明　細　書

発明の名称 ： アミド化合物およびその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、アミド化合物およびその医薬用途に関する。

より詳細には、本願発明は、レチノイド関連オーファン受容体γ（Ｒｅｔｉｎｏｉｄ－ｒｅｌａｔｅｄ　Ｏｒｐｈａｎ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｇａｍｍａ：ＲＯＲγ）抑制作用により、Ｔヘルパー１７（Ｔｈ１７）細胞の分化および活性化を抑制し、インターロイキン－１７（ＩＬ－１７）産生を抑制する化合物に関する。具体的には、本発明は、Ｔｈ１７細胞が関与する疾患、例えば、自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（Ｓｙｓｔｅｍｉｃ　ｌｕｐｕｓ　ｅｒｙｔｈｅｍａｔｏｓｕｓ：ＳＬＥ）、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病など）、アレルギー性疾患（喘息など）、ドライアイ、線維症（肺線維症、原発性胆汁性肝硬変など）および代謝性疾患（糖尿病など）に対する予防または治療のための化合物、ならびに、その用途に関する。

背景技術

[0002] ＲＯＲγはＴｈ１７細胞の分化および活性化に重要な核内受容体である。また、ＲＯＲγのスプライシングバリアントとして，ＲＯＲγｔが知られている。ＲＯＲγとＲＯＲγｔは，Ｎ末端のみが異なり，リガンド結合領域とＤＮＡ結合領域は共通である。ＲＯＲγはＴｈ１７細胞以外の組織でも発現が報告されている。ＲＯＲγの抑制によって、Ｔｈ１７細胞の分化および活性化を抑制できる。また、Ｔｈ１７細胞から産生されるＩＬ－１７は、様々なケモカイン、サイトカイン、メタロプロテアーゼそして他の炎症性メディエーターの誘導や、好中球の遊走に関わっており、ＩＬ－１７を抑制することでこれらの反応を抑制できる。また，脂肪組織におけるＲＯＲγは、脂肪生成の制御に関わっており，ＲＯＲγの抑制によって，インスリン抵抗性を

改善する。

ここでＴｈ１７細胞は、自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、Ｉ型糖尿病等）、アレルギー性疾患、ドライアイおよび線維症（肺線維症、原発性胆汁性肝硬変など）に関与していることが知られている。また、脂肪組織は、代謝性疾患に関与していることが知られている。

例えば、

ー関節リウマチに関しては、抗ＩＬ－１７抗体投与がコラーゲン誘発関節炎における腫脹や関節破壊を改善することが報告されている。

また、ＩＬ－１７欠損マウスを用いた試験において、コラーゲン誘発関節炎における腫脹や関節破壊の改善が報告されている

ー乾癬に関しては、臨床試験において、抗ＩＬ－１７抗体投与による乾癬での有効性が報告されている。

ー炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）に関しては、ナイーブＴ細胞の移入によって誘発される大腸炎モデルにおいて、ＲＯＲγＫＯマウス由来ナイーブＴ細胞の移入により、粘膜におけるＩＬ－１７の上昇が認められず、大腸炎の発症が抑制される。

ー多発性硬化症に関しては、ＲＯＲγＫＯマウスにおいて、多発性硬化症の動物モデルであるマウス実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルの病態が抑制される。

ー全身性エリテマトーデスに関しては、ＲＯＲγｔＫＯマウスで、糸球体腎炎の動物モデルであるＧＢＭ腎炎の発症抑制が認められている。ＳＬＥで合併する腎炎において抑制できる可能性がある。

ー強直性脊椎炎に関しては、抗ＩＬ－１７抗体投与による強直性脊椎炎での有効性が報告されている。

ーぶどう膜炎に関しては、ベーチェット病、サルコイドーシスおよび原田病を疾患背景としたぶどう膜炎において抗ＩＬ－１７抗体投与による有効性が

報告されている。

－リウマチ性多発性筋痛症に関しては、抗ＩＬ－１７抗体が臨床試験を実施中である。

－Ｉ型糖尿病に関しては、Ｉ型糖尿病モデルのＮＯＤマウスにおいて、抗ＩＬ－１７抗体投与による病態進行の抑制が認められる。

－アレルギー性疾患（喘息など）に関しては、ＯＶＡ感作モデルにおいて、ＲＯＲγＫＯマウスでは好酸球性肺炎症の減弱、ＣＤ４陽性リンパ球の減少、Ｔｈ２サイトカイン／ケモカインレベルの減少が認められ、アレルギー反応が抑制される。

－ドライアイに関しては、Ｔｈ１７細胞が、ドライアイの動物モデルにおいて増加していること、また抗ＩＬ－１７抗体がドライアイ患者を対象に臨床試験を実施中である。

－線維症に関しては、肺線維症の動物モデルであるブレオマイシン肺線維症モデルにおいて、抗ＩＬ－１７抗体投与で肺における炎症・線維化の抑制及び動物の生存延長が認められる。

－原発性胆汁性肝硬変については、Ｔｈ１７細胞が患者の病変部で増加しているとの報告があり，そのＴｈ１７細胞を活性化するＩＬ－２３に対する抗体が臨床試験を実施中である。

－代謝性疾患に関しては、ＲＯＲγＫＯマウスにおいて、高脂肪食負荷により誘導されるインスリン抵抗性が抑制される。

これらの知見から、ＲＯＲγアンタゴニストは、自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病など）、アレルギー性疾患（喘息など）、ドライアイ、線維症（肺線維症および原発性胆汁性肝硬変など）および代謝性疾患（糖尿病など）に対して、予防または治療に有益であると考えられる。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0003] 本発明は、新規なＲＯＲγアンタゴニストを提供することを目的とする。また、自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病など）、アレルギー性疾患（喘息など）、ドライアイ、線維症（肺線維症および原発性胆汁性肝硬変など）および代謝性疾患（糖尿病など）に対して、予防剤または治療剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

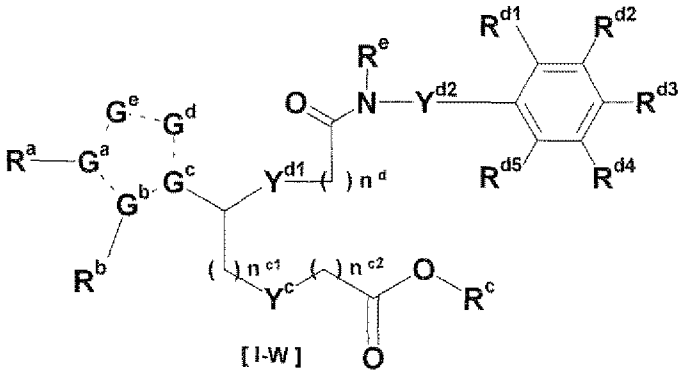
[0004] 本発明者らは、ＲＯＲγアンタゴニストであるアミド化合物を見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、以下の通りである。

[0005] ［０１］

下記一般式［Ｉ-W］で示される化合物またはその医薬上許容される塩：

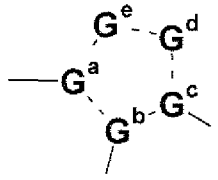
[化1]



[I-W]

［式中、

[化2]



は

[化3]



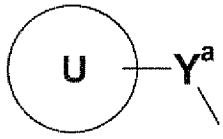
であり；

R^aは、

（１）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-12}アルキル基、または

（２）

[化4]



（式中、

Y^aは、

（ｉ）　単結合、または

（ｉｉ）　C_{1-6}アルキレン基、

環Ｕは、

（ｉ）　下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、

（ｉｉ）　下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-11}スピロ環式シクロアルキル基、または

（ｉｉｉ）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール基）であり；

R^bは、下記（１）乃至（３）から選ばれる基：

（１）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-3}アルキル基、

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{2-3}$アルケニル基、

（３）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{3-7}$シクロアルキル基、

であり；

Ｒ^{c}は、

（１）水素原子、または

（２）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、

であり；

Ｙ^{c}は、下記（１）乃至（７）から選ばれる基：

（１）単結合、

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基、

（３）－ＮＲ^{C1}－（式中、Ｒ^{C1}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基）、

（４）－Ｏ－、

（５）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{3-10}$シクロアルキレン基、

（６）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリーレン基、

（７）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよい芳香族単環複素環基

（該、芳香族単環複素環基は、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される同一または異なった１乃至４個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子数が３乃至７個である）、

であり；

Ｙ^{d1}は、

（１）単結合、または

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換

基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、

であるか；

Y^cとY^{d1}はそれぞれメチンであって、そのメチン同士が、直接結合するか、あるいは、C_{1-4}アルキレン基を介して結合し、C_{3-7}シクロアルキル環を形成してもよく；

Y^{d2}は、

（１）単結合、または

（２）C_{1-6}アルキレン基、

であり；

R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、および、R^{d5}は、同一または異なって、

下記（１）乃至（７）から選ばれる基：

（１）水素原子

（２）ハロゲン原子、

（３）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

（４）－OR^{d10}

（式中、R^{d10}は水素原子または下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基）、

（５）－$COOR^{d11}$

（式中、R^{d11}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基）、

（６）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、

（７）シアノ基、

であるか、

R^{d1}とR^{d2}、または、R^{d2}とR^{d3}は一緒になって、それらが結合しているベンゼン環に縮合した、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至４個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール環を形成してもよく；

R^eは、

（１）水素原子、または

（２）C_{1-3}アルキル基、

であるか、

R^eとR^{d1}、または、R^eとR^{d5}が一緒になってC_{1-4}アルキレンを形成してもよく；

n^{c1}は０または１乃至４の整数であり、

n^{c2}は０または１乃至３の整数であり、

n^dは０または１乃至３の整数であり、

グループＡは

（ａ）　C_{1-6}アルキル基、

（ｂ）　ハロゲン原子、および

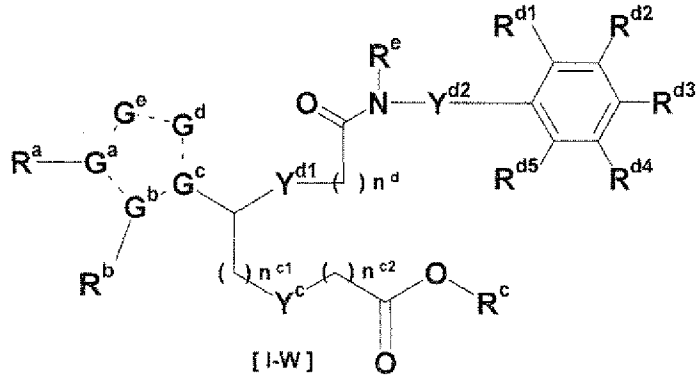
（ｃ）　－ＯＲ^{A1}（式中、R^{A1}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基）、

］。

[0006]　［０２］

下記一般式［Ｉ-W］で表される、上記［０１］に記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

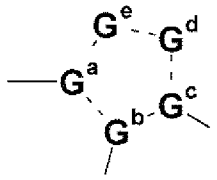
[化5]



[I-W]

［式中、

[化6]



は

[化7]



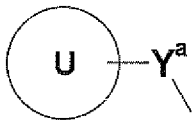
であり；

R^aが、

（１）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-12}アルキル基、または

（２）

[化8]



（式中、

Y^aは、

（ｉ）　単結合、または

（ｉｉ）　C_{1-6}アルキレン基、

環Ｕは、

（ｉ）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、または

（ｉｉ）　下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-11}スピロ環式シクロアルキル基）、

であり；

R^bは、下記（１）乃至（３）から選ばれる基：

（１）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-3}アルキル基、

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{2-3}アルケニル基、

（３）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、

であり；

R^cは、

（１）水素原子、または

（２）C_{1-6}アルキル基、

であり；

Y^cは、下記（１）乃至（７）から選ばれる基：

（１）単結合、

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、

（３）－NR^{C1}－（式中、R^{C1}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基）、

（４）－Ｏ－、

（５）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基、

（６）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリーレン基、

（７）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよい芳香族単環複素環基

（該、芳香族単環複素環基は、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される同一または異なった１乃至４個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子数が３乃至７個である）、

であり；

Y^{d1}が、

（１）単結合、または

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、

であり；

Y^{d2}が、

（１）単結合、または

（２）C_{1-6}アルキレン基、

であり；

R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、および、R^{d5}が、同一または異なって、

下記（１）乃至（４）から選ばれる基：

（１）水素原子

（２）ハロゲン原子、

（３）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

（４）－OR^{d10}

（式中、R^{d10}は水素原子または下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基）、

であるか、

R^{d1}とR^{d2}、または、R^{d2}とR^{d3}は一緒になって、それらが結合しているベンゼン環に縮合した、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至４個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール環を形成してもよく；

n^{c1}は０または１乃至３の整数であり、

n^{c2}は０または１乃至３の整数であり、

n^{d}は０または１乃至３の整数であり、

R^{e}が水素原子であり、

グループＡは

（ａ）　Ｃ$_{1-6}$アルキル基、

（ｂ）　ハロゲン原子、および

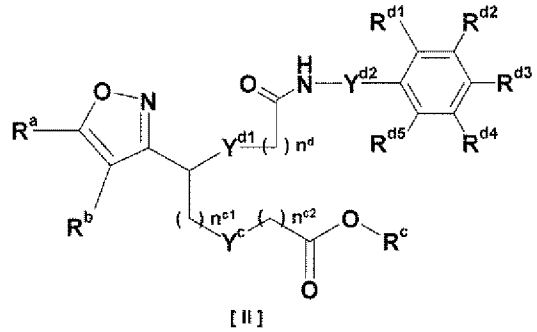
（ｃ）　－ＯＲ^{A1}（式中、Ｒ^{A1}は水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基）、

］。

[0007]　［０３］

下記一般式［ＩＩ］で表される、上記［０１］に記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

[化9]



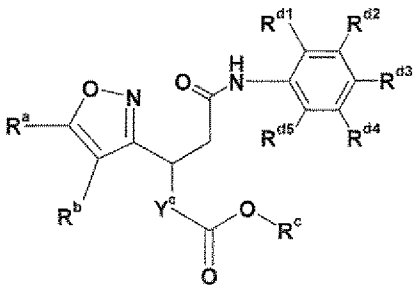
[II]

（式中、各記号は上記［０１］における定義と同義である）。

[0008]　［０４］

下記一般式［ＩＩＩ］で表される、上記［０３］に記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

[化10]



[III]

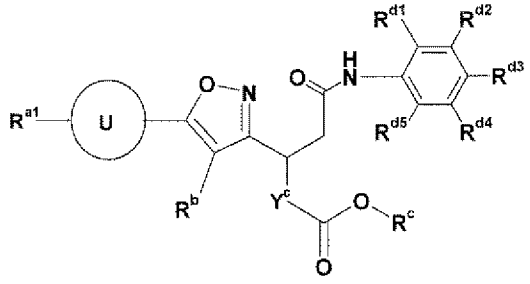
（式中、各記号は上記［０１］における定義と同義である）。

[0009]　［０５］

下記一般式［ＩＶ］で表される、上記［０４］に記載の化合物またはその

医薬上許容される塩：

[化11]



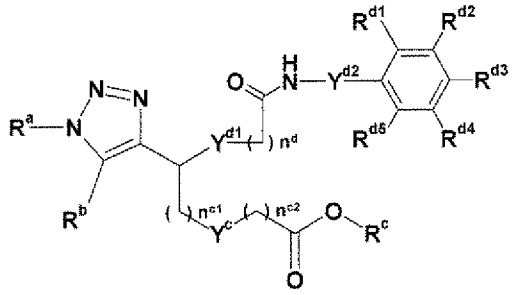
[IV]

（式中、R^{a1}はC_{1-6}アルキル基であり、その他の各記号は上記［０１］における定義と同義である）。

[0010] ［０６］

下記一般式［Ｖ］で表される、上記［０１］に記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

[化12]



[V]

（式中、各記号は上記［０１］における定義と同義である）。

[0011] ［０７］

R^bが、グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基である、上記［０１］乃至［０６］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[0012] ［０８］

R^bがシクロプロピル基である、上記［０１］乃至［０７］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[0013] ［０９］

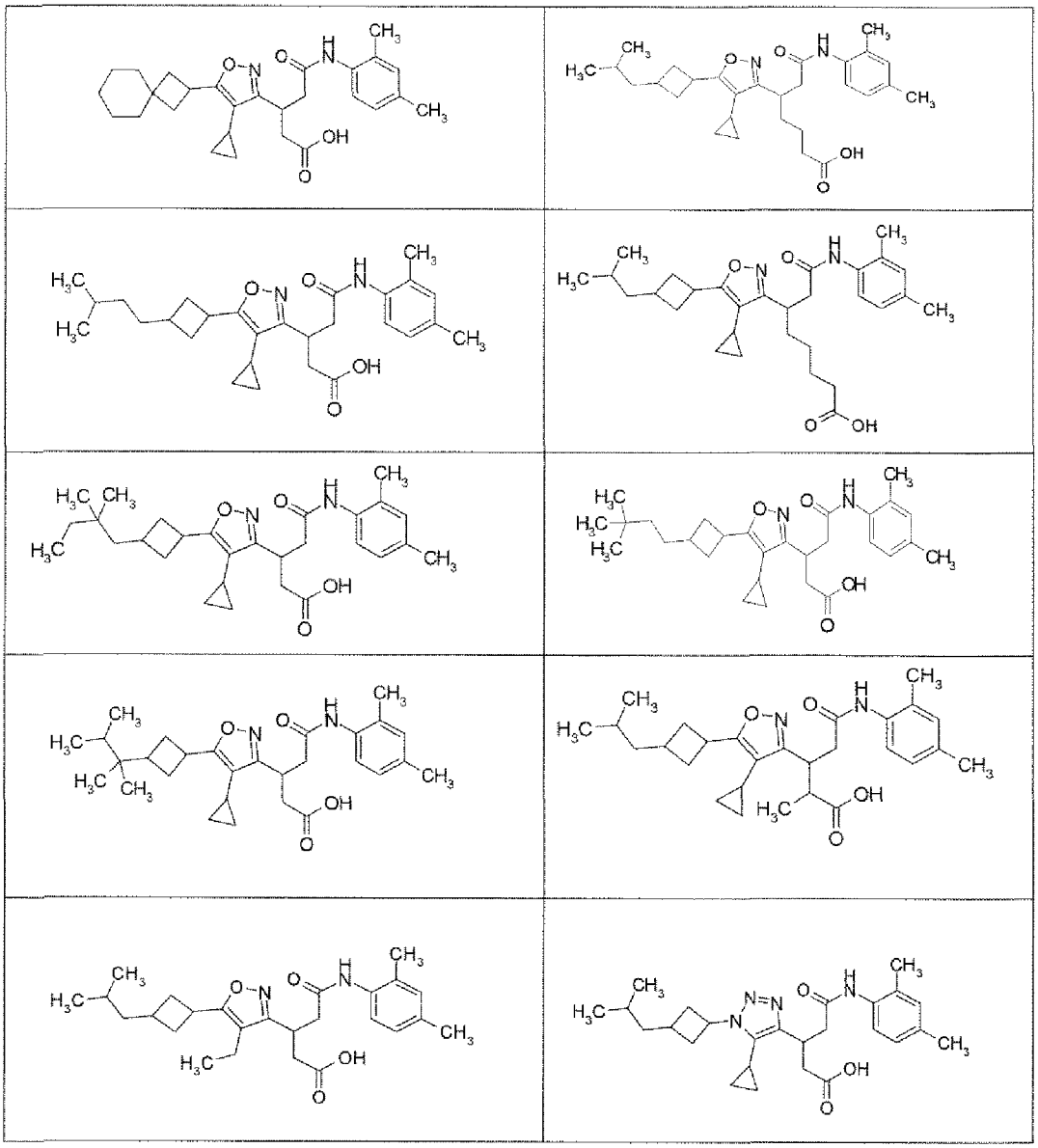
環Ｕが、グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基である、上記［０１］乃至［０８］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

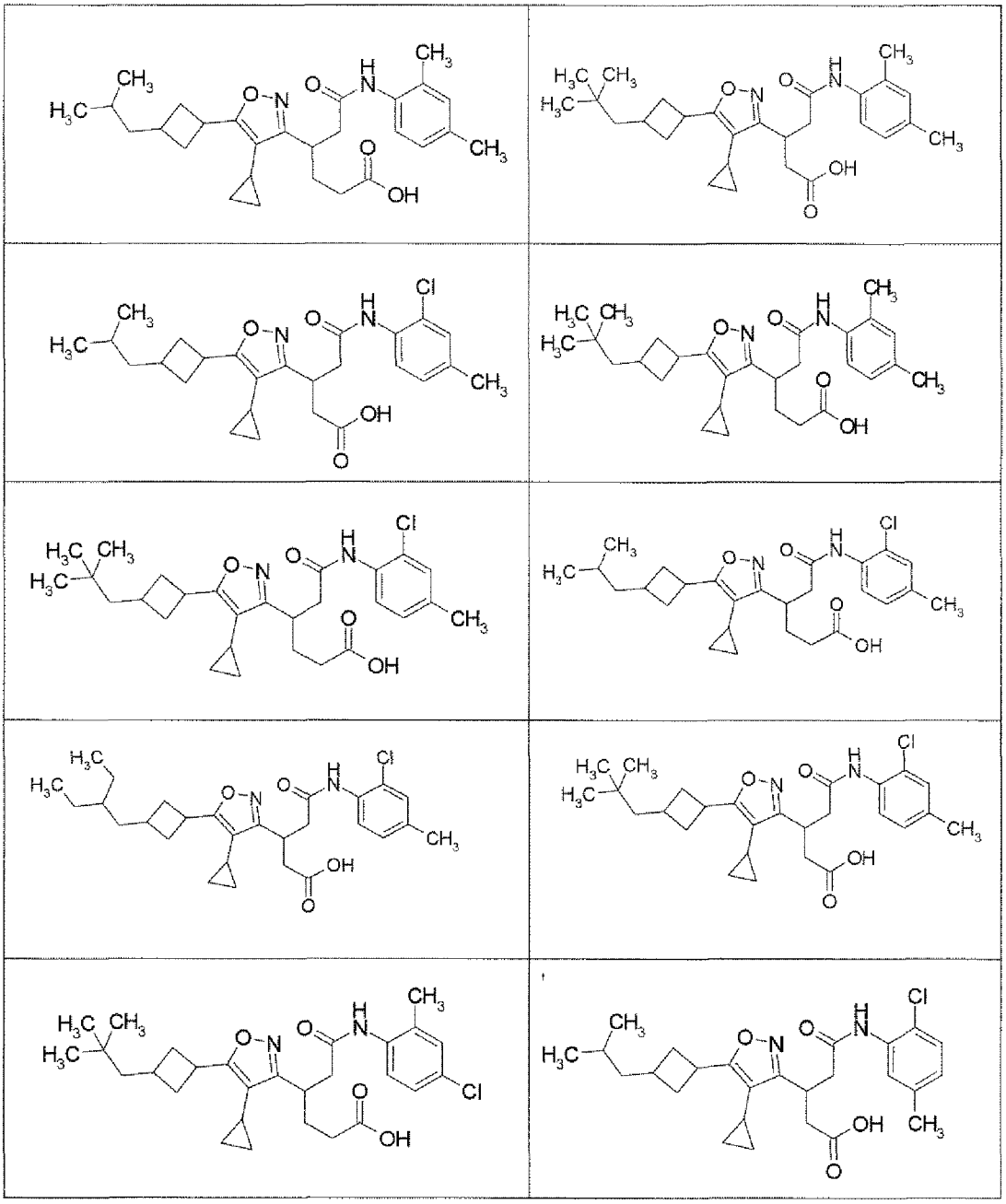
[0014] ［１０］

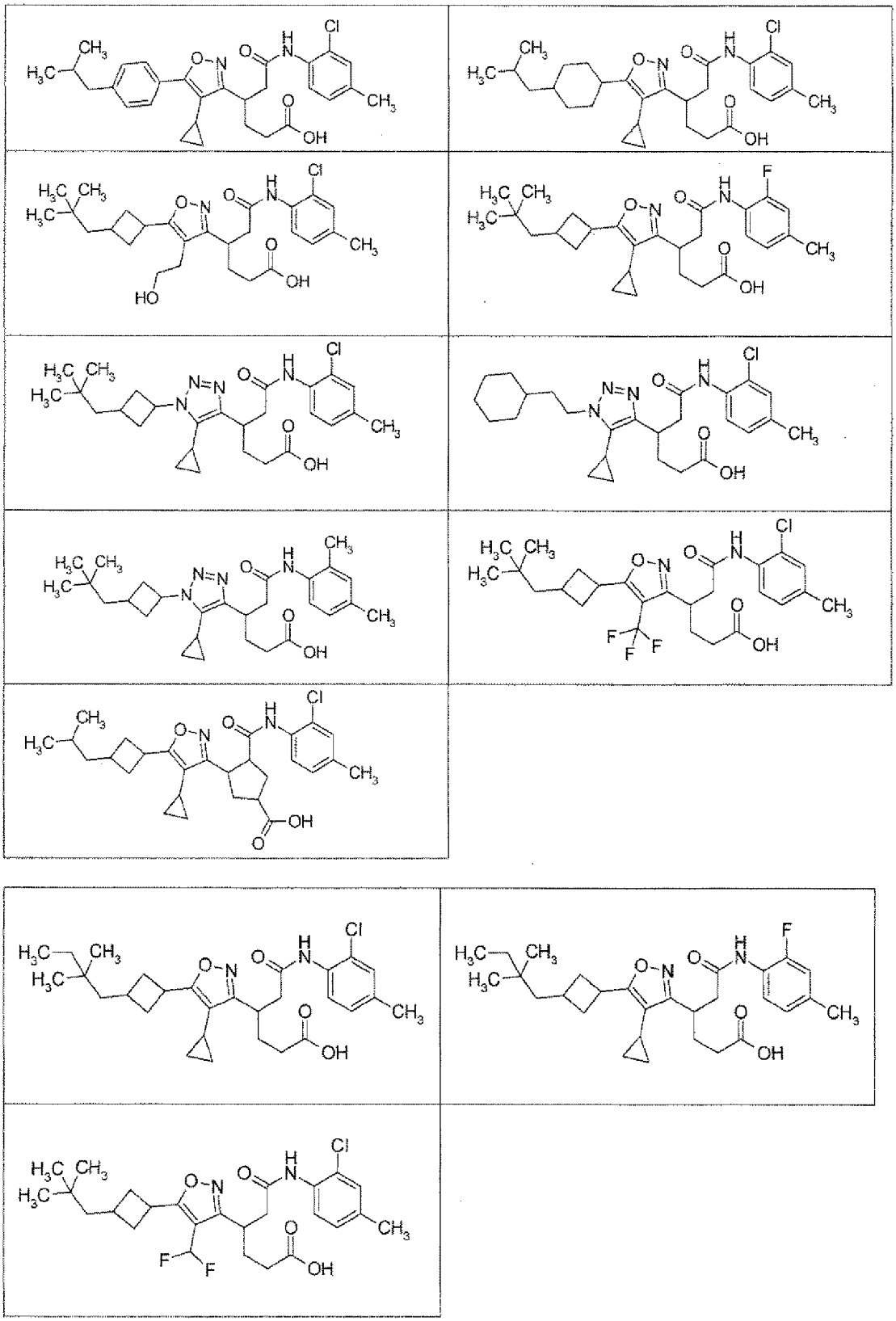
環Ｕが、グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいシクロブチル基である、上記［０１］乃至［０９］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[0015] ［１１］

下記式からなる群から選択される、上記［０１］または［０２］に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。



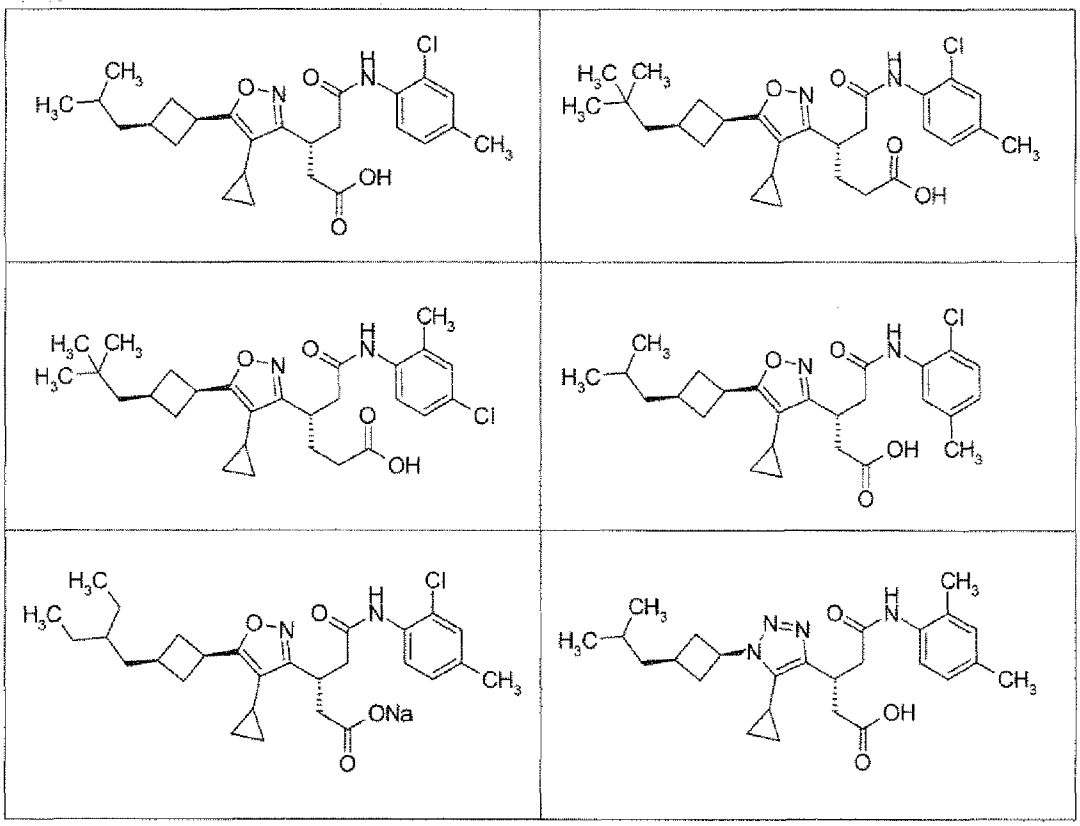




[0016] ［１２］

下記式からなる群から選択される、上記［０１］または［０２］に記載の

化合物またはその医薬上許容される塩。



[0017] ［１３］

上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、および医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

[0018] ［１４］

上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、ＲＯＲγアンタゴニスト。

[0019] ［１５］

上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、自己免疫疾患、アレルギー性疾患および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤。

[0020] ［１６］

上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤。

[0021] ［１７］

自己免疫疾患が、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病からなる群から選択される、上記［１５］または［１６］に記載の治療剤または予防剤。

[0022] ［１８］

代謝性疾患が、糖尿病である上記［１５］に記載の治療剤または予防剤。

[0023] ［１９］

哺乳動物に対し、医薬上有効量の、上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む、当該哺乳動物におけるＲＯＲγ阻害方法。

[0024] ［２０］

哺乳動物に対し、医薬上有効量の、上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む、当該哺乳動物における自己免疫疾患、アレルギー性疾患および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療または予防方法。

[0025] ［２１］

哺乳動物に対し、医薬上有効量の、上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む、当該哺乳動物における自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群から選択される疾患の治療または予防方法。

[0026] ［２２］

自己免疫疾患が、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病からなる群から選択される、上記［２０］または［２１］に記載の治療または予防方法。

[0027] ［２３］

代謝性疾患が、糖尿病である上記［２０］に記載の治療または予防方法。

[0028] ［２４］ （ａ）上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、および（ｂ）自己免疫疾患、アレルギー性疾患および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の別の治療剤または予防剤を少なくとも１つ含有する、自己免疫疾患、アレルギー性疾患および代謝性疾患からなる群から選択される疾患を治療または予防するための医薬組成物。

[0029] ［２５］ （ａ）上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、および（ｂ）自己免疫疾患、アレルギー性疾患および代謝性疾患からなる群より選ばれる疾患の別の治療剤または予防剤の少なくとも１つを、同時に、別々にまたは連続的に使用する、組み合わせ医薬。

[0030] ［２６］ ＲＯＲγアンタゴニストを製造するための、上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

[0031] ［２７］ 自己免疫疾患、アレルギー性疾患および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤を製造するための、上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

[0032] ［２８］ 自己免疫疾患が、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病からなる群から選択される、上記［２７］に記載の使用。

[0033] ［２９］

代謝性疾患が、糖尿病である上記［２７］に記載の使用。

[0034] ［３０］ 自己免疫疾患、アレルギー性疾患および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療または予防に使用するための、上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[0035] ［３１］ 上記［１５］に記載の治療剤または予防剤、及び該治療剤また

は予防剤を自己免疫疾患、アレルギー性疾患および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療および／または予防の用途に使用することができることを記載した該治療剤または予防剤に関する記載物を含む、商業パッケージ。

[0036] ［３２］ 上記［２５］に記載の組み合わせ医薬、及び該組み合わせ医薬を自己免疫疾患、アレルギー性疾患および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療および／または予防の用途に使用することができることを記載した該組み合わせ医薬に関する記載物を含む、商業パッケージ。

[0037] ［３３］ 上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病など）、アレルギー性疾患（喘息など）、ドライアイ、線維症（肺線維症および原発性胆汁性肝硬変など）および代謝性疾患（糖尿病など）からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤。

[0038] ［３４］ （ａ）上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、および

（ｂ）自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病など）、アレルギー性疾患（喘息など）、ドライアイ、線維症（肺線維症および原発性胆汁性肝硬変など）および代謝性疾患（糖尿病など）

からなる群から選択される疾患の別の治療剤または予防剤を少なくとも１つ含有する、

自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病など）、アレルギー性疾患（喘息など）、ドライアイ、線維症（肺線維症および原発性胆汁性肝

硬変など）および代謝性疾患（糖尿病など）からなる群から選択される疾患を治療または予防するための医薬組成物。

[0039] ［３５］ （ａ）上記［０１］乃至［１２］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、および

（ｂ）自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病など）、アレルギー性疾患（喘息など）、ドライアイ、線維症（肺線維症および原発性胆汁性肝硬変など）および代謝性疾患（糖尿病など）からなる群より選ばれる疾患の別の治療剤または予防剤の少なくとも１つを、同時に、別々にまたは連続的に使用する、組み合わせ医薬。

[0040] 下記［１０２］から［１２２］の一般式の各記号の定義は［１０１］の一般式［Ｉ］の各記号の定義である。

具体的には、下記［１０２］から［１２２］の一般式中の記号

R^a、

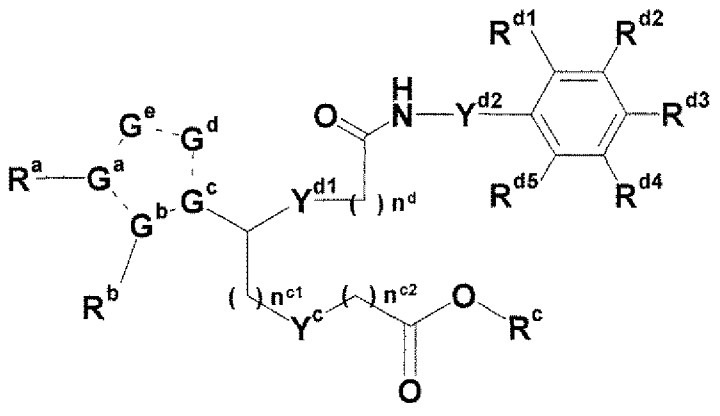
Y^cとY^{d1}、

R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、および、R^{d5}

は［１０１］の一般式［Ｉ］の記号と同義である。

［１０１］ 下記一般式［Ｉ］で示される化合物またはその医薬上許容される塩：

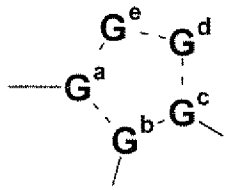
[化13]



[Ｉ]

［式中、

［化14］



は

［化15］



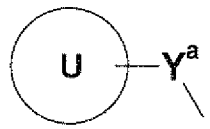
であり；

R^aは、

（１）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-12}アルキル基、または

（２）

［化16］



（式中、

Y^aは、

（ｉ）　単結合、または

（ｉｉ）　C_{1-6}アルキレン基、

環Ｕは、

（ｉ）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、または

（ｉｉ）　下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-11}スピロ環式シクロアルキル基）、

であり；

R^bは、下記（１）乃至（３）から選ばれる基：

（１）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-3}アルキル基、

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{2-3}アルケニル基、

（３）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、

であり；

R^cは、

（１）水素原子、または

（２）C_{1-6}アルキル基、

であり；

Y^cは、下記（１）乃至（７）から選ばれる基：

（１）単結合、

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、

（３）－ＮＲ^{C1}－（式中、R^{C1}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基）、

（４）－Ｏ－、

（５）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基、

（６）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリーレン基、

（７）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよい芳香族単環複素環基

（該、芳香族単環複素環基は、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される同一または異なった１乃至４個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子数が３乃至７個である）、

であり；

Y^{d1}は、

（１）単結合、または

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、

であり；

Y^{d2}は、

（１）単結合、または

（２）C_{1-6}アルキレン基、

であり；

R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、および、R^{d5}は、同一または異なって、

下記（１）乃至（４）から選ばれる基：

（１）水素原子

（２）ハロゲン原子、

（３）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

（４）－OR^{d10}

（式中、R^{d10}は水素原子または下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基）、

であるか、

R^{d1}とR^{d2}、または、R^{d2}とR^{d3}は一緒になって、それらが結合しているベンゼン環に縮合した、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至４個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール環を形成してもよく；

n^{c1}は０または１乃至３の整数であり、

n^{c2}は０または１乃至３の整数であり、

n^{d}は０または１乃至３の整数であり、

グループＡは

（ａ）　C_{1-6}アルキル基、

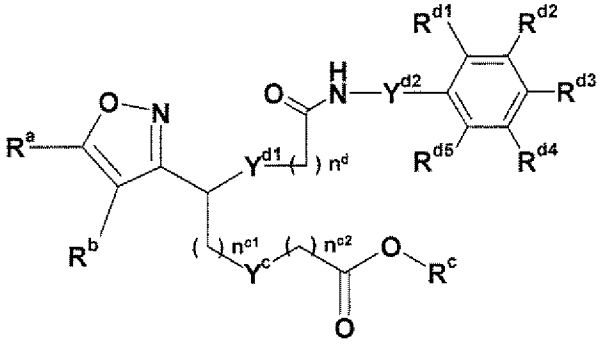
（ｂ）　ハロゲン原子、および

（ｃ）　－ＯＲ^{A1}（式中、Ｒ^{A1}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基）、

］。

[0041]　［１０２］　下記一般式［ＩＩ］で表される、上記［１０１］記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

[化17]

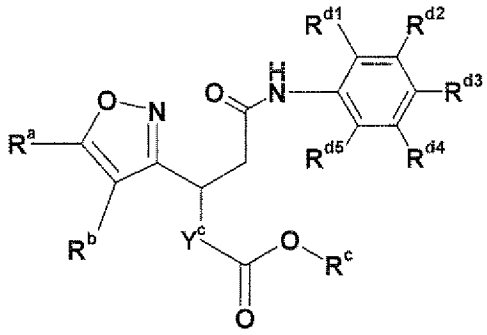


［II］

（式中、各記号は上記［１０１］における定義と同義である）。

[0042]　［１０３］　下記一般式［ＩＩＩ］で表される、上記［１０１］または［１０２］記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

[化18]

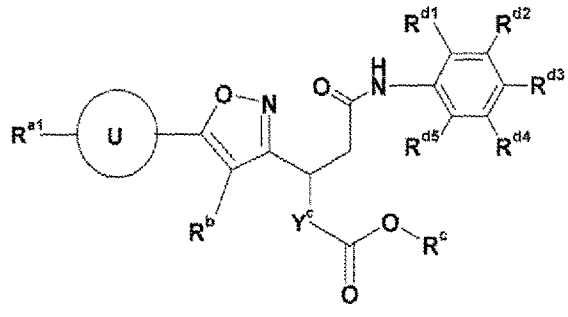


［III］

（式中、各記号は上記［１０１］における定義と同義である）。

[0043]　［１０４］　下記一般式［ＩＶ］で表される、上記［１０１］記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

[化19]

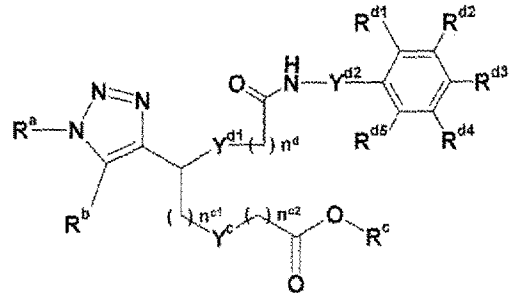


[IV]

（式中、R^{a1}はC_{1-6}アルキル基であり、その他の各記号は上記［１０１］における定義と同義である）。

[0044] ［１０５］ 下記一般式［Ｖ］で表される、上記［１０１］記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

[化20]



[V]

（式中、各記号は上記［１０１］における定義と同義である）。

［１０６］ R^bがシクロプロピル基である、上記［１０１］乃至［１０５］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

［１０７］ 環Ｕがシクロブチル基である、上記［１０１］乃至［１０６］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[0045] ［１０８］ 上記［１０１］乃至［１０７］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、および医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

［１０９］ 上記［１０１］乃至［１０７］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、ＲＯＲγアンタゴニスト。

［１１０］　上記［１０１］乃至［１０７］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤。

［１１１］　自己免疫疾患が、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、多発性硬化症、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、上記［１１０］に記載の治療剤または予防剤。

[0046] ［１１２］　（ａ）上記［１０１］乃至［１０７］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、および（ｂ）自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群から選択される疾患の別の治療剤または予防剤を少なくとも１つ含有する、自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群から選択される疾患を治療または予防するための医薬組成物。

[0047] ［１１３］　（ａ）［１０１］乃至［１０７］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、および（ｂ）自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群より選ばれる疾患の別の治療剤または予防剤の少なくとも１つを、同時に、別々にまたは連続的に使用する、組み合わせ医薬。

[0048] ［１１４］　哺乳動物に対し、医薬上有効量の、上記［１０１］乃至［１０７］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む、当該哺乳動物におけるＲＯＲγ阻害方法。

［１１５］　哺乳動物に対し、医薬上有効量の、上記［１０１］乃至［１０７］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む、当該哺乳動物における自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群から選択される疾患の治療または予防方法。

［１１６］　自己免疫疾患が、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、多発性硬化症、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、上記［１１５］に記載の治療または予防方法。

[0049] ［１１７］　ＲＯＲγアンタゴニストを製造するための、上記［１０１］乃至［１０７］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

［１１８］　自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤を製造するための、上記［１０１］乃至［１０７］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

［１１９］　自己免疫疾患が、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、多発性硬化症、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、上記［１１８］に記載の使用。

［１２０］　自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群から選択される疾患の治療または予防に使用するための、上記［１０１］乃至［１０７］のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[0050] ［１２１］　上記［１１０］に記載の治療剤または予防剤、及び該治療剤または予防剤を自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群から選択される疾患の治療および／または予防の用途に使用することができることを記載した該治療剤または予防剤に関する記載物を含む、商業パッケージ。

［１２２］　上記［１１３］に記載の組み合わせ医薬、及び該組み合わせ医薬を自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群から選択される疾患の治療および／または予防の用途に使用することができることを記載した該組み合わせ医薬に関する記載物を含む、商業パッケージ。

発明の効果

[0051] 本発明のアミド化合物は、ＲＯＲγ活性を阻害するので、自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、および全身性エリテマトーデス等）、アレルギー性疾患、代謝性疾患、ドライアイ及び線維症の治療剤又は予防剤として有効である。

図面の簡単な説明

[0052] [図1]実施例Ａ－１～４の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図2]実施例Ａ－５～８の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。　実施例Ａ－６については、不斉補助剤（ＡＵＸ－Ｈ）を用いずに、Ｌ－ホモセリンを原料として、後述する実施例Ａ－９（Ａ－６塩酸塩）の製造法にて合成した。

実施例Ａ－８については、不斉補助剤（ＡＵＸ－Ｈ）を用いずに、Ｌ（－）－リンゴ酸を原料として、後述する実施例Ａ－８の製造法にて合成した。

[図3]実施例Ａ－９～１２の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。　実施例Ａ－９については、不斉補助剤（ＡＵＸ－Ｈ）を用いずに、Ｌ－ホモセリンを原料として、後述する実施例Ａ－９の製造法にて合成した。

[図4]実施例Ａ－１３～１６の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図5]実施例Ａ－１７～２０の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図6]実施例Ａ－２１～２４の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図7]実施例Ａ－２５～２８の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図8]実施例Ａ－２９～３２の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図9]実施例Ａ－３３～３６の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図10]実施例Ａ－３７～４０の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図11]実施例Ａ－４１～４４の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図12]実施例Ａ－４５～４８の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図13]実施例Ａ－４９～５２の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図14]実施例Ａ－５３～５６の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図15]実施例Ａ－５７～６０の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図16]実施例Ａ－６１～６４の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図17]実施例Ａ－６５～６８の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図18]実施例Ａ－６９～７２の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図19]実施例Ａ－７３～７６の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図20]実施例Ａ－７７～８０の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図21]実施例Ａ－８１～８３およびＢ－１の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図22]実施例Ｂ－２およびＡ－８４～８５の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図23]実施例Ａ－８６～８９の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図24]実施例Ｂ－３～４およびＣ－１～２の構造およびＮＭＲ測定結果等を

示す。

[図25]実施例Ｄ－１～２およびＡ－９０～９１の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図26]実施例Ａ－９２～９４およびＤ－３の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図27]実施例Ｄ－４、Ｃ－３～４およびＡ－９５の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図28]実施例Ａ－９６～９９の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図29]実施例Ａ－１００～１０２およびＤ－５の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図30]実施例Ｄ－６およびＡ－１０３～１０５の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図31]実施例Ａ－１０６～１０９の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図32]実施例Ａ－１１０～１１３の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図33]実施例Ｃ－５～６およびＡ－１１４～１１５の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図34]実施例Ｂ－５、Ｃ－７およびＡ－１１６～１１７の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図35]実施例Ａ－１１８～１２１の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図36]実施例Ａ－１２２～１２４およびＣ－８の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図37]実施例Ｃ－９およびＡ－１２５～１２７の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図38]実施例Ａ－１２８～１３０の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図39]実施例Ａ－１３１～１３３の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

[図40]実施例Ａ－１３４～１３６の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。

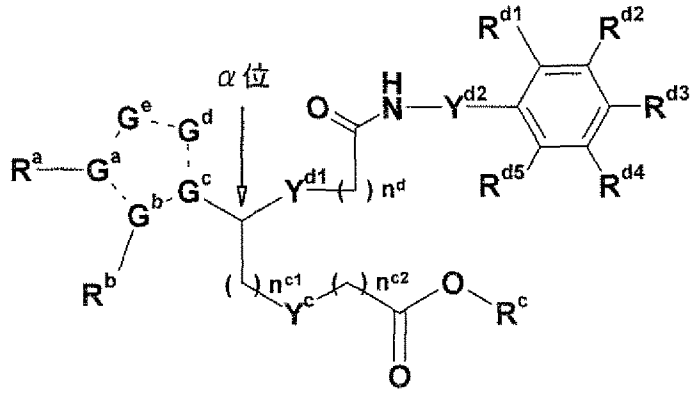
[図41]実施例Ａ－１３７および１３８の構造およびＮＭＲ測定結果等を示す。　図１～４１中の「ＡＵＸ-Ｈの立体化学」について以下に説明する。

員環（－G^a－G^b－G^c－G^d－G^e－）α位の立体化学は、キラルな置換２－オキサゾリジノンを不斉補助剤（ＡＵＸ－Ｈ）として用いることにより誘起され、立体特異的にまたは立体選択的に光学活性体を得ることができる。

例えば、ＡＵＸ－ＨとしてＳ体の４－ベンジル－２－オキサゾリジノンを用いた場合、キラルな化合物・実施例番号「Ａ－１」を得ることができる。

「５員環（－G^a－G^b－G^c－G^d－G^e－）α位の立体化学」とは、下図において矢印で示した炭素における立体化学を意味する。

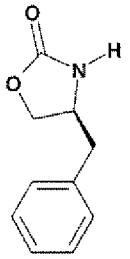
[化21]



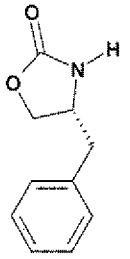
[Ｉ]

例えば、後述する製造方法２Ｂ（第２工程）あるいは製造方法４Ｂ（第２工程）において「ＡＵＸ－Ｈ」にキラルな４－ベンジル－２－オキサゾリジノンを用いた場合、以下の光学活性化合物［Ｉ］を立体選択的に得ることができる。（＊は、新たな誘起された不斉点を意味する。）

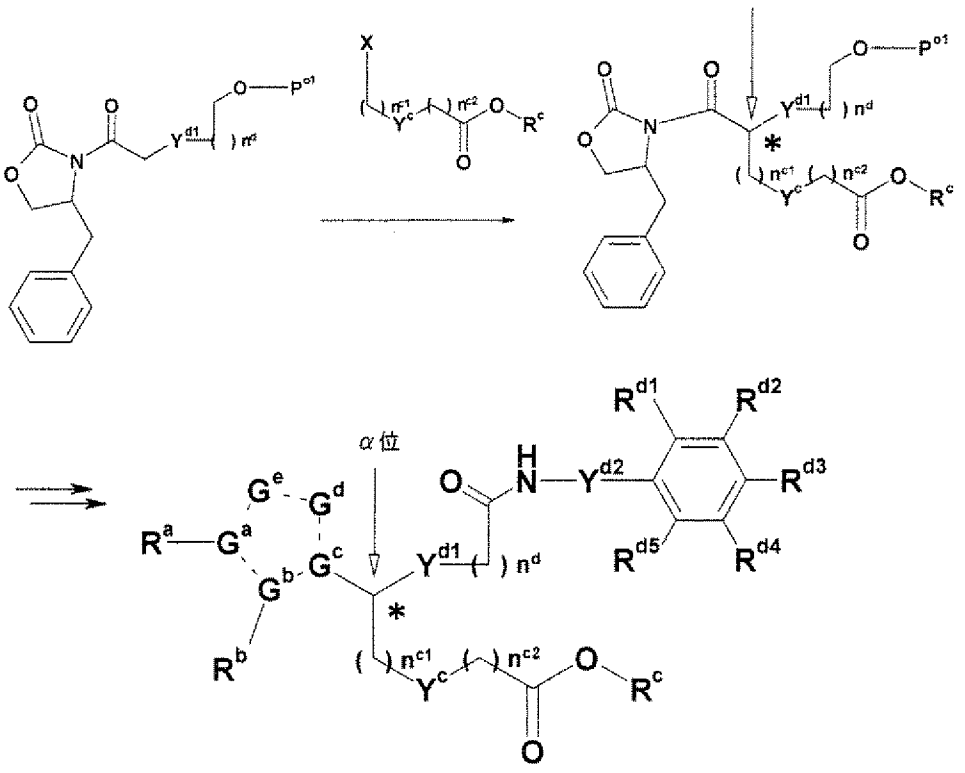
［化22］



(S)－４－ベンジル
－２－オキサゾリジノン



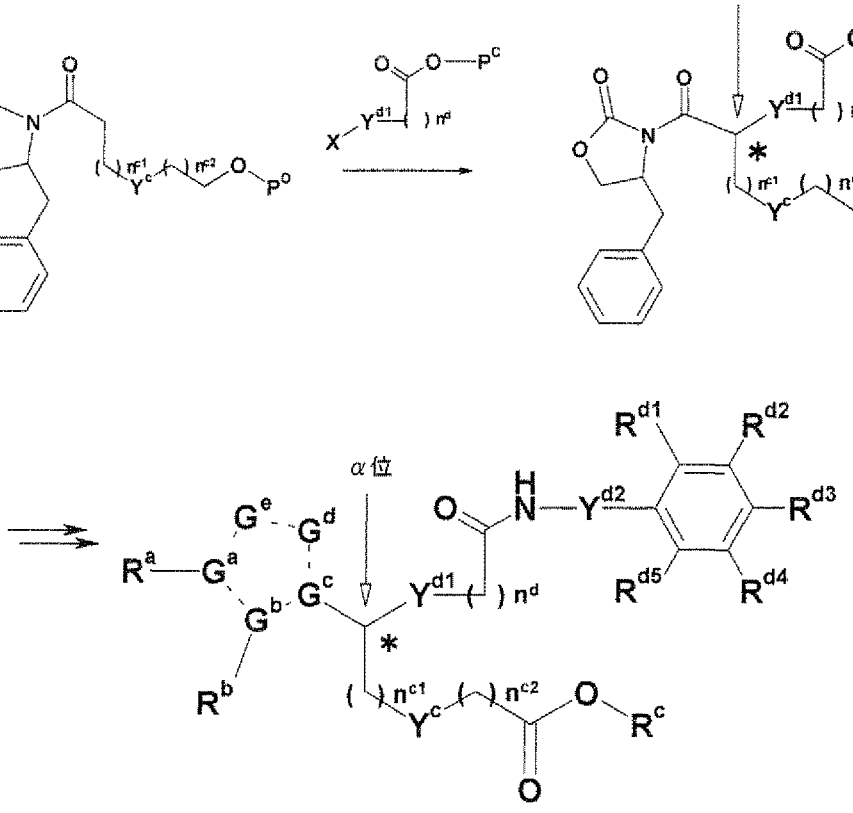
(R)－４－ベンジル
－２－オキサゾリジノン



［Ｉ］

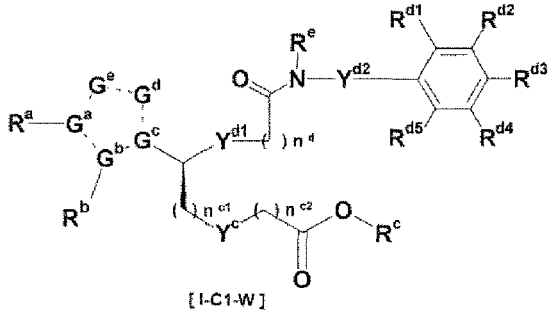
また、後述する製造方法３Ｂ（第３工程）において「ＡＵＸ－Ｈ」にキラルな４－ベンジル－２－オキサゾリジノンを用いた場合、以下の光学活性化合物［Ｉ］を立体選択的に得ることができる。（＊は、新たな誘起された不斉点を意味する。）

［化23］

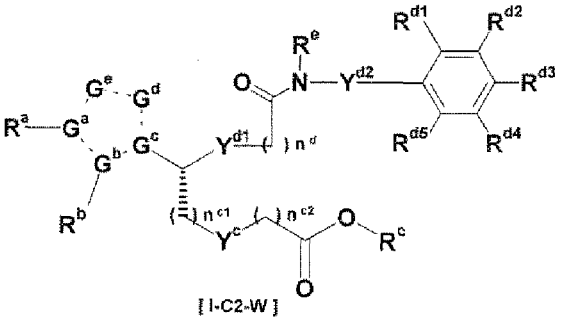


［I］

上記方法により、下記の光学活性化合物［Ｉ－Ｃ１－Ｗ］や［Ｉ－Ｃ２－Ｗ］を立体選択的に得ることができる。

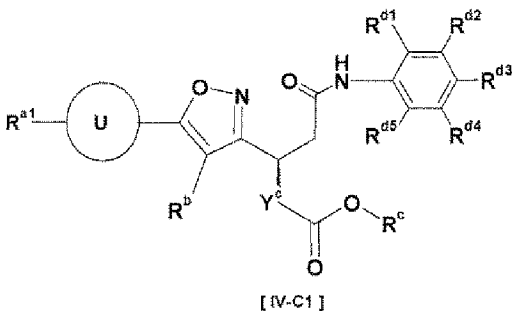


［I-C1-W］

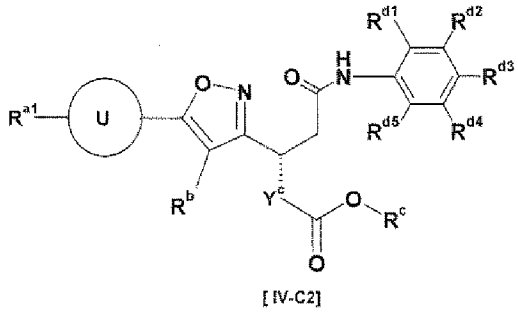


［I-C2-W］

さらに、上記方法により、例えば下記の光学活性化合物［ＩＶ－Ｃ１］や［ＩＶ－Ｃ２］を立体選択的に得ることができる。

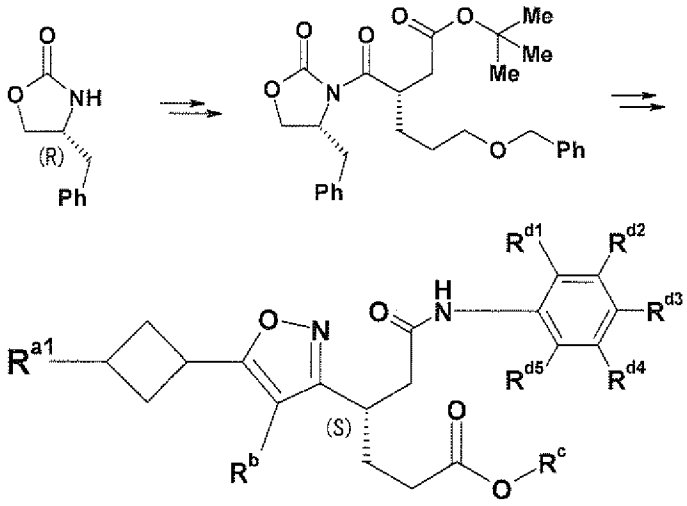


[IV-C1]



[IV-C2]

例えば、「ＡＵＸ－Ｈ」に（Ｒ）-４－ベンジル－２－オキサゾリジノンを用いた場合、下記光学活性体化合物[ＩＶ-Ｃ２-００１－Ｗ]が合成できると推定される。



[IV-C2-001-W]

図１～４１中の「原料や立体化学の説明」欄ついて、以下に説明する。

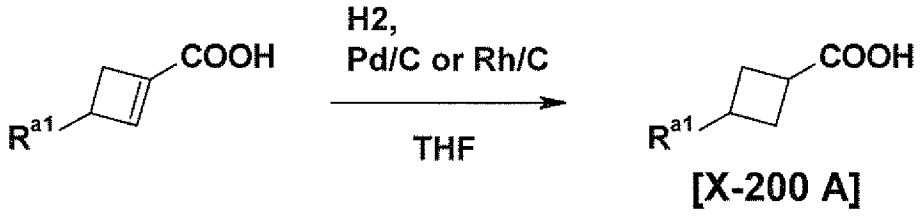
例えば、実施例Ａ－８６、Ａ－８７、Ａ－８８、およびＡ－８９について、「４－オキソ－シクロペンタン－ｔｒａｎｓ－１,２－ジカルボン酸ジメチルエステルが原料」と記載されている場合は、不斉補助剤（ＡＵＸ－Ｈ）を用いずに、４－オキソ－シクロペンタン－ｔｒａｎｓ－１,２－ジカルボン酸ジメチルエステルを原料として、後述する実施例Ａ－８６、Ａ－８７、Ａ－８８、およびＡ－８９製造法にて標記化合物を合成したことを意味する。

図１～４１中の実施例番号の記号Ａと記号Ｂについて以下に説明する。

化合物Ａ－１からＡ－８５（ただし、化合物Ａ－４とＡ－１０は除く）は、実施例Ａ－８２の（Ａ－８２－５）工程、実施例Ａ－５３の（Ａ－５３－７

）工程あるいは実施例Ａ－７５の（Ａ－７５－７）工程に記載した方法（下図に示す接触水素化反応）と同様の方法により合成した３位置換シクロブタンカルボン酸［Ｘ－２００Ａ］を用いて後述の製造方法により導いた。

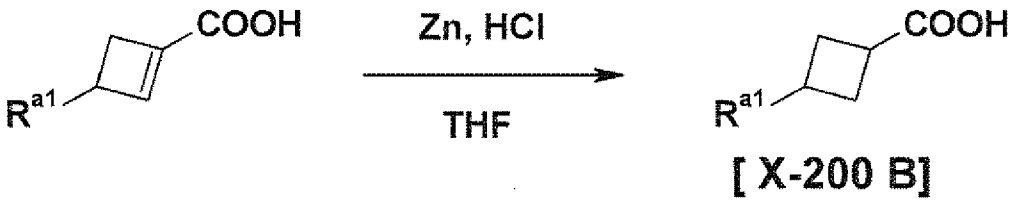
[化24]



[X-200 A]

化合物Ｂ－１とＢ－２は、実施例Ｂ－１の（Ｂ－１－１）工程に記載した方法（下図に示す亜鉛を用いる還元反応）と同様の方法により合成した３位置換シクロブタンカルボン酸［Ｘ－２００Ｂ］を用いて後述の製造方法により導いた。

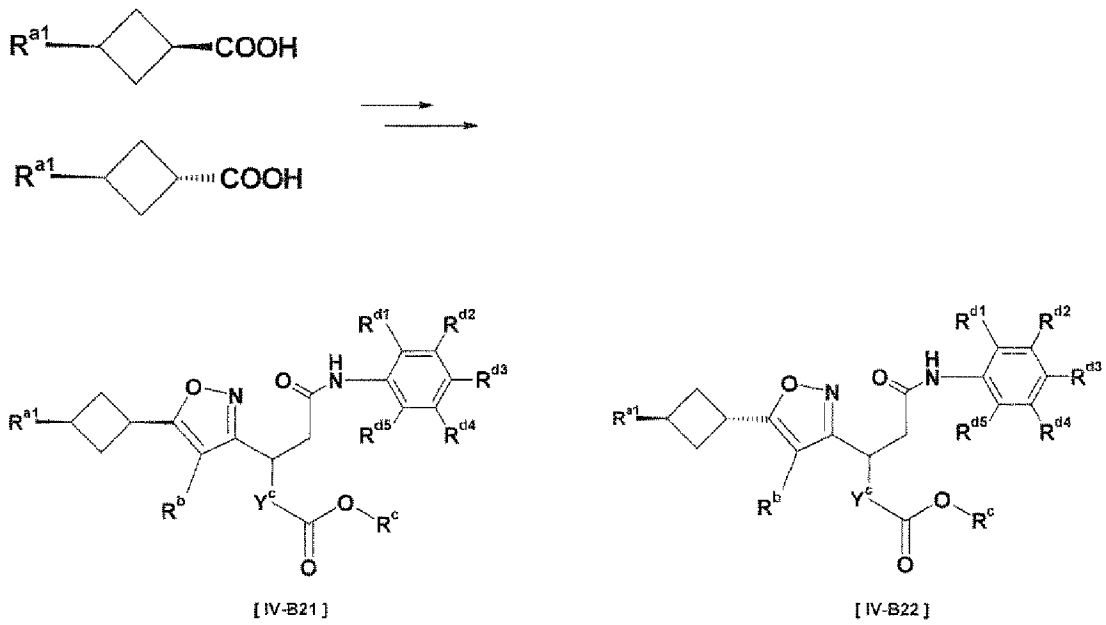
[化25]



[X-200 B]

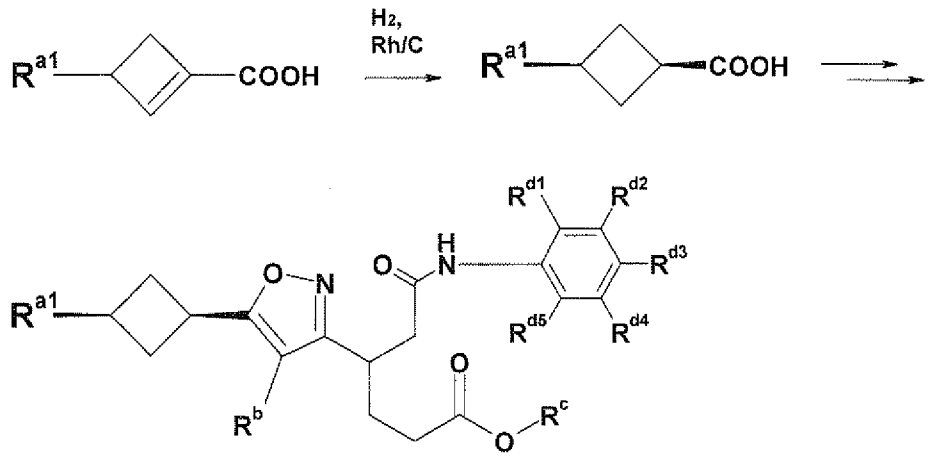
上記［Ｘ－２００Ｂ］は、［Ｘ－２００Ａ］の立体異性体

上記方法により合成した３位置換シクロブタンカルボン酸を用いて、例えば下記の化合物［ＩＶ-Ｂ２１］や［ＩＶ-Ｂ２２］を立体選択的に得ることができる。



[IV-B21] [IV-B22]

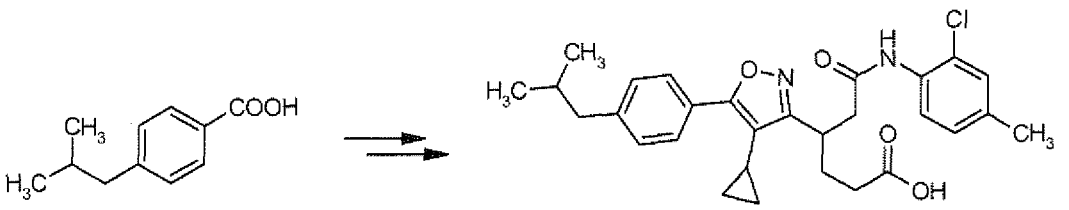
例えば、パラジウム-活性炭又はロジウム-活性炭による接触水素化反応を用いた場合、下記化合物[ＩＶ-Ｂ２１-００２－Ｗ]（シス体）が合成できると推定される。



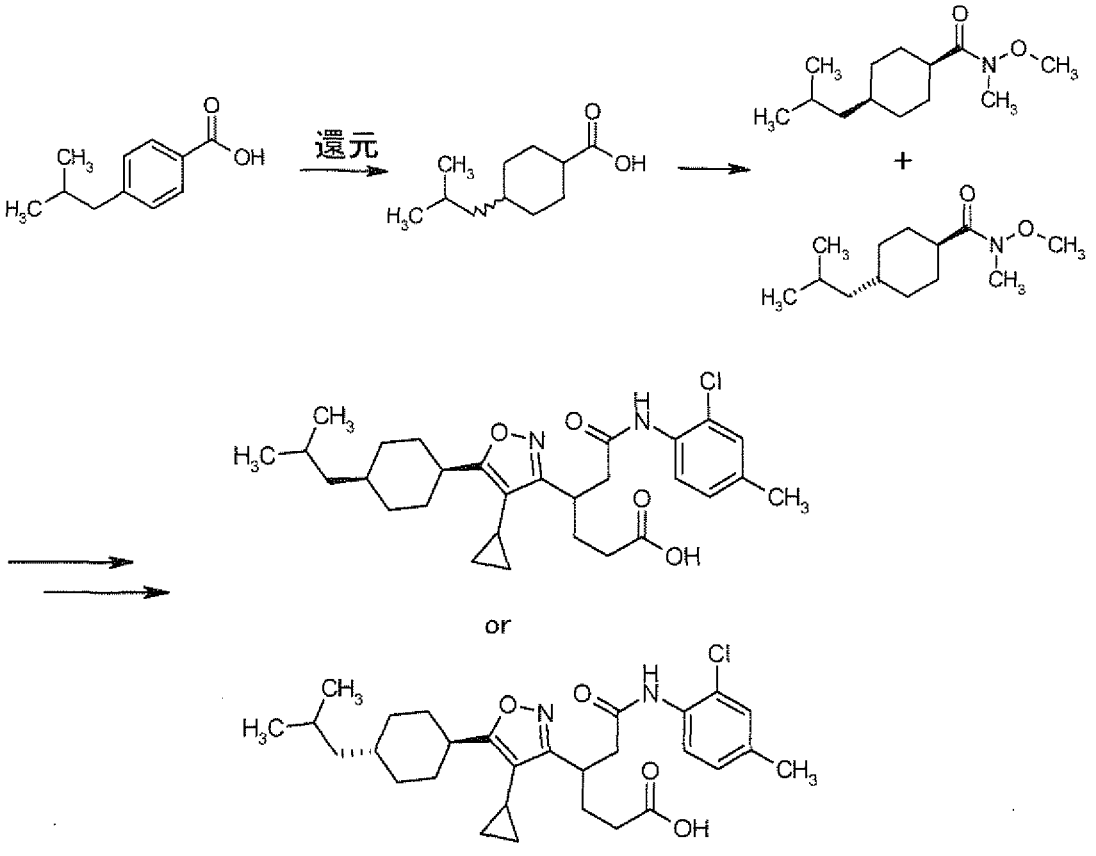
[IV-B21-002-W]

図１～４１中の実施例番号の記号Ｃと記号Ｄについて以下に説明する。

化合物Ｃ－１からＣ－９は、アリールカルボン酸を用いて、後述の製造方法（実施例Ｃタイプ合成法）により導いた。



化合物Ｄ－１からＤ－６は、フェニルカルボン酸を還元して得たシクロヘキサンカルボン酸を用いて、後述の製造方法（実施例Ｄタイプ合成法）により導いた。なお、シス体とトランス体の分離は、下記に示した中間体ワインレブアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した際に行なった。



[図42]実施例の薬理試験結果を示す。

[図43]実施例の薬理試験結果を示す。

[図44]実施例の薬理試験結果を示す。

[図45]実施例の薬理試験結果を示す。

[図46]実施例の薬理試験結果を示す。

[図47]実施例の薬理試験結果を示す。

[図48]実施例の薬理試験結果を示す。

発明を実施するための形態

[0053] 本明細書における用語の定義は以下のとおりである。

[0054] 「置換されていてもよい」とは、置換の対象となる基において、置換可能な位置に所定の数の所定の置換基が置換されていてもよいことを意味し、置換されていない場合（無置換）であってもよい。ここで、「無置換」とは、対象基の置換可能な位置がすべて水素原子である場合を意味する。

例えば、「グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基」とは、Ｃ$_{1-6}$アルキル基の置換可能な位置に、グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいことを意味し、置換されていない場合（無置換）であってもよい。

[0055] 「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

[0056] 「アルキル基」とは、直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、炭素数Ｃ$_{1-12}$アルキル基、Ｃ$_{1-8}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、Ｃ$_{1-3}$アルキル基、Ｃ$_{5-12}$アルキル基、Ｃ$_{5-8}$アルキル基等のアルキル基が挙げられ、これらはそれぞれ、炭素原子数１～１２、１～８、１～６、１～４、１～３、５～１２、および５～８のアルキル基を意味する。好ましいアルキル基の例として、「Ｃ$_{1-3}$アルキル基」、「Ｃ$_{1-6}$アルキル基」、「Ｃ$_{5-12}$アルキル基」等が挙げられ、「Ｃ$_{1-3}$アルキル基」の具体例として、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。「Ｃ$_{1-6}$アルキル基」の具体例として、前記に加えて、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ｔｅｒｔ－ペンチル基、１－エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、１，１－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、３，３－ジメチルブチル基、２－エチルブチル基、１，１－ジメ

チルー２ーメチルプロピル基等が挙げられる。「C_{5-12}アルキル基」の具体例として、前記に加えて、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等が挙げられ、これらは、直鎖状であっても、分枝鎖状であってもよい。

[0057] 「アルケニル基」とは、１個以上の二重結合を含む直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味し、例えば、ビニル基、１ープロペニル基、イソプロペニル基、アリル基、メチルプロペニル基（１ーメチルー１ープロペニル基、２ーメチルー１ープロペニル基等）、１ーブテニル基、２ーブテニル基、３ーブテニル基、メチルブテニル基（１ーメチルー１ーブテニル基、２ーメチルー１ーブテニル基、３ーメチルー１ーブテニル基等）、ペンテニル基、メチルペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。「C_{2-3}アルケニル基」とは、１個の二重結合を有する、炭素原子数２～３の直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味し、具体例として、ビニル基、１ープロペニル基、イソプロペニル基、アリル基等が挙げられる。

[0058] 「アルキレン基」とは、直鎖状または分枝鎖状のアルキル由来の二価の基を意味し、例えば、「C_{1-6}アルキレン基」、「C_{1-4}アルキレン基」および「C_{1-3}アルキレン基」が挙げられる。好ましいアルキレン基として、直鎖アルカンの両鎖端から水素原子１個ずつを除いて誘導される二価の基が挙げられ、具体例として、メチレン（－CH_2－）、エチレン（－CH_2CH_2－）、トリメチレン（－$CH_2CH_2CH_2$－）、テトラメチレン（－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－）、ペンタメチレン（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$－）、ヘキサメチレン（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$－）等が挙げられる。なお、アルカンとは、飽和炭化水素を意味する。

[0059] 「シクロアルキル環」とは、単環式飽和炭化水素を意味し、例えば、「C_{3-7}シクロアルキル環」が挙げられ、これは炭素原子数３～７のシクロアルキル環を意味する。「シクロアルキル環」の例として、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環等が挙げられる。

[0060] 「シクロアルキル基」とは、単環式飽和炭化水素基を意味し、例えば、「C_{3-7}シクロアルキル基」が挙げられ、これは炭素原子数３～７のシクロアルキル基を意味する。「シクロアルキル基」の例として、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

[0061] 「シクロアルキレン基」とは、上述のシクロアルキル基に由来する、環上の可能な任意の炭素原子が結合手となる二価基を意味し、かかる結合手となる炭素原子は１つの同一の炭素原子であっても、または異なる２つの炭素原子であってもよい。「シクロアルキレン基」の例として、「C_{3-10}シクロアルキレン基」が挙げられ、これは炭素原子数３～１０のシクロアルキレン基を意味する。「シクロアルキレン基」の例として、例えば、シクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基、シクロヘプチレン基、シクロオクチレン基、シクロノニレン基、シクロデシレン基等が挙げられ、具体例として、例えば、１，１－シクロプロピレン基、１，２－シクロプロピレン基、１，１－シクロブチレン基、１，２－シクロブチレン基、１，３－シクロブチレン基、１，３－シクロペンチレン基、１，４－シクロヘキシレン基、１，４－シクロペンチレン基、１，５－シクロオクチレン基等が挙げられる。

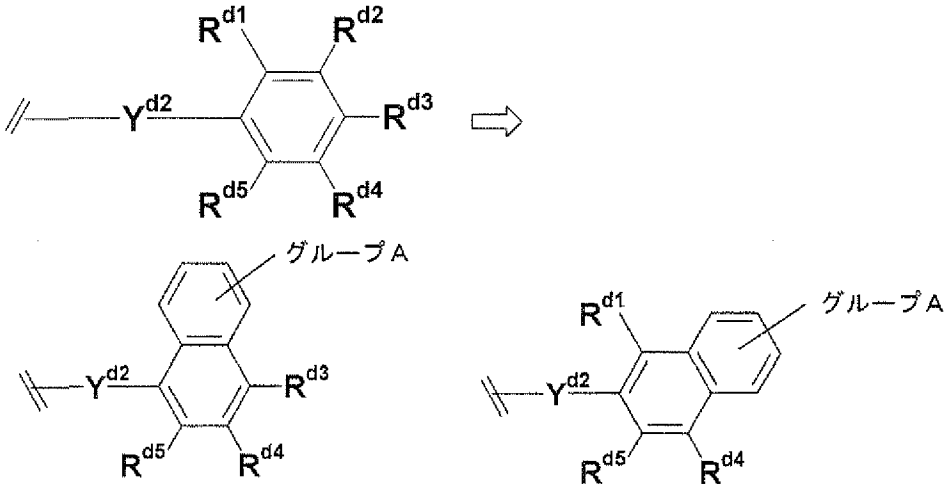
[0062] 「C_{6-10}アリール環」とは、環部分中に６～１０個の炭素を含有する単環または二環の芳香族炭化水素を意味し、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環等が挙げられる。

[0063] 「C_{6-10}アリール基」とは、炭素数６乃至１０個を有する芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基等が挙げられる。

[0064] 「R^{d1}とR^{d2}、または、R^{d2}とR^{d3}は一緒になって、それらが結合しているベンゼン環に縮合した、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至４個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール環を形成してもよく」の具体的な態様としては例えば、下記のC_{10}アリール環（例えば、

ナフタレン環等）等が挙げられる。

[化26]



[0065] 「C_{6-10}アリーレン基」とは、環部分中に６～１０個の炭素を含有する単環または二環であって、環上の可能な任意の２つの炭素原子が結合手となる二価の芳香族炭化水素基を意味し、例えばフェニレン、ナフチレン等が挙げられ、好ましくはフェニレン（ｏ－フェニレン、ｍ－フェニレン、ｐ－フェニレン）であり、特に好ましくは、ｐ－フェニレンである。

[0066] 「C_{5-11}スピロ環式シクロアルキル基」とはスピロ［４．４］ノナニル基、スピロ［４．４］ノン－１－エニル基、スピロ［４．５］デカニル基、スピロ［４．５］デカ－６－エニル基、スピロ［５．５］ウンデカニル基、スピロ［５．５］ウンデカ－１－エニル基、スピロ［３．５］ノニル基等であり、スピロ［３．５］ノニル基が好ましい。

[0067] 「芳香族単環複素環基」とは、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子より選択される同一または異なった１乃至４個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子数が３乃至７個である単環の芳香族複素環基を意味し、Y^cとして定義される場合は環上の可能な任意の２つの原子が結合手となる二価基を意味する。

当該芳香族単環複素環基は結合されることが可能であれば、環上の炭素原子に結合されてもよく、また、環上の窒素原子に結合されてもよい。

「芳香族単環複素環基」の例としては、例えば、フリレン、チエニレン、ピ

ロリニレン、オキサゾリレン、イソオキサゾリレン、チアゾリレン、イソチアゾリレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、オキサジアゾリレン（１，２，５－オキサジアゾリレン、１，３，４－オキサジアゾリレン、１，２，４－オキサジアゾリレン）、チアジアゾリレン（１，２，５－チアジアゾリレン、１，３，４－チアジアゾリレン、１，２，４－チアジアゾリレン）、トリアゾリレン（１，２，３－トリアゾリレン、１，２，４－トリアゾリレン）、テトラゾリレン、ピリジレン、ピリミジニレン、ピリダジニレン、ピラジニレン、トリアジニレン等が挙げられる。好ましくは、チエニレン、オキサゾリレン、チアゾリレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、オキサジアゾリレン（１，３，４－オキサジアゾリレン、１，２，４－オキサジアゾリレン）、トリアゾリレン（１，２，４－トリアゾリレン）、テトラゾリレン、ピリジレン、ピリミジニレン等が挙げられる。

「下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよい芳香族単環複素環基」とは、芳香族単環複素環上の炭素原子、または窒素原子が含まれる場合は窒素原子上に所定の置換基を有していてもよい芳香族単環複素環基を意味する。

芳香族単環複素環上に窒素原子が含まれる場合は、置換基の結合によって四級化していてもよく、また酸化されてＮ－オキシドを形成してもよい。

[0068] 「自己免疫疾患」とは、免疫系が自身の正常な細胞や組織に対してまで過剰に反応し攻撃を加えてしまうことで症状を来す疾患の総称であり、具体的には、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（例えばクローン病及び潰瘍性大腸炎）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ベーチェット病、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、Ｉ型糖尿病などが挙げられる。

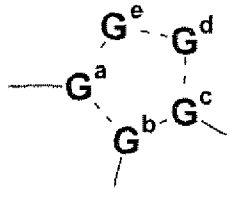
[0069] 「アレルギー性疾患」とは、免疫反応が、特定の抗原に対して過剰に起こることに由来する疾患であり、具体的には、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎（花粉症）、アレルギー性結膜炎、アレルギー性胃腸炎、気管支喘息、小児喘息、食物アレルギー、薬物アレルギー、蕁麻疹等が挙げられる。

[0070] 「代謝性疾患」とは、代謝回転の異常により引き起こされる疾患または病因を構成する要素として代謝の異常を含む疾患であり、例えば、糖尿病(Ｉ型糖尿病、または、ＩＩ型糖尿病など)が挙げられる。

[0071] 「ＲＯＲγアンタゴニスト」とは、レチノイド関連オーファン受容体γ（ＲＯＲγ）としての機能を阻害してその活性を消失若しくは減弱する作用を有する化合物を意味する。

[0072] 上記の一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物の各基についての態様を以下に説明する。

[0073] [化27]



は

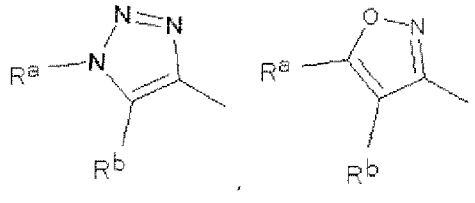
[化28]



であり、

例えば、R^aとR^bが置換した態様としては

[化29]



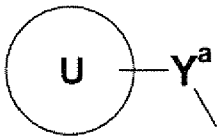
である。

[0074] １つの態様としてR^aは、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-12}アルキル基（より好ましくは、C_{5-8}アルキル基）である。

ここで好ましいR^aは、無置換C_{5-8}アルキル基であり、最も好ましくは（CH_3）$_3CCH_2CH_2CH_2$－である。

[0075] １つの態様としてR^aは、

[化30]



（式中、

Y^aは、

（ｉ） 単結合、または

（ｉｉ） C_{1-6}アルキレン基、

環Ｕは、

（ｉ）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、

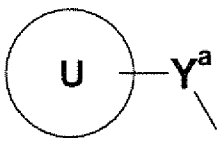
（ｉｉ） 下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-11}スピロ環式シクロアルキル基、または

（ｉｉｉ）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール基）、

である。

[0076] 別の態様としてR^aは、

[化31]



（式中、

Y^aは、

（ｉ） 単結合、または

（ｉｉ）　C_{1-6}アルキレン基、

環Ｕは、

（ｉ）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、または

（ｉｉ）　下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-11}スピロ環式シクロアルキル基）、

である。

[0077] 好ましいY^aは、

（ｉ）　単結合

（ｉｉ）　メチレン、エチレン、トリメチレン

であり、より好ましいY^aは、単結合、メチレンおよびエチレンである。

[0078] 好ましい環Ｕとして、

下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至３個の置換基で置換されていてもよいシクロブチル基またはシクロヘキシル基が挙げられ、

より好ましくは、同一または異なった１乃至３個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいシクロブチル基またはシクロヘキシル基であり、

さらに好ましくは、$(CH_3)_2CHCH_2-$、$(CH_3)_3CCH_2-$、$(CH_3)_2CHCH_2CH_2-$、$CH_3CH_2C(CH_3)_2CH_2-$、$(CH_3)_3CCH_2CH_2-$、$(CH_3)_2CHC(CH_3)_2-$、または$CH_3CH_2CH(C_2H_5)CH_2-$から選択される同一または異なった１乃至３個の置換基で置換されていてもよいシクロブチル基またはシクロヘキシル基が挙げられる。

[0079] また別の好ましい環Ｕの態様として、

下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよい、スピロ［４．４］ノナニル基、スピロ［４．４］ノン－１－エニル基、スピロ［４．５］デカニル基、スピロ［４．５］デカ－６－エニル基、スピロ［５．５］ウンデカニル基、スピロ［５．５］ウンデカ－１－エニル基、またはスピロ［３．５］ノニル基が挙げられ、

より好ましくは、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃

至５個の置換基で置換されていてもよいスピロ［３．５］ノニル基が挙げられる。

[0080] また別の好ましい環Ｕの態様として、

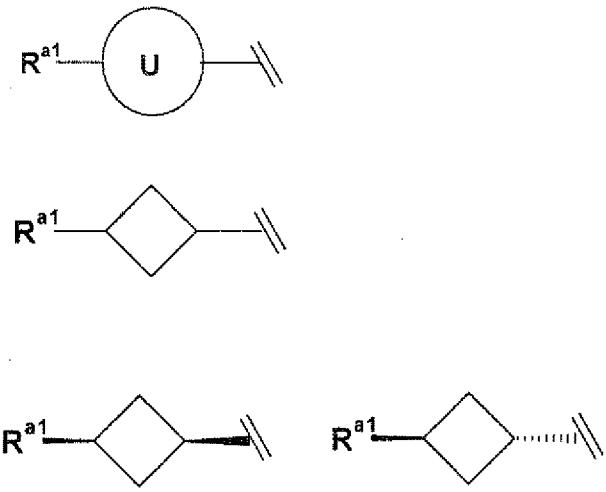
下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいフェニル基が挙げられ、

より好ましくは、同一または異なった１乃至３個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいフェニル基であり、

さらに好ましくは、１乃至３個の（CH_3）$_2$CHCH$_2$－で置換されていてもよいフェニル基が挙げられる。

[0081] またさらに別の好ましい態様として、R^aは、

[化32]



（上記R^{a1}はC_{1-6}アルキル基である）

であり得る。

[0082] １つの態様としてR^bは、

下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-3}アルキル基（例えば、エチル基およびイソプロピル基等）であり、好ましいR^bは、無置換エチル基、ヒドロキシエチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、１，１－ジフルオロ-エチル基、および無置換イソプロピル基である。

[0083] 別の態様としてR^bは、

下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{2-3}アルケニル基（好ましくはビニル基、１－プロペニル基、イソプロペニル基、アリル基）であり、より好ましいR^bは、無置換ビニル基および無置換イソプロペニル基である。

[0084] さらに別の態様としてR^bは、

下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等）であり、より好ましいR^bは、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいシクロプロピル基であり、最も好ましいR^bは無置換シクロプロピル基である。

[0085] １つの態様としてR^cは、

（１）水素原子、または

（２）C_{1-6}アルキル基（好ましくは、C_{1-3}アルキル基）

である。

好ましいR^cとして、水素原子およびメチル基が挙げられる。

[0086] １つの態様としてY^cは、単結合である。

[0087] 別の態様としてY^cは、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基であり、

好ましいY^cは、同一または異なった１乃至３個のC_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基であり、

ここで、より好ましいY^cは、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH(CH_3)CH_2-$、$-C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$である。なお、これらの基の左右それぞれの結合鎖を表す「－」は、化学式に示されたとおり、それぞれ左右の基に結合していることを示す。

[0088] さらに別の態様としてY^cは、$-NR^{C1}-$（式中、R^{C1}は、水素原子または

C_{1-6}アルキル基）であり、ここで好ましいR^{c1}は水素原子およびC_{1-3}アルキル基であり、より好ましいR^{c1}は水素原子である。

[0089] 別の態様としてY^cは、－Ｏ－である。

[0090] また別の態様としてY^cは、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基（例えばシクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基、シクロヘプチレン基およびシクロオクチレン基等）が挙げられる。好ましいY^cとして下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至２個の置換基で置換されていてもよいシクロブチレン基が挙げられ、最も好ましくは無置換シクロブチレン基が挙げられる。

[0091] １つの態様としてY^cは、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリーレン基（例えば、フェニレン基およびナフチレン基等）であり、好ましいY^cとして無置換フェニレン基が挙げられる。

[0092] １つの態様としてY^cは、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよい芳香族単環複素環基

（該、芳香族単環複素環基は、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される同一または異なった１乃至４個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子数が３乃至７個である）、

である。

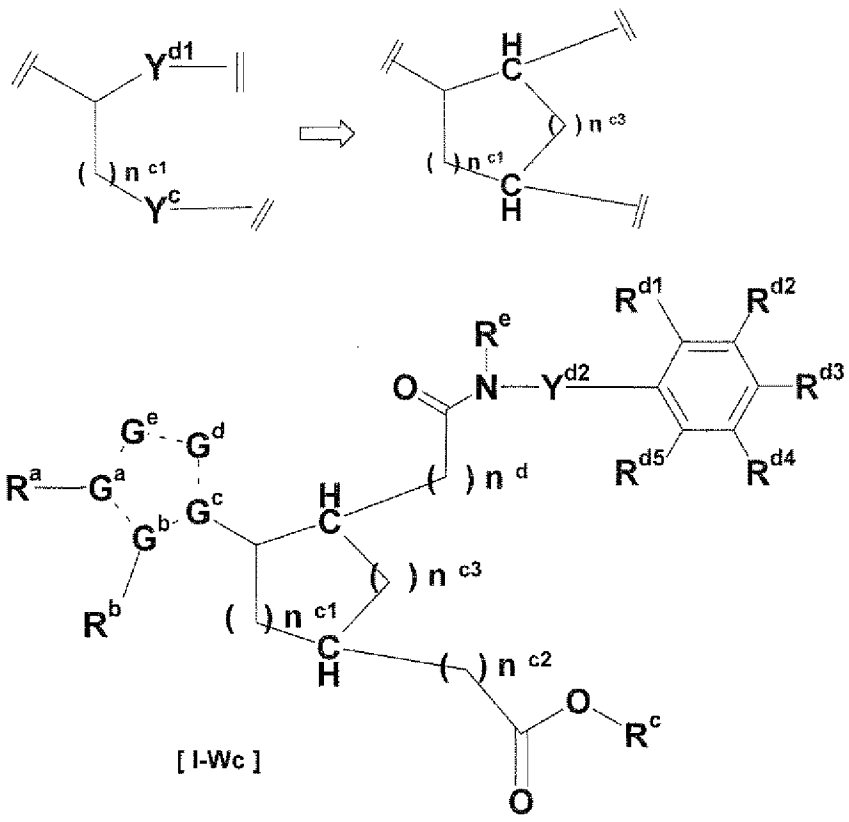
ここで好ましいY^cとして、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至３個の置換基で置換されていてもよいチエニレン、オキサゾリレン、チアゾリレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、オキサジアゾリレン（１，３，４－オキサジアゾリレン、１，２，４－オキサジアゾリレン）、トリアゾリレン（１，２，４－トリアゾリレン）、テトラゾリレン、ピリジレン、ピリミジニレン等が挙げられ、より好ましくは無置換チアゾリレンが挙げられる。

[0093] １つの態様として、Y^{d1}は単結合である。

[0094] １つの態様としてＹ^{d1}は、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基である。好ましいＹ^{d1}として、同一または異なった１乃至５個のＣ$_{1-3}$アルキル基で置換されていてもよいＣ$_{1-3}$アルキレン基が挙げられ、さらに好ましいＹ^{d1}として、－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－が挙げられる。

[0095] 「Ｙ^{c}とＹ^{d1}はそれぞれメチンであって、そのメチン同士が、直接結合するか、あるいは、Ｃ$_{1-4}$アルキレン基を介して結合し、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル環を形成してもよく」と表される様態の一つとしては、例えば下記の構造である：

[化33]



[I-Wc]

[式中、

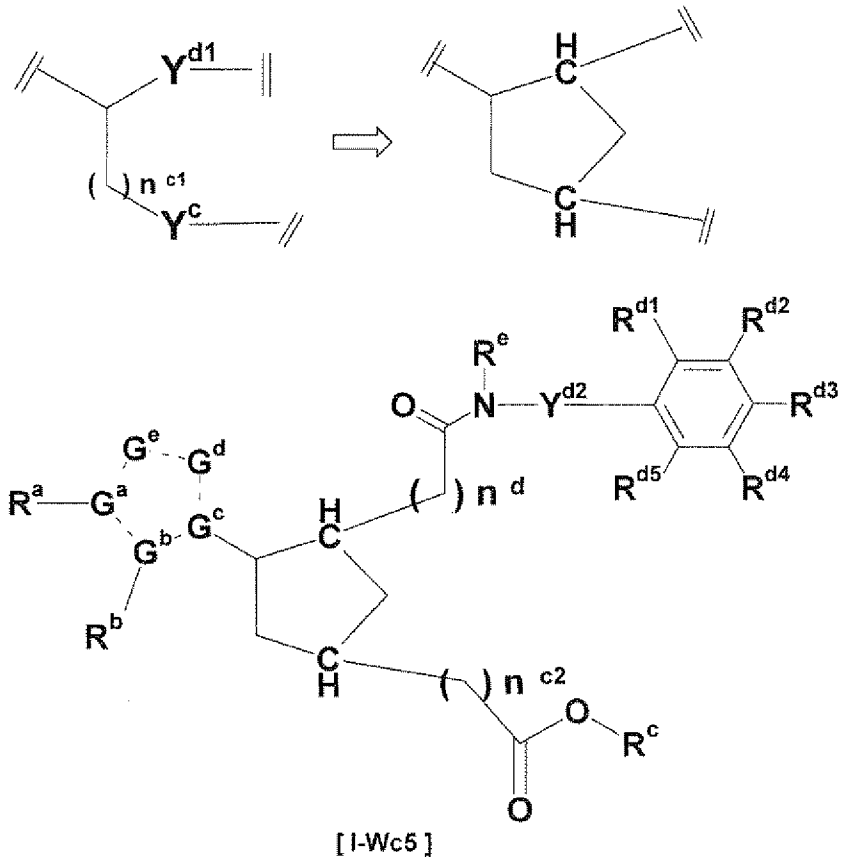
ｎ^{c3}は０または１乃至４の整数であり、

ｎ^{c1}とｎ^{c3}の総和は０または１乃至４の整数であり、

その他の各記号は上記［０１］における定義と同義である。］。

[0096] 「Ｙ^{c}とＹ^{d1}はそれぞれメチンであって、そのメチン同士が、直接結合する

か、あるいは、C_{1-4}アルキレン基を介して結合し、C_{3-7}シクロアルキル環を形成してもよく」の１つの態様として、下記のようなシクロペンタンを形成している態様が挙げられる：



[I-Wc5]

［式中、

各記号は上記［０１］における定義と同義である。］。

[0097] １つの態様として、Y^{d2}は、単結合である。

[0098] 別の態様として、Y^{d2}はC_{1-6}アルキレン基であり、好ましくはC_{1-3}アルキレン基であり、より好ましくは－CH_2－である。

[0099] １つの態様として、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、および、R^{d5}は、同一または異なって、

下記（１）乃至（７）から選ばれる基：

（１）水素原子

（２）ハロゲン原子、

（３）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換

基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

（４）－OR^{d10}

（式中、R^{d10}は水素原子または下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基）、

（５）－$COOR^{d11}$

（式中、R^{d11}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基）、

（６）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、

（７）シアノ基、

であるか、

R^{d1}とR^{d2}、または、R^{d2}とR^{d3}は一緒になって、それらが結合しているベンゼン環に縮合した、無置換または下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至４個の置換基で置換されたC_{6-10}アリール環である。

[0100] 別の態様として、

R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、および、R^{d5}は、同一または異なって、

下記（１）乃至（４）から選ばれる基：

（１）水素原子

（２）ハロゲン原子、

（３）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

（４）－OR^{d10}

（式中、R^{d10}は水素原子または下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基）、

であるか、

R^{d1}とR^{d2}、または、R^{d2}とR^{d3}は一緒になって、それらが結合しているベンゼン環に縮合した、無置換または下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至４個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール環である。

[0101] 好ましい態様として、

R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、および、R^{d5}は、同一または異なって、

下記（１）乃至（７）から選ばれる基：

（１）水素原子、

（２）フッ素原子または塩素原子、

（３）同一または異なった１乃至５個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-3}アルキル基（R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、および、R^{d5}の具体的な例として、無置換メチル、無置換エチル、およびトリフルオロメチルが挙げられる）、

（４）－OR^{d10}、

（式中、R^{d10}は水素原子または下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-3}アルキル基であり、－OR^{d10}の具体的な例として、メトキシ基が挙げられる）、

（５）－$COOR^{d11}$

（式中、R^{d11}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基であり、好ましくは水素原子である）、

（６）シクロプロピル基、

（７）シアノ基、

である。

[0102] また別の好ましい態様として、

R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、および、R^{d5}は、同一または異なって、

下記（１）乃至（４）から選ばれる基：

（１）水素原子、

（２）フッ素原子または塩素原子、

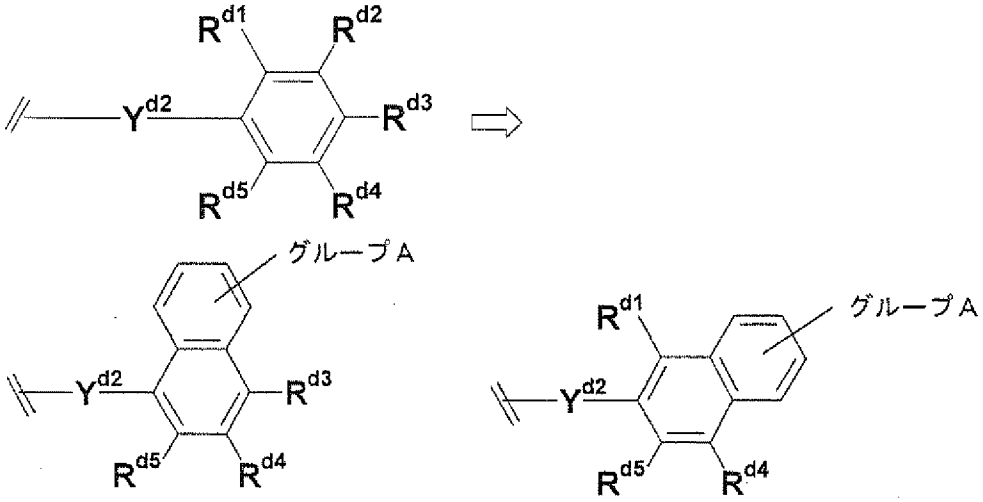
（３）同一または異なった１乃至５個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-3}アルキル基（R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、および、R^{d5}の具体的な例として、無置換メチル、無置換エチル、およびトリフルオロメチルが挙げられる）、

（４）－ＯＲ^{d10}、

（式中、Ｒ^{d10}は水素原子または下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-3}$アルキル基であり、－ＯＲ^{d10}の具体的な例として、メトキシ基が挙げられる）である。

[0103] さらに別の好ましい態様として、Ｒ^{d1}とＲ^{d2}、または、Ｒ^{d2}とＲ^{d3}は一緒になって、それらが結合しているベンゼン環に縮合した、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至４個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を形成してもよく、下記のようにナフタレン環を形成している態様が挙げられる。

[化34]



[0104] １つの態様として、

Ｒ^{e}は、

（１）水素原子、または

（２）Ｃ$_{1-3}$アルキル基、

であるか、

Ｒ^{e}とＲ^{d1}、または、Ｒ^{e}とＲ^{d5}が一緒になってＣ$_{1-4}$アルキレンを形成してもよい。

[0105] 好ましい態様として、

Ｒ^{e}は、

（１）水素原子、

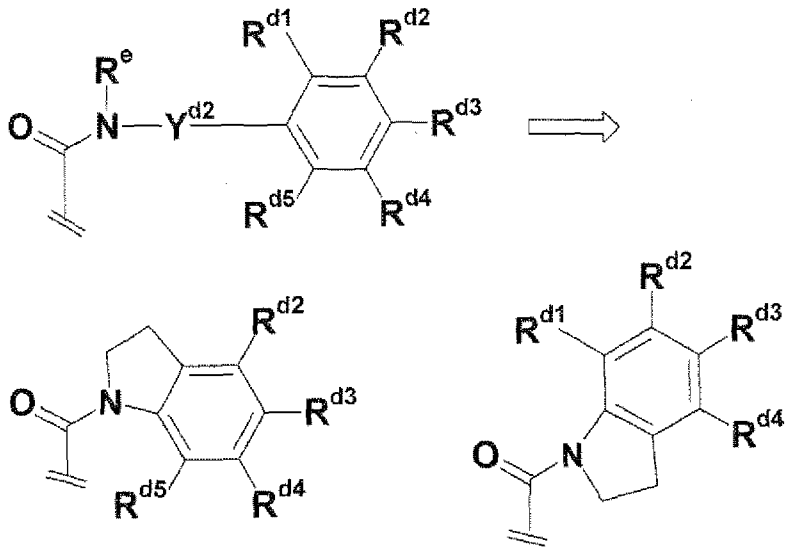
（２）メチル基、

が挙げられる。

[0106] また別の好ましい態様として、

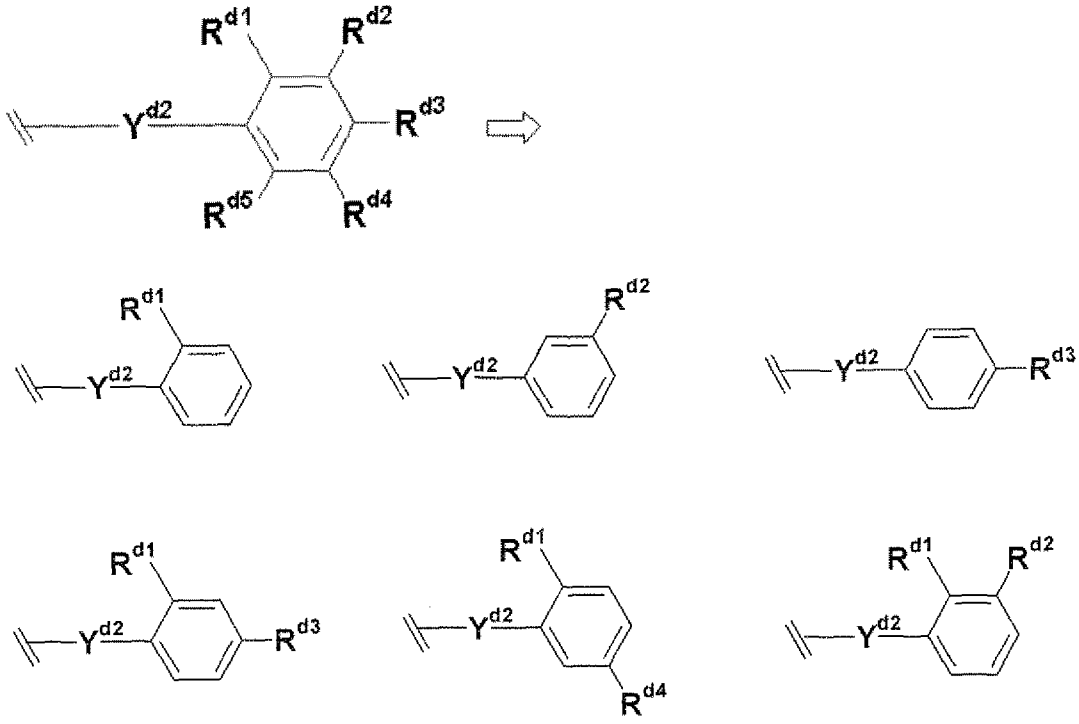
R^eとR^{d1}、または、R^eとR^{d5}が一緒になってエチレンを形成し、下記のような環を形成する。

[化35]

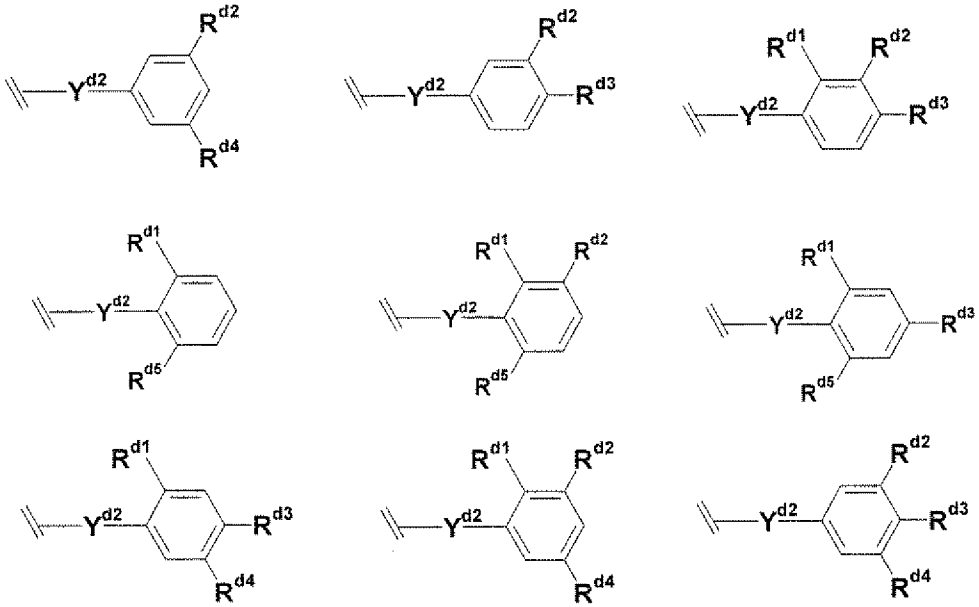


[0107] Y^{d2}とベンゼン環の態様として下記の態様が挙げられる。

[化36]



[化37]



[0108] １つの態様として、n^{c1}は０または１乃至４の整数であり、好ましくは０および１である。

[0109] 別の態様として、n^{c1}は０または１乃至３の整数であり、好ましくは０および１である。

[0110] １つの態様として、n^{c2}は０または１乃至３の整数であり、好ましくは０および１である。

[0111] １つの態様として、n^{d}は０または１乃至３の整数であり、好ましくは０である。

[0112] １つの態様として、グループＡは

（ａ） C_{1-6}アルキル基、

（ｂ） ハロゲン原子、および

（ｃ） $-OR^{A1}$（式中、R^{A1}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基）。

[0113] 好ましいグループＡとして

（ａ） CH_3-、$(CH_3)_2CHCH_2-$、$(CH_3)_3CCH_2-$、$(CH_3)_2CHCH_2CH_2-$、$CH_3CH_2C(CH_3)_2CH_2-$、$(CH_3)_3CCH_2CH_2-$、$(CH_3)_2CHC(CH_3)_2-$、および$CH_3CH_2CH(C_2H_5)CH_2-$

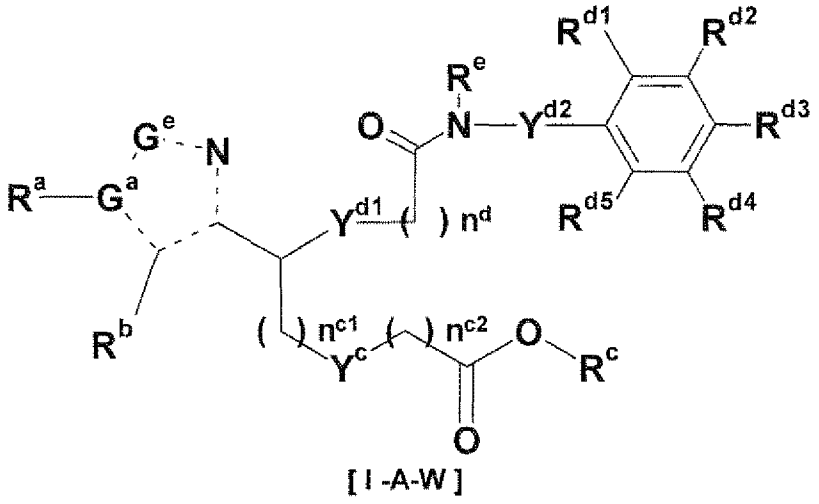
（ｂ）　フッ素原子および塩素原子

（ｃ）　－ＯＨ、および－ＯＣ$_{1-3}$アルキル（例えばメトキシ基）、

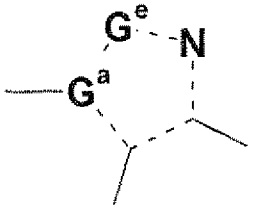
が挙げられる。

[0114]　一般式［Ｉ－Ｗ］の化合物の好ましい態様として、以下の一般式で表される化合物が挙げられる。

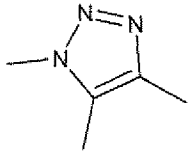
[化38]



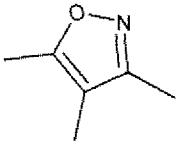
［式中、



は



または

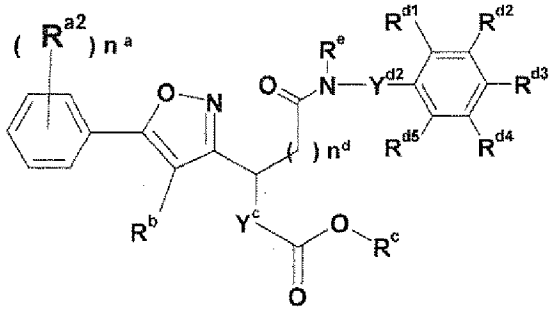


であり、

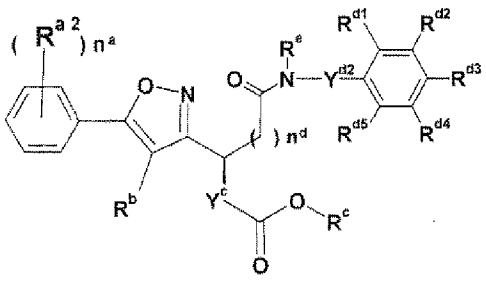
その他の各記号は上記［０１］における定義と同義である］。

[0115]　一般式［Ｉ－Ｗ］の化合物の好ましい態様として、以下の一般式で表される化合物が挙げられる。

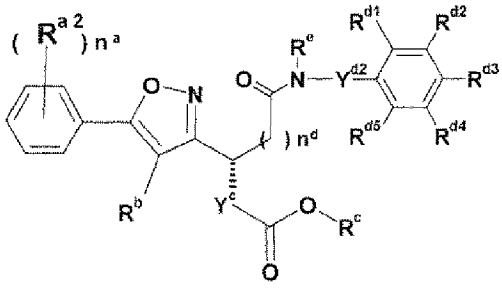
[化39]



[II-B3-W]



[II-B31-W]



[II-B32-W]

[各式中、

R^{a2}は各々独立して、

（ａ）C_{1-6}アルキル基、

（ｂ）ハロゲン原子、および

（ｃ）－OR^{A1}（式中、R^{A1}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基）、

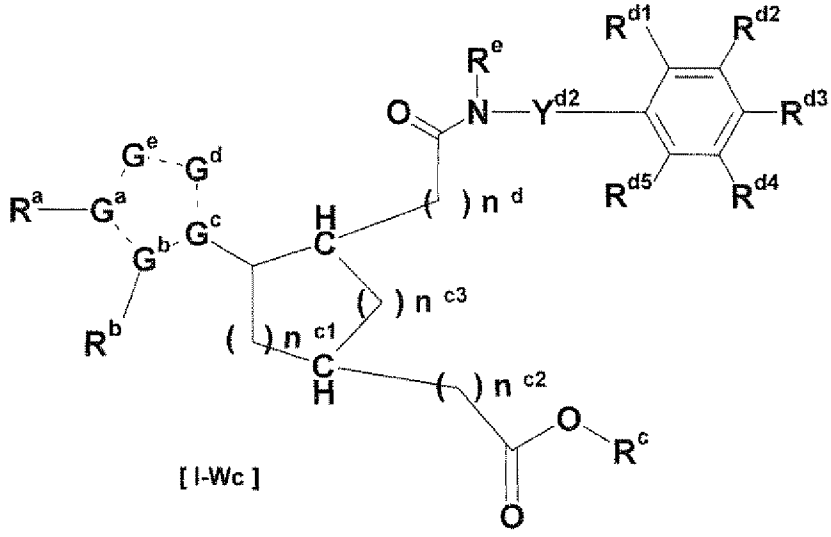
からなる群から選ばれ；

n^aは０または１乃至５の整数であり；および

その他の各記号は上記［０１］における定義と同義である］。

[0116] 一般式［Ｉ－Ｗ］の化合物の別の好ましい態様として、以下の一般式で表される化合物が挙げられる。

［化40］



［式中、

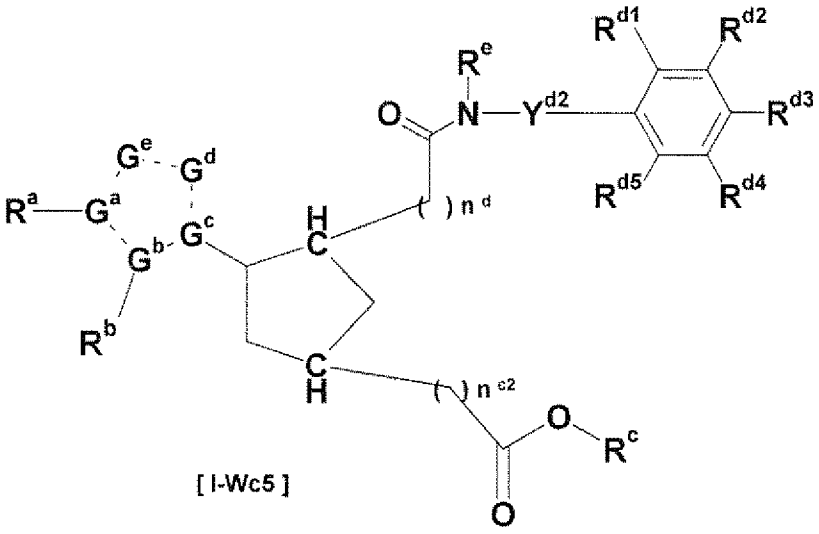
n_{c3}は０または１乃至４の整数であり；

n_{c1}とn_{c3}の総和は０または１乃至４の整数であり；および

その他の各記号は上記［０１］における定義と同義である］。

［0117］　一般式［Ｉ－Ｗ］の化合物の別の好ましい態様として、以下の一般式で表される化合物が挙げられる。

［化41］

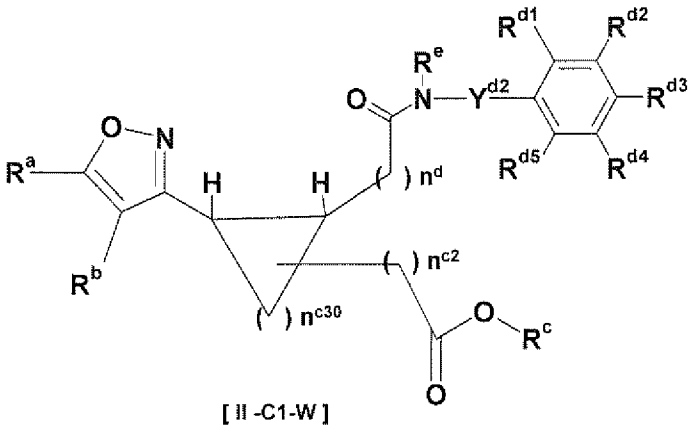


［式中、

各記号は上記［０１］における定義と同義である］。

[0118] 一般式［Ｉ－Ｗ］の化合物の別の好ましい態様として、以下の一般式で表される化合物が挙げられる。

［化42］



[II-C1-W]

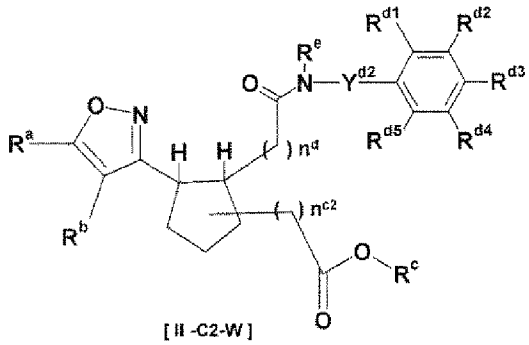
［式中、

n^{c30}は１乃至５の整数であり；および

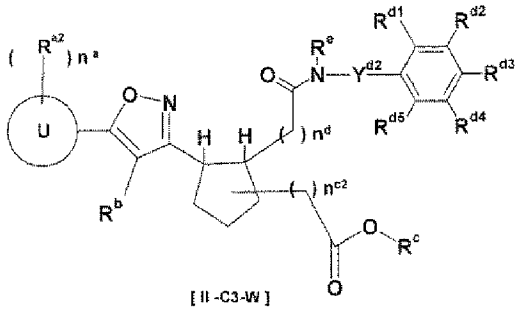
その他の各記号は上記［０１］における定義と同義である］。

[0119] 一般式［Ｉ－Ｗ］の化合物の別の好ましい態様として、以下の一般式で表される化合物が挙げられる。

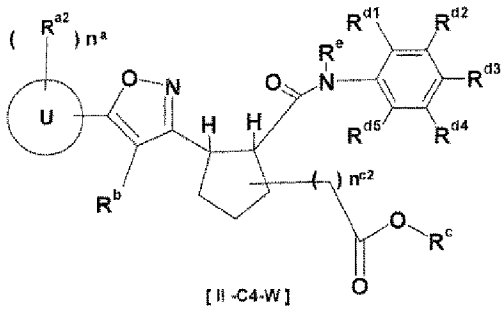
[化43]



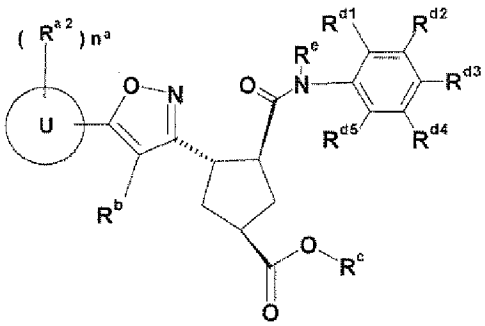
[II-C2-W]



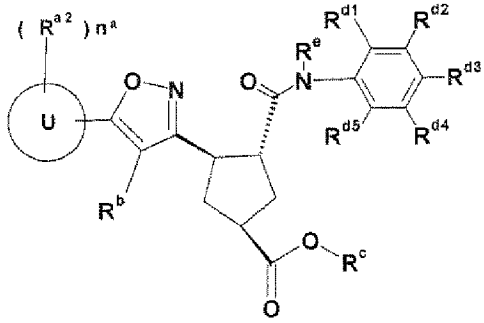
[II-C3-W]



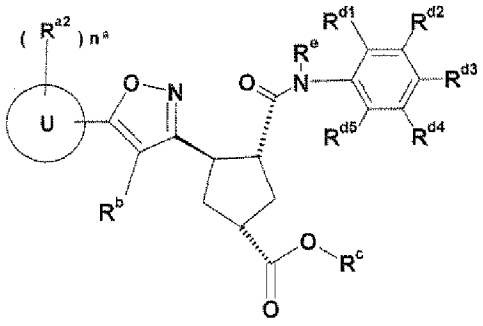
[II-C4-W]



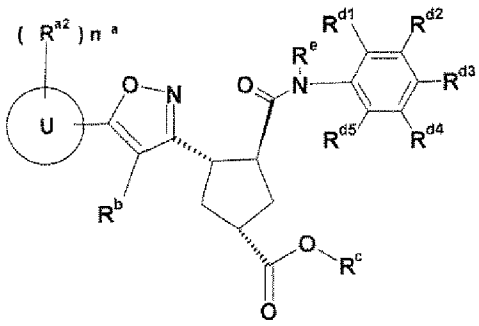
[II-C51-W]



[II-C52-W]



[II-C53-W]



[II-C54-W]

[各式中、

R^{a2}は各々独立して、

（ａ）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、

（ｂ）ハロゲン原子、および

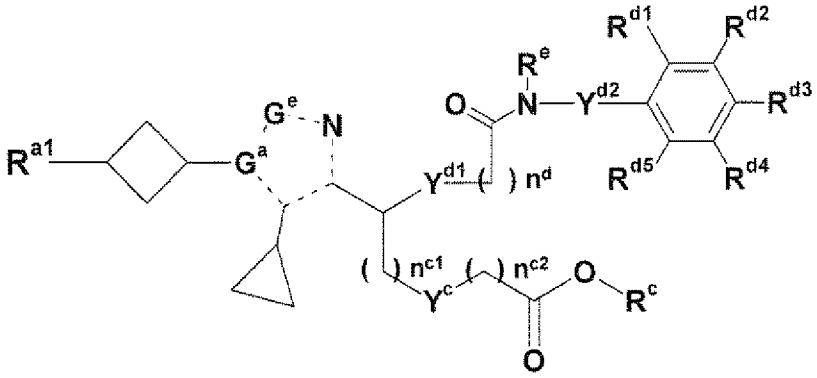
（ｃ）－ＯＲ^{A1}（式中、Ｒ^{A1}は水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基）、

からなる群から選ばれ；

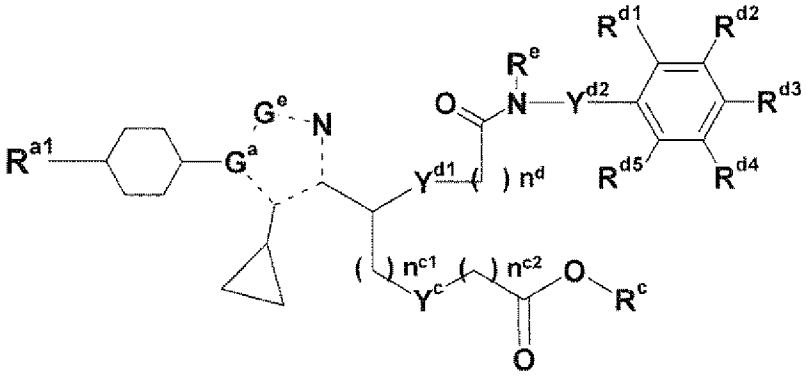
ｎ^{a}は０または１乃至５の整数であり；および

その他の各記号は上記［０１］における定義と同義である］。

［0120］　一般式［Ｉ－Ｗ］の化合物の別の好ましい態様として、以下の一般式で表される化合物が挙げられる。

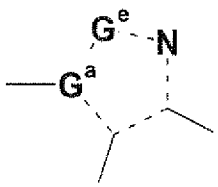


[I-A10-W]

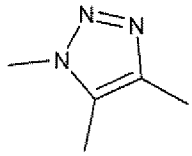
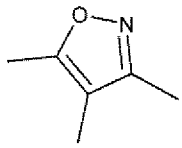


[I-A20-W]

［各式中、



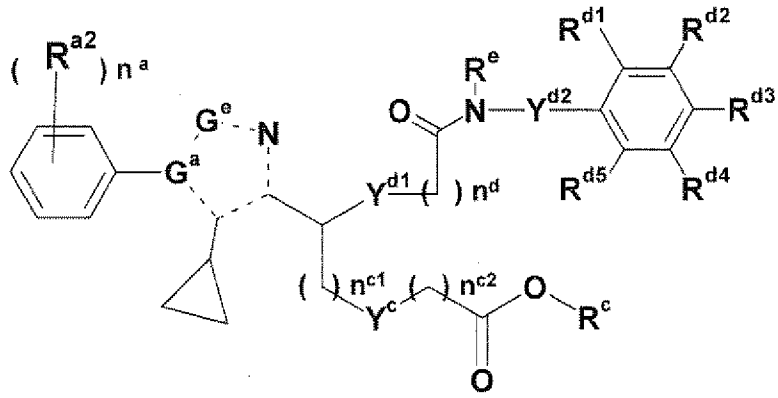
は

であり、

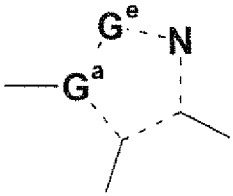
R^{a1}はC_{1-6}アルキル基であり、および

その他の各記号は上記［０１］における定義と同義である］；および

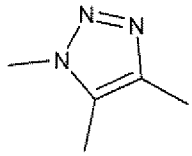
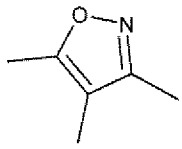


[I-A30-W]

［式中、



は

であり、

R^{a2}は各々独立して、

（ａ）C_{1-6}アルキル基、

（ｂ）ハロゲン原子、および

（ｃ）－ＯＲ^{A1}（式中、Ｒ^{A1}は水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基）、

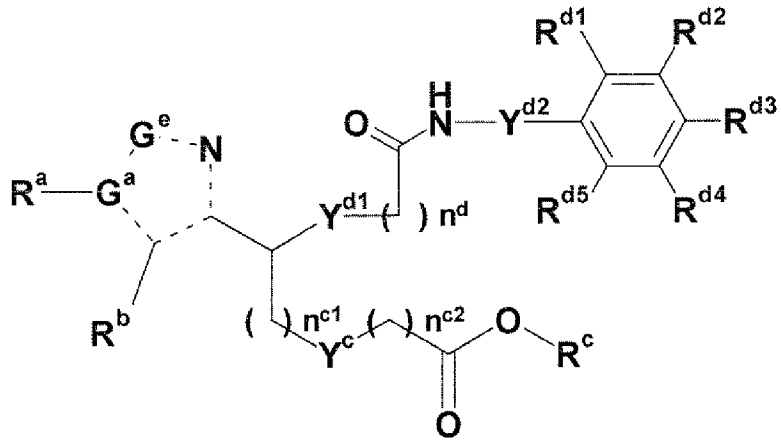
からなる群から選ばれ；

ｎ^{a}は０または１乃至５の整数であり；および

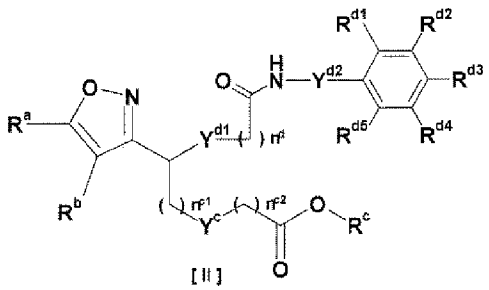
その他の各記号は上記［０１］における定義と同義である］。

[0121] 一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］の化合物の好ましい態様として、以下の一般式で表される化合物が挙げられる。

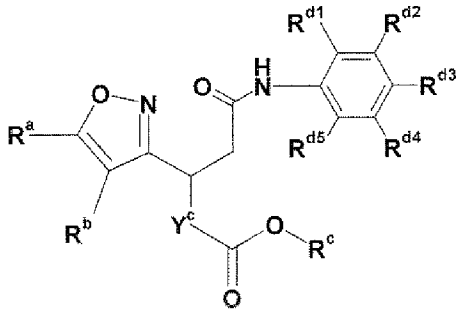
[化44]



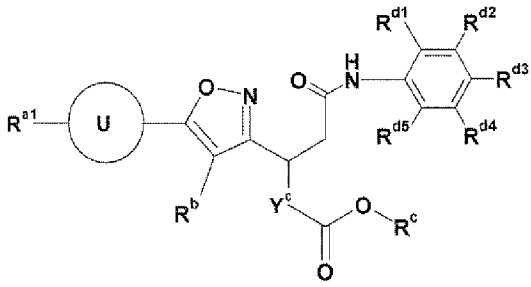
[I-A]



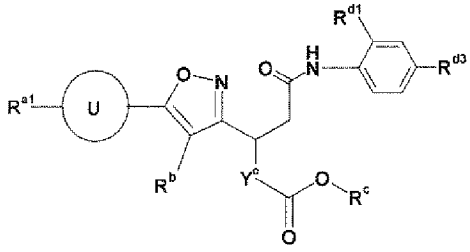
[II]



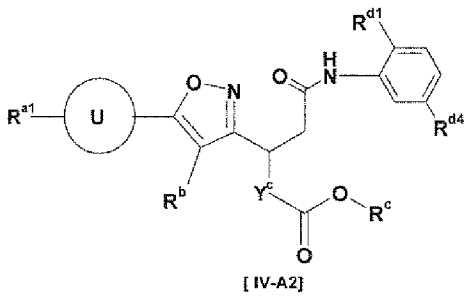
[III]



[IV]

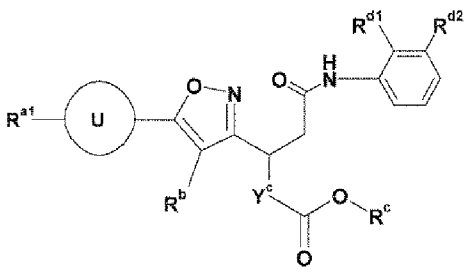


[IV-A1]

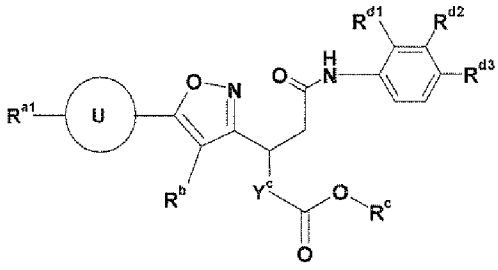


[IV-A2]

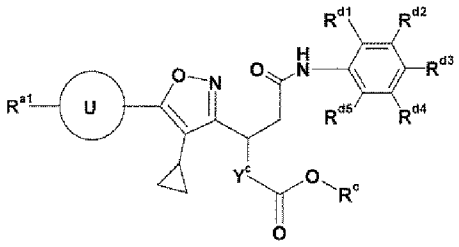
[化45]



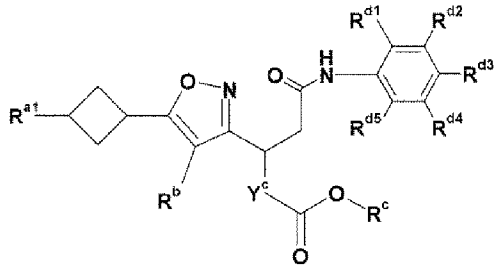
[IV-A3]



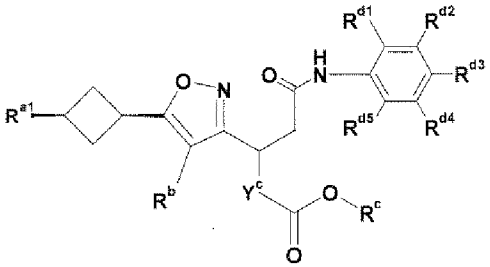
[IV-A4]



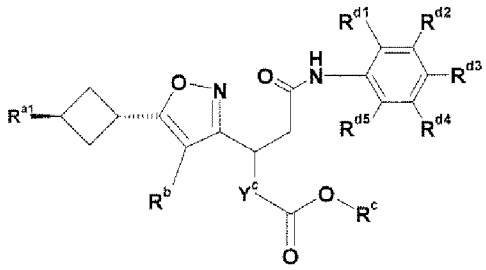
[IV-B1]



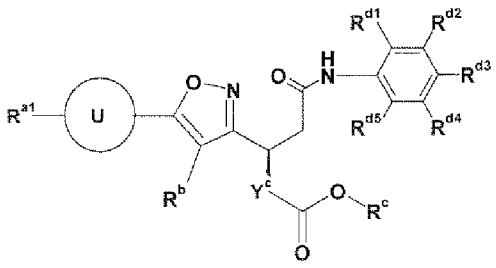
[IV-B2]



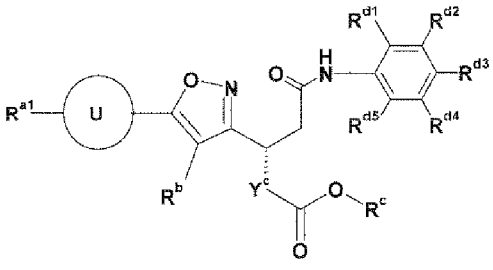
[IV-B21]



[IV-B22]

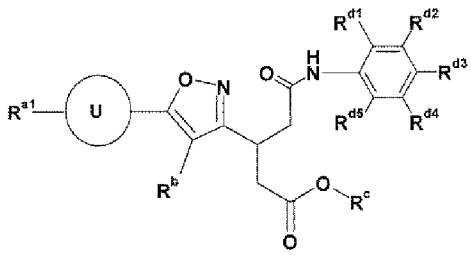


[IV-C1]

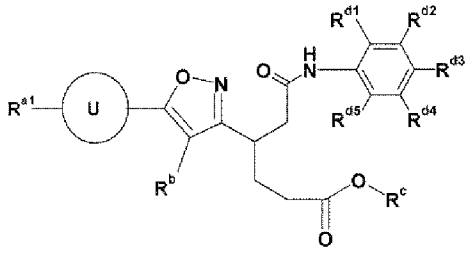


[IV-C2]

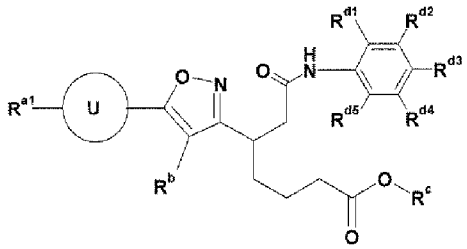
[化46]



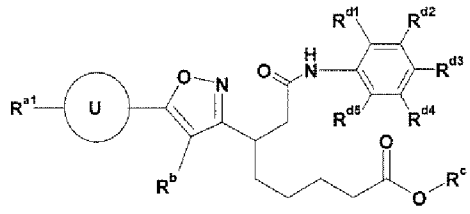
[IV-D1]



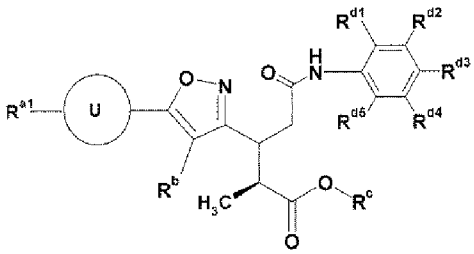
[IV-D2]



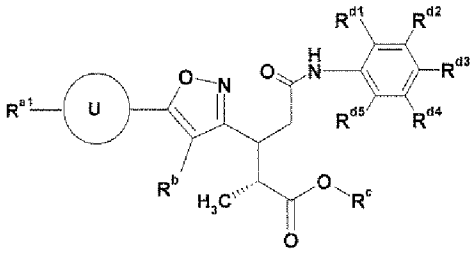
[IV-D3]



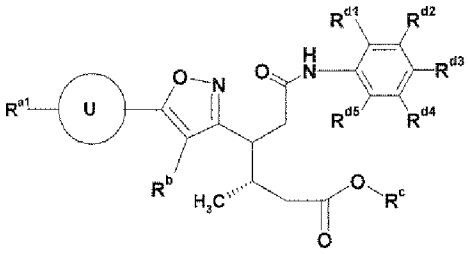
[IV-D4]



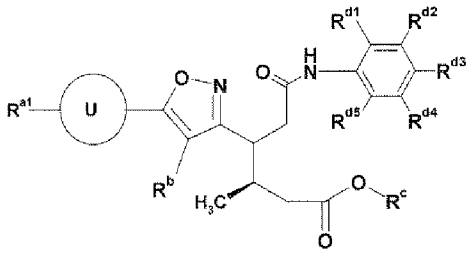
[IV-D5]



[IV-D6]

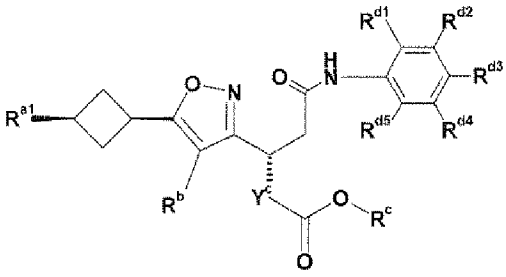


[IV-D7]

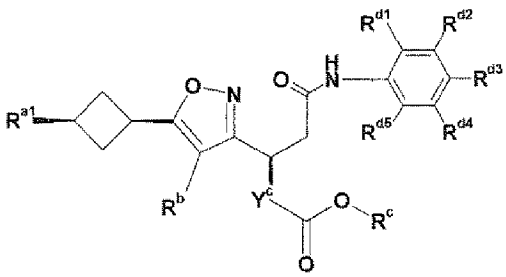


[IV-D8]

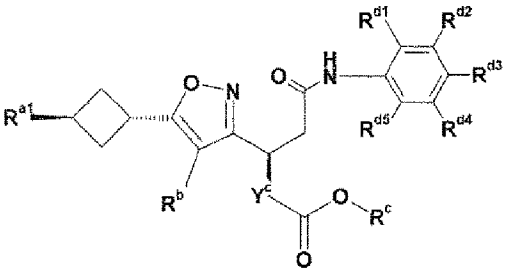
[化47]



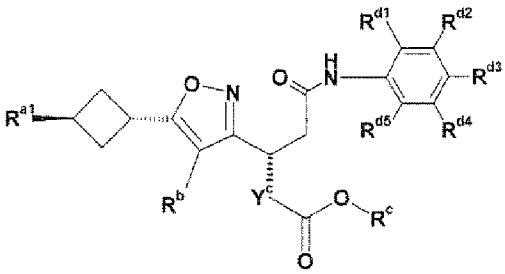
[IV-B21-C2]



[IV-B21-C1]

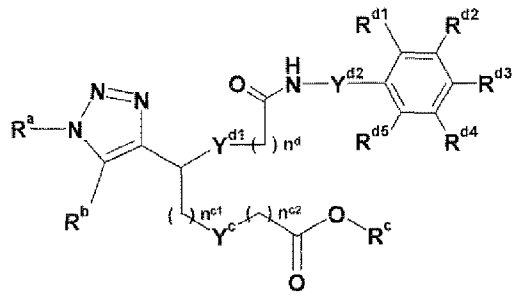


[IV-B22-C1]

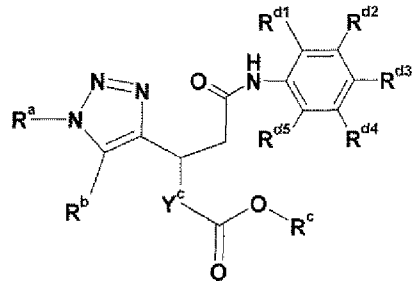


[IV-B22-C2]

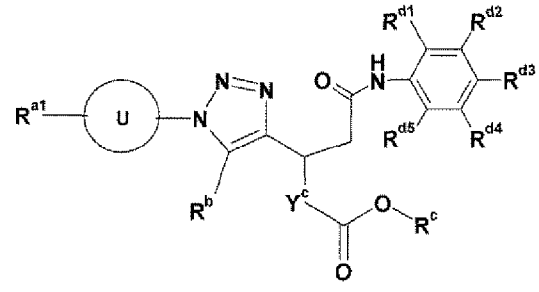
[化48]



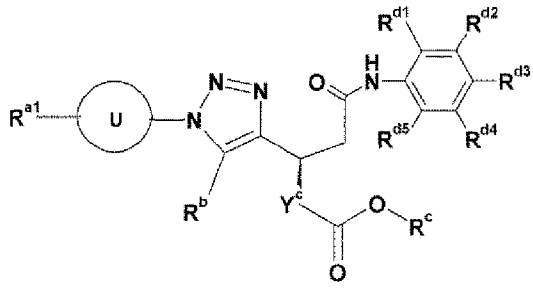
[V]



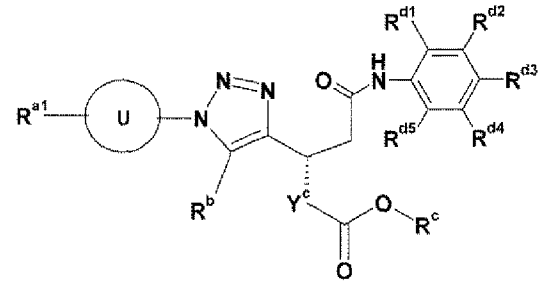
[V-A]



[V-B]

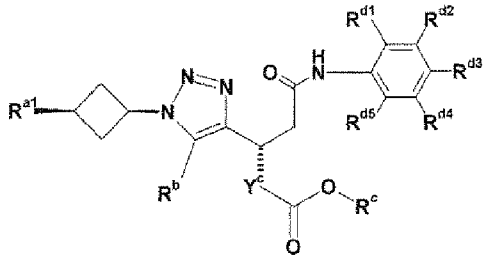


[V-C1]

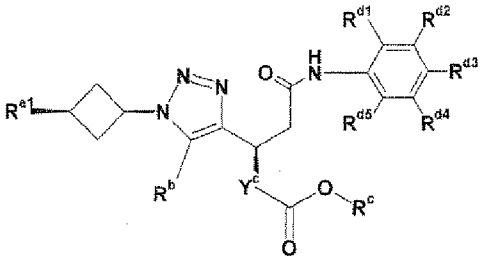


[V-C2]

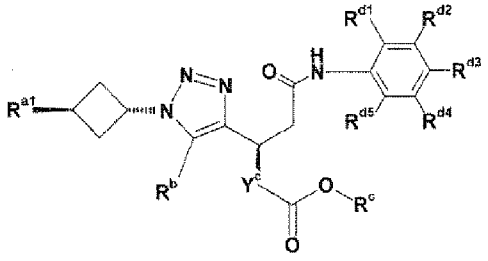
[化49]



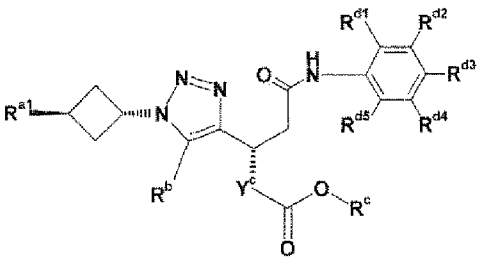
[V-B21-C2]



[V-B21-C1]



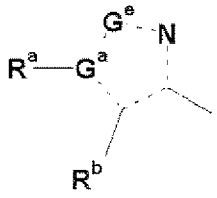
[V-B22-C1]



[V-B22-C2]

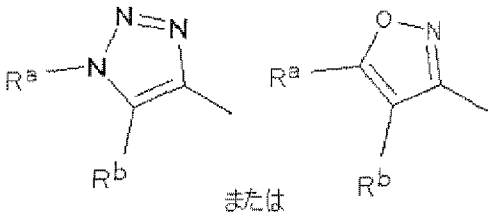
（式中、R^{a1}はC_{1-6}アルキル基であり、

[化50]



は

[化51]

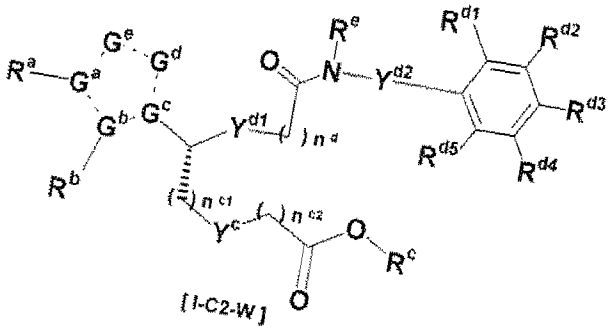


または

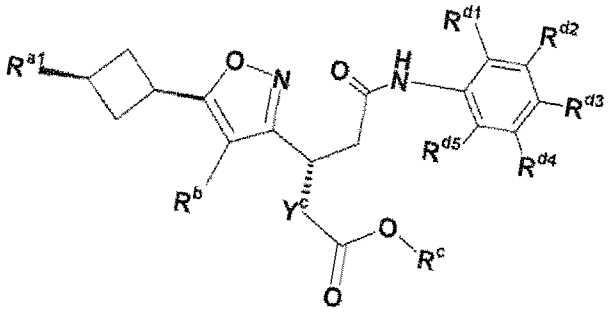
であり、および

その他の各記号は上記［０１］における定義と同義である）

[0122] 一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］の化合物の好ましい態様として、以下の一般式で表される化合物が挙げられる。

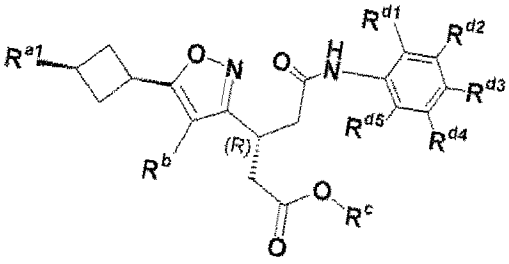


[I-C2-W]

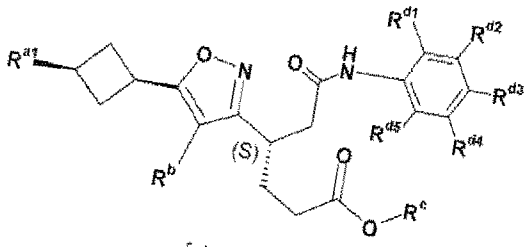


[IV-B21-C2]

[0123] 一般式［I-W］または［I］の化合物の好ましい態様として、以下の一般式で表される化合物が挙げられる



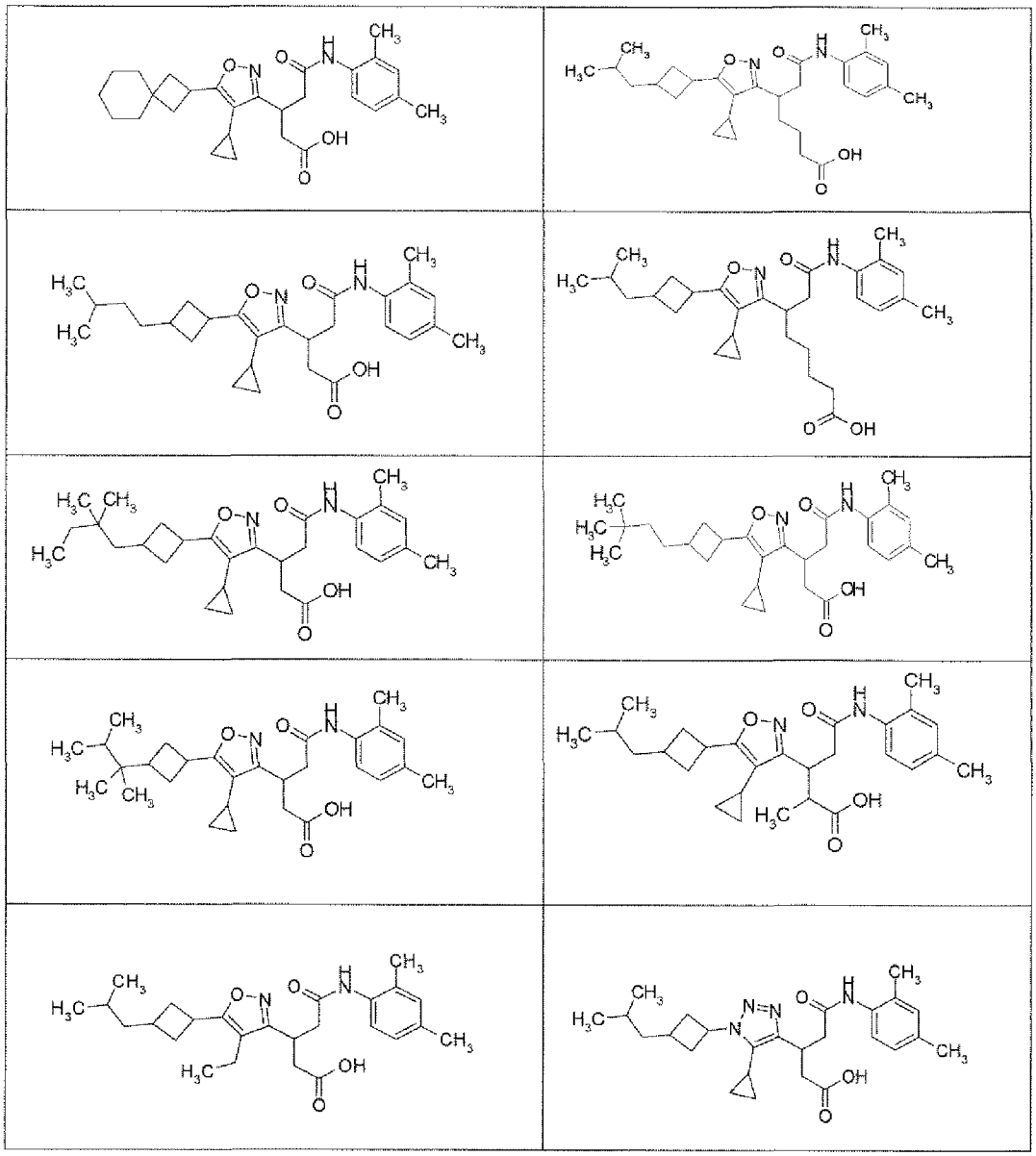
[IV-B21-C2-R01]



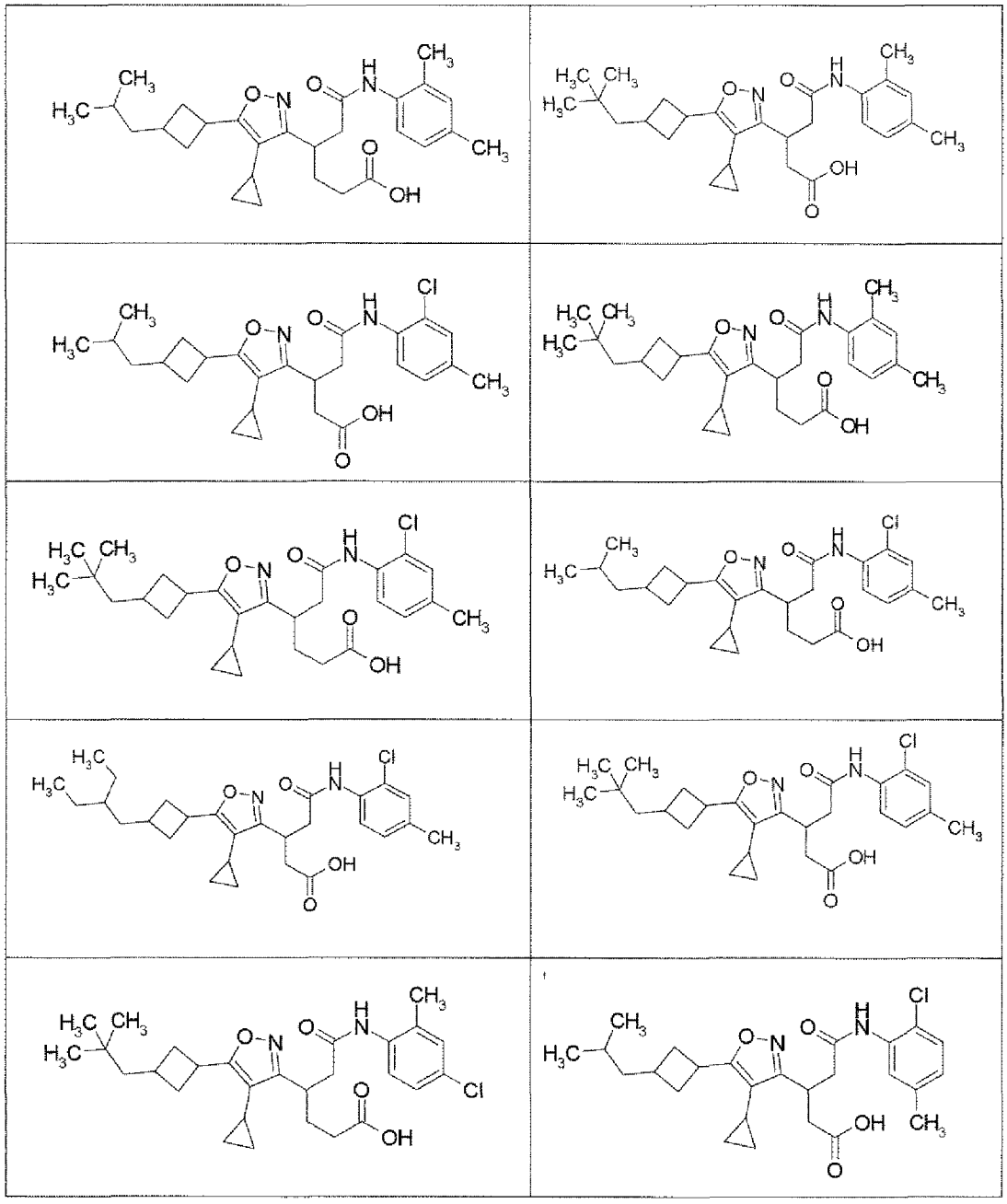
[IV-B21-C2-S02]

[0124] また好ましい一般式［I-W］または［I］の化合物として、下記のものが挙げられる。

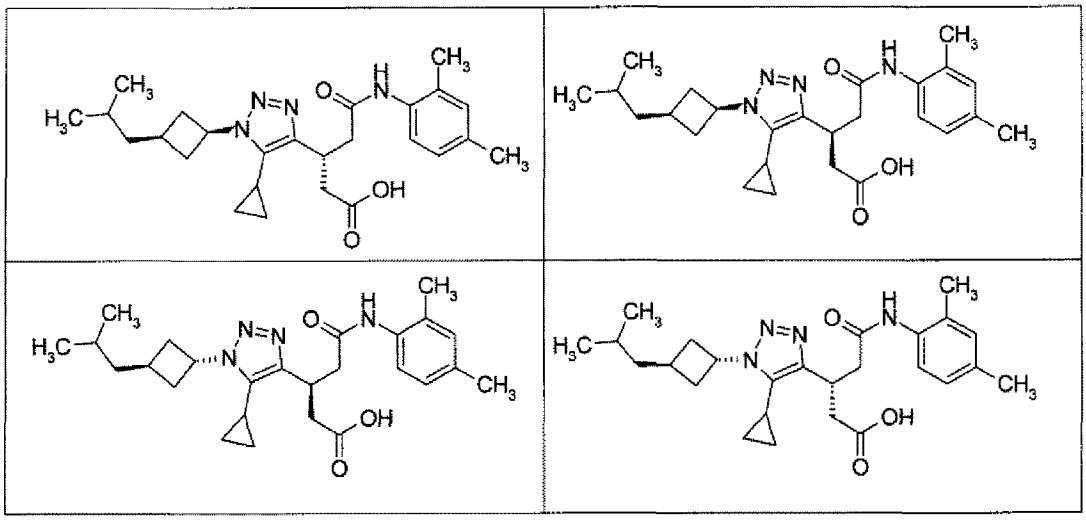
[表1]

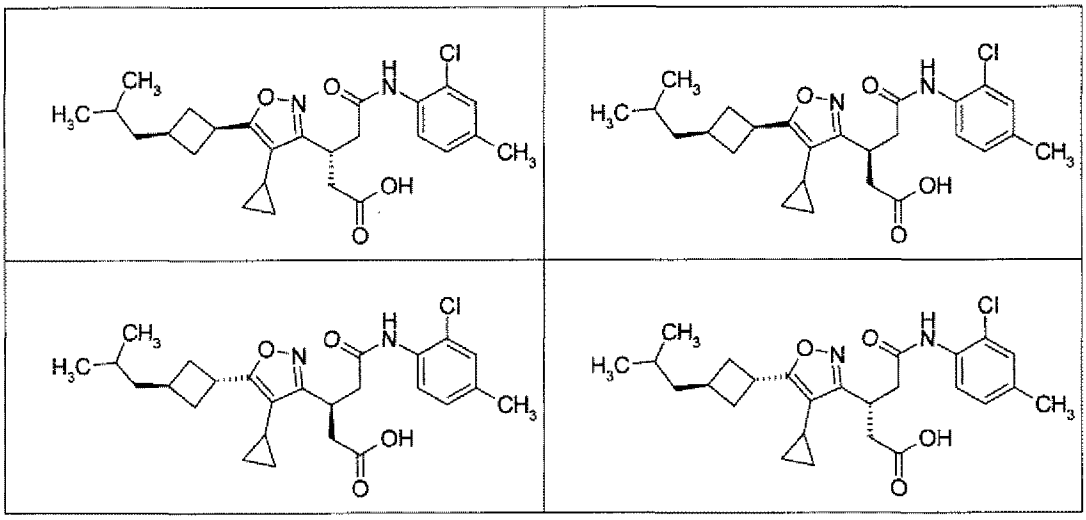


[表2]

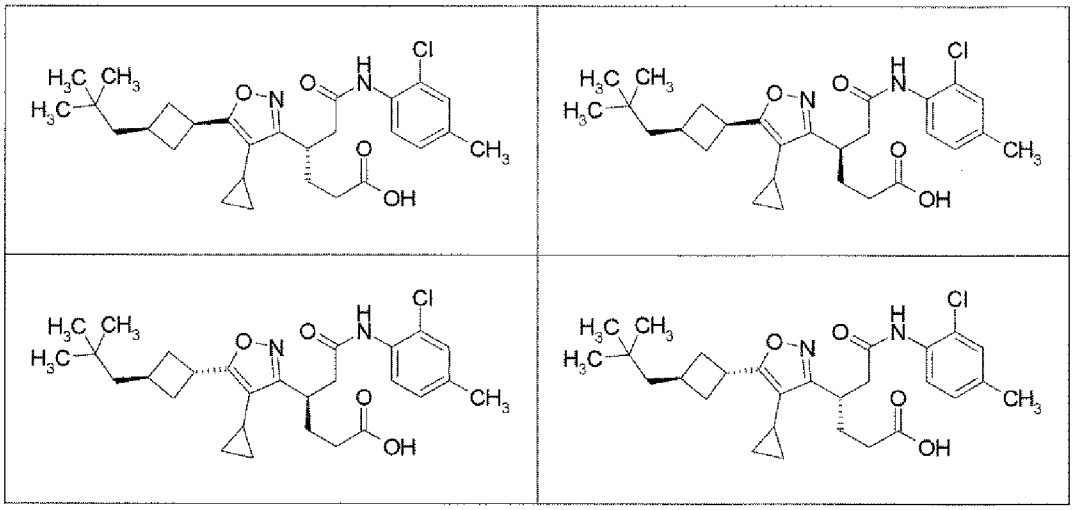


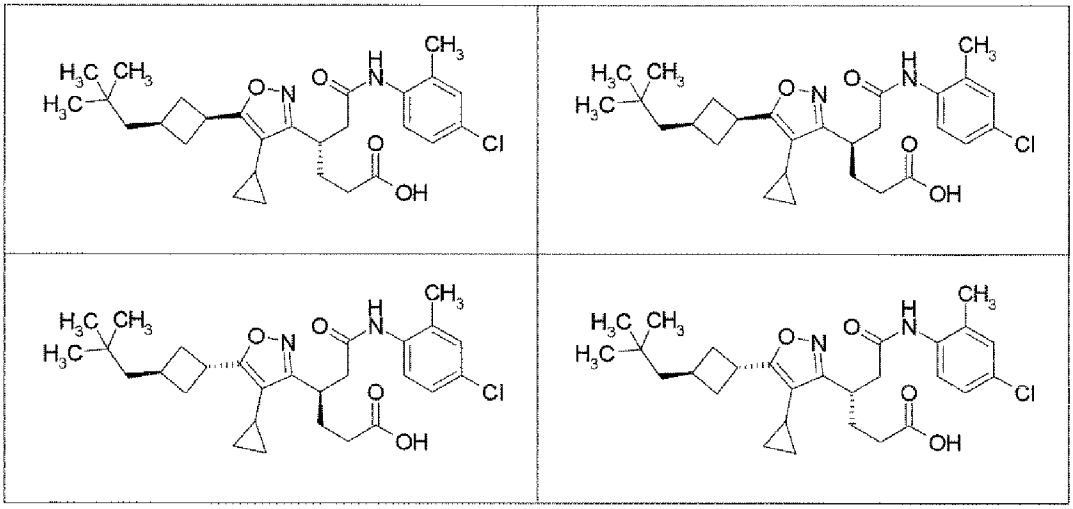
[表3]



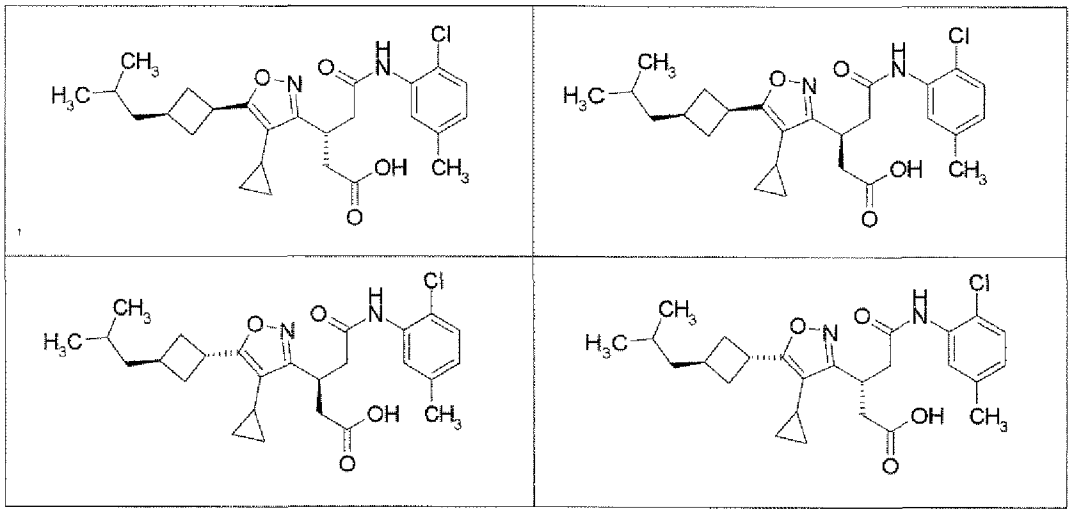


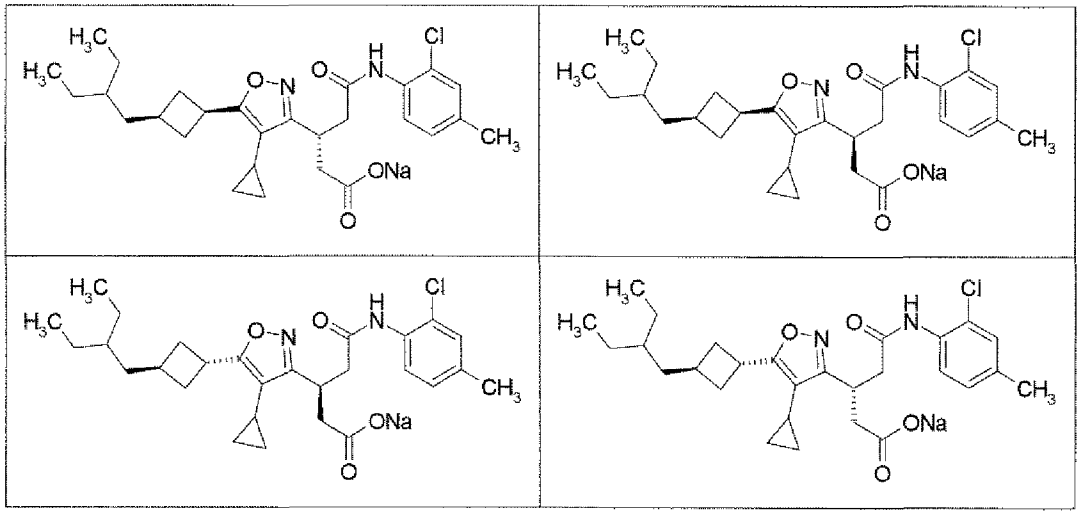
［表4］



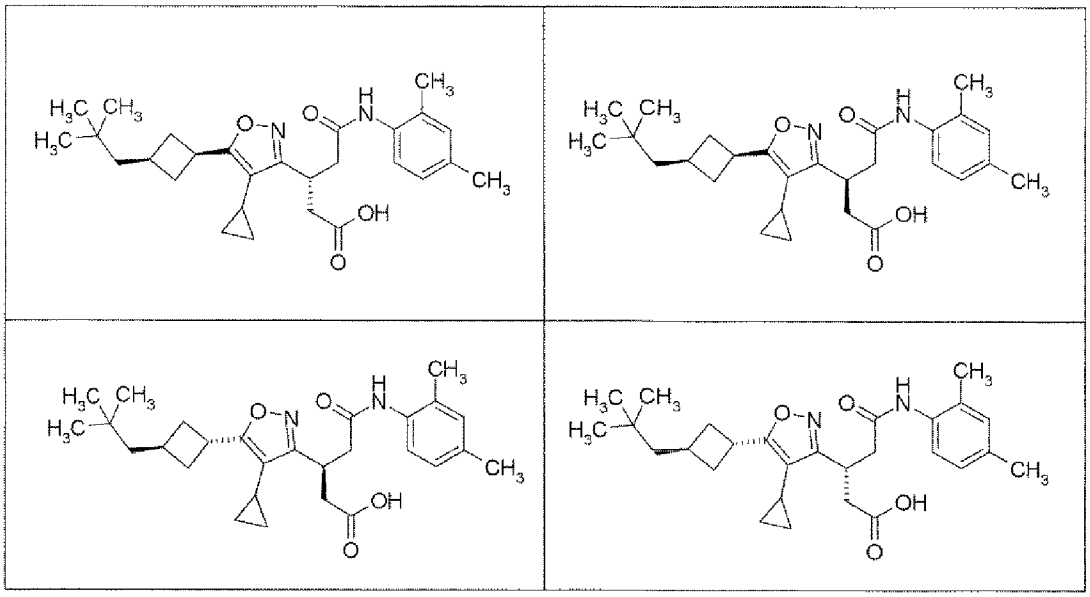


[表5]

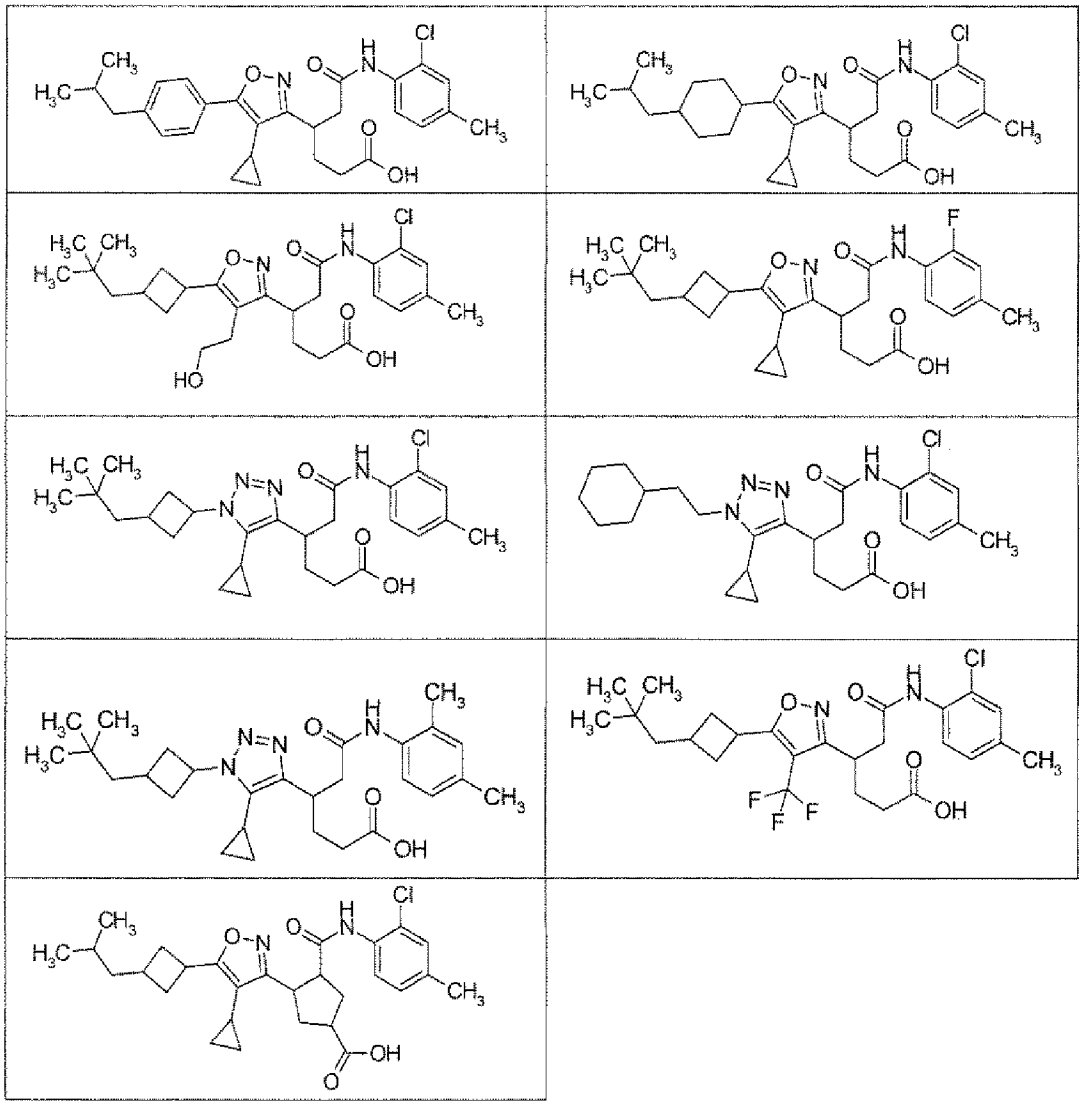




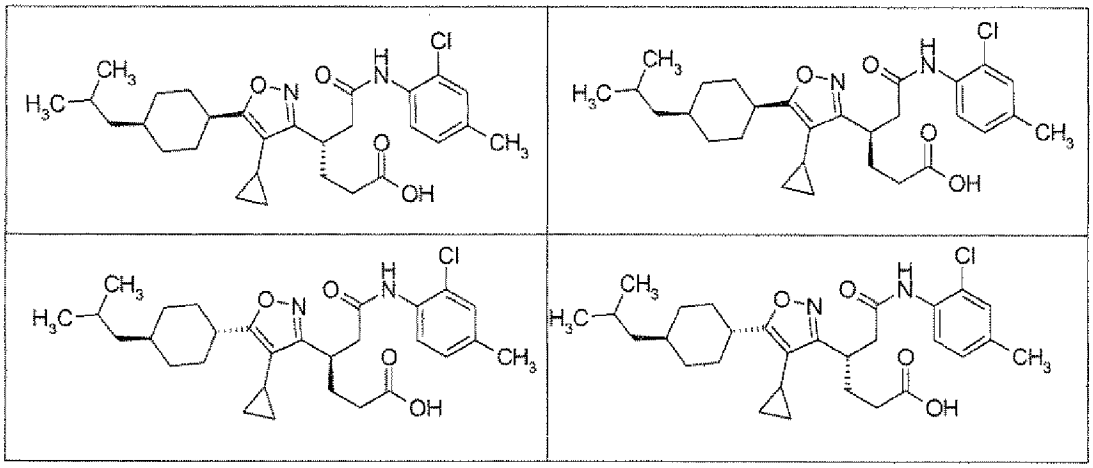
[表6]

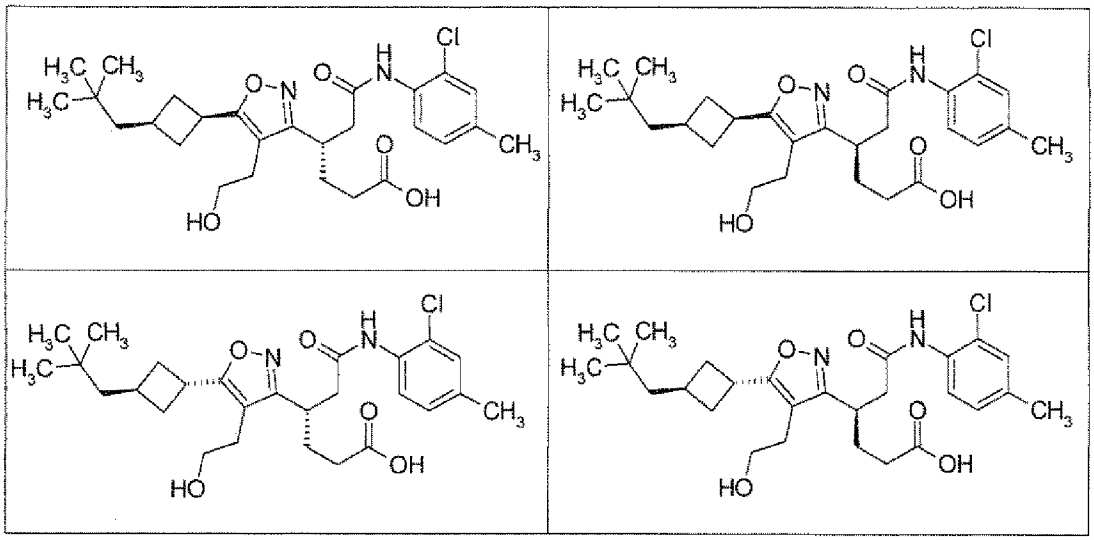


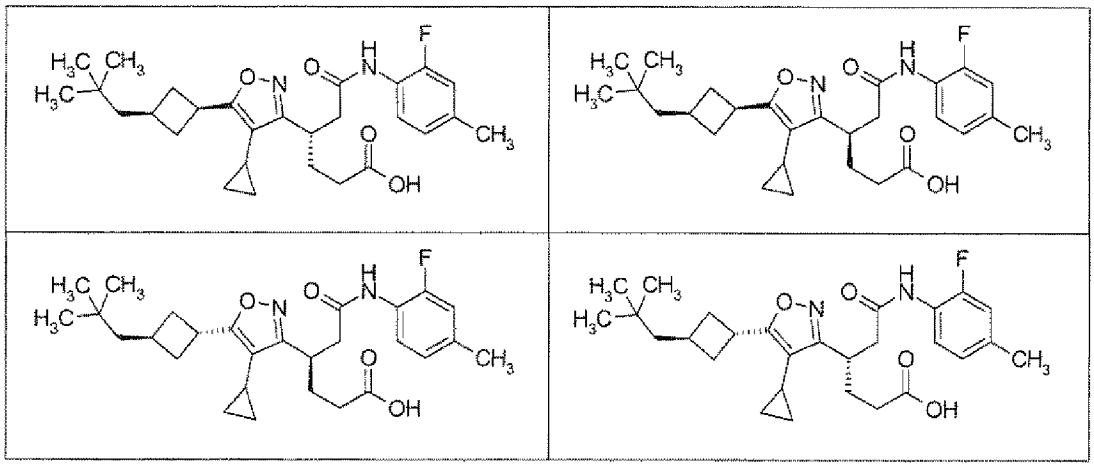
［表7］



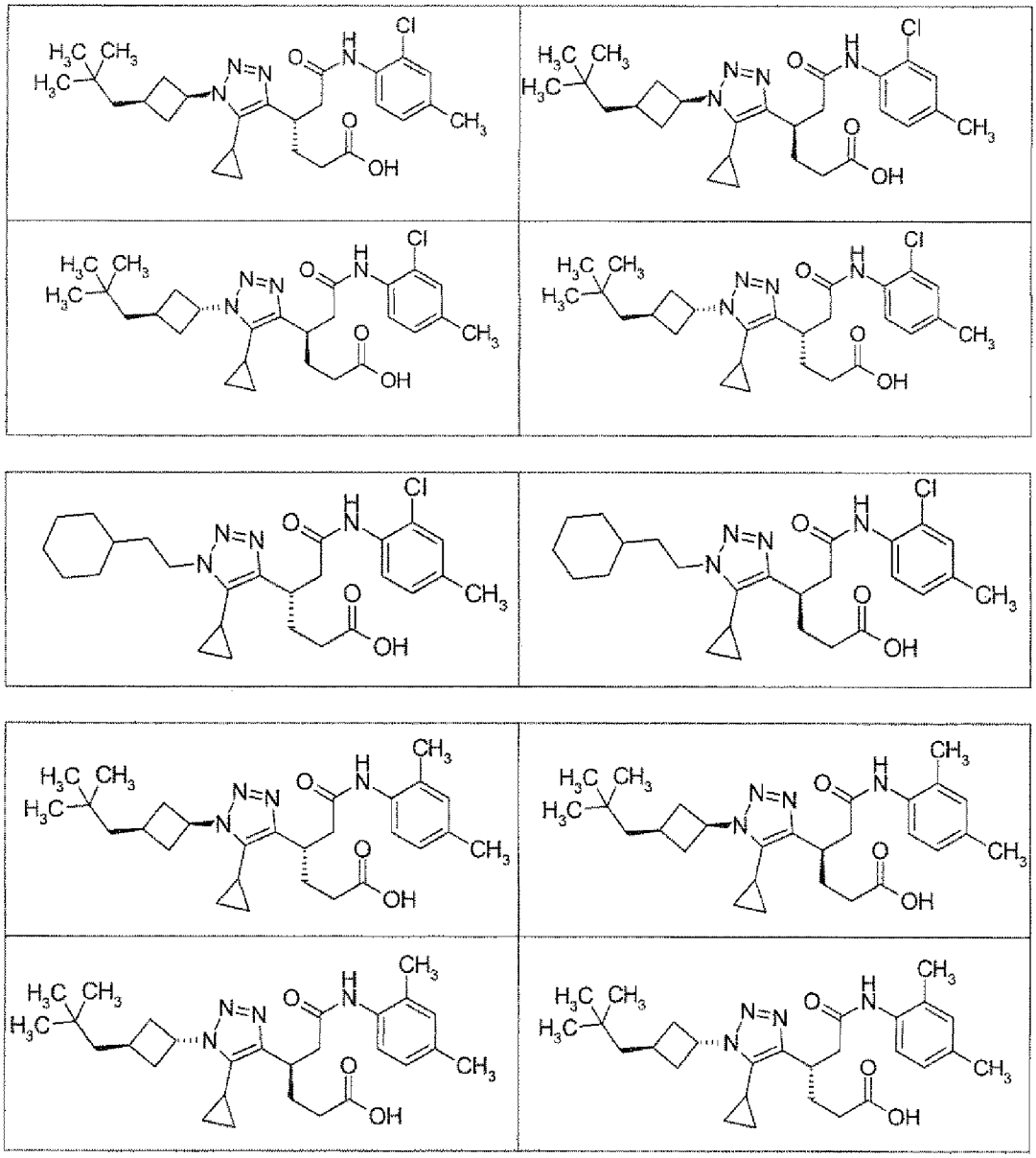
[表8]



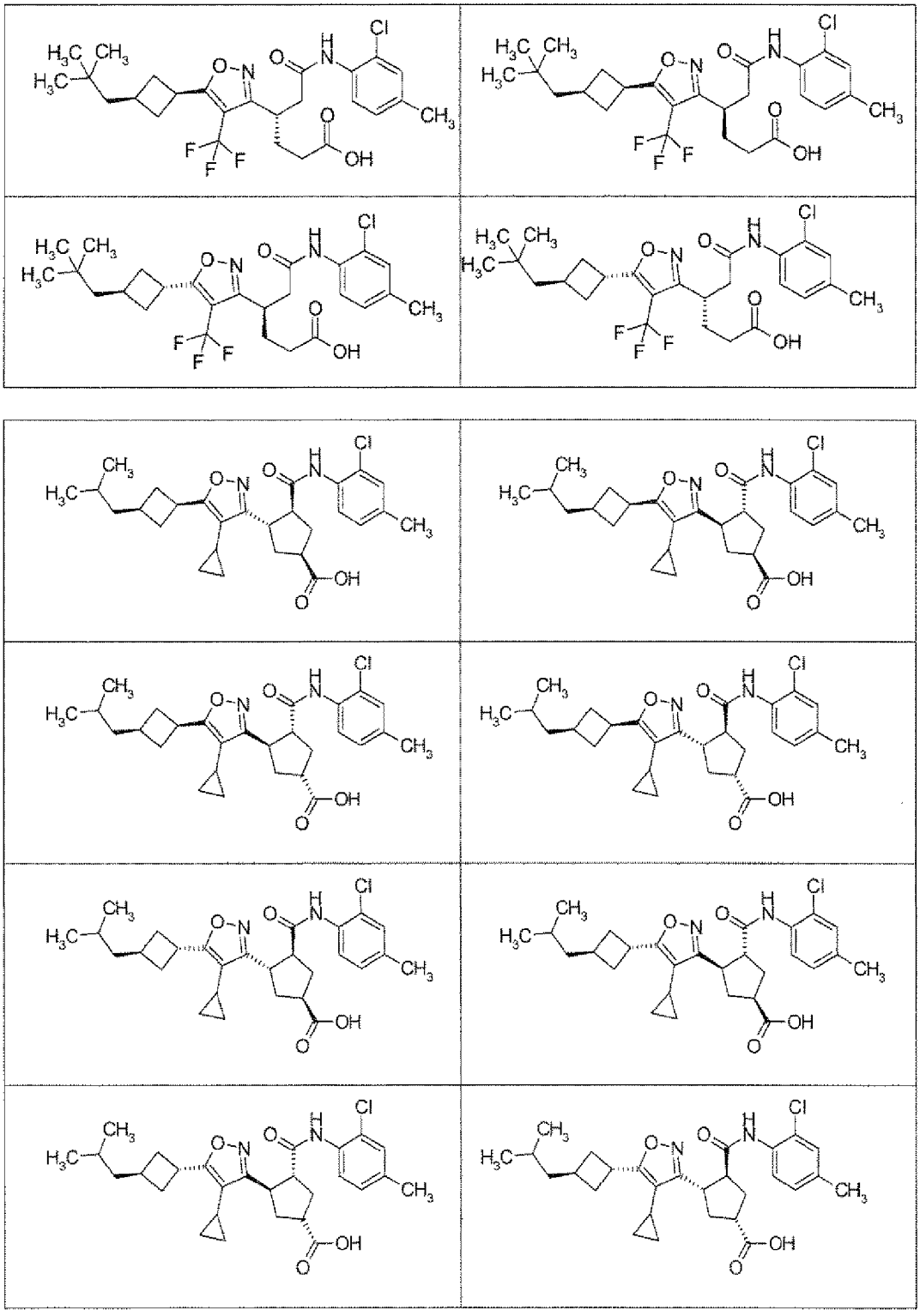




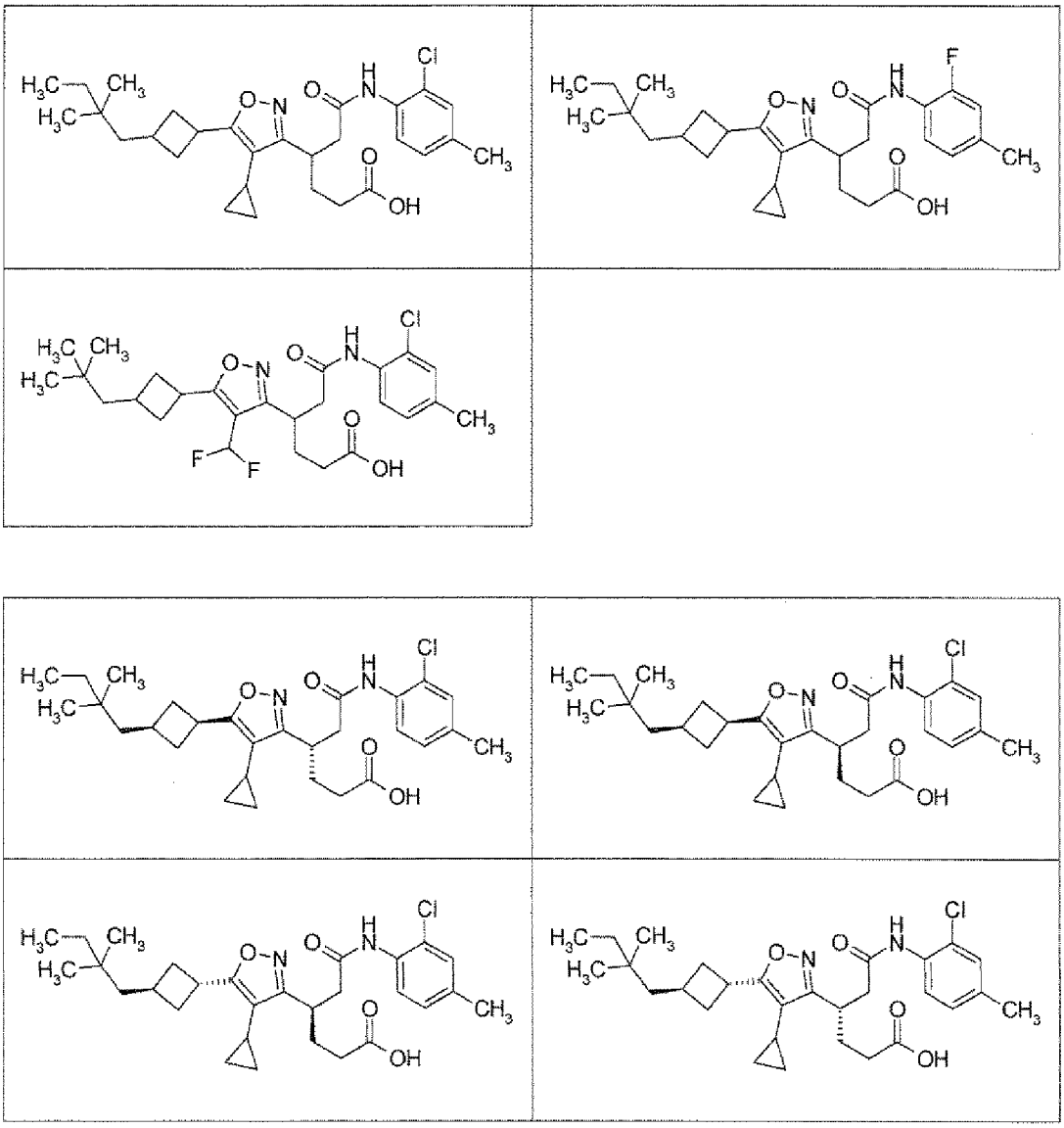
[表9]



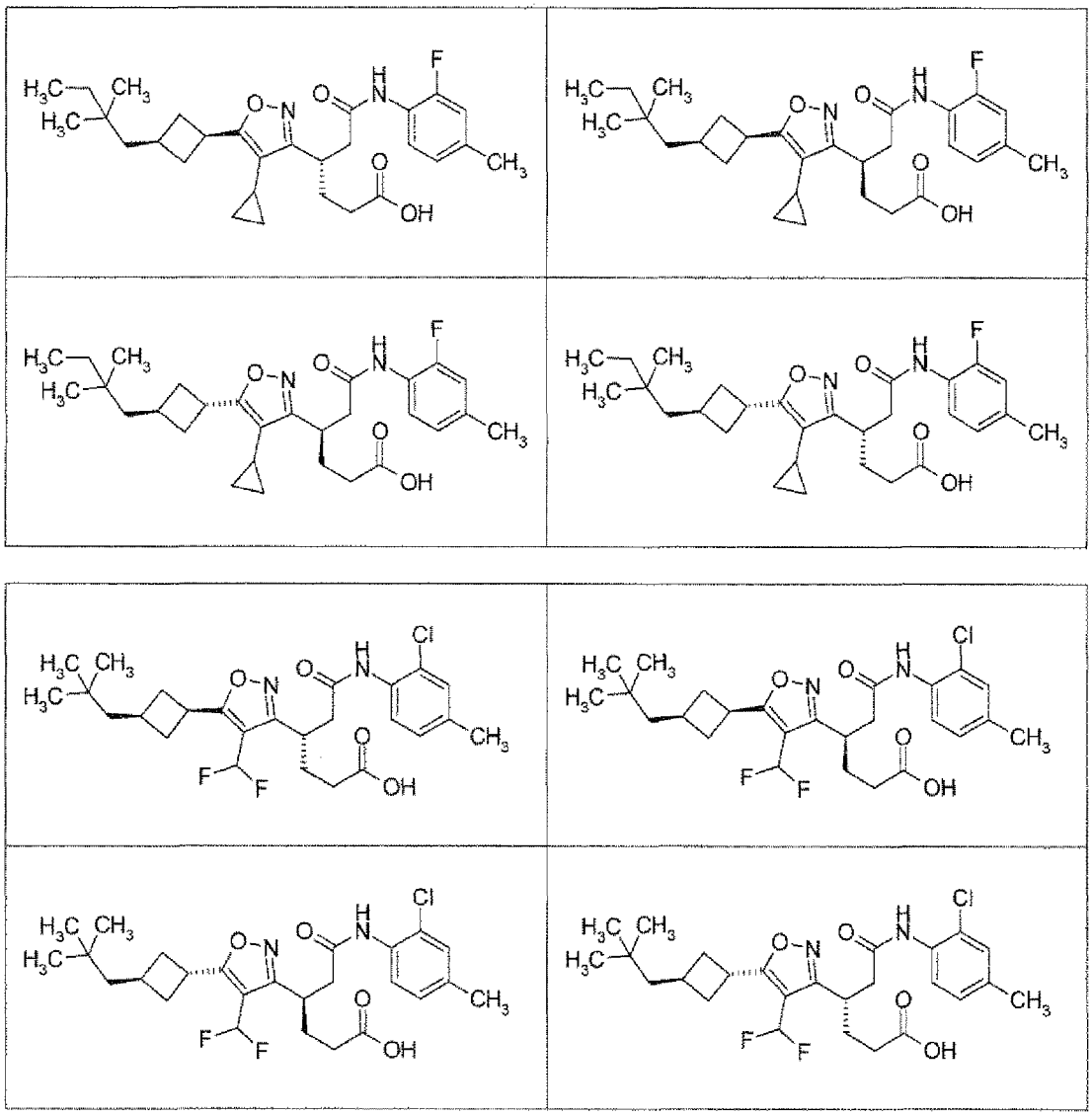
[表10]



[表11]



[表12]



[0125] 「医薬上許容される塩」とは、本発明化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば、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、アミノ酸との塩等が挙げられる。

無機酸との塩として、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩として、例えば、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、グルコン酸、アスコルビン酸、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等との塩が挙げられる。

無機塩基との塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩として、例えば、メチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、グアニジン、ピリジン、ピコリン、コリン、シンコニン、メグルミン等との塩が挙げられる。

アミノ酸との塩として、例えば、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

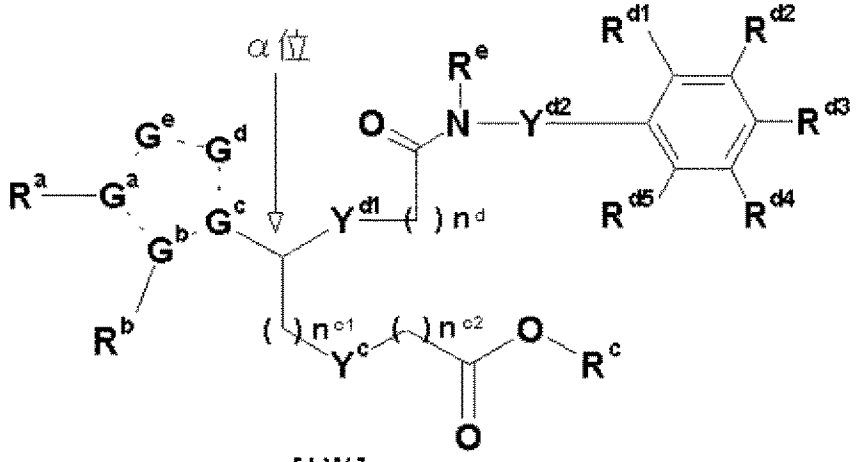
自体公知の方法に従って、一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物と、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸、又はアミノ酸とを反応させることにより、各々の塩を得ることができる。

[0126] 「溶媒和物」とは、一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物又はその医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、医薬上許容される溶媒和物が好ましい。例えば、一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物又はその医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、一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物の半水和物、１水和物、２水和物又は１エタノール和物、或いは一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物のナトリウム塩の１水和物又は２塩酸塩の２／３エタノール和物等が挙げられる。

自体公知の方法に従って、その溶媒和物を得ることができる。

[0127] また、一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物においては、種々の「異性体」が存在する。例えば、幾何異性体としてＥ体及びＺ体、または、シス体及びトランス体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在する。また、軸不斉が存在する場合は、これらに基づく立体異性体が存在する

。場合によっては互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。



[I-W]

ここで、上記一般式［Ｉ－Ｗ］または［Ｉ］の化合物をはじめとする本明細書記載の一般式、化学構造式（特に幾何異性体、あるいは、５員環（－G^a－G^b－G^c－G^d－G^e－）α位の不斉炭素原子）について、特定の異性体立体配置を表示しない場合は、可能性のある幾何異性体（シス体及びトランス体）、及び、立体異性体（Ｓ体、Ｒ体）については、これらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。

出発原料（例えば原料とする光学活性化合物）、中間体や合成法から化学構造が推定される化合物の場合は、その推定される化学構造を意味する。

[0128] また、一般式［Ｉ-Ｗ］または［Ｉ］で表される化合物は、１つ以上の同位元素（例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ等）で標識されていてもよい。また、一般式［Ｉ-Ｗ］または［Ｉ］で表される化合物のいずれか１つまたは２つ以上の^{1}Ｈを^{2}Ｈ（Ｄ）に変換した重水素変換体も一般式［Ｉ-Ｗ］または［Ｉ］で表される化合物に包含される。

[0129] 一般式［Ｉ-Ｗ］または［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩としては、実質的に精製された、一般式［Ｉ-Ｗ］または［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩が好ましい。さらに好ましくは、８０％以上の純度に精製された、一般式［Ｉ-Ｗ］または［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、である。

[0130] 本発明においては、一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物のプロドラッグもまた、有用な薬剤となり得る。「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、例えば、加水分解、加溶媒分解、又は、生理的条件下で分解することによって、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体、及び、塩も考えられる。プロドラッグは、例えば、経口投与における吸収改善のため、或いは、標的部位へのターゲティングのために利用される。修飾部位としては本発明化合物中の水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオール基などの反応性の高い官能基が挙げられる。

水酸基の修飾基として具体的には、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、パルミトイル基、ベンゾイル基、４－メチルベンゾイル基、ジメチルカルバモイル基、ジメチルアミノメチルカルボニル基、スルホ基、アラニル基、フマリル基等が挙げられる。また、ナトリウム塩化した３－カルボキシベンゾイル基、２－カルボキシエチルカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシル基の修飾基として具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ピバロイルオキシメチル基、カルボキシメチル基、ジメチルアミノメチル基、１－（アセチルオキシ）エチル基、１－（エトキシカルボニルオキシ）エチル基、１－（イソプロピルオキシカルボニルオキシ）エチル基、１－（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル基、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル基、ベンジル基、フェニル基、ｏ－トリル基、モルホリノエチル基、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイルメチル基、フタリジル基等が挙げられる。

アミノ基の修飾基として具体的には、ｔｅｒｔ－ブチル基、ドコサノイル基、ピバロイルメチルオキシ基、アラニル基、ヘキシルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基、３－メチルチオ－１－（アセチルアミノ）プロピルカルボニル基、１－スルホ－１－（３－エトキシ－４－ヒドロキシフェニル）

メチル基、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル基、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリジルメチル基等が挙げられる。

[0131] 「医薬組成物」としては、１つ以上の医薬有効成分と１種以上の医薬上許容される担体との混合物、例えば錠剤、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、或いは外用剤、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。

[0132] 本発明医薬組成物は、医薬製剤の技術分野において自体公知の方法に従って、一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩を、少なくとも１種以上の医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、製造される。該医薬組成物中の一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物又はその医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乃至１００重量％である。好ましくは０．１乃至７０重量％である。

[0133] 該「医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、例えば、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、或いは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、甘味剤等の添加物が用いられる。

[0134] 「賦形剤」としては、例えば、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。

[0135] 「崩壊剤」としては、例えば、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。

[0136] 「結合剤」としては、例えば、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。

[0137] 「流動化剤」としては、例えば、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。

[0138] 「滑沢剤」としては、例えば、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。

[0139] 「溶剤」としては、例えば、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。

[0140] 「溶解補助剤」としては、例えば、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。

[0141] 「懸濁化剤」としては、例えば、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。

[0142] 「等張化剤」としては、例えば、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。

[0143] 「緩衝剤」としては、例えば、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。

[0144] 「無痛化剤」としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

[0145] 「保存剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、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。

[0146] 「抗酸化剤」としては、例えば、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、例えば、食用色素（例：食用赤色２号若しくは３号、食用黄色４号若しくは５号等）、βーカロテン等が挙げられる。

[0147] 「甘味剤」としては、例えば、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。

[0148] 本発明医薬組成物は、ヒトはもちろんのこと、ヒト以外の哺乳動物（例：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）に対しても、経口的又は非経口的（例：局所、直腸、静脈投与等）に投与することができる。投与量は、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、成人の自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、多発性硬化症、および全身性エリテマトーデス等）およびアレルギー性疾患の患者（体重：約６０ｋｇ）に経口投与する場合の投与量は、有効成分である本発明化合物として、１日あたり、通常約１ｍｇ乃至１ｇの範囲である。これらの量を１回乃至数回に分けて投与することができる。

[0149] 一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩は、ＲＯＲγを阻害するので、自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病など）、アレルギー性疾患（喘息など）、ドライアイ、線維症および代謝性疾患（糖尿病など）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。

[0150] 「ＲＯＲγを阻害する」とは、ＲＯＲγとしての機能を阻害してその活性を消失若しく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、ＲＯＲγの機能を特異的に阻害することを意味する。「ＲＯＲγを阻害する」として、好ましくは、「ヒトＲＯＲγを阻害する」である。

[0151] 上記一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩を、医薬分野で行われている一般的な方法で、１剤又は複数の他の薬剤（以下、併用薬剤ともいう）と組み合わせて使用（以下、併用ともいう）

することができる。

[0152] 上記一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩を、医薬分野で行われている一般的な方法で、１剤又は複数の他の薬剤（以下、併用薬剤ともいう）と組み合わせて使用（以下、併用ともいう）することができる。

上記一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩、及び併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、配合剤として投与してもよいし、両製剤を同時に又は一定の間隔をおいて投与してもよい。また、本発明の医薬組成物及び併用薬剤とからなるキットであることを特徴とする医薬として用いてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート、投与時間、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、本発明化合物又はその塩と併用薬剤とが組み合わされていればよい。

併用薬剤としては、例えば、

（１）自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病など）の治療剤及び／又は予防剤

（２）アレルギー性疾患（喘息など）の治療剤及び／又は予防剤

（３）代謝性疾患（糖尿病など）の治療剤及び／又は予防剤

（４）ドライアイの治療剤及び／又は予防剤

（５）線維症の治療剤及び／又は予防剤

等が挙げられ、これら１乃至３剤と一般式［Ｉ-W］または［Ｉ］で表される化合物又はその医薬上許容される塩とを組み合わせて用いることができる。

「自己免疫疾患の治療剤及び／又は予防剤」としては、例えば、関節リウマチの場合、メトトレキサート等が挙げられる。乾癬の場合、シクロスポリンＡ、メトトレキサート等が挙げられる。

[0153] 次に、本発明の実施に用いる化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

本製法に記載はなくとも、必要に応じて官能基に保護基を導入し、後工程で脱保護を行う；官能基を前駆体として各工程に処し、しかるべき段階で所望の官能基に変換する；各製法及び工程の順序を入れ替えるなどの工夫により効率よい製造を実施してもよい。

また、各工程において、反応後の処理は、通常行われる方法で行えばよく、単離精製は、必要に応じて、結晶化、再結晶、蒸留、分液、シリカゲルクロマトグラフィー、分取ＨＰＬＣ等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行えばよい。

なお、各化合物のラセミ体については、原料・配位子・試薬等にアキラル化合物を用いた場合や、鏡像異性体の混合等により、得ることができる。

[0154] なお、製造方法　実施例中、略号は以下の通りである。

ｐ－トルエンスルホニル基（ｐＴｓ）、

メタンスルホニル基（Ｍｓ）、

ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基（ＴＢＤＭＳ）

ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基（ＴＢＤＰＳ）

トリメチルシリル基（ＴＭＳ）

トリエチルシリル基（ＴＥＳ）

トリフルオロメタンスルホニルオキシ基（ＯＴｆ）

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基（Ｂｏｃ）

ベンジル基（Ｂｎ）

フェニル基（Ｐｈ）

アセチル基（Ａｃ）

ｎ－ブチル基（ｎＢｕ）

ｔｅｒｔ－ブチル基（ｔＢｕ）

イソプロピル基（ｉＰｒ）

エチル基（Ｅｔ）

メチル基（Ｍｅ）

リチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）

水素化ジイソブチルアルミニウム（ＤＩＢＡＬ）

１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩（ＷＳＣ・ＨＣｌ）

１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）

テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＢＡＦ）

１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）

トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）

無水トリフルオロ酢酸（ＴＦＡＡ）

１，１，３，３－テトラメチルジシロキサン（ＴＭＤＳ）

デス－マーチン試薬（ＤＭＰ）

ヘキサメチルジシラザンリチウム（ＬＨＭＤＳ）

４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）

２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ　ラジカル（ＴＥＭＰＯ）

ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）

テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）

Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）

ヘキサメチルリン酸トリアミド（ＨＭＰＡ）

[0155] 下記の反応式中、

「Ｘ」は例えばハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどの脱離基であり、好ましくはブロモ、ヨウ素であり；

「P^{N1}」はアミンの保護基である。

例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等であり、好ましくはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基；

「P^{O}」「P^{O1}」は水酸基の保護基である。

例えばｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基等であり、好ましくはｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基、ベンジル基；

「P^C」はカルボキシル基の保護基である。

例えばメチル基、エチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ベンジル基等であり、好ましくはメチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ベンジル基；

「ＡＵＸ－Ｈ」は不斉補助剤である。

例えば（Ｒ）－４－ベンジル－２－オキサゾリジノン、（Ｓ）－４－ベンジル－２－オキサゾリジノン、（Ｒ）－４－イソプロピル－２－オキサゾリジノン、（Ｓ）－４－イソプロピル－２－オキサゾリジノン、（４Ｓ，５Ｒ）－４－メチル－５－フェニル－２－オキサゾリジノン、（４Ｒ，５Ｓ）－４－メチル－５－フェニル－２－オキサゾリジノン等であり、好ましくは（Ｒ）－４－ベンジル－２－オキサゾリジノン、（Ｓ）－４－ベンジル－２－オキサゾリジノンである；

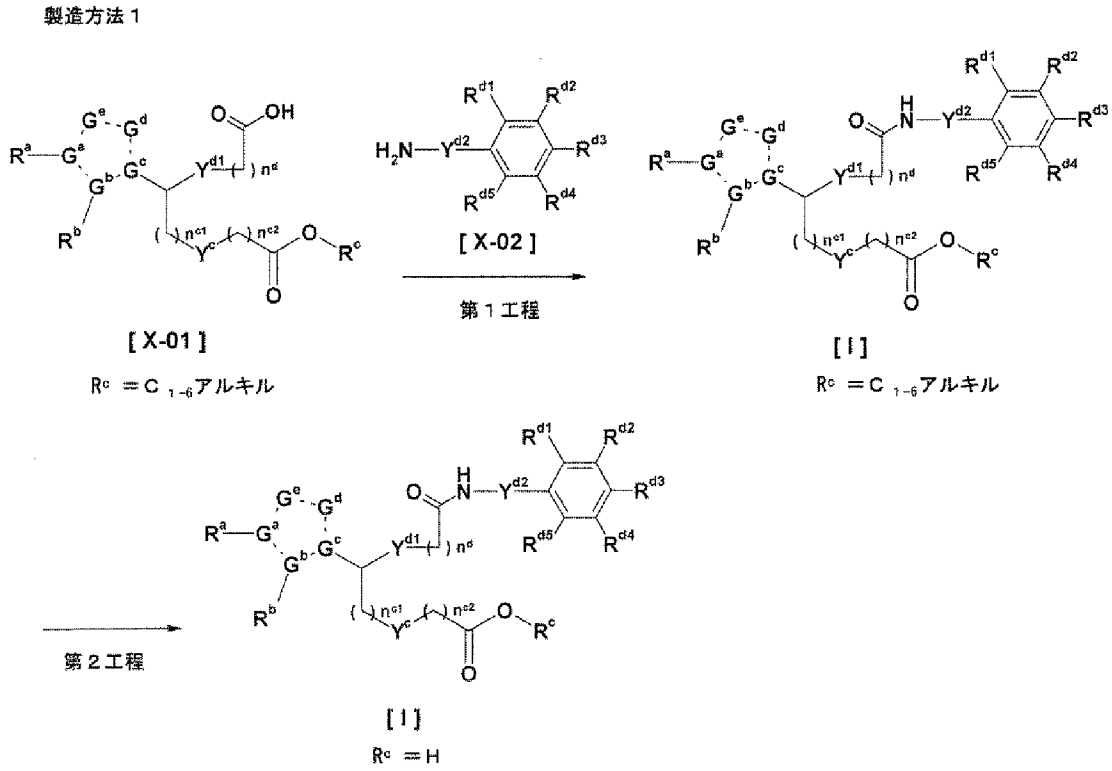
「ＡＵＸ」は不斉補助基であり；

「Ｑ」はホウ素、亜鉛、スズなどを含む基、例えば、ボロン酸、ジアルコキシホウ素、ハロゲノ亜鉛、トリアルキルスズ等であり；

各記号は上記［０１］における定義と同義である。

[0156] 製造方法１

[化52]



上記製造方法１における各工程は下記のとおり行われる。

[0157] （第１工程）

常法のアミド結合生成反応で、化合物［Ｘ－０１］を溶媒中、縮合剤の存在下、［Ｘ－０２］と反応させることにより、化合物［Ｉ］（R^c＝C_{1-6}アルキル基）を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる縮合剤としては、例えば、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・

ＨＣＩ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’，－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロフォスフェート（ＨＡＴＵ）等が挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等を加えても良い。本反応における好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣＩ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）の混合、あるいは、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’，－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロフォスフェート（ＨＡＴＵ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの混合である。

反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましくは約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

なお、上記アミド化反応において、化合物［Ｘ－０１］のカルボン酸を、塩化チオニル、塩化オキサリル等で誘導される酸ハライドとする（このとき触媒量のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを加えてもよい。）、或いはクロロ炭酸エチル等により誘導される混合酸無水物等とし、次いで、化合物［Ｘ－０２］と反応させることにより、化合物［Ｉ］（R^c＝C_{1-6}アルキル基）を得ることもできる。

[0158] （第２工程）

化合物［Ｉ］（R^c＝C_{1-6}アルキル基）を溶媒中、エステルの加水分解反応に付すことにより、化合物［Ｉ］（R^c＝水素）を得ることができる。

エステルの加水分解反応は通常の条件で行えばよく、例えばアルカリ性条

件下もしくは酸性条件下で実施される。

アルカリ性条件下で用いられる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属水溶液等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムの水溶液である。

酸性条件下で用いられる酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。本反応における好ましい酸は、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸である。

反応に用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；酢酸、水等が挙げられる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸、水である。

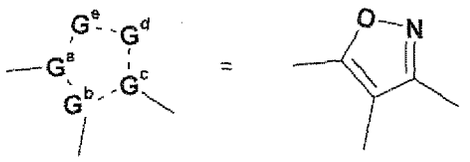
反応温度は、通常約０℃乃至１２０℃で、好ましくは約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

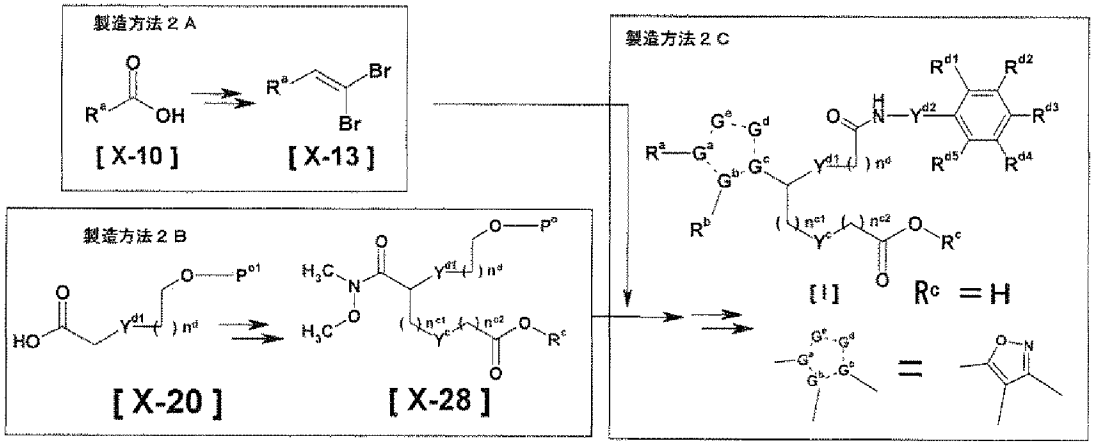
[0159] 製造方法２

下記５員環がイソオキサゾールである場合

[化53]



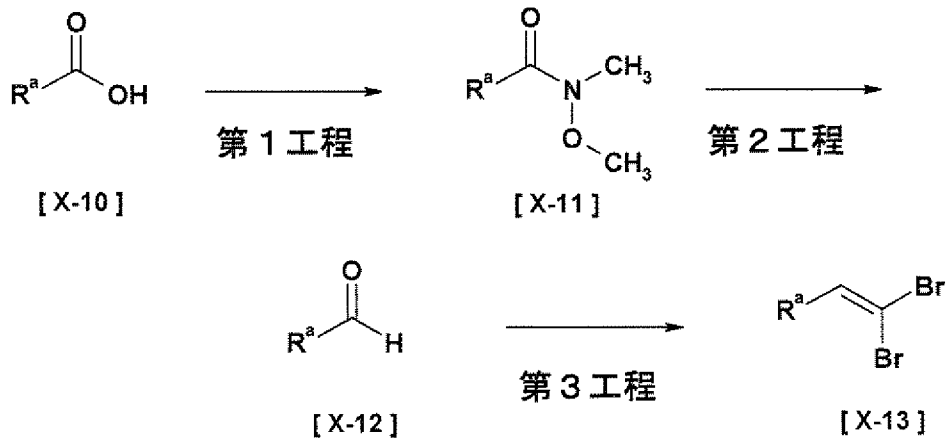
[化54]



[0160] 製造方法２Ａ

[化55]

製造方法２Ａ



[0161] （第１工程）

化合物［Ｘ－１０］を溶媒中、縮合剤の存在下、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンあるいはその塩酸塩と反応させることにより、化合物［Ｘ－１１］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル

系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる縮合剤としては、例えば、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）等が挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）等を加えても良い。本反応における好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）の混合あるいは、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）の混合である。

反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましくは約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0162]　（第２工程）

化合物［Ｘ－１１］を溶媒中、還元剤の存在下で反応させることにより、化合物［Ｘ－１２］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することがで

きる。本反応における好ましい溶媒は、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、テトラヒドロフランである。

反応に用いる還元剤としては、例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム等が挙げられる。本反応における好ましい還元剤は、水素化ジイソブチルアルミニウムである。

反応温度は、通常約－７８℃乃至室温で、好ましく約－７８℃乃至０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0163] （第３工程）

化合物［Ｘ－１２］を溶媒中、四臭化炭素とトリフェニルホスフィンの存在下で反応させることにより、化合物［Ｘ－１３］を得ることができる。

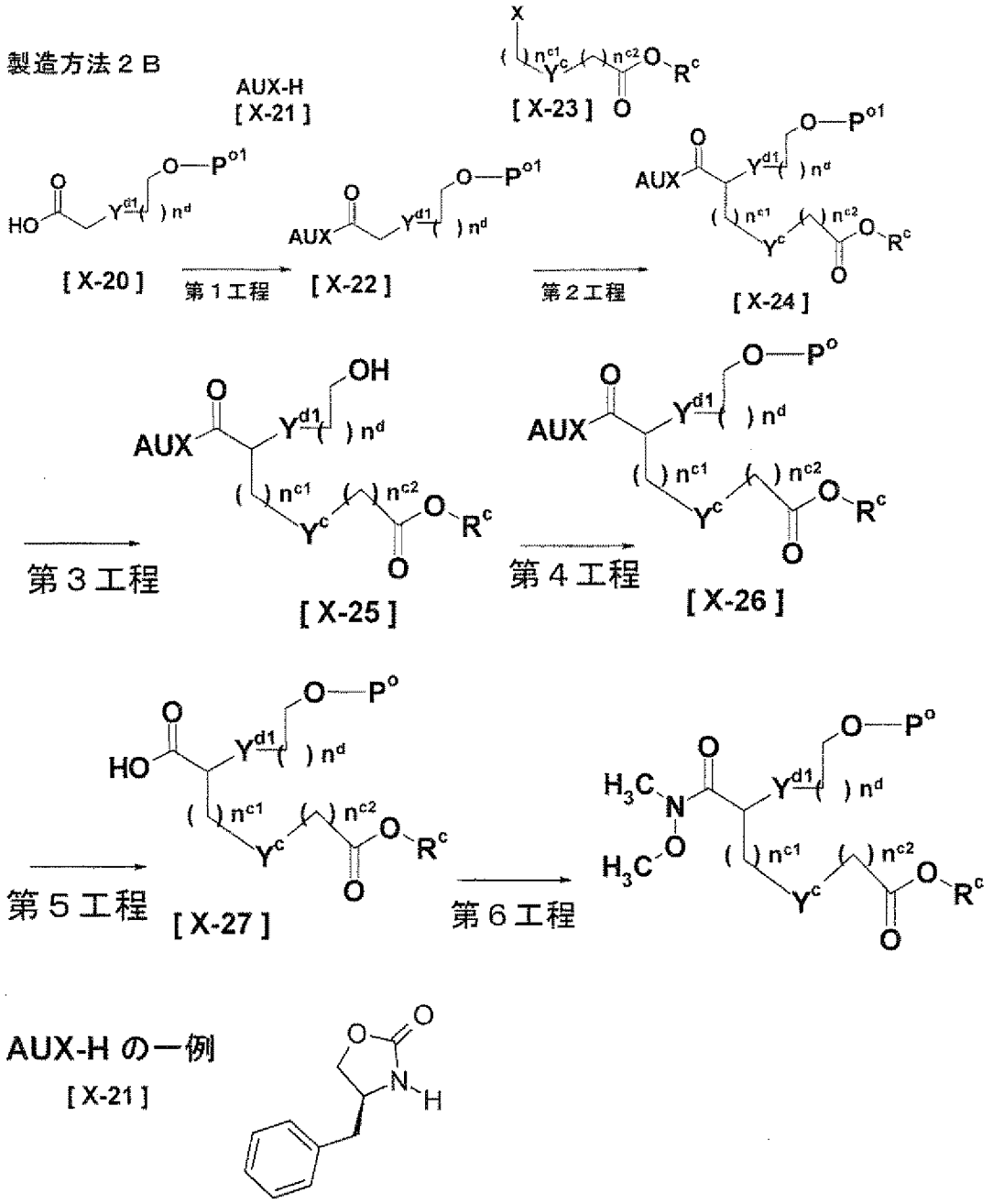
反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、トルエン、塩化メチレン、ヘキサンである。

反応温度は、通常約－３０℃乃至１００℃で、好ましく約０℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約３０分乃至１日間である。

[0164] 製造方法２Ｂ

[化56]



[0165] （第１工程）

化合物［Ｘ－２０］を溶媒中、縮合剤の存在下、［Ｘ－２１］と反応させることにより、化合物［Ｘ－２２］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロ

フラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる縮合剤としては、例えば、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）等が挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）等を加えても良い。本反応における好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）の混合あるいは、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）の混合である。

反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0166]　（第２工程）

化合物［Ｘ－２２］を溶媒中で、塩基存在下で［Ｘ－２３］と反応させることにより、化合物［Ｘ－２４］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン

等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応に用いる塩基としては、例えば、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンリチウム、リチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンリチウムである。

反応温度は、通常約－７８℃乃至５０℃で、好ましく約－７８℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約３０分乃至１日間である。

[0167] （第３工程）

化合物［Ｘ－２４］を溶媒中、保護基P^{01}を除去することにより、化合物［Ｘ－２５］を得ることができる。

保護基P^{01}がベンジル基の場合、常圧あるいは中圧（例えば、３ａｔｍ）下で接触水素化反応を行なうことにより保護基を除去することができる。

接触水素化反応に用いる触媒としては、例えば、パラジウム－活性炭素、水酸化パラジウム、ラネーニッケル等が挙げられる。本反応における好ましい触媒は、パラジウム－活性炭素、水酸化パラジウムである。

接触水素化反応に用いる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸、水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフランである。

反応温度は、通常約室温乃至１００℃で、好ましく約室温乃至８０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至７日間で、好ましくは約１時間乃至５日間である。

[0168] （第４工程）

化合物［Ｘ－２５］を溶媒中、保護基P^0を導入することにより、化合物［Ｘ－２６］を得ることができる。

保護基P^0がシリル基の場合、塩基存在下でシリル化剤を用いることにより、［Ｘ－２６］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、イミダゾール等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、イミダゾールである。

反応に用いるシリル化剤としては、例えば、ｔｅｒｔ－ブチルクロロジフェニルシラン、ｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン、トリフルオロメタンスルホン酸ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル等が挙げられる。本反応における好ましいシリル化剤は、ｔｅｒｔ－ブチルクロロジフェニルシランである。

反応温度は、通常約室温乃至１００℃で、好ましく約室温乃至８０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0169] （第５工程）

化合物［Ｘ－２６］を溶媒中、加水分解反応に付すことにより、化合物［

Ｘ－２７］を得ることができる。

加水分解反応は通常の条件で行えばよく、例えばアルカリ性条件下もしくは酸性条件下で実施される。

アルカリ性条件下で用いられる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属水溶液；過酸化リチウム、過酸化カリウム、過酸化ナトリウム等の無機過酸化物等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、過酸化リチウムである。

酸性条件下で用いられる酸としては、例えば、塩酸、酢酸、臭化水素酸、硫酸、トリフロオロ酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物等が挙げられる。本反応における好ましい酸は、塩酸、酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物である。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；酢酸、水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン、水である。

反応温度は、通常約－３０℃乃至８０℃で、好ましく約０℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約３０分乃至１日間である。

[0170] （第６工程）

化合物［Ｘ－２７］を溶媒中、縮合剤の存在下、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンあるいはその塩酸塩と反応させることにより、化合物［Ｘ－２８］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる縮合剤としては、例えば、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）等が挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）等を加えても良い。本反応における好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）の混合あるいは、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）の混合である。

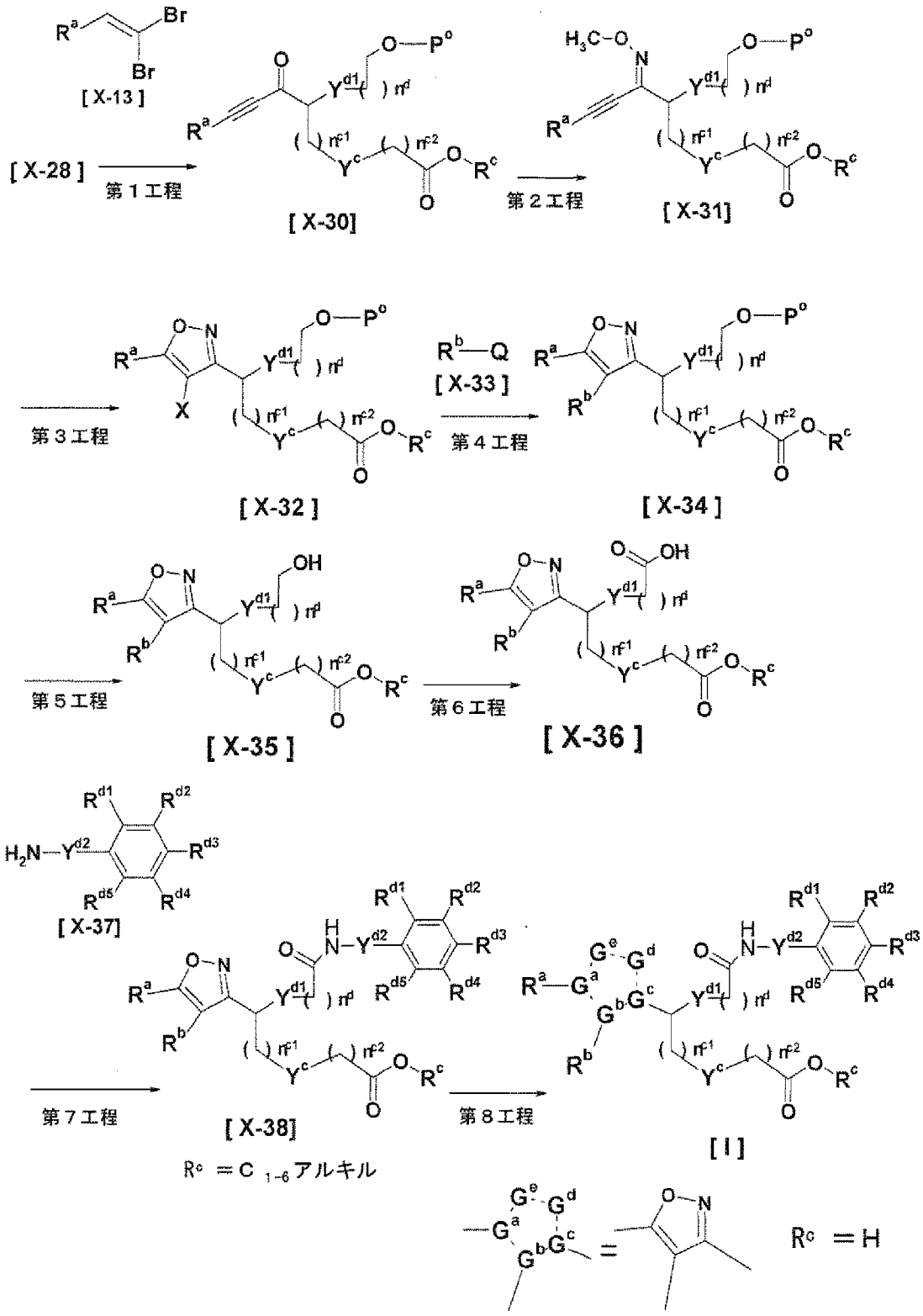
反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0171] 製造方法２Ｃ

[化57]

製造方法２Ｃ



[0172] （第１工程）

化合物［Ｘ－２８］を溶媒中、塩基の存在下で化合物［Ｘ－１３］と反応させることにより、化合物［Ｘ－３０］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、ヘキサンである。

反応に用いる塩基としては、例えば、ブチルリチウム、メチルリチウム、エチルマグネシウムブロミド、リチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）である。

反応温度は、通常約－７８℃乃至５０℃で、好ましく約－７８℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0173] （第２工程）

化合物［Ｘ－３０］を溶媒中、Ｏ－メチルヒドロキシルアミンあるいはその塩酸塩と反応させることにより、化合物［Ｘ－３１］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；水、ピリジン等が挙げられ、これらは単独

又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、ピリジン、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、ヘキサンである。

反応温度は、通常約－１０℃乃至５０℃で、好ましく約０℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0174] （第３工程）

化合物［Ｘ－３１］を溶媒中、ハロゲンまたは有機ハロゲン化物の存在下、環化反応に付すことにより、化合物［Ｘ－３２］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、アセトニトリル、塩化メチレンである。

反応に用いるハロゲンまたは有機ハロゲン化物としては、例えば、臭素、ヨウ素、Ｎ－ブロモスクシンイミド、Ｎ－ヨードスクシンイミド、一塩化ヨウ素等が挙げられる。本反応における好ましいハロゲンまたは有機ハロゲン化物は、ヨウ素、一塩化ヨウ素である。

反応温度は、通常約－１０℃乃至５０℃で、好ましく約０℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約３０分乃至１日間である。

[0175] （第４工程）

化合物［Ｘ－３２］を溶媒中、金属触媒存在下、化合物［Ｘ－３３］と反

応させることにより、化合物［Ｘ－３４］を得ることができる。

化合物［Ｘ－３３］がアルキル（アリール）ボロン酸である場合、ボロン酸部位としてはボロン酸そのもの、もしくはボロン酸エステルであり、好ましくはボロン酸エステルである。また、化合物［Ｘ－３３］はアルキル（アリール）亜鉛試薬あるいはアルキル（アリール）マグネシウム試薬等を用いることもできる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる金属触媒としては、例えば、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド等のパラジウムを有するものが挙げられるが、好ましくはビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリドである。また、｛１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン｝ニッケル（ＩＩ）　ジクロリド、ニッケル（ＩＩ）　アセチルアセトナート等のニッケルを有するものや、塩化鉄（ＩＩＩ）等の鉄を有するもの等が挙げられる。

また、必要に応じて塩基あるいは無機塩を加えてもよい。反応に用いる塩基あるいは無機塩としては、例えば、リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム等の酢酸アルカリ金属；フッ化セシウム等のフッ化物塩等が挙げられ、好ましくはリン酸三カリウムである。

反応温度は、通常約－１０℃乃至１５０℃で、好ましく約０℃乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0176] （第５工程）

化合物［Ｘ－３４］を溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＢＡＦ）存在下、保護基P^0を除去することにより、化合物［Ｘ－３５］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；酢酸、水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、水である。

反応温度は、通常約－１０℃乃至１５０℃で、好ましく約０℃乃至８０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至５日間で、好ましくは約１時間乃至３日間である。

[0177] （第６工程）

化合物［Ｘ－３５］を溶媒中、酸化剤の存在下で反応させることにより、化合物［Ｘ－３６］を得ることができる。

反応に用いる酸化剤としては、例えば、２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ　ラジカル（ＴＥＭＰＯ）、過マンガン酸カリウム、過酸化水素水、二クロム酸ピリジニウム、酸化クロム等が挙げられる。本反応における好ましい酸化剤は、２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ　ラジカル（ＴＥＭＰＯ）である。

また、化合物［Ｘ－３５］から、アルデヒドを経由して２段階で化合物［

Ｘ－３６］を得ることもできる。その時に用いる酸化剤は、例えば、二クロム酸ピリジニウム（ＰＤＣ）、クロロクロム酸ピリジニウム（ＰＣＣ）、塩化オキサリル等で活性化されたジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、デスーマーチン試薬、亜塩素酸ナトリウム等が挙げられる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水である。

反応温度は、通常約－１０℃乃至１５０℃で、好ましく約０℃乃至８０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至５日間で、好ましくは約１時間乃至３日間である。

[0178] （第７工程）

常法のアミド結合生成反応で、化合物［Ｘ－３６］を溶媒中、縮合剤の存在下、［Ｘ－３７］と反応させることにより、化合物［Ｘ－３８］（R^c＝C_{1-6}アルキル基）を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる縮合剤としては、例えば、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’，－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロフォスフェート（ＨＡＴＵ）等が挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等を加えても良い。本反応における好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）の混合、あるいは、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’，－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロフォスフェート（ＨＡＴＵ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの混合である。

[0179] 反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましくは約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0180] （第８工程）

化合物［Ｘ－３８］（R^c＝C_{1-6}アルキル基）を溶媒中、エステルの加水分解反応に付すことにより、化合物［Ｉ］（R^c＝水素）を得ることができる

エステルの加水分解反応は通常の条件で行えばよく、例えばアルカリ性条件下もしくは酸性条件下で実施される。

アルカリ性条件下で用いられる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属水溶液等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムの水溶液である。

酸性条件下で用いられる酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフロオロ酢酸等が挙げられる。本反応における好ましい酸は、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸である。

反応に用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；酢酸、水等の極性溶媒等が挙げられる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸、水である。

反応温度は、通常約０℃乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

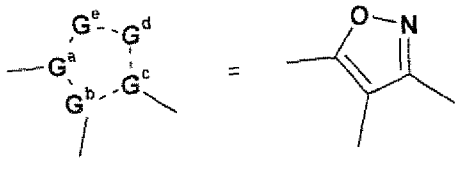
反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0181] なお、［Ｘ－２１］のラセミ体を用いて製造方法２Ｂ第１工程を実施することも可能である。その際、最終物として得られる化合物［Ｉ］（R^c＝水素）はラセミ体となる。

[0182] 製造方法３

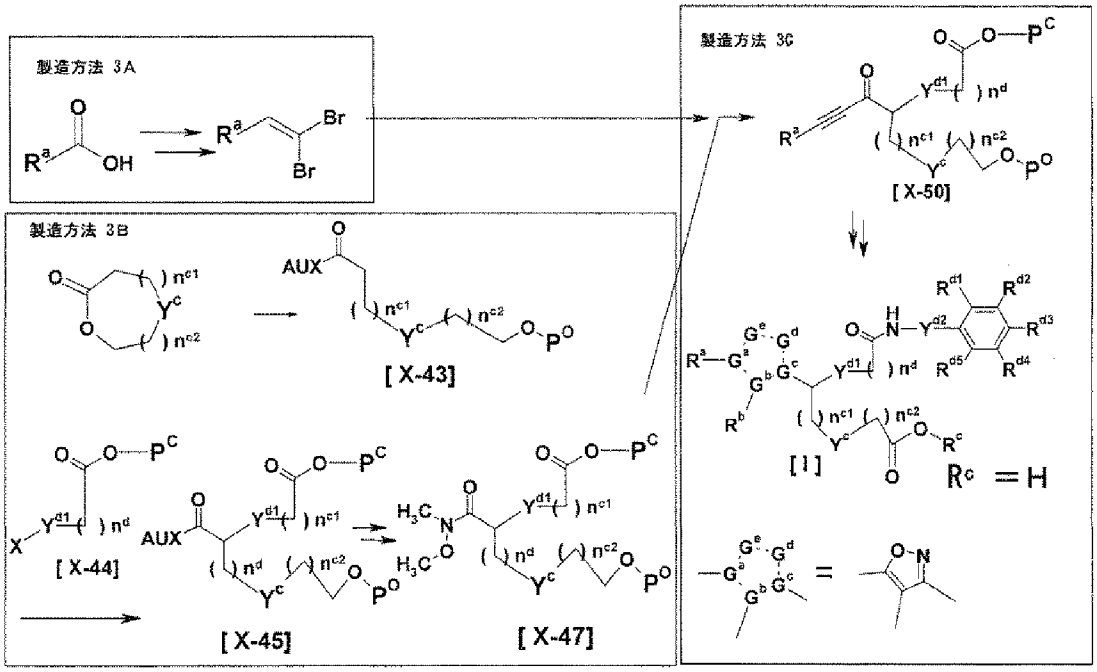
下記５員環がイソオキサゾールである場合

[化58]



Y^c＝単結合　アルキレンの場合

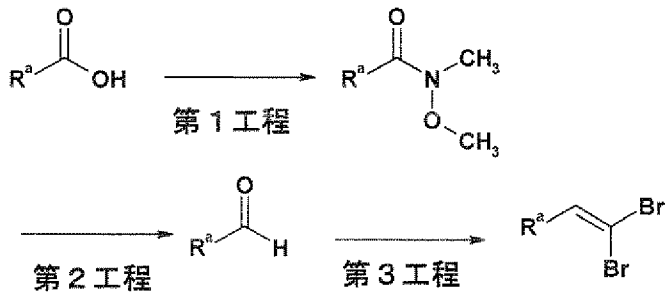
[化59]



[0183] 製造方法３Ａ

[化60]

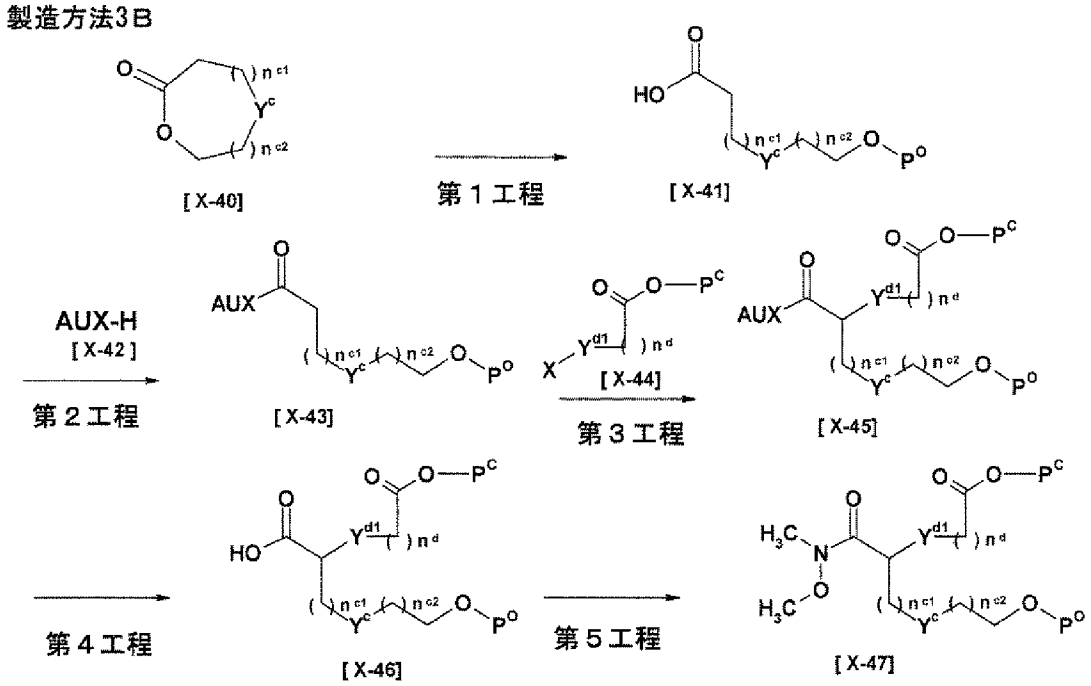
製造方法3Ａ



上記製造方法２Ａと同様の方法により行うことができる。

[0184] 製造方法３Ｂ

[化61]



[0185] （第１工程）

化合物［Ｘ－４０］を溶媒中、塩基の存在下でベンジルハライドと反応させることにより、化合物［Ｘ－４１］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、トルエンである。

反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属水溶液等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、水酸化カリウムである。

反応温度は、通常約室温乃至１８０℃で、好ましく約室温乃至１５０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0186] （第２工程）

化合物［Ｘ－４１］を溶媒中、縮合剤の存在下、［Ｘ－４２］と反応させることにより、化合物［Ｘ－４３］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる縮合剤としては、例えば、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）等が挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）等を加えても良い。本反応における好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）の混合あるいは、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）の混合である。

反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

［0187］　（第３工程）

化合物［Ｘ－４３］を溶媒中で、塩基存在下で［Ｘ－４４］と反応させる

ことにより、化合物［Ｘ－４５］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応に用いる塩基としては、例えば、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンリチウム、リチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンリチウムである。

反応温度は、通常約－７８℃乃至５０℃で、好ましく約－７８℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約３０分乃至１日間である。

[0188] （第４工程）

化合物［Ｘ－４５］を溶媒中、加水分解反応に付すことにより、化合物［Ｘ－４６］を得ることができる。

加水分解反応は通常の条件で行えばよく、例えばアルカリ性条件下もしくは酸性条件下で実施される。

アルカリ性条件下で用いられる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属水溶液；過酸化リチウム、過酸化カリウム、過酸化ナトリウム等の無機過酸化物等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、過酸化リチウムである。

酸性条件下で用いられる酸としては、例えば、塩酸、酢酸、臭化水素酸、硫酸、トリフロオロ酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物等が挙げられる。本反応における好ましい酸は、塩酸、酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸一水

和物である。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；酢酸、水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン、水である。

反応温度は、通常約－３０℃乃至８０℃で、好ましく約０℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約３０分乃至１日間である。

[0189] （第５工程）

化合物［Ｘ－４６］を溶媒中、縮合剤の存在下、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンあるいはその塩酸塩と反応させることにより、化合物［Ｘ－４７］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる縮合剤としては、例えば、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド

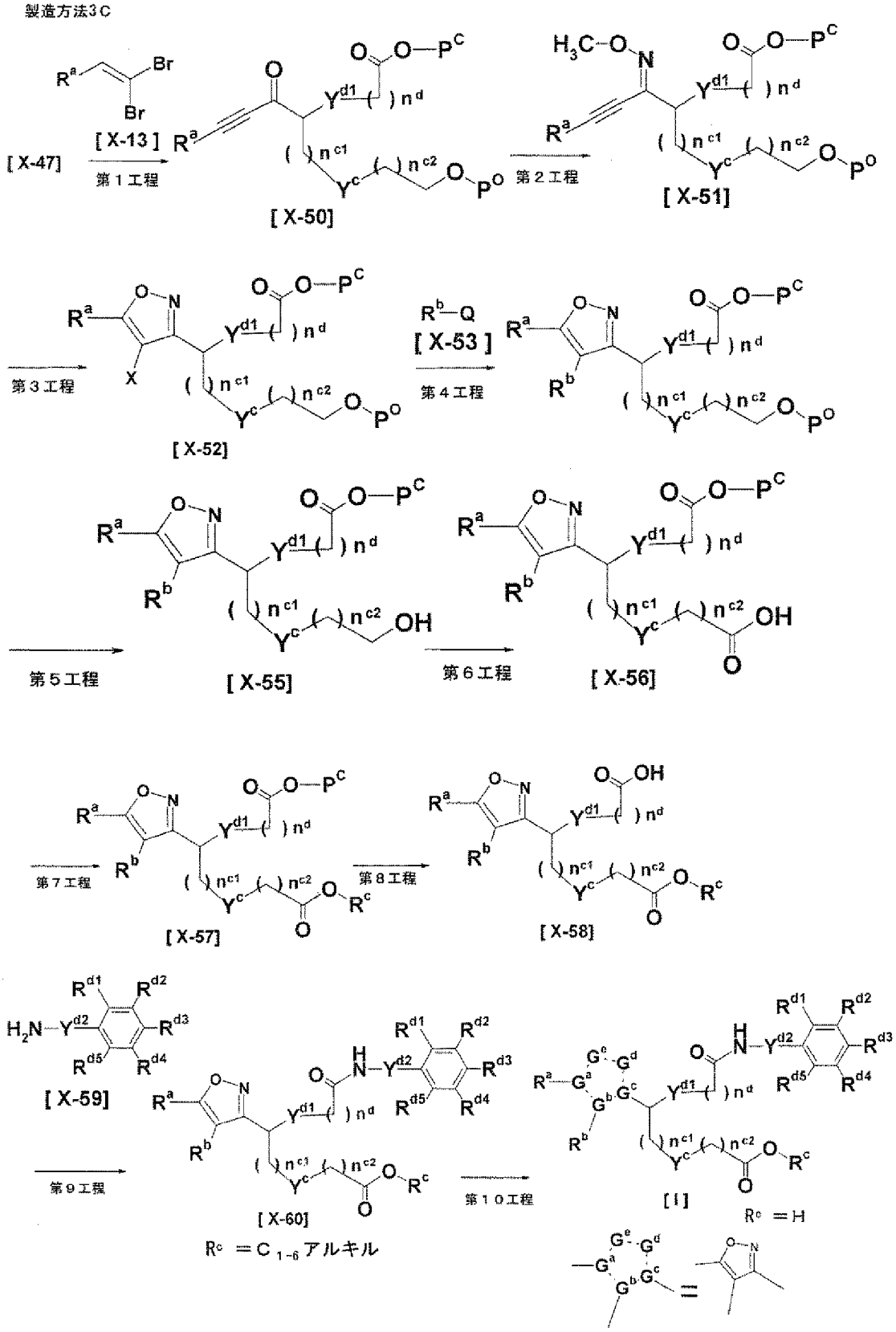
塩酸塩）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）等が挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）等を加えても良い。本反応における好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）の混合あるいは、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）の混合である。

反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0190] 製造方法３Ｃ

[化62]


製造方法3C
[X-47]
[X-13]
第1工程
[X-50]
第2工程
[X-51]
第3工程
[X-52]
[X-53]
第4工程
第5工程
[X-55]
第6工程
[X-56]
第7工程
[X-57]
第8工程
[X-58]
[X-59]
第9工程
[X-60]
Rc ＝C1-6アルキル
第10工程
[I]
Rc ＝H

[0191] （第１工程）

化合物［Ｘ－４７］を溶媒中、塩基の存在下で化合物［Ｘ－１３］と反応させることにより、化合物［Ｘ－５０］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、ヘキサンである。

反応に用いる塩基としては、例えば、ブチルリチウム、メチルリチウム、エチルマグネシウムブロミド、リチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）である。

反応温度は、通常約－７８℃乃至５０℃で、好ましく約－７８℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0192] （第２工程）

化合物［Ｘ－５０］を溶媒中、Ｏ－メチルヒドロキシルアミンあるいはその塩酸塩と反応させることにより、化合物［Ｘ－５１］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニト

リル、アセトン等の極性溶媒；水、ピリジン等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、ピリジン、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、ヘキサンである。

反応温度は、通常約－１０℃乃至５０℃で、好ましく約０℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0193] （第３工程）

化合物［Ｘ－５１］を溶媒中、ハロゲンまたは有機ハロゲン化物の存在下、環化反応に付すことにより、化合物［Ｘ－５２］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、アセトニトリル、塩化メチレンである。

反応に用いるハロゲンまたは有機ハロゲン化物としては、例えば、臭素、ヨウ素、Ｎ－ブロモスクシンイミド、Ｎ－ヨードスクシンイミド、一塩化ヨウ素等が挙げられる。本反応における好ましいハロゲンまたはハロゲン化物は、ヨウ素、一塩化ヨウ素である。

反応温度は、通常約－１０℃乃至５０℃で、好ましく約０℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約３０分乃至１日間である。

[0194] （第４工程）

化合物［Ｘ－５２］を溶媒中、金属触媒存在下、化合物［Ｘ－５３］と反応させることにより、化合物［Ｘ－５４］を得ることができる。

化合物［Ｘ－５３］がアルキル（アリール）ボロン酸である場合、ボロン酸部位としてはボロン酸そのもの、もしくはボロン酸エステルであり、好ましくはボロン酸エステルである。また、化合物［Ｘ－５３］はアルキル（アリール）亜鉛試薬あるいはアルキル（アリール）マグネシウム試薬等を用いることもできる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる金属触媒としては、例えば、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド等のパラジウムを有するものが挙げられるが、好ましくはビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリドである。また、｛１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン｝ニッケル（ＩＩ）　ジクロリド、ニッケル（ＩＩ）　アセチルアセトナート等のニッケルを有するものや、塩化鉄（ＩＩＩ）等の鉄を有するもの等が挙げられる。

また、必要に応じて塩基あるいは無機塩を加えてもよい。反応に用いる塩基あるいは無機塩としては、例えば、リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム等の酢酸アルカリ金属；フッ化セシウム等のフッ化物塩等が挙げられ、好ましくはフッ化セシウム、リン酸三カリウムである。

反応温度は、通常約－１０℃乃至１５０℃で、好ましく約０℃乃至１００

℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0195] （第５工程）

化合物［Ｘ－５４］を溶媒中、保護基P^0を除去することにより、化合物［Ｘ－５５］を得ることができる。

保護基P^0がベンジル基の場合、常圧あるいは中圧（例えば、３ａｔｍ）下で接触水素化反応を行なうことにより保護基を除去することができる。

反応に用いる触媒としては、例えば、パラジウム－活性炭素、水酸化パラジウム、ラネーニッケル等が挙げられる。本反応における好ましい触媒は、パラジウム－活性炭素、水酸化パラジウムである。

反応に用いる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸、水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフランである。

反応温度は、通常約室温乃至１００℃で、好ましく約室温乃至８０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至７日間で、好ましくは約１時間乃至５日間である。

[0196] （第６工程）

化合物［Ｘ－５５］を溶媒中、酸化剤の存在下で反応させることにより、化合物［Ｘ－５６］を得ることができる。

反応に用いる酸化剤としては、例えば、２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ　ラジカル（ＴＥＭＰＯ）、過マンガン酸カリウム、過酸化水素水、二クロム酸ピリジニウム、酸化クロム等が挙げられる。本

反応における好ましい酸化剤は、２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ　ラジカル（ＴＥＭＰＯ）である。

また、化合物［Ｘ－５５］から、アルデヒドを経由して２段階で化合物［Ｘ－５６］を得ることもできる。その時に用いる酸化剤は、例えば、二クロム酸ピリジニウム（ＰＤＣ）、クロロクロム酸ピリジニウム（ＰＣＣ）、塩化オキサリル等で活性化されたジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、デスーマーチン試薬、亜塩素酸ナトリウム等が挙げられる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、水である。

反応温度は、通常約－１０℃乃至１５０℃で、好ましく約０℃乃至８０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至５日間で、好ましくは約１時間乃至３日間である。

[0197] （第７工程）

化合物［Ｘ－５６］を溶媒中、塩基の存在下、アルキル化反応により、化合物［Ｘ－５７］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリルである。

反応に用いる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、炭酸カ

リウム、炭酸ナトリウムである。

反応に用いるアルキル化剤としては、例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等が挙げられる。本反応における好ましいアルキル化剤は、ヨウ化メチルである。

反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

また、化合物［Ｘ－５７］は、縮合剤の存在下でアルコールと反応させたり、トリメチルシリルジアゾメタンと反応させることにより得ることもできる。

[0198] （第８工程）

化合物［Ｘ－５７］を溶媒中、酸性条件下でエステルの加水分解反応に付すことにより、化合物［Ｘ－５８］を得ることができる

反応に用いられる酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフロオロ酢酸等が挙げられる。本反応における好ましい酸は、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸である。

反応に用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；酢酸、水等の極性溶媒等が挙げられる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸、水である。

反応温度は、通常約０℃乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約１０分乃至３日間で、好ましくは約３０分間乃至１日

間である。

[0199] （第９工程）

常法のアミド結合生成反応で、化合物［Ｘ－５８］を溶媒中、縮合剤の存在下、［Ｘ－５９］と反応させることにより、化合物［Ｘ－６０］（R^c＝C_{1-6}アルキル基）を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる縮合剤としては、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣＩ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’，－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロフォスフェート（ＨＡＴＵ）等が挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等を加えても良い。本反応における好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣＩ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）の混合、あるいは、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’，－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロフォスフェート（ＨＡＴＵ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの混合である。

反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましくは約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0200] （第１０工程）

化合物［Ｘ－６０］（R^c＝C_{1-6}アルキル基）を溶媒中、エステルの加水分解反応に付すことにより、化合物［Ｉ］（R^c＝水素）を得ることができる

エステルの加水分解反応は通常の条件で行えばよく、例えばアルカリ性条件下もしくは酸性条件下で実施される。

アルカリ性条件下で用いられる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属水溶液等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムの水溶液である。

酸性条件下で用いられる酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフロオロ酢酸等が挙げられる。本反応における好ましい酸は、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸である。

反応に用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；酢酸、水等の極性溶媒等が挙げられる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸、水である。

反応温度は、通常約０℃乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間

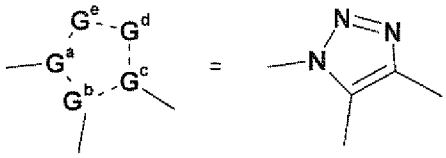
である。

なお、［Ｘ－４２］のラセミ体を用いて製造方法３Ｂ第２工程を実施することも可能である。その際、最終物として得られる化合物［Ｉ］（R^c＝水素）はラセミ体となる。

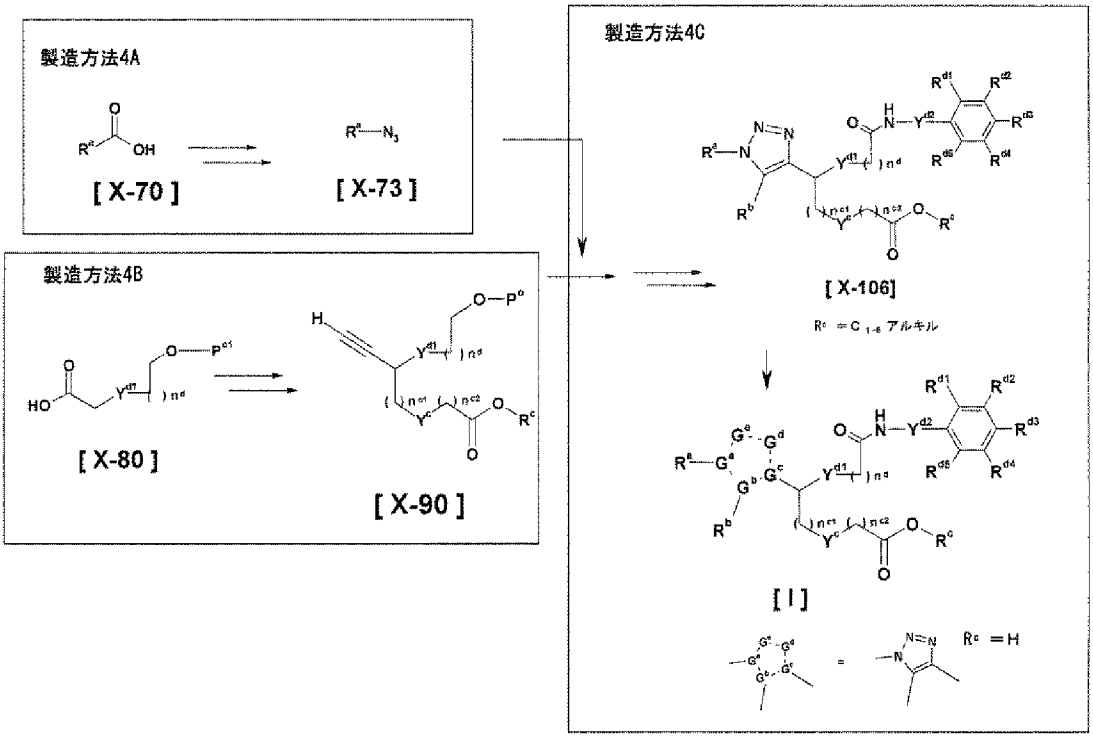
[0201] 製造方法４

下記５員環がトリアゾールである場合

[化63]



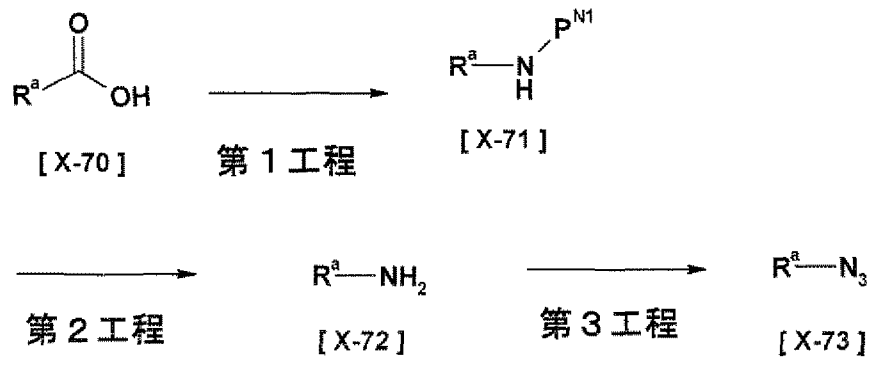
[化64]



[0202] 製造方法４Ａ

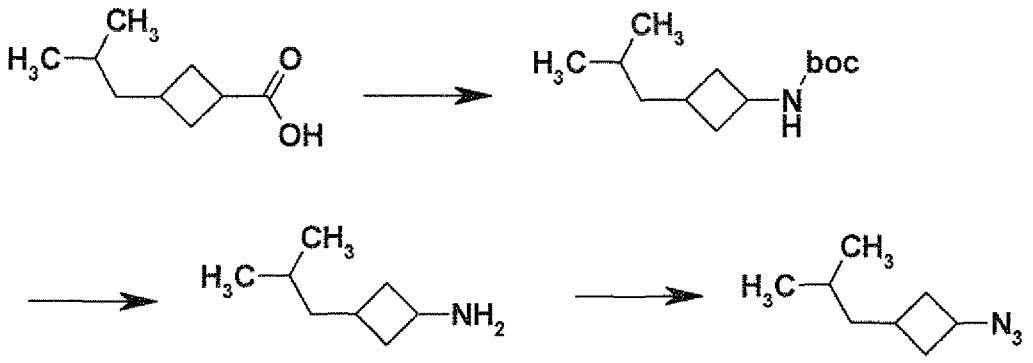
[化65]

製造方法4A



なお、製造方法４Ａの一例は以下の通りである。

[化66]



[0203] （第１工程）

化合物［Ｘ－７０］を溶媒中、塩基存在下で、ジフェニルリン酸アジド（ＤＰＰＡ）とアルコールを反応させることにより、化合物［Ｘ－７１］を得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性溶媒等が挙げられる。本反応における好ましい溶媒は、ｔｅ

ｒｔ－ブタノール、トルエン、テトラヒドロフランである。

反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

反応に用いられるアルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール、ベンジルアルコール等が挙げられる。本反応における好ましいアルコールは、ｔｅｒｔ－ブタノールである。

反応温度は、通常約０℃乃至１５０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0204] （第２工程）

化合物［Ｘ－７１］を溶媒中、酸存在下で、保護基P^{N1}を除去することにより、化合物［Ｘ－７２］を得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性溶媒；酢酸、水等が挙げられる。本反応における好ましい溶媒は、酢酸エチル、ジオキサンである。

反応に用いられる酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフロオロ酢酸等が挙げられる。本反応における好ましい酸は、塩酸、トリフルオロ酢酸である。

反応温度は、通常約０℃乃至１５０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0205] （第３工程）

化合物［Ｘ－７２］を溶媒中、塩基存在下で、イミダゾール－１－スルホニルアジド塩酸塩と反応させることにより、化合物［Ｘ－７３］を得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性溶媒等が挙げられる。本反応における好ましい溶媒は、メタノールである。

反応に用いられる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、炭酸カリウムである。

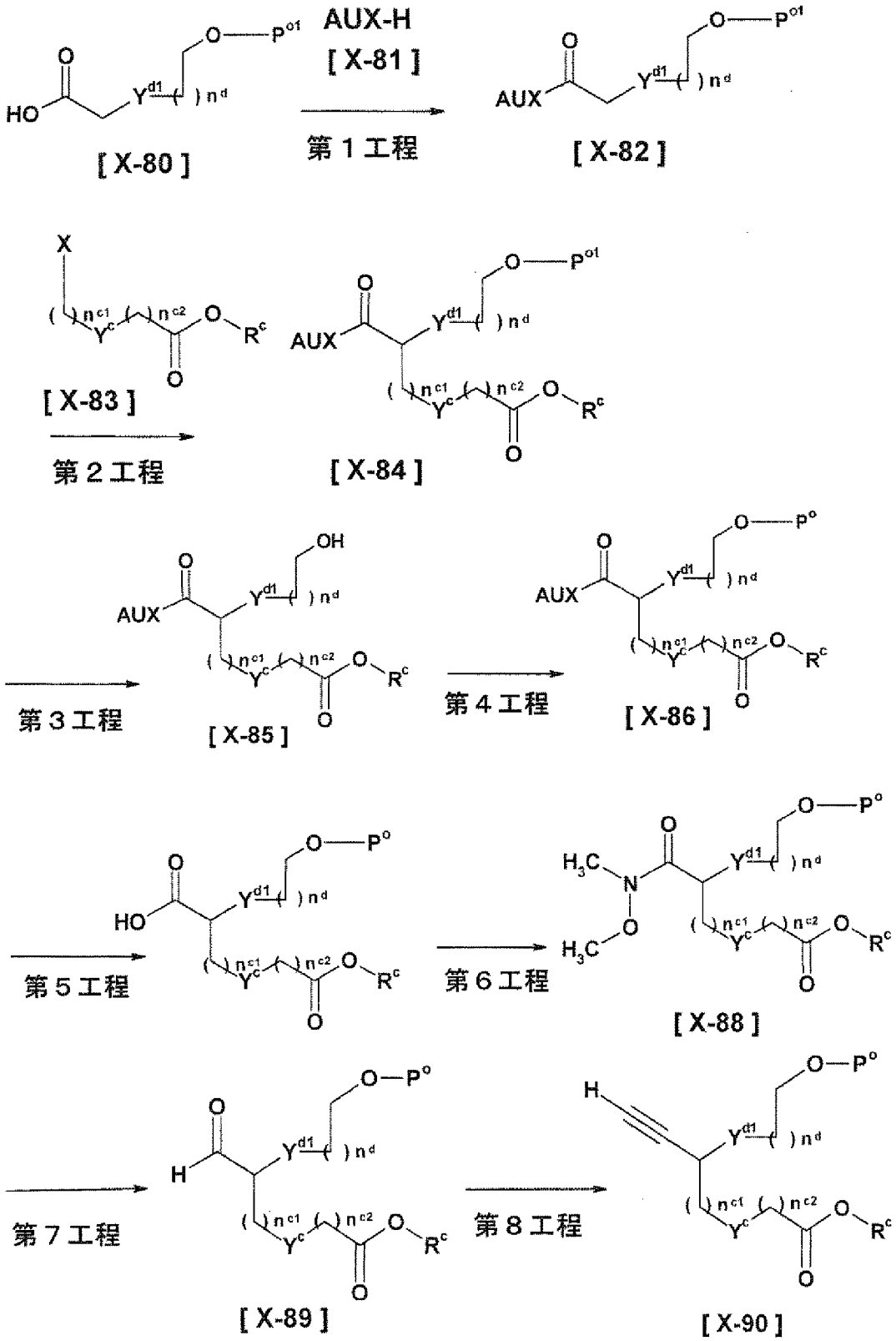
反応温度は、通常約０℃乃至１５０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0206] 製造方法４Ｂ

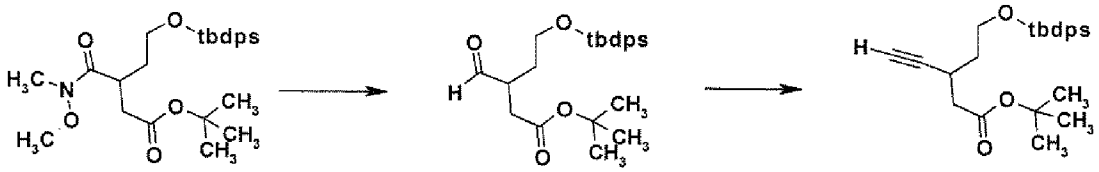
[化67]

製造方法4B


AUX-H
[X-81]
[X-80]
第1工程
[X-82]
[X-83]
第2工程
[X-84]
第3工程
[X-85]
第4工程
[X-86]
第5工程
第6工程
[X-88]
第7工程
第8工程
[X-89]
[X-90]

なお、製造方法４Ｂ中、第７工程と第８工程の一例は以下の通りである。

[化68]



[0207] （第１工程）

化合物［Ｘ－８０］を溶媒中、縮合剤の存在下、［Ｘ－８１］と反応させることにより、化合物［Ｘ－８２］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる縮合剤としては、例えば、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）等が挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）等を加えても良い。本反応における好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）の混合あるいは、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）の混合である。

反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0208] （第２工程）

化合物［Ｘ－８２］を溶媒中で、塩基存在下で［Ｘ－８３］と反応させることにより、化合物［Ｘ－８４］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応に用いる塩基としては、例えば、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンリチウム、リチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンリチウムである。

[0209] 反応温度は、通常約－７８℃乃至５０℃で、好ましく約－７８℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約３０分乃至１日間である。

[0210] （第３工程）

化合物［Ｘ－８４］を溶媒中、保護基P^{01}を除去することにより、化合物［Ｘ－８５］を得ることができる。

保護基P^{01}がベンジル基の場合、常圧あるいは中圧（例えば、３ａｔｍ）下で接触水素化反応を行なうことにより保護基を除去することができる。

接触水素化反応に用いる触媒としては、例えば、パラジウム－活性炭素、

水酸化パラジウム、ラネーニッケル等が挙げられる。本反応における好ましい触媒は、パラジウムー活性炭素、水酸化パラジウムである。

接触水素化反応に用いる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔーブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２ージメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸、水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフランである。

反応温度は、通常約室温乃至１００℃で、好ましく約室温乃至８０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至７日間で、好ましくは約１時間乃至５日間である。

[0211] （第４工程）

化合物［Ｘ－８５］を溶媒中、保護基P^0を導入することにより、化合物［Ｘ－８６］を得ることができる。

保護基P^0がシリル基の場合、塩基存在下でシリル化剤を用いることにより、［Ｘ－８６］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２ージメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、Ｎ，Ｎージメチルホルムアミドである。

反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、イミダゾール等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、イミダゾールである。

反応に用いるシリル化剤としては、例えば、ｔｅｒｔ－ブチルクロロジフェニルシラン、ｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン、トリフルオロメタンスルホン酸ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル等が挙げられる。本反応における好ましいシリル化剤は、ｔｅｒｔ－ブチルクロロジフェニルシランである。

反応温度は、通常約室温乃至１００℃で、好ましく約室温乃至８０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0212] （第５工程）

化合物［Ｘ－８６］を溶媒中、加水分解反応に付すことにより、化合物［Ｘ－８７］を得ることができる。

加水分解反応は通常の条件で行えばよく、例えばアルカリ性条件下もしくは酸性条件下で実施される。

アルカリ性条件下で用いられる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属水溶液；過酸化リチウム、過酸化カリウム、過酸化ナトリウム等の無機過酸化物等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、過酸化リチウムである。

酸性条件下で用いられる酸としては、例えば、塩酸、酢酸、臭化水素酸、硫酸、トリフロオロ酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物等が挙げられる。本反応における好ましい酸は、塩酸、酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物である。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチル

スルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；酢酸、水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン、水である。

反応温度は、通常約－３０℃乃至８０℃で、好ましく約０℃乃至室温である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約３０分乃至１日間である。

[0213] （第６工程）

化合物［Ｘ－８７］を溶媒中、縮合剤の存在下、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンあるいはその塩酸塩と反応させることにより、化合物［Ｘ－８８］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる縮合剤としては、例えば、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）等が挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）等を加えても良い。本反応における好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一

水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）の混合あるいは、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）の混合である。

反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0214] （第７工程）

化合物［Ｘ－８８］を溶媒中、還元剤の存在下で反応させることにより、化合物［Ｘ－８９］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、テトラヒドロフランである。

反応に用いる還元剤としては、例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム等が挙げられる。本反応における好ましい還元剤は、水素化ジイソブチルアルミニウムである。

反応温度は、通常約－７８℃乃至室温で、好ましく約－７８℃乃至０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0215] （第８工程）

化合物［Ｘ－８９］を溶媒中、ジメチル （１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネートと反応させることにより、化合物［Ｘ－９０］を得ることができる。

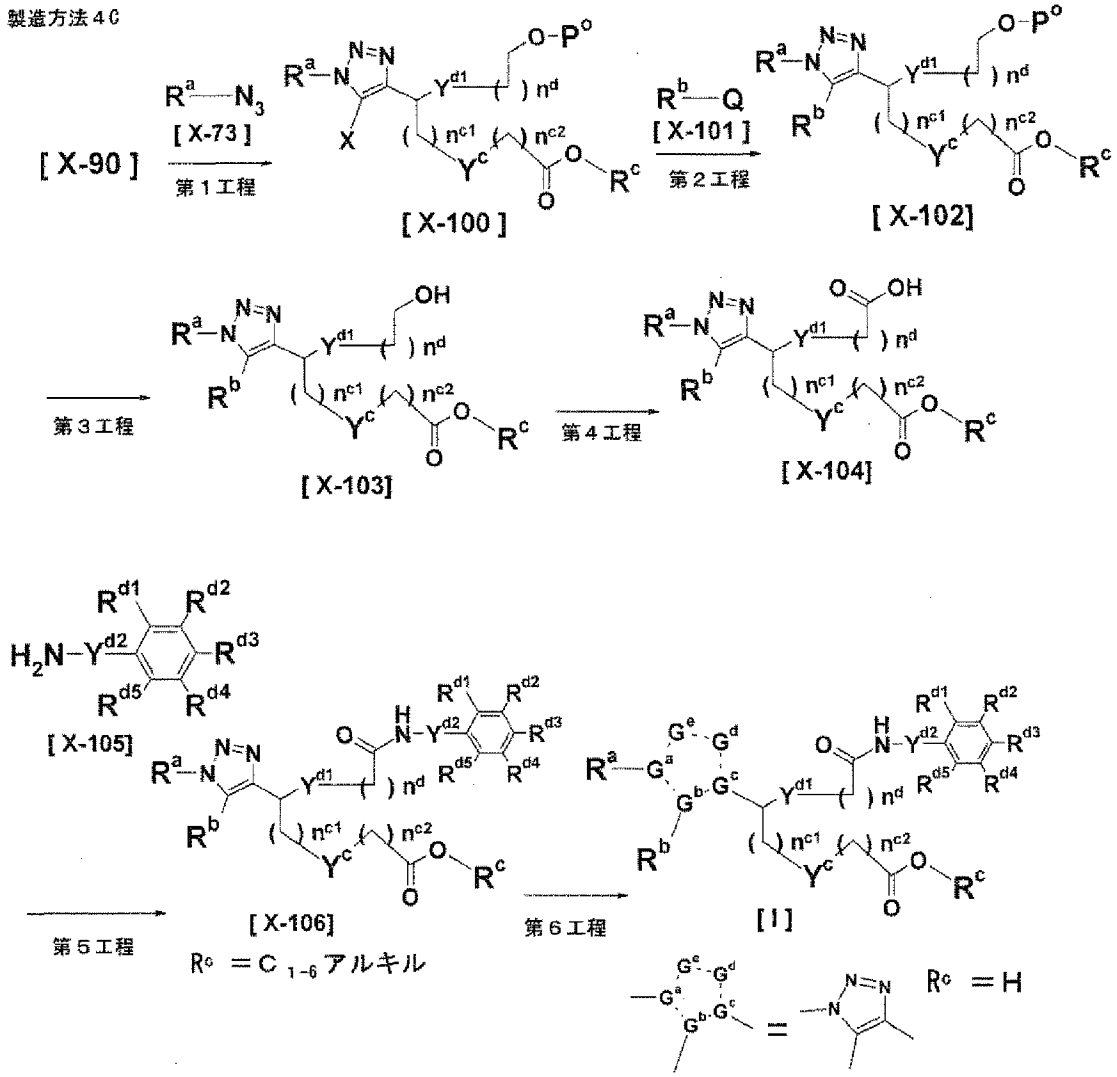
反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性溶媒等が挙げられる。本反応における好ましい溶媒は、メタノールである。

[0216] 反応温度は、通常約０℃乃至１５０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

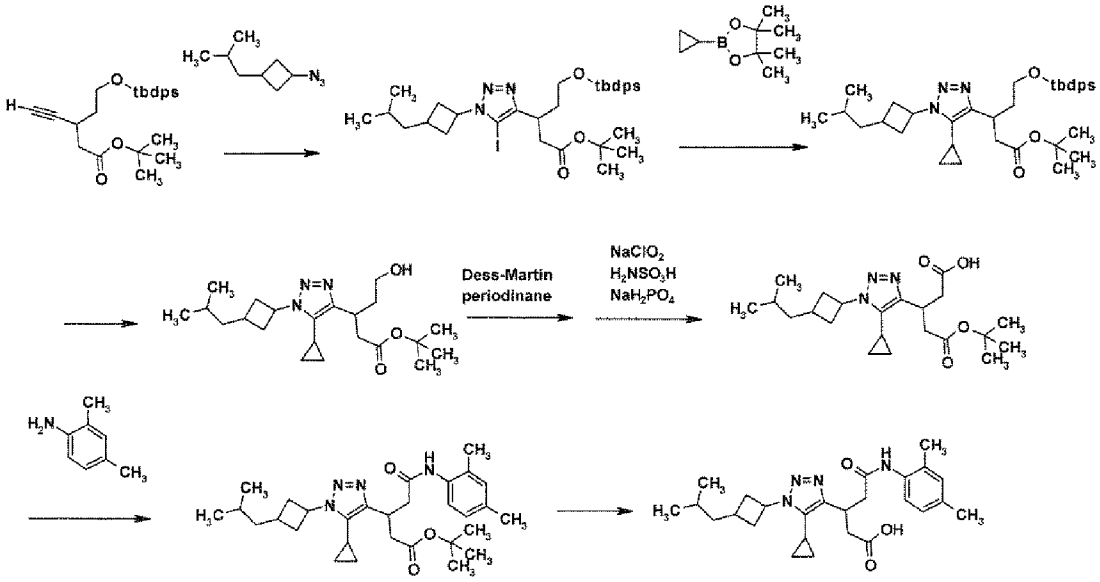
[0217] 製造方法４Ｃ

[化69]



なお、製造方法４Ａの一例は以下の通りである。

[化70]



[0218] （第１工程）

化合物［Ｘ－９０］を溶媒中、化合物［Ｘ－７３］と反応させることにより、化合物［Ｘ－１００］を得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性溶媒等が挙げられる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、通常約０℃乃至１５０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0219] （第２工程）

化合物［Ｘ－１００］を溶媒中、金属触媒存在下、化合物［Ｘ－１０１］

と反応させることにより、化合物［Ｘ－１０２］を得ることができる。

化合物［Ｘ－１０１］がアルキル（アリール）ボロン酸である場合、ボロン酸部位としてはボロン酸そのもの、もしくはボロン酸エステルであり、好ましくはボロン酸エステルである。また、化合物［Ｘ－１０１］はアルキル（アリール）亜鉛試薬あるいはアルキル（アリール）マグネシウム試薬等を用いることもできる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる金属触媒としては、例えば、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド等のパラジウムを有するものが挙げられるが、好ましくはビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリドである。また、｛１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン｝ニッケル（ＩＩ）　ジクロリド、ニッケル（ＩＩ）　アセチルアセトナート等のニッケルを有するものや、塩化鉄（ＩＩＩ）等の鉄を有するもの等が挙げられる。

また、必要に応じて塩基あるいは無機塩を加えてもよい。反応に用いる塩基あるいは無機塩としては、例えば、リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム等の酢酸アルカリ金属；フッ化セシウム等のフッ化物塩等が挙げられ、好ましくはリン酸三カリウムである。

反応温度は、通常約－１０℃乃至１５０℃で、好ましく約０℃乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0220] （第３工程）

化合物［Ｘ－１０２］を溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＢＡＦ）存在下で保護基を除去することにより、化合物［Ｘ－１０３］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、通常約－１０℃乃至１５０℃で、好ましく約０℃乃至８０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至５日間で、好ましくは約１時間乃至３日間である。

[0221] （第４工程）

化合物［Ｘ－１０３］を溶媒中、酸化剤の存在下で反応させることにより、化合物［Ｘ－１０４］を得ることができる。

反応に用いる酸化剤としては、例えば、２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ　ラジカル（ＴＥＭＰＯ）、過マンガン酸カリウム、過酸化水素水、二クロム酸ピリジニウム、酸化クロム等が挙げられる。本反応における好ましい酸化剤は、２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ　ラジカル（ＴＥＭＰＯ）である。

また、化合物［Ｘ－１０３］から、アルデヒドを経由して２段階で化合物

［Ｘ－１０４］を得ることもできる。その時に用いる酸化剤は、例えば、二クロム酸ピリジニウム（ＰＤＣ）、クロロクロム酸ピリジニウム（ＰＣＣ）、塩化オキサリル等で活性化されたジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、デスーマーチン試薬、亜塩素酸ナトリウム等が挙げられる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水である。

反応温度は、通常約－１０℃乃至１５０℃で、好ましく約０℃乃至８０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至５日間で、好ましくは約１時間乃至３日間である。

[0222] （第５工程）

常法のアミド結合生成反応で、化合物［Ｘ－１０４］を溶媒中、縮合剤の存在下、［Ｘ－１０５］と反応させることにより、化合物［Ｘ－１０６］（R^c＝C_{1-6}アルキル基）を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる縮合剤としては、例えば、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’，－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロフォスフェート（ＨＡＴＵ）等が挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等を加えても良い。本反応における好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）の混合、あるいは、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’，－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロフォスフェート（ＨＡＴＵ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの混合である。

反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましくは約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0223] （第６工程）

化合物［Ｘ－１０６］（R^c＝C_{1-6}アルキル基）を溶媒中、エステルの加水分解反応に付すことにより、化合物［Ｉ］（R^c＝水素）を得ることができる

エステルの加水分解反応は通常の条件で行えばよく、例えばアルカリ性条件下もしくは酸性条件下で実施される。

アルカリ性条件下で用いられる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属水溶液等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化リチウ

ムの水溶液である。

酸性条件下で用いられる酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフロオロ酢酸等が挙げられる。本反応における好ましい酸は、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸である。

反応に用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；酢酸、水等の極性溶媒等が挙げられる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸、水である。

反応温度は、通常約０℃乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

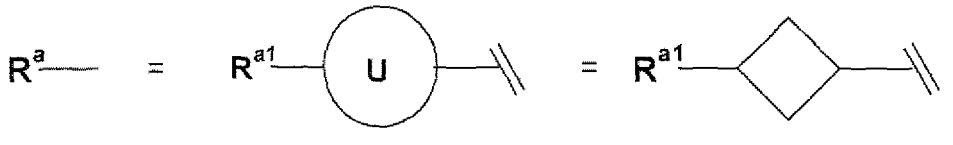
反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0224] なお、［Ｘ－８１］のラセミ体を用いて製造方法４Ｂ第１工程を実施することも可能である。その際、最終物として得られる化合物［Ｉ］（R^c＝水素）はラセミ体となる。

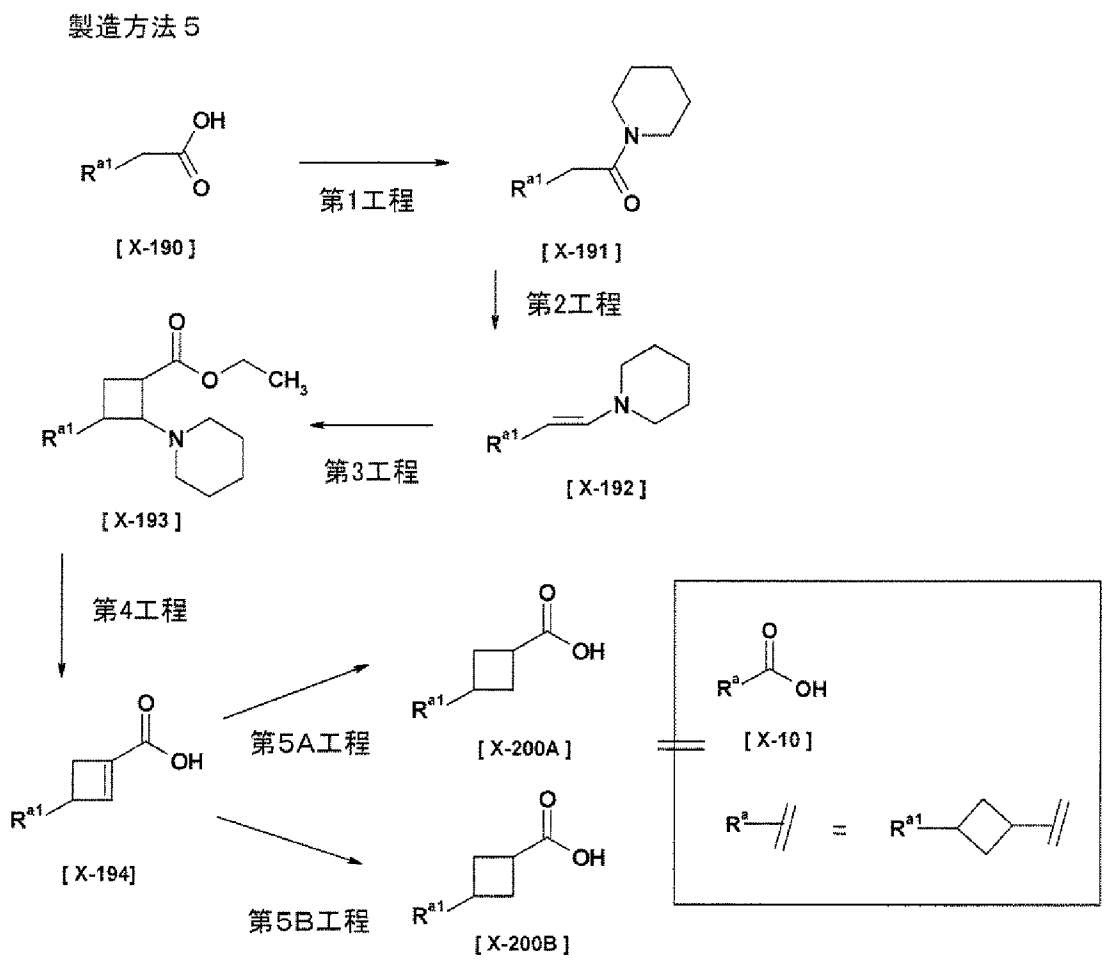
[0225] 製造方法５

R^aが下記態様であり、環Ｕがシクロブタン環である場合

[化71]



[化72]



[0226] （第１工程）

化合物［Ｘ－１９０］を溶媒中、縮合剤の存在下、ピペリジンとアミド化反応させることにより、化合物［Ｘ－１９１］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる縮合剤としては、例えば、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルホスホリルアジド（ＤＰＰＡ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）等が挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）等を加えても良い。本反応における好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール　一水和物（ＨＯＢｔ・H_2O）の混合あるいは、水溶性カルボジイミド（ＷＳＣ・ＨＣｌ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩）と４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）の混合である。

反応温度は、通常約室温乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0227] （第２工程）

化合物［Ｘ－１９１］を溶媒中、（Ph_3P）ＩｒＣｌ（ＣＯ）存在下で、１，１，３，３－テトラメチルジシロキサンと反応させることにより、化合物［Ｘ－１９２］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；アセトニトリル等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、トルエンである。

反応温度は、通常約０℃乃至１２０℃で、好ましく約室温乃至１００℃で

ある。

反応時間は、通常約３０分乃至２日間で、好ましくは約３０分間乃至１日間である。

[0228] （第３工程）

化合物［Ｘ－１９２］を溶媒中、アクリル酸エチルと反応させることにより、化合物［Ｘ－１９３］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、アセトニトリルである。

反応温度は、通常約室温乃至１５０℃で、好ましく約室温乃至１２０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至２日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

[0229] （第４工程）

化合物［Ｘ－１９３］のアミノ基をｐ－トルエンスルホン酸等で四級化した後、塩基の存在下で反応させることにより、化合物［Ｘ－１９４］を得ることができる。

反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属水溶液等が挙げられる。本反応における好ましい塩基は、水酸化カリウム水溶液である。

反応温度は、通常約室温乃至１５０℃で、好ましく約室温乃至１２０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至２日間で、好ましくは約１時間乃至１日間

である。

[0230] （第５Ａ工程）

化合物［Ｘ－１９４］を溶媒中、常圧あるいは中圧（例えば、３ａｔｍ）下で接触水素化反応を行なうことにより、３位置換シクロブタンカルボン酸［Ｘ－２００Ａ］を得ることができる。

接触水素化反応に用いる触媒としては、例えば、パラジウム－活性炭素、ロジウム－活性炭素、水酸化パラジウム、ラネーニッケル等が挙げられる。本反応における好ましい触媒は、パラジウム－活性炭素、ロジウム－活性炭素である。

接触水素化反応に用いる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸、水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール、テトラヒドロフランである。

反応温度は、通常約室温乃至１００℃で、好ましく約室温乃至８０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至７日間で、好ましくは約１時間乃至５日間である。

[0231] （第５Ｂ工程）

化合物［Ｘ－１９４］を溶媒中、塩酸存在下、亜鉛を用いる還元反応により、３位置換シクロブタンカルボン酸［Ｘ－２００Ｂ］を得ることができる。

なお、［Ｘ－２００Ｂ］は、［Ｘ－２００Ａ］の立体異性体（シス-トランス異性体）である。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶

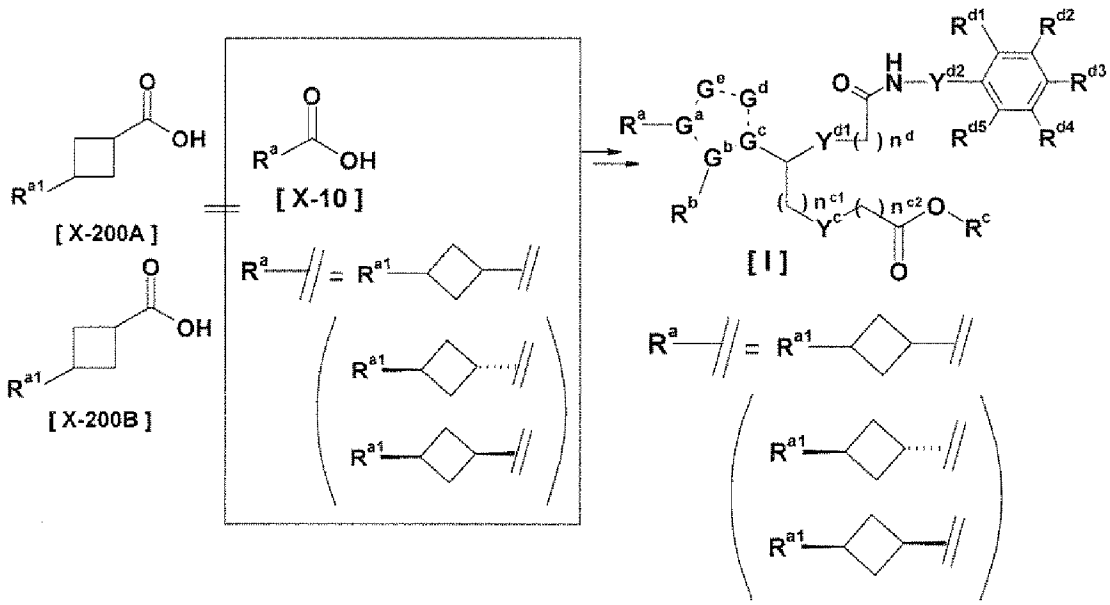
媒；酢酸、水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン、水である。

反応温度は、通常約室温乃至１５０℃で、好ましく約室温乃至１２０℃である。

反応時間は、通常約３０分乃至３日間で、好ましくは約１時間乃至１日間である。

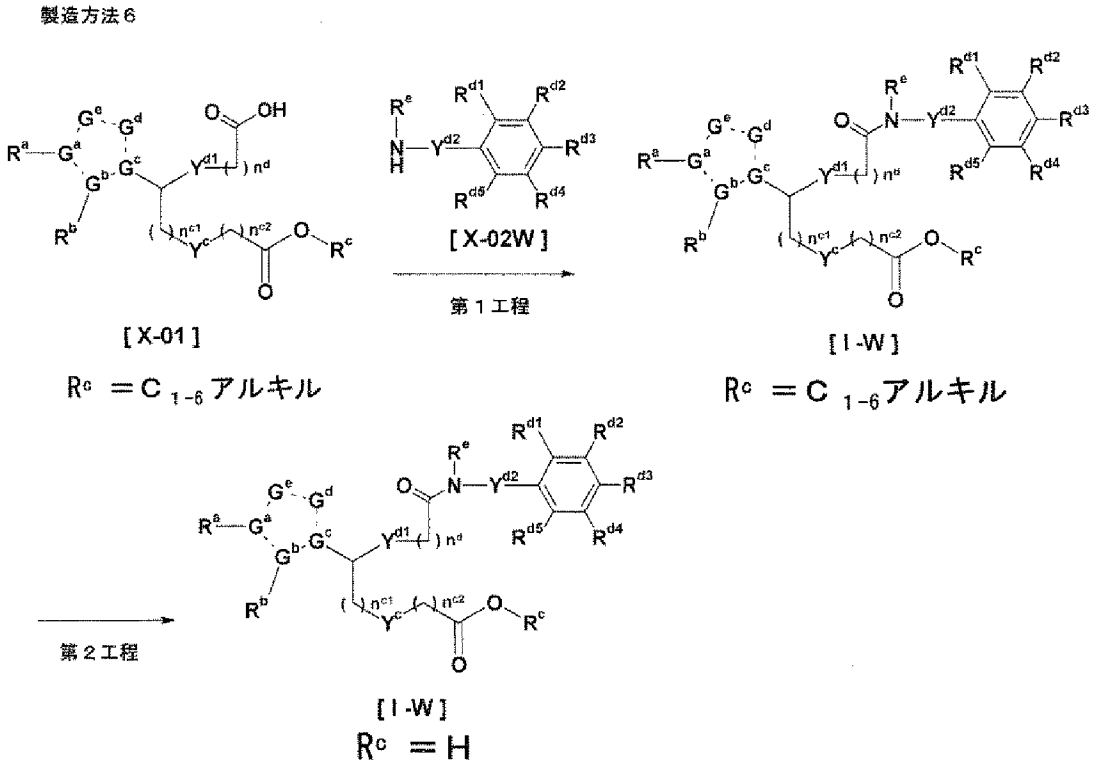
[0232] 製造方法２，３，４において、上記製造方法５で得られた［Ｘ－２００Ａ］または［Ｘ－２００Ｂ］をカルボン酸化合物［Ｘ-１０］等として用いることにより「Ｒ^{a}」が下記態様である化合物［Ｉ］を得ることができる。

[化73]



[0233]

[化74]



上記製造方法６における各工程は下記のとおり行われる。

[0234] （第１工程）

常法のアミド結合生成反応で、化合物［Ｘ－０１］を溶媒中、縮合剤の存在下、［Ｘ－０２Ｗ］と反応させることにより、化合物［Ｉ－Ｗ］（R^c＝C_{1-6}アルキル基）を得ることができる。

反応に用いる溶媒、反応温度、反応時間は製造方法１の第１工程と同様である。

なお、上記アミド化反応において、化合物［Ｘ－０１］のカルボン酸を、塩化チオニル、塩化オキサリル等で誘導される酸ハライドとする（このとき触媒量のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを加えてもよい。）、或いはクロロ炭酸エチル等により誘導される混合酸無水物等とし、次いで、化合物［Ｘ－０２Ｗ］と反応させることにより、化合物［Ｉ－Ｗ］（R^c＝C_{1-6}アルキル基）を得ることもできる。

[0235] （第２工程）

化合物［Ｉ－Ｗ］（R^c＝C_{1-6}アルキル基）を溶媒中、エステルの加水分解反応に付すことにより、化合物［Ｉ－Ｗ］（R^c＝水素）を得ることができる

反応に用いる溶媒、反応温度、反応時間は製造方法１の第２工程と同様である。

実施例

[0236] 上記製造方法に従い、図１～４１に示した化合物を製造した。

以下に、いくつかの本発明化合物の製造を実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

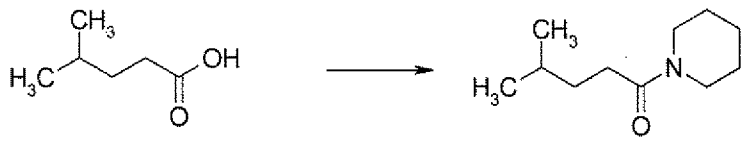
また、比旋光度の測定条件は、以下の通りである。

測定機器；ＲＵＤＯＬＰＨ　ＲＥＳＥＡＲＣＨ　ＡＮＡＬＹＴＩＣＡＬ社ＡＵＴＯＰＯＬ　Ｖ

[0237] 実施例Ａ－８２：４－（２－クロロ－５－メチルフェニルカルバモイル）－３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕ブタン酸

[0238] （Ａ－８２－１）　４－メチル－１－ピペリジン－１－イルペンタン－１－オン

[化75]



４－メチル吉草酸（２３８ｇ）をＤＭＦ（８３３ｍＬ）に混合し、氷冷下で、ピペリジン（２３３ｍＬ）、ＨＯＢｔ・H_2O（３６１ｇ）とＷＳＣ・ＨＣｌ（４５２ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、氷冷下で水（１０００ｍＬ）を加え、トルエン（５００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を、１０ｗ／ｖ％炭酸ナトリウム水溶液（５００ｍＬ＋３００ｍＬ）、水（５００ｍＬ×２）で順次洗浄した。減圧濃縮することにより、表題化合物（４１

４．２９ｇ）を粗生成物として得た。

[0239] （Ａ－８２－２） １－（４－メチル－１－ペンテニル）ピペリジン

[化76]



４－メチル－１－ピペリジン－１－イルペンタン－１－オン（３７２．４ｇ）をトルエン（１０００ｍＬ）に混合し、（Ｐｈ$_3$Ｐ）ＩｒＣｌ（ＣＯ）（６３３ｍｇ）を加えた。水冷下、１，１，３，３－テトラメチルジシロキサン（６２７ｍＬ）を滴下し、室温で２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、表題化合物（８４４ｇ）を粗生成物として得た。

[0240] （Ａ－８２－３） ３－イソブチル－２－ピペリジン－１－イルシクロブタンカルボン酸エチル

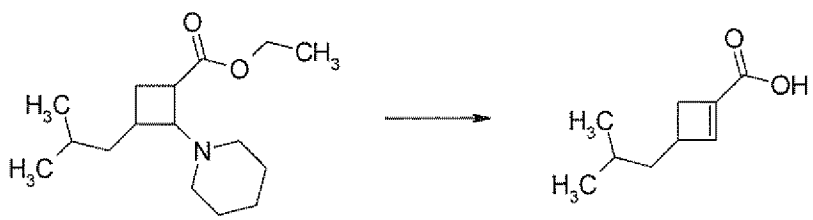
[化77]



１－（４－メチル－１－ペンテニル）ピペリジン（８４４ｇ）をアセトニトリル（７０ｍＬ）に混合し、アクリル酸エチル（４４３ｍＬ）とヒドロキノン（４４７ｍｇ）を加え、９５℃で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、表題化合物（９９４．０８ｇ）を粗生成物として得た。

[0241] （Ａ－８２－４） ３－イソブチル－１－シクロブテンカルボン酸

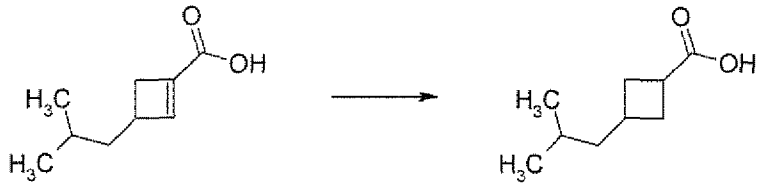
[化78]



３－イソブチル－２－ピペリジン－１－イルシクロブタンカルボン酸エチル（９９４ｇ）をｐ－トルエンスルホン酸メチル（３３７ｍＬ）に混合し、１１０℃で２時間攪拌した。反応液に水（１１００ｍＬ）を加え、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル／ヘキサン＝１／１（６００ｍＬ）、ヘキサン（６００ｍＬ）で順次洗浄した。水層に、氷冷下で、水酸化カリウム（５０３ｇ）を加え、９５℃で４時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル（５００ｍＬ）、ジエチルエーテル／ヘキサン＝１／１（５００ｍＬ）で順次洗浄した。水層に、氷冷下で濃塩酸（６７２ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１Ｌ×２）で抽出した。有機層を水（５００ｍＬ×２）、飽和食塩水（５００ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（２４０ｇ）を粗生成物として得た。

[0242] （Ａ－８２－５） ３－イソブチルシクロブタンカルボン酸

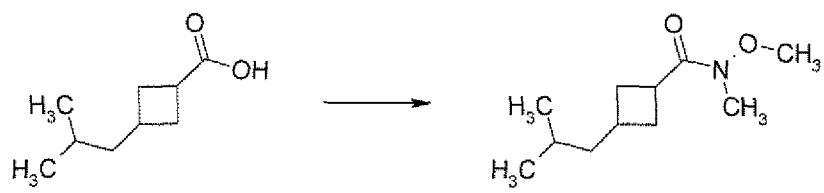
[化79]



３－イソブチル－１－シクロブテンカルボン酸（１８８ｇ）をテトラヒドロフラン（２０００ｍＬ）に混合し、５ｗ／ｗ％ロジウム－活性炭素（５．６４ｇ）を加え、常圧水素雰囲気下、室温で７時間攪拌した。５ｗ／ｗ％ロジウム－活性炭素をろ過した後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１３４．０６ｇ）を粗生成物として得た。

[0243] （Ａ－８２－６） ３－イソブチルシクロブタンカルボン酸メトキシメチルアミド

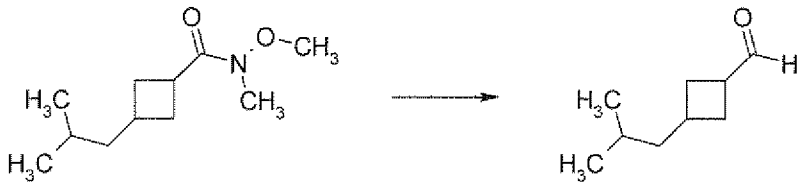
[化80]



３－イソブチルシクロブタンカルボン酸（６２．７ｇ）をＤＭＦ（５００ｍＬ）に混合し、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（４６．９ｇ）、トリエチルアミン（８３．９ｍＬ）、ＨＯＢｔ・H_2O（７３．８ｇ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（９２．３ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、水（５００ｍＬ）を加え、酢酸エチル／ヘキサン＝１／１（２５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を、水（２５０ｍＬ）、１０ｗ／ｖ％炭酸ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）、水（２５０ｍＬ）、１Ｎ塩酸（５００ｍＬ）、水、飽和重曹水（２５０ｍＬ）、飽和食塩水（２５０ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（８７．５ｇ）を粗生成物として得た。

[0244] （Ａ－８２－７） ３－イソブチルシクロブタンカルバルデヒド

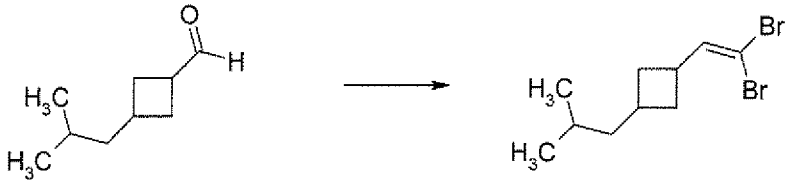
[化81]



３－イソブチルシクロブタンカルボン酸メトキシメチルアミド（７７ｇ）の塩化メチレン（２３５ｍＬ）溶液に、－７８℃下で、水素化ジイソブチルアルミニウム（１．０Ｍ 塩化メチレン溶液）（４７３．２ｍＬ）を滴下した。－７８℃で２時間攪拌した後、１．５Ｍ 硫酸（６３０ｍＬ）を滴下した。分層し、水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を、１．５Ｍ硫酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、表題化合物を含むろ液をそのまま次工程に用いた。

[0245] （Ａ－８２－８） １－（２，２－ジブロモビニル）－３－イソブチルシクロブタン

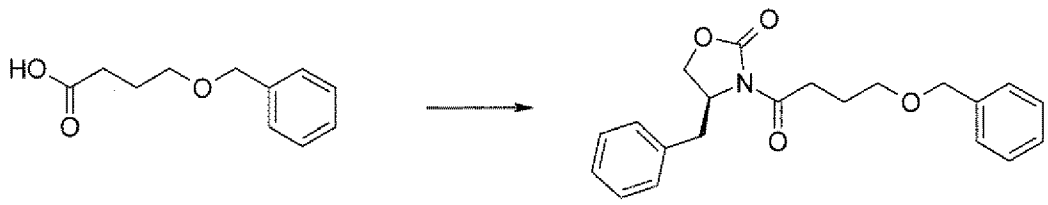
[化82]



四臭化炭素（１６８ｇ）の塩化メチレン（２５２ｍＬ）溶液に、氷冷下で、トリフェニルホスフィン（２６６ｇ）の塩化メチレン（３５０ｍＬ）溶液を滴下した。氷冷下で２０分間攪拌後、氷冷下で、３－イソブチルシクロブタンカルバルデヒドの塩化メチレン溶液を滴下した。氷冷下で２０分間攪拌後、１０ｗ／ｖ％炭酸ナトリウム水溶液（１Ｌ）を滴下し、分層した。塩化メチレン（２００ｍＬ×２）で抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に、ヘキサン／クロロホルム＝１／１（７５０ｍＬ）、シリカゲル（７５０ｍＬ）、ヘキサン（９００ｍＬ）を順次加えた後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣にヘキサン（５００ｍＬ）を加え、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、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）で精製することにより、表題化合物（７６．２１ｇ）を得た。

[0246] （Ａ－８２－９） （Ｓ）－４－ベンジル－３－（４－ベンジルオキシブチリル）オキサゾリジン－２－オン

[化83]

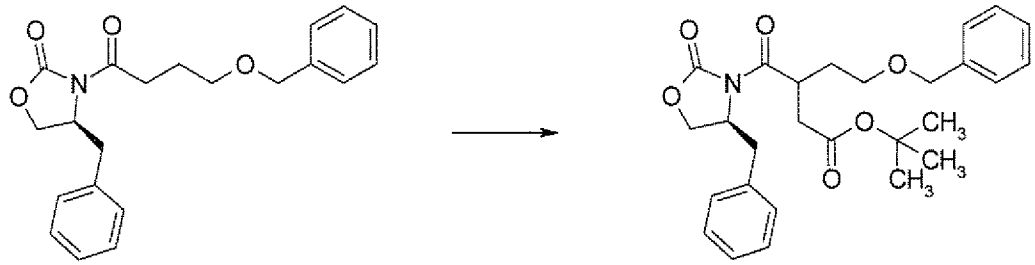


４－ベンジルオキシ酪酸（２３８ｇ）と（Ｓ）－４－ベンジル－２－オキサゾリジノン（２１７ｇ）をクロロホルム（１３００ｍＬ）に混合し、氷冷下で、４－ジメチルアミノピリジン（４５ｇ）とＷＳＣ・ＨＣｌ（２８２ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン（２Ｌ）を加えた。１Ｎ塩酸（１．５Ｌ）、飽和重曹水（２Ｌ）、飽和食塩水（１．５Ｌ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮し、表題化合物（４２４．８ｇ）を粗生成物として得た。

[0247] （Ａ－８２－１０） ３－（（Ｓ）－４－ベンジル－２－オキソオキサゾ

リジン－３－カルボニル）－５－ベンジルオキシ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

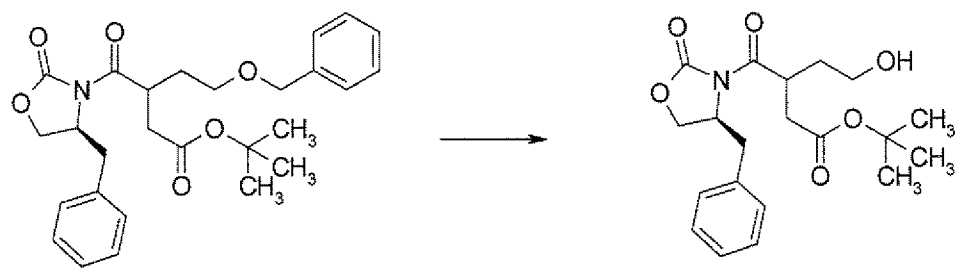
[化84]



（Ｓ）－４－ベンジル－３－（４－ベンジルオキシブチリル）オキサゾリジン－２－オン（４１０ｇ）をテトラヒドロフラン（１．６Ｌ）に混合し、－７８℃で、ヘキサメチルジシラザンナトリウム（３８％(約１．９ｍｏｌ／Ｌ)テトラヒドロフラン溶液）（７０２ｍＬ）を滴下した。－５０℃まで昇温した。－７８℃で、ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７５ｍＬ）を滴下した。－１５℃まで昇温した後、Ｎ，Ｎ，Ｎ’－トリメチルエチレンジアミン（１２０ｍＬ）を滴下した。その後、氷冷下で水（１．６Ｌ）を加え、トルエン（２．４Ｌ）で抽出した。有機層を、２０ｗ／ｖ％クエン酸水溶液（２．４Ｌ）、水（１．６Ｌ）、飽和重曹水（２Ｌ）、飽和食塩水（１．６Ｌ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮し、６４８．８ｇの残渣を得た。このうち、５６５ｇをメタノール（２２６０ｍＬ）に混合し、活性炭（８５ｇ）を加えた。７５℃で２時間攪拌した。活性炭をろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（５６９．９ｇ）を粗生成物として得た。

[0248] （Ａ－８２－１１） ３－（（Ｓ）－４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－カルボニル）－５－ヒドロキシ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化85]



３－（（Ｓ）－４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－カルボニル）－５－ベンジルオキシ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｇ）を酢酸エチル（７５０ｍＬ）とテトラヒドロフラン（１５１０ｍＬ）に混合し、２０ｗ／ｗ％水酸化パラジウム（５０ｇ）を加えた。常圧水素雰囲気下、４．５時間攪拌した。水酸化パラジウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（４５５．７６ｇ）を粗生成物として得た。

[0249] （Ａ－８２－１２） ３－（（Ｓ）－４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－カルボニル）－５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

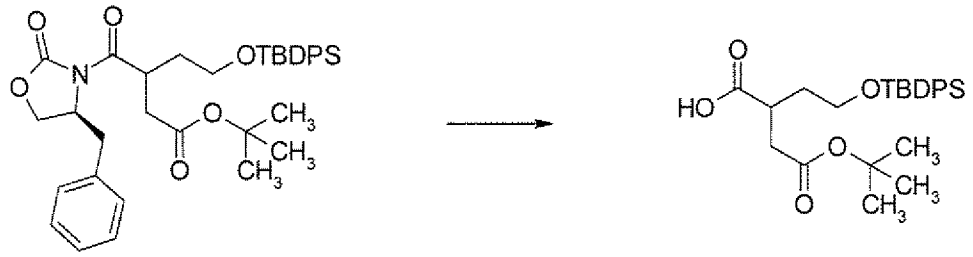
[化86]



３－（（Ｓ）－４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－カルボニル）－５－ヒドロキシ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０１ｇ）をＤＭＦ（２０００ｍＬ）に混合し、氷冷下で、イミダゾール（１６０ｇ）とｔｅｒｔ－ブチルクロロジフェニルシラン（２８７ｍＬ）を加えた。室温で１時間攪拌した。反応液に、水（１．２Ｌ）を加え、トルエン（２．３Ｌ）で抽出した。有機層を、２０ｗ／ｖ％クエン酸水溶液（１．６Ｌ）、水（２Ｌ）、１０ｗ／ｖ％食塩水（１．６Ｌ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮し、表題化合物（７４４．２ｇ）を粗生成物として得た。

[0250] （Ａ－８２－１３） ２－〔２－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）エチル〕コハク酸４－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

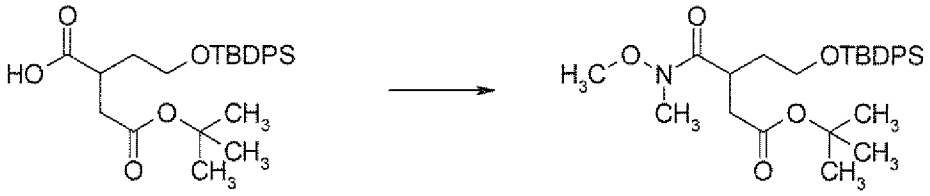
[化87]



水酸化リチウム一水和物（５８ｇ）をテトラヒドロフラン（１３００ｍＬ）と水（６００ｍＬ）に混合し、氷冷下で、３０ｗ／ｗ％過酸化水素水（２５６ｍＬ）を滴下した。１時間攪拌した後、氷冷下で、３－（（Ｓ）－４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－カルボニル）－５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（７４４ｇ）のテトラヒドロフラン（１２００ｍＬ）溶液を滴下した。２時間室温で攪拌した後、反応液に、亜硫酸水素ナトリウム（３３２ｇ）水溶液（１．３Ｌ）を氷冷下で滴下し、酢酸エチル（３．６Ｌ）で抽出した。有機層を、水（２Ｌ）、１０ｗ／ｖ％食塩水（２Ｌ）で順次洗浄した。減圧濃縮し、７０６．７ｇの残渣を得た。この残渣を、ヘキサン（３．５Ｌ）と１Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（２．８Ｌ）に混合し、分層した。水層をヘキサン（１．５Ｌ）で洗浄した。得られた水層に、氷冷下で、６Ｎ塩酸（８６５ｍＬ）を滴下した後、酢酸エチル（２．２Ｌ）で抽出した。有機層を、水（２．２Ｌ）、１０ｗ／ｖ％食塩水（１．５Ｌ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮し、ジイソプロピルエーテル（１．１Ｌ）とヘキサン（１．６Ｌ）を加え攪拌した。析出した固体をろ過することにより、表題化合物（４３７．４ｇ）を得た。

[0251] （Ａ－８２－１４） ５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－メトキシメチルカルバモイル吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

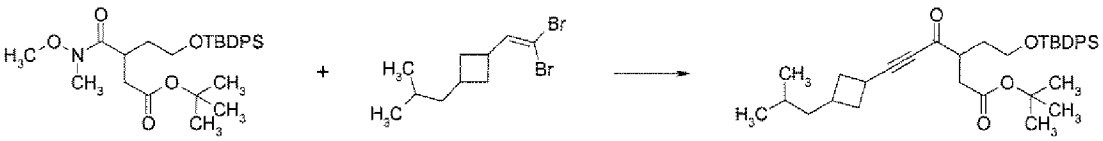
[化88]



２－〔２－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）エチル〕コハク酸４－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４３７．４ｇ）とトリエチルアミン（１７１ｍＬ）をＤＭＦ（２０００ｍＬ）に混合し、氷冷下で、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１１１ｇ）、ＨＯＢｔ・H_2O（１６１ｇ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（２０１ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、水（８００ｍＬ）を加え、ヘキサン（２．４Ｌ）で抽出した。有機層を、水（１．２Ｌ）、１０ｗ／ｖ％食塩水（１．２Ｌ）で順次洗浄した。水層をヘキサン（２．４Ｌ）で再抽出した。得られた有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（４２５．１ｇ）を粗生成物として得た。

[0252] （Ａ－８２－１５） ３－〔２－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）エチル〕－６－（３－イソブチルシクロブチル）－４－オキソ－５－ヘキシン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化89]



１－（２，２－ジブロモビニル）－３－イソブチルシクロブタン（４０ｇ）をテトラヒドロフラン（２８０ｍＬ）に混合し、－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（２．６６Ｍヘキサン溶液）（１０４ｍＬ）を滴下した。氷冷下で攪拌した後、５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－メトキシメチルカルバモイル吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（５４ｇ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）溶液を滴下した。氷冷下で、１時間攪拌した後、反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液（１８０ｍＬ）と水（１００ｍＬ）を

加え、酢酸エチル（６００ｍＬ）で抽出した。有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液（１８０ｍＬ、４００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にシリカゲル（９０ｇ）と酢酸エチル／ヘキサン＝１／２０（６００ｍＬ）を加え、室温で１時間攪拌した。シリカゲルをろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（６０．０９ｇ）を粗生成物として得た。

[0253] （Ａ－８２－１６） ３－〔２－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）エチル〕－６－（３－イソブチルシクロブチル）－４－メトキシイミノ－５－ヘキシン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化90]

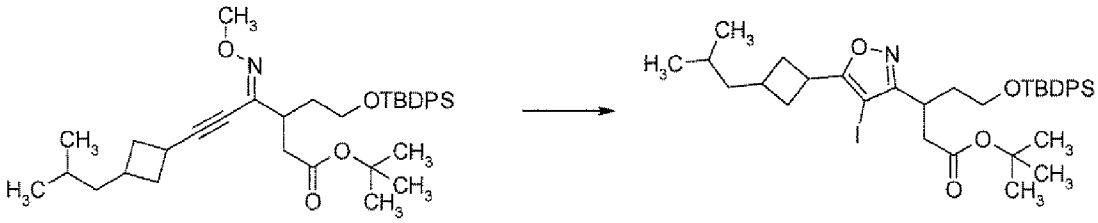


３－〔２－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）エチル〕－６－（３－イソブチルシクロブチル）－４－オキソ－５－ヘキシン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５８．１ｇ）をメタノール（３００ｍＬ）に混合し、氷冷下で、硫酸ナトリウム（２１．５５ｇ）、ピリジン（３０ｍＬ）、Ｏ－メチルヒドロキシルアンモニウムクロリド（１２．６７ｇ）を加えた。室温で終夜攪拌した後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にトルエン（３５０ｍＬ）を加え、１Ｎ塩酸（３００ｍＬ）、水（３００ｍＬ）、飽和食塩水（１５０ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にシリカゲル（８０ｇ）と酢酸エチル／ヘキサン＝１／２０（６００ｍＬ）を加え、室温で１時間攪拌した。シリカゲルをろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（５５．５４ｇ）を粗生成物として得た。

[0254] （Ａ－８２－１７） ５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－〔４－ヨード－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾ

ールー３ーイル〕吉草酸ｔｅｒｔーブチル

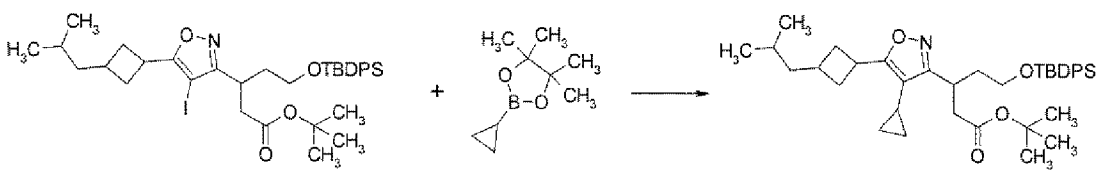
[化91]



３－〔２－（ｔｅｒｔーブチルジフェニルシラニルオキシ）エチル〕－６－（３－イソブチルシクロブチル）－４－メトキシイミノ－５－ヘキシン酸ｔｅｒｔーブチル（５３．６ｇ）をアセトニトリル（３２０ｍＬ）の混合し、氷冷下で、ヨウ素（４９．６ｇ）を加えた。３時間攪拌した後、２０ｗ／ｖ％チオ硫酸ナトリウム水溶液（３８０ｍＬ）と飽和重曹水（１３０ｍＬ）の混合溶液中に反応液を氷冷下で滴下した。クロロホルム（１Ｌ）で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にシリカゲル（８０ｇ）と酢酸エチル／ヘキサン＝１／２０（６００ｍＬ）を加え、室温で１時間攪拌した。シリカゲルをろ過し、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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／６０→１／５０→１／４５）で２回精製することにより、表題化合物（３８．２ｇ）を得た。

[0255] （Ａ－８２－１８） ５－（ｔｅｒｔーブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕吉草酸ｔｅｒｔーブチル

[化92]

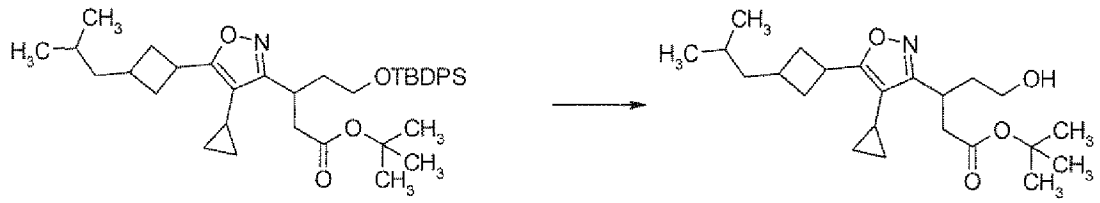


５－（ｔｅｒｔーブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－〔４－ヨード－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕吉草酸ｔｅｒｔーブチル（３７．４４ｇ）と２－シクロプロピル－４，４，５，

５－テトラメチル－〔１，３，２〕ジオキサボロラン（１７．５８ｇ）をＤＭＦ（２６２ｍＬ）に混合した後、アルゴンガスでバブリングした。リン酸三カリウム（３３．３２ｇ）と$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．６７ｇ）を加え、８０℃で終夜撹拌した。反応液に水（２００ｍＬ）を加え、ろ過した。トルエン（６００ｍＬ）で抽出し、有機層を水（２００ｍＬ×２、３２０ｍＬ）、飽和食塩水（１６０ｍＬ）で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にシリカゲル（４５ｇ）と酢酸エチル／ヘキサン＝１／２０（４００ｍＬ）を加え、室温で撹拌した。シリカゲルをろ過し、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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／８０→１／６０→１／５０）で精製することにより、表題化合物（２０．２ｇ）を得た。

[0256] （Ａ－８２－１９） ３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕－５－ヒドロキシ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

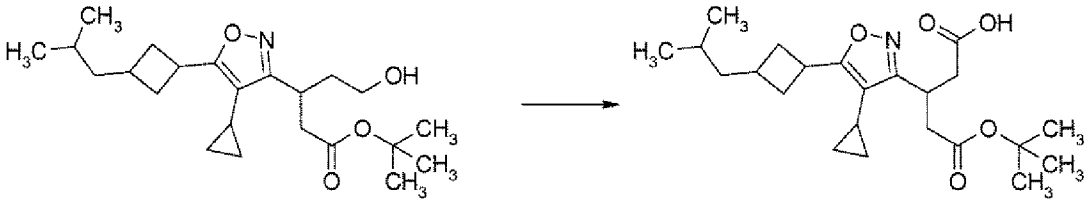
[化93]



５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７．６２ｇ）をテトラヒドロフラン（１０６ｍＬ）に混合し、氷冷下で、酢酸／水＝４／１（２．４５ｍＬ）とテトラブチルアンモニウムフルオリド（１Ｍテトラヒドロフラン溶液）（３９．２ｍＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／６→１／２）で精製することにより、表題化合物（１１．８２ｇ）を得た。

[0257] （Ａ－８２－２０） ３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕グルタル酸モノｔｅｒｔ－ブチルエステル

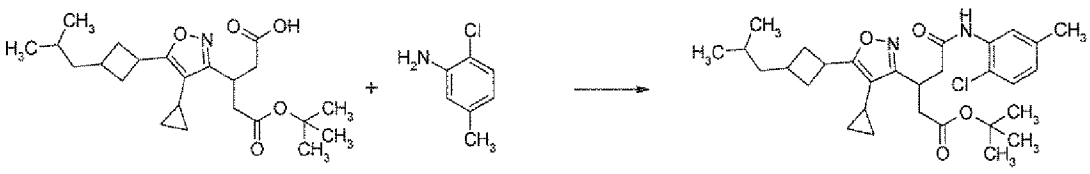
[化94]



３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕－５－ヒドロキシ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１ｇ）をアセトニトリル（１１０ｍＬ）と１Ｍリン酸バッファー（２７．５ｍＬ）に混合し、室温で、２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ ラジカル（ＴＥＭＰＯ）（４３８ｍｇ）と亜塩素酸ナトリウム（５．０８ｇ）を加えた。氷冷下で、次亜塩素酸ナトリウム溶液（５５ｍＬ）を滴下した。室温で１５分間攪拌した後、氷冷下で、２０ｗ／ｖ％チオ硫酸ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）を加えた。酢酸エチル（４００ｍＬ）で抽出し、有機層を、５ｗ／ｖ％硫酸水素カリウム水溶液（２００ｍＬ）、水（２００ｍＬ）、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１２．２ｇ）を粗生成物として得た。

[0258] （Ａ－８２－２１） ４－（２－クロロ－５－メチルフェニルカルバモイル）－３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化95]

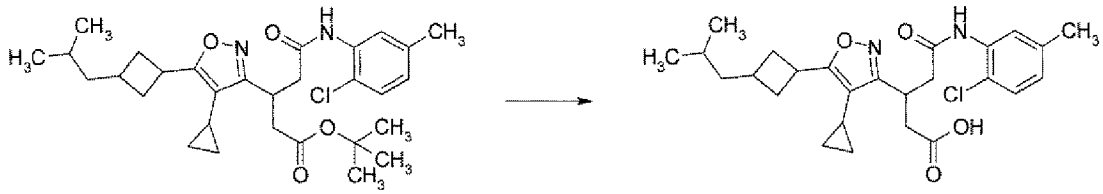


３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオ

キサゾール－３－イル〕グルタル酸モノｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．８３ｇ）をＤＭＦ（２８ｍＬ）に混合し、氷冷下で、２－クロロ－５－メチルフェニルアミン（１．１８４ｇ）、ＨＯＢｔ・H_2O（１．２８ｇ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（１．６０ｇ）を加え、室温で２日間撹拌した。反応液に、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／１５→１／１０→１／８）で精製することにより、表題化合物（１．２４１ｇ）を得た。

[0259] （Ａ－８２－２２） ４－（２－クロロ－５－メチルフェニルカルバモイル）－３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕ブタン酸

[化96]



４－（２－クロロ－５－メチルフェニルカルバモイル）－３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０９ｇ）をトルエン（３．２ｍＬ）に混合し、氷冷下で、トリフルオロ酢酸（３．２ｍＬ）を加えた。３０分間室温で撹拌した後、水（５ｍＬ）に氷冷下で反応液を滴下した。更に、４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を滴下した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／５→１／３→１／２→２／１→メタノール／クロロホルム＝１／８）で精製することにより、表題化合物（９０５ｍｇ）を得た。キラルカラムを用いて分析したところ、得られた表題化

合物の保持時間は６．６分であり、このときの光学純度は９４．８％ｅｅであった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；ＨＰＬＣシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ　Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ

カラム；ダイセル　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－３Ｒ　０．４６ｃｍφ×１５ｃｍ

カラム温度；４０℃

移動相；（Ａ液）１０ｍＭ　リン酸塩緩衝液（ｐＨ＝２．６）、（Ｂ液）アセトニトリル

移動相の組成；Ａ液：Ｂ液＝３０：７０

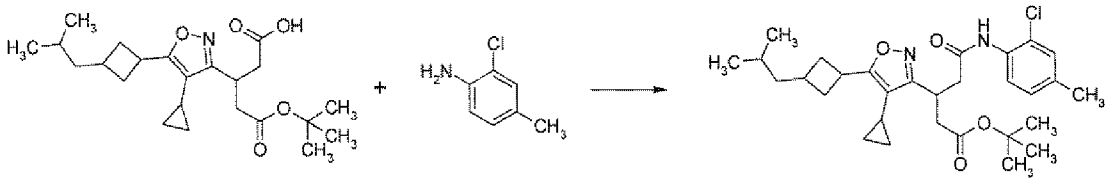
流速；０．５ｍＬ／分

検出；ＵＶ（２２０ｎｍ）

[0260] 実施例Ａ－１６：４－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕ブタン酸

[0261] （Ａ－１６－１）　４－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化97]

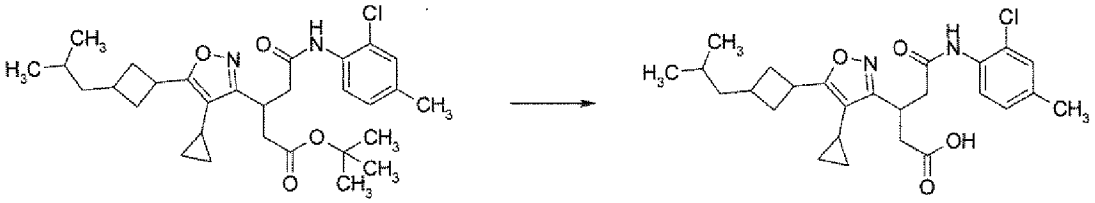


３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕グルタル酸モノｔｅｒｔ－ブチルエステル（２４５ｍｇ）をＤＭＦ（２ｍＬ）に混合し、２－クロロ－４－メチルフェニルアミン（６７ｍｇ）、ＨＯＢｔ・H_2O（８７ｍｇ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（１０８ｍｇ）を加え、室温で攪拌した。反応液に、水を加え、酢酸エチルで抽出した

。有機層を、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／４）で精製することにより、表題化合物（１３１ｍｇ）を得た。

[0262] （Ａ－１６－２） ４－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕ブタン酸

[化98]



４－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－３－〔４－シクロプロピル－５－（３－イソブチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル〕ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３１ｍｇ）を水（０．８ｍＬ）に混合し、２５ｗ／ｗ％臭化水素・酢酸溶液（１．６４ｍＬ）を加えた。室温で１．５時間攪拌した後、反応液に酢酸ナトリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取クロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール／クロロホルム＝１／９）で精製することにより、表題化合物（９７．３ｍｇ）を得た。比旋光度を測定した結果、［α］$_D^{25}$＝＋３２．７°（ｃ＝１．００、メタノール）であった。また、キラルカラムを用いて分析したところ、得られた表題化合物の保持時間は６．８分であり、このときの光学純度は９５．１％ｅｅであった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；ＨＰＬＣシステム 島津製作所 高速液体クロマトグラフ Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ

カラム；ダイセル ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ－３Ｒ ０．４６ｃｍφ×１

５ｃｍ

カラム温度；４０℃

移動相；（Ａ液）１０ｍＭ　リン酸塩緩衝液（ｐＨ＝２．６）、（Ｂ液）アセトニトリル

移動相の組成；Ａ液：Ｂ液＝３０：７０

流速；０．５ｍＬ／分

検出；ＵＶ（２２０ｎｍ）

[0263] 結晶化例（実施例Ａ－１６のＫ塩）

実施例化合物Ａ－１６（０．５ｇ）をエタノール（５．０ｍＬ）に溶解させ、氷冷下にて１ｍｏｌ／Ｌ　ＫＯＨ水溶液（１．０６ｍＬ）を添加した。室温で１０分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去することにより実施例Ａ－１６のＫ塩の固体（０．５３９ｇ）を得た。この固体（０．０５０ｇ）を酢酸イソブチル（０．２ｍＬ）に溶解させ、室温で２日間撹拌した。析出した固体を濾取し室温にて減圧乾燥することにより結晶（０．０１０ｇ）を得た。

[0264] 実施例Ａ－５３：４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝－５－（２，４－ジメチルフェニルカルバモイル）吉草酸

（Ａ－５３－１）　４，４－ジメチル－２－ペンテン酸

[化99]



２０ｗ／ｗ％ナトリウムエトキシドエタノール溶液（１．０２Ｌ）に、氷冷下で、ジエチルホスホノ酢酸エチル（５１６ｍＬ）を滴下した。氷冷下で１．５時間攪拌した後、氷冷下で、２，２－ジメチルプロピオンアルデヒド（２６０ｍＬ）のテトラヒドロフラン（５１０ｍＬ）溶液を滴下した。室温で３．５時間攪拌した後、氷冷下で４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（８８５ｍＬ）を加えた。室温で終夜攪拌した。反応液に、氷冷下で６Ｎ塩酸（８０２

ｍＬ）を加えた。酢酸エチル（１Ｌ）を加えて分層した。有機層を水（１Ｌ×５）、飽和食塩水（５００ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（２８９ｇ）を粗生成物として得た。

同様に、２，２－ジメチルプロピオンアルデヒド（５０ｍＬ）からも、表題化合物（５４ｇ）を粗生成物として得た。

[0265] （Ａ－５３－２） ４，４－ジメチル吉草酸

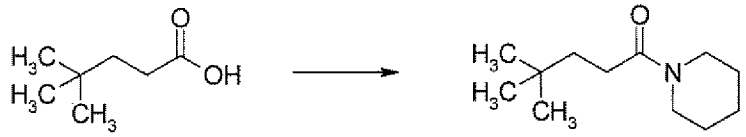
[化100]



４，４－ジメチル－２－ペンテン酸（３４３ｇ）をメタノール／テトラヒドロフラン＝３／１（１５０ｍＬ）とエタノール（１２４０ｍＬ）に混合し、１０ｗ／ｗ％パラジウム－活性炭素（３１ｇ）を加え、常圧水素雰囲気下、室温で１０．５時間攪拌した。１０ｗ／ｗ％パラジウム－活性炭素をろ過した後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（３５４ｇ）を粗生成物として得た。

[0266] （Ａ－５３－３） ４，４－ジメチル－１－ピペリジン－１－イルペンタン－１－オン

[化101]

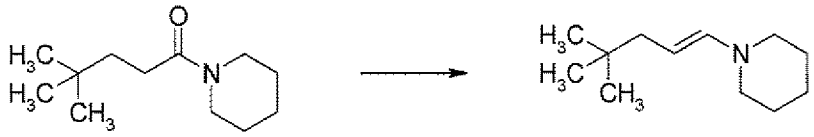


４，４－ジメチル吉草酸（３４８ｇ）とピペリジン（２９１ｍＬ）をＤＭＦ（１．７Ｌ）に混合し、氷冷下で、ＨＯＢｔ・H_2O（４５０ｇ）とＷＳＣ・ＨＣｌ（５６３ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、氷冷下で水（１．７Ｌ）を加え、トルエン（５００ｍＬ，４００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を、１０ｗ／ｖ％炭酸ナトリウム水溶液（１Ｌ）、水（１Ｌ）で順

次洗浄した。減圧濃縮することにより、表題化合物（５０８ｇ）を粗生成物として得た。

[0267] （Ａ－５３－４） １－（４，４－ジメチル－１－ペンテニル）ピペリジン

[化102]



４，４－ジメチル－１－ピペリジン－１－イルペンタン－１－オン（５０８ｇ）をトルエン（１２２０ｍＬ）に混合し、（Ｐｈ$_3$Ｐ）ＩｒＣｌ（ＣＯ）（８０２ｍｇ）を加えた。水冷下、１，１，３，３－テトラメチルジシロキサン（７９５ｍＬ）を滴下し、室温で３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１１７１ｇ）を粗生成物として得た。

[0268] （Ａ－５３－５） ３－（２，２－ジメチルプロピル）－２－ピペリジン－１－イルシクロブタンカルボン酸エチル

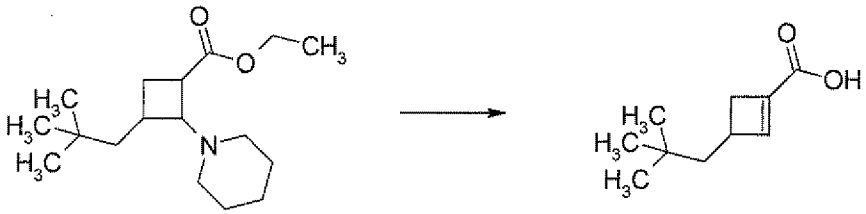
[化103]



１－（４，４－ジメチル－１－ペンテニル）ピペリジン（１１４６ｇ）をアセトニトリル（９１０ｍＬ）に混合し、アクリル酸エチル（５４９ｍＬ）とヒドロキノン（５５３ｍｇ）を加え、９０℃で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１４７０ｇ）を粗生成物として得た。

[0269] （Ａ－５３－６） ３－（２，２－ジメチルプロピル）－１－シクロブテンカルボン酸

[化104]



３－（２，２－ジメチルプロピル）－２－ピペリジン－１－イルシクロブタンカルボン酸エチル（１４７０ｇ）をｐ－トルエンスルホン酸メチル（４１７ｍＬ）に混合し、１０５℃で２時間攪拌した。反応液に水（２１００ｍＬ）を加え、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル／ヘキサン＝１／１（８００ｍＬ）、ヘキサン（６００ｍＬ）で順次洗浄した。水層に、氷冷下で、水酸化カリウム（６６３ｇ）を加え、１００℃で２時間攪拌した。反応液をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル／ヘキサン＝１／１（６００ｍＬ×２）で洗浄した。水層に、氷冷下で濃塩酸（５００ｍＬ）と６Ｎ塩酸（６０６ｍＬ）を加え、酢酸エチル（６００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を水（１Ｌ×２）、飽和食塩水（５００ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（２７８ｇ）を粗生成物として得た。

[0270] （Ａ－５３－７） ３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブタンカルボン酸

[化105]



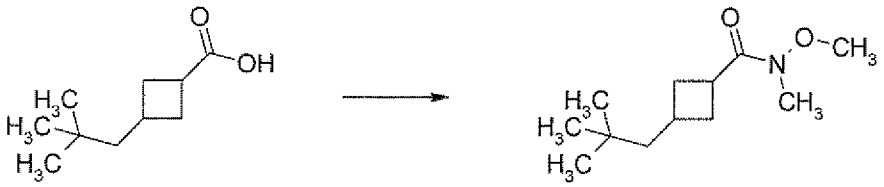
３－（２，２－ジメチルプロピル）－１－シクロブテンカルボン酸（１６３ｇ）をテトラヒドロフラン（１３００ｍＬ）に混合し、５ｗ／ｗ％ロジウム－活性炭素（８．２ｇ）を加え、常圧水素雰囲気下、室温で３５時間攪拌した。５ｗ／ｗ％ロジウム－活性炭素をろ過した後、ろ液を減圧濃縮するこ

とにより、表題化合物（１７５．５６ｇ）を粗生成物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）０．８３（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝５．９５Ｈｚ，２Ｈ），１．６８－１．７８（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．８１－２．９３（ｍ，１Ｈ），１１．９５（ｓ，１Ｈ）

[0271] （Ａ－５３－８） ３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブタンカルボン酸メトキシメチルアミド

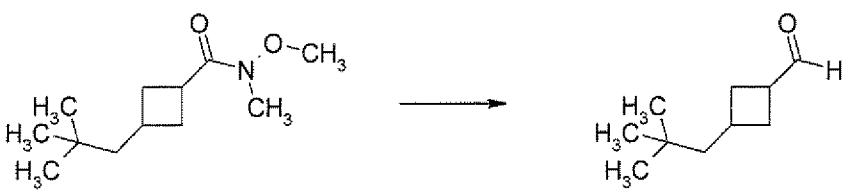
[化106]



３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブタンカルボン酸（７５．２ｇ）をＤＭＦ（６００ｍＬ）に混合し、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（５１．７ｇ）、トリエチルアミン（９２．４ｍＬ）、ＨＯＢｔ・H_2O（８１．２ｇ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（１０１．６ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、水を加え、酢酸エチル／ヘキサン＝１／１で抽出した。有機層を、１Ｎ塩酸、水、１０ｗ／ｖ％炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（９５．２ｇ）を粗生成物として得た。

[0272] （Ａ－５３－９） ３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブタンカルバルデヒド

[化107]

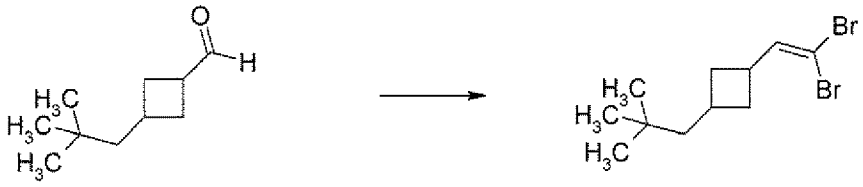


３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブタンカルボン酸メトキシメチ

ルアミド（９５．２ｇ）のトルエン（３３０ｍＬ）溶液に、－７８℃下で、水素化ジイソブチルアルミニウム（１．０Ｍ　トルエン溶液）（４８６ｍＬ）を滴下した。－７８℃で３時間攪拌した後、１．５Ｍ　硫酸（６４８ｍＬ）を氷冷下で滴下した。分層し、水層をトルエンで抽出した。合わせた有機層を、１Ｍ　硫酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、表題化合物を含むろ液をそのまま次工程に用いた。

[0273] （Ａ－５３－１０）　１－（２，２－ジブロモビニル）－３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブタン

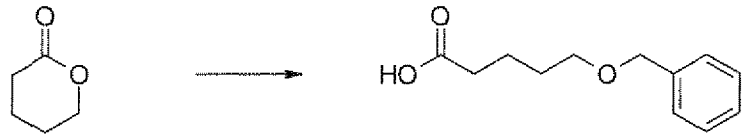
[化108]



四臭化炭素（２０５ｇ）の塩化メチレン（６００ｍＬ）溶液に、氷冷下で、トリフェニルホスフィン（３２５ｇ）の塩化メチレン（３５０ｍＬ）溶液を滴下した。氷冷下で４５分間攪拌後、氷冷下で、３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブタンカルバルデヒドのトルエン溶液を滴下した。氷冷下で１時間攪拌後、１０ｗ／ｖ％炭酸ナトリウム水溶液（６６０ｍＬ）を氷冷下滴下し、析出していた固体をろ過した。ろ液を分層した後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルを加え、室温で攪拌した。硫酸ナトリウムとシリカゲルをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。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）で精製することにより、表題化合物（１２０．３３ｇ）を得た。

[0274] （Ａ－５３－１１）　５－ベンジルオキシ吉草酸

[化109]

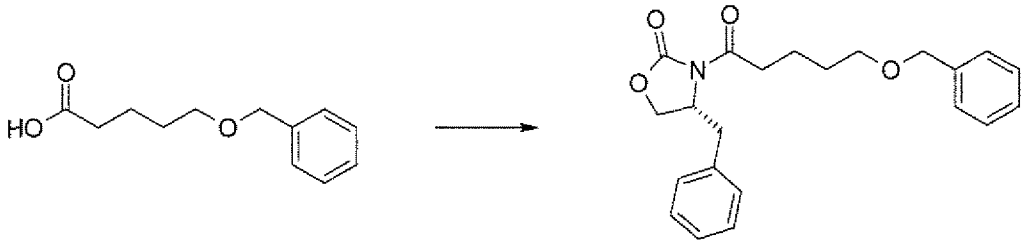


δ－バレロラクトン（５０ｇ）をトルエン（５００ｍＬ）に混合し、水酸化カリウム（１５８ｇ）とベンジルブロミド（１７８ｍＬ）を加えた。１２５℃で終夜攪拌した。反応液に、氷冷下で水（３５０ｍＬ）を加えた後、分層した。水層をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１５０ｍＬ×３）で洗浄した。得られた水層に、氷冷下で濃塩酸（７５ｍＬ）と６Ｎ塩酸（４０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２５０ｍＬ、１００ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（７９．２ｇ）を粗生成物として得た。

同様に、δ－バレロラクトン（５ｇ）からも、表題化合物（８．７７ｇ）を粗生成物として得た。

[0275] （Ａ－５３－１２） （Ｒ）－４－ベンジル－３－（５－ベンジルオキシペンタノイル）オキサゾリジン－２－オン

[化110]

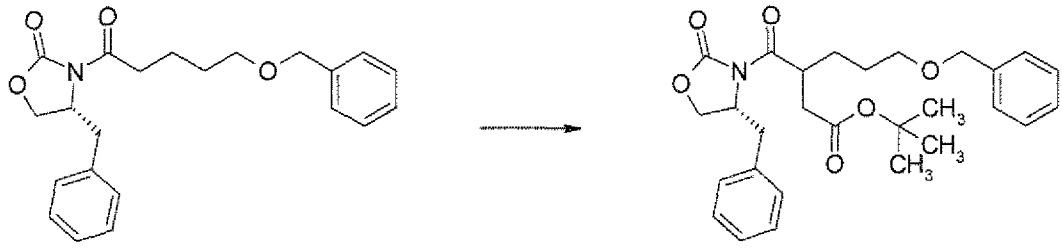


５－ベンジルオキシ吉草酸（８７．９７ｇ）と（Ｒ）－４－ベンジル－２－オキサゾリジノン（７４．８ｇ）をクロロホルム（８８０ｍＬ）に混合し、４－ジメチルアミノピリジン（５１．５ｇ）とＷＳＣ・ＨＣｌ（８５ｇ）を加え、室温で２．５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル（３６０ｍＬ）を加えた。２Ｎ塩酸（２１１ｍＬ）と水（１００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１８０ｍＬ）で抽出した。有機層を、２Ｎ塩酸（１０５ｍＬ）

、水（９０ｍＬ）、飽和重曹水（９０ｍＬ×２）、飽和食塩水（９０ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮し、表題化合物（１４８ｇ）を粗生成物として得た。

[0276] （Ａ－５３－１３） ３－（（Ｒ）－４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－カルボニル）－６－ベンジルオキシヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル

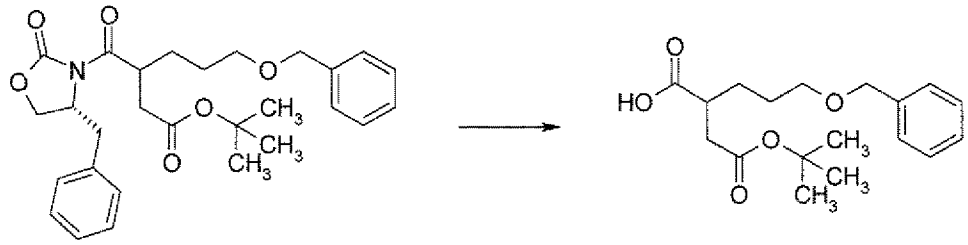
[化111]



（Ｒ）－４－ベンジル－３－（５－ベンジルオキシペンタノイル）オキサゾリジン－２－オン（１３２ｇ）のテトラヒドロフラン（６６０ｍＬ）溶液を、－７８℃で、ヘキサメチルジシラザンナトリウム（１．９Ｍテトラヒドロフラン溶液）（７０２ｍＬ）とテトラヒドロフラン（６６０ｍＬ）の混合液に滴下した。－４０℃まで昇温した。－７８℃で、ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（８５ｍＬ）を滴下した。－３６℃まで昇温した。氷冷下で、Ｎ，Ｎ，Ｎ’－トリメチルエチレンジアミン（３３ｍＬ）を滴下した。その後、水（５３０ｍＬ）とヘキサン（６６０ｍＬ）を加え分層した。有機層を、２０ｗ／ｖ％クエン酸水溶液（６６０ｍＬ×３）、水（６６０ｍＬ）、飽和重曹水（６６０ｍＬ）、飽和食塩水（６６０ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１９６ｇ）を粗生成物として得た。

[0277] （Ａ－５３－１４） ２－（３－ベンジルオキシプロピル）コハク酸４－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

[化112]



水酸化リチウム一水和物（２５．８ｇ）をテトラヒドロフラン（６９４ｍＬ）と水（５２２ｍＬ）に混合し、氷冷下で、３０ｗ／ｗ％過酸化水素水（１３９ｍＬ）を滴下した。３０分間攪拌した後、氷冷下で、３－（（Ｒ）－４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－カルボニル）－６－ベンジルオキシヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７２．７３ｇ）のテトラヒドロフラン（３４７ｍＬ）溶液を滴下した。３時間攪拌した後、反応液に、氷冷下で亜硫酸水素ナトリウム（２０６ｇ）水溶液（７９４ｍＬ）を滴下し、ヘキサンを加え分層した。水層をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（５００ｍＬ×２）で洗浄した。水層に、２５ｗ／ｖ％硫酸水素カリウム（２００ｍＬ）、酢酸エチル（５００ｍＬ）、２５ｗ／ｖ％硫酸水素カリウム（４７０ｍＬ）を加え分層した。水層を酢酸エチル（１７０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（８０ｇ）を粗生成物として得た。キラルカラムを用いて分析したところ、得られた表題化合物の保持時間は１３．４分であり、このときの光学純度は９４．１％ｅｅであった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；ＨＰＬＣシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ　Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ

カラム；ダイセル　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－３Ｒ　０．４６ｃｍφ×１５ｃｍ

カラム温度；４０℃

移動相；（Ａ液）１０ｍＭ　リン酸塩緩衝液（ｐＨ＝２．６）、（Ｂ液）アセトニトリル

移動相の組成；Ａ液：Ｂ液＝５５：４５

流速；０．５ｍＬ／分

検出；ＵＶ（２２０ｎｍ）

[0278] （Ａ－５３－１５）　６－ベンジルオキシ－３－（メトキシメチルカルバモイル）ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル

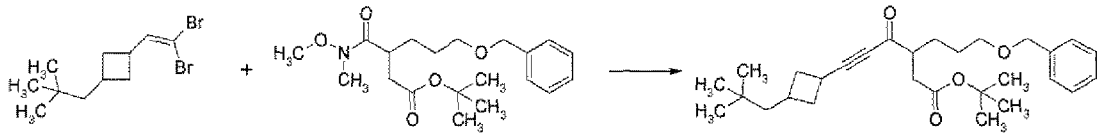
[化113]



２－（３－ベンジルオキシプロピル）コハク酸４－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（８０ｇ）とトリエチルアミン（４８．４ｍＬ）をＤＭＦ（４００ｍＬ）に混合し、氷冷下で、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（３１．５ｇ）、ＨＯＢｔ・H_2O（４５．６ｇ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（５７．１ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、水（４００ｍＬ）を加え、ヘキサン（４８０ｍＬ）で抽出した。水層をヘキサン（４８０ｍＬ、２４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、１０ｗ／ｖ％炭酸ナトリウム水溶液（２４０ｍＬ×３）、１０ｗ／ｖ％硫酸水素カリウム水溶液（２４０ｍＬ）、水（２４０ｍＬ）、飽和食塩水（２４０ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（８４．１ｇ）を粗生成物として得た。

[0279] （Ａ－５３－１６）　３－（３－ベンジルオキシプロピル）－６－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕－４－オキソ－５－ヘキシン酸ｔｅｒｔ－ブチル

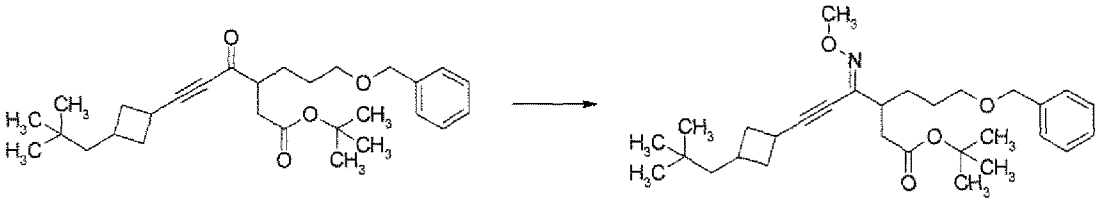
[化114]



１－（２，２－ジブロモビニル）－３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブタン（５ｇ）をテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に混合し、－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（１．６５Ｍヘキサン溶液）（２０．５ｍＬ）を滴下した。氷冷下で３０分間攪拌した後、６－ベンジルオキシ－３－（メトキシメチルカルバモイル）ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．１３ｇ）のテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）溶液を滴下した。氷冷下で、２０分間攪拌した後、反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／２０）で精製することにより、表題化合物（３．４５ｇ）を得た。

[0280] （Ａ－５３－１７） ３－（３－ベンジルオキシプロピル）－６－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕－４－メトキシイミノ－５－ヘキシン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化115]

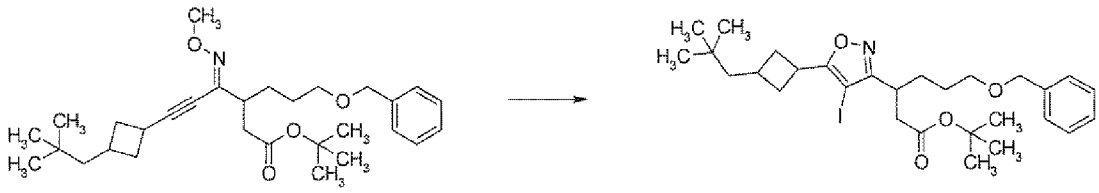


３－（３－ベンジルオキシプロピル）－６－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕－４－オキソ－５－ヘキシン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．４４ｇ）をメタノール（３５ｍＬ）に混合し、硫酸ナトリウム（２．１５ｇ）、ピリジン（３．５ｍＬ）、Ｏ－メチルヒドロキシルアンモニウムクロリド（１．２６ｇ）を加えた。室温で終夜攪拌した後、ろ過し、ろ液を減

圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にシリカゲル（５ｇ）を加え、室温で１０分間攪拌した。シリカゲルをろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（３．３８ｇ）を粗生成物として得た。

[0281] （Ａ－５３－１８） ６－ベンジルオキシ－３－｛５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル｝ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル

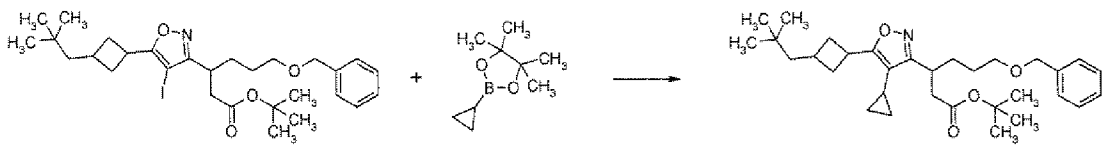
[化116]



３－（３－ベンジルオキシプロピル）－６－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕－４－メトキシイミノ－５－ヘキシン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．３７ｇ）を塩化メチレン（７０ｍＬ）の混合し、氷冷下で、一塩化ヨウ素（１Ｍ塩化メチレン溶液）（７．６６ｍＬ）を加えた。氷冷下で１時間攪拌した後、亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（４．２１ｇ）を粗生成物として得た。

[0282] （Ａ－５３－１９） ６－ベンジルオキシ－３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル〕ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化117]

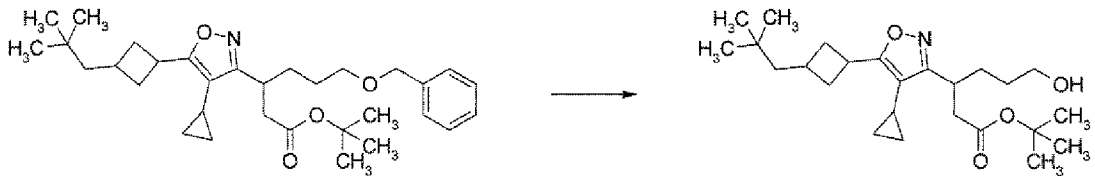


６－ベンジルオキシ－３－｛５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シ

クロブチル〕－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル｝ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．２０ｇ）と２－シクロプロピル－４，４，５，５－テトラメチル－〔１，３，２〕ジオキサボロラン（２．３４ｇ）とリン酸三カリウム（５．９２ｇ）をＤＭＦ（９０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）に混合した後、アルゴンガスでバブリングした。$PdCl_2(PPh_3)_2$（７３４ｍｇ）を加え、８０℃で１時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、ろ過した。分層し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過し、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／２５）で精製することにより、表題化合物（９８０ｍｇ）を得た。またこの時、不純物と表題化合物の混合物（１．２４ｇ）も得た。

[0283] （Ａ－５３－２０） ３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル〕－６－ヒドロキシヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化118]



６－ベンジルオキシ－３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル〕ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９８０ｍｇ）をメタノール（１０ｍＬ）とテトラヒドロフラン（３ｍＬ）に混合し、７．５ｗ／ｗ％パラジウム－活性炭素（２００ｍｇ）を加え、常圧水素雰囲気下、室温で５時間攪拌した。触媒交換を行い、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。７．５ｗ／ｗ％パラジウム－活性炭素をろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／１０→１／４）で精製することにより、表題化合物（７００ｍｇ）を得た。

また、前記工程で得られた不純物を含む６－ベンジルオキシ－３－｛４－

シクロプロピルー５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾールー３－イル〕ヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２４ｇ）を同様の条件に付し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物（７５９ｍｇ）を得た。

[0284] （Ａ－５３－２１） ３－｛４－シクロプロピルー５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾールー３－イル｝アジピン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

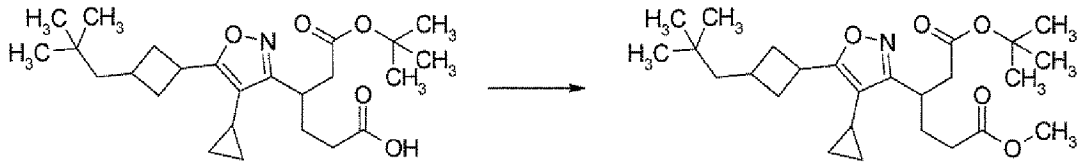
[化119]



３－｛４－シクロプロピルー５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾールー３－イル〕－６－ヒドロキシヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４２ｇ）をアセトニトリル（２８ｍＬ）と０．１Ｍリン酸バッファー（１４ｍＬ）に混合し、室温で、２，２，６，６－テトラメチルー１－ピペリジニルオキシ ラジカル（ＴＥＭＰＯ）（１５９ｍｇ）と亜塩素酸ナトリウム（１．１５ｇ）を加えた。氷冷下で、次亜塩素酸ナトリウム溶液（２８ｍＬ）を滴下した。２時間攪拌した後、リン酸水素二ナトリウム（１２水和物）（７１６ｍｇ）とリン酸二水素ナトリウム（２水和物）（３１２ｍｇ）を加えた。室温で５０分間攪拌した後、氷冷下で、２０ｗ／ｖ％チオ硫酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を、５ｗ／ｖ％クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１．４５ｇ）を粗生成物として得た。

[0285] （Ａ－５３－２２） ３－｛４－シクロプロピルー５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾールー３－イル｝アジピン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル ６－メチルエステル

[化120]

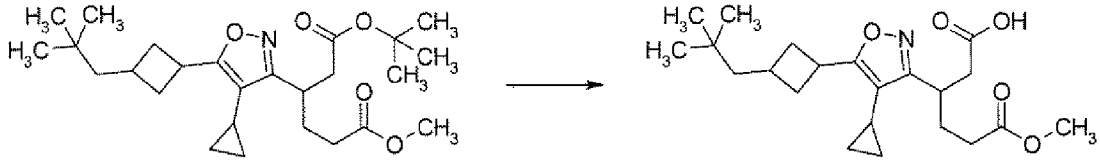


３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝アジピン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１００ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍＬ）に混合し、氷冷下で、ヨウ化メチル（０．０２８７ｍＬ）と炭酸カリウム（４１．５ｍｇ）を加えた。室温で１時間攪拌した後、氷冷下で５ｗ／ｖ％硫酸水素カリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１１０ｍｇ）を粗生成物として得た。

３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝アジピン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．３５ｇ）をＤＭＦ（１１ｍＬ）に混合し、氷冷下で、ヨウ化メチル（０．３８８ｍＬ）と炭酸カリウム（５５９ｍｇ）を加えた。室温で１時間攪拌した後、氷冷下で水を加えた。上記で得られた表題化合物３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル〕アジピン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　６－メチルエステル（１１０ｍｇ）を合わせてトルエンで抽出した後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１．５３ｇ）を粗生成物として得た。

[0286] （Ａ－５３－２３）　３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝アジピン酸６－メチルエステル

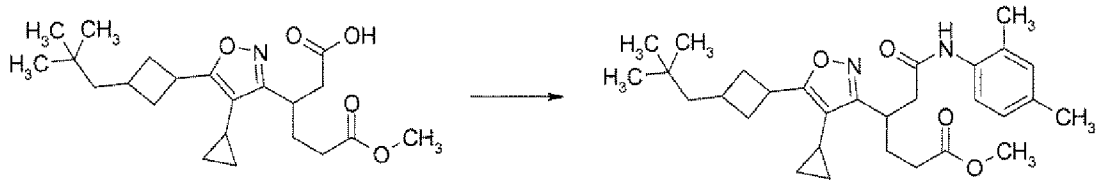
[化121]



３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝アジピン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　６－メチルエステル（１．５０ｇ）をクロロホルム（１５ｍＬ）に混合し、氷冷下で、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、その後トルエンで２回共沸することにより、表題化合物（１．４３ｇ）を粗生成物として得た。

[0287] （Ａ－５３－２４）　４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝－５－（２，４－ジメチルフェニルカルバモイル）吉草酸メチル

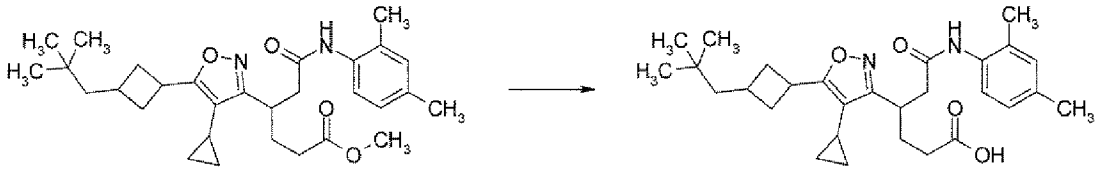
[化122]



３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝アジピン酸６－メチルエステル（１００ｍｇ）と２，４－ジメチルフェニルアミン（０．０３７９ｍＬ）をＤＭＦ（１ｍＬ）に混合し、氷冷下で、トリエチルアミン（０．０３５４ｍＬ）、ＨＯＢｔ・H_2O（４７ｍｇ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（５８．８ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、氷冷下で飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／４）で精製することにより、表題化合物（１１５ｍｇ）を得た。

[0288] （Ａ－５３－２５）　４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝－５－（２，４－ジメチルフェニルカルバモイル）吉草酸

[化123]



４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝－５－（２，４－ジメチルフェニルカルバモイル）吉草酸メチル（１１５ｍｇ）を酢酸（１．２ｍＬ）に混合し、１０℃で４７ｗ／ｖ％臭化水素酸（０．６ｍＬ）を加えた。室温で攪拌した後、更に６０℃で攪拌した。反応液に、氷冷下で酢酸ナトリウム（４９２ｍｇ）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取クロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール／クロロホルム／酢酸＝１／２０／０．０５）で精製することにより、表題化合物（１０９ｍｇ）を得た。キラルカラムを用いて分析したところ、得られた表題化合物の保持時間は２４．７分であり、このときの光学純度は９４．９％ｅｅであった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；ＨＰＬＣシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ　Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ

カラム；ダイセル　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－３Ｒ　０．４６ｃｍφ×１５ｃｍ

カラム温度；４０℃

移動相；（Ａ液）１０ｍＭ　リン酸塩緩衝液（ｐＨ＝２．６）、（Ｂ液）アセトニトリル

移動相の組成；Ａ液：Ｂ液＝６０：４０から２０分間かけてＡ液：Ｂ液＝３

０：７０まで一定の割合で組成を変化させた後、Ａ液：Ｂ液＝３０：７０で５分間保持した。その後、Ａ液：Ｂ液＝３０：７０から１分間かけてＡ液：Ｂ液＝６０：４０まで組成を変化させた後、Ａ液：Ｂ液＝６０：４０で４分間保持した。

流速；０．５ｍＬ／分

検出；ＵＶ（２２０ｎｍ）

[0289] 実施例Ａ－７９：５－（４－クロロ－２－メチルフェニルカルバモイル）－４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝吉草酸

[0290] （Ａ－７９－１） ５－（４－クロロ－２－メチルフェニルカルバモイル）－４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝吉草酸メチル

[化124]



３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝アジピン酸６－メチルエステル（１００ｍｇ）と４－クロロ－２－メチルフェニルアミン（４３．５ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍＬ）に混合し、氷冷下で、ＨＯＢｔ・H_2O（４７ｍｇ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（５８．８ｍｇ）を加えた。室温で攪拌した後、７０℃で攪拌した。反応液に、氷冷下で飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／４）で精製することにより、表題化合物（７２．８ｍｇ）を得た。

[0291] （Ａ－７９－２） ５－（４－クロロ－２－メチルフェニルカルバモイル）－４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）

シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝吉草酸

[化125]



５－（４－クロロ－２－メチルフェニルカルバモイル）－４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝吉草酸メチル（７２．５ｍｇ）を酢酸（０．７２５ｍＬ）に混合し、室温で４８ｗ／ｖ％臭化水素酸（０．３６３ｍＬ）を加えた。６０℃で攪拌した後、反応液に、氷冷下で酢酸ナトリウム（２８７ｍｇ）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取クロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール／クロロホルム／酢酸＝１／２０／０．０５）で精製することにより、表題化合物（４９．１ｍｇ）を得た。比旋光度を測定した結果、［α］$_D^{25}$＝＋３２．０°（ｃ＝１．００、メタノール）であった。また、キラルカラムを用いて分析したところ、得られた表題化合物の保持時間は２６．８分であり、このときの光学純度は９４．８％ｅｅであった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；ＨＰＬＣシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ　Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ

カラム；ダイセル　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－３Ｒ　０．４６ｃｍφ×１５ｃｍ

カラム温度；４０℃

移動相；（Ａ液）１０ｍＭ　リン酸塩緩衝液（ｐＨ＝２．６）、（Ｂ液）アセトニトリル

移動相の組成；Ａ液：Ｂ液＝６０：４０から２０分間かけてＡ液：Ｂ液＝３０：７０まで一定の割合で組成を変化させた後、Ａ液：Ｂ液＝３０：７０で

５分間保持した。その後、Ａ液：Ｂ液＝３０：７０から１分間かけてＡ液：Ｂ液＝６０：４０まで組成を変化させた後、Ａ液：Ｂ液＝６０：４０で４分間保持した。

流速；０．５ｍＬ／分

検出；ＵＶ（２２０ｎｍ）

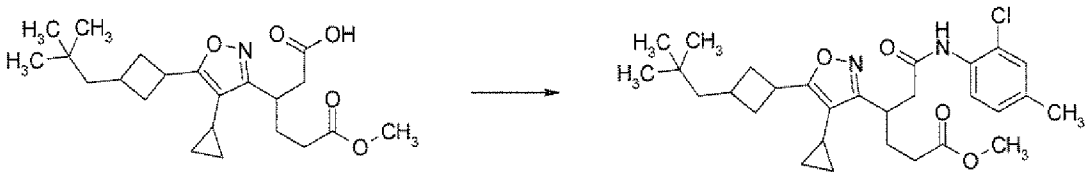
[0292] 結晶化例（実施例Ａ－７９）

実施例化合物Ａ－７９（０．１ｇ）をアセトニトリル（０．５ｍＬ）に溶解させた。この溶液を開放下室温で溶媒を揮発させ結晶を得た。

[0293] 実施例Ａ－５８：５－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝吉草酸

[0294] （Ａ－５８－１） ５－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝吉草酸メチル

[化126]

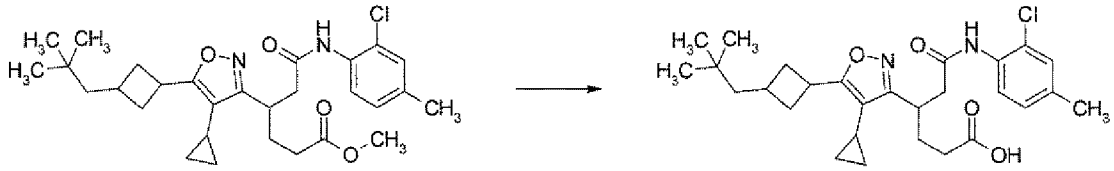


３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝アジピン酸６－メチルエステル（１００ｍｇ）と２－クロロ－４－メチルフェニルアミン（０．０３７７ｍＬ）をＤＭＦ（１ｍＬ）に混合し、氷冷下で、トリエチルアミン（０．０３５４ｍＬ）、ＨＯＢｔ・H_2O（４７ｍｇ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（５８．８ｍｇ）を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液に、氷冷下で飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、１Ｎ塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／８）で精製することにより、表題化合物（６３．３ｍｇ）

を得た。

[0295] （Ａ－５８－２） ５－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝吉草酸

[化127]



５－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝吉草酸メチル（６３．３ｍｇ）を酢酸（０．６ｍＬ）に混合し、１０℃で４８ｗ／ｖ％臭化水素酸（０．３ｍＬ）を加えた。室温で攪拌した後、５０℃で攪拌した。反応液に、氷冷下で酢酸ナトリウム（２５０ｍｇ）と水を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取クロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール／クロロホルム／酢酸＝１／２０／０．１）で精製することにより、表題化合物（５６．７ｍｇ）を得た。比旋光度を測定した結果、［α］$_D^{25}$＝＋２０．６°（ｃ＝１．００、メタノール）であった。また、キラルカラムを用いて分析したところ、得られた表題化合物の保持時間は２６．４分であり、そのときの光学純度は９５．９％ｅｅであった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；ＨＰＬＣシステム 島津製作所 高速液体クロマトグラフ Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ

カラム；ダイセル ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ－３Ｒ ０．４６ｃｍφ×１５ｃｍ

カラム温度；４０℃

移動相；（Ａ液）１０ｍＭ リン酸塩緩衝液（ｐＨ＝２．６）、（Ｂ液）ア

セトニトリル

移動相の組成；Ａ液：Ｂ液＝６０：４０から２０分間かけてＡ液：Ｂ液＝３０：７０まで一定の割合で組成を変化させた後、Ａ液：Ｂ液＝３０：７０で５分間保持した。その後、Ａ液：Ｂ液＝３０：７０から１分間かけてＡ液：Ｂ液＝６０：４０まで組成を変化させた後、Ａ液：Ｂ液＝６０：４０で４分間保持した。

流速；０．５ｍＬ／分

検出；ＵＶ（２２０ｎｍ）

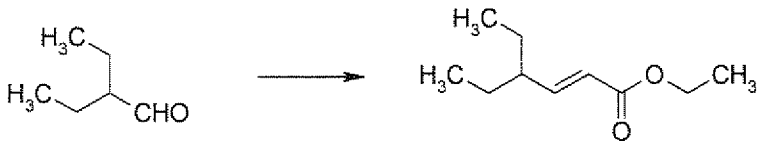
[0296] 結晶化例（実施例Ａ－５８）

実施例化合物Ａ－５８（０．１ｇ）を酢酸イソブチル（０．３ｍＬ）に６０℃で溶解させた後、ヘプタン（０．９ｍＬ）を加えた。この混合液を４０℃で１．５時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。析出した固体を濾取し室温にて減圧乾燥することにより結晶（０．０６３ｇ）を得た。

[0297] 実施例Ａ－７５：４－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－３－｛４－シクロプロピル－５－［３－（２－エチルブチル）シクロブチル］イソオキサゾール－３－イル｝ブタン酸

[0298] （Ａ－７５－１） ４－エチル－２－ヘキセン酸エチル

[化128]

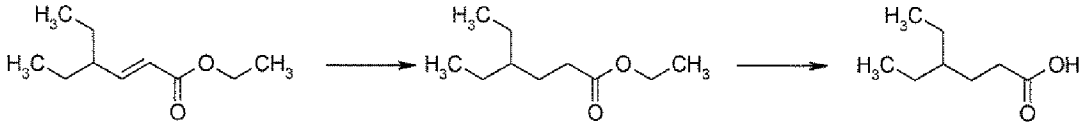


カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３５．５ｇ）をテトラヒドロフラン（４００ｍＬ）に懸濁させ、氷冷下で、ジエチルホスホノ酢酸エチル（６２．８ｍＬ）のテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）溶液を滴下した。室温で３０分間攪拌した後、氷冷下で、２－エチルブチルアルデヒド（３７ｍＬ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液を滴下した。室温で９０分間攪拌した後、水（１００ｍＬ）を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水／飽和食塩水＝１／１（２００ｍＬ）、飽和食塩水（１００ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸

ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（５５．３ｇ）を粗生成物として得た。

[0299] （Ａ－７５－２） ４－エチルヘキサン酸

[化129]



４－エチル－２－ヘキセン酸エチル（５５．３ｇ）をテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）とエタノール（１５０ｍＬ）に溶解させ、５ｗ／ｗ％パラジウム－活性炭素（５．５ｇ）を加え、常圧水素雰囲気下、室温で３．５時間攪拌した。５ｗ／ｗ％パラジウム－活性炭素をセライトろ過した後、ろ液に４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１１１ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液をヘキサンで洗浄した後、水層に４Ｎ塩酸（１１３ｍＬ）を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水／飽和食塩水＝１／１（３００ｍＬ）、飽和食塩水（１５０ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（４７．０ｇ）を粗生成物として得た。

[0300] （Ａ－７５－３） ４－エチル－１－ピペリジン－１－イルヘキサン－１－オン

[化130]

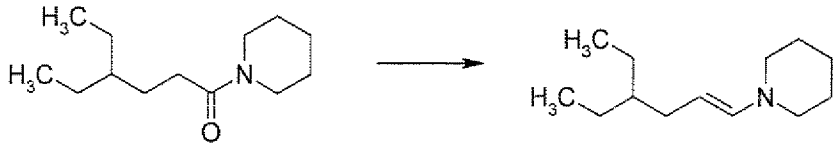


４－エチルヘキサン酸（４７．０ｇ）をＤＭＦ（１９０ｍＬ）に溶解させ、ピペリジン（３４．０ｍＬ）、ＨＯＢｔ・H_2O（５２．７ｇ）とＷＳＣ・ＨＣｌ（６６．１ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、氷冷下で酢酸エチル（３００ｍＬ）と１Ｎ塩酸（１００ｍＬ）を加え、分層した。有機層を飽和重曹水（１５０ｍＬ×２）、飽和食塩水（１００ｍＬ×２）で順次

洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（５９．８ｇ）を粗生成物として得た。

[0301] （Ａ－７５－４） １－（４－エチル－１－ヘキセニル）ピペリジン

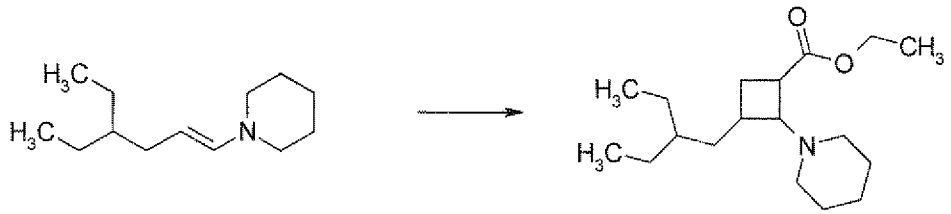
[化131]



４－エチル－１－ピペリジン－１－イルヘキサン－１－オン（５９．８ｇ）をトルエン（５００ｍＬ）に溶解させ、（Ph_3P）ＩｒＣｌ（ＣＯ）（９５．９ｍｇ）を加えた。水冷下、１，１，３，３－テトラメチルジシロキサン（８２．３ｍＬ）を加え、水冷下で３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、表題化合物（９８．１ｇ）を粗生成物として得た。

[0302] （Ａ－７５－５） ３－（２－エチルブチル）－２－ピペリジン－１－イルシクロブタンカルボン酸エチル

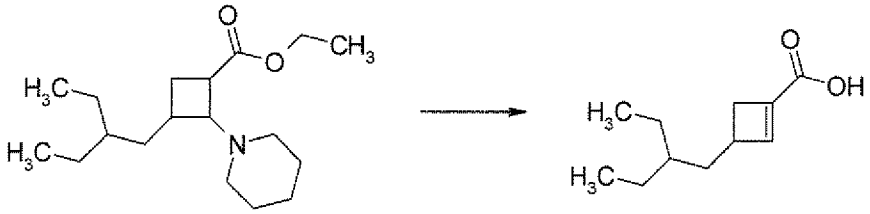
[化132]



１－（４－エチル－１－ヘキセニル）ピペリジン（９８．１ｇ）をアセトニトリル（７０ｍＬ）に混合し、アクリル酸エチル（５３．０ｍＬ）とヒドロキノン（２７１ｍｇ）を加え、１００℃で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１３２ｇ）を粗生成物として得た。

[0303] （Ａ－７５－６） ３－（２－エチルブチル）－１－シクロブテンカルボン酸

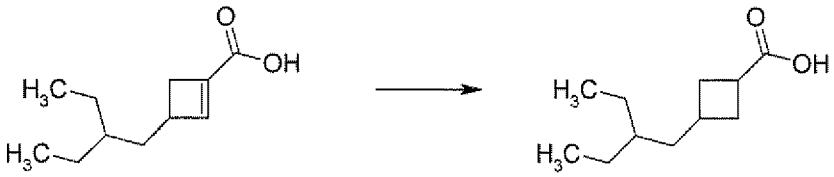
[化133]



３－（２－エチルブチル）－２－ピペリジン－１－イルシクロブタンカルボン酸エチル（１３２ｇ）をｐ－トルエンスルホン酸メチル（４１．０ｍＬ）に混合し、１００℃で３．５時間攪拌した。反応液に水（７０ｍＬ）を加え、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル／ヘプタン＝１／１（１２０ｍＬ）で洗浄した。水層に、８Ｎ水酸化カリウム水溶液（１４０ｍＬ）を加え、１０５℃で３時間攪拌した。反応液をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１５０ｍＬ）で洗浄し、その後、有機層を水（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた水層に氷冷下で濃塩酸（１０５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を水（１００ｍＬ）、飽和食塩水（１００ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（３９．０ｇ）を粗生成物として得た。

[0304] （Ａ－７５－７） ３－（２－エチルブチル）シクロブタンカルボン酸

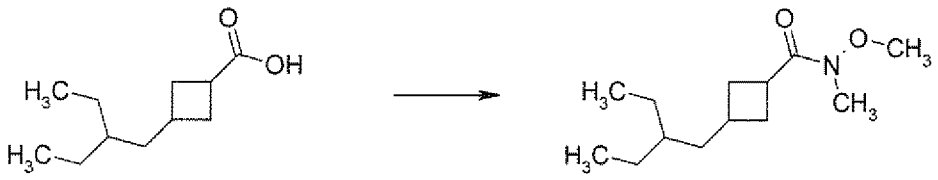
[化134]



３－（２－エチルブチル）－１－シクロブテンカルボン酸（３９．０ｇ）をテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）に溶解させ、５ｗ／ｗ％パラジウム－活性炭素（５．５ｇ）を加え、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。５ｗ／ｗ％パラジウム－活性炭素をセライトろ過した後、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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／４→１／２）で精製することにより、表題化合物（２５．２ｇ）を得た。

[0305] （Ａ－７５－８） ３－（２－エチルブチル）シクロブタンカルボン酸メトキシメチルアミド

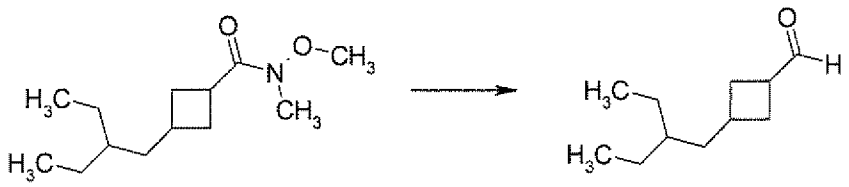
[化135]



３－（２－エチルブチル）シクロブタンカルボン酸（１０．０ｇ）をクロロホルム（１００ｍＬ）に混合し、氷冷下で、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（６．３６ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１．３ｍＬ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（１２．５ｇ）と４－ジメチルアミノピリジン（７．９６ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、氷冷下で６Ｎ塩酸（４０ｍＬ）を加え、分層した。有機層を１Ｎ塩酸（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）、飽和重曹水（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１３．２ｇ）を粗生成物として得た。

[0306] （Ａ－７５－９） ３－（２－エチルブチル）シクロブタンカルバルデヒド

[化136]

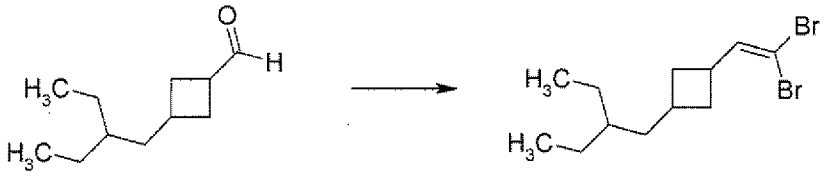


３－（２－エチルブチル）シクロブタンカルボン酸メトキシメチルアミド（１３．２ｇ）の塩化メチレン（３５ｍＬ）溶液に、－７８℃下で、水素化ジイソブチルアルミニウム（１．０Ｍ 塩化メチレン溶液）（７６．０ｍＬ）を滴下した。－７８℃で２．５時間攪拌した後、１Ｍ 硫酸を滴下した。氷冷下で２０分間攪拌した後、分層し、水層を塩化メチレン（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、０．５Ｎ 硫酸（５０ｍＬ×２）、水（

５０ｍＬ）、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、表題化合物を含むろ液をそのまま次工程に用いた。

[0307] （Ａ－７５－１０） １－（２，２－ジブロモビニル）－３－（２－エチルブチル）シクロブタン

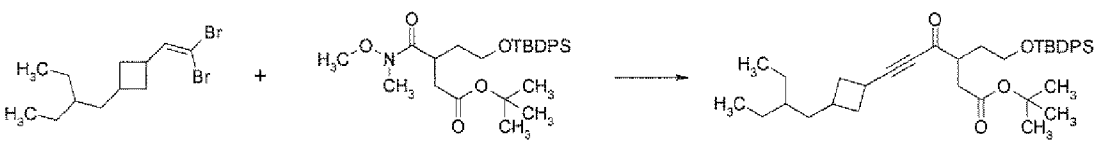
[化137]



四臭化炭素（２７．０ｇ）の塩化メチレン（２７ｍＬ）溶液に、氷冷下で、トリフェニルホスフィン（４２．８ｇ）の塩化メチレン（８５ｍＬ）溶液を滴下した。氷冷下で２０分間攪拌後、氷冷下で、３－（２－エチルブチル）シクロブタンカルバルデヒドの塩化メチレン溶液を滴下した。氷冷下で４０分間攪拌後、飽和重曹水（２５０ｍＬ）を滴下し、分層した。有機層を水（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣に、ヘキサン／クロロホルム＝１／１（１００ｍＬ）、シリカゲル（５０ｇ）、ヘキサン（３００ｍＬ）を順次加えた後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣にヘキサン（３００ｍＬ）を加え、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、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）で精製することにより、表題化合物（９．７８ｇ）を得た。

[0308] （Ａ－７５－１１） ３－〔２－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）エチル〕－６－〔３－（２－エチルブチル）シクロブチル〕－４－オキソ－５－ヘキシン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化138]

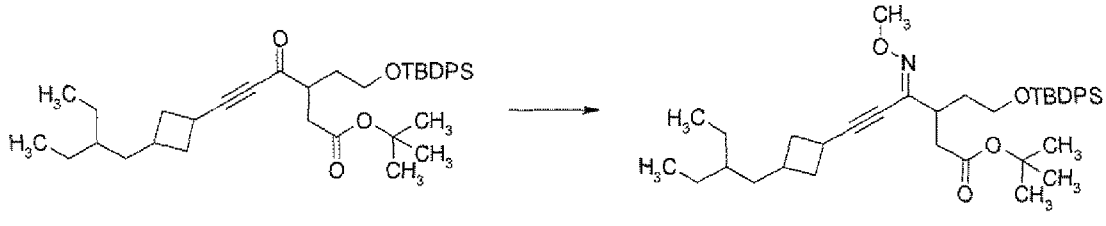


１－（２，２－ジブロモビニル）－３－（２－エチルブチル）シクロブタ

ン（９．７８ｇ）をテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に混合し、－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（１．６５Ｍヘキサン溶液）（３９ｍＬ）を滴下した。自然昇温で攪拌した後、氷冷下で、５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－メトキシメチルカルバモイル吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０．６ｇ）のテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）溶液を滴下した。氷冷下で、２時間攪拌した後、反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１５０ｍＬ、１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（７５ｍＬ）、飽和食塩水（７５ｍＬ、５０ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／４０→１／３０→１／２０）で精製することにより、表題化合物（９．７０ｇ）を得た。

[0309] （Ａ－７５－１２） ３－〔２－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）エチル〕－６－〔３－（２－エチルブチル）シクロブチル〕－４－メトキシイミノ－５－ヘキシン酸ｔｅｒｔ－ブチル

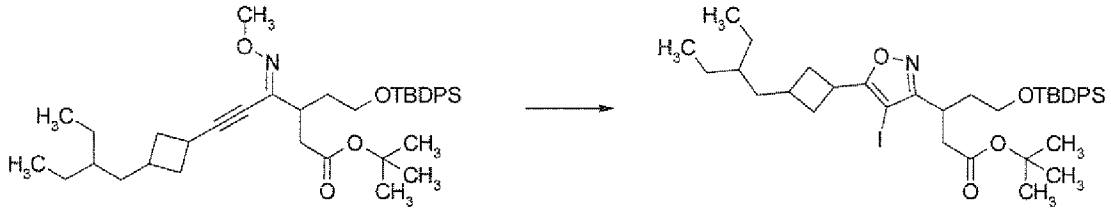
[化139]



３－〔２－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）エチル〕－６－〔３－（２－エチルブチル）シクロブチル〕－４－オキソ－５－ヘキシン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９．７０ｇ）をメタノール（７０ｍＬ）に混合し、硫酸ナトリウム（４．５７ｇ）、ピリジン（７．０ｍＬ）、Ｏ－メチルヒドロキシルアンモニウムクロリド（２．６９ｇ）を加えた。室温で終夜攪拌した後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／３０→１／２０）で精製することにより、表題化合物（７．８５ｇ）を得た。

[0310] （Ａ－７５－１３） ５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－｛５－〔３－（２－エチルブチル）シクロブチル〕－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル｝吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

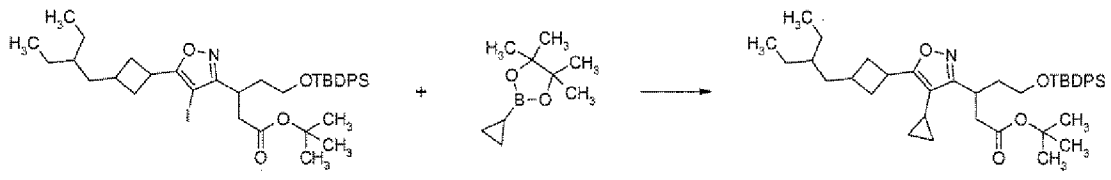
[化140]



３－〔２－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）エチル〕－６－〔３－（２－エチルブチル）シクロブチル〕－４－メトキシイミノ－５－ヘキシン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．５０ｇ）をアセトニトリル（６０ｍＬ）に混合し、氷冷下で、ヨウ素（７．５４ｇ）を加えた。４．５時間攪拌した後、氷冷下で、５ｗ／ｖ％チオ硫酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）、酢酸エチル（２００ｍＬ）、５ｗ／ｖ％チオ硫酸ナトリウム水溶液（７５ｍＬ、１５０ｍＬ）を加え、分層した。有機層を、飽和重曹水／飽和食塩水＝１／１（１００ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／５０→１／４０→１／２０）で２回精製することにより、表題化合物（７．１ｇ）を得た。

[0311] （Ａ－７５－１４） ５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２－エチルブチル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化141]

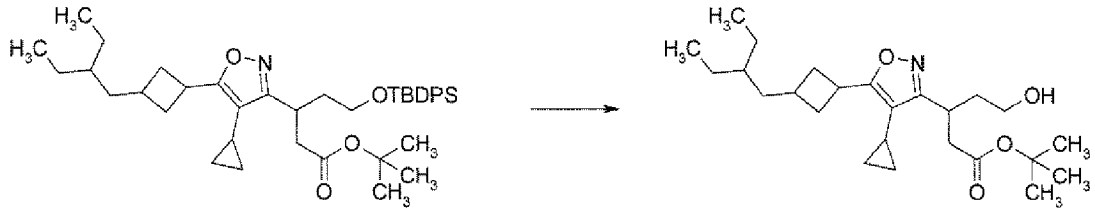


５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－｛５－〔３－

（２－エチルブチル）シクロブチル〕－４－ヨードイソオキサゾール－３－イル｝吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．９６ｇ）、２－シクロプロピル－４，４，５，５－テトラメチル－〔１，３，２〕ジオキサボロラン（１．６８ｇ）、リン酸三カリウム（５．６６ｇ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（４６８ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（５０ｍＬ）に混合し、８０℃で５時間撹拌した。反応液に、室温で酢酸エチル（５０ｍＬ）とセライトを加え、ろ過した。固体を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で洗浄した後、ろ液を、水／飽和食塩水＝１／１（１００ｍＬ×２）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過し、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／５０→１／４０→１／３０→１／２０）で精製することにより、表題化合物（２．８６ｇ）を得た。

[0312] （Ａ－７５－１５） ３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２－エチルブチル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝－５－ヒドロキシ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化142]

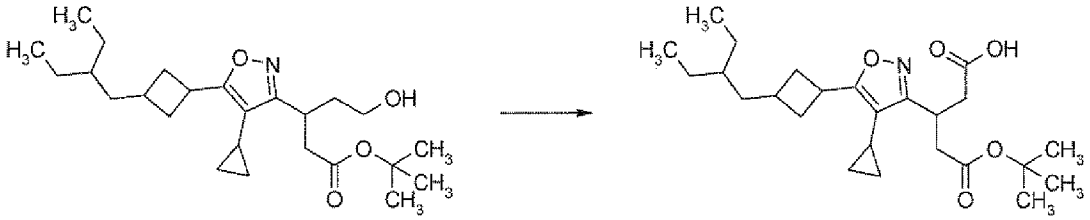


テトラブチルアンモニウムフルオリド（１Ｍテトラヒドロフラン溶液）（６．２６ｍＬ）に氷冷下で水（０．０７２５ｍＬ）、酢酸（０．２９ｍＬ）、５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２－エチルブチル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．７６ｇ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液を加えた。室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／６→１／４→１／２）で精製することにより、表題化合物（１．７２ｇ

）を得た。

[0313] （Ａ－７５－１６） ３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２－エチルブチル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝グルタル酸モノｔｅｒｔ－ブチルエステル

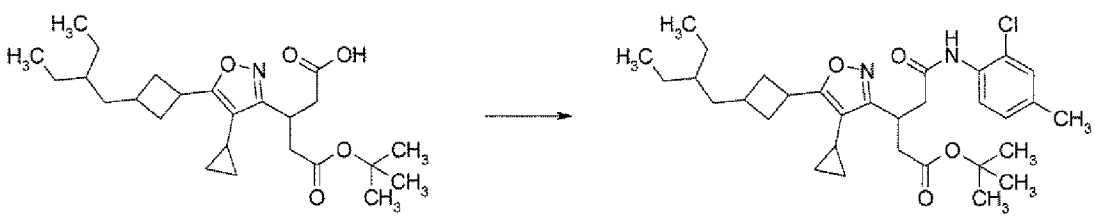
[化143]



３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２－エチルブチル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝－５－ヒドロキシ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．７２ｇ）をアセトニトリル（３５ｍＬ）と０．５Ｍリン酸バッファー（１７ｍＬ）に混合し、室温で、２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ ラジカル（ＴＥＭＰＯ）（６０．４ｍｇ）、亜塩素酸ナトリウム（１．３１ｇ）、次亜塩素酸ナトリウム溶液（８．６ｍＬ）を加えた。１時間攪拌した後、氷冷下で、５ｗ／ｖ％チオ硫酸ナトリウム水溶液（８０ｍＬ）と１０ｗ／ｖ％クエン酸水溶液（５０ｍＬ）を加えた。酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出し、有機層を、飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１．７８ｇ）を粗生成物として得た。

[0314] （Ａ－７５－１７） ４－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－３－｛４－シクロプロピル－５－［３－（２－エチルブチル）シクロブチル］イソオキサゾール－３－イル｝ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

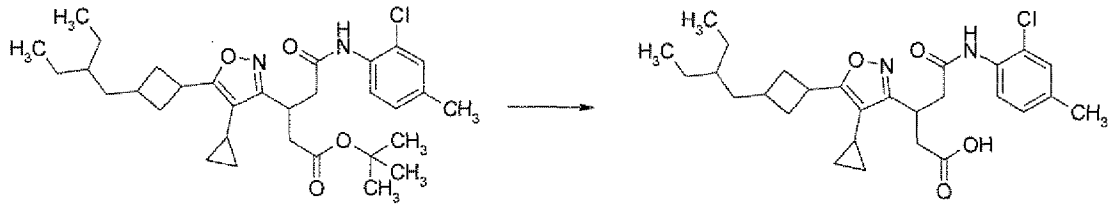
[化144]



３－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２－エチルブチル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝グルタル酸モノｔｅｒｔ－ブチルエステル（１５０ｍｇ）をＤＭＦ（１．５ｍＬ）に混合し、ＨＯＢｔ・H_2O（６３．５ｍｇ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（７９．６ｍｇ）、２－クロロ－４－メチルフェニルアミン（０．０５１２ｍＬ）を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液に、酢酸エチルを加え、１０ｗ／ｖ％クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／６）で精製することにより、表題化合物（１２２ｍｇ）を得た。

[0315] （Ａ－７５－１８） ４－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－３－｛４－シクロプロピル－５－［３－（２－エチルブチル）シクロブチル］イソオキサゾール－３－イル｝ブタン酸

[化145]



４－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－３－｛４－シクロプロピル－５－［３－（２－エチルブチル）シクロブチル］イソオキサゾール－３－イル｝ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２２ｍｇ）を水（０．７ｍＬ）に混合し、氷冷下で２５ｗ／ｗ％臭化水素－酢酸溶液（１．４ｍＬ）を加えた。室温で２時間攪拌した後、反応液に、氷冷下で４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１．６５ｍＬ）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取クロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール／クロロホルム／酢酸＝１／２０／０．１）で精製することにより、表題化合物（５６．７ｍｇ）を得た。キラルカラムを用いて

分析したところ、得られた表題化合物の保持時間は８．２分であり、このときの光学純度は９０．５％ｅｅであった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；ＨＰＬＣシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ　Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ

カラム；ダイセル　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－３Ｒ　０．４６ｃｍφ×１５ｃｍ

カラム温度；４０℃

移動相；（Ａ液）１０ｍＭ　リン酸塩緩衝液（ｐＨ＝２．６）、（Ｂ液）アセトニトリル

移動相の組成；Ａ液：Ｂ液＝３０：７０

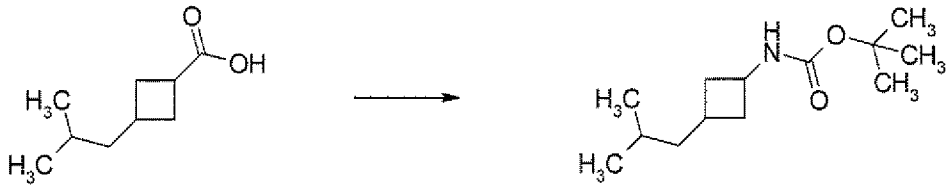
流速；０．５ｍＬ／分

検出；ＵＶ（２２０ｎｍ）

[0316] 実施例Ａ－２７：３－〔５－シクロプロピル－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕－４－（２，４－ジメチルフェニルカルバモイル）酪酸

[0317] （Ａ－２７－１）　（３－イソブチルシクロブチル）カルバミド酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化146]

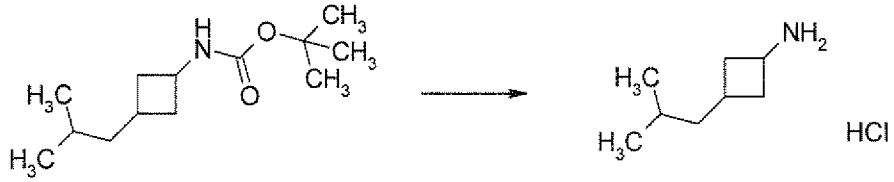


３－イソブチルシクロブタンカルボン酸（３．００ｇ）をｔｅｒｔ－ブタノール（３０ｍＬ）に混合し、氷冷下で、トリエチルアミン（４．２８ｍＬ）とジフェニルリン酸アジド（５．３８ｍＬ）を加えた。９５℃で終夜攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを

ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／４０）で精製することにより、表題化合物（２．９１ｇ）を得た。

[0318] （Ａ－２７－２） ３－イソブチルシクロブチルアミン塩酸塩

[化147]



（３－イソブチルシクロブチル）カルバミド酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．９０ｇ）をジオキサン（１５ｍＬ）に混合し、１０℃で、４Ｎ塩酸－ジオキサン溶液（１５ｍＬ）を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１．９７ｇ）を粗生成物として得た。

[0319] （Ａ－２７－３） イミダゾール－１－スルホニルアジド塩酸塩

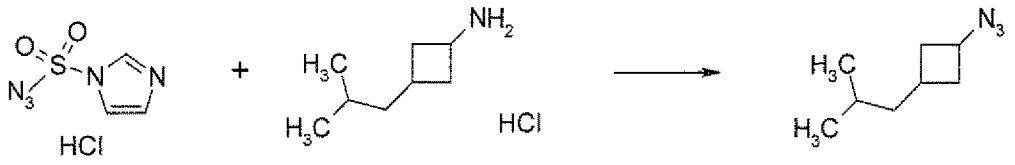
[化148]



アジ化ナトリウム（１３．０ｇ）をアセトニトリル（２００ｍＬ）に混合し、氷冷下で、塩化スルフリル（１６．１ｍＬ）を滴下した。室温で終夜攪拌した後、氷冷下で、イミダゾール（２５．９ｇ）を加えた。室温で４時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、水（４００ｍＬ×２）、飽和重曹水（４００ｍＬ×２）で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液に氷冷下で塩酸－酢酸エチル溶液を加えた。析出した固体をろ過することにより、表題化合物（２７．７ｇ）を得た。

[0320] （Ａ－２７－４） １－アジド－３－イソブチルシクロブタン

[化149]



３－イソブチルシクロブチルアミン塩酸塩（６５５ｍｇ）と硫酸銅（ＩＩ）五水和物（１０ｍｇ）をメタノール（６．５ｍＬ）に混合し、氷冷下で、炭酸カリウム（１．４９ｇ）とイミダゾール－１－スルホニルアジド塩酸塩（１．０１ｇ）を加えた。室温で終夜攪拌した後、氷冷下で、１Ｎ塩酸、水、飽和食塩水を加えた。テトラヒドロフランで抽出した後、有機層を、１Ｎ塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、表題化合物を含むろ液をそのまま次工程に用いた。

[0321] （Ａ－２７－５） ５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－ホルミル吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

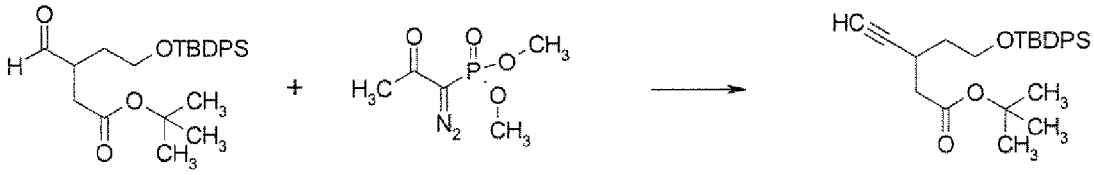
[化150]



５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－メトキシメチルカルバモイル吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．６１ｇ）をテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）に混合し、－７８℃下で、水素化ジイソブチルアルミニウム（１．０Ｍ トルエン溶液）（１３．１ｍＬ）を滴下した。－７８℃で１．５時間攪拌した後、酢酸（０．５１５ｍＬ）を滴下した。－２０℃でロッシェル塩水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／２５）で精製することにより、表題化合物（２．６０ｇ）を得た。

[0322] （Ａ－２７－６） ３－エチニルヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル

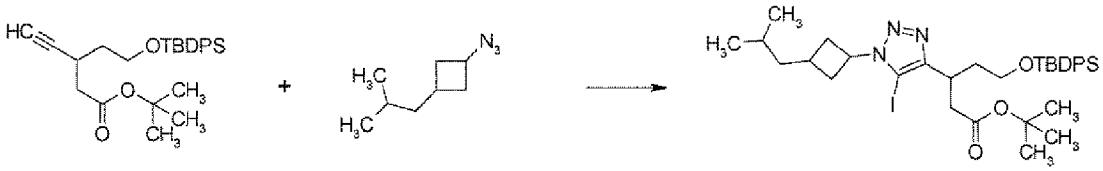
[化151]



５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－ホルミル吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．２０ｇ）とジメチル （１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（０．８９９ｍＬ）をメタノール（２２ｍＬ）に混合し、氷冷下で、炭酸カリウム（１．３１ｇ）を加えた。室温で２時間攪拌した後、反応液に氷冷下で飽和重曹水を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／７０→１／５０）で精製することにより、表題化合物（１．１２ｇ）を得た。

[0323] （Ａ－２７－７） ５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－〔５－ヨード－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化152]

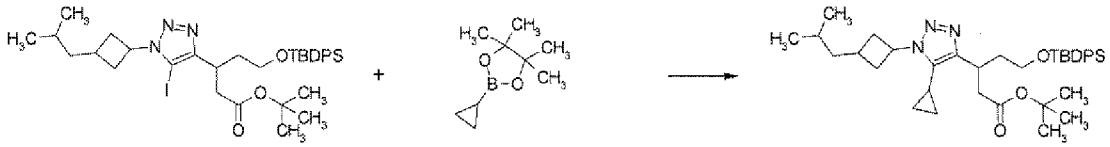


３－エチニルヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１０ｇ）と１－アジド－３－イソブチルシクロブタン（上記工程で得られたテトラヒドロフラン溶液）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に混合し、氷冷下で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．８７８ｍＬ）、Ｎ－ブロモスクシンイミド（４９３ｍｇ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５２８ｍｇ）を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に、氷冷下で１０

ｗ／ｗ％アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／４０→１／１２）で精製することにより、表題化合物（３５３ｍｇ）を得た。

[0324] （Ａ－２７－８） ５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－〔５－シクロプロピル－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化153]



５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－〔５－ヨード－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（３４０ｍｇ）、２－シクロプロピル－４，４，５，５－テトラメチル－〔１，３，２〕ジオキサボロラン（０．１６ｍＬ）、リン酸三カリウム（４０３ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３．４ｍＬ）と水（０．８５ｍＬ）に混合し、アルゴンガスでバブリングした。$PdCl_2(PPh_3)_2$（５０ｍｇ）を加え、８０℃で１時間攪拌した。反応液に、氷冷下で酢酸エチルを加え、ろ過した。ろ液を、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過し、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／２０）で精製することにより、表題化合物（２３８ｍｇ）を得た。

[0325] （Ａ－２７－９） ３－〔５－シクロプロピル－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕－５－ヒドロキシ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

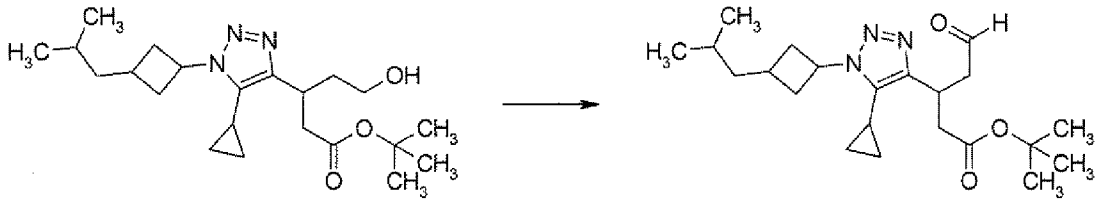
[化154]



５－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシラニルオキシ）－３－〔５－シクロプロピル－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３３ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）に混合し、氷冷下で、テトラブチルアンモニウムフルオリド（１Ｍテトラヒドロフラン溶液）（０．４４４ｍＬ）と８０ｖ／ｖ％酢酸－水（０．０４５ｍＬ）を加えた。室温で終夜攪拌した。反応液に氷冷下で飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過し、ろ液を減圧濃縮した。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：酢酸エチル／ヘキサン＝１／２）で精製することにより、表題化合物（１０７ｍｇ）を得た。

[0326] （Ａ－２７－１０） ３－〔５－シクロプロピル－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕－５－オキソ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル

[化155]

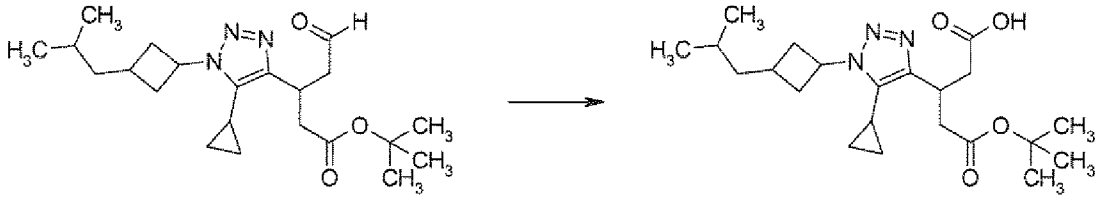


３－〔５－シクロプロピル－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕－５－ヒドロキシ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０６ｍｇ）をクロロホルム（１ｍＬ）に混合し、氷冷下で、デスーマーチン試薬（１３０ｍｇ）を加えた。室温で１時間攪拌した後、氷

冷下で、飽和重曹水と酢酸エチルを加えた。酢酸エチルで抽出した後、有機層を、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１０６ｍｇ）を粗生成物として得た。

[0327] （Ａ－２７－１１） ３－〔５－シクロプロピル－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕グルタル酸モノ－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

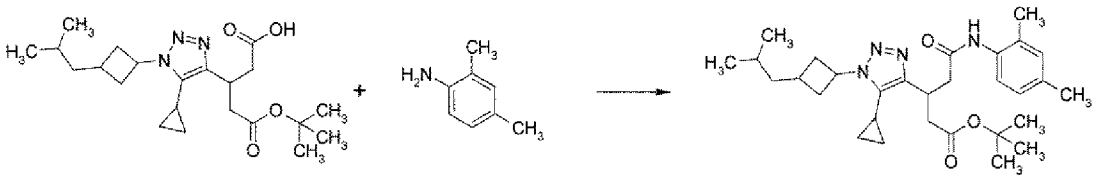
[化156]



３－〔５－シクロプロピル－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕－５－オキソ吉草酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０６ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１ｍＬ）と水（０．２ｍＬ）に混合し、氷冷下で、リン酸二水素ナトリウム（４８．８ｍｇ）とアミド硫酸（３６．８ｍｇ）を加えた。室温で５分間攪拌した後、氷冷下で、亜塩素酸ナトリウム（３９．８ｍｇ）の水溶液（０．２ｍＬ）を滴下した。室温で１時間攪拌した後、氷冷下で、チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１１１ｍｇ）を粗生成物として得た。

[0328] （Ａ－２７－１２） ３－〔５－シクロプロピル－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕－４－（２，４－ジメチルフェニルカルバモイル）酪酸ｔｅｒｔ－ブチル

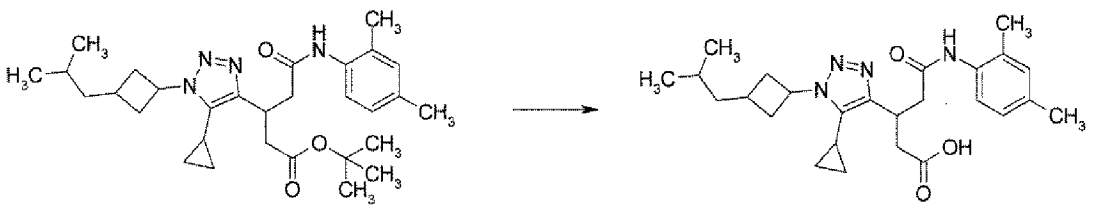
[化157]



３－〔５－シクロプロピル－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕グルタル酸モノ－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１０６ｍｇ）と２，４－ジメチルフェニルアミン（０．０３５６ｍＬ）をＤＭＦ（１ｍＬ）に混合し、氷冷下で、ＨＯＢｔ・H_2O（４８．２ｍｇ）、ＷＳＣ・ＨＣｌ（６０．３ｍｇ）を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液に、氷冷下で飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／２）で精製することにより、表題化合物（１０５ｍｇ）を得た。

[0329] （Ａ－２７－１３） ３－〔５－シクロプロピル－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕－４－（２，４－ジメチルフェニルカルバモイル）酪酸

[化158]



３－〔５－シクロプロピル－１－（３－イソブチルシクロブチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾール－４－イル〕－４－（２，４－ジメチルフェニルカルバモイル）酪酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ）をクロロホルム（０．８ｍＬ）に混合し、氷冷下で、トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）を加えた。室温で６時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール／酢酸＝２０／１

／０．１）で精製することにより、表題化合物（７９．５ｍｇ）を得た。

[0330] 実施例Ｂ－１：５－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝吉草酸

[0331] （Ｂ－１－１） ３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブタンカルボン酸

[化159]



３－（２，２－ジメチルプロピル）－１－シクロブテンカルボン酸（１０ｇ）をテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）と６Ｎ塩酸（１００ｍＬ）に混合し、氷冷下で、亜鉛（３０ｇ）を加えた。７０℃で終夜攪拌した。反応液に、６Ｎ塩酸と水を加え、ろ過した。ろ液を酢酸エチル（１５０ｍＬ、１００ｍＬ）で抽出した。有機層を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１１．６ｇ）を粗生成物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）０．８２（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝７．２５Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．９０（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．９６（ｍ，１Ｈ），１２．０２（ｂｒｓ，１Ｈ）

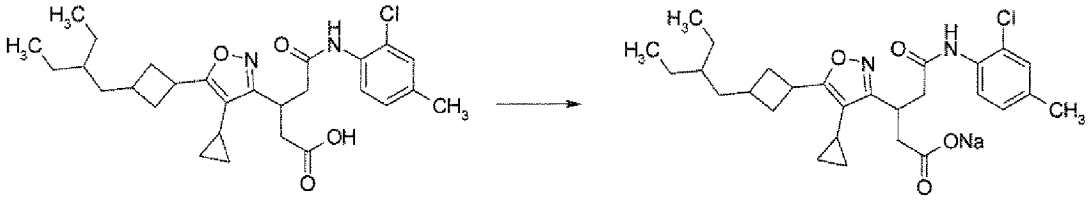
[0332] （Ｂ－１－２） ５－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－４－｛４－シクロプロピル－５－〔３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブチル〕イソオキサゾール－３－イル｝吉草酸

上記（Ｂ－１－１）で合成した３－（２，２－ジメチルプロピル）シクロブタンカルボン酸を用いて、実施例Ａ－５３の（Ａ－５３－８）以降と同様に実施し、表題化合物（３１８ｍｇ）を得た。

[0333] 実施例Ａ－８５：４－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）

－３－｛４－シクロプロピル－５－［３－（２－エチルブチル）シクロブチル］イソオキサゾール－３－イル｝ブタン酸ナトリウム

[化160]



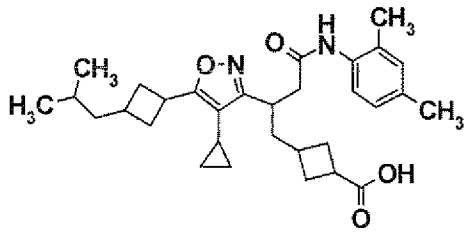
４－（２－クロロ－４－メチルフェニルカルバモイル）－３－｛４－シクロプロピル－５－［３－（２－エチルブチル）シクロブチル］イソオキサゾール－３－イル｝ブタン酸（２８．９ｍｇ）をエタノール（１ｍＬ）に混合し、氷冷下で、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．０５７７ｍＬ）を加えた。氷冷下で２０分間攪拌した後、溶媒を濃縮することにより、表題化合物（３０．４ｍｇ）を粗生成物として得た。

[0334] 実施例Ａ－７８

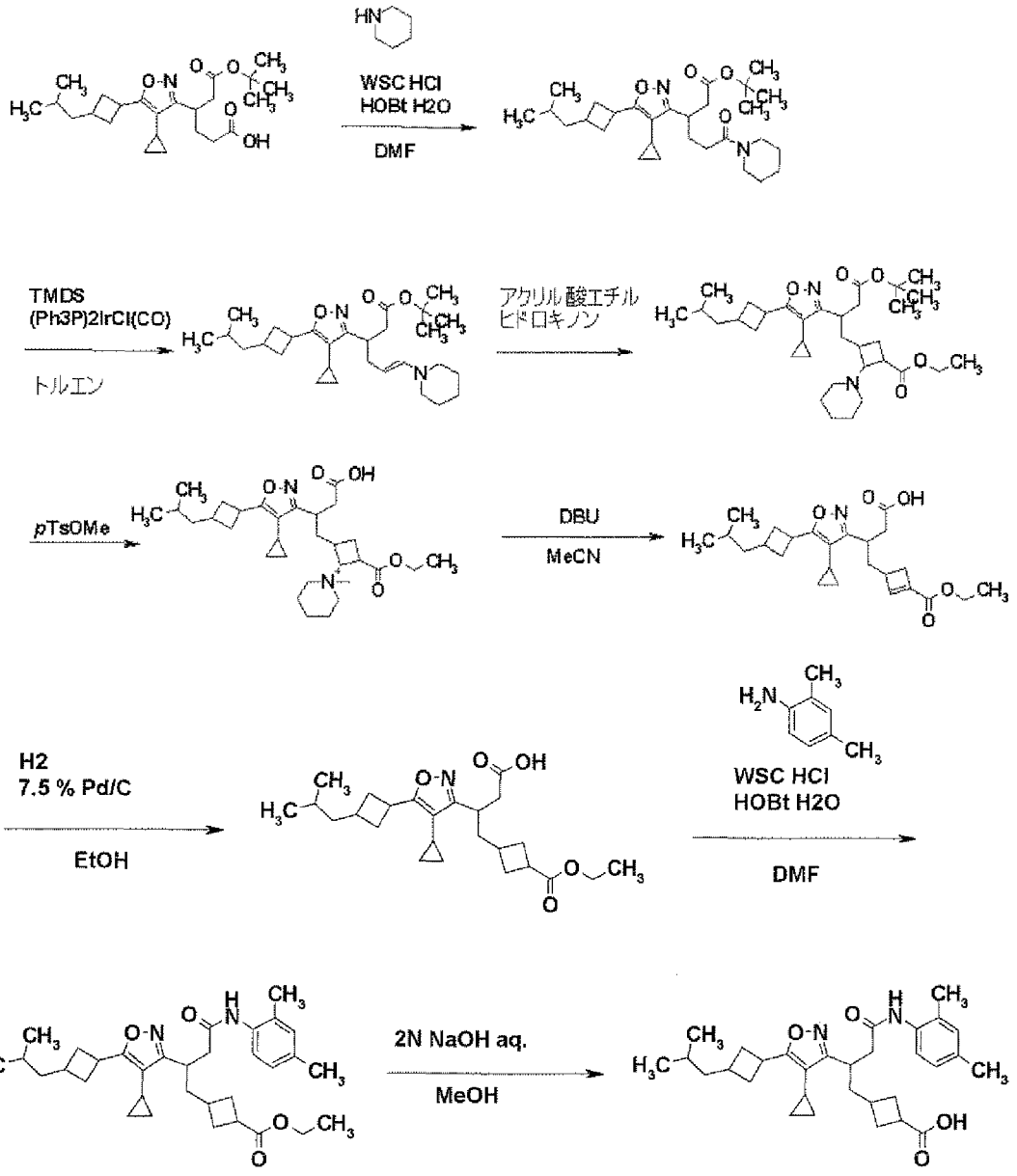
「Ｙ^{c}」がグループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{3-10}$シクロアルキレン基、

具体的にはシクロブタン環である製造実施例

[化161]



[化162]

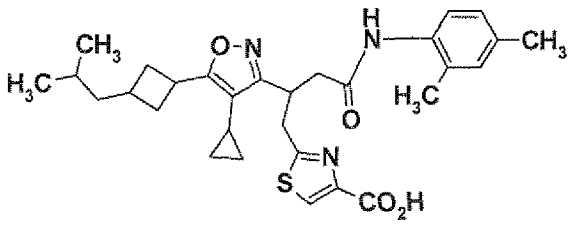


[0335] 実施例Ａ－６５

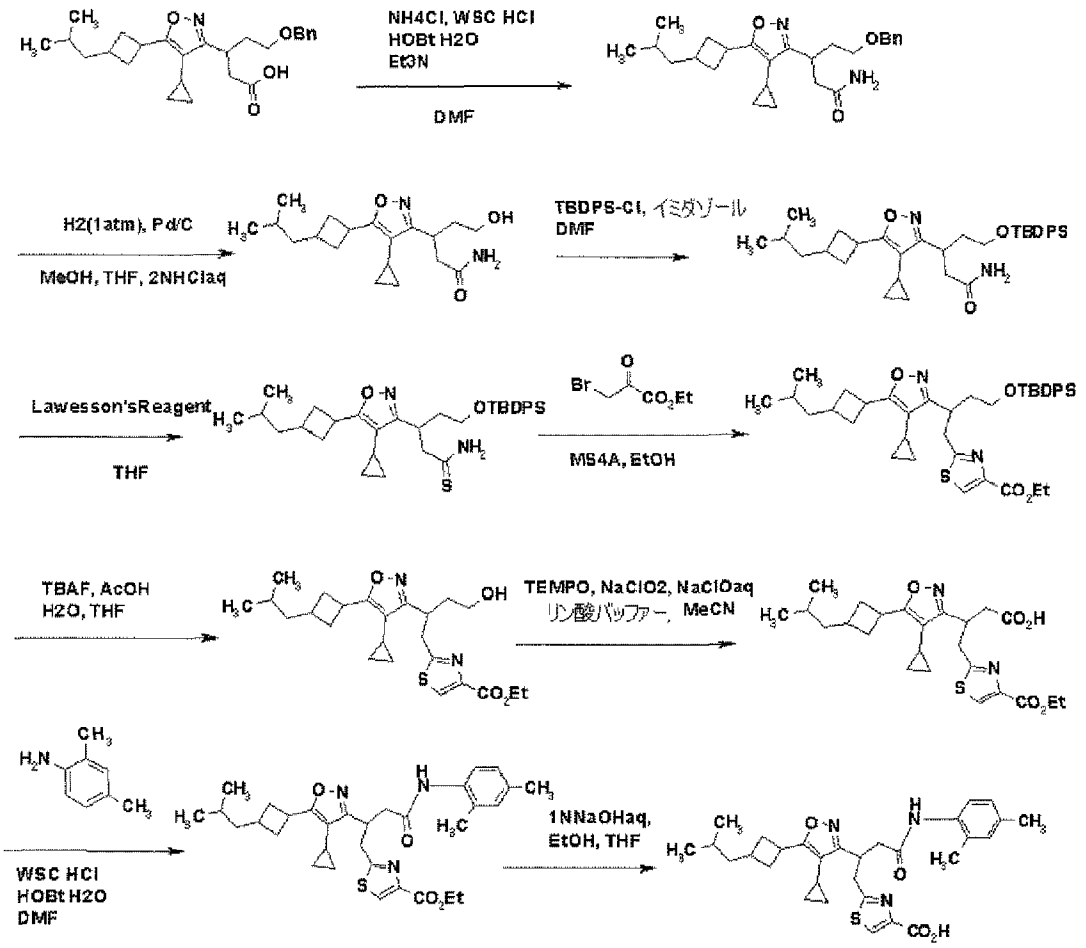
Ｙ◦が下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよい芳香族単環複素環基

（該、芳香族単環複素環基は、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子より選択される同一または異なった１乃至４個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子数が３乃至７個である）、具体的にはチアゾールである場合の実施例

[化163]

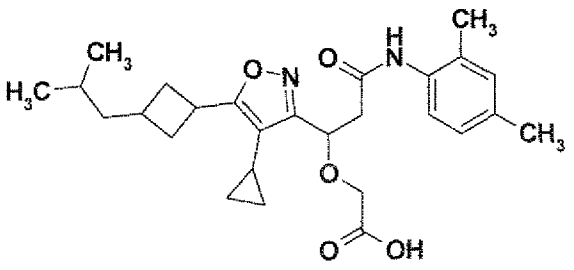


[化164]

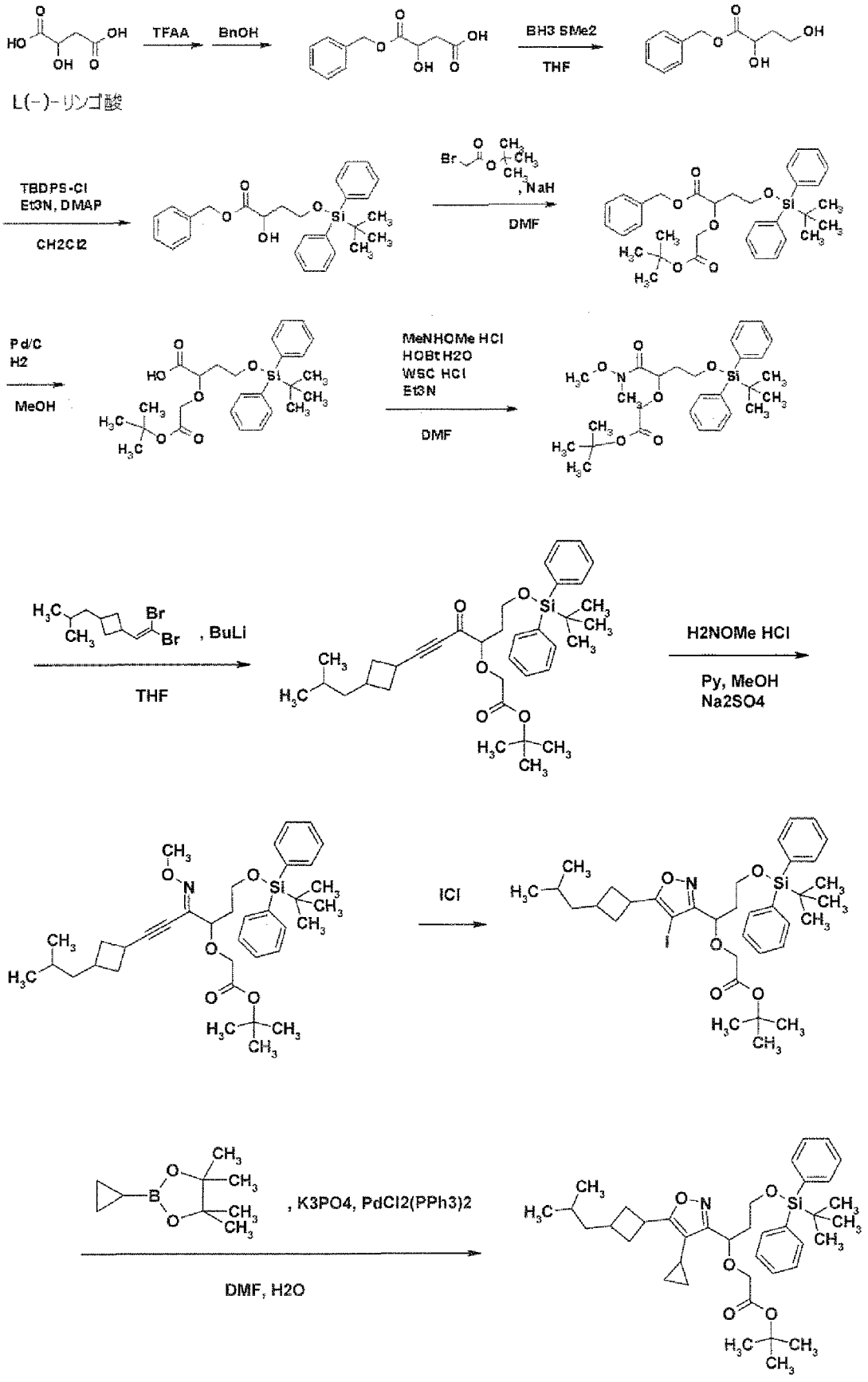


[0336] 実施例A－8

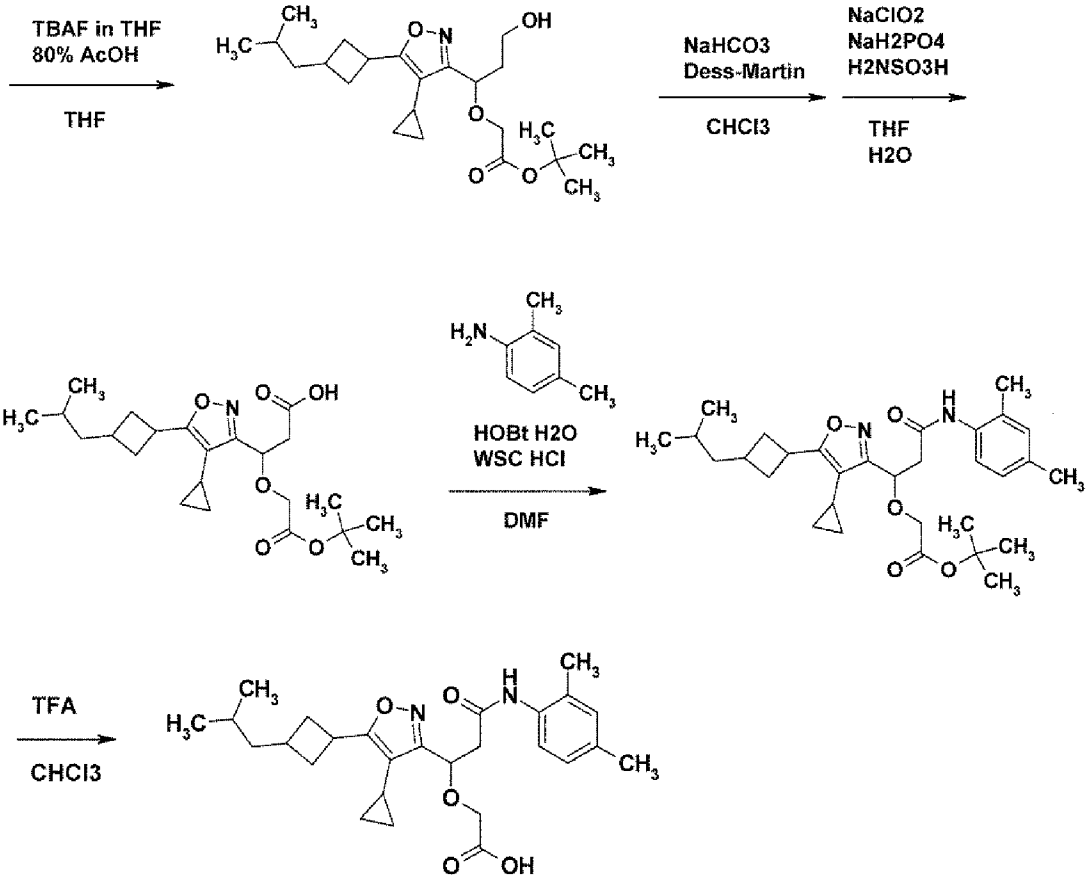
[化165]



[化166]

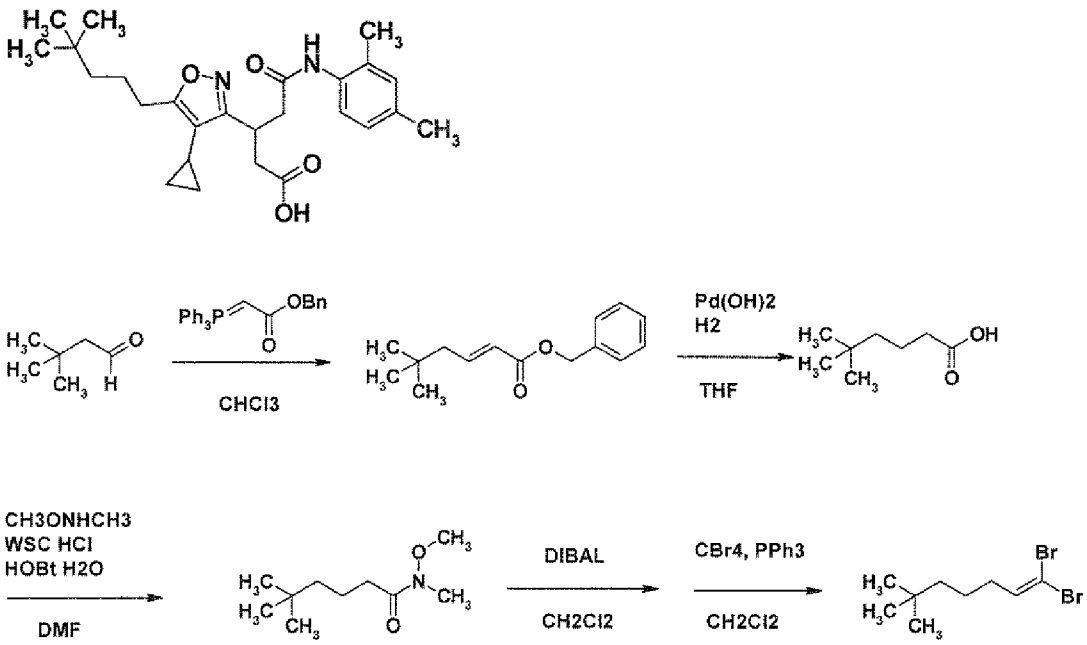

TFAA
BnOH
BH3 SMe2
THF
L(−)−リンゴ酸
TBDPS-Cl
Et3N, DMAP
CH2Cl2
, NaH
DMF
Pd/C
H2
MeOH
MeNHOMe HCl
HOBt H2O
WSC HCl
Et3N
DMF
, BuLi
THF
H2NOMe HCl
Py, MeOH
Na2SO4
ICl
, K3PO4, PdCl2(PPh3)2
DMF, H2O

[化167]

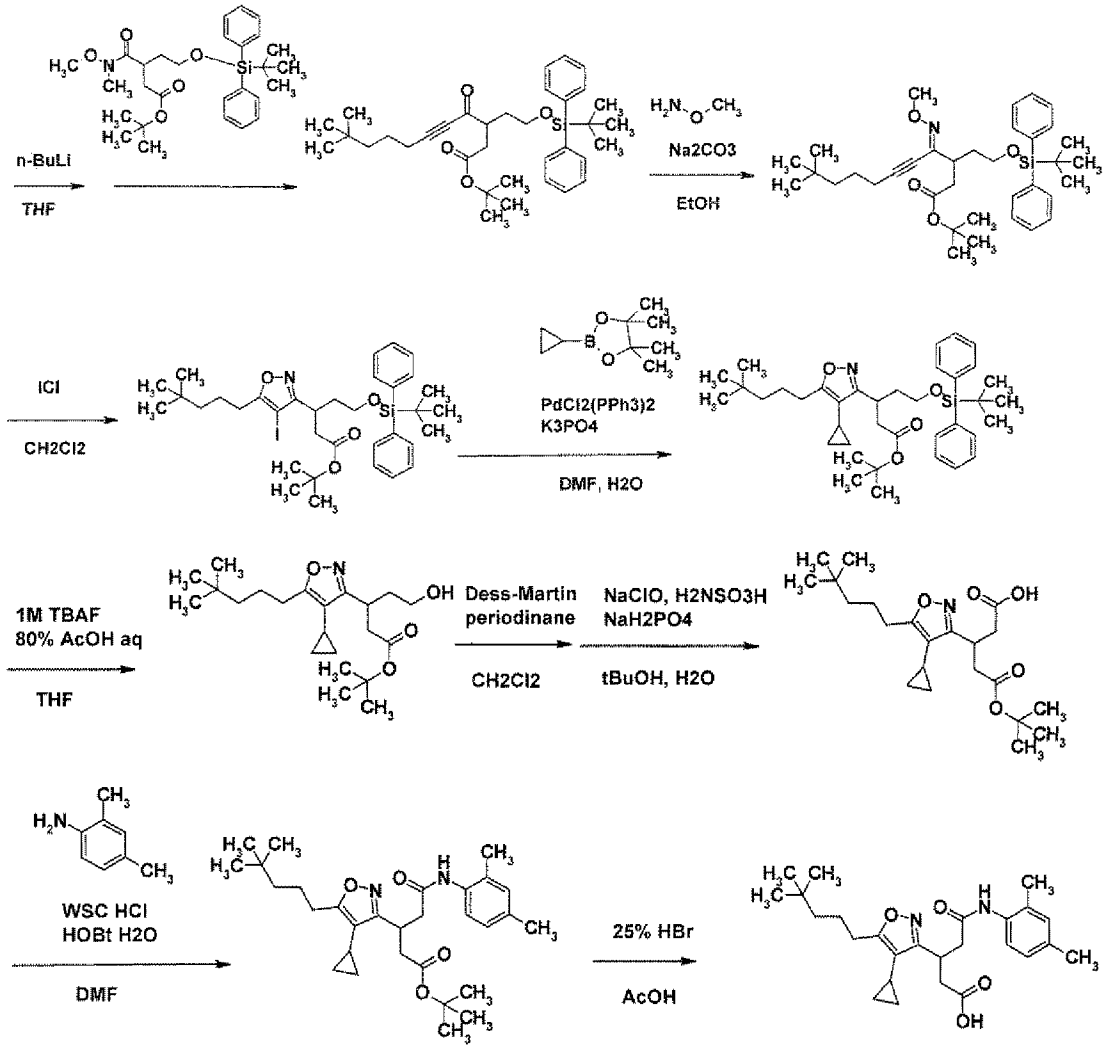


[0337] 実施例Ａ－１０

[化168]



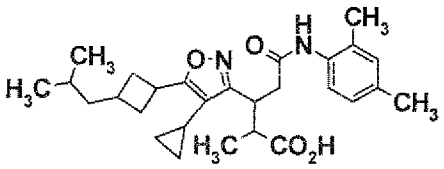
[化169]



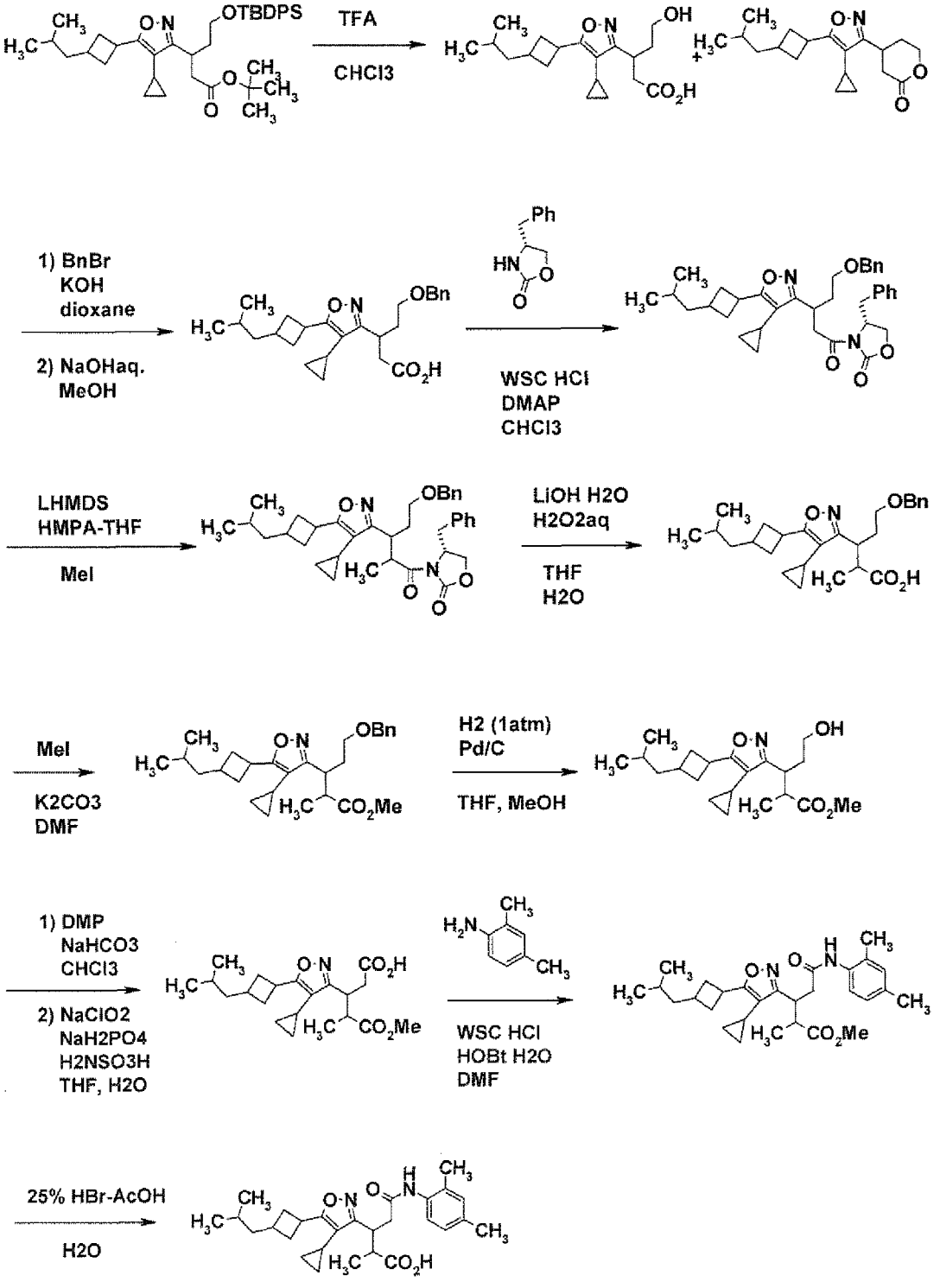
[0338] 実施例Ａ－３２

Ｙ◦が下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基、具体的にはメチル基で置換されている場合の実施例Ａ－３２の製造例

[化170]



[化171]

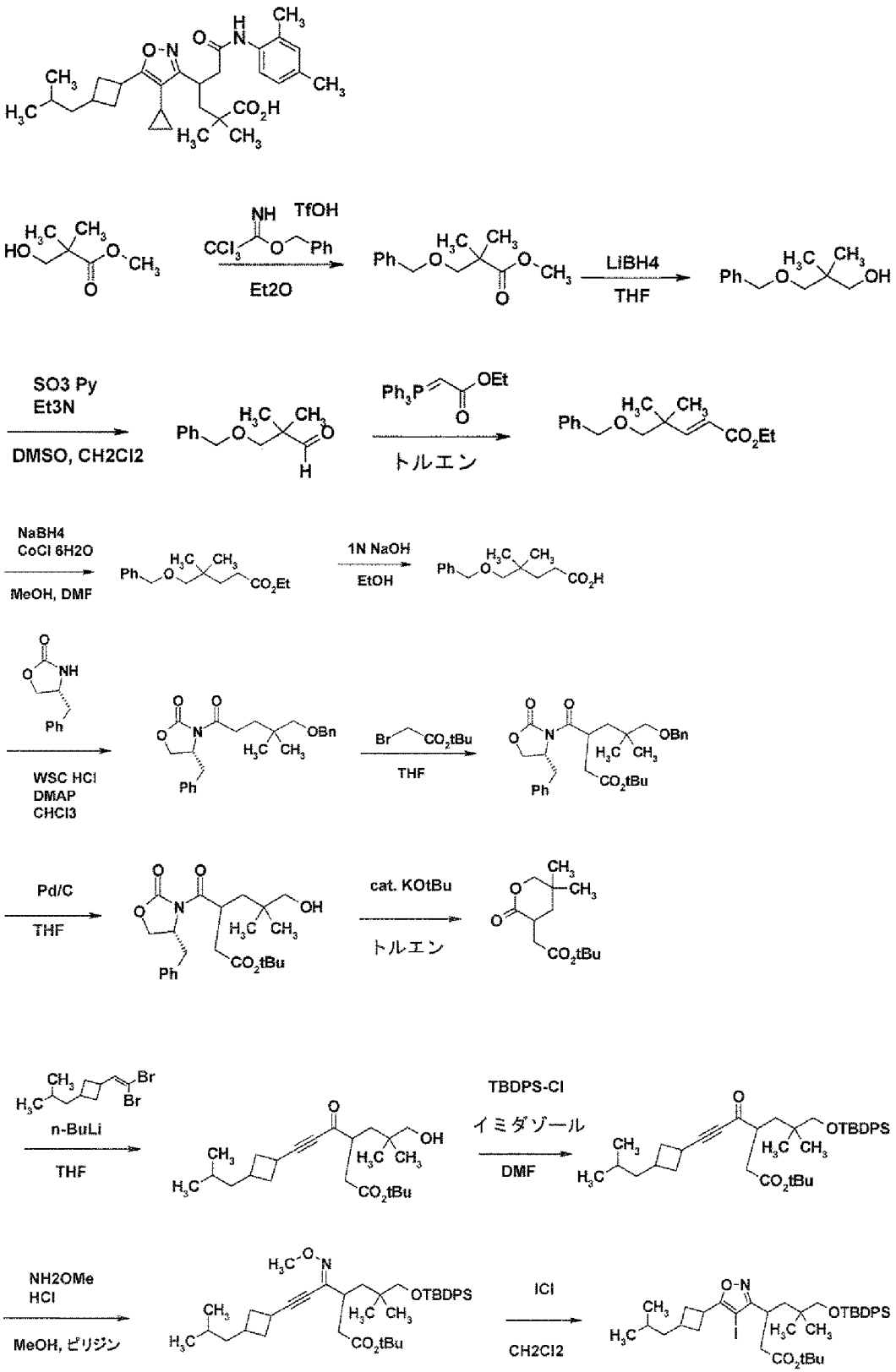


[0339] 実施例Ａ－５２

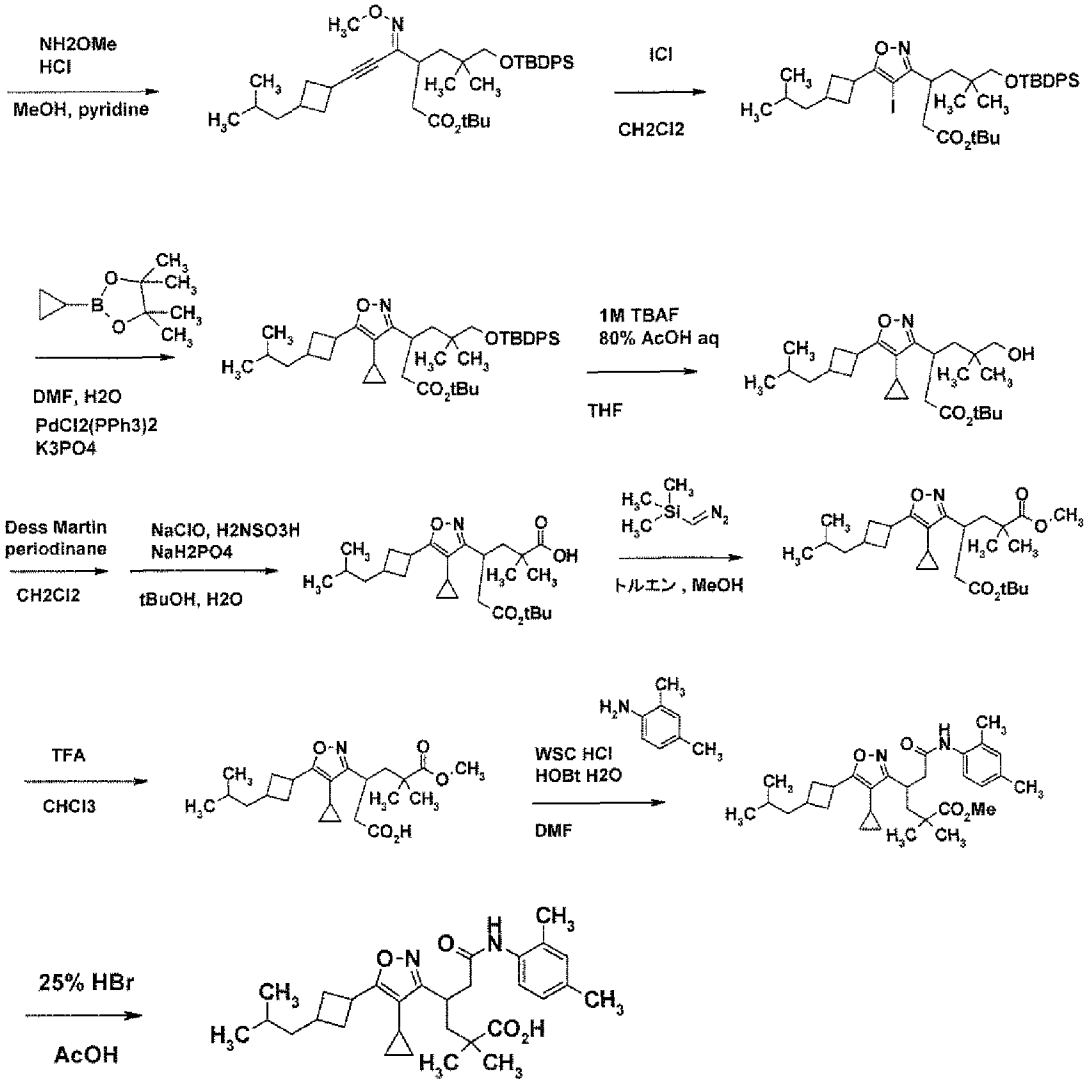
Ｙ◦が下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基、具体的にはメチル基で置換され

ている場合の実施例Ａ－５２の製造例

[化172]

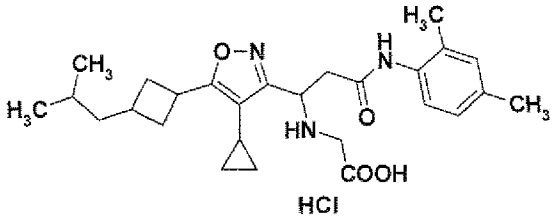


[化173]

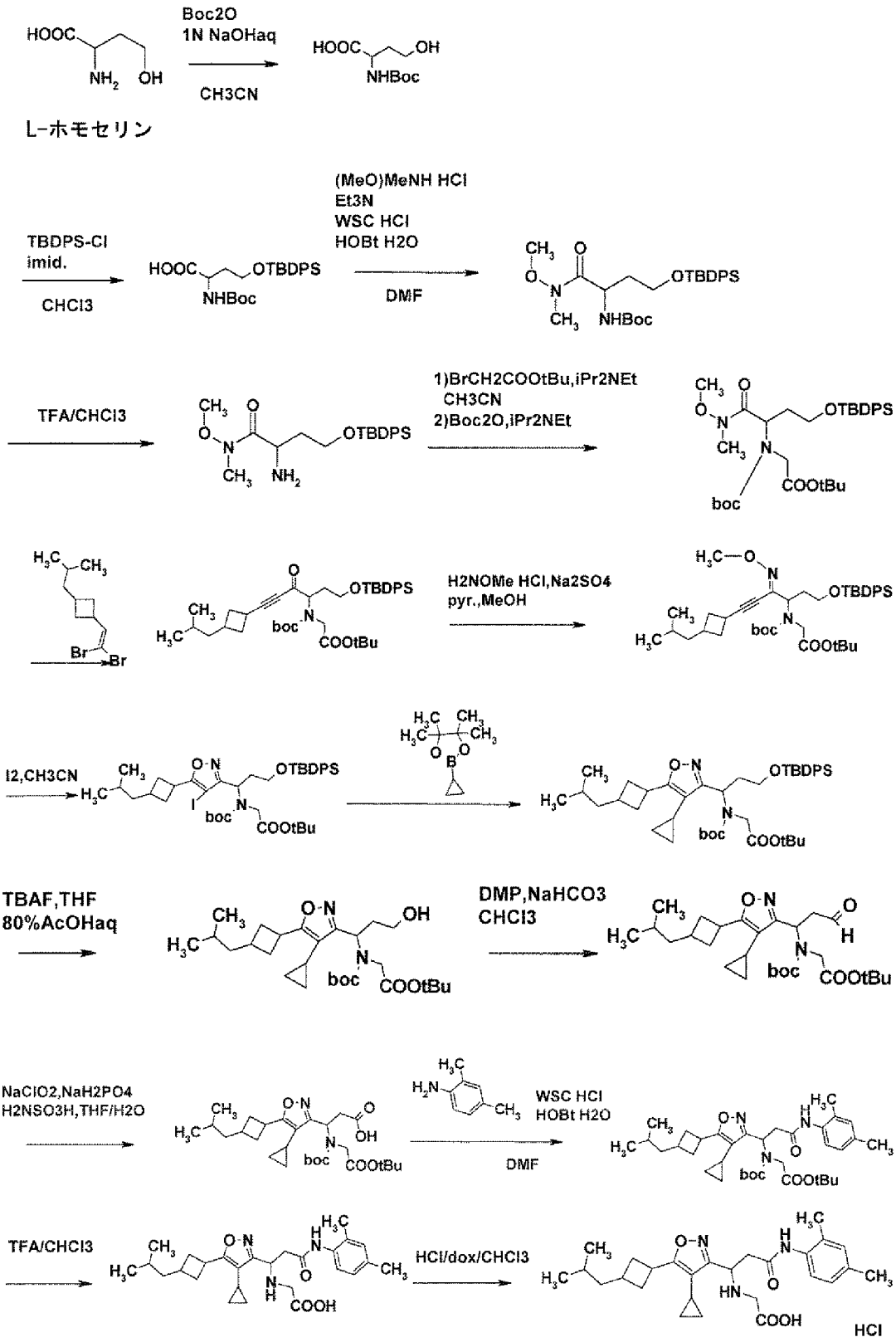


[0340] 実施例A－9

[化174]

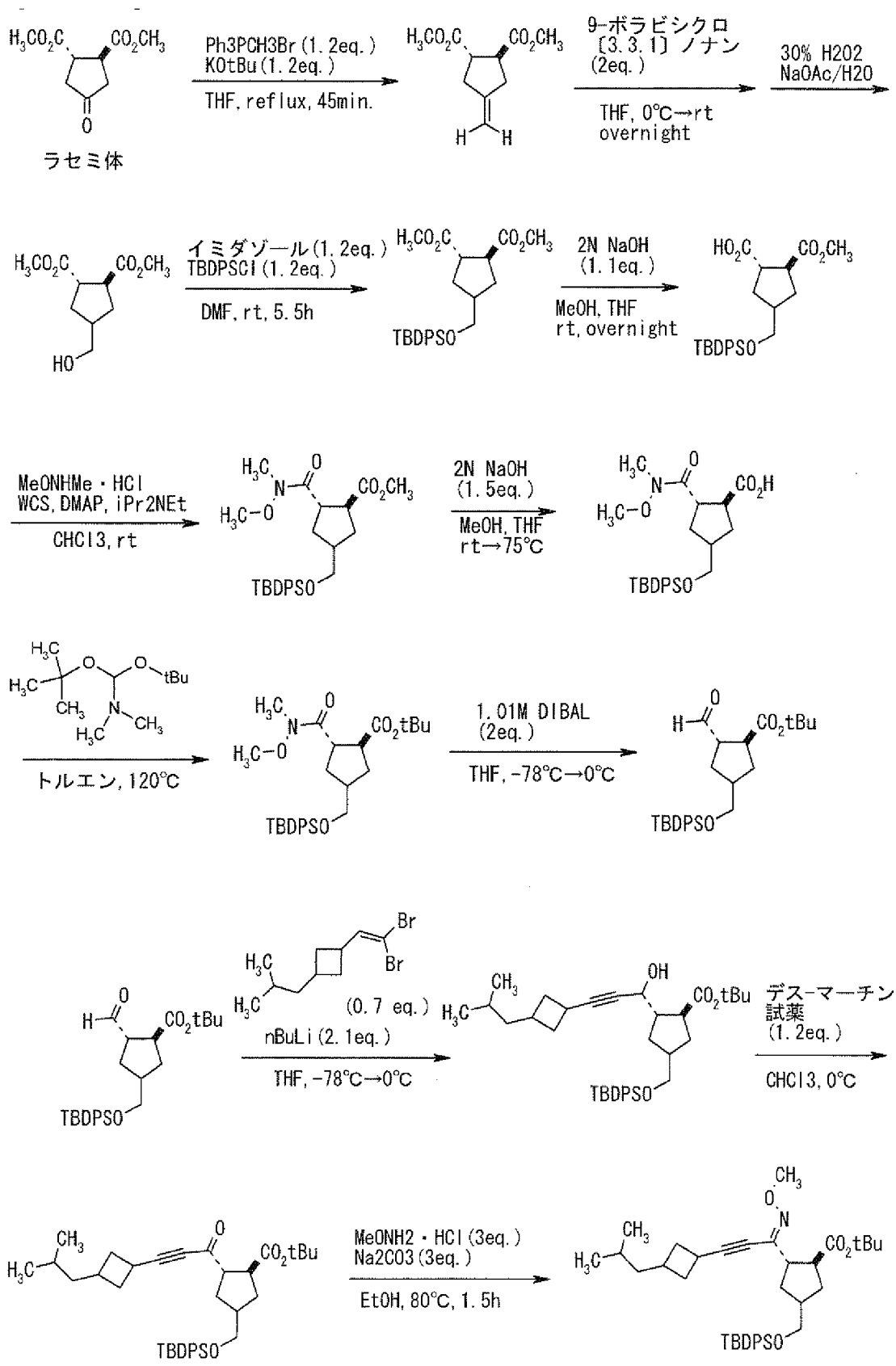


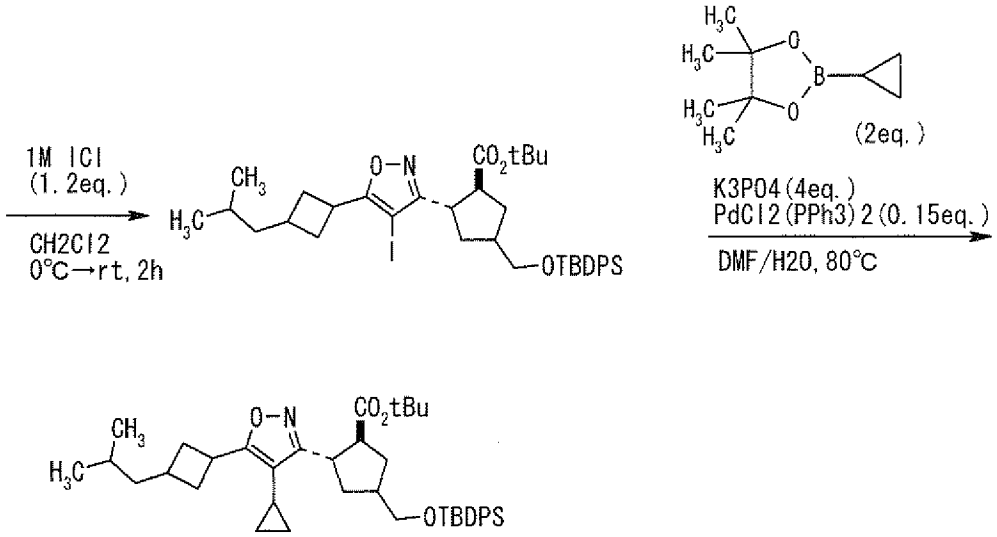
[化175]



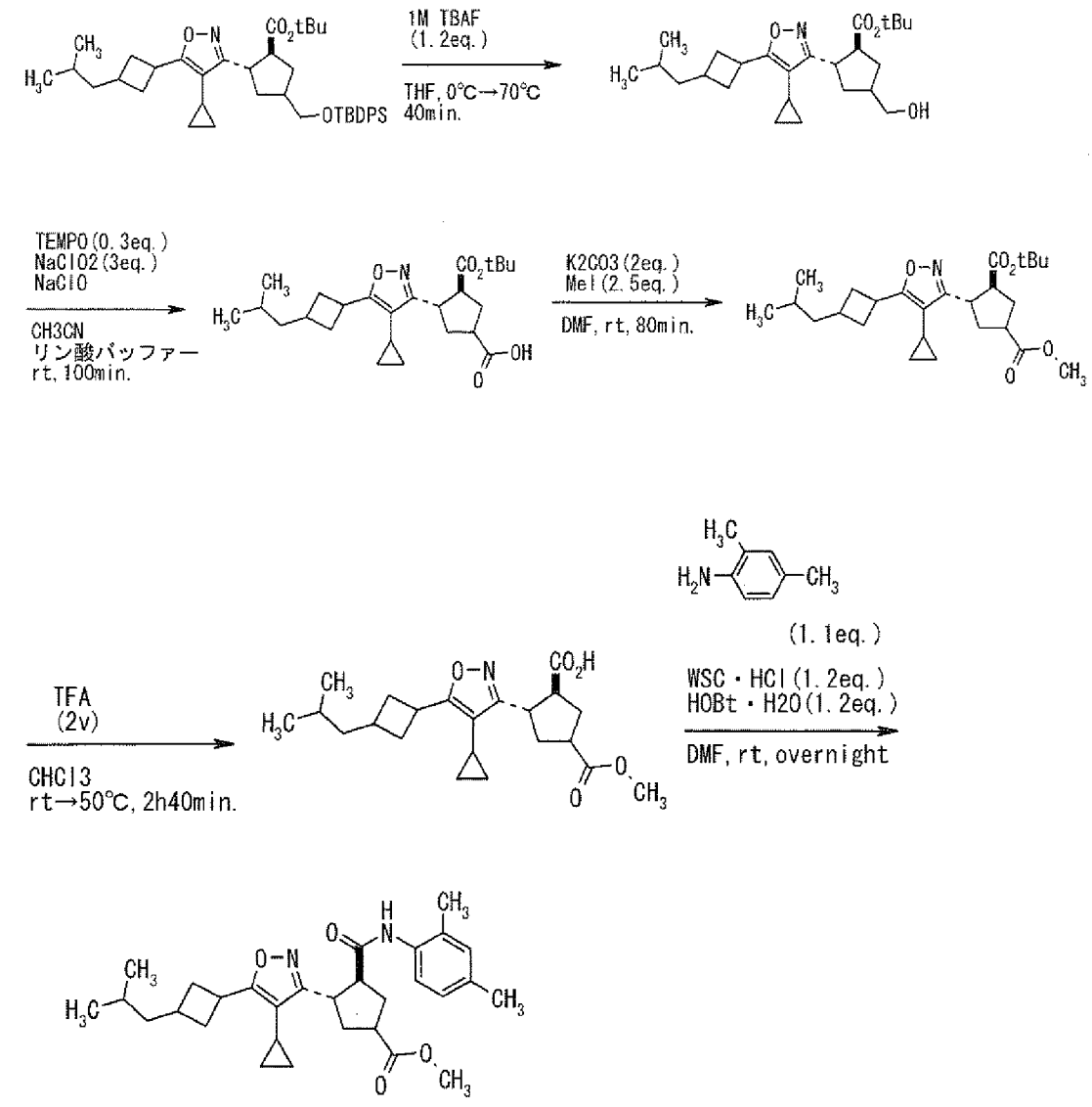
[0341] 実施例Ａ－８６、Ａ－８７、Ａ－８８、およびＡ－８９合成

[化176]

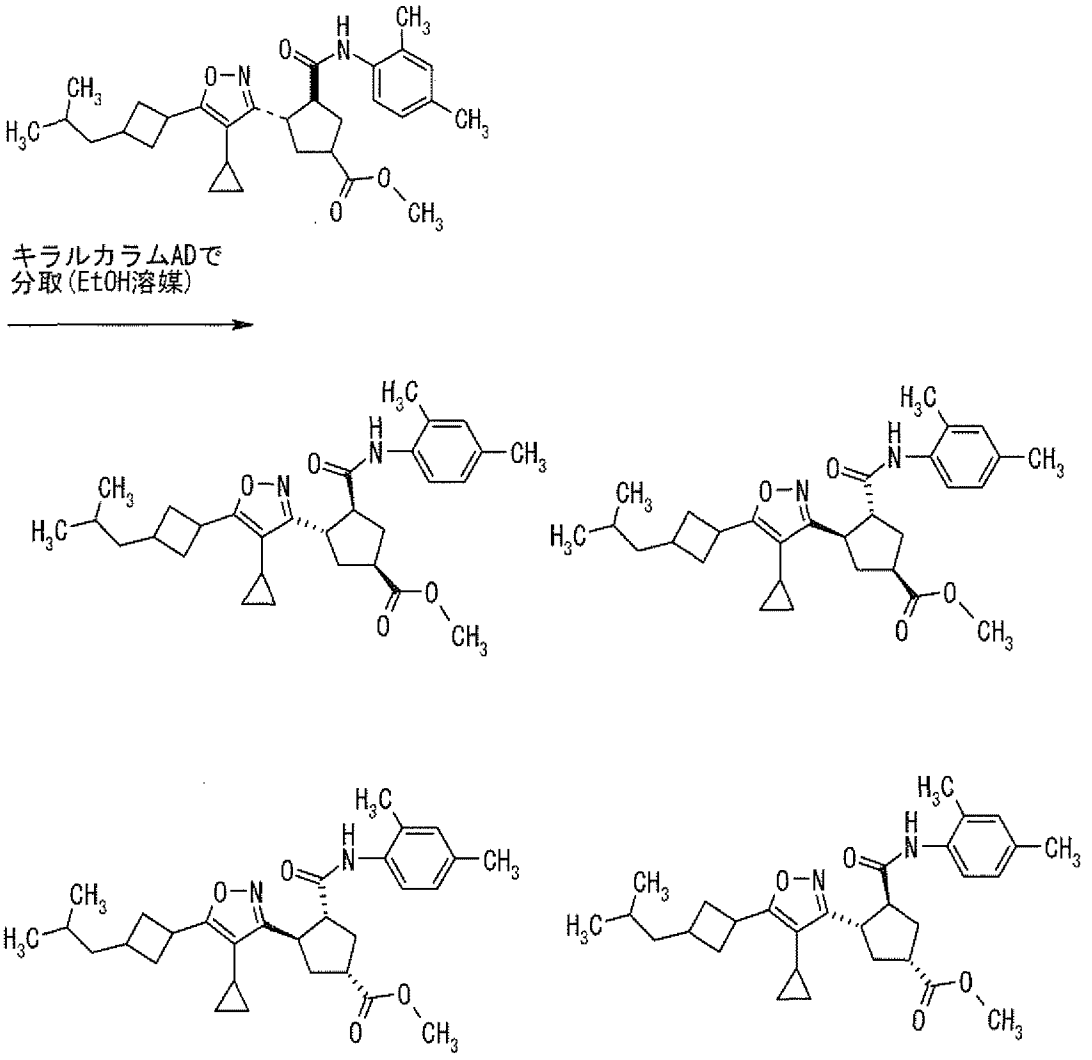

ラセミ体
Ph3PCH3Br (1.2eq.)
KOtBu (1.2eq.)
THF, reflux, 45min.
9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン (2eq.)
THF, 0℃→rt overnight
30% H2O2
NaOAc/H2O
イミダゾール (1.2eq.)
TBDPSCl (1.2eq.)
DMF, rt, 5.5h
2N NaOH (1.1eq.)
MeOH, THF
rt, overnight
MeONHMe・HCl
WCS, DMAP, iPr2NEt
CHCl3, rt
2N NaOH (1.5eq.)
MeOH, THF
rt→75℃
トルエン, 120℃
1.01M DIBAL (2eq.)
THF, -78℃→0℃
(0.7 eq.)
nBuLi (2.1eq.)
THF, -78℃→0℃
デス-マーチン試薬 (1.2eq.)
CHCl3, 0℃
MeONH2・HCl (3eq.)
Na2CO3 (3eq.)
EtOH, 80℃, 1.5h


1M ICl
(1.2eq.)
CH2Cl2
0℃→rt, 2h
OTBDPS
(2eq.)
K3PO4(4eq.)
PdCl2(PPh3)2(0.15eq.)
DMF/H2O, 80℃
OTBDPS

[化177]


OTBDPS
1M TBAF
(1.2eq.)
THF, 0℃→70℃
40min.
OH
TEMPO(0.3eq.)
NaClO2(3eq.)
NaClO
CH3CN
リン酸バッファー
rt, 100min.
OH
K2CO3(2eq.)
MeI(2.5eq.)
DMF, rt, 80min.
TFA
(2v)
CHCl3
rt→50℃, 2h40min.
(1.1eq.)
WSC・HCl(1.2eq.)
HOBt・H2O(1.2eq.)
DMF, rt, overnight

［化178］



［リサイクル分取ＨＰＬＣにより、上記４種の立体異性体を単離精製した（保持時間の短い化合物から順にＥＡ－８６、ＥＡ－８７、ＥＡ－８８、ＥＡ－８９）。精製条件は、以下の通りである。

機器；リサイクル分取ＨＰＬＣ　ＬＣ９０８型（日本分析工業株式会社）

カラム；ダイセル　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ　２ｃｍφ×２５ｃｍ

移動相；エタノール

流速；７．０ｍＬ／分

検出；ＵＶ（２５４ｎｍ）

単離精製した各立体異性体についてキラルカラムを用いて分析したところ、化合物ＥＡ－８６（実施例Ａ－８６のメチルエステル体）の保持時間は１

１．７分、化合物ＥＡ－８７（実施例Ａ－８７のメチルエステル体）は１２．０分、化合物ＥＡ－８８（実施例Ａ－８８のメチルエステル体）は１４．５分、化合物ＥＡ－８９（実施例Ａ－８９のメチルエステル体）は１５．７分であった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；ＨＰＬＣシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ　Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ

カラム；ダイセル　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ　０．４６ｃｍφ×２５ｃｍ

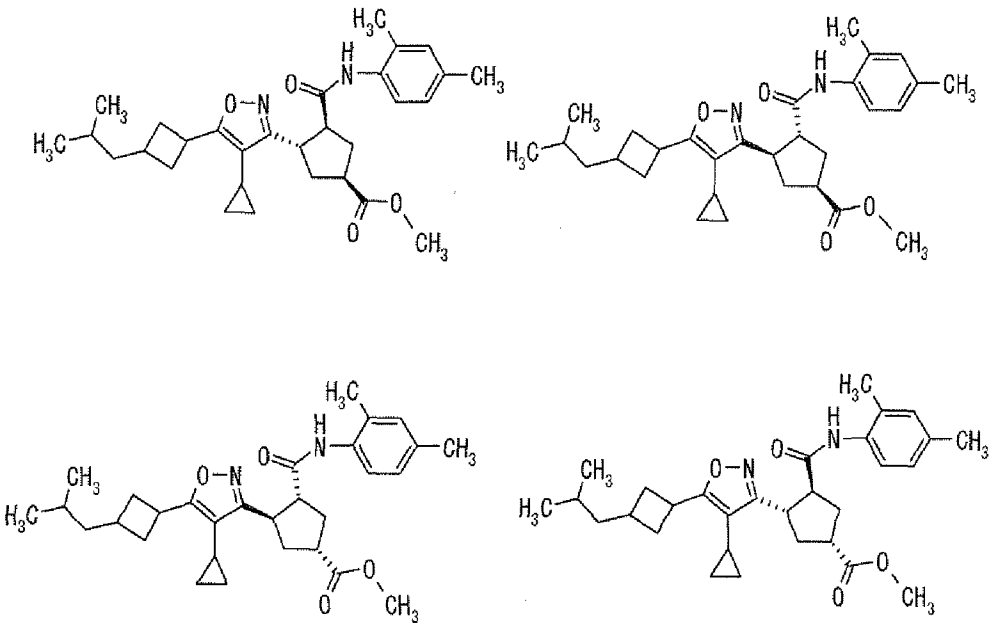
カラム温度；３０℃

移動相；エタノール

流速；０．５ｍＬ／分

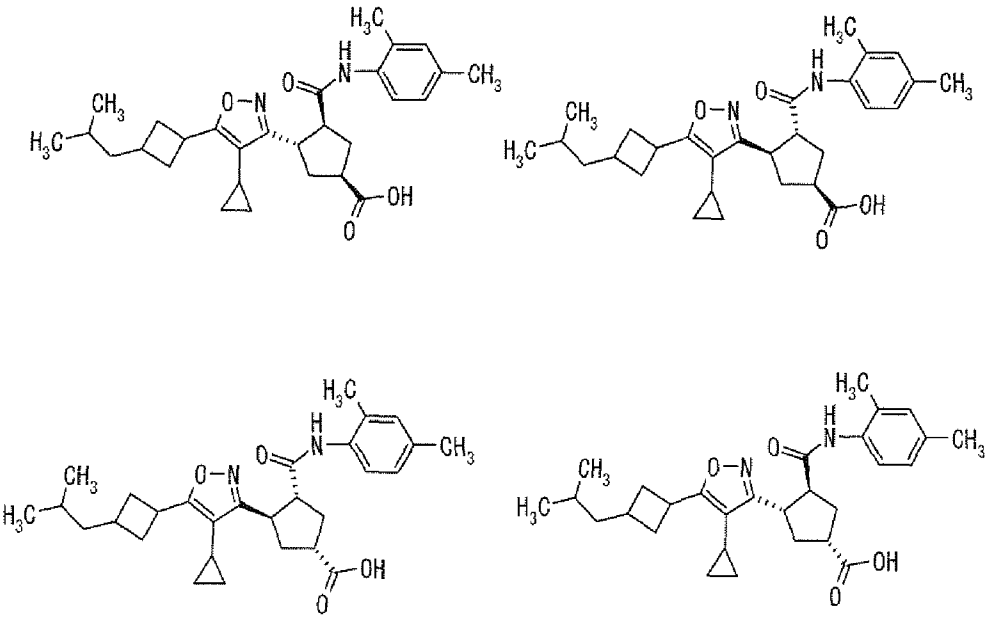
検出；ＵＶ（２５４ｎｍ）］

[化179]



（化合物ＥＡ-８６、ＥＡ-８７、ＥＡ-８８、ＥＡ－８９）

HBr/AcOH(5v)
AcOH(10v)
rt→50℃, 1.5h



（化合物Ａ－８６、Ａ－８７、Ａ－８８、Ａ－８９）

化合物ＥＡ-８６、ＥＡ-８７、ＥＡ-８８，ＥＡ－８９をそれぞれ加水分解し、カルボン酸Ａ－８６、Ａ－８７、Ａ－８８、Ａ－８９をそれぞれ得た。

得られたカルボン酸についてキラルカラムを用いて分析したところ、保持時間はそれぞれ８．０分、７．０分、７．９分、１１．２分であった。このときの光学純度はそれぞれ＞９９．５％ｅｅ、７１％ｅｅ、＞９９．５％ｅｅ、８９％ｅｅであった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器：ＨＰＬＣシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ　Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ

カラム；ダイセル　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－３Ｒ　０．４６ｃｍφ×１５ｃｍ

カラム温度；４０℃

移動相；（Ａ液）１０ｍＭ　リン酸塩緩衝液（ｐＨ＝２．６）、（Ｂ液）アセトニトリル

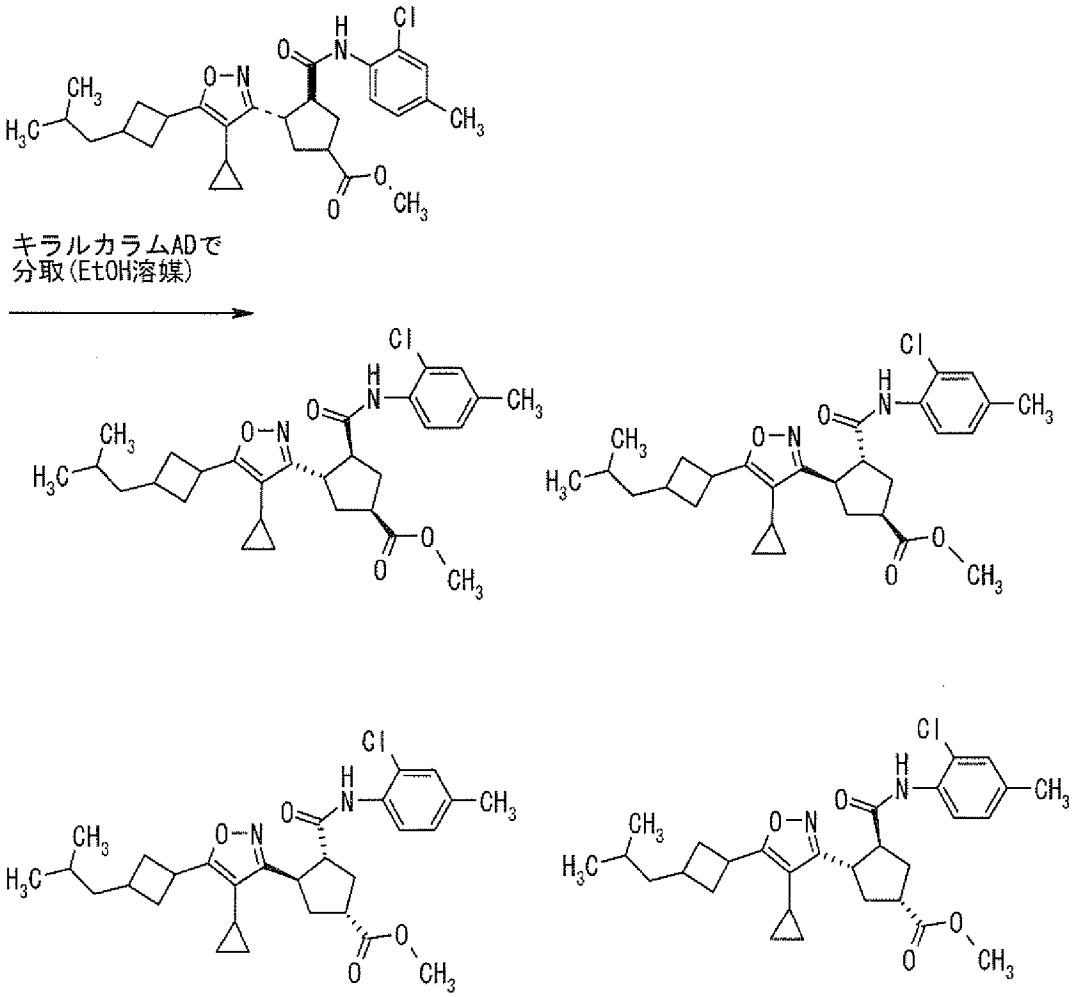
移動相の組成；Ａ液：Ｂ液＝３０：７０

流速；０．５ｍＬ／分

検出；ＵＶ（２２０ｎｍ）］。

［0342］実施例Ａ－１１２、Ａ－１１３、およびＡ－１１８の合成

[化180]



リサイクル分取ＨＰＬＣにより精製を行ない、上記化合物ＥＡ－１１２、ＥＡ－１１３、ＥＡ－１１８（ＥＡ－１１２の鏡像異性体とＥＡ－１１３の鏡像異性体類の混合物）を得た。精製条件は、以下の通りである。

機器；リサイクル分取ＨＰＬＣ　ＬＣ９０８型（日本分析工業株式会社）

カラム；ダイセル　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ　２ｃｍφ×２５ｃｍ

移動相；エタノール

流速；７．０ｍＬ／分

検出；ＵＶ（２５４ｎｍ）

キラルカラムを用いて各化合物の分析を行なったところ、化合物ＥＡ－１１２（実施例番号Ａ－１１２のメチルエステル体）の保持時間は１４．９分、化合物ＥＡ－１１３（実施例番号Ａ－１１３のメチルエステル体）は１６．

２分、化合物ＥＡ－１１８（実施例番号Ａ－１１８のメチルエステル体）は１９．４分であった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；ＨＰＬＣシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ　Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ

カラム；ダイセル　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ　０．４６ｃｍφ×２５ｃｍ

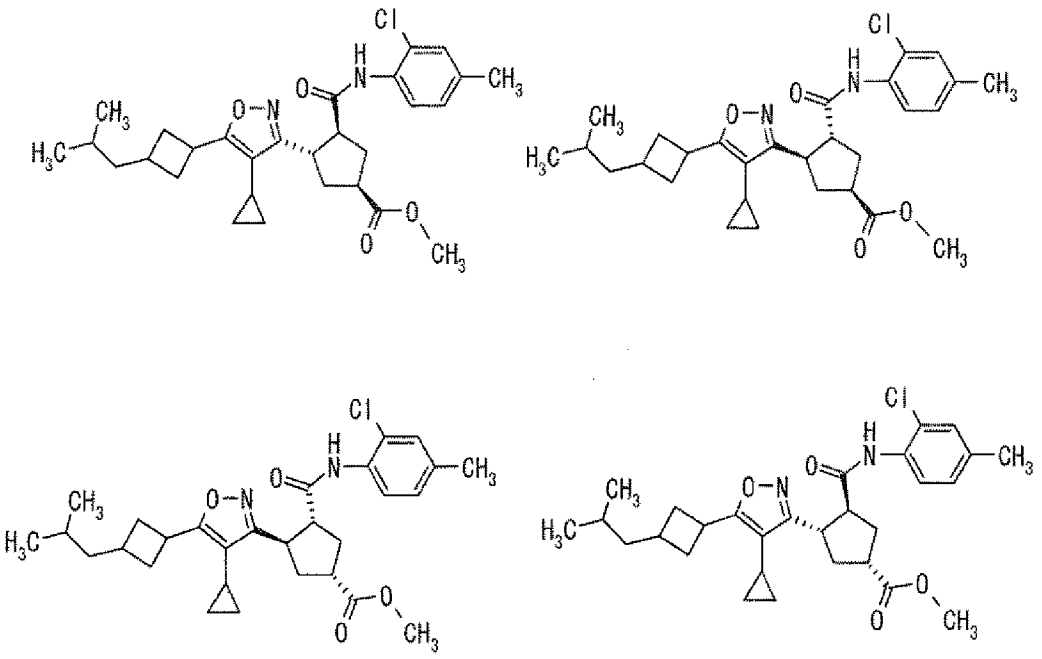
カラム温度；３０℃

移動相；エタノール

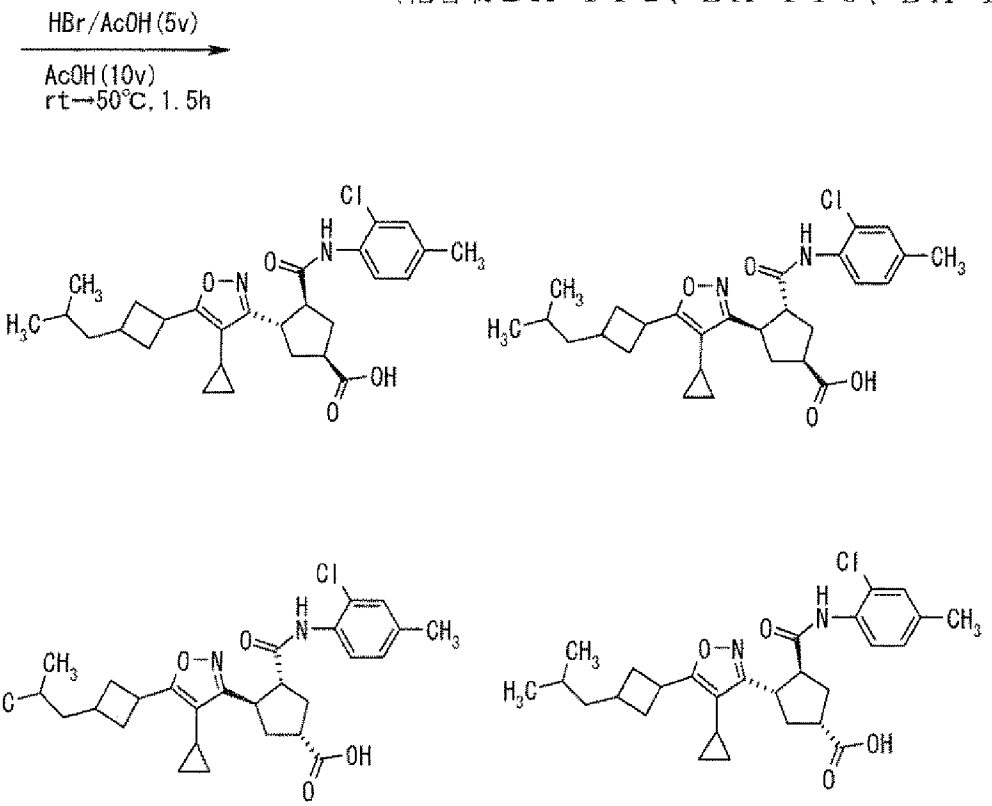
流速；０．５ｍＬ／分

検出；ＵＶ（２５４ｎｍ）

[化181]



（化合物ＥＡ－１１２、ＥＡ－１１３、ＥＡ－１１８）

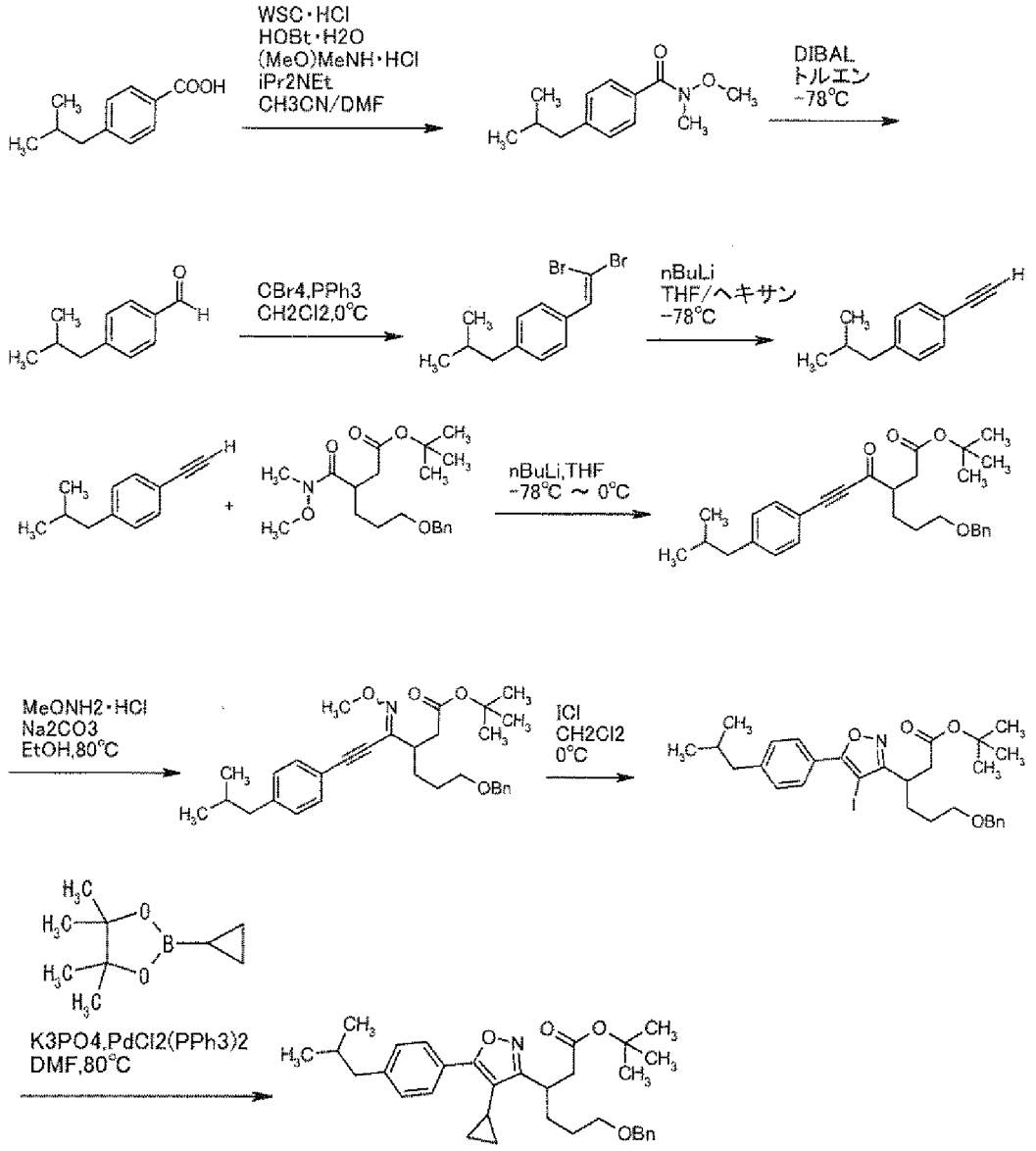


（カルボン酸Ａ－１１２、Ａ－１１３、Ａ－１１８（Ａ－１１２の鏡像異性体とＡ－１１３の鏡像異性体の混合物））

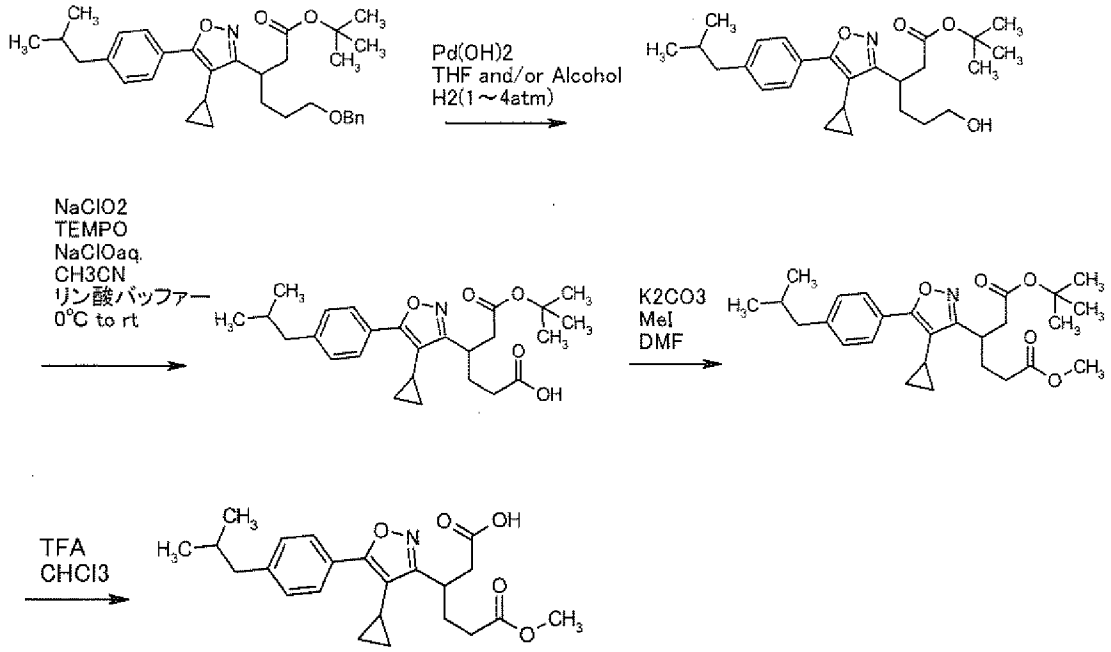
化合物ＥＡ-１１２、ＥＡ-１１３、ＥＡ-１１８をそれぞれ加水分解し、カルボン酸Ａ－１１２、Ａ－１１３、Ａ－１１８（Ａ－１１２の鏡像異性体とＡ－１１３の鏡像異性体の混合物）をそれぞれ得た。

[0343] 実施例Ｃタイプ合成法

[化182]

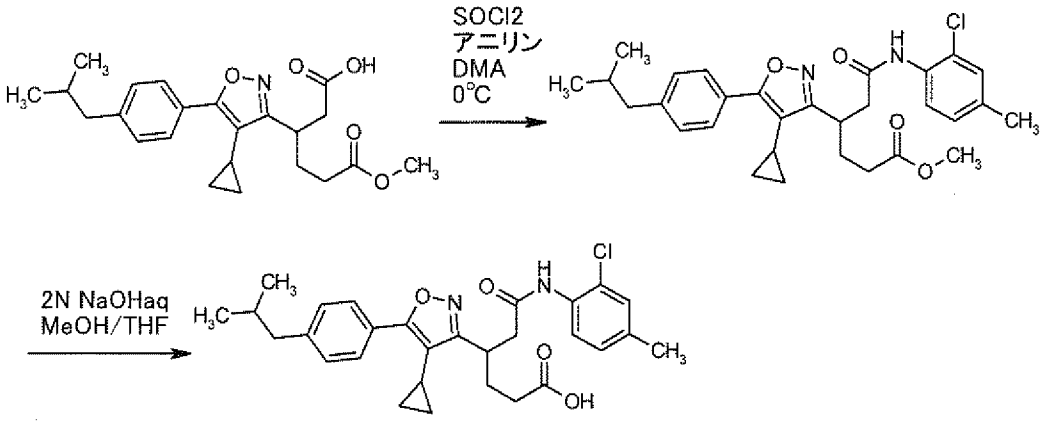


[化183]



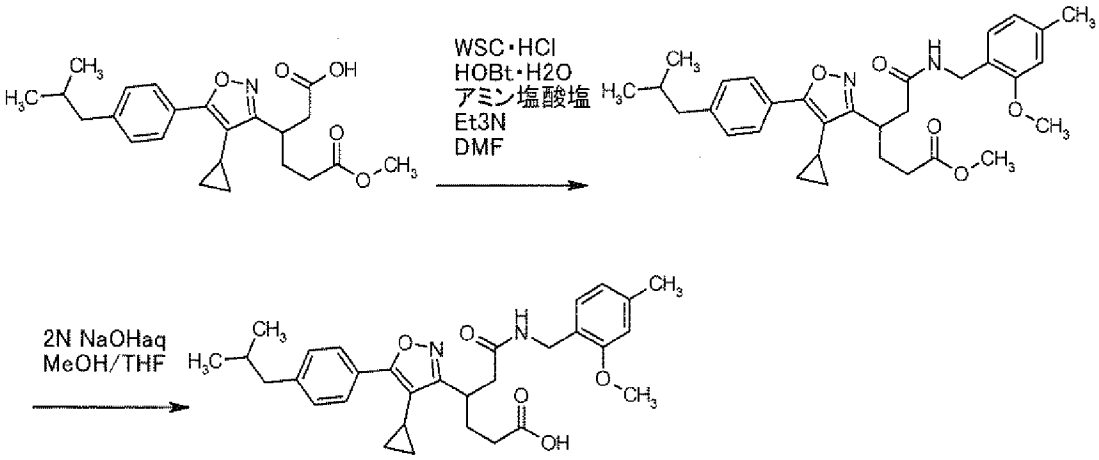
[0344] 実施例C－1

[化184]



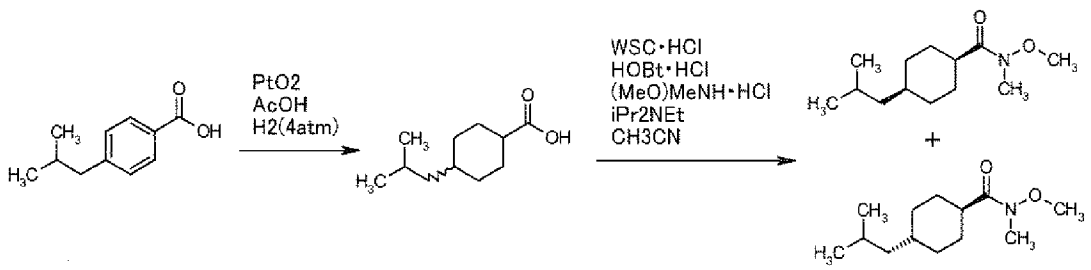
[0345] 実施例C－2

[化185]

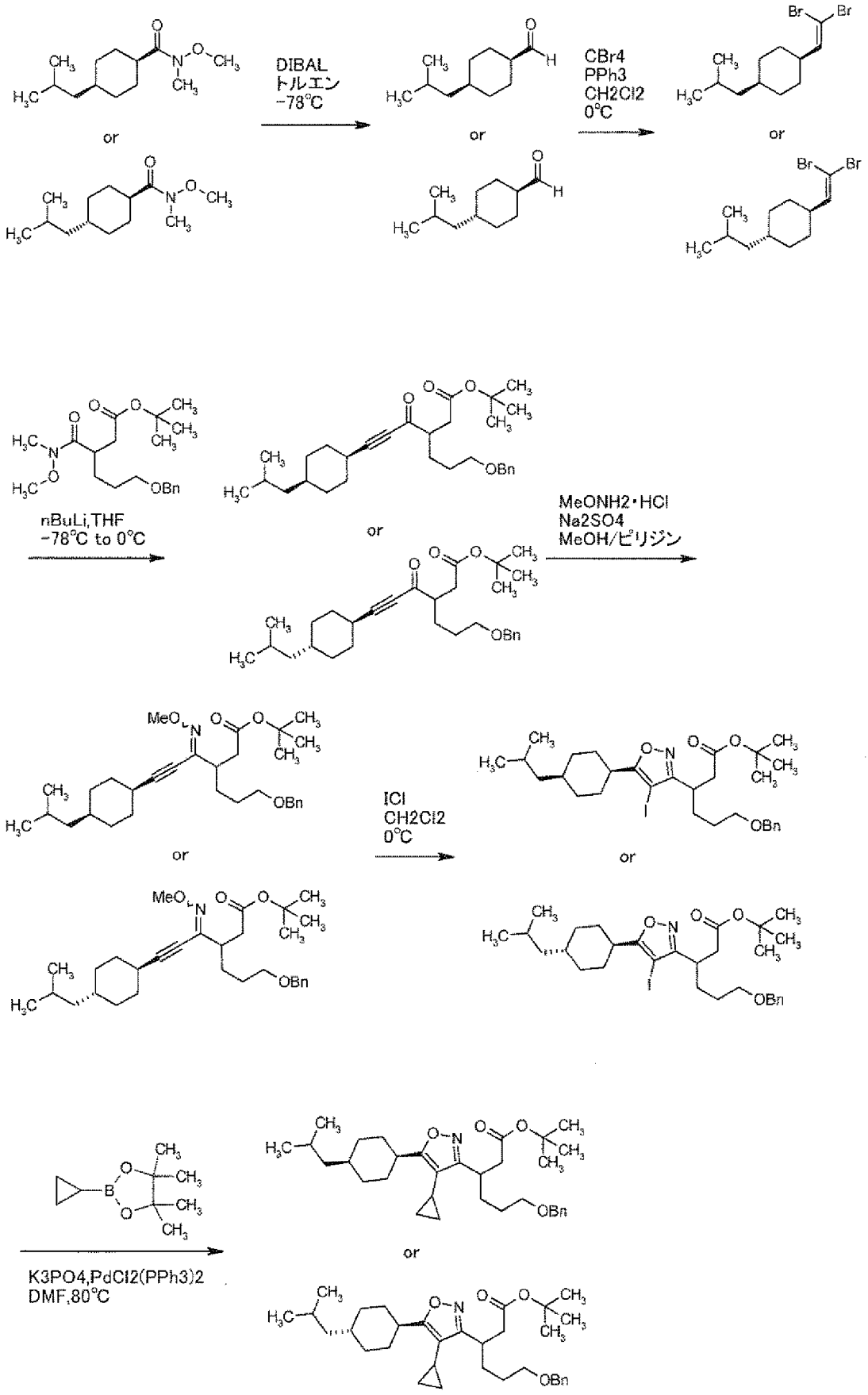


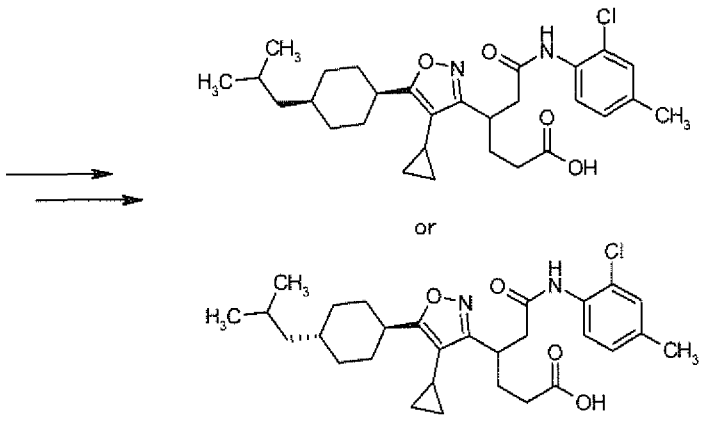
[0346] 実施例Ｄ－１、Ｄ－３実施例Ｄタイプ合成法

[化186]



シス体とトランス体の分離は、下記に示した中間体ワインレブアミド体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した際に行なった。

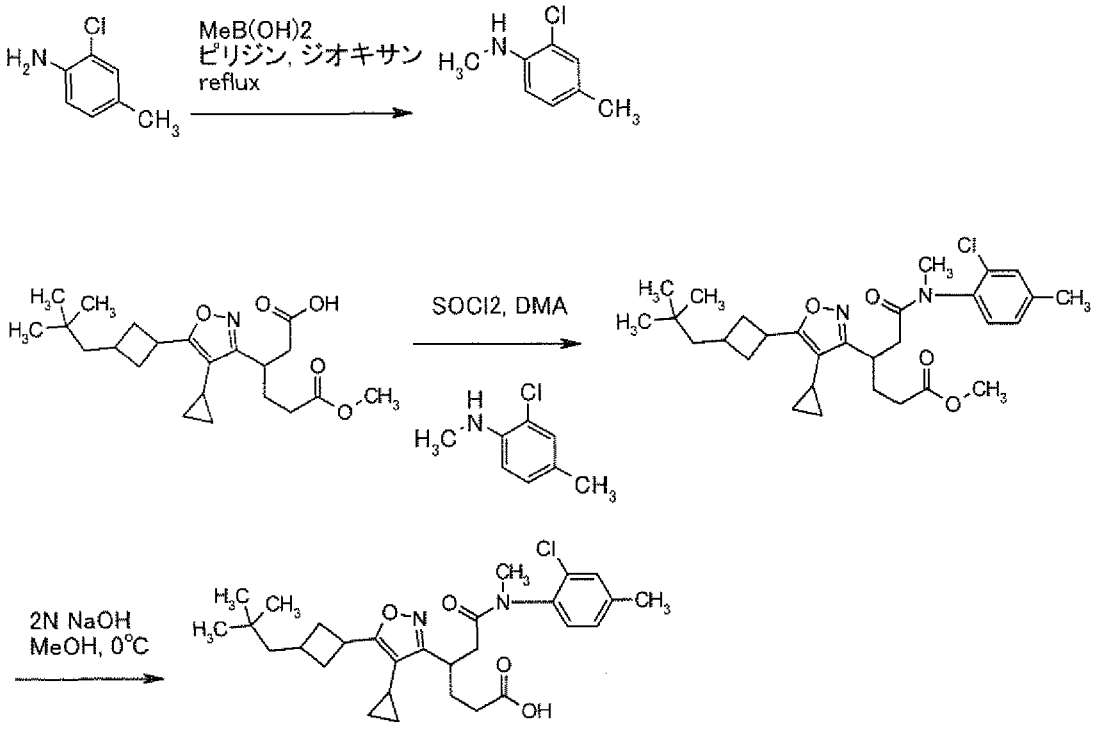

DIBAL
トルエン
-78℃
CBr4
PPh3
CH2Cl2
0℃
or
nBuLi,THF
-78℃ to 0℃
MeONH2・HCl
Na2SO4
MeOH/ピリジン
ICl
CH2Cl2
0℃
K3PO4,PdCl2(PPh3)2
DMF,80℃
OBn



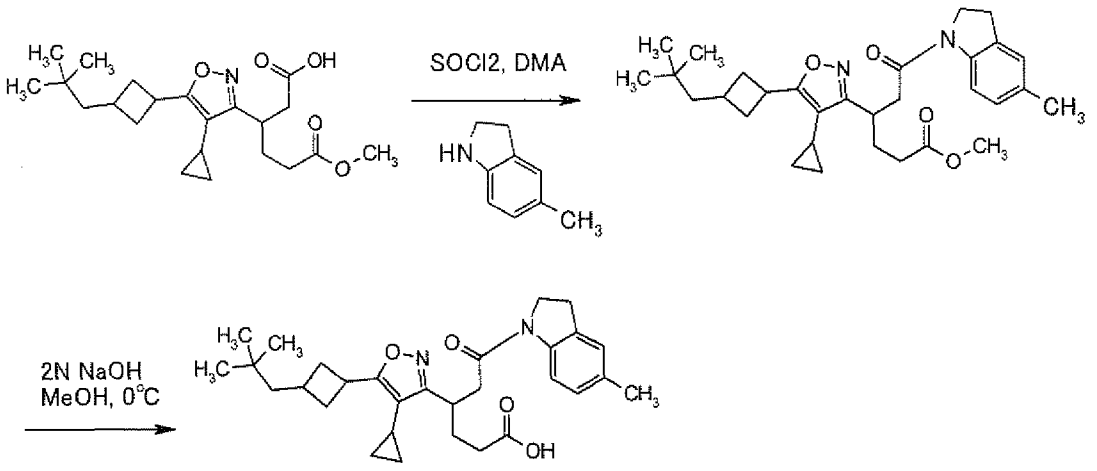
[0347] 実施例Ａ－１０６およびＡ－１０５合成法

[0348] 実施例Ａ－１０６

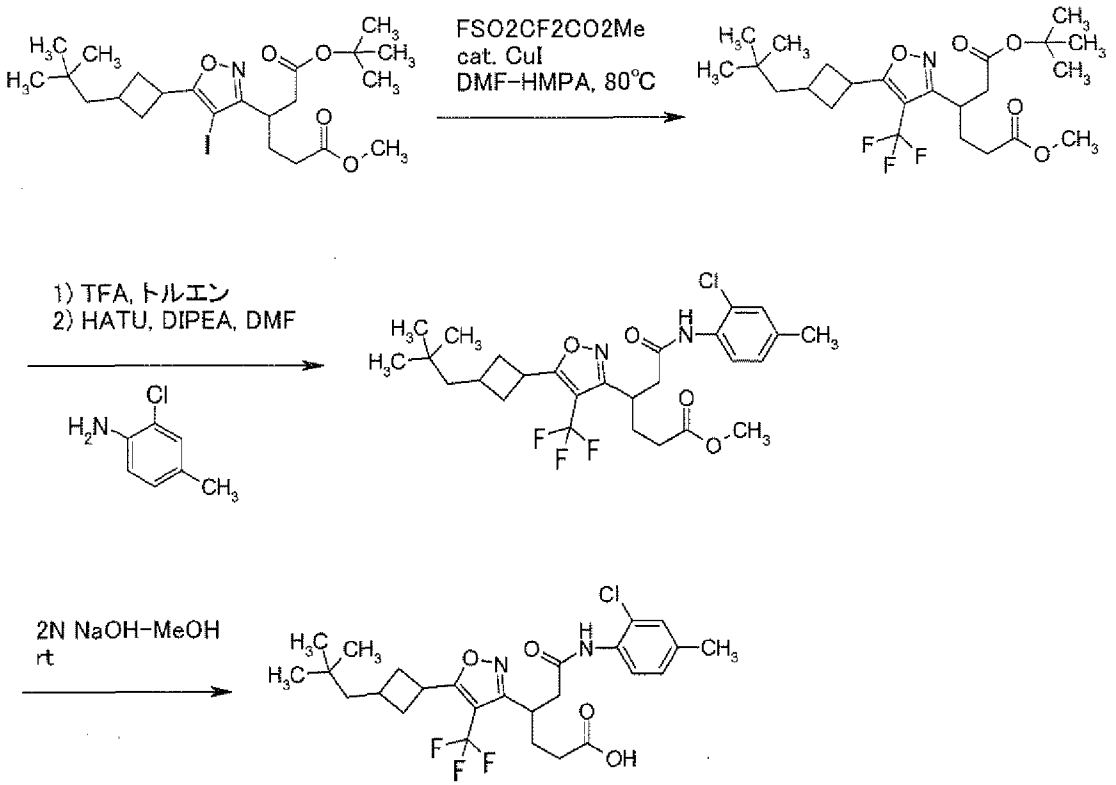
[化187]



[0349] 実施例Ａ－１０５合成法



[0350] 実施例Ａ－１１０合成法



[0351] 本発明の製剤例としては、例えば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。

製剤例１（カプセルの製造）

１）実施例Ａ－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。

製剤例２（錠剤の製造）

１）実施例Ａ－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）、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Ａ－１の化合物１０ｍｇを含有する錠剤１０００錠を得る。

[0352] 試験例１

本発明の代表的化合物についてその薬理作用を調べた。

[0353] インビトロにおけるＲＯＲγ転写活性阻害測定

被験物質のＲＯＲγ転写活性阻害作用は、以下のレポータージーンアッセイを用いて評価した。

ヒトＲＯＲγ（ジーンバンク（Ｇｅｎｂａｎｋ）登録番号ＮＭ＿００５０６０．３）、並びにマウスＲＯＲγ（ジーンバンク（Ｇｅｎｂａｎｋ）登録番号ＮＭ＿０１１２８１．２）の配列情報を基に、ヒト及びマウスＲＯＲγのリガンド結合部位（Ｌｉｇａｎｄ　Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｄｏｍａｉｎ（ＬＢＤ））に当たるｃＤＮＡを取得した（ＬＢＤ配列：ヒトＲＯＲγの場合、２５３番目セリン残基から５１８番目リジン残基まで；マウスＲＯＲγの場合、２５１番目イソロイシン残基から５１６番目リジン残基まで）。

ヒト及びマウスＲＯＲγのＬＢＤ　ｃＤＮＡをＧＡＬ４　ＤＮＡ結合ドメイン融合タンパク発現ベクターであるｐＦＡ－ＣＭＶベクター（Ｓｔｒａｔｅｇｅｎｅ社）に挿入した。以後、構築したプラスミドは、それぞれＧＡＬ４－ｈＲＯＲγプラスミド、ＧＡＬ４－ｍＲＯＲγプラスミドと呼ぶ。

ＧＡＬ４－ｈＲＯＲγプラスミド、或いはＧＡＬ４－ｍＲＯＲγプラスミドを、ＧＡＬ４依存的にホタルルシフェラーゼを発現するレポータープラスミドであるｐＧ５－Ｌｕｃ（Ｐｒｏｍｅｇａ社）と共にチャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ細胞）に一過性に導入した。

ＧＡＬ４－ｈＲＯＲγプラスミド、又はＧＡＬ４－ｍＲＯＲγプラスミドとｐＧ５－ＬｕｃプラスミドのＣＨＯ細胞への導入は、ＴｒａｎｓＩＴ（登録商標）ＣＨＯ ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ ｒｅａｇｅｎｔ（Ｍｉｒｕｓ社）を用いた。試験前日に、１０％（ｖ／ｖ）ウシ胎児血清を含むＨＡＭ Ｆ－１２ Ｎｕｔｒｉｅｎｔ培地でＣＨＯ細胞を懸濁して６×１０^{6}細胞ずつ、１７５ｃｍ^{2}細胞培養用フラスコに播種した。１５ｍＬチューブ内で、５４μＬのＴｒａｎｓＩＴ（登録商標）－ＣＨＯ Ｒｅａｇｅｎｔを１．１６ｍＬのウシ胎児血清を含まないＨＡＭ Ｆ－１２ Ｎｕｔｒｉｅｎｔ培地に加えた。この溶液をよく混和して、室温にて１０分間インキュベーションした。これに、４００ｎｇのＧＡＬ４－ｈＲＯＲγプラスミド、９０００ｎｇのｐＧＬ５－Ｌｕｃプラスミド、８６００ｎｇのｐｃＤＮＡ３プラスミドを含んだプラスミド溶液３６μＬを加えて穏やかに混和した。なお、マウスアッセイの場合、２５０ｎｇのＧＡＬ４－ｍＲＯＲγプラスミド、９０００ｎｇのｐＧＬ５－Ｌｕｃプラスミド、８７５０ｎｇのｐｃＤＮＡ３プラスミドを含んだプラスミド溶液を代わりに添加した。混合液を室温１０分間インキュベーションした。ＣＨＯ Ｍｏｊｏ Ｒｅａｇｅｎｔを９μＬずつ各チューブに添加して、穏やかに混和した。チューブを室温１０分間インキュベーションした。作製したトランスフェクション試薬溶液を細胞に添加した。３７℃、５％CO_2にて４時間培養後、トリプシン処理によって、プラスミド導入ＣＨＯ細胞を回収した。１０％（ｖ／ｖ）ウシ胎児血清を含むＨＡＭ Ｆ－１２ Ｎｕｔｒｉｅｎｔ培地に細胞を懸濁して、８，０００ｃｅｌｌｓ／５０μＬ／ｗｅｌｌずつ３８４穴白色プレートに播種した。プレートは、１時間室温にて静置後、３７℃、５％CO_2にてさらに３時間培養した。被験物質は、１０ｍＭの濃度でジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解し、使用直

前に培地で希釈して任意の８用量で細胞に添加した。最終のＤＭＳＯ濃度は０．１％（ｖ／ｖ）とした。被験物質添加後、細胞は３７℃、５％CO_2にて２日間培養した。

細胞生存率は、Ｒｅｓａｚｕｒｉｎ（ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）による蛍光法を用いて測定した。被験物質添加２日後に、Ｒｅｓａｚｕｒｉｎを２０μＭになるように培地で希釈した。希釈したＲｅｓａｚｕｒｉｎ溶液を１０μＬずつ３８４穴プレートに添加した。添加後すぐに、励起波長５７０ｎｍを用いて６１５ｎｍの蛍光を測定した（０時間値）。３７℃、５％CO_2にて２時間培養後、再度、励起波長５７０ｎｍを用いて６１５ｎｍの蛍光を測定した（２時間値）。測定した２時間値から０時間値を差し引いた蛍光カウント（２ｈ－０ｈ）を算出した。なお、被験物質処理後の細胞生存率は、０．１％ＤＭＳＯのみで処理した細胞の蛍光カウント（２ｈ－０ｈ）を１００％とした％－ｏｆ－ｃｏｎｔｒｏｌで表現した。７０％以下の細胞生存率を示した場合、被験物質が細胞毒性を有すると判断した。

ＲＯＲγ転写活性は、ＳｔｅａｄｙＬｉｔｅ　ＨＴＳ　Ｒｅｐｏｒｔｅｒ　Ｇｅｎｅ　Ａｓｓａｙ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ社）を用いて、細胞中のルシフェラーゼ活性を指標に測定した。ＳｔｅｄｙＬｉｔｅ試薬をＥｘｔｅｎｓｉｏｎ試薬（１０ｍＭ　Ｔｒｉｃｉｎｅ、０．２％（ｗ／ｖ）　ウシ血清アルブミン、０．０２％（ｖ／ｖ）　Ｔｗｅｅｎ－２０）で５倍希釈してルシフェラーゼ基質溶液を作製した。Ｒｅｓａｚｕｒｉｎによる細胞生存率測定後、プレート内の培地を除去してルシフェラーゼ基質溶液を添加した。室温で１０分間インキュベーションした後、マイクロプレートリーダーを用いて、各ウェルの発光を測定した。０．１％ＤＭＳＯのみで処理した溶媒対照ウェルの発光カウントを１００％として、被験物質処理後のルシフェラーゼ活性を％－ｏｆ－ｃｏｎｔｒｏｌとして算出した。被験物質のEC_{50}値は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを用いたカーブフィッティングで算出した。なお、細胞毒性を有する濃度での発光カウントは、データ解析から除外した。

結果を図４２～４８に示す。

なお、表中の（　％）は０．１％ＤＭＳＯのみで処理した溶媒対照を１００％とした時の化合物処理後の活性を％ of controlとして算出したデータである。

ここで、実施例Ａ-３４のヒトの「％ of control」データは「５０％」、実施例Ａ-４１のヒトの「％ of control」データは「７８％」である。

産業上の利用可能性

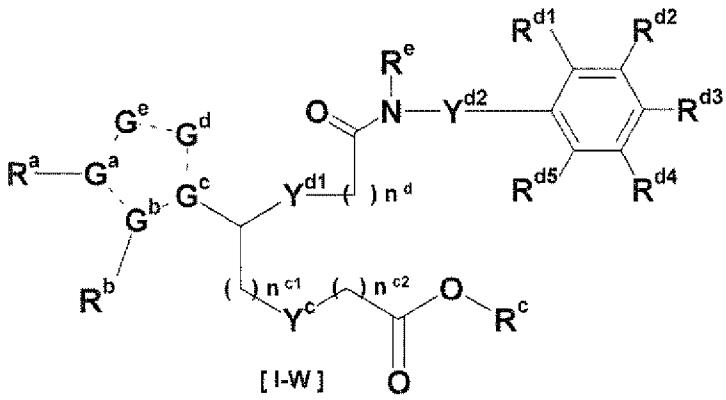
[0354] 本発明は、

自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病など）、アレルギー性疾患（喘息など）、ドライアイ、線維症（肺線維症および原発性胆汁性肝硬変など）および代謝性疾患（糖尿病など）等の治療又は予防等に有用である。

請求の範囲

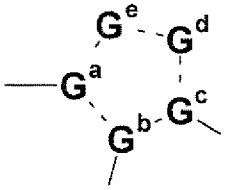
［請求項1］ 下記一般式［Ｉ-W］で示される化合物またはその医薬上許容される塩：

［化1］



［式中、

［化2］



は

［化3］



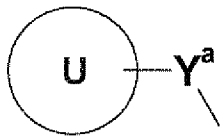
であり；

R^aは、

（１）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-12}アルキル基、または

（２）

［化4］



（式中、

Y^aは、

（ｉ）　単結合、または

（ｉｉ）　C_{1-6}アルキレン基、

環Ｕは、

（ｉ）　下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、

（ｉｉ）　下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-11}スピロ環式シクロアルキル基、または

（ｉｉｉ）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール基）であり；

R^bは、下記（１）乃至（３）から選ばれる基：

（１）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-3}アルキル基、

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{2-3}アルケニル基、

（３）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、

であり；

R^cは、

（１）水素原子、または

（２）C_{1-6}アルキル基、

であり；

Y^cは、下記（１）乃至（７）から選ばれる基：

（１）単結合、

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、

（３）－NR^{C1}－（式中、R^{C1}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基）、

（４）－Ｏ－、

（５）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキレン基、

（６）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリーレン基、

（７）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよい芳香族単環複素環基

（該、芳香族単環複素環基は、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される同一または異なった１乃至４個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子数が３乃至７個である）、

であり；

Y^{d1}は、

（１）単結合、または

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、

であるか；

Y^cとY^{d1}はそれぞれメチンであって、そのメチン同士が、直接結合するか、あるいは、C_{1-4}アルキレン基を介して結合し、C_{3-7}シクロアルキル環を形成してもよく；

Y^{d2}は、

（１）単結合、または

（２）C_{1-6}アルキレン基、

であり；

R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、および、R^{d5}は、同一または異なって、下記（１）乃至（７）から選ばれる基：

（１）水素原子

（２）ハロゲン原子、

（３）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

（４）－OR^{d10}

（式中、R^{d10}は水素原子または下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基）、

（５）－$COOR^{d11}$

（式中、R^{d11}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基）、

（６）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、

（７）シアノ基、

であるか、

R^{d1}とR^{d2}、または、R^{d2}とR^{d3}は一緒になって、それらが結合しているベンゼン環に縮合した、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至４個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール環を形成してもよく；

R^{e}は、

（１）水素原子、または

（２）C_{1-3}アルキル基、

であるか、

R^{e}とR^{d1}、または、R^{e}とR^{d5}が一緒になってC_{1-4}アルキレンを形成してもよく；

n^{c1}は０または１乃至４の整数であり、

n^{c2}は０または１乃至３の整数であり、

n^{d}は０または１乃至３の整数であり、

グループＡは

（ａ）　C_{1-6}アルキル基、

（ｂ）　ハロゲン原子、および

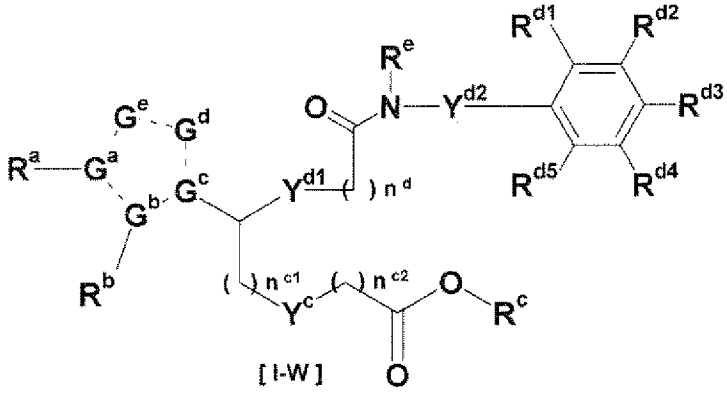
（ｃ）　－ＯＲ^{A1}（式中、Ｒ^{A1}は水素原子またはC_{1-6}アルキル基）

、

］。

［請求項2］　下記一般式［Ｉ-W］で表される、請求項１に記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

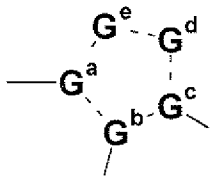
［化5］



［I-W］

［式中、

［化6］



は

[化7]



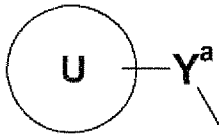
であり；

R^aが、

（１）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-12}アルキル基、または

（２）

[化8]



（式中、

Y^aは、

（ｉ）　単結合、または

（ｉｉ）　C_{1-6}アルキレン基、

環Ｕは、

（ｉ）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基、または

（ｉｉ）　下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{5-11}スピロ環式シクロアルキル基）、

であり；

R^bは、下記（１）乃至（３）から選ばれる基：

（１）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-3}アルキル基、

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{2-3}$アルケニル基、

（３）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{3-7}$シクロアルキル基、

であり；

Ｒ^{c}は、

（１）水素原子、または

（２）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、

であり；

Ｙ^{c}は、下記（１）乃至（７）から選ばれる基：

（１）単結合、

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基、

（３）－ＮＲ^{C1}－（式中、Ｒ^{C1}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基）、

（４）－Ｏ－、

（５）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{3-10}$シクロアルキレン基、

（６）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリーレン基、

（７）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよい芳香族単環複素環基

（該、芳香族単環複素環基は、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選択される同一または異なった１乃至４個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子数が３乃至７個である）、

であり；

Ｙ^{d1}が、

（１）単結合、または

（２）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、

であり；

Y^{d2}が、

（１）単結合、または

（２）C_{1-6}アルキレン基、

であり；

R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、および、R^{d5}が、同一または異なって、下記（１）乃至（４）から選ばれる基：

（１）水素原子

（２）ハロゲン原子、

（３）下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

（４）$-OR^{d10}$

（式中、R^{d10}は水素原子または下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基）、

であるか、

R^{d1}とR^{d2}、または、R^{d2}とR^{d3}は一緒になって、それらが結合しているベンゼン環に縮合した、下記グループＡから選択される同一または異なった１乃至４個の置換基で置換されていてもよいC_{6-10}アリール環を形成してもよく；

n^{c1}は０または１乃至３の整数であり、

n^{c2}は０または１乃至３の整数であり、

n^{d}は０または１乃至３の整数であり、

R^{e}が水素原子であり、

グループＡは

（ａ）　C_{1-6}アルキル基、

（ｂ）　ハロゲン原子、および

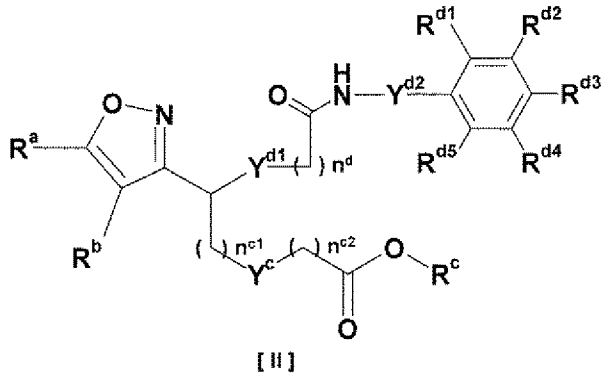
（ｃ）　－ＯＲ^{A1}（式中、Ｒ^{A1}は水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基）

、

］。

［請求項3］　下記一般式［ＩＩ］で表される、請求項１に記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

［化9］

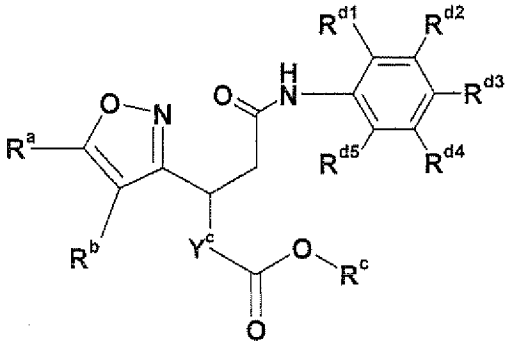


［II］

（式中、各記号は請求項１における定義と同義である）。

［請求項4］　下記一般式［ＩＩＩ］で表される、請求項３に記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

［化10］

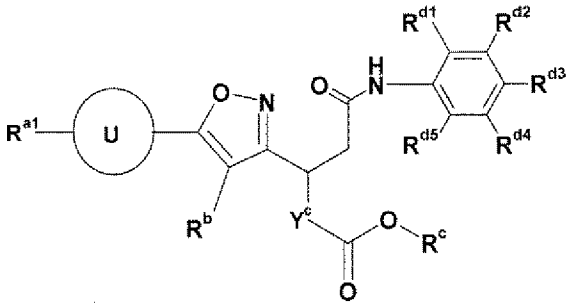


［III］

（式中、各記号は請求項１における定義と同義である）。

［請求項5］　下記一般式［ＩＶ］で表される、請求項４に記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

[化11]

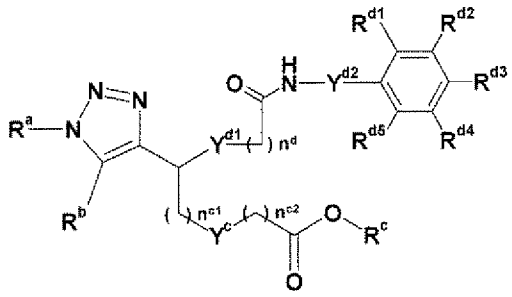


[IV]

（式中、R^{a1}はC_{1-6}アルキル基であり、その他の各記号は請求項１における定義と同義である）。

[請求項6] 下記一般式［Ｖ］で表される、請求項１に記載の化合物またはその医薬上許容される塩：

[化12]



[V]

（式中、各記号は請求項１における定義と同義である）。

[請求項7] R^bが、グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基である、請求項１乃至６のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

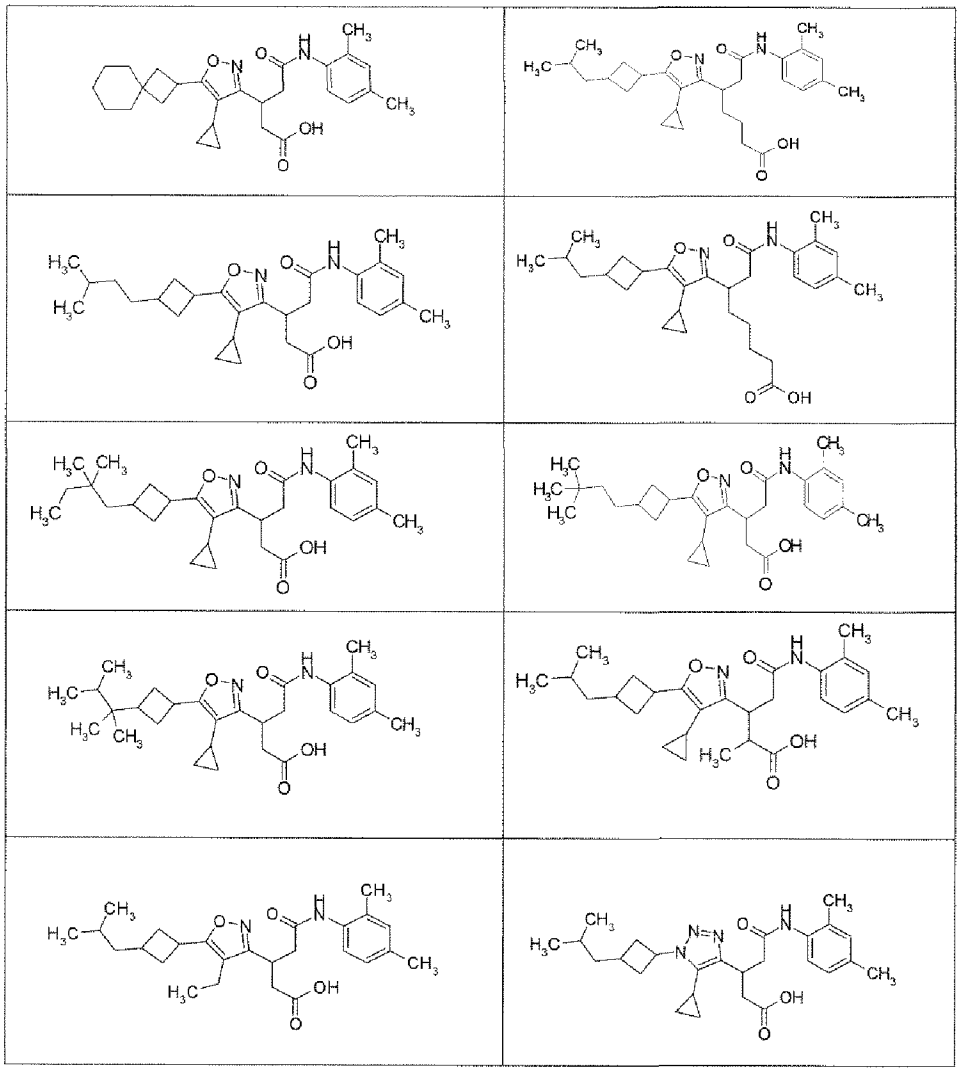
[請求項8] R^bがシクロプロピル基である、請求項１乃至７のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

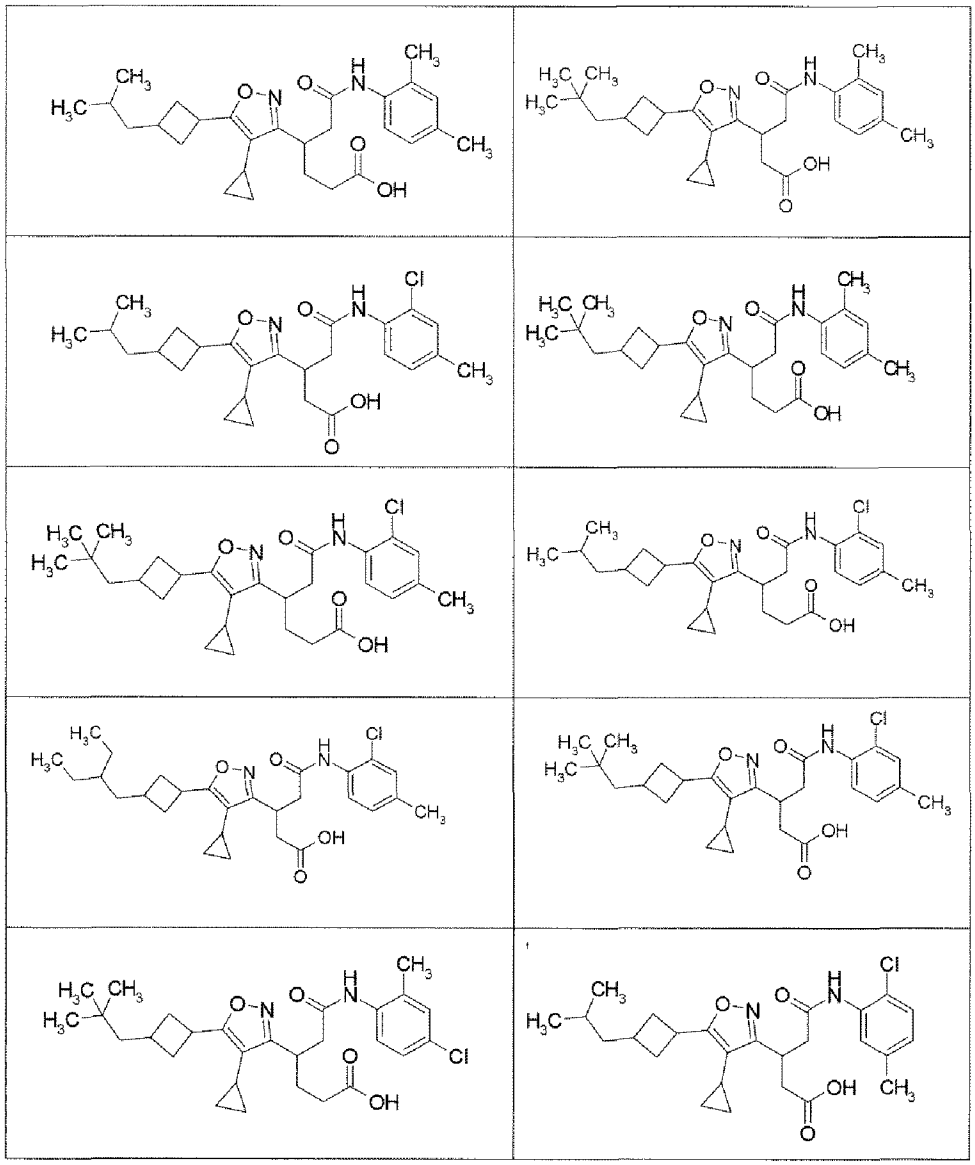
[請求項9] 環Ｕが、グループＡから選択される同一または異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル基である、請求項１乃至８のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容さ

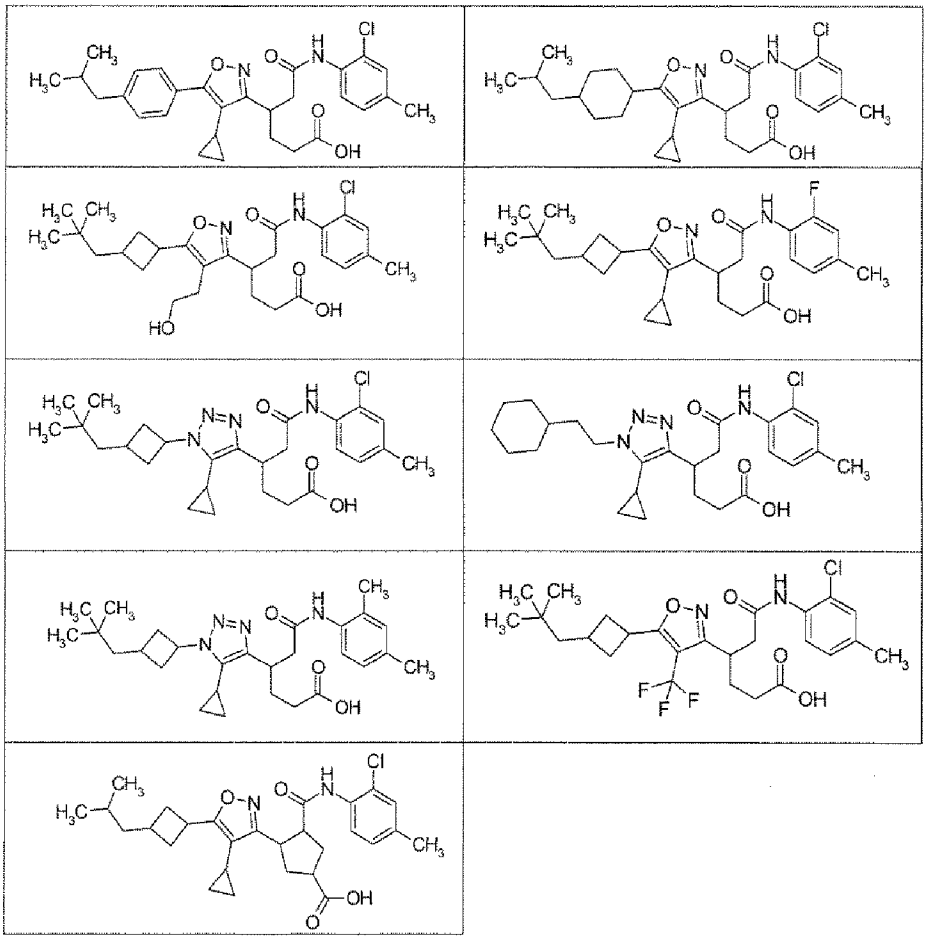
れる塩。

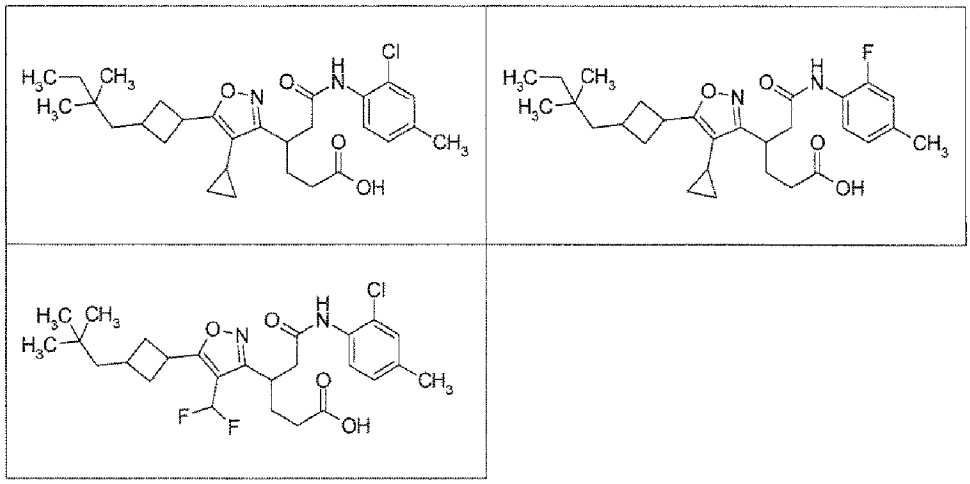
[請求項10] 環Uが、グループAから選択される同一または異なった1乃至5個の置換基で置換されていてもよいシクロブチル基である、請求項1乃至9のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[請求項11] 下記式からなる群から選択される、請求項1または2に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

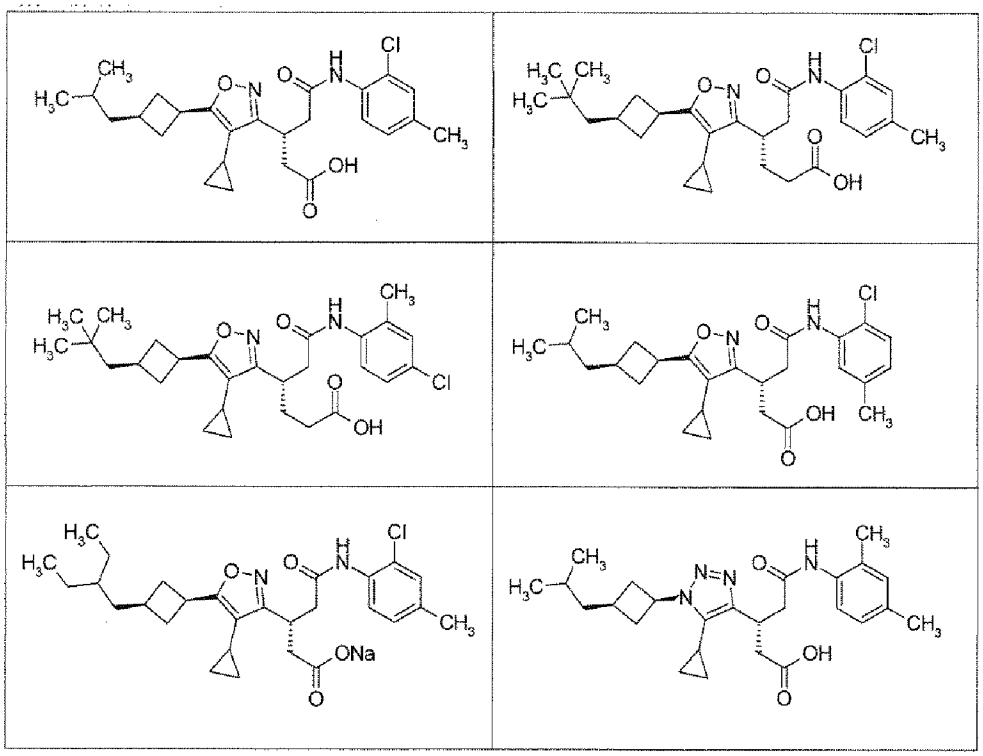








[請求項12] 下記式からなる群から選択される、請求項１または２に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。



[請求項13] 請求項１乃至１２のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、および医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

[請求項14] 請求項１乃至１２のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、ＲＯＲγアンタゴニスト。

[請求項15] 請求項１乃至１２のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、自己免疫疾患、アレルギー性疾患および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤。

[請求項16] 請求項１乃至１２のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤。

[請求項17] 自己免疫疾患が、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病からなる群から選択される、請求項１５または１６に記載の治療剤または予防剤。

[請求項18] 代謝性疾患が、糖尿病である請求項１５に記載の治療剤または予防剤。

[請求項19] 哺乳動物に対し、医薬上有効量の、請求項１乃至１２のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む、当該哺乳動物におけるＲＯＲγ阻害方法。

[請求項20] 哺乳動物に対し、医薬上有効量の、請求項１乃至１２のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む、当該哺乳動物における自己免疫疾患、アレルギー性疾患および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療または予防方法。

[請求項21] 哺乳動物に対し、医薬上有効量の、請求項１乃至１２のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む、当該哺乳動物における自己免疫疾患およびアレルギー性疾患からなる群から選択される疾患の治療または予防方法。

[請求項22] 自己免疫疾患が、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびＩ型糖尿病からなる群から選択される、請求項２０または２１に記載の治療または予防方法。

[請求項23] 代謝性疾患が、糖尿病である請求項２０に記載の治療または予防方法。