(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 2 月 9 日(09.02.2012)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/018065 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 498/14 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01) *C07D 211/94* (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/067832

(22) 国際出願日: 2011 年 8 月 4 日(04.08.2011)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2010-175899 2010 年 8 月 5 日(05.08.2010) JP
特願 2010-277713 2010 年 12 月 14 日(14.12.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社(Shionogi & Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 隅野　幸仁(SUMINO, Yukihito) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 岡本　和也(OKAMOTO, Kazuya) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 桝井　盛泰(MASUI, Moriyasu) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 山田　大輔(YAMADA, Daisuke) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 五十嵐　史也(IKARASHI, Fumiya) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高山　裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社　知的財産部 Osaka (JP).

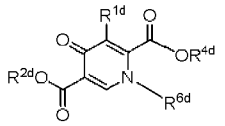
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,

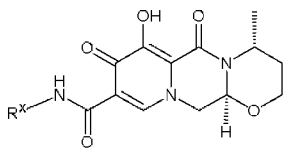
[続葉有]

(54) **Title**: PROCESS FOR PREPARING COMPOUND HAVING HIV INTEGRASE INHIBITORY ACTIVITY

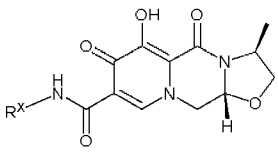
(54) 発明の名称 : ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する化合物の製造方法



(X4)



(Y1)



(Y2)

(57) **Abstract**: A process for preparing a compound represented by formula (Y1) or (Y2) [wherein R^x is an optionally substituted carbocyclyl -lower-alkyl group, or the like], using a novel process for preparing a pyridone derivative represented by formula (X4) [wherein R^{1d} is hydrogen, halogen, or the like; R^{2d} is hydrogen, a lower alkyl group, or the like, said lower alkyl group being optionally substituted with one or more selected from substituent group E; R^{4d} is a lower alkyl group or the like, said lower alkyl group being optionally substituted with one or more selected from substituent group E; and R^{6d} is a lower alkyl group or the like, said lower alkyl group being optionally substituted with one or more selected from substituent group E].

(57) 要約: 式（Ｘ４）：（式中、R^{1d}は、水素、ハロゲン等であり、R^{2d}は、水素、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル等であり、R^{4d}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル等であり、ならびに R^{6d}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル等である）で表わされるピリドン誘導体の新規な製造方法を用いた、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：（式中、R^xは、置換されていてもよい炭素環低級アルキル等である）で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

WO 2012/018065 A1

MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する化合物の製造方法

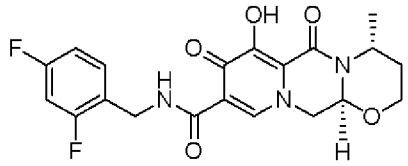
技術分野

[0001]　本発明は、ピロンおよびピリドン誘導体の新規な製造方法を用いた、ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する化合物の製造方法に関する。

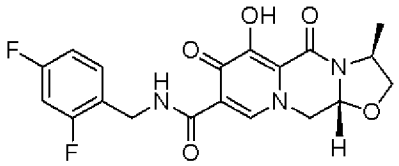
背景技術

[0002] 特許文献１には、抗ＨＩＶ薬として有用な式：

[化1]



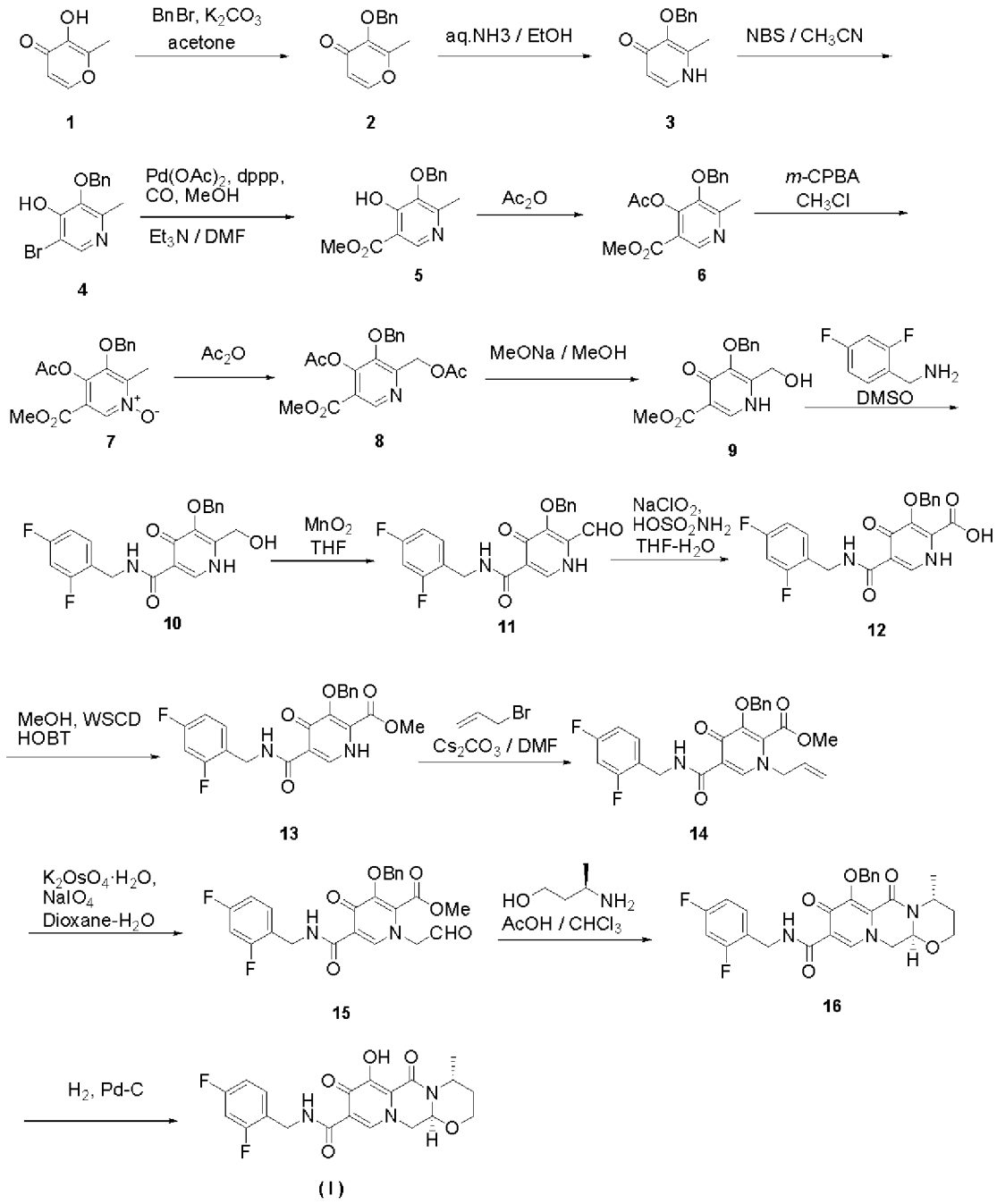
(I)



(II)

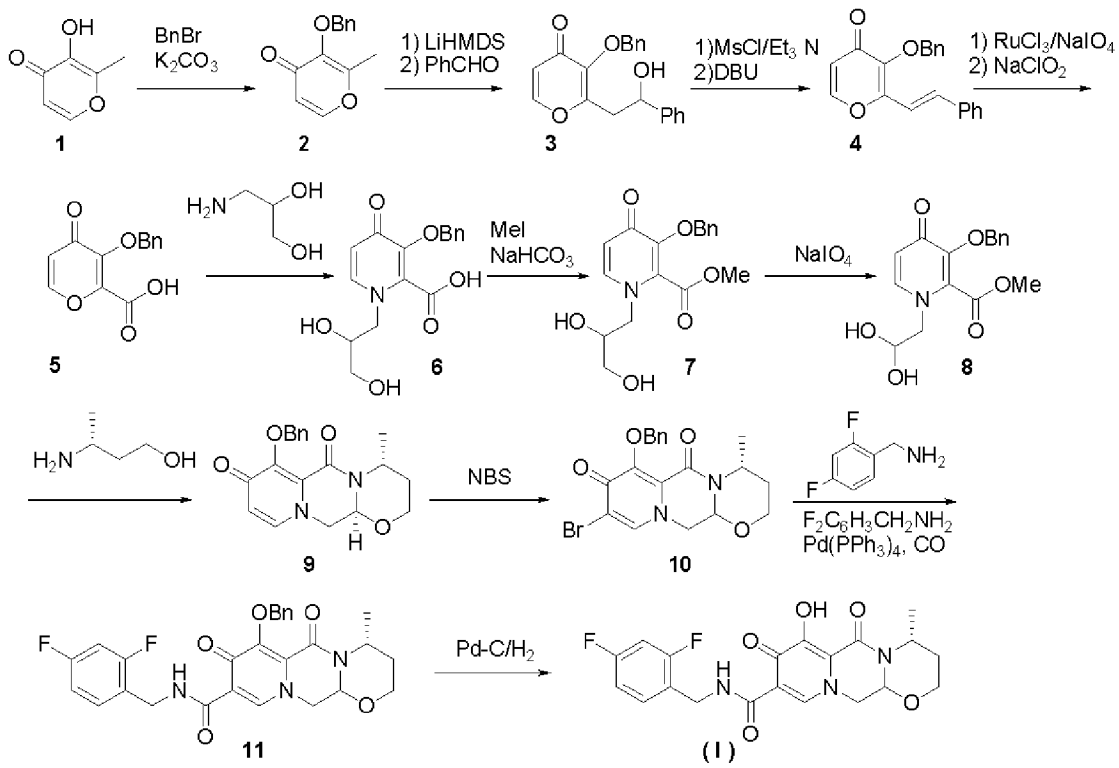
[0003] で示される化合物（Ｉ）および化合物（ＩＩ）等が記載されている。化合物（Ｉ）の製造方法として、以下の反応式が記載されている。

[化2]



[0004] また、特許文献２～６には、化合物（Ｉ）の改良製法として、以下の反応式が記載されている。

[化3]



[0005] しかし、これらの文献に記載の製造方法は、化合物（Ｉ）を得るための反応工程数がそれぞれ１６工程ないし１１工程と非常に長く、通算収率が低く非効率であること、毒性が高く危険を伴う反応を用いていること、高価な反応試薬を用いていること、ならびに環境上有害な試薬を用いていることなど、工業的製造法として満足のいく方法ではなかった。

したがって、化合物（Ｉ）および化合物（ＩＩ）、ならびにそれらの類縁化合物をより効率よく工業的に大量生産する方法の開発が要望されていた。

[0006] 非特許文献１および２には、ピラン－４－オンおよびピリジン－４－オンを製造する方法が記載されている。特許文献７および非特許文献３には、エナミノン誘導体を製造する方法が記載されている。しかし、これらの文献には、本発明に係るピロンジエステルおよびピリドンジエステルの製造方法は記載されていない。さらに、本発明に係る製造方法を行うことによる、ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する化合物の製造方法は記載されていない。

特許文献８は、出願人による国際特許出願である。ここに、本願と同一のピロンジエステルおよびピリドンジエステルの製造方法が記載されているが

、ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する化合物および抗ＨＩＶ薬に関する記載はない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第２００６／１１６７６４号パンフレット

特許文献2：国際公開第２０１０／０１１８１２号パンフレット

特許文献3：国際公開第２０１０／０１１８１９号パンフレット

特許文献4：国際公開第２０１０／０６８２６２号パンフレット

特許文献5：国際公開第２０１０／０６７１７６号パンフレット

特許文献6：国際公開第２０１０／０６８２５３号パンフレット

特許文献7：米国特許４７６９３８０Ａ

特許文献8：国際出願ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０５５３１６

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９９１，Ｖｏｌ．５６，Ｎｏ．１６， ｐｐ４９６３－４９６７

非特許文献2：Ｓｃｉｅｎｃｅ ｏｆ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２００５，Ｖｏｌ．１５， ｐｐ２８５－３８７

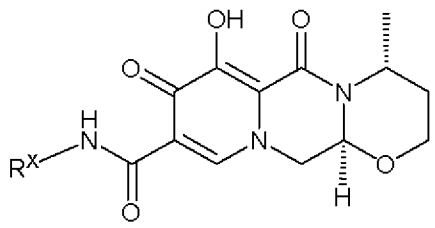
非特許文献3：Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ Ｐａｒｋｉｎ Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎ．１， １９９７，Ｉｓｓｕｅ．２， ｐｐ１６３－１６９

発明の概要

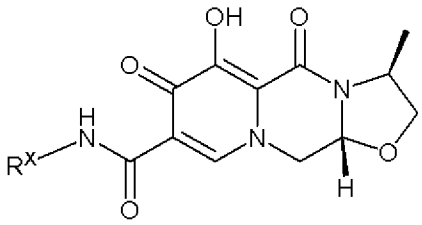
発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の目的は、新規なピロンおよびピリドン誘導体、それらの製造方法、ならびにそれらの使用方法を用いることにより、ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する抗ＨＩＶ薬として有用な化合物（Ｙ１）および化合物（Ｙ２）：

［化4］



（Y1）



（Y2）

（式中、R^Xは、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルである。

置換基群Ｅ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルチオ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルチオ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルアミノ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルアミノ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環アミノカルボニル、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環アミノカルボニル、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、および低級アルキルスルホニルアミノ；

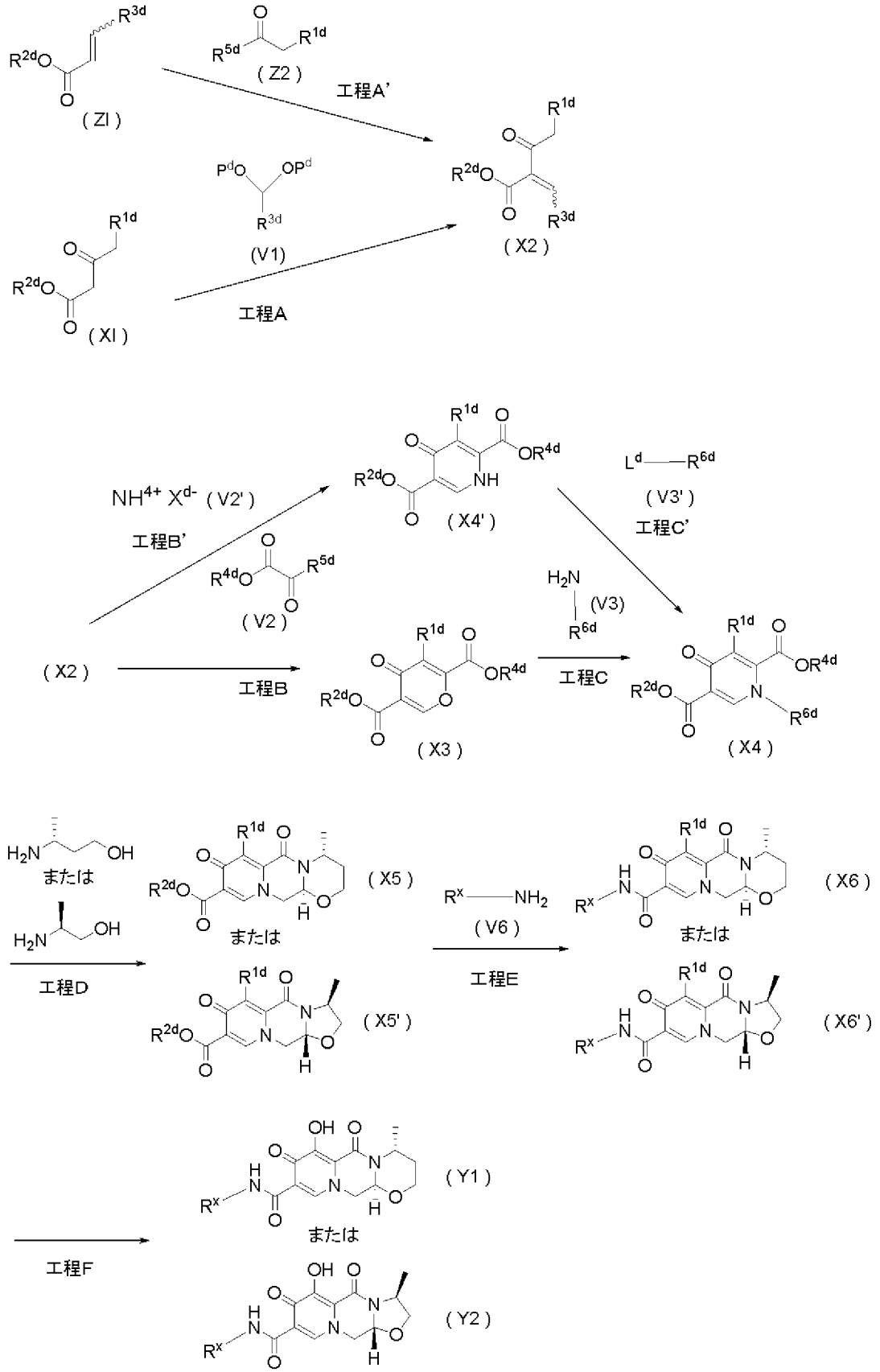
置換基群Ｆ：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、およびアミノ保護基）

で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を高効率的に製造することである。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明は、以下の反応式：

[化5]


(Z1)
(Z2)
工程A'
(V1)
(X2)
(XI)
工程A
NH4+ Xd- (V2')
工程B'
(V2)
(X4')
(V3')
工程C'
(X2)
工程B
(X3)
(V3)
工程C
(X4)
または
(X5)
(X5')
工程D
(V6)
工程E
(X6)
(X6')
工程F
(Y1)
(Y2)

に示される製造方法に関する、以下の項目を提供する。

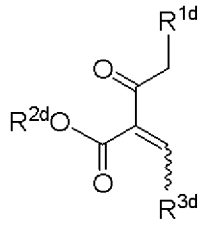
[0011] （項目１）

以下の工程：

（工程Ｂ）

式（Ｘ２）：

[化6]



（Ｘ2）

（式中、Ｒ^{1d}は、水素、ハロゲン、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、または－ＯＳｉ（Ｒ^{1e}）$_3$であり、

Ｒ^{1e}は、それぞれ独立して、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

Ｒ^{2d}は、水素、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

Ｒ^{3d}は、水素、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、－Ｎ（Ｒ^{3e}）$_2$、または－ＯＲ^{3e}であり、

Ｒ^{3e}は、それぞれ独立して置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、または－Ｎ（Ｒ^{3e}）$_2$において、隣接Ｎ原子と２つのＲ^{3e}が一緒になって複素環式基を形成していてもよく、ならびに

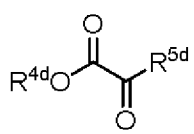
波線は、Ｅ体および／もしくはＺ体またはそれらの混合物を表わす。

置換基群Ｅ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルチオ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルチオ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルアミノ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルアミノ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環アミノカルボニル、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環アミノカルボニル、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、および低級アルキルスルホニルアミノ；

置換基群Ｆ：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、およびアミノ保護基）

で表わされる化合物と、式（Ｖ２）：

[化7]



（Ｖ2）

（式中、Ｒ^{4d}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、置換基

群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

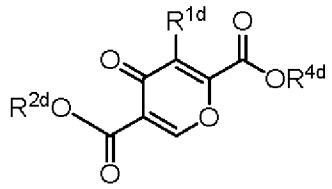
R^{5d}は、水素、ハロゲン、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、または－Ｏ－SO_2－R^{5e}であり、

R^{5e}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、ならびに

置換基群Ｅは前記と同意義である）

で表わされる化合物を反応させて式（Ｘ３）：

[化8]

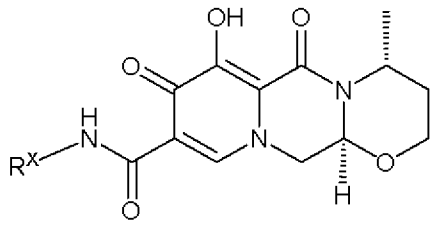


（X3）

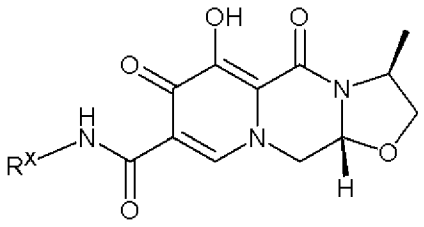
（式中、各記号は、前記と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化9]



（Y1）



（Y2）

（式中、R^Xは、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、ならびに

置換基群Ｅは前記と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

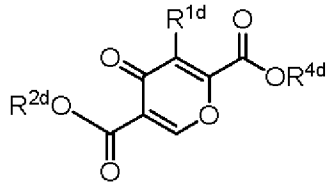
[0012]（項目２）

以下の工程：

（工程Ｃ）

式（Ｘ３）：

[化10]

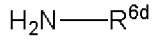


（Ｘ3）

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩および、式（Ｖ３）：

[化11]



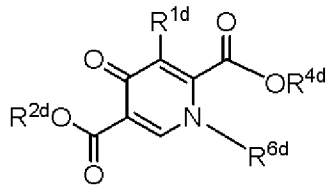
（Ｖ3）

（式中、Ｒ^{6d}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルケニルであり、ならびに

置換基群Ｅは項目１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を反応させて式（Ｘ４）：

[化12]



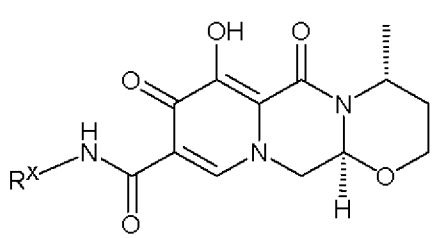
（Ｘ4）

（式中、各記号は、項目１または前記と同意義である）

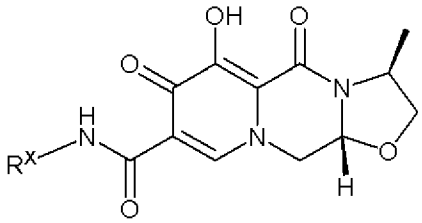
で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（

Ｙ２）：

[化13]



（Y1）



（Y2）

（式中、Ｒ×は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

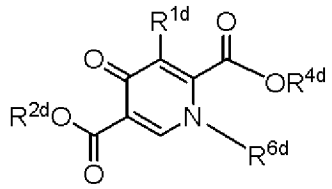
[0013]（項目３）

以下の工程：

（工程Ｄ）

式（Ｘ４）：

[化14]

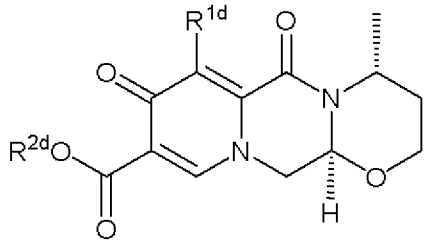


（X4）

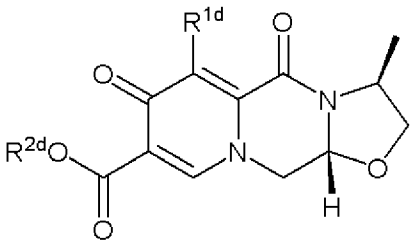
（式中、各記号は、項目１または２と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩および、（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させて式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化15]



（X5）

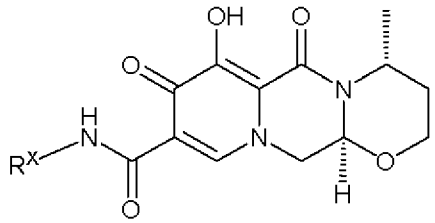


（X5’）

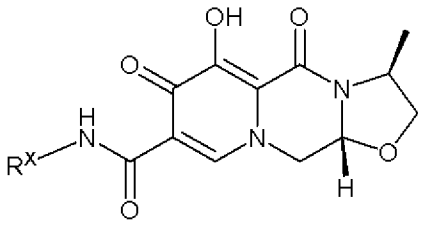
（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化16]



（Y1）



（Y2）

（式中、Ｒ^{x}は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

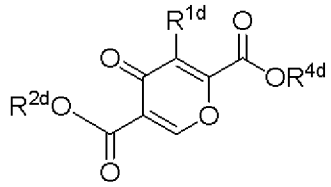
[0014]（項目４）

以下の工程：

（工程Ｃ）

式（Ｘ３）：

[化17]

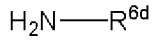


（X3）

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩と、式（Ｖ３）：

[化18]

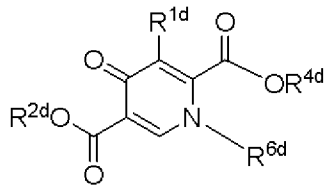


（V3）

（式中、Ｒ^{6d}は、項目２と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を反応させることにより、式（Ｘ４）：

[化19]



(X4)

（式中、各記号は、項目１または２と同意義である）

で表される化合物またはその塩を得る工程；

を含む、項目１記載の製造方法。

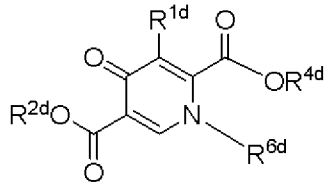
[0015] （項目５）

以下の工程：

（工程Ｄ）

式（Ｘ４）：

[化20]

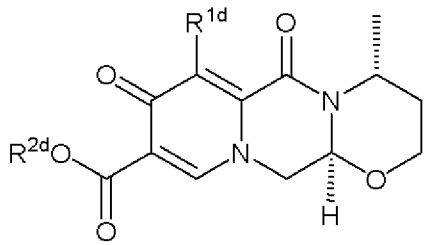


(X4)

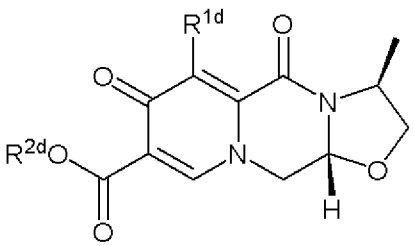
（式中、各記号は、項目１または２と同意義である）

で表される化合物またはその塩と、（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させて式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化21]



(X5)



(X5')

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、項目４記載の製造方法。

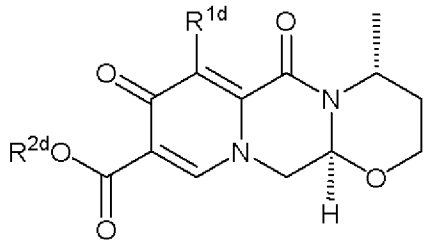
[0016] （項目６）

以下の工程：

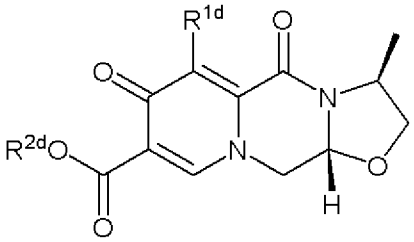
（工程Ｅ）

式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化22]



（Ｘ5）



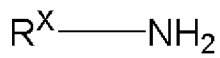
（Ｘ5’）

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表される化合物またはその塩と、

式（Ｖ６）：

[化23]

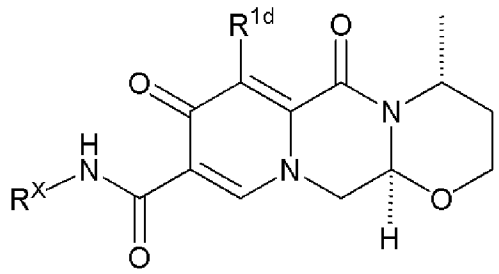


（Ｖ6）

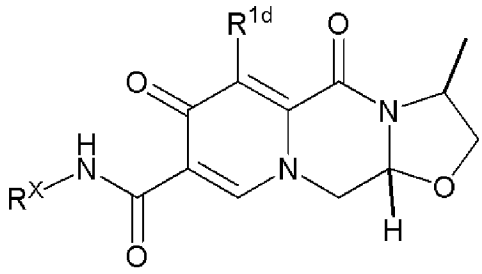
（式中、Ｒ×は、項目１と同意義である）

で表される化合物またはその塩を反応させて式（Ｘ６）または式（Ｘ６’）：

[化24]



（X6）



（X6'）

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表される化合物またはその塩を得る工程を含む、項目３または５記載の製造方法。

[0017]（項目７）

（工程Ｂ）および（工程Ｃ）を連続して行なうことを特徴とする、項目４、５、または６のいずれかに記載の製造方法。

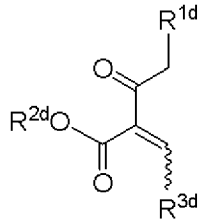
[0018]（項目８）

以下の工程：

（工程Ｂ’）

式（Ｘ２）：

[化25]

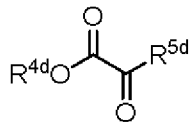


（X2）

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｖ２）：

[化26]

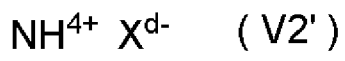


（V2）

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物、および式（Ｖ２’）：

[化27]

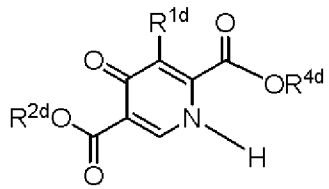


（V2'）

（式中、X^{d-}は、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンである）

で表わされる化合物を反応させて、式（Ｘ４’）：

[化28]

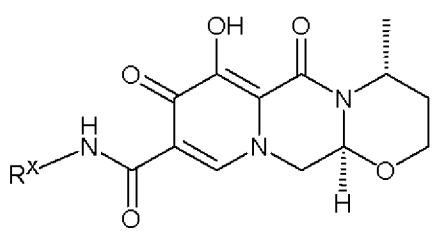


（X4'）

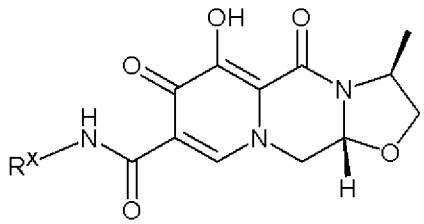
（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化29]



（Y1）



（Y2）

（式中、R^{x}は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

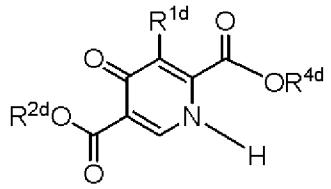
[0019]（項目９）

以下の工程：

（工程Ｃ’）

式（Ｘ４’）：

[化30]

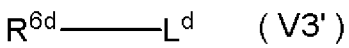


（X4'）

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表される化合物と、式（Ｖ３’）：

[化31]



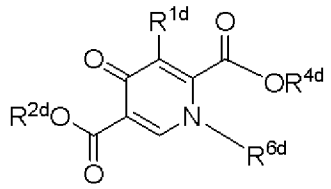
（V3'）

（式中、Ｒ^{6d}は、項目２と同意義であり、

Ｌ^{d}は脱離基である）

で表わされる化合物を反応させることにより、式（Ｘ４）：

[化32]



（X4）

（式中、各記号は、項目１または２と同意義である）

で表される化合物またはその塩を得る工程：

を含む、項目８記載の製造方法。

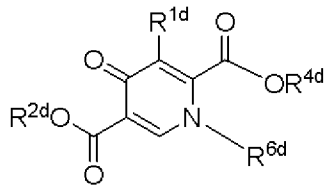
[0020]（項目１０）

以下の工程：

（工程Ｄ）

式（Ｘ４）：

[化33]

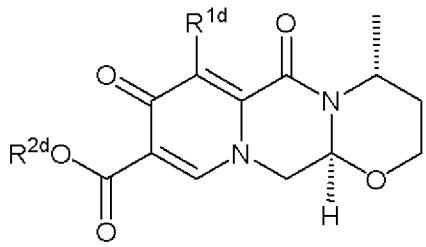


（X4）

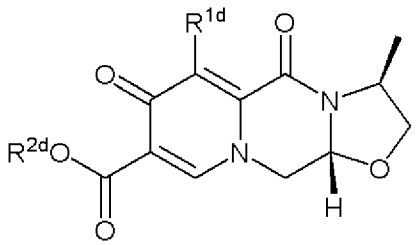
（式中、各記号は、項目１または２と同意義である）

で表される化合物と、（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させて式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化34]



（X5）



（X5’）

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、項目９記載の製造方法。

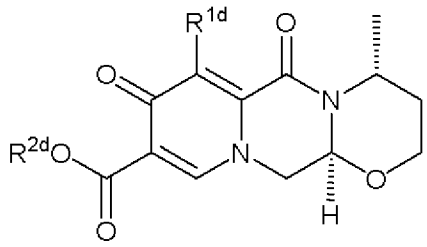
[0021]（項目１１）

以下の工程：

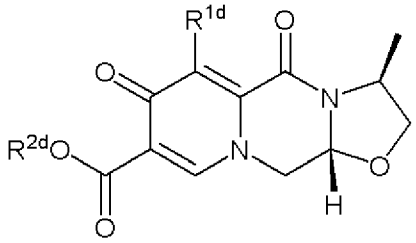
（工程Ｅ）

式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化35]



（X5）

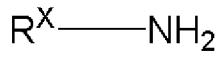


（X5’）

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表される化合物と、式（Ｖ６）：

[化36]

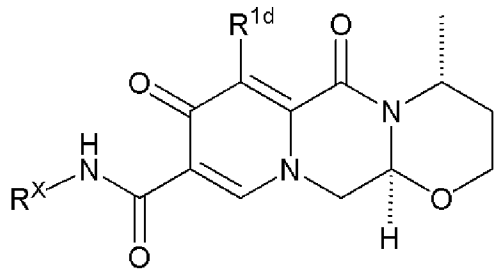


（V6）

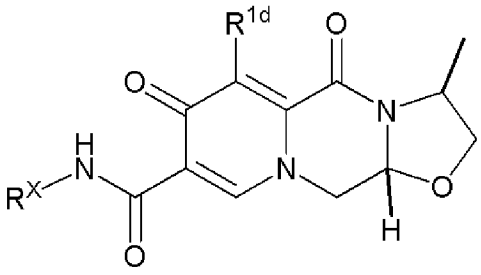
（式中、Ｒ×は、項目１と同意義である）

で表される化合物またはその塩を反応させて式（Ｘ６）または式（Ｘ６’）：

[化37]



（X6）



（X6’）

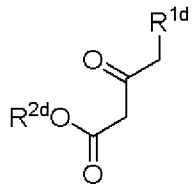
（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表される化合物またはその塩を得る工程を含む、項目１０記載の製造方法。

[0022]（項目１２）

式（Ｘ２）で表わされる化合物が、式（Ｘ１）：

[化38]

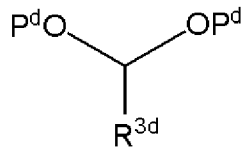


(X1)

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｖ１）：

[化39]



(V1)

（式中、Ｐ^{d}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルであり、ならびに

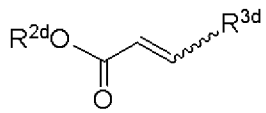
Ｒ^{3d}および置換基群Ｅは項目１と同意義である）

で表わされる化合物とを反応させることによって得られる、項目１、または４～１１のいずれかに記載の製造方法。

[0023] （項目１３）

式（Ｘ２）で表わされる化合物が、式（Ｚ１）：

[化40]

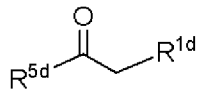


(Z1)

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｚ２）：

[化41]



(Z2)

（式中、各記号は、項目１と同意義である）

で表わされる化合物とを反応させることによって得られる、項目１、または４～１１のいずれかに記載の製造方法。

[0024] （項目１４）

Ｒ×が、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルである、項目１～１３のいずれかに記載の製造方法。

[0025] （項目１５）

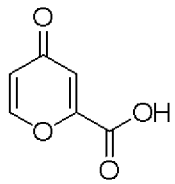
Ｒ×が、２，４－ジフルオロベンジルである、項目１～１３のいずれかに記載の製造方法。

[0026] （項目１６）

（工程Ｃ’’）

式（Ｗ１）：

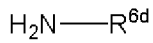
[化42]



(W1)

で表わされる化合物と、式（Ｖ３）：

[化43]

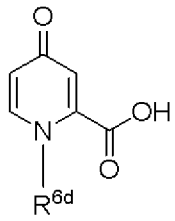


(V3)

（式中、Ｒ６ｄは、項目２と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を反応させて式（Ｗ２）：

[化44]



（W2）

（式中、R^{6d}は、項目２と同意義である）

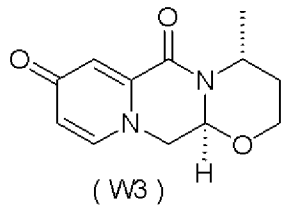
で表わされる化合物またはその塩を得る工程；

（工程Ｄ’’）

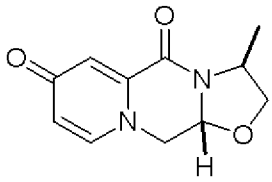
式（Ｗ２）で表される化合物と、

（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させることにより式（Ｗ３）または式（Ｗ４）：

[化45]



（W3）



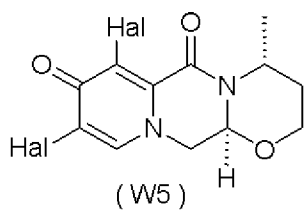
（W4）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；ならびに

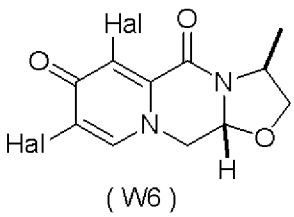
（工程Ｆ）

式（Ｗ３）または（Ｗ４）で表される化合物にハロゲン化剤を反応させて式（Ｗ５）または式（Ｗ６）：

[化46]



（W5）



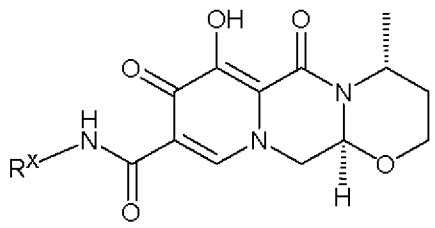
（W6）

（式中、Ｈａｌは、ハロゲン原子を表す）

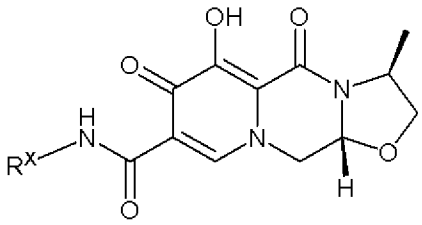
で表される化合物またはその塩を得る工程；

を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化47]



(Y1)



(Y2)

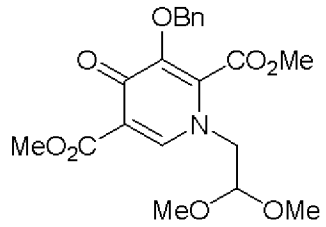
（式中、Ｒˣは、項目１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

[0027]（項目１７）

粉末Ｘ線回折スペクトルにおいて、回折角度（２θ）：１１．２±０．２°、１７．２±０．２°、１７．７±０．２°、２０．５±０．２°、２２．０±０．２°、２６．１±０．２°にピークを有する（Ｕ１）：

[化48]



(U1)

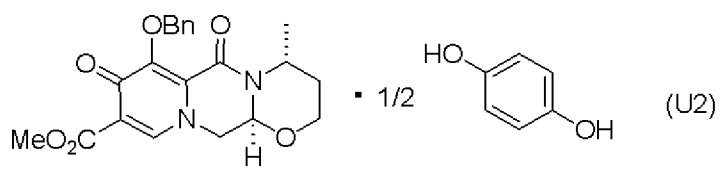
（式中、Ｍｅはメチル基、およびＢｎはベンジル基を表す）

で示される化合物またはその溶媒和物の結晶。

[0028]（項目１８）

粉末Ｘ線回折スペクトルにおいて、回折角度（２θ）：７．３±０．２°、１４．４±０．２°、１６．１±０．２°、１８．４±０．２°、２２．３±０．２°、２３．１±０．２°にピークを有する（Ｕ２）：

[化49]



(U2)

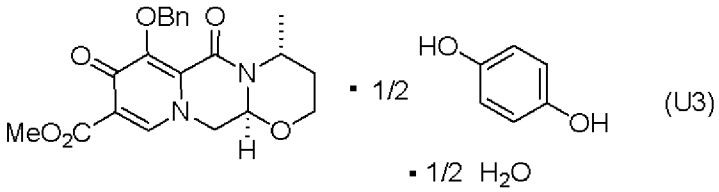
（式中、Ｍｅはメチル基、およびＢｎはベンジル基を表す）

で示される化合物またはその溶媒和物の結晶。

[0029] （項目１９）

粉末Ｘ線回折スペクトルにおいて、回折角度（２θ）：７．２±０．２°、１６．１±０．２°、１８．３±０．２°、２０．６±０．２°、２２．６±０．２°、２３．１±０．２°、２３．７±０．２°にピークを有する（Ｕ３）：

[化50]



(U3)

（式中、Ｍｅはメチル基、およびＢｎはベンジル基を表す）

で示される化合物またはその溶媒和物の結晶。

[0030] （項目２０）

図１に実質的に一致する粉末Ｘ線回折スペクトルにより特徴付けられる、項目１７に記載の結晶。

[0031] （項目２１）

図２に実質的に一致する粉末Ｘ線回折スペクトルにより特徴付けられる、項目１８に記載の結晶。

[0032] （項目２２）

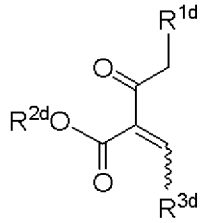
図３に実質的に一致する粉末Ｘ線回折スペクトルにより特徴付けられる、項目１９に記載の結晶。

[0033] 本発明は、別の態様として、以下の項目も提供する

[0034] （項目Ｉ）

式（Ｘ２）：

[化51]



(X2)

（式中、R^{1d}は、水素、ハロゲン、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、または－ＯＳｉ（R^{1e}）$_3$であり、

R^{1e}は、それぞれ独立して、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

R^{2d}は、水素、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

R^{3d}は、水素、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、－Ｎ（R^{3e}）$_2$、または－ＯR^{3e}であり、

R^{3e}は、それぞれ独立して置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、または－Ｎ（R^{3e}）$_2$において、隣接Ｎ原子と２つのR^{3e}が一緒になって複素環式基を形成していてもよく、ならびに

波線は、Ｅ体および／もしくはＺ体またはそれらの混合物を表わす。

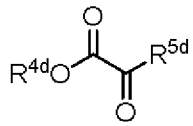
置換基群Ｅ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低

級アルキルオキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルチオ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルチオ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルアミノ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルアミノ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環アミノカルボニル、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環アミノカルボニル、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、および低級アルキルスルホニルアミノ；

置換基群Ｆ：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、およびアミノ保護基）

で表わされる化合物と、式（Ｖ２）：

[化52]



（Ｖ2）

（式中、Ｒ^{4d}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

Ｒ^{5d}は、水素、ハロゲン、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、または－Ｏ－ＳＯ$_2$－Ｒ^{5e}であり、

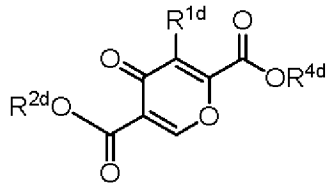
Ｒ^{5e}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Ｅで置

換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、ならびに

置換基群Ｅは前記と同意義である）

で表わされる化合物を反応させて式（Ｘ３）：

[化53]

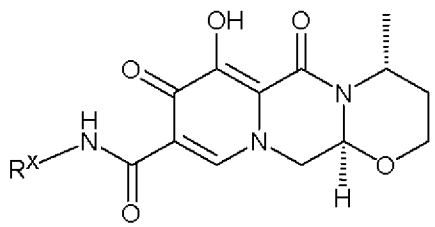


（Ｘ3）

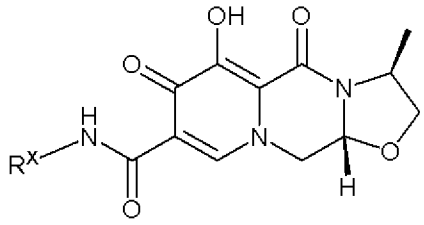
（式中、各記号は、前記と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化54]



（Ｙ1）



（Ｙ2）

（式中、Ｒ^{X}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、ならびに

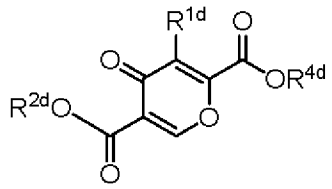
置換基群Ｅは前記と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

[0035]（項目ＩＩ）

式（Ｘ３）：

[化55]

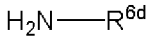


（X3）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩および、式（Ｖ３）：

[化56]



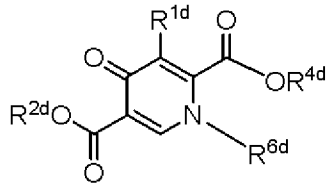
（V3）

（式中、Ｒ^{6d}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルケニルであり、ならびに

置換基群Ｅは項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を反応させて式（Ｘ４）：

[化57]

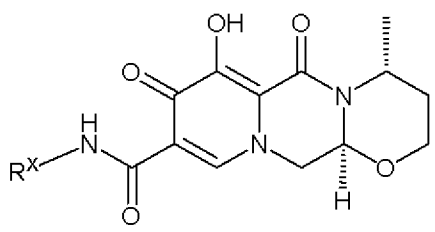


（X4）

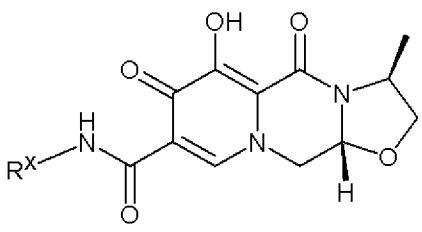
（式中、各記号は、項目Ｉまたは前記と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化58]



（Y1）



（Y2）

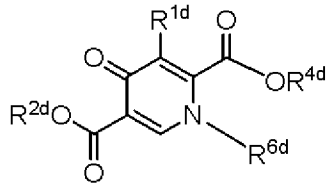
（式中、Ｒ×は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

[0036]（項目ＩＩＩ）

式（Ｘ４）：

[化59]

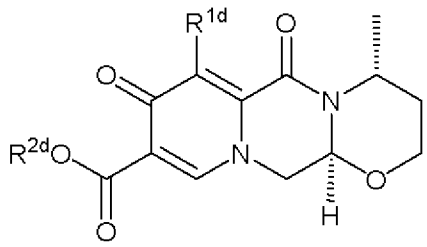


（X4）

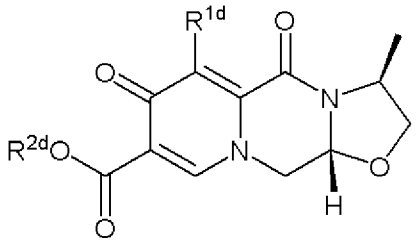
（式中、各記号は、項目ＩまたはＩＩと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩および、（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させて式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化60]



（X5）

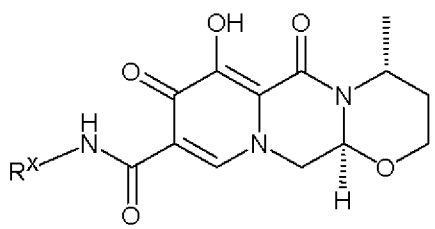


（X5’）

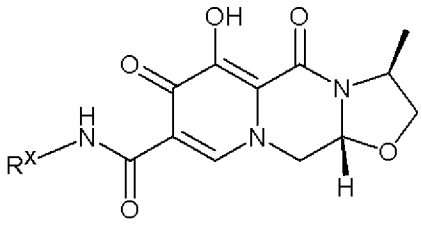
（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化61]



（Y1）



（Y2）

（式中、Ｒ×は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

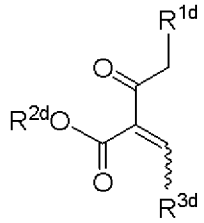
[0037]（項目ＩＶ）

以下の工程：

（工程Ｂ）

式（Ｘ２）：

[化62]

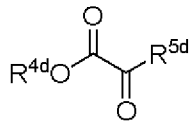


（Ｘ2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｖ２）：

[化63]

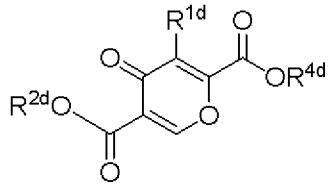


（Ｖ2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物を反応させることにより、式（Ｘ３）：

[化64]



（Ｘ3）

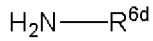
（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；ならびに、

（工程Ｃ）

式（Ｘ３）で表わされる化合物またはその塩と、式（Ｖ３）：

[化65]

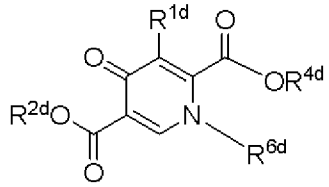


（Ｖ3）

（式中、Ｒ^{6d}は、項目ＩＩと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を反応させることにより、式（Ｘ４）：

[化66]



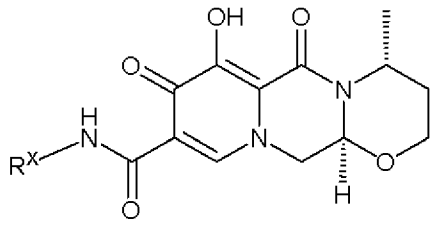
（Ｘ4）

（式中、各記号は、項目ＩまたはＩＩと同意義である）

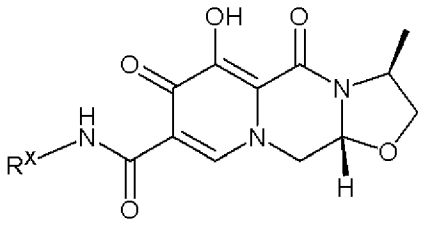
で表される化合物またはその塩を得る工程；

を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化67]



（Ｙ1）



（Ｙ2）

（式中、Ｒ^{x}は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

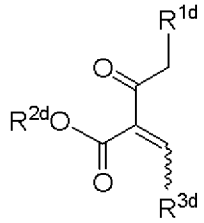
[0038]（項目ＩＶ’）

以下の工程：

（工程Ｂ）

式（Ｘ２）：

[化68]

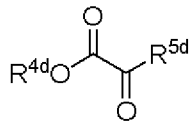


（X2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｖ２）：

[化69]

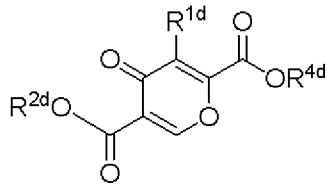


（V2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物を反応させることにより、式（Ｘ３）：

[化70]



（X3）

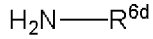
（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；

（工程Ｃ）

式（Ｘ３）で表わされる化合物と、式（Ｖ３）：

[化71]

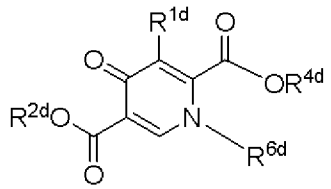


（V3）

（式中、Ｒ^{6d}は、項目ＩＩと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を反応させることにより、式（Ｘ４）：

[化72]



(X4)

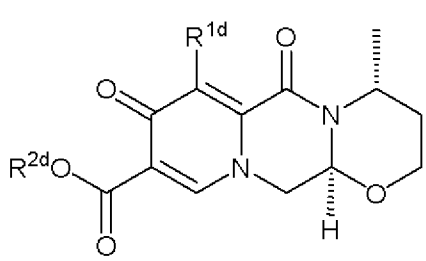
（式中、各記号は、項目Ｉまたは１１と同意義である）

で表される化合物またはその塩を得る工程；ならびに

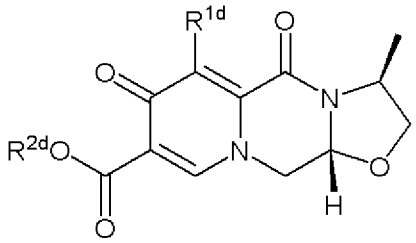
（工程Ｄ）

式（Ｘ４）で表される化合物またはその塩と、（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させて式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化73]



（X5）

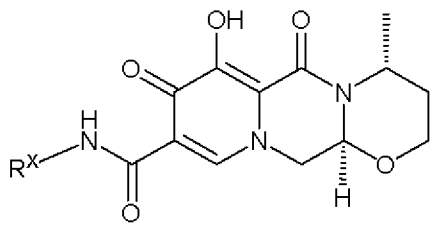


（X5’）

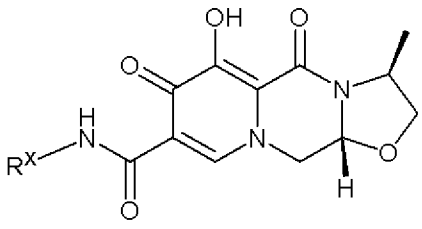
（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化74]



（Y1）



（Y2）

（式中、Ｒ×は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

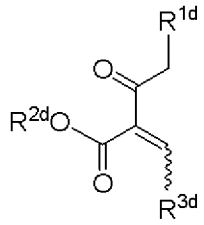
[0039]（項目ＩＶ’’）

以下の工程：

（工程Ｂ）

式（Ｘ２）：

[化75]

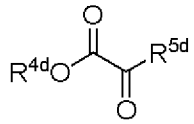


（Ｘ2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｖ２）：

[化76]

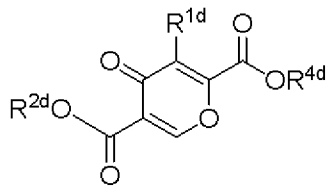


（Ｖ2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物を反応させることにより、式（Ｘ３）：

[化77]



（Ｘ3）

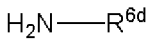
（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；

（工程Ｃ）

式（Ｘ３）で表わされる化合物と、式（Ｖ３）：

[化78]

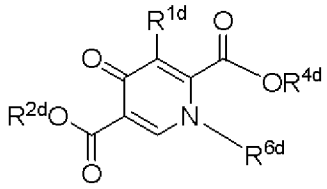


（V3）

（式中、R^{6d}は、項目ＩＩと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を反応させることにより、式（Ｘ４）：

[化79]



（X4）

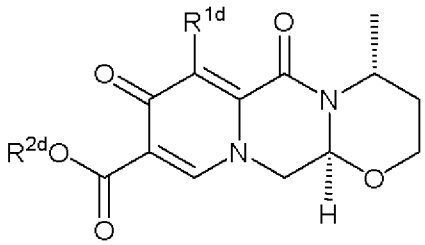
（式中、各記号は、項目Ｉまたは ＩＩと同意義である）

で表される化合物またはその塩を得る工程；

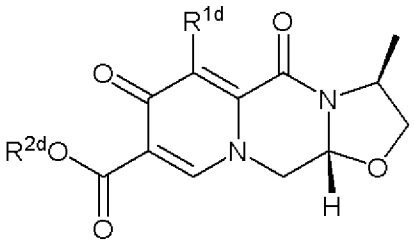
（工程Ｄ）

式（Ｘ４）で表される化合物またはその塩と、（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させて式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化80]



（X5）



（X5’）

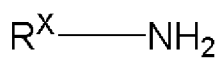
（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；ならびに

（工程Ｅ）

式（Ｖ６）；

[化81]

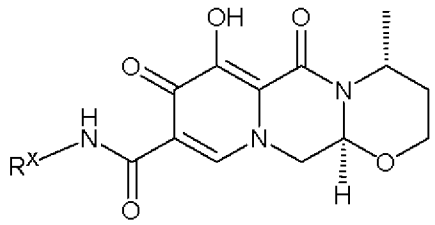


（Ｖ６）

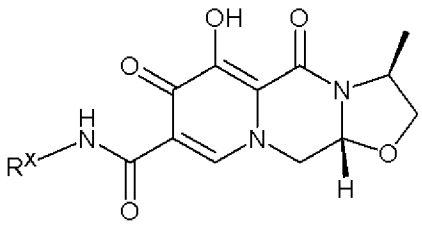
（式中、Ｒ×は、項目Ｉと同意義である）

で表される化合物またはその塩を反応させる工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化82]



（Ｙ1）



（Ｙ2）

（式中、Ｒ×は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

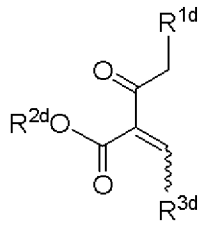
[0040]（項目Ｖ）

工程Ｂおよび工程Ｃを連続して行なうことを特徴とする、項目ＩＶ、ＩＶ’、またはＩＶ’’のいずれかに記載の製造方法。

[0041]（項目ＶＩ）

式（Ｘ２）：

[化83]

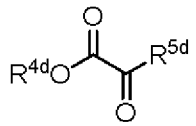


（Ｘ2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｖ２）：

[化84]

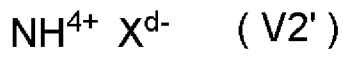


（V2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物、および式（Ｖ２’）：

[化85]

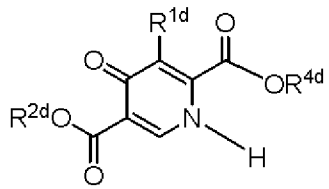


（V2'）

（式中、Ｘ$^{d-}$は、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンである）

で表わされる化合物を反応させて、式（Ｘ４’）：

[化86]

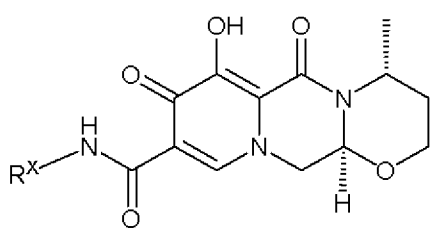


（X4'）

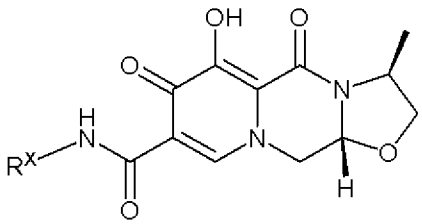
（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化87]



（Y1）



（Y2）

（式中、Ｒ^{x}は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

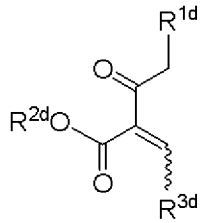
[0042]（項目ＶＩＩ）

以下の工程：

（工程Ｂ’）

式（Ｘ２）：

[化88]

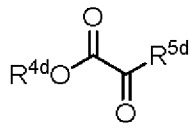


（X2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｖ２）：

[化89]



（V2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物、および式（Ｖ２’）：

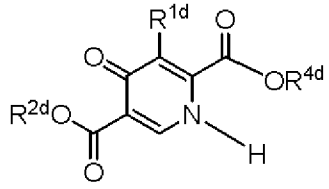
[化90]

$NH^{4+}\ X^{d-}$　（V2'）

（式中、X^{d-}は、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンである）

で表わされる化合物を反応させて、式（Ｘ４’）：

[化91]



（X4'）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；ならびに

（工程Ｃ’）

式（Ｘ４’）で表される化合物と、式（Ｖ３’）：

[化92]

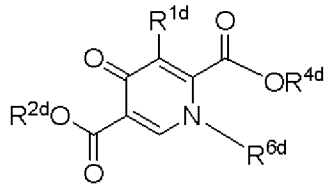
R^{6d}———L^{d}　　(V3')

（式中、R^{6d}は、項目ＩＩと同意義であり、

L^{d}は脱離基である）

で表わされる化合物を反応させることにより、式（Ｘ４）：

[化93]



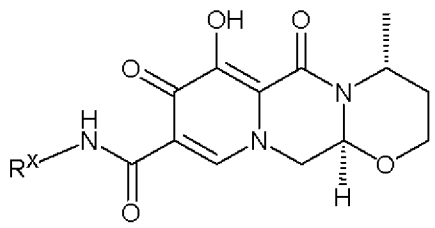
(X4)

（式中、各記号は、項目ＩまたはＩＩと同意義である）

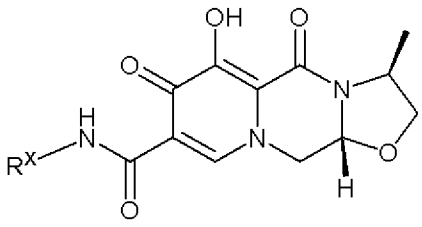
で表される化合物またはその塩を得る工程：

を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化94]



(Y1)



(Y2)

（式中、R^{x}は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

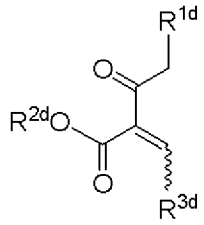
[0043]（項目ＶＩＩ’）

以下の工程：

（工程Ｂ’）

式（Ｘ２）：

[化95]

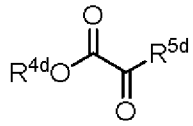


（X2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｖ２）：

[化96]



（V2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物、および式（Ｖ２’）：

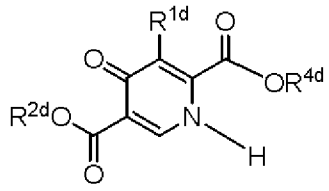
[化97]

$NH^{4+}\ X^{d-}$　（V2'）

（式中、X^{d-}は、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンである）

で表わされる化合物を反応させて、式（Ｘ４’）：

[化98]



（X4'）

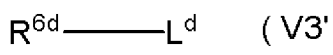
（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；

（工程Ｃ’）

式（Ｘ４’）で表される化合物と、式（Ｖ３’）：

[化99]



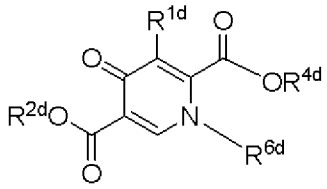
（Ｖ3'）

（式中、Ｒ^{6d}は、項目ＩＩと同意義であり、

Ｌ^{d}は脱離基である）

で表される化合物を反応させることにより、式（Ｘ４）：

[化100]



（Ｘ4）

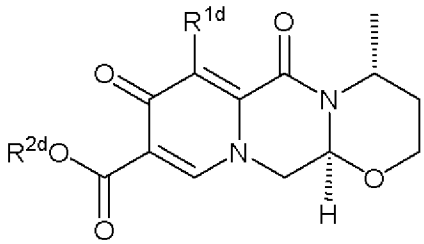
（式中、各記号は、項目Ｉまたは ＩＩと同意義である）

で表される化合物またはその塩を得る工程；ならびに

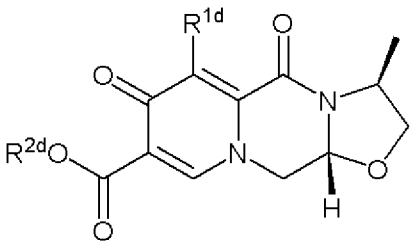
（工程Ｄ）

式（Ｘ４）で表される化合物と、（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させて式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化101]



（Ｘ5）

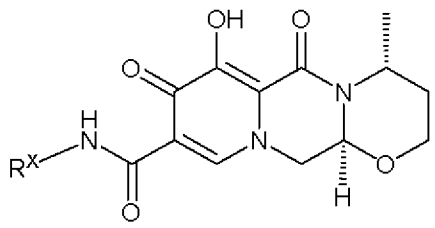


（Ｘ5’）

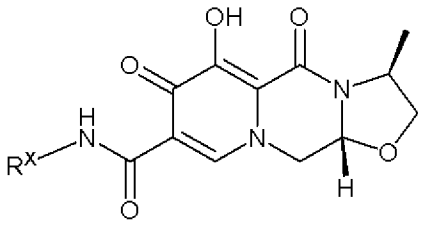
（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化102]



（Y1）



（Y2）

（式中、Ｒ×は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

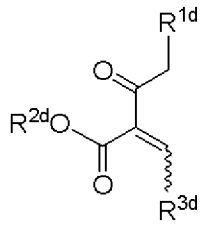
[0044]（項目ＶＩＩ’’）

以下の工程：

（工程Ｂ’）

式（Ｘ２）：

[化103]

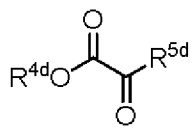


（X2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｖ２）：

[化104]



（V2）

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物、および式（Ｖ２’）：

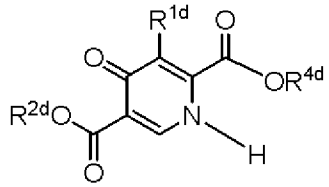
[化105]

$NH^{4+}\ X^{d-}$　（V2'）

（式中、X^{d-}は、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンである）

で表わされる化合物を反応させて、式（Ｘ４’）：

[化106]



（X4'）

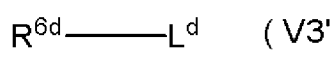
（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；

（工程Ｃ’）

式（Ｘ４’）で表される化合物またはその塩と、式（Ｖ３’）：

[化107]



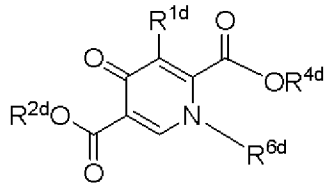
（V3'）

（式中、R^{6d}は、項目ＩＩと同意義であり、

L^dは脱離基である）

で表される化合物を反応させることにより、式（Ｘ４）：

[化108]



（X4）

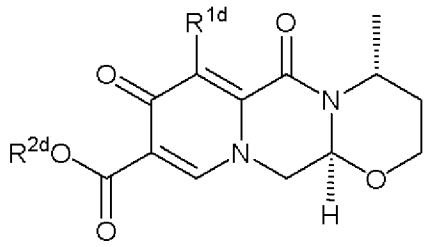
（式中、各記号は、項目ＩまたはＩＩと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；

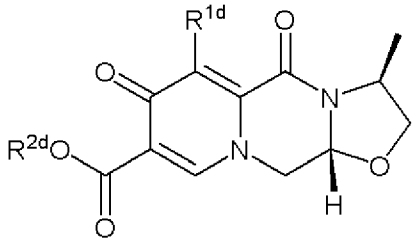
（工程Ｄ）

式（Ｘ４）で表される化合物と、（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させて式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化109]



（X5）



（X5'）

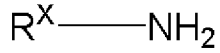
（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；ならびに

（工程Ｅ）

式（Ｖ６）；

[化110]

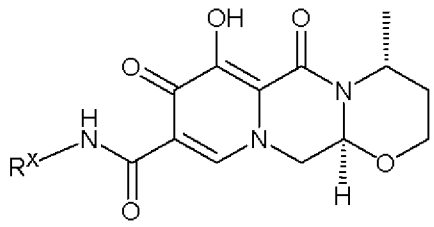


（V6）

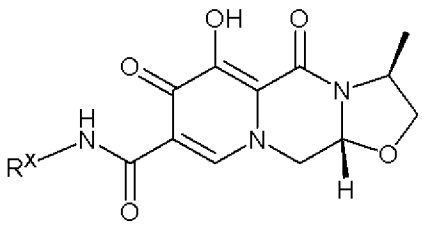
（式中、Ｒ×は、項目Ｉと同意義である）

で表される化合物またはその塩を反応させる工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化111]



（Y1）



（Y2）

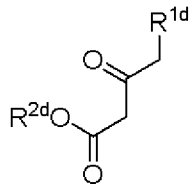
（式中、Ｒ×は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

[0045]（項目ＶＩＩＩ）

式（Ｘ２）で表わされる化合物が、式（Ｘ１）：

[化112]

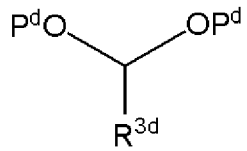


(X1)

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｖ１）：

[化113]



(V1)

（式中、Ｐ^{d}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルであり、ならびに

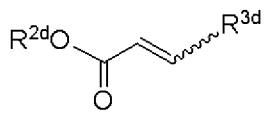
Ｒ^{3d}および置換基群Ｅは項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物とを反応させることによって得られる、項目Ｉ、ＩＶ、ＩＶ’、ＩＶ’’、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩ’、またはＶＩＩ’’のいずれかに記載の製造方法。

[0046] （項目ＩＸ）

式（Ｘ２）で表わされる化合物が、式（Ｚ１）：

[化114]

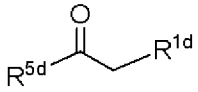


(Z1)

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｚ２）：

[化115]



(Z2)

（式中、各記号は、項目Ｉと同意義である）

で表わされる化合物とを反応させることによって得られる、項目Ｉ、ＩＶ、ＩＶ’、ＩＶ’’、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩ’、またはＶＩＩ’’のいずれかに記載の製造方法。

[0047] （項目Ｘ）

Ｒ×が、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルである、項目Ｉ～ＶＩＩ、ＩＶ’、ＩＶ’’ 、ＶＩＩ’、またはＶＩＩ’’のいずれかに記載の製造方法。

[0048] （項目ＸＩ）

Ｒ×が、２，４－ジフルオロベンジルである、項目Ｉ～ＶＩＩ、ＩＶ’、ＩＶ’’ 、ＶＩＩ’、またはＶＩＩ’’のいずれかに記載の製造方法。

発明の効果

[0049] 本発明は、ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する抗ＨＩＶ薬として有用な化合物（ＹＩ）および化合物（Ｙ２）を従来法よりも短い工程で製造することができ、高収率で効率的に製造することができる。また、本発明は、毒性を伴う反応試薬の使用を回避しうる、危険を伴う反応を回避しうる、高価な反応試薬の使用を回避しうる、ならびに環境上有害な試薬や溶媒の使用を回避しうる、などの複数の利点を有する。したがって、本発明は、抗ＨＩＶ薬の工業的製造方法として有用である。

また、本発明にかかる化合物（Ｕ１）、（Ｕ２）および（Ｕ３）の結晶は、熱安定性が高い、光安定性が高い、不純物の精製除去効果が高い、取り扱いが容易である、および／または吸湿性が低い等の利点を有し、これらを使用することにより効率的な製造を行うことができる。

図面の簡単な説明

[0050] [図1]実施例１２の第一工程で得られた化合物１２Ｂの粉末Ｘ線回折パターンである。縦軸はピーク強度、横軸は回折角度（２θ）を示す。

[図2]実施例１５Ａで得られた化合物１５Ａの粉末Ｘ線回折パターンである。縦軸はピーク強度、横軸は回折角度（２θ）を示す。

[図3]実施例１５Ｂで得られた化合物１５Ｂの粉末Ｘ線回折パターンである。縦軸はピーク強度、横軸は回折角度（２θ）を示す。

発明を実施するための形態

[0051] 本明細書中における用語について以下に説明する。各用語は、単独または他の用語との併用で、同一の意味を示す。

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を含有する。

「低級アルキル」とは、炭素数１～１５、好ましくは炭素数１～１０、より好ましくは炭素数１～６、さらに好ましくは炭素数１～４、最も好ましくは炭素数１または２の直鎖又は分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ｎ－ヘプチル、イソヘプチル、ｎ－オクチル、イソオクチル、ｎ－ノニル及びｎ－デシル等が挙げられる。「低級アルキル」の好ましい態様として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチルが挙げられる。

「低級アルケニル」とは、任意の位置に１以上の二重結合を有する炭素数２～１５、好ましくは炭素数２～１０、より好ましくは炭素数２～６、さらに好ましくは炭素数２～４の直鎖又は分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテ

ニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等を包含する。「低級アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられ、特に好ましい態様としてアリルが挙げられる。

[0052] 「低級アルキルオキシ」、「低級アルキルカルボニル」、「低級アルキルオキシカルボニル」、「炭素環低級アルキル」、「複素環低級アルキル」、「ハロゲノ低級アルキル」、「炭素環低級アルキルオキシ」、「複素環低級アルキルオキシ」、「ハロゲノ低級アルキルオキシ」、「低級アルキルオキシ低級アルキル」、「低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ」、「低級アルキルアミノ」、「低級アルキルカルボニルアミノ」、「低級アルキルアミノカルボニル」、「低級アルキルスルホニル」、「低級アルキルスルホニルアミノ」、「炭素環低級アルキルチオ」、「複素環低級アルキルチオ」、「炭素環低級アルキルアミノ」、「複素環低級アルキルアミノ」、の低級アルキル部分も上記「低級アルキル」と同様である。

「ハロゲノ低級アルキル」、および「ハロゲノ低級アルキルオキシ」のハロゲン部分も上記「ハロゲン」と同様である。ここでそれぞれ「低級アルキル」、および「低級アルキルオキシ」のアルキル基上の任意の位置が、同一または異なる１または複数個のハロゲン原子で置換されていてもよい。

[0053] 「炭素環式基」は、炭素数３～２０、好ましくは炭素数３～１６、より好ましくは炭素数４～１２の炭素環式基を意味し、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよび非芳香族縮合炭素環式基等を包含する。

「シクロアルキル」とは炭素数３～１６、好ましくは炭素数３～１２、より好ましくは炭素数４～８の炭素環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。

「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に１以上の二重結合を有しているものを包含し、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチニル、シ

クロオクチニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含し、特にフェニルが好ましい。

「非芳香族縮合炭素環式基」とは、上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」および「アリール」から選択される２個以上の環状基が縮合した基を包含し、例えばインダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル、アダマンチル等が挙げられる。

[0054] 「炭素環式基」の好ましい態様としては、シクロアルキル、アリールおよび非芳香族縮合炭素環式基が挙げられ、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル等が挙げられる。

「炭素環低級アルキル」、「炭素環低級アルキルオキシ」、「炭素環低級アルキルチオ」、「炭素環低級アルキルアミノ」、「炭素環オキシ」、「炭素環カルボニル」、「炭素環アミノカルボニル」の炭素環部分も上記「炭素環式基」と同様である。ここで、「炭素環低級アルキル」の特に好ましい態様は、ベンジルである。

「炭素環低級アルキルオキシ」の好ましい態様としては、ベンジルオキシが挙げられる。

「炭素環低級アルキルチオ」の好ましい態様としては、ベンジルチオが挙げられる。

「炭素環低級アルキルアミノ」の好ましい態様としては、ベンジルアミノが挙げられる。

「炭素環オキシ」の好ましい態様としては、フェニルオキシが挙げられる。

「炭素環カルボニル」の好ましい態様としては、フェニルカルボニルが挙げられる。

「炭素環アミノカルボニル」の好ましい態様としては、フェニルアミノカルボニルが挙げられる。

[0055] 「複素環式基」としては、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に１以上有するヘテロアリール、非芳香族複素環式基、２環の縮合複素環式基、３環の縮合複素環式基等の複素環式基を包含する。

「ヘテロアリール」とは、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等の５～６員の芳香族環式基が挙げられる。

「非芳香族複素環式基」とは、ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキソラニル等が挙げられる。

「２環の縮合複素環式基」とは、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、チエノピリジル、チエノピロリル、チエノピラゾリル、チエノピラジニル、フロピロリル、チエノチエニル、イミダゾピリジル

、ピラゾロピリジル、チアゾロピリジル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロトリアニジル、ピリダゾロピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキソニル、クロマニル、クロメニル、オクタヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾオキセジニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、ジヒドロチエノジオキシニル等が挙げられる。

「３環の縮合複素環式基」とは、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル、イミダゾキノリル、テトラヒドロカルバゾリル等が挙げられる。

[0056] 「複素環式基」の好ましい態様としては、５～６員のヘテロアリールまたは非芳香族複素環式基、３環の縮合複素環式基が挙げられる。

「複素環低級アルキル」、「複素低級アルキルオキシ」、「複素低級アルキルチオ」、「複素環低級アルキルアミノ」、「複素環オキシ」、「複素環カルボニル」、「複素環アミノカルボニル」の複素環部分も上記「複素環式基」と同様である。ここで、「複素環低級アルキル」の特に好ましい態様は、ピリジルメチルである。

「複素環低級アルキルオキシ」の好ましい態様としては、ピリジルメチルオキシが挙げられる。

「複素環低級アルキルチオ」の好ましい態様としては、ピリジルメチルチオが挙げられる。

「複素環低級アルキルアミノ」の好ましい態様としては、ピリジルメチルアミノが挙げられる。

「複素環オキシ」の好ましい態様としては、ピリジルオキシが挙げられる。

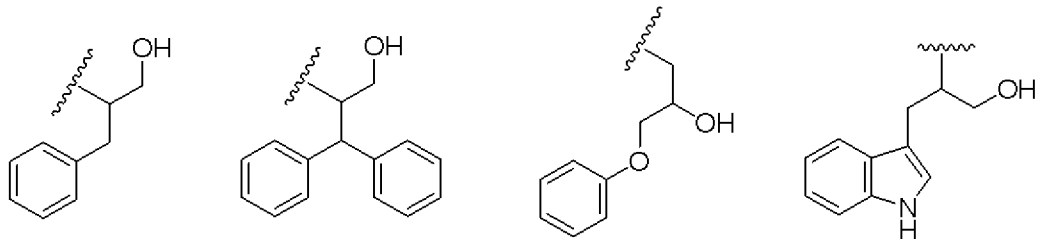
「複素環カルボニル」の好ましい態様としては、ピリジルカルボニルが挙げられる。

「複素環アミノカルボニル」の好ましい態様としては、ピリジルアミノカルボニルが挙げられる。

[0057] 「工程Ｂおよび工程Ｃを連続して行なう」とは、工程Ｂの終了後、工程Ｂの生成物の単離操作（例えば、晶析濾取、蒸留など）、抽出操作やカラムクロマト精製などを行わずに、工程Ｃを実施することを意味する。工程Ｂを行なう反応容器と、工程Ｃを行なう反応容器は同一であっても異なっていても良い。

[0058] 「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル」とは、「低級アルキル」が、無置換であるか、または１個もしくは複数個の化学的に許容できる置換基群Ｅから選ばれる置換基が結合していることを意味する。置換基が複数個結合している場合は、複数個の置換基は同一または異なっていてもよい。例えば、メチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、および

[化116]



などが挙げられる。

[0059] 「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基」とは、「炭素環式基」が、無置換であるか、または１個もしくは複数個の化学的に許容できる置換基群Ｅから選ばれる置換基が結合していることを意味する。置換基が複数個結合している場合は、複数個の置換基は同一または異なっていてもよい。例えば、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、メトキシフルオロフェニルなどを包含する。

「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」とは、「炭素

環式基」および／または「低級アルキル」が、無置換であるか、または１個もしくは複数個の化学的に許容できる置換基群Ｅから選ばれる置換基が結合していることを意味する。置換基が複数個結合している場合は、複数個の置換基は同一または異なっていてもよい。例えば、４－フルオロベンジル、２，４－ジフルオロベンジル、４－メトキシ２－フルオロベンジル、４－メトキシフェニルジフルオロメチルなどを包含する。

「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」、「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ」、「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ」、および「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルケニル」も同様の意味である。

[0060] 「置換基群Fで置換されていてもよい炭素環式基」とは、「炭素環式基」が、無置換であるか、または１個もしくは複数個の化学的に許容できる置換基群Fから選ばれる置換基が結合していることを意味する。置換基が複数個結合している場合は、複数個の置換基は同一または異なっていてもよい。例えば、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、メトキシフルオロフェニルなどを包含する。

「置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ」とは、「炭素環式基」部分が、無置換であるか、または１個もしくは複数個の化学的に許容できる置換基群Fから選ばれる置換基が結合していることを意味する。置換基が複数個結合している場合は、複数個の置換基は同一または異なっていてもよい。例えば、フルオロベンジルオキシ、ジフルオロベンジルオキシ、メトキシフルオロベンジルオキシなどを包含する。

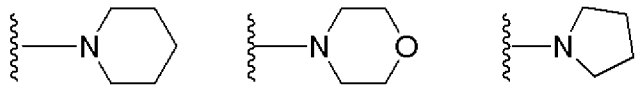
「置換基群Fで置換されていてもよい複素環式基」、「置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ」、「置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルチオ」、「置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルチオ」、「置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルアミノ」、「置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルアミノ」、「置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環オキシ」、「置

換基群Ｆで置換されていてもよい複素環オキシ」、「置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環カルボニル」、「置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環カルボニル」、「置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環アミノカルボニル」、および「置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環アミノカルボニル」も同様の意味である。

[0061] 「－Ｎ（R^{3e}）$_2$において、隣接Ｎ原子と２つのR^{3e}が一緒になって複素環式基を形成していてもよく」とは、

例えば、以下で示される式などを包含する。

[化117]



[0062] 「アミノ保護基」とは、一般的なアミノ基の保護基であればよく、例えば、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ Ｇｒｅｅｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）に記載のアミノ保護基として例示される。好ましくは、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基である。

「カルボキシル保護基」とは、一般的なカルボキシル基の保護基であればよく、例えば、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ Ｇｒｅｅｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）に記載のカルボキシル保護基として例示される。好ましくは、メチル基、エチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、メトキシメチル基、アリル基、ベンジル基、ｐ－メトキシベンジル基などが挙げられる。

[0063] X^dにおける「アンモニウムカチオンのカウンターアニオン」とは、ハロゲン$^-$、CH_3COO^-、$HCOO^-$、NO_3^-、BF_4^-、PF_6^-、HO^-、Ｐｈ－SO_3^-、CH_3－Ｐｈ－SO_3^-、CH_3－SO_3^-、PO_4^{3-}、SO_4^{2-}またはHSO_4^-などが挙げられる。好ましくは、ハロゲン$^-$、CH_3COO^-、NO_3^-、SO_4^{2-}である。アニオンが２価または3価の場合は、NH_4^+カチオンはそれぞれ２分子または３分子結合していることにより、帯電していない状態

になっているものを示す。

$NH_4^+X^{d-}$の具体的例としては、$NH_4^+Cl^-$、$NH_4^+CH_3COO^-$、$(NH_4^+)_2SO_4^{2-}$、$(NH_4^+)_3PO_4^{3-}$などが挙げられる。

[0064] 「脱離基」とは、求核反応により脱離する置換基を示し、ハロゲン、－O－SO_2－CH_3、－O－SO_2－CF_3、－O－SO_2－Phまたは－O－SO_2－Ph－CH_3などが挙げられる。好ましくは、ハロゲンである。

（ここで、Phは、フェニル基を表わす）

[0065] 塩としては、塩基性塩または酸性塩が挙げられる。

塩基性塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；

アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ブロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N，Nージベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩；

ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；

テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第４級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマール酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

カルボキシル基およびヒドロキシル基における塩は、塩基性塩が好ましく、アルカリ金属塩がより好ましい。特に好ましい塩の例として、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩等が挙げられる。最も好ましい塩の例として、ナトリウム塩が挙げられる。

アミン部位における塩は、酸性塩が好ましく、無機酸塩がより好ましい。好ましい塩の例として、塩酸塩、硫酸塩等が挙げられる。

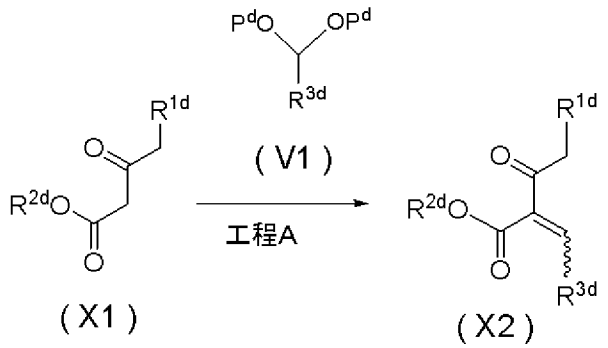
[0066] 以下に、本発明程の製造方法について説明する。

[0067] （工程Ａ）

本工程は、以下の反応式に示すように、化合物（Ｘ１）および化合物（Ｖ１）を反応させて、化合物（Ｘ２）を含む溶液を得る工程である。

ここで「溶液」とは、化合物（Ｘ２）が溶解した状態のものを意味するが、化合物（Ｘ２）が完全に溶解せず分散している懸濁液状態のもの、またはスラリー状態であるものも包含する。以下、本明細書中における「溶液」は、全て同様に懸濁液状態のもの、またはスラリー状態であるものも包含する。

[化118]



（式中、各記号は前記と同意義である）

化合物（Ｘ１）は、市販の試薬であるか、公知の方法により得ることができる。

[0068] Ｒ^{1d}がハロゲンの場合には、溶媒中、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルコール、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルアルコール、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルアルコー

ル、または（R^{1e}）$_3$Ｓｉ－ＯＨ等のアルコール試薬を加え、所望により塩基存在下で求核置換反応をすることによって、R^{1d}が置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、または－ＯＳｉ（R^{1e}）$_3$である化合物（Ｘ１）を得ることもできる。

[0069] R^{1d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。好ましくはメトキシである。

R^{1d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ」の例としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、２，４－ジフルオロベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシ等が挙げられる。好ましくはベンジルオキシである。

R^{1d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ」の例としては、ピリジルメチルオキシ等が挙げられる。

R^{1d}の好ましい態様は、水素、クロロ、ブロモ、メトキシ、ベンジルオキシである。

[0070] R^{1d}が、－ＯＳｉ（R^{1e}）$_3$のとき、R^{1e}の好ましい態様は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル等である。

[0071] R^{2d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル等が挙げられる。

R^{2d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」の例としては、ベンジル、４－メトキシベンジル等が挙げられる。

R^{2d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキル」の例としては、ピリジルメチル等が挙げられる。

R^{2d}の好ましい態様は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ベンジル、４－メトキシベンジル等である。

[0072] 上記の（Ｘ１）を得るための求核置換反応の反応溶媒としては、非プロトン性の溶媒が好ましい。例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、酢酸エチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノンまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

上記の塩基としては、アルコール試薬の脱プロトン化が可能である塩基であれば良く、例えば、ｎ－ブチルリチウム、ｔｅｒｔ－ブチルリチウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等が挙げられる。

塩基の量は、R^{1d}がハロゲンである化合物（Ｘ１）に対して、約１．０～３．０モル等量である。

アルコール試薬の量は、R^{1d}がハロゲンである化合物（Ｘ１）に対して、約０．５～１．５モル等量である。

反応温度は、通常、０℃～還流温度であり、好ましくは室温～５０℃である。

反応時間は、通常、１０分～５０時間、好ましくは１～４時間である。

[0073] 化合物（Ｖ１）は、市販の試薬として、または公知の方法により得ることができる。

P^{d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。P^{d}の好ましい態様は、メチルである。

R^{3d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ等が挙げられる。

R^{3d}が－Ｎ（R^{3e}）$_2$である場合、R^{3e}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、トリフルオロ

メチル等が挙げられる。

R^{3d}の好ましい態様は、－Ｎ（CH_3）$_2$、－OCH_3、またはピロリジニルである。

[0074] 上記反応の溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、酢酸エチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノンまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

化合物（Ｖ１）の使用量は、化合物（Ｘ１）に対して約１．０～３．０モル等量であるか、もしくは化合物（Ｖ１）を溶媒と使用してもよい。

反応温度は、通常、０℃～還流温度であり、好ましくは室温である。

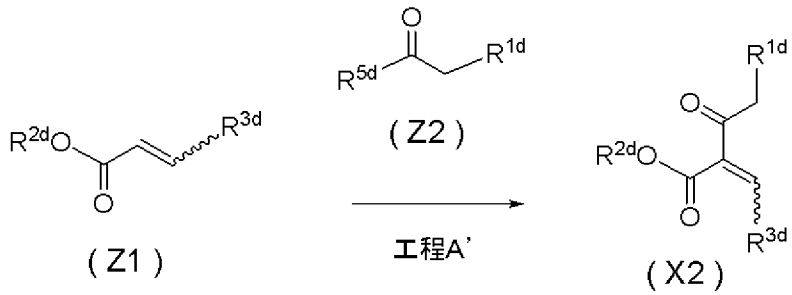
反応時間は、通常、３０分～５０時間、好ましくは２～８時間である。

[0075] 化合物（Ｘ２）は一般的な精製方法（抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等）により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。

[0076]（工程Ａ’）

化合物（Ｘ２）は、下記に示す反応によっても得ることができる。

[化119]



（式中、R^{5d}は、ハロゲン、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、または－Ｏ－SO_2－R^{5e}であり、およびその他の各記号は前記と同意義である）

化合物（Ｚ１）は、市販の試薬であるか、公知の方法により得ることができる。

[0077] R^{2d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル等が挙げられる。

R^{2d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」の例としては、ベンジル、４－メトキシベンジル等が挙げられる。

R^{2d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキル」の例としては、ピリジルメチル等が挙げられる。

R^{2d}の好ましい態様は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ベンジル、４－メトキシベンジル等である。

[0078] R^{3d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ等が挙げられる。

R^{3d}が－Ｎ（R^{3e}）$_2$である場合、R^{3e}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

R^{3d}の好ましい態様は、－Ｎ（CH_3）$_2$、－OCH_3、またはピロリジニルである。

[0079] 化合物（Ｚ２）は、市販の試薬であるか、公知の方法により得ることができる。

R^{1d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。好ましくはメトキシである。

R^{1d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ」の例としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、２，４－トリフルオロベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシ等が挙げられる。好ましくはベンジルオキシである。

R^{1d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ」の例としては、ピリジルメチルオキシ等が挙げられる。

R^{1d}の好ましい態様は、水素、クロロ、ブロモ、メトキシ、ベンジルオキ

シである。

[0080] R^{5d}の好ましい態様としては、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

[0081] 上記反応の溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、酢酸エチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノンまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

化合物（Ｚ２）の使用量は、化合物（Ｚ１）に対して約１．０～３．０モル等量である。

反応温度は、通常、－１０℃～還流温度であり、好ましくは室温である。

反応時間は、通常、１０分～１０時間、好ましくは１～４時間である。

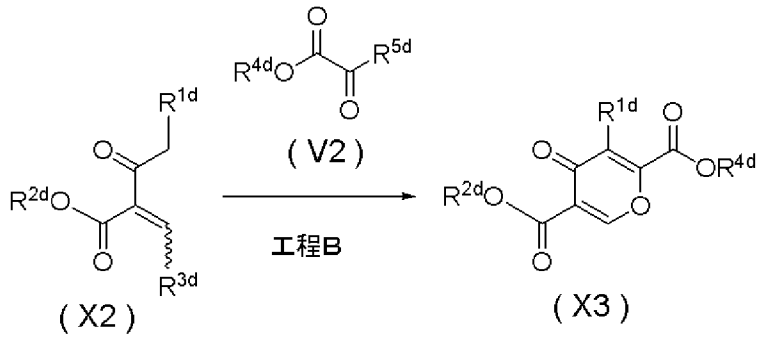
必要に応じて、３級アミンを添加する。３級アミンとしては、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、Ｎ－メチルモルホリン等が挙げられる。

[0082] 化合物（Ｘ２）は一般的な精製方法（抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等）により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。

[0083] （工程Ｂ）

本工程は、以下の反応式に示すように、所望により塩基存在下、化合物（Ｘ２）および化合物（Ｖ２）を反応させて、化合物（Ｘ３）またはその塩を含む溶液を得る工程である。

[化120]



(X2) (X3)

（式中、各記号は前記と同意義である）

[0084] R^{1d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。好ましくはメトキシである。

R^{1d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ」の例としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、２，４－トリフルオロベンジルオキシ、４－メトキシベンジルオキシ等が挙げられる。好ましくはベンジルオキシである。

R^{1d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ」の例としては、ピリジルメチルオキシ等が挙げられる。

R^{1d}の好ましい態様は、水素、クロロ、ブロモ、メトキシ、ベンジルオキシである。

[0085] R^{2d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル等が挙げられる。

R^{2d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」の例としては、ベンジル、４－メトキシベンジル等が挙げられる。

R^{2d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキル」の例としては、ピリジルメチル等が挙げられる。

R^{2d}の好ましい態様は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ベンジル、４－メトキシベンジル等である。

[0086] R^{3d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ等が挙げられる。

R^{3e}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

R^{3d}の好ましい態様は、－Ｎ（CH_3）$_2$、－OCH_3、またはピロリジニルである。

[0087] 化合物（Ｖ２）は、市販の試薬として、または公知の方法により得ることができる。

R^{4d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル等が挙げられる。

R^{4d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」の例としては、ベンジル、４－メトキシベンジル等が挙げられる。

R^{4d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキル」の例としては、ピリジルメチル等が挙げられる。

R^{4d}の好ましい態様としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ベンジル、４－メトキシベンジル等が挙げられる。特に、メチル、エチルが好ましい。

[0088] R^{5d}の好ましい態様としては、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、アセトキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。特に、クロロ、メトキシ、エトキシが好ましい。

[0089] 反応溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－メチルピロリジノンまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

塩基としては、例えば、ｎ－ブチルリチウム、ｔｅｒｔ－ブチルリチウム

、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（Ｘ２）に対して約１．０～５．０モル等量である

化合物（Ｖ２）の使用量は、化合物（Ｘ２）に対して約１．５～５．０モル等量であるか、もしくは化合物（Ｖ２）を溶媒と使用してもよい。

反応温度は、通常、－８０℃～還流温度であり、好ましくは－２０℃～５０℃である。

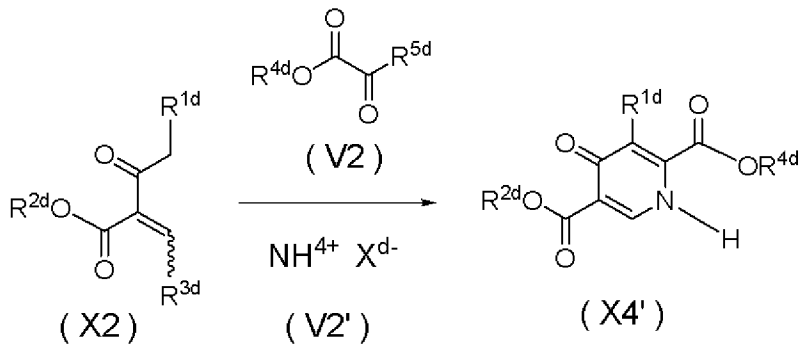
反応時間は、通常、３０分～５０時間、好ましくは２～１２時間である。

[0090] 化合物（Ｘ３）は一般的な精製方法（抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等）により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。好ましくは、晶析させることにより不純物を除いた結晶として単離する。

[0091]（工程Ｂ’）

本工程は、以下の反応式に示すように、所望により塩基存在下、化合物（Ｘ２）と化合物（Ｖ２）および化合物（Ｖ２’）を反応させて、化合物（Ｘ４’）またはその塩を得る工程である。

[化121]



工程Ｂ’

（式中、各記号は前記と同意義である）

式（Ｘ２）および（Ｖ２）における、Ｒ^{1d}、Ｒ^{2d}、Ｒ^{3d}、Ｒ^{4d}、およびＲ

^{5d}の例ならびに好ましい態様は、それぞれ上記と同様である。

[0092] 反応溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－メチルピロリジノンまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

塩基としては、例えば、ｎ－ブチルリチウム、ｔｅｒｔ－ブチルリチウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（Ｘ２）に対して約１．０～５．０モル等量である

化合物（Ｖ２）の使用量は、化合物（Ｘ２）に対して約１．０～３．０モル等量であるか、もしくは化合物（Ｖ２）を溶媒と使用してもよい。

反応温度は、通常、－８０℃～還流温度であり、好ましくは－２０℃～３０℃である。

反応時間は、通常、１０分～１０時間、好ましくは３０分～４時間である。

続いて上記の反応液に、化合物（Ｖ２’）を加えて反応させる。

化合物（Ｖ２’）の例としては、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硫酸水素アンモニウム、ギ酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、水酸化アンモニウム、リン酸アンモニウム、$NH_4^+BF_4^-$、$NH_4^+PF_6^-$、$NH_4^+Ph-SO_3^-$、$NH_4^+CH_3-Ph-SO_3^-$、$NH_4^+CH_3-SO_3^-$、等が挙げられる。好ましくは、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硫酸水素アンモニウム、ギ酸アンモニウムである。（ここで、Ｐｈはフェニル基を表わす。）

化合物（Ｖ２’）の使用量は、化合物（Ｘ２）に対して約１．０～３．０

モル等量である。

反応温度は、通常、０℃～還流温度であり、好ましくは２０℃～８０℃である。

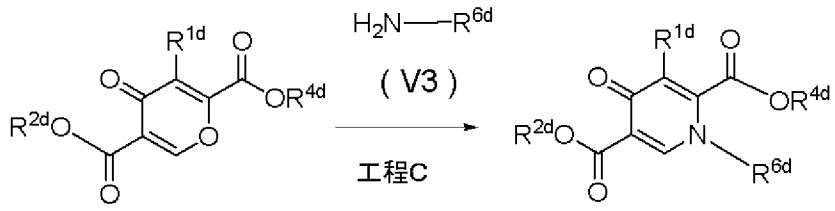
反応時間は、通常、１０分～１０時間、好ましくは３０分～４時間である。

[0093] 化合物（Ｘ４’）は一般的な精製方法（抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等）により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。好ましくは、晶析させることにより不純物を除いた結晶として単離する。

[0094] （工程Ｃ）

本工程は、以下の反応式に示すように、化合物（Ｘ３）またはその塩、および化合物（Ｖ３）またはその塩を反応させて、化合物（Ｘ４）またはその塩を得る工程である。

[化122]



(X3) (X4)

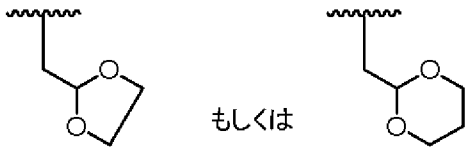
（式中、各記号は前記と同意義である）

[0095] 式（Ｘ３）における、R^{1d}、R^{2d}、およびR^{4d}の例ならびに好ましい態様は、それぞれ上記、工程Ｂに記載と同様である。

[0096] 化合物（Ｖ３）は、市販の試薬として、または公知の方法により得ることができる。

R^{6d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、ＨＣ（＝Ｏ）－CH_2－、ＣＨ（－ＯＨ）$_2$－CH_2－、CH_3O－ＣＨ（－ＯＨ）－CH_2－、ジメトキシエチル、ジエトキシエチル、ＨＯ－CH_2－ＣＨ（－ＯＨ）－CH_2－、

[化123]



等が挙げられる。

R^{6d}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルケニル」の例としては、CH_2＝CH－CH_2－が挙げられる。

[0097] 反応溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－メチルピロリジノン、メタノール、エタノール、イソプロパノールまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

化合物（Ｖ３）の使用量は、化合物（Ｘ３）に対して約１．０～２．０モル等量である。

反応温度は、通常、０℃～還流温度であり、好ましくは２０℃～７０℃である。

反応時間は、通常、３０分～５０時間、好ましくは２～１２時間である。

[0098] 生成した化合物（Ｘ４）のR^{6d}が、HC（＝O）－CH_2－、CH_3O－CH（－OH）－CH_2－もしくは、CH（－OH）$_2$－CH_2－等のアルデヒド基または、その等価体を有する基でない場合は、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ Ｇｒｅｅｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）に記載のアルデヒド基の保護基を脱保護する方法、または国際公開第２００６／１１６７６４号パンフレット、もしくは国際公開第２００６／０８８１７３号パンフレット等に示されるような公知の方法により、アルデヒド基または、その等価体を有する基である、HC（＝O）－CH_2－、CH_3O－CH（－OH）－CH_2－もしくは、CH（－OH）$_2$－CH_2－等に導くことができる。

例えば、化合物（Ｘ４）のR^{6d}が、ジメトキシエチルの場合、化合物（Ｘ

４）を含む溶液に、酸を加えることによりＨＣ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－に導くことができる。酸としては特に限定されず、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、シュウ酸等が例示される。酸の使用量は、化合物（Ｘ４）に対して２．０～１０．０モル等量である。酢酸やギ酸は、溶媒として用いてもよく、上記の酸と混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約０℃～８０℃、好ましくは１０℃～４０℃である。

反応時間は、通常、３０分～５０時間、好ましくは２～１２時間である。

[0099] アミノ基が、アミノ保護基により保護されている場合は、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ Ｇｒｅｅｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）に記載のアミノ基の保護基を脱保護する方法や、公知の方法により、脱保護した化合物を得ることもできる。脱保護反応を行う順序は適時変更することができる。

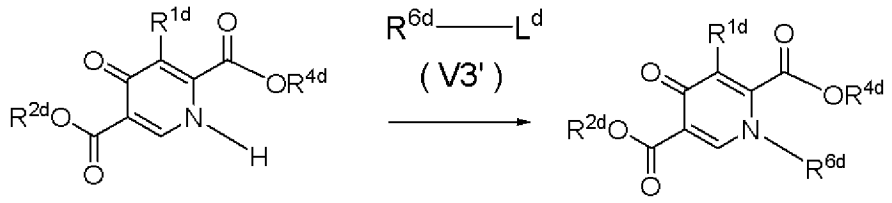
Ｒ^{6d}がアミノ保護基である場合は、化合物（Ｘ４）のアミノ保護基を脱保護反応に付した後、次工程において以下に示す工程Ｃ’と同様に、化合物（Ｖ３’）を反応させて、化合物（Ｘ４）を得ることができる。

[0100] 化合物（Ｘ４）は一般的な精製方法（抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等）により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。好ましくは、晶析させることにより不純物を除いた結晶として単離する。

[0101]（工程Ｃ’）

本工程は、以下の反応式に示すように、所望により塩基存在下、化合物（Ｘ４’）またはその塩、および化合物（Ｖ３’）を反応させて、化合物（Ｘ４）またはその塩を得る工程である。

[化124]



(X4') (X4)

工程C'

（式中、各記号は前記と同意義である）

式（Ｘ４’）および（Ｖ３’）における、Ｒ^{1d}、Ｒ^{2d}、Ｒ^{4d}およびＲ^{6d}の例示ならびに好ましい態様は、それぞれ工程Ｂ’および工程Ｃと同様である。

Ｌ^{d}における「脱離基」とは、ハロゲン、－Ｏ－ＳＯ$_2$－ＣＨ$_3$、－Ｏ－ＳＯ$_2$－ＣＦ$_3$、－Ｏ－ＳＯ$_2$－Ｐｈまたは－Ｏ－ＳＯ$_2$－Ｐｈ－ＣＨ$_3$などが挙げられる。好ましくは、ハロゲンである。（ここで、Ｐｈはフェニル基を表わす）

[0102] 生成した化合物（Ｘ４）のＲ^{6d}が、ＨＣ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－、ＣＨ$_3$Ｏ－ＣＨ（－ＯＨ）－ＣＨ$_2$－もしくは、ＣＨ（－ＯＨ）$_2$－ＣＨ$_2$－等のアルデヒド基または、その等価体を有さない場合に、アルデヒド基または、その等価体に導く方法も前記と同様である。

[0103] 反応溶媒としては、例えば、アセトニトリル、酢酸エチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－メチルピロリジノンまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ｎ－ブチルリチウム、ｔｅｒｔ－ブチルリチウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ＤＢＵ（１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン）等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（Ｘ４’）に対して約１．０～５．０モル等量である

化合物（Ｖ３’）の使用量は、化合物（Ｘ４’）に対して約１．０～４．０モル等量であるか、もしくは化合物（Ｖ３’）を溶媒と使用してもよい。

反応温度は、通常、０℃～還流温度であり、好ましくは２０℃～８０℃である。

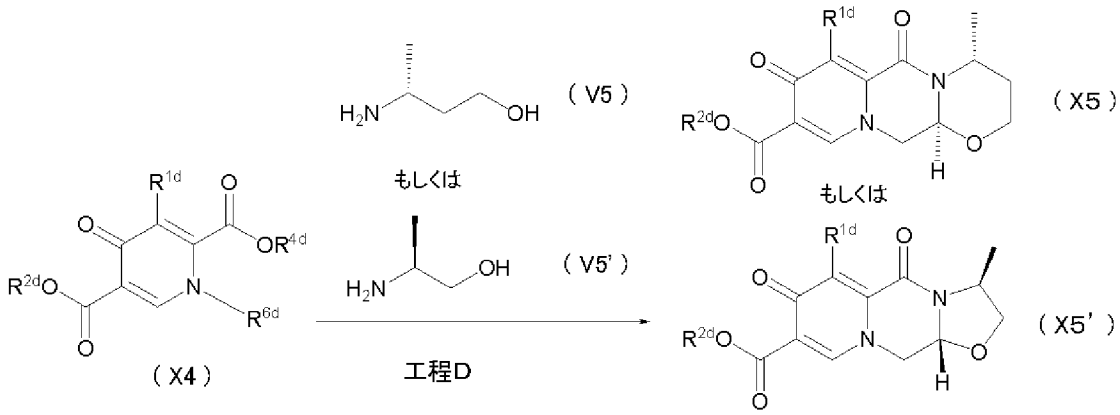
反応時間は、通常、３０分～２４時間、好ましくは１～８時間である。

[0104] 化合物（Ｘ４）は一般的な精製方法（抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等）により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。好ましくは、晶析させることにより不純物を除いた結晶として単離する。

[0105] （工程Ｄ）

本工程は、以下の反応式に示すように、所望により酸存在下、化合物（Ｘ４）またはその塩および、化合物（Ｖ５）もしくは化合物（Ｖ５’）を反応させて、化合物（Ｘ５）もしくは化合物（Ｘ５’）、またはその塩を得る工程である。

[化125]



（式中、R^{1d}、R^{2d}、R^{4d}は、前記と同意義であり、R^{6d}は、ＨＣ（＝Ｏ）－CH_2－、CH_3O－ＣＨ（－ＯＨ）－CH_2－もしくは、ＣＨ（－ＯＨ）$_2$－CH_2－等のアルデヒド基または、その等価体である。R^{6d}が、前記アルデヒドまたは、その等価体で無い場合は、上記工程Ｃに記載の方法を行う。）

式（Ｘ４）ならびに式（Ｘ５）および（Ｘ５’）における、R^{1d}、R^{2d}、およびR^{4d}の例示ならびに、好ましい態様は、それぞれ上記と同様である。

化合物（Ｖ５）および化合物（Ｖ５’）は、市販の試薬である。

[0106] 反応溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－メチルピロリジノン、または、これらの混合溶媒等が挙げられる。

酸としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、メタンスルホン酸などが挙げられる。酸の使用量は、化合物（Ｘ４）に対して、０．５～３．０モル等量である。

化合物（Ｖ５）および化合物（Ｖ５’）の使用量は、化合物（Ｘ４）に対して約１．０～２．０モル等量であるか、もしくは化合物（Ｖ５）および化合物（Ｖ５’）を溶媒と使用してもよい。

上記反応において、所望によりアルコール試薬を１．０～５．０モル等量加えることによって、反応率が向上する場合がある。アルコール試薬としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどが好ましく、メタノールが特に好ましい。

反応温度は、通常、２０℃～還流温度であり、好ましくは６０℃～８０℃である。

反応時間は、通常、３０分～２４時間、好ましくは１～８時間である。

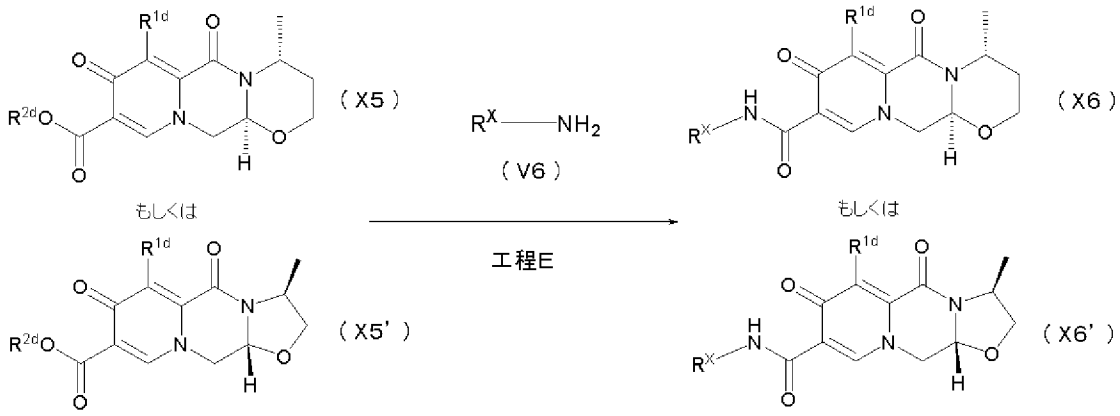
[0107] 化合物（Ｘ５）または化合物（Ｘ５’）は一般的な精製方法（抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等）により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。好ましくは、晶析させることにより不純物を除いた結晶として単離する。

[0108]（工程Ｅ）

本工程は、以下の反応式に示すように、化合物（Ｘ５）もしくは化合物（Ｘ５’）またはその塩、および化合物（Ｖ６）またはその塩を反応させて、

化合物（Ｘ６）もしくは化合物（Ｘ６’）を得る工程である。

[化126]



（式中、Ｒ^{1d}およびＲ^{2d}は、前記と同意義であり、Ｒ^{X}は置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルである。）

Ｒ^{X}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基」の例としては、フェニル、２，４－ジフルオロフェニル、シクロヘキシル等が挙げられる。

Ｒ^{X}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基」の例としては、ピリジル、モルホリニル、イソキサゾリル等が挙げられる。

Ｒ^{X}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」の例としては、ベンジル、４－メトキシベンジル、２，４－ジフルオロベンジル等が挙げられる。

Ｒ^{X}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキル」の例としては、ピリジルメチル、イソキサゾリルメチル等が挙げられる。

Ｒ^{X}における「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基」、「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基」、「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」、ならびに「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキル」の置換基群Ｅの好ましい例としては、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級

アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノなどが挙げられる。より好ましい例としては、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシなどが挙げられる。さらに好ましい例としては、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ等が挙げられる。最も好ましくは、ハロゲンである。

R^Xの好ましい態様は、「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」または「置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキル」であり、より好ましい態様は、「置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」であり、さらに好ましい態様は、「ハロゲンで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」であり、最も好ましい態様は、２，４－ジフルオロベンジルである。

[0109] R^{1d}が水素である場合、Ｎ－ブロモスクシイミド、Ｎ－クロロスクシイミド、塩化スルフリル等のハロゲン化剤を使用することにより、適宜ハロゲンに変換することができる。

R^{1d}は反応基質の反応性に応じて適宜選択することができ、各反応の順序を適宜入れ替えることができる。

[0110] R^{2d}が水素である場合、カルボキシル基と化合物（Ｖ６）との一般的な脱水縮合反応（例えば、縮合剤使用法、酸クロライド形成法、酸無水物形成法等）を行うことによって、化合物（Ｘ６）または化合物（Ｘ６’）に導くことができる。例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミドーＮーヒドロキシベンゾトリアゾール、４－（４、６－ジメトキシー１、３、５－トリアジンー２－イル）ー4ーメチルモルホリニウムクロリド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザ

－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１、１、３、３－テトラメチルウロニウム、ＷＳＣ等の脱水縮合剤存在下、０℃～６０℃、好ましくは１０℃～４０℃で１時間～４８時間、好ましくは１時間～２４時間反応させることにより、アミド体である化合物（Ｘ６）または化合物（Ｘ６’）を得ることができる。

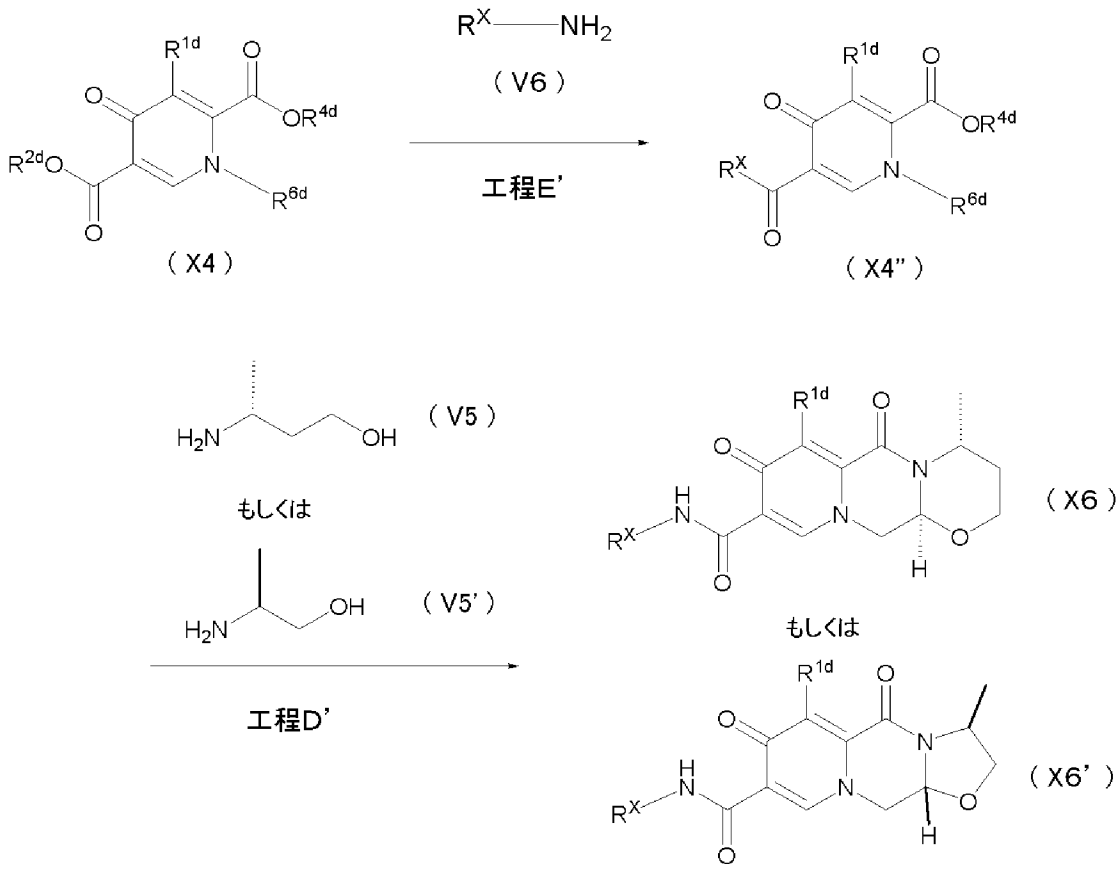
R^{2d}が水素でない場合、カルボキシル保護基の一般的な脱保護反応を行うことにより、カルボキシル基に導く。生成したカルボキシル基と化合物（Ｖ６）に対して、上記と同様の脱水縮合反を行うことにより、化合物（Ｘ６）または化合物（Ｘ６’）に導くことができる。カルボキシル保護基は、例えば、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ, Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ Ｇｒｅｅｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）に記載のカルボキシル保護基として例示される。好ましくは、メチル基、エチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、メトキシメチル基、アリル基、ベンジル基、ｐ－メトキシベンジル基などが挙げられる。

R^{2d}が「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル」である場合、化合物（Ｖ６）を用いてアミノリシス反応を行うことにより、化合物（Ｘ６）または化合物（Ｘ６’）に導くこともできる。

[0111] 化合物（Ｘ６）または化合物（Ｘ６’）は一般的な精製方法（抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等）により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。好ましくは、晶析させることにより不純物を除いた結晶として単離する。

[0112] 化合物Ｘ６および化合物Ｘ６’は、以下の工程Ｅ’および工程Ｄ’を行うことによっても得ることができる。

[化127]



（式中、R^{1d}、R^{2d}、R^{4d}、R^{6d}、およびR^{X}は、前記と同意義であり、R^{6d}は、HC（＝O）－CH_2－、CH_3O－CH（－OH）－CH_2－もしくは、CH（－OH）$_2$－CH_2－等のアルデヒド基または、その等価体である。R^{6d}が、前記アルデヒドまたは、その等価体で無い場合は、上記工程Cに記載の方法を行う。）

[0113]（工程E'）

本工程は、化合物（X５）もしくは化合物（X４）またはその塩、および化合物（V６）またはその塩を反応させて、化合物（X４''）を得る工程である。

R^{1d}、R^{2d}、R^{4d}およびR^{X}の例示ならびに、好ましい態様は、それぞれ上記と同様である。

R^{2d}が水素である場合、カルボキシル基と化合物（V６）との一般的な脱水縮合反応（例えば、縮合剤使用法、酸クロライド形成法、酸無水物形成法

等）を行うことによって、化合物（Ｘ４’’）に導くことができる。例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミドーＮーヒドロキシベンゾトリアゾール、４－（４、６－ジメトキシー１、３、５－トリアジンー２－イル）－4－メチルモルホリニウムクロリド、ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザー１Ｈ－ベンゾトリアゾールー１－イル）－１、１、３、３－テトラメチルウロニウム、ＷＳＣ等の脱水縮合剤存在下、０℃～６０℃、好ましくは１０℃～４０℃で１時間～４８時間、好ましくは１時間～２４時間反応させることにより、アミド体である化合物（Ｘ６）を得ることができる。

Ｒ^{2d}が水素でない場合、カルボキシル保護基の一般的な脱保護反応を行うことにより、カルボキシル基に導く。生成したカルボキシル基と化合物（Ｖ６）に対して、上記と同様の脱水縮合反を行うことにより、化合物（Ｘ４’’）に導くことができる。カルボキシル保護基は、例えば、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ Ｇｒｅｅｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）に記載のカルボキシル保護基として例示される。好ましくは、メチル基、エチル基、ｔｅｒｔーブチル基、メトキシメチル基、アリル基、ベンジル基、ｐーメトキシベンジル基などが挙げられる。特に好ましくはメチル基である。

Ｒ^{2d}が「置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル」である場合、化合物（Ｖ６）を用いてアミノリシス反応を行うことにより、化合物（Ｘ４’’）に導くこともできる。

[0114]（工程Ｄ’）

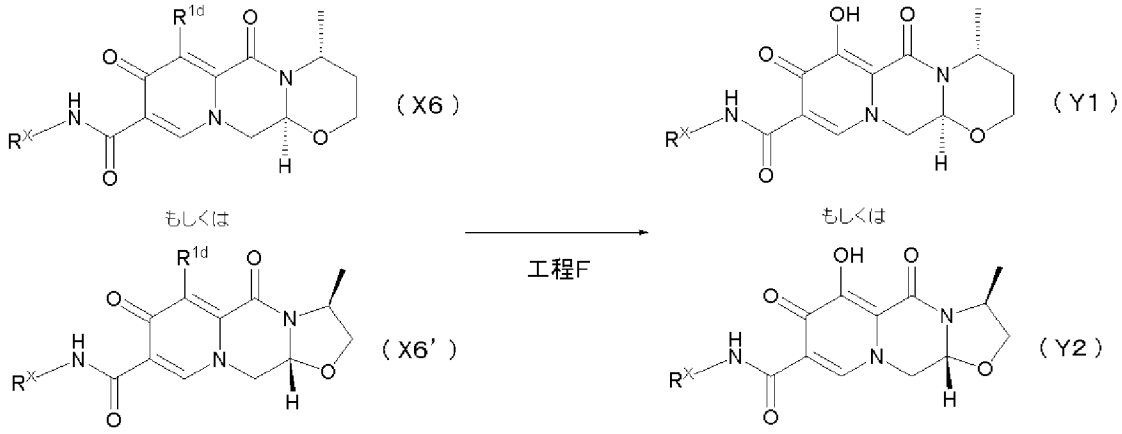
上記工程Ｅ’で得られた化合物（Ｘ４’）に対して所望により酸存在下、化合物（Ｖ５）もしくは化合物（Ｖ５’）を反応させて、化合物（Ｘ６）もしくは化合物（Ｘ６’）、またはその塩を得る工程である。

[0115]（工程Ｆ）

本工程は、以下の反応式に示すように、化合物（Ｘ６）または化合物（Ｘ

６’）から化合物（Ｙ１）または化合物（Ｙ２）もしくはその塩を得る工程である。

[化128]



（式中、各記号は、前記と同意義である）

R^Xにおける例ならびに好ましい態様は、前記と同意義である。

R^{1d}が、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、または－ＯＳｉ（R^{1e}）$_3$である場合は、例えば、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ, Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ Ｇｒｅｅｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）に記載の公知のヒドロキシ脱保護反応に付すことにより、ヒドロキシ基に導くことができる。

具体的には、R^{1d}が、メチルオキシの場合は、（CH_3）$_3$－Ｓｉ－Ｉ、BBr_3、BF_3・Et_2O等の試薬を使用することにより、ヒドロキシ基に導くことができる。R^{1d}が、ベンジルオキシの場合は、Ｐｄ－Ｃ／H_2ガス、Ｒａｎｅｙ－Ｎｉ試薬等を使用することにより、ヒドロキシ基に導くことができる。R^{1d}が、－ＯＳｉ（CH_3）$_3$である場合は、フッ化テトラメチルアンモニウム試薬を使用することにより、ヒドロキシ基に導くことができる。

R^{1d}が、ハロゲンの場合は、カリウムトリメチルシラノレートまたはリチウムトリメチルシラノレートを反応させて、無機酸の水溶液を加えることに

より、ヒドロキシ基に導くことができる。別条件として、水素化ナトリウム／水（Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，１７，１７１３，２００７）、水酸化カリウム／トリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム（$Ｐｄ_{2}ｄｂａ_{3}$）／ジーｔｅｒｔーブチルアリールホスフィン（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ，１２８，１０６９４，２００６）、リン酸カリウム水和物（$Ｋ_{3}ＰＯ_{4}・Ｈ_{2}Ｏ$）／トリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム（$Ｐｄ_{2}ｄｂａ_{3}$）/トリーｔｅｒｔーブチルホスフィン（Ｔｅｔｒａｈｅｄｏｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ，４８，４７３，２００７）も、ハロゲンのヒドロキシ基への変換反応として挙げられる。このように、原料の$Ｒ^{1ｄ}$がハロゲンの場合には、そのまま誘導体化することが可能になるため、アルコールの保護および／または脱保護反応を実施する方法と比較して、反応工定数が削減され、より有利な工業製法を構築可能となりうる。

$Ｒ^{1ｄ}$が、水素の場合は、Ｎーブロモスクシイミド、Ｎークロロスクシイミド、または塩化スルフリル等のハロゲン化剤を反応させることにより、$Ｒ^{1ｄ}$をハロゲンに変換した後、前記と同様にカリウムトリメチルシラノレートまたはリチウムトリメチルシラノレートを反応させて、無機酸の水溶液を加えることにより、ヒドロキシ基に導くこともできる。よって、反応基質の反応性に応じて、適宜これらの$Ｒ^{1ｄ}$を選択することができる。

なお、上記工程においては、各反応の順序を適宜入れ替えることができる。

[0116] 化合物（Ｙ１）または化合物（Ｙ２）は一般的な精製方法（抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等）により単離できる。

[0117] 化合物（Ｙ１）および化合物（Ｙ２）は、それぞれ所望の方法により塩にすることができる。塩は、塩基性塩が好ましく、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム等のアルカリ金属塩がより好ましい。最も好ましい例として、ナトリウム塩が挙げられる。

化合物（Ｙ１）および化合物（Ｙ２）の塩は、化合物（Ｙ１）および化合

物（Ｙ２）を有機溶媒または、有機溶媒および水の混合液に溶解し、アルカリ水溶液または有機塩基を加えて撹拌すると析出しうる。溶解する際は、必要に応じて加熱し、塩を析出させる際は、必要に応じて冷却する。

有機溶媒として、例えば、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを使用しうる。

[0118] 本発明においては、好ましくは、上記の各工程を任意に組み合わせることにより、化合物（Ｙ１）または化合物（Ｙ２）もしくはその塩を得ることができる。また各工程の前および／または後に、当業者に周知の１または２以上の化学反応を適宜組み合わせることも可能である。

[0119] 以下に本発明の実施例ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。実施例で用いる各記号の意味は以下の通りである。

Ｍｅ：メチル

Ｅｔ：エチル

Ｂｎ：ベンジル

Ｐｈ：フェニル

ＤＭＩ：ジメチルイミダゾリジノン

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＷＳＣ：Ｎ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド

ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェイト

ＤＢＵ：１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン

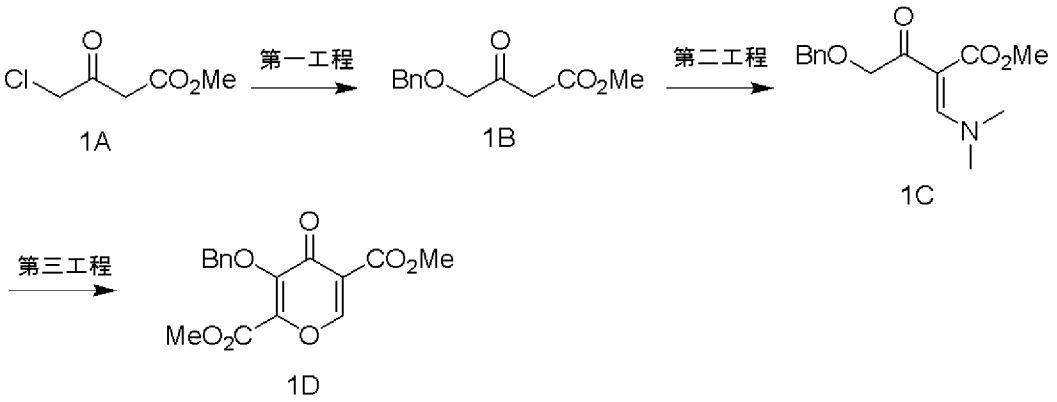
ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＨＯＢｔ：1－ヒドロキシベンゾトリアゾール

ＮＢＳ：Ｎ－ブロモスクシンイミド

[0120] 実施例１

[化129]



第一工程

Sodium tert-pentoxide (2.55 g, 23.2 mmol) のTHF (4 ml) 懸濁液にベンジルアルコール (1.00 g, 9.25 mmol) のTHF (3 ml) 溶液を窒素雰囲気下室温で加え、40℃で2時間撹拌した。この反応液を氷浴で冷却し、化合物１Ａ (1.53 g, 10.2 mmol) のTHF (3 ml) 溶液を0-10℃で滴下した。反応液を室温で2時間撹拌後、2N塩酸 (15 ml) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 4:1, v/v) で精製し、化合物１Ｂ 1.89 g (収率92 %) を油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.56 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.27-7.42 (5H, m).

第二工程

化合物１Ｂ (1.80 g, 8.1 mmol) を 1,4-ジオキサン (18 mL) に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.45 g, 12.2 mmol) を加えて室温で6 時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 1:4, v/v) で精製し、化合物１Ｃ 1.77 g (収率79 %) を油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.90 (3H, br), 3.25 (3H, br), 3.69 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.24-7.40 (5H, m), 7.73 (s, 1H).

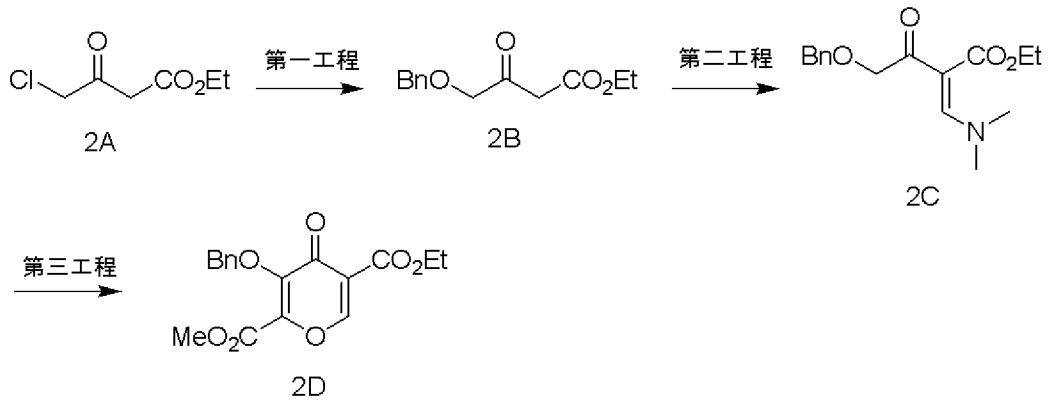
第三工程

３頸フラスコに窒素雰囲気下Sodium tert-butoxide (2.55 g, 23.2 mmol)、シュウ酸ジメチル (639 mg, 5.41 mmol)、DMI (3 ml) を加え、これに化合物１Ｃ (0.50 g, 1.80 mmol) のDMI (2 ml) 溶液を25-30℃で滴下した。室温で7時間撹拌した後、2N塩酸 (10 ml) を加え、室温で15時間撹拌した。酢酸エチルで2回抽出し、合わせた抽出液を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 2:1から1:1, v/v) で精製し、化合物１Ｄ 488 mg (収率85 %) を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.32-7.40 (3H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 8.50 (1H, s).

[0121] 実施例２

[化130]



第一工程

Sodium tert-pentoxide (1.67 g, 15.2 mmol) のDMI (4 ml) 懸濁液にベンジルアルコール (0.66 g, 6.1 mmol) のDMI (3 ml) 溶液を窒素雰囲気下室温で加え、40℃で2時間撹拌した。この反応液を氷浴で冷却し、化合物２Ａ (1.10 g, 6.68 mmol) のDMI (3 ml) 溶液を0-10℃で滴下した。反応液を0-5℃で2時間、室温で3時間撹拌後、2N塩酸 (15 ml) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄

後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー （n-ヘキサン-酢酸エチル 4:1, v/v）で精製し、化合物２Ｂ 1.29 g （収率90 %） を油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.54 (2H, s), 4.14 (2H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.2Hz), 4.59 (2H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

第二工程

化合物２Ｂ (9.73 g, 41.2 mmol) を トルエン (45 mL) に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (7.36 g, 61.8 mmol) を加えて室温で5 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー （n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1から3:7, v/v）で精製し、化合物２Ｃ 7.90 g （収率66 %） を油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.95 (3H, br), 3.22 (3H, br), 4.15 (2H, q, J = 7.2Hz), 4.45 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.22-7.40 (5H, m), 7.73 (1H, s).

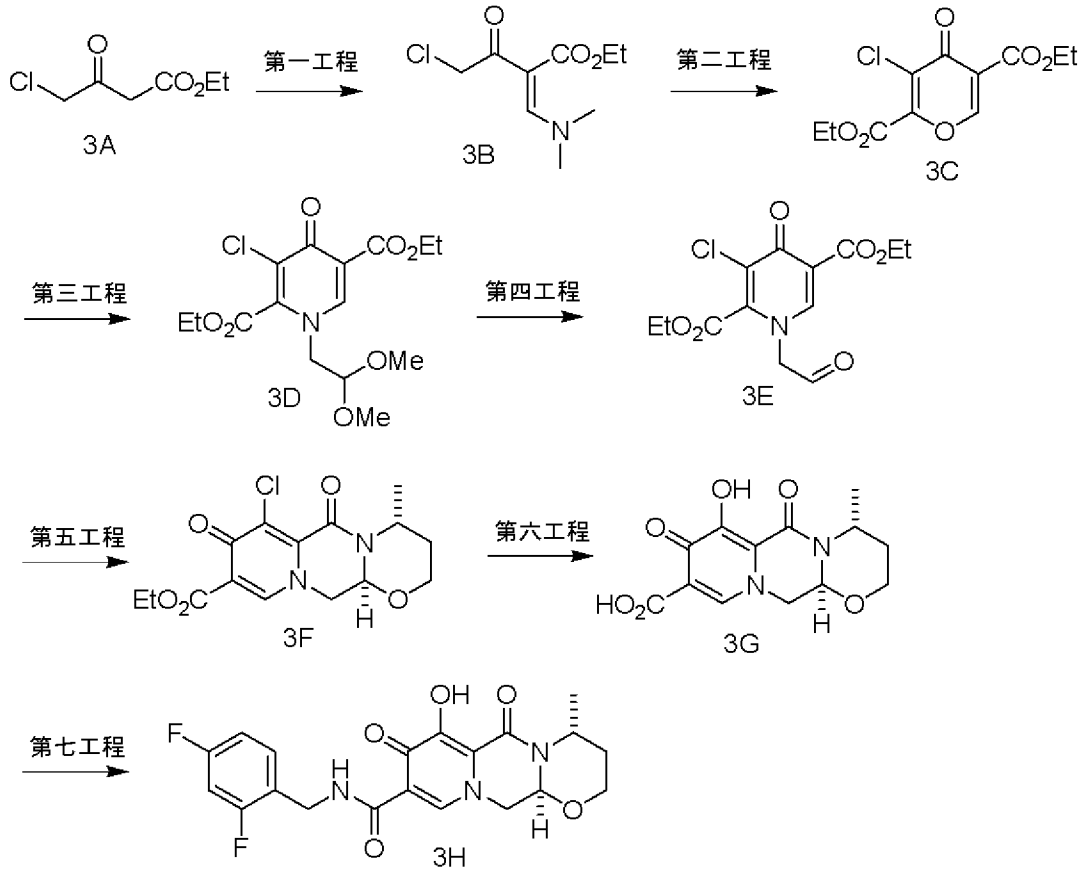
第三工程

３頸フラスコに窒素雰囲気下Sodium tert-butoxide (495 mg, 5.15 mmol)、DMI （2 ml） を加え、これにシュウ酸ジメチル （608 mg, 5.15 mmol）、化合物２Ｃ （0.50 g, 1.72 mmol） のDMI （3 ml） 溶液を25-30℃で滴下した。室温で4時間撹拌した後、2N塩酸 （10 ml）を加え、室温で15時間撹拌した。トルエンで2回抽出し、合わせた抽出液を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー （n-ヘキサン-酢酸エチル 2:1, v/v）で精製し、化合物２Ｄ 420 mg （収率74 %） を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.88 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.34 (2H, s), 7.30-7.41 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 8.48 (1H, s).

[0122] 実施例３

[化131]



第一工程

化合物３Ａ（5.0 g, 30.4 mmol）にN,N-dimethylformamide dimethyl acetal（4.9 ml, 36.5 mmol）を0℃にて冷却下滴下した。0℃で１時間攪拌したのち、反応液に酢酸エチル100mlを加え、0.5N塩酸水(50 ml)で洗浄した。水層を分液し酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー （n-ヘキサン-酢酸エチル1:1（v/v）→ 酢酸エチル）で精製し、化合物３Ｂ 4.49 g （収率67 %） を油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90 (3H, br s), 3.29 (3H, br s), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.54 (2H, s), 7.81 (1H, s).

第二工程

リチウムヘキサメチルジシラジド（1.0M トルエン溶液, 49 ml, 49.0 mmol）をテトラヒドロフラン（44 ml）で希釈し、これに-78℃にて冷却下、化合物３Ｂ（4.49 g, 20.4 mmol）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液を滴下したのち、ethyl oxalyl chloride（3.35 g, 24.5 mmol）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液を滴下した。-78℃で２時間攪拌後、０℃まで昇温した。反応液に2N塩酸を加えて20分間攪拌後、酢酸エチルで抽出し（200 ml x 2)、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン-酢酸エチル 7:3→5:5→0:10（v/v)）で精製し、化合物３Ｃ 1.77 g （収率31 %） を白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.36-1.46 (6H, m), 4.35-4.52 (8H, m), 8.53 (1H, s).

第三工程

化合物３Ｃ（300 mg, 1.09 mmol）のエタノール（6 ml）溶液に aminoacetaldehyde dimethyl acetal（0.13 ml, 1.20 mmol）を0℃で加え、0℃にて１時間30分、室温にて18時間、次いで60℃にて4時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン-酢酸エチル 5:5→0:10（v/v)）で精製し、化合物３Ｄ 252 mg （収率64 %） を油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.36-1.47 (6H, m), 3.42 (6H, s), 3.90 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.37 (3H, q, J = 7.2 Hz), 4.50 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.16 (1H, s).

第四工程

化合物３Ｄ（1.02 g, 2.82 mmol）のギ酸 （10 ml） 溶液に62%-H_2SO_4（892 mg, 5.64 mmol）を加え、室温で１６時間攪拌した。減圧下ギ酸を溜去し残渣に塩化メチレンを加え、飽和重曹水を加えてpH=6.6に調整した。塩化メチレン層を分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、化合物３Ｅ 531.8 mg を黄色油状物として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.28-1.49 (6H, m), 4.27-4.56 (4H, m), 4.84 (2H, s), 8.10 (1H, s), 9.72 (1H, s).

第五工程

化合物３Ｅ（531 mg, 1.68 mmol）のトルエン（5 ml）溶液にメタノール（0.20 ml, 5.0 mmol）、(R)-3-アミノ-ブタン-1-オール（179 mg, 2.0 mmol）、酢酸（0.096 ml, 1.70 mmol）を加え、４時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後クロロホルムで希釈したのち、飽和重曹水で洗浄し、水層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー （クロロホルム-メタノール 100：0→90:10）で精製し、化合物３Ｆ 309.4 mg を褐色油状物として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.55-1.61 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 4.00 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.03 (1H, d, J = 2.5 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 13.2, 6.3 Hz), 4.26 (1H, dd, J = 13.2, 3.8 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.00-5.05 (1H, m), 5.31 (1H, dd, J = 6.4, 3.9 Hz), 8.10 (1H, s).

第六工程

化合物３Ｆ（159 mg, 0.47 mmol）の1,2-ジメトキシエタン（2 ml）溶液にカリウム トリメチルシラノレート（333 mg, 2.34 mmol）を加え、室温にて７時間攪拌した。反応液に1N-塩酸と飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し、化合物３Ｇ 34.4 mg （収率25%）を橙色粉末として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.46 (3H, d, J = 3.5 Hz), 1.58-1.65 (1H, m), 2.26-2.30 (1H,m), 4.06-4.10 (2H, m), 4.31 (1H, dd, J = 13.8, 5.6 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 13.6, 3.9 Hz), 5.03 (1H, t, J = 6.4 Hz), 5.36 (1H, dd, J = 5.5, 4.0 Hz), 8.44 (1H, s), 12.80 (1H, s), 14.90 (1H, s).

第七工程

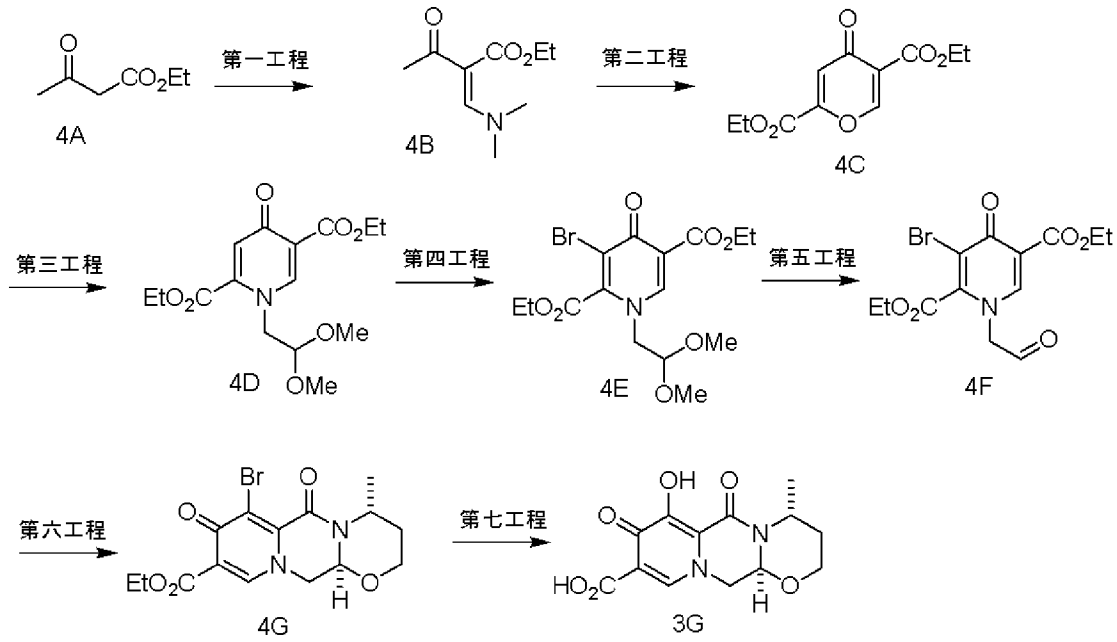
化合物３Ｇ（16 mg, 0.054 mmol）と2,4-ジフルオロベンジルアミン（17 m

g, 0.12 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（1 ml）に溶解し、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザ-ベンゾトリアゾロ-1-イル)ウロニウム　ヘキサフルオロフォスフェート（HATU）（53 mg, 0.14 mmol）およびN-メチルモルホリン（0.031 ml, 0.28 mmol）を加え、室温で１６時間攪拌した。2,4-ジフルオロベンジルアミン（17 mg, 0.12 mmol）、HATU（64 mg, 0.17 mmol）およびN-メチルモルホリン（0.037 ml, 0.34 mmol）を追加し、さらに室温で１６時間攪拌した。反応液に0.5N-塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を合わせ0.5N-塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を分取高速液体クロマトグラフィーで精製し、化合物３H 12.5 mg （収率55 %） を橙色固体として得た。

1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.36 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.55-1.60 (1H, m), 2.01-2.05 (1H, m), 3.92-3.94 (1H, m), 4.04 (1H, t, J = 12.6 Hz), 4.38-4.41 (1H, m), 4.57-4.60 (1H, m), 4.81-4.83 (1H, m), 5.46-5.49 (1H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 15.3, 8.7 Hz), 8.53 (1H, s), 10.38 (1H, s), 12.53 (1H, s).

[0123] 実施例４

[化132]



第一工程

化合物４Ａ（10.0 g, 76.8 mmol）にN,N-dimethylformamide dimethyl acetal（12.2 ml, 92.2 mmol）を0℃にて冷却下滴下した。0℃で１時間３０分、次いで室温で２時間３０分攪拌したのち、反応液に酢酸エチル100mlを加え、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン-酢酸エチル 5:5→0:10（v/v））で精製し、化合物４Ｂ 12.45 g（収率88 %）を油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.33 (3H, s), 3.04 (6H, brs), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.68 (1H, s).

第二工程

リチウムヘキサメチルジシラジド（1.0M トルエン溶液, 24 ml, 24.0 mmol）をテトラヒドロフラン（20 ml）で希釈し、これに-78℃にて冷却下、化合物４Ｂ（1.85 g, 10.0 mmol）のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液を滴下したのち、ethyl oxalyl chloride（1.34 ml, 12.0 mmol）のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液を滴下した。-78℃で２時間攪拌後、反応液に2N-塩酸を加えて室温にて20分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン-酢酸エチル 75:25→455:5（v/v））で精製し、化合物４Ｃ 1.03 g（収率43 %）を褐色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.4 Hz), 4.33-4.47 (4H, m), 7.19 (1H, s), 8.54 (1H, s).

第三工程

化合物４Ｃ（680 mg, 2.83 mmol）のエタノール（6.8 ml）溶液に aminoacetaldehyde dimethyl acetal（0.34 ml, 3.11 mmol）を0℃で加え、室温にて１６時間静置した。反応液を減圧下溶媒留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン-酢酸エチル 90:10（v/v））で精製し、化合物４Ｄ 875 mg（収率94 %）を油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3

.40 (6H, s), 4.33 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.37 (4H, q, J = 7.1 Hz), 4.49 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.06 (1H, s), 8.17 (1H, s).

第四工程

化合物４Ｄ (2.68 g, 8.18 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に N-bromosuccinimide (1.46 g, 8.18 mmol) を加え、室温にて48時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えたのち酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 90:10 (v/v)) で精製し、化合物４Ｅ 2.83 g (収率85 %) を油状物として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.42 (6H, s), 3.90 (2H, d, J = 5.0 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.53 (3H, q, J = 14.3 Hz), 4.54 (3H, s), 4.57 (3H, t, J = 5.4 Hz), 8.19 (1H, s).

第五工程

化合物４Ｅ (2.23 g, 5.49 mmol) のギ酸 (15 ml) 溶液に62%-H_2SO_4 (1.74 g, 10.98 mmol) を加え、室温で８時間攪拌した。0.5N-水酸化ナトリウム水溶液 (120 ml) を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、化合物４Ｆ 1.31 g を白色粉末として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.31-1.46 (6H, m), 4.33-4.48 (4H, m), 4.82 (2H, s), 8.11 (1H, s), 9.71 (1H, s).

第六工程

化合物４Ｆ (1.31 g, 3.64 mmol) のトルエン (13 ml) 溶液にメタノール (0.44 ml, 10.9 mmol) 、(R)-3-アミノ-ブタン-1-オール (389 mg, 4.36 mmol)、酢酸 (0.21 ml, 3.64 mmol) を加え、３時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後クロロホルムで希釈したのち、飽和重曹水で洗浄し、水層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄したのち

、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー （クロロホルム-メタノール 100：0→90:10）で精製し、化合物４Ｇ 1.58 g を油状物として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.40 (3H, d, J = 5.7 Hz), 1.56-1.60 (1H, m), 2.19-2.24 (1H, m), 3.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 13.3, 6.7 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 13.3, 3.9 Hz), 4.36 (3H, q, J = 7.1 Hz), 4.49-4.56 (1H, m), 4.98-5.03 (1H, m), 5.34 (1H, dd, J = 6.6, 3.8 Hz), 8.07 (1H, s).

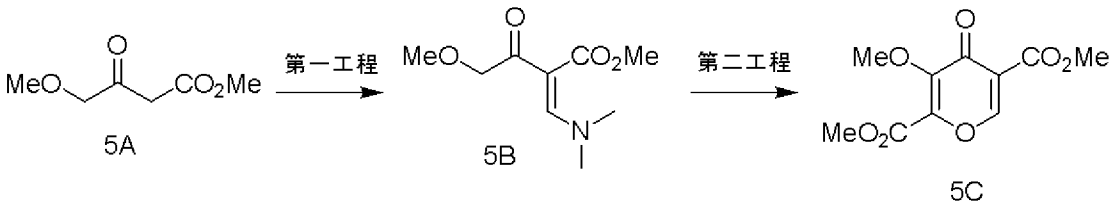
第七工程

化合物４Ｇ (300 mg, 0.78 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (3 ml) 溶液にカリウム トリメチルシラノレート (249 mg, 1.95 mmol) を加え、室温にて１時間攪拌した。カリウム トリメチルシラノレート (249 mg, 1.95 mmol) を追加し、さらに６０℃にて１時間攪拌した。反応液に1N-塩酸と飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し、化合物３Ｇ 100.3 mg （収率43%）を黄色粉末として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.46 (3H, d, J = 3.5 Hz), 1.58-1.65 (1H, m), 2.26-2.30 (1H,m), 4.06-4.10 (2H, m), 4.31 (1H, dd, J = 13.8, 5.6 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 13.6, 3.9 Hz), 5.03 (1H, t, J = 6.4 Hz), 5.36 (1H, dd, J = 5.5, 4.0 Hz), 8.44 (1H, s), 12.80 (1H, s), 14.90 (1H, s).

[0124] 実施例５

[化133]



第一工程

化合物５Ａ (598 mg, 4.09 mmol) と N,N-dimethylformamide dimethyl ac

etal（488 mg, 4.09 mmol）をトルエン （1 ml） に溶解し、室温で11時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣（化合物５Ｂを含む）は精製することなく、第二工程に使用した。

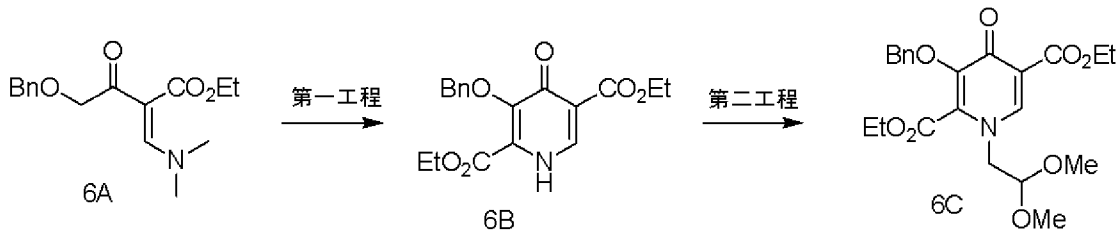
第二工程

Sodium tert-butoxide（400 mg, 4.16 mmol）をジメチルイミダゾリジノン（5 ml）に懸濁させ、これに第一工程で得られた粗生成物のジメチルイミダゾリジノン（5 ml）溶液を加えたのち、dimethyl oxalate（983 mg, 8.32 mmol）のTHF（10 ml）溶液を滴下し、室温で45分攪拌した。反応液を2N 塩酸-メタノール（20 ml）にあけ、0℃で20分攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物５Ｃ 222 mg （収率：５Ａから22％） を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:3.91 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.05 (3H, s), 8.50 (1H, s).

[0125] 実施例６

[化134]



第一工程

リチウムヘキサメチルジシラジド（1.0M トルエン溶液, 12 ml, 12.0 mmol）をテトラヒドロフラン（11 ml）で希釈し、これに-78℃にて冷却下、化合物６Ａ（1.46 g, 5.0 mmol）のテトラヒドロフラン（2 ml）溶液を滴下したのち、ethyl oxalyl chloride（0.67 ml, 6.0 mmol）のテトラヒドロフラン（2 ml）溶液を滴下した。-78℃で２時間攪拌後、反応液に酢酸アンモニウム（500 mg）と酢酸（10 ml）を加え、65℃にて１時間30分攪拌した。反応液に

水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー （n-ヘキサン-酢酸エチル 55:45→45:55 (v/v)）で精製し、化合物６Ｂ 505.1 mg を黄色固体として得た。これをイソプロピルエーテル-ヘキサン (1:2) で洗い、減圧下乾燥することで、化合物６Ｂ 416.8 mg （収率24 %） を黄色結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.50 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.20 (2H, s), 7.33-7.41 (3H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 8.76 (1H, s), 11.61 (1H, br s).

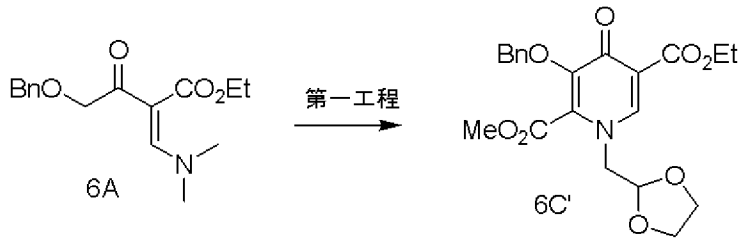
第二工程

化合物６Ｂ (51.8 mg, 0.15 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に炭酸セシウム (73.3 mg, 0.23 mmol) とbromoacetaldehyde dimethyl acetal (38.0 mg, 0.23 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。炭酸セシウム (73.3 mg, 0.23 mmol) およびbromoacetaldehyde dimethyl acetal (38.0 mg, 0.23 mmol) を追加し、さらに100℃にて20分間攪拌した。反応液に水を加えたのち酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー （n-ヘキサン-酢酸エチル 50:50→30:70 (v/v)）で精製し、化合物６Ｃ 35.3 mg （収率54 %） を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.39 (6H, s), 3.91 (2H, d, J = 5.0 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.50 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.30 (2H, s), 7.31-7.37 (3H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 8.12 (1H, s).

[0126] 実施例７

[化135]



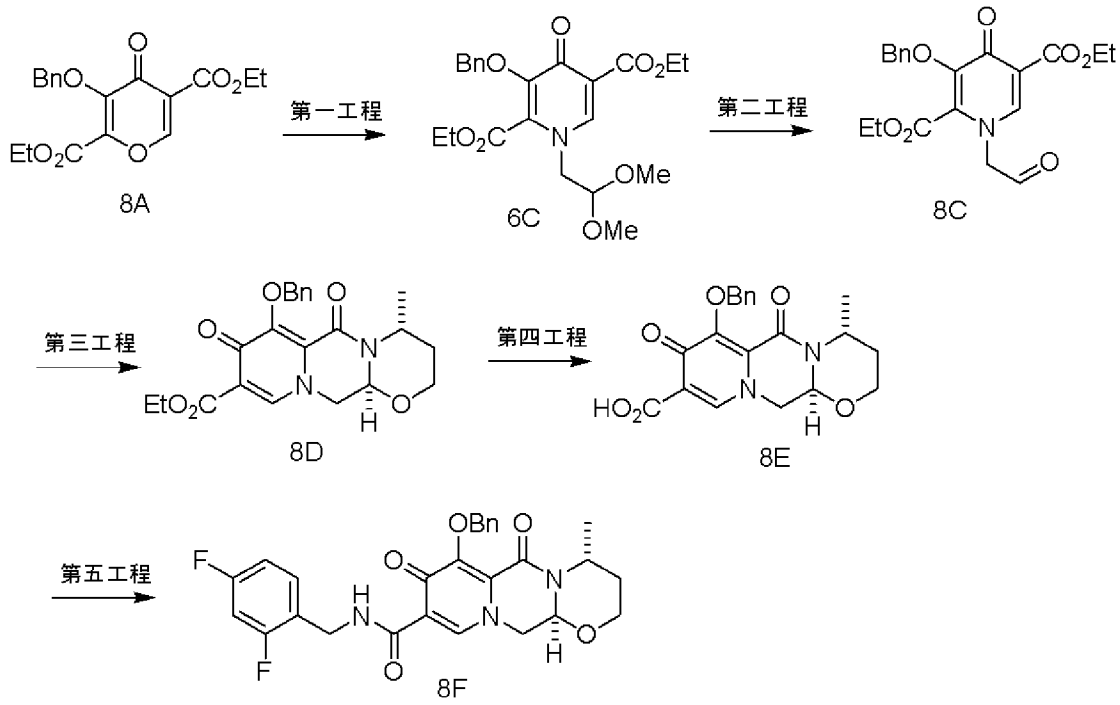
第一工程

化合物６Ａ（291 mg, 1.0 mmol）とdimethyl oxalate（354 mg, 3.0 mmol）をジメチルイミダゾリジノン（1.4 ml）に溶解し、これにsodium methoxide（28%-メタノール溶液、0.30 ml , 1.5 mmol）を加え室温で２時間攪拌した。これに1,3-dioxolan-2-yl-methylamine（154 mg, 1.5 mmol）および酢酸（0.29 ml, 5.0 mmol）を加え、室温にて３８時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を合わせ、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル33：67→15:85）で精製し、化合物６Ｃ’ 294.8 mg （収率70 %） を淡黄色油状物として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.73-3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.82-3.85 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 2.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.14 (1H, t, J = 2.3 Hz), 5.32 (2H, s), 7.34-7.37 (3H, m), 7.44-7.46 (2H, m), 8.14 (1H, s).

[0127] 実施例８

[化136]



第一工程

化合物８Ａ（900 mg, 2.60 mmol）のエタノール（5 ml）溶液に aminoacetaldehyde dimethyl acetal（7.80 mmol）を加え、室温にて22時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（5 ml）と水（5 ml)を加え、酢酸エチル（5ml）で抽出した。有機層を水（10ml）で洗浄後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー （n-ヘキサン-酢酸エチル 2：1）で精製し、化合物６Ｃ 0.37g （収率33 %） を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.90 (1H, s), 7.45-7.43 (5H, m), 5.30 (2H, s), 4.51 (1H, t, J = 5.1 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.91 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.46 (6H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz).

第二工程

化合物６Ｃ（433.5 mg, 1.0 mmol）のギ酸 （4 ml） 溶液に62%-H_2SO_4（316 mg, 2.0 mmol）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、0.5N-水酸化ナトリウム水溶液（12 ml）で洗浄し、水層を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を合わせ飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸

ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、化合物８Ｃ 207.6 mg （収率51%）を黄色泡状物として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.79 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.31-7.53 (5H, m), 8.05 (1H, s), 9.67 (1H, s).

第三工程

化合物８Ｃ (202.6 mg, 0.50 mmol) のトルエン (2 ml) 溶液にメタノール (0.061 ml, 1.5 mmol) 、(R)-3-アミノ-ブタン-1-オール (53.5 mg, 0.60 mmol)、酢酸 (0.029 ml, 0.50 mmol) を加え、３時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後塩化メチレンを加え、飽和重曹水で洗浄し、水層を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を合わせ飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー （クロロホルム-メタノール 100：0→91:9）で精製し、化合物８Ｄ 161.6 mg （収率78 %） を黄色泡状物として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.34 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.49-1.54 (1H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 3.96-3.97 (2H, m), 4.03 (3H, dd, J = 13.3, 5.9 Hz), 4.17 (3H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 4.41 (3H, q, J = 7.1 Hz), 5.01 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.17 (1H, dd, J = 5.9, 3.9 Hz), 5.33 (2H, d, J = 10.1 Hz), 5.39 (2H, d, J = 9.9 Hz), 7.33-7.36 (3H, m), 7.68-7.70 (2H, m), 8.05 (1H, s).

第四工程

化合物８Ｄ (50 mg, 0.12 mmol) をテトラヒドロフラン－メタノール (0.5 ml - 0.5 ml) に溶解し、これに1N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.36 ml, 0.36 mmol) を加えて室温にて２時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加えpHを2.5に調整し、これをクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、化合物８Ｅ 46.2 mg （収率99 %） を淡黄色泡状物として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.38 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.53-1.56 (1H, m), 2.16-

2.18 (1H, m), 3.98-3.99 (2H, m), 4.17 (1H, dd, J = 13.3, 5.9 Hz), 4.29 (1H, dd, J = 13.4, 3.5 Hz), 5.02 (1H, t, J = 6.6 Hz), 5.21 (1H, dd, J = 5.5, 3.9 Hz), 5.40 (1H, d, J = 10.2 Hz), 5.45 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.34-7.39 (3H, m), 7.60-7.62 (2H, m), 8.33 (1H, s), 15.02 (1H, s).

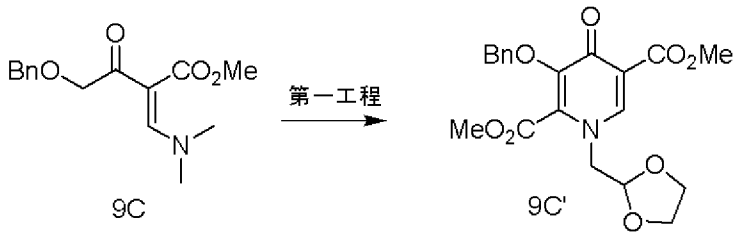
第五工程

化合物８Ｅ（50 mg, 0.13 mmol）と2,4-ジフルオロベンジルアミン（20.5 mg, 0.14 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（1 ml）に溶解し、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザ-ベンゾトリアゾロ-１-イル)ウロニウム　ヘキサフルオロフォスフェート（HATU）（64 mg, 0.17 mmol）およびN-メチルモルホリン（0.037 ml, 0.34 mmol）を加え、室温で１６時間攪拌した。HATU（64 mg, 0.17 mmol）およびN-メチルモルホリン（0.037 ml, 0.34 mmol）を追加し、さらに室温で１６時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を合わせ飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール 100：0→95:5）で精製し、化合物８Ｆ 48.4 mg（収率73 %）を黄色油状物として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.36 (4H, d, J = 7.1 Hz), 1.50-1.55 (1H, m), 2.16-2.18 (1H, m), 3.98-3.99 (2H, m), 4.11 (1H, dd, J = 13.4, 6.0 Hz), 4.24 (1H, dd, J = 13.5, 3.9 Hz), 4.66 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.01-5.04 (1H, m), 5.19 (1H, dd, J = 6.0, 3.9 Hz), 5.29 (1H, d, J = 10.2 Hz), 5.33 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.79-6.87 (2H, m), 7.31-7.43 (4H, m), 7.63-7.65 (2H, m), 8.36 (1H, s), 10.42 (1H, s).

[0128] 実施例９

[化137]



第一工程

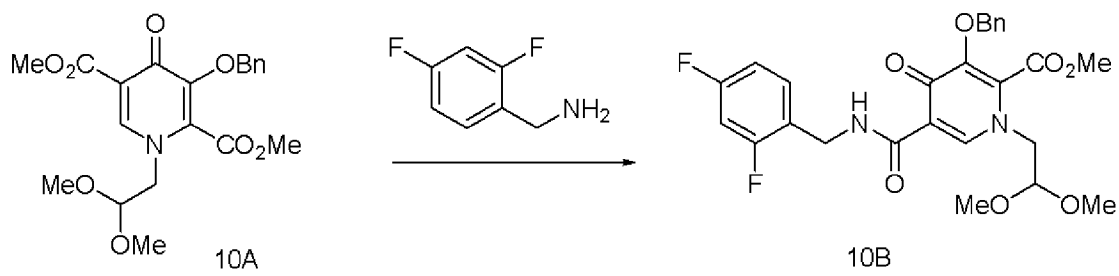
２頸フラスコに窒素雰囲気下化合物９Ｃ（291.3 mg, 10 mmol)をDMI（1.4 mL)に溶解し、シュウ酸ジメチル （354.3 mg, 3.0 mmol）、sodium methoxide（28%-メタノール溶液 0.3 mL, 1.5 mmol） を加え、室温にて２時間攪拌した。これに2-(aminomethyl)-1,3-dioxane（154.7 mg, 1.5 mmol）および酢酸（0.29 mL, 5.0 mmol）を加え、室温にて５時間攪拌した。 反応液に酢酸エチル（50mL）を加え、水（20 mL)、10%-塩化アンモニウム水溶液（20mL)、水（20mL)、飽和食塩水（20 mL)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1→1:3, v/v）で精製し、化合物９Ｃ’ 99.0 mg （収率25 %） を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.14 (1H, s), 7.44-7.42 (5H, m), 5.29 (2H, s), 5.12 (1H, s), 4.19 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.83-3.70 (2H, m), 3.83 (2H, s)

.

[0129] 実施例１０

[化138]



第一工程

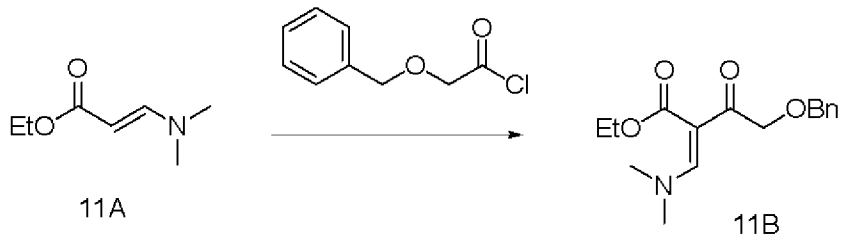
化合物１０Ａ（944 mg, 2.33 mmol）と2,4-difluorobenzyl amine（401 mg, 2.80 mmol）を混合し、メタノール（2 mL）を加えて60℃にて1時間、次いで95℃にて1.5時間攪拌した。2,4-difluorobenzyl amine（401 mg, 2.80 mmol）を追加して、さらに95℃にて3時間攪拌した。反応液に10%-クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物１０Ｂ 310 mg （収率25 %） を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.41 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.04 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.49 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.67 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.28 (2H, s), 6.79-6.89 (2H, m), 7.29-7.46 (5H, m), 8.44 (1H, s), 10.45 (1H, t, J = 5.5 Hz).

実施例１０で得られた化合物１０Ｂは、実施例３の第四工程と同様に、アセタール部位をアルデヒド基に変換し、（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させ、アルコールの保護基であるベンジル基の脱保護反応（例：Ｐｄ－Ｃ／H_2ガス）を行うことによって、目的化合物（Ｙ１）または（Ｙ２）に誘導することができる。

[0130] 実施例１１

[化139]



11A 11B

第一工程

化合物１１Ａ（12.8 g, 89.4 mmol）とピリジン(8.50 g, 107 mmol）のジクロロメタン（90 mL）溶液を1-3℃に冷却し、同温度を保ちながら benzyloxyacetyl chloride（19.8 g, 107 mmol）のジクロロメタン（90 mL）溶液を 5

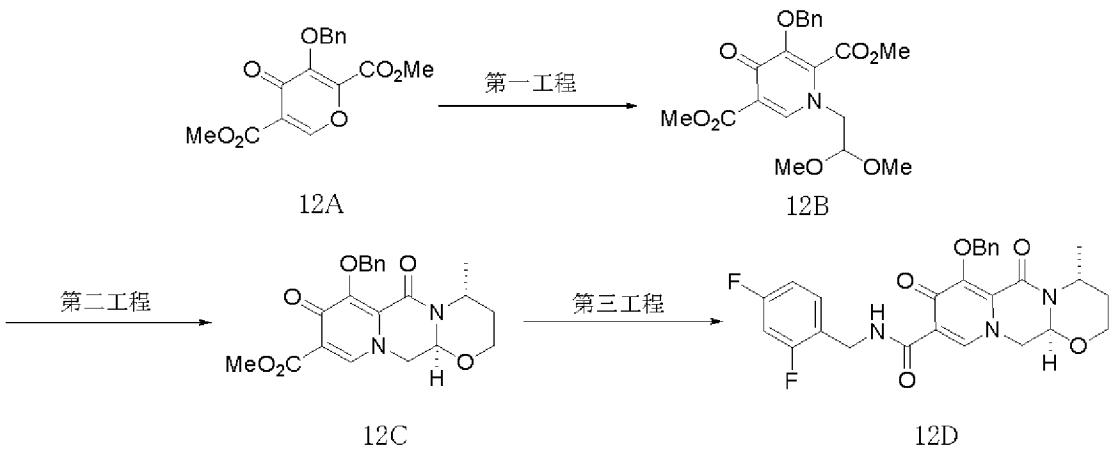
0分間かけて滴下した。反応液を同温度で30分間撹拌後、徐々に60分間かけて15℃に上げ、氷水を加えた。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで1回、抽出した。合わせた抽出液を3回水洗し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに n-ヘキサンで溶出し、次いでn-ヘキサン-酢酸エチル（1:1, v/v）で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として22.2 g の化合物１１Ｂを得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 2.90(3H,brs), 3.24(3H, brs), 4.15(2H, q, J=7.2Hz), 4.45(2H, s), 4.58(2H, s), 7.25-7.38(5H, m), 7.72(1H, s).

実施例１１で得られた化合物１１Ｂは、実施例６と同様に、次の反応に使用することができる。

[0131] 実施例１２

[化140]



第一工程

化合物１２Ａ（2.0 g, 6.3 mmol）のメタノール（20 mL）スラリー溶液にアミノアセトアルデヒド　ジメチルアセタール（0.72 g, 6.9 mmol）を室温にて滴下した後、加熱還流下6時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 17（v/v））にて精製し、化合物１２Ｂ 2.26 g（収率88%）を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.38 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 4.7 Hz), 3.93 (3H, s), 4.47 (1H, t, J = 4.7 Hz), 5.29 (2H, s), 7.29-7.37 (3H, m), 7.42-7.44 (2H, m), 8.15 (1H, s).

なお、化合物１２Ｂは減圧濃縮条件で乾固し、５℃で約２ヶ月間静置した場合では油状物であり結晶化しなかったが、種々検討の結果、酢酸エチルの添加および濃縮を繰り返すことにより結晶化し、白色結晶として単離することができた。

第二工程

化合物１２Ｂ（525 mg, 1.3 mmol）のギ酸（3.7 mL）溶液に62%硫酸水溶液（307 mg, 1.9 mmol）を室温にて滴下し、同温下3時間攪拌した。反応終了後5℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（24.5 g）を加えて中和した後、ジクロロメタン（5 mL×4）にて抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣にトルエン（5.2 mL）を加え、さらにメタノール（125 mg, 3.9 mmol)、(R)-3-アミノ-ブタン-1-オール（127 mg, 1.4 mmol)、酢酸（78 mg, 1.4 mmol）を室温にて順次滴下した。90℃に昇温し3時間攪拌後、室温まで放冷した後、水（2 mL）を添加し、酢酸エチル（10 mL×2）にて抽出した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 97：3 (v/v)）にて精製し、化合物１２Ｃ 418 mg（収率81%）を白色泡状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.33 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.50 (2H, dd, J = 13.9, 2.3 Hz), 2.11-2.20 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.94 (1H, d, J = 2.5 Hz), 3.96 (1H, br s), 4.02 (1H, dd, J = 13.4, 5.8 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 13.4, 3.8 Hz), 5.04-4.96 (1H, m), 5.16 (1H, dd, J = 6.1, 4.1 Hz), 5.35 (2H, dd, J = 22.8, 10.1 Hz), 7.28-7.36 (3H, m), 7.67 (2H, d, J = 7.1 Hz), 8.07 (1H, s).

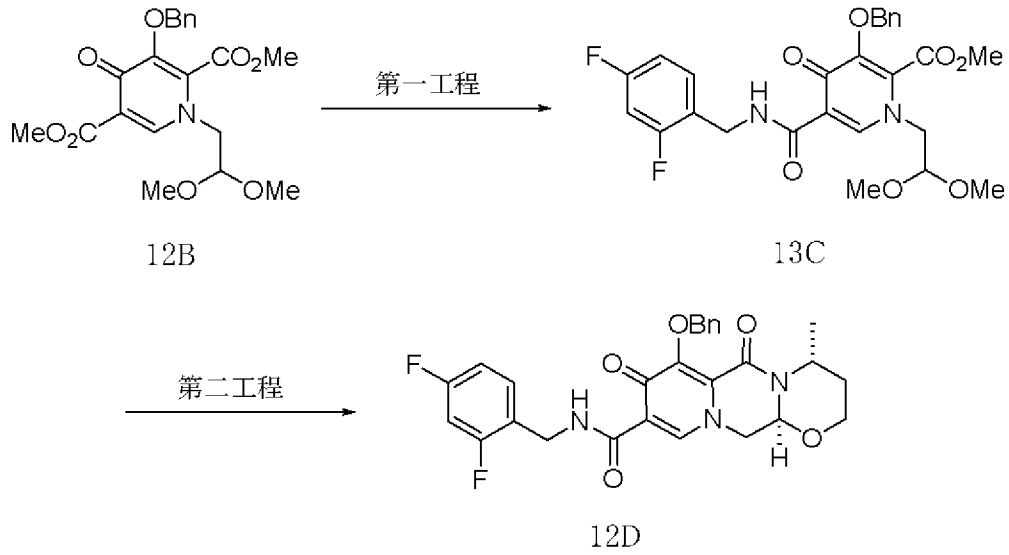
第三工程

化合物１２Ｃ（171 mg, 0.43 mmol）のトルエン（3.4 mL）スラリー溶液に室温下、2,4-ジフルオロベンジルアミン（75mg, 0.52 mmol)、 酢酸（31 mg,

0.52 mmol）を滴下した後、100℃まで昇温し7時間攪拌した。 反応終了後、減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 97：3（v/v））にて精製し、化合物１２Ｄ 150 mg（収率69%）を黄色結晶として得た。

[0132] 実施例１３

[化141]



第一工程

化合物１２Ｂ（539 mg, 1.3mmol）のトルエン（5.4 mL）懸濁溶液に室温下2,4-ジフルオロベンジルアミン（209 mg, 1.4 mmol)、 酢酸（88mg, 1.4 mmol）加えた後、90℃に昇温し7時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 7（v/v））にて精製し、化合物１３Ｃ 666 mg（収率97%）を薄黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.37 (6H, s), 3.79 (3H, s), 4.01 (2H, d, J = 5.0 Hz), 4.47 (1H, t, J = 5.0 Hz), 4.65 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26 (2H, s), 6.78-6.86 (2H, m), 7.30-7.42 (6H, m), 8.42 (1H, s), 10.41 (1H, t, J = 6.0 Hz).

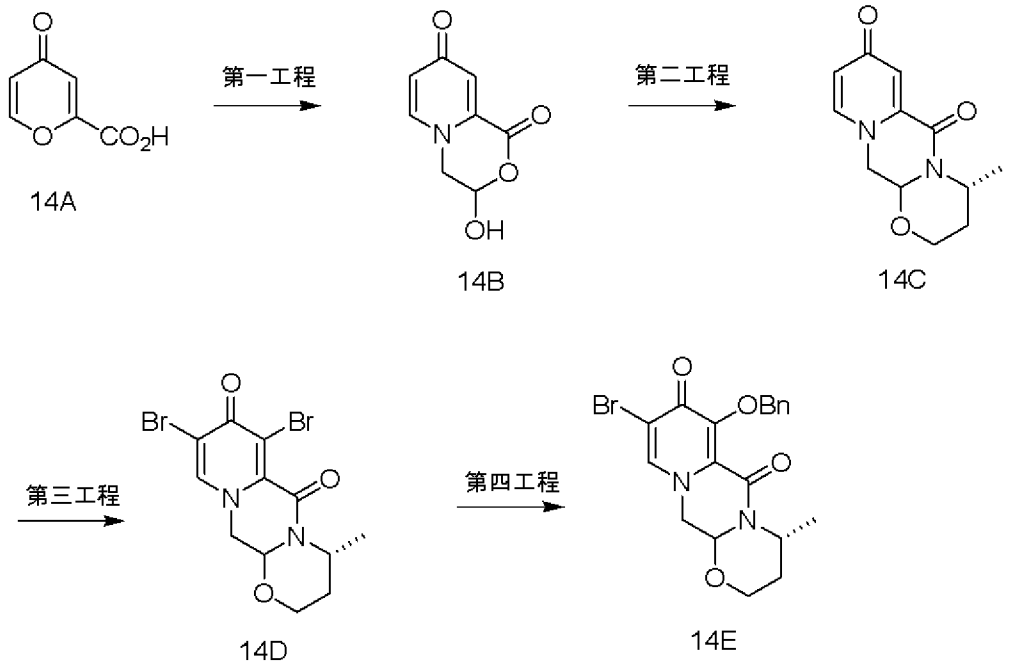
第二工程

化合物１３Ｃ（666 mg, 1.3 mmol）のトルエン（2.7 mL)、 ギ酸（6.7 mL）

溶液に室温下62% 硫酸水溶液（306 mg, 1.9 mmol）を添加し、同温下3時間攪拌した。反応終了後5℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（37.0 g）を加えて中和した後、酢酸エチル（10 mL×2）にて抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣にトルエン（6.7 mL）を加え、さらにメタノール（124 mg, 3.9 mmol)、(R)-3-アミノ-ブタン-1-オール（138 mg, 1.6 mmol)、酢酸（85 mg, 1.4 mmol）を室温にて順次滴下した。90℃に昇温し2時間攪拌後、室温まで放冷した後、水（7 mL）を添加し、酢酸エチル（10 mL×2）にて抽出した。減圧下溶媒を留去しトルエンを加えた後、内容量約4.0gまで減圧下溶媒を留去し、濃縮晶析させた。得られた黄色スラリー溶液を濾過し、化合物１２Ｄ 429 mg（収率65%）を薄黄色結晶として得た。

[0133] 実施例１４

[化142]



第一工程

化合物１４Ａ（1.0 g, 7.1 mmol）に水（2.5 mL)、aminoacetaldehyde dimethyl acetal（756 μL, 7.0 mmol)を室温にて加えた。65℃で１時間半攪拌したのち、100℃で３時間半攪拌した。濃縮乾固した後、水（5mL)を加えると結晶が析出した。2－プロパノール（10mL)を加えろ過した。2－プロパノール

（5mL)で洗浄し通気乾燥後、化合物１４Ｂ 0.98 g （収率76 %）の結晶を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.56 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.38 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.3 Hz, 2.9 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.31 (1H, d, J = 7.3 Hz).

第二工程

(R)-3-アミノ-ブタン-1-オール (75.1 mg, 0.82 mmol) を2－プロパノール (1 mL)で希釈し、これに化合物１４Ｂ (100.6 mg, 0.56 mmol)を加えた。酢酸 (50μL)を加え80℃で16時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー （水-アセトニトリル 95:5→70:30 (v/v)) で精製し、化合物１４Ｃ 42.0 mg （収率32 %）を油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.31 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.49 (1H, m), 1.96 (1H, m), 3.87 (1H, ddd, J = 11.6 Hz, 5.1 Hz, 2.3 Hz), 4.01 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 4.9 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 4.0 Hz), 4.79 (1H, m), 5.40 (1H, dd, J = 4.9 Hz, 4.0 Hz), 6.23 (1H, d, J = 7.4 Hz, 2.9 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.4 Hz).

第三工程

化合物１４Ｃ (100.0 mg, 0.43 mmol)のアセトニトリル (1.5 mL)溶液に NBS (191.4 mg, 1.08 mmol)のアセトニトリル (1.5 mL)溶液を室温で滴下し、室温で21時間 (内40℃ 30 min) 後、NBS (50.1 mg, 0.28 mmol)を追加した。室温にて2時間攪拌後、溶媒を留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー （水-アセトニトリル 95:5→40:60 (v/v)) で精製し、化合物１４Ｄ 30.2 mg （収率18 %）を結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.53 (1H, m), 1.96 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 6.2 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 3.8 Hz), 4.74 (1H, m), 5.37 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 3.8 Hz), 8.50 (1H, s).

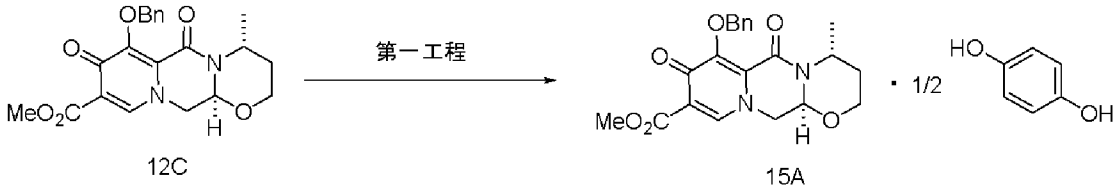
第四工程

化合物１４Ｄ（5.11 mg, 0.013 mmol)のベンジルアルコール（0.5 mL)溶液に1mol/L Sodium Benzyloxide / ベンジルアルコール（100 μL, 0.1 mmol）を室温で加え、90℃で50分間攪拌した。得られた反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（水-アセトニトリル 95:5→40:60（v/v））で精製し、化合物１４Ｅ 2.98 mg（収率55 %）を結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.59 (1H, m), 1.93 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.96 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 5.5 Hz), 4.39 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 4.0 Hz), 4.77 (1H, m), 5.04 (2H, s), 5.32 (1H, dd, J = 5.5 Hz, 3.5 Hz), 7.31 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.56 (2H, m), 8.38 (1H, s).

[0134] 実施例１５Ａ：化合物１２Ｃの結晶化による無水和物結晶１５Ａの取得

[化143]



化合物１２Ｃ（1.01 g, 2.53 mmol）の酢酸エチル（4 mL）溶液に室温下、ハイドロキノン（168 mg, 1.52 mmol）の酢酸エチル（3 mL）溶液を滴下した。同温下、1時間攪拌した後、得られたスラリー溶液を濾過し化合物１５Ａ 0.95g（収率81%）を淡黄色結晶として得た。化合物１５Ａは、化合物１２Ｃの１／２ハイドロキノン和物の結晶であることが確認された。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.32 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.50 (1H, dd, J = 14.2, 2.0 Hz), 2.16 (1H, ddd, J = 21.8, 8.1, 5.8 Hz), 3.93 (3H, s), 3.94-3.97 (2H, m), 4.02 (1H, dd, J = 13.2, 6.1 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 13.2, 3.5 Hz), 4.58 (1H, br s), 5.00 (1H, td, J = 6.7, 2.2 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 6.1, 3.5 Hz), 5.34 (2H, dd, J = 22.8, 10.1 Hz), 6.72 (1H, s), 7.32 (3H, dt, J = 18.9, 5.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 7.1 Hz), 8.07 (1H, s).

[0135] 実施例１５Ｂ：化合物１５Ａの結晶化による水和物結晶１５Ｂの取得

[化144]



化合物１５Ａ（50 mg)に室温下、水（500 μl)を加え、同温にて1時間撹拌した後、70℃にて２時間攪拌した。その後、得られたスラリー溶液を濾過し、化合物１５Ｂを淡黄色結晶として得た。化合物１５Ｂは、化合物１２Ｃの１／２水＋１／２ハイドロキノン和物の結晶であることが確認された。

[0136] 実施例１６

粉末Ｘ線回折パターンの測定

各実施例で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定は、日本薬局方の一般試験法に記載された粉末Ｘ線回折測定法に従い、以下の測定条件で行った。

（装置）

Ｂｒｕｋｅｒ社製Ｄ－８Ｄｉｓｃｏｖｅｒ

（操作方法）

試料について、以下の条件で測定を行った。

測定法：反射法

光源の種類：Ｃｕ管球

使用波長：ＣｕＫα線

管電流：４０ｍＡ

管電圧：４０Ｋｖ

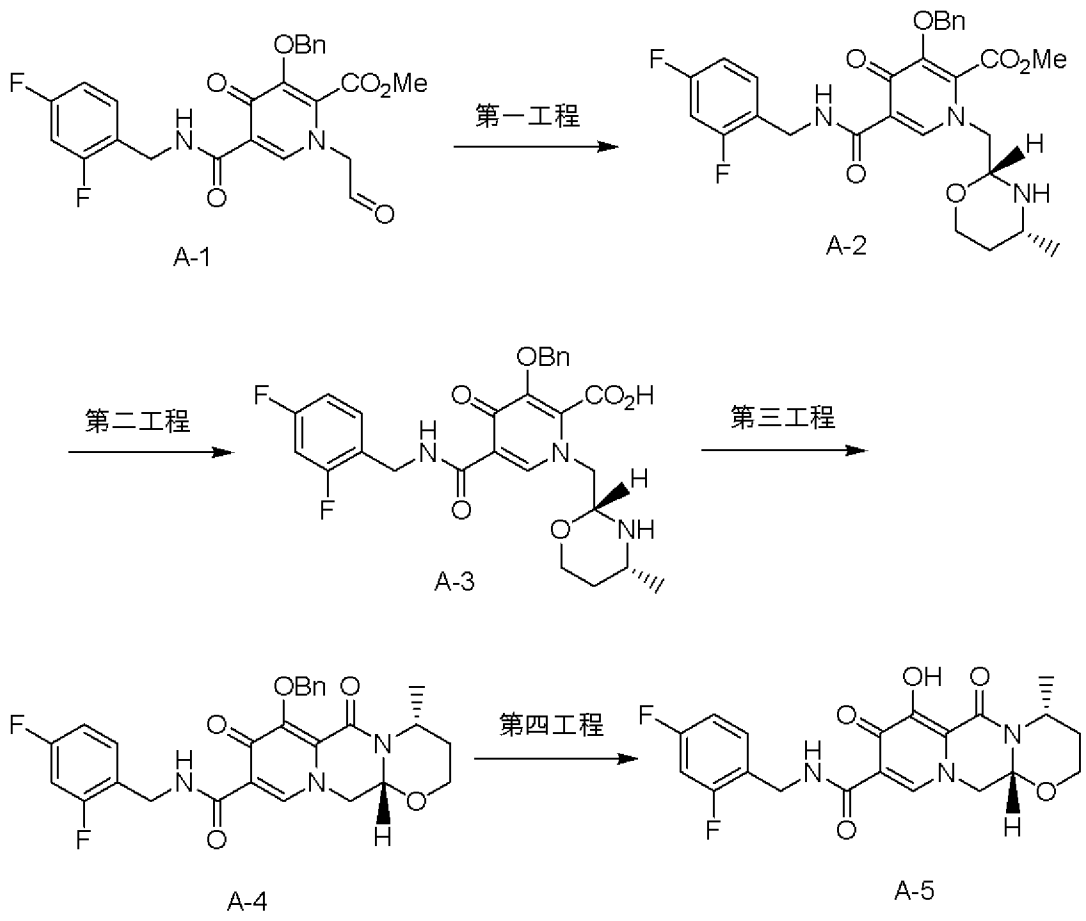
試料プレート：ガラス

Ｘ線の入射角：３°及び１２°

[0137] 化合物３ＨのジアステレオマーであるＡ－５およびＢ－５の製造方法を以下、参考例に示す。

参考例１

[化145]



第一工程

化合物Ａ－１(4.39 g, 9.33 mmol)と(R)-3-aminobutan-1-ol (998 mg. 11.2 mmol)のトルエン(90 ml)溶液に酢酸(180 mg, 3.00 mmol)を加え、50 ℃で90分間撹拌した。室温まで放冷後、反応液を飽和重曹水に注いだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、4.29 g の粗生成物Ａ－２を得た。

第二工程

上記の工程で得られた粗生成物Ａ－２をエタノール(40 ml)に溶解させ、室温下、２規定水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)を加え、同温度で２時間撹拌した。反応液を２規定塩酸水溶液でpH7になるまで中和し、そのまま溶媒を留去した。得られた粗生成物Ａ－３をトルエン(100 ml)で共沸させ、精製するこ

となく次工程に用いた。

第三工程

上記の工程で得られた粗成生物Ａ－３のDMF (100 ml)溶液に、室温下、HOBt (1.65 g, 12.2 mmol)と、WSC HCl (2.34 g, 12.2 mmol)を加え、同温度で15時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた抽出液を３回水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに n-ヘキサン-酢酸エチル (3:7, v/v)で溶出し、次いで酢酸エチルのみで溶出した。目的の画分を濃縮後、得られた油状物を酢酸エチルに溶解させ、ジイソプロピルエーテルを貧溶媒に用いて結晶化させた。得られた結晶を濾取し、再び酢酸エチルに溶解させ、再結晶すると、1.84 gの化合物Ａ－４を得た。

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.88-1.96 (1H, m), 2.13-2.26 (1H, m), 3.90-4.17 (4H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 4.63 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.12-5.17 (1H, m), 5.17 (1H, d, J = 9.9 Hz), 5.33 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.77-6.87 (2H, m), 7.27-7.42 (4H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 8.35 (1H, s), 10.41 (1H, t, J = 5.7 Hz).

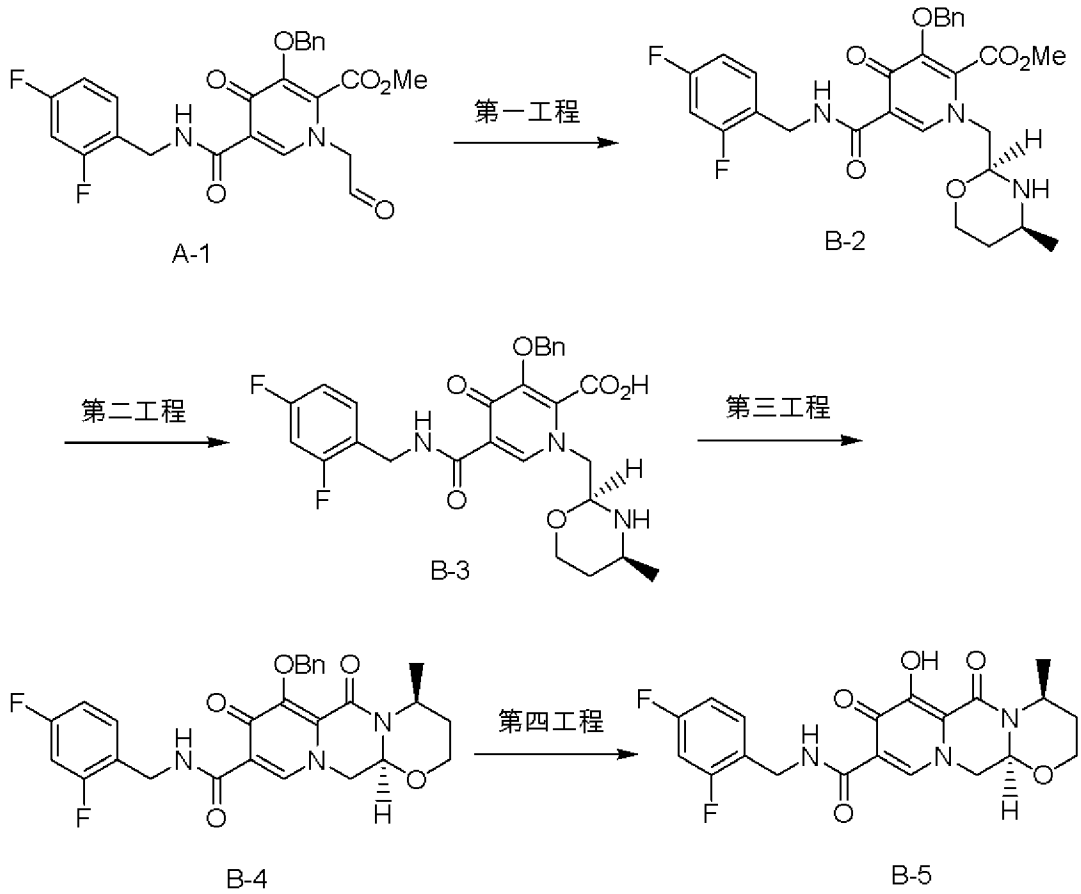
第四工程

化合物Ａ－４から、段落[００８８]の工程Ｆに記載のヒドロキシ脱保護反応に付すことにより、化合物Ａ－５を得た。

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ:1.41 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.85-1.92 (1H, m), 1.50-1.75 (1H, m), 4.02-4.09 (3H, m), 4.28-4.34 (1H, m), 4.53 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 12.6 Hz), 5.45 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 9.3 Hz), 7.06 (1H, ddd, J = 2.7 Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 8.43 (1H, s), 10.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 12.37 (1H, brs).

[0138] 参考例２

[化146]



第一工程で、化合物Ａ－１に(S)-3-aminobutan-1-olを反応させ、参考例１と同様の方法で、化合物Ｂ－５を得た。

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ:1.41 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.85-1.92 (1H, m), 1.50-1.75 (1H, m), 4.02-4.09 (3H, m), 4.28-4.34 (1H, m), 4.53 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 12.6 Hz), 5.45 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 9.3 Hz), 7.06 (1H, ddd, J = 2.7 Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 8.43 (1H, s), 10.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 12.37 (1H, brs).

産業上の利用可能性

[0139] 本発明に係る製造法を利用することにより、従来、例えば１６ないし１１工程を要していたＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する化合物の製造工程数を、好ましくは８ないし６工程に短縮することができる。したがって本発

明は、効率的な工業的製造方法として適用しうるため、産業上利用可能性を有する。

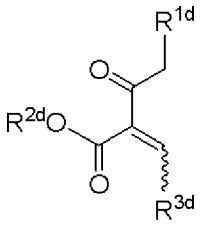
請求の範囲

［請求項1］ 以下の工程：

（工程Ｂ）

式（Ｘ２）：

［化1］



（Ｘ2）

（式中、Ｒ^{1d}は、水素、ハロゲン、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、または－ＯＳｉ（Ｒ^{1e}）$_3$であり、

Ｒ^{1e}は、それぞれ独立して、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

Ｒ^{2d}は、水素、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

Ｒ^{3d}は、水素、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、－Ｎ（Ｒ^{3e}）$_2$、または－ＯＲ^{3e}であり、

Ｒ^{3e}は、それぞれ独立して置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、または－Ｎ（Ｒ^{3e}）$_2$において、隣接Ｎ原子と２つのＲ^{3e}が一緒になって複素環式基を形成していてもよく、ならびに

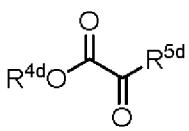
波線は、Ｅ体および／もしくはＺ体またはそれらの混合物を表わす。

置換基群Ｅ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルチオ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルチオ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環低級アルキルアミノ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環低級アルキルアミノ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Ｆで置換されていてもよい炭素環アミノカルボニル、置換基群Ｆで置換されていてもよい複素環アミノカルボニル、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、および低級アルキルスルホニルアミノ；

置換基群Ｆ：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、およびアミノ保護基）

で表わされる化合物と、式（Ｖ２）：

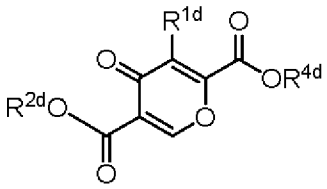
［化2］



（Ｖ2）

（式中、R^{4d}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、
R^{5d}は、水素、ハロゲン、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、または－Ｏ－ＳＯ$_2$－R^{5e}であり、
R^{5e}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、ならびに
置換基群Ｅは前記と同意義である）
で表わされる化合物を反応させて式（Ｘ３）：

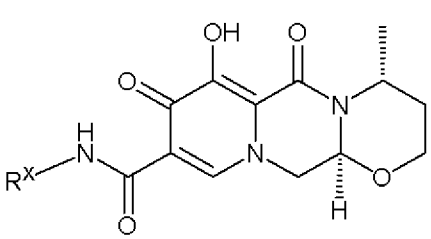
[化3]



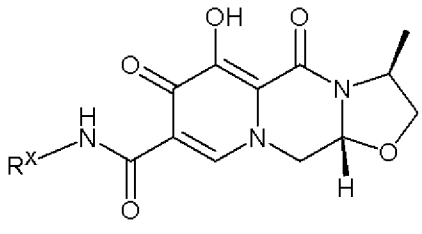
（Ｘ3）

（式中、各記号は、前記と同意義である）
で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化4]



（Ｙ1）



（Ｙ2）

（式中、R^Xは、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Ｅで置換され

ていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、ならびに

置換基群Ｅは前記と同意義である）

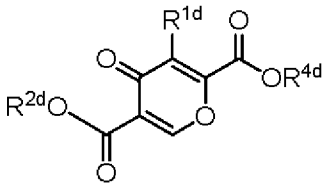
で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

［請求項2］ 以下の工程：

（工程Ｃ）

式（Ｘ３）：

［化5］

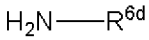


（X3）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩および、式（Ｖ３）：

［化6］



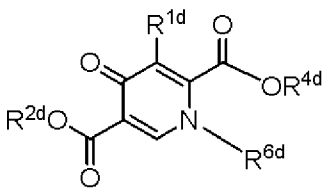
（V3）

（式中、Ｒ^{6d}は、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキル、または置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルケニルであり、ならびに

置換基群Ｅは請求項１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を反応させて式（Ｘ４）：

［化7］

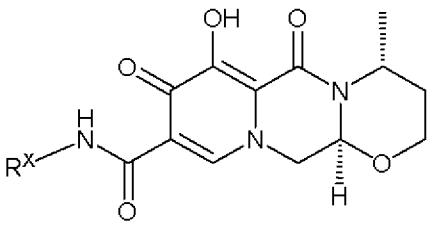


（X4）

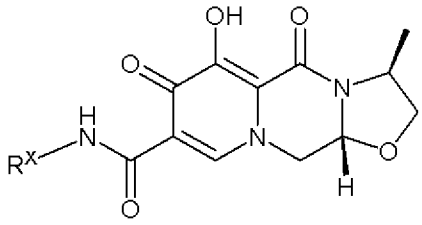
（式中、各記号は、請求項１または前記と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

［化8］



（Y1）



（Y2）

（式中、Ｒ×は、請求項１と同意義である）

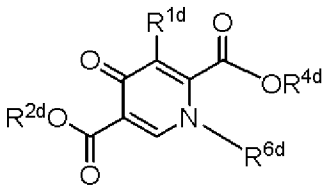
で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

［請求項3］ 以下の工程：

（工程Ｄ）

式（Ｘ４）：

［化9］

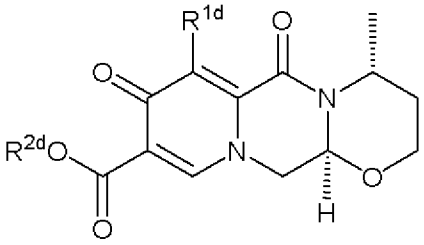


（X4）

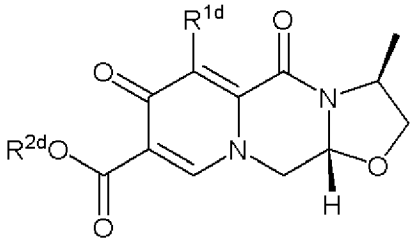
（式中、各記号は、請求項１または２と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩および、（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させて式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化10]



（X5）

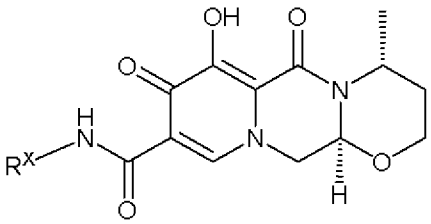


（X5'）

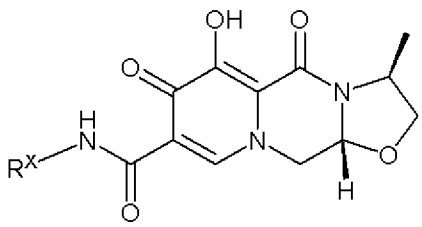
（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表わされる化合物を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化11]



（Y1）



（Y2）

（式中、Ｒ×は、請求項１と同意義である）

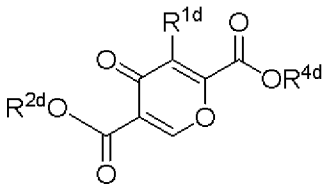
で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

[請求項4] 以下の工程：

（工程Ｃ）

式（Ｘ３）：

[化12]

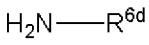


（X3）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩と、式（Ｖ３）：

[化13]

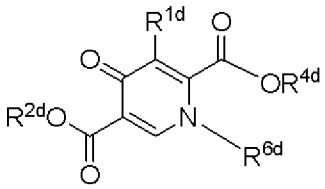


（V3）

（式中、R^{6d}は、請求項２と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を反応させることにより、式（Ｘ４）：

[化14]



（X4）

（式中、各記号は、請求項１または２と同意義である）

で表される化合物またはその塩を得る工程；

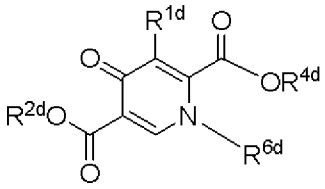
を含む、請求項１記載の製造方法。

[請求項5] 以下の工程：

（工程Ｄ）

式（Ｘ４）：

[化15]

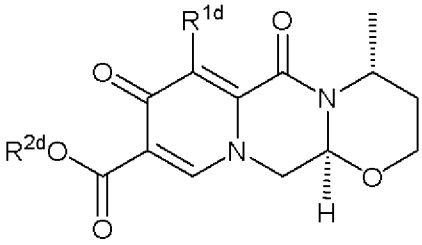


（X4）

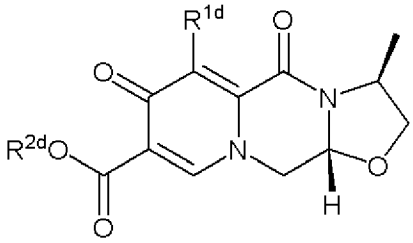
（式中、各記号は、請求項１または２と同意義である）

で表される化合物またはその塩と、（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させて式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化16]



（X5）



（X5'）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

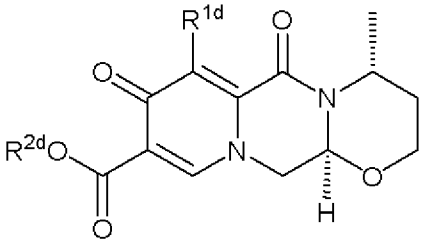
で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、請求項４記載の製造方法。

[請求項6] 以下の工程：

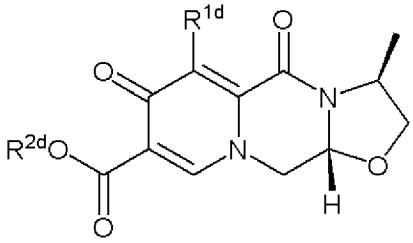
（工程Ｅ）

式（Ｘ５）または式（Ｘ５'）：

[化17]



（X5）



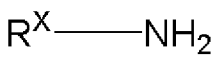
（X5'）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表される化合物またはその塩と、

式（Ｖ６）：

[化18]



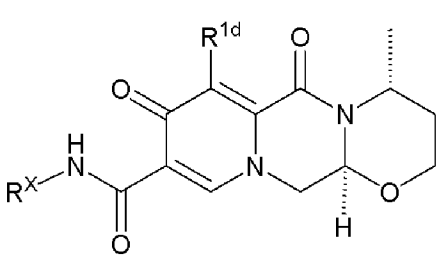
（V6）

（式中、Ｒ×は、請求項１と同意義である）

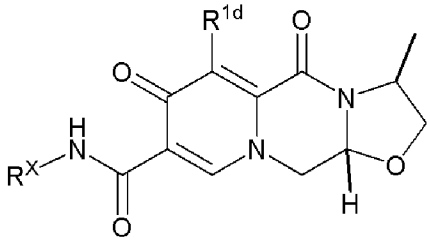
で表される化合物またはその塩を反応させて式（Ｘ６）または式（Ｘ

６’）：

[化19]



（X6）



（X6’）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表される化合物またはその塩を得る工程を含む、請求項３または５記載の製造方法。

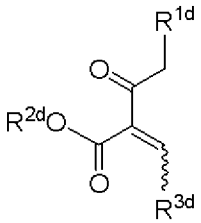
[請求項7] （工程Ｂ）および（工程Ｃ）を連続して行なうことを特徴とする、請求項４、５、または６のいずれかに記載の製造方法。

[請求項8] 以下の工程：

（工程Ｂ’）

式（Ｘ２）：

[化20]

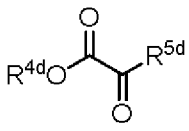


（X2）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｖ２）：

[化21]

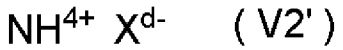


（V2）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表わされる化合物、および式（Ｖ２’）：

[化22]

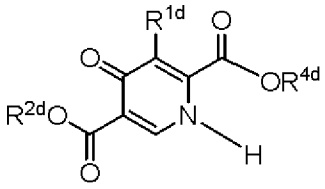


（Ｖ2'）

（式中、X^{d-}は、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンである）

で表わされる化合物を反応させて、式（Ｘ４’）：

[化23]

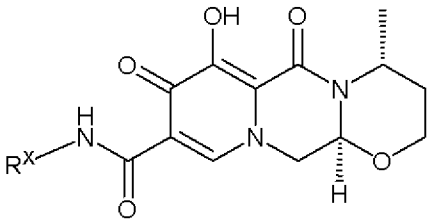


（Ｘ4'）

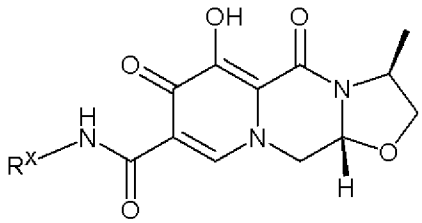
（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化24]



（Ｙ1）



（Ｙ2）

（式中、R^xは、請求項１と同意義である）

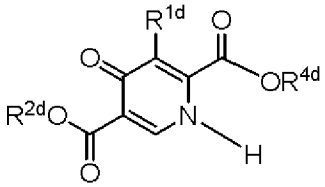
で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

[請求項9] 以下の工程：

（工程Ｃ’）

式（Ｘ４’）：

[化25]

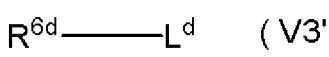


(X4')

(式中、各記号は、請求項１と同意義である)

で表される化合物と、式(Ｖ３')：

[化26]



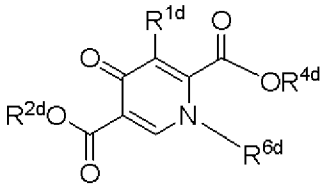
(V3')

(式中、R^{6d}は、請求項２と同意義であり、

L^dは脱離基である)

で表わされる化合物を反応させることにより、式(Ｘ４)：

[化27]



(X4)

(式中、各記号は、請求項１または２と同意義である)

で表される化合物またはその塩を得る工程：

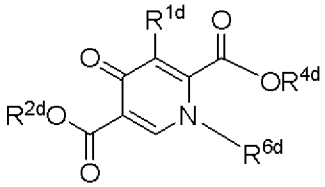
を含む、請求項８記載の製造方法。

[請求項10] 以下の工程：

(工程Ｄ)

式(Ｘ４)：

[化28]

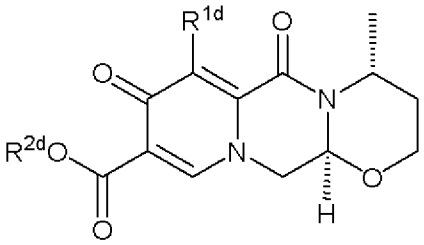


(X4)

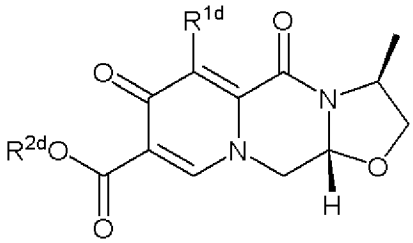
（式中、各記号は、請求項１または２と同意義である）

で表される化合物と、（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させて式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化29]



（X5）



（X5’）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

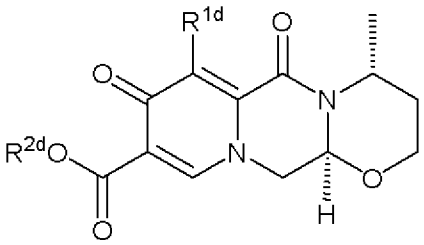
で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、請求項９記載の製造方法。

[請求項11] 以下の工程：

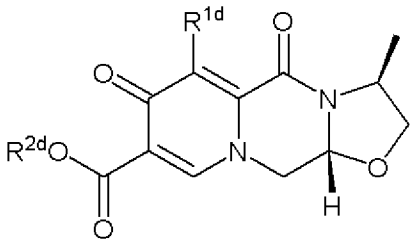
（工程Ｅ）

式（Ｘ５）または式（Ｘ５’）：

[化30]



（X5）

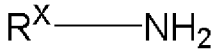


（X5’）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表される化合物と、式（Ｖ６）：

[化31]

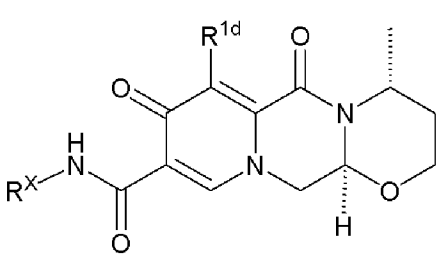


（Ｖ6）

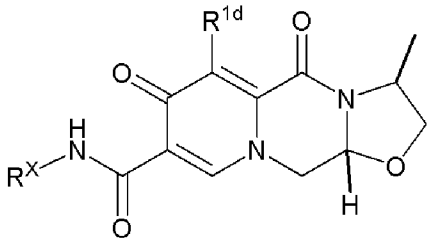
（式中、Ｒ×は、請求項１と同意義である）

で表される化合物またはその塩を反応させて式（Ｘ６）または式（Ｘ６’）：

[化32]



（Ｘ6）



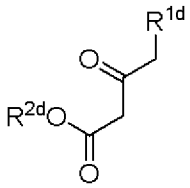
（Ｘ6’）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表される化合物またはその塩を得る工程を含む、請求項１０記載の製造方法。

[請求項12] 式（Ｘ２）で表わされる化合物が、式（Ｘ１）：

[化33]

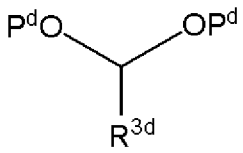


（Ｘ1）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｖ１）：

[化34]



（V1）

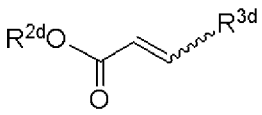
（式中、P^dは、置換基群Ｅで置換されていてもよい低級アルキルであり、ならびに

R^{3d}および置換基群Ｅは請求項１と同意義である）

で表わされる化合物とを反応させることによって得られる、請求項１、または４～１１のいずれかに記載の製造方法。

[請求項13] 式（Ｘ２）で表わされる化合物が、式（Ｚ１）：

[化35]

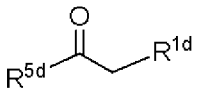


（Z1）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表わされる化合物と、式（Ｚ２）：

[化36]



（Z2）

（式中、各記号は、請求項１と同意義である）

で表わされる化合物とを反応させることによって得られる、請求項１、または４～１１のいずれかに記載の製造方法。

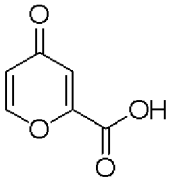
[請求項14] R^xが、置換基群Ｅで置換されていてもよい炭素環低級アルキルである、請求項１～１３のいずれかに記載の製造方法。

[請求項15] R^xが、２，４－ジフルオロベンジルである、請求項１～１３のいずれかに記載の製造方法。

［請求項16］ （工程Ｃ’’）

式（Ｗ１）：

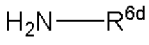
［化37］



（Ｗ1）

で表わされる化合物と、式（Ｖ３）：

［化38］

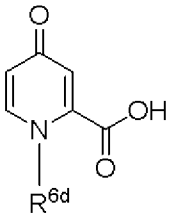


（Ｖ3）

（式中、Ｒ^{6d}は、請求項２と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩を反応させて式（Ｗ２）：

［化39］



（Ｗ2）

（式中、Ｒ^{6d}は、請求項２と同意義である）

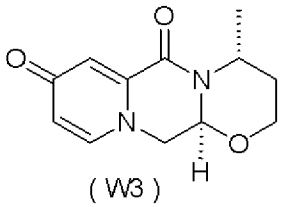
で表わされる化合物またはその塩を得る工程；

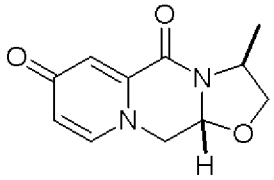
（工程Ｄ’’）

式（Ｗ２）で表される化合物と、

（Ｒ）－３－アミノ－ブタン－１－オールまたは（Ｓ）－２－アミノ－プロパン－１－オールを反応させることにより式（Ｗ３）または式（Ｗ４）：

[化40]


(W3)

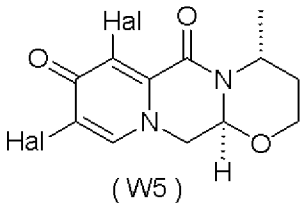

(W4)

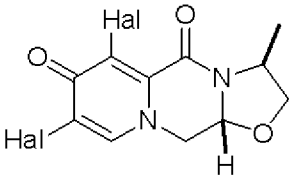
で表わされる化合物またはその塩を得る工程；ならびに

（工程Ｆ）

式（Ｗ３）または（Ｗ４）で表される化合物にハロゲン化剤を反応させて式（Ｗ５）または式（Ｗ６）：

[化41]


(W5)

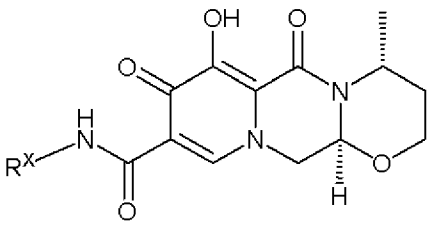

(W6)

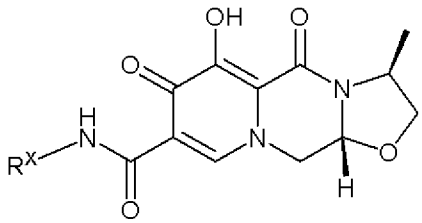
（式中、Ｈａｌは、ハロゲン原子を表す）

で表される化合物またはその塩を得る工程；

を含む、式（Ｙ１）または式（Ｙ２）：

[化42]


(Y1)


(Y2)

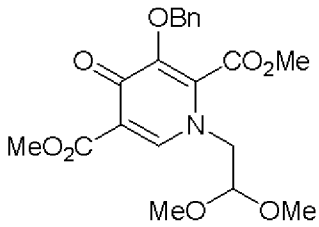
（式中、Ｒ×は、請求項１と同意義である）

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

[請求項17] 粉末Ｘ線回折スペクトルにおいて、回折角度（２θ）：１１．２±０．２°、１７．２±０．２°、１７．７±０．２°、２０．５±０．２°、２２．０±０．２°、２６．１±０．２°にピークを有する（

Ｕ１）：

［化43］



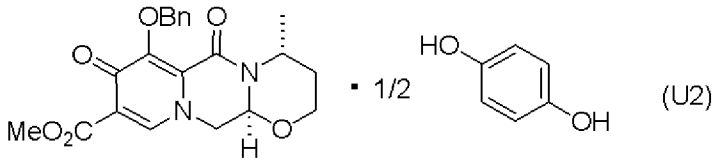
（U1）

（式中、Ｍｅはメチル基、およびＢｎはベンジル基を表す）

で示される化合物またはその溶媒和物の結晶。

［請求項18］ 粉末Ｘ線回折スペクトルにおいて、回折角度（２θ）：７．３±０．２°、１４．４±０．２°、１６．１±０．２°、１８．４±０．２°、２２．３±０．２°、２３．１±０．２°にピークを有する（Ｕ２）：

［化44］



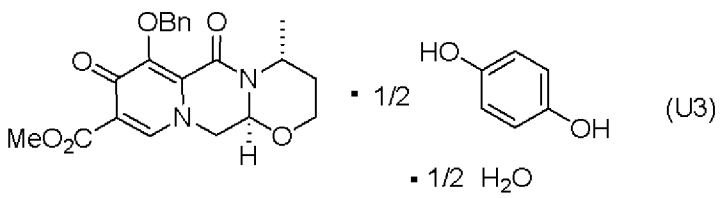
（U2）

（式中、Ｍｅはメチル基、およびＢｎはベンジル基を表す）

で示される化合物またはその溶媒和物の結晶。

［請求項19］ 粉末Ｘ線回折スペクトルにおいて、回折角度（２θ）：７．２±０．２°、１６．１±０．２°、１８．３±０．２°、２０．６±０．２°、２２．６±０．２°、２３．１±０．２°、２３．７±０．２°にピークを有する（Ｕ２）：

［化45］

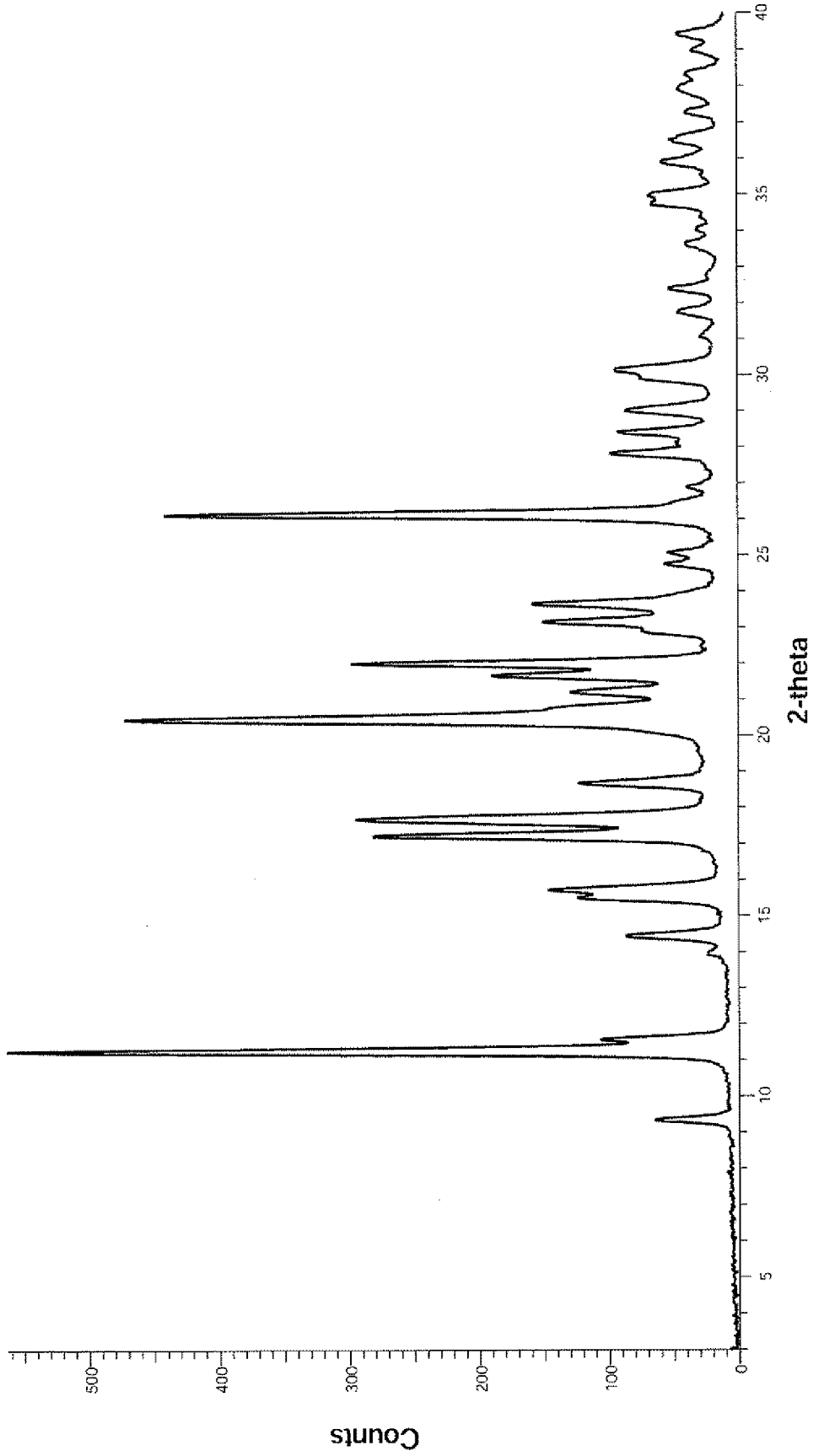


（U3）

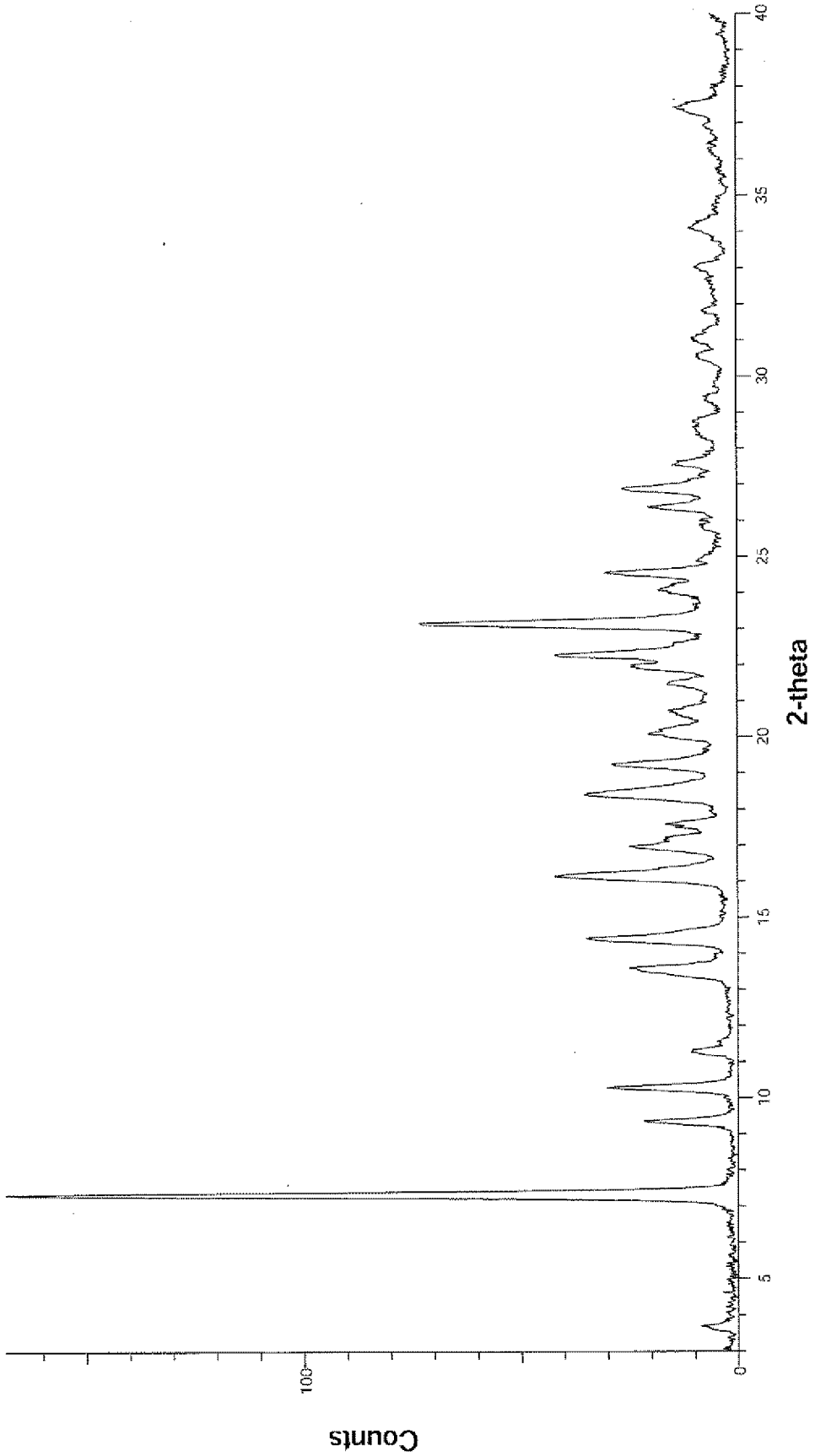
（式中、Ｍｅはメチル基、およびＢｎはベンジル基を表す）

で示される化合物またはその溶媒和物の結晶。

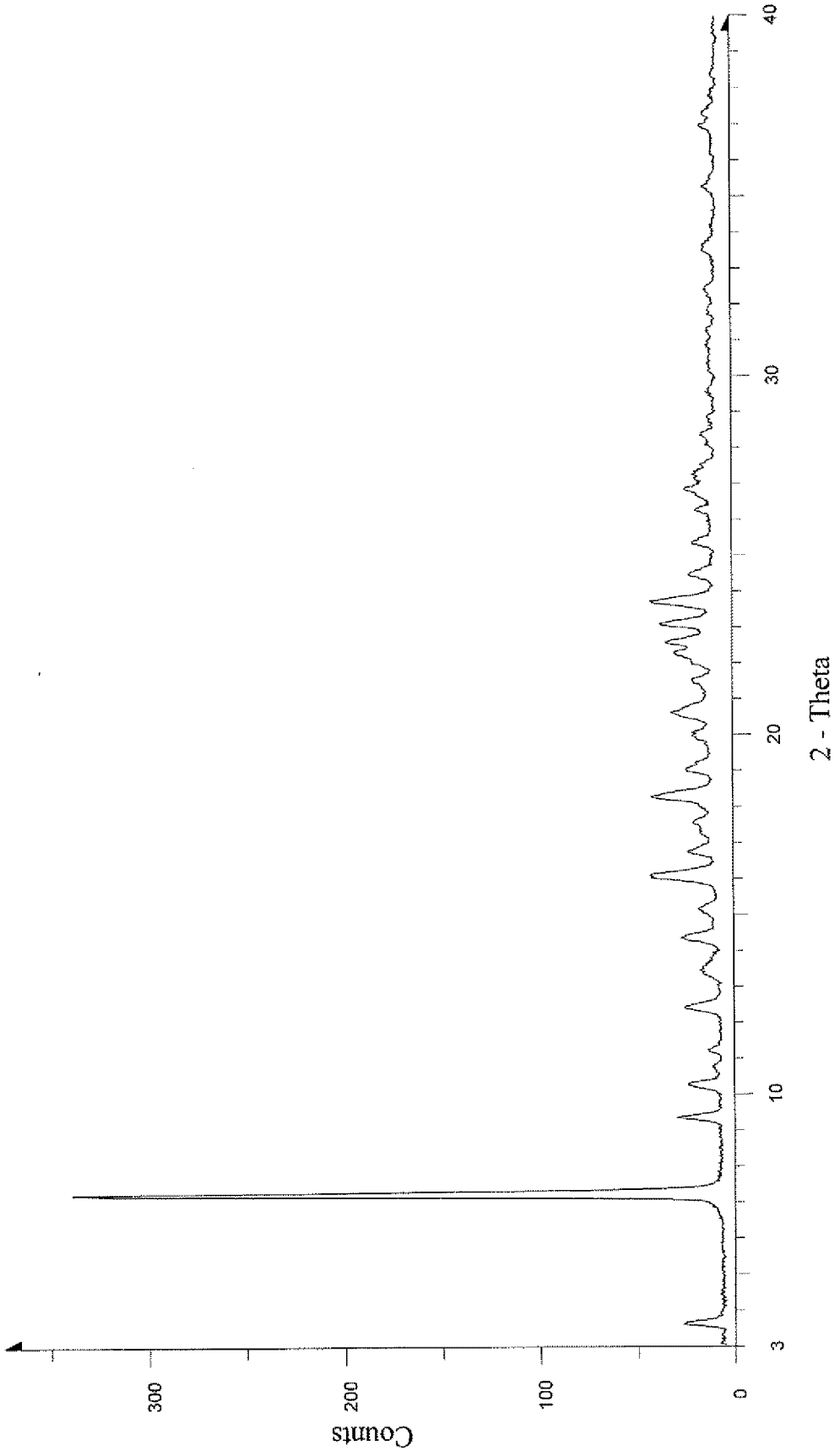
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/067832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D498/14(2006.01)i, *A61K31/5365*(2006.01)i, *A61P31/18*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D211/94*(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D498/14, A61K31/5365, A61P31/18, A61P43/00, C07D211/94

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2010/110409 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 30 September 2010 (30.09.2010), entire text (Family: none)	1-19
E,X	WO 2011/119566 A1 (GlaxoSmithKline L.L.C., USA), 29 September 2011 (29.09.2011), entire text (Family: none)	1-19

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 October, 2011 (17.10.11)	25 October, 2011 (25.10.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/067832

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-540343 A (SmithKline Beecham Corp.), 20 November 2008 (20.11.2008), entire text & US 2008/0161271 A1 & EP 1852434 A1 & WO 2006/116764 A1 & CA 2606282 A & KR 10-2008-0009733 A & NO 20075165 A & CN 101212903 A & ZA 200708970 A & EA 200702080 A & IL 186555 D & NZ 562339 A & MA 29460 B	1-19
A	WO 2010/068253 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 17 June 2010 (17.06.2010), entire text (Family: none)	1-19

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１１／０６７８３２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D498/14(2006.01)i, A61K31/5365(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D211/94(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D498/14, A61K31/5365, A61P31/18, A61P43/00, C07D211/94

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１１年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１１年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１１年

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

CAplus/REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
PX	WO 2010/110409 A1 (塩野義製薬株式会社) 2010.09.30, 全文（ファミリーなし）	1-19
EX	WO 2011/119566 A1 (GlaxoSmithKline LLC, USA) 2011.09.29, 全文（ファミリーなし）	1-19

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

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

国際調査を完了した日 １７．１０．２０１１	国際調査報告の発送日 ２５．１０．２０１１
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　９０５１ 田村　聖子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2008-540343 A (スミスクライン ビーチャム　コーポレーション) 2008.11.20, 全文 & US 2008/0161271 A1 & EP 1852434 A1 & WO 2006/116764 A1 & CA 2606282 A & KR 10-2008-0009733 A & NO 20075165 A & CN 101212903 A & ZA 200708970 A & EA 200702080 A & IL 186555 D & NZ 562339 A & MA 29460 B	1-19
A	WO 2010/068253 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 2010.06.17, 全文（ファミリーなし）	1-19