

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年4月7日(2016.4.7)

【公表番号】特表2015-516389(P2015-516389A)

【公表日】平成27年6月11日(2015.6.11)

【年通号数】公開・登録公報2015-038

【出願番号】特願2015-505723(P2015-505723)

【国際特許分類】

C 0 7 D 491/20 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/08 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

C 0 7 D 209/38 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 491/20

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 405/06

C 0 7 D 405/04

C 0 7 D 471/08

C 0 7 D 405/14

A 6 1 K 31/407

C 0 7 D 209/38

A 6 1 K 31/4439

【手続補正書】

【提出日】平成28年2月17日(2016.2.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

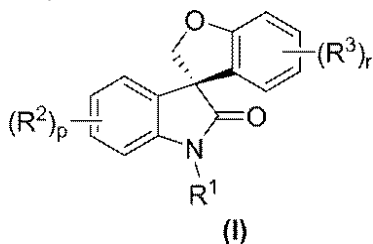
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化190】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物として、調製する方法であって；

式(I)において；

pおよびrは各々独立して、1、2、3または4であり；

R¹は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-R⁸-C(O)R⁵、-R⁸-C(O)OR⁵、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-S(O)₂-R⁵、-R⁹-S(O)_m-R⁵(ここでmは0、1もしくは2である)、-R⁸-OR⁵、-R⁸-CN、-R⁹-P(O)(OR⁵)₂、または-R⁹-O-R⁹-OR⁵であるか；

あるいはR¹は、-C(O)N(R⁶)R⁷によって置換されたアラルキルであり、ここで；

R⁶は、水素、アルキル、アリールもしくはアラルキルであり；そして

R⁷は、水素、アルキル、ハロアルキル、-R⁹-CN、-R⁹-OR⁵、-R⁹-N(R⁴)R⁵、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルであるか；

またはR⁶およびR⁷は、これらが結合している窒素と一緒にあって、N-ヘテロシクリルもしくはN-ヘテロアリールを形成し；

そしてここで、R⁶およびR⁷についての各アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁸-CN、-R⁸-OR⁵、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいはR¹は、アラルキルであり、該アラルキルは、-R⁸-OR⁵、-C(O)OR⁵、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されているか；

あるいはR¹は、-R⁹-N(R¹⁰)R¹¹、-R⁹-N(R¹²)C(O)R¹¹または-R⁹-N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)R¹¹であり、ここで；

各R¹⁰は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各R¹¹は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R⁹-OC(O)R⁵、-R⁹-C(O)OR⁵、-R⁹-C(O)N(R⁴)R⁵、-R⁹-C(O)R⁵、-R⁹-N(R⁴)R⁵、-R⁹-OR⁵、または-R⁹-CNであり；そして

R¹²は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは-C(O)R⁵であり；

そしてここで、R¹⁰およびR¹¹についての各アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、-R⁸-CN、-R⁸-OR⁵、-R⁸-C(O)R⁵、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいはR¹は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、オキソ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R⁸-OR⁵、-R⁸-C(O)OR⁵、-R⁸-N(R⁴)R⁵、-R⁸-C(

$O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-S(O)_mR^4$ (ここで m は 0、1 もしくは 2 である)、 $-R^8-CN$ 、または $-R^8-NO_2$ からなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換されており；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であるか；

あるいは任意の 2 個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であるか；

あるいは任意の 2 個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおり

であり；

各 R^4 および R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるか；

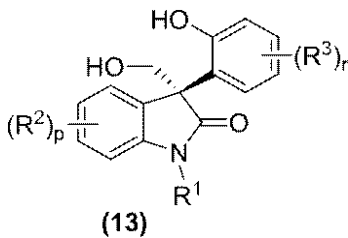
あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルまたはN-ヘテロアリールを形成し得；

各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

ここで該方法は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(13)；

【化191】



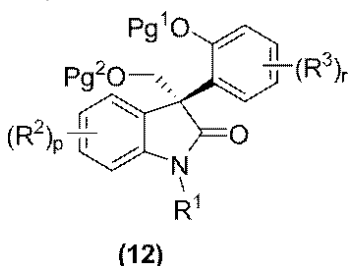
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切なMitsunobu反応条件下で処理して、上で定義されたような式(I)の化合物を提供する工程を包含し、式(13)において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式(I)の化合物について上で定義されたとおりである、

方法。

【請求項2】

前記式(13)の化合物を標準的なMitsunobu反応条件下で処理する工程の前に、脱保護工程をさらに包含し、該脱保護工程は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(12)；

【化196】



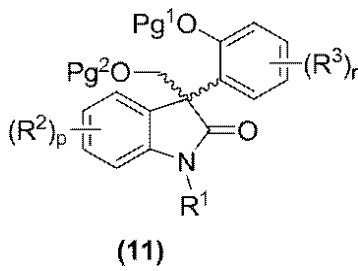
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な脱保護条件下で処理して、上記のような式(13)の化合物を提供する工程を包含し、式(12)において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について請求項1において上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

式(12)の化合物を適切な脱保護条件下で処理する前に、再結晶工程をさらに包含し、該結晶工程は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラ

セミ混合物としての、式(11)：

【化199】

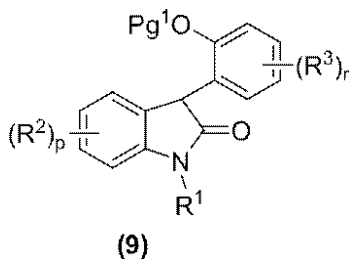


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な再結晶条件下で処理して、上記のような式(12)の化合物を提供する工程を包含し、式(11)において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について請求項1において上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

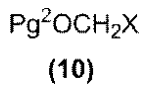
式(11)の化合物を適切な再結晶条件下で処理する前に、C-アルキル化工程をさらに包含し、該C-アルキル化工程は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(9)：

【化202】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式(10)：

【化203】

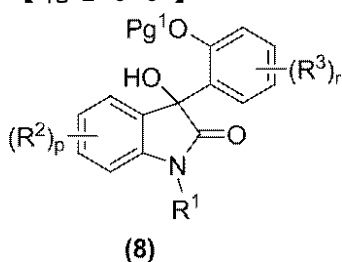


の化合物で、相間移動触媒の存在を含む適切なC-アルキル化条件下で処理して、上記のような式(11)の化合物を提供する工程を包含し、式(9)において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について請求項1において上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 は酸素保護基である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

式(9)の化合物を式(10)の化合物で処理する前に、脱ヒドロキシル工程をさらに包含し、該脱ヒドロキシル工程は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(8)：

【化206】

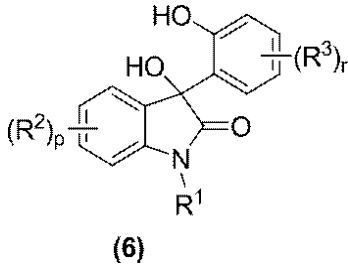


化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な脱ヒドロキシル条件下で処理して、上記のような式(9)の化合物を提供する工程を包含し、式(8)において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について請求項1において上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 は酸素保護基である、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記式(8)の化合物を適切な脱ヒドロキシル条件下で処理する前に、保護工程をさらに包含し、該保護工程は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(6)：

【化209】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式(7)：

【化210】



(7)

の化合物で適切な保護条件下で処理して、上記のような式(8)の化合物を提供する工程を包含し、

式(6)において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について請求項1において上で定義されたとおりであり、

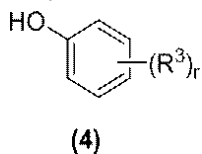
式(7)において、 X はハロゲンであり、そして Pg^1 は酸素保護基である、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

式(6)の化合物を式(7)の化合物で処理する前に、Grignard付加工程をさらに包含し、該Grignard付加工程は、以下の下位工程：

(a)式(4)：

【化213】



の化合物を、式(5)：

【化214】



(5)

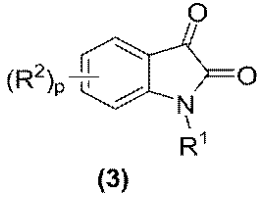
のGrignard試薬で、適切な条件下で処理して、中間Grignard付加生成物を形成する下位工程であって、

式(4)において、 r および R^3 は、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、

式(5)において、 X は、ヨード、プロモまたはクロロであり、そして R はアルキルである、下位工程、

(b)式(3)：

【化 2 1 5】



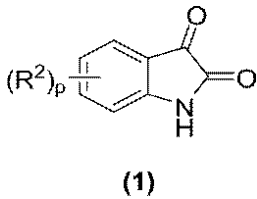
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、上記下位工程 a) において形成した該中間 Grignard 付加生成物で、適切な Grignard 反応条件下で処理して、上記のような式 (6) の化合物を提供する下位工程であって、

式 (3) において、p、R¹ および R² はそれぞれ、式 (I) の化合物について請求項 1 において上で定義されたとおりである、下位工程を包含する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

式 (3) の化合物を前記中間 Grignard 付加生成物で処理する前に、N - アルキル化工程をさらに包含し、該 N - アルキル化工程は、式 (1) :

【化 2 2 0】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式 (2) :

【化 2 2 1】



の化合物で、適切な N - アルキル化条件下で処理して、上記のような式 (3) の化合物を提供する工程を包含し、

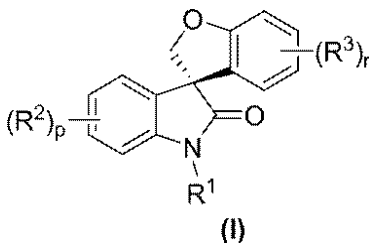
式 (1) において、p および R² はそれぞれ、式 (I) の化合物について請求項 1 において上で定義されたとおりであり、

式 (2) において、X はハロゲンであり、そして R¹ は、式 (I) の化合物について請求項 1 において上で定義されたとおりである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

式 (I) :

【化 2 2 4】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物として調製する方法であって、

式 (I) において :

p および r は各々独立して、1、2、3または4であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_2-R^5$ 、 $-R^9-S(O)_m-R^5$ （ここでmは0、1もしくは2である）、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 、または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

あるいは R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールもしくはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、N-ヘテロシクリルもしくはN-ヘテロアリールを形成し；

そしてここで、 R^6 および R^7 についての各アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R^1 は、アラルキルであり、該アラルキルは、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されているか；

あるいは R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ 、または $-R^9-CN$ であり；そして

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

そしてここで、 R^{10} および R^{11} についての各アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、オキソ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-S(O)_mR^4$ （ここでmは0、1もしくは2である）、 $-R^8-CN$ 、または $-R^8-NO_2$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されており；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハ

ロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^4 および各 R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリ

ールアルキルからなる群より選択されるか；

あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、N - ヘテロシクリルまたは N - ヘテロアリールを形成し得；

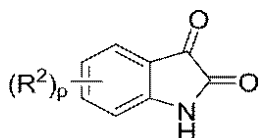
各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

該方法は、以下の工程：

(a) 式(1)：

【化225】



(1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を式(2)：

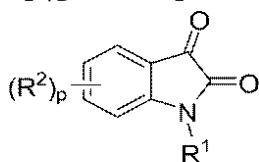
【化226】



(2)

の化合物で、適切な N - アルキル化条件下で処理して、式(3)：

【化227】



(3)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

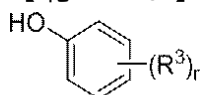
式(1)において、 p および R^2 は、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、

式(2)において、 R^1 は、式(I)の化合物について上で定義されたとおりであり、そして X はハロゲンであり、

式(3)において、 p 、 R^1 および R^2 は、式(I)の化合物について上に記載されたとおりである、工程；

(b) 式(3)の化合物を適切な Grignard 反応条件下で、式(4)：

【化228】



(4)

の化合物を式(5)：

【化229】

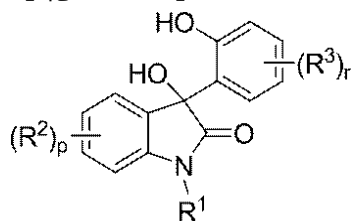


(5)

の Grignard 試薬で適切な条件下で処理することにより形成された中間 Grign

a r d 付加生成物で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (6) :

【化 2 3 0】



(6)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成する工程であって、

式 (4) において、 r および R^3 は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりであり、

式 (5) において、 R はアルキルであり、そして X は、ヨード、プロモまたはクロロであり、

式 (6) において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりである、工程 ;

(c) 式 (6) の化合物を、式 (7) :

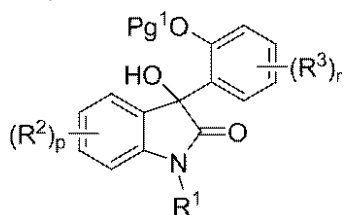
【化 2 3 1】

Pg^1X

(7)

の化合物で、適切な保護条件下で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (8) :

【化 2 3 2】



(8)

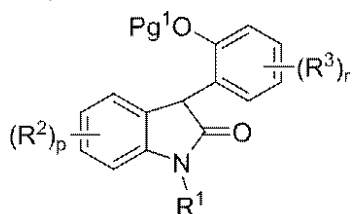
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式 (7) において、 X はハロゲンであり、そして Pg^1 は酸素保護基であり、

式 (8) において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 は酸素保護基である、工程 ;

(d) 式 (8) の化合物を、適切な脱ヒドロキシル条件下で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (9) :

【化 2 3 3】



(9)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(9)において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式(I)の化合物について上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 は酸素保護基である、工程；

(e)式(9)の化合物を、式(10)：

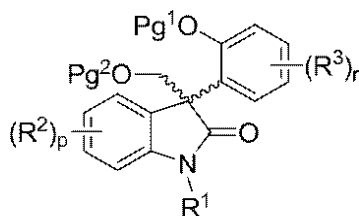
【化234】



(10)

の化合物で、相間移動触媒の存在を含む適切なC-アルキル化条件下で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(11)：

【化235】



(11)

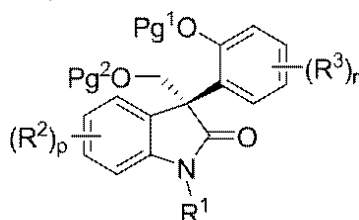
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(10)において、 Pg^2 は酸素保護基であり、そして X はハロゲンであり、

式(11)において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、工程；

(f)式(11)の化合物を適切な再結晶条件下で処理して、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(12)：

【化236】



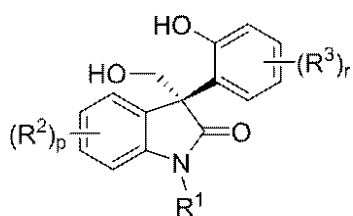
(12)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(12)において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式(I)の化合物について上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、工程；

(g)式(12)の化合物を適切な脱保護条件下で処理して、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(13)：

【化237】



(13)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

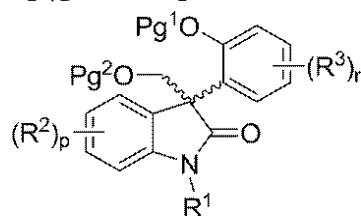
式(13)において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式(I)の化合物について上で定義されたとおりである、工程；

(h)式(13)の化合物を適切なMitsunobu反応条件下で処理して、上で定義されたような式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物として提供する工程、を包含する、方法。

【請求項10】

エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(11)：

【化238】



(11)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式(11)において：

p および r は各々独立して、1、2、3または4であり；

Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_2-R^5$ 、 $-R^9-S(O)_m-R^5$ （ここで m は0、1もしくは2である）、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 、または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

あるいは R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールもしくはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、N-ヘテロシクリルもしくはN-ヘテロアリールを形成し；

そしてここで、 R^6 および R^7 についての各アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R^1 は独立して、アラルキルであり、該アラルキルは、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個の置換基によって必要に応じて置換されているか；

あるいは R^1 は独立して $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)$

R^{11} または $-R^9 - N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9 - OC(O)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)OR^5$ 、 $-R^9 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)R^5$ 、 $-R^9 - N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - OR^5$ 、または $-R^9 - CN$ であり；そして

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

そしてここで、 R^{10} および R^{11} についての各アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R^1 は独立して、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、オキソ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8 - S(O)_m R^4$ (ここで m は 0、1 もしくは 2 である)、 $-R^8 - CN$ 、または $-R^8 - NO_2$ からなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換されており；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - NO_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-OS(O)_2 CF_3$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2 C(O)R^5$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_n R^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - NO_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8 - S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_n R^4$ からなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であるか；

あるいは任意の 2 個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子

と一緒に、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒に、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^4 および R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるか；

あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒に、 N -ヘテロシクリルまたは N -ヘテロアリールを形成し得；

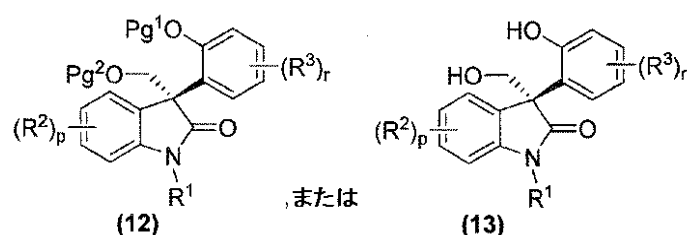
各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖である、
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項11】

単離された (S) - エナンチオマーとして、または80%より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(12)または式(13)：

【化241】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式(12)および式(13)において：

各 p および r は独立して、1、2、3または4であり；

各 Pg^1 および Pg^2 は独立して、酸素保護基であり；

各 R^1 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリー
 ル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8 - C(O)R^5$ 、 $-R^8 - C(O)OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_2 - R^5$ 、 $-R^9 - S(O)_m - R^5$ (ここで m は 0、1 もしくは 2 である)、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^9 - P(O)(OR^5)_2$ 、または $-R^9 - O - R^9 - OR^5$ であるか；

あるいは各 R^1 は独立して、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキル
 であり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールもしくはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9 - CN$ 、 $-R^9 - OR^5$ 、 $-R^9 - N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテ
 ロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキル
 であるか；

または R^6 および R^7 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、 N -ヘテロシク
 リルもしくは N -ヘテロアリールを形成し；

そしてここで、 R^6 および R^7 についての各アリール基、アラルキル基、シクロアルキ
 ル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテ
 ロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、アルキル、シクロアルキル、アリー
 ル、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、ヘテロシクリルお
 よびヘテロアリールからなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によっ
 て必要に応じて置換され得るか；

あるいは各 R^1 は独立して、アラルキルであり、該アラルキルは、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキ
 ル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される 1 個または 1 個の置
 換基によって必要に応じて置換されているか；

あるいは各 R^1 は独立して $-R^9 - N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9 - N(R^{12})C(O)R^{11}$ または $-R^9 - N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキ
 ル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリー
 ル、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9 - OC(O)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)OR^5$ 、 $-R^9 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)R^5$ 、 $-R^9 - N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - OR^5$ 、または $-R^9 - CN$ であり；そして

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

そしてここで、 R^{10} および R^{11} についての各アリール、アラルキル、シクロアルキ
 ル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリー
 ルおよびヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル
 、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)R^5$
 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される 1 個または 1 個より多
 くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは各 R^1 は独立して、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルで
 あり、ここで該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、オキソ
 、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリー
 ル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロア
 リールアルキル、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8 - S(O)_m$
 R^4 (ここで m は 0、1 もしくは 2 である)、 $-R^8 - CN$ 、または $-R^8 - NO_2$ から
 なる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換されて
 おり；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハ

ロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^4 および R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリー

ルアルキルからなる群より選択されるか；

あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルまたはN-ヘテロアリアルを形成し得；

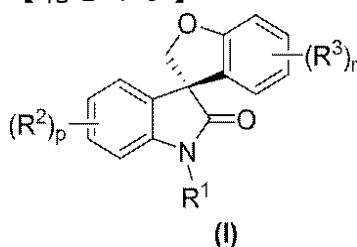
各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 1 2】

式 (I)：

【化 2 4 6】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物として調製する方法であって；

p および r は各々独立して、1、2、3または4であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_2-R^5$ 、 $-R^9-S(O)_m-R^5$ (ここで m は 0、1 もしくは 2 である)、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 、または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

あるいは R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールもしくはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、N-ヘテロシクリルもしくはN-ヘテロアリアルを形成し；

そしてここで、 R^6 および R^7 についての各アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R^1 は、アラルキルであり、該アラルキルは、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換されているか；

あるいは R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$

または $-R^9 - N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9 - OC(O)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)OR^5$ 、 $-R^9 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)R^5$ 、 $-R^9 - N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - OR^5$ 、または $-R^9 - CN$ であり；そして

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

そしてここで、 R^{10} および R^{11} についての各アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、オキソ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8 - S(O)_m R^4$ （ここで m は 0、1 もしくは 2 である）、 $-R^8 - CN$ 、または $-R^8 - NO_2$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されており；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - NO_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-OS(O)_2 CF_3$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2 C(O)R^5$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_n R^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - NO_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8 - S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_n R^4$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから

選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^4 および R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるか；

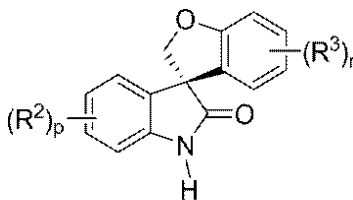
あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルまたはN-ヘテロアリールを形成し得；

各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

ここで該方法は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(22)：

【化247】



(22)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式(2)：

【化248】

$X-R^1$

(2)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩で、適切なN-アルキル化条件下で処理して、上記のような式(I)の化合物を提供する工程を包含し、

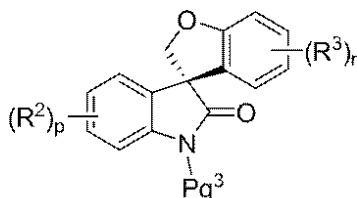
式(22)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、

式(2)において、 X はハロゲンであり、そして R^1 は、式(I)の化合物について上に記載されたとおりである、
方法。

【請求項13】

前記式(22)の化合物の前記式(2)の化合物での処理の前に、脱保護工程をさらに包含し、該脱保護工程は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(21)：

【化257】



(21)

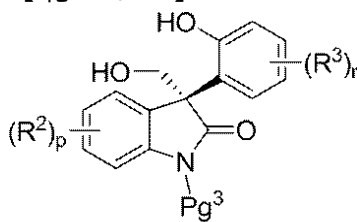
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な窒素脱保護条件下で処理して、上記のような式(22)の化合物を提供する工程を包含し、

式(21)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について請求項12において定義されたとおりであり、そして Pg^3 は窒素保護基である、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記式(21)の化合物の脱保護の前に、分子内環化工程をさらに包含し、該分子内環化工程は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(20)：

【化261】



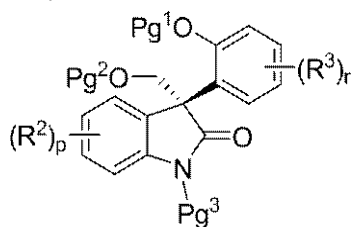
(20)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切なMitsunobu反応条件下で処理して、上記のような式(21)の化合物を提供する工程を包含し、式(20)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について請求項12において定義されたとおりであり、そして Pg^3 は窒素保護基である、
請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記式(20)の化合物の標準的なMitsunobu反応条件下での処理の前に、脱保護工程をさらに包含し、該脱保護工程は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(19)：

【化 2 6 5】



(19)

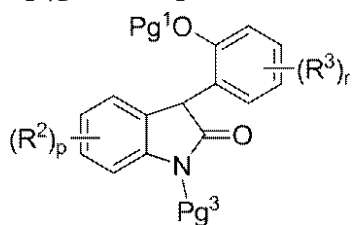
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な脱保護条件下で処理して、上記のような式(20)の化合物を提供する工程を包含し、式(19)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について請求項12において定義されたとおりであり、 Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基であり、そして Pg^3 は窒素保護基である、

請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記式(19)の脱保護の前に、C-アルキル化工程をさらに包含し、該工程は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(18)：

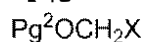
【化 2 6 9】



(18)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式(10)：

【化 2 7 0】



(10)

の化合物で、相間移動触媒の存在を含む適切なC-アルキル化条件下で処理して、上記のような式(19)の化合物を提供する工程を包含し、

式(18)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について請求項12において定義されたとおりであり、 Pg^1 は酸素保護基であり、そして Pg^3 は窒素保護基であり、

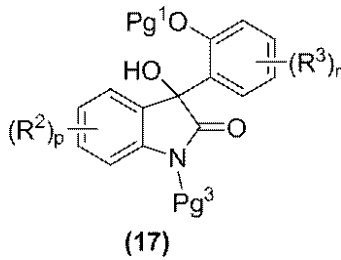
式(10)において、 X はハロゲンであり、そして Pg^2 は酸素保護基である、

請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記式(18)の化合物の前記式(10)の化合物での処理の前に、脱ヒドロキシル工程をさらに包含し、該脱ヒドロキシル工程は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(17)：

【化 2 7 4】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な脱ヒドロキシル条件下で処理して、上記のような式(18)の化合物を提供する工程を包含し、

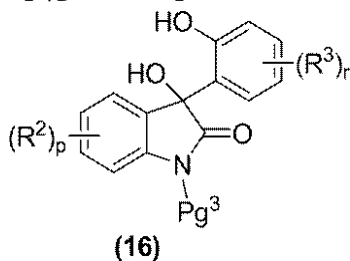
式(17)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について請求項12において定義されたとおりであり、 Pg^1 は酸素保護基であり、そして Pg^3 は窒素保護基である、

請求項16に記載の方法。

【請求項18】

式(17)の化合物を適切な脱ヒドロキシル条件下で処理する前に、保護工程をさらに包含し、該保護工程は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(16)：

【化 2 7 8】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式(7)：

【化 2 7 9】



(7)

の化合物で、適切な保護条件下で処理して、上記のような式(17)の化合物を提供する工程を包含し、

式(16)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について請求項12において定義されたとおりであり、そして Pg^3 は窒素保護基であり、

式(7)において、 X はハロゲンであり、そして Pg^1 は酸素保護基である、

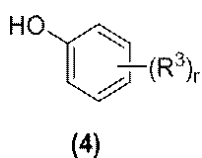
請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記式(16)の化合物を式(7)の化合物で処理する前に、Grignard付加工程をさらに包含し、該Grignard付加工程は、以下の下位工程：

(a) 式(4)：

【化 2 8 3】



の化合物を式(5)：

【化 2 8 4】

RMgX

(5)

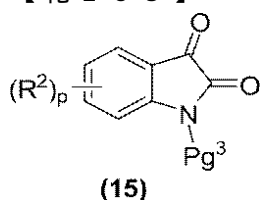
の Grignard 試薬で、適切な条件下処理して、中間 Grignard 付加生成物を形成する工程であって、

式 (4) において、 r および R^3 は、式 (I) の化合物について上に記載されたとおりであり、

式 (5) において、 X は、ヨード、プロモまたはクロロであり、そして R はアルキルである、下位工程；

(b) 式 (15)：

【化 2 8 5】



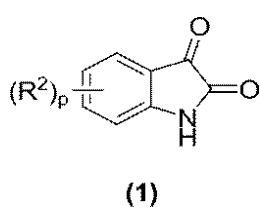
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、上記下位工程 a) において形成された該中間 Grignard 付加生成物で、適切な Grignard 反応条件下で処理して、上記のような式 (16) の化合物を提供する下位工程であって、

式 (15) において、 p および R^2 は、式 (I) の化合物について上に記載されたとおりであり、そして Pg^3 は窒素保護基である、下位工程を包含する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記式 (15) の化合物の前記 Grignard 付加生成物での処理の前に、保護工程をさらに包含し、該保護工程は、式 (1)：

【化 2 9 0】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式 (14)：

【化 2 9 1】

X-Pg³

(14)

の化合物で、適切な窒素保護条件下で処理して、上記のような式 (15) の化合物を提供する工程を包含し、

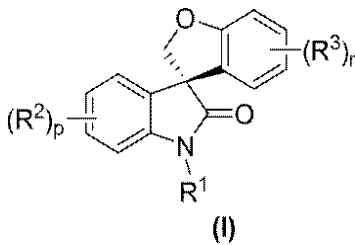
式 (1) において、 p および R^2 は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりであり、

式 (14) において、 X はハロゲンであり、そして Pg^3 は窒素保護基である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

式 (I)：

【化 2 9 3】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物として調製する方法であって；

式(I)において；

pおよびrは各々独立して、1、2、3または4であり；

R¹は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-R⁸-C(O)R⁵、-R⁸-C(O)OR⁵、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-S(O)₂-R⁵、-R⁹-S(O)_m-R⁵(ここでmは0、1もしくは2である)、-R⁸-OR⁵、-R⁸-CN、-R⁹-P(O)(OR⁵)₂、または-R⁹-O-R⁹-OR⁵であるか；

あるいはR¹は、-C(O)N(R⁶)R⁷によって置換されたアラルキルであり、ここで；

R⁶は、水素、アルキル、アリールもしくはアラルキルであり；そして

R⁷は、水素、アルキル、ハロアルキル、-R⁹-CN、-R⁹-OR⁵、-R⁹-N(R⁴)R⁵、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルであるか；

またはR⁶およびR⁷は、これらが結合している窒素と一緒にあって、N-ヘテロシクリルもしくはN-ヘテロアリールを形成し；

そしてここで、R⁶およびR⁷についての各アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁸-CN、-R⁸-OR⁵、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいはR¹は、アラルキルであり、該アラルキルは、-R⁸-OR⁵、-C(O)OR⁵、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されているか；

あるいはR¹は、-R⁹-N(R¹⁰)R¹¹、-R⁹-N(R¹²)C(O)R¹¹または-R⁹-N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)R¹¹であり、ここで；

各R¹⁰は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各R¹¹は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R⁹-OC(O)R⁵、-R⁹-C(O)OR⁵、-R⁹-C(O)N(R⁴)R⁵、-R⁹-C(O)R⁵、-R⁹-N(R⁴)R⁵、-R⁹-OR⁵、または-R⁹-CNであり；そして

R¹²は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは-C(O)R⁵であり；

そしてここで、R¹⁰およびR¹¹についての各アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリー

ルおよびヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、オキソ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-S(O)_mR^4$ （ここで m は0、1もしくは2である）、 $-R^8-CN$ 、または $-R^8-NO_2$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されており；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であり；

) $C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^4 および R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるか；

あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルまたはN-ヘテロアリールを形成し得；

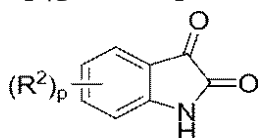
各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

ここで該方法は、以下の工程：

(a) 式(1)：

【化294】



(1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式(14)：

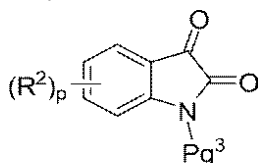
【化295】



(14)

の化合物で、適切な窒素保護条件下で処理して、式(15)：

【化296】



(15)

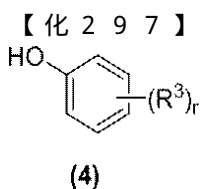
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(1)において、 p および R^2 はそれぞれ、式(I)の化合物について上で定義されたとおりであり、

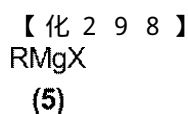
式(14)において、 X はハロであり、そして Pg^3 は窒素保護基であり、

式(15)において、 p および R^2 はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、そして Pg^3 は窒素保護基である、工程；

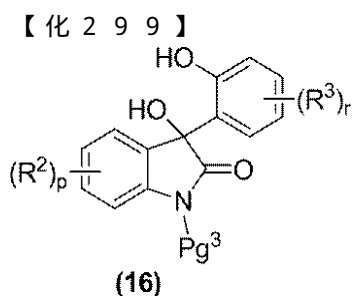
(b) 式(15)の化合物を適切な Grignard 反応条件下で、式(4)：



の化合物の、式 (5) :



の Grignard 試薬での、適切な条件下での処理から形成された中間 Grignard 付加生成物で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (1 6) :



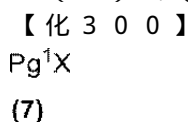
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式 (4) において、 r および R^3 はそれぞれ、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりであり、

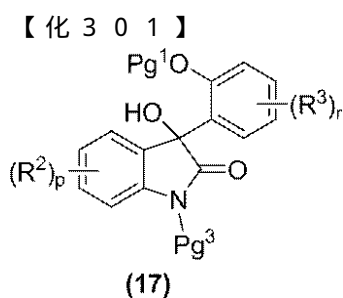
式 (5) において、 R はアルキルであり、そして X は、ヨード、プロモまたはクロロであり、

式 (1 6) において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式 (I) の化合物について上に記載されたとおりであり、そして Pg^3 は窒素保護基である、工程；

(c) 式 (1 6) の化合物を式 (7) :



の化合物で、適切な保護条件下で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (1 7) :



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

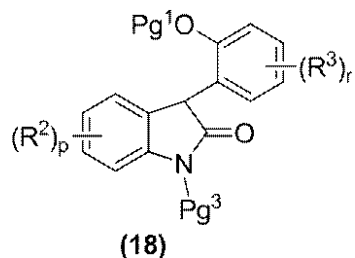
式 (7) において、 X はハロゲンであり、そして Pg^1 は酸素保護基であり、

式 (1 7) において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式 (I) の化合物について上に記載されたとおりであり、 Pg^1 は酸素保護基であり、そして Pg^3 は窒素保護基で

ある、工程；

(d) 式(17)の化合物を適切な脱ヒドロキシル条件下で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(18)：

【化302】

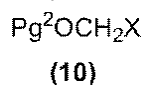


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(18)において、p、r、R²およびR³はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、Pg¹は酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基である、工程；

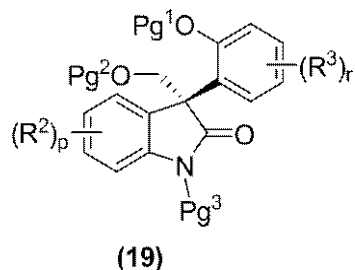
(e) 式(18)の化合物を式(10)：

【化303】



の化合物で、相間移動触媒の存在を含む適切なC-アルキル化条件下で処理して、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(19)：

【化304】



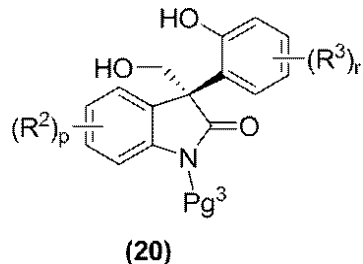
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(10)において、Pg²は酸素保護基であり、そしてXはハロゲンであり、

式(19)において、p、r、R²およびR³はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、Pg¹およびPg²は各々独立して、酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基である、工程；

(f) 式(19)の化合物を適切な脱保護条件下で処理して、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(20)：

【化305】

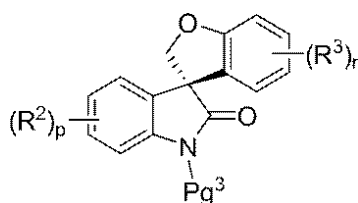


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって；

式(20)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、そして Pg^3 は窒素保護基である、工程；

(g)式(20)の化合物を適切なMitsunobu反応条件下で処理して、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(21)；

【化306】



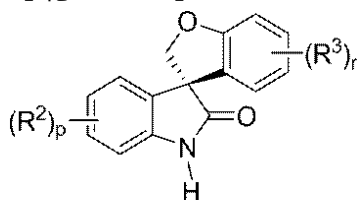
(21)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(21)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、そして Pg^3 は窒素保護基である、工程；

(h)式(21)の化合物を適切な窒素脱保護条件下で処理して、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(22)；

【化307】



(22)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(22)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりである、工程；ならびに

(i)式(22)の化合物を、式(2)；

【化308】

X-R¹

(2)

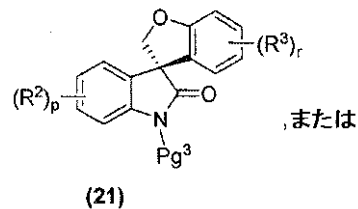
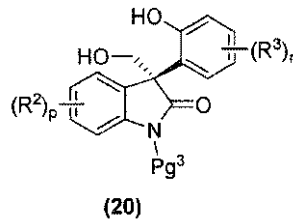
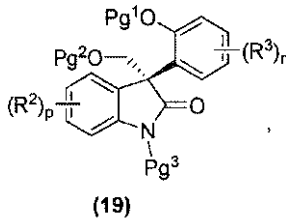
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩で、適切なN-アルキル化条件下で処理して、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(2)において、Xはハロゲンであり、そして R^1 は、式(I)の化合物について上に記載されたとおりである、工程を包含する、方法。

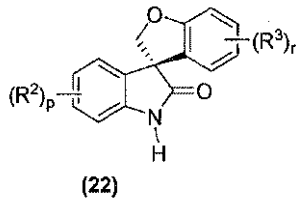
【請求項22】

単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(19)の化合物、式(20)の化合物、式(21)の化合物または式(22)の化合物；

【化 3 0 9】



,または



またはその薬学的に受容可能な塩であって；

式(19)、式(20)、式(21)および式(22)において；

各 p および各 r は独立して、1、2、3または4であり；

各 Pg¹ および Pg² は独立して、酸素保護基であり；

各 Pg³ は窒素保護基であり；

各 R² は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R⁸-CN、-R⁸-NO₂、-R⁸-OR⁵、-R⁸-N(R⁴)R⁵、-N=C(R⁴)R⁵、-S(O)_mR⁴、-OS(O)₂CF₃、-R⁸-C(O)R⁴、-C(S)R⁴、-C(R⁴)₂C(O)R⁵、-R⁸-C(O)OR⁴、-C(S)OR⁴、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(O)R⁴、-N(R⁵)C(S)R⁴、-N(R⁵)C(O)OR⁴、-N(R⁵)C(S)OR⁴、-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)S(O)_nR⁴、-N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵、-R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵、および -N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であり；

そしてここで、R² についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R⁸-CN、-R⁸-NO₂、-R⁸-OR⁵、-R⁸-N(R⁴)R⁵、-S(O)_mR⁴、-R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵、-R⁸-C(O)R⁴、-R⁸-C(O)OR⁴、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(O)R⁴、および -N(R⁵)S(O)_nR⁴ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接するR²は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他のR²は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^4 および各 R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるか；

あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルまたはN-ヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

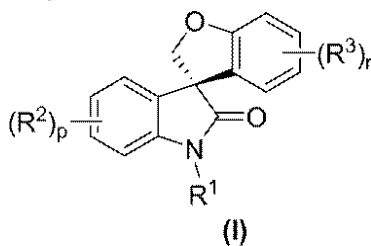
本発明のこれらおよび他の局面は、以下により詳細に記載される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式(I)：

【化190】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物として、調製する方法であって；

式(I)において；

pおよびrは各々独立して、1、2、3または4であり；

R¹は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-R⁸-C(O)R⁵、-R⁸-C(O)OR⁵、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-S(O)₂-R⁵、-R⁹-S(O)_m-R⁵(ここでmは0、1もしくは2である)、-R⁸-OR⁵、-R⁸-CN、-R⁹-P(O)(OR⁵)₂、または-R⁹-O-R⁹-OR⁵であるか；

あるいはR¹は、-C(O)N(R⁶)R⁷によって置換されたアラルキルであり、ここで；

R⁶は、水素、アルキル、アリールもしくはアラルキルであり；そして

R⁷は、水素、アルキル、ハロアルキル、-R⁹-CN、-R⁹-OR⁵、-R⁹-N(R⁴)R⁵、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルであるか；

またはR⁶およびR⁷は、これらが結合している窒素と一緒にあって、N-ヘテロシクリルもしくはN-ヘテロアリールを形成し；

そしてここで、R⁶およびR⁷についての各アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁸-CN、-R⁸-OR⁵、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいはR¹は、アラルキルであり、該アラルキルは、-R⁸-OR⁵、-C(O)OR⁵、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されているか；

あるいはR¹は、-R⁹-N(R¹⁰)R¹¹、-R⁹-N(R¹²)C(O)R¹¹または-R⁹-N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)R¹¹であり、ここで；

各R¹⁰は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各R¹¹は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R⁹-OC(O)R⁵、-R⁹-C(O)OR⁵、-R⁹-C(O)N(R⁴)R⁵、-R⁹-C(O)R⁵、-R⁹-N(R⁴)R⁵、-R⁹-OR⁵、または-R⁹-CNであり；そして

R¹²は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは-C(O)R⁵であり；

そしてここで、R¹⁰およびR¹¹についての各アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、-R⁸-CN、-R⁸-OR⁵、-R⁸-C(O)R⁵、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいはR¹は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、オキソ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R⁸-OR⁵、-R⁸-C(O)OR⁵、-R⁸-N(R⁴)R⁵、-R⁸-C(

$O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-S(O)_mR^4$ (ここで m は 0、1 もしくは 2 である)、 $-R^8-CN$ 、または $-R^8-NO_2$ からなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換されており；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であるか；

あるいは任意の 2 個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であるか；

あるいは任意の 2 個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおり

であり；

各 R^4 および R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるか；

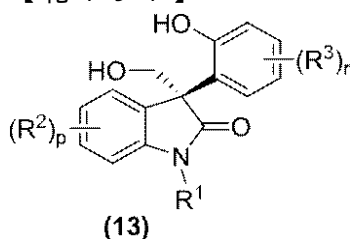
あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルまたはN-ヘテロアリールを形成し得；

各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

ここで該方法は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(13)；

【化191】



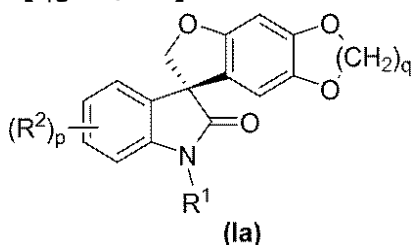
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切なMitsunobu反応条件下で処理して、上で定義されたような式(I)の化合物を提供する工程を包含し、式(13)において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式(I)の化合物について上で定義されたとおりである、

方法。

(項目2)

前記式(I)の化合物は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(Ia)；

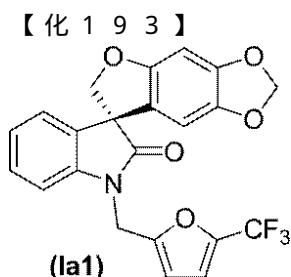
【化192】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(Ia)において、 q は、1または2であり、そして p 、 R^1 および R^2 はそれぞれ、式(I)の化合物について項目1において上で定義されたとおりである、項目1に記載の方法。

(項目3)

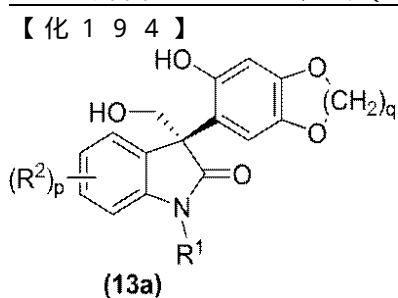
前記式(Ia)の化合物は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(Ia1)；



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

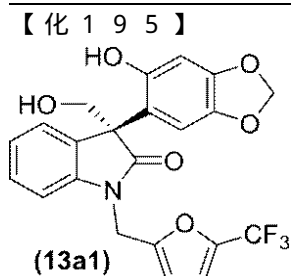
前記式 (13) の化合物は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (13a) :



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (13a) において、q は、1 または 2 であり、そして p、R¹ および R² はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 1 において上で定義されたとおりである、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記式 (13a) の化合物は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (13a1) :

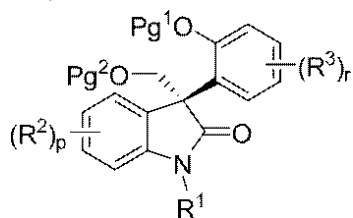


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記式 (13) の化合物を標準的な Mitsunobu 反応条件下で処理する工程の前に、脱保護工程をさらに包含し、該脱保護工程は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (12) :

【化 1 9 6】



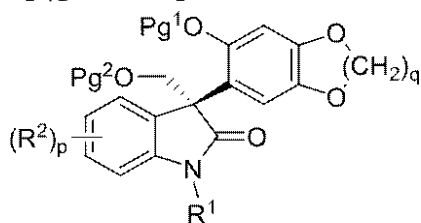
(12)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な脱保護条件下で処理して、上記のような式 (13) の化合物を提供する工程を包含し、式 (12) において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 1 において上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記式 (12) の化合物は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (12a) :

【化 1 9 7】



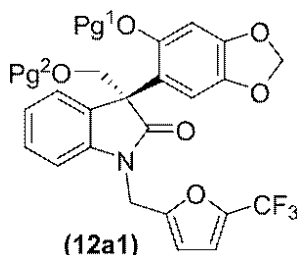
(12a)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (12a) において、 q は、1 または 2 であり、 Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基であり、そして p 、 R^1 および R^2 はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 1 において上で定義されたとおりである、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記式 (12a) の化合物は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (12a1) :

【化 1 9 8】



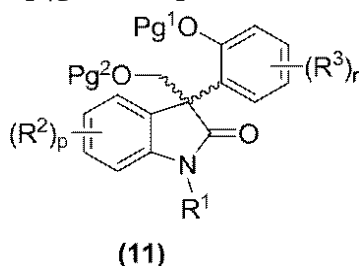
(12a1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (12a1) において、 Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

式(12)の化合物を適切な脱保護条件下で処理する前に、再結晶工程をさらに包含し、該際結晶工程は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(11)：

【化199】

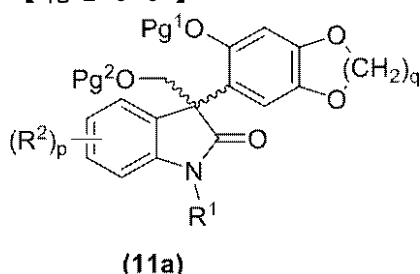


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な再結晶条件下で処理して、上記のような式(12)の化合物を提供する工程を包含し、式(11)において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について項目1において上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、項目6に記載の方法。

(項目10)

前記式(11)の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(11a)：

【化200】

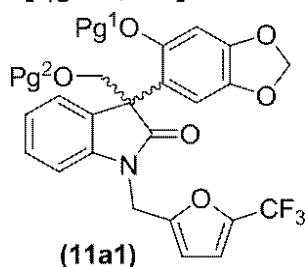


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(11a)において、 q は、1または2であり、 p 、 R^1 および R^2 はそれぞれ、式(I)の化合物について項目1において上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記式(11a)の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(11a1)：

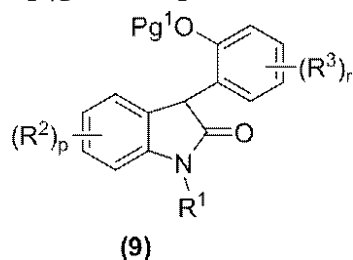
【化201】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(11a1)において、 Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、項目10に記載の方法。

(項目 1 2)

式 (1 1) の化合物を適切な再結晶条件下で処理する前に、C - アルキル化工程をさらに包含し、該 C - アルキル化工程は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (9) :

【化 2 0 2】

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式 (1 0) :

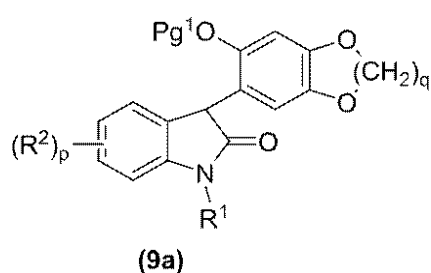
【化 2 0 3】

(10)

の化合物で、相間移動触媒の存在を含む適切な C - アルキル化条件下で処理して、上記のような式 (1 1) の化合物を提供する工程を包含し、式 (9) において、p、r、R¹、R² および R³ はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 1 において上で定義されたとおりであり、そして P g¹ は酸素保護基である、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記式 (9) の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (9 a) :

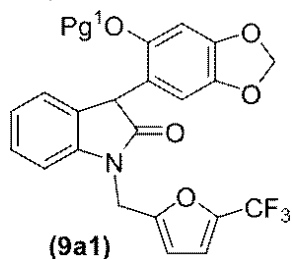
【化 2 0 4】

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (9 a) において、q は、1 または 2 であり、p、R¹ および R² はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 1 において上で定義されたとおりであり、そして P g¹ は酸素保護基である、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記式 (9 a) の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (9 a 1) :

【化 2 0 5】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (9 a 1) において、 Pg^1 は酸素保護基である、項目 1 3 に記載の方法。

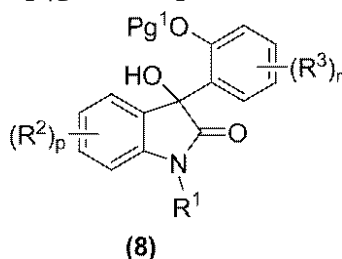
(項目 1 5)

前記相間移動触媒が、キニジンの第四級アンモニウム塩またはシンコニンの第四級アンモニウム塩である、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 6)

式 (9) の化合物を式 (1 0) の化合物で処理する前に、脱ヒドロキシル工程をさらに包含し、該脱ヒドロキシル工程は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (8) :

【化 2 0 6】

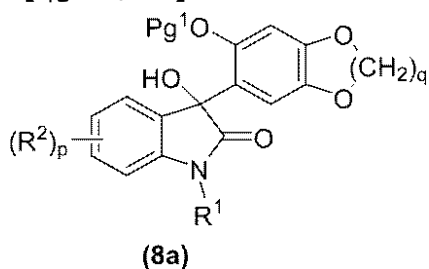


化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な脱ヒドロキシル条件下で処理して、上記のような式 (9) の化合物を提供する工程を包含し、式 (8) において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 1 において上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 は酸素保護基である、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記式 (8) の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (8 a) :

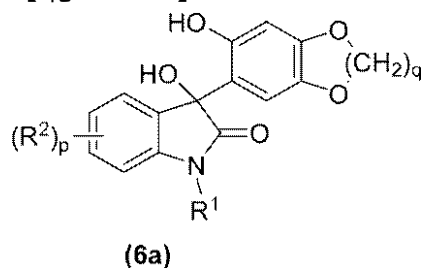
【化 2 0 7】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (8 a) において、 q は、1 または 2 であり、 p 、 R^1 および R^2 はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 1 において上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 は酸素保護基である、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

【化 2 1 1】

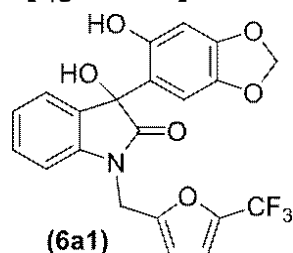


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(6a)において、qは、1または2であり、そしてp、R¹およびR²はそれぞれ、式(I)の化合物について項目1において上で定義されたとおりである、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記式(6a)の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(6a1)：

【化 2 1 2】



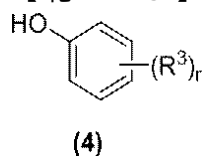
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、項目20に記載の方法。

(項目22)

式(6)の化合物を式(7)の化合物で処理する前に、Grignard付加工程をさらに包含し、該Grignard付加工程は、以下の下位工程：

(a) 式(4)：

【化 2 1 3】



の化合物を、式(5)：

【化 2 1 4】

RMgX

(5)

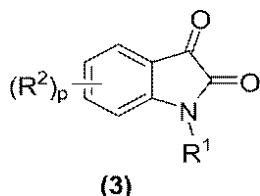
のGrignard試薬で、適切な条件下で処理して、中間Grignard付加生成物を形成する下位工程であって、

式(4)において、rおよびR³は、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、

式(5)において、Xは、ヨード、プロモまたはクロロであり、そしてRはアルキルである、下位工程、

(b) 式 (3) :

【化 2 1 5】



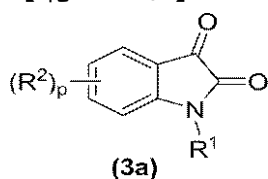
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、上記下位工程 a) において形成した該中間 Grignard 付加生成物で、適切な Grignard 反応条件下で処理して、上記のような式 (6) の化合物を提供する下位工程であって、

式 (3) において、p、R¹ および R² はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 1 において上で定義されたとおりである、下位工程を包含する、項目 19 に記載の方法。

(項目 23)

前記式 (3) の化合物は、式 (3a) :

【化 2 1 6】

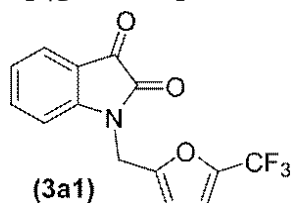


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (3a) において、p、R¹ および R² はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 1 において上で定義されたとおりである、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記式 (3a) の化合物は、式 (3a1) :

【化 2 1 7】

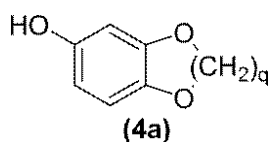


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

前記式 (4) の化合物は、式 (4a) :

【化 2 1 8】

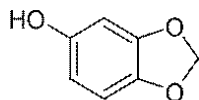


の化合物であり、式 (4a) において、q は、1 または 2 である、項目 22 に記載の方法

°
(項目 2 6)

前記式 (4 a) の化合物は、式 (4 a 1) :

【化 2 1 9】



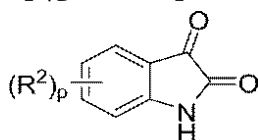
(4a1)

である、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

式 (3) の化合物を前記中間 Grignard 付加生成物で処理する前に、N - アルキル化工程をさらに包含し、該 N - アルキル化工程は、式 (1) :

【化 2 2 0】



(1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式 (2) :

【化 2 2 1】



(2)

の化合物で、適切な N - アルキル化条件下で処理して、上記のような式 (3) の化合物を提供する工程を包含し、

式 (1) において、p および R² はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 1 において上で定義されたとおりであり、

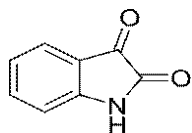
式 (2) において、X はハロゲンであり、そして R¹ は、式 (I) の化合物について項目 1 において上で定義されたとおりである、

項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記式 (1) の化合物は、式 (1 a) :

【化 2 2 2】

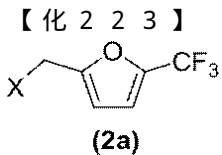


(1a)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記式 (2) の化合物は、式 (2 a) :



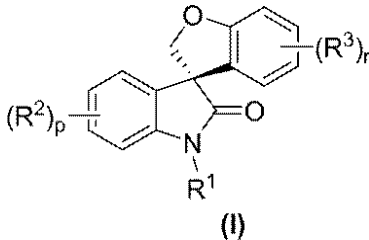
の化合物であり、

式(2a)において、Xはハロである、項目27に記載の方法。

(項目30)

式(I)：

【化 2 2 4】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物として調製する方法であって、

式(I)において：

pおよびrは各々独立して、1、2、3または4であり；

R¹は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-R⁸-C(O)R⁵、-R⁸-C(O)OR⁵、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-S(O)₂-R⁵、-R⁹-S(O)_m-R⁵(ここでmは0、1もしくは2である)、-R⁸-OR⁵、-R⁸-CN、-R⁹-P(O)(OR⁵)₂、または-R⁹-O-R⁹-OR⁵であるか；

あるいはR¹は、-C(O)N(R⁶)R⁷によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R⁶は、水素、アルキル、アリールもしくはアラルキルであり；そして

R⁷は、水素、アルキル、ハロアルキル、-R⁹-CN、-R⁹-OR⁵、-R⁹-N(R⁴)R⁵、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルであるか；

またはR⁶およびR⁷は、これらが結合している窒素と一緒に、N-ヘテロシクリルもしくはN-ヘテロアリールを形成し；

そしてここで、R⁶およびR⁷についての各アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁸-CN、-R⁸-OR⁵、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいはR¹は、アラルキルであり、該アラルキルは、-R⁸-OR⁵、-C(O)OR⁵、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されているか；

あるいは R^1 は、 $-R^9 - N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9 - N(R^{12})C(O)R^{11}$ または $-R^9 - N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9 - OC(O)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)OR^5$ 、 $-R^9 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)R^5$ 、 $-R^9 - N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - OR^5$ 、または $-R^9 - CN$ であり；そして

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

そしてここで、 R^{10} および R^{11} についての各アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、オキソ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8 - S(O)_m R^4$ (ここで m は 0、1 もしくは 2 である)、 $-R^8 - CN$ 、または $-R^8 - NO_2$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されており；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - NO_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-OS(O)_2 CF_3$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2 C(O)R^5$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_n R^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - NO_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8 - S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_n R^4$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子

と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-O$
 R^5 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)$
 CF_3 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-$
 $R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)$
 $N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)$
 $C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$
 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S$
 $(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)$
 $N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^4 および各 R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるか；

あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルまたはN-ヘテロアリールを形成し得；

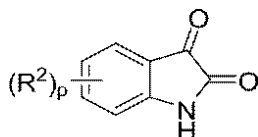
各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

該方法は、以下の工程：

(a) 式(1)：

【化225】



(1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を式(2)：

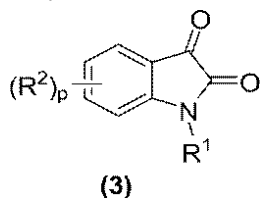
【化226】

X-R¹

(2)

の化合物で、適切なN-アルキル化条件下で処理して、式(3)：

【化 2 2 7】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

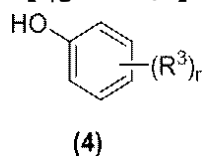
式 (1) において、 p および R^2 は、式 (I) の化合物について上に記載されたとおりであり、

式 (2) において、 R^1 は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりであり、そして X はハロゲンであり、

式 (3) において、 p 、 R^1 および R^2 は、式 (I) の化合物について上に記載されたとおりである、工程；

(b) 式 (3) の化合物を適切な Grignard 反応条件下で、式 (4) :

【化 2 2 8】



の化合物を式 (5) :

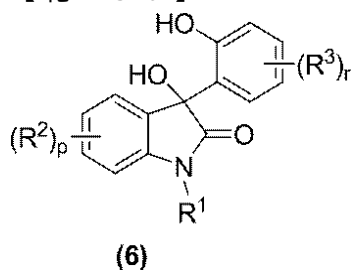
【化 2 2 9】

RMgX

(5)

の Grignard 試薬で適切な条件下で処理することにより形成された中間 Grignard 付加生成物で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (6) :

【化 2 3 0】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成する工程であって、

式 (4) において、 r および R^3 は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりであり、

式 (5) において、 R はアルキルであり、そして X は、ヨード、プロモまたはクロロであり、

式 (6) において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりである、工程；

(c) 式 (6) の化合物を、式 (7) :

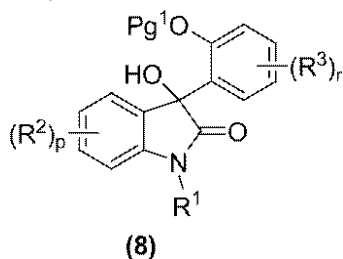
【化 2 3 1】

 Pg^1X

(7)

の化合物で、適切な保護条件下で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(8)：

【化 2 3 2】



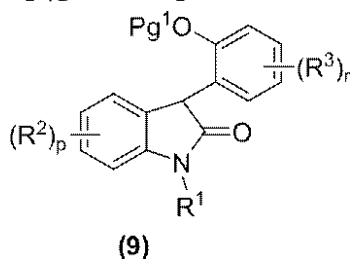
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(7)において、Xはハロゲンであり、そして Pg^1 は酸素保護基であり、

式(8)において、p、r、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式(I)の化合物について上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 は酸素保護基である、工程；

(d)式(8)の化合物を、適切な脱ヒドロキシル条件下で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(9)：

【化 2 3 3】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(9)において、p、r、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式(I)の化合物について上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 は酸素保護基である、工程；

(e)式(9)の化合物を、式(10)：

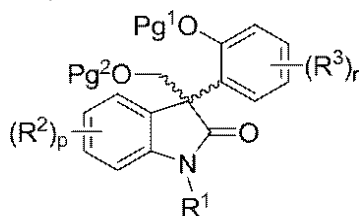
【化 2 3 4】

 $\text{Pg}^2\text{OCH}_2\text{X}$

(10)

の化合物で、相間移動触媒の存在を含む適切なC-アルキル化条件下で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(11)：

【化 2 3 5】



(11)

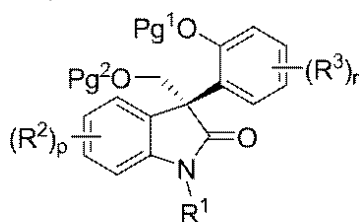
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式 (10) において、 Pg^2 は酸素保護基であり、そして X はハロゲンであり、

式 (11) において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、工程；

(f) 式 (11) の化合物を適切な再結晶条件下で処理して、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (12)：

【化 2 3 6】



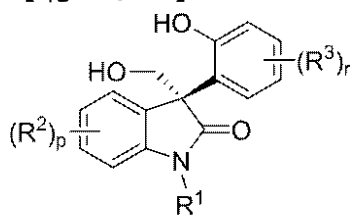
(12)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式 (12) において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、工程；

(g) 式 (12) の化合物を適切な脱保護条件下で処理して、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (13)：

【化 2 3 7】



(13)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式 (13) において、 p 、 r 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式 (I) の化合物について上で定義されたとおりである、工程；

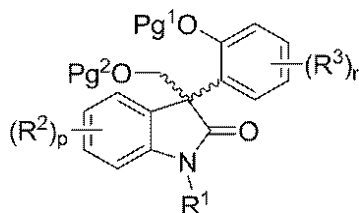
(h) 式 (13) の化合物を適切な Mitsunobu 反応条件下で処理して、上で定義されたような式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物として提供する工程、

を包含する、方法。

(項目 3 1)

エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (1 1) :

【化 2 3 8】



(11)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (1 1) において :

p および r は各々独立して、1、2、3 または 4 であり ;

Pg¹ および Pg² は各々独立して、酸素保護基であり ;

R¹ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、- R⁸ - C (O) R⁵、- R⁸ - C (O) O R⁵、- R⁸ - C (O) N (R⁴) R⁵、- S (O)₂ - R⁵、- R⁹ - S (O)_m - R⁵ (ここで m は 0、1 もしくは 2 である)、- R⁸ - O R⁵、- R⁸ - C N、- R⁹ - P (O) (O R⁵)₂、または - R⁹ - O - R⁹ - O R⁵ であるか ;

あるいは R¹ は、- C (O) N (R⁶) R⁷ によって置換されたアラルキルであり、ここで :

R⁶ は、水素、アルキル、アリールもしくはアラルキルであり ; そして

R⁷ は、水素、アルキル、ハロアルキル、- R⁹ - C N、- R⁹ - O R⁵、- R⁹ - N (R⁴) R⁵、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルであるか ;

または R⁶ および R⁷ は、これらが結合している窒素と一緒に、N - ヘテロシクリルもしくは N - ヘテロアリールを形成し ;

そしてここで、R⁶ および R⁷ についての各アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁸ - C N、- R⁸ - O R⁵、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか ;

あるいは R¹ は独立して、アラルキルであり、該アラルキルは、- R⁸ - O R⁵、- C (O) O R⁵、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される 1 個または 1 個の置換基によって必要に応じて置換されているか ;

あるいは R¹ は独立して - R⁹ - N (R^{1 0}) R^{1 1}、- R⁹ - N (R^{1 2}) C (O) R^{1 1} または - R⁹ - N (R^{1 0}) C (O) N (R^{1 0}) R^{1 1} であり、ここで :

各 R^{1 0} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり ;

各 R^{1 1} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、- R⁹ - O C (O) R⁵、- R⁹ - C (O) O R⁵、- R⁹ - C (O) N (R⁴) R⁵、- R⁹ - C (O) R⁵、- R⁹ - N (R⁴) R⁵、- R⁹ - O R⁵、または - R⁹ - C N であり ; そして

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

そしてここで、 R^{10} および R^{11} についての各アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R^1 は独立して、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、オキソ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-S(O)_mR^4$ (ここで m は 0、1 もしくは 2 である)、 $-R^8-CN$ 、または $-R^8-NO_2$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されており；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-O$

R^5 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であるか；

あるいは任意の 2 個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^4 および R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるか；

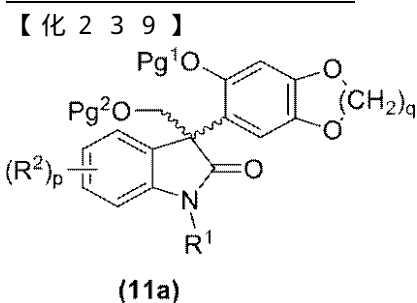
あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルまたは N-ヘテロアリールを形成し得；

各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖である、
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 3 2)

以下の式 (11a)：

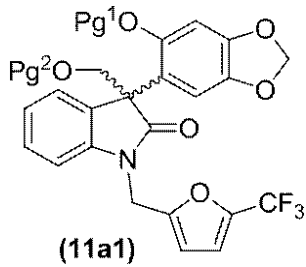


を有し、式 (11a) において、 q は、1 または 2 であり、 p 、 R^1 および R^2 はそれぞれ、項目 3 0 において上で定義されたとおりであり、そして Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、項目 3 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 3 3)

以下の式 (11a1)：

【化 2 4 0】

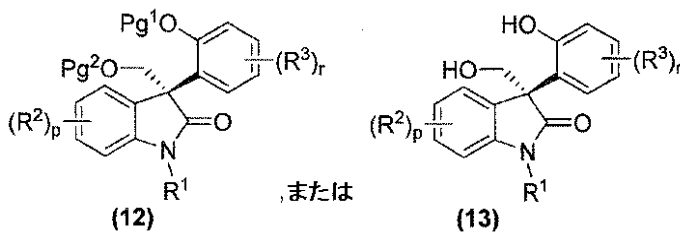


を有し、式 (1 1 a 1) において、 Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、項目 3 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 3 4)

単離された (S) - エナンチオマーとして、または 8 0 % より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (1 2) または式 (1 3) :

【化 2 4 1】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (1 2) および式 (1 3) において :

各 p および r は独立して、1、2、3 または 4 であり ;

各 Pg^1 および Pg^2 は独立して、酸素保護基であり ;

各 R^1 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリーール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、 $-R^8-C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_2-R^5$ 、 $-R^9-S(O)_m-R^5$ (ここで m は 0、1 もしくは 2 である)、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 、または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか ;

あるいは各 R^1 は独立して、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで :

R^6 は、水素、アルキル、アリーールもしくはアラルキルであり ; そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリーール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーールもしくはヘテロアリーールアルキルであるか ;

または R^6 および R^7 は、これらが結合している窒素と一緒に、 N - ヘテロシクリルもしくは N - ヘテロアリーールを形成し ;

そしてここで、 R^6 および R^7 についての各アリーール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリーール基およびヘテロアリーールアルキル基は、アルキル、シクロアルキル、アリーール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルお

よびヘテロアリアルからなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは各 R^1 は独立して、アラルキルであり、該アラルキルは、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルからなる群より選択される 1 個または 1 個の置換基によって必要に応じて置換されているか；

あるいは各 R^1 は独立して $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリアル、アラルキルまたはヘテロアリアルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ 、または $-R^9-CN$ であり；そして

R^{12} は、水素、アルキル、アリアル、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

そしてここで、 R^{10} および R^{11} についての各アリアル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアルおよびヘテロアリアルアルキルは、アルキル、シクロアルキル、アリアル、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルからなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは各 R^1 は独立して、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリアルアルキルであり、ここで該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリアルアルキル基は、オキソ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-S(O)_mR^4$ (R^4 (ここで m は 0、1 もしくは 2 である)、 $-R^8-CN$ 、または $-R^8-NO_2$ からなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換されており；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリアル基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリアル基およびヘテロアリアルアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、 $-R^8-$

CN 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアルまたはヘテロアリアルから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^4 および R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、およびヘテロアリアルアルキルからなる群より選択されるか；

あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、 N -ヘテロシクリルまたは N -ヘテロアリアルを形成し得；

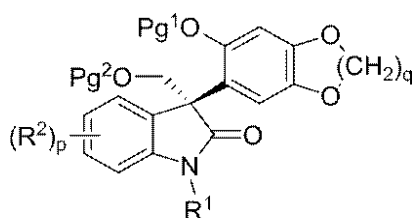
各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖である、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目35)

以下の式(12a)：

【化242】



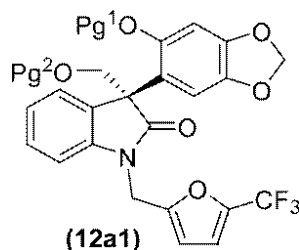
(12a)

を有し、式(12a)において、 q は、1または2であり、 Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基であり、そして p 、 R^1 および R^2 はそれぞれ、項目34において上で定義されたとおりである、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、項目34に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目36)

以下の式(12a1)：

【化243】

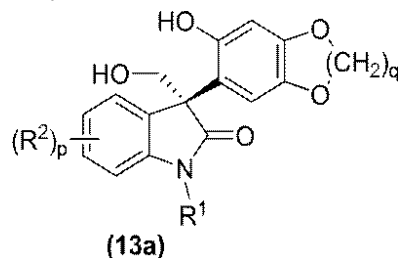


を有し、式(12a1)において、 Pg^1 および Pg^2 は各々独立して、酸素保護基である、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、項目35に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目37)

以下の式(13a)：

【化244】

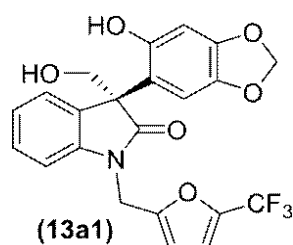


を有し、式(13a)において、 q は、1または2であり、そして p 、 R^1 および R^2 はそれぞれ、項目34において上で定義されたとおりである、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、項目34に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目38)

以下の式(13a1)：

【化245】

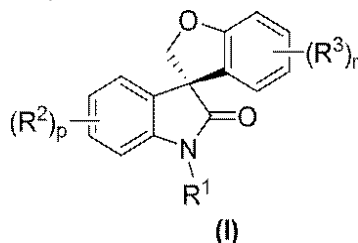


を有する、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、項目 37 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 39)

式 (I) :

【化 246】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物として調製する方法であって；

p および r は各々独立して、1、2、3 または 4 であり；

R¹ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、- R⁸ - C(O) R⁵、- R⁸ - C(O) OR⁵、- R⁸ - C(O) N(R⁴) R⁵、- S(O)₂ - R⁵、- R⁹ - S(O)_m - R⁵ (ここで m は 0、1 もしくは 2 である)、- R⁸ - OR⁵、- R⁸ - CN、- R⁹ - P(O)(OR⁵)₂、または - R⁹ - O - R⁹ - OR⁵ であるか；

あるいは R¹ は、- C(O) N(R⁶) R⁷ によって置換されたアラルキルであり、ここで；

R⁶ は、水素、アルキル、アリールもしくはアラルキルであり；そして

R⁷ は、水素、アルキル、ハロアルキル、- R⁹ - CN、- R⁹ - OR⁵、- R⁹ - N(R⁴) R⁵、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルであるか；

または R⁶ および R⁷ は、これらが結合している窒素と一緒に、N - ヘテロシクリルもしくは N - ヘテロアリールを形成し；

そしてここで、R⁶ および R⁷ についての各アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、- R⁸ - CN、- R⁸ - OR⁵、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R¹ は、アラルキルであり、該アラルキルは、- R⁸ - OR⁵、- C(O) OR⁵、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換されているか；

あるいは R¹ は、- R⁹ - N(R¹⁰) R¹¹、- R⁹ - N(R¹²) C(O) R¹¹ または - R⁹ - N(R¹⁰) C(O) N(R¹⁰) R¹¹ であり、ここで；

各 R¹⁰ は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R¹¹ は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル

ル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ 、または $-R^9-CN$ であり；そして

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

そしてここで、 R^{10} および R^{11} についての各アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、オキソ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-S(O)_mR^4$ （ここで m は0、1もしくは2である）、 $-R^8-CN$ 、または $-R^8-NO_2$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されており；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハ

ロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

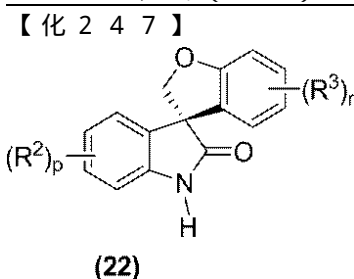
各 R^4 および R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるか；

あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルまたはN-ヘテロアリールを形成し得；

各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

ここで該方法は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(22)：



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式(2)：

【化248】

$X-R^1$

(2)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩で、適切なN-アルキル化条件下で処理して、上記のような式(I)の化合物を提供する工程を包含し、

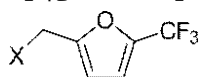
式(22)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 40 に記載の方法。

(項目 43)

前記式 (2) の化合物は、式 (2a) :

【化 2 5 2】



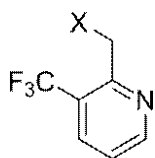
(2a)

の化合物であり、式 (2a) において、X はハロゲンである、項目 39 に記載の方法。

(項目 44)

前記式 (2) の化合物は、式 (2b) :

【化 2 5 3】



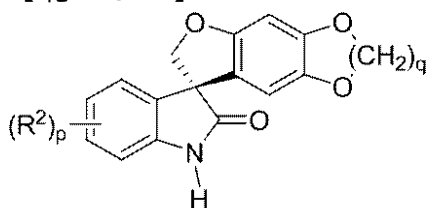
(2b)

の化合物であり、式 (2b) において、X はハロゲンである、項目 39 に記載の方法。

(項目 45)

前記式 (22) の化合物は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (22a) :

【化 2 5 4】



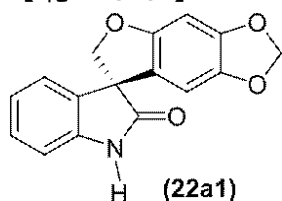
(22a)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (22a) において、q は、1 または 2 であり、そして p および R² はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 39 において定義されたとおりである、項目 39 に記載の方法。

(項目 46)

前記式 (22a) の化合物は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (22a1) :

【化 2 5 5】



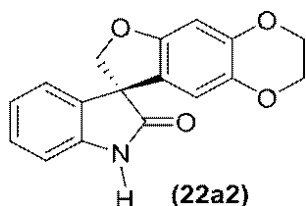
(22a1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記式 (22a) の化合物は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80 % より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (22a2) :

【化 2 5 6】

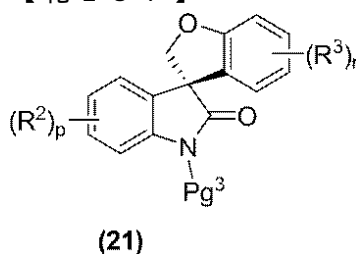


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記式 (22) の化合物の前記式 (2) の化合物での処理の前に、脱保護工程をさらに包含し、該脱保護工程は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80 % より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (21) :

【化 2 5 7】



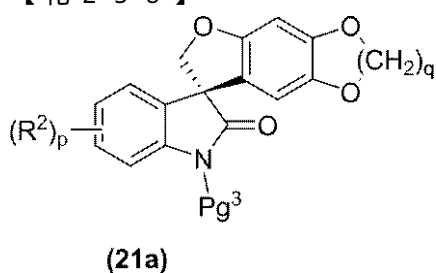
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な窒素脱保護条件下で処理して、上記のような式 (22) の化合物を提供する工程を包含し、

式 (21) において、p、r、R² および R³ はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 3 9 において定義されたとおりであり、そして Pg³ は窒素保護基である、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記式 (21) の化合物は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80 % より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての式 (21a) :

【化 2 5 8】

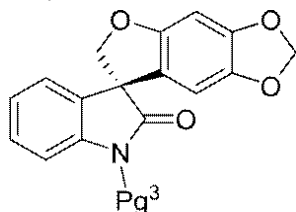


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(21a)において、qは、1または2であり、pおよびR²はそれぞれ、式(I)の化合物について項目39において定義されたとおりであり、そしてPg³は窒素保護基である、項目48に記載の方法。

(項目50)

前記式(21a)の化合物は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(21a1)：

【化259】



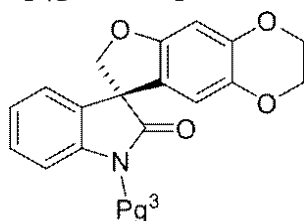
(21a1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(21a1)において、Pg³は窒素保護基である、項目49に記載の方法。

(項目51)

前記式(21a)の化合物は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(21a2)：

【化260】



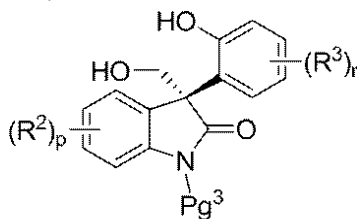
(21a2)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(21a2)において、Pg³は窒素保護基である、項目49に記載の方法。

(項目52)

前記式(21)の化合物の脱保護の前に、分子内環化工程をさらに包含し、該分子内環化工程は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(20)：

【化261】



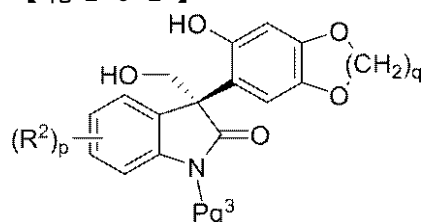
(20)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な Mitsunobu 反応条件下で処理して、上記のような式 (21) の化合物を提供する工程を包含し、式 (20) において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 39 において定義されたとおりであり、そして Pg^3 は窒素保護基である、
項目 48 に記載の方法。

(項目 53)

前記式 (20) の化合物は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (20a) :

【化 262】



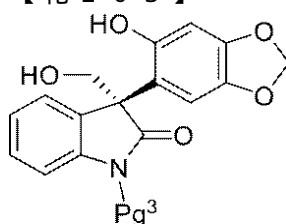
(20a)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (20a) において、 q は、1 または 2 であり、 p および R^2 はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 39 において定義されたとおりであり、そして Pg^3 は窒素保護基である、項目 52 に記載の方法。

(項目 54)

前記式 (20a) の化合物は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (20a1) :

【化 263】



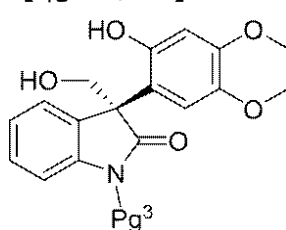
(20a1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (20a1) において、 Pg^3 は窒素保護基である、項目 53 に記載の方法。

(項目 55)

前記式 (20a) の化合物は、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80% より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (20a2) :

【化 264】



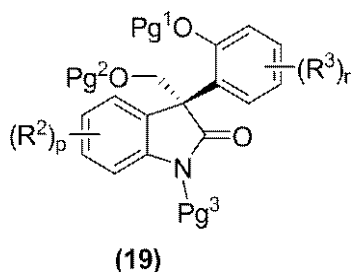
(20a2)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(20a2)において、Pg³は窒素保護基である、項目53に記載の方法。

(項目56)

前記式(20)の化合物の標準的なMitsunobu反応条件下での処理の前に、脱保護工程をさらに包含し、該脱保護工程は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(19)：

【化265】



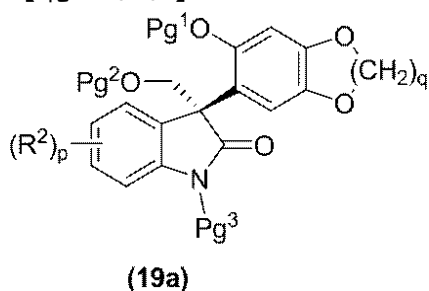
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な脱保護条件下で処理して、上記のような式(20)の化合物を提供する工程を包含し、式(19)において、p、r、R²およびR³はそれぞれ、式(I)の化合物について項目39において定義されたとおりであり、Pg¹およびPg²は各々独立して、酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基である、

項目52に記載の方法。

(項目57)

前記式(19)の化合物は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(19a)：

【化266】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(19a)において、qは、1または2であり、pおよびR²はそれぞれ、式(I)の化合物について項目39において定義されたとおりであり、Pg¹およびPg²は各々独立して、酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基である、項目56に記載の方法。

(項目58)

前記式(19a)の化合物は、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(19a1)：

の化合物で、相間移動触媒の存在を含む適切なC-アルキル化条件下で処理して、上記のような式(19)の化合物を提供する工程を包含し、

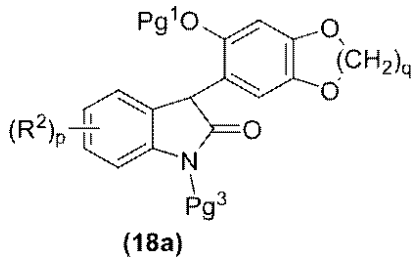
式(18)において、p、r、R²およびR³はそれぞれ、式(I)の化合物について項目39において定義されたとおりであり、Pg¹は酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基であり、

式(10)において、Xはハロゲンであり、そしてPg²は酸素保護基である、
項目56に記載の方法。

(項目61)

前記式(18)の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(18a)：

【化271】

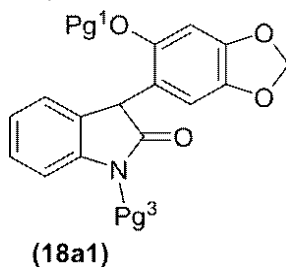


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(18a)において、qは、1または2であり、pおよびR²はそれぞれ、式(I)の化合物について項目39において定義されたとおりであり、Pg¹は酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基である、
項目60に記載の方法。

(項目62)

前記式(18a)の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(18a1)：

【化272】

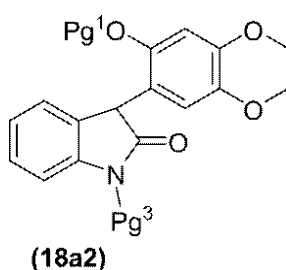


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(18a1)において、Pg¹は酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基である、
項目61に記載の方法。

(項目63)

前記式(18a)の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(18a2)：

【化273】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(18a2)において、Pg¹は酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基である、項目61に記載の方法。

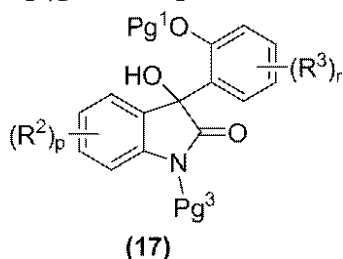
(項目64)

前記相間移動触媒は、キノジンの第四級アンモニウム塩またはシンコニンの第四級アンモニウム塩である、項目60に記載の方法。

(項目65)

前記式(18)の化合物の前記式(10)の化合物での処理の前に、脱ヒドロキシル工程をさらに包含し、該脱ヒドロキシル工程は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(17)：

【化274】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な脱ヒドロキシル条件下で処理して、上記のような式(18)の化合物を提供する工程を包含し、

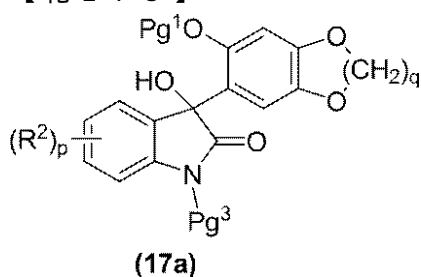
式(17)において、p、r、R²およびR³はそれぞれ、式(I)の化合物について項目39において定義されたとおりであり、Pg¹は酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基である、

項目60に記載の方法。

(項目66)

前記式(17)の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(17a)：

【化275】

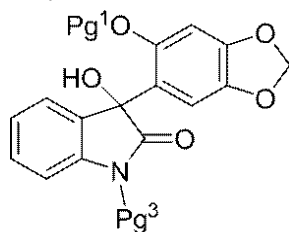


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(17a)において、qは、1または2であり、pおよびR²はそれぞれ、式(I)の化合物について項目39において定義されたとおりであり、Pg¹は酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基である、項目65に記載の方法。

(項目67)

前記式(17a)の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(17a1)：

【化276】



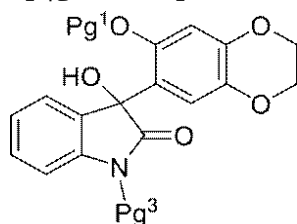
(17a1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(17a1)において、Pg¹は酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基である、項目66に記載の方法。

(項目68)

前記式(17a)の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(17a2)：

【化277】



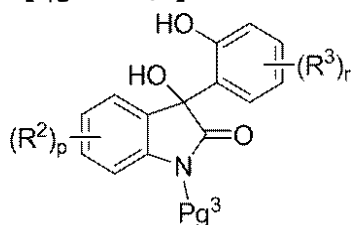
(17a2)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(17a2)においてPg¹は酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基である、項目66に記載の方法。

(項目69)

式(17)の化合物を適切な脱ヒドロキシル条件下で処理する前に、保護工程をさらに包含し、該保護工程は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(16)：

【化278】



(16)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式(7)：

【化279】

Pg¹X

(7)

の化合物で、適切な保護条件下で処理して、上記のような式(17)の化合物を提供する工程を包含し、

式(16)において、p、r、R²およびR³はそれぞれ、式(I)の化合物について項目39において定義されたとおりであり、そしてPg³は窒素保護基であり、

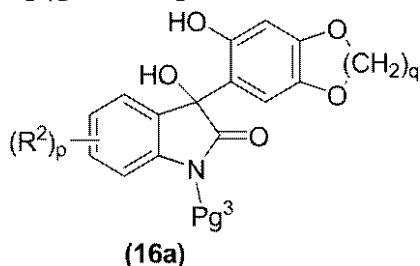
式(7)において、Xはハロゲンであり、そしてPg¹は酸素保護基である、

項目 6 5 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記式 (1 6) の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (1 6 a) :

【化 2 8 0】

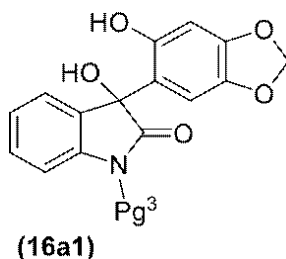


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (1 6 a) において、q は、1 または 2 であり、p および R² はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 3 9 において定義されたとおりであり、そして P g³ は窒素保護基である、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記式 (1 6 a) の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (1 6 a 1) :

【化 2 8 1】

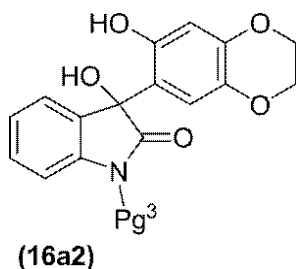


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (1 6 a 1) において、P g³ は窒素保護基である、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

前記式 (1 6 a) の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式 (1 6 a 2) :

【化 2 8 2】



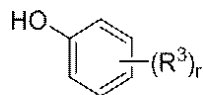
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (1 6 a 2) において、P g³ は窒素保護基である、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記式 (1 6) の化合物を式 (7) の化合物で処理する前に、G r i g n a r d 付加工程をさらに包含し、該 G r i g n a r d 付加工程は、以下の下位工程 :

(a) 式 (4) :

【化 2 8 3】



(4)

の化合物を式 (5) :

【化 2 8 4】

RMgX

(5)

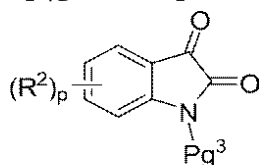
の Grignard 試薬で、適切な条件下処理して、中間 Grignard 付加生成物を形成する工程であって、

式 (4) において、r および R³ は、式 (I) の化合物について上に記載されたとおりであり、

式 (5) において、X は、ヨード、プロモまたはクロロであり、そして R はアルキルである、下位工程；

(b) 式 (1 5) :

【化 2 8 5】



(15)

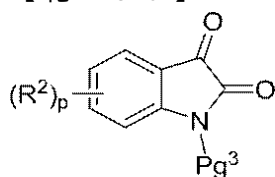
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、上記下位工程 a) において形成された該中間 Grignard 付加生成物で、適切な Grignard 反応条件下で処理して、上記のような式 (1 6) の化合物を提供する下位工程であって、

式 (1 5) において、p および R² は、式 (I) の化合物について上に記載されたとおりであり、そして Pg³ は窒素保護基である、下位工程を包含する、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記式 (1 5) の化合物は、式 (1 5 a) :

【化 2 8 6】



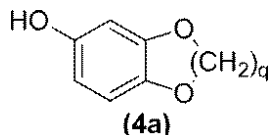
(15a)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式 (1 5 a) において、p および R² はそれぞれ、式 (I) の化合物について項目 3 9 において定義されたとおりであり、そして Pg³ は窒素保護基である、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記式(4)の化合物は、式(4a)：

【化287】

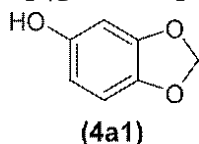


の化合物であり、式(4a)において、qは、1または2である、項目73に記載の方法

（項目76）

前記式(4a)の化合物は、式(4a1)：

【化288】

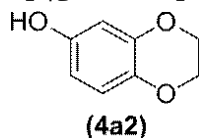


の化合物である、項目75に記載の方法。

（項目77）

前記式(4a)の化合物は、式(4a2)：

【化289】

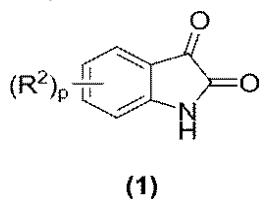


の化合物である、項目75に記載の方法。

（項目78）

前記式(15)の化合物の前記Grignard付加生成物での処理の前に、保護工程をさらに包含し、該保護工程は、式(1)：

【化290】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式(14)：

【化291】



の化合物で、適切な窒素保護条件下で処理して、上記のような式(15)の化合物を提供する工程を包含し、

式(1)において、pおよびR²は、式(I)の化合物について上で定義されたとおり

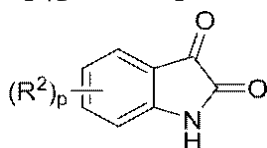
であり、

式(14)において、Xはハロであり、そしてPg³は窒素保護基である、
項目73に記載の方法。

(項目79)

前記式(1)の化合物は、式(1a)：

【化292】



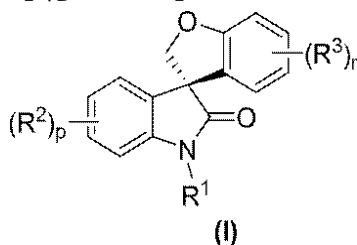
(1a)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(1a)において、pおよびR²はそれぞれ、式(I)の化合物について項目39において定義されたとおりである、項目78に記載の方法。

(項目80)

式(I)：

【化293】



(I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物として調製する方法であって；

式(I)において：

pおよびrは各々独立して、1、2、3または4であり；

R¹は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-R⁸-C(O)R⁵、-R⁸-C(O)OR⁵、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-S(O)₂-R⁵、-R⁹-S(O)_m-R⁵(ここでmは0、1もしくは2である)、-R⁸-OR⁵、-R⁸-CN、-R⁹-P(O)(OR⁵)₂、または-R⁹-O-R⁹-OR⁵であるか；

あるいはR¹は、-C(O)N(R⁶)R⁷によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R⁶は、水素、アルキル、アリールもしくはアラルキルであり；そして

R⁷は、水素、アルキル、ハロアルキル、-R⁹-CN、-R⁹-OR⁵、-R⁹-N(R⁴)R⁵、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルであるか；

またはR⁶およびR⁷は、これらが結合している窒素と一緒に、N-ヘテロシクリルもしくはN-ヘテロアリールを形成し；

そしてここで、R⁶およびR⁷についての各アリール基、アラルキル基、シクロアルキ

ル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R^1 は、アラルキルであり、該アラルキルは、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されているか；

あるいは R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ 、または $-R^9-CN$ であり；そして

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

そしてここで、 R^{10} および R^{11} についての各アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得るか；

あるいは R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、オキソ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-S(O)_mR^4$ （ここで m は0、1もしくは2である）、 $-R^8-CN$ 、または $-R^8-NO_2$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換されており；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または2であり、そして各 n は独立して、1または2であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シク

ロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群より選択される1個または1個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各mは独立して、0、1、または2であり、そして各nは独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各mは独立して、0、1、または2であり、そして各nは独立して、1または2であるか；

あるいは任意の2個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^4 および R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるか；

あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルまたはN-ヘテロアリールを形成し得；

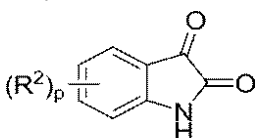
各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖であり；

ここで該方法は、以下の工程；

(a) 式(1)；

【化294】



(1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、式(14)：

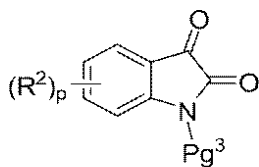
【化295】

X-Pg³

(14)

の化合物で、適切な窒素保護条件下で処理して、式(15)：

【化296】



(15)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

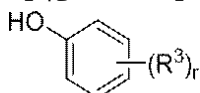
式(1)において、pおよびR²はそれぞれ、式(I)の化合物について上で定義されたとおりであり、

式(14)において、Xはハロゲンであり、そしてPg³は窒素保護基であり、

式(15)において、pおよびR²はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、そしてPg³は窒素保護基である、工程；

(b)式(15)の化合物を適切なGrignard反応条件下で、式(4)：

【化297】



(4)

の化合物の、式(5)：

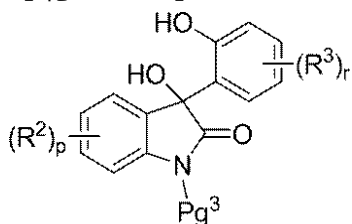
【化298】

RMgX

(5)

のGrignard試薬での、適切な条件下での処理から形成された中間Grignard付加生成物で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(16)：

【化299】



(16)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(4)において、 r および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について上で定義されたとおりであり、

式(5)において、 R はアルキルであり、そして X は、ヨード、プロモまたはクロロであり、

式(16)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、そして Pg^3 は窒素保護基である、工程；

(c)式(16)の化合物を式(7)：；

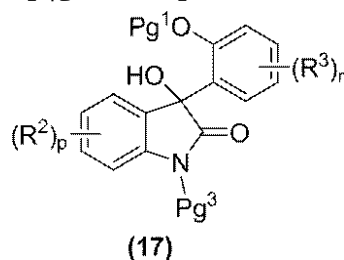
【化300】

Pg^1X

(7)

の化合物で、適切な保護条件下で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(17)；

【化301】



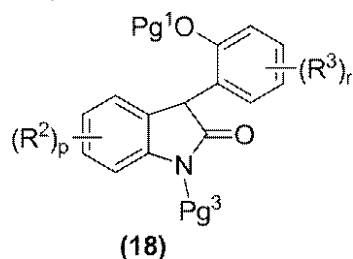
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(7)において、 X はハロゲンであり、そして Pg^1 は酸素保護基であり、

式(17)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、 Pg^1 は酸素保護基であり、そして Pg^3 は窒素保護基である、工程；

(d)式(17)の化合物を適切な脱ヒドロキシル条件下で処理して、エナンチオマーのラセミ混合物として、またはエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(18)；

【化302】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(18)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、 Pg^1 は酸素保護基であり、そして Pg^3 は窒素保護基である、工程；

(e)式(18)の化合物を式(10)；

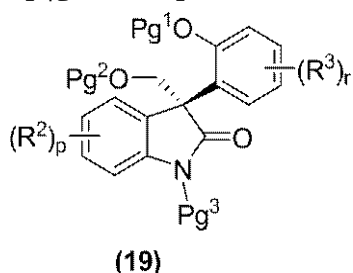
【化303】

Pg^2OCH_2X

(10)

の化合物で、相間移動触媒の存在を含む適切なC-アルキル化条件下で処理して、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(19)：

【化304】



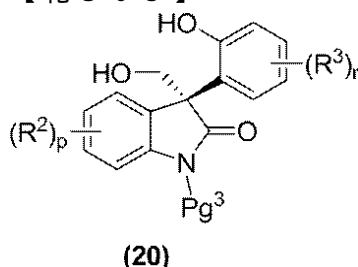
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(10)において、Pg²は酸素保護基であり、そしてXはハロであり、

式(19)において、p、r、R²およびR³はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、Pg¹およびPg²は各々独立して、酸素保護基であり、そしてPg³は窒素保護基である、工程；

(f)式(19)の化合物を適切な脱保護条件下で処理して、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(20)：

【化305】

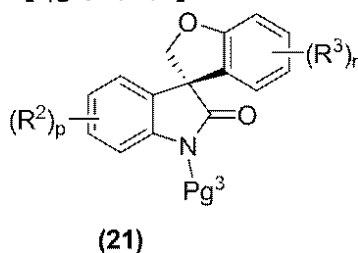


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって；

式(20)において、p、r、R²およびR³はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりであり、そしてPg³は窒素保護基である、工程；

(g)式(20)の化合物を適切なMitsunobu反応条件下で処理して、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(21)：

【化306】



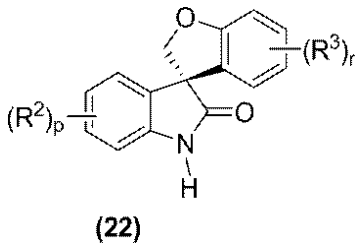
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(21)において、p、r、R²およびR³はそれぞれ、式(I)の化合物について

上に記載されたとおりであり、そして Pg^3 は窒素保護基である、工程；

(h) 式(21)の化合物を適切な窒素脱保護条件下で処理して、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(22)：

【化307】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

式(22)において、 p 、 r 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、式(I)の化合物について上に記載されたとおりである、工程；ならびに

(i) 式(22)の化合物を、式(2)：

【化308】

$X-R^1$

(2)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩で、適切なN-アルキル化条件下で処理して、単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程であって、

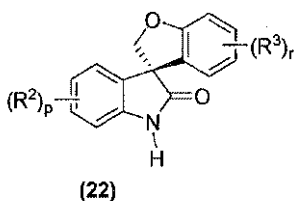
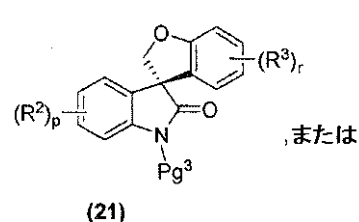
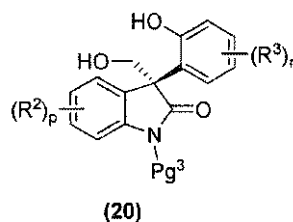
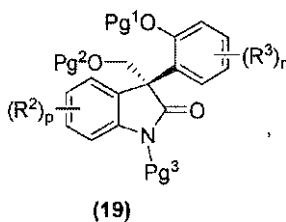
式(2)において、 X はハロゲンであり、そして R^1 は、式(I)の化合物について上に記載されたとおりである、工程

を包含する、方法。

(項目81)

単離された(S)-エナンチオマーとして、または80%より高い(S)-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、式(19)の化合物、式(20)の化合物、式(21)の化合物または式(22)の化合物：

【化309】



またはその薬学的に受容可能な塩であって；

式(19)、式(20)、式(21)および式(22)において；

各 p および各 r は独立して、1、2、3 または 4 であり；

各 Pg^1 および Pg^2 は独立して、酸素保護基であり；

各 Pg^3 は窒素保護基であり；

各 R^2 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であり；

そしてここで、 R^2 についての該シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群より選択される 1 個または 1 個より多くの置換基によって必要に応じて置換され得、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であるか；

あるいは任意の 2 個の隣接する R^2 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^2 は、存在する場合、上で定義されるとおりであり；

各 R^3 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 、および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群より選択され、ここで各 m は独立して、0、1、または 2 であり、そして各 n は独立して、1 または 2 であるか；

あるいは任意の 2 個の隣接する R^3 は、これらが直接結合している隣接する炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして他の R^3 は、存在する場合、上で定義されるとおり

であり；

各 R^4 および各 R^5 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるか；

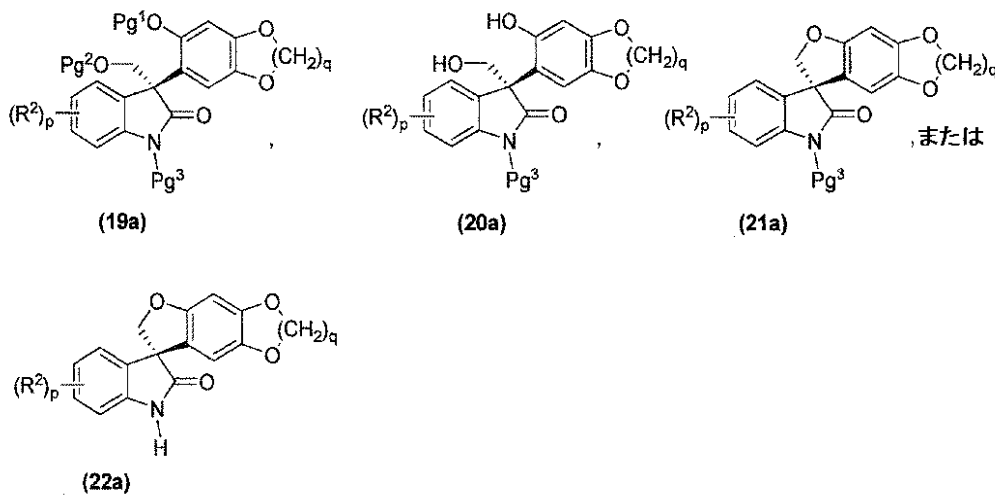
あるいは R^4 および R^5 の各々が同じ窒素原子に結合している場合、 R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルまたはN-ヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖、直鎖もしくは分枝鎖のアルケニレン鎖、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキニレン鎖である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 8 2)

式 (19 a)、式 (20 a)、式 (21 a) または式 (22 a)：

【化 3 1 0】

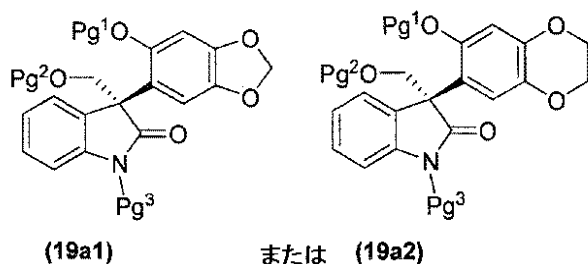


を有し、式 (19 a)、式 (20 a)、式 (21 a) および式 (22 a) において、各 q は独立して、1 または 2 であり、各 Pg^1 および各 Pg^2 は独立して、酸素保護基であり、各 Pg^3 は窒素保護基であり、そして各 p 、各 R^2 および各 R^3 は、項目 8 0 において上で定義されたとおりである、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80 % より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、項目 8 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 8 3)

式 (19 a 1) または式 (19 a 2)：

【化 3 1 1】



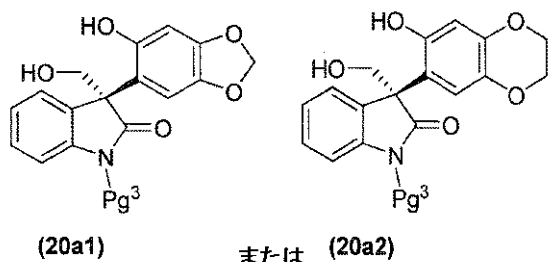
を有し、式 (19 a 1) および式 (19 a 2) において、各 Pg^1 および各 Pg^2 は独立して、酸素保護基であり、そして各 Pg^3 は窒素保護基であり、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 80 % より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰

率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、項目 8 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 8 4)

式 (2 0 a 1) または式 (2 0 a 2) :

【化 3 1 2】

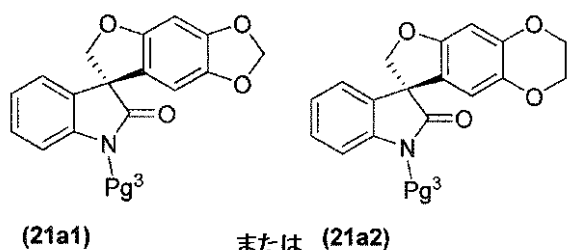


を有し、式 (2 0 a 1) および式 (2 0 a 2) において、各 Pg^3 は独立して、窒素保護基である、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 8 0 % より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、項目 8 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 8 5)

式 (2 1 a 1) または式 (2 1 a 2) :

【化 3 1 3】

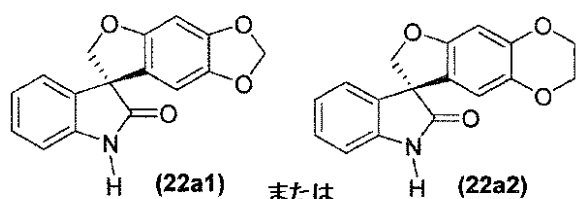


を有し、式 (2 1 a 1) および式 (2 1 a 2) において、各 Pg^3 は独立して、窒素保護基である、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 8 0 % より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、項目 8 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 8 6)

式 (2 2 a 1) または式 (2 2 a 2) :

【化 3 1 4】



を有する、単離された (S) - エナンチオマーとして、または 8 0 % より高い (S) - エナンチオマーのエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマーの非ラセミ混合物としての、項目 8 2 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。