(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-503298
(P2020-503298A)
(43)公表日　令和2年1月30日(2020.1.30)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 401/14	(2006.01)	C07D	401/14	CSP	4C063
C07D 417/14	(2006.01)	C07D	417/14		4C086
A61K 31/4545	(2006.01)	A61K	31/4545		
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K	31/4439		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 201 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-531974 (P2019-531974)
(86)(22)出願日　平成29年12月15日 (2017.12.15)
(85)翻訳文提出日　令和1年8月8日 (2019.8.8)
(86)国際出願番号　PCT/EP2017/083136
(87)国際公開番号　WO2018/109202
(87)国際公開日　平成30年6月21日 (2018.6.21)
(31)優先権主張番号　16204840.9
(32)優先日　平成28年12月16日 (2016.12.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)

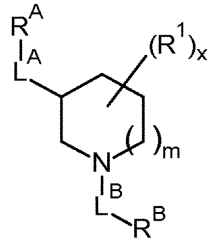
(71)出願人　397060175
ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌ．ベー．
ベルギー国　ベー．－２３４０　ベルセトルンハウッサーヴェヒ　３０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林　純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100181168
弁理士　丸山　智裕

最終頁に続く

(54)【発明の名称】単環式ＯＧＡ阻害剤化合物

(57)【要約】
本発明は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃヒドロラーゼ（ＯＧＡ）阻害剤に関する。本発明は、このような化合物を含む医薬組成物、このような化合物および組成物を調製する方法、ならびにＯＧＡの阻害が有益である障害、例えばタウオパチー、特にアルツハイマー病または進行性核上麻痺ならびにタウ病理に付随して起こる神経変性疾患、特に筋萎縮性側索硬化症またはＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされる前頭側頭型認知症の予防および治療のためのこのような化合物および組成物の使用にも関する。

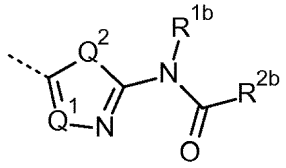
【特許請求の範囲】
【請求項１】
薬剤として使用するための、特にＯ－ＧｌｃＮＡｃヒドロラーゼ（ＯＧＡ）の阻害によって媒介される障害の治療に使用するための、式（Ｉ’）
【化１】



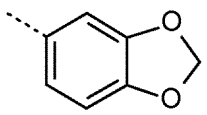
(I)

（式中、
R^Aは、ハロ；シアノ；１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキル；－Ｃ（Ｏ）NR^aR^{aa}；NR^aR^{aa}；および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２または３個の置換基で任意選択によりそれぞれ置換され得るピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリダジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イルおよびピラジン－２－イルからなる群から選択されるヘテロアリール基であり、ここで、R^aおよびR^{aa}は、水素および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；
L^Aは、共有結合、＞Ｏ、＞CH_2、－OCH_2－、－CH_2O－、＞ＮＨおよび＞NCH_3からなる群から選択され；
ｍは、０または１を表し；
ｘは、０、１または２を表し；
各R^1は、存在する場合、任意の利用可能な炭素原子に結合され、かつハロおよび１、２もしくは３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択されるか；または２個のR^1置換基は、同じ炭素原子に結合され、かつ一緒にシクロプロピリデン基を形成し；
L^Bは、＞CHR^2および＞SO_2からなる群から選択され；
ここで、R^2は、水素および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され；および
R^Bは、L^Bが＞SO_2である場合、（ｂ－１）であり、またはR^Bは、L^Bが＞CHR^2である場合、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－５）、（ｂ－６）、（ｂ－７）、（ｂ－８）、（ｂ－９）、（ｂ－１０）および（ｂ－１１）：

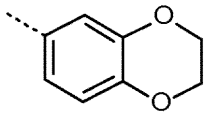
【化２】



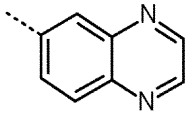
(b-1),



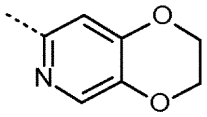
(b-2),



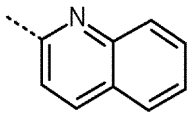
(b-3),



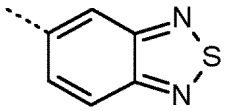
(b-4),



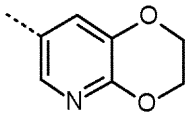
(b-5),



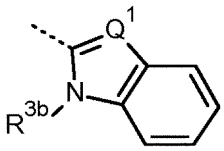
(b-6),



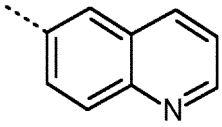
(b-7),



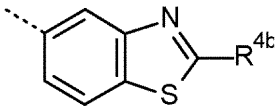
(b-8),



(b-9),



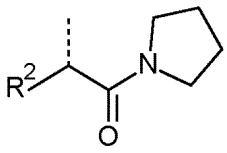
(b-10), および



(b-11)

からなる群から選択される基であり、ここで、
各Ｑ^{1}は、ＣＨまたはＮであり；
Ｑ^{2}は、Ｏ、ＮＲ^{q}またはＳであり；
Ｒ^{1b}は、ＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであり；
Ｒ^{2b}は、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルであり；
Ｒ^{3b}、Ｒ^{4b}およびＲ^{q}は、それぞれＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであり；または
－Ｌ^{B}－Ｒ^{B}は、（ｂ－１２）

【化３】



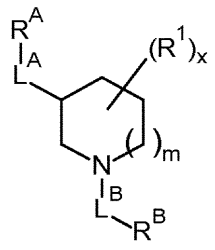
(b-12)

である）
の化合物またはその互変異性体もしくは立体異性形態、あるいはその薬学的に許容される付加塩または溶媒和物。

【請求項２】
前記障害は、タウオパチー、特にアルツハイマー病である、請求項１の使用のための化合物。

【請求項３】
式（Ｉ）

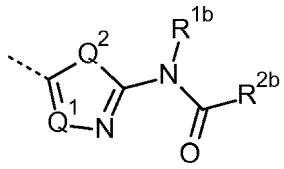
【化４】



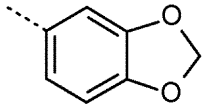
(I)

（式中、
R^Aは、ハロ；シアノ；１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキル；－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}Ｒ^{aa}；ＮＲ^{a}Ｒ^{aa}；および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２または３個の置換基でそれぞれ任意選択により置換され得るピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリダジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イルおよびピラジン－２－イルからなる群から選択されるヘテロアリール基であり、ここで、Ｒ^{a}およびＲ^{aa}は、水素および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；
L^Aは、共有結合、＞Ｏ、＞CH_2、－OCH_2－、－CH_2O－、＞ＮＨおよび＞NCH_3からなる群から選択され；
ｍは、０または１を表し；
ｘは、０、１または２を表し；
各R^1は、存在する場合、任意の利用可能な炭素原子に結合され、かつハロおよび１、２もしくは３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択されるか；または２個のR^1置換基は、同じ炭素原子に結合され、かつ一緒にシクロプロピリデン基を形成し；
L^Bは、＞CHR^2および＞SO_2からなる群から選択され；
ここで、R^2は、水素および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され；および
R^Bは、L^Bが＞SO_2である場合、（ｂ－１）であり、またはR^Bは、L^Bが＞CHR^2である場合、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－５）、（ｂ－６）、（ｂ－７）、（ｂ－８）、（ｂ－９）、（ｂ－１０）および（ｂ－１１）：

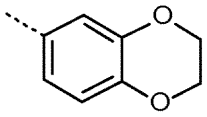
【化５】



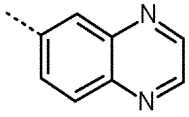
(b-1),



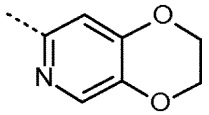
(b-2),



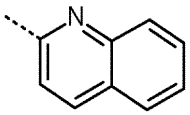
(b-3),



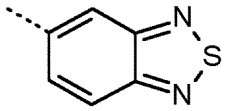
(b-4),



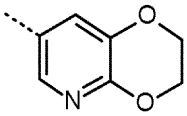
(b-5),



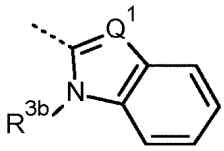
(b-6),



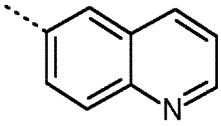
(b-7),



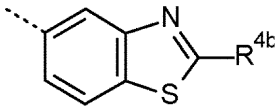
(b-8),



(b-9),



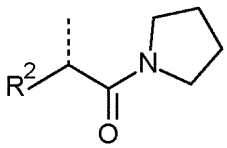
(b-10), および



(b-11)

からなる群から選択される基であり、ここで、
各Q^1は、ＣＨまたはＮであり；
Q^2は、Ｏ、ＮＲ^{q}またはＳであり；
R^{1b}は、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり；
R^{2b}は、$C_{1\sim4}$アルキルであり；
R^{3b}、R^{4b}およびR^qは、それぞれＨまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり；または
$-L^B-R^B$は、（ｂ－１２）

【化６】



(b-12)

である）
の化合物であって、ただし、
２－［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピペリジニル］－ピラジン；
２－［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピペリジニル］－６－メチル－ピラジン；
２－［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピロリジニル］－４，６－ジメチル－ピリミジン；
２－［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピロリジニル］－４－メチル－ピリミジン；
２－［１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－３－ピペリジニル］－ピラジン；
６－［［３－（４，６－ジメチル－２－ピリミジニル）－１－ピロリジニル］メチル］－キノリン；

２－［［［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピペリジニル］オキシ］メチル］－ピリジン；
１－メチル－２－［［３－（４－ピリミジニル）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－メチル－２－［［３－（４－メチル－２－ピリミジニル）－１－ピロリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－エチル－２－［［３－（４－ピリジニルオキシ）－１－ピロリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－メチル－２－［［３－（２－ピラジニル）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－メチル－２－［［３－（６－メチル－２－ピラジニル）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
２－［［３－（４－ピリミジニル）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
２－［［３－（４，６－ジメチル－２－ピリミジニル）－１－ピロリジニル］メチル］－１－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－メチル－２－［［３－（３－ピリジニルメトキシ）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
２－［３－（２－ピラジニル）－１－ピペリジニル］－１－（１－ピロリジニル）－エタノン；
２－［３－（３－ピリジニルメチル）－１－ピペリジニル］－１－（１－ピロリジニル）－エタノン；
２－［３－（４－メチルピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－イル］－１－ピロリジン－１－イル－エタノン；または
５－［［３－（３－ピリジニルメトキシ）－１－ピペリジニル］メチル］－２，１，３－ベンゾチアジアゾール
ではない化合物またはその互変異性体もしくは立体異性形態、あるいはその薬学的に許容される付加塩または溶媒和物。

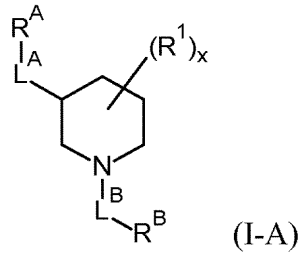
【請求項４】

R^Aは、ハロ；シアノ；１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキル；および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基でそれぞれ任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２または３個の置換基で任意選択により置換され得るピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリダジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イルおよびピラジン－２－イルからなる群から選択されるヘテロアリール基であり；
L^Aは、共有結合、＞Ｏ、＞CH_2、－ＯＣH_2－、－CH_2Ｏ－、＞ＮＨおよび＞ＮＣH_3からなる群から選択され；
ｍは、０または１を表し；
ｘは、０、１または２を表し；および
各R^1は、存在する場合、任意の利用可能な炭素原子に結合され、かつハロおよび１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択される、請求項３に記載の化合物。

【請求項５】

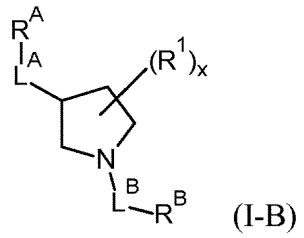
R^Aは、フルオロ；シアノ；１、２または３個の独立して選択されるフルオロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキル；および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２または３個の置換基でそれぞれ任意選択により置換され得るピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリダジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イルおよびピラジン－２－イルからなる群

から選択される、請求項３または４に記載の化合物。
【請求項６】
R^Bは、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－９）または（ｂ－１１）である、請求項３～５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
式（Ｉ－Ａ）
【化７】



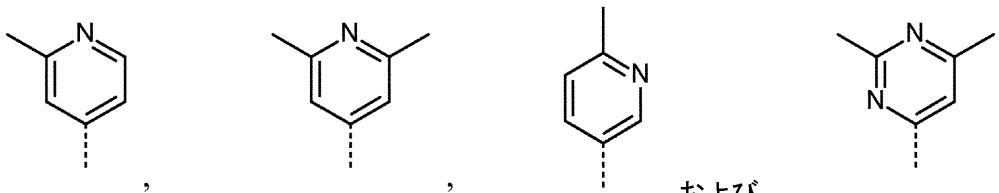
(I-A)

（式中、全ての変数は、請求項３～６のいずれか一項で定義されたとおりである）
を有する、請求項３～６のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物。
【請求項８】
式（Ｉ－Ｂ）
【化８】



(I-B)

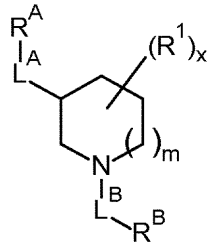
（式中、全ての変数は、請求項３～６のいずれか一項で定義されたとおりである）
を有する、請求項３～６のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物。
【請求項９】
R^Aは、
【化９】



, , , および

からなる群から選択される、請求項３～８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
予防または治療有効量の請求項３～９のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。
【請求項１１】
医薬組成物を調製する方法であって、薬学的に許容される担体を予防または治療有効量の請求項３～９のいずれか一項に記載の化合物と混合することを含む方法。
【請求項１２】
薬剤として使用するための、請求項３～９のいずれか一項に記載の化合物または請求項

１０に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
タウオパチー、特にアルツハイマー病、進行性核上麻痺、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、前頭側頭型認知症パーキンソニズム－１７、ピック病、大脳皮質基底核変性症および嗜銀顆粒病からなる群から選択されるタウオパチー；またはタウ病理に付随して起こる神経変性疾患、特に筋萎縮性側索硬化症もしくはＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされる前頭側頭型認知症から選択される神経変性疾患の治療または予防に使用するための、請求項３～９のいずれか一項に記載の化合物または請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
タウオパチー、特にアルツハイマー病、進行性核上麻痺、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、家族性前頭側頭型認知症パーキンソニズム－１７、ピック病、大脳皮質基底核変性症および嗜銀顆粒病からなる群から選択されるタウオパチーからなる群から選択される障害；またはタウ病理に付随して起こる神経変性疾患、特に筋萎縮性側索硬化症もしくはＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされる前頭側頭型認知症から選択される神経変性疾患を予防または治療する方法であって、それを必要とする対象に予防または治療有効量の請求項３～９のいずれか一項に記載の化合物または請求項１０に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。
【請求項１５】
Ｏ－ＧｌｃＮＡｃヒドロラーゼを阻害する方法であって、それを必要とする対象に予防または治療有効量の請求項３～９のいずれか一項に記載の化合物または請求項１０に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、式（Ｉ）
【化１】



(I)

（式中、各基は、本明細書に定義されているとおりである）
で示される構造を有するＯ－ＧｌｃＮＡｃヒドロラーゼ（ＯＧＡ）阻害剤に関する。本発明は、このような化合物を含む医薬組成物、このような化合物および組成物を調製する方法、ならびにＯＧＡの阻害が有益である障害、例えばタウオパチー、特にアルツハイマー病または進行性核上麻痺ならびにタウ病理に付随して起こる神経変性疾患、特に筋萎縮性側索硬化症またはＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされる前頭側頭型認知症の予防および治療のためのこのような化合物および組成物の使用にも関する。
【背景技術】
【０００２】
Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ化は、タンパク質の可逆的修飾であり、Ｎ－アセチル－Ｄ－グルコサミン残基がセリンおよびトレオニン残基の水酸基に転移してＯ－ＧｌｃＮＡｃ化タンパク質を生じる。１０００を超えるこのような標的タンパク質が真核生物の細胞質ゾルおよび核の両方において同定されている。この修飾は、転写、細胞骨格過程、細胞周期、プロテアソーム分解および受容体シグナル伝達を含む広範な細胞過程を調節すると考えられている。
【０００３】

Ｏ－ＧｌｃＮＡｃトランスフェラーゼ（ＯＧＴ）およびＯ－ＧｌｃＮＡｃヒドロラーゼ（ＯＧＡ）は、標的タンパク質にＯ－ＧｌｃＮＡｃを付加（ＯＧＴ）または除去（ＯＧＡ）する２つのみの記載されたタンパク質である。ＯＧＡは、脾臓調製物から１９９４年に最初に精製され、髄膜腫によって発現され、ＭＧＥＡ５と呼ばれる抗原として１９９８年に同定され、細胞の細胞質ゾル区画中の単量体として９１６個のアミノ（１０２９１５ダルトン）からなる。それは、タンパク質の輸送および分泌に重要であり、ＯＧＡと異なる小胞体関連およびゴルジ体関連のグリコシル化プロセス（これは、最適な酸性ｐＨを有するが、ＯＧＡは、中性ｐＨで最高の活性を示す）と区別される。

【０００４】

二重アスパラギン酸触媒中心を有するＯＧＡ触媒ドメインは、酵素の末端部分に存在し、その両側には２つの可撓性ドメインが隣接する。Ｃ末端部分は、ストーク（ｓｔａｌｋ）ドメインが先行する推定ＨＡＴ（ヒストンアセチルトランスフェラーゼドメイン）からなる。ＨＡＴドメインが触媒的に活性であることは、依然として証明されていない。

【０００５】

Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ化タンパク質ならびにＯＧＴおよびＯＧＡ自体は、脳およびニューロンにおいて特に豊富であり、この修飾が中枢神経系において重要な役割を果たしていることを示唆している。実際、研究は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ化がニューロンコミュニケーション、記憶形成および神経変性疾患に寄与する重要な調節機構を表すことを確認した。さらに、ＯＧＴは、いくつかの動物モデルにおける胚形成に必須であり、ｏｇｔヌルマウスは、胚致死性であることが示されている。ＯＧＡは、哺乳動物の発達にも不可欠である。ＯＧＡホモ接合性ヌルマウスが生後２４～４８時間を超えて生存しないことを２つの独立した研究が示している。Ｏｇａ欠失は、新生児におけるグリコーゲン動員の欠陥をもたらし、ホモ接合性ノックアウト胚に由来するＭＥＦにおいてゲノム不安定性関連細胞周期停止を引き起こした。ヘテロ接合動物は、成体期まで生存したが、転写および代謝の両方において変化を示した。

【０００６】

Ｏ－ＧｌｃＮＡｃサイクリングにおける摂動は、糖尿病などの慢性代謝疾患および癌に影響を及ぼすことが知られている。Ｏｇａヘテロ接合性は、Ａｐｃ－／＋マウス癌モデルにおける腸腫瘍発生を抑制し、Ｏｇａ遺伝子（ＭＧＥＡ５）は、立証されたヒト糖尿病感受性遺伝子座である。

【０００７】

さらに、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ修飾は、神経変性疾患の発症および進行に関与するいくつかのタンパク質で確認されており、アルツハイマー病におけるタウによる神経原線維変化（ＮＦＴ）タンパク質の形成におけるＯ－ＧｌｃＮＡｃレベルの変動間の相関が示唆されている。さらに、パーキンソン病におけるアルファ－シヌクレインのＯ－ＧｌｃＮＡｃ化について報告されている。

【０００８】

中枢神経系において、タウの６つのスプライス変異体が報告されている。タウは、第１７染色体上にコードされ、中枢神経系において発現されるその最も長いスプライス変異体が４４１アミノ酸から構成される。これらのアイソフォームは、２つのＮ末端インサート（エクソン２および３）と微小管結合ドメイン内にあるエクソン１０によって異なる。エクソン１０は、以下に記載されるようにタウを凝集しやすくする多重変異を有するため、タウオパチーにおいてかなり興味深いものである。タウタンパク質は、軸索区画に沿った細胞小器官の細胞内輸送の調節に重要なニューロン微小管細胞骨格に結合し、これを安定化する。したがって、タウは、軸索の形成およびそれらの完全性の維持において重要な役割を果たしている。さらに、樹状突起スパインの生理学的役割も示唆されている。

【０００９】

タウの凝集は、ＰＳＰ（進行性核上麻痺）、ダウン症候群（ＤＳ）、ＦＴＬＤ（前頭側頭型認知症）、ＦＴＤＰ－１７（前頭側頭型認知症パーキンソニズム－１７）、ピック病（ＰＤ）、ＣＢＤ（大脳皮質基底核変性症）、嗜銀顆粒病（ＡＧＤ）およびＡＤ（アルツ

ハイマー病）などの種々のいわゆるタウオパチーの根底にある原因の１つである。さらに、タウ病理は、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）またはＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされるＦＴＬＤのようなさらなる神経変性疾患を伴う。これらの疾患では、タウは、過剰なリン酸化によって翻訳後修飾され、これがタウを微小管から分離し凝集しやすくすると考えられる。Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ残基を有するセリンまたはトレオニン残基はリン酸化を受けにくいため、タウのＯ－ＧｌｃＮＡｃ化は、リン酸化の程度を調節する。これは、タウを微小管から分離しにくくし、最終的に神経毒性および神経細胞死をもたらす神経毒性のもつれへの凝集を減少させる。このメカニズムは、タウ関連認知症における病理を加速するために最近議論された脳内の相互接続回路に沿って、ニューロンによる放出されるタウ凝集体の細胞から細胞への広がりも低減し得る。実際、ＡＤ患者の脳から単離された過リン酸化タウは、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ化レベルの有意な低下を示した。

【００１０】

ＪＮＰＬ３タウトランスジェニックマウスに投与したＯＧＡ阻害剤は、明らかな副作用を生じることなく、ＮＦＴ形成およびニューロン損失を問題なく減少させた。この観察は、ＦＴＤにおいて見出される変異体タウの発現が誘導され得るタウオパチーの別のげっ歯類モデルにおいて確認されている（ｔｇ４５１０）。ＯＧＡの小分子阻害剤の投与は、タウ凝集の形成を減少させるのに有効であり、皮質の萎縮および心室の拡大を弱めた。

【００１１】

さらに、アミロイド前駆体タンパク質（ＡＰＰ）のＯ－ＧｌｃＮＡｃ化は、可溶性ＡＰＰフラグメントを産生し、ＡＤ関連アミロイドベータ（Ａβ）形成を生じる切断を回避する非アミロイド形成経路を介するプロセシングに有利に作用する。

【００１２】

ＯＧＡの阻害によるタウのＯ－ＧｌｃＮＡｃ化の維持は、上記の神経変性疾患におけるタウのリン酸化およびタウの凝集を減少させ、それによって神経変性タウオパチー疾患の進行を減弱または停止させる潜在的なアプローチを示す。

【００１３】

国際公開第２００８／０１２６２３号パンフレット（Ｐｆｉｚｅｒ　Ｐｒｏｄ．Ｉｎｃ．，２００８年１月３１日公開）は、ｍＧｌｕＲ２増強剤として２－［（４－フェニル－１－ピペリジル）メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール誘導体および２－［（３－フェニルピロリジン－１－イル）メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール誘導体、ならびに例外として２－（３－ベンジルピロリジン－１－イル）メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾールを開示している。

【００１４】

国際公開第２００７／１１５０７７号パンフレット（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ　Ａ．Ｂ．およびＮＰＳ　Ｐｈａｒｍａ　Ｉｎｃ．，２００７年１０月１１日公開）は、主に、ｍＧｌｕＲ増強剤として、それぞれ４位または３位にフェニルアルキル置換基を有する１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルメチル置換４－ピペリジンおよび３－ピロリジン、例えば２－［３－（４－フルオロベンジル）－ピペリジン－１－イルメチル］－１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾールを開示している。

【００１５】

国際公開第０３／０９２６７８号パンフレット（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧ，２００７年１１月１３日公開）は、ＮＯＳ阻害剤として置換イミダゾール誘導体を記載しており、かつ合成中間体として（３Ｓ）－３－（４－アミノフェノキシ）－１－［（１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）メチル］ピペリジンを記載している。

【００１６】

国際公開第９３／２１１８１号パンフレット（Ｍｅｒｃｋ　Ｓｈａｒｐ＆Ｄｏｈｍｅ，１９９３年１０月２８日公開）は、タキキニンアンタゴニストを開示している。特定の例６、２－［｛（２Ｒ＊，３Ｒ＊）－３－（（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）メチルオキシ）－２－フェニルピペリジノ｝メチル］ベンズイミダゾールは、ピペリジンにフェニル置換基を必要とする。

【００１７】
国際公開第２０１２／１１７２１９号パンフレット（Ｓｕｍｍｉｔ Ｃｏｒｐ．ｐｌｃ．，２０１２年９月７日公開）は、ＯＧＡ阻害剤としてＮ－［［５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－イル］メチル］アルキルアミド誘導体およびＮ－アルキル－２－［５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－イル］アセトアミド誘導体を記載している。
【００１８】
国際公開第２０１４／１５９２３４号パンフレット（Ｍｅｒｃｋ Ｐａｔｅｎｔ ＧＭＢＨ，２０１４年１０月２日公開）は、主に、１位がアセトアミド－チアゾリルメチルまたはアセトアミドオキサゾリルメチル置換基で置換された４－フェニルまたはベンジル－ピペリジンおよびピペラジン化合物ならびに化合物Ｎ－［５－［（３－フェニル－１－ピペリジル）メチル］チアゾール－２－イル］アセトアミドを開示しており；国際公開第２０１６／０３００４４３号パンフレット（Ａｓｃｅｎｅｕｒｏｎ Ｓ．Ａ．，２０１６年３月３日公開）、国際公開第２０１７／１４４６３３号パンフレットおよび国際公開第２０１７／０１１４６３９（Ａｓｃｅｎｅｕｒｏｎ Ｓ．Ａ．，２０１７年８月３１日公開）は、ＯＧＡ阻害剤として１，４－二置換ピペリジンまたはピペラジンを開示しており；国際公開第２０１７／１４４６３７号パンフレット（Ａｓｃｅｎｅｕｒｏｎ Ｓ．Ａ，２０１７年８月３１日公開。）は、より特に、ＯＧＡ阻害剤として４－置換１－［１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）エチル］－ピペラジン誘導体；１－［１－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）エチル］－ピペラジン誘導体；１－［１－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）エチル］－ピペラジン誘導体；および１－［１－（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）エチル］－ピペラジン誘導体を開示しており；国際公開第２０１７／１０６２５４号パンフレット（Ｍｅｒｃｋ Ｓｈａｒｐ＆Ｄｏｈｍｅ Ｃｏｒｐ．）は、ＯＧＡ阻害剤として置換Ｎ－［５－［（４－メチレン－１－ピペリジル）メチル］チアゾール－２－イル］アセトアミド化合物を記載している。
【００１９】
以下の化合物は、市販されている：
２－［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピペリジニル］－ピラジン；
２－［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピペリジニル］－６－メチル－ピラジン；
２－［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピロリジニル］－４，６－ジメチル－ピリミジン；
２－［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピロリジニル］－４－メチル－ピリミジン；
２－［１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－３－ピペリジニル］－ピラジン；
６－［［３－（４，６－ジメチル－２－ピリミジニル）－１－ピロリジニル］メチル］－キノリン；
２－［［［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピペリジニル］オキシ］メチル］－ピリジン；
１－メチル－２－［［３－（４－ピリミジニル）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－メチル－２－［［３－（４－メチル－２－ピリミジニル）－１－ピロリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－エチル－２－［［３－（４－ピリジニルオキシ）－１－ピロリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－メチル－２－［［３－（２－ピラジニル）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－メチル－２－［［３－（６－メチル－２－ピラジニル）－１－ピペリジニル］メチル

］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
２－［［３－（４－ピリミジニル）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
２－［［３－（４，６－ジメチル－２－ピリミジニル）－１－ピロリジニル］メチル］－１－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－メチル－２－［［３－（３－ピリジニルメトキシ）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
２－［３－（２－ピラジニル）－１－ピペリジニル］－１－（１－ピロリジニル）－エタノン；
２－［３－（３－ピリジニルメチル）－１－ピペリジニル］－１－（１－ピロリジニル）－エタノン；
２－［３－（４－メチルピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－イル］－１－ピロリジン－１－イル－エタノン；または
５－［［３－（３－ピリジニルメトキシ）－１－ピペリジニル］メチル］－２，１，３－ベンゾチアジアゾール。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００２０】

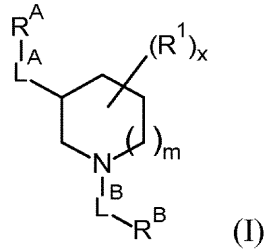
例えば、改善された効力、良好なバイオアベイラビリティ、薬物動態および脳浸透性ならびに／またはより良好な毒性プロファイルを有する、特性の有利なバランスを有するＯＧＡ阻害剤化合物が依然として必要とされている。したがって、これらの問題の少なくともいくつかを克服する化合物を提供することが本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】

【００２１】

本発明は、薬剤として使用するための、特にＯ－ＧｌｃＮＡｃヒドロラーゼ（ＯＧＡ）の阻害によって媒介される障害の予防または治療、より特にアルツハイマー病などのタウオパチーの予防または治療に使用するための、式（Ｉ’）

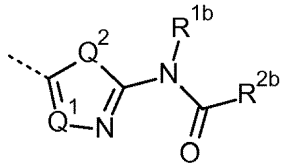
【化２】



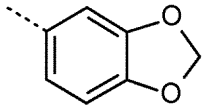
(I)

（式中、
R^Aは、ハロ；シアノ；１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキル；－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}Ｒ^{aa}；ＮＲ^{a}Ｒ^{aa}；および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２または３個の置換基でそれぞれ任意選択により置換され得るピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリダジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イルおよびピラジン－２－イルからなる群から選択されるヘテロアリール基であり、ここで、Ｒ^{a}およびＲ^{aa}は、水素および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；
L^Aは、共有結合、＞Ｏ、＞CH_2、－ＯＣH_2－、－CH_2Ｏ－、＞ＮＨおよび＞ＮＣH_3からなる群から選択され；
ｍは、０または１を表し；

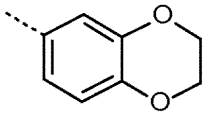
ｘは、０、１または２を表し；
各Ｒ^{1}は、存在する場合、任意の利用可能な炭素原子に結合され、かつハロおよび１、２もしくは３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換されるＣ$_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択されるか；または２個のＲ^{1}置換基は、同じ炭素原子に結合され、かつ一緒にシクロプロピリデン基を形成し；
Ｌ^{B}は、＞ＣＨＲ^{2}および＞ＳＯ$_{2}$からなる群から選択され；
ここで、Ｒ^{2}は、水素および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換されるＣ$_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され；および
Ｒ^{B}は、Ｌ^{B}が＞ＳＯ$_{2}$である場合、（ｂ－１）であり、またはＲ^{B}は、Ｌ^{B}が＞ＣＨＲ^{2}である場合、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－５）、（ｂ－６）、（ｂ－７）、（ｂ－８）、（ｂ－９）、（ｂ－１０）および（ｂ－１１）：
【化３】



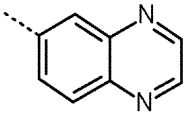
(b-1),



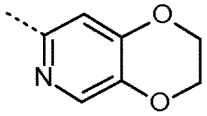
(b-2),



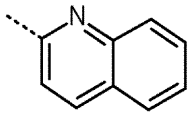
(b-3),



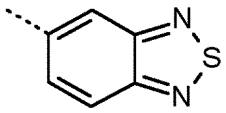
(b-4),



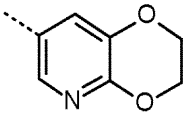
(b-5),



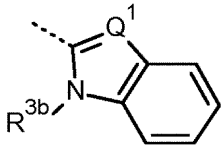
(b-6),



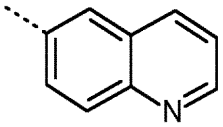
(b-7),



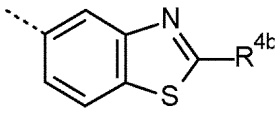
(b-8),



(b-9),

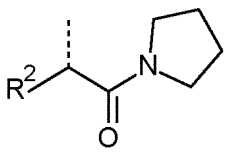


(b-10), および



(b-11)

からなる群から選択される基であり、ここで、
各Ｑ^{1}は、ＣＨまたはＮであり；
Ｑ^{2}は、Ｏ、ＮＲ^{q}またはＳであり；
Ｒ^{1b}は、ＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであり；
Ｒ^{2b}は、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルであり；
Ｒ^{3b}、Ｒ^{4b}およびＲ^{q}は、それぞれＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであるか；または
－Ｌ^{B}－Ｒ^{B}は、（ｂ－１２）
【化４】



(b-12)

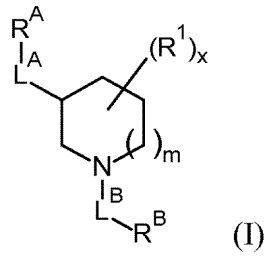
である）
の化合物、その互変異性体および立体異性形態、ならびにその薬学的に許容される塩およ

び溶媒和物を対象とする。

【００２２】

本発明は、式（Ｉ）

【化５】



(I)

（式中、

R^Aは、ハロ；シアノ；１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキル；－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}Ｒ^{aa}；ＮＲ^{a}Ｒ^{aa}；および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２または３個の置換基でそれぞれ任意選択により置換され得るピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリダジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イルおよびピラジン－２－イルからなる群から選択されるヘテロアリール基であり、ここで、Ｒ^{a}およびＲ^{aa}は、水素および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

L^Aは、共有結合、＞Ｏ、＞CH_2、－ＯCH_2－、－CH_2Ｏ－、＞ＮＨおよび＞ＮCH_3からなる群から選択され；

ｍは、０または１を表し；

ｘは、０、１または２を表し；

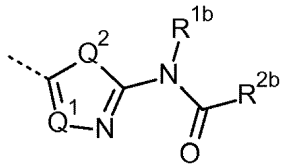
各R^1は、存在する場合、任意の利用可能な炭素原子に結合され、かつハロおよび１、２もしくは３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択されるか；または２個のR^1置換基は、同じ炭素原子に結合され、かつ一緒にシクロプロピリデン基を形成し；

L^Bは、＞ＣＨＲ^{2}および＞SO_2からなる群から選択され；

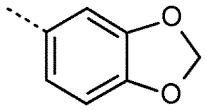
ここで、Ｒ^{2}は、水素および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され；および

Ｒ^{B}は、L^Bが＞SO_2である場合、（ｂ－１）であり、またはＲ^{B}は、L^Bが＞ＣＨＲ^{2}である場合、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－５）、（ｂ－６）、（ｂ－７）、（ｂ－８）、（ｂ－９）、（ｂ－１０）および（ｂ－１１）：

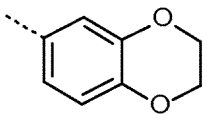
【化６】



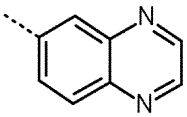
(b-1),



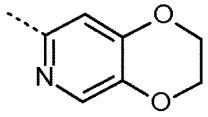
(b-2),



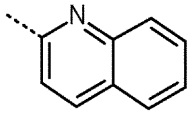
(b-3),



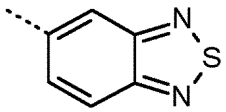
(b-4),



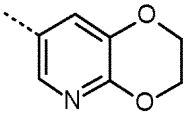
(b-5),



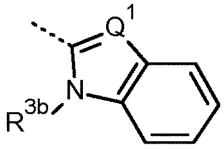
(b-6),



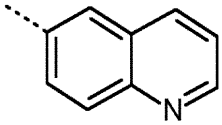
(b-7),



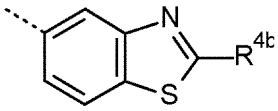
(b-8),



(b-9),



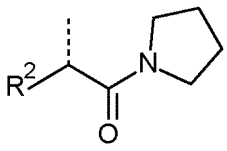
(b-10), および



(b-11)

からなる群から選択される基であり、ここで、
各Ｑ^{1}は、ＣＨまたはＮであり；
Ｑ^{2}は、Ｏ、ＮＲ^{q}またはＳであり；
Ｒ^{1b}は、ＨまたはＣ$_{1～4}$アルキルであり；
Ｒ^{2b}は、Ｃ$_{1～4}$アルキルであり；
Ｒ^{3b}、Ｒ^{4b}およびＲ^{q}は、それぞれＨまたはＣ$_{1～4}$アルキルであるか；または
－Ｌ^{B}－Ｒ^{B}は、（ｂ－１２）

【化７】



(b-12)

である）
の化合物であって、ただし、
２－［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピペリジニル］－ピラジン；
２－［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピペリジニル］－６－メチル－ピラジン；
２－［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピロリジニル］－４，６－ジメチル－ピリミジン；
２－［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピロリジニル］－４－メチル－ピリミジン；
２－［１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－３－ピペリジニル］－ピラジン；
６－［［３－（４，６－ジメチル－２－ピリミジニル）－１－ピロリジニル］メチル］－キノリン；

２－［［［１－［（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）メチル］－３－ピペリジニル］オキシ］メチル］－ピリジン；
１－メチル－２－［［３－（４－ピリミジニル）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－メチル－２－［［３－（４－メチル－２－ピリミジニル）－１－ピロリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－エチル－２－［［３－（４－ピリジニルオキシ）－１－ピロリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－メチル－２－［［３－（２－ピラジニル）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－メチル－２－［［３－（６－メチル－２－ピラジニル）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
２－［［３－（４－ピリミジニル）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
２－［［３－（４，６－ジメチル－２－ピリミジニル）－１－ピロリジニル］メチル］－１－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
１－メチル－２－［［３－（３－ピリジニルメトキシ）－１－ピペリジニル］メチル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール；
２－［３－（２－ピラジニル）－１－ピペリジニル］－１－（１－ピロリジニル）－エタノン；
２－［３－（３－ピリジニルメチル）－１－ピペリジニル］－１－（１－ピロリジニル）－エタノン；
２－［３－（４－メチルピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－イル］－１－ピロリジン－１－イル－エタノン；または
５－［［３－（３－ピリジニルメトキシ）－１－ピペリジニル］メチル］－２，１，３－ベンゾチアジアゾール
ではない化合物、その互変異性体および立体異性形態、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物も対象とする。

【００２３】

本発明の実例となるものとして、薬学的に許容される担体と、上記の化合物のいずれかとを含む医薬組成物がある。本発明の例として、上記の化合物のいずれかと、薬学的に許容可される担体とを混合することによって作製される医薬組成物がある。本発明を例示するものとして、医薬組成物を作製する方法であって、上記の化合物のいずれかと、薬学的に許容される担体とを混合する工程を含む方法がある。

【００２４】

本発明を例示するものとして、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃヒドロラーゼ（ＯＧＡ）によって媒介される障害を予防または治療する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の上記の化合物または医薬組成物のいずれかを投与する工程を含む方法がある。

【００２５】

本発明をさらに例示するものとして、ＯＧＡを阻害する方法であって、それを必要とする対象に予防または治療有効量の上記の化合物または医薬組成物のいずれかを投与する工程を含む方法がある。

【００２６】

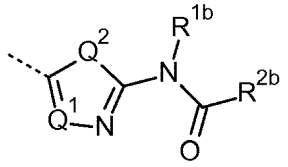
本発明の一例は、タウオパチー、特にアルツハイマー病、進行性核上麻痺、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、家族性前頭側頭型認知症パーキンソニズム－１７、ピック病、大脳皮質基底核変性症および嗜銀顆粒病からなる群から選択されるタウオパチーから選択される障害；またはタウ病理に付随して起こる神経変性疾患、特に筋萎縮性側索硬化症もしくはＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされる前頭側頭型認知症から選択される神経変性疾患を予防または治療する方法であって、それを必要とする対象に予防または治療有効量の上記の化合物または医薬組成物のいずれかを投与することを含む方法である。

【００２７】
本発明の別の例は、タウオパチー、特にアルツハイマー病、進行性核上麻痺、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、家族性前頭側頭型認知症パーキンソニズム－１７、ピック病、大脳皮質基底核変性症および嗜銀顆粒病からなる群から選択されるタウオパチー；またはタウ病理に付随して起こる神経変性疾患、特に筋萎縮性側索硬化症もしくはＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされる前頭側頭型認知症から選択される神経変性疾患の予防または治療において、それを必要とする対象に使用するための上記の化合物のいずれかである。

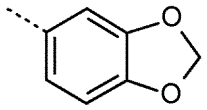
【発明を実施するための形態】
【００２８】
本発明は、上記で定義したとおりの式（Ｉ）の化合物または使用のための式（Ｉ’）の化合物ならびにその薬学的に許容される付加塩および溶媒和物を対象とする。式（Ｉ）の化合物は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃヒドロラーゼ（ＯＧＡ）の阻害剤であり、タウオパチー、特にアルツハイマー病、進行性核上麻痺、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、家族性前頭側頭型認知症パーキンソニズム－１７、ピック病、大脳皮質基底核変性症および嗜銀顆粒病からなる群から選択されるタウオパチーの予防もしくは治療に有用であり得；またはタウ病理に付随して起こる神経変性疾患、特に筋萎縮性側索硬化症もしくはＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされる前頭側頭型認知症から選択される神経変性疾患の予防または治療に有用であり得る。

【００２９】
特定の実施形態では、本発明は、薬剤として使用するための、特にＯ－ＧｌｃＮＡｃヒドロラーゼ（ＯＧＡ）の阻害によって媒介される障害の予防または治療、より特にアルツハイマー病などのタウオパチーの予防または治療に使用するための、上記で定義したとおりの式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体および立体異性形態であって、
R^Aは、ハロ；シアノ；１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキル；NR^aR^{aa}（ここで、R^aおよびR^{aa}は、水素および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される）；および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２またはは３個の置換基でそれぞれ任意選択により置換され得るピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリダジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イルおよびピラジン－２－イルからなる群から選択されるヘテロアリール基であり；
L^Aは、共有結合、＞Ｏ、＞CH_2、－ＯCH_2－、－CH_2Ｏ－、＞ＮＨおよび＞ＮCH_3からなる群から選択され；
ｍは、０または１を表し；
ｘは、０、１または２を表し；
各R^1は、存在する場合、任意の利用可能な炭素原子に結合され、かつハロおよび１、２もしくは３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択されるか；または２個のR^1置換基は、同じ炭素原子に結合され、かつ一緒にシクロプロピリデン基を形成し；
L^Bは、＞ＣHR^2および＞SO_2からなる群から選択され；
ここで、R^2は、水素および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され；および
R^Bは、L^Bが＞SO_2である場合、（ｂ－１）であり、またはR^Bは、L^Bが＞ＣHR^2である場合、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－５）、（ｂ－６）、（ｂ－７）、（ｂ－８）、（ｂ－９）、（ｂ－１０）および（ｂ－１１）：

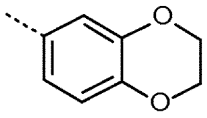
【化８】



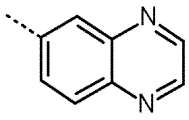
(b-1),



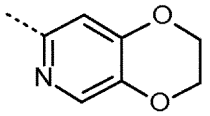
(b-2),



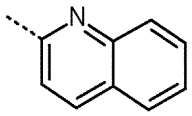
(b-3),



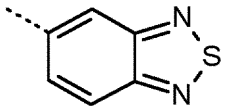
(b-4),



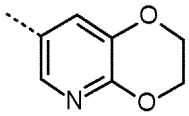
(b-5),



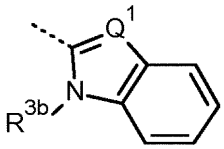
(b-6),



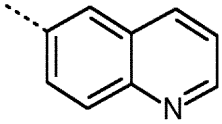
(b-7),



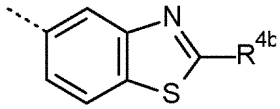
(b-8),



(b-9),



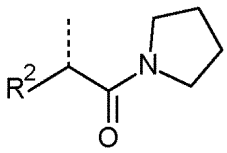
(b-10), および



(b-11)

からなる群から選択される基であり、ここで、
各Ｑ^{1}は、ＣＨまたはＮであり；
Ｑ^{2}は、Ｏ、ＮＲ^{q}またはＳであり；
Ｒ^{1b}は、ＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであり；
Ｒ^{2b}は、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルであり；
Ｒ^{3b}、Ｒ^{4b}およびＲ^{q}は、それぞれＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであるか；または
－Ｌ^{B}－Ｒ^{B}は、（ｂ－１２）

【化９】



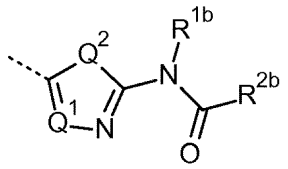
(b-12)

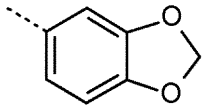
である、上記で定義したとおりの式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体および立体異性形態、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を対象とする。

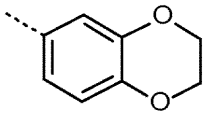
【００３０】

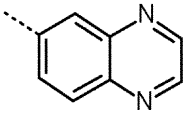
特定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物、その互変異性体および立体異性形態であって、
Ｒ^{A}は、ハロ；シアノ；１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換されるＣ$_{1\sim4}$アルキル；ＮＲ^{a}Ｒ^{aa}（ここで、Ｒ^{a}およびＲ^{aa}は、水素および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換されるＣ$_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される）；および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換されるＣ$_{1\sim4}$アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２または３個の置換基でそれぞれ任意選択により置換され得るピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリダジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イルおよびピラジン－２－

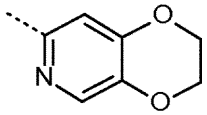
イルからなる群から選択されるヘテロアリール基であり；
L^Aは、共有結合、＞Ｏ、＞CH_2、－OCH_2－、－CH_2O－、＞ＮＨおよび＞NCH_3からなる群から選択され；
ｍは、０または１を表し；
ｘは、０、１または２を表し；
各R^1は、存在する場合、任意の利用可能な炭素原子に結合され、かつハロおよび１、２もしくは３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択されるか；または２個のR^1置換基は、同じ炭素原子に結合され、かつ一緒にシクロプロピリデン基を形成し；
L^Bは、＞CHR^2および＞SO_2からなる群から選択され；
ここで、R^2は、水素および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され；および
R^Bは、L^Bが＞SO_2である場合、（ｂ－１）であり、またはR^Bは、L^Bが＞CHR^2である場合、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－５）、（ｂ－６）、（ｂ－７）、（ｂ－８）、（ｂ－９）、（ｂ－１０）および（ｂ－１１）：
【化１０】

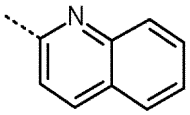

(b-1),

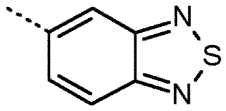

(b-2),

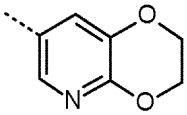

(b-3),

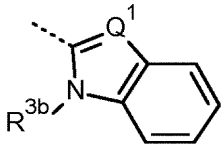

(b-4),

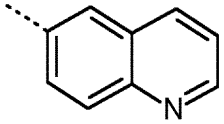

(b-5),

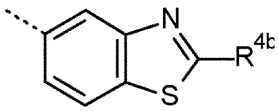

(b-6),


(b-7),


(b-8),

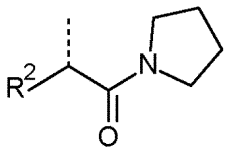

(b-9),


(b-10), および


(b-11)

からなる群から選択される基であり、ここで、
各Q^1は、ＣＨまたはＮであり；
Q^2は、Ｏ、NR^qまたはＳであり；
R^{1b}は、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり；
R^{2b}は、$C_{1\sim4}$アルキルであり；
R^{3b}、R^{4b}およびR^qは、それぞれＨまたは$C_{1\sim4}$アルキルであるか；または
－L^B－R^Bは、（ｂ－１２）

【化１１】



(b-12)

である、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物、その互変異性体および立体異性形態、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を対象とする。

【００３１】

特定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物または使用のための式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体および立体異性形態であって、

R^Aは、ハロ；シアノ；１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキル；および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２または３個の置換基でそれぞれ任意選択により置換され得るピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリダジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イルおよびピラジン－２－イルからなる群から選択されるヘテロアリール基であり；

L^Aは、共有結合、＞Ｏ、＞CH_2、－ＯCH_2－、－CH_2Ｏ－、＞ＮＨおよび＞ＮCH_3からなる群から選択され；

ｍは、０または１を表し；

ｘは、０、１または２を表し；

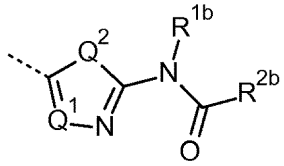
各R^1は、存在する場合、任意の利用可能な炭素原子に結合され、かつハロおよび１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換される$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択され；

L^Bは、＞ＣHR^2および＞SO_2からなる群から選択され；

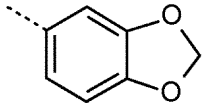
ここで、R^2は、水素および$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され；および

R^Bは、L^Bが＞SO_2である場合、（ｂ－１）であり、またはR^Bは、L^Bが＞ＣHR^2である場合、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－５）、（ｂ－６）、（ｂ－７）、（ｂ－８）、（ｂ－９）、（ｂ－１０）および（ｂ－１１）：

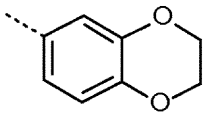
【化１２】



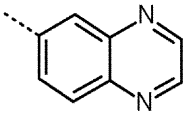
(b-1),



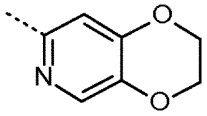
(b-2),



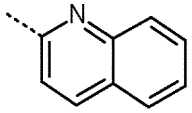
(b-3),



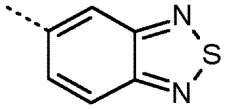
(b-4),



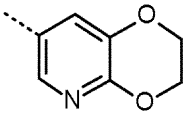
(b-5),



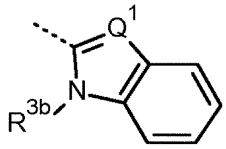
(b-6),



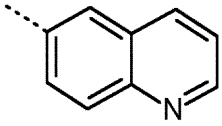
(b-7),



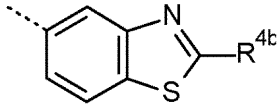
(b-8),



(b-9),



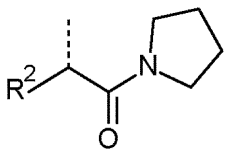
(b-10), および



(b-11)

からなる群から選択される基であり、ここで、
各Ｑ^{1}は、ＣＨまたはＮであり；
Ｑ^{2}は、Ｏ、ＮＲ^{q}またはＳであり；
Ｒ^{1b}は、ＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであり；
Ｒ^{2b}は、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルであり；
Ｒ^{3b}、Ｒ^{4b}およびＲ^{q}は、それぞれＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであるか；または
－Ｌ^{B}－Ｒ^{B}は、（ｂ－１２）

【化１３】



(b-12)

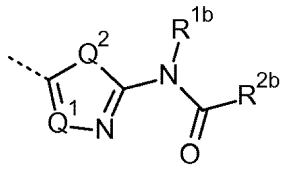
である、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物または使用のための式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体および立体異性形態、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を対象とする。

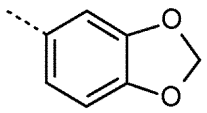
【００３２】

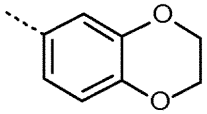
さらなる実施形態では、Ｒ^{A}は、フルオロ；シアノ；１、２または３個の独立して選択されるフルオロ置換基で任意選択により置換されるＣ$_{1\sim4}$アルキル；および１、２または３個の独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換されるＣ$_{1\sim4}$アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２または３個の置換基でそれぞれ任意選択により置換され得るピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリダジン－３－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イルおよびピラジン－２－イルからなる群から選択される。より特に、本明細書に記載のＲ^{A}は、フルオロ；シアノ；Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、例えばメチル、エチル、イソプロポピル；ＣＨＦ$_{2}$；ＣＦ$_{3}$；メトキシ；エトキシ；およびＯＣＦ$_{3}$からなる群からそれぞれ独立して選択される１または２個の置換基で任意選択により置換される。

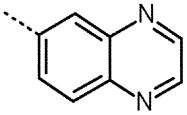
【００３３】

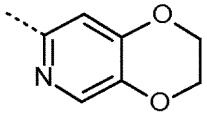
さらなる実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物または使用のための式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体および立体異性形態であって、
R^Aは、$C_{1\sim4}$アルキルから独立して選択される１、２または３個の置換基で任意選択により置換され得るピリジン－３－イル、ピリジン－４－イルおよびピリミジン－４－イルからなる群から選択されるヘテロアリール基であり；
L^Aは、共有結合、＞Ｏ、＞CH_2、－OCH_2－、－CH_2O－、＞ＮＨおよび＞NCH_3からなる群から選択され；
ｍは、０または１を表し；
ｘは、０または１を表し；
各R^1は、存在する場合、任意の利用可能な炭素原子に結合され、かつ$C_{1\sim4}$アルキルから独立して選択され；
L^Bは、＞CHR^2および＞SO_2からなる群から選択され；
ここで、R^2は、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり；および
R^Bは、L^Bが＞SO_2である場合、（ｂ－１）であり、またはR^Bは、L^Bが＞CHR^2である場合、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－５）、（ｂ－６）、（ｂ－７）、（ｂ－８）、（ｂ－９）、（ｂ－１０）および（ｂ－１１）：
【化１４】

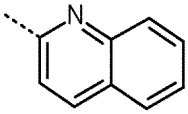

(b-1),

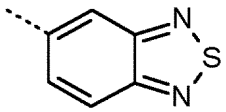

(b-2),

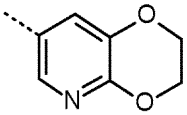

(b-3),

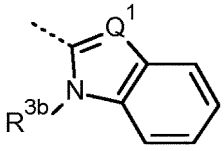

(b-4),

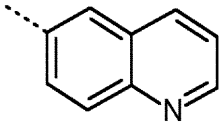

(b-5),

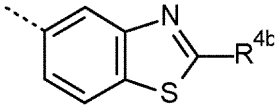

(b-6),


(b-7),


(b-8),

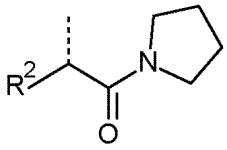

(b-9),


(b-10), および


(b-11)

からなる群から選択される基であり、ここで、
各Q^1は、ＣＨまたはＮであり；
Q^2は、Ｏ、NR^qまたはＳであり；
R^{1b}は、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり；
R^{2b}は、$C_{1\sim4}$アルキルであり；
R^{3b}、R^{4b}およびR^qは、それぞれＨまたは$C_{1\sim4}$アルキルであるか；または
－L^B－R^Bは、（ｂ－１２）

【化１５】



(b-12)

である、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物または使用のための式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体および立体異性形態、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を対象とする。

【００３４】

別の実施形態では、R^Bは、（ｂ－１）である。さらに別の実施形態では、R^Bは、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－５）、（ｂ－６）、（ｂ－７）、（ｂ－８）、（ｂ－９）、（ｂ－１０）または（ｂ－１１）である。

【００３５】

さらなる実施形態では、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物または使用のための式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体および立体異性形態であって、

R^Aは、$C_{1\sim4}$アルキルから独立して選択される１、２または３個の置換基でそれぞれ任意選択により置換され得るピリジン－３－イル、ピリジン－４－イルおよびピリミジン－４－イルからなる群から選択されるヘテロアリール基であり；

L^Aは、共有結合、＞Ｏ、＞CH_2、－OCH_2－、－CH_2O－、＞ＮＨおよび＞NCH_3からなる群から選択され；

ｍは、０または１を表し；

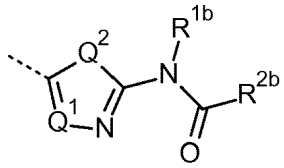
ｘは、０を表し；

L^Bは、＞CHR^2および＞SO_2からなる群から選択され；

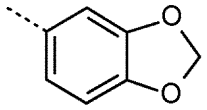
ここで、R^2は、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり；および

R^Bは、L^Bが＞SO_2である場合、（ｂ－１）であり、またはR^Bは、L^Bが＞CHR^2である場合、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－５）、（ｂ－６）、（ｂ－７）、（ｂ－８）、（ｂ－９）、（ｂ－１０）および（ｂ－１１）：

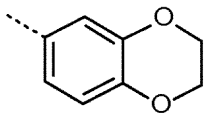
【化１６】



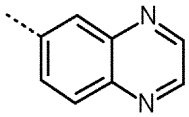
(b-1),



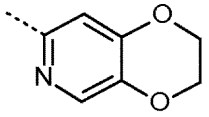
(b-2),



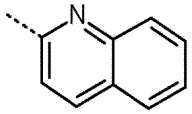
(b-3),



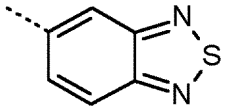
(b-4),



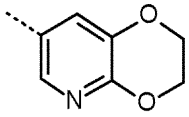
(b-5),



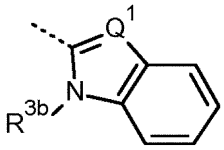
(b-6),



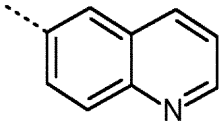
(b-7),



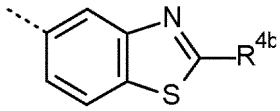
(b-8),



(b-9),

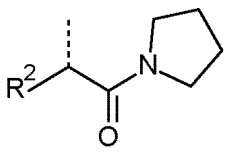


(b-10), および



(b-11)

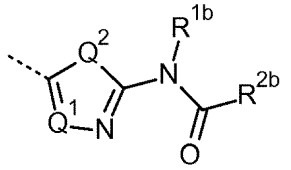
からなる群から選択される基であり、ここで、
各Ｑ^{1}は、ＣＨであり；
Ｑ^{2}は、Ｓであり；
Ｒ^{1b}は、ＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであり；
Ｒ^{2b}は、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルであり；
Ｒ^{3b}、Ｒ^{4b}およびＲ^{q}は、それぞれＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであるか；または
－Ｌ^{B}－Ｒ^{B}は、（ｂ－１２）
【化１７】



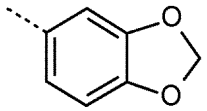
(b-12)

である、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物または使用のための式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体および立体異性形態、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を対象とする。
【００３６】
別の実施形態では、Ｒ^{B}は、（ｂ－１）であるか、またはＲ^{B}は、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－５）、（ｂ－６）、（ｂ－７）、（ｂ－８）、（ｂ－９）、（ｂ－１０）および（ｂ－１１）からなる群から選択される基である。
【００３７】
別の実施形態では、Ｒ^{B}は、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－９）または（ｂ－１１）である。さらに別の実施形態では、Ｒ^{B}は、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－９）または（ｂ－１１）である。さらなる実施形態では、Ｒ^{B}は、（ｂ－２）、（ｂ－３）、（ｂ－４）、（ｂ－９）および（ｂ－１１）であり、ただし、Ｒ^{3b}およびＲ^{4b}は、それぞれ水素またはメチルである。

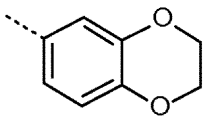
【００３８】
さらなる実施形態では、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物または使用のための式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体および立体異性形態であって、
R^Aは、$C_{1\sim4}$アルキルから独立して選択される１、２または３個の置換基でそれぞれ任意選択により置換され得るピリジン－３－イル、ピリジン－４－イルおよびピリミジン－４－イルからなる群から選択されるヘテロアリール基であり；
L^Aは、共有結合、＞Ｏ、＞CH_2、－OCH_2－、－CH_2O－、＞ＮＨおよび＞NCH_3からなる群から選択され；
ｍは、０または１を表し；
ｘは、０を表し；
L^Bは、＞ＣＨR^2および＞SO_2からなる群から選択され；
ここで、R^2は、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり；および
R^Bは、L^Bが＞SO_2である場合、（ｂ－１）であり、またはR^Bは、L^Bが＞ＣＨR^2である場合、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－３）および（ｂ－４）：
【化１８】



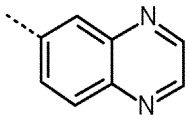
(b-1),



(b-2),

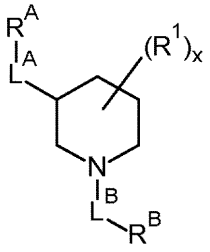


(b-3), および



(b-4)

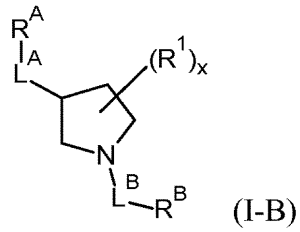
からなる群から選択される基であり、ここで、
各Q^1は、ＣＨであり；
Q^2は、Ｓであり；
R^{1b}は、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり；
R^{2b}は、$C_{1\sim4}$アルキルである、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物または使用のための式（Ｉ’）の化合物、その互変異性体および立体異性形態、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を対象とする。
【００３９】
一実施形態では、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物または使用のための式（Ｉ’）の化合物は、特に式（Ｉ－Ａ）
【化１９】



(I-A)

（式中、全ての変数は、本明細書の式（Ｉ）または式（Ｉ’）で記載のとおりである）の化合物である。
【００４０】
別の実施形態では、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物または使用のための式（Ｉ’）の化合物は、特に式（Ｉ－Ｂ）

【化２０】



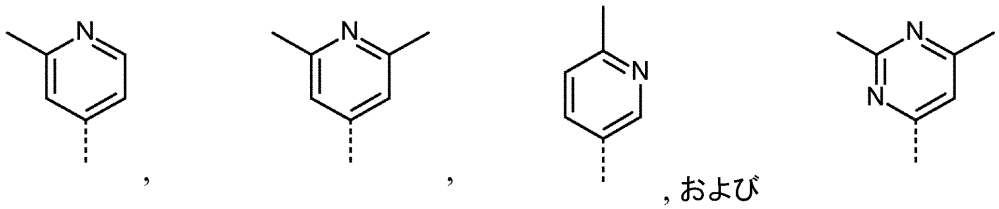
(I-B)

（式中、全ての変数は、本明細書の式（Ｉ）または式（Ｉ’）で記載のとおりである）の化合物である。

【００４１】

さらなる実施形態では、R^Aは、

【化２１】



, , , および

からなる群から選択される。

【００４２】

さらなる実施形態では、L^Aは、共有結合である。

【００４３】

さらなる実施形態では、L^Aは、＞Ｏ、＞CH_2、－OCH_2－、－CH_2O－、＞ＮＨおよび＞NCH_3からなる群から選択され、特に、L^Aは、＞CH_2、－OCH_2－または－CH_2O－であり、より特に、L^Aは、＞CH_2である。

【００４４】

別の実施形態では、L^Bは、－CH_2－または－ＣＨ（CH_3）－である。

【００４５】

さらなる実施形態では、R^Bは、（ｂ－１）、（ｂ－２）、（ｂ－４）、特に（ｂ－１）および（ｂ－４）からなる群から選択される基である。

【００４６】

定義

「ハロ」は、フルオロ、クロロおよびブロモを指すものとし；「$C_{1\sim4}$アルキル」は、１、２、３または４個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和アルキル基、例えばそれぞれメチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル、ブチル、１－メチル－プロピル、２－メチル－１－プロピル、１，１－ジメチルエチルなどを指すものとし；「$C_{1\sim4}$アルキルオキシ」は、エーテル基（ただし、$C_{1\sim4}$アルキルは、上で定義されたとおりである）を指すものとする。

【００４７】

L^Aが定義される場合、疑義を避けるために、それは、R^Aからピロリジンまたはピペリジン環まで定義される。したがって、L^AがOCH_2として定義される場合、Ｏは、R^Aに結合し、CH_2は、ピロリジンまたはピペリジン環に結合する。

【００４８】

本明細書で使用する「対象」という用語は、治療、観察または実験の目的物となるかまたは目的物となった動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。したがって、本明細書で使用する場合、「対象」という用語は、患者および本明細書において定義さ

れる疾患または病態を発症するリスクのある無症候性または症状が出る前の個体を包含する。

【００４９】

本明細書で使用する「治療有効量」という用語は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって求められている、組織系、動物またはヒトにおける生物学的または医学的反応（治療されている疾患または障害の症状の軽減を含む）を誘発する活性化合物または医薬剤の量を意味する。本明細書で使用される「予防有効量」という用語は、予防される疾患または障害の発症の可能性を実質的に低減する活性化合物または医薬剤の量を意味する。

【００５０】

本明細書で使用する場合、「組成物」という用語は、特定成分を特定量で含む生成物および特定成分の特定量での組合せから直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含するものとする。

【００５１】

上記および下記では、「式（Ｉ）の化合物」という用語は、その付加塩、溶媒和物および立体異性体を含むものとする。

【００５２】

上記および下記では、「立体異性体」または「立体化学的異性形態」という用語は、互換的に使用される。

【００５３】

本発明は、純粋な立体異性体として、または２種以上の立体異性体の混合物として、式（Ｉ）の化合物の全ての立体異性体を含む。

【００５４】

エナンチオマーは、重ね合わせることができない互いの鏡像となっている立体異性体である。エナンチオマーの対の１：１混合物は、ラセミ体またはラセミ混合物である。ジアステレオマー（またはジアステレオ異性体）は、エナンチオマーではない立体異性体であり、すなわち鏡像の関係にない。化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、Ｅ配置またはＺ配置となり得る。化合物が二置換シクロアルキル基を含有する場合、置換基は、シス配置またはトランス配置となり得る。したがって、本発明は、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、Ｅ異性体、Ｚ異性体、シス異性体、トランス異性体およびこれらの混合物を含む。

【００５５】

絶対配置は、カーン・インゴルド・プレローグ表示法に従って特定される。不斉原子における配置は、ＲまたはＳで指定される。絶対配置が不明である分割化合物は、平面偏光を回転させる方向に応じて（＋）または（－）で示すことができる。

【００５６】

特定の立体異性体が同定される場合、これは、前記立体異性体が実質的に他の異性体を含まない、すなわち他の異性体を５０％未満、好ましくは２０％未満、より好ましくは１０％未満、より一層好ましくは５％未満、特に２％未満、最も好ましくは１％未満のみ伴うことを意味する。したがって、式（Ｉ）の化合物が例えば（Ｒ）として特定される場合、これは、その化合物が実質的に（Ｓ）異性体を含まないことを意味し、式（Ｉ）の化合物が例えばＥとして特定される場合、これは、その化合物が実質的にＺ異性体を含まないことを意味し、式（Ｉ）の化合物が例えばシスとして特定される場合、これは、その化合物が実質的にトランス異性体を含まないことを意味する。

【００５７】

医薬で使用される場合、本発明の化合物の付加塩は、毒性のない「薬学的に許容される付加塩」を指す。しかしながら、他の塩が本発明による化合物またはその薬学的に許容される付加塩の調製に有用となることがある。本化合物の好適な薬学的に許容される付加塩としては、例えば、化合物の溶液を塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸などの薬学的に許容される酸の溶液と

混合することによって形成され得る酸付加塩が挙げられる。さらに、本発明の化合物が酸部分を有する場合、その薬学的に許容される好適な付加塩としては、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩；および好適な有機配位子と形成される塩、例えば第四級アンモニウム塩を挙げることができる。

【００５８】

薬学的に許容される付加塩の調製に使用することができる代表的な酸としては、以下に限定されるものではないが、酢酸、２，２－ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、Ｌ－アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、４－アセトアミド安息香酸、（＋）－樟脳酸、樟脳スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、Ｄ－グルコン酸、Ｄ－グルクロン酸（Ｄ－ｇｌｕｃｏｒｏｎｉｃ　ａｃｉｄ）、Ｌ－グルタミン酸、β－オキソ－グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、（＋）－Ｌ－乳酸、（±）－ＤＬ－乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、（－）－Ｌ－リンゴ酸、マロン酸、（±）－ＤＬ－マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、Ｌ－ピログルタミン酸、サリチル酸、４－アミノ－サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、（＋）－Ｌ－酒石酸、チオシアン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロメチルスルホン酸およびウンデシレン酸が挙げられる。薬学的に許容される付加塩の調製に使用することができる代表的な塩基としては、以下に限定されるものではないが、次のもの：アンモニア、Ｌ－アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、ジメチルエタノール－アミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、２－（ジエチルアミノ）－エタノール、エタノールアミン、エチレン－ジアミン、Ｎ－メチル－グルカミン、ヒドラバミン、１Ｈ－イミダゾール、Ｌ－リシン、水酸化マグネシウム、４－（２－ヒドロキシエチル）－モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、１－（２－ヒドロキシエチル）－ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび水酸化亜鉛が挙げられる。

【００５９】

化合物の名称は、Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ａｂｓｔｒａｃｔｓ　Ｓｅｒｖｉｃｅ（ＣＡＳ）によって取り決められた命名規則に従って、または国際純正・応用化学連合（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｕｎｉｏｎ　ｏｆ　Ｐｕｒｅ　ａｎｄ　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：ＩＵＰＡＣ）によって取り決められた命名規則に従って生成した。

【００６０】

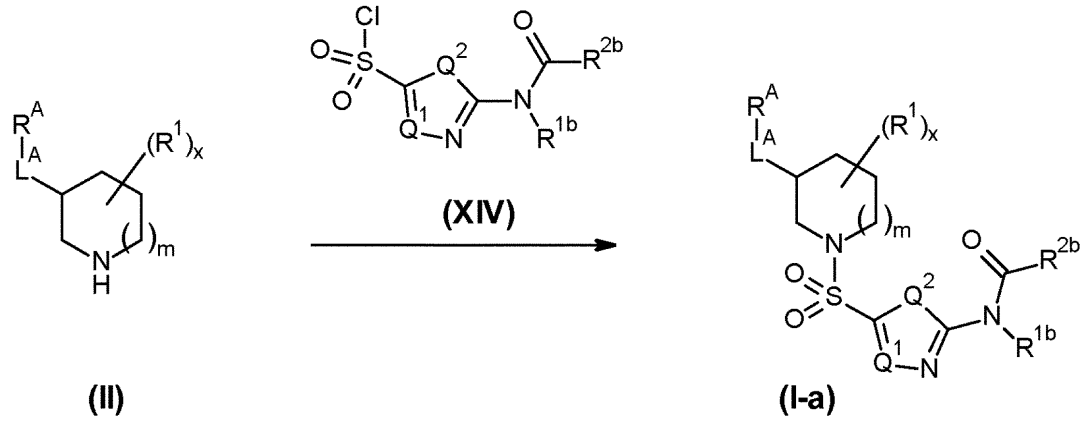
最終化合物の調製

本発明の化合物は、一般に、それぞれが当業者に知られている一連の工程により調製することができる。具体的には、本化合物は、以下の合成方法に従って調製することができる。

【００６１】

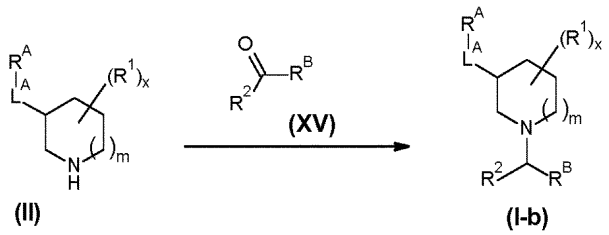
式（Ｉ）の化合物は、当該技術分野で既知の分割法に従って互いに分離することができるエナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成することができる。式（Ｉ）のラセミ化合物は、好適なキラル酸との反応により、対応するジアステレオマー塩の形態に変換することができる。その後、前記ジアステレオマー塩形態は、例えば、選択的または分別結晶化により分離され、エナンチオマーがアルカリで遊離される。式（Ｉ）の化合物のエナンチオマーの形態を分離する代替方法には、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィーが含まれる。前記の純粋な立体化学的異性形態は、反応が立体特異的に起こることを条件として、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性形態からも誘導することもできる。

【００６２】
実験手順１
式（Ｉ－ａ）の最終化合物は、反応スキーム（１）に従って式（ＩＩ）の中間体化合物を式（ＸＩＶ）の化合物と反応させることにより調製することができる。反応は、好適な反応不活性溶媒、例えばジクロロメタン中、好適な塩基、例えばトリエチルアミンの存在下、０℃または室温の熱的条件下で例えば１時間行われる。反応スキーム（１）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義される。
【化２２】



反応スキーム1

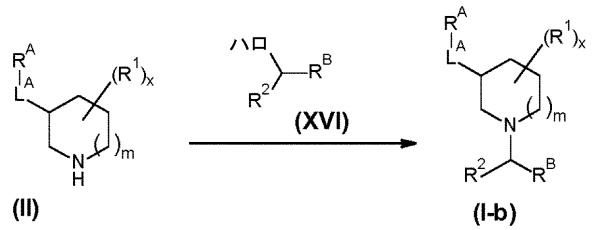
【００６３】
実験手順２
さらに、式（Ｉ－ｂ）の最終化合物は、反応スキーム（２）に従って式（ＩＩ）の中間体化合物を式（ＸＶ）の化合物と反応させることにより調製することができる。反応は、好適な反応不活性溶媒、例えばジクロロメタン、金属水素化物、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウム中で行われ、０℃または室温または１４０℃などの熱的条件下で例えば１時間または２４時間、好適な塩基、例えばトリエチルアミンおよび／またはルイス酸、例えばチタンテトライソプロポキシドまたは塩化チタン（ＩＶ）の存在を必要とし得る。反応スキーム（２）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義される。
【化２３】



反応スキーム2

【００６４】
実験手順３
さらに、式（Ｉ－ｂ）の最終化合物は、反応スキーム（３）に従って式（ＩＩ）の中間体化合物を式（ＸＶＩ）の化合物と反応させることにより調製することができる。反応は、好適な反応不活性溶媒、例えばアセトニトリル中、好適な塩基、例えばトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン、０℃または室温または７５℃などの熱的条件下で例えば１時間または２４時間行われる。反応スキーム（３）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、ここで、ハロは、クロロ、ブロモまたはヨードである。

【化２４】



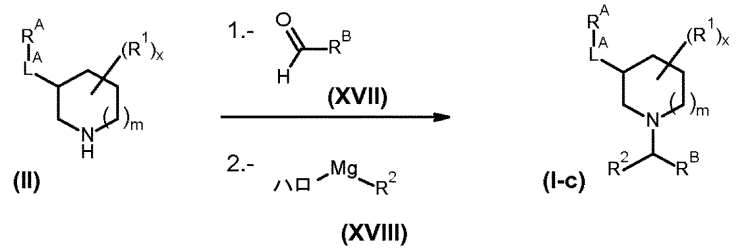
反応スキーム3

【００６５】

実験手順４

さらに、式（Ｉ－ｃ）の最終化合物は、反応スキーム（６）に従って式（ＩＩ－ａ）の中間体化合物を式（ＸＶＩＩ）の化合物と反応させ、続いて形成されたイミン誘導体を式（ＸＶＩＩＩ）の中間体化合物と反応させることにより調製することができる。反応は、好適な反応不活性溶媒、例えば無水ジクロロメタン中、ルイス酸、例えばチタンテトライソプロポキシドまたは塩化チタン（ＩＶ）、０℃または室温などの熱的条件下で例えば１時間または２４時間行われる。反応スキーム（６）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、ここで、Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルであり、ハロは、クロロ、ブロモまたはヨードである。

【化２５】



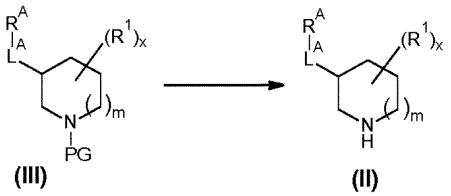
反応スキーム4

【００６６】

実験手順５

式（ＩＩ）の中間体化合物は、反応スキーム（５）に従って式（ＩＩＩ）の中間体化合物中の保護基を開裂することにより調製することができる。反応スキーム（５）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、ＰＧは、例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、エトキシカルボニル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）などの窒素官能基の好適な保護基である。このような保護基を除去するための好適な方法は、当業者に広く知られており、以下に限定されるものではないが、Ｂｏｃ脱保護：例えばジクロロメタンなどの反応不活性溶媒中での例えばトリフルオロ酢酸などのプロトン酸による処理；エトキシカルボニル脱保護：例えば湿潤テトラヒドロフランなどの反応不活性溶媒中での例えば水酸化ナトリウムなどの強塩基による処理；ベンジル脱保護：例えばエタノールなどの反応不活性溶媒中、例えば炭素担持パラジウムなどの好適な触媒の存在下での接触水素化；ベンジルオキシカルボニル脱保護：例えばエタノールなどの反応不活性溶媒中、例えば炭素担持パラジウムなどの好適な触媒の存在下での接触水素化を含む。

【化２６】



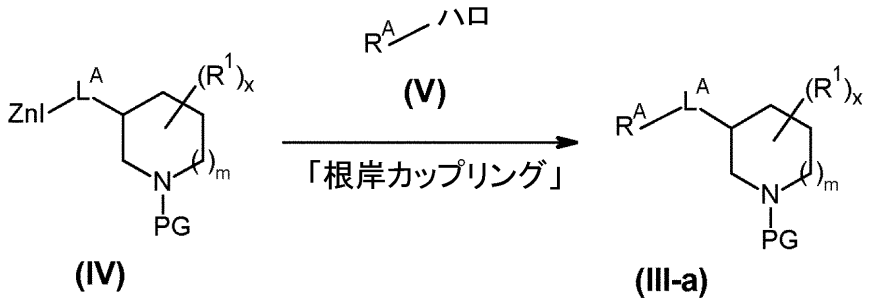
反応スキーム5

【００６７】

実験手順６

式（ＩＩＩ－ａ）の中間体化合物は、反応スキーム（６）に従って式（ＩＶ）のハロ化合物と式（Ｖ）の有機亜鉛化合物との「Ｎｅｓｉｇｈｉカップリング」反応により調製することができる。反応は、適当な反応不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中および適当な触媒、例えばＰｄ（ＯＡｃ）$_2$、遷移金属に好適な配位子、例えば２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル［ＣＡＳ：７８７６１８－２２－８］、例えば室温などの熱的条件下で例えば１時間行われる。反応スキーム（６）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、ここで、Ｌ^{A}は、結合またはＣＨ$_2$であり、ハロは、好ましくは、ブロモまたはヨードである。ＰＧは、式（ＩＩＩ）のように定義される。

【化２７】



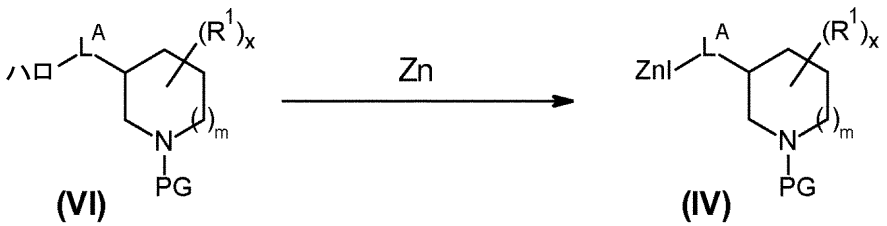
反応スキーム6

【００６８】

実験手順７

式（ＩＶ）の中間体化合物は、反応スキーム（７）に従って式（ＩＶ）のハロ化合物と式（Ｖ）の亜鉛との反応により調製することができる。反応は、好適な反応不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中および好適な塩、例えば塩化リチウム、例えば４０℃などの熱的条件下において例えば連続流反応器内で行われる。反応スキーム（７）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、Ｌ^{A}は、結合またはＣＨ$_2$であり、ハロは、好ましくは、ヨードである。ＰＧは、式（ＩＩＩ）のように定義される。

【化２８】



反応スキーム7

【００６９】

実験手順８

式（ＩＩＩ－ｂ）の中間体化合物は、反応スキーム（８）に従って式（ＶＩＩ）のアルケン化合物の水素添加反応により調製することができる。反応は、好適な反応不活性溶媒、例えばメタノール中ならびに好適な触媒、例えば炭素担持パラジウムおよび水素、例えば室温などの熱的条件下で例えば３時間行われる。反応スキーム（８）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、ＰＧは、式（ＩＩＩ）のように定義される。

【化２９】



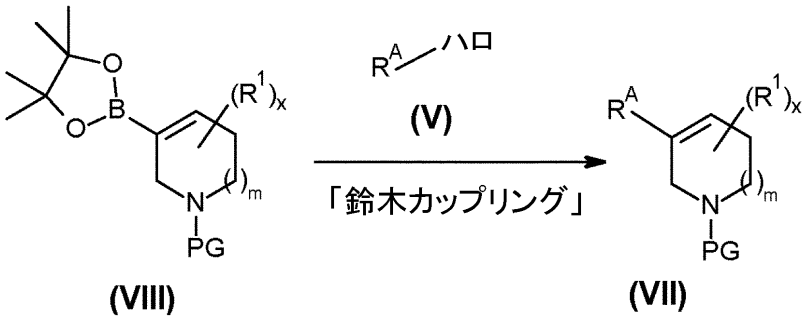
反応スキーム8

【００７０】

実験手順９

式（ＶＩＩ）の中間体化合物は、反応スキーム（９）に従って式（ＶＩＩＩ）のアルケン化合物と式（Ｖ）のハロ誘導体との「鈴木カップリング」反応によって調製することができる。反応は、好適な反応不活性溶媒、例えば例えば１，４－ジオキサン中および好適な触媒、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、好適な塩基、例えば$NaHCO_3$（飽和水溶液）、例えば１３０℃などの熱的条件下において例えば３０分間、マイクロ波照射下で行われる。反応スキーム（９）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、ハロは、好ましくは、ブロモまたはヨードであり、L^Aは、結合であり、ＰＧは、式（ＩＩＩ）のように定義される。

【化３０】



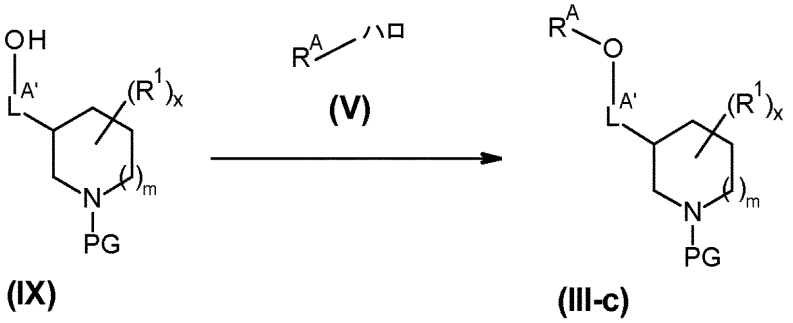
反応スキーム9

【００７１】

実験手順１０

式（ＶＩＩＩ－ｃ）の中間体化合物は、反応スキーム（１０）に従って式（ＩＸ）のヒドロキシ化合物と式（Ｖ）のハロ誘導体との反応によって調製することができる。反応は、好適な反応不活性溶媒、例えばジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド中および好適な塩基、例えば水素化ナトリウムまたはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、例えば５０℃などの熱的条件下で例えば４８時間行われる。反応スキーム（１０）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、$L^{A'}$は、結合またはCH_2であり、ハロは、好ましくは、クロロ、ブロモまたはヨードである。ＰＧは、式（ＩＩＩ）のように定義される。

【化３１】



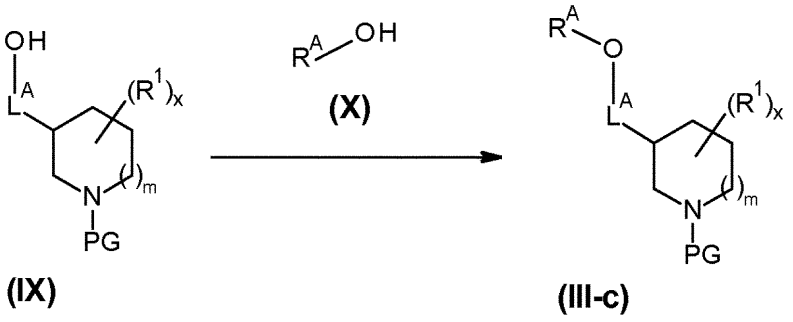
反応スキーム10

【００７２】

実験手順１１

あるいは、式（ＶＩＩＩ－ｃ）の中間体化合物は、反応スキーム（１１）に従って式（ＩＸ）のヒドロキシ化合物と式（Ｘ）のヒドロキシ誘導体との「光延反応」によって調製することができる。反応は、好適な反応不活性溶媒、例えばトルエン中、ホスフィン、例えばトリフェニルホスフィン、好適なカップリング剤、例えばＤＩＡＤ（ＣＡＳ２４４６－８３－５）、例えば７０℃などの熱的条件下で例えば１７時間行われる。反応スキーム（１１）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、$Ｌ^{A}$は、結合または$ＣＨ_{2}$であり、ハロは、好ましくは、クロロ、ブロモまたはヨードである。ＰＧは、式（ＩＩＩ）のように定義される。

【化３２】



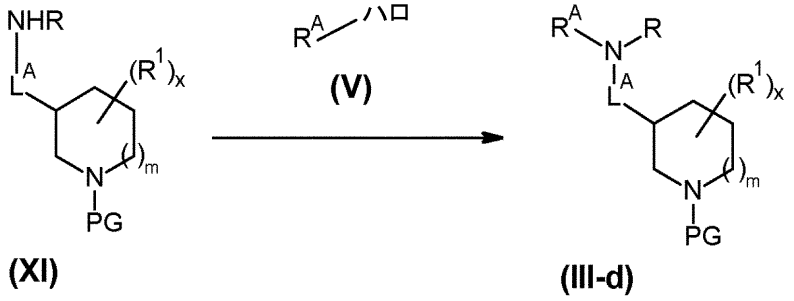
反応スキーム11

【００７３】

実験手順１２

式（ＩＩＩ－ｄ）の中間体化合物は、反応スキーム（１２）に従って式（ＸＩ）のアミノ化合物と式（Ｖ）のハロ誘導体との「バックワルドカップリング」反応によって調製することができる。反応は、好適な反応不活性溶媒、例えば１，４－ジオキサン中および好適な塩基、例えばナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、好適な遷移金属触媒、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（ＣＡＳ：５１３６４－５１－３）および好適な遷移金属に対する配位子、例えば２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ、Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル（ＣＡＳ：２１３６９７－５３－１）、例えば１００℃などの熱的条件下で例えば１６時間行われる。反応スキーム（１２）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、$Ｌ^{A}$は、結合であり、ハロは、好ましくは、クロロまたはブロモである。ＰＧは、式（ＩＩＩ）のように定義される。

【化３３】



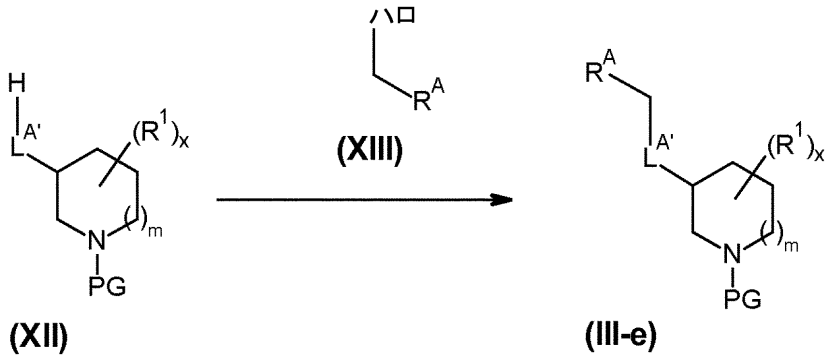
反応スキーム12

【００７４】

実験手順１３

式（ＩＩＩ－ｅ）の中間体化合物は、反応スキーム（１３）に従って式（ＸＩＩ）の中間体化合物と式（ＸＩＩＩ）のハロ誘導体とのアルキル化反応によって調製することができる。反応は、好適な反応不活性溶媒、例えばＤＭＦ中および好適な塩基、例えば水素化ナトリウム、例えば室温などの熱的条件下で例えば１８時間行われる。反応スキーム（１２）において、全ての変数は、式（Ｉ）のように定義され、$L^{A'}$は、Ｏ、ＮＨまたはＮＭｅであり、ハロは、好ましくは、クロロまたはブロモまたはヨードである。ＰＧは、式（ＩＩＩ）のように定義される。

【化３４】



反応スキーム13

【００７５】

式（Ｖ）、（ＶＩ）（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、（ＸＶＩ）、（ＸＶＩＩ）および（ＸＶＩＩＩ）の中間体は、商業的に入手可能であるか、または当業者に知られた手順で調製することができる。

【００７６】

薬理学

本発明の化合物およびその薬学的に許容される組成物は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃヒドロラーゼ（ＯＧＡ）を阻害し、したがってタウオパチーとしても知られるタウ病理を伴う疾患およびタウを含む疾患の治療または予防に有用であり得る。このような疾患としては、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症およびパーキンソン認知症複合、嗜銀顆粒病、慢性外傷性脳症、大脳皮質基底核変性症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、第１７染色体に連鎖する前頭側頭型認知症とパーキンソニズム（ＭＡＰＴ変異によって引き起こされる）、前頭側頭葉変性症（いくつかの例はＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされる）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム（Ｇｕａｄｅｌｏｕｐｅａｎ　ｐａｒｋｉｎｓｏｎｉｓｍ）、筋強直性ジストロフィー、脳の鉄沈着を伴う

神経変性疾患、ニーマン・ピック病Ｃ型、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン病、ピック病、脳炎後パーキンソニズム、プリオン蛋白脳アミロイド血管症、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上麻痺、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、亜急性硬化性全脳炎、もつれのみの認知症ならびに球状グリアを含む白質タウオパチーが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７７】

本明細書で使用する場合、「治療」という用語は、疾患の進行を遅延、中断、阻止もしくは停止または症状を軽減し得る全ての方法を指すものとするが、必ずしも全症状の完全な排除を示すものではない。本明細書で使用する場合、「予防」という用語は、疾患の発症を遅延、中断、阻止または停止し得る全ての方法を指すものとする。

【００７８】

本発明は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症およびパーキンソン認知症複合、嗜銀顆粒病、慢性外傷性脳症、大脳皮質基底核変性症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、第１７染色体に連鎖する前頭側頭型認知症とパーキンソニズム（ＭＡＰＴ変異によって引き起こされる）、前頭側頭葉変性症（いくつかの例はＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされる）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム（Ｇｕａｄｅｌｏｕｐｅａｎ　ｐａｒｋｉｎｓｏｎｉｓｍ）、筋強直性ジストロフィー、脳の鉄沈着を伴う神経変性疾患、ニーマン・ピック病Ｃ型、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン病、ピック病、脳炎後パーキンソニズム、プリオン蛋白脳アミロイド血管症、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上麻痺、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、亜急性硬化性全脳炎、もつれのみの認知症ならびに球状グリアを含む白質タウオパチーからなる群から選択される疾患または病態の治療または予防に使用するための、一般式（Ｉ’）もしくは（Ｉ）の化合物、その立体異性形態またはそれらの薬学的に許容される酸もしくは塩基付加塩にも関する。

【００７９】

本発明は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症およびパーキンソン認知症複合、嗜銀顆粒病、慢性外傷性脳症、大脳皮質基底核変性症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、第１７染色体に連鎖する前頭側頭型認知症とパーキンソニズム（ＭＡＰＴ変異によって引き起こされる）、前頭側頭葉変性症（いくつかの例はＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされる）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム（Ｇｕａｄｅｌｏｕｐｅａｎ　ｐａｒｋｉｎｓｏｎｉｓｍ）、筋強直性ジストロフィー、脳の鉄沈着を伴う神経変性疾患、ニーマン・ピック病Ｃ型、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン病、ピック病、脳炎後パーキンソニズム、プリオン蛋白脳アミロイド血管症、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上麻痺、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、亜急性硬化性全脳炎、もつれのみの認知症ならびに球状グリアを含む白質タウオパチーからなる群から選択される疾患または病態のリスクの治療、予防、改善、抑制または減少に使用するための、一般式（Ｉ’）もしくは（Ｉ）の化合物、その立体異性形態またはそれらの薬学的に許容される酸もしくは塩基付加塩にも関する。

【００８０】

特に、疾患または病態は、特にタウオパチー、より特にアルツハイマー病、進行性核上麻痺、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、前頭側頭型認知症パーキンソニズム－１７、ピック病、大脳皮質基底核変性症および嗜銀顆粒病からなる群から選択されるタウオパチーから選択され得；または疾患もしくは病態は、特にタウ病理に付随して起こる神経変性疾患、より特に筋萎縮性側索硬化症もしくはＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされる前頭側頭型認知症から選択される神経変性疾患であり得る。

【００８１】

アルツハイマー病およびタウオパチー疾患の前臨床状態：

近年、米国（ＵＳ）国立老化研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｆｏｒ

Ａｇｉｎｇ）および国際ワーキンググループ（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ）は、前臨床（無症候）段階のＡＤをより明確に定義するためのガイドラインを提案した（Ｄｕｂｏｉｓ Ｂ，ｅｔ ａｌ．Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ．２０１４；１３：６１４－６２９；Ｓｐｅｒｌｉｎｇ，ＲＡ，ｅｔ ａｌ．Ａｌｚｈｅｉｍｅｒｓ Ｄｅｍｅｎｔ．２０１１；７：２８０－２９２）。仮説モデルは、Ａβの蓄積およびタウ凝集が、明白な臨床的障害が発現する何年も前に始まることを前提とする。アミロイド蓄積の上昇、タウ凝集およびＡＤの発症の重要な危険因子は、年齢（すなわち６５歳以上）、ＡＰＯＥ遺伝子型および家族歴である。７５歳を超える臨床的に正常な高齢者の約３分の１は、ＰＥＴアミロイドおよびタウイメージング研究においてＡβまたはタウ蓄積の証拠を示している（後者は、現在あまり進んでいない）。さらに、ＣＳＦ測定においてＡベータレベルの低下が観察される一方、非修飾タウおよびリン酸化タウのレベルは、ＣＳＦにおいて上昇している。同様の知見が大規模剖検研究で見られ、タウ凝集が２０歳以下の早い時期に脳で検出されることが示されている。アミロイド陽性（Ａβ＋）の臨床的に正常な個体は、一貫して、他のバイオマーカーで「ＡＤ様エンドフェノタイプ」のエビデンスを示し、これには、機能的磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）と安静時結合との両方における機能的ネットワーク活動の崩壊、フルオロデオキシグルコース^{18}Ｆ（ＦＤＧ）の代謝低下、皮質薄化および萎縮の加速が含まれる。時系列データを積み上げると、やはりＡβ＋の臨床的に正常な個体は、認知機能低下ならびに軽度認知障害（ＭＣＩ）およびＡＤ認知症への進行のリスクが増大していることが強く示されている。アルツハイマー病の科学界には、これらのＡβ＋の臨床的に正常な個体がＡＤ病理の連続体の初期段階を呈しているという意見の一致がある。したがって、Ａβの産生またはタウの凝集を減少させる治療剤の介入は、広範な神経変性が起こる前の病期で開始すると、より有効になりそうであると主張されてきた。多くの製薬会社は、現在、前駆性ＡＤにおけるＢＡＣＥの阻害を試験中である。

【００８２】

バイオマーカー研究の発展のため、現在、最初の症状が発生する前の前臨床段階でのアルツハイマー病を特定することが可能である。前臨床アルツハイマー病に関する様々な問題、例えば定義および用語、範囲、自然経過、進行のマーカーおよび無症候段階での疾患の検出の倫理的重大性などは、全てＡｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ＆Ｄｅｍｅｎｔｉａ １２（２０１６）２９２－３２３にレビューされている。

【００８３】

前臨床アルツハイマー病またはタウオパチーにおいて、個体は、２つのカテゴリーで識別され得る。ＰＥＴスキャンでアミロイドベータまたはタウ凝集のエビデンスがあるか、またはＣＳＦ Ａベータ、タウおよびリン酸タウに変化のある、認知が正常な個体は、「アルツハイマー病のリスク状態にある無症候性（ＡＲ－ＡＤ）」または「タウオパチーの無症候状態」であると定義される。家族性アルツハイマー病の完全浸透性優性常染色体の変異を有する個体は、「症状が出る前のアルツハイマー病」を有すると言われる。タウタンパク質内の優性常染色体変異は、複数の形態のタウオパチーについても同様に記載されている。

【００８４】

したがって、一実施形態では、本発明は、前臨床アルツハイマー病、前駆アルツハイマー病または種々の型のタウオパチーで観察されるタウ関連神経変性のリスクの制御または低減に使用するための、一般式（Ｉ’）または（Ｉ）の化合物、その立体異性形態またはその薬学的に許容される酸もしくは塩基付加塩にも関する。

【００８５】

上で既に述べたように、「治療」という用語は、必ずしも全症状の完全な排除を示すものではないが、上記の障害のいずれかの対症治療を指す場合もある。式（Ｉ）の化合物の有用性に鑑みて、上記の疾患のいずれか１つに罹患しているヒトを含む温血動物などの対象を治療する方法または上記の疾患のいずれか１つに罹患しているヒトを含む温血動物などの対象を予防する方法が提供される。

【００８６】
前記方法は、式（Ｉ）の化合物、その立体異性形態、その薬学的に許容される付加塩または溶媒和物の予防有効量または治療有効量の、ヒトを含む温血動物などの対象への投与、すなわち全身投与または局所投与、好ましくは経口投与を含む。
【００８７】
したがって、本発明は、上記の疾患のいずれかを予防および／または処置する方法であって、それを必要とする対象に予防または治療有効量の本発明による化合物を投与することを含む方法にも関する。
【００８８】
本発明は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃヒドロラーゼ（ＯＧＡ）の活性を調節する方法であって、それを必要とする対象に、予防または治療有効量の、本発明に記載され、特許請求の範囲で定義される化合物または本発明に記載され、特許請求の範囲で定義される医薬組成物を投与することを含む方法にも関する。
【００８９】
治療方法は、１日に１～４回摂取する投薬計画で活性成分を投与することも含み得る。これらの治療方法では、本発明による化合物は、投与前に製剤化されることが好ましい。本明細書で下記に記載するように、好適な医薬製剤は、よく知られ、容易に入手可能な成分を使用して既知の手順で調製される。
【００９０】
上記の障害またはその症状を治療または予防するのに好適となり得る本発明の化合物は、単独で投与されるか、または１種もしくは複数の追加の治療薬と併用投与され得る。併用療法には、式（Ｉ’）または（Ｉ）の化合物および１種または複数の追加の治療薬を含有する単一医薬投与製剤の投与ならびに式（Ｉ’）または（Ｉ）の化合物および各追加の治療薬（それ自体個別の医薬投与製剤で）の投与が含まれる。例えば、式（Ｉ’）または（Ｉ）の化合物および治療薬は、患者に錠剤またはカプセル剤などの単一経口投与組成物で一緒に投与され得、または各薬剤が個別の経口投与製剤で投与され得る。
【００９１】
当業者は、本明細書に記載の疾患または病態の別の命名法、疾病分類および分類体系に精通しているであろう。例えば、アメリカ精神医学会（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）のＤｉａｇｎｏｓｔｉｃ＆Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ　Ｍａｎｕａｌ　ｏｆ　Ｍｅｎｔａｌ　Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓの第５版（ＤＳＭ－５™）は、神経認知障害（ＮＣＤ）（認知症および軽度認知障害の両方）、特にアルツハイマー病による神経認知障害などの用語を利用する。このような用語は、本明細書に記載の疾患または病態の一部の別の名称として当業者が使用する場合がある。
【００９２】
医薬組成物
本発明は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃヒドロラーゼ（ＯＧＡ）の阻害が有益である疾患、例えばアルツハイマー病、進行性核上麻痺、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、前頭側頭型認知症パーキンソニズム－１７、ピック病、大脳皮質基底核変性症、嗜銀顆粒病、筋萎縮性側索硬化症またはＣ９ＯＲＦ７２変異によって引き起こされる前頭側頭型認知症を予防または治療するための組成物も提供し、前記組成物は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む。
【００９３】
有効成分を単独で投与することが可能であるが、医薬組成物として提供することが好ましい。したがって、本発明は、本発明による化合物を薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物をさらに提供する。担体または希釈剤は、組成物の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。
【００９４】
本発明の医薬組成物は、薬学の技術分野においてよく知られる任意の方法によって調製

され得る。治療有効量の特定の化合物は、有効成分として、塩基形態または付加塩形態で、薬学的に許容される担体と組み合わされて均質な混合物にされるが、これは、投与に所望される製剤の形態に応じて多様な形態をとり得る。これらの医薬組成物は、好ましくは、経口、経皮もしくは非経口投与などの全身投与；または吸入、鼻腔スプレー、点眼剤を介したもの、もしくはクリーム、ゲルもしくはシャンプーなどを介したものなどの局所投与に好適な単位剤形であることが望ましい。例えば、組成物を経口剤形に調製する際、例えば懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤および液剤などの経口液体製剤の場合には水、グリコール類、油およびアルコールなど；または散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合にはデンプン、糖、カオリン、滑沢剤、結合剤および崩壊剤などの固形物担体など、通常の医薬媒体のいずれかを使用することができる。錠剤およびカプセル剤は、その投与が容易であるため、最も有利な経口単位剤形であり、その場合、固形物医薬担体が当然使用される。非経口組成物の場合、担体は、通常、滅菌水を少なくとも大部分含むことになるが、例えば溶解性を助ける他の成分が含まれ得る。例えば、担体が生理食塩水、ブドウ糖溶液または生理食塩水とブドウ糖溶液との混合物を含む注射用溶液を調製することができる。注射用懸濁剤も調製することができ、その場合、適切な液体担体および懸濁化剤などが使用され得る。経皮投与に好適な組成物では、担体は、皮膚に大きい有害作用を引き起こさない任意の性質の少量の好適な添加剤と任意選択により組み合わせて、浸透促進剤および／または好適な湿潤剤を任意選択により含む。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にすることができ、かつ／または所望の組成物の調製に役立ち得る。これらの組成物は、様々な方法で、例えば経皮貼付剤として、スポットオン製剤として、または軟膏剤として投与することができる。

【００９５】

投与を容易にし、投与量を均一にするために、前述の医薬組成物を単位剤形に製剤化することは特に有利である。本明細書および特許請求の範囲で使用される単位剤形とは、単位投与量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性成分を含有する。そのような単位剤形の例は、錠剤（分割錠剤またはコーティング錠剤を含む）、カプセル剤、丸剤、粉末パケット、ウエハー、注射用溶液または注射用懸濁剤、小さじ１杯分、大さじ１杯分など、およびそれらの分離複合剤である。

【００９６】

正確な投与量および投与頻度は、当業者によく知られているように、使用される式（Ｉ’）または（Ｉ）の特定の化合物、治療される特定の病態、治療される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、障害の程度および全身の健康状態ならびにその個体が摂取している可能性がある他の医薬によって異なる。さらに、前記有効１日量は、治療対象の応答に応じて、および／または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて減少または増加され得ることが明らかである。

【００９７】

投与方法に応じて、医薬組成物は、有効成分を０．０５～９９重量％、好ましくは０．１～７０重量％、より好ましくは０．１～５０重量％および薬学的に許容される担体を１～９９．９５重量％、好ましくは３０～９９．９重量％、より好ましくは５０～９９．９重量％含むことになり、パーセンテージは、全て組成物の全重量に基づく。

【００９８】

本化合物は、経口、経皮もしくは非経口投与などの全身投与；または吸入、鼻腔スプレー、点眼剤を介したもの、もしくはクリーム、ゲルもしくはシャンプーなどを介したものなどの局所投与のために使用することができる。本化合物は、経口投与されることが好ましい。正確な投与量および投与頻度は、当業者によく知らているように、使用される式（Ｉ’）または（Ｉ）による特定の化合物、治療される特定の病態、治療される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、障害の程度および全身の健康状態ならびにその個体が摂取している可能性がある他の医薬によって異なる。さらに、前記有効１日量は、治療対象の応答に応じて、および／または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて減少

または増加され得ることが明らかである。

【００９９】

単回剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる式（Ｉ’）または（Ｉ）の化合物の量は、治療される疾患、哺乳動物種および特定の投与方式に応じて変動するであろう。しかし、一般的な指針として、本発明の化合物の好適な単位用量は、例えば、好ましくは０．１ｍｇ～約１０００ｍｇの活性化合物を含有し得る。好ましい単位用量は、１ｍｇ～約５００ｍｇである。より好ましい単位用量は、１ｍｇ～約３００ｍｇである。さらにより好ましい単位用量は、１ｍｇ～約１００ｍｇである。このような単位用量は、１日２回以上、例えば１日に２、３、４、５または６回、しかし好ましくは１日に１回または２回、７０ｋｇの成人に対する総投与量が投与毎に対象の体重１ｋｇ当たり０．００１～約１５ｍｇの範囲となるように投与することができる。好ましい投与量は、１回の投与につき対象の体重１ｋｇ当たり０．０１～約１．５ｍｇであり、このような治療は、数週間または数カ月間、場合により数年間にわたり得る。しかし、当然のことながら、当業者によく理解されているように、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、使用する特定の化合物の活性；治療される個体の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；投与時間および投与経路；排泄率；以前投与された他の薬物；ならびに治療を受ける特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存するであろう。

【０１００】

典型的な投与量は、１ｍｇ～約１００ｍｇの錠剤もしくは１ｍｇ～約３００ｍｇの錠剤を１錠、１日１回もしくは１日数回服用または活性成分の含量を比較的多く含有する徐放カプセル剤もしくは錠剤を１つ、１日１回服用とすることができる。徐放効果は、異なるｐＨ値で溶解するカプセル材料により、浸透圧で徐々に放出するカプセルにより、または他の既知の任意の放出制御手段により得ることができる。

【０１０１】

当業者に明らかであろうように、これらの範囲外の投与量を使用することが必要となる場合があり得る。さらに、臨床医または治療医は、個々の患者の応答に応じて治療を開始、中断、調整または終了する方法および時点を知っているであろうことにも留意されたい。

【０１０２】

上記の組成物、方法およびキットについて、当業者には、それぞれに使用するのに好ましい化合物が、上記で好ましいと記載されている化合物であることが分かるであろう。組成物、方法およびキットについてより一層好ましい化合物は、下記の非限定的な実施例で提供される化合物である。

【実施例】

【０１０３】

実験の部

以下では、用語「ｍ．ｐ．」は、融点を意味し、「ｍｉｎ」は、分を意味し、「ＡＣＮ」は、アセトニトリルを意味し、「ａｑ」は、水性を意味し、「Ｂｏｃ」は、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルを意味し、「ＤＭＦ」は、ジメチルホルムアミドを意味し、「ｒ．ｔ．」または「ＲＴ」は、室温を意味し、「ｒａｃ」または「ＲＳ」は、ラセミを意味し、「ｓａｔ．」は、飽和を意味し、「ＳＦＣ」は、超臨界流体クロマトグラフィーを意味し、「ＳＦＣ－ＭＳ」は、超臨界流体クロマトグラフィー／質量分析を意味し、「ＬＣ－ＭＳ」は、液体クロマトグラフィー／質量分析を意味し、「ＨＰＬＣ」は、高速液体クロマトグラフィーを意味し、「^{i}ＰｒＯＨ」は、イソプロピルアルコールを意味し、「ＲＰ」は、逆相を意味し、「R_t」は、保持時間（分）を意味し、「$[M+H]^+$」は、化合物の遊離塩基のプロトン化質量を意味し、「ｗｔ」は、重量を意味し、「ＴＨＦ」は、テトラヒドロフランを意味し、「Et_2O」は、ジエチルエーテルを意味し、「ＥｔＯＡｃ」は、酢酸エチルを意味し、「ＤＣＭ」は、ジクロロメタンを意味し、「ＭｅＯＨ」は、メタノールを意味し、「ｓａｔ」は、飽和を意味し、「ｓｏｌｔｎ」は、溶液を意味し、「ｓｏｌ．」は、溶液を意味し、「ＥｔＯＨ」は、エタノールを意味し、「ＴＦＡ」は

、トリフルオロ酢酸を意味し、「２－ｍｅＴＨＦ」は、２－メチル－テトラヒドロフランを意味し、「ＮＭＰ」は、Ｎ－メチルピロリドンを意味し、「Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$」または「（ＯＡｃ）$_2$Ｐｄ」は、酢酸パラジウム（ＩＩ）を意味し、「Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$」は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）を意味し、「ＲｕＰｈｏｓ」は、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニルを意味し、「ＴＭＳＣｌ」は、トリメチルシリルクロリドを意味する。

【０１０４】

「ＲＳ」という表記が本明細書で示されている場合には常に、別途指示しない限り、その化合物が、示された中心でのラセミ混合物であることを意味する。一部の化合物では、中心の立体化学的配置は、混合物が分離された場合に「Ｒ」または「Ｓ」と指定されており、一部の化合物では、化合物自体は、単一の立体異性体として単離され、エナンチオマー的に／ジアステレオマー的に純粋であるが、絶対立体化学が未確定の場合、示された中心での立体化学的配置は、「Ｒ＊」または「Ｓ＊」と指定されている。本明細書で報告している化合物の鏡像体過剰率は、超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）によるラセミ混合物の分析と、その後の分離されたエナンチオマーのＳＦＣ比較とにより決定した。

【０１０５】

フローケミストリー反応は、Ｖａｐｏｕｒｔｅｃ　Ｒ２＋Ｒ４ユニット中において、ベンダーによって提供される標準的な反応器を用いて行った。

【０１０６】

マイクロ波補助反応は、単一モード反応器：Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ^{TM}Ｓｉｘｔｙ　ＥＸＰマイクロ波反応器（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＡＢ）またはマルチモード型反応器：ＭｉｃｒｏＳＹＮＴＨ　Ｌａｂｓｔａｔｉｏｎ（Ｍｉｌｅｓｔｏｎｅ，Ｉｎｃ．）で行った。

【０１０７】

薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）は、試薬用溶媒を用いてシリカゲル６０　Ｆ２５４プレート（Ｍｅｒｃｋ）上で行った。オープンカラムクロマトグラフィーは、標準技術を用いて、シリカゲル、粒径６０Å、メッシュ＝２３０－４００（Ｍｅｒｃｋ）上で行った。

【０１０８】

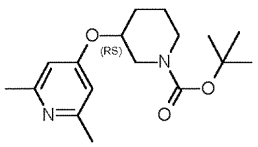
自動フラッシュカラムクロマトグラフィーは、直ちに接続できるカートリッジを用い、粒径１５～４０μｍの破砕状シリカゲル（順相使い捨てフラッシュカラム）において、異なるフラッシュシステム：Ａｒｍｅｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ製のＳＰＯＴシステムもしくはＬＡＦＬＡＳＨシステム、またはＩｎｔｅｒｃｈｉｍ製のＰｕｒｉＦｌａｓｈ（登録商標）４３０ｅｖｏシステム、またはＡｇｉｌｅｎｔ製の９７１－ＦＰシステム、またはＢｉｏｔａｇｅ製のＩｓｏｌｅｒａ　１ＳＶシステムで行った。

【０１０９】

Ａ．中間体の調製

中間体１、１ａおよび１ｂの調製

【化３５】

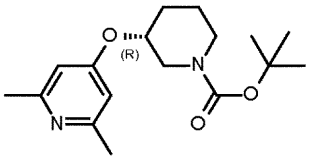


I-1

水素化ナトリウム（１ｇ、２５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）中の１－Ｂｏｃ－３－ヒドロキシピペリジン（ＣＡＳ：８５２７５－４５－２；５ｇ、２５ｍｍｏｌ）に０℃で加えた。この混合物を室温まで加温し、次いで再度０℃に冷却した。２，６－ジメチル－４－クロロピリジン（ＣＡＳ：３５１２－７５－２；３．５２ｇ、２５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を滴下した。この混合物を５０℃で６０時間撹拌した。次いで、混

合物を室温まで冷却した。水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ、１％ＭｅＯＨ（ＤＣＭ中）、２％、４％）により精製した。純粋な画分を真空下で蒸発させて、中間体１（２．５２ｇ、３３％）を得た。

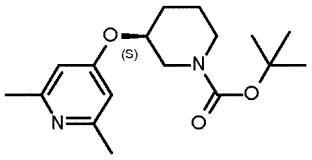
【化３６】



I-1a

中間体１の調製に使用した手順に従って中間体１ａを（Ｒ）－１－Ｂｏｃ－３－ヒドロキシピペリジン（ＣＡＳ：１４３９００－４４－１）から調製した。

【化３７】



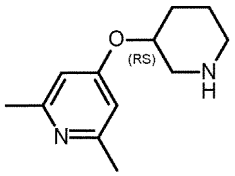
I-1b

中間体１の調製に使用した手順に従って中間体１ｂを（ｓ）－１－Ｂｏｃ－３－ヒドロキシピペリジン（ＣＡＳ：１４３９００－４３－０）から調製した。

【０１１０】

中間体２、２ａおよび２ｂの調製

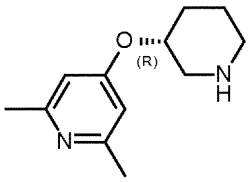
【化３８】



I-2

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中に中間体１（２．５２ｇ、８．２ｍｍｏｌ）を含む混合物に室温でＨＣｌ（５０ｍＬ、６Ｍ溶液（ｉ－ＰｒＯＨ中））を添加し、この混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させた。得られた残渣をアセトニトリルに溶解し、形成された結晶を濾別し、乾燥させて、ビスＨＣｌ塩として中間体２を得た（１．５２ｇ、６６％）。

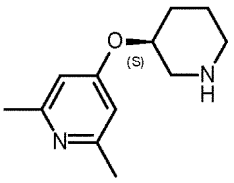
【化３９】



I-2a

中間体２の調製に使用した手順に従って中間体２ａを中間体１ａから調製した。

【化４０】



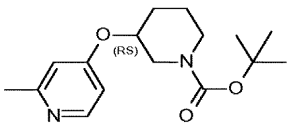
I-2b

中間体２の調製に使用した手順に従って中間体２ｂを中間体１ｂから調製した。

【０１１１】

中間体３の調製

【化４１】



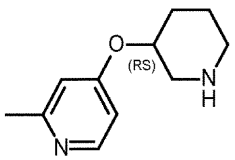
I-3

水素化ナトリウム（１ｇ、２５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）中の１－Ｂｏｃ－３－ヒドロキシピペリジン（ＣＡＳ：８５２７５－４５－２；５ｇ、２５ｍｍｏｌ）に０℃で加えた。この混合物を室温まで加温し、次いで再度０℃に冷却した。２－メチル－４－クロロピリジン（ＣＡＳ：３６７８－６３－５；３．１７ｇ、２５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を滴下した。この混合物を６０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物を室温まで冷却した。揮発性物質を真空中で蒸発させた。水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、中間体３を得た（７ｇ、９６％）。

【０１１２】

中間体４の調製

【化４２】



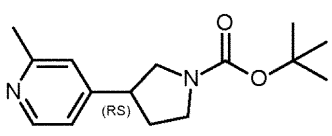
I-4

ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中に中間体３（７ｇ、２４ｍｍｏｌ）を含む混合物に室温でＨＣｌ（１００ｍＬ、６Ｍ溶液（ｉ－ＰｒＯＨ中））を添加し、この混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させた。得られた残渣をｉ－ＰｒＯＨに溶解し、形成された結晶を濾別し、乾燥させて、ビスＨＣｌ塩として中間体４を得た（３．７８ｇ、５９％）。

【０１１３】

中間体５の調製

【化４３】



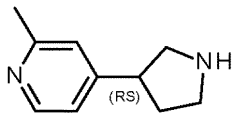
I-5

ｔｅｒｔ－ブチル３－ヨードピロリジン－１－カルボキシレート（０．８６ｇ、２．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）溶液を、ｖａｐｏｕｒｔｅｃ　Ｒ２＋Ｒ４を用いて、活性化Ｚｎ（１５ｇ、２２９ｍｍｏｌ）を含むカラムに４０℃において０．５ｍＬ／ｍｉｎの流量で通した。得られた溶液を４－ブロモ－２－メチルピリジン（０．１７ｍＬ、１．４５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１６ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）および２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－イソ－プロポキシ－１，１’－ビフェニル（ＲｕＰｈｏｓとしても知られる）（ＣＡＳ：７８７６１８－２２－８；１１．６８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液上に室温で集めた。この混合物を室温で１６時間撹拌した。１０％のＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、真空中で濃縮した。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ、０／１００～１００／０、次いでＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ、０／１００～２０／８０）により精製し、所望の画分を真空中で濃縮して、中間体５を黄色油状物として得た（１５５ｍｇ、収率４１％）。

【０１１４】

中間体６の調製

【化４４】



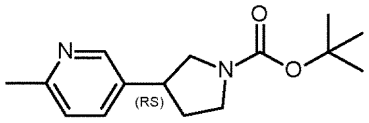
I-6

ＨＣｌ（１．５ｍＬ、４Ｍ溶液（１，４－ジオキサン中））を室温で中間体５（１５５ｍｇ、０．５１４ｍｍｏｌ）に加えた。この混合物を室温で３０分間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて、中間体６をビスＨＣｌ塩として黄色の粘着性固形物として得た（１２１ｍｇ、定量的）。

【０１１５】

中間体７の調製

【化４５】

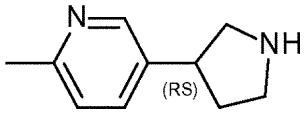


I-7

ｔｅｒｔ－ブチル３－ヨードピロリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、３．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７．４ｍＬ）溶液を、ｖａｐｏｕｒｔｅｃ　Ｒ２＋Ｒ４を用いて、活性化Ｚｎ（１５ｇ、２２９ｍｍｏｌ）を含むカラムに４０℃において０．５ｍＬ／ｍｉｎの流量で通した。得られた溶液を４－ブロモ－２－メチルピリジン（０．１７ｍＬ、１．４５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１６ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）および２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－イソ－プロポキシ－１，１’－ビフェニル（ＲｕＰｈｏｓとしても知られる）（ＣＡＳ：７８７６１８－２２－８；１１．６８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．６ｍＬ）溶液上にＮ$_2$雰囲気下、室温で集めた。この混合物を室温で１６時間撹拌した。１０％のＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、真空中で濃縮した。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ、０／１００～１００／０）により精製し、所望の画分を真空中で濃縮して、中間体７を黄色油状物として得た（３０２ｍｇ、純度８５％、収率６７％）。

【０１１６】

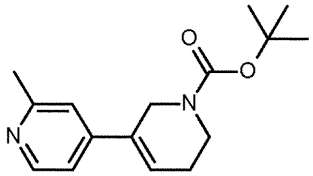
中間体８の調製
【化４６】



I-8

トリフルオロ酢酸（０．２５ｍＬ、３．２４ｍｍｏｌ）を中間体７（１００ｍｇ、純度８５％、０．３２４ｍｍｏｌ）の溶液に室温で加えた。この混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて、中間体８をビストリフルオロ酢酸塩として赤色油状物として得た（８９ｍｇ、定量的）。

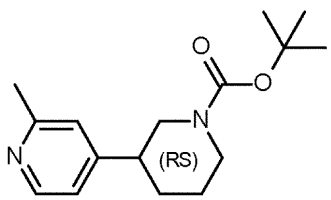
【０１１７】
中間体９の調製
【化４７】



I-9

１－Ｂｏｃ－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－３－ボロン酸ピナコールエステル（ＣＡＳ：８８５６９３－２０－９；６００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）およびＮａＨＣＯ$_3$（１．９４ｍＬ、３．８８ｍｍｏｌ、２Ｍ溶液（水中））を１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中に含有する混合物に、４－ブロモ－２－メチルピリジン（０．２３ｍＬ、１．９４ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１１２ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_2$を溶液中にバブリングしながら、室温で添加した。この混合物を封管内でマイクロ波照射下において１３０℃で２０分間加熱した。水およびＥｔＯＡｃを加え、有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＥｔＯＡｃ／ヘプタン、１／３～４／１）により精製し、所望の画分を真空中で濃縮して、中間体９を得た（１７０ｍｇ、収率３２％）。

【０１１８】
中間体１０の調製
【化４８】

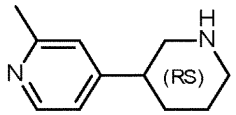


I-10

ＭｅＯＨ（１４ｍＬ）中の中間体９（１７０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）と炭素担持パラジウム（１９．７８ｍｇ；０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に室温で３時間水素添加した（大気圧）。得られた混合物をｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドにより濾過し、濾液を真空中で蒸発させて中間体１０を得た（１４６ｍｇ、収率８５％）。

【０１１９】
中間体１１の調製

【化４９】



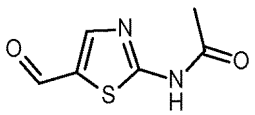
I-11

ＨＣｌ（１．３２ｍＬ、４Ｍ溶液（１，４－ジオキサン中））を室温で中間体１０（１４６ｍｇ、０．５２８ｍｍｏｌ）に加えた。この混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて、中間体１１をビスＨＣｌ塩として得た（定量的）。

【０１２０】

中間体１２の調製

【化５０】



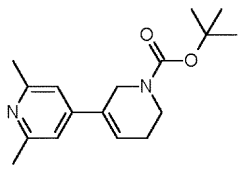
I-12

塩化アセチル（６ｍＬ、８４．３８ｍｍｏｌ）を２－アミノ－５－ホルミルチアゾール（１０ｇ、７８ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルアミン（４５ｍＬ、２６１．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に０℃で加えた。得られた混合物を室温まで加温し、さらに室温で１７時間撹拌した。NH_4Cl（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）を加え、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ、０／１００～５０／５０）により精製し、所望の画分を真空中で濃縮して、中間体１２を黄色固形物として得た（８．６ｇ、収率６５％）。

【０１２１】

中間体１３の調製

【化５１】



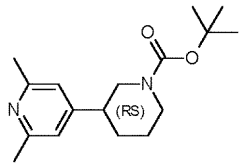
I-13

１－Ｂｏｃ－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－３－ボロン酸ピナコールエステル（ＣＡＳ：８８５６９３－２０－９；７００ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（２．２６ｍＬ、４．５３ｍｍｏｌ、２Ｍ溶液（水中））を１，４－ジオキサン（２３．１ｍＬ）中に含有する混合物に、４－ブロモ－２，６－ジメチルピリジン（４３０ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１３０ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）を、N_2を溶液中にバブリングしながら室温で添加した。この混合物を封管内でマイクロ波照射下において１３０℃で２０分間加熱した。水およびＥｔＯＡｃを加え、有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＥｔＯＡｃ／ヘプタン、１／３～４／１）により精製し、所望の画分を真空中で濃縮して、中間体１３を得た（２１３ｍｇ、収率３３％）。

【０１２２】

中間体１４の調製

【化５２】



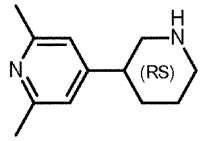
I-14

ＭｅＯＨ（１９ｍＬ）中の中間体１３（２４５ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）とパラジウム担持炭素（２７．１２ｍｇ；０．２５ｍｍｏｌ）との混合物に室温で3時間水素添加した（大気圧）。得られた混合物をｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドにより濾過し、濾液を真空中で蒸発させて中間体１４を得た（２３９ｍｇ、収率９７％）。

【０１２３】

中間体１５の調製

【化５３】



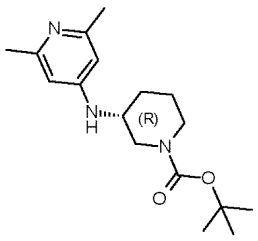
I-15

ＨＣｌ（２．０６ｍＬ、４Ｍ溶液（１，４－ジオキサン中））を室温で中間体１４（２３９ｍｇ、０．８２３ｍｍｏｌ）に加えた。この混合物を室温で４時間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて、中間体１５をビスＨＣｌ塩として得た（定量的）。

【０１２４】

中間体１６の調製

【化５４】

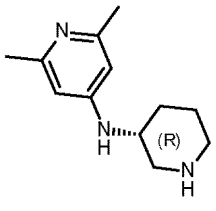


I-16

トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（ＣＡＳ：５１３６４－５１－３；５２ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル（ＣＡＳ：２１３６９７－５３－１；４１ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１５４ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中に含有する混合物に$Ｎ_2$雰囲気下、室温で（Ｒ）－（－）－３－アミノ－１－Ｂｏｃ－ピペリジン（ＣＡＳ：１８８１１１－７９－７；０．２３ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）および４－クロロ－２，６－ジメチルピリジン（０．１２７ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を封管内で１００℃において１６時間加熱した。塩水およびＤＣＭを加え、有機層を分離し、$ＭｇＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（アミノ基修飾$ＳｉＯ_2$；ＥｔＯＡｃ／ヘプタン、０／１００～１００／０）により精製し、所望の画分を真空中で濃縮して、中間体１６を黄色油状物として得た（２４８ｍｇ、収率８１％）。

【０１２５】

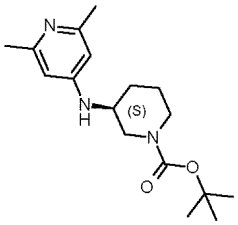
中間体１７の調製
【化５５】



I-17

封管内において、ＨＣｌ（２ｍＬ、４Ｍ溶液（１，４－ジオキサン中））を中間体１６（２４０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）溶液にN_2雰囲気下、室温で添加した。この混合物を室温で１６時間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させ、粗生成物をイオン交換クロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｕｔｅ（登録商標）ＳＣＸ－２、ＭｅＯＨ、次いでNH_3の７Ｎ溶液（ＭｅＯＨ中））により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体１７を淡黄色の油状物として得た（１５７ｍｇ、収率９７％）。

【０１２６】
中間体１８の調製
【化５６】

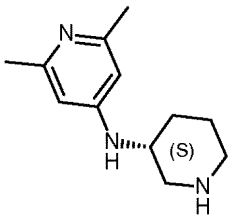


I-18

トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（ＣＡＳ：５１３６４－５１－３；５７ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル（ＣＡＳ：２１３６９７－５３－１；３３ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１３５ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中に含有する混合物にN_2雰囲気下、室温で（Ｓ）－（－）－３－アミノ－１－Ｂｏｃ－ピペリジン（ＣＡＳ：２１６８５４－２３－８；０．２３ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）および４－クロロ－２，６－ジメチルピリジン（０．１２７ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を封管内で１００℃において１６時間加熱した。塩水およびＤＣＭを加え、有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（アミノ基修飾SiO_2；ＥｔＯＡｃ／ヘプタン、０／１００～１００／０）により精製し、所望の画分を真空中で濃縮して、中間体１８を黄色油状物として得た（２０３ｍｇ、収率６７％）。

【０１２７】
中間体１９の調製

【化５７】



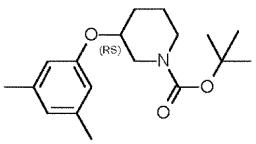
I-19

封管内において、ＨＣｌ（１．６ｍＬ、４Ｍ溶液（１，４－ジオキサン中））を中間体１８（１９７ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．５ｍＬ）溶液にN_2雰囲気下、室温で添加した。この混合物を室温で１６時間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させ、粗生成物をイオン交換クロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｕｔｅ（登録商標）ＳＣＸ－２、ＭｅＯＨ、次いでNH_3の７Ｎ溶液（ＭｅＯＨ中））により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体１９を淡黄色の油状物として得た（１３２ｍｇ、収率９９％）。

【０１２８】

中間体２０の調製

【化５８】



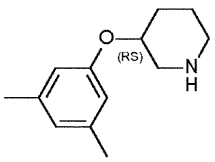
I-20

ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（ＣＡＳ：２４４６－８３－５；１．２ｍＬ、６．１７ｍｍｏｌ）を、トルエン（１０ｍＬ）中にトリフェニルホスフィン（１．６ｇ、６．１ｍｍｏｌ）を含有する混合物に０℃で加えた。次いで、１－Ｂｏｃ－３－ヒドロキシピペリジン（ＣＡＳ：８５２７５－４５－２；１ｇ、５ｍｍｏｌ）および３，５－ジメチルフェノール（０．５ｇ、４．１ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）溶液を加え、この混合物を７０℃で１７時間撹拌した。水を加え、有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、粗中間体２０を白色固形物として得た（定量的）。

【０１２９】

中間体２１の調製

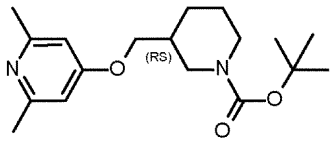
【化５９】



I-21

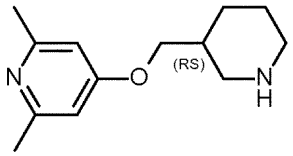
ＨＣｌ（１０ｍＬ、４Ｍ溶液（１，４－ジオキサン中））を中間体２０（１．５２ｇ、４．９６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に室温で添加した。この混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させ、粗生成物をＭｅＯＨに溶解し、ａｍｂｅｒｌｉｓｔ　１５－プロトン型（３．６ｇ、１４．７６ｍｍｏｌ、ロード４．１ｍｍｏｌ／ｇ）を添加した。この混合物を室温で５時間振盪した。樹脂を濾別し、ＭｅＯＨで洗浄し、濾液を廃棄した。樹脂をNH_3の７Ｍ溶液（ＭｅＯＨ中）に懸濁し、さらに室温で２時間（２回）振盪した。樹脂を濾別し、NH_3の７Ｎ溶液（ＭｅＯＨ中）で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮して、中間体２１を黄色油状物として得た（５８０ｍｇ；収

率４３％、純度７７％）。
【０１３０】
中間体２２の調製
【化６０】



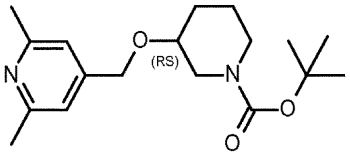
I-22

水素化ナトリウム（６７ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ＣＡＳ：１１６５７４－７１－１；３００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）に０℃で添加した。この混合物を室温まで加温し、さらに３０分間撹拌した。次いで、混合物を再度０℃に冷却し、４－ブロモ－２，６－ジメチルピリジン（ＣＡＳ５０９３－７０－９；２８５．２ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で終夜撹拌した。水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2；ＥｔＯＡｃ／ヘプタン、０／１００～８０／２０）により精製し、所望の画分を真空中で濃縮して、中間体２２を得た（６５ｍｇ、収率１６％）。
【０１３１】
中間体（３Ｒ）－Ｉ－２２を、ｔｅｒｔ－ブチル３Ｒ－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレートおよび化学量論量の１５－クラウン－５エーテルから出発し、同じ反応手順に従って調製した。
【０１３２】
中間体２３の調製
【化６１】



I-23

ＨＣｌ（０．５７ｍＬ、４Ｍ溶液（１，４－ジオキサン中））を室温で中間体２２（６５ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）に加えた。この混合物を室温で４５分間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて、中間体２３をビスＨＣｌ塩として得た（定量的）。
【０１３３】
中間体（３Ｒ）－Ｉ－２３を、中間体（３Ｒ）－２２から出発し、同じ反応手順に従って調製した。ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$２２１．２、R_t０．４３ｍｉｎ、方法１３。
【０１３４】
中間体２４の調製
【化６２】



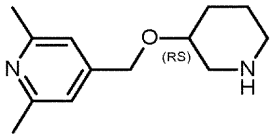
I-24

水素化ナトリウム（２３．３ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の１－Ｂｏｃ－３－ヒドロキシピペリジン（ＣＡＳ：８５２７５－４５－２；１１１ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）にN_2雰囲気下、０℃で添加した。この混合物を室温まで加温し、さらに４０分間撹拌した。次いで、４－ブロモ－２，６－ジメチルピリジン（ＣＡＳ７９３１３－０２－３；１１３ｍｇ、０．５６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）溶液を滴下した。この混合物を室温で１８時間撹拌した。水を加え、混合物をEt_2Oで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2；ＥｔＯＡｃ／ヘプタン、０／１００～１００／０）により精製し、所望の画分を真空中で濃縮して、中間体２４を無色油状物として得た（１１５ｍｇ、収率６４％）。

【０１３５】

中間体２５の調製

【化６３】



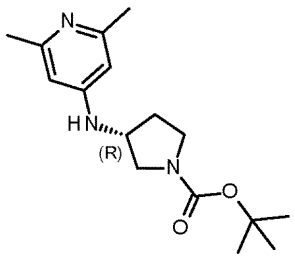
I-25

トリフルオロ酢酸（０．５１ｍＬ、６．８７ｍｍｏｌ）を中間体２４（１１０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．７５ｍＬ）溶液に０℃で添加した。この混合物を室温まで加温し、室温で２時間さらに撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させ、こうして得られた残渣をＤＣＭに溶解し、K_2CO_3（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、中間体２５を得た（定量的）。

【０１３６】

中間体２６の調製

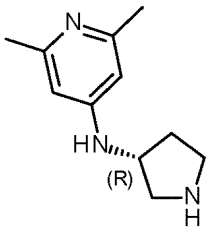
【化６４】



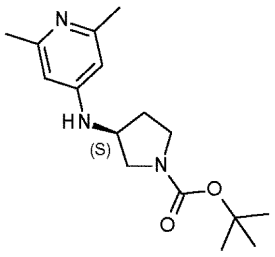
I-26

トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（ＣＡＳ：５１３６４－５１－３；６４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル（ＣＡＳ：２１３６９７－５３－１；３８．６ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２０２ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中に含有する混合物にN_2雰囲気下、室温で（Ｒ）－（－）－３－アミノ－１－Ｂｏｃ－ピロリジン（ＣＡＳ：１４７０８１－４９－０；０．２８５ｍＬ、１．６８ｍｍｏｌ）および４－クロロ－２，６－ジメチルピリジン（０．１７８ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を封管内で１００℃において１８時間加熱した。反応混合物をｄｉｃａｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過し、ＤＣＭで洗浄した。濾液を濃縮し、こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2；７Ｎ　NH_3（ＭｅＯＨ中）／ＤＣＭ、０／１００～５／９５）によって精製し、所望の画分を真空中で濃縮して、中間体２６を淡黄色固形物として得た（３８６ｍｇ、

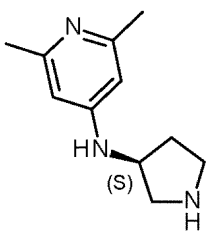
収率９４％）。
【０１３７】
中間体２７の調製
【化６５】


I-27

ＨＣｌ（３．３１ｍＬ、４Ｍ溶液（１，４－ジオキサン中））を中間体２６（３８６ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．３３ｍＬ）溶液に添加した。この混合物を室温で１時間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて残渣を得、これをＭｅＯＨに溶解し、ｉｓｏｌｕｔｅ（登録商標）ＳＣＸ－２カートリッジに通した。生成物をNH_3の７Ｎ溶液（ＭｅＯＨ中）で抽出した。揮発性物質を真空中で蒸発させて、中間体２７を無色油状物として得た（収率９３％）。
【０１３８】
中間体２８の調製：
【化６６】

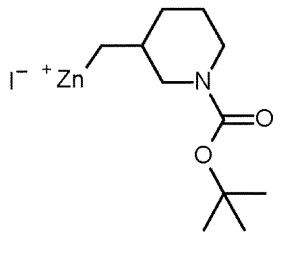

I-28

中間体２６の調製と同じ反応手順に従って（Ｓ）－（－）－３－アミノ－１－Ｂｏｃ－ピロリジン（ＣＡＳ　１２２５３６－７６－９）から中間体２８を調製した。
【０１３９】
中間体２９の調製
【化６７】


I-29

中間体２７の調製と同じ反応手順に従って中間体２８から中間体２９を調製した。
【０１４０】
中間体３０の調製

【化６８】



I-30

３－ヨードメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＣＡＳ：２５３１７７－０３－６；１ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）およびＬｉＣｌ（６．１５ｍＬ、３．０７ｍｍｏｌ、０．５Ｍ溶液（ＴＨＦ中））を、活性化Ｚｎ（１２．３ｇ、１８８．１ｍｍｏｌ）を含むカラムに４０℃において０．５ｍＬ／ｍｉｎの流量で通した。得られた溶液をN_2雰囲気下で集め、中間体３０を透明な溶液として得、これをさらに操作することなく使用した。

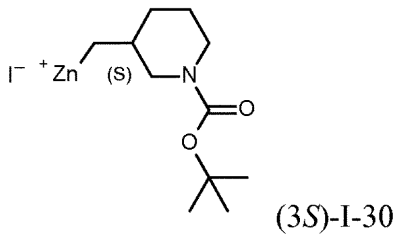
【０１４１】

上記反応のために、Ｚｎを以下のように活性化した：ＴＭＳＣｌ（２．２ｍＬ）および１－ブロモ－２－クロロエタン（０．５ｍＬ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、１ｍＬ／ｍｉｎの流量でＺｎを含有するカラムに通した。

【０１４２】

中間体（３Ｓ）－３０の調製

【化６９】



(3*S*)-I-30

３Ｓ－ヨードメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＣＡＳ：３８４８２９－９９－６；４７．９ｇ、１４７．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２９２．８ｍＬ）溶液を、活性化亜鉛（１４．４５ｇ、２２１ｍｍｏｌ）を含むカラムにN_2下、４０℃において１．５ｍＬ／ｍｉｎの流量で通した。得られた溶液をN_2雰囲気下でモレキュラーシーブ上に集め、中間体（３Ｓ）－３０を透明な淡褐色溶液として得た。この溶液をＴＨＦ（０．３４Ｍ）中のヨウ素に対して２回滴定し、そのまま次の工程で使用した。

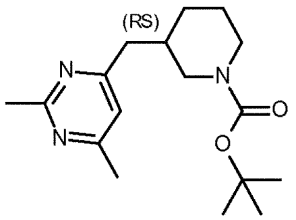
【０１４３】

上記反応のために、Ｚｎを以下のように活性化した：ＴＭＳＣｌ（２．２ｍＬ）および１－ブロモ－２－クロロエタン（０．５ｍＬ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、１ｍＬ／ｍｉｎの流量でＺｎを含有するカラムに通した。

【０１４４】

中間体３１の調製

【化７０】



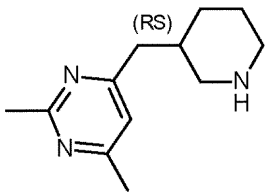
I-31

０．５Ｍ　ＬｉＣｌ（ＴＨＦ中）（ＣＡＳ：１０９－９９－９；１９．１８ｍＬ、２３５．６６ｍｍｏｌ）中の４－クロロ－２，６－ジメチルピリミジン（ＣＡＳ：４４７２－４５－１；７３１ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ）および中間体３０（７．６９ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｖａｐｏｕｒｔｅｃ　Ｒ２＋Ｒ４を用いて、Ｓｉｌｉａｃａｔ　ＤＰＰ－Ｐｄ（４ｇ、０．２６ｍｍｏｌ／ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を含むカラムに８０℃において０．１ｍＬ／ｍｉｎの流量（それぞれ）で通した。カラムをＴＨＦ（２０ｍＬ）で洗浄した。得られた溶液を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発させた。こうして得られた残渣を、シリカゲル、溶離液：ヘプタン（ＥｔＯＡｃ中）１００％～０％を有するカラムで精製した。純粋な画分を蒸発させて、中間体３１を黄色の粘着性固形物として得た（１．４ｇ、収率８９％）。

【０１４５】

中間体３２の調製

【化７１】



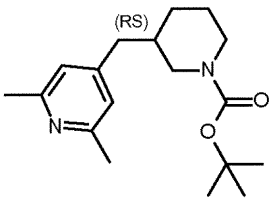
I-32

トリフルオロ酢酸（５．２６ｍＬ、６８．７５ｍｍｏｌ）を中間体３１（１．４ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７．７ｍＬ）溶液に室温で添加した。この混合物を室温で３時間さらに撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させ、こうして得られた残渣をＤＣＭに溶解し、K_2CO_3（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、粗中間体３２を得た（定量的）。

【０１４６】

中間体３３の調製

【化７２】



I-33

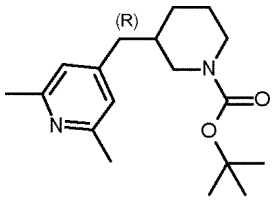
（ＴＨＦ中）（ＣＡＳ：１０９－９９－９；１９．１７ｍＬ、２３５．５７ｍｍｏｌ）中の４－ブロモ－２，６－ジメチルピリミジン（ＣＡＳ：５０９３－７０－９；７６２．５ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ）および中間体３０（６．１５ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｖａｐｏｕｒｔｅｃ　Ｒ２＋Ｒ４を用いて、Ｓｉｌｉａｃａｔ　ＤＰＰ－Ｐｄ（２６．９３ｇ、０

．２６ｍｍｏｌ／ｇ、７ｍｍｏｌ）を含むカラムに６０℃において０．２ｍＬ／ｍｉｎの流量（それぞれ）で通した。カラムをＴＨＦ（２０ｍＬ）で洗浄した。得られたものを水の添加によりクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機画分を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させた。残渣を、４－ブロモ－２，６－ジメチルピリミジン（ＣＡＳ：５０９３－７０－９；３８２．０２ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）から出発する同じ手順を用いて得られた別のバッチからの０．６２５ｇと合わせた。この残渣を、シリカゲル、溶離液：ヘプタン（ＥｔＯＡｃ中）１００％～０％を有するカラムで精製した。純粋な画分を蒸発させ、中間体３３を無色の油状物として得た（１．７ｇ、収率９０％）。

【０１４７】

中間体（３Ｒ）－３３の調製

【化７３】



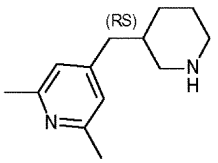
(3*R*)-I-33

オーバーヘッド撹拌機および温度プローブを備えた４００ｍＬの反応器に４－ブロモ－２，６－ジメチルピリジン（２１ｇ、１１３ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で仕込んだ。次いで、中間体（３Ｓ）－Ｉ－３０（３６６ｍＬ、１２４．４４ｍｍｏｌ、０．３４Ｍ溶液（ＴＨＦ中））のＴＨＦ溶液を添加し、続いてＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン（１８．６６ｍＬ、１２４．４ｍｍｏｌ）を添加し、N_2のスパージング（５分）によって内容物の脱気を行った。次いで、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（ＣＡＳ：１３９６５－０３－２；１．５８８ｇ、２．２６３ｍｍｏｌ）を添加し、さらに５分間のN_2スパージングによって再び内容物の脱気を行った。この後、反応混合物を５０℃に温め、この温度で１時間撹拌した。次いで、この反応混合物を２０℃に冷却し、３２％ａｑ．NH_3および$sat.\ NH_4Cl$（２００ｍＬ）の１：１混合物でクエンチした。水（１００ｍＬ）を加え、続いてＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を加えた。得られた二相溶液をｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドにより濾過し、パラジウム黒色残渣を除去した。次いで、相を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で逆抽出した。有機抽出物をまとめて$MgSO_4$で乾燥させ、固形物を濾過し、溶媒を減圧下で乾燥するまで蒸留した。粗物質を順相カラムクロマトグラフィー（シリカ、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン　０／１００～５０／５０）により精製した。所望の画分を集め、減圧下で濃縮して、中間体（３Ｒ）－３３を橙色の油状物として得た（３４．４４ｇ、収率８９％）。

【０１４８】

中間体３４の調製

【化７４】



I-34

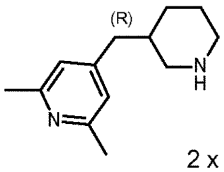
トリフルオロ酢酸（５．３８ｍＬ、７０．３６ｍｍｏｌ）を中間体３３（１．７ｇ、４．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７．９ｍＬ）溶液に室温で添加した。この混合物を室温で３時間さらに撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させ、こうして得られた残渣をＤＣＭに溶

解し、K_2CO_3（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて、粗中間体３４を得た（定量的）。

【０１４９】

中間体（３Ｒ）－３４の調製

【化７５】



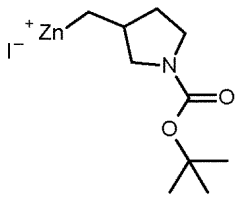
2 x HCl (3*R*)-I-34

中間体（３Ｒ）－３３（１８．２６ｇ、５９．９８ｍｍｏｌ）の２－ＭｅＴＨＦ（１８２．６ｍＬ）溶液を窒素下でオーバーヘッド撹拌機を備えた４００ｍＬ反応器に仕込んだ。得られた透明な橙色溶液を０℃まで冷却し、内部温度を５℃未満に維持しながら、ＨＣｌ（１４９．９ｍＬ、５９９．８ｍｍｏｌ、４Ｍ溶液（１，４－ジオキサン中））を滴下した。反応混合物をこの温度で３０分間撹拌し、その後、２０℃に温めた。固形物（ビスＨＣｌ塩）が時間と共に結晶化した。２０℃で１時間後、スラリーを５０℃に温め、さらに２時間撹拌した。その後、内容物を０℃に冷却し、スラリーを濾別した。湿ったケーキを２－ＭｅＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄し、真空下、５０℃で一晩乾燥させて、中間体（３Ｒ）－３４を白色固形物として得た（１６．１８ｇ、収率９７％）。ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２０５．２、Ｒｔ０．３４ｍｉｎ、方法１３；ＯＲ－４．１°（５８９ｎｍ、ｃ０．５３ｗ／ｖ％、ＭｅＯＨ、２０°Ｃ）。

【０１５０】

中間体３５の調製

【化７６】



I-35

３－ヨードメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＣＡＳ：４７９６２２－３６－１；０．９３ｇ、３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）溶液を、活性化Ｚｎ（１２ｇ、１８３．５ｍｍｏｌ）を含むカラムに４０℃において０．５ｍＬ／ｍｉｎの流量で通した。得られた溶液をN_2雰囲気下で集め、中間体３５を透明な溶液として得、これをさらに操作することなく使用した。

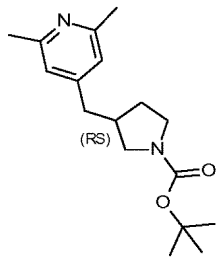
【０１５１】

上記反応のために、Ｚｎを以下のように活性化した：ＴＭＳＣｌ（０．７５ｍＬ）および１－ブロモ－２－クロロエタン（０．３ｍＬ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を４０℃において１ｍＬ／ｍｉｎの流量でＺｎを含有するカラムに通した。

【０１５２】

中間体３６の調製

【化７７】



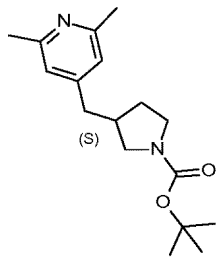
I-36

４－クロロ－２，６－ジメチルピリミジン（ＣＡＳ：３５１２－７５－２；２０３．１ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）および中間体３５（７．１７ｍＬ、０．３Ｍ溶液（ＴＨＦ中））のＴＨＦ（６．７６ｍＬ）溶液を、Ｖａｐｏｕｒｔｅｃ　Ｒ２＋Ｒ４を用いて、Ｓｉｌｉａｃａｔ　ＤＰＰ－Ｐｄ（９．２２ｇ、０．２６ｍｍｏｌ／ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を含むカラムに８０℃において０．２ｍＬ／ｍｉｎの流量（それぞれ）で通した。カラムをＴＨＦ（２０ｍＬ）で洗浄した。得られた溶液を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させた。こうして得られた残渣は、自動フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン、０／１００～８０／２０）によるものであった。純粋な画分を蒸発させて、中間体３６（１０３ｍｇ、収率１８％、純度７７％）を暗橙色油状物として得た。

【０１５３】

中間体（３Ｓ）－３６の調製

【化７８】



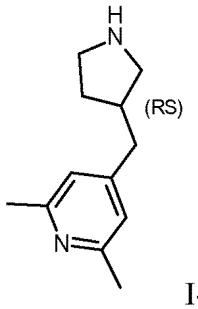
(3*S*)-I-36

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（ヨードメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（ＣＡＳ：２２４１６８－６８－７；２８．０３ｇ、９０．８ｍｍｏｌ）の塩化リチウム（１６５ｍＬ、０．５Ｍ（ＴＨＦ中））溶液を、活性化亜鉛（１１．６６ｇ、１７８．３ｍｍｌ）を含むカラムに４０℃において０．４ｍＬ／ｍｉｎの流量で通した。出口溶液を４－ブロモ－２，６－ジメチルピリジン（１０．０５ｇ、５４．０５ｍｍｏｌ）の塩化リチウム（１７５ｍＬ、０．５Ｍ（ＴＨＦ中））溶液と０．４ｍＬ／分の流量で合わせた。合わせた流れを、Ｓｉｌｉａｃｔ　ＤＰＰ－Ｐｄ（１ｇ、０．２６ｍｍｏｌ／ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を含むカラムに６０℃において０．４ｍＬ／ｍｉｎの流量（それぞれ）で通した。カラムを１０ｍＬのＴＨＦで洗浄した。得られた溶液を$sat.\ NH_4Cl$でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＥｔＯＡｃ）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体（３Ｓ）－３６（８．３６ｇ、収率５３％）を黄色油状物として得た。

【０１５４】

中間体３７の調製

【化７９】



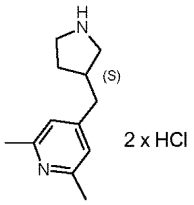
I-37

トリフルオロ酢酸（０．３１ｍＬ、４．１１ｍｍｏｌ）を中間体３６（１０３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に室温で添加した。この混合物を室温で４時間さらに撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて、粗中間体３７を得た（定量的）。

【０１５５】

中間体（３Ｓ）－３７の調製

【化８０】



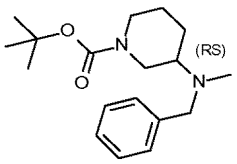
(3*S*)-I-37

塩酸（４７．９８ｍＬ、２８７．９１ｍｍｏｌ、６Ｍ（イソプロパノール中））を中間体（３Ｓ）－３６（８．３６ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（６９．９８ｍＬ）溶液に室温で添加した。この混合物を５０℃で１時間さらに撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて、粗中間体（３Ｓ）－３７（７．３５ｇ、収率９７％）を白色固形物として得た。

【０１５６】

中間体３８の調製

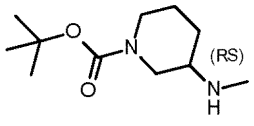
【化８１】



I-38

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２．３８ｇ、１１．２２ｍｍｏｌ）を１－Ｂｏｃ－３－ピペリドン（ＣＡＳ：９８９７７－３６－７；２ｇ、１０．０４ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルベンジルアミン（３．３６ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）および酢酸（１．７７ｍＬ、３０．９６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に室温で加えた。この混合物を室温で１８時間さらに撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン、０／１００～３０／７０）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、中間体３８を固形物として得た（９０８ｍｇ、収率３０％）。

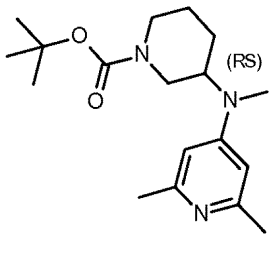
【０１５７】
中間体３９の調製
【化８２】



I-39

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の中間体３８（９０８ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）と炭素担持パラジウム（９５．２２ｍｇ；０．９ｍｍｏｌ）との混合物に室温で２４時間水素添加した（大気圧）。得られた混合物をｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドにより濾過し、濾液を真空中で蒸発させて中間体３９を得た（６３３ｍｇ、定量的）。

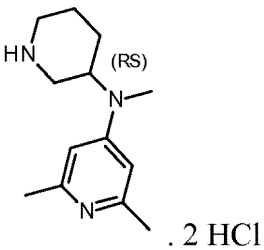
【０１５８】
中間体４０の調製
【化８３】



I-40

２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル（ＣＡＳ：２１３６９７－５３－１；２３．２ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）を、中間体３９（６３２ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５６７ｍｇ、５．９ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－２，６－ジメチルピリジン（６０４ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）および$Pd_2(dba)_3$（ＣＡＳ：５１３６４－５１－３；５４ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）を乾燥１，４－ジオキサン（１４．８３ｍＬ）中に含む混合物に室温でN_2を反応混合物にバブリングしながら添加した。次いで、得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で終夜撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を逆相クロマトグラフィー（開始：有機相１０％／水相９０％；終了：有機相４６％／水相５４％）により精製した。有機層：アセトニトリル：ＭｅＯＨ１：１；水相：６５ｍＭ　NH_4OAc：アセトニトリル　９０：１０）。所望の画分を真空中で濃縮して、中間体４０を得た（１０２ｍｇ、収率１０．８％）。

【０１５９】
中間体４１の調製
【化８４】



. 2 HCl

I-41

ＨＣｌ（０．７８３ｍＬ、４Ｍ溶液（１，４－ジオキサン中））を室温で中間体４０（１００ｍｇ、０．３１３ｍｍｏｌ）に加えた。この混合物を室温で３時間撹拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて、中間体４１をビスＨＣｌ塩として得た（６８ｍｇ、収率７４％）。

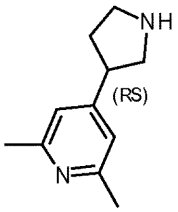
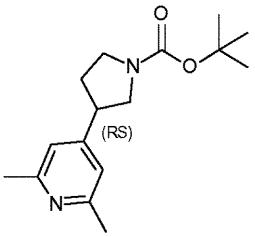
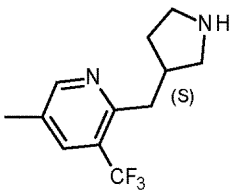
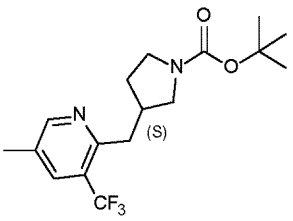
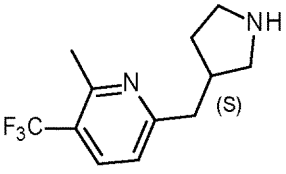
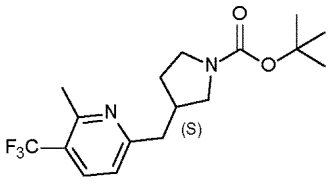
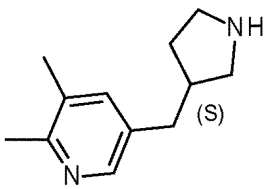
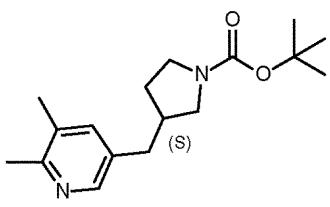
【０１６０】

中間体４２～１１０、１１９～１２６、２０３および２２４の調製

以下の化合物を、当業者に知られている標準的な反応条件下において、塩酸またはトリフルオロ酢酸を用いて、対応するＢｏｃ保護アミン中間体から出発して中間体４１を調製するために記載したものと同様の脱保護手順に従って調製した。中間体の合成手順も本文に記載される場合、この表は、代替の条件も提供する。

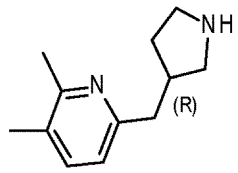
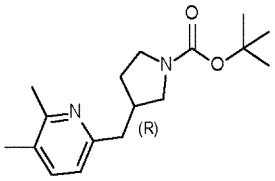
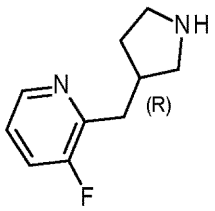
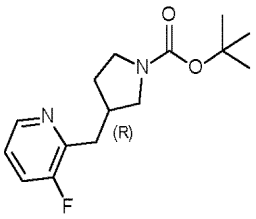
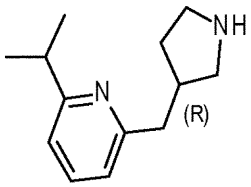
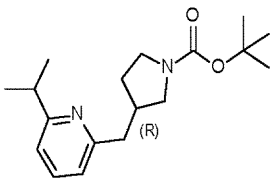
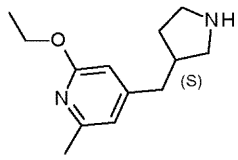
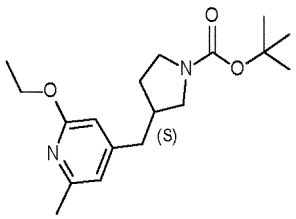
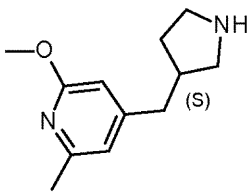
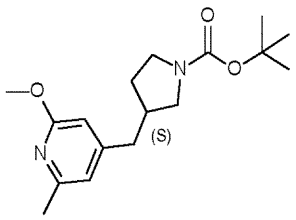
【０１６１】

【表１】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-42 (1xHCl)	 I-127	HCl/1,4-ジオキサン
 I-43	 I-128	TFA / DCM
 I-44	 I-129	TFA / DCM
 I-45 (2xHCl)	 I-130	HCl/1,4-ジオキサン

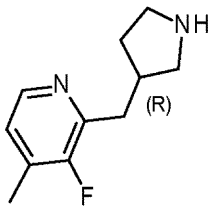
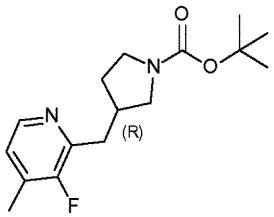
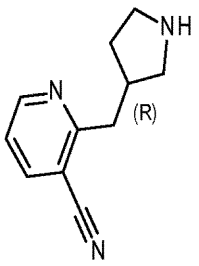
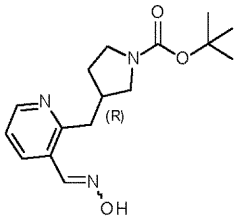
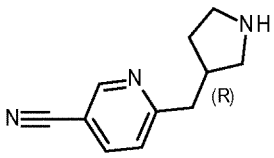
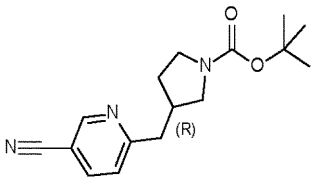
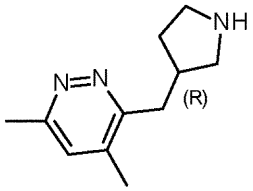
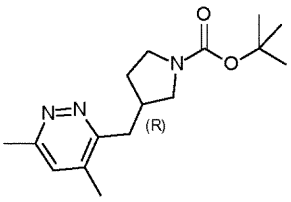
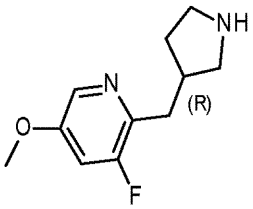
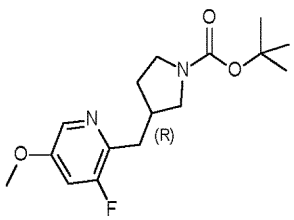
【０１６２】

【表２】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-46 (2xHCl)	 I-131	HCl/1,4-ジオキサン
 I-47 (2xHCl)	 I-132	HCl/1,4-ジオキサン
 I-48	 I-133	HCl/1,4-ジオキサン
 I-49	 I-134	TFA / DCM
 I-50	 I-135	TFA / DCM

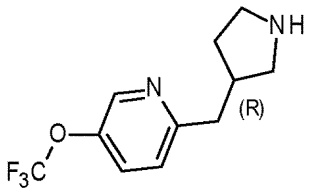
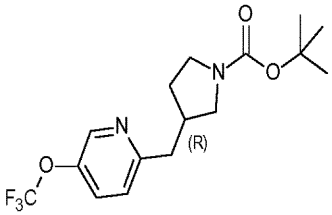
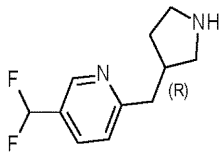
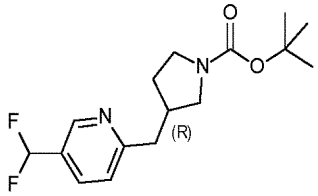
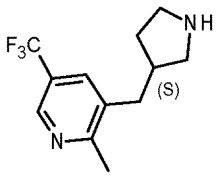
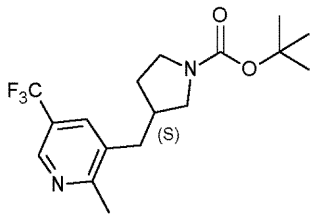
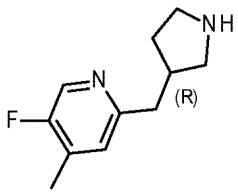
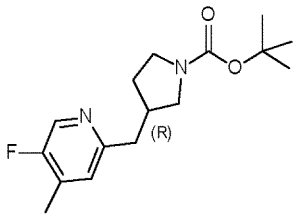
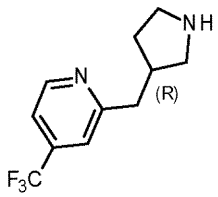
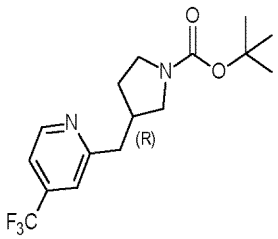
【０１６３】

【表３】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-51 (2 x HCl)	 I-136	HCl/1,4-ジオキサン
 I-52	 I-137	HCl/1,4-ジオキサン/ トルエン/MeOH
 I-53	 I-138	TFA / DCM
 I-54	 I-139	TFA / DCM
 I-55	 I-140	TFA / DCM

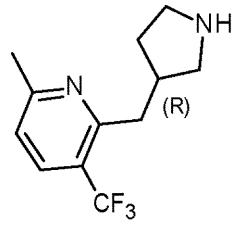
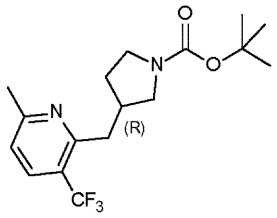
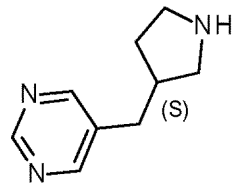
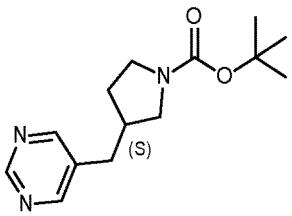
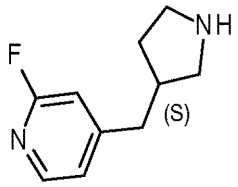
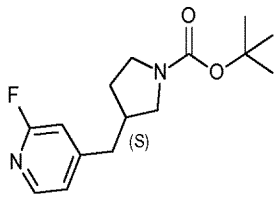
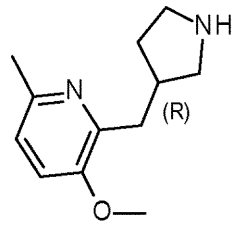
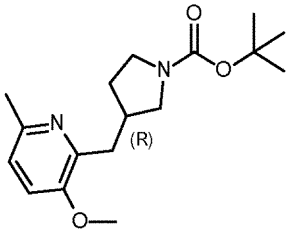
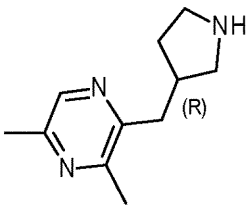
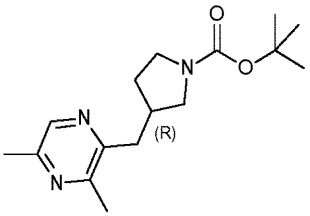
【０１６４】

【表４】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-56	 I-141	HCl/1,4-ジオキサン
 I-57	 I-142	HCl/1,4-ジオキサン
 I-58 (2 x HCl)	 I-143	TFA / DCM
 I-59 (2 x HCl)	 I-144	HCl/1,4-ジオキサン
 I-60 (2 x HCl)	 I-145	HCl/1,4-ジオキサン

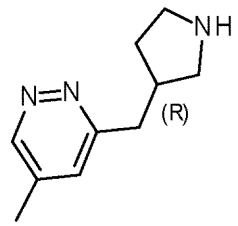
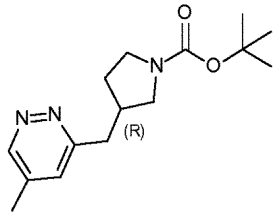
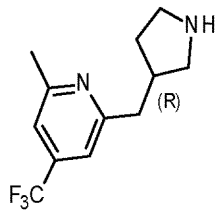
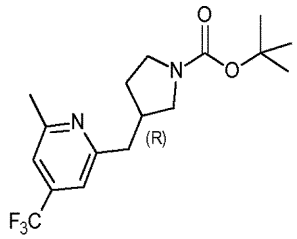
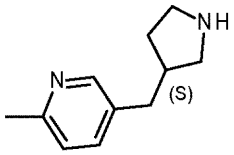
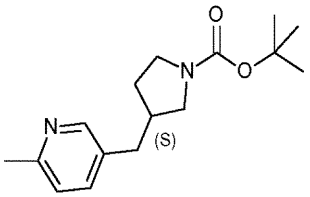
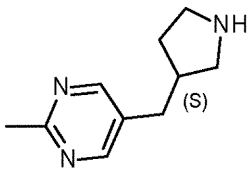
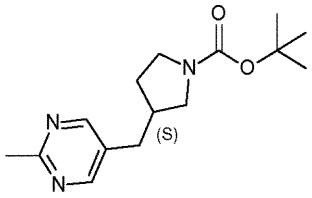
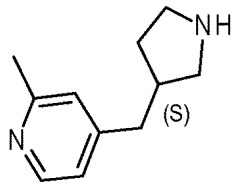
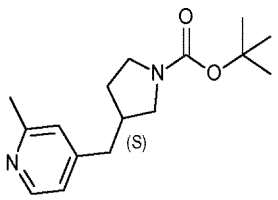
【０１６５】

【表５】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-61 (1 x CF_3CO_2H)	 I-146	TFA / DCM
 I-62	 I-147	TFA / DCM
 I-63 (1 x CF_3CO_2H)	 I-148	TFA / DCM
 I-64	 I-149	TFA / DCM
 I-65	 I-150	TFA / DCM

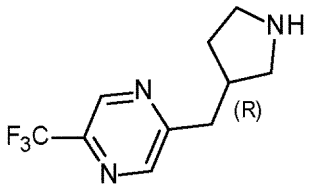
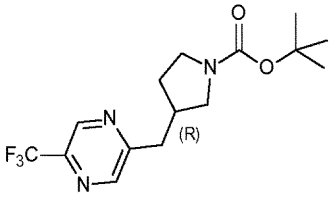
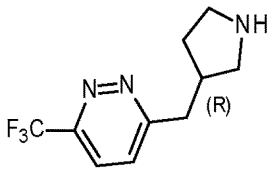
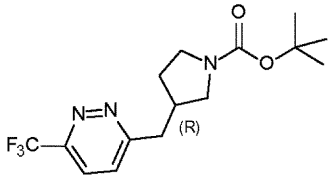
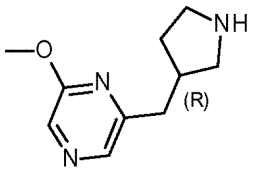
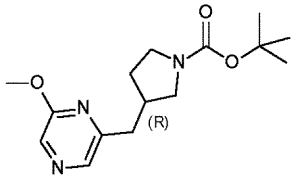
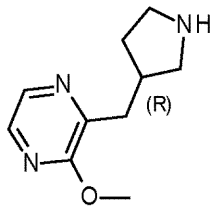
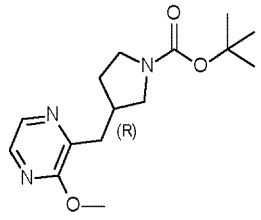
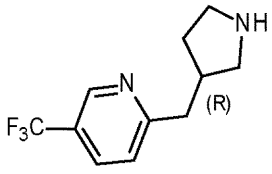
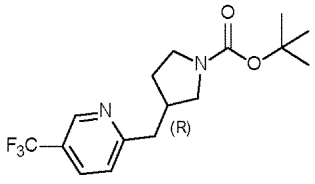
【０１６６】

【表６】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-66	 I-151	TFA / DCM
 I-67	 I-152	TFA / DCM
 I-68	 I-153	HCl / MeOH
 I-69	 I-154	HCl / MeOH
 I-70	 I-155	HCl / MeOH

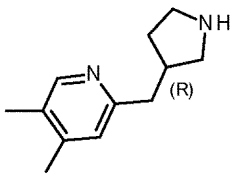
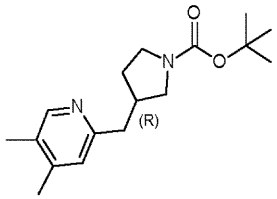
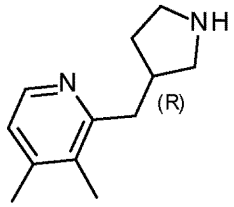
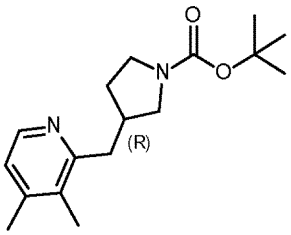
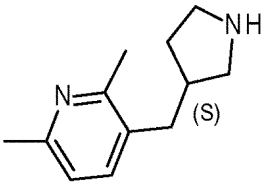
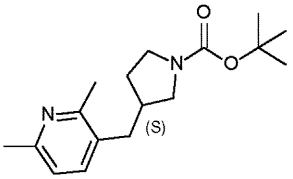
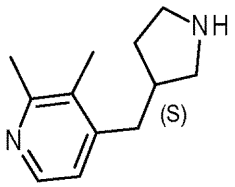
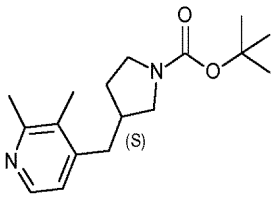
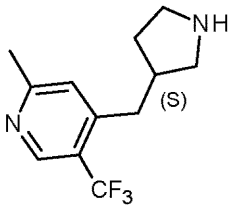
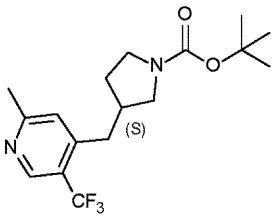
【０１６７】

【表７】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-71 (2 x HCl)	 I-156	HCl/1,4-ジオキサン
 I-72 (2 x HCl)	 I-157	HCl/1,4-ジオキサン
 I-73 (2 x HCl)	 I-158	HCl/1,4-ジオキサン
 I-74 (2 x HCl)	 I-159	HCl/1,4-ジオキサン
 I-75 (2 x HCl)	 I-160	HCl/1,4-ジオキサン

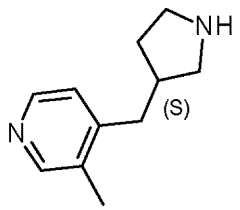
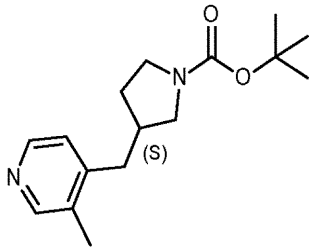
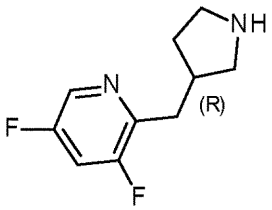
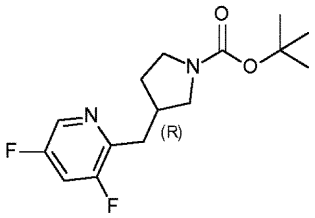
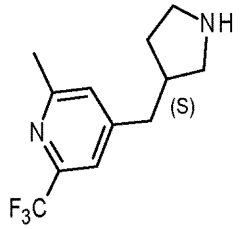
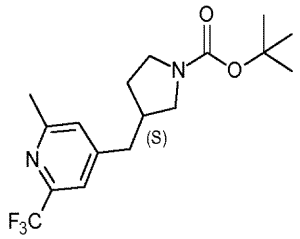
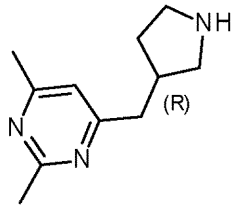
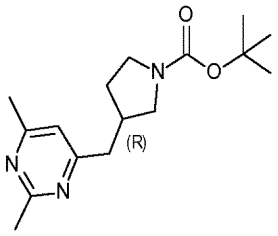
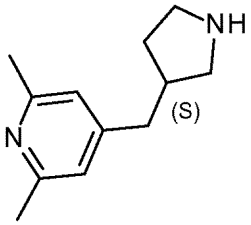
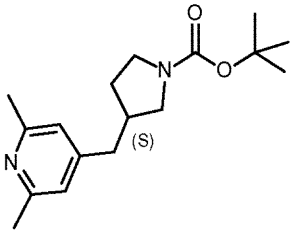
【０１６８】

【表８】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-76 (2 x HCl)	 I-161	HCl/1,4-ジオキサン
 I-77 (2 x HCl)	 I-162	HCl/1,4-ジオキサン
 I-78 (2 x HCl)	 I-163	HCl/1,4-ジオキサン
 I-79 (2 x HCl)	 I-164	HCl/1,4-ジオキサン
 I-80 (2 x HCl)	 I-165	HCl/1,4-ジオキサン

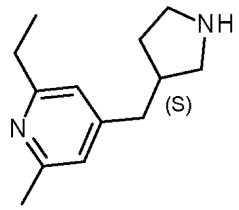
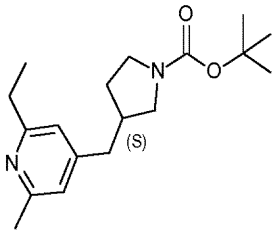
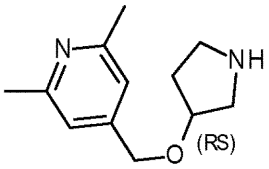
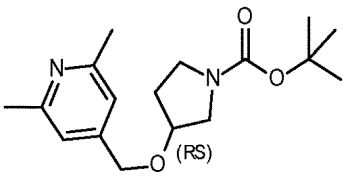
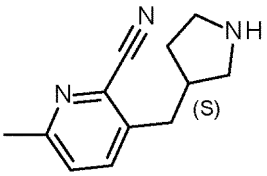
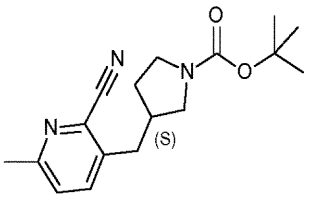
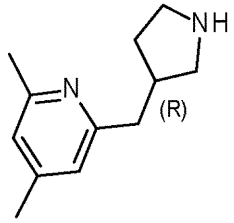
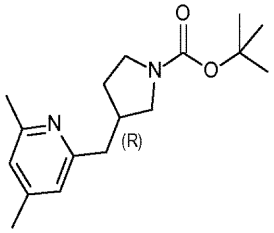
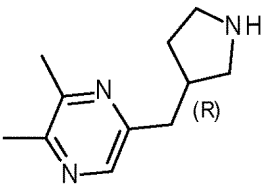
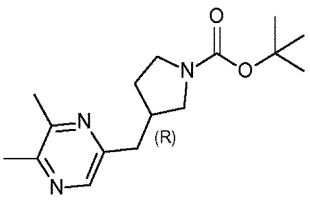
【０１６９】

【表９】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-81 (2 x HCl)	 I-166	HCl/1,4-ジオキサン
 I-82 (2 x HCl)	 I-167	HCl/1,4-ジオキサン
 I-83 (2 x HCl)	 I-168	HCl/1,4-ジオキサン
 I-84 (2 x HCl)	 I-169	HCl/1,4-ジオキサン
 (3*S*)-I-37 (2 x HCl)	 (3*S*)-I-36	HCl / iPrOH / MeOH

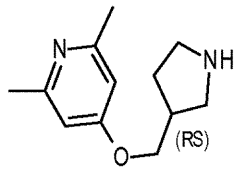
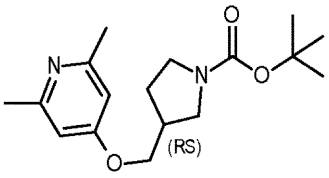
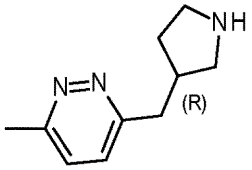
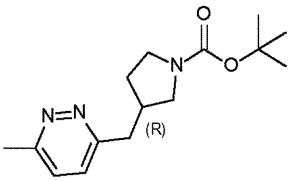
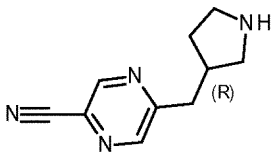
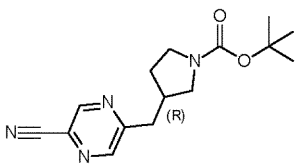
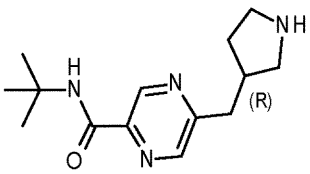
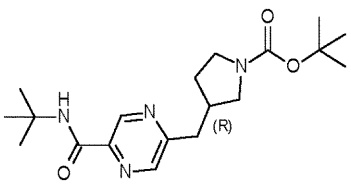
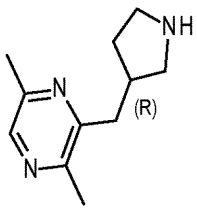
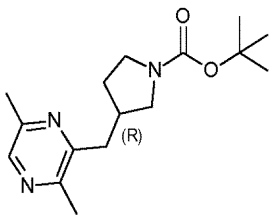
【０１７０】

【表１０】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-85	 I-170	HCl/1,4-ジオキサン
 I-86 (2 x HCl)	 I-171	HCl / iPrOH / MeOH
 I-87 (2 x HCl)	 I-172	HCl/1,4-ジオキサン
 I-88 (2 x HCl)	 I-173	HCl/1,4-ジオキサン
 I-89 (2 x HCl)	 I-174	HCl/1,4-ジオキサン

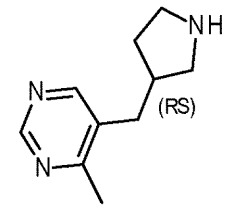
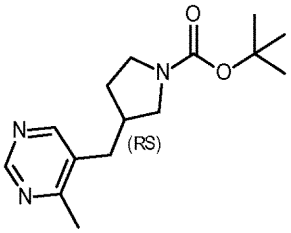
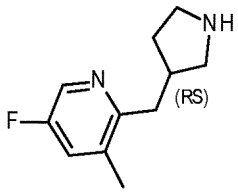
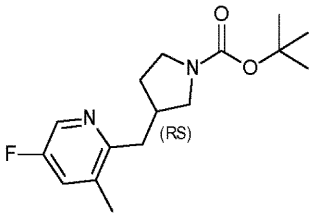
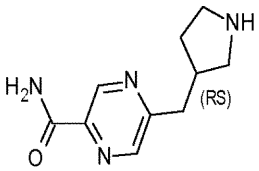
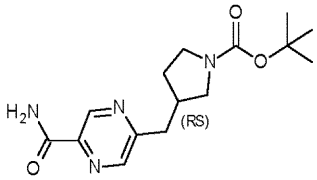
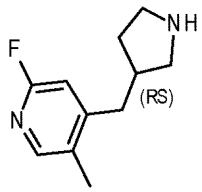
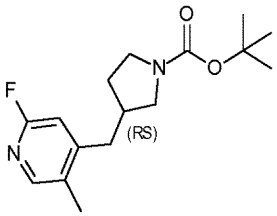
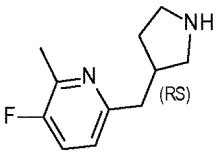
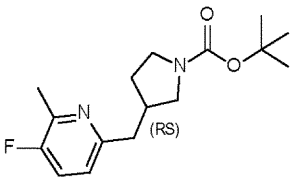
【０１７１】

【表１１】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-90	 I-175	HCl / iPrOH / MeOH
 I-91 (2 x HCl)	 I-176	HCl/1,4-ジオキサン
 I-92	 I-177	TFA / DCM
 I-93	 I-178	TFA / DCM
 I-94	 I-179	HCl/1,4-ジオキサン

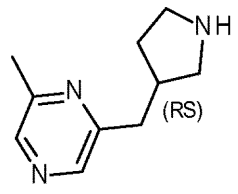
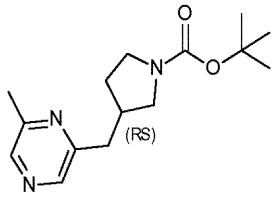
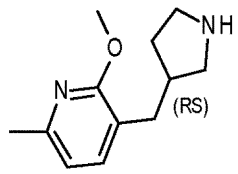
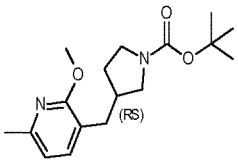
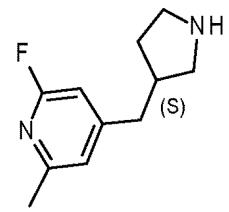
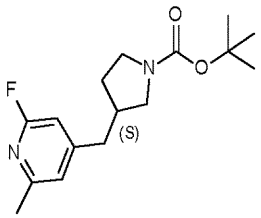
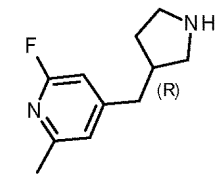
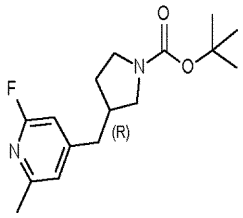
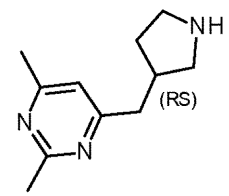
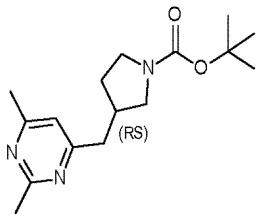
【０１７２】

【表１２】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-95	 I-180	HCl/1,4-ジオキサン
 I-96	 I-181	HCl/1,4-ジオキサン
 I-97	 I-182	HCl/1,4-ジオキサン
 I-98	 I-183	HCl/1,4-ジオキサン
 I-99	 I-184	HCl/1,4-ジオキサン

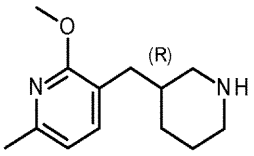
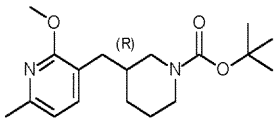
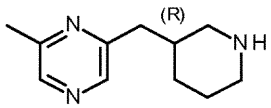
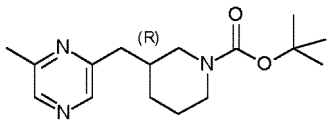
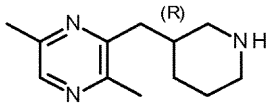
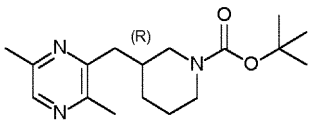
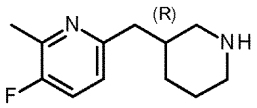
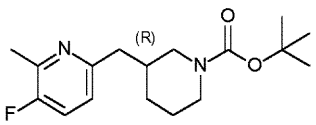
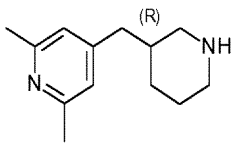
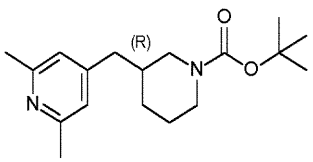
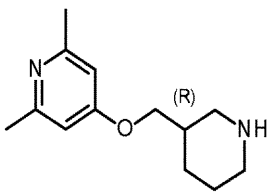
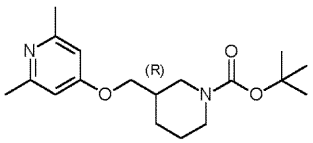
【０１７３】

【表１３】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-100	 I-185	HCl/1,4-ジオキサン
 I-101	 I-186	HCl/1,4-ジオキサン
 I-102	 I-187	HCl/1,4-ジオキサン
 I-103	 I-188	HCl/1,4-ジオキサン
 I-104	 I-189	TFA / DCM

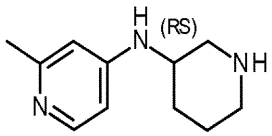
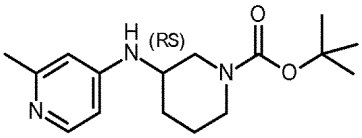
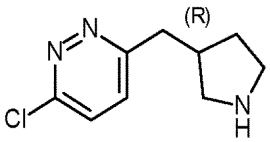
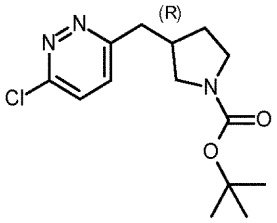
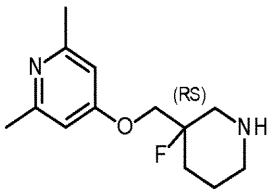
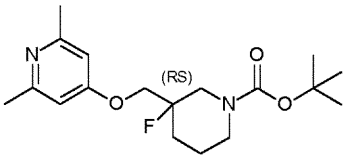
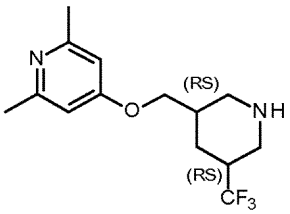
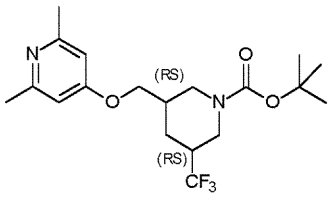
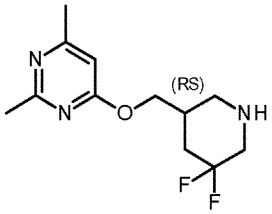
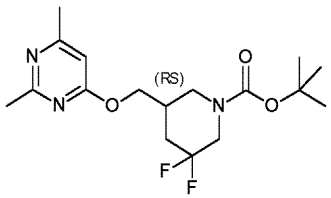
【０１７４】

【表１４】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-105 (2 x HCl)	 I-190	HCl/1,4-ジオキサン/ 2-MeTHF
 I-106 (1 x HCl)	 I-191	HCl/1,4-ジオキサン
 I-107 (1 x HCl)	 I-192	HCl/1,4-ジオキサン
 I-108 (2 x HCl)	 I-193	HCl/1,4-ジオキサン
(3*S*)-I-23	(3S)-I-22	HCl/1,4-ジオキサン
 (3*R*)-I-34	 (3*R*)-I-33	HCl / iPrOH / MeOH
 (3*R*)-I-23	 (3*R*)-I-22	HCl/1,4-ジオキサン

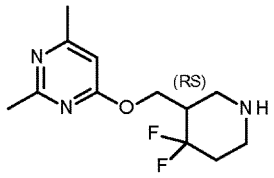
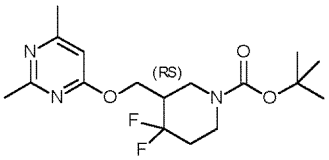
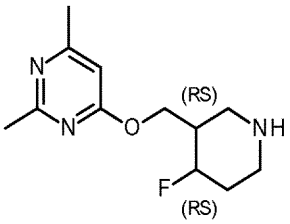
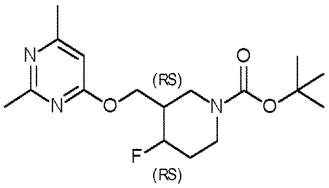
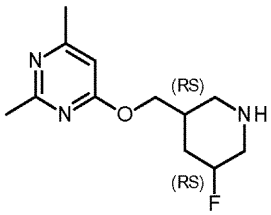
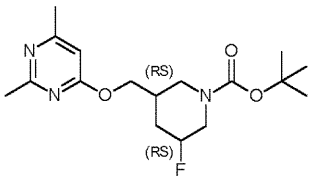
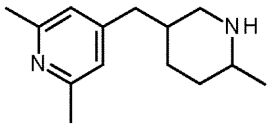
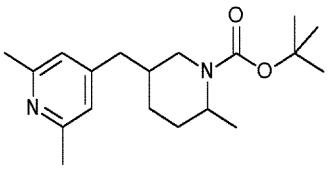
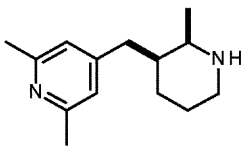
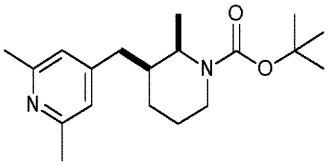
【０１７５】

【表１５】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-109	 I-195	HCl/1,4-ジオキサン
 I-110	 I-196	TFA / DCM
 I-119	 I-197	TFA / DCM
 I-120	 I-198	HCl/1,4-ジオキサン
 I-121	 I-199	TFA / DCM

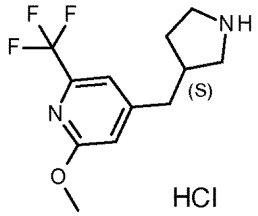
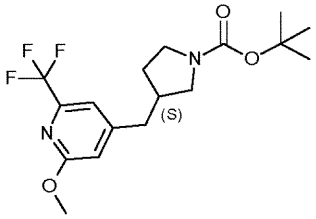
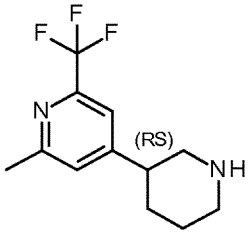
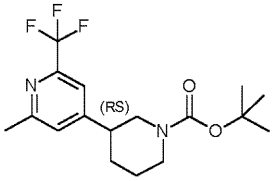
【０１７６】

【表１６】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-122	 I-202	TFA / DCM
 I-123 (1 x CF_3CO_2H)	 I-200	TFA / DCM
 I-124 (2 x CF_3CO_2H)	 I-201	TFA / DCM
 シス/トランス混合物 I-125	 シス/トランス混合物 I-214	TFA / DCM
 シスラセミ体 I-126	 シスラセミ体 I-217	TFA / DCM

【０１７７】

【表１７】

中間体アミン	BOC保護 中間体アミン	酸/溶媒
 I-224	 I-112	HCl/1,4-ジオキサン
 I-203	 I-204	HCl/1,4-ジオキサン

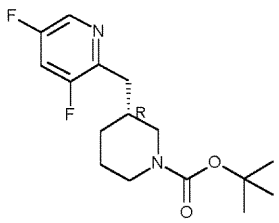
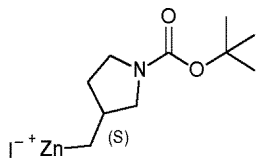
【０１７８】

中間体１２８～１６７、１６９～１７０、１７２～１７４、１７６～１９３、１９６、２０３および２０８～２０９の調製

以下の化合物を、当業者に知られている標準的な反応条件下において、対応する有機亜鉛中間体およびハロ置換ヘテロ芳香族中間体Ｂから出発して中間体（３Ｒ）－３３を調製するために記載したものと同様の反応手順に従って調製した。中間体の合成手順も本文に記載される場合、この表は、代替の条件も提供する。

【０１７９】

【表１８】

中間体	有機亜鉛 中間体	ハロ置換 ヘテロ芳香族 中間体	触媒/溶媒
 I-113	(3*S*)-I-30	CAS: 660425-16-1	$PdCl_2(PPh_3)_2$
I-128	 (3*S*)-I-35	CAS: 79424-50-3	$(t\text{-}Bu_3P)_2Pd$
I-129	(3*S*)-I-35	CAS: 1023817-24-4	$(t\text{-}Bu_3P)_2Pd$
I-130	(3*S*)-I-35	CAS: 27063-90-7	$(OAc)_2Pd$ / RuPhos
I-131	(3*S*)-I-35	CAS: 99132-28-2	$(OAc)_2Pd$ / RuPhos
I-132	(3*S*)-I-35	CAS: 146141-04-0	$(OAc)_2Pd$ / RuPhos
I-133	(3*S*)-I-35	CAS: 1037223-35-0	$(OAc)_2Pd$ / RuPhos
I-134	(3*S*)-I-35	CAS: 1300633-96-8	$(t\text{-}Bu_3P)_2Pd$
I-135	(3*S*)-I-35	CAS: 1083169-00-9	$(t\text{-}Bu_3P)_2Pd$
I-136	(3*S*)-I-35	CAS: 153035-05-3	$(OAc)_2Pd$ / RuPhos
I-138	(3*S*)-I-35	CAS: 33252-28-7	$(t\text{-}Bu_3P)_2Pd$
I-139	(3*S*)-I-35	CAS: 17258-26-3	$(t\text{-}Bu_3P)_2Pd$

【０１８０】

【表１９】

中間体	有機亜鉛 中間体	ハロ置換 ヘテロ芳香族 中間体	触媒/溶媒
I-140	(3*S*)-I-35	CAS: 1211588-72-5	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-141	(3*S*)-I-35	CAS: 888327-36-4	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-142	(3*S*)-I-35	CAS: 1221272-81-6	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-143	(3*S*)-I-35	CAS: 175227-30-2	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-144	(3*S*)-I-35	CAS: 881891-83-4	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-145	(3*S*)-I-35	CAS: 81565-18-6	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-146	(3*S*)-I-35	CAS: 1099597-74-6	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-147	(3*S*)-I-35	CAS: 4595-59-9	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-148	(3*S*)-I-35	CAS: 128071-98-7	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-149	(3*S*)-I-35	CAS: 24207-22-5	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-150	(3*S*)-I-35	CAS: 38557-72-1	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-151	(3*S*)-I-35	CAS: 89283-31-8	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-152	(3*S*)-I-35	CAS: 22123-14-4	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-153	(3*S*)-I-35	CAS: 3430-13-5	Siliacat DPP-Pd
I-154	(3*S*)-I-35	CAS: 7752-78-5	Siliacat DPP-Pd
I-155	(3*S*)-I-35	CAS: 3678-62-4	Siliacat DPP-Pd

【０１８１】

【表２０】

中間体	有機亜鉛 中間体	ハロ置換 ヘテロ芳香族 中間体	触媒/溶媒
I-156	(3*S*)-I-35	CAS: 799557-87-2	$(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$
I-157	(3*S*)-I-35	CAS: 258506-68-2	$(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$
I-158	(3*S*)-I-35	CAS: 33332-30-8	$(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$
I-159	(3*S*)-I-35	CAS: 40155-28-0	$(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$
I-160	(3*S*)-I-35	CAS: 50488-42-1	$(\text{OAc})_2\text{Pd}$ / RuPhos
I-161	(3*S*)-I-35	CAS: 343268-69-9	$(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$
I-162	(3*S*)-I-35	CAS: 72093-11-9	$(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$
I-163	(3*S*)-I-35	CAS: 2405-06-3	$(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$
I-164	(3*S*)-I-35	CAS: 315496-27-6	$(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$
I-165	(3*S*)-I-35	CAS: 1804139-74-9	$(\text{OAc})_2\text{Pd}$ / RuPhos
I-166	(3*S*)-I-35	CAS: 1681-36-3	$(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$
I-167	(3*S*)-I-35	CAS: 660425-16-1	$(\text{OAc})_2\text{Pd}$ / RuPhos
I-169	(3*S*)-I-35	CAS: 4472-45-1	$(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$
(3*S*)-I-36	(3*S*)-I-35	CAS: 5093-70-9	Siliacat DPP-Pd
I-170	(3*S*)-I-35	CAS: 155887-27-7	$(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$
I-172	(3*S*)-I-35	CAS: 717843-48-6	$(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$

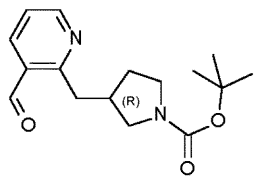
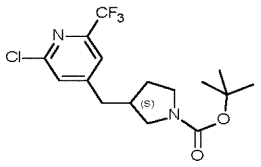
【０１８２】

【表２１】

中間体	有機亜鉛 中間体	ハロ置換 ヘテロ芳香族 中間体	触媒/溶媒
I-173	(3*S*)-I-35	CAS: 30838-93-8	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-174	(3*S*)-I-35	CAS: 59489-32-6	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-176	(3*S*)-I-35	CAS: 1618-47-9	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-177	(3*S*)-I-35	CAS: 36070-75-4	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-178	(3*S*)-I-35	CAS: 36070-75-4	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-179	(3*S*)-I-35	CAS: 59021-15-7	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-180	I-35	CAS: 1439-09-4	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-181	I-35	CAS: 38186-85-5	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-182	I-35	CAS: 36070-75-4	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-183	I-35	CAS: 153034-94-7	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-184	I-35	CAS: 374633-38-2	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-185	I-35	CAS: 38557-71-0	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-186	I-35	CAS: 717843-47-5	(*t*-$Bu_3P)_2Pd$
I-187	(3*S*)-I-35	CAS: 884494-45-5	Siliacat DPP-Pd
I-188	(3*R*)-I-35	CAS: 884494-45-5	Siliacat DPP-Pd
I-189	I-35	CAS: 4472-45-1	Siliacat DPP-Pd

【０１８３】

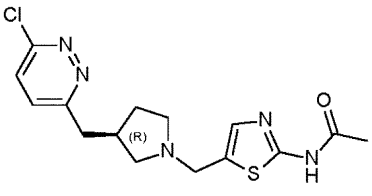
【表２２】

中間体	有機亜鉛 中間体	ハロ置換 ヘテロ芳香族 中間体	触媒/溶媒
I-190	(3*S*)-I-30	CAS: 717843-47-5	(*t*-Bu$_3$P)$_2$Pd
I-191	(3*S*)-I-30	CAS: 38557-71-0	(*t*-Bu$_3$P)$_2$Pd
I-192	(3*S*)-I-30	CAS: 95-89-6	(*t*-Bu$_3$P)$_2$Pd
I-193	(3*S*)-I-30	CAS: 374633-38-2	(*t*-Bu$_3$P)$_2$Pd
I-196	(3*S*)-I-35	CAS: 141-30-0	(*t*-Bu$_3$P)$_2$Pd
 I-208	(3*S*)-I-35	CAS: 36404-88-3	(*t*-Bu$_3$P)$_2$Pd
 I-209	(3*S*)-I-35	CAS: 205444-22-0	(*t*-Bu$_3$P)$_2$Pd

【０１８４】

中間体１１１の調製

【化８５】



I-111

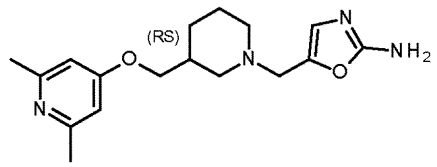
トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２１．９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を中間体１１０（１７ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）および中間体１２（１４．６ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．４８ｍＬ）溶液に撹拌しながら加えた。この混合物を室温で６時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮した。得られた油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；アンモニアの７Ｍ溶液（メタノール中）／ＤＣＭ、０／１００～

０５／９５）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体１１１を淡黄色の固形物として得た（２０ｍｇ、純度８５％、収率５５％）。

【０１８５】

中間体１１８の調製

【化８６】



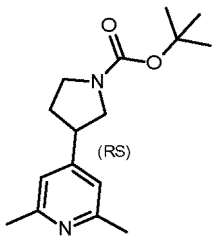
I-118

次いで、混合物を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、０／１００～１００／０）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体１１８を得た（１０６ｍｇ、収率８０％）。

【０１８６】

中間体１２７の調製

【化８７】



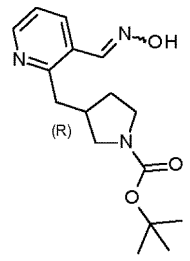
I-127

中間体Ｉ－２０７から出発する以外、中間体Ｉ－１０の調製と同じ反応手順に従って中間体Ｉ－１２７を調製した。

【０１８７】

中間体１３７の調製

【化８８】



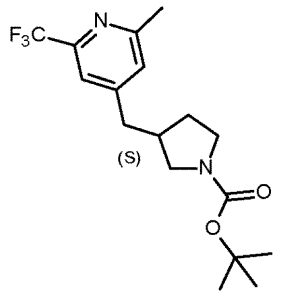
I-137

塩酸ヒドロキシルアミン（５０．６ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を中間体２０８（２２３ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、純度７３％）および酢酸ナトリウム三水和物（２２９ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に撹拌しながら加えた。この混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃで数回洗浄し、濾過し、真空中で濃縮して、中間体１３７（２０２ｍｇ、収率７６％、純度６５％）を褐色固形物として得た。

【０１８８】

中間体１６８の調製

【化８９】



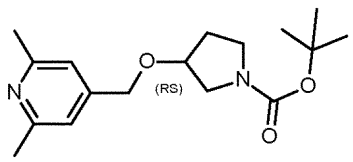
I-168

中間体２０９（１７２ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１．３８ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（０．１３ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を撹拌しながら加え、N_2流で５分間脱酸素した。次いで、トリメチルボロキシン（０．１１９ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、$(OAc)_2Pd$（５．３ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）およびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート（ＣＡＳ）：１７．４ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物をH_2Oで洗浄し、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＥｔＯＡｃ／ヘプタン：０／１００～１５／８５）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体１６８（１４０．６ｍｇ、８６％）を淡黄色油状物として得た。

【０１８９】

中間体１７１の調製

【化９０】



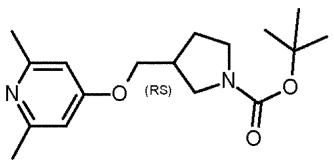
I-171

１－ｂｏｃ－３－ピロリジノールから出発する以外、中間体Ｉ－２４の調製と同じ反応手順に従って中間体Ｉ－１７１を調製した。

【０１９０】

中間体１７５の調製

【化９１】



I-175

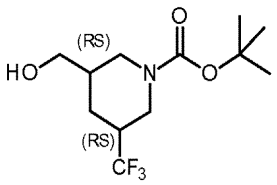
ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（１．２ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）をｔｅｒｔ－ブチル－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（ＣＡＳ：１１４２１４－６９－６；４００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、２，６－ジメチル－４－ヒドロキシピリジン（３６７ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１．５６ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１２．４ｍＬ）溶液に撹拌しながら室温で加えた。この混合物を６５℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュカ

ラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$；ＥｔＯＡｃ／ヘプタン　０：１００～１００／０）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して固形物を得、これをイオン交換クロマトグラフィー（ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）ＳＣＸ２、ＭｅＯＨおよび７Ｎアンモニア溶液（ＭｅＯＨ中）で溶出）によりさらに精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体１７５（２３８ｍｇ、３７％）を透明な黄色油状物として得た。

【０１９１】

中間体１９４の調製

【化９２】



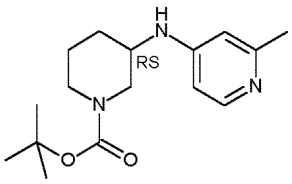
I-194

中間体２１０（０．７９７ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（８．３ｍＬ）溶液に０℃においてシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．３２９ｇ、８．７ｍｍｏｌ）を３ロットで３０分かけて添加した。添加完了後、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、ＮａＨＣＯ$_3$ｓａｔ．を添加し（１０ｍＬ）、この混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン　０／１００～１００／０）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体１９４（９８０ｍｇ、収率９８％、純度７３％）を無色の油状物として得た。

【０１９２】

中間体１９５の調製

【化９３】



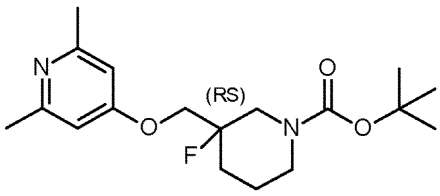
I-195

中間体２６の調製と同じ反応手順に従ってｔｅｒｔ－ブチル３－アミノピペリジン－１－カルボキシレートから中間体１９５を調製した。

【０１９３】

中間体１９７の調製

【化９４】



I-197

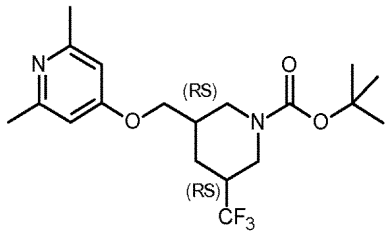
中間体２２の調製と同じ反応手順に従い、かつ塩基としてカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドを、溶媒としてＴＨＦを用いて、４－ブロモ－２，６－ジメチルピリジンおよび１－ピペリジンカルボン酸、３－フルオロ－３－（ヒドロキシメチル）－１，１－ジメチルエチ

ルエステル（ＣＡＳ：１２０９７８１－１１－２）から中間体１９７を調整した。

【０１９４】

中間体１９８の調製

【化９５】



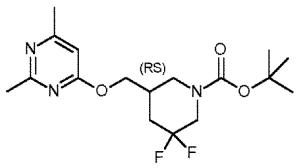
I-198

中間体１７５の調製と同じ反応手順に従って中間体１９４から中間体１９８を調製した。

【０１９５】

中間体１９９の調製

【化９６】



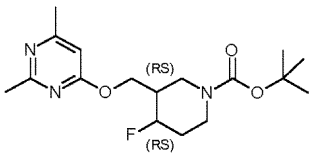
I-199

ジエチルアミノサルファートリフルオリド（０．２３８ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）を中間体２１１（１３１ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２．９ＭｍＬ）溶液に０℃で添加した。この混合物を室温で１６時間撹拌した。この混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．Ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン　０／１００～５０／５０）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体１９９（５５ｍｇ、収率３９％）を無色の油状物として得た。

【０１９６】

中間体２００の調製

【化９７】



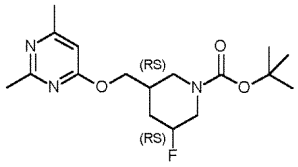
I-200

中間体１９９の調製と同じ反応手順に従って中間体２１３から中間体２００を調製した。

【０１９７】

中間体２０１の調製

【化９８】



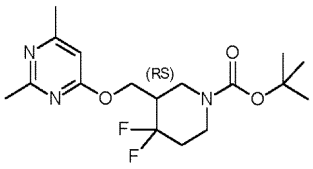
I-201

中間体１９９の調製と同じ反応手順に従って中間体２１２から中間体２０１を調製した。

【０１９８】

中間体２０２の調製

【化９９】



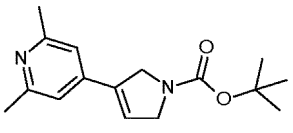
I-202

中間体１９９の調製と同じ反応手順に従って中間体２２３から中間体２０２を調製した。

【０１９９】

中間体２０７の調製

【化１００】



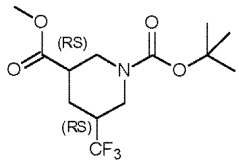
I-207

４－ブロモ－２，６－ジメチルピリジンおよびＣＡＳ：２１２１２７－８３－８から出発する以外、中間体Ｉ－９の調製と同じ反応手順に従って中間体Ｉ－２０７を調製した。

【０２００】

中間体２１０の調製

【化１０１】



I-210

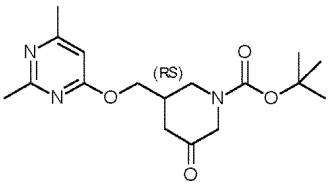
ＤＣＭ（４０ｍＬ）中にメチル５－（トリフルオロメチル）ピペリジン－３－カルボキシレート（ＣＡＳ：１２６９７５５－５３－４；２．３ｇ、８．７ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．４２ｍＬ、１７．４３ｍｍｏｌ）を含む混合物にジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（２ｍＬ、８．７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この混合物を室温で終夜撹拌した。水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン　０／１０

０～１５／８５）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体２１０を得た（７９７ｍｇ、純度８０％）。

【０２０１】

中間体２１１の調製

【化１０２】



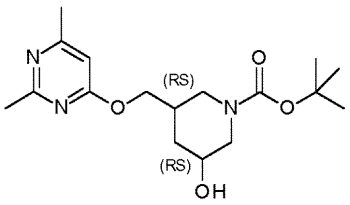
I-211

デス－マーチンペルヨージナン（２４１ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を中間体２１２（１６０ｍｇ、０．４７４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に撹拌しながら０℃で添加した。この混合物を室温で２０時間撹拌した。この混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）で希釈し、室温で３０分間撹拌した。この混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ（１：１０）／ＤＣＭ　０／１００～４０／６０）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体２１１（１３０ｍｇ、収率８２％）を無色の粘着質固形物として得た。

【０２０２】

中間体２１２の調製

【化１０３】



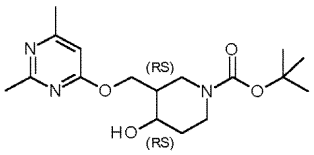
I-212

カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１３０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を３－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルエステル（ＣＡＳ：９５５０２９－４３－３；２５６ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に窒素下、室温で撹拌しながら添加した。この混合物を室温で４０分間撹拌した。次いで、４－クロロ－２，６－ジメチルピリミジン（１５８ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を滴下した。この混合物を室温で１８時間撹拌した。この混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン　０／１００～１００／０）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体２１２（１６０ｇ、収率３３％、純度７８％）を無色の油状物として得た。

【０２０３】

中間体２１３の調製

【化１０４】



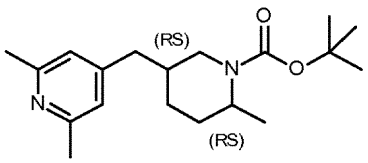
I-213

中間体２１２の調製と同じ反応手順に従って４－ヒドロキシ－３－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルエステル（ＣＡＳ８４９７６７－１９－７）から中間体２１３を調製した。

【０２０４】

中間体２１４の調製

【化１０５】



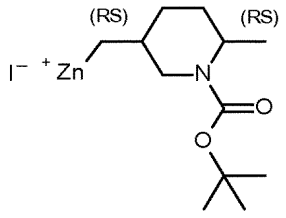
I-214

４－ブロモ－２，６－ジメチルピリジンおよび中間体Ｉ－２１５から出発する以外、中間体（３Ｒ）－Ｉ－３３の調製と同じ反応手順に従って中間体Ｉ－２１４を調製した。

【０２０５】

中間体２１５の調製

【化１０６】



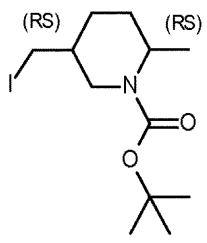
I-215

中間体Ｉ－２１６から出発する以外、中間体（３Ｒ）－Ｉ－３０の調製と同じ反応手順に従って中間体Ｉ－２１５を調製した。

【０２０６】

中間体２１６の調製

【化１０７】



I-216

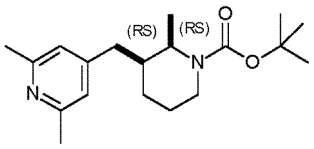
１－ピペリジンカルボン酸，５－（ヒドロキシメチル）－２－メチル－，１，１－ジメチルエチルエステル（ＣＡＳ：２７８７８９－３８－１；１．２ｇ、５．２３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７２ｍＬ）溶液にヨウ化メチル（２．９２ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）およびトリ

フェニルホスフィン（３ｇ、１１．５１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で３０分撹拌し、次いでイミダゾール（０．９３ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）を一度に添加し、得られた溶液を加熱還流し、還流しながら3時間撹拌した。冷却後、反応混合物をＤＣＭ（１×２０ｍＬ）で希釈し、有機相をチオ硫酸ナトリウム（１×１０ｍＬの５％水溶液）および塩水（１×５ｍＬ）で洗浄した。次いで、分離した有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油状物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン　０／１００～１０／９０）により精製した。所望の画分を集め、真空中で蒸発させて、中間体２１６（１．２ｇ、収率６８％）を黄色油状物として得た。

【０２０７】

中間体２１７の調製

【化１０８】



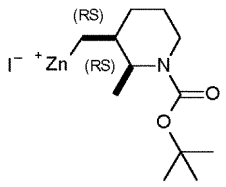
I-217

４－ブロモ－２，６－ジメチルピリジンおよび中間体Ｉ－２１８から出発する以外、中間体（３Ｒ）－Ｉ－３３の調製と同じ反応手順に従って中間体Ｉ－２１７を調製した。

【０２０８】

中間体２１８の調製

【化１０９】



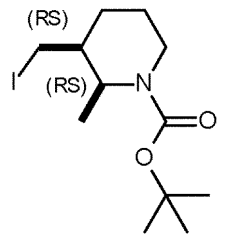
I-218

中間体Ｉ－２１９から出発する以外、中間体（３Ｓ）－Ｉ－３０の調製と同じ反応手順に従って中間体Ｉ－２１８を調製した。

【０２０９】

中間体２１９の調製

【化１１０】



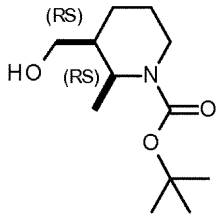
I-219

中間体Ｉ－２２０から出発する以外、中間体２１６の調製と同じ反応手順に従って中間体Ｉ－２１９を調製した。

【０２１０】

中間体２２０の調製

【化１１１】



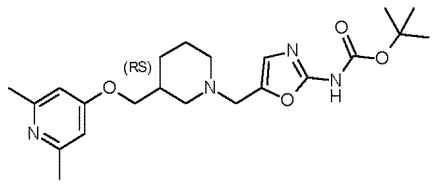
I-220

２－メチル－１，３－ピペリジンカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）３－メチルエステル（ＣＡＳ：２１１１５６７－１１－２；１．７５ｇ、６．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に水素化アルミニウムリチウム（１０．２ｍＬ、１０．２ｍｍｏｌ、１Ｍ溶液（ＴＨＦ中））を－７８℃で添加した。０℃で３０分間撹拌した後、－７８℃で反応混合物に水（１０ｍＬ）を滴下してクエンチした。この混合物を室温まで加温し、次いで水で処理し、粗生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。相を分離し、有機抽出物をまとめて塩水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体２２０（１．５ｇ、収率９６％）を油状物として得た。

【０２１１】

中間体２２１の調製

【化１１２】



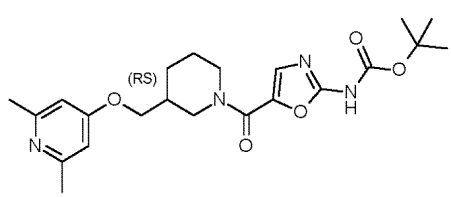
I-221

水素化アルミニウムリチウム（３３．６ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）を中間体２２２（１３６．８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）懸濁液に撹拌しながら添加した。この混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応物を氷で処理し、次いでＮａＯＨ　１Ｎ（４ｍＬ）およびＥｔＯＡｃを添加した。反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＭｅＯＨ／NH_3（ＤＣＭ中）０／１００～１００／０）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して残渣を得、これを逆相クロマトグラフィー（５９％［２５ｍＭ　NH_4HCO_3］－４１％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ　１：１］～１７％［２５ｍＭ　NH_4HCO_3］－８３％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ　１：１］）によりさらに精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体２２１を得た（３６ｍｇ、収率２９％）。

【０２１２】

中間体２２２の調製

【化１１３】



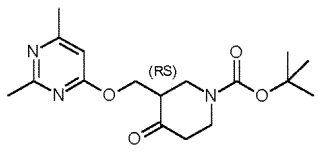
I-222

２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）オキサゾール－５－カルボン酸（ＣＡＳ：９０３０９４－６０－０；１１９．６ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）溶液に０℃でトリエチルアミン（０．２１ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）および中間体２３（１１０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を０℃で１５分間撹拌し、次いで１－プロパンホスホン酸環状無水物（０．６ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温まで加温し、次いで１４時間さらに撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。ＤＣＭおよび水を添加した。有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＭｅＯＨ／NH_3／ＤＣＭ／ＤＣＭ　０／１００～１００／０）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体２２２を得た（１５９ｍｇ、収率７４％）。

【０２１３】

中間体２２３の調製

【化１１４】



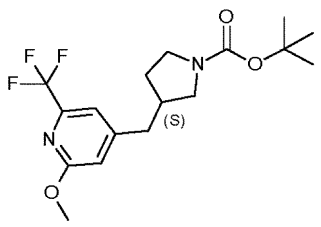
I-223

中間体２２３は、中間体２１１の調製と同じ反応手順に従って中間体２１３からのものであった。

【０２１４】

中間体１１２の調製

【化１１５】



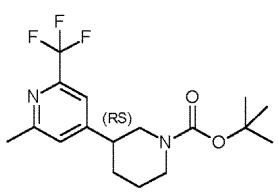
I-112

中間体２０９（３５０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）をナトリウムメトキシドの乾燥ＭｅＯＨ（１．２２ｍＬ、０．９６ｍｍｏｌ）溶液中に溶解し、室温で１６時間撹拌した。次いで、水を添加し、所望の生成物をＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させて、中間体１１２（２５０ｍｇ、収率７２％）を無色油状物として得た。

【０２１５】

中間体２０４の調製

【化１１６】



I-204

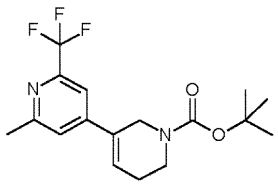
中間体２０５（９８０ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５６．４ｍＬ）溶液をＨ

－ｃｕｂｅ（Ｐｄ／Ｃ１０％、完全H_2、室温、１ｍＬ／ｍｉｎ）中で水素化した。溶媒を蒸発させて、中間体２０４（８００ｍｇ、収率８１％）を無色油状物として得、これを放置して結晶化させ、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【０２１６】

中間体２０５の調製

【化１１７】



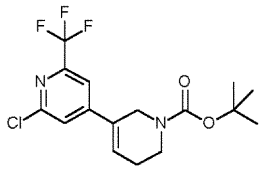
I-205

中間体２０６から出発する以外、中間体Ｉ－１６８の調製と同じ反応手順に従って中間体Ｉ－２０５を調製した。

【０２１７】

中間体２０６の調製

【化１１８】



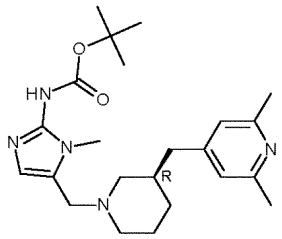
I-206

２－クロロ－４－ヨード－６－トリフルオロメチルピリジン（ＣＡＳ：１２５１５３７－３４－４）から出発する以外、中間体Ｉ－１０の調製と同じ反応手順に従って、中間体Ｉ－２０６を調製した。

【０２１８】

中間体２２５の調製

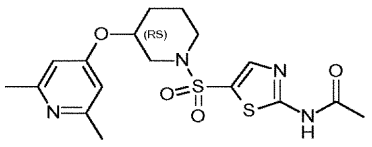
【化１１９】



封管内において、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を（３Ｒ）－Ｉ－３４（４６．３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）およびＮ－（５－ホルミル－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－カルバミン酸１，１－ジメチルエチルエステル（［１５２０１８９－４３－８］、５１ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．１ｍＬ）溶液にN_2下、撹拌しながら添加した。この混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、混合物をｓａｔ．$NaHCO_3$で処理し、ＤＣＭにより抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、７ＮのＮH_3溶液（ＭｅＯＨ中）／ＤＣＭ　０／１００～５／９５）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、中間体２２５（６５ｍｇ、６９％）を黄色油状物として得た。

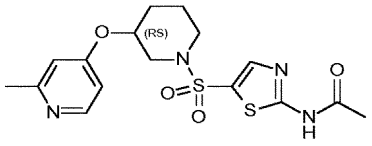
【０２１９】

Ｂ．最終化合物の調製
Ｅ１．生成物１の調製
【化１２０】



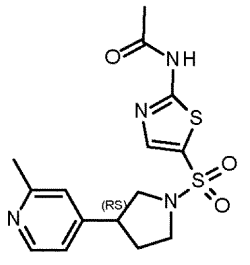
1

２－アセチルアミノ－チアゾール－５－スルホニルクロリド（ＣＡＳ：６５４０７２－７１－６、４３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を中間体２（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、ビスＨＣｌ塩）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０９ｍＬ、０．５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７．８ｍＬ）溶液に０℃で撹拌しながら少しずつ添加し、この混合物を０℃で１時間さらに撹拌した。$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）を添加し、有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。こうして得られた固形物をEt_2Oで洗浄し、次いで真空炉（５０℃）で乾燥させて、生成物１を白色固形物として得た（２６ｍｇ、収率３５％）。
【０２２０】
Ｅ２．生成物２の調製
【化１２１】



2

２－アセチルアミノ－チアゾール－５－スルホニルクロリド（ＣＡＳ：６５４０７２－７１－６、４５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を中間体４（５０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、ビスＨＣｌ塩）およびジイソプロピルエチルアミン（０．１ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８．２ｍＬ）溶液に０℃で撹拌しながら少しずつ添加し、この混合物を０℃で１時間さらに撹拌した。$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）を添加し、有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。こうして得られた固形物をEt_2Oで洗浄し、次いで真空炉（５０℃）で乾燥させて、生成物２を白色固形物として得た（６２．９ｍｇ、収率９２％）。
【０２２１】
Ｅ．３　生成物３の調製
【化１２２】



3

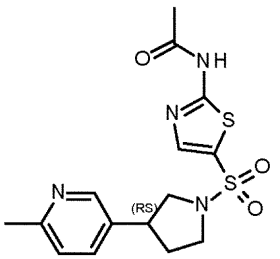
２－アセチルアミノ－チアゾール－５－スルホニルクロリド（ＣＡＳ：６５４０７２－７１－６、６９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を中間体６（６７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、ビスＨＣｌ塩）およびジイソプロピルエチルアミン（０．１９ｍＬ、１．１４ｍｍｏｌ）の

ＤＣＭ（２．５ｍＬ）溶液に室温で撹拌しながら添加し、この混合物を室温で１６時間さらに撹拌した。ＤＣＭおよびＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）を添加し、有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。このようにしてえられた固形物をＥｔＯＡｃ／ジイソプロピルエーテル／ＭｅＯＨでトリチュレートして、生成物３をオフホワイト色の固形物として得た（５１ｍｇ、収率４９％）。

【０２２２】

Ｅ４．生成物４の調製

【化１２３】



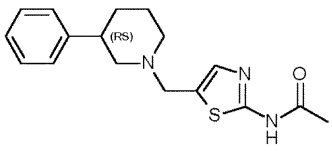
4

２－アセチルアミノ－チアゾール－５－スルホニルクロリド（ＣＡＳ：６５４０７２－７１－６、５１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を中間体８（５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、ビスＨＣｌ塩）およびジイソプロピルエチルアミン（０．１５ｍＬ、０．８５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．９ｍＬ）溶液に室温で撹拌しながら添加し、この混合物を室温で３時間さらに撹拌した。ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）を添加し、この混合物を室温で１６時間さらに撹拌した。固形物を濾別し、水およびＥｔＯＡｃ／アセトニトリルで洗浄して、生成物４を白色固形物として得た（２６ｍｇ、収率３８％）を得た。

【０２２３】

Ｅ５．参照生成物５の調製

【化１２４】



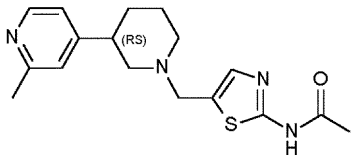
5

３－フェニルピペリジン（ＣＡＳ：３９７３－６２－４；０．５２１ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下、室温で中間体１２（０．５ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）溶液に添加した。次いで、酢酸（０．１ｍＬ）、Ｋ－１０モンモリロナイト（ＣＡＳ：１３１８－９３－０；０．５ｇ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７４７ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を９０℃で終夜さらに撹拌した。この反応混合物をｃｌａｒｃｅｌ（登録商標）ベッドで濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、アセトニトリル／水（２／９８～１００／０）により精製し、ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチした。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物５を黄色固形物として得た（１８０ｍｇ、収率３６％）。

【０２２４】

Ｅ６．生成物６の調製

【化１２５】



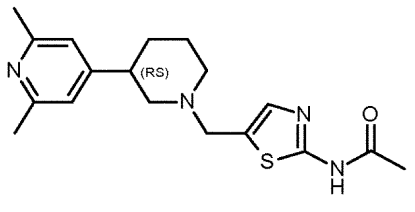
6

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１５６．６ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を中間体１１（１３１．４ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、ビス塩化水素塩）、中間体１２（１７９ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．２２ｍＬ、１．５８ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１３ｍＬ）溶液にN_2雰囲気下、室温で撹拌しながら添加した。この混合物をさらに室温で終夜撹拌した。この反応混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、０／１００～１０／１００）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物６を固形物として得た（３４ｍｇ、収率１９％）。

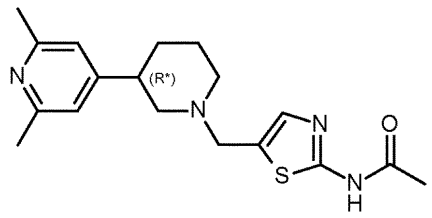
【０２２５】

Ｅ７．生成物７、１３０および１３１の調製

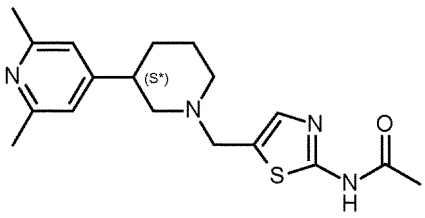
【化１２６】



7



130,



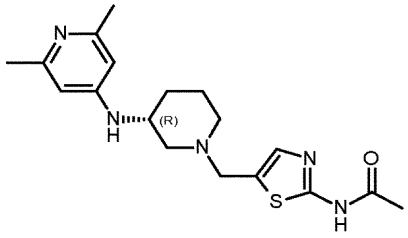
131

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２４１ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を中間体１５（２１４ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、ビス塩化水素塩）、中間体１２（２７７ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．３４ｍＬ、２．４４ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液にN_2雰囲気下、室温で撹拌しながら添加した。この混合物をさらに室温で終夜撹拌した。この反応混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、０／１００～１０／１００）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物７を固形物として得た（７３ｍｇ、収率２６％）。生成物７（６０９ｍｇ）をキラルＳＦＣ（固定相：ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＧ　５μｍ　２５０×２０ｍｍ、移動相：５０％CO_2、５０％ＭｅＯＨ（０．３％ｉＰｒNH_2））に供して、生成物１３０（２３６ｍｇ）および生成物１３１（２４６ｍｇ）を淡黄色固形物として得た。

【０２２６】

Ｅ８．生成物８の調製

【化１２７】



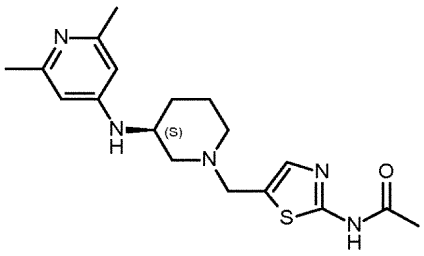
8

酢酸（０．０２３ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）を中間体１７（４０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、中間体１２（２５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）溶液に$Ｎ_2$雰囲気下、室温で撹拌しながら添加した。この混合物をさらに室温で１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で１６時間さらに撹拌した。反応混合物を$ＮａＨＣＯ_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＤＣＭで希釈し、次いでＤＣＭ／ｉ－ＰｒＯＨ（９／１）で希釈した。有機層を分離し、$ＭｇＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、７Ｎの$ＮＨ_3$溶液（ＭｅＯＨ中）／ＤＣＭ　０／１００～１０／９０）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物８を黄色固形物として得た（２６．９ｍｇ、収率３８％）。

【０２２７】

Ｅ９．生成物９の調製

【化１２８】



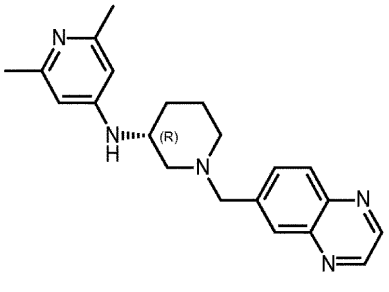
9

酢酸（０．０２０ｍＬ、０．３４ｍｍｏｌ）を中間体１９（３４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、中間体１２（２８ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）溶液に$Ｎ_2$雰囲気下、室温で撹拌しながら添加した。この混合物をさらに室温で１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で６０時間さらに撹拌した。反応混合物を$ＮａＨＣＯ_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＤＣＭ／ｉ－ＰｒＯＨ（９／１）で希釈した。有機層を分離し、$ＭｇＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８　ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）３０×１００ｍｍ　５μｍ、移動相：８１％　１０ｍＭ　$ＮＨ_4ＣＯ_3Ｈ$　ｐＨ９溶液（水中）、１９％$ＣＨ_3ＣＮ$から６４％　１０ｍＭ　$ＮＨ_4ＣＯ_3Ｈ$　ｐＨ９溶液（水中）、３６％$ＣＨ_3ＣＮ$への勾配）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、生成物９を淡黄色の固形物として得た（２５．３ｍｇ、収率４２％）。

【０２２８】

Ｅ１０．生成物１０の調製

【化１２９】



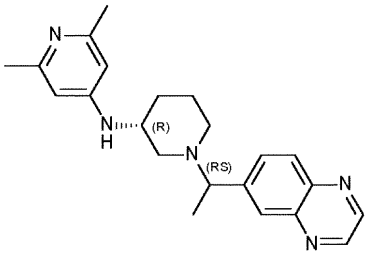
10

酢酸（０．０２３ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）を中間体１７（４０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、キノキサリン－６－カルバルデヒド（ＣＡＳ：１３０３４５－５０－５；４０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液にN_2雰囲気下、室温で撹拌しながら添加した。この混合物をさらに室温で１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で１６時間さらに撹拌した。反応混合物をNa_2CO_3（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（アミノ基修飾SiO_2、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン、０／１００～１００／０）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物１０を黄色油状物として得た（１１ｍｇ、収率１６％）。

【０２２９】

Ｅ１１．生成物１１の調製

【化１３０】



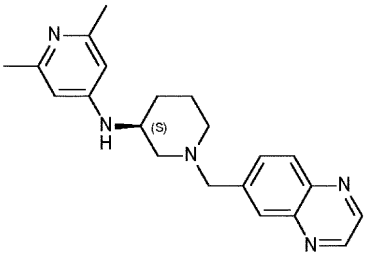
11

チタンテトライソプロポキシド（０．０６２ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を中間体１７（４０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、１－（６－キノキサリニル）エタノン（ＣＡＳ：８３５７０－４２－７；４５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液にN_2雰囲気下、室温で撹拌しながら添加した。この混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を８０℃で５時間撹拌し、次いで室温で６０時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、７ＮのＮＨ$_3$溶液（ＭｅＯＨ中）／ＤＣＭ　０／１００～１０／９０）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して画分を得、これを逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８　ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）３０×１００ｍｍ　５μｍ、移動相：８１％　１０ｍＭ　NH_4CO_3H　ｐＨ９溶液（水中）、１９％CH_3CNから６４％　１０ｍＭ　NH_4CO_3H　ｐＨ９溶液（水中）、３６％CH_3CNへの勾配）によりさらに精製した。所望の画分を集め、ＥｔＯＡｃおよびＤＣＭ／２－ＰｒＯＨ（９／１）で抽出した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、生成物１１を黄色油状物として得た（７．７ｍｇ、収率１１％）。

【０２３０】

Ｅ１２．生成物１２の調製

【化１３１】



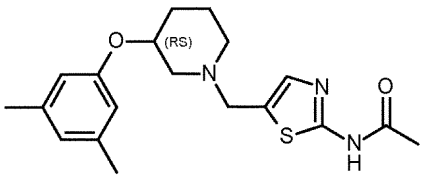
12

酢酸（０．０２０ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を中間体１９（３４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、キノキサリン－６－カルバルデヒド（ＣＡＳ：１３０３４５－５０－５；３７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）懸濁液にN_2雰囲気下、室温で撹拌しながら添加した。この混合物をさらに室温で２．５時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３４ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で６０時間さらに撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８　ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）３０×１００ｍｍ　５μｍ、移動相：８１％　１０ｍＭ　NH_4CO_3H　ｐＨ９溶液（水中）、１９％CH_3CNから６４％　１０ｍＭ　NH_4CO_3H　ｐＨ９溶液（水中）、３６％CH_3CNへの勾配）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、生成物１２を黄色油状物として得た（１２．４ｍｇ、収率２２％）。

【０２３１】

Ｅ１３．参照生成物１３の調製

【化１３２】



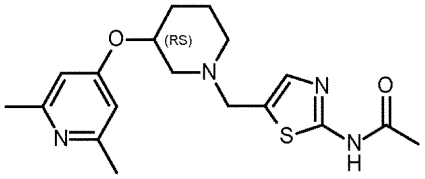
13

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を粗中間体２１（７７ｍｇ）、中間体１２（５０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液にN_2雰囲気下、室温で撹拌しながら添加した。この混合物を室温で３日間さらに撹拌した。この反応混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチした。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン、０／１００～８０／２０）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して残渣を得、これを逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８　ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）３０×１５０ｍｍ　５μｍ、移動相：８１％　１０ｍＭ　NH_4CO_3H　ｐＨ９溶液（水中）、１９％CH_3CNから６４％　１０ｍＭ　NH_4CO_3H　ｐＨ９溶液（水中）、３６％CH_3CNへの勾配）により精製して、生成物１３を黄色の膜として得た（６ｍｇ、収率７％）。

【０２３２】

Ｅ１４．生成物１４の調製

【化１３３】



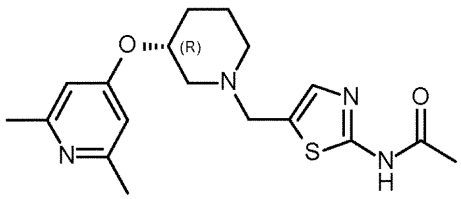
14

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を粗中間体２（３５ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ、ビス－ＨＣｌ塩）、中間体１２（３６ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０７ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液にN_2雰囲気下、室温で撹拌しながら添加した。この混合物を室温で１７時間さらに撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチした。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８　ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）３０×１００ｍｍ　５μｍ、移動相：６０％　１０ｍＭ　NH_4CO_3H　ｐＨ９溶液（水中）、４０％ＭｅＯＨから３７％　１０ｍＭ　NH_4CO_3H　ｐＨ９溶液（水中）、６３％ＭｅＯＨへの勾配）により精製して、生成物１４を黄色油状物として得た（１２ｍｇ、収率２７％）。

【０２３３】

Ｅ１５．生成物１５の調製

【化１３４】



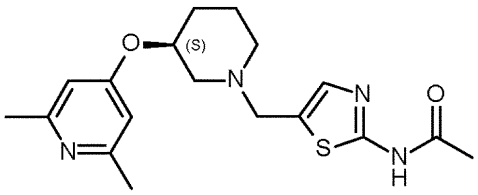
15

ジイソプロピルエチルアミン（０．４６ｍＬ、２．６６ｍｍｏｌ）を中間体２ａ（１１０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１６ｍＬ）溶液に室温で撹拌しながら添加し、この混合物を室温で１０分間撹拌した。中間体１２（１０９ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２．５時間撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２２６ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で６８時間さらに撹拌した。この反応混合物を水でクエンチした。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、０／１００～１５／８５）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物１５を淡黄色油状物として得た。この油状物をEt_2Oに溶解し、ＨＣｌ（０．４４ｍＬ、６Ｍ溶液（ｉ－ＰｒＯＨ中））を加えた。この混合物を室温で１０分間撹拌した。生成された粘着質固形物から溶媒を分離した。この固形物をＥｔＯＡｃで処理し、得られた懸濁液を濾別した。この固形物を真空炉（５０℃）で乾燥させて、生成物１５のＨＣｌ塩を淡黄色の固形物として得た（６９ｍｇ、収率３１％）。

【０２３４】

Ｅ１６．生成物１６の調製

【化１３５】



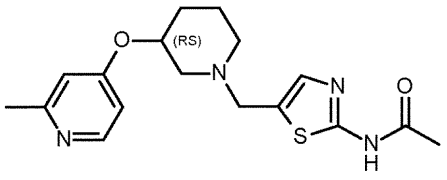
16

ジイソプロピルエチルアミン（０．２４ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を中間体２ｂ（７８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、ビスＨＣｌ塩）のＤＣＭ（９ｍＬ）溶液に室温で撹拌しながら添加し、この混合物を室温で１０分間撹拌した。中間体１２（５７ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１１８ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で６４時間さらに撹拌した。この反応混合物を水でクエンチした。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、０／１００～１５／８５）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物１５を淡黄色油状物として得た。この油状物をEt_2Oに溶解し、ＨＣｌ（０．４４ｍＬ、６Ｍ溶液（ｉ－ＰｒＯＨ中））を加えた。この混合物を室温で１０分間撹拌した。生成された粘着質固形物から溶媒を分離した。この固形物をＥｔＯＡｃで処理し、得られた懸濁液を濾別した。この固形物を真空炉（５０℃）で乾燥させて、生成物１６のＨＣｌ塩を淡黄色の固形物として得た（５８ｍｇ、収率４８％）。

【０２３５】

Ｅ１７．生成物１７の調製

【化１３６】



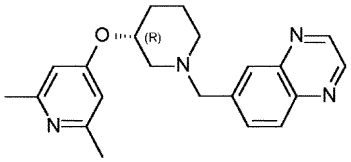
17

ジイソプロピルエチルアミン（０．９４ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）を中間体４（２９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、ビスＨＣｌ塩）のＤＣＭ（０．５８ｍＬ）溶液に室温で撹拌しながら添加し、この混合物を室温で５分間撹拌した。中間体１２（２２．３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で９６時間さらに撹拌した。この反応混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチした。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、０／１００～１５／８５）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物１７を透明膜として得た（７．６ｍｇ、収率２０％）。

【０２３６】

Ｅ１８．生成物１８の調製

【化１３７】



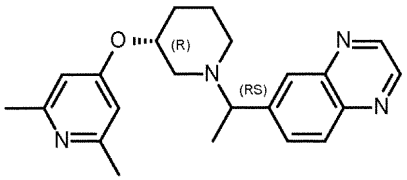
18

ジイソプロピルエチルアミン（０．１７７ｍＬ、１．０３ｍｍｏｌ）を中間体２ａ（５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）のＤＣＭ（１．１ｍＬ）溶液に室温で撹拌しながら添加し、この混合物を室温で５分間撹拌し、キノキサリン－６－カルバルデヒド（ＣＡＳ：１３０３４５－５０－５；３９ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６５．５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$でクエンチした。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　０／１００～１０／９０）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物１８を無色の粘着質固形物として得た（３３ｍｇ、収率４６％）。

【０２３７】

Ｅ１９．生成物１９の調製

【化１３８】



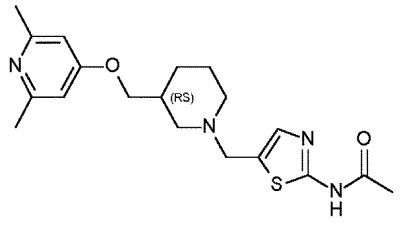
19

室温におけるトリエチルアミン（０．０３４ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）、中間体２ａ（３０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）および６－（１－クロロエチル）－キノキサリン（ＣＡＳ：１８８４１５５－５２－５；４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（１．１ｍＬ）中に含む混合物であり、この混合物を室温で１２０時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　０／１００～１０／９０）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して残渣を得、これを逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８　ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）３０×１００ｍｍ　５μｍ、移動相：８１％　１０ｍＭ　NH_4CO_3H　ｐＨ９溶液（水中）、１９％CH_3CNから６４％　１０ｍＭ　NH_4CO_3H　ｐＨ９溶液（水中）、３６％CH_3CNへの勾配）によりさらに精製して、生成物１９を得た（２．８ｍｇ、収率６％、ジアステレオ異性体５５：４５の混合物）。

【０２３８】

Ｅ２０．生成物２０の調製

【化１３９】



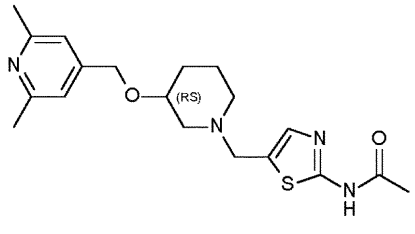
20

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６０．２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を中間体２３（５２ｍｇ、ビス塩化水素塩）、中間体１２（６９．１ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０８５ｍＬ、０．６１ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（５ｍＬ）溶液にN_2雰囲気下、室温で撹拌しながら添加した。この混合物をさらに室温で終夜撹拌した。この反応混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　１０：１）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物２０を白色固形物として得た（４５ｍｇ、収率５８％）。

【０２３９】

Ｅ２１．生成物２１の調製

【化１４０】



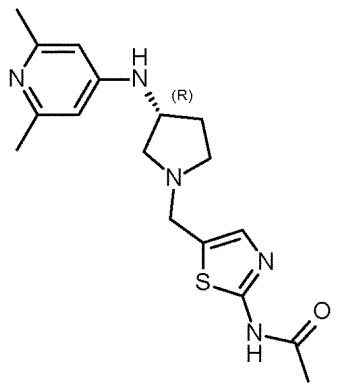
21

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１３０．８ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を中間体２５（７５ｍｇ、０．３４３ｍｍｏｌ）、中間体１２（７０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液にN_2雰囲気下、室温で撹拌しながら添加した。この混合物をさらに室温で終夜撹拌した。この反応混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、０／１００～１／１０）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物２１（６７ｍｇ、収率４６％）を無色の油状物として得た。この油状物をＤＣＭに溶解し、１当量のＨＣｌ（４Ｍ溶液（１，４－ジオキサン中）を加えた。揮発性物質を真空中で蒸発させ、こうして得られた残渣をジイソプロピルエーテルでトリチュレートして、生成物２１のＨＣｌ塩を得た（５６ｍｇ、収率４２％）。

【０２４０】

Ｅ２２．生成物２２の調製

【化１４１】



22

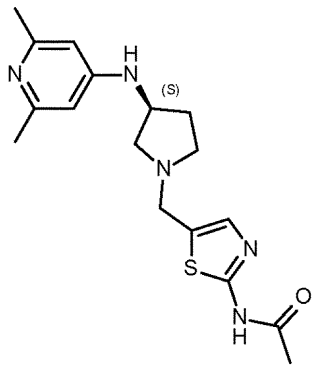
トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１６６．２ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）および中間体１２（５３．４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を中間体２７（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．５ｍＬ）溶液に室温で撹拌しながら添加した。この混合物を室温で

１８時間さらに撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８　ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）３０×１００ｍｍ　５μｍ、移動相：８０％　０．１％ＮＨ$_4$ＣＯ$_3$Ｈ／ＮＨ$_4$ＯＨ　ｐＨ９溶液（水中）、２０％ＣＨ$_3$ＣＮから０％　０．１％ＮＨ$_4$ＣＯ$_3$Ｈ／ＮＨ$_4$ＯＨ　ｐＨ９溶液（水中）、１００％ＣＨ$_3$ＣＮへの勾配）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物画分を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　０／１００～１０／９０）によりさらに精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、生成物２２を黄色の固形物として得た（１７ｍｇ、収率１９％）。

【０２４１】

Ｅ２３．生成物２３の調製

【化１４２】



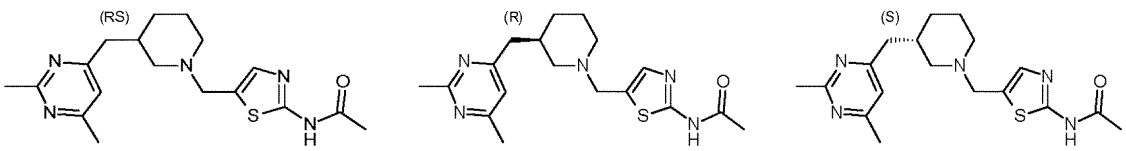
23

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１６６．２ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）および中間体１２（５３．４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を中間体２７（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．５ｍＬ）溶液に室温で撹拌しながら添加した。この混合物を室温で１８時間さらに撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８　ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）３０×１００ｍｍ　５μｍ、移動相：８０％　０．１％ＮＨ$_4$ＣＯ$_3$Ｈ／ＮＨ$_4$ＯＨ　ｐＨ９溶液（水中）、２０％ＣＨ$_3$ＣＮから０％　０．１％ＮＨ$_4$ＣＯ$_3$Ｈ／ＮＨ$_4$ＯＨ　ｐＨ９溶液（水中）、１００％ＣＨ$_3$ＣＮへの勾配）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物画分を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　０／１００～１０／９０）によりさらに精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、生成物２３を黄色の固形物として得た（１９ｍｇ、収率２１％）。

【０２４２】

Ｅ２４．生成物２４、２５および２６の調製

【化１４３】



24　　25　　26

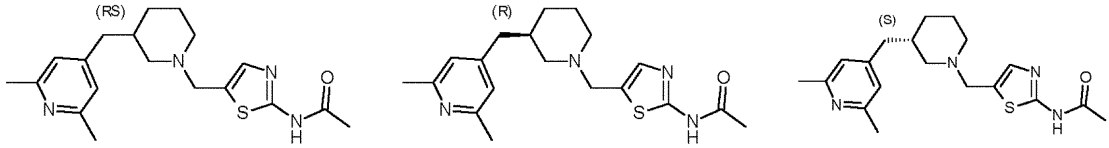
中間体１２（１．１６ｇ、６．７９ｍｍｏｌ）を中間体３２（０．９３ｇ、４．５３ｍ

ｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（３０．８ｍＬ）溶液に室温で撹拌しながら添加した。この混合物を室温で３０分間さらに撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．９２ｇ、９ｍｍｏｌ）を添加し、次いでこの反応混合物を室温で終夜撹拌した。この反応混合物をNH_4OH（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、１０％NH_3／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　０／１００～１０／９０）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、生成物２４を白色の泡状物として得た（１．１ｇ、収率６８％）。生成物２４（１．１ｇ）を分取ＳＦＣ（固定相：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）Ｄｉａｃｅｌ　ＩＣ　２０×２５０ｍｍ；移動相：CO_2、ｉＰｒＯＨ＋０．４ｉＰｒNH_2）に供して、生成物２５（４７８ｍｇ）および生成物２６（４４９ｍｇ）をいずれも白色の泡状物として得た。

【０２４３】

Ｅ２５．生成物２７、２８および２９の調製

【化１４４】



27　28　29

中間体１２（１．１７ｇ、６．９ｍｍｏｌ）を中間体３４（０．９４ｇ、４．６ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（３１．２ｍＬ）溶液に室温で撹拌しながら添加した。この混合物を室温で３０分間さらに撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．９５ｇ、９．２ｍｍｏｌ）を添加し、次いでこの反応混合物を室温で終夜撹拌した。この反応混合物をNH_4OH（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、１０％NH_3／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　０／１００～１０／９０）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、生成物２７を黄色の泡状物として得た（１．２ｇ、収率７３％）。

【０２４４】

生成物２７（１．２ｇ）を分取ＳＦＣ（固定相：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）Ｄｉａｃｅｌ　ＩＣ　２０×２５０ｍｍ；移動相：CO_2、ｉＰｒＯＨ＋０．４ｉＰｒNH_2）に供し、アセトニトリルによる結晶化後、生成物２８（５６５ｍｇ）および生成物２９（５０８ｍｇ）をいずれも白色の固形物として得た。

【０２４５】

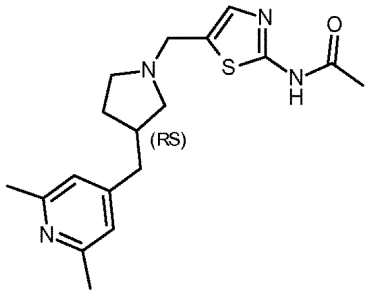
あるいは、生成物２８は、以下の反応手順によって調製した：中間体（３Ｒ）－３４（２０ｇ、７２．１４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２００ｍＬ）中に含むスラリーにトリエチルアミン（４０．１１ｍＬ、２８８．６ｍｍｏｌ）を窒素下、１０℃で撹拌しながら添加した（４００ｍＬ　ＥａｓｙＭａｘ容器、オーバーヘッド撹拌器）。添加後、バッチを２０℃に温め、中間体１２（１４．７３ｇ、８６．５ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を３０分間撹拌し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（４５．８７ｇ、２１６．４ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。バッチを２時間撹拌し、次いで５０℃に加温し、この温度で１５分間撹拌した。反応混合物を２０℃に冷却し、水（２００ｍＬ）および塩化アンモニウム（１００ｍＬ　ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチした。次いで、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を添加し、相を分離した（水性ｐＨ約６、水層中の所望の生成物）。次いで、有機層を水（２×２００ｍＬ）で逆抽出した。次いで、ＥｔＯＡｃ（３

００ｍＬ）を合わせた水層に添加し、２Ｎ　ＮａＯＨの添加によってｐＨを７に調整した。相を分離させ、水相をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で逆抽出した。有機物をまとめて塩水（３００Ｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させた。固形物を濾過し、溶媒を減圧下で乾燥するまで蒸留した。粗物質を順相カラムクロマトグラフィー（シリカ、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　０／１００～８／９２）により精製した。所望の画分を集め、溶媒を減圧下で蒸発させて、生成物２８（２１３ｇ、収率８６％）を淡黄色の固形物として得た。

【０２４６】

Ｅ２６．生成物３０の調製

【化１４５】



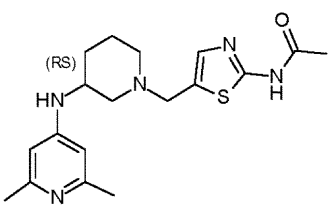
30

中間体１２（９３ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を中間体３７（８３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、トリフルオロ酢酸塩）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液中に室温で撹拌しながら添加した。この混合物を室温で３０分間さらに撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２３１．２ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を添加し、次いでこの反応混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、追加のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１１５．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で3時間撹拌した。次いで、追加のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１１５．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で2時間撹拌した。この反応混合物をNH_4OH（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を自動フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ＥｔＯＡ／ヘプタン、０／１００～１００／０、次いでＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ　０／１００～１０／９０）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して生成物を含有する画分を得、これを逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８　ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）３０×１００ｍｍ　５μｍ、移動相：８１％　０．１％NH_4CO_3H／NH_4OH　ｐＨ９溶液（水中）、１９％CH_3CNから６４％　０．１％NH_4CO_3H／NH_4OH　ｐＨ９溶液（水中）、３６％$CHCH_3CN$への勾配）によりさらに精製して、生成物３０を白色の固形物として得た（１７．１ｍｇ、収率１８．２％）。

【０２４７】

Ｅ２７．生成物３１の調製

【化１４６】



31

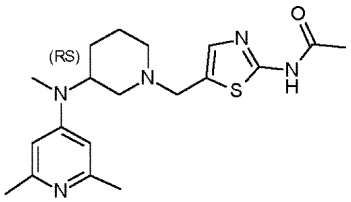
トリエチルアミン（０．２６ｍＬ、１．８６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ／ＭｅＯＨ中のラセミ中間体１７（１５０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）に添加した。この混合物を１０

分間撹拌し、次いで揮発性物質を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を乾燥ＴＨＦ（３ｍＬ）に溶解し、次いで中間体１２（２１１．２ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１８４．１ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この混合物を室温で８時間さらに撹拌した。次いで、酢酸（０．０３５ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）および追加のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１８４．１ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１８４．１ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）および追加の中間体１２（５２．８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で１８時間撹拌した。この反応混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を逆相クロマトグラフィー、９０％　２５ｍＭ　NH_4CO_3H－１０％CH_3CN／ＭｅＯＨ（１：１）～５４％　２５ｍＭ　NH_4CO_3H－４６％CH_3CN／ＭｅＯＨ（１：１）により精製して、生成物３１を得た（４２．３ｍｇ、収率１８．６％）。

【０２４８】

Ｅ２８．生成物３２の調製

【化１４７】



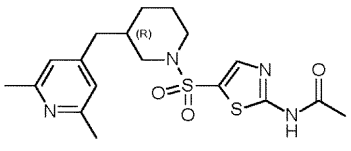
32

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、ビスＨＣｌ塩）および中間体１２（８３．８ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）を中間体４１（５４ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（７．５ｍＬ）溶液にN_2雰囲気下、室温で添加した。この混合物をさらに室温で終夜撹拌した。次いで、酢酸（０．０１４ｍＬ、０．２４６ｍｍｏｌ）および追加の中間体１２（２０ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）を室温で添加し、この反応混合物をN_2雰囲気下で終夜さらに撹拌した。この反応混合物を$NaHCO_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。こうして得られた残渣を逆相クロマトグラフィー（開始：有機相５％／水相９５％；終了：有機相３７％／水相６３％有機層：アセトニトリル：ＭｅＯＨ　１：１；水相：６５ｍＭ　NH_4OAc：アセトニトリル　９０：１０）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物３２を得た（１２ｍｇ、収率１３％）。

【０２４９】

Ｅ２９．生成物３３の調製

【化１４８】



33

２－アセチルアミノ－チアゾール－５－スルホニルクロリド（ＣＡＳ：６５４０７２－７１－６、１４０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を中間体（３Ｒ）－Ｉ－３０（１１８．８ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、ビスＨＣｌ塩）およびジイソプロピルエチルアミン（０．３２ｍＬ、１．８６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．６２ｍＬ）溶液に０℃で撹拌しながら少量ずつ添

加し、この混合物を０℃で１時間さらに撹拌した。ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）を添加し、有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。こうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、７ＮのＮＨ$_3$溶液（ＭｅＯＨ中）／ＤＣＭ　０／１００～４／９６）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して、生成物３３を白色の固形物として得た（５３．８ｍｇ、収率２３％）。

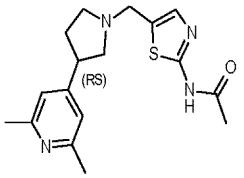
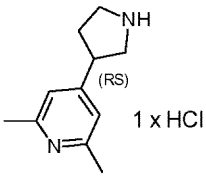
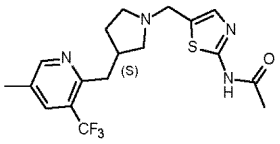
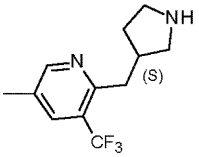
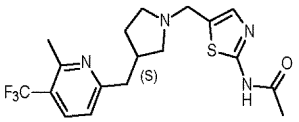
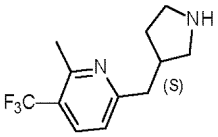
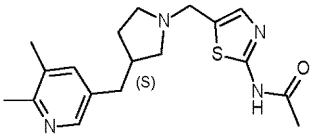
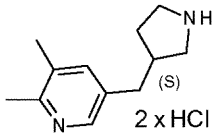
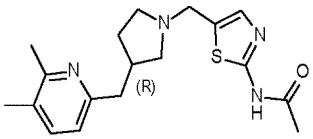
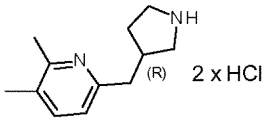
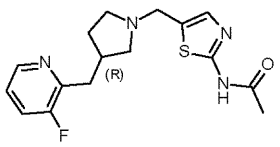
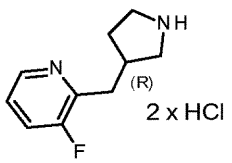
【０２５０】

生成物３４～４３、４５～７７、７９～８６、８９～９２、９７～９９、１０１～１１３、１１５、１２６～１２９、１３２、１４０、１４３、１４５～１４７、１５０～１５５、１５７～１６６および１６９の調製。

以下の化合物を、ＤＣＭ中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いて、対応するアミン中間体およびアルデヒド中間体から出発して生成物２０を調製するために記載したものと同様の還元的アミノ化手順に従って調製した。溶媒、還元剤の変化を下記の表に記載する。塩基または酸を使用した場合、これも下記の表Ａに示す。

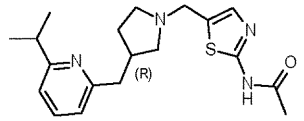
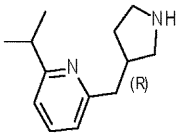
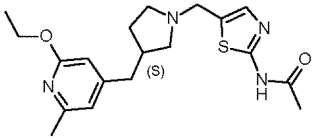
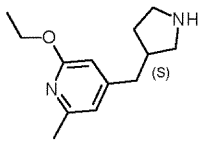
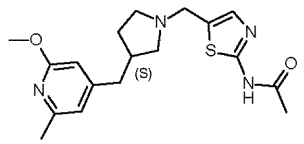
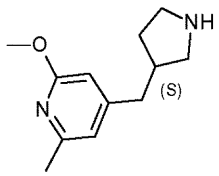
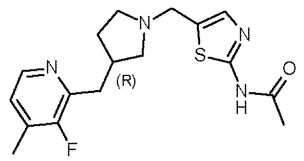
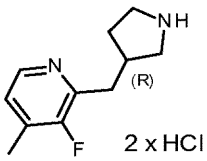
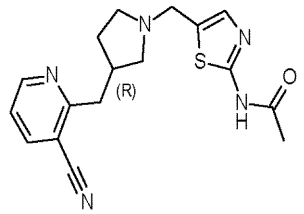
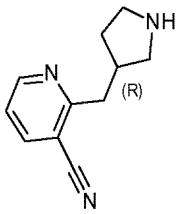
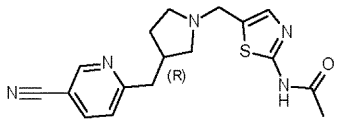
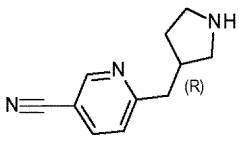
【０２５１】

【表２３】

生成物	中間体アミン	中間体アルデヒド	注釈
 34	 I-42	I-12	溶媒: 1,2-ジクロロエタン
 35	 I-43	I-12	--
 36	 I-44	I-12	--
 37	 I-45	I-12	塩基: NEt_3
 38	 I-46	I-12	塩基: NEt_3
 39	 I-47	I-12	塩基: NEt_3

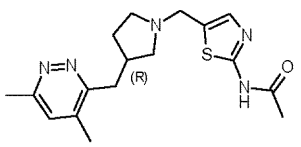
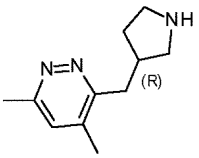
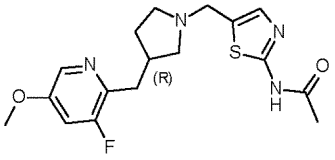
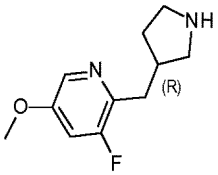
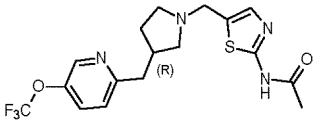
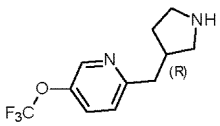
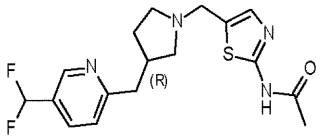
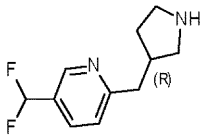
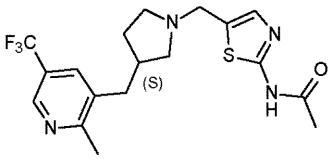
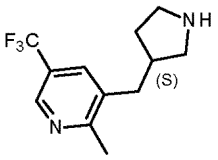
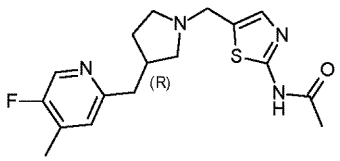
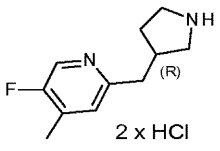
【０２５２】

【表２４】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 40	 I-48	I-12	溶媒: 1,2- ジクロロエタン
 41	 I-49	I-12	--
 42	 I-50	I-12	--
 43	 I-51	I-12	塩基: NEt_3
 45	 I-52	I-12	--
 46	 I-53	I-12	--

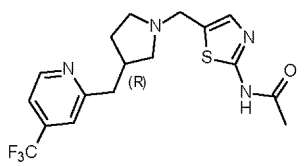
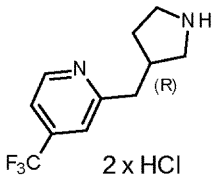
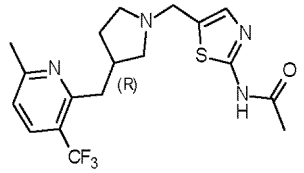
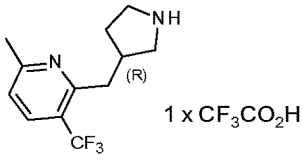
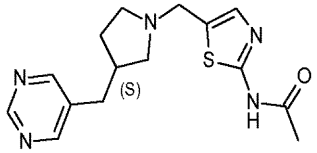
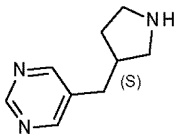
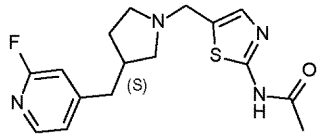
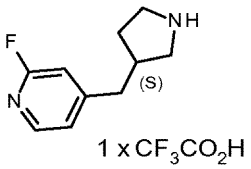
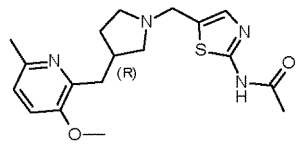
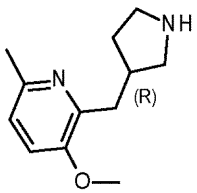
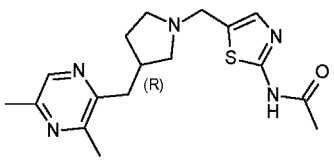
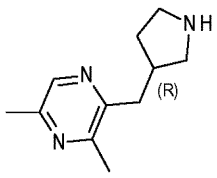
【０２５３】

【表２５】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 47	 I-54	I-12	--
 48	 I-55	I-12	--
 49	 I-56	I-12	**溶媒**: 1,2- **ジクロロエタン**
 50	 I-57	I-12	**溶媒**: 1,2- **ジクロロエタン**
 51	 I-58	I-12	--
 52	 2 x HCl I-59	I-12	**塩基**: NEt_3

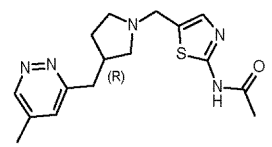
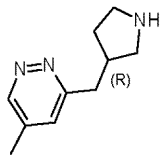
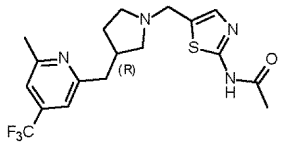
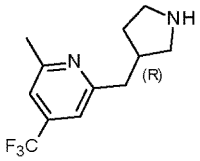
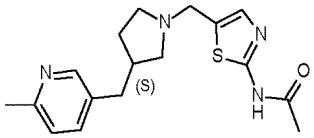
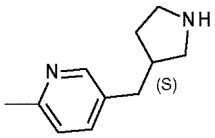
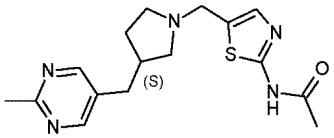
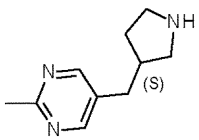
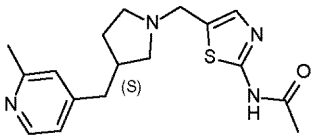
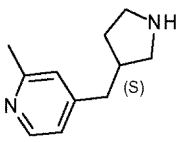
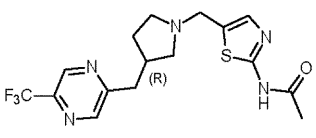
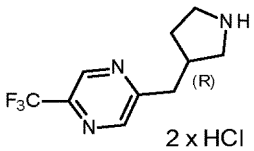
【０２５４】

【表２６】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 53	 I-60	I-12	塩基: NEt_3
 54	 I-61	I-12	--
 55	 I-62	I-12	--
 56	 I-63	I-12	塩基: NEt_3 添加剤: 触媒 CH_3COOH
 57	 I-64	I-12	--
 58	 I-65	I-12	--

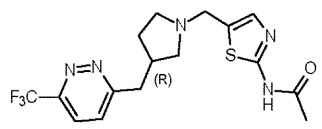
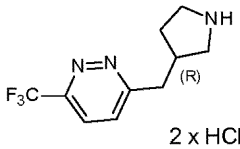
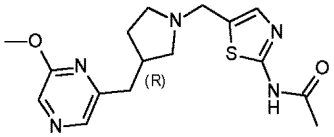
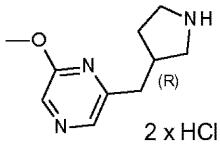
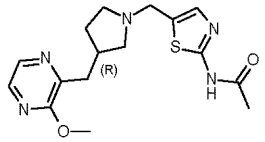
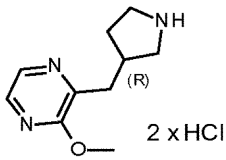
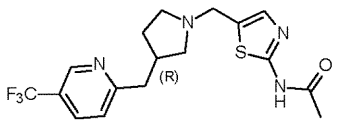
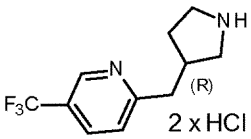
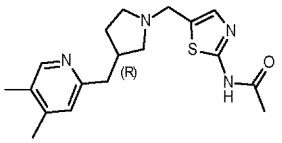
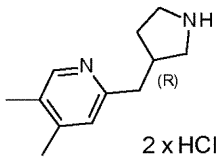
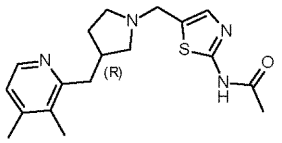
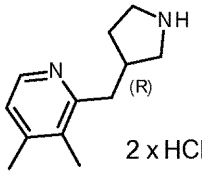
【０２５５】

【表２７】

生成物	中間体アミン	中間体アルデヒド	注釈
 59	 I-66	I-12	--
 60	 I-67	I-12	--
 61	 I-68	I-12	--
 62	 I-69	I-12	溶媒: 1,2-ジクロロエタン
 63	 I-70	I-12	--
 64	 I-71	I-12	塩基: NEt_3

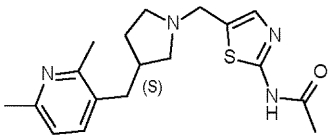
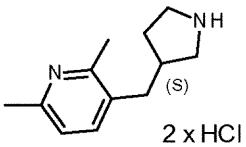
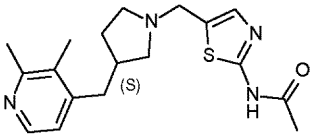
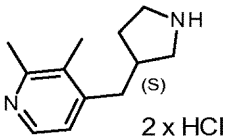
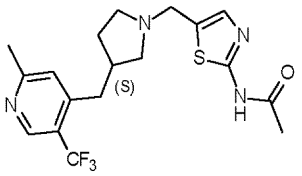
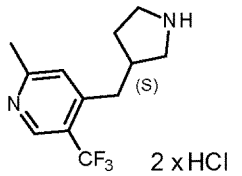
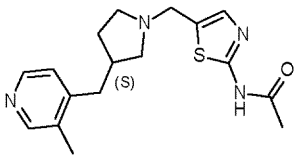
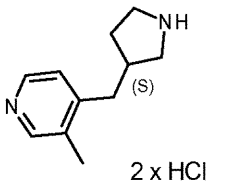
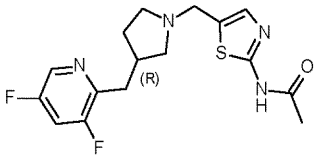
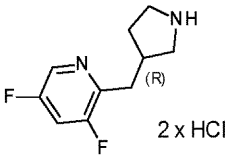
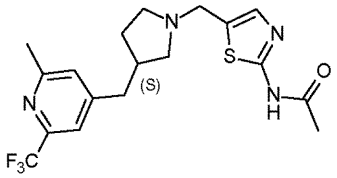
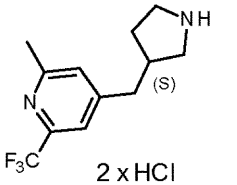
【０２５６】

【表２８】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 65	 2 x HCl I-72	I-12	塩基: NEt_3
 66	 2 x HCl I-73	I-12	塩基: NEt_3
 67	 2 x HCl I-74	I-12	塩基: NEt_3
 68	 2 x HCl I-75	I-12	塩基: NEt_3
 69	 2 x HCl I-76	I-12	塩基: NEt_3
 70	 2 x HCl I-77	I-12	塩基: NEt_3

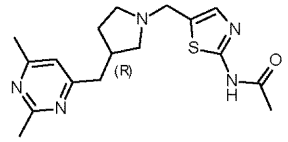
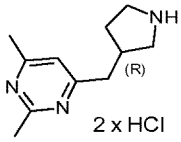
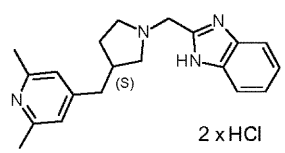
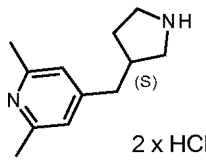
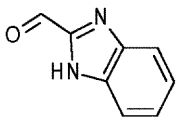
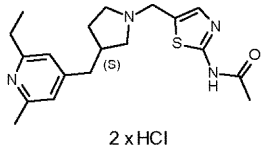
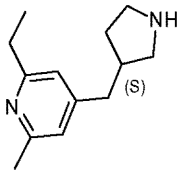
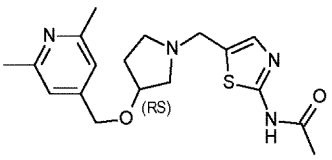
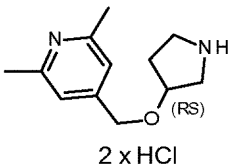
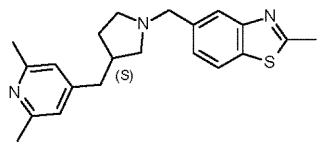
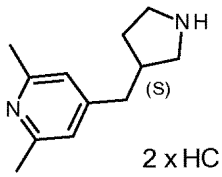
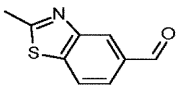
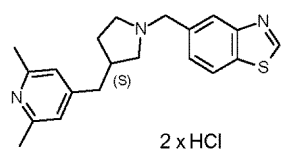
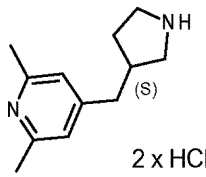
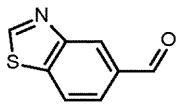
【０２５７】

【表２９】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 71	 I-78	I-12	塩基: NEt_3
 72	 I-79	I-12	塩基: NEt_3
 73	 I-80	I-12	塩基: NEt_3
 74	 I-81	I-12	塩基: NEt_3
 75	 I-82	I-12	塩基: NEt_3
 76	 I-83	I-12	塩基: NEt_3

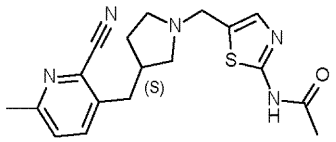
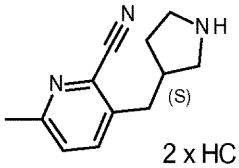
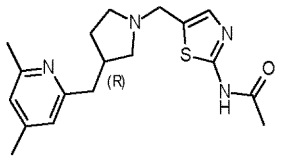
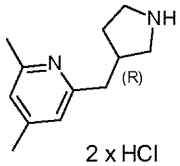
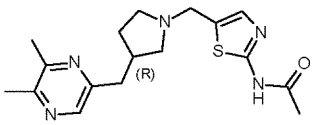
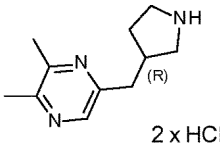
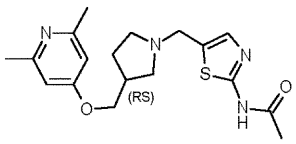
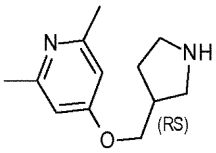
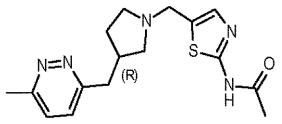
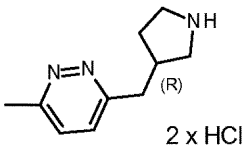
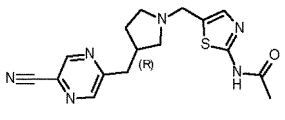
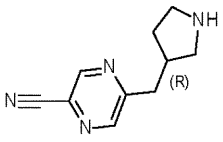
【０２５８】

【表３０】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 77	 I-84	I-12	塩基: NEt_3
 79	 (3*S*)-I-37	 CAS 3314-30-5	塩基: NEt_3 共溶媒: MeOH
 80	 I-85	I-12	--
 81	 I-86	I-12	--
 82	 (3*S*)-I-37	 CAS 20061-46-5	塩基: NEt_3 共溶媒: MeOH
 83	 (3*S*)-I-37	 CAS 394223-38-2	塩基: NEt_3 共溶媒: MeOH

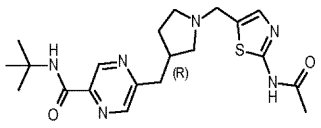
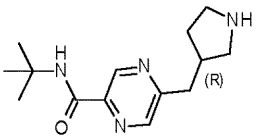
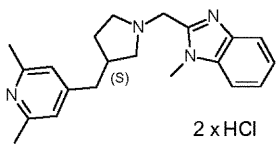
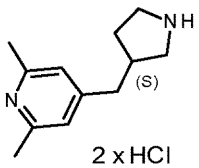
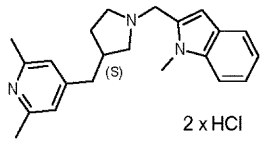
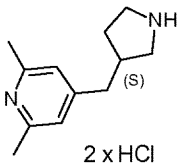
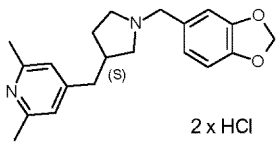
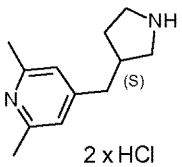
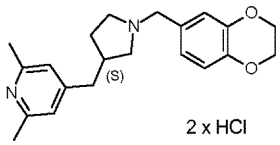
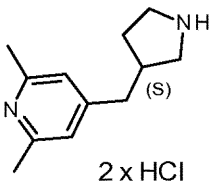
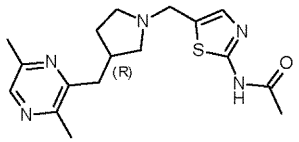
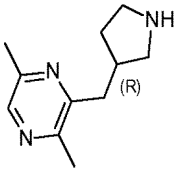
【０２５９】

【表３１】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 84	 I-87	I-12	塩基: NEt_3
 85	 I-88	I-12	塩基: NEt_3
 86	 I-89	I-12	塩基: NEt_3
 89	 I-90	I-12	共溶媒: MeOH
 90	 I-91	I-12	塩基: NEt_3
 91	 I-92	I-12	塩基: NEt_3

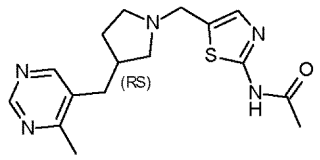
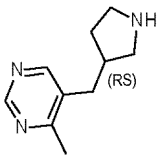
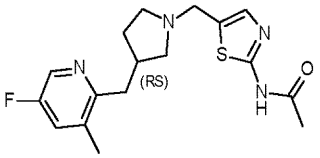
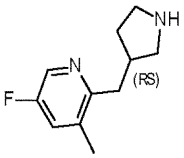
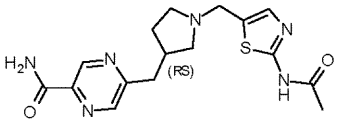
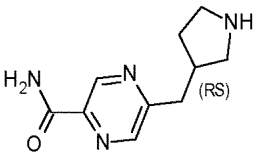
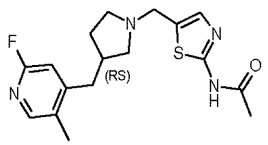
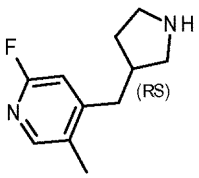
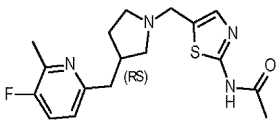
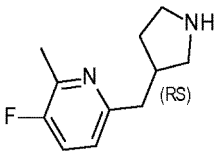
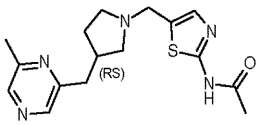
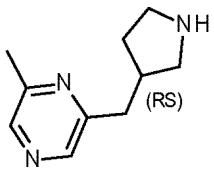
【０２６０】

【表３２】

生成物	中間体アミン	中間体アルデヒド	注釈
 92	 I-93	I-12	塩基: NEt_3
 97	 (3*S*)-I-37	CAS 3012-80-4	塩基: NEt_3 共溶媒: MeOH
 98	 (3*S*)-I-37	CAS 27421-51-8	塩基: NEt_3
 99	 (3*S*)-I-37	CAS 120-57-0	塩基: NEt_3
 101	 (3*S*)-I-37	CAS 29668-44-8	塩基: NEt_3
 102	 I-94	I-12	塩基: NEt_3

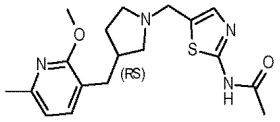
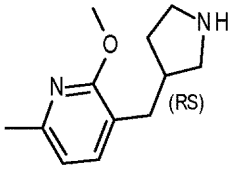
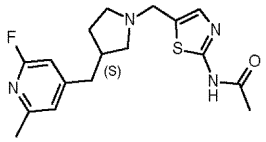
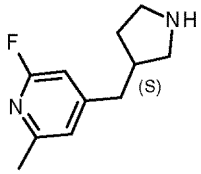
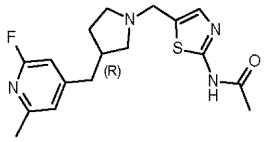
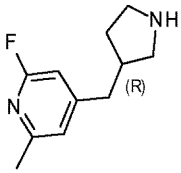
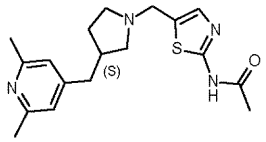
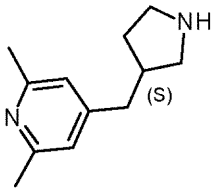
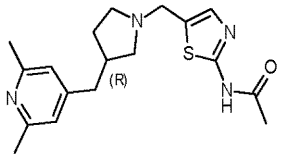
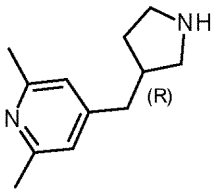
【０２６１】

【表３３】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 103	 I-95	I-12	--
 104	 I-96	I-12	塩基: NEt_3
 105	 I-97	I-12	--
 106	 I-98	I-12	--
 107	 I-99	I-12	--
 108	 I-100	I-12	--

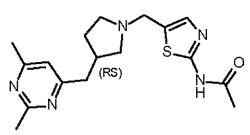
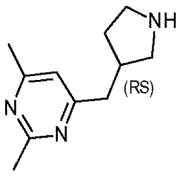
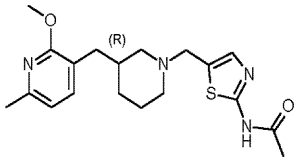
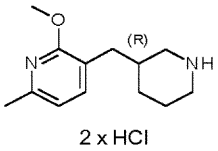
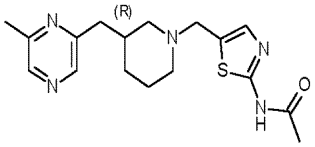
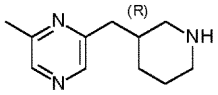
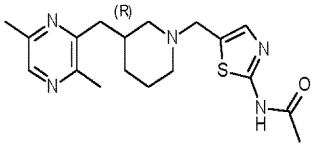
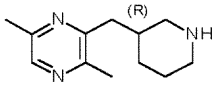
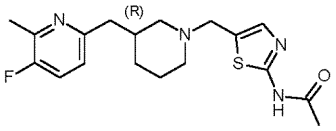
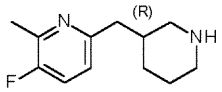
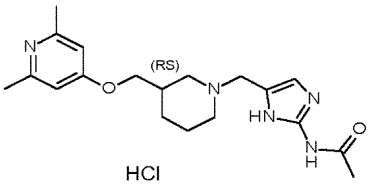
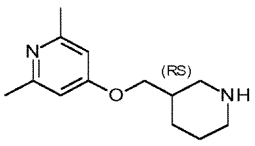
【０２６２】

【表３４】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 109	 I-101	I-12	--
 110	 I-102	I-12	--
 111	 I-103	I-12	--
 112	 (3*S*)-I-37	I-12	--
 113	 (3*R*)-I-37	I-12	--

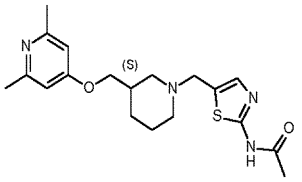
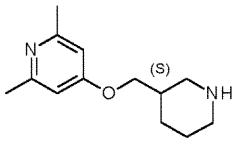
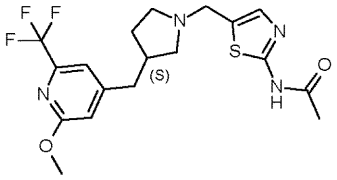
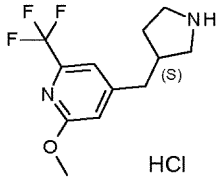
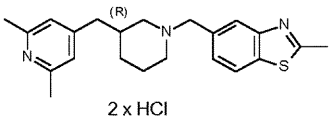
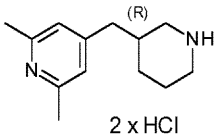
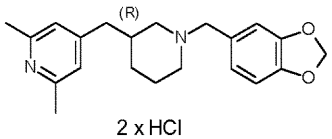
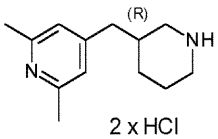
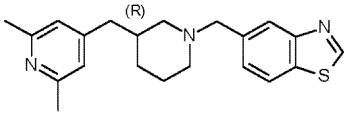
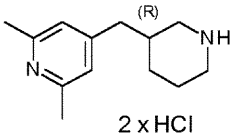
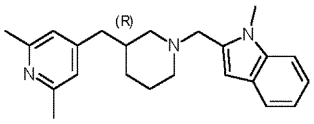
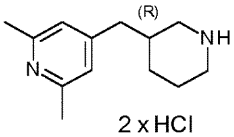
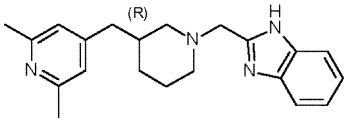
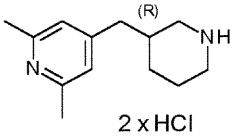
【０２６３】

【表３５】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 115	 I-104	I-12	--
 126	 2 x HCl I-105	I-12	塩基: NEt_3
 127	 1 x HCl I-106	I-12	塩基: NEt_3
 128	 1 x HCl I-107	I-12	塩基: NEt_3
 129	 2 x HCl I-108	I-12	塩基: NEt_3
 HCl 132	 I-23	CAS: 917919-66-5	還元剤: シアノ 水素化ホウ素 ナトリウム 溶媒: MeOH 酸: CH3COOH

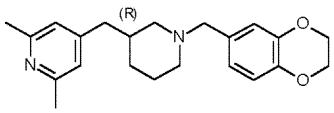
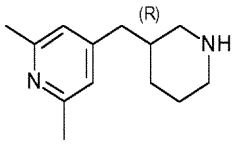
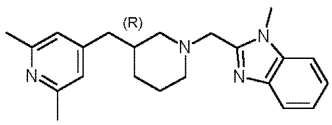
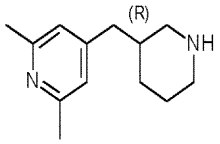
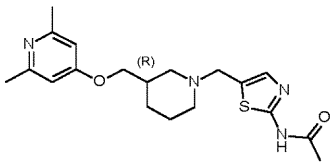
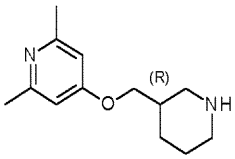
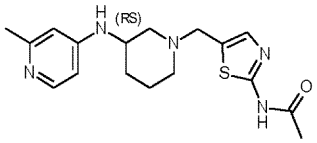
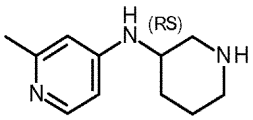
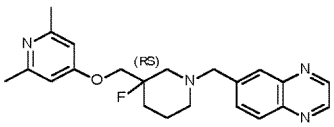
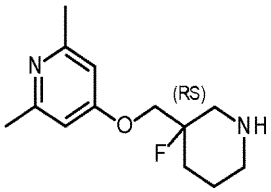
【０２６４】

【表３６】

生成物	中間体アミン	中間体アルデヒド	注釈
 140	 (3*S*)-I-23	I-12	還元剤: シアノ水素化ホウ素ナトリウム
 143	 I-224	I-12	溶媒: 1,2-ジクロロエタン
 145	 (3*R*)-I-34	CAS 20061-46-5	塩基: NEt_3
 146	 (3*R*)-I-34	CAS 120-57-0	塩基: NEt_3
 147	 (3*R*)-I-34	CAS 211915-06-9	塩基: NEt_3 共溶媒: MeOH
 150	 (3*R*)-I-34	CAS 27421-51-8	塩基: NEt_3 共溶媒: MeOH
 151	 (3*R*)-I-34	CAS 3314-30-5	塩基: NEt_3 共溶媒: MeOH

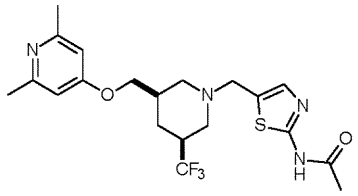
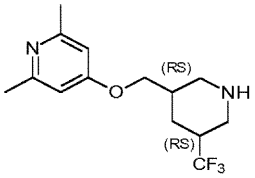
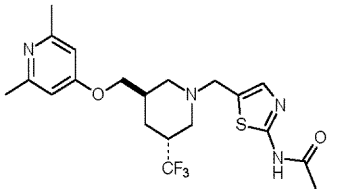
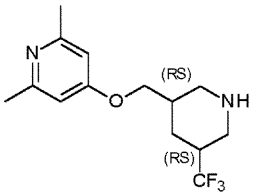
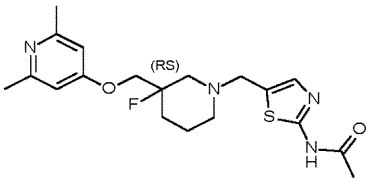
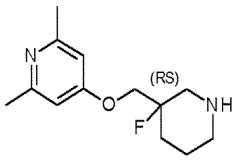
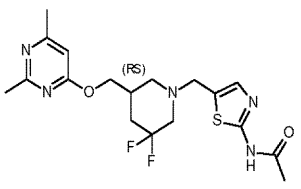
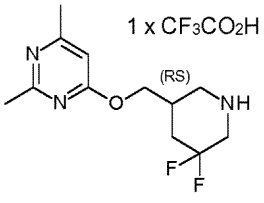
【０２６５】

【表３７】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 152	 (3*R*)-I-34	CAS 29668-44-8	--
 153	 (3*R*)-I-34	CAS 3012-80-4	共溶媒: MeOH
 154	 (3*R*)-I-23	I-12	--
 155	 I-109	I-12	溶媒: THF 添加剤: CH_3COOH
 157	 I-119	CAS 130345-50-5	還元剤: シアノ 水素化ホウ素 ナトリウム 溶媒: MeOH 添加剤: CH_3COOH

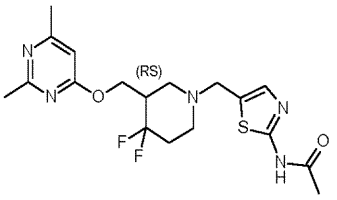
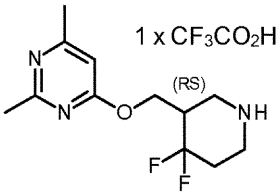
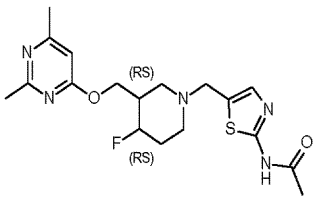
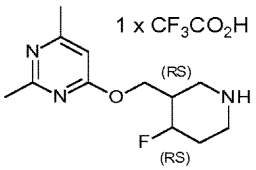
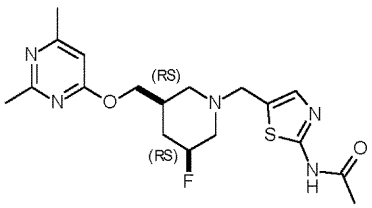
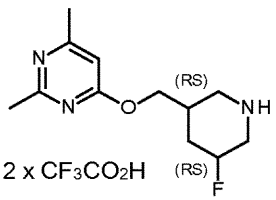
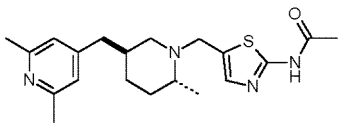
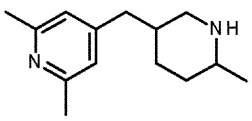
【０２６６】

【表３８】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 単一ジアステレオ異性体(シス)ラセミ体 158	 I-120	I-12	還元剤: シアノ 水素化ホウ素 ナトリウム 溶媒: MeOH 添加剤: CH_3COOH
 単一ジアステレオ異性体(トランス)ラセミ体 159	 I-120	I-12	還元剤: シアノ 水素化ホウ素 ナトリウム 溶媒: MeOH 添加剤: CH_3COOH
 160	 I-119	I-12	還元剤: シアノ 水素化ホウ素 ナトリウム 溶媒: MeOH 添加剤: CH_3COOH/ CH_3COONa
 161	 I-121	I-12	還元剤: シアノ 水素化ホウ素 ナトリウム 溶媒: MeOH 添加剤: CH_3COOH/ CH_3COONa

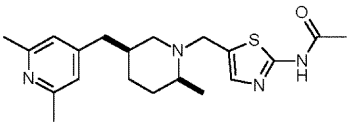
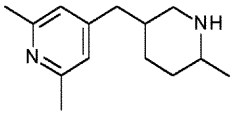
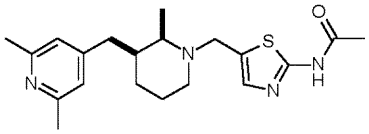
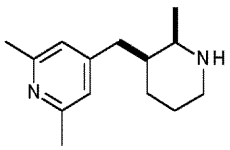
【０２６７】

【表３９】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 162	 I-122	I-12	還元剤: シアノ 水素化ホウ素 ナトリウム 溶媒: MeOH 添加剤: CH_3COOH/ CH_3COONa
 163	 I-123	I-12	還元剤: シアノ 水素化ホウ素 ナトリウム 溶媒: MeOH 添加剤: CH_3COOH/ CH_3COONa
 単一ジアステレオ異性体シスラセミ体 164	 I-124	I-12	還元剤: シアノ 水素化ホウ素 ナトリウム 溶媒: MeOH 添加剤: CH_3COOH/ CH_3COONa
 単一ジアステレオ異性体(トランス)ラセミ体 165	 cis/trans 混合物 I-125	I-12	塩基: NEt_3 溶媒: ACN

【０２６８】

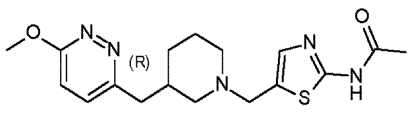
【表４０】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 単一ジアステレオ異性体(シス)ラセミ体 166	 シス/トランス混合物 I-125	I-12	塩基: NEt_3 溶媒: ACN
 単一ジアステレオ異性体(シス)ラセミ体 169	 シスラセミ体 I-126	I-12	還元剤: $NaBH(OAc)_3$/$NaBH_3CN$ 溶媒: DCM/MeOH 添加剤: CH_3COOH

【０２６９】

Ｅ３０．生成物４４の調製

【化１４９】



44

ナトリウムメトキシド（０．３ｍＬ、１．６３ｍｍｏｌ、３０％（ＭｅＯＨ中））を中間体１１１（２０ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（１１ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．３ｍＬ）溶液にN_2雰囲気下で撹拌しながら添加した。管を封止し、混合物を１００℃で１時間撹拌した。次いで、この反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、続いてNH_4OH（ａｑ、ｓａｔ．ｓｌｔｎ．）および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、真空中で濃縮した。ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）ＳＣＸ２カートリッジを用い、７Ｍのアンモニア溶液（メタノール中）で溶出するイオン交換クロマトグラフィーにより、粗生成物を精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮した。得られた油状物をＲＰ　ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８　ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）３０×１００ｍｍ　５μｍ、移動相：８０％　NH_4HCO_3　０．２５％溶液（水中）、２０％CH_3CNから６０％　NH_4HCO_3　０．２５％溶液（水中）、４０％CH_3CNへの勾配）により精製した。所望の画分を真空中で濃縮して、生成物４４（６ｍｇ、収率３６％）を白色の固形物として得た。

【０２７０】

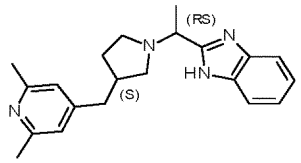
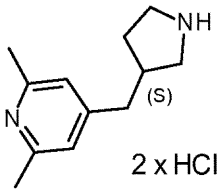
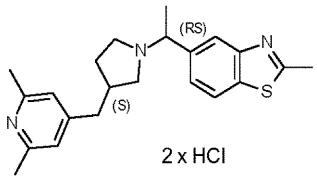
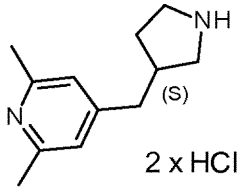
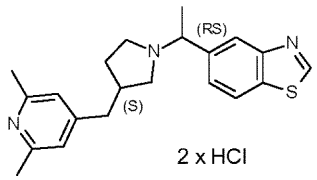
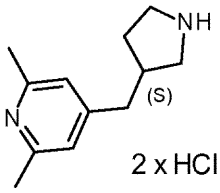
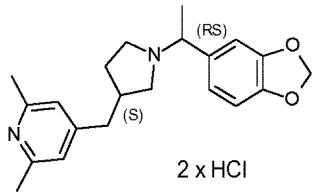
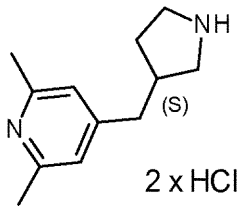
生成物７８、８７、８８、９３、９４、９５、９６、１００、１１４、１１６～１１９、１３９、１４１、１４２、１４４、１４８、１４９、１５６の調製

以下の化合物を、ＤＣＭ中のトリエチルアミン、シアノ水素化ホウ素ナトリウムおよびチタンテトライソプロポキシドを用いて、対応するアミン中間体およびメチルケトン中間体から出発して生成物１１を調製するために記載したものと同様の還元的アミノ化手順に

従って調製した。溶媒、還元剤の変化を下記の表Ｂに記載する。

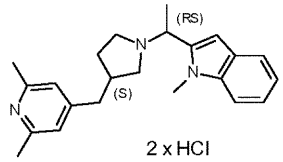
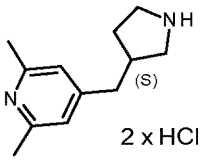
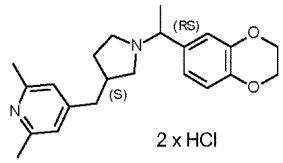
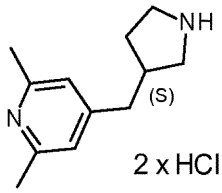
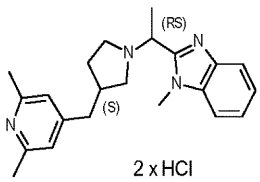
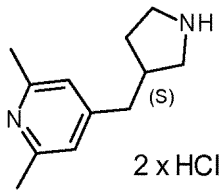
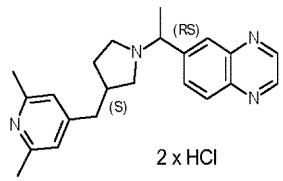
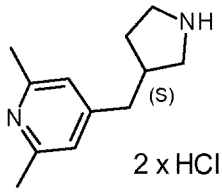
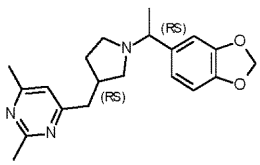
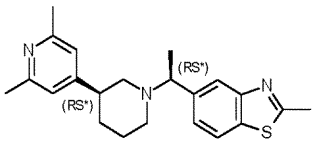
【０２７１】

【表４１】

生成物	中間体アミン	中間体 アルデヒド	注釈
 78	 (3*S*)-I-37	CAS 18773-95-0	--
 87	 (3*S*)-I-37	CAS 20077-88-7	--
 88	 (3*S*)-I-37	CAS 90347-90-3	--
 93	 (3*S*)-I-37	CAS 3162-29-6	--

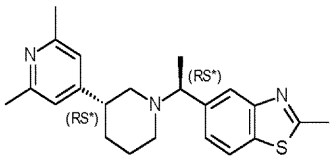
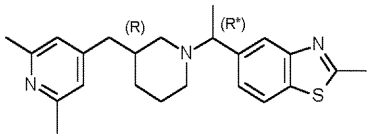
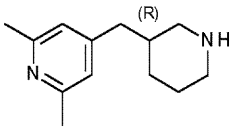
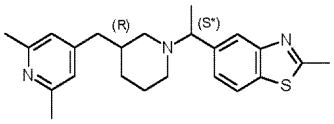
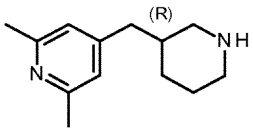
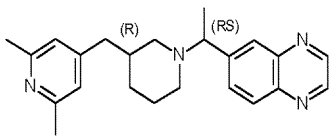
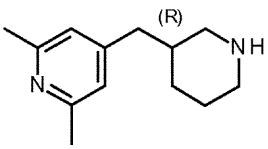
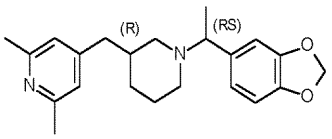
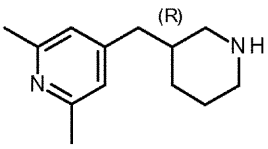
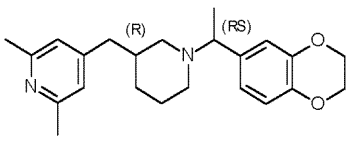
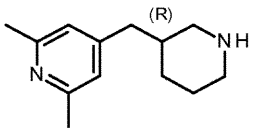
【０２７２】

【表４２】

生成物	中間体アミン	中間体アルデヒド	注釈
 2 x HCl 94	 2 x HCl (3*S*)-I-37	CAS 16498-68-3	--
 2 x HCl 95	 2 x HCl (3*S*)-I-37	CAS 2879-20-1	--
 2 x HCl 96	 2 x HCl (3*S*)-I-37	CAS 942-25-6	**溶媒**: THF
 2 x HCl 100	 2 x HCl (3*S*)-I-37	CAS 83570-42-7	--
 114	I-104	CAS 3162-29-6	**溶媒**: EtOH
 116	I-15	CAS 20077-88-7	**溶媒**: 1,2-ジクロロエタン

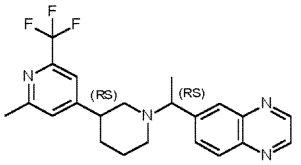
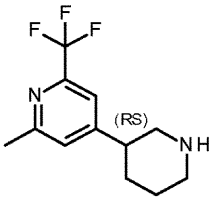
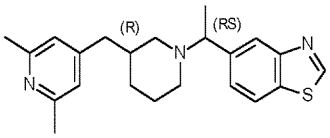
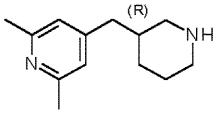
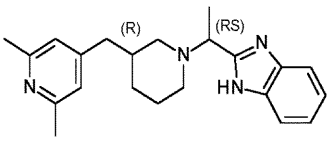
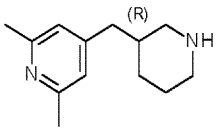
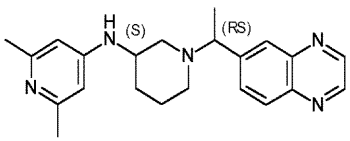
【０２７３】

【表４３】

生成物	中間体アミン	中間体アルデヒド	注釈
 117	I-15	CAS 20077-88-7	溶媒: 1,2-ジクロロエタン
 2 x HCl 118	 2 x HCl (3*R*)-I-34	CAS 20077-88-7	溶媒: 1,2-ジクロロエタン
 2 x HCl 119	 2 x HCl (3*R*)-I-34	CAS 20077-88-7	溶媒: 1,2-ジクロロエタン
 2 x HCl 139	 2 x HCl (3*R*)-I-34	CAS 83570-42-7	--
 2 x HCl 141	 2 x HCl (3*R*)-I-34	CAS 3162-29-6	--
 2 x HCl 142	 2 x HCl (3*R*)-I-34	CAS 2879-20-1	--

【０２７４】

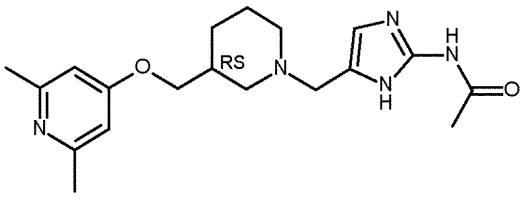
【表４４】

生成物	中間体アミン	中間体アルデヒド	注釈
 144	 I-203	CAS 83570-42-7	溶媒. 1,2-ジクロロエタン; Et_3N使用せず
 2 x HCl 148	 2 x HCl (3*R*)-I-34	CAS 90347-90-3	--
 149	 2 x HCl (3*R*)-I-34	CAS 18773-95-0	--
 156	I-19	CAS 83570-42-7	溶媒: THF NEt_3 なし

【０２７５】

Ｅ３１．生成物１２０の調製

【化１５０】



. HCl

シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２８．１９ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）をＮ－（５－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アセトアミド（［９１７９１９－６６－５］、６６ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ）、Ｉ－２３（６８．３６ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０２９６ｍＬ、０．５２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（７ｍＬ）溶液に室温で１８時間、撹拌しながら添加した。溶媒を真空中で蒸発させた。この生成物をＲＰカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；８１％　２５ｍＭ　NH_4HCO_3－１９％ＡＣＮ－ＭｅＯＨ（１：１）から４５％　２５ｍＭ　NH_4HCO_3－５５％ＡＣＮ－ＭｅＯＨ（１：１）への溶離液）により精製した。所望の画分を集め、真空中で濃縮して黄色の油状物を

得、これをＤＣＭに溶解し、ＨＣｌ（４Ｎ（ジオキサン中）、３０．７５ｍＬ）で処理し、続いてＤＩＰＥでトリチュレートして、生成物１２０（３６．７ｍｇ、３６％）を白色固形物として得た。

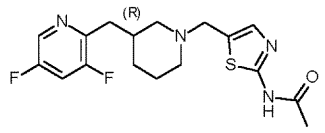
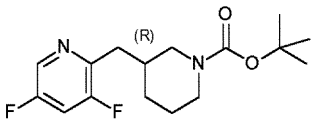
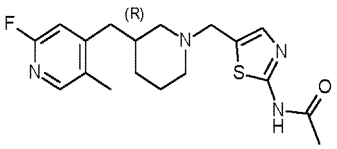
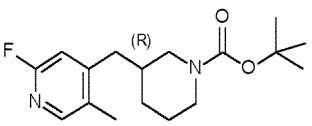
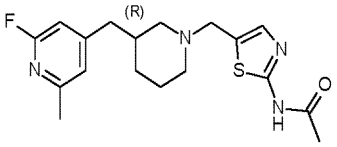
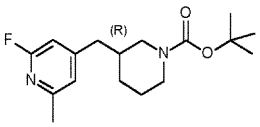
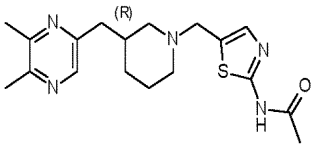
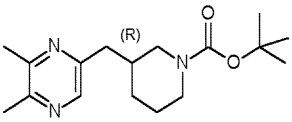
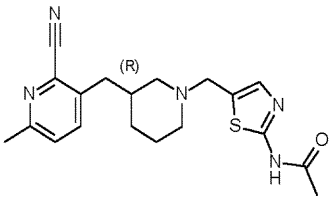
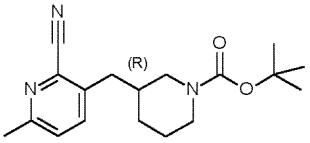
【０２７６】

生成物１２１～１２５の調製

以下の化合物を、生成物１１を調製するために記載したものと同様の還元的アミノ化手順に従い、対応するＢｏｃ保護中間体のアミンから出発し、まずこれをＨＣｌ（６Ｍ（ｉＰｒ中））で処理して脱保護し、次いで２－テチルテトラヒドロフラン中のトリエチルアミンおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いて、中間体アルデヒドと反応させて調製した。

【０２７７】

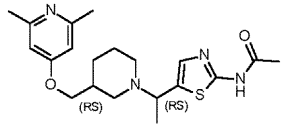
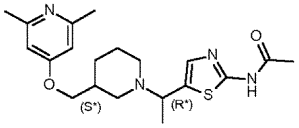
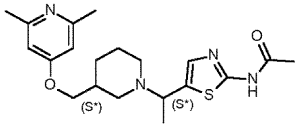
【表４５】

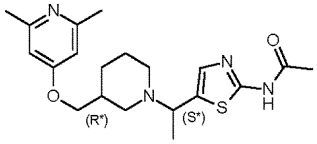
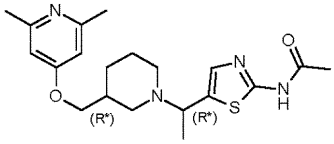
生成物	BOC保護 中間体アミン	中間体 アルデヒド
 121	 I-113	I-12
 122	 I-114	I-12
 123	 I-115	I-12
 124	 I-116	I-12
 125	 I-117	I-12

【０２７８】

Ｅ３２．生成物１３３～１３７の調製

【化１５１】


133,

134,

135

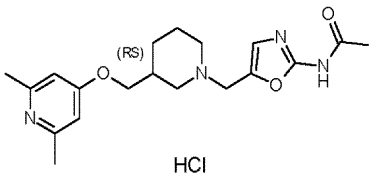

136,

137

中間体２３（１１０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液に中間体１２（１２７ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）およびチタンテトライソプロポキシド（０．２２ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を室温で１８時間撹拌した。次いで、反応物を０℃に冷却し、臭化メチルマグネシウム（１．７８ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ、１，４Ｍ（ＴＨＦ中）、続いて無水ＴＨＦ（１．５ｍＬ）を滴下し、反応混合物を０℃で５分間、室温で４時間撹拌した。次いで、NH_4Cl（ａｑ．ｓａｔ．ｓｏｌｔｎ．）およびＤＣＭを添加した。有機層を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（９：１）／ＤＣＭ　０／１００～１００／０）により精製した。所望の画分を集めて、生成物１３３（１２６ｍｇ、６４％）を得た。生成物１３３（６７ｍｇ）を分取ＳＦＣ（固定相：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）Ｄｉａｃｅｌ　ＡＤ　２０×２５０ｍｍ、移動相：CO_2、ＭｅＯＨ＋０．４ｉＰｒNH_2）に供して、生成物１３４（９．４ｍｇ）、生成物１３５（１０．２ｍｇ）ならびに生成物１３６および生成物１３７の混合物を得、この混合物を分取ＳＦＣ（固定相：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）Ｄｉａｃｅｌ　ＡＤ　２０×２５０ｍｍ、移動相：CO_2、ＭｅＯＨ＋０．４ｉＰｒNH_2）に供して、生成物１３６（１０ｍｇ）および生成物１３７（１０．２ｍｇ）を得た。

【０２７９】

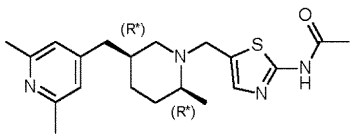
Ｅ３３．生成物１３８の調製

【化１５２】

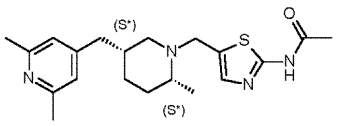

HCl
138

中間体１１８（１０６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）およびピリジン（１３２ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液に０℃で塩化アセチル（０．０２９ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）を滴下した。この混合物を室温で終夜撹拌し、次いで０℃に冷却し、追加の塩化アセチル（１当量）を添加した。この混合物を室温で２日間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させた。トルエンを加え、混合物を真空中で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー　９０％［２５ｍＭ　NH_4HCO_3］－１０％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ　１：１］から５４％［２５ｍＭ　NH_4HCO_3］－４６％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ　１：１］により精製した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、ＡＣＮ（３×１０ｍＬ）を添加し、濃縮して、生成物１３８を遊離塩基として得た（７７ｍｇ、６２％）。これをＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ（０．０５３ｍＬ、０．２１５ｍｍｏｌ、４Ｎ（１，４－ジオキサン中））を加えた。Ｅｔ２Ｏを添加し、溶媒を真空中で蒸発させた。こうにして得られた残渣をジイソプロピルエーテルで処理して固形物を得、これを濾過し、乾燥させて、生成物１３８（６５ｍｇ、４７％、ＨＣｌ塩）を白色固形物として得た。

【０２８０】
Ｅ３４．生成物１６７および１６８の調製
【化１５３】

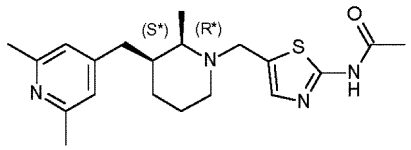


単一のエナンチオマー(シス) 167,

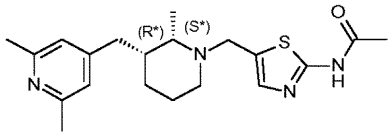


単一のエナンチオマー(シス) 168

生成物１６６（１９６ｍｇ）をキラルＳＦＣ（固定相：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０×３０ｍｍ、移動相：７０％CO_2、３０％ｉＰＯＨ（０．３％ｉＰｒNH_2））に供して、生成物１６７（４７ｍｇ）および不純生成物１６８（５１ｍｇ）を得た。不純生成物１６８（５１ｍｇ）をキラルＳＦＣ（固定相：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０×３０ｍｍ、移動相：７０％CO_2、３０％ｉＰＯＨ（０．３％ｉＰｒNH_2））に供して、生成物１６８（３１ｍｇ）を得た。
【０２８１】
Ｅ３５．生成物１７０および１７１の調製
【化１５４】

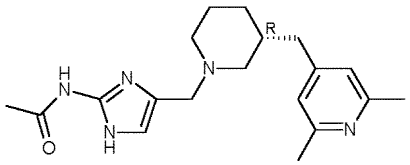


単一のエナンチオマー(シス) 170,



単一のエナンチオマー(シス) 171

生成物１６９（５２ｍｇ）をキラルＳＦＣ（固定相：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０×３０ｍｍ、移動相：５５％CO_2、４５％ＥｔＯＨ（０．３％ｉＰｒNH_2））に供して、生成物１７０（１８ｍｇ）および生成物１７１（２０ｍｇ）を得た。
【０２８２】
Ｅ３６．生成物１７２の調製
【化１５５】



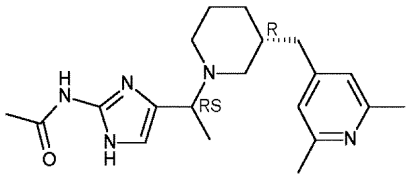
封管内において、Ｎ－（５－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－アセトアミド（［９１７９１９－６６－５］、５２ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、続いてＤＭＦ（０．３ｍＬ）を（３Ｒ）－Ｉ－３４（７１ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（１．４ｍＬ）溶液にN_2下、撹拌しながら添加した。この混合物をさらに室温で５分間撹拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２０５ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を添加した。

この混合物を室温で６０時間撹拌した。混合物をｓａｔ　ＮａＨＣＯ$_3$で処理し、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をＲＰ　ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８　ＸＢｒｉｄｇｅ　３０×１００ｍｍ　５μｍ、移動相：９０％　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$　０．２５％溶液（水中）、１０％ＣＨ$_3$ＣＮから６５％　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$　０．２５溶液（水中）、３５％ＣＨ$_3$ＣＮへの勾配）により精製した。所望の画分を集め、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させて、静置すると沈殿する生成物１７２（５２ｍｇ、４４％）を無色の油状物として得た。

【０２８３】

Ｅ３７．生成物１７３の調製

【化１５６】

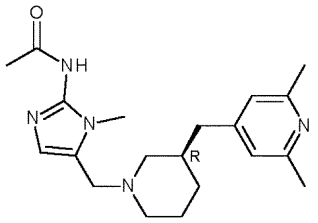


封管内において、Ｎ－（５－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アセトアミド（［９１７９１９－６６－５］、８７ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を（３Ｒ）－Ｉ－３４（８７ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）およびＴｉ（ｉＰｒＯ）$_4$（４００μＬ、１．３７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．６ｍＬ）懸濁液にＮ$_2$下、撹拌しながら滴下した。この混合物を室温で２時間撹拌し、次いで０℃に冷却し、臭化メチルマグネシウム（１．４Ｍ（ＴＨＦ中）、１．６ｍＬ、２．２４ｍｍｏｌ）を滴下した。この混合物を室温で１６時間撹拌し、次いでｓａｔ　ＮＨ$_4$ＣｌおよびＤＣＭで処理し、ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドで濾過し、追加のＤＣＭで洗浄した。ろ液を追加のＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をＲＰ　ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８　ＸＢｒｉｄｇｅ　３０×１００ｍｍ　５μｍ、移動相：８０％　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$　０．２５％溶液（水中）、２０％ＣＨ$_3$ＣＮから６０％　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$　０．２５溶液（水中）、４０％ＣＨ$_3$ＣＮへの勾配）により精製した。所望の画分を集め、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させて、生成物１７３（１３ｍｇ、９％）を淡黄色の油状物として得た。

【０２８４】

Ｅ３８．生成物１７４の調製

【化１５７】



封管内において、ＴＦＡ（０．０６ｍＬ、５当量）をＩ－２２５（６５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．２ｍＬ）溶液にＮ$_2$下、撹拌しながら添加した。この混合物を室温で１７時間撹拌した。次いで、追加のＴＦＡ（０．１２ｍＬ、１０当量）を加え、混合物を室温で２４時間撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物をＤＣＭ（１．６ｍＬ）で処理し、０℃に冷却し、Ｅｔ$_3$Ｎ（１２０μＬ）および塩化アセチル（１５μＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を０℃で５分間および室温で２．５時間撹拌した。この混合物をｓａｔ　ＮａＨＣＯ$_3$で処理し、相当量のＤＣＭで抽出した。有機層

を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をＲＰ ＨＰＬＣ（固定相：Ｃ１８ ＸＢｒｉｄｇｅ ３０×１００ｍｍ ５μｍ、移動相：８０％ NH_4HCO_3 ０．２５％溶液（水中）、２０％CH_3CNから６０％ NH_4HCO_3 ０．２５溶液（水中）、４０％CH_3CNへの勾配）により精製した。所望の画分を集め、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させて、生成物１７４（８ｍｇ、１４％）を淡紫色の油状物として得た。

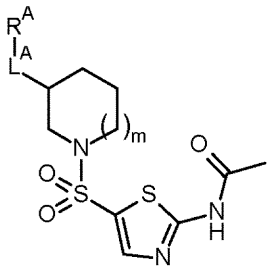
【０２８５】

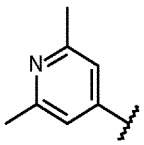
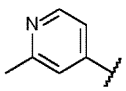
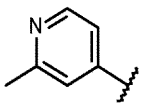
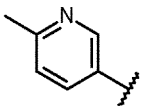
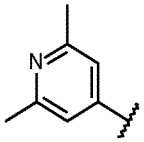
以下の化合物を実験の部に例示した方法に従って調製した。塩形態が示されていない場合、その化合物は、遊離塩基として得られたものである。「Ｅｘ．Ｎｏ．」は、実施例番号を指し、そのプロトコルに従って化合物を合成した。「Ｃｏ．Ｎｏ．」は、化合物番号を意味する。

【０２８６】

【表４６】

表1

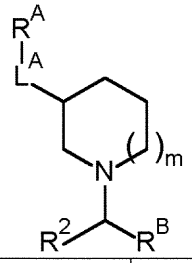


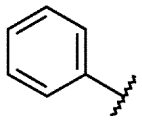
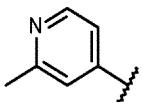
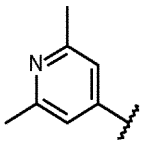
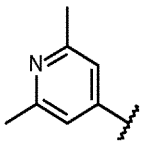
Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	立体化学/塩
1	E1	1	O		3-*RS*
2	E2	1	O		3-*RS*
3	E3	0	結合		3-*RS*
4	E4	0	結合		3-*RS*
33	E29	1	CH_2		3-*R*

【０２８７】

【表４７】

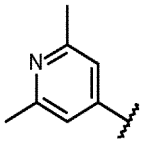
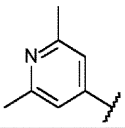
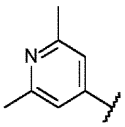
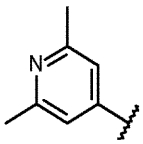
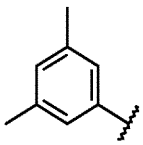
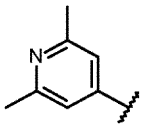
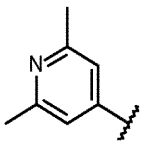
表2



Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
5#	E5	1	結合		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
6	E6	1	結合		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
7	E7	1	結合		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
8	E8	1	NH		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*

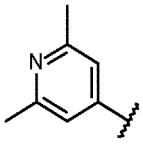
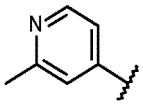
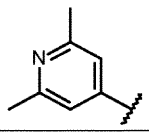
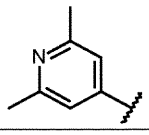
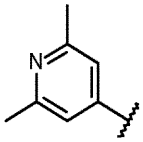
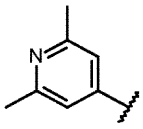
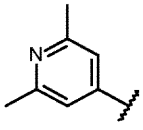
【０２８８】

【表４８】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
9	E9	1	NH		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
10	E10	1	NH		H	b-4	3-*R*
11	E11	1	NH		CH_3	b-4	3-*R*
12	E12	1	NH		H	b-4	3-*S*
13#	E13	1	O		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
14	E14	1	O		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
15	E15	1	O		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*

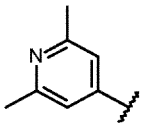
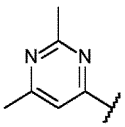
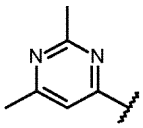
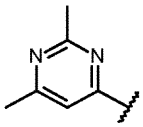
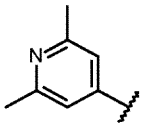
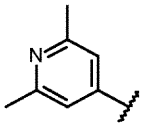
【０２８９】

【表４９】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
16	E16	1	O		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
17	E17	1	O		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
18	E18	1	O		H	b-4	3-*R*
19	E19	1	O		CH_3	b-4	1′-*RS*, 3-*R*
20	E20	1	OCH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
21	E21	1	CH_2O		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
22	E22	0	NH		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*

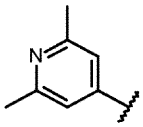
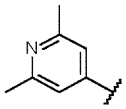
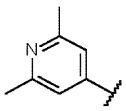
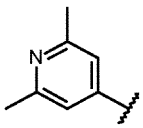
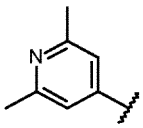
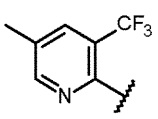
【０２９０】

【表５０】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
23	E23	0	NH		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
24	E24	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
25	E24	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R**
26	E24	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S**
27	E25	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
28	E25	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*

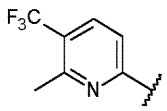
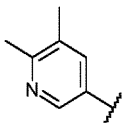
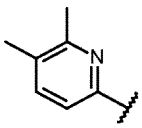
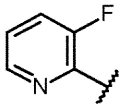
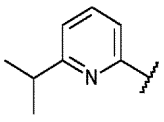
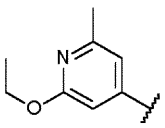
【０２９１】

【表５１】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
29	E25	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
30	E26	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
31	E27	1	NH		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
32	E28	1	NCH_3		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
34	E20	0	結合		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
35	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*

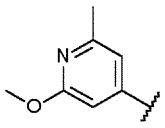
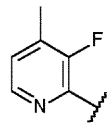
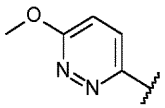
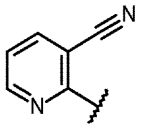
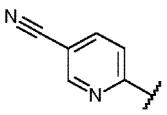
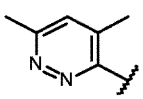
【０２９２】

【表５２】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
36	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
37	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
38	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
39	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
40	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
41	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*

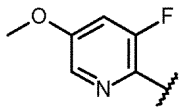
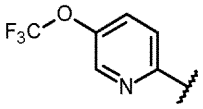
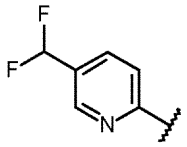
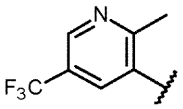
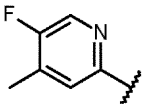
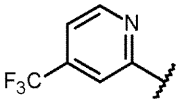
【０２９３】

【表５３】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
42	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
43	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
44	E30	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
45	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
46	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
47	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*

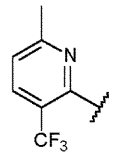
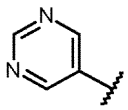
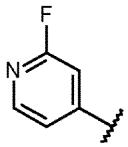
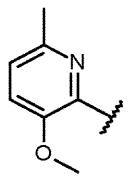
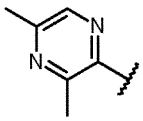
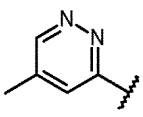
【０２９４】

【表５４】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
48	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
49	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
50	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
51	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
52	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
53	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*

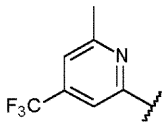
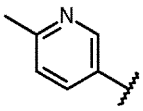
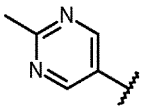
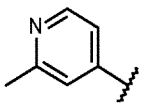
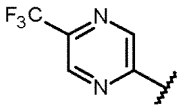
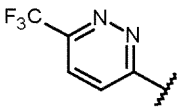
【０２９５】

【表５５】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
54	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
55	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
56	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
57	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
58	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
59	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*

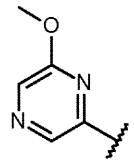
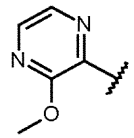
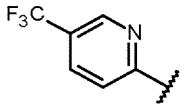
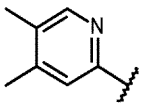
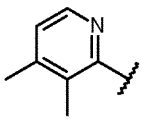
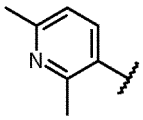
【０２９６】

【表５６】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
60	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
61	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
62	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
63	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
64	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
65	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*

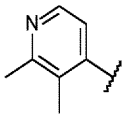
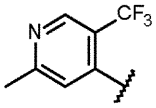
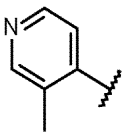
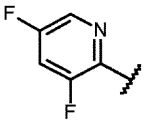
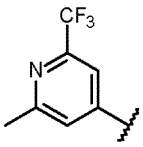
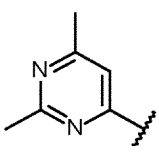
【０２９７】

【表５７】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
66	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
67	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
68	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
69	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
70	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
71	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*

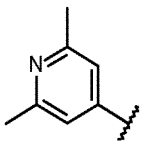
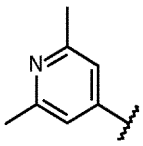
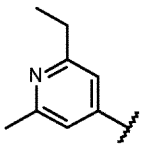
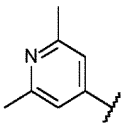
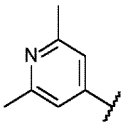
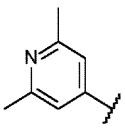
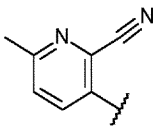
【０２９８】

【表５８】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
72	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
73	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
74	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
75	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
76	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
77	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*

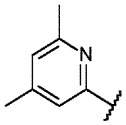
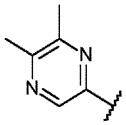
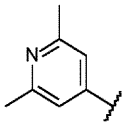
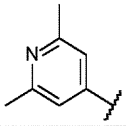
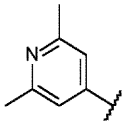
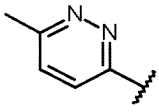
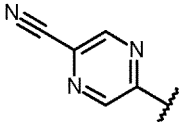
【０２９９】

【表５９】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
78	E11	0	CH_2		CH_3	b-9 (Q^1=N, R^{3b}= H)	1′-*RS*, 3-*S*
79	E20	0	CH_2		H	b-9 (Q^1=N, R^{3b}=H)	3-*S*
80	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S* . HCl
81	E20	0	CH_2O		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
82	E20	0	CH_2		H	b-11 (R^{4b}=CH_3)	3-*S*
83	E20	0	CH_2		H	b-11 (R^{4b}=H)	3-*S*
84	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*

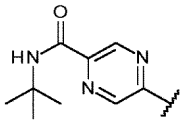
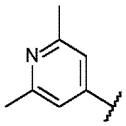
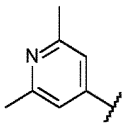
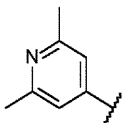
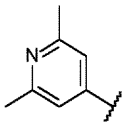
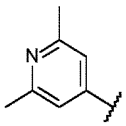
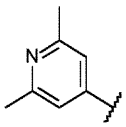
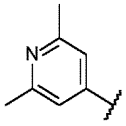
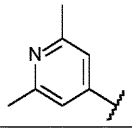
【０３００】

【表６０】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
85	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
86	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
87	E11	0	CH_2		CH_3	b-11 (R^{4b}=CH_3)	1′-*RS*, 3-*S*
88	E11	0	CH_2		CH_3	b-11 (R^{4b}=H)	1′-*RS*, 3-*S*
89	E20	0	OCH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
90	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
91	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*

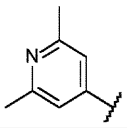
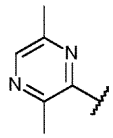
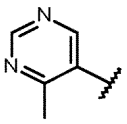
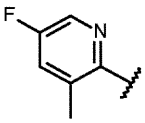
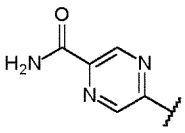
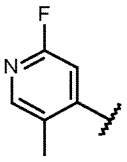
【０３０１】

【表６１】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
92	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
93	E11	0	CH_2		CH_3	b-2	1′-*RS*, 3-*S* . 2HCl
94	E11	0	CH_2		CH_3	b-9 (Q^1=CH, R^{3b}= CH_3)	1′-*RS*, 3-*S* . 2HCl
95	E11	0	CH_2		CH_3	b-3	1′-*RS*, 3-*S* . 2HCl
96	E11	0	CH_2		CH_3	b-9 (Q^1=N, R^{3b}= CH_3)	1′-*RS*, 3-*S* . 2HCl
97	E20	0	CH_2		H	b-9 (Q^1=N, R^{3b}= CH_3)	3-*S*
98	E20	0	CH_2		H	b-9 (Q^1=CH, R^{3b}= CH_3)	3-*S*
99	E20	0	CH_2		H	b-2	3-*S*
100	E11	0	CH_2		CH_3	b-4	1′-*RS*, 3-*S* . 2HCl

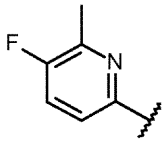
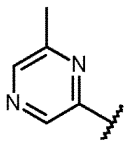
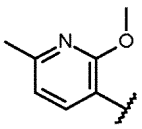
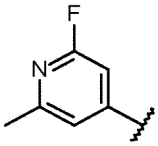
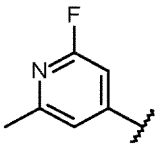
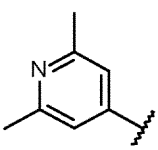
【０３０２】

【表６２】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
101	E20	0	CH_2		H	b-3	3-*S*
102	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
103	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
104	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
105	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
106	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*

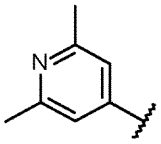
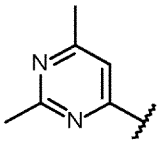
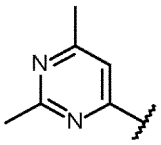
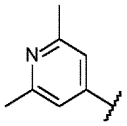
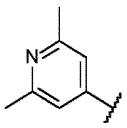
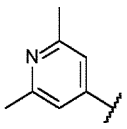
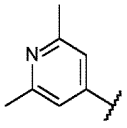
【０３０３】

【表６３】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
107	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
108	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
109	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
110	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
111	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
112	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*

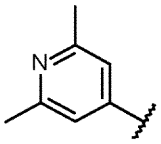
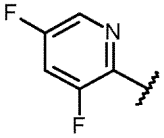
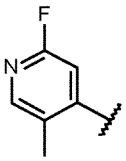
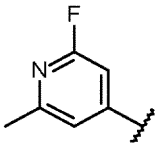
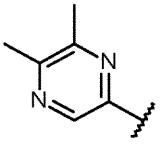
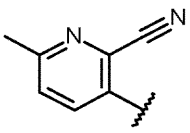
【０３０４】

【表６４】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
113	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
114	E11	0	CH_2		CH_3	b-2	1′-*RS*, 3-*RS*
115	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
116	E11	1	結合		CH_3	b-9 (Q^1=N, R^{3b}= CH_3)	1′-*RS**, 3-*RS** *単一ジアステレオ異性体 A*
117	E11	1	結合		CH_3	b-9 (Q^1=N, R^{3b}= CH_3)	1′-*RS**, 3-*RS** *単一ジアステレオ異性体 B*
118	E11	1	CH_2		CH_3	b-9 (Q^1=N, R^{3b}= CH_3)	1′-*R**, 3-*R* . 2HCl
119	E11	1	CH_2		CH_3	b-9 (Q^1=N, R^{3b}= CH_3)	1′-*S**, 3-*R* . 2HCl

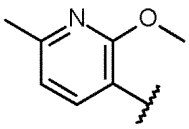
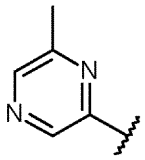
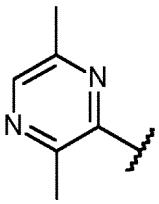
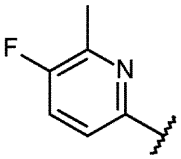
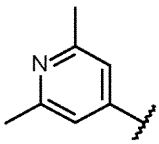
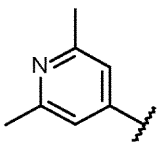
【０３０５】

【表６５】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
120	E31	1	OCH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=NH, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS* . HCl
121	E11	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
122	E11	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
123	E11	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
124	E11	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
125	E11	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*

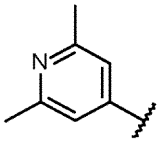
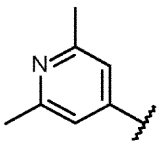
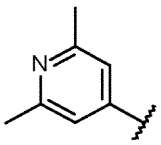
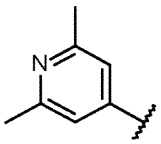
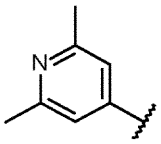
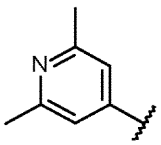
【０３０６】

【表６６】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
126	E20	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
127	E20	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
128	E20	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
129	E20	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
130	E27	1	結合		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R**
131	E27	1	結合		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S**

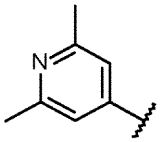
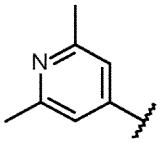
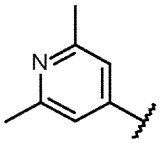
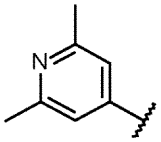
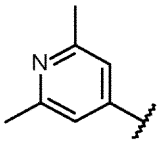
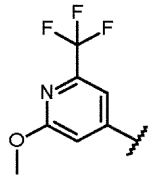
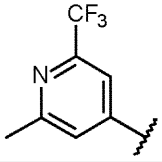
【０３０７】

【表６７】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
132	E20	1	OCH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=NH, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS* . 2HCl
133	E32	1	OCH_2		CH_3	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	1′-*RS*, 3-*RS*
134	E32	1	OCH_2		CH_3	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	1′-*R**, 3-*S**
135	E32	1	OCH_2		CH_3	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	1′-*S**, 3-*S**
136	E32	1	OCH_2		CH_3	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	1′-*S**, 3-*R**
137	E32	1	OCH_2		CH_3	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	1′-*R**, 3-*R**

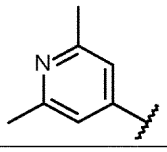
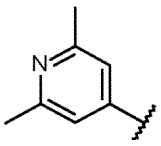
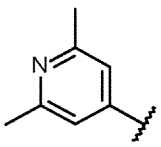
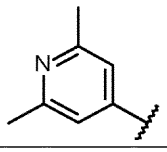
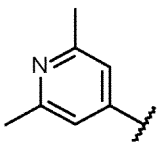
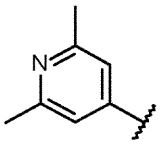
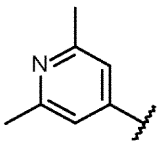
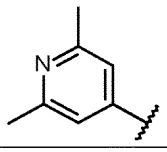
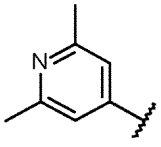
【０３０８】

【表６８】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
138	E33	1	OCH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=O, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
139	E11	1	CH_2		CH_3	b-4	1′-*RS*, 3-*R*
140	E20	1	OCH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
141	E11	1	CH_2		CH_3	b-2	1′-*RS*, 3-*R*
142	E11	1	CH_2		CH_3	b-3	1′-*RS*, 3-*R* . 2HCl
143	E20	0	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S*
144	E11	1	結合		CH_3	b-4	1′-*RS*, 3-*RS*

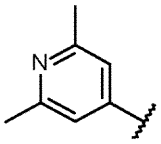
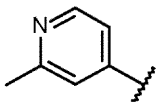
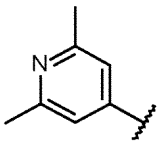
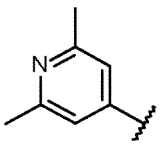
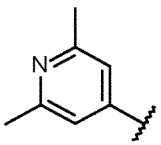
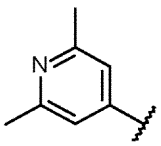
【０３０９】

【表６９】

Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
145	E20	1	CH_2		H	b-11 (R^{4b}= CH_3)	3-*R* . 2HCl
146	E20	1	CH_2		H	b-2	3-*R*
147	E20	1	CH_2		H	b-11 (R^{4b}= H)	3-*R* . 2HCl
148	E11	1	CH_2		CH_3	b-11 (R^{4b}= H)	1′-*RS*, 3-*R* . 2HCl
149	E11	1	CH_2		CH_3	b-9 (Q^1=N, R^{3b}= H)	1′-*RS*, 3-*R*
150	E20	1	CH_2		H	b-9 (Q^1=CH, R^{3b}= CH_3)	3-*R*
151	E20	1	CH_2		H	b-9 (Q^1=N, R^{3b}= H)	3-*R*
152	E20	1	CH_2		H	b-3	3-*R*
153	E20	1	CH_2		H	b-9 (Q^1=N, R^{3b}= CH_3)	3-*R*

【０３１０】

【表７０】

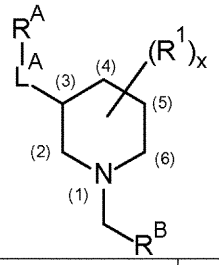
Co.no.	Exp no.	m	L^A	R^A	R^2	R^B	立体化学/塩
154	E20	1	OCH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
155	E20	1	NH		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
156	E11	1	NH		CH_3	b-4	1′-*RS*, 3-*S*
172	E36	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=NH, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*
173	E37	1	CH_2		CH_3	b-1 (Q^1=CH, Q^2=NH, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	1′-*RS*, 3-*R*
174	E38	1	CH_2		H	b-1 (Q^1=CH, Q^2=NCH_3, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R*

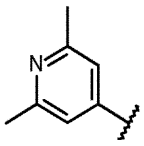
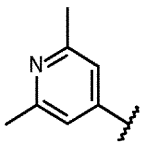
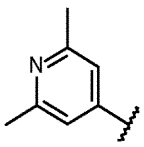
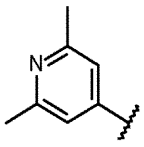
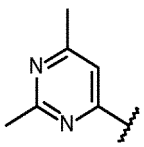
[#] 参照化合物を意味する。

【０３１１】

【表７１】

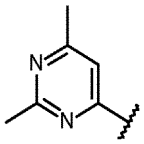
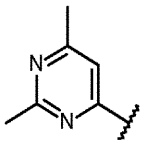
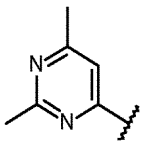
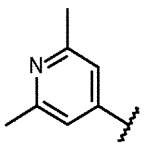
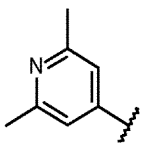
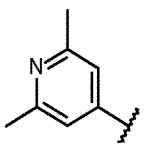
表3



Co.no.	Exp no.	R^1	x	L^A	R^A	R^B	立体化学/塩
157	E20	3-F	1	OCH_2		b-4	3-*RS*
158	E20	5-CF_3	1	OCH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS**, 5-*RS** シス異性体
159	E20	3-CF_3	1	OCH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS**, 5-*RS** トランス異性体
160	E20	3-F	1	OCH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
161	E20	5-F	2	OCH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*

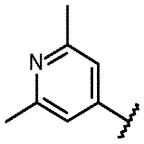
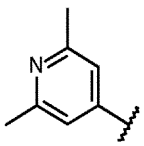
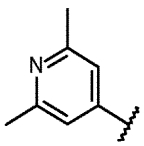
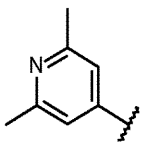
【０３１２】

【表７２】

Co.no.	Exp no.	R^1	x	L^A	R^A	R^B	立体化学/塩
162	E20	4-F	2	OCH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*
163	E20	4-F	1	OCH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*, 4-*RS*
164	E20	5-F	1	OCH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS*, 4-*RS* シス異性体
165	E20	6-CH_3	1	CH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS**, 6-*RS** トランス異性体
166	E20	6-CH_3	1	CH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*RS**, 6-*RS** シス異性体
167	E34	6-CH_3	1	CH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*R**, 6-*R** シス異性体

【０３１３】

【表７３】

Co.no.	Exp no.	R^1	x	L^A	R^A	R^B	立体化学/塩
168	E34	6-CH_3	1	CH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	3-*S**, 6-*S** シス異性体
169	E20	2-CH_3	1	CH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	2-*RS**, 3-*RS** シス異性体
170	E20	2-CH_3	1	CH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	2-*R**, 3-*S** シス異性体
171	E20	2-CH_3	1	CH_2		b-1 (Q^1=CH, Q^2=S, R^{1b}=H, R^{2b}=CH_3)	2-*S**, 3-*R** シス異性体

【０３１４】

Ｃ．分析の部

融点

値は、ピーク値であり、得られる値は、この分析法に通常付随する実験的不確かさを伴う。

【０３１５】

ＤＳＣ８２３ｅ（Ａ）：いくつかの化合物について、ＤＳＣ８２３ｅ（Ｍｅｔｔｌｅｒ－Ｔｏｌｅｄｏ）装置で融点を測定した。融点は、１０℃／分の温度勾配で測定した。最高温度を３００℃とした。値は、ピーク値（Ａ）である。

【０３１６】

Ｍｅｔｔｌｅｒ Ｔｏｌｅｄｏ Ｍｅｔｔｌｅｒ ＦＰ ８１ＨＴ／ＦＰ９０装置（Ｂ）またはＭｅｔｔｌｅｒ Ｔｏｌｅｄｏ ＭＰ５０（Ｃ）：いくつかの化合物について、Ｍｅｔｔｌｅｒ ＦＰ ８１ＨＴ／ＦＰ９０装置でオープンキャピラリーチューブ（ｏｐｅｎ ｃａｐｉｌｌａｒｙ ｔｕｂｅ）において融点を測定した。融点は、１℃／分、３℃／分、５℃／分または１０℃／分の温度勾配で測定した。最高温度を３００℃とした。融点は、デジタル表示で読み取った。

【０３１７】
ＬＣＭＳ
一般的手順
高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）測定は、それぞれの方法で指定されたＬＣポンプ、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）検出器またはＵＶ検出器およびカラムを使用して行った。必要に応じて、追加の検出器を含めた（下の方法の表を参照されたい）。
【０３１８】
カラムからの流れを、大気圧イオン源を装備した質量分析計（ＭＳ）に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量（ＭＷ）および／または精密質量モノアイソトピック分子量の特定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ（例えば、走査範囲、データ取込時間など）を設定することは、当業者の知識の範囲内である。データ取得は、適切なソフトウェアを用いて行った。
【０３１９】
化合物は、それらの実測保持時間（R_t）およびイオンで表される。データについて表で別に指定しない場合、報告する分子イオンは、［Ｍ＋Ｈ］$^+$（プロトン化分子）および／または［Ｍ－Ｈ］$^-$（脱プロトン化分子）に対応する。化合物を直接イオン化できなかった場合、付加体の種類を明記する（すなわち［Ｍ＋NH_4］$^+$、［Ｍ＋ＨＣＯＯ］$^-$、［Ｍ＋CH_3ＣＯＯ］$^-$など）。複数の同位体パターンを持った分子（Ｂｒ、Ｃｌなど）について、報告される値は、最も低い同位体質量について得られた値である。全ての結果は、用いられた方法に通常付随する実験的不確かさを伴って得られた。
【０３２０】
本明細書では、これ以後、「ＳＱＤ」は、シングル四重極検出器、「ＭＳＤ」は、質量選択検出器、「ＱＴＯＦ」は、四重極－飛行時間、「ｒｔ」は、室温、「ＢＥＨ」は、架橋エチルシロキサン／シリカハイブリッド、「ＨＳＳ」は、ハイストレングスシリカ、「ＣＳＨ」は、荷電表面ハイブリッド、「ＵＰＬＣ」は、超高速液体クロマトグラフィー、「ＤＡＤ」は、ダイオードアレイ検出器である。
【０３２１】

【表７４】

表 4. LC-MS 法(流量は mL/min で表し、カラム温度(T)は℃で表し、分析時間は min で表す)。

方法	装置	カラム	移動相	勾配	流量 ------- カラム T	分析時間
1	Agilent 1100 HPLC DAD LC/MS G1956A	YMC-pack ODS-AQ C18 (3 μm 50×4.6 mm)	A: 0.1% HCOOH (H_2O 中) B: CH_3CN	4.8 min で 95% A から 5% A へ, 1.0 min 間保持,0.2 min で 95% A へ	2.6 ------ 35	6.2
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD / SQD	Waters: BEH C18 (1.7μm, 2.1×50mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	4.6min で 95% A から 5% A へ, 0.4min 間保持	1 ------ 50	5
3	Waters: Acquity® IClass UPLC® - DAD/Xevo G2-S QTOF	Waters: BEH C18 (1.7μm, 2.1×50mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	4.6min で 95% A から 5% A へ, 0.4min 間保持	1 ------ 50	5
4	Waters: Acquity® IClass UPLC® - DAD / SQD	Waters: BEH C18 (1.7μm, 2.1×50mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	4.6min で 95% A から 5% A へ, 0.4min 間保持	1 ------- 50	5
5	Waters: Acquity® UPLC® - DAD / SQD	Waters: HSS T3 カラム (1.8 μm, 2.1 × 100 mm)	A: 95% CH_3COONH_4 10mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	2.1min で 100%A から 95% A へ, 0.9min で 95% A へ,0.5min 間保持	0.7 ------ 55	3.5

【０３２２】

【表７５】

方法	装置	カラム	移動相	勾配	流量 ------- カラム T	分析時間
6	Agilent: 1100/1200 - DAD および MSD	Agilent: Eclipse® C18 (5μm, 4.6×150mm)	A: CF_3COOH 0.1%(水中), B: CH_3CN	3min 間 98%A, 12min で 100% B へ, 5min 間保持, 2min で 98% A へ戻し, 6min 間保持。	1 - - - -- RT	28
7	Agilent 1100 HPLC DAD LC/MS G1956A	Phenomene× Kinetex C18 (50 × 2.1 mm, 2.6 μm)	A: 50mM NH_4Oac (H_2O 中) B: CH_3CN	4.8 min で 95% A から 5% A へ, 1.0 min 間保持, 0.2 min で 95% A へ。	0.7 ------- 35	6.2
8	Waters: Acquity® IClass UPLC® - DAD および SQD	Agilent: RRHD (1.8μm, 2.1×50 mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	4.6min で 95% A から 5% A へ, 0.4min 間保持	1 ------- 50	5
9	Waters: Acquity® UPLC® - DAD / SQD	Waters: HSS T3 カラム (1.8 μm, 2.1 × 100 mm)	A: 95% CH_3COONH_4 10mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	2.1min で 100% A から 95% A へ, 0.9min で 95% A へ, 0.5min 間保持	0.7 ------ 55	3.5

【０３２３】

【表７６】

方法	装置	カラム	移動相	勾配	流量 ------- カラムT	分析時間
10	Agilent: HP1100-DAD / MSD G1956B	Agilent: Eclipse Plus C18 (3.5μm, 2.1×30mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	5.0minで95% Aから0% Aへ, 0.15min間保持, 0.15minで95% Aへ戻し, 1.7min間保持	1 ------ 60	7
11	Agilent 1100 HPLC DAD LC/MS G1956A	YMC-pack ODS-AQ C18 (50×4.6 mm, 3 μm)	A: 0.1% HCOOH(H_2O中) B: CH_3CN	0.2間100% A保持。4.5 minで100% Aから50% Aへ, そして0.1 minで5% Aへ, 1.0 min間保持, 0.2 minで 95% Aへ。	2.6 ------ 35	6.2
12	Waters: Acquity® UPLC® - DAD / SQD	Waters: HSS T3 カラム (1.8 μm, 2.1 × 100 mm)	A: 95% CH_3COONH_4 10mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	2.1minで100% Aから95% Aへ, 0.9minで95% Aへ, 0.5min間保持	0.7 ------- 40	3.5
13	Waters: Acquity® UPLC® - DAD / SQD	Waters: BEH C18 (1.7μm, 2.1×50mm)	A: 95% CH_3COONH_4 6.5mM + 5% CH_3CN, B: CH_3CN	1.2minで95% Aから40% Aへ, 0.6minで5% Aへ, 0.2min間保持	1 ------ 50	2

【０３２４】

【表７７】

方法	装置	カラム	移動相	勾配	流量 ------- カラム T	分析時間
14	Waters: Acquity UPLC® - DAD および Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7μm, 2.1×100mm)	A: 95% CH_3COONH_4 7mM / 5% CH_3CN, B: CH_3CN	0.49min 間 84.2% A, 2.18min で 10.5% A へ, 1.94min 間保持, 0.73min で 84.2% A へ戻し,0.73min 間保持。	0.343 ---- 40	6.2
15	Waters: Acquity UPLC® H-Class – DAD および SQD 2	Waters: BEH C18 (1.7μm, 2.1×100mm)	A: 95% CH_3COONH_4 7mM / 5% CH_3CN, B: CH_3CN	2.18 min で 84.2% A から 10.5% A へ, 1.94min 間保持, 0.73min で 84.2% A へ戻し, 0.73min 間保持。	0.343 ------ 40	6.1

【０３２５】

【表７８】

表5. 分析データ – 融点(M.p.)およびLCMS: $[M+H]^+$ は化合物の遊離塩基のプロトン化質量を意味し、$[M-H]^-$ は化合物または明記した付加体の種類 $[M+CH_3COO]^-$)の遊離塩基の脱プロトン化質量を意味する。R_t は保持時間(min)を意味する。いくつかの化合物については、精密質量を測定した。

Co. No.	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	LCMS法
1	n.d.	411	1.42	3
2	n.d.	397	1.37	3
3	226.08 (A)	367	1.13	3
4	n.d.	367	1.26	3

【０３２６】

【表７９】

Co. No.	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	LCMS法
5	155.3 (A)	316	9.3	6
6	209.1 (C)	331	0.37	7
7	178.2 (C)	345	1.41	1
8	n.d.	360	0.86	3
9	n.d.	360	0.89	3
10	n.d.	348	1.14	3
11	n.d.	362	1.36	3
12	n.d.	348	1.17	3
13	n.d.	360	2.56	3
14	n.d.	360	1.31	3
15	146.1 (A)	361	1.53	3
16	n.d.	361	1.56	3
17	n.d.	347	1.52	3
18	n.d.	349	1.69	3
19	n.d.	363(マイナーイオン)/240(フラグメント)	1.86/1.91	3
20	128 (C)	375	0.96	1
21	213.1 (C)	375	1.45	1
22	n.d.	346	0.71	3
23	n.d.	346	0.71	3
24	n.d.	360	1.02	2
25	n.d.	360	1.31	5
26	n.d.	360	1.30	5
27	n.d.	359	1.72	3
28	153.1 (A)	359	1.54	5

【０３２７】

【表８０】

Co. No.	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	LCMS法
29	150.5 (A)	359	1.55	5
30	n.d.	348	0.86	3
31	n.d.	360	0.85	1
32	94.5 (C)	374	1.67	1
33		409.1	1.71	3
34		399.1	1.66	3
35		399.1	1.66	3
36		399.1	1.63	3
37	113.97	345.2	1.18	3
38	107.53	345.2	1.17	3
39	150.08	335.1	1.05	3
40		359.2	1.51	3
41		375.2	1.68	3
42		361.2	1.4	3
43	129.25	349.1	1.23	3
44	133.56	348.1	0.76	3
45	143.15	342.1	0.89	3
46		342.1	0.9	3
47	158.97	346.2	0.79	3
48	124.52	365.1	1.16	3
49	124.67	401.1	1.56	3
50	145.85	367.1	1.09	3
51		399.1	1.56	3
52	144.16	349.1	1.17	3
53	124.44	385.1	1.45	3

【０３２８】

【表８１】

Co. No.	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	LCMS法
54		399.1	1.66	3
55	137.85	318.1	0.63	3
56	155.53	335.1	1.04	3
57	145.2	361.2	1.08	3
58		346.2	0.86	3
59	140.83	332.2	0.69	3
60		399.1	1.66	3
61	119.64	331.2	0.97	3
62	148.76	332	0.69	3
63	98.38	331.2	0.95	3
64	123.91	386.1	1.34	3
65	185.24	386.1	1.08	3
66	121.88	348.1	1.03	3
67	117.40	348.1	1.02	3
68	130.48	385.1	1.46	3
69	161.57	345.2	1.17	3
70	140.18	345.2	1.07	3
71	141.44	345.2	1.07	3
72	140.73	345.2	1.09	3
73	139.31	399.1	1.56	3
74	102.64	331.2	0.96	3
75	111.65	353.1	1.18	3
76	118.26	399.1	1.63	3
77		346.1	0.78	3
78		335.2	1.37	3

【０３２９】

【表８２】

Co. No.	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	LCMS法
79	132.57/158.7	321.2	1.27	3
80		359.2	1.28	3
81	118.26	361.2	1.11	3
82		352.1	1.49	3
83		338.1	1.34	3
84		356.1	1.18	3
85		345.2	1.19	3
86	140.80	346.1	0.91	3
87		366.2	1.62/1.67	3
88		352.2	1.45/1.51	3
89	125.90	361.1	1.05	3
90	157.42	332.1	0.63	3
91	152.16	343.1	0.91	3
92	160.26	415.1	1.44	3
93		339.2	1.40/1.45	3
94		348.2	2.3	3
95		353.2	1.39/1.44	3
96		349.2	1.77	3
97	256.57	335.2	1.68	3
98		334.2	2.32	3
99		325	2.5	10
100		347.2	1.43/1.49	3
101		339.2	1.26	3
102		346.1	0.88	3
103	147.16	332.2	0.67	3

【０３３０】

【表８３】

Co. No.	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	LCMS法
104		349.1	1.18	3
105		361.1	0.56	3
106	140.36	349.2	1.23	3
107	173.68	349.1	1.17	3
108	118.30	332.1	0.71	3
109		361.2	1.35	3
110		349	1.22	3
111		349	1.22	3
112		345.2	1.06	3
113		345.2	1.06	3
114		340.2	1.09/1.14	3
115		346.2	0.81	3
116		366.2	2.12	3
117		366.2	2.19	3
118	270.1	380.2	1.28	3
119		380.2	1.98	3
120	198.2	358	0.58	1
121		367.1	1.52	3
122	156.64	363.2	1.59	3
123	168.45	363.2	1.59	3
124		360.2	1.11	3
125	164.89	370.2	1.48	3
126		375.2	1.71	3
127		346.2	1.03	3
128	130.86	360.2	1.13	3

【０３３１】

【表８４】

Co. No.	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	LCMS法
129		363.2	1.46	3
130		345	1.48	12
131		345	1.48	12
132	198.2	358	0.58	1
133		389.1	0.99	1
134		389	1.64	9
135		389	1.65	9
136		389	1.65	9
137		389	1.64	9
138		359.1	1.43	11
139		361.2	1.77	3
140		375	1.36	3
141		353.2	1.67/1.69	3
142	256.05	367.2	1.61/1.63	3
143		415.1	2.04	3
144		401.2	2.53/2.57	3
145		366.2	1.86	3
146		339.2	1.65	3
147		352.2	1.72	3
148		366.2	1.72/1.76	3
149		349.2	1.64/1.65	3
150		348.2	2.83	3
151	285.54	335.2	1.51	3
152		353.2	1.62	3

【０３３２】

【表８５】

Co. No.	M.p. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	LCMS法
153	236.42	349.2	2.1	8
154		375	1.34	3
155		346.1	0.41	1
156		362.2	1.24	3
158	208.2 (C)	443.1	1.425	11
159		443.2	3.076	11
160	163.1 (C)	393	0.85	1
161	154.8 (C)	412	1.791	1
162	154.7 (C)	412.0	2.596	11
163	158.0 (C)	394.2	1.194	1
164		394.2	1.256	1
165		373.2	0.88	13
166		373.21 371.19	1.69	3
167	139.57 -26.42 J/g (A)*	373.2 371.2	2.52	14
168	137.09 -22.71 J/g (A)*	373.2 371.2	2.51	14
169		373.1	0.87	13
170		373.5 371.5	2.26	15
171		373.5 371.4	2.26	15
173		356.2	0.86	3

n.d. は決定されずを意味する; (*)30 ～ 300 ℃、10℃/min 50mL N_2で

【０３３３】

旋光度

旋光度は、ナトリウムランプを備えたＰｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ　３４１旋光計で測定し、次のように報告した：［α］°（λ、ｃｇ／１００ｍＬ、溶媒、Ｔ℃）。［α］^{T}＝（１００α）／（ｌ×ｃ）：式中、ｌは、経路長（単位：ｄｍ）であり、ｃは、温度Ｔ（℃）および波長λ（単位：ｎｍ）における試料の濃度（単位：ｇ／１００ｍｌ）である。使用した光の波長が５８９ｎｍ（ナトリウムＤ線）である場合、代わりに記号Ｄが使用され得る。旋光度の符号（＋または－）は、常に記載されるべきである。この式を用いる場合、濃度および溶媒を旋光度の後の括弧内に常に記載する。旋光度は、度を用いて報告し、濃度の単位は、記載されない（ｇ／１００ｍＬであると見なす）。

【０３３４】

【表８６】

表6. 旋光度データ。

Co. No.	α_D (°)	波長 (nm)	濃度 w/v%	溶媒	温度 (° C)
8	-61.4	589	0.84	DMF	20
9	+60.4	589	0.65	DMF	20
10	-40.4	589	0.54	DMF	20
12	+49.0	589	0.49	DMF	20
15	+7.7	589	0.55	DMF	20
16	-7.5	589	0.57	DMF	20
22	+27.7	589	0.50	DMF	20
23	-29.4	589	0.5	DMF	20
35	-5.7	589	0.48	MeOH	20
36	-11.9	589	0.50	MeOH	20
37	-18.1	589	0.66	DMF	20
38	-11.4	589	0.59	DMF	20
39	-4.7	589	0.60	DMF	20

【０３３５】

【表８７】

Co. No.	α_D (°)	波長 (nm)	濃度 w/v%	溶媒	温度 (° C)
40	-8.0	589	0.50	DMF	20
41	-20.1	589	0.53	MeOH	20
42	-20.1	589	0.58	MeOH	20
43	-1.5	589	0.67	DMF	20
45	+1.5	589	0.50	MeOH	20
46	-13.7	589	0.50	MeOH	20
47	-10.5	589	0.45	MeOH	20
48	-3.0	589	1.07	MeOH	20
49	-7.6	589	0.55	DMF	20
50	-10.5	589	0.54	DMF	20
51	-25.0	589	0.50	MeOH	20
52	-10.0	589	0.53	DMF	20
53	-11.8	589	0.50	DMF	20
54	-13.7	589	0.50	MeOH	20
55	-15.2	589	0.50	MeOH	20
56	-13.0	589	0.50	MeOH	20
57	-16.7	589	0.50	MeOH	20
58	-12.5	589	0.50	MeOH	20
59	-10.7	589	0.65	MeOH	20
60	-13.4	589	0.52	DMF	20
61	-9.4	589	0.51	DMF	20
62	-4.5	589	0.53	DMF	20
63	-23.6	589	0.56	MeOH	20
64	-2.8	589	0.61	DMF	20
65	-1.7	589	0.67	DMF	20

【０３３６】

【表８８】

Co. No.	α_D (°)	波長 (nm)	濃度 w/v%	溶媒	温度 (° C)
66	-23.1	589	0.62	DMF	20
67	-6.4	589	0.55	DMF	20
68	-4.3	589	0.56	DMF	20
69	-10.5	589	0.69	DMF	20
71	-19.6	589	0.66	DMF	20
72	-19.9	589	0.53	DMF	20
73	-15.4	589	0.64	DMF	20
74	-16.0	589	0.56	DMF	20
75	-1.4	589	0.62	DMF	20
78	-31.6	589	0.49	MeOH	20
79	-6.9	589	0.51	MeOH	20
80	-13.7	589	0.58	DMF	20
82	-0.4	589	0.50	MeOH	20
83	-1.4	589	0.55	MeOH	20
87	-1.8	589	0.50	MeOH	20
88	-2.9	589	0.48	MeOH	20
91	-3.2	589	0.71	DMF	20
92	-1.3	589	0.66	DMF	20
93	-1.6	589	0.80	MeOH	20
94	-5.3	589	0.88	MeOH	20
95	-3.2	589	0.67	MeOH	20
96	-10.6	589	0.53	MeOH	20
98	-1.7	589	0.57	MeOH	20
99	-0.5	589	0.99	MeOH	20
100	-0.5	589	0.60	MeOH	20

【０３３７】

【表８９】

Co. No.	α_D (°)	波長 (nm)	濃度 w/v%	溶媒	温度 (° C)
101	+0.1	589	0.59	MeOH	20
110	-12.3	589	0.52	DMF	20
111	+13.5	589	0.52	DMF	20
112	-18.5	589	0.56	DMF	20
113	+20.1	589	0.58	DMF	20
118	-2.1	589	0.71	DMF	20
119	-37.6	589	0.87	DMF	20
121	-6.8	589	0.53	DMF	20
122	-15.6	589	0.59	DMF	20
123	-13.1	589	0.61	DMF	20
124	-11.0	589	0.28	DMF	20
125	-8.8	589	0.32	DMF	20
126	-13.4	589	0.67	DMF	20
127	-5.1	589	0.61	DMF	20
128	-3.3	589	0.83	DMF	20
129	-4.9	589	0.83	DMF	20
130	+77.9	589	0.99	DMF	20
131	-64.2	589	0.99	DMF	20
139	-18.5	589	0.52	MeOH	20
140	+27.4	589	0.53	DMF	20
141	-13.8	589	0.56	MeOH	20
142	-16.8	589	0.57	MeOH	20
145	-10.5	589	0.52	MeOH	20
146	-7.8	589	0.53	MeOH	20
147	-5.6	589	0.51	MeOH	20

【０３３８】

【表９０】

Co. No.	α_D (°)	波長 (nm)	濃度 w/v%	溶媒	温度 (° C)
148	-18.0	589	0.52	MeOH	20
149	-33.8	589	0.46	MeOH	20
150	-25.0	589	0.52	DMF	20
151	-20.7	589	0.53	DMF	20
152	-14.7	589	0.56	DMF	20
153	-11.0	589	0.59	DMF	20
154	-15.4	589	0.52	DMF	20
167	+33.1	589	0.84	DMF	20
168	-30.0	589	1.03	DMF	20
170	+18.1	589	0.5	DMF	20
171	-24.7	589	0.52	DMF	20
174	-6.4	589	0.32	DMF	20

【０３３９】
ＳＦＣＭＳ－方法
ＳＦＣ－ＭＳ方法の一般手順
ＳＦＣ測定は、二酸化炭素（ＣＯ２）およびモディファイヤを供給するバイナリポンプ、オートサンプラー、室温から８０℃までカラムを加熱するための切替弁を備えたカラムオーブン、４００ｂａｒまで耐用する高圧フローセルを備えたダイオードアレイ検出器で構成される分析用超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）システムを使用して行った。カラムからの流れを、大気圧イオン源を装備した質量分析計（ＭＳ）に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量（ＭＷ）の特定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ（例えば、走査範囲、データ取込時間など）を設定することは、当業者の知識の範囲内である。データ取得は、適切なソフトウェアを用いて行った。
【０３４０】

【表９１】

表 7. 分析 SFC-MS 法(流量は mL/min で表し、カラム温度(T)は℃で表し、背圧は bar で表す)。

方法	カラム	移動相	勾配	流量 ------- T	分析時間 -------- BPR
1	Daicel Chiralpak® IC3 カラム (3.0 μm, 150 × 4.6 mm)	A: CO_2 B: EtOH+0.2% $iPrNH_2$	6 min で 10%-50% B, 3.5 min 保持	2.5 ------- 40	9.5 ------- 110
2	Daicel Chiralpak® AD3 カラム (3.0 μm, 150 × 4.6 mm)	A: CO_2 B: iPOH (+0.2% $iPrNH_2$)	6 min で 10%-50% B, 3.5 min 保持	2.5 ------- 40	9.5 ------- 110
3	Daicel Chiralpak® AD3 (150 × 4.6 mm, 3μm)	A: CO_2 B: iPrOH+0.2% $iPrNH_2$	6 min で 10%-50% B, 3.5 min 保持	2.5 ------- 40	9.5 ------- 130
4	Daicel Chiralpak® AD3 (150 × 4.6 mm, 3μm)	A: CO_2 B: MeOH (+0.2% $iPrNH_2$)	6 min で 10%-50% B, 3.5 min 保持	2.5 ------- 40	9.5 ------- 130
5	Daicel Chiralpak AD-3 (100 × 4.6mm, 3μm)	A: CO_2 B: MeOH (+0.3% $iPrNH_2$) 60/40	40% B を 3 min 保持	3.5 ------- 35	3.0 ------- 105
6	Daicel Chiralpak AD-3 (100 × 4.6mm, 3μm)	A: CO2 B: iPrOH (+0.3% iPrNH2) 70/30	30% B を 3 min 保持	3.5 ------- 35	3.0 ------- 105
7	Daicel Chiralpak® IC-3 (3 μm, 100 × 4.6 mm)	A:CO_2 B: EtOH(0.3% $iPrNH_2$)	45% B を 3min 保持,	3.5 ------- 35	3 -------- 105

【０３４１】

【表９２】

表8. 分析SFCデータ – R_t は保持時間(分)を意味し、$[M+H]^+$ は化合物のプロトン化質量を意味し、方法はエナンチオマー的に純粋な化合物の (SFC)MS 分析に使用した方法を指す。

Co. No.	R_t	$[M+H]^+$	UV 面積%	方法	異性体溶出順序
25	5.87	360	100	2	A
26	6.30	360	100	2	B
28	5.47	359	100	1	A
29	6.14	359	99.3	1	B
69	1.62	344	100	5	B
70	1.14	344	100	5	A
130	1.03	344	100	6	A
131	1.18	344	100	6	B
134	4.38	389	94.25	4	C
135	4.61	389	100	4	D
136	4.41	389	100	3	A
137	4.61	389	96.07	3	B
167	1.08	373	97.12	6	A
168	1.5	373	100	6	B
170	1.24	373	100	7	A
171	1.76	373	100	7	B

(*) 試料はCo. No. 168を2.88%含有する

【０３４２】

ＮＭＲ

いくつかの化合物について、^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルを、３００ＭＨｚ　Ｕｌｔｒａｓｈｉｅｌｄマグネットを備えたＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　ＩＩＩ、４００ＭＨｚで運転するＢｒｕｋｅｒ　ＤＰＸ－４００分光器、５００ＭＨｚで運転するＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　Ｉ、３６０ＭＨｚで運転するＢｒｕｋｅｒ　ＤＰＸ－３６０または６００ＭＨｚで運転するＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　６００分光器において、クロロホルム－ｄ（重水素化クロロホルム、$CDCl_3$）またはＤＭＳＯ－d_6（重水素化ＤＭＳＯ、ジメチル－ｄ６スルホキシド）を溶媒として用いて記録した。化学シフト（δ）は、内部標準として使用したテトラメチルシラン（ＴＭＳ）に対する百万分率（ｐｐｍ）で報告する。

【０３４３】

【表９３】

表 9. ^{1}H NMR 結果

Co. No.	^{1}H NMR 結果
1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.63 (br d, J=5.8 Hz, 2 H), 1.73 - 1.87 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.35 (s, 6 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 3.07 - 3.24 (m, 3 H), 4.69 (br s, 1 H), 6.67 (s, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 12.75 (s, 1 H)
2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.64 (br d, J=5.8 Hz, 2 H), 1.82 (br dd, J=7.1, 4.5 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.94 - 3.03 (m, 1 H), 3.07 - 3.14 (m, 1 H), 3.14 - 3.25 (m, 2 H), 4.73 (br s, 1 H), 6.83 (dd, J=5.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.26 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 12.76 (s, 1 H)
3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.87 (dq, J=12.6, 8.6 Hz, 1 H), 2.18 - 2.26 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 3.17 (dd, J=9.8, 8.7 Hz, 1 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 3.46 (ddd, J=10.1, 8.1, 3.8 Hz, 2 H), 3.71 (dd, J=9.8, 7.5 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=4.9 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.31 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 12.69 (br s, 1 H)
4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.74 - 1.87 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.13 - 2.22 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.04 - 3.11 (m, 1 H), 3.16 - 3.33 (m, 3 H), 3.40 - 3.47 (m, 1 H), 3.64 (dd, J=9.8, 7.5 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=8.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.28 (d, J=2.3 Hz, 1 H)
6	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.34 - 1.63 (m, 2 H) 1.63 - 1.85 (m, 2 H) 1.94 - 2.10 (m, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.65 - 2.78 (m, 1 H) 2.84 (br d, J=11.0 Hz, 2 H) 3.66 (s, 2 H) 7.05 (br d, J=4.9 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 8.30 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 11.91 (br s, 1 H).
7	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (qd, J=11.9, 4.2 Hz, 1 H), 1.59 - 1.99 (m, 3 H), 2.07 (br t, J=10.7 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.48 (s, 6 H), 2.74 (br t, J=11.1 Hz, 1 H), 2.95 (br d, J=10.4 Hz, 2 H), 3.63 - 3.79 (m, 2 H), 6.80 (s, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 12.12 (br s, 1 H)
8	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.52 - 1.69 (m, 3 H), 1.69 - 1.80 (m, 1 H), 2.25 - 2.35 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.36 (s, 6 H), 2.37 - 2.45 (m, 1 H), 2.55 (br s, 1 H), 2.60 - 2.69 (m, 1 H), 3.58 - 3.66 (m, 1 H), 3.68 (d, J=2.0 Hz, 2 H), 4.58 (br s, 1 H), 6.16 (s, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 12.41 (br s, 1 H)

【０３４４】

【表９４】

Co. No.	^{1}H NMR 結果
9	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 - 1.68 (m, 3 H), 1.68 - 1.80 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.34 - 2.47 (m, 2 H), 2.36 (s, 6 H), 2.50 - 2.69 (m, 2 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.64 - 3.73 (m, 2 H), 4.54 (br s, 1 H), 6.16 (s, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 12.41 (br s, 1 H)
10	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.60 (br s, 2 H), 1.65 - 1.83 (m, 2 H), 2.04 (br s, 1 H), 2.34 (s, 6 H), 2.37 - 2.58 (m, 2 H), 2.73 (br d, J=6.9 Hz, 1 H), 3.64 (br s, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 4.48 (br s, 1 H), 6.14 (s, 2 H), 7.83 (dd, J=8.7, 1.4 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.10 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.80 - 8.88 (m, 2 H)
11	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 - 1.51 (m, 3 H), 1.52 - 1.81 (m, 4 H), 2.36 (s, 3.90 H), 2.38 (s, 2.10 H), 2.46 - 2.74 (m, 4 H), 3.52 - 3.63 (m, 1 H), 3.72 - 3.85 (m, 1 H), 4.79 (br s, 1 H), 6.10 (s, 1.30 H), 6.13 (s, 0.70 H), 7.82 - 7.89 (m, 1 H), 7.97 - 8.02 (m, 1 H), 8.10 (d, J=8.8 Hz, 0.35 H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 0.65 H), 8.82 - 8.86 (m, 2 H). ジアステレオ異性体の 65:35 混合物
12	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.51 - 1.82 (m, 4 H), 2.26 (br s, 1 H), 2.35 (s, 6 H), 2.37 - 2.48 (m, 1 H), 2.52 (br s, 1 H), 2.73 (br d, J=9.5 Hz, 1 H), 3.59 - 3.69 (m, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 4.51 (br s, 1 H), 6.14 (s, 2 H), 7.83 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.81 - 8.87 (m, 2 H)
13	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム -d) δ ppm 1.36 - 1.47 (m, 1 H), 1.57 - 1.70 (m, 1 H), 1.76 - 1.84 (m, 1 H), 2.03 - 2.16 (m, 3 H), 2.25 (s, 6 H), 2.30 (s, 3 H), 2.75 - 2.83 (m, 1 H), 3.12 (br dd, J=10.7, 3.5 Hz, 1 H), 3.69 - 3.79 (m, 2 H), 4.27 - 4.37 (m, 1 H), 6.53 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H)
14	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 - 1.51 (m, 1 H), 1.58 - 1.73 (m, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 2.02 - 2.10 (m, 1 H), 2.10 - 2.22 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.43 (s, 6 H), 2.75 - 2.84 (m, 1 H), 3.06 (br dd, J=10.6, 3.5 Hz, 1 H), 3.67 - 3.82 (m, 2 H), 4.36 - 4.46 (m, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 12.27 (br s, 1 H)
15	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.79 - 1.90 (m, 1 H), 1.99 - 2.09 (m, 1 H), 2.16 - 2.27 (m, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.47 - 2.54 (m, 1 H), 2.52 (s, 6 H), 2.72 - 2.81 (m, 1 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 2 H), 4.40 - 4.49 (m, 1 H), 6.53 (s, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 9.87 (br s, 1 H)

【０３４５】

【表９５】

Co. No.	^{1}H NMR 結果
16	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.54 - 1.68 (m, 0.45 H), 1.74 - 1.86 (m, 1 H), 1.86 - 2.07 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.21 (br s, 0.55 H), 2.62 (s, 6 H), 2.80 - 3.06 (m, 1.55 H), 3.25 - 3.61 (m, 2.45 H), 4.53 (br s, 2 H), 5.15 (br s, 0.55 H), 5.23 (br s, 0.45 H), 7.33 (br s, 1.10 H), 7.42 (br s, 0.90 H), 7.66 (br s, 1 H), 10.39 - 10.91 (m, 0.55 H), 11.73 (br s, 0.45 H), 12.30 (br s, 1 H), 15.07 (br s, 1 H).**コンフォマーの 55:45 混合物**
17	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 - 1.53 (m, 1 H), 1.59 - 1.73 (m, 1 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 2.13 - 2.23 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.74 - 2.83 (m, 1 H), 3.06 (br dd, J=10.6, 3.7 Hz, 1 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 4.43 (tt, J=9.0, 4.2 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J=5.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 8.26 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 11.87 (br s, 1 H)
18	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 - 1.55 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 1.79 - 1.89 (m, 1 H), 2.04 - 2.14 (m, 1 H), 2.17 - 2.28 (m, 2 H), 2.40 (s, 6 H), 2.75 - 2.83 (m, 1 H), 3.01 - 3.10 (m, 1 H), 3.73 - 3.87 (m, 2 H), 4.40 - 4.49 (m, 1 H), 6.45 (s, 2 H), 7.83 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.81 - 8.85 (m, 2 H)
19	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 - 1.47 (m, 1 H), 1.48 (d, J=6.9 Hz, 1.35 H), 1.48 (d, J=6.9 Hz, 1.65 H), 1.59 - 1.73 (m, 1 H), 1.75 - 1.90 (m, 1 H), 2.02 - 2.30 (m, 3 H), 2.34 (s, 3.30 H), 2.37 (s, 2.70 H), 2.71 - 2.77 (m, 0.45 H), 2.92 - 2.98 (m, 0.55 H), 3.00 - 3.11 (m, 1 H), 3.78 (q, J=6.6 Hz, 0.55 H), 3.86 (q, J=6.8 Hz, 0.45 H), 4.30 - 4.43 (m, 1 H), 6.36 (s, 1.1 H), 6.41 (s, 0.90 H), 7.87 - 7.91 (m, 1 H), 8.00 - 8.02 (m, 1 H), 8.08 (d, J=8.7 Hz, 0.45 H), 8.08 (d, J=8.7 Hz, 0.55 H), 8.78 - 8.87 (m, 2 H).**ジアスレオ異性体の 55:45 混合物**
20	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11 (br d, J=9.6 Hz, 1 H), 1.55 (br d, J=10.2 Hz, 3 H), 1.91 - 2.14 (m, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.40 (s, 6 H), 2.68 (br d, J=10.4 Hz, 1 H), 2.82 (br d, J=9.5 Hz, 1 H), 3.51 - 3.69 (m, 2 H), 3.78 (br d, J=6.0 Hz, 2 H), 6.41 (s, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 11.30 (br s, 1 H)
21	1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 - 1.49 (m, 1 H), 1.55 - 1.76 (m, 1 H), 1.77 - 1.93 (m, 1 H), 1.95 - 2.07 (m, 1 H), 2.33 (s, 5 H), 2.68 (s, 6 H), 2.80 (br s, 1 H), 3.02 (br d, J=9.8 Hz, 1 H), 3.56 - 3.69 (m, 1 H), 3.85 (br s, 2 H), 4.47 - 4.63 (m, 2 H), 7.10 (s, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 11.33 (br s, 1 H)

【０３４６】

【表９６】

Co. No.	^{1}H NMR 結果
22	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.64 - 1.75 (m, 1 H), 2.27 - 2.38 (m, 4 H), 2.40 (s, 6 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H), 2.66 (dd, J=9.5, 3.0 Hz, 1 H), 2.73 (dd, J=9.7, 6.2 Hz, 1 H), 2.92 (td, J=8.6, 4.5 Hz, 1 H), 3.76 - 3.88 (m, 2 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 4.31 (br d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.14 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 11.93 (br s, 1 H)
23	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.64 - 1.75 (m, 1 H), 2.27 - 2.37 (m, 4 H), 2.39 (s, 6 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H), 2.65 (dd, J=9.5, 3.0 Hz, 1 H), 2.73 (dd, J=9.5, 6.0 Hz, 1 H), 2.91 (td, J=8.6, 4.5 Hz, 1 H), 3.74 - 3.89 (m, 2 H), 3.98 - 4.10 (m, 1 H), 4.34 (br d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.14 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 12.30 (br s, 1 H)
24	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 (br d, J=9.8 Hz, 1 H), 1.49 - 1.58 (m, 1 H), 1.62 - 1.69 (m, 2 H), 1.86 (br t, J=10.0 Hz, 1 H), 2.02 - 2.14 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.43 (br s, 3 H), 2.50 - 2.61 (m, 2 H), 2.64 (br s, 3 H), 2.70 - 2.79 (m, 2 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 12.34 (br s, 1 H)
25	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.11 (m, 1 H), 1.46 - 1.61 (m, 1 H), 1.62 - 1.70 (m, 2 H), 1.87 (br t, J=10.2 Hz, 1 H), 2.02 - 2.18 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.51 - 2.64 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.70 - 2.80 (m, 2 H), 3.57 - 3.69 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 11.94 (br s, 1 H)
26	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 - 1.11 (m, 1 H), 1.48 - 1.61 (m, 1 H), 1.62 - 1.70 (m, 2 H), 1.87 (br t, J=10.2 Hz, 1 H), 2.02 - 2.17 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.51 - 2.64 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.71 - 2.80 (m, 2 H), 3.56 - 3.69 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 11.99 (br s, 1 H)
27	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 - 1.01 (m, 1 H), 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 1.61 - 1.70 (m, 2 H), 1.77 - 1.85 (m, 1 H), 1.86 - 1.95 (m, 1 H), 2.04 (br t, J=10.4 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.35 - 2.41 (m, 1 H), 2.43 - 2.49 (m, 1 H), 2.48 (s, 6 H), 2.74 (br d, J=10.4 Hz, 1 H), 2.78 (br d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.58 - 3.71 (m, 2 H), 6.75 (s, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 12.28 (br s, 1 H)
28	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 1.02 (m, 1 H), 1.45 - 1.59 (m, 1 H), 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.76 - 1.84 (m, 1 H), 1.84 - 1.96 (m, 1 H), 2.03 (br t, J=10.2 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.35 - 2.48 (m, 2 H), 2.47 (s, 6 H), 2.69 - 2.82 (m, 2 H), 3.57 - 3.70 (m, 2 H), 6.74 (s, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 12.25 (s, 1 H)

【０３４７】

【表９７】

Co. No.	^{1}H NMR 結果
29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.88 - 1.02 (m, 1 H), 1.45 - 1.59 (m, 1 H), 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.76 - 1.84 (m, 1 H), 1.84 - 1.96 (m, 1 H), 2.03 (br t, J=10.3 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.34 - 2.49 (m, 2 H), 2.47 (s, 6 H), 2.69 - 2.82 (m, 2 H), 3.55 - 3.70 (m, 2 H), 6.74 (s, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 12.40 (s, 1 H)
30	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 - 1.54 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 2.25 (dd, J=9.0, 6.2 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.42 - 2.55 (m, 7 H), 2.56 - 2.71 (m, 5 H), 3.69 - 3.83 (m, 2 H), 6.76 (s, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 12.39 (br s, 1 H)
31	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.09 - 1.25 (m, 1 H), 1.45 - 1.88 (m, 3 H), 1.95 - 2.05 (m, 2 H), 2.08 (s, 9 H), 2.72 (br d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.88 (br d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.33 - 3.41 (m, 1 H), 3.55 - 3.74 (m, 2 H), 6.04 (br d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.12 (s, 2 H), 7.18 (s, 1 H);

【０３４８】

Ｄ．薬理学的実施例

１）ＯＧＡ　－　生化学アッセイ

このアッセイは、組換えヒト髄膜腫発現抗原５（ＭＧＥＡ５）（Ｏ－ＧｌｃＮＡｃａｓｅ（ＯＧＡ）とも呼ばれる）によるフルオレセインモノ－β－Ｄ－Ｎ－アセチル－グルコサミン（ＦＭ－ＧｌｃＮＡｃ）の加水分解の阻害に基づく（Ｍａｒｉａｐｐａ　ｅｔ　ａｌ．２０１５，Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｊ　４７０：２５５）。ＦＭ－ＧｌｃＮＡｃ（Ｍａｒｋｅｒ　Ｇｅｎｅ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号Ｍ１４８５）の加水分解は、β－Ｄ－Ｎ－グルコサミンアセタートおよびフルオレセインの生成を生じる。後者の蛍光は、励起波長４８５ｎｍおよび発光波長５３８ｎｍで測定することができる。酵素活性の増加は、蛍光シグナルの増加をもたらす。完全長ＯＧＡ酵素は、ＯｒｉＧｅｎｅ（カタログ番号ＴＰ３２２４１１）で購入した。酵素は２５ｍＭトリスＨＣｌ、ｐＨ７．３、１００ｍＭグリシン、１０％グリセロール中、－２０℃で保存した。Ｔｈｉａｍｅｔ　ＧおよびＧｌｃＮＡｃスタチンを参照化合物として試験した（Ｙｕｚｗａ　ｅｔ　ａｌ．２００８　Ｎａｔｕｒｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　４：４８３；Ｙｕｚｗａ　ｅｔ　ａｌ．２０１２　Ｎａｔｕｒｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　８：３９３）。アッセイは、０．００５％Ｔｗｅｅｎ－２０を補充した２００ｍＭクエン酸／リン酸緩衝液中で行った。３５．６ｇの$Na_2HPO_4 2H_2O$（Ｓｉｇｍａ、＃Ｃ０７５９）を１Ｌの水に溶解して２００ｍＭ溶液を得た。１９．２ｇのクエン酸（Ｍｅｒｃｋ、＃１．０６５８０）を１Ｌの水に溶解して、１００ｍＭ溶液を得た。リン酸ナトリウム溶液のｐＨをクエン酸溶液で７．２に調整した。反応を停止させるための緩衝液は、５００ｍＭ炭酸塩緩衝液、ｐＨ１１．０からなる。７３４ｍｇのＦＭ－ＧｌｃＮＡｃを５．４８ｍＬのＤＭＳＯに溶解して２５０ｍＭ溶液を得、－２０℃で保存した。ＯＧＡを１０ｎＭ（プロトコルＡ）または２ｎＭ（プロトコルＢ）の濃度で使用し、ＦＭ－ＧｌｃＮＡｃを１００ｕＭの最終濃度で使用した。希釈物をアッセイ緩衝液中で調製した。

【０３４９】

ＤＭＳＯに溶解した化合物５０ｎｌをＢｌａｃｋ　ＰｒｏｘｉｐｌａｔｅＴＭ３８４　Ｐｌｕｓ　Ａｓｓａｙプレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、＃６００８２６９）上に分

配し、続いて３μｌのｆｌ－ＯＧＡ酵素ミックスを添加した。プレートを室温で６０分間プレインキュベートし、次いで２μｌのＦＭ－ＧｌｃＮＡｃ基質ミックスを添加した。最終ＤＭＳＯ濃度は、１％を超えなかった。プレートを１０００ｒｐｍで１分間手短に遠心分離し、室温で１時間（１０ｎＭ　ＯＧＡ、プロトコルＡ）または６時間（２ｎＭ　ＯＧＡ、プロトコルＢ）インキュベートした。反応を停止させるために、５μｌのＳＴＯＰ緩衝液を添加し、プレートを再び１０００ｒｐｍで１分間遠心分離した。蛍光をＴｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｆｌｕｏｒｏｓｋａｎ　ＡｓｃｅｎｔまたはＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　ＥｎＶｉｓｉｏｎにおいて励起波長４８５ｎｍおよび発光波長５３８ｎｍで定量した。

【０３５０】

分析のために、最適線が最小二乗和法によって適合される。これから、IC_{50}値およびヒル係数が得られた。高対照（阻害剤なし）および低対照（標準阻害剤の飽和濃度）を用いて最小値および最大値を定義した。

【０３５１】

２）ＯＧＡ　－　細胞アッセイ

Ｐ３０１Ｌ変異ヒトタウ（アイソフォーム２Ｎ４Ｒ）を誘導可能なＨＥＫ２９３細胞をＪａｎｓｓｅｎで樹立した。Ｔｈｉａｍｅｔ－Ｇをプレートバリデーション（高コントロール）および参照化合物（参照EC_{50}アッセイバリデーション）の両方に使用した。ＯＧＡ阻害を、前述のＯ－ＧｌｃＮＡｃ化残基を検出するモノクローナル抗体（ＣＴＤ１１０．６；Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、＃９８７５）を使用して、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ化タンパク質を免疫細胞化学（ＩＣＣ）的に検出することにより評価する（Ｄｏｒｆｍｕｅｌｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．２０１０　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ＆ｂｉｏｌｏｇｙ，１７：１２５０）。ＯＧＡの阻害は、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃ化タンパク質レベルの増加をもたらし、それは、実験においてシグナルの増加をもたらす。細胞培養の品質管理および即座の化合物毒性のおよその推定（存在する場合）を得るために細胞核をＨｏｅｃｈｓｔで染色する。ＩＣＣ画像をＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｏｐｅｒａ　Ｐｈｅｎｉｘプレート顕微鏡で撮像し、提供されたソフトウェアＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｈａｒｍｏｎｙ　４．１で数値化する。

【０３５２】

標準的な手順に従ってＤＭＥＭ高グルコース（Ｓｉｇｍａ、＃Ｄ５７９６）中で細胞を増殖させた。細胞アッセイの２日前に細胞を分離させ、計数し、ポリ－Ｄ－リシン（ＰＤＬ）コート９６ウェル（Ｇｒｅｉｎｅｒ、＃６５５９４６）プレートに１００μｌのアッセイ培地（ＧｌｃＮＡｃ化の基礎レベルを低下させるために、低グルコース培地を用いる）中、１２，０００細胞／cm^2（１ウェル当たり４，０００細胞）の細胞密度で播種する（Ｐａｒｋ　ｅｔ　ａｌ．２０１４　Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２８９：１３５１９）。化合物の当日、アッセイプレートから試験培地を取り出し、９０μｌの新鮮なアッセイ培地を補充した。最終濃度の１０倍の化合物１０μｌをウェルに添加した。プレートを、細胞インキュベーター中で６時間インキュベートする直前に遠心分離した。ＤＭＳＯ濃度を０．２％に設定した。真空を適用することによって培地を廃棄する。細胞の染色のために培地を除去し、細胞を１００μｌのＤ－ＰＢＳ（Ｓｉｇｍａ、＃Ｄ８５３７）で１回洗浄した。特に断らない限り、次の工程から、アッセイ体積は、常に５０μｌであり、撹拌せずに室温でインキュベーションを行った。細胞を５０μｌの４％パラホルムアルデヒド（ＰＦＡ、Ａｌｐｈａ　ａｅｓａｒ、＃０４３３６８）ＰＢＳ溶液中、室温で１５分間固定した。次いで、ＰＦＡ　ＰＢＳ溶液を捨て、細胞を１０ｍＭトリス緩衝液（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、＃１５５６７－０２７）、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ（ＬｉｆｅＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、＃２４７４０－０１１０、０．１％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ（Ａｌｐｈａ　ａｅｓａｒ、＃Ａ１６０４６）、ｐＨ７．５（ＩＣＣ緩衝液）中で１回洗浄した後、同じ緩衝液中で１０分間透過させた。その後、試料を、５％ヤギ血清（Ｓｉｇｍａ、＃Ｇ９０２３）を含有するＩＣＣ中、室温で４５～６０分間ブロックする。次いで、試料を一次抗体（商業的提供者からの１

／１０００、上記参照）と共に４℃で一晩インキュベートし、その後、ＩＣＣ緩衝液中で５分間３回洗浄した。試料を二次蛍光抗体（１／５００希釈、Ｌｉｆｅｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、＃Ａ－２１０４２）と共にインキュベートし、ＩＣＣ（Ｌｉｆｅｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、＃Ｈ３５７０）中１μｇ／ｍｌの最終濃度でＨｏｅｃｈｓｔ　３３３４２により核を１時間染色した。分析前に試料をＩＣＣ塩基緩衝液中において５分間手動で２回洗浄した。

【０３５３】

画像化は、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｐｈｅｎｉｘ　Ｏｐｅｒａを用い、ｗａｔｅｒ　２０×対物レンズを使用して、１ウェル当たり９フィールドを記録することによって行う。４８８ｎｍでの強度読み出しを、ウェル中の全タンパク質のＯ－ＧｌｃＮＡｃ化レベルの尺度として使用する。化合物の潜在的毒性を評価するために、Ｈｏｅｃｈｓｔ染色を用いて核を計数した。$ＩＣ_{５０}$値を、パラメトリック非線形回帰モデルフィッティングを用いて計算する。最大阻害として、２００ｕＭ濃度のＴｈｉａｍｅｔ　Ｇが各プレート上に存在する。さらに、Ｔｈｉａｍｅｔ　Ｇの濃度応答を各プレートで計算する。

【０３５４】

【表９８】

表10. 生化学アッセイおよび細胞アッセイの結果。

Co.no.	酵素 プロトコル	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 Emax (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 Emax (%)
1	A	6.18	96.3		

【０３５５】

【表９９】

Co.no.	酵素 プロトコル	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 Emax (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 Emax (%)
2	A	5.98	89		
3	A	< 5	15		
	B	< 5	43		
4	B	5	50.5		
5	A	6.85	101.8		
6	B	7.56	101.4	7.56	98.7
7	B	7.75	99.3	8.05	98.9
8	B	7.30	100.6		
9	B	8.43	102.6	7.32	101.6
10	B	5.78	85.6		
11	B	7.59	100.7	5.37	65.2
12	B	6.17	92.9		
13	B	7.03	98.7	6.5	92.1
14	A	8.09	100.2	6.95	118.3
	B	8.04	101.3		
15	B	8.07	102.1	5.91	98.4

【０３５６】

【表１００】

Co.no.	酵素 プロトコル	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 Emax (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 Emax (%)
16	B	7.15	100.9	7.2	115.3
17	B	7.19	100.3	6.41	96.2
18	B	6.38	97.9	< 5	12.4
19	B	8.16	100.2	5.86	73.3
20	B	8.17	100.6	8.2	111.4
21	B	7.2	100.9		
22	B	6.67	99.8		
23	B	6.80	100.8		
24	B	8.26	100.6	7.49	110.6
25	B	8.74	101.4	8.01	97.8
26	B	7.57	99.5	6.28	72.3
27	B	8.61	99.6	8.28	117.8
28	B	8.98	101.7	8.35	105.7
29	B	8.06	101.6	7.25	108.3
30	B	8.33	123.6	7.88	99.2
31	B	8.49	101.5	7.7	90.2

【０３５７】

【表１０１】

Co.no.	酵素 プロトコル	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 Emax (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 Emax (%)
32	B	7.87	101.1		
33	B	7.14	99.9	<6	33.8
34	B	6.95	101.7		
35	B	7.9	100.6	7.11	91.9
36	B	7.25	99		
37	B	8.51	99.1	7.74	87.8
38	B	7.71	99.7	7.40	90.3
39	B	7.22	99.2		
40	B	8.11	99.7		
41	B	8.07	99.6	7.68	90.7
42	B	8.08	100.9		
43	B	8.04	102.1	7.10	87
44	B	7.32	98.8	6.72	81
45	B	7.57	101.3	6.66	80.1
46	B	7.66	100.9	7.32	85.9
47	B	7.39	96.9	6.54	61.6

【０３５８】

【表１０２】

Co.no.	酵素 プロトコル	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 Emax (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 Emax (%)
48	B	7.92	100.2	7.18	83
49	B	6.98	97.9	7.07	89.6
50	B	7.11	99.4	7.26	87.4
51	B	7.27	98.3	6.91	93.5
52	B	7.83	100.3	7.04	95.4
53	B	7.05	99.4	6.76	85.6
54	B	7.54	100.4	6.63	75.9
55	B	7.26	99.8		
56	B	7.64	101.4	7.19	90.3
57	B	7.34	100.3		
58	B	8.50	100.7	7.39	90.6
59	B	7.59	101.4	6.84	80.3
60	B	7.30	101.3	7.03	87.4
61	B	7.71	101.2	7.22	96.3
62	B	7.93	102.4	7.20	81.8
63	B	7.90	101.9	7.46	90.1

【０３５９】

【表１０３】

Co.no.	酵素 プロトコル	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 Emax (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 Emax (%)
64	B	7.34	102.9	7.04	89.3
65	B	7.28	100		
66	B	8.53	101	7.43	100.6
67	B	7.70	100.9	6.92	84.5
68	B	7.10	101.5		
69	B	8.21	102.7	7.13	100.8
70	B	7.18	101.9	6.89	97.7
71	B	7.92	99.6	7.44	94.8
72	B	8.10	102.3	7.49	109.2
73	B	7.81	101.4	6.95	94
74	B	8.01	101	7.34	115.8
75	B	7.63	99.3	7.11	104.1
76	B	7.59	102.4	7.56	92.3
77	B	7.91	101.8	7.27	91.1
78	B	<5	8.78		
79	B	<5	6.69		

【０３６０】

【表１０４】

Co.no.	酵素 プロトコル	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 Emax (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 Emax (%)
80	B	8.24	101.5	7.94	90
81	B	7.14	102.3	6.3	51.7
82	B	5.91	87.4		
83	B	5.79	87.8		
84	B	8.30	102.6	7.43	81.9
85	B	8.06	101.3	7.33	86.9
86	B	8.49	101.3	7.4	83.5
87	B	7.23	100.6	<6	28.6
88	B	7.04	100.9	6.22	50.7
89	B	7.58	100.2	7.09	72.4
90	B	7.77	100	6.83	73.7
91	B	8.21	102	7.28	102.1
92	B	7.65	99.7	7.09	92.6
93	B	6.51	98.4	<6	37.7
94	B	<5	30.7		
95	B	6.81	101	<6	38.2

【０３６１】

【表１０５】

Co.no.	酵素 プロトコル	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 Emax (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 Emax (%)
96	B	5.23	65.6		
97	B	<5	26		
98	B	<5	11.7		
99	B	<5	-6.5		
100	B	6.37	97	<6	23.1
101	B	5.8	81.7		
102	B	8.32	101.7	7.22	108.9
103	B	7.33	102.6	6.88	86.9
104	B	7.7	101.6	7.23	89.4
105	B	7.71	101.6	7.00	93.3
106	B	7.67	101.3	7.38	86.9
107	B	7.39	101.5	6.86	82.0
108	B	7.48	102.7	6.81	78.9
109	B	7.73	103.4	7.28	114.6
110	B	7.7	102.9	7.61	91.3
111	B	7.51	102.8	7.28	97.4

【０３６２】

【表１０６】

Co.no.	酵素 プロトコル	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 Emax (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 Emax (%)
112	B	8.34	101.6	7.75	117.6
113	B	8.35	102.2	7.95	104.6
116	B	5.46	79.2		
117	B	7.92	101.6	7.01	99.5
118	B	7.33	100.4	6.24	62.2
119	B	8.54	103.7	7.38	107.3
120	B	5.91	91.9		
121	B	8.37	98.3	7.54	109.7
122	B	8.60	100.2	8.38	97.2
123	B	8.56	99.2	8.01	90.5
124	B	8.76	100		
125	B	8.77	100.2		
126	B	8.86	100.2	7.94	97.5
127	B	8.54	101.6	7.56	88.5
128	B	8.74	101.8	7.4	93.2
129	B	8.55	101.7	7.7	100.6

【０３６３】

【表１０７】

Co.no.	酵素 プロトコル	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 Emax (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 Emax (%)
130	B	8.04	102.8	7.88	99
131	B	6.01	85.38		
132	B	5.91	91.9		
133	B	8.41	100.6	7.95	98.9
134	B	7.55	100.4	7.28	79.5
135	B	6.75	104.4	6.3	67.9
136	B	7.02	100.5	6.32	70.6
137	B	9.02	102.2	8.83	94.7
138	B	7.27	101.8	6.36	74.2
139	B	8	101	6.77	75
140	B	8.36	102.1	8.61	103.6
141	B	7.96	102.3	7.06	83.5
142	B	8.31	101.8	7.22	100.3
143	B	7.67	101.8	7.22	86.2
144	B	7.38	100.7	<6	42.8
145	B	6.9	100.8	<6	39.4

【０３６４】

【表１０８】

Co.no.	酵素 プロトコル	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 Emax (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 Emax (%)
146	B	6	93.5		
147	B	6.55	99	<6	33.2
148	B	8.2	101.6	7.25	104.6
149	B	5.27	67.6		
150	B	< 5	20.8		
151	B	< 5	2.86		
152	B	6.99	102.1	< 6	41.9
153	B	< 5	23.86		
154	B	7.82	102.9	7.42	116.1
155	B	8.22	101.1	7.83	84.2
156	B	7.36	97.4	6.33	89
157	B	5.62	69		
161	B	<5	48		
162	B	5.98	91		
163	B	7.2	101		
164	B	6.21	94		

【０３６５】

【表１０９】

Co.no.	酵素 プロトコル	酵素 hOGA; pIC_{50}	酵素 Emax (%)	細胞 hOGA; pEC_{50}	細胞 Emax (%)
165	B	8.65	100		
166	B	8.58	99		
169	B	7.06	100		
170	B	7.09	100		
171	B	5.02	52		
174	B	<5	40.9		

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/083136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/12 C07D417/14 C07D403/14
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/117219 A1 (SUMMIT CORP PLC [GB]; STORER RICHARD [GB]; TINSLEY JONATHON MARK [GB];) 7 September 2012 (2012-09-07) see the structure of the pyrrolidine derivatives as OGA inhibitors -----	1-15
X	WO 2016/030443 A1 (ASCENEURON SA [CH]) 3 March 2016 (2016-03-03) see the pyrrolidines and piperidines according to claim 1 as glucosidase inhibitors -----	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 January 2018	29/01/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Traegler-Goeldel, M

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2017/083136

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012117219 A1	07-09-2012	AU 2012223063 A1	24-10-2013
		EP 2681190 A1	08-01-2014
		JP 2014506912 A	20-03-2014
		US 2014073801 A1	13-03-2014
		WO 2012117219 A1	07-09-2012
WO 2016030443 A1	03-03-2016	AU 2015308437 A1	16-03-2017
		CA 2958966 A1	03-03-2016
		CN 107108601 A	29-08-2017
		EP 3186243 A1	05-07-2017
		JP 2017525775 A	07-09-2017
		KR 20170042790 A	19-04-2017
		SG 11201701315V A	30-03-2017
		US 2017298082 A1	19-10-2017
		WO 2016030443 A1	03-03-2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ 25/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ 25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｋ 31/498	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/498	
Ａ６１Ｋ 31/506	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ 31/501	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501	
Ａ６１Ｋ 31/497	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497	
Ｃ０７Ｄ 407/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	407/14	

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁
(72)発明者　バルトロメーネブレダ，ホセ，マヌエル
スペイン国　マドリード　２８０４２，キャンポ　デ　ラス　ナシオネス，５番　プランタ，５－７，パセオ　デ　ラス　ドセ　エストレラス，エディフィシオ　ジョンソン　アンド　ジョンソン，ヤンセン－シラグ，エス．エー．内
(72)発明者　トラバンコースアレス，アンドレ，アヴェリーノ
スペイン国　マドリード　２８０４２，キャンポ　デ　ラス　ナシオネス，５番　プランタ，５－７，パセオ　デ　ラス　ドセ　エストレラス，エディフィシオ　ジョンソン　アンド　ジョンソン，ヤンセン－シラグ，エス．エー．内
(72)発明者　アルカサルーヴァカ，マニュエル，ジーザス
スペイン国　マドリード　２８０４２，キャンポ　デ　ラス　ナシオネス，５番　プランタ，５－７，パセオ　デ　ラス　ドセ　エストレラス，エディフィシオ　ジョンソン　アンド　ジョンソン，ヤンセン－シラグ，エス．エー．内
(72)発明者　マルティネス　ヴィチュロ，カルロス，マニュエル
スペイン国　マドリード　２８０４２，キャンポ　デ　ラス　ナシオネス，５番　プランタ，５－７，パセオ　デ　ラス　ドセ　エストレラス，エディフィシオ　ジョンソン　アンド　ジョンソン，ヤンセン－シラグ，エス．エー．内
(72)発明者　トレサダーン，ゲイリー，ジョン
スペイン国　マドリード　２８０４２，キャンポ　デ　ラス　ナシオネス，５番　プランタ，５－７，パセオ　デ　ラス　ドセ　エストレラス，エディフィシオ　ジョンソン　アンド　ジョンソン，ヤンセン－シラグ，エス．エー．内
(72)発明者　ジャン，ウェイ
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　エヌジェイ　０８８６９，ラリタン，ピーオー　ボックス　３００，９２０　ユーエス　ルート　２０２，ヤンセン　リサーチ　アンド　ディベロップメント，エルエルシー内
(72)発明者　チェン，ガン

アメリカ合衆国　ニュージャージー州　エヌジェイ　０８８６９，ラリタン，ピーオー　ボックス　３００，９２０　ユーエス　ルート　２０２，ヤンセン　リサーチ　アンド　ディベロップメント，エルエルシー内

Ｆターム(参考) 4C063 AA03 BB01 BB03 BB08 BB09 CC07 CC26 CC31 CC62 CC67
CC81 CC82 DD03 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 BC52 BC82 BC84 BC85 GA02 GA07
GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16 ZC20