発明の1種または複数種の化合物を含む。

【0154】

本発明はさらに、本発明の化合物の塩および／または互変異性体を含めた、本発明の化合物の合成に有用な中間化合物を含む。

30

【0155】

一般合成スキーム

式Iの化合物は、以下に記載の方法、ならびに有機化学の分野で公知の合成方法、または当業者によく知られている修飾および変換によって調製することができる。本明細書で使用する出発材料は、市販されているか、または当技術分野で公知の常法〔例えば、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I~XII (Wiley-Interscience刊)などの標準の参考書に開示の方法〕によって調製することができる。好ましい方法として、以下に記載の方法が挙げられるが、これらだけに限らない。

40

【0156】

以下の合成順序のいずれにおいても、関与する任意の分子上の感受性基または反応性基を保護することが必要であり、かつ／または望ましい場合がある。これは、T. W. Greene、Protective Groups in Organic Chemistry、John Wiley & Sons、(1981)；T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Chemistry、John Wiley & Sons、(1991)；ならびにT. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Chemistry、John Wiley & Sons、(1999)に記載のものなどの従来の保護基によって実現することができ、これらは参照により

50

本明細書に組み込まれている。

【0157】

式 I の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩は、本明細書で以下に論述する反応スキームに従って調製することができる。別段の指示がない限り、スキーム中の置換基は、上記で定義した通りである。生成物の単離および精製は、通常の化学者に公知の標準的な手順によって実施される。

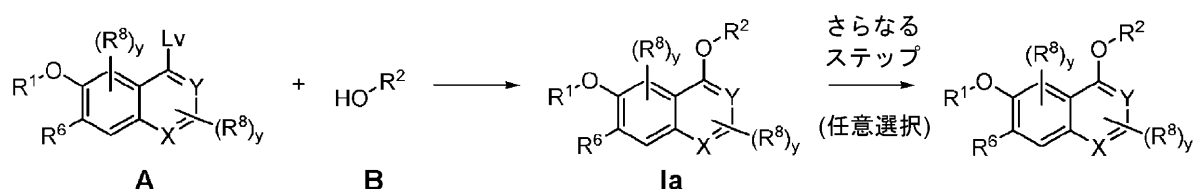
【0158】

当業者なら、スキーム、方法、および実施例で使用する様々な記号、上付き文字、および下付き文字は、表示の都合上、かつ／またはこれらがスキームに導入される順序を反映させるために使用しており、添付の特許請求の範囲における記号、上付き文字、または下付き文字に必ずしも対応するものではないことを理解するであろう。さらに、当業者なら、多くの場合に、これらの化合物が、限定するものではないが、結晶化、順相クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、およびキラルクロマトグラフィーなどの従来の技術を使用して合成スキームの様々な段階で分離して、単一のエナンチオマーを得ることができる混合物およびエナンチオマーであることを認識するであろう。スキームは、本発明の化合物の合成において有用な方法を代表するものである。スキームは、本発明の範囲に決して制約を課すものではない。

【0159】

【化11】

スキーム 1



【0160】

スキーム 1 は、式 I a の化合物を調製するための方法を説明している。Lv が置き換え可能な脱離基（例えば、クロロまたはフルオロなど）である式 A の化合物を、式 B の化合物（例えば、スキーム 9 を参照、または市販品として）で処理して、式 I a の生成物を得る。この反応は、典型的には、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、またはカリウムヘキサメチルジシラジドなどの適切な塩基の存在下で、THF またはジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒または溶媒混合物中で行われる。式 A の化合物は、後続のスキームに記載するように調製してもよい。式 R²-OH の化合物は、販売業者から得ても、または化学文献に報告されている方法で調製しても、または後続のスキームに記載するように調製してもよい。

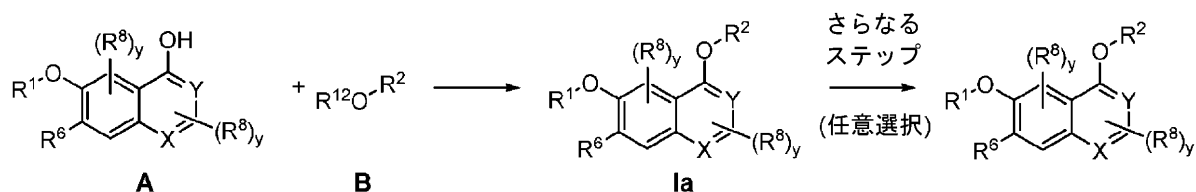
【0161】

所望により、式 I a の化合物にさらなる変換を実施してよい。例えば、式 I a（式中、R⁶ = CN）の化合物にニトリル加水分解反応を施して、式 I a（式中、R⁶ = CONH₂）の化合物を得ることができる。この反応は、当業者に公知の様々な方法、例えば、過酸化水素などの酸化剤の存在下で酸もしくは塩基を場合により使用することによって、または化学もしくは酵素触媒を使用することによって行うことができる。他の場合、式 I a の化合物を、酸などの試薬でさらに処理して、*tert*-ブトキシカルボニル基などの保護基を開裂させる、かつ／または他の試薬でさらに処理して、カルボキシル、アミノ、もしくはヒドロキシル基などの官能基を誘導することができる。

【0162】

【化 1 2】

スキーム 2



【0163】

スキーム 2 は、式 I a の化合物を調製するための別の方法を説明しており、特に、式 A の化合物の X および Y が両方とも炭素である場合に適している。この方法により、当業者に公知の方法を使用して、式 A の化合物を、式 B の化合物（ R^{12}O 基がヒドロキシルまたはスルホナートエステル、例えば、p-トルエンスルホナートもしくはメタンスルホナートなど；例えば、スキーム 9 を参照、または市販品として）を用いてアルキル化して、式 I a の生成物を得ることが可能となる。例えば、この反応は、THF などの適切な溶媒中、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボキシレートエステルの存在下で式 A の化合物を式 B の化合物（ $\text{R}^{12} = \text{H}$ ）で処理（「Mitsunobu 反応」）することにより行うことができる。別法として、式 A の化合物のアルキル化は、THF またはジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中、炭酸セシウムなどの塩基の存在下で式 B の化合物（ $\text{R}^{12}\text{O} = \text{TsO}$ または他のスルホナートエステル）を使用して行うことができる。

【0164】

所望により、式 I a の化合物にさらなる変換を実施してよい。例えば、式 I a（式中、 $\text{R}^6 = \text{CN}$ ）の化合物にニトリル加水分解反応を施して、式 I a（式中、 $\text{R}^6 = \text{CONH}_2$ ）の化合物を得ることができる。この反応は、当業者に公知の様々な方法、例えば、過酸化水素などの酸化剤の存在下で酸もしくは塩基を場合により使用することによって、または化学もしくは酵素触媒を使用することによって行うことができる。他の場合、式 I a の化合物を、酸などの試薬でさらに処理して、t-ブトキシカルボニル基などの保護基を開裂させる、かつ／または他の試薬でさらに処理して、カルボキシル、アミノ、もしくはヒドロキシル基などの官能基を誘導することができる。

【0165】

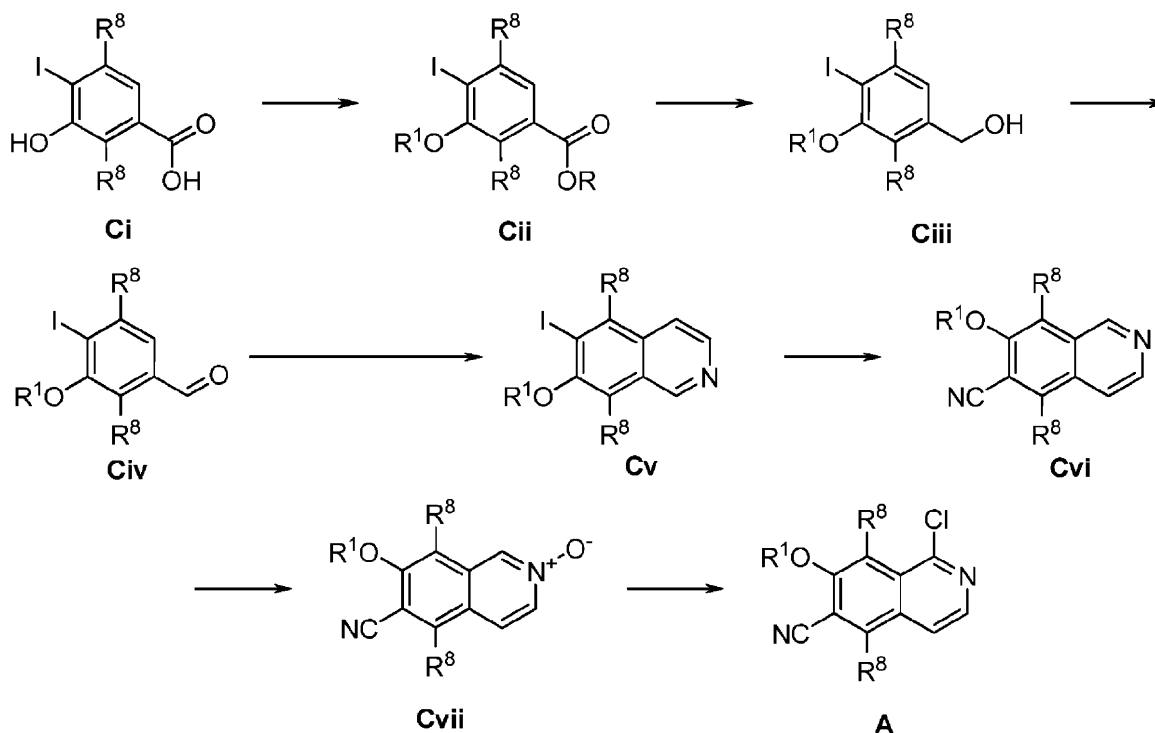
10

20

30

【化 1 3】

スキーム 3



10

20

【0166】

スキーム 3 は、上で説明するように式 A (式中、Y = N および X = CH) の化合物を調製するための方法を説明している。式 Ci の酸を、DMF などの適切な溶媒中、アルキル化剤、例えばヨードメタン ($R^1 = \text{メチル}$)、および K_2CO_3 などの塩基で処理する。次いで、得られた式 Cii のエステルを、THF などの溶媒中、 $NaBH_4$ などの適切な還元剤で処理することにより式 Ciii の化合物に還元する。式 Ciii のアルコールを、当業者に公知の方法、例えば、ピリジニウムクロクロマートまたは二酸化マンガンによる処理などを使用して、式 Cniv のアルデヒドに酸化する。Synthetic Communications、1999、29 (9)、1617 に記載されているように、アミノアセトアルデヒドアセタールと反応させ、続いて、三フッ化ホウ素エーテラートで処理して、式 Cniv のアルデヒドからイソキノリン環を形成する。得られた式 Cv のイソキノリンを、当業者に公知の方法、例えば、DMF またはピリジンなどの溶媒中でのシアニン化銅 (I) による処理などを用いてシアノ化して、式 Cvi のニトリルを得る。適切な酸化剤、例えば、過酸化水素、または m-クロロ過安息香酸もしくは過酢酸などの過酸などで酸化して、式 Cvii のイソキノリン N-オキシドを生じさせる。これを、当業者に公知の方法によって、一般的に、追加の溶媒を添加してまたは添加せずにオキシ塩化リンで処理することによりハロゲン化して、式 A ($Lv = Cl$) の中間体を得る。

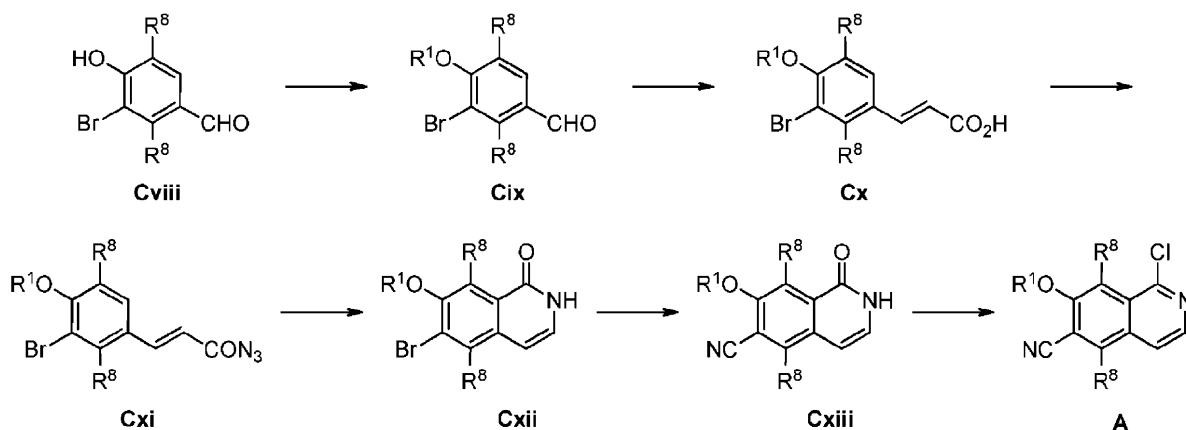
30

【0167】

40

【化 1 4】

スキーム 4



10

【0168】

スキーム 4 は、式 A（式中、Y = N および X = CH）の化合物を調製するための方法を説明している。式 Cviii のアルデヒドを、DMF または DMSO などの適切な溶媒中、アルキル化剤、例えば、2-ブロモプロパン（ R^1 = イソプロピル）、および K_2CO_3 などの塩基で処理する。次いで、典型的にはピリジンおよびピペリジンの存在下で、式 Cix のアルデヒドに、マロン酸を用いてクネーフェナーゲル縮合を施して、式 Cx の酸を得る。この酸を、当業者に公知の様々な手段によって、例えば、クロロホルマートエステルで連続処理し、続いて、アジ化ナトリウムと反応させることによって、式 Cxi のアシルアジドに転化することができる。熱に暴露させると、アシルアジドは、クルチウス反応を経て、最終的に式 Cxii の化合物をもたらすことができる。クルチウス反応は、適切な溶媒、例えばジフェニルエーテル中、典型的には 200 °C より高い温度で達成することができる。式 Cxii の化合物を、当業者に公知の方法、例えば、パラジウム触媒作用下でのシアン化亜鉛による処理などを用いてシアノ化して、式 Cxiii の化合物を得る。これを、当業者に公知の方法によって、一般的に、追加の溶媒を添加してまたは添加せずにオキシ塩化リンで処理することによりハロゲン化して、式 A（Y = N、X = CH、L v = Cl）の中間体を得る。

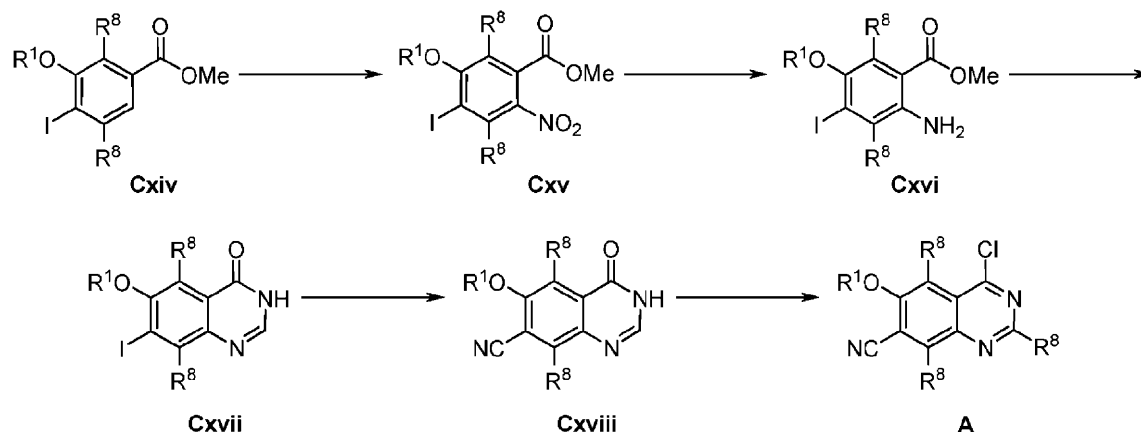
20

30

【0169】

【化 1 5】

スキーム 5



40

【0170】

スキーム 5 は、式 A（式中、X および Y = N）の化合物を調製するための方法を説明している。式 Cxiv のエステルを硝酸でニトロ化して、式 Cxv の化合物を得、次いで、それを、当業者に公知の方法によって、例えば、酸性溶液中での塩化スズ（II）による

50

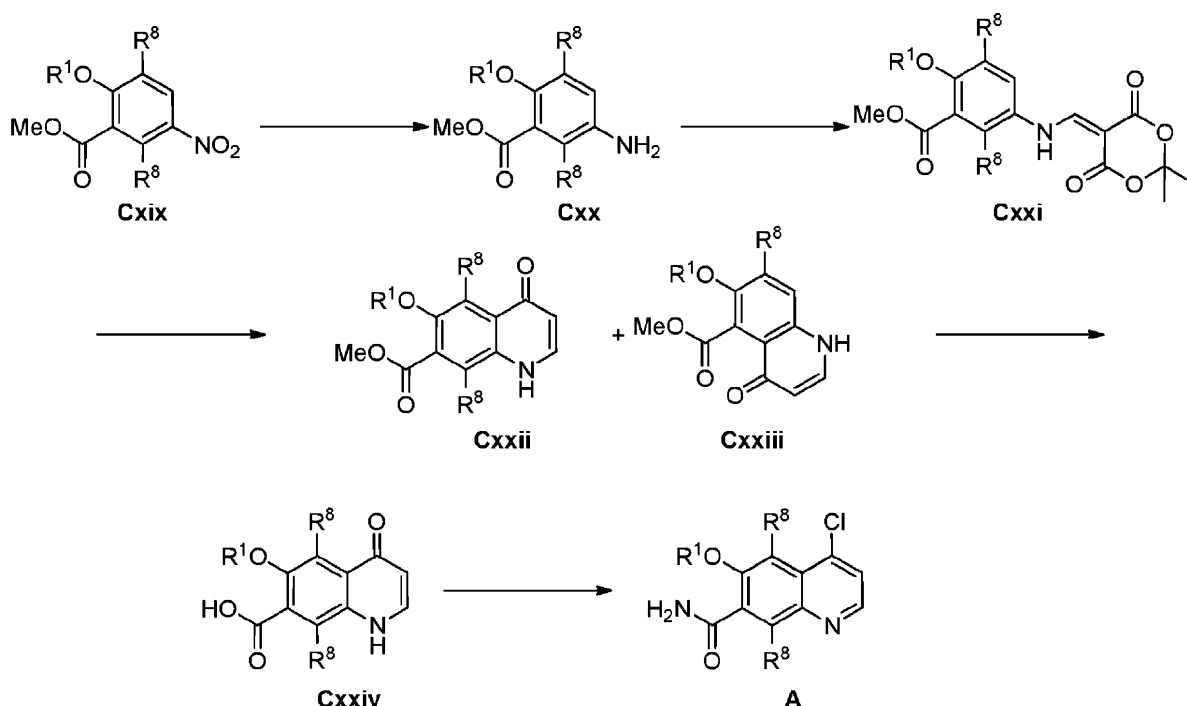
処理によって式 C x v i のアミンに還元することができる。ホルムアミドまたは同様の試薬による後続処理を使用して、式 C x v i i のキナゾリノン形成することができる。得られた式 C x v i i のキナゾリノンを、当業者に公知の方法、例えば、THFなどの溶媒中でのシアン化亜鉛、およびテトラ（キス）トリフェニルホスフィンパラジウム（0）などのパラジウム触媒による処理などを使用してシアノ化して、式 C x v i i i のニトリルを得る。これを、当業者に公知の方法によって、一般的に、追加の溶媒を添加してまたは添加せずにオキシ塩化リンで処理することによりハロゲン化して、式 A の中間体（L v = C l）を得る。

【0171】

【化16】

10

スキーム 6



20

30

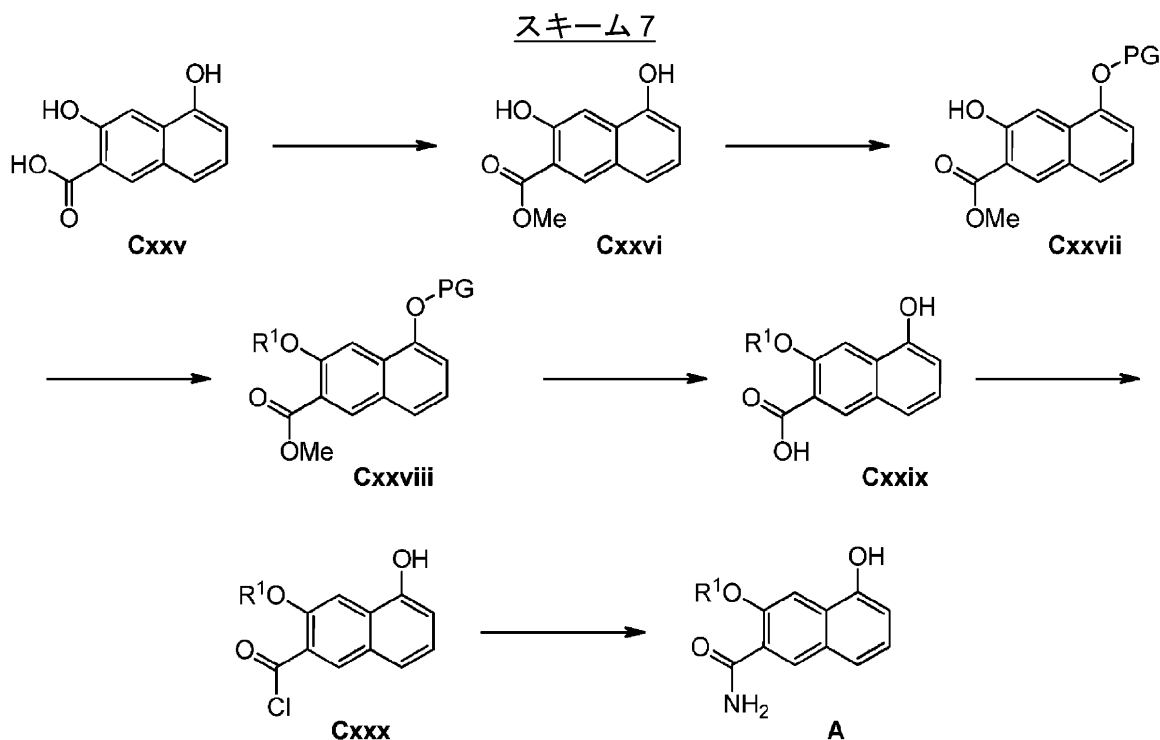
【0172】

スキーム 6 は、式 A の化合物を調製するための方法を説明している。式 C x i x のニトロ安息香酸エステルを、当業者に公知の方法によって、例えば、エタノールなどの溶媒中、パラジウム触媒の存在下で水素によって式 C x x のアミンに還元する。このアミンを、エタノールなどの適切な溶媒中、オルトギ酸トリエチルなどのオルトギ酸トリアルキルの存在下でメルドラム酸などのマロン酸誘導体を用いて縮合して、式 C x x i の化合物を得る。式 C x x i の化合物を、典型的にはジフェニルエーテルまたはダウサム A などの溶媒中、典型的には 200℃より高い温度に加熱して熱的環化を行うと、式 C x x i i のキノロンが得られ、ある場合には、式 C x x i i i の位置異性体が同時に生じる。これらの異性体の分離を、THF 水溶液などの溶媒中、アルカリ、例えば水酸化リチウムでの選択的けん化により実施して、所望の式 C x x i v のキノロンを得ることができる。この化合物を、当業者に公知の方法によって、一般的に、追加の溶媒を添加してまたは添加せずにオキシ塩化リンで処理することによりハロゲン化することができる。次いで、カルボン酸を、当業者に公知の方法によって、例えば、1,4-ジオキサンなどの反応相溶性溶媒中、過剰のアモニアで処理することによりカルボキサミドに転化して、式 A の中間体を得ることができる。

40

【0173】

【化 1 7】



10

20

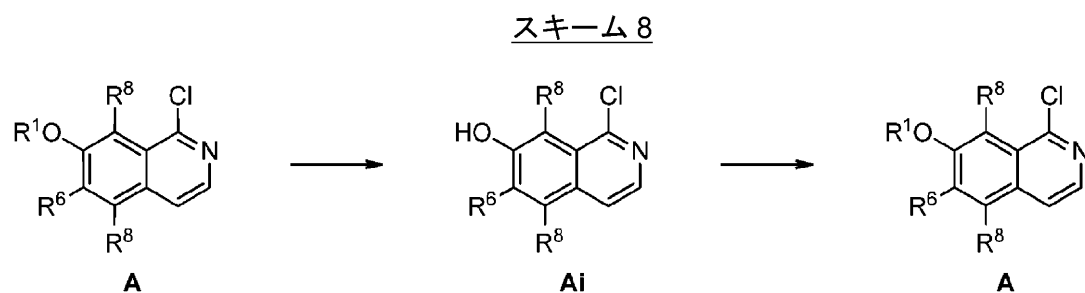
【0 1 7 4】

スキーム 7 は、式 A (式中、X および Y が両方とも炭素) の化合物を調製するための方法を説明している。式 C x x v のナフトールにフィッシャーのエステル化を施して、式 C x x v i の化合物を得ることができる。遠位のヒドロキシル基を、適切な保護基 (P G) を使用して、例えば、1, 2-ジクロロエタンなどの適切な溶媒中、*t*-ブチルジフェニルシリルクロリドおよびイミダゾールを使用し、当業者に公知の標準的な条件を使用してシリルエーテルを形成することによってマスキングし、式 C x x v i i の化合物を得ることができる。T H F などの適切な溶媒中、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボキシラートエステルの存在下でアルコール R¹-O H による近位のヒドロキシル基のアルキル化 (「M i t s u n o b u 反応」) を実施して、式 C x x v i i i の化合物を得、それをアルカリでけん化して、式 C x x i x の化合物を得ることができる。第一級アミドへの転化は、当業者に公知の標準方法を使用して実施することができ、例えば、塩化オキサリルなどの試薬を使用して塩化アシルに転化させて、式 C x x x の化合物を得、それを、当業者に公知の方法によって、例えば、典型的には T H F、水、または混合溶媒などの適切な溶媒の存在下で、過剰のアモニアに暴露させることによって式 A の第一級アミドに転化することができる。

30

【0 1 7 5】

【化 1 8】



40

【0 1 7 6】

スキーム 8 は、式 A のさらなる化合物を調製するための方法を説明している。この方法では、式 A の化合物を脱アルキル化して R¹ アルキル基を除去して、式 A i の化合物を得

50

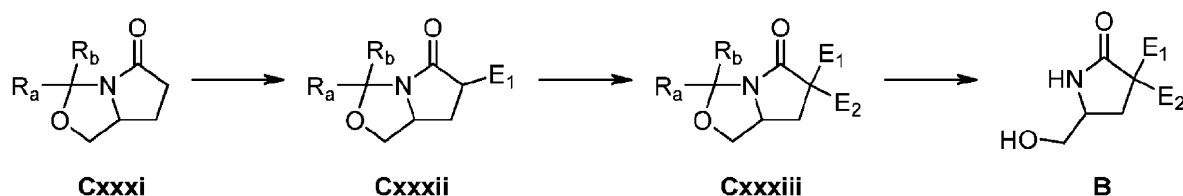
る。脱アルキル化は、当業者に公知の標準方法によって、例えば、DCMなどの溶媒中、無水塩化アルミニウムまたは三臭化ホウ素を使用することによって達成することができ、 $R^6 = CN$ の場合に最も有利に達成することができる。その後のOH基のアルキル化は、当業者に公知の方法を使用して、例えば、THFなどの適切な溶媒中、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボキシラートエステルの存在下でアルコール R^1-OH で処理（「Mitsunobu反応」）することによって、またはTHFもしくはDMFなどの適切な溶媒中、塩化アルキル、臭化アルキル、もしくはヨウ化アルキル（ R^1-Cl 、 R^1-Br 、もしくは R^1-I ）などのアルキル化剤、および K_2CO_3 などの塩基で処理することによって、新規な R^1 基を導入して、式Aの新規な化合物を得ることができる。

【0177】

【化19】

10

スキーム9



【0178】

20

スキーム9は、スキーム1および2で用いられるタイプ R^2-OH の式Bのある種の化合物を調製するための方法を説明している。式Cxxxixの化合物、特に、 R_a および R_b が両方ともメチルである化合物、ならびに R_a が（置換されている）フェニル、 R_b がHである化合物が、化学文献において周知である。この方法では、化学文献において確立されている条件を使用して、式Cxxxixの化合物を、THF、エーテル、MTBE、または2-メチルTHFなどの適切な溶媒中、適切な塩基、一般的に、リチウムヘキサメチルジシラジドまたはリチウムジイソプロピルアミドで処理する。次いで、その混合物を求電子剤で処理して、ラクタム環に求電子剤 E_1 を導入することができる。適切な求電子剤は当業者に周知であり、適切な求電子剤としては、求電子性ハロゲン種などのハロゲン化剤、ハロゲン化アルキルなどのアルキル化剤、アルデヒド、ケトン、またはエステルなどのカルボニル化合物、分子酸素またはスルホニルオキサジリジンなどの酸化剤、アジ化スルホニルなどのアミノ化剤、ならびにジスルフィド、チオシアナート、スルフィナート、およびハロゲン化スルホニルなどの硫黄含有求電子剤が挙げられるが、これらだけに限らない。得られた式Cxxxiiiの置換ラクタムに2回目のこのプロセスを施して、ラクタム環に、スキームにおいて E_2 で示した別の求電子剤を導入することができる。求電子剤 E_1 および E_2 のそれぞれ自体にさらなる化学変換を施すことができることを当業者なら認識するであろう。また、求電子剤 E_1 および E_2 の導入により立体異性体の混合物が生じるが、それらを公知の方法によって個別の立体異性的に純粋な化合物に分離することができることを当業者なら認識するであろう。最後に、通常、酸による処理を使用して、 R_a および R_b を含有しているアミナル保護基を除去して、式Bの R^2-OH 化合物を得る。求電子剤 E_1 および E_2 が式Iaの化合物中の置換基 R^4 を最終的にもたらすことも認識するであろう。

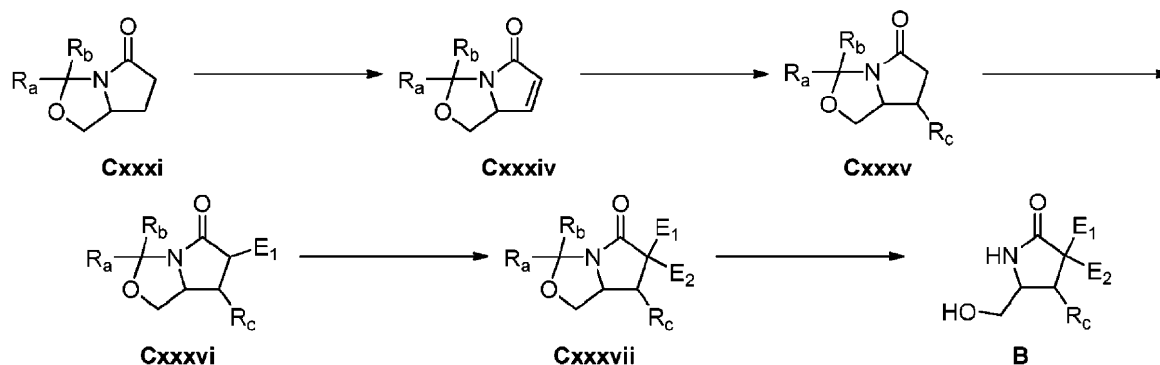
30

40

【0179】

【化 20】

スキーム 10



10

【0180】

スキーム 10 は、スキーム 1 および 2 で用いられるタイプ R^2-OH のある種の化合物を調製するための方法を説明している。この方法では、化学文献において公知の方法を使用して、式 Cxxxix の化合物を式 Cxxxv のオレフィン化合物に酸化する。これは、スルホキシドもしくはセレノキシドの脱離反応によって一般的に実施されるか、または Saegusa-Tsuji 酸化として当業者に公知の変換において、リチウムジイソプロピルアミドもしくはクロトリメチルシランなどの適切な塩基で処理し、続いて、得られたシリルケテンアミナルをパラジウム塩およびアリルアルコールの炭酸エステルで酸化することによって行うことができる。式 Cxxxv のオレフィン、化学文献において公知の方法を使用して、一般的に、クロトリメチルシランおよび銅化合物の存在下でメチルリチウム ($R_c = \text{メチル}$) または塩化エチルマグネシウム ($R_c = \text{エチル}$) などの有機金属試薬で処理することによって、式 Cxxxv の化合物に転化することができる。次いで、式 Cxxxv の化合物を、スキーム 10 において E_1 で示した求電子剤で処理して、スキーム 9 において前に記載したようにラクタム環に求電子剤 E_1 を導入することができる。同様に、得られた式 Cxxxvi の化合物に 2 回目のこのプロセスを施して、ラクタム環に、スキーム 10 において E_2 で示した別の求電子剤を導入することができる。求電子剤 E_1 および E_2 ならびに R_c 基のそれぞれ自体にさらなる化学変換を施すことができることを当業者なら認識するであろう。また、 R_c 基ならびに求電子剤 E_1 および E_2 の導入により立体異性体の混合物が生じるが、それらを個別の立体異性的に純粋な化合物に分離することができることを当業者なら認識するであろう。スキーム 9 と同様に、通常、酸による処理を使用して、 R_a および R_b を含有しているアミナル保護基を除去して、式 B の R^2-OH 化合物を得る。 R_c 基ならびに求電子剤 E_1 および E_2 が式 Ia の化合物中の置換基 R^4 を最終的にもたらしことも認識するであろう。

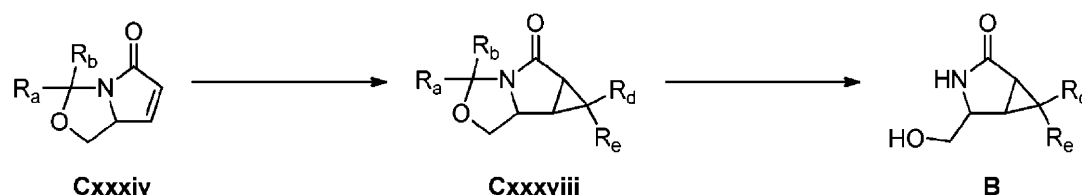
20

30

【0181】

【化 21】

スキーム 11



40

【0182】

スキーム 11 は、スキーム 1 および 2 で用いられるタイプ R^2-OH のある種の化合物を調製するための方法を説明している。この方法では、式 Cxxxv のオレフィン化合物に、化学文献において公知の方法を使用して、一般的に、適切に置換されているスルホ

50

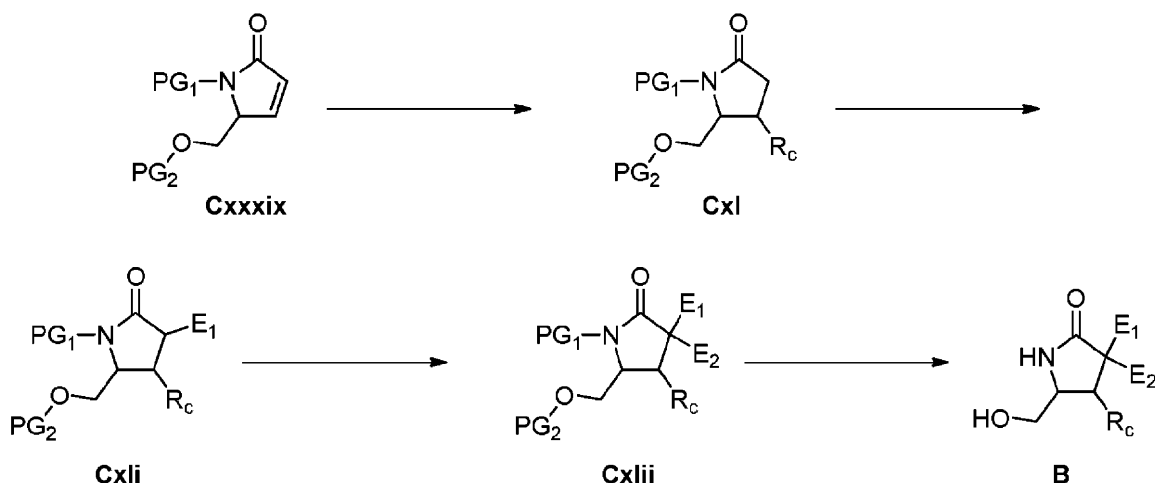
ニウム塩および適切な塩基で処理することによってシクロプロパン化を施す。 R_d および R_e 基にさらなる化学変換を施すことができることを当業者なら認識するであろう。また、 R_d および R_e 基を含有しているシクロプロパン環の導入により立体異性体の混合物が生じるが、それらを公知の方法によって個別の立体異性的に純粋な化合物に分離することができることを当業者なら認識するであろう。スキーム9と同様に、通常、酸による処理を使用して、 R_a および R_b を含有しているアミナル保護基を除去して、式Bの R^2-OH 化合物を得る。 R_d および R_e 基を含有しているシクロプロパン環が式Iaの化合物中の置換基 R^4 を最終的にもたらすことも認識するであろう。

【0183】

【化22】

10

スキーム 12



20

【0184】

スキーム12は、スキーム1および2で用いられるタイプ R^2-OH のある種の化合物を調製するための方法を説明している。この方法では、適切な保護基 PG_1 および PG_2 を有する式Cxxxixのオレフィン（式中、 PG_1 は、例えばカルバミン酸トープチルなどのカルバミン酸塩であり、 PG_2 は、例えばTBDMsなどのトリアルキルシリルである）を、化学文献において公知の方法を使用して、式Cxiの化合物に転化することができる。これは、一般的に、クロロトリメチルシランおよび銅化合物の存在下でメチルリチウム（ $R_c = \text{メチル}$ ）または塩化エチルマグネシウム（ $R_c = \text{エチル}$ ）などの有機金属試薬で処理することによって実施することができる。次いで、式Cxiの化合物を、求電子剤（ E_1 ）で処理して、スキーム9において前に記載したようにラクタム環に求電子剤 E_1 を導入することができる。同様に、得られた式Cxliの化合物に2回目のこのプロセスを施して、別の求電子剤（ E_2 ）を導入することができる。求電子剤 E_1 および E_2 ならびに R_c 基のそれぞれ自体にさらなる化学変換を施すことができることを当業者なら認識するであろう。また、 R_c 基ならびに求電子剤 E_1 および E_2 の導入により立体異性体の混合物が生じるが、それらを公知の方法によって個別の立体異性的に純粋な化合物に分離することができることを当業者なら認識するであろう。スキーム9と同様に、通常、酸による処理を使用して、 R_a および R_b を含有しているアミナル保護基を除去して、式Bの R^2-OH 化合物を得る。 R_c 基ならびに求電子剤 E_1 および E_2 が式Iaの化合物中の置換基 R^4 を最終的にもたらすことも認識するであろう。

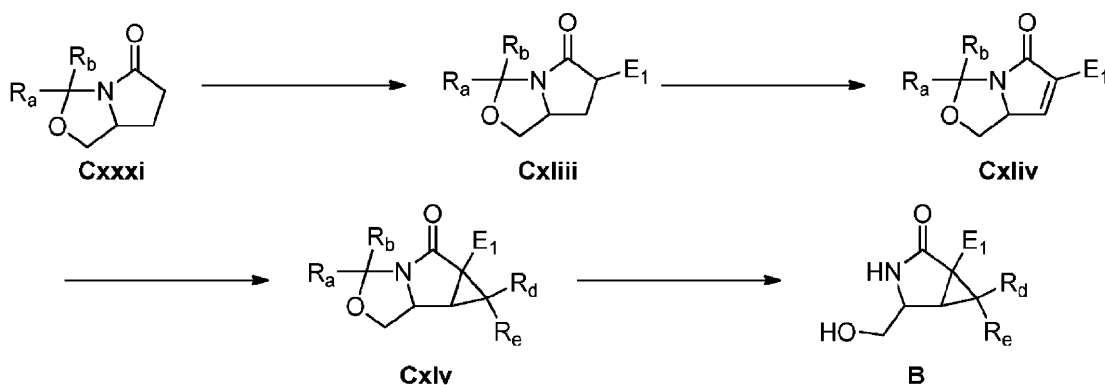
30

40

【0185】

【化 2 3】

スキーム 13



10

【0186】

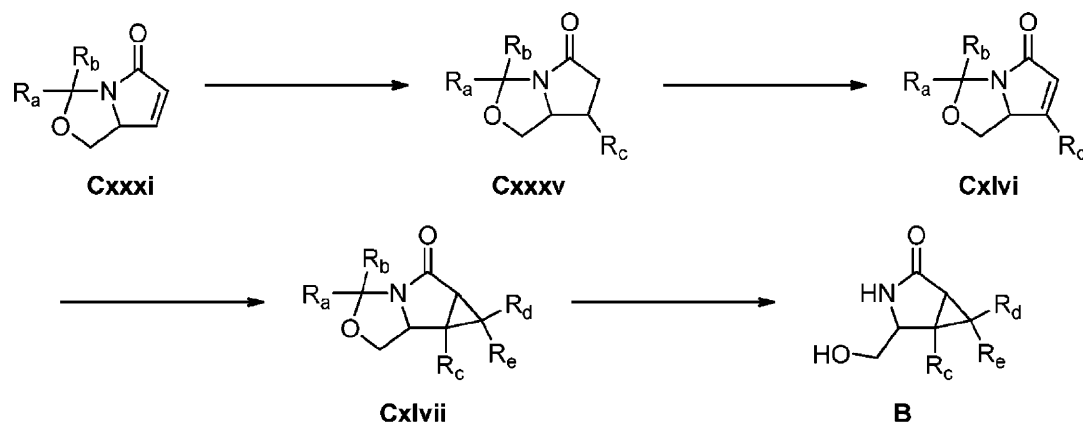
スキーム 13 は、スキーム 1 および 2 で用いられるタイプ R^2-OH のある種の化合物を調製するための方法を説明している。この方法では、式 Cxxxix の化合物を、適切な塩基、続いて、求電子剤 (E_1) で処理して、スキーム 9 において前に記載したようにラクタム環に求電子剤 E_1 を導入する。スキーム 10 において前に記載したように、化学文献において公知の方法を使用して、式 Cxlili の化合物を式 Cxlv のオレフィン化合物に酸化する。スキーム 11 において前に記載したように、式 Cxlv のオレフィン化合物にシクロプロパン化を施す。 E_1 、 R_d 、および R_e 基にさらなる化学変換を施すことができることを当業者なら認識するであろう。また、 E_1 、 R_d 、および R_e 基を含有しているシクロプロパン環の導入により立体異性体の混合物が生じるが、それらを公知の方法によって個別の立体異性的に純粋な化合物に分離することができることを当業者なら認識するであろう。スキーム 9 と同様に、通常、酸による処理を使用して、 R_a および R_b を含有しているアミナル保護基を除去して、式 B の R^2-OH 化合物を得る。 E_1 、 R_d 、および R_e 基を含有しているシクロプロパン環が式 Ia の化合物中の置換基 R^4 を最終的にもたらすことも認識するであろう。

20

【0187】

【化 2 4】

スキーム 14



40

【0188】

スキーム 14 は、スキーム 1 および 2 で用いられるタイプ R^2-OH のある種の化合物を調製するための方法を説明している。この方法では、式 Cxxxix のオレフィン化合物を、スキーム 10 において前に記載したように、化学文献において公知の方法を使用して、式 Cxxxv の化合物に転化する。スキーム 10 において前に記載したように、化学文献において公知の方法を使用して、式 Cxxxv の化合物を式 Cxlv のオレフィン化

50

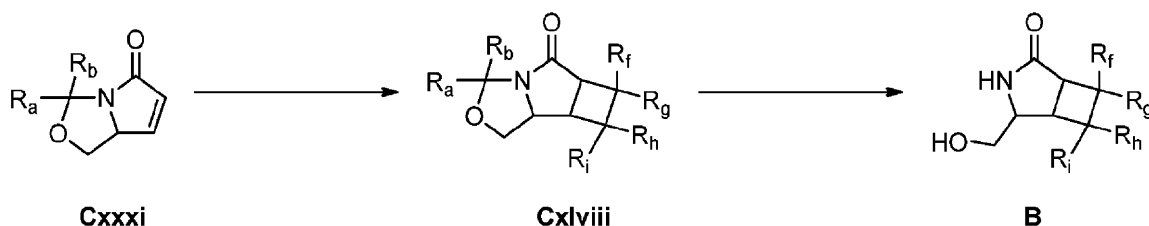
化合物に酸化する。スキーム 11 において前に記載したように、式 C x x x v のオレフィン化合物にシクロプロパン化を施す。R_c、R_d、および R_e 基にさらなる化学変換を施すことができることを当業者なら認識するであろう。また、R_c、R_d、および R_e 基を含有しているシクロプロパン環の導入により立体異性体の混合物が生じるが、それらを公知の方法によって個別の立体異性的に純粋な化合物に分離することができることを当業者なら認識するであろう。スキーム 9 と同様に、通常、酸による処理を使用して、R_a および R_b を含有しているアミナル保護基を除去して、式 B の R²-OH 化合物を得る。R_c、R_d、および R_e 基を含有しているシクロプロパン環が式 I a の化合物中の置換基 R⁴ を最終的にもたらすことも認識するであろう。

【0189】

【化25】

10

スキーム 15



20

【0190】

スキーム 15 は、スキーム 1 および 2 で用いられるタイプ R²-OH のある種の化合物を調製するための方法を説明している。この方法では、式 C x x x i のオレフィンを、化学文献において公知の方法を使用して、一般的に、アセトンなどの適切な溶媒中、紫外線の照射下でエチレンまたはプロピレンなどのオレフィン試薬で処理することによって、式 C x l v i i の化合物に転化することができる。R_f、R_g、R_h、および R_i 基にさらなる化学変換を施すことができることを当業者なら認識するであろう。また、R_f、R_g、R_h、および R_i 基を含有しているシクロブタン環の導入により立体異性体の混合物が生じるが、それらを公知の方法によって個別の立体異性的に純粋な化合物に分離することができることを当業者なら認識するであろう。スキーム 9 と同様に、通常、酸による処理を使用して、R_a および R_b を含有しているアミナル保護基を除去して、式 B の R²-OH 化合物を得る。R_f、R_g、R_h、および R_i 基を含有しているシクロブタン環が式 I a の化合物中の置換基 R⁴ を最終的にもたらすことも認識するであろう。

30

【0191】

実験手順および実施例

本発明の様々な化合物の合成を以下で説明する。本発明の範囲内の追加の化合物は、これらの実施例において説明する方法を単独でまたは当技術分野で通常公知の技術と組み合わせて使用して、調製することができる。

【0192】

上述の本発明の中間化合物が、示した特定のエナンチオマーに限定されず、すべての立体異性体およびその混合物も含むことが理解されるであろう。式 I a の化合物が、式 I a の化合物の中間体を含み得ることも理解されるであろう。

40

【0193】

実験手順

実験は、通常、特に酸素または水分に敏感な試薬または中間体を用いられる場合、不活性雰囲気（窒素またはアルゴン）下で行った。適切な場合には無水溶媒（通常、Aldrich Chemical Company、Milwaukee、Wisconsin の Sure-Seal（商標）製品）を含めた市販の溶媒および試薬をさらに精製することなく通常使用した。生成物は、真空下で通常乾燥させた後、さらなる反応を行うか、または生物学的試験にかけた。質量分析データは、液体クロマトグラフィー質量分析（L

50

CMS)、大気圧化学電離 (APCI)、またはガスクロマトグラフィー質量分析 (GCMS) 装置により報告される。核磁気共鳴 (NMR) データの化学シフトは、用いた重水素化溶媒の残存ピークを参照し、百万分率 (ppm、 δ) で表す。

【0194】

他の実施例または方法における合成参照手順に関して、反応条件 (反応の長さおよび温度) は変わり得る。通常、反応の後に薄層クロマトグラフィーおよび/または液体クロマトグラフィー質量分析が続き、適宜、ワークアップにかけた。精製は実験間で変わり得、通常、収着媒、溶媒、および溶離液/勾配に使用される溶媒比は、適当な R_f または保持時間を提供するように選択されたことを当業者なら認識するであろう。また、HPLC 精製が、順相固定相、逆相固定相、キラル固定相、および超臨界溶離液の使用を含めた様々なやり方で達成され得ることを当業者なら認識するであろう。当業者なら、クロマトグラフィーおよび HPLC 精製の条件の適当な選択を見出すであろう。

10

【0195】

以下の調製は、後に続く方法および実施例で使用するいくつかの中間体の調製について記載している。以下の調製、方法、および実施例は、本発明の特定の実施形態およびその調製を説明するためのものであり、どのような形ででも特許請求の範囲を含めて本明細書を限定するものではない。別段の注記がない限り、反応物はすべて商業的に得た。

【0196】

別段の指示がない限り、以下の略語は、指示した意味を有する。

APCI — 大気圧化学電離

20

br. — 広幅ピーク

°C — セ氏温度

CDCl₃ — 重水素化クロロホルム

CD₃OD — 重水素化メタノール

d — 二重線ピーク

dd — 二重二重線ピーク

D₂O — 重水

dmso-d₆ — ベル重水素化ジメチルスルホキシド

dt — 二重三重線ピーク

g — グラム

30

H (例えば、1H、2H) — 水素

hr — 時間

LC — 液体クロマトグラフィー

m — 多重線

M — モル濃度

mg — ミリグラム

MHz — メガヘルツ

min — 分

mL — ミリリットル

mmol — ミリモル

40

mp — 融点

MS — 質量スペクトル

NMR — 核磁気共鳴

pH — ヒドロニウムイオン濃度の負の対数

psi — ポンド/平方インチ

q — 四重線ピーク

s — 一重線ピーク

t — 三重線ピーク

td — 三重二重線ピーク

μ L — マイクロリットル

50

【0197】

別段の指示がない限り、以下の化学式および頭字語は、指示した意味を有する。

A c O H	—	氷酢酸	
B F ₃ — E t ₂ O	—	三フッ化ホウ素エーテラート	
B H T	—	2, 6 — d i t — t — ブチル — 4 — メチルフェノール	
C H C l ₃	—	クロロホルム	
D A S T	—	(ジエチルアミノ) 硫黄トリフルオリド	
D C M	—	ジクロロメタン	
D M A P	—	(4 — ジメチルアミノ) ピリジン	
D M F	—	ジメチルホルムアミド	10
D M S O	—	ジメチルスルホキシド	
E D C I	—	N — (3 — ジメチルアミノプロピル) — N' — エチルカルボジイミドハイドロクロライド	
E t ₃ N	—	トリエチルアミン	
E t O A c	—	酢酸エチル	
E t O H	—	エタノール	
H C l	—	塩酸	
H N O ₃	—	硝酸	
H ₂ S O ₄	—	硫酸	
H ₃ P O ₄	—	リン酸	20
L D A	—	リチウムジイソプロピルアミド	
M e C N	—	アセトニトリル	
M e O H	—	メタノール	
M g S O ₄	—	無水硫酸マグネシウム	
K ₂ C O ₃	—	炭酸カリウム	
K ₃ P O ₄	—	無水リン酸三カリウム	
K O H	—	水酸化カリウム	
M T B E	—	メチル — t — ブチルエーテル	
N a ₂ C O ₃	—	炭酸ナトリウム	
N a ₂ S O ₄	—	無水硫酸ナトリウム	30
N a B H ₄	—	水素化ホウ素ナトリウム	
N a H C O ₃	—	炭酸水素ナトリウム	
N a O H	—	水酸化ナトリウム	
N F S I	—	N — フルオロ (ビスベンゼンスルホニル) イミド、C A S 1 3 3 7 4 5 — 7 5 — 2	
N H ₄ C l	—	塩化アンモニウム	
P O C l ₃	—	オキシ塩化リン	
T F A	—	トリフルオロ酢酸	
T H F	—	テトラヒドロフラン	
T M S C l	—	クロロトリメチルシラン	40

【0198】

調製

調製 1: 1 — クロロ — 7 — メトキシイソキノリン — 6 — カルボニトリル (P 1)

ステップ 1. メチル 4 — ヨード — 3 — メトキシベンゾエート (C A S 3 5 3 8 7 — 9 2 — 9、C 1) の合成

D M F (6 5 L) 中の 3 — ヒドロキシ — 4 — ヨード安息香酸 (C A S 5 8 1 2 3 — 7 7 — 6、C 1 2) (1 0 8 0 0 g、4 0. 9 モル) の溶液に、K₂ C O₃ (2 5 3 9 8 g、1 8 4 モル) を添加し、続いて硫酸ジメチル (1 1 3 5 2 g、9 0 モル) をゆっくりと添加した。この混合物を約 5 0 °C に終夜加熱した。反応混合物を約 2 5 °C に冷却し、E t O A c (5 0 L) で希釈し、C e l i t e (登録商標) のプラグに通して濾過した。固体

をEtOAc (10 L×3) で十分に洗浄した。合わせたEtOAc 濾液を水に注ぎ入れた。約30分間攪拌した後、EtOAc 層を分離し、これをさらに水、1 M NaOH およびブラインで順次洗浄した。EtOAc 層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物C1を得た。収量：11750 g (98%)。

ステップ2. (4-ヨード-3-メトキシフェニル) メタノール (CAS 244257-61-2、C2) の合成

THF (35 L) 中の化合物C1 (11750 g、40.2モル) の溶液に、NaBH₄ (7645 g、201.09モル) を添加し、還流させた。還流させながら、MeOH (25 L) を1時間当たり約1 Lの速度でゆっくりと反応混合物中に添加した。反応完了後、これを冷希HClの溶液に注ぎ入れた。過剰のNaBH₄ をクエンチしたら、溶液を濾過し、EtOAc (2.5 L×3) で抽出した。合わせたEtOAc 抽出物を水、ブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた粗物質をMTBEで処理した。得られた固体を濾過し、濾液を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物C2を得た。収量：9900 g (93%)。

ステップ3. 4-ヨード-3-メトキシベンズアルデヒド (CAS 121404-83-9、C3) の合成

CHCl₃ (186 L) 中の化合物C2 (9900 g、34.5モル) の溶液に、二酸化マンガン (18000 g、207モル) を添加し、得られた混合物を約16時間還流させた。混合物を約25℃に冷却し、Celiteパッドに通して濾過し、次いでこれをCHCl₃ で十分に洗浄した。CHCl₃ を減圧下で蒸発させて、表題化合物C3を得た。収量：9330 g (95%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.95 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 3.95 (s, 3 H)。

ステップ3. 6-ヨード-7-メトキシイソキノリン (CAS 244257-63-4、C4) の合成

トルエン (60 L) 中の化合物C3 (9300 g、35モル) の溶液に、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (5590 g、53モル) を添加し、遊離した水をDean-Stark水分離器の使用により除去しながら混合物を約4時間還流させた。反応混合物を約0℃に冷却し、その後、無水トリフルオロ酢酸 (22305 g、106モル)、続いてBF₃-Et₂O (15080 g、106モル) を、内部温度を5℃未満に保ちながら添加した。反応混合物を約25℃で約16時間攪拌し、氷および水酸化アンモニウムの混合物に注ぎ入れることによりクエンチした。生成物をEtOAc (10 L×3) で抽出し、合わせたEtOAc 抽出物を水およびブラインで順次洗浄した。合わせたEtOAc 抽出物をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、暗黄褐色残留物を得た。これを、攪拌しながらMTBEおよびヘキサンの混合物 (1:1 v/v、30 L)、続いて6 M HCl (9 L) で処理した。沈殿した固体を濾過し、MTBEで洗浄した。固体をEtOAc (5 L) 中に懸濁させ、水酸化アンモニウムでアルカリ性にした。EtOAc 層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物C4を褐色固体として得た。HPLC (230 nm) は、これが純度約83%であることを示した。

粗物質 (1000 g) をAcOH (2.5 L) に入れ、約25℃で約90分間攪拌した。固体を濾過し、AcOH (500 mL) で洗浄した。濾液を飽和Na₂CO₃ 水溶液で中和した。得られた沈殿固体を濾過し、水 (4 L) で洗浄し、約70~75℃で約5時間オープン乾燥して約780 gの純粋なC4を得た。同様に、残りの粗製のC4 (4 kg) を精製して、表題化合物C4を得た。収量：4300 g (42%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.15 (s, 1 H) 4.00 (s, 3 H)。

ステップ4. 7-メトキシイソキノリン-6-カルボニトリル (C5) の合成

DMSO (39 L) 中の化合物C4 (4300 g、15モル) の溶液に、シアン化銅 (I) (2954 g、33モル) を添加し、混合物を約120℃に約3時間加熱した。反応

混合物を氷および水酸化アンモニウムの混合物（４０Ｌ）に注ぎ入れることによりクエンチし、濾過した。濾液をEtOAc（１０Ｌ×２）で抽出した。攪拌しながら、固体残留物を水酸化アンモニウム溶液（１０Ｌ）およびEtOAc（１０Ｌ）で再度処理した。濾過した後、沈殿した物質をMeOHおよびCHCl₃の混合物（１：９、v/v）で数回繰り返し洗浄し、合わせた抽出物をブラインで洗浄した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をヘキサンとすり混ぜて、表題化合物C5を得た。収量：２２５０ｇ（８７％）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.25 (br. s, 1 H), 8.55 (br. s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H).

ステップ５． ７－メトキシイソキノリン－６－カルボニトリルN－オキシド（C6）の合成

DCM（５Ｌ）中の化合物C5（５００ｇ、２．７モル）の溶液に、３０％過酢酸（４１３ｇ、５．４モル、２当量）を約４０～４５℃で約４時間かけてゆっくりと添加した。得られた混合物を同じ温度で約１６時間攪拌した。この段階で、５０％の出発物質が消費され、さらなる変換のためにさらに２当量の過酢酸を添加した。反応混合物を約４０～４５℃で加熱し、TLCによりモニターした。さらに約８時間後、微量の出発物質が依然として残っていた。追加の０．５当量の過酢酸を添加し、反応を約５時間続けた。不均一な反応塊を約２５℃に冷却し、濾過した。得られた固体を水（２Ｌ×３）で洗浄し、その後アセトン（２Ｌ）とすり混ぜた。乾燥すると、２５０ｇの化合物C6が得られた。

濾過から得られたDCM層を飽和NaHCO₃水溶液（１５Ｌ）で洗浄した。得られた水層をDCM（１．５Ｌ×２）で逆抽出し、合わせたDCM層をブラインで洗浄した。濃縮すると、１５０ｇの化合物C6が得られた。

最初の濾過からの酸性水層を飽和Na₂CO₃水溶液（５Ｌ）でアルカリ性にし、DCM（１Ｌ×２）で抽出した。DCM層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、３０ｇの化合物C6を得た。化合物C6のバッチを合わせて、表題化合物C6を得た。収量：４３０ｇ（８０％）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (br. s., 1 H), 8.05 - 8.18 (m, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H).

ステップ５． １－クロロ－７－メトキシイソキノリン－６－カルボニトリル（P1）の合成

DCM（１４Ｌ）中の化合物C6（７００ｇ、３．５モル）の懸濁液に、塩化ホスホリル（３３３．５ｍＬ、３．５モル）を約１時間かけて滴下添加した。添加が完了した後では、反応混合物は均一な溶液であり、これを約２５℃で終夜攪拌した。反応完了後、混合物を氷水（５Ｌ）に注ぎ入れ、得られた固体を濾過した。固体を飽和NaHCO₃水溶液（１Ｌ×２）、続いて水で洗浄した。乾燥すると、３６０ｇのHPLC純度９３％の化合物P1が得られた。

濾過から得られたDCM層を分離した。濾過から得られた水層をDCM（１Ｌ×２）で抽出した。合わせたDCM溶液を飽和NaHCO₃水溶液、続いて氷およびブラインで順次洗浄した。DCM溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、３００ｇのHPLC純度７５％の化合物P1を得た。この物質をAcOH（９００ｍＬ）およびEtOAc（１２００ｍＬ）の混合物に入れ、次いで約７０～７５℃に約３０分間加熱した。混合物がまだ熱い（約７０℃）うちに、固体を濾過した。固体をEtOAc（３００ｍＬ）、続いてヘキサン（３５０ｍＬ）でさらに洗浄し、乾燥させて、２００ｇのHPLC純度９５％の化合物P1を得た。

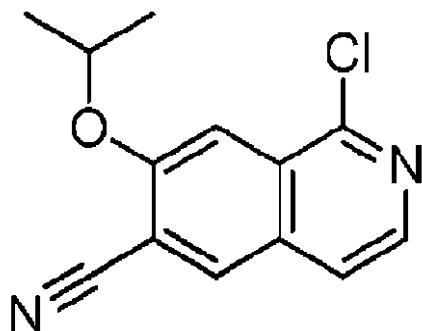
HPLC純度９３％のP1（３６０ｇ、９３％）を、EtOAcおよびMTBEの混合物（１：１、v/v）とすり混ぜることによりさらに精製し、濾過した。乾燥すると、３００ｇの化合物P1が回収された。P1のバッチを合わせて、表題化合物P1を得た。収量：５００ｇ（６５％）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.15 (s, 3 H).

【 0 1 9 9 】

調製 2 : 1-クロロ-7-イソプロポキシイソキノリン-6-カルボニトリル (P 2)

【 0 2 0 0 】

【 化 2 6 】



10

ステップ 1. 3-ブロモ-4-イソプロポキシベンズアルデヒド (C A S 1 9 1 6 0 2-8 4-3、C 7) の合成

無水 D M S O (1 5 L) 中の 3-ブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1 5 0 0 g、7. 5 m o l) および K_2CO_3 (1 2 9 0 g、9. 3 m o l) の混合物を、2-ブロモプロパン (1 0 1 0 g、8. 2 m o l) で処理し、約 5 5 °C で終夜撹拌した。追加の 2 0 0 g (1. 6 m o l) の 2-ブロモプロパンを添加し、反応をさらに約 4 時間続けた。反応物を約 3 0 °C に冷却し、E t O A c (2 2. 5 L) および水 (2 2. 5 L) を添加した。E t O A c 相を分離し、水相を E t O A c (2 × 7. 5 L) で逆抽出した。合わせた E t O A c 相を水 (2 × 1 5 L)、続いてブライン (1 5 L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 C 7 を得た。収量：1 8 0 0 g (9 9 %)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 (s, 1 H), 8.07 - 8.08 (d, 1 H), 7.76 - 7.79 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.67 - 4.74 (m, 1 H), 1.42 - 1.44 (d, 6 H).

20

ステップ 2. (E)-3-(3-ブロモ-4-イソプロポキシフェニル) アクリル酸 (C A S 1 3 4 4 8 5 1-8 2-6、C 8) の合成

無水ピリジン (7. 5 6 L) 中の化合物 C 7 (1 8 0 0 g、7. 4 m o l) をマロン酸 (1 0 0 2 g、9. 6 m m o l) およびピペリジン (3 1 6 g、3. 7 m m o l) で処理し、約 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下での蒸留により除去した。これを冷水 (3 7. 8 L) で処理し、約 0. 5 時間撹拌し、次いで A c O H (約 3 0 0 m L) で酸性化して p H を約 4. 0 に調整した。懸濁液を約 1 時間激しく撹拌してすべての固体を分解し、次いで生成物を濾過により収集し、水 (3. 6 L) で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物 C 8 を得た。収量：2 0 1 4 g (9 5 %)。 1H NMR (400 MHz, $dmsO-d_6$) δ 7.94 - 7.95 (d, 1 H) 7.64 - 7.67 (dd, 1 H), 7.48 - 7.52 (d, 1 H), 7.14 - 7.16 (d, 1 H), 6.43 - 6.47 (d, 1 H), 4.71 - 4.77 (m, 1 H), 1.29 - 1.31 (d, 6 H).

30

ステップ 3. (E)-3-(3-ブロモ-4-イソプロポキシフェニル) アクリロイルアジド (C 9) の合成

アセトン (1 7. 5 L) 中の化合物 C 8 (1 0 0 0 g、3. 5 m o l) の撹拌溶液に、 Et_3N (3 5 5 g、3. 5 m o l) を添加し、混合物を約 - 5 °C に冷却した。クロロギ酸エチル (4 9 5 g、4. 5 6 m o l) を、温度を約 - 5 °C に維持しながら滴下添加した。添加完了後、混合物を約 - 5 °C でさらに約 1 時間撹拌した。水 (1 2 6 4 m L) 中のアジ化ナトリウム (3 4 2 g、5. 3 m o l) の溶液を約 - 5 °C でゆっくりと添加した。アジ化ナトリウム溶液の添加が完了した後、反応混合物を約 2 5 °C にゆっくりと加温し、約 0. 5 時間撹拌した。反応塊を、水 (5 0 L) に添加して約 2 5 °C で約 3 0 分間撹拌することによりクエンチした。沈殿物を濾過し、水 (2 L) で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 C 9 を得た。収量：9 7 8 g (9 0 %)。 1H NMR (300 MHz, $dmsO-d_6$)

40

50

δ 8.07 - 8.08 (d, 1 H), 7.74 - 7.77 (dd, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.16 - 7.20 (d, 1 H), 6.60 - 6.66 (d, 1 H), 4.74 - 4.82 (m, 1 H), 1.29 - 1.32 (d, 6 H).

ステップ4. 6-ブロモ-7-イソプロポキシイソキノリン-1 (2 H)-オン (C 10) の合成

約 230 °C に予熱したジフェニルエーテル (8 L) およびトリ n-ブチルアミン (328 g、1.77 mol) の混合物に、ジフェニルエーテル (2.5 L) に溶解した化合物 C 9 (550 g、1.77 mol) を、温度を約 230 °C に維持しながら添加した。添加が完了した後、攪拌および加熱を約 0.5 時間続けた。反応混合物を約 25 °C に冷却し、ヘキサン (27.5 L) にゆっくりと添加した。得られたスラリーを約 0 °C に冷却し、約 0.5 時間攪拌した。粗沈殿物を濾過し、沈殿物を冷ヘキサン (5.5 L) で洗浄した。湿潤ケーキを真空下で乾燥させて、310 g の粗製の C 10 を得た。

この反応をさらに 3 回繰り返して、1064 g の粗製の C 10 を得た。これを還流下の THF (5.3 L) に溶解し、約 0 °C に冷却した。スラリーを約 0.5 時間攪拌し、次いで濾過し、濾過ケーキを真空下で乾燥させて、574 g の C 10 を得た。濾液を濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、追加の 181 g を得、表題化合物 C 10 を得た。収量：755 g (46%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 - 8.26 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 - 7.56 (d, 1 H), 4.85 - 4.91 (m, 1 H), 1.51 - 1.52 (d, 6 H).

ステップ5. 7-イソプロポキシ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル (C 11) の合成

化合物 C 10 (490 g、1.74 mol) およびシアン化亜鉛 (265 g、2.25 mol) を乾燥 DMF (9.8 L) に添加し、25 °C で約 5 分間よく攪拌した。反応混合物を窒素で約 20 分間脱気し、その後、テトラ (キス) トリフェニルホスフィンパラジウム (0) (120 g、0.104 mol) を添加し、反応混合物を約 25 °C で約 5 分間攪拌した後、約 100 °C に加熱した。混合物を約 100 °C に約 16 時間維持した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、EtOAc (4.9 L) で希釈し、約 0.5 時間攪拌した。混合物を celite に通して濾過し、これを EtOAc (1 L) で洗浄した。合わせた濾液を約 75 °C にて約 10 torr の圧力で濃縮した。水 (4.9 L) を残留物に添加し、混合物を約 0.5 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、水 (1 L) で洗浄し、真空下約 60 °C で乾燥させた。沈殿物を MTBE (4.9 L) とともに約 0.5 時間攪拌し、濾過した。このプロセスをさらに 2 回繰り返し、その後、濾過ケーキを MTBE (0.5 L) で洗浄し、真空下約 60 °C で乾燥させて、表題化合物 C 11 を得た。収量：390 g (98%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 - 8.26 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.54 - 7.56 (d, 1 H), 4.85 - 4.99 (m, 1 H), 1.51 - 1.52 (d, 6 H).

ステップ6. 1-クロロ-7-イソプロポキシイソキノリン-6-カルボニトリル (P 2) の合成

化合物 C 11 (390 g、1.7 mol) および POCl₃ (10.97 kg、71.5 mol) を約 25 °C で約 5 分間攪拌し、次いで約 100 °C に加熱し、約 100 °C に約 0.5 時間維持した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、減圧下約 60 °C で濃縮した。残留物を氷 (7.8 kg) でクエンチし、次いで、混合物が約 pH = 7 になるまで、攪拌しながら 25% K₂CO₃ 溶液 (7.8 L) で中和した。溶液を DCM (3×5 L) で抽出し、合わせた抽出物を 10% NaHCO₃ 溶液 (2×3.9 L) で洗浄した。DCM を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。n-ヘプタン (3.9 L) を残留物に添加し、混合物を約 25 °C で約 0.5 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、濾過ケーキを n-ヘプタン (390 mL) で洗浄し、真空下約 60 °C で乾燥させて、表題化合物 P 2 を得た。収量：338 g (80%) ¹H NMR (300 MHz, dms_o-d₆) δ 8.73 (s, 1 H), 8.29 - 8.31 (d, 1 H), 7.89 - 7.91 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 5.02 - 5.06 (m, 1 H), 1.41 - 1.43 (d, 6 H).

【0201】

調製3：4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-7-カルボニトリル（P3）

ステップ1. 3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸（CAS 58123-77-6、C12）の合成

水（180 mL）中の3-ヒドロキシ安息香酸（25 g、181 mmol）の攪拌溶液に、1 M NaOH水溶液（188 mL）およびヨウ化ナトリウム（28.1 g、188 mmol）を添加し、続いて次亜塩素酸ナトリウム水溶液（0.9 M、209 mL）をゆっくりと添加した。混合物を約25℃で約2時間攪拌し、次いで水中で冷却し、濃HClでpH=3に酸性化した。十分な量の10%アスコルビン酸溶液を添加して、無色混合物を得た。残った沈殿物を濾過し、水で洗浄し、EtOAcに溶解した。EtOAc溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物C12を得た。収量：34 g（71%）¹H NMR（400 MHz, dms_o-d₆）δ 12.98 (br s, 1 H), 10.65 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.11 (dd, 1 H).

ステップ2. メチル4-ヨード-3-メトキシベンゾエート（CAS 35387-92-9、C13）の合成

約0℃のDMF（300 mL）中の化合物C12（84 g、318 mmol）の攪拌溶液に、K₂CO₃（177 g、1273 mmol）、続いてヨウ化メチル（79.3 mL、1273 mmol）を添加した。混合物を約25℃で約16時間攪拌し、次いでEtOAc（2 L）で希釈し、水（600 mL×2）、続いてブライン（100 mL×2）で洗浄した。EtOAcをNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物C13を得た。収量：84 g（90%）¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.84 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H).

ステップ3. メチル4-ヨード-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート（C14）の合成

AcOH（92 mL）中の化合物C13（10 g、38 mmol）の攪拌溶液を、約25℃の水浴中で冷却しながら70%濃HNO₃（11.9 mL）で処理し、その後無水酢酸（46 mL）を添加した。次いで、混合物を約70℃の予熱した油浴に入れた。約2時間後、反応混合物を約25℃に冷却し、1 M NaOH溶液（200 mL）で希釈し、EtOAc（200 mL×2）で抽出した。合わせた抽出物をNaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C14を得た。収量：10 g（78%）¹H NMR（400 MHz, dms_o-d₆）δ 8.50 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H).

ステップ4. メチル2-アミノ-4-ヨード-5-メトキシベンゾエート（C15）の合成

MeOH（300 mL）中の化合物C14（19 g、56 mmol）の攪拌溶液に、120 mLの6 M HCl中の塩化第一スズ二水和物（40.7 g、180 mmol）の溶液を添加した。混合物を約25℃で約16時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をフッ化カリウムの飽和水溶液とともに攪拌し、EtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をDCMおよびヘキサンの混合物とすり混ぜて、表題化合物C15を得た。収量：14 g（81%）¹H NMR（400 MHz, dms_o-d₆）δ 7.35 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H).

ステップ5. 7-ヨード-6-メトキシキナゾリン-4（3H）-オン（C16）の合成

ホルムアミド（170 mL）中の化合物C15（17 g、55 mmol）の攪拌溶液を、約160℃で約18時間加熱した。反応混合物を約25℃に冷却し、水（170 mL）で希釈し、約10℃で約30分間攪拌した。沈殿物を濾過し、水、続いてジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物C15を得た。収量：12 g（71%）¹H NMR（400 MHz, dms_o-d₆）δ 8.14 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.16 (br

10

20

30

40

50

s, 1 H), 3.93
(s, 3 H).

ステップ6. 6-メトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボニトリル (C17) の合成

ジメチルアセトアミド (80 mL) 中の化合物 C16 (16 g, 53 mmol) の攪拌溶液を、アルゴンで約15分間脱気し、その後、シアン化亜鉛 (6.22 g, 53 mmol)、続いて TMEDA (2.38 mL, 16 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (4.85 g, 5.3 mmol) およびキサントホス (3.06 g, 5.3 mmol) を添加した。混合物をアルゴン下約80℃で約5時間加熱し、次いで約25℃に冷却し、ジエチルエーテル (1 L) で希釈し、濾過した。沈殿物を MeOH および DCM の混合物 (1/4, v/v) に溶解し、Celite (登録商標) に通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C17 を得た。収量: 5.4 g (50%) ¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 12.47 (br. s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H).

ステップ7. 4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-7-カルボニトリル (P3) の合成

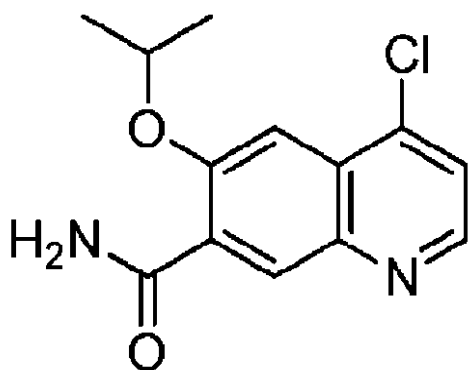
化合物 C17 (10 g, 49.8 mmol) および POCl₃ (250 mL) の混合物を、約100℃で約16時間加熱し、次いで約25℃に冷却し、濃縮した。残留物を EtOAc で希釈し、酢酸エチル溶液を水、飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 P3 を得た。収量: 2.8 g (27%) ¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 9.11 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.14 (s, 3 H).

【0202】

調製4: 4-クロロ-6-イソプロポキシキノリン-7-カルボキサミド (P4)

【0203】

【化27】



ステップ1. メチル2-ヒドロキシ-5-ニトロベンゾエート (C18) の合成

濃 H₂SO₄ (150 mL) を、乾燥 MeOH (5 L) 中の 2-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸 (1000 g, 5.4 mol) の溶液にゆっくりと添加した。添加が完了した後、混合物を約24時間加熱還流した。反応完了後、混合物を濾過し、沈殿物は保存しておいた。濾液を濃縮して、固体残留物を得た。この残留物および先の沈殿物を EtOAc に溶解し、水で2回洗浄した。次いで、EtOAc をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 C18 を得た。収量: 900 g (84%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.42 (s, 1 H), 8.80 - 8.79 (d, 1 H), 8.31 - 8.35 (dd, 1 H), 7.07 -

7.10 (d, 1 H), 4.04 (s, 3 H).

ステップ2. メチル2-イソプロポキシ-5-ニトロベンゾエート (C19) の合成

化合物 C18 (900 g, 4.56 mol)、トリフェニルホスフィン (1.33 kg

、5.02 mol) および 2-プロパノール (3.8 kg、5.02 mol) を乾燥 THF (18 L) に溶解し、約 5 °C に冷却した。ジ-イソプロピル-アゾジカルボキシレート (1.01 kg、5.02 mol) を添加し、反応物を約 25 °C に加温し、終夜撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc (5 L) で処理した。残った未溶解固体を濾過により除去し、濾液を蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 19 を得た。収量: 760 g (70%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, 1 H), 8.29 - 8.34 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.73 - 4.77 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 1.33 (d, 6 H).

ステップ 3. メチル 5-アミノ-2-イソプロポキシベンゾエート (C 20) の合成

EtOH (12 L) 中の化合物 C 19 (760 g、3.17 mol) の溶液をパラジウム炭素 (76 g) で処理し、この混合物を、約 50 psig の水素雰囲気下、約 25 °C で約 1 時間撹拌した。反応完了後、混合物を celite に通して濾過し、濾過ケーキを追加の EtOH で洗浄した。濾液を蒸発させて、表題化合物 C 20 を得た。収量: 600 g (60%)。 ¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 6.83 - 6.85 (d, 1 H), 6.76 - 6.79 (dd, 1 H), 4.31 - 4.37 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.80 - 3.60 (br. s, 2 H), 1.29 - 1.31 (d, 6 H).

ステップ 4. メチル 5-((2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキササン-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-イソプロポキシベンゾエート (C 21) の合成

EtOH (7 L) 中の化合物 C 20 (600 g、2.88 mol)、メルドラム酸 (640 g、3.44 mol) および オルトギ酸トリエチル (560 g、3.44 mol) の混合物を、終夜加熱還流した。混合物を約 20 °C に冷却し、得られた沈殿物を濾過により収集して、表題化合物 C 21 を得た。収量: 620 g (60%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.07 - 11.17 (br. d, 1 H), 8.53 - 8.58 (d, 1 H), 7.69 - 7.70 (d, 1 H), 7.29 - 7.33 (dd, 1 H), 7.02 - 7.05 (d, 1 H), 4.55 - 4.62 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 1.75 (d, 6 H), 1.38 - 1.40 (d, 6 H).

ステップ 5. メチル 6-イソプロポキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-カルボキシレート (C 22) の合成

化合物 C 21 (20 g、55 mmol) を、約 240 °C の予熱した Dowtherm A (480 mL) に少量ずつ添加した。その温度での加熱および撹拌を、添加完了後さらに約 5 分間続けた。混合物を約 20 °C に冷却し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 C 22 および メチル 6-イソプロポキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-5-カルボキシレートの混合物を 6.2 g 得た。この手順を同じ規模でさらに 29 回繰り返して、表題化合物 C 22 および メチル 6-イソプロポキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-5-カルボキシレートの混合物を得た。収量: 311 g (72%) ¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 11.90 (s, 2 H), 7.94 - 7.92 (d, 1 H), 7.87 - 7.86 (d, 1 H), 7.83

(s, 1 H), 7.62 - 7.54 (m, 3 H), 6.01 - 6.02 (d, 1 H), 5.93 - 5.91 (d, 1 H), 4.72 - 4.66 (m, 1 H), 4.62 - 4.56 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 1.29 - 1.31 (d, 6 H), 1.20 - 1.22 (d, 6 H).

ステップ 6. 6-イソプロポキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸 (C 23) の合成

化合物 C 22 および メチル 6-イソプロポキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-5-カルボキシレートの混合物 (311 g、1.19 mol) を、THF (1.55 L) および 水 (1.55 L) に添加した。水酸化リチウム一水和物 (199 g、4760 mmol) を添加し、混合物を約 25 °C で終夜撹拌した。反応混合物を水で希釈し、メチル 6-イソプロポキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-5-カルボキシレートが水相に存在しなくなるまで EtOAc で 4 回抽出した。水層を 1 M HCl の添加により約 pH = 1 に調整し、水層を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 C 23 を得た。収量: 129 g

(44%) ^1H NMR (400 MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ 11.6 - 13.0 (br. s, 1 H), 8.04 - 8.06 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.60

(s, 1 H), 6.20 - 6.22 (d, 1 H), 4.69 - 4.73 (m, 1 H), 1.30 - 1.32 (d, 6 H).

ステップ7. 4-クロロ-6-イソプロポキシキノリン-7-カルボキサミド (P4) の合成

化合物C23 (129 g、520 mmol) および POCl_3 (2 L) の混合物を、約6時間加熱還流した。混合物を減圧下で濃縮して暗色油状物を得、これを約0℃のジオキサン中のアンモニアガスの飽和溶液10 Lで直ちに処理した。次いで、混合物を約25℃で終夜撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をDCM (1 L) で希釈し、水で洗浄した。DCM抽出物を濃縮して固体残留物を得、これを、ジエチルエーテル

10

とすり混ぜることにより精製して、表題化合物P4を得た。収量：55 g (40%) ^1H NMR (300 MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ 8.90 (s, 1 H), 8.71 - 8.72 (d, 1 H), 7.80 (br. s, 1 H), 7.50 (s, 1

H), 4.90 (m, 1 H), 1.47 (d, 6 H).

【0204】

調製5：5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトアミド (P5)

ステップ1. メチル3, 5-ジヒドロキシ-2-ナフトエート (C24) の合成

無水MeOH (16 L) 中の3, 5-ジヒドロキシ-2-ナフトエ酸 (2.2 kg、10.8 mmol) の溶液を25℃未満に冷却し、その後、次いで塩化チオニル (2.56 kg、21.5 mmol) を約3時間かけて添加した。添加後、混合物を約25℃で終夜撹拌した。追加の500 gの塩化チオニルをゆっくりと添加し、混合物を、反応が完了するまでさらに約16時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残留物を冷水に溶かした。得られた懸濁液をNaHCO₃水溶液で約pH=8に調整した。沈殿物を濾過し、水 (0.5 L×3) で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物C24を得た。収量：2.25 kg (96%) ^1H NMR (400 MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ 10.19 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.39

20

- 7.42 (d, 1 H), 7.14 - 7.18 (t, 1 H), 6.88 - 6.90 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H).

ステップ2. メチル5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシ-2-ナフトエート (C25) の合成

1, 2-ジクロロエタン (7.5 L) 中の化合物C24 (500 g、2.3 mmol) の溶液に、イミダゾール (233 g、3.4 mmol) を添加した。添加後、混合物を約45℃に加熱し、約45分間撹拌した後、tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (453 g、2.7 mmol) を滴下添加した。次いで、混合物を約65℃に加熱し、その温度で約2時間保持した。水 (3 L) を混合物に添加し、ジクロロエタン層を分離した。水相をDCM (1 L×2) で抽出した。合わせたDCM抽出物を水 (2 L×2) およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。冷MeOHを残留物に添加し、約10分間撹拌した。沈殿物を濾過し、冷MeOHで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物C25を得た。収量：900 g (86%)。このプロセスを繰り返して、追加の化合物C25を調製した。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ 10.35 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.69 - 7.72 (t, 4 H),

30

7.52 (m, 7 H), 6.90 - 6.96 (t, 1 H), 6.37 - 6.41 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.13 (s, 9 H).

40

ステップ3. メチル5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-3-メトキシ-2-ナフトエート (C26) の合成

トリフェニルホスフィン (1.15 kg、4.4 mmol) をTHF (13 L) に溶解し、撹拌しつつ、冷却して温度を約25℃未満に維持しながら、ジイソプロピルアゾカルボキシレート (885 g、4.4 mmol) で処理した。添加が完了した後、混合物を約10分間撹拌した。次いで、冷却して温度を約25℃未満に維持しながら、メタノール (876 mL、21.9 mmol) を約1時間かけて混合物中に添加した。化合物C25 (1.0 kg、2.2 mmol) を混合物中に少量ずつ添加した。得られた溶液を約80℃に約1

50

時間加熱した。次いで、混合物を約 25℃に冷却し、濃縮乾固した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、その後、これを EtOH および石油エーテルの 3/1 混合物とともに約 1 時間加熱還流して、表題化合物 C 26 を得た。収量：500 g (49%)。このプロセスを繰り返して、追加の化合物 C 26 を調製した。¹H NMR (300 MHz, dmsd₆) δ 8.24 (s, 1 H), 7.61 - 7.77 (m, 5 H), 7.42 - 7.52 (m, 7 H), 7.01 - 7.06 (t, 1 H), 6.50 - 6.53 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 1.13 (s, 9 H)。

ステップ 4. 5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトエ酸 (C 27) の合成

化合物 C 26 (1.33 kg、2.8 mol) および水酸化リチウム-水和物 (475 g、11.3 mol) を、THF (3 L)、MeOH (500 mL) および水 (3 L) の混合物に添加した。混合物を約 25℃で終夜攪拌し、その後、混合物を EtOAc (4 L) および水 (2 L) で希釈した。水相を分離し、EtOAc 相を水 (2 L × 2) で抽出した。合わせた水相を EtOAc (2 L × 2) で抽出し、次いで濃 HCl で約 pH = 3 に酸性化した。沈殿物を濾過し、水 (1 L × 3) で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物 C 27 を得た。収量：533 g (86%)。

このプロセスを繰り返して、追加の化合物 C 27 を調製した。¹H NMR (400 MHz, dmsd₆) δ 12.80

(br. s, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 3.90 (s, 3 H)。

ステップ 5. 5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトアミド (P 5) の合成

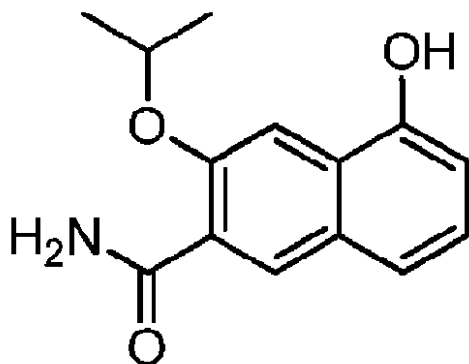
DMF (15 mL) および乾燥 THF (2 L) の混合物中の化合物 C 27 (80 g、360 mmol) の懸濁液を、約 25℃にて塩化オキサリル (64 mL) で処理した。得られた懸濁液を約 1 時間攪拌し、次いでこれを濃縮乾固し、残留物を 2 L の乾燥 THF 中に懸濁させ、水中で冷却した。濃水酸化アンモニウム (220 mL) を約 5 から 10 分間かけて添加した。次いで、得られた混合物を約 25℃でさらに約 20 分間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) を添加し、THF を減圧下で蒸発させた。水 (1 L) を添加し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させた。得られた固体を EtOAc 中に懸濁させ、約 2 時間加熱還流した。固体を濾過し、EtOAc で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 P 5 を得た。収量：51 g (65%)。これらのステップを繰り返すことにより、合計 1.0 kg の P 5 を調製した。¹H NMR (400 MHz, dmsd₆) δ 10.19 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.80 - 7.81 (br. s, 1 H), 7.60 - 7.61 (br. s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.38 - 7.41 (d, 2 H), 7.19 - 7.20 (t, 1 H), 6.97 - 6.99 (d, 1 H), 3.96 (s, 3 H)。

【0205】

5-ヒドロキシ-3-イソプロポキシ-2-ナフトアミド (P 6) の合成

【0206】

【化28】



この化合物は、化合物 P 5 と同じ方法で、ステップ 3 の化合物 C 25 の反応において MeOH を 2-プロパノールに置き換えて調製して、表題化合物 P 6 を得た。¹H NMR (400

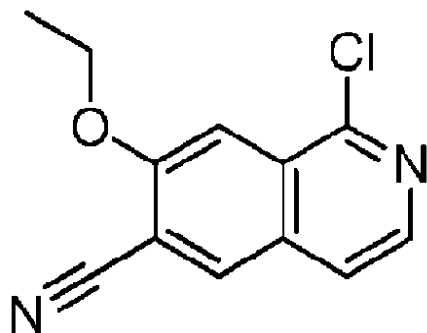
MHz, dmso-d_6) δ 9.00 - 10.8 (br. s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.35 - 7.37 (d, 1 H), 7.16 - 7.20 (t, 1 H), 6.90 - 6.91 (d, 1 H), 4.80 - 4.86 (m, 1 H), 1.39 - 1.41 (d, 1 H).

【0207】

調製6：1-クロロ-7-エトキシイソキノリン-6-カルボニトリル (P7)

【0208】

【化29】



10

ステップ1. 1-クロロ-7-ヒドロキシイソキノリン-6-カルボニトリル (C28) の合成

20

250 mLのDCM中の化合物P2 (10.0 g、40.6 mmol)の攪拌溶液に、無水塩化アルミニウム (16.3 g、122 mmol)を添加した。反応混合物を約4時間加熱還流した。上澄み液をデカンテーションにより除去し、氷をフラスコ内に残った残留物に添加し、これを手作業で分解して、薄黄色懸濁液を得た。この固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、エーテルで洗浄して、表題化合物C28を得た。収量：8.1 g (97%) ^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 11.95 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.69

(s, 1 H).

ステップ2. 1-クロロ-7-エトキシイソキノリン-6-カルボニトリル (P7) の合成

30

190 mLのDMF中の化合物C28 (9.0 g、44.1 mmol)の攪拌溶液に、カリウムt-ブトキシド (6.9 g、61.8 mmol)を0℃で添加した。約15分後、ヨードエタン (8.8 mL、110 mmol)を添加した。反応混合物を約25℃に加熱し、約4時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、得られた沈殿物を濾過し、乾燥させた。次いで、沈殿物をMeOHおよびジエチルエーテルの混合物 (9/1, v/v)とすり混ぜて、表題化合物P7を得た。収量：7.6 g (83%) ^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.72 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.37 (q, 2 H), 1.47 (t, 3 H).

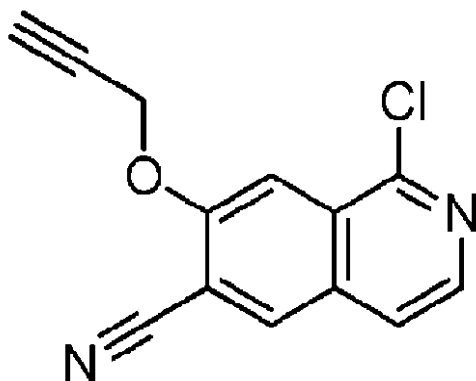
【0209】

1-クロロ-7-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボニトリル (P8) の合成

40

【0210】

【化 3 0】



10

この化合物は、化合物 P 7 と同じ方法で、ステップ 2 の化合物 C 2 8 の反応においてヨードエタンを 3-ブロモプロパー 1-インに置き換えて調製して、表題化合物 P 8 を得た。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 8.78 (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 3.79 (s, 1 H).

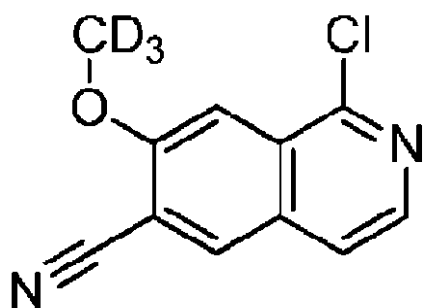
【 0 2 1 1】

1-クロロ-7-メトキシ-d₃-イソキノリン-6-カルボニトリル (P 9) の合成

【 0 2 1 2】

20

【化 3 1】



30

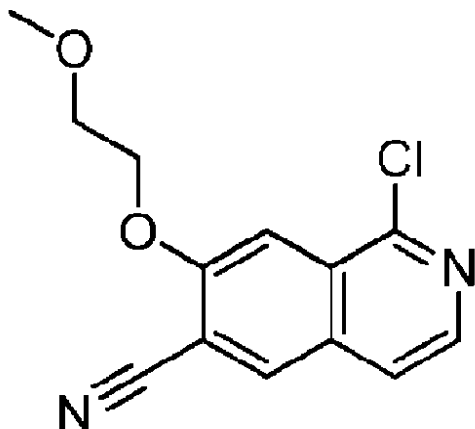
この化合物は、化合物 P 7 と同じ方法で、ステップ 2 の化合物 C 2 8 の反応においてヨードエタンをメチル-d₃-4-メチルベンゼンスルホネートに置き換えて調製して、表題化合物 P 9 を得た。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆): δ 8.73 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.63 (s, 1 H).

【 0 2 1 3】

1-クロロ-7-(2-メトキシエトキシ)イソキノリン-6-カルボニトリル (P 1 0) の合成

【 0 2 1 4】

【化 3 2】



10

この化合物は、化合物 P 7 と同じ方法で、ステップ 2 の化合物 C 2 8 の反応においてヨードエタンを 1-ブロモ-2-メトキシエタンに置き換えて調製して、表題化合物 P 1 0 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 4.40 (t, 2 H), 3.90 (t, 2 H), 3.51 (s, 3 H).

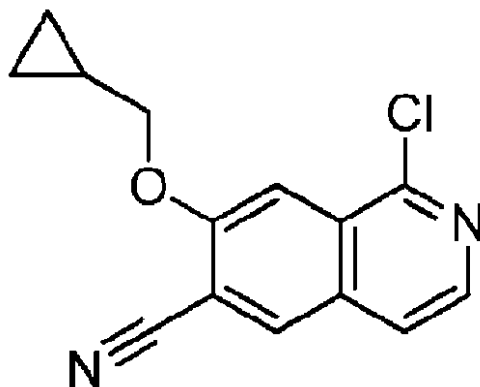
【0 2 1 5】

調製 7 ; 1-クロロ-7-(シクロプロピルメトキシ)イソキノリン-6-カルボニトリル (P 1 1)

20

【0 2 1 6】

【化 3 3】



30

ステップ 1 . 1-クロロ-7-(シクロプロピルメトキシ)イソキノリン-6-カルボニトリル (P 1 1) の合成

THF (8 mL) 中のトリフェニルホスフィン (0.78 g、3.0 mmol) の溶液を、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.61 g、3 mmol) で処理した。約 5 分後、シクロプロピルメタノール (0.29 g、4.0 mmol)、続いて化合物 C 2 8 (0.41 g、2.0 mmol) を添加した。混合物を約 1.5 時間加熱し、次いで冷却し、濃縮した。残留物を MeOH とすり混ぜ、濾過して、表題化合物 P 1 1 を得た。¹H NMR (400 MHz, dmso-d₆) δ 8.75 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 1.35 (m, 1 H), 0.65 (d, 2 H), 0.46 (d, 2 H).

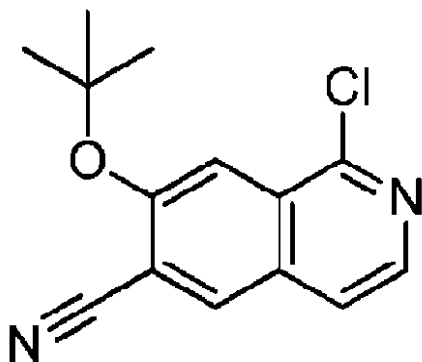
40

【0 2 1 7】

1-クロロ-7-tert-ブトキシイソキノリン-6-カルボニトリル (P 1 2) の合成

【0 2 1 8】

【化 3 4】



10

この化合物は、化合物 P 1 1 と同じ方法で、ステップ 1 の化合物 C 2 8 の反応においてシクロプロピルメタノールを 2-メチル-2-プロパノールに置き換えて調製して、表題化合物 P 1 2 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 1.63 (s, 9 H)

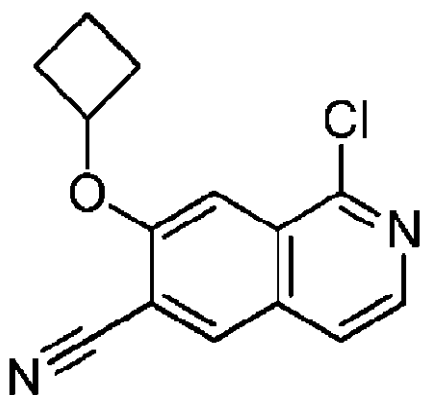
【0 2 1 9】

1-クロロ-7-シクロブトキシイソキノリン-6-カルボニトリル (P 1 3) の合成

【0 2 2 0】

【化 3 5】

20



30

この化合物は、化合物 P 1 1 と同じ方法で、ステップ 1 の化合物 C 2 8 の反応においてシクロプロピルメタノールをシクロブタノールに置き換えて調製して、表題化合物 P 1 3 を得た。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 8.75 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 5.10 (五重線, 1 H), 2.60 - 2.56 (m, 2 H), 2.26 - 2.18 (m, 2 H), 1.93 - 1.83 (m, 1 H), 1.83 - 1.73 (m, 1 H).

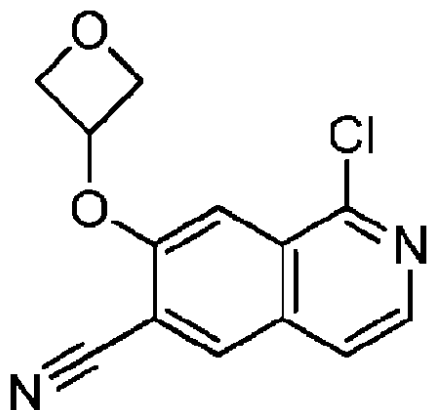
【0 2 2 1】

1-クロロ-7-(オキセタン-3-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボニトリル (P 1 4) の合成

【0 2 2 2】

40

【化 3 6】



10

この化合物は、化合物 P 1 1 と同じ方法で、ステップ 1 の化合物 C 2 8 の反応においてシクロプロピルメタノールをオキセタン-3-オールに置き換えて調製して、表題化合物 P 1 4 を得た。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 8.81 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.63 - 5.81 (m, 1 H), 5.06 (t, 1 H), 4.69 (m, 2 H).

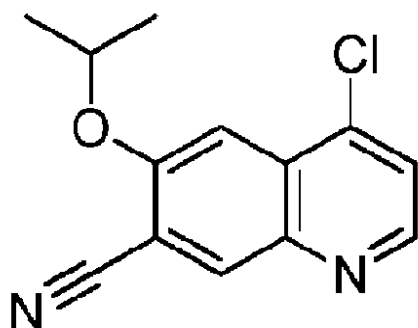
【0 2 2 3】

調製 8 : 4-クロロ-6-イソプロポキシキノリン-7-カルボニトリル (P 1 5)

20

【0 2 2 4】

【化 3 7】



30

ステップ 1 . 4-クロロ-6-イソプロポキシキノリン-7-カルボニトリル (P 1 5) の合成

オキシ塩化リン (28.2 mL、303 mmol) を、DCM (300 mL) 中の化合物 P 4 (20 g、75.8 mmol)、ピリジン (91 mL、1.13 mol) およびイミダゾール (10.3 g、151.5 mmol) の溶液に攪拌しながら滴下添加した。混合物を約 25℃ で約 30 分間攪拌した。次いで、反応混合物を水中で冷却し、温度を約 5℃ 未満に維持できるほどゆっくりと添加した冷水 (100 mL) でクエンチした。冷却しながら、攪拌をさらに約 20 分間続けた。次いで、混合物を 1 M HCl (500 mL) に注ぎ入れ、分離した。水相を DCM で抽出した。合わせた DCM 抽出物を 1 M HCl、水、Na₂CO₃ 溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 P 1 5 を得た。収量 : 12 g (64%) ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 4.85 (五重線, 1 H), 1.50 (d, 6 H).

40

【0 2 2 5】

調製 9 : 4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-カルボニトリル (P 1 6)

ステップ 1 . 4-クロロ-6-ヒドロキシキノリン-7-カルボニトリル (C 2 9) の合成

180 mL の DCM 中の化合物 P 1 5 (12.0 g、48.6 mmol) の攪拌溶液に、無水塩化アルミニウム (20.6 g、155 mmol) を添加した。反応混合物を終夜

50

加熱還流した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を 0.1 M HCl (400 mL) とともに 25 °C で 2 時間攪拌した。残った固体を濾過し、水、MeOH で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 C 29 を得た。収量：9.6 g (96%) ¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ 11.82 (s, 1 H), 8.74 (d, 1 H); 8.56 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.60 (s, 1 H).

ステップ 2. 4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-カルボニトリル (P 16) の合成

DMF (190 mL) 中の化合物 C 29 (9.6 g、46.9 mmol) の攪拌溶液に、カリウム *t*-ブトキシド (6.8 g、61 mmol) を 0 °C で添加した。約 15 分後、ヨードメタン (7.3 mL、117 mmol) を添加した。反応混合物を約 25 °C に加温し、約 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、得られた沈殿物を濾過し、乾燥させた。この固体を水、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物 P 15 を得た。収量：8.1 g (79%) ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H); 7.52 (s, 1 H), 4.09 (s, 3 H).

10

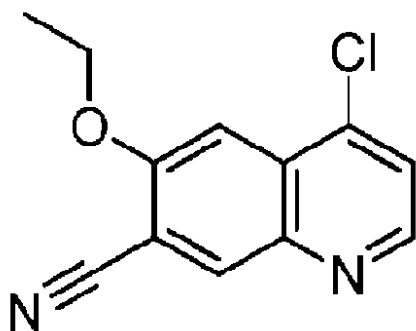
【0226】

4-クロロ-6-エトキシキノリン-7-カルボニトリル (P 17) の合成

【0227】

【化38】

20



この化合物は、化合物 P 16 と同じ方法で、ステップ 3 の化合物 C 30 の反応においてヨードメタンをヨードエタンに置き換えて調製して、表題化合物 P 17 を得た。¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ 8.72 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.38 (q, 2 H), 1.46 (t, 3 H).

30

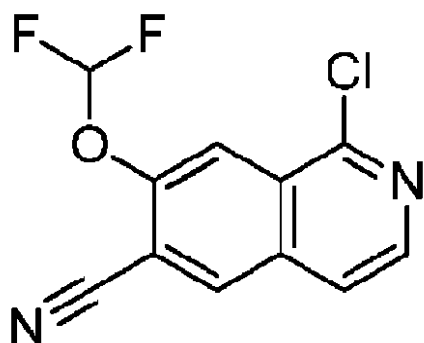
【0228】

調製 10: 1-クロロ-7-(ジフルオロメトキシ)イソキノリン-6-カルボニトリル (P 18)

【0229】

【化39】

40



ステップ 1. 1-クロロ-7-(ジフルオロメトキシ)イソキノリン-6-カルボニト

50

リル (P 1 8) の合成

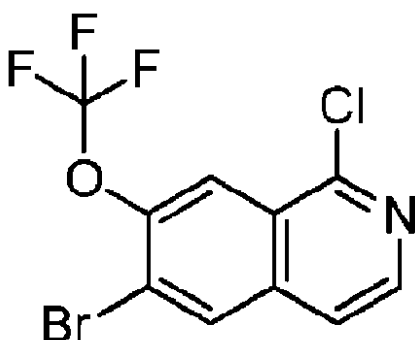
DMF (2 mL) 中の化合物 C 2 7 (1 6 4 m g、0. 8 m m o l) の溶液を、ジフルオロ酢酸ナトリウム (9 5 m g、0. 8 m m o l) および炭酸セシウム (2 8 5 m g、0. 9 m m o l) で処理した。混合物を約 6 0 °C で約 1 時間加熱した。混合物を 2 5 m L の水および 2 5 m L の E t O A c で希釈し、E t O A c を分離し、ブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 P 1 8 を得た。収量 1 3 3 m g (6 5 %)。¹H NMR: (400 MHz, dms o- d₆) δ 8.93 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.70 (t, 1 H).

【0 2 3 0】

調製 1 1 : 6-ブロモ-1-クロロ-7-(トリフルオロメトキシ) イソキノリン (P 1 9)

【0 2 3 1】

【化 4 0】



ステップ 1. 6-ブロモ-1-クロロ-7-(トリフルオロメトキシ) イソキノリン (P 1 9) の合成

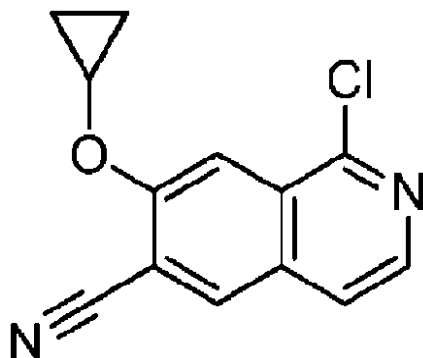
6 mL の P O C l₃ 中の 6-ブロモ-7-(トリフルオロメトキシ) イソキノリン-1 (2 H) -オン (C A S 1 4 4 5 5 6 4-9 9-7、4 1 0 m g、1. 3 m m o l) の懸濁液を、約 4 0 分間加熱還流した。混合物を水中で冷却し、次いで激しく攪拌しながら氷水に注ぎ入れた。氷が溶けた後、混合物を E t O A c (1 0 0 m L) で抽出した。E t O A c を分離し、発泡しなくなるまで飽和 N a H C O₃ 水溶液 (1 0 0 m L) とともに攪拌した。E t O A c を分離し、ブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 P 1 9 を得た。収量 1 3 0 m g (3 1 %) ¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) δ 8.36 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H).

【0 2 3 2】

調製 1 2 : 1-クロロ-7-シクロプロポキシイソキノリン-6-カルボニトリル (P 2 1)

【0 2 3 3】

【化 4 1】



ステップ 1. 1-クロロ-7-(2-クロロエトキシ)イソキノリン-6-カルボニトリル (C 1 6 6) の合成

96 mL の THF 中の化合物 C 2 8 (2.4 g、11.8 mmol)、2-クロロエタノール-1-(4-メチルベンゼンスルホネート) (CAS 80-41-1、5.5 g、23.5 mmol)、Triton-405 (6.63 g、11.8 mmol) および炭酸セシウム (4.58 g、14.1 mmol) の混合物を、約 65 °C で約 8 時間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 6 6 を得た。収量：2.0 g (64%)。LCMS: MH⁺ = 267.0.

ステップ 2. 1-クロロ-7-(ビニルオキシ)イソキノリン-6-カルボニトリル (C 1 6 7) の合成

THF (50 mL) 中の化合物 C 1 6 6 (1.4 g、5.3 mmol) の溶液を、約 -20 °C にて 15 mL の THF 中のカリウム t-ブトキシド (1.2 g、10.6 mmol) の溶液で処理し、その後、混合物を約 25 °C に加温し、約 1 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 6 7 を得た。収量：1.1 g (90%)。LCMS: MH⁺ = 230.9.

ステップ 3. 1-クロロ-7-シクロプロポキシイソキノリン-6-カルボニトリル (P 2 1) の合成

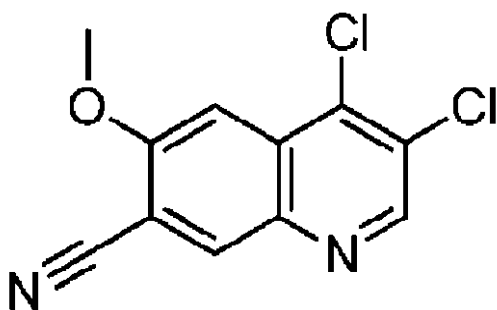
50 mL の DCM 中の化合物 C 1 6 7 (220 mg、0.9 mmol) の溶液を、約 0 °C にて順次、エーテル性ジアゾメタン (150 mL)、続いて酢酸パラジウム (II) (25 mg) で処理した。混合物を約 25 °C で終夜攪拌し、次いで混合物を濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 P 2 1 を得た。収量：30 mg (13%)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 8.22 - 8.21 (d, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.51 - 7.50 (d, 1 H), 3.99 - 3.95 (m, 1 H), 0.97 - 0.88 (m, 4 H).

【0234】

調製 13 : 3, 4-ジクロロ-6-メトキシキノリン-7-カルボニトリル (P 2 2)

【0235】

【化 4 2】



ステップ 1. 3-クロロ-7-ヨード-6-メトキシキノリン-4(1H)-オン (C 1 6 8) の合成

AcOH (20 mL) 中の 7-ヨード-6-メトキシキノリン-4(1H)-オン (CAS 1300031-68-8、2.0 g、6.6 mmol) および N-クロロスクシンイミド (976 mg、7.3 mmol) の溶液を、約 35 °C で約 18 時間加熱した。これを濾過し、沈殿物を乾燥させて、表題化合物 C 1 6 8 を得た。収量：1.4 g (63%)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 12.25 (br. s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H).

ステップ 2. 3, 4-ジクロロ-6-メトキシキノリン-7-カルボニトリル (P 2 2)

10

20

30

40

50

）の合成

ピリジン（26 mL）中の化合物 C 1 6 8（2.6 g、7.7 mmol）およびシアン化第一銅（1.31 g、15.5 mmol）の混合物を、約 120℃で約 16 時間加熱した。混合物を約 25℃に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をトルエン中に懸濁させ、濃縮し、次いで POC1₃（15 mL、160 mmol）およびトリエチルアミン塩酸塩（1.47 g、10.7 mmol）で処理した。混合物を約 3 時間加熱還流し、次いで約 25℃に冷却し、濃縮した。残留物を NaHCO₃ 水溶液とともに攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、n-ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させた。乾燥固体を比が 9/1 の MeOH/DCM 中に懸濁させ、固体 NaHCO₃ を添加した。この混合物を約 5 時間攪拌し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をジエチルエーテルとすり混ぜ、真空下で乾燥させて、表題化合物 P 2 2 を得た。収量：1.5 g（56%）。¹H NMR（400 MHz, dmsd₆）δ 8.98 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.11 (s, 3 H).

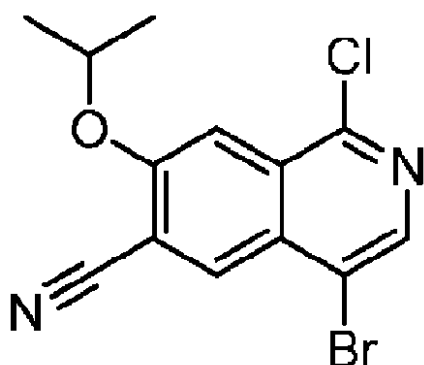
10

【0236】

調製 14：4-ブロモ-1-クロロ-7-イソプロポキシイソキノリン-6-カルボニトリル（P 2 3）

【0237】

【化 4 3】



20

ステップ 1. 7-イソプロポキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル（C 1 6 9）の合成

水（100 mL）中の、化合物 P 2（10.0 g、40 mmol）および 1,4-ジオキサン中塩化水素（4 M、100 mL）の溶液を、密封管内約 120℃で約 18 時間加熱した。混合物を約 25℃に冷却し、水で希釈した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 C 1 6 9 を得た。収量：7.5 g（81%）。¹H NMR（300 MHz, dmsd₆）δ 11.5 (br. s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.12 - 7.16 (t, 1 H), 6.53 - 6.56 (d, 1 H), 4.85 - 4.93 (m, 1 H), 1.35 - 1.37 (d, 6 H).

30

ステップ 2. 4-ブロモ-7-イソプロポキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル（C 1 7 0）の合成

アセトニトリル（150 mL）中の N-ブロモスクシンイミド（14 g、78 mmol）の溶液を、アセトニトリル（1.38 L）中の化合物 C 1 6 9（15 g、65 mmol）の懸濁液に約 25℃で滴下添加し、約 24 時間攪拌して、黄色懸濁液を得た。反応混合物を半分の容量にまで濃縮した。沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、表題化合物 C 1 7 0 を得た。収量：13.0 g（65%）。¹H NMR（400 MHz, dmsd₆）δ 11.8 (br. s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.52 - 7.53 (d, 1 H), 4.92 - 4.98 (m, 1 H), 1.36 - 1.38 (d, 6 H).

40

ステップ 3. 4-ブロモ-1-クロロ-7-イソプロポキシイソキノリン-6-カルボニトリル（P 2 3）の合成

POC1₃（120 mL）中の化合物 C 1 7 0（10.0 g、32 mmol）の懸濁液を、約 1.5 時間加熱還流した。混合物を濃縮し、残留物を DCM に溶解した。DCM 抽出物を K₂CO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 P 2 3 を得た。収量：9 g（85

50

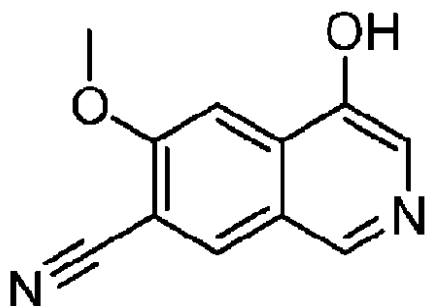
%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 4.87 - 4.93 (m, 1 H), 1.52 - 1.53 (d, 6 H).

【0238】

調製15：4-ヒドロキシ-6-メトキシイソキノリン-7-カルボニトリル (P24)

【0239】

【化44】



10

ステップ1. エチル2-((3-ブロモ-4-メトキシベンジル)アミノ)アセテート (C173) の合成

DCM (100 mL) および MeOH (100 mL) 中のグリシンエチルエステル塩酸塩 (17 g, 126 mmol) および Et₃N (25.2 g, 252 mmol) の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (53.1 g, 252 mmol) を約 0 °C で添加した。混合物を約 30 分間攪拌した後、3-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド (26.8 g, 126 mmol) を添加し、次いで混合物を約 25 °C まで約 18 時間加温した。水 (200 mL) および飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) を添加し、混合物を DCM で抽出した。合わせた DCM 抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C173 を得た。収量：15 g (45%)。¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆) δ 7.52 (d, 1 H), 7.26 (dd, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.08 (q, 2 H), 3.82

20

(s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 2.67 (br. s., 1 H), 1.19 (t, 3 H).

ステップ2. エチル2-(N-(3-ブロモ-4-メトキシベンジル)-4-メチルフェニルスルホンアミド)アセテート (C174) の合成

30

THF (400 mL) 中の化合物 C173 (18 g, 60 mmol) およびピリジン (24 g, 298 mmol) の溶液に、塩化トシル (11.4 g, 60 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を約 25 °C で約 16 時間攪拌し、次いで濃 HCl で約 pH 3 に酸性化し、DCM (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた DCM 抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C174 を得た。収量：17 g (63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 2 H), 7.26 (d, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.08 (t, 3 H).

40

ステップ3. 2-(N-(3-ブロモ-4-メトキシベンジル)-4-メチルフェニルスルホンアミド)酢酸 (C175) の合成

THF (100 mL) および MeOH (100 mL) 中の化合物 C174 (17 g, 37 mmol) の溶液に、水 (100 mL) 中の水酸化リチウム (1.7 g, 74 mmol) の溶液を約 25 °C で添加した。混合物を約 4 時間攪拌し、次いで混合物を部分的に濃縮して THF および MeOH を除去した。残った溶液を濃 HCl で約 pH 3 に酸性化し、DCM (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた DCM 抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 C175 を得た。収量：15 g (94%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.83

50

(d, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H).

ステップ4. 7-ブロモ-6-メトキシ-2-トシル-2, 3-ジヒドロイソキノリン-4 (1 H)-オン (C 1 7 6) の合成

DCM (120 mL) 中の化合物 C 1 1 7 5 (4.27 g, 10 mmol) の溶液に、2 滴の DMF、続いて塩化オキサリル (6.3 g, 50 mmol) を約 25 °C で添加した。約 2 時間後、混合物を蒸発させた。残留物を DCM (100 mL) に溶解し、約 -78 °C に冷却した。無水塩化アルミニウム (3.32 g, 25 mmol) を少量ずつ添加した。混合物を約 -78 °C で約 40 分間攪拌し、次いで約 0 °C で約 2 時間攪拌した。水を添加し、DCM を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を MeOH (7.5 mL) および EtOAc (7.5 mL) の混合物とすり混ぜた。沈殿物を濾過により収集し、乾燥させて、表題化合物 C 1 7 6 を得た。収量: 1.9 g (46%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 4.43

(s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H).

ステップ5. 7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン-4-オール (C 1 7 7) の合成

EtOH (50 mL) 中の化合物 C 1 7 6 (1.9 g, 4.6 mmol) および NaHCO₃ (1.54 g, 18.5 mmol) の混合物を、約 2 時間加熱還流し、次いで約 25 °C に冷却し、濃縮した。残留物を EtOAc および水で処理した。EtOAc を分離し、水相を追加の EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 7 7 を得た。収量: 300 mg (26%)。¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆) δ 10.50 (br. s., 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H).

ステップ6. 4-ヒドロキシ-6-メトキシイソキノリン-7-カルボニトリル (P 2 4) の合成

5 mL の DMF 中の化合物 C 1 7 7 (100 mg, 0.39 mmol)、シアン化亜鉛 (231 mg, 2 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (45 mg, 0.04 mmol) の混合物を、約 25 °C で約 10 分間攪拌し、次いで約 140 °C で約 6 時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮し、残留物を水で処理し、EtOAc で抽出した。EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 P 2 4 を得た。収量: 65 mg (82%)。

¹H NMR

(400 MHz, dmsO-d₆) δ 10.74 (s, 1 H), 8.78

(s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H).

【0240】

調製16: 8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトアミド (P 2 5)

ステップ1. メチル5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトエート (C 1 7 8) の合成

THF (150 mL) 中の化合物 C 2 6 (40 g, 85 mmol) の溶液を、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド (31 g, 119 mmol) で処理し、25 °C で30 分間攪拌した。反応混合物を AcOH で中和した後、水および EtOAc で希釈した。EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 7 8 を得た。収量: 16.50 g (89%)。¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆) δ 10.19 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.39 - 7.42 (d, 1 H),

7.19 - 7.22 (t, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H).

ステップ2. メチル8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトエート (C 1 7 9) の合成

DMF (10 mL) 中の Select Fluor (3.18 g, 8.6 mmol) の溶

液を、DMF (20 mL) 中の化合物 C 1 7 8 (2.00 g、8.6 mmol) の溶液に約 0 °C でゆっくりと添加した。終夜撹拌した後、混合物をブラインで希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 7 9 を得た。収量：90 mg (4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 3.98

(s, 3 H), 4.02 (s, 3 H). ¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -130.68.

ステップ 3. 8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトアミド (P 2 5) の合成

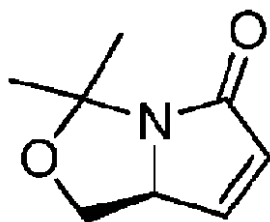
THF (4 mL) および水 (2.5 mL) 中の化合物 C 1 7 9 (90 mg、0.36 mmol) の溶液を、約 20 °C にて水酸化リチウム (88 mg、3.6 mmol) で処理した。終夜撹拌した後、混合物を 1 M HCl で酸性化し、濃縮乾固した。残留物を DCM (5 mL) 中で撹拌し、触媒量の DMF とともに塩化オキサリル溶液 (2 M、0.27 mL) で処理した。約 20 °C で約 1 時間後、混合物を濾過し、濃縮乾固した。残留物を THF (2 mL) に溶かし、約 20 °C にてジオキサン中アンモニア溶液 (0.5 M、1 mL) で処理した。約 1 時間後、混合物を濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 P 2 5 を得た。収量 27 mg (32%)。¹H NMR (400 MHz, dms o-d₆) δ 10.17 (br. s., 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.66 (br. s., 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 3.98 (s, 3 H). ¹⁹F NMR (400 MHz, dmso-d₆) δ -134.39.

【0 2 4 1】

調製 1 7 : (S) - 3, 3-ジメチル-1, 7a-ジヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3 H) -オン (P 2 0)

【0 2 4 2】

【化 4 5】



ステップ 1. (S) - 3, 3-ジメチル-5-(トリメチルシリルオキシ)-1, 3, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール (C 3 0) の合成

乾燥 THF (875 mL) 中のジイソプロピルアミン (147 mL、1.05 mol) の溶液を約 -25 °C に冷却し、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、387 mL、970 mmol) で処理した。混合物を約 -20 °C で約 30 分間撹拌し、次いで約 -70 °C に冷却した。THF (163 mL) 中の (S) - 3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (1 H) -オン (CAS 99208-71-6、125 g、806 mmol) の溶液を、温度を約 -60 °C 未満に維持しながら添加した。添加が完了した後、混合物をさらに約 5 分間撹拌し、その後 TMSCl (132 mL、1.05 mol) を -60 °C で添加した。次いで、混合物を約 -10 °C に加温した後、減圧下で濃縮した。残留物を乾燥ヘキサン (1 L) とともに撹拌し、濃縮し、次いで再度乾燥ヘキサン (1 L) とともに撹拌し、濃縮した。残留物を乾燥ヘキサン (1 L) とともに撹拌し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 C 3 0 を得、これをさらに精製することなくステップ 2 に持ち込んだ。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (m, 1 H), 4.00 (dd, 1 H), 3.75 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.54

(m, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 0.24 (s, 9 H).

ステップ 2. (S) - 3, 3-ジメチル-1, 7a-ジヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3 H) -オン (P 2 0) の合成

ステップ 1 からの粗化合物 C 3 0 を T H F (9 1 5 m L) に溶解し、炭酸アリルメチル (1 0 4 m L 、 9 1 1 m m o l) および酢酸パラジウム (I I) (9 . 0 g 、 4 0 m m o l) で処理した。混合物をガス発生が止むまで約 6 5 °C に加熱し、次いで、ガス発生が止んだ後、さらに約 1 時間加熱した。次いで、混合物を約 2 5 °C に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 P 2 0 を得た。収量 : 9 0 g (7 3 %) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (dd, 1 H) 6.09 (dd, 1 H) 4.60 - 4.71 (m, 1 H) 4.13 (dd, 1 H) 3.33 (dd, 1 H) 1.67 (s, 3 H) 1.56 (s, 3 H) .

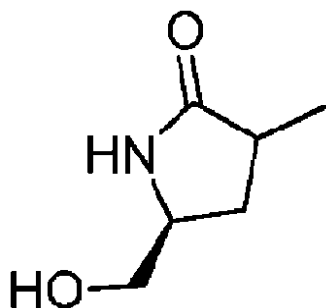
【 0 2 4 3 】

調製 1 8 : (5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 1)

10

【 0 2 4 4 】

【 化 4 6 】



20

ステップ 1 . (7 a S) - 3 , 3 , 6 - トリメチルテトラヒドロピロロ [1 , 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 3 1) の合成

5 0 m L の T H F 中の (S) - 3 , 3 - ジメチルテトラ - ヒドロピロロ [1 , 2 - c] オキサゾール - 5 (1 H) - オン (C A S 9 9 2 0 8 - 7 1 - 6 、 3 . 0 g 、 1 9 m m o l) の溶液に、L D A (2 M 、 1 2 . 1 m L 、 2 0 m m o l) を約 - 7 8 °C で添加した。反応混合物を約 3 0 分間攪拌し、次いでヨードメタン (3 . 0 3 g 、 2 1 m m o l) を添加した。反応混合物を約 - 7 8 °C に約 1 0 分間維持し、次いで約 2 5 °C に約 1 時間加温した。反応物を E t O A c (1 0 m L) および水 (1 0 m L) への添加によりクエンチした。E t O A c を分離し、水相を追加の E t O A c (5 0 m L × 2) で抽出した。合わせた E t O A c 抽出物をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 C 3 1 を得た。収量 3 . 1 g (9 2 %) 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (m, 2 H), 3.42 (m, 1 H), 2.87 (dt, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.36 (m, 2 H), 1.20 (s, 1.5 H), 1.19 (s, 1.5 H) .

30

ステップ 2 (5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 1) の合成

M e O H (1 . 1 m L) 中の化合物 C 3 1 (5 8 m g 、 0 . 3 4 m m o l) の溶液を、4 - トルエンスルホン酸 (1 . 4 m g 、 7 μ m o l) で処理した。得られた混合物を 6 0 °C で約 4 時間攪拌し、混合物を真空下で濃縮して、表題化合物 L 1 を得た。収量 3 8 m g (8 6 %) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.70 - 3.83 (m, 2 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 2.51 - 2.64 (m, 1 H), 2.30 - 2.42 (m, 1 H), 1.34 - 1.46 (m, 1 H), 1.23 (s, 1.5 H), 1.21 (s, 1.5 H) .

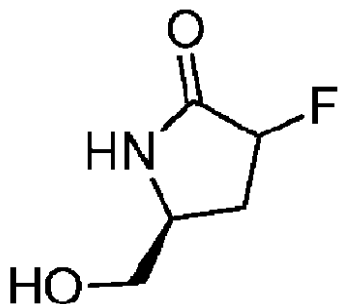
40

【 0 2 4 5 】

(5 S) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 2) の合成

【 0 2 4 6 】

【化 4 7】



10

この化合物は、化合物 L 1 と同じ方法で、ステップ 1 においてヨードメタンを N F S I に置き換えて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.24 - 5.11 (m, 1 H), 3.83 - 3.32 (m, 3 H), 2.68 - 1.88 (m, 2 H).

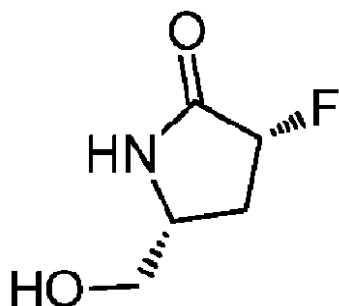
【0 2 4 7】

(3 R, 5 R) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 3) の合成

【0 2 4 8】

【化 4 8】

20



この化合物は、化合物 L 1 と同じ方法で、ステップ 1 において (S) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (1 H) - オン (C A S 9 9 2 0 8 - 7 1 - 6) を (R) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (1 H) - オン (C A S 1 0 3 6 3 0 - 3 6 - 0、Chemical Communications、2011、47、10037~10039) に置き換え、ヨードメタンを N F S I に置き換え、続いてジアステレオマー生成物を分離して調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.96 - 5.16 (m, 1 H), 3.64 - 3.72 (m, 2 H), 3.41 - 3.49 (m, 1 H), 2.53 - 2.63 (m, 1 H), 1.85 - 2.02 (m, 1 H).

30

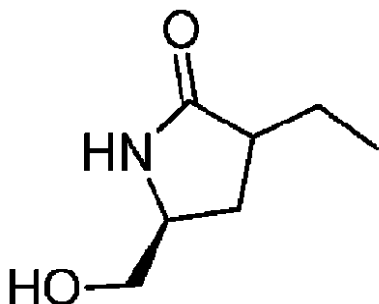
【0 2 4 9】

(5 S) - 3 - エチル - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 4) の合成

【0 2 5 0】

【化 4 9】

40



この化合物は、化合物 L 1 と同じ方法で、ステップ 1 においてヨードメタンをプロモエ

50

タンに置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.03 - 4.17 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 2.69 - 2.83 (m, 1 H), 2.51 - 2.65 (m, 1 H), 2.37 (s, 1 H), 1.86 - 1.96 (m, 1 H), 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.02 (t, 1 H), 0.95 (t, 3 H).

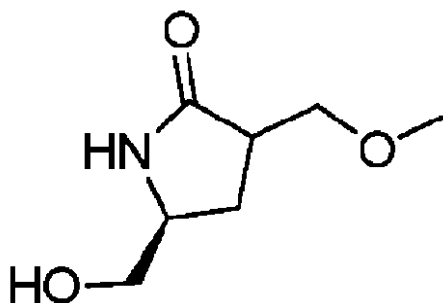
【0251】

(5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L5) の合成

【0252】

【化50】

10



この化合物は、化合物 L1 と同じ方法で、ステップ 1 においてヨードメタンをクロロ (メトキシ) メタンに置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.63 - 3.84 (m, 2 H), 3.46 - 3.63 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H), 2.17 - 2.39 (m, 2 H), 1.75 - 2.05 (m, 1 H).

20

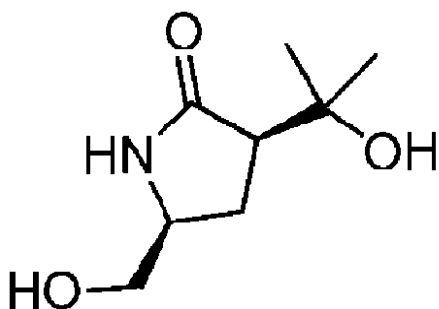
【0253】

(3R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - オン (L11) の合成

【0254】

【化51】

30



この化合物は、化合物 L1 と同じ方法で、ステップ 1 においてヨードメタンをアセトンに置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.27 - 6.42 (m, 1 H), 3.62 - 3.77 (m, 2 H), 3.50 - 3.59 (m, 1 H), 2.59 - 2.72 (m, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 1.23 (s, 6 H).

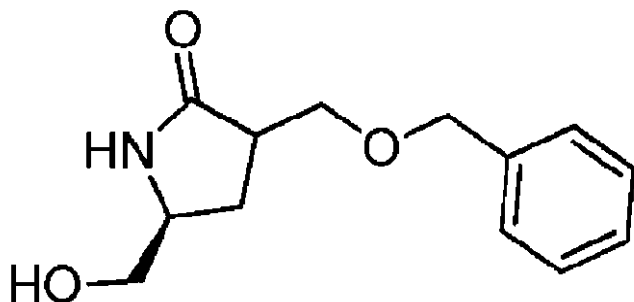
40

【0255】

(5S) - 3 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L12) の合成

【0256】

【化 5 2】



10

この化合物は、化合物 L 1 と同じ方法で、ステップ 1 においてヨードメタンを C A S 3 5 8 7 - 6 0 - 8 (「ベンジルオキシメチルクロリド」) に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 - 7.41 (m, 5 H), 6.58 (br. s., 1 H), 4.46 - 4.63 (m, 2 H), 3.61 - 3.85 (m, 4 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 2.66 - 2.80 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 1.98 (s, 1 H).

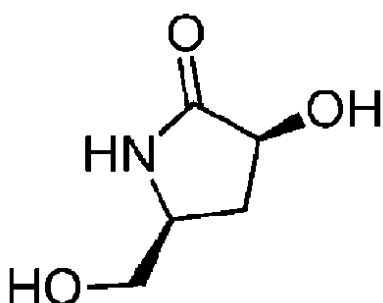
【0 2 5 7】

(3 S, 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 3) の合成

【0 2 5 8】

20

【化 5 3】



30

この化合物は、化合物 L 1 と同じ方法で、ステップ 1 においてヨードメタンを C A S 1 0 4 3 7 2 - 3 1 - 8 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 4.41 (d, 1 H), 4.07 (dd, 1 H), 3.82 - 3.93 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 2.41 - 2.49 (m, 1 H), 1.45 - 1.53 (m, 1 H).

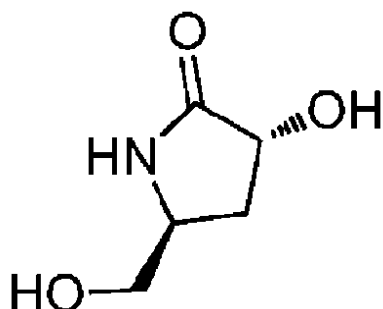
【0 2 5 9】

(3 R, 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 4) の合成

【0 2 6 0】

【化 5 4】

40



この化合物は、化合物 L 1 と同じ方法で、ステップ 1 においてヨードメタンを C A S 1 2 7 1 8 4 - 0 5 - 8 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 5.79 (d 50

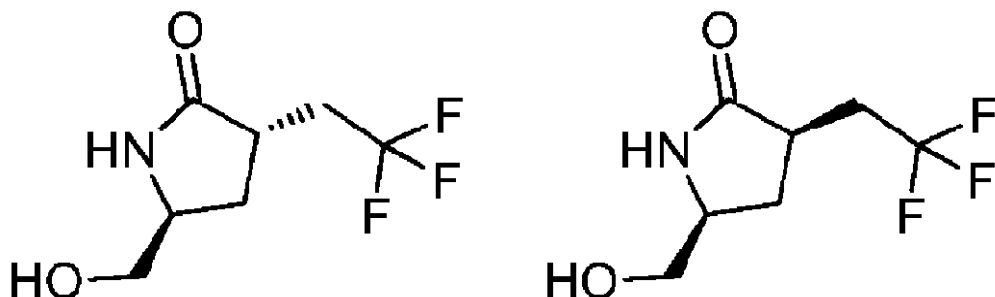
, 1 H), 4.22 - 4.32 (m, 1 H), 4.16 (td, 1 H), 4.01 (dd, 1 H), 3.32 - 3.36 (m, 1 H), 3.17 (d, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 2 H).

【0261】

(3S, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン (L15) および (3R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン (L16) の合成

【0262】

【化55】



10

これらの化合物は、化合物 L1 と同じ方法で、ステップ 1 においてヨードメタンを、ゆっくりと添加した 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヨードエタンに置き換え、続いてステップ 2 の前にジアステレオマー生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離して調製した。ステップ 2 を個々のジアステレオマーに適用することにより、表題化合物 L15 および L16 を得た。L15 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.48 (br. s., 1 H), 3.67 - 3.79 (m, 2 H), 3.52 - 3.62 (m, 1 H),

20

2.74 - 2.91 (m, 2 H), 2.28 (dd, 1 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H). L16 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (br. s., 1 H) 3.77 - 3.86 (m, 2 H) 3.43 - 3.52 (m, 1 H) 2.83 -

2.98 (m, 1 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 2.45 - 2.56 (m, 1 H) 1.99 - 2.15 (m, 1 H) 1.89 (dd, 1 H) 1.51 - 1.58 (m, 1 H).

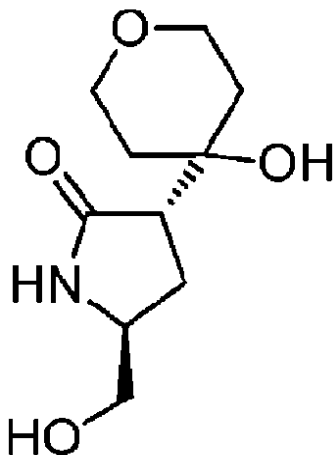
【0263】

(5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン (L20) の合成

30

【0264】

【化56】



40

この化合物は、化合物 L1 と同じ方法で、ステップ 1 においてヨードメタンをテトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - オン (CAS 29943-42-8) に置き換えて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 4.30

(d, 1 H), 3.60 - 3.77 (m, 4 H), 3.51 - 3.60 (m, 1 H), 3.43 - 3.51 (m, 1 H),

50

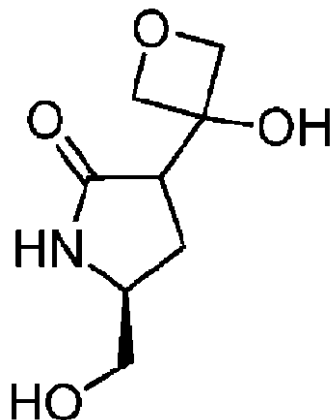
3.34 - 3.42 (m, 1 H), 2.93 (t, 1 H), 2.51 (t, 1 H), 1.98 - 2.08 (m, 1 H), 1.86 - 1.94 (m, 2 H), 1.80 (ddd, 1 H), 1.58 - 1.69 (m, 1 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.24 (dd, 1 H).

【0265】

(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピロリジン-2-オン (L22) の合成

【0266】

【化57】



10

20

この化合物は、化合物 L1 と同じ方法で、ステップ 1 においてヨードメタンを CAS 6704-31-0 (オキセタン-3-オン) に置き換えて、(6S, 7aS)-6-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン (C81) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 5.82 (d, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 2 H), 4.46 (d, 1 H), 4.36 - 4.44 (m, 2 H), 3.42 (dd, 1 H), 3.27 - 3.31 (m, 1 H), 2.80 - 2.91 (m, 1 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H).

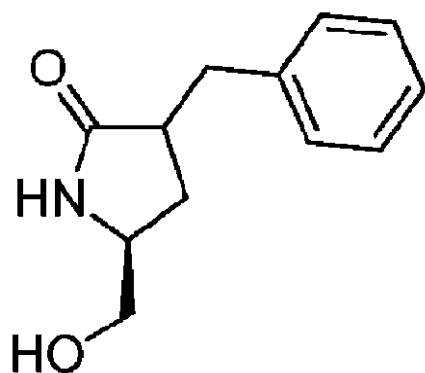
【0267】

(5S)-3-ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (L28) の合成

30

【0268】

【化58】



40

この化合物は、化合物 L1 と同じ方法で、ステップ 1 においてヨードメタンを臭化ベンジルに置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 7.64 (s, 1 H), 7.31 (t, 2 H), 7.24 (m, 3 H), 4.74 (t, 1 H), 3.16 (q, 2 H), 3.02 (dd, 1 H), 2.64 (m, 2 H), 2.54 (s, 1 H), 1.82 (m, 2 H).

【0269】

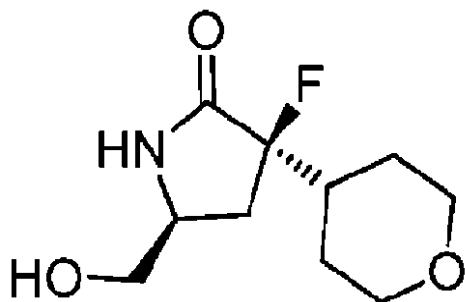
(3R, 5S)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-3-(テトラヒドロ-2H

50

ーピランー４－イル）ピロリジン－２－オン（Ｌ３１）の合成

【０２７０】

【化５９】



10

この化合物は、化合物Ｌ１と同じ方法で、ステップ１において化合物Ｃ３０を化合物Ｃ４９に置き換え、ヨードメタンをＮＦＳＩに置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (dd, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 3.73 (d, 1 H), 3.66 - 3.64 (m, 1 H), 3.58 - 3.55 (m, 1 H), 3.47 - 3.38 (m, 2 H), 2.51 - 2.40 (m, 1 H), 2.32 - 2.26 (m, 2 H), 1.91 (ddd, 1 H), 1.80 (d, 1 H), 1.56 - 1.36 (m, 2 H).

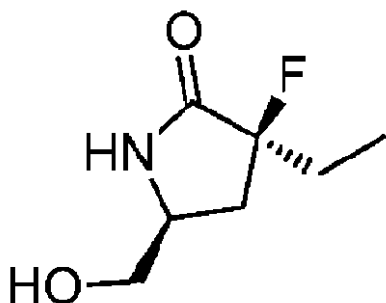
【０２７１】

調製１９：（３Ｓ，５Ｓ）－３－エチル－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン（Ｌ７）

20

【０２７２】

【化６０】



30

ステップ１．（７ａＳ）－６－エチル－３，３－ジメチルテトラヒドロピロロ〔１，２－ｃ〕オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ３２）の合成

３０ｍＬのＴＨＦ中の（Ｓ）－３，３－ジメチルテトラヒドロピロロ〔１，２－ｃ〕オキサゾール－５（１Ｈ）－オン（ＣＡＳ ９９２０８－７１－６、１．０ｇ、６．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（２Ｍ、４．０ｍＬ、８．０ｍｍｏｌ）を約－７８℃で添加した。反応混合物を約３０分間攪拌し、次いでブロモエタン（０．８０ｇ、７．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約－７８℃に約１０分間維持し、次いで約２５℃に約２５分間加温した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）への添加によりクエンチした。ＥｔＯＡｃを分離し、水相を追加のＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ抽出物をブラインで洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物Ｃ３２を得た。収量０．８０ｇ（６８％）¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.04 - 4.18 (m, 2 H), 3.35 - 3.49 (m, 1 H), 2.71 - 2.84 (m, 1 H), 2.50 - 2.65 (m, 1 H), 2.13 - 2.38 (m, 1 H), 1.77 - 1.96 (m, 1 H), 1.68 (s, 1 H), 1.64 (s, 2 H), 1.47 (s, 3 H), 1.35 - 1.44 (m, 1 H), 1.02 (t, 1 H), 0.94 (t, 2 H).

40

ステップ２．（６Ｓ，７ａＳ）－６－エチル－６－フルオロ－３，３－ジメチルテトラヒドロピロロ〔１，２－ｃ〕オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ３３）および（６Ｒ，７ａＳ）－６－エチル－６－フルオロ－３，３－ジメチルテトラヒドロピロロ〔１，２－ｃ〕オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ３４）の合成

50

5 mL の THF 中の化合物 C 3 2 (0.80 g、4.4 mmol) の溶液に、LDA (2 M、2.8 mL、5.6 mmol) を約 -78 °C で添加した。反応混合物を約 30 分間攪拌し、次いで 10 mL の THF 中の N-フルオロビス(ベンゼンスルホニル)イミド (NFSI) (1.65 g、5.3 mmol) の溶液で処理した。反応混合物を約 -78 °C に約 10 分間維持し、次いで約 25 °C に約 1 時間加温した。反応物を EtOAc (10 mL) および水 (10 mL) への添加によりクエンチした。EtOAc を分離し、水相を追加の EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を DCM (20 mL) に溶解し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより分離して、表題化合物 C 3 3 (収量: 180 mg、20%) および C 3 4 (収量: 403 mg、45%) を得た。

C 3 3 : ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (dd, 1 H), 3.84 - 3.95 (m, 1 H), 3.47 (dd, 1 H), 2.54 (ddd, 1 H), 1.95 - 2.11 (m, 2 H), 1.78 - 1.95 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.07 (t, 3 H).

C 3 4 : ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.29 - 4.40 (m, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 2.42 (ddd, 1 H), 1.98 - 2.11 (m, 1 H), 1.76 - 1.83 (m, 1 H), 1.71 (ddd, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.01 (t, 3 H).

ステップ 3 ; (3 S, 5 S) - 3-エチル-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (L 7) の合成

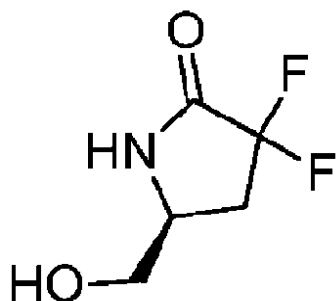
MeOH (5 mL) 中の化合物 C 3 3 (180 mg、0.9 mmol) の溶液を、4-トルエンスルホン酸 (23 mg、135 μmol) で処理した。得られた混合物を約 70 °C で約 4 時間攪拌し、混合物を真空下で濃縮して、表題化合物 L 7 を得た。収量 150 mg (100%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (dd, 1 H), 3.69 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.31 - 2.44 (m, 1 H), 1.96 - 2.12 (m, 2 H), 1.68 - 1.85 (m, 1 H), 1.03 (t, 3 H).

【0273】

(S) - 3, 3-ジフルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (L 6) の合成

【0274】

【化61】



この化合物は、化合物 L 7 と同じ方法で、ステップ 1 においてプロモエタンを NFSI に置き換えて調製した。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07 - 4.18 (m, 1 H), 3.78 - 3.92 (m, 1 H), 2.72 - 2.83 (m, 1 H), 2.04 - 2.18 (m, 1 H).

【0275】

(3 R, 5 S) - 3-エチル-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (L 8) の合成

【0276】

10

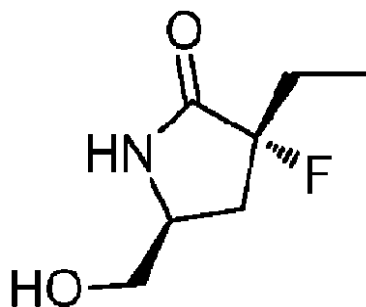
20

30

40

50

【化 6 2】



10

この化合物は、化合物 L 7 と同じ方法で、ステップ 3 において化合物 C 3 3 を化合物 C 3 4 に置き換えて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.90 - 4.01 (m, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.29 - 2.47 (m, 1 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 1.83 - 2.00 (m, 1 H), 1.64 - 1.83 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H).

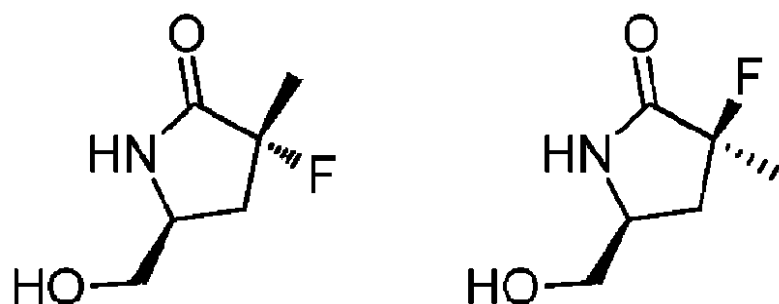
【 0 2 7 7】

(3 R, 5 S) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 9) および (3 S, 5 S) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 10) の合成

【 0 2 7 8】

20

【化 6 3】



30

これらの化合物は、化合物 L 7 および L 8 と同じ方法で、ステップ 1 においてプロモエタンをヨードメタンに置き換え、続いてステップ 2 の前にジアステレオマー生成物をクロマトグラフィーにより分離して調製した。L 9 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 - 3.83 (m, 1 H), 3.69 - 3.77 (m, 1 H), 3.53 - 3.62 (m, 1 H), 2.42 - 2.60 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 3 H).

L 10 : ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 3.70 (td, 1 H), 3.55 - 3.63 (m, 1 H), 2.26 - 2.40 (m, 1 H), 2.07 - 2.22 (m, 1 H), 1.59 (d, 3 H).

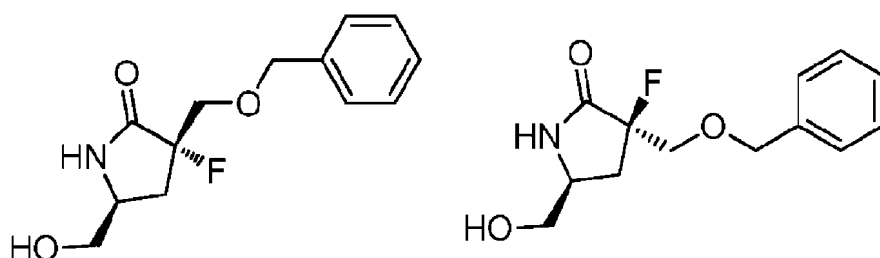
【 0 2 7 9】

40

(3 S, 5 S) - 3 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 17) および (3 R, 5 S) - 3 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 18) の合成

【 0 2 8 0】

【化 6 4】



これらの化合物は、化合物 L 7 および L 8 と同じ方法で、ステップ 1 においてプロモエタンを N F S I に置き換え、ステップ 2 において N F S I をベンジルオキシメチルクロリド (C A S 3 5 8 7 - 6 0 - 8) に置き換え、続いてジアステレオマー生成物をクロマトグラフィーにより分離して調製した。次いで、個々のジアステレオマーをステップ 3 に供した。L 1 7 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 - 7.42 (m, 5 H), 6.40 - 6.55 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.88 -

4.00 (m, 1 H), 3.69 - 3.85 (m, 3 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.35 - 2.56 (m, 1 H), 2.16 - 2.33 (m, 1 H). L 1 8 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70

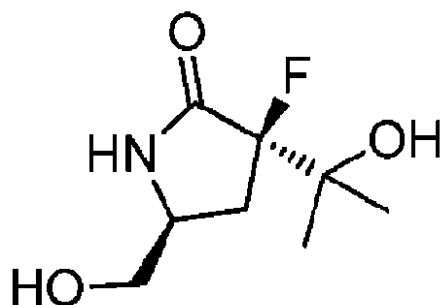
(br. s., 1 H), 7.24 - 7.39 (m, 5 H), 4.52 - 4.63 (m, 2 H), 3.63 - 3.86 (m, 4 H), 3.48 (br. s., 1 H), 2.61 (d, 1 H), 1.95 - 2.13 (m, 1 H).

【0 2 8 1】

(3 R, 5 S) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 9) の合成

【0 2 8 2】

【化 6 5】



この化合物は、化合物 L 7 と同じ方法で、ステップ 1 においてプロモエタンを N F S I に置き換え、ステップ 2 において N F S I をアセトンに置き換えて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

3.45 - 3.42 (m, 1 H), 3.27 (s, 1 H), 2.57 - 2.49 (m, 1 H),

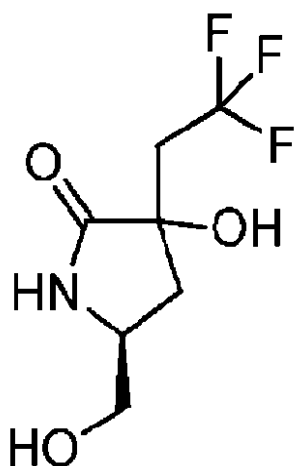
1.98 - 1.90 (m, H), 1.86 - 1.83 (m, 3 H), 1.32 - 1.31 (m, 3 H).

【0 2 8 3】

(5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - オン (L 2 1) の合成

【0 2 8 4】

【化 6 6】



10

この化合物は、化合物 L 7 と同じ方法で、ステップ 1 においてプロモエタンを、ゆっくりと添加した 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタンに置き換え、ステップ 2 において NFSI を CAS 104372-31-8 に置き換えて調製した。LCMS: $R_t = 1.128$ 分 (213.7, MH^+); 1.258 (213.7, MH^+).

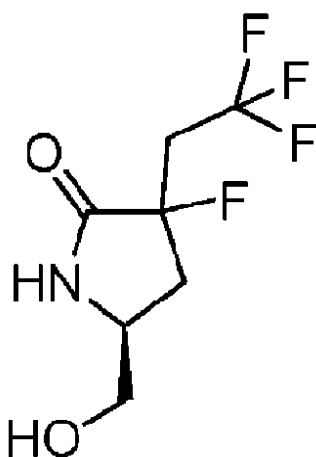
【0285】

20

(5S)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン (L 26) の合成

【0286】

【化 6 7】



30

この化合物は、化合物 L 7 と同じ方法で、ステップ 1 において (S)-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (1H)-オン (CAS 99208-71-6) を (3R, 7aS)-3-(4-メトキシフェニル)テトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3H)-オン (CAS 170885-05-9) に置き換え、プロモエタンを、ゆっくりと添加した 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタンに置き換えて調製した。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.57 - 3.53 (m, 1 H), 3.46 - 3.38 (m, 2 H), 2.93 - 2.80 (m, 1 H), 2.70 - 2.35 (m, 2 H), 2.27 - 2.10 (m, 1 H).

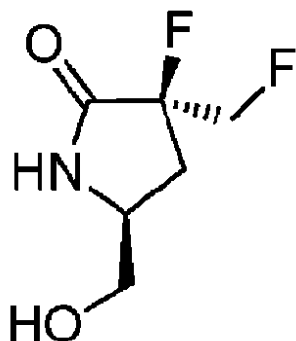
40

【0287】

調製 20: (3S, 5S)-3-フルオロ-3-(フルオロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (L 23)

【0288】

【化 6 8】



10

ステップ 1. (7a S) - メチル 3, 3 - ジメチル - 5 - オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 6 - カルボキシレート (C 3 5) の合成

THF (70 mL) 中の (S) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (CAS 99208-71-6, 7.0 g, 45 mmol) の溶液に、LDA (2.0 M, 56.4 mL, 113 mmol) を約 -78 °C で滴下添加した。反応混合物を約 30 分間撹拌した後、炭酸ジメチル (10.2 g, 113 mmol) で一度に処理した。混合物を約 -78 °C でさらに約 10 分間撹拌し、次いで約 25 °C に加温し、約 1 時間撹拌した。飽和リン酸二水素カリウム水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 3 5 を得た。収量：6.8 g (71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.43 - 4.53 (m, 1 H, 副次的なジアステレオマー), 4.16 -

20

4.25 (m, 1 H, 主要なジアステレオマー), 4.08 - 4.16 (m, 1 H, 両方のジアステレオマー), 3.85 (dd, 1 H, 主要なジアステレオマー), 3.81 (s, 3 H, 主要なジアステレオマー), 3.79 (s, 3 H, 副次的なジアステレオマー), 3.64 (d, 1 H, 副次的なジアステレオマー), 3.53 - 3.60

(m, 1 H, 主要なジアステレオマー), 3.43 - 3.51 (m, 1 H, 副次的なジアステレオマー), 2.49 - 2.57 (m, 1 H, 副次的なジアステレオマー), 2.34

- 2.44 (m, 1 H, 主要なジアステレオマー), 2.22 - 2.33 (m, 1 H, 主要なジアステレオマー), 1.98 (dt, 1 H 副次的なジアステレオマー), 1.68 (s, 3

30

H, 副次的なジアステレオマー), 1.67 (s, 3 H, 主要なジアステレオマー), 1.48 (s, 3 H, 両方のジアステレオマー)。

ステップ 2. (7a S) - メチル 6 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - 5 - オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 6 - カルボキシレート (C 3 6) の合成

THF (128 mL) 中の化合物 C 3 5 (6.8 g, 32 mmol) の溶液を、DBU (5.8 g, 38 mmol) で処理した。混合物を約 25 °C で約 15 分間撹拌し、次いで約 0 °C に冷却し、NFSI (12.1 g, 38 mmol) で処理した。これを約 0 °C に約 15 分間保ち、次いで約 25 °C に約 3 時間加温した。混合物を濃縮し、残留物を EtOAc で希釈し、10% K₂CO₃ 水溶液で洗浄した。混合物を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 3 6 を得た。収量：5.0 g (68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.37 - 4.33 (m, 1 H), 4.13 - 4.10 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.51 -

40

3.43 (m, 1 H), 2.49 - 2.42 (m, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H)。

ステップ 3. (6 R, 7a S) - 6 - フルオロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 3 7) および (6 S, 7a S) - 6 - フルオロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 3 8) の合成

約 0 °C の EtOH (100 mL) 中の化合物 C 3 6 (6.0 g, 26 mmol) の溶液

50

を、一度に添加した NaBH_4 (1.7 g、44 mmol) で処理した。混合物を約 0°C で約 1.5 時間攪拌した後、1 M HCl で処理し、次いで濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 3 7 (収量: 1.8 g、34%) および C 3 8 (収量: 400 mg、8%) を得た。C 3 7: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (dd, 1 H), 3.80 - 4.06 (m, 3 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 2.79 (ddd, 1 H), 2.10 (dd, 1 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H).

C 3 8: ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 4.36 - 4.45 (m, 1 H), 4.19 (dd, 1

H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 3.78 - 3.88 (m, 1 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 2.49 (dd, 1 H), 2.40 (ddd, 1 H), 1.97 - 2.14 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H).

10

ステップ 4. (6 S, 7 a S) - 6 - フルオロ - 6 - (フルオロメチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 3 9) の合成

CHCl_3 (30 mL) およびピリジン (3.0 mL、37 mmol) 中の化合物 C 3 7 (1.5 g、7.4 mmol) の溶液を約 -78°C に冷却し、DAST (2.1 mL、16 mmol) で処理した。混合物を約 25°C に加温し、約 18 時間攪拌し、次いで約 45°C で約 2 時間加熱した。混合物を約 -78°C に冷却し、 MeOH の添加によりクエンチした。混合物を約 25°C に加温し、約 30 分間攪拌し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 3 9 を得た。収量: 450 mg (30%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.68 - 4.62 (m, 1 H), 4.58 - 4.51 (m, 1 H); 4.19 (dd, 1 H), 4.03 -

20

3.95 (m, 1 H), 3.49 (t, 1 H), 2.84 - 2.79 (m, 1 H), 2.14 - 2.03 (m, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H).

ステップ 5. (3 S, 5 S) - 3 - フルオロ - 3 - (フルオロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 2 3) の合成

50.4 mL のアセトニトリルおよび 5.6 mL の水中の化合物 C 3 9 (450 mg、2.2 mmol) の攪拌溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (19 mg、0.11 mmol) を添加した。反応混合物を約 25°C で約 16 時間攪拌し、次いで約 90°C で約 2 時間加熱した。反応混合物を約 25°C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 2 3 を得た。収量: 260 mg (72%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (br s, 1 H), 4.73 - 4.65 (m, 1 H), 4.62 - 4.51 (m, 1 H), 3.80 - 3.74 (m, 1 H), 3.58 (br s, 1 H), 2.72 - 2.62 (m, 1 H), 2.16 - 2.07 (m, 1 H), 2.03 - 2.00 (m, 1 H).

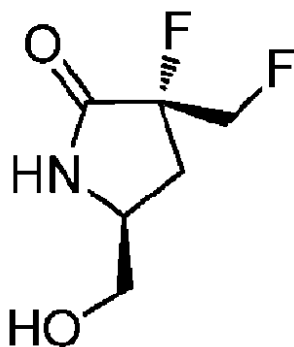
30

【0289】

(3 R, 5 S) - 3 - フルオロ - 3 - (フルオロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 2 4) の合成

【0290】

【化69】



40

この化合物は、化合物 L 2 3 と同じ方法で、ステップ 4 において C 3 7 を C 3 8 に置き換えて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.67 (dd, 1 H), 4.63 (d, 1 H), 3.82 -

50

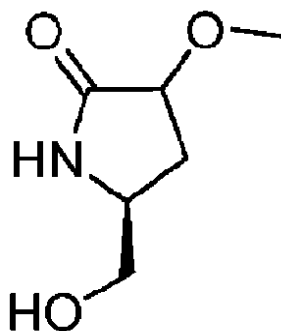
3.90 (m, 1 H), 3.62 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 2.27 - 2.52 (m, 2 H).

【0291】

調製 21: (5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシピロリジン - 2 - オン (L25)

【0292】

【化70】



10

ステップ 1. (3R, 7aS) - 6 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C40) の合成

THF (20 mL) 中の (3R, 7aS) - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (CAS 170885-05-9, 1.0 g, 4.3 mmol) の溶液に、LDA (2.0 M, 3.0 mL) を約 -78 °C で添加した。混合物を約 -78 °C で約 0.5 時間攪拌し、次いで THF (10 mL) 中の (1R) - (-) - 10 - カンファースルホニル オキサジリジン (CAS 104372-31-8, 1.0 g, 4.7 mmol) の溶液を約 -78 °C で滴下添加した。混合物を約 -78 °C で約 10 分間、次いで約 25 °C で約 1.5 時間攪拌した。10 mL の EtOAc および 10 mL の水を添加し、混合物を濃縮した。残留物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C40 を得た。収量: 450 mg (42%)。LCMS: m/z, 250.1 (M+1), 保持時間: 0.748 分

20

ステップ 2. (3R, 7aS) - 6 - メトキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C41) の合成

アセトニトリル (20 mL) 中の化合物 C40 (468 mg, 1.8 mmol)、酸化銀 (I) (232 mg, 1.0 mmol) およびヨードメタン (710 mg, 5.0 mmol) の混合物を、約 25 °C で約 6 時間攪拌した。追加の酸化銀 (I) (464 mg, 2.0 mmol) およびヨードメタン (710 mg, 5.0 mmol) を添加し、約 18 時間後、混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物 C41 を得、これをさらに精製することなく使用した。収量: 370 mg (75%)。LCMS: m/z, 263.9 (M+1), 保持時間: 0.883 分

30

ステップ 3. (5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシピロリジン - 2 - オン (L25) の合成

40

AcOH (8 mL) および水 (2 mL) 中の化合物 C41 (430 mg, 1.6 mmol) の溶液を、約 75 °C で約 30 分間攪拌した。混合物を濃縮し、MeOH を添加し、得られた混合物を再度濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L25 を得た。収量: 204 mg (86%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.19 (br. s, 1 H) 3.89 - 3.86 (m, 1 H), 3.68 - 3.65 (m, 2 H), 3.49 - 3.43 (m, 4 H), 2.45 - 2.42 (m, 1 H), 2.30 - 2.00 (m, 1 H), 1.68 - 1.64 (m, 1 H).

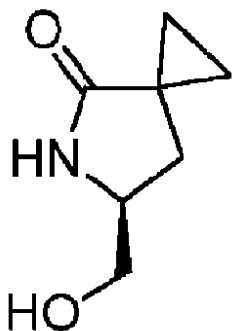
【0293】

調製 22: (S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - オン (L27)

50

【0294】

【化71】



10

ステップ1. (S)-3,3-ジメチルジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,6'-ピロロ[1,2-c]オキサゾール]-5'-(3'H)-オン(C42)の合成

THF(10 mL)中の(S)-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(1H)-オン(CAS 99208-71-6、233 mg、1.5 mmol)の溶液を、約-78℃にてLDA(2.0 M、1.6 mL)で処理した。THF(10 mL)中の1,3,2-ジオキサチオラン2,2-ジオキソド(CAS 1072-53-3、242 mg、1.9 mmol)の溶液を、内部温度を約-65℃未満に維持する速度で添加した。混合物を約-78℃で約10分間攪拌し、次いで約-20℃に加温した。混合物を約45分間攪拌し、約-3℃に徐々に加温した後、約-78℃に再冷却した。LDA(2.0 M、1.95 mmol)を添加し、混合物を約-78℃で約10分間攪拌し、次いで約25℃にゆっくりと加温し、約8時間保存した。混合物を半飽和NH₄Cl水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を飽和NH₄Cl水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C42を得た。収量：120 mg(44%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 4.29 - 4.21 (m, 1 H), 4.08 - 4.05 (m, 1 H), 3.43 - 3.38 (m, 1 H), 2.04 - 1.99 (m, 1 H), 1.94 - 1.90 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.19 - 1.14 (m, 1 H), 1.25 - 1.17 (m, 1 H), 1.16 - 1.14 (m, 1 H), 0.95 - 0.94 (m, 1 H), 0.93 - 0.90 (m, 1 H).

20

30

ステップ2. (S)-6-(ヒドロキシメチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-オン(L27)の合成

4.5 mLのアセトニトリルおよび0.5 mLの水中の化合物C42(120 mg、0.66 mmol)の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸(12 mg、0.06 mmol)を添加した。反応混合物を約90℃で約1時間加熱した。反応混合物を約25℃に冷却し、濃縮して、表題化合物L27を得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。収量：105 mg。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 3.82 - 3.82 (m, 1 H), 3.80 - 3.50 (m, 1 H), 2.33 - 2.30 (m, 1 H), 1.98 - 1.94 (m, 1 H), 1.04 - 1.02 (m, 2 H), 0.81 - 0.80 (m, 2 H).

40

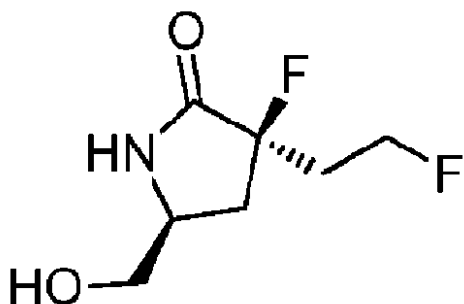
【0295】

調製23

(3R, 5S)-3-フルオロ-3-(2-フルオロエチル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン(L29)

【0296】

【化 7 2】



10

ステップ 1. (7a S) - 6 - アリル - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 4 3) の合成

- 78 °C の THF (160 mL) 中の (S) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (1 H) - オン (CAS 99208-71-6、10 g、64.5 mmol) の攪拌溶液に、LDA (2 M、40.3 mL) を添加し、混合物を約 0.5 時間攪拌した。臭化アリル (6.2 mL、71 mmol) を添加し、混合物を約 -78 °C で約 10 分間攪拌し、次いで約 25 °C に加温し、約 1 時間攪拌した。これを EtOAc - 水 (1 : 1、60 mL) でクエンチし、分離した。水相を EtOAc で抽出し、合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 29 を得た。収量 : 8.85 g (70 %)

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.78 - 5.71 (m, 1 H), 5.14 - 5.02 (m, 2 H), 4.13 - 4.03 (m, 2 H), 3.40 - 3.36 (m, 1 H), 2.90 - 2.72 (m, 1 H), 2.63 - 2.42 (m, 1 H), 2.35 - 2.15 (m, 2 H), 1.95 - 1.87 (m, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H).

ステップ 2. (6 S, 7a S) - 6 - アリル - 6 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 4 4 a) の合成

- 78 °C の THF (80 mL) 中の L 29 (5.0 g、25.6 mmol) の攪拌溶液に、LDA (2 M、16.0 mL) を添加した。約 0.5 時間後、THF (20 mL) 中の NFSI (8.89 g、28.2 mmol) の溶液を添加し、混合物を約 -78 °C で約 10 分間攪拌した。反応混合物を約 25 °C に約 1 時間加温した。混合物を EtOAc - 水 (1 : 1) でクエンチした。水相を EtOAc で抽出し、合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 4 4 a を得た。収量 : 1.9 g (35 %). また、ジアステレオマー C 4 4 b も得た。収量 : 1.1 g (20 %). C 4 4 a : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.78 - 5.68 (m, 1 H), 5.19 - 5.15 (m, 2 H), 4.30 - 4.25 (m, 1 H),

30

4.11 (dd, 1 H), 3.33 (t, 1 H), 2.72 - 2.65 (m, 1 H), 2.55 - 2.47 (m, 1 H), 2.37 - 2.27 (m, 1 H), 1.85 - 1.70 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H). C 4 4 b : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85 - 5.76 (m, 1 H), 5.29 - 5.23 (m, 2 H), 4.14 (dd, 1 H), 3.89 -

3.81 (m, 1 H), 3.44 (t, 1 H), 2.75 - 2.67 (m, 1 H), 2.62 - 2.51 (m, 2 H), 2.06 - 1.95 (m, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H).

40

ステップ 3. (6 R, 7a S) - 6 - フルオロ - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 4 5) の合成

オゾン化酸素流を DCM (20 mL) 中の化合物 C 4 4 a (500 mg、1.4 mmol) の溶液に通して約 -78 °C で約 15 分間バブリングした。アルゴン流を約 15 分間混合物に通過させ、次いで混合物を約 -78 °C にてジメチルスルフィド (5 mL) で処理し、約 -78 °C にて約 1 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を THF (18 mL) および水 (2 mL) に溶解した。NaBH₄ (183 mg、4.6 mmol) を添加し、混合物を約 25 °C で約 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で処理し、

50

EtOAcで抽出した。合わせたEtOAc抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物C45を無色液体として得、これをさらに精製することなく持ち込んだ。収量：370mg（71%）。¹H NMR（400 MHz, dmsO-d₆）δ 4.61（t, 1 H）, 4.11 - 4.08（m, 1 H）, 4.00 - 3.94（m, 1 H）, 3.62 - 3.52（m, 2 H）, 3.47（t, 1 H）, 2.74 - 2.69（m, 1 H）, 2.05 - 1.91（m, 3 H）, 1.56（s, 3 H）, 1.36（s, 3 H）。

ステップ4. （6R, 7aS）-6-フルオロ-6-（2-フルオロエチル）-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5（3H）-オン（C46）の合成

CHCl₃（15mL）中の化合物C45（370mg、1.7mmol）の溶液に、ピリジン（0.69mL、8.5mmol）、続いてDAST（0.4mL、3.07mmol）を約-78℃で添加した。混合物を約25℃に加温し、約18時間攪拌した。次いで、混合物を約-78℃に冷却し、MeOHをゆっくりと添加することによりクエンチした。約-78℃で約30分後、混合物を約25℃に加温し、約30分間攪拌した後、蒸発乾固させた。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C46を得た。収量：120mg（32%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 4.80 - 4.53（m, 2 H）, 4.17 - 4.14（m, 1 H）, 3.96 - 3.91（m, 1 H）, 3.46（t, 1 H）, 2.76 - 2.71（m, 1 H）, 2.34 - 2.19（m, 2 H）, 2.09 - 1.98（m, 1 H）, 1.68（s, 3 H）, 1.44（s, 3 H）。

ステップ5. （3R, 5S）-3-フルオロ-3-（2-フルオロエチル）-5-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-2-オン（L29）の合成

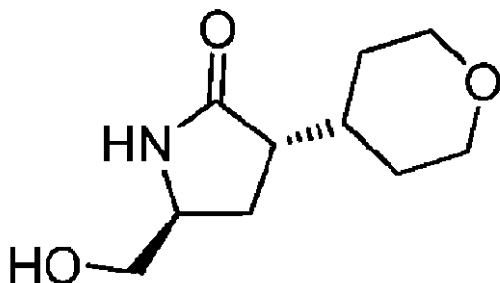
5mLのアセトニトリルおよび0.5mLの水中の化合物C46（130mg、0.62mmol）の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸（11mg、0.06mmol）を添加した。反応混合物を約90℃で約1時間加熱した。反応混合物を約25℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物L29を得た。収量：170mg（83%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 6.86（br. s., 1 H）, 4.52 - 4.96（m, 2 H）, 3.72 - 3.90（m, 2 H）, 3.55 - 3.72（m, 1 H）, 2.53 - 2.73（m, 1 H）, 2.31 - 2.51（m, 1 H）, 2.05 - 2.31（m, 2 H）。

【0297】

調製24:（3R, 5S）-5-（ヒドロキシメチル）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピロリジン-2-オン（L30）

【0298】

【化73】



ステップ1. （6S, 7aS）-6-（4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5（3H）-オン（C47）の合成

THF（200mL）中の（S）-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5（3H）-オン（CAS 99208-71-6、10.0g、64mmol）の攪拌溶液を約-78℃に冷却し、LDA（2M、80mL、160mmol）を添加した。混合物を約-78℃で約30分間攪拌した後、THF（50mL）中のテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン（CAS 29943-42-8、15mL、16

10

20

30

40

50

0 mmol) を添加した。混合物を約 25 °C に加温し、約 2 時間攪拌した後、反応を EtOAc-水 (1 : 1) でクエンチした。EtOAc を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 47 を得た。収量 : 12 g (74%)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 4.14 (m, 1 H), 3.97 - 4.07 (m, 3 H), 3.34 - 3.42 (m, 3 H), 2.59 -

2.63 (m, 1 H), 1.99 - 2.05 (m, 2 H), 1.44 - 1.67 (m, 10 H).

ステップ 2. (S) - 6 - (ジヒドロ-2 H-ピラン-4 (3 H) -イリデン) - 3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3 H) -オン (C 48) の合成

トリエチルアミン (38 mL、274 mmol) を、DCM (150 mL) 中の化合物 C 47 (7.0 g、27 mmol) の攪拌溶液に添加した。得られた混合物を約 0 °C に冷却し、メタンスルホニルクロリド (10.6 mL、137 mmol) を添加した。反応混合物を約 25 °C に加温し、約 16 時間攪拌した後、DCM および水で希釈した。DCM を分離し、水層を DCM で抽出した。合わせた DCM 抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 48 を得た。収量 1.0 g (16%)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 5.61 (d, 1 H), 4.22 - 4.27 (m, 1 H), 4.14 - 4.15 (m, 2 H), 4.05 -

4.08 (dd, 1 H), 3.79 - 3.81 (m, 2 H), 3.40 - 3.45 (m, 1 H), 3.25 (d, 1 H), 2.15 - 2.20 (m, 2 H), 2.10 (ddd, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.45

(s, 3 H).
ステップ 3. (6 R, 7 a S) - 3, 3-ジメチル-6 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4 -イル) テトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3 H) -オン (C 49) の合成

EtOAc (50 mL) 中の化合物 C 48 (1.1 g、4.6 mmol) の攪拌溶液に、二酸化白金 (105 mg、0.46 mmol) を添加した。反応混合物を約 50 psi の水素下約 25 °C で約 4 時間振とうした。混合物を濾過し、固体を EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 49 を得た。収量 0.75 g (68%)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 4.14 (m, 1 H), 4.04 - 4.07 (dd, 1 H), 3.96 - 4.00 (m, 2 H), 3.34 -

3.42 (m, 3 H), 2.59 - 2.62 (m, 1 H), 1.98 - 2.05 (m, 2 H), 1.83 - 1.89 (m, 1 H), 1.65 - 1.66 (m, 3 H), 1.44 - 1.61 (m, 7 H).

ステップ 4. (3 R, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4 -イル) ピロリジン-2 -オン (L 30) の合成

アセトニトリル (5 mL) および水 (0.5 mL) 中の化合物 C 49 (300 mg、1.25 mmol) の溶液を、4-トルエンスルホン酸 (11.9 mg、0.06 mmol) で処理した。反応混合物を約 90 °C で約 2 時間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 30 を得た。収量 225 mg (90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.69 (s, 1 H), 3.97 (d, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.47 - 3.36 (m, 3 H), 3.07 (m, 1 H), 2.48 - 2.43 (m, 1 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 1.82 - 1.88 (m, 1 H), 1.63 - 1.66 (m, 1 H), 1.41 - 1.49 (m, 3 H).

【0299】

調製 25 : (3 R, 5 S) - 3 - (3-フルオロオキシタン-3 -イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-2 -オン (L 32)

【0300】

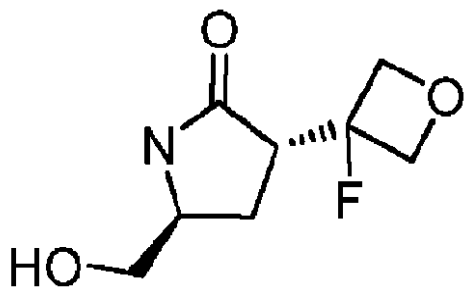
10

20

30

40

【化 7 4】



ステップ 1. (6R, 7aS)-6-((3-フルオロオキセタン-3-イル)-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン (C50) の合成

DAST (0.41 mL, 2.9 mmol) を、DCM (20 mL) 中の化合物 C81 (0.51 g, 2.2 mmol) の溶液に約 -78 °C で滴下添加した。約 2 時間後、反応温度を約 0 °C に上げ、50 mL の約 pH 7 のリン酸緩衝液でクエンチし、約 25 °C に加温した。DCM を分離し、水層を DCM で 2 回抽出した。合わせた DCM 層を NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、化合物 C50 の試料 (0.47 g) を得たが、これはオレフィン性副生成物で汚染されていた。このオレフィンを除去するために、試料を EtOH (15 mL) に溶解し、パールマン触媒 (170 mg) で処理し、40 psi で約 2 時間水素

化した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C50 を得た。収量 0.14 g (36%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.93 - 5.09 (m, 2 H) 4.74 - 4.87 (m, 1 H) 4.53 - 4.65 (m, 1 H) 4.16 - 4.25 (m, 1 H) 4.10 - 4.15 (m, 1 H) 3.52 - 3.67 (m, 1 H) 3.47 (t, 1 H) 2.32 (ddd, 1 H) 1.75 (td, 1 H) 1.65 (s, 3 H) 1.48 (s, 3 H). また、ステップ 1 において、(6S, 7aS)-3,3-ジメチル-6-(オキセタン-3-イル)テトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン (C51) も得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.93 (dd, 1 H), 4.79 (dd, 1 H), 4.60 - 4.68 (m, 1 H), 4.40 (t, 1 H), 4.13 - 4.22 (m, 1 H), 4.06 - 4.13 (m, 3 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 3.16 - 3.35 (m, 2 H), 2.37 (ddd, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 1.44 (s, 3 H).

ステップ 2. (3R, 5S)-3-((3-フルオロオキセタン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (L32) の合成

化合物 C50 (130 mg, 0.56 mmol) を 18 mL のアセトニトリルおよび 2 mL の水に溶解し、4-トルエンスルホン酸 (5 mg, 0.03 mmol) で処理した。得られた混合物を約 25 °C で約 18 時間攪拌し、約 95 °C で約 2 時間さらに攪拌した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L32 を得た。収量 68 mg (64%)。これをさらに特性決定することなく使用した。

【0301】

調製 26: (3R, 5S)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-3-(メトキシメチル)ピロリジン-2-オン (L33)

【0302】

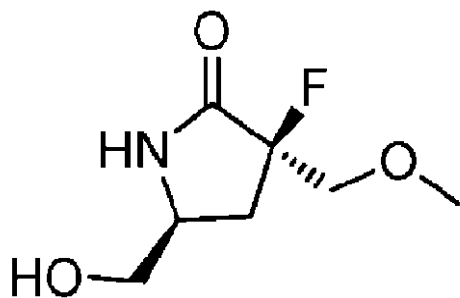
10

20

30

40

【化 7 5】



10

ステップ 1. (6R, 7aS)-6-フルオロ-6-(メトキシメチル)-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン (C52) の合成

リチウムヘキサメチルジシラジド (1M、1.3 mL) を、THF (6 mL) 中の化合物 C37 (180 mg、0.89 mmol) の溶液に約 0℃ で添加した。約 0 分後、ヨードメタン (0.55 mL、8.8 mmol) を添加した。混合物を約 25℃ に加温し、約 12 時間攪拌した。追加のリチウムヘキサメチルジシラジドおよびヨードメタンを添加し、混合物をさらに約 12 時間攪拌した。次いで、反応物を水および EtOAc で処理した。EtOAc を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C52 を得た。収量：116 mg (60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (dd, 1 H), 3.99 (dd, 1 H), 3.64 - 3.78 (m, 2 H), 3.40 - 3.52 (m, 4 H), 2.78 (ddd, 1 H), 1.94 - 2.11 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H).

20

ステップ 2. (3R, 5S)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-3-(メトキシメチル)ピロリジン-2-オン (L33) の合成

化合物 C52 (116 mg、0.53 mmol) を 18 mL のアセトニトリルおよび 2 mL の水に溶解し、4-トルエンスルホン酸 (5 mg、0.03 mmol) で処理した。得られた混合物を約 25℃ で約 18 時間攪拌し、約 95℃ で約 2 時間さらに攪拌した。反応混合物を約 25℃ に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L33 を得た。収量：89 mg (94%)。これをさらに特性決定することなく使用した。

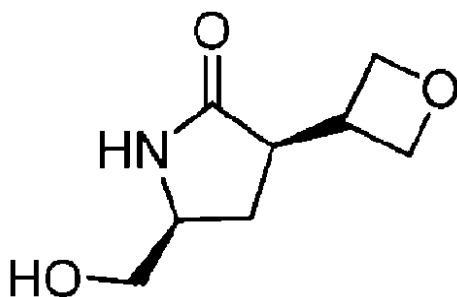
30

【0303】

調製 27: (3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-2-オン (L34)

【0304】

【化 7 6】



40

ステップ 1. (3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-2-オン (L34) の合成

8 mL のアセトニトリルおよび 0.5 mL の水中の化合物 C51 (130 mg、0.62 mmol) の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸 (6 mg、0.03 mmol) を添加した。反応混合物を約 90℃ で約 6 時間加熱した。反応混合物を約 25℃ に冷却し、濃

50

縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 3 4 を得た。収量：35 mg (33%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.04 (bs, 1 H), 4.91 (t, 1 H), 4.80 (t, 1 H), 4.69 (t, 1 H), 4.46 (t, 1 H), 3.75 - 3.80 (m, 2 H), 3.42 - 3.47 (m, 1 H), 3.20 - 3.26 (m, 1 H), 2.89 - 2.96 (m, 1 H), 2.33 - 2.40 (m, 2 H).

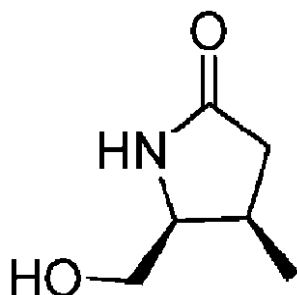
【0305】

調製 28：(4R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 36)

【0306】

【化 77】

10



ステップ 1. (7R, 7aS) - 3, 3, 7 - トリメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C 53) の合成 20

エーテル (100 mL) 中の臭化第一銅 - ジメチルスルフィド錯体 (11.9 g、57 mmol) の懸濁液を約 -10 °C に冷却し、メチルリチウムの溶液 (1.6 M、71.4 mL、114 mmol) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を約 -73 °C に冷却し、TMSCl (7.18 mL、57 mmol) をゆっくりと添加した。添加が完了した後、混合物を約 15 分間維持し、その後、THF (10 mL) 中の化合物 P 20 (3.50 g、23 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を約 -78 °C にさらに約 75 分間維持した後、約 0 °C に加温した。混合物を約 0 °C に約 45 分間維持した後、飽和 NH₄Cl 水溶液および水酸化アンモニウムの混合物で処理した。エーテル層を分離し、水相を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 53 を得た。収量：2.27 g (59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (dt, 1 H), 3.89 (dd, 1 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 2.99 (dd, 1 H), 2.42 - 2.56 (m, 1 H), 2.13 (dd, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.02 (d, 3 H).

30

ステップ 2. (4R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 36) の合成

18 mL のアセトニトリルおよび 2 mL の水中の化合物 C 53 (1.00 g、5.9 mmol) の攪拌溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (8 mg、0.04 mmol) を添加した。反応混合物を約 95 °C で約 2 時間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 36 を得た。収量：0.67 g (88%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.53 - 3.71 (m, 3 H), 2.57 - 2.74 (m, 1 H), 2.36 (dd, 1 H), 2.10 (dd, 1 H), 1.11 (d, 3 H).

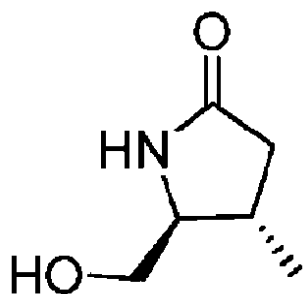
40

【0307】

(4S, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 35) の合成

【0308】

【化 7 8】



この化合物は、化合物 L 3 6 と同じ方法で、ステップ 1 において P 2 0 を (S) - t e r t - ブチル 2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート (C A S 8 1 6 5 8 - 2 7 - 7) に置き換えて、(2 S, 3 S) - t e r t - ブチル 2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 1 - カルボキシレート (C 7 8) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.60 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.27 (d, 1 H), 2.55 (dd, 1 H), 2.32

10

- 2.22 (m, 1 H), 1.95 (dd, 1 H), 1.15 (d, 3 H).

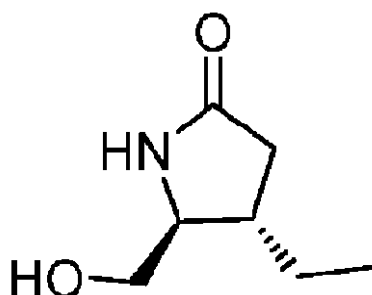
【0 3 0 9】

(4 S, 5 S) - 4 - エチル - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 4 6) の合成

20

【0 3 1 0】

【化 7 9】



30

この化合物は、化合物 L 3 6 と同じ方法で、ステップ 1 において P 2 0 を C A S 1 7 0 8 8 5 - 0 7 - 1 に置き換え、メチルリチウムをエチルマグネシウムブロミドに置き換えて、(3 R, 7 S, 7 a S) - 7 - エチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 6 3) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 - 3.64 (m, 1 H), 3.42 - 3.35 (m, 2 H), 2.49 - 2.42 (m, 1 H), 2.01 - 1.92 (m, 2 H), 1.54 - 1.47 (m, 1 H), 1.39 - 1.32 (m, 1 H), 0.88 - 0.84 (m, 3 H).

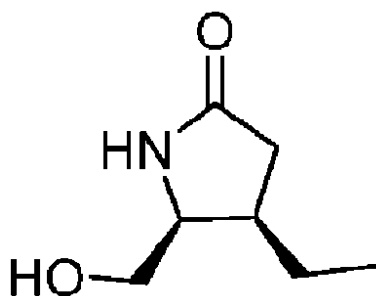
40

【0 3 1 1】

(4 R, 5 S) - 4 - エチル - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 4 7) の合成

【0 3 1 2】

【化 8 0】



この化合物は、化合物 L 3 6 と同じ方法で、ステップ 1 においてメチルリチウムをエチルマグネシウムブロミドに置き換えて、(7 R, 7 a S) - 7 - エチル - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 5 4) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (dt, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.52 (d, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.27 - 1.38 (m, 1 H), 0.92 (t, 3 H).

10

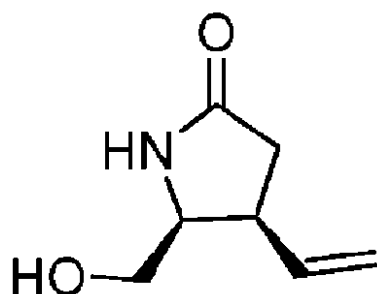
【0 3 1 3】

(4 S, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ビニルピロリジン - 2 - オン (L 5 0) の合成

【0 3 1 4】

20

【化 8 1】



この化合物は、化合物 L 3 6 と同じ方法で、ステップ 1 においてメチルリチウムをビニルマグネシウムブロミドに置き換えて、(7 S, 7 a S) - 3, 3 - ジメチル - 7 - ビニルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 5 5) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。

30

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (br. s., 1 H), 5.88 (ddd, 1 H), 5.18 (d, 1 H), 5.15 (d, 1 H), 3.75 (td, 1 H), 3.63 - 3.71 (m, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 2 H), 2.33 - 2.48 (m, 2 H).

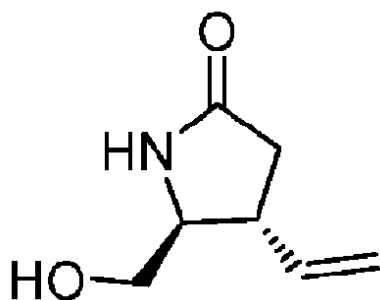
【0 3 1 5】

(4 R, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ビニルピロリジン - 2 - オン (L 5 1) の合成

40

【0 3 1 6】

【化 8 2】



10

この化合物は、化合物 L 3 6 と同じ方法で、ステップ 1 において P 2 0 を C A S 1 7 0 8 8 5 - 0 7 - 1 に置き換え、メチルリチウムをビニルマグネシウムブロミドに置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.61 (br. s., 1 H), 5.74 - 5.91 (m, 1 H), 5.06 - 5.20 (m, 2 H), 3.80 (d, 1 H), 3.46 - 3.62 (m, 2 H), 2.70 - 2.87 (m, 1 H), 2.56 (dd, 1 H), 2.30 (dd, 2 H).

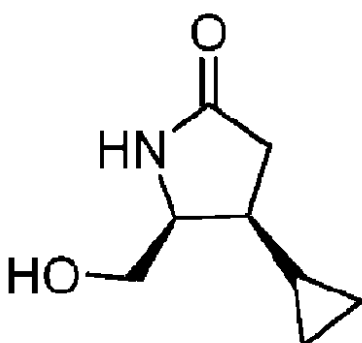
【0 3 1 7】

(4 S, 5 S) - 4 - シクロプロピル - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 5 8) の合成

【0 3 1 8】

20

【化 8 3】



30

この化合物は、化合物 L 3 6 と同じ方法で、ステップ 1 においてメチルリチウムをシクロプロピルマグネシウムブロミドに置き換えて、(7 S, 7 a S) - 7 - シクロプロピル - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 5 6) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.80 (d, 2 H), 3.64 (dt, 1 H), 2.23 - 2.42 (m, 2 H), 1.69 - 1.87 (m, 1 H), 0.89 (dtd, 1 H), 0.52 (dd, 2 H), 0.04 - 0.23 (m, 2 H).

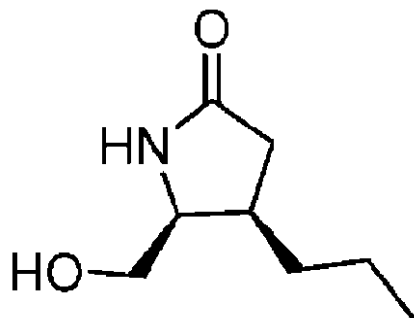
【0 3 1 9】

(4 R, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - プロピルピロリジン - 2 - オン (L 5 9) の合成

【0 3 2 0】

40

【化 8 4】



10

この化合物は、化合物 L 3 6 と同じ方法で、ステップ 1 においてメチルリチウムをプロピルマグネシウムブロミドに置き換えて、(7 R, 7 a S) - 3, 3 - ジメチル - 7 - プロピルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 5 7) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 7.46 (br. s, 1 H), 4.63 (t, 1 H), 3.44 - 3.36 (m, 3 H), 2.37 - 2.31 (m, 1 H), 2.07 - 2.01 (dd, 1 H), 1.95 - 1.89 (dd, 1 H), 1.48 - 1.41 (m, 1 H), 1.39 - 1.20 (m, 3 H), 0.86 (t, H).

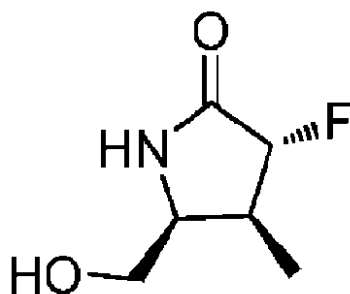
【0 3 2 1】

調製 2 9 : (3 R, 4 S, 5 S) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 3 7)

20

【0 3 2 2】

【化 8 5】



30

ステップ 1. (6 R, 7 S, 7 a S) - 6 - フルオロ - 3, 3, 7 - トリメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 5 8) の合成

THF (22 mL) 中の化合物 C 5 3 (0.93 g, 5.5 mmol) の溶液を約 -78 °C に冷却し、LDA (2.0 M, 3.44 mL, 6.88 mmol) で処理した。混合物を約 -78 °C に約 25 分間維持した後、THF (8 mL) 中の NFSI (2.23 g, 6.8 mmol) で処理した。約 -78 °C でさらに約 5 分間攪拌した後、混合物を約 25 °C に約 1 時間加温した。酢酸エチルおよび水を添加し、混合物を減圧下で濃縮して存在する THF を除去した。混合物を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 5 8 を得た。収量 : 0.56 g (55%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.58 - 4.77 (m, 1 H), 4.54 (dtd, 1 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 2.53 - 2.73 (m, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.05 (d, 3 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -184.92. また、(6 S, 7 S, 7 a S) - 6 - フルオロ - 3, 3, 7 - トリメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 5 9) も得た。収量 : 0.11 g (11%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.25 (d, 1 H), 3.95 - 4.10 (m, 2 H), 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 2.86 - 3.03 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.01 (dd, 3 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -202.08.

40

ステップ 2. (3 R, 4 S, 5 S) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 -

50

メチルピロリジン-2-オン (L 3 7) の合成

1 8 m L のアセトニトリルおよび 2 m L の水中の化合物 C 5 8 (5 9 0 m g、3 . 1 m m o l) の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸 (2 7 m g、0 . 1 6 m m o l) を添加した。反応混合物を約 9 0 °C で約 2 時間加熱した。反応混合物を約 2 5 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 3 7 を得た。収量：4 5 1 m g (9 7 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (br. s., 1 H), 4.94 (dd, 1 H), 3.66 - 3.77 (m, 2 H), 3.60 - 3.66 (m, 1 H), 2.93 (t, 1 H), 2.61 - 2.81 (m, 1 H), 1.29 (d, 3 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -194.85.

【0 3 2 3】

10

(3 S, 4 S, 5 S) - 3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピロリジン-2-オン (L 3 8) の合成

この化合物は、化合物 L 3 7 と同じ方法で、ステップ 2 において化合物 C 5 8 を化合物 C 5 9 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.63 (br. s., 1 H), 4.86 (dd, 1 H), 3.72 - 3.83 (m, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 1 H), 2.67 - 2.80 (m, 1 H), 1.96 (br. s., 1 H), 1.10 (dd, 3 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -201.74.

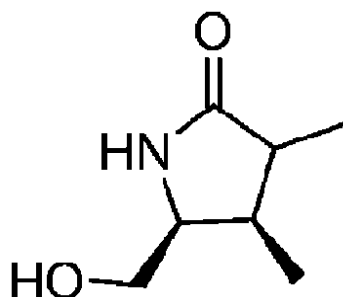
【0 3 2 4】

(4 R, 5 S) - 5-(ヒドロキシメチル)-3, 4-ジメチルピロリジン-2-オン (L 4 8) の合成

20

【0 3 2 5】

【化 8 6】



30

この化合物は、化合物 L 3 7 と同じ方法で、ステップ 1 において N F S I をヨードメタンに置き換えて、(7 R, 7 a S) - 3, 3, 6, 7-テトラメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3 H) -オン (C 6 0) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.75 - 3.50 (m, 3 H), 2.70 - 2.58 (m, 1 H), 2.29 - 2.15 (m, 1 H), 1.21 - 1.05 (重複d, 6 H).

【0 3 2 6】

(3 S, 4 S, 5 S) - 4-エチル-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (L 5 4) の合成

40

この化合物は、化合物 L 3 7 と同じ方法で、ステップ 1 において化合物 C 5 3 を化合物 C 5 4 に置き換えて、(6 S, 7 S, 7 a S) - 7-エチル-6-フルオロ-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3 H) -オン (C 6 1) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (br. s., 1 H), 4.80 (dd, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 2 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), 3.48 (br. s., 1 H), 2.27 - 2.52 (m, 1 H), 1.57 - 1.73 (m, 1 H), 1.49 (dt, 1 H), 1.04 (t, 3 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -198.72. また、ステップ 1 において、(6 R, 7 S, 7 a S) - 7-エチル-6-フルオロ-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3 H) -オン (C 6 2) も得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 4.78 (dd, 1 H), 4.40 (dt, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.5

50

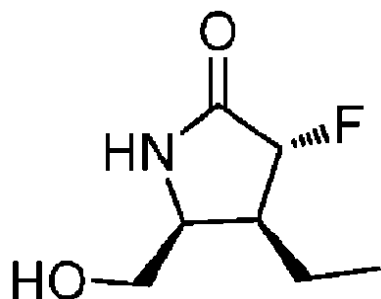
6 (dd, 1 H),
2.30 - 2.46 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.52 (ddd, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 -
1.48 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H).

【0327】

(3R, 4S, 5S) - 4 - エチル - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L55) の合成

【0328】

【化87】



10

この化合物は、化合物 L37 と同じ方法で、ステップ 2 において化合物 C58 を化合物 C62 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 8.05 (br. s, 1 H), 4.88 (dd, 1 H), 3.48 - 3.46 (m, 1 H), 3.41 - 3.38 (m, 2 H), 2.32 - 2.23 (m, 1 H), 1.62 - 1.55 (m, 2 H), 0.95 (t, 3 H).
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -189.64.

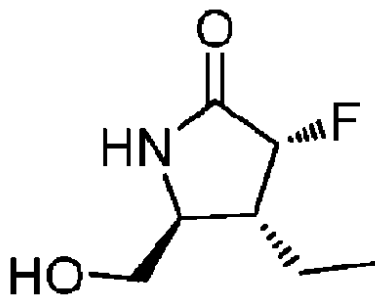
20

【0329】

(3R, 4R, 5S) - 4 - エチル - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L57) の合成

【0330】

【化88】



30

この化合物は、化合物 L37 と同じ方法で、ステップ 1 において化合物 C53 を化合物 C63 に置き換えて、(3R, 6R, 7R, 7aS) - 7 - エチル - 6 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C64) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.92 (dd, 1 H), 3.83 - 3.80 (m, 1 H), 3.56 - 3.48 m, 2 H), 2.17 - 2.10 (m, 1 H), 1.76 - 1.70 (m, 1 H), 1.52 - 1.46 (m, 1 H), 0.99 (t, 1 H).

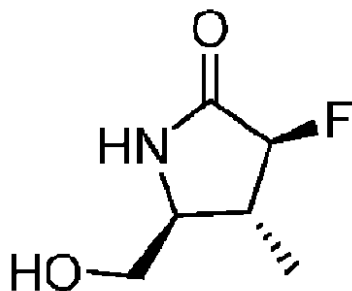
40

【0331】

(3S, 4R, 5S) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン (L90) の合成

【0332】

【化 8 9】



10

この化合物は、化合物 L 3 7 と同じ方法で、ステップ 1 において化合物 C 5 3 を化合物 C 7 8 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82 (br. s., 1 H), 4.73 (dd, 1 H), 3.87 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 3.28 - 3.37 (m, 1 H), 2.24 - 2.37 (m, 1 H), 1.21 (d, 3 H).

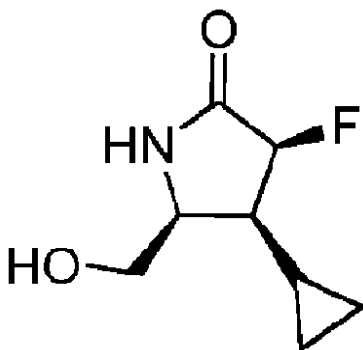
【0 3 3 3】

(3 S, 4 S, 5 S) - 4 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 1 9) の合成

【0 3 3 4】

【化 9 0】

20



30

この化合物は、化合物 L 3 7 と同じ方法で、ステップ 1 において化合物 C 5 3 を化合物 C 5 6 に置き換えて、(6 S, 7 S, 7 a S) - 7 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 6 2) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.85 (dd, 1 H), 3.94 (dd, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 1 H), 1.74 - 1.94 (m, 1 H), 0.78 - 0.94 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 2 H), 0.23 - 0.37 (m, 2 H). また、ステップ 1 において、(6 R, 7 S, 7 a S) - 7 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 6 3) も得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.91 (d, 1 H), 4.44 - 4.57 (m, 1 H), 3.94 - 4.09 (m, 2 H), 1.70 - 1.76 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 0.55 - 0.73 (m, 3 H), 0.29 - 0.38 (m, 1 H), 0.17 - 0.27 (m, 1 H)

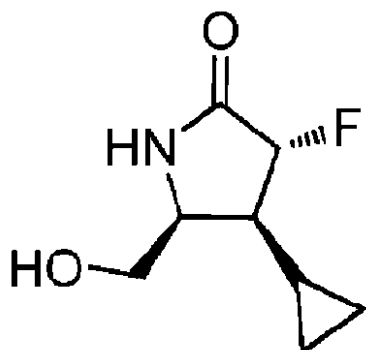
40

【0 3 3 5】

(3 R, 4 S, 5 S) - 4 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 2 0) の合成

【0 3 3 6】

【化 9 1】



10

この化合物は、化合物 L 3 7 と同じ方法で、ステップ 2 において化合物 C 5 8 を化合物 C 1 6 3 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.13 (dd, 1 H), 3.86 (d, 1 H), 3.58 - 3.72 (m, 2 H), 1.71 - 1.92 (m, 1 H), 1.08 (dtd, 1 H), 0.51 - 0.70 (m, 2 H), 0.37 (dq, 1 H), 0.14 - 0.26 (m, 1 H).

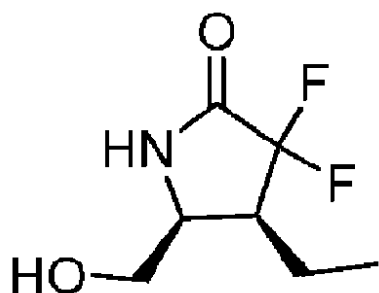
【0 3 3 7】

調製 3 0 : (4 S, 5 S) - 4 - エチル - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 4 0)

【0 3 3 8】

20

【化 9 2】



30

ステップ 1. (7 S, 7 a S) - 7 - エチル - 6, 6 - ジフルオロ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 6 5) の合成

THF (30 mL) 中の化合物 C 6 2 (0.80 g, 4.0 mmol) の溶液を、約 -78 °C にて LDA (2 M, 4.97 mL, 9.94 mmol) でゆっくりと処理した。混合物を約 -78 °C に約 45 分間保った後、THF (10 mL) 中の NFSI (1.63 g, 5.17 mmol) の溶液を添加した。添加完了後、混合物を約 -78 °C に約 15 分間維持し、次いで約 25 °C に約 2 時間加熱した。水および EtOAc を添加し、EtOAc を分離した。水相を EtOAc で抽出し、合わせた EtOAc 抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 6 5 を得た。収量: 350 mg (40%)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 4.24 (dd, 1 H), 4.09 (dd, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 2.80 - 2.76 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.53 - 1.38 (m, 2 H), 1.42 (s, 3 H), 0.92 (t, 3 H).

40

ステップ 2. (4 S, 5 S) - 4 - エチル - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 4 0) の合成

14 mL のアセトニトリルおよび 1.6 mL の水中の化合物 C 6 5 (350 mg, 1.91 mmol) の攪拌溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (18 mg, 0.09 mmol) を添加した。反応混合物を約 90 °C で約 2 時間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 4 0 を得た。収量: 260 mg (76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (br. s, 1 H), 3.78 - 3.75 (m, 2 H), 3.53 - 3.51 (m, 1 H), 2.65 - 2.52 (m, 1 H), 1.89 (br. s, 1 H), 1.79 - 1.69 (m, 1 H), 1.52 - 1.45 (m, 1 H),

50

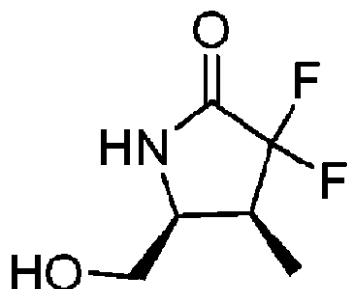
1.08 (t, 3 H).

【0339】

(4 S, 5 S) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 39) の合成

【0340】

【化93】



10

この化合物は、化合物 L 40 と同じ方法で、ステップ 1 において化合物 C 6 2 を化合物 C 5 8 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.76 - 3.48 (m, 2 H), 3.29 - 2.71 (m, 1 H), 2.69 - 2.60 (m, 1 H), 1.18 - 1.06 (d, 3 H).

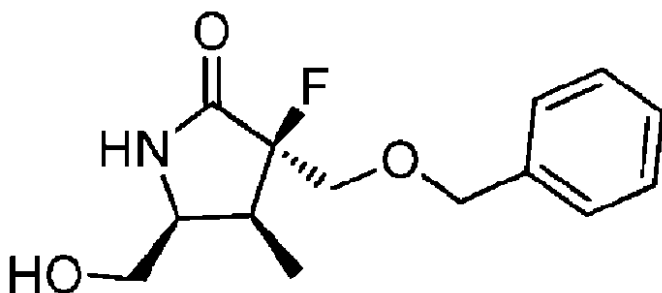
【0341】

(3 R, 4 S, 5 S) - 3 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 41) の合成

20

【0342】

【化94】



30

この化合物は、化合物 L 40 と同じ方法で、ステップ 1 において化合物 C 6 2 を化合物 C 5 8 に置き換え、N F S I をベンジルオキシメチルクロリド (C A S 3 5 8 7 - 6 0 - 8) に置き換えて、(6 R, 7 S, 7 a S) - 6 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 6 - フルオロ - 3, 3, 7 - トリメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 6 6) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.41 (m, 5 H), 4.57 (d, 2 H), 3.47 - 3.86 (m, 5 H), 2.71 -

2.93 (m, 1 H), 1.04 (d, 3 H). また、ステップ 1 において、(6 S, 7 S, 7 a S) - 6 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 6 - フルオロ - 3, 3, 7 - トリメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 6 7) も得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 - 7.40 (m, 5 H), 4.68 (d, 1 H), 4.53 (d, 1 H), 4.45 - 4.51 (m, 1 H), 3.95 (dd, 1 H), 3.88 (dd, 1 H), 3.59 - 3.74 (m, 2 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 0.99 (d, 3 H)

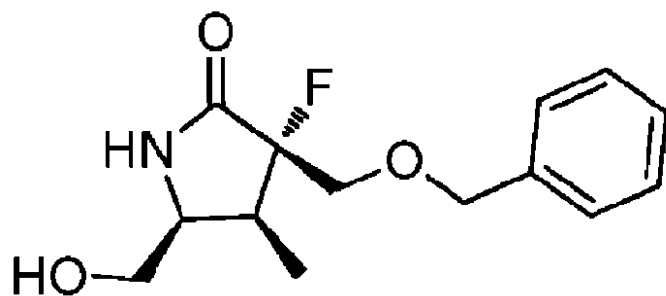
40

【0343】

(3 S, 4 S, 5 S) - 3 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 42) の合成

【0344】

【化 9 5】



10

この化合物は、化合物 L 4 0 と同じ方法で、ステップ 2 において化合物 C 6 5 を化合物 C 6 7 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 - 7.45 (m, 5 H), 6.85 (br. s., 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.87 - 3.99 (m, 1 H), 3.65 - 3.86 (m, 3 H), 3.44 (dd, 1 H), 2.32 - 2.55 (m, 1 H), 2.20 - 2.33 (m, 1 H).

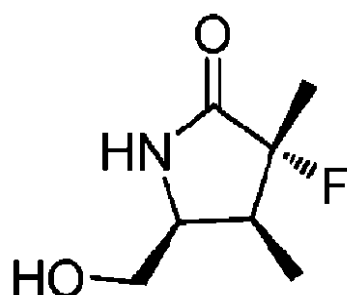
【0 3 4 5】

(3 R, 4 S, 5 S) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン (L 4 4) の合成

【0 3 4 6】

【化 9 6】

20



30

この化合物は、化合物 L 4 0 と同じ方法で、ステップ 1 において化合物 C 6 2 を化合物 C 6 0 に置き換えて、(6 R, 7 S, 7 a S) - 6 - フルオロ - 3, 3, 6, 7 - テトラメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 6 8) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.90 - 4.78 (m, 2 H), 3.74 - 3.59 (m, 1 H), 2.81 - 2.66 (m, 1 H), 1.42 (dd, 3 H), (1.04 (d, 3 H)). また、ステップ 1 において、(6 S, 7 S, 7 a S) - 6 - フルオロ - 3, 3, 6, 7 - テトラメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 6 9) も得た。

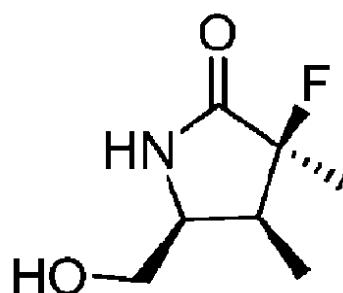
【0 3 4 7】

(3 S, 4 S, 5 S) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 2 - オン (L 4 5) の合成

40

【0 3 4 8】

【化 9 7】



50

この化合物は、化合物 L 4 0 と同じ方法で、ステップ 2 において化合物 C 6 5 を化合物 C 6 9 に置き換えて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.59 - 3.56 (m, 2 H), 3.46 - 3.44 (m, 1 H), 2.41 - 2.22 (m, 1 H), 1.48 - 1.39 (m, 3 H), 1.10 - 1.01 (m, 3 H).

【0349】

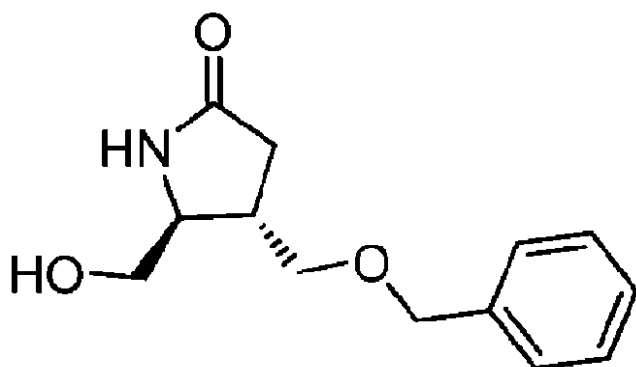
調製 3 1

(4 S, 5 S) - 4 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 4 3)

【0350】

【化 9 8】

10



20

ステップ 1. (3 R, 7 R, 7 a S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (2 - メチルプロパー 1 - エン - 1 - イル) テトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 7 0) の合成

THF (120 mL) 中の臭化第一銅ジメチルスルフィド (6.24 g, 30.2 mmol) の溶液に、2 - メチル - 1 - プロペニルマグネシウムブロミド (0.5 M, 121.60.5 mmol) を約 -15 °C でゆっくりと添加した。約 15 分後、混合物を約 -78 °C に冷却した。THF (25 mL) 中の CAS 170885-07-1 (1.4 g, 6.0 mmol) および TMS Cl (1.3 g, 12.1 mmol) の溶液を、約 15 分間かけて添加した。約 1 時間後、 NH_4Cl 水溶液を混合物に添加し、これを約 25 °C に加温した。酢酸エチルを添加し、EtOAc を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 7 0 を得た。収量：1.1 g (64.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ 7.30 (d, 2 H), 6.92 (d, 2 H), 6.05 (s, 1 H), 5.27 (dt, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 3.87 - 3.94 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.59 - 3.65 (m, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 2.46 - 2.52 (s, 1 H), 1.67 (d, 3 H), 1.61 (d, 3 H).

30

ステップ 2. (3 R, 7 S, 7 a S) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 7 1) の合成

DCM (20 mL) 中の化合物 C 7 0 (1.1 g, 3.8 mmol) の溶液を、約 -78 °C にてオゾンで処理した。過剰のオゾンが存在するようになったとき、メチルスルフィド (5 mL) をゆっくりと添加した。混合物を約 -78 °C で約 1 時間攪拌した後、蒸発乾固させた。残留物を 9 mL の THF および 1 mL の水に溶解し、 NaBH_4 (307 mg, 7.6 mmol) で処理した。混合物を約 25 °C で約 2 時間攪拌した後、 NH_4Cl 水溶液および EtOAc で処理した。EtOAc 抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 7 1 を得た。収量：460 mg (46%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ 7.29 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 6.03 (s, 1 H), 4.87 (t, 1 H), 4.15 (dd, 1 H), 3.89 - 3.97 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.40 - 3.55 (m, 3 H), 2.39 - 2.55 (m, 3 H).

40

50

ステップ 3. (4 S, 5 S) - 4 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 4 3) の合成

DMF (4. 2 mL) 中の化合物 C 7 1 (220 mg、0. 84 mmol) の溶液を約 0 °C に冷却し、水素化ナトリウム (60 %、40 mg、1. 0 mmol)、続いて (ブロモメチル) ベンゼン (0. 11 mL、0. 92 mmol) で処理した。混合物を約 0 °C に約 1 時間保った後、水で希釈した。混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、アセトニトリルおよび水中の 4 - トルエンスルホン酸での処理に供して、表題化合物 L 4 3 を得た。収量：100 mg (51 %)。
¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 7.52 (s, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 5 H), 4.77 (t, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 3 H), 3.26 - 3.35 (m, 2 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 1.85 - 1.95 (m, 1 H).

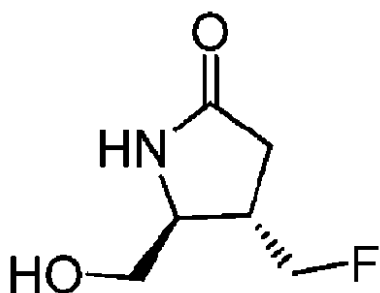
10

【0351】

調製 3 2 : (4 S, 5 S) - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 4 9)

【0352】

【化 9 9】



20

ステップ 1. (3 R, 7 S, 7 a S) - 7 - (フルオロメチル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 7 2) の合成

約 0 °C の DCM 中の化合物 C 7 1 (460 mg、1. 75 mmol) および 2, 6 - ルチジン (468 mg、4. 37 mmol) の溶液を、DAST (563 mg、3. 5 mmol) で処理した。混合物を約 25 °C で約 5 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた DCM 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 7 2 を得た。収量：410 mg (88 %). LCMS: m/z, 265.3 (M+1), 保持時間: 1.602 分.

30

ステップ 2. (4 S, 5 S) - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 4 9) の合成

9 mL のアセトニトリルおよび 1 mL の水中の化合物 C 7 1 (100 mg、0. 38 mmol) の攪拌溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (3 mg、0. 02 mmol) を添加した。反応混合物を、溶媒が蒸発するまで約 90 °C で加熱した。追加のアセトニトリルおよび水を添加し、この操作をさらに数回繰り返した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 4 9 を得た。収量：50 mg (90 %).
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.53 - 4.51 (m, 1 H), 4.41 - 4.40 (m, 1 H), 3.66 - 3.53 (m, 3 H), 2.65 - 2.54 (m, 2 H), 2.21 - 2.16 (m, 1 H).

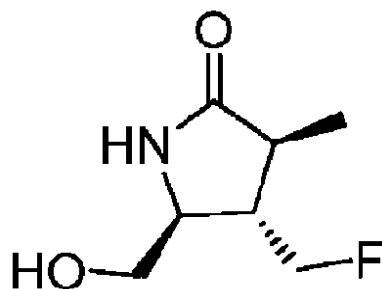
40

【0353】

調製 3 3 : (3 S, 4 S, 5 S) - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 5 2)

【0354】

【化 1 0 0】



ステップ 1. (3R, 7S, 7aS) - 7 - (フルオロメチル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチルトetraヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C73) の合成

10

約 - 78 °C の THF (3 mL) 中の化合物 C73 (160 mg、0.61 mmol) の溶液に、LDA (2M、0.38 mL) を添加した。混合物を約 0.5 時間攪拌した後、ヨードメタン (107 mg、0.76 mmol) を添加した。混合物を約 - 78 °C に約 10 分間維持した後、これを約 25 °C に加温し、約 1 時間攪拌した。EtOAc および水を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C73 を得た。収量：140 mg (82%)。LCMS: m/z, 279 (M+1), 保持時間: 1.244 分

ステップ 2. (3S, 4S, 5S) - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピロリジン - 2 - オン (L52) の合成

20

6. 5 mL の AcOH および 3. 5 mL の水中の化合物 C73 (140 mg、0.5 mmol) の溶液を、約 90 °C に約 40 分間加熱した後、蒸発乾固させた。残留物を 25 mL の MeOH に溶解し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L52 を得た。収量：70 mg (87%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.62 - 4.51 (d, 2 H), 3.71 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 2.41 - 2.39 (m, 1 H), 2.23 - 2.10 (m, 1 H), 1.25 (s, 3 H).

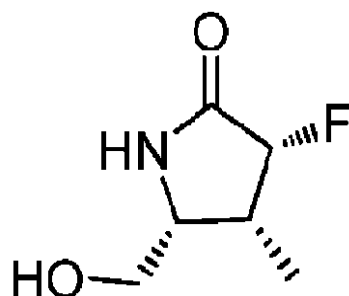
【0355】

調製 34: (3R, 4R, 5R) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン (L53)

30

【0356】

【化 1 0 1】



40

ステップ 1. (7aR) - 3, 3 - ジメチル - 6 - (フェニルセラニル) テトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C74) の合成

LDA (2M、41.9 mL) を、THF (130 mL) 中の (R) - 3, 3 - ジメチルトetraヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (1H) - オン (CAS 103630-36-0、10 g、64.4 mmol) の溶液に約 - 78 °C で添加した。約 30 分後、THF (125 mL) 中のジフェニルジセレニド (24.13 g、77.3 mmol) を添加した。混合物を約 - 78 °C に約 30 分間保った後、約 25 °C に約 1 時間加温した。酢酸エチルおよび水を添加し、混合物を部分的に濃縮した後、EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C74 を得た。収量：12.0 g (60

50

%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 - 7.64 (m, 2 H), 7.38 - 7.27 (m, 3 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.12 - 4.07 (m, 1 H), 3.98 - 3.92 (m, 2 H), 3.72 - 3.64 (m, 1 H), 3.31 (t, 1 H), 3.13 (t, 1 H), 2.59 - 2.53 (m, 1 H), 2.33 (dd, 2 H), 1.84 - 1.75 (m, 1 H), 1.62および1.56 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 1.44および1.28 (s, 3 H)。

ステップ2. (R)-3, 3-ジメチル-1, 7a-ジヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5 (3H)-オン (C75) の合成

約0℃のDCM (150 mL) およびピリジン (6.8 mL) 中の化合物C74 (12.0 g、38.7 mmol) の溶液を、30%過酸化水素溶液 (17.86 mL、128 mmol) で処理した。混合物を約0℃に約30分間保った後、約25℃にゆっくりと加温した。約3時間後、混合物をDCM (100 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。DCM抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C75を得た。収量: 4.0 g (68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (dd, 1 H), 6.09 (dd, 1 H), 4.66 - 4.62 (m, 1 H), 4.12 (dd, 1 H), 3.33 (dd, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H)。

ステップ3. (7S, 7aR)-3, 3, 7-トリメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5 (3H)-オン (C76) の合成

メチルリチウム (1.6 M、34.7 mL) を、ジエチルエーテル (40 mL) 中の臭化第一銅-ジメチルスルフィド錯体 (5.7 g、27.8 mmol) の懸濁液に約-10℃で添加した。添加が完了した後、溶液を約-78℃に冷却した。約10分後、TMSCl (3.5 mL、27.7 mmol)、続いてTHF (28 mL) 中の化合物C75 (1.7 g、11.1 mmol) の溶液を添加した。混合物を約-78℃で約2時間攪拌し、次いで約20℃に約1時間加温した。NH₄Cl水溶液および水酸化アンモニウムの混合物を攪拌しながら添加し、その後、混合物をEtOAcで希釈した。EtOAcを分離し、水相をEtOAcで抽出した。合わせたEtOAc抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C76を得た。収量: 1.75 g (93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.33 - 4.28 (m, 1 H), 3.86 (dd, 1 H), 3.71 (t, 1 H), 2.97 (dd, 1 H), 2.50 - 2.43 (m, 1 H), 2.11 (d, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.01 (d, 3 H)。

ステップ4. (6R, 7R, 7aR)-6-フルオロ-3, 3, 7-トリメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5 (3H)-オン (C77) の合成

LDA (1.8 M、7.03 mL) を、THF (27 mL) 中の化合物C76 (1.427 g、8.4 mmol) の-78℃の溶液に添加した。約1時間後、THF (8 mL) 中のNFSI (3.43 g、10.5 mmol) の溶液を添加した。約5分後、混合物を約25℃に加温した。約3時間後、EtOAcおよび水を添加し、混合物を部分的に濃縮した後、EtOAcで抽出した。合わせたEtOAc抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をDCMに溶解し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C77を得た。収量: 282 mg (18%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 5.27 (dd, 1 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 3.95 (dd, 1 H), 3.72 (t, 1 H), 2.94 (五重線, 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 0.90 (dd, 3 H)。

ステップ5. (3R, 4R, 5R)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピロリジン-2-オン (L53) の合成

9 mLのアセトニトリルおよび1 mLの水中の化合物C77 (280 mg、1.5 mmol) の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸 (15 mg、0.07 mmol) を添加した。反応混合物を約90℃で約1.5時間加熱した。反応混合物を約25℃に冷却し、濃

10

20

30

40

50

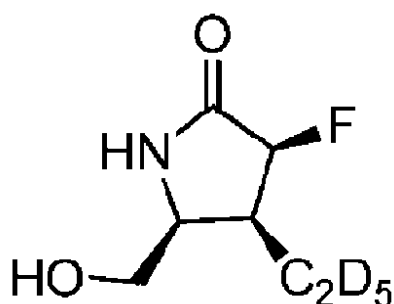
縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 5 3 を得た。収量：169 mg (77%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 6.56 (br. s, 1 H), 4.83 (dd, 1 H), 3.52 - 3.67 (m, 2 H), 3.37 - 3.50 (m, 1 H), 2.83 - 2.94 (m, 1 H), 2.63 - 2.80 (m, 1 H), 0.98 (dd, 3 H).

【0357】

調製 35：(3 S, 4 S, 5 S) - 4 - エチル - d₅ - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 5 6)

【0358】

【化102】



10

ステップ 1. (7 R, 7 a S) - 7 - エチル - d₅ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 7 9) の合成

20

ベルジュウテロエチルマグネシウムブロミドの溶液を、80 mL の THF 中の 11.06 g (97 mmol) のエチル - d₅ ブロミドおよび金属マグネシウム (2.73 g, 112 mmol) から調製した。この溶液の一部 (43.5 mL) を、THF (40 mL) 中の臭化第一銅 - ジメチルスルフィド錯体 (6.78 g, 32.6 mmol) の懸濁液に約 -10 °C で添加した。混合物を約 -10 °C で約 10 分間攪拌した後、約 -78 °C に冷却した。クロトリメチルシラン (3.55 g, 32.6 mmol) を添加した。約 15 分後、THF (20 mL) 中の化合物 P 20 (2.0 g, 13.1 mmol) を添加した。混合物を約 -78 °C に約 30 分間保った後、約 25 °C に約 18 時間加温した。NH₄Cl 水溶液および水酸化アンモニウムの混合物を攪拌しながら添加し、その後、混合物を EtOAc で希釈し、濾過した。EtOAc を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 7 9 を得た。収量：850 mg (35%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (dt, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 2.91 (dd, 1

30

H), 2.31 (dd, 1 H), 2.24 (t, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H).

ステップ 2. (6 S, 7 S, 7 a S) - 7 - エチル - 6 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 8 0) の合成

2 - メチル THF (12.5 mL) 中の化合物 C 7 9 (512 mg, 2.7 mmol) の溶液を、約 -78 °C にテリチウムヘキサメチルジシラジド (1 M, 3.0 mL) で処理し、混合物を約 -78 °C に約 45 分間保った後、2 - メチル THF (12.5 mL) 中の NSFI (1.12 g, 3.54 mmol) の約 -78 °C の溶液中に添加した。混合物を約 -78 °C に約 30 分間保ち、次いで水 (10 mL) および EtOAc (10 mL) を添加した。EtOAc を分離し、水相を EtOAc (10 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をヨウ化ナトリウム溶液、チオ硫酸ナトリウム溶液、NaOH 溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 8 0 を得た。収量：94 mg (17%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 5.26 (dd, 1 H), 3.95 - 4.08 (m, 2 H), 3.61 - 3.71 (m, 1 H), 2.62 - 2.75 (m, 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H).

40

ステップ 3. (3 S, 4 S, 5 S) - 4 - エチル - d₅ - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 5 6) の合成

50

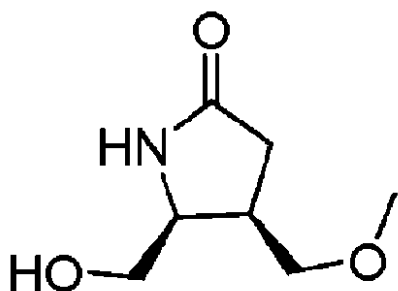
18 mLのアセトニトリルおよび2 mLの水中の化合物C80 (94 mg、0.46 mmol)の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸 (4 mg、0.02 mmol)を添加した。反応混合物を約90℃で約4時間加熱した。反応混合物を約25℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物L56を得た。収量：51 mg (67%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 6.76 (br. s., 1 H), 4.73 (dd, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.32 - 3.42 (m, 1 H), 2.85 (t, 1 H), 2.40 (dt, 1 H).

【0359】

調製36：(4R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン-2-オン (L60)

【0360】

【化103】



ステップ1. (7R, 7aS) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3H) - オン (C82) の合成

オゾン化酸素流をDCM (49 mL) およびMeOH (16 mL) 中の化合物C55 (1.95 g、10.8 mmol)の溶液に通して約-78℃で約2時間バブリングした。ジメチルスルフィド (10 mL)を約-78℃で添加し、続いてNaBH₄ (2.44 g、64.6 mmol)を同じ温度で添加した。約30分後、反応物を約0℃に加熱し、約2時間攪拌した。酢酸エチルを添加し、混合物を水、次いでブラインで洗浄した。合わせたEtOAc抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C82を得た。収量：1.2 g (60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.40 - 4.34 (m, 1 H), 3.97 (dd, 1 H), 3.86 (dd, 1 H), 3.72 - 3.62 (m, 2 H), 2.94 (dd, 1 H), 2.58 - 2.53 (m, 1 H), 2.25 (d, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H).

ステップ2. (7R, 7aS) - 7 - (メトキシメチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3H) - オン (C83) の合成

THF (40 mL) 中の化合物C55 (1.4 g、7.5 mmol)の攪拌溶液に、新たに調製した酸化銀 (I) (17.48 g、75.7 mmol)、続いてヨードメタン (5.37 g、37.8 mmol)を添加した。混合物を約70℃で約16時間加熱した。次いで、混合物を約25℃に冷却し、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C83を得た。収量：1.1 g (73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.36 - 4.30 (m, 1 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.39 - 3.25 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.93 (dd, 1 H), 2.61 - 2.53 (m, 1 H), 2.22 (dd, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H).

ステップ3. (4R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン-2-オン (L60) の合成

18.8 mLのアセトニトリルおよび2.1 mLの水中の化合物C83 (200 mg、1.0 mmol)の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸 (9 mg、0.05 mmol)を添加した。反応混合物を約2時間加熱還流した。反応混合物を約25℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物L60を得た。収量：15

10

20

30

40

50

0 mg (93%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 3.49 - 3.34 (m, 5 H), 3.32 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 2.73 - 2.60 (m, 1 H), 2.09 - 1.95 (m, 2 H).

【0361】

調製37: (4R, 5S) - 3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-オン (L61)

ステップ1. (7R, 7aS) - 6-フルオロ-7-(メトキシメチル)-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン (C84) の合成

THF (10 mL) 中の化合物 C83 (250 mg, 1.3 mmol) の溶液を、-78 °C にてリチウムヘキサメチルジシラジド (1 M, 2.13 mL) で処理し、約30分間保存した後、THF (10 mL) 中の NFSI (436 mg, 1.4 mmol) の溶液を添加した。混合物を約-78 °C に約30分間維持し、次いで約25 °C に約1時間加温した。水および EtOAc を添加し、相を分離した。EtOAc 抽出物をヨウ化ナトリウム溶液、チオ硫酸ナトリウム溶液、NaOH 溶液、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C84 を得た。収量: 90 mg (33%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.88 (d, 1 H), 4.51 - 4.46 (m, 1 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.70 (dd, 1

H), 3.49 - 3.44 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.74 - 2.63 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H). また、(7R, 7aS) - 6,6-ジフルオロ-7-(メトキシメチル)-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン (C85) も得た。収量 45 mg (15%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.24 - 4.19 (m, 1 H), 4.08 (dd, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.55 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 2.94 - 2.85 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H).

ステップ2. (7R, 7aS) - 6-フルオロ-7-(メトキシメチル)-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン (C86) の合成

THF (10 mL) 中の化合物 C84 (125 mg, 0.575 mmol) の溶液を、約0 °C にてカリウムヘキサメチルジシラジド (1 M, 0.115 mL) で処理した。約5分後、混合物を約25 °C に約2時間加温した。リン酸二水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 C86 を得た。収量: 115 mg (92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.28 (dd, 1 H, ジアステレオマー1), 4.89 (d, 1 H, ジアステレオマー2), 4.51 - 4.47 (m, 1 H, ジアステレオマー2), 4.07 - 4.01 (m, 2 H, ジアステレオマー1), 3.96 (dd, 1 H, ジアステレオマー2), 3.83 - 3.78 (m, 1 H, ジアステレオマー1), 3.70

(dd, 1 H, ジアステレオマー2), 3.57 - 3.53 (m, 1 H, ジアステレオマー1), 3.49 - 3.44 (m, 2 H, ジアステレオマー2), 3.47 -

3.43 (m, 1 H, ジアステレオマー1), 3.31 (s, 3 H, ジアステレオマー2), 3.30 (s, 3 H, ジアステレオマー1), 3.04 - 3.00

(m, 1 H, ジアステレオマー1), 2.74 - 2.63 (m, 1 H, ジアステレオマー2), 1.67 (s, 3 H, ジアステレオマー1), 1.63 (s, 3 H, ジアステレオマー2), 1.49 (s, 3 H, ジアステレオマー1), 1.46 (s, 3 H, ジアステレオマー2).

ステップ3. (4R, 5S) - 3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-オン (L61) の合成

10 mL のアセトニトリルおよび0.6 mL の水中の化合物 C86 (130 mg, 0.6 mmol) の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸 (6 mg, 0.03 mmol) を添加した。反応混合物を約90 °C で約2時間加熱した。反応混合物を約25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L61 を得た。収量: 8

0 mg (76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.12 (dd, 1 H, ジアステレオマー1), 4.94 (dd, 1 H, ジアステレオマー2), 3.85 - 3.54 (m, 10 H, ジアステレオマー1および2), 3.42 (s, 3 H, ジアステレオマー1), 3.37 (s, 3 H, ジアステレオマー2), 2.95 - 2.84 (m, 2 H, ジアステレオマー1および2)。

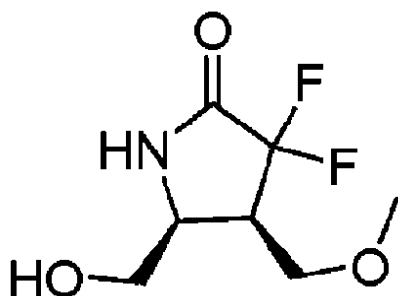
【0362】

(4R, 5S) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L63) の合成

【0363】

【化104】

10



この化合物は、化合物 L61 と同じ方法で、ステップ 3 において化合物 C86 を化合物 C85 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.88 - 3.81 (m, 2 H), 3.75 - 3.71 (m, 1 H), 3.66 - 3.61 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.05 - 2.95 (m, 1 H)。

20

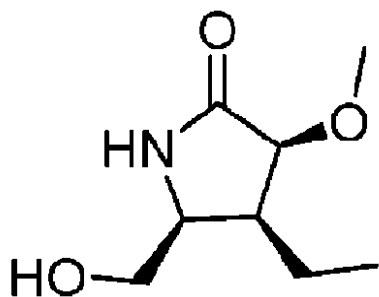
【0364】

調製 38: (3S, 4S, 5S) - 4 - エチル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシピロリジン - 2 - オン (L66)

【0365】

【化105】

30



ステップ 1. (7S, 7aS) - 7 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C87) の合成

THF (25 mL) 中の化合物 C54 (1.0 g、5.5 mmol) の溶液を、約 -78 °C にて LDA (3.4 mL、6.8 mmol) で処理した。混合物を約 20 分間保存し、次いで THF (5 mL) 中の (1R) - (-) - (10-カンファースルホニル) オキサジリジン (CAS 104372-31-8、1.50 g、6.5 mmol) の溶液で処理した。約 30 分後、混合物を約 25 °C に約 30 分間加温した。メタノール (2 mL) を添加し、混合物を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C87 を得た。収量: 800 mg (73%)。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

40

ステップ 2. (6S, 7S, 7aS) - 7 - エチル - 6 - メトキシ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C88) の合成

THF (50 mL) 中の化合物 C87 (800 mg、4.0 mmol) の攪拌溶液に、新たに調製した酸化銀 (I) (9.3 g、40.2 mmol)、続いてヨードメタン (1

50

． 25 ml、20.1 mmol) を添加した。混合物を約 75 °C で約 16 時間加熱した。次いで、混合物を約 25 °C に冷却し、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 88 を得た。収量：180 mg (21%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.09 (d, 1 H), 4.04 - 3.96 (m, 2 H), 3.70 - 3.66 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 2.52 - 2.50 (m, 1 H), 1.69 - 1.64 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.48 - 1.41 (m, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 0.90 (t, 3 H)。また、(6 R, 7 S, 7 a S) - 7 - エチル - 6 - メトキシ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 89) も得た。収量：375 mg (44%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.44 - 4.40 (m, 1 H), 3.92 - 3.89 (m, 1 H), 3.66 (s, 1 H), 3.64 - 3.59 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.17 - 2.12 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.50 - 1.41 (m, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.38 - 1.30 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H)。

10

ステップ 3. (3 S, 4 S, 5 S) - 4 - エチル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシピロリジン - 2 - オン (L 66) の合成

9 mL のアセトニトリルおよび 1 mL の水中の化合物 C 88 (180 mg、0.8 mmol) の攪拌溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (7 mg、0.04 mmol) を添加した。反応混合物を約 90 °C で約 2 時間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 66 を得た。収量：75 mg (51%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.09 (br, 1 H), 3.68 - 3.64 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.57 (d, 1 H), 3.48 (br. s, 1 H), 2.84 (br. s, 1 H), 2.42 - 2.30 (m, 1 H), 1.64 - 1.58 (m, 1 H), 1.47 - 1.33 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H)。

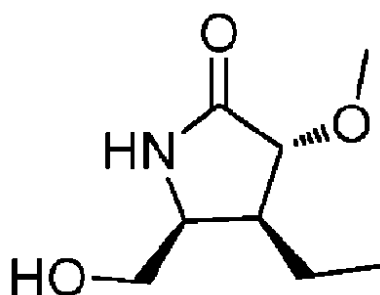
20

【0366】

(3 R, 4 S, 5 S) - 4 - エチル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシピロリジン - 2 - オン (L 67) の合成

【0367】

【化106】



30

この化合物は、化合物 L 66 と同じ方法で、ステップ 3 において化合物 C 88 を化合物 C 89 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (br. s, 1 H), 3.75 - 3.70 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.62 - 3.60 (m, 2 H), 2.35 - 2.27 (m, 1 H), 2.12 (br. s, 1 H), 1.73 - 1.64 (m, 1 H), 1.61 - 1.52 (m, 1 H), 1.00 (t, 3 H)。

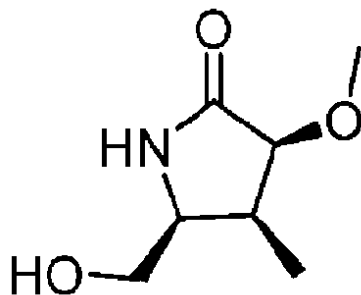
40

【0368】

(3 S, 4 S, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 64) の合成

【0369】

【化 1 0 7】



10

この化合物は、化合物 L 6 6 と同じ方法で、ステップ 1 において化合物 C 5 4 を化合物 C 5 3 に置き換えて調製し、(7 S, 7 a S) - 6 - ヒドロキシ - 3, 3, 7 - トリメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 9 0) を得た。ステップ 2 を化合物 C 9 0 に適用することにより、(6 S, 7 S, 7 a S) - 6 - メトキシ - 3, 3, 7 - トリメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 9 1) および (6 R, 7 S, 7 a S) - 6 - メトキシ - 3, 3, 7 - トリメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 9 2) を得た。ステップ 3 を化合物 C 9 1 に適用することにより、表題化合物 L 6 4 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.65 - 3.62 (m, 4 H), 3.59 (s, 3 H), 3.48 (br. s, 1 H), 2.69 - 2.64

20

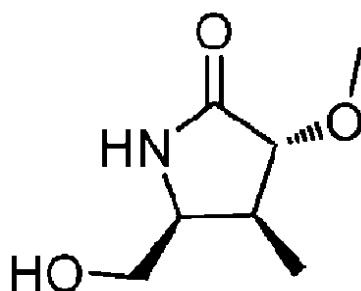
(m, 1 H), 1.01 (d, 3 H).

【 0 3 7 0】

(3 R, 4 S, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン (L 6 5) の合成

【 0 3 7 1】

【化 1 0 8】



30

この化合物は、化合物 L 6 4 と同じ方法で、ステップ 3 において化合物 C 9 1 を化合物 C 9 2 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.37 (br. s, 1 H), 3.74 - 3.64 (m, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.58 - 3.55 (m, 1 H), 2.53 - 2.47 (m, 1 H), 2.45 (br. s, 1 H), 1.20 (d, 3 H).

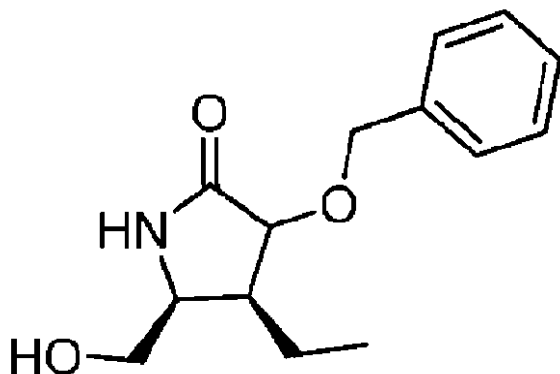
【 0 3 7 2】

(4 S, 5 S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 4 - エチル - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 6 8) の合成

40

【 0 3 7 3】

【化 1 0 9】



10

この化合物は、化合物 L 6 6 と同じ方法で、ステップ 2 においてヨードメタンを（プロモメチル）ベンゼンに置き換え、得られたジアステレオマーの混合物をステップ 3 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.26 (m, 5 H, 両方のジアステレオマー), 6.27

(br. s, 1 H, 両方のジアステレオマー), 5.15 (d, 1 H, ジアステレオマー-1), 5.01 (d, 1 H, ジアステレオマー-2), 4.71 (d, 1 H, 両方のジアステレオマー), 3.93 (d, 1 H, ジアステレオマー-1), 3.78 (d, 1 H, ジアステレオマー-2), 3.69 - 3.60 (m, 3 H, 両方のジアステレオマー), 2.40

20

- 2.32 (m, 1 H, 両方のジアステレオマー), 1.69 - 1.63 (m, 1 H, 両方のジアステレオマー), 1.54 - 1.40 (m, 1 H, 両方のジアステレオマー), 0.98

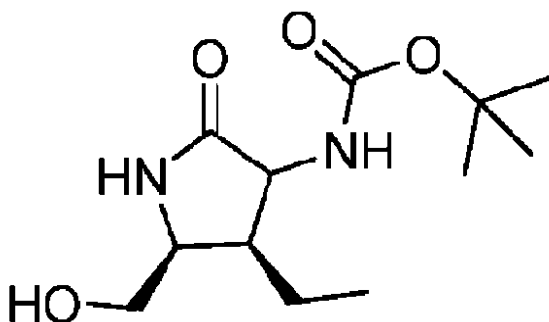
(t, 3 H, ジアステレオマー-1), 0.92 (t, 3 H, ジアステレオマー-2).

【0 3 7 4】

調製 3 9 : t e r t -ブチル ((4 S, 5 S) - 4 -エチル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 -オキソピロリジン - 3 -イル) カルバメート (L 7 0)

【0 3 7 5】

【化 1 1 0】



30

ステップ 1. (7 S, 7 a S) - 6 -アジド - 7 -エチル - 3, 3 -ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) -オン (C 9 3) の合成

LDA (2. 0 M、1. 7 mL) を、THF (20 mL) 中の化合物 C 5 4 (500 mg、2. 7 mmol) の溶液に約 - 7 8 °C で添加した。約 - 7 8 °C で約 30 分後、2, 4, 6 -トリイソプロピルベンゼンスルホンアジドの 10 % 溶液 (CAS 36982 - 84 - 0、2. 0 mL、0. 66 mmol) を添加した。約 - 7 8 °C で約 10 分間攪拌した後、溶液を約 2 5 °C に約 1 時間加温した。NH₄Cl 水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 9 3 を得た。収量 : 500 mg (82 %)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (d, 1 H), 4.13 - 4.08 (m, 1 H), 4.00 - 3.97 (m, 1 H), 3.70 -

40

3.65 (m 1 H), 2.49 - 2.47 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.75 - 1.42 (m, 2 H), 1.47 (s, 3 H), 0.90 (t, 3 H).

50

ステップ2. (7R, 7a S) - 6 - アミノ - 7 - エチル - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C 9 4) の合成

MeOH (30 mL) 中の化合物 C 9 3 (500 mg、2.2 mmol) の溶液に、パラジウム炭素 (100 mg) を添加し、混合物を水素雰囲気 (1 atm) 下で約 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物 C 9 4 を得た。収量: 380 mg (86%)。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

ステップ3. (4R, 5S) - 3 - アミノ - 4 - エチル - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (C 9 5) の合成

27 mL のアセトニトリルおよび 3 mL の水中の化合物 C 9 4 (380 mg、1.9 mmol) の攪拌溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (0.40 g、2.3 mmol) を添加した。反応混合物を約 90 °C で約 2 時間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮して、表題化合物 C 9 5 を得た。収量: 300 mg (47%)。¹H NMR (400 MHz, dmsd₆) δ 7.47 (d, 2 H), 7.11 (d, 2 H), 4.13 - 4.10 (m, 1 H), 3.71 - 3.56 (m, 2 H), 3.46 - 3.43 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.06 - 1.91 (m, 1 H), 1.50 - 1.47 (m, 1 H), 1.39 - 1.35 (m, 1 H), 0.92 (t, 3 H).

10

ステップ4. tert - ブチル ((4S, 5S) - 4 - エチル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) カルバメート (L 7 0) の合成

THF (10 mL) および水 (10 mL) 中の化合物 C 9 5 (300 mg、1.9 mmol) および Et₃N (0.78 mL、5.7 mmol) の溶液に、二炭酸ジ - tert - ブチル (0.83 mL、3.8 mmol) を添加した。混合物を約 25 °C に約 16 時間保った。反応混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 7 0 を得た。収量: 280 mg (約 100%)。¹H NMR (400 MHz, dmsd₆) δ 7.76 (br. s, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 4.07 - 3.93 (m, 1 H), 3.48 - 3.43 (m, 2 H), 3.37 (br. m, 1 H), 2.36 - 2.33 (m, 1 H), 1.55 - 1.45 (m, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.33 - 1.28 (m, 1 H), 0.83 (t, 3 H).

20

【0376】

調製40: (1R, 4S, 5S, 6S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オン (L 7 4)

ステップ1. (3R, 5aR, 6S, 6a S, 6b S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチルテトラヒドロ - 1H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C 9 6) の合成

30

THF (200 mL) 中のエチルジフェニルスルホニウムテトラフルオロボレート (CAS 893-69-6、31.36 g、104 mmol) の攪拌懸濁液に、LDA (2 M、65 mL、130 mmol) を約 -78 °C でゆっくりと添加した。反応混合物を約 -78 °C に約 1.5 時間保ち、その時点で、THF (90 mL) 中の (3R, 7a S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 7a - ジヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (CAS 170885-07-1、12.0 g、51.9 mmol) の溶液をゆっくりと添加した。反応混合物を約 -78 °C に約 1.5 時間維持し、次いで約 25 °C に加温した。これを約 25 °C で約 1.5 時間攪拌した後、EtOAc および NaHCO₃ 溶液でクエンチした。EtOAc を分離し、水相を EtOAc で逆抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 9 6 を得た。収量 6.5 g (48%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (d, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 4.14 (dd, 1 H), 3.88

40

(dd, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.38 (dd, 1 H), 1.88 - 1.86 (m, 1 H), 1.79 - 1.77 (m, 1 H), 1.51 - 1.47 (m, 1 H), 1.14 (d, 3 H)。また、(3R, 5aR, 6R, 6a S, 6b S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチルテトラヒドロ - 1H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C 9 7) も得た。収量: 1.5 g (11%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 4.20 (t, 1 H), 3.78

50

(s, 3 H), 3.70 (t, 1 H), 3.53 (dd, 1 H), 2.12 - 2.06 (m, 2 H), 1.61 - 1.55 (m, 1 H), 1.26 (d, 3 H).

ステップ 2. (1 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 7 4) の合成

45 mL のアセトニトリルおよび 5 mL の水中の化合物 C 9 6 (1.7 g、6.6 mmol) の攪拌溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (64 mg、0.33 mmol) を添加した。反応混合物を約 90 °C で約 45 分間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 7 4 を得た。収量: 0.83 g (90%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.40 - 3.59 (m, 3 H), 1.71 (dd, 1 H), 1.57 (dt, 1 H), 1.13 (d, 3 H), 1.02 (dd, 1 H).

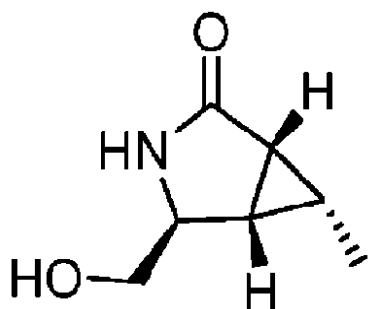
10

【0377】

(1 R, 4 S, 5 S, 6 R) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 7 5) の合成

【0378】

【化111】



20

この化合物は、化合物 L 7 4 と同じ方法で、ステップ 2 において化合物 C 9 6 を化合物 C 9 7 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 6.12 (br. s., 1 H), 3.45 - 3.54 (m, 2 H), 3.35 (br. s., 1 H), 3.26 - 3.33 (m, 1 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.23 - 1.39 (m, 1 H), 1.02 (d, 3 H).

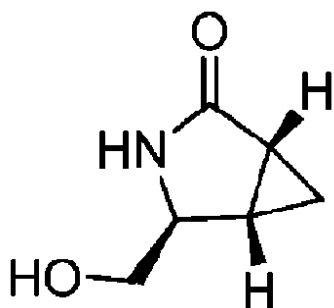
【0379】

30

(1 R, 4 S, 5 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 7 2) の合成

【0380】

【化112】



40

この化合物は、化合物 L 7 4 と同じ方法で、ステップ 2 において化合物 C 9 6 を (3 R, 5 a R, 6 a S, 6 b S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (CAS 187742-05-8) に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.47 - 3.61 (m, 3 H), 1.97 (ddd, 1 H), 1.75 - 1.86 (m, 1 H), 1.19 (td, 1 H), 0.59 - 0.68 (m, 1 H).

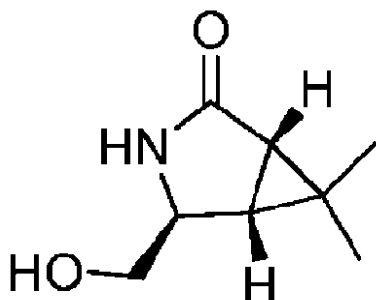
【0381】

50

(1 S, 4 S, 5 R) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 6, 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 7 3) の合成

【0 3 8 2】

【化 1 1 3】



10

この化合物は、化合物 L 7 4 と同じ方法で、ステップ 1 において C A S 8 9 3 - 6 9 - 6 を (1 - メチル) エチルジフェニルスルホニウムテトラフルオロボレート (C A S 4 0 4 4 7 - 5 8 - 3) に置き換えて調製した。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (br. s., 1 H), 3.88

(br. s., 1 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 3.48 - 3.61 (m, 1 H), 3.44 (d, 1 H), 1.70 (d, 1 H), 1.51 (d, 1 H), 1.10 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H).

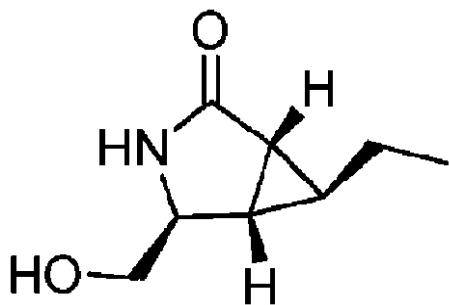
20

【0 3 8 3】

(1 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 6 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 7 6) の合成

【0 3 8 4】

【化 1 1 4】



30

この化合物は、化合物 L 7 4 と同じ方法で、ステップ 1 において C A S 8 9 3 - 6 9 - 6 をプロピルジフェニルスルホニウムテトラフルオロボレート (C A S 1 4 2 6 4 - 0 5 - 2) に置き換えて、(3 R, 5 a R, 6 S, 6 a S, 6 b S) - 6 - エチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ - [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 9 8) を得、これをステップ 2 において使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.56 (br. s., 1 H), 3.63 - 3.69 (m, 1 H), 3.62 (d, 1 H), 3.49 -

40

3.56 (m, 1 H), 3.48 (br. s, 1 H), 1.63 (ddd, 1 H), 1.55 (ddd, 1 H), 1.29 - 1.39 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H), 0.95 - 1.05 (m, 1 H). また、ステップ 1 において、(3 R,

5 a R, 6 R, 6 a S, 6 b S) - 6 - エチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 9 9) も得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 4.22 (dd, 1 H), 3.81

(s, 3 H), 3.73 (dd, 1 H), 3.53 (dd, 1 H), 2.14 (d, 2 H), 1.57 - 1.67 (m, 2 H), 1.51 (dd, 1 H), 1.08 (t, 3 H).

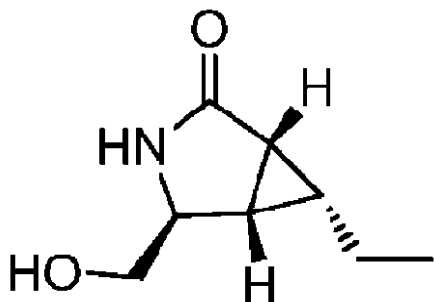
【0 3 8 5】

50

(1 R, 4 S, 5 S, 6 R) - 6 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 7 7) の合成

【0 3 8 6】

【化 1 1 5】



10

この化合物は、化合物 L 7 4 と同じ方法で、ステップ 2 において化合物 C 9 6 を化合物 C 9 9 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (br. s, 1 H), 4.41 (br. s, 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.57 (dd, 1 H), 3.40 - 3.48 (m, 1 H), 1.95 (ddt, 1 H), 1.71 - 1.77 (m, 1 H), 1.34 - 1.43 (m, 2 H), 1.19 - 1.29 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H).

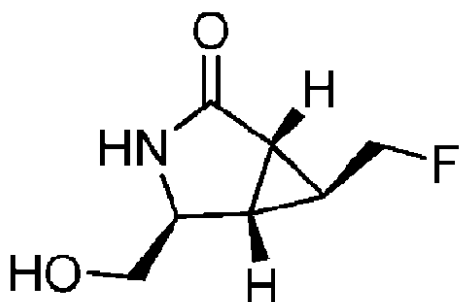
【0 3 8 7】

調製 4 1 : (1 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (フルオロメチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 7 9)

20

【0 3 8 8】

【化 1 1 6】



30

ステップ 1. (3 R, 5 a S, 6 S, 6 a R, 6 b S) - エチル 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - オキソヘキサヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 6 - カルボキシレート (C 1 0 0) の合成

(カルベトキシメチル) ジメチル - スルホニウムブロミド (C A S 5 1 8 7 - 8 2 - 6、1 5 g、6 4. 9 m m o l) を、CHCl₃ (1 3 0 m L) に溶解した。飽和 K₂CO₃ 水溶液 (6 1 m L) を激しく攪拌しながらゆっくりと添加し、続いて NaOH 水溶液 (5 0 %、5. 7 m L) を添加した。攪拌を約 3 0 分間続けた。CHCl₃ 層を分離し、水相を追加の CHCl₃ で抽出した。合わせた CHCl₃ 抽出物を K₂CO₃ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、透明黄色液体 (9. 5 8 g) を得た。これを DMSO (1 0 0 m L) に溶解した。DMSO (3 3 m L) 中の C A S 1 7 0 8 8 5 - 0 7 - 1 (6. 1 7 g、2 6. 7 m m o l) の溶液を添加した。混合物を約 2 5 °C に 3 日間保った。酢酸エチル (5 0 0 m L) を添加し、混合物をブライン (3 × 2 0 0 m L) で洗浄した。合わせたブライン洗液を EtOAc で抽出し、合わせた EtOAc 抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 0 0 を得た。収量 : 4. 0 g (4 7 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 4.19 - 4.24 (m, 1 H), 4.13 - 4.19 (m, 2 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.61 (dd, 1 H), 2.50 (ddd, 1 H), 2.24 (t, 1 H), 1.27 (t, 3 H). また、(3 R, 5 a S, 6 R,

40

50

6 a R, 6 b S) - エチル 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - オキソヘキサヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 6 - カルボキシレート (C 1 0 1) も得た。収量: 4. 3 3 g (5 1 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 4.20 (dd, 1 H), 4.08 - 4.15 (m, 1 H), 4.08 (q, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.37 - 2.45 (m, 3 H), 1.10 (t, 3 H).

ステップ 2. (3 R, 5 a S, 6 S, 6 a S, 6 b S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 0 2) の合成

水素化トリエチルホウ素リチウム (1 M、2 2. 1 mL) を、THF (5. 3 mL) 中の化合物 C 1 0 0 (1. 8 0 g、5. 7 mmol) の溶液に - 7 8 °C でゆっくりと添加した。混合物を約 - 7 8 °C にさらに約 1 時間保った後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (4. 0 mL) をゆっくりと添加した。混合物を約 0 °C に加温し、その後、過酸化水素水溶液 (3 0 %、3. 0 mL) を滴下添加して、続いて起こる発熱反応を制御した。次いで、混合物を約 0 °C に約 2 0 分間保った。THF を減圧下で蒸発させ、水 (1 0 mL) を添加した。混合物を DCM で抽出し、合わせた DCM 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 0 2 を得た。収量: 9 0 0 mg (5 8 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.92

(dd, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.61 (d, 2 H), 3.42 (dd, 1 H), 2.36 (br. s., 1 H), 2.14 (dd, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 1 H), 1.73 - 1.81 (m, 1 H). また、4 0 0 mg (2 5 %) のアルデヒド、C 1 0 8 も得た。同様の方法で、化合物 C 1 0 1 を水素化トリエチルホウ素リチウムで処理することにより、C 1 0 4 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, 2 H), 6.87 (d, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 4.24 (dd, 1 H), 3.97 (dd, 1 H), 3.81 - 3.88 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.53 (dd, 1 H), 2.21 - 2.32 (m, 2 H), 1.81 - 1.94 (m, 2 H).

ステップ 3. (3 R, 5 a S, 6 S, 6 a R, 6 b S) - 6 - (フルオロメチル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 0 3) の合成

DCM (3. 6 mL) 中の化合物 C 1 0 2 (2 0 0 mg、0. 7 3 mmol) の溶液を、ポリエチレンバイアル内約 2 5 °C にて、Et₃N (1. 1 mL、7. 3 mmol)、続いて XtalFluor-E (2 4 9 mg、1. 1 mmol) およびトリエチルアミントリヒドロフルオリド (0. 2 4 mL、1. 4 mmol) で処理した。混合物を約 2 5 °C に 3 日間保った。3 つの追加の実験物を同様に調製した。NaHCO₃ 水溶液 (4 mL) を各バイアルに攪拌しながら添加した。約 2 0 分後、実験物を NaHCO₃ 水溶液に注ぎ入れ、DCM で抽出した。合わせた DCM 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 0 3 を得た。収量: 4 2 1 mg (5 2 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.27 (d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 4.39 (ddd, 1 H), 4.20

- 4.34 (m, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.97 (dd, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.38 (dd, 1 H), 2.25 - 2.32 (m, 1 H), 1.99 - 2.04 (m, 1 H), 1.90 (dt, 1 H).

ステップ 4. (1 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (フルオロメチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 7 9) の合成

1 8 mL のアセトニトリルおよび 2 mL の水中の化合物 C 1 0 3 (4 2 1 mg、1. 5 mmol) の攪拌溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (1 5 mg、0. 0 8 mmol) を添加した。反応混合物を約 8 5 °C で約 1. 5 時間加熱した。反応混合物を約 2 5 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 7 9 を得た。収量: 2 0 9 mg (8 7 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.43 (ddd, 1 H), 4.31 (ddd, 1 H), 3.51 - 3.66 (m, 3 H), 2.04 (ddd, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.49 (qt, 1 H).

10

20

30

40

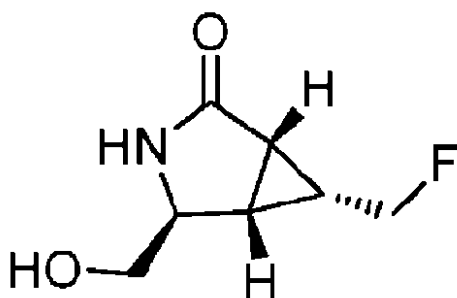
50

【0389】

(1S, 4S, 5R, 6R) - 6 - (フルオロメチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L78) の合成

【0390】

【化117】



10

この化合物は、化合物 L79 と同じ方法で、ステップ 2 において化合物 C100 を化合物 C101 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.40 (ddd, 1 H), 4.28 (ddd, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 1.89 (m, 2 H), 1.45 - 1.55 (m, 1 H).

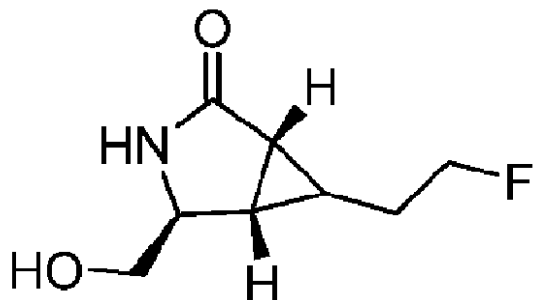
【0391】

調製 42 : (1R, 4S, 5S) - 6 - (2-フルオロエチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L80)

20

【0392】

【化118】



30

ステップ 1. (3-フルオロプロピル) ジフェニルスルホニウムテトラフルオロボレート (C105) の合成

DCM (100 mL) 中の 1-ヨード-3-フルオロプロパン (CAS 462-40-8, 8.80 g, 46.8 mmol)、ジフェニルスルフィド (23.5 mL, 140 mmol) およびテトラフルオロホウ酸銀 (I) (9.11 g, 46.8 mmol) の混合物を、約 38 °C で約 19 時間加熱した。混合物を DCM (100 mL) で希釈し、濾過し、濾液を約 50 mL の容量にまで濃縮した。濾過した後、濾液をエチルエーテル (100 mL) で希釈した。白色沈殿物をデカンテーションにより液体から分離し、沈殿物を追加の 2 分量の DCM-エチルエーテルで洗浄し、次いで減圧下で乾燥させて、表題化合物 C105 を得た。収量: 10.0 g (53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 - 8.00 (m, 4 H), 7.64 - 7.78 (m, 6 H), 4.66 (dt, 2 H), 4.31 (t, 2 H), 2.21 (dtt, 2 H).

40

ステップ 2. (3R, 5aR, 6aS, 6bS) - 6 - (2-フルオロエチル) - 3 - (4-メトキシフェニル) テトラヒドロ-1H-シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3H) - オン (C106) の合成

THF (15 mL) 中の化合物 C105 (578 mg, 1.7 mmol) の溶液を、約 -78 °C にて tert-ブチルリチウム溶液 (1.7 M, 1.32 mL) で処理した。混合物を約 -78 °C に約 30 分間保ち、次いで THF (5 mL) 中の CAS 170885

50

ー 07ー1 (200 mg、0.87 mmol) の溶液を添加した。約ー 78℃で約 3 時間後、NH₄Cl 水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C106 を得た。収量：170 mg (67%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.27 (d, 2 H, ジアステレオマー1), 7.26 (d, 2 H, ジアステレオマー2), 6.90 (d, 2 H, ジアステレオマー1), 6.89 (d, 2 H, ジアステレオマー2), 6.07 (s, 1 H, ジアステレオマー1), 6.06 (s, 1 H, ジアステレオマー2), 4.60 (q, 2 H, ジアステレオマー1), 4.48 (q, 2 H, ジアステレオマー2), 4.24 (dd, 1 H, ジアステレオマー2), 4.20 (dd, 1

H, ジアステレオマー1), 4.13 (dd, 1 H, ジアステレオマー2), 3.92 (dd, 1 H, ジアステレオマー1), 3.78 (s, 3 H, ジアステレオマー1), 3.77 (s, 3 H, ジアステレオマー2), 3.48 (dd, 1 H, ジアステレオマー1), 3.34 (dd, 1 H, ジアステレオマー2).

10

ステップ 3. (1R, 4S, 5S)ー6ー(2ーフルオロエチル)ー4ー(ヒドロキシメチル)ー3ーアザビシクロ[3.1.0]ヘキサンー2ーオン (L80) の合成

6 mL のアセトニトリルおよび 1 mL の水中の化合物 C106 (250 mg、0.86 mmol) の攪拌溶液に、4ートルエンスルホン酸 (8 mg、0.04 mmol) を添加した。反応混合物を約 90℃で約 1 時間加熱した。反応混合物を約 25℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L80 を得た。収量：140 mg (94%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 4.39 - 4.64 (m, 2 H), 3.31 - 3.56 (m, 2 H), 3.07 - 3.30 (m, 1 H), 2.21 - 2.35 (m, 2 H), 0.96 - 1.89 (m, 3 H).

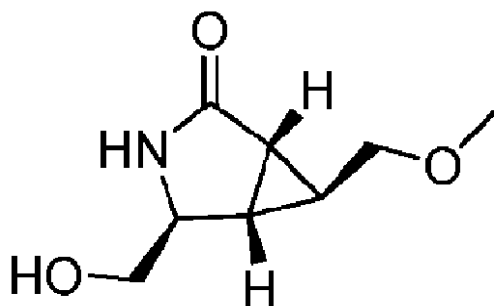
20

【0393】

調製 43: (1S, 4S, 5S, 6S)ー4ー(ヒドロキシメチル)ー6ー(メトキシメチル)ー3ーアザビシクロ[3.1.0]ヘキサンー2ーオン (L81)

【0394】

【化119】



30

ステップ 1. (3R, 5aS, 6S, 6aS, 6bS)ー6ー(メトキシメチル)ー3ー(4ーメトキシフェニル)テトラヒドロー1Hーシクロプロパ[3,4]ピロロ[1,2ーc]オキサゾールー5 (3H)ーオン (C107) の合成

40

THF (10 mL) 中の化合物 C102 (400 mg、1.46 mmol) の攪拌溶液に、新たに調製した酸化銀 (I) (1.68 g、7.27 mmol)、続いてヨードメタン (0.46 mL、7.27 mmol) を添加した。混合物を約 60℃で約 16 時間加熱した。次いで、混合物を約 25℃に冷却し、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C107 を得た。収量：180 mg (43%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 4.15 (dd, 1 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.78

(s, 3 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.40 (dd, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.21 (dd, 1 H), 2.13 - 2.11 (m, 1 H), 1.99 - 1.97 (m, 1 H), 1.78 - 1.75 (m, 1 H).

ステップ 2. (1S, 4S, 5S, 6S)ー4ー(ヒドロキシメチル)ー6ー(メトキ

50

シメチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] -ヘキサン-2-オン (L 8 1) の合成

3. 6 mL のアセトニトリルおよび 0. 4 mL の水中の化合物 C 1 0 7 (1 0 0 mg、0. 3 5 mmol) の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸 (3 mg、0. 0 2 mmol) を添加した。反応混合物を約 9 0 °C で約 2 時間加熱した。反応混合物を約 2 5 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 8 1 を得た。収量：4 5 mg (7 6 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.16 (br. s, 1 H), 3.68 (m, 2 H), 3.56 (m, 1 H), 3.48 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.17 (m, 1 H), 1.82 (m, 2 H), 1.37 (m, 1 H).

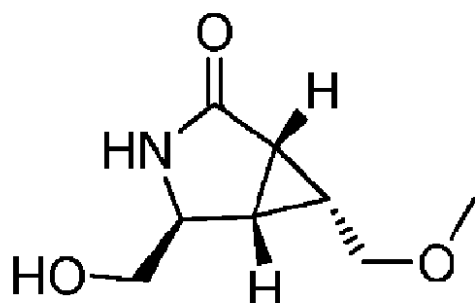
【0 3 9 5】

(1 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (メトキシメチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (L 8 2) の合成

10

【0 3 9 6】

【化 1 2 0】



20

この化合物は、化合物 L 8 1 と同じ方法で、ステップ 1 において化合物 C 1 0 2 を化合物 C 1 0 4 に置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.42 (br. s, 1 H), 3.73 - 3.68 (m, 1 H), 3.61 - 3.57 (m, 3 H), 3.42 - 3.38 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.18 (br. m, 1 H), 2.08 - 2.04 (m, 1 H), 1.92 - 1.88 (m, 1 H), 1.68 - 1.62 (m, 1 H).

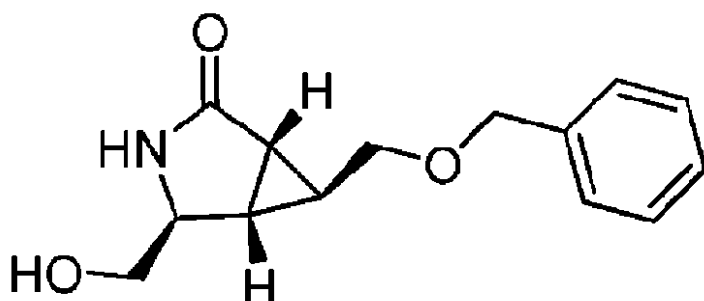
【0 3 9 7】

(1 S, 4 S, 5 S, 6 S) - 6 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (L 8 5) の合成

30

【0 3 9 8】

【化 1 2 1】



40

この化合物は、化合物 L 8 1 と同じ方法で、ステップ 1 においてヨードメタンを (ブromoメチル) ベンゼンに置き換えて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.27 (m, 5 H), 5.67 (br. s, 1 H), 4.49 (dd, 2 H), 3.67 - 3.54 (m, 4 H), 3.30 - 3.24 (m, 1 H), 1.85 - 1.76 (br. m, 2 H), 1.37 - 1.32 (br. m, 1 H).

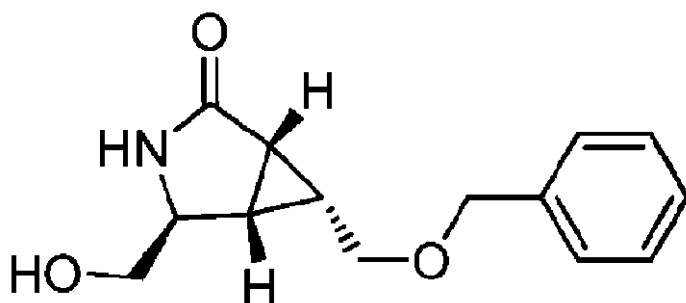
【0 3 9 9】

(1 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 6 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (L 8 6) の合成

50

【 0 4 0 0 】

【 化 1 2 2 】



10

この化合物は、化合物 L 8 1 と同じ方法で、ステップ 1 において化合物 C 1 0 2 を化合物 C 1 0 4 に置き換え、ヨードメタンを（ブロモメチル）ベンゼンに置き換えて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 - 7.27 (m, 5 H), 5.96 (br. s, 1 H), 4.56 (d, 1 H), 4.48 (d, 1 H), 3.73 - 3.64 (m, 2 H), 3.60 - 3.55 (m, 2 H), 3.47 - 3.43 (m, 1 H), 2.06 - 2.00 (m, 1 H), 1.96 - 1.88 (m, 1 H), 1.72 - 1.64 (m, 1 H).

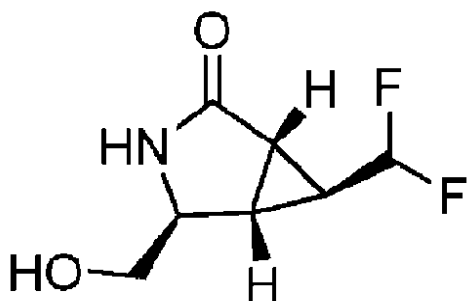
【 0 4 0 1 】

調製 4 4 : (1 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (ジフルオロメチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 8 4)

20

【 0 4 0 2 】

【 化 1 2 3 】



30

ステップ 1. (3 R, 5 a S, 6 S, 6 a S, 6 b S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - オキソヘキサヒドロ - 1 H - シクロプロパー [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 6 - カルバルデヒド (C 1 0 8) の合成

DCM (167 mL) および水 (1 mL) 中の化合物 C 1 0 2 (9.20 g, 33 mmol) の溶液を、デスマーチンペルヨージナン (28.3 g, 67 mmol) で処理し、約 25 °C で約 2 時間攪拌し、その時に飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) を添加し、攪拌を約 30 分間続けた。DCM を分離し、水相を追加の DCM で抽出した。合わせた DCM 抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 0 8 を得た。収量: 5.50 g (60%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.40 (d, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 6.17 (s, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.12 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.53 (dd, 1 H), 2.89 (dd, 1 H), 2.64 (ddd, 1 H), 2.59 (q, 1 H).

40

ステップ 2. (3 R, 5 a S, 6 S, 6 a R, 6 b S) - 6 - (ジフルオロメチル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 0 9) の合成

1, 2 - ジクロロエタン (16.3 mL) およびピリジン (24.1 mL) 中の化合物 C 1 0 8 (4.0 g, 14.6 mmol) の溶液、ならびに 1, 2 - ジクロロエタン (33 mL) 中の DAST (7.7 mL, 58 mmol) の溶液を調製した。実験には 10 mL ループを取り付けた Vapor Tec フローリアクターを使用した。化合物 C 1 0 8 の

50

溶液の10 mL分量を第1ループに添加した。DASTの溶液の10 mL分量を第2ループに添加した。両ループを約90℃にて0.2 mL/分の速度で加熱コイルに同時注入した。リアクターコイルから出たら、溶出液を炭酸カルシウムプラグに通過させた。通過が完了したら、溶出液を50 mLのDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。DCMを分離し、水相を追加のDCMで抽出した。合わせたDCM抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。実験をさらに3回繰り返し、合わせた残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C109を得た。収量：2.39 g (55%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, 2 H), 6.87 (d, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 5.87 (td, 1 H), 4.25

(dd, 1 H), 3.98 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.47 (dd, 1 H), 2.42 (dd, 1 H), 2.30 (dd, 1 H), 1.92 - 2.02 (m, 1 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -117.50, -120.09.

ステップ3. (1 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (ジフルオロメチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L84) の合成

87 mLのアセトニトリルおよび14 mLの水中の化合物C109 (2.39 g, 8.0 mmol) の攪拌溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (80 mg, 0.4 mmol) を添加した。反応混合物を約85℃で約1時間加熱した。反応混合物を約25℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物L84を得た。収量：1.41 g (99%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (br. s., 1 H), 5.83 (td, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.55 -

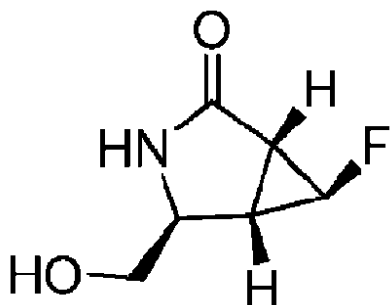
3.63 (m, 1 H), 2.03 - 2.14 (m, 2 H), 1.50 - 1.61 (m, 1 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -116.67, -118.70.

【0403】

調製45: (1 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 6 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L83)

【0404】

【化124】



ステップ1. (3 R, 5 a R, 6 S, 6 a S, 6 b S) - 6 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C110) の合成

THF (10 mL) 中のCAS 170885-07-1 (242 mg, 1.0 mmol) およびN - [(フルオロメチル) オキシドフェニル - λ⁴ - スルファニリデン] - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド (CAS 1097193-08-2, 513 mg, 1.6 mmol) の溶液を、約-78℃にてリチウムヘキサメチルジシラジド (1 M, 1.3 mL) で処理した。混合物を約-78℃で約10分間攪拌し、次いで約25℃に約3時間加温した。NH₄Cl水溶液を添加し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせたEtOAc抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C110を得た。収量：192 mg (70%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 6.85 - 6.95 (m, 2 H), 6.05 (s, 1 H), 4.88

(dd, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.94 (dd, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.40 (dd, 1 H), 2.61

(ddd, 1 H), 2.38 (dd, 1 H).

^{19}F NMR

(376 MHz, CD_3CN) δ -201.68.

ステップ 2. (1R, 4S, 5S, 6S) - 6-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (L 83) の合成

54 mL のアセトニトリルおよび 6 mL の水中の化合物 C 110 (1.10 g、4.2 mmol) の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸 (40 mg、0.21 mmol) を添加した。反応混合物を約 6 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 83 を得た。収量: 534 g (88%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.72 (br. s., 1 H), 4.41 - 4.63 (m, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 2.33 (dd, 1 H), 2.18 (dd, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -205.65.

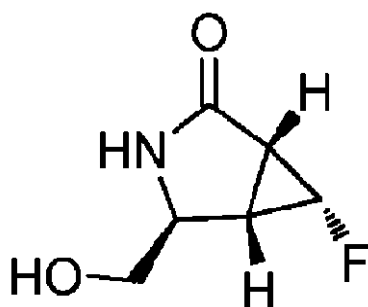
10

【0405】

調製 46: (1R, 4S, 5S, 6R) - 6-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (L 87)

【0406】

【化 125】



20

ステップ 1. 4-メチル-N-[(S)-(フルオロメチル)オキシドフェニル- λ^4 -スルファニリデン]ベンゼン-スルホンアミド (C 111) の合成

THF (15 mL) 中の CAS 170885-07-1 (330 mg、1.4 mmol) および 4-メチル-N-[(R)-メチルオキシドフェニル- λ^4 -スルファニリデン]ベンゼン-スルホンアミド (CAS 49620-56-6、701 mg、2.1 mmol) の溶液を、約 -78 °C にテリチウムヘキサメチルジシラジド (1 M、1.9 mL) で処理した。混合物を約 -78 °C で約 10 分間攪拌し、次いで約 25 °C に約 3 時間加温した。 NH_4Cl 水溶液を添加し、混合物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 111 を得た。収量: 60 mg (16%)。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

30

ステップ 2. (1R, 4S, 5S, 6R) - 6-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (L 87) の合成

9 mL のアセトニトリルおよび 1 mL の水中の化合物 C 111 (60 mg、0.23 mmol) の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸 (6 mg、0.03 mmol) を添加した。反応混合物を約 90 °C で約 2 時間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 87 を得た。収量: 25 mg (75%)。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

40

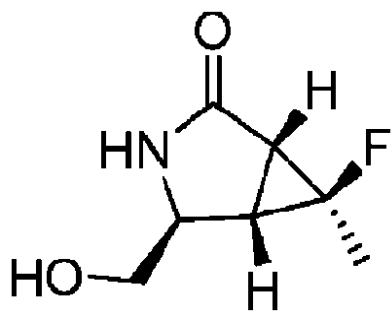
【0407】

調製 47

(1R, 4S, 5S, 6S) - 6-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル) - 6-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (L 88)

【0408】

【化 1 2 6】



10

ステップ 1. (3R, 5aR, 6S, 6aS, 6bS)-6-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)-6-メチルテトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]ピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン (C112) の合成

THF (19 mL) 中の CAS 170885-07-1 (430 mg, 1.9 mmol) および 4-メチル-N-[(R)-[(1S)-1-フルオロエチル]-オキシドフェニル-λ⁴-スルファニリデン]ベンゼン-スルホンアミド (CAS 1422176-84-8, 952 mg, 2.8 mmol) の溶液を、-78℃にてリチウムヘキサメチルジシラジド (1M, 2.4 mL) で処理した。混合物を約-78℃で約10分間攪拌し、次いで約25℃に約3時間加温した。NH₄Cl 水溶液を添加し、混合物を EtOAc で2回抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C112 を得た。収量: 200 mg (39%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.81

20

(s, 3H), 3.76 - 3.84 (m, 1H), 3.50 - 3.57 (m, 1H), 2.39 - 2.54 (m, 2H), 1.56 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -157.20. また、(3R, 5aR, 6R, 6aS, 6bS)-6-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)-6-メチルテトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]ピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン (C113) も得た。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

ステップ 2. (1R, 4S, 5S, 6S)-6-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン (L88) の合成

30

9 mL のアセトニトリルおよび 1 mL の水中の化合物 C112 (211 mg, 0.76 mmol) の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸 (7 mg, 0.04 mmol) を添加した。反応混合物を約90℃で約2時間加熱した。反応混合物を約25℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L88 を得た。収量: 110 mg (91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (br. s., 1H), 3.69 - 3.78 (m, 1H), 3.54 - 3.68 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.32 (dd, 1H), 2.11 (dd, 1H), 1.67 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -161.43.

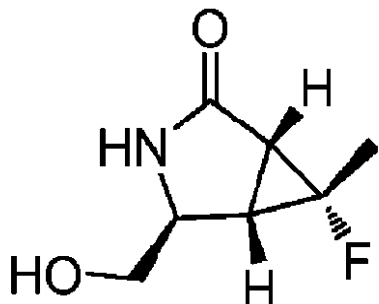
【0409】

40

(1R, 4S, 5S, 6R)-6-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン (L89) の合成

【0410】

【化 1 2 7】



10

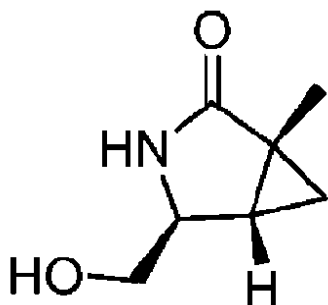
この化合物は、化合物 L 8 8 と同じ方法で、ステップ 2 において化合物 C 1 1 2 を化合物 C 1 1 3 に置き換えて調製した。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

【0 4 1 1】

調製 4 8 : (1 R, 4 S, 5 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 9 1)

【0 4 1 2】

【化 1 2 8】



20

ステップ 1. (3 R, 5 a R, 6 a S, 6 b S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 a - メチルテトラヒドロ - 1 H - シクロプロバ [3, 4] - ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 1 4) の合成

30

LDA (2 M、0. 31 mL) を、THF (3 mL) 中の (3 R, 5 a R, 6 a S, 6 b S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒドロ - 1 H - シクロプロバ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (CAS 187742-05-8、150 mg、0. 61 mmol) およびヨードメタン (0. 20 mL、3 mmol) の溶液に約 - 7 8 °C で非常にゆっくりと添加した。約 1 時間後、追加の 0. 31 mL の LDA および 0. 2 mL のヨードメタンを添加した。混合物を約 - 2 0 °C に約 4 5 分間かけて加温し、約 2 5 °C に約 1. 5 時間加温した。混合物を NaHCO₃ 溶液に注ぎ入れ、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 1 4 を得た。収量 : 31 mg (20%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.27 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 6.07 (s, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.31 (dd, 1 H), 2.06 (dd, 1 H), 1.30 (s, 3 H), 1.08 - 1.18 (m, 2 H)。

40

ステップ 2. (1 R, 4 S, 5 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 9 1) の合成

2 mL のアセトニトリルおよび 0. 2 mL の水中の化合物 C 1 1 4 (41 mg、0. 16 mmol) の攪拌溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (2 mg、0. 008 mmol) を添加した。反応混合物を約 9 0 °C で約 4 5 分間加熱した。反応混合物を約 2 5 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 9 1 を得た。収量 : 21 mg (93%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.43 (q,

50

1 H), 1.75 (dd, 1 H), 1.28 (s, 3 H),
0.98 (dd, 1 H), 0.68 (t, 1 H).

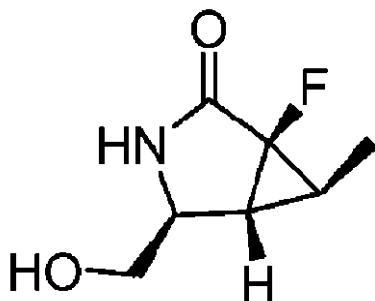
【0413】

調製49

(1 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 1 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル -
3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 9 2)

【0414】

【化129】



10

ステップ1. (3 R, 7 a S) - 6 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラ
ヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 1 5) の合成

THF (160 mL) 中の (3 R, 7 a S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) テトラヒ
ドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (CAS 170885-0
5-9, 16.0 g, 68.59 mmol) の溶液に、LDA (2 M, 48 mL) を約 -
78 °C で添加し、約 30 分間攪拌した。THF (80 mL) 中の NFSI (22.68 g
、72 mmol) の溶液を約 -78 °C で添加した。約 -78 °C で約 30 分後、混合物を約
25 °C に約 30 分間加温した。EtOAc および水を添加し、相を分離した。水相を Et
OAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥
させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1
1 5 を得た。収量：12.4 g (72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 2 H)
、6.88 (d, 2 H), 6.22 (s, 1 H), 5.14 (dd, 1 H), 4.40 -
4.29 (m, 2 H), 3.79 (s, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.62 - 2.51 (m 1 H), 2.23 - 2.07
(m 1 H).

20

30

ステップ2. (3 R, 7 a S) - 6 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 6 -
(フェニルセラニル) テトラヒドロピロロ - [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) -
オン (C 1 1 6) の合成

THF (130 mL) 中の化合物 C 1 1 5 (12.4 g, 49 mmol) の攪拌溶液に
、LDA (2 M, 35 mL) を約 -78 °C で添加し、約 30 分間攪拌した後、THF (7
0 mL) 中のジフェニルジセレニド (16.96 g, 54 mmol) の溶液を添加した。
混合物を約 -78 °C に約 30 分間保ち、次いで約 25 °C に約 30 分間加温した。EtOAc
および水を添加し、相を分離した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc
抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロ
マトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 1 6 を得た。収量：13 g (65%)。
これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

40

ステップ3. (3 R, 7 a S) - 6 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1,
7 a - ジヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 1 7) の合
成

DCM (260 mL) およびピリジン (5.7 mL, 70 mmol) 中の化合物 C 1 1
6 (13.0 g, 32 mmol) の溶液を、約 0 °C にて過酸化水素 (30%、11.9 mL、
106 mmol) で処理した。混合物を約 0 °C に約 30 分間保ち、約 25 °C に約 2 時
間加温した後、DCM および水で希釈した。DCM を分離し、水相を DCM で抽出した。
合わせた DCM 抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮

50

した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 1 7 を得た。収量：4.6 g (58%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.43 (d, 2 H), 6.96 (d, 2 H), 6.72 (dd, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.29 - 3.36 (m, 1 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) δ -137.11.

ステップ 4. (3 R, 5 a S, 6 S, 6 a R, 6 b S) - 5 a - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチルテトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 1 8) の合成

DME (62 mL) 中のエチルジフェニルスルホニウムテトラフルオロボレート (CAS 893-69-6, 5.31 g, 17 mmol) の攪拌懸濁液に、LDA (2 M, 8.0 mL, 16 mmol) を約 -55 °C でゆっくりと添加した。反応混合物を約 -55 °C に約 45 分間保ち、その時点で、これを約 -35 °C に加温し、DME (20 mL) 中の化合物 C 1 1 7 (1.99 g, 8.0 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を約 -30 °C に約 1.5 時間維持し、次いで NaHCO₃ 水溶液および EtOAc を添加した。EtOAc を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 1 8 を得た。収量：362 mg (16%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.28 (d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 6.12 (s, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.66 - 3.75 (m, 1 H), 3.45 (dd, 1 H), 2.33 (dd, 1 H), 1.64 (d, 1 H), 1.25 (dd, 3 H). また、(3 R, 5 a S, 6 R, 6 a R, 6 b S) - 5 a - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチルテトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 1 9) も得た。収量：816 mg (37%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.30 (d, 2 H), 6.92 (d, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.20 - 4.24 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.57 - 3.62 (m, 2 H), 2.72 (dd, 1 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 1.15 (dd, 3 H).

ステップ 5. (1 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 1 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] - ヘキサン - 2 - オン (L 9 2) の合成

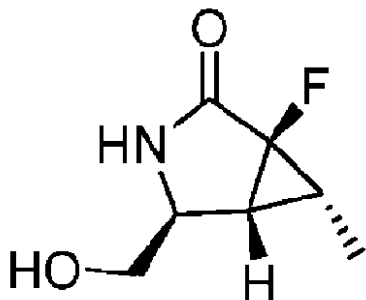
18 mL のアセトニトリルおよび 2 mL の水中の化合物 C 1 1 8 (400 mg, 1.4 mmol) の攪拌溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (14 mg, 0.07 mmol) を添加した。反応混合物を約 25 °C に約 12 時間保ち、次いで濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 9 2 を得た。収量：181 mg (79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.07 (br. s., 1 H), 3.66 - 3.81 (m, 1 H), 3.54 - 3.67 (m, 1 H), 3.36 - 3.50 (m, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 1.29 (d, 3 H).

【0415】

(1 S, 4 S, 5 R, 6 R) - 1 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] - ヘキサン - 2 - オン (L 9 3) の合成

【0416】

【化130】



この化合物は、化合物 L 9 2 と同じ方法で、ステップ 5 において化合物 C 1 1 8 を化合

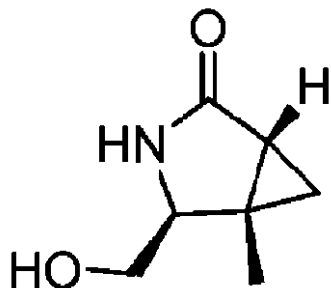
物 C 1 1 9 に置き換えて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.63 (dd, 2 H), 3.28 (dt, 1 H), 2.38 (dd, 1 H), 1.95 - 2.07 (m, 1 H), 1.07 (dd, 3 H).

【0417】

調製 50 : (1 R, 4 S, 5 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン (L 9 4)

【0418】

【化 1 3 1】



10

ステップ 1. (3 R, 7 S, 7 a S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - メチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 2 0) の合成

エーテル (30 mL) 中の臭化第一銅 - ジメチルスルフィド錯体 (2. 24 g、10. 8 mmol) の懸濁液を約 - 10 °C に冷却し、メチルリチウムの溶液 (1. 6 M、13. 5 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を約 - 78 °C に冷却し、TMS Cl (1. 36 mL、10. 8 mmol) をゆっくりと添加した。添加が完了した後、混合物を約 15 分間保存し、その後、THF (20 mL) 中の (3 R, 7 a S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 7 a - ジヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (CAS 170885-07-1、1. 00 g、4. 3 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を約 - 78 °C にさらに約 2 時間保った後、約 25 °C に加温した。混合物を約 25 °C に約 1 時間保った後、飽和 NH_4Cl 水溶液および水酸化アンモニウムの混合物で処理した。エーテル層を分離し、水相を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 2 0 を得た。収量：457 mg (43%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 6.31 (s, 1 H), 4.20 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.77 (q, 1 H), 3.59 (dd, 1 H), 2.61 - 2.72 (m, 1 H), 2.44 - 2.55 (m, 1 H), 2.29 - 2.42 (m, 1 H), 1.23 (d, 3 H).

20

30

ステップ 2. (3 R, 7 R, 7 a S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - メチル - 6 - (フェニルセラニル) テトラヒドロ - ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 2 1) の合成

THF (10 mL) 中の化合物 C 1 2 0 (450 mg、1. 8 mmol) の攪拌溶液に、LDA (2 M、1. 18 mL) を約 - 78 °C で添加し、約 30 分間攪拌した後、THF (5 mL) 中のフェニルセレネニルクロリド (462 mg、2. 4 mmol) の溶液を添加した。混合物を約 - 78 °C に約 30 分間保ち、次いで約 25 °C に約 2 時間加温した。EtOAc および水を添加し、相を分離した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 2 1 を得た。収量：343 mg (47%)。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

40

ステップ 3. (3 R, 7 a S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - メチル - 1, 7 a - ジヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 2 2) の合成

約 0 °C の DCM (15 mL) およびピリジン (0. 15 mL) 中の化合物 C 1 2 1 (343 mg、0. 85 mmol) の溶液を、30% 過酸化水素溶液 (0. 17 mL、2. 8 mmol) で処理した。混合物を約 0 °C に約 30 分間保った後、約 25 °C にゆっくりと加温した。約 3 時間後、混合物を DCM (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で

50

洗浄した。DCM抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C122を得た。収量：143mg（68%）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.44（d, 2 H）, 6.91（d, 2 H）, 6.18（s, 1 H）, 5.82（s, 1 H）, 4.39 -

4.49（m, 1 H）, 4.21（s, 1 H）, 3.82（s, 3 H）, 3.47（s, 1 H）, 2.09（d, 3 H）.

ステップ4. （3 R, 5 a R, 6 a S, 6 b S）- 3 - （4-メトキシフェニル）- 6 a-メチルテトラヒドロ-1 H-シクロプロバ[3, 4]ピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5（3 H）-オン（C123）の合成

ナトリウムヘキサメチルジシラジド（1 M、0.57 mL）を、DMSO（2 mL）中のトリメチルスルホニウムヨージド（128 mg、0.57 mmol）の懸濁液に約25℃で添加した。混合物を約25℃に約30分間保ち、次いで約55℃に約30分間加熱した。混合物を約25℃に冷却し、次いでTHF（1 mL）中の化合物C122（100 mg、0.41 mmol）の溶液を添加した。約18時間後、 NH_4Cl 水溶液を添加し、混合物をエチルエーテルで十分に抽出した。合わせたエーテル抽出物を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C123を得た。収量：55mg（52%）。 ^1H NMR（400 MHz, CD_3CN ） δ 7.24 - 7.29（m, 2 H）6.86 - 6.92（m, 2 H）6.06（s, 1 H）4.11 - 4.16（m, 1 H）3.92（ddd, 1 H）3.77（s, 3 H）3.50（dd, 1 H）1.72 - 1.77（m, 1 H）1.30（s, 3 H）1.19（s, 1 H）1.17（d, 1 H）.

ステップ5. （1 R, 4 S, 5 S）- 4 - （ヒドロキシメチル）- 5 - メチル- 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン（L94）の合成

18 mLのアセトニトリルおよび2 mLの水中の化合物C123（200 mg、0.77 mmol）の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸（7 mg、0.04 mmol）を添加した。反応混合物を約95℃で約1時間加熱した。反応混合物を約25℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物L94を得た。収量：95 mg（87%）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 6.04（br. s., 1 H）3.81（dd, 1 H）3.62 - 3.68（m, 1 H）3.57 - 3.61

（m, 1 H）2.12（br. s., 1 H）1.62 - 1.68（m, 1 H）1.30（s, 3 H）0.99（dd, 1 H）

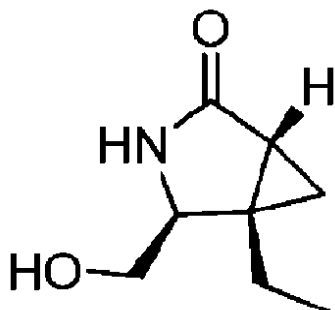
0.85 - 0.89（m, 1 H）.

【0419】

（1 R, 4 S, 5 S）- 5 - エチル- 4 - （ヒドロキシメチル）- 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン（L95）の合成

【0420】

【化132】



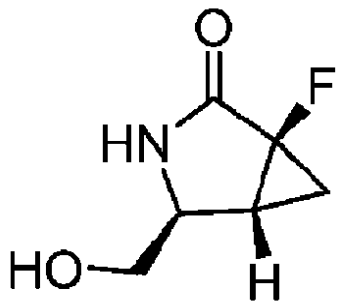
この化合物は、化合物L94と同じ方法で、ステップ1においてメチルリチウムをエチルマグネシウムクロリドに置き換えて調製した。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

【0421】

調製51；（1 S, 4 S, 5 R）- 1 - フルオロ- 4 - （ヒドロキシメチル）- 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン（L96）

【0422】

【化 1 3 3】



10

ステップ 1. (3R, 7R, 7aS) - 3-フェニル-7-ビニルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3H) -オン (C124) の合成

エーテル (70 mL) 中の臭化第一銅-ジメチルスルフィド錯体 (10.4 g、50 mmol) の懸濁液を約 -10 °C に冷却し、ビニルマグネシウムブロミドの溶液 (1 M、100 mL) をゆっくりと添加した。混合物を約 -10 °C で約 30 分間攪拌した。次いで、混合物を約 -78 °C に冷却し、TMSCl (9.2 mL、73 mmol) をゆっくりと添加した。添加が完了した後、混合物を約 15 分間保存し、その後、THF (70 mL) 中の (3R, 7aS) - 3-フェニル-1, 7a-ジヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3H) -オン (CAS 134107-65-6、6.70 g、33 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を約 -78 °C にさらに約 4 時間保った後、飽和 NH₄Cl 水溶液および水酸化アンモニウムの混合物で処理した。エーテル層を分離し、水相を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C124 を得た。収量：5.53 g (72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.31 - 7.40 (m, 3 H), 6.39 (s, 1 H), 5.88 (ddd, 1 H), 5.12 - 5.20 (m, 2 H), 4.19 (dd, 1 H), 3.96 (q, 1 H), 3.71 (dd, 1 H), 2.95 (dq, 1 H), 2.63 - 2.81 (m, 2 H).

20

ステップ 2. (3R, 7R, 7aS) - 6-フルオロ-3-フェニル-7-ビニルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3H) -オン (C125) の合成

LDA の溶液を、約 0 °C にて THF 中の n-ブチルリチウム (2.5 M、1.1 mL) およびジイソプロピルアミン (0.73 mL、5.2 mmol) から約 1 時間生成した。THF (40 mL) 中の化合物 C124 (1.00 g、4.4 mmol) の溶液を、約 -78 °C にて LDA 溶液で処理した。約 30 分後、THF (5 mL) 中の NFSI (1.70 g、5.2 mmol) の溶液を添加した。混合物を約 25 °C に約 16 時間加温した。飽和 NH₄Cl 水溶液を添加し、混合物を EtOAc (50 mL) で抽出した。EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C125 を得た。収量：441 mg (41%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.50 (m, 5 H), 6.48 (s, 1 H), 5.95 (ddd, 1 H), 5.31 - 5.38

30

(m, 2 H), 5.22 (dd, 1 H), 4.22 - 4.33 (m, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 2 H), 2.93 - 3.08 (m, 1 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -194.19, -198.01.

40

ステップ 3. (3R, 7S, 7aS) - 6-フルオロ-7-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3H) -オン (C126) の合成

オゾン化酸素流を DCM (6 mL) および MeOH (2 mL) 中の化合物 C125 (440 mg、1.8 mmol) の溶液に通して約 -78 °C でバブリングした。混合物に青色が消えずに残った後、混合物をジメチルスルフィド (3 mL) で処理した。NaBH₄ (202 mg、5.3 mmol) を添加し、混合物を約 -78 °C で約 30 分間攪拌した後、約 0 °C に約 30 分間加温した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で処理し、EtOAc で抽出した。EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し

50

た。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 2 6 を得た。収量：207 mg (46%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.50 (m, 5 H), 6.44 (s, 1 H), 5.31 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 4.04 (dt, 1 H), 3.87 - 3.97 (m, 2 H), 3.76 (dd, 1 H), 2.49 - 2.69 (m, 1 H), 1.69 (t, 1 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -193.64.

ステップ 4. (3 R, 7 R, 7 a S) - 7 - (ブロモメチル) - 6 - フルオロ - 3 - フェニルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 2 7) の合成

DCM 中の化合物 C 1 2 6 (202 mg、0.8 mL) の溶液を、ピリジン (0.13 mL、1.6 mmol) および四臭化炭素 (323 mg、1.0 mmol) で処理した。トリフェニルホスフィン (258 mg、1.0 mmol) を混合物にゆっくりと添加した。混合物を約 25 °C に約 2 時間保ち、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 2 7 を得た。収量：185 mg (73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.47 (m, 5 H), 6.45 (s, 1 H), 5.21 (dd, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 3.82 - 3.89 (m, 2 H), 3.76 - 3.81 (m, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.74 - 2.88 (m, 1 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -193.19.

ステップ 5. (3 R, 5 a S, 6 a R, 6 b S) - 5 a - フルオロ - 3 - フェニルテトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ - [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 2 8) の合成

THF (10 mL) 中の化合物 C 1 2 7 (185 mg、0.59 mmol) の溶液を、約 -78 °C にテリチウムヘキサメチルジシラジド (1 M、0.62 mL) で処理した。約 -78 °C で約 15 分後、混合物を約 0 °C に約 30 分間加温し、次いで追加分のテリチウムヘキサメチルジシラジド (1 M、0.31 mL) を添加した。約 0 °C でさらに約 30 分後、混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で処理し、EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 2 8 を得た。収量：110 mg (80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 - 7.44 (m, 5 H), 6.40 (s, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 3.61 - 3.69 (m, 1 H), 3.53 - 3.60 (m, 1 H), 2.60 (td, 1 H), 1.90 (ddd, 1 H), 1.44 (dt, 1 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -208.58.

ステップ 6. (1 S, 4 S, 5 R) - 1 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オン (L 9 6) の合成

18 mL のアセトニトリルおよび 2 mL の水中の化合物 C 1 2 8 (110 mg、0.47 mmol) の攪拌溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (5 mg、0.02 mmol) を添加した。反応混合物を約 25 °C に約 6 時間保ち、次いで約 60 °C で約 6 時間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 9 6 を得た。収量 53 mg (77%)。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

【0423】

調製 5 2 : (1 R, 4 S, 5 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン - 2 - オン (L 9 7)

【0424】

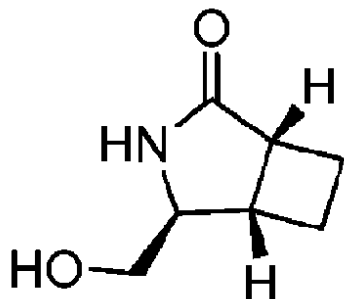
10

20

30

40

【化 1 3 4】



10

ステップ 1. (1S, 2S, 5R) - tert-ブチル 2 - (((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - オキソ - 3 - アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 3 - カルボキシレート (C 1 2 9) の合成

アセトン (330 mL) 中の (S) - tert-ブチル 2 - (((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート (CAS 81658-27-7, 1.00 g, 3.1 mmol) の溶液を、エチレングスで飽和させ、約 -20 °C で約 6 時間紫外線照射に供した。照射の全体を通じて、エチレングスの安定した流れを維持した。次いで、混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 2 9 を得た。収量：250 mg (23%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.89 (s, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.59 (d, 1 H), 3.03 (t, 1 H), 2.88 (q, 1 H), 2.49 - 2.44 (m, 1 H), 2.29 - 2.25 (m, 1 H), 2.11 - 1.99 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 0.84 (s, 9 H), 0.06 (m, 6 H).

20

ステップ 2. (1S, 2S, 5R) - tert-ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソ - 3 - アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 3 - カルボキシレート (C 1 3 0) の合成

THF (8 mL) 中の化合物 C 1 2 9 (568 mg, 1.6 mmol) の溶液を、約 25 °C にてテトラブチルアンモニウムフルオリドの溶液 (1 M, 3.2 mL) で処理した。約 4 時間後、混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 3 0 を得た。収量：357 mg (93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (br. s., 1 H), 3.90 - 4.01 (m, 1 H), 3.79 - 3.86 (m, 1 H), 3.61 (t, 1 H), 2.91 - 2.99 (m, 1 H), 2.78 - 2.88 (m, 1 H), 2.41 - 2.52 (m, 1 H), 2.30 - 2.41 (m, 1 H), 2.01 - 2.16 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

30

ステップ 3. (1R, 4S, 5S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 2 - オン (L 9 7) の合成

化合物 C 1 3 0 (357 mg, 1.5 mmol) を DCM (1 mL) に約 25 °C で溶解した。DCM (1 mL) および TFA (1 mL) の混合物を添加し、混合物を約 25 °C に約 2 時間保った。次いで、これを濃縮乾固して、表題化合物 L 9 7 を得た。収量：211 mg (100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.55 (br. s., 2 H), 4.34 (dd, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.82 (t, 1 H), 3.02 - 3.18 (m, 1 H), 2.82 - 2.99 (m, 1 H), 2.48 - 2.64 (m, 1 H), 2.36 - 2.48 (m, 1 H), 2.02 - 2.26 (m, 2 H).

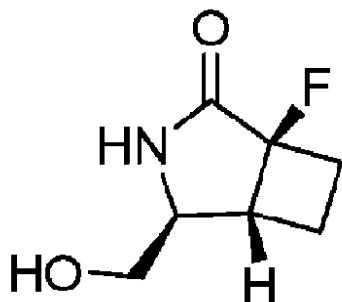
40

【0 4 2 5】

調製 53: (1S, 4S, 5R) - 1 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 2 - オン (L 9 8)

【0 4 2 6】

【化 1 3 5】



10

ステップ 1. (3 R, 5 a S, 7 a R, 7 b S) - 5 a -フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)ヘキサヒドロシクロブタ[3, 4]ピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5(3 H)-オン (C 1 3 1) の合成

アセトン (450 mL) 中の化合物 C 1 1 7 (300 mg、1.2 mmol) の溶液を、エチレングスで飽和させ、約 -20 °C で約 6 時間紫外線照射に供した。照射の全体を通じて、エチレングスの安定した流れを維持した。次いで、混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 3 1 を得た。収量：170 mg (51%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.81

(s, 3 H), 3.78 - 3.74 (m, 1 H), 3.32 (dd, 1 H), 3.06 - 3.01 (m, 1 H), 2.65 - 2.56 (m, 2 H), 2.49 - 2.42 (m, 1 H), 1.67 - 1.62 (m, 1 H).

20

ステップ 2. (1 S, 4 S, 5 R) - 1 -フルオロ-4-(ヒドロキシメチル) - 3 -アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-オン (L 9 8) の合成

9 mL のアセトニトリルおよび 1 mL の水中の化合物 C 1 3 1 (200 mg、0.72 mmol) の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸 (7 mg、0.04 mmol) を添加した。反応混合物を約 70 °C で約 1 時間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 9 8 を得た。収量：115 (100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (br. s., 1 H), 3.55 - 3.71 (m, 2 H), 3.39 - 3.55 (m, 2 H),

2.81 - 3.00 (m, 1 H), 2.41 - 2.60 (m, 2 H), 2.18 - 2.34 (m, 1 H), 1.36 - 1.53 (m, 1 H).

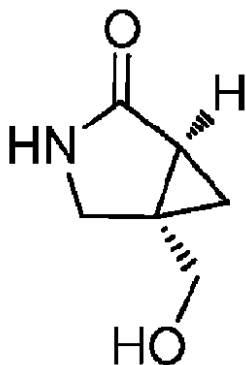
30

【0 4 2 7】

調製 5 4 : (±) - (1 S, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 -アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン (L 1 0 0)

【0 4 2 8】

【化 1 3 6】



40

ステップ 1. tert-ブチル 1 - ((ベンゾイルオキシ)メチル) - 3 -アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (C 1 3 2) の合成

DCM (6.4 mL) 中の tert-ブチル 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 -アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (CAS 161152-76-7

50

、427 mg、2 mmol) の溶液を、安息香酸 (368 mg、3 mmol)、EDCI 塩酸塩 (581 mg、3 mmol) および DMAP (49 mg、0.4 mmol) で処理し、約 40℃ に約 12 時間加熱した。混合物を約 25℃ に冷却し、DCM で希釈し、1 M HCl および 10% Na₂CO₃ 水溶液で洗浄した。DCM 溶液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C132 を得、これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。収量：0.57 g (90%)。

ステップ 2. tert-ブチル 1-((ベンゾイルオキシ)メチル)-4-オキソ-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (C133) の合成

EtOAc (20 mL) 中の化合物 C132 (0.57 g、1.8 mmol) の溶液を、水 (20 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム (1.5 g、7.2 mmol) の溶液および三塩化ルテニウム (21 mg (50%)、0.054 mmol) で処理した。混合物を約 20℃ で約 6 時間攪拌し、次いで 2-プロパノール (20 mL) で処理し、約 0.5 時間攪拌した。次いで、これを水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C133 を得、これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。収量：0.40 g (60%)。

ステップ 3. (4-オキソ-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-イル) メチルベンゾエート (C134) の合成

DCM (2 mL) 中の化合物 C133 (0.40 g、0.5 mmol) の溶液を、TFA (0.5 mL) で処理し、約 25℃ で約 15 分間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をトルエンに再溶解し、再度濃縮して、表題化合物 C134 を得、これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

ステップ 4. (5-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オン (L100) の合成

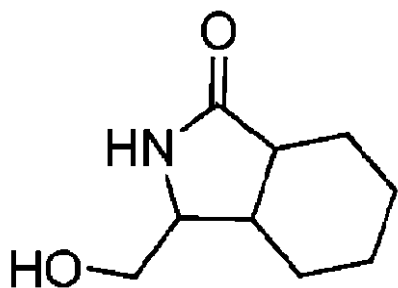
THF (2 mL) 中の化合物 C134 (推定 0.4 mmol) を NaOH (0.3 mL の 2 M 水溶液、0.6 mmol) で処理し、約 25℃ で約 1 時間攪拌した。この化合物 L100 の溶液をさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

【0429】

調製 55: (±)-3-(ヒドロキシメチル) オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (L101)

【0430】

【化137】



ステップ 1. (±)-3-(ヒドロキシメチル) オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (L101) の合成

エチル 3-オキソオクタヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキシレート (CAS 84385-29-5、400 mg、1.9 mmol) を THF (9.5 mL) に溶解し、これに水素化ホウ素リチウム (59 mg、2.65 mmol) を添加した。反応物を約 25℃ で終夜攪拌した。混合物を約 0℃ に冷却し、2 M HCl をガス発生が止むまで滴下添加した。溶液を K₂CO₃ で中和し、濾過した。濾液を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L101 を得た。収量：0.26 g (81%)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 4.63 (t, 1 H), 3.42 - 3.50 (m, 1 H), 3.38 - 3.42 (m, 2 H), 2.35 -

10

20

30

40

50

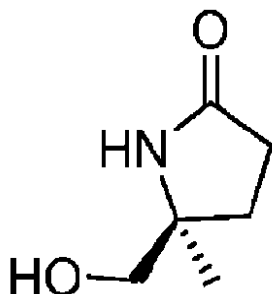
2.40 (m, 1 H), 2.23 - 2.30 (m, 1 H), 1.90 - 1.98 (m, 1 H), 1.40 - 1.63 (m, 3 H), 1.27 - 1.40 (m, 1 H), 0.84 - 1.11 (m, 3 H).

【0431】

調製56: (S)-5-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピロリジン-2-オン (L102)

【0432】

【化138】



10

ステップ1. (S)-1-tert-ブチル-2-メチル-2-メチル-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート (C135) の合成

DCM中の(S)-1-tert-ブチル-2-メチル-2-メチル-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (CAS 1109790-91-1, 1.2 g, 4.7 mmol) の溶液を、約25℃にて約2時間、TFA (0.36 mL, 4.7 mmol) で処理した。混合物を濃縮して、表題化合物C135を得た。収量: 1.2 g (100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (br. s., 1 H), 3.80 (s, 3 H), 2.48 - 2.66 (m, 3 H), 2.02 -

20

2.15 (m, 1 H), 1.58 (s, 3 H).

ステップ2. (S)-5-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピロリジン-2-オン (L102) の合成

THF (76 mL) 中の化合物C135 (1.2 g, 4.7 mmol) の溶液を、水素化ホウ素リチウム (218 mg, 9.9 mmol) で処理した。反応を終夜進行させ、その後、溶液を約0℃に冷却し、2 M HClをガス発生が止むまで滴下添加した。溶液をK₂CO₃で中和し、濾過した。濾液を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C136である油状物を得、これは結晶化した。これをエーテルとすり混ぜ、濾過して、表題化合物L102を得た。収量: 0.30 g (49%)。¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆) δ 7.43 (br. s., 1 H), 4.83 - 4.87 (m, 1 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H),

30

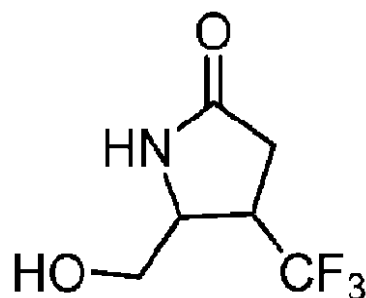
2.06 - 2.21 (m, 2 H), 1.96 (ddd, 1 H), 1.59 (ddd, 1 H), 1.09 (s, 3 H).

【0433】

調製57: 5-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-オン (L104)

【0434】

【化139】



40

50

ステップ 1. ジエチル 2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)ペンタンジオエート (C 1 3 6) の合成

エチル 2-((ジフェニルメチレン)アミノ)アセテート (C A S 6 9 5 5 5-1 4-2、1. 9 g、7 mmol)、ベンジルトリエチルNH₄Cl (0. 3 g、1. 3 mmol)、10% NaOH 水溶液 (10 mL) および DCM (10 mL) の混合物を、約 0 °C で約 15 分間攪拌した。(E)-エチル 4, 4, 4-トリフルオロブタ-2-エノエート (C A S 2 5 5 9 7-1 6-4、1 mL、7 mmol) の添加に続いて、混合物を約 0 °C で約 90 分間激しく攪拌した。DCM を分離し、水相を DCM で抽出した。合わせた DCM 抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 C 1 3 6 を得た。収量：2. 6 g (85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 7.43 - 7.50 (m, 4 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 4.43 (d, 1 H), 4.13 - 4.25 (重複q, 4 H), 3.62 - 3.74 (m, 1 H), 3.12 (dd, 1 H), 2.81 (dd, 1 H), 1.27 (重複t, 6 H).

10

ステップ 2. エチル 5-オキソ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキシレート (C 1 3 7) の合成

化合物 C 1 3 6 (2. 6 g、6. 0 mmol)、10% クエン酸水溶液 (24 mL、21. 2 mmol) および THF (17 mL) の混合物を、約 25 °C で 2 日間攪拌した。反応物を EtOAc で抽出し、合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 3 7 を得た。収量：1. 1 g (85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (br. s., 1 H), 4.28 (q, 2 H), 3.40 (m, 1 H), 2.70 (dd, 1 H), 2.52 (dd, 1 H), 1.33 (t, 3 H).

20

ステップ 3. 5-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-オン (L 1 0 4) の合成

THF (25 mL) 中の化合物 C 1 3 7 (1. 1 g、5. 1 mmol) の溶液に、水素化ホウ素リチウム (0. 16 g、7. 1 mmol) を添加した。混合物を約 25 °C で終夜攪拌した。混合物を約 0 °C に冷却し、2 M HCl をガス発生が止むまで添加した。混合物を K₂CO₃ で中和し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 1 0 4 を得た。収量：0. 44 g (47%)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 7.92 (br. s., 1 H, ジアステレオマー-1), 6.89 (d, 1 H, ジアステレオマー-2), 5.35 (m, 1 H, ジアステレオマー-2), 5.07 (t, 1 H, ジアステレオマー-1), 3.84 (m, 1 H, ジアステレオマー-2), 3.58 (m, 1 H, ジアステレオマー-1), 3.30 - 3.46 (m, 3 H, 1 H ジアステレオマー-1 および 2 H ジアステレオマー-2 の混合物), 3.12 (m, 1 H, ジアステレオマー-1), 2.74 (dd, 1 H, ジアステレオマー-2), 2.59 (dd, 1 H, ジアステレオマー-1), 2.42 (dd, 1 H, ジアステレオマー-2), 2.17 (dd, 1 H, ジアステレオマー-1).

30

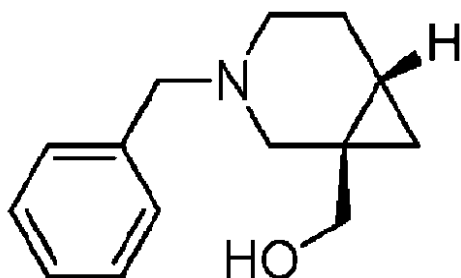
【0435】

調製 58: (±)-((1R, 6S)-3-ベンジル-3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタン-1-イル)メタノール (L 1 0 5)

40

【0436】

【化140】



50

ステップ 1. (±) - ((1 R, 6 S) - 3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン - 1 - イル) メタノール (L 1 0 5) の合成

所望の標的物質を得るために、(1 - ベンジル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) メタノール (C A S 2 4 4 2 6 7 - 3 9 - 8, 5 4 5 m g, 2. 7 m m o l) を T e t r a h e d r o n 2 0 0 3, 5 9, 6 3 6 3 に記載されている通りにシクロプロパン化して、表題化合物 L 1 0 5 を得た。収量: 2 5 2 m g (4 3 %)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 7.13 - 7.41 (m, 5 H), 4.42 (t, 1 H), 3.32 - 3.49 (m, 2 H), 3.28 (dd, 1 H), 3.08 (dd, 1 H), 2.74 (d, 1 H), 2.21 - 2.39 (m, 2 H), 1.77 - 1.98 (m, 2 H), 1.49 - 1.70 (m, 1 H), 0.69 - 0.85 (m, 1 H), 0.39 - 0.53 (m, 2 H).

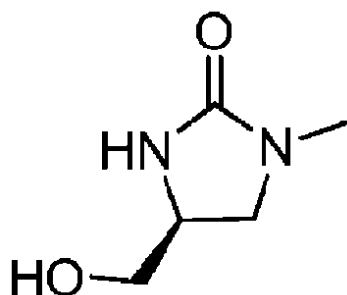
10

【0 4 3 7】

調製 5 9: (S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン (L 1 0 6)

【0 4 3 8】

【化 1 4 1】



20

ステップ 1. (S) - 1 - ベンジル 5 - メチル 2 - オキシイミダゾリジン - 1, 5 - ジカルボキシレート (C 1 3 8) の合成

M e O H (4 0 m L) 中の (S) - 3 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 4 - カルボン酸 (C A S 5 9 7 6 0 - 0 1 - 9, 3. 0 g, 1 1. 4 m m o l) の懸濁液に、塩化チオニル (0. 4 m L, 5. 7 m m o l) を約 2 5 °C でゆっくりと添加した。混合物を約 2 5 °C で終夜攪拌した後、揮発物を減圧下で除去した。残留物を D C M に溶解し、D C M を飽和 N a H C O ₃ 水溶液で洗浄した。D C M を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 C 1 3 8 を得た。収量: 2. 9 g (9 3 %)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 7.26 - 7.45 (m, 5 H), 5.19 (q, 2 H), 4.78 (dd, Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.63 - 3.71 (m, 1 H), 3.37 (dd, 1 H), 2.71 (s, 3 H).

30

ステップ 2. (S) - 1 - ベンジル 5 - メチル 3 - メチル - 2 - オキシイミダゾリジン - 1, 5 - ジカルボキシレート (C 1 3 9) の合成

D M E (1 7 m L) 中の化合物 C 1 3 8 (0. 9 6 g, 3. 5 m m o l) の溶液に、K ₂ C O ₃ (0. 9 6 g, 6. 9 m m o l)、続いてヨードメタン (0. 8 7 m L, 1 3. 9 m m o l) を添加した。混合物を約 5 0 °C で約 1 9 時間加熱した。次いで、混合物を約 2 5 °C に冷却し、水で希釈した。層を分離し、水相を E t O A c で 3 回抽出した。合わせた D M E および E t O A c の抽出物を半飽和 N H ₄ C l 水溶液、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 3 9 を得た。収量: 0. 7 5 g (7 4 %)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 7.31 - 7.44 (m, 5 H), 5.19 (dd, 2 H), 4.78 (dd, 1 H), 3.67 - 3.74 (m, 1 H), 3.37 (dd, 1 H), 3.31 (s, 2 H), 2.71 (s, 3 H).

40

ステップ 3. (S) - ベンジル 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - カルボキシレート (C 1 4 0) の合成

N a B H ₄ (1 1 9 m g, 3. 1 m m o l) を、E t O H (7 m L) 中の化合物 C 1 3 9 (0. 7 5 g, 2. 6 m m o l) の溶液に約 0 °C でゆっくりと添加した。混合物を約 0

50

℃で約 2.5 時間攪拌し、その後、追加の 119 mg の NaBH_4 を添加した。攪拌を約 0℃でさらに約 1.5 時間続けた。ガスの発生が止むまで、塩酸 (10%) を冷却した混合物に滴下添加した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc に溶かした。 EtOAc 抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 C140 を得た。収量：200 mg (30%)。 ^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ 7.24 - 7.49 (m, 5 H), 5.10 - 5.28 (m, 2 H), 5.02 (t, 1 H), 4.04 -

4.19 (m, 1 H), 3.42 - 3.60 (m, 2 H), 3.25 (dd, 1 H), 2.71 (s, 3 H).

ステップ 4. (S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルイミダゾリジン - 2 - オンの合成

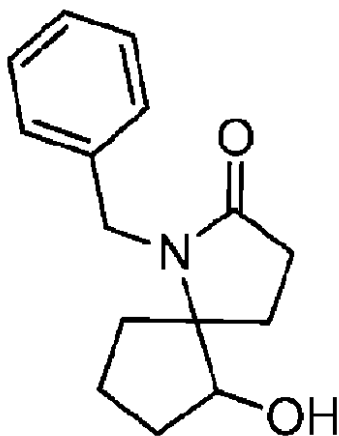
MeOH (19 mL) 中の化合物 C140 (200 mg、0.74 mmol) の溶液に、パラジウム炭素 (25 mg) を添加し、混合物を水素雰囲気 (1 atm) 下で約 6 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L106 を得た。収量：61 mg (64%)。 ^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ 3.46 - 3.55 (m, 1 H), 3.31 - 3.38 (m, 2 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 3.05 (dd, 1 H), 2.59 (s, 3 H).

【0439】

調製 60 : 1 - ベンジル - 6 - ヒドロキシ - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - オン (L107)

【0440】

【化142】



ステップ 1. 1 - ベンジル - 1 H - ピロール - 2 (5 H) - オン (C141) の合成

2, 5 - ジメトキシ - 2, 5 - ジヒドロフラン (12.2 mL、100 mmol)、N - ベンジルアミン (10.9 mL、100 mmol)、濃 HCl (12.5 mL、150 mmol) および H_2O (400 mL) の混合物を、約 25℃で約 5 時間攪拌した。混合物を固体 NaHCO_3 で中和し、 EtOAc で抽出した。 EtOAc 抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C141 を得た。収量：5.0 g (29%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 7.38 (m, 5 H), 6.33 - 6.36 (m, 1 H), 5.29 - 5.32 (m, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.14 - 3.15 (m, 2 H).

ステップ 2. 1 - ベンジル - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 H - ピロール (C142) の合成

無水 DCM (20 mL) 中の化合物 C141 (2.0 g、12 mmol) および Et_3N (3.3 mL、23 mmol) の溶液に、tert - ブチルジメチルシリルトリフレート (2.4 mL、12 mmol) を約 25℃で添加した。約 5 時間後、反応混合物を EtOAc および H_2O で希釈した。水相を分離し、 EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C142 を得た。収量：2.0 g (61%)。 ^1H NMR (400 MHz, C

DCl_3) δ 7.10 - 7.15 (m, 4 H), 6.90 - 6.93 (m, 1 H), 6.03 - 6.04 (m, 1 H), 5.78 - 5.80 (m, 1 H), 5.07 - 5.09 (m, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 0.073 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

ステップ 3. 1-ベンジル-5-(1-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ピロール-2(5H)-オン (C143) の合成

25℃のDCM(12 mL)中の化合物C142(500 mg、1.7 mmol)の溶液に、3Aモレキュラーシーブおよびシクロブタノン(0.21 mL、2.8 mmol)を添加した。得られた混合物を約25℃で約15分間攪拌し、次いで約-78℃に冷却した。 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.32 mL、370 mg、2.6 mmol)を滴下添加した。混合物を約-78℃で約2時間攪拌し、次いで約0℃に加温し、 H_2O でクエンチした。DCMを分離し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、水相をDCMで抽出した。DCM抽出物を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物C143を得た。収量：300 mg (71%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.09 - 7.24 (m, 5 H), 6.90 - 6.92 (m, 1 H), 6.23 - 6.25 (m, 1 H),

5.00 (d, 1 H), 4.27 (d, 1 H), 4.05 - 4.06 (m, 1 H), 2.21 - 2.23 (m, 1 H), 1.95 - 2.04 (m, 2 H), 1.82 - 1.86 (m, 2 H), 1.81 (s, 1 H), 1.42 - 1.49 (m, 1 H).

ステップ 4. 1-ベンジル-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2,6-ジオン (C144) の合成

0℃のDCM(20 mL)中の化合物C143(300 mg、1.2 mmol)の溶液に、濃 HCl (0.2 mL、2.2 mmol)を添加した。混合物を約0℃で約5時間攪拌し、濃縮して、化合物C144を得、これを精製することなく使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 - 7.30 (m, 5 H), 4.75 (d, 1 H), 3.90 (d, 1 H), 2.37 - 2.59 (m, 2 H), 2.21 - 2.37 (m, 1 H), 1.99 - 2.10 (m, 1 H), 1.83 - 1.99 (m, 3 H), 1.58 - 1.83 (m, 3 H).

ステップ 5. 1-ベンジル-6-ヒドロキシ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン (L107) の合成

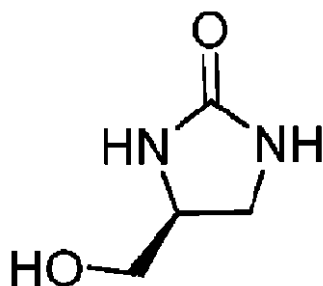
NaBH_4 (38 mg、0.93 mmol)を、 MeOH (4 mL)中の化合物C144(150 mg、0.62 mmol)の溶液に添加した。混合物を約25℃で約20分間攪拌した後、 H_2O で希釈し、 EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物L107をジアステレオマーの混合物として得た。収量：105 mg (70%)。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

【0441】

調製 61: (S)-4-(ヒドロキシメチル)イミダゾリジン-2-オン (L108)

【0442】

【化143】



ステップ 1. メチル(4S)-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボキシレート (C145) の合成

MeOH (4.7 mL)中の1-ベンジル5-メチル(5S)-2-オキシイミダゾリ

10

20

30

40

50

ジン-1, 5-ジカルボキシレート (CAS 168399-08-4, 325 mg, 1.2 mmol) および 10% Pd/C (33 mg) の懸濁液を、水素雰囲気下約 25℃で約 5.5 時間振とうした。混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物 C145 を得た。収量: 163 mg (97%)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 6.73 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 4.25 (ddd, 1 H), 3.52 - 3.65 (m, 2 H), 3.32 (2, 3 H)。

ステップ 2. (4S) - 4 - (ヒドロキシメチル) イミダゾリジン-2-オン (L108) の合成

水素化ホウ素ナトリウム (56 mg, 1.4 mmol) を、化合物 C145 (160 mg, 1.1 mmol) の溶液に約 0℃で添加した。混合物を約 0℃で約 3 時間攪拌し、次いで 10% HCl 溶液をガス発生が止むまで滴下添加した。混合物を濃縮し、残留物を EtOAc で希釈した。EtOAc を飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 L108 を得た。収量: 360 mg (所望の生成物および塩の混合物)。これを精製することなく次のステップにおいて使用した。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 3.30 - 3.36 (m, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 3.04 (dd, 1 H)。

10

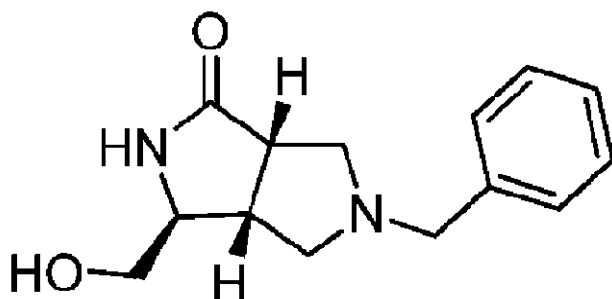
【0443】

調製 62: (3S, 3aR, 6aS) - 5-ベンジル-3-(ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-1(2H)-オン (L109)

20

【0444】

【化144】



30

ステップ 1. (5aS, 8aR, 8bS) - 7-ベンジル-3, 3-ジメチルヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3', 4': 3, 4]-ピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5(3H)-オン (C146) の合成

DCM (5 mL) 中の化合物 P20 (100 mg, 0.65 mmol) の溶液および N-(メトキシメチル)-N-[(トリメチルシリル)メチル]-ベンゼンメタンアミン (CAS 93102-05-7, 232 mg, 0.98 mmol) を、0℃にて TFA (0.01 mL, 0.13 mmol) で処理した。混合物を約 25℃に約 16 時間保ち、次いで約 40℃で約 4 時間加熱した後、追加の 232 mg の CAS 93102-05-7 を添加した。加熱を約 16 時間続けた。反応混合物を約 25℃に冷却し、Et₃N (18 μL, 0.13 mmol) で中和し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C146 を得た。収量: 110 mg (59%)。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 7.16 - 7.41 (m, 5 H), 3.98 (dd, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 3.35 (dd, 1 H), 3.10 (t, 1 H), 2.95 (d, 1 H), 2.79 (d, 1 H), 2.56 - 2.66 (m, 1 H), 2.24 (t, 1 H), 2.18 (dd, 1 H), 1.53 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H)。

40

ステップ 2. (3S, 3aR, 6aS) - 5-ベンジル-3-(ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-1(2H)-オン (L109) の合成

6 mL のアセトニトリルおよび 0.6 mL の水中の化合物 C5146 (110 mg, 0.38 mmol) の攪拌溶液に、TFA (36 μL, 0.46 mmol) を添加した。反

50

応混合物を約 60 °C で約 2 時間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 109 を得た。収量：60 mg (64%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.20 - 7.37 (m, 5 H), 3.61 (s, 2 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.39 - 3.45 (m, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 2 H), 2.66 - 2.78 (m, 2 H), 2.57 (dd, 1 H), 2.45 - 2.53 (m, 1 H).

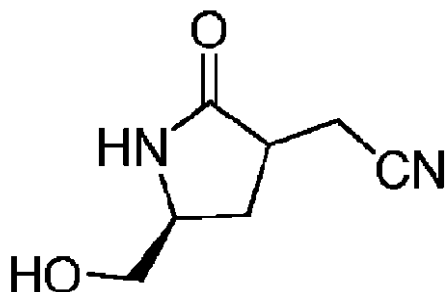
【0445】

調製 63：2-((5S)-5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソピロリジン-3-イル)アセトニトリル (L 110)

【0446】

10

【化145】



20

ステップ 1：(5S)-tert-ブチル 5-(((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)メチル)-3-(シアノメチル)-2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (C 147) の合成

LDA 溶液 (2 M、2.4 mL) を、THF (20 mL) 中の (S)-tert-ブチル 2-(((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)メチル)-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (CAS 360782-62-3、1.0 g、3.2 mmol) の溶液に約 -78 °C で添加した。約 30 分後、プロモアセトニトリル (0.22 mL、3.2 mmol) を添加した。混合物を約 -78 °C で約 20 分間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) を添加した。混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を H₂O、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 147 を得た。収量：0.86 g (77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.50 (dd, 1 H), 4.36 - 4.44 (m, 1 H), 4.10 - 4.19 (m, 1 H), 3.08 - 3.22 (m, 1 H), 2.88 (dd, 1 H), 2.60 (dd, 1 H), 2.41 (dd, 1 H), 2.06 - 2.20 (m, 1 H), 1.53 - 1.62 (m, 18 H).

30

ステップ 2. 2-((5S)-5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソピロリジン-3-イル)アセトニトリル (L 110) の合成

濃 HCl (2 mL) を、MeOH (5 mL) および DCM (5 mL) 中の化合物 C 147 (500 mg、1.4 mmol) の溶液に添加した。混合物を約 25 °C で終夜攪拌し、次いで濃縮して、表題化合物 L 110 を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.76 - 3.67 (m, 1 H), 3.56 - 3.48 (m, 2 H), 2.90 - 2.87 (m, 1 H), 2.73 - 2.65 (m, 2 H), 2.27 - 2.24 (m, 1 H), 2.12 - 2.05 (m, 1 H).

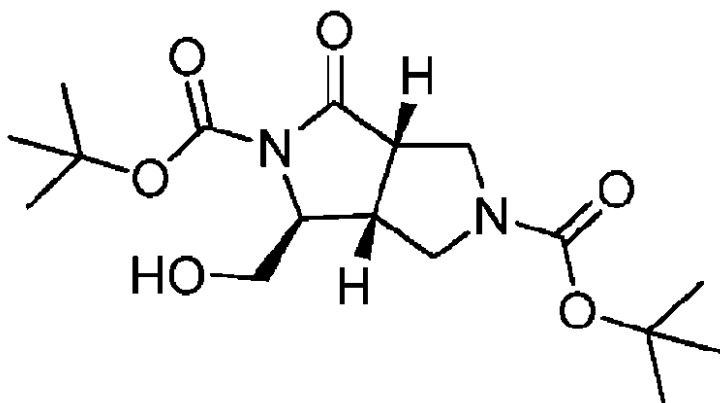
40

【0447】

調製 64：(1S, 3aS, 6aR)-ジ-tert-ブチル 1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソテトラヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2,5-(1H, 3H)-ジカルボキシレート (L 111)

【0448】

【化 1 4 6】



10

ステップ1. (1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-tert-ブチル5-ベンジル-1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-オキソヘキサヒドロピロロ[3, 4-*c*]ピロール-2(1*H*)-カルボキシレート (C148) の合成

DCM (80 mL) 中の (S)-tert-ブチル2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレート (CAS 81658-27-7, 3.0 g, 9.2 mmol) および *N*-(メトキシメチル)-*N*-[(トリメチルシリル)メチル]-ベンゼンメタンアミン (CAS 93102-05-7, 3.27 g, 13.8) の溶液を、約 25 °C にて TFA (208 mg, 1.84 mmol) で処理し、約 18 時間保存した。トリエチルアミン (0.26 mL, 1.84 mmol) を添加し、混合物を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C148 を得た。収量: 2.6 g (61%)。¹H NMR (400 MHz, *dmso*-*d*₆) δ 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 3 H), 3.87 - 3.91 (m, 1 H),

20

3.84 (dd, 1 H), 3.65 (d, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 2.90 - 2.97 (m, 1 H), 2.82 - 2.89 (m, 1 H), 2.65 - 2.73 (m, 2 H), 2.54 - 2.63 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 0.82 (s, 9 H), 0.01 (s, 3 H), -0.02 (s, 3 H)

ステップ2: (1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-ジ-tert-ブチル1-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-オキソテトラヒドロピロロ[3, 4-*c*]ピロール-2, 5(1*H*, 3*H*)-ジカルボキシレート (C149) の合成

30

MeOH (150 mL) 中の化合物 C148 (2.2 g, 4.8 mmol) および二炭酸ジ-tert-ブチル (3.1 g, 14.4 mmol) の溶液に、パラジウム炭素 (200 mg) を添加し、混合物を水素雰囲気 (1 atm) 下で約 18 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C149 を得た。収量: 1.12 g (49%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.99 - 4.10 (m, 2 H), 3.68 - 3.88 (m, 4 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.11 (dd, 1 H), 2.87 - 2.99 (m, 1 H), 1.54 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H).

ステップ3. (1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-ジ-tert-ブチル1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソテトラヒドロピロロ[3, 4-*c*]ピロール-2, 5(1*H*, 3*H*)-ジカルボキシレート (L111) の合成

40

THF (100 mL) 中の化合物 C149 (1.22 g, 2.6 mmol) の溶液を、約 25 °C にてテトラブチルアンモニウムフルオリド (1*M*, 3.9 mL) で処理した。約 2 時間後、混合物を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L111 を得た。収量: 600 mg (65%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.18 (dd, 1 H), 4.05 (dd, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 2 H), 3.56 - 3.69 (m, 1 H), 3.47 (dd, 1 H), 3.21 (dd, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H), 2.87 - 2.99 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H)

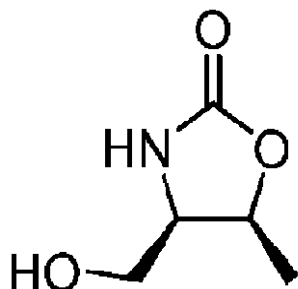
【0 4 4 9】

50

調製 65: (4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン (L112)

【0450】

【化147】



10

ステップ1. (4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン (L112) の合成

約 0 °C の EtOH (6 mL) 中の (4S, 5S) - メチル 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 4 - カルボキシレート (CAS 182267-22-7, 165 mg, 1.0 mmol) の混合物に、NaBH₄ (43 mg, 1.1 mmol) を添加した。ガス発生が止んだ後、混合物を約 25 °C で約 4 時間攪拌した。混合物を約 0 °C に再冷却し、追加の NaBH₄ (35 mg, 0.9 mmol) を添加した。混合物を約 25 °C に加温し、約 2 時間後、飽和 NH₄Cl 水溶液を添加し、混合物を終夜攪拌した。混合物を濾過し、固体を EtOH で洗浄した。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L112 を得た。収量: 97 mg (72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (s, 1 H), 4.72 - 4.88 (m, 1 H), 3.99 (br. s., 1 H), 3.74 - 3.86 (m, 1 H), 3.54 - 3.73 (m, 2 H), 1.38 (d, 3 H)。

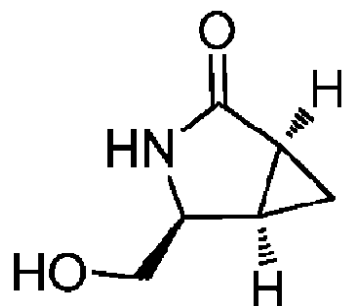
20

【0451】

調製 66: (1S, 4S, 5R) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オン (L113)

【0452】

【化148】



30

ステップ1. (5aS, 6aR, 6bS) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3, 4] ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C150) の合成

DCM (40 mL) 中の化合物 P20 (1.0 g, 6.5 mmol) の溶液を 0 °C に冷却し、ジアゾメタンの溶液 (65 mL のジエチルエーテル中の 6.7 g の N - メチル - N - ニトロソウレアから調製した) を添加した。酢酸パラジウム (72 mg, 0.32 mmol) を約 0 °C で少量ずつ添加した。混合物を約 25 °C に約 16 時間加温した。混合物を濾過し、第 2 の分量のジアゾメタンおよび酢酸パラジウムを添加し、終夜攪拌した。ジアゾメタンおよび酢酸パラジウムの添加をさらに 2 回繰り返した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を HPLC により精製して、表題化合物 C150 を得た。収量: 100 mg (9%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.47 - 3.57 (m, 3 H), 1.90 - 1.98 (m, 1

40

50

H), 1.75 - 1.81 (m, 1 H),
1.12 - 1.19 (m, 1 H), 0.58 - 0.63 (m, 1 H).

ステップ 2. (1 S, 4 S, 5 R) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (L 1 1 3) の合成

5 mL のアセトニトリルおよび 1 mL の水中の化合物 C 1 5 0 (95 mg、0. 57 mmol) の攪拌溶液に、4-トルエンスルホン酸 (5 mg、0. 03 mmol) を添加した。反応混合物を約 90 °C で約 1 時間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 1 1 3 を得た。収量：35 mg (33%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.61 (br. s, 1 H), 3.95 (d, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.51 (dd, 1 H), 3.34 (dt, 1 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 0.98 - 1.05 (m, 1 H), 0.78 - 0.83 (m, 1 H).

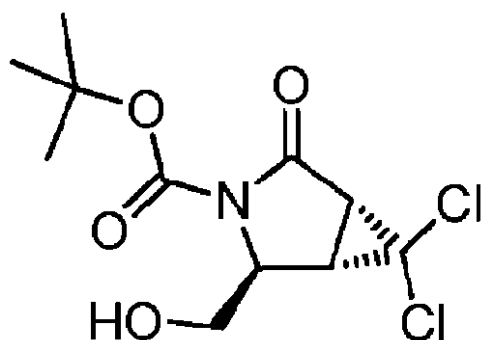
10

【0453】

調製 67: (1 S, 2 S, 5 R) - tert-ブチル 6, 6-ジクロロ-2-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (L 1 1 4)

【0454】

【化 149】



20

ステップ 1. (1 S, 2 S, 5 R) - tert-ブチル 2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6, 6-ジクロロ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (C 1 5 1) の合成

30

CHCl₃ (100 mL) 中の (S) - tert-ブチル 2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (CAS 247200-49-3, 5. 0 g、16 mmol) およびベンジルトリエチルNH₄Cl (0. 73 g、3. 2 mmol) の攪拌溶液に、50% NaOH 溶液 (100 mL) を添加した。混合物を約 25 °C で約 16 時間攪拌し、次いで DCM で希釈し、分離した。水相を追加の DCM で 2 回抽出した。合わせた DCM 抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 5 1 を得た。収量：無色液体として 3. 6 g (57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.90 - 4.09 (m, 1 H), 3.81 - 3.89 (m, 1 H), 3.73 - 3.81 (m, 1 H),

40

3.61 - 3.73 (m, 1 H), 3.57 (dd, 1 H), 2.28 - 2.39 (m, 1 H), 2.22 - 2.29 (m, 1 H), 1.43 (d, 9 H), 0.90 (d, 9 H), 0.03 - 0.10 (m, 6 H)

ステップ 2. (1 S, 2 S, 5 R) - tert-ブチル 2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6, 6-ジクロロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (C 1 5 2) の合成

過ヨウ素酸ナトリウム (654 mg、3. 0 mmol) を水 (6. 5 mL) に溶解し、触媒量の水和二酸化ルテニウムを添加した。5 分間攪拌した後、EtOAc (6. 5 mL) 中の化合物 C 1 5 1 (400 mg、1. 0 mmol) の溶液を添加した。得られた混合物を終夜激しく攪拌した。相を分離し、EtOAc 相を重硫酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーに

50

より精製して、表題化合物 C 1 5 2 を得た。収量：2 9 0 m g (7 0 %) 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 - 4.21 (m, 1 H), 3.92 - 3.98 (m, 1 H), 3.85 - 3.91 (m, 1 H), 2.82 (dd, 1 H), 2.56 (d, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H)。

ステップ 3. (1 S, 2 S, 5 R) - t e r t - ブチル 6, 6 - ジクロロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (L 1 1 4) の合成

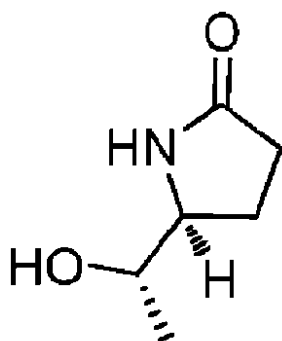
THF (8 mL) 中の化合物 C 1 5 2 (2 9 0 m g、0. 7 m m o l) を、約 2 5 °C にてテトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M、1. 4 mL) で処理した。混合物を約 2 5 °C で約 4 時間攪拌し、次いで水を添加し、混合物を E t O A c (各 1 5 mL) で 2 回抽出した。合わせた E t O A c 抽出物をブラインで洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 1 1 4 を得た。収量：1 2 4 m g (5 9 %) 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.57 (br. s., 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 4.08 - 4.15 (m, 1 H), 3.90 (t, 1 H), 2.81 (d, 1 H), 2.55 (d, 1 H), 1.51 (s, 9 H)。

【0 4 5 5】

調製 6 8 : (S) - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 1 5)

【0 4 5 6】

【化 1 5 0】



ステップ 1. (S) - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 1 5) の合成

M e O H (3 6 mL) および E t O A c (3 6 mL) 中の (S) - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - (9 - フェニル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) ピロリジン - 2 - オン (C A S 1 9 1 4 0 6 - 2 1 - 0、7 5 0 m g、2. 0 m m o l) およびパラジウム炭素 (3 5 0 m g) の混合物を、約 4 0 p s i にて約 2 5 °C で約 3 0 時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 1 1 5 を得た。収量：2 2 0 m g (8 4 %) 。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 7.51 (br. s, 1 H), 4.66 (d, 1 H), 3.41 - 3.45 (m, 1 H), 3.31 - 3.36 (m, 1 H), 2.08 - 2.13 (m, 2 H), 1.93 - 2.05 (m, 1 H), 1.62 - 1.70 (m, 1 H), 0.98 (d, 3 H)。

【0 4 5 7】

調製 6 9 : (4 S, 5 S) - 4 - (2 - フルオロエチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 1 6)

ステップ 1. (7 R, 7 a S) - 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 5 3) の合成

シクロヘキセン (4. 3 mL、4 2 m m o l) を、THF 中のボランの溶液 (1 M、2 1. 1 mL) に約 0 °C で添加した。3 0 分後、混合物を約 2 5 °C に加温し、さらに約 3 0 分間攪拌した。約 0 °C に冷却した後、D C M (7 0 mL) 中の化合物 C 5 5 (2. 5 5 g、1 4. 1 m m o l) の溶液を約 1 5 分間かけて滴下添加した。0 °C で約 9 0 分後、水 (

40 mL) を添加し、混合物を約 0 °C で約 30 分間攪拌した。混合物を部分的に濃縮して約 50 mL の DCM を除去し、THF (20 mL) を添加した。過ホウ酸ナトリウム四水和物 (8.93 g、56 mmol) を添加し、混合物を約 20 °C に加温しながら終夜攪拌した。相を分離し、水相を DCM で 5 回、MTBE で 3 回抽出した。合わせた DCM および MTBE の抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C153 を得た。収量：2.04 g (73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.38 (dt, 1 H), 3.91 (dd, 1 H), 3.68 - 3.77 (m, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 1 H), 2.94 (dd, 1 H), 2.53 - 2.65 (m, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 1.48 (s, 3 H).

ステップ 2. (7 S, 7 a S) - 7 - (2-フルオロエチル) - 3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3 H) - オン (C154) の合成

約 0 °C の DCM (36 mL) 中の化合物 C153 (1.43 g、7.2 mmol) の溶液に、2, 6-ルチジン (2.09 mL、17.9 mmol)、DAST (1.75 mL、14.4 mmol) およびトリエチルアミントリヒドロフルオリド (1.16 mL、7.2 mmol) を添加した。混合物を約 20 °C に加温しながら終夜攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液中に滴下添加した。混合物を DCM で 4 回抽出した。合わせた DCM 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C154 を得た。収量：1.06 g (73%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.55 - 4.52 (m, 1 H), 4.47 - 4.40 (m, 2 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.78 - 3.73 (m, 1 H), 2.99 (dd, 1 H), 2.66 - 2.58 (m, 1 H), 2.36 (dd, 1 H), 2.01 - 1.86 (m, 1 H), 1.74 - 1.61 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -221.50.

ステップ 3. 4 S, 5 S) - 4 - (2-フルオロエチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-2-オン (L116) の合成

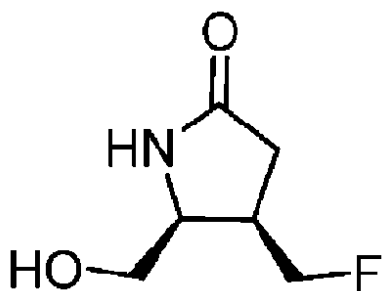
6.5 mL のアセトニトリルおよび 1.3 mL の水中の化合物 C154 (130 mg、0.65 mmol) の攪拌溶液に、TFA (5 μL、0.07 mmol) を添加した。反応混合物を約 90 °C で約 1 時間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濃縮し、次いでアセトニトリルおよび水に 2 回再溶解し、濃縮して、表題化合物 L116 を得た。収量：90 mg (86%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.63 - 4.51 (m, 1 H), 4.51 - 4.37 (m, 1 H), 3.70 - 3.57 (m, 3 H), 2.72 (m, 1 H), 2.38 - 2.18 (m, 2 H), 2.14 - 1.95 (m, 1 H), 1.95 - 1.73 (m, 1 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -220.91.

【0458】

調製 70: (4 R, 5 S) - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-2-オン (L117)

【0459】

【化151】



ステップ 1. (7 R, 7 a S) - 7 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) - 3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3 H) - オン (C155) の合成

アセトン (30 mL) および H₂O (3 mL) 中の化合物 C55 (1.50 g、8.3

10

20

30

40

50

mmol) の溶液に、N-メチルモルホリン-N-オキシド (1.38 g、11.8 mmol)、続いて四酸化オスミウム (31 mg、0.12 mmol) を約 25 °C で添加した。混合物を約 25 °C で約 3 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C155 を 2 つのジアステレオマーの混合物として得た。収量: 1.47 g (82%)。

ステップ 2. (7R, 7aS) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C156) の合成

MeCN (50 mL) 中の化合物 C155 (2.00 g、9.3 mmol) の溶液に、水 (5 mL)、続いて過ヨウ素酸ナトリウム (2.19 g、10.2 mmol) を約 25 °C で添加した。混合物を約 25 °C で 1 時間攪拌し、次いで約 0 °C に冷却し、NaBH₄ (538 mg、13.9 mmol) で処理し、約 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、残留物を DCM に溶かし、濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物 C156 を得た。収量: 1.69 g (98%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.43 (td, 1 H), 3.98 - 3.84 (m, 2 H), 3.63 - 3.48 (m, 2 H), 2.98

(dd, 1 H), 2.59 - 2.49 (m, 1 H), 2.27 (dd, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H)。

ステップ 3. (7R, 7aS) - 7 - (フルオロメチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C157) の合成

約 0 °C の DCM (20 mL) 中の化合物 C156 (1.70 g、9.3 mmol) の溶液に、2, 6 - ルチジン (2.7 mL、23 mmol)、DAST (2.3 mL、18.6 mmol) およびトリエチルアミントリヒドロフルオリド (1.5 mL、9.3 mmol) を添加した。混合物を約 25 °C で約 18 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた DCM 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C157 を得た。収量: 800 mg (46%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 - 4.63 (m, 3 H), 4.01 (dd, 1 H), 3.79 - 3.87 (m, 1 H), 3.03 (ddd, 1 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 2.26 (dd, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -218.27。

ステップ 4. (4R, 5S) - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L117) の合成

4 mL のアセトニトリルおよび 1 mL の水中の化合物 C157 (87 mg、0.46 mmol) の攪拌溶液に、TFA (0.1 mL、1.4 mmol) を添加した。反応混合物を約 90 °C で約 1 時間加熱した。反応混合物を約 25 °C に冷却し、濾過し、濃縮し、次いで MeOH およびトルエンに再溶解し、濃縮した。残留物を MeOH およびトルエンに溶解し、さらに数回濃縮して、表題化合物 L117 を得た。収量: 57 mg (83%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.47 - 4.75 (m, 2 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 3.58 - 3.73 (m, 2 H),

2.96 (td, 1 H), 2.31 (qd, 2 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -222.48。

【0460】

調製 71: (3S, 4R, 5S) - 3 - フルオロ - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L118)

ステップ 1. (6S, 7R, 7aS) - 6 - フルオロ - 7 - (フルオロメチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (C158) の合成

THF (20 mL) 中の化合物 C157 (730 mg、3.9 mmol) の溶液を、-78 °C にて LDA (2 M、2.9 mL) でゆっくりと処理した。-78 °C で 30 分後、THF (20 mL) 中の NFSI (1.97 g、6.2 mmol) の予冷 (-78 °C) 溶液をカニューレにより添加した。NFSI の添加完了直後、反応物を -78 °C にて水でクエンチし、25 °C に加温した。溶液を追加の水 (15 mL) で希釈し、MTBE (50 mL) で抽出した。水相を MTBE (50 mL) で再度抽出し、合わせた MTBE 抽出物を N

Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 5 8 を得た。収量：1 2 0 m g (1 5 %)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.36 (dd, 1 H), 4.78 - 4.65 (m, 1 H), 4.65 - 4.53 (m, 1 H), 4.17 - 4.04 (m, 2 H), 3.96 - 3.86 (m, 1 H), 3.28 - 3.08 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -202.40, -228.51. また、(6 R, 7 R, 7 a S) - 6 - フルオロ - 7 - (フルオロメチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ - [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 5 9) も得た。収量：5 4 0 m g (6 8 %)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.95 (dd, 1 H), 4.65 (d, 1 H), 4.50 - 4.58 (m, 2 H), 4.04 (ddd, 1 H), 3.75 (ddd, 1 H), 2.76 - 2.96 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -187.58, -223.88.

10

ステップ 2. (6 R, 7 R, 7 a S) - 6 - フルオロ - 7 - (フルオロメチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ - [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 5 9) のエピマー化

LDA (2 M、0. 8 9 m L) を、トルエン (3 m L) 中の化合物 C 1 5 9 (2 4 0 m g、1. 2 m m o l) の溶液に - 7 8 °C で添加した。混合物を 3 0 分間攪拌し、その後、トルエン (6 m L) 中の BHT (5 1 7 m g、2. 3 m m o l) の - 7 8 °C の溶液を添加した。BHT の添加直後、水 (2 m L) を添加し、混合物を 2 0 °C に加温した。EtOAc を添加し、水相を EtOAc で再度抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、化合物 C 1 5 8 を得た。収量：1 1 3 m g (4 7 %)。

20

ステップ 3. (3 S, 4 R, 5 S) - 3 - フルオロ - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 1 8) の合成

1 2 m L のアセトニトリルおよび 3 m L の水中の化合物 C 1 5 8 (3 7 0 m g、1. 8 m m o l) の攪拌溶液に、シリカ結合 4 - トルエンスルホン酸 (1 3 2 m g、0. 0 9 m m o l) を添加した。反応混合物を 8 0 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を 2 5 °C に冷却し、濃縮して、表題化合物 L 1 1 8 を得た。収量：2 5 0 m g (8 4 %)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.03 (dd, 1 H), 4.81 - 4.74 (m, 1 H), 4.74 - 4.61 (m, 1 H), 3.86 - 3.77 (m, 1 H), 3.69 (dd, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.15 - 2.94 (m, 1 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -203.74, -227.31.

30

【 0 4 6 1 】

調製 7 2 : (3 S, 4 S, 5 S) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロエチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 2 1)

ステップ 1. (6 S, 7 S, 7 a S) - 6 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロエチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 6 0) の合成

THF (2 5 m L) 中の化合物 C 1 5 4 (1. 0 1 g、5. 0 m m o l) の溶液を、- 7 8 °C にて LDA (2 M、3. 8 m L) でゆっくりと処理した。- 7 8 °C で 3 0 分後、THF (2 5 m L) 中の NFSI (2. 5 8 g、8. 0 m m o l) の予冷 (- 7 8 °C) 溶液をカニューレにより添加した。2 0 分後、反応物を - 7 8 °C にて水 (4 m L) でクエンチし、2 5 °C に加温した。溶液を追加の水 (2 5 m L) で希釈し、MTBE (2 5 m L) で抽出した。水相を MTBE (各 2 0 m L) で 3 回抽出し、合わせた MTBE 抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 6 0 を得た。収量：3 5 0 m g (3 2 %)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.29 (dd, 1 H), 4.48 - 4.66 (m, 1 H), 4.51 (ddd, 1 H), 4.11 (dt, 1 H), 3.99 - 4.06 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 2.98 - 3.08 (m, 1 H), 1.75 - 2.07 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -198.87, -219.80. また、(6 R, 7 S, 7 a S) - 6 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロエチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ - [1, 2 - c] オキサゾール

40

50

ルー 5 (3 H) - オン (C 1 6 1) も得た。収量：5 1 6 m g (4 7 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (dd, 1 H), 4.58 - 4.64 (m, 1 H), 4.44 - 4.53 (m, 2 H), 3.99 (dd, 1 H), 3.57 (dd, 1 H), 2.64 - 2.79 (m, 1 H), 1.72 - 2.01 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -185.95, -219.45。

ステップ 2. (6 R, 7 S, 7 a S) - 6 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロエチル) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ - [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 1 6 1) のエピマー化

LDA (2 M, 0. 3 4 m L) を、トルエン (2 m L) 中の化合物 C 1 6 1 (1 0 0 m g, 0. 4 6 m m o l) の溶液に約 - 7 8 °C で添加した。混合物を 3 0 分間攪拌し、その後、トルエン (4 m L) 中の BHT (2 0 1 m g, 0. 9 1 m m o l) の約 - 7 8 °C の溶液を添加した。BHT の添加直後、水 (4 m L) を添加し、混合物を約 2 0 °C に加温した。MTBE を添加し、相を分離した。MTBE 抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、化合物 C 1 6 0 を得た。収量：3 6 m g (3 6 %)。

ステップ 3. (3 S, 4 S, 5 S) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロエチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 2 1) の合成

2 1 m L のアセトニトリルおよび 5 m L の水中の化合物 C 1 6 0 (4 6 0 m g, 0. 3 9 m m o l) の攪拌溶液に、TFA (8 u L, 0. 1 m m o l) を添加した。反応混合物を 9 0 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を 2 5 °C に冷却し、濃縮し、次いでアセトニトリルおよび水に 2 回再溶解し、濃縮した。残留物を CHCl₃ とすり混ぜて、表題化合物 L 1 2 1 を得た。収量：2 7 0 m g (7 2 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.86 (dd, 1 H), 4.62 - 4.70 (m, 1 H), 4.50 - 4.58 (m, 1 H), 3.71 -

3.82 (m, 2 H), 3.50 - 3.57 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 1.95 - 2.10 (m, 2 H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ

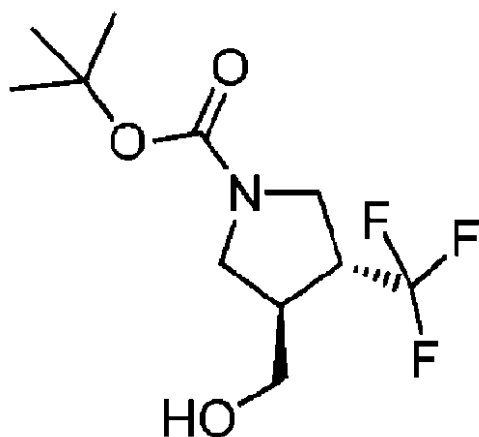
-194.88, -217.30。

【0 4 6 2】

調製 7 3 : (±) - (3 R, 4 R) - t e r t - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (L 1 2 2)

【0 4 6 3】

【化 1 5 2】



ステップ 1. (±) - (3 R, 4 R) - エチル 1 - ベンジル - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - カルボキシレート (C 1 6 4) の合成

約 0 °C の DCM (6 0 m L) 中のエチル (E) - 4, 4, 4 - トリフルオロクロトネート (CAS 2 5 5 9 7 - 1 6 - 4, 6. 0 g, 3 6 m m o l) および TFA (0. 5 5 m L, 7 m m o l) の溶液に、N - (メトキシメチル) - N - [(トリメチルシリル) メチル] - ベンゼンメタンアミン (CAS 9 3 1 0 2 - 0 5 - 7, 1 6. 8 5 g, 7 1 m m o l) を約 2 0 分間かけて添加した。次いで、反応混合物を 1 6 時間加熱還流した。これを DCM (1 0 0 m L) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 1 0 0 m L)、水 (

100 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。DCM抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 164 を得た。収量: 10.5 g (99%)。 ^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ 7.23 - 7.34 (m, 5 H), 4.07 - 4.15 (m, 2 H), 3.64 (d, 1 H), 3.54 (d, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 1 H), 3.12 (q, 1 H), 2.81 (t, 2 H), 2.69 - 2.73 (m, 1 H), 2.55 - 2.59 (m, 1 H), 1.17 (t, 3 H)。

ステップ 2. (±) - (3 R, 4 R) - 1-tert-ブチル 3-エチル 4-(トリフルオロメチル) ピロリジン-1, 3-ジカルボキシレート (C 165) の合成

EtOH (30 mL) 中の化合物 C 164 (2.0 g、6.6 mmol) および二炭酸ジ-tert-ブチル (2.3 mL、9.97 mmol) の溶液に、水酸化パラジウム炭素 (600 mg) を添加し、混合物を水素雰囲気 (1 atm) 下で約 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 165 を得た。収量: 1.8 g (87%)。 ^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ 4.13 (q, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 2 H), 3.43 - 3.59 (m, 2 H), 3.25 - 3.39 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.19 (t, 1 H)。

ステップ 3. (±) - (3 R, 4 R) - tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル) - 4-(トリフルオロメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (L 122) の合成

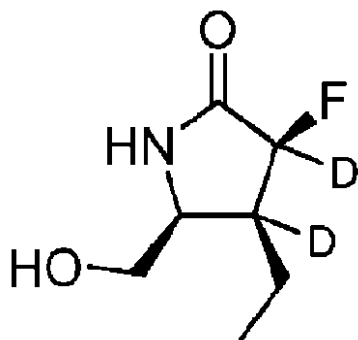
THF (20 mL) 中の化合物 C 165 (1.8 g、5.8 mmol) の溶液を約 0 °C に冷却し、水素化ホウ素リチウム (630 mg、29 mmol) を少量ずつ添加した。混合物を約 16 時間加熱還流した。次いで、これを約 25 °C に冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈した。EtOAc 抽出物を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 122 を得た。収量: 1.3 g (83%)。 ^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ 4.95 (t, 1 H), 3.55 (br. s, 1 H), 3.33 - 3.46 (m, 4 H), 3.14 - 3.19 (m, 1 H), 3.02 (br. s, 1 H), 2.44 (br. s, 1 H), 1.39 (s, 9 H)。

【0464】

調製 74: (3 S, 4 S, 5 S) - 3, 4- d_2 - 4-エチル - 3-フルオロ - 5-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-2-オン (L 123)

【0465】

【化 153】



ステップ 1. (S) - 7-エチル - 6-フルオロ - 3, 3-ジメチル - 1, 7a-ジヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3 H) - オン (C 172) の合成

THF (40 mL) 中の化合物 C 62 (2.00 g、9.9 mmol) およびジフェニルジセレニド (3.32 g、10.4 mmol) の溶液を、約 0 °C にてリチウムヘキサメチルジシラジド (1 M、10.4 mL) で処理した。混合物を約 0 °C に約 30 分間保ち、次いで約 25 °C に約 3 時間加温した。水および EtOAc を添加し、相を分離した。水相を EtOAc で抽出し、合わせた EtOAc 抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を DCM (100 mL) およびピリジン (5.1 mL、63 mmol) に溶解し、約 0 °C にて過酸化水素 (30%、4.8 mL、47 mmol) で処理した。混合物を約 0 °C で約 30 分間攪拌し、次いで約 25 °C に約 2 時間加温した。混合物を飽和 N

a H C O₃ 水溶液、1 M N a O H (2 回)、水およびブラインで洗浄した。D C M 抽出物を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 7 2 を得た。収量：1. 5 6 g (5 5 %)。 ¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) δ 4.36 (dt, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.27 - 3.37 (m, 1 H), 2.31 - 2.50 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.16 (t, 3 H).

ステップ 2. (3 S, 4 S, 5 S) - 3, 4 - d₂ - 4 - エチル - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 2 3) の合成

エタノール - d₁ (5 0 m L) 中の化合物 C 1 7 2 (1. 2 0 g、6. 0 m m o l) の溶液をロジウム炭素触媒 (5 m g) で処理し、重水素雰囲気下、1 気圧の圧力および約 2 0 °C の温度で約 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L 1 2 3 を得た。収量：2 5 0 m g (2 5 %)。 ¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) δ 7.02 (br. s., 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 2 H), 3.55 - 3.66 (m, 1 H), 2.61 (t, 1 H), 1.59 - 1.71 (m, 1 H), 1.44 - 1.57 (m, 1 H), 1.06 (t, 3 H).

【 0 4 6 6 】

調製 7 5 : (3 R, 4 R, 5 S) - 3 - フルオロ - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 2 4)

ステップ 1. (3 R, 4 R, 5 S) - 3 - フルオロ - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 1 2 4) の合成

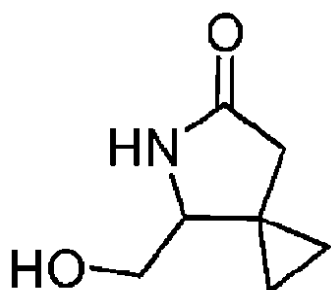
4 m L のアセトニトリルおよび 1 m L の水中の化合物 C 1 5 9 (7 0 m g、0. 3 4 m m o l) の攪拌溶液に、T F A (3 u L、0. 0 3 m m o l) を添加した。反応混合物を 9 0 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を 2 5 °C に冷却し、濃縮して、表題化合物 L 1 2 4 を得た。収量：6 9 m g (1 0 0 %)。 ¹H NMR (400 MHz, C D₃O D) δ 5.07 (dd, 1 H) 4.89 - 4.80 (m, 3 H), 4.79 - 4.67 (m, 1 H), 3.76 (td, 1 H), 3.67 - 3.58 (m, 2 H), 3.13 - 2.92 (m, 1 H). ¹⁹F NMR (400 MHz, C D₃O D) δ -193.07, -226.18.

【 0 4 6 7 】

調製 7 6 : 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 6 - オン (L 1 2 5)

【 0 4 6 8 】

【 化 1 5 4 】



ステップ 1. エチル 2 - シクロプロピリデンアセテート (C 1 8 0) の合成

トルエン (5 0 m L) 中の 1 - エトキシ - 1 - [(トリメチルシリル) オキシ] - シクロプロパン (C A S 2 7 3 7 4 - 2 5 - 0、1 0 g、5 7 m m o l) の攪拌溶液に、(カルベトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (C A S 1 0 9 9 - 4 5 - 2、2 6 g、7 4 m m o l)、続いて安息香酸 (0. 9 1 g、7. 5 m m o l) を約 2 5 °C で添加した。混合物を約 9 0 °C で終夜加熱し、次いで冷却し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 1 8 0 を得た。収量：3. 2 g (4 4 %)。 ¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) δ 6.22 (s, 1 H), 4.14 (q, 2 H), 1.40 - 1.46 (m, 2 H), 1.27 (t, 3 H), 1.20 - 1.24 (m, 2 H).

ステップ 2. エチル 2 - (1 - (ニトロメチル) シクロプロピル) アセテート (C 1 8

1) の合成

MeCN (50 mL) 中の化合物 C180 (2.3 g、18 mmol)、ニトロメタン (4.90 mL、91 mmol) および DBU (2.73 mL、18 mmol) の溶液を、約 60 °C で終夜加熱した。混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液で洗浄した。EtOAc を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C181 を得た。収量：1.7 g (50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.41 (s, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 2.48 (s, 2 H), 1.26 (t, 3 H), 0.80 - 0.83 (m, 2 H), 0.70 - 0.74 (m, 2 H).

ステップ 3. エチル 2- (1- (2-ヒドロキシ-1-ニトロエチル) シクロプロピル) アセテート (C182) の合成 10

2-プロパノール (30 mL) 中の化合物 C181 (2.5 g、13 mmol)、パラホルムアルデヒド (0.802 g、26 mmol) およびフッ化カリウム (78 mg、1.3 mmol) の溶液を、約 25 °C で約 36 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C182 を得た。収量 1.1 g (38%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (q, 2 H), 4.03 - 4.10 (m, 2 H), 3.92 - 3.96 (m, 1 H), 3.16 - 3.20 (m, 1 H), 2.86 (d, 1 H), 2.23 (d, 1 H), 1.27 (t, 3 H), 0.90 - 0.99 (m, 2 H), 0.79 - 0.83 (m, 1 H), 0.64 - 0.68 (m, 1 H).

ステップ 4. 4- (ヒドロキシメチル) -5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-6-オン (L125) の合成 20

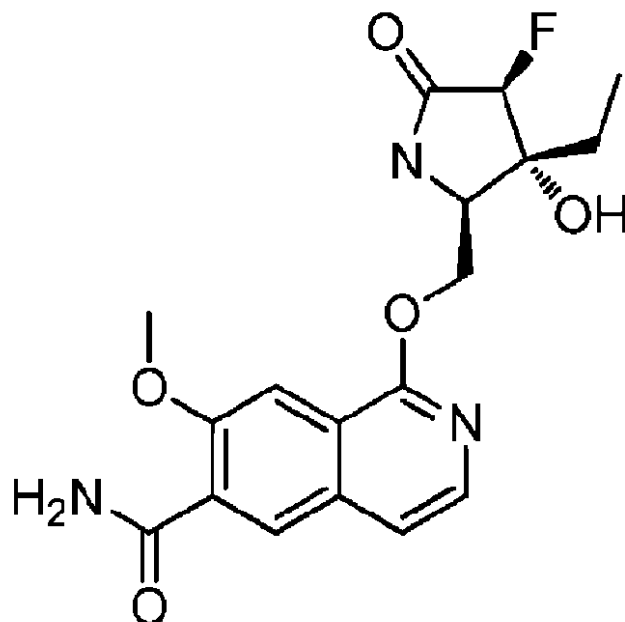
EtOH (10 mL) 中の化合物 C182 (600 mg、2.7 mmol) の溶液に、二酸化白金 (60 mg) を添加し、混合物を水素雰囲気 (1 atm) 下約 25 °C で約 20 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を約 80 °C で約 24 時間加熱し、次いで濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 L125 を得た。収量：220 mg (56%)。¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆) δ 7.70 (br. s., 1 H), 4.66 (t, 1 H), 3.25 - 3.39 (m, 2 H), 3.08 (t, 1 H), 2.39 (d, 1 H), 1.89 (d, 1 H), 0.73 - 0.86 (m, 1 H), 0.40 - 0.61 (m, 3 H).

【0469】

調製 76: 1- { [(2R, 3R, 4S) -3-エチル-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド 30

【0470】

【化 1 5 5】



10

ステップ 1.

デキストロース (10 g/L)、グリセロール (20 g/L)、Difco イースト抽出物 (5 g/L)、Nutrisoy 粉末 (5 g/L)、NaCl (5 g/L)、K₂HPO₄ (5 g/L)、P2000 (1 ml/L) を含有する脱イオン水を使用して、滅菌培地を調製し、pH はオートクレーブ処理して滅菌する前に 7.0 に調整した。

ステップ 2.

2 インチスローロータリーシェーカー (throw rotary shaker) 上の 3 つの滅菌 Nalgene フラスコ (250 mL、バフフル付き、ベントキャップ) のそれぞれに添加した 25 mL のこの培地中において、ストレプトマイセス・スペクタビリス (*Streptomyces spectabilis*) ATCC 27465 を 30 °C、210 rpm で 2 日間増殖させた。各フラスコの内容物を、400 mL の同じ滅菌培地を含有する 3 つの滅菌した 2 L の Nalgene フラスコ (バフフル付き、ベントキャップ) のそれぞれに無菌的に移し、次いで上記の通りにインキュベートした。2 日後、DMSO 中の 1- { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミドの溶液 (5 mg/mL) 16 mL を、各フラスコに添加した。インキュベーションを上記の通りに続けた；フラスコを 24 時間毎に無菌的にサンプリングした。3 日後、フラスコの内容物を合わせ、等容量の酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで真空下で濃縮して、3.7 g の褐色油状物を得た。

ステップ 3.

Phenomenex Luna フェニル-ヘキシルカラムで、アセトニトリル勾配を伴う水中 0.1 % トリフルオロ酢酸を用いる高速液体分取クロマトグラフィーを利用して、上記調製物から化合物を単離した。時間に基づく画分収集を用いて、対象となるすべてのピークを収集した。各試料を乾燥させ、LCMS により検査して、保持時間同定および $m/z = 378$ ダルトンの親イオンを確認した。1- { [(2R, 3R, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (実施例 196) : ¹H NMR (600 MHz, d₆-mso) δ 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (br. s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H), 1.72 (q, 2H), 1.01 (t, 3H).

以下の 2 つの実施例も調製した：

ジアステレオマーの混合物として、1- { [(3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオ

20

30

40

50

ロ-2-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (実施例 197) : 主要なジアステレオマー: ^1H NMR (600 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 9.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.5 (dd, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.99 (t, 3H). 副次的なジアステレオマー ^1H NMR (600 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 9.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.5 (dd, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

10

1- { [(2 S, 3 R, 4 S) -4-フルオロ-3-(1-ヒドロキシエチル)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} -7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (実施例 198) : ^1H NMR (600 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 9.0 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.44 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.83 (dd, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.916 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.23 (d, 3H).

【0471】

方法

以下で説明されている方法は、本発明の種々の態様および実施形態を例示することのみが意図されており、特許請求されている本発明の範囲を限定することは決して意図されていない。以下に記載されている方法が、種々の方法で、例えば、反応溶媒または容量を変えること、記載されている試薬を同様の試薬に置き換えること、または記載されている触媒を同様の触媒に置き換えることにより修正され得ることは、当業者には明らかであろう。

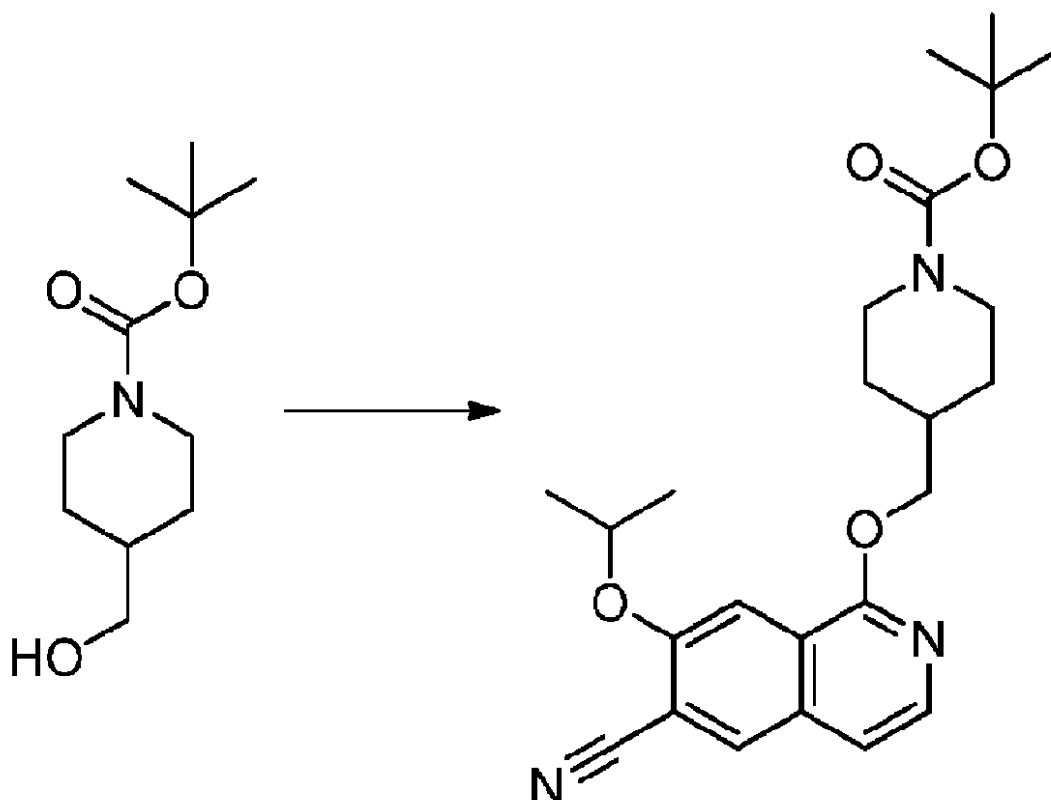
20

【0472】

方法 1

【0473】

【化 1 5 6】



10

20

tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (CAS 123855-51-6、市販されている、28mg、0.13mmol) などの反応物質Bを0.5mLのDMSOに溶解し、1-クロロ-7-イソプロポキシイソキノリン-6-カルボニトリル (P2) (DMSO中0.2M、0.5mL、0.10mmol) などの反応物質Aを添加した。次いで、混合物をカリウムtert-ブトキシド (THF中1M、0.13mL、0.13mmol) で処理した。反応が完了したと判断されるまで、反応混合物を約50℃から約100℃で約2から16時間加熱した。次いで、混合物を約25℃に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはHPLCにより精製してもよい。

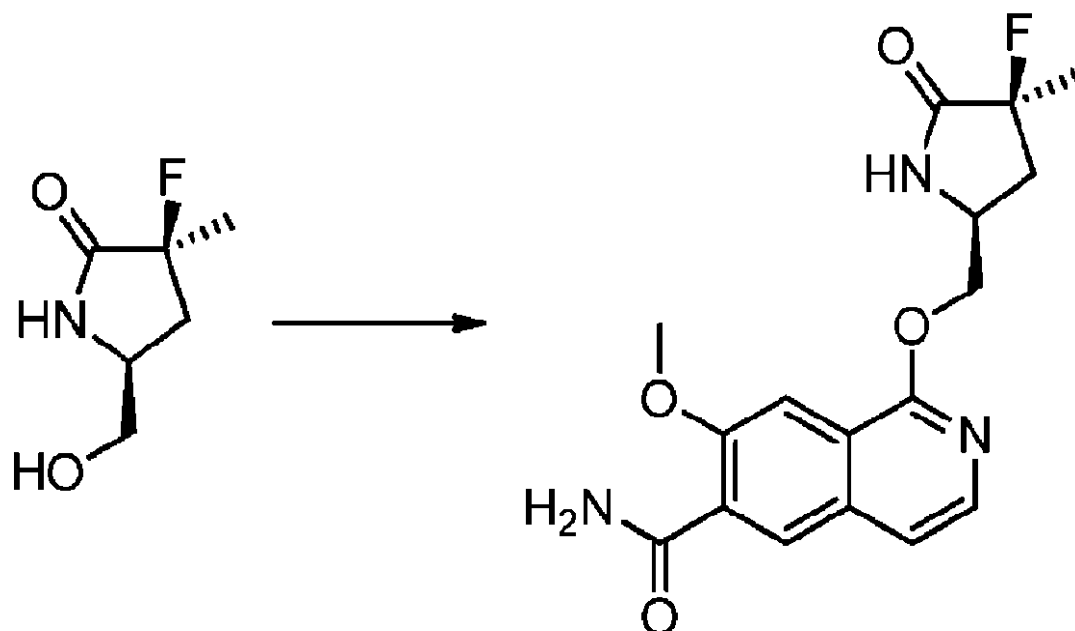
30

【0474】

方法2

【0475】

【化 1 5 7】



10

15 mL の DMF 中の (3S, 5S) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - ピロリジン - 2 - オン (L10) (314 mg、2.1 mmol) などの反応物質 B の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60%、342 mg、8.6 mmol) を約 25℃ で添加し、混合物を約 15 分間攪拌した。1 - クロロ - 7 - メトキシイソキノリン - 6 - カルボニトリル (P1) (513 mg、2.3 mmol) などの反応物質 A を添加し、攪拌を約 16 時間続けた。反応を約 0℃ にて EtOAc および水でクエンチした。混合物を EtOAc で抽出し、EtOAc を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくは HPLC により精製してもよい。

20

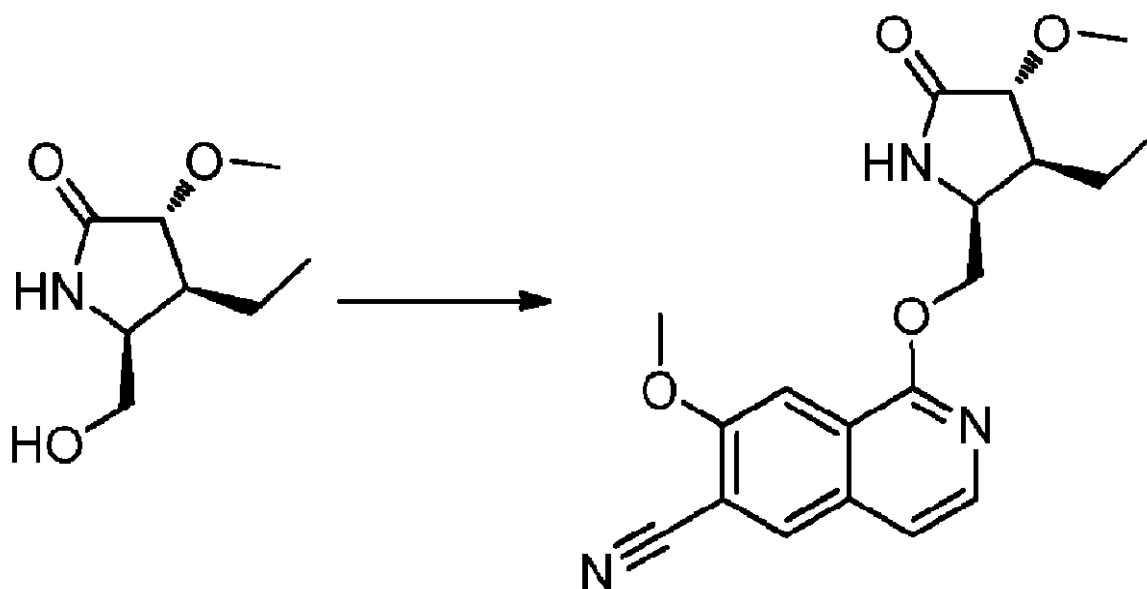
【0476】

方法 3

30

【0477】

【化 1 5 8】



40

(3R, 4S, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン (L65) (105 mg、0.66 mmol) などの反応物質 B および 1

50

ークロロー７ーメトキシイソキノリンー６ーカルボニトリル（P1）（120mg、0.55mmol）などの反応物質Aを、DMF（15mL）中約25℃で撹拌した。カリウムヘキサメチルジシラジドの溶液（THF中1M、1.37mL）を、反応混合物に滴下添加した。カリウムヘキサメチルジシラジドの添加が完了した後、反応物をさらに約50分間撹拌した。次いで、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液およびEtOAcの混合物に激しく撹拌しながら注ぎ入れた。EtOAcを分離し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはHPLCにより精製してもよい。

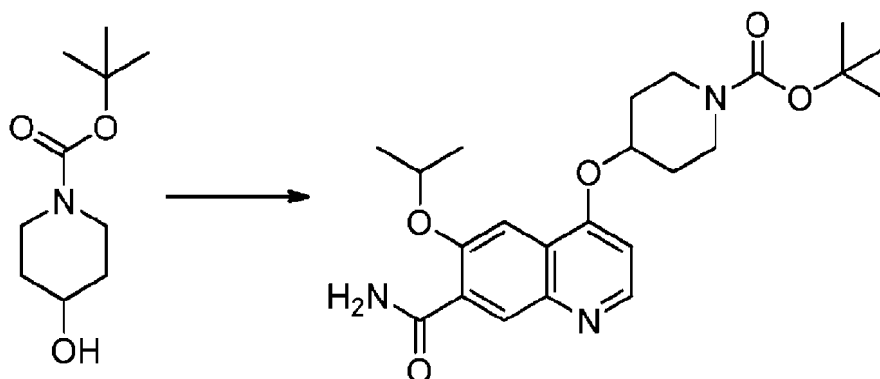
【0478】

方法4

【0479】

【化159】

10



20

tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（CAS 109384-19-2、市販されている、50mg、0.2mmol）などの反応物質B、4-クロロー6-イソプロポキシキノリン-7-カルボキサミド（P4）（30mg、0.1mmol）などの反応物質Aおよび炭酸セシウム（300mg、0.9mmol）を、小さなマイクロ波容器内で合わせ、1mLのDMSOで希釈した。容器に蓋をし、マイクロ波反応器内約150℃で約15分間加熱した。次いで、反応混合物をEtOAcおよび水で希釈し、相を分離した。水相をEtOAcで3回抽出し、合わせたEtOAc抽出物を乾燥させ、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはHPLCにより精製してもよい。場合によっては、炭酸セシウムの代わりに炭酸カリウムを使用することができる。

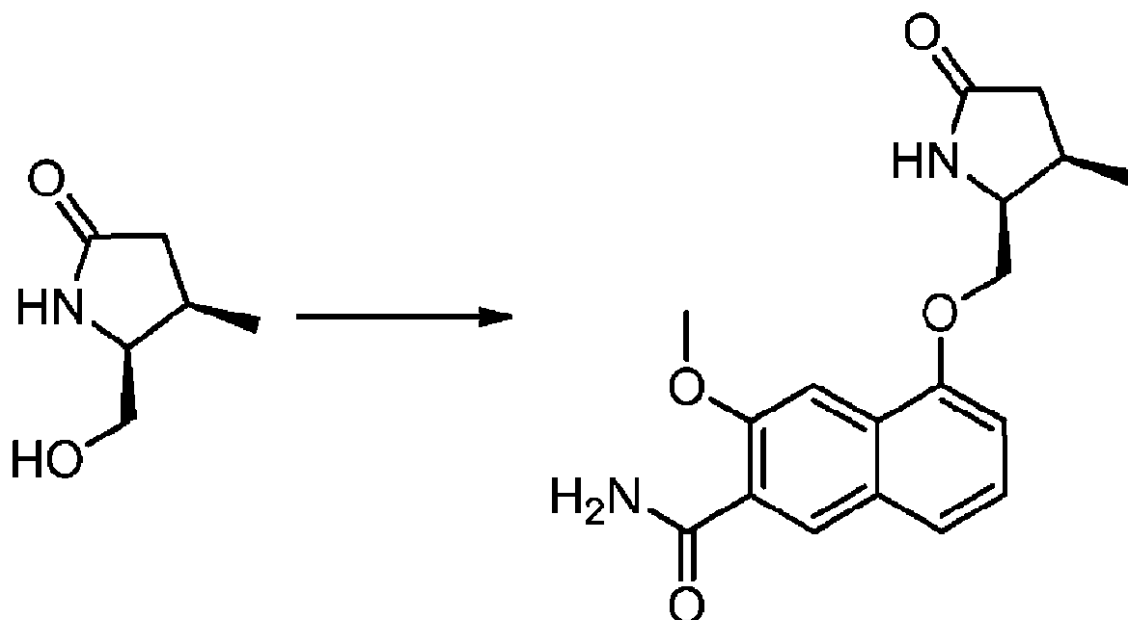
30

【0480】

方法5

【0481】

【化 1 6 0】



10

トリフェニルホスフィン（1.59 g、5.9 mmol）を、10 mL の THF 中の（4R, 5S）-5-（ヒドロキシメチル）-4-メチルピロリジン-2-オン（L36）（393 mg、2 mmol）などの反応物質 B および 5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトアミド（P5）（430 mg、2 mmol）などの反応物質 A の懸濁液に添加した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（0.84 g、3.9 mmol）を滴下添加した。混合物を約 20 °C で 6 日間攪拌し、次いで濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくは HPLC により精製してもよい。

20

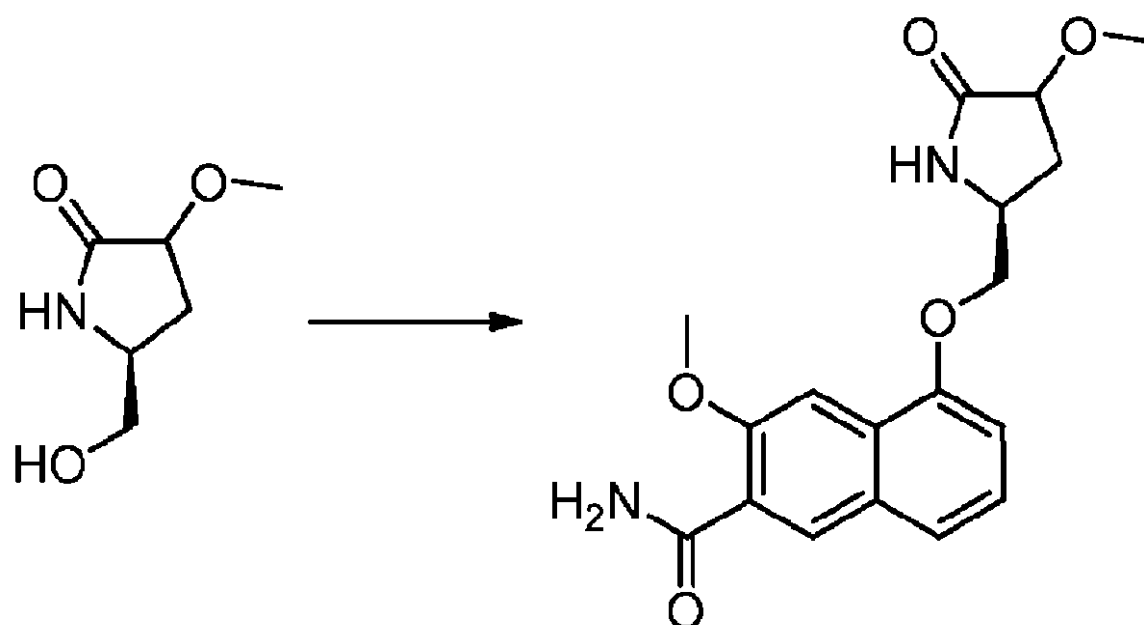
【0482】

方法 6

【0483】

【化 1 6 1】

30



40

15 mL の DCM 中の（5S）-5-（ヒドロキシメチル）-3-メトキシピロリジン-2-オン（L25）（264 mg、2 mmol）などの反応物質 B の溶液を、p-トルエンスルホンクロリド（760 mg、4 mmol）および DMA P（512 mg、4 mmol）で処理した。反応混合物を約 25 °C で約 12 時間攪拌した。混合物を水（15 m

50

L) で洗浄した。DCMを Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、312mg (52%) のL25の中間体p-トルエンスルホン酸エステルを得た。

乾燥DMF (5mL) 中の上記で調製したL25の中間体p-トルエンスルホン酸エステル (166mg、0.55mmol) の溶液に、炭酸セシウム (357mg、1.1mmol)、および5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトアミド (P5) (132mg、0.6mmol) などの反応物質Aを添加した。混合物を約65℃で約2時間攪拌した。DMFを蒸発させ、残留物をEtOAcとともに攪拌し、混合物を濾過した。濾過ケーキを水 (5mL×2) で洗浄した。濾過ケーキを真空下で乾燥させ、EtOAcで処理し、濾過した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはHPLCにより精製してもよい。

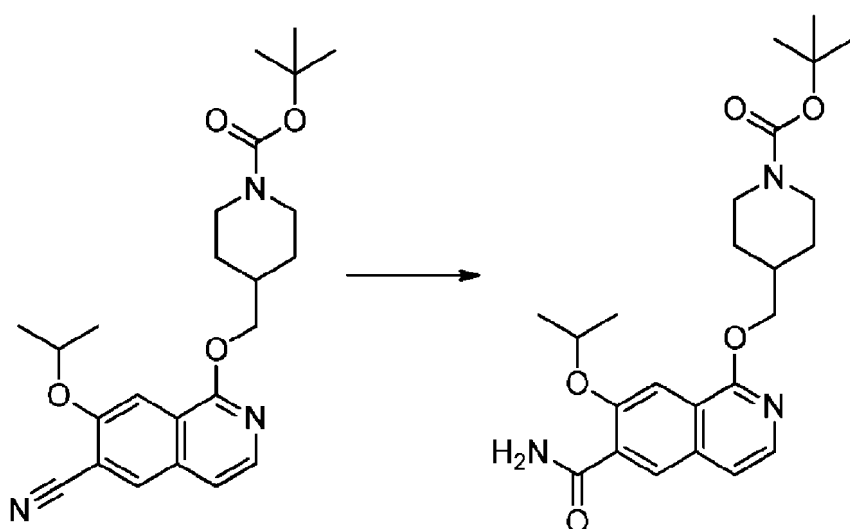
10

【0484】

方法7

【0485】

【化162】



20

DMSO (1mL) 中のtert-ブチル4-(((6-シアノ-7-イソプロポキシイソキノリン-1-イル)オキシ)メチル)-ピペリジン-1-カルボキシレート (42mg、0.10mmol) などの反応物質の溶液を、粉末 K_2CO_3 (41mg、0.30mmol)、続いて30%過酸化水素溶液 (0.2mL、1.8mmol) で処理した。反応が完了したと判断されるまで、混合物を約40℃から60℃で約15分から16時間加熱した。次いで、混合物を約25℃に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはHPLCにより精製してもよい。場合によっては、 K_2CO_3 を水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムに置き換えることができる。

30

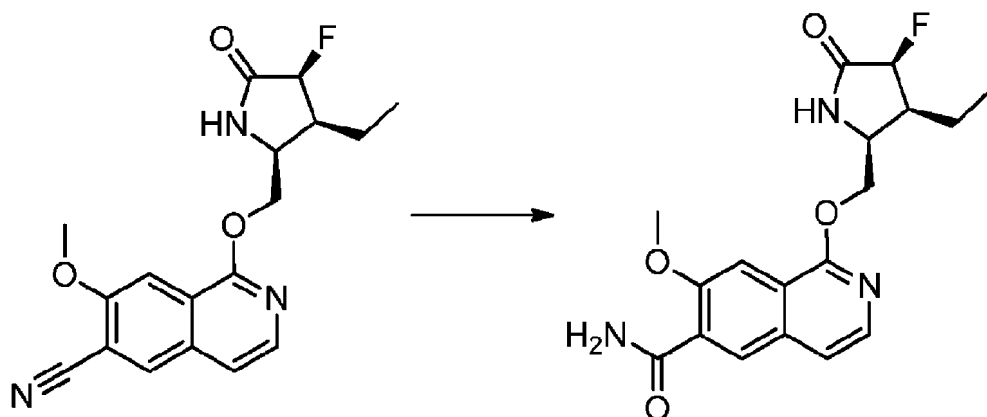
【0486】

方法8

40

【0487】

【化 1 6 3】



10

濃 H_2SO_4 (1.5 mL) 中の 1-((2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボニトリル (200 mg、0.5 mmol) などの反応物質の溶液を、約 55℃ に約 2 時間加温し、次いで約 20℃ に冷却した。反応混合物を、氷中で冷却している 7.3 mL の氷冷濃水酸化アンモニウムに激しく攪拌しながら滴下添加した。沈殿した固体を濾過し、水、ヘプタン、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させた。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくは HPLC により精製してもよい。

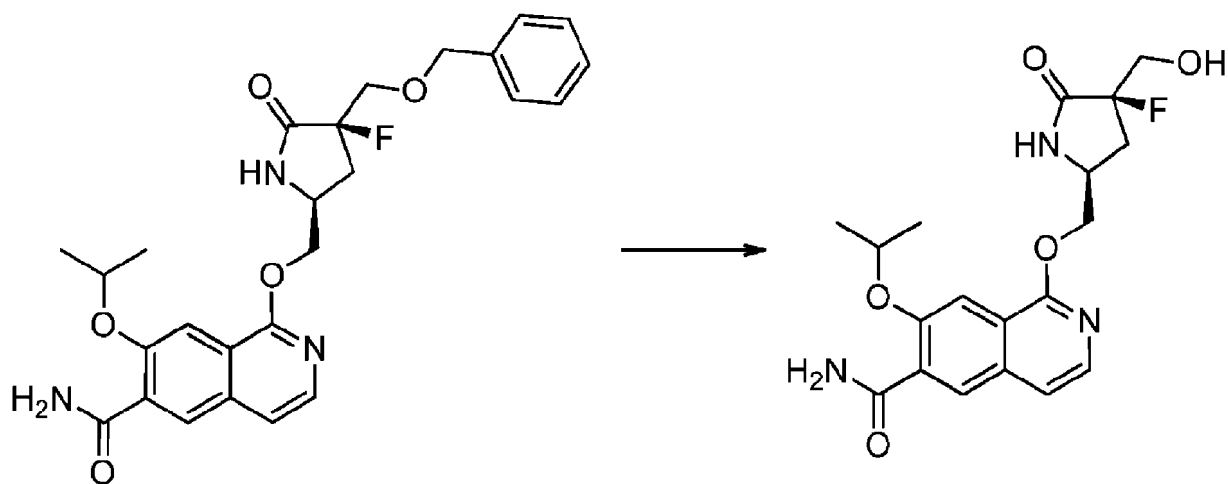
20

【0 4 8 8】

方法 9

【0 4 8 9】

【化 1 6 4】



30

MeOH (0.46 mL) 中の 1-((2S, 4R)-4-((ベンジルオキシ)メチル)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-イソプロポキシイソキノリン-6-カルボキサミド (20 mg、0.44 mmol) などの反応物質の溶液を、パラジウム炭素触媒 (5 mg) で処理し、水素雰囲気下、約 1 から 5 気圧の圧力および約 20℃ から 65℃ の温度で攪拌した。次いで、混合物を約 20℃ に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくは HPLC により精製してもよい。

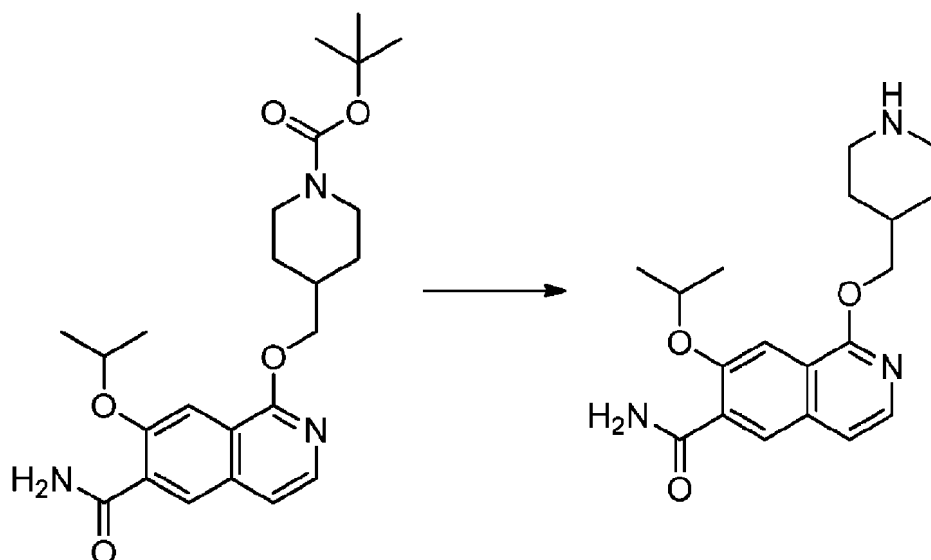
40

【0 4 9 0】

方法 10

【0 4 9 1】

【化 1 6 5】



10

20

1. 0 から 2. 0 mL の DCM などの適切な溶媒中の *tert*-ブチル 4-((6-カルバモイル-7-イソプロポキシイソキノリン-1-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (44 mg、0.1 mmol) などの反応物質の溶液を、TFA (0.10 mL) または塩化水素 (ジオキサン中 4 M、0.4 mL) のいずれかで処理した。反応が完了したと判断されるまで、反応混合物を約 30 °C から 40 °C で約 1 から 4 時間加熱した。次いで、混合物を約 25 °C に冷却し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィーまたは HPLC により精製した。

【0 4 9 2】

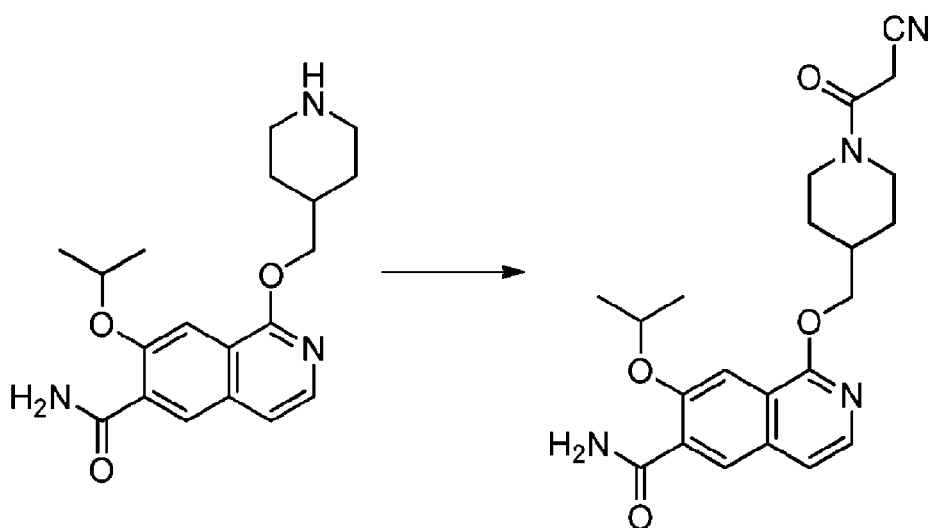
方法 1 1

【0 4 9 3】

【化 1 6 6】

30

40



DMF (1.0 mL) 中の 7-イソプロポキシ-1-(ピペリジン-4-イルメトキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド (41 mg、0.12 mmol) などの反応物質の溶液を、シアノ酢酸 (11 mg、0.12 mmol)、続いて HATU (47 mg、0.12 mmol) および Et_3N (35 μL 、0.25 mmol) で処理した。反応が完了したと判断されるまで、反応混合物を約 30 °C から 50 °C で約 4 から 16 時間加熱した。次いで、混合物を約 25 °C に冷却し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィーまたは HPLC により精製した。

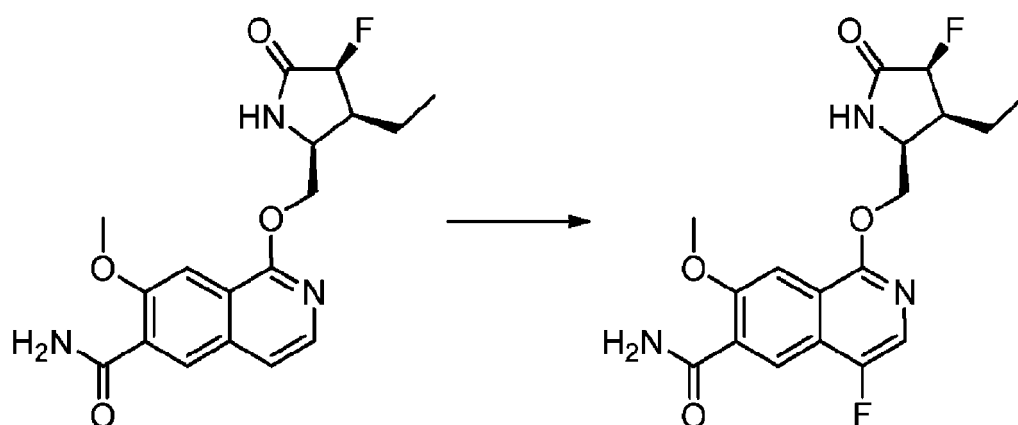
【0 4 9 4】

方法 1 2

50

【 0 4 9 5 】

【 化 1 6 7 】



10

DMF (15 mL) 中の 1-((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド (500 mg、1.4 mmol) などの反応物質の溶液を、Select Fluor (登録商標) (511 mg、1.4 mmol) で処理し、約 55℃ で約 24 時間加熱した。混合物を濃縮し、キシレンを添加し、混合物を再度濃縮した。キシレンとともに濃縮することをさらに 2 回繰り返し、残留物を EtOAc とともに攪拌した。沈殿した固体を濾過し、EtOAc で洗浄し、EtOAc 濾液を合わせ、濃縮し、EtOAc および水で処理した。EtOAc を分離し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィーまたは HPLC により精製した。

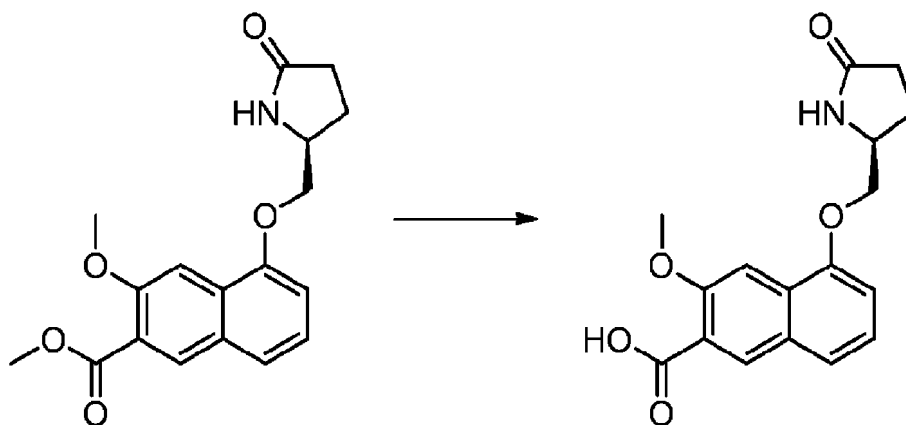
20

【 0 4 9 6 】

方法 13

【 0 4 9 7 】

【 化 1 6 8 】



30

THF (25 mL) および水 (25 mL) 中の (S)-メチル 3-メトキシ-5-((5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-2-ナフトエート (366 mg、1.1 mmol) などの反応物質の溶液を、水酸化リチウム (272 mg、11.1 mmol) で処理した。得られた混合物を約 25℃ で約 1 時間攪拌し、次いで混合物を真空下で部分的に濃縮して THF を除去した。残った溶液を 10% クエン酸水溶液で酸性化し、得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させた。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくは HPLC により精製してもよい。

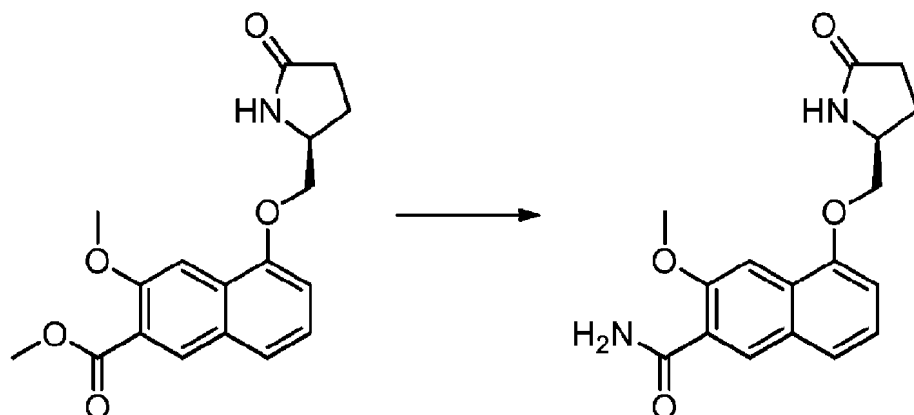
40

【 0 4 9 8 】

方法 14

【 0 4 9 9 】

【化 1 6 9】



10

THF (25 mL) 中の (S) -メチル 3-メトキシ-5-((5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-2-ナフトエート (385 mg、1.2 mmol) などの反応物質の溶液を、Et₃N (0.26 mL、1.8 mmol) で処理し、加熱還流した。混合物を約 25℃ に冷却し、次いで BOP 試薬 (CAS 56602-33-6、709 mg、1.6 mmol) を添加した。ほとんどすべての BOP 試薬が溶解するまで混合物を約 25 分間攪拌し、次いで水酸化アンモニウム (15 M、1.5 mL) を添加した。約 45 分後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を水で処理し、得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させた。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、

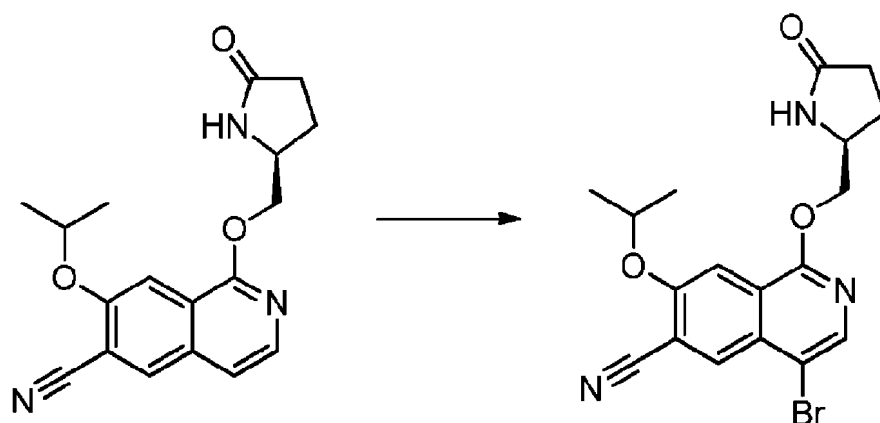
20

【0500】

方法 15

【0501】

【化 1 7 0】



30

アセトニトリル (6.1 mL) 中の (S) -7-イソプロポキシ-1-((5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-イソキノリン-6-カルボニトリル (100 mg、0.3 mmol) などの反応物質の溶液を、N-ブロモスクシンイミド (55 mg、0.3 mmol) とともに約 60℃ で約 1.5 時間加熱した。追加分の N-ブロモスクシンイミド (30 mg、0.14 mmol) を添加した。約 30 分後、混合物を約 25℃ に冷却し、10 mL の EtOAc で希釈した。EtOAc 抽出物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した。水相を EtOAc (10 mL) で逆抽出し、合わせた EtOAc 抽出物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくは HPLC により精製してもよい。

40

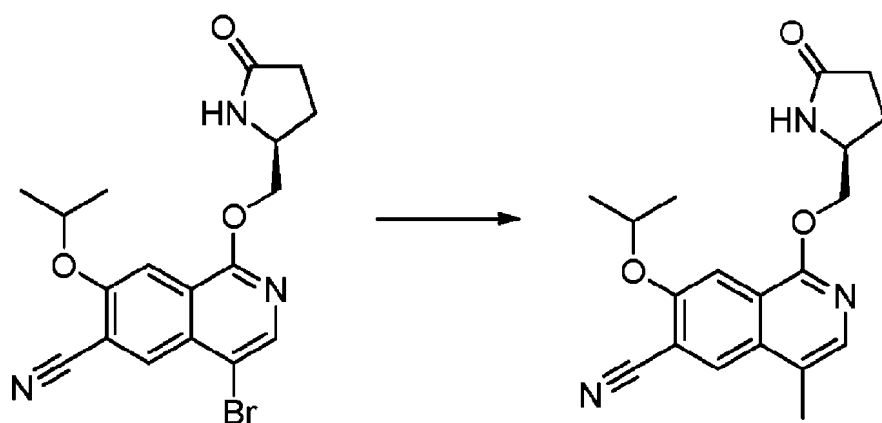
【0502】

方法 16

50

【0503】

【化171】



10

アセトニトリル（0.75 mL）および水（0.5 mL）中の（S）-4-ブromo-7-イソプロポキシ-1-（（5-オキソピロリジン-2-イル）メトキシ）イソキノリン-6-カルボニトリル（54 mg、0.1 mmol）などの反応物質、パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）-ジクロリド（19 mg、0.03 mmol）、メチルトリフルオロホウ酸カリウム（25 mg、0.2 mmol）および K_2CO_3 （55 mg、0.4 mmol）の溶液を、マイクロ波反応器内約125℃で約30分間加熱した。混合物をEtOAc（10 mL）で希釈し、ブラインで洗浄した。水相をEtOAc（10 mL）で逆抽出し、合わせたEtOAc抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはHPLCにより精製してもよい。

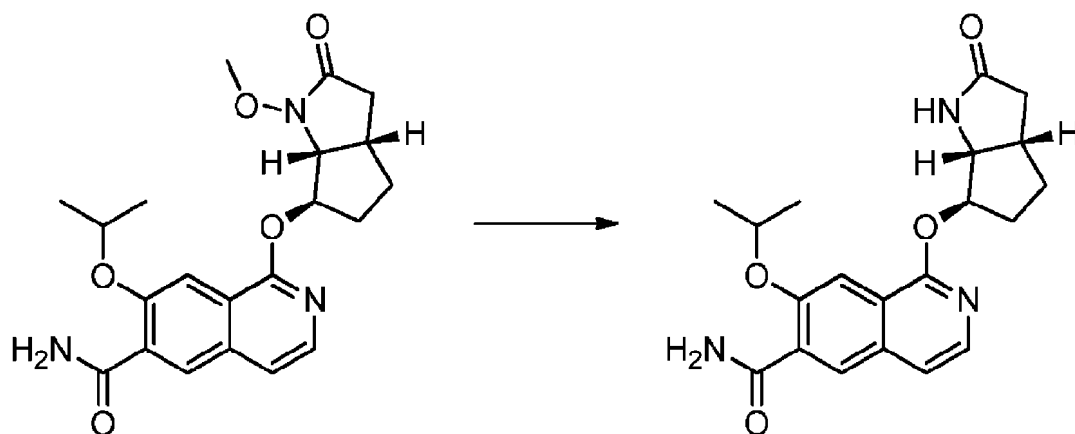
20

【0504】

方法17

【0505】

【化172】



30

3.25 mLのアセトニトリルおよび0.25 mLの水中の7-イソプロポキシ-1-（（（3aS, 6R, 6aR）-1-メトキシ-2-オキソオクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-6-イル）オキシ）イソキノリン-6-カルボキサミド（42 mg、0.1 mmol）などの反応物質の溶液を、モリブデンヘキサカルボニル（34 mg、0.13 mmol）で処理した。反応物を約18時間加熱還流した。混合物を約25℃に冷却し、MeOHで希釈し、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはHPLCにより精製してもよい。

40

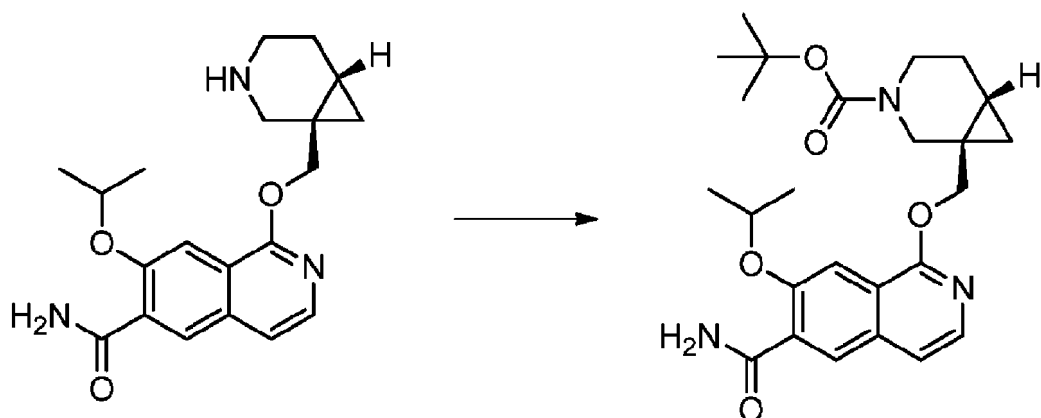
【0506】

方法18

【0507】

50

【化 1 7 3】



10

THF (2 mL) および水 (2 mL) 中の (±)-1-((1R, 6S)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-1-イルメトキシ)-7-イソプロポキシイソキノリン-6-カルボキサミド (54 mg、0.15 mmol) などの反応物質および二炭酸ジ-*t*-ブチル (37 mg、0.17 mmol) の溶液を、約 25 °C で約 45 分間攪拌し、次いで EtOAc および水で希釈した。EtOAc を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくは HPLC により精製してもよい。

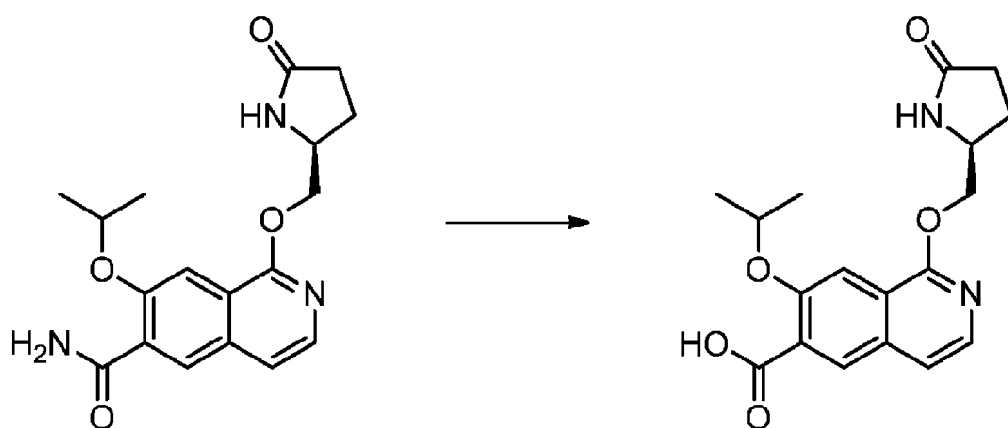
20

【0508】

方法 19

【0509】

【化 1 7 4】



30

1, 4-ジオキサン (20 mL) 中の (S)-7-イソプロポキシ-1-((5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-イソキノリン-6-カルボキサミド (272 mg、0.80 mmol) などの反応物質の溶液を、5 mL の冷 50 % H₂SO₄ で処理した。混合物を約 55 °C で約 24 時間加熱し、次いで約 25 °C に冷却し、約 18 時間放置した。ジオキサンを分離し、水相を K₂CO₃ で約 pH 5 に中和し、次いで EtOAc で繰り返し抽出した。合わせたジオキサンおよび EtOAc の抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくは HPLC により精製してもよい。

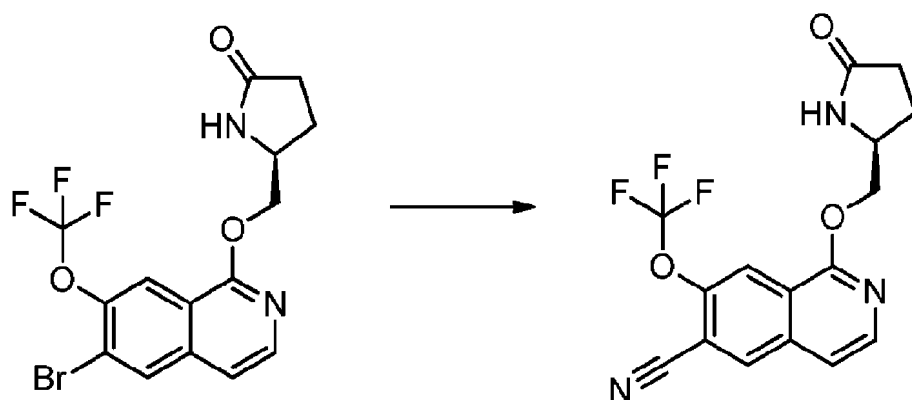
40

【0510】

方法 20

【0511】

【化 1 7 5】



10

DMF (2.5 mL) 中の (S)-5-((6-ブロモ-7-(トリフルオロメトキシ)イソキノリン-1-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-オン (78 mg、0.19 mmol) などの反応物質およびシアン化亜鉛 (46 mg、0.38 mmol) の溶液を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (45 mg、0.04 mmol) で処理した。混合物を約 150℃ で約 20 分間加熱し、次いで氷水 (35 mL) で希釈し、濾過した。沈殿物を DCM に溶解し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくは HPLC により精製してもよい。

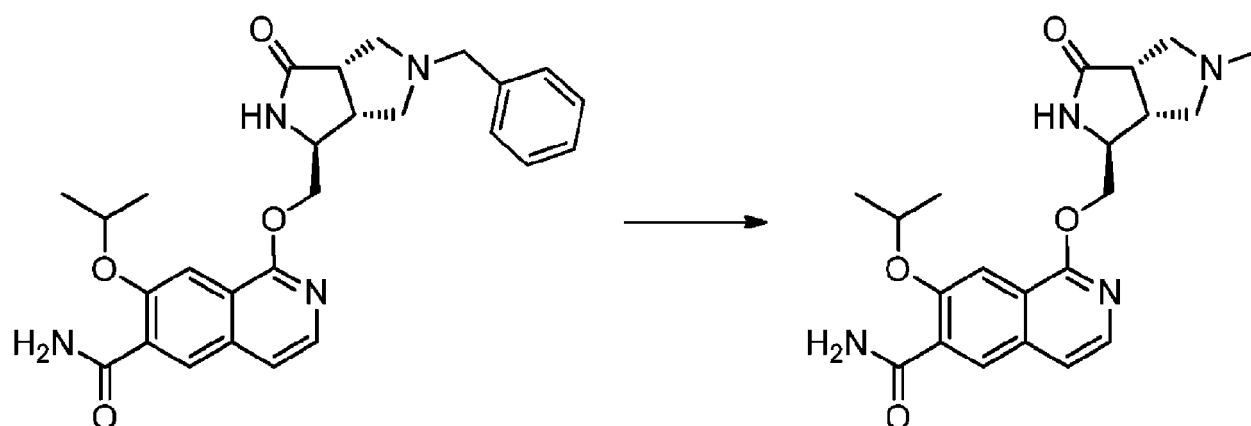
20

【0 5 1 2】

方法 2 1

【0 5 1 3】

【化 1 7 6】



30

MeOH (50 mL) 中の 1-((1S, 3aS, 6aR)-5-ベンジル-3-オキソオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-1-イル)メトキシ)-7-イソプロポキシイソキノリン-6-カルボキサミド (50 mg、0.10 mmol) などの反応物質およびホルムアルデヒド水溶液 (37%、6 mL) の溶液を、パラジウム炭素触媒 (5 mg) で処理し、水素雰囲気下、1 気圧の圧力および約 20℃ の温度で約 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくは HPLC により精製してもよい。

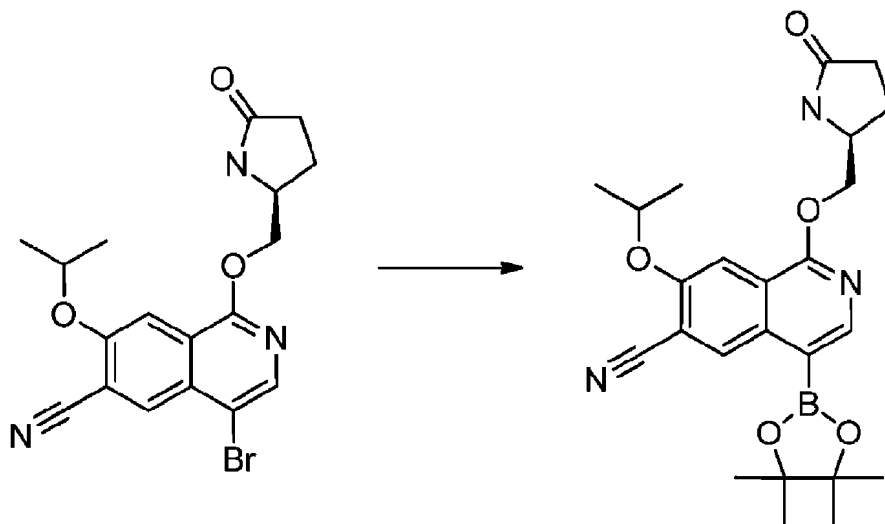
40

【0 5 1 4】

方法 2 2

【0 5 1 5】

【化 1 7 7】



10

20

30

40

50

1, 4-ジオキササン (20 mL) 中の (S)-4-ブromo-7-イソプロポキシ-1-((5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)イソキノリン-6-カルボニトリル (1.0 g、2.4 mmol) などの反応物質の溶液を、新たに乾燥させた酢酸カリウム (729 mg、7.4 mmol)、ビス(ピナコラトジボロン) (880 mg、3.5 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (143 mg、0.12 mmol) で処理した。混合物を約 100 °C で約 16 時間加熱した。混合物を約 25 °C に冷却し、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくは HPLC により精製してもよい。

【実施例】

【0516】

1- {[(2S, 3S, 4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド

ステップ 1. (7R, 7aS)-7-エチル-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3H)-オン (C54) の合成

ジエチルエーテル (6 L) 中の臭化銅ジメチルスルフィド錯体 (833 g、4.05 mol) の懸濁液を約 -20 から -30 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド溶液 (THF 中 2 M、4.05 L、8 モル) を、温度を約 -3 °C に上昇させながら約 1 時間かけて添加した。約 10 分間攪拌した後、スラリーを約 -70 °C に冷却し、TMSCl (382 mL、3.04 mol) を約 1 時間かけて滴下添加した。約 50 分後、500 mL の MTBE 中の化合物 P20 (310 g、2.02 mol) を、混合物に約 2 時間かけて滴下添加した。添加中は、温度を約 -72 から -68 °C に維持した。反応混合物を約 -72 °C で約 4 時間攪拌し、その後、これを約 16 時間かけて約 -40 °C まで加温した。反応混合物を半飽和 NH₄Cl 水溶液 (4 L) でクエンチした。相分離後、溶媒相を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応を合計で 6 回行い、合わせた粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C54 を得た。収量 1.4 kg (63%、12.1 mol の P20 に基づく)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (dt, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.52 (d, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.27 - 1.38 (m, 1 H), 0.92 (t, 3 H)。

ステップ 2. (6S, 7S, 7aS)-7-エチル-6-フルオロ-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2-c] オキサゾール-5 (3H)-オン (C61) の合成

THF (1.65 L) 中のジイソプロピルアミン (184 mL、1.31 mol) の溶液を約 -20 から -30 °C に冷却し、温度を約 -20 °C に上昇させながら約 10 分間かけて n-ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 2.5 M、491 mL、1.23 mol) で処理した。約 10 分間攪拌した後、溶液を約 -70 °C に冷却し、THF (588 mL) 中の化

化合物 C 5 4 (2 3 5 g、1. 1 7 m o l) の溶液を約 3 0 分間かけて滴下添加した。添加中は温度を約 - 7 0 から - 6 0 °C に維持し、この温度で約 3 0 分間攪拌した後、1. 2 L の T H F 中の N F S I (3 8 7 g、1. 2 3 m o l) の溶液を約 - 7 0 から - 7 2 °C で約 8 0 分間かけて添加した。約 - 7 0 から - 6 0 °C で約 1 時間攪拌した後、反応物を約 2 0 °C に終夜加温した。沈殿した固体を濾過し、T H F (1 L) で洗浄した。濾液を濃縮して、油状残留物を得た。この反応全体を、この規模で 3 回、および 5 0 0 g の化合物 C 6 1 を使用して 1 回行った。合わせた粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 C 6 1 を得た。収量：3 5 0 g (6. 6 m o l の C 5 4 に基づいて 2 7 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.23 (dd, 1 H), 3.97 - 4.11 (m, 2 H), 3.68 - 3.77 (m, 1 H), 2.62 -

10

2.76 (m, 1 H), 1.69 - 1.79 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.45 - 1.52 (m, 3 H), 1.28 - 1.42 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)

δ -199.61. また、(6 R, 7 S, 7 a S) - 7 - エチル - 6 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン C 6 2 も得た。収量：7 0 0 g (6. 6 m o l の C 5 4 から 5 4 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 4.78 (dd, 1 H), 4.40 (dt, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.30 - 2.46 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.52 (ddd, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 - 1.48 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) δ -185.41.

20

ステップ 3. (6 R, 7 S, 7 a S) - 7 - エチル - 6 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3 H) - オン (C 6 2) のエピマー化

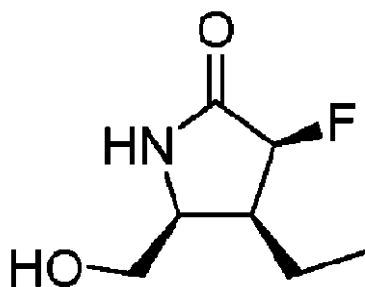
トルエン (4 L) 中のジイソプロピルアミン (3 1 0 g、3. 0 7 m o l) の溶液に、n - ブチルリチウム (2. 5 M、1. 2 2 L、3. 0 5 m o l) を - 3 0 °C で滴下添加した。混合物を - 3 0 °C にさらに 3 0 分間維持し、次いでトルエン (2 L) 中の化合物 C 6 2 (5 5 6 g、2. 7 7 m o l) の溶液に - 7 8 °C で 2 時間かけて滴下添加した。添加が完了した後、混合物を - 7 8 °C にさらに 3 0 分間保ち、その後、トルエン (5 L) 中の B H T (1. 2 6 k g、5. 7 3 m o l) の溶液を、内部温度を - 6 5 °C 未満に保ちながら 3 時間かけて滴下添加した。添加が完了した後、混合物を - 7 8 °C に 3 0 分間保った。混合物を 2 5 °C に加温し、水を添加し、トルエンを分離した。水層を D C M で 2 回抽出し、合わせたトルエンおよび D C M の抽出物を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、化合物 C 6 1 を得た。収量：2 5 0 g (4 5 %)。また、化合物 C 6 2 も回収した。収量：1 5 0 g (2 7 %)。

30

ステップ 4. (3 S, 4 S, 5 S) - 4 - エチル - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (L 5 4) の合成

【 0 5 1 7 】

【 化 1 7 8 】



40

アセトニトリル (4 5 0 m L) および水 (4 5 m L) 中の化合物 C 6 1 (9 0 g、0. 4 5 m o l) の溶液を、T F A (6. 8 m L、9 0 m m o l) で処理した。混合物を約 1 時間かけて約 6 5 °C に加温し、その温度で約 3 時間保持した。次いで、混合物を冷却し、約 3 5 0 m L の溶媒を回転蒸発により蒸留した。残留物をアセトニトリル (4 0 0 m L)

50

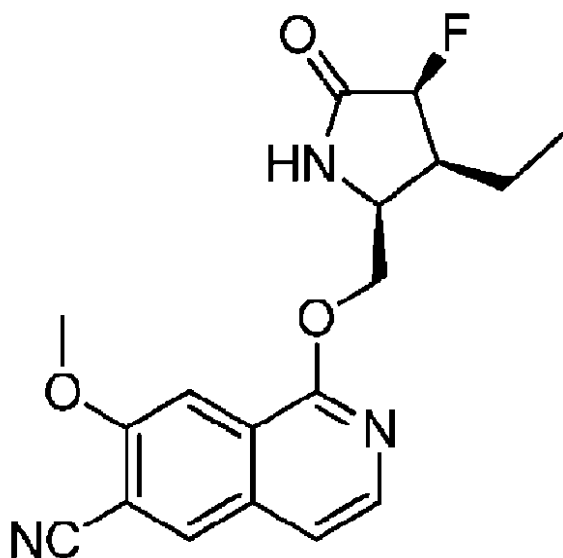
で希釈し、蒸発乾固させた。酢酸イソプロピル（250 mL）を残留物に添加し、混合物を再度濃縮した。残留物をヘプタン（200 mL）で希釈し、種付けにより結晶化を誘発した。沈殿物を2つの群で濾過して、表題化合物 L 5 4 を得た。収量：46 g（64%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.59（br. s., 1 H）, 4.80（dd, 1 H）, 3.69 - 3.83（m, 2 H）, 3.52 -

3.64（m, 1 H）, 3.48（br. s., 1 H）, 2.27 - 2.52（m, 1 H）, 1.57 - 1.73（m, 1 H）, 1.49（dt, 1 H）, 1.04（t, 3 H）。¹⁹F NMR（376 MHz, CDCl₃）δ -198.72.

ステップ5. 1 - { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボニトリル（C 1 7 1）の合成

【0518】

【化179】



化合物 L 5 4（8.00 g、49.6 mmol）および化合物 P 1（9.87 g、45.1 mmol）の混合物を DMF（83 mL）中で攪拌し、約 -10℃ に冷却した。内部反応温度を約 -10℃ に維持しながら、カリウムヘキサメチルジシラジドの溶液（THF 中 1 M、99 mL、99 mmol）を反応混合物に約 45 分間かけて添加した。カリウムヘキサメチルジシラジドの添加が完了した後、反応物を約 -10℃ でさらに約 30 分間攪拌した。250 mL の水中の 24.9 g のリン酸二水素ナトリウムの溶液を調製した。次いで、反応混合物を 220 mL のこのリン酸二水素ナトリウム水溶液および 250 mL の EtOAc に激しく攪拌しながら注ぎ入れた。反応フラスコに残りの 30 mL のリン酸二水素ナトリウム水溶液ですすぎ、すすぎ液を EtOAc 混合物に添加した。EtOAc を分離した。水性混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。キシレンを残留物に添加し、混合物を濃縮した。キシレンの添加およびその後の蒸発をさらに 2 回行って、表題化合物 C 1 7 1 を得た。収量：15.37 g（90%）。¹H NMR（400 MHz, dmsO-d₆）δ 8.89（s, 1 H）, 8.50（s, 1 H）, 7.98（d, 1 H）, 7.80（s, 1 H）, 7.41

（d, 1 H）, 4.90（dd, 1 H）, 4.56（dd, 1 H）, 4.24（dd, 1 H）, 4.09（dt, 1 H）, 4.03（s, 3 H）, 2.62（m, 1 H）, 1.58（m, 2 H）, 1.02（t, 3 H）。¹⁹F NMR（376 MHz, dmsO-d₆）δ -199.18.

ステップ6. 1 - { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド（実施例 296）の合成

化合物 C 1 7 1（15.37 g、44.7 mmol）およびメタンスルホン酸（218

m L、3.36 mol) の混合物を、約 60 °C で約 26 時間攪拌しながら加熱した。次いで、混合物を約 25 °C に冷却し、1 kg の砕氷に攪拌しながらゆっくりと添加した。添加の終わりの混合物中に確実に氷がまだ残っているようにするために、上記添加中に 150 g の追加の氷を添加した。酢酸エチル (1 L) を添加した。次いで、混合物の pH が約 8 に上昇するまで、水酸化アンモニウム (274 mL) をさらなる 750 g の氷とともに攪拌二相混合物にゆっくりと添加した。次いで、混合物を約 30 °C に加温して、存在するすべての固体を溶解した。EtOAc を分離し、水相を EtOAc (4 × 100 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た。収量 14.72 g (91%)。EtOH からの再結晶により、分析的に純粋な試料を得、融点 286 °C であった。¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ 8.86 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.91 (dd, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 4.09 (br. s., 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.63 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H). ¹⁹F NMR (Hデカップリング, 376 MHz, dms_o-d₆) δ -199.26.

【0519】

上記の方法を用いて、以下の本発明の化合物を同様に調製した。反応物質 A は本明細書に記載されている通りに調製した。反応物質 B は、市販の既知化合物、または引用した参考文献に記載されている通りに調製した既知化合物、または本明細書に記載されている通りに調製した化合物のいずれかであった。HPLC 保持時間により特性決定される実施例については、以下の HPLC 条件を用いた：

【0520】

【表 1】

方法 PF-AB01	方法 PF-AB10	方法 PF-CD05
カラム Xbridge C18 2.1×50mm 5μm	カラム Xbridge C18 2.1×50mm 5μm	カラム Xbridge C18 2.1×50mm 5μm
温度 50 °C	温度 50 °C	温度 50 °C
移動相A 水中0.0375%TFA	移動相 A 水中0.0375%TFA	移動相 A 水中0.05%NH ₄ OH
移動相B アセトニトリル中 0.01875%TFA	移動相 B アセトニトリル中 0.01875%TFA	移動相 B アセトニトリル 100%
勾配-初期1%B	勾配-初期 10%B	勾配-初期 5%B
時間0.00分1%B	時間 0.00 分 10%B	時間 0.00 分 5%B
時間0.60分5%B	時間 0.50 分 10%B	時間 0.50 分 5%B
時間4.00分100%B	時間 4.00 分 100%B	時間 3.40 分 100%B
時間4.30分1%B	時間 4.30 分 10%B	時間 4.20 分 100%B
時間4.70分1%B	時間 4.70 分 10%B	時間 4.21 分 5%B
流速0.8ml/分	流速 0.8ml/分	時間 4.70 分 5%B
注入容量2μl	注入容量 2μl	流速 0.8ml/分
		注入容量 2μl
Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD	Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD	Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD
イオン化モード API-ES	イオン化モード API-ES	イオン化モード API-ES
極性-正	極性-正	極性-正

【0521】

【表 2 - 1】

表1

実施例	構造	反応物質A	反応物質B	供給源	方法	MH ⁺	特性決定
1		P4	95849-02-8	市販	1	316	Rt = 1.752分; 方法PF-AB01
2	キラル 	P4	140695-84-7	市販	4, 10	344	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.95 (d, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 5.08 (dt, 1 H), 4.55 - 4.64 (m, 1 H), 4.43 - 4.55 (m, 1 H), 3.65 - 3.77 (m, 1 H), 3.46 (d, 1 H), 2.95 - 3.10 (m, 2 H), 2.64 (td, 1 H), 2.00 - 2.20 (m, 2 H), 1.82 - 2.00 (m, 1 H), 1.54 - 1.69 (m, 1 H), 1.51 (d, 6 H)
3	キラル 	P4	140695-85-8	市販	4, 10	344	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (d, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 4.09 - 4.18 (m, 1 H), 3.32 - 3.39 (m, 1 H), 3.03 - 3.13 (m, 1 H), 2.56 - 2.72 (m, 2 H), 2.18 - 2.33 (m, 1 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 1.59 - 1.72 (m, 1 H), 1.50 (d, 6 H), 1.36 - 1.47 (m, 1 H)
4		P4	123855-51-6	市販	4, 10	344	¹ H NMR (600 MHz, dmso-d ₆) δ 8.59 - 8.60 (d, 1 H), 8.26 - 8.32 (m, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 6.98 - 6.99 (d, 1 H), 4.81 - 4.85 (dt, 1 H), 4.55 (br. s., 1 H), 3.53 - 3.55 (d, 2 H), 3.41 (br. t., 2 H), 2.78 - 2.82 (t, 2 H), 1.88 - 1.90 (d, 2 H), 1.65 (br. s., 1 H), 1.48 - 1.55 (m, 2 H), 1.45 - 1.46 (d, 6 H)

【 0 5 2 2 】

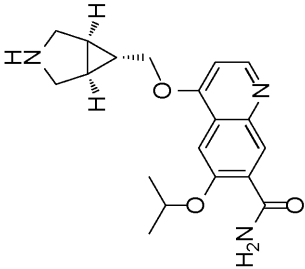
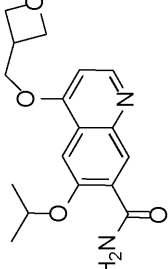
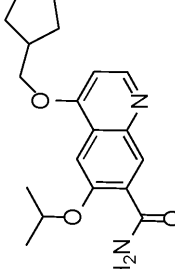
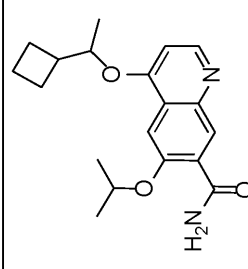
10

20

30

40

【表 2 - 2】

5		P4	419572 -18-2	参考文献 1	1, 10	342	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.60 (d, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.71 (d, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.80 (五重線, 1 H), 4.20 (d, 2 H), 2.87 (d, 2 H), 2.67 (d, 2 H), 1.50 (m, 2 H), 1.40 (d, 6 H), 1.30 (m, 1 H)
6		P4	6246- 06-6	市販	1	317	Rt = 2.039分; 方法PF-AB01
7		P4	3637- 61-4	市販	1	329	Rt = 2.528分; 方法PF-AB10
8		P4	7515- 29-9	市販	1	329	Rt = 2.488分; 方法PF-AB10

【 0 5 2 3 】

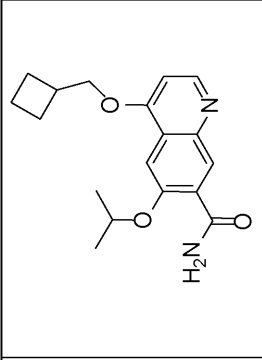
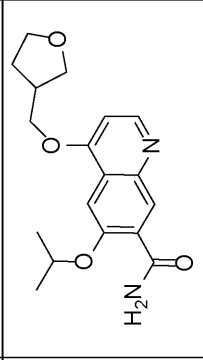
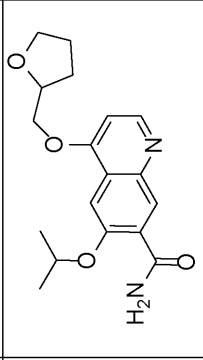
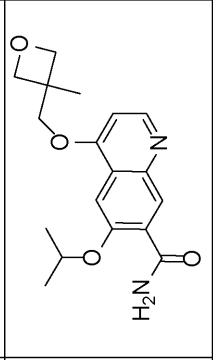
10

20

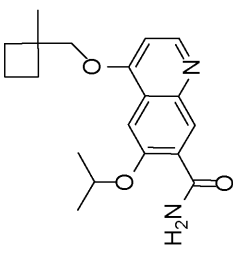
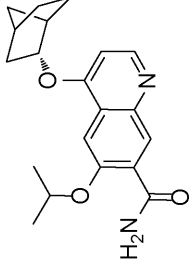
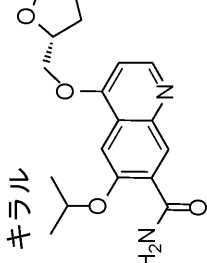
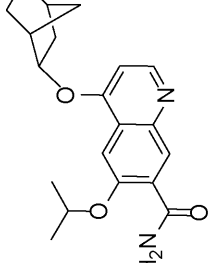
30

40

【表 2 - 3】

9		P4	4415-82-1	市販	1	315	Rt = 2.384分; 方法PF-AB10
10		P4	15833-61-1	市販	1	331	Rt = 2.179分 方法PF-AB01
11		P4	97-99-4	市販	1	331	Rt = 2.210分 方法PF-AB01
12		P4	3143-02-0	市販	1	331	Rt = 2.175分 方法PF-AB01

【表 2 - 4】

13		P4	38401-41-1	市販	1	329	Rt = 2.533分; 方法PF-AB10
14		P4	497-36-9	市販	1	341	Rt = 2.501分; 方法PF-AB10
15		P4	22415-59-4	市販	1	331	Rt = 2.213分; 方法PF-AB01
16		P4	1632-68-4	市販	1	341	Rt = 2.496分; 方法PF-AB10

【 0 5 2 5 】

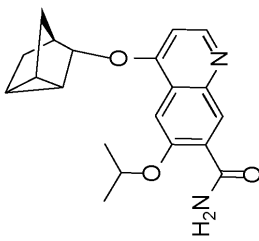
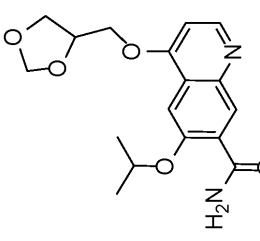
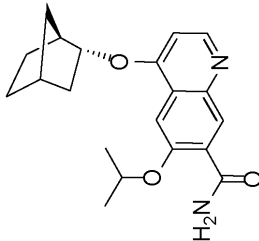
10

20

30

40

【表 2 - 5】

17		P4	695-04-5	参考文献 2	1	339	Rt = 2.404分; 方法PF-AB10
18		P4	5464-28-8	市販	1	333	Rt = 2.097分; 方法PF-AB01
19		P4	61277-90-5	市販	1	341	Rt = 2.507分; 方法PF-AB10

【 0 5 2 6 】

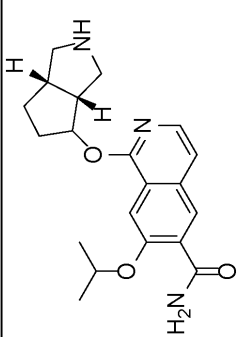
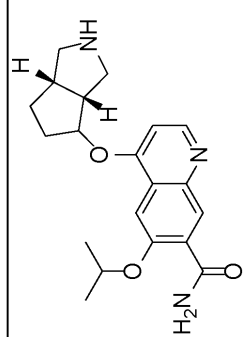
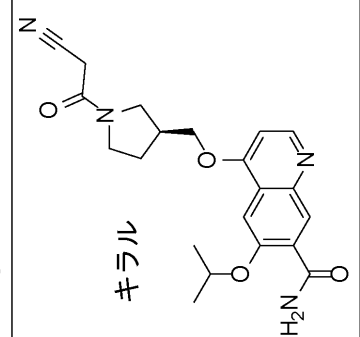
10

20

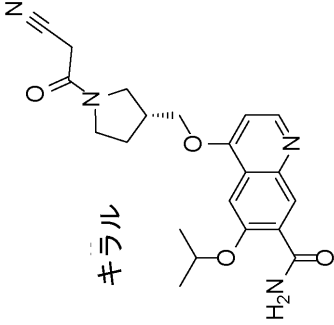
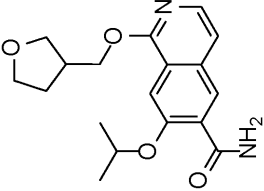
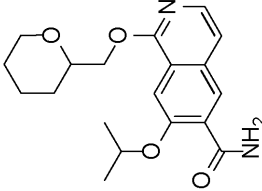
30

40

【表 2 - 6】

20		P2	130658 - 13-8	参考文献 3	1, 7, 10	356	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.07 (br. s., 2 H), 8.21 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.55 (m, 1 H), 4.92 (dt, 2 H), 3.50 (d, 1 H), 3.22 (m, 3 H), 2.90 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 2.07 (d, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.67 (br. s., 1 H), 1.39 (m, 4 H)
21		P4	130658 - 13-8	参考文献 3	1, 10	356	Rt = 2.363分; 方法PF-CD05
22		P4	199174 - 24-8	市販	1, 10, 11	397	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.67 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.72 (br. s, 2 H), 7.51 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.88 (五重線, 1 H), 4.23 - 4.32 (m, 2 H), 3.95 (d, 2 H), 3.38 - 3.78 (m, 4 H), 2.79 - 2.93 (m, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 1.80 - 2.11 (m 1 H), 1.41 (d, 6 H)

【表 2 - 7】

23	 キラル	P4	138108 - 72-2	市販	1, 10, 11	397	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.67 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.72 (br. s, 2 H), 7.51 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.88 (五重線, 1 H), 4.23 – 4.32 (m, 2 H), 3.95 (d, 2 H), 3.38 – 3.78 (m, 4 H), 2.79 – 2.93 (m, 1 H), 2.12 – 2.23 (m, 1 H), 1.80 – 2.11 (m 1 H), 1.41 (d, 6 H)
24		P2	15833- 61-1	市販	1, 7	331	Rt = 2.767分; 方法PF-AB01
25		P2	100- 72-1	市販	1, 7	345	Rt = 3.053分; 方法PF-AB01

10

20

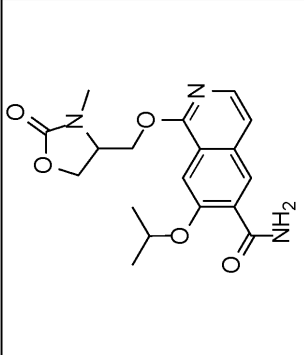
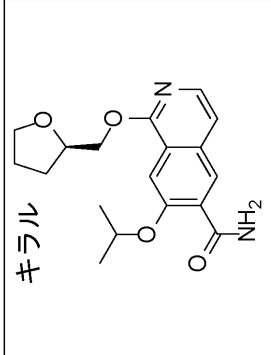
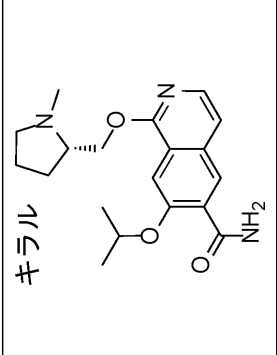
30

40

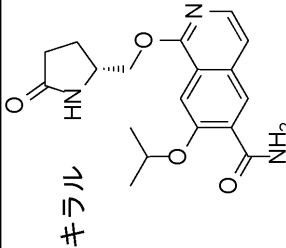
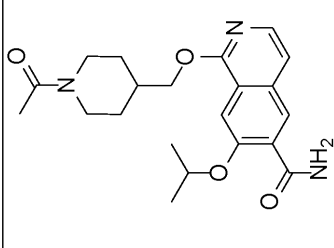
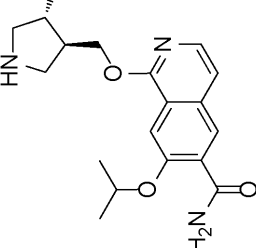
【表 2－8】

26	キラル	P2	17342-08-4	市販	1, 7	344	^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.19 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (br. d, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.31 (dd, 1 H), 4.02 (br. s., 1 H), 2.30 (m, 3 H), 1.91 (m, 1 H), 1.39 (d, 6 H)
27		P2	849599-08-2	参考文献 4	1, 7	394	Rt = 2.598分; 方法PF-AB01
28	キラル	P2	140695-84-7	市販	1, 7, 10	344	^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.18 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (br. s, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.31 (m, 2 H), 3.32 (br. s., 1 H), 3.07 (m, 1 H), 2.85 (d, 1 H), 2.41 (m, 2 H), 2.19 (m, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.58 (br. s., 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.25 (m, 1 H)

【表 2－9】

29		P2	121727 2-20-2	参考文献 5	1, 7	360	Rt = 2.458分; 方法PF-AB01
30	キラル 	P2	22415- 59-4	市販	1, 7	331	Rt = 2.809分; 方法PF-AB01
31	キラル 	P2	34381- 71-0	市販	1, 7	344	Rt = 2.184 分; 方法 PF-AB01

【表 2 - 1 0】

32		P2	66673-40-3	市販	1, 7	344	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.18 (s, 1 H), 8.10 (br. s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.76 (br. s, 1 H), 7.70 (br. s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.31 (dd, 1 H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 2.15 - 2.36 (m, 3 H), 1.86 - 1.95 (m, 1 H), 1.40 (d, 3 H), 1.38 (d, 3 H)
33		P2	846057-27-0	市販	1, 7	386	Rt = 2.626 分; 方法 PF-AB01
34		P2	142877-5-91-0	参考文献 6	1, 7, 10	360	Rt = 2.208 分; 方法 PF-AB01

【 0 5 3 1 】

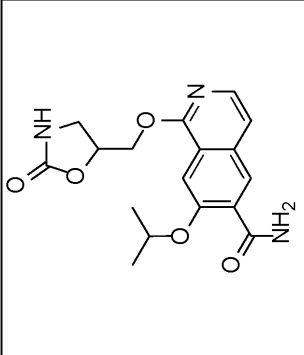
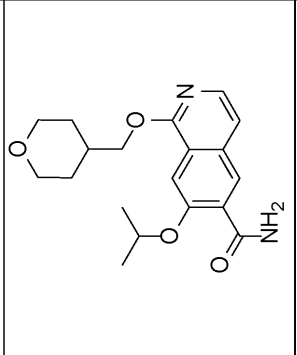
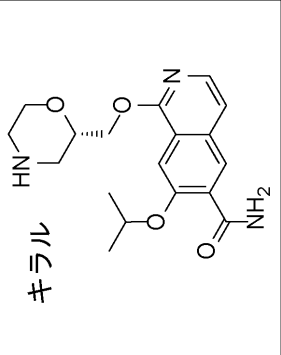
10

20

30

40

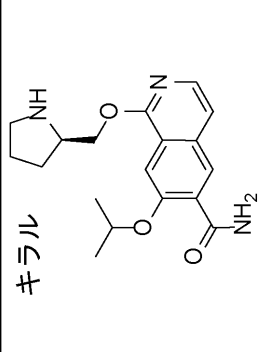
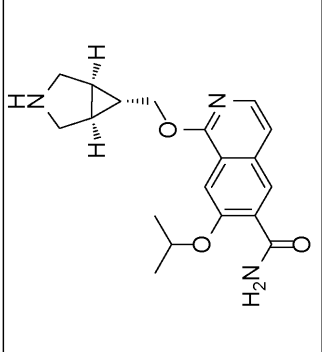
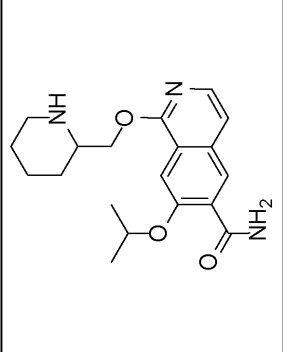
【表 2 - 1 1】

35		P2	7517-99-9	市販	1, 7	346	Rt = 2.319 分; 方法 PF-AB01
36		P2	14774-37-9	市販	1, 7	345	Rt = 2.874 分; 方法 PF-AB01
37	 キラル	P2	135065-76-8	市販	1, 7, 10	346	Rt = 2.149 分; 方法 PF-AB01

【表 2 - 1 2】

38		P2	614730 -97-1	市販	1, 7, 10	362	Rt = 2.258 分; 方法 PF-AB01
39		P2	135065 -69-9	市販	1, 7, 10	346	Rt = 2.145 分; 方法 PF-AB01
40		P2	161152 -76-7	参考文献 7	1, 7, 10	342	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.18 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.72 (br. s., 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.81 (dt, 1 H), 4.62 (d, 2 H), 2.95 (d, 1 H), 2.70 - 2.85 (m, 3 H), 1.40 (d, 6 H), 0.68 (d, 2 H), 0.02 (d, 1 H);

【表 2 - 1 3】

41	キラル 	P2	83435-58-9	市販	1, 7, 10	330	Rt = 2.132 分; 方法 PF-AB01
42		P2	419572-18-2	参考文献 8	1, 7, 10	342	Rt = 2.211分; 方法PF-AB01
43		P2	157634-00-9	市販	1, 7, 10	344	Rt = 2.227分; 方法PF-AB01

【 0 5 3 4 】

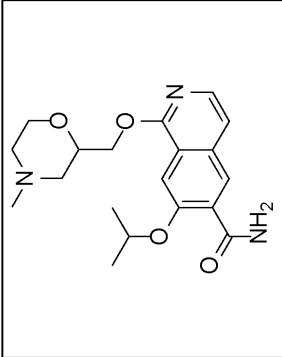
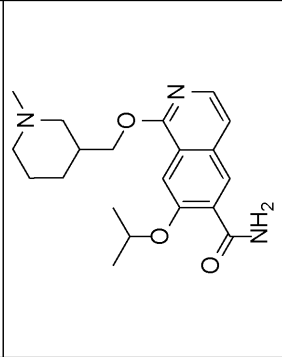
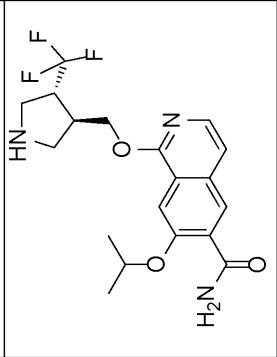
10

20

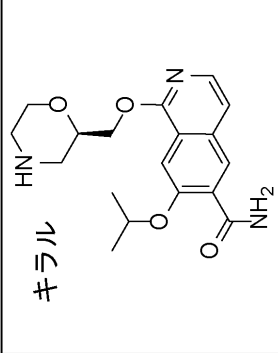
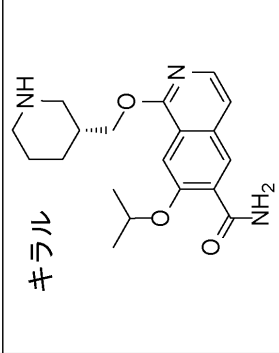
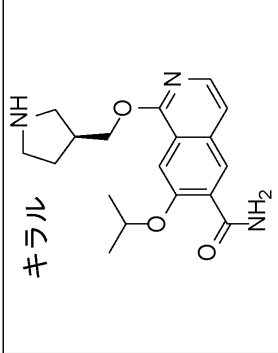
30

40

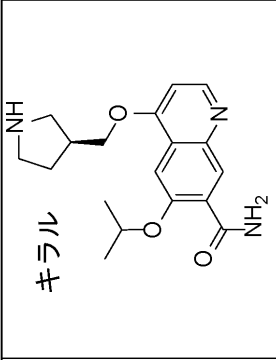
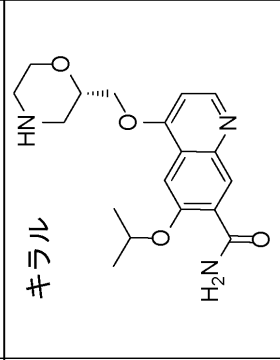
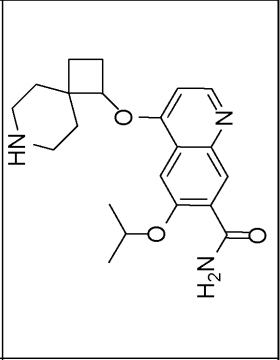
【表 2 - 1 4】

44		P2	40987-46-0	参考文献 9	1, 7	360	Rt = 2.156分; 方法PF-AB01
45		P2	7583-53-1	市販	1, 7	358	Rt = 2.259分; 方法PF-AB01
46		P2	L122		1, 7, 10	398	Rt = 2.349分; 方法PF-AB01

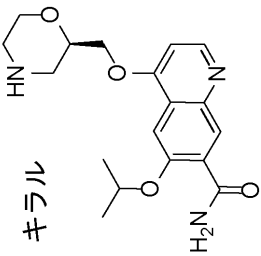
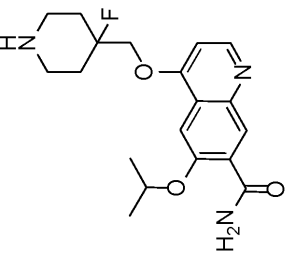
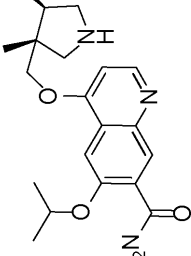
【表 2 - 1 5】

47	キラル 	P2	135065-71-3	市販	1, 7, 10	346	Rt = 2.088分; 方法PF-AB01
48	キラル 	P2	140695-85-8	市販	1, 7, 10	344	Rt = 2.216分; 方法PF-AB01
49	キラル 	P2	199174-24-8	市販	1, 7, 10	330	Rt = 2.127分; 方法PF-AB01

【表 2－16】

50	キラル 	P4	199174-24-8	市販	1, 10	330	Rt = 1.824分; 方法PF-AB01
51	キラル 	P4	135065-76-8	市販	1, 10	346	Rt = 1.805分; 方法PF-AB01
52		P4	133824-7-76-9	市販	1, 10	370	Rt = 1.963分; 方法PF-AB01

【表 2 - 1 7】

53	キラル 	P4	135065 -71-3	市販	1, 10	346	Rt = 1.812分; 方法PF-AB01
54		P4	614730 -97-1	市販	1, 10	362	Rt = 1.887分; 方法PF-AB01
55		P4	123999 9-37-1	参考文献 10	1, 10	358	Rt = 1.963分; 方法PF-AB01

【 0 5 3 8 】

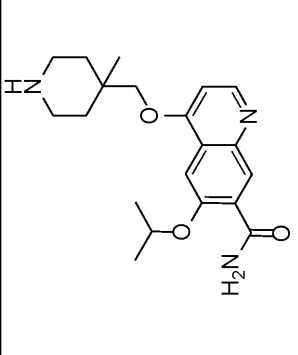
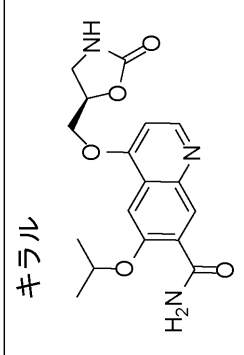
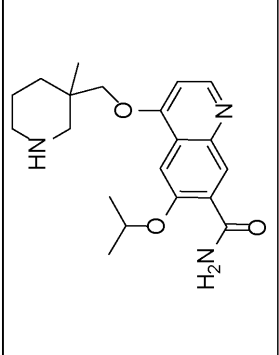
10

20

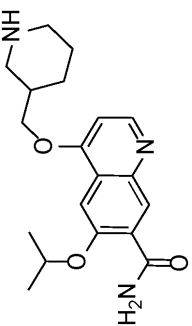
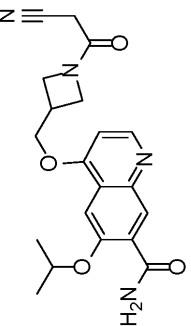
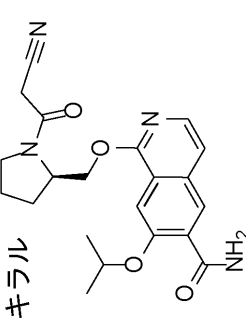
30

40

【表 2 - 1 8】

56		P4	236406-21-6	市販	1, 10	358	Rt = 2.454分; 方法PF-CD05
57	キラール 	P4	97859-49-9	参考文献 11	1, 10	346	Rt = 1.887分; 方法PF-AB01
58		P4	221298-00-6	市販	1, 10	358	Rt = 1.964分; 方法PF-AB01

【表 2 - 1 9】

59		P4	4606-65-9	市販	1	344	Rt = 2.349分; 方法PF-CD05
60		P4	142253-56-3	市販	1, 10, 11	383	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.66 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.73 (br. s., 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 4.81 (dt, 1 H), 4.37 - 4.47 (m, 2 H), 4.29 - 4.37 (m, 1 H), 4.16 (dd, 1 H), 4.09 (t, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.80 (d, 2 H), 3.19 (td, 1 H), 1.40 (d, 2 H), 1.37 (d, 3 H)
61		P2	83435-58-9	市販	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.637分; 方法PF-AB01

【 0 5 4 0 】

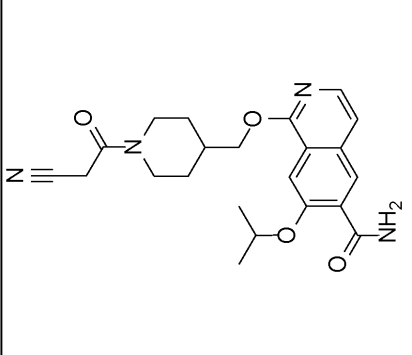
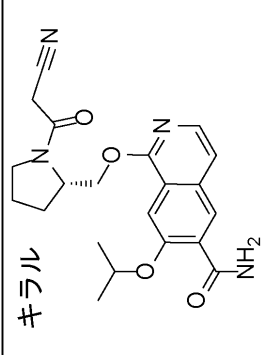
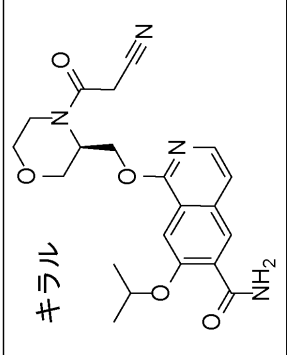
10

20

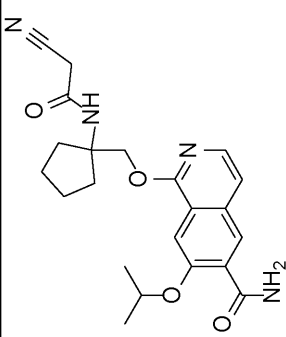
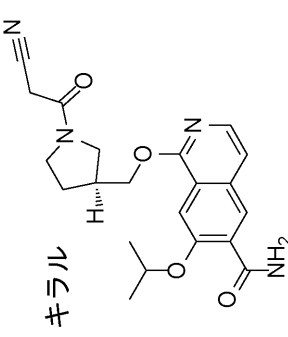
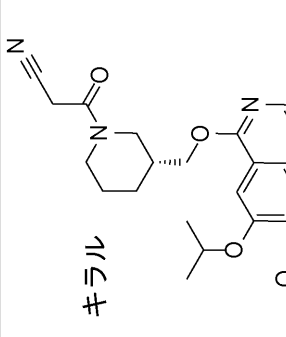
30

40

【表 2 - 2 0】

62		P2	123855-51-6	市販	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.666分; 方法PF-AB01
63	キラル 	P2	69610-40-8	市販	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.638分; 方法PF-AB01
64	キラル 	P2	714971-28-5	市販	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.522分; 方法PF-AB01

【表 2 - 2 1】

65		P2	168540 -07-6	市販	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.876分; 方法PF-AB01
66		P2	199174 -24-8	市販	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.576分; 方法PF-AB01
67		P2	140695 -85-8	市販	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.755分; 方法PF-AB01

【 0 5 4 2 】

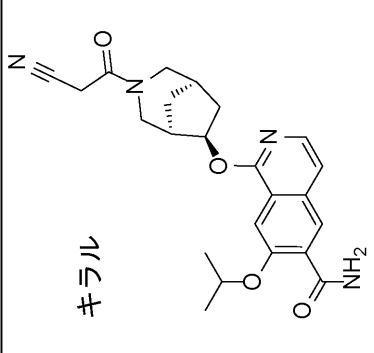
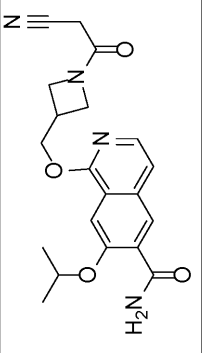
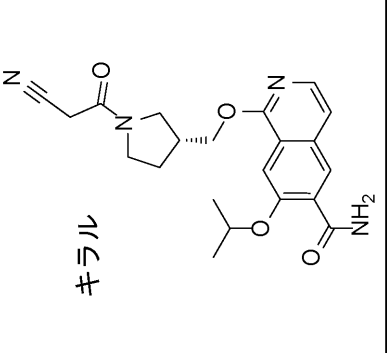
10

20

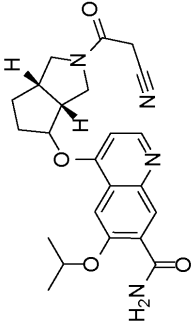
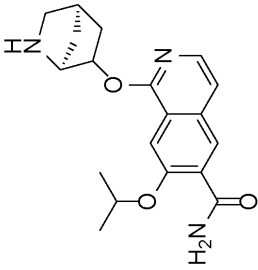
30

40

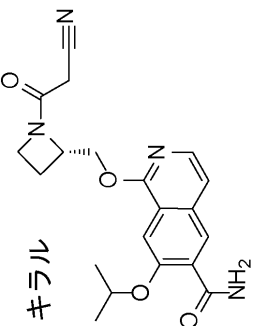
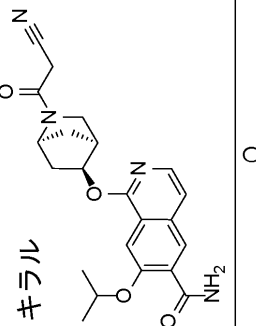
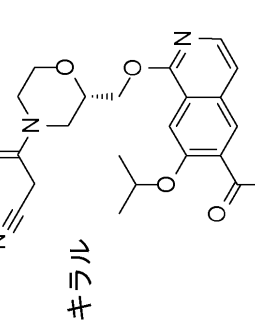
【表 2 - 2 2】

68	キラル 	P2	124477 2-37-9	参考文献 12	1, 7, 10, 11, キラ ル HPLC	423	Rt = 2.83分; 方法PF-AB01
69		P2	142253 -56-3	市販	1, 7, 10, 11	383	Rt = 2.458分; 方法PF-AB01
70	キラル 	P2	138108 -72-2	市販	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.577分; 方法PF-AB01

【表 2 - 2 3】

71		P4	130658 -13-8	参考文献 13	1, 10, 11	423	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.71 (d, 2 H), 8.27 (s, 0.5 H, ジアステレオマー-1), 8.25 (s, 0.5 H, ジアステレオマー-2), 7.75 (br. s., 2 H), 7.44 (s, 0.5 H, ジアステレオマー-1), 7.32 (s, 0.5 H, ジアステレオマー-1), 7.18 (m, 1 H), 5.10 - 5.25 (m, 1 H), 4.87 (五重線, 0.5 H, ジアステレオマー-1), 4.77 (五重線, 0.5 H, ジアステレオマー-2), 4.00 (d, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.07 - 3.26 (m, 1 H), 2.80 - 2.97 (m, 1 H), 1.83 - 2.31 (m, 3 H), 1.53 - 1.70 (m, 1 H), 1.33 - 1.44 (m, 6 H)
72		P2	127956 9-31-1	参考文献 14	1, 7, 10	342	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.21 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.73 (br. s, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 5.49 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 1 H), 2.92 (dd, 1 H), 2.73 - 2.80 (m, 1 H), 2.64 - 2.70 (m, 1 H), 2.53 - 2.59 (m, 1 H), 2.14 - 2.23 (m, 1 H), 2.00 - 2.10 (m, 1 H), 1.77 - 1.86 (m, 1 H), 1.70 - 1.77 (m, 1 H), 1.38 (d, 6 H)

【表 2 - 2 4】

73	キラル 	P2	161511 -85-9	市販	1, 7, 10, 11	383	Rt = 2.518分; 方法PF-AB01
74	キラル 	P2	198835 -07-3	参考文献 15	1, 7, 10, 11	409	Rt = 2.615分; 方法PF-AB01
75	キラル 	P2	135065 -76-8	市販	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.541分; 方法PF-AB01

【 0 5 4 5 】

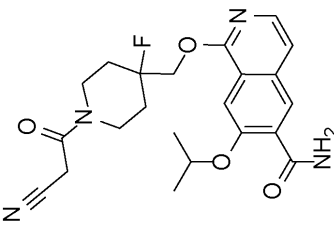
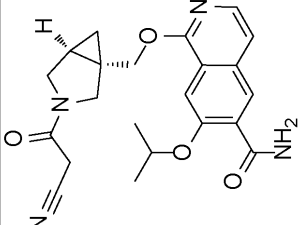
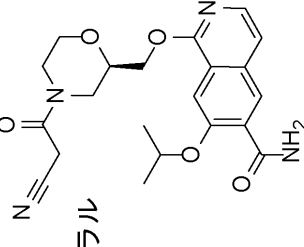
10

20

30

40

【表 2 - 2 5】

76		P2	614730 -97-1	市販	1, 7, 10, 11	429	Rt = 2.726分; 方法PF-AB01
77		P2	161152 -76-7	参考文献 7	1, 7, 10, 11	409	Rt = 2.68分; 方法PF-AB01
78		P2	135065 -71-3	市販	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.542分; 方法PF-AB01

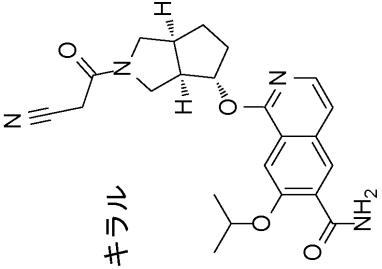
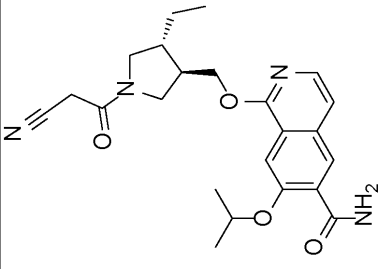
10

20

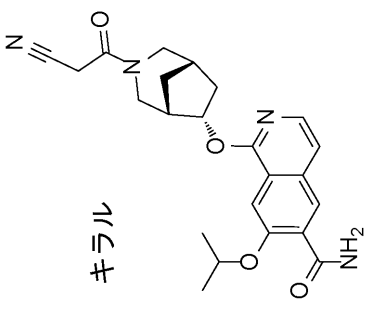
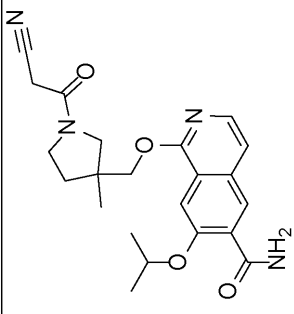
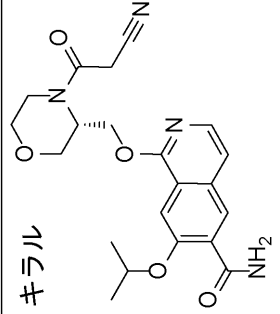
30

40

【表 2 - 2 6】

79	キラル 	P2	130658 -13-8	参考文献 13	1, 7, 10, 11	423	Rt = 2.754分; 方法PF-AB01
80		P2	144139 2-37-5	参考文献 16	1, 7, 10, 11	425	Rt = 2.874分; 方法PF-AB01

【表 2 - 2 7】

81	キラル 	P2	124477 2-37-9	参考文献 12	1, 7, 10, 11, キラル HPLC	423	Rt = 2.827分; 方法PF-AB01
82		P2	126350 6-20-2	市販	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.709分; 方法PF-AB01
83	キラル 	P2	215917 -99-0	市販	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.521分; 方法PF-AB01

【 0 5 4 8 】

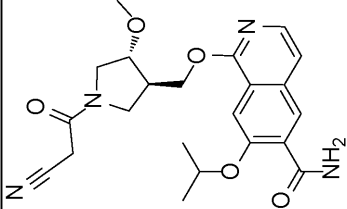
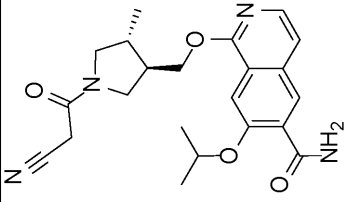
10

20

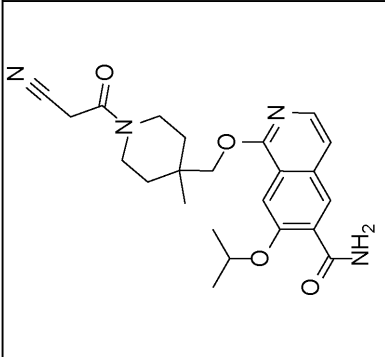
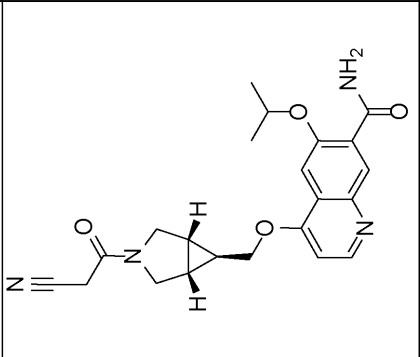
30

40

【表 2 - 2 8】

Rt = 2.58分; 方法PF-AB01	Rt = 2.728分; 方法PF-AB01
427	411
1, 7, 10, 11	1, 7, 10, 11
参考文献 6	市販
142877 5-91-0	134971 5-96-3
P2	P2
	
84	85

【表 2 - 2 9】

86		P2	236406 -21-6	市販	1, 7, 10, 11	425	Rt = 2.861分; 方法PF-AB01
87		P4	419572 -18-2	参考文献 1	1, 10, 11	409	Rt = 2.114分; 方法PF-AB01

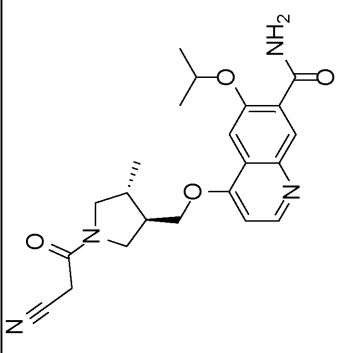
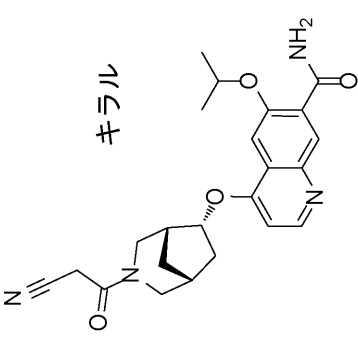
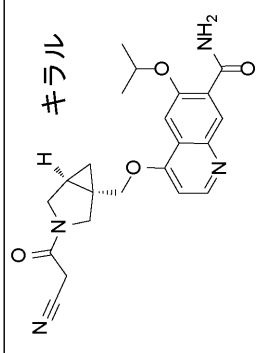
10

20

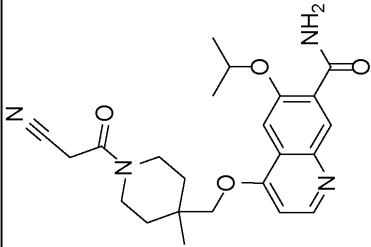
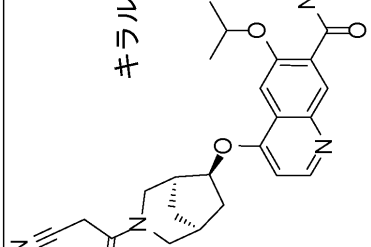
30

40

【表 2 - 3 0】

88		P4	134971 5-96-3	市販	1, 10, 11	411	Rt = 2.197分; 方法PF-AB01
89		P4	124477 2-37-9	参考文献 12	1, 10, 11, キラル HPLC	423	Rt = 2.235分; 方法PF-CD05
90		P4	161152 -76-7	参考文献 7	1, 10, 11, キラル HPLC	409	Rt = 2.149分; 方法PF-AB01

【表 2 - 3 1】

91		P4	236406 -21-6	市販	1, 10, 11	425	Rt = 2.254分; 方法PF-AB01
92		P4	124477 2-37-9	参考文献 12	1, 10, 11	423	Rt = 2.21分; 方法PF-AB01

【 0 5 5 2 】

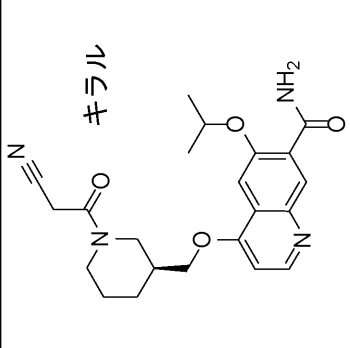
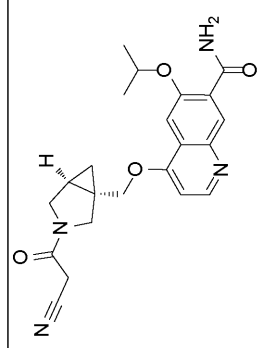
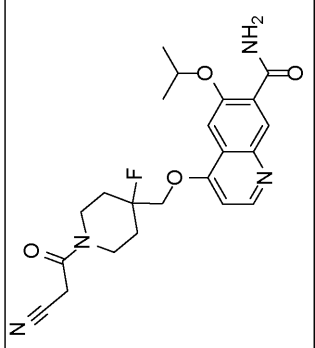
10

20

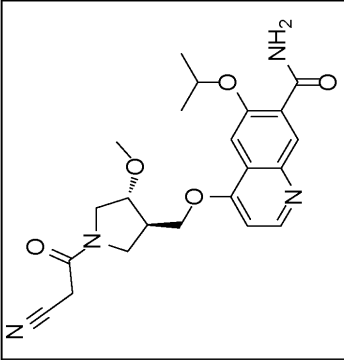
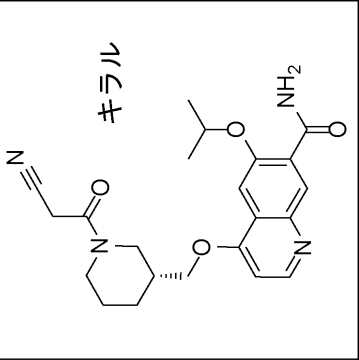
30

40

【表 2 - 3 2】

93		P4	140695-84-7	市販	1, 10, 11	411	Rt = 2.221分; 方法PF-AB01
94		P4	161152-76-7	参考文献 7	1, 10, 11	409	Rt = 2.136分; 方法PF-AB01
95		P4	614730-97-1	市販	1, 10, 11	429	Rt = 2.211分; 方法PF-AB01

【表 2 - 3 3】

96		P4	142877 5-91-0	参考文献 6	1, 10, 11	427	Rt = 2.119分; 方法PF-AB01
97		P4	140695 -85-8	市販	1, 10, 11	411	Rt = 2.212分; 方法PF-AB01

【 0 5 5 4 】

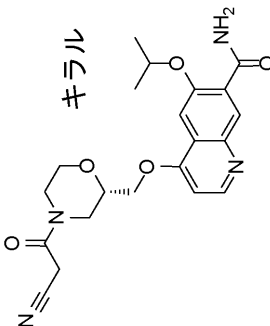
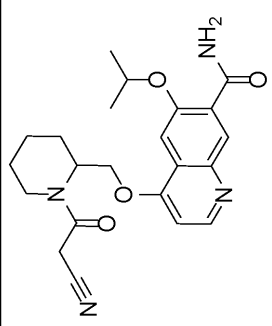
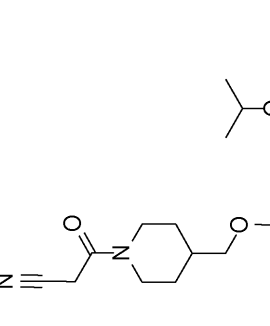
10

20

30

40

【表 2 - 3 4】

98		P4	135065 -76-8	市販	1, 10, 11	413	Rt = 2.059分; 方法PF-AB01
99		P4	157634 -00-9	市販	1, 10, 11	411	Rt = 2.163分; 方法PF-AB01
100		P4	123855 -51-6	市販	1, 10, 11	411	Rt = 2.159分; 方法PF-AB01

【 0 5 5 5 】

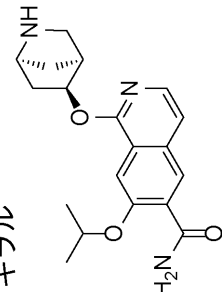
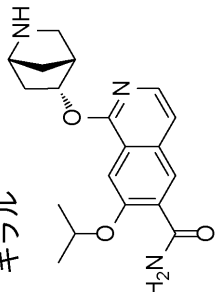
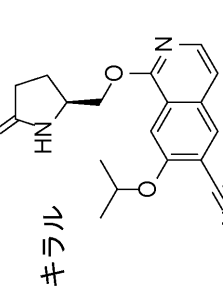
10

20

30

40

【表 2 - 3 5】

101	キラル 	PP2	198835-07-3	参考文献 15	1, 7, 10	342	¹ H NMR (400 MHz, dmsd-d ₆) δ 8.18 (s, 1 H), 7.83 - 7.93 (m, 1 H), 7.72 (br. s., 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 5.35 - 5.48 (m, 1 H), 4.86 (dt, 1 H), 3.39 (br. s., 1 H), 3.25 (d, 1 H), 2.82 (br. s., 1 H), 2.68 - 2.80 (m, 1 H), 2.12 - 2.24 (m, 1 H), 1.58 - 1.67 (m, 1 H), 1.50 - 1.58 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.26 - 1.37 (m, 1 H)
102	キラル 	P2	198835-07-3	参考文献 14	1, 7, 10	342	¹ H NMR (400 MHz, dmsd-d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 4.77 - 4.93 (m, 1 H), 3.24 (d, 1 H), 2.81 (br. s., 1 H), 2.69 (dd, 1 H), 2.18 (ddd, 1 H), 1.49 - 1.68 (m, 2 H), 1.41 (d, 6 H), 1.29 - 1.39 (m, 1 H)
103	キラル 	P2	17342-08-4	市販	1	326	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.07 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.12 (br. s., 1 H), 4.83 (dt, 1 H), 4.68 (dd, 1 H), 4.43 (dd, 1 H), 4.22 (dd, 1 H), 2.34 - 2.55 (m, 3 H), 1.95 - 2.09 (m, 1 H), 1.49 (dd, 6 H)

【 0 5 5 6 】

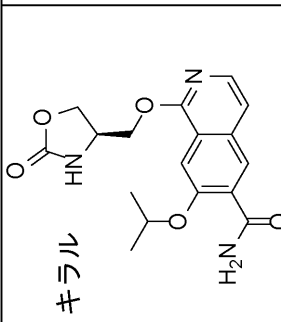
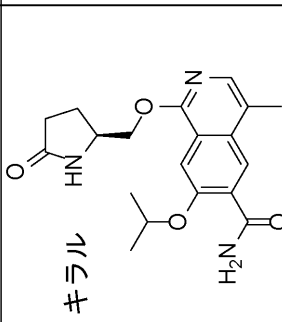
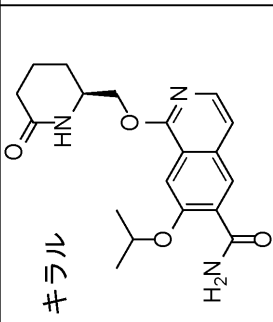
10

20

30

40

【表 2-36】

104	 キララル	P2	132682-23-6	参考文献 17	1, 7	346	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.15 (s, 1 H), 7.95 (br. s, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.67 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 4.84 (五重線, 1 H), 4.44 - 4.47 (m, 1 H), 4.43 (d, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 4.21 (dq, 1 H), 1.36 (d, 3 H), 1.34 (d, 3 H)
105	 キララル	P2	17342-08-4	市販	1, 15, 16, 7	358	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.21 (s, 1 H), 8.09 (br. s, 1 H), 7.76 (br. s., 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.15 - 2.35 (m, 3 H), 1.87 - 1.94 (m, 1 H), 1.40 (d, 3 H), 1.38 (d, 3 H)
106	 キララル	P2	128726-47-6	市販	1, 7	358	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.89 (dt, 1 H), 4.40 (d, 2 H), 3.78 - 3.86 (m, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 3 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.81 - 1.90 (m, 2 H), 1.61 - 1.73 (m, 3 H), 1.40 (d, 3 H), 1.38 (d, 3 H)

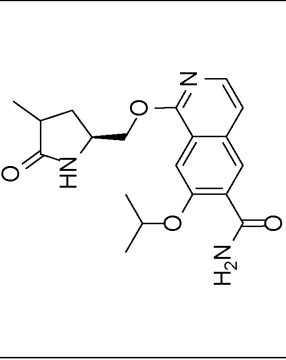
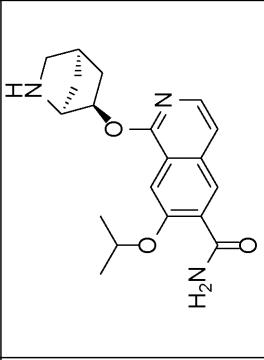
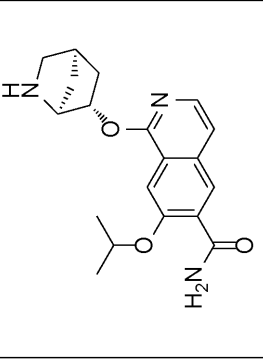
10

20

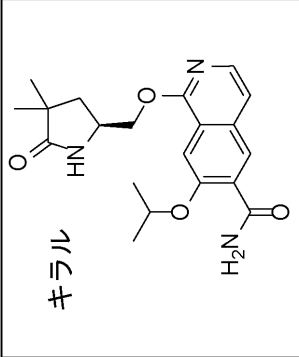
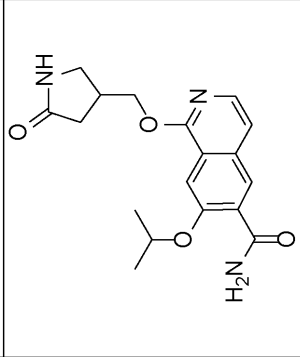
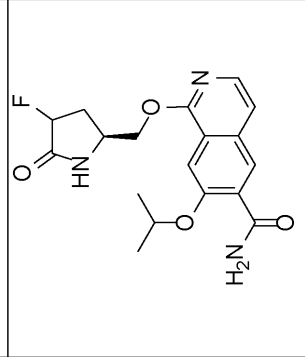
30

40

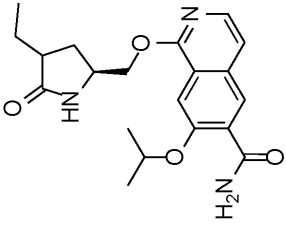
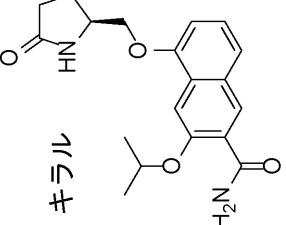
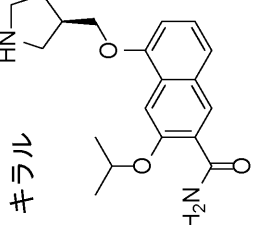
【表 2 - 3 7】

107		P2	L1		1, 7	358	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.21 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (br. s, 1 H), 7.71 (br. s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.85 - 5.00 (m, 1 H), 4.50 - 4.61 (m, 1 H), 4.16 - 4.28 (m, 1 H), 3.89 - 4.04 (m, 1 H), 2.30 - 2.48 (m, 3 H), 1.36 - 1.44 (m, 6 H), 1.09 - 1.13 (m, 3 H)
108		P2	207405 -59-2	市販	1, 7, 10, キラ ル HPLC	342	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.18 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.71 (br. s, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 5.13 - 5.19 (m, 1 H), 4.85 (dt, 1 H), 3.60 (br. s, 1 H), 2.73 - 2.79 (m, 1 H), 2.51 - 2.55 (m, 2 H), 1.99 (ddd, 1 H), 1.73 - 1.79 (m, 1 H), 1.60 - 1.68 (m, 1 H), 1.45 - 1.51 (m, 1 H), 1.38 (dd, 6 H)
109		P2	207405 -59-2	市販	1, 7, 10, キラ ル HPLC	342	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.18 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.71 (br. s, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 5.07 - 5.11 (m, 1 H), 4.85 (dt, 1 H), 3.45 (br. s, 1 H), 2.66 - 2.73 (m, 1 H), 2.42 - 2.46 (m, 2 H), 1.95 (ddd, 1 H), 1.67 - 1.73 (m, 1 H), 1.57 - 1.64 (m, 1 H), 1.40 - 1.45 (m, 1 H), 1.38 (dd, 6 H)

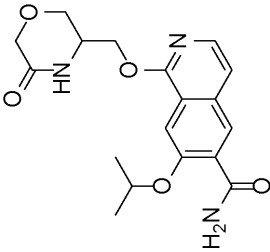
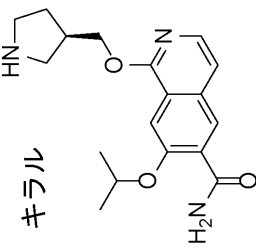
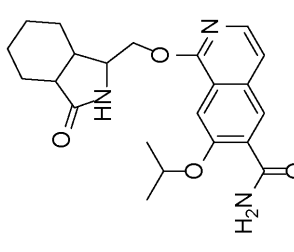
【表 2 - 3 8】

110	 キラル	P2	156088 -46-9	参考文献 18	1, 7	372	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.18 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 2.10 (dd, 1 H), 1.74 (dd, 1 H), 1.39 (t, 6 H), 1.11 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H)
111		P2	64320- 89-4	市販	1, 7	344	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (br. s., 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 4.87 (dt, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 3.50 (dd, 1 H), 3.19 (dd, 1 H), 2.88 - 3.01 (m, 1 H), 2.42 (dd, 1 H), 2.13 (dd, 1 H), 1.39 (d, 3 H), 1.38 (d, 3 H)
112		P2	L2		1, 7	362	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.74 (br. s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.28 (dt, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 4.08 - 4.19 (m, 1 H), 2.30 - 2.48 (m, 2 H), 1.41 (d, 3 H), 1.38 (d, 3 H)

【表 2 - 3 9】

113		P2	L4		1, 7	372	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.19 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H, ジアステレオマー-1), 8.07 (s, 1 H, ジアステレオマー-2), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.68 (s, 1 H, ジアステレオマー-1), 7.61 (s, 1 H, ジアステレオマー-2), 7.41 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 4.57 (dd, 1 H, ジアステレオマー-1), 4.46 (dd, 1 H, ジアステレオマー-2), 4.32 (dd, 1 H, ジアステレオマー-1), 4.20 (dd, 1 H, ジアステレオマー-2), 3.97 (td, 1 H), 1.88 - 2.48 (m, 2 H), 1.66 - 1.80 (m, 1 H), 1.39 (td, 6 H), 1.24 - 1.37 (m, 2 H), 0.92 (td, 3 H)
114	キラル 	P6	17342-08-4	市販	5	343	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.32 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.91 (五重線, 1 H), 4.10 (t, 2 H), 4.04 (dd, 1 H), 2.17 - 2.43 (m, 3 H), 1.97 (br. s., 1 H), 1.41 (d, 3 H), 1.39 (d, 3 H)
115	キラル 	P6	138108-72-2	市販	5	329	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.33 (s, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.65 (br. s., 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.86 (dt, 1 H), 4.19 - 4.28 (m, 1 H), 4.10 - 4.19 (m, 1 H), 3.21 - 3.54 (m, 4 H), 3.13 (dd, 1 H), 2.90 (dt, 1 H), 2.14 - 2.27 (m, 1 H), 1.80 - 1.93 (m, 1 H), 1.41 (d, 6 H)

【表 2 - 4 0】

116		P2	107333 8-64-3	参考文献 19	1, 7	360	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.44 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.93 (dt, 1 H), 4.48 - 4.56 (m, 1 H), 4.39 - 4.48 (m, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.86 - 3.96 (m, 3 H), 1.38 (t, 6 H)
117	キラル 	P2	138108 -72-2	市販	1, 7, 10	330	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.20 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.87 (五重線, 1 H), 4.48 - 4.57 (m, 1 H), 4.39 - 4.48 (m, 1 H), 3.35 - 3.52 (m, 2 H), 3.31 (br. s., 1 H), 3.19 - 3.27 (m, 1 H), 3.07 - 3.17 (m, 1 H), 2.89 (dt, 1 H), 2.11 - 2.23 (m, 1 H), 1.78 - 1.90 (m, 1 H), 1.39 (d, 6 H)
118		P2	L101	参考文献 20	1, 7	398	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.20 (s, 1 H), 8.03 (br. s., 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.93 (dt, 1 H), 4.60 (dd, 1 H), 4.40 (dd, 1 H), 3.92 - 4.06 (m, 1 H), 1.98 (d, 1 H), 1.62 (br. s., 2 H), 1.51 (d, 1 H), 1.40 (t, 6 H), 1.22 (d, 2 H), 1.10 (d, 2 H), 1.01 (br. s., 2 H)

10

20

30

40

【表 2 - 4 1】

119	キラル 	P2	161511-85-9	市販	1, 7, 10	316	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.93 (br. s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.70 (br. s, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 4.80 - 4.92 (m, 2 H), 4.68 - 4.79 (m, 2 H), 4.13 - 3.57 (m, 1 H), 3.82 - 3.95 (m, 1 H), 1.36 - 1.45 (m, 6 H), 1.23 - 1.30 (m, 2 H)
120	キラル 	P13	17342-08-4	市販	1, 7	356	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.16 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.77 (br. s, 1 H), 7.70 (br. s, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 4.93 (五重線, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 4.37 (dd, 1 H), 3.97 - 4.07 (m, 1 H), 2.08 - 2.38 (m, 6 H), 1.90 - 1.98 (m, 2 H), 1.85 (q, 1 H), 1.67 - 1.80 (m, 1 H)
121	キラル 	P1	17342-08-4	市販	1, 7	316	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.16 (s, 1 H), 8.13 (br. s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.84 (br. s, 1 H), 7.69 (br. s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.01 - 4.08 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.14 - 2.37 (m, 3 H), 1.84 - 1.96 (m, 1 H)

【 0 5 6 2 】

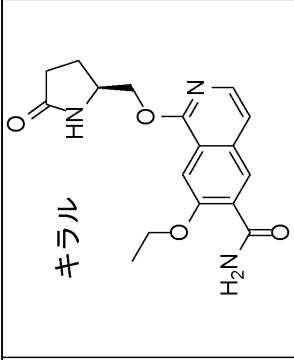
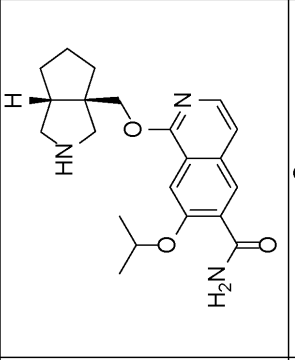
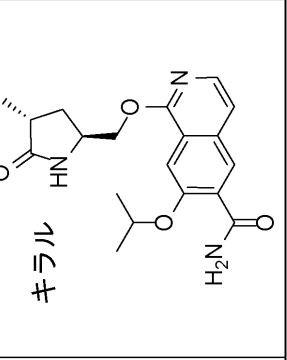
10

20

30

40

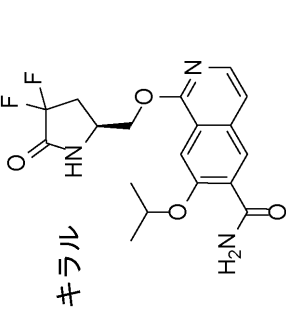
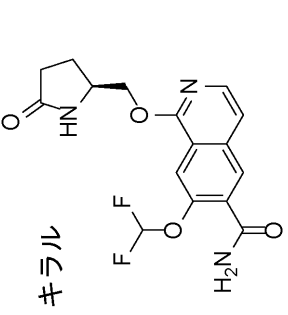
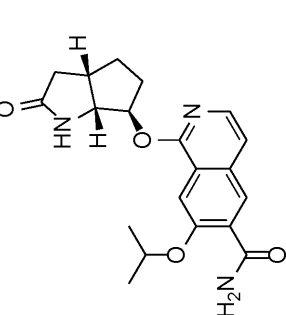
【表 2 - 4 2】

122		P7	17342-08-4	市販	1, 7	330	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 4.26 - 4.35 (m, 2 H), 4.18 - 4.25 (m, 1 H), 4.03 (br. s., 1 H), 2.12 - 2.38 (m, 3 H), 1.84 - 1.94 (m, 1 H), 1.44 (t, 3 H)
123		P2	1445951-44-9	参考文献 21	1, 7, 10	370	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.21 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.84 (dt, 1 H), 4.38 - 4.50 (m, 2 H), 3.34 - 3.49 (m, 2 H), 3.18 (d, 1 H), 3.02 (dd, 1 H), 2.62 - 2.72 (m, 1 H), 1.75 - 1.95 (m, 4 H), 1.66 - 1.75 (m, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H)
124		P2	L1		1, 7, キラル HPLC	358	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 8.07 (br. s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.89 (五重線, 1 H), 4.45 (dd, 1 H), 4.33 (dd, 1 H), 3.91 - 4.00 (m, 1 H), 2.54 - 2.59 (m, 1 H), 2.15 - 2.27 (m, 1 H), 1.88 (dt, 1 H), 1.39 (t, 6 H), 1.09 (d, 3 H)

【表 2 - 4 3】

125		P2	L1		1, 7, キラル HPLC	358	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.16 (s, 1 H), 8.12 (br. s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.88 (五重線, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 4.18 (dd, 1 H), 3.88 - 3.99 (m, 1 H), 2.32 - 2.49 (m, 2 H), 1.39 - 1.49 (m, 1 H), 1.31 - 1.39 (m, 6 H), 1.08 (d, 3 H)
126		P2	L102	参考文献 22	1, 7	358	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.21 (s, 1 H), 7.55 - 8.12 (m, 5 H), 7.42 (d, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.24 - 4.42 (m, 2 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 2.23 - 2.35 (m, 1 H), 2.10 - 2.23 (m, 1 H), 1.83 - 1.97 (m, 1 H)
127		P2	L5		1, 7	388	参考文献36を参照。

【表 2 - 4 4】

128	 キラル	P2	L6		1, 7	380	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.28 (br. s., 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.83 (dt, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 4.15 - 4.26 (m, 1 H), 2.76 - 2.96 (m, 1 H), 2.54 - 2.71 (m, 1 H), 1.39 (t, 6 H)
129	 キラル	P18	17342-08-4	市販	1, 7	352	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.10 (s, 1 H), 8.07 (br. s., 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.96 (s, 2 H), 7.75 (br. s., 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 2.14 - 2.34 (m, 3 H), 1.85 - 1.96 (m, 1 H)
130		P2	1192180-58-7	参考文献 23	1, 7, 17	370	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.81 - 7.98 (m, 2 H), 7.72 (d, 2 H), 7.41 (d, 1 H), 5.34 (br. s., 1 H), 4.85 (dt, 1 H), 4.05 (d, 1 H), 2.95 - 3.09 (m, 1 H), 2.43 - 2.53 (m, 1 H), 2.01 - 2.25 (m, 2 H), 1.82 - 2.03 (m, 2 H), 1.49 - 1.68 (m, 1 H), 1.39 (d, 6 H)

【 0 5 6 5 】

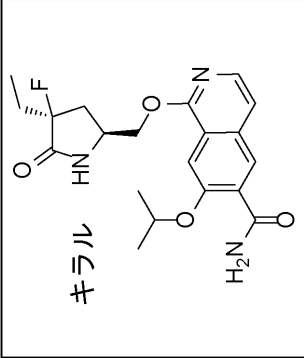
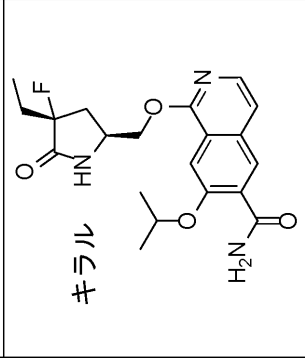
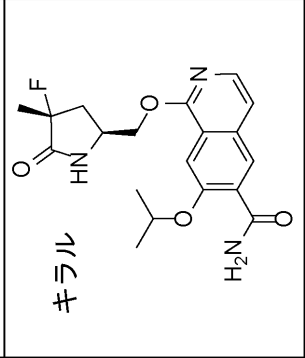
10

20

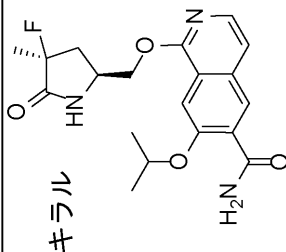
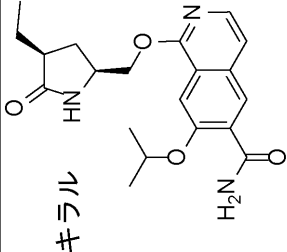
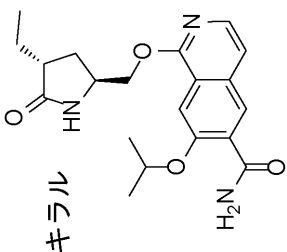
30

40

【表 2 - 4 5】

131	キラル 	P2	L7		1, 7	390	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.77 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.64 - 7.79 (m, 3 H), 4.89 (dt, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 3.93 - 4.05 (m, 1 H), 2.10 - 2.26 (m, 1 H), 1.82 - 1.99 (m, 1 H), 1.61 - 1.80 (m, 1 H), 1.32 - 1.44 (m, 6 H), 0.89 - 1.01 (m, 3 H)
132	キラル 	P2	L8		1, 7	390	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.87 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.81 - 5.02 (m, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 4.10 - 4.21 (m, 1 H), 2.31 - 2.54 (m, 1 H), 2.05 - 2.27 (m, 1 H), 1.86 - 2.03 (m, 1 H), 1.58 - 1.83 (m, 1 H), 1.24 - 1.44 (m, 6 H), 0.96 (s, 3 H)
133	キラル 	P2	L9		1, 7	376	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.85 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.58 - 7.81 (m, 3 H), 7.43 (d, 1 H), 4.92 (五重線, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.15 (dd, 1 H), 2.38 - 2.68 (m, 1 H), 1.96 - 2.28 (m, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.39 (d, 6 H)

【表 2-46】

134	キラル 	P2	L10		1, 7	376	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.75 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.61 - 7.82 (m, 3 H), 7.43 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.95 - 4.09 (m, 1 H), 2.47 - 2.55 (m, 1 H), 2.19 - 2.37 (m, 1 H), 1.44 - 1.56 (m, 3 H), 1.39 (t, 6 H)
135	キラル 	P2	L4		1, 7, キラ ル HPLC	372	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.80 - 5.00 (m, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.82 - 4.03 (m, 1 H), 2.33 - 2.56 (m, 2 H), 1.96 - 2.21 (m, 1 H), 1.94 (d, 1 H), 1.19 - 1.35 (m, 1 H), 1.38 - 1.41 (m, 3 H), 1.51 - 1.82 (m, 1 H), 1.38 - 1.41 (m, 6 H), 0.91 (t, 3 H)
136	キラル 	P2	L4		1, 7, キラ ル HPLC	372	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.12 - 8.28 (m, 2 H), 7.89 (d, 1 H), 7.63 - 7.80 (m, 3 H), 7.42 (d, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.20 (dd, 1 H), 3.98 (dd, 1 H), 2.26 - 2.46 (m, 2 H), 1.75 (ddd, 1 H), 1.47 - 1.60 (m, 1 H), 1.19 - 1.35 (m, 1 H), 1.38 - 1.41 (m, 6 H), 0.87 - 0.99 (m, 3 H)

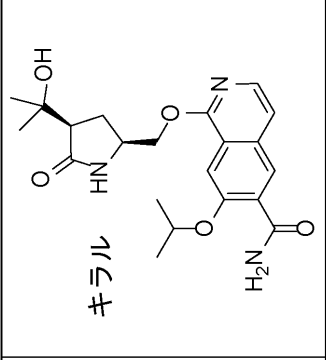
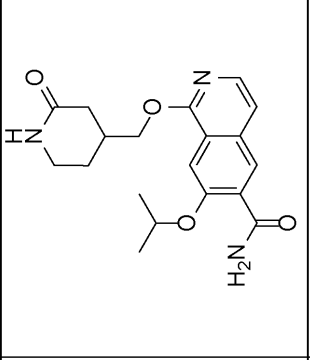
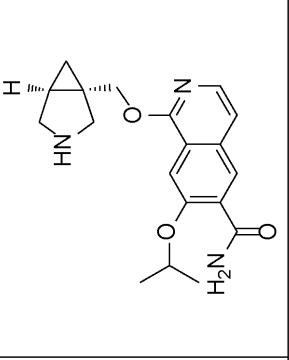
10

20

30

40

【表 2 - 4 7】

137		P2	L11		1, 7	402	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.24 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.84 - 4.97 (m, 1 H), 4.41 - 4.54 (m, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.90 - 4.01 (m, 1 H), 2.18 - 2.30 (m, 1 H), 1.92 - 2.10 (m, 1 H), 1.32 - 1.48 (m, 6 H), 1.23 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H)
138		P2	53611-47-5	市販	1, 7	358	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.20 (s, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.52 (br. s., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.87 (dt, 1 H), 4.40 (d, 2 H), 3.14 - 3.30 (m, 2 H), 2.34 - 2.48 (m, 2 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 1.51 - 1.65 (m, 1 H), 1.31 - 1.45 (m, 6 H)
139		P2	161152-76-7	参考文献 7	1, 7, 10	342	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.20 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.79 - 4.95 (m, 1 H), 4.52 - 4.76 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 1 H), 3.20 - 3.38 (m, 2 H), 2.51 (s, 1 H), 1.75 - 1.94 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.04 (dd, 1 H), 0.86 (t, 1 H)

【 0 5 6 8 】

10

20

30

40

【表 2 - 4 9】

143		P2	67838-56-6	参考文献 24	1, 7	380	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.21 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.34 - 7.50 (m, 2 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.39 (dd, 1 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 3.28 (ddd, 1 H), 3.10 (dt, 1 H), 2.50 - 2.59 (m, 1 H), 2.17 - 2.27 (m, 1 H), 1.40 (t, 6 H)
144		P2	L2	1, 7, キ ラル HPLC	1, 7	362	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.74 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 5.15 - 5.43 (m, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 4.15 (d, 1 H), 2.48 - 2.64 (m, 1 H), 2.23 - 2.46 (m, 1 H), 1.30 - 1.58 (m, 6 H)
145		P2	L2	1, 7, キ ラル HPLC	1, 7	362	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.71 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 3 H), 7.43 (d, 1 H), 5.01 - 5.27 (m, 1 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.04 (br. s., 1 H), 2.62 - 2.84 (m, 1 H), 1.97 - 2.21 (m, 1 H), 1.39 (t, 6 H)

【 0 5 7 0 】

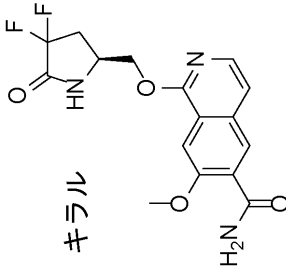
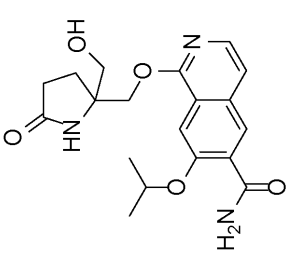
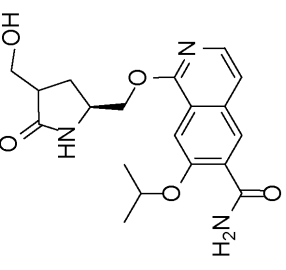
10

20

30

40

【表 2 - 5 0】

146	キラル 	P1	L6	参考文献 25	2, 7	352	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 9.29 (br. s., 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.10 - 4.22 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.75 - 2.95 (m, 1 H), 2.51 - 2.66 (m, 1 H)
147		P2	89531- 65-7	参考文献 26	1, 7	374	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 5.03 (t, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.38 - 4.49 (m, 1 H), 4.28 - 4.38 (m, 1 H), 3.54 - 3.66 (m, 1 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 2.21 - 2.38 (m, 2 H), 1.85 - 2.12 (m, 2 H), 1.33 - 1.50 (m, 6 H)
148		P2	L12		2, 7, 9	374	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.18 (s, 1 H), 8.10 (br. s., 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.75 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.40 (d, 1 H), 4.90 - 4.98 (m, 1 H), 4.43 - 4.48 (m, 2 H), 4.29 - 4.36 (m, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 3.96 - 4.02 (m, 1 H), 2.52 - 2.63 (m, 1 H), 2.15 - 2.29 (m, 1 H), 1.95 - 2.08 (m, 1 H), 1.39 (t, 6 H)

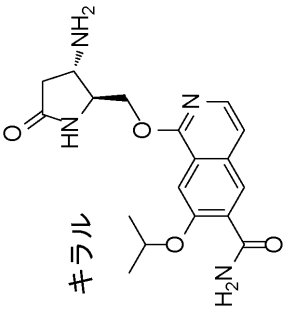
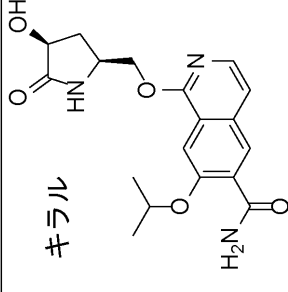
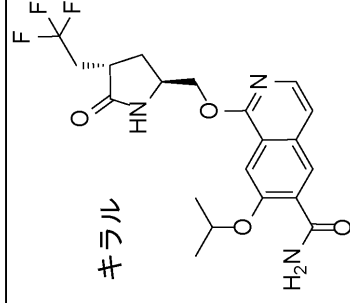
10

20

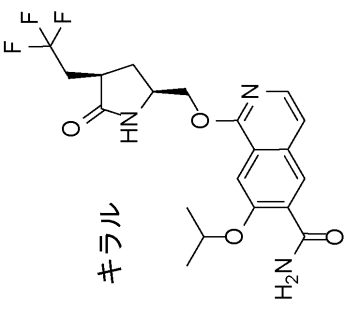
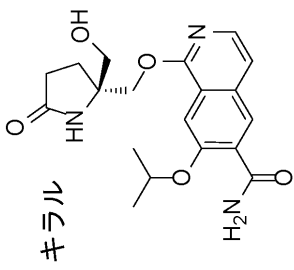
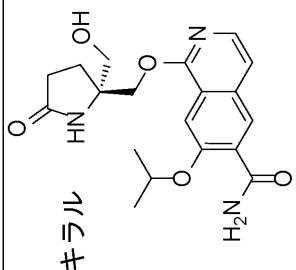
30

40

【表 2 - 5 1】

149	キラル 	P2	203982 -57-4	参考文献 27	2, 7, 9	359	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.20 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.58 - 3.65 (m, 1 H), 3.44 - 3.50 (m, 1 H), 1.97 (dd, 1 H), 1.36 - 1.44 (m, 7 H)
150	キラル 	P2	L13		1, 7	360	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.28 (s, 1 H), 8.12 - 8.24 (m, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.64 - 7.82 (m, 3 H), 7.41 (d, 1 H), 5.55 (d, 1 H), 4.95 (五重線, 1 H), 4.56 (dd, 1 H), 4.22 (dd, 1 H), 4.13 (td, 1 H), 3.90 (qd, 1 H), 2.52 - 2.57 (m, 1 H), 1.67 (dt, 1 H), 1.29 - 1.47 (m, 6 H)
151	キラル 	P2	L15		2, 7, HPLC	426	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.30 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.80 - 7.82 (d, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.34 - 7.36 (d, 1 H), 4.74 - 4.77 (m, 1 H), 4.39 - 4.40 (m, 1 H), 4.32 - 4.34 (m, 1 H), 3.93 - 3.98 (m, 1 H), 2.59 - 2.75 (m, 3 H), 2.18 - 2.31 (m, 3 H), 1.29 - 1.33 (m, 6 H)

【表 2 - 5 2】

152	キラル 	P2	L16		2, 7, HPLC	426	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.44 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.80 - 7.81 (d, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 3 H), 7.33 - 7.35 (d, 1 H), 4.83 - 4.86 (m, 1 H), 4.49 - 4.52 (m, 1 H), 4.14 - 4.18 (m, 1 H), 3.96 (s, 1 H), 2.59 - 2.66 (m, 3 H), 2.25 - 2.28 (m, 1 H), 1.61 - 1.64 (m, 1 H), 1.29 - 1.33 (m, 6 H).
153	キラル 	P2	89531-65-7	参考文献 26	1, 7, HPLC	374	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.68 - 7.79 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.40 - 4.49 (m, 1 H), 4.30 - 4.39 (m, 1 H), 3.49 - 3.62 (m, 2 H), 2.23 - 2.39 (m, 2 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 1.90 - 2.01 (m, 1 H), 1.33 - 1.44 (m, 6 H)
154	キラル 	P2	89531-65-7	参考文献 26	1, 7, HPLC	374	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 2 H), 7.41 (d, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.40 - 4.47 (m, 1 H), 4.32 - 4.40 (m, 1 H), 3.49 - 3.63 (m, 2 H), 2.24 - 2.41 (m, 2 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 1.32 - 1.44 (m, 6 H)

【 0 5 7 3 】

10

20

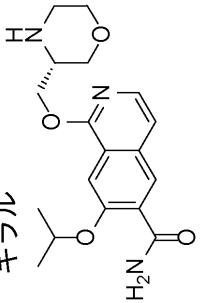
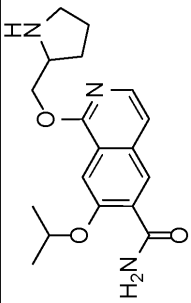
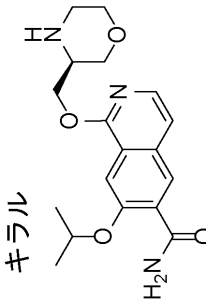
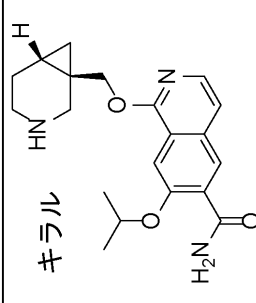
30

40

【表 2 - 5 3】

155	キラル	P2	L104		1, 7, HPLC	412	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.40 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.87 (dt, 1 H), 4.48 (dd, 2 H), 4.07 - 4.20 (m, 2 H), 2.79 (dd, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 1.42 (d, 6 H)
156	キラル	P2	131505 7-77-2	参考文献 28	1, 7, HPLC	358	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.08 - 8.24 (m, 2 H), 7.88 (d, 1 H), 7.64 - 7.78 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 5.29 (dd, 1 H), 4.83 (dt, 1 H), 4.14 (t, 1 H), 3.73 - 3.93 (m, 1 H), 1.95 - 2.30 (m, 3 H), 1.74 - 1.93 (m, 1 H), 1.31 - 1.46 (m, 9 H)
157	キラル	P2	131505 7-77-2	参考文献 28	1, 7, HPLC	358	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.18 (s, 1 H), 7.93 - 8.03 (m, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 5.38 (dd, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 3.81 - 3.95 (m, 1 H), 3.42 - 3.54 (m, 1 H), 2.04 - 2.38 (m, 4 H), 1.30 - 1.48 (m, 9 H)

【表 2 - 5 4】

158	キラル 	P2	714971 -28-5	市販		346	Rt = 2.159 分; 方法 PF-AB01
159		P2	170491 -63-1	市販		330	Rt = 2.200 分; 方法 PF-AB01
160	キラル 	P2	215917 -99-0	市販		346	Rt = 2.160 分; 方法 PF-AB01
161	キラル 	P2	L105		1, 7, 9, 18, HPLC , 10	356	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.20 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.48 (d, 1 H), 4.23 (d, 1 H), 3.64 (d, 1 H), 3.31 (d, 1 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 2.73 - 2.86 (m, 1 H), 2.12 - 2.22 (m, 1 H), 1.79 - 1.90 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.30 - 1.38 (m, 2 H), 0.99 (dd, 1 H), 0.86 (t, 1 H)

【 0 5 7 5 】

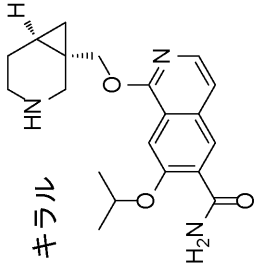
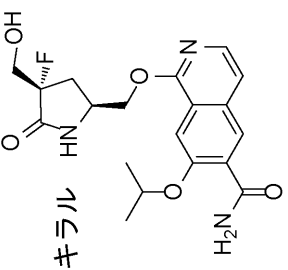
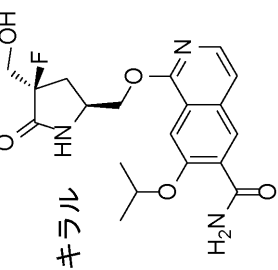
10

20

30

40

【表 2 - 5 5】

162	 キラル	P2	L105		1, 7, 9, 18, HPLC, 10	356	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.54 (br. s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.49 (d, 1 H), 4.23 (d, 1 H), 3.64 (d, 1 H), 3.31 (d, 1 H), 2.90 - 3.03 (m, 1 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 2.07 - 2.25 (m, 1 H), 1.78 - 1.93 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.30 - 1.38 (m, 1 H), 0.99 (dd, 1 H), 0.85 (t, 1 H)
163	 キラル	P2	L17		2, 7, 9	392	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.90 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.59 - 7.80 (m, 3 H), 7.43 (d, 1 H), 4.95 (dt, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.07 - 4.22 (m, 1 H), 3.69 - 3.72 (m, 1 H), 3.35 (d, 1 H), 2.29 - 2.54 (m, 3 H), 1.26 - 1.48 (m, 6 H)
164	 キラル	P2	L18		2, 7, 9	392	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.75 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.74 (br. s., 3 H), 7.43 (d, 1 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.00 (br. s., 1 H), 3.57 - 3.73 (m, 2 H), 2.77 (ddd, 1 H), 2.05 - 2.31 (m, 1 H), 1.39 (t, 6 H)

【 0 5 7 6 】

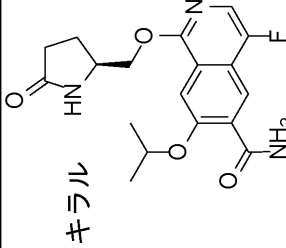
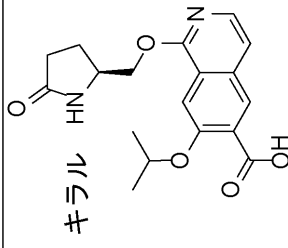
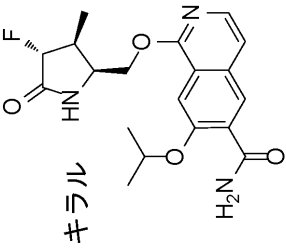
10

20

30

40

【表 2 - 5 7】

168	キラル 	特別な ケース	17342- 08-4	市販	1, 7, 12, HPLC	362	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.21 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.75 - 7.92 (m, 3 H), 7.63 - 7.72 (m, 1 H), 4.96 (dt, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.96 - 4.12 (m, 1 H), 2.14 - 2.36 (m, 3 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H), 1.34 - 1.47 (m, 6 H)
169	キラル 	P2	17342- 08-4	市販	1, 7, 19, HPLC	345	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 13.10 (br. s, 1 H), 8.00 - 8.21 (m, 2 H), 7.89 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 4.85 (dt, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 3.89 - 4.14 (m, 1 H), 2.11 - 2.37 (m, 3 H), 1.79 - 2.01 m, 1 H), 1.20 - 1.47 (m, 6 H)
170	キラル 	P2	L37		2, 7, HPLC	376	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.60 (br. s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.39 - 7.53 (m, 2 H), 4.93 - 5.14 (m, 1 H), 4.79 - 4.92 (m, 1 H), 4.41 - 4.57 (m, 2 H), 4.00 (br. s, 1 H), 2.68 - 2.86 (m, 1 H), 1.41 (dd, 6 H), 1.21 (d, 3 H)

【 0 5 7 8】

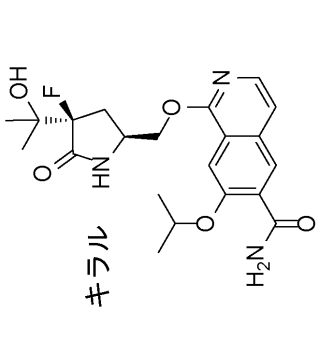
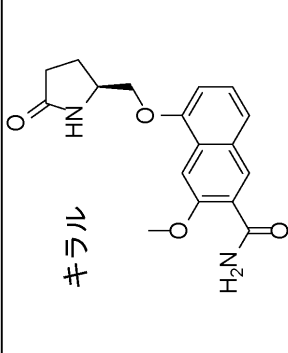
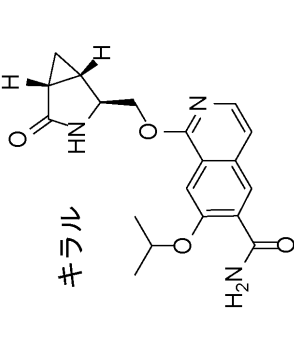
10

20

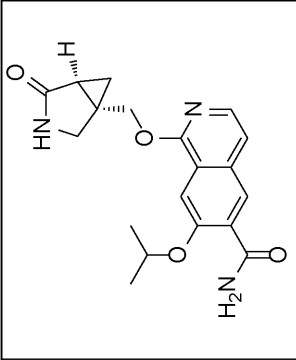
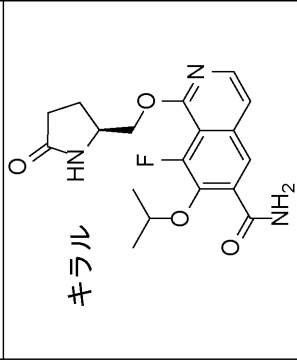
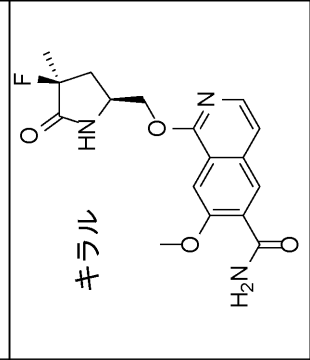
30

40

【表 2 - 5 8】

171	キラル 	P2	L19			1, 7, HPLC	420	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.70 (br. s., 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (m, 3 H), 7.41 (d, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.87 - 4.91 (m, 1 H), 4.55 (d, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 3.92 - 3.95 (m, 1 H), 2.82 - 2.93 (m, 1 H), 1.88 - 2.05 (m, 1 H), 1.38 (m, 6 H), 1.02 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H)
173	キラル 	P5	17342-08-4	市販		5, 13, 14	315	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.29 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.80 (br. s, 1 H), 7.57 - 7.70 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.02 - 4.20 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.92 - 4.02 (m, 1 H), 2.12 - 2.46 (m, 3 H), 1.86 - 2.06 (m, 1 H)
174	キラル 	P2	L72			3, 7	356	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.21 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.45 - 4.60 (m, 1 H), 4.33 - 4.45 (m, 1 H), 3.88 (t, 1 H), 1.92 - 2.12 (m, 1 H), 1.76 (br. s, 1 H), 1.42 (t, 6 H), 1.10 (td, 1 H), 0.60 (q, 1 H)

【表 2 - 5 9】

175		P2	L100	参考文献 7	1, 7	356	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.20 (br. s, 1 H), 4.84 (dt, 1 H), 4.67 (d, 1 H), 4.60 (d, 1 H), 3.54 (d, 1 H), 3.39 (d, 1 H), 1.77 - 1.89 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.36 (dd, 1 H), 0.84 (t, 1 H)
176	キラル 	P2	17342-08-4	市販	1, 7, 12, HPLC	362	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 7.98 (d, 1 H), 7.81 - 7.93 (m, 2 H), 7.77 (s, 2 H), 7.47 (dd, 1 H), 4.32 - 4.56 (m, 3 H), 3.90 - 4.08 (m, 1 H), 2.09 - 2.44 (m, 3 H), 1.91 - 2.05 (m, 1 H), 1.30 (dd, 6 H)
177	キラル 	P1	L10		2, 7	348	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.00 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.04 - 8.10 (m, 3 H), 7.89 (s, 2 H), 7.62 - 7.63 (d, 1 H), 4.76 - 4.790 (m, 1 H), 4.43 - 4.47 (m, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H), 2.42 - 2.52 (m, 1 H), 1.65 - 1.71 (m, 3 H)

【表 2 - 6 0】

178	キラル 	P19	17342-08-4	市販	1, 20, 7	370	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.24 (s, 1 H), 8.16 - 8.21 (m, 2 H), 8.12 (d, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 3.94 - 4.12 (m, 1 H), 2.13 - 2.34 (m, 3 H), 1.81 - 1.99 (m, 1 H)
179	キラル 	P2	L14		1, 7, HPLC	360	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.21 (br. s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (br. s, 1 H), 7.70 (br. s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.89 (dt, 1 H), 4.45 (dd, 1 H), 4.31 (dd, 1 H), 4.27 (t, 1 H), 3.94 - 4.04 (m, 1 H), 2.30 (ddd, 1 H), 2.04 (dt, 1 H), 1.40 (dd, 7 H)
180	キラル 	P2	122663-19-8	参考文献 30	1, 7	358	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.20 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.72 (br. s, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.80 (dt, 1 H), 4.72 (dd, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 3.88 - 4.14 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 2.18 - 2.35 (m, 2 H), 1.86 - 2.10 (m, 1 H), 1.41 (d, 6 H)

【 0 5 8 1 】

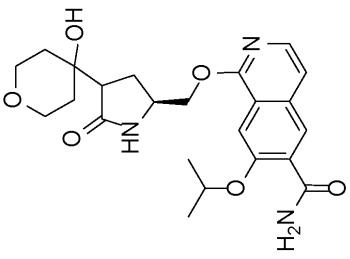
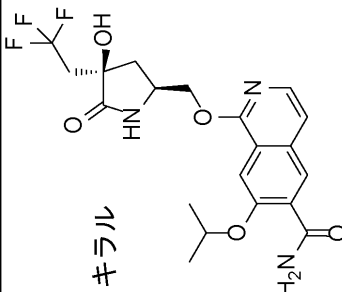
10

20

30

40

【表 2 - 6 1】

181		P2	L20		1, 7	444	¹ H NMR (400 400 MHz, dmso-d ₆) δ 8.13 - 8.25 (m, 2 H), 7.83 - 7.97 (m, 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 2 H), 7.56 - 7.68 (m, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 4.78 - 5.02 (m, 1 H), 4.40 - 4.52 (m, 1 H), 4.26 - 4.40 (m, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 3.65 (d, 3 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 2.10 - 2.42 (m, 2 H), 1.84 - 2.10 (m, 2 H), 1.58 - 1.83 (m, 2 H), 1.33 - 1.46 (m, 6 H), 1.17 - 1.33 (m, 1 H)
182	キラル 	P2	L21		2, 7, HPLC	442	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (s, 1 H), 7.86 - 7.88 (m, 2 H), 7.34 - 7.35 (d, 1 H), 5.00 - 5.06 (m, 1 H), 4.63 - 4.67 (m, 1 H), 4.46 - 4.50 (m, 1 H), 4.12 - 4.16 (m, 1 H), 3.66 - 3.67 (m, 1 H), 2.69 - 2.78 (m, 2 H), 2.57 - 2.63 (m, 1 H), 2.22 - 2.27 (m, 1 H), 1.41 - 1.50 (m, 6 H)

【 0 5 8 2 】

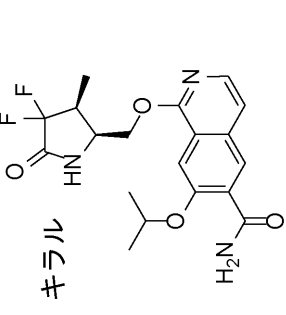
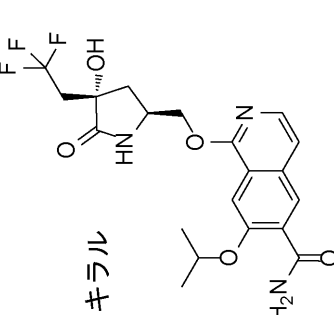
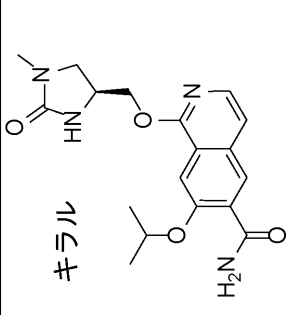
10

20

30

40

【表 2 - 6 2】

183	 キラル	P2	L39		2, 7	394	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.32 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.95 - 7.94 (d, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.50 - 7.48 (d, 1 H), 4.87 - 4.85 (m, 1 H), 4.61 - 4.58 (m, 1 H), 4.42 - 4.41 (m, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 3.09 - 3.04 (m, 1 H), 1.44 - 1.43 (d, 6 H), 1.23 - 1.21 (d, 3 H).
184	 キラル	P2	L21		2, 7, HPLC	442	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1 H), 7.78 - 7.80 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.24 - 7.26 (d, 1 H), 4.86 - 4.91 (m, 1 H), 4.57 - 4.6 (m, 1 H), 4.29 - 4.33 (m, 2 H), 2.67 - 2.73 (m, 1 H), 2.33 - 2.47 (m, 2 H), 2.13 - 2.19 (m, 1 H), 1.37 - 1.39 (m, 6 H).
185	 キラル	P2	L106		7, 2	359	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.18 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.76 (br. s, 1 H), 7.68 (br. s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.45 (dd, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.03 (dd, 1 H), 3.47 - 3.58 (m, 1 H), 3.28 (dd, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 1.31 - 1.45 (m, 6 H)

【 0 5 8 3 】

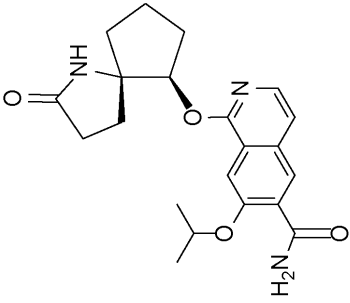
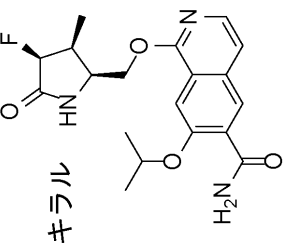
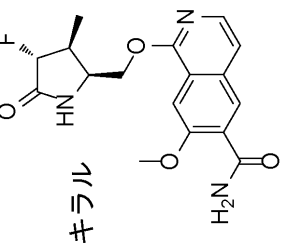
10

20

30

40

【表 2 - 6 3】

186		P2	L107		7, 2, 9	384	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.86 - 7.91 (m, 2 H), 7.71 (br. s., 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 5.29 (t, 1 H), 4.80 (五重線, 1 H), 2.52 - 2.60 (m, 1 H), 2.22 - 2.38 (m, 3 H), 1.79 - 1.96 (m, 3 H), 1.70 - 1.79 (m, 2 H), 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.40 (dd, 6 H)
187		P2	L38		2, 7	376	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.72 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.84 - 8.01 (m, 1 H), 7.63 - 7.84 (m, 3 H), 7.42 (d, 1 H), 4.80 - 5.10 (m, 2 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 1.31 - 1.44 (m, 6 H), 1.09 (d, 3 H)
188		P1	L37		2, 7	348	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.65 (s, 1 H), 8.12 - 8.23 (m, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.71 (br. s, 1 H), 7.29 - 7.53 (m, 2 H), 4.91 - 5.21 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.89 - 4.11 (m, 4 H), 2.65 - 2.86 (m, 1 H), 1.03 - 1.28 (m, 3 H)

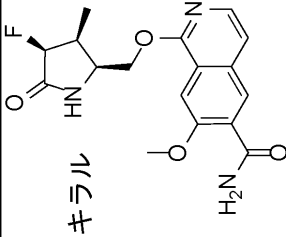
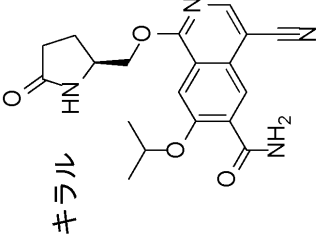
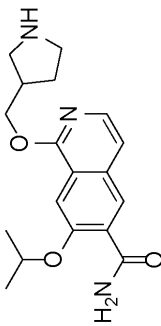
10

20

30

40

【表 2 - 6 4】

189		P1	L38		3, 7	348	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.78 (s, 1 H), 8.61 - 8.90 (m, 1 H), 8.12 - 8.13 (m, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 2 H), 7.45 (d, 1 H), 4.78 - 5.13 (m, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.03 - 4.11 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.75 - 3.03 (m, 1 H), 1.11 (dd, 3 H)
190		P2	17342-08-4	市販	1, 7, 15, 20	369	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.56 (s, 1 H), 8.13 - 8.25 (m, 2 H), 7.80 - 7.98 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 4.99 (dt, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.07 (d, 1 H), 2.14 - 2.39 (m, 4 H), 1.79 - 2.00 (m, 1 H), 1.42 (dd, 6 H)
191		P2	644971-22-2	市販	1, 7, 10	330	Rt = 2.175 分; 方法 PF-AB01

【 0 5 8 5 】

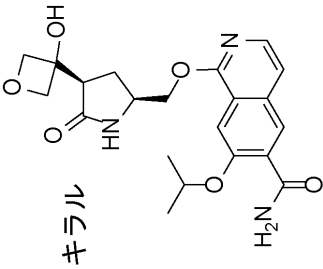
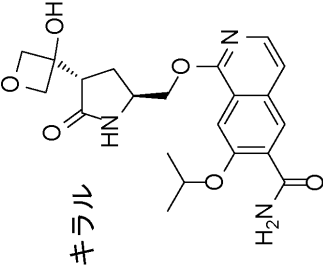
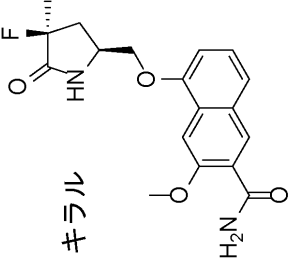
10

20

30

40

【表 2 - 6 5】

192	 キラル	P2	L22		2, 7	416	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.31 (s, 1 H), 8.14 - 8.22 (m, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.66 - 7.79 (m, 3 H), 7.41 (d, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 4.98 (dt, 1 H), 4.84 (d, 1 H), 4.40 - 4.62 (m, 4 H), 4.25 (dd, 1 H), 4.00 (dd, 1 H), 2.96 - 3.11 (m, 1 H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 1.65 - 1.83 (m, 1 H), 1.31 - 1.46 (m, 6 H)
193	 キラル	P2	L22		2, 7	416	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.21 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 4.93 (dt, 1 H), 4.83 (d, 1 H), 4.54 (d, 1 H), 4.40 - 4.52 (m, 3 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.96 (d, 1 H), 3.11 (t, 1 H), 2.01 - 2.24 (m, 2 H), 1.40 (dd, 6 H)
194	 キラル	P5	L10		5, 13, 14	347	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.75 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.62 (br. s., 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.16 - 4.31 (m, 1 H), 3.93 - 4.09 (m, 5 H), 2.23 - 2.40 (m, 1 H), 1.36 - 1.59 (m, 3 H)

【 0 5 8 6 】

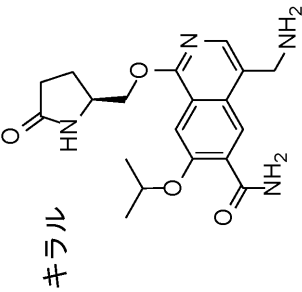
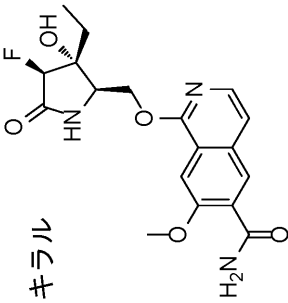
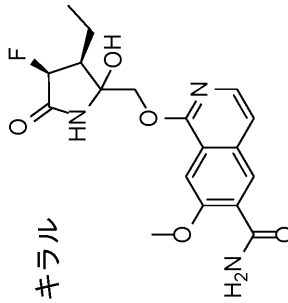
10

20

30

40

【表 2 - 6 6】

195	キラル 	P2	17342-08-4	市販	1, 7, 15, 20, 9	373	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.35 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.63 - 7.83 (m, 3 H), 4.93 (dt, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 4.33 (dd, 1 H), 4.22 (br. s., 2 H), 4.04 (br. s., 2 H), 2.17 - 2.35 (m, 3 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 1.33 - 1.48 (m, 6 H)
196	キラル 					378	¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.85 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.85 (br. s, 1 H), 7.71 (s, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.48 (d, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.87 (dd, 1 H), 1.72 (q, 2 H), 1.01 (t, 3 H).
197	キラル 					378	主要なジアステレオマー: ¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.25 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 4.96 (dd, 1 H), 4.5 (dd, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H), 0.99 (t, 3 H). 副次的なジアステレオマー: ¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.18 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 5.14 (dd, 1 H), 4.5 (dd, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.39 (m, 1 H), 1.58 (m, 1 H), 0.99 (t, 3 H).

【 0 5 8 7 】

10

20

30

40

【表 2 - 6 7】

198	キラル 					378	¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.0 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, J 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.44 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.83 (dd, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.916 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.23 (d, 3H).
199	キラル 	市販	17342-08-4	P14		358	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.01 - 8.25 (m, 2 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br s, 1 H), 7.74 (br s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 5.52 (五重線, 1 H), 4.91 - 5.18 (m, 2 H), 4.72 (dd, 1 H), 4.65 (dd, 1 H), 4.38 - 4.48 (m, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 3.94 - 4.13 (m, 1 H), 2.10 - 2.41 (m, 3 H), 1.84 - 2.00 (m, 1 H)
200	キラル 	市販	17342-08-4	P12		358	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.15 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.71 (br s, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 4.32 - 4.47 (m, 2 H), 3.95 - 4.10 (m, 1 H), 2.11 - 2.39 (m, 3 H), 1.89 - 2.05 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H)

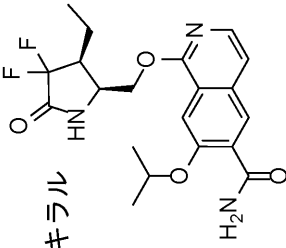
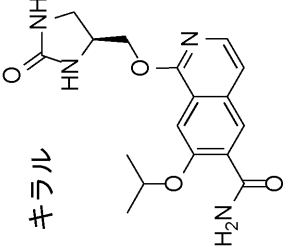
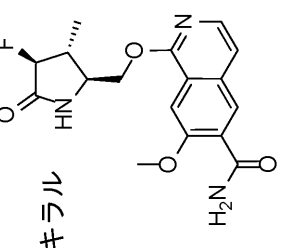
10

20

30

40

【表 2 - 6 8】

201	キラル 	P2	L40		2, 7	408	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.32 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.94 - 7.96 (d, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.49 - 7.50 (d, 1 H), 4.85 - 4.87 (m, 1 H), 4.59 - 4.61 (m, 1 H), 4.40 - 4.43 (m, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 3.04 - 3.09 (m, 1 H), 1.43 - 1.44 (d, 6 H), 1.22 - 1.23 (m, 3 H)
202	キラル 	P2	L108		7, 1	345	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.20 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.63 - 7.82 (m, 3 H), 7.41 (d, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 4.95 (dt, 1 H), 4.45 (dd, 1 H), 4.33 (dd, 1 H), 4.11 (dq, 1 H), 3.56 (t, 1 H), 3.25 (dd, 1 H), 1.32 - 1.44 (m, 6 H)
203	キラル 	P1	L90		2, 7	348	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.71 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.75 - 4.99 (m, 1 H), 4.66 (dd, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.62 (dt, 1 H), 2.27 - 2.46 (m, 1 H), 1.28 (d, 3 H)

10

20

30

40

【表 2 - 6 9】

204	キラル 	P11	17342-08-4	市販	1, 7	356	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.08 - 8.29 (m, 2 H), 7.80 - 7.95 (m, 2 H), 7.77 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 4.09 - 4.21 (m, 1 H), 3.92 - 4.09 (m, 2 H), 2.10 - 2.40 (m, 3 H), 1.81 - 1.97 (m, 1 H), 1.27 - 1.45 (m, 1 H), 0.58 - 0.70 (m, 2 H), 0.34 - 0.49 (m, 2 H)
205	キラル 	P1	L18		3, 7, 9	364	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.79 (br. s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 5.31 (t, 1 H), 4.60 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.98 - 4.10 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.56 - 3.72 (m, 1 H), 2.69 - 2.85 (m, 1 H), 2.06 - 2.21 (m, 1 H)
206	キラル 	P24	17342-08-4	市販	6, 7	316	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.91 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.14 (br. s., 2 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.53 (s, 1 H), 4.21 - 4.24 (m, 1 H), 4.11 - 4.15 (m, 1 H), 4.04 - 4.06 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.20 - 2.35 (m, 3 H), 1.0 - 1.93 (m, 1 H)

【 0 5 9 0 】

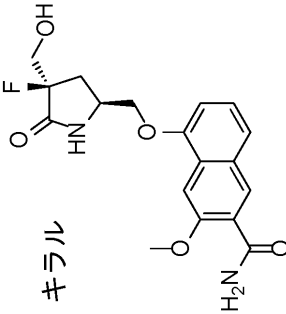
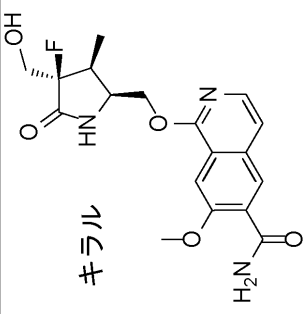
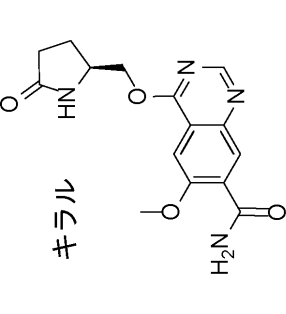
10

20

30

40

【表 2 - 7 0】

207	キラル 	P5	L18		5, 9	363	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.75 (br. s, 1 H), 8.48 (br. s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.78 (br. s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.62 (br. s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.72 - 2.88 (m, 1 H), 2.07 - 2.28 (m, 1 H)
208	キラル 	P1	L41		2, 7, 9	378	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.85 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.79 - 7.97 (m, 1 H), 7.61 - 7.77 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 5.25 (br. s, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.49 - 3.80 (m, 2 H), 2.80 - 3.04 (m, 1 H), 1.13 (s, 3 H)
209	キラル 	P3	17342-08-4	市販	2, 7	317	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.71 (s, 1 H), 8.22 (br. s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.91 (br. s, 1 H), 7.76 (br. s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.62 (dd, 1 H), 4.31 - 4.42 (m, 1 H), 4.03 - 4.12 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.14 - 2.37 (m, 3 H), 1.85 - 1.94 (m, 1 H)

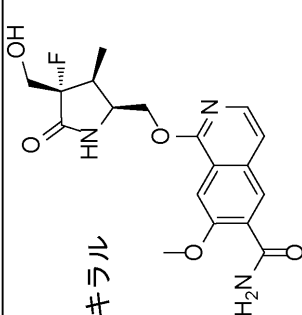
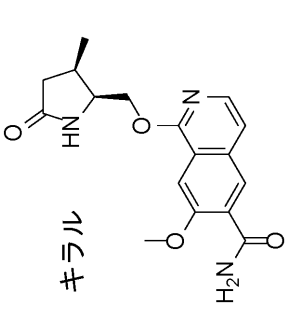
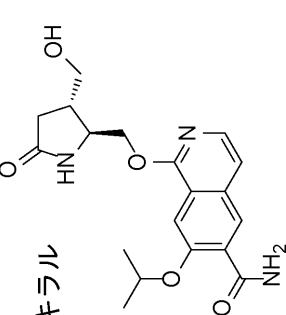
10

20

30

40

【表 2 - 7 1】

210	キラル 	P1	L42		2, 7, 9	378	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 9.01 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.71 (s, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 5.36 (br. s., 1 H), 4.63 (dd, 1 H), 4.34 - 4.50 (m, 1 H), 4.07 - 4.24 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.68 (d, 2 H), 2.77 - 3.04 (m, 1 H), 1.21 (d, 3 H)
211	キラル 	P1	L36		2, 7	330	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.15 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.90 - 7.94 (m, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.42 - 7.44 (m, 1 H), 4.40 - 4.49 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.91 - 3.94 (m, 1 H), 2.66 - 2.72 (m, 1 H), 2.28 - 2.34 (m, 1 H), 2.06 - 2.12 (m, 1 H), 1.07 - 1.08 (m, 3 H).
212	キラル 	P2	L43		1, 7, 9	374	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.14 - 8.31 (m, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.83 - 7.98 (m, 1 H), 7.63 - 7.82 (m, 3 H), 7.42 (d, 1 H), 4.83 - 5.02 (m, 1 H), 4.50 (dd, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 3.82 (br. s., 1 H), 3.47 (br. s., 2 H), 2.32 - 2.47 (m, 2 H), 2.03 (dd, 1 H), 1.35 - 1.46 (m, 6 H)

【 0 5 9 2 】

10

20

30

40

【表 2 - 7 2】

213	キラル 	P2	L109		1, 7, 9, 21	399	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.18 - 8.19 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 2H), 7.57 - 7.59 (d, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 1H), 4.85 - 4.90 (m, 1H), 4.37 - 4.47 (m, 2H), 3.80 - 3.91 (m, 1H), 3.49 - 3.52 (m, 1H), 3.03 - 3.16 (m, 3H), 2.73 - 2.87 (m, 2H), 2.32 - 2.49 (m, 3H), 1.37 - 1.41 (m, 6H)
214	キラル 	P1	L43		1, 7, 9	346	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 - 7.98 (m, 2H), 7.60 - 7.76 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 4.52 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.78 - 3.87 (m, 1H), 3.48 (d, 2H), 2.30 - 2.49 (m, 2H), 2.02 (dd, 1H)
215	キラル 	P1	L23		2, 7	366	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.91 - 7.92 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37 - 7.39 (d, 1H), 4.63 - 4.86 (m, 3H), 4.44 - 4.48 (m, 1H), 4.22 - 4.24 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.89 - 3.00 (m, 1H), 2.40 - 2.58 (m, 1H)

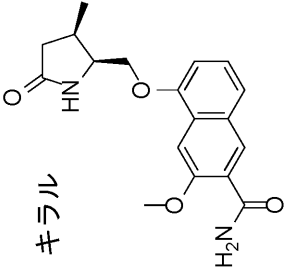
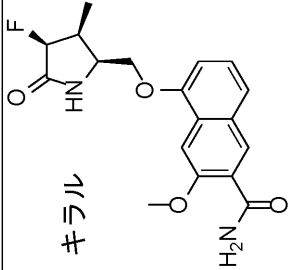
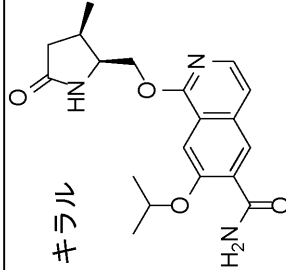
10

20

30

40

【表 2 - 7 3】

216	キラル 	P5	L36		5	329	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 (s, 1 H), 7.38 - 7.51 (m, 2 H), 7.23 (t, 3 H), 6.82 (d, 1 H), 4.16 - 4.26 (m, 1 H), 4.04 (dd, 4 H), 2.73 - 2.94 (m, 1 H), 2.51 (dd, 1 H), 2.27 (dd, 1 H), 1.08 - 1.16 (m, 3 H)
218	キラル 	P5	L38		5	347	¹ H NMR (500 MHz, dmso-d ₆) δ 8.56 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 5.01 - 5.23 (m, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.01 (d, 4 H), 2.68 - 2.88 (m, 1 H), 1.22 (d, 3 H)
219	キラル 	P2	L36		1, 7	358	¹ H NMR (500 MHz, dmso-d ₆) δ 8.20 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.87 (dt, 1 H), 4.44 - 4.55 (m, 2 H), 3.80 - 3.99 (m, 1 H), 2.66 - 2.80 (m, 1 H), 2.33 (dd, 1 H), 2.09 (dd, 1 H), 1.31 - 1.47 (m, 6 H), 1.09 (d, 3 H)

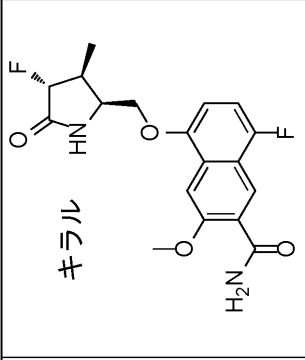
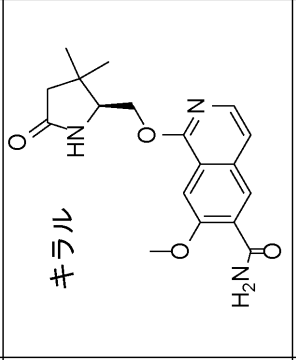
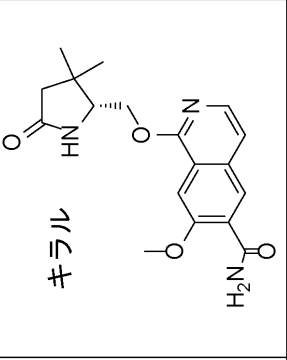
10

20

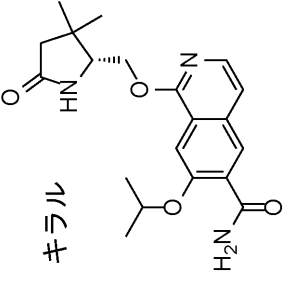
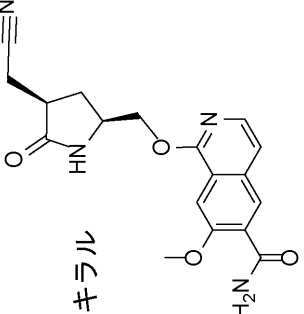
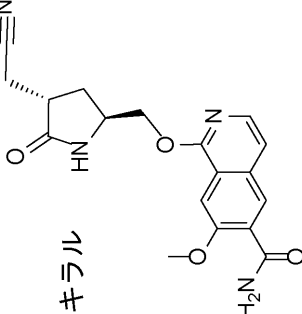
30

40

【表 2－7 4】

220	キラル 	P25	L37		5	365	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.57 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 5.08 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.92 - 4.08 (m, 2 H), 2.66 - 2.83 (m, 1 H), 1.21 (d, 3 H)
221	キラル 	P1	194421-58-4	参考文献 31	1, 7, HPLC	344	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.47 - 4.55 (m, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 3.61 (t, 1 H), 2.27 (d, 1 H), 2.04 (d, 1 H), 1.22 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H)
222	キラル 	P1	194421-58-4	参考文献 31	1, 7, HPLC	344	¹ H NMR (500 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.47 - 4.55 (m, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 3.61 (t, 1 H), 2.27 (d, 1 H), 2.04 (d, 1 H), 1.22 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H)

【表 2 - 7 5】

223	キラル 	P2	194421 -58-4	参考文献 31	1, 7, HPLC	372	¹ H NMR (500 MHz, dmso-d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.77 - 4.94 (m, 1 H), 4.34 - 4.54 (m, 2 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), 2.24 (d, 1 H), 2.03 (d, 1 H), 1.38 (d, 3 H), 1.40 (d, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H)
224	キラル 	P1	L110		7, 2, HPLC	355	¹ H NMR (500 MHz, dmso-d ₆) δ 8.50 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.63 (dd, 1 H), 4.24 (dd, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.67 - 2.84 (m, 3 H), 1.66 - 1.74 (m, 1 H)
225	キラル 	P1	L110		7, 2, HPLC	355	¹ H NMR (500 MHz, dmso-d ₆) δ 8.46 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.37 (dd, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.96 (m, 1 H), 2.73 - 2.80 (m, 2 H), 2.29 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H)

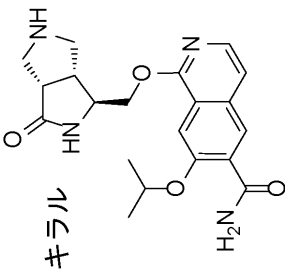
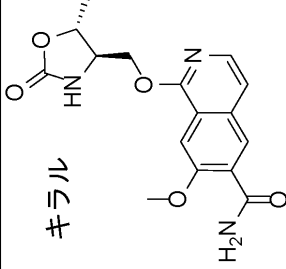
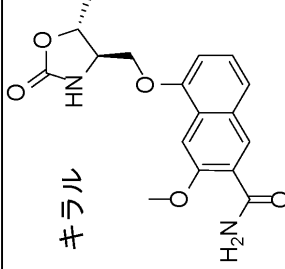
10

20

30

40

【表 2 - 7 6】

226	 キラル	P2	L111		2, 7, 10	385	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.51 (s, 1 H), δ 9.24 (s, 1 H), δ 8.44 (s, 1 H), δ 8.20 (s, 1 H), 7.90-7.88 (d, 1 H), 7.72 (s, 2 H), δ 7.57 (s, 1 H), 7.44 - 7.43 (d, 1 H), 4.91 - 4.81 (m, 1 H), 4.48 - 4.47 (m, 2 H), 3.98 - 3.92 (m, 1 H), 3.55 - 3.47 (m, 1 H), 3.37 - 3.25 (m, 3 H), 3.20 - 3.16 (m, 1 H), 3.08 - 3.02 (m, 1 H), 1.41 - 1.35 (m, 6 H)
227	 キラル	P1	127913 -30-8	参考文献 32	2, 7	332	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.07 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.77 - 7.81 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.34 - 7.35 (d, 1 H), 4.49 - 4.52 (m, 1 H), 4.38 - 4.41 (m, 1 H), 4.30 - 4.34 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.74 - 3.75 (m, 1 H), 1.29 - 1.30 (d, 3 H)
228	 キラル	P5	127913 -30-8	参考文献 32	6	331	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.29 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.79 (br. s, 1 H), 7.64 (br. s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.63 (五重線, 1 H), 4.19 (d, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 1.43 (d, 1 H)

【 0 5 9 7 】

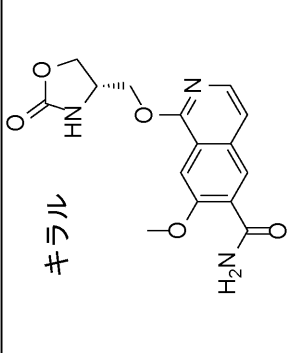
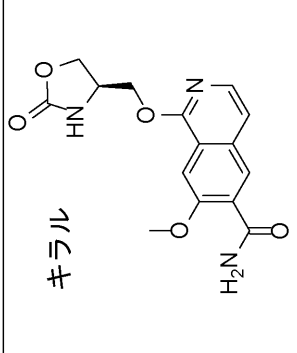
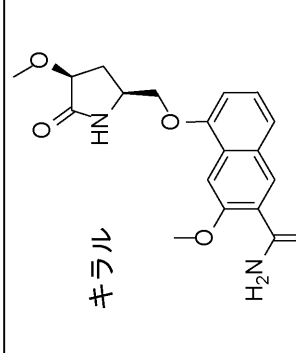
10

20

30

40

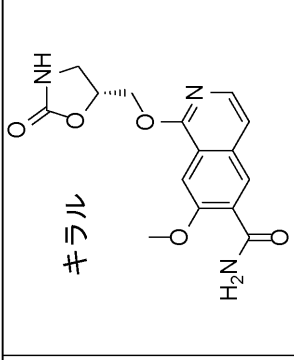
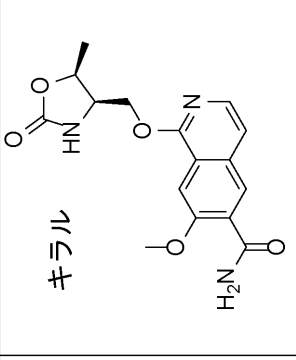
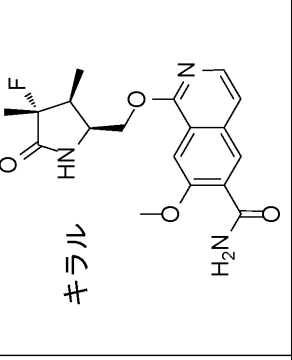
【表 2－77】

229	キラル 	P1	15546-08-4	参考文献 17	2, 7	318	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.18 (m, 1 H), 8.08 (m, 1 H), 7.87 – 7.92 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.45 – 7.46 (m, 2 H), 4.49 – 4.52 (m, 2 H), 4.38 – 4.417 (m, 1 H), 4.28 – 4.32 (m, 2 H), 3.98 1 (s, 3 H)
230	キラル 	P1	15546-08-4	参考文献 17	6	318	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.18 (m, 1 H), 8.08 (m, 1 H), 7.87 – 7.92 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.45 – 7.46 (m, 2 H), 4.49 – 4.52 (m, 2 H), 4.38 – 4.417 (m, 1 H), 4.28 – 4.32 (m, 2 H), 3.98 1 (s, 3 H)
231	キラル 	P5	L25		6, HPLC	345	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.44 (s, 1 H), δ8.28 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.67 – 7.65 (m, 2 H), 7.54 – 7.52 (m, 1 H), 7.33 – 7.29 (m, 1 H), 7.01 – 7.00 (m, 1 H), 4.20 – 4.19 (m, 1 H), 4.03 – 3.94 (m, 6 H), 3.44 (s, 3 H), 2.61 – 2.58 (m, 1 H), 1.85 – 1.84 (m, 1 H)

【表 2 - 7 8】

232	キラル	P5	L25		6, HPLC	345	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.35 (s, 1 H), δ 8.29 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 – 7.54 (m, 2 H), 7.34 – 7.30 (m, 1 H), 7.02 – 7.00 (m, 1 H), 4.19 – 4.15 (m, 1 H), 4.12 – 4.10 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 2.41 – 2.33 (m, 1 H), 2.17 – 2.13 (m, 1 H)
233	キラル	P5	15546-08-4	参考文献 17	6	317	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.29 (m, 1 H), 8.01 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.62 – 7.65 (m, 2 H), 7.53 – 7.55 (m, 1 H), 7.00 – 7.02 (m, 1 H), 4.50 – 4.52 (s, 1 H), 4.36 – 4.37 (s, 1 H), 4.34 (m, 1 H), 4.17 – 4.18 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H)
234	キラル	P5	L112		5	331	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.45 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 4.97 – 5.07 (m, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 4.14 – 4.20 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 1.51 (d, 3 H)

【表 2 - 7 9】

235	キラル 	P1	97859-49-9	参考文献 11	3, 7	318	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (bs, 1 H), 7.70 (bs, 1 H), 7.67 (bs, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 5.06 (m, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.70 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H)
236	キラル 	P1	L112		3, 7	332	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.16 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.87 (五重線, 1 H), 4.42 - 4.53 (m, 2 H), 4.10 - 4.18 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.37 (d, 3 H)
237	キラル 	P1	L44		4, 7	362	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.83 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.85 - 7.93 (m, 2 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.45 - 7.46 (m, 1 H), 4.55 - 4.59 (m, 1 H), 4.32 - 4.37 (m, 1 H), 4.01 - 4.16 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 1.40 - 1.46 (m, 3 H), 1.09 - 1.11 (m, 3 H)

【 0 6 0 0 】

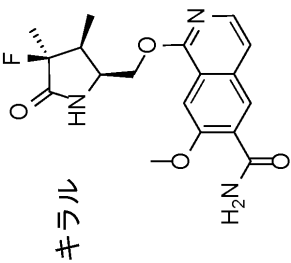
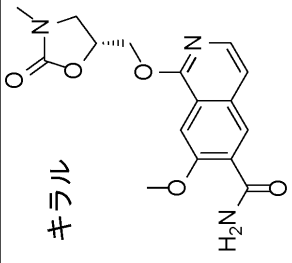
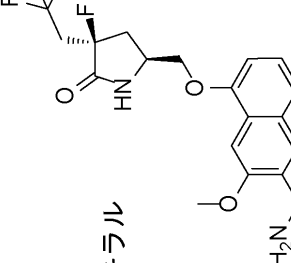
10

20

30

40

【表 2 - 8 0】

238	キラル 	P1	L45		4, 7	362	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.95 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.85 – 7.92 (m, 2 H), 7.69 – 7.74 (m, 2 H), 7.43 – 7.44 (m, 1 H), 4.56 – 4.59 (m, 1 H), 4.24 – 4.28 (m, 1 H), 4.00 – 4.06 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 1.40 – 1.46 (m, 3 H), 1.13 – 1.15 (m, 3 H)
239	キラル 	P1	131502 0-11-1	市販	2, 7	332	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (m, 1 H), 7.87 – 7.93 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.46 – 7.48 (m, 2 H), 5.00 – 5.02 (m, 1 H), 4.58 – 4.68 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.77 – 3.81 (m, 1 H), 3.52 – 3.54 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H)
240	キラル 	P5	L26		6	415	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1 H), 7.81 – 7.82 (m, 1 H), 7.44 – 7.50 (m, 2 H), 7.22 – 7.24 (m, 1 H), 6.78 – 6.80 (m, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.03 – 4.22 (m, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 2.70 – 3.07 (m, 2 H), 2.41 – 2.63 (m, 2 H)

【 0 6 0 1 】

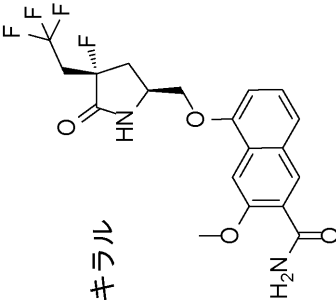
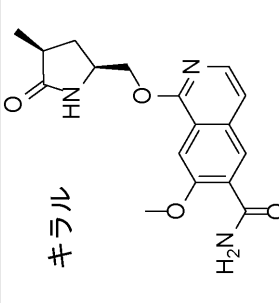
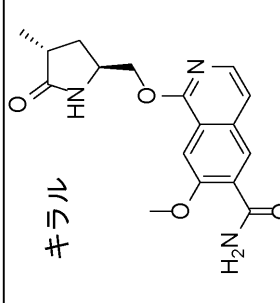
10

20

30

40

【表 2 - 8 1】

241	キラル 	P5	L26		6	415	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.34 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.40 – 7.42 (m, 1 H), 7.21 – 7.25 (m, 1 H), 6.93 – 6.95 (m, 1 H), 4.09 – 4.21 (m, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 2.23 – 3.03 (m, 4 H)
242	キラル 	P1	L1		2, 7, HPLC	330	¹ H NMR (400 MHz, dmso-d ₆) δ 8.17 – 8.21 (m, 2 H), 7.90 – 7.91 (m, 2 H), 7.68 – 7.72 (m, 2 H), 7.43 – 7.44 (m, 1 H), 4.58 – 4.60 (m, 1 H), 4.18 – 4.22 (m, 1 H), 4.00 (s, 4 H), 2.68 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 1.47 – 1.48 (m, 1 H), 1.11 – 1.13 (d, 3 H)
243	キラル 	P1	L1		2, 7, HPLC	330	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (m, 2 H), 7.78 – 7.80 (m, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.25 – 7.26 (m, 1 H), 4.39 – 4.47 (m, 2 H), 4.04 – 4.05 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.63 – 2.65 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 1.94 – 1.98 (m, 1 H), 1.12 – 1.14 (d, 3 H)

【 0 6 0 2 】

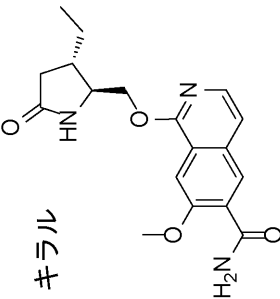
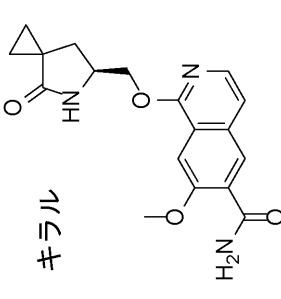
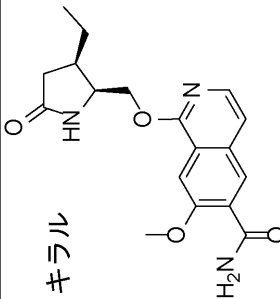
10

20

30

40

【表 2－8 2】

244	キラル 	P1	L46		2, 7	344	¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆) δ 8.04 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.75 – 7.79 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.31 – 7.32 (m, 1 H), 4.37 – 4.48 (m, 1 H), 4.17 – 4.22 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.55 – 3.58 (m, 1 H), 2.52 – 2.55 (m, 1 H), 1.97 – 2.03 (m, 1 H), 1.77 – 1.82 (m, 1 H), 1.46 – 1.50 (m, 1 H), 1.34 – 1.35 (m, 1 H), 0.79 – 0.83 (m, 3 H)
245	キラル 	P1	L27		2, 7	342	¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆) δ 8.22 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.85 (br. s, 1 H), 7.70 (br. s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.52 – 4.55 (m, 1 H), 4.29 – 4.33 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.38 – 2.41 (m, 1 H), 1.97 – 2.01 (m, 1 H), 0.86 (m, 2 H), 0.75 (m, 2 H)
246	キラル 	P1	L47		3, 7	344	¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆) δ 8.17 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.86 – 7.92 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.43 – 7.45 (m, 1 H), 4.45 (d, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.96 – 3.98 (m, 1 H), 2.34 – 2.12 (m, 3 H), 1.55 – 1.64 (m, 1 H), 1.35 – 1.45 (m, 1 H), 0.92 – 0.95 (m, 3 H)

【 0 6 0 3 】

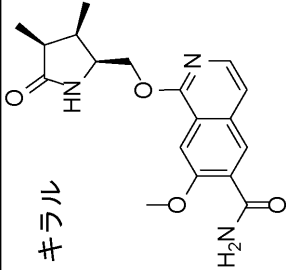
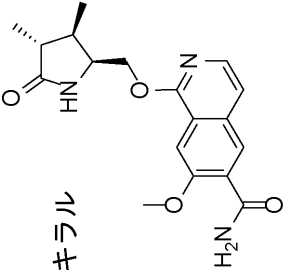
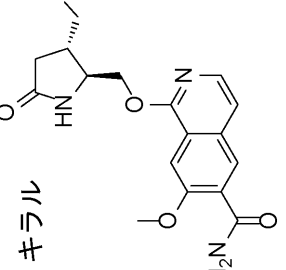
10

20

30

40

【表 2 - 8 3】

247	キラル 	P1	L48		2, 7, HPLC	344	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 1 H), 7.79 – 7.80 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.24 – 7.25 (m, 1 H), 4.53 – 4.54 (m, 1 H), 4.39 – 4.41 (m, 1 H), 4.09 – 4.11 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.59 – 2.78 (m, 2 H), 1.05 – 1.07 (m, 3 H), 0.93 – 0.95 (m, 3 H)
248	キラル 	P1	L48		2, 7, HPLC	344	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1 H), 7.79 – 7.81 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.25 – 7.27 (m, 1 H), 4.46 – 4.53 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.89 – 3.91 (m, 1 H), 2.29 – 2.33 (m, 2 H), 1.10 – 1.13 (m, 6 H)
249	キラル 	P1	L49		2, 7	348	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 4.62 – 4.66 (m, 3 H), 4.51 – 4.55 (m, 1 H), 4.13 – 4.15 (m, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 2.83 – 2.96 (m, 1 H), 2.68 – 2.78 (m, 1 H), 2.27 – 2.32 (m, 1 H)

【 0 6 0 4 】

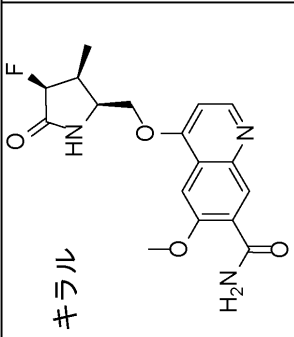
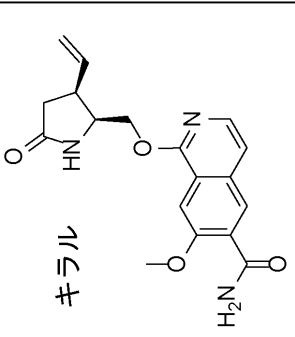
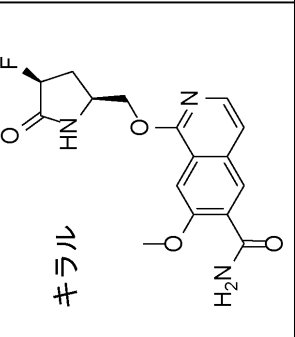
10

20

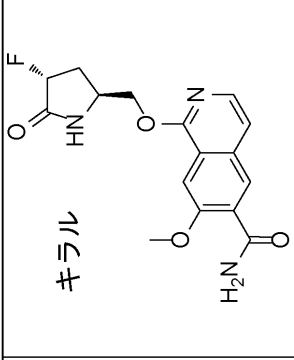
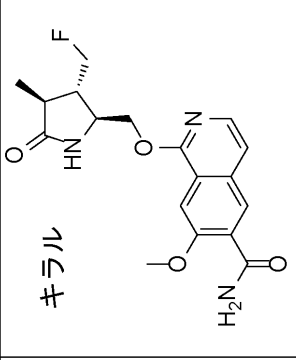
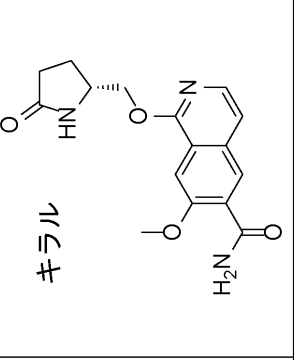
30

40

【表 2 - 8 4】

250	キラル 	P16	L38		3, 7	348	¹ H NMR (400 MHz, dmso-d ₆) δ 10.18 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 2 H), 7.09 (d, 1 H), 4.99 (d, 1 H), 4.86 (d, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.02 - 4.19 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.76 - 2.99 (m, 1 H), 1.09 (d, 3 H)
251	キラル 	P1	L50		3, 7	342	¹ H NMR (600 MHz, dmso-d ₆) δ 8.16 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 7.83 (br. s., 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 5.94 (ddd, 1 H) 5.20 (d, 1 H) 5.11 (d, 1 H) 4.40 - 4.46 (m, 1 H) 4.30 - 4.38 (m, 1 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 3.32 - 3.41 (m, 1 H) 2.37 - 2.47 (m, 1 H) 2.27 - 2.36 (m, 1 H)
252	キラル 	P1	L2		2, 7, HPLC	334	¹ H NMR (400 MHz, dmso-d ₆) δ 8.90 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.05 (br. s, 1 H), 7.90 (br. s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 5.25 - 5.42 (m, 1 H), 4.77 (dd, 1 H), 4.43 - 4.48 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 2.85 - 3.00 (m, 1 H), 2.19 - 2.32 (m, 1 H)

【表 2 - 8 5】

253	キラル 	P1	L2		2, 7, HPLC	334	¹ H NMR (400 MHz, dmso-d ₆) δ 9.01 (s, 1 H), 8.36 – 8.38 (m, 1 H), 8.06 – 8.12 (m, 2 H), 7.92 (br. s, 1 H), 7.77 - 7.79 (m, 1 H), 7.65 – 7.66 (m, 1 H), 5.42 – 5.57 (m, 1 H), 4.69 – 4.71 (m, 1 H), 4.50-4.55 (m, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.18 – 4.20 (m, 3 H), 2.53 – 2.62 (m, 2 H)
254	キラル 	P1	L52		2, 7, HPLC	362	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.66 – 4.73 (m, 2 H), 4.58 – 4.62 (m, 1 H), 4.45 – 4.49 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 4.01 – 4.07 (m, 1 H), 2.43 – 2.49 (m, 1 H), 2.32 – 2.40 (m, 1 H), 1.29 (d, 3 H)
255	キラル 	P1	66673-40-3	市販	3, 7	316	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.55 - 4.66 (m, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.20 - 4.31 (m, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 2.36 - 2.63 (m, 3 H), 2.05 - 2.19 (m, 1 H)

【 0 6 0 6 】

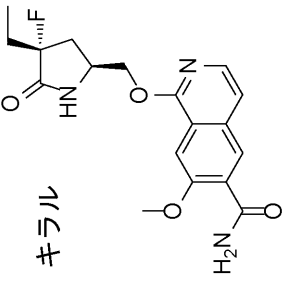
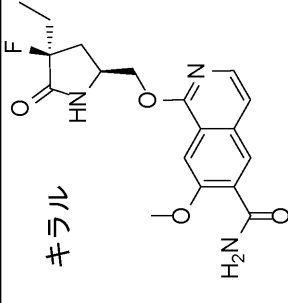
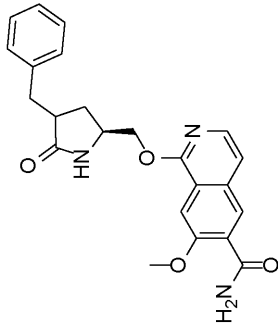
10

20

30

40

【表 2 - 8 6】

256	キラル 	P1	L8		3, 7	362	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.92 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.87 (br. s., 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.63 (dd, 1 H), 4.22 - 4.30 (m, 1 H), 4.12 - 4.22 (m, 1 H), 2.39 - 2.50 (m, 1 H), 2.09 - 2.26 (m, 1 H), 1.95 (ddd, 1 H), 1.62 - 1.82 (m, 1 H), 0.98 (t, 3 H)
257	キラル 	P1	L7		3, 7	362	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.82 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 4.60 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.90 - 4.09 (m, 4 H), 2.59 (td, 1 H), 2.12 - 2.27 (m, 1 H), 1.92 (td, 1 H), 1.66 - 1.81 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H)
258		P1	L28		3, 7	406	¹ H NMR (600 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.11 - 8.22 (m, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.65 (br. s., 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.16 - 7.32 (m, 5 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.93 - 4.01 (m, 3 H), 3.86 - 3.93 (m, 1 H), 3.07 (dd, 1 H), 2.83 (dd, 1 H), 2.61 (dd, 1 H), 1.99 (dd, 2 H)

【 0 6 0 7 】

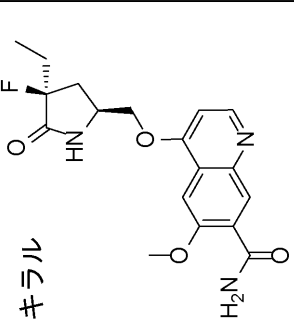
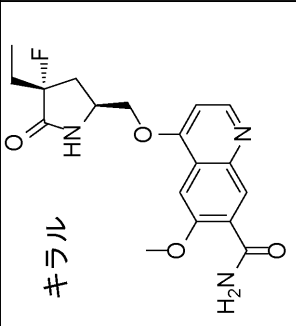
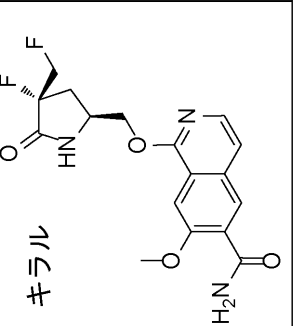
10

20

30

40

【表 2 - 8 7】

259	キラル 	P16	L7		3, 7	362	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.63 (d, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 4.19 (dt, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.68 - 2.82 (m, 1 H), 2.37 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.14 (m, 1 H), 1.80 - 1.96 (m, 1 H), 1.09 (t, 3 H)
260	キラル 	P16	L8		3, 7	362	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 (d, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 4.32 - 4.46 (m, 2 H), 4.24 (dd, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.53 - 2.68 (m, 1 H), 2.21 - 2.36 (m, 1 H), 2.09 (ddd, 1 H), 1.74 - 1.90 (m, 1 H), 1.07 (t, 3 H)
261	キラル 	P1	L24		3, 7	366	¹ H NMR (400 MHz, dmso-d ₆) δ 9.16 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.78 - 4.90 (m, 1 H), 4.61 - 4.77 (m, 2 H), 4.20 - 4.36 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.55 - 2.67 (m, 1 H), 2.35 - 2.49 (m, 1 H)

【表 2 - 8 8】

262	キラル 	P16	17342-08-4	市販	3, 7	316	¹ H NMR (500 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.64 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 4.15 (dd, 1 H), 4.05 - 4.12 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.17 - 2.40 (m, 3 H), 1.89 - 1.97 (m, 1 H)
263	キラル 	P1	L73		3, 7	356	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 4.61 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.94 (s, 1 H), 2.68 (s, 1 H), 1.91 (d, 1 H), 1.86 (dd, 1 H), 1.24 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H)
264	キラル 	P1	L72		3, 7	328	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.64 (s, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.90 (t, 1 H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H), 1.78 (br. s., 1 H), 1.10 (td, 1 H), 0.60 (q, 1 H)

【0 6 0 9】

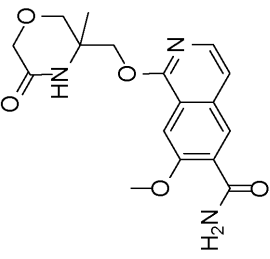
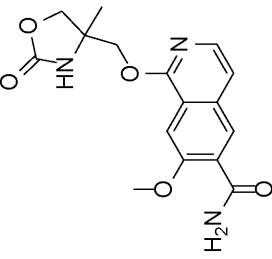
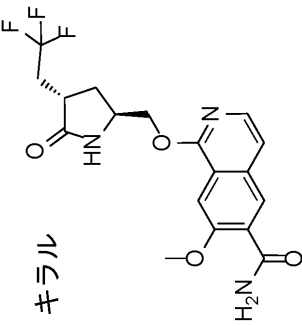
10

20

30

40

【表 2 - 8 9】

265		P1	1004-59-	参考文献 33	1, 7	346	Rt = 2.037 分; 方法 PF-AB01
266		P1	29-8-2	参考文献 34	1, 7	332	Rt = 2.043 分; 方法 PF-AB01
267	キラル 	P1	L15		3, 7	398	^1H NMR (400 MHz, dms -d_6) δ 8.50 (br. s., 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.90 (br. s., 1 H), 7.76 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 4.60 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 4.08 (br. s., 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.93 (d, 1 H), 2.75 (br. s., 1 H), 2.37 (d, 2 H), 2.25 (br. s., 1 H)

【 0 6 1 0 】

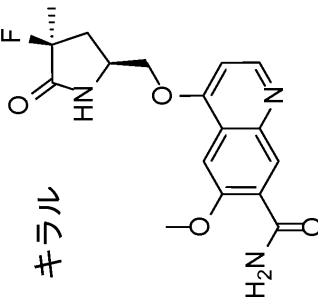
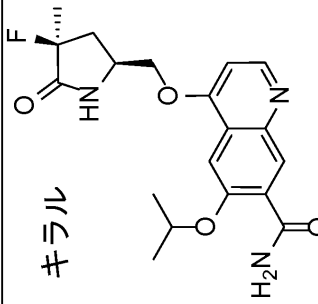
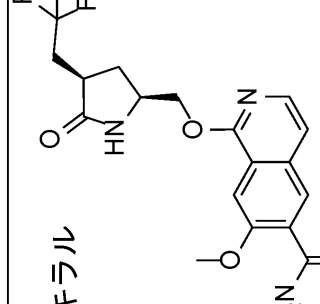
10

20

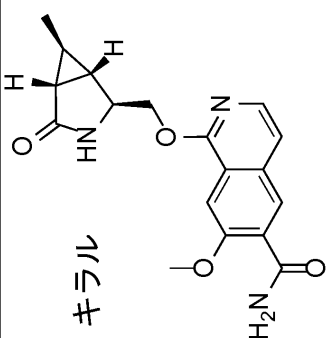
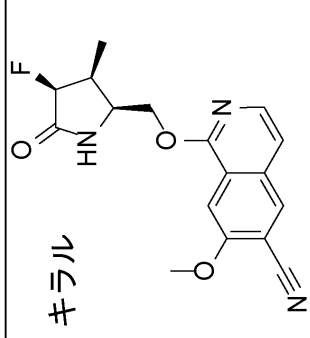
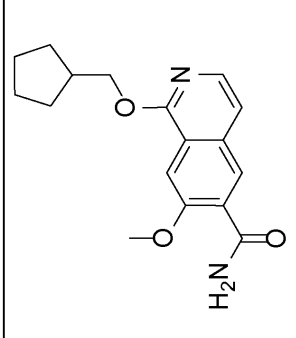
30

40

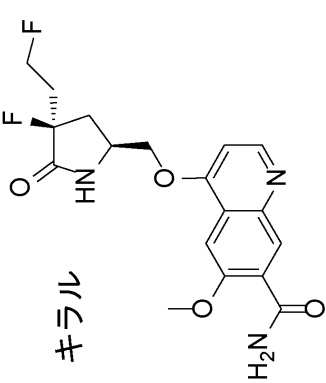
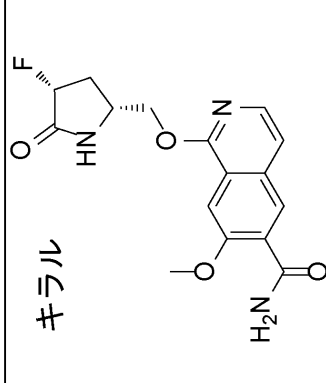
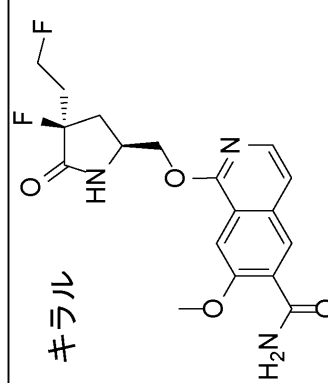
【表 2 - 9 0】

268	キラル 	P16	L10		3, 7	348	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.83 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 4.03 - 4.17 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.54 - 2.63 (m, 1 H), 2.23 - 2.38 (m, 1 H), 1.52 (d, 3 H)
269	キラル 	P15	L10		3, 7	376	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.78 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.63 - 7.79 (m, 3 H), 7.04 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 3.99 - 4.20 (m, 3 H), 3.18 (d, 1 H), 2.54 - 2.62 (m, 1 H), 2.23 - 2.38 (m, 1 H), 1.52 (d, 1 H), 1.39 (d, 3 H), 1.41 (d, 3 H)
270	キラル 	P1	L16		3, 7	398	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.39 (br. s., 1 H), 5.94 (br. s., 1 H), 4.78 (dd, 1 H), 4.39 (dd, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 2.76 - 3.01 (m, 2 H), 2.66 - 2.76 (m, 1 H), 2.10 (dt, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H)

【表 2 - 9 1】

271	キラル 	P1	L74		3, 7	342	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.87 - 3.94 (m, 1 H), 1.73 - 1.82 (m, 1 H), 1.59 (d, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.98 - 1.06 (m, 1 H)
272	キラル 	P1	L38		3	330	¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.72 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.99 - 4.08 (m, 4 H), 2.79 - 2.92 (m, 1 H), 1.08 (dd, 3 H)
273		P1	3637-61-4	市販	3, 7	301	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.16 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 4.37 (d, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H), 1.80 - 1.85 (m, 2 H), 1.58 - 1.66 (m, 4 H), 1.40 - 1.46 (m, 2 H)

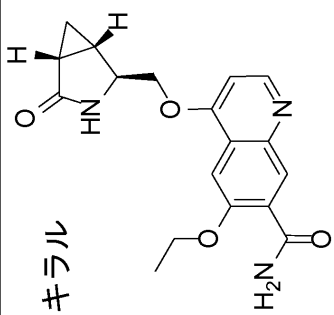
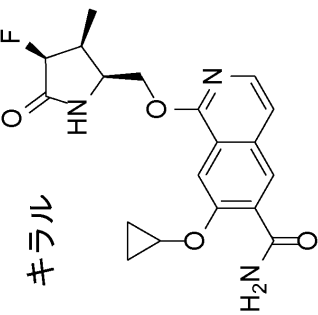
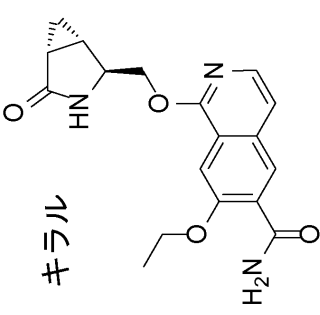
【表 2 - 9 2】

274	キラル 	P16	L29		3, 7	380	¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.88 (s, 1 H), 8.59 - 8.65 (m, 1 H), 8.17 - 8.22 (m, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 4.60 - 4.76 (m, 2 H), 4.30 - 4.39 (m, 1 H), 4.04 - 4.20 (m, 3 H), 3.94 - 4.00 (m, 3 H), 2.61 - 2.73 (m, 1 H), 2.13 - 2.36 (m, 3 H)
275	キラル 	P1	L3		3, 7	334	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.77 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 5.16 (ddd, 1 H), 4.61 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 4.04 (br. s., 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.65 - 2.84 (m, 1 H), 1.98 - 2.18 (m, 1 H)
276	キラル 	P1	L29		3, 7	380	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.95 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 4.70 - 4.85 (m, 1 H), 4.54 - 4.70 (m, 2 H), 4.28 (dd, 1 H), 4.02 - 4.13 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.58 - 2.75 (m, 1 H), 2.12 - 2.41 (m, 3 H)

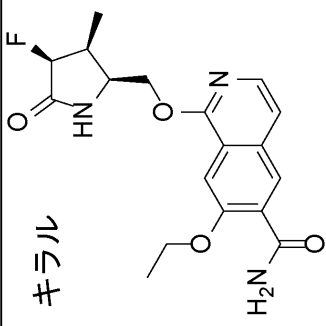
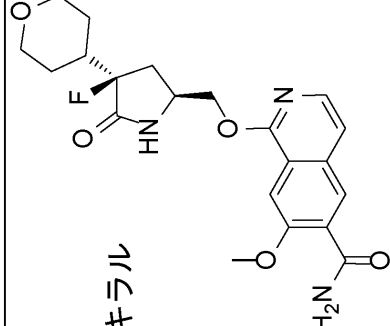
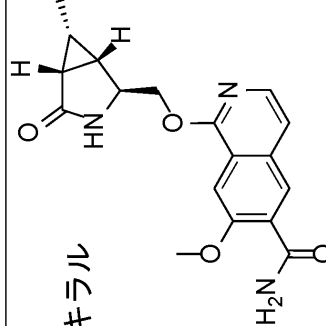
【表 2 - 9 3】

277	キラル 	P1	L35		3, 7	330	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.18 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.39 - 4.55 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.91 - 3.97 (m, 1 H), 2.65 - 2.78 (m, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 2.11 (dd, 1 H), 1.10 (d, 3 H)
278	キラル 	P7	L10		3, 7	362	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.79 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.78 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 4.60 (dd, 1 H), 4.21 - 4.31 (m, 3 H), 3.99 - 4.00 (m, 1 H), 2.21 - 2.33 (m, 2 H), 1.43 - 1.52 (m, 6 H)
279	キラル 	P17	L38		3, 7	362	¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.96 (d, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.51 (dd, 1 H), 4.29 - 4.36 (m, 2 H), 4.23 - 4.29 (m, 1 H), 4.10 - 4.15 (m, 1 H), 2.85 - 2.95 (m, 1 H), 1.45 (t, 3 H), 1.10 (dd, 3 H)

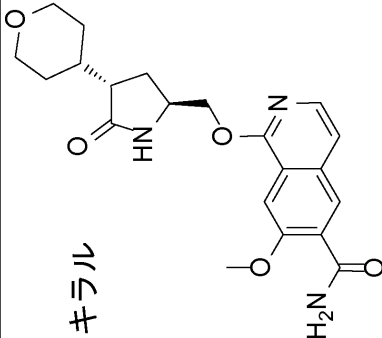
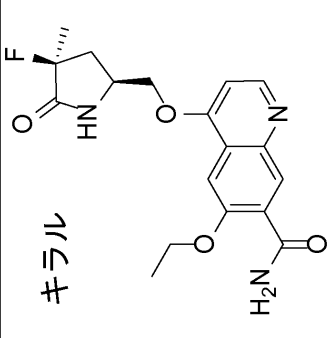
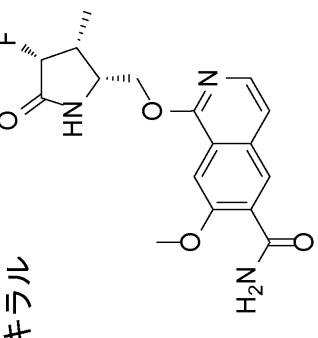
【表 2 - 9 4】

280	キラル 	P17	L72		3, 7, HPLC	342	¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.98 (br. s., 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 5.08 (br. s., 2 H), 4.37 (q, 2 H), 4.10 (br. s., 1 H), 3.83 (dd, 1 H), 3.69 (dd, 1 H), 1.80 - 1.88 (m, 1 H), 1.74 - 1.79 (m, 1 H), 1.48 (t, 3 H), 1.26 (td, 1 H), 1.05 - 1.11 (m, 1 H)
281	キラル 	P21	L38		3, 7	374	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.67 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.66 (br. s., 2 H), 7.44 (d, 1 H), 4.99 (dd, 1 H), 4.50 (dd, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 3.96 - 4.12 (m, 2 H), 2.78 - 2.98 (m, 1 H), 1.11 (dd, 3 H), 0.89 - 1.02 (m, 2 H), 0.80 - 0.89 (m, 1 H), 0.69 - 0.80 (m, 1 H)
282	キラル 	P7	L72		3, 7	342	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.39 (dd, 1 H), 4.18 - 4.35 (m, 2 H), 3.89 (t, 1 H), 1.94 - 2.05 (m, 1 H), 1.77 (br. s., 1 H), 1.47 (t, 3 H), 1.10 (td, 1 H), 0.60 (q, 1 H)

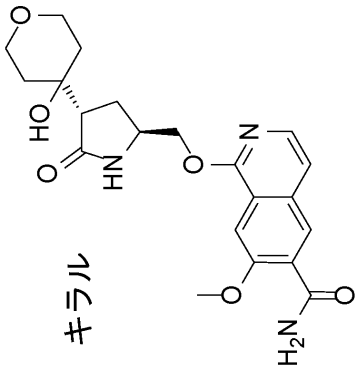
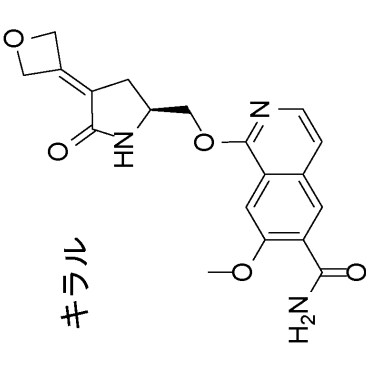
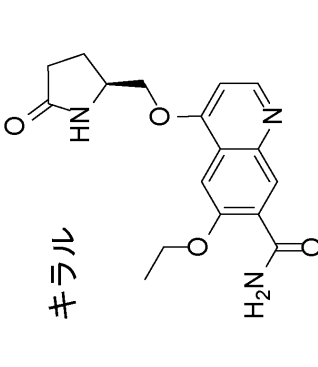
【表 2 - 9 5】

283	キラル 	P7	L38		3, 7	361	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.77 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 4.95 (dd, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.18 - 4.37 (m, 3 H), 4.05 (br. s., 1 H), 2.78 - 2.98 (m, 1 H), 1.46 (t, 3 H), 1.05 - 1.16 (m, 3 H)
284	キラル 	P1	L31		3, 7	417	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.88 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.87 - 3.96 (m, 6 H), 2.62 - 2.68 (m, 1 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 1.70 (d, 1 H), 1.33 - 1.43 (m, 3 H)
285	キラル 	P1	L75		3, 7	341	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.56 (dd, 1 H), 4.40 (dd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.74 (br. s., 1 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H), 1.31 - 1.42 (m, 1 H), 1.06 (d, 3 H)

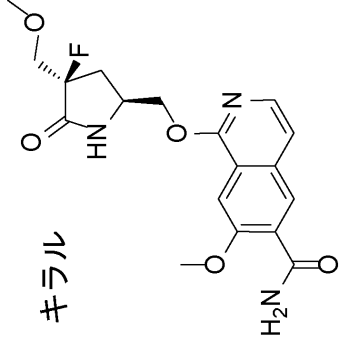
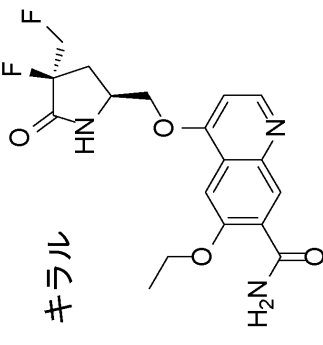
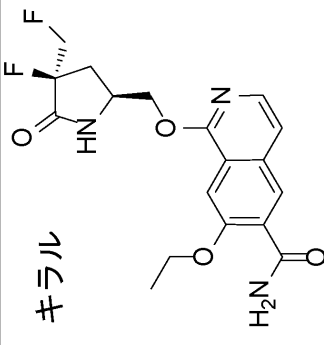
【表 2 - 9 6】

286	キラル 	P1	L30		3, 7	399	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.95 - 3.99 (m, 4 H), 3.85 (dd, 2 H), 3.24 - 3.29 (m, 2 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 1.93 - 2.02 (m, 1 H), 1.82 - 1.93 (m, 1 H), 1.72 (d, 1 H), 1.45 (dq, 1 H), 1.20 - 1.38 (m, 3 H)
287	キラル 	P17	L10		3, 7	361	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.82 (s, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.78 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 4.29 - 4.19 (m, 3 H), 4.11 - 4.05 (m, 2 H), 2.59 - 2.50 (m, 1 H), 2.29 - 2.22 (m, 1 H), 1.53 - 1.43 (m, 6 H)
288	キラル 	P1	L53		3, 7	347	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.78 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.95 (dd, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.03 - 4.11 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.79 - 2.98 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H)

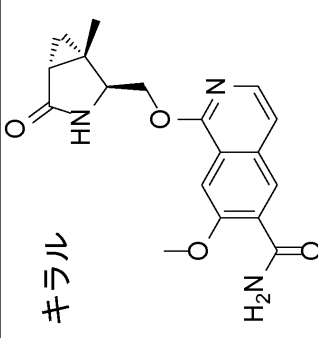
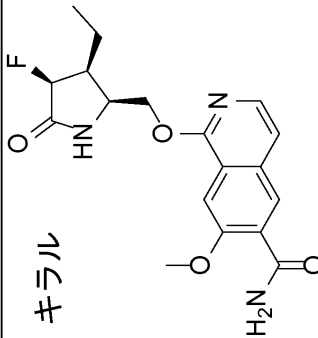
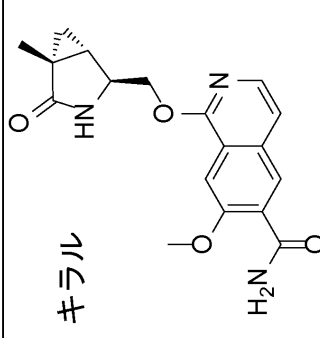
【表 2 - 9 7】

289	 キラル	P1	L20			3, 7	415	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.26 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.97 (br. s., 1 H), 3.59 - 3.69 (m, 4 H), 2.61 (t, 1 H), 2.33 (dt, 1 H), 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 1.71 - 1.78 (m, 1 H), 1.56 - 1.68 (m, 1 H), 1.29 (d, 1 H)
290	 キラル	P1	L32			3, 7	369	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.54 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 5.31 - 5.46 (m, 2 H), 5.15 - 5.27 (m, 2 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.15 (d, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.77 - 2.91 (m, 1 H)
291	 キラル	P17	17342-08-4	市販		3, 7	329	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.63 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.28 - 4.37 (m, 1 H), 4.18 - 4.28 (m, 2 H), 4.10 - 4.17 (m, 1 H), 4.03 - 4.10 (m, 1 H), 2.17 - 2.40 (m, 3 H), 1.87 - 1.97 (m, 1 H), 1.45 (t, 3 H)

【表 2 - 9 8】

292	キラル 	P1	L33		3, 7	377	¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.80 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.03 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.63 (s, 1 H), 3.61 (d, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.68 - 2.77 (m, 1 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H)
293	キラル 	P17	L23		3, 7	379	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.04 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 4.63 - 4.82 (m, 2 H), 4.35 - 4.37 (m, 1 H), 4.14 - 4.27 (m, 4 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 2.20 - 2.35 (m, 1 H), 1.44 (t, 3 H)
294	キラル 	P7	L23		3, 7	379	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.02 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.78 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.69 - 4.80 (m, 2 H), 4.59 - 4.65 (m, 2 H), 4.19 - 4.31 (m, 3 H), 4.10 (br. s., 1 H), 2.70 - 2.81 (m, 1 H), 2.21 - 2.28 (m, 1 H), 1.44 (t, 3 H)

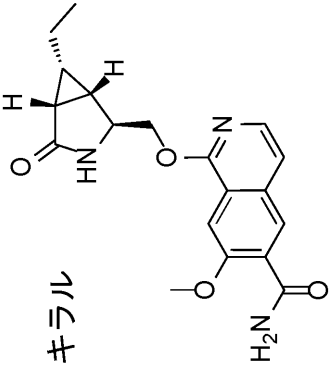
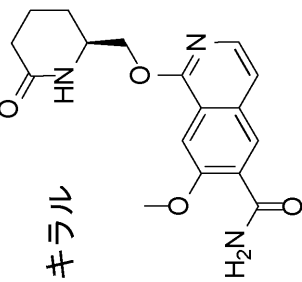
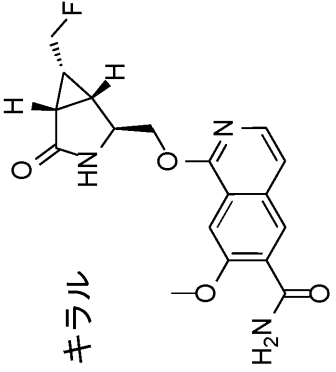
【表 2 - 9 9】

295	キラル 	P1	L94		3, 7	341	¹ H NMR (400 MHz, dmso-d ₆) δ 8.23 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.90 (br. s., 1 H), 7.75 (br. s., 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 4.56 (dd, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.93 (br. s., 1 H), 1.69 (dd, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.05 (dd, 1 H), 0.84 (t, 1 H)
296	キラル 	P1	L54		3, 8	361	¹ H NMR (400 MHz, dmso-d ₆) δ 8.87 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.10 (br. s., 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.55 - 2.73 (m, 1 H), 1.52 - 1.72 (m, 2 H), 1.03 (t, 3 H)
297	キラル 	P1	L91		3, 7	341	¹ H NMR (600 MHz, dmso-d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.64 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.43 (d, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.79 (t, 1 H), 1.82 (dd, 1 H), 1.23 (s, 3 H), 0.94 (dd, 1 H), 0.66 (t, 1 H)

【表 2 - 1 0 0】

298	キラル 	P1	L34		3, 7	371	回転異性体の混合物 (主/副): ^1H NMR (400 MHz, 27°C , $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.30/8.24 (s, 1 H), 8.16/8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.66/7.63 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.30 – 4.73 (m, 6 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.95 – 4.07 (m, 4 H), 3.09 – 3.20 (m, 1 H), 2.95 – 3.05 (m, 1 H), 2.82 – 2.92 (m, 1 H), 2.45 (約 1 H), 2.29 – 3.35 (m, < 1 H), 2.17 – 2.25 (m, < 1 H), 1.93 – 2.03 (m, < 1 H), 1.02 – 1.13 (m, 1 H).
299	キラル 	P1	L95		3, 7	355	^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.18 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.46 – 4.59 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.95 (d, 1 H), 1.97 (dd, 1 H), 1.70 (d, 1 H), 1.15 – 1.28 (m, 1 H), 0.94 – 1.05 (m, 4 H), 0.72 (br. s., 1 H)
300	キラル 	P1	L76		3, 7	355	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 5.96 (br. s., 1 H), 5.54 (br. s., 1 H), 4.62 (dd, 1 H), 4.50 (dd, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 4.09 (d, 1 H), 1.69 – 1.78 (m, 2 H), 1.40 (dd, 2 H), 1.22 (t, 1 H), 1.05 (t, 3 H)

【表 2 - 1 0 1】

301	キラル 	P1	L77		3, 7	355	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 6.12 (br. s., 1 H), 4.69 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 3.96 (d, 1 H), 2.04 - 2.11 (m, 1 H), 1.95 - 2.02 (m, 1 H), 1.49 - 1.60 (m, 2 H), 1.33 - 1.43 (m, 1 H), 1.13 (t, 3 H)
302	キラル 	P1	128726 -47-6	市販	3, 7	329	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.66 - 7.75 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.41 (d, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 2.19 (t, 2 H), 1.81 - 2.04 (m, 2 H), 1.61 - 1.76 (m, 2 H)
303	キラル 	P1	L78		3, 7	359	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.38 - 4.52 (m, 3 H), 4.31 (ddd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.97 (br. s., 1 H), 2.10 (br. s., 1 H), 1.95 (d, 1 H), 1.49 (d, 1 H)

【 0 6 2 2 】

10

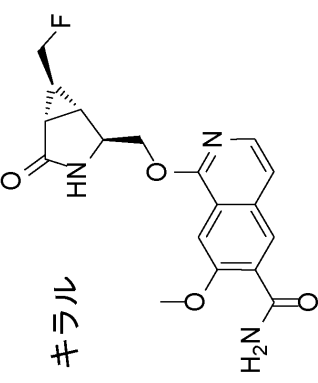
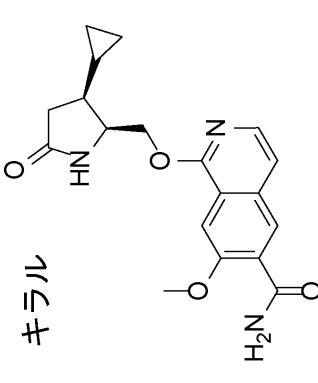
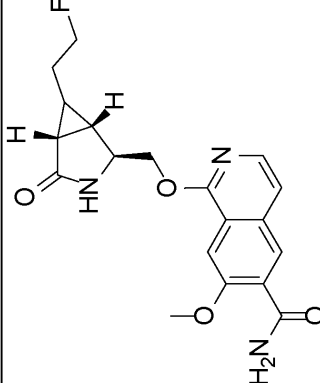
20

30

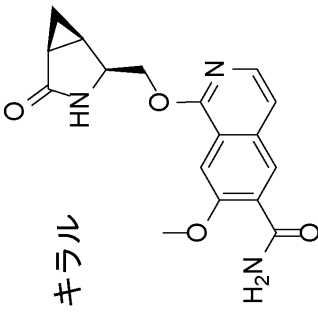
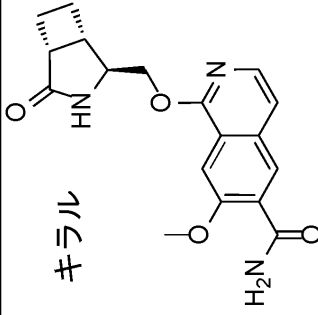
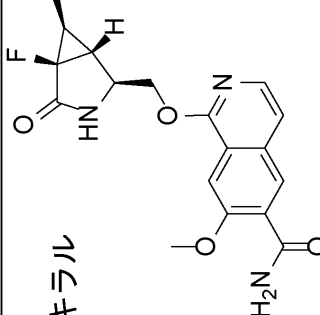
40

50

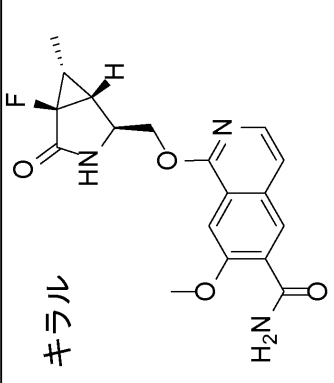
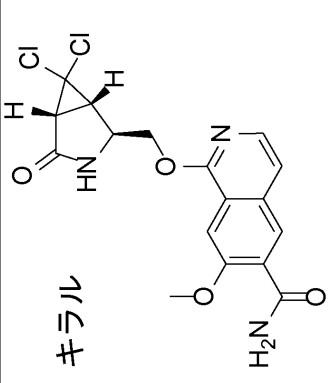
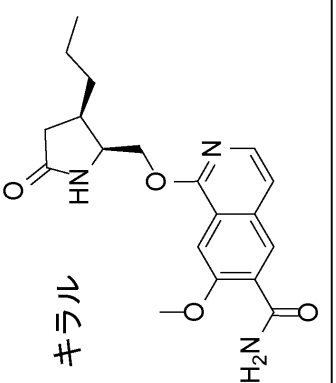
【表 2 - 1 0 2】

304	キラル 	P1	L79		3, 7	359	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.38 - 4.53 (m, 3 H), 4.31 (ddd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.94 - 3.99 (m, 1 H), 2.08 - 2.12 (m, 1 H), 1.92 - 1.97 (m, 1 H), 1.50 (td, 1 H)
305	キラル 	P1	L58		3, 7	355	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.14 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.52 - 4.64 (m, 2 H), 3.94 - 3.99 (m, 4 H), 2.19 - 2.34 (m, 2 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H), 0.70 - 0.83 (m, 1 H), 0.36 - 0.50 (m, 2 H), 0.09 - 0.25 (m, 2 H)
306		P1	L80		3, 7	373	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.10 (s, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.78 (br. s., 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 4.52 - 4.58 (m, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 4.40 - 4.45 (m, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.72 (t, 1 H), 1.87 - 1.97 (m, 2 H), 1.54 - 1.81 (m, 2 H), 1.27 - 1.39 (m, 1 H)

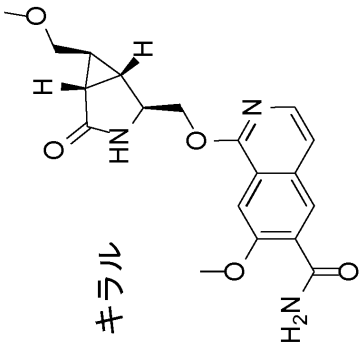
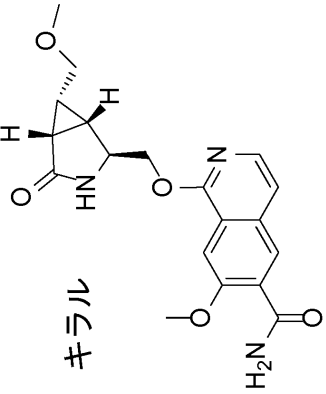
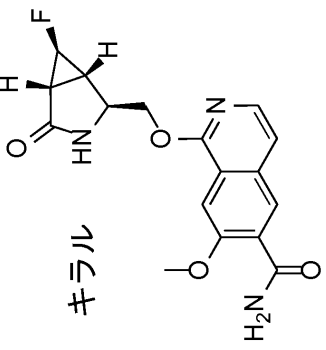
【表 2 - 1 0 3】

307	キラル 	P1	L113		3, 7	327	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.71 (s, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 4.63 - 4.72 (m, 1 H), 4.18 - 4.29 (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.08 - 2.15 (m, 1 H), 1.75 - 1.82 (m, 1 H), 0.97 (td, 1 H), 0.85 - 0.90 (m, 1 H)
308	キラル 	P1	L97		3, 7	341	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.18 (s, 2 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.78 (t, 1 H), 2.94 - 3.02 (m, 1 H), 2.87 - 2.94 (m, 1 H), 2.27 - 2.46 (m, 2 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 1.87 - 1.97 (m, 1 H)
309	キラル 	P1	L92		3, 7	359	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.18 (s, 1 H), 8.01 (br. s., 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 4.40 (dd, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 2.19 - 2.28 (m, 1 H), 1.27 - 1.35 (m, 1 H), 1.21 - 1.26 (m, 3 H)

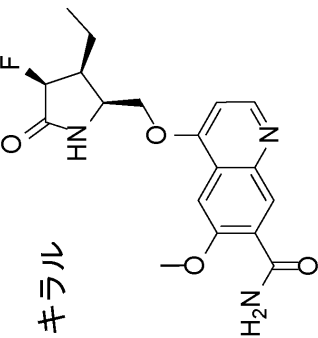
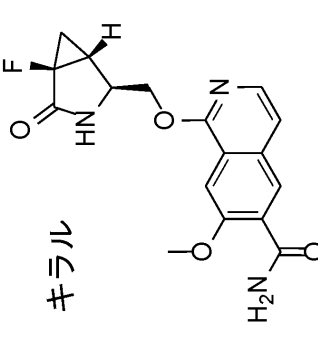
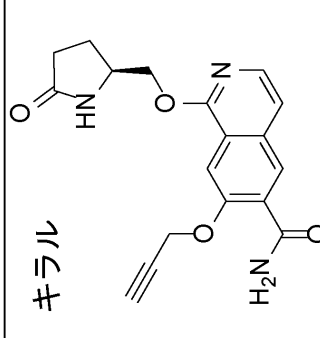
【表 2 - 1 0 4】

310	キラル 	P1	L93		3, 7	359	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.17 (s, 1 H), 8.15 (br. s., 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.64 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.62 (dd, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.64 (dd, 1 H), 2.53 - 2.59 (m, 1 H), 1.98 - 2.09 (m, 1 H), 1.01 (dd, 3 H)
311	キラル 	P1	L114		3, 7	396	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.49 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.68 - 7.74 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 4.65 (dd, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.02 - 4.08 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.01 - 3.11 (m, 2 H)
312	キラル 	P1	L59		3, 7	358	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.16 (s, 1 H), 8.03 (br. s., 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.44 (d, 2 H), 3.93 - 3.98 (m, 4 H), 2.56 - 2.65 (m, 1 H), 2.27 (dd, 1 H), 2.15 (dd, 1 H), 1.48 - 1.58 (m, 1 H), 1.27 - 1.44 (m, 3 H), 0.88 (t, 3 H)

【表 2 - 1 0 5】

313	キラル 	P1	L81		3, 7	372	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.64 - 7.73 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.38 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.89 - 3.95 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 1.90 - 1.96 (m, 1 H), 1.85 (s, 1 H), 1.73 - 1.78 (m, 1 H), 1.21 - 1.31 (m, 2 H)
314	キラル 	P1	L82		3, 7	372	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 2 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 4.37 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.77 - 3.85 (m, 1 H), 3.44 (d, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.05 - 2.11 (m, 1 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H), 1.58 (五重線, 1 H)
315	キラル 	P1	L83		3, 7	346	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 7.94 (br. s., 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.81 (d, 1 H), 4.38 - 4.51 (m, 2 H), 3.99 - 4.06 (m, 4 H), 2.34 - 2.50 (m, 2 H)

【表 2 - 1 0 6】

316	キラル 	P16	L54		3, 7	362	¹ H NMR (400 MHz, dmso-d ₆) δ 8.87 (s, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.67 (br. s., 1 H), 7.08 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.22 - 4.32 (m, 1 H), 4.06 - 4.16 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.55 - 2.74 (m, 1 H), 1.52 - 1.69 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)
317	キラル 	P1	L96		3, 7	346	¹ H NMR (400 MHz, dmso-d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 8.00 (br. s., 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 2.56 - 2.70 (m, 1 H), 1.68 - 1.86 (m, 1 H), 0.98 - 1.12 (m, 1 H)
318	キラル 	P8	17342-08-4	市販	3, 7	340	¹ H NMR (400 MHz, dmso-d ₆) δ 8.14 (s, 1 H), 8.06 (br. s., 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.44 (d, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 4.50 (dd, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.96 - 4.07 (m, 1 H), 3.67 (s, 1 H), 2.34 (s, 1 H), 2.10 - 2.29 (m, 2 H), 1.90 - 1.99 (m, 1 H)

【 0 6 2 7】

10

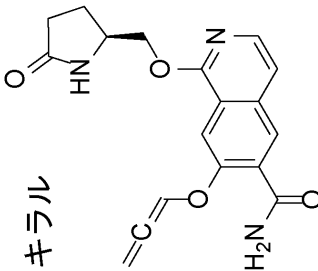
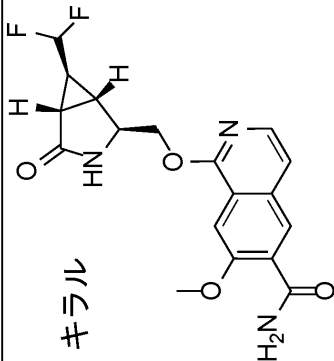
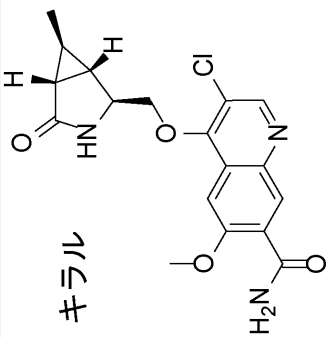
20

30

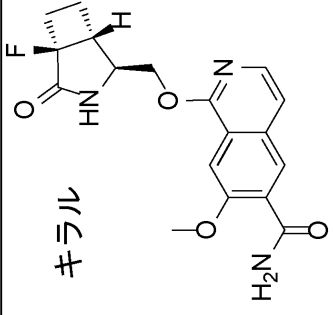
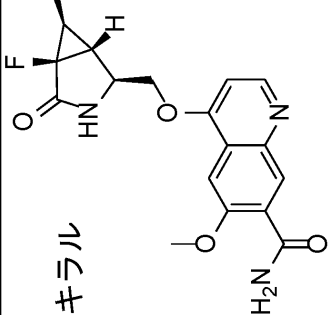
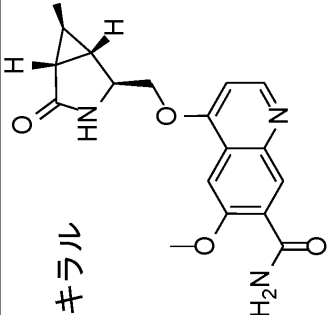
40

50

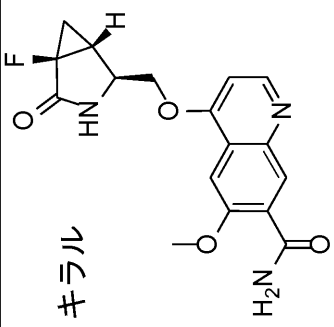
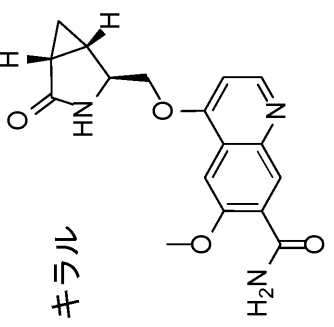
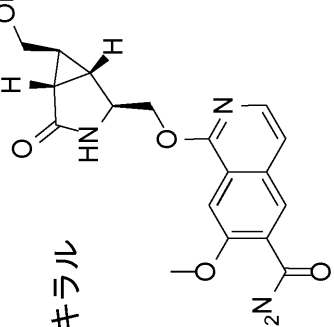
【表 2 - 1 0 7】

319	キラル 	P8	17342-08-4	市販	3, 7	340	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.15 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 5.68 (dd, 2 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 1 H), 2.15 - 2.34 (m, 3 H), 1.88 - 1.94 (m, 1 H)
320	キラル 	P1	L84		3, 7	378	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 5.90 (td, 1 H), 4.47 - 4.58 (m, 1 H), 4.38 - 4.48 (m, 1 H), 4.02 - 4.10 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.25 - 2.33 (m, 1 H), 2.09 - 2.17 (m, 1 H), 1.62 - 1.74 (m, 1 H)
321	キラル 	P22	L74		4, 7	376	¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.84 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.58 (s, 1 H), 5.10 (br. s., 1 H), 4.05 - 4.13 (m, 1 H), 3.97 - 4.05 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.39 - 3.53 (m, 2 H), 1.94 (d, 1 H), 1.47 - 1.59 (m, 1 H), 1.18 (d, 3 H)

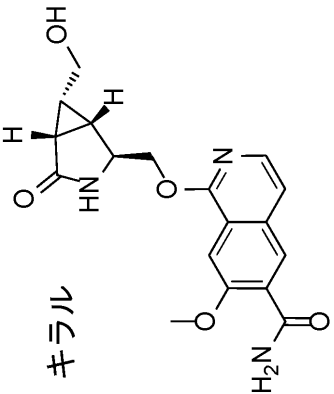
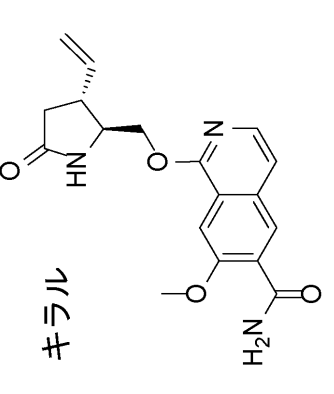
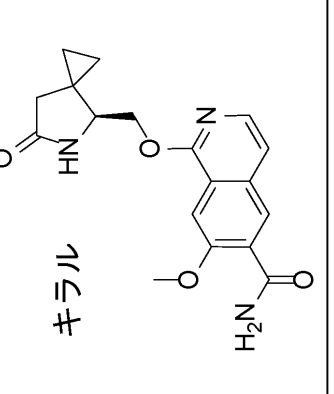
【表 2 - 1 0 8】

322	キラル 	P1	L98		3, 7	360	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.61 (br. s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.81 (br. s, 1 H), 7.67 (br. s, 2 H), 7.42 (d, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.71 - 3.87 (m, 1 H), 3.14 - 3.27 (m, 1 H), 2.36 - 2.50 (m, 1 H), 2.19 - 2.36 (m, 2 H), 1.29 - 1.49 (m, 1 H)
323	キラル 	P16	L92		3, 7	360	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.64 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.99 (br. s, 1 H), 7.82 (br. s, 1 H), 7.66 (br. s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 4.27 (d, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.79 (d, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 1.27 - 1.36 (m, 1 H), 1.23 (s, 3 H)
324	キラル 	P16	L83		3, 7	346	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.64 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.92 (br. s, 1 H), 7.83 (br. s, 1 H), 7.67 (br. s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 4.82 (d, 1 H), 4.25 (d, 2 H), 4.05 (t, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.37 - 2.48 (m, 2 H)

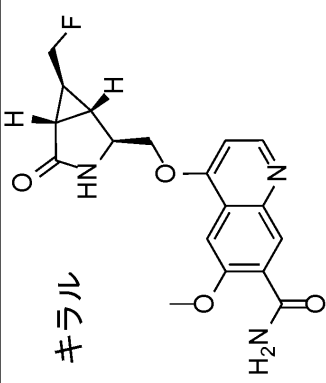
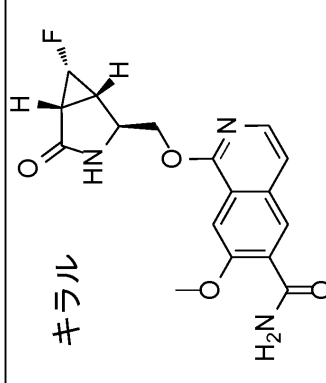
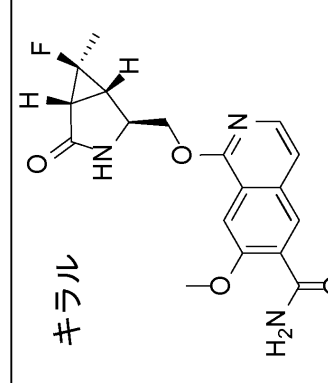
【表 2 - 1 0 9】

325	キラル 	P16	L96		3, 7	346	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.65 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.01 (br. s., 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.66 (br. s., 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 4.30 (d, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.76 (d, 1 H), 2.56 - 2.65 (m, 1 H), 1.80 (ddd, 1 H), 1.09 (dt, 1 H)
326	キラル 	P16	L72		3, 7	328	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.64 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.67 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.25 - 4.33 (m, 1 H), 4.16 - 4.24 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.88 - 3.95 (m, 1 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 1.72 - 1.86 (m, 1 H), 1.11 (td, 1 H), 0.62 (q, 1 H)
327	キラル 	P1	L85		3, 7, 9	358	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 4.47 - 4.63 (m, 2 H), 4.10 (s, 3 H), 4.04 - 4.08 (m, 1 H), 3.54 (d, 1 H), 3.44 - 3.50 (m, 1 H), 3.12 (d, 1 H), 2.04 - 2.10 (m, 1 H), 1.93 (br. s., 1 H), 1.33 - 1.41 (m, 1 H)

【表 2 - 1 1 0】

328	キラル 	P1	L86		3, 7, 9	358	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.52 - 4.66 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 3.82 (dd, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 2.18 (d, 1 H), 1.66 - 1.78 (m, 1 H)
329	キラル 	P1	L51		3, 7	342	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.21 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.98 (ddd, 1 H), 5.19 (d, 1 H), 5.08 (d, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.80 (td, 1 H), 2.93 (dt, 1 H), 2.47 (d, 1 H), 2.18 (dd, 1 H)
330	キラル 	P1	L125		3, 7	342	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.24 (br. s., 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.33 - 4.43 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.58 (t, 1 H), 2.65 (d, 1 H), 2.03 (d, 1 H), 0.79 - 0.90 (m, 1 H), 0.70 - 0.79 (m, 1 H), 0.54 - 0.70 (m, 2 H)

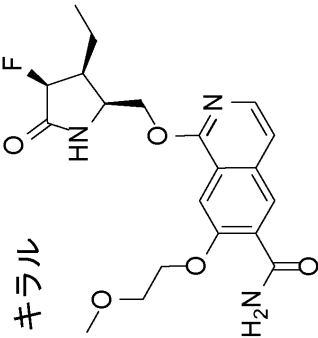
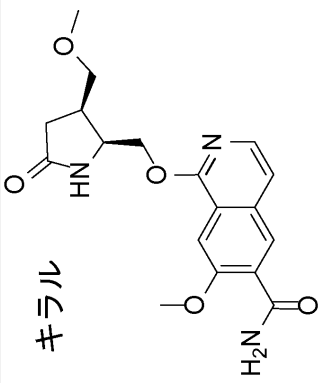
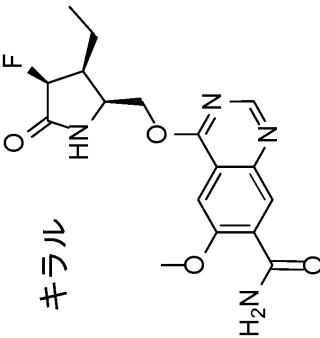
【表 2 - 1 1 1】

333	キラル 	P16	L79		3, 7	360	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.64 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 4.29 - 4.52 (m, 2 H), 4.22 - 4.29 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.95 - 3.99 (m, 1 H), 2.05 - 2.11 (m, 1 H), 1.94 - 2.03 (m, 1 H), 1.47 - 1.56 (m, 1 H)
334	キラル 	P1	L87		3, 7	346	¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.63 (br. s., 2 H), 7.42 (d, 1 H), 5.15 (ddd, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.00 - 4.03 (m, 1 H), 3.96 - 4.00 (m, 3 H), 2.49 (dt, 2 H), 2.19 - 2.26 (m, 2 H)
335	キラル 	P1	L88		3, 7	360	¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.91 (t, 1 H), 2.39 (dd, 1 H), 2.33 (dd, 1 H), 1.61 (d, 3 H)

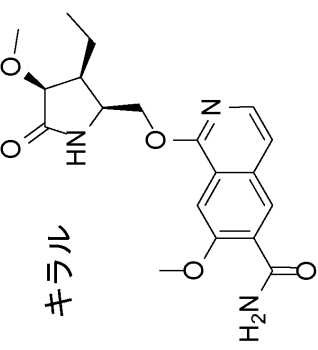
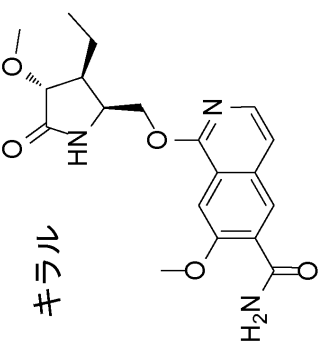
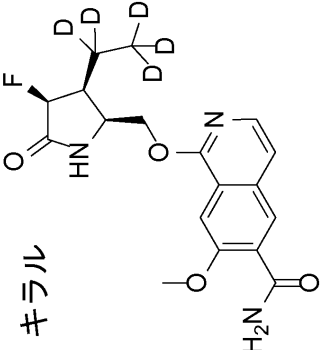
【表 2 - 1 1 2】

336	キラル 	P1	L89		3, 7	360	¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.21 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.64 (dd, 1 H), 4.51 (dd, 1 H), 4.44 (dd, 1 H), 3.99 - 4.02 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.22 - 3.31 (m, 1 H), 2.62 (dd, 1 H), 2.30 (dd, 1 H)
337	キラル 	P1	L55		3, 7	362	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.65 (br. s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 5.13 (dd, 1 H), 4.38 - 4.47 (m, 2 H), 4.01 - 4.09 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.52 - 2.64 (m, 1 H), 1.49 - 1.69 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)
338	キラル 	P9	L54		3, 7	365	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.15 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.83 (br. s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.68 (br. s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.89 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.23 - 4.26 (m, 1 H), 4.06 - 4.09 (m, 1 H), 1.57 - 1.63 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)

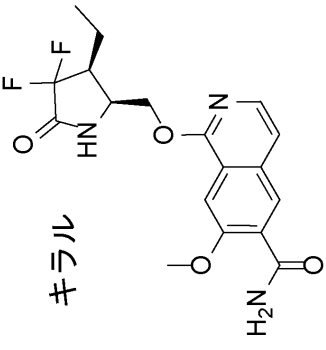
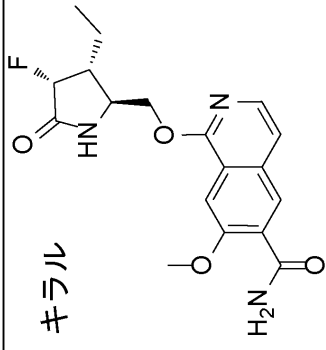
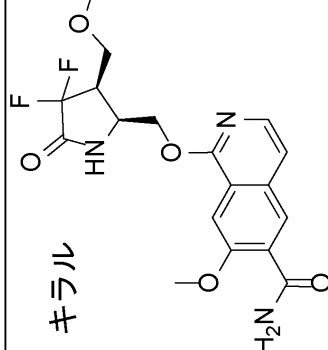
【表 2 - 1 1 3】

339	キラル 	P10	L54		3, 7	406	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.87 (br. s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.35 - 4.43 (m, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 4.04 - 4.14 (m, 1 H), 3.80 (t, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 2.61 - 2.69 (m, 1 H), 1.53 - 1.66 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)
340	キラル 	P1	L60		3, 7	360	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.39 - 4.54 (m, 2 H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.41 - 3.56 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.84 - 2.98 (m, 1 H), 2.23 (m, 2 H)
341	キラル 	P3	L54		3, 7	363	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.90 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.89 (br. s., 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.68 (s, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.66 (dd, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.04 - 4.19 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.53 - 2.72 (m, 1 H), 1.50 - 1.68 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)

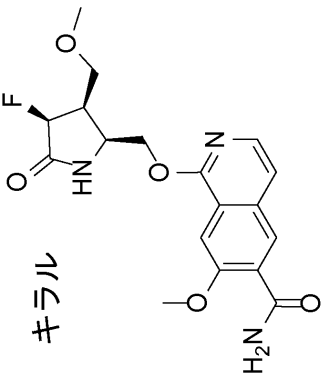
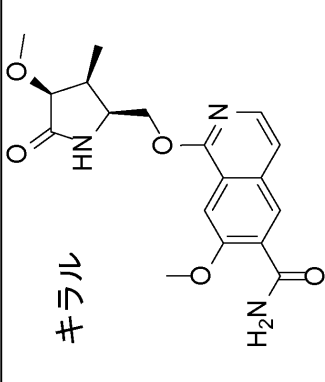
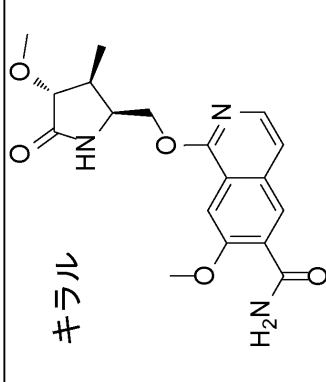
【表 2 - 1 1 4】

342	キラル 	P1	L66		3, 7	374	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 4.68 (dd, 1 H), 4.35 - 4.48 (m, 1 H), 4.12 - 4.19 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.66 (d, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 2.45 - 2.59 (m, 1 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H), 1.53 - 1.70 (m, 1 H), 1.06 (t, 3 H)
343	キラル 	P1	L67		3, 7	374	^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.23 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.32 - 4.52 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.95 (br. s., 1 H), 3.86 (d, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 2.22 - 2.37 (m, 1 H), 1.47 - 1.65 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H)
344	キラル 	P1	L56		3, 7	367	^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ 8.85 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 4.04 - 4.13 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.59 (ddd, 1 H)

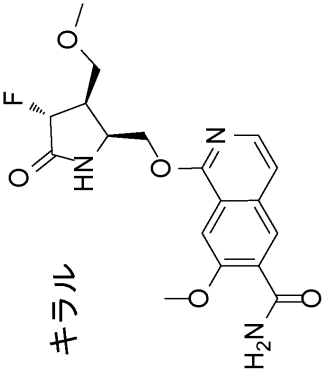
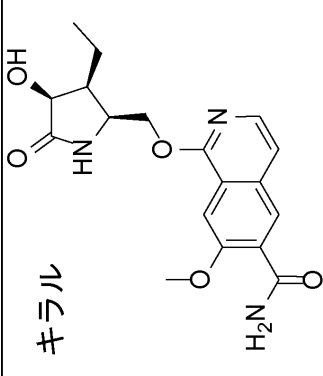
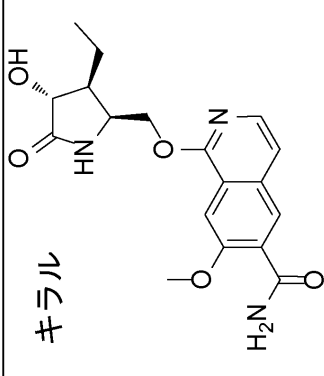
【表 2 - 1 1 5】

345	キラル 	P1	L40		3, 7	380	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.33 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.53 (d, 1 H), 4.33 (d, 1 H), 4.09 - 4.26 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.74 - 2.98 (m, 1 H), 1.53 - 1.79 (m, 2 H), 1.04 (t, 3 H)
346	キラル 	P1	L57		3, 7	362	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.78 (br. s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 5.17 (dd, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 1.59 - 1.71 (m, 2 H), 1.46 - 1.59 (m, 1 H), 1.00 (t, 3 H)
347	キラル 	P1	L63		3, 7	396	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 9.33 (br. s., 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.51 - 4.59 (m, 1 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 4.19 - 4.29 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.71 - 3.80 (m, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.17 - 3.26 (m, 1 H)

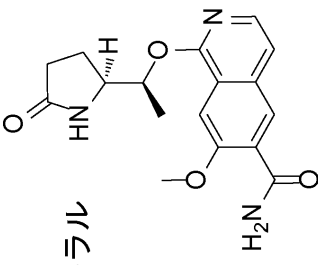
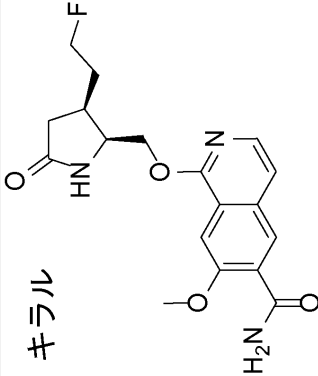
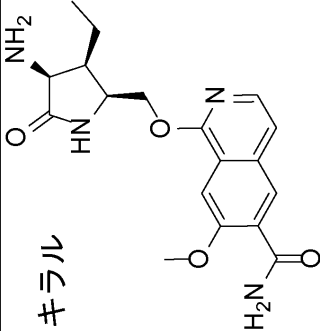
【表 2 - 1 1 6】

348	キラル 	P1	L61		3, 7	378	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.86 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.95 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.25 - 4.35 (m, 1 H), 4.07 - 4.18 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.62 - 3.73 (m, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00 - 3.14 (m, 1 H)
349	キラル 	P1	L64		3, 7	360	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.47 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 4.56 (dd, 1 H), 4.21 - 4.32 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.88 - 3.98 (m, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 2.69 - 2.81 (m, 1 H), 0.98 (d, 3 H)
350	キラル 	P1	L65		3, 7	360	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.23 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.39 - 4.50 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.85 - 3.91 (m, 1 H), 3.83 (d, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 2.55 - 2.64 (m, 1 H), 1.15 (d, 3 H)

【表 2 - 1 1 7】

351	キラル 	P1	L61		3, 7	378	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.74 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 5.19 (dd, 1 H), 4.39 - 4.50 (m, 2 H), 4.05 - 4.15 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.86 - 3.07 (m, 1 H)
352	キラル 	P1	L68		3, 7, 9, 9	360	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.47 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.23 - 4.36 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 3.87 (t, 1 H), 1.56 - 1.69 (m, 1 H), 1.40 - 1.55 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H)
353	キラル 	P1	L68		3, 7, 9, 9	360	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.16 (br. s., 2 H), 7.91 (d, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.48 (d, 1 H), 4.34 - 4.51 (m, 2 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.86 - 3.94 (m, 1 H), 2.09 - 2.23 (m, 1 H), 1.56 - 1.68 (m, 1 H), 1.43 - 1.56 (m, 1 H), 1.01 (t, 3 H)

【表 2 - 1 1 8】

354	キラル 	P1	L115		3, 7	330	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.16 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 5.27 (五重線, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 2.09 - 2.27 (m, 3 H), 1.76 - 1.88 (m, 1 H), 1.35 (d, 3 H)
355	キラル 	P1	L116		3, 7	362	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.53 - 4.65 (m, 1 H), 4.42 - 4.53 (m, 3 H), 3.97 - 4.04 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.68 - 2.81 (m, 1 H), 2.20 - 2.36 (m, 2 H), 1.95 - 2.12 (m, 1 H), 1.66 - 1.84 (m, 1 H)
356	キラル 	P1	L70		3, 7, 10	359	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.99 (br. s, 1 H), 8.48 (br. s., 3 H), 8.18 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.68 - 4.76 (m, 1 H), 4.42 - 4.51 (m, 1 H), 4.16 - 4.24 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.71 - 2.80 (m, 1 H), 1.47 - 1.58 (m, 2 H), 1.01 (t, 3 H)

【表 2 - 1 1 9】

357	キラル 	P1	L71		3, 7, 10	359	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.93 (s, 1 H), 8.45 (br. s., 2 H), 8.19 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 4.46 - 4.58 (m, 2 H), 4.11 - 4.22 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.86 - 3.95 (m, 1 H), 2.38 - 2.47 (m, 1 H), 1.80 - 1.95 (m, 1 H), 1.40 - 1.54 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H)
358	キラル 	P2	L54		3, 7	390	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.79 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.01 - 4.11 (m, 1 H), 2.53 - 2.69 (m, 1 H), 1.51 - 1.68 (m, 2 H), 1.38 (t, 6 H), 1.01 (t, 3 H)
359	キラル 	P7	L54		3, 7	376	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.85 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.15 - 4.33 (m, 3 H), 4.02 - 4.13 (m, 1 H), 2.54 - 2.71 (m, 1 H), 1.52 - 1.68 (m, 2 H), 1.44 (t, 3 H), 1.02 (t, 3 H)

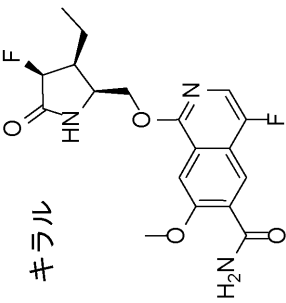
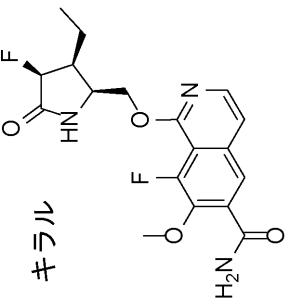
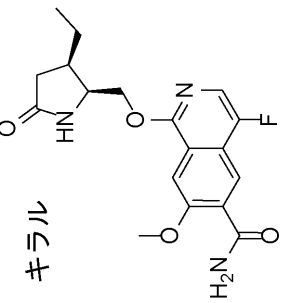
10

20

30

40

【表 2 - 1 2 0】

360	キラル 	P1	L54		3, 7, 12, HPLC	380	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.86 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.92 (br. s., 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.78 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 4.15 (dd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.54 - 2.72 (m, 1 H), 1.54 - 1.69 (m, 2 H), 1.03 (t, 3 H)
361	キラル 	P1	L54		3, 7, 12, HPLC	380	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.65 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.93 (br. s., 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.76 (br. s., 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 4.85 (dd, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 4.42 (dd, 1 H), 4.03 - 4.12 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.54 - 2.68 (m, 1 H), 1.53 - 1.68 (m, 2 H), 1.00 (t, 3 H)
362	キラル 	P1	L47		3, 7, 12, HPLC	362	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.19 (s, 1 H), 8.05 (br. s, 1 H), 7.90 (m, 2 H), 7.80 (br. s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.38 - 4.45 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.94 - 3.96 (m, 1 H), 2.43 - 2.45 (m, 1 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 2.09 - 2.16 (m, 1 H), 1.55 - 1.60 (m, 1 H), 1.33 - 1.41 (m, 1 H), 0.93 (t, 3 H).

【 0 6 4 1 】

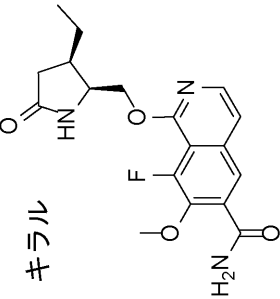
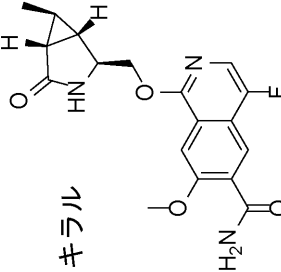
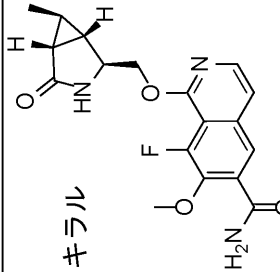
10

20

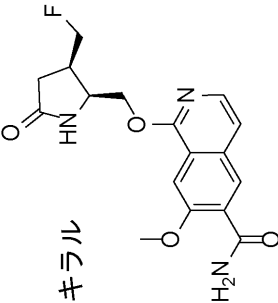
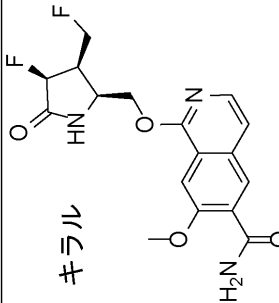
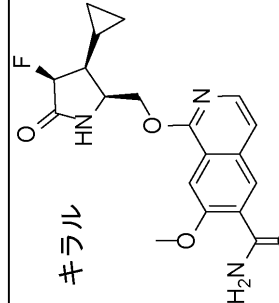
30

40

【表 2 - 1 2 1】

363	キラル 	P1	L47		3, 7, 12, HPLC	362	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 7.98 (d, 1 H), 7.94 (br. s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.77 (br. s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.51 - 4.55 (dd, 1 H), 4.41 - 4.45 (dd, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.89 - 3.92 (m, 1 H), 2.43 - 2.45 (m 1 H), 2.17 - 2.21 (m 2 H), 1.59 - 1.64 (m 1 H), 1.38 - 1.44 (m, 1 H), 0.91 (t, 3 H).
364	キラル 	P1	L74		3, 7, 12, HPLC	360	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 4.43 - 4.58 (m, 2 H), 4.11 (s, 3 H), 4.04 (t, 1 H), 1.87 (dd, 1 H), 1.71 (d, 1 H), 1.17 (d, 3 H), 1.07 - 1.15 (m, 1 H)
365	キラル 	P1	L74		3, 7, 12, HPLC	360	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.02 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 4.45 - 4.57 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 4.02 (t, 1 H), 1.91 (dd, 1 H), 1.68 - 1.76 (m, 1 H), 1.18 (d, 3 H), 1.08 - 1.16 (m, 1 H)

【表 2 - 1 2 2】

366	キラル 	P1	L117		3, 7	348	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.17 (s, 2 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.70 (d, 1 H), 4.50 - 4.61 (m, 2 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 4.04 - 4.15 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.97 - 3.13 (m, 1 H), 2.20 - 2.36 (m, 2 H)
367	キラル 	P1	L118		3, 7	366	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.85 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.45 (d, 1 H), 5.09 (dd, 1 H), 4.81 - 4.93 (m, 1 H), 4.68 - 4.81 (m, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 4.16 - 4.25 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.16 - 3.28 (m, 1 H)
368	キラル 	P1	L119		3, 7	374	¹ H NMR (400 MHz, dmsO-d ₆) δ 8.81 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.71 (dd, 1 H), 4.43 (dd, 1 H), 4.04 - 4.14 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 1.89 - 2.09 (m, 1 H), 0.80 - 0.93 (m, 1 H), 0.49 - 0.59 (m, 2 H), 0.24 - 0.37 (m, 2 H)

【 0 6 4 3】

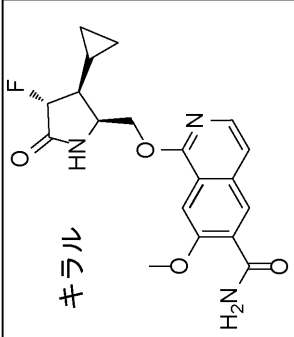
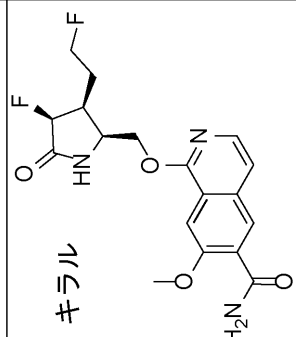
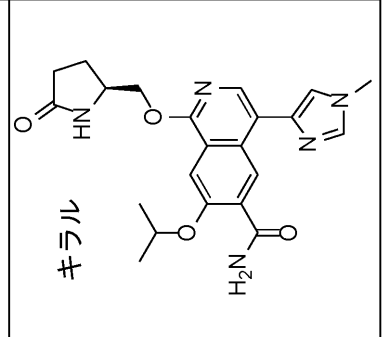
10

20

30

40

【表 2 - 1 2 3】

369	キラル 	P1	L120		3, 7	374	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.66 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 5.23 (dd, 1 H), 4.51 - 4.66 (m, 2 H), 4.06 (dt, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 1.96 - 2.14 (m, 1 H), 0.81 - 0.95 (m, 1 H), 0.46 - 0.57 (m, 2 H), 0.21 - 0.34 (m, 2 H)
370	キラル 	P1	L121		3, 7	380	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.85 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 4.49 - 4.60 (m, 2 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.09 - 4.18 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.77 - 2.96 (m, 1 H), 1.92 - 2.08 (m, 2 H).
371	キラル 	P23	17342-08-4	市販	3, 22, 16 (参考文献37)	424	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.78 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 4.99 (dt, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.36 - 2.58 (m, 3 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 1.50 (t, 6 H)

【 0 6 4 4 】

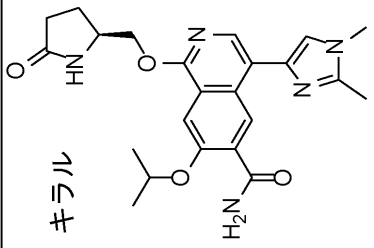
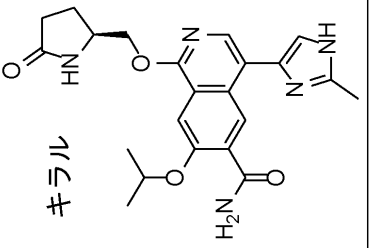
10

20

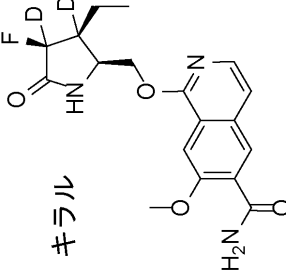
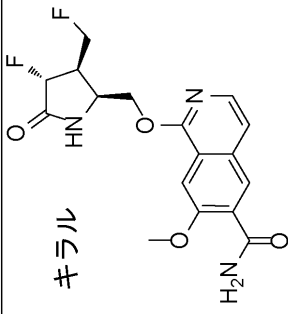
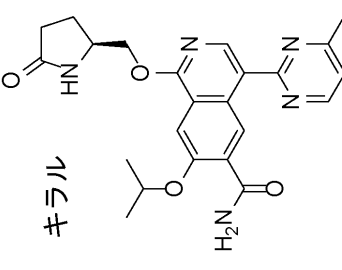
30

40

【表 2 - 1 2 4】

372	キラル 	P23	17342-08-4	市販	3, 22, 16 (参考文献38)	438	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.99 (dt, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.37 - 2.58 (m, 3 H), 2.07 - 2.18 (m, 2 H), 1.50 (t, 6 H).
373	キラル 	P23	17342-08-4	市販	3, 22, 16 (参考文献39)	424	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.00 (dt, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.18 - 4.28 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.36 - 2.60 (m, 3 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 1.50 (t, 6 H)

【表 2 - 1 2 5】

374	キラル 	P1	L123		3, 7	364	¹ H NMR (600 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.79 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.04 - 4.12 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.54 - 1.66 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)
375	キラル 	P1	L124		3, 7	366	¹ H NMR (400 MHz, dms _o -d ₆) δ 8.81 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 5.33 (dd, 1 H), 4.86 (dd, 1 H), 4.74 (dd, 1 H), 4.39 - 4.27 (m, 1 H), 4.24 (d, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.26 - 3.06 (m, 1 H)
376	キラル 	P23	17342-08-4	市販	3, 22, 16 (参考文献40)		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.27 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 5.00 (dt, 1 H), 4.62 - 4.69 (m, 1 H), 4.53 - 4.62 (m, 1 H), 4.20 - 4.31 (m, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.38 - 2.58 (m, 3 H), 2.07 - 2.19 (m, 1 H), 1.51 (t, 6 H)

【0 6 4 6】

10

20

30

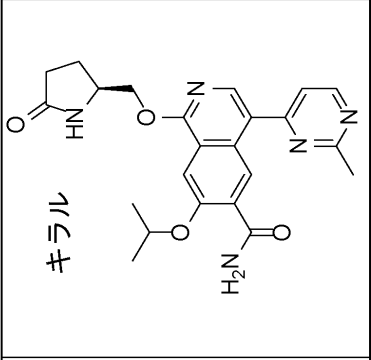
40

【表 2-126】

377	キラル	P23	17342-08-4	市販	3, 22, 16 (参考文献41)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.46 (s, 1 H), 8.97 (s, 2 H), 8.67 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 5.00 (dt, 1 H), 4.62 - 4.72 (m, 1 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 4.18 - 4.32 (m, 1 H), 2.36 - 2.62 (m, 3 H), 2.04 - 2.21 (m, 1 H), 1.51 (t, 6 H)
378	キラル	P23	17342-08-4	市販	3, 22, 16 参考文献42)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 5.01 (dt, 1 H), 4.61 - 4.70 (m, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.18 - 4.30 (m, 1 H), 2.36 - 2.59 (m, 3 H), 2.06 - 2.20 (m, 1 H), 1.50 (t, 6 H)

【 0 6 4 7 】

【表 2 - 1 2 7】

379	キラル 	P23	17342-08-4	市販	3, 22, 16 (参考文献43)		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.85 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 5.02 (dt, 1 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 4.53 - 4.62 (m, 1 H), 4.21 - 4.31 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.37 - 2.59 (m, 3 H), 2.05 - 2.18 (m, 1 H), 1.51 (t, 6 H)
-----	--	-----	------------	----	--------------------	--	--

【表 2 - 1 2 8】

表1の参考文献および注記

1. Organic Process Research and Development, **2011**, 15, 1052 - 1062.
2. European Journal of Organic Chemistry **2005**, 1354 - 1366.
3. 米国特許出願US 2012/95040 A1に記載されている通りに調製した。
4. Organic & Biomolecular Chemistry, **2005**, 3, 603 - 611.
5. 国際特許出願WO 2007/125405 A2に記載されている通りに調製した。
6. 米国特許出願US 2013/79324 A1に記載されている通りに調製した。
7. Korean Journal of Medicinal Chemistry, **1994**, 4, 119 - 125.
8. Organic Process Research and Development, **2011**, 15, 1052 - 1062.
9. Journal of Organic Chemistry, **1987**, 52, 5247 - 5254.
10. 米国特許出願US 2007/0265272 A1に記載されている通りに調製した。 10
11. Tetrahedron: Asymmetry **1995**, 6, 1181 - 1190.
12. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters **2010**, 20, 4749 - 4752.
13. 米国特許出願US 2012/95040 A1に記載されている通りに調製した。
14. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters **2011**, 21, 3290 - 3296.
15. Tetrahedron **2012**, 68, 1286 - 1298.
16. 国際特許出願WO 2013/042006 A1に記載されている通りに調製した。
17. Tetrahedron: Asymmetry **2004**, 15, 1659 - 1665.
18. Tetrahedron: Asymmetry, **2002**, 13, 647 - 658.
19. 国際特許出願WO 2008/128919 A2に記載されている通りに調製した。
20. Journal of Medicinal Chemistry **1987**, 30, 992 - 998. 20
21. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, **2002**, 1076 - 1082.
22. 米国特許出願US 2010/197654 A1に記載されている通りに調製した。 20
23. Journal of the American Chemical Society **2010**, 132, 1188 - 1189.
24. Prostaglandins **1979**, 17, 223 - 226.
25. Organic Letters, **1999**, 1, 2105 - 2107.
26. Tetrahedron, **2007**, 63, 10587 - 10595.
27. Tetrahedron Letters, **1998**, 39, 857 - 860.
28. 欧州特許出願EP 438311 A2に記載されている通りに調製した。
29. Journal of the American Chemical Society **1999**, 121, 10478 - 10486.
30. Journal of Medicinal Chemistry **1991**, 34, 887 - 900.
31. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry **1997**, 2111 - 2122.
32. Tetrahedron Letters **1989**, 30, 6637 - 6640.
33. Archiv der Pharmazie **1964**, 297, 632 - 638.
34. Canadian Journal of Chemistry **1956**, 34, 815 - 820. 30
35. Journal of Organic Chemistry, **1997**, 62, 4770 - 4779.
36. ¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆) δ 8.28 (s, 1 H, ジアステレオマー1), 8.18 - 8.22 (m, 1 H, 両方のジアステレオマー), 8.16 (s, 1 H, ジアステレオマー2), 7.87 - 7.91 (d, 1 H, 両方のジアステレオマー), 7.74 (br. s., 1 H, 両方のジアステレオマー), 7.71 (s, 1 H, 両方のジアステレオマー), 7.62 (br. s, 1 H, 両方のジアステレオマー), 7.42 (d, 1 H, 両方のジアステレオマー), 4.92 - 5.01 (m, 1 H, ジアステレオマー1), 4.86 - 4.93 (m, 1 H, ジアステレオマー2), 4.56 (dd, 1 H, ジアステレオマー1), 4.44 - 4.51 (m, 1 H, ジアステレオマー2), 4.31 - 4.38 (m, 1 H, ジアステレオマー1), 4.22 (dd, 1 H, ジアステレオマー2), 3.93 - 4.05 (m, 1 H, 両方のジアステレオマー), 3.48 - 3.54 (m, 2 H, 両方のジアステレオマー), 3.27 (s, 3 H, ジアステレオマー1), 3.26 (s, 3 H, ジアステレオマー2), 2.69 - 2.80 (m, 1 H, ジアステレオマー1), 2.61 - 2.68 (m, 1 H, ジアステレオマー2), 2.33 - 2.43 (m, 1 H, ジアステレオマー1), 2.21 (dt, 1 H, ジアステレオマー2), 2.06 - 2.15 (m, 1 H, ジアステレオマー1), 1.76 (dt, 1 H, ジアステレオマー2), 1.35 - 1.45 (m, 6 H, 両方のジアステレオマー) 40
37. 4-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾールを方法16のステップにおいて鈴木カップリングパートナーとして使用した。

【 0 6 4 9 】

【表 2 - 1 2 9】

38. 4-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-イミダゾールを方法16のステップにおいて鈴木カップリングパートナーとして使用した。
39. tert-ブチル4-ブロモ-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート和方法16のステップにおいて鈴木カップリングパートナーとして使用した。
40. 2-ブロモ-4-メチルピリミジンを方法16のステップにおいて鈴木カップリングパートナーとして使用した。
41. 2-ブロモ-5-クロロピリミジンを方法16のステップにおいて鈴木カップリングパートナーとして使用した。
42. 6-ブロモピリジン-2(1H)-オンを方法16のステップにおいて鈴木カップリングパートナーとして使用した。
43. 4-ブロモ-2-メチルピリミジンを方法16のステップにおいて鈴木カップリングパートナーとして使用した。

10

【0 6 5 0】

表 2 は本研究に特有の特定の間体の一部を示す。スキーム 1 に記載されている通り、C 5、C 2 9、C 1 7、C 2 5 および C 1 7 9 からそれぞれ調製することができる P 1、P 1 6、P 3、P 5 または P 2 5 などの化合物に、アルコールとの芳香族求核置換反応を行い、一般構造 I a の生成物を得ることができる（スキーム 1 を参照）。スキーム 2 に記載されている通り、C 2 5 および C 1 7 9 からそれぞれ調製することができる P 5 または P 2 5 などの化合物に、アルキル化または光延反応などの反応を行い、一般構造 I a の生成物を得ることができる（スキーム 2 を参照）。スキーム 1 0 に記載されている通り、（S）-3, 3-ジメチル-1, 7a-ジヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5（3H）-オン（P 2 0）などの α 、 β -不飽和ラクタムは、クロロトリメチルシランおよび銅化合物の存在下、アルキルリチウムまたはアルキルグリニャール試薬などの有機金属試薬で処理することができる。文献における一部の例として、存在する立体中心に対してアンチのアルキル基またはビニル基の付加をもたらす、ベンジリデン保護ラクタムとアルキルまたはビニル銅試薬との反応が挙げられる。例えば、N. Okamoto ら、Tetrahedron Asymmetry 2001、12（9）、1353～1358；S. Hara ら、Tetrahedron 2004、60（37）、8031～8035；A. Endo および S. Danishefsky、J. Am. Chem. Soc. 2005、127（23）、8298～8299 を参照されたい。アセトニド誘導体 P 2 0 を用いる本明細書に記載の化学においては、一般に共役付加が前例のない方法で起こり、それにより存在する立体中心に対してシンの新しい置換基を有する生成物が得られる。代表的な共役付加生成物としては、C 5 3、C 5 4、C 5 5 および C 5 6 が挙げられる。そのようなラクタムにさらなる加工を行って、例えば、C 5 3、C 5 9、C 6 1 および C 6 2 などのフルオロ誘導体または C 5 4 などの酸化誘導体を得ることができる。

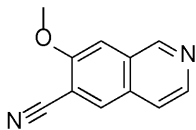
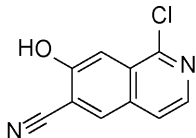
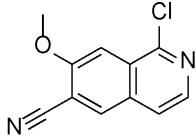
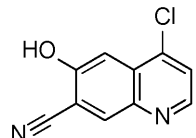
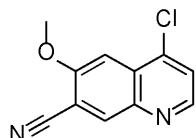
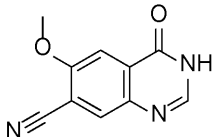
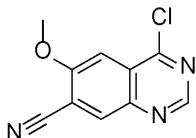
20

30

【0 6 5 1】

【表 3 - 1】

表2

中間体	構造	名称
C5		7-メトキシイソキノリン-6-カルボニトリル
C28		1-クロロ-7-ヒドロキシイソキノリン-6-カルボニトリル
P1		1-クロロ-7-メトキシイソキノリン-6-カルボニトリル
C29		4-クロロ-6-ヒドロキシキノリン-7-カルボニトリル
P16		4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-カルボニトリル
C17		6-メトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボニトリル
P3		4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-7-カルボニトリル

10

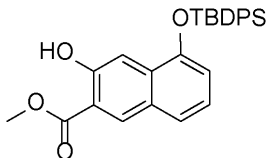
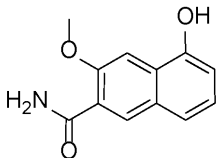
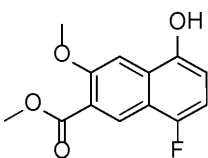
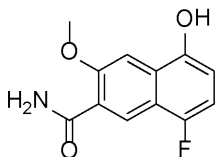
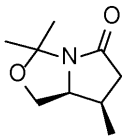
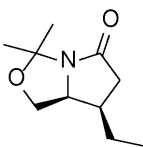
20

30

40

【 0 6 5 2 】

【表 3 - 2】

C25		メチル 5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシ-2-ナフトエート
P5		5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトアミド
C179		メチル 8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトエート
P25		8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトアミド
C53		(7R,7aS)-3,3,7-トリメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン
C54		(7R,7aS)-7-エチル-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン

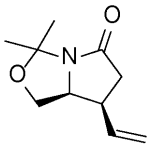
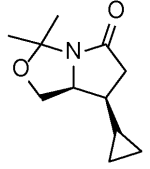
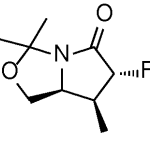
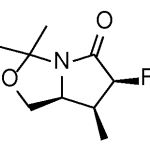
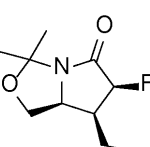
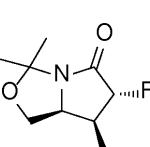
10

20

30

【 0 6 5 3 】

【表 3 - 3】

C55		(7S,7aS)-3,3-ジメチル-7-ビニルテトラ ヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール- 5(3H)-オン
C56		(7S,7aS)-7-シクロプロピル-3,3-ジメチ ルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾ ール-5(3H)-オン
C58		(6R,7S,7aS)-6-フルオロ-3,3,7-トリメ チルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサ ゾール-5(3H)-オン
C59		(6S,7S,7aS)-6-フルオロ-3,3,7-トリメ チルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサ ゾール-5(3H)-オン
C61		(6S,7S,7aS)-7-エチル-6-フルオロ-3,3- ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オ キサゾール-5(3H)-オン
C62		(6R,7S,7aS)-7-エチル-6-フルオロ-3,3- ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オ キサゾール-5(3H)-オン

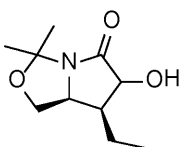
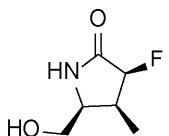
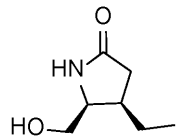
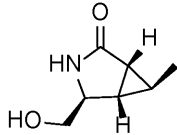
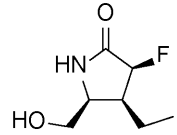
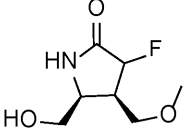
10

20

30

【 0 6 5 4 】

【表 3 - 4】

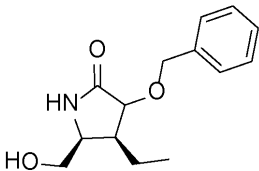
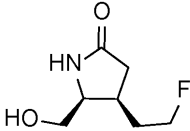
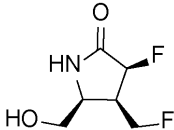
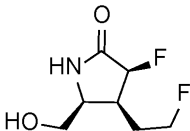
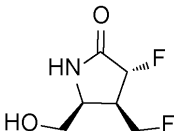
C54		(7S,7aS)-7-エチル-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン
L38		(3S,4S,5S)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピロリジン-2-オン
L47		(4R,5S)-4-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン
L74		(1R,4S,5S,6S)-4-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン
L54		(3S,4S,5S)-4-エチル-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン
L61		(4R,5S)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-オン

10

20

30

【表 3 - 5】

L68		(4S,5S)-3-(ベンジルオキシ)-4-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン
L116		(4S,5S)-4-(2-フルオロエチル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン
L118		(3S,4R,5S)-3-フルオロ-4-(フルオロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン
L121		(3S,4S,5S)-3-フルオロ-4-(2-フルオロエチル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン
L124		(3R,4R,5S)-3-フルオロ-4-(フルオロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン

10

20

30

【0656】

生物活性：

IRAK4 酵素 DELFIA アッセイ、プロトコール A。これは、0.6 mM の ATP (K_M) における IRAK4 阻害剤および対照化合物を特徴付けるために、ヒト IRAK4 FL (完全長) 構造を用い、DELFLIA (解離促進ランタニド蛍光免疫アッセイ、Perkin-Elmer) プラットフォームを利用して IRAK4 酵素活性を測定する *in vitro* アッセイである。アッセイにおける酵素の最終量は 0.1 nM の IRAK4 FL であり、基質の最終濃度は 50 nM であり、DMSO の最終濃度は 2.5 % である。

40

【0657】

試験化合物を、30 mM のストック濃度になるように DMSO に溶解した。用量応答プレートに 4 mM の初期化合物濃度で調製し、次いで、DMSO で 4 倍希釈系列を作製し、全部で 11 のデータポイントを得た。最終の、アッセイにおける濃度の 40 倍として化合物を調製した。

【0658】

アッセイを開始するために、20 mM の HEPES (pH = 7.5)、5 mM の $MgCl_2$ 、0.0025 % Brij-35、600 μM の ATP、0.21 nM の完全長リン酸化組換えヒト IRAK4 (GenBank ID AF445802) を含有する反応

50

混合物 19 μ L を、超透明ポリプロピレン製 384 ウェルの U ボトムプレート (C o r n i n g L i f e S c i e n c e s) に等分した。用量-応答プレートからの試験化合物 1 μ L を反応混合物に添加し、室温で 20 分間インキュベートした。次いで、20 mM の H E P E S (pH=7.5)、5 mM の M g C l₂、0.0025% B r i j - 3 5、600 μ M の A T P、および 100 nM の E R M ビオチン化ペプチド (A G A G R D K Y K T L R Q I R) を 20 μ L 添加して、反応を開始した。反応を室温で 60 分間インキュベートし、0.3 M の E D T A 20 μ L を添加して停止させた。

【0659】

反応混合物 50 μ L を、ストレプトアビジン被覆検出プレート (D E L F I A ストレプトアビジン被覆プレート、384 ウェル、白色プレート、P e r k i n - E l m e r L i f e S c i e n c e s) に移し、室温で 30 分間インキュベートした。プレートを、1 ウェル当たり、0.05% T w e e n - 2 0 を含有する P B S 75 μ L で 4 回洗浄した。次いで、プレートを、1 ウェル当たり、0.125 μ g/mL の抗 p E R M 抗体 (C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g y) と 0.25 μ g/mL の抗ウサギ I g G E u N 1 (P e r k i n - E l m e r L i f e S c i e n c e s) との抗体カクテルを含む 10 mM の M O P S (pH=7.5)、150 mM の N a C l、0.05% T w e e n - 2 0、0.02% N a N₃、1% B S A、0.1% ゼラチンの溶液 50 μ L と共に 45 分間インキュベートした。プレートを、1 ウェル当たり、0.05% T w e e n - 2 0 を含有する P B S 50 μ L で 4 回洗浄した。次いで、1 ウェル当たり D E L F I A 促進溶液 (P e r k i n - E l m e r L i f e S c i e n c e s) 50 μ L をプレ

10

20

【0660】

I R A K 4 酵素 D E L F I A アッセイ、プロトコール B。これは、0.6 mM の A T P (K_M) における I R A K 4 阻害剤および対照化合物を特徴付けるために、ヒト I R A K 4 キナーゼドメイン (a a 154-460) 構造を用い、D E L F I A (解離促進ランタニド蛍光免疫アッセイ、P e r k i n - E l m e r) プラットフォームを利用して I R A K 4 酵素活性を測定する i n v i t r o アッセイである。アッセイにおける酵素の最終量は 114 pM の I R A K 4 キナーゼドメインであり、基質の最終濃度は 200 nM であり、D M S O の最終濃度は 5% である。

30

【0661】

試験化合物を、30 mM のストック濃度になるように D M S O に溶解した。用量応答プレートを 2 mM の初期化合物濃度で調製し、次いで、D M S O で 4 倍希釈系列を作製し、全部で 10 のデータポイントを得た。最終の、アッセイにおける濃度の 20 倍として化合物を調製した。

【0662】

アッセイを開始するために、20 mM の H E P E S (pH=7.5)、5 mM の M g C l₂、0.0025% B r i j - 3 5、600 μ M の A T P、228 pM のリン酸化組換えヒト I R A K 4 キナーゼドメイン (a a 154-460; G e n B a n k I D A F 445802) を含有する反応混合物 45 μ L を、超透明ポリプロピレン製 96 ウェルの U ボトムプレート (C o r n i n g L i f e S c i e n c e s) に等分した。用量-応答プレートからの試験化合物 5 μ L を反応混合物に添加し、室温で 15 分間インキュベートした。次いで、20 mM の H E P E S (pH=7.5)、5 mM の M g C l₂、0.0025% の B r i j - 3 5、600 μ M の A T P、および 400 nM の E R M ビオチン化ペプチド (A G A G R D K Y K T L R Q I R) を 50 μ L 添加して、反応を開始した。反応を室温で 90 分間インキュベートし、0.5 M の E D T A 25 μ L を添加して停止させた。

40

【0663】

反応混合物 100 μ L を、ストレプトアビジン被覆検出プレート (E v e n C o a t ストレプトアビジン被覆プレート、96 ウェル、R & D S y s t e m s) に移し、室温で

50

30分間インキュベートした。プレートを、1ウェル当たり、0.05% Tween-20を含有するPBS 100 μ Lで4回洗浄した。次いで、プレートを、1ウェル当たり、1:5000希釈の抗pERM抗体 (Cell Signaling Technology) と0.242 μ g/mlの抗ウサギIgG EuN1 (Perkin-Elmer Life Sciences) との抗体カクテルを含む10mMのMOPS (pH=7.5)、150mMのNaCl、0.05% Tween-20、0.02% NaN₃、1% BSA、0.1%ゼラチンの溶液50 μ Lと共に45分間インキュベートした。プレートを、1ウェル当たり、0.05% Tween-20を含有するPBS 100 μ Lで4回洗浄した。次いで、1ウェル当たりDELFIA促進溶液100 μ Lをプレートに添加し、次いで、340nmの励起波長および665nmの発光検出を使用して、EnVision Model 2103で読み取った。

10

【0664】

ヒトPBMCアッセイにおけるR848誘発TNF α 。このプロトコールは、ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) によるR848誘発TNF α 産生のためのものである。R848は、インターロイキン1受容体関連キナーゼ4 (IRAK4) を介してシグナル伝達するエンドソームToll様受容体TLR7およびTLR8の合成アゴニストである。アッセイを、血清非存在下でのIRAK4の低分子阻害剤の細胞ベースでの強度を評価するのに使用する。

【0665】

ACCUSPIN-System-Histopaque-1077システム (Sigma Aldrich) を使用して、新鮮なヒト血液から末梢血単核細胞 (PBMC) をHistopaque-1077クッションで分離して精製した。簡単に述べると、ヒト血液30mLを、Histopaque-1077を15mL入れたACCUSPINチューブに添加し、Eppendorf 5804Rスインギングバケット遠心分離機において低ブレーキで室温において1200xgで20分間回転させた。中間相層のPBMCを採取し、上澄液が透明になるまで複数回遠心分離によってPBSで洗浄した。精製したPBMCを、RPMI (ロズウェルパーク記念研究所) 培地 (Sigma-Aldrich) に再懸濁させた。

20

【0666】

アッセイでは、最高濃度の4mMの化合物を含むDMSOを入れた化合物希釈プレートを、連続して11回4倍希釈した。化合物希釈プレート250nLを、384ウェル、蓋付き平底、TC処理済み、黒色 (透明底)、滅菌、ポリスチレンプレート (Corning Life Sciences) に点着した。5.5 μ MのR848を含有するRPMI 50 μ L中の100,000個のPBMCを、384ウェルプレートの各ウェルに添加し、37°Cで3時間インキュベートした。

30

【0667】

簡単に述べると、プレートを、Eppendorf 5804Rスインギングバケット遠心分離機で1200xgで5分間回転させ、各ウェルからの上澄液15 μ Lを、ヒトTNF α の384ウェル組織培養MSDキット (Mesoscale Discovery) の対応するウェルに移動させた。50 μ g/mLのMSD SULFO-TAGで標識した抗TNF α 抗体10 μ Lを各ウェルに添加し、4°Cで一晩インキュベートした。次いで、プレートを、0.05% Tween20を含有する1xPBSで洗浄し、その後、MSD読み取り緩衝液T (Mesoscale Discovery) 35 μ Lを各ウェルに添加した。次いで、プレートを、MSD Sector Imager 6000で撮像した。

40

【0668】

【表 4 - 1】

表3。生物活性

実施 例番 号	IRAK4 DELFI A プロ トコル A IC50(n M)	IRAK4 DELFI A プロ トコル B IC50(n M)	R848 誘発 TNFa PBMC IC50(n M)	IUPAC 名
1		2913		4-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
2		4497		4-[(3S)-ピペリジン-3-イルメトキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
3		2239		4-[(3R)-ピペリジン-3-イルメトキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
4		913		4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
5		323		4-[(1R,5S,6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イルメトキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
6		618		4-(オキセタン-3-イルメトキシ)-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
7		170		4-(シクロペンチルメトキシ)-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
8		834		4-(1-シクロブチルエトキシ)-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
9		598		4-(シクロブチルメトキシ)-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
10		752		6-(プロパン-2-イルオキシ)-4-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)キノリン-7-カルボキサミド
11		3234		6-(プロパン-2-イルオキシ)-4-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)キノリン-7-カルボキサミド
12		1042		4-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
13		383		4-[(1-メチルシクロブチル)メトキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
14		231		4-[(2R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
15		2969		6-(プロパン-2-イルオキシ)-4-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]キノリン-7-カルボキサミド
16		386		4-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ)-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド

【 0 6 6 9 】

10

20

30

40

【表 4 - 2】

17		476		6-(プロパン-2-イルオキシ)-4-(トリシクロ[2.2.1.0 ^{2,6}]ヘプタ-3-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
18		507		4-(1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
19		354		4-[(1S,2R)-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
20		102		1-[(3aR,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イルオキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	10
21		83		4-[(3aR,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イルオキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
22		45		4-[(3S)-1-(シアノアセチル)ピロリジン-3-イル]メトキシ}-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
23	656			4-[(3R)-1-(シアノアセチル)ピロリジン-3-イル]メトキシ}-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
24		492		7-(プロパン-2-イルオキシ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	20
25		1130		7-(プロパン-2-イルオキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメトキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
26	4.6		133	1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
27		2483		1-[(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-3-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
28		1320		1-[(3S)-ピペリジン-3-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
29		76		1-[(3-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	30
30		2445		7-(プロパン-2-イルオキシ)-1-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド	
31		2616		1-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
32	840			1-[(2R)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
33		2862		1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	40
34		483		1-[(3R,4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	

【 0 6 7 0 】

【表 4 - 3】

35		16		1-[(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
36		735		7-(プロパン-2-イルオキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメトキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
37		3516		1-[(2S)-モルホリン-2-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
38		4640		1-[(4-フルオロピペリジン-4-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	10
39		386		1-(モルホリン-2-イルメトキシ)-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
40		109		1-[(1S,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
41		2351		7-(プロパン-2-イルオキシ)-1-[(2R)-ピロリジン-2-イルメトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド	
42		219		1-[(1R,5S,6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	20
43		3323		1-(ピペリジン-2-イルメトキシ)-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
44		4265		1-[(4-メチルモルホリン-2-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
45		1922		1-[(1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
46		237		7-(プロパン-2-イルオキシ)-1-[(3R,4R)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル]メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド	
47		2786		1-[(2R)-モルホリン-2-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	30
48		366		1-[(3R)-ピペリジン-3-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
49		451		7-(プロパン-2-イルオキシ)-1-[(3S)-ピロリジン-3-イルメトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド	
50		701		6-(プロパン-2-イルオキシ)-4-[(3S)-ピロリジン-3-イルメトキシ]キノリン-7-カルボキサミド	
51		2412		4-[(2S)-モルホリン-2-イルメトキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
52		4236		4-(7-アザスピロ[3.5]ノナ-1-イルオキシ)-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	40
53		2380		4-[(2R)-モルホリン-2-イルメトキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	

【 0 6 7 1 】

【表 4 - 4】

54		2435		4-[(4-フルオロピペリジン-4-イル)メトキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
55		264		4-[(3R,4R)-3,4-ジメチルピロリジン-3-イル]メトキシ}-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
56		1489		4-[(4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
57		5.8		4-[(5R)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メトキシ}-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	10
58		144		4-[(3-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
59		243		4-(ピペリジン-3-イルメトキシ)-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
60	8.9			4-[(1-(シアノアセチル)アゼチジン-3-イル]メトキシ}-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド	
61		249		1-[(2R)-1-(シアノアセチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	20
62		1286		1-[(1-(シアノアセチル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
63		252		1-[(2S)-1-(シアノアセチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
64		641		1-[(3R)-4-(シアノアセチル)モルホリン-3-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
65		563		1-{1-[(シアノアセチル)アミノ]シクロペンチル}メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	30
66		255		1-[(3S)-1-(シアノアセチル)ピロリジン-3-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
67		1730		1-[(3R)-1-(シアノアセチル)ピペリジン-3-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
68		320		1-[(1R,5R,6R)-3-(シアノアセチル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル]オキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	40

【 0 6 7 2 】

【表 4 - 5】

69	29		1-[[1-(シアノアセチル)アゼチジン-3-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド
70		423	1-[[{(3R)-1-(シアノアセチル)ピロリジン-3-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド
71		153	4-[[{(3aR,6aS)-2-(シアノアセチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル]オキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキسامイド
72		2625	1-[(1S,4R)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-6-イルオキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド
73		1161	1-[[{(2S)-1-(シアノアセチル)アゼチジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド
74		43	1-[[{(1S,4S,5S)-2-(シアノアセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル]オキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド
75		4039	1-[[{(2S)-4-(シアノアセチル)モルホリン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド
76		1721	1-[[1-(シアノアセチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド
77		468	1-[[{(1S,5S)-3-(シアノアセチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド
78		4743	1-[[{(2R)-4-(シアノアセチル)モルホリン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド
79		457	1-[[{(3aR,4S,6aS)-2-(シアノアセチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル]オキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド
80		333	1-[[{(3R,4R)-1-(シアノアセチル)-4-エチルピロリジン-3-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド
81		479	1-[[{(1S,5S,6S)-3-(シアノアセチル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル]オキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド
82		969	1-[[1-(シアノアセチル)-3-メチルピロリジン-3-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキسامイド

10

20

30

40

【 0 6 7 3 】

【表 4 - 6】

83		175	1-[(3S)-4-(シアノアセチル)モルホリン-3-イル]メトキシ-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
84		534	1-[(3R,4R)-1-(シアノアセチル)-4-メトキシピロリジン-3-イル]メトキシ-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
85		610	1-[(3R,4R)-1-(シアノアセチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]メトキシ-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
86		216	1-[1-(シアノアセチル)-4-メチルピペリジン-4-イル]メトキシ-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
87		2621	4-[(1R,5S,6r)-3-(シアノアセチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]メトキシ-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
88		292	4-[(3R,4R)-1-(シアノアセチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]メトキシ-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
89		395	4-[(1R,5R,6R)-3-(シアノアセチル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル]オキシ-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
90		438	4-[(1S,5S)-3-(シアノアセチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-イル]メトキシ-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
91		489	4-[1-(シアノアセチル)-4-メチルピペリジン-4-イル]メトキシ-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
92		473	4-[(1S,5S,6S)-3-(シアノアセチル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル]オキシ-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
93		1520	4-[(3S)-1-(シアノアセチル)ピペリジン-3-イル]メトキシ-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
94		526	4-[(1S,5S)-3-(シアノアセチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-イル]メトキシ-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
95		3167	4-[1-(シアノアセチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル]メトキシ-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
96		301	4-[(3R,4R)-1-(シアノアセチル)-4-メトキシピロリジン-3-イル]メトキシ-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 6 7 4 】

【表 4 - 7】

97		2741		4-[[{(3R)-1-(シアノアセチル)ピペリジン-3-イル]メトキシ}-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
98		575		4-[[{(2S)-4-(シアノアセチル)モルホリン-2-イル]メトキシ}-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
99		524		4-[[{1-(シアノアセチル)ピペリジン-2-イル]メトキシ}-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
100		482		4-[[{1-(シアノアセチル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
101		1177		1-[(1S,4S,5S)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イルオキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
102		217		1-[(1R,4R,5R)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イルオキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
103	575		2741	1-[[{(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボニトリル
104	6.6		1796	1-[[{(4R)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
105	84			4-メチル-1-[[{(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
106	51		472	1-[[{(2S)-6-オキソピペリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
107		16		1-[[{(2S)-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
108		1867		1-[(1S,4R,6R)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-6-イルオキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
109		1909		1-[(1S,4R,6S)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-6-イルオキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
110	418		1167	1-[[{(2S)-4,4-ジメチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
111		196		1-[(5-オキソピロリジン-3-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 6 7 5 】

【表 4 - 8】

112	1		50	1-[(2S)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
113			53	1-[(2S)-4-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
114	0.7		33	5-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-3-(プロパン-2-イルオキシ)ナフタレン-2-カルボキサミド	
115		61		3-(プロパン-2-イルオキシ)-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルメトキシ]ナフタレン-2-カルボキサミド	10
116	146			1-[(5-オキソモルホリン-3-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
117		136		7-(プロパン-2-イルオキシ)-1-[(3R)-ピロリジン-3-イルメトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド	
118	162			1-[(3-オキソオクタヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
119		1429		1-[(2S)-アゼチジン-2-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	20
120	1141			7-(シクロブチルオキシ)-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カルボキサミド	
121	7.6		347	7-メトキシ-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カルボキサミド	
122	24		672	7-エトキシ-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カルボキサミド	
123	747			1-[(3aR,6aR)-ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-3a(1H)-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
124	7.8		175	1-[(2S,4R)-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	30
125	40		685	1-[(2S,4S)-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
126	42			1-[(2S)-2-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
127	65		682	1-[(2S)-4-(メトキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	40

【 0 6 7 6 】

【表 4 - 9】

128	0.3		27	1-[[(2S)-4,4-ジフルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
129	231			7-(ジフルオロメトキシ)-1-[[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド	
130		417		1-[[(3aS,6R,6aR)-2-オキソオクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-6-イル]オキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
131	0.6		29	1-[[(2S,4S)-4-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	10
132	188		1180	1-[[(2S,4R)-4-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
133	175			1-[[(2S,4R)-4-フルオロ-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
134	1		36	1-[[(2S,4S)-4-フルオロ-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	20
135	1.2		32	1-[[(2S,4S)-4-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
136	7.8		184	1-[[(2S,4R)-4-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
137	98			1-[[(2S,4R)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
138		1037		1-[(2-オキソピペリジン-4-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	30
139		256		1-[(1S,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
140		84		1-[(1R,5R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
141	70		294	1-[[(2S,3S)-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
142	1222			1-[(6-オキソピペリジン-3-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	40

【 0 6 7 7 】

【表 4 - 1 0】

143	2542			1-[(1,1-ジオキシド-1,2-チアゾリジン-3-イル)メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
144	1.4		141	1-[(2S,4R)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
145	0.4		41	1-[(2S,4S)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
146	0.2		15	1-[(2S)-4,4-ジフルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
147	59		1161	1-[(2- (ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
148		24		1-[(2S)-4-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
149	105			1-[(2S,3S)-3-アミノ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
150	41		864	1-[(2S,4S)-4-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
151	1.2		25	1-[(2S,4S)-5-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
152	6.7		139	1-[(2S,4R)-5-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
153	1480			1-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
154	17			1-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
155	267			1-[(2S,3S)-5-オキソ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
156	4097			1-[(1R)-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]エトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 6 7 8 】

【表 4 - 1 1】

157	152			1-[(1S)-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]エトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
158		1443		1-[(3R)-モルホリン-3-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
159		3377		7-(プロパン-2-イルオキシ)-1-(ピロリジン-2-イルメトキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
160		151		1-[(3S)-モルホリン-3-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	10
161		88		1-[(1R,6S)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ-1-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
162		35		1-[(1S,6R)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ-1-イルメトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
163	1396		7449	1-[(2S,4S)-4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
164	1.7		116	1-[(2S,4R)-4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	20
165	541			1-[(2S,4R)-4-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
166	4.3		389	1-[(2S,4S)-4-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
167		19		1-[(3aR,4R,6aR)-2,2-ジメチル-6-オキソテトラヒドロ-3aH-[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピロール-4-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	30
168	6.6		1456	4-フルオロ-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
169	890			1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボン酸	
170	0.8		41	1-[(2S,3S,4R)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	
171	101			1-[(2S,4R)-4-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド	40

【 0 6 7 9 】

【表 4 - 1 2】

173	1.3		37	3-メトキシ-5-[[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]ナフタレン-2-カルボキサミド
174	3.1		126	1-[[(1S,2S,5R)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
175		101		1-[[(1S,5S)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
176	695			8-フルオロ-1-[[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
177	3.8		43	1-[[(2S,4S)-4-フルオロ-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
178	1689			1-[[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(トリフルオロメトキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
179	1.2		199	1-[[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
180	1786		2555	1-[[(2S)-1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
181	5.7		503	1-[[(2S)-4-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
182	1048			1-[[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
183	0.2		10	1-[[(2S,3S)-4,4-ジフルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
184		60		1-[[(2S,4S)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
185	116			1-[[(4S)-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
186	303			1-[[(5S,6R)-2-オキソ-1-アザスピロ[4.4]ノナ-6-イル]オキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
187	1.1		40	1-[[(2S,3S,4S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 4 - 1 3】

188	1.9		30	1-[[(2S,3S,4R)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
189	0.3		12	1-[[(2S,3S,4S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
190	294			4-シアノ-1-[[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
191		252		7-(プロパン-2-イルオキシ)-1-(ピロリジン-3-イルメトキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
192	284			1-[[(2S,4R)-4-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
193	238			1-[[(2S,4S)-4-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
194	1		5.2	5-[[(2S,4S)-4-フルオロ-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-3-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド
195	3402			4-(アミノメチル)-1-[[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
196			11	1-[[(2R,3R,4S)-3-エチル-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
197			71	1-[[(3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
198			715	1-[[(2S,3R,4S)-4-フルオロ-3-(1-ヒドロキシエチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
199	2904			7-(オキセタン-3-イルオキシ)-1-[[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
200	697			7-tert-ブトキシ-1-[[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
201	0.4		1	1-[[(2S,3S)-3-エチル-4,4-ジフルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
202	85		922	1-[[(4S)-2-オキソイミダゾリジン-4-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 6 8 1 】

【表 4 - 1 4】

203	3.5		47	1-[[(2S,3R,4S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
204	2064			7-(シクロプロピルメトキシ)-1-[[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
205	3.6		380	1-[[(2S,4R)-4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
206	216		4570	6-メトキシ-4-[[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-7-カルボキサミド
207			41	5-[[(2S,4R)-4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-3-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド
208	1.1		87	1-[[(2S,3S,4R)-4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
209	251		9309	6-メトキシ-4-[[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-7-カルボキサミド
210	3467			1-[[(2S,3S,4S)-4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
211	2.7		52	7-メトキシ-1-[[(2S,3R)-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
212	150			1-[[(2S,3S)-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
213	1416			1-[[(1S,3aS,6aR)-5-メチル-3-オキソオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-1-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
214	215			1-[[(2S,3S)-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
215	1.7		35	1-[[(2S,4S)-4-フルオロ-4-(フルオロメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
216	0.4		27	3-メトキシ-5-[[(2S,3R)-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]ナフタレン-2-カルボキサミド
218	0.3		11	5-[[(2S,3S,4S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-3-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 6 8 2 】

【表 4 - 1 5】

219	1.7		65	1-[[[(2S,3R)-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
220	0.9		14	8-フルオロ-5-[[[(2S,3S,4S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-3-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド
221	54			1-[[[(2S)-3,3-ジメチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
222		1870		1-[[[(2R)-3,3-ジメチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
223		15		1-[[[(2R)-3,3-ジメチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
224	1173			1-[[[(2S,4R)-4-(シアノメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
225	3.4		155	1-[[[(2S,4S)-4-(シアノメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
226	222			1-[[[(1S,3aS,6aR)-3-オキソオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-1-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
227	19		749	7-メトキシ-1-[[[(4R,5R)-5-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
228	4.2		118	3-メトキシ-5-[[[(4R,5R)-5-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メトキシ]ナフタレン-2-カルボキサミド
229	3514		6298	7-メトキシ-1-[[[(4S)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
230	7		199	7-メトキシ-1-[[[(4R)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
231	67		509	3-メトキシ-5-[[[(2S,4S)-4-メトキシ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]ナフタレン-2-カルボキサミド
232	20		261	3-メトキシ-5-[[[(2S,4R)-4-メトキシ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]ナフタレン-2-カルボキサミド
233	0.3		47	3-メトキシ-5-[[[(4R)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メトキシ]ナフタレン-2-カルボキサミド
234	1.9		45	3-メトキシ-5-[[[(4R,5S)-5-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メトキシ]ナフタレン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 4 - 1 6】

235	97		1092	7-メトキシ-1-[[[(5R)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
236	8.4		125	7-メトキシ-1-[[[(4R,5S)-5-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
237	295		1076	1-[[[(2S,3S,4R)-4-フルオロ-3,4-ジメチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
238	3.7		45	1-[[[(2S,3S,4S)-4-フルオロ-3,4-ジメチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
239	1182			7-メトキシ-1-[[[(5R)-3-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
240	2.3		24	5-[[[(2S,4R)-4-フルオロ-5-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-3-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド
241	161		5765	5-[[[(2S,4S)-4-フルオロ-5-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-3-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド
242	263		7248	7-メトキシ-1-[[[(2S,4S)-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
243	205		713	7-メトキシ-1-[[[(2S,4R)-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
244	4.7		64	1-[[[(2S,3S)-3-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
245	29		529	7-メトキシ-1-[[[(6S)-4-オキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
246	0.5		9	1-[[[(2S,3R)-3-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
247	29		2836	1-[[[(2S,3R,4S)-3,4-ジメチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
248	3.7		87	1-[[[(2S,3R,4R)-3,4-ジメチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
249	20		764	1-[[[(2S,3S)-3-(フルオロメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
250	0.6		144	4-[[[(2S,3S,4S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 6 8 4】

【表 4 - 1 7】

251	3.4		72	1-[(2S,3S)-3-エテニル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
252	0.9		40	1-[(2S,4S)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
253	2.6		122	1-[(2S,4R)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
254	2951			1-[(2S,3S,4S)-3-(フルオロメチル)-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
255	1683		11527	7-メトキシ-1-[(2R)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カルボキサミド
256	2000		5617	1-[(2S,4R)-4-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
257	6.8		60	1-[(2S,4S)-4-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
258	141		2933	1-[(2S)-4-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
259	3.1		120	4-[(2S,4S)-4-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド
260	202		6275	4-[(2S,4R)-4-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド
261	671			1-[(2S,4R)-4-フルオロ-4-(フルオロメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
262	4.7		1604	6-メトキシ-4-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}キノリン-7-カルボキサミド
263	80		496	1-[(1R,2S,5S)-6,6-ジメチル-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
264	4.8		115	7-メトキシ-1-[(1S,2S,5R)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カルボキサミド
265	1539			7-メトキシ-1-[(3-メチル-5-オキソモルホリン-3-イル)メトキシ}イソキノリン-6-カルボキサミド
266	74		394	7-メトキシ-1-[(4-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 6 8 5 】

【表 4 - 1 8】

267	15		158	7-メトキシ-1-[[[(2S,4S)-5-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
268	1.4		175	4-[[[(2S,4S)-4-フルオロ-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド
269	0.6		104	4-[[[(2S,4S)-4-フルオロ-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-6-(プロパン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボキサミド
270	290			7-メトキシ-1-[[[(2S,4R)-5-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
271	2.4		52	7-メトキシ-1-[[[(1S,2S,5R)-6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
272	432		2470	1-[[[(2S,3S,4S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボニトリル
273	4365		1586	1-(シクロペンチルメトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
274	2.2		748	4-[[[(2S,4R)-4-フルオロ-4-(2-フルオロエチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド
275	119		5137	1-[[[(2R,4R)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
276	4.1		107	1-[[[(2S,4R)-4-フルオロ-4-(2-フルオロエチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
277	289		4420	7-メトキシ-1-[[[(2R,3S)-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
278	8.5		299	7-エトキシ-1-[[[(2S,4S)-4-フルオロ-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
279	1.2		212	6-エトキシ-4-[[[(2S,3S,4S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]キノリン-7-カルボキサミド
280	3789			6-エトキシ-4-[[[(1S,2S,5R)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ]キノリン-7-カルボキサミド
281	11		127	7-(シクロプロピルオキシ)-1-[[[(2S,3S,4S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 4 - 1 9】

282	11		191	7-エトキシ-1-[[[(1S,2S,5R)-4-オキソ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カルボ キサミド
283	1		27	7-エトキシ-1-[[[(2S,3S,4S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オ キソピロリジン-2-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カル ボキサミド
284	18		320	1-[[[(2S,4R)-4-フルオロ-5-オキソ-4-(テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メ トキシイソキノリン-6-カルボキサミド
285	153		1056	7-メトキシ-1-(((1R,2S,5R,6R)-6-メチル-4-オキソ-3- アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)メトキシ)イソキ ノリン-6-カルボキサミド
286	137		7025	7-メトキシ-1-[[[(2S,4S)-5-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ}イソキノ リン-6-カルボキサミド
287	7.7		2302	6-エトキシ-4-[[[(2S,4S)-4-フルオロ-4-メチル-5-オキシ ピロリジン-2-イル]メトキシ}キノリン-7-カルボキサ ミド
288	34		1809	1-[[[(2R,3R,4R)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリ ジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カル ボキサミド
289	562		6271	1-[[[(2S,4S)-4-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン- 4-イル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メト キシイソキノリン-6-カルボキサミド
290	1200			7-メトキシ-1-[[[(2S)-4-(オキセタン-3-イリデン)-5-オ キソピロリジン-2-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カル ボキサミド
291	32			6-エトキシ-4-[[[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メト キシ}キノリン-7-カルボキサミド
292	78		3136	1-[[[(2S,4R)-4-フルオロ-4-(メトキシメチル)-5-オキシ ピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリ ン-6-カルボキサミド
293	1.1		462	6-エトキシ-4-[[[(2S,4S)-4-フルオロ-4-(フルオロメチ ル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}キノリン-7- カルボキサミド
294	3.3		24	7-エトキシ-1-[[[(2S,4S)-4-フルオロ-4-(フルオロメチ ル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}イソキノリ ン-6-カルボキサミド
295	7.3		67	7-メトキシ-1-[[[(1S,2S,5R)-1-メチル-4-オキソ-3-アザ ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ}イソキノリン -6-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 6 8 7 】

【表 4 - 2 0】

296	0.2		2.4	1-[[(2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
297	365		7125	7-メトキシ-1-[[(1S,2S,5R)-5-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
298	1243			7-メトキシ-1-[[(2S,4S)-4-(オキセタン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
299	4.3		49	1-[[(1S,2S,5R)-1-エチル-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
300	75		931	1-[[(1S,2S,5R)-6-エチル-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
301	338		4047	1-(((1R,2S,5R,6R)-6-エチル-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
302	28		1275	7-メトキシ-1-[[(2S)-6-オキソペリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
303	127		6047	1-(((1S,2S,5S,6R)-6-(フルオロメチル)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
304	1.3		35	1-[[(1R,2S,5S)-6-(フルオロメチル)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
305	2		57	1-[[(2S,3S)-3-シクロプロピル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
306	155		4058	1-(((1R,2S,5R,6R)-6-(2-フルオロエチル)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
307	2060			7-メトキシ-1-[[(1R,2S,5S)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
308	9.8		134	7-メトキシ-1-[[(1S,2S,5R)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
309	0.6		17	1-[[(1R,2S,5S)-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 6 8 8 】

【表 4 - 2 1】

310	10		380	1-(((1S,2S,5S,6R)-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
311	229		1083	1-(((1S,2S,5R)-6,6-ジクロロ-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
312	1.3		26	7-メトキシ-1-(((2S,3R)-5-オキソ-3-プロピルピロリジン-2-イル)メトキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
313	210		1593	7-メトキシ-1-(((1S,2S,5S)-6-(メトキシメチル)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル)メトキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
314	1980		8356	7-メトキシ-1-(((1S,2S,5S)-6-(メトキシメチル)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル)メトキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
315	1.5		45	1-(((1S,2S,5R)-6-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
316	129		464	4-(((2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド
317	0.6		22	1-(((1R,2S,5S)-5-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
318	1938		17188	1-(((2S)-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
319	1948		10990	1-(((2S)-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(プロパジエニルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
320	0.8		11	1-(((1R,2S,5S)-6-(ジフルオロメチル)-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
321	4188			3-クロロ-6-メトキシ-4-(((1S,2S,5R)-6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル)メトキシ)キノリン-7-カルボキサミド
322	6.1		26	1-(((1R,2S,5S)-5-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
323	0.2		30	4-(((1R,2S,5S)-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル)メトキシ)-6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド
324	0.6		277	4-(((1S,2S,5R)-6-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル)メトキシ)-6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 6 8 9 】

【表 4 - 2 2】

325	0.4		87	4-[[(1R,2S,5S)-5-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ}-6-メトキシキノリン- 7-カルボキサミド
326	1.2		1196	6-メトキシ-4-[[(1S,2S,5R)-4-オキソ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ}キノリン-7-カルボキサ ミド
327	20		3307	1-[[(1S,2S,5S)-6-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-3-アザ ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイ ソキノリン-6-カルボキサミド
328	93			1-[[(1S,2S,5S)-6-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-3-アザ ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイ ソキノリン-6-カルボキサミド
329	13		252	1-[[(2S,3R)-3-エテニル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
330	14		134	7-メトキシ-1-[[(4S)-6-オキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプ タ-4-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カルボキサミド
333	0.3		182	4-[[(1R,2S,5S)-6-(フルオロメチル)-4-オキソ-3-アザビ シクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ}-6-メトキシキノ リン-7-カルボキサミド
334	4.2		1771	1-(((1R,2S,5R,6R)-6-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-2-イル)メトキシ)-7-メトキシイソ キノリン-6-カルボキサミド
335	4		746	1-[[(1S,2S,5R)-6-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-3-アザ ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイ ソキノリン-6-カルボキサミド
336	0.3		674	1-[[(1S,2S,5R)-6-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-3-アザ ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイ ソキノリン-6-カルボキサミド
337	0.1		6.5	1-[[(2S,3S,4R)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリ ジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カ ルボキサミド
338	0.2		3	1-[[(2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリ ジン-2-イル]メトキシ}-7-[(トリジュウテロ)メチルオ キシ}イソキノリン-6-カルボキサミド
339	90		269	1-[[(2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリ ジン-2-イル]メトキシ}-7-(2-メトキシエトキシ)イソキ ノリン-6-カルボキサミド
340	12		456	7-メトキシ-1-[[(2S,3R)-3-(メトキシメチル)-5-オキソ ピロリジン-2-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カルボ キサミド
341	0.3		16	4-[[(2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリ ジン-2-イル]メトキシ}-6-メトキシキナゾリン-7-カル ボキサミド

10

20

30

40

【表 4 - 2 3】

342	1003		2382	1-[[[(2S,3S,4S)-3-エチル-4-メトキシ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
343	41		408	1-[[[(2S,3S,4R)-3-エチル-4-メトキシ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
344	0.2		0.5	1-[(2S,3S,4S)-3-(ペンタジュウテロ)エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
345	0.2		1.6	1-[(2S,3S)-3-エチル-4,4-ジフルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
346	6.1		150	1-[[[(2S,3R,4R)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
347	0.6		27	1-[[[(2S,3R)-4,4-ジフルオロ-3-(メトキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
348	0.7		42	1-[[[(2S,3R,4S)-4-フルオロ-3-(メトキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
349	2962		9461	7-メトキシ-1-[[[(2S,3S,4S)-4-メトキシ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カルボキサミド
350	58		568	7-メトキシ-1-[[[(2S,3S,4R)-4-メトキシ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}イソキノリン-6-カルボキサミド
351	6.3		213	1-[[[(2S,3R,4R)-4-フルオロ-3-(メトキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
352	3.3		557	1-[[[(2S,3S,4S)-3-エチル-4-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
353	0.5		20	1-[[[(2S,3S,4R)-3-エチル-4-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
354	2887			7-メトキシ-1-[(1S)-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]エトキシ}イソキノリン-6-カルボキサミド
355	1.7		33	1-[[[(2S,3S)-3-(2-フルオロエチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 6 9 1】

【表 4 - 2 4】

356	115		594	1-[[[(2S,3R,4S)-4-アミノ-3-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
357	30		588	1-[[[(2S,3R,4R)-4-アミノ-3-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
358	0.4		1.3	1-[[[(2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
359	0.4		3.9	7-エトキシ-1-[[[(2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
360	0.1		3.9	1-[[[(2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-4-フルオロ-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
361	4.8		27	1-[[[(2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-8-フルオロ-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
362	1.1		28	1-[[[(2S,3R)-3-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-4-フルオロ-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
363	11		110	1-[[[(2S,3R)-3-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-8-フルオロ-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
364	16		145	4-フルオロ-7-メトキシ-1-[[[(1S,2S,5R)-6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
365	187		724	8-フルオロ-7-メトキシ-1-[[[(1S,2S,5R)-6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]メトキシ]イソキノリン-6-カルボキサミド
366	6.1		91	1-[[[(2S,3R)-3-(フルオロメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
367	0.4		14	1-[[[(2S,3R,4S)-4-フルオロ-3-(フルオロメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
368	0.3		10	1-[[[(2S,3S,4S)-3-シクロプロピル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
369	3.7		45	1-[[[(2S,3S,4R)-3-シクロプロピル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 4 - 2 5】

370	0.1		3.7	1-[(2S,3S,4S)-4-フルオロ-3-(2-フルオロエチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
371	7		604	4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
372	11		649	4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
373	35		6162	4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
374	0.1		1.2	1-[(2S,3S,4S)-3-エチル-4-フルオロ-5-オキソ(3,4-ビスジュウテロ)ピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
375	0.3			1-[(2S,3R,4R)-4-フルオロ-3-(フルオロメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
376	740			4-(4-メチルピリミジン-2-イル)-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
377	72			4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
378	59			4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド
379	503			4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}-7-(プロパン-2-イルオキシ)イソキノリン-6-カルボキサミド

10

20

30

【0693】

in vivoマウスLPS/D-gal 負荷モデル。

本発明のIRAK4化合物の効能を、エンドトキシン誘発（リポ多糖（LPS））炎症のin vivoマウスモデルにおいても評価した。S. Copeland、H. W. Warren、S. F. Lowry、S. E. Calvano、およびD. Remick、Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2005、12（1）、60～67を参照されたい。このin vivoモデルに関する例示的なプロトコールは以下の通りである。

【0694】

負荷の1時間前に、8～10週齢の雌のC57/BL6マウスに、ビヒクルまたは製剤化したIRAK4化合物を経口投与する。ビヒクルまたはIRAK4化合物を、10 mL/kgの容量で経口胃管栄養法により投与する。ビヒクルまたは化合物を経口送達した1時間後、1 µg/mLのLPSおよび80 mg/mLのD-galを含有する溶液を腹腔内注射（IP）で動物に負荷する。各マウスに溶液200 µLを注射し、最終負荷用量をLPS100 ngおよびD-gal 8 mgとする。LPS/D-gal 負荷の90分後、動物を安楽死させ、血液を採取する。血液を室温で凝固させ、血清を遠心分離で分離し、分析用に-80℃で保存する。血清TNFおよびIL-6を、メソスケールディスカバリー（MSD）マルチプレックスプラットフォームにより測定する。

【0695】

40

50

群は、N = 10 動物／群からなるものであった。ナীব動物およびビヒクル対照群を、各研究で実施した。平均サイトカインデータをプロットし、スチューデントの T 検定を実施して、IRAK4 処置群対ビヒクル処置群の有意性（t 検定、 $p < 0.05$ 対ビヒクル）を判断した。IRAK4 処置群対ビヒクル処置群に関するサイトカイン誘発の阻害％を計算した。

【0696】

表4は、化合物、用量（単位mg/kg（mpk））、および血清TNFの阻害％の欄を含む、多重研究からのデータを含む。ある化合物の用量を多重実験で繰り返した場合には、TNFの平均阻害％および標準偏差を表に示している。

【0697】

【表5】

表4 様々なIRAK4阻害剤によるマウスLPSモデルにおけるTNFの阻害％。

化合物	用量(mpk)	TNF 阻害%
実施例 26	100	78 ($\pm$ 23)
	30	41 ($\pm$ 17)
	10	27 ($\pm$ 19)
実施例 173	100	98
	30	55
実施例 189	30	40
実施例 194	30	76

【0698】

イミキモド誘発皮膚炎症マウスモデル

本発明のIRAK4阻害剤の効能を、in vivoマウスモデルのイミキモド誘発皮膚炎症においても評価した（L. van der Fits、S. Mourits、J. S. A. Voerman、M. Kant、L. Boon、J. D. Laman、F. Cornelissen、A. -M. Mus、E. Florencia、E. P. Prens、およびE. Luberts、J. Immunol. 2009、182、5836～5845）。このin vivoモデルに関する例示的なプロトコールは以下の通りである。

【0699】

12～14週齢の雌のBalb/Cマウスに、市販のイミキモドクリーム剤（5％）の1日局所量を剃毛背部および左耳に3日間連続して投与した。これは、有効化合物の1日量として1.56mgになった。この投与レジメンを最適化して、マウスにおける強い皮膚炎症を耳の厚さの増加によって測定できるようにした。ビヒクルまたはIRAK4の化合物を、経口胃管栄養法により1日2回（AMおよびPM）5日間連続して投与する。化合物またはビヒクルをAMに経口投与した1時間後、およびイミキモドを塗布する前、耳の厚さを毎日測定した。このin vivoモデルに関する例示的なプロトコールは以下の通りである。

・1日目、マウスを、経口胃管栄養法により10mL/kgの量のビヒクルまたはIRAK4阻害剤で事前処置した。化合物またはビヒクルの経口投与は、1日2回（BID）5日間連続して続けた。

・ビヒクルまたは化合物送達1時間後、イミキモドの塗布前に、ベースラインの耳の厚さを測微計（Mitutoyo）を使用して、3回繰り返して測定した。耳の厚さをこの方法で毎日測定し、次いで、1、2、および3日目に、イミキモドクリーム剤を背中の皮膚および左耳に塗布した。

・研究5日目、マウスに、ビヒクルまたはIRAK4阻害剤のAM用量を与えた。経口送達の1時間後、耳を測定し、動物を安楽死させた。左耳は採取し、急速凍結し、分析用に

− 80℃で保存した。

- ・データを、ベースライン測定からの耳の厚さの平均変化（ミクロン）として示した。
- ・モデルの陽性対照化合物は、1および4日目に用量400 μg / マウスで与えた抗P40抗体の2回のIP注射であった。

【0700】

in vivoラットコラーゲン誘発関節炎モデル。本発明のIRAK4化合物の効能を、リウマチ性関節炎のラットin vivoモデルにおいても評価した（M. Heggen, J. C. Keith, Jr, M. Collins, C. L. Nickerson-Nutter, Ann. Rheum. Dis. 2008, 67, 1505~1515）。このin vivoモデルに関する例示的なプロトコールは以下の通りである。

10

【0701】

約7週齢の雌のLewisラットを、0日目にII型コラーゲン（CII）および不完全フロイントアジュバント（IFA）のエマルジョンで免疫し、7日目にCII / IFAで追加免疫した。後足容積の増加をプレチスモグラフによって得た。疾患の発生に基づいて、動物を処置群に無作為に登録した。免疫後11日目から、免疫後7日目のベースライン測定と比較した片方の後足の容積の増加に基づいて、ラットを無作為処置群に登録した。

【0702】

群は、（1）ナイーブ対照群、（2）ビヒクル対照群、（3）p38阻害剤を経口投与した群、（4）30 mg / kg 1日1回での陽性対照、（5）実施例26を100 mg / kgで1日2回経口投与した群、（6）実施例26を30 mg / kgで1日2回経口投与した群、および（7）実施例26を10 mg / kgで1日2回経口投与した群からなるものであった。

20

【0703】

2匹のラットを含むナイーブ対照群を除いて、処置群ごとに10匹のラットを登録した。0日目を最初の処置日として指定し、足の測定をプレチスモグラフで毎日行った。毎日ラットを秤量した。

【0704】

IRAK4阻害剤は、コラーゲン誘発関節炎のLewisラットモデルに効果がある。研究の結果を図2に示すが、これは経口投与した群の平均足容積の増加を実証するものである。特に、実施例26で治療的処置を1日2回8日間行くと、以下の群においてCIAラットの後足腫脹が有意に低減された（t検定、 $p < 0.05$ 対ビヒクル）。

30

実施例26 100 mg / kg PO、BID 1日目～8日目（終了）

実施例26 30 mg / kg PO、BID 2日目～8日目

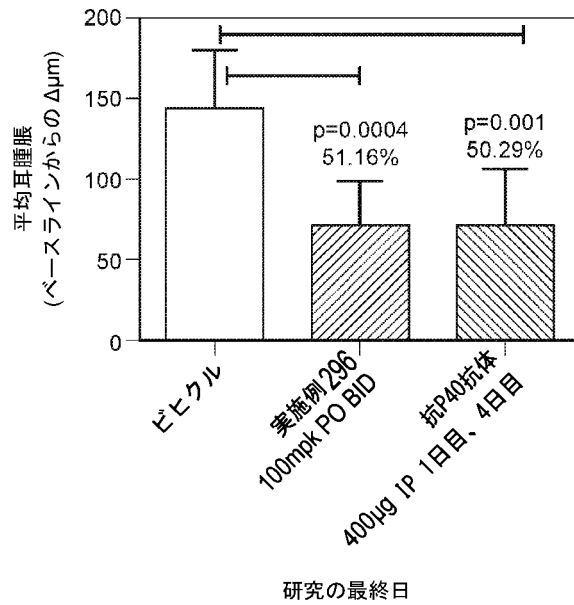
BIRB796 30 mg / kg PO、QD 1日目～8日目

【0705】

実施例26で10 mg / kg PO、BID処置した動物は、処置後5日目および6日目にだけ後足腫脹の一時的に有意な低減を示した。

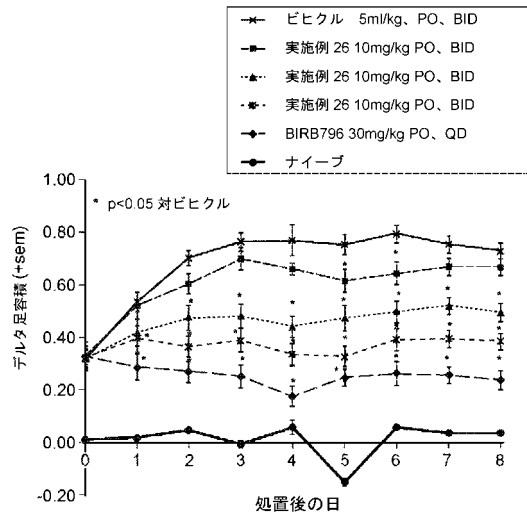
【図 1】

図 1



【図 2】

図 2



【手続補正書】

【提出日】平成28年12月7日(2016.12.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

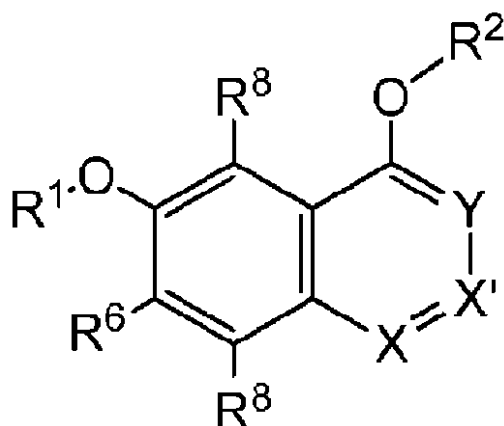
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a

【化 1】

**1a**

(式中、

XおよびX'は、それぞれ独立に、 CR^8 、N、または $-\text{N}^+-\text{O}^-$ であり、Yは、独立に、N、 $-\text{N}^+-\text{O}^-$ 、または $\text{CR}^{8'}$ であり、但し、X、X'、またはYのうちの少なくとも1個は、Nでも $-\text{N}^+-\text{O}^-$ でもなく、X、X'、またはYのうちの1個以下は、 $-\text{N}^+-\text{O}^-$ であり、

R^1 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_m-(3 \sim 7 \text{員シクロアルキル})$ 、1～3個のヘテロ原子を有する $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_m-(3 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、1～3個のヘテロ原子を有する $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_m-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、または $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_m-\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ アリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールは、1～5個のハロゲン、重水素、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ 、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシで置換されていてもよく、

R^2 は、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_m-(3 \sim 10 \text{員シクロアルキル})$ 、1～3個のヘテロ原子を有する $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_m-(3 \sim 10 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、1～3個のヘテロ原子を有する $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_m-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、もしくは $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_m-\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ アリールであり、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールは、1～5個の R^4 で置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール上のヘテロ原子がNである場合、前記Nは $\text{R}^{4'}$ で置換されていてもよく、または R^2 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、前記アルキルは、 NH_2 、OH、もしくはシアノで置換されていてもよく、

R^{3a} および R^{3b} は、出現ごとに、独立に、水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり；

R^4 は、出現ごとに、独立に、結合、重水素、ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、オキソ、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_n-(3 \sim 7 \text{員シクロアルキル})$ 、1～3個のヘテロ原子を有する $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_n-(4 \sim 10 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、1～3個のヘテロ原子を有する $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_n-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、もしくは $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_n-\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ アリールであり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、 OR^5 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ 、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシで置換されていてもよく、または2個の R^4 は、それらが結合している各炭素と一緒に、3～6員シクロアルキルもしくは4～6員ヘテロシクロアルキル

ルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、アルキルもしくはアルコキシは、ハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、もしくはシアノで置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキル上のヘテロ原子がNである場合、前記Nは R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (3～7員シクロアルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (4～10員ヘテロシクロアルキル)、もしくは $C(O)(CH_2)_tCN$ であり、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、OH、シアノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、または R^4 および R^4 は、それぞれが結合している各原子と一緒に、3～6員シクロアルキルもしくは4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、アルキルもしくはアルコキシは、ハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、もしくはシアノで置換されていてもよく、

R^5 は、独立に、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、ハロゲン、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオリル、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで置換されていてもよく、または2個の R^5 は、それらが結合している酸素原子と一緒に、5もしくは6員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^6 は、 $C(O)NHR^7$ 、 CO_2R^7 、またはシアノであり、

R^7 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^8 は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールもしくはアリールであり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールは、1～3個のハロゲン、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)R^{10}$ 、またはオキソで置換されていてもよく、

R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、または $NR^{11a}NR^{11b}$ であり、

R^9 は、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ (4～6員シクロアルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ (4～6員ヘテロシクロアルキル)、または $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ ($C_5 \sim C_9$ アリール)であり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはアリールは各々、フルオロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよく、

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、重水素、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはシアノで置換されていてもよく、

R^{11a} および R^{11b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはシアノで置換されていてもよく、 $C_2 \sim C_6$ アルキルの場合、前記アルキルは、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、ハロゲン、またはOHで置換されていてもよく、

mは、独立に、0、1、2、または3であり、

nは、独立に、0、1、2、または3であり、

pは、独立に、0または1であり、

tは、1、2、または3である)の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項2】

R^6 が $-C(O)NHR^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、またはシアノであり、 R^7 が水素である、請求項 1 に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

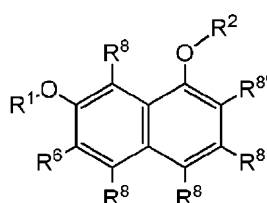
【請求項 3】

X が N 、 X' が CR^8 、 Y が $CR^{8'}$ であり、 X が N 、 X' が N 、 Y が $CR^{8'}$ であり、 X が N 、 X' が CR^8 、 Y が N であり、 X が CR^8 、 X' および Y が N であり、 X および X' が CR^8 、 Y が N であり、 X が CR^8 、 Y が $CR^{8'}$ 、 X' が N であり、 X および X' が CR^8 、 Y が $CR^{8'}$ である、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

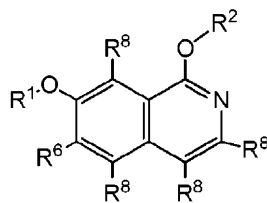
【請求項 4】

式 I Ia、I Ib、I Ic、I Id、I Ie、I If、または I Ig

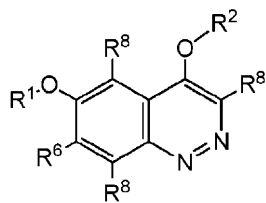
【化 2】



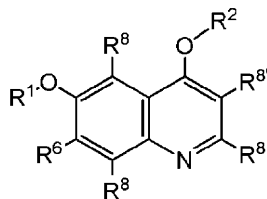
I Ia



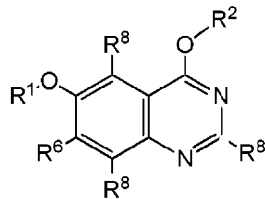
I Ib



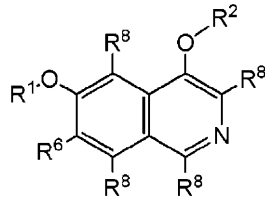
I Ic



I Id

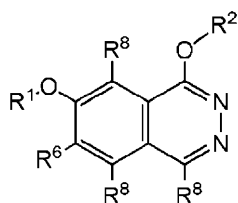


I Ie



I If

または



I Ig

(式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(CR^{3a}R^{3b})_m-$ (3～7 員シクロアルキル)、または 1～3 個のヘテロ原子を有する $-(CR^{3a}R^{3b})_m-$ (3～7 員ヘテロシクロアルキル) であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、1～5 個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、 R^2 は、 $-(CR^{3a}R^{3b})_m-$ (3～7 員シクロアルキル) (前記シクロアルキルは、1～4 個の R^4 で置換されていてもよい)、1～3 個のヘテロ原子を有する $-(CR^{3a}R^{3b})_m-$ (3～7 員ヘテロシクロアルキル) (前記ヘテロシクロアルキルは、1～5 個の R^4 で炭素原子において置換されていてもよく、前記ヘテロ原子が N である場合、前記 N は $R^{4'}$ で置換されていてもよい) であり、または R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル (前記アルキルは、 NH_2 、シアノ、またはハロゲンで置換されていてもよい) であり、

R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、
 R^4 は、出現ごとに、独立に、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、オキソ、 $-OR^5$ 、 SR^5 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (3～7員シクロアルキル)、もしくは $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (4～7員ヘテロシクロアルキル) でもよく、前記アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、もしくは $NR^{11a}R^{11b}$ で置換されていてもよく、または2個の R^4 は、それらが結合している各炭素と一緒に、3～6員シクロアルキルもしくは4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、アルキルもしくはアルコキシは、ハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、もしくはシアノで置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキル上のヘテロ原子がNである場合、前記Nは $R^{4'}$ で置換されていてもよく、
 $R^{4'}$ は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $C(O)(CH_2)_tCN$ (前記アルキルは、 NH_2 、シアノ、もしくはハロゲンで置換されていてもよい)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (3～7員シクロアルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (4～10員ヘテロシクロアルキル) であり、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、OH、シアノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、または R^4 および $R^{4'}$ は、それぞれが結合している各原子と一緒に、3～6員シクロアルキルもしくは4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルは、1～3個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよく、前記アルキルもしくはアルコキシは、ハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、もしくはシアノで置換されていてもよく、
 R^5 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、ハロゲンで置換されていてもよく、
 R^6 は、 $-C(O)NHR^7$ またはシアノであり、
 R^7 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 R^8 は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、または5～6員アリールであり、前記アルキルまたはヘテロアリールもしくはアリールは、1～3個のハロゲン、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、またはオキソで置換されていてもよく、
 $R^{8'}$ は、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、 $-OR^5$ 、または $NR^{11a}NR^{11b}$ であり、
 R^9 は、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ (4～6員シクロアルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ (4～6員ヘテロシクロアルキル)、または $-(CR^{3a}R^{3b})_p$ ($C_5 \sim C_9$ アリール) であり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはアリールは各々、フルオロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよく、
 R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、フルオロまたはシアノで置換されていてもよく、
 R^{11a} および R^{11b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、OHで置換されていてもよく、
 m は、独立に、0、1、または2であり、
 n は、独立に、0または1であり、
 p は、独立に、0または1であり、

t は、0、1、2、または3である）の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項5】

R^1 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $-(C R^{3a} R^{3b})_m - (3 \sim 6 \text{ 員シクロアルキル})$ 、もしくは1～3個のヘテロ原子を有する $-(C R^{3a} R^{3b})_m - (3 \sim 5 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルが、1～3個のハロゲン、重水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^{11a} R^{11b}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されているもよく、

R^{3a} および R^{3b} が、それぞれ独立に、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^6 が、 $-C(O)NHR^7$ もしくはシアノであり、

R^7 が、水素であり、

m が、独立に、0もしくは1である、請求項4に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項6】

R^1 が、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、もしくはイソプロピル（各々が1～3個のフルオロもしくは重水素で置換されているもよい）、アレン、プロパルギル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、オキセタン、もしくはテトラヒドロフラン（各々がフルオロもしくは $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されているもよい）である、請求項5に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項7】

R^2 のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、および $C_1 \sim C_6$ アルキルが、ピロリジニル、ピロリジン-2-オニル、ピペリジニル、ピペリジン-2-オニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジン-2-オニル、1, 3-オキサジナン-2-オニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-オニル、モルホリニル、モルホリン-3-オニル、チアジル、イソチアジル、イソチアゾリジン-1, 1-ジオキシジル、1, 2-チアジナン1, 1-ジオキシジル、ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2(1H)-オニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、アゼチジニル、ヘキサヒドロ-1H-インドール-2(3H)-オニル、オクタヒドロ-1H-イソインドリル、アゼパニル、テトラヒドロフラニル、1, 3-ジオキサソラニル、オキセタニル、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、4-アゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾリル、シクロヘキサ-2-エニル、または1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニルから選択され、前記アルキル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルが、1～4個の R^4 で置換されているもよい、請求項6に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項8】

R^2 のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、

[illegible]

前記シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルが、1～4個のR⁴で置換されていてもよく、または2個のR⁴が、それらが結合している各炭素と一緒に、3～6員シクロアルキルもしくは4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、1～3個のF、Cl、OH、シアノ、C₁～C₃アルキル（OH、F、もしくはClで置換されていてもよい）、C₁～C₃フルオロアルキル、またはC₁～C₆アルコキシで置換されていてもよく、

R^{3 a} および R^{3 b} が、出現ごとに、独立に、水素または C₁ ~ C₃ アルキルであり、R⁴ が、出現ごとに、独立に、ハロゲン、C₁ ~ C₃ アルキル、C₂ ~ C₄ アルケニル、オキソ、-OR⁵、-C(O)R^{1 0}、-(CR^{3 a}R^{3 b})_n-(3~5員シクロアルキル)、もしくは-(CR^{3 a}R^{3 b})_n-(4~7員ヘテロシクロアルキル)でもよく、前記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルが、それぞれ独立に、1~5個の重水素、ハロゲン、OH、シアノ、C₁ ~ C₆ アルコキシ、もしくは-NR^{1 1 a}R^{1 1 b}で置換されていてもよく、または2個のR⁴が、それらが結合している各炭素

と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルが、1～3個のハロゲン、OH、メチル、エチル、プロピル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、メトキシ、もしくはエトキシで置換されていてもよく、または2個の R^4 が、それらが結合している各炭素と一緒に、4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、1～3個のフルオロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルで置換されていてもよく、

R^5 が、水素、メチル、またはエチルであり、

R^9 が、フェニルであり、

R^{10} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルが、フルオロまたはシアノで置換されていてもよく、

R^{11a} および R^{11b} が、それぞれ独立に、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項7に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

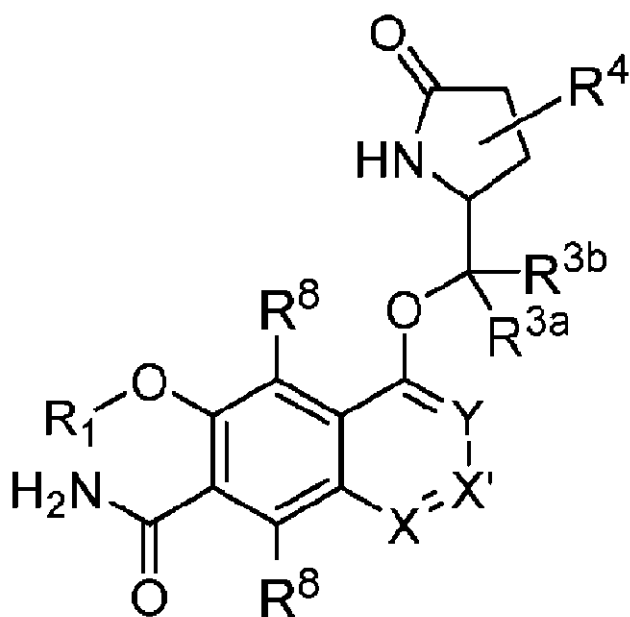
【請求項9】

R^4 が、F、Cl、OH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（1～5個の重水素、Cl、F、OH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換されていてもよい）から選択され、または2個の R^4 が、それらが結合している各炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルが、1～3個のCl、F、OH、メチル、エチル、プロピル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、メトキシ、もしくはエトキシで置換されていてもよく、または2個の R^4 が、それらが結合している各炭素と一緒に、4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、1～3個のフルオロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_tCN$ で置換されていてもよい、請求項8に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項10】

式 I I I

【化4】



(式中、
 X および X' は、それぞれ独立に、 CR^8 または N であり、 Y は、独立に、 N または CR^8 であり、但し、 X 、 X' 、または Y のうちの少なくとも1個は、 N ではなく、
 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記アルキルまたはシクロアルキルは、重水素、ハロゲン、 OH 、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルチオリルで置換されていてもよく、
 R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、
 R^4 は、出現ごとに(1、2、3、4、または5個)、独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-OR^5$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (3～6員シクロアルキル)、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ (4～6員ヘテロシクロアルキル)でもよく、前記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、 OH 、 CN 、 $-C(O)(CH_2)_tCN$ または $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NR^{11a}R^{11b}$ で置換されていてもよく、2個の R^4 は、それらが結合している各炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルは、1～3個の F 、 Cl 、 OH 、メチル、エチル、プロピル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ジフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ トリフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、メトキシ、またはエトキシで置換されていてもよく、
 R^5 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、フルオロで置換されていてもよく、
 R^8 は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、またはアリールであり、前記アルキルまたはヘテロアリールもしくはアリールは、1、2、または3個のハロゲン、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、またはオキソで置換されていてもよく、
 $R^{8'}$ は、水素、重水素、ハロゲン、またはシアノであり、
 R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、フルオロまたはシアノで置換されていてもよく、
 R^{11a} および R^{11b} は、それぞれ独立に、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記アルキルは、 OH で置換されていてもよく、
 n は、独立に、0または1であり、
 t は、1、2、または3である)の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩もしくは前記化合物の互変異性体。

【請求項11】

Y が N であり、 X および X' が CR^8 である、請求項10に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項12】

X および X' が各々 CR^8 であり、 Y が $CR^{8'}$ である、請求項10に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項13】

X および Y が N であり、 X' が CR^8 である、請求項10に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項14】

X が N であり、 X' が CR^8 であり、 Y が $CR^{8'}$ である、請求項10に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項15】

R^1 が、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、前記アルキルが、1～3個の重水素、 F 、 Cl 、または $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換されていてもよく、 R^{3a} および R^{3b} が、それぞれ独立に、水素もしくはメチルである、請求項10、11、12、13、もしくは14のい

ずれか一項に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項 16】

R⁴ が、出現ごとに、独立に、F、Cl、OH、もしくはC₁～C₃アルキル（1～5個の重水素、Cl、F、OH、C₁～C₃アルキル、もしくはC₁～C₃アルコキシで置換されていてもよい）でもよく、または2個のR⁴が、それらが結合している炭素と一緒にになり、シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルが、1～3個のCl、F、OH、メチル、エチル、プロピル、C₁～C₃ハロアルキル、C₁～C₃ジハロアルキル、C₁～C₃トリハロアルキル、C₁～C₃ヒドロキシアルキル、メトキシ、もしくはエトキシで置換されていてもよく、または2個のR⁴が、それらが結合している炭素と一緒にになり、4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、1～3個のフルオロ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、もしくは-C(O)(CH₂)_tCNで置換されていてもよい、請求項15に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項 17】

R¹ が、メチル、エチル、プロピル、もしくはイソプロピルであり、前記R¹部分の各々が、重水素、フルオロ、もしくはメトキシで置換されていてもよい、請求項16に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項 18】

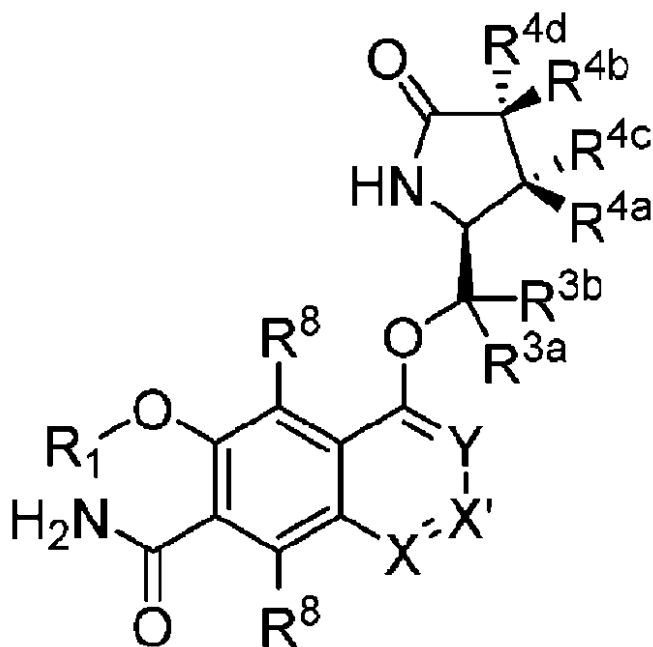
各R⁴が、独立に、フルオロ、OH、メチル、エチル、ビニル、プロピルから選択されてもよく、前記メチル、エチル、ビニル、もしくはプロピルが、1、2、もしくは3個のフルオロ、OH、もしくはメトキシで置換されていてもよく、または2個のR⁴が、それらが結合している炭素と一緒にになり、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルが、1～3個のCl、F、OH、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、メトキシメチル、プロピル、C₁～C₃ハロアルキル、C₁～C₃ジハロアルキル、C₁～C₃トリハロアルキル、C₁～C₃ヒドロキシアルキル、メトキシ、もしくはエトキシで置換されていてもよく、

R⁸ が、独立に、水素、ハロゲン、またはC₁～C₆アルキルであり、前記アルキルが、フルオロで置換されていてもよい、請求項17に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項 19】

式 I I I a

【化 5】



IIIa

(式中、

XおよびX'は、それぞれ独立に、CR⁸またはNであり、Yは、独立に、NまたはCR^{8'}であり、但し、X、X'、またはYのうちの少なくとも1個はNではなく、

R¹は、C₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、重水素、ハロゲン、OH、C₁～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、またはC₁～C₆アルコキシで置換されていてもよく、

R^{3a}およびR^{3b}は、それぞれ独立に、水素またはC₁～C₃アルキルであり、

R^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立に、水素、重水素、フルオロ、OH、—OR⁵、メチル、エチル、ビニル、シクロプロピル、またはプロピル（1～5個の重水素、フルオロ、メトキシ、またはOHで置換されていてもよい）でもよく、

R^{4c}およびR^{4d}は、出現ごとに、独立に、ハロゲン、OH、重水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、—OR⁵、—(CR^{3a}R^{3b})_n—（3～6員シクロアルキル）、もしくは—(CR^{3a}R^{3b})_n—（4～6員ヘテロシクロアルキル）でもよく、前記アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、1～5個の重水素、ハロゲン、OH、シアノ、もしくはC₁～C₆アルコキシ、NH₂で置換されていてもよく、もしくはR^{4c}およびR^{4d}は、それらが結合している炭素と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキルもしくは3～7員シクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルもしくはシクロアルキルは、1～3個のフルオロ、C₁～C₃アルキル、もしくはC₁～C₃フルオロアルキルで置換されていてもよく、または

R^{4a}およびR^{4c}は、それらが結合している炭素と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキルもしくは3～7員シクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルもしくはシクロアルキルは、1～3個のフルオロ、C₁～C₃アルキル、もしくはC₁～C₃フルオロアルキルで置換されていてもよく、

R⁵は、水素またはC₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、フルオロで置換されていてもよく、

R⁸は、水素、ハロゲン、またはC₁～C₆アルキルであり、前記アルキルは、ハロゲンで置換されていてもよく、

R^{8'}は、水素、重水素、ハロゲン、またはシアノであり、

n は、独立に、0 または 1 である）の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項 20】

R⁸ が、水素、メチル、もしくはフルオロである、請求項 19 に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項 21】

R¹ が、重水素で置換されていてもよいメチル、エチル、イソプロピル、もしくはプロピルである、請求項 20 に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項 22】

R^{4a} が、水素、メチル、エチル、もしくはプロピル（重水素、フルオロ、メトキシで置換されていてもよい）であり、

R^{4b} が、水素もしくはフルオロであり、

R^{4c} が、水素もしくは OH であり、

R^{4d} が、水素、フルオロ、メトキシ、もしくは OH、もしくはメチル（1、2、もしくは 3 個のフルオロで置換されていてもよい）、もしくはエチル（1、2、もしくは 3 個のフルオロで置換されていてもよい）であり、または

R^{4c} および R^{4d} もしくは R^{4a} および R^{4c} が、それらが結合している炭素と一緒に、1～3 個のフルオロ、C₁～C₃ アルキル、もしくは C₁～C₃ フルオロアルキルで置換されていてもよいシクロプロピルを形成する、請求項 21 に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項 23】

5- { [(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -3- (プロパン-2-イルオキシ) ナフタレン-2-カルボキサミド；

1- { [(2S)-4, 4-ジフルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S)-4-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S)-4-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S)-4, 4-ジフルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S)-5-オキソ-4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3S, 4R)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

3-メトキシ-5- { [(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } ナフタレン-2-カルボキサミド；

1- { [(2S, 4S)-4-フルオロ-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3S)-4, 4-ジフルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3S, 4S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } -7- (プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキ

サミド；

1－{[(2S, 3S, 4R)－4－フルオロ－3－メチル－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミド；

1－{[(2S, 3S, 4S)－4－フルオロ－3－メチル－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミド；

5－{[(2S, 4S)－4－フルオロ－4－メチル－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－3－メトキシナフタレン－2－カルボキサミド；

1－{[(2R, 3R, 4S)－3－エチル－4－フルオロ－3－ヒドロキシ－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミド；

1－{[(2S, 3S)－3－エチル－4, 4－ジフルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－7－(プロパン－2－イルオキシ)イソキノリン－6－カルボキサミド；

5－{[(2S, 4R)－4－フルオロ－4－(ヒドロキシメチル)－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－3－メトキシナフタレン－2－カルボキサミド；

7－メトキシ－1－{[(2S, 3R)－3－メチル－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}イソキノリン－6－カルボキサミド；

1－{[(2S, 4S)－4－フルオロ－4－(フルオロメチル)－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミド；

3－メトキシ－5－{[(2S, 3R)－3－メチル－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}ナフタレン－2－カルボキサミド；

5－{[(2S, 3S, 4S)－4－フルオロ－3－メチル－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－3－メトキシナフタレン－2－カルボキサミド；

8－フルオロ－5－{[(2S, 3S, 4S)－4－フルオロ－3－メチル－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－3－メトキシナフタレン－2－カルボキサミド；

5－{[(2S, 4R)－4－フルオロ－5－オキソ－4－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)ピロリジン－2－イル]メトキシ}－3－メトキシナフタレン－2－カルボキサミド；

1－{[(2S, 3S)－3－エチル－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミド；

1－{[(2S, 3R)－3－エチル－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミド；

4－{[(2S, 3S, 4S)－4－フルオロ－3－メチル－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－6－メトキシキノリン－7－カルボキサミド；

1－{[(2S, 3S)－3－エチル－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミド；

1－{[(2S, 4S)－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミド；

1－{[(2S, 4S)－4－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－7－メトキシイソキノリン－6－カルボキサミド；

4－{[(2S, 4S)－4－エチル－4－フルオロ－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－6－メトキシキノリン－7－カルボキサミド；

7－メトキシ－1－{[(1S, 2S, 5R)－4－オキソ－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－2－イル]メトキシ}イソキノリン－6－カルボキサミド；

4－{[(2S, 4S)－4－フルオロ－4－メチル－5－オキソピロリジン－2－イル]メトキシ}－6－(プロパン－2－イルオキシ)キノリン－7－カルボキサミド；

7－メトキシ－1－{[(1S, 2S, 5R)－6－メチル－4－オキソ－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－2－イル]メトキシ}イソキノリン－6－カルボキサミド；

7－エトキシ－1－{[(2S, 3S, 4S)－4－フルオロ－3－メチル－5－オキ

ソピロリジン-2-イル] メトキシ} イソキノリン-6-カルボキサミド;

7-エトキシ-1- { [(2S, 4S) - 4-フルオロ-4-(フルオロメチル) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} イソキノリン-6-カルボキサミド;

7-メトキシ-1- { [(1S, 2S, 5R) - 1-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} イソキノリン-6-カルボキサミド;

1- { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;

1- { [(1S, 2S, 5R) - 1-エチル-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;

1- { [(1R, 2S, 5S) - 6-(フルオロメチル) - 4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;

1- { [(2S, 3S) - 3-シクロプロピル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;

1- { [(1R, 2S, 5S) - 5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;

7-メトキシ-1- { [(2S, 3R) - 5-オキソ-3-プロピルピロリジン-2-イル] メトキシ} イソキノリン-6-カルボキサミド;

1- { [(1S, 2S, 5R) - 6-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;

4- { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} - 6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド;

1- { [(1R, 2S, 5S) - 5-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;

1- { [(1R, 2S, 5S) - 6-(ジフルオロメチル) - 4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;

1- { [(1R, 2S, 5S) - 5-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタ-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;

4- { [(1R, 2S, 5S) - 5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} - 6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド;

4- { [(1S, 2S, 5R) - 6-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} - 6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド;

4- { [(1R, 2S, 5S) - 5-フルオロ-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} - 6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド;

7-メトキシ-1- { [(4S) - 6-オキソ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタ-4-イル] メトキシ} イソキノリン-6-カルボキサミド;

4- { [(1R, 2S, 5S) - 6-(フルオロメチル) - 4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ} - 6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド;

1- { [(2S, 3S, 4R) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド;

1- { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-

2-イル] メトキシ} - 7 - [(トリジュウテリウム) メチルオキシ] イソキノリン- 6-カルボキサミド;

4 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 6-メトキシキナゾリン- 7-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S, 4 R) - 3-エチル- 4-メトキシ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-(ペンタジュウテリウム) エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S) - 3-エチル- 4, 4-ジフルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R, 4 R) - 3-エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R) - 4, 4-ジフルオロ- 3-(メトキシメチル) - 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R, 4 S) - 4-フルオロ- 3-(メトキシメチル) - 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

7-メトキシ- 1 - { [(2 S, 3 S, 4 R) - 4-メトキシ- 3-メチル- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} イソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R, 4 R) - 4-フルオロ- 3-(メトキシメチル) - 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S, 4 R) - 3-エチル- 4-ヒドロキシ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S) - 3-(2-フルオロエチル) - 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-(プロパン- 2-イルオキシ) イソキノリン- 6-カルボキサミド;

7-エトキシ- 1 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} イソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 4-フルオロ- 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 S, 4 S) - 3-エチル- 4-フルオロ- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 8-フルオロ- 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R) - 3-エチル- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 4-フルオロ- 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R) - 3-エチル- 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 8-フルオロ- 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

4-フルオロ- 7-メトキシ- 1 - { [(1 S, 2 S, 5 R) - 6-メチル- 4-オキソ- 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ- 2-イル] メトキシ} イソキノリン- 6-カルボキサミド;

8-フルオロ- 7-メトキシ- 1 - { [(1 S, 2 S, 5 R) - 6-メチル- 4-オキソ- 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ- 2-イル] メトキシ} イソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R) - 3-(フルオロメチル) - 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1 - { [(2 S, 3 R, 4 S) - 4-フルオロ- 3-(フルオロメチル) - 5-オキソピロリジン- 2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン- 6-カルボキサミド;

1- { [(2S, 3S, 4S) - 3-シクロプロピル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2S, 3S, 4R) - 3-シクロプロピル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2S, 3S, 4S) - 4-フルオロ-3-(2-フルオロエチル)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1- { [(2S) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-(プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド ;

4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1- { [(2S) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-(プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド ;

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1- { [(2S) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-(プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド ;

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1- { [(2S) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-(プロパン-2-イルオキシ) イソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソ(3, 4-ビスジュウテリウム)ピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

4- { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド ; および

1- { [(2S, 3R, 4R) - 4-フルオロ-3-(フルオロメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド
から選択される請求項4に記載の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項24】

1- { [(2S, 3S, 4S) - 4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2R, 3R, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2S, 3R) - 3-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

7-メトキシ-1- { [(1S, 2S, 5R) - 6-メチル-4-オキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] メトキシ } イソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2S, 3S, 4R) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

4- { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 6-メトキシキナゾリン-7-カルボキサミド ;

1- { [(2S, 3R, 4S) - 4-フルオロ-3-(メトキシメチル)-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2S, 3S, 4R) - 3-エチル-4-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド ;

1- { [(2S, 3S) - 3-(2-フルオロエチル)-5-オキソピロリジン-2-

イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3R, 4S) - 4-フルオロ-3-(フルオロメチル) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

1- { [(2S, 3S, 4S) - 4-フルオロ-3-(2-フルオロエチル) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド；

4- { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} - 6-メトキシキノリン-7-カルボキサミド；および

1- { [(2S, 3R, 4R) - 4-フルオロ-3-(フルオロメチル) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ} - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド

から選択される請求項23に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体。

【請求項25】

自己免疫疾患、炎症性疾患、自己炎症性状態、疼痛状態、呼吸、気道、および肺の状態、胃腸（GI）障害、アレルギー性疾患、感染症に基づく疾患、外傷および組織傷害に基づく状態、線維症疾患、IL1経路の過剰活性により主導される疾患、眼／眼球疾患、関節、筋肉、および骨の障害、皮膚／皮膚科学的疾患、腎疾患、遺伝子疾患、造血疾患、肝疾患、口腔疾患、糖尿病（例えばII型）およびその合併症を含む代謝疾患、増殖性疾患、心血管状態、血管状態、神経炎症状態、神経変性状態、癌、敗血症、肺の炎症および損傷、または肺高血圧症からなる群から選択される疾患または状態を治療するための、請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体を含む医薬組成物。

【請求項26】

疾患または状態が、全身性エリトマトーデス（SLE）、ループス腎炎、リウマチ性関節炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、痛風、クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、慢性腎疾患または急性腎損傷、慢性閉塞性肺障害（COPD）、喘息、または気管支痙攣である、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

IRAK受容体が介在する、またはそうでなければIRAK受容体に関連する疾患または状態を治療するための、請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体を含む医薬組成物。

【請求項28】

請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体と、薬学的に許容できるビヒクル、希釈剤、もしくは担体とを含む医薬組成物。

【請求項29】

請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体である第1の化合物と、全身性エリトマトーデス（SLE）、ループス腎炎、リウマチ性関節炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、痛風、クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、慢性腎疾患または急性腎損傷、慢性閉塞性肺障害（COPD）、喘息、または気管支痙攣の治療に有用な承認薬または臨床候補から選択される第2の化合物と、任意選択の薬学的に許容できる担体、ビヒクル、または希釈剤とを含む治療上有効な量の組成物を含む医薬組合せ。

【請求項30】

請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは前記塩の互変異性体である第1の化合物と、非ステロイド系抗炎症剤、免疫調節および／または抗炎症剤、抗マラリア剤、抗生剤、抗

TNF α 剤、抗CD20 剤、止瀉薬、胆汁酸結合剤、緩下剤、Tリンパ球活性化、抗IL1 治療、グルココルチコイド受容体モジュレーター、アミノサリチル酸誘導体、限定する物ではないが、スルファサラジンおよびメサラジン、抗 α 4 インテグリン剤、 α 1ーまたは α 2ーアドレナリン作動性アゴニスト剤、 β ーアドレナリン作動性アゴニスト、抗コリン作動剤、吸入長時間作用性ベータアゴニスト、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト、長時間作用性コルチコステロイド、ロイコトリエン経路モジュレーター、H1 受容体アンタゴニスト、PDE4 阻害剤、ビタミンD 受容体モジュレーター、Nrf2 経路活性化剤、RAR 関連オーファン受容体 (ROR) ファミリーのモジュレーター、ケモカイン受容体のモジュレーターおよび／またはアンタゴニスト、プロスタグランジン、PDE5 阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化剤、インターフェロン、スフィンゴシン1ーリン酸受容体モジュレーター、補体経路の阻害剤、ヤヌスキナーゼ (JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 の複数のうちの1 種) の阻害剤、他の抗炎症または免疫調節キナーゼの阻害剤、抗酸化剤、IL5 の阻害剤、IL4 の阻害剤、IL13 の阻害剤、抗IL6 薬剤、IL17 / IL17R の阻害剤 / アンタゴニスト、IL12 および／またはIL23 のアンタゴニスト、IL33 の阻害剤、IL9 の阻害剤、GM-CSF の阻害剤、抗CD4 剤、CRTTH2 アンタゴニスト、Bリンパ球刺激物質の阻害剤、CD22 特異的モノクローナル抗体、インターフェロン α の阻害剤、I 型インターフェロン受容体の阻害剤、Fc γ RIIB アゴニスト、熱ショックタンパク質10 の変性および／または組換え版、TNFスーパーファミリー受容体12A の阻害剤、キサンチンの阻害剤、URAT1 の阻害剤、痛風の治療および／または尿酸レベルの低減のための薬剤、Toll様受容体の阻害剤、TLRのアゴニスト、活性化剤SIRT1、A3 受容体アゴニスト、乾癬治療のための薬剤、抗線維化剤、プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の阻害剤、MAdCAMの阻害剤、結合組織増殖因子 (CTGF) の阻害剤、カテプシンCの阻害剤、可溶性エポキシド加水分解酵素の阻害剤、TNFR1 関連死ドメインタンパク質の阻害剤、抗CD19 剤、抗B7RP1 剤、ICOSリガンドの阻害剤、胸腺間質性リンパタンパク質の阻害剤、IL2 の阻害剤、ロイシンリッチリピート神経タンパク質6A の阻害剤、インテグリンの阻害剤、抗CD40L 剤、ドーパミンD3 受容体のモジュレーター、ガレクチン-3 の阻害剤 / モジュレーター、糖尿病性腎症を治療するための薬剤、急性腎損傷を治療するための薬剤、インフラマソームのモジュレーター、プロモドメインのモジュレーター、GPR43 のモジュレーター、またはTRPチャネルの阻害剤からなる群から選択される第2 の化合物と、任意選択の薬学的に許容できる担体、ビヒクル、または希釈剤とを含む治療上有効な量の組成物を含む医薬組合せ。

【請求項31】

第2 の化合物が、コルチコステロイド、ヒドロキシクロロキン、シクロホスファミド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、ヤヌスキナーゼ阻害剤、スタチン、カルシポトリエン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、およびアンギオテンシン受容体遮断剤からなる群から選択される、任意選択の薬学的に許容できる担体、賦形剤、または希釈剤との、請求項30 に記載の医薬組合せ。

【請求項32】

第2 の化合物が、ヤヌスキナーゼ阻害剤である、請求項31 に記載の組合せ。

【請求項33】

ヤヌスキナーゼ阻害剤が、ルキシリチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ、デセルノチニブ、セルドゥラチニブ、JTE-052、ペフィシチニブ、GLPG-0634、INCBI-47986、INCBI-039110、PF-04965842、XL-019、ABT-494、R-348、GSK-2586184、AC-410、BMS-911543、およびPF-06263276 から選択される、請求項32 に記載の組合せ。

【請求項34】

7-メトキシイソキノリン-6-カルボニトリル；

1-クロロ-7-ヒドロキシイソキノリン-6-カルボニトリル；

1-クロロ-7-メトキシイソキノリン-6-カルボニトリル；
4-クロロ-6-ヒドロキシキノリン-7-カルボニトリル；
4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-カルボニトリル；
6-メトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボニトリル；
4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-7-カルボニトリル；
メチル5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシ-2-ナフトエート；
5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトアミド；
メチル8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトエート；
8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ナフトアミド；
(7R, 7aS)-3, 3, 7-トリメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5(3H)-オン；
(7R, 7aS)-7-エチル-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5(3H)-オン；
(7S, 7aS)-3, 3-ジメチル-7-ビニルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5(3H)-オン；
(7S, 7aS)-7-シクロプロピル-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5(3H)-オン；
(6R, 7S, 7aS)-6-フルオロ-3, 3, 7-トリメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5(3H)-オン；
(6S, 7S, 7aS)-6-フルオロ-3, 3, 7-トリメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5(3H)-オン；
(6S, 7S, 7aS)-7-エチル-6-フルオロ-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5(3H)-オン；
(6R, 7S, 7aS)-7-エチル-6-フルオロ-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5(3H)-オン；
(7S, 7aS)-7-エチル-6-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5(3H)-オン；
(3S, 4S, 5S)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピロリジン-2-オン；
(4R, 5S)-4-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン；
(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン；
(3S, 4S, 5S)-4-エチル-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン；
(4R, 5S)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-オン；
(4S, 5S)-3-(ベンジルオキシ)-4-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン；
(4S, 5S)-4-(2-フルオロエチル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン；
(3S, 4R, 5S)-3-フルオロ-4-(フルオロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン；
(3S, 4S, 5S)-3-フルオロ-4-(2-フルオロエチル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン；もしくは
(3R, 4R, 5S)-3-フルオロ-4-(フルオロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン

からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項35】

化合物、1- { [(2S, 3S, 4S) - 4-フルオロ-3- (2-フルオロエチル) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項36】

化合物、1- { [(2S, 3R) - 3-エチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項37】

化合物、1- { [(2S, 3S, 4S) - 4-フルオロ-3-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項38】

化合物、1- { [(2S, 3R, 4S) - 4-フルオロ-3- (フルオロメチル) - 5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項39】

化合物、4- { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 6-メトキシキナゾリン-7-カルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項40】

化合物、7-メトキシ-1- { [(1S, 2S, 5R) - 6-メチル-4-オキソ-3-アザピシクロ [3.1.0] ヘキサ-2-イル] メトキシ } イソキノリン-6-カルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項41】

化合物、1- { [(2S, 3S, 4R) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項42】

化合物、1- { [(2S, 3S, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【請求項43】

化合物、1- { [(2R, 3R, 4S) - 3-エチル-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-イル] メトキシ } - 7-メトキシイソキノリン-6-カルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩または前記化合物もしくは塩の互変異性体。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2015/052251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/26 C07D207/273 C07D209/52 C07D215/48 C07D217/02
C07D217/22 C07D217/24 C07D239/86 C07D239/88 C07D263/24
C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D405/12 C07D405/14

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)
C07D C07C C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/31006 A1 (GLYCOMED INC [US]) 28 August 1997 (1997-08-28) the whole documents; in particular, claims 1 and 33; page 155, the fourth compound of table A; and page 43, last paragraph - page 44, first paragraph -----	1-9, 25-28
X	EP 1 724 268 A1 (KIRIN BREWERY [JP] KIRIN PHARMA KK [JP]) 22 November 2006 (2006-11-22) the whole documents; in particular, claims 1, 28, and 44; pages 157-171, compounds 116, 145, 147, 179, and 193; and page 9, paragraph [0020] -----	1-3, 25-28
X	US 3 673 238 A (ELPERN BILL ET AL) 27 June 1972 (1972-06-27) the whole document ----- -/-	1,3,25, 27,28

☒ 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

13 May 2015

Date of mailing of the international search report

03/06/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2015/052251

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 347 932 A2 (RORER INT OVERSEAS [US]) 27 December 1989 (1989-12-27) the whole document	1-3,27
X	EP 1 777 218 A1 (EISAI R&D MAN CO LTD [JP]) 25 April 2007 (2007-04-25) page 24; compounds (a-61) page 237, line 30 - line 37	1-3
X	WO 01/04102 A1 (ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ZENECA PHARMA SA [GB]; CRAWLEY GRAHAM CHARLES) 18 January 2001 (2001-01-18) page 108, line 10 - line 18	1,3
X	ROBERT S. COLEMAN ET AL: "An efficient synthesis of the naphthalene subunits of the protein kinase C inhibitor calphostin C", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 56, no. 4, 1 February 1991 (1991-02-01), pages 1357-1359, XP055188363, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo00004a006 page 1858, compound 11, and the last entry of table I page 1359; compound 5c	1,3
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2008, YU, XINHAI: "Method for preparing 3,5-bis(2,4-diaminophenoxy)-2-naphthoic acid", XP002739596, retrieved from STN Database accession no. 2008:1018912 the abstract; and the compound with the Registry Number [1055875-18-7] -& CN 101 245 022 A (DONGHUA UNIVERSITY, PEOP. REP. CHINA) 20 August 2008 (2008-08-20)	1-3
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 8 April 2013 (2013-04-08), Chemical Catalog; Supplier: CiventChem: XP002739597, Database accession no. 1427393-40-5 the whole document	34

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2015/052251

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	L. NATHAN TUMEY ET AL: "Identification and optimization of indolo[2,3-c]quinoline inhibitors of IRAK4", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 24, no. 9, 29 March 2014 (2014-03-29) , pages 2066-2072, XP055189104, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.03.056 the whole document -----	1-43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/052251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9731006	A1	28-08-1997	AU 2137297 A 10-09-1997
		EP 0882057 A1 09-12-1998	
		US 5837689 A 17-11-1998	
		WO 9731006 A1 28-08-1997	
EP 1724268	A1	22-11-2006	EP 1724268 A1 22-11-2006
		TW 200538120 A 01-12-2005	
		WO 2005080377 A1 01-09-2005	
US 3673238	A	27-06-1972	NONE
EP 0347932	A2	27-12-1989	AU 3678689 A 11-01-1990
		EP 0347932 A2 27-12-1989	
		JP H0245419 A 15-02-1990	
		US 4861795 A 29-08-1989	
EP 1777218	A1	25-04-2007	AT 355275 T 15-03-2006
		AT 399766 T 15-07-2008	
		AT 419239 T 15-01-2009	
		AU 9598601 A 29-04-2002	
		AU 2001295986 A1 04-07-2002	
		AU 2006203099 A1 10-08-2006	
		AU 2006236039 A1 07-12-2006	
		CA 2426461 A1 25-04-2002	
		CN 1478078 A 25-02-2004	
		CN 101024627 A 29-08-2007	
		CY 1107491 T1 13-03-2013	
		DE 60126997 T2 25-10-2007	
		DK 1415987 T3 02-07-2007	
		EP 1415987 A1 06-05-2004	
		EP 1506962 A2 16-02-2005	
		EP 1777218 A1 25-04-2007	
		ES 2282299 T3 16-10-2007	
		ES 2318649 T3 01-05-2009	
		HU 0302603 A2 28-11-2003	
		IL 155447 A 05-06-2008	
		JP 3712393 B2 02-11-2005	
		JP 4354929 B2 28-10-2009	
		JP 5086304 B2 28-11-2012	
		JP 2005272474 A 06-10-2005	
		JP 2009215313 A 24-09-2009	
		KR 20030040552 A 22-05-2003	
		KR 20050108426 A 16-11-2005	
		MX 242553 B 06-12-2006	
		NO 326781 B1 16-02-2009	
		NZ 525324 A 24-03-2005	
		PT 1415987 E 31-05-2007	
		TW I304061 B 11-12-2008	
		US 2004053908 A1 18-03-2004	
		US 2006160832 A1 20-07-2006	
		US 2006247259 A1 02-11-2006	
		US 2010197911 A1 05-08-2010	
		US 2011118470 A1 19-05-2011	
		WO 0232872 A1 25-04-2002	
WO 0104102	A1	18-01-2001	AT 375984 T 15-11-2007
		AU 6578900 A 30-01-2001	
		BR 0012157 A 02-04-2002	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/052251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CA 2378291 A1	18-01-2001
		CN 1360582 A	24-07-2002
		DE 60036812 T2	17-07-2008
		ES 2292461 T3	16-03-2008
		JP 2003504360 A	04-02-2003
		MX PA01012887 A	30-07-2002
		NO 20020042 A	04-03-2002
		US 6806274 B1	19-10-2004
		WO 0104102 A1	18-01-2001

CN 101245022	A	20-08-2008	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)		
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04		4 C 0 6 9		
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08		4 C 0 7 2		
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00		4 C 0 8 4		
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02		4 C 0 8 5		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 6		
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02		4 C 2 0 4		
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02				
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00				
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00				
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00				
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02				
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00				
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16				
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02				
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10				
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00				
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28				
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00				
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00				
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04				
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12				
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02				
A 6 1 P	17/08	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1			
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/08				
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/06				
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/02				
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06				
A 6 1 K	38/21	(2006.01)	A 6 1 K	45/00				
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	37/66	G			
A 6 1 K	38/00	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N			
A 6 1 K	31/56	(2006.01)	A 6 1 K	37/02				
A 6 1 K	31/4706	(2006.01)	A 6 1 K	31/56				
A 6 1 K	31/675	(2006.01)	A 6 1 K	31/4706				
A 6 1 K	31/52	(2006.01)	A 6 1 K	31/675				
A 6 1 K	31/343	(2006.01)	A 6 1 K	31/52				
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/343				
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/519				
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	C 0 7 D	401/12				
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709				
C 0 7 D	215/48	(2006.01)	C 0 7 D	405/12				
A 6 1 K	31/47	(2006.01)	C 0 7 D	215/48				
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/47				
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725				
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	C 0 7 D	417/12				
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/541				
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	C 0 7 D	413/12				
C 0 7 D	217/24	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377				

C O 7 D 491/056 (2006.01)	C O 7 D 217/24
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 491/056
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 405/14
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C O 7 D 403/12
C O 7 D 487/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 3 7
C O 7 D 263/24 (2006.01)	A 6 1 K 31/4015
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	C O 7 D 263/24
C O 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
C O 7 D 217/02 (2006.01)	C O 7 D 401/14
C O 7 D 217/22 (2006.01)	C O 7 D 217/02
C O 7 D 239/88 (2006.01)	C O 7 D 217/22
C O 7 D 239/86 (2006.01)	C O 7 D 239/88
C O 7 D 498/04 (2006.01)	C O 7 D 239/86
C O 7 D 207/26 (2006.01)	C O 7 D 498/04 1 0 3
C O 7 D 209/02 (2006.01)	C O 7 D 207/26
A 6 1 K 31/635 (2006.01)	C O 7 D 209/02
	A 6 1 K 31/635

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

(72)発明者 デビッド ランドルフ アンダーソン
アメリカ合衆国 06420 コネチカット州 セーレム市 フォーン・ラン 32

(72)発明者 マーク エドワード バネージ
アメリカ合衆国 01742 マサチューセッツ州 コンコード市 サウスフィールド・サークル 39

(72)発明者 ケヴィン ジョセフ カラン
アメリカ合衆国 08873 ニュージャージー州 サマセット市 グローサー・ロード 18

(72)発明者 クリストフ マーティン デーンハルト
カナダ国 ヴィー5シー 0イー3 バーナビー・ブリティッシュ・コロンビア ブキャナン・ストリート 1803-4400

(72)発明者 ロリ クリム ガヴリン
アメリカ合衆国 19085 ペンシルベニア州 ヴィラノーバ市 クレアモント・ロード 306

(72)発明者 ジョエル アダム ゴールドバーグ
アメリカ合衆国 70118 ルイジアナ州 ニューオーリンズ市 ショート・ストリート 2116

(72)発明者 スンギル ハン
アメリカ合衆国 06355 コネチカット州 ミスティック市 ディアフィールド・リッジ・ドライブ 286

(72)発明者 デイヴィッド ヘップワース
アメリカ合衆国 01742 マサチューセッツ州 コンコード市 サドベリー・ロード 282

(72)発明者 ホーングーチフ フアング
アメリカ合衆国 63017 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 ヌーニング・トゥリー・ド

- ライブ 1126
 (72)発明者 アーサー リー
 アメリカ合衆国 20882 メリーランド州 ゲイザースバーグ市 ダマスカス・ロード 74
 00
 (72)発明者 キャサリン リン リー
 アメリカ合衆国 02465 マサチューセッツ州 ウェスト・ニュートン市 アダムス・アヴェ
 ニュー 167
 (72)発明者 フランク エルトリッジ ラバーリング
 アメリカ合衆国 01720 マサチューセッツ州 アクトン市 サットン・プレイス 2
 (72)発明者 マイケル デニス ロー
 アメリカ合衆国 10606 ニューヨーク州 ホワイト・プレインズ市 マーティン・アヴェニ
 ュー 4 #118
 (72)発明者 ジョン ポール マチアス
 アメリカ合衆国 01742 マサチューセッツ州 コンコード市 メイン・ストリート 133
 8
 (72)発明者 ニコラス パパイオアンス
 アメリカ合衆国 02127 マサチューセッツ州 ボストン市 イースト・4ス・ストリート
 743
 (72)発明者 アクシャイ パットニー
 アメリカ合衆国 02452 マサチューセッツ州 ウォルサム市 トラペロ・ロード 600
 ユニット 11
 (72)発明者 ベッツィー スーザン ピアス
 アメリカ合衆国 06333 コネチカット州 イースト・ライム市 グラッシー・ヒル・ロード
 237
 (72)発明者 エディン サイア
 アメリカ合衆国 02446 マサチューセッツ州 ブルックリン市 ケンウッド・ストリート
 19
 (72)発明者 ジョセフ ウォルター ストロウバッチ
 アメリカ合衆国 63385 ミズーリ州 ウェンツヴィル市 クロケット・クリーク 114
 (72)発明者 ジョン デイヴィッド ターズベック
 アメリカ合衆国 02155 マサチューセッツ州 メドフォード市 ステーション・ランディン
 グ 55 #515
 (72)発明者 リチャード ヴァルガス
 アメリカ合衆国 01730 マサチューセッツ州 ベドフォード市 ジョナサン・レーン 12
 (72)発明者 シャオルン ワン
 アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア州 サンディエゴ市 ゴールデン・サイプレス・ブ
 レイス 13572
 (72)発明者 スティーヴン ウェイン ライト
 アメリカ合衆国 06371 コネチカット州 オールド・ライム市 ホワイトマン・レーン 1
 (72)発明者 クリストフ ウォルフガング ザップ
 アメリカ合衆国 01752 マサチューセッツ州 マルボロ市 キンダー・サークル 48

Fターム(参考) 4C031 MA10

4C034 AA10 AL10 AM01

4C050 AA01 BB04 CC04 CC17 EE01 EE02 FF02 GG03 HH04

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE02 BA08 BB04 BC01

4C063 AA01 AA03 BB08 CC02 CC14 CC17 CC29 CC52 CC54 CC61

CC62 CC64 CC72 CC73 CC78 CC81 DD02 DD03 DD08 DD10

DD14 DD15 EE01

4C069 AA05 AB15 BA01 BB02 BB12 BB15 BB16 BC01 BC05 BC12

4C072 AA01 BB02 CC01 CC11 DD10 EE03 FF03 GG07 UU08

4C084 AA02 AA19 BA44 DA21 DC32 DC50 MA02 NA05 ZA592 ZA732
ZA812 ZA892 ZB072 ZB112 ZB132 ZB152 ZB272 ZB322 ZB382 ZC202
ZC312 ZC412

4C085 AA14 CC23 EE03

4C086 AA01 AA02 AA03 BA06 BC08 BC26 BC28 BC30 BC42 BC69
BC73 BC87 CB07 CB09 DA08 DA20 DA35 GA02 GA07 GA09
GA10 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA08 ZA15 ZA33 ZA36
ZA42 ZA51 ZA59 ZA66 ZA67 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96
ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB32 ZB35 ZC31
ZC35 ZC41

4C204 BB04 CB01 DB30 EB03 FB01 GB03