明　細　書

発明の名称 ：

テトラヒドロベンゾフロジアゼピノン化合物及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、Ｐｉｍ－１阻害活性を有するテトラヒドロベンゾフロジアゼピノン化合物又はその医薬上許容される塩、それを含む医薬組成物、及びその医薬用途に関する。

背景技術

[0002] Ｐｉｍ－１ (Proviral Integration site for Moloney murine leukemia virus-1) はプロトオンコジーン セリン／スレオニンキナーゼに属するＰｉｍファミリーの一つである。Ｐｉｍ－１はサイトカインであるＩｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ（ＩＬ）－２，３，５，６，７，１２，１５，２２や造血性刺激因子ＧＭ－ＣＦＳ (Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor)，成長由来因子ＶＥＧＦ (Vascular Endothelial Growth Factor)，ＰＤＧＦ (Platelet-Derived Growth Factor) などの受容体の下流に存在する。これらの受容体にリガンドが結合すると，ＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ，ＪＡＫ／ＳＴＡＴ，ＮＦ－ｋＢシグナルを介してＰｉｍ－１の発現が誘導され，恒常的に下流シグナルを活性化する。Ｐｉｍ－１はＢＡＤ(Bcl-2 Associated Death promotor)やＡＳＫ１(Apoptosis signal-regulating kinase 1)のリン酸化を介したアポトーシス抑制，ｐ２１やｐ２７，ｃｄｃ２５やｃ－Ｍｙｃのリン酸化を介した細胞増殖促進作用を有することが知られている（非特許文献１，２）。従って，Ｐｉｍ－１阻害剤はアポトーシスや細胞増殖と関連する疾患に対して有効性が期待できる。

[0003] 以下、Ｐｉｍ－１阻害剤の用途について述べる。

（１）肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）

観察研究において，健常者と比較してＰＡＨ患者において血漿中Ｐｉｍ－１発現量の増加が認められ，またその発現量が病態の指標である６分間歩行

距離や肺血管抵抗と相関することが報告されている（非特許文献３）。さらにＰＡＨ患者から単離した肺動脈平滑筋細胞（ＰＡＳＭＣ）においてＰｉｍ－１の発現亢進が認められ，健常者由来ＰＡＳＭＣと比較して亢進していた細胞増殖がＰｉｍ－１のノックダウンにより抑制されることが報告されている。またラットＰＡＨモデルを用いた非臨床研究において，Ｐｉｍ－１のノックダウンにより，ＰＡＨ病態に特徴的な肺動脈圧上昇や中膜肥厚が抑制されることが報告されている（非特許文献４）。これらの知見から，Ｐｉｍ－１阻害剤は肺動脈平滑筋細胞の増殖抑制を介して中膜肥厚を抑制することにより，ＰＡＨ病態を改善することが期待される。

[0004] （２）癌

臨床研究において，Ｐｉｍ－１発現量の亢進が報告されている癌として，血液癌（急性リンパ性白血病，急性骨髄性白血病，びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫，多発性骨髄腫）（非特許文献５）や大腸癌（非特許文献６），すい臓癌（非特許文献７），前立腺癌（非特許文献８），膀胱癌（非特許文献９），骨肉腫（非特許文献１０），乳癌（非特許文献１１）などが挙げられる。中でも急性骨髄性白血病，大腸癌，すい臓癌，骨肉腫，乳癌はＰｉｍ－１発現量と生命予後が相関すること，株化細胞においてＰｉｍ－１をノックダウンすることにより細胞増殖が抑制すること（非特許文献６，１２，７，１０，１１，１４）が報告されており、Ｐｉｍ－１阻害剤の治療効果が特に期待される。

Ｐｉｍ－１阻害剤であるＳＭＩ－４ａは，慢性骨髄性白血病由来細胞に対して増殖抑制およびアポトーシス誘導作用を示すこと（非特許文献１５）や，ｐａｎ－Ｐｉｍ阻害剤であるＩＮＣＢ０５３９１４は、急性骨髄性白血病，多発性骨髄腫，びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫，骨髄増殖性腫瘍等の各種血液癌細胞の増殖抑制作用や，マウス担癌モデルでの腫瘍増殖抑制作用を示すことが報告されている（非特許文献１６，１７）ことから，Ｐｉｍ－１阻害剤は上記の癌に対しても治療効果が期待される。

[0005] （３）乾癬

乾癬では真皮血管のリモデリングに伴い，表皮及び真皮に炎症細胞が浸潤し炎症を引き起こすことが知られている。ヒト乾癬患者の真皮血管において，Ｐｉｍ－１の発現増加が認められ，Ｐｉｍ－１がそのリモデリングに関与すると考えられている。非臨床試験において，ＩＬ－２２誘発乾癬様皮膚炎症モデル動物でみられた表皮肥厚及び炎症細胞浸潤が，Ｐｉｍ－１のノックダウンにより抑制されることが報告されている（非特許文献１３）。以上の知見より，Ｐｉｍ－１阻害剤が真皮血管のリモデリング抑制を介して，乾癬に対して治療効果を示すことが期待される。

[0006] （４）全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）

ループス腎炎（ＬＮ）はＳＬＥによって引き起こされる糸球体腎炎である。ヒトＳＬＥ患者の末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）及びＬＮ患者の腎臓において，Ｐｉｍ－１の発現増加が認められている。ヒトポドサイトを用いた検討において，Ｐｉｍ－１をノックダウンすることで，炎症関連シグナルであるＮＦＡＴｃ１及びＩＬ－１βの低下が認められた。また，マウスＬＮモデル動物を用いた非臨床研究において，Ｐｉｍ－１阻害剤であるＳＭＩ－４ａにより糸球体損傷の減少と尿中アルブミン／クレアチニン比の低下，及び死亡率の改善が認められた（非特許文献１８）。以上の知見より，Ｐｉｍ－１阻害薬が炎症抑制を介して，ＳＬＥを伴うＬＮに対して治療効果を示すことが期待される。

先行技術文献

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Laurent Brault, Christelle Gasser, Franz Bracher, Kilian Huber, Stefan Knapp, and Juerg Schwaller1：PIM serine/threonine kinases in the pathogenesis and therapy of hematologic malignancies and solid cancers. Haematologica. 2010 Jun;95(6):1004-15.

非特許文献2：Patrizia Mondello, Salvatore Cuzzocrea and Michael Mian：Pim kinases in hematological malignancies: where are we now and where are we going? J Hematol Oncol. 2014 Dec 10;7:95.

非特許文献3：Se’bastien Renard, Roxane Paulin, Sandra Breuils-Bonnet, Serge Simard, Philippe Pibarot, Se’bastien Bonnet, and Steeve Provencher：Pim-1: A new biomarker in pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2013 Jan;3(1):74-81.

非特許文献4：Roxane Paulin, MSc; Audrey Courboulin, MSc; Jolyane Meloche, BSc; Vincent Mainguy, MSc; Eric Dumas de la Roque, MD; Nehme’ Saksouk, PhD; Jacques Co^te’, PhD; Steeve Provencher, MD; Mark A. Sussman, PhD; Se’bastien Bonnet, PhD：Signal Transducers and Activators of Transcription-3/Pim1 Axis Plays a Critical Role in the Pathogenesis of Human Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2011 Mar 22;123(11):1205-15.

非特許文献5：Pablo D. Garcia, John L. Langowski, Yingyun Wang, Min Chen, Joseph Castillo, Christie Fanton, Marjorie Ison, Tatiana Zavorotinskaya, Yumin Dai, Jing Lu, Xiao-Hong Niu, Stephen Basham, Julie Chan, Jianjun Yu, Michael Doyle, Paul Feucht, Robert Warne, Jamie Narberes, Tiffany Tsang, Christine Fritsch, Audrey Kauffmann, Estelle Pfister, Peter Drueckes, Joerg Trappe, Christopher Wilson, Wooseok Han, Jiong Lan, Gisele Nishiguchi, Mika Lindvall, Cornelia Bellamacina, J. Alex Aycinena, Richard Zang, Jocelyn Holash and Matthew T. Burger：Pan-PIM Kinase Inhibition Provides a Novel Therapy for Treating Hematologic Cancers. Clin Cancer Res. 2014 Apr 1;20(7):1834-45.

非特許文献6：Yong-hai Peng, Jian-jun Li, Fang-wei Xie, Jian-fang Chen, Ying-hao Yu, Xue-nong Ouyang, Houjie Liang：Expression of pim-1 in Tumors, Tumor Stroma and Tumor-Adjacent Mucosa Co-Determines the Prognosis of Colon Cancer Patients. PLoS One. 2013 Oct 7;8(10):e76693.

非特許文献7：Jianwei Xu, Guangbing Xiong, Zhe Cao, Hua Huang, Tianxiao Wang, Lei You, Li Zhou, Lianfang Zheng, Ya Hu, Taiping Zhang and Yupei Zhao：PIM-1 contributes to the malignancy of pancreatic cancer an

d displays diagnostic and prognostic value. J Exp Clin Cancer Res. 20 16 Sep 5;35(1):133.

非特許文献8：T L Cibull, T D Jones, L Li, J N Eble, L Ann Baldridge, S R Malott, Y Luo, L Cheng：Overexpression of Pim-1 during progressio n of prostatic adenocarcinoma. J Clin Pathol. 2006 Mar;59(3):285-8

非特許文献9：Shengjie Guo, Xiaopeng Mao, Junxing Chen, Bin Huang, Chu Jin, Zhenbo Xu, Shaopeng Qiu：Overexpression of Pim-1 in bladder can cer. J Exp Clin Cancer Res. 2010 Dec 11;29:161.

非特許文献10：Yunfei Liao Yong Feng Jacson Shen Yan Gao Gregory Cote Edwin Choy David Harmon Henry Mankin Francis Hornicek Zhenfeng Duan： Clinical and biological significance of PIM1 kinase in osteosarcoma. J Orthop Res. 2016 Jul;34(7):1185-94.

非特許文献11：Horiuchi D, Camarda R, Zhou AY, Yau C, Momcilovic O, Ba lakrishnan S, Corella AN, Eyob H, Kessenbrock K, Lawson DA, Marsh LA, Anderton BN, Rohrberg J, Kunder R, Bazarov AV, Yaswen P, McManus MT, Rugo HS, Werb Z, Goga A：PIM1 kinase inhibition as a targeted therap y against triple-negative breast tumors with elevated MYC expression. Nat Med. 2016 Nov;22(11):1321-1329.

非特許文献12：Ulrike Weirauch, Nadine Beckmann, Maren Thomas, Arnold Grunweller, Kilian Huber, Franz Bracher, Roland K. Hartmann and Achim Aigner：Functional Role and Therapeutic Potential of the Pim-1 Kinas e in Colon Carcinoma. Neoplasia. 2013 Jul;15(7):783-94.

非特許文献13：Perera GK, Ainali C, Semenova E, Hundhausen C, Barinaga G, Kassen D, Williams AE, Mirza MM, Balazs M, Wang X, Rodriguez RS, Alendar A, Barker J, Tsoka S, Ouyang W, Nestle FO：Integrative biolog y approach identifies cytokine targeting strategies for psoriasis. Sc i Transl Med. 2014 Feb 12;6(223):223ra22.

非特許文献14：Hui Cheng, Chongmei Huang, Xiaoqiau Xu, Xiaoxia Hu, She

nglan Gong, Gusheng Tang, Xianimn Song, Weiping Zhang, Jianmin Wang, Li Chen and Jianmin Yang：PIM-1 mRNA expression is a potential prognostic biomarker in acute myeloid leukemia. J Transl Med. 2017;15:179.

非特許文献15：Rui-Fang Fan, Ying Lu, Zhi-Gang Fang, Xiao-Yan Guo, Yu-Xin Chen, Yi-Chuan Xu, Ya-Mei Lei, Ke-Fang Liu, Dong-Jun Lin, Ling-Ling Liu, Xiang-Fu Liu：PIM-1 kinase inhibitor SMI-4a exerts antitumor effects in chronic myeloid leukemia cells by enhancing the activity of glycogen synthase kinase 3β. Mol Med Rep. 2017 Oct;16(4):4603-4612.

非特許文献16：Holly Koblish, Yun-long Li, Niu Shin, Lesile Hall, Qian Wang, Kathy Wang, Maryanne Coveington, Cindy Marando, Kevin Bowman, Jason Boer, Krista Burke, Richard Wynn, Alex Margulis, Gary W. Reuther, Que T. Lambert, Varerie Dostalik Roman, Ke Zhang, Hao Feng, Chu-Biao Xue, Sharon Diamond, Greg Hollis, Swamy Yeleswaram, Wenqing Yao, Reid Huber, Kris Vaddi, Peggy Scherle： Preclinical characterization of INCB053914, a novel pan-PIM Kinase inhibitor, alone and in combination with anticancer agents, in models of hematologic malignancies. PLoS One. 2018 June 21;13(6):e0199108.

非特許文献17：Lucia Mazzacurati, Robert J. Collins, Garima Pandey, Que T. Lambert-Showers, Narmin E. Amin, Ling Zhang, Matthew C. Stubbs, Pearlie K. Epling-Burnette, Holly K. Koblish, Gary W. Reuther：The pan-PIM inhibitor INCB053914 displays potent synergy in combination with ruxolitinib in models of MPN. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3503-3514.

非特許文献18：Rong Fu MD, PhD, Yong Xia MD, PhD, Meirong Li BS, Renxiang Mao MD, Chaohuan Guo MD, Mianjing Zhou MD, Hechang Tan MD, PhD, Meiling Liu BS, Shuang Wang MD, PhD, Niansheng Yang MD, PhD, Jijun Zhao MD, PhD：Pim-1 as a Therapeutic Target in Lupus Nephritis. Arthriti

s Rheumatol. 2019 Aug;71(8):1308-1318.

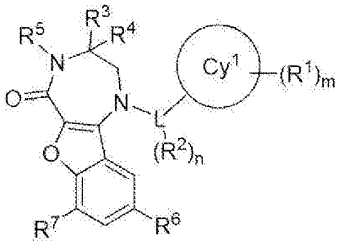
発明の概要

[0008] 本発明は、Ｐｉｍ－１阻害活性を有するテトラヒドロベンゾフロジアゼピノン化合物又はその医薬上許容される塩、それを含む医薬組成物、及びその医薬用途等を提供する。すなわち、本発明は、以下に例示する態様を含む。

[0009] ［項１］

式［Ｉ］の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0010] [化1]



［Ｉ］

[0011] ［式中、

Ｃｙ^{1}は、

（１）Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、

（２）環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子（当該硫黄原子は酸化していてもよい）からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員のヘテロシクロアルキル、

（３）Ｃ$_{5-8}$架橋シクロアルキル、

（４）環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１個含有する、７から９員の架橋ヘテロシクロアルキル、

（５）Ｃ$_{7-11}$スピロシクロアルキル、又は

（６）環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１から３個含有する、７から１１員のスピロヘテロシクロアルキル

であり；

ｍ個のＲ^{1}は、それぞれ独立して、

（１）ハロゲン、

（２）ヒドロキシ、

（３）C_{1-6}アルキル｛ここで、該アルキルは、

（ａ）ヒドロキシ、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ、

（ｃ）シアノ、

（ｄ）$OCOR^{11}$（ここで、R^{11}は、フェニルである）、又は

（ｅ）SO_2R^{12}（ここで、R^{12}は、C_{1-4}アルキルである）で置換されてもよい｝、

（４）C_{1-4}ハロアルキル（ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、

（５）C_{1-4}アルコキシ（ここで、該アルコキシは、１から３個のハロゲンで置換されてもよい）、

（６）COR^{13}｛ここで、R^{13}は、

（ａ）ヒドロキシ、又は

（ｂ）$NR^{14}R^{15}$（ここで、R^{14}及びR^{15}はそれぞれ独立して、水素又はC_{1-4}アルキルである）である｝、

（７）シアノ、

（８）SO_2R^{16}（ここで、R^{16}は、C_{1-4}アルキルである）、

（９）C_{3-4}シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、又は

（１０）トリアゾリル

であるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のR^1が一緒になってオキソを形成し；

ｎ個のR^2は、それぞれ独立して、

（１）ハロゲン、又は

（２）C_{1-4}アルコキシ

であるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のR^2が、それらが結合す

る炭素原子と一緒になって、C_{3-4}シクロアルカンを形成し；

R^3及びR^4は、それぞれ独立して、

（１）水素、又は

（２）C_{1-4}アルキル

であるか、あるいはR^3及びR^4が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_{3-4}シクロアルカンを形成し；

R^5は、水素又はC_{1-4}アルキルであり；

R^6は、C_{1-4}ハロアルキルであり；

R^7は、水素又はハロゲンであり；

Ｌは、直鎖C_{1-4}アルキレンであり；

ｍは、０、１、２、３又は４であり；

ｎは、０、１、２又は３である。］

[0012] ［項２］

R^5が水素である、項１に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0013] ［項３］

Ｌが、エチレン又はトリメチレンである、項１若しくは２に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0014] ［項４］

R^7が水素である、項１から３のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0015] ［項５］

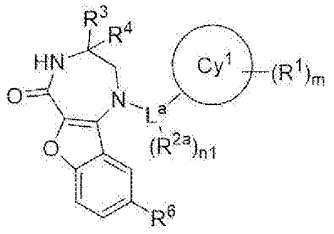
ｎ個のR^2が、それぞれ独立して、ハロゲンであるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のR^2が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_{3-4}シクロアルカンを形成する、項１から４のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0016] ［項６］

式［ＩＩＩ］：

[0017]

[化2]



[III]

[0018] [式中、

ｎ１個のＲ^{2a}は、それぞれ独立してハロゲンであり；

Ｌ^{a}は、エチレン又はトリメチレンであり；

ｎ１は、０、１又は２であり；かつ

Ｃｙ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}及びｍは、項１における定義と同義である]

で示される、請求項１に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0019] [項７]

Ｃｙ^{1}が、

（１）Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、

（２）環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子（当該硫黄原子は酸化していてもよい）からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員のヘテロシクロアルキル、

（３）Ｃ$_{7-11}$スピロシクロアルキル、又は

（４）環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１から３個含有する、７から１１員のスピロヘテロシクロアルキル

である、項１から６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0020] [項８]

Ｒ^{6}が、

（１）モノフルオロメチル、

（２）ジフルオロメチル、又は

（３）トリフルオロメチル

である、項１から７のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0021] ［項９］

R^3及びR^4が、それぞれ独立して、

（１）水素、又は

（２）メチル

であるか、あるいはR^3及びR^4が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロプロパンを形成する、項１から８のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0022] ［項１０］

ｍ個のR^1が、それぞれ独立して、

（１）ハロゲン、

（２）ヒドロキシ、

（３）C_{1-6}アルキル｛ここで、該アルキルは、

（ａ）ヒドロキシ、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ、

（ｃ）シアノ、又は

（ｄ）SO_2R^{12}（ここで、R^{12}は、C_{1-4}アルキルである）で置換されてもよい｝、

（４）C_{1-4}ハロアルキル（ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、

（５）C_{1-4}アルコキシ（ここで、該アルコキシは、１から３個のハロゲンで置換されてもよい）、

（６）COR^{13}｛ここで、R^{13}は、

（ａ）ヒドロキシ、又は

（ｂ）$NR^{14}R^{15}$（ここで、R^{14}及びR^{15}はそれぞれ独立して、水素又はC_{1-4}アルキルである）である｝、

（７）シアノ、

（８）SO_2R^{16}（ここで、R^{16}は、C_{1-4}アルキルである）、又は

（９）C_{3-4}シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）

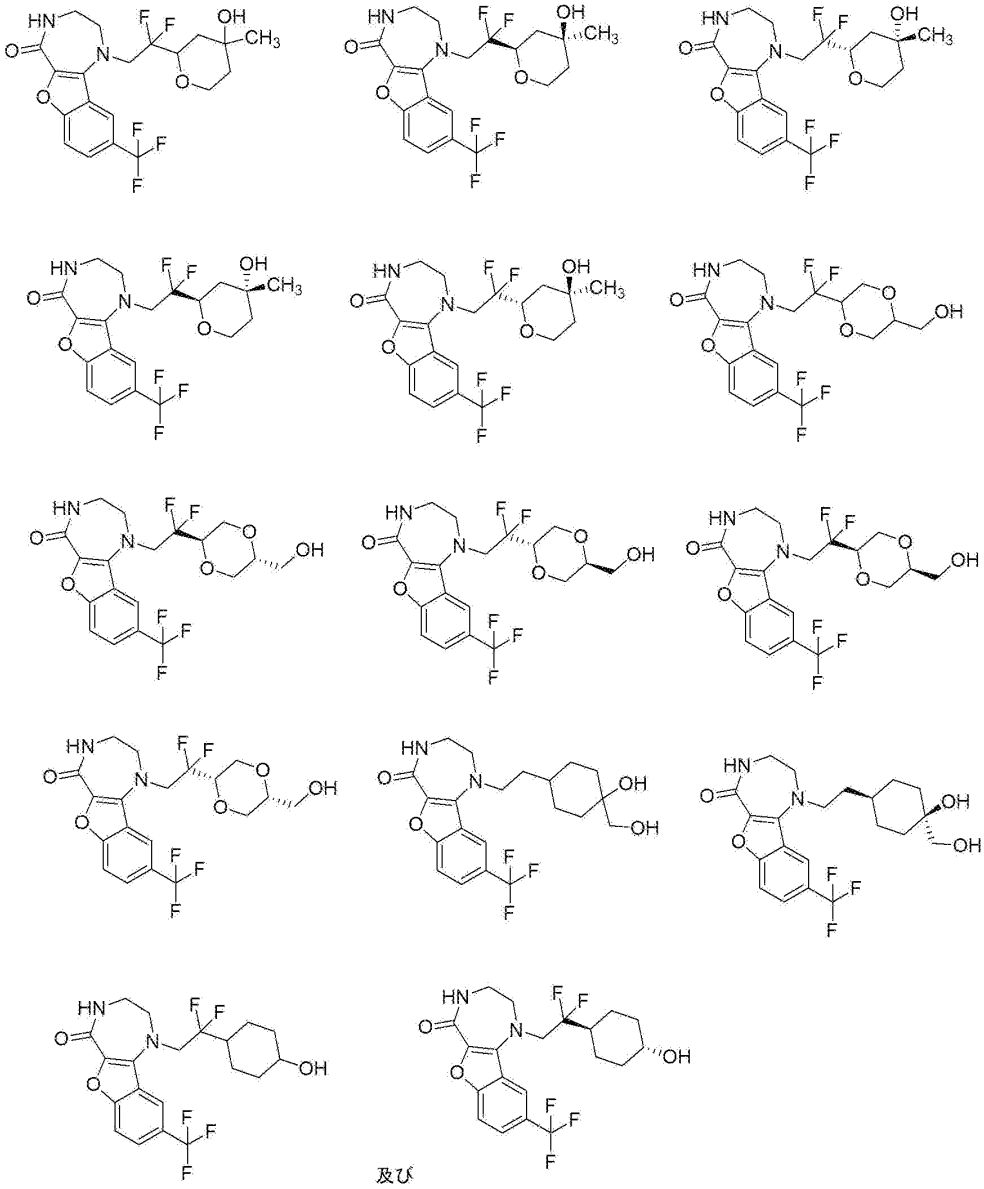
であるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のR^1が一緒になってオキソを形成する、項１から９のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0023] ［項１１］

下記式：

[0024]

[化3]



及び

[0025] の化合物から選ばれる化合物又はその製薬上許容される塩。

[0026] [項１２]

項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩と製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[0027] [項１３]

項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩

を含む、Ｐｉｍ－１阻害剤。

[0028] ［項１４］

項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、肺動脈性肺高血圧症、癌、乾癬、及び全身性エリテマトーデスからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[0029] ［項１５］

治療上有効量の項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるＰｉｍ－１を阻害する方法。

[0030] ［項１６］

治療上有効量の項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物における肺動脈性肺高血圧症、癌、乾癬、及び全身性エリテマトーデスからなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

[0031] ［項１７］

Ｐｉｍ－１阻害剤を製造するための、項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[0032] ［項１８］

肺動脈性肺高血圧症、癌、乾癬、及び全身性エリテマトーデスからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための、項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[0033] ［項１９］

Ｐｉｍ－１の阻害に使用するための、項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0034] ［項２０］

肺動脈性肺高血圧症、癌、乾癬、及び全身性エリテマトーデスからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

発明を実施するための形態

[0035] 本明細書における用語の定義は以下の通りである。

「ハロゲン」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素が含まれる。好ましい「ハロゲン」は、フッ素である。

[0036] 「C_{1-6}アルキル」とは、炭素数１から６の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「C_{1-6}アルキル」には、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、１，１－ジメチルプロピル、１－エチルプロピル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシル、１，１－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、及び２－エチルブチルが含まれる。好ましい「C_{1-6}アルキル」は、メチル、エチル、及びイソプロピルである。

[0037] 「C_{1-4}アルキル」とは、炭素数１から４の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「C_{1-4}アルキル」には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、及びｔｅｒｔ－ブチルが含まれる。好ましい「C_{1-4}アルキル」は、メチル、エチル、及びイソプロピルである。

[0038] 「直鎖C_{1-4}アルキレン」とは、炭素数１から４の直鎖状の飽和炭化水素に由来する二価の基を意味する。「直鎖C_{1-4}アルキレン」には、メチレン、エチレン、トリメチレン、及びテトラメチレンが含まれる。好ましい「直鎖C_{1-4}アルキレン」は、メチレン、エチレン、及びトリメチレンである。

[0039] 「C_{1-4}ハロアルキル」とは、上記「ハロゲン」の群から独立して選択される１から５個のハロゲンで置換された上記「C_{1-4}アルキル」を意味する。「C_{1-4}ハロアルキル」には、例えば、モノフルオロメチル、モノクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロエチル、１，１－ジフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、３－フルオロプロピル、３－クロロプロピル、１，１－ジフルオロプロピル、３，３，３－トリフルオロプロピル、及

び４－フルオロブチルが含まれる。好ましい「C_{1-4}ハロアルキル」は、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及び１，１－ジフルオロエチルである。

[0040] 「C_{3-7}シクロアルキル」とは、３から７員の、単環式飽和炭化水素基を意味する。「C_{3-7}シクロアルキル」には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが含まれる。好ましい「C_{3-7}シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロヘキシルである。

[0041] 「C_{3-4}シクロアルキル」とは、３から４員の、単環式飽和炭化水素基を意味する。「C_{3-4}シクロアルキル」には、シクロプロピル、及びシクロブチルが含まれる。好ましい「C_{3-4}シクロアルキル」は、シクロプロピル、及びシクロブチルである。

[0042] 「C_{3-4}シクロアルカン」とは、３から４員の、単環式飽和炭化水素を意味する。「C_{3-4}シクロアルカン」には、シクロプロパン、及びシクロブタンが含まれる。好ましい「C_{3-4}シクロアルカン」は、シクロプロパンである。

[0043] 「C_{5-8}架橋シクロアルキル」とは、５から８員の、架橋型の環状飽和炭化水素基を意味する。「C_{5-8}架橋シクロアルキル」には、例えば、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、及びビシクロ［２．２．２］オクチルが含まれる。好ましい「C_{5-8}架橋シクロアルキル」は、ビシクロ［１．１．１］ペンチルである。

[0044] 「C_{7-11}スピロシクロアルキル」とは、７から１１員の、スピロ型の環状飽和炭化水素基を意味する。「C_{7-11}スピロシクロアルキル」には、例えば、スピロ［３．３］ヘプチル、スピロ［４．５］デシル、及びスピロ［５．５］ウンデシルが含まれる。好ましい「C_{7-11}スピロシクロアルキル」は、スピロ［３．３］ヘプチルである。

[0045] 「C_{1-4}アルコキシ」とは、上記「C_{1-4}アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。「C_{1-4}アルコキシ」には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、

及びｔｅｒｔ－ブトキシが含まれる。好ましい「C_{1-4}アルコキシ」は、メトキシである。

[0046] 「環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子（当該硫黄原子は酸化していてもよい）からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員のヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員の、単環式飽和複素環基を意味する。ここで、硫黄原子は酸化していてもよい。「環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子（当該硫黄原子は酸化していてもよい）からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員のヘテロシクロアルキル」には、例えば、オキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、１，３－ジオキサニル、１，４－ジオキサニル、テトラヒドロチオピラニル、１，１－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、及びオキセパニルが含まれる。好ましい「環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子（当該硫黄原子は酸化していてもよい）からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員のヘテロシクロアルキル」は、オキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、１，３－ジオキサニル、１，４－ジオキサニル、１，１－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、及びオキセパニルである。

[0047] 「環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１個含有する、７から９員の架橋ヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１個含有する、７から９員の、架橋型の飽和複素環基を意味する。「環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１個含有する、７から９員の架橋ヘテロシクロアルキル」には、例えば、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチル、８－オキサビシクロ［３．２．１］オクチル、及び２－オキサビシクロ［３．２．２］ノニルが含まれる。好ましい「環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１個含有する、７から９員の架橋ヘテロシ

クロアルキル」は、８－オキサビシクロ［３．２．１］オクチルである。

[0048] 「環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１から３個含有する、７から１１員のスピロヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１から３個含有する、７から１１員の、スピロ型の飽和複素環基を意味する。「環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１から３個含有する、７から１１員のスピロヘテロシクロアルキル」には、例えば、２－オキサスピロ［３．３］ヘプチル、２，６－ジオキサスピロ［３．４］オクチル、２，７－ジオキサスピロ［３．５］ノニル、１，３－ジオキサスピロ［４．５］デシル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デシル、１，４，８－トリオキサスピロ［４．５］デシル、及び３－オキサスピロ［５．５］ウンデシルが含まれる。好ましい「環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１から３個含有する、７から１１員のスピロヘテロシクロアルキル」は、２－オキサスピロ［３．３］ヘプチル、２，７－ジオキサスピロ［３．５］ノニル、１，３－ジオキサスピロ［４．５］デシル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デシル、及び１，４，８－トリオキサスピロ［４．５］デシルである。

[0049] 置換基Ａが置換基Ｂで「置換されてもよい」という表現は、置換基Ａが、無置換であるか、又はその置換可能な任意の位置において置換基Ｂで置換されている（任意の水素が置換基Ｂと置き換わる）ことを意味する。例えば、「ヒドロキシで置換されてもよい$Ｃ_{1-4}$アルキル」とは、$Ｃ_{1-4}$アルキルが、無置換であるか、又はその置換可能な任意の位置においてヒドロキシで置換されることを意味する。

[0050] 式［Ｉ］の化合物（以下、本明細書において「化合物［Ｉ］」ともいう）の置換基の具体的態様を以下に例示するが、化合物［Ｉ］の各置換基はその具体的態様に限定されるものではなく、また、化合物［Ｉ］は各置換基における具体的態様の任意の二以上を組み合わせた態様も含む。

[0051] $Ｃｙ^{1}$は、好ましくは、

（１）$Ｃ_{3-7}$シクロアルキル、

（２）環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子（当該硫黄原子は酸化していてもよい）からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員のヘテロシクロアルキル、

（３）C_{7-11}スピロシクロアルキル、又は

（４）環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１から３個含有する、７から１１員のスピロヘテロシクロアルキル

である。

[0052] Cy^1は、より好ましくは、

（１）C_{3-7}シクロアルキル、

（２）環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子（当該硫黄原子は酸化していてもよい）からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員のヘテロシクロアルキル、又は

（３）環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１から３個含有する、７から１１員のスピロヘテロシクロアルキル

である。

[0053] Cy^1は、さらに好ましくは、

（１）C_{3-7}シクロアルキル、又は

（２）環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子（当該硫黄原子は酸化していてもよい）からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員のヘテロシクロアルキル

である。

[0054] Cy^1は、さらにより好ましくは、

（１）シクロヘキシル、

（２）テトラヒドロピラニル、又は

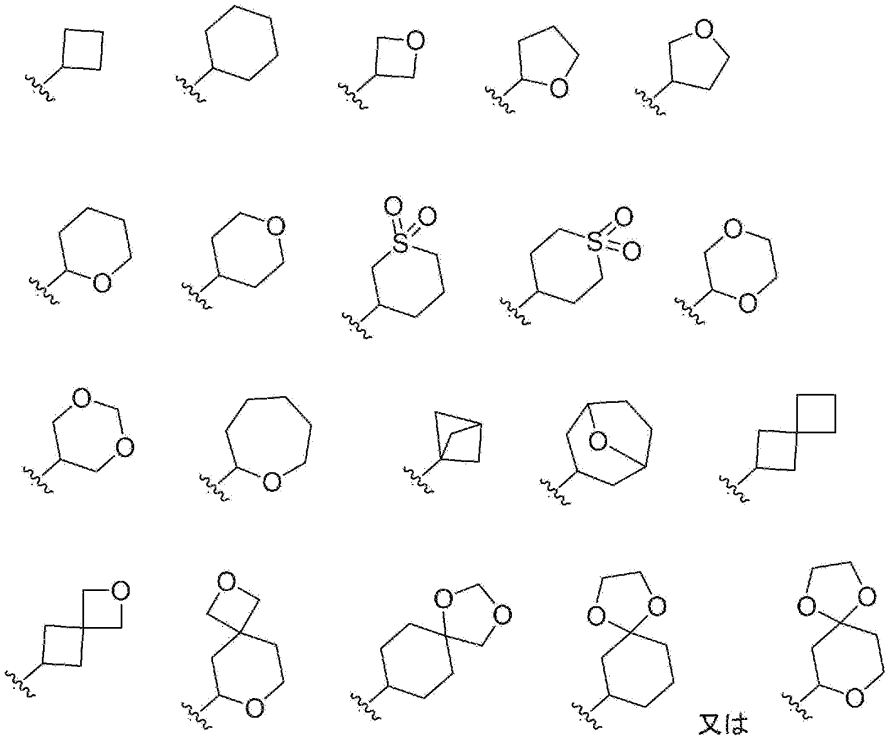
（３）１，４－ジオキサニル

である。

[0055] Cy^1は、具体的な態様として、例えば式：

[0056]

[化4]



[0057] ［式中、波線部はＬとの結合部位を示す］

で示される基である。

[0058] ｍ個のＲ^{1}は、好ましくは、それぞれ独立して、

（１）ハロゲン、

（２）ヒドロキシ、

（３）Ｃ$_{1-6}$アルキル｛ここで、該アルキルは、

（ａ）ヒドロキシ、

（ｂ）Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、

（ｃ）シアノ、又は

（ｄ）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{12}（ここで、Ｒ^{12}は、Ｃ$_{1-4}$アルキルである）で置換されてもよい｝、

（４）Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル（ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、

（５）Ｃ$_{1-4}$アルコキシ（ここで、該アルコキシは、１から３個のハロゲンで

置換されてもよい）、

（６）ＣＯＲ^{13}｛ここで、Ｒ^{13}は、

（ａ）ヒドロキシ、又は

（ｂ）ＮＲ^{14}Ｒ^{15}（ここで、Ｒ^{14}及びＲ^{15}はそれぞれ独立して、水素又は$Ｃ_{1-4}$アルキルである）である｝、

（７）シアノ、

（８）$ＳＯ_{2}$Ｒ^{16}（ここで、Ｒ^{16}は、$Ｃ_{1-4}$アルキルである）、又は

（９）$Ｃ_{3-4}$シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）

であるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のＲ^{1}が一緒になってオキソを形成する。

[0059] ｍ個のＲ^{1}は、より好ましくは、それぞれ独立して、

（１）ハロゲン、

（２）ヒドロキシ、

（３）$Ｃ_{1-6}$アルキル｛ここで、該アルキルは、

（ａ）ヒドロキシ、又は

（ｂ）$ＳＯ_{2}$Ｒ^{12}（ここで、Ｒ^{12}は、$Ｃ_{1-4}$アルキルである）で置換されてもよい｝、

（４）$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル（ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、

（５）$Ｃ_{1-4}$アルコキシ（ここで、該アルコキシは、１から３個のハロゲンで置換されてもよい）、

（６）シアノ、又は

（７）$Ｃ_{3-4}$シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）

であるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のＲ^{1}が一緒になってオキソを形成する。

[0060] ｍ個のＲ^{1}は、さらに好ましくは、それぞれ独立して、

（１）フッ素、

（２）ヒドロキシ、

（３）C_{1-4}アルキル｛ここで、該アルキルは、

（ａ）ヒドロキシ、又は

（ｂ）SO_2R^{12}（ここで、R^{12}は、メチルである）で置換されてもよい｝、

（４）C_{1-4}ハロアルキル（ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、

（５）メトキシ（ここで、該メトキシは、１から３個のフッ素で置換されてもよい）、

（６）シアノ、又は

（７）シクロプロピル（ここで、該シクロプロピルは、ヒドロキシで置換されてもよい）

であるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のR^1が一緒になってオキソを形成する。

[0061] ｍ個のR^1は、具体的な態様として、それぞれ独立して、フッ素、ヒドロキシ、メチル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、メトキシメチル、シアノメチル、（ベンゾイルオキシ）メチル、（メチルスルホニル）メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、カルボキシ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、シアノ、メチルスルホニル、１－ヒドロキシシクロプロピル、又は１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルであるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のR^1が一緒になってオキソを形成する。

[0062] ｎ個のR^2は、好ましくは、それぞれ独立して、ハロゲンであるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のR^2が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_{3-4}シクロアルカンを形成する。

ｎ個のＲ^{2}は、より好ましくは、それぞれ独立して、ハロゲンである。

ｎ個のＲ^{2}は、さらに好ましくは、フッ素である。

[0063] Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、好ましくは、それぞれ独立して、

（１）水素、又は

（２）メチル

であるか、あるいはＲ^{3}及びＲ^{4}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロプロパンを形成する。

[0064] Ｒ^{5}は、好ましくは、水素である。

Ｒ^{6}は、好ましくは、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルである。

Ｒ^{6}は、より好ましくは、トリフルオロメチルである。

Ｒ^{7}は、好ましくは、水素である。

[0065] Ｌは、好ましくは、エチレン又はトリメチレンである。

Ｌは、より好ましくは、エチレンである。

ｍは、好ましくは、０、１又は２である。

ｎは、好ましくは、０、１又は２である。

[0066] 化合物［Ｉ］の好ましい態様の一つは、

Ｃｙ^{1}が、

（１）C_{3-7}シクロアルキル、

（２）環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子（当該硫黄原子は酸化していてもよい）からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員のヘテロシクロアルキル、

（３）C_{7-11}スピロシクロアルキル、又は

（４）環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１から３個含有する、７から１１員のスピロヘテロシクロアルキル

であり；

ｍ個のＲ^{1}が、それぞれ独立して、

（１）ハロゲン、

（２）ヒドロキシ、

（３）C_{1-6}アルキル｛ここで、該アルキルは、

（ａ）ヒドロキシ、

（ｂ）C_{1-4}アルコキシ、

（ｃ）シアノ、又は

（ｄ）SO_2R^{12}（ここで、R^{12}は、C_{1-4}アルキルである）で置換されてもよい｝、

（４）C_{1-4}ハロアルキル（ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、

（５）C_{1-4}アルコキシ（ここで、該アルコキシは、１から３個のハロゲンで置換されてもよい）、

（６）COR^{13}｛ここで、R^{13}は、

（ａ）ヒドロキシ、又は

（ｂ）$NR^{14}R^{15}$（ここで、R^{14}及びR^{15}はそれぞれ独立して、水素又はC_{1-4}アルキルである）である｝、

（７）シアノ、

（８）SO_2R^{16}（ここで、R^{16}は、C_{1-4}アルキルである）、又は

（９）C_{3-4}シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）

であるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のR^1が一緒になってオキソを形成し；

ｎ個のR^2が、それぞれ独立して、ハロゲンであるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のR^2が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、C_{3-4}シクロアルカンを形成し；

R^3及びR^4が、それぞれ独立して、

（１）水素、又は

（２）C_{1-4}アルキル

であるか、あるいはR^3及びR^4が、それらが結合する炭素原子と一緒になっ

て、C_{3-4}シクロアルカンを形成し；

R^5が、水素であり；

R^6が、C_{1-4}ハロアルキルであり；

R^7が、水素であり；

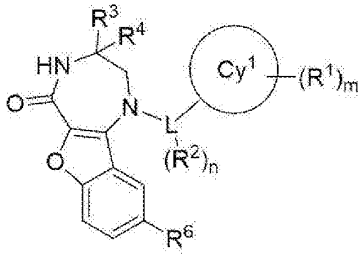
Ｌが、エチレン又はトリメチレンであり；

ｍが、０、１、２、３又は４であり；かつ

ｎが、０、１、２又は３である、化合物［Ｉ］である。

[0067] 化合物［Ｉ］の別の好ましい態様の一つは、式［ＩＩ］：

[0068] [化5]



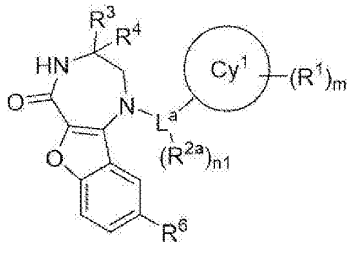
［II］

[0069] ［式中、Ｃｙ^1、R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、Ｌ、ｍ及びｎは、前記における定義と同義である］

で示される化合物である。

[0070] 化合物［Ｉ］のさらに別の好ましい態様の一つは、式［ＩＩＩ］：

[0071] [化6]



［III］

[0072] ［式中、

ｎ１個のR^{2a}は、それぞれ独立してハロゲンであり；

Ｌ^{a}は、エチレン又はトリメチレンであり；

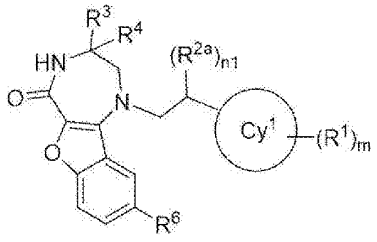
ｎ１は、０、１又は２であり；かつ

Ｃｙ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}及びｍは、前記における定義と同義である］

で示される化合物である。

[0073] 化合物［Ｉ］のさらに別の好ましい態様の一つは、式［ＩＶ］：

[0074] [化7]



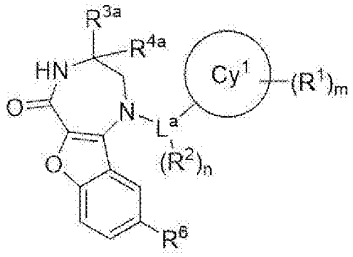
［IV］

[0075] ［式中、Ｃｙ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}、ｍ及びｎ１は、前記における定義と同義である］

で示される化合物である。

[0076] 化合物［Ｉ］の別の好ましい態様の一つは、式［Ｖ］：

[0077] [化8]



［V］

[0078] ［式中、

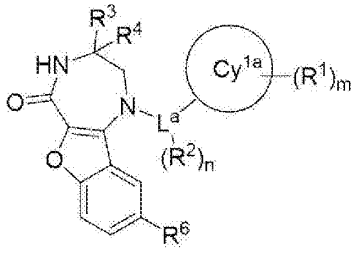
Ｒ^{3a}及びＲ^{4a}は、それぞれ独立して、水素又はメチルであるか、あるいはＲ^{3a}及びＲ^{4a}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロプロパンを形成し；かつ

Ｃｙ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{6}、Ｌ^{a}、ｍ及びｎは、前記における定義と同義である］

で示される化合物である。

[0079] 化合物［Ｉ］の別の好ましい態様の一つは、式［ＶＩ］：

[0080] [化9]



[VI]

[0081] ［式中、

Ｃｙ^{1a}は、

（１）Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、又は

（２）環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子（当該硫黄原子は酸化していてもよい）からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員のヘテロシクロアルキルであり；かつ

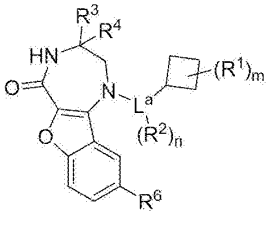
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}、Ｌ^{a}、ｍ及びｎは、前記における定義と同義である］

で示される化合物である。

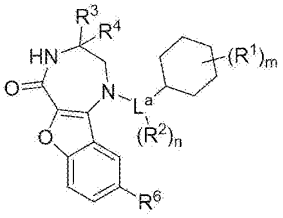
[0082] 化合物［Ｉ］のさらに別の好ましい態様の一つは、式［ＶＩＩ］、［ＶＩＩＩ］、［ＩＸ］、［Ｘ］、［ＸＩ］、［ＸＩＩ］、［ＸＩＩＩ］、［ＸＩＶ］、［ＸＶ］、又は［ＸＶＩ］：

[0083]

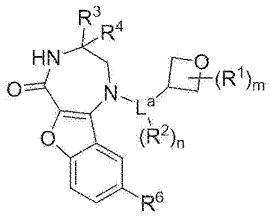
[化10]



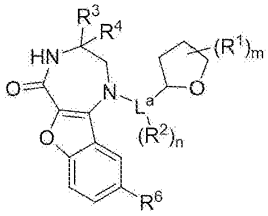
[VII]



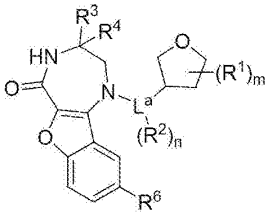
[VIII]



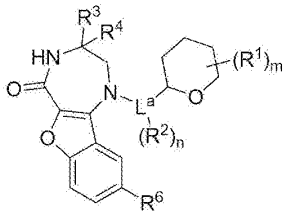
[IX]



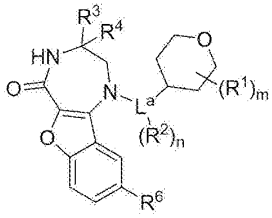
[X]



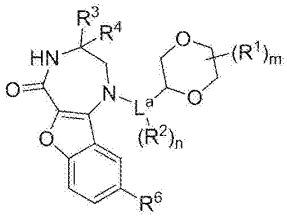
[XI]



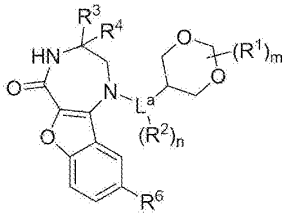
[XII]



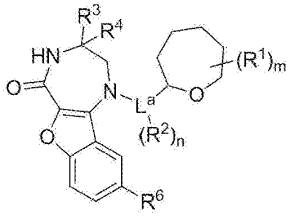
[XIII]



[XIV]



[XV]



[XVI]

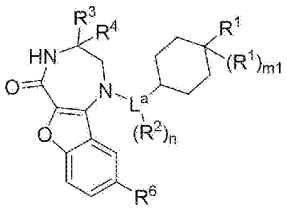
[0084] ［式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[6]、Ｌ[a]、ｍ及びｎは、前記における定義と同義である］

で示される化合物である。

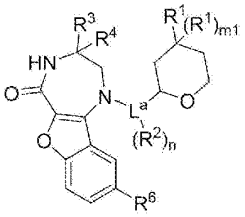
[0085] 化合物［Ｉ］のさらに別の好ましい態様の一つは、式［ＸＶＩＩ］、［ＸＶＩＩＩ］、又は［ＸＩＸ］：

[0086]

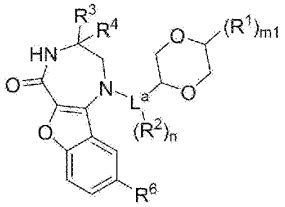
[化11]



[XVII]



[XVIII]



[XIX]

[0087] ［式中、

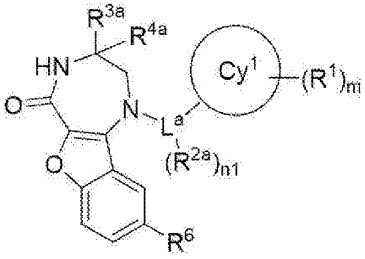
ｍ１は、０又は１であり；かつ

Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[6]、Ｌ[a]及びｎは、前記における定義と同義である］

で示される化合物である。

[0088] 化合物［Ｉ］の別の好ましい態様の一つは、式［ＸＸ］：

[0089] [化12]



[XX]

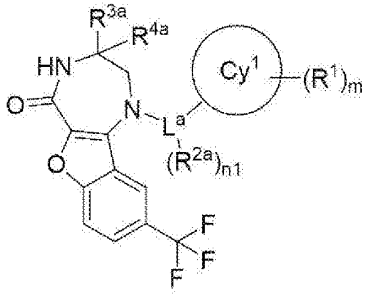
[0090] ［式中、Ｃｙ[1]、Ｒ[1]、Ｒ[2a]、Ｒ[3a]、Ｒ[4a]、Ｒ[6]、Ｌ[a]、ｍ及びｎ１は、前記における定義と同義である］

で示される化合物である。

[0091] 化合物［Ｉ］のさらに別の好ましい態様の一つは、式［ＸＸＩ］：

[0092]

[化13]



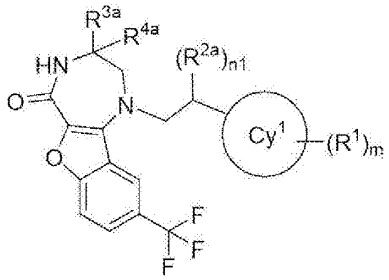
[XXI]

[0093] ［式中、Ｃｙ１、Ｒ１、Ｒ２ａ、Ｒ３ａ、Ｒ４ａ、Ｌａ、ｍ及びｎ１は、前記における定義と同義である］

で示される化合物である。

[0094] 化合物［Ｉ］のさらに別の好ましい態様の一つは、式［ＸＸＩＩ］：

[0095] [化14]



[XXII]

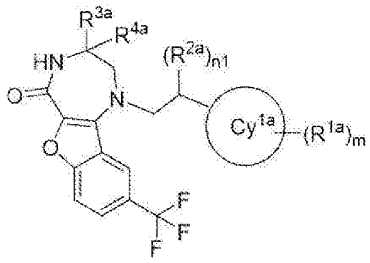
[0096] ［式中、Ｃｙ１、Ｒ１、Ｒ２ａ、Ｒ３ａ、Ｒ４ａ、ｍ及びｎ１は、前記における定義と同義である］

で示される化合物である。

[0097] 化合物［Ｉ］のさらに別の好ましい態様の一つは、式［ＸＸＩＩＩ］：

[0098]

[化15]



[XXIII]

[0099] [式中、

ｍ個のＲ^{1a}は、それぞれ独立して、

（１）フッ素、

（２）ヒドロキシ、

（３）Ｃ$_{1-4}$アルキル｛ここで、該アルキルは、

（ａ）ヒドロキシ、又は

（ｂ）ＳＯ$_2$Ｒ^{12}（ここで、Ｒ^{12}は、メチルである）で置換されてもよい｝、

（４）Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル（ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、

（５）メトキシ（ここで、該メトキシは、１から３個のフッ素で置換されてもよい）、

（６）シアノ、又は

（７）シクロプロピル（ここで、該シクロプロピルは、ヒドロキシで置換されてもよい）

であるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のＲ^{1}が一緒になってオキソを形成し；かつ

Ｃｙ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{4a}、ｍ及びｎ１は、前記における定義と同義である

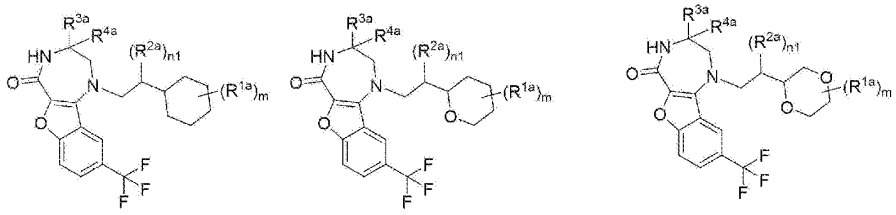
]

で示される化合物である。

[0100] 化合物［Ｉ］のさらに別の好ましい態様の一つは、式［ＸＸＩＶ］、［Ｘ

ＸＶ］、又は［ＸＸＶＩ］：

[0101] [化16]



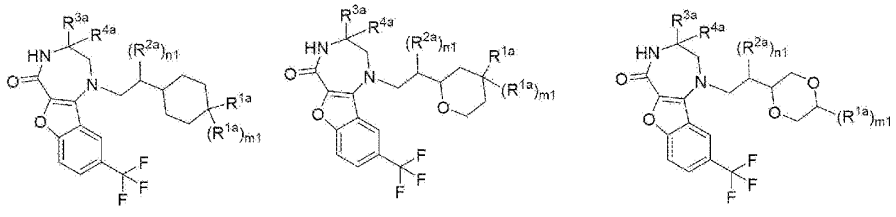
[XXIV] [XXV] [XXVI]

[0102] ［式中、Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{4a}、ｍ及びｎ１は、前記における定義と同義である］

で示される化合物である。

[0103] 化合物［Ｉ］のさらに別の好ましい態様の一つは、式［ＸＸＶＩＩ］、［ＸＸＶＩＩＩ］、又は［ＸＸＩＸ］：

[0104] [化17]



[XXVII] [XXVIII] [XXIX]

[0105] ［式中、Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{4a}、ｍ１及びｎ１は、前記における定義と同義である］

で示される化合物である。

[0106] 「製薬上許容される塩」とは当技術分野で知られている過度の毒性を伴わない塩であればいかなる塩でもよい。具体的には、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩等が挙げられる。様々な形態の製薬上許容される塩が当分野で周知であり、以下の参考文献に記載されている。

(a)Berge et al., J.Pharm.Sci., 66, p1-19 (1977);

(b)Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Germany,2002);

(c)Paulekuhn et al., J. Med. Chem., 50, p6665-6672 (2007)。

公知の方法に従って、式［Ｉ］の化合物と、無機塩基、有機塩基、無機酸又は有機酸とを反応させることにより、その製薬上許容される塩を各々得ることができる。

[0107] 無機酸との塩としては、フッ化水素酸、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、リン酸又は硫酸との塩が例示される。好ましい無機酸との塩としては、塩化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸又は臭化水素酸との塩が例示される。

[0108] 有機酸との塩としては、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、４－アミノサリチル酸、アンヒドロメチレンクエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、エデト酸カルシウム、ショウノウ酸、カンファー－１０－スルホン酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレソルシン酸、ヒドロキシ－ナフトエ酸、２－ヒドロキシ－１－エタンスルホン酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硫酸、メチル硝酸、メチレンビス（サリチル酸）、ガラクタル酸、ナフタレン－２－スルホン酸、２－ナフトエ酸、１，５－ナフタレンジスルホン酸、オレイン酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、ペクチン酸、ピクリン酸、プロピオン酸、ポリガラクツロン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、テオクル酸、チオシアン酸、トリフルオロ酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ウンデカン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸との塩が例示される。好ましい有機酸との塩としては、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、グルクロン酸、オレイン酸、パモ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸又は２－ヒドロキシ－１－エタンスルホン酸との塩が例示される。

[0109] 無機塩基との塩としては、アンモニウム、アルミニウム、バリウム、ビス

マス、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム又は亜鉛との塩が例示される。好ましい無機塩基との塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム又は亜鉛との塩が例示される。

[0110] 有機塩基との塩としては、アレコリン、アンモニウム、ベタイン、コリン、クレミゾール、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、アルギニン又はリジンとの塩が例示される。好ましい有機塩基との塩としては、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、Ｎ－メチルグルカミン又はリジンとの塩が例示される。

[0111] 化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、溶媒和物として存在する場合がある。「溶媒和物」とは、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物も包含される。溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物が好ましく、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩の水和物、エタノール和物、ジメチルスルホキシド和物等が挙げられる。

具体的には、化合物［Ｉ］の半水和物、１水和物、２水和物若しくは１エタノール和物、又は化合物［Ｉ］のナトリウム塩の１水和物、若しくは２塩酸塩の２／３エタノール和物等が挙げられる。これらの溶媒和物は公知の方法に従って得ることができる。

[0112] 化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、互変異性体として存在する場合がある。その場合、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、個々の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在し得る。

化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、炭素－炭素二重結合を有する場合がある。その場合、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、Ｅ体、Ｚ体、又はＥ体とＺ体の混合物として存在し得る。

化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、シス／トランス異性体として認識すべき立体異性体を有する場合がある。その場合、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、シス体、トランス体、又はシス体とトランス体

の混合物として存在し得る。

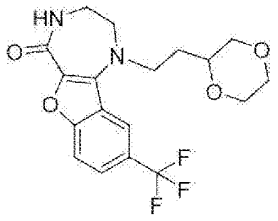
[0113] 化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、１又はそれ以上の不斉炭素を有する場合がある。その場合、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、単一のエナンチオマー、単一のジアステレオマー、エナンチオマーの混合物又はジアステレオマーの混合物として存在する場合がある。

化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、アトロプ異性体として存在する場合がある。その場合、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、個々のアトロプ異性体又はアトロプ異性体の混合物として存在し得る。

化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、上記の異性体を生じさせる構造上の特徴を同時に複数含むことがある。また、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、上記の異性体をあらゆる比率で含み得る。

[0114] 本明細書に立体化学を特定せずに表記した式、化学構造又は化合物名は、他に注釈等の言及がない限り、存在しうる上記の異性体すべてを含む。例えば、式：

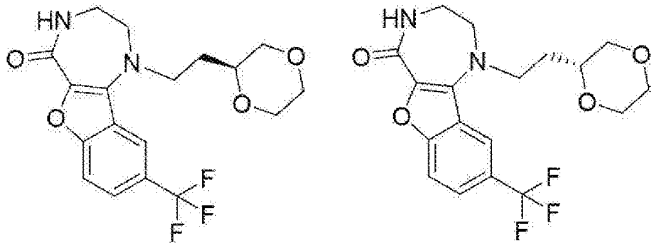
[0115] [化18]



[0116] で表記した構造は、他に注釈等の言及がない限り、

（１）式：

[0117] [化19]



[0118] の２種類のエナンチオマー（Ｓ体とＲ体）のラセミ体、

（２）Ｓ体のエナンチオマー、及び

（３）Ｒ体のエナンチオマー

の全てを含む。

[0119] ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーや結晶化等の慣用されている方法によって、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。また、立体化学的に単一である出発物質を用いることにより、又は立体選択的な反応を用いる合成方法によりそれぞれのジアステレオマーを作ることもできる。

[0120] エナンチオマーの混合物からのそれぞれの単一なエナンチオマーへの分離は、当分野でよく知られた方法で行うことができる。例えば、エナンチオマーの混合物と、実質的に純粋なエナンチオマーであってキラル補助剤（chiral auxiliary）として知られている化合物を反応させて形成させたジアステレオマーの混合物から、分別結晶化やクロマトグラフィーのような標準的な方法で、異性体比率を高めた又は実質的に純粋な単一のジアステレオマーを分離することができる。付加されたキラル補助剤を開裂で除去することにより、分離されたジアステレオマーを、目的のエナンチオマーに変換することができる。また、当分野でよく知られた、キラル固定相を使用するクロマトグラフィー法によって、エナンチオマーの混合物を直接分離することもできる。あるいは、どちらか一方のエナンチオマーを、実質的に純粋な光学活性出発原料を用いることにより、又は、プロキラル（prochiral）な中間体に対しキラル補助剤や不斉触媒を用いた立体選択的合成（不斉誘導）を行うことによって得ることもできる。

[0121] 絶対立体配置は結晶性の生成物又は中間体のＸ線結晶構造解析により決定することができる。その際、必要によっては立体配置が既知である不斉中心を有する試薬で誘導化された結晶性の生成物又は中間体を用いてもよい。

[0122] 化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、同位体元素（^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ等）で標識されていてもよい。

[0123] 化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、実質的に純粋な、化合物［

Ｉ］又はその製薬上許容される塩が好ましい。さらに好ましくは、８０％以上の純度を有する、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩である。

[0124] 本明細書において、医薬組成物は、医薬製剤分野において公知の方法に従って、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩を、少なくとも１種以上の製薬上許容される担体等と、適宜、適量混合等することによって製造してもよい。該医薬組成物中の化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩の含量は、剤形、投与量等により異なるが、例えば、組成物全体の０．１から１００重量％である。

[0125] 化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩の剤形には、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、又は外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤等の非経口剤が挙げられる。

[0126] 「製薬上許容される担体」としては製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等及び半固形製剤における基剤、乳化剤、湿潤剤、安定剤、安定化剤、分散剤、可塑剤、ｐＨ調節剤、吸収促進剤、ゲル化剤、防腐剤、充填剤、溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を用いてもよい。

[0127] 「賦形剤」としては、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム等が挙げられる。

「崩壊剤」としては、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース等が挙げられる。

「結合剤」としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

「流動化剤」としては、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

「滑沢剤」としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が挙げられる。

「溶剤」としては、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

「溶解補助剤」としては、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「懸濁化剤」としては、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。

「等張化剤」としては、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。

「緩衝剤」としては、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「無痛化剤」としてはベンジルアルコール等が挙げられる。

「基剤」としては、水、動植物油（オリーブ油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、ゴマ油、ヒマシ油等）、低級アルコール類（エタノール、プロパノール、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、フェノール等）、高級脂肪酸及びそのエステル、ロウ類、高級アルコール、多価アルコール、炭化水素類（白色ワセリン、流動パラフィン、パラフィン等）、親水ワセリン、精製ラノリン、吸水軟膏、加水ラノリン、親水軟膏、デンプン、プルラン、アラビアガム、トラガカントガム、ゼラチン、デキストラン、セル

ロース誘導体（メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等）、合成高分子（カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等）、プロピレングリコール、マクロゴール（マクロゴール２００～６００等）、及びそれらの２種以上の組合せが挙げられる。

「保存剤」としては、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。

「抗酸化剤」としては、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。

「着色剤」としては、食用色素（食用赤色２号又は３号、食用黄色４号又は５号等）、β－カロテン等が挙げられる。

「甘味剤」としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

[0128] 本明細書において、医薬組成物は、ヒト以外の哺乳動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等）及びヒトに対しても、経口的又は非経口的（局所、直腸、静脈内、筋肉内、皮下等）に投与することができる。投与量（以下、本明細書において「治療上有効量」ともいう）は、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート等により異なるが、例えば、成人患者に経口投与する場合の投与量は、有効成分である化合物［Ｉ］として、１日あたり、通常約０．０１ｍｇから１ｇの範囲である。これらの量を１回から数回に分けて投与することができる。

[0129] 化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、Ｐｉｍ－１阻害活性を有するので、Ｐｉｍ－１阻害剤として有用である。

「Ｐｉｍ－１阻害活性を有する」又は「Ｐｉｍ－１を阻害する」とは、Ｐｉｍ－１としての機能を阻害してその活性を消失又は減弱することを意味し、例えば、後述する試験例１の条件に基づいて、Ｐｉｍ－１の機能を阻害す

ることを意味する。

「Ｐｉｍ－１」とは、好ましくは「ヒトＰｉｍ－１」である。

[0130] 化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、Ｐｉｍ－１阻害活性を有するので、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩は、以下の疾患等の治療剤又は予防剤の有効成分として用いることができる：

（ａ）肺動脈性肺高血圧症；

（ｂ）血液癌（急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫、骨髄増殖性腫瘍等）、大腸癌、すい臓癌、前立腺癌、膀胱癌、骨肉腫、乳癌等である癌；

（ｃ）乾癬；及び

（ｄ）全身性エリテマトーデス。

本明細書において「治療」とは、症状の改善、重症化の防止、寛解の維持、再燃の防止、さらには再発の防止も含む。

本明細書において「予防」とは、症状の発症を抑制することを意味する。

[0131] 本明細書において治療上有効量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、疾患の重篤度、及びこれらの組合せにより適宜変更しうる。化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩を、ヒト（体重６０ｋｇ）に対して経口投与する場合、治療上有効量の下限値としては、例えば１日あたり約０．０１ｍｇ、約０．１ｍｇ、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ又は約５０ｍｇが挙げられ、治療上有効量の上限値としては、例えば１日あたり約１ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約５００ｍｇ又は約１０００ｍｇが挙げられる。

本明細書においてＰｉｍ－１阻害剤の投与回数としては、１日１回、２回、３回又はそれ以上の回数が挙げられる。

[0132] ある態様において、Ｐｉｍ－１阻害剤又は医薬組成物は、これを上記疾患の治療及び／又は予防に使用し得るか又は使用すべきであることを記載した記載物とともに含む、キット（投与、治療及び／又は予防キット等）、パッケージ（包装物等）及び薬剤セット（及び／又は容器）の形態にて提供され

てもよい。このようなキット、パッケージ及び薬剤セットは、Ｐｉｍ－１阻害剤及び／又は他の薬剤又は薬物（又は成分）とが充填された１以上の容器を備えていてもよい。このようなキット、パッケージ及び薬剤セットの例としては、対象疾患の治療及び／又は予防に適切に向けられた商業用キット、商業用パッケージ及び商業用薬剤セットが挙げられる。このようなキット、パッケージ及び薬剤セットに含まれる記載物としては、医薬又は生物学的製品の製造、使用又は販売を規制する政府機関により指示された形態の注意書又は添付文書であって、ヒトへの投与に関連した製品の製造、使用又は販売に関する該政府機関の承認を示す注意書又は添付文書が挙げられる。上記キット、パッケージ及び薬剤セットには、包装された製品も包含され、また、適切な投与工程（ステップ）のために構成された構造物を包含してもよいし、対象疾患の治療及び／又は予防等を含む、より好ましい医学上の治療及び／又は予防を達成できるようにして構成された構造物を包含してもよい。

本明細書において、本発明の化合物、方法、使用及び組成物の好ましい態様及び選択肢の提示は、これらが組み合わせ可能であって矛盾のない限り、当該好ましい態様及び選択肢の組み合わせの提示も含む。

[0133] 化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩の一般製法を以下に説明する。しかしながら、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造方法に限定されるものではない。また、一般製法における各化合物の塩は、特に言及しない限り、上記「製薬上許容される塩」から適宜選択することができる。

各工程で得られる化合物は、必要に応じて、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法で単離又は精製することができるが、場合によっては、単離又は精製せず次の工程に進んでもよい。

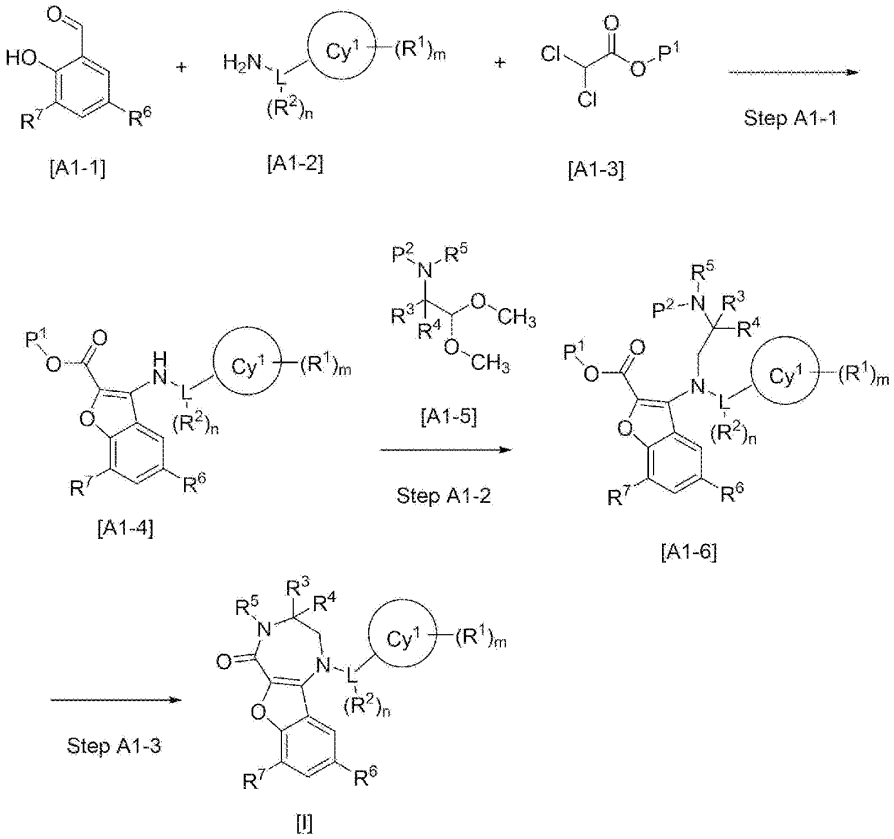
本明細書において、室温とは温度を制御していない状態の温度を指し、一つの態様として１℃から４０℃が挙げられる。

[0134] 製造方法Ａ１：　化合物［Ｉ］又はその塩の製造方法

化合物［Ｉ］又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法Ａ１によって製

造することができる。

[0135] [化20]



[0136] ［式中、

Ｃｙ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｌ、ｍ、及びｎは、前記における定義と同義であり、

Ｐ^{1}は、カルボキシの保護基（例えば、メチル、及びエチル）であり、

Ｐ^{2}は、アミノの保護基（例えば、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル、及びベンジルオキシカルボニル）である］

[0137] （工程Ａ１－１）

化合物［Ａ１－４］又はその塩は、化合物［Ａ１－１］又はその塩と化合物［Ａ１－２］又はその塩を、溶媒中、脱水縮合反応させた後に、得られた生成物と化合物［Ａ１－３］又はその塩を、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、及びN,N-ジメチルアセトアミドが挙げられる。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミドである。

塩基としては、例えば、炭酸カリウム及びリン酸三カリウムが挙げられる。好ましい塩基は、炭酸カリウムである。

反応温度は、例えば0℃から30℃であり、好ましくは10℃から20℃である。

化合物［Ａ１－１］又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物［Ａ１－２］又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。化合物［Ａ１－２］又はその塩は、例えば、後述の製造方法Ｍ１又はＭ２によって製造することもできる。

化合物［Ａ１－３］又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0138]（工程Ａ１－２）

化合物［Ａ１－６］又はその塩は、化合物［Ａ１－４］又はその塩と化合物［Ａ１－５］又はその塩を、溶媒中、酸及び還元剤の存在下、反応させることにより製造することができる。

酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸が挙げられる。好ましい酸は、トリフルオロ酢酸である。

還元剤としては、例えば、トリエチルシランが挙げられる。好ましい還元剤は、トリエチルシランである。

溶媒としては、例えば、トルエン及びジクロロメタンが挙げられる。好ましい溶媒は、トルエンである。

反応温度は、例えば0℃から30℃であり、好ましくは10℃から20℃である。

化合物［Ａ１－５］又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0139]（工程Ａ１－３）

化合物［Ｉ］又はその塩は、化合物［Ａ１－６］又はその塩のP^2を脱保護

反応で除去した後に、環化反応に付すことにより製造することができる。脱保護反応は、P^2の種類に応じて適した条件で実施すればよい。

例えば、P^2が９－フルオレニルメチルオキシカルボニルの場合、化合物［Ｉ］又はその塩は、化合物［Ａ１－６］又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させた後に、環化反応に付すことにより製造することができる。

塩基としては、例えば、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンが挙げられる。好ましい塩基は、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンである。

溶媒としては、例えば、メタノール及びテトラヒドロフランが挙げられる。好ましい溶媒は、メタノールである。

脱保護反応における反応温度は、例えば0℃から60℃であり，好ましくは20℃から60℃である。

環化反応における反応温度は、例えば20℃から60℃であり、好ましくは50℃から60℃である。

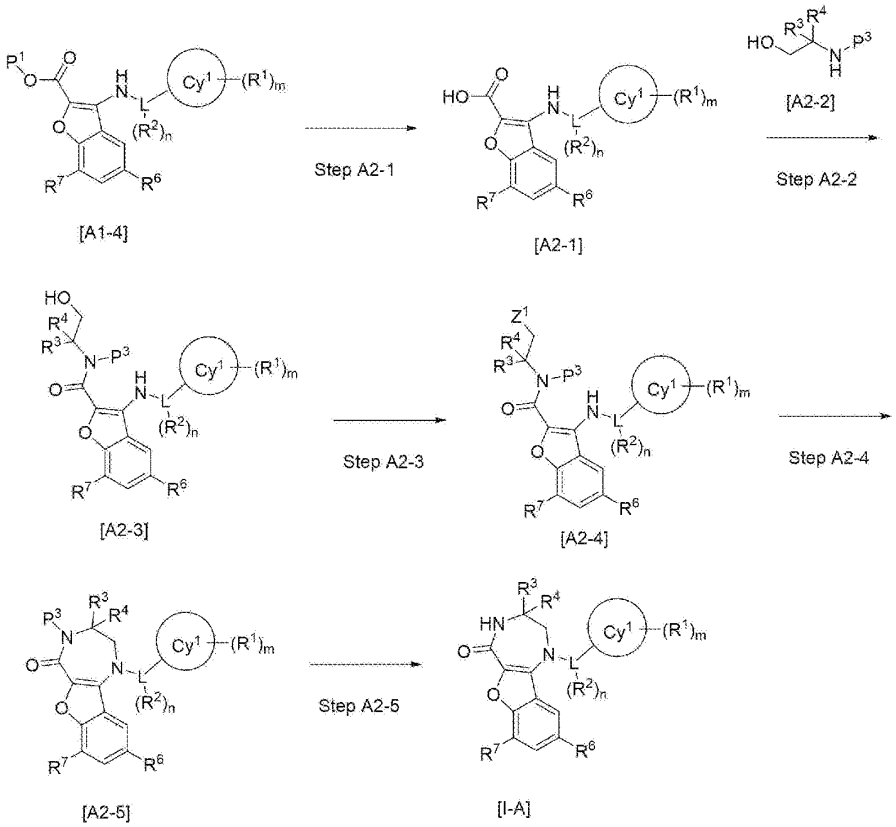
化合物［Ａ１－２］又はその塩に替えて、公知の反応でR^1に変換することができる官能基又は保護された官能基を環Cy^1上に有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物［Ｉ］に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基をR^1に変換することによって化合物［Ｉ］又はその塩を製造してもよい。

[0140] 製造方法Ａ２：　化合物［Ｉ－Ａ］又はその塩の製造方法

化合物［Ｉ］におけるR^5が水素である、化合物［Ｉ－Ａ］又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法Ａ２によって製造することもできる。

[0141]

[化21]



[0142] ［式中、

Ｃｙ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｌ、ｍ、ｎ、及びＰ^{1}は、前記における定義と同義であり、

Ｐ^{3}は、アミノの保護基（例えば、p-メトキシベンジル、及びベンジル）であり、

Ｚ^{1}は、脱離基（例えば、メタンスルホニルオキシ、臭素、及びp-トルエンスルホニルオキシ）である］

[0143] （工程Ａ２－１）

化合物［Ａ２－１］又はその塩は、化合物［Ａ１－４］又はその塩のＰ^{1}を脱保護反応で除去することにより製造することができる。脱保護反応は、Ｐ^{1}の種類に応じて適した条件で実施すればよい。

例えば、Ｐ^{1}がＣ$_{1-4}$アルキルの場合、化合物［Ａ２－１］又はその塩は、

化合物［Ａ１－４］又はその塩を、溶媒中、アルカリ加水分解することで製造することができる。

アルカリとしては、例えば、水酸化リチウム・一水和物、水酸化ナトリウム、及び水酸化カリウムが挙げられる。好ましいアルカリは、水酸化リチウム・一水和物である。

溶媒としては、例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、水、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、メタノール、テトラヒドロフラン、及び水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば20℃から50℃であり、好ましくは40℃から50℃である。

[0144] （工程Ａ２－２）

化合物［Ａ２－３］又はその塩は、化合物［Ａ２－１］又はその塩と化合物［Ａ２－２］又はその塩を、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

縮合剤としては、例えば、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファートが挙げられる。好ましい縮合剤は1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファートである。

塩基としては、例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、及びトリエチルアミンが挙げられる。好ましい塩基は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、及びN,N-ジメチルアセトアミドが挙げられる。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミドである。

反応温度は、例えば0℃から20℃であり、好ましくは10℃から20℃である。

化合物［Ａ２－２］又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0145]（工程Ａ２－３）

化合物［Ａ２－４］又はその塩は、化合物［Ａ２－３］又はその塩のヒドロキシをZ^1に変換することにより製造することができる。その変換はZ^1の種類に応じた条件で実施すればよい。

例えば、Z^1がメタンスルホニルオキシの場合、化合物［Ａ２－４］又はその塩は、化合物［Ａ２－３］又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、メタンスルホニル化することにより製造することができる。

メタンスルホニル化剤としては、例えば、メタンスルホン酸無水物、及びメタンスルホニルクロリドが挙げられる。好ましいメタンスルホニル化剤は、メタンスルホン酸無水物である。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン及びピリジンが挙げられる。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、及びテトラヒドロフランが挙げられる。好ましい溶媒は、ジクロロメタンである。

反応温度は、例えば0℃から20℃であり、好ましくは0℃から10℃である。

[0146]（工程Ａ２－４）

化合物［Ａ２－５］又はその塩は、化合物［Ａ２－４］又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、環化反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、及び炭酸カリウムが挙げられる。好ましい塩基は、炭酸セシウムである。

溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、及びN,N-ジメチルアセトアミドが挙げられる。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミドである。

反応温度は、例えば0℃から30℃であり、好ましくは10℃から30℃である。

[0147]（工程Ａ２－５）

化合物［Ｉ－Ａ］又はその塩は、化合物［Ａ２－５］又はその塩のP^3を脱保護反応で除去することにより製造することができる。脱保護反応は、P^3の種類に応じて適した条件で実施すればよい。

例えば、P^3がp-メトキシベンジルの場合、化合物［Ｉ－Ａ］又はその塩は、化合物［Ａ２－５］又はその塩を、溶媒中、酸の存在下、反応させることにより製造することができる。

酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸、及び塩酸が挙げられる。好ましい酸は、トリフルオロ酢酸である。

溶媒としては、例えば、アニソールが挙げられる。好ましい溶媒は、アニソールである。

反応温度は、例えば50℃から90℃であり、好ましくは70℃から90℃である。

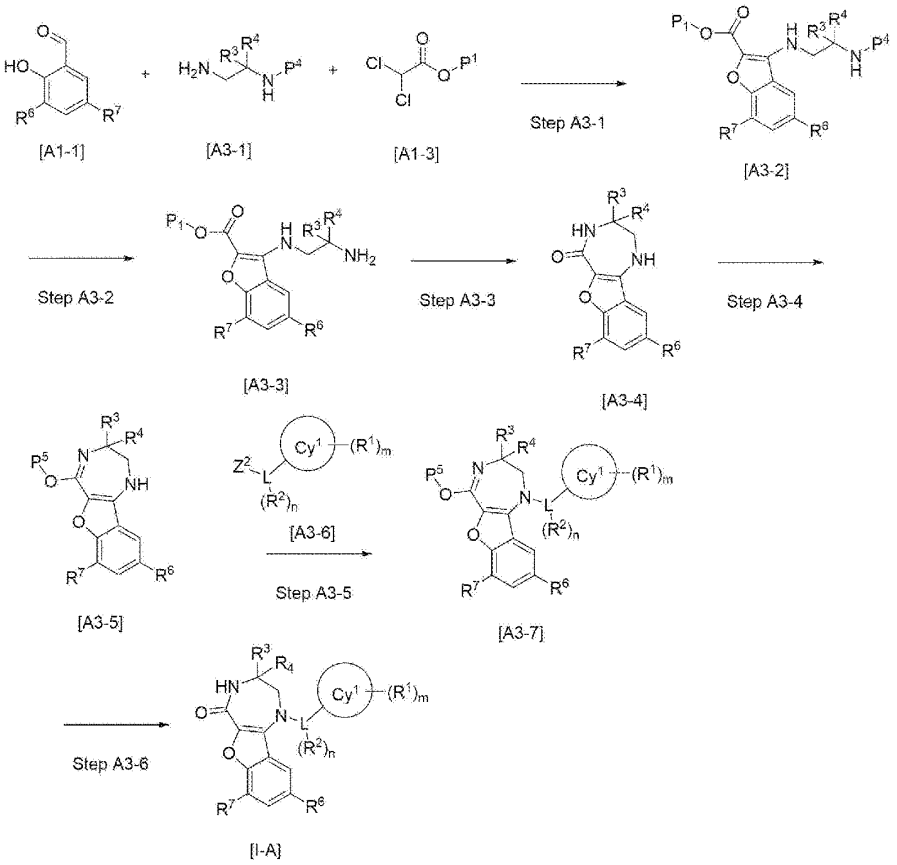
化合物［Ａ１－４］又はその塩に替えて、公知の反応でR^1に変換することができる官能基又は保護された官能基を環Cy^1上に有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物［Ｉ－Ａ］に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基をR^1に変換することによって化合物［Ｉ－Ａ］又はその塩を製造してもよい。

[0148] 製造方法Ａ３：　化合物［Ｉ－Ａ］又はその塩の製造方法の別法

化合物［Ｉ］におけるR^5が水素である、化合物［Ｉ－Ａ］又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法Ａ３によって製造することもできる。

[0149]

[化22]



[0150] ［式中、

Ｃｙ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｌ、ｍ、ｎ、及びＰ^{1}は、前記における定義と同義であり、

Ｐ^{4}は、アミノの保護基（例えば、tert－ブトキシカルボニル）であり、

Ｐ^{5}は、ヒドロキシの保護基（例えば、メチル、エチル等のＣ$_{1-4}$アルキル）であり、

Ｚ^{2}は、脱離基（例えば、p-トルエンスルホニルオキシ、臭素、及びメタンスルホニルオキシ）である］

[0151] （工程Ａ３－１）

化合物［Ａ３－２］又はその塩は、化合物［Ａ１－１］又はその塩と化合物［Ａ３－１］又はその塩と化合物［Ａ１－３］又はその塩とを、工程Ａ１

－１に従って反応させることにより製造することができる。

化合物［Ａ３－１］又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0152]（工程Ａ３－２）

化合物［Ａ３－３］又はその塩は、化合物［Ａ３－２］又はその塩のP^4を脱保護反応で除去することにより製造することができる。脱保護反応は、P^4の種類に応じて適した条件で実施すればよい。

例えば、P^4がtert-ブトキシカルボニルである場合、化合物［Ａ３－３］又はその塩は、化合物［Ａ３－２］又はその塩を、溶媒中、酸の存在下、反応させることにより製造することができる。酸及び溶媒が同一であってもよい。

酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸、及び塩酸が挙げられる。好ましい酸は、トリフルオロ酢酸である。

溶媒としては、例えば、トリフルオロ酢酸、及びクロロホルムが挙げられる。好ましい溶媒は、トリフルオロ酢酸である。

反応温度は、例えば0℃から20℃であり、好ましくは10℃から20℃である。

[0153]（工程Ａ３－３）

化合物［Ａ３－４］又はその塩は、化合物［Ａ３－３］又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、及びナトリウムエトキシドが挙げられる。好ましい塩基は、ナトリウムメトキシドである。

溶媒としては、例えば、メタノール、及びエタノールが挙げられる。好ましい溶媒は、メタノールである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から60℃である。

[0154]（工程Ａ３－４）

化合物［Ａ３－５］又はその塩は、化合物［Ａ３－４］又はその塩のラクタムにP^5を導入することにより製造することができる。P^5の導入はその種類に応じて適した条件で実施すればよい。

例えば、P^5がC_{1-4}アルキルの場合、化合物［Ａ３－５］又はその塩は、化合物［Ａ３－４］又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、アルキル化することにより製造することができる。

アルキル化剤としては、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート、及びトリエチルオキソニウムテトラフルオロボレートが挙げられる。好ましいアルキル化剤は、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレートである。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、及び炭酸カリウムが挙げられる。好ましい塩基は，炭酸セシウムである。

溶媒としては、例えば、酢酸エチル及び1,2-ジメトキシエタンが挙げられる。好ましい溶媒は、酢酸エチルである。

反応温度は、例えば0℃から30℃であり、好ましくは20℃から30℃である。

[0155]（工程Ａ３－５）

化合物［Ａ３－７］又はその塩は、化合物［Ａ３－５］又はその塩と化合物［Ａ３－６］又はその塩とを、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、及びカリウムtert-ブトキシドが挙げられる。好ましい塩基は、ナトリウムビストリメチルシリルアミドである。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、及びN,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、例えば0℃から30℃であり、好ましくは20℃から30℃である。

化合物［Ａ３－６］又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。化合物［Ａ３－６］又はその塩は、例えば、後述の製造方法Ｍ１又はＭ２によって製造することもできる。

[0156]（工程Ａ３－６）

化合物［Ｉ－Ａ］又はその塩は、化合物［Ａ３－７］又はその塩のP^5を脱保護反応で除去することにより製造することができる。脱保護反応は、P^5の

種類に応じて適した条件で実施すればよい。

例えば、P^5がC_{1-4}アルキルの場合、化合物［Ｉ－Ａ］又はその塩は、化合物［Ａ３－７］又はその塩を、溶媒中、脱アルキル化することにより製造することができる。

脱アルキル化剤としては、例えば、塩酸、及び酢酸が挙げられる。好ましい脱アルキル化剤は、塩酸である。

溶媒としては、例えば、1,2-ジメトキシエタン、及び酢酸が挙げられる。好ましい溶媒は、1,2-ジメトキシエタンである。

反応温度は、例えば60℃から90℃であり、好ましくは80℃から90℃である。

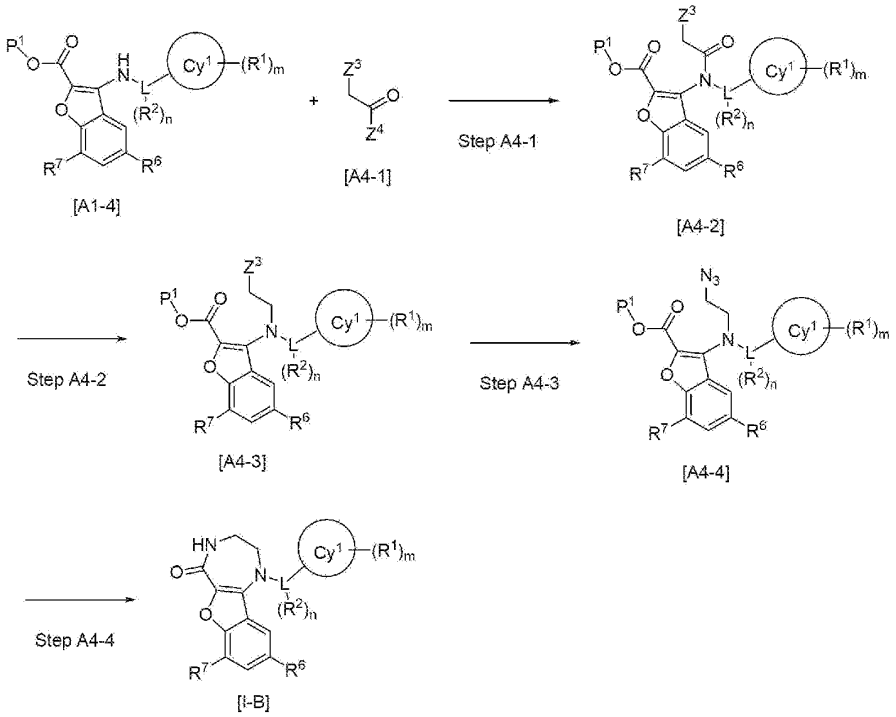
化合物［Ａ３－６］又はその塩に替えて、公知の反応でR^1に変換することができる官能基又は保護された官能基を環Cy^1上に有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物［Ｉ－Ａ］に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基をR^1に変換することによって化合物［Ｉ－Ａ］又はその塩を製造してもよい。

[0157] 製造方法Ａ４：　化合物［Ｉ－Ｂ］又はその塩の製造方法

化合物［Ｉ］におけるR^3、R^4及びR^5が水素である、化合物［Ｉ－Ｂ］又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法Ａ４によって製造することもできる。

[0158]

[化23]



[0159] ［式中、Ｃｙ^{1}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｌ、ｍ、ｎ、及びＰ^{1}は、前記における定義と同義であり、

Ｚ^{3}は、脱離基（例えば、塩素）であり、

Ｚ^{4}は、脱離基（例えば、塩素）である］

[0160] （工程Ａ４－１）

化合物［Ａ４－２］又はその塩は、化合物［Ａ１－４］又はその塩と化合物［Ａ４－１］又はその塩とを、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、N,N-ジメチルアニリンが挙げられる。好ましい塩基は、N,N-ジメチルアニリンである。

溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、及びクロロホルムが挙げられる。好ましい溶媒は、ジクロロメタンである。

反応温度は、例えば0℃から20℃であり、好ましくは10℃から20℃である。

化合物［Ａ４－１］又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方

法で製造してもよい。

[0161] （工程Ａ４－２）

化合物［Ａ４－３］又はその塩は、化合物［Ａ４－２］又はその塩を、溶媒中、還元することにより製造することができる。

還元剤としては、例えば、ボラン－テトラヒドロフラン錯体が挙げられる。好ましい還元剤は、ボラン－テトラヒドロフラン錯体である。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランが挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、例えば0℃から30℃であり、好ましくは10℃から20℃である。

[0162] （工程Ａ４－３）

化合物［Ａ４－４］又はその塩は、化合物［Ａ４－３］又はその塩を、溶媒中、触媒の存在下、アジド化することにより製造することができる。

アジド化剤としては、例えば、アジ化カリウムが挙げられる。好ましいアジド化剤は、アジ化カリウムである。

触媒としては、例えば、ヨウ化ナトリウム、及びヨウ化カリウムが挙げられる。好ましい触媒は、ヨウ化ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、及びN,N-ジメチルアセトアミドが挙げられる。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミドである。

反応温度は、例えば20℃から80℃であり、好ましくは60℃から80℃である。

[0163] （工程Ａ４－４）

化合物［Ｉ－Ｂ］又はその塩は、化合物［Ａ４－４］又はその塩を、溶媒中、還元および環化反応に付することにより製造することができる。

還元剤としては、例えば、トリフェニルホスフィンが挙げられる。好ましい還元剤はトリフェニルホスフィンである。

溶媒としては、例えば、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、及びそれらと水との混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、1,2-ジメトキシ

エタンと水との混合溶媒である。

反応温度は、例えば20℃から90℃であり、好ましくは80℃から90℃である。

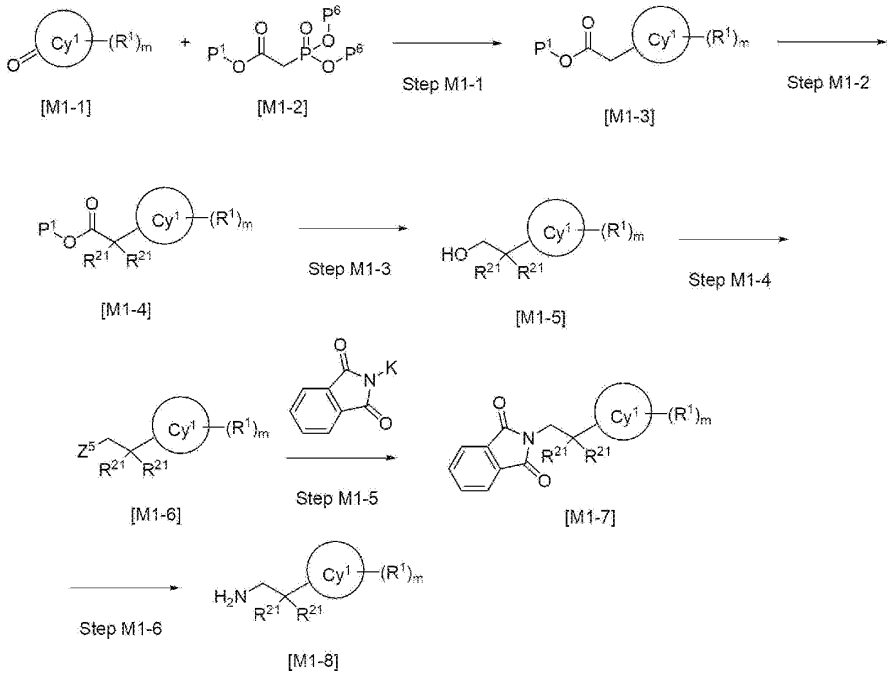
化合物［Ａ１－４］又はその塩に替えて、公知の反応でＲ[1]に変換することができる官能基又は保護された官能基を環Ｃｙ[1]上に有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物［Ｉ－Ｂ］に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基をＲ[1]に変換することによって化合物［Ｉ－Ｂ］又はその塩を製造してもよい。

[0164] 製造方法Ｍ１：　化合物［Ｍ１－８］及び化合物［Ｍ１－６］又はそれらの塩の製造方法

（１）製造方法Ａ１において用いる化合物［Ａ１－２］又はその塩における、Ｒ[2]がハロゲンであり、Ｌがエチレンであり、ｎが２である化合物［Ｍ１－８］又はその塩、及び（２）製造方法Ａ３において用いる化合物［Ａ３－６］又はその塩における、Ｒ[2]がハロゲンであり、Ｌがエチレンであり、ｎが２である化合物［Ｍ１－６］又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法Ｍ１によって製造することができる。

[0165]

[化24]



[0166] ［式中、

Ｃｙ^{1}、Ｒ^{1}、ｍ、及びＰ^{1}は前記における定義と同様であり、

Ｒ^{21}は、ハロゲンであり、

Ｐ^{6}は、ヒドロキシの保護基（例えば、メチル、及びエチル）であり、

Ｚ^{5}は、脱離基（例えば、トリフルオロメタンスルホニルオキシ）である］

[0167] （工程Ｍ１－１）

化合物［Ｍ１－３］又はその塩は、化合物［Ｍ１－１］又はその塩と化合物［Ｍ１－２］又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応に付した後、得られた生成物を、溶媒中、パラジウム触媒の存在下、接触水素化することにより製造することができる。

ホーナー・ワズワース・エモンズ反応における塩基としては、例えば、炭酸カリウム、及び水素化ナトリウムが挙げられる。好ましい塩基は、炭酸カリウムである。

ホーナー・ワズワース・エモンズ反応における溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、及びテトラヒドロフランが挙げられる。好ましい溶

媒は、N,N-ジメチルホルムアミドである。

ホーナー・ワズワース・エモンズ反応における反応温度は、例えば0℃から80℃であり、好ましくは30℃から80℃である。

接触水素化におけるパラジウム触媒としては、例えば、パラジウム炭素、及び水酸化パラジウム炭素が挙げられる。好ましいパラジウム触媒は、パラジウム炭素である。

接触水素化における溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、及び酢酸エチルが挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

接触水素化における反応温度は、例えば0℃から20℃であり、好ましくは10℃から20℃である。

化合物［Ｍ１－１］又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物［Ｍ１－２］又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0168]（工程Ｍ１－２）

化合物［Ｍ１－４］又はその塩は、化合物［Ｍ１－３］又はその塩をハロゲン化することにより製造することができる。ハロゲン化は、ハロゲンの種類に応じて適した条件で実施すればよい。

例えば、R^{21}がフッ素の場合、化合物［Ｍ１－４］又はその塩は、化合物［Ｍ１－３］又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、フッ素化することにより製造することができる。

フッ素化剤としては、例えば、N-フルオロベンゼンスルホンイミドが挙げられる。好ましいフッ素化剤は、N-フルオロベンゼンスルホンイミドである。

塩基としては、例えば、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、及びリチウムビストリメチルシリルアミドが挙げられる。好ましい塩基は、ナトリウムビストリメチルシリルアミドである。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、及びそれらの混

合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランとトルエンの混合溶媒である。

反応温度は、例えば-78℃から20℃であり、好ましくは-78℃から-20℃である。

[0169] （工程Ｍ１－３）

化合物［Ｍ１－５］又はその塩は、化合物［Ｍ１－４］又はその塩を、溶媒中、還元することにより製造することができる。

還元剤としては、例えば、水素化アルミニウムリチウム、及び水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。好ましい還元剤は、水素化アルミニウムリチウムである。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランが挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、例えば0℃から20℃であり、好ましくは0℃から10℃である。

[0170] （工程Ｍ１－４）

化合物［Ｍ１－６］又はその塩は、化合物［Ｍ１－５］又はその塩のヒドロキシを、Z^5に変換することにより製造することができる。その変換はZ^5の種類に応じた条件で実施すればよい。

例えば、Z^5がトリフルオロメタンスルホニルオキシの場合、化合物［Ｍ１－６］又はその塩は、化合物［Ｍ１－５］又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、トリフルオロメタンスルホニル化することにより製造することができる。塩基と溶媒は同一であってもよい。

トリフルオロメタンスルホニル化剤としては、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、及びトリフルオロメタンスルホン酸クロリドが挙げられる。好ましいトリフルオロメタンスルホニル化剤は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物である。

塩基としては、例えば、ピリジン、及びトリエチルアミンが挙げられる。好ましい塩基は、ピリジンである。

溶媒としては、例えば、ピリジン、及びジクロロメタンが挙げられる。好

ましい溶媒は、ピリジンである。

反応温度は、例えば0℃から30℃であり、好ましくは0℃から10℃である。

[0171]（工程Ｍ１－５）

化合物［Ｍ１－７］又はその塩は、化合物［Ｍ１－６］又はその塩とフタルイミドカリウムを、溶媒中、反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、及びN,N-ジメチルアセトアミドが挙げられる。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミドである。

反応温度は、例えば0℃から30℃であり、好ましくは20℃から30℃である。

[0172]（工程Ｍ１－６）

化合物［Ｍ１－８］又はその塩は、化合物［Ｍ１－７］又はその塩のフタロイルを除去することにより製造することができる。フタロイルを除去する方法は公知の方法を用いればよく、例えば、化合物［Ｍ１－８］又はその塩は、化合物［Ｍ１－７］又はその塩を、溶媒中、ヒドラジン一水和物と反応させることにより製造することができる。

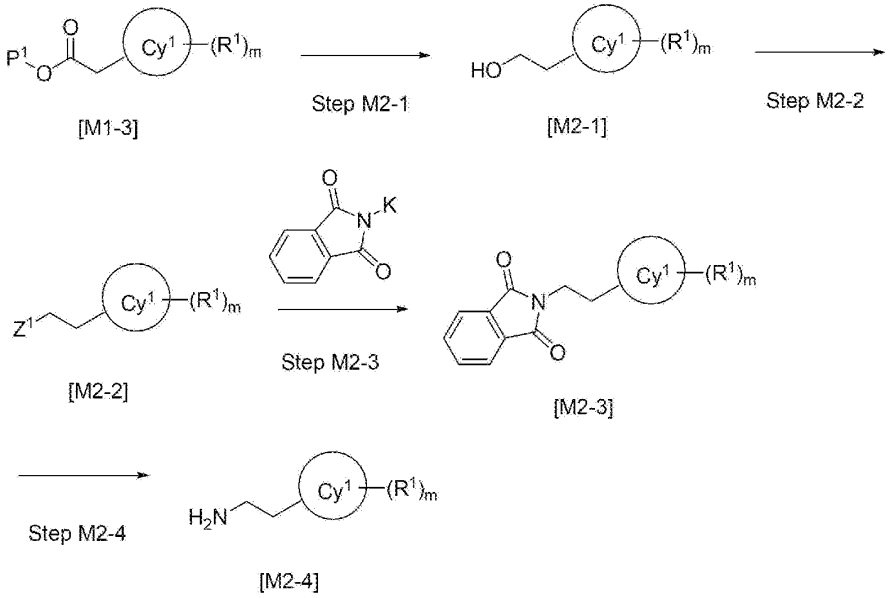
溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランとエタノールとの混合溶媒である。

反応温度は、例えば20℃から60℃であり、好ましくは50℃から60℃である。

[0173] 製造方法Ｍ２：　化合物［Ｍ２－４］及び化合物［Ｍ２－２］又はそれらの塩の製造方法

（１）製造方法Ａ１において用いる化合物［Ａ１－２］又はその塩における、Ｌがエチレンであり、ｎが０である化合物［Ｍ２－４］又はその塩、及び（２）製造方法Ａ３において用いる化合物［Ａ３－６］又はその塩における、Ｌがエチレンであり、ｎが０である化合物［Ｍ２－２］又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法Ｍ２によって製造することもできる。

[0174] [化25]



[0175] [式中、Ｃｙ１、Ｒ１、ｍ、Ｐ１、及びＺ１は前記における定義と同様である]

[0176] （工程Ｍ２－１）

化合物［Ｍ２－１］又はその塩は、化合物［Ｍ１－３］又はその塩を、工程Ｍ１－３に従って反応させることにより製造することができる。

[0177] （工程Ｍ２－２）

化合物［Ｍ２－２］又はその塩は、化合物［Ｍ２－１］又はその塩を、工程Ａ２－３に従って反応させることにより製造することができる。

[0178] （工程Ｍ２－３）

化合物［Ｍ２－３］又はその塩は、化合物［Ｍ２－２］又はその塩を、工程Ｍ１－５に従って反応させることにより製造することができる。

[0179] （工程Ｍ２－４）

化合物［Ｍ２－４］又はその塩は、化合物［Ｍ２－３］又はその塩を、工程Ｍ１－６に従って反応させることにより製造することができる。

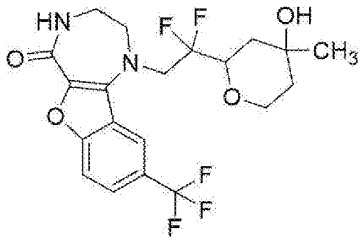
実施例

[0180] 次に、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容される塩の製造方法を製造例によって、具体的に説明する。しかしながら、化合物［Ｉ］又はその製薬上許容

される塩の製造方法は、これらの製造例に限定されるものではない。

[0181] ［製造例1］：1-(2,2-ジフルオロ-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オンのシス異性体（実施例12　ラセミ体）、トランス異性体（実施例11　ラセミ体）および各光学活性体（実施例58, 59, 66, 67）の合成

[0182] [化26]



[0183] (1) エチル (E)-3-(ブト-3-エン-1-イルオキシ)アクリレート

[0184] [化27]

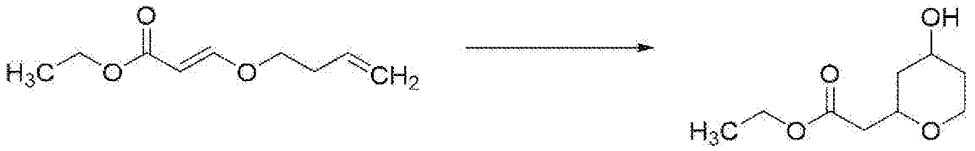


[0185] 氷冷下, 3-ブテン-1-オール(68.4mL, 806mmol), 4-メチルモルホリン(89mL, 806mmol)のシクロペンチルメチルエーテル(540mL)溶液に, エチルプロピオレート(82mL, 806mmol)を滴下した。滴下ロートをシクロペンチルメチルエーテル(41mL)で洗いこみ, 室温で17時間攪拌した。氷冷下, 反応液に酢酸(55.4mL, 967mmol)－水(1162mL)の混合液を滴下し, 分層した。水層をヘキサン/酢酸エチル=3/1(400mL)で再抽出した。有機層を合わせて水(300mL)で2回, 飽和食塩水(200mL)で1回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧濃縮することで表題化合物 (151.4g, 純度91%, 収率100%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.36-2.42 (2H, m), 3.98 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.07 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.05-5.09 (1H, m), 5.13 (1H, dq, J = 17.2, 1.7 Hz), 5.26 (1H, d, J = 12.6 Hz), 5.74-5.85 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 12.6 Hz).

[0186] (2) エチル 2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)アセテート

[0187] [化28]



[0188] 氷冷下，(1)で得られたエチル (E)-3-(ブト-3-エン-1-イルオキシ)アクリレート(151.4g，純度91%，806mmol)のクロロホルム(686mL)溶液にトリフルオロ酢酸(186mL，2418mmol)を滴下し，室温で7時間攪拌した。氷冷下，リン酸三カリウム(257g，1209mmol)水溶液(1235mL)を滴下し，クロロホルムで抽出した。水層をクロロホルムで再抽出した。有機層を合わせて水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，エタノール共沸下で減圧濃縮した。得られた残渣にエタノール(1616mL)，炭酸カリウム(9.82g，71.1mmol)を加え，室温で2時間攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾別後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝9/1から 0/100）で精製することで表題化合物（106g，純度93%，収率74%）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.00-1.09 (0.78H, m), 1.17 (2.34H, t, J = 7.2 Hz), 1.18 (0.66H, t, J = 7.2 Hz), 1.20-1.30 (0.78H, m), 1.34-1.44 (0.44H, m), 1.52-1.65 (0.44H, m), 1.65-1.73 (0.78H, m), 1.79-1.87 (0.78H, m), 2.27-2.48 (2H, m), 3.23-3.31 (0.78H, m), 3.51-3.74 (2H, m), 3.81 (0.78H, ddd, J = 11.6, 4.8, 1.7 Hz), 3.95-4.00 (0.22H, m), 4.00-4.09 (2.22H, m), 4.62 (0.22H, d, J = 2.9 Hz), 4.75 (0.78H, d, J = 4.6 Hz).

[0189] (3) エチル 2-(4-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)アセテート

[0190] [化29]



[0191] 水冷下，1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-

3-(1H)-オン（126g，296mmol)のクロロホルム(400mL)溶液に，(2)で得られたエチル 2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)アセテート(50g，純度93%，247mmol)のクロロホルム(65mL)溶液を滴下し，室温で3時間攪拌した。1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン(31.4g，74.0mmol)を加え，さらに30分間攪拌した。反応液にヘキサン(465mL)を加え，室温で30分間攪拌した。不溶物をろ別し，ろ液に室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1000mL)，10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(100mL)を加え，1時間攪拌した。不溶物をろ別し，ろ液を分層した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮することで表題化合物（62.5g，純度77%，収率105%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.12-2.20 (1H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 2.39 (1H, ddd, J = 14.6, 10.8, 0.9 Hz), 2.48-2.63 (3H, m), 3.58-3.65 (1H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.07 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.14 (1H, ddd, J = 11.4, 7.5, 1.4 Hz).

[0192] (4) エチル 2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)アセテート

[0193] [化30]



[0194] アルゴン雰囲気下，(3)と同様の反応で得られたエチル 2-(4-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)アセテート(60g，322mmol)のトルエン(600mL)溶液に，エチレングリコール(25.2mL，451mmol)，p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(4.86g，19.33mmol)を加え，140℃で3時間，ディーンスターク装置を用いて脱水反応を行った。室温まで冷却し，反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)，水(200mL)を加え分層した。水層をヘキサン/酢酸エチル=1/1で3回抽出した。有機層を合わせて水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル =90/10 から0/100）で精製するこ

とで表題化合物（67.8g，純度90%，収率82%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ：1.17 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.41 (1H, dd, J = 12.9, 11.7 Hz), 1.53-1.64 (2H, m), 1.70 (1H, dt, J = 12.9, 2.1 Hz), 2.39 (1H, dd, J = 15.5, 8.3 Hz), 2.44-2.50 (1H, m), 3.39-3.47 (1H, m), 3.76-3.93 (6H, m), 4.05 (2H, q, J = 7.2 Hz).

[0195] (5) エチル 2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)アセテート

[0196] [化31]



[0197] (4)で得られたエチル 2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)アセテート(17.0g，66.4mmol)のトルエン(230mL)－テトラヒドロフラン(765mL)の混合溶液に，N-フルオロベンゼンスルホンイミド(84.0g，266mmol)を加え，-78℃に冷却した。1Mナトリウムビストリメチルシリルアミド－テトラヒドロフラン溶液(233mL，233mmol)を滴下し，1時間かけて0℃まで昇温し，氷冷下でさらに2時間撹拌した。反応液にトリエチルアミン(74.1mL，532mmol)を滴下した。反応液に水(1000mL)を加え，ヘキサン(330mL)を加え分層した。水層をヘキサン/酢酸エチル=1/1(600mL)で2回抽出した。有機層を合わせて，水(400mL)で3回，5%亜硫酸ナトリウム水溶液(580mL)，飽和食塩水(340mL)で洗浄した。有機層に硫酸ナトリウムとシリカゲルを加え撹拌した。不溶物をセライトを用いてろ別し，ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル＝94/6から50/50）で精製することで表題化合物（15.1g，収率85%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ：1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.58-1.82 (4H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.89-4.03 (6H, m), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz).

[0198] (6) 2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エタン-1-オール

[0199] [化32]



[0200] アルゴン雰囲気，氷冷下，水素化アルミニウムリチウム(2.82g，74.4mmol)のテトラヒドロフラン(90mL)懸濁液に，(5)と同様の反応で得られたエチル 2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)アセテート(18.0g ,67.6mmol)のテトラヒドロフラン(36mL)溶液を滴下し，1時間攪拌した。反応液に水 (2.8mL)，4N水酸化ナトリウム水溶液(2.8mL),水(8.4mL)を順次滴下し，室温で2時間攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾別し，濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル＝88/12から0/100）で精製することで表題化合物（14.5g，収率94%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.54-1.79 (4H, m), 3.46-4.01 (9H, m), 5.45 (1H, t, J = 6.4 Hz).

[0201] (7) 2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチルトリフルオロメタンスルホネート

[0202] [化33]



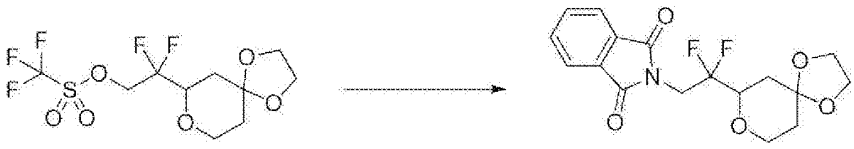
[0203] 氷冷下，(6)で得られた2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エタン-1-オール (14.0g，62.4mmol)，トリエチルアミン(11.3mL，81mmol)のジクロロメタン(140mL)溶液にトリフルオロメタンスルホニルクロリド(8mL，71.2mmol)を滴下し，2.5時間攪拌した。トリエチルアミン(1.7mL，12.5mmol)，トリフルオロメタンスルホニルクロリド(1.4mL，12.5mmol)を追加し，さらに2時間攪拌した。トリエチルアミン(0.85mL，6.2mmol)，トリフルオロメタンスルホニルクロリド(0.7mL，6.2mmol)を追加し，さらに30分間攪拌した。反応液に水を加え分層した。有機層を水，飽和食塩水で洗浄

した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル，水を加え分層した。有機層を水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮することで表題化合物（23.4g，収率100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.61-1.67 (1H, m), 1.75-1.92 (3H, m), 3.64-3.73 (1H, m), 3.84-4.09 (6H, m), 4.60-4.78 (2H, m).

[0204] (8) 2-(2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

[0205] [化34]



[0206] (7)で得られた2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチルトリフルオロメタンスルホネート(22.2g，62.4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(133mL)溶液にフタルイミドカリウム(15.0g，81mmol)を加え，室温で15時間攪拌した。反応液に水(150mL)を加え,30分間攪拌し，析出した固体をろ取した。ろ取して得られた固体にヘキサン/酢酸エチル=3/1(80mL)を加え，さらに1時間攪拌した。析出した固体をろ過，減圧乾燥することで，表題化合物（16.4g，収率74%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.60-1.66 (1H, m), 1.76-1.95 (3H, m), 3.65-3.73 (1H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 3.93-4.03 (4H, m), 4.08 (1H, dd, J = 11.6, 5.5 Hz), 4.13-4.32 (2H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 7.87-7.92 (2H, m).

[0207] (9) 2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エタン-1-アミン

[0208] [化35]

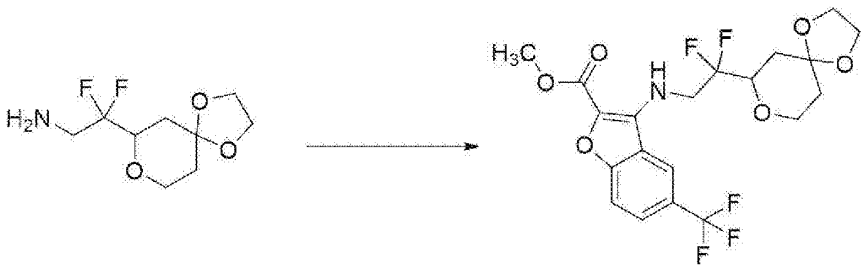


[0209] (8)で得られた2-(2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(16.4g, 46.4mmol)のエタノール(115mL), テトラヒドロフラン(115mL)の混合溶液にヒドラジン一水和物(4.51mL, 93mmol)を加え, 60℃で2時間攪拌した。ヒドラジン一水和物(2.5mL, 51.7mmol)を追加し, 60℃でさらに1時間攪拌した。反応液を氷浴で冷却後, 不溶物をろ別しエタノール(115mL)で2回洗い込んだ。ろ液を濃縮し, 析出した固体にエタノール(60mL)を加え, 固体をろ別した。ろ液を減圧濃縮することで表題化合物 (10.6g, 収率92%) を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.53-1.77 (4H, m), 1.91 (2H, br s), 2.81-3.02 (2H, m), 3.54 (1H, td, J = 11.8, 3.1 Hz), 3.82-3.99 (6H, m).

[0210] (10) メチル 3-((2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

[0211] [化36]

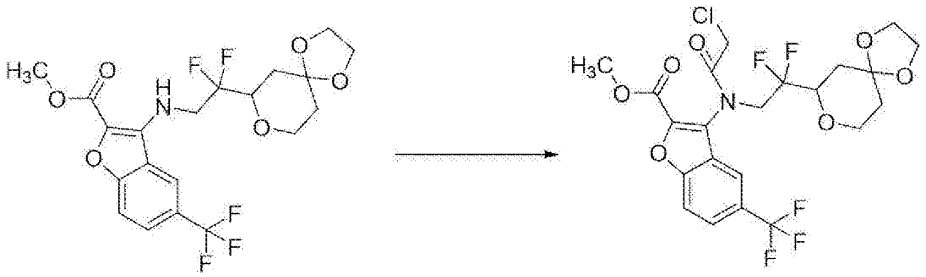


[0212] (9)で得られた2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エタン-1-アミン(10.4g, 46.4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(88mL)溶液に2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(8.82g, 46.4mmol)を加え, 室温で30分間攪拌した。炭酸カリウム(19.24g, 139mmol), 2,2-ジクロロ酢酸メチル(5.77mL, 55.7mmol)を加え, 室温で15時間攪拌した。氷冷下で, 反応液に水(180mL)を加え, 析出した固体をろ取し水(90mL)で洗浄した。得られた固体にヘキサン/酢酸エチル=2/1(120mL)を加え, 30分間攪拌した。固体をろ取し, ヘキサン/酢酸エチル=2/1(60mL)で洗浄した。得られた固体を室温で減圧乾燥することで, 表題化合物 (13.7g, 収率63%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.58-1.65 (1H, m), 1.78-1.94 (3H, m), 3.52-3.61 (1H, m), 3.85-4.23 (11H, m), 6.39 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 8.26 (1H, br s).

[0213] (11) メチル 3-(2-クロロ-N-(2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチル)アセトアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

[0214] [化37]

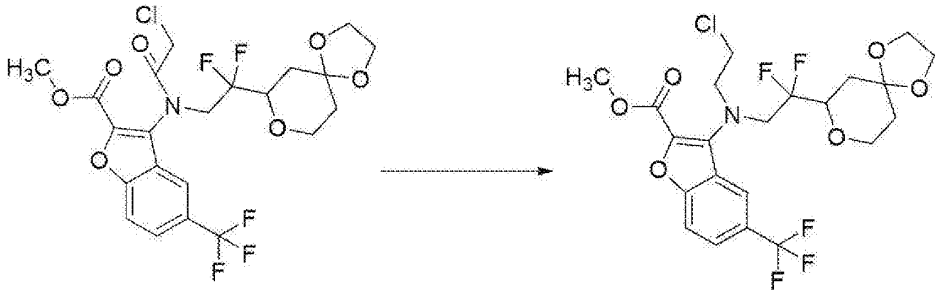


[0215] 氷冷下, (10)で得られたメチル 3-((2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(13.6g, 29.2mmol), N,N-ジメチルアニリン(14.8mL, 117mmol)のジクロロメタン(340mL)溶液にクロロアセチルクロリド(7.02mL, 88mmol)を滴下し, 室温で16時間攪拌した。N,N-ジメチルアニリン(3.7mL, 29.2mmol), クロロアセチルクロリド(2.3mL, 28.8mmol)を追加し, さらに6時間攪拌した。10%クエン酸水を加え分層した。有機層を10%クエン酸水, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル =6/1 から 3/2) で精製し, 酢酸エチル(20mL)に溶解させた。ヘキサン(40mL)を加え, 1時間攪拌し, 析出した固体をろ過, 減圧乾燥することで, 表題化合物 (14.3g, 収率90%)を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 1.47-1.77 (4H, m), 3.33-3.44 (1H, m), 3.67-3.80 (1H, m), 3.82-3.98 (8H, m), 4.03-4.28 (2H, m), 4.32 (1H, dd, J = 14.4, 0.8 Hz), 4.44-4.80 (1H, m), 7.89-7.97 (1H, m), 8.01-8.08 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 8.6 Hz).

[0216] (12) メチル 3-((2-クロロエチル)(2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

[0217] [化38]



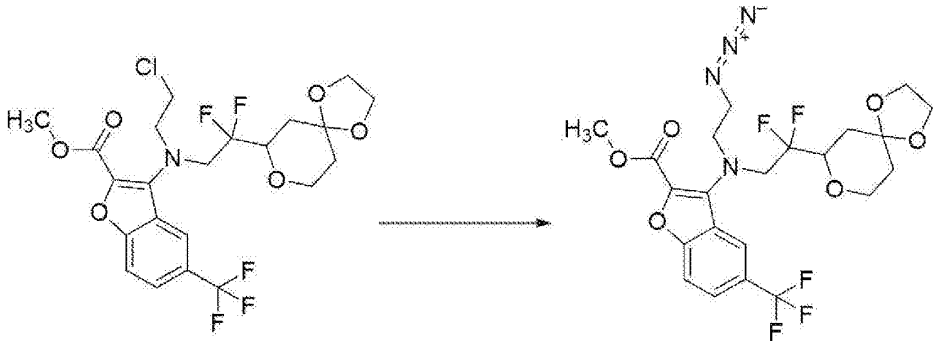
[0218] 氷冷下，(11)で得られたメチル 3-(2-クロロ-N-(2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチル)アセトアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート (12.3g, 22.7mmol)のテトラヒドロフラン(148mL)溶液に，0.91Mボラン－テトラヒドロフラン錯体(54.9mL, 49.9mmol)を滴下し，室温で7時間攪拌した。氷冷下，反応液に20%クエン酸水を加え，10分間攪拌した。酢酸エチルを加え，抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出し，有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル =6/1 から 3/2）で精製することで表題化合物 (7.2g, 収率54%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.45-1.68 (4H, m), 3.10 (1H, td, J = 11.8, 2.5 Hz), 3.62-4.10 (15H, m), 7.87 (1H, dd, J = 9.0, 1.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.20 (1H, br s).

[0219] (13) メチル 3-((2-アジドエチル)(2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

[0220]

[化39]

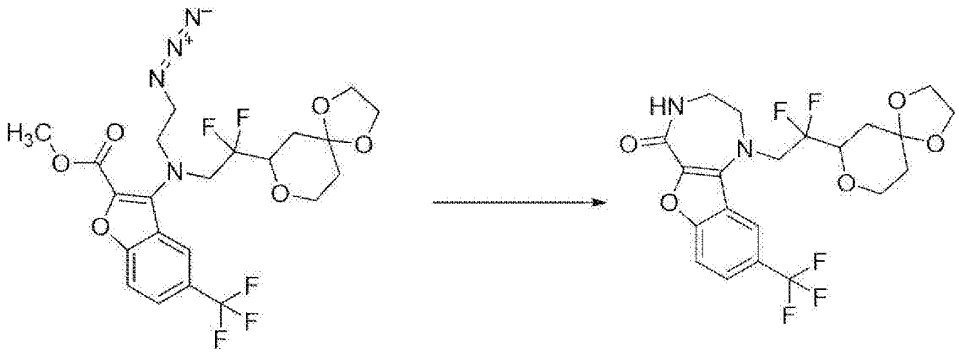


[0221] (12)と同様の反応で得られたメチル 3-((2-クロロエチル)(2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(8.5g, 16.10mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(85mL)溶液にアジ化カリウム(2.61g, 32.2mmol), ヨウ化ナトリウム(0.483g, 3.22mmol)を加え, 80℃で4時間攪拌した。室温まで冷却し, 反応液に水を加えた後, 酢酸エチルで抽出した。有機層を水, 飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧濃縮することで表題化合物 (8.6g, 収率100%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.45-1.67 (4H, m), 3.09 (1H, td, J = 11.8, 2.6 Hz), 3.40-3.52 (2H, m), 3.57-3.70 (3H, m), 3.78-4.09 (10H, m), 7.87 (1H, dd, J = 8.9, 1.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.19 (1H, br s).

[0222] (14) 1-(2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン

[0223] [化40]

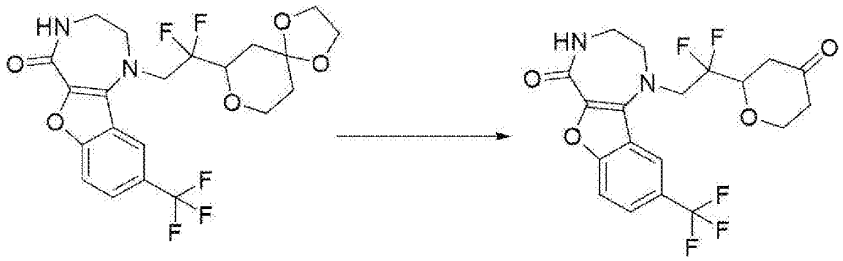


[0224] (13)で得られたメチル 3-((2-アジドエチル)(2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(8.60g, 16.1mmol)の水(8.6mL), 1,2-ジメトキシエタン(86mL)溶液にトリフェニルホスフィン(5.07g, 19.32mmol)を加え, 80℃で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し, 得られた残渣にヘキサン/酢酸エチル=1/1(34mL)を加え1時間攪拌し, 生じた固体をろ取した。得られた固体に酢酸エチル(34mL)を加え, さらに1時間攪拌した。析出した固体をろ過, 減圧乾燥することで, 表題化合物 (4.5g, 収率53%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.61-1.85 (4H, m), 3.29-3.41 (2H, m), 3.47-3.61 (3H, m), 3.81-4.33 (8H, m), 7.76-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.32 (1H, br s).

[0225] (15) 1-(2,2-ジフルオロ-2-(4-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン

[0226] [化41]



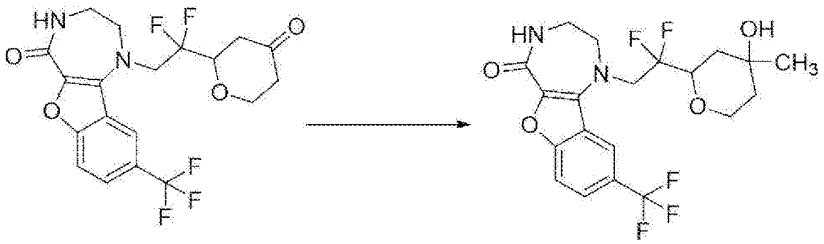
[0227] (14)で得られた1-(2,2-ジフルオロ-2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デカン-7-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(0.452g, 0.949mmol)の酢酸(3.6mL)溶液に2N塩酸(0.904mL, 1.808mmol)を加え80℃で3時間攪拌した。室温まで冷却し, 酢酸エチル, 水を加えて希釈し, 10%炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり滴下した。分層し, 水層を酢酸エチルで再抽出した。有機層を水, 飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧濃縮した。残渣にエタノール(4mL)を加え, 1時間攪拌した。析出した固体をろ過, 減圧乾燥するこ

とで，表題化合物（0.304g，収率74%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.27 (1H, d, J = 15.3 Hz), 2.38 (1H, d, J = 14.3 Hz), 2.60-2.73 (2H, m), 3.28-3.62 (4H, m), 3.78 (1H, td, J = 11.7, 2.8 Hz), 4.07-4.39 (4H, m), 7.75-7.84 (2H, m), 8.11 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, br s).

[0228] (16) 1-(2,2-ジフルオロ-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン

[0229] [化42]



[0230] アルゴン雰囲気，氷冷下，(15)と同様の反応で得られた1-(2,2-ジフルオロ-2-(4-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(0.925g，1.879mmol)のテトラヒドロフラン(37mL)懸濁液に3.0M塩化メチルマグネシウムーテトラヒドロフラン溶液(2.25mL，6.76mmol)を滴下し，2時間攪拌した。氷冷下，反応液に10%塩化アンモニウム水溶液(50mL)を滴下し，酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール = 9/1），および，分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール = 9/1）にて精製した。減圧濃縮することにより得られた残渣を，逆相液体クロマトグラフィー（カラム:XTERRA PrepMS C18 OBD™ 5μm，30x50mm Column，移動相:水(0.1%トリフルオロ酢酸)/アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸)）で精製することで，テトラヒドロピラン環上の置換基の相

対配置がシスであるラセミ体（0.205g，収率24%，実施例12の化合物），及びテトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置がトランスであるラセミ体（0.272g，収率32%，実施例11の化合物)を得た。テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置がシスであるラセミ体(0.205g)を，超臨界流体クロマトグラフィー(装置名:Waters SFC Prep15 System，カラム:Daicel CHIRALPAK IG/SFC，10mm(I.D.)x250mm(L)，5μm，カラム温度:40℃，カラム背圧:120bar，移動相流速:15 mL/min，移動相混合比:isocratic，二酸化炭素/メタノール=85/15，フラクショントリガー:UV 214 nm)を用いて光学分割することで，第１ピーク画分（10.0-11.9 min)として実施例58の化合物（0.086g)，及び第２ピーク画分（12.3-14.8 min)として実施例59の化合物（0.085g)を得た。テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置がトランスであるラセミ体(0.136g)を，超臨界流体クロマトグラフィー(装置名: Waters SFC Prep15 System，カラム:Daicel CHIRALPAK IF/SFC，10mm(I.D.)x250mm(L)，5μm，カラム温度:40℃，カラム背圧:120bar，移動相流速:15 mL/min，移動相混合比:gradient，二酸化炭素/(メタノール/アセトニトリル=10/90) = 60/40(0 min)-60/40(10min)-50/50 (10.5min)-50/50 (15min)，フラクショントリガー:UV 254 nm)を用いて光学分割することで，第１ピーク画分（7.9-10.4 min)として実施例66の化合物（0.043g)，及び第２ピーク画分（11.0-13.7 min)として実施例67の化合物（0.043g)を得た。

（実施例12，実施例58，及び実施例59）

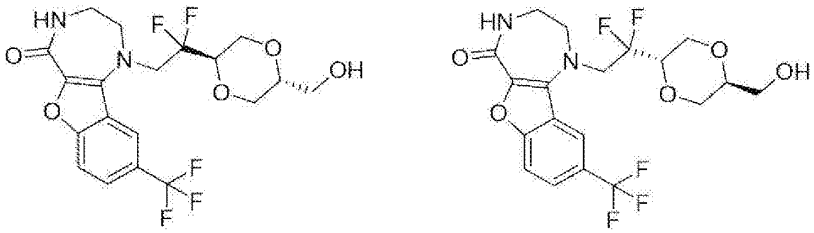
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.23 (3H, s), 1.47-1.68 (4H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.45-3.60 (3H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 3.91 (1H, dd, J = 11.6, 4.3 Hz), 3.97-4.13 (1H, m), 4.16-4.32 (1H, m), 4.78 (1H, br s), 7.76-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, br s).

（実施例11，実施例66，及び実施例67）

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.19 (3H, s), 1.38-1.66 (4H, m), 3.27-3.41 (2H, m), 3.45-3.61 (2H, m), 3.66-3.80 (2H, m), 3.93-4.31 (3H, m), 4.53 (1H, s), 7.78 (2H, br s), 8.07 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, br s).

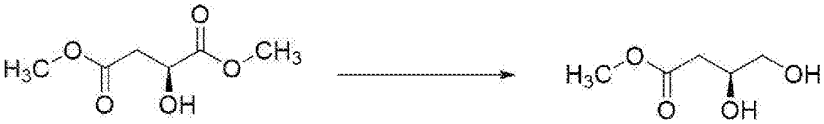
[0231] ［製造例2］：1-(2,2-ジフルオロ-2-((2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン（実施例95），及び1-(2,2-ジフルオロ-2-((2S,5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(実施例77)の合成

[0232] [化43]



[0233] (1) メチル (S)-3,4-ジヒドロキシブタノエート

[0234] [化44]



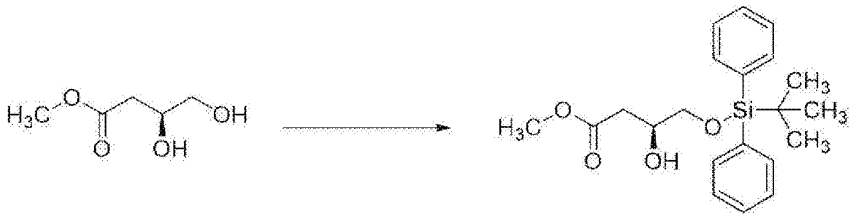
[0235] 氷冷下，ジメチル (S)-2-ヒドロキシスクシネート(35g, 216mmol)のテトラヒドロフラン(350mL)溶液に，ボラン－ジメチルスルフィド錯体(26.6mL, 281mol)を滴下し，1時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(0.204g, 5.40mmol)を加え，2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(0.204g, 5.40mmol)を加え，さらに30分間攪拌した。反応液にメタノール(140mL)を滴下し，15分間攪拌した。トルエン，メタノール共沸下で減圧濃縮することで，表題化合物（29.9g，収率103%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.22 (1H, dd, J = 15.0, 8.8 Hz), 2.52 (1H, dd, J = 14.9, 4.0 Hz), 3.18-3.23 (1H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.83 (1H, ddd, J = 9.7, 5.1, 3.3 Hz), 4.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.78 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0236] (2) メチル (S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシブ

タノエート

[0237] [化45]

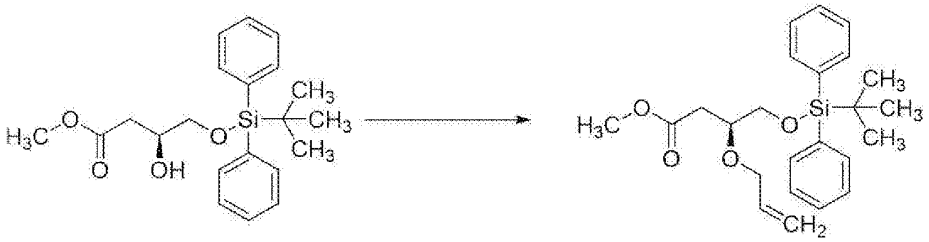


[0238] 氷冷下，(1)で得られたメチル (S)-3,4-ジヒドロキシブタノエート(29.6g, 207mmol)，イミダゾール(31.1g, 456mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(223mL)溶液に，tert-ブチルジフェニルクロロシラン(58.6mL, 228mmol)を滴下し，室温で5時間攪拌した。反応液に水を加えた後，ヘキサン/酢酸エチル=1/3で抽出した。有機層を水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝96/4 から60/40）で精製することで表題化合物 (65.6g, 収率85%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.99 (9H, s), 2.35 (1H, dd, J = 15.0, 8.3 Hz), 2.64 (1H, dd, J = 15.0, 4.6 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 9.9, 6.5 Hz), 3.59 (3H, s), 3.60-3.61 (1H, m), 3.99-4.02 (1H, m), 4.99 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.44-7.47 (6H, m), 7.62-7.63 (4H, m).

[0239] (3) メチル (S)-3-(アリルオキシ)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタノエート

[0240] [化46]



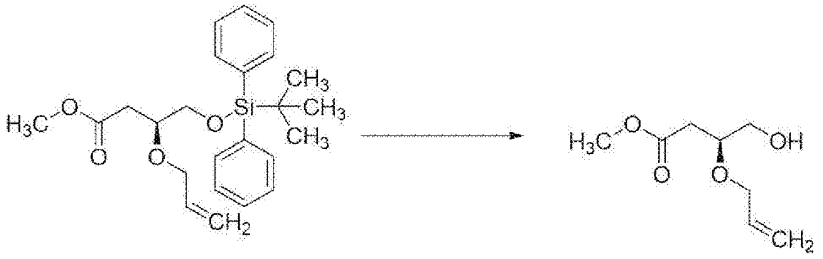
[0241] (2)で得られたメチル (S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシブタノエート(65.6g, 176mmol),アリル 2,2,2-トリクロロアセト

イミデート(37.2mL, 247mmol)のシクロヘキサン(328mL)溶液に，トリフルオロメタンスルホン酸(1.24mL, 14.1mmol)を加え，室温で3日間攪拌した。反応液にヘキサンを加え，不溶物をろ別し，ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル =97/3 から70/30）で精製することで表題化合物（61.1g, 収率84%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.99 (9H, s), 2.53 (1H, dd, J = 15.5, 7.6 Hz), 2.64 (1H, dd, J = 15.5, 5.3 Hz), 3.59 (3H, s), 3.66-3.67 (2H, m), 3.84-3.86 (1H, m), 3.92-4.06 (2H, m), 5.09 (1H, dq, J = 10.4, 1.6 Hz), 5.19 (1H, dq, J = 17.2, 1.8 Hz), 5.76-5.86 (1H, m), 7.41-7.50 (6H, m), 7.60-7.65 (4H, m).

[0242] (4) メチル (S)-3-(アリルオキシ)-4-ヒドロキシブタノエート

[0243] [化47]



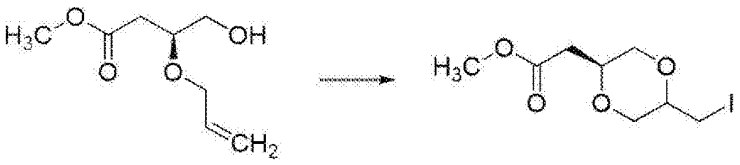
[0244] 氷冷下，(3)と同様の反応で得られたメチル (S)-3-(アリルオキシ)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタノエート(6.9g, 16.7mmol)の 酢酸(0.956mL, 16.7mmol)，テトラヒドロフラン(35mL)混合溶液に1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド－テトラヒドロフラン溶液(20.1mL, 20.1mmol)を加え，4時間攪拌した。同様の操作を(3)で得られたメチル (S)-3-(アリルオキシ)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタノエート(61.1g, 148mmol)を用いて行い，これらの反応液を合わせた。反応液に水(400mL)を加えた後，酢酸エチル(400mL)で抽出した。水層を酢酸エチル(200mL)で再抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル =82/18 から20/80）で精製することで表題化合物（24

.6g，収率86%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ：2.40 (1H, dd, J = 15.5, 8.1 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 15.5, 4.6 Hz), 3.36-3.38 (1H, m), 3.44-3.47 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.69-3.72 (1H, m), 3.96 (1H, ddt, J = 13.2, 5.3, 1.8 Hz), 4.02-4.08 (1H, m), 4.71-4.74 (1H, br m), 5.09 (1H, dq, J = 10.4, 1.6 Hz), 5.21 (1H, dq, J = 17.2, 1.8 Hz), 5.78-5.88 (1H, m).

[0245] (5) メチル 2-((2S)-5-(ヨードメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)アセテート

[0246] [化48]



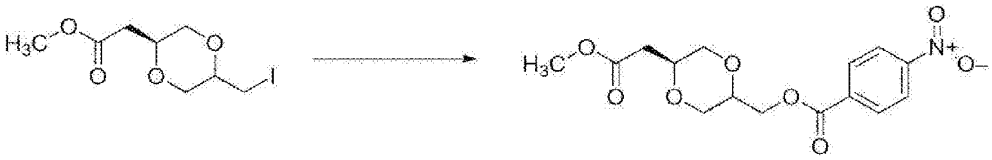
[0247] 氷冷下，(4)で得られたメチル (S)-3-(アリルオキシ)-4-ヒドロキシブタノエート(24.6g，141mmol)のアセトニトリル(738mL)溶液にN-ヨードスクシンイミド(47.7g，212mmol)を加え，室温で2日間攪拌した。反応液に亜硫酸水素ナトリウム(14.7g，141mmol)の水溶液(400mL)を加え，30分間攪拌した。反応液に水(400mL)を加え，酢酸エチル(800mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝95/5 から ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=60/40/2）で精製することで表題化合物（16.0g，収率42%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ：2.34 (0.33H, td, J = 14.1, 7.5 Hz), 2.46-2.49 (0.33H, m), 2.58-2.65 (1.34H, m), 3.10 (0.33H, dd, J = 10.6, 6.9 Hz), 3.23-3.26 (0.66H, m), 3.40-3.43 (1.67H, m), 3.56-3.61 (5.01H, m), 3.65-3.84 (2H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.00-4.06 (0.33H, m).

[0248] (6) ((5S)-5-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル 4-ニトロベンゾエート

[0249]

[化49]

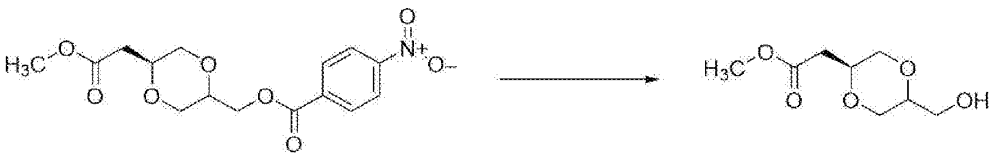


[0250] (5)で得られたメチル 2-((2S)-5-(ヨードメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)アセテート(16.0g, 53.3mmol)のジメチルスルホキシド(112mL)溶液に, 4-ニトロ安息香酸カリウム(32.8g, 160mmol),18-クラウン-6(1.41g, 5.33mmol)を加え, 90℃で3時間攪拌した。室温で, 反応液に水を加え, 酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。有機層を合わせて水, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧濃縮することで表題化合物 (18.9g, 収率104%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.35 (0.5H, dd, J = 15.8, 8.0 Hz), 2.52-2.54 (0.5H, m), 2.62 (1H, dd, J = 6.8, 2.7 Hz), 3.34-3.36 (0.5H, m), 3.49 (0.5H, dd, J = 11.2, 10.5 Hz), 3.60-3.61 (3.5H, m), 3.65-3.88 (2.5H, m), 3.92-3.95 (1.5H, m), 3.99-4.25 (0.5H, m), 4.27-4.42 (1.5H, m), 4.66 (0.5H, dd, J = 11.7, 7.5 Hz), 8.19-8.22 (2H, m), 8.35-8.37 (2H, m).

[0251] (7) メチル 2-((2S)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)アセテート

[0252] [化50]



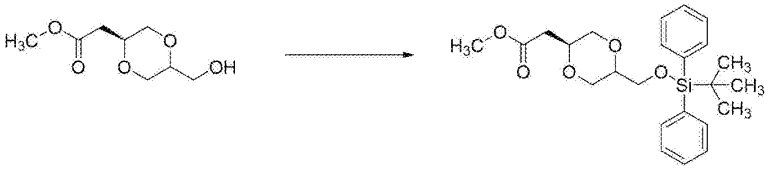
[0253] (6)で得られた((5S)-5-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル 4-ニトロベンゾエート(18.9g, 55.7mmol)のメタノール(189mL)溶液に炭酸カリウム(30.8g, 223mmol)を加え, 室温で17時間攪拌した。反応液に水を加え, 酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで2回抽出し, 再度有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧濃縮する

ことで表題化合物（5.4g，収率51%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.32 (0.5H, dd, J = 15.7, 7.9 Hz), 2.45-2.48 (0.5H, m), 2.60-2.64 (1H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.37-3.55 (2H, m), 3.58-3.60 (4H, m), 3.75-3.79 (2.5H, m), 3.90-3.91 (0.5H, m), 4.69-4.71 (1H, m).

[0254] (8) メチル 2-((2S)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)アセテート

[0255] [化51]



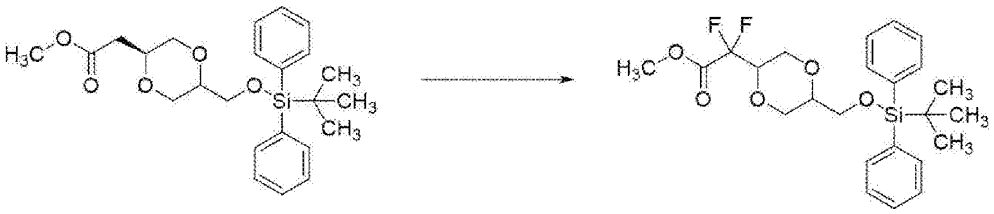
[0256] 氷冷下，(7)で得られたメチル 2-((2S)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)アセテート(5.38g，28.3mmol),イミダゾール(4.24g，62.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(43mL)溶液にtert-ブチルジフェニルクロロシラン(8.0mL，31.1mmol)を滴下し，室温で18時間攪拌した。イミダゾール(0.4g，5.9mmol)，tert-ブチルジフェニルクロロシラン(0.73mL，2.8mmol)を追加し，さらに2時間攪拌した。反応液に水を加え，酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。有機層を合わせて，水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝97/3 から75/25)で精製することで表題化合物（5.8g，収率48%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.99-1.00 (9H, m), 2.33 (0.6H, dd, J = 15.8, 8.0 Hz), 2.45-2.47 (0.6H, m), 2.58-2.62 (0.8H, m), 3.27 (0.6H, t, J = 11.6 Hz), 3.39 (0.6H, t, J = 11.3 Hz), 3.47 (0.4H, dd, J = 11.8, 5.3 Hz), 3.54-3.66 (5.8H, m), 3.74-3.84 (3.2H, m), 3.90-3.93 (0.4H, m), 7.39-7.51 (6H, m), 7.58-7.66 (4H, m).

[0257] (9) メチル 2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロアセテート(トランス異性体およびシス異

性体）

[0258] [化52]



[0259] (8)で得られたメチル 2-((2S)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)アセテート(5.82g, 13.6mmol)にトルエンを加え，減圧濃縮した。その残渣に，トルエン(29mL)－テトラヒドロフラン(116mL)の混合溶媒を加え，氷冷下， N-フルオロベンゼンスルホンイミド(17.1g, 54.3mmol)を添加し，-78℃に冷却した。1Mナトリウムビストリメチルシリルアミド－テトラヒドロフラン溶液(47.5mL, 47.5mmol)を滴下し，30分かけて徐々に昇温した。反応液に-10℃でトリエチルアミン(15.1mL, 109mmol)を滴下した。反応液に水を加え，酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。有機層を合わせて，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液，飽和食塩水で洗浄した。有機層に硫酸ナトリウムとシリカゲルを加え攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ別し，ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝97/3 から80/20）で精製することでトランス異性体の表題化合物（3.2g，収率51%），及びシス異性体の表題化合物（1.8g，収率29%)を得た。

トランス異性体:

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.98 (9H, s), 3.49 (1H, dd, J = 11.1, 9.9 Hz), 3.56-3.66 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.93-4.01 (2H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 7.40-7.48 (6H, m), 7.60-7.61 (4H, m).

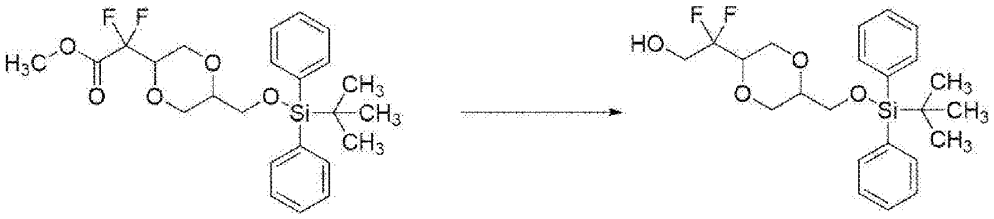
シス異性体:

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.00 (9H, s), 3.72-3.77 (5H, m), 3.80-3.92 (5H, m), 4.06-4.15 (1H, m), 7.42-7.50 (6H, m), 7.62-7.63 (4H, m).

[0260] (10) 2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサ

ン-2-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール(トランス異性体)

[0261] [化53]

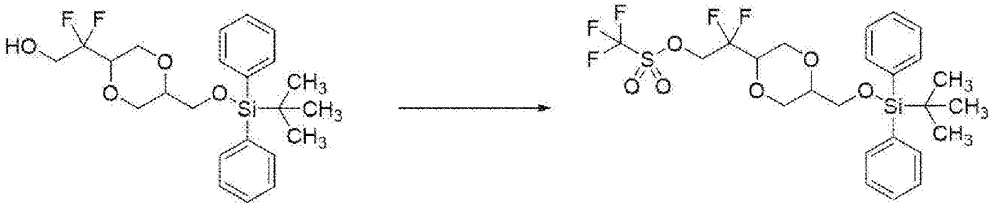


[0262] 氷冷下，水素化アルミニウムリチウム(0.288g，7.58mmol)のテトラヒドロフラン(16mL)懸濁液に，(9)で得られたトランス異性体のメチル 2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロアセテート(3.2g ，6.89mmol)のテトラヒドロフラン(4.8mL)溶液を滴下し，30分間攪拌した。反応液に水（0.288mL)，4N水酸化ナトリウム水溶液(0.288mL),水(0.864mL)を順次滴下し，2.5時間攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾別後、濾液を減圧濃縮することで表題化合物（3.1g，収率103%)を得た。化合物の相対配置は同様に合成した化合物のNOESY測定により決定した。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.00 (9H, s), 3.48 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.55-3.70 (6H, m), 3.84-3.88 (1H, m), 3.93 (2H, t, J = 11.3 Hz), 5.55 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.42-7.50 (6H, m), 7.62-7.63 (4H, m).

[0263] (11) 2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート(トランス異性体)

[0264] [化54]



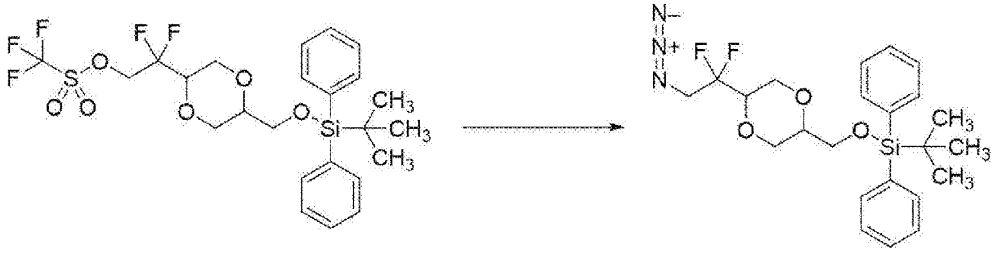
[0265] 氷冷下，(10)で得られた2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール(3.1g，7.03

mmol)，トリエチルアミン(1.47mL，10.55mmol)のジクロロメタン(31mL)溶液にトリフルオロメタンスルホニルクロリド(1.12mL，10.55mmol)を滴下し，室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮することで表題化合物（4.14g，収率104%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ：1.00 (9H, s), 3.52 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.63-3.66 (4H, m), 3.97-4.03 (3H, m), 5.13-5.18 (2H, m), 7.43-7.48 (6H, m), 7.61-7.62 (4H, m).

[0266] (12) ((5-(2-アジド-1,1-ジフルオロエチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)メトキシ)(tert-ブチル)ジフェニルシラン(トランス異性体)

[0267] [化55]



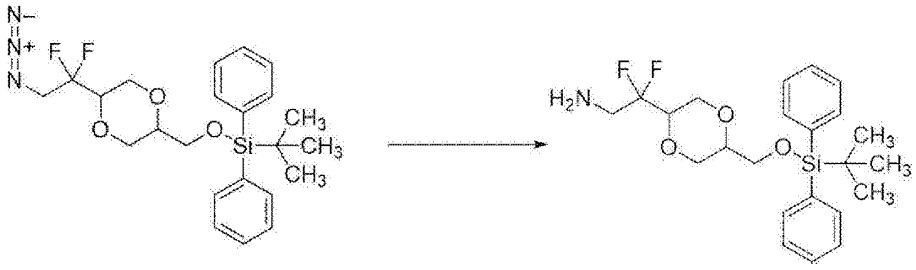
[0268] (11)で得られた2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート(4.14g，7.28mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(33mL)溶液にアジ化カリウム(0.886g，10.92mmol)を加え，室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮することで表題化合物（3.27g，収率97%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ：0.99 (9H, s), 3.49-3.54 (1H, m), 3.58-3.68 (4H, m), 3.80-3.97 (5H, m), 7.44-7.47 (6H, m), 7.61-7.63 (4H, m).

[0269] (13) 2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-アミン(トランス異性体)

[0270]

[化56]

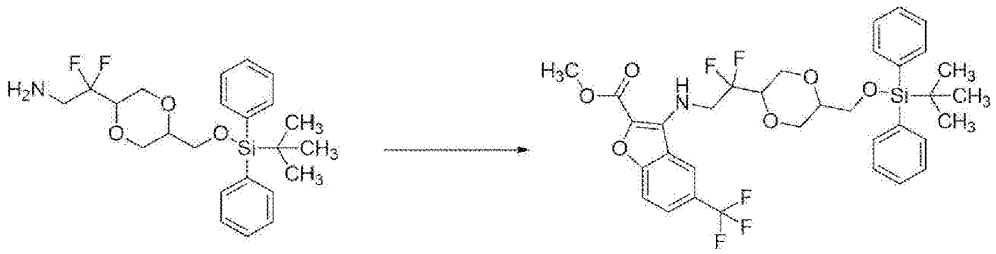


[0271] (12)で得られた((5-(2-アジド-1,1-ジフルオロエチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)メトキシ)(tert-ブチル)ジフェニルシラン(3.27g, 7.08mmol)のテトラヒドロフラン(16.4mL), メタノール(16.4mL)の混合溶液に10%パラジウム炭素(0.654g)を加え, 水素常圧下, 室温で3時間撹拌した。セライトを用いて不溶物を濾別後、濾液を減圧濃縮することで表題化合物 (2.9g, 収率95%) を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.00 (9H, s), 2.18 (2H, br s), 2.90-2.96 (2H, m), 3.47-3.67 (5H, m), 3.91-3.96 (3H, m), 7.42-7.50 (6H, m), 7.61-7.63 (4H, m).

[0272] (14) メチル 3-((2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(トランス異性体)

[0273] [化57]



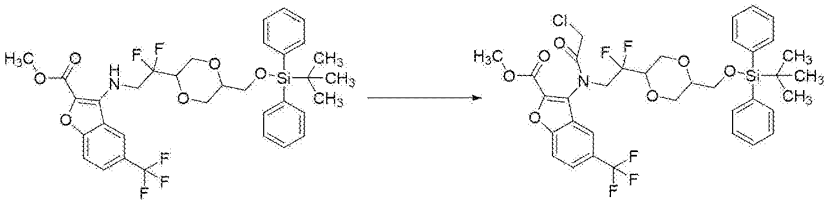
[0274] (13)で得られた2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-アミン(2.92g, 6.70mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(29mL)溶液に2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(1.21g, 6.38mmol)を加え, 室温で1.5時間撹拌した。炭

酸カリウム(2.65g, 19.15mmol), 2,2-ジクロロ酢酸メチル(0.794mL, 7.66mmol)を加え, 室温で17時間攪拌した。反応液に水を加えた後, 酢酸エチルで抽出した。有機層を水, 飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧濃縮した。残渣にヘキサン/酢酸エチル =5/1を加え, 1時間攪拌した。析出した固体をろ過, 減圧乾燥することで, 表題化合物 (1.35g, 収率31%)を得た。ろ液を減圧濃縮し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン/酢酸エチル =95/5 から75/25) で精製することでも表題化合物 (1.0g, 収率23%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 0.98 (9H, s), 3.42 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.57-3.68 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.91-3.94 (3H, m), 4.22-4.24 (2H, m), 6.73 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.41-7.50 (6H, m), 7.59-7.61 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 9.0, 1.6 Hz), 8.48 (1H, s).

[0275] (15) メチル 3-(N-(2-(-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエチル)-2-クロロアセトアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(トランス異性体)

[0276] [化58]



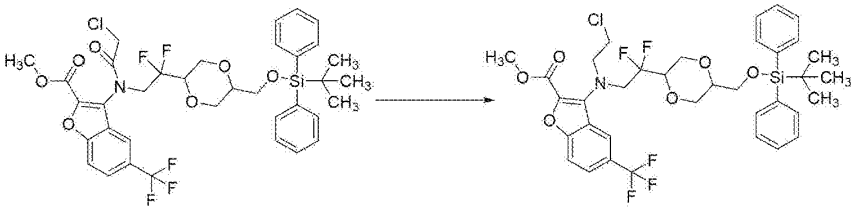
[0277] (14)で得られたメチル 3-((2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(2.35g, 3.47mmol), N,N-ジメチルアニリン(1.76mL, 13.87mmol)のジクロロメタン(24mL)溶液にクロロアセチルクロリド(0.833mL, 10.4mmol)を滴下し, 室温で16時間攪拌した。反応液にN,N-ジメチルアニリン(0.85mL, 6.94mmol), クロロアセチルクロリド(0.4mL, 5.2mmol)を追加し, 室温でさらに4時間攪拌した。クロロアセチルクロリド(0.2mL, 2.6mmol)を追加し, 室温でさらに1時間攪拌した。反応液に10

%クエン酸水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を10%クエン酸水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル＝95/5 から65/35）で精製することで表題化合物（2.22g，収率85%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.98 (9H, s), 3.40 (1H, dd, J = 20.7, 10.5 Hz), 3.49-3.67 (4H, m), 3.87-3.96 (6H, m), 4.06-4.12 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J = 14.3, 1.4 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 14.3, 0.9 Hz), 4.50-4.67 (1H, m), 7.41-7.49 (6H, m), 7.60 (4H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, s).

[0278] (16) メチル 3-((2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエチル)(2-クロロエチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(トランス異性体)

[0279] [化59]



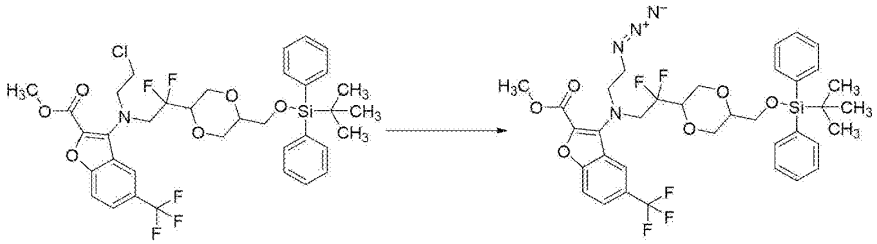
[0280] 氷冷下，(15)で得られたメチル 3-(N-(2-(-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエチル)-2-クロロアセトアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(2.22g，2.94mmol)のテトラヒドロフラン(27mL)溶液に，0.91Mボラン－テトラヒドロフラン錯体(9.7mL，8.83mmol)を滴下し，室温で18時間攪拌した。氷冷下，反応液に10%クエン酸水を加え，5分間攪拌した。酢酸エチルを加え，抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出し，有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝95/5 から60/40）で精製することで表題化合物（1.09g，収率50%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.96 (9H, s), 3.20 (1H, t, J = 10.2 Hz), 3.49-3.6

1 (4H, m), 3.69-3.76 (5H, m), 3.92-3.98 (7H, m), 7.41-7.49 (6H, m), 7.57-7.59 (4H, m), 7.89-7.89 (2H, m), 8.24 (1H, s).

[0281] (17) メチル 3-((2-アジドエチル)(2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(トランス異性体)

[0282] [化60]



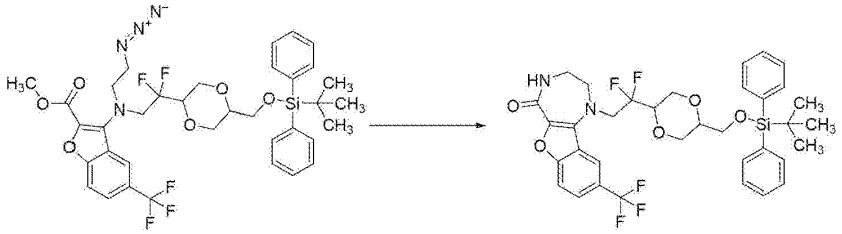
[0283] (16)で得られたメチル 3-((2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエチル)(2-クロロエチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(1.09g, 1.473mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10.9mL)溶液にアジ化カリウム(0.239g, 2.95mmol),ヨウ化ナトリウム(0.044g, 0.295mmol)を加え, 80℃で1時間撹拌した。室温で, 反応液に水を加えた後, 酢酸エチルで抽出した。有機層を水, 飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧濃縮することで表題化合物 (1.24g, 収率113%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.96 (9H, s), 3.18 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.44-3.73 (10H, m), 3.86-3.89 (5H, m), 3.96-3.98 (1H, m), 7.41-7.49 (6H, m), 7.57-7.59 (4H, m), 7.89-7.89 (2H, m), 8.24 (1H, s).

[0284] (18) 1-(2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(トランス異性体)

[0285]

[化61]

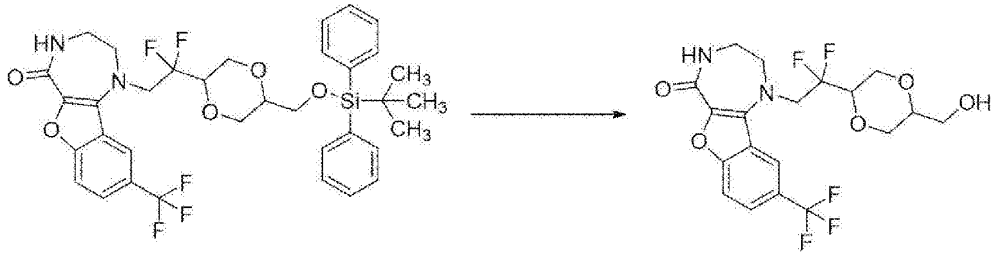


[0286] (17)で得られたメチル 3-((2-アジドエチル)(2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(1.12g, 1.500mmol)の水(1.12mL), 1,2-ジメトキシエタン(11.2mL)の混合溶液にトリフェニルホスフィン(0.472g, 1.800mmol)を加え, 80℃で1時間撹拌, 100℃でさらに1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し, 得られた残渣に酢酸エチルを加え, 1時間撹拌した。析出した固体をろ過, 減圧乾燥することで, 表題化合物(0.458g, 収率44%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.98 (9H, s), 3.33-3.35 (2H, m), 3.45-3.53 (3H, m), 3.56-3.61 (1H, m), 3.64-3.70 (3H, m), 3.96-3.99 (3H, m), 4.14-4.21 (2H, m), 7.43-7.46 (6H, m), 7.59-7.61 (4H, m), 7.77-7.78 (2H, m), 8.09 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.35 (1H, s).

[0287] (19) 1-(2,2-ジフルオロ-2-(5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(トランス異性体)

[0288] [化62]



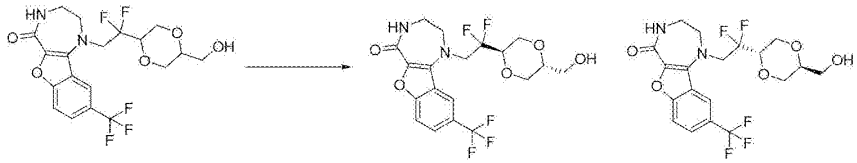
[0289] (18)で得られた1-(2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジフルオロエチル)-9-(トリフルオロメチル)-

1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(0.380 g, 0.552mmol)のテトラヒドロフラン(3.8mL)溶液に1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド－テトラヒドロフラン溶液(1.10mL, 1.10mmol)を加え，室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後，酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え，1時間攪拌した。析出した固体をろ過，減圧乾燥することで，表題化合物（0.193g，収率78%)を得た。また，ろ液を濃縮し，得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（カラム：ODS，展開溶媒：水/アセトニトリル =85/15 から 0/100）で精製することでも表題化合物（0.02g，収率8%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.34-3.35 (3H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 3.50-3.55 (3H, m), 3.64 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.90-3.95 (3H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 4.79 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.79-7.79 (2H, m), 8.10 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.32 (1H, s).

[0290] (20) 1-(2,2-ジフルオロ-2-((2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(実施例95)，及び 1-(2,2-ジフルオロ-2-((2S,5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(実施例77)

[0291] [化63]



[0292] (19)と同様の反応で得られた1-(2,2-ジフルオロ-2-(5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(0.210g, 0.466mmol)を超臨界流体クロマトグラフィー(装置名: Waters SFC Prep15 System, カラ

ム:Daicel CHIRALPAK IA/SFC, 10mm(I.D.)x250mm(L), 5μm, カラム温度:40℃, カラム背圧:120bar, 移動相流速:15 mL/min, 移動相混合比:isocratic, 二酸化炭素/(メタノール/アセトニトリル=20/80)=70/30, フラクショントリガー:UV 214nm)を用いて光学分割することで, 第１ピーク画分（10.7-13.7 min)として実施例95の化合物（0.149g, 収率71%), 及び第２ピーク画分（14.4-17.0 min)として実施例77の化合物（0.030g, 収率14%)を得た。実施例95の化合物のジオキサン環上の絶対配置はX線結晶構造解析より決定した。

(実施例95の化合物)

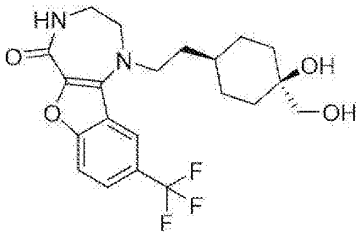
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.34-3.35 (3H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 3.50-3.55 (3H, m), 3.64 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.90-3.95 (3H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 4.79 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.79-7.79 (2H, m), 8.10 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.32 (1H, s).

(実施例77の化合物)

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.34-3.35 (3H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 3.50-3.55 (3H, m), 3.64 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.90-3.95 (3H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 4.79 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.79-7.79 (2H, m), 8.10 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.32 (1H, s).

[0293] ［製造例3］：1-(2-((1s,4s)-4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン（実施例90）の合成

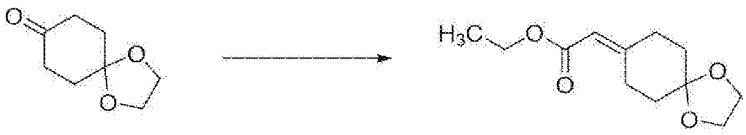
[0294] [化64]



[0295] (1) エチル 2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イリデン)アセテート

[0296]

[化65]

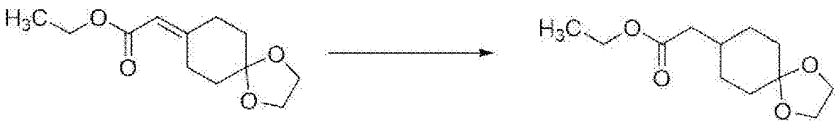


[0297] アルゴン雰囲気下，1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オン(15.0g，96mmol)，ホスホノ酢酸トリエチル(32.7mL，163mmol)，炭酸カリウム(13.3g，96mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(120mL)溶液を80℃で21時間攪拌した。ホスホノ酢酸トリエチル(9mL，45mmol)を追加し，80℃でさらに21時間攪拌した。反応液に水を加えた後，酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝10/1 から 3/1）で精製することで表題化合物（18.7g，収率86%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.77 (4H, dt, J = 12.5, 4.5 Hz), 2.38 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.00 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.98 (4H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.67 (1H, s).

[0298] (2) エチル 2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)アセテート

[0299] [化66]

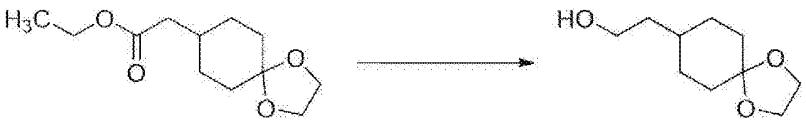


[0300] (1)で得られたエチル2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イリデン)アセテート(18.7g，83mmol)のテトラヒドロフラン(187mL)溶液に10%パラジウム炭素(3.8g)を加え，水素常圧下，室温で24時間攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾別後、濾液をトルエン共沸下で減圧濃縮することで表題化合物（18.6g，収率99%）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.27-1.36 (2H, m), 1.53-1.64 (2H, m), 1.70-1.78 (4H, m), 1.79-1.88 (1H, m), 2.22 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.94 (4H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz).

[0301] (3) 2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エタン-1-オール

[0302] [化67]

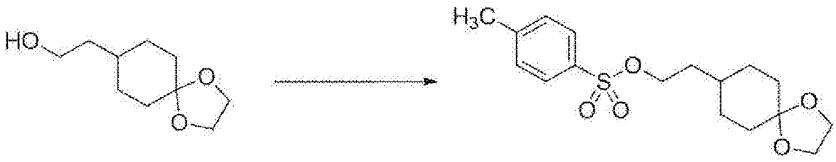


[0303] アルゴン雰囲気，氷冷下，水素化アルミニウムリチウム(6.2g，163mmol)のテトラヒドロフラン(93mL)懸濁液に，(2)で得られたエチル 2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)アセテート(18.6g ，82mmol)のテトラヒドロフラン(93mL)溶液を滴下し，1時間攪拌した。反応液に水（6.2mL)，4N水酸化ナトリウム水溶液(6.2mL),水(18.6mL)を順次滴下し，室温で15分間攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾別後、濾液をトルエン共沸下で減圧濃縮することで表題化合物（13.3g，収率88%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.19-1.32 (3H, m)，1.45-1.57 (5H, m)，1.72-1.77(4H, m)，3.67-3.72 (2H, m)，3.94 (4H, s).

[0304] (4) 2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート

[0305] [化68]

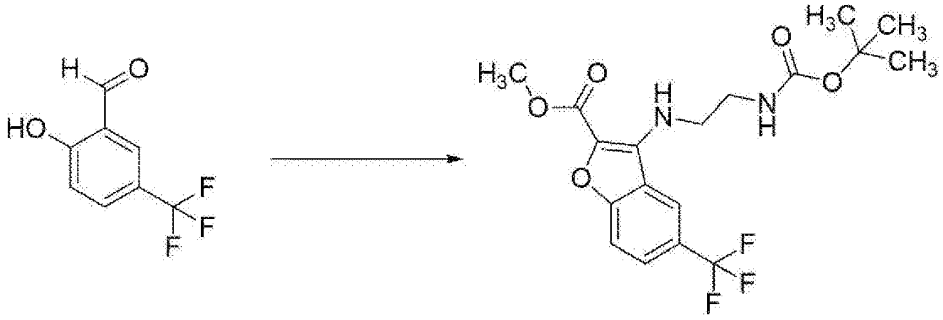


[0306] 氷冷下，(3)で得られた2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エタン-1-オール(13.3g，71.4mmol)，トリエチルアミン(14.9mL，107mmol)，1-メチル-1H-イミダゾール(8.5mL，107mmol)のテトラヒドロフラン(67mL)溶液に，4-メチルベンゼンスルホニルクロリド(20.4g，107mmol)のテトラヒドロフラン(67mL)溶液を滴下し，室温で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後，酢酸エチルで抽出した。有機層を，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル =6/1 から 2/3）で精製することで表題化合物（21.4g，収率88%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.22 (2H, m), 1.35-1.50 (3H, m), 1.54-1.61 (4H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.88-3.95 (4H, m), 4.06 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[0307] (5) メチル 3-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

[0308] [化69]



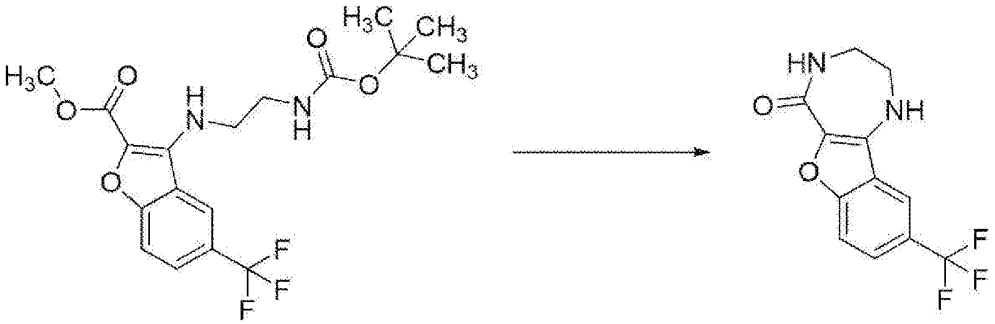
[0309] 2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(3.0g, 15.8mmol)のメタノール(15mL)溶液に, tert-ブチル (2-アミノエチル)カーバメート(2.5g, 15.8mmol)のメタノール(15mL)溶液を滴下し, 室温で16時間攪拌した。トルエン共沸下で減圧濃縮し, 得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(52mL)に溶かし, 2,2-ジクロロ酢酸メチル(2.0mL, 18.9mmol), 炭酸カリウム(6.5g, 47.3mmol)を加え, 室温で16時間攪拌した。反応液に水を加えた後, 酢酸エチルで抽出した。有機層を水, 飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧濃縮することで表題化合物 (5.6g, 収率88%)を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 1.34 (9H, s), 3.16-3.21 (2H, m), 3.65-3.70 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.55 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.03 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 1.4 Hz), 8.47 (1H, s).

[0310] (6) 9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン

[0311]

[化70]

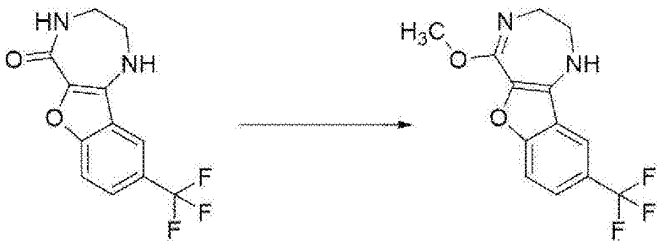


[0312] (5)で得られたメチル 3-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(5.6g, 13.9mmol)に2M塩酸－メタノール溶液(62.6mL, 125mmol)を加え，室温で16時間撹拌した。トルエン共沸下で減圧濃縮し，得られた残渣にメタノール(112mL)を加え，水冷下で5Mナトリウムメトキシド－メタノール溶液(9.7mL, 48.7mmol)を滴下し，室温で16時間撹拌した。氷冷下，反応液に水を加えた後，酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル(28mL)を加え，室温で2時間撹拌した。析出した固体をろ取し，減圧乾燥することで表題化合物 (2.9g, 収率77%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.29-3.36 (2H, m), 3.42-3.45 (2H, m), 7.26 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.70-7.72 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 8.32 (1H, s).

[0313] (7) 5-メトキシ-9-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン

[0314] [化71]

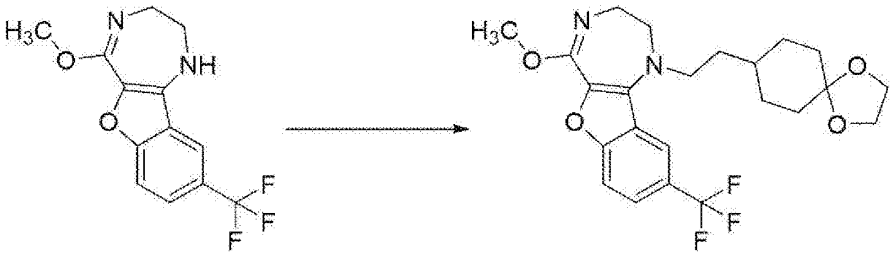


[0315] (6)で得られた9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(2.9g, 10.8mmol)の酢酸エチル(44mL)溶液にトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート(1.9g, 12.9mmol)を加え，室温で16時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム(3.4g, 32.3mmol)の水溶液(44mL)を滴下し，10分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し，有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝2/1 から 1/2）で精製することで表題化合物（2.7g，収率87%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.34 (2H, br, s), 3.72 (3H, s), 3.75 (2H, br, s), 7.17 (1H, t, J = 4.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 8.26 (1H, s).

[0316] (8) 1-(2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)-5-メトキシ-9-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン

[0317] [化72]



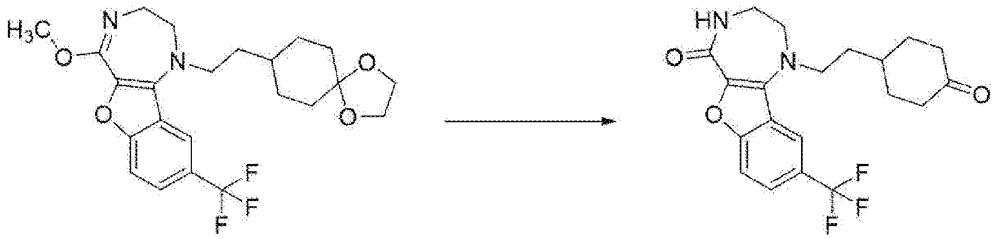
[0318] (7)と同様の反応で得られた5-メトキシ-9-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン(1.5g, 5.28mmol)，(4)で得られた2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート(4.5g, 13.2mmol)のテトラヒドロフラン(23mL)溶液に，1Mナトリウムビストリメチルシリルアミドーテトラヒドロフラン溶液(13.2mL, 13.2mmol)を滴下し，室温で19時間攪拌した。反応液に水を加えた後，酢酸エチルで抽出した。水層に10%クエン酸水溶液，飽和食塩水を加え，酢酸エチルで再抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで

乾燥後，減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサン/酢酸エチル=1/1の混合溶媒を加え，室温で攪拌した。析出した固体をろ取し，減圧乾燥することで表題化合物（1.2g，収率51%)を得た。また，ろ液を濃縮し，得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝3/1 から 1/4）で精製することでも表題化合物（0.94g，収率39%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.21-1.31 (2H, m), 1.36-1.48 (3H, m), 1.65-1.67 (4H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 3.17 (2H, br, s), 3.42-3.46 (2H, m), 3.68 (2H, br, s), 3.74 (3H, s), 3.84 (4H, s), 7.80-7.81 (2H, m), 7.99 (1H, s).

[0319] (9) 1-(2-(4-オキソシクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン

[0320] [化73]



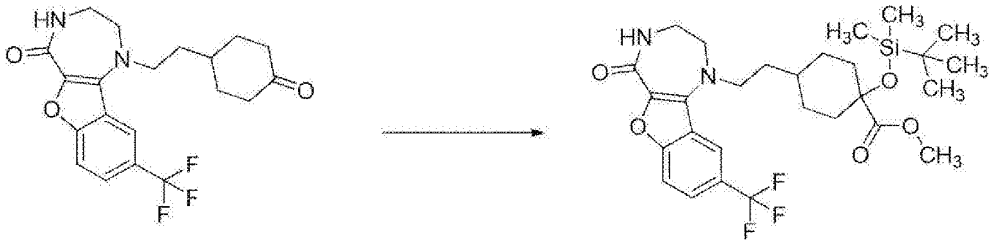
[0321] (8)で得られた1-(2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)-5-メトキシ-9-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン(2.2g，4.80mmol)の1,2-ジメトキシエタン(22mL)溶液に6N塩酸(8.0mL，48.0mmol)を加え，90℃で3時間攪拌した。氷冷下，反応液に酢酸エチル，リン酸三カリウム水溶液を加えた。析出した固体をろ取し，減圧乾燥することで，表題化合物（1.1g，収率58%)を得た。また，ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え，室温で1時間攪拌した。析出した固体をろ取し，減圧乾燥することで表題化合物（0.459g，収率25%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.39-1.49 (2H, m), 1.69-1.75 (2H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.02-2.06 (2H, m), 2.18-2.22 (2H, m), 2.39 (2H, td, J = 13.6, 5.8 Hz), 3.30-3.34 (2H, m), 3.42-3.44 (2H, m), 3.57-3.61 (2H, m), 7.

79-7.80 (2H, m), 8.02 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.07 (1H, s).

[0322] (10) メチル 1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-(2-(5-オキソ-9-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-1-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

[0323] [化74]

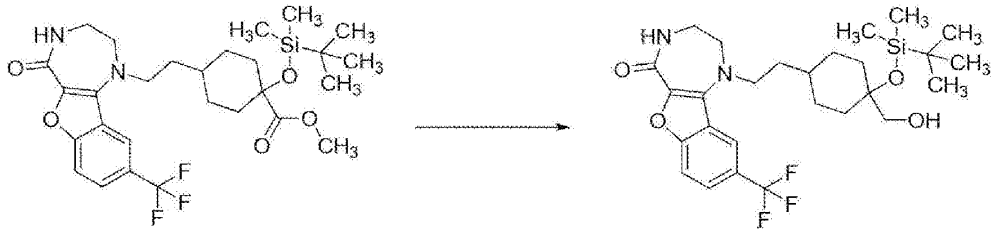


[0324] 氷冷下, (9)で得られた1-(2-(4-オキソシクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(600mg, 1.52mmol), 2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)マロノニトリル (448mg, 2.28mmol)のテトラヒドロフラン(9mL)溶液にメタノール(0.308mL, 7.61mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(0.372g, 3.04mmol)を加え, 2時間攪拌した。室温に昇温してさらに2時間攪拌した。反応液に水を加えた後, 酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル =1/4から 酢酸エチル/メタノール=3/1) で精製することで表題化合物 (0.373g, 収率43%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.03 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.38-1.44 (3H, m), 1.63-1.68 (6H, m), 1.76-1.80 (2H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 3.39-3.41 (2H, m), 3.52-3.57 (2H, m), 3.66 (3H, s), 7.79-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.03 (1H, s).

[0325] (11) 1-(2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン

[0326] [化75]

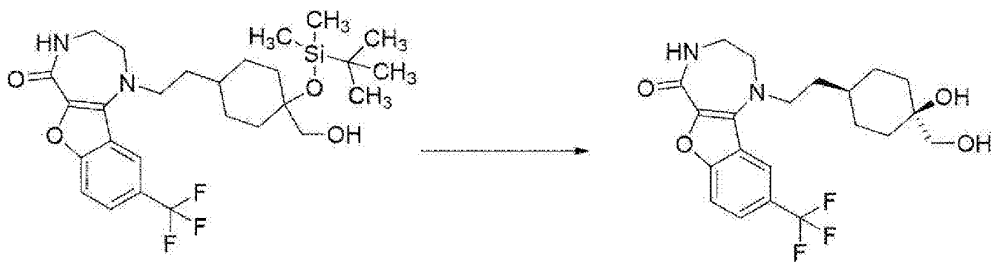


[0327] 氷冷下，(10)で得られたメチル 1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-(2-(5-オキソ-9-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-1-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(0.373g，0.656mmol)のテトラヒドロフラン(3.7mL)溶液に1M水素化ホウ素リチウム－テトラヒドロフラン溶液(1.31mL，1.31mmol)を滴下し，室温で24時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後，酢酸エチルで抽出した。有機層を水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル，メタノールを加え，室温で1時間攪拌した。析出した固体をろ取，減圧乾燥することで表題化合物（0.232g，収率65%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.07 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.24-1.45 (5H, m), 1.50-1.63 (6H, m), 3.25 (2H, d, J = 5.3 Hz), 3.30-3.32 (2H, m), 3.39-3.41 (2H, m), 3.53-3.57 (2H, m), 4.75 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.00 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.04 (1H, s).

[0328] (12) 1-(2-((1s,4s)-4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン

[0329] [化76]



[0330] (11)で得られた1-(2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(90mg, 0.166mmol)のテトラヒドロフラン(0.9mL)溶液に1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド－テトラヒドロフラン溶液(0.333mL, 0.333mmol)を加え，室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後，酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣を逆相液体クロマトグラフィー（装置名:Waters Prep System, カラム:XTERRA PrepMS C18 OBD™ 5μm, 30x50mm Column, カラム温度:室温, 移動相流速:40 mL/min, 移動相混合比:gradient, 水(0.1%トリフルオロ酢酸)/アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸) = 90/10(0 min)-50/50(8min)-0/100(8.05min)) で精製することで表題化合物 (0.021g, 収率30%)を得た。シクロヘキサン環上の相対配置はX線結晶構造解析より決定した。

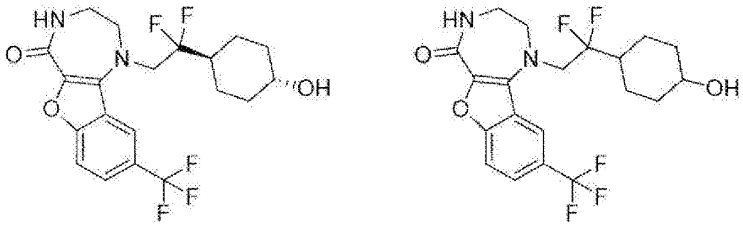
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.18-1.45 (7H, m), 1.49-1.56 (2H, m), 1.57-1.65 (2H, m), 3.12 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.28-3.34 (2H, m), 3.38-3.42 (2H, m), 3.51-3.57 (2H, m), 3.80 (1H, s), 4.44 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.77-7.82 (2H, m), 8.00 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.06 (1H, br s).

上記と同様の反応で得られた1-(2-((1s,4s)-4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(50mg)に，トルエン/N,N-ジメチルホルムアミド＝2/1の混合溶媒(500μL)を加え，室温で1週間攪拌した。懸濁液の一部をろ過し、得られた固体を乾燥することにより1-(2-((1s,4s)-4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オンの結晶を得た。

[0331] ［製造例4］：1-(2,2-ジフルオロ-2-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン（実施例106），及び1-(2,2-ジフルオロ-2-(4-ヒ

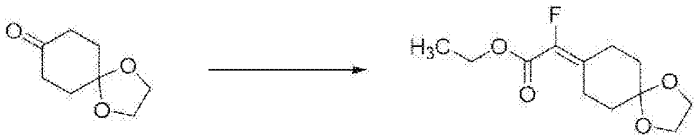
ドロキシシクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(実施例107)の合成

[0332] [化77]



[0333] (1) エチル 2-フルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イリデン)アセテート

[0334] [化78]



[0335] 氷冷，アルゴン雰囲気下，水素化ナトリウム(60%)(0.141g，3.52mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.5mL)溶液に，2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチル(0.651mL，3.20mmol)を滴下し，15分間攪拌した。1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オン(0.5g，3.20mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.5mL)溶液を滴下し，1時間攪拌した。反応液に水を加えた後，酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出し，有機層を合わせて水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル =7/1 から 4/1）で精製することで表題化合物（0.569g，収率73%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.66-1.69 (4H, m), 2.43 (2H, td, J = 6.6, 2.4 Hz), 2.82 (2H, td, J = 6.5, 1.3 Hz), 3.90 (4H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz).

[0336] (2) エチル 2-フルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)アセテート

[0337]

[化79]

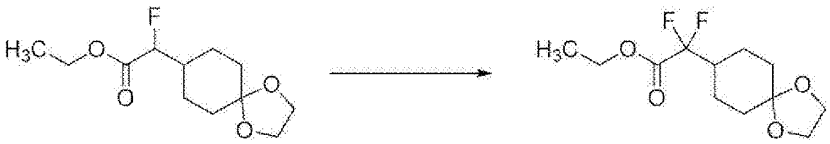


[0338] (1)で得られたエチル 2-フルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イリデン)アセテート(0.569g, 2.33mmol)の酢酸エチル(5.7mL)溶液に10%パラジウム炭素(0.057g)を加え，水素常圧下，室温で6時間攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾別後、濾液をトルエン共沸下で減圧濃縮することで表題化合物（0.583g，収率102%）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38-1.53 (5H, m), 1.65-1.72 (3H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 3.84 (4H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.96 (1H, dd, J = 48.3, 4.2 Hz).

[0339] (3) エチル 2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)アセテート

[0340] [化80]



[0341] アルゴン気流下，-78℃で，(2)で得られたエチル 2-フルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)アセテート(0.574g, 2.33mmol)のテトラヒドロフラン(5.7mL)-トルエン(1.7mL)混合溶液に1Mナトリウムビストリメチルシリルアミド－テトラヒドロフラン溶液(3.0mL, 3.03mmol)を滴下し，15分間攪拌した。N-フルオロベンゼンスルホンイミド(0.882g, 2.80mmol)を添加し，2時間攪拌した。氷冷下，反応液にトリエチルアミン(0.65mL, 4.66mmol)を滴下し，水，ヘキサン/酢酸エチル=3/1の混合溶媒を加えて抽出した。水層をヘキサン/酢酸エチル=3/1の混合溶媒で再抽出し，有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶

媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝7/1 から 3/1）で精製することで表題化合物（0.403g，収率65%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.47-1.55 (2H, m), 1.67-1.72 (4H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 3.85 (4H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.1 Hz).

[0342] (4) 2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エタン-1-オール

[0343] [化81]



[0344] アルゴン気流下，氷冷下，水素化アルミニウムリチウム(0.087g，2.29mmol)のテトラヒドロフラン(2.0mL)懸濁液に，(3)で得られたエチル2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)アセテート(0.403g，1.53mmol)のテトラヒドロフラン(2.0mL)溶液を滴下し，30分間攪拌した。反応液に水（0.087mL)，4N水酸化ナトリウム水溶液(0.087mL)，水(0.261mL)を順次滴下し，室温で30分間攪拌した。セライトを用いて不溶物を濾別後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝3/1 から 2/3）で精製することで表題化合物（0.236g，収率70%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.35-1.50 (4H, m), 1.69-1.77 (4H, m), 1.91-2.02 (1H, m), 3.59 (2H, td, J = 14.1, 6.0 Hz), 3.85 (4H, s), 5.42 (1H, t, J = 6.1 Hz).

[0345] (5) 2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル トリフルオロメタンスルホネート

[0346] [化82]

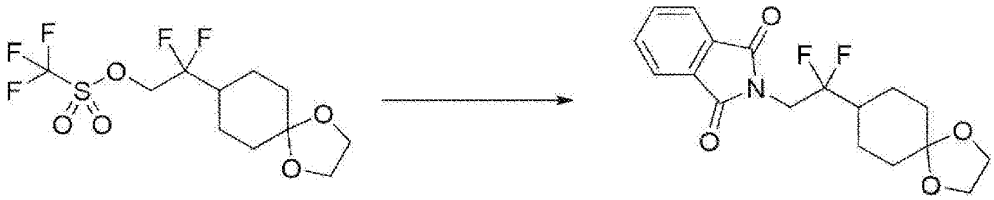


[0347] 氷冷下，(4)で得られた2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エタン-1-オール(0.236g，1.06mmol)のピリジン(1.9mL)溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.359mL，2.12mmol)を滴下し，30分間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮することで表題化合物（0.338g，収率90%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ：1.36-1.51 (4H, m), 1.70-1.79 (4H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 3.85 (4H, s), 5.12 (2H, t, J = 14.2 Hz).

[0348] (6) 2-(2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

[0349] [化83]

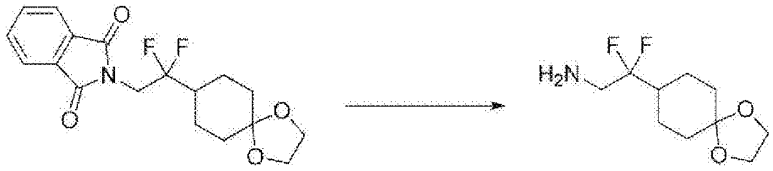


[0350] (5)で得られた2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル トリフルオロメタンスルホネート(0.338g，0.954mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.4mL)溶液にフタルイミドカリウム(0.212g，1.15mmol)を加え，室温で16時間撹拌した。反応液に水を加えた後，酢酸エチルで抽出した。有機層を水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル =4/1 から 1/1）で精製することで表題化合物(0.270g，収率81%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ：1.42-1.52 (4H, m), 1.72-1.75 (2H, m), 1.89-1.91 (2H, m), 1.94-2.10 (1H, m), 3.86 (4H, s), 4.04 (2H, t, J = 15.5 Hz), 7.87-7.94 (4H, m).

[0351] (7) 2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エタン-1-アミン

[0352] [化84]

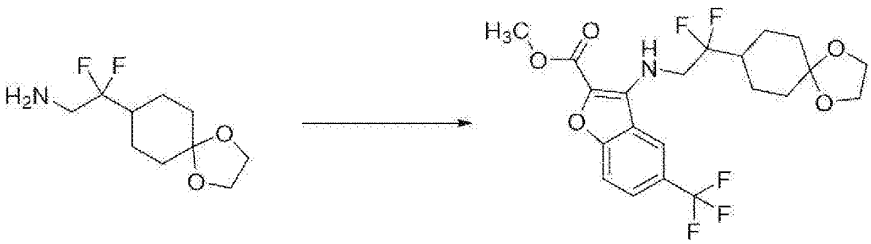


[0353] (6)で得られた2-(2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(0.270g, 0.768mmol)のエタノール(1.9mL), テトラヒドロフラン(1.9mL)の混合溶液にヒドラジン一水和物(0.112mL, 2.31mmol)を加え, 60℃で2時間撹拌した。トルエン(3.8mL)を加え, 60℃でさらに2時間撹拌した。不溶物を濾別後、濾液を減圧濃縮することで表題化合物 (0.180g, 収率106%) を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.32-1.50 (4H, m), 1.59 (2H, br, s), 1.68-1.76 (4H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.84 (2H, t, J = 15.3 Hz), 3.85 (4H, s).

[0354] (8) メチル 3-((2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

[0355] [化85]



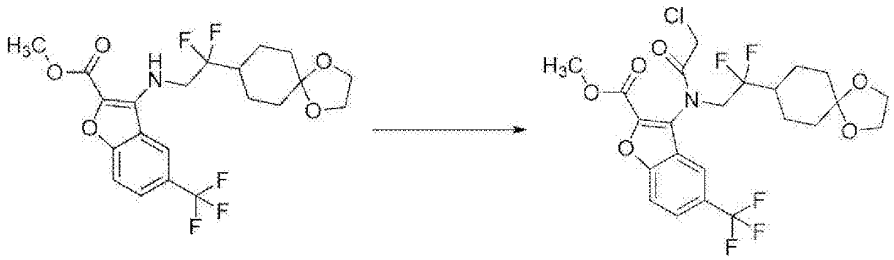
[0356] (7)で得られた2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エタン-1-アミン (0.170g, 0.768mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)溶液に2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(0.146g, 0.768mmol)を加え, 室温で2時間撹拌した。炭酸カリウム(0.318g, 2.30mmol), 2,2-ジクロロ酢酸メチル(0.095mL, 0.922mmol)を加え, 室温で16時間撹拌した。反応液に水を加えた後, 酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出し, 有機層を合わせて水, 飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (

展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝4/1 から 1/1）で精製することで表題化合物（0.272g，収率76%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.44-1.53 (4H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 1.84-1.86(2H, m), 1.94-2.08 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.86 (4H, s), 4.20 (2H, td, J = 15.8, 7.1 Hz), 6.70 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 8.40 (1H, s).

[0357] (9) メチル 3-(2-クロロ-N-(2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)アセトアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

[0358] [化86]



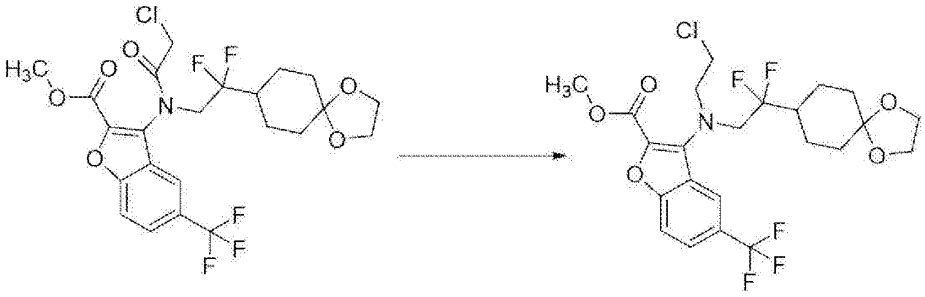
[0359] 氷冷下，(8)で得られたメチル 3-((2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(0.272g，0.587mmol)，N,N-ジメチルアニリン(0.297mL，2.35mmol)のジクロロメタン(2.7mL)溶液にクロロアセチルクロリド(0.141mL，1.77mmol)を滴下し，室温で16時間攪拌した。10%クエン酸水，ヘキサン/酢酸エチル=1/1を加え抽出した。水層をヘキサン/酢酸エチル=1/1で再抽出し，有機層を合わせて10%クエン酸水，水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝7/1 から 1/1）で精製することで表題化合物（0.296g，収率93%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.33-1.47 (4H, m), 1.68-1.81 (4H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 3.84 (4H, s), 3.90 (3H, s), 4.00-4.06 (1H, m), 4.22 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.33 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.45-4.57 (1H, m), 7.94 (1H,

dd, J = 8.9, 1.7 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.24 (1H, s).

[0360] (10) メチル 3-((2-クロロエチル)(2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

[0361] [化87]



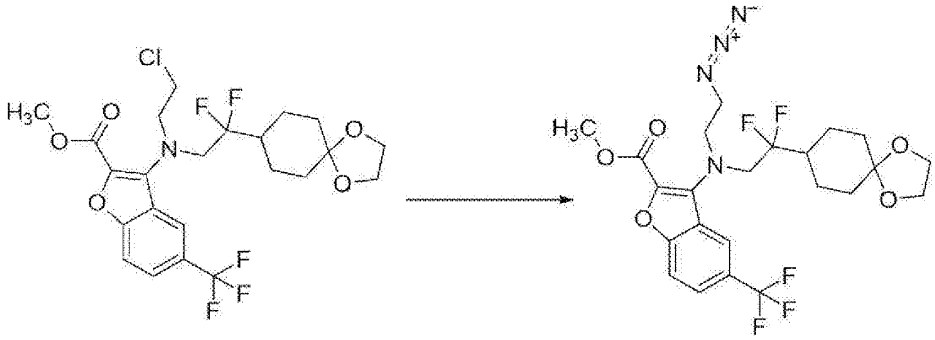
[0362] アルゴン気流下，氷冷下，(9)で得られたメチル 3-(2-クロロ-N-(2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)アセトアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(0.296g, 0.548mmol)のテトラヒドロフラン(3.0mL)溶液に，0.91Mボラン－テトラヒドロフラン錯体(1.5mL, 1.37mmol)を滴下し，16時間攪拌した。氷冷下，10%クエン酸水を加え，5分間攪拌した。酢酸エチルを加え，抽出した。水層を酢酸エチルで再抽出し，有機層を合わせて10%炭酸ナトリウム水溶液，水，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル =4/1 から 3/2）で精製することで表題化合物（0.148g, 収率51%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.25-1.37 (4H, m), 1.60-1.64 (4H, m), 2.04-2.15 (1H, m), 3.68-3.77 (4H, m), 3.81 (4H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (2H, t, J = 14.4 Hz), 7.86-7.92 (2H, m), 8.23 (1H, s).

[0363] (11) メチル 3-((2-アジドエチル)(2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート

[0364]

[化88]



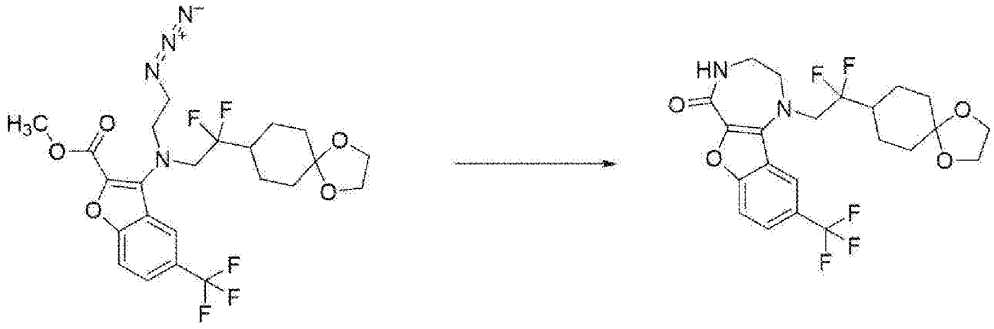
[0365] (10)で得られたメチル 3-((2-クロロエチル)(2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(0.148g, 0.281mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)溶液にアジ化カリウム(0.041g, 0.507mmol), ヨウ化ナトリウム(0.008g, 0.056mmol)を加え, 80℃で16時間攪拌した。室温まで冷却し, 反応液に水を加えた後, 酢酸エチルで抽出した。有機層を水, 飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧濃縮することで表題化合物(0.128g, 収率85%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.36-1.46 (2H, m), 1.46-1.55 (2H, m), 1.68-1.75 (4H, m), 1.86-2.00 (1H, m), 3.39 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.72 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.82-3.93 (6H, m), 4.00 (3H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 8.03 (1H, s).

[0366] (12) 1-(2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン

[0367]

[化89]

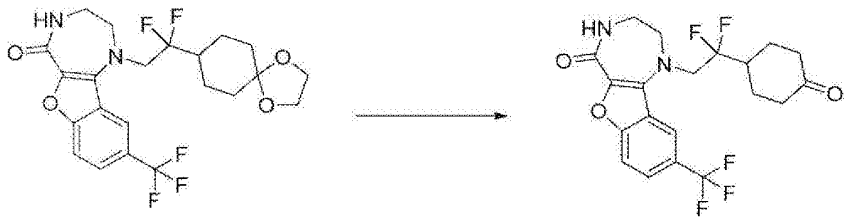


[0368] (11)で得られたメチル 3-((2-アジドエチル)(2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(0.128g, 0.240mmol)の1,2-ジメトキシエタン(2.6mL), 水(0.26mL)の混合溶液にトリフェニルホスフィン(0.076g, 0.288 mmol)を加え, 100℃で5時間攪拌した。室温まで冷却し, トルエン共沸下で減圧濃縮し, 残渣にエタノールを加え1時間攪拌した。析出した固体をろ取し, 減圧乾燥することで表題化合物 (0.070g, 収率61%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.44-1.55 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.87-1.88 (2H, m), 1.96-2.10 (1H, m), 3.32-3.35 (2H, m), 3.51-3.53 (2H, m), 3.87 (4H, s), 4.10 (2H, t, J = 16.8 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.09 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.14 (1H, s).

[0369] (13) 1-(2,2-ジフルオロ-2-(4-オキソシクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン

[0370] [化90]



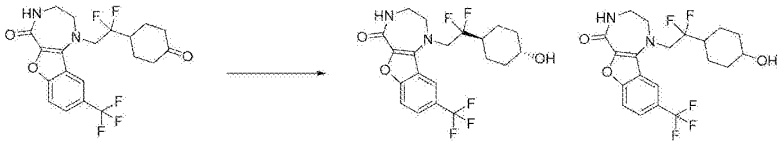
[0371] (12)で得られた1-(2,2-ジフルオロ-2-(1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフ

ロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(0.07g, 0.148mol)の酢酸(0.56mL)溶液に2N塩酸(0.14mL)を加え，80℃で4時間攪拌した。室温で10%リン酸水素二カリウム水溶液を加え，酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで2回再抽出し，有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮することで表題化合物（0.056g，収率88%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.67-1.76 (2H, m), 2.16-2.18 (2H, m), 2.24-2.28 (2H, m), 2.45-2.55 (3H, m), 3.32-3.37 (2H, m), 3.54-3.56 (2H, m), 4.17 (2H, t, J = 16.8 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.10 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.16 (1H, s).

[0372] (14) 1-(2,2-ジフルオロ-2-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン（実施例106），及び1-(2,2-ジフルオロ-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン（実施例107)

[0373] [化91]



[0374] 氷冷下，(13)で得られた1-(2,2-ジフルオロ-2-(4-オキソシクロヘキシル)エチル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾフロ[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン(0.056g, 0.130mmol)のメタノール(0.45mL),テトラヒドロフラン(0.45mL)の混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.009g, 0.260mmol)を加え，3時間攪拌した。氷冷下で，5%硫酸水素カリウム水溶液を加え，酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液，飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後，減圧濃縮した。残渣を逆相液体クロマトグラフィー（装置名:Waters Prep System，カラム:XTERRA PrepMS C18 OBD™5μm，30x50mm Column，カラム温度:室温，移動相流速:40 mL/min，移動相混合比:gradient，水(0.1%トリフルオロ酢酸)/アセトニトリル

(0.1%トリフルオロ酢酸) = 90/10(0 min)-50/50(8min)-0/100(8.05min)) で精製することで実施例106の化合物 (0.028g, 収率50%), 及び実施例107の化合物 (0.003g, 収率6%)を得た。実施例106の化合物のシクロヘキサン環上の相対配置は2次元NMRより決定した。実施例107の化合物はシス/トランス=4/1の混合物として得た。

[0375] (実施例106の化合物)

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.08-1.37 (4H, m), 1.82-1.94 (5H, m), 3.27-3.41 (3H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 16.6 Hz), 4.61 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.77-7.80 (2H, m), 8.08 (1H, t, J = 4.3 Hz), 8.14 (1H, br s).

(実施例107の化合物)

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.08-1.37 (0.8H, m), 1.40-1.46 (1.6H, m), 1.57-1.78 (4.8H, m), 1.82-1.97 (1.8H, m), 3.27-3.41 (2.2H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 3.83-3.87 (0.8H, m), 4.09 (2H, t, J = 16.6 Hz), 4.38 (0.8H, d, J = 2.8 Hz), 4.61 (0.2H, d, J = 4.4 Hz), 7.77-7.80 (2H, m), 8.09 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.14-8.16 (1H, m).

[0376] 上記製造方法又は製造例と同様の方法により、また必要に応じて公知の方法を用いることにより、その他の実施例の化合物を得た、実施例１から１６７、及び２－０１から２－０７の化合物の構造式及び物性データを表１－１～１－２５に示す。

[0377] 試験例１：ヒトＰｉｍ－１阻害活性の評価

被験化合物のヒトＰｉｍ－１阻害活性を以下のように評価した。

（１）ヒトＰｉｍ－１の精製

ＰＣＲ（Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ　Ｃｈａｉｎ　Ｒｅａｃｔｉｏｎ）により、ヒトＰｉｍ－1遺伝子挿入プラスミドＤＮＡ（Ｋａｚｕｓａ　ＤＮＡ研究所、型番ＦＸＣ１１４００）を鋳型としてヒトＰｉｍ－１翻訳配列の３’末端側にＨｉｓ－Ｔａｇ配列および翻訳終了配列を付加したＤＮＡ断片を増幅した。増幅したＤＮＡ断片とＢａｍＨＩ及びＥｃｏＲＩで消化したｐＧＥｘ－

６Ｐ－１（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｊａｐａｎ、型番２７－４５９７－０１）をＩｎ－Ｆｕｓｉｏｎ ＨＤ Ｃｌｏｎｉｎｇ Ｋｉｔ（タカラバイオ株式会社、型番６３９６４９）を用いて融合させた。得られたＩｎ－Ｆｕｓｉｏｎ反応産物で形質転換した大腸菌ＤＨ５α（ＴＯＹＯＢＯ社、型番ＤＮＡ－９０３）から、ヒトＰｉｍ－1発現プラスミドＤＮＡを単離した。ベクターにクローニングしたＰｉｍ－1の塩基配列を、ＢｉｇＤｙｅ Ｔｅｒｍｉｎａｔｏｒ ｖ３．１ Ｃｙｃｌｅ Ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ Ｋｉｔ（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ社、型番４３３７４５６）を用いたＤｙｅ Ｔｅｒｍｉｎａｔｏｒ法によって決定した。決定した配列はＮＣＢＩ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ Ｄａｔａｂａｓｅに登録されているヒトＰｉｍ－1（Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ ｎｕｍｂｅｒ ＮＭ＿００２６４８．３）翻訳領域の配列の３’末端側にＨｉｓ－Ｔａｇ配列および翻訳終了配列が導入された配列であった。ヒトＰｉｍ－1発現プラスミドＤＮＡで形質転換した大腸菌ＢＬ２１（ＤＥ３）（Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡ、型番６９４４９－４）を2×ＹＴ培地（ベクトン・ディッキンソン社、型番２４４０２０）を用いて、６２０ ｎｍにおける光学濃度（ＯＤ６２０）が０．６に達するまで３０℃で培養した後、０．５ ｍｍｏｌ／Ｌ Ｉｓｏｐｒｏｐｙｌ ｂ－Ｄ－１－ｔｈｉｏｇａｌａｃｔｏｐｙｒａｎｏｓｉｄｅ存在下で終夜、２０℃で培養した。培養終了後、菌体を回収してＨｏｍｏｇｅｎａｔｅ Ｂｕｆｆｅｒ（５０ ｍｍｏｌ／Ｌ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．５）、５００ ｍｍｏｌ／Ｌ ＮａＣｌ、１％ Ｔｗｅｅｎ２０、ｃＯｍｐｌｅｔｅ、ＥＤＴＡ－ｆｒｅｅ（Ｒｏｃｈｅ社、型番１８７３５８０））に懸濁した後、マイクロフルイダイザーＭ－１１０Ｈ（みづほ工業株式会社）に通して、懸濁した菌体を破砕した。遠心分離（１０，１００×ｇ、１０分、４℃）で沈殿を除去した後、上清をＭＩＬＬＥＸ－ＨＶ Ｆｉｌｔｅｒ（０．４５ μｍ）（ミリポア社、ＳＬＨＶ０３３ＲＳ）で濾過し、細胞残渣を除去した。濾過液をｃＯｍｐｌｅｔｅ Ｈｉｓ－Ｔａｇ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｒｅｓｉｎ（Ｒｏｃｈｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、型番０５ ８９３ ６８２ ０ ０１）に添加した。

５ ｍｍｏｌ／Ｌ Ｉｍｉｄａｚｏｌｅを含むＥｑｕｉｌｉｂｒａｔｉｏｎ Ｂｕｆｆｅｒ－１（５０ ｍｍｏｌ／Ｌ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．５）、５００ ｍｍｏｌ／Ｌ ＮａＣｌ、１％ Ｔｗｅｅｎ２０）、次いで５０ ｍｍｏｌ／Ｌ Ｉｍｉｄａｚｏｌｅを含むＥｑｕｉｌｉｂｒａｔｉｏｎ Ｂｕｆｆｅｒ－１でカラムを洗浄した後、１５０ ｍｍｏｌ／Ｌ Ｉｍｉｄａｚｏｌｅを含むＥｑｕｉｌｉｂｒａｔｉｏｎ Ｂｕｆｆｅｒ－１でｐＧＥｘ－６Ｐ－１由来のＧＳＴ－Ｔａｇが付加したヒトＰｉｍ－1を溶出した。溶出液にＧｌｕｔａｔｈｉｏｎｅ Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ ４Ｂ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｊａｐａｎ、型番１７－０７５６－０５）を添加し、Ｅｑｕｉｌｉｂｒａｔｉｏｎ Ｂｕｆｆｅｒ－２（５０ ｍｍｏｌ／Ｌ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．５）、５００ ｍｍｏｌ／Ｌ ＮａＣｌ、０．０５％ Ｔｗｅｅｎ２０、０．５ｍｍｏｌ／Ｌ ＥＤＴＡ、２ｍｍｏｌ／Ｌ ＤＴＴ）でカラムを洗浄した後、２０ ｕｎｉｔ／ｍＬ ＰｒｅＳｃｉｓｓｉｏｎ Ｐｒｏｔｅａｓｅ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ社，型番２７－０８４３－０１）を含むＥｑｕｉｌｉｂｒａｔｉｏｎ Ｂｕｆｆｅｒ－２でカラムを懸濁した。終夜、４℃で攪拌することでＰｒｏｔｅａｓｅ反応を行い、ＧＳＴ－Ｔａｇ配列が切断されたヒトＰｉｍ－1を溶出した。溶出液をゲル濾過カラム（Ｓｕｐｅｒｄｅｘ－２００ ３０／１００ ＧＬ（ＧＥ ヘルスケア社、型番１７－５１７５－０１））に添加し、Ｅｑｕｉｌｉｂｒａｔｉｏｎ Ｂｕｆｆｅｒ－３（５０ ｍｍｏｌ／Ｌ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．５）、５００ ｍｍｏｌ／Ｌ ＮａＣｌ、０．０５％ Ｔｗｅｅｎ２０、０．５ｍｍｏｌ／Ｌ ＥＤＴＡ、２ｍｍｏｌ／Ｌ ＤＴＴ、１０％ Ｇｌｙｃｅｒｏｌ）で溶出した。溶出液をヒトＰｉｍ－1精製画分とした。

ヒトＰｉｍ－1精製画分のタンパク質濃度は、Ｐｉｅｒｃｅ ６６０ｎｍ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａｓｓａｙ Ｒｅａｇｅｎｔ（サーモフィッシャーサイエンティフィック社、型番２２６６０）で測定した。精製画分は、液体窒素を用いて急速凍結した後、－８０℃で保存した。マウス抗Ｈｉｓモノクローナル抗体（ＷＡＫＯ社、型番０１１－２３０９１）を用いたＷｅｓｔｅｒｎ

Ｂｌｏｔｔｉｎｇにより、Ｈｉｓ－Ｔａｇ付加型ヒトＰｉｍ－1を検出した。

[0378] （２）ヒトＰｉｍ－１阻害活性の評価

化合物のＰｉｍ－１阻害活性の算出は，以下に示す溶液及び，ＡＤＰ－Ｇｌｏ Ｋｉｎａｓｅ Ａｓｓａｙ（ｃａｔ．Ｖ9102，Ｐｒｏｍｅｇａ）に添付されているプロトコールに従い実施した。なお，ヒトＰｉｍ－１精製酵素については，上記のように調製したものを使用した。

[0379] （ｉ）溶液の調製

キナーゼ緩衝液（50ｍｍｏｌ／Ｌ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ7.5），5ｍｍｏｌ／Ｌ ＭｇＣｌ２，1ｍｍｏｌ／Ｌ ＤＴＴ，0.05% ＢＳＡ）は、ＨＥＰＥＳ（Ｊｅｎａ Ｂｉｏｃｉｅｎｃｅ社），ＭｇＣｌ２（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社）、ＤＴＴ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社）及び、ＢＳＡ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社）を精製水に溶解して調製した。

ＡＴＰ溶液（２８８μｍｏｌ／Ｌ）は，１００ｍｍｏｌ／Ｌ ＡＴＰ（Ｐｒｏｍｅｇａ社）をキナーゼ緩衝液に溶解して調製した。

酵素・基質溶液（0.2ｎｍｏｌ／Ｌ Ｐｉｍ－１，３０μｍｏｌ／Ｌ Ｐｉｍ２ｔｉｄｅ）は，Ｐｉｍ－１（上に記載）及びＰｉｍ２ｔｉｄｅ（ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ ＵＳＡ社カスタム合成品，Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ社 ＰＩＭ２ｔｉｄｅ ｃａｔ．１２－５４２と同品）をキナーゼ緩衝液に溶解して調製した。

被験化合物溶液（12.5%ＤＭＳＯ含有）は被験化合物のＤＭＳＯ溶液をキナーゼ緩衝液に溶解して調製した。

媒体溶液（12.5%ＤＭＳＯ含有）はＤＭＳＯをキナーゼ緩衝液に溶解して調製した。

[0380] （ｉｉ）方法

３８４ウェルアッセイプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ，４５１３）の各ウェルに被験化合物溶液又は媒体溶液（コントロール）を１μＬ／ｗｅｌｌ，酵素・基質溶液またはキナーゼ緩衝液（ブランク）を２μＬ／ｗｅｌｌ，及びＡＴＰ溶液を２μＬ／ｗｅｌｌずつ添加し，混合した。４５分間室温において

酵素反応させた後，ＡＤＰ－Ｇｌｏ　Ｒｅａｇｅｎｔ（Ｐｒｏｍｅｇａ社）を５μＬ／ｗｅｌｌを添加し，混合した。６０分間室温において反応させた後，Ｋｉｎａｓｅ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　Ｒｅａｇｅｎｔ（Ｐｒｏｍｅｇａ社）を１０μＬ／ｗｅｌｌを添加し，混合した。３０分間室温において反応させた後，各ｗｅｌｌの発光量をマルチラベルプレートリーダーＥｎＶｉｄｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社）により１０ｍｓｅｃ測定した。

[0381] （ｉｉｉ）集計

各ウェルの発光量をブランクウェルの発光量で差し引いた値をデータとした。被験化合物の各濃度のＰｉｍ－１阻害率は［式１］を用いて算出した。被験化合物のＩＣ５０（５０％阻害濃度）は被験化合物各濃度の阻害率をロジスティック曲線に当てはめることで算出した。さらに［式２］を用いてＫｉ値に変換した。

[0382] [数1]

［式１］

$$\frac{A-B}{A}\times 100$$

[0383] Ａ：媒体溶液（コントロール）の測定値

Ｂ：被験化合物の測定値

[0384] [数2]

［式２］

$$\mathrm{Ki}=\frac{IC50-\frac{1}{2}E}{1+\frac{S}{Km}}$$

[0385] Ｅ：酵素濃度

Ｓ：ＡＴＰ濃度

Ｋｍ：ミカエリス－メンテン定数

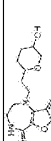
[0386] 結果を表１－１～１－２５に示す。

[0387]

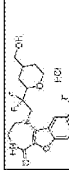
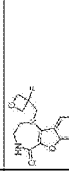
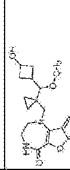
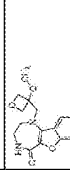
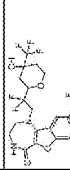
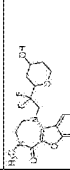
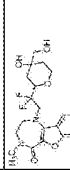
[表1-1]

実施例番号	Structure	備考	1H-NMR (400 MHz)	MS (M+H)	MS (M-H)	hPim1 Ki (nM)
1		4種の異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.07-1.16 (1H, m), 1.26-1.36 (1H, m), 1.67-1.85 (3H, m), 1.92-1.99 (1H, m), 3.23-3.35 (3H, m), 3.38-3.74 (6H, m), 3.89-3.92 (0.85H, m), 4.00-4.02 (0.15H, m), 4.59 (0.15H, d, J = 2.4 Hz), 4.74 (0.85H, d, J = 4.9 Hz), 7.75-7.80 (2H, m), 8.02 (1H, t, J = 4.4 Hz), 8.41 (1H, s).	399	397	0.6973
2		4種の異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.46-1.55 (0.6H, m), 1.57-1.84 (4.6H, m), 1.88-2.03 (1.8H, m), 3.02-3.08 (0.4H, m), 3.34-3.54 (5.2H, m), 3.56-3.70 (2.4H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.03 (1H, br s), 8.36 (0.4H, s), 8.38 (0.6H, s).	408	406	1.1154
3		8種の異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.82 (2.6H, d, J = 6.6 Hz), 0.93 (0.4H, d, J = 6.9 Hz), 1.15-1.25 (1H, m), 1.37-1.40 (1H, m), 1.68-1.75 (1H, m), 1.80-1.83 (1H, m), 1.94-1.97 (1H, m), 2.93 (1H, t, J = 11.4 Hz), 3.07-3.14 (1H, m), 3.27-3.29 (3H, m), 3.42-3.69 (4H, m), 3.77 (1H, dd, J = 11.4, 4.5 Hz), 4.68 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.77 (2H, s), 8.02 (1H, t, J = 4.5 Hz), 8.40 (1H, s).	413	411	0.6062
4		4種の異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20-1.39 (3H, m), 1.53-1.72 (2H, m), 1.83-1.97 (1H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 3.23-3.36 (2H, m), 3.40-3.57 (3H, m), 3.59-3.70 (2H, m), 3.72-3.82 (2H, m), 4.18 (0.9H, s), 4.37 (0.1H, s), 4.47 (0.1H, br s), 4.58 (0.9H, t, J = 5.6 Hz), 7.73-7.83 (2H, m), 7.97-8.08 (1H, m), 8.44 (1H, s).	429	427	0.4418
5		光学体 オキセパン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例6のジアステレオマー	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.55-2.08 (8H, m), 3.45-3.97 (10H, m), 6.46 (1H, s), 7.55-7.70 (2H, m), 8.32 (1H, s).	413	N.D.	1.1126
6		光学体 オキセパン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例5のジアステレオマー	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.57-2.07 (8H, m), 3.43-4.18 (10H, m), 6.62 (1H, s), 7.56-7.69 (2H, m), 8.34 (1H, t, J = 3.0 Hz).	413	N.D.	0.9275
7		光学体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置は推定トランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.36-1.46 (1H, m), 1.54-1.64 (1H, m), 1.64-1.79 (3H, m), 1.84-2.06 (3H, m), 3.23-3.37 (2H, m), 3.39-3.72 (8H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.67 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.78 (2H, s), 8.02-8.05 (1H, m), 8.38 (1H, s).	452	450	0.4683

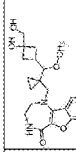
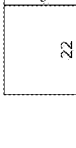
[0388] [表1-2]

8		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置はシス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35 (1H, d, J = 9.3 Hz), 1.59-1.72 (4H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 3.21-3.28 (3H, m), 3.39-3.52 (4H, m), 3.57 (1H, br s), 3.66-3.75 (2H, m), 4.53 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.78 (2H, s), 8.04 (1H, t, J = 5.1 Hz), 8.38 (1H, s).	399	397	6.2202
9		4種の異性体の混合物	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.25-2.08 (9H, m), 3.37-4.05 (11H, m), 6.39 (1H, s), 7.58-7.67 (2H, m), 8.34 (1H, s).	427	N.D.	0.4815
10		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例510のジアステレオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25-1.42 (2H, m), 1.79 (1H, d, J = 10.5 Hz), 1.94 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.33-3.38 (2H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 3.50-3.56 (2H, m), 3.62-3.82 (2H, m), 3.94 (1H, dd, J = 11.1, 5.5 Hz), 3.99-4.27 (2H, m), 4.97 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.78 (2H, s), 8.09 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.34 (1H, s).	435	433	0.0412
11		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置はトランス 実施例120のジアステレオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (3H, s), 1.38-1.66 (4H, m), 3.27-3.41 (2H, m), 3.45-3.61 (2H, m), 3.66-3.80 (2H, m), 3.93-4.31 (3H, m), 4.53 (1H, s), 7.78 (2H, br s), 8.07 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, br s).	449	447	0.0596
12		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置はシス 実施例110のジアステレオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.23 (3H, s), 1.47-1.68 (4H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.45-3.60 (3H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 3.91 (1H, dd, J = 11.6, 4.3 Hz), 3.97-4.13 (1H, m), 4.16-4.32 (1H, m), 4.78 (1H, br s), 7.76-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, br s).	449	447	0.0388
13		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか あるいはシス／トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.30 (1H, d, J = 12.9 Hz), 1.50 (1H, d, J = 12.9 Hz), 1.61-1.65 (2H, m), 3.22 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.33-3.36 (2H, br m), 3.53 (2H, qd, J = 16.0, 4.8 Hz), 3.70-3.82 (2H, m), 3.96-4.25 (3H, m), 4.48 (1H, s), 4.73 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.78 (2H, s), 8.09 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.36 (1H, s).	465	463	0.0210
14		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例150のジアステレオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13-1.19 (2H, m), 1.58-1.82 (3H, m), 3.26-3.76 (10H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 7.78 (2H, d, J = 1.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.35 (1H, s).	449	N.D.	0.0334

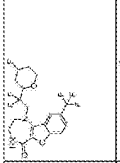
[0389] [表1-3]

15		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置は シス又はトランスのいずれか 実施例14のジアステレオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.16-1.99 (5H, m), 3.24-4.29 (12H, m), 7.79 (2H, s), 8.06-8.11 (1H, m), 8.35 (1H, s).	449	N.D.	0.0289
16			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.31 (2H, m), 3.44 (2H, t, J = 3.5 Hz), 4.17 (2H, d, J = 22.7 Hz), 4.74 (4H, td, J = 20.40, 8.6 Hz), 7.80 (2H, d, J = 1.2 Hz), 8.10 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.26 (1H, s).	359	357	10.8761
17		4種の異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.40-0.46 (1H, m), 0.49-0.54 (1H, m), 0.57-0.64 (2H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 2.12-2.33 (3H, m), 2.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.21-3.29 (3H, m), 3.45 (2.4H, s), 3.49 (0.6H, s), 3.51-3.54 (2H, m), 3.76-3.86 (2H, m), 4.82 (0.2H, d, J = 5.8 Hz), 4.90 (0.8H, d, J = 6.5 Hz), 7.73-7.80 (2H, m), 8.04 (1H, t, J = 4.1 Hz), 8.65 (1H, s).	439	437	0.2341
18			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.29-3.32 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 3.6 Hz), 3.99 (2H, s), 4.50 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.71 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 1.2 Hz), 8.07 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.37 (1H, d, J = 0.7 Hz).	371	369	13.9035
19		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置は シス又はトランスのいずれか あるいはシス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.71-1.76 (2H, m), 2.09-2.19 (2H, m), 3.35-3.39 (2H, m), 3.49-3.58 (3H, m), 3.87-4.37 (4H, m), 6.38 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 1.2 Hz), 8.08 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.31 (1H, s).	503	501	0.1009
20		4種の異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.23-1.40 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.39-4.30 (10H, m), 4.95 (0.8H, d, J = 4.9 Hz), 5.48 (0.2H, d, J = 3.5 Hz), 7.78 (2H, dd, J = 10.6, 9.2 Hz), 8.33 (1H, s).	449	N.D.	0.3800
21		4種の異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.28-1.92 (4H, m), 3.04 (3H, s), 3.17-3.22 (2H, m), 3.47-4.46 (9H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 7.75-7.80 (2H, m), 8.35 (1H, s).	479	477	0.3300

[0390] [表1-4]

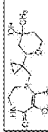
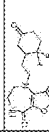
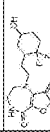
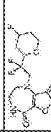
22		ラセミ体 シクロブタン環上の置換基の相対配置は推定 シス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.38-0.43 (1H, m), 0.48-0.54 (1H, m), 0.56-0.63 (2H, m), 1.23-1.30 (2H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 2.05-2.25 (3H, m), 2.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.18-3.23 (4H, m), 3.45 (3H, s), 3.48-3.54(1H, m), 3.75 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.41 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.65 (1H, s), 7.73-7.79 (2H, m), 8.03 (1H, t, J = 4.4 Hz), 8.65 (1H, s).	469	467	0.8483
23		ラセミ体 シクロブタン環上の置換基の相対配置は推定 トランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.38-0.43 (1H, m), 0.49-0.54 (1H, m), 0.61-0.66 (2H, m), 1.24-1.28 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 2.82-2.90 (1H, m), 3.12 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.17-3.27 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.53-3.56 (1H, m), 3.83 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.51 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.61 (1H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 8.05-8.07 (1H, m), 8.73 (1H, s).	469	467	0.8049
24			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.93-1.11 (2H, m), 1.11-1.31 (3H, m), 1.59-1.87 (6H, m), 3.27-3.34 (2H, m), 3.38 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.42-3.47 (2H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 7.99 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.06 (1H, s).	367	365	17.0021
25			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99-1.02 (2H, m), 1.18-1.29 (4H, m), 1.57-1.77 (7H, m), 3.30-3.31 (2H, m), 3.39-3.40 (2H, m), 3.52-3.54 (2H, m), 7.78-7.81 (2H, m), 7.99 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.05 (1H, s).	381	379	11.0093
26		ラセミ体 テトラヒドロフラン環上の置換基の相対配置は シス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.54-1.62 (1H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 3.23-3.29 (2H, m), 3.44-3.60 (4H, m), 3.56-3.64 (2H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.14-4.20 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.75-7.80 (2H, m), 8.04 (1H,br, s), 8.40 (1H, s).	385	383	27.3532
27		テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置は シス又はトランスのいずれか あるいはシス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.16-1.24 (3H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.76-1.84(1H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 3.35-3.59 (4H, m), 3.69-3.82 (2H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.08-4.43(2H, m), 4.96 (1H, t, J = 4.5 Hz), 7.74-7.79 (2H, m), 7.97 (1H, t, J = 4.3 Hz), 8.38 (1H, d, J = 5.5 Hz).	449	447	0.1868
28		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.54-1.65 (1H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 3.21-3.35 (5H, m), 3.40-3.77 (8H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.04 (1H, t, J = 4.5 Hz), 8.41 (1H, s).	385	383	0.4408

[0391] [表1-5]

29		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置は 推定トランス 実施例39のジアステレオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.74-2.05 (4H, m), 3.26-3.42 (2H, m), 3.50 (1H, dd, J = 13.6, 1.8 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 13.6, 4.5 Hz), 3.68-3.89 (2H, m), 3.98-4.35 (3H, m), 5.16 (1H, d, J = 48.4 Hz), 7.77-7.80 (2H, m), 8.09 (1H, t, J = 4.5 Hz), 8.33 (1H, s).	437	435	0.1248
30		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置は シスまたはトランスのいずれか あるいはシス／トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.08 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.38 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 3.34-3.37 (2H, m), 3.48-3.59 (2H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 3.79-3.83 (1H, m), 3.95-4.24 (3H, m), 4.25 (1H, s), 4.28 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.07 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.36 (1H, s)	493	491	0.0577
31		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置は シスまたはトランスのいずれか あるいはシス／トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.45-0.47 (2H, m), 0.53-0.61 (2H, m), 1.22-1.33 (2H, m), 1.69-1.73 (2H, m), 3.18 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.27-3.39 (6H, m), 3.51-3.52 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 11.3, 3.7 Hz), 4.71 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.75-7.78 (2H, m), 8.06 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.72 (1H, s).	425	423	0.1795
32		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.27 (1H, d, J = 15.3 Hz), 2.38 (1H, d, J = 14.3 Hz), 2.60-2.73 (2H, m), 3.28-3.62 (4H, m), 3.78 (1H, td, J = 11.7, 2.8 Hz), 4.07-4.39 (4H, m), 7.75-7.84 (2H, m), 8.11 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.36 (1H, br s).	433	431	0.0922
33		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置は シスまたはトランスのいずれか あるいはシス／トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.67 (2H, t, J = 12.7 Hz), 1.83 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.95 (1H, d, J = 14.6 Hz), 2.12 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.35-3.39 (2H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.63-3.67 (3H, m), 4.02-4.23 (4H, m), 4.72 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.78 (2H, d, J = 0.9 Hz), 8.08 (1H, t, J = 5.1 Hz), 8.31 (1H, s).	488	486	0.0793
34		4種の異性体の混合物	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.51-1.54 (1H, m), 1.66-1.89 (2H, m), 1.98-2.09 (1H, m), 3.26 (2.4H, s), 3.28 (0.6H, s), 3.44-3.64 (4H, m), 3.67-3.74 (3H, m), 3.87-4.15 (3H, m), 4.21-4.34 (1H, m), 6.69-6.76(1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 8.32-8.34 (1H, s)	479	477	0.0286
35		ラセミ体 テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置は シスまたはトランスのいずれか 実施例36のジアステレオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.37-0.61 (4H, m), 1.08 (3H, s), 1.31-1.41 (4H, m), 3.2-3.35 (3H, m), 3.44-3.48(1H, m), 3.56-3.64 (2H, m), 3.71 (1H, dd, J = 10.5, 4.0 Hz), 3.82 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.22 (1H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 8.04 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.69 (1H, s).	439	437	0.2978

[0392]

[表1-6]

36		異性体 テトラヒドピラン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例350のジアステレオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.43-0.48 (2H, m), 0.54-0.57 (2H, m), 1.10 (3H, s), 1.40 (2H, d, J = 12.5 Hz), 1.45-1.56 (2H, m), 3.18 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.26-3.30 (3H,m), 3.38-3.47 (3H, m), 3.63 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 11.8, 4.4 Hz), 4.49 (1H, s), 7.77-7.78 (2H, m), 8.05 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.70 (1H, s).	439	437	0.2219
37		異性体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.70-1.73 (1H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.29-2.43 (4H, m), 2.52-2.59 (3H, m), 3.35-3.36 (3H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 7.80 (2H, s), 8.02 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.07 (1H, s).	431	429	0.4593
38		異性体 シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか あるいはシス／トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.24 (1H, q, J = 10.6 Hz), 1.36 (1H, q, J = 13.9 Hz), 1.66-1.67 (1H, m), 1.84 (2H, d, J = 12.9 Hz), 2.03 (4H, t, J = 16.4 Hz), 3.31-3.39 (3H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 4.79 (1H, br s), 7.79 (2H, s), 8.01 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.05 (1H, s).	433	431	0.1885
39		異性体 テトラヒドピラン環上の置換基の相対配置は推定シス 実施例296のジアステレオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.52-1.69 (2H, m), 2.02-2.27 (2H, m), 3.30-3.60 (5H, m), 3.81-3.91 (1H, m), 3.96-4.32 (3H, m), 4.77-5.00 (1H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.05 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.31 (1H, s).	437	435	0.1500
40			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.24-1.29 (2H, m), 1.56-1.65 (5H, m), 3.26-3.30 (4H, m), 3.39-3.42 (2H, m), 3.54-3.58 (2H, m), 3.82-3.85 (2H, m), 7.79-7.80 (2H, m), 8.00 (1H, br s), 8.05 (1H, s).	383	N.D.	0.9688
41			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.53-1.64 (1H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 3.24-3.34 (6H, m), 3.36-3.50 (3H, m), 3.51-3.68 (3H, m), 3.75 (1H, dd, J = 11.4, 2.6 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.4, 2.3 Hz), 4.71 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.76-7.81 (2H, m), 8.04 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.41 (1H, s).	415	N.D.	0.9335
42			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.84-1.91 (2H, m), 3.24-3.31 (3H, m), 3.35-3.64 (9H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 4.66 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.76-7.81 (2H, m), 8.05 (1H, t, J = 4.6 Hz), 8.39 (1H, s).	415	N.D.	0.5674

[0393]

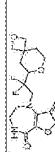
[表1-7]

43			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.14 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.81-1.92 (1H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 3.25-3.34 (3H, m), 3.41-3.64 (7H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.05 (1H, t, J = 4.4 Hz), 8.40 (1H, s).	399	397	0.7413
44			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.52-1.63 (1H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.24-3.35 (4H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 3.50-3.67 (4H, m), 3.68-3.76 (2H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.04 (1H, t, J = 4.4 Hz), 8.39 (1H, s).	399	397	1.0396
45		光化学体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.29 (1H, q, J = 12.9 Hz), 1.70-1.84 (4H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.91-3.03 (3H, m), 3.15 (1H, d, J = 14.3 Hz), 3.29-3.32 (2H, m), 3.40 (2H, d, J = 4.4 Hz), 3.59 (2H, dd, J = 10.1, 6.6 Hz), 7.80-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.07 (1H, s).	431	429	4.8039
46		光化学体	1H-NMR (DMSO-D6) δ:1.61-1.85 (4H, m), 3.29-3.41 (2H, m), 3.47-3.61 (3H, m), 3.81-4.33 (8H, m), 7.76-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.32 (1H, br s).	477	475	0.0715
47		4種の異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.11 (2H, m), 1.53-1.81 (3H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.43-3.49 (1H, m), 3.51-3.58 (2H, m), 3.73-3.78 (1H, m), 3.97-4.38 (3H, m), 4.55 (0.84H, t, J = 5.2 Hz), 4.62 (0.16H, t, J = 5.2 Hz), 7.78-7.79 (1H, m), 7.78-7.79 (1H, m), 8.08 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.35 (1H, s)	449	N.D.	0.0246
48			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.50-1.57(1H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 2.17 (1H, dd, J = 14.7, 7.3 Hz), 3.27-3.34 (3H, m), 3.40-3.42 (2H, m), 3.49-3.57 (2H, m), 3.59-3.66 (1H, m), 3.73 (1H, td, J = 8.3, 4.8 Hz), 3.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.78-7.82 (2H, m), 8.02 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.06 (1H, s).	369	N.D.	2.2398
49		4種の異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.05-1.07 (6H, m), 1.21-1.28 (2H, m), 1.54-1.61 (2H, m), 1.82 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.37-3.43 (3H, m), 3.51-3.54 (2H, m), 3.69-3.72 (1H, m), 4.00-4.27 (4H, m), 7.78-7.79 (2H, m), 8.07 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.31 (0.1H, s), 8.35 (0.9H, s).	477	475	0.0389

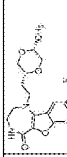
[0394] [表1-8]

50			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.50-1.57(1H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 2.17 (1H, dd, J = 14.7, 7.3 Hz), 3.27-3.34 (3H, m), 3.40-3.42 (2H, m), 3.49-3.57 (2H, m), 3.59-3.66 (1H, m), 3.73 (1H, td, J = 8.3, 4.8 Hz), 3.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.78-7.82 (2H, m), 8.02 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.06 (1H, s).	369	N.D.	3.7571
51		テセミホ テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例10のジアステレオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.48-1.52 (1H, m), 1.69-1.76 (3H, m), 3.34-3.41 (2H, m), 3.47-3.60 (2H, m), 3.72 (1H, dd, J = 11.1, 5.1 Hz), 3.77-3.83 (1H, m), 4.02-4.28 (4H, m), 4.85 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.77-7.78 (2H, m), 8.07 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.35 (1H, s).	435	433	0.0331
52		テセミホ テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例53のジアステレオマー	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.81-1.92 (2H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.25-2.28 (1H, m), 3.49-3.58 (2H, m), 3.60-3.72 (3H, m), 3.84-3.96 (2H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 4.27-4.39 (1H, m), 5.79 (1H, t, J = 56 Hz), 7.09-7.10 (1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 8.32 (1H, s)	485	483	0.1041
53		テセミホ テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例52のジアステレオマー	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.53-1.58 (1H, m), 1.80-1.91 (3H, m), 3.46-3.56 (2H, m), 3.62-3.68 (2H, m), 3.78-4.09 (4H, m), 4.23-4.34 (1H, m), 5.54 (1H, t, 56 Hz), 6.66 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 8.30 (1H, s)	485	483	0.0921
54		テセミホ テトラヒドロピラン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか あるいはシス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.51-1.62 (2H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 2.10-2.14 (1H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.47-3.53 (3H, m), 3.86-3.99 (2H, m), 4.05-4.28 (2H, m), 4.39-4.45 (1H, m), 6.78 (1H, t, J = 75.9 Hz), 7.76-7.78 (2H, m), 8.08 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.31 (1H, s).	485	483	0.1325
55		テセミホ	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.75-1.92 (3H, m), 1.99-2.19 (3H, m), 2.92-2.97 (1H, br m), 3.35-3.38 (2H, m), 3.51-3.56 (2H, m), 3.90-3.99 (4H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 7.79 (2H, d, J = 0.7 Hz), 8.09 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.18 (1H, s).	511	509	0.1153
56		テセミホ	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.33-3.38 (2H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 3.98-4.29 (3H, m), 7.77-7.80 (2H, m), 8.10 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.32 (1H, s).	421	419	0.0723

[0395] [表1-9]

57		予測体	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.70-1.82 (2H, m), 2.06-2.09 (1H, m), 2.30-2.33 (1H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.45-3.61 (3H, m), 3.67-3.70 (2H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.19-4.30 (1H, m), 4.44 (2H, s), 4.52-4.56 (2H, m), 6.66 (1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 8.30 (1H, s)	461	459	0.0448
58		実施例12由来の光学活性体 実施例596のエナンチオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.23 (3H, s), 1.47-1.68 (4H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.45-3.60 (3H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 3.91 (1H, dd, J = 11.6, 4.3 Hz), 3.97-4.13 (1H, m), 4.16-4.32 (1H, m), 4.78 (1H, br s), 7.76-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, br s).	449	447	0.0167
59		実施例12由来の光学活性体 実施例586のエナンチオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.23 (3H, s), 1.47-1.68 (4H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.45-3.60 (3H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 3.91 (1H, dd, J = 11.6, 4.3 Hz), 3.97-4.13 (1H, m), 4.16-4.32 (1H, m), 4.78 (1H, br s), 7.76-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, br s).	449	447	0.1071
60		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はトランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.95-1.05 (2H, m), 1.08-1.17 (2H, m), 1.20-1.29 (1H, m), 1.55-1.61 (2H, m), 1.74-1.82 (4H, m), 3.30-3.32 (3H, m), 3.38-3.40 (2H, m), 3.50-3.54 (2H, m), 4.48 (1H, s), 7.79-7.80 (2H, m), 8.00 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.04 (1H, s).	397	N.D.	0.2733
61		予測体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.36-2.43 (3H, m), 2.54-2.67 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 15.5, 12.7 Hz), 3.35-3.37 (2H, m), 3.52-3.56 (3H, m), 4.02-4.19 (1H, m), 4.29-4.36 (1H, m), 7.80-7.80 (2H, m), 8.11 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.18 (1H, s).	467	465	0.0391
62		予測体 シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか あるいはシス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.39-1.43 (1H, m), 1.52 (1H, q, J = 12.3 Hz), 1.87-2.12 (4H, m), 2.94-2.97 (1H, br m), 3.34-3.37 (2H, m), 3.51-3.58 (2H, m), 3.69-3.70 (1H, m), 4.10-4.21 (2H, m), 4.99 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.79 (2H, d, J = 0.9 Hz), 8.10 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.18 (1H, s).	469	467	0.0461
63			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.52-1.63 (1H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.24-3.35 (4H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 3.50-3.67 (4H, m), 3.68-3.76 (2H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.04 (1H, t, J = 4.4 Hz), 8.39 (1H, s).	399	397	0.4524

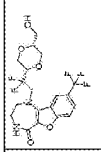
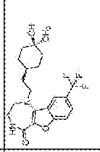
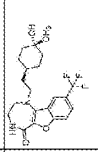
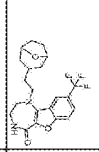
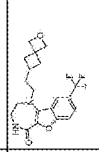
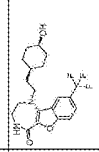
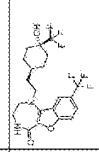
[0396] [表1-10]

64		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.14 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.81-1.92 (1H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 3.25-3.34 (3H, m), 3.41-3.64 (7H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.06 (1H, t, J = 4.4 Hz), 8.40 (1H, s).	399	N.D.	0.2630
65		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.47-1.56 (2H, m), 1.71-1.75 (2H, m), 2.23-2.30 (1H, m), 3.28-3.36 (4H, m), 3.53-3.54 (2H, m), 3.91-3.95 (2H, m), 4.11 (2H, t, J = 16.8 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.09 (1H, t, J = 5.1 Hz), 8.15 (1H, s).	419	417	0.1199
66		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (3H, s), 1.38-1.66 (4H, m), 3.27-3.41 (2H, m), 3.45-3.61 (2H, m), 3.66-3.80 (2H, m), 3.93-4.31 (3H, m), 4.53 (1H, s), 7.78 (2H, br s), 8.07 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, br s). 実施例11由来の光学活性体 実施例670のエナンチオマー	449	447	0.0283
67		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (3H, s), 1.38-1.66 (4H, m), 3.27-3.41 (2H, m), 3.45-3.61 (2H, m), 3.66-3.80 (2H, m), 3.93-4.31 (3H, m), 4.53 (1H, s), 7.78 (2H, br s), 8.07 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, br s). 実施例11由来の光学活性体 実施例660のエナンチオマー	449	447	0.2421
68		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.33-3.38 (2H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 3.98-4.29 (3H, m), 7.77-7.80 (2H, m), 8.10 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.32 (1H, s). 単一の光学活性体 実施例700のエナンチオマー	421	419	0.0461
69		1H-NMR (CDCl3) δ: 1.81-1.91 (1H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 3.40-3.57 (4H, m), 3.63-3.84 (5H, m), 3.86 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 12.2, 2.6 Hz), 4.00-4.06 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J = 11.6, 5.5 Hz), 4.84 (1H, dd, J = 11.6, 7.7 Hz), 6.63 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 1.7 Hz), 8.03-8.08 (2H, m), 8.36 (1H, d, J = 1.7 Hz).	519	N.D.	18.5323
70		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.33-3.38 (2H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 3.98-4.29 (3H, m), 7.77-7.80 (2H, m), 8.10 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.32 (1H, s). 単一の光学活性体 実施例680のエナンチオマー	421	N.D.	0.0734

[0397] [表1-11]

71			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.33 (3H, s), 1.42 (3H, s), 2.21-2.36 (1H, m), 3.33-3.41 (2H, m), 3.55-3.64 (2H, m), 3.88 (2H, dd, J = 12.7, 4.3 Hz), 4.16 (2H, dd, J = 12.7, 3.9 Hz), 4.31 (2H, t, J = 17.5 Hz), 7.80-7.80 (2H, m), 8.06 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.20 (1H, br s).	449	447	1.2987
72			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.84-1.91 (2H, m), 3.24-3.31 (3H, m), 3.35-3.64 (9H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 4.66 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.76-7.81 (2H, m), 8.05 (1H, t, J = 4.6 Hz), 8.39 (1H, s).	415	413	2.2949
73			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.55-1.66 (1H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 3.27-3.30 (2H, m), 3.35-3.51 (4H, m), 3.51-3.69 (3H, m), 3.82 (1H, dd, J = 11.6, 2.3 Hz), 3.82-3.89 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 4.25-4.33 (2H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 7.93-7.98 (2H, m), 8.04 (1H, t, J = 4.5 Hz), 8.40 (1H, s).	519	N.D.	4.7419
74			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.53-1.64 (1H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 3.24-3.34 (6H, m), 3.36-3.50 (3H, m), 3.51-3.68 (3H, m), 3.75 (1H, dd, J = 11.4, 2.6 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.4, 2.3 Hz), 4.71 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.76-7.81 (2H, m), 8.04 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.41 (1H, s).	415	N.D.	0.7383
75			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.39-1.49 (2H, m), 1.69-1.75 (2H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.02-2.06 (2H, m), 2.18-2.22 (2H, m), 2.39 (2H, td, J = 13.6, 5.8 Hz), 3.30-3.34 (2H, m), 3.42-3.44 (2H, m), 3.57-3.61 (2H, m), 7.79-7.80 (2H, m), 8.02 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.07 (1H, s).	395	393	1.6199
76		光学体	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.70-1.88 (2H, m), 3.35-3.53 (5H, m), 3.61-3.77 (7H, m), 3.84-3.87 (1H, m), 6.64 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 (1H, s)	403	N.D.	0.3986
77			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.34-3.35 (3H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 3.50-3.55 (3H, m), 3.64 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.90-3.95 (3H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 4.79 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.79-7.79 (2H, m), 8.10 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.32 (1H, s).	451	449	0.0438

[0398] [表1-12]

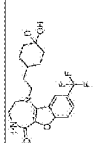
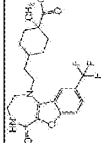
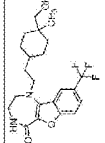
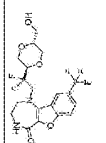
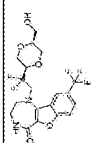
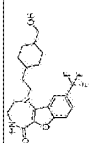
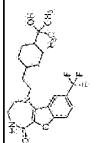
78		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.36-3.40 (2H, m), 3.47-3.60 (4H, m), 3.67-3.76 (4H, m), 3.91 (1H, dd, J = 11.9, 8.0 Hz), 3.98-4.29 (3H, m), 4.74 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.79 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.11 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.28 (1H, s).	451	449	0.2274
79		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.08 (3H, s), 1.19-1.26 (3H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.46-1.54 (4H, m), 1.58-1.64 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 3.39-3.41 (2H, m), 3.52-3.55 (2H, m), 3.91 (1H, s), 7.79-7.80 (2H, m), 8.00 (1H, t, J = 5.1 Hz), 8.06 (1H, s).	411	409	0.7045
80		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.08-1.15 (5H, m), 1.30-1.37 (3H, m), 1.48-1.55 (2H, m), 1.60-1.73 (4H, m), 3.27-3.31 (2H, m), 3.39-3.41 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 4.20 (1H, s), 7.79-7.80 (2H, m), 8.00 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.05 (1H, s).	411	409	0.2048
81		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.23-1.36 (2H, m), 1.52-1.87 (8H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 3.31-3.35 (2H, m), 3.39-3.41 (2H, m), 3.49-3.54 (2H, m), 4.25-4.26 (2H, m), 7.80-7.82 (2H, m), 8.00-8.03 (1H, m), 8.05 (1H, s).	409	407	1.1113
82		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.70-1.76 (2H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.06-2.14 (1H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 3.29-3.39 (6H, m), 4.43 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.78-7.82 (2H, m), 8.00-8.03 (2H, m).	395	N.D.	2.0597
83		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.31-1.51 (7H, m), 1.56-1.65 (4H, m), 3.20-3.46 (4H, m), 3.48-3.59 (2H, m), 3.68-3.77 (1H, m), 4.28 (1H, br s), 7.76-7.85 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 4.3 Hz), 8.05 (1H, s).	397	395	0.7617
84		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.40-1.44 (2H, m), 1.49-1.52 (2H, m), 1.65-1.72 (5H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.40-3.42 (2H, m), 3.50-3.54 (2H, m), 5.66 (1H, s), 7.80-7.82 (2H, m), 8.01-8.02 (2H, m).	465	463	0.2864

2種の異性体の混合物

[0399] [表1-13]

85			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.32-1.40 (3H, m), 1.43-1.50 (2H, m), 1.60-1.67 (4H, m), 1.72 (2H, dd, J = 11.9, 1.0 Hz), 3.27-3.35 (2H, m), 3.39-3.41 (2H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 5.64 (1H, s), 7.79-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 5.3 Hz), 8.05 (1H, s).	465	463	4.0770
86		シス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.98-1.03 (2H, m), 1.26-1.29 (3H, m), 1.56-1.60 (2H, m), 1.79-1.88 (4H, m), 2.09-2.12 (1H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.37-3.39 (2H, m), 3.52 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.78 (2H, t, J = 9.6 Hz), 7.98 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.03 (1H, s), 12.07 (1H, br s).	425	423	4.0634
87			1H-NMR (CDCl3) δ: 1.69 (1H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.15-2.17 (2H, m), 2.963.04 (2H, m), 3.08-3.11 (2H, m), 3.49-3.50 (4H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 6.38 (1H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 7.88 (1H, m)	431	N.D.	1.9700
88		シス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.03-1.13 (2H, m), 1.30-1.36 (3H, m), 1.60 (2H, dt, J = 11.2, 5.5 Hz), 1.76-1.87 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 3.39-3.40 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 3.99 (1H, tt, J = 10.8, 4.7 Hz), 6.69 (0.15H, t, J = 76.8 hz), 6.70 (0.85H, t, J = 76.8 Hz), 7.78-7.82 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.04 (1H, s).	447	445	6.9505
89		シス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.05-1.46 (6H, m), 1.49-1.56 (1H, m), 1.57-1.72 (4H, m), 3.12 (1H, d, J = 5.9 Hz), 3.28-3.34 (3H, m), 3.38-3.42 (2H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.80 (0.5H, s), 3.98 (0.5H, s), 4.30 (0.5H, t, J =5.6 Hz), 4.44 (0.5H, t, J = 6.0 Hz), 7.77-7.82 (2H, m), 8.00 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.04 (0.5H, br s), 8.06 (0.5H, br s).	427	425	0.0329
90			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18-1.45 (7H, m), 1.49-1.56 (2H, m), 1.57-1.65 (2H, m), 3.12 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.28-3.34 (2H, m), 3.38-3.42 (2H, m), 3.51-3.57 (2H, m), 3.80 (1H, s), 4.44 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.77-7.82 (2H, m), 8.00 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.06 (1H, br s).	427	425	0.0091
91		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.96-1.25 (5H, m), 1.55-1.61 (2H, m), 1.74-1.82 (4H, m), 3.28-3.31 (2H, m), 3.38-3.41 (2H, m), 3.50-3.54 (2H, m), 4.45 (1H, s), 7.79-7.80 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, m), 8.04 (1H, s)	398	N.D.	0.1984

[0400] [表1-14]

92		シス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.96-1.25 (0.9H, m), 1.36-1.47 (5.74H, m), 1.53-1.61 (3.64H, m), 1.74-1.82 (0.72H, m), 3.28-3.31 (2H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 3.50-3.54 (2H, m), 4.25 (0.82H, s), 4.45 (0.18H, s), 7.77-7.82 (2H, m), 8.01 (1H, m), 8.05 (1H, s)	398	N.D.	0.7073
93		シス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88-0.93 (4H, m), 1.18 (3H, s), 1.35-1.36 (1H, m), 1.56-1.60 (5H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 3.28-3.31 (2H, m), 3.37-3.39 (2H, m), 3.49-3.51 (2H, m), 7.79 (2H, s), 8.00-8.04 (2H, m).	439	437	5.1494
94		シス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, s), 0.98-1.31 (5H, m), 1.56-1.63 (6H, m), 3.05 (0.4H, d, J = 5.5 Hz), 3.24 (1.6H, d, J = 5.3 Hz), 3.29-3.31 (2H, m), 3.39-3.40 (2H, m), 3.51-3.56 (2H, m), 4.31 (0.8H, t, J = 5.3 Hz), 4.41 (0.2H, t, J = 5.4 Hz), 7.79 (2H, s), 8.01-8.06 (2H, m).	425	423	0.1291
95			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.34-3.35 (3H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 3.50-3.55 (3H, m), 3.64 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.90-3.95 (3H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 4.79 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.79-7.79 (2H, m), 8.10 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.32 (1H, s).	451	449	0.0443
96			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.36-3.40 (2H, m), 3.47-3.60 (4H, m), 3.67-3.76 (4H, m), 3.91 (1H, dd, J = 11.9, 8.0 Hz), 3.98-4.29 (3H, m), 4.74 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.79 (2H, d, J = 0.9 Hz), 8.11 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.28 (1H, s).	451	449	0.0283
97		シス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90-1.01 (2H, m), 1.30-1.81 (10H, m), 3.20 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.27-3.29 (3H, m), 3.40-3.40 (2H, m), 3.48-3.56 (2H, m), 4.32-4.34 (1H, m), 7.79 (2H, s), 8.01-8.05 (2H, m).	411	409	0.1075
98		シス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.95-1.00 (10H, m), 1.13-1.21 (2H, m), 1.59-1.65 (2H, m), 1.77-1.83 (4H, m), 3.29-3.31 (2H, m), 3.37-3.40 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.94 (0.1H, s), 3.98 (0.9H, s), 7.79-7.80 (2H, m), 8.00-8.04 (2H, m).	439	437	1.0728

[0401] [表1-15]

99		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置は推定トランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.31 (2H, dd, J = 6.5, 4.6 Hz), 0.46 (2H, dd, J = 6.5, 4.6 Hz), 0.83-1.00 (3H, m), 1.20-1.26 (3H, m), 1.59 (2H, dd, J = 16.1, 6.8 Hz), 1.68 (2H, d, J = 9.9 Hz), 1.82 (2H, d, J = 10.9 Hz), 3.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 3.29-3.31 (1H, m), 3.37-3.39 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.81 (1H, s), 7.79-7.80 (2H, m), 8.01-8.04 (2H, m).	437	435	0.0764
100		シスとトランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.95-1.01 (2H, m), 1.30-1.39 (3H, m), 1.58-1.62 (2H, m), 1.71 (2H, d, J = 10.6 Hz), 1.82 (2H, d, J = 10.9 Hz), 2.00-2.06 (1H, m), 2.54 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.29-3.31 (2H, m), 3.40-3.40 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.78-7.81 (2H, m), 8.00-8.04 (2H, m).	438	436	0.9998
101		シスとトランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.03-1.13 (2H, m), 1.31-1.37 (3H, m), 1.60-1.66 (4H, m), 1.81 (2H, d, J = 10.6 Hz), 2.53-2.58 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.29-3.32 (2H, m), 3.37-3.40 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 8.1 Hz), 7.80 (2H, s), 8.01-8.04 (2H, m).	452	N.D.	0.7750
102		シスとトランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.32-1.38 (3H, m), 1.56-1.74 (8H, m), 3.30-3.32 (2H, m), 3.39-3.41 (2H, m), 3.52-3.56 (2H, m), 7.79-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.05 (1H, s).	441	439	5.4689
103		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.86-0.92 (4H, s), 1.54-1.62 (1H, m), 1.76-1.83 (1H, m), 3.19-3.24 (1H, m), 3.37-3.49 (3H, m), 3.51-3.68 (5H, m), 3.71-3.74 (1H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 7.74-7.80 (1H, m), 7.74-7.80 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.49 (1H, s)	411	N.D.	0.0577
104		シスとトランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99-1.02 (2H, m), 1.29-1.31 (3H, m), 1.57-1.59 (2H, m), 1.74-1.82 (4H, m), 2.00-2.03 (1H, m), 3.29-3.31 (2H, m), 3.40-3.41 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 8.1 Hz), 6.63 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.00-8.04 (2H, m).	424	422	0.8185
105		シスとトランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.15 (2H, dd, J = 24.4, 12.2 Hz), 1.39-1.52 (3H, m), 1.65 (2H, dd, J = 16.1, 8.0 Hz), 1.89 (2H, d, J = 9.7 Hz), 1.98 (2H, d, J = 10.6 Hz), 2.70-2.72 (1H, br m), 3.31-3.33 (2H, m), 3.41-3.43 (2H, m), 3.58 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 4.5 Hz), 8.08 (1H, s), 13.56 (1H, s).	448	446	0.6066

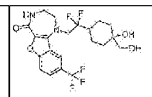
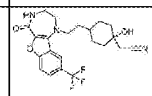
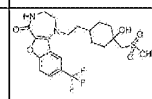
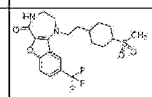
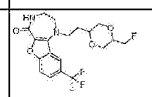
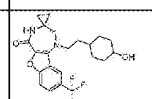
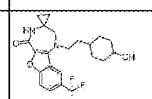
[0402] [表1-16]

106			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.08-1.37 (4H, m), 1.82-1.94 (5H, m), 3.27-3.41 (3H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 16.6 Hz), 4.61 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.77-7.80 (2H, m), 8.08 (1H, t, J = 4.3 Hz), 8.14 (1H, br s).	433	431	0.0409
107		シスとトランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.08-1.37 (0.8H, m), 1.40-1.46 (1.6H, m), 1.57-1.78 (4.8H, m), 1.82-1.97 (1.8H, m), 3.27-3.41 (2.2H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 3.83-3.87 (0.8H, m), 4.09 (2H, t, J = 16.6 Hz), 4.38 (0.8H, d, J = 2.8 Hz), 4.61 (0.2H, d, J = 4.4 Hz), 7.77-7.80 (2H, m), 8.09 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.14-8.16 (1H, m).	433	431	0.0862
108			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.23-1.26 (3H, m), 1.34-1.42 (2H, m), 1.47-1.60 (8H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.39-3.40 (2H, m), 3.51-3.57 (4H, m), 3.95 (1H, s), 4.32 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.00 (1H, t, J = 5.3 Hz), 8.05 (1H, s).	441	439	0.2977
109			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.05-1.17 (2H, m), 1.28 (2H, td, J = 12.3, 3.3 Hz), 1.34-1.41 (1H, m), 1.59-1.71 (8H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 3.39-3.40 (2H, m), 3.50-3.56 (4H, m), 4.22 (1H, s), 4.32 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.00 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.04 (1H, s).	441	439	0.1931
110		シスとトランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.30 (2H, dt, J = 8.3, 3.2 Hz), 0.44-0.48 (2H, m), 0.85-0.98 (2H, m), 1.16-1.25 (2H, m), 1.39-1.45 (3H, m), 1.65-1.78 (5H, m), 3.30-3.32 (2H, m), 3.41 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.48-3.57 (2H, m), 4.75 (0.5H, s), 4.81 (0.5H, s), 7.79-7.80 (2H, m), 8.03-8.08 (2H, m).	437	435	0.1331
111		シスとトランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.32 (2H, dd, J = 6.4, 4.3 Hz), 0.62-0.65 (2H, m), 1.20-1.37 (5H, m), 1.62-1.74 (6H, m), 3.31-3.32 (2H, m), 3.40-3.41 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 8.3 Hz), 3.63 (0.9H, s), 3.67 (0.1H, s), 4.84 (0.1H, s), 4.92 (0.9H, s), 7.79-7.81 (2H, m), 7.99-8.07 (2H, m).	453	451	0.0110
112		シスとトランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.22-1.25 (1H, m), 1.30-1.53 (8H, m), 1.59-1.63 (2H, m), 3.08 (2H, s), 3.23-3.25 (3H, m), 3.28-3.30 (2H, m), 3.40-3.42 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 8.2 Hz), 4.05 (0.9H, s), 4.18 (0.1H, s), 7.78-7.81 (2H, m), 8.00 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.05 (1H, s).	441	N.D.	1.0328

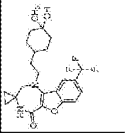
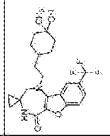
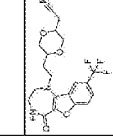
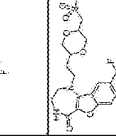
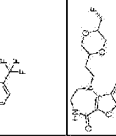
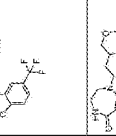
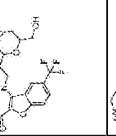
[0403] [表1-17]

113			1H-NMR (CDCl3) δ: 1.70 (6H, s), 1.97-2.01 (2H, m), 3.50-3.51 (2H, m), 3.53-3.57 (2H, m), 3.62-3.63 (2H, m), 6.48 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.94 (1H, s)	395	N.D.	0.7262
114		光化体 シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス 実施例115のジアステレオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.56-1.67 (1H, m), 1.81-1.92 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J = 11.3, 10.3 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 11.0, 10.3 Hz), 3.23-3.46 (4H, m), 3.49-3.77 (6H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.03 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.18 (1H, s).	399	397	0.7077
115		光化体 シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はトランス 実施例114のジアステレオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.80-1.90 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 3.25-3.34 (4H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 3.55-3.70 (3H, m), 3.85-3.96 (2H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.07 (1H, t, J = 4.4 Hz), 8.39 (1H, s).	399	397	0.6723
116		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (4H, s), 1.23 (1H, m), 1.29-1.46 (6H, m), 1.49-1.52 (4H, m), 3.12 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.43 (2H, s), 3.64-3.68 (2H, m), 3.79 (1H, s), 4.44 (1H, t, J = 6.0 H), 7.75-7.81 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m), 8.12-8.13 (1H, m)	453	451	0.0092
117		シス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.36-1.43 (1H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.15-2.29 (2H, m), 3.30-3.32 (3H, m), 3.36-3.42 (5H, m), 4.37 (0.5H, t, J = 5.2 Hz), 4.46 (0.5H, t, J = 5.3 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.01-8.05 (2H, m).	383	381	0.8012
118		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例119の立体異性体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38-1.45 (4H, m), 1.62-1.83 (7H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 3.40-3.42 (2H, m), 3.49-3.54 (2H, m), 3.72 (2H, td, J = 16.0, 6.3 Hz), 4.95 (1H, s), 5.13 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.02-8.05 (2H, m).	477	475	0.1273
119		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例118の立体異性体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.30-1.45 (5H, m), 1.59-1.78 (6H, m), 3.30-3.32 (2H, m), 3.39-3.41 (2H, m), 3.52-3.56 (2H, m), 3.74 (2H, td, J = 16.1, 6.5 Hz), 4.93 (1H, s), 5.14 (1H, t, J = 6.5 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 4.4 Hz), 8.05 (1H, s).	477	475	0.1444

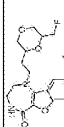
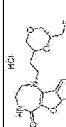
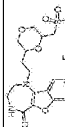
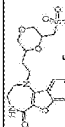
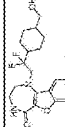
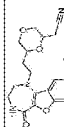
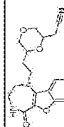
[0404] [表1-18]

120		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35-1.41 (2H, m), 1.49-1.52 (2H, m), 1.61-1.67 (4H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 3.15 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.32-3.36 (2H, m), 3.52-3.54 (2H, m), 3.98 (1H, s), 4.09 (2H, t, J = 16.6 Hz), 4.54 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.09 (1H, t, J = 5.1 Hz), 8.16 (1H, s).	463	461	0.0060
121		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置は推定シス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.31-1.35 (5H, m), 1.56-1.65 (6H, m), 2.55 (2H, s), 3.29-3.31 (2H, m), 3.40-3.41 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.77 (1H, s), 7.78-7.81 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.06 (1H, s).	436	N.D.	0.7049
122		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置は推定シス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.32-1.42 (5H, m), 1.50-1.53 (2H, m), 1.60-1.63 (2H, m), 1.85 (2H, d, J = 11.8 Hz), 2.99 (3H, s), 3.20 (2H, s), 3.30-3.32 (2H, m), 3.39-3.41 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.71 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.00 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.06 (1H, s).	489	487	0.5317
123		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置は推定トランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.05-1.15 (2H, m), 1.28-1.46 (3H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.98-3.08 (1H, m), 3.27-3.35 (2H, m), 3.37-3.44 (2H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 8.02 (1H, t, J = 5.0 Hz), 8.05 (1H, s).	459	457	0.7845
124		ラセミ体 ジオキサン環上の置換基の相対配置はトランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.53-1.65 (1H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 3.25-3.49 (6H, m), 3.50-3.87 (6H, m), 4.36 (1H, ddd, J = 15.6, 10.4, 4.0 Hz), 4.48 (1H, ddd, J = 15.4, 10.4, 3.9 Hz), 7.76-7.82 (2H, m), 8.05 (1H, t, J = 4.4 Hz), 8.38 (1H, s).	417	415	1.1610
125		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置は推定トランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.87 (4H, s), 0.94-1.16 (4H, m), 1.23 (1H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 1.72-1.82 (4H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.42 (2H, s), 3.62-3.66 (2H, m), 4.48 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.75-7.82 (1H, m), 7.75-7.82 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.14 (1H, s)	423	N.D.	0.0592
126		シス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (4H, s), 0.94-1.23 (0.85H, m), 1.40-1.56 (9.47H, m), 1.70-1.85 (0.68H, m), 3.41-3.43 (2H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 4.27 (0.83 H, d, J = 3.2 Hz), 4.49 (0.17 H, d, J = 3.2 Hz), 7.76-7.81 (1H, m), 7.76-7.81 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.14 (1H, s)	423	N.D.	0.4640

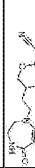
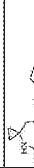
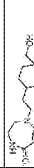
[0405] [表1-19]

127		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例1280の立体異性体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (4H, s), 1.08 (3H, s), 1.20-1.26 (3H, m), 1.32-1.53 (8H, m), 3.43 (2H, s), 3.63-3.67 (2H, m), 3.90 (1H, s), 7.75-7.81 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, s)	437	N.D.	0.0532
128		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例1270の立体異性体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.86 (4H, s), 1.02-1.11 (5H, m), 1.22-1.35 (3H, m), 1.48-1.57 (4H, m), 1.65-1.68 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.60-3.65 (2H, m), 4.20 (1H, s), 7.74-7.79 (1H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.12 (1H, s)	437	N.D.	0.0310
129		ラセミ体 シオキサン環上の置換基の相対配置はトランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.53-1.64 (1H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J = 17.0, 7.0 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 17.0, 4.3 Hz), 3.25-3.35 (4H, m), 3.35-3.69 (5H, m), 3.69-3.77 (1H, m), 3.79-3.87 (2H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.05 (1H, t, J = 4.5 Hz), 8.37 (1H, s).	424	422	1.1843
130		ラセミ体 シオキサン環上の置換基の相対配置はトランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.55-1.66 (1H, m), 1.91 (1H, s), 2.99 (3H, s), 3.21-3.48 (8H, m), 3.51-3.67 (3H, m), 3.78-3.89 (2H, m), 3.89-3.98 (1H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.04 (1H, t, J = 4.6 Hz), 8.37 (1H, s).	477	475	1.1630
131		ラセミ体 シオキサン環上の置換基の相対配置はシス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.83-1.91 (2H, m), 3.24-3.36 (3H, m), 3.42-3.78 (8H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 4.56 (1H, ddd, J = 46.3, 10.0, 4.5 Hz), 4.74 (1H, ddd, J = 48.2, 10.0, 7.4 Hz), 7.76-7.81 (2H, m), 8.06 (1H, t, J = 4.3 Hz), 8.37 (1H, s).	417	415	0.1408
132		ラセミ体 シオキサン環上の置換基の相対配置はシス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.57-1.68 (1H, m), 1.78-1.89 (1H, m), 3.07-3.17 (2H, m), 3.22-3.35 (3H, m), 3.35-3.46 (3H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.57-3.65 (1H, m), 3.65-3.81 (3H, m), 4.65 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.75-7.80 (2H, m), 7.97-8.02 (1H, m), 8.12 (1H, s).	415	413	3.5933
133		ラセミ体 シオキサン環上の置換基の相対配置はトランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.77-1.87 (2H, m), 3.25-3.50 (6H, m), 3.52-3.70 (7H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 4.64 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.74-7.81 (2H, m), 7.98-8.06 (1H, m), 8.33 (1H, s).	415	413	1.5817

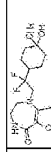
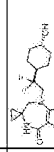
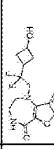
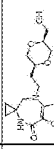
[0406] [表1-20]

134		光学体 シオキサン環上の置換基の相対配置はシス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.62-1.73 (1H, m), 1.82-1.92 (1H, m), 3.11-3.44 (6H, m), 3.49-3.58 (1H, m), 3.62-3.81 (5H, m), 4.30 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.42 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.77-7.79 (2H, m), 7.99-8.03 (1H, m), 8.13 (1H, s).	417	415	0.7533
135		光学体 シオキサン環上の置換基の相対配置はトランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.83-1.91 (2H, m), 3.25-3.46 (5H, m), 3.53-3.60 (3H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 3.90-4.01 (2H, m), 4.42-4.71 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 8.01-8.05 (1H, m), 8.33 (1H, s).	417	415	0.6605
136		光学体 シオキサン環上の置換基の相対配置はシス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.63-1.77 (1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.11-3.25 (4H, m), 3.25-3.37 (3H, m), 3.42-3.54 (2H, m), 3.68-3.80 (4H, m), 3.98-4.06 (1H, m), 7.75-7.83 (2H, m), 7.97-8.03 (1H, m), 8.07 (1H, s).	477	475	16.0465
137		光学体 シオキサン環上の置換基の相対配置はトランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.80-1.95 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.24-3.59 (8H, m), 3.65-3.78 (4H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.25-4.32 (1H, m), 7.74-7.81 (2H, m), 7.95-8.03 (1H, m), 8.23 (1H, s).	477	475	5.3557
138		シス/トランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91-0.97 (1H, m), 1.24-1.45 (4H, m), 1.50-1.70 (1H, m), 1.81-1.94 (4H, m), 3.21-3.24 (2H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.52-3.54 (2H, m), 4.06-4.14 (2H, m), 4.42 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, m), 7.79 (1H, m), 8.09 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.16 (1H, s)	447	445	0.0151
139		光学体 シオキサン環上の置換基の相対配置はシス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.62-1.74 (1H, m), 1.83-1.94 (1H, m), 2.53-2.74 (2H, m), 3.11-3.19 (2H, m), 3.26-3.38 (3H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 3.67-3.82 (5H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 7.99-8.04 (1H, m), 8.11 (1H, s).	424	422	3.6933
140		光学体 シオキサン環上の置換基の相対配置はトランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.79-1.92 (2H, m), 2.77-2.84 (1H, m), 2.99-3.07 (1H, m), 3.27-3.51 (7H, m), 3.64-3.79 (3H, m), 3.86-3.93 (1H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 7.98-8.03 (1H, m), 8.30 (1H, s).	424	422	5.7971

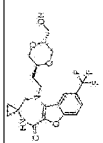
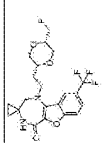
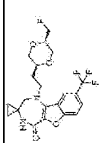
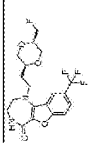
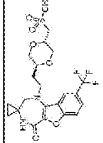
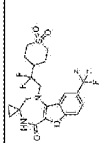
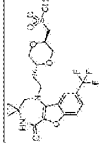
[0407] [表1-21]

141		ラセミ体 ジオキサン環上の置換基の相対配置はシス	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.80-1.90 (1H, m), 1.95-2.07 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.06-3.12 (1H, m), 3.42-3.54 (4H, m), 3.56-3.88 (8H, m), 4.31-4.38 (1H, m), 6.96 (1H, br s), 7.59-7.68 (2H, m), 8.29 (1H, s).	477	475	10.3016
142		ラセミ体 ジオキサン環上の置換基の相対配置はシス	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.80-2.00 (2H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 2.88-2.99 (1H, m), 3.39-3.54 (4H, m), 3.56-3.71 (3H, m), 3.73-3.87 (4H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 6.61 (1H, s), 7.59-7.70 (2H, m), 8.32 (1H, s).	424	422	4.4031
143		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.59-1.78 (6H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.12-2.22 (3H, m), 3.28-3.40 (8H, m), 4.37 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.80-7.81 (2H, m), 8.02-8.05 (2H, m).	423	421	0.9474
144		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.32-1.41 (5H, m), 1.51-1.65 (6H, m), 3.29-3.32 (2H, m), 3.40-3.41 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 8.2 Hz), 4.02 (1H, s), 4.14 (1H, s), 4.44 (1H, s), 7.79-7.81 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.06 (1H, s).	429	427	0.8007
145		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置は推定トランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (4H, s), 0.98-1.11 (2H, m), 1.32-1.43 (3H, m), 1.51-1.57 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m), 2.07-2.10 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.97-3.05 (1H, m), 3.43 (2H, s), 3.65-3.69 (2H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.15 (1H, s)	485	483	0.4793
146			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.04-1.17 (4H, m), 1.22-1.31 (1H, m), 1.44-1.50 (2H, m), 1.54-1.64 (4H, m), 3.16 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.28-3.35 (4H, m), 3.39-3.41 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 4.21 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.27 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.00 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.05 (1H, s).	441	439	0.0231
147		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例1480の立体異性体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.11 (3H, s), 1.23-1.33 (2H, m), 1.59-1.69 (6H, m), 1.85 (1H, m), 3.34-3.36 (2H, m), 3.52-3.54 (2H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 4.04-4.12 (2H, m), 7.79 (1H, m), 7.79 (1H, m), 8.09 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.15 (1H, s)	447	445	0.2129

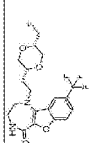
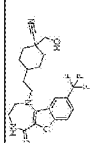
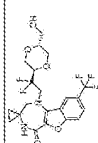
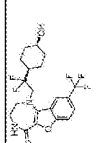
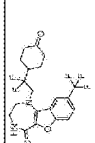
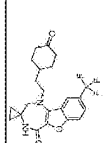
[0408] [表1-22]

148		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか 実施例147の立体異性体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.11 (3H, s), 1.29-1.43 (4H, m), 1.60-1.62 (2H, m), 1.80-1.82 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.51-3.53 (2H, m), 4.07-4.15 (2H, m), 4.41 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.79 (1H, m), 8.10 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.15 (1H, s)	447	445	0.1143
149		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置は準定トランス	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.84-0.93 (4H, m), 1.08-1.20 (2H, m), 1.21-1.35 (2H, m), 1.83-1.93 (4H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.50-3.55 (2H, m), 4.13-4.27 (2H, m), 4.61 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.73-7.79 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.26 (1H, s).	459	457	0.0337
150		シクロヘキサン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.22-1.45 (5H, m), 1.65-1.90 (6H, m), 3.29-3.32 (2H, m), 3.40-3.53 (6H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 7.79-7.81 (2H, m), 8.01-8.06 (2H, m).	429	427	0.1299
151		シクロブタン環上の置換基の相対配置はシス又はトランスのいずれか	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.79-1.91 (2H, m), 2.23-2.39 (3H, m), 3.29-3.38 (2H, m), 3.48-3.55 (2H, m), 3.90-4.03 (3H, m), 5.22 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.80 (2H, br s), 8.11 (1H, t, J = 4.6 Hz), 8.15 (1H, br s).	405	N.D.	0.9573
152			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80-0.95 (4H, m), 1.52-1.62 (1H, m), 1.76-1.86 (1H, m), 3.23-3.31 (3H, m), 3.36-3.52 (5H, m), 3.58-3.74 (2H, m), 3.78-3.87 (2H, m), 4.71 (1H, br s), 7.73-7.81 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.50 (1H, s).	441	439	0.0929
153			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.82-0.95 (4H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.45-3.80 (10H, m), 4.64 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.73-7.81 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.42 (1H, s).	441	439	0.3020
154			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.82-0.95 (4H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.45-3.80 (10H, m), 4.64 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.73-7.81 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.42 (1H, s).	441	439	0.3024

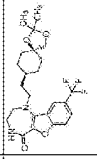
[0409] [表1-23]

155		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80-0.95 (4H, m), 1.52-1.62 (1H, m), 1.76-1.86 (1H, m), 3.23-3.31 (3H, m), 3.36-3.52 (5H, m), 3.58-3.74 (2H, m), 3.78-3.87 (2H, m), 4.71 (1H, br s), 7.73-7.81 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.50 (1H, s).	441	439	0.2210	
156		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.82-0.95 (4H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 3.37-3.46 (2H, m), 3.52-3.88 (8H, m), 4.55 (1H, ddd, J = 46.2, 10.0, 4.5 Hz), 4.75 (1H, ddd, J = 48.3, 10.0, 7.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 8.17 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 1.5 Hz).	443	441	0.0103	
157		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.82-0.95 (4H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 3.37-3.46 (2H, m), 3.52-3.88 (8H, m), 4.55 (1H, ddd, J = 46.2, 10.0, 4.5 Hz), 4.75 (1H, ddd, J = 48.3, 10.0, 7.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 8.17 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 1.5 Hz).	443	441	0.2345	
158		1H-NMR (CDCl3) δ: 1.80-1.91 (1H, m), 1.94-2.06 (1H, m), 3.42-3.58 (4H, m), 3.59-3.85 (6H, m), 3.86-3.96 (2H, m), 4.60 (1H, ddd, J = 46.4, 9.8, 4.5 Hz), 4.76 (1H, ddd, J = 47.6, 9.8, 6.8 Hz), 6.76 (1H, br s), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.4 Hz).	417	N.D.	1.3598	
159		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80-0.95 (4H, m), 1.53-1.64 (1H, m), 1.77-1.88 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.21-3.46 (6H, m), 3.50-3.57 (1H, m), 3.59-3.68 (1H, m), 3.74-3.87 (3H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 7.72-7.81 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.46 (1H, s).	503	501	0.1638	
160		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.86-0.96 (4H, m), 1.93 (2H, q, J = 12.4 Hz), 2.21-2.46 (3H, m), 3.10-3.33 (4H, m), 3.56 (2H, s), 4.30 (2H, t, J = 16.9 Hz), 7.75-7.82 (2H, m), 8.12 (1H, br s), 8.31 (1H, br s).	493	491	0.0982	
161		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80-0.95 (4H, m), 1.53-1.64 (1H, m), 1.77-1.88 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.21-3.46 (6H, m), 3.50-3.57 (1H, m), 3.59-3.68 (1H, m), 3.74-3.87 (3H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 7.72-7.81 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.46 (1H, s).	503	501	0.1882	

[0410] [表1-24]

162			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.83-1.91 (2H, m), 3.24-3.36 (3H, m), 3.42-3.78 (8H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 4.56 (1H, ddd, J = 46.3, 10.0, 4.5 Hz), 4.74 (1H, ddd, J = 48.2, 10.0, 7.4 Hz), 7.76-7.81 (2H, m), 8.06 (1H, t, J = 4.3 Hz), 8.37 (1H, s).	417	415	0.0917
163		ジスパランス異性体の混合物	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.21-1.28 (4.2H, m), 1.64-1.66 (3.8H, m), 1.83-1.88 (3H, m), 3.26-3.29 (2H, m), 3.39-3.41 (3.3H, m), 3.47-3.56 (2.7H, m), 5.31 (0.3H, t, J = 5.5 Hz), 5.35 (0.7H, t, J = 5.7 Hz), 7.77-7.80 (2H, m), 7.99-8.03 (2H, m).	436	434	0.0445
164			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90-0.91 (4H, m), 3.34-3.37 (1H, m), 3.43-3.66 (6H, m), 3.92-3.94 (3H, m), 4.16-4.43 (2H, m), 4.81 (1H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.41 (1H, s).	477	475	0.0193
165			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.40-1.46 (2H, m), 1.57-1.78 (6H, m), 1.91-1.97 (1H, s), 3.32-3.36 (2H, m), 3.52-3.54 (2H, m), 3.83-3.87 (1H, m), 4.08 (2H, t, J = 16.8 Hz), 4.38 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.79-7.80 (2H, m), 8.09 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.16 (1H, s).	433	431	0.1040
166			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.64-1.80 (2H, m), 2.10-2.34 (4H, m), 2.40-2.59 (3H, m), 3.29-3.41 (2H, m), 3.50-3.61 (2H, m), 4.17 (2H, t, J = 16.8 Hz), 7.80 (2H, br s), 8.11 (1H, t, J = 5.1 Hz), 8.16 (1H, br s).	431	429	0.1890
167			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.887 (4H, s), 1.36-1.46 (2H, m), 1.60-1.66 (2H, m), 1.77-1.83 (1H, m), 2.00-2.04 (2H, m), 2.16-2.20 (2H, m), 2.31-2.41 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.67-3.72 (2H, m), 7.74-7.80 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.14 (1H, s)	421	419	N.T.

[0411] [表1-25]

実施例番号	Structure	備考	1H-NMR (400 MHz)	MS (M+H)	MS (M-H)	hPim1 Ki (nM)
2-01			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25-1.45 (11H, m), 1.60-1.70 (6H, m), 3.27-3.35 (2H, m), 3.37-3.42 (2H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.65 (2H, s), 7.78-7.81 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 4.6 Hz), 8.06 (1H, s).	467	465	1.602
2-02			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20-1.50 (3H, m), 1.58-1.76 (6H, m), 1.90-2.0 (2H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 3.40-3.42 (2H, m), 3.54-3.58 (2H, m), 4.19 (2H, s), 7.78-7.81 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.06 (1H, s).	453	451	0.43
2-03			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.17-1.48 (7H, m), 1.50-1.60 (4H, m), 3.04 (3H, s), 3.12 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.44-3.48 (2H, m), 3.53-3.60 (4H, m), 3.79 (1H, s), 4.44 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.78-7.81 (2H, m), 8.08 (1H, s).	441	N.D.	0.414
2-04			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18-1.32 (5H, m), 1.50-1.65 (4H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.21 (2H, s), 3.25 (3H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.38-3.42 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 7.78-7.81 (2H, m), 7.99 (1H, t, J = 4.4Hz), 8.05 (1H, s).	455	453	1.25
2-05			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.16-1.30 (5H, m), 1.50-1.60 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.21 (2H, s), 3.25 (3H, s), 3.45-3.48 (2H, m), 3.53-3.60 (4H, m), 7.78-7.80 (2H, m), 8.07 (1H, s).	469	N.D.	13.24
2-06			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19-1.44 (10H, m), 1.50-1.65 (4H, m), 3.13 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.19-3.24 (1H, m), 3.41-3.44 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 3.79 (1H, s), 4.43 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.76-7.81 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 3.7 Hz), 8.08 (1H, s).	441	439	0.074
2-07			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19-1.44 (10H, m), 1.50-1.65 (4H, m), 3.13 (2H, d, J = 5.3 Hz), 3.19-3.24 (1H, m), 3.41-3.44 (1H, m), 3.48-3.53 (1H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.80 (1H, s), 4.44 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.76-7.81 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 3.7 Hz), 8.08 (1H, s).	441	439	0.136

[0412] 本発明の製剤例として、下記の製剤が挙げられる。しかしながら、本発明はこれら製剤例によって限定されるものではない。

[0413] 製剤例１：カプセルの製造

１）実施例１の化合物　３０ｍｇ
２）微結晶セルロース　１０ｍｇ
３）乳糖　１９ｍｇ
４）ステアリン酸マグネシウム　１ｍｇ

１）、２）、３）及び４）を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0414] 製剤例２：錠剤の製造

１）実施例１の化合物　１０ｇ
２）乳糖　５０ｇ
３）トウモロコシデンプン　１５ｇ
４）カルメロースカルシウム　４４ｇ
５）ステアリン酸マグネシウム　１ｇ

１）、２）及び３）の全量及び３０ｇの４）を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に１４ｇの４）及び１ｇの５）を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、１錠あたり実施例１の化合物１０ｍｇを含有する錠剤１０００錠を得る。

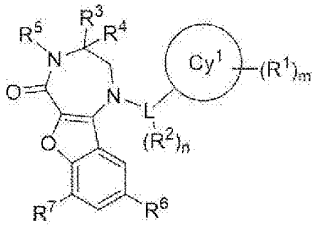
産業上の利用可能性

[0415] 式［Ｉ］の化合物又はその製薬上許容される塩は、Ｐｉｍ－１阻害活性を有するため、肺動脈性肺高血圧症、癌、乾癬、及び全身性エリテマトーデスからなる群より選択される疾患の治療又は予防に有用でありうる。

請求の範囲

[請求項1] 式［Ｉ］の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化1]



［Ｉ］

［式中、

Ｃｙ^{1}は、

（１）Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、

（２）環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子（当該硫黄原子は酸化していてもよい）からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員のヘテロシクロアルキル、

（３）Ｃ$_{5-8}$架橋シクロアルキル、

（４）環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１個含有する、７から９員の架橋ヘテロシクロアルキル、

（５）Ｃ$_{7-11}$スピロシクロアルキル、又は

（６）環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１から３個含有する、７から１１員のスピロヘテロシクロアルキル

であり；

ｍ個のＲ^{1}は、それぞれ独立して、

（１）ハロゲン、

（２）ヒドロキシ、

（３）Ｃ$_{1-6}$アルキル｛ここで、該アルキルは、

（ａ）ヒドロキシ、

（ｂ）Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、

（ｃ）シアノ、

（ｄ）ＯＣＯＲ^{11}（ここで、Ｒ^{11}は、フェニルである）、又は

（ｅ）ＳＯ$_2$Ｒ^{12}（ここで、Ｒ^{12}は、Ｃ$_{1-4}$アルキルである）で置換されてもよい｝、

（４）Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル（ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、

（５）Ｃ$_{1-4}$アルコキシ（ここで、該アルコキシは、１から３個のハロゲンで置換されてもよい）、

（６）ＣＯＲ^{13}｛ここで、Ｒ^{13}は、

（ａ）ヒドロキシ、又は

（ｂ）ＮＲ^{14}Ｒ^{15}（ここで、Ｒ^{14}及びＲ^{15}はそれぞれ独立して、水素又はＣ$_{1-4}$アルキルである）である｝、

（７）シアノ、

（８）ＳＯ$_2$Ｒ^{16}（ここで、Ｒ^{16}は、Ｃ$_{1-4}$アルキルである）、

（９）Ｃ$_{3-4}$シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、又は

（１０）トリアゾリル

であるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のＲ^{1}が一緒になってオキソを形成し；

ｎ個のＲ^{2}は、それぞれ独立して、

（１）ハロゲン、又は

（２）Ｃ$_{1-4}$アルコキシ

であるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のＲ^{2}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｃ$_{3-4}$シクロアルカンを形成し；

Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、それぞれ独立して、

（１）水素、又は

（２）Ｃ$_{1-4}$アルキル

であるか、あるいはＲ[3]及びＲ[4]が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｃ$_{3-4}$シクロアルカンを形成し；

Ｒ[5]は、水素又はＣ$_{1-4}$アルキルであり；

Ｒ[6]は、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルであり；

Ｒ[7]は、水素又はハロゲンであり；

Ｌは、直鎖Ｃ$_{1-4}$アルキレンであり；

ｍは、０、１、２、３又は４であり；

ｎは、０、１、２又は３である。］

[請求項2] Ｒ[5]が水素である、請求項１に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

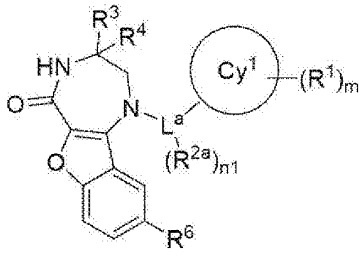
[請求項3] Ｌが、エチレン又はトリメチレンである、請求項１若しくは２に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項4] Ｒ[7]が水素である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項5] ｎ個のＲ[2]が、それぞれ独立して、ハロゲンであるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のＲ[2]が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｃ$_{3-4}$シクロアルカンを形成する、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項6] 式［ＩＩＩ］：

[化2]



［III］

［式中、

ｎ１個のＲ[2a]は、それぞれ独立してハロゲンであり；

L^aは、エチレン又はトリメチレンであり；

ｎ１は、０、１又は２であり；かつ

Cy^1、R^1、R^3、R^4、R^6及びｍは、請求項１における定義と同義である］

で示される、請求項１に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項7] Cy^1が、

（１）C_{3-7}シクロアルキル、

（２）環構成原子として炭素原子以外に、酸素及び硫黄原子（当該硫黄原子は酸化していてもよい）からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１又は２個含有する、４から７員のヘテロシクロアルキル、

（３）C_{7-11}スピロシクロアルキル、又は

（４）環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を１から３個含有する、７から１１員のスピロヘテロシクロアルキル

である、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項8] R^6が、

（１）モノフルオロメチル、

（２）ジフルオロメチル、又は

（３）トリフルオロメチル

である、請求項１から７のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項9] R^3及びR^4が、それぞれ独立して、

（１）水素、又は

（２）メチル

であるか、あるいはR^3及びR^4が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、シクロプロパンを形成する、請求項１から８のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項10] ｍ個のＲ^{1}が、それぞれ独立して、

（１）ハロゲン、

（２）ヒドロキシ、

（３）Ｃ$_{1-6}$アルキル｛ここで、該アルキルは、

（ａ）ヒドロキシ、

（ｂ）Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、

（ｃ）シアノ、又は

（ｄ）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{12}（ここで、Ｒ^{12}は、Ｃ$_{1-4}$アルキルである）で置換されてもよい｝、

（４）Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル（ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、

（５）Ｃ$_{1-4}$アルコキシ（ここで、該アルコキシは、１から３個のハロゲンで置換されてもよい）、

（６）ＣＯＲ^{13}｛ここで、Ｒ^{13}は、

（ａ）ヒドロキシ、又は

（ｂ）ＮＲ^{14}Ｒ^{15}（ここで、Ｒ^{14}及びＲ^{15}はそれぞれ独立して、水素又はＣ$_{1-4}$アルキルである）である｝、

（７）シアノ、

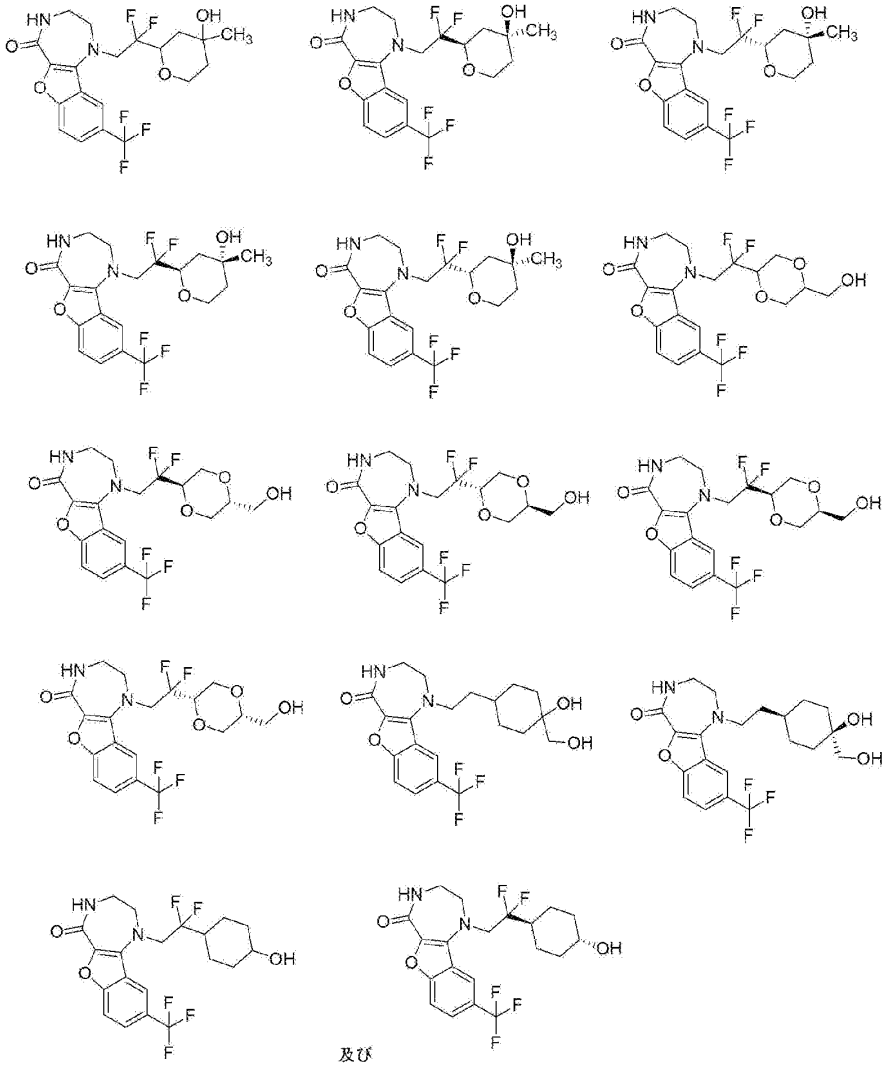
（８）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{16}（ここで、Ｒ^{16}は、Ｃ$_{1-4}$アルキルである）、又は

（９）Ｃ$_{3-4}$シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）

であるか、あるいは同一の炭素原子に結合する２個のＲ^{1}が一緒になってオキソを形成する、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項11] 下記式：

[化3]



及び

の化合物から選ばれる化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項12] 請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩と製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[請求項13] 請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、Ｐｉｍ－１阻害剤。

[請求項14] 請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、肺動脈性肺高血圧症、癌、乾癬、及び全身性エリテマトーデスからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[請求項15] 治療上有効量の請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるＰｉｍ－１を阻害する方法。

[請求項16] 治療上有効量の請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物における肺動脈性肺高血圧症、癌、乾癬、及び全身性エリテマトーデスからなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

[請求項17] Ｐｉｍ－１阻害剤を製造するための、請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[請求項18] 肺動脈性肺高血圧症、癌、乾癬、及び全身性エリテマトーデスからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための、請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[請求項19] Ｐｉｍ－１の阻害に使用するための、請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項20] 肺動脈性肺高血圧症、癌、乾癬、及び全身性エリテマトーデスからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。