(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6492128号
(P6492128)

(45)発行日　平成31年3月27日(2019.3.27)　(24)登録日　平成31年3月8日(2019.3.8)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 207/26	(2006.01)	C07D	207/26	CSP
C07D 401/12	(2006.01)	C07D	401/12	
C07D 403/12	(2006.01)	C07D	403/12	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111
A61P 37/06	(2006.01)	A61P	37/06	

請求項の数 2　(全 342 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-135751(P2017-135751)
(22)出願日　平成29年7月11日(2017.7.11)
(62)分割の表示　特願2016-560419(P2016-560419)の分割
原出願日　平成27年3月26日(2015.3.26)
(65)公開番号　特開2017-206549(P2017-206549A)
(43)公開日　平成29年11月24日(2017.11.24)
審査請求日　平成30年3月23日(2018.3.23)
(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)

(73)特許権者　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　眞紀
(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ＩＲＡＫ４阻害剤としてのそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
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；
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；
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；
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；
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；
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；

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-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-{[(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-{[(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；
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；
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；
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；および
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；
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。

【請求項２】

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；
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；および
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

からなる群から選択される請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。
【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。
【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、ＴＮＦα、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遍在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（Ｌａｖｉｎｅ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. Burkhart、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. Lavine、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. Rekhter、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ら（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.ら（2011）、「Oncogenically active MyD88 mutations in human lymphoma」、Nature 470：115。

【発明の概要】

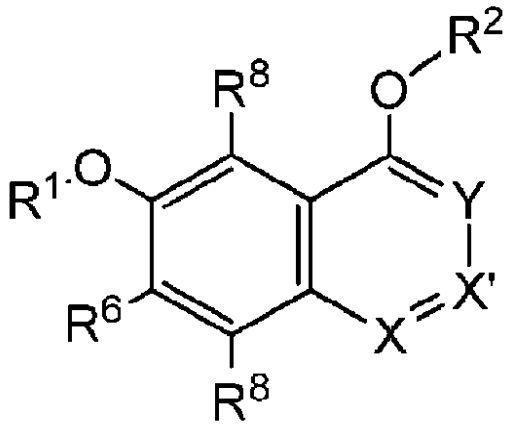
【課題を解決するための手段】

【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、ＣＲ^{8}、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、
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$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}）$_{m}$－Ｃ$_{6}$～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、－ＯＲ^{5}、－ＳＲ^{5}、－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}、シアノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、またはＣ$_{1}$～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}）$_{m}$－（３～１０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}）$_{m}$－Ｃ$_{6}$～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Ｒ^{4}’で置換されていてもよく、またはＲ^{2}は、Ｃ$_{1}$～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Ｃ$_{1}$～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、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、オキソ、－ＯＲ^{5}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{9}、－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－（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}）$_{n}$－Ｃ$_{6}$～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}、－ＳＲ^{5}、－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}、シアノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、もしくはＣ$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{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$_{2}$）$_{t}$ＣＮ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$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、もしくはＣ$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、前記アルキルは、ハロゲン、重水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルチオリル、－ＮＲ^{11a}Ｒ^{11b}、シアノ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、もしくはＣ$_{3}$～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$_{2}$Ｒ^{7}、またはシアノであり、

Ｒ^{7}は、水素またはＣ$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～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$_{1}$～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$_{1}$～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$_{5}$～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$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルで置換されていてもよく、

Ｒ^{10}は、Ｃ$_{1}$～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$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、前記アルキルは、重水素、Ｃ$_{1}$～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$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキルの場合、前記アルキルは、重水素、Ｃ$_{1}$～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Ｐ４０　Ａｂ（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。

【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。

【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。

【００１５】

用語「約」は、それが言及する公称値の±１０％、一実施形態では±５％、別の一実施形態では±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。

【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～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～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～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。

【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～C_6）アルコキシ、（C_6～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～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、メチレン（－CH_2－）、１，２－エチレン（－CH_2CH_2－）、２，２－ジメチレン、１，３－プロピレン（－$CH_2CH_2CH_2$－）、２－メチルプロピレン、１，４－ブチレン（－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－）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$C_{2\sim 6}$アルケニル基を含有している場合、化合物は、純粋なＥ（ｅｎｔｇｅｇｅｎ）形、純粋なＺ（ｚｕｓａｍｍｅｎ）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（ｄｅｕｔｅｒｏ）、シアノ、トリフルオロメチル、（C_1～C_6）アルコキシ、（C_6～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～C_6）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「$C_{2\sim 6}$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、（C_1～C_6）アルコキシ、（C_6～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～C_6）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、ビシ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、架橋ビシクロアルキル系を含み、それにはビシクロ［２．２．１］ヘプタンおよびビシクロ［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、（C_1～C_6）アルコキシ、（C_6～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～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、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、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～C_6）アルコキシ、（C_6～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～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。

【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】

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の部分を指し、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。

【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］オキサジン－３（４Ｈ）－オニル、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～C_6）アルコキシ、（C_6～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～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。

【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。

【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、（C_1～C_6）アルコキシ、（C_6～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～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。

【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、ａｓ－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。

【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、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いてよい場合、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。

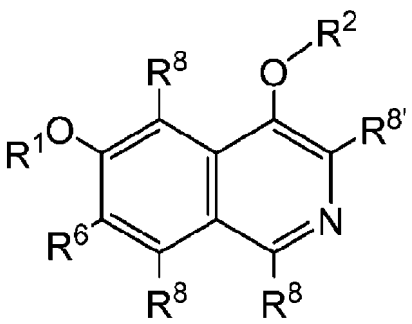
【００３１】
ある場合には、１個または複数個のヘテロ原子（すなわち、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル）を含有する環式置換基中の原子の数は、接頭語「ｘ～ｙ員」により示され、ｘは、その置換基の環部分を形成する原子の最小数であり、ｙは、最大数である。したがって、例えば、「５～６員ヘテロアリール」は、ヘテロアリールの環部分中に１個または複数個のヘテロ原子を含めて５～６個の原子を含有するヘテロアリールを指す。本発明のヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から選択される。

【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→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。

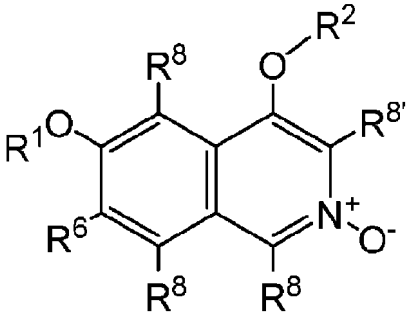
【００３３】
化合物を分解かつ排除する自然生化学過程の一部として代謝産物が形成され得ることを当業者なら理解するであろう。例えば、本発明のいくつかの化合物は、以下に示すように、式Ｉｆ’の化合物において、または式Ｉａの他の種類の化合物において、Ｎ－オキシドを自然に形成し得る。自然生化学過程の一部として形成されるこれらまたは他のものなどの代謝産物は、本発明の範囲内にある。

【００３４】

【化２】



IIf



IIf'

【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いてもよい。

【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ＩＩＩａ」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ＩＩＩａ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レオマーとして、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個または複数個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、ジアステレオマーの混合物が存在すること示すことを意味する。

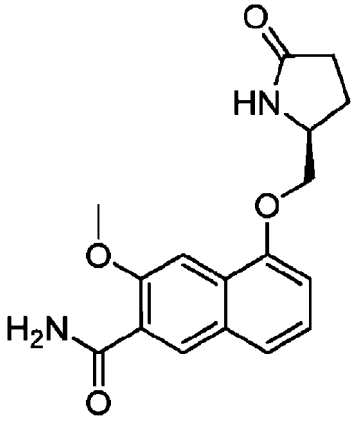
【００４５】

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、ジアステレオ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レオマー対など）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。

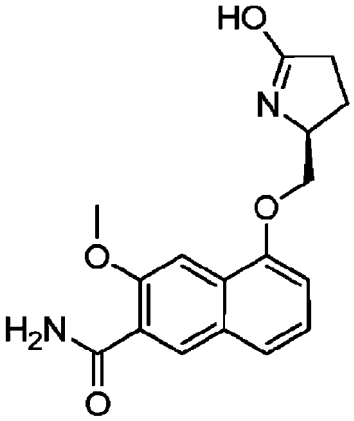
【００４６】

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、ＩＩ、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。

【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。

【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、ガラクタル酸塩、ガラクツロン酸塩、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。

【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。

【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～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、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{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、^{3}Ｈ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、^{3}Ｈ、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、^{2}Ｈ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。

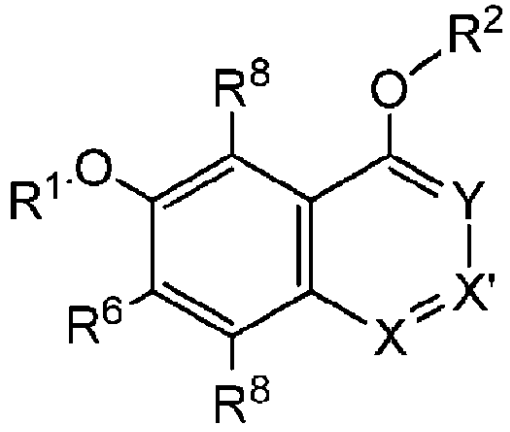
【００６０】

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Ｉａ

【００６１】

【化７】



Ia

（式中、

ＸおよびＸ’は、それぞれ独立に、ＣＲ^{8}、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】

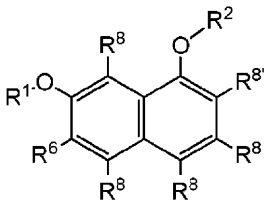
一態様では、本発明は、式Ｉａ（式中、ＸはＮ、Ｘ’はＣＲ^{8}、ＹはＣＲ^{8}’であり、ＸはＮ、Ｘ’はＮ、ＹはＣＲ^{8}’であり、ＸはＮ、Ｘ’はＣＲ^{8}、ＹはＮであり、ＸはＣＲ^{8}、Ｘ’およびＹはＮであり、ＸおよびＸ’はＣＲ^{8}、ＹはＮであり、ＸはＣＲ^{8}、ＹはＣＲ^{8}’、Ｘ’はＮであり、ＸおよびＸ’はＣＲ^{8}、ＹはＣＲ^{8}’である）の化合物、または前記化合物の薬学的に許容できる塩または前記塩の互変異性体を提供する。別の一態様では、Ｒ^{6}は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{7}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{7}、またはシアノであり、Ｒ^{7}は水素であり、または前記化合物の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ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩｆ、またはＩＩｇ

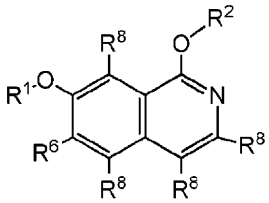
【００６４】

【化８】



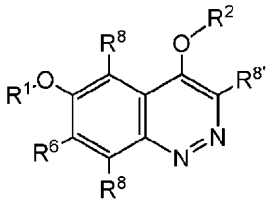
IIa

,



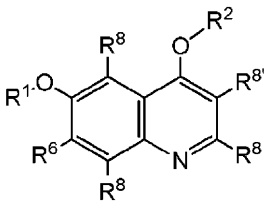
IIb

,



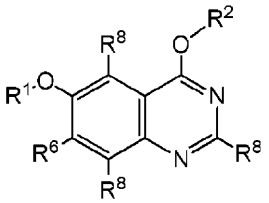
IIc

,



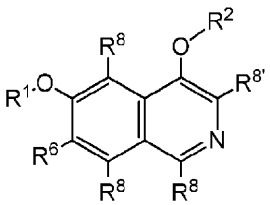
IId

,



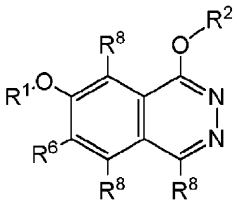
IIe

,



IIf

または



IIg

（式中、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、またはＣ$_{1}$～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$_{1}$～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$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、オキソ、－ＯＲ^{5}、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{9}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$ＣＮ（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）、もしくは（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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシで置換されていてよく、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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、もしくはＣ$_{1}$～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$_{1}$～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$_{1}$～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$_{1}$～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$_{1}$～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$_{1}$～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$_{5}$～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$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルで置換されていてもよく、
Ｒ^{10}は、Ｃ$_{1}$～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～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～C_4アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、－（$CR^{3a}R^{3b}$）$_m$－（３～６員シクロアルキル）、または１～３個のヘテロ原子を有する－（$CR^{3a}R^{3b}$）$_m$－（３～５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、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～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、もしくはC_1～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～C_3アルキルであり、R^6は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨR^7またはシアノであり、R^7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、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、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C_1～C_3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、R^2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、またはヘテロシクロアルキルは、１～４個のR^4で置換されていてもよい。

【００６８】

別の一態様では、R^2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、C_1～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～C_3フルオロアルキル、またはC_1～C_6アルコキシで置換されていてもよく、R^qは、独立に、水素、重水素、またはC_1～C_3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C_1～C_3アルキルであり、R^4は、出現ごとに、独立に、ハロゲン、C_1～C_3アルキル、C_2～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は、それぞれ独立に、１～５個の重水素、ハロゲン、ＯＨ、シアノ、Ｃ$_{1}$～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、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$～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、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、もしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$フルオロアルキルで置換されていてもよく、Ｒ^{5}は、水素、メチル、またはエチルであり、Ｒ^{9}は、フェニルであり、Ｒ^{10}は、Ｃ$_{1}$～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、ＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$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。

【００６９】

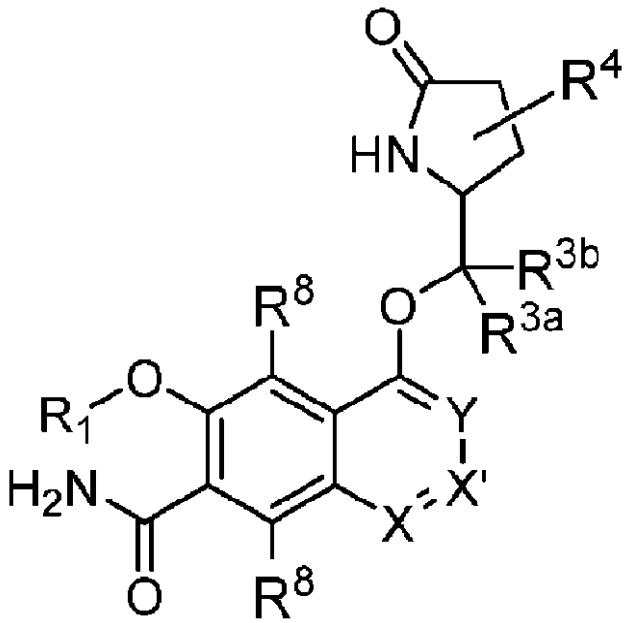
別の一態様では、Ｒ^{4}は、Ｆ、Ｃｌ、ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル（１～５個の重水素、Ｃｌ、Ｆ、ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシで置換されていてもよい）から選択され、または２個のＲ^{4}は、それらが結合している各炭素と一緒になり、シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルは、１～３個のＣｌ、Ｆ、ＯＨ、メチル、エチル、プロピル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ヒドロキシアルキル、メトキシ、もしくはエトキ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、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$フルオロアルキル、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$ＣＮ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。

【００７０】

別の一実施形態では、本発明は、式ＩＩＩ

【００７１】

【化９】



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、
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはＣ$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＣ$_{1}$～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$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～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$_{2}$）$_{t}$ＣＮまたは－Ｃ$_{1}$～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、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$_{1}$～Ｃ$_{3}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ジフルオロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$トリフルオロアルキル、Ｃ$_{1}$～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$_{1}$～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$_{1}$～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$_{1}$～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$_{1}$～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～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CR^8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CR^8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CR^8である。別の一態様では、ＸはＮであり、Ｘ’はCR^8であり、Ｙは$CR^{8'}$である。

【００７３】

別の一態様では、R^1は、C_1～C_3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C_1～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}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、R^4は、出現ごとに、独立に、Ｆ、Ｃｌ、ＯＨ、もしくはC_1～C_3アルキル（１～５個の重水素、Ｃｌ、Ｆ、ＯＨ、C_1～C_3アルキル、もしくはC_1～C_3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R^4は、それらが結合している各炭素と一緒になり、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Ｃｌ、Ｆ、ＯＨ、メチル、エチル、プロピル、C_1～C_3ハロアルキル、C_1～C_3ジハロアルキル、C_1～C_3トリハロアルキル、C_1～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炭素と一緒になり、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、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3フルオロアルキル、もしくは－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_t$ＣＮで置換されていてもよい。

【００７４】

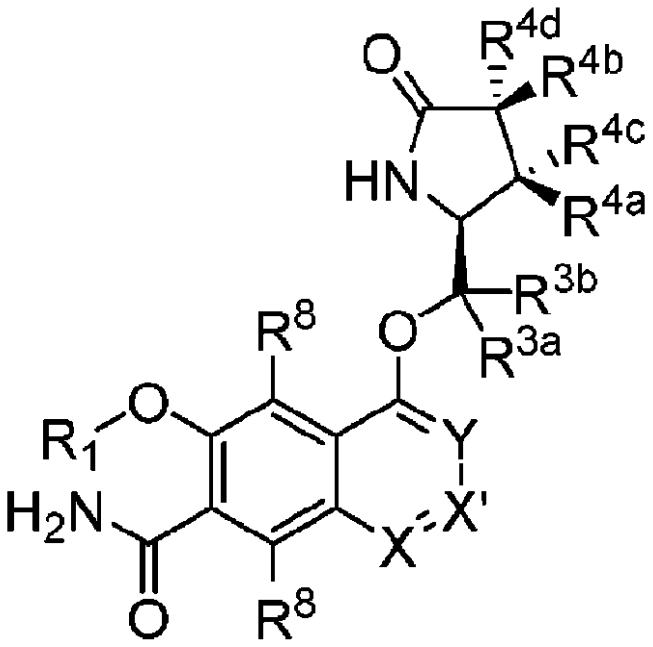
さらに別の一態様では、R^1は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルであり、前記R^1部分の各々は、重水素、フルオロ、またはメトキシで置換されていてもよく、R^4は、独立に、フルオロ、ＯＨ、メチル、エチル、ビニル、プロピルから選択されてもよく、前記メチル、エチル、ビニル、もしくはプロピルは、１、２、もしくは３個のフルオロ、ＯＨ、もしくはメトキシで置換されていてもよく、または２個のR^4は、それらが結合している各炭素と一緒になり、シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルを形成し、前記シクロプロピル、シクロブチル、もしくはシクロペンチルは、１～３個のＣｌ、Ｆ、ＯＨ、メチル、フルオロメチル、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、C_1～C_3ハロアルキル、C_1～C_3ジハロアルキル、C_1～C_3トリハロアルキル、C_1～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、R^8は、独立に、水素、ハロゲン、またはC_1～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い。

【００７５】

別の一実施形態では、本発明は、式ＩＩＩａ

【００７６】

【化１０】



IIIa

（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$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、またはＣ$_{1}$～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$_{1}$～Ｃ$_{3}$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、－ＯＲ^{5}、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、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、－ＯＲ^{5}、－（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Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、ＮＨ$_{2}$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各炭素と一緒になり、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、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、もしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$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各炭素と一緒になり、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、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、もしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$フルオロアルキルで置換されていてもよく、
Ｒ^{5}は、水素またはＣ$_{1}$～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、水素、ハロゲン、またはＣ$_{1}$～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^{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、R^{8}が、水素、メチル、またはフルオロであり、R^{1}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なり、１～３個のフルオロ、C_1～C_3アルキル、もしくはC_1～C_3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（ｖｉｔｉｇｌｉｏ）、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（ＳＪＩＡ）、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。

【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、急性呼吸促迫症候群、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。

【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（ＧＩ）障害として、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、胆道仙痛および他の胆管障害、腎仙痛、下痢優性ＩＢＳ、ＧＩ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。

【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。

【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、膵臓、膵島、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。

【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（ｋｅｔａｔｉｔｉｓ）、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、フォークト－小柳－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】

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、腰椎痛風、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。

【００９６】

特定の腎疾患として、急性腎損傷（ＡＫＩ）（敗血症－ＡＫＩ、冠動脈バイパス移植－ＡＫＩ、心臓外科－ＡＫＩ、非心臓外科－ＡＫＩ、移植手術－ＡＫＩ、シスプラチン－ＡＫＩ、造影／画像化剤誘発－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、ＡｐｏＬ１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。

【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－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】

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。
【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、膣、子宮頚部、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。
【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。
【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連関は、神経炎症および神経変性状態で実証された。したがって、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、ＨＩＶ関連認知症、アルツハイマー関連認知症、ハンチントン舞踏病関連認知症、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氷を含む）、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。

【０１０６】

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。医学的状態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】

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、直腸投与または経膣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。

【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、および医学的状態、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１ｋｇあたりの本発明の化合物ｍｇ）である。一実施形態では、投与量は、０．０１～１０ｍｇ／ｋｇ／日である。別の実施形態では、投与量は、０．１～１．０ｍｇ／ｋｇ／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有するものでよい。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０．０１ｍｇ～約５００ｍｇの有効成分、または別の実施形態では約１ｍｇ～約１００ｍｇの有効成分を含有する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１０ｍｇ／ｋｇ／分の範囲をとり得る。
【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。
【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％の有効化合物を含有し得る単位用量組成物、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。
【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種または複種数のアジュバントと組み合わさ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。
【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）を含有する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。
【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、Ｈｏｏｖｅｒ，Ｊｏｈｎ　Ｅ．、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．、Ｅａｓｔｏｎ、Ｐｅｎ

ｎｓｙｌｖａｎｉａ（１９７５）；Ｌｉｂｅｒｍａｎら編、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ、Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｃｋｅｒ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．、１９８０；およびＫｉｂｂｅら編、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ（第３版）、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ（１９９９）で論述されている。

【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。

【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ＩＲＡＫ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。

【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．ＫｏｕｔｓｏｋｅｒａｓおよびＴ．Ｈｅａｌｙ、Ｓｙｓｔｅｍｉｃ ｌｕｐｕｓ ｅｒｙｔｈｅｍａｔｏｓｕｓ ａｎｄ ｌｕｐｕｓ ｎｅｐｈｒｉｔｉｓ、Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ、２０１４、１３（３）、１７３～１７４を参照されたい。

【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ＣＯＸ１／２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（ｍｅｆａｎａｍｉｃ 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）、酢酸グラチラマー、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、ＢＣＴ１９７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ＴＮＦα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、マグネシアミルク剤、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ＭＥＤＩ－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（ｔｒｉａｍｃｉｎｏｌｉｎｅ）、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α４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；

α１－またはα２－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（ｐｒｏｐｙｌｈｅｘｉｄｒｉｎｅ）、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（ａｃｌｉｎｄｉｎｉｕｍ　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ーアゴニスト、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－ＬＯ阻害剤（ジロートンなど）、ＦＬＡＰアンタゴニスト（ベリフラポン、フィボフラポンなど）、ＬＴＤ４アンタゴニスト（モンテルカスト、ザフィルルカスト、またはプランルカストなど）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、およびバルドキソロンメチルがある；
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、ＲＯＲｇ；
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、スパルセンタン、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ー１ａ、インターフェロンベーター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、ルキソリチニブ、トファシチニブ（ｔｏｆａｃｉｔｎｉｂ）、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、メポリズマブ、レスリズマブ、お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、ブロダルマブ、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、チルドラキズマブ、グセルクマブ、ＭＥＤＩ２０７０、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、ＭＥＤＩ－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、エプラツズマブがある；

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、ＭＥＤＩ－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）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、ＢＩＩＢ－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、レシヌラド、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、ペグロチカーゼ、ベンズヨーダロン、イソブロミニジオン、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、ヘクトラール（ドキ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ＣｙｃｌｏＰｓｏｒｂ（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ＴＧＦαのモジュレーター（ＬＹ－３０１６８５９など）、ＴＧＦβ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；
ＭＡｄＣＡＭおよび／またはα４β７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；
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、ＭＥＤＩ５８７２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、抗リンゴ（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／ベーター６（ＳＴＸ－１００）およびアルファ－Ｖ／ベーター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。

【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

トヒルジン、組織プラスミノーゲン活性化因子、変性組織プラスミノーゲン活性化因子、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P_2Y_1およびP_2Y_{12}のアンタゴニストを含むことを意図しており、P_2Y_{12}がより好ましい。好ましいP_2Y_{12}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／またはプラスミノー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撹乱される。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、組織プラスミノーゲン活性化因子（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、組織プラスミノー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ー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ー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（ｃａｒｖａｄｉｏｌ）、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（ｄｉｔｉａｚｅｍ）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；ベーター－アドレナリン作動性遮断剤；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 ｔｒｉｃｒｙｎａｆｅｎ）、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（ｔｒｉａｍｔｒｅｎｅｎｅ）、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（ｃｉｌａｚｏｐｒｉｌ）、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、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（ａｔｒｓｅｎｔａｎ）、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；バソペプシダーゼ阻害剤（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）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（ＤＹＲＥＮＩＵＭ（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。

【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／アポＢ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、またはミポメルセンなどと組み合わせて使用することができる。

【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サスタチン））；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。

【０１４７】

抗炎症剤として、ｓＰＬＡ２およびｌｐＰＬＡ２阻害剤（ダラプラディブなど）、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】

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（ｍｅｔｆｏｍ

ｉｎ）、ＤＰＰＩＶ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、トレスタチン、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、プラディマイシン－Ｑ、およびサルボスタチン）、ＰＰＡＲγ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）、ＰＰＡＲα／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、ヒルチオサール抽出物、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デアーゼ（ｐｅｐｔｉｄｅａｓｅ）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（ｓｅｃｒｅａｔａｇｏｇｕｅ）、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、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジン、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 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、Ｋｈａｒｉｔｏｎｅｎｋｏｖ，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）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、ＰＫＣα、ＰＫＣβ、ＰＫＣγ）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（ｓｏｍａｔｏｓｔａｉｎ）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、ＲＸＲα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、およびビ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－ＨＴ１Ａ）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、クロラゼペート、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－ＨＴ１Ａ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。

【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。

【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。

【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。

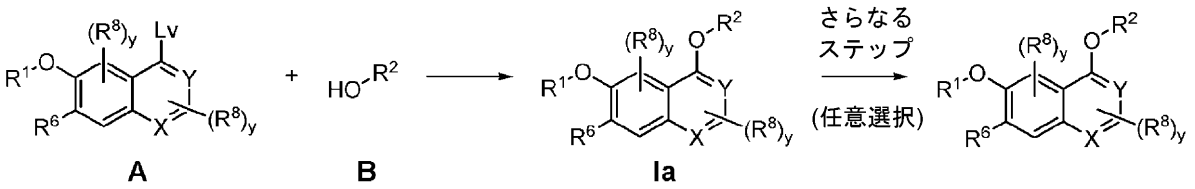
【０１５７】

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



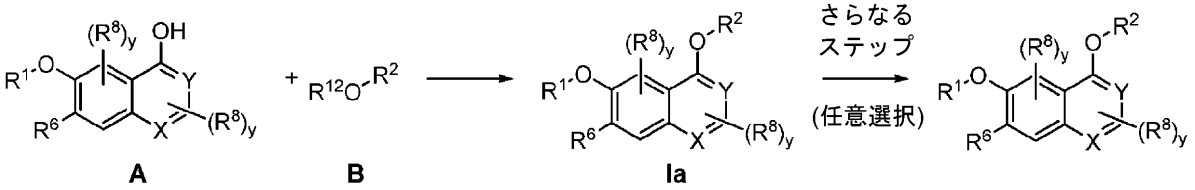
A　　B　　Ia

【０１６０】
スキーム１は、式Ｉａ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Ｉａ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R^2－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Ｉａの化合物にさらなる変換を実施してよい。例えば、式Ｉａ（式中、R^6＝ＣＮ）の化合物にニトリル加水分解反応を施して、式Ｉａ（式中、R^6＝$CONH_2$）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Ｉａ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。

【０１６２】
【化１２】

スキーム２



A　　B　　Ia

【０１６３】

スキーム２は、式Ｉａ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Ｉａ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ラートエステルの存在下で式Ａの化合物を式Ｂの化合物（R^{12}＝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（$R^{12}O$＝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。

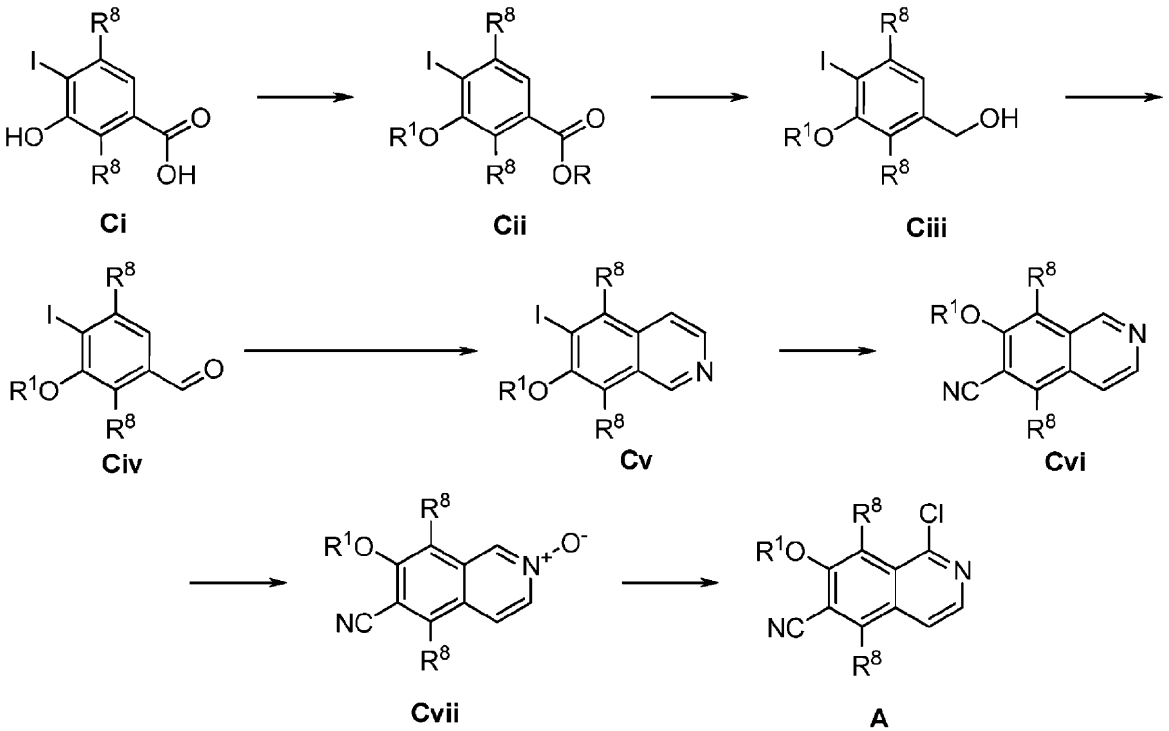
【０１６４】

所望により、式Ｉａの化合物にさらなる変換を実施してよい。例えば、式Ｉａ（式中、R^6＝ＣＮ）の化合物にニトリル加水分解反応を施して、式Ｉａ（式中、R^6＝$CONH_2$）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Ｉａ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】

【化１３】

スキーム３



【０１６６】

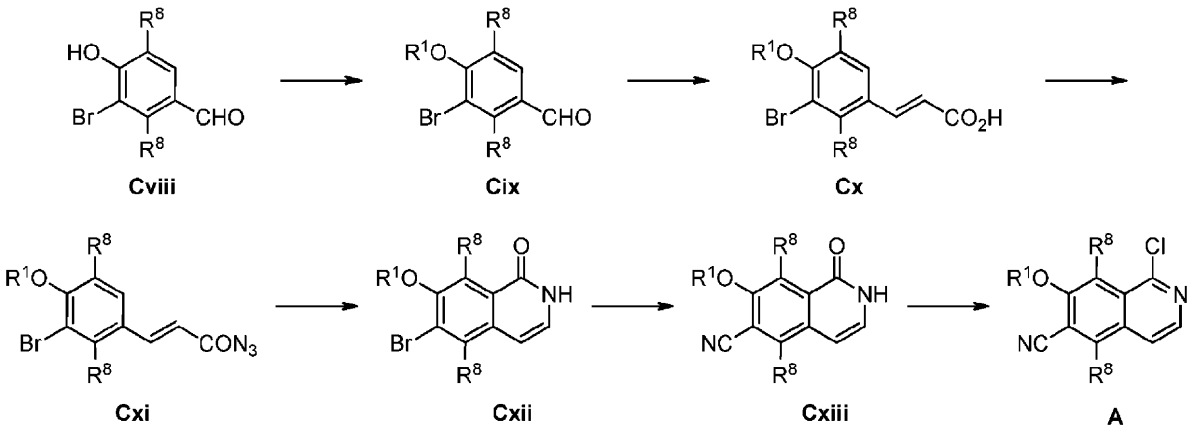
スキーム３は、上で説明するように式Ａ（式中、Ｙ＝ＮおよびＸ＝ＣＨ）の化合物を調製するための方法を説明している。式Ｃｉの酸を、ＤＭＦなどの適切な溶媒中、アルキル化剤、例えばヨードメタン（R^1＝メチル）、およびK_2CO_3などの塩基で処理する。次いで、得られた式Ｃｉｉのエステルを、ＴＨＦなどの溶媒中、$NaBH_4$などの適切な還元剤で処理することにより式Ｃｉｉｉの化合物に還元する。式Ｃｉｉｉのアルコールを、当業者に公知の方法、例えば、ピリジニウムクロロクロマートまたは二酸化マンガンに

よる処理などを使用して、式Ｃｉｖ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Ｃｉｖ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。

【０１６７】

【化１４】

スキーム４



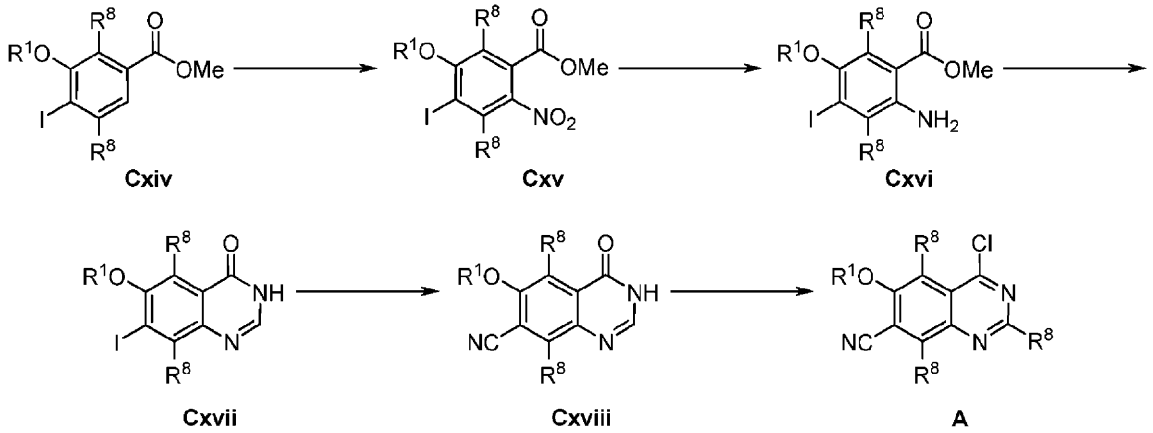
【０１６８】

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℃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、Ｌｖ＝Ｃｌ）の中間体を得る。

【０１６９】

【化１５】

スキーム５



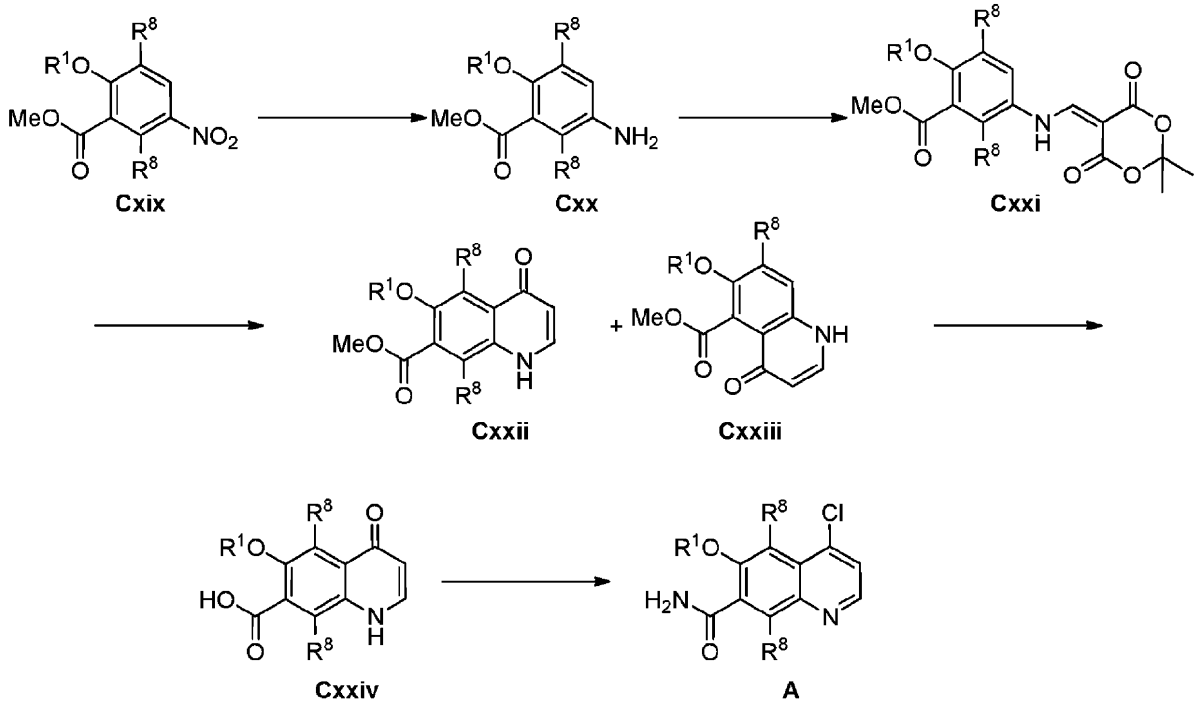
【０１７０】

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）による処理によって式Ｃｘｖｉ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Ｃｘｖｉｉのキナゾリノンを形成することができる。得られた式Ｃｘｖｉｉ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Ｃｘｖｉｉｉ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（Ｌｖ＝Ｃｌ）を得る。

【０１７１】

【化１６】

スキーム６



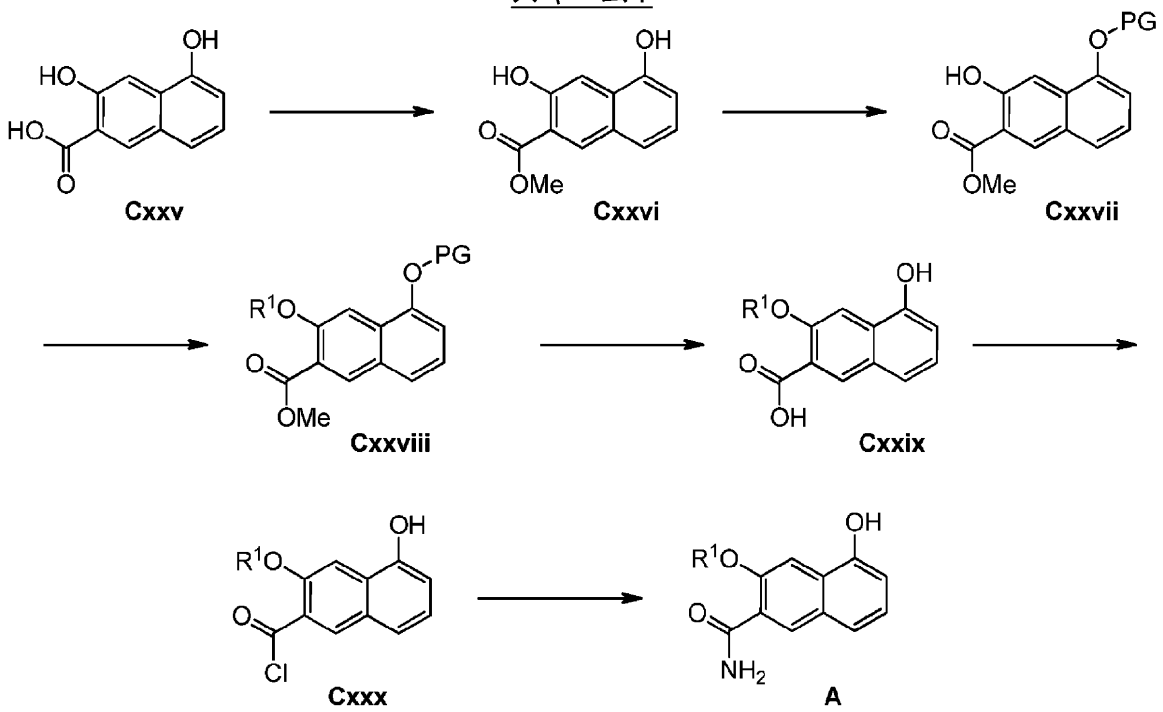
【０１７２】

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Ｃｘｉｘ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Ｃｘｘ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Ｃｘｘｉの化合物を得る。式Ｃｘｘｉ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Ｃｘｘｉｉのキノロンが得られ、ある場合には、式Ｃｘｘｉｉｉ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Ｃｘｘｉｖ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、過剰のアン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。

【０１７３】

【化１７】

スキーム７



【０１７４】

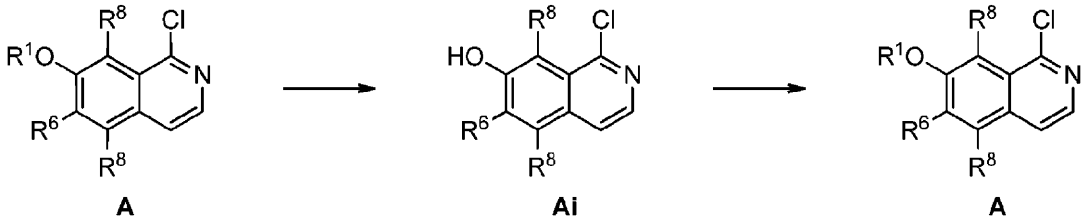
スキーム７は、式Ａ（式中、ＸおよびＹが両方とも炭素）の化合物を調製するための方法を説明している。式Ｃｘｘｖのナフトールにフィッシャーのエステル化を施して、式Ｃｘｘｖｉの化合物を得ることができる。遠位のヒドロキシル基を、適切な保護基（ＰＧ）を使用して、例えば、１，２－ジクロロエタンなどの適切な溶媒中、ｔ－ブチルジフェニルシリルクロリドおよびイミダゾールを使用し、当業者に公知の標準的な条件を使用してシリルエーテルを形成することによってマスキングし、式Ｃｘｘｖｉｉの化合物を得ることができる。ＴＨＦなどの適切な溶媒中、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボキシラートエステルの存在下でアルコールＲ^{1}－ＯＨによる近位のヒドロキシル基のアルキル化（「Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ反応」）を実施して、式Ｃｘｘｖｉｉｉの化合物を得、それをアルカリでけん化して、式Ｃｘｘｉｘ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Ｃｘｘｘ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ＴＨＦ、水、または混合溶媒などの適切な溶媒の存在下で、過剰のアン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。

【０１７５】

【化１８】

スキーム８



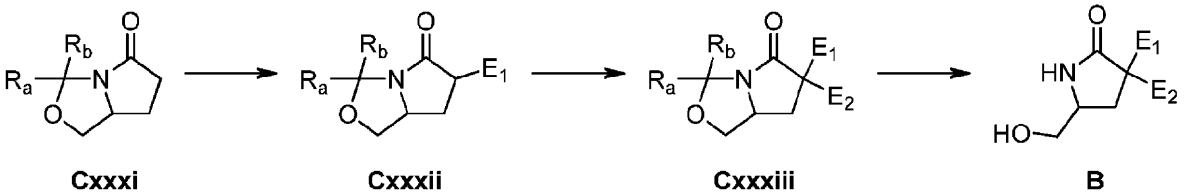
【０１７６】

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Ｒ^{1}アルキル基を除去して、式Ａｉの化合物を得る。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$_{2}$ＣＯ$_{3}$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】

スキーム９



【０１７８】

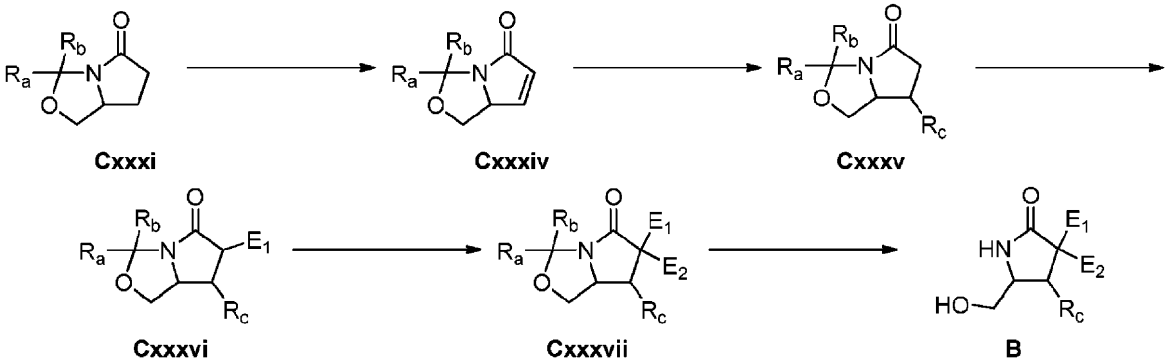
スキーム９は、スキーム１および２で用いられるタイプＲ^{2}－ＯＨの式Ｂのある種の化合物を調製するための方法を説明している。式Ｃｘｘｘｉの化合物、特に、Ｒ$_{a}$およびＲ$_{b}$が両方ともメチルである化合物、ならびにＲ$_{a}$が（置換されている）フェニル、Ｒ$_{b}$がＨである化合物が、化学文献において周知である。この方法では、化学文献において確立されている条件を使用して、式Ｃｘｘｘｉの化合物を、ＴＨＦ、エーテル、ＭＴＢＥ、または２－メチルＴＨＦなどの適切な溶媒中、適切な塩基、一般的に、リチウムヘキサメチルジシラジドまたはリチウムジイソプロピルアミドで処理する。次いで、その混合物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Ｃｘｘｘｉｉ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ー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。

【０１７９】

【化２０】

スキーム 10



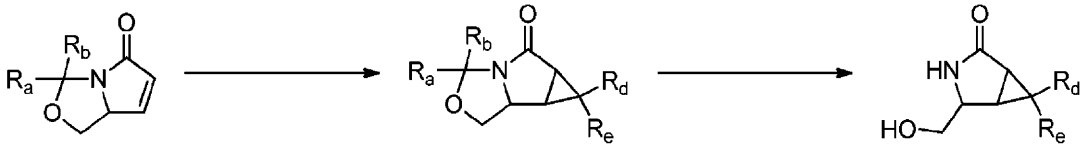
【０１８０】

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Ｃｘｘｘｉの化合物を式Ｃｘｘｘｉｖ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ー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Ｃｘｘｘｉｖのオレフィンは、化学文献において公知の方法を使用して、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$_c$＝メチル）または塩化エチルマグネシウム（Ｒ$_c$＝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ー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。

【０１８１】

【化２１】

スキーム 11



Cxxxiv　　Cxxxviii　　B

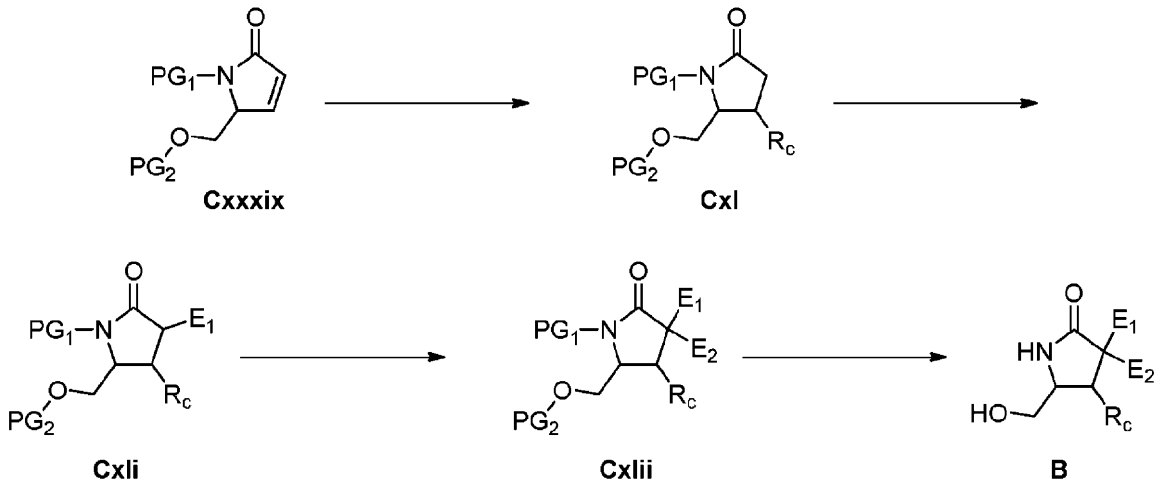
【０１８２】

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Ｃｘｘｘｉｖ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ー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】

スキーム 12



Cxxxix　　Cxl

Cxli　　Cxlii　　B

【０１８４】

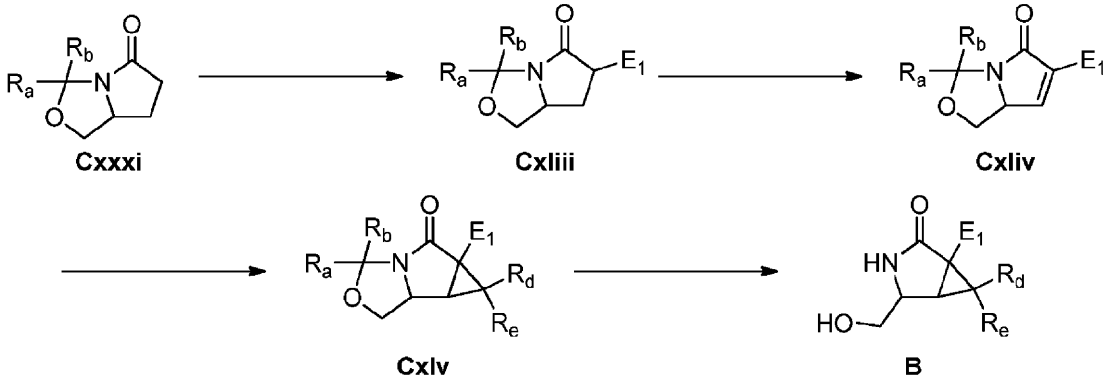
スキーム１２は、スキーム１および２で用いられるタイプＲ^{2}－ＯＨのある種の化合物を調製するための方法を説明している。この方法では、適切な保護基ＰＧ$_{1}$およびＰＧ$_{2}$を有する式Ｃｘｘｘｉｘのオレフィン（式中、ＰＧ$_{1}$は、例えばカルバミン酸ｔ－ブチルなどのカルバミン酸塩であり、ＰＧ$_{2}$は、例えばＴＢＤＭＳなどのトリアルキルシリルである）を、化学文献において公知の方法を使用して、式Ｃｘｌの化合物に転化することができる。これは、一般的に、クロロトリメチルシランおよび銅化合物の存在下でメチルリチウム（Ｒ$_{c}$＝メチル）または塩化エチルマグネシウム（Ｒ$_{c}$＝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Ｃｘｌ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ー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。

【０１８５】

【化２３】

スキーム 13



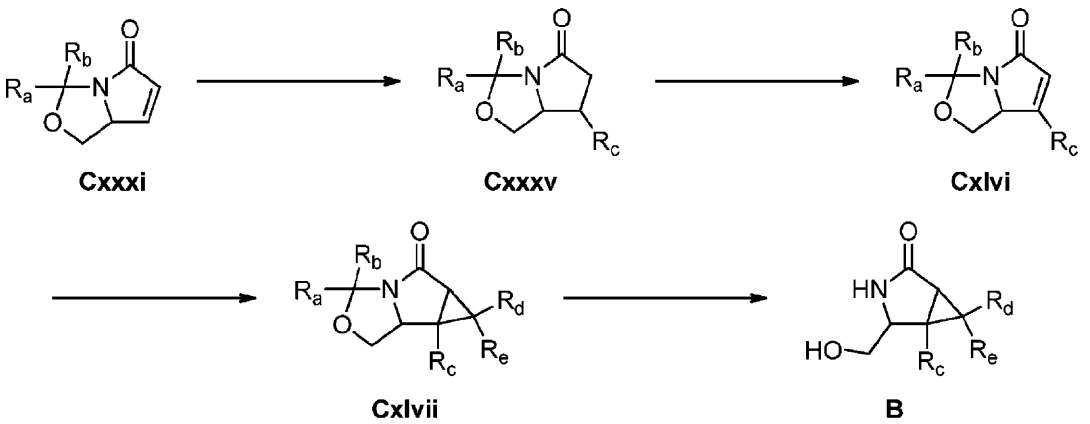
【０１８６】

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Ｃｘｘｘｉ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Ｃｘｌｉｉｉの化合物を式Ｃｘｌｉｖ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Ｃｘｌｉｖ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ー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。

【０１８７】

【化２４】

スキーム 14



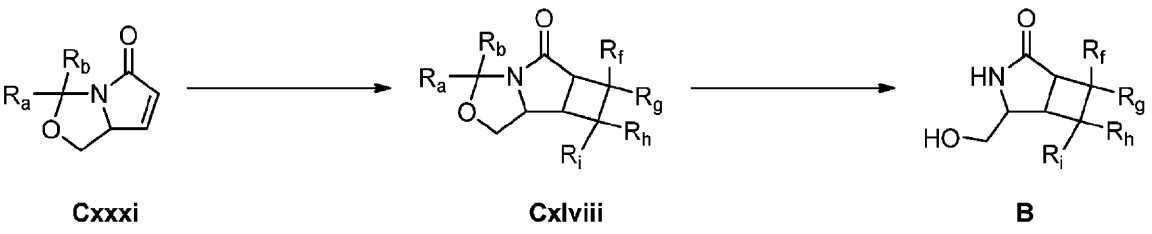
【０１８８】

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Ｃｘｘｘｉ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Ｃｘｌｖｉ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Ｃｘｘｘｖ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ール保護基を除去して、式ＢのＲ^{2}－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。

【０１８９】

【化２５】

スキーム 15



【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Ｃｘｘｘｉ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、紫外線光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Ｃｘｌｖｉｉｉ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ール保護基を除去して、式ＢのR^2－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。

【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Ｉａの化合物が、式Ｉａ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。

【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が用いられる場合、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（ＬＣＭＳ）、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。

【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
ｂｒ．　－　広幅ピーク
℃　－　セ氏温度
$CDCl_3$　－　重水素化クロロホルム
CD_3OD　－　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
D_2O　－　重水
ｄｍｓｏ－d_6　－　ペ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
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
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
μＬ　－　マイクロリットル

【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。

ＡｃＯＨ　－　氷酢酸
BF_3－Et_2O　－　三フッ化ホウ素エーテラート
ＢＨＴ　－　２，６－ｄｉｔ－ｔ－ブチル－４－メチルフェノール
$CHCl_3$　－　クロロホルム
ＤＡＳＴ　－　（ジエチルアミノ）硫黄トリフルオリド
ＤＣＭ　－　ジクロロメタン
ＤＭＡＰ　－　（４－ジメチルアミノ）ピリジン
ＤＭＦ　－　ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ　－　ジメチルスルホキシド
ＥＤＣＩ　－　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
Et_3N　－　トリエチルアミン
ＥｔＯＡｃ　－　酢酸エチル
ＥｔＯＨ　－　エタノール
ＨＣｌ　－　塩酸
HNO_3　－　硝酸
H_2SO_4　－　硫酸
H_3PO_4　－　リン酸
ＬＤＡ　－　リチウムジイソプロピルアミド
ＭｅＣＮ　－　アセトニトリル
ＭｅＯＨ　－　メタノール
$MgSO_4$　－　無水硫酸マグネシウム
K_2CO_3　－　炭酸カリウム
K_3PO_4　－　無水リン酸三カリウム
ＫＯＨ　－　水酸化カリウム
ＭＴＢＥ　－　メチルｔ－ブチルエーテル
Na_2CO_3　－　炭酸ナトリウム

Na_2SO_4 － 無水硫酸ナトリウム
$NaBH_4$ － 水素化ホウ素ナトリウム
$NaHCO_3$ － 炭酸水素ナトリウム
ＮａＯＨ － 水酸化ナトリウム
ＮＦＳＩ － Ｎ－フルオロ（ビスベンゼンスルホニル）イミド、ＣＡＳ １３３７４５－７５－２
NH_4Cl － 塩化アンモニウム
$POCl_3$ － オキシ塩化リン
ＴＦＡ － トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ － テトラヒドロフラン
ＴＭＳＣｌ － クロロトリメチルシラン

【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（Ｐ１）

ステップ１． メチル４－ヨード－３－メトキシベンゾエート（ＣＡＳ ３５３８７－９２－９、Ｃ１）の合成

ＤＭＦ（６５Ｌ）中の３－ヒドロキシ－４－ヨード安息香酸（ＣＡＳ ５８１２３－７７－６、Ｃ１２）（１０８００ｇ、４０．９モル）の溶液に、K_2CO_3（２５３９８ｇ、１８４モル）を添加し、続いて硫酸ジメチル（１１３５２ｇ、９０モル）をゆっくりと添加した。この混合物を約５０℃に終夜加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０Ｌ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のプラグに通して濾過した。固体をＥｔＯＡｃ（１０Ｌ×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分間撹拌した後、ＥｔＯＡｃ層を分離し、これをさらに水、１Ｍ ＮａＯＨおよびブラインで順次洗浄した。ＥｔＯＡｃ層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物Ｃ１を得た。収量：１１７５０ｇ（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（３５Ｌ）中の化合物Ｃ１（１１７５０ｇ、４０．２モル）の溶液に、$NaBH_4$（７６４５ｇ、２０１．０９モル）を添加し、還流させた。還流させながら、ＭｅＯＨ（２５Ｌ）を１時間当たり約１Ｌ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$NaBH_4$をクエンチしたら、溶液を濾過し、ＥｔＯＡｃ（２．５Ｌ×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、Na_2SO_4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、Na_2SO_4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：９９００ｇ（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

$CHCl_3$（１８６Ｌ）中の化合物Ｃ２（９９００ｇ、３４．５モル）の溶液に、二酸化マンガン（１８０００ｇ、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$CHCl_3$で十分に洗浄した。$CHCl_3$を減圧下で蒸発させて、表題化合物Ｃ３を得た。収量：９３３０ｇ（９５％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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（６０Ｌ）中の化合物Ｃ３（９３００ｇ、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（５５９０ｇ、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（２２３０５ｇ、１０６モル）、

続いてBF_3－Et_2O（１５０８０ｇ、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時間撹拌し、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（１０Ｌ×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Na_2SO_4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、撹拌しながらＭＴＢＥおよびヘキサンの混合物（１：１　ｖ／ｖ、３０Ｌ）、続いて６Ｍ　ＨＣｌ（９Ｌ）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（５Ｌ）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、Na_2SO_4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（２３０ｎｍ）は、これが純度約８３％であることを示した。

粗物質（１０００ｇ）をＡｃＯＨ（２．５Ｌ）に入れ、約２５℃で約９０分間撹拌した。固体を濾過し、ＡｃＯＨ（５００ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和Na_2CO_3水溶液で中和した。得られた沈殿固体を濾過し、水（４Ｌ）で洗浄し、約７０～７５℃で約５時間オーブン乾燥して約７８０ｇの純粋なＣ４を得た。同様に、残りの粗製のＣ４（４ｋｇ）を精製して、表題化合物Ｃ４を得た。収量：４３００ｇ（４２％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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（３９Ｌ）中の化合物Ｃ４（４３００ｇ、１５モル）の溶液に、シアン化銅（Ｉ）（２９５４ｇ、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。撹拌しながら、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$CHCl_3$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Na_2SO_4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％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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時間撹拌した。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$NaHCO_3$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Na_2CO_3水溶液（５Ｌ）でアルカリ性にし、ＤＣＭ（１Ｌ×２）で抽出した。ＤＣＭ層をNa_2SO_4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％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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℃で終夜撹拌した。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$NaHCO_3$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$NaHCO_3$水溶液、続いて水およびブラインで順次洗浄した。ＤＣＭ溶液をNa_2SO_4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。

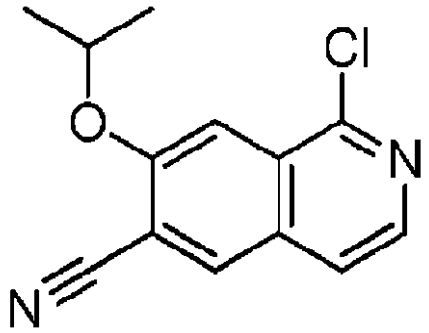
ＨＰＬＣ純度９３％のＰ１（３６０ｇ、９３％）を、ＥｔＯＡｃおよびＭＴＢＥの混合物（１：１、ｖ／ｖ）とすり混ぜることによりさらに精製し、濾過した。乾燥すると、３００ｇの化合物Ｐ１が回収された。Ｐ１のバッチを合わせて、表題化合物Ｐ１を得た。収量：５００ｇ（６５％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ
8.30 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.15 (s, 3 H).

【０１９９】

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（Ｐ２）

【０２００】

【化２６】



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（ＣＡＳ　１９１６０２－８４－３、Ｃ７）の合成

無水ＤＭＳＯ（１５Ｌ）中の３－ブロモ－４－ヒドロキシベンズアルデヒド（１５００ｇ、７．５ｍｏｌ）およびK_2CO_3（１２９０ｇ、９．３ｍｏｌ）の混合物を、２－ブロモプロパン（１０１０ｇ、８．２ｍｏｌ）で処理し、約５５℃で終夜撹拌した。追加の２００ｇ（１．６ｍｏｌ）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３０℃に冷却し、ＥｔＯＡｃ（２２．５Ｌ）および水（２２．５Ｌ）を添加した。ＥｔＯＡｃ相を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２×７．５Ｌ）で逆抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ相を水（２×１５Ｌ）、続いてブライン（１５Ｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物Ｃ７を得た。収量：１８００ｇ（９９％）。^{1}H 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).

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（ＣＡＳ　１３４４８５１－８２－６、Ｃ８）の合成

無水ピリジン（７．５６Ｌ）中の化合物Ｃ７（１８００ｇ、７．４ｍｏｌ）をマロン酸（１００２ｇ、９．６ｍｍｏｌ）およびピペリジン（３１６ｇ、３．７ｍｍｏｌ）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（３７．８Ｌ）で処理し、約０．５時間撹拌し、次いでＡｃＯＨ（約３００ｍＬ）で酸性化してｐＨ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（３．６Ｌ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物Ｃ８を得た。収量：２０１４ｇ（９５％）。^{1}H 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).

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（Ｃ９）の合成

アセトン（１７．５Ｌ）中の化合物Ｃ８（１０００ｇ、３．５ｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_3N（３５５ｇ、３．５ｍｏｌ）を添加し、混合物を約－５℃に冷却した。クロロギ酸エチル（４９５ｇ、４．５６ｍｏｌ）を、温度を約－５℃に維持しながら滴下添加した。添加完了後、混合物を約－５℃でさらに約１時間撹拌した。水（１２６４ｍＬ）中のアジ化ナトリウム（３４２ｇ、５．３ｍｏｌ）の溶液を約－５℃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２５℃にゆっくりと加温し、約０．５時間撹拌した。反応塊を、水（５０Ｌ）に添加して約２５℃で約３０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（２Ｌ）で洗浄し、乾燥させて、表題化合物Ｃ９を得た。収量：９７８ｇ（９０％）。^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) 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（２Ｈ）－オン（Ｃ１０）の合成

約２３０℃に予熱したジフェニルエーテル（８Ｌ）およびトリｎ－ブチルアミン（３２８ｇ、１．７７ｍｏｌ）の混合物に、ジフェニルエーテル（２．５Ｌ）に溶解した化合物Ｃ９（５５０ｇ、１．７７ｍｏｌ）を、温度を約２３０℃に維持しながら添加した。添加が完了した後、撹拌および加熱を約０．５時間続けた。反応混合物を約２５℃に冷却し、ヘキサン（２７．５Ｌ）にゆっくりと添加した。得られたスラリーを約０℃に冷却し、約０．５時間撹拌した。粗沈殿物を濾過し、沈殿物を冷ヘキサン（５．５Ｌ）で洗浄した。湿潤ケークを真空下で乾燥させて、３１０ｇの粗製のＣ１０を得た。

この反応をさらに3回繰り返して、１０６４ｇの粗製のＣ１０を得た。これを還流下のＴＨＦ（５．３Ｌ）に溶解し、約０℃に冷却した。スラリーを約０．５時間撹拌し、次いで濾過し、濾過ケークを真空下で乾燥させて、５７４ｇのＣ１０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１８１ｇを得、表題化合物Ｃ１０を得た。収量：７５５ｇ（４６％）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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（Ｃ１１）の合成

化合物Ｃ１０（４９０ｇ、１．７４ｍｏｌ）およびシアン化亜鉛（２６５ｇ、２．２５ｍｏｌ）を乾燥ＤＭＦ（９．８Ｌ）に添加し、２５℃で約５分間よく撹拌した。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）（１２０ｇ、０．１０４ｍｏｌ）を添加し、反応混合物を約２５℃で約５分間撹拌した後、約１００℃に加熱した。混合物を約１００℃に約１６時間維持した。反応混合物を約２５℃に冷却し、ＥｔＯＡｃ（４．９Ｌ）で希釈し、約０．５時間撹拌した。混合物をｃｅｌｉｔｅに通して濾過し、これをＥｔＯＡｃ（１Ｌ）で洗浄した。合わせた濾液を約７５℃にて約１０ｔｏｒｒの圧力で濃縮した。水（４．９Ｌ）を残留物に添加し、混合物を約０．５時間撹拌した。沈殿物を濾過し、水（１Ｌ）で洗浄し、真空下約６０℃で乾燥させた。沈殿物をＭＴＢＥ（４．９Ｌ）とともに約０．５時間撹拌し、濾過した。こ

のプロセスをさらに２回繰り返し、その後、濾過ケークをＭＴＢＥ（０．５Ｌ）で洗浄し、真空下約６０℃で乾燥させて、表題化合物Ｃ１１を得た。収量：３９０ｇ（９８％）^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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（Ｐ２）の合成

化合物Ｃ１１（３９０ｇ、１．７ｍｏｌ）および$POCl_3$（１０．９７ｋｇ、７１．５ｍｏｌ）を約２５℃で約５分間撹拌し、次いで約１００℃に加熱し、約１００℃に約０．５時間維持した。反応混合物を約２５℃に冷却し、減圧下約６０℃で濃縮した。残留物を氷（７．８ｋｇ）でクエンチし、次いで、混合物が約ｐＨ＝７になるまで、撹拌しながら２５％K_2CO_3溶液（７．８Ｌ）で中和した。溶液をＤＣＭ（３×５Ｌ）で抽出し、合わせた抽出物を１０％$NaHCO_3$溶液（２×３．９Ｌ）で洗浄した。ＤＣＭを分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。ｎ－ヘプタン（３．９Ｌ）を残留物に添加し、混合物を約２５℃で約０．５時間撹拌した。沈殿物を濾過し、濾過ケークをｎ－ヘプタン（３９０ｍＬ）で洗浄し、真空下約６０℃で乾燥させて、表題化合物Ｐ２を得た。収量：３３８ｇ（８０％）^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) 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（１８０ｍＬ）中の３－ヒドロキシ安息香酸（２５ｇ、１８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（１８８ｍＬ）およびヨウ化ナトリウム（２８．１ｇ、１８８ｍｍｏｌ）を添加し、続いて次亜塩素酸ナトリウム水溶液（０．９Ｍ、２０９ｍＬ）をゆっくりと添加した。混合物を約２５℃で約２時間撹拌し、次いで氷中で冷却し、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、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物Ｃ１２を得た。収量：３４ｇ（７１％）^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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

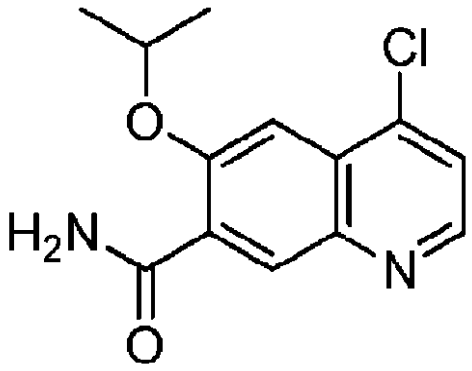
約０℃のＤＭＦ（３００ｍＬ）中の化合物Ｃ１２（８４ｇ、３１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_2CO_3（１７７ｇ、１２７３ｍｍｏｌ）、続いてヨウ化メチル（７９．３ｍＬ、１２７３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約２５℃で約１６時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（２Ｌ）で希釈し、水（６００ｍＬ×２）、続いてブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄した。ＥｔＯＡｃをNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物Ｃ１３を得た。収量：８４ｇ（９０％）^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 3.93 (s, 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（９２ｍＬ）中の化合物Ｃ１３（１０ｇ、３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、約２５℃の水浴中で冷却しながら７０％濃HNO_3（１１．９ｍＬ）で処理し、その後無水酢酸（４６ｍＬ）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、１Ｍ　ＮａＯＨ溶液（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた抽出物を$NaHCO_3$、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：１０ｇ（７８％）^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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（３００ｍＬ）中の化合物Ｃ１４（１９ｇ、５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１２０ｍＬの６Ｍ　ＨＣｌ中の塩化第一スズ二水和物（４０．７ｇ、１８０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を約２５℃で約１６時間撹拌し、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撹拌し、ＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4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：１４ｇ（８１％）^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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（１７０ｍＬ）中の化合物Ｃ１５（１７ｇ、５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、約１６０℃で約１８時間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、水（１７０ｍＬ）で希釈し、約１０℃で約３０分間撹拌した。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：１２ｇ（７１％）^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
8.14 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.16 (br 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（８０ｍＬ）中の化合物Ｃ１６（１６ｇ、５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、アルゴンで約１５分間脱気し、その後、シアン化亜鉛（６．２２ｇ、５３ｍｍｏｌ）、続いてＴＭＥＤＡ（２．３８ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（４．８５ｇ、５．３ｍｍｏｌ）およびキサントホス（３．０６ｇ、５．３ｍｍｏｌ）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（１Ｌ）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：５．４ｇ（５０％）^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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（１０ｇ、４９．８ｍｍｏｌ）および$POCl_3$（２５０ｍＬ）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$NaHCO_3$水溶液、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：２．８ｇ（２７％）^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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H_2SO_4（１５０ｍＬ）を、乾燥ＭｅＯＨ（５Ｌ）中の２－ヒドロキシ－５－ニトロ安息香酸（１０００ｇ、５．４ｍｏｌ）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、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物Ｃ１８を得た。収量：９００ｇ（８４％）^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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（９００ｇ、４．５６ｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１．３３ｋｇ、５．０２ｍｏｌ）および２－プロパノール（３．８ｋｇ、５．０２ｍｏｌ）を乾燥ＴＨＦ（１８Ｌ）に溶解し、約５℃に冷却した。ジ－イソプロピル－アゾジカルボキシレート（１．０１ｋｇ、５．０２ｍｏｌ）を添加し、反応物を約２５℃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（５Ｌ）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Ｃ１９を得た。収量：７６０ｇ（７０％）^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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（Ｃ２０）の合成
　ＥｔＯＨ（１２Ｌ）中の化合物Ｃ１９（７６０ｇ、３．１７ｍｏｌ）の溶液をパラジウム炭素（７６ｇ）で処理し、この混合物を、約５０ｐｓｉｇの水素雰囲気下、約２５℃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、濾過ケークを追加のＥｔＯＨで洗浄した。濾液を蒸発させて、表題化合物Ｃ２０を得た。収量：６００ｇ（６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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（Ｃ２１）の合成
　ＥｔＯＨ（７Ｌ）中の化合物Ｃ２０（６００ｇ、２．８８ｍｏｌ）、メルドラム酸（６４０ｇ、３．４４ｍｏｌ）およびオルトギ酸トリエチル（５６０ｇ、３．４４ｍｏｌ）の混合物を、終夜加熱還流した。混合物を約２０℃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Ｃ２１を得た。収量：６２０ｇ（６０％）^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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（Ｃ２２）の合成
　化合物Ｃ２１（２０ｇ、５５ｍｍｏｌ）を、約２４０℃の予熱したＤｏｗｔｈｅｒｍ Ａ（４８０ｍＬ）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℃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Ｃ２２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６．２ｇ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Ｃ２２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：３１１ｇ（７２％）
^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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（Ｃ２３）の合成
　化合物Ｃ２２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（３１１ｇ、１．１９ｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１．５５Ｌ）および水（１．５５Ｌ）に添加した。水酸化リチウム一水和物（１９９ｇ、４７６０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を約２５℃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１Ｍ　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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物Ｃ２３を得た。収量：１２９ｇ（４４％）^{1}H NMR (400 MHz, 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（１２９ｇ、５２０ｍｍｏｌ）および$POCl_3$（２Ｌ）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１０Ｌ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（１Ｌ）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：５５ｇ（４０％）^{1}H NMR (300 MHz, 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（１６Ｌ）中の３，５－ジヒドロキシ－２－ナフトエ酸（２．２ｋｇ、１０．８ｍｏｌ）の溶液を２５℃未満に冷却し、その後、次いで塩化チオニル（２．５６ｋｇ、２１．５ｍｏｌ）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５００ｇ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$NaHCO_3$水溶液で約ｐＨ＝８に調整した。沈殿物を濾過し、水（０．５Ｌ×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：２．２５ｋｇ（９６％）^{1}H NMR (400 MHz, 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 - 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（７．５Ｌ）中の化合物Ｃ２４（５００ｇ、２．３ｍｏｌ）の溶液に、イミダゾール（２３３ｇ、３．４ｍｏｌ）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、ｔ－ブチルジフェニルシリルクロリド（４５３ｇ、２．７ｍｏｌ）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（３Ｌ）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（１Ｌ×２）で抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物を水（２Ｌ×２）およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4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：９００ｇ（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。^{1}H NMR (300 MHz, 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), 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).

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（１．１５ｋｇ、４．４ｍｏｌ）をＴＨＦ（１３Ｌ）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ジカルボキシレート（８８５ｇ、４．４ｍｏｌ）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（８７６ｍＬ、２１．９ｍｏｌ）を約１時間かけて混合物中に添加した。化合物Ｃ２５（１．０ｋｇ、２．２ｍｏｌ）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Ｃ２６を得た。収量：５００ｇ（４９％）。このプロセスを繰り返して、追加の化合物Ｃ２６を調製した。^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) 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（Ｃ２７）の合成

化合物Ｃ２６（１．３３ｋｇ、２．８ｍｏｌ）および水酸化リチウム一水和物（４７５ｇ、１１．３ｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３Ｌ）、ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）および水（３Ｌ）の混合物に添加した。混合物を約２５℃で終夜撹拌し、その後、混合物をＥｔＯＡｃ（４Ｌ）および水（２Ｌ）で希釈した。水相を分離し、ＥｔＯＡｃ相を水（２Ｌ×２）で抽出した。合わせた水相をＥｔＯＡｃ（２Ｌ×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（１Ｌ×３）で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物Ｃ２７を得た。収量：５３３ｇ（８６％）。

このプロセスを繰り返して、追加の化合物Ｃ２７を調製した。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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（Ｐ５）の合成

ＤＭＦ（１５ｍＬ）および乾燥ＴＨＦ（２Ｌ）の混合物中の化合物Ｃ２７（８０ｇ、３６０ｍｍｏｌ）の懸濁液を、約２５℃にて塩化オキサリル（６４ｍＬ）で処理した。得られた懸濁液を約１時間撹拌し、次いでこれを濃縮乾固し、残留物を２Ｌの乾燥ＴＨＦ中に懸濁させ、氷中で冷却した。濃水酸化アンモニウム（２２０ｍＬ）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分間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）を添加し、ＴＨＦを減圧下で蒸発させた。水（１Ｌ）を

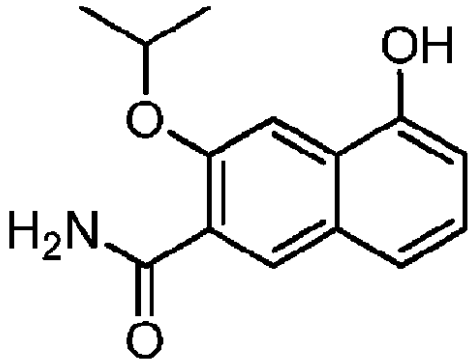
添加し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。得られた固体をＥｔＯＡｃ中に懸濁させ、約２時間加熱還流した。固体を濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄し、乾燥させて、表題化合物Ｐ５を得た。収量：５１ｇ（６５％）。これらのステップを繰り返すことにより、合計１．０ｋｇのＰ５を調製した。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
10.19 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.80 - 7.81 (br. s, 1 H), 7.60 - 7.61 (br. s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.38 - 7.41 (d, 2 H), 7.19 - 7.20 (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（Ｐ６）の合成

【０２０６】

【化２８】



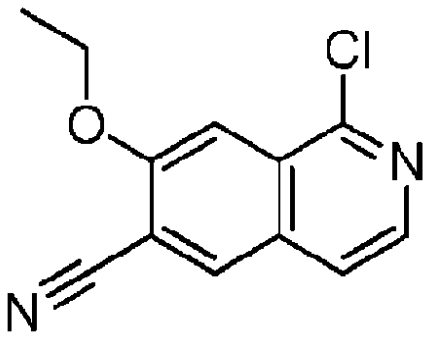
この化合物は、化合物Ｐ５と同じ方法で、ステップ３の化合物Ｃ２５の反応においてＭｅＯＨを２－プロパノールに置き換えて調製して、表題化合物Ｐ６を得た。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
9.00 - 10.8 (br. s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.35 - 7.37 (d, 1 H), 7.16 - 7.20 (t, 1 H), 6.90 - 6.91 (d, 1 H), 4.80 - 4.86 (m, 1 H), 1.39 - 1.41 (d,1 H).

【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】



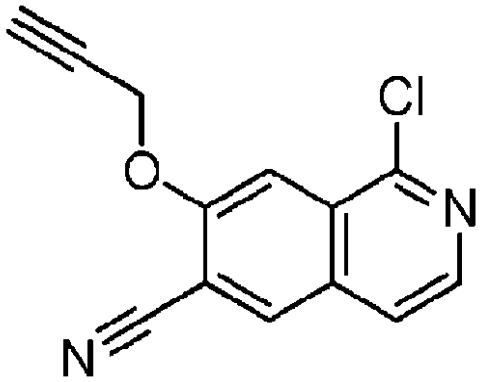
ステップ１．　１－クロロ－７－ヒドロキシイソキノリン－６－カルボニトリル（Ｃ２８）の合成

２５０ｍＬのＤＣＭ中の化合物Ｐ２（１０．０ｇ、４０．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水塩化アルミニウム（１６．３ｇ、１２２ｍｍｏｌ）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：８．１ｇ（９７％）^{1}H 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
１９０ｍＬのＤＭＦ中の化合物Ｃ２８（９．０ｇ、４４．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、カリウムｔ－ブトキシド（６．９ｇ、６１．８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。約１５分後、ヨードエタン（８．８ｍＬ、１１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約２５℃に加温し、約４時間撹拌した。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：７．６ｇ（８３％）^{1}H 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－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

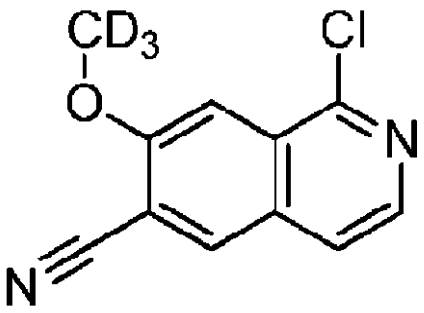
【０２１０】
【化３０】



この化合物は、化合物Ｐ７と同じ方法で、ステップ２の化合物Ｃ２８の反応においてヨードエタンを３－ブロモプロパ－１－インに置き換えて調製して、表題化合物Ｐ８を得た。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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).

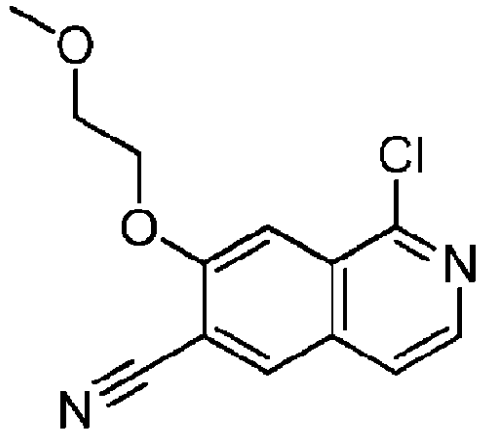
【０２１１】
１－クロロ－７－メトキシ－ｄ$_3$－イソキノリン－６－カルボニトリル（Ｐ９）の合成

【０２１２】
【化３１】

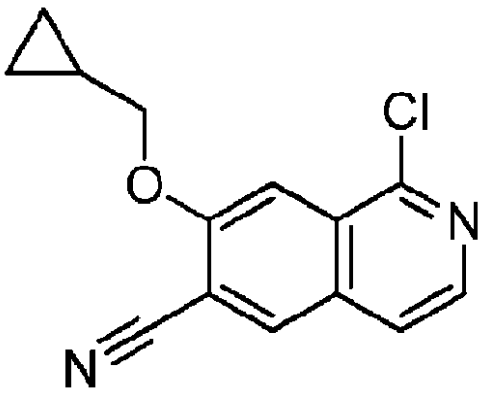


この化合物は、化合物Ｐ７と同じ方法で、ステップ２の化合物Ｃ２８の反応においてヨードエタンをメチル－ｄ$_3$ ４－メチルベンゼンスルホネートに置き換えて調製して、表題化合物Ｐ９を得た。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6):
δ 8.73 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.63 (s, 1 H).

【０２１３】
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（Ｐ１０）の合成
【０２１４】
【化３２】



この化合物は、化合物Ｐ７と同じ方法で、ステップ２の化合物Ｃ２８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Ｐ１０を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
【０２１５】
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（Ｐ１１）
【０２１６】
【化３３】

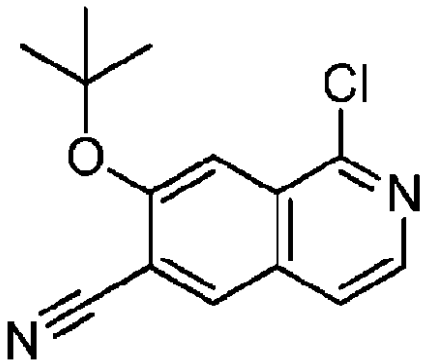


ステップ１．　１－クロロ－７－（シクロプロピルメトキシ）イソキノリン－６－カルボニトリル（Ｐ１１）の合成
ＴＨＦ（８ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（０．７８ｇ、３．０ｍｍｏｌ）の溶液を、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（０．６１ｇ、３ｍｍｏｌ）で処理した。約５分後、シクロプロピルメタノール（０．２９ｇ、４．０ｍｍｏｌ）、続いて化合物Ｃ２８（０．４１ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約１．５時間加熱し、次いで冷却し、濃縮した。残留物をＭｅＯＨとすり混ぜ、濾過して、表題化合物Ｐ１１を得た。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
8.75 (s, 1 H), 8.31 (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).
【０２１７】
１－クロロ－７－ｔｅｒｔ－ブトキシイソキノリン－６－カルボニトリル（Ｐ１２）の合

成

【０２１８】

【化３４】



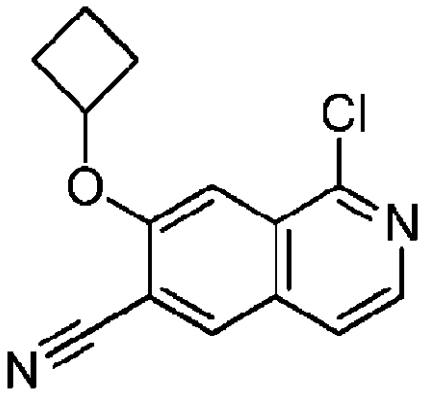
この化合物は、化合物Ｐ１１と同じ方法で、ステップ１の化合物Ｃ２８の反応においてシクロプロピルメタノールを２－メチル－２－プロパノールに置き換えて調製して、表題化合物Ｐ１２を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
8.29 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 1.63 (s, 9 H)

【０２１９】

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（Ｐ１３）の合成

【０２２０】

【化３５】



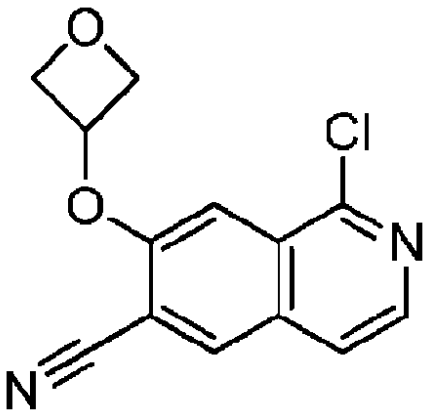
この化合物は、化合物Ｐ１１と同じ方法で、ステップ１の化合物Ｃ２８の反応においてシクロプロピルメタノールをシクロブタノールに置き換えて調製して、表題化合物Ｐ１３を得た。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
8.75 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 5.10 (五重線, 1 H), 2.60 - 2.56 (m, 2 H), 2.26 - 2.18 (m, 2 H), 1.93 - 1.83 (m, 1 H), 1.83 - 1.73 (m, 1 H).

【０２２１】

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（Ｐ１４）の合成

【０２２２】

【化３６】



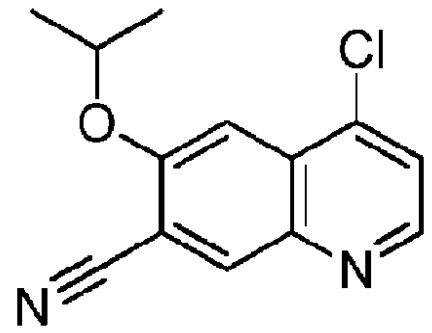
この化合物は、化合物Ｐ１１と同じ方法で、ステップ１の化合物Ｃ２８の反応においてシクロプロピルメタノールをオキセタン－３－オールに置き換えて調製して、表題化合物Ｐ１４を得た。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
8.81 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.63 - 5.81 (m, 1 H), 5.06 (t, 1 H), 4.69 (m, 2 H).

【０２２３】

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（Ｐ１５）

【０２２４】

【化３７】



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（Ｐ１５）の合成

オキシ塩化リン（２８．２ｍＬ、３０３ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の化合物Ｐ４（２０ｇ、７５．８ｍｍｏｌ）、ピリジン（９１ｍＬ、１．１３ｍｏｌ）およびイミダゾール（１０．３ｇ、１５１．５ｍｍｏｌ）の溶液に撹拌しながら滴下添加した。混合物を約２５℃で約３０分間撹拌した。次いで、反応混合物を氷中で冷却し、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（１００ｍＬ）でクエンチした。冷却しながら、撹拌をさらに約２０分間続けた。次いで、混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（５００ｍＬ）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１Ｍ　ＨＣｌ、水、Na_2CO_3溶液、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Ｐ１５を得た。収量：１２ｇ（６４％）^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

【０２２５】

調製９：４－クロロ－６－メトキシキノリン－７－カルボニトリル（Ｐ１６）

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（Ｃ２９）の合成

１８０ｍＬのＤＣＭ中の化合物Ｐ１５（１２．０ｇ、４８．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水塩化アルミニウム（２０．６ｇ、１５５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を終夜

加熱還流した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を０．１Ｍ　ＨＣｌ（４００ｍＬ）とともに２５℃で２時間撹拌した。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Ｃ２９を得た。収量：９．６ｇ（９６％）^{1}H NMR: (400 MHz, dmso-d_6) 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（Ｐ１６）の合成

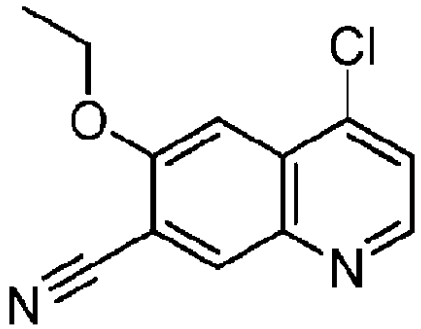
ＤＭＦ（１９０ｍＬ）中の化合物Ｃ２９（９．６ｇ、４６．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、カリウムｔ－ブトキシド（６．８ｇ、６１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。約１５分後、ヨードメタン（７．３ｍＬ、１１７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約２５℃に加温し、約２時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、得られた沈殿物を濾過し、乾燥させた。この固体を水、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物Ｐ１５を得た。収量：８．１ｇ（７９％）^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H); 7.52 (s, 1 H), 4.09 (s, 3 H).

【０２２６】

４－クロロ－６－エトキシキノリン－７－カルボニトリル（Ｐ１７）の合成

【０２２７】

【化３８】



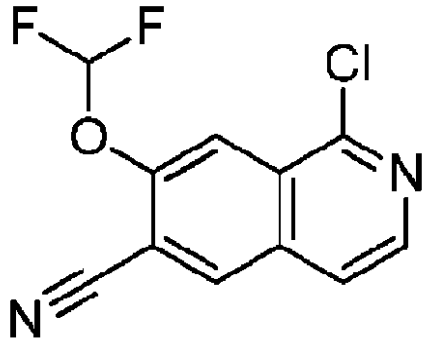
この化合物は、化合物Ｐ１６と同じ方法で、ステップ３の化合物Ｃ３０の反応においてヨードメタンをヨードエタンに置き換えて調製して、表題化合物Ｐ１７を得た。^{1}H NMR: (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.72 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.38 (q, 2 H), 1.46 (t, 3 H).

【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（Ｐ１８）

【０２２９】

【化３９】



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－カルボニトリル（Ｐ１８）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物Ｃ２７（１６４ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の溶液を、ジフル

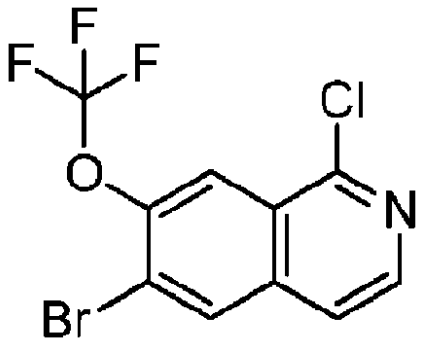
オロ酢酸ナトリウム（９５ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２８５ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約６０℃で約１時間加熱した。混合物を２５ｍＬの水および２５ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、ＥｔＯＡｃを分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｐ１８を得た。収量１３３ｍｇ（６５％）。^{1}H NMR: (400 MHz, dmso-d_6)
δ 8.93 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.70 (t, 1 H).

【０２３０】

調製１１：６－ブロモ－１－クロロ－７－（トリフルオロメトキシ）イソキノリン（Ｐ１９）

【０２３１】

【化４０】



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（Ｐ１９）の合成

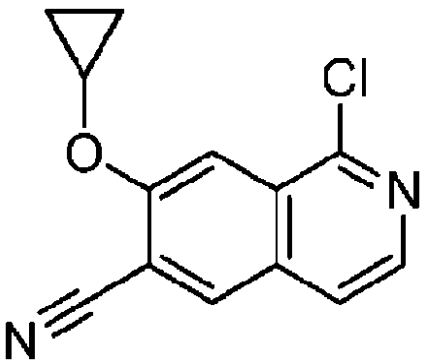
６ｍＬのＰＯＣｌ$_3$中の６－ブロモ－７－（トリフルオロメトキシ）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（ＣＡＳ　１４４５５６４－９９－７、４１０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、約４０分間加熱還流した。混合物を氷中で冷却し、次いで激しく撹拌しながら氷水に注ぎ入れた。氷が溶けた後、混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。ＥｔＯＡｃを分離し、発泡しなくなるまで飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）とともに撹拌した。ＥｔＯＡｃを分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｐ１９を得た。収量１３０ｍｇ（３１％）^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
8.36 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H).

【０２３２】

調製１２：１－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（Ｐ２１）

【０２３３】

【化４１】



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（Ｃ１６６）の合成

９６ｍＬのＴＨＦ中の化合物Ｃ２８（２．４ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）、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、５．５ｇ、２３．５ｍｍｏｌ）、Ｔｒｉｔｏｎ－４０５（６．６３ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（４．５８ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）の混合物を、約６５℃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Ｃ１６６を得た。収量：２．０ｇ（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（Ｃ１６７）の合成

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の化合物Ｃ１６６（１．４ｇ、５．３ｍｍｏｌ）の溶液を、約－２０℃にて１５ｍＬのＴＨＦ中のカリウムｔ－ブトキシド（１．２ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）の溶液で処理し、その後、混合物を約２５℃に加温し、約１時間撹拌した。飽和NH_4Cl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、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Ｃ１６７を得た。収量：１．１ｇ（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（Ｐ２１）の合成

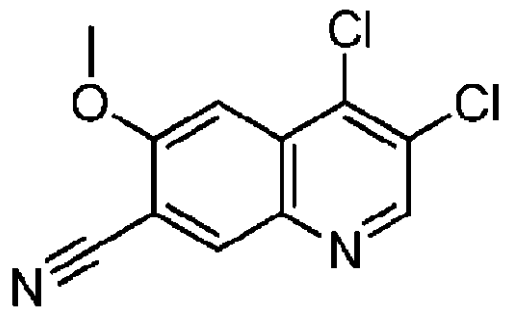
５０ｍＬのＤＣＭ中の化合物Ｃ１６７（２２０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）の溶液を、約０℃にて順次、エーテル性ジアゾメタン（１５０ｍＬ）、続いて酢酸パラジウム（ＩＩ）（２５ｍｇ）で処理した。混合物を約２５℃で終夜撹拌し、次いで混合物を濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｐ２１を得た。収量：３０ｍｇ（１３％）。^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
8.22 - 8.21 (d, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.51 - 7.50 (d, 1 H), 3.99 - 3.95 (m, 1 H), 0.97 -0.88 (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（Ｐ２２）

【０２３５】

【化４２】



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（Ｃ１６８）の合成

ＡｃＯＨ（２０ｍＬ）中の７－ヨード－６－メトキシキノリン－４（１Ｈ）－オン（ＣＡＳ　１３０００３１－６８－８、２．０ｇ、６．６ｍｍｏｌ）およびＮ－クロロスクシンイミド（９７６ｍｇ、７．３ｍｍｏｌ）の溶液を、約３５℃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Ｃ１６８を得た。収量：１．４ｇ（６３％）。^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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).

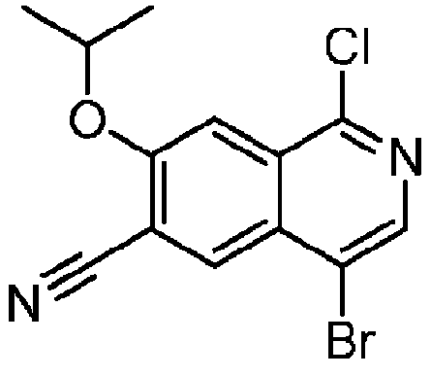
ステップ２．　３，４－ジクロロ－６－メトキシキノリン－７－カルボニトリル（Ｐ２２）の合成

ピリジン（２６ｍＬ）中の化合物Ｃ１６８（２．６ｇ、７．７ｍｍｏｌ）およびシアン化第一銅（１．３１ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）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ＰＯＣｌ$_3$（１５ｍＬ、１６０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン塩酸塩（１．４７ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）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ＮａＨＣＯ$_3$水溶液とともに撹拌した。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ＮａＨＣＯ$_3$を添加した。この混合物を約５時間撹拌し、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Ｐ２２を得た。収量：１．５ｇ（５６％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
8.98 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.11 (s, 3 H).

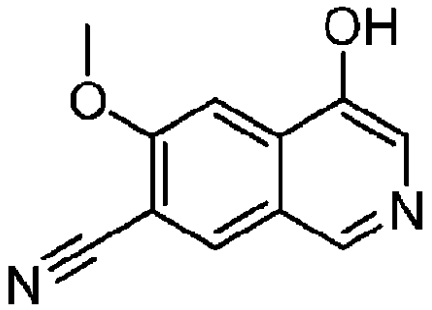
【０２３６】
調製１４：４－ブロモ－１－クロロ－７－イソプロポキシイソキノリン－６－カルボニトリル（Ｐ２３）

【０２３７】
【化４３】



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（Ｃ１６９）の合成
　水（１００ｍＬ）中の、化合物Ｐ２（１０．０ｇ、４０ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン中塩化水素（４Ｍ、１００ｍＬ）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Ｃ１６９を得た。収量：７．５ｇ（８１％）。^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) 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).
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（Ｃ１７０）の合成
　アセトニトリル（１５０ｍＬ）中のＮ－ブロモスクシンイミド（１４ｇ、７８ｍｍｏｌ）の溶液を、アセトニトリル（１．３８Ｌ）中の化合物Ｃ１６９（１５ｇ、６５ｍｍｏｌ）の懸濁液に約２５℃で滴下添加し、約２４時間撹拌して、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Ｃ１７０を得た。収量：１３．０ｇ（６５％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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).
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（Ｐ２３）の合成
　ＰＯＣｌ$_3$（１２０ｍＬ）中の化合物Ｃ１７０（１０．０ｇ、３２ｍｍｏｌ）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、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$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Ｐ２３を得た。収量：９ｇ（８５

%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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】

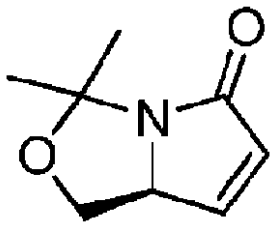


ステップ１．　エチル２－（（３－ブロモ－４－メトキシベンジル）アミノ）アセテート（Ｃ１７３）の合成
ＤＣＭ（１００ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中のグリシンエチルエステル塩酸塩（１７ｇ、１２６ｍｍｏｌ）およびEt_3N（２５．２ｇ、２５２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５３．１ｇ、２５２ｍｍｏｌ）を約０℃で添加した。混合物を約３０分間撹拌した後、３－ブロモ－４－メトキシベンズアルデヒド（２６．８ｇ、１２６ｍｍｏｌ）を添加し、次いで混合物を約２５℃まで約１８時間加温した。水（２００ｍＬ）および飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＤＣＭで抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物をブラインで洗浄し、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Ｃ１７３を得た。収量：１５ｇ（４５％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
7.52 (d, 1 H), 7.26 (dd, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.08 (q, 2 H), 3.82 (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
ＴＨＦ（４００ｍＬ）中の化合物Ｃ１７３（１８ｇ、６０ｍｍｏｌ）およびピリジン（２４ｇ、２９８ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化トシル（１１．４ｇ、６０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を約２５℃で約１６時間撹拌し、次いで濃ＨＣｌで約ｐＨ３に酸性化し、ＤＣＭ（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた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Ｃ１７４を得た。収量：１７ｇ（６３％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
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（１００ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の化合物Ｃ１７４（１７ｇ、３７ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１００ｍＬ）中の水酸化リチウム（１．７ｇ、７４ｍｍｏｌ）の溶液を約２５℃で添加した。混合物を約４時間撹拌し、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ｐＨ３に酸性化し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物Ｃ１７５を得た。収量：１５ｇ（９４％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
7.75 (d, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.83 (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（１Ｈ）－オン（Ｃ１７６）の合成
ＤＣＭ（１２０ｍＬ）中の化合物Ｃ１１７５（４．２７ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、２滴のＤＭＦ、続いて塩化オキサリル（６．３ｇ、５０ｍｍｏｌ）を約２５℃で添加した。約２時間後、混合物を蒸発させた。残留物をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解し、約－７８℃に冷却した。無水塩化アルミニウム（３．３２ｇ、２５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を約－７８℃で約４０分間撹拌し、次いで約０℃で約２時間撹拌した。水を添加し、ＤＣＭを分離し、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ＭｅＯＨ（７．５ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（７．５ｍＬ）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Ｃ１７６を得た。収量：１．９ｇ（４６％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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（Ｃ１７７）の合成
ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の化合物Ｃ１７６（１．９ｇ、４．６ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（１．５４ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）の混合物を、約２時間加熱還流し、次いで約２５℃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Ｃ１７７を得た。収量：３００ｍｇ（２６％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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（Ｐ２４）の合成
５ｍＬのＤＭＦ中の化合物Ｃ１７７（１００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（２３１ｍｇ、２ｍｍｏｌ）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）（４５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、約２５℃で約１０分間撹拌し、次いで約１４０℃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、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Ｐ２４を得た。収量：６５ｍｇ（８２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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（Ｐ２５）
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（Ｃ１７８）の合成
ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の化合物Ｃ２６（４０ｇ、８５ｍｍｏｌ）の溶液を、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリド（３１ｇ、１１９ｍｍｏｌ）で処理し、２５℃で３０分間撹拌した。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Ｃ１７８を得た。収量：１６．５０ｇ（８９％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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（Ｃ１７９）の合成
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のＳｅｌｅｃｔＦｌｕｏｒ（３．１８ｇ、８．６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ１７８（２．００ｇ、８．６ｍｍｏｌ）の溶液に

約０℃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Ｃ１７９を得た。収量：９０ｍｇ（４％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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（Ｐ２５）の合成
　ＴＨＦ（４ｍＬ）および水（２．５ｍＬ）中の化合物Ｃ１７９（９０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液を、約２０℃にて水酸化リチウム（８８ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）で処理した。終夜撹拌した後、混合物を１Ｍ　ＨＣｌで酸性化し、濃縮乾固した。残留物をＤＣＭ（５ｍＬ）中で撹拌し、触媒量のＤＭＦとともに塩化オキサリル溶液（２Ｍ、０．２７ｍＬ）で処理した。約２０℃で約１時間後、混合物を濾過し、濃縮乾固した。残留物をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶かし、約２０℃にてジオキサン中アンモニア溶液（０．５Ｍ、１ｍＬ）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Ｐ２５を得た。収量２７ｍｇ（３２％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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). ^{19}F NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ -134.39.

【０２４１】
調製１７：（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（Ｐ２０）
【０２４２】
【化４５】



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（Ｃ３０）の合成
　乾燥ＴＨＦ（８７５ｍＬ）中のジイソプロピルアミン（１４７ｍＬ、１．０５ｍｏｌ）の溶液を約－２５℃に冷却し、ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中２．５Ｍ、３８７ｍＬ、９７０ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約－２０℃で約３０分間撹拌し、次いで約－７０℃に冷却した。ＴＨＦ（１６３ｍＬ）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、１２５ｇ、８０６ｍｍｏｌ）の溶液を、温度を約－６０℃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（１３２ｍＬ、１．０５ｍｏｌ）を－６０℃で添加した。次いで、混合物を約－１０℃に加温した後、減圧下で濃縮した。残留物を乾燥ヘキサン（１Ｌ）とともに撹拌し、濃縮し、次いで再度乾燥ヘキサン（１Ｌ）とともに撹拌し、濃縮した。残留物を乾燥ヘキサン（１Ｌ）とともに撹拌し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物Ｃ３０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。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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（３Ｈ）－オン（Ｐ２０）の合成

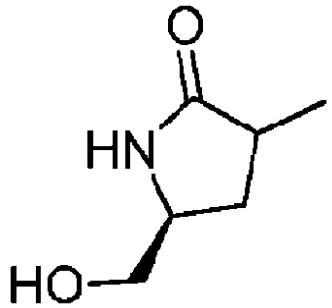
ステップ１からの粗化合物Ｃ３０をＴＨＦ（９１５ｍＬ）に溶解し、炭酸アリルメチル（１０４ｍＬ、９１１ｍｍｏｌ）および酢酸パラジウム（ＩＩ）（９．０ｇ、４０ｍｍｏｌ）で処理した。混合物をガス発生が止むまで約６５℃に加熱し、次いで、ガス発生が止んだ後、さらに約１時間加熱した。次いで、混合物を約２５℃に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｐ２０を得た。収量：９０ｇ（７３％）^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
7.07 (dd, 1 H) 6.09 (dd, 1 H) 4.60 - 4.71 (m, 1 H) 4.13 (dd, 1 H) 3.33 (dd, 1 H) 1.67 (s, 3 H) 1.56 (s, 3 H).

【０２４３】

調製１８：（５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルピロリジン－２－オン（Ｌ１）

【０２４４】

【化４６】



ステップ１．　（７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ３１）の合成

５０ｍＬ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、３．０ｇ、１９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（２Ｍ、１２．１ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を約－７８℃で添加した。反応混合物を約３０分間撹拌し、次いでヨードメタン（３．０３ｇ、２１ｍｍｏｌ）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１時間加温した。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、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物Ｃ３１を得た。収量３．１ｇ（９２％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

ステップ２　（５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルピロリジン－２－オン（Ｌ１）の合成

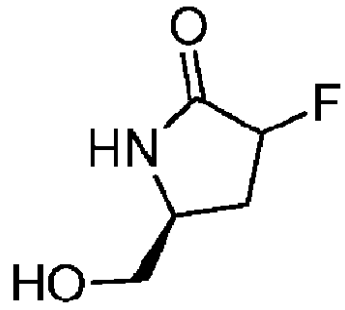
ＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の化合物Ｃ３１（５８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液を、４－トルエンスルホン酸（１．４ｍｇ、７μｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を６０℃で約４時間撹拌し、混合物を真空下で濃縮して、表題化合物Ｌ１を得た。収量３８ｍｇ（８６％）^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
3.70 - 3.83 (m, 2 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 2.51 - 2.64 (m, 1 H), 2.30 - 2.42 (m, 1 H), 1.34 - 1.46 (m, 1 H), 1.23 (s, 1.5 H), 1.21 (s, 1.5 H).

【０２４５】

（５Ｓ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン（Ｌ２）の合成

【０２４６】

【化４７】



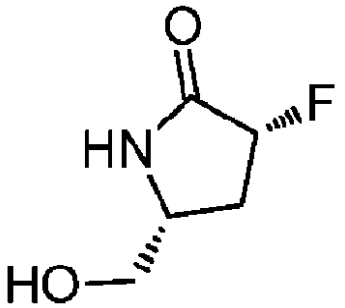
この化合物は、化合物Ｌ１と同じ方法で、ステップ１においてヨードメタンをＮＦＳＩに置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
5.24 - 5.11 (m, 1 H), 3.83 - 3.32 (m, 3 H), 2.68 - 1.88 (m, 2 H).

【０２４７】

（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン（Ｌ３）の合成

【０２４８】

【化４８】



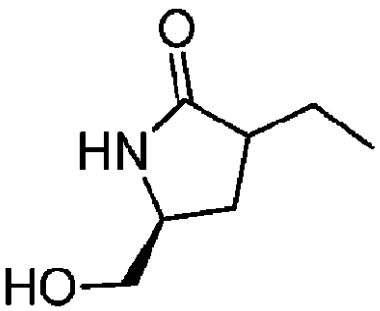
この化合物は、化合物Ｌ１と同じ方法で、ステップ１において（Ｓ）－３，３－ジメチルテトラ－ヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（１Ｈ）－オン（ＣＡＳ　９９２０８－７１－６）を（Ｒ）－３，３－ジメチルテトラ－ヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（１Ｈ）－オン（ＣＡＳ　１０３６３０－３６－０、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ、２０１１、４７、１００３７～１００３９）に置き換え、ヨードメタンをＮＦＳＩに置き換え、続いてジアステレオマー生成物を分離して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
4.96 - 5.16 (m, 1 H), 3.64 - 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).

【０２４９】

（５Ｓ）－３－エチル－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン（Ｌ４）の合成

【０２５０】

【化４９】



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ブロモエ

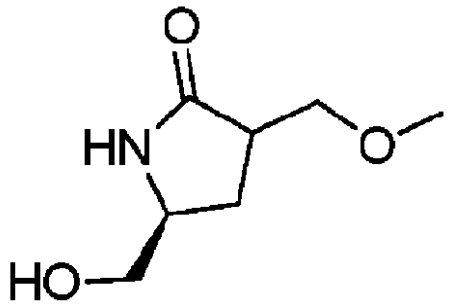
タンに置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
4.03 - 4.17 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 2.69 - 2.83 (m, 1 H), 2.51 - 2.65 (m, 1 H), 2.37 (s, 1 H), 1.86 - 1.96 (m, 1 H), 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.02 (t, 1 H), 0.95 (t, 3 H).

【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】



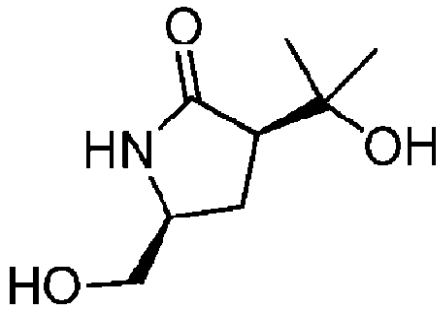
この化合物は、化合物Ｌ１と同じ方法で、ステップ１においてヨードメタンをクロロ（メトキシ）メタンに置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
3.63 - 3.84 (m, 2 H), 3.46 - 3.63 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H), 2.17 - 2.39 (m, 2 H), 1.75 - 2.05 (m, 1 H).

【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】



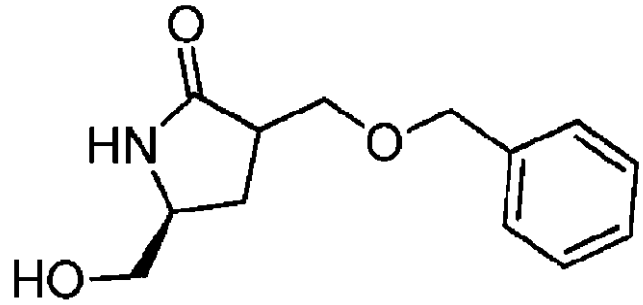
この化合物は、化合物Ｌ１と同じ方法で、ステップ１においてヨードメタンをアセトンに置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
6.27 - 6.42 (m, 1 H), 3.62 - 3.77 (m, 2 H), 3.50 - 3.59 (m, 1 H), 2.59 - 2.72 (m, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 1.23 (s, 6 H).

【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５２】



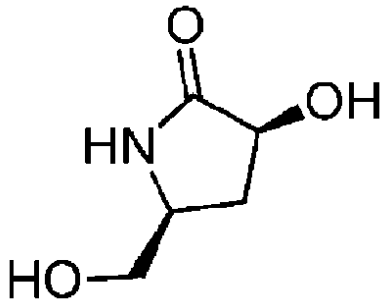
この化合物は、化合物Ｌ１と同じ方法で、ステップ１においてヨードメタンをＣＡＳ３５８７－６０－８（「ベンジルオキシメチルクロリド」）に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
7.27 - 7.41 (m, 5 H), 6.58 (br. s., 1 H), 4.46 - 4.63 (m, 2 H), 3.61 - 3.85 (m, 4 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 2.66 - 2.80 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 1.98 (s, 1 H).

【０２５７】

（３Ｓ，５Ｓ）－３－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン（Ｌ１３）の合成

【０２５８】

【化５３】



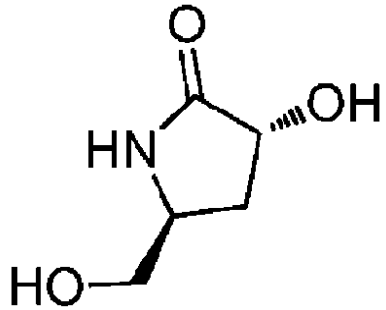
この化合物は、化合物Ｌ１と同じ方法で、ステップ１においてヨードメタンをＣＡＳ１０４３７２－３１－８に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
4.41 (dd, 1 H), 4.07 (dd, 1 H), 3.82 - 3.93 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 2.41 - 2.49 (m, 1 H), 1.45 - 1.53 (m, 1 H).

【０２５９】

（３Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン（Ｌ１４）の合成

【０２６０】

【化５４】



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ＣＡＳ１２７１８４－０５－８に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
5.79 (d, 1 H), 4.22 - 4.32 (m, 1 H), 4.16 (td, 1 H), 4.01 (dd, 1 H), 3.32 -

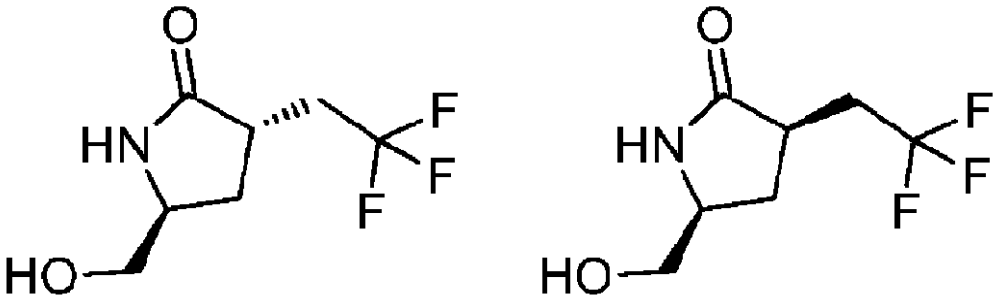
3.36 (m, 1 H), 3.17 (d, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 2 H).

【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】



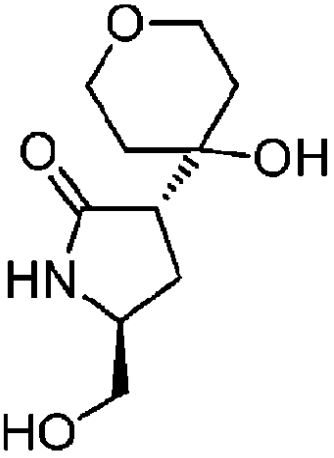
これらの化合物は、化合物Ｌ１と同じ方法で、ステップ１においてヨードメタンを、ゆっくりと添加した１，１，１－トリフルオロ－２－ヨードエタンに置き換え、続いてステップ２の前にジアステレオマー生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離して調製した。ステップ２を個々のジアステレオマーに適用することにより、表題化合物Ｌ１５およびＬ１６を得た。Ｌ１５：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.48 (br. s., 1 H), 3.67 - 3.79 (m, 2 H), 3.52 - 3.62 (m, 1 H), 2.74 - 2.91 (m, 2 H), 2.28 (dd, 1 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H).Ｌ１６：^{1}H 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

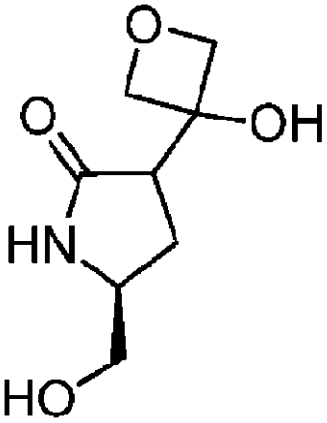
【０２６４】

【化５６】

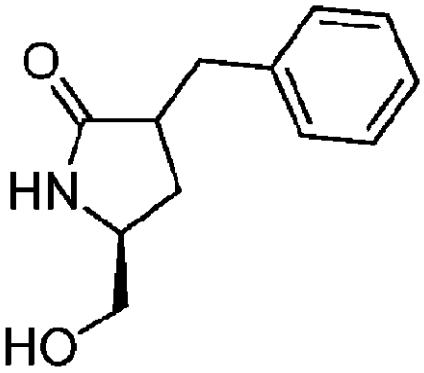


この化合物は、化合物Ｌ１と同じ方法で、ステップ１においてヨードメタンをテトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（ＣＡＳ　２９９４３－４２－８）に置き換えて調製した。1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 4.30 (d, 1 H), 3.60 - 3.77 (m, 4 H), 3.51 - 3.60 (m, 1 H), 3.43 - 3.51 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 2.93 (t, 1 H), 2.51 (t, 1 H), 1.98 - 2.08 (m, 1 H), 1.86 - 1.94 (m, 2 H), 1.80 (ddd, 1 H), 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】

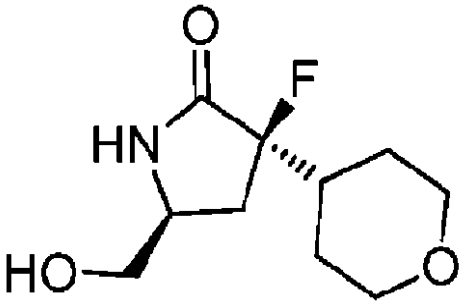


この化合物は、化合物Ｌ１と同じ方法で、ステップ１においてヨードメタンをＣＡＳ６７０４－３１－０（オキセタン－３－オン）に置き換えて、（６Ｓ，７ａＳ）－６－（３－ヒドロキシオキセタン－３－イル）－３，３－ジメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ８１）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
5.82 (d, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 2 H), 4.46 (d, 1 H), 4.36 - 4.44 (m, 2 H), 3.42 (dd, 1 H), 3.27 - 3.31 (m, 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
【０２６８】
【化５８】



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。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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－ピラン－４－イル）ピロリジン－２－オン（Ｌ３１）の合成
【０２７０】

【化５９】



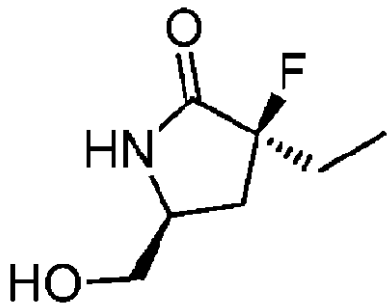
この化合物は、化合物Ｌ１と同じ方法で、ステップ１において化合物Ｃ３０を化合物Ｃ４９に置き換え、ヨードメタンをＮＦＳＩに置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
4.03 (dd, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 3.73 (d, 1 H), 3.66 - 3.64 (m, 1 H), 3.58 - 3.55 (m, 1 H), 3.47 - 3.38 (m, 2 H), 2.51 - 2.40 (m, 1 H), 2.32 - 2.26 (m, 2 H), 1.91 (ddd, 1 H), 1.80 (d, 1 H), 1.56 - 1.36 (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）

【０２７２】

【化６０】



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分間撹拌し、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、Na_2SO_4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％）^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

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

５ｍＬのＴＨＦ中の化合物Ｃ３２（０．８０ｇ、４．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（２Ｍ、２．８ｍＬ、５．６ｍｍｏｌ）を約－７８℃で添加した。反応混合物を約３０分間

撹拌し、次いで１０ｍＬのＴＨＦ中のＮ－フルオロビス（ベンゼンスルホニル）イミド（ＮＦＳＩ）（１．６５ｇ、５．３ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。反応混合物を約－７８℃に約１０分間維持し、次いで約２５℃に約１時間加温した。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、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をＤＣＭ（２０ｍＬ）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Ｃ３３（収量：１８０ｍｇ、２０％）およびＣ３４（収量：４０３ｍｇ、４５％）を得た。

Ｃ３３：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Ｃ３４：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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；（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）の合成

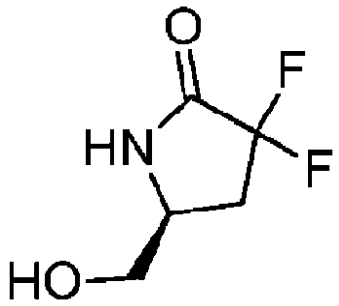
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の化合物Ｃ３３（１８０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）の溶液を、４－トルエンスルホン酸（２３ｍｇ、１３５μｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を約７０℃で約４時間撹拌し、混合物を真空下で濃縮して、表題化合物Ｌ７を得た。収量１５０ｍｇ（１００％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
3.75 (dd, 1 H), 3.69 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.31 - 2.44 (m, 1 H), 1.96 - 2.12 (m, 2 H), 1.68 - 1.85 (m, 1 H), 1.03 (t, 3 H).

【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（Ｌ６）の合成

【０２７４】

【化６１】



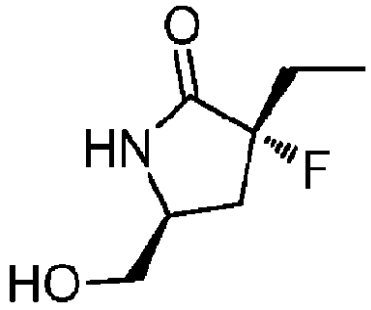
この化合物は、化合物Ｌ７と同じ方法で、ステップ１においてブロモエタンをＮＦＳＩに置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
4.07 - 4.18 (m, 1 H), 3.78 - 3.92 (m, 1 H), 2.72 - 2.83 (m, 1 H), 2.04 - 2.18 (m, 1 H).

【０２７５】

（３Ｒ，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（Ｌ８）の合成

【０２７６】

【化６２】



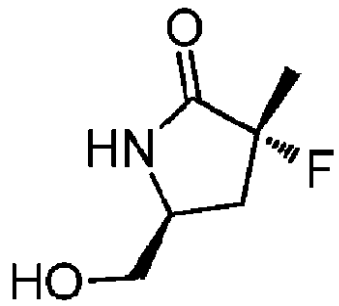
この化合物は、化合物Ｌ７と同じ方法で、ステップ３において化合物Ｃ３３を化合物Ｃ３４に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
3.90 - 4.01 (m, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.29 - 2.47 (m, 1 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 1.83 - 2.00 (m, 1 H), 1.64 - 1.83 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H).

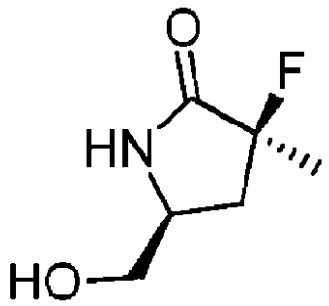
【０２７７】

（３Ｒ，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（Ｌ９）および（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）の合成

【０２７８】

【化６３】





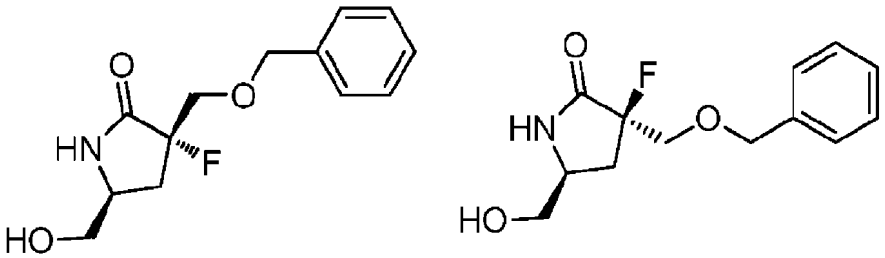
これらの化合物は、化合物Ｌ７およびＬ８と同じ方法で、ステップ１においてブロモエタンをヨードメタンに置き換え、続いてステップ２の前にジアステレオマー生成物をクロマトグラフィーにより分離して調製した。Ｌ９：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
3.77 - 3.83 (m, 1 H), 3.69 - 3.77 (m, 1 H), 3.53 - 3.62 (m, 1 H), 2.42 - 2.60 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 3 H).
Ｌ１０：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
3.73 - 3.80 (m, 1 H), 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).

【０２７９】

（３Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ１７）および（３Ｒ，５Ｓ）－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（Ｌ１８）の合成

【０２８０】

【化６４】



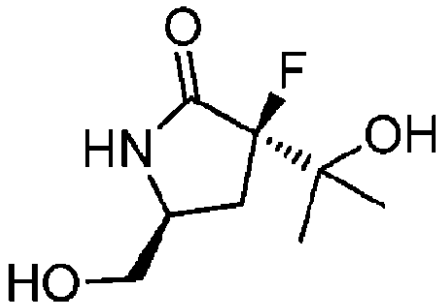
これらの化合物は、化合物Ｌ７およびＬ８と同じ方法で、ステップ１においてブロモエタンをＮＦＳＩに置き換え、ステップ２においてＮＦＳＩをベンジルオキシメチルクロリド（ＣＡＳ　３５８７－６０－８）に置き換え、続いてジアステレオマー生成物をクロマトグラフィーにより分離して調製した。次いで、個々のジアステレオマーをステップ３に供した。Ｌ１７：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
7.27 - 7.42 (m, 5 H), 6.40 - 6.55 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.88 - 4.00 (m, 1 H), 3.69 - 3.85 (m, 3 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.35 - 2.56 (m, 1 H), 2.16 - 2.33 (m, 1 H). Ｌ１８：^{1}H 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).

【０２８１】

（３Ｒ，５Ｓ）－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（Ｌ１９）の合成

【０２８２】

【化６５】



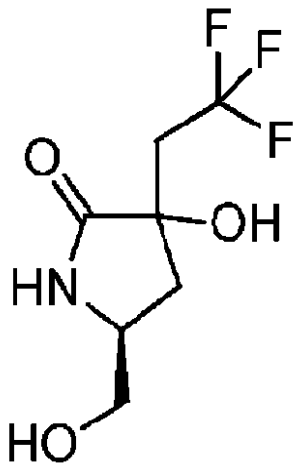
この化合物は、化合物Ｌ７と同じ方法で、ステップ１においてブロモエタンをＮＦＳＩに置き換え、ステップ２においてＮＦＳＩをアセトンに置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
3.45 - 3.42 (m, 1 H), 3.27 (s, 1 H), 2.57 - 2.49 (m, 1 H), 1.98 - 1.90 (m, H), 1.86 - 1.83 (m, 3 H), 1.32 - 1.31 (m, 3 H).

【０２８３】

（５Ｓ）－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（Ｌ２１）の合成

【０２８４】

【化６６】



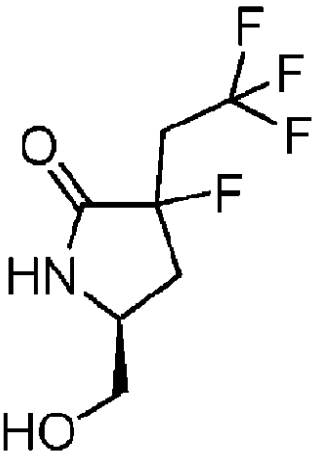
この化合物は、化合物Ｌ７と同じ方法で、ステップ１においてブロモエタンを、ゆっくりと添加した１，１，１－トリフルオロ－２－ヨードエタンに置き換え、ステップ２においてＮＦＳＩをＣＡＳ　１０４３７２－３１－８に置き換えて調製した。LCMS: R_t = 1.128 分 (213.7, MH^+);
1.258 (213.7, MH^+).

【０２８５】

（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（Ｌ２６）の合成

【０２８６】

【化６７】



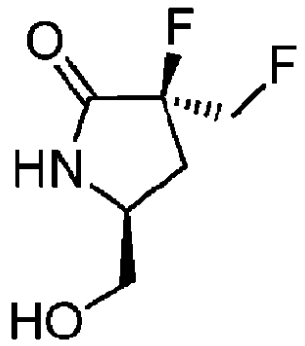
この化合物は、化合物Ｌ７と同じ方法で、ステップ１において（Ｓ）－３，３－ジメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（１Ｈ）－オン（ＣＡＳ　９９２０８－７１－６）を（３Ｒ，７ａＳ）－３－（４－メトキシフェニル）テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（ＣＡＳ　１７０８８５－０５－９）に置き換え、ブロモエタンを、ゆっくりと添加した１，１，１－トリフルオロ－２－ヨードエタンに置き換えて調製した。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
3.57 - 3.53 (m, 1 H), 3.46 - 3.38 (m, 2 H), 2.93 - 2.80 (m, 1 H), 2.70 - 2.35 (m, 2 H), 2.27 - 2.10 (m, 1 H).

【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（Ｌ２３）

【０２８８】

【化６８】



ステップ１．　（７ａＳ）－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（Ｃ３５）の合成

ＴＨＦ（７０ｍＬ）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、７．０ｇ、４５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（２．０Ｍ、５６．４ｍＬ、１１３ｍｍｏｌ）を約－７８℃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（１０．２ｇ、１１３ｍｍｏｌ）で一度に処理した。混合物を約－７８℃でさらに約１０分間撹拌し、次いで約２５℃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Ｃ３５を得た。収量：６．８ｇ（７１％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
4.43 - 4.53 (m, 1 H, 副次的なジアステレオマー), 4.16 - 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 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．　（７ａＳ）－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（Ｃ３６）の合成

ＴＨＦ（１２８ｍＬ）中の化合物Ｃ３５（６．８ｇ、３２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＢＵ（５．８ｇ、３８ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約２５℃で約１５分間撹拌し、次いで約０℃に冷却し、ＮＦＳＩ（１２．１ｇ、３８ｍｍｏｌ）で処理した。これを約０℃に約１５分間保ち、次いで約２５℃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％K_2CO_3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Ｃ３６を得た。収量：５．０ｇ（６８％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
4.37 - 4.33 (m, 1 H), 4.13 - 4.10 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.51 - 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．　（６Ｒ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ３７）および（６Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ３８）の合成

約０℃のＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の化合物Ｃ３６（６．０ｇ、２６ｍｍｏｌ）の溶液

を、一度に添加したＮａＢＨ$_4$（１．７ｇ、４４ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約０℃で約１．５時間撹拌した後、１Ｍ　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Ｃ３７（収量：１．８ｇ、３４％）およびＣ３８（収量：４００ｍｇ、８％）を得た。Ｃ３７：^{1}H 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). Ｃ３８：^{1}H 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).

ステップ４．　（６Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ３９）の合成

ＣＨＣｌ$_3$（３０ｍＬ）およびピリジン（３．０ｍＬ、３７ｍｍｏｌ）中の化合物Ｃ３７（１．５ｇ、７．４ｍｍｏｌ）の溶液を約－７８℃に冷却し、ＤＡＳＴ（２．１ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約２５℃に加温し、約１８時間撹拌し、次いで約４５℃で約２時間加熱した。混合物を約－７８℃に冷却し、ＭｅＯＨの添加によりクエンチした。混合物を約２５℃に加温し、約３０分間撹拌し、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Ｃ３９を得た。収量：４５０ｍｇ（３０％）。^{1}H 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 - 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．　（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（Ｌ２３）の合成

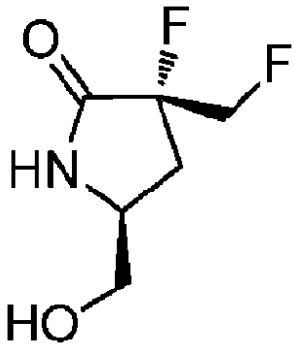
５０．４ｍＬのアセトニトリルおよび５．６ｍＬの水中の化合物Ｃ３９（４５０ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（１９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約２５℃で約１６時間撹拌し、次いで約９０℃で約２時間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ２３を得た。収量：２６０ｍｇ（７２％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
6.47 (br s, 1 H), 4.73 - 4.65 (m, 1 H), 4.62 - 4.51 (m, 1 H), 3.80 - 3.74 (m, 1 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).

【０２８９】

（３Ｒ，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（Ｌ２４）の合成

【０２９０】

【化６９】



この化合物は、化合物Ｌ２３と同じ方法で、ステップ４においてＣ３７をＣ３８に置き

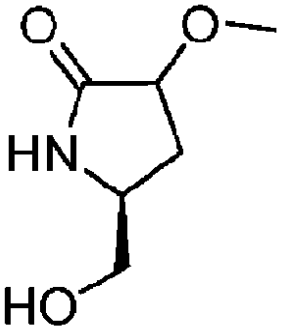
換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
4.67 (dd, 1 H), 4.63 (d, 1 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 3.62 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 2.27 - 2.52 (m, 2 H).

【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】



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（２０ｍＬ）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、１．０ｇ、４．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（２．０Ｍ、３．０ｍＬ）を約－７８℃で添加した。混合物を約－７８℃で約０．５時間撹拌し、次いでＴＨＦ（１０ｍＬ）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、１．０ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の溶液を約－７８℃で滴下添加した。混合物を約－７８℃で約１０分間、次いで約２５℃で約１．５時間撹拌した。１０ｍＬのＥｔＯＡｃおよび１０ｍＬ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、$MgSO_4$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Ｃ４０を得た。収量：４５０ｍｇ（４２％）。LCMS: m/z, 250.1 (M+1), 保持時間: 0.748 分

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（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ４０（４６８ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、酸化銀（Ｉ）（２３２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（７１０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の混合物を、約２５℃で約６時間撹拌した。追加の酸化銀（Ｉ）（４６４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（７１０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）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：３７０ｍｇ（７５％）。LCMS: m/z, 263.9 (M+1), 保持時間: 0.883 分

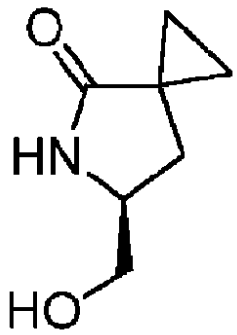
ステップ３．　（５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシピロリジン－２－オン（Ｌ２５）の合成

ＡｃＯＨ（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の化合物Ｃ４１（４３０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の溶液を、約７５℃で約３０分間撹拌した。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：２０４ｍｇ（８６％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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】

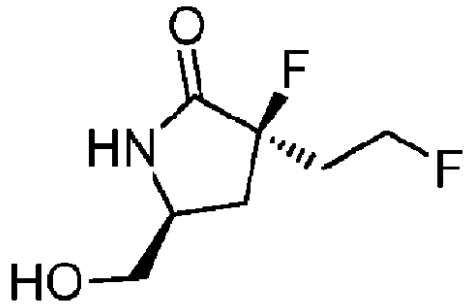
調製２２：（Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－オン（Ｌ２７）

【０２９４】
【化７１】



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（１０ｍＬ）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、２３３ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液を、約－７８℃にてＬＤＡ（２．０Ｍ、１．６ｍＬ）で処理した。ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１，３，２－ジオキサチオラン２，２－ジオキシド（ＣＡＳ　１０７２－５３－３、２４２ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）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分間撹拌し、次いで約－２０℃に加温した。混合物を約４５分間撹拌し、約－３℃に徐々に加温した後、約－７８℃に再冷却した。ＬＤＡ（２．０Ｍ、１．９５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を約－７８℃で約１０分間撹拌し、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NH_4Cl水溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。ＥｔＯＡｃ抽出物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、$MgSO_4$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Ｃ４２を得た。収量：１２０ｍｇ（４４％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
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
　４．５ｍＬのアセトニトリルおよび０．５ｍＬの水中の化合物Ｃ４２（１２０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（１２ｍｇ、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：１０５ｍｇ。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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).
【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７２】



ステップ１．　（７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ４３）の合成

－７８℃のＴＨＦ（１６０ｍＬ）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、１０ｇ、６４．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬＤＡ（２Ｍ、４０．３ｍＬ）を添加し、混合物を約０．５時間撹拌した。臭化アリル（６．２ｍＬ、７１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を約－７８℃で約１０分間撹拌し、次いで約２５℃に加温し、約１時間撹拌した。これをＥｔＯＡｃ－水（１：１、６０ｍＬ）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Ｌ２９を得た。収量：８．８５ｇ（７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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．　（６Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ４４ａ）の合成

－７８℃のＴＨＦ（８０ｍＬ）中のＬ２９（５．０ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬＤＡ（２Ｍ、１６．０ｍＬ）を添加した。約０．５時間後、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＮＦＳＩ（８．８９ｇ、２８．２ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、混合物を約－７８℃で約１０分間撹拌した。反応混合物を約２５℃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Ｃ４４ａを得た。収量：１．９ｇ（３５％）。また、ジアステレオマーＣ４４ｂも得た。収量：１．１ｇ（２０％）。Ｃ４４ａ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
5.78 - 5.68 (m, 1 H), 5.19 - 5.15 (m, 2 H), 4.30 - 4.25 (m, 1 H), 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).Ｃ４４ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

ステップ３．　（６Ｒ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ４５）の合成

オゾン化酸素流をＤＣＭ（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ４４ａ（５００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液に通して約－７８℃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℃にてジメチルスルフィド（５ｍＬ）で処理し、約－７８℃にて約１時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物をＴＨＦ（１８ｍＬ）および水（２ｍＬ）に溶解した。$NaBH_4$（１８３ｍｇ、４．６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を約２５℃で約２時間撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液で処理し、

ＥｔＯＡｃで抽出した。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-d_6) 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

$CHCl_3$（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時間撹拌した。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分間撹拌した後、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, $CDCl_3$) 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

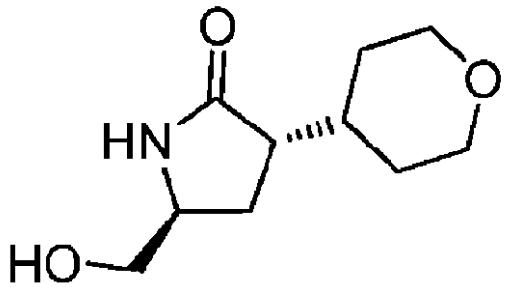
５ｍＬのアセトニトリルおよび０．５ｍＬの水中の化合物Ｃ４６（１３０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（１１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約９０℃で約１時間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ２９を得た。収量：１７０ｍｇ（８３％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
6.86 (br. s., 1 H), 4.52 - 4.96 (m, 2 H), 3.72 - 3.90 (m, 2 H), 3.55 - 3.72 (m, 1 H), 2.53 - 2.73 (m, 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）の撹拌溶液を約－７８℃に冷却し、ＬＤＡ（２Ｍ、８０ｍＬ、１６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約－７８℃で約３０分間撹拌した後、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のテトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（ＣＡＳ　２９９４３－４２－８、１５ｍＬ、１６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約２５℃に加温し、約２時間撹拌した後、反応をＥｔ

ＯＡｃ－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、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Ｃ４７を得た。収量：１２ｇ（７４％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ４８）の合成

トリエチルアミン（３８ｍＬ、２７４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の化合物Ｃ４７（７．０ｇ、２７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に添加した。得られた混合物を約０℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド（１０．６ｍＬ、１３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約２５℃に加温し、約１６時間撹拌した後、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、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Ｃ４８を得た。収量１．０ｇ（１６％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
5.61 (dd, 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．　（６Ｒ，７ａＳ）－３，３－ジメチル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－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（３Ｈ）－オン（Ｃ４９）の合成

ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中の化合物Ｃ４８（１．１ｇ、４．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、二酸化白金（１０５ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約５０ｐｓｉの水素下約２５℃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Ｃ４９を得た。収量０．７５ｇ（６８％）^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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．　（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）の合成

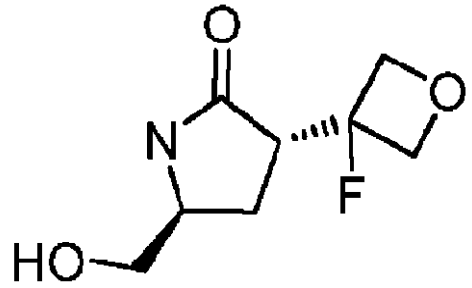
アセトニトリル（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中の化合物Ｃ４９（３００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の溶液を、４－トルエンスルホン酸（１１．９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を約９０℃で約２時間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ３０を得た。収量２２５ｍｇ（９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
6.69 (s, 1 H), 3.97 (d, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.47 - 3.36 (m, 3 H), 3.07 (m, 1 H), 2.48 - 2.43 (m, 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：（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）

【０３００】

【化７４】



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（０．４１ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ８１（０．５１ｇ、２．２ｍｍｏｌ）の溶液に約－７８℃で滴下添加した。約２時間後、反応温度を約０℃に上げ、５０ｍＬの約ｐＨ７のリン酸緩衝液でクエンチし、約２５℃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$NaHCO_3$、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、化合物Ｃ５０の試料（０．４７ｇ）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（１５ｍＬ）に溶解し、パールマン触媒（１７０ｍｇ）で処理し、４０ｐｓｉ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０．１４ｇ（３６％）^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

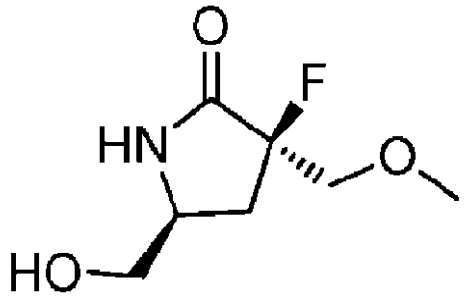
化合物Ｃ５０（１３０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を１８ｍＬのアセトニトリルおよび２ｍＬの水に溶解し、４－トルエンスルホン酸（５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を約２５℃で約１８時間撹拌し、約９５℃で約２時間さらに撹拌した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ３２を得た。収量６８ｍｇ（６４％）。これをさらに特性決定することなく使用した。

【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】

【化７５】



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、１．３ｍＬ）を、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の化合物Ｃ３７（１８０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）の溶液に約０℃で添加した。約０分後、ヨードメタン（０．５５ｍＬ、８．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約２５℃に加温し、約１２時間撹拌した。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時間撹拌した。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Ｃ５２を得た。収量：１１６ｍｇ（６０％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

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

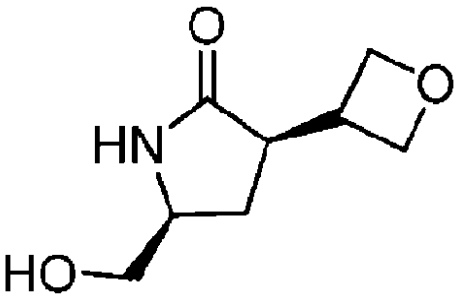
化合物Ｃ５２（１１６ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を１８ｍＬのアセトニトリルおよび２ｍＬの水に溶解し、４－トルエンスルホン酸（５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を約２５℃で約１８時間撹拌し、約９５℃で約２時間さらに撹拌した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ３３を得た。収量：８９ｍｇ（９４％）。これをさらに特性決定することなく使用した。

【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７６】



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

８ｍＬのアセトニトリルおよび０．５ｍＬの水中の化合物Ｃ５１（１３０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）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

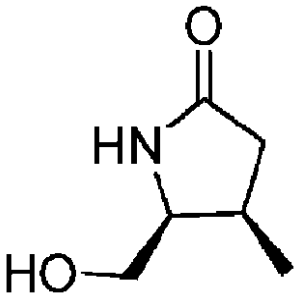
縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ３４を得た。収量：３５ｍｇ（３３％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
6.04 (bs, 1 H), 4.91 (t, 1 H), 4.80 (t, 1 H), 4.69 (t, 1 H), 4.46 (t, 1 H), 3.75 - 3.80 (m, 2 H), 3.42 - 3.47 (m, 1 H), 3.20 - 3.26 (m, 1 H), 2.89 - 2.96 (m, 1 H), 2.33 - 2.40 (m, 2 H).

【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（Ｌ３６）

【０３０６】

【化７７】



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（Ｃ５３）の合成

エーテル（１００ｍＬ）中の臭化第一銅－ジメチルスルフィド錯体（１１．９ｇ、５７ｍｍｏｌ）の懸濁液を約－１０℃に冷却し、メチルリチウムの溶液（１．６Ｍ、７１．４ｍＬ、１１４ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。次いで、混合物を約－７３℃に冷却し、ＴＭＳＣｌ（７．１８ｍＬ、５７ｍｍｏｌ）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（１０ｍＬ）中の化合物Ｐ２０（３．５０ｇ、２３ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を約－７８℃にさらに約７５分間維持した後、約０℃に加温した。混合物を約０℃に約４５分間維持した後、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Ｃ５３を得た。収量：２．２７ｇ（５９％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

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（Ｌ３６）の合成

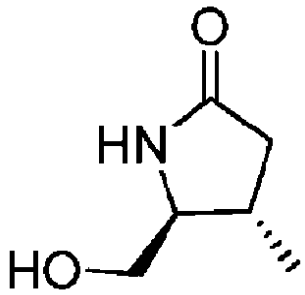
１８ｍＬのアセトニトリルおよび２ｍＬの水中の化合物Ｃ５３（１．００ｇ、５．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約９５℃で約２時間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ３６を得た。収量：０．６７ｇ（８８％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
3.53 - 3.71 (m, 3 H), 2.57 - 2.74 (m, 1 H), 2.36 (dd, 1 H), 2.10 (dd, 1 H), 1.11 (d, 3 H).

【０３０７】

（４Ｓ，５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピロリジン－２－オン（Ｌ３５）の合成

【０３０８】

【化７８】



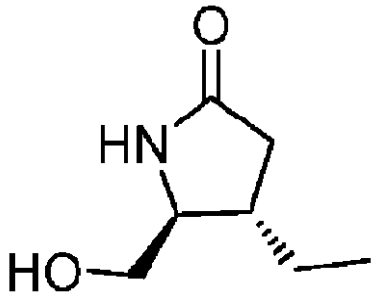
この化合物は、化合物Ｌ３６と同じ方法で、ステップ１においてＰ２０を（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－オキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（ＣＡＳ　８１６５８－２７－７）に置き換えて、（２Ｓ，３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－メチル－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（Ｃ７８）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
3.60 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.27 (d, 1 H), 2.55 (dd, 1 H), 2.32 - 2.22 (m, 1 H), 1.95 (dd, 1 H), 1.15 (d, 3 H).

【０３０９】

（４Ｓ，５Ｓ）－４－エチル－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン（Ｌ４６）の合成

【０３１０】

【化７９】



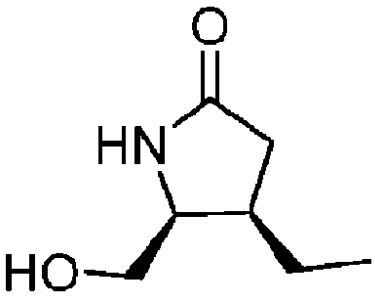
この化合物は、化合物Ｌ３６と同じ方法で、ステップ１においてＰ２０をＣＡＳ　１７０８８５－０７－１に置き換え、メチルリチウムをエチルマグネシウムブロミドに置き換えて、（３Ｒ，７Ｓ，７ａＳ）－７－エチル－３－（４－メトキシフェニル）テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ６３）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
3.66 -3.64 (m, 1 H), 3.42 - 3.35 (m, 2 H), 2.49 - 2.42 (m, 1 H), 2.01 - 1.92 (m, 2 H), 1.54 - 1.47 (m, 1 H), 1.39 -1.32 (m, 1 H), 0.88 - 0.84 (m, 3 H).

【０３１１】

（４Ｒ，５Ｓ）－４－エチル－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン（Ｌ４７）の合成

【０３１２】

【化８０】



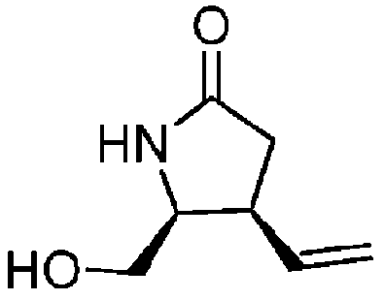
この化合物は、化合物Ｌ３６と同じ方法で、ステップ１においてメチルリチウムをエチルマグネシウムブロミドに置き換えて、（７Ｒ，７ａＳ）－７－エチル－３，３－ジメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ５４）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 (dt, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.52 (d, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.27 - 1.38 (m, 1 H), 0.92 (t, 3 H).

【０３１３】

（４Ｓ，５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－ビニルピロリジン－２－オン（Ｌ５０）の合成

【０３１４】

【化８１】



この化合物は、化合物Ｌ３６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、（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（Ｃ５５）を得、これをステップ２において使用して調製した。

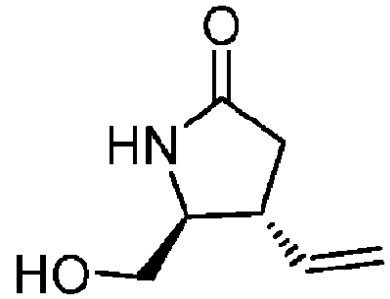
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (br. s., 1 H), 5.88 (ddd, 1 H), 5.18 (d, 1 H), 5.15 (d, 1 H), 3.75 (td, 1 H), 3.63 - 3.71 (m, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 2 H), 2.33 - 2.48 (m, 2 H).

【０３１５】

（４Ｒ，５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－ビニルピロリジン－２－オン（Ｌ５１）の合成

【０３１６】

【化８２】



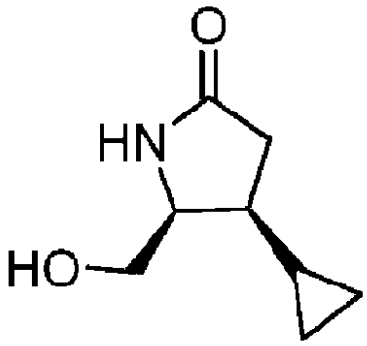
この化合物は、化合物Ｌ３６と同じ方法で、ステップ１においてＰ２０をＣＡＳ　１７０８８５－０７－１に置き換え、メチルリチウムをビニルマグネシウムブロミドに置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
6.61 (br. s., 1 H), 5.74 - 5.91 (m, 1 H), 5.06 - 5.20 (m, 2 H), 3.80 (d, 1 H), 3.46 - 3.62 (m, 2 H), 2.70 - 2.87 (m, 1 H), 2.56 (dd, 1 H), 2.30 (dd, 2 H).

【０３１７】

（４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ５８）の合成

【０３１８】

【化８３】



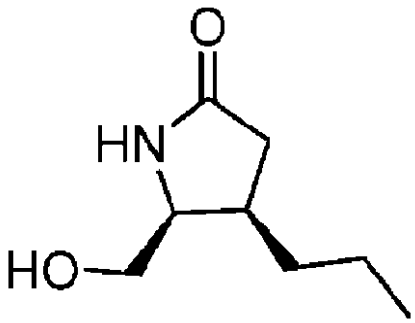
この化合物は、化合物Ｌ３６と同じ方法で、ステップ１においてメチルリチウムをシクロプロピルマグネシウムブロミドに置き換えて、（７Ｓ，７ａＳ）－７－シクロプロピル－３，３－ジメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ５６）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
3.80 (d, 2 H), 3.64 (dt, 1 H), 2.23 - 2.42 (m, 2 H), 1.69 - 1.87 (m, 1 H), 0.89 (dtd, 1 H), 0.52 (dd, 2 H), 0.04 - 0.23 (m, 2 H).

【０３１９】

（４Ｒ，５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－プロピルピロリジン－２－オン（Ｌ５９）の合成

【０３２０】

【化８４】

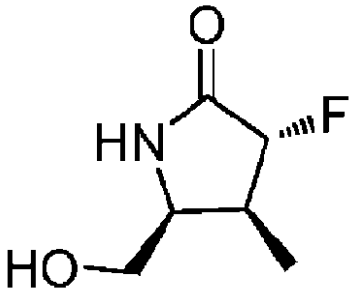


この化合物は、化合物Ｌ３６と同じ方法で、ステップ１においてメチルリチウムをプロピルマグネシウムブロミドに置き換えて、（７Ｒ，７ａＳ）－３，３－ジメチル－７－プロピルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ５７）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
7.46 (br. s, 1 H), 4.63 (t, 1 H), 3.44 - 3.36 (m, 3 H), 2.37 - 2.31 (m, 1 H), 2.07 - 2.01 (dd, 1 H), 1.95 - 1.89 (dd, 1 H), 1.48 - 1.41 (m, 1 H), 1.39 - 1.20 (m, 3 H), 0.86 (t, H).

【０３２１】

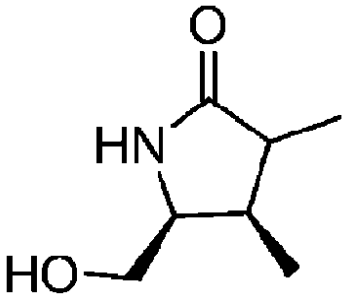
調製２９：（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－メチ

ルピロリジン－２－オン（Ｌ３７）
【０３２２】
【化８５】

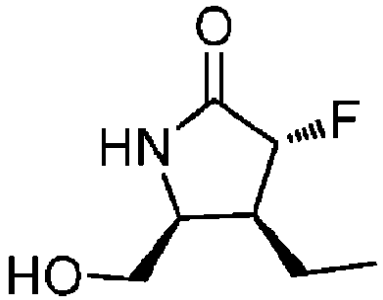


ステップ１．　（６Ｒ，７Ｓ，７ａＳ）－６－フルオロ－３，３，７－トリメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ５８）の合成
　ＴＨＦ（２２ｍＬ）中の化合物Ｃ５３（０．９３ｇ、５．５ｍｍｏｌ）の溶液を約－７８℃に冷却し、ＬＤＡ（２．０Ｍ、３．４４ｍＬ、６．８８ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約－７８℃に約２５分間維持した後、ＴＨＦ（８ｍＬ）中のＮＦＳＩ（２．２３ｇ、６．８ｍｍｏｌ）で処理した。約－７８℃でさらに約５分間撹拌した後、混合物を約２５℃に約１時間加温した。酢酸エチルおよび水を添加し、混合物を減圧下で濃縮して存在するＴＨＦを除去した。混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出し、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Ｃ５８を得た。収量：０．５６ｇ（５５％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -184.92.また、（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（Ｃ５９）も得た。収量：０．１１ｇ（１１％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.25 (dd, 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -202.08.
ステップ２．　（３Ｒ，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（Ｌ３７）の合成
　１８ｍＬのアセトニトリルおよび２ｍＬの水中の化合物Ｃ５８（５９０ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（２７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）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Ｌ３７を得た。収量：４５１ｍｇ（９７％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -194.85.
【０３２３】
（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（Ｌ３８）の合成
　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Ｃ５９に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -201.74.
【０３２４】
（４Ｒ，５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）－３，４－ジメチルピロリジン－２－オン（

Ｌ４８）の合成
【０３２５】
【化８６】



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ＮＦＳＩをヨードメタンに置き換えて、（７Ｒ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ６０）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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).
【０３２６】
（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（Ｌ５４）の合成
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Ｃ５４に置き換えて、（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）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -198.72.また、ステップ１において、（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（Ｃ６２）も得た。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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).
【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】



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。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ

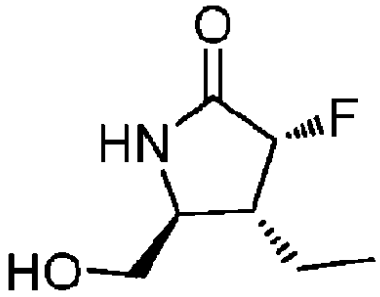
8.05 (br. s, 1 H), 4.88 (dd, 1 H), 3.48 - 3.46 (m, 1 H), 3.41 - 3.38 (m, 2 H), 2.32 - 2.23 (m, 1 H), 1.62 - 1.55 (m, 2 H), 0.95 (t, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -189.64.

【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】



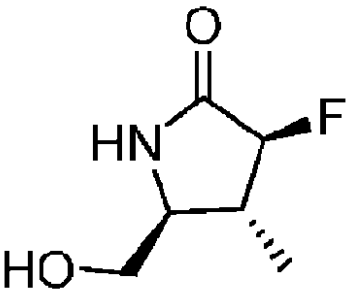
この化合物は、化合物Ｌ３７と同じ方法で、ステップ１において化合物Ｃ５３を化合物Ｃ６３に置き換えて、（３Ｒ，６Ｒ，７Ｒ，７ａＳ）－７－エチル－６－フルオロ－３－（４－メトキシ－フェニル）テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ６４）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
4.92 (dd, 1 H), 3.83 - 3.80 (m, 1 H), 3.56 - 3.48 m, 2 H), 2.17 - 2.10 (m, 1 H), 1.76 - 1.70 (m, 1 H), 1.52 - 1.46 (m, 1 H), 0.99 (t, 1 H).

【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８９】



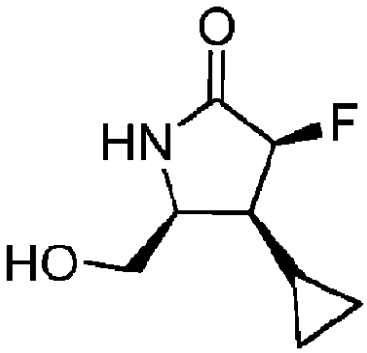
この化合物は、化合物Ｌ３７と同じ方法で、ステップ１において化合物Ｃ５３を化合物Ｃ７８に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
6.82 (br. s., 1 H), 4.73 (dd, 1 H), 3.87 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 3.28 - 3.37 (m, 1 H), 2.24 - 2.37 (m, 1 H), 1.21 (d, 3 H).

【０３３３】

（３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ１１９）の合成

【０３３４】

【化９０】



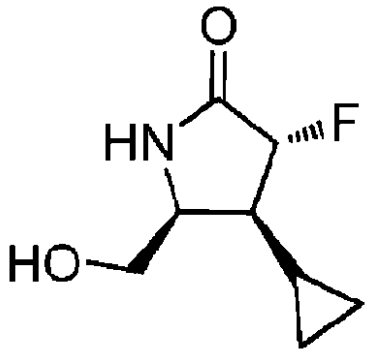
この化合物は、化合物Ｌ３７と同じ方法で、ステップ１において化合物Ｃ５３を化合物Ｃ５６に置き換えて、（６Ｓ，７Ｓ，７ａＳ）－７－シクロプロピル－６－フルオロ－３，３－ジメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ１６２）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
4.85 (dd, 1 H), 3.94 (dd, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 1 H), 1.74 - 1.94 (m, 1 H), 0.78 - 0.94 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 2 H), 0.23 - 0.37 (m, 2 H).また、ステップ１において、（６Ｒ，７Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ１６３）も得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)

【０３３５】

（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ１２０）の合成

【０３３６】

【化９１】



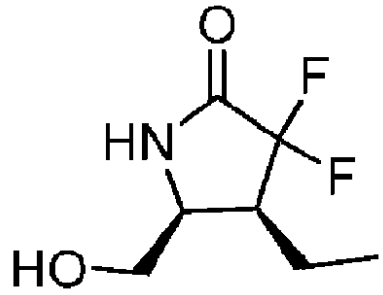
この化合物は、化合物Ｌ３７と同じ方法で、ステップ２において化合物Ｃ５８を化合物Ｃ１６３に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
5.13 (dd, 1 H), 3.86 (dd, 1 H), 3.58 - 3.72 (m, 2 H), 1.71 - 1.92 (m, 1 H), 1.08 (dtd, 1 H), 0.51 - 0.70 (m, 2 H), 0.37 (dq, 1 H), 0.14 - 0.26 (m, 1 H).

【０３３７】

調製３０：（４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ４０）

【０３３８】

【化９２】



ステップ１．　（７Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ６５）の合成

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の化合物Ｃ６２（０．８０ｇ、４．０ｍｍｏｌ）の溶液を、約－７８℃にてＬＤＡ（２Ｍ、４．９７ｍＬ、９．９４ｍｍｏｌ）でゆっくりと処理した。混合物を約－７８℃に約４５分間保った後、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＮＦＳＩ（１．６３ｇ、５．１７ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。添加完了後、混合物を約－７８℃に約１５分間維持し、次いで約２５℃に約２時間加温した。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、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Ｃ６５を得た。収量：３５０ｍｇ（４０％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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).

ステップ２．　（４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ４０）の合成

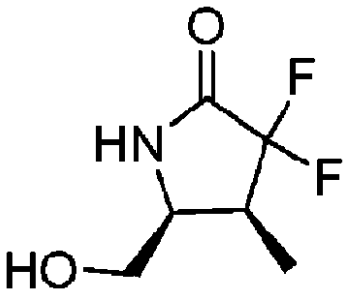
１４ｍＬのアセトニトリルおよび１．６ｍＬの水中の化合物Ｃ６５（３５０ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（１８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約９０℃で約２時間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ４０を得た。収量：２６０ｍｇ（７６％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
6.59 (br. s, 1 H), 3.78 - 3.75 (m, 2 H), 3.53 - 3.51 (m, 1 H), 2.65 - 2.52 (m 1 H), 1.89 (br. s, 1 H), 1.79 - 1.69 (m, 1 H), 1.52 - 1.45 (m, 1 H), 1.08 (t, 3 H).

【０３３９】

（４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ３９）の合成

【０３４０】

【化９３】



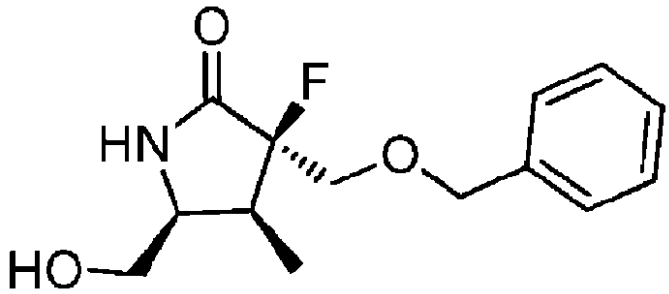
この化合物は、化合物Ｌ４０と同じ方法で、ステップ１において化合物Ｃ６２を化合物Ｃ５８に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
3.76 - 3.48 (m, 2 H), 3.29 - 2.71 (m, 1 H), 2.69 - 2.60 (m, 1 H), 1.18 - 1.06 (d, 3 H).

【０３４１】

（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ４１）の合成

【０３４２】

【化９４】



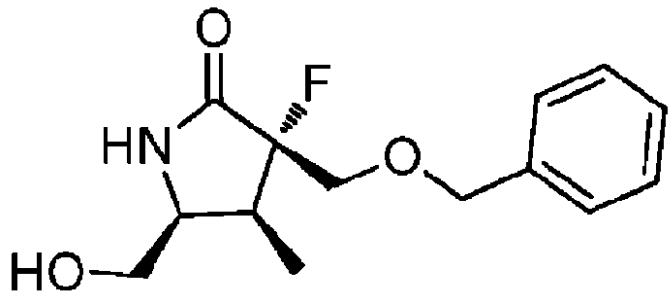
この化合物は、化合物Ｌ４０と同じ方法で、ステップ１において化合物Ｃ６２を化合物Ｃ５８に置き換え、ＮＦＳＩをベンジルオキシメチルクロリド（ＣＡＳ　３５８７－６０－８）に置き換えて、（６Ｒ，７Ｓ，７ａＳ）－６－（（ベンジルオキシ）メチル）－６－フルオロ－３，３，７－トリメチルテトラヒドロ－ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ６６）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
7.21 - 7.41 (m, 5 H), 4.57 (d, 2 H), 3.47 - 3.86 (m, 5 H), 2.71 - 2.93 (m, 1 H), 1.04 (d, 3 H).また、ステップ１において、（６Ｓ，７Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ６７）も得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)

【０３４３】

（３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ４２）の合成

【０３４４】

【化９５】



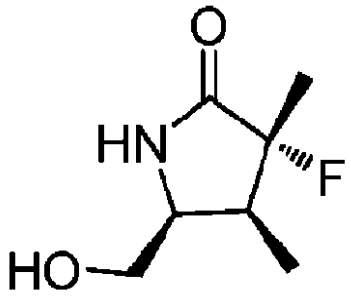
この化合物は、化合物Ｌ４０と同じ方法で、ステップ２において化合物Ｃ６５を化合物Ｃ６７に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
7.28 - 7.45 (m, 5 H), 6.85 (br. s., 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.87 - 3.99 (m, 1 H), 3.65 - 3.86 (m, 3 H), 3.44 (dd, 1 H), 2.32 - 2.55 (m, 1 H), 2.20 - 2.33 (m, 1 H).

【０３４５】

（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ４４）の合成

【０３４６】

【化９６】



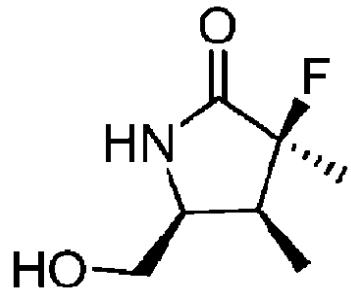
この化合物は、化合物Ｌ４０と同じ方法で、ステップ１において化合物Ｃ６２を化合物Ｃ６０に置き換えて、（６Ｒ，７Ｓ，７ａＳ）－６－フルオロ－３，３，６，７－テトラメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ６８）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.90 - 4.78 (m, 2 H), 3.74 - 3.59 (m, 1 H), 2.81 - 2.66 (m, 1 H), 1.42 (dd, 3 H), (1.04 (d, 3 H).また、ステップ１において、（６Ｓ，７Ｓ，７ａＳ）－６－フルオロ－３，３，６，７－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（３Ｈ）－オン（Ｃ６９）も得た。

【０３４７】

（３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ４５）の合成

【０３４８】

【化９７】



この化合物は、化合物Ｌ４０と同じ方法で、ステップ２において化合物Ｃ６５を化合物Ｃ６９に置き換えて調製した。^{1}H 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).

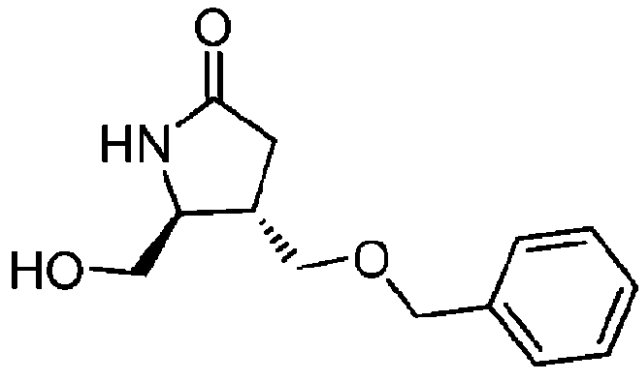
【０３４９】

調製３１

（４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ４３）

【０３５０】

【化９８】



ステップ１．　（３Ｒ，７Ｒ，７ａＳ）－３－（４－メトキシフェニル）－７－（２－メチルプロパ－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（３Ｈ）－オン（Ｃ７０）の合成

ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中の臭化第一銅ジメチルスルフィド（６．２４ｇ、３０．２ｍｍｏｌ）の溶液に、２－メチル－１－プロペニルマグネシウムブロミド（０．５Ｍ、１２１　６０．５ｍｍｏｌ）を約－１５℃でゆっくりと添加した。約１５分後、混合物を約－７８℃に冷却した。ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のＣＡＳ　１７０８８５－０７－１（１．４ｇ、６．０ｍｍｏｌ）およびＴＭＳＣｌ（１．３ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）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℃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Ｃ７０を得た。収量：１．１ｇ（６４．０％）。^{1}H NMR (400 MHz, 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).

ステップ２．　（３Ｒ，７Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ７１）の合成

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ７０（１．１ｇ、３．８ｍｍｏｌ）の溶液を、約－７８℃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（５ｍＬ）をゆっくりと添加した。混合物を約－７８℃で約１時間撹拌した後、蒸発乾固させた。残留物を９ｍＬのＴＨＦおよび１ｍＬの水に溶解し、$NaBH_4$（３０７ｍｇ、７．６ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約２５℃で約２時間撹拌した後、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Ｃ７１を得た。収量：４６０ｍｇ（４６％）。^{1}H NMR (400 MHz, 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).

ステップ３．　（４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ４３）の合成

ＤＭＦ（４．２ｍＬ）中の化合物Ｃ７１（２２０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の溶液を約０℃に冷却し、水素化ナトリウム（６０％、４０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、続いて（ブロモメチル）ベンゼン（０．１１ｍＬ、０．９２ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約０℃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Na_2SO_4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Ｌ４３を得た。収量：１００ｍｇ（５１％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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

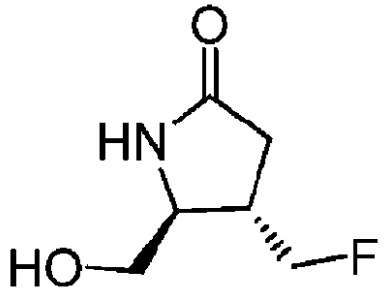
(m, 3 H), 3.26 - 3.35 (m, 2 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 1.85 - 1.95 (m, 1 H).

【０３５１】

調製３２：（４Ｓ，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（Ｌ４９）

【０３５２】

【化９９】



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）テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ７２）の合成

約０℃のＤＣＭ中の化合物Ｃ７１（４６０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）および２，６－ルチジン（４６８ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＡＳＴ（５６３ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約２５℃で約５時間撹拌した後、飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた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Ｃ７２を得た。収量：４１０ｍｇ（８８％）。LCMS: m/z, 265.3 (M+1), 保持時間: 1.602 分.

ステップ２．　（４Ｓ，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（Ｌ４９）の合成

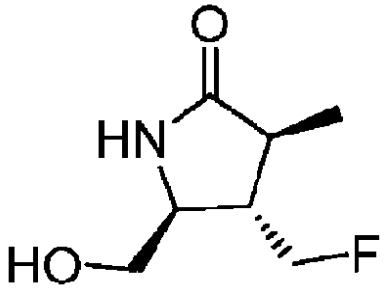
９ｍＬのアセトニトリルおよび１ｍＬの水中の化合物Ｃ７１（１００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、溶媒が蒸発するまで約９０℃で加熱した。追加のアセトニトリルおよび水を添加し、この操作をさらに数回繰り返した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ４９を得た。収量：５０ｍｇ（９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
4.53 - 4.51 (m, 1 H), 4.41 - 4.40 (m, 1 H), 3.66 - 3.53 (m, 3 H), 2.65 - 2.54 (m, 2 H), 2.21 - 2.16 (m, 1 H).

【０３５３】

調製３３：（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）

【０３５４】

【化１００】



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－メチルテトラヒドロ－ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ７３）の合成

約－７８℃のＴＨＦ（３ｍＬ）中の化合物Ｃ７３（１６０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（２Ｍ、０．３８ｍＬ）を添加した。混合物を約０．５時間撹拌した後、ヨードメタン（１０７ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約－７８℃に約１０分間維持した後、これを約２５℃に加温し、約１時間撹拌した。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Ｃ７３を得た。収量：１４０ｍｇ（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

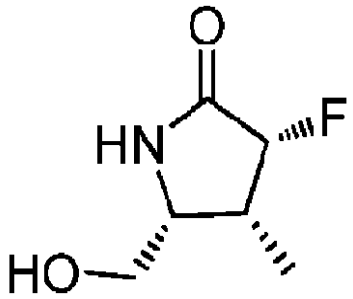
６．５ｍＬのＡｃＯＨおよび３．５ｍＬの水中の化合物Ｃ７３（１４０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液を、約９０℃に約４０分間加熱した後、蒸発乾固させた。残留物を２５ｍＬのＭｅＯＨに溶解し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ５２を得た。収量：７０ｍｇ（８７％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
4.62 - 4.51 (d, 2 H), 3.71 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 2.41 - 2.39 (m, 1 H), 2.23 - 2.10 (m, 1 H), 1.25 (s, 3 H).

【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）

【０３５６】

【化１０１】



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

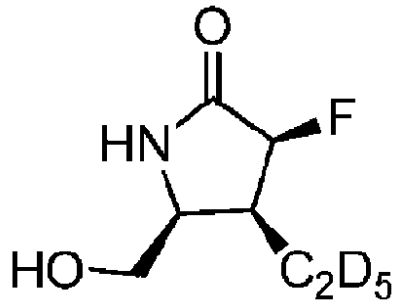
ＬＤＡ（２Ｍ、４１．９ｍＬ）を、ＴＨＦ（１３０ｍＬ）中の（Ｒ）－３，３－ジメチルテトラ－ヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（１Ｈ）－オン（ＣＡＳ　１０３６３０－３６－０、１０ｇ、６４．４ｍｍｏｌ）の溶液に約－７８℃で添加した。約３０分後、ＴＨＦ（１２５ｍＬ）中のジフェニルジセレニド（２４．１３ｇ、７７．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約－７８℃に約３０分間保った後、約２５℃に約１時間加温した。酢酸エチルおよび水を添加し、混合物を部分的に濃縮した後、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｃ７４を得た。収量：１２．０ｇ（６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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（１５０ｍＬ）およびピリジン（６．８ｍＬ）中の化合物Ｃ７４（１２．０ｇ、３８．７ｍｍｏｌ）の溶液を、３０％過酸化水素溶液（１７．８６ｍＬ、１２８ｍｍｏｌ）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（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液

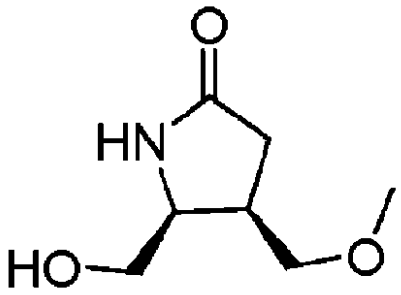
で洗浄した。ＤＣＭ抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｃ７５を得た。収量：４．０ｇ（６８％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
7.06 (dd, 1 H), 6.09 (dd, 1 H), 4.66 - 4.62 (m, 1 H), 4.12 (dd, 1 H), 3.33 (dd, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H).
ステップ３．　（７Ｓ，７ａＲ）－３，３，７－トリメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ７６）の合成
メチルリチウム（１．６Ｍ、３４．７ｍＬ）を、ジエチルエーテル（４０ｍＬ）中の臭化第一銅－ジメチルスルフィド錯体（５．７ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）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（３．５ｍＬ、２７．７ｍｍｏｌ）、続いてＴＨＦ（２８ｍＬ）中の化合物Ｃ７５（１．７ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を約－７８℃で約２時間撹拌し、次いで約２０℃に約１時間加温した。NH_4Cl水溶液および水酸化アンモニウムの混合物を撹拌しながら添加し、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、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Ｃ７６を得た。収量：１．７５ｇ（９３％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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（１．８Ｍ、７．０３ｍＬ）を、ＴＨＦ（２７ｍＬ）中の化合物Ｃ７６（１．４２７ｇ、８．４ｍｍｏｌ）の－７８℃の溶液に添加した。約１時間後、ＴＨＦ（８ｍＬ）中のＮＦＳＩ（３．４３ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）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：２８２ｍｇ（１８％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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
９ｍＬのアセトニトリルおよび１ｍＬの水中の化合物Ｃ７７（２８０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（１５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）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Ｌ５３を得た。収量：１６９ｍｇ（７７％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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：（３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－４－エチル－d_5－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン（Ｌ５６）
【０３５８】

【化１０２】



ステップ１．　（７Ｒ，７ａＳ）－７－エチル－ｄ$_5$－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（Ｃ７９）の合成
　ペルジュウテロエチルマグネシウムブロミドの溶液を、８０ｍＬのＴＨＦ中の１１．０６ｇ（９７ｍｍｏｌ）のエチル－ｄ５ブロミドおよび金属マグネシウム（２．７３ｇ、１１２ｍｍｏｌ）から調製した。この溶液の一部（４３．５ｍＬ）を、ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の臭化第一銅－ジメチルスルフィド錯体（６．７８ｇ、３２．６ｍｍｏｌ）の懸濁液に約－１０℃で添加した。混合物を約－１０℃で約１０分間撹拌した後、約－７８℃に冷却した。クロロトリメチルシラン（３．５５ｇ、３２．６ｍｍｏｌ）を添加した。約１５分後、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物Ｐ２０（２．０ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約－７８℃に約３０分間保った後、約２５℃に約１８時間加温した。NH_4Cl水溶液および水酸化アンモニウムの混合物を撹拌しながら添加し、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$NaHCO_3$、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Ｃ７９を得た。収量：８５０ｍｇ（３５％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
4.34 (dt, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 2.91 (dd, 1 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．　（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（Ｃ８０）の合成
　２－メチルＴＨＦ（１２．５ｍＬ）中の化合物Ｃ７９（５１２ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）の溶液を、約－７８℃にてリチウムヘキサメチルジシラジド（１Ｍ、３．０ｍＬ）で処理し、混合物を約－７８℃に約４５分間保った後、２－メチルＴＨＦ（１２．５ｍＬ）中のＮＳＦＩ（１．１２ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）の約－７８℃の溶液中に添加した。混合物を約－７８℃に約３０分間保ち、次いで水（１０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を添加した。ＥｔＯＡｃを分離し、水相をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）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、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Ｃ８０を得た。収量：９４ｍｇ（１７％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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).
ステップ３．　（３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－４－エチル－ｄ$_5$－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン（Ｌ５６）の合成
　１８ｍＬのアセトニトリルおよび２ｍＬの水中の化合物Ｃ８０（９４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）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：５１ｍｇ（６７％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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（４９ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１６ｍＬ）中の化合物Ｃ５５（１．９５ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）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（１０ｍＬ）を約－７８℃で添加し、続いて$NaBH_4$（２．４４ｇ、６４．６ｍｍｏｌ）を同じ温度で添加した。約３０分後、反応物を約０℃に加温し、約２時間撹拌した。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Ｃ８２を得た。収量：１．２ｇ（６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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（４０ｍＬ）中の化合物Ｃ５５（１．４ｇ、７．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、新たに調製した酸化銀（Ｉ）（１７．４８ｇ、７５．７ｍｍｏｌ）、続いてヨードメタン（５．３７ｇ、３７．８ｍｍｏｌ）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：１．１ｇ（７３％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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
　１８．８ｍＬのアセトニトリルおよび２．１ｍＬの水中の化合物Ｃ８３（２００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）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：１５０ｍｇ（９３％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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（１０ｍＬ）中の化合物Ｃ８３（２５０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の溶液を、－７８℃にてリチウムヘキサメチルジシラジド（１Ｍ、２．１３ｍＬ）で処理し、約３０分間保存した後、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＮＦＳＩ（４３６ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を約－７８℃に約３０分間維持し、次いで約２５℃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：９０ｍｇ（３３％）。^{1}H 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４５ｍｇ（１５％）。^{1}H 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（１０ｍＬ）中の化合物Ｃ８４（１２５ｍｇ、０．５７５ｍｍｏｌ）の溶液を、約０℃にてカリウムヘキサメチルジシラジド（１Ｍ、０．１１５ｍＬ）で処理した。約５分後、混合物を約２５℃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：１１５ｍｇ（９２％）。^{1}H 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).

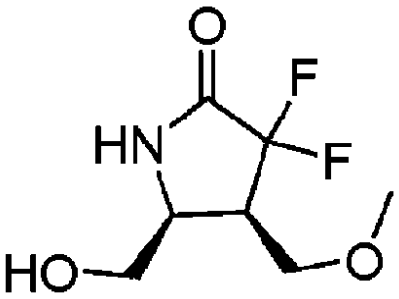
ステップ３．　（４Ｒ，５Ｓ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－（メトキシメチル）ピロリジン－２－オン（Ｌ６１）の合成

１０ｍＬのアセトニトリルおよび０．６ｍＬの水中の化合物Ｃ８６（１３０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）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Ｌ６１を得た。収量：８０ｍｇ（７６％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

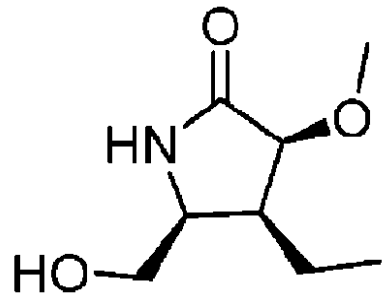
【０３６２】

（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】

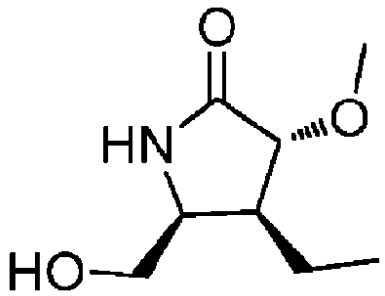


この化合物は、化合物Ｌ６１と同じ方法で、ステップ３において化合物Ｃ８６を化合物Ｃ８５に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
3.88 - 3.81 (m, 2 H), 3.75 - 3.71 (m, 1 H), 3.66 - 3.61 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.05 - 2.95 (m, 1 H).
【０３６４】
調製３８：（３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－４－エチル－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシピロリジン－２－オン（Ｌ６６）
【０３６５】
【化１０５】

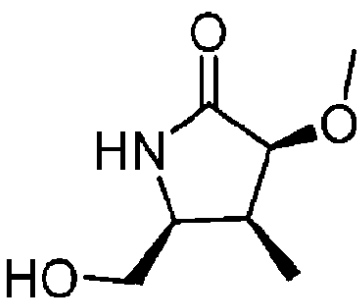


ステップ１．　（７Ｓ，７ａＳ）－７－エチル－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ８７）の合成
ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の化合物Ｃ５４（１．０ｇ、５．５ｍｍｏｌ）の溶液を、約－７８℃にてＬＤＡ（３．４ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約２０分間保存し、次いでＴＨＦ（５ｍＬ）中の（１Ｒ）－（－）－（１０－カンファースルホニル）オキサジリジン（ＣＡＳ　１０４３７２－３１－８、１．５０ｇ、６．５ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。約３０分後、混合物を約２５℃に約３０分間加温した。メタノール（２ｍＬ）を添加し、混合物を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｃ８７を得た。収量：８００ｍｇ（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。
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（５０ｍＬ）中の化合物Ｃ８７（８００ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、新たに調製した酸化銀（Ｉ）（９．３ｇ、４０．２ｍｍｏｌ）、続いてヨードメタン（１．２５ｍｌ、２０．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約７５℃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Ｃ８８を得た。収量：１８０ｍｇ（２１％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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、（６Ｒ，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（Ｃ８９）も得た。収量：３７５ｍｇ（４４％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
ステップ３．　（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）の合成
９ｍＬのアセトニトリルおよび１ｍＬの水中の化合物Ｃ８８（１８０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）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Ｌ６６を得た。収量：７５ｍｇ（５１％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
【０３６６】
（３Ｒ，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（Ｌ６７）の合成
【０３６７】
【化１０６】



この化合物は、化合物Ｌ６６と同じ方法で、ステップ３において化合物Ｃ８８を化合物Ｃ８９に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
【０３６８】
（３Ｓ，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（Ｌ６４）の合成
【０３６９】
【化１０７】



この化合物は、化合物Ｌ６６と同じ方法で、ステップ１において化合物Ｃ５４を化合物

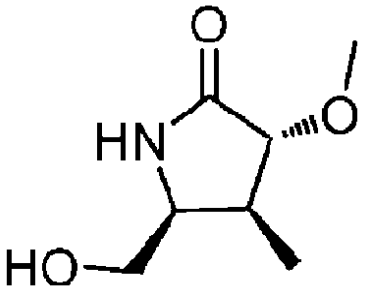
Ｃ５３に置き換えて調製し、（７Ｓ，７ａＳ）－６－ヒドロキシ－３，３，７－トリメチルテトラヒドロ－ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ９０）を得た。ステップ２を化合物Ｃ９０に適用することにより、（６Ｓ，７Ｓ，７ａＳ）－６－メトキシ－３，３，７－トリメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ９１）および（６Ｒ，７Ｓ，７ａＳ）－６－メトキシ－３，３，７－トリメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ９２）を得た。ステップ３を化合物Ｃ９１に適用することにより、表題化合物Ｌ６４を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
3.65 - 3.62 (m, 4 H), 3.59 (s, 3 H), 3.48 (br. s, 1 H), 2.69 - 2.64 (m, 1 H), 1.01 (d, 3 H).

【０３７０】

（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）の合成

【０３７１】

【化１０８】



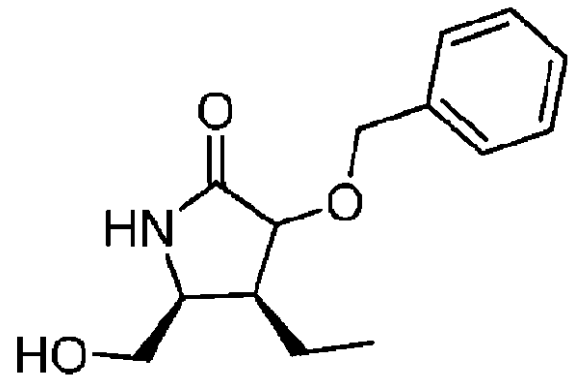
この化合物は、化合物Ｌ６４と同じ方法で、ステップ３において化合物Ｃ９１を化合物Ｃ９２に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
6.37 (br. s, 1 H), 3.74 - 3.64 (m, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.58 - 3.55 (m, 1 H), 2.53 -2.47 (m, 1 H), 2.45 (br. s, 1 H), 1.20 (d, 3 H).

【０３７２】

（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（Ｌ６８）の合成

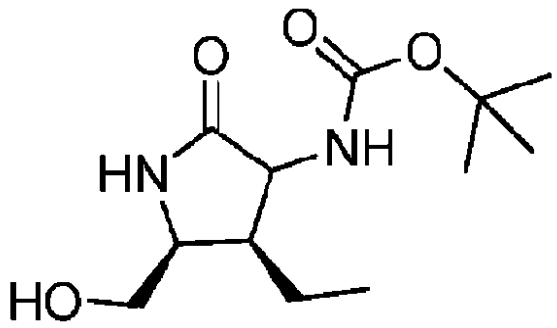
【０３７３】

【化１０９】



この化合物は、化合物Ｌ６６と同じ方法で、ステップ２においてヨードメタンを（ブロモメチル）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。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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
- 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).
【０３７４】
調製３９：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（Ｌ７０）
【０３７５】
【化１１０】



ステップ１．　（７Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ９３）の合成
　ＬＤＡ（２．０Ｍ、１．７ｍＬ）を、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ５４（５００ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）の溶液に約－７８℃で添加した。約－７８℃で約３０分後、２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルアジドの１０％溶液（ＣＡＳ　３６９８２－８４－０、２．０ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）を添加した。約－７８℃で約１０分間撹拌した後、溶液を約２５℃に約１時間加温した。NH_4Cl水溶液を添加し、混合物を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Ｃ９３を得た。収量：５００ｍｇ（８２％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
4.43 (d, 1 H), 4.13 - 4.08 (m, 1 H), 4.00- 3.97 (m, 1 H), 3.70 - 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).
ステップ２．　（７Ｒ，７ａＳ）－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（Ｃ９４）の合成
　ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の化合物Ｃ９３（５００ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム炭素（１００ｍｇ）を添加し、混合物を水素雰囲気（１ａｔｍ）下で約１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物Ｃ９４を得た。収量：３８０ｍｇ（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（Ｃ９５）の合成
　２７ｍＬのアセトニトリルおよび３ｍＬの水中の化合物Ｃ９４（３８０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（０．４０ｇ、２．３ｍｍｏｌ）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、濃縮して、表題化合物Ｃ９５を得た。収量：３００ｍｇ（４７％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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).
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（Ｌ７０）の合成
　ＴＨＦ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中の化合物Ｃ９５（３００ｍｇ、１．９ｍｍ

ｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（０．７８ｍＬ、５．７ｍｍｏｌ）の溶液に、二炭酸ジ－ｔ－ブチル（０．８３ｍＬ、３．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約２５℃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Ｌ７０を得た。収量：２８０ｍｇ（約１００％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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).

【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（Ｌ７４）

ステップ１．　（３Ｒ，５ａＲ，６Ｓ，６ａＳ，６ｂＳ）－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（Ｃ９６）の合成

ＴＨＦ（２００ｍＬ）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、３１．３６ｇ、１０４ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ＬＤＡ（２Ｍ、６５ｍＬ、１３０ｍｍｏｌ）を約－７８℃でゆっくりと添加した。反応混合物を約－７８℃に約１．５時間保ち、その時点で、ＴＨＦ（９０ｍＬ）中の（３Ｒ，７ａＳ）－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、１２．０ｇ、５１．９ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくりと添加した。反応混合物を約－７８℃に約１．５時間維持し、次いで約２５℃に加温した。これを約２５℃で約１．５時間撹拌した後、ＥｔＯＡｃおよびＮａＨＣＯ$_3$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Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$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Ｃ９６を得た。収量６．５ｇ（４８％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ
7.27 (d, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 4.14 (dd, 1 H), 3.88 (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，６ａＳ，６ｂＳ）－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（Ｃ９７）も得た。収量：１．５ｇ（１１％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ
7.29 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 4.20 (t, 1 H), 3.78 (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．　（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（Ｌ７４）の合成

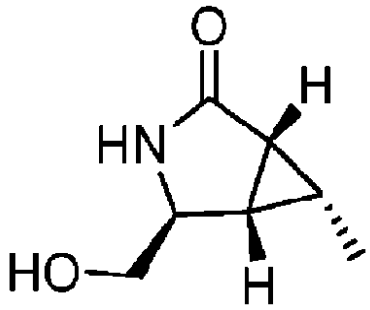
４５ｍＬのアセトニトリルおよび５ｍＬの水中の化合物Ｃ９６（１．７ｇ、６．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（６４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約９０℃で約４５分間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ７４を得た。収量：０．８３ｇ（９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
3.40 - 3.59 (m, 3 H), 1.71 (dd, 1 H), 1.57 (dt, 1 H), 1.13 (d, 3 H), 1.02 (dd, 1 H).

【０３７７】

（１Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－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（Ｌ７５）の合成

【０３７８】

【化１１１】



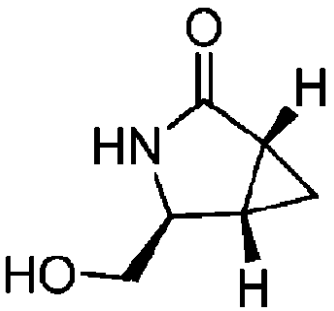
この化合物は、化合物Ｌ７４と同じ方法で、ステップ２において化合物Ｃ９６を化合物Ｃ９７に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 6.12 (br. s., 1 H), 3.45 - 3.54 (m, 2 H), 3.35 (br. s, 1 H), 3.26 - 3.33 (m, 1 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.23 - 1.39 (m, 1 H), 1.02 (d, 3 H).

【０３７９】

（１Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ７２）の合成

【０３８０】

【化１１２】



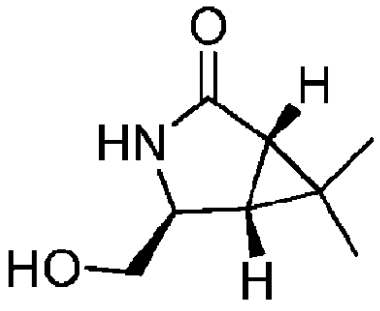
この化合物は、化合物Ｌ７４と同じ方法で、ステップ２において化合物Ｃ９６を（３Ｒ，５ａＲ，６ａＳ，６ｂＳ）－３－（４－メトキシフェニル）テトラヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［３，４］ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（ＣＡＳ　１８７７４２－０５－８）に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.47 - 3.61 (m, 3 H), 1.97 (ddd, 1 H), 1.75 - 1.86 (m, 1 H), 1.19 (td, 1 H), 0.59 - 0.68 (m, 1 H).

【０３８１】

（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－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（Ｌ７３）の合成

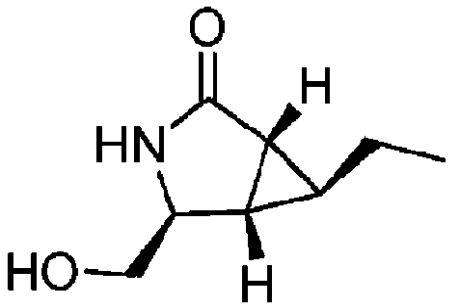
【０３８２】

【化１１３】

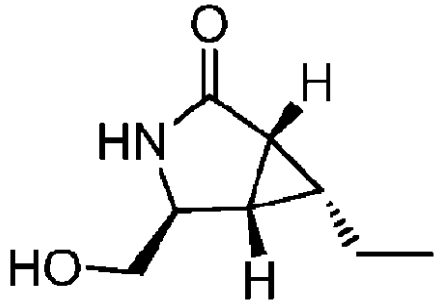


この化合物は、化合物Ｌ７４と同じ方法で、ステップ１においてＣＡＳ　８９３－６９－６を（１－メチル）エチルジフェニルスルホニウムテトラフルオロボレート（ＣＡＳ

４０４４７－５８－３）に置き換えて調製した。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
【０３８３】
（１Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－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（Ｌ７６）の合成
【０３８４】
【化１１４】



この化合物は、化合物Ｌ７４と同じ方法で、ステップ１においてＣＡＳ　８９３－６９－６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（ＣＡＳ　１４２６４－０５－２）に置き換えて、（３Ｒ，５ａＲ，６Ｓ，６ａＳ，６ｂＳ）－６－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（Ｃ９８）を得、これをステップ２において使用して調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.56 (br. s., 1 H), 3.63 - 3.69 (m, 1 H), 3.62 (d, 1 H), 3.49 - 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、（３Ｒ，５ａＲ，６Ｒ，６ａＳ，６ｂＳ）－６－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（Ｃ９９）も得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
【０３８５】
（１Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－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（Ｌ７７）の合成
【０３８６】
【化１１５】



この化合物は、化合物Ｌ７４と同じ方法で、ステップ２において化合物Ｃ９６を化合物Ｃ９９に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 -

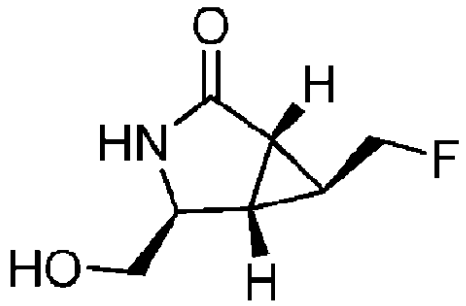
3.48 (m, 1 H), 1.95 (ddt, 1 H), 1.71 - 1.77 (m, 1 H), 1.34 - 1.43 (m, 2 H), 1.19 - 1.29 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H).

【０３８７】

調製４１：（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－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（Ｌ７９）

【０３８８】

【化１１６】



ステップ１．　（３Ｒ，５ａＳ，６Ｓ，６ａＲ，６ｂＳ）－エチル３－（４－メトキシフェニル）－５－オキソヘキサヒドロ－１Ｈ－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（Ｃ１００）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（ＣＡＳ　５１８７－８２－６、１５ｇ、６４．９ｍｍｏｌ）を、$CHCl_3$（１３０ｍＬ）に溶解した。飽和K_2CO_3水溶液（６１ｍＬ）を激しく撹拌しながらゆっくりと添加し、続いてＮａＯＨ水溶液（５０％、５．７ｍＬ）を添加した。撹拌を約３０分間続けた。$CHCl_3$層を分離し、水相を追加の$CHCl_3$で抽出した。合わせた$CHCl_3$抽出物をK_2CO_3で乾燥させ、濾過し、濃縮して、透明黄色液体（９．５８ｇ）を得た。これをＤＭＳＯ（１００ｍＬ）に溶解した。ＤＭＳＯ（３３ｍＬ）中のＣＡＳ　１７０８８５－０７－１（６．１７ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を約２５℃に３日間保った。酢酸エチル（５００ｍＬ）を添加し、混合物をブライン（３×２００ｍＬ）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$MgSO_4$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Ｃ１００を得た。収量：４．０ｇ（４７％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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、（３Ｒ，５ａＳ，６Ｒ，６ａＲ，６ｂＳ）－エチル３－（４－メトキシフェニル）－５－オキソヘキサヒドロ－１Ｈ－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（Ｃ１０１）も得た。収量：４．３３ｇ（５１％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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．　（３Ｒ，５ａＳ，６Ｓ，６ａＳ，６ｂＳ）－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－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（Ｃ１０２）の合成

水素化トリエチルホウ素リチウム（１Ｍ、２２．１ｍＬ）を、ＴＨＦ（５．３ｍＬ）中の化合物Ｃ１００（１．８０ｇ、５．７ｍｍｏｌ）の溶液に－７８℃でゆっくりと添加した。混合物を約－７８℃にさらに約１時間保った後、飽和$NaHCO_3$水溶液（４．０ｍＬ）をゆっくりと添加した。混合物を約０℃に加温し、その後、過酸化水素水溶液（３０％、３．０ｍＬ）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℃に約２０分間保った。ＴＨＦを減圧下で蒸発させ、水（１０ｍＬ）を添加した。混合物をＤＣＭで抽出し、合わせた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Ｃ１０２を得た。収量：９００ｍｇ（５８％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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、４００ｍｇ（２５％）のアルデヒド、Ｃ１０８も得た。同様の方法で、化合物Ｃ１０１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、Ｃ１０４を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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．　（３Ｒ，５ａＳ，６Ｓ，６ａＲ，６ｂＳ）－６－（フルオロメチル）－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（Ｃ１０３）の合成

ＤＣＭ（３．６ｍＬ）中の化合物Ｃ１０２（２００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の溶液を、ポリエチレンバイアル内約２５℃にて、Et_3N（１．１ｍＬ、７．３ｍｍｏｌ）、続いてＸｔａｌＦｌｕｏｒ－Ｅ（２４９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミントリヒドロフルオリド（０．２４ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約２５℃に３日間保った。３つの追加の実験物を同様に調製した。$NaHCO_3$水溶液（４ｍＬ）を各バイアルに撹拌しながら添加した。約２０分後、実験物を$NaHCO_3$水溶液に注ぎ入れ、ＤＣＭで抽出した。合わせた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Ｃ１０３を得た。収量：４２１ｍｇ（５２％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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．　（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－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（Ｌ７９）の合成

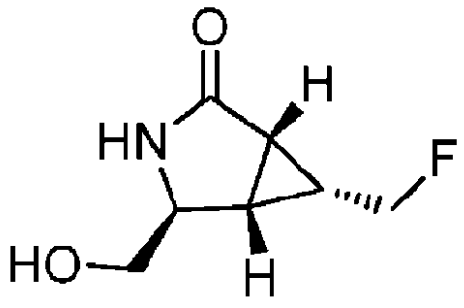
１８ｍＬのアセトニトリルおよび２ｍＬの水中の化合物Ｃ１０３（４２１ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（１５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約８５℃で約１．５時間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ７９を得た。収量：２０９ｍｇ（８７％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
4.43 (ddd, 1 H), 4.31 (ddd, 1 H), 3.51 - 3.66 (m, 3 H), 2.04 (ddd, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.49 (qt, 1 H).

【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】



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。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

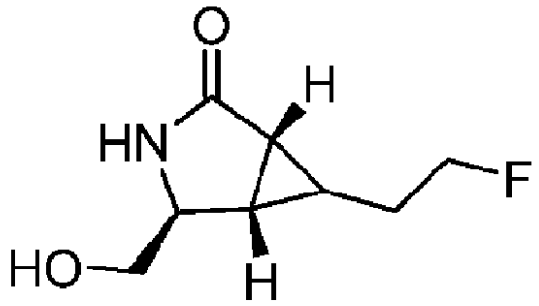
4.40 (ddd, 1 H), 4.28 (ddd, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 1.89 (m, 2 H), 1.45 - 1.55 (m, 1 H).

【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）

【０３９２】

【化１１８】



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（１００ｍＬ）中の１－ヨード－３－フルオロプロパン（ＣＡＳ　４６２－４０－８、８．８０ｇ、４６．８ｍｍｏｌ）、ジフェニルスルフィド（２３．５ｍＬ、１４０ｍｍｏｌ）およびテトラフルオロホウ酸銀（Ｉ）（９．１１ｇ、４６．８ｍｍｏｌ）の混合物を、約３８℃で約１９時間加熱した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液を約５０ｍＬ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（１００ｍＬ）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：１０．０ｇ（５３％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

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（１５ｍＬ）中の化合物Ｃ１０５（５７８ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）の溶液を、約－７８℃にてｔｅｒｔ－ブチルリチウム溶液（１．７Ｍ、１．３２ｍＬ）で処理した。混合物を約－７８℃に約３０分間保ち、次いでＴＨＦ（５ｍＬ）中のＣＡＳ　１７０８８５－０７－１（２００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。約－７８℃で約３時間後、NH_4Cl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Ｃ１０６を得た。収量：１７０ｍｇ（６７％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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).

ステップ３．　（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）の合成

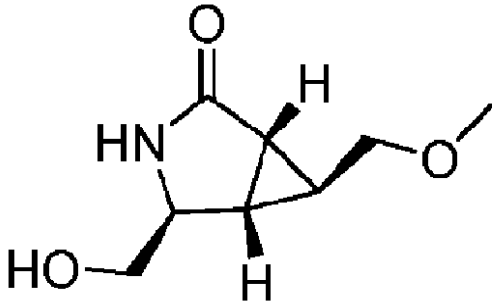
６ｍＬのアセトニトリルおよび１ｍＬの水中の化合物Ｃ１０６（２５０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約９０℃で約１時間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ８０を得た。収量：１４０ｍｇ（９４％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ
4.39 - 4.64 (m, 2 H), 3.31 - 3.56 (m, 2 H), 3.07 - 3.30 (m, 1 H), 2.21 - 2.35 (m, 2 H), 0.96 - 1.89 (m, 3 H).

【０３９３】

調製４３：（１Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－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（Ｌ８１）

【０３９４】

【化１１９】



ステップ１．　（３Ｒ，５ａＳ，６Ｓ，６ａＳ，６ｂＳ）－６－（メトキシメチル）－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（Ｃ１０７）の合成

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物Ｃ１０２（４００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、新たに調製した酸化銀（Ｉ）（１．６８ｇ、７．２７ｍｍｏｌ）、続いてヨードメタン（０．４６ｍｌ、７．２７ｍｍｏｌ）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：１８０ｍｇ（４３％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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）－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（Ｌ８１）の合成

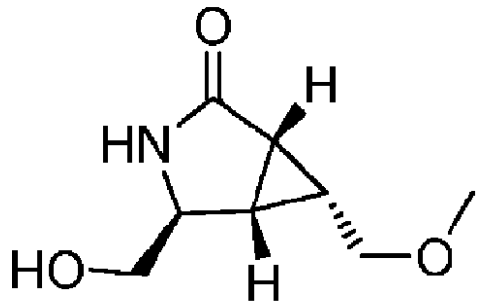
３．６ｍＬのアセトニトリルおよび０．４ｍＬの水中の化合物Ｃ１０７（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約９０℃で約２時間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ８１を得た。収量：４５ｍｇ（７６％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
6.16 (br. s, 1 H), 3.68 (m, 2 H), 3.56 (m, 1 H), 3.48 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.17 (m, 1 H), 1.82 (m, 2 H), 1.37 (m, 1 H).

【０３９５】

（１Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－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（Ｌ８２）の合成

【０３９６】

【化１２０】



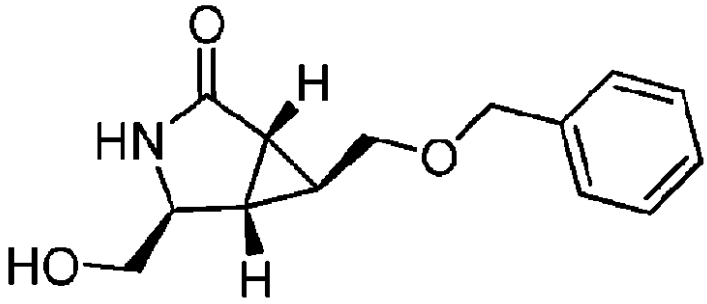
この化合物は、化合物Ｌ８１と同じ方法で、ステップ１において化合物Ｃ１０２を化合物Ｃ１０４に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.42 (br. s, 1 H), 3.73 - 3.68 (m, 1 H), 3.61 - 3.57 (m, 3 H), 3.42 - 3.38 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.18 (br. m, 1 H), 2.08 - 2.04 (m, 1 H), 1.92 - 1.88 (m, 1 H), 1.68 - 1.62 (m, 1 H).

【０３９７】

（１Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－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（Ｌ８５）の合成

【０３９８】

【化１２１】



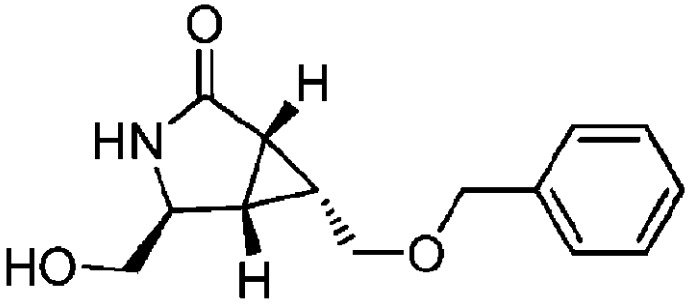
この化合物は、化合物Ｌ８１と同じ方法で、ステップ１においてヨードメタンを（ブロモメチル）ベンゼンに置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.27 (m, 5 H), 5.67 (br. s, 1 H), 4.49 (dd, 2 H), 3.67 - 3.54 (m 4 H), 3.30 - 3.24 (m, 1 H), 1.85 - 1.76 (br. m, 2 H), 1.37 - 1.32 (br. m, 1 H).

【０３９９】

（１Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－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（Ｌ８６）の合成

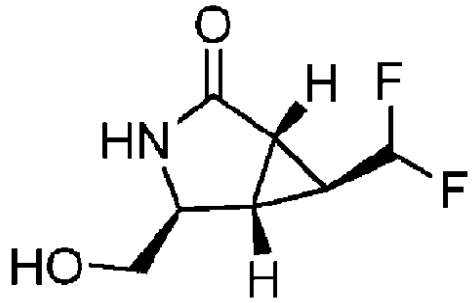
【０４００】

【化１２２】



この化合物は、化合物Ｌ８１と同じ方法で、ステップ１において化合物Ｃ１０２を化合物Ｃ１０４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

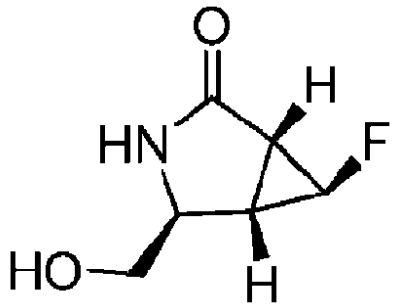
。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
7.35 - 7.27 (m, 5 H), 5.96 (br. s, 1 H), 4.56 (d, 1 H), 4.48 (d, 1 H), 3.73 - 3.64 (m, 2 H), 3.60 - 3.55 (m, 2 H), 3.47 - 3.43 (m, 1 H), 2.06 - 2.00 (m, 1 H), 1.96 - 1.88 (m, 1 H), 1.72 - 1.64 (m, 1 H).
【０４０１】
調製４４：（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（ジフルオロメチル）－４－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オン（Ｌ８４）
【０４０２】
【化１２３】



ステップ１．　（３Ｒ，５ａＳ，６Ｓ，６ａＳ，６ｂＳ）－３－（４－メトキシフェニル）－５－オキソヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ－［３，４］ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－６－カルバルデヒド（Ｃ１０８）の合成
　ＤＣＭ（１６７ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の化合物Ｃ１０２（９．２０ｇ、３３ｍｍｏｌ）の溶液を、デスマーチンペルヨージナン（２８．３ｇ、６７ｍｍｏｌ）で処理し、約２５℃で約２時間撹拌し、その時に飽和$NaHCO_3$水溶液（２００ｍＬ）を添加し、撹拌を約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Ｃ１０８を得た。収量：５．５０ｇ（６０％）。^{1}H 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).
ステップ２．　（３Ｒ，５ａＳ，６Ｓ，６ａＲ，６ｂＳ）－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－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（Ｃ１０９）の合成
　１，２－ジクロロエタン（１６．３ｍＬ）およびピリジン（２４．１ｍＬ）中の化合物Ｃ１０８（４．０ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）の溶液、ならびに１，２－ジクロロエタン（３３ｍＬ）中のＤＡＳＴ（７．７ｍＬ、５８ｍｍｏｌ）の溶液を調製した。実験には１０ｍＬループを取り付けたＶａｐｏｒＴｅｃフローリアクターを使用した。化合物Ｃ１０８の溶液の１０ｍＬ分量を第１ループに添加した。ＤＡＳＴの溶液の１０ｍＬ分量を第２ループに添加した。両ループを約９０℃にて０．２ｍＬ／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５０ｍＬのＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$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$MgSO_4$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：２．３９ｇ（５５％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ
-117.50, -120.09.

ステップ３．　（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－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
８７ｍＬのアセトニトリルおよび１４ｍＬの水中の化合物Ｃ１０９（２．３９ｇ、８．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（８０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）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：１．４１ｇ（９９％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.67, -118.70.

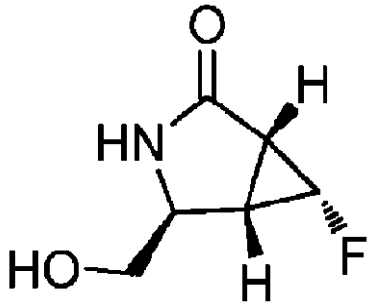
【０４０３】
調製４５：（１Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｓ）－６－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オン（Ｌ８３）
【０４０４】
【化１２４】



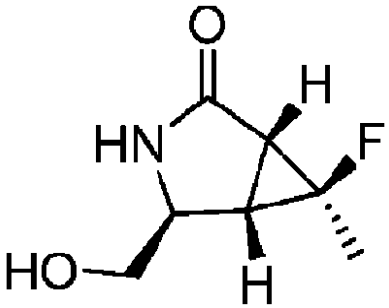
ステップ１．　（３Ｒ，５ａＲ，６Ｓ，６ａＳ，６ｂＳ）－６－フルオロ－３－（４－メトキシフェニル）テトラヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［３，４］ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ１１０）の合成
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＣＡＳ　１７０８８５－０７－１（２４２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびＮ－［（フルオロメチル）オキシドフェニル－λ^{4}－スルファニリデン］－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ＣＡＳ　１０９７１９３－０８－２、５１３ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の溶液を、約－７８℃にてリチウムヘキサメチルジシラジド（１Ｍ、１．３ｍＬ）で処理した。混合物を約－７８℃で約１０分間撹拌し、次いで約２５℃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Ｃ１１０を得た。収量：１９２ｍｇ（７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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（Ｌ８３）の合成
５４ｍＬのアセトニトリルおよび６ｍＬの水中の化合物Ｃ１１０（１．１０ｇ、４．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（４０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約６時間撹拌し、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Ｌ８３を得た。収量：５３４ｇ（８８％）。^{1}H 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.

【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（Ｌ８７）
【０４０６】
【化１２５】



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（Ｃ１１１）の合成
　ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のＣＡＳ　１７０８８５－０７－１（３３０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）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、７０１ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）の溶液を、約－７８℃にてリチウムヘキサメチルジシラジド（１Ｍ、１．９ｍＬ）で処理した。混合物を約－７８℃で約１０分間撹拌し、次いで約２５℃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Ｃ１１１を得た。収量：６０ｍｇ（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。
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（Ｌ８７）の合成
　９ｍＬのアセトニトリルおよび１ｍＬの水中の化合物Ｃ１１１（６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）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Ｌ８７を得た。収量：２５ｍｇ（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。
【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（Ｌ８８）
【０４０８】
【化１２６】



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（１９ｍＬ）中のＣＡＳ　１７０８８５－０７－１（４３０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）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－λ^{4}－スルファニリデン］ベンゼン－スルホンアミド（ＣＡＳ　１４２２１７６－８４－８、９５２ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）の溶液を、－７８℃にてリチウムヘキサメチルジシラジド（１Ｍ、２．４ｍＬ）で処理した。混合物を約－７８℃で約１０分間撹拌し、次いで約２５℃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Ｃ１１２を得た。収量：２００ｍｇ（３９％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.76 - 3.84 (m, 1 H), 3.50 - 3.57 (m, 1 H), 2.39 - 2.54 (m, 2 H), 1.56 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) 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

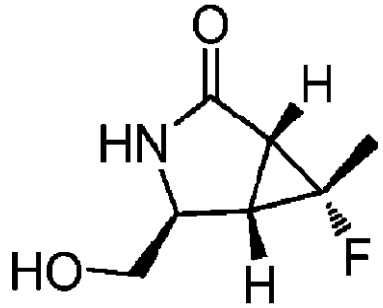
９ｍＬのアセトニトリルおよび１ｍＬの水中の化合物Ｃ１１２（２１１ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約９０℃で約２時間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ８８を得た。収量：１１０ｍｇ（９１％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.20 (br. s., 1 H), 3.69 - 3.78 (m, 1 H), 3.54 - 3.68 (m, 2 H), 2.68 (s, 1 H), 2.32 (dd, 1 H), 2.11 (dd, 1 H), 1.67 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -161.43.

【０４０９】

（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１２７】



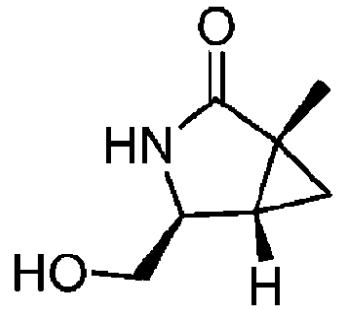
この化合物は、化合物Ｌ８８と同じ方法で、ステップ２において化合物Ｃ１１２を化合物Ｃ１１３に置き換えて調製した。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

【０４１１】

調製４８：（１Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ９１）

【０４１２】

【化１２８】



ステップ１．　（３Ｒ，５ａＲ，６ａＳ，６ｂＳ）－３－（４－メトキシフェニル）－５ａ－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（Ｃ１１４）の合成

ＬＤＡ（２Ｍ、０．３１ｍＬ）を、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（３Ｒ，５ａＲ，６ａＳ，６ｂＳ）－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（ＣＡＳ　１８７７４２－０５－８、１５０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．２０ｍＬ、３ｍｍｏｌ）の溶液に約－７８℃で非常にゆっくりと添加した。約１時間後、追加の０．３１ｍＬのＬＤＡおよび０．２ｍＬのヨードメタンを添加した。混合物を約－２０℃に約４５分間かけて加温し、約２５℃に約１．５時間加温した。混合物を$NaHCO_3$溶液に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ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Ｃ１１４を得た。収量：３１ｍｇ（２０％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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).

ステップ２．　（１Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ９１）の合成

２ｍＬのアセトニトリルおよび０．２ｍＬの水中の化合物Ｃ１１４（４１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（２ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約９０℃で約４５分間加熱した。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Ｌ９１を得た。収量：２１ｍｇ（９３％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.43 (q, 1 H), 1.75 (dd, 1 H), 1.28 (s, 3 H), 0.98 (dd, 1 H), 0.68 (t, 1 H).

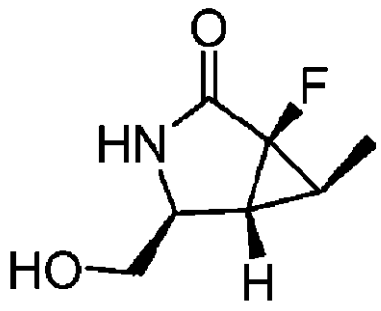
【０４１３】

調製４９

（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－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（Ｌ９２）

【０４１４】

【化１２９】



ステップ１．　（３Ｒ，７ａＳ）－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（Ｃ１１５）の合成
ＴＨＦ（１６０ｍＬ）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、１６．０ｇ、６８．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（２Ｍ、４８ｍＬ）を約－７８℃で添加し、約３０分間撹拌した。ＴＨＦ（８０ｍＬ）中のＮＦＳＩ（２２．６８ｇ、７２ｍｍｏｌ）の溶液を約－７８℃で添加した。約－７８℃で約３０分後、混合物を約２５℃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、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Ｃ１１５を得た。収量：１２．４ｇ（７２％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
ステップ２．　（３Ｒ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ１１６）の合成
ＴＨＦ（１３０ｍＬ）中の化合物Ｃ１１５（１２．４ｇ、４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬＤＡ（２Ｍ、３５ｍＬ）を約－７８℃で添加し、約３０分間撹拌した後、ＴＨＦ（７０ｍＬ）中のジフェニルジセレニド（１６．９６ｇ、５４ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を約－７８℃に約３０分間保ち、次いで約２５℃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、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Ｃ１１６を得た。収量：１３ｇ（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。
ステップ３．　（３Ｒ，７ａＳ）－６－フルオロ－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（Ｃ１１７）の合成
ＤＣＭ（２６０ｍＬ）およびピリジン（５．７ｍＬ、７０ｍｍｏｌ）中の化合物Ｃ１１６（１３．０ｇ、３２ｍｍｏｌ）の溶液を、約０℃にて過酸化水素（３０％、１１．９ｍＬ、１０６ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約０℃に約３０分間保ち、約２５℃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、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Ｃ１１７を得た。収量：４．６ｇ（５８％）。^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ -137.11.
ステップ４．　（３Ｒ，５ａＳ，６Ｓ，６ａＲ，６ｂＳ）－５ａ－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（Ｃ１１８）の合成
ＤＭＥ（６２ｍＬ）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、５．３１ｇ、１７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ＬＤＡ（２Ｍ、８．０ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）を約－５５℃でゆっくりと添加した。反応混合物を約－５５℃に約４５分間保ち、その時点で、これを約－３５℃に加温し、ＤＭＥ（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ１１７（１．９９ｇ、８．０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を約－３０℃に約１．５時間維持し、次いで$NaHCO_3$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$MgSO_4$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Ｃ１１８を得た。収量：３６２ｍｇ（１６％）。^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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),

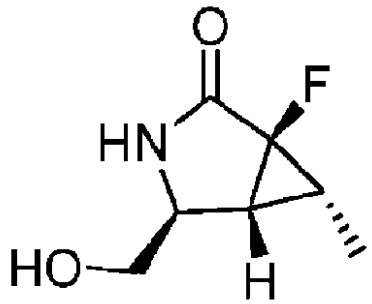
3.66 - 3.75 (m, 1 H), 3.45 (dd, 1 H), 2.33 (dd, 1 H), 1.64 (d, 1 H), 1.25 (dd, 3 H).また、（３Ｒ，５ａＳ，６Ｒ，６ａＲ，６ｂＳ）－５ａ－フルオロ－３－（４－メトキシフェニル）－６－メチルテトラヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［３，４］ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ１１９）も得た。収量：８１６ｍｇ（３７％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ
7.30 (d, 2 H), 6.92 (d, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.20 - 4.24 (m, 1 H), 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．　（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－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（Ｌ９２）の合成
１８ｍＬのアセトニトリルおよび２ｍＬの水中の化合物Ｃ１１８（４００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（１４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約２５℃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Ｌ９２を得た。収量：１８１ｍｇ（７９％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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】

（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－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（Ｌ９３）の合成

【０４１６】

【化１３０】



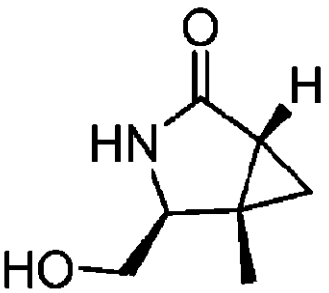
この化合物は、化合物Ｌ９２と同じ方法で、ステップ５において化合物Ｃ１１８を化合物Ｃ１１９に置き換えて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
3.63 (dd, 2 H), 3.28 (dt, 1 H), 2.38 (dd, 1 H), 1.95 - 2.07 (m, 1 H), 1.07 (dd, 3 H).

【０４１７】

調製５０：（１Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－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）

【０４１８】

【化１３１】



ステップ１．　（３Ｒ，７Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ１２０）の合成
エーテル（３０ｍＬ）中の臭化第一銅－ジメチルスルフィド錯体（２．２４ｇ、１０．

８ｍｍｏｌ）の懸濁液を約－１０℃に冷却し、メチルリチウムの溶液（１．６Ｍ、１３．５ｍＬ）をゆっくりと添加した。次いで、混合物を約－７８℃に冷却し、ＴＭＳＣｌ（１．３６ｍＬ、１０．８ｍｍｏｌ）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（２０ｍＬ）中の（３Ｒ，７ａＳ）－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、１．００ｇ、４．３ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を約－７８℃にさらに約２時間保った後、約２５℃に加温した。混合物を約２５℃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Ｃ１２０を得た。収量：４５７ｍｇ（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).

ステップ２．　（３Ｒ，７Ｒ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ１２１）の合成

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物Ｃ１２０（４５０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬＤＡ（２Ｍ、１．１８ｍＬ）を約－７８℃で添加し、約３０分間撹拌した後、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のフェニルセレネニルクロリド（４６２ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を約－７８℃に約３０分間保ち、次いで約２５℃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Ｃ１２１を得た。収量：３４３ｍｇ（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。

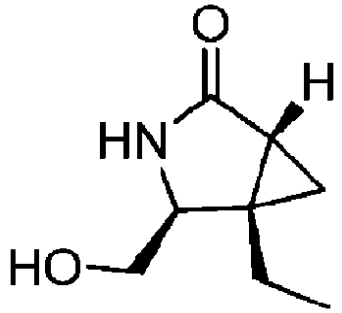
ステップ３．　（３Ｒ，７ａＳ）－３－（４－メトキシフェニル）－７－メチル－１，７ａ－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ１２２）の合成

約０℃のＤＣＭ（１５ｍＬ）およびピリジン（０．１５ｍＬ）中の化合物Ｃ１２１（３４３ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）の溶液を、３０％過酸化水素溶液（０．１７ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）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（１０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。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).

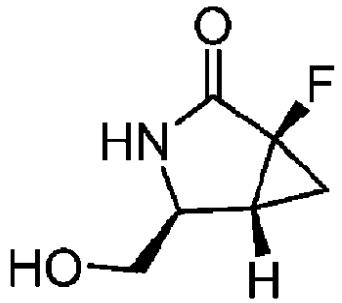
ステップ４．　（３Ｒ，５ａＲ，６ａＳ，６ｂＳ）－３－（４－メトキシフェニル）－６ａ－メチルテトラヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［３，４］ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ１２３）の合成

ナトリウムヘキサメチルジシラジド（１Ｍ、０．５７ｍＬ）を、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中のトリメチルスルホキソニウムヨージド（１２８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）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（１ｍＬ）中の化合物Ｃ１２２（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）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．　（１Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－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
１８ｍＬのアセトニトリルおよび２ｍＬの水中の化合物Ｃ１２３（２００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）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：９５ｍｇ（８７％）。^{1}H 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】
（１Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－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；（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－１－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オン（Ｌ９６）
【０４２２】
【化１３３】



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（７０ｍＬ）中の臭化第一銅－ジメチルスルフィド錯体（１０．４ｇ、５０ｍｍｏｌ）の懸濁液を約－１０℃に冷却し、ビニルマグネシウムブロミドの溶液（１Ｍ、１００ｍＬ）をゆっくりと添加した。混合物を約－１０℃で約３０分間撹拌した。次いで、混合物を約－７８℃に冷却し、ＴＭＳＣｌ（９．２ｍＬ、７３ｍｍｏｌ）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（７０ｍＬ）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、６．７０ｇ、３３ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を約－７８℃にさらに約４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Ｃ１２４を得た。収量：５．５３ｇ（７２％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

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℃にてＴＨＦ中のｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍ、１．１ｍＬ）およびジイソプロピルアミン（０．７３ｍＬ、５．２ｍｍｏｌ）から約１時間生成した。ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の化合物Ｃ１２４（１．００ｇ、４．４ｍｍｏｌ）の溶液を、約－７８℃にてＬＤＡ溶液で処理した。約３０分後、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＮＦＳＩ（１．７０ｇ、５．２ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を約２５℃に約１６時間加温した。飽和NH_4Cl水溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。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Ｃ１２５を得た。収量：４４１ｍｇ（４１％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
7.33 - 7.50 (m, 5 H), 6.48 (s, 1 H), 5.95 (ddd, 1 H), 5.31 - 5.38 (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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -194.19, -198.01.

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（６ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の化合物Ｃ１２５（４４０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液に通して約－７８℃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（３ｍＬ）で処理した。$NaBH_4$（２０２ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を約－７８℃で約３０分間撹拌した後、約０℃に約３０分間加温した。混合物を飽和NH_4Cl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、$MgSO_4$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Ｃ１２６を得た。収量：２０７ｍｇ（４６％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -193.64.

ステップ４．　（３Ｒ，７Ｒ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ１２７）の合成

ＤＣＭ中の化合物Ｃ１２６（２０２ｍｇ、０．８ｍＬ）の溶液を、ピリジン（０．１３ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（３２３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）で処理した。トリフェニルホスフィン（２５８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を混合物にゆっくりと添加した。混合物を約２５℃に約２時間保ち、次いで飽和$NaHCO_3$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、$MgSO_4$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Ｃ１２７を得た。収量：１８５ｍｇ（７３％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -193.19.

ステップ５．　（３Ｒ，５ａＳ，６ａＲ，６ｂＳ）－５ａ－フルオロ－３－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（Ｃ１２８）の合成

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物Ｃ１２７（１８５ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の溶液を、約－７８℃にてリチウムヘキサメチルジシラジド（１Ｍ、０．６２ｍＬ）で処理した。約－７８℃で約１５分後、混合物を約０℃に約３０分間加温し、次いで追加分のリチウムヘキサメチルジシラジド（１Ｍ、０．３１ｍＬ）を添加した。約０℃でさらに約３０分後、混合物を飽和NH_4Cl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、$MgSO_4$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Ｃ１２８を得た。収量：１１０ｍｇ（８０％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -208.58.

ステップ６．　（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－１－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オン（Ｌ９６）の合成

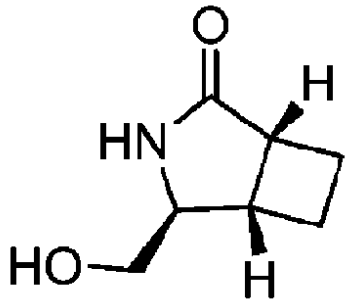
１８ｍＬのアセトニトリルおよび２ｍＬの水中の化合物Ｃ１２８（１１０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約２５℃に約６時間保ち、次いで約６０℃で約６時間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ９６を得た。収量５３ｍｇ（７７％）。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

【０４２３】

調製５２：（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（Ｌ９７）

【０４２４】

【化１３４】



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（Ｃ１２９）の合成

アセトン（３３０ｍＬ）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－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（ＣＡＳ　８１６５８－２７－７、１．００ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の溶液を、エチレンガスで飽和させ、約－２０℃で約６時間紫外線照射に供した。照射の全体を通じて、エチレンガ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Ｃ１２９を得た。収量：２５０ｍｇ（２３％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

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（Ｃ１３０）の合成

ＴＨＦ（８ｍＬ）中の化合物Ｃ１２９（５６８ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の溶液を、約２５℃にてテトラブチルアンモニウムフルオリドの溶液（１Ｍ、３．２ｍＬ）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$MgSO_4$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Ｃ１３０を得た。収量：３５７ｍｇ（９３％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

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（Ｌ９７）の合成

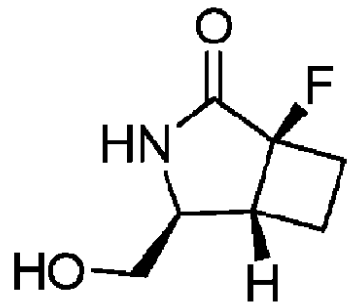
化合物Ｃ１３０（３５７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に約２５℃で溶解した。ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）の混合物を添加し、混合物を約２５℃に約２時間保った。次いで、これを濃縮乾固して、表題化合物Ｌ９７を得た。収量：２１１ｍｇ（１００％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
5.55 (br. s., 2 H), 4.34 (dd, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.82 (t, 1 H), 3.02 - 3.18 (m, 1 H), 2.82 - 2.99 (m, 1 H), 2.48 - 2.64 (m, 1 H), 2.36 - 2.48 (m, 1 H), 2.02 - 2.26 (m, 2 H).

【０４２５】

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（Ｌ９８）

【０４２６】

【化１３５】



ステップ１．　（３Ｒ，５ａＳ，７ａＲ，７ｂＳ）－５ａ－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（３Ｈ）－オン（Ｃ１３１）の合成

アセトン（４５０ｍＬ）中の化合物Ｃ１１７（３００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液を、エチレンガスで飽和させ、約－２０℃で約６時間紫外線照射に供した。照射の全体を通じて、エチレンガ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Ｃ１３１を得た。収量：１７０ｍｇ（５１％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

ステップ２．　（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（Ｌ９８）の合成

９ｍＬのアセトニトリルおよび１ｍＬの水中の化合物Ｃ１３１（２００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約７０℃で約１時間加熱した。反応混合物を約２５℃に冷却し、濃縮

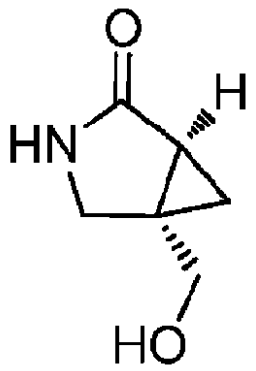
し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ９８を得た。収量：１１５（１００％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
7.84 (br. s., 1 H), 3.55 - 3.71 (m, 2 H), 3.39 - 3.55 (m, 2 H), 2.81 - 3.00 (m, 1 H), 2.41 - 2.60 (m, 2 H), 2.18 - 2.34 (m, 1 H), 1.36 - 1.53 (m, 1 H).

【０４２７】

調製５４：（±）－（１Ｓ，５Ｓ）－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）

【０４２８】

【化１３６】



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（Ｃ１３２）の合成

ＤＣＭ（６．４ｍＬ）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、４２７ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液を、安息香酸（３６８ｍｇ、３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ塩酸塩（５８１ｍｇ、３ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（４９ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）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、１ＭＨＣｌおよび１０％Na_2CO_3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：０．５７ｇ（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（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ１３２（０．５７ｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液を、水（２０ｍＬ）中の過ヨウ素酸ナトリウム（１．５ｇ、７．２ｍｍｏｌ）の溶液および三塩化ルテニウム（２１ｍｇ（５０％）、０．０５４ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約２０℃で約６時間撹拌し、次いで２－プロパノール（２０ｍＬ）で処理し、約０．５時間撹拌した。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：０．４０ｇ（６０％）。

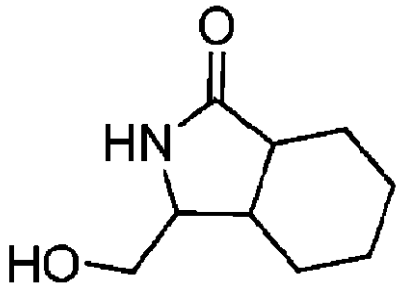
ステップ３．　（４－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－１－イル）メチルベンゾエート（Ｃ１３４）の合成

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物Ｃ１３３（０．４０ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）で処理し、約２５℃で約１５分間撹拌した。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。

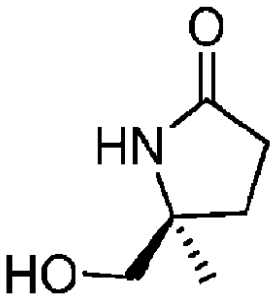
ステップ４．　（５－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－オン（Ｌ１００）の合成

ＴＨＦ（２ｍＬ）中の化合物Ｃ１３４（推定０．４ｍｍｏｌ）をＮａＯＨ（０．３ｍＬの２Ｍ水溶液、０．６ｍｍｏｌ）で処理し、約２５℃で約１時間撹拌した。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、４００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（９．５ｍＬ）に溶解し、これに水素化ホウ素リチウム（５９ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を約２５℃で終夜撹拌した。混合物を約０℃に冷却し、２Ｍ　ＨＣｌをガス発生が止むまで滴下添加した。溶液をK_2CO_3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：０．２６ｇ（８１％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
4.63 (t, 1 H), 3.42 - 3.50 (m, 1 H), 3.38 - 3.42 (m, 2 H), 2.35 - 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】



ステップ１．　（Ｓ）－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、１．２ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の溶液を、約２５℃にて約２時間、ＴＦＡ（０．３６ｍＬ、４．７ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を濃縮して、表題化合物Ｃ１３５を得た。収量：１．２ｇ（１００％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
7.78 (br. s., 1 H), 3.80 (s, 3 H), 2.48 - 2.66 (m, 3 H), 2.02 - 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

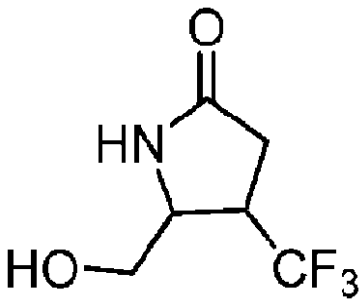
ＴＨＦ（７６ｍＬ）中の化合物Ｃ１３５（１．２ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の溶液を、水素化ホウ素リチウム（２１８ｍｇ、９．９ｍｍｏｌ）で処理した。反応を終夜進行させ、その後、溶液を約０℃に冷却し、２Ｍ　ＨＣｌをガス発生が止むまで滴下添加した。溶液をK_2CO_3で中和し、濾過した。濾液を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｃ１３６である油状物を得、これは結晶化した。これをエーテルとすり混ぜ、濾過して、表題化合物Ｌ１０２を得た。収量：０．３０ｇ（４９％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
7.43 (br. s., 1 H), 4.83 - 4.87 (m, 1 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 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】



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（Ｃ１３６）の合成

エチル２－（（ジフェニルメチレン）アミノ）アセテート（ＣＡＳ　６９５５５－１４－２、１．９ｇ、７ｍｍｏｌ）、ベンジルトリエチルNH_4Cl（０．３ｇ、１．３ｍｍｏｌ）、１０％ＮａＯＨ水溶液（１０ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）の混合物を、約０℃で約１５分間撹拌した。（Ｅ）－エチル４，４，４－トリフルオロブター２－エノエート（ＣＡＳ　２５５９７－１６－４、１ｍＬ、７ｍｍｏｌ）の添加に続いて、混合物を約０℃で約９０分間激しく撹拌した。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、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物Ｃ１３６を得た。収量：２．６ｇ（８５％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

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（Ｃ１３７）の合成

化合物Ｃ１３６（２．６ｇ、６．０ｍｍｏｌ）、１０％クエン酸水溶液（２４ｍＬ、２１２ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（１７ｍＬ）の混合物を、約２５℃で２日間撹拌した。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、$MgSO_4$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Ｃ１３７を得た。収量：１．１ｇ（８５％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

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（Ｌ１０４）の合成

ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の化合物Ｃ１３７（１．１ｇ、５．１ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素リチウム（０．１６ｇ、７．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約２５℃で終夜

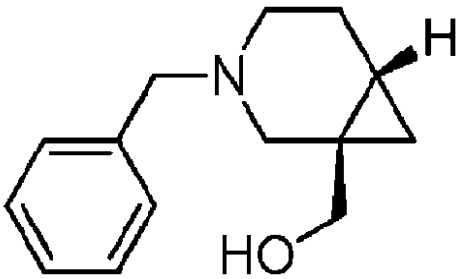
撹拌した。混合物を約０℃に冷却し、２Ｍ　ＨＣｌをガス発生が止むまで添加した。混合物をK_2CO_3で中和し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ１０４を得た。収量：０．４４ｇ（４７％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
7.92 (br. s., 1 H, ジアステレオマー1), 6.89 (d, 1 H, ジアステレオマー2), 5.35 (m, 1 H, ジアステレオマー2), 5.07 (t, 1 H, ジアステレオマー1), 3.84 (m, 1 H, ジアステレオマー2), 3.58 (m, 1 H, ジアステレオマー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).

【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（Ｌ１０５）

【０４３６】

【化１４０】



ステップ１．　（±）－（（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（Ｌ１０５）の合成

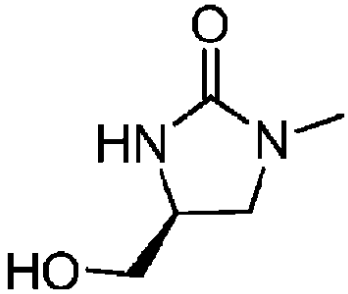
所望の標的物質を得るために、（１－ベンジル－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル）メタノール（ＣＡＳ　２４４２６７－３９－８、５４５ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ））をＴｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　２００３、５９、６３６３に記載されている通りにシクロプロパン化して、表題化合物Ｌ１０５を得た。収量：２５２ｍｇ（４３％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
7.13 - 7.41 (m, 5 H), 4.42 (t, 1 H), 3.32 - 3.49 (m, 2 H), 3.28 (dd, 1 H), 3.08 (dd, 1 H), 2.74 (d, 1 H), 2.21 - 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).

【０４３７】

調製５９：（Ｓ）－４－（ヒドロキシメチル）－１－メチルイミダゾリジン－２－オン（Ｌ１０６）

【０４３８】

【化１４１】



ステップ１．　（Ｓ）－１－ベンジル５－メチル２－オキソイミダゾリジン－１，５－ジカルボキシレート（Ｃ１３８）の合成

ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－２－オキソイミダゾリジン－４－カルボン酸（ＣＡＳ　５９７６０－０１－９、３．０ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）の懸濁液に、塩化チオニル（０．４ｍＬ、５．７ｍｍｏｌ）を約２５℃でゆっくりと添加した。混合物を約２５℃で終夜撹拌した後、揮発物を減圧下で除去した。残留物をＤＣＭに溶解し、ＤＣＭを飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。ＤＣＭをＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物Ｃ１３８を得た。収量：２．９ｇ（９３％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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).

ステップ２．　（Ｓ）－１－ベンジル５－メチル３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１，５－ジカルボキシレート（Ｃ１３９）の合成

ＤＭＥ（１７ｍＬ）中の化合物Ｃ１３８（０．９６ｇ、３．５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（０．９６ｇ、６．９ｍｍｏｌ）、続いてヨードメタン（０．８７ｍＬ、１３．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約５０℃で約１９時間加熱した。次いで、混合物を約２５℃に冷却し、水で希釈した。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせたＤＭＥおよびＥｔＯＡｃの抽出物を半飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$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Ｃ１３９を得た。収量：０．７５ｇ（７４％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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).

ステップ３．　（Ｓ）－ベンジル５－（ヒドロキシメチル）－３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－カルボキシレート（Ｃ１４０）の合成

ＮａＢＨ$_4$（１１９ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（７ｍＬ）中の化合物Ｃ１３９（０．７５ｇ、２．６ｍｍｏｌ）の溶液に約０℃でゆっくりと添加した。混合物を約０℃で約２．５時間撹拌し、その後、追加の１１９ｍｇのＮａＢＨ$_4$を添加した。撹拌を約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$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物Ｃ１４０を得た。収量：２００ｍｇ（３０％）。^{1}H 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

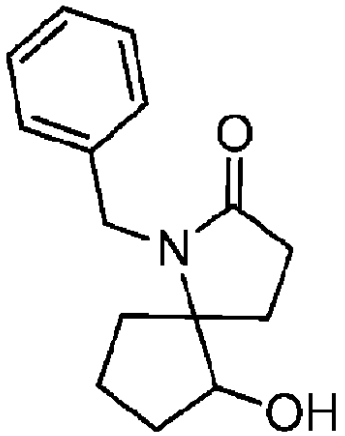
ＭｅＯＨ（１９ｍＬ）中の化合物Ｃ１４０（２００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム炭素（２５ｍｇ）を添加し、混合物を水素雰囲気（１ａｔｍ）下で約６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ１０６を得た。収量：６１ｍｇ（６４％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
3.46 - 3.55 (m, 1 H), 3.31 - 3.38 (m, 2 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 3.05 (dd, 1 H), 2.59 (s, 3 H).

【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－１Ｈ－ピロール－２（５Ｈ）－オン（Ｃ１４１）の合成
２，５－ジメトキシ－２，５－ジヒドロフラン（１２．２ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）、Ｎ－ベンジルアミン（１０．９ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）、濃ＨＣｌ（１２．５ｍＬ、１５０ｍｍｏｌ）およびH_2O（４００ｍＬ）の混合物を、約２５℃で約５時間撹拌した。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：５．０ｇ（２９％）。^{1}H 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）－１Ｈ－ピロール（Ｃ１４２）の合成
無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ１４１（２．０ｇ、１２ｍｍｏｌ）およびEt_3N（３．３ｍＬ、２３ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔ－ブチルジメチルシリルトリフレート（２．４ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）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：２．０ｇ（６１％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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（１２ｍＬ）中の化合物Ｃ１４２（５００ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ａモレキュラーシーブおよびシクロブタノン（０．２１ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を約２５℃で約１５分間撹拌し、次いで約－７８℃に冷却した。BF_3－Et_2O（０．３２ｍＬ、３７０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を約－７８℃で約２時間撹拌し、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：３００ｍｇ（７１％）。^{1}H 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（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ１４３（３００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液

に、濃ＨＣｌ（０．２ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約０℃で約５時間撹拌し、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。^{1}H 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

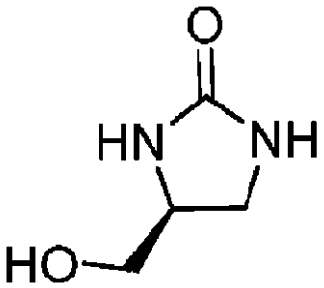
$NaBH_4$（３８ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の化合物Ｃ１４４（１５０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を約２５℃で約２０分間撹拌した後、H_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ抽出物を水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ１０７をジアステレオマーの混合物として得た。収量：１０５ｍｇ（７０％）。これをさらに特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

【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－オキソイミダゾリジン－４－カルボキシレート（Ｃ１４５）の合成

ＭｅＯＨ（４．７ｍＬ）中の１－ベンジル５－メチル（５Ｓ）－２－オキソイミダゾリジン－１，５－ジカルボキシレート（ＣＡＳ　１６８３９９－０８－４、３２５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（３３ｍｇ）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：１６３ｍｇ（９７％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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).

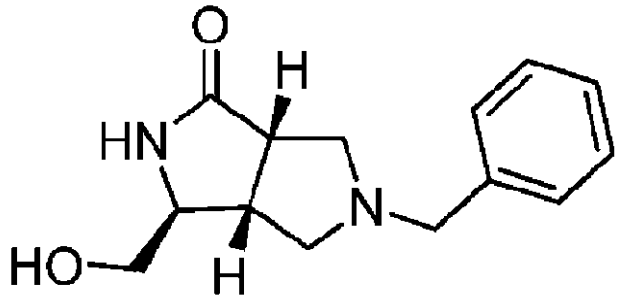
ステップ２．　（４Ｓ）－４－（ヒドロキシメチル）イミダゾリジン－２－オン（Ｌ１０８）の合成

水素化ホウ素ナトリウム（５６ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を、化合物Ｃ１４５（１６０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の溶液に約０℃で添加した。混合物を約０℃で約３時間撹拌し、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$NaHCO_3$水溶液、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Ｌ１０８を得た。収量：３６０ｍｇ（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。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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).

【０４４３】

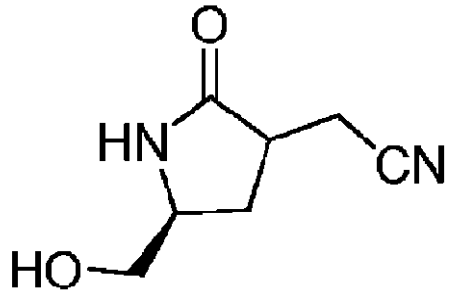
調製６２：（３Ｓ，３ａＲ，６ａＳ）－５－ベンジル－３－（ヒドロキシメチル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－１（２Ｈ）－オン（Ｌ１０９）

【０４４４】
【化１４４】



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（５ｍＬ）中の化合物Ｐ２０（１００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）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、２３２ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を、０℃にてＴＦＡ（０．０１ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）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２３２ｍｇ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、Et_3N（１８μＬ、０．１３ｍｍｏｌ）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：１１０ｍｇ（５９％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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).
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
　６ｍＬのアセトニトリルおよび０．６ｍＬの水中の化合物Ｃ５１４６（１１０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（３６μＬ、０．４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を約６０℃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Ｌ１０９を得た。収量：６０ｍｇ（６４％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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（Ｌ１１０）
【０４４６】

【化１４５】



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（Ｃ１４７）の合成

ＬＤＡ溶液（２Ｍ、２．４ｍＬ）を、ＴＨＦ（２０ｍＬ）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、１．０ｇ、３．２ｍｍｏｌ）の溶液に約－７８℃で添加した。約３０分後、ブロモアセトニトリル（０．２２ｍＬ、３．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約－７８℃で約２０分間撹拌し、次いで飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２ｍＬ）を添加した。混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ抽出物をＨ$_2$Ｏ、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Ｃ１４７を得た。収量：０．８６ｇ（７７％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

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（Ｌ１１０）の合成

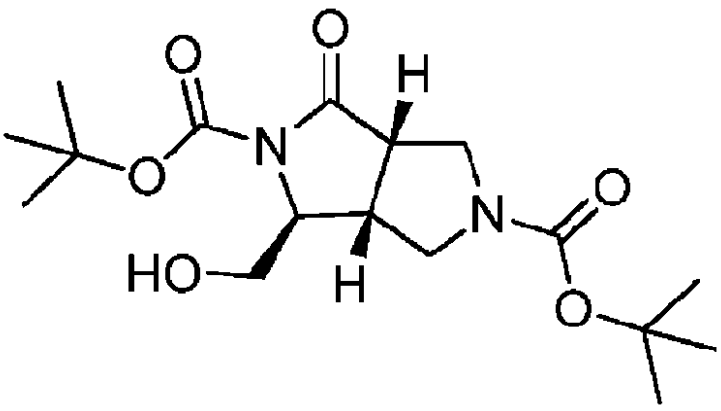
濃ＨＣｌ（２ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）およびＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物Ｃ１４７（５００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を約２５℃で終夜撹拌し、次いで濃縮して、表題化合物Ｌ１１０を得た。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.76 - 3.67 (m, 1 H), 3.56 - 3.48 (m, 2 H), 2.90 - 2.87 (m, 1 H), 2.73 - 2.65 (m, 2 H), 2.27 - 2.24 (m, 1 H), 2.12 - 2.05 (m, 1 H).

【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（Ｌ１１１）

【０４４８】

【化１４６】



ステップ１．　（１Ｓ，３ａＳ，６ａＲ）－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（１Ｈ）－カルボキシレート（Ｃ１４８）の合成

ＤＣＭ（８０ｍＬ）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－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（ＣＡＳ　８１６５８－２７－７、３．０ｇ、９．２ｍｍｏｌ）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、３．２７ｇ、１３．８）の溶液を、約２５℃にてＴＦＡ（２０８ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）で処理し、約１８時間保存した。トリエチルアミン（０．２６ｍＬ、１．８４ｍｍｏｌ）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：２．６ｇ（６１％）。^{1}H 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), 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：（１Ｓ，３ａＳ，６ａＲ）－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（１Ｈ，３Ｈ）－ジカルボキシレート（Ｃ１４９）の合成

ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）中の化合物Ｃ１４８（２．２ｇ、４．８ｍｍｏｌ）および二炭酸ジ－ｔ－ブチル（３．１ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム炭素（２００ｍｇ）を添加し、混合物を水素雰囲気（１ａｔｍ）下で約１８時間撹拌した。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：１．１２ｇ（４９％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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．　（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（Ｌ１１１）の合成

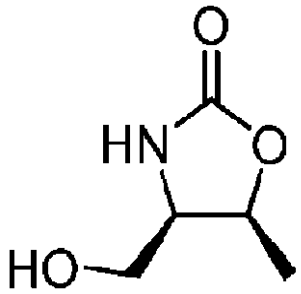
ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物Ｃ１４９（１．２２ｇ、２．６ｍｍｏｌ）の溶液を、約２５℃にてテトラブチルアンモニウムフルオリド（１Ｍ、３．９ｍＬ）で処理した。約２時間後、混合物を濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ１１１を得た。収量：６００ｍｇ（６５％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
4.18 (dd, 1 H), 4.05 (dd, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 2 H), 3.56 - 3.69 (m, 1 H), 3.47 (dd, 1 H), 3.21 (dd, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H), 2.87 - 2.99 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H)

【０４４９】

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】



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

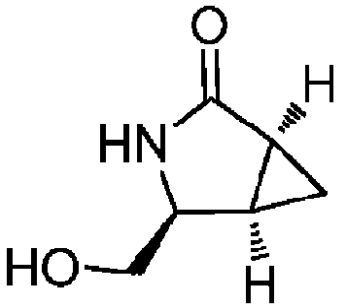
約０℃のＥｔＯＨ（６ｍＬ）中の（４Ｓ，５Ｓ）－メチル５－メチル－２－オキソオキサゾリジン－４－カルボキシレート（ＣＡＳ　１８２２６７－２２－７、１６５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の混合物に、$NaBH_4$（４３ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。ガス発生が止んだ後、混合物を約２５℃で約４時間撹拌した。混合物を約０℃に再冷却し、追加の$NaBH_4$（３５ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約２５℃に加温し、約２時間後、飽和NH_4Cl水溶液を添加し、混合物を終夜撹拌した。混合物を濾過し、固体をＥｔＯＨで洗浄した。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ１１２を得た。収量：９７ｍｇ（７２％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

【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】

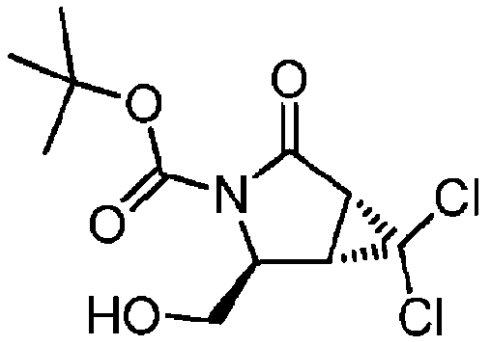


ステップ１．　（５ａＳ，６ａＲ，６ｂＳ）－３，３－ジメチルテトラヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［３，４］ピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－５（３Ｈ）－オン（Ｃ１５０）の合成

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の化合物Ｐ２０（１．０ｇ、６．５ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却し、ジアゾメタンの溶液（６５ｍＬのジエチルエーテル中の６．７ｇ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（７２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を約０℃で少量ずつ添加した。混合物を約２５℃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、終夜撹拌した。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：１００ｍｇ（９％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
3.47 - 3.57 (m, 3 H), 1.90 - 1.98 (m, 1 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．　（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）の合成
５ｍＬのアセトニトリルおよび１ｍＬの水中の化合物Ｃ１５０（９５ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－トルエンスルホン酸（５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）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Ｌ１１３を得た。収量：３５ｍｇ（３３％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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).
【０４５３】
調製６７：（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－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（Ｌ１１４）
【０４５４】
【化１４９】



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）－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（Ｃ１５１）の合成
$CHCl_3$（１００ｍＬ）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、５．０ｇ、１６ｍｍｏｌ）およびベンジルトリエチルNH_4Cl（０．７３ｇ、３．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、５０％ＮａＯＨ溶液（１００ｍＬ）を添加した。混合物を約２５℃で約１６時間撹拌し、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、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Ｃ１５１を得た。収量：無色液体として３．６ｇ（５７％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
3.90 - 4.09 (m, 1 H), 3.81 - 3.89 (m, 1 H), 3.73 - 3.81 (m, 1 H), 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．　（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）－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（Ｃ１５２）の合成
過ヨウ素酸ナトリウム（６５４ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を水（６．５ｍＬ）に溶解し、触媒量の水和二酸化ルテニウムを添加した。５分間撹拌した後、ＥｔＯＡｃ（６．５ｍＬ）中の化合物Ｃ１５１（４００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。得られた混合物を終夜激しく撹拌した。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、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Ｃ１５２を得た。収量：２９０ｍｇ（７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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．　（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－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（Ｌ１１４）の合成

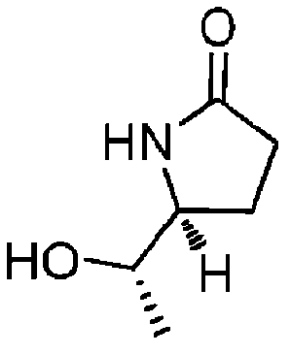
ＴＨＦ（８ｍＬ）中の化合物Ｃ１５２（２９０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を、約２５℃にてテトラブチルアンモニウムフルオリド（１Ｍ、１．４ｍＬ）で処理した。混合物を約２５℃で約４時間撹拌し、次いで水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（各１５ｍＬ）で２回抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ抽出物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ１１４を得た。収量：１２４ｍｇ（５９％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
5.57 (br. s., 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 4.08 - 4.15 (m, 1 H), 3.90 (t, 1 H), 2.81 (d, 1 H), 2.55 (d, 1 H), 1.51 (s, 9 H).

【０４５５】

調製６８：（Ｓ）－５－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－オン（Ｌ１１５）

【０４５６】

【化１５０】



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（Ｌ１１５）の合成

ＭｅＯＨ（３６ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３６ｍＬ）中の（Ｓ）－５－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（９－フェニル－９Ｈ－フルオレン－９－イル）ピロリジン－２－オン（ＣＡＳ　１９１４０６－２１－０、７５０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）およびパラジウム炭素（３５０ｍｇ）の混合物を、約４０ｐｓｉにて約２５℃で約３０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Ｌ１１５を得た。収量：２２０ｍｇ（８４％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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).

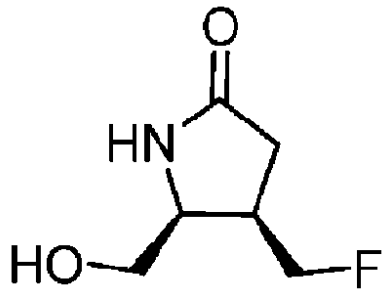
【０４５７】

調製６９：（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（Ｌ１１６）

ステップ１．　（７Ｒ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ１５３）の合成

シクロヘキセン（４．３ｍＬ、４２ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ中のボランの溶液（１Ｍ、２１．１ｍＬ）に約０℃で添加した。３０分後、混合物を約２５℃に加温し、さらに約３０分間撹拌した。約０℃に冷却した後、ＤＣＭ（７０ｍＬ）中の化合物Ｃ５５（２．５５ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）の溶液を約１５分間かけて滴下添加した。０℃で約９０分後、水（４０ｍＬ）を添加し、混合物を約０℃で約３０分間撹拌した。混合物を部分的に濃縮して約５０ｍＬのＤＣＭを除去し、ＴＨＦ（２０ｍＬ）を添加した。過ホウ酸ナトリウム四水和物（８．９３ｇ、５６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を約２０℃に加温しながら終夜撹拌した。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Ｃ１５３を得た。収量：２．０４ｇ（７３％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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．　（７Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ１５４）の合成
　約０℃のＤＣＭ（３６ｍＬ）中の化合物Ｃ１５３（１．４３ｇ、７．２ｍｍｏｌ）の溶液に、２，６－ルチジン（２．０９ｍＬ、１７．９ｍｍｏｌ）、ＤＡＳＴ（１．７５ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミントリヒドロフルオリド（１．１６ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約２０℃に加温しながら終夜撹拌し、次いで飽和$NaHCO_3$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Ｃ１５４を得た。収量：１．０６ｇ（７３％）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -221.50.
ステップ３．　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（Ｌ１１６）の合成
　６．５ｍＬのアセトニトリルおよび１．３ｍＬの水中の化合物Ｃ１５４（１３０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（５ｕＬ、０．０７ｍｍｏｌ）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、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：９０ｍｇ（８６％）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -220.91.
【０４５８】
調製７０：（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）
【０４５９】
【化１５１】



ステップ１．　（７Ｒ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ１５５）の合成
　アセトン（３０ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中の化合物Ｃ５５（１．５０ｇ、８．３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－メチルモルホリン－Ｎ－オキシド（１．３８ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）、続いて四酸化オスミウム（３１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を約２５℃で添加した。混合物を約２５℃で約３時間撹拌し、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：１．４７ｇ（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（５０ｍＬ）中の化合物Ｃ１５５（２．００ｇ、９．３ｍｍｏｌ）の溶液に、水（５ｍＬ）、続いて過ヨウ素酸ナトリウム（２．１９ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）を約２５℃で添加した。混合物を約２５℃で１時間撹拌し、次いで約０℃に冷却し、$NaBH_4$（５３８ｍｇ、１３．９ｍｍｏｌ）で処理し、約１時間撹拌した。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：１．６９ｇ（９８％）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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℃のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ１５６（１．７０ｇ、９．３ｍｍｏｌ）の溶液に、２，６－ルチジン（２．７ｍＬ、２３ｍｍｏｌ）、ＤＡＳＴ（２．３ｍＬ、１８．６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミントリヒドロフルオリド（１．５ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約２５℃で約１８時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた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Ｃ１５７を得た。収量：８００ｍｇ（４６％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) 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
４ｍＬのアセトニトリルおよび１ｍＬの水中の化合物Ｃ１５７（８７ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．１ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）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、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：５７ｍｇ（８３％）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) 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（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ１５７（７３０ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）の溶液を、－７８℃にてＬＤＡ（２Ｍ、２．９ｍＬ）でゆっくりと処理した。－７８℃で３０分後、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＮＦＳＩ（１．９７ｇ、６．２ｍｍｏｌ）の予冷（－７８℃）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℃にて水でクエンチし、２５℃に加温した。溶液を追加の水（１５ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で抽出した。水相をＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で再度抽出し、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Ｃ１５８を得た。収量：１２０ｍｇ（１５％）。^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、（６Ｒ，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（Ｃ１５９）も得た。収量：５４０ｍｇ（６８％）。^{1}H 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.

ステップ２．　（６Ｒ，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（Ｃ１５９）のエピマー化

ＬＤＡ（２Ｍ、０．８９ｍＬ）を、トルエン（３ｍＬ）中の化合物Ｃ１５９（２４０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に－７８℃で添加した。混合物を３０分間撹拌し、その後、トルエン（６ｍＬ）中のＢＨＴ（５１７ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）の－７８℃の溶液を添加した。ＢＨＴの添加直後、水（２ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃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Ｃ１５８を得た。収量：１１３ｍｇ（４７％）。

ステップ３．　（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）の合成

１２ｍＬのアセトニトリルおよび３ｍＬの水中の化合物Ｃ１５８（３７０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、シリカ結合４－トルエンスルホン酸（１３２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で２時間加熱した。反応混合物を２５℃に冷却し、濃縮して、表題化合物Ｌ１１８を得た。収量：２５０ｍｇ（８４％）。^{1}H 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.

【０４６１】

調製７２：（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（Ｌ１２１）

ステップ１．　（６Ｓ，７Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ１６０）の合成

ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の化合物Ｃ１５４（１．０１ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の溶液を、－７８℃にてＬＤＡ（２Ｍ、３．８ｍＬ）でゆっくりと処理した。－７８℃で３０分後、ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のＮＦＳＩ（２．５８ｇ、８．０ｍｍｏｌ）の予冷（－７８℃）溶液をカニューレにより添加した。２０分後、反応物を－７８℃にて水（４ｍＬ）でクエンチし、２５℃に加温した。溶液を追加の水（２５ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（２５ｍＬ）で抽出した。水相をＭＴＢＥ（各２０ｍＬ）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Ｃ１６０を得た。収量：３５０ｍｇ（３２％）。^{1}H 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、（６Ｒ，７Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ１６１）も得た。収量：５１６ｍｇ（４７％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -185.95, -219.45.

ステップ２．　（６Ｒ，７Ｓ，７ａＳ）－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（３Ｈ）－オン（Ｃ１６１）のエピマー化

ＬＤＡ（２Ｍ、０．３４ｍＬ）を、トルエン（２ｍＬ）中の化合物Ｃ１６１（１００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に約－７８℃で添加した。混合物を３０分間撹拌し、その後、トルエン（４ｍＬ）中のＢＨＴ（２０１ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の約－７８℃の溶液を添加した。ＢＨＴの添加直後、水（４ｍＬ）を添加し、混合物を約２０℃に加温した。ＭＴＢＥを添加し、相を分離した。ＭＴＢＥ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、化合物Ｃ１６０を得た。収量：３６ｍｇ（３６％）。

ステップ３．　（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（Ｌ１２１）の合成

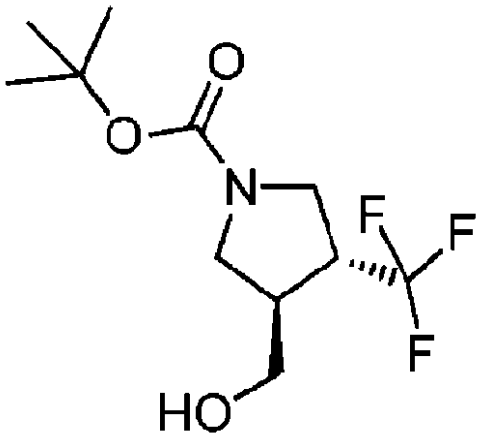
２１ｍＬのアセトニトリルおよび５ｍＬの水中の化合物Ｃ１６０（４６０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（８ｕＬ、０．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１時間加熱した。反応混合物を２５℃に冷却し、濃縮し、次いでアセトニトリルおよび水に２回再溶解し、濃縮した。残留物を$CHCl_3$とすり混ぜて、表題化合物Ｌ１２１を得た。収量：２７０ｍｇ（７２％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.86 (dd, 1 H), 4.62 - 4.70 (m, 1 H), 4.50 - 4.58 (m, 1 H), 3.71 - 3.82 (m, 2 H), 3.50 - 3.57 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 1.95 - 2.10 (m, 2 H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -194.88, -217.30.

【０４６２】

調製７３：（±）－（３Ｒ，４Ｒ）－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（Ｌ１２２）

【０４６３】

【化１５２】



ステップ１．　（±）－（３Ｒ，４Ｒ）－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（Ｃ１６４）の合成

約０℃のＤＣＭ（６０ｍＬ）中のエチル（Ｅ）－４，４，４－トリフルオロクロトネート（ＣＡＳ　２５５９７－１６－４、６．０ｇ、３６ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（０．５５ｍＬ、７ｍｍｏｌ）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　９３１０２－０５－７、１６．８５ｇ、７１ｍｍｏｌ）を約２０分間かけて添加した。次いで、反応混合物を１６時間加熱還流した。これをＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２×１００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）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：１０．５ｇ（９９％）。^{1}H 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．　（±）－（３Ｒ，４Ｒ）－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（Ｃ１６５）の合成

ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の化合物Ｃ１６４（２．０ｇ、６．６ｍｍｏｌ）および二炭酸ジ－ｔ－ブチル（２．３ｍＬ、９．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化パラジウム炭素（６００ｍｇ）を添加し、混合物を水素雰囲気（１ａｔｍ）下で約１６時間撹拌した。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Ｃ１６５を得た。収量：１．８ｇ（８７％）。^{1}H 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．　（±）－（３Ｒ，４Ｒ）－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（Ｌ１２２）の合成

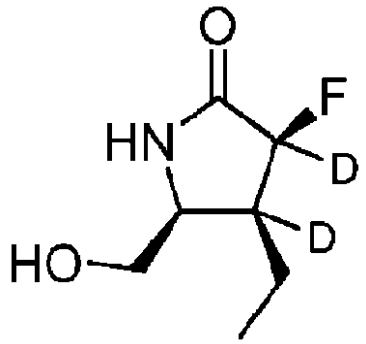
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物Ｃ１６５（１．８ｇ、５．８ｍｍｏｌ）の溶液を約０℃に冷却し、水素化ホウ素リチウム（６３０ｍｇ、２９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を約１６時間加熱還流した。次いで、これを約２５℃に冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。ＥｔＯＡｃ抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ１２２を得た。収量：１．３ｇ（８３％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4.95 (t, 1 H), 3.55 (br. s, 1 H), 3.33 - 3.46 (m, 4 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：（３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ１２３）

【０４６５】

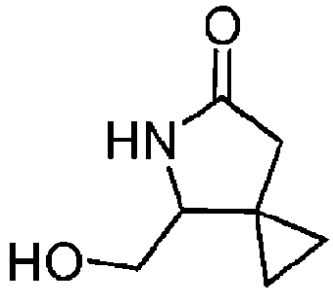
【化１５３】



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（３Ｈ）－オン（Ｃ１７２）の合成

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の化合物Ｃ６２（２．００ｇ、９．９ｍｍｏｌ）およびジフェニルジセレニド（３．３２ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）の溶液を、約０℃にてリチウムヘキサメチルジシラジド（１Ｍ、１０．４ｍＬ）で処理した。混合物を約０℃に約３０分間保ち、次いで約２５℃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（１００ｍＬ）およびピリジン（５．１ｍＬ、６３ｍｍｏｌ）に溶解し、約０℃にて過酸化水素（３０％、４．８ｍＬ、４７ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約０℃で約３０分間撹拌し、次いで約２５℃に約２時間加温した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液、１Ｍ　ＮａＯＨ（２回）、水およびブラインで洗浄した。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Ｃ１７２を得た。収量：１．５６ｇ（５５％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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．　（３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－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（Ｌ１２３）の合成
エタノール－d_1（５０ｍＬ）中の化合物Ｃ１７２（１．２０ｇ、６．０ｍｍｏｌ）の溶液をロジウム炭素触媒（５ｍｇ）で処理し、重水素雰囲気下、１気圧の圧力および約２０℃の温度で約２時間撹拌した。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Ｌ１２３を得た。収量：２５０ｍｇ（２５％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
【０４６６】
調製７５：（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（Ｌ１２４）
ステップ１．　（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（Ｌ１２４）の合成
４ｍＬのアセトニトリルおよび１ｍＬの水中の化合物Ｃ１５９（７０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（３ｕＬ、０．０３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１時間加熱した。反応混合物を２５℃に冷却し、濃縮して、表題化合物Ｌ１２４を得た。収量：６９ｍｇ（１００％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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). ^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD)
δ -193.07, -226.18.
【０４６７】
調製７６：４－（ヒドロキシメチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－６－オン（Ｌ１２５）
【０４６８】
【化１５４】



ステップ１．　エチル２－シクロプロピリデンアセテート（Ｃ１８０）の合成
トルエン（５０ｍＬ）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（ＣＡＳ　２７３７４－２５－０、１０ｇ、５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（カルベトキシメチレン）トリフェニルホスホラン（ＣＡＳ　１０９９－４５－２、２６ｇ、７４ｍｍｏｌ）、続いて安息香酸（０．９１ｇ、７．５ｍｍｏｌ）を約２５℃で添加した。混合物を約９０℃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Ｃ１８０を得た。収量：３．２ｇ（４４％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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（Ｃ１８１）の合成

ＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中の化合物Ｃ１８０（２．３ｇ、１８ｍｍｏｌ）、ニトロメタン（４．９０ｍＬ、９１ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（２．７３ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）の溶液を、約６０℃で終夜加熱した。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Cl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Ｃ１８１を得た。収量：１．７ｇ（５０％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

２－プロパノール（３０ｍＬ）中の化合物Ｃ１８１（２．５ｇ、１３ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（０．８０２ｇ、２６ｍｍｏｌ）およびフッ化カリウム（７８ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の溶液を、約２５℃で約３６時間撹拌し、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１．１ｇ（３８％）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

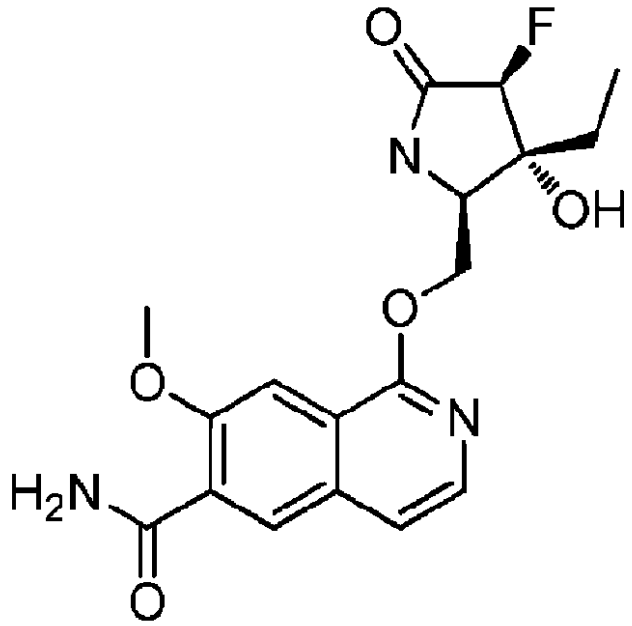
ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の化合物Ｃ１８２（６００ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）の溶液に、二酸化白金（６０ｍｇ）を添加し、混合物を水素雰囲気（１ａｔｍ）下約２５℃で約２０時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を約８０℃で約２４時間加熱し、次いで濃縮した。残留物をクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｌ１２５を得た。収量：２２０ｍｇ（５６％）。^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ
7.70 (br. s., 1 H), 4.66 (t, 1 H), 3.25 - 3.39 (m, 2 H), 3.08 (t, 1 H), 2.39 (d, 1 H), 1.89 (d, 1 H), 0.73 - 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

【０４７０】

【化１５５】



ステップ１．

デキストロース（１０ｇ／Ｌ）、グリセロール（２０ｇ／Ｌ）、Ｄｉｆｃｏイースト抽出物（５ｇ／Ｌ）、Ｎｕｔｒｉｓｏｙ粉末（５ｇ／Ｌ）、ＮａＣｌ（５ｇ／Ｌ）、K_2HPO_4（５ｇ／Ｌ）、Ｐ２０００（１ｍｌ／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（２５０ｍＬ、バッフル付き、ベントキャップ）のそれぞれに添加した２５ｍＬ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℃、２１０ｒｐｍで２日間増殖させた。各フラスコの内容物を、４００ｍＬの同じ滅菌培地を含有する３つの滅菌した２ＬのＮａｌｇｅｎｅフラスコ（バッフル付き、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（５ｍｇ／ｍＬ）１６ｍＬ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、３．７ｇ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）：^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) 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: ^{1}H NMR (600 MHz, dmso-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 ^{1}H NMR (600 MHz, dmso-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).

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（実施例１９８）：^{1}H NMR (600 MHz, dmso-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).

【０４７１】

方法

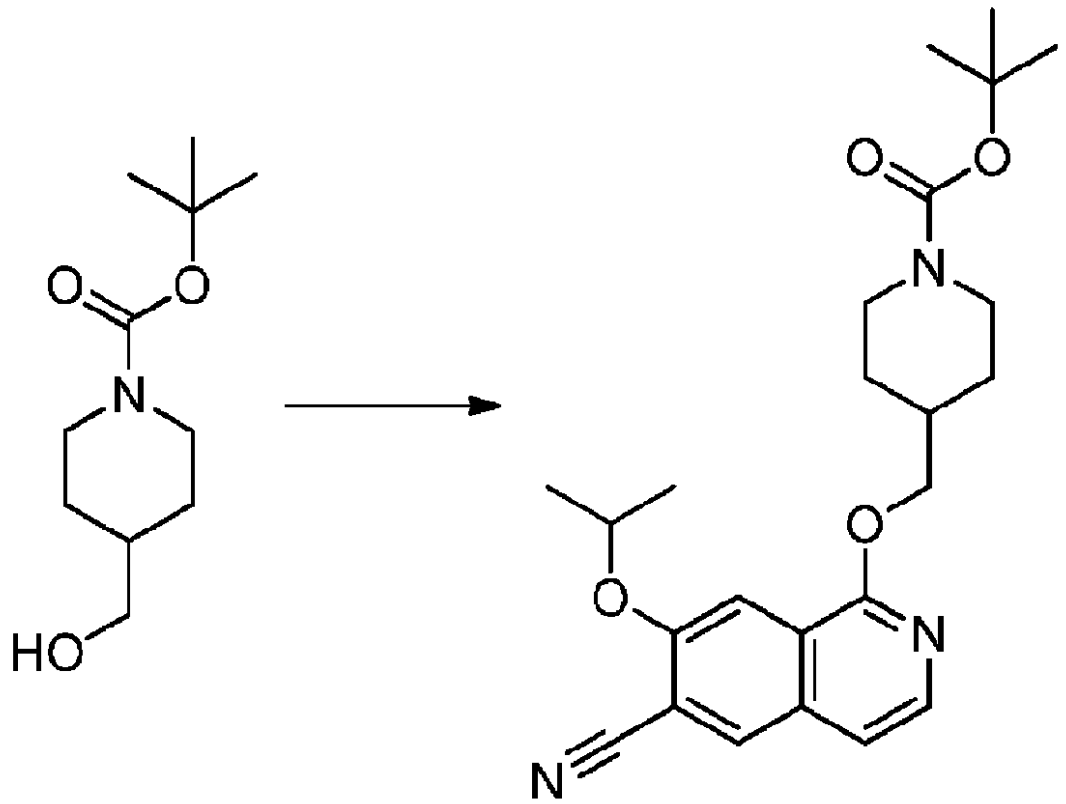
以下で説明されている方法は、本発明の種々の態様および実施形態を例示することのみが意図されており、特許請求されている本発明の範囲を限定することは決して意図されていない。以下に記載されている方法が、種々の方法で、例えば、反応溶媒または容量を変えること、記載されている試薬を同様の試薬に置き換えること、または記載されている触媒を同様の触媒に置き換えることにより修正され得ることは、当業者には明らかであろう。

【０４７２】

方法１

【０４７３】

【化１５６】



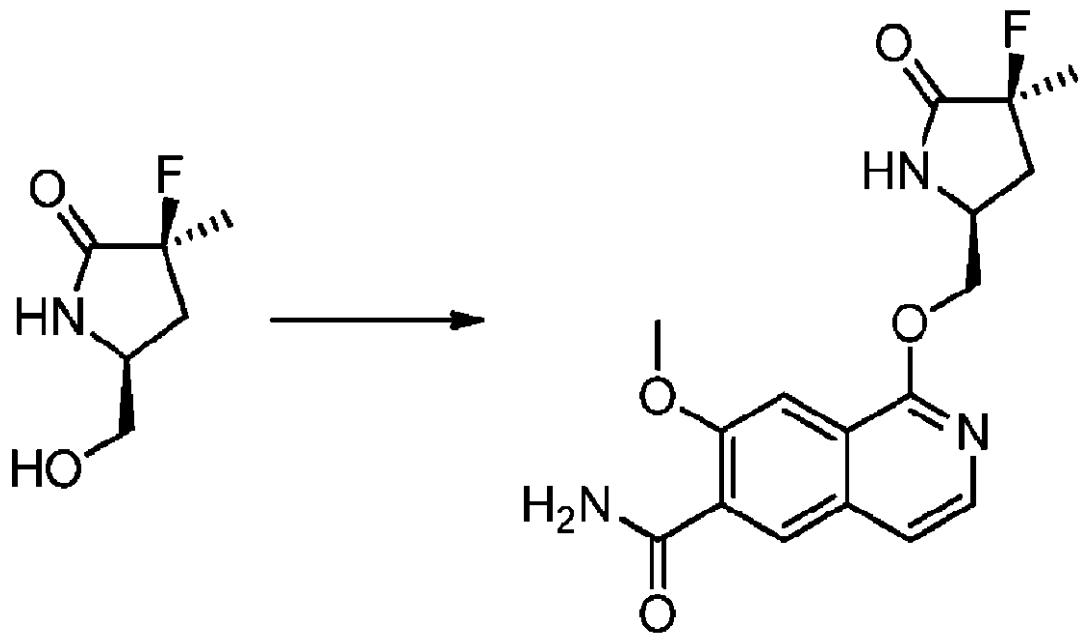
ｔｅｒｔ－ブチル４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ＣＡＳ　１２３８５５－５１－６、市販されている、２８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）などの反応物質Ｂを０．５ｍＬのＤＭＳＯに溶解し、１－クロロ－７－イソプロポキシイソキノリン－６－カルボニトリル（Ｐ２）（ＤＭＳＯ中０．２Ｍ、０．５ｍＬ、０．１０ｍｍｏｌ）などの反応物質Ａを添加した。次いで、混合物をカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ＴＨＦ中１Ｍ、０．１３ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）で処理した。反応が完了したと判断されるまで、反応混合物を約５０℃から約１００℃で約２から１６時間加熱した。次いで、混合物を約２５℃に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。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。

【０４７４】

方法２

【０４７５】

【化１５７】



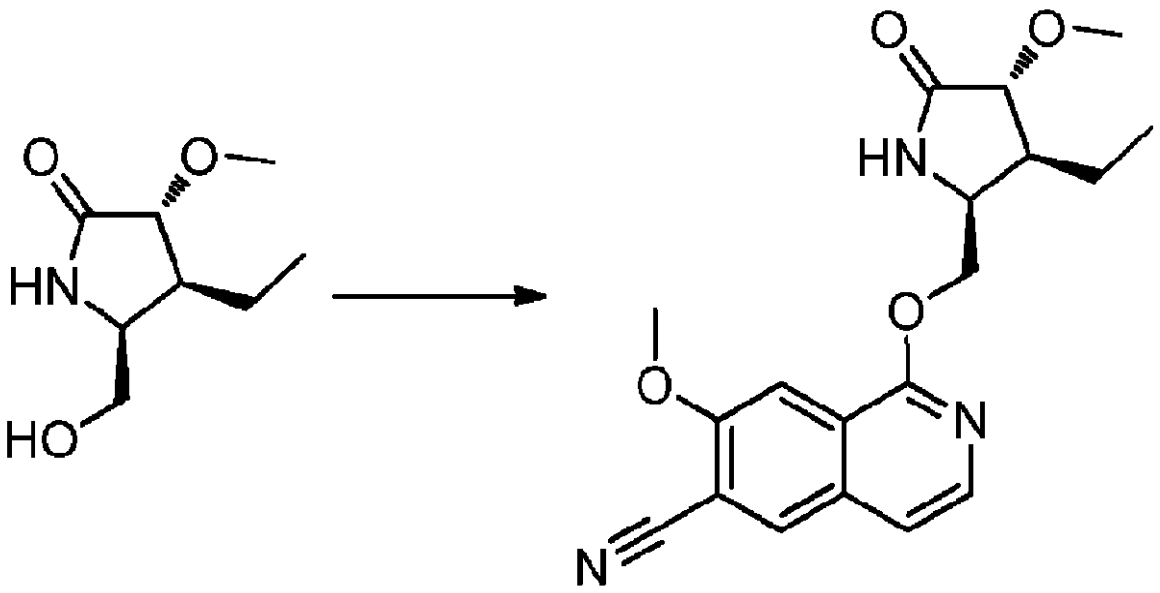
１５ｍＬのＤＭＦ中の（３Ｓ，５Ｓ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチル－ピロリジン－２－オン（Ｌ１０）（３１４ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）などの反応物質Ｂの溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中６０％、３４２ｍｇ、８．６ｍｍｏｌ）を約２５℃で添加し、混合物を約１５分間撹拌した。１－クロロ－７－メトキシイソキノリン－６－カルボニトリル（Ｐ１）（５１３ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）などの反応物質Ａを添加し、撹拌を約１６時間続けた。反応を約０℃にてＥｔＯＡｃおよび水でクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、ＥｔＯＡｃを分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物はその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。

【０４７６】

方法３

【０４７７】

【化１５８】



（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）（１０５ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）などの反応物質Ｂおよび１

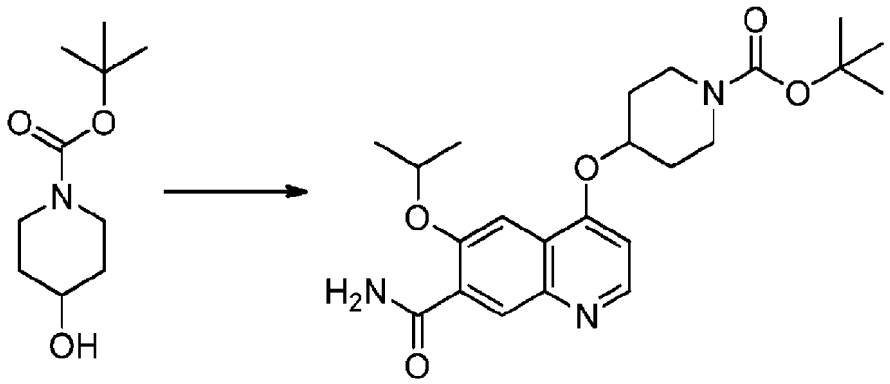
－クロロ－７－メトキシイソキノリン－６－カルボニトリル（Ｐ１）（１２０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）などの反応物質Ａを、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中約２５℃で撹拌した。カリウムヘキサメチルジシラジドの溶液（ＴＨＦ中１Ｍ、１．３７ｍＬ）を、反応混合物に滴下添加した。カリウムヘキサメチルジシラジドの添加が完了した後、反応物をさらに約５０分間撹拌した。次いで、反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液およびＥｔＯＡｃの混合物に激しく撹拌しながら注ぎ入れた。ＥｔＯＡｃを分離し、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはＨＰＬＣにより精製してもよい。

【０４７８】

方法４

【０４７９】

【化１５９】



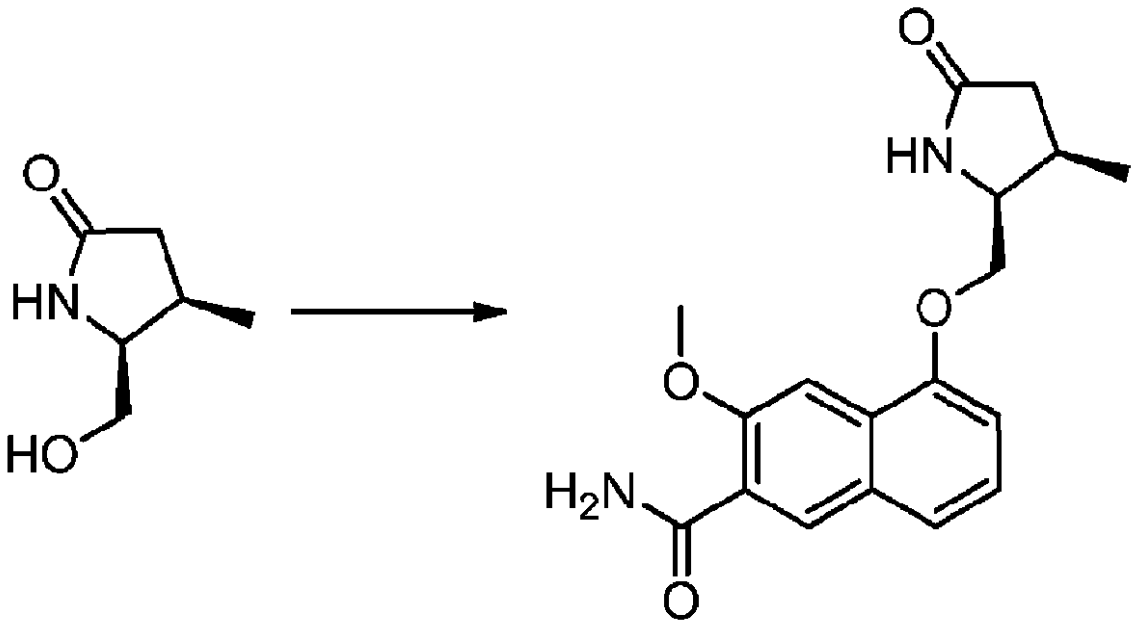
ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（ＣＡＳ　１０９３８４－１９－２、市販されている、５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）などの反応物質Ｂ、４－クロロ－６－イソプロポキシ－キノリン－７－カルボキサミド（Ｐ４）（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）などの反応物質Ａおよび炭酸セシウム（３００ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を、小さなマイクロ波容器内で合わせ、１ｍＬのＤＭＳＯで希釈した。容器に蓋をし、マイクロ波反応器内約１５０℃で約１５分間加熱した。次いで、反応混合物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈し、相を分離した。水相をＥｔＯＡｃで３回抽出し、合わせたＥｔＯＡｃ抽出物を乾燥させ、濃縮した。残留物はその後の操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。

【０４８０】

方法５

【０４８１】

【化１６０】



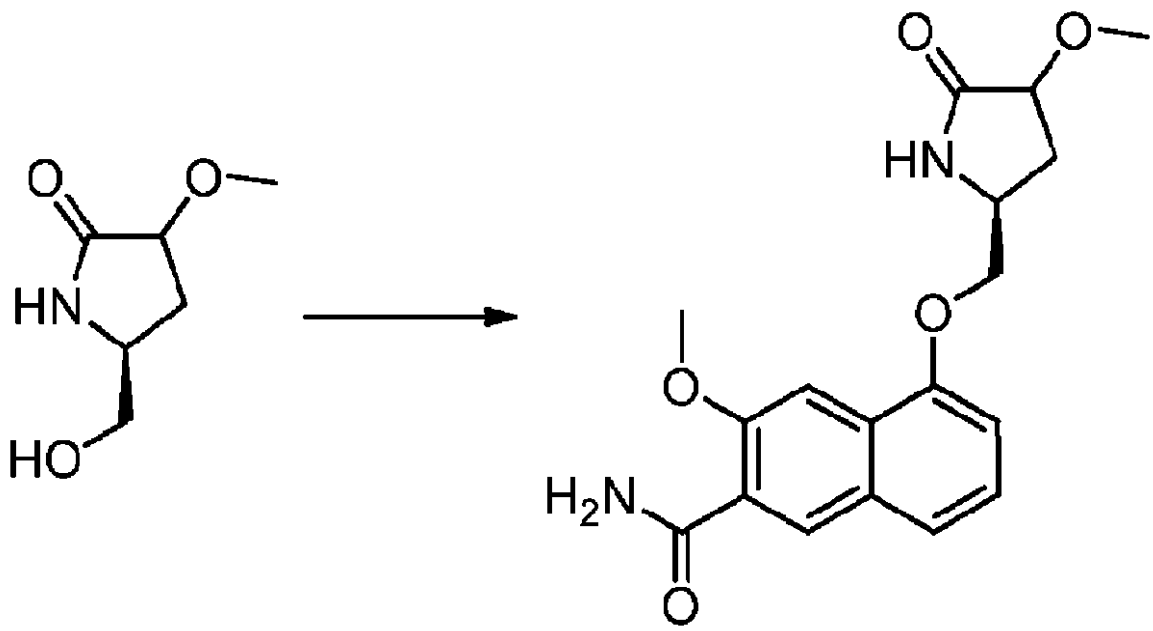
トリフェニルホスフィン（１．５９ｇ、５．９ｍｍｏｌ）を、１０ｍＬのＴＨＦ中の（４Ｒ，５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピロリジン－２－オン（Ｌ３６）（３９３ｍｇ、２ｍｍｏｌ）などの反応物質Ｂおよび５－ヒドロキシ－３－メトキシ－２－ナフトアミド（Ｐ５）（４３０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）などの反応物質Ａの懸濁液に添加した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（０．８４ｇ、３．９ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を約２０℃で６日間撹拌し、次いで濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはＨＰＬＣにより精製してもよい。

【０４８２】

方法６

【０４８３】

【化１６１】



１５ｍＬ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）（２６４ｍｇ、２ｍｍｏｌ）などの反応物質Ｂの溶液を、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（７６０ｍｇ、４ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（５１２ｍｇ、４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を約２５℃で約１２時間撹拌した。混合物を水（１５ｍ

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。

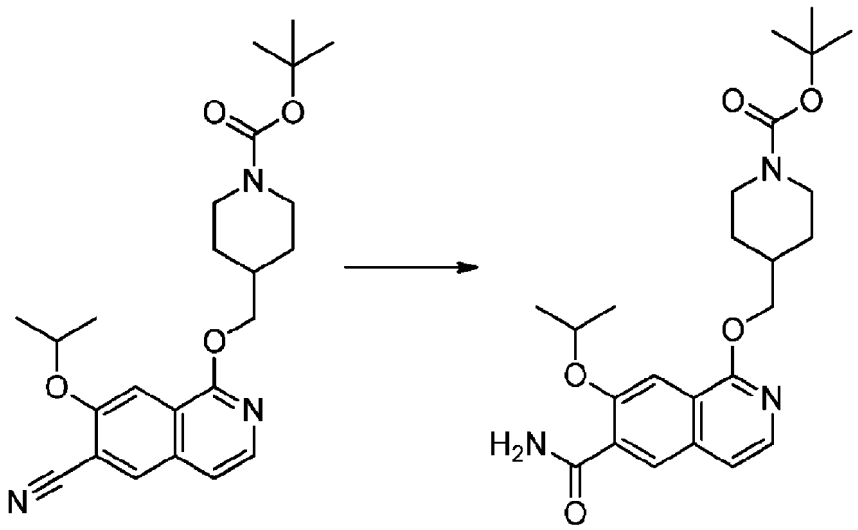
乾燥ＤＭＦ（５ｍＬ）中の上記で調製したＬ２５の中間体ｐ－トルエンスルホン酸エステル（１６６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（３５７ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、および５－ヒドロキシ－３－メトキシ－２－ナフトアミド（Ｐ５）（１３２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）などの反応物質Ａを添加した。混合物を約６５℃で約２時間撹拌した。ＤＭＦを蒸発させ、残留物をＥｔＯＡｃとともに撹拌し、混合物を濾過した。濾過ケークを水（５ｍＬ×２）で洗浄した。濾過ケークを真空下で乾燥させ、ＥｔＯＡｃで処理し、濾過した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはＨＰＬＣにより精製してもよい。

【０４８４】

方法７

【０４８５】

【化１６２】



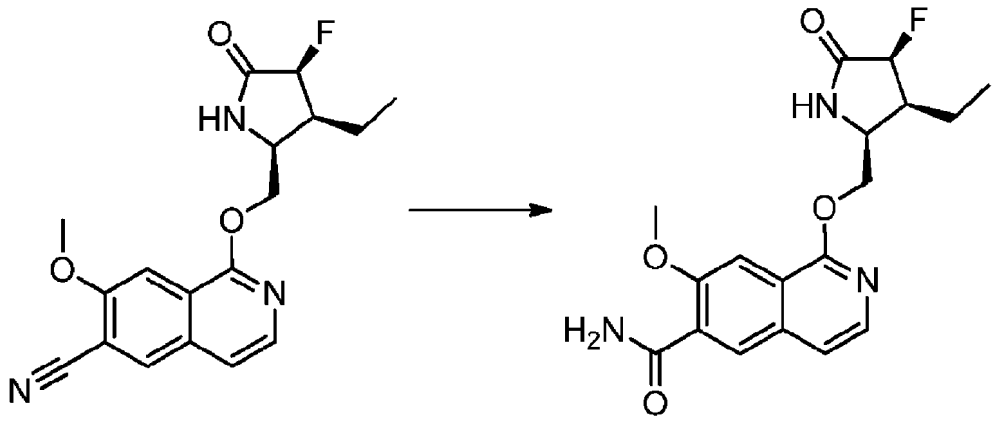
ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（（６－シアノ－７－イソプロポキシイソキノリン－１－イル）オキシ）メチル）－ピペリジン－１－カルボキシレート（４２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）などの反応物質の溶液を、粉末K_2CO_3（４１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、続いて３０％過酸化水素溶液（０．２ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）で処理した。反応が完了したと判断されるまで、混合物を約４０℃から６０℃で約１５分間から１６時間加熱した。次いで、混合物を約２５℃に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはＨＰＬＣにより精製してもよい。場合によっては、K_2CO_3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。

【０４８６】

方法８

【０４８７】

【化１６３】



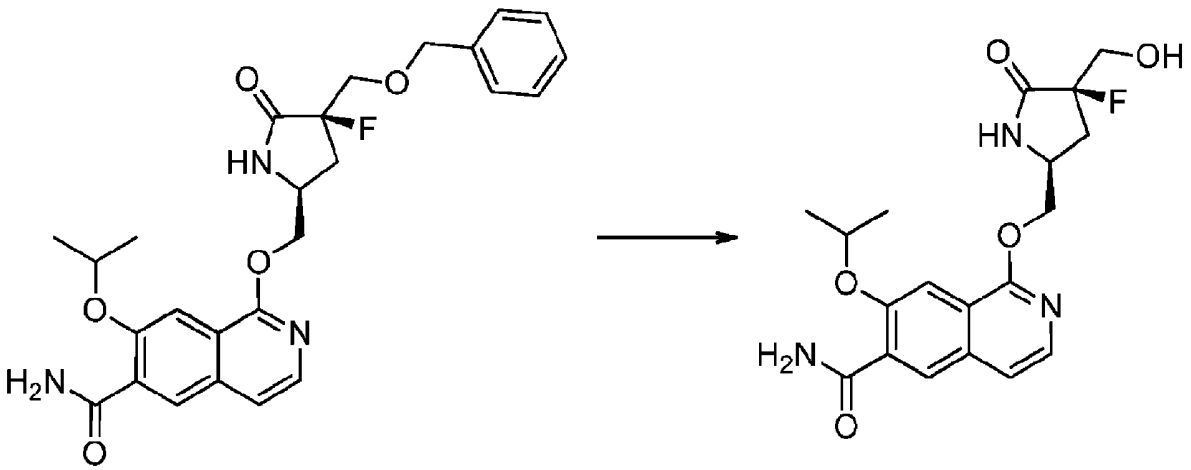
濃H_2SO_4（１．５ｍＬ）中の１－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－フルオロ－５－オキソピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－メトキシイソキノリン－６－カルボニトリル（２００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）などの反応物質の溶液を、約５５℃に約２時間加温し、次いで約２０℃に冷却した。反応混合物を、氷中で冷却している７．３ｍＬの氷冷濃水酸化アンモニウムに激しく撹拌しながら滴下添加した。沈殿した固体を濾過し、水、ヘプタン、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させた。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはＨＰＬＣにより精製してもよい。

【０４８８】

方法９

【０４８９】

【化１６４】



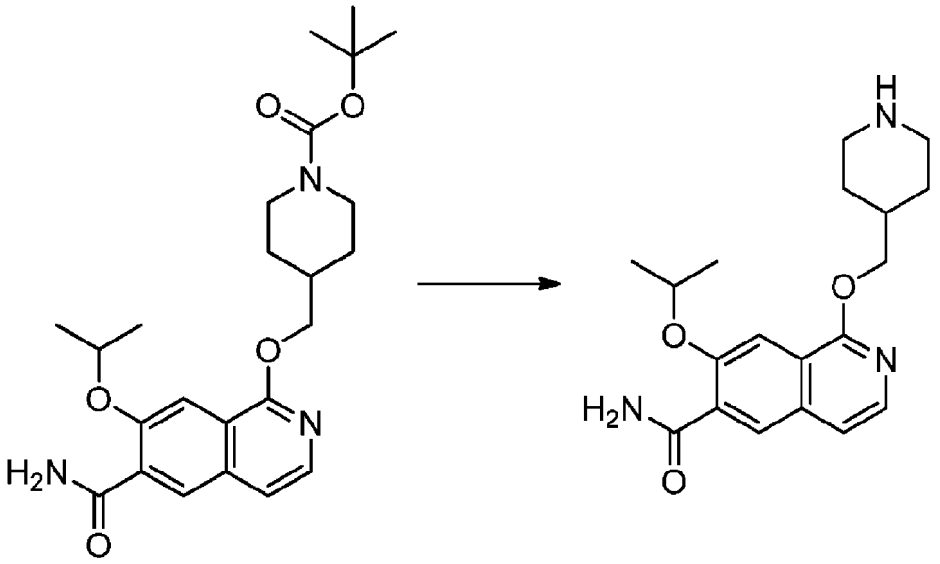
ＭｅＯＨ（０．４６ｍＬ）中の１－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－フルオロ－５－オキソピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－イソプロポキシイソキノリン－６－カルボキサミド（２０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）などの反応物質の溶液を、パラジウム炭素触媒（５ｍｇ）で処理し、水素雰囲気下、約１から５気圧の圧力および約２０℃から６５℃の温度で撹拌した。次いで、混合物を約２０℃に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはＨＰＬＣにより精製してもよい。

【０４９０】

方法１０

【０４９１】

【化１６５】



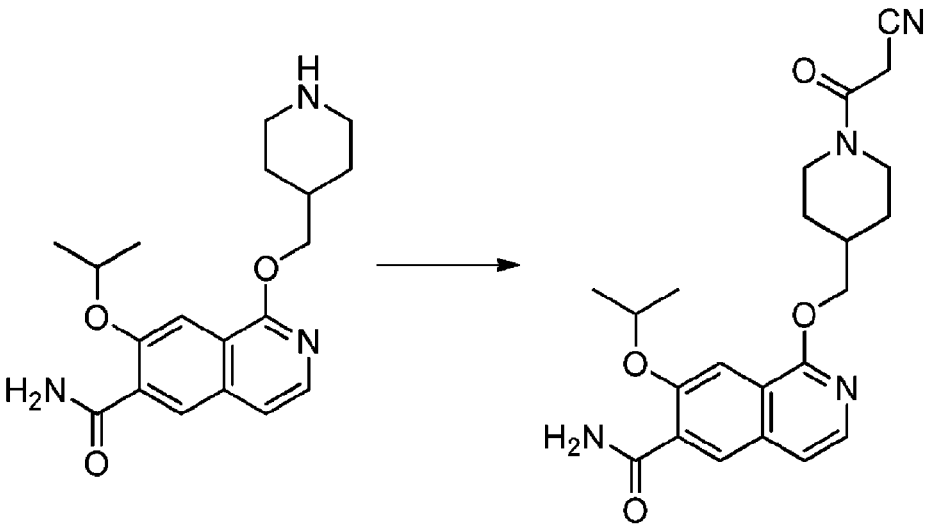
１．０から２．０ｍＬのＤＣＭなどの適切な溶媒中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（（６－カルバモイル－７－イソプロポキシイソキノリン－１－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）などの反応物質の溶液を、ＴＦＡ（０．１０ｍＬ）または塩化水素（ジオキサン中４Ｍ、０．４ｍＬ）のいずれかで処理した。反応が完了したと判断されるまで、反応混合物を約３０℃から４０℃で約１から４時間加熱した。次いで、混合物を約２５℃に冷却し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィーまたはＨＰＬＣにより精製した。

【０４９２】

方法１１

【０４９３】

【化１６６】

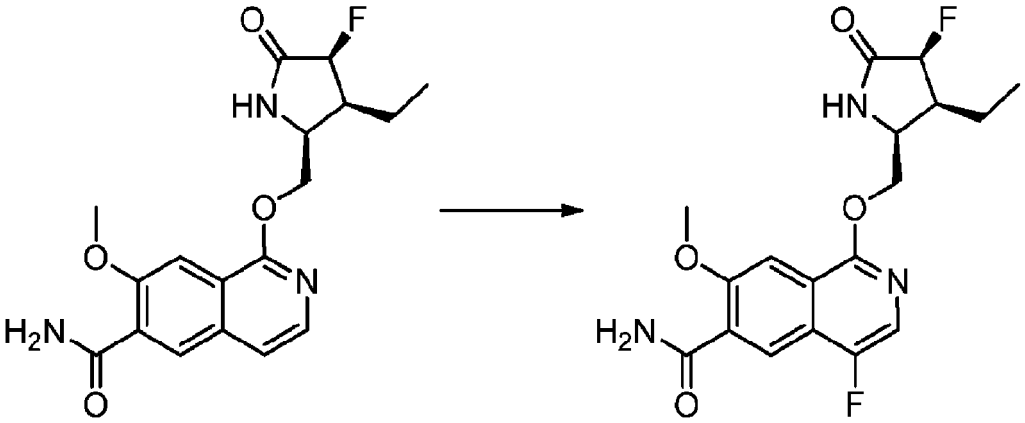


ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の７－イソプロポキシ－１－（ピペリジン－４－イルメトキシ）イソキノリン－６－カルボキサミド（４１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）などの反応物質の溶液を、シアノ酢酸（１１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（４７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（３５μＬ、０．２５ｍｍｏｌ）で処理した。反応が完了したと判断されるまで、反応混合物を約３０℃から５０℃で約４から１６時間加熱した。次いで、混合物を約２５℃に冷却し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィーまたはＨＰＬＣにより精製した。

【０４９４】

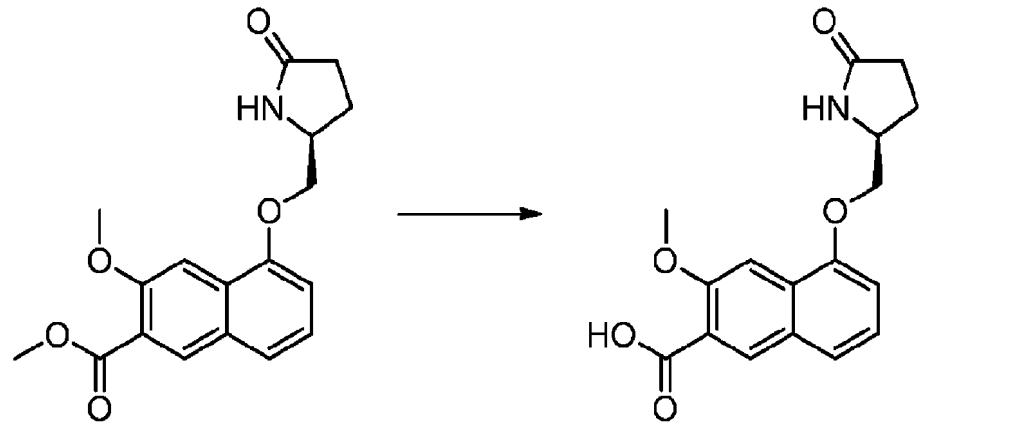
方法１２

【０４９５】
【化１６７】



ＤＭＦ（１５ｍＬ）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（５００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）などの反応物質の溶液を、ＳｅｌｅｃｔＦｌｕｏｒ（登録商標）（５１１ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）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とともに撹拌した。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。

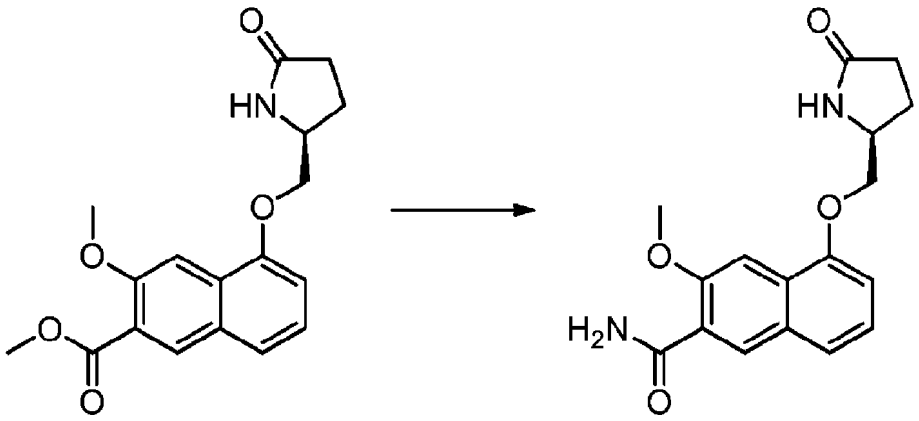
【０４９６】
方法１３
【０４９７】
【化１６８】



ＴＨＦ（２５ｍＬ）および水（２５ｍＬ）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（３６６ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）などの反応物質の溶液を、水酸化リチウム（２７２ｍｇ、１１．１ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を約２５℃で約１時間撹拌し、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。

【０４９８】
方法１４
【０４９９】

【化１６９】



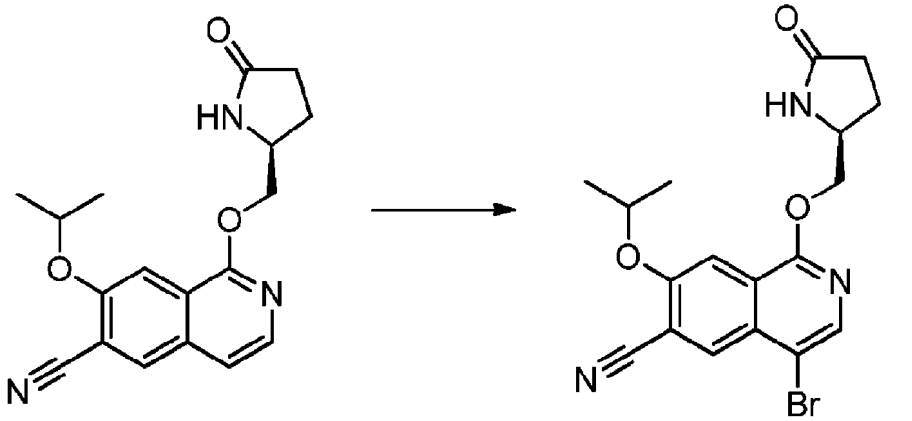
ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル３－メトキシ－５－（（５－オキソピロリジン－２－イル）メトキシ）－２－ナフトエート（３８５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）などの反応物質の溶液を、Et_3N（０．２６ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）で処理し、加熱還流した。混合物を約２５℃に冷却し、次いでＢＯＰ試薬（ＣＡＳ　５６６０２－３３－６、７０９ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を添加した。ほとんどすべてのＢＯＰ試薬が溶解するまで混合物を約２５分間撹拌し、次いで水酸化アンモニウム（１５Ｍ、１．５ｍＬ）を添加した。約４５分後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を水で処理し、得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させた。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、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。

【０５００】

方法１５

【０５０１】

【化１７０】

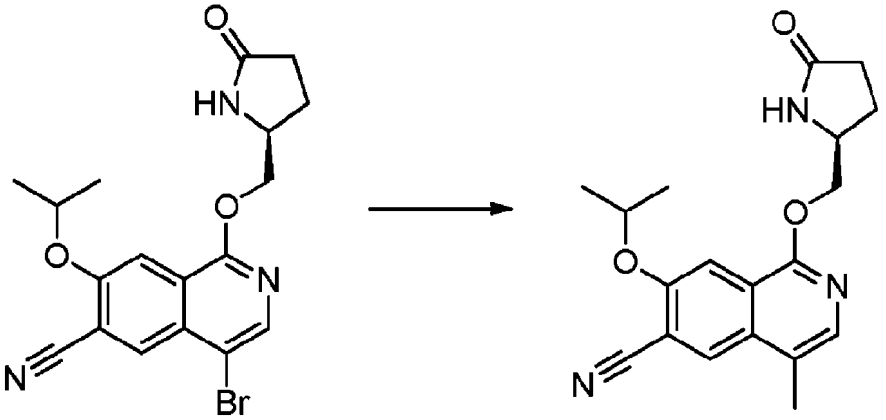


アセトニトリル（６．１ｍＬ）中の（Ｓ）－７－イソプロポキシ－１－（（５－オキソピロリジン－２－イル）メトキシ）－イソキノリン－６－カルボニトリル（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）などの反応物質の溶液を、Ｎ－ブロモスクシンイミド（５５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）とともに約６０℃で約１．５時間加熱した。追加分のＮ－ブロモスクシンイミド（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。約３０分後、混合物を約２５℃に冷却し、１０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈した。ＥｔＯＡｃ抽出物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。水相をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で逆抽出し、合わせたＥｔＯＡｃ抽出物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、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。

【０５０２】

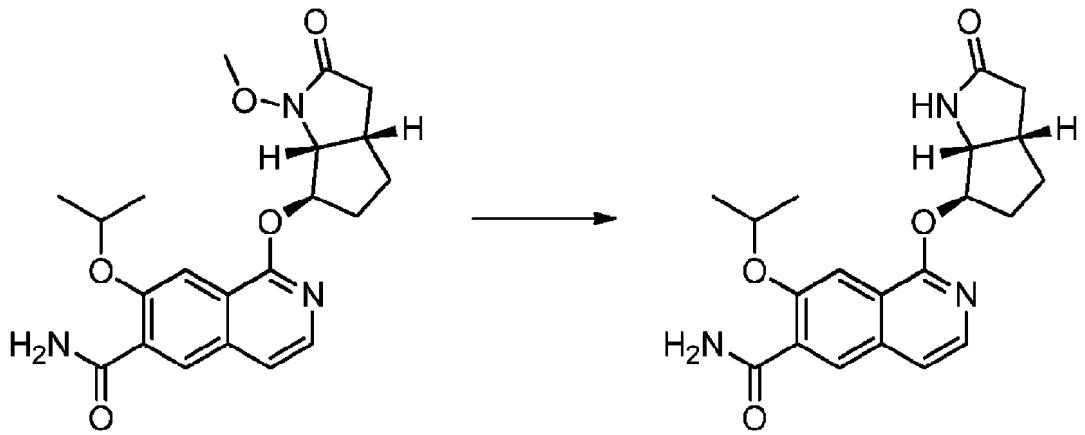
方法１６

【０５０３】
【化１７１】



アセトニトリル（０．７５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中の（Ｓ）－４－ブロモ－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（５４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）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（１９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、メチルトリフルオロホウ酸カリウム（２５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（５５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）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（１０ｍＬ）で希釈し、ブラインで洗浄した。水相をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）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。

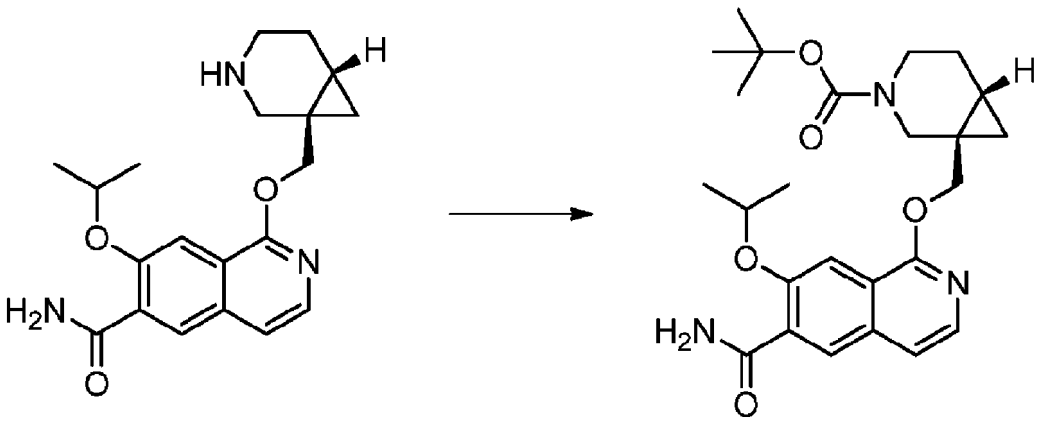
【０５０４】
方法１７
【０５０５】
【化１７２】



３．２５ｍＬのアセトニトリルおよび０．２５ｍＬ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（４２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）などの反応物質の溶液を、モリブデンヘキサカルボニル（３４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）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。

【０５０６】
方法１８
【０５０７】

【化１７３】



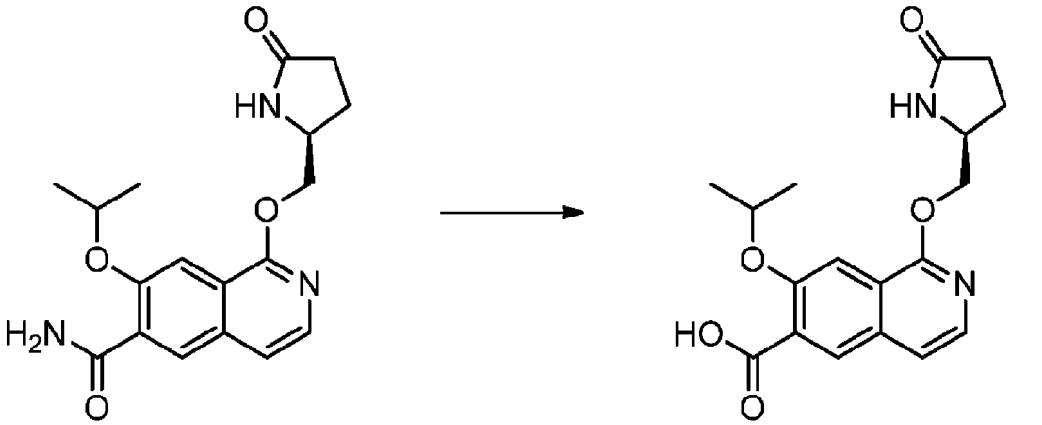
ＴＨＦ（２ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の（±）－１－（（１Ｒ，６Ｓ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－１－イルメトキシ）－７－イソプロポキシイソキノリン－６－カルボキサミド（５４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）などの反応物質および二炭酸ジ－ｔ－ブチル（３７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液を、約２５℃で約４５分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃおよび水で希釈した。ＥｔＯＡｃを分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはＨＰＬＣにより精製してもよい。

【０５０８】

方法１９

【０５０９】

【化１７４】



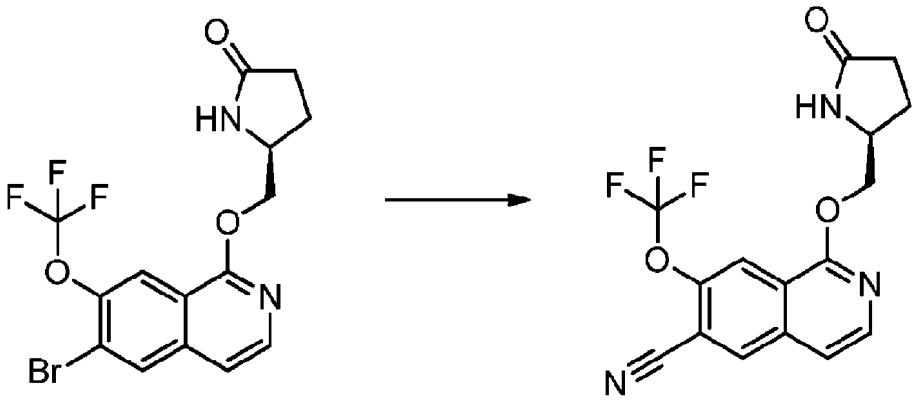
１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－７－イソプロポキシ－１－（（５－オキソピロリジン－２－イル）メトキシ）－イソキノリン－６－カルボキサミド（２７２ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）などの反応物質の溶液を、５ｍＬの冷５０％H_2SO_4で処理した。混合物を約５５℃で約２４時間加熱し、次いで約２５℃に冷却し、約１８時間放置した。ジオキサンを分離し、水相をＫ２ＣＯ３で約ｐＨ５に中和し、次いでＥｔＯＡｃで繰り返し抽出した。合わせたジオキサンおよびＥｔＯＡｃの抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはＨＰＬＣにより精製してもよい。

【０５１０】

方法２０

【０５１１】

【化１７５】



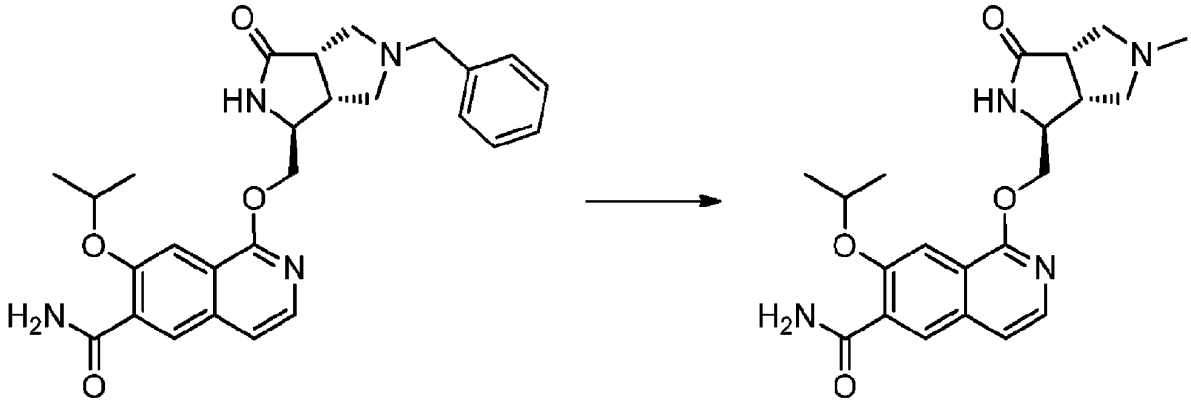
ＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の（Ｓ）－５－（（（６－ブロモ－７－（トリフルオロメトキシ）イソキノリン－１－イル）オキシ）メチル）ピロリジン－２－オン（７８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）などの反応物質およびシアン化亜鉛（４６ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液を、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約１５０℃で約２０分間加熱し、次いで氷水（３５ｍＬ）で希釈し、濾過した。沈殿物をＤＣＭに溶解し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはＨＰＬＣにより精製してもよい。

【０５１２】

方法２１

【０５１３】

【化１７６】



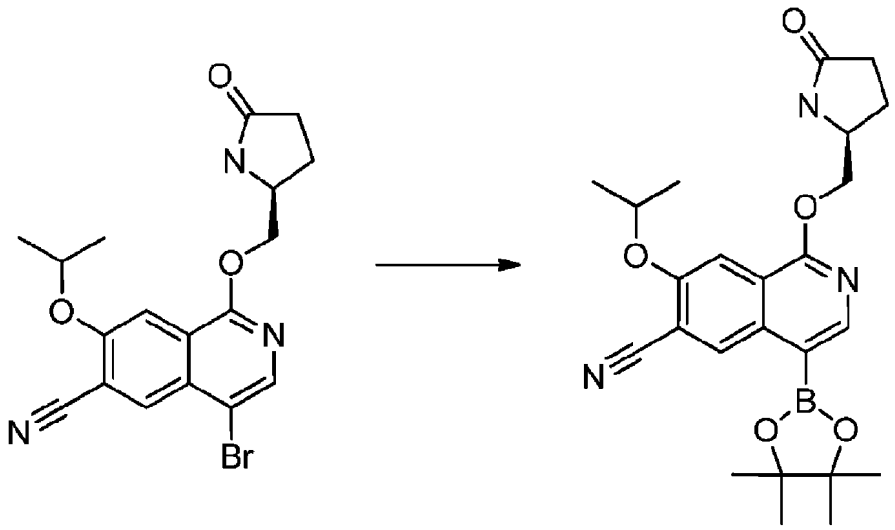
ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の１－（（（１Ｓ，３ａＳ，６ａＲ）－５－ベンジル－３－オキソオクタヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－１－イル）メトキシ）－７－イソプロポキシイソキノリン－６－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）などの反応物質およびホルムアルデヒド水溶液（３７％、６ｍＬ）の溶液を、パラジウム炭素触媒（５ｍｇ）で処理し、水素雰囲気下、１気圧の圧力および約２０℃の温度で約２時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物はその後の操作に直接使用してもよく、またはクロマトグラフィーもしくはＨＰＬＣにより精製してもよい。

【０５１４】

方法２２

【０５１５】

【化１７７】



１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－４－ブロモ－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（１．０ｇ、２．４ｍｍｏｌ）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（７２９ｍｇ、７．４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラトジボロン）（８８０ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）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）（１４３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約１００℃で約１６時間加熱した。混合物を約２５℃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（６Ｌ）中の臭化銅ジメチルスルフィド錯体（８３３ｇ、４．０５ｍｏｌ）の懸濁液を約－２０から－３０℃に冷却し、エチルマグネシウムブロミド溶液（ＴＨＦ中２Ｍ、４．０５Ｌ、８モル）を、温度を約－３℃に上昇させながら約１時間かけて添加した。約１０分間撹拌した後、スラリーを約－７０℃に冷却し、ＴＭＳＣｌ（３８２ｍＬ、３．０４ｍｏｌ）を約１時間かけて滴下添加した。約５０分後、５００ｍＬのＭＴＢＥ中の化合物Ｐ２０（３１０ｇ、２．０２ｍｏｌ）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℃に維持した。反応混合物を約－７２℃で約４時間撹拌し、その後、これを約１６時間かけて約－４０℃まで加温した。反応混合物を半飽和NH_4Cl水溶液（４Ｌ）でクエンチした。相分離後、溶媒相を水で洗浄し、Na_2SO_4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１．４ｋｇ（６３％、１２．１ｍｏｌのＰ２０に基づく）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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（１．６５Ｌ）中のジイソプロピルアミン（１８４ｍＬ、１．３１ｍｏｌ）の溶液を約－２０から－３０℃に冷却し、温度を約－２０℃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２．５Ｍ、４９１ｍＬ、１．２３ｍｏｌ）で処理した。約１０分間撹拌した後、溶液を約－７０℃に冷却し、ＴＨＦ（５８８ｍＬ）中の化

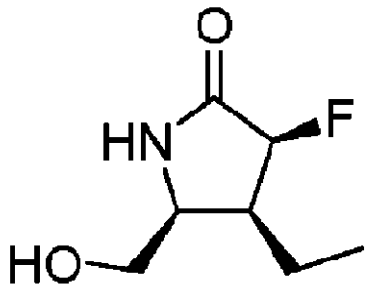
合物Ｃ５４（２３５ｇ、１．１７ｍｏｌ）の溶液を約３０分間かけて滴下添加した。添加中は温度を約－７０から－６０℃に維持し、この温度で約３０分間撹拌した後、１．２ＬのＴＨＦ中のＮＦＳＩ（３８７ｇ、１．２３ｍｏｌ）の溶液を約－７０から－７２℃で約８０分間かけて添加した。約－７０から－６０℃で約１時間撹拌した後、反応物を約２０℃に終夜加温した。沈殿した固体を濾過し、ＴＨＦ（１Ｌ）で洗浄した。濾液を濃縮して、油状残留物を得た。この反応全体を、この規模で３回、および５００ｇの化合物Ｃ６１を使用して１回行った。合わせた粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物Ｃ６１を得た。収量：３５０ｇ（６．６ｍｏｌのＣ５４に基づいて２７％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
5.23 (dd, 1 H), 3.97 - 4.11 (m, 2 H), 3.68 - 3.77 (m, 1 H), 2.62 - 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ
-199.61.また、（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　Ｃ６２も得た。収量：７００ｇ（６．６ｍｏｌのＣ５４から５４％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ -185.41.

ステップ３．　（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（Ｃ６２）のエピマー化

トルエン（４Ｌ）中のジイソプロピルアミン（３１０ｇ、３．０７ｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍ、１．２２Ｌ、３．０５ｍｏｌ）を－３０℃で滴下添加した。混合物を－３０℃にさらに３０分間維持し、次いでトルエン（２Ｌ）中の化合物Ｃ６２（５５６ｇ、２．７７ｍｏｌ）の溶液に－７８℃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－７８℃にさらに３０分間保ち、その後、トルエン（５Ｌ）中のＢＨＴ（１．２６ｋｇ、５．７３ｍｏｌ）の溶液を、内部温度を－６５℃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－７８℃に３０分間保った。混合物を２５℃に加温し、水を添加し、トルエンを分離した。水層をＤＣＭで２回抽出し、合わせたトルエンおよびＤＣＭの抽出物を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Ｃ６１を得た。収量：２５０ｇ（４５％）。また、化合物Ｃ６２も回収した。収量：１５０ｇ（２７％）。

ステップ４．　（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（Ｌ５４）の合成

【０５１７】
【化１７８】



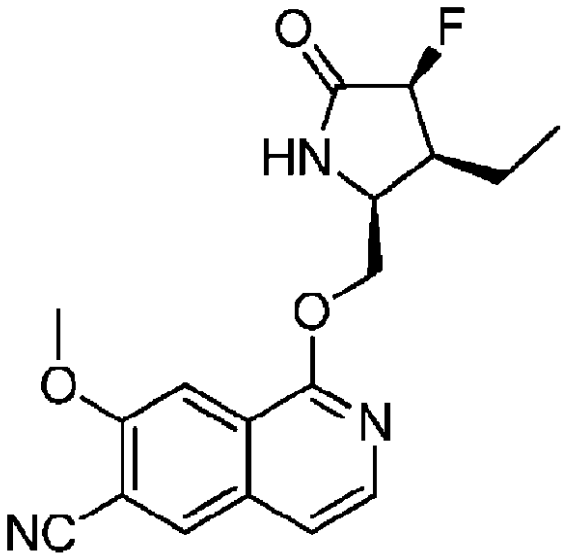
アセトニトリル（４５０ｍＬ）および水（４５ｍＬ）中の化合物Ｃ６１（９０ｇ、０．４５ｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（６．８ｍＬ、９０ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を約１時間かけて約６５℃に加温し、その温度で約３時間保持した。次いで、混合物を冷却し、約３５０ｍＬの溶媒を回転蒸発により蒸留した。残留物をアセトニトリル（４００ｍＬ）で希釈し、蒸発乾固させた。酢酸イソプロピル（２５０ｍＬ）を残留物に添加し、混合物

を再度濃縮した。残留物をヘプタン（２００ｍＬ）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Ｌ５４を得た。収量：４６ｇ（６４％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) 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（Ｃ１７１）の合成

【０５１８】

【化１７９】



化合物Ｌ５４（８．００ｇ、４９．６ｍｍｏｌ）および化合物Ｐ１（９．８７ｇ、４５．１ｍｍｏｌ）の混合物をＤＭＦ（８３ｍＬ）中で撹拌し、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１Ｍ、９９ｍＬ、９９ｍｍｏｌ）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分間撹拌した。２５０ｍＬの水中の２４．９ｇ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２２０ｍＬのこのリン酸二水素ナトリウム水溶液および２５０ｍＬのＥｔＯＡｃに激しく撹拌しながら注ぎ入れた。反応フラスコを残りの３０ｍＬ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$MgSO_4$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Ｃ１７１を得た。収量：１５．３７ｇ（９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, dmso-d_6) 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Ｃ１７１（１５．３７ｇ、４４．７ｍｍｏｌ）およびメタンスルホン酸（２１８ｍＬ、３．３６ｍｏｌ）の混合物を、約６０℃で約２６時間撹拌しながら加熱した。次いで、混合物を約２５℃に冷却し、１ｋｇの砕氷に撹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１５０ｇの追加の氷を添加した。酢酸エチル（１Ｌ）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（２７４ｍＬ）をさらなる７５０ｇの氷とともに撹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℃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（４×１００ｍＬ）で抽出した。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、濃縮して、表題化合物を得た。収量１４．７２ｇ（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℃であった。^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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). ^{19}F NMR (Hデカップリング, 376 MHz, dmso-d_6) 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】

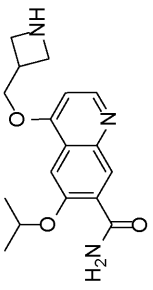
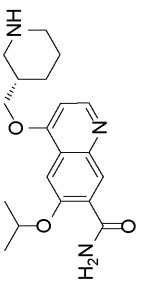
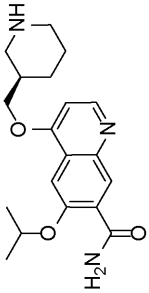
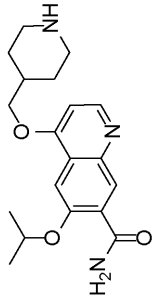
【表１】

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_4OH
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】

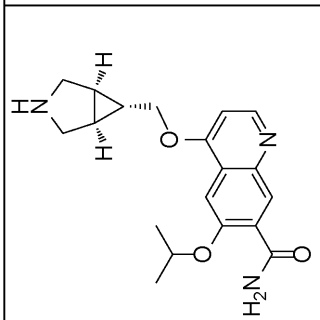
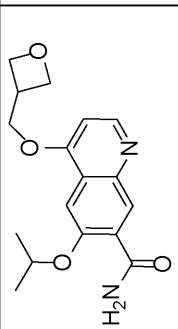
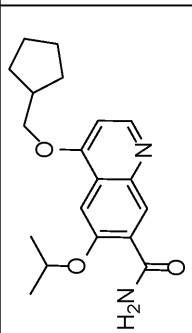
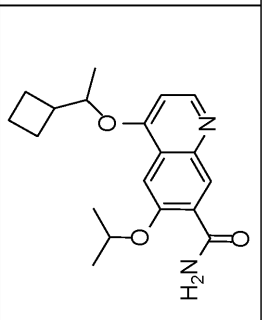
【表２－１】

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_3OD) 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_3OD) 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)

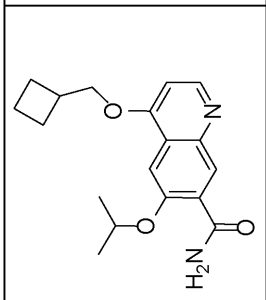
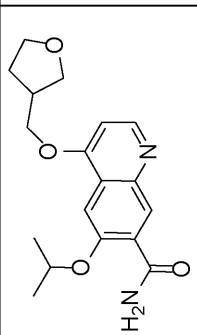
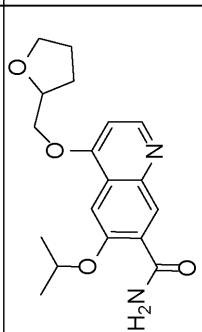
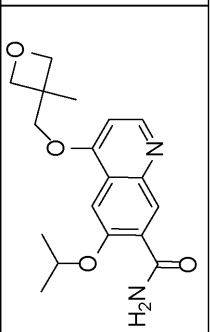
【０５２２】

【表２－２】

5		P4	419572-18-2	参考文献1	1, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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

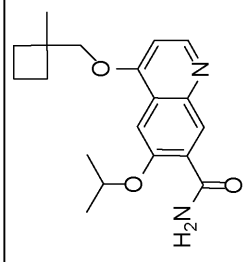
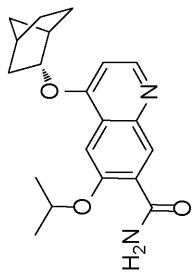
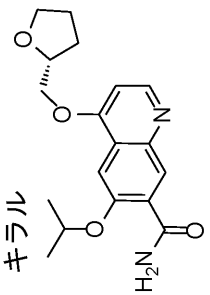
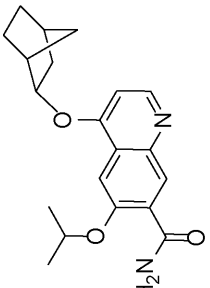
【０５２３】

【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

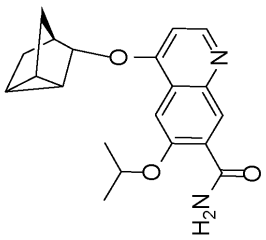
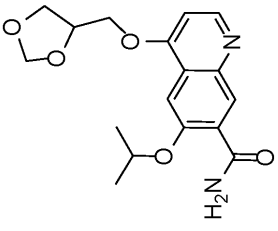
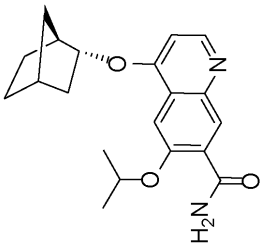
【０５２４】

【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	キラル 	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

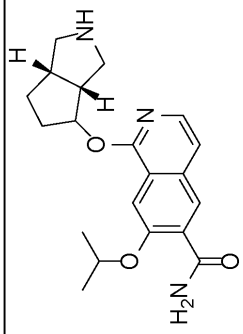
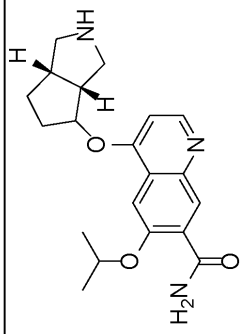
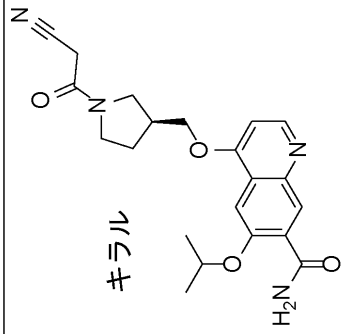
【０５２５】

【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

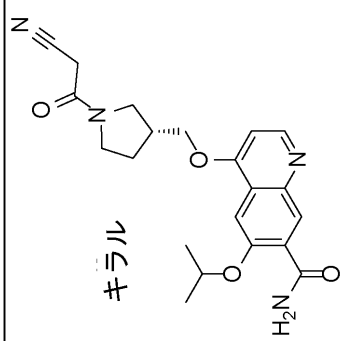
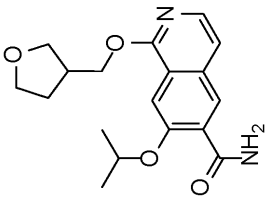
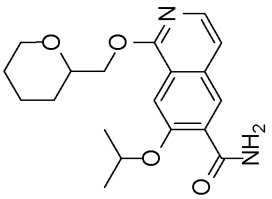
【０５２６】

【表２－６】

20		P2	130658 - 13-8	参考文献 3	1, 7, 10	356	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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	 キラル	P4	199174 - 24-8	市販	1, 10, 11	397	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

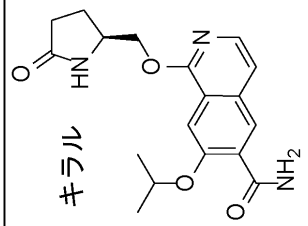
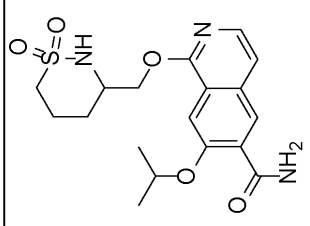
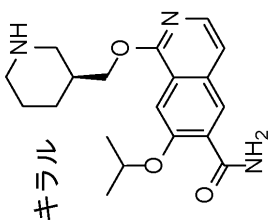
【０５２７】

【表２－７】

23	 キラル	P4	138108-72-2	市販	1, 10, 11	397	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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

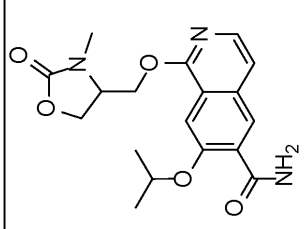
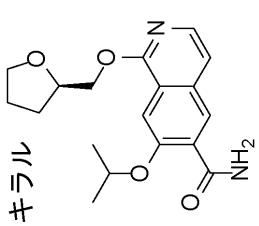
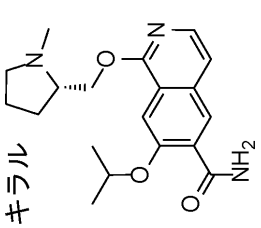
【０５２８】

【表２－８】

26	 キラル	P2	17342-08-4	市販	1, 7	344	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

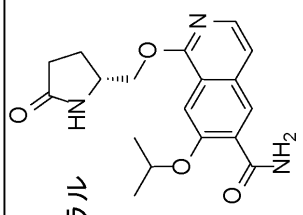
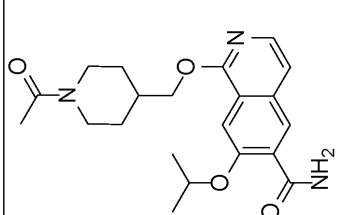
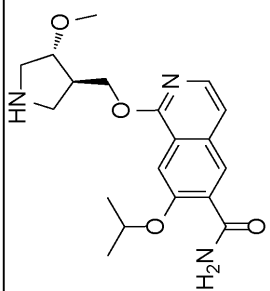
【０５２９】

【表２－９】

29		P2	1217272-20-2	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

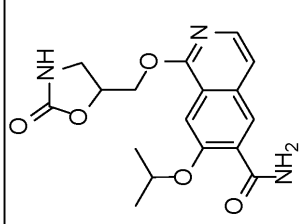
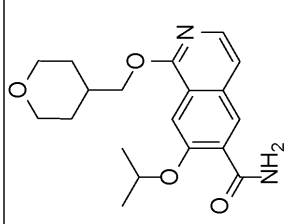
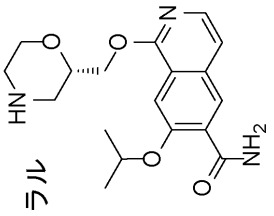
【０５３０】

【表２－１０】

32	キラル 	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	1428775-91-0	参考文献6	1, 7, 10	360	Rt = 2.208 分; 方法 PF-AB01

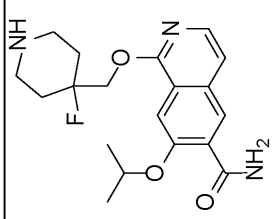
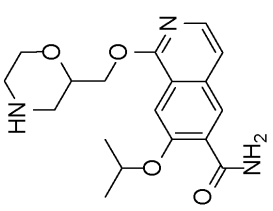
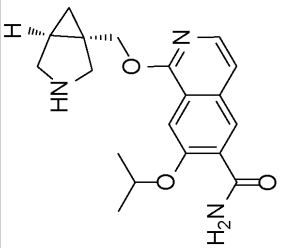
【０５３１】

【表２－１１】

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

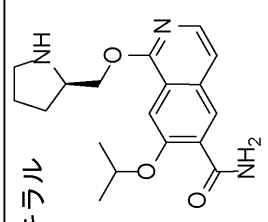
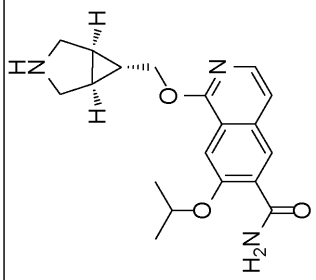
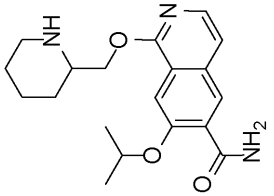
【０５３２】

【表２－１２】

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, dmso-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);

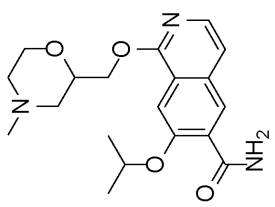
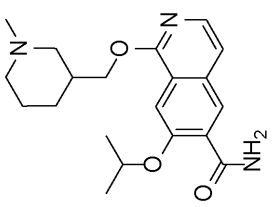
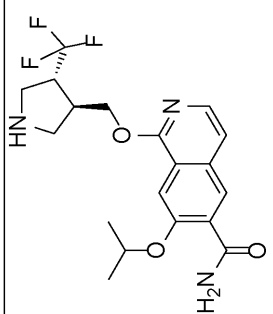
【０５３３】

【表２－１３】

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

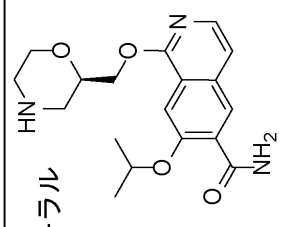
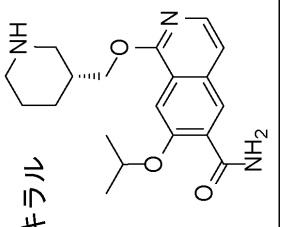
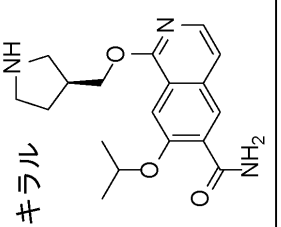
【０５３４】

【表２－１４】

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

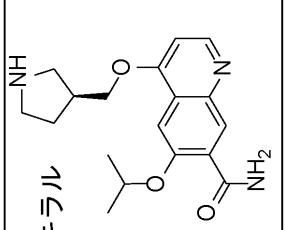
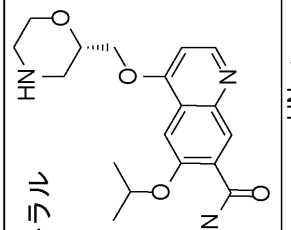
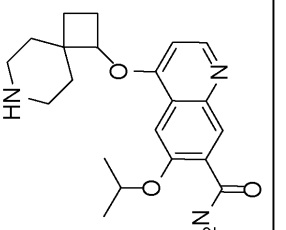
【０５３５】

【表２－１５】

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

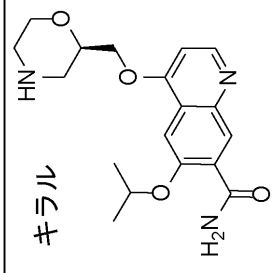
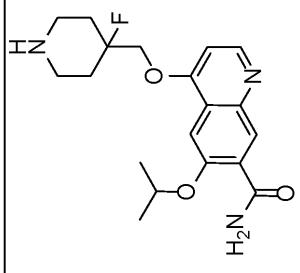
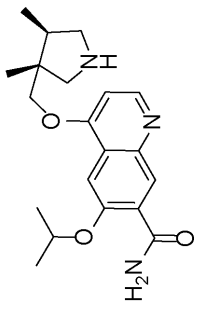
【０５３６】

【表２－１６】

50		P4	199174-24-8	市販	1, 10	330	Rt = 1.824分; 方法PF-AB01
51		P4	135065-76-8	市販	1, 10	346	Rt = 1.805分; 方法PF-AB01
52		P4	1338247-76-9	市販	1, 10	370	Rt = 1.963分; 方法PF-AB01

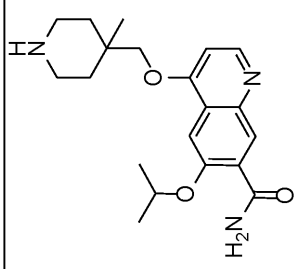
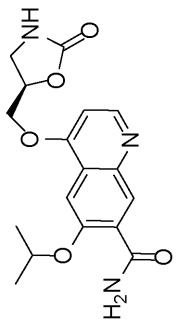
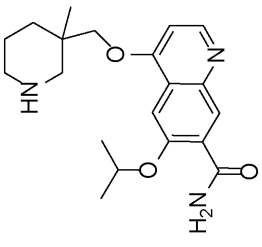
【０５３７】

【表２－１７】

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	1239999-37-1	参考文献10	1，10	358	Rt = 1.963分；方法PF-AB01

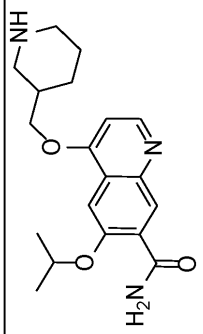
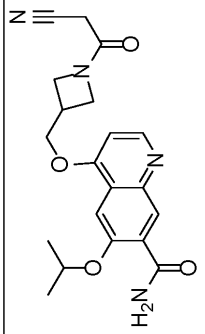
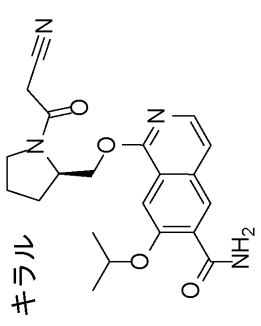
【０５３８】

【表２－１８】

56		P4	236406-21-6	市販	1, 10	358	Rt = 2.454分; 方法PF-CD05
57	キラル 	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

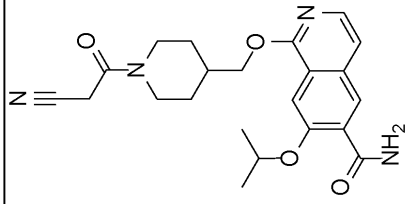
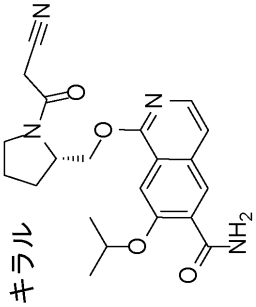
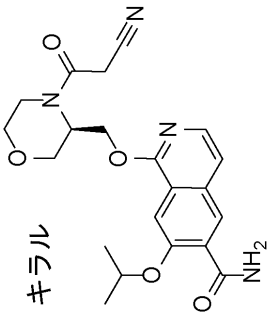
【０５３９】

【表２－１９】

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, dmso-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

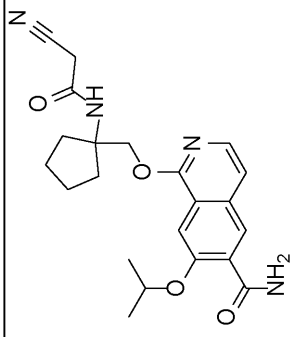
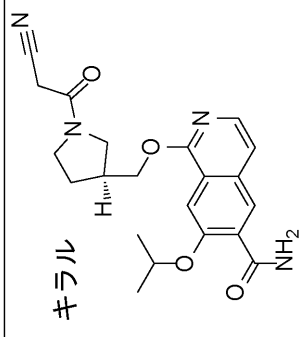
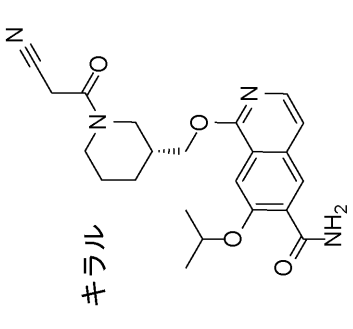
【０５４０】

【表２－２０】

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

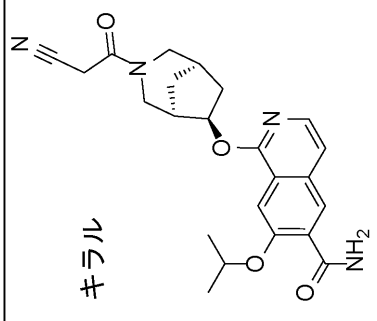
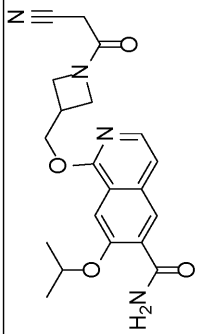
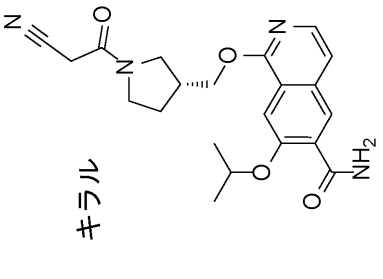
【０５４１】

【表２－２１】

65		P2	168540-07-6	市販	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.876分; 方法PF-AB01
66	キラル 	P2	199174-24-8	市販	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.576分; 方法PF-AB01
67	キラル 	P2	140695-85-8	市販	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.755分; 方法PF-AB01

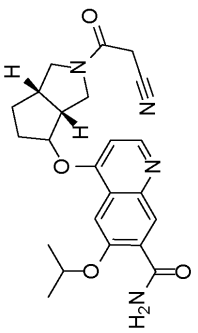
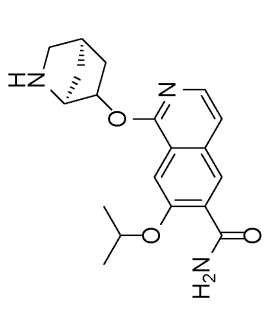
【０５４２】

【表２－２２】

68	 キラル	P2	1247772-37-9	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

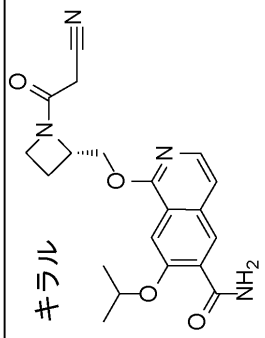
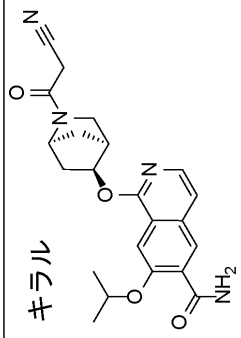
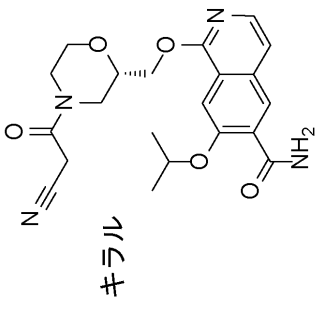
【０５４３】

【表２－２３】

71		P4	1306588-13-8	参考文献13	1, 10, 11	423	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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	1279569-31-1	参考文献14	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d6) 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)

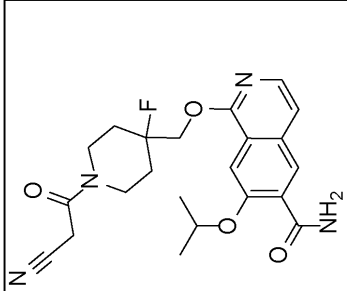
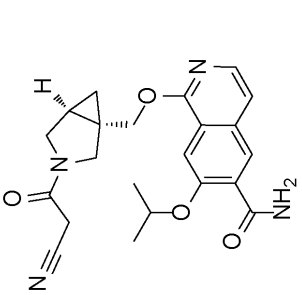
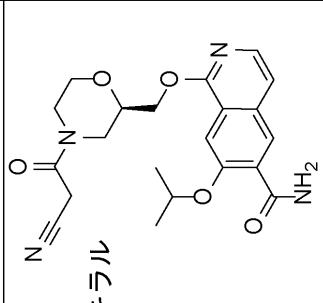
【０５４４】

【表２－２４】

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

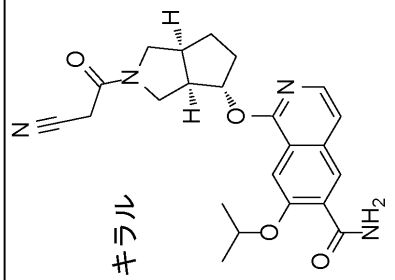
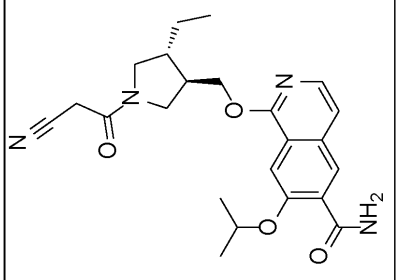
【０５４５】

【表２－２５】

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	 キラル	P2	135065-71-3	市販	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.542分; 方法PF-AB01

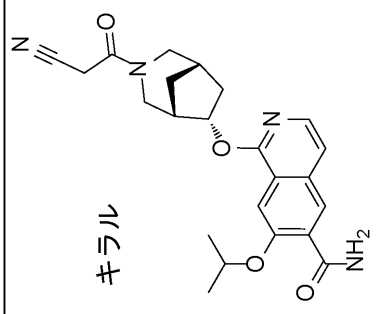
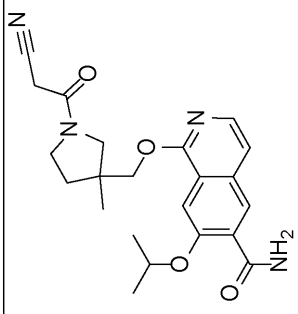
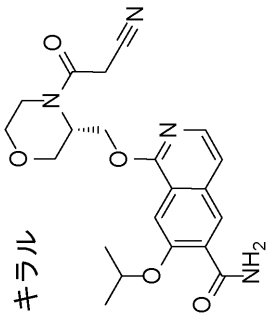
【０５４６】

【表２－２６】

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

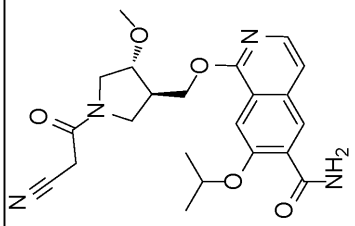
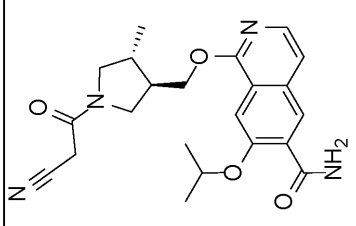
【０５４７】

【表２－２７】

81	 キラル	P2	1247772-37-9	参考文献12	1, 7, 10, 11, キラルHPLC	423	Rt = 2.827分; 方法PF-AB01
82		P2	1263506-20-2	市販	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.709分; 方法PF-AB01
83	 キラル	P2	2159177-99-0	市販	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.521分; 方法PF-AB01

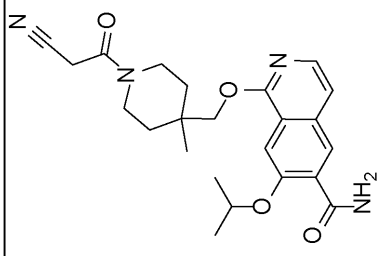
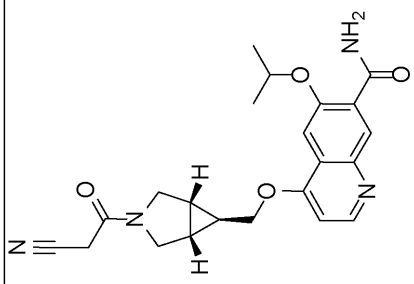
【０５４８】

【表２－２８】

84		P2	142877 5-91-0	参考文献 6	1, 7, 10, 11	427	Rt = 2.58分; 方法PF-AB01
85		P2	134971 5-96-3	市販	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.728分; 方法PF-AB01

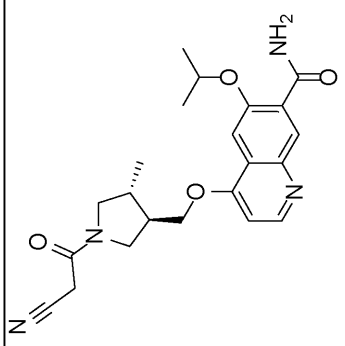
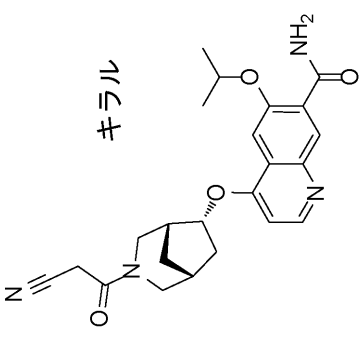
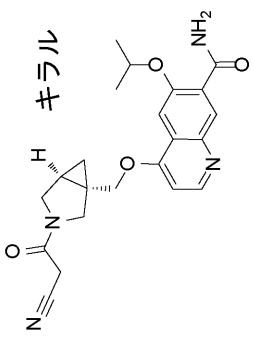
【０５４９】

【表２－２９】

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

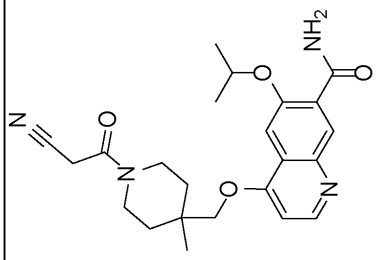
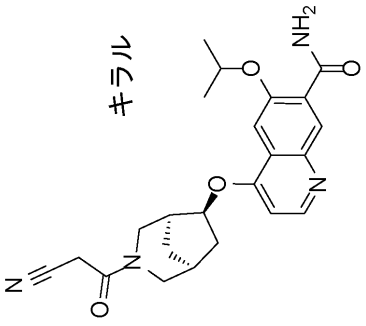
【０５５０】

【表２－３０】

88		P4	1349715-96-3	市販	1, 10, 11	411	Rt = 2.197分; 方法PF-AB01
89		P4	1244772-37-9	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

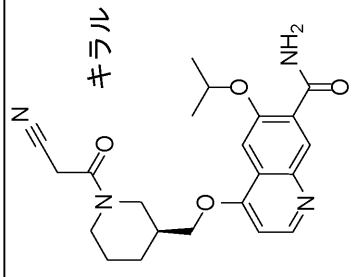
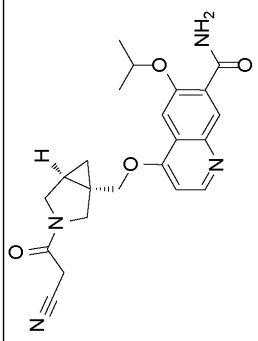
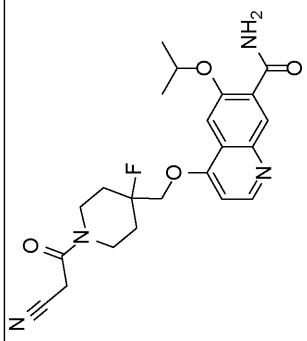
【０５５１】

【表２－３１】

91		P4	236406-21-6	市販	1, 10, 11	425	Rt = 2.254分; 方法PF-AB01
92	キラル 	P4	124477-2-37-9	参考文献12	1, 10, 11	423	Rt = 2.21分; 方法PF-AB01

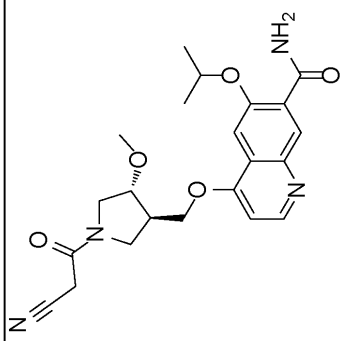
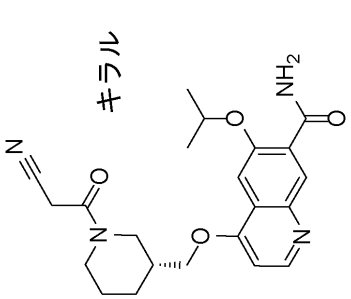
【０５５２】

【表２－３２】

93	 キラル	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

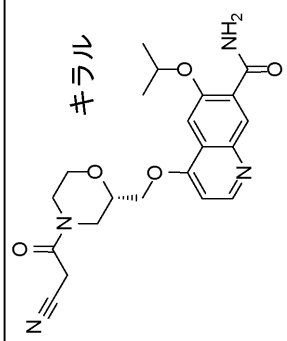
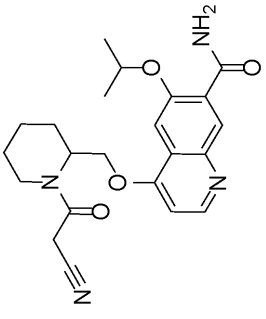
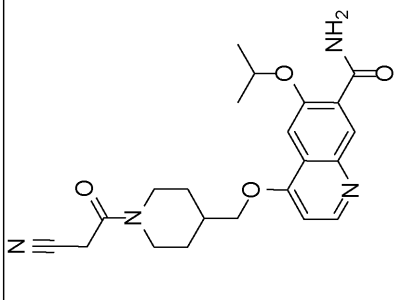
【０５５３】

【表２－３３】

96		P4	1428775-91-0	参考文献6	1, 10, 11	427	Rt = 2.119分; 方法PF-AB01
97		P4	1406955-85-8	市販	1, 10, 11	411	Rt = 2.212分; 方法PF-AB01

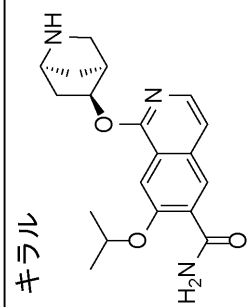
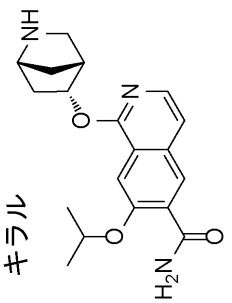
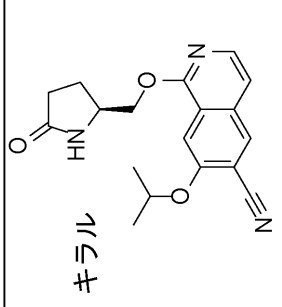
【０５５４】

【表２－３４】

98	 キラル	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

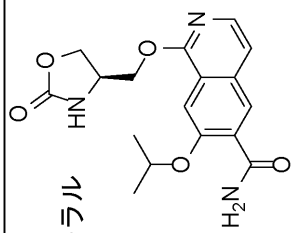
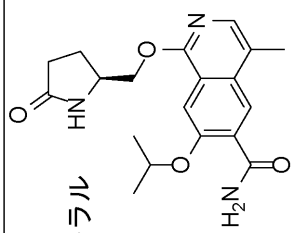
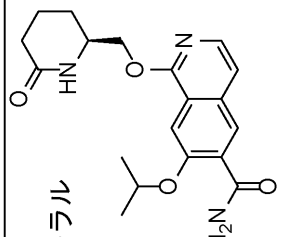
【０５５５】

【表２－３５】

101	 キラル	PP2	198835-07-3	参考文献15	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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)

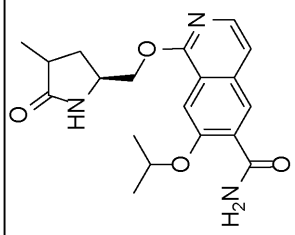
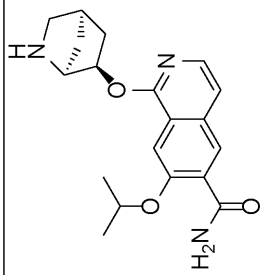
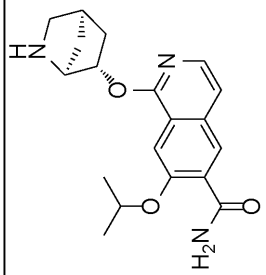
【０５５６】

【表２－３６】

104		P2	132682-23-6	参考文献17	1, 7	346	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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		P2	17342-08-4	市販	1, 15, 16, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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		P2	128726-47-6	市販	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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)

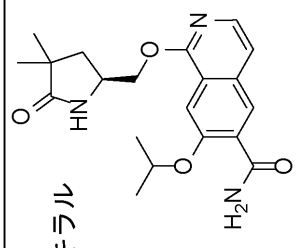
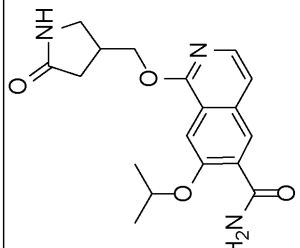
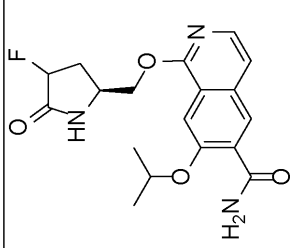
【０５５７】

【表２－３７】

107		P2	L1		1, 7	358	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

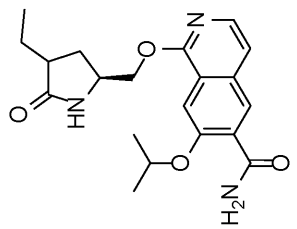
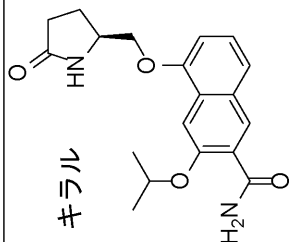
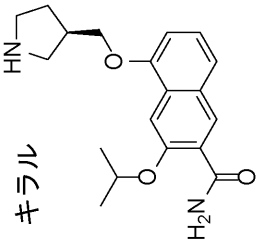
【０５５８】

【表２－３８】

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)

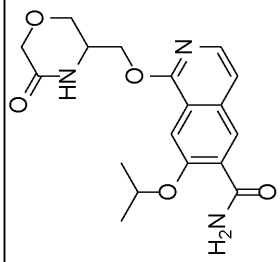
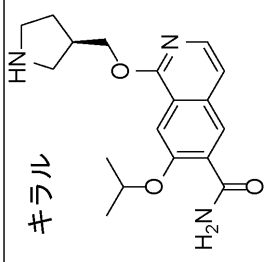
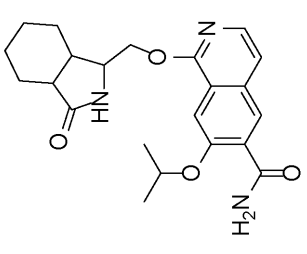
【０５５９】

【表２－３９】

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)

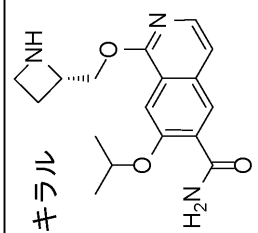
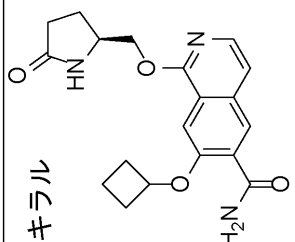
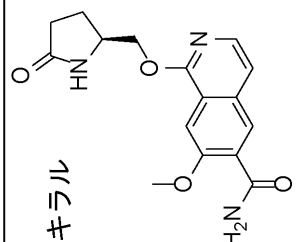
【０５６０】

【表２－４０】

116		P2	1073338-64-3	参考文献19	1, 7	360	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

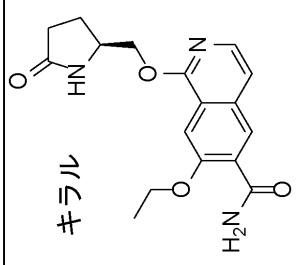
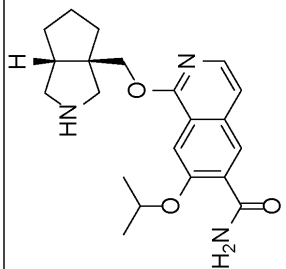
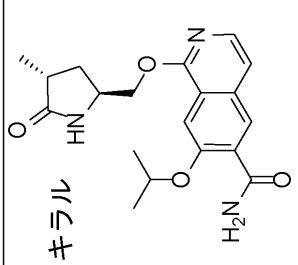
【０５６１】

【表２－４１】

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)

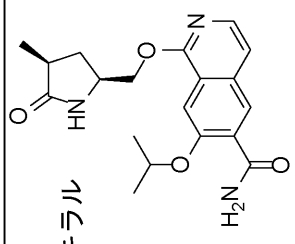
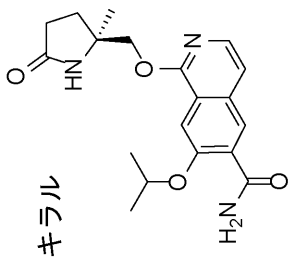
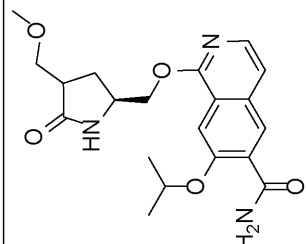
【０５６２】

【表２－４２】

122	 キラル	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	144595 1-44-9	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	 キラル	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)

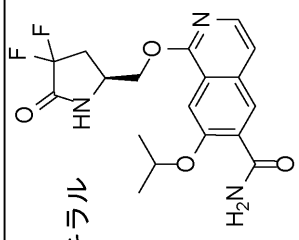
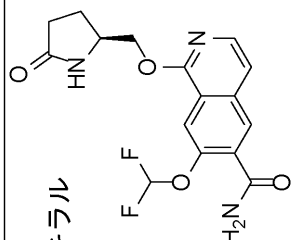
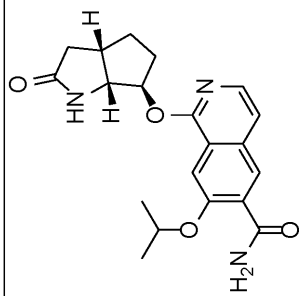
【０５６３】

【表２－４３】

125	 キラル	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	 キラル	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。

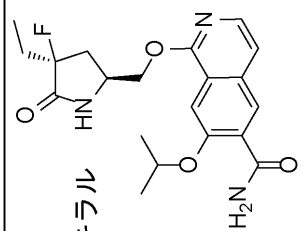
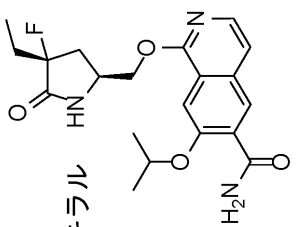
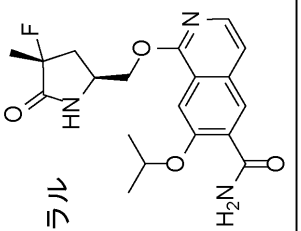
【０５６４】

【表２－４４】

128	 キラル	P2	L6		1, 7	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

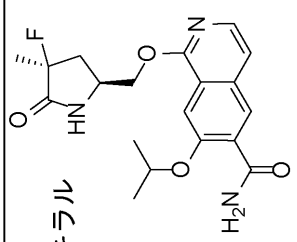
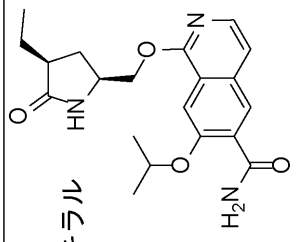
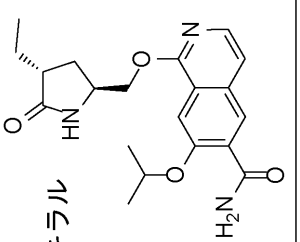
【０５６５】

【表２－４５】

131		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		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		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)

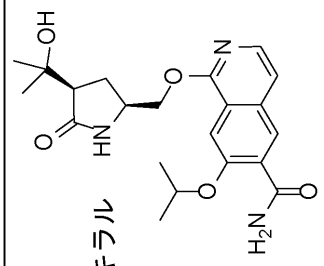
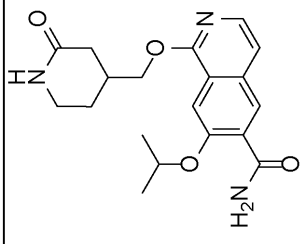
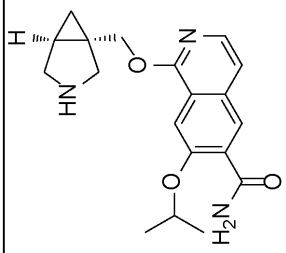
【０５６６】

【表２－４６】

134		P2	L10		1, 7	376	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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		P2	L4		1, 7, キラル HPLC	372	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P2	L4		1, 7, キラル HPLC	372	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

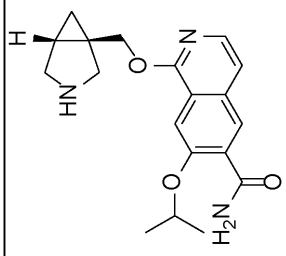
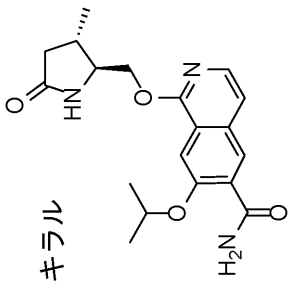
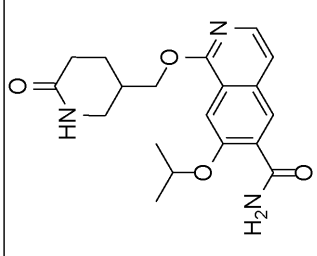
【０５６７】

【表２－４７】

137	 キラル	P2	L11		1, 7	402	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

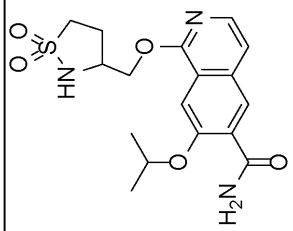
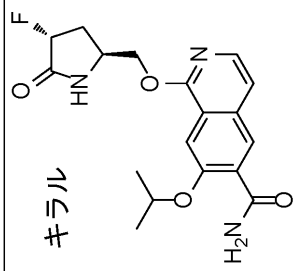
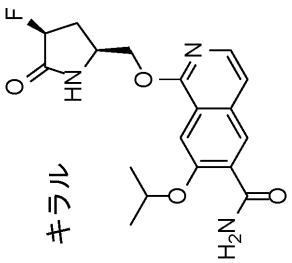
【０５６８】

【表２－４８】

140		P2	161152-76-7	参考文献7	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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 - 4.92 (m, 1 H), 4.55 - 4.74 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 3.23 - 3.36 (m, 2 H), 2.48 - 2.53 (m, 1 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H), 1.03 (dd, 1 H), 0.86 (t, 1 H)
141	 キラル	P2	L35		1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.50 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 3.53 - 3.66 (m, 1 H), 2.47 - 2.52 (m, 1 H), 2.26 - 2.37 (m, 1 H), 1.88 (dd, 1 H), 1.31 - 1.48 (m, 6 H), 1.17 (s, 3 H)
142		P2	146059-77-0	市販	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.20 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.87 (dt, 1 H), 4.45 - 4.55 (m, 1 H), 4.40 (dd, 1 H), 3.11 (t, 1 H), 2.51 (d, 1 H), 2.37 (br. s., 1 H), 2.25 (dd, 2 H), 1.84 - 2.04 (m, 1 H), 1.57 - 1.73 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H)

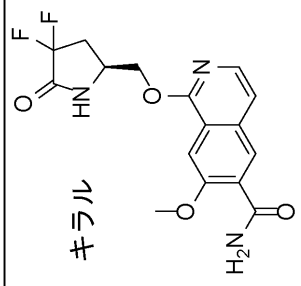
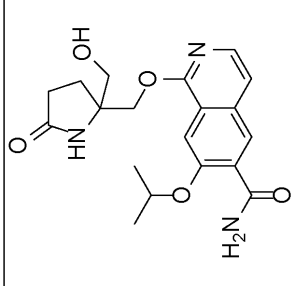
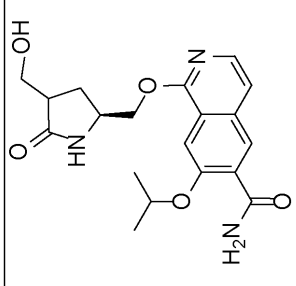
【０５６９】

【表２－４９】

143		P2	67838-56-6	L2	参考文献24	1, 7	380	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

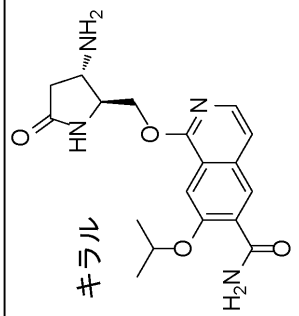
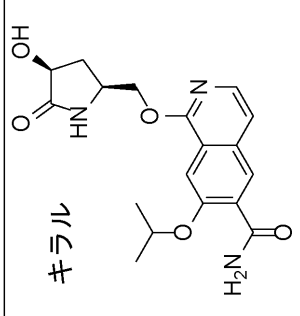
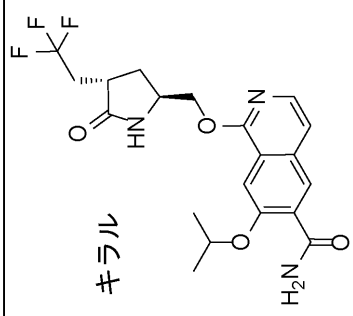
【０５７０】

【表２－５０】

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)

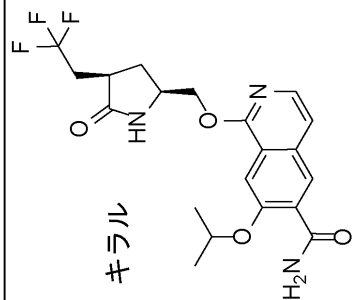
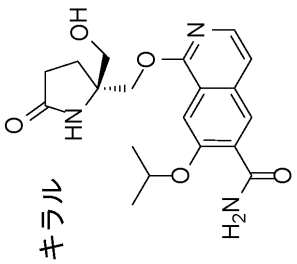
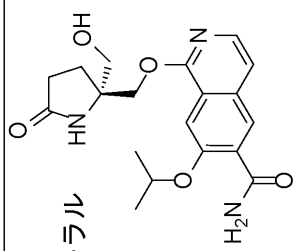
【０５７１】

【表２－５１】

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).

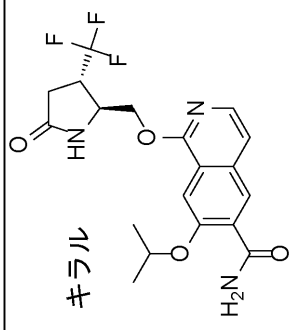
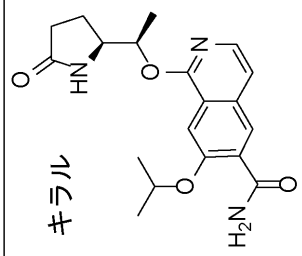
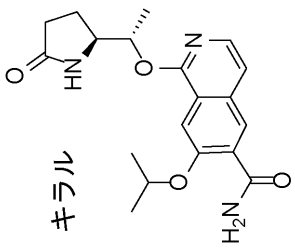
【０５７２】

【表２－５２】

152	 キラル	P2	L16		2, 7, HPLC	426	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

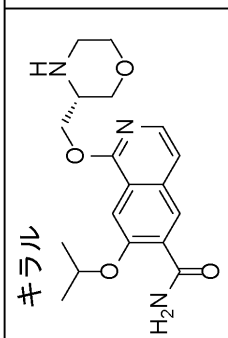
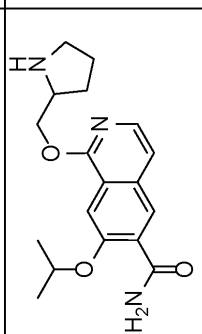
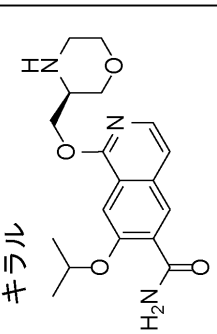
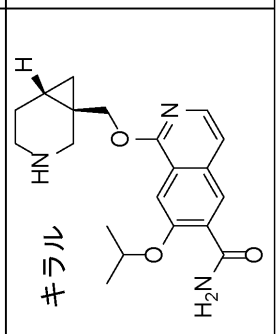
【０５７３】

【表２－５３】

155	 キラル	P2	L104		1, 7, HPLC	412	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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}H NMR (500 MHz, dmso-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}H NMR (500 MHz, dmso-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)

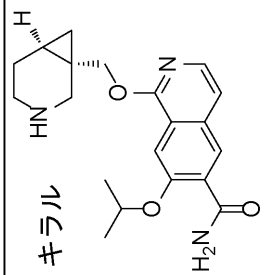
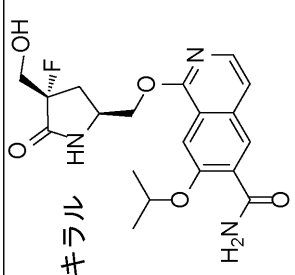
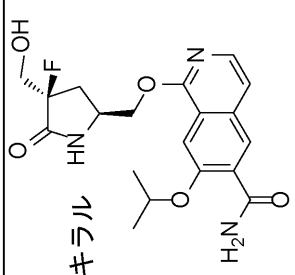
【０５７４】

【表２－５４】

158		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		P2	215917-99-0	市販		346	Rt = 2.160 分; 方法 PF-AB01
161		P2	L105		1, 7, 9, 18, HPLC, 10	356	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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)

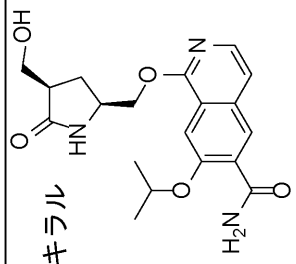
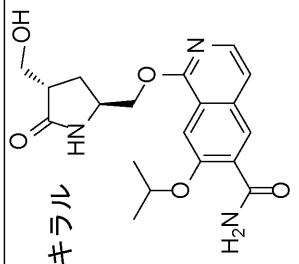
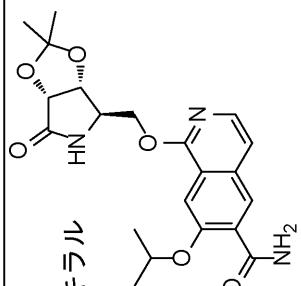
【０５７５】

【表２－５５】

162	 キラル	P2	L105		1, 7, 9, 18, HPLC, 10	356	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

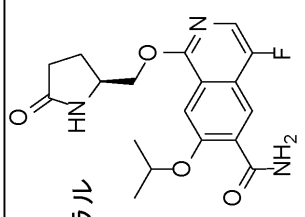
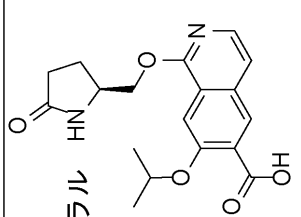
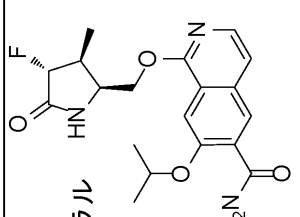
【０５７６】

【表２－５６】

165		P2	L12		2, 7, 9, HPLC	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.22 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.95 (dt, 1 H), 4.71 (t, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 3.95 - 4.04 (m, 1 H), 3.55 - 3.63 (m, 2 H), 2.27 - 2.38 (m, 1 H), 1.78 - 1.89 (m, 1 H), 1.39 (dd, 6 H)
166		P2	L12		2, 7, 9, HPLC	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.19 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 4.70 (t, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 3.59 (t, 2 H), 2.24 (dt, 1 H), 1.96 - 2.10 (m, 1 H), 1.39 (t, 6 H)
167		P2	254441-91-3	参考文献 29	1, 7	416	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.30 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.39 - 7.59 (m, 2 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.80 (d, 1 H), 4.68 (d, 1 H), 4.50 - 4.59 (m, 1 H), 4.37 - 4.50 (m, 1 H), 4.00 (t, 1 H), 1.24 - 1.51 (m, 12 H)

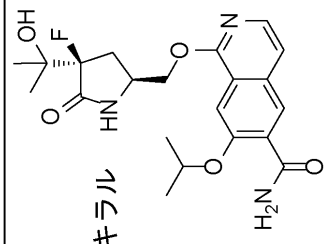
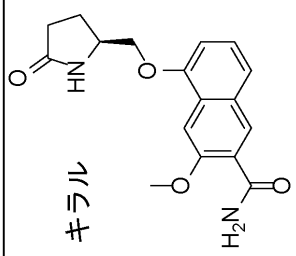
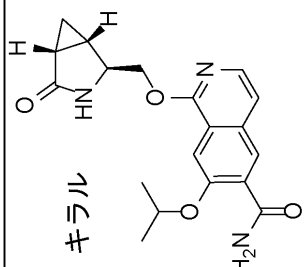
【０５７７】

【表２－５７】

168		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		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		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)

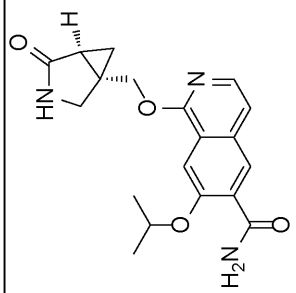
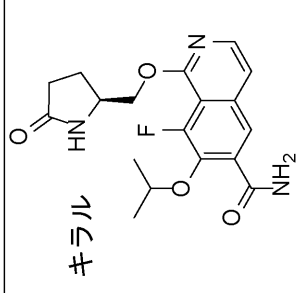
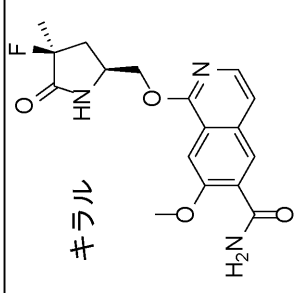
【０５７８】

【表２－５８】

171		P2	L19		1, 7, HPLC	420	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P5	17342-08-4	市販	5, 13, 14	315	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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		P2	L72		3, 7	356	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

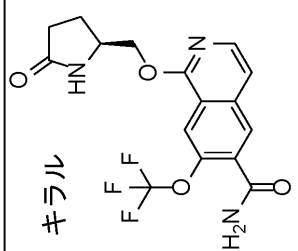
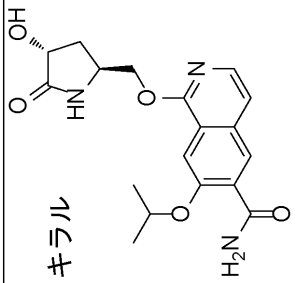
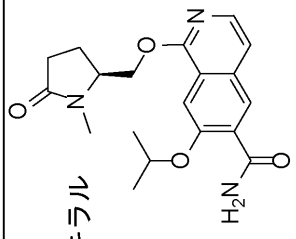
【０５７９】

【表２－５９】

175		P2	L100	参考文献7	1, 7	356	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

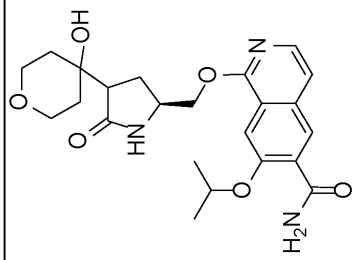
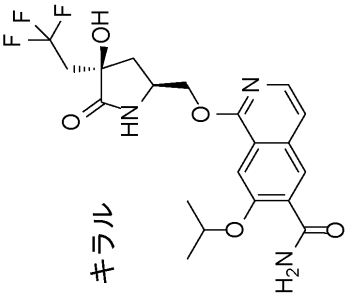
【０５８０】

【表２－６０】

178	 キラル	P19	17342-08-4	市販	1, 20, 7	370	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

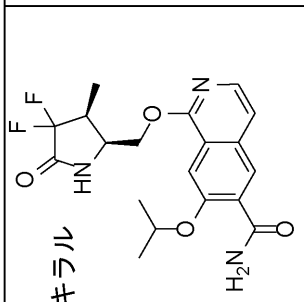
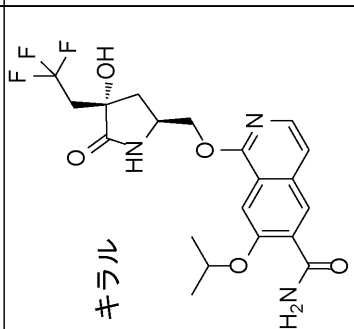
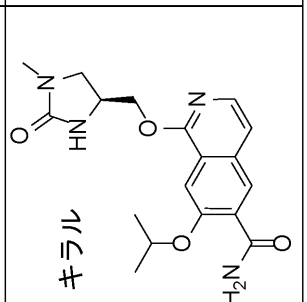
【０５８１】

【表２－６１】

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_3OD) 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)

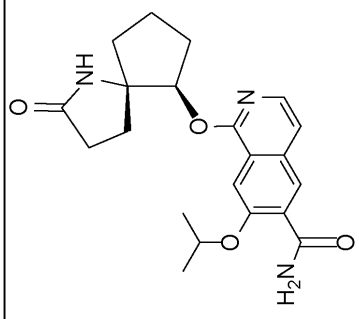
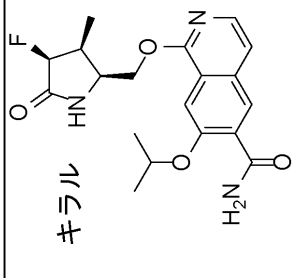
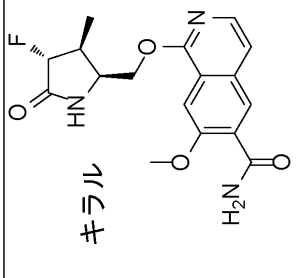
【０５８２】

【表２－６２】

183		P2	L39		2, 7	394	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P2	L21		2, 7, HPLC	442	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1 H), 7.78 - 7.80 (d, 1 H), 7.67 (s, 1H), 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		P2	L106		7, 2	359	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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)

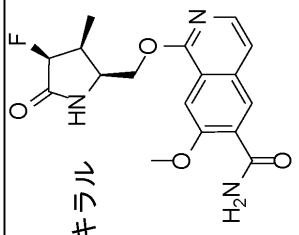
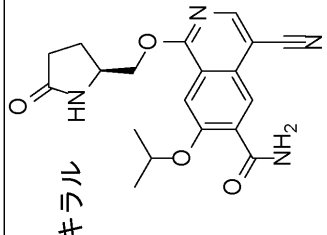
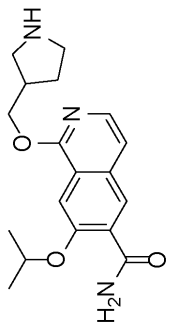
【０５８３】

【表２－６３】

186		P2	L107		7, 2, 9	384	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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	キラル 	P2	L38		2, 7	376	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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	キラル 	P1	L37		2, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

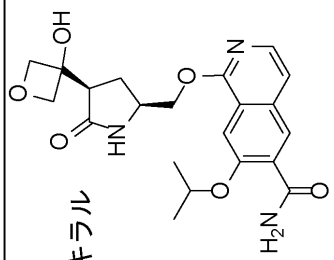
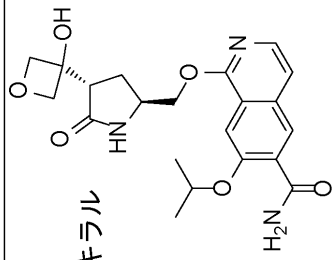
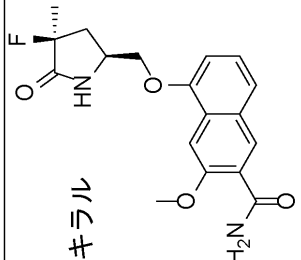
【０５８４】

【表２－６４】

189	 キラル	P1	L38		3, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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	 キラル	P2	17342-08-4	市販	1, 7, 15, 20	369	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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

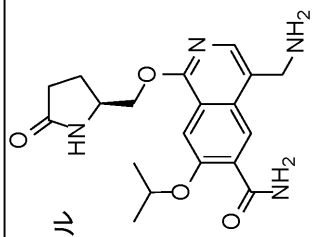
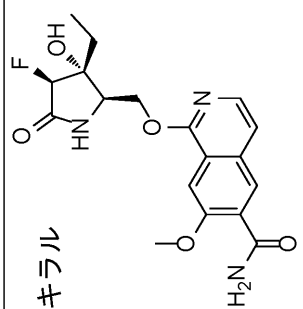
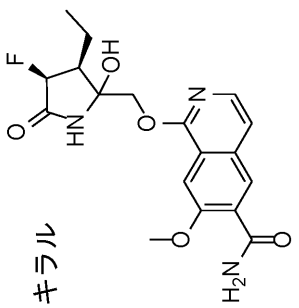
【０５８５】

【表２－６５】

192	キラル 	P2	L22		2, 7	416	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

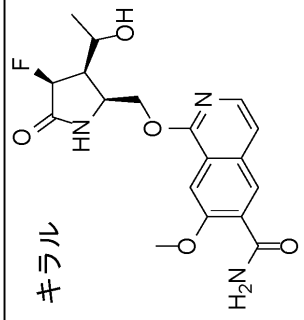
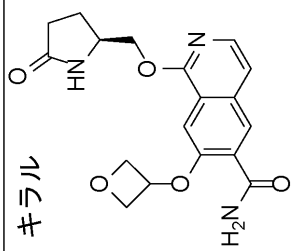
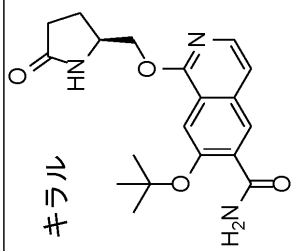
【０５８６】

【表２－６６】

195	 キラル	P2	17342-08-4	市販	1, 7, 15, 20, 9	373	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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, dmso-d6) 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).
197	 キラル					378	主要なジアステレオマー: ^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d6) 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: ^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d6) 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).

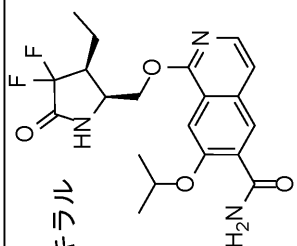
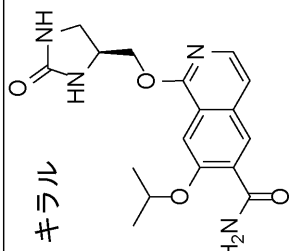
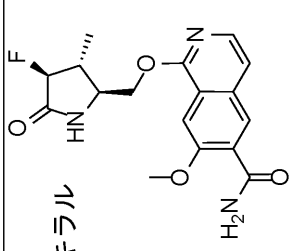
【０５８７】

【表２－６７】

198	 キラル					378	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d6) 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	P14	17342-08-4	市販	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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	P12	17342-08-4	市販	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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)

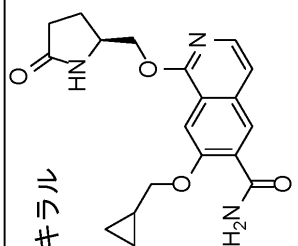
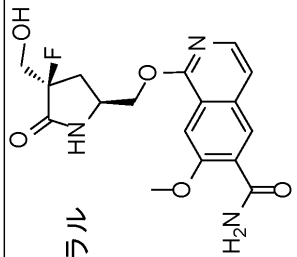
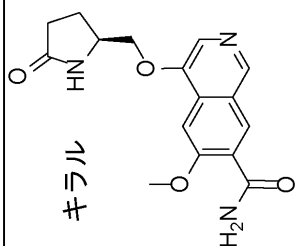
【０５８８】

【表２－６８】

201		P2	L40		2, 7	408	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P2	L108		7, 1	345	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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		P1	L90		2, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

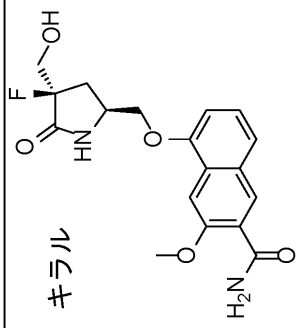
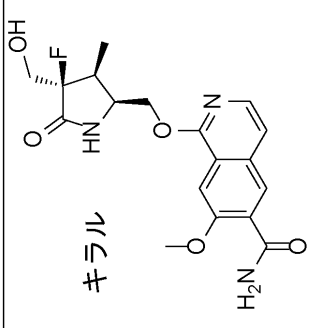
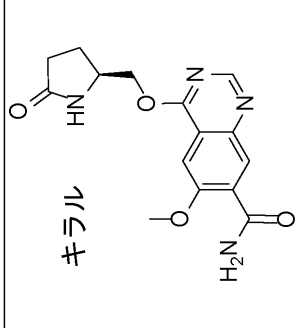
【０５８９】

【表２－６９】

204		P11	17342-08-4	市販	1, 7	356	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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		P1	L18		3, 7, 9	364	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P24	17342-08-4	市販	6, 7	316	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

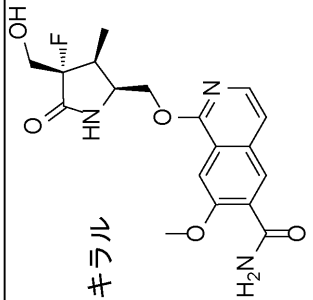
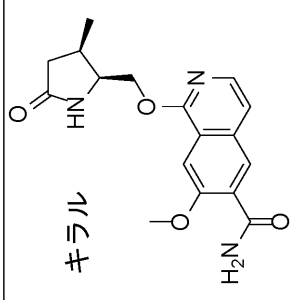
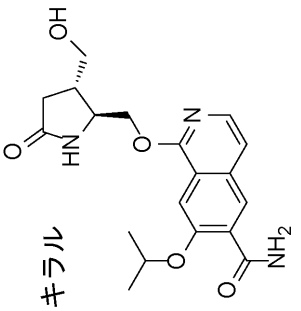
【０５９０】

【表２－７０】

207	 キラル	P5	L18		5, 9	363	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

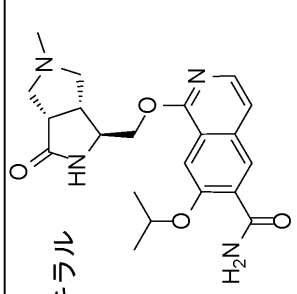
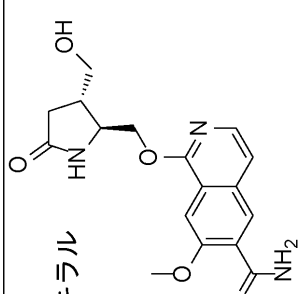
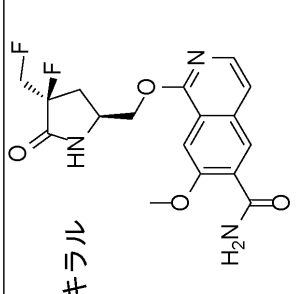
【０５９１】

【表２－７１】

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)

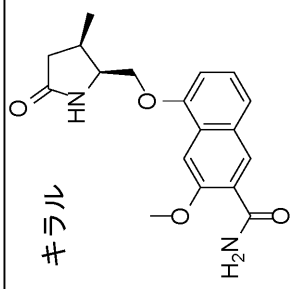
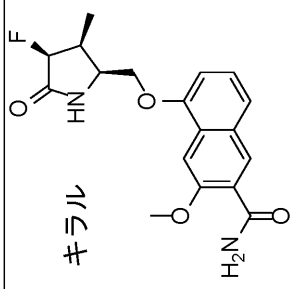
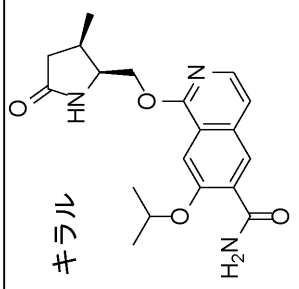
【０５９２】

【表２－７２】

213	 キラル	P2	L109		1, 7, 9, 21	399	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.18 - 8.19 (d, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.87 - 7.90 (m, 2 H), 7.57 - 7.59 (d, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 1 H), 4.85 - 4.90 (m, 1 H), 4.37 - 4.47 (m, 2 H), 3.80 - 3.91 (m, 1 H), 3.49 - 3.52 (m, 1 H), 3.03 - 3.16 (m, 3 H), 2.73 - 2.87 (m, 2 H), 2.32 - 2.49 (m, 3 H), 1.37 - 1.41 (m, 6 H)
214	 キラル	P1	L43		1, 7, 9	346	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.83 - 7.98 (m, 2 H), 7.60 - 7.76 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.33 (dd, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.78 - 3.87 (m, 1 H), 3.48 (d, 2 H), 2.30 - 2.49 (m, 2 H), 2.02 (dd, 1 H)
215	 キラル	P1	L23		2, 7	366	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1 H), 7.91 - 7.92 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.37 - 7.39 (d, 1 H), 4.63 - 4.86 (m, 3 H), 4.44 - 4.48 (m, 1 H), 4.22 - 4.24 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.89 - 3.00 (m, 1 H), 2.40 - 2.58 (m, 1 H).

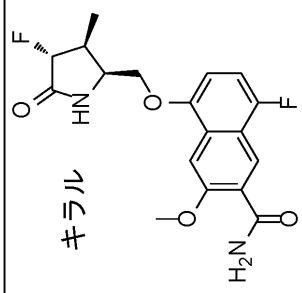
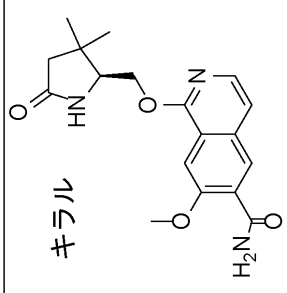
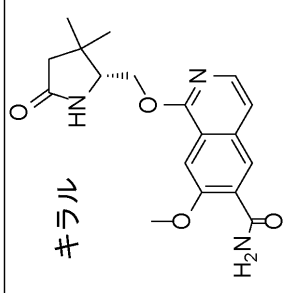
【０５９３】

【表２－７３】

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)

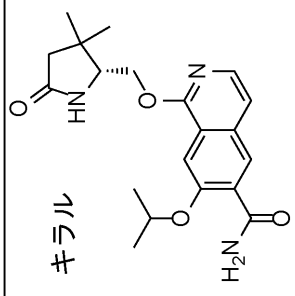
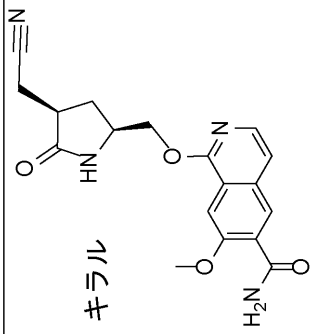
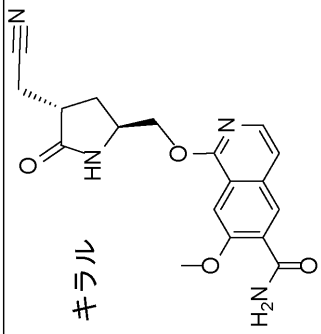
【０５９４】

【表２－７４】

220		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		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		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)

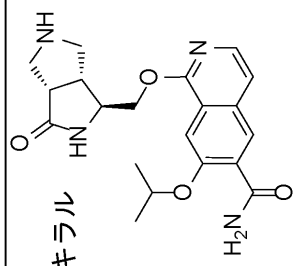
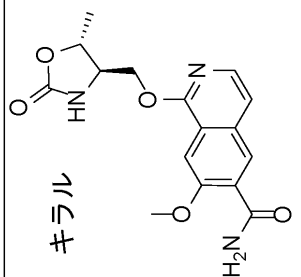
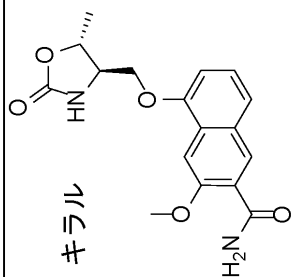
【０５９５】

【表２－７５】

223		P2	1944 21-58-4	L110	参考文献31	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)
224		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		P1	L110		7, 2, 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)

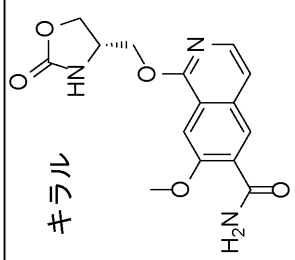
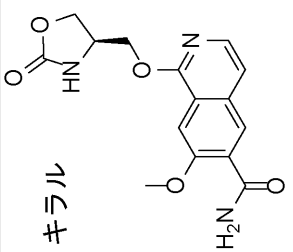
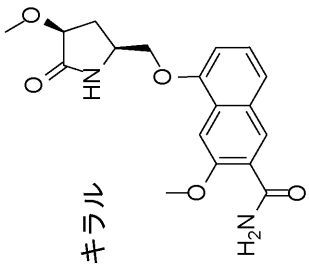
【０５９６】

【表２－７６】

226	 キラル	P2	L111		2, 7, 10	385	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9.51 (s, 1 H), δ9.24 (s, 1 H), δ8.44 (s, 1 H), δ8.20 (s, 1 H), 7.90-7.88 (d, 1 H), 7.72 (s, 2 H), δ7.57 (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, dmso-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, dmso-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)

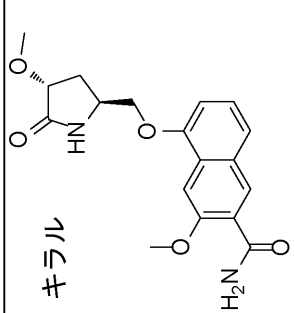
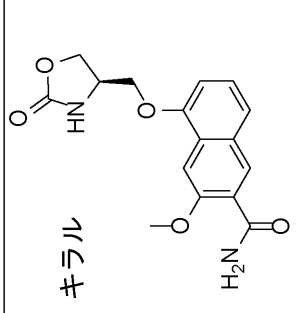
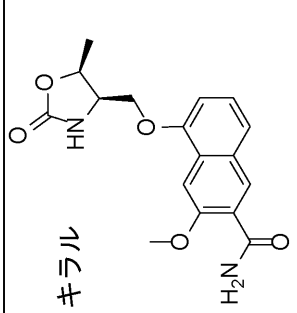
【０５９７】

【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)

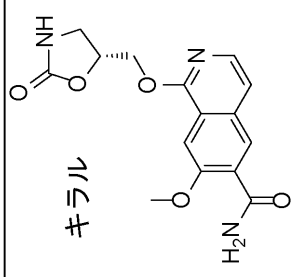
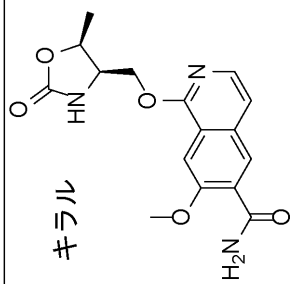
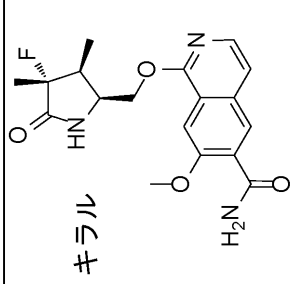
【０５９８】

【表２－７８】

232	 キラル	P5	L25		6, HPLC	345	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8.35 (s, 1 H), δ8.29 (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, dmso-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_3OD) 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)

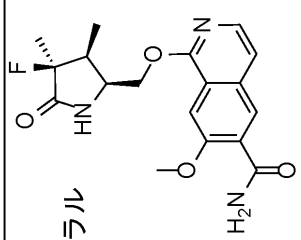
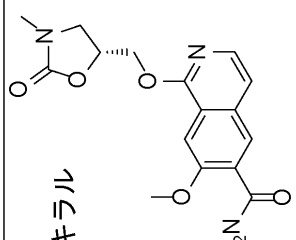
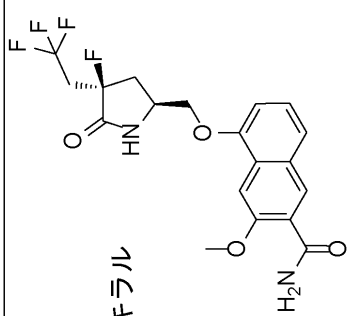
【０５９９】

【表２－７９】

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)

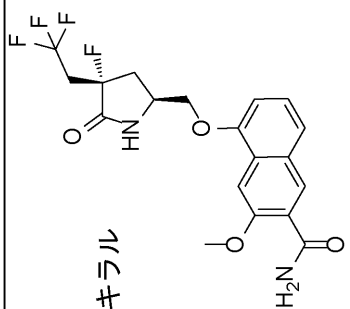
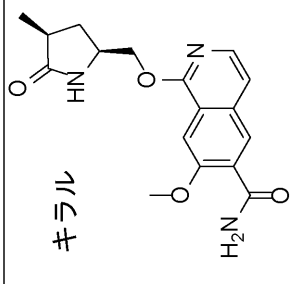
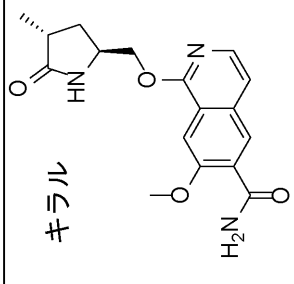
【０６００】

【表２－８０】

238	 キラル	P1	L45		4, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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)

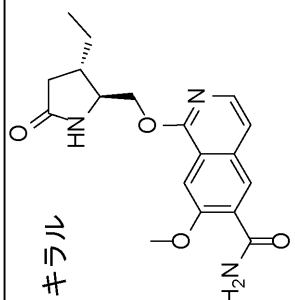
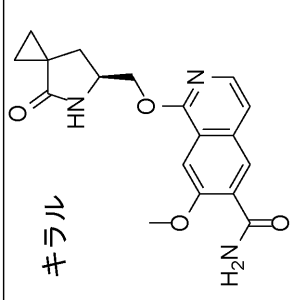
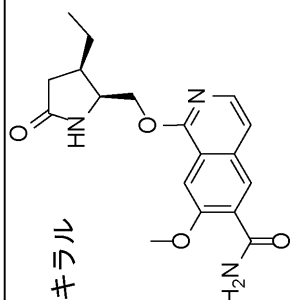
【０６０１】

【表２－８１】

241	 キラル	P5	L26		6	415	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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_3OD) 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)

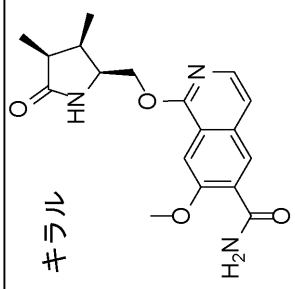
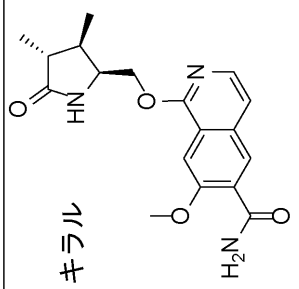
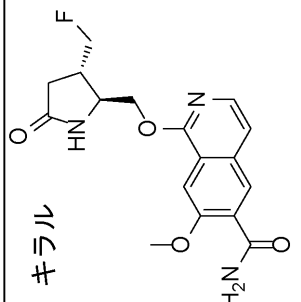
【０６０２】

【表２－８２】

244	 キラル	P1	L46		2, 7	344	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) 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)

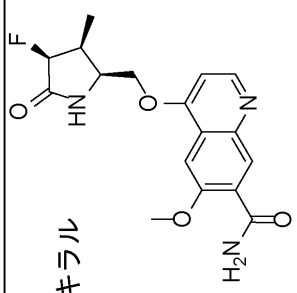
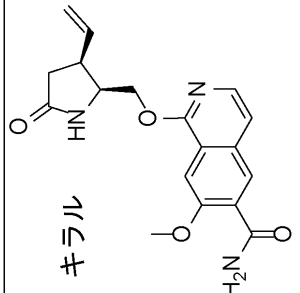
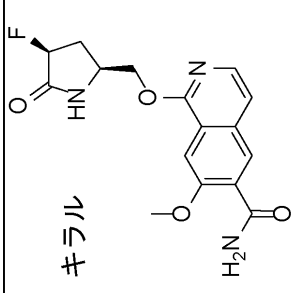
【０６０３】

【表２－８３】

247	 キラル	P1	L48		2, 7, HPLC	344	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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_3OD) 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_3OD) 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).

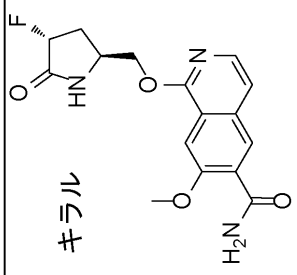
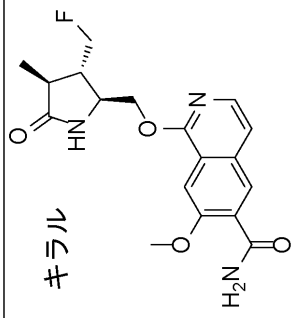
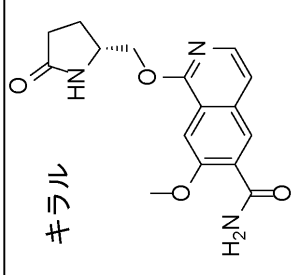
【０６０４】

【表２－８４】

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)

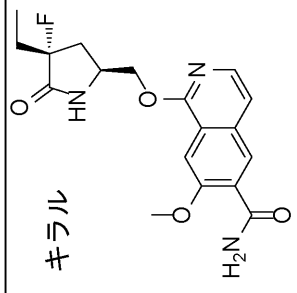
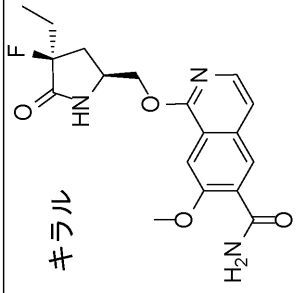
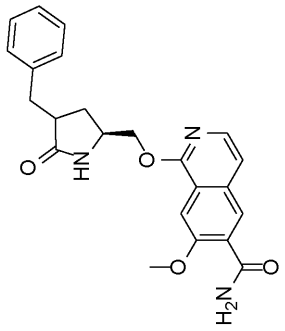
【０６０５】

【表２－８５】

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_3OD) 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_3OD) 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)

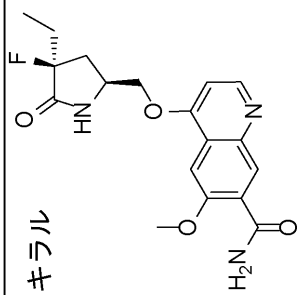
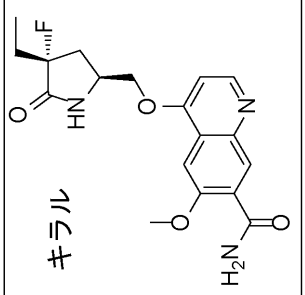
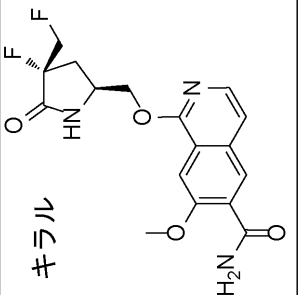
【０６０６】

【表２－８６】

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)

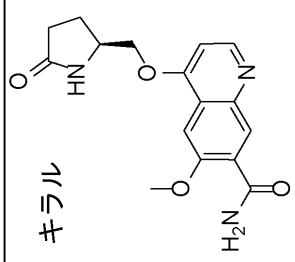
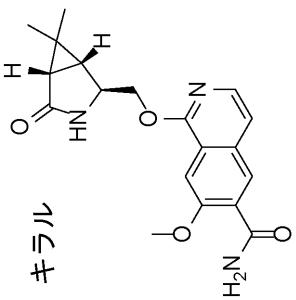
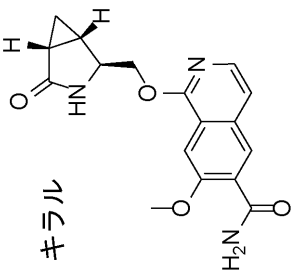
【０６０７】

【表２－８７】

259	 キラル	P16	L7		3, 7	362	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) 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_3OD) 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)

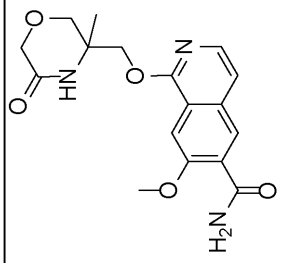
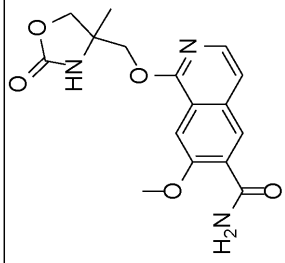
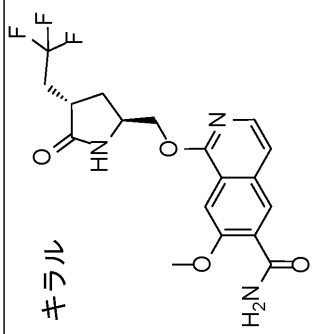
【０６０８】

【表２－８８】

262	 キラル	P16	17342-08-4	市販	3, 7	316	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-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_3OD) 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, dmso-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)

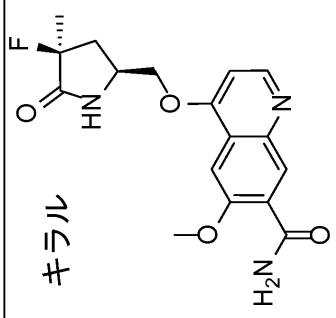
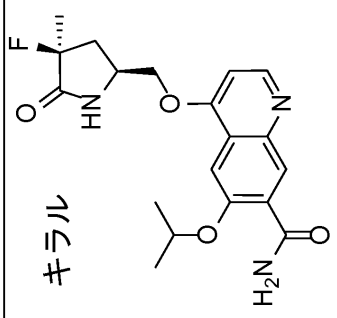
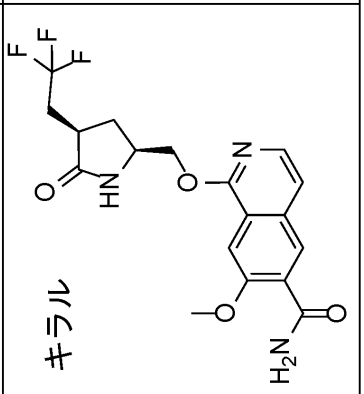
【０６０９】

【表２－８９】

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	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

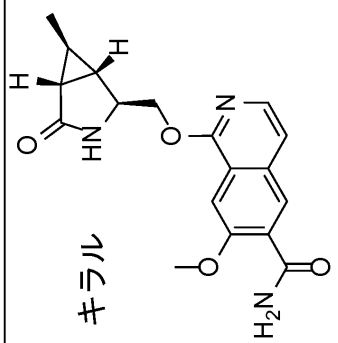
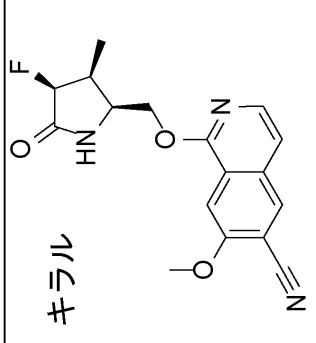
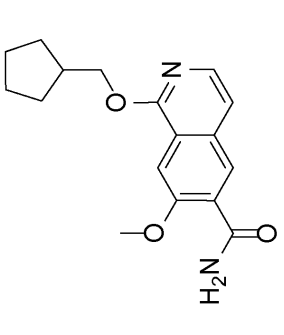
【０６１０】

【表２－９０】

268	 キラル	P16	L10		3, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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)

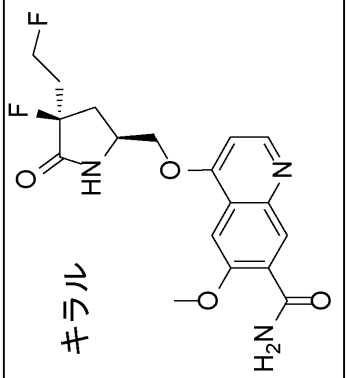
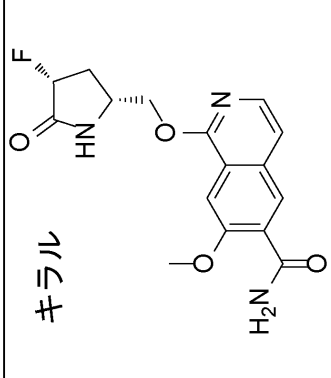
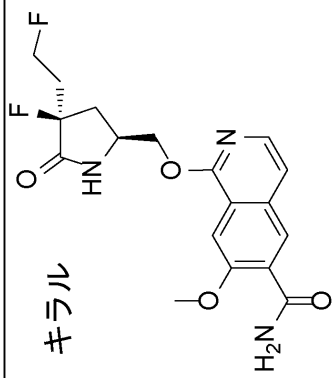
【０６１１】

【表２－９１】

271	 キラル	P1	L74		3, 7	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

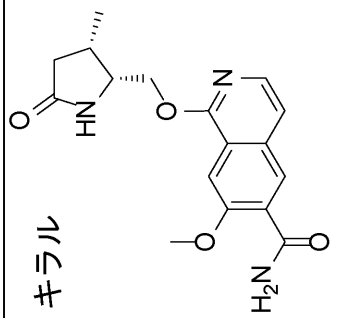
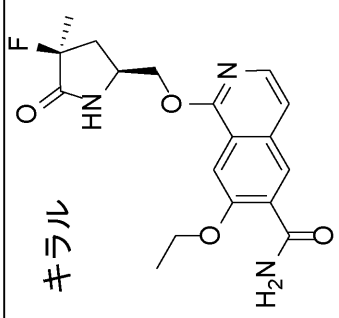
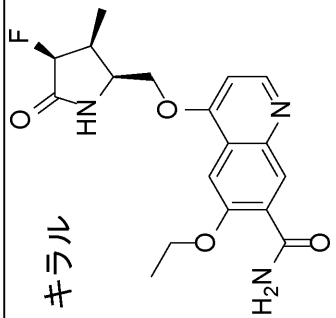
【０６１２】

【表２－９２】

274	 キラル	P16	L29		3, 7	380	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

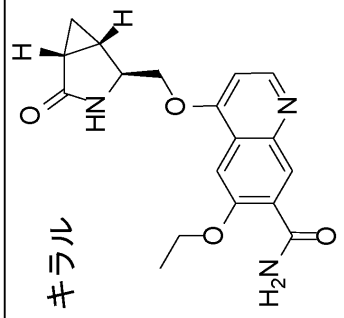
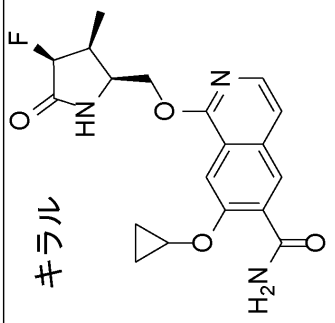
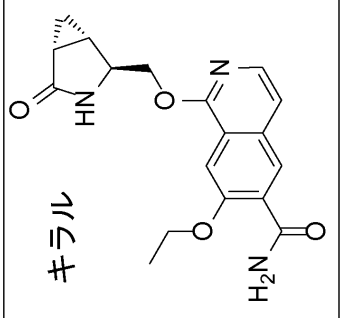
【０６１３】

【表２－９３】

277	 キラル	P1	L35		3, 7	330	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

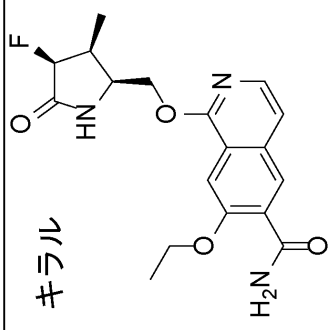
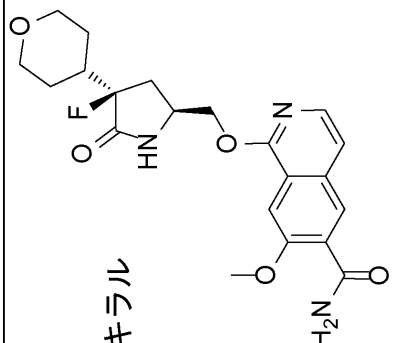
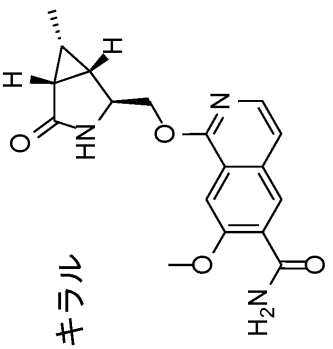
【０６１４】

【表２－９４】

280	 キラル	P17	L72		3, 7, HPLC	342	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

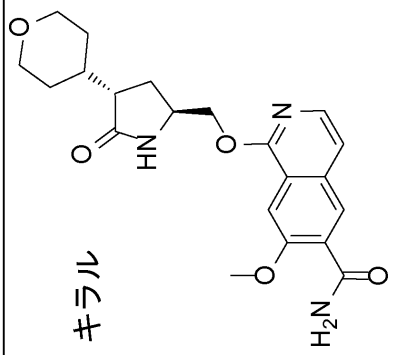
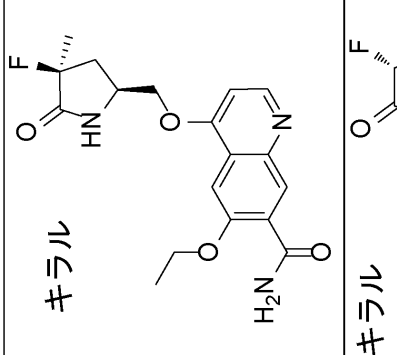
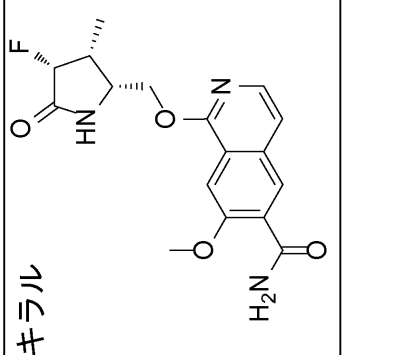
【０６１５】

【表２－９５】

283	 キラル	P7	L38		3, 7	361	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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}H NMR (400 MHz, dmso-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}H NMR (400 MHz, dmso-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)

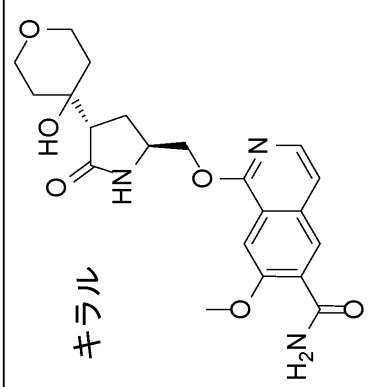
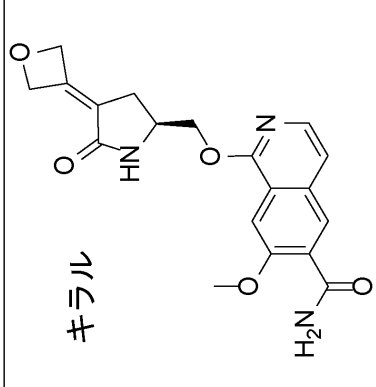
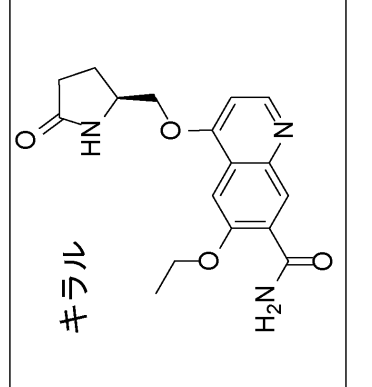
【０６１６】

【表２－９６】

286	 キラル	P1	L30		3, 7	399	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

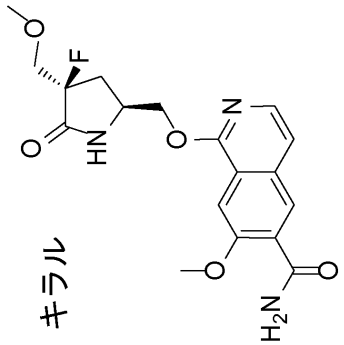
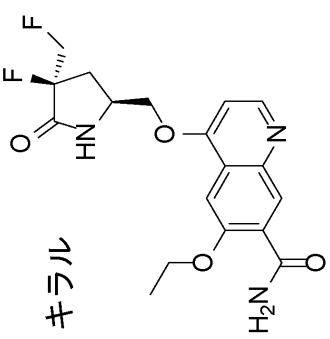
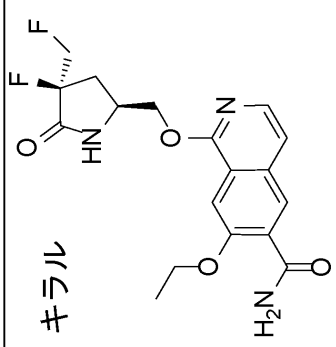
【０６１７】

【表２－９７】

289		P1	L20		3, 7	415	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P1	L32		3, 7	369	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P17	17342-08-4	市販	3, 7	329	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

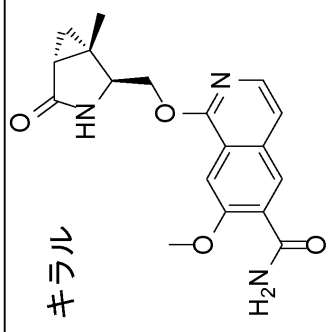
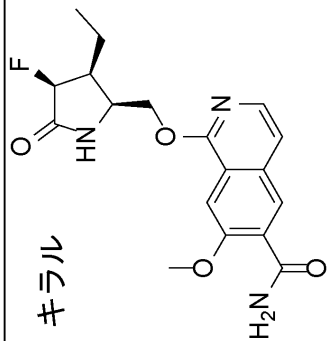
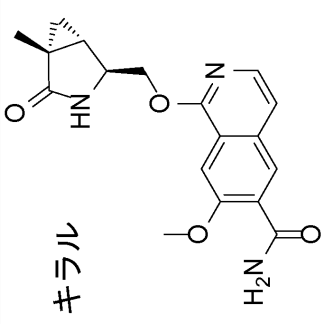
【０６１８】

【表２－９８】

292	 キラル	P1	L33		3, 7	377	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

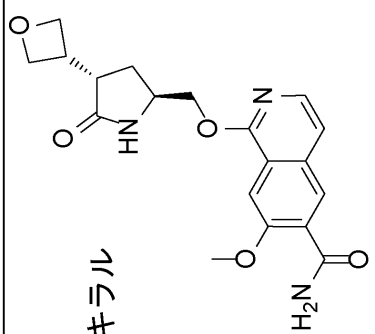
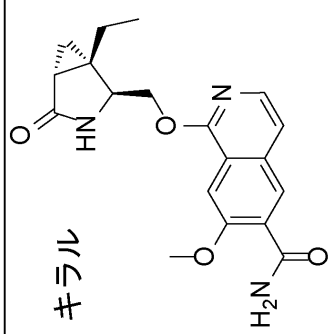
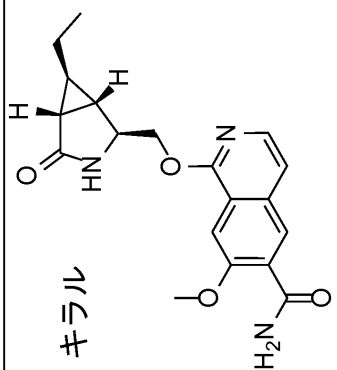
【０６１９】

【表２－９９】

295		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		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		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)

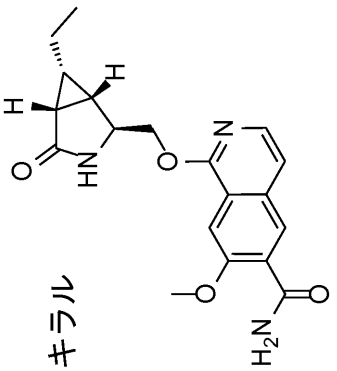
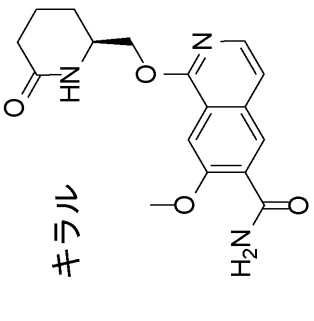
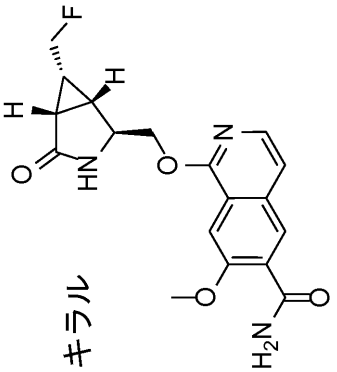
【０６２０】

【表２－１００】

298		P1	L34		3, 7	371	回転異性体の混合物（主/副）: ^{1}H NMR (400 MHz, 27 °C, dmso-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		P1	L95		3, 7	355	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P1	L76		3, 7	355	^{1}H 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)

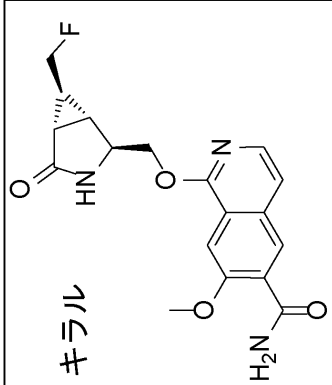
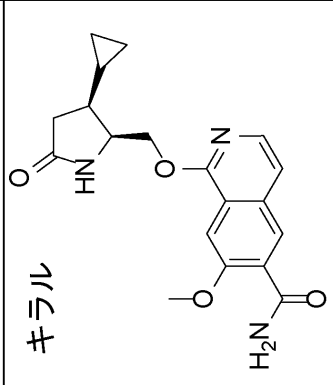
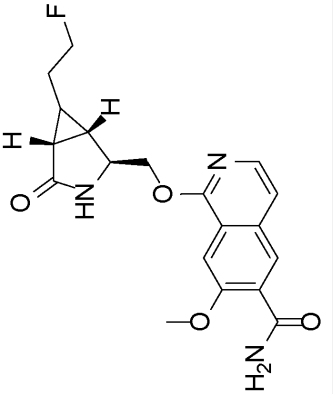
【０６２１】

【表２－１０１】

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, dmso-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, dmso-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)

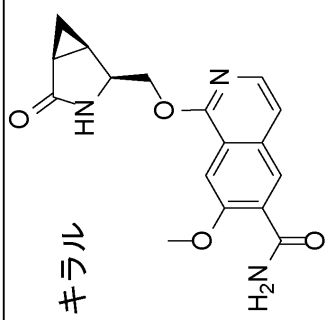
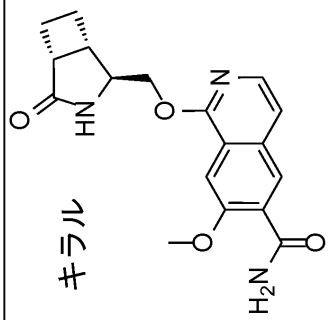
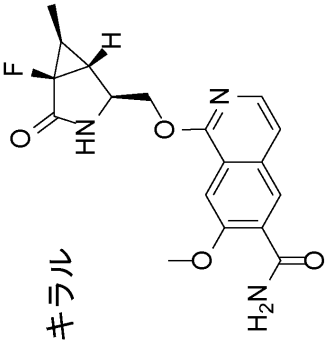
【０６２２】

【表２－１０２】

304	 キラル	P1	L79		3, 7	359	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

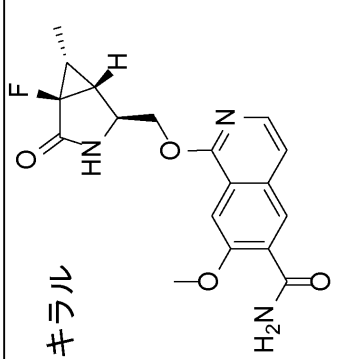
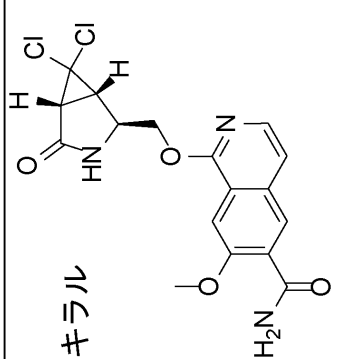
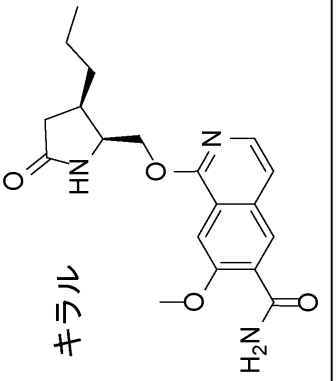
【０６２３】

【表２－１０３】

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)

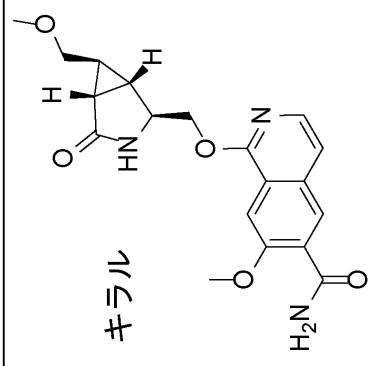
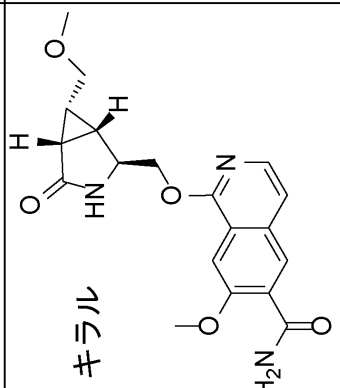
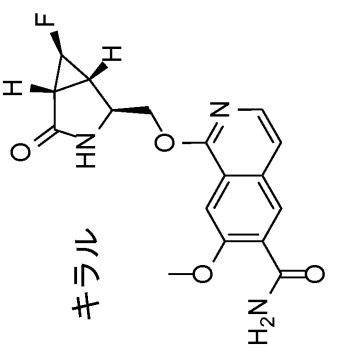
【０６２４】

【表２－１０４】

310	 キラル	P1	L93		3, 7	359	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-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}H NMR (400 MHz, dmso-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}H NMR (400 MHz, dmso-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)

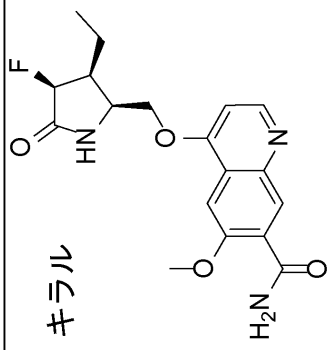
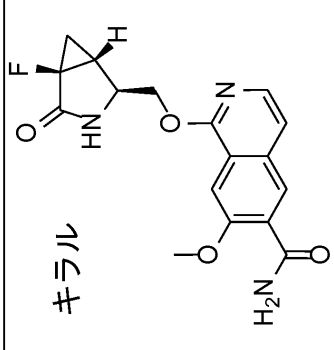
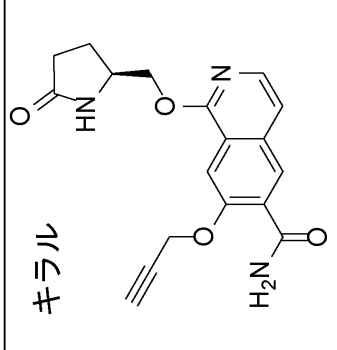
【０６２５】

【表２－１０５】

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)

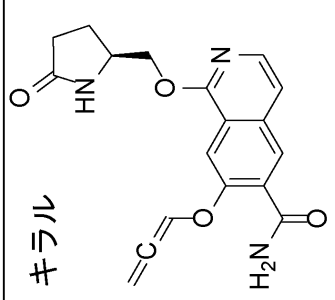
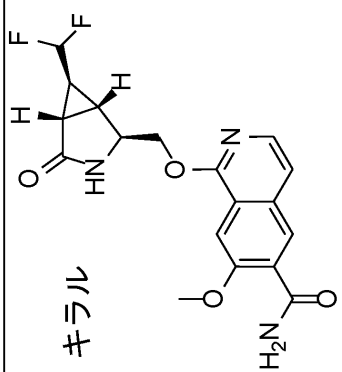
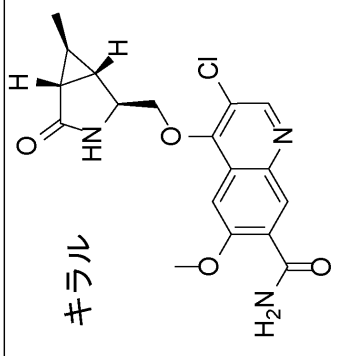
【０６２６】

【表２－１０６】

316		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		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		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)

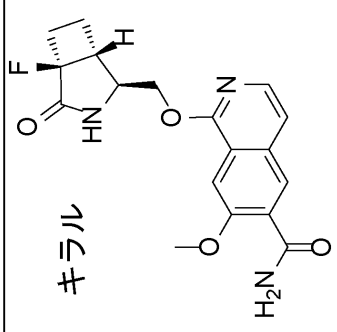
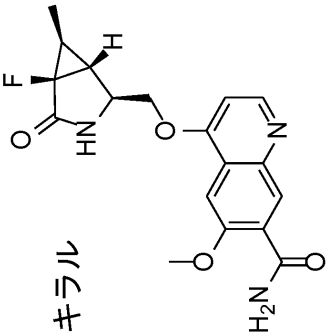
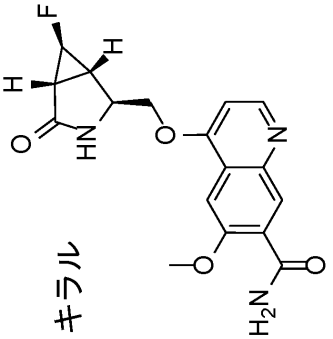
【０６２７】

【表２－１０７】

319		P8	17342-08-4	市販	3, 7	340	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P1	L84		3, 7	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P22	L74		4, 7	376	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-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)

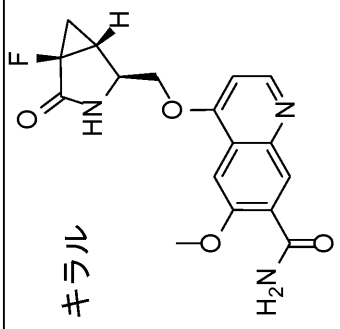
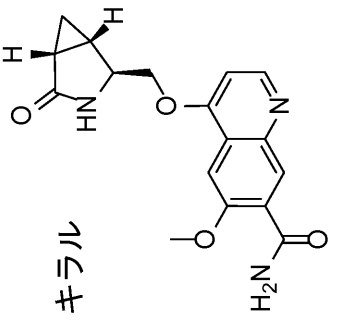
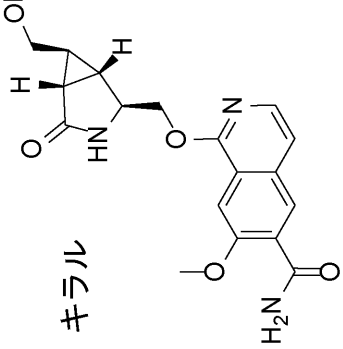
【０６２８】

【表２－１０８】

322	 キラル	P1	L98		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

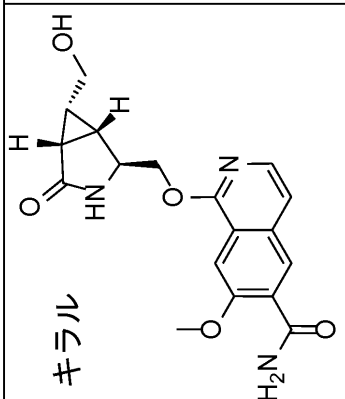
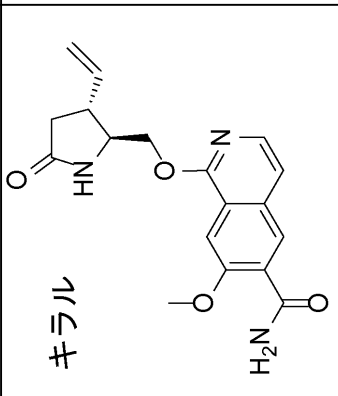
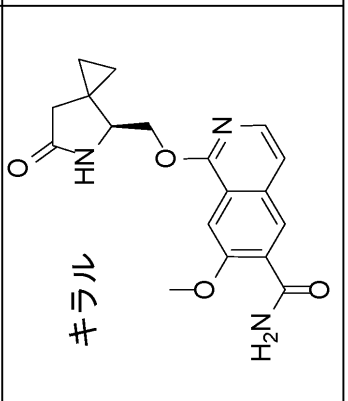
【０６２９】

【表２－１０９】

325	 キラル	P16	L96		3, 7	346	1H NMR (400 MHz, dmso-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}H NMR (400 MHz, dmso-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}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)

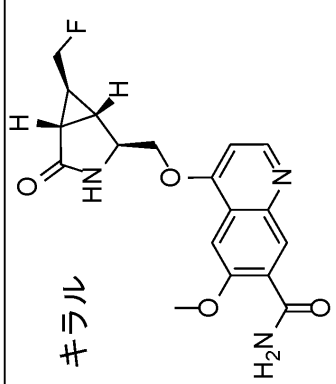
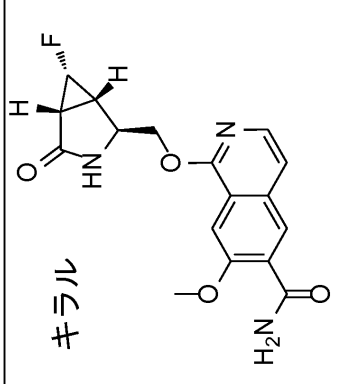
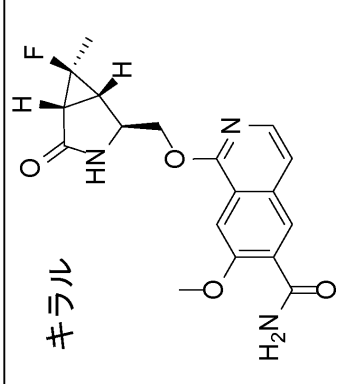
【０６３０】

【表２－１１０】

328		P1	L86		3, 7, 9	358	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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		P1	L51		3, 7	342	1H NMR (400 MHz, dmso-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		P1	L125		3, 7	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

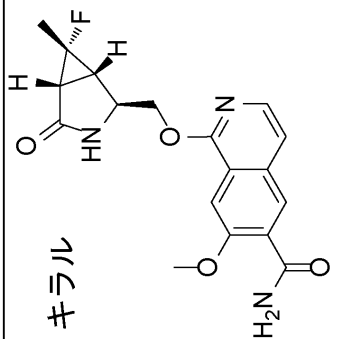
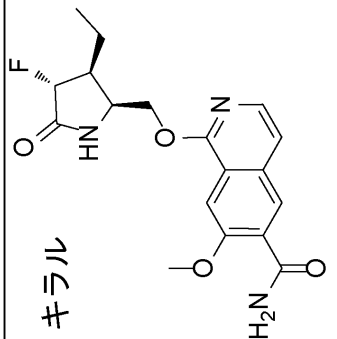
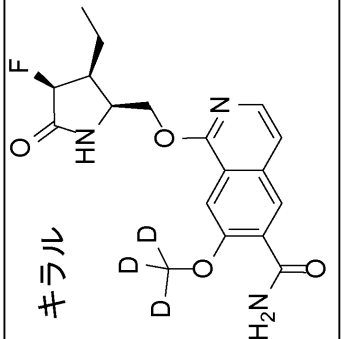
【０６３１】

【表２－１１１】

333	 キラル	P16	L79		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

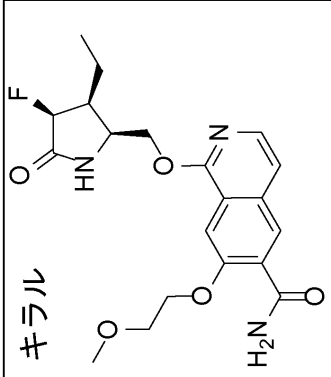
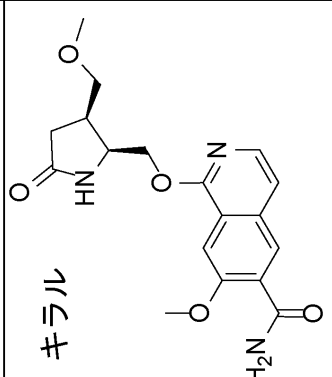
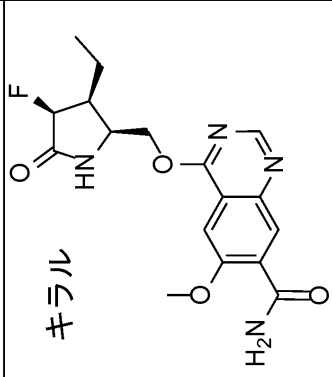
【０６３２】

【表２－１１２】

336	 キラル	P1	L89		3, 7	360	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

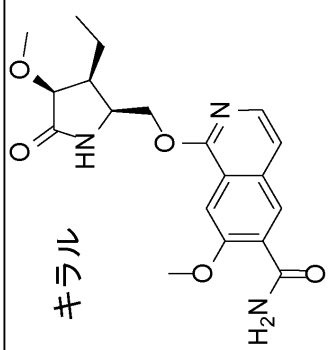
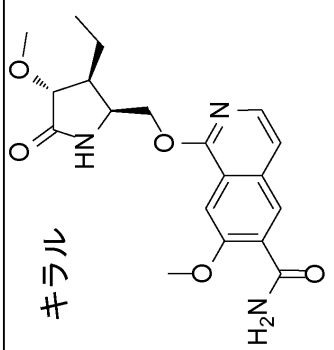
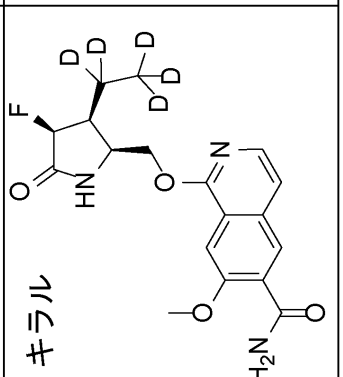
【０６３３】

【表２－１１３】

339		P10	L54		3, 7	406	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P1	L60		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P3	L54		3, 7	363	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

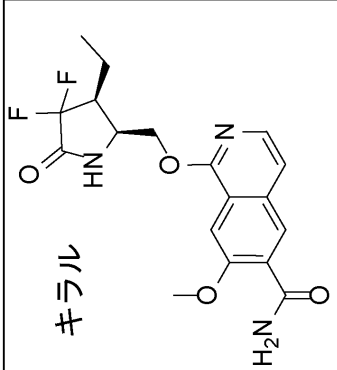
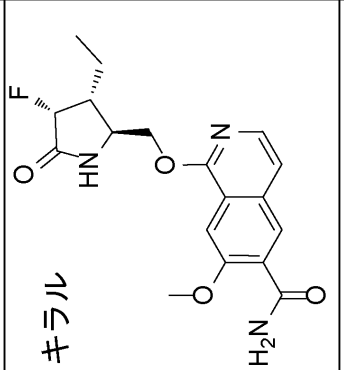
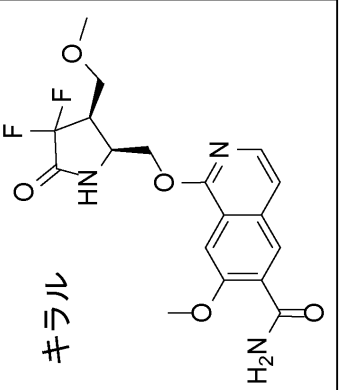
【０６３４】

【表２－１１４】

342		P1	L66		3, 7	374	^{1}H 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		P1	L67		3, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P1	L56		3, 7	367	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

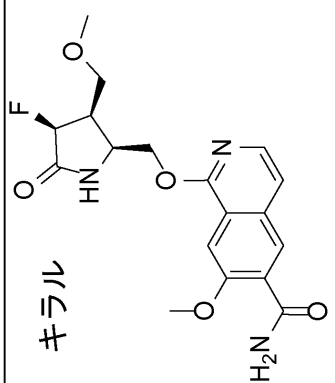
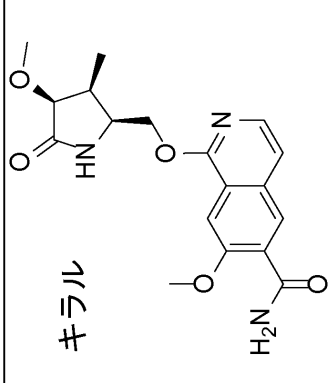
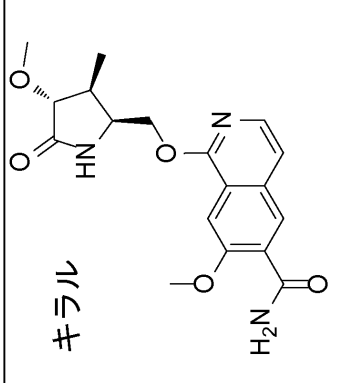
【０６３５】

【表２－１１５】

345	 キラル	P1	L40		3, 7	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

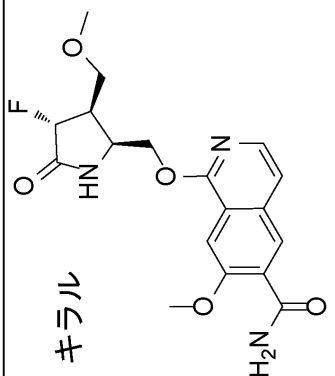
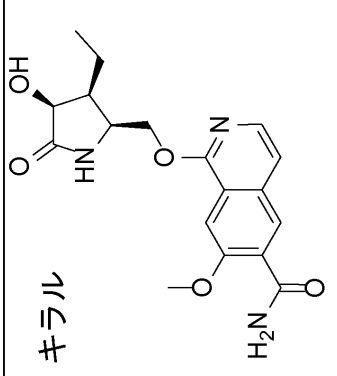
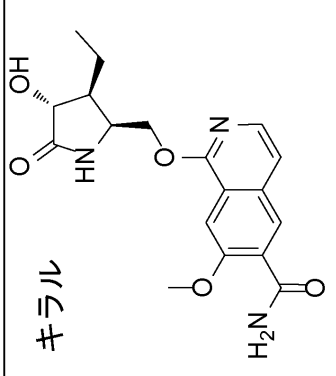
【０６３６】

【表２－１１６】

348	 キラル	P1	L61		3, 7	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

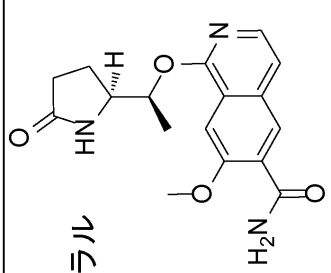
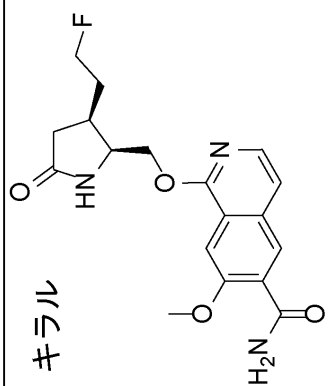
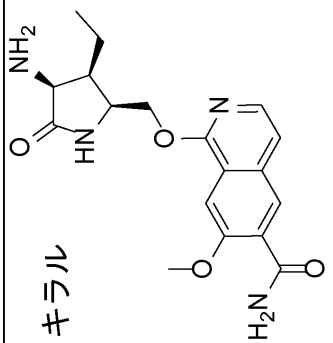
【０６３７】

【表２－１１７】

351	 キラル	P1	L61		3, 7	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

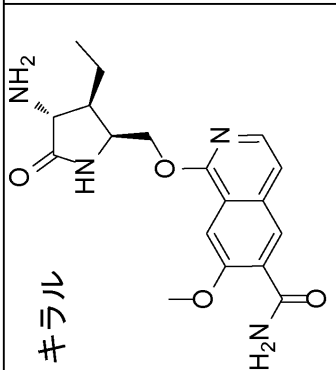
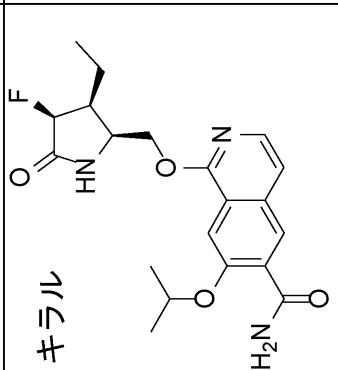
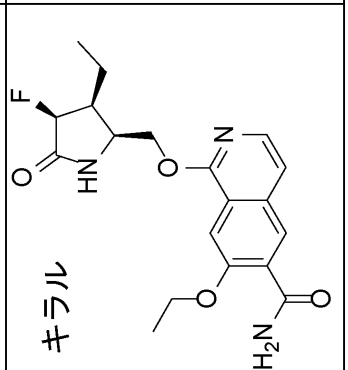
【０６３８】

【表２－１１８】

354	 キラル	P1	L115		3, 7	330	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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)

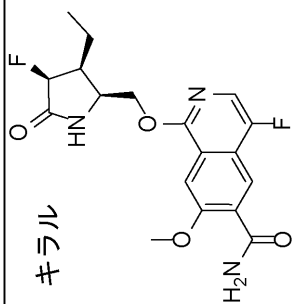
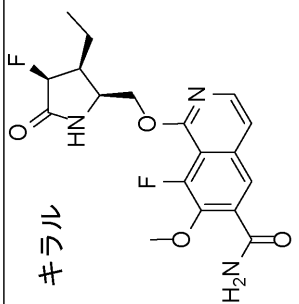
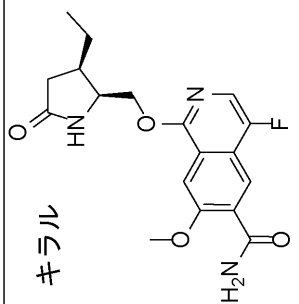
【０６３９】

【表２－１１９】

357		P1	L71		3, 7, 10	359	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P2	L54		3, 7	390	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P7	L54		3, 7	376	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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)

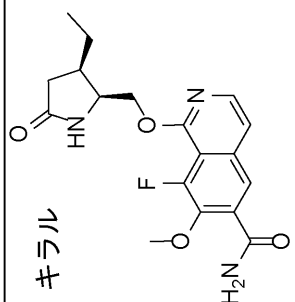
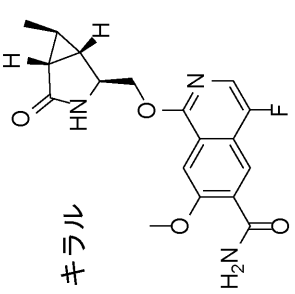
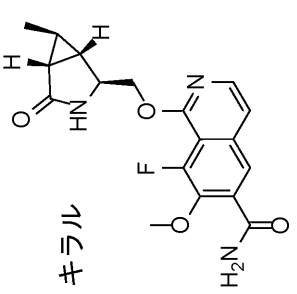
【０６４０】

【表２－１２０】

360	 キラル	P1	L54		3, 7, 12, HPLC	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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, dmso-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).

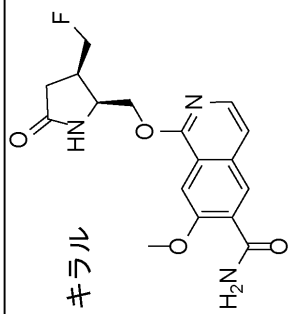
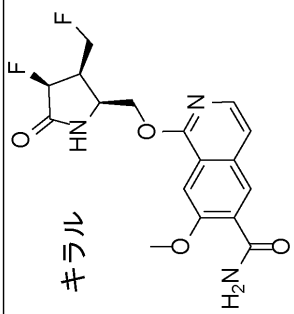
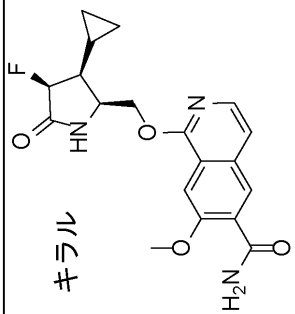
【０６４１】

【表２－１２１】

363		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		P1	L74		3, 7, 12, HPLC	360	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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		P1	L74		3, 7, 12, HPLC	360	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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)

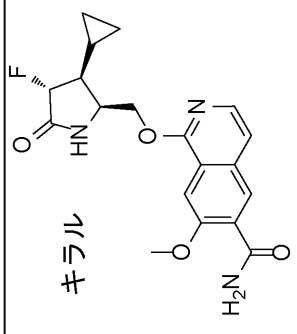
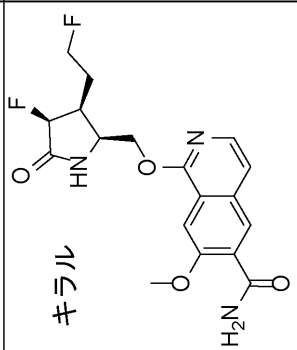
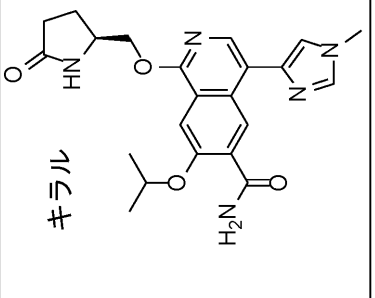
【０６４２】

【表２－１２２】

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)

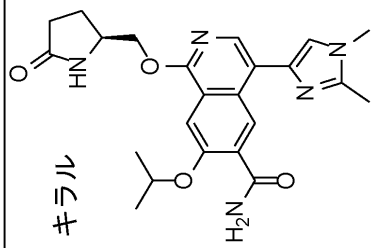
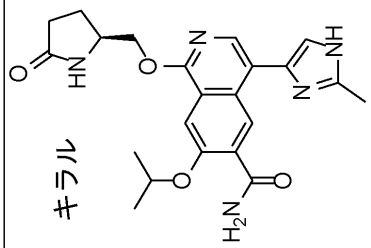
【０６４３】

【表２－１２３】

369	 キラル	P1	L120		3, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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, dmso-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_3OD) 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)

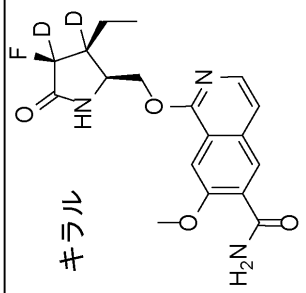
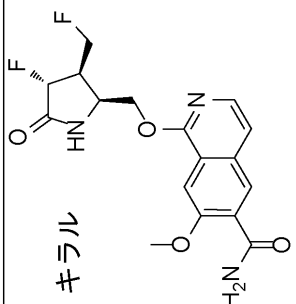
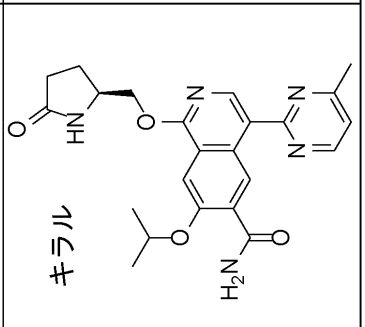
【０６４４】

【表２－１２４】

372	 キラル	P23	17342-08-4	市販	3, 22, 16 (参考文献38)	438	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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)

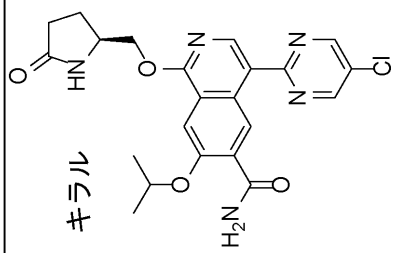
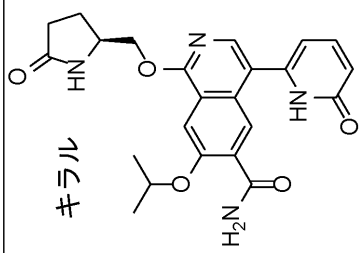
【０６４５】

【表２－１２５】

374		P1	L123		3, 7	364	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-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		P1	L124		3, 7	366	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-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		P23	17342-08-4	市販	3, 22, 16 (参考文献40)		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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)

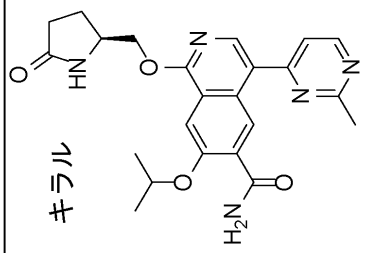
【０６４６】

【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_3OD) 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_3OD) 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)

【０６４７】

【表２－１２７】

379	 キラル	P23	17342-08-4	市販	3, 22, 16 (参考文献43)		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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)

【０６４８】

【表２－１２８】

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 2007125405 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。
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.
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。
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.
35. Journal of Organic Chemistry, **1997**, *62*, 4770 – 4779.
36. ^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) 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)
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。

【０６４９】

【表２－１２９】

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。
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。

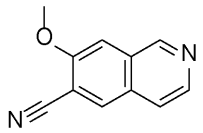
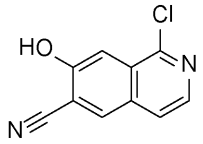
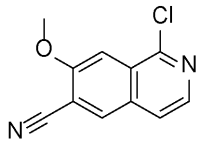
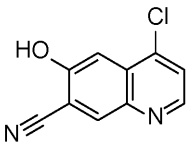
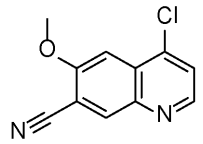
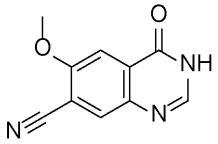
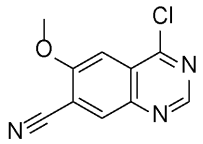
【０６５０】

表２は本研究に特有の特定の中間体の一部を示す。スキーム１に記載されている通り、Ｃ５、Ｃ２９、Ｃ１７、Ｃ２５およびＣ１７９からそれぞれ調製することができるＰ１、Ｐ１６、Ｐ３、Ｐ５またはＰ２５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Ｉａ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、Ｃ２５およびＣ１７９からそれぞれ調製することができるＰ５またはＰ２５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Ｉａ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１０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（Ｐ２０）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Ｐ２０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、Ｃ５３、Ｃ５４、Ｃ５５およびＣ５６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、Ｃ５３、Ｃ５９、Ｃ６１およびＣ６２などのフルオロ誘導体またはＣ５４などの酸化誘導体を得ることができる。

【０６５１】

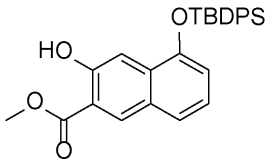
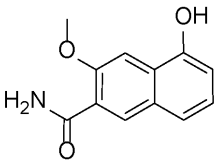
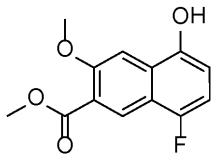
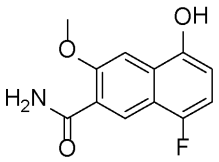
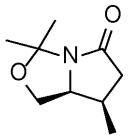
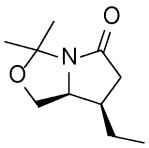
【表３－１】

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

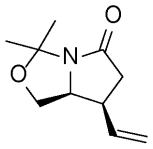
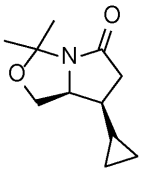
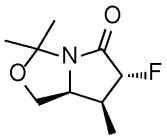
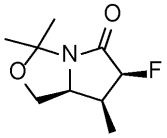
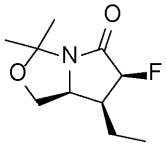
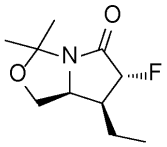
【０６５２】

【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

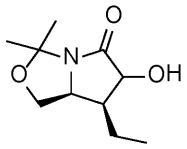
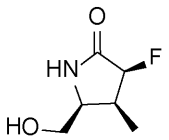
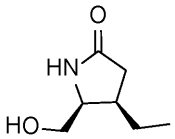
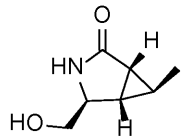
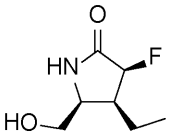
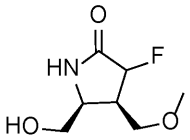
【０６５３】

【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

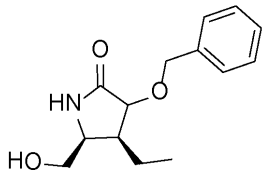
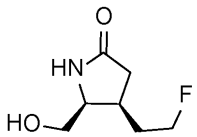
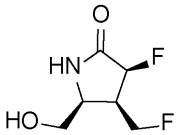
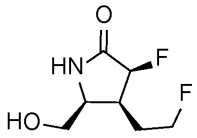
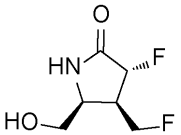
【０６５４】

【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

【０６５５】

【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

【０６５６】

生物活性：

ＩＲＡＫ４酵素ＤＥＬＦＩＡアッセイ、プロトコールＡ。これは、０．６ｍＭ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、ＤＥＬＦＩＡ（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０．１ｎＭのＩＲＡＫ４　ＦＬであり、基質の最終濃度は５０ｎＭであり、ＤＭＳＯの最終濃度は２．５％である。

【０６５７】

試験化合物を、３０ｍＭのストック濃度になるようにＤＭＳＯに溶解した。用量応答プレートを４ｍＭ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、２０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ＝７．５）、５ｍＭの$MgCl_2$、０．００２５％Ｂｒｉｊ－３５、６００μＭのＡＴＰ、０．２１ｎＭの完全長リン酸化組換えヒトＩＲＡＫ４（ＧｅｎＢａｎｋ　ＩＤ　ＡＦ４４５８０２）を含有する反応

混合物１９μＬ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（Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）に等分した。用量－応答プレートからの試験化合物１μＬ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、２０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ＝７．５）、５ｍＭの$MgCl_2$、０．００２５％Ｂｒｉｊ－３５、６００μＭのＡＴＰ、および１００ｎＭのＥＲＭビオチン化ペプチド（ＡＧＡＧＲＤＫＹＫＴＬＲＱＩＲ）を２０μＬ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、０．３ＭのＥＤＴＡ２０μＬを添加して停止させた。

【０６５９】

反応混合物５０μＬを、ストレプトアビジン被覆検出プレート（ＤＥＬＦＩＡ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、Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）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％Ｔｗｅｅｎ－２０を含有するＰＢＳ７５μＬで４回洗浄した。次いで、プレートを、１ウェル当たり、０．１２５μｇ／ｍＬの抗ｐＥＲＭ抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）と０．２５ｕｇ／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％NaN_3、１％ＢＳＡ、０．１％ゼラチンの溶液５０μＬ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ＰＢＳ５０μＬで４回洗浄した。次いで、１ウェル当たりＤＥＬＦＩＡ促進溶液（Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）５０μＬをプレートに添加し、次いで、３４０ｎｍの励起波長および６６５ｎｍの発光波長を検出に使用して、ＥｎＶｉｓｉｏｎ　Ｍｏｄｅｌ　２１０３で読み取った。

【０６６０】

ＩＲＡＫ４酵素ＤＥＬＦＩＡアッセイ、プロトコールＢ。これは、０．６ｍＭ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キナーゼドメイン（ａａ　１５４－４６０）構造を用い、ＤＥＬＦＩＡ（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１１４ｐＭのＩＲＡＫ４キナーゼドメインであり、基質の最終濃度は２００ｎＭであり、ＤＭＳＯの最終濃度は５％である。

【０６６１】

試験化合物を、３０ｍＭのストック濃度になるようにＤＭＳＯに溶解した。用量応答プレートを２ｍＭ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、２０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ＝７．５、５）、５ｍＭの$MgCl_2$、０．００２５％Ｂｒｉｊ－３５、６００μＭのＡＴＰ、２２８ｐＭのリン酸化組換えヒトＩＲＡＫ４キナーゼドメイン（ａａ　１５４－４６０；ＧｅｎＢａｎｋ　ＩＤ　ＡＦ４４５８０２）を含有する反応混合物４５μＬ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（Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）に等分した。用量－応答プレートからの試験化合物５μＬ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、２０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ＝７．５）、５ｍＭの$MgCl_2$、０．００２５％のＢｒｉｊ－３５、６００μＭのＡＴＰ、および４００ｎＭのＥＲＭビオチン化ペプチド（ＡＧＡＧＲＤＫＹＫＴＬＲＱＩＲ）を５０μＬ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、０．５ＭのＥＤＴＡ２５μＬを添加して停止させた。

【０６６３】

反応混合物１００μＬを、ストレプトアビジン被覆検出プレート（ＥｖｅｎＣｏａｔストレプトアビジン被覆プレート、９６ウェル、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）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％Ｔｗｅｅｎ－２０を含有するＰＢＳ１００μＬ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０．２４２μｇ／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％NaN_3、１％ＢＳＡ、０．１％ゼラチンの溶液５０μＬ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ＰＢＳ１００μＬで４回洗浄した。次いで、１ウェル当たりＤＥＬＦＩＡ促進溶液１００μＬ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。

【０６６４】

ヒトＰＢＭＣアッセイにおけるＲ８４８誘発ＴＮＦα。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ＴＮＦα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、Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ５８０４Ｒスイ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。

【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。５．５μＭのＲ８４８を含有するＲＰＭＩ１５０μＬ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℃で３時間インキュベートした。

【０６６７】

簡単に述べると、プレートを、Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ ５８０４Ｒスイ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１５μＬを、ヒトＴＮＦα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。５０μｇ／ｍＬのＭＳＤ ＳＵＬＦＯ－ＴＡＧで標識した抗ＴＮＦα抗体１０μＬを各ウェルに添加し、４℃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）３５μＬを各ウェルに添加した。次いで、プレートを、ＭＳＤ Ｓｅｃｔｏｒ Ｉｍａｇｅｒ６０００で撮像した。

【０６６８】

【表４－１】

表3。生物活性

実施例番号	IRAK4 DELFIA プロトコル A IC50(nM)	IRAK4 DELFIA プロトコル B IC50(nM)	R848 誘発 TNFa PBMC IC50(nM)	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

【０６６９】

【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-ジオキソラン-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
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
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		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
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

【０６７０】

【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
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
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
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
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

【０６７１】

【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
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
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
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

【０６７２】

【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-カルボキサミド
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-カルボキサミド
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-カルボキサミド
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-カルボキサミド
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-カルボキサミド
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-カルボキサミド
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-カルボキサミド
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-カルボキサミド
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-カルボキサミド
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-カルボキサミド
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-カルボキサミド
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-カルボキサミド
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-カルボキサミド
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-カルボキサミド

【０６７３】

【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

【０６７４】

【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

【０６７５】

【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
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
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
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

【０６７６】

【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
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
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
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

【０６７７】

【表４－１０】

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

【０６７８】

【表４－１１】

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
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
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
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

【０６７９】

【表４－１２】

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

【０６８０】

【表４－１３】

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

【０６８１】

【表４－１４】

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

【０６８２】

【表４－１５】

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

【０６８３】

【表４－１６】

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

【０６８４】

【表４－１７】

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

【０６８５】

【表４－１８】

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

【０６８６】

【表４－１９】

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
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
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

【０６８７】

【表４－２０】

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-オキソピペリジン-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

【０６８８】

【表４－２１】

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
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

【０６８９】

【表４－２２】

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
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

【０６９０】

【表４－２３】

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

【０６９１】

【表４－２４】

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

【０６９２】

【表４－２５】

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

【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．Ｉｍｍｎｏｌ．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ＩＲＡＫ－４化合物を経口投与する。ビヒクルまたはＩＲＡＫ４化合物を、１０ｍＬ／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、１μｇ／ｍＬのＬＰＳおよび８０ｍｇ／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２００μＬを注射し、最終負荷用量をＬＰＳ１００ｎｇおよびＤ－ｇａｌ８ｍｇ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。血液を室温で凝血させ、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】

群は、Ｎ＝１０動物／群からなるものであった。ナイーブ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有する。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 (± 23)
	30	41 (± 17)
	10	27 (± 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。

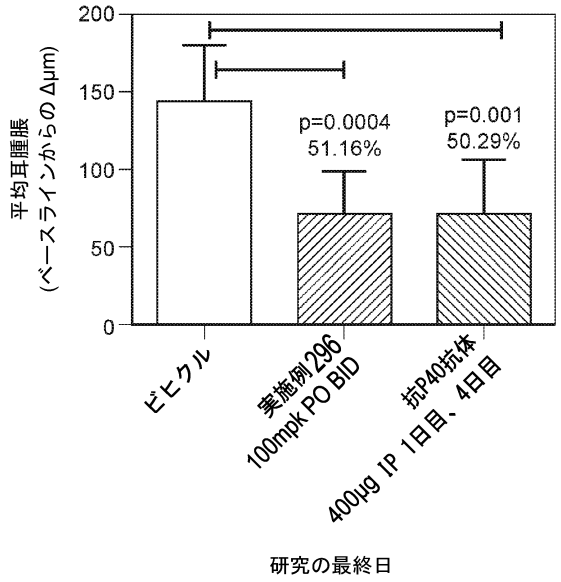
・ビヒクルまたは化合物送達の１時間後、イミキモドの塗布前に、ベースラインの耳の厚さを測微計（Ｍｉｔｕｔｏｙｏ）を使用して、３回繰り返して測定した。耳の厚さをこの方法で毎日測定し、次いで、１、２、および３日目に、イミキモドクリーム剤を背中の皮膚および左耳に塗布した。

・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４００μｇ／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．Ｈｅｇｅｎ、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。
【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）３０ｍｇ／ｋｇ１日１回での陽性対照、（５）実施例２６を１００ｍｇ／ｋｇで１日２回経口投与した群、（６）実施例２６を３０ｍｇ／ｋｇで１日２回経口投与した群、および（７）実施例２６を１０ｍｇ／ｋｇで１日２回経口投与した群からなるものであった。
【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日間行うと、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）。
実施例２６　１００ｍｇ／ｋｇＰＯ、ＢＩＤ　　１日目～８日目（終了）
実施例２６　３０ｍｇ／ｋｇＰＯ、ＢＩＤ　　２日目～８日目
ＢＩＲＢ７９６　３０ｍｇ／ｋｇＰＯ、ＱＤ　　１日目～８日目
【０７０５】
実施例２６で１０ｍｇ／ｋｇＰＯ、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。

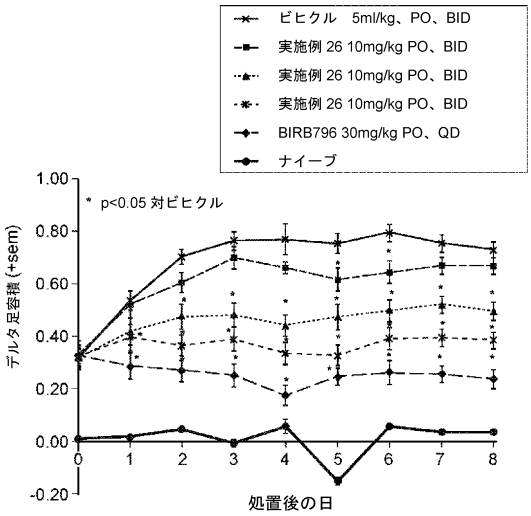
【図１】

図１


平均耳腫脹
(ベースラインからの Δμm)
200
150
100
50
0
p=0.0004
51.16%
p=0.001
50.29%
ビヒクル
実施例296
100mpk PO BID
抗P40抗体
400μg IP 1日目、4日目
研究の最終日

【図２】

図２


ビヒクル 5ml/kg、PO、BID
実施例 26 10mg/kg PO、BID
実施例 26 10mg/kg PO、BID
実施例 26 10mg/kg PO、BID
BIRB796 30mg/kg PO、QD
ナイーブ
* p<0.05 対ビヒクル
デルタ足容積 (+sem)
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
-0.20
0
1
2
3
4
5
6
7
8
処置後の日

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	*37/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ａ６１Ｐ	*3/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00	
Ａ６１Ｐ	*31/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/00	
Ａ６１Ｐ	*17/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02	
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*11/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/04	
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ	*1/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*25/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/02	
Ａ６１Ｐ	*25/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04	
Ａ６１Ｐ	*7/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/02	１０１
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00	
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ	*19/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/08	
Ａ６１Ｋ	*31/4015*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｋ	*31/4709*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4015	
Ａ６１Ｋ	*31/4725*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4709	
Ａ６１Ｋ	*31/517*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4725	
			Ａ６１Ｋ	31/517	

(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・ドライヴ　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 ７４００
(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 １３３８
(72)発明者 ニコラス パパイオアンヌ
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・プレイス 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

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第９７／３１００６（WO，Ａ１）
欧州特許出願公開第１７２４２６８（ＥＰ，Ａ１）

米国特許第３６７３２３８（ＵＳ，Ａ）
特開平２－４５４１９（ＪＰ，Ａ）
特開２００５－２７２４７４（ＪＰ，Ａ）
特表２００３－５０４３６０（ＪＰ，Ａ）
中国特許出願公開第１０１３５３３０７（ＣＮ，Ａ）
特開平４－３６４１５６（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　２０７／２６
Ｃ０７Ｄ　４０１／１２
Ｃ０７Ｄ　４０３／１２
Ａ６１Ｋ　３１／４０１５～５１７
Ａ６１Ｐ　１／０２～１６
Ａ６１Ｐ　３／００
Ａ６１Ｐ　７／００
Ａ６１Ｐ　９／００～１０
Ａ６１Ｐ　１１／００～０４
Ａ６１Ｐ　１３／１２
Ａ６１Ｐ　１７／００～０２
Ａ６１Ｐ　１９／０２～０８
Ａ６１Ｐ　２１／００
Ａ６１Ｐ　２５／００～０４
Ａ６１Ｐ　２７／０２
Ａ６１Ｐ　２９／００
Ａ６１Ｐ　３１／００
Ａ６１Ｐ　３７／０６～０８
Ａ６１Ｐ　４３／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）