【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成19年1月25日(2007.1.25)

【公表番号】特表2006-514099(P2006-514099A)
【公表日】平成18年4月27日(2006.4.27)
【年通号数】公開・登録公報2006-017
【出願番号】特願2005-501423(P2005-501423)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 471/04　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 471/14　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 487/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4745　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/675　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4985　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/5377　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/496　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4192　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4188　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
Ｃ０７Ｆ 9/6561　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 471/12　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 471/04　１０２
Ｃ０７Ｄ 471/14　１０２
Ｃ０７Ｄ 487/04　１４０
Ｃ０７Ｄ 487/04　１３９
Ｃ０７Ｄ 487/04　１３８
Ｃ０７Ｄ 471/04　１１２Ｚ
Ａ６１Ｋ 31/4745
Ａ６１Ｋ 31/675
Ａ６１Ｋ 31/4985
Ａ６１Ｋ 31/5377
Ａ６１Ｋ 31/496
Ａ６１Ｋ 31/4192
Ａ６１Ｋ 31/4188
Ａ６１Ｐ 31/12
Ａ６１Ｐ 31/18
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１
Ｃ０７Ｆ 9/6561　ＣＳＰＺ
Ｃ０７Ｄ 471/12
Ｃ０７Ｍ 7:00

【誤訳訂正書】
【提出日】平成18年12月4日(2006.12.4)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【発明の詳細な説明】
【発明の名称】組織化前の三環系インテグラーゼインヒビター化合物
【技術分野】
【０００１】
（発明の分野）
本発明は、一般に、抗ウイルス活性に関し、そして、より具体的には、ＨＩＶ－インテグラーゼ阻害特性を有する化合物に関する。
【背景技術】
【０００２】
（発明の背景）
ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染および関連疾患は、世界中の大衆の主要な健康問題である。ウイルスがコードするインテグラーゼタンパク質は、ウイルスＤＮＡの宿主ゲノムへの特異的な組み込みおよび一体化を媒介する。一体化は、ウイルスの複製に必須である。従って、ＨＩＶインテグラーゼの阻害は、関連疾患のＨＩＶ感染の処置に対する重要な治療探求である。
【０００３】
ヒト免疫不全ウイルス１型（ＨＩＶ－１）は、３つの酵素をコードし、これらは、ウイルスの複製に必要とされる：逆転写酵素、プロテアーゼおよびインテグラーゼ。逆転写酵素およびプロテアーゼを標的とする薬物は、使用用途が広く、併用される場合特に有効性を示し、毒性および耐性株の発生が、その有用性を制限している（Ｐａｌｅｌｌａら、Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．（１９９８）３３８：８５３－８６０；Ｒｉｃｈｍａｎ，Ｄ．Ｄ．Ｎａｔｕｒｅ（２００１）４１０：９９５－１００１）。ウイルスの生活環の中の代替的な部位に指向する新しい薬剤に対する必要性が存在する。インテグラーゼは、安定な感染に必要とされ、そして相同な酵素が、ヒト宿主において欠失しているので、魅力的な標的として現れた（ＬａＦｅｍｉｎａら、Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．（１９９２）６６：７４１４－７４１９）。インテグラーゼの機能は、ＨＩＶ－１長末端反復（ＬＴＲ）領域の末端にある特異的なＤＮＡ配列を有する細胞質挿入前複合体（３’－プロセシングまたは「３’－Ｐ」と名づけられる）内でのヌクレオチド鎖切断プロセシング、およびその後の核分画内への複合体の転移の段階的な様式により、ウイルスＲＮＡの逆転写から生じたプロウイルスＤＮＡを、宿主ゲノムへの一体化を触媒することである。ここで、３’－プロセシングされたプロウイルスＤＮＡの宿主ＤＮＡへの挿入は、「鎖転移」（ＳＴ）反応において生じる（Ｈａｚｕｄａら、Ｓｃｉｅｎｃｅ（２０００）２８７：６４６－６５０；Ｋａｔｚｍａｎら、Ａｄｖ．Ｖｉｒｕｓ Ｒｅｓ．（１９９９）５２：３７１－３９５；Ａｓａｎｔｅ－Ａｐｐｌａｈら、Ａｄｖ．Ｖｉｒｕｓ Ｒｅｓ．（１９９９）５２：３５１－３６９）。多数の薬剤が、組換えインテグラーゼおよびウイルスの長い末端反復オリゴヌクレオチド配列を用いる細胞外アッセイにおいて３’－ＰおよびＳＴを強力に阻害するが、このようなインヒビターはしばしば、完全に組み立てられた挿入前複合体を用いてアッセイされる場合、阻害能力を欠いているか、または、ＨＩＶ感染細胞に対して抗ウイルス作用を示さない（Ｐｏｍｍｉｅｒら、Ａｄｖ．Ｖｉｒｕｓ Ｒｅｓ．（１９９９）５２：４２７－４５８；Ｆａｒｎｅｔら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．（１９９６）９３：９７４２－９７４７；Ｐｏｍｍｉｅｒら、Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓ．（２０００）４７：１３９－１４８）。
【０００４】
特定のＨＩＶインテグラーゼインヒビターは、細胞外アッセイにおいて一体化をブロックし、ＨＩＶ感染細胞に対して良好な抗ウイルス効果を示すものが開示されている（Ａｎｔｈｏｎｙら、ＷＯ ０２／３０４２６；Ａｎｔｈｏｎｙら、ＷＯ ０２／３０９３０；Ａｎｔｈｏｎｙら、ＷＯ ０２／３０９３１；ＷＯ ０２／０５５０７９；Ｚｈｕａｎｇら、ＷＯ ０２／３６７３４；ＵＳ ６３９５７４３；ＵＳ ６２４５８０６；ＵＳ ６

２７１４０２；Ｆｕｊｉｓｈｉｔａら、ＷＯ　００／０３９０８６；Ｕｅｎａｋａら、ＷＯ　００／０７５１２２；Ｓｅｌｎｉｃｋら、ＷＯ　９９／６２５１３；Ｙｏｕｎｇら、ＷＯ　９９／６２５２０；Ｐａｙｎｅら、ＷＯ　０１／００５７８；Ｊｉｎｇら、Ｂｉｏ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（２００２）４１：５３９７－５４０３；Ｐａｉｓら、Ｊｏｕｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００２）４５：３１８４－９４；Ｇｏｌｄｇｕｒら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．（１９９９）９６：１３０４０－１３０４３；Ｅｓｐｅｓｅｔｈら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．（２０００）９７：１１２４４－１１２４９）。

【０００５】

抗ウイルス特性および薬力学的特性が改善されたＨＩＶインテグラーゼ阻害化合物が望ましく、これらの特性には、ＨＩＶ耐性の発症に対する増強された活性、経口アベイラビリティの改善、強力な能力およびインビボにおける有効半減期の延長が挙げられる（Ｎａｉｒ，Ｖ．「ＨＩＶ ｉｎｔｅｇｒａｓｅ ａｓ ａ ｔａｒｇｅｔ ｆｏｒ ａｎｔｉｖｉｒａｌ ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ」Ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ（２００２）１２（３）：１７９－１９３）。立体構造的に拘束されたシンナモイル型インテグラーゼインヒビター（Ａｒｔｉｃｏら、Ｊｏｕｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（１９９８）４１：３９４８－３９６０）の三次元定量的構造－活性相関研究およびドッキングシミュレーション（Ｂｕｏｌａｍｗｉｎｉら、Ｊｏｕｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００２）４５：８４１－８５２）は、化合物間の阻害活性の差異に対して相関する水素結合相互作用を有する。

【０００６】

標的細胞および組織に対する薬物および他の因子の送達の改善は、多年にわたって重要な研究の焦点であった。生物学的に活性な分子を、インビボおよびインビトロの両方で細胞にインポートするための有効な方法を開発するために、多数の試みがなされているが、このうちのどれもが、完全に満足できるものではない。細胞内への薬物の再分配（例えば、近隣の細胞への）を最小限にしつつ、その細胞内標的と阻害薬物との結合を最適化することは、しばしば、困難であるか、または不十分である。

【０００７】

現在患者に非経口投与されている多くの因子は標的化されておらず、結果として、不必要であり、しばしば望ましくない身体の細胞および組織に対する薬物の全身送達を生じる。これは、薬物の有害な副作用を生じ得、しばしば、投与され得る薬物（例えば、細胞傷害性薬剤および他の抗癌剤もしくは抗ウイルス剤）の用量を制限する。比較すると、薬物の経口投与は一般的に、簡便かつ経済的な投与方法であると認識されているが、経口投与は、望ましくない全身分布を生じる細胞バリアおよび組織バリア（例えば、血液／脳、上皮、細胞膜）を通過する薬物の取り込み、または、消化管内への薬物の一時的な再分配のいずれかを生じ得る。従って、主要な目的は、細胞および組織への薬剤の特異的な標的化のための方法を開発することである。このような処置の利点は、このような薬剤の他の細胞および組織（例えば、未感染細胞）への不適切な送達の全般的な生理学的作用を避けることが挙げられる。細胞内標的化は、細胞の内側の生物学的に活性な薬剤の蓄積または保持を可能にする方法および組成物によって達成され得る。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【０００８】

（発明の要旨）

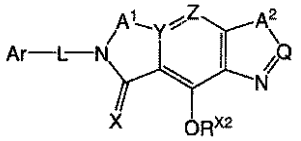
本発明は、ＨＩＶインテグラーゼの阻害のための組成物および方法を提供する。

【０００９】

１つの局面において、本発明は、以下の構造：

【００１０】

【化５７】



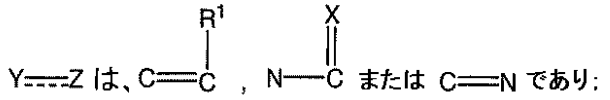
を有する化合物、ならびに、その塩、溶媒和物、分割された鏡像異性体および精製されたジアステレオマーを含み、ここで、

A^1およびA^2は、独立してＯ、Ｓ、ＮＲ、Ｃ（R^2）$_2$、CR_2OR、CR_2OC（＝Ｏ）Ｒ、Ｃ（＝Ｏ）、Ｃ（＝Ｓ）、CR^2SR、Ｃ（＝ＮＲ）、Ｃ（R^2）$_2$－Ｃ（R^3）$_2$、Ｃ（R^2）＝Ｃ（R^3）、Ｃ（R^2）$_2$－Ｏ、ＮＲ－Ｃ（R^3）$_2$、Ｎ＝Ｃ（R^3）、Ｎ＝Ｎ、SO_2－ＮＲ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（R^3）$_2$、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ、Ｃ（R^2）$_2$－Ｃ（R^3）$_2$－Ｃ（R^3）$_2$、Ｃ（R^2）＝Ｃ（R^3）－Ｃ（R^3）$_2$、Ｃ（R^2）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ、Ｃ（R^2）Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ、Ｃ（R^2）＝Ｎ－Ｃ（R^3）$_2$、Ｃ（R^2）＝Ｎ－ＮＲ、およびＮ＝Ｃ（R^3）－ＮＲから選択され；

Ｑは、Ｎ、$^+$ＮＲまたはＣR^4であり；

【００１１】

【化５８】



Ｌが結合、Ｏ、Ｓ、Ｓ－Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ、ＮＲ、Ｎ－ＯＲ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキレン、Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$置換アルキレン、Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$アルケニレン、Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$置換アルケニレン、Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$アルキニレン、Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$置換アルキニレン、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ、Ｃ（＝Ｏ）、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_n$、または（CH_2CH_2O）$_n$から選択され、ここで、ｎは、１、２、３、４、５または６であり得；

Ｘが、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ、Ｎ－ＯＲ、Ｎ－ＮR_2、Ｎ－CR_2ORおよびＮ－CR_2NR_2から選択され；

Ａｒが、Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$炭素環式、Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$置換炭素環式、Ｃ$_6$～Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_6$～Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_2$～Ｃ$_{20}$ヘテロアリールおよびＣ$_2$～Ｃ$_{20}$置換ヘテロアリールから選択され；

R^1、R^2、R^3およびR^4は、各々独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、－NH_2、－NH_3^+、－ＮＨＲ、－ＮR_2、－ＮR_3^+、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、５～７員環スルタム、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルスルホネート、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルアミノ、４－ジアルキルアミノピリジニウム、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルヒドロキシル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルチオール、－SO_2Ｒ、－SO_2Ａｒ、－ＳＯＡｒ、－ＳＡｒ、－SO_2NR_2、－ＳＯＲ、－CO_2Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮR_2、５～７員環ラクタム、５～７員環ラクトン、－ＣＮ、－N_3、－NO_2、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$トリフルオロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$置換アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$炭素環式、Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$置換炭素環式、Ｃ$_6$～Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_6$～Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_2$～Ｃ$_{20}$ヘテロアリールおよびＣ$_2$～Ｃ$_{20}$置換ヘテロアリール、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェートならびにプロドラッグ部分から選択され；

単一の炭素上で一緒になる場合、２つのR^2または２つのR^3はスピロ環を形成し得；そして

Ｒが独立してＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$置換アルキル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_6$～Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_2$～Ｃ$_{20}$ヘテロアリールおよびＣ$_2$～Ｃ$_{20}$置換ヘテロアリール、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェートおよびプロドラッグ部分から選択され；

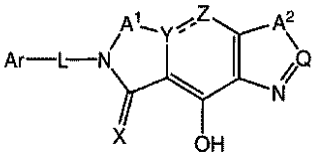
R^{X2}が独立してH、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8置換アルキル、C_6～C_{20}アリール、C_6～C_{20}置換アリール、C_2～C_{20}ヘテロアリールおよびC_2～C_{20}置換ヘテロアリール、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、プロドラッグ、薬学的に受容可能なプロドラッグ、プロドラッグ部分、保護基、およびホスホネートプロドラッグ部分から選択され；
ただし、Y＝ZがC＝C（OH）であり、XがOであり、A^1がC（＝O）であり、A^2がC（R^2）＝C（R^3）であり、かつQがCHである場合、Lは結合ではない。

【００１２】

１つの局面において、本発明は、以下の構造：

【００１３】

【化５９】



によって表される三環系化合物を含む。

【００１４】

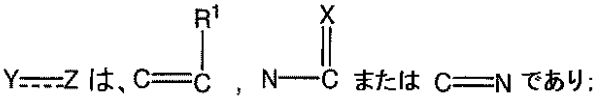
本発明の化合物は、三環系骨格、ならびに上記の式の下側に規定される潜在的な活性部位または金属結合部位（左の環のアミド官能基（すなわち、Ｎ－Ｃ（＝Ｘ））、中央の環の芳香族ヒドロキシル、および右の環の窒素）を共有する。本発明の化合物は、ＨＩＶインテグラーゼに対する最適化された阻害特性を与え得る、組織化される前の構成において、結合官能性（例えば、窒素、ヒドロキシルおよびＸ－カルボニル）を有する。

【００１５】

A^1およびA^2は、各々独立して、５、６または７員環を形成する部分である。QはＮ、置換窒素（ＮＲ）、ＣＨまたは置換炭素である。Ｌは、結合またはＡｒの環原子をＮに結合するリンカーである。ＸはＯ、Ｓ、ＮＨまたは置換窒素（ＮＲ）である、Ａｒは、炭素環式、アリールまたはヘテロアリール基である。Ｒは、Ｈ、アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびこれらの置換形態、ならびに、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェートまたはプロドラッグ部分を含む置換基である。５位および６位は、それぞれ、ＹおよびＺによって上記の構造において表される。ＹとＺとの間の化学結合は、Ｚ上の置換基（すなわち、R^1またはＸ）に依存して、単結合、二重結合、または、エノール性、互変異性特性を有する結合であり得る。ＹおよびＺの構造は、

【００１６】

【化６０】



によって表される。

【００１７】

本発明の化合物は、任意の部位に共有結合したプロドラッグ部分を含み得る。プロドラッグ部分は、ホスホネート基であり得る。

【００１８】

本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、薬学的に受容可能な希釈剤またはキャリアと組み合せて含む薬学的組成物を含む。

【００１９】

本発明はまた、ＨＩＶインヒビター剤、抗感染剤および免疫調整剤から選択されるＡＩＤＳ処置剤の治療有効量と組み合せて、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む薬学的組成物を含む。ＨＩＶインヒビター剤は、ＨＩＶ－プロテアーゼインヒビター、ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターまたは非ヌクレオシド逆転写酵素

インヒビターを含み得る。
【００２０】
本発明はまた、ＨＩＶウイルスの増殖を予防し、ＡＩＤＳを処置し、ＡＩＤＳまたはＡＲＣ症候群の発症を遅延させ、そして、一般に、ＨＩＶインテグラーゼを阻害する方法を含む。この方法は、ＨＩＶに感染した哺乳動物（ＨＩＶ陽性）に、ある量の本発明の化合物を、治療的に有効な用量または投与方法にて投与して、この哺乳動物のＨＩＶ感染細胞の増殖を阻害する工程を包含する。
【００２１】
本発明の別の実施形態において、ＨＩＶインテグラーゼの活性は、本発明の化合物もしくは組成物を用いて、ＨＩＶウイルスを含有することが予測されるサンプルを処理する工程を包含する方法によって阻害される。
【００２２】
本発明はまた、本発明の化合物を調製するために有用な、本明細書において開示されるプロセスおよび新規な中間体を含む。本発明の化合物のいくつかは、本発明の他の化合物を調製するのに有用である。
【００２３】
本発明はまた、本発明の化合物のホスホネートプロドラッグ形態を投与することによって、薬物化合物の細胞内蓄積、バイオアベイラビリティまたは保持を増加し、従って、その治療的および診断的価値を向上させる方法を含む。
【００２４】
本発明の別の局面は、ＨＩＶウイルスを含有すると予測されるサンプルを本発明の組成物実施形態に接触させる工程を包含する、ＨＩＶインテグラーゼの活性を阻害するための方法を提供する。
【００２５】
他の局面において、異性体（鏡像異性体およびジアステレオマーを含む）の合成、分析、分離、単離、再結晶化、精製、特徴づけ、分解のための新規方法、ならびに、本発明の化合物の新規試験方法が提供される。
【００２６】
（例示的な実施形態の詳細な説明）
ここで、本発明の特定の実施形態に対してより詳細に参照がなされ、これらの例は、添付の明細書、構造および処方において例示される。本発明は、列挙された実施形態と組み合せて記載されるが、これらは、本発明をこれらの実施形態に限定することを意図されないことが理解される。逆に、本発明は、添付の特許請求の範囲によって規定されるような本発明の範囲内に含まれ得る、全ての代替物、改変物および等価物を包含することが意図される。
【００２７】
（定義）
他に示されない限り、以下の用語および句は、本明細書中で使用される場合、以下の意味を有することが意図される：
「ホスホネート」および「ホスホネート基」との用語は、少なくとも１個のリン－炭素結合と少なくとも１個のリン－酸素二重結合とを含む分子内の官能基または部分を意味する。そのリン原子は、さらに、酸素置換基、イオウ置換基および窒素置換基で置換されている。本明細書中で定義する「ホスホネート」および「ホスホネート基」には、ホスホン酸官能基を有する分子、ホスホン酸モノエステル官能基を有する分子、ホスホン酸ジエステル官能基を有する分子、ホスホンアミデート官能基を有する分子、ホスホンジアミデート官能基を有する分子およびホスホンチオエート官能基を有する分子が挙げられる。
【００２８】
本明細書中で使用する「プロドラッグ」との用語は、生体系に投与したとき、自然発生的化学反応、酵素触媒化学反応、光分解および／または代謝化学反応の結果として、薬剤物質（すなわち、活性成分）を生じる任意の化合物を指す。プロドラッグは、それゆえ、

治療活性化合物の共有結合的に変性したアナログまたは潜在形態である。

【００２９】

「薬学的に受容可能なプロドラッグ」とは、酵素作用または一般的な酸もしくは塩基の加溶媒分解のいずれかにより、宿主において代謝（例えば、加水分解または酸化）されて活性成分を形成する、化合物を意味する。本発明の化合物のプロドラッグの典型的な例は、その化合物の官能部分において、生物学的に不安定な保護基を有する。プロドラッグには、プロドラッグにおける化学結合を形成または切断することに関与している、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、エステル化、脱エステル化、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、ホスホリル化、脱ホスホリル化、光分解、加水分解、または他の官能基変化もしくは変換を受けることができる化合物が挙げられる。

【００３０】

「プロドラッグ部分」とは、代謝の間にか、全身的にか、細胞内部においてか、加水分解によってか、酵素分解によってか、またはある種の他のプロセスにより、活性阻害剤化合物から分離する不安定な官能基を意味する。（Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｈａｎｓ，「Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ」Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ（１９９１），Ｐ．Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｅｄｓ．Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，ｐｐ．１１３－１９１）。本発明のホスホネートプロドラッグ化合物で酵素活性化機構を可能にする酵素には、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼおよびホスファーゼが挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグ部分は、薬剤の送達、バイオアベイラビリティーおよび効能を最適にするために、溶解度、吸収および親油性を高めるように働くことができる。「プロドラッグ」は、それゆえ、治療活性化合物の共有結合的に変性したアナログである。

【００３１】

代表的なプロドラッグ部分には、加水分解に感受性または不安定なアシルオキシメチルエステル－$CH_2OC(=O)R^9$およびアシルオキシメチルカーボネート－$CH_2OC(=O)OR^9$が挙げられ、ここで、R^9は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6置換アルキル、C_6～C_{20}アリールまたはC_6～C_{20}置換アリールである。このアシルオキシアルキルエステルは、最初は、カルボン酸用のプロドラッグストラテジーとして使用され、次いで、Ｆａｒｑｕｈａｒら（１９８３）Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．７２：３２４；また、米国特許第４８１６５７０号、第４９６８７８８号、第５６６３１５９号および第５７９２７５６号により、ホスフェートおよびホスホネートに適用された。本発明の特定の化合物において、プロドラッグ部分は、ホスホネート基の一部である。引き続いて、このアシルオキシアルキルエステルは、細胞膜を通ってホスホン酸を送達して経口バイオアベイラビリティーを高めるために使用された。このアシルオキシアルキルエステルに近い変種であるアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル（カーボネート）もまた、本発明の組み合わせの化合物において、プロドラッグ部分として、経口バイオアベイラビリティーを高め得る。代表的なアシルオキシメチルエステルは、ピバロイルオキシメトキシ、（ＰＯＭ）－$CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$である。代表的なアシルオキシメチルカーボネートプロドラッグ部分は、ピバロイルオキシメチルカーボネート（ＰＯＣ）－$CH_2OC(=O)OC(CH_3)_3$である。

【００３２】

このホスホネート基は、ホスホネートプロドラッグ部分であり得る。このプロドラッグ部分は、加水分解に感受性であり得、例えば、ピバロイルオキシメチルカーボネート（ＰＯＣ）またはＰＯＭ基であり得るが、これらに限定されない。あるいは、このプロドラッグ部分は、酵素的に増強された開裂に感受性であり得る（例えば、乳酸エステルまたはホスホンアミデートエステル基）。代表的なホスホネートプロドラッグ部分は、例として、限定はしないが、構造A^3の基が挙げられる。

【００３３】

リン基のアリールエステル（特に、フェニルエステル）は、経口バイオアベイラビリティーを高めることが報告されている（ＤｅＬａｍｂｅｒｔら（１９９４）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３７：４９８）。そのホスフェートに対してオルトにカルボン酸エステルを含有するフェニルエステルもまた、記述されている（Ｋｈａｍｎｅｉ ａｎｄ Ｔｏｒｒｅｎｃｅ，（１９９６）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３９：４１０９－４１１５）。ベンジルエステルは、その親ホスホン酸を生じることが報告されている。ある場合には、そのオルト位置またはパラ位置にある置換基は、加水分解を促進し得る。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを有するベンジルアナログは、酵素（例えば、エステラーゼ、オキシダーゼなど）の作用により、このフェノール性化合物を生じ得、これは、次に、ベンジルＣ－Ｏ結合で切断を受けて、リン酸およびキノンメチド中間体を生じる。この種のプロドラッグの例は、Ｍｉｔｃｈｅｌｌら（１９９２）Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋｉｎ Ｔｒａｎｓ．１２３４５；Ｂｒｏｏｋら、ＷＯ ９１／１９７２１により記述されている。さらに他のベンジルプロドラッグが記述されており、これらは、そのベンジルメチレンに結合したカルボン酸エステル含有基を含有する（Ｇｌａｚｉｅｒら、ＷＯ ９１／１９７２１）。チオ含有プロドラッグは、ホスホネート薬剤の細胞内送達に有用であることが報告されている。これらのプロエステルは、エチルチオ基を含有し、ここで、そのチオール基は、アシル基でエステル化されるか、または他のチオール基と組み合わされて、ジスルフィドを形成する。このジスルフィドの脱エステル化または還元により、遊離のチオ中間体が生じ、これは、引き続いて、リン酸およびエピスルフィドに分解する（Ｐｕｅｃｈら（１９９３）Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓ．，２２：１５５－１７４；Ｂｅｎｚａｒｉａら（１９９６）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３９：２５ ４９５８）。環状ホスホネートエステルもまた、リン含有化合物のプロドラッグとして、記述されている（Ｅｒｉｏｎら、米国特許第６３１２６６２号）。

【００３４】

「保護基」とは、官能基の特性または化合物の特性を全体として遮蔽または変質する、化合物部分を意味する。保護基の化学的な下部構造は、広範囲にわたって変わる。保護基の１つの機能には、その親薬剤物質の合成における中間体として働くことである。保護／脱保護のための化学保護基およびストラテジーは、当該技術分野で周知である。「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１（本明細書中に参考として援用される））を参照。保護基は、しばしば、特定の官能基の反応性を遮蔽して、所望化学反応の有効性を助け、例えば、順序付け計画した様式で化学結合を作製し切断するのに利用される。化合物の官能基の保護は、保護した官能基の反応性以外の他の物理的特性（例えば、極性、親油性（疎水性）、および通例の分析手段で測定できる他の特性）を変える。化学的に保護した中間体は、それ自体は、生物学的に活性であっても、または不活性であってもよい。

【００３５】

保護した化合物はまた、インビトロおよびインビボで変化した（ある場合には、最適化した）特性（例えば、細胞膜の通過および酵素分解またはキレート化合物形成に対する抵抗）を示し得る。この役割では、目的の治療効果を有する保護した化合物は、プロドラッグと呼ばれ得る。保護基の他の機能は、親薬剤をプロドラッグに変換して、それにより、そのプロドラッグがインビボで変換すると親薬剤が放出されることである。活性プロドラッグが親薬物よりも効果的に吸収され得るので、プロドラッグは、インビボにおいて、その親薬剤よりも高い効力を有し得る。保護基は、化学中間体の場合、インビトロで、またはプロドラッグの場合、インビボで、のいずれかで除去される。化学中間体では、脱保護後に得られた生成物（例えば、アルコール）が生理学的に受容可能であることは特に重要ではないものの、一般に、それらの生成物が薬理学的に無害であることがより望ましい。代表的な保護基としては、例として、水素以外の構造R^Xの基が挙げられるが、これに限定されない。

【００３６】

本発明の化合物のいずれかに対する何らかの言及はまた、それらの生理学的に受容可能な塩に対する言及を含む。本発明の化合物の生理学的に受容可能な塩の例には、適当な塩基（例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよびNX_4^+（ここで、Xは、C_1～C_4アルキルである））から誘導した塩が挙げられる。水素原子またはアミノ基の生理学的に受容可能な塩には、有機カルボン酸（例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸およびコハク酸）；有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびｐ－トルエンスルホン酸）；および無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸）の塩が挙げられる。水酸基を有する化合物の生理学的に受容可能な塩には、適当なカチオン（例えば、Na^+およびNX_4^+（ここで、Xは、別個に、HまたはC_1～C_4アルキル基から選択される））と組み合わせたその化合物のアニオンが挙げられる。

【００３７】

治療用途には、本発明の化合物の活性成分の塩は、生理学的に受容可能であり、すなわち、それらは、生理学的に受容可能な酸または塩基から誘導された塩である。しかしながら、生理学的に受容可能ではない酸または塩基の塩もまた、例えば、生理学的に受容可能な化合物の調製または精製で用途があり得る。全ての塩は、生理学的に受容可能な酸または塩基から誘導されているかどうかにかかわらず、本発明の範囲内である。

【００３８】

「アルキル」は、ノルマル炭素原子、第二級炭素原子、第三級炭素原子または環状炭素原子を含有するC_1～C_{18}炭化水素である。例には、メチル（Ｍｅ、－CH_3）、エチル（Ｅｔ、－CH_2CH_3）、１－プロピル（ｎ－Ｐｒ、ｎ－プロピル、－$CH_2CH_2CH_3$）、２－プロピル（ｉ－Ｐｒ、ｉ－プロピル、－$CH(CH_3)_2$）、１－ブチル（ｎ－Ｂｕ、ｎ－ブチル、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－メチル－１－プロピル（ｉ－Ｂｕ、ｉ－ブチル、－$CH_2CH(CH_3)_2$）、２－ブチル（ｓ－Ｂｕ、ｓ－ブチル、－$CH(CH_3)CH_2CH_3$）、２－メチル－２－プロピル（ｔ－Ｂｕ、ｔ－ブチル、－$C(CH_3)_3$）、１－ペンチル（ｎ－ペンチル、－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$）、３－ペンチル（－$CH(CH_2CH_3)_2$）、２－メチル－２－ブチル（－$C(CH_3)_2CH_2CH_3$）、３－メチル－２－ブチル（－$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$）、３－メチル－１－ブチル（－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$）、２－メチル－１－ブチル（－$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$）、１－ヘキシル（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－ヘキシル（－$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$）、３－ヘキシル（－$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$）、２－メチル－２－ペンチル（－$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$）、３－メチル－２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$）、４－メチル－２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$）、３－メチル－３－ペンチル（－$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$）、２－メチル－３－ペンチル（－$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$）、２，３－ジメチル－２－ブチル（－$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$）、３，３－ジメチル－２－ブチル（－$CH(CH_3)C(CH_3)_3$）がある。

【００３９】

「アルケニル」は、少なくとも１個の不飽和部位（すなわち、炭素－炭素、sp^2二重結合）と共にノルマル炭素原子、第二級炭素原子、第三級炭素原子または環状炭素原子を含有するC_2～C_{18}炭化水素である。例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：エチレンまたはビニル（－$CH=CH_2$）、アリル（－$CH_2CH=CH_2$）、シクロペンテニル（－C_5H_7）および５－ヘキセニル（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$）。

【００４０】

「アルキニル」は、少なくとも１個の不飽和部位（すなわち、炭素－炭素、ｓｐ三重結合）と共にノルマル、第二級、第三級または環状炭素原子を含有するC_2～C_{18}炭化水

素である。例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アセチレニック（－Ｃ≡ＣＨ）およびプロパルギル（－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ）。

【００４１】

「アルキレン」および「アルキルジイル」との用語は、各々、１～１８個の炭素原子の飽和の分枝または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルカンの同じまたは２個の異なる炭素原子から２個の水素原子を除去することにより誘導された２個の一価ラジカル中心を有するものを意味する。典型的なアルキレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：メチレン（－ＣＨ$_2$－）、１，２－エチル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、１，３－プロピル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、１，４－ブチル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）など。

【００４２】

「アルケニレン」とは、２～１８個の炭素原子の不飽和の分枝または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルケンの同じまたは２個の異なる炭素原子から２個の水素原子を除去することにより誘導された２個の一価ラジカル中心を有するものを意味する。典型的なアルケニレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：１，２－エチレン（－ＣＨ＝ＣＨ－）。

【００４３】

「アルキニレン」とは、２～１８個の炭素原子の不飽和の分枝または直鎖または環状炭化水素ラジカルであって、親アルキンの同じまたは２個の異なる炭素原子から２個の水素原子を除去することにより誘導された２個の一価ラジカル中心を有するものを意味する。典型的なアルキニレンラジカルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アセチレン（－Ｃ≡Ｃ－）、プロパルギル（－ＣＨ$_2$Ｃ≡Ｃ－）および４－ペンチニル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ－）。

【００４４】

「アリール」とは、親芳香環系の単一炭素原子から１個の水素原子を除去することにより誘導された６個～２０個の炭素原子の一価芳香族炭化水素ラジカルを意味する。典型的なアリール基には、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルなどから誘導されたラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４５】

「ヘテロアリール」とは、１つ以上の炭素原子およびＮ、Ｏ、ＳまたはＰから選択される１つ以上の原子の単価芳香族ラジカルを意味し、これは、親の芳香族環系の単一の原子からの１つの水素原子の除去に由来する。ヘテロアリール基は、３～７個の環メンバー（２～６個の炭素原子ならびにＮ、Ｏ、ＰおよびＳから選択される１～３個のヘテロ原子）を有する単環、または、７～１０個の環メンバー（４～９個の炭素原子ならびにＮ、Ｏ、ＰおよびＳから選択される１～３個のヘテロ原子）を有する二環であり得る。ヘテロアリール二環は、ビシクロ［４，５］、［５，５］、［５，６］または［６，６］の系として配列される７～１０個の環原子（６～９個の炭素原子ならびにＮ、ＯおよびＳから選択される１～２個のヘテロ原子）；あるいは、ビシクロ［５，６］または［６，６］の系として配列される、９～１０個の環原子（８～９個の炭素原子ならびにＮおよびＳから選択される１～２個のヘテロ原子）を有する。ヘテロアリール基は、安定な共有結合によって炭素、窒素、硫黄、リンまたは他の原子を介して薬物骨格に結合され得る。

【００４６】

ヘテロアリール基としては、例えば、ピリジル、ジヒドロピリジルアイソマー、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ｓ－トリアジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾールイル、ピラゾールイル、イソチアゾールイル、フラニル、チオフラニル、チエニルおよびピロリルが挙げられる。

【００４７】

「アリールアルキル」とは、炭素原子（典型的には、末端炭素原子またはｓｐ^{3}炭素原子）に結合した水素原子の１個をアリールラジカルで置き換えた非環式アルキルラジカルを意味する。典型的なアリールアルキル基には、ベンジル、２－フェニルエタン－１－イ

ル、２－フェニルエテン－１－イル、ナフチルメチル、２－ナフチルエタン－１－イル、２－ナフチルエテン－１－イル、ナフトベンジル、２－ナフトフェニルエタン－１－イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は、６個～２０個の炭素原子を含有し、例えば、そのアルキル部分（例えば、アリールアルキル基のアルカニル基、アルケニル基またはアルキニル基）は、１個～６個の炭素原子を有し、そしてアリール部分は、５個～１４個の炭素原子を有する。

【００４８】

「置換アルキル」、「置換アリール」、「置換ヘテロアリール」および「置換アリールアルキル」のような置換された置換基は、それぞれ、１個またはそれ以上の水素原子をそれぞれ別個に置換基で置き換えたアルキル、アリールおよびアリールアルキルを意味する。典型的な置換基には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：－Ｘ、－Ｒ、－Ｏ$^-$、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｓ$^-$、－ＮＲ$_2$、－ＮＲ$_3$、＝ＮＲ、－ＣＸ$_3$、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－Ｎ＝Ｃ＝Ｏ、－ＮＣＳ、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、＝Ｎ$_2$、－Ｎ$_3$、ＮＣ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲＲ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｏ$^-$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$ＯＲ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ、－ＯＰ（＝Ｏ）Ｏ$_2$ＲＲ、－Ｐ（＝Ｏ）Ｏ$_2$ＲＲ－Ｐ（＝Ｏ）（Ｏ$^-$）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ、－Ｃ（Ｓ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$^-$、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ、－Ｃ（Ｓ）ＳＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ、－Ｃ（Ｓ）ＮＲＲ、－Ｃ（ＮＲ）ＮＲＲであって、ここで、各Ｘは、別個に、ハロゲン：Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩである；そして各Ｒは、別個に、－Ｈ、アルキル、アリール、複素環、またはプロドラッグ部分である。アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基もまた、同様に、置換され得る。

【００４９】

「複素環」は、少なくとも１個のＮ、Ｏ、ＳまたはＰを含む、飽和、不飽和もしくは芳香族の環系を意味する。複素環は、それゆえ、ヘテロアリール基を含む。本明細書中で使用する「複素環」には、限定ではなく例として、以下の文献で記述された複素環が挙げられる：Ｐａｑｕｅｔｔｅ，Ｌｅｏ Ａ．；「Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｍｏｄｅｒｎ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」（Ｗ．Ａ．Ｂｅｎｊａｍｉｎ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９６８）、特に、１、３、４、６、７および９章；「Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ａ ｓｅｒｉｅｓ ｏｆモノｇｒａｐｈｓ」（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９５０から現在まで）、特に、１３、１４、１６、１９および２８巻；Ｋａｔｒｉｔｚｋｙ，Ａｌａｎ Ｒ．，Ｒｅｅ，Ｃ．Ｗ．，およびＳｃｒｉｖｅｎ，Ｅ．「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」（Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９９６）；およびＪ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（１９６０）８２：５５６６。

【００５０】

複素環の例には、限定ではなく例として、以下が挙げられる：ピリジル、ジヒドロキシピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、イオウ酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、２－ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、６Ｈ－１，２，５－チアジアジニル、２Ｈ，６Ｈ－１，５，２－ジチアジニル、チエニル、チアンスレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、２Ｈ－ピロリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、１Ｈ－インダゾリル、プリニル、４Ｈ－キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プ

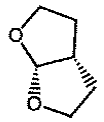
テリジニル、４ａＨ－カルバゾリル、カルバゾリル、β－カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾキサゾリニルおよびイサチノイル。

【００５１】

ビス－テトラヒドロフラニル基の一実施形態は、以下：

【００５２】

【化６２】



である。

【００５３】

限定ではなく例として、炭素が結合した複素環は、ピリジンの２位、３位、４位、５位または６位、ピリダジンの３位、４位、５位または６位、ピリミジンの２位、４位、５位または６位、ピラジンの２位、３位、５位または６位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロールまたはテトラヒドロピロールの２位、３位、４位または５位、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの２位、４位または５位、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイソチアゾールの３位、４位または５位、アジリジンの２位または３位、アゼチジンの２位、３位または４位、キノリンの２位、３位、４位、５位、６位、７位または８位、またはイソキノリンの１位、３位、４位、５位、６位、７位または８位で結合される。さらに典型的には、炭素が結合した複素環には、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、５－ピリジル、６－ピリジル、３－ピリダジニル、４－ピリダジニル、５－ピリダジニル、６－ピリダジニル、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル、６－ピリミジニル、２－ピラジニル、３－ピラジニル、５－ピラジニル、６－ピラジニル、２－チアゾリル、４－チアゾリルまたは５－チアゾリルが挙げられる。

【００５４】

限定ではなく例として、窒素が結合した複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、２－ピロリン、３－ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、２－イミダゾリン、３－イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、２－ピラゾリン、３－ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、１Ｈ－インダゾールの１位、イソインドールまたはイソインドリンの２位、モルホリンの４位、およびカルバゾールまたはβ－カルボリンの９位で結合されている。さらに典型的には、窒素が結合した複素環には、１－アジリジル、１－アゼテジル、１－ピロリル、１－イミダゾリル、１－ピラゾリルおよび１－ピペリジニルが挙げられる。

【００５５】

「炭素環」とは、単環として３個～７個の炭素原子または二環として７個～１２個の炭素原子を有する飽和環、不飽和環または芳香環を意味する。単環式炭素環は、３個～６個の環原子、さらに典型的には、５個～６個の環原子を有する。二環式炭素環は、７個～１２個の環原子（これらは、例えば、ビシクロ［４，５］、［５，５］、［５，６］または［６，６］系として配置されている）、または９個または１０個の環原子（これらは、ビシクロ［５，６］または［６，６］系として配置されている）を有する。単環式炭素環の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－シクロペント－１－エニル、１－シクロペント－２－エニル、１－シクロペント－３－エニル、シクロヘキシル、１－シクロヘキシ－１－エニル、１－シクロヘキシ－２－エニル、１－シクロヘキシ－３－エニル、フェニル、スピリルおよびナフチルが挙げられる。炭素環は、それゆえ、いく

つかのアリール基を含む。

【００５６】

「リンカー」または「リンク（ｌｉｎｋ）」とは、共有結合または原子鎖（これは、ホスホネート基を薬剤に共有結合する）を含む化学部分を意味する。リンカーとしては、本発明の三環系化合物のＡｒと窒素との間に挿入されたＬが挙げられる。本明細書中において構造は、「リンク」または「Ｌ」としてリンカーに言及し得る。リンカーはまた、本発明の化合物のリン含有A^3基と、R^1、R^2、R^3またはR^4位との間に挿入され得る。リンカーとしては、例えば、以下の部分が挙げられるが、これらに限定されない：Ｏ、Ｓ、ＮＲ、Ｎ－ＯＲ、C_1～C_{12}アルキレン、C_1～C_{12}置換アルキレン、C_2～C_{12}アルケニレン、C_2～C_{12}置換アルケニレン、C_2～C_{12}アルキニレン、C_2～C_{12}置換アルキニレン、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ、Ｃ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_n$および（CH_2CH_2O）$_n$、ここで、ｎは、１、２、３、４、５、または６であり得る。リンカーとしてはまた、アルキルオキシの反復単位（例えば、ポリエチレンオキシ、ＰＥＧ、ポリメチレンオキシ）およびアルキルアミノの反復単位（例えば、ポリエチレンアミノ、Ｊｅｆｆａｍｉｎｅ^{TM}）；ならびに、スクシネート、スクシンアミド、ジグリコレート、マロネートおよびカプロアミドを含む、二価酸エステルおよびアミドが挙げられる。

【００５７】

「キラル」との用語は、鏡像パートナーの重ね合わせ不可能な特性を有する分子を意味するのに対して、「アキラル」との用語は、それらの鏡像パートナーと重ね合わせ可能な分子を意味する。

【００５８】

「立体異性体」との用語は、同じ化学構造を有するが空間における原子の配置に関して異なる化合物を意味する。

【００５９】

「ジアステレオマー」とは、２個またはそれ以上のキラル中心を有するがそれらの分子が互いに鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なる物理的特性（例えば、融点、沸点、スペクトル特性および反応性）を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解能の分析手順（例えば、電気泳動およびクロマトグラフィー）で分離し得る。

【００６０】

「鏡像異性体」とは、互いに重ね合わせ不可能な化合物の２種の立体異性体を意味する。

【００６１】

本明細書中で使用する立体化学的な定義および規定は、Ｓ．Ｐ．Ｐａｒｋｅｒ，Ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｒｍｓ（１９８４）ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｂｏｏｋ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；およびＥｌｉｅｌ，Ｅ．ａｎｄ Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．，ＳｔｅｒｅｏＣｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（１９９４）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋに従う。多くの有機化合物は、光学活性形状で存在しており、すなわち、それらは、平面偏光面を回転させる性能を有する。光学活性化合物を記述する際に、接頭辞ＤおよびＬまたはＲおよびＳは、そのキラル中心の周りにある分子の絶対立体配置を示すのに使用される。接頭辞ｄおよびｌ、ＤおよびＬ、または（＋）および（－）は、その化合物による平面偏光の回転の徴候を指定するのに使用され、（－）またはｌは、この化合物が左旋性であることを意味する。（＋）またはｄの接頭辞を付けた化合物は、右旋性である。所定の化学構造について、立体異性体と呼ばれている化合物は、互いに鏡像体であること以外は、同じである。特定の立体異性体はまた、鏡像異性体とも呼ばれ、このような異性体の混合物は、しばしば、鏡像異性体混合物と呼ばれる。鏡像異性体の５０：５０の混合物は、ラセミ混合物またはラセミ化合物と呼ばれる。「ラセミ混合物」および「ラセミ化合物」との用語は、２種の鏡像異性体種の等モル混合物

を意味し、これは、光学活性を欠いている。

【００６２】

（ＨＩＶインテグラーゼインヒビター化合物）

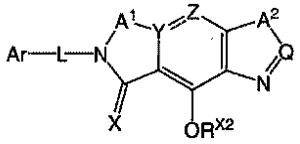
ＨＩＶインテグラーゼに対する阻害活性を有する新規の三環系化合物（その任意の薬学的に受容可能な塩を含む）が記載される。

【００６３】

１つの局面において、本発明は、以下の構造を有する化合物ならびにその塩、溶媒和物、分割された鏡像異性体および精製されたジアステレオマーを含み：

【００６４】

【化６２】



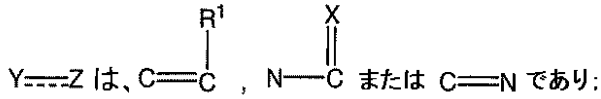
ここで：

A^1およびA^2は、独立してＯ、Ｓ、ＮＲ、Ｃ（R^2）$_2$、CR_2OR、CR_2OC（＝Ｏ）Ｒ、Ｃ（＝Ｏ）、Ｃ（＝Ｓ）、CR^2SR、Ｃ（＝ＮＲ）、Ｃ（R^2）$_2$－Ｃ（R^3）$_2$、Ｃ（R^2）＝Ｃ（R^3）、Ｃ（R^2）$_2$－Ｏ、ＮＲ－Ｃ（R^3）$_2$、Ｎ＝Ｃ（R^3）、Ｎ＝Ｎ、SO_2－ＮＲ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（R^3）$_2$、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ、Ｃ（R^2）$_2$－Ｃ（R^3）$_2$－Ｃ（R^3）$_2$、Ｃ（R^2）＝Ｃ（R^3）－Ｃ（R^3）$_2$、Ｃ（R^2）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ、Ｃ（R^2）Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ、Ｃ（R^2）＝Ｎ－Ｃ（R^3）$_2$、Ｃ（R^2）＝Ｎ－ＮＲおよびＮ＝Ｃ（R^3）－ＮＲから選択され；

ＱはＮ、$^+$ＮＲまたはＣR^4であり；

【００６５】

【化６３】



Ｌが結合、Ｏ、Ｓ、Ｓ－Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ、ＮＲ、Ｎ－ＯＲ、Ｃｌ－Ｃ１２アルキレン、C_1～C_{12}置換アルキレン、C_2～C_{12}アルケニレン、C_2～C_{12}置換アルケニレン、C_2～C_{12}アルキニレン、C_2～C_{12}置換アルキニレン、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ、Ｃ（＝Ｏ）、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_2）ｎ、または（CH_2CH_2O）ｎから選択され、ここで、ｎは１、２、３、４、５または６であり得；

ＸがＯ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ、Ｎ－ＯＲ、Ｎ－NR_2、Ｎ－CR_2ORおよびＮ－CR_2NR_2から選択され；

ＡｒがＣ$_3$～Ｃ$_{12}$炭素環式、C_3～C_{12}置換炭素環式、C_6～C_{20}アリール、C_6～C_{20}置換アリール、C_2～C_{20}ヘテロアリール、およびC_2～C_{20}置換ヘテロアリールから選択され；

R^1、R^2、R^3およびR^4が各々独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、－NH_2、－NH_3^+、－ＮＨＲ、－NR_2、－NR_3^+、C_1～C_8アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、５～７員環スルタム、C_1～C_8アルキルスルホネート、C_1～C_8アルキルアミノ、４－ジアルキルアミノピリジニウム、C_1～C_8アルキルヒドロキシル、C_1～C_8アルキルチオール、－SO_2R、－SO_2Ar、－ＳＯＡｒ、－ＳＡｒ、－SO_2NR_2、－ＳＯＲ、－CO_2R、－Ｃ（＝Ｏ）NR_2、５～７員環ラクタム、５～７員環ラクトン、－ＣＮ、－N_3、－NO_2、C_1～C_8アルコキシ、C_1～C_8トリフルオロアルキル、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8置換アルキル、C_3～C_{12}炭素環式、C_3～C_{12}置換炭素環式、C_6～C_{20}アリール、C_6～C_{20}置換アリール、C_2～C_{20}ヘテロアリールおよびC_2～C_{20}置

換ヘテロアリール、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェートおよびプロドラッグ部分から選択され；

単一の炭素原子上で一緒になる場合、２つのＲ^{2}または２つのＲ^{3}は、スピロ環を形成し得；そして

Ｒが独立してＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$ヘテロアリール、およびＣ$_{2}$～Ｃ$_{20}$置換ヘテロアリール、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェートおよびプロドラッグ部分から選択され；

Ｒ^{X2}が独立してＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$ヘテロアリール、およびＣ$_{2}$～Ｃ$_{20}$置換ヘテロアリール、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、プロドラッグ、薬学的に受容可能なプロドラッグ、プロドラッグ部分、保護基およびホスホネートプロドラッグ部分から選択され；

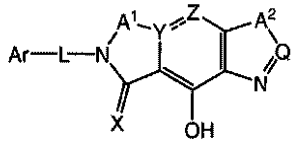
ただし、Ｙ＝ＺがＣ＝Ｃ（ＯＨ）であり、ＸがＯであり、Ａ^{1}がＣ（＝Ｏ）であり、Ａ２がＣ（Ｒ^{2}）＝Ｃ（Ｒ^{3}）であり、かつＱがＣＨである場合、Ｌは結合ではない。

【００６６】

１つの局面において、化合物は、逆転写されたＨＩＶ　ＤＮＡの核への挿入の阻害のための活性な形態を含む束縛された配置を有する組織化前である。本発明は、以下の構造により表される三環系化合物を含む：

【００６７】

【化６４】



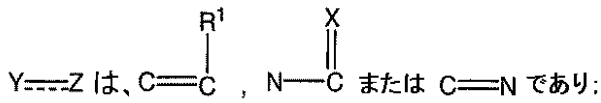
Ａ^{1}およびＡ^{2}は、各々独立して、５、６または７員の環を形成する任意の部分である。Ａ^{1}およびＡ^{2}は、Ｏ、Ｓ、ＮＲ、Ｃ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＣＲ$_{2}$ＯＲ、ＣＲ$_{2}$ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ、Ｃ（＝Ｏ）、Ｃ（＝Ｓ）、ＣＲ^{2}ＳＲ、Ｃ（＝ＮＲ）、Ｃ（Ｒ^{2}）$_{2}$－Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$、Ｃ（Ｒ^{2}）＝Ｃ（Ｒ^{3}）、Ｃ（Ｒ^{2}）$_{2}$－Ｏ、ＮＲ－Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$、Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{3}）、Ｎ＝Ｎ、ＳＯ$_{2}$－ＮＲ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ、Ｃ（Ｒ^{2}）$_{2}$－Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$－Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$、Ｃ（Ｒ^{2}）＝Ｃ（Ｒ^{3}）－Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$、Ｃ（Ｒ^{2}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ、Ｃ（Ｒ^{2}）Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ、Ｃ（Ｒ^{2}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$、Ｃ（Ｒ^{2}）＝Ｎ－ＮＲおよびＮ＝Ｃ（Ｒ^{3}）－ＮＲから独立して選択される。単一の炭素原子上で一緒になる場合、２つのＲ^{2}または２つのＲ^{3}は、スピロ環を形成し得る。

【００６８】

ＱはＮ、$^{+}$ＮＲまたはＣＲ^{4}である。

【００６９】

【化６５】



Ｌは、結合またはＡｒ基を三環系骨格に共有結合する任意のリンカーである。例えば、Ｌは結合、Ｏ、Ｓ、Ｓ－Ｓ（ジスルフィド）、Ｓ（＝Ｏ）（スルホキシド）、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$（スルホン）、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ（スルホンアミド）、ＮＲ、Ｎ－ＯＲ、Ｃ１－Ｃ１２アルキレン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$置換アルキレン、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$アルケニレン（ａｌｋｙｅｎｙｌｅｎｅ）、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$置換アルケニレン（ａｌｋｙｅｎｙｌｅｎｅ）、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$アルキニレン、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$置換アルキニレン、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ、ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ、Ｃ（＝Ｏ）、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$または（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$であり得、ここで、ｎは１、２、３、４、５、または６であり得る．

置換アルキレン、置換アルケニレン（ａｌｋｙｅｎｙｌｅｎｅ）、置換アルキニレン、置換アリール、および置換ヘテロアリールは、独立してＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、アミノ（－NH_2）、アンモニウム（－NH_3^+）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、５～７員環スルタム、C_1～C_8アルキルスルホネート、C_1～C_8アルキルアミノ、４－ジアルキルアミノピリジニウム、C_1～C_8アルキルヒドロキシル、C_1～C_8アルキルチオール、アルキルスルホン（－SO_2Ｒ）、アリールスルホン（－SO_2Ａｒ）、アリールスルホキシド（－ＳＯＡｒ）、アリールチオ（－ＳＡｒ）、スルホンアミド（－SO_2NR_2）、アルキルスルホキシド（－ＳＯＲ）、エステル（－CO_2Ｒ）、アミド（－Ｃ（＝Ｏ）NR_2）、５～７員環ラクタム、５～７員環ラクトン、ニトリル（－ＣＮ）、アジド（－N_3）、ニトロ（－NO_2）、Ｃ１～Ｃ９アルコキシ（－ＯＲ）、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8置換アルキル、C_6～C_{20}アリール、C_6～C_{20}置換アリール、C_2～C_{20}ヘテロアリールおよびC_2～C_{20}置換ヘテロアリール、ホスホネート、ホスフェート、ポリエチレンオキシおよびプロドラッグ部分から選択される１つ以上の置換基で置換されている。

【００７０】

Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ、Ｎ－ＯＲ、Ｎ－NR_2、Ｎ－CR_2ＯＲまたはＮ－$CR_2$$NR_2$であり得る。

【００７１】

Ａｒ基は、任意の飽和、不飽和または芳香族環もしくは環系であり得、該環もしくは環系は、単環もしくは二環の炭素環式もしくは複素環式（例えば、３～１２個の還原子）を含む。この環は、３個の環原子を含む場合に飽和しており、４個の環原子を含む場合に、飽和もしくは一不飽和であり、５個の環原子を含む場合に、飽和または一もしくは二不飽和であり、６個の環原子を含む場合に、飽和、一もしくは二不飽和または芳香族である。

【００７２】

例えば、Ａｒは、C_3～C_{12}炭素環式、C_3～C_{12}置換炭素環式、C_6～C_{20}アリール、C_6～C_{20}置換アリール、C_2～C_{20}ヘテロアリールまたはC_2～C_{20}置換ヘテロアリールであり得る。

【００７３】

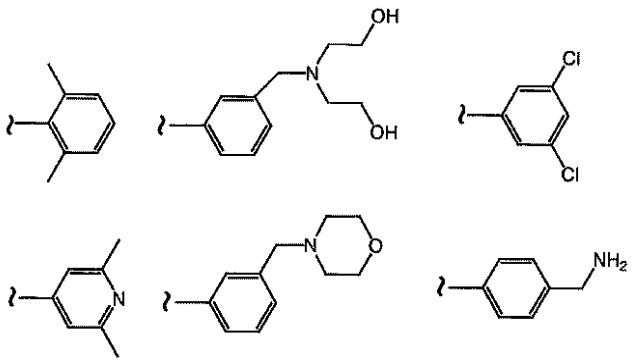
C_6～C_{20}置換アリール基の例示的な実施形態としては、ハロ置換フェニル（例えば、４－フルオロフェニル、４－クロロフェニル、４－トリフルオロメチル、２－アミドフェニル、３，５－ジクロロフェニルおよび３，５－ジフルオロフェニル）が挙げられる。

【００７４】

Ａｒ基としては、以下のような置換フェニル基が挙げられるがこれらに限定されない：

【００７５】

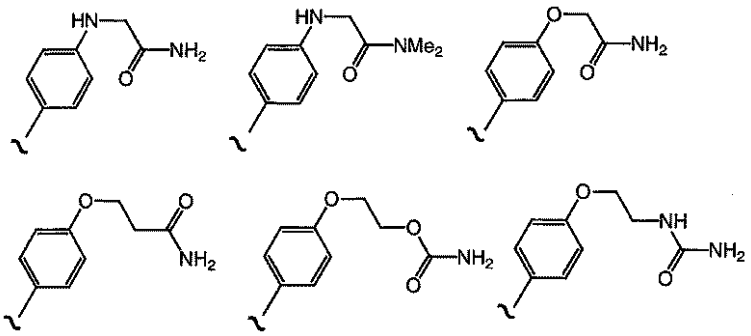
【化６６】



置換フェニル基の他の例としては、以下が挙げられる：

【００７６】

【化６７】



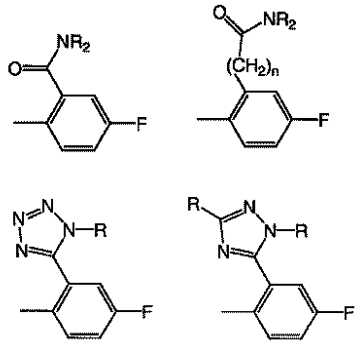
ここで、任意の方向の波線は、Ｌに対する共有結合部位を示す。

【００７７】

Ａｒ基としてはまた、以下のような二置換フェニル基が挙げられるがこれらに限定されない：

【００７８】

【化６８】



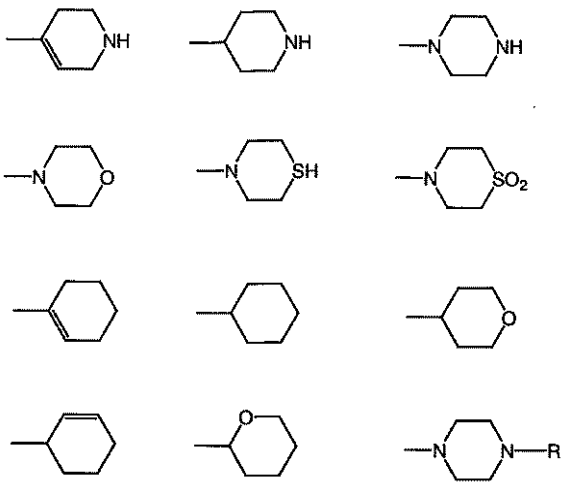
ここで、ｎは１～６である。

【００７９】

Ａｒ基としてはまた、以下のような炭素環式が挙げられるがこれらに限定されない：

【００８０】

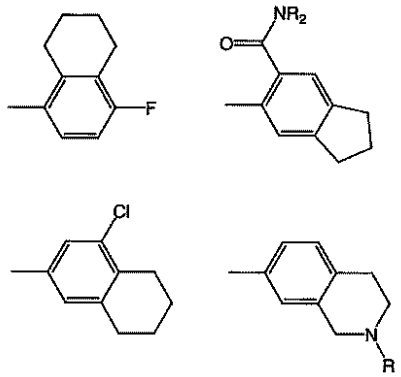
【化６９】



Ａｒ基としてはまた、炭素環式に縮合して以下の基を形成するフェニルおよび置換フェニルが挙げられる：

【００８１】

【化７０】



R^1、R^2、R^3およびR^4ならびに、Ａｒの置換基は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、アミノ（－NH_2）、アンモニウム（－NH_3^+）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、C_1～C_8アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、５～７員環スルタム、C_1～C_8アルキルスルホネート、C_1～C_8アルキルアミノ、４－ジアルキルアミノピリジニウム、C_1～C_8アルキルヒドロキシル、C_1～C_8アルキルチオール、アルキルスルホン（－SO_2R）、アリールスルホン（－SO_2Ar）、アリールスルホキシド（－ＳＯＡｒ）、アリールチオ（－ＳＡｒ）、スルホンアミド（－SO_2NR_2）、アルキルスルホキシド（－ＳＯＲ）、エステル（－CO_2R）、アミド（－Ｃ（＝Ｏ）NR_2）、５～７員環ラクタム、５～７員環ラクトン、ニトリル（－ＣＮ）、アジド（－N_3）、ニトロ（－NO_2）、C_1～C_8アルコキシ（－ＯＲ）、C_1～C_8トリフルオロアルキル、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8置換アルキル、C_3～C_{12}炭素環式、C_3～C_{12}置換炭素環式、C_6～C_{20}アリール、C_6～C_{20}置換アリール、C_2～C_{20}ヘテロアリールおよびC_2～C_{20}置換ヘテロアリール、ホスホネート、ホスフェート、ポリエチレンオキシおよびプロドラッグ部分であり得る。

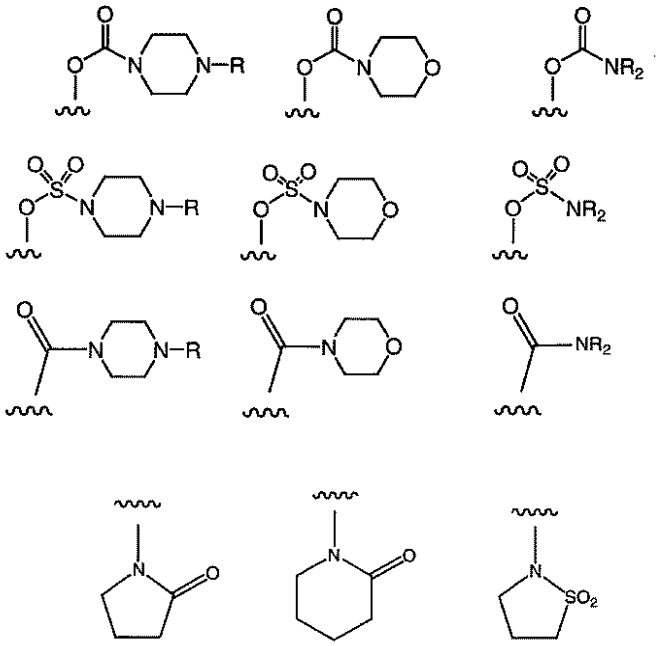
【００８２】

R^1、R^2、R^3およびR^4としてはまた、以下が挙げられる：－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（＝Ｏ）NR_2、－ＯＣ（＝Ｓ）NR_2、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲNR_2、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）NR_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲNR_2、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－OSO_2NR_2（スルファメート）、－NR_2、－ＮＲSO_2R、－ＮＲＣ（＝Ｓ）NR_2、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－SO_2R、－SO_2NR_2（スルホンアミド）、－OSO_2R（スルホネート）、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ）（NR_2）、－Ｐ（＝Ｏ）（NR_2）$_2$、－Ｐ（＝Ｓ）（ＯＲ）$_2$、－Ｐ（＝Ｓ）（ＯＲ）（NR_2）、－Ｐ（＝Ｓ）（NR_2）$_2$（ならびに、これらのプロドラッグ置換形態を含む）。

R^1、R^2、R^3およびR^4の例示的な実施形態としては、以下の構造が挙げられる：

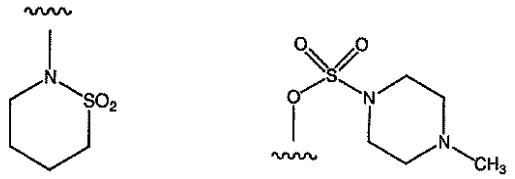
【００８３】

【化７１－１】



【００８４】

【化７１－２】



ここで、波線は、三環系構造上の共有結合点を示す。

【００８５】

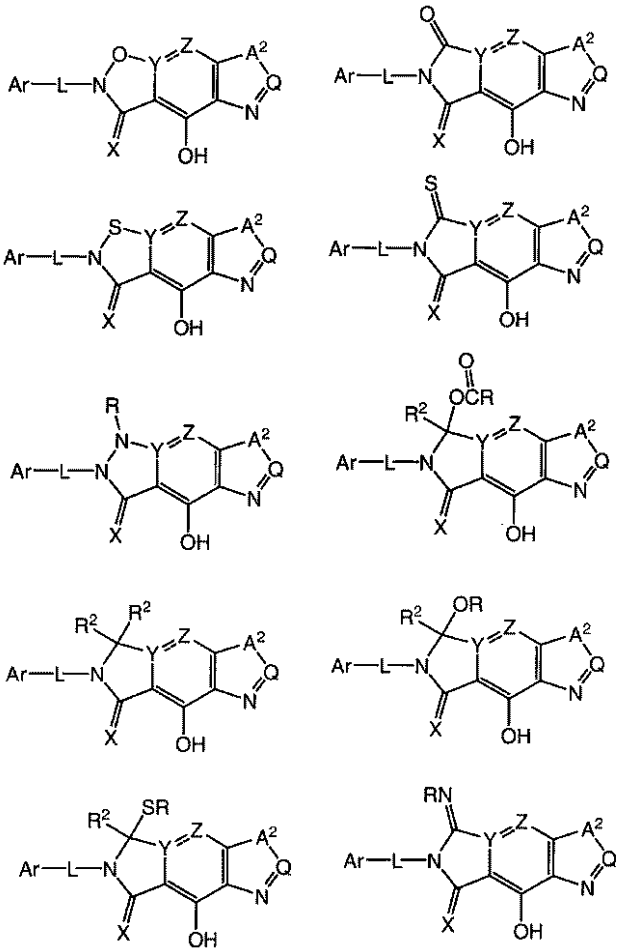
Ｒは、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$置換アルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{20}$置換アリール、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$置換ヘテロアリール、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェートおよびプロドラッグ部分から独立して選択され得る。２つのＲ基は、例えば、２つのＲ基が窒素原子に結合される場合に、環を形成し得、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラリジニル、イミダゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジニウムまたはモルホリノのような環を形成する。

【００８６】

本発明の化合物のＡ^{1}およびＡ^{2}の以下の実施形態としては、以下の構造が挙げられるがこれらに限定されない。Ａ^{1}の種々の実施形態が、以下の例示的な構造における５員を形成する：

【００８７】

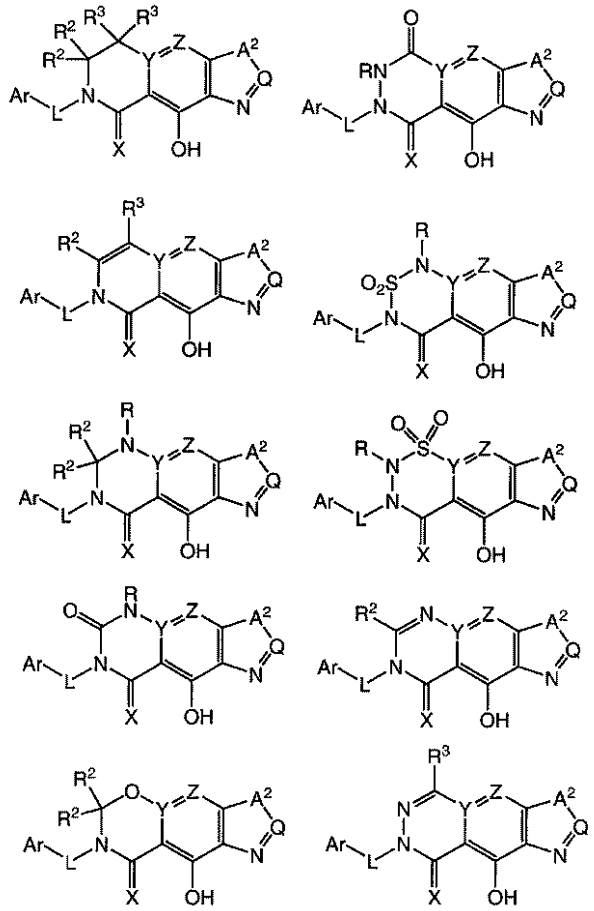
【化７２】



Ａ[1]の種々の実施形態は、以下の例示的な構造における６員環を形成する：

【００８８】

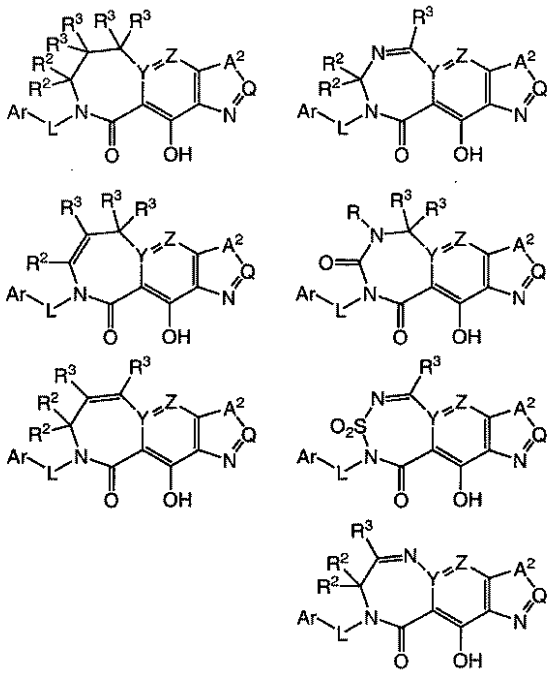
【化７３】



Ａ[1]の種々の実施形態は、以下の例示的な構造における７員環を形成する：

【００８９】

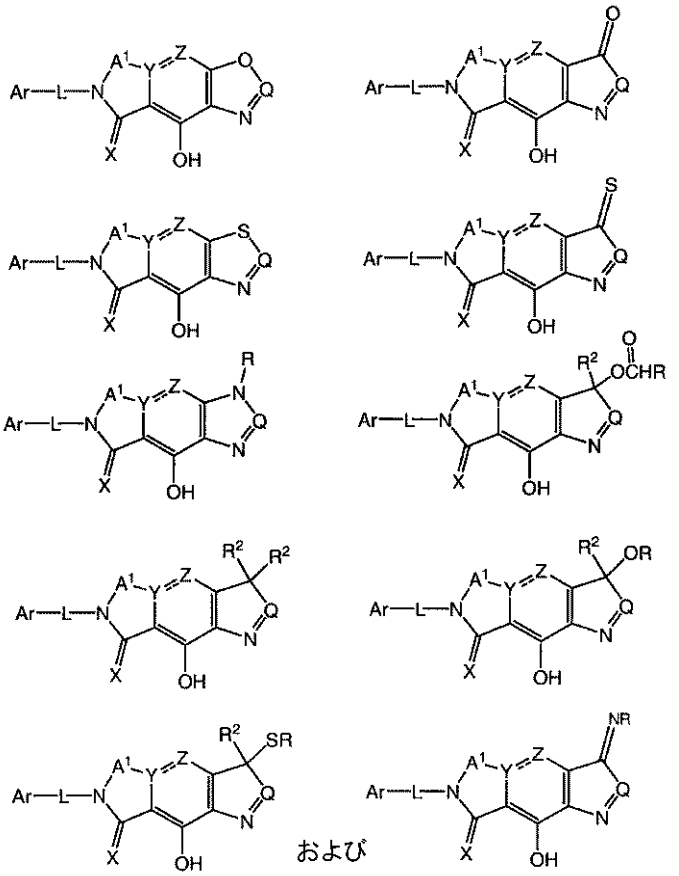
【化７４】



Ａ[2]の種々の実施形態は、以下の例示的な構造における５員環を形成する：

【００９０】

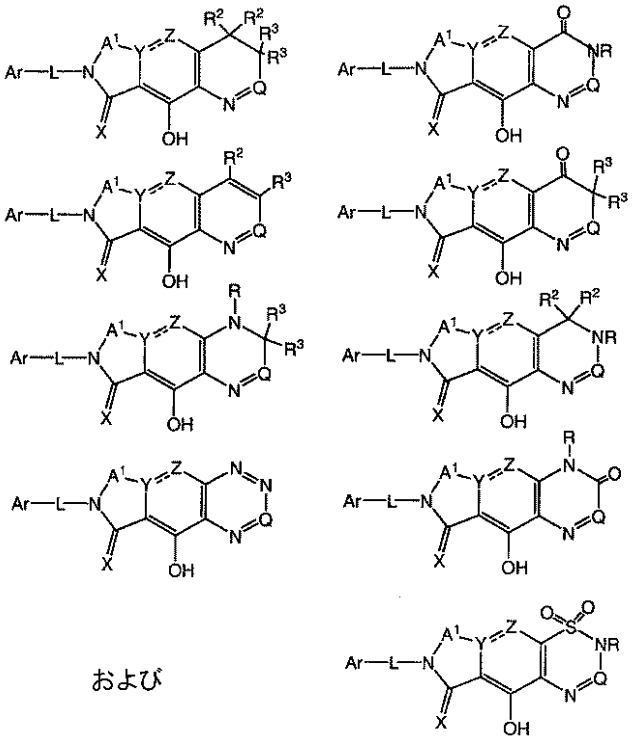
【化７５】



Ａ^{2}の他の種々の実施形態は、以下の例示的な構造における６員環を形成する：

【００９１】

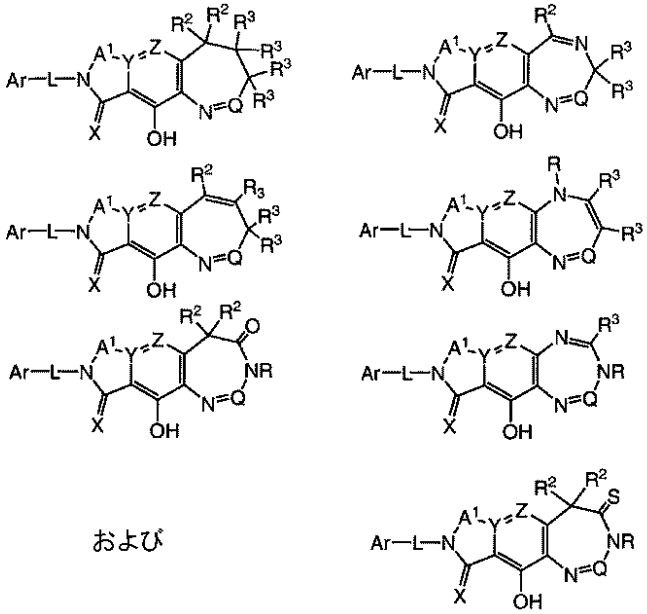
【化７６】



Ａ^{2}の他の種々の実施形態は、以下の例示的な構造における７員環を形成する：

【００９２】

【化７７】

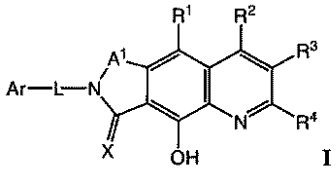


および

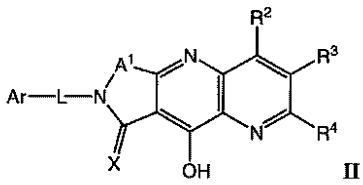
本発明の化合物は、以下の構造：

【００９３】

【化７８－１】



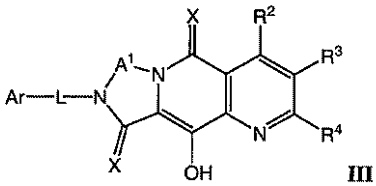
I



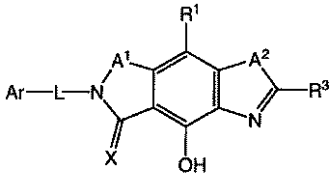
II

【００９４】

【化７８－２】



III



IV

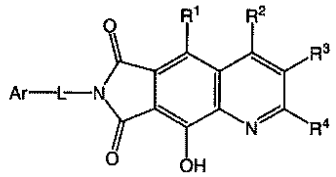
により表される式Ｉ～ＩＶを含む。

【００９５】

従って、式Ｉの化合物は、以下のスクシンイミド構造を含む：

【００９６】

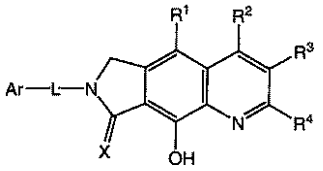
【化７９】



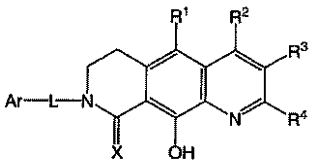
式Ｉの実施形態はまた、Ｉａ～ｃを含み、ここで、ＡはそれぞれCH_2、CH_2CH_2および$CH_2CH_2CH_2$である：

【００９７】

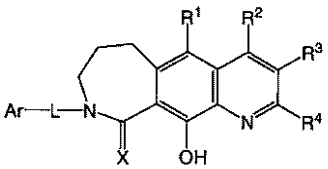
【化８０】



Ia



Ib

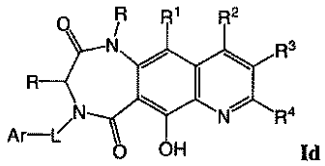


Ic

Ａが７員環を形成する場合、７員環は、例示的な式Ｉｄにより示されるように、第２のアミド基から構成され得る：

【００９８】

【化８１】

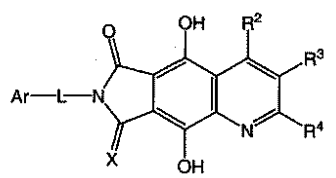


Id

本発明の１つの局面は、環状イミド基を有する化合物（たとえば、５，９－ジヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン（Ｍｙｅｒｓら、米国特許番号５，２５２，５６０；Ｒｏｂｉｎｓｏｎ，米国特許番号５，８５４，２７５））を含み、ここで、式Ｉｅにおいてのように、ＡはＣ（＝Ｏ）であり、ＸはＯである：

【００９９】

【化８２】



Ie

本発明の他の化合物については、式Ｉｅの環状イミド基が、環状イミド基なしの化合物と比較して、最適化されたＨＩＶインテグラーゼ阻害のための組織化前の状態であり得る、官能性を提供する（Ａｎｔｈｏｎｙら、ＷＯ　０２／３０９３１；Ｚｈｕａｎｇら「Ｄ

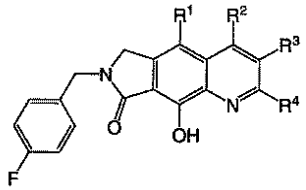
esign and synthesis of 8－hydroxy－1，6－naphthyridines as novel HIV－1 integrase inhibitors」Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy，San Diego，CA，Sept．27－30，2002）。

【０１００】

式Ｉａの化合物は、以下のアミド構造を含む：

【０１０１】

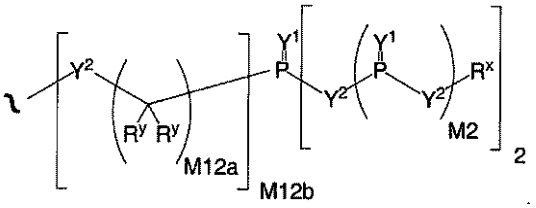
【化８３】



R^1、R^2、R^3またはR^4は、独立して、ホスホネート基またはホスホネートプロドラッグ部分を含み得る。本発明の三環系インテグラーゼインヒビター化合物は、１種以上のホスホネート基またはホスホネートプロドラッグ部分を含み得る。例えば、R^1、R^2、R^3またはR^4は、構造A^3を含み得、ここで、A^3は：

【０１０２】

【化８４】



であり、

Y^1は独立してO、S、N（R^X）、N（O）（R^X）、N（OR^X）、N（O）（OR^X）またはN（N（R^X）$_2$である。

Y^2は独立して結合、O、N（R^X）、N（O）（R^X）、N（OR^X）、N（O）（OR^X）、N（N（R^X）$_2$）、－S（＝O）－（スルホキシド）、－S（＝O）$_2$－（スルホン）、－S－（スルフィド）または－S－S－（ジスルフィド）である。

Ｍ２は０、１または２である。

Ｍ１２ａは１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である。

Ｍ１２ｂｉｓ０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である。

【０１０３】

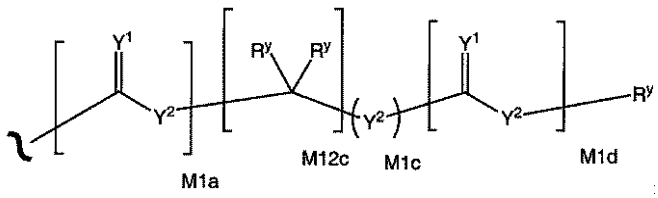
R^yは独立して、H、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6置換アルキル，アリール，置換アリールまたは保護基である。あるいは、炭素原子で一緒になって、２つの隣接するR^y基が、環（すなわち、スピロ炭素）を形成する。この環は、全て炭素原子であり得、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであるか、あるいは、この環は、１個以上のヘテロ原子を含んでいても良く、例えば、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニルまたはテトラヒドロフリルであり得る。

【０１０４】

R^Xは独立してH、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6置換アルキル、C_6～C_{20}アリール、C_6～C_{20}置換アリールもしくは保護基、または、以下の式：

【０１０５】

【化８５】



である。

【０１０６】

Ｍ１ａ、Ｍ１ｃおよびｍ１ｄは独立して０または１である。

【０１０７】

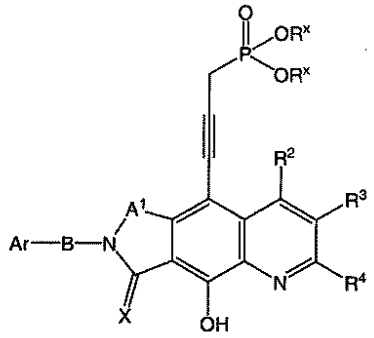
Ｍ１２ｃは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２である。

【０１０８】

リンカーは、位置R^1、R^2、R^3またはR^4と置換基A^3との間に挿入され得る。リンカーはＯ、Ｓ、ＮＲ、Ｎ－ＯＲ、C_1～C_{12}アルキレン、C_1～C_{12}置換アルキレン、C_2～C_{12}アルケニレン、C_2～C_{12}置換アルケニレン、C_2～C_{12}アルキニレン、C_2～C_{12}置換アルキニレン、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ、Ｃ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_n$および（CH_2CH_2O）$_n$であり得、ここで、ｎは１、２、３、４、５、または６であり得る。リンカーはまた、アルキルオキシの反復単位（例えば、ポリエチレンオキシ、ＰＥＧ、ポリメチレンオキシ）およびアルキルアミノの反復単位（例えば、ポリエチレンアミノ、Ｊｅｆｆａｍｉｎｅ^{TM}）；および二価酸エステルおよびアミド（スクシネート、スクシンアミド、ジグリコレート、マロン酸およびカプロアミドを含む）であり得る。例えば、リンカーは、以下の一般構造におけるプロパルギル、ウレア、またはアルコキシ基を含み得る：

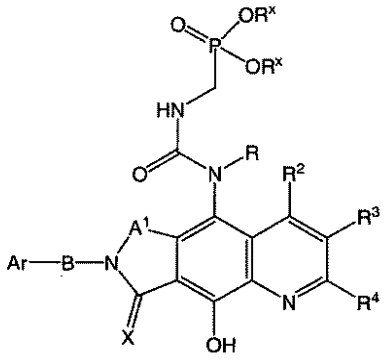
【０１０９】

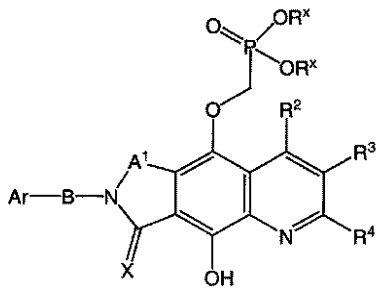
【化８６－１】



【０１１０】

【化８６－２】

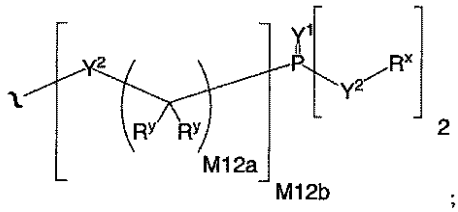




Ａ^{3}の実施形態としては、Ｍ２が０であるもの、例えば：

【０１１１】

【化８７】

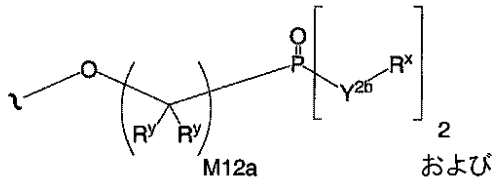


；

および、Ｍ１２ｂは１であり、Ｙ^{1}は酸素であり、そして、Ｙ$^{2\ b}$は独立して酸素（Ｏ）もしくは窒素（Ｎ（Ｒ^{x}））であるもの、例えば：

【０１１２】

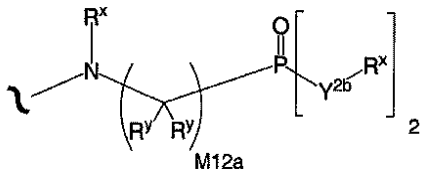
【化８８－１】



および

【０１１３】

【化８８－２】



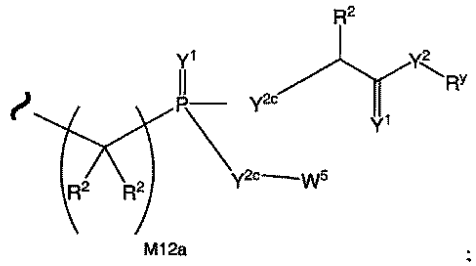
が挙げられる。

【０１１４】

Ａ^{3}の実施形態としては、以下が挙げられ：

【０１１５】

【化８９】



；

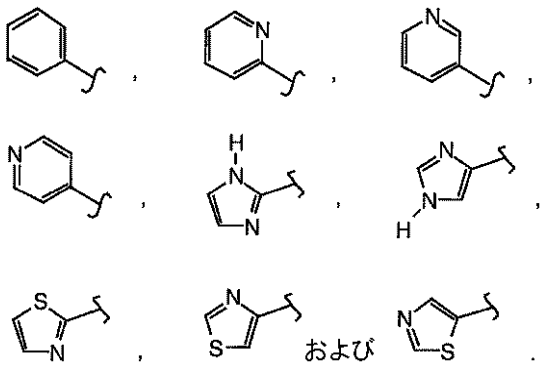
ここで、W^5は炭素環式（例えば、フェニルまたは置換フェニル）であり、Y^{2c}は独立してＯ、Ｎ（R^y）またはＳである。例えば、R^1はＨであり得、ｎは１であり得る。

【０１１６】

W^5としてはまた、以下が挙げられるがこれらに限定されない：例えば、以下のようなアリールおよびヘテロアリール基：

【０１１７】

【化９０】



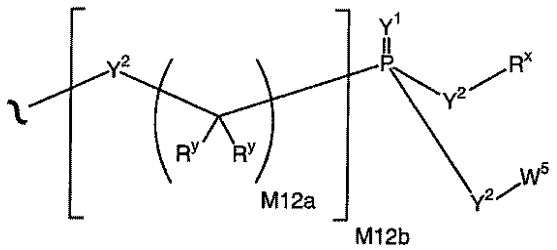
。

【０１１８】

A^3の別の実施形態としては、以下が挙げられる：

【０１１９】

【化９０Ａ】



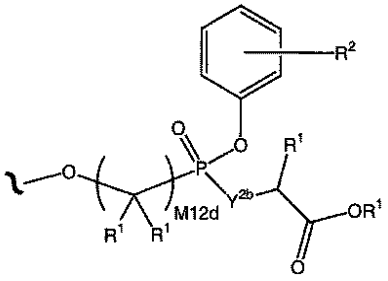
。

【０１２０】

このような実施形態としては、以下が挙げられ：

【０１２１】

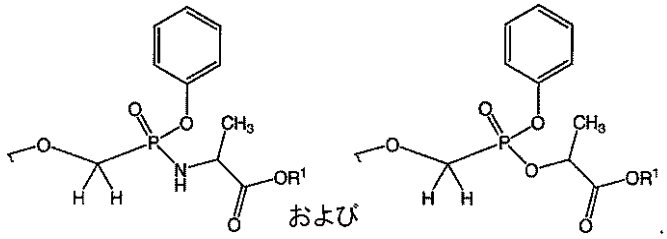
【化９１】



ここで、Y^{2b}は、ＯまたはＮ（R^X）であり；Ｍ１２ｄは、１、２、３、４、５、６、７または８であり；R^1は、ＨまたC_1～C_6アルキルであり；そして、フェニル炭素環式は、０～３個のR^2基で置換され、ここで、R^2は、C_1～C_6アルキルまたは置換アルキルである。A^3のこのような実施形態としては、フェニルホスホンアミデートアミノ酸（例えば、アラニン酸エステル）およびフェニルホスホネート－乳酸エステル：

【０１２２】

【化９２】



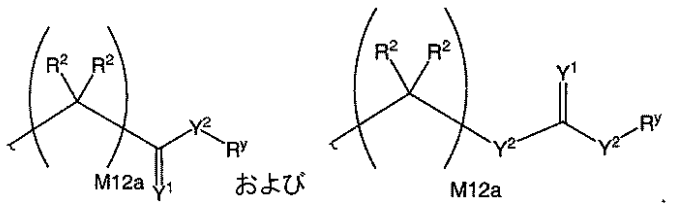
が挙げられる。

【０１２３】

実施形態としては、エステル、カルバメート、カルボネート、チオエステル、アミド、チオアミドおよびウレア基が挙げられる：

【０１２４】

【化９３】



。

【０１２５】

本発明の化合物はまた、１種以上のプロドラッグ部分を含み得、これらは、任意の位置もしくは部位に共有結合された置換基（例えば、Ａｒ、Ｌ、Ｘ、Ａ、R^1、R^2、R^3、R^4または９－ヒドロキシル）として位置する。プロドラッグ部分として修飾され得る１つの置換基は、ホスホネート、ホスフェート、ホスフィネートまたは他のリン酸官能性である（Ｏｌｉｙａｉら、Ｐｈａｎｎａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓ．（１９９９）１６：１６８７－１６９３；Ｋｒｉｓｅ，Ｊ．およびＳｔｅｌｌａ，Ｖ．Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌ．Ｒｅｖｉｅｗｓ（１９９６）１９：２８７－３１０；Ｂｉｓｃｈｏｆｂｅｒｇｅｒら、米国特許番号５，７９８，３４０）。リン酸官能性のプロドラッグ部分は、アニオン性電荷をマスクし、極性を減らすために機能する。ホスホネートプロドラッグ部分は、エステル（Ｏｌｉｙａｉら、Ｉｉｚｔｌ．Ｊｏｕｒ．Ｐｈａｎｎａｃｅｕｔｉｃｓ（１９９９）１７９：２５７－２６５）（例えば、インビボにおいてインテグラーゼインヒビター化合物から分離するか、または、インビトロにおいて生物学的条件（例えば、細胞、組織単離物）に露出される、ＰＯＣおよびＰＯＭ（ピバロイルオキシメチル，Ｙｕａｎら、Ｐｈａｎｎａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓ．（２０００）１７：１０９８－１１０３）またはアミデートであり得る。この分離は、一般的な加水分解条件、酸化、酵素作用またはこれらの工程の組み合わせによって媒介され得る。

【０１２６】

１種以上のプロドラッグ部分を有する本発明の化合物は、治療剤としての化合物のバイオアベイラビリティを増加または最適化し得る。例えば、経口投与後のバイオアベイラビリティは、消化管または循環系における代謝的に分解、および細胞内への取り込みに耐性であることが好ましく、そして、これらに依存し得る。プロドラッグ部分は、特定の加水分解性もしくは酵素的代謝プロセスを遅くすることによって、上記耐性を付与すると考え

られる。親油性プロドラッグ部分はまた、本発明の化合物の細胞膜を通る能動輸送もしくは受動輸送を増加し得る（Ｄａｒｂｙ，Ｇ．Ａｎｔｉｖｉｒａｌ　Ｃｈｅｍ．＆Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ（１９９５）Ｓｕｐｐ．１，６：５４－６３）。

【０１２７】

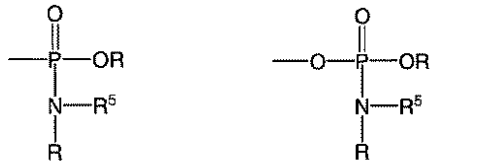
R^{X2}が独立してH、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8置換アルキル、C_6～C_{20}アリール、C_6～C_{20}置換アリール、C_2～C_{20}ヘテロアリール、およびC_2～C_{20}置換ヘテロアリール、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、プロドラッグ、薬学的に受容可能なプロドラッグ、プロドラッグ部分、保護基、およびホスホネートプロドラッグ部分；好ましくはH、プロドラッグまたは保護基；より好ましくは、Hまたはプロドラッグ；から選択され、なおより好ましくは、R^{X2}はHである。

【０１２８】

本発明の例示的な実施形態としては、ホスホンアミデートおよびホスホロアミデート（正確には、「アミデート」）プロドラッグ化合物が挙げられる。ホスホンアミデートおよびホスホロアミデートプロドラッグ部分についての一般式としては、以下が挙げられる：

【０１２９】

【化９４】



ホスホンアミデート　　ホスホロアミデート

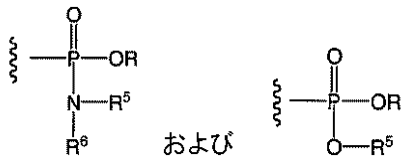
ホスホンアミデート基のリン原子は、炭素原子に結合している。窒素置換基R^5としては、エステル、アミドまたはカルバメート官能基が挙げられ得る。例えば、Rは、－CR_2C（＝Ｏ）ＯＲであり得、ここで、R^5は、Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6置換アルキル、C_6～C_{20}アリール、C_6～C_{20}置換アリール、C_2～C_{20}ヘテロアリールまたはC_2～C_{20}置換ヘテロアリールである。

【０１３０】

ホスホンアミデートおよびホスホロアミデートプロドラッグの例示的な実施形態としては、以下が挙げられ：

【０１３１】

【化９５】



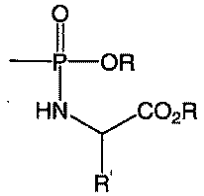
ここで、R^5は－$CR_2CO_2R^7$であり、ここで、R^6およびR^7は独立してHまたはC_1～C_8アルキルである。

【０１３２】

窒素原子は、プロドラッグ部分内にアミノ酸残基（例えば、グリシン、アラニンまたはバリンエステル）を含み得（例えば、バラシクロビル、Ｂｅａｕｃｈａｍｐら、Ａｎｔｉｖｉｒａｌ　Ｃｈｅｍ．Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ（１９９２）３：１５７－１６４を参照のこと）、その一般構造は、例えば：

【０１３３】

【化９６】



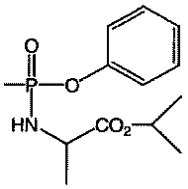
であり、ここで、Ｒ’は、アミノ酸側鎖（例えば、Ｈ、ＣＨ$_3$、ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$など）である。

【０１３４】

ホスホンアミデートプロドラッグ部分の例示的な実施形態は、以下である：

【０１３５】

【化９７】



本発明の別の実施形態は、ＨＩＶインテグラーゼインヒビターに関する。本発明の三環系化合物は、ヒトＰＢＭＣ（末梢血単核細胞）に蓄積し得る。ＰＢＭＣとは、丸いリンパ球および単球を有する血液細胞を指す。生理学的には、ＰＢＭＣは、感染に対する機構の重要な成分である。ＰＢＭＣは、標準的な濃度勾配の遠心分離により、正常な健康なドナーのヘパリン化された全血または軟膜から単離され得、界面から回収され、洗浄されて（例えば、リン酸緩衝化生理食塩水）、そして、凍結用媒体中で保存され得る。ＰＢＭＣは、マルチウェルプレート中で培養され得る。培養を数回行い、上清を、評価のために除去するか、または、細胞が回収および分析され得る（Ｓｍｉｔｈ　Ｒ．ら（２００３）Ｂｌｏｏｄ　１０２（７）：２５３２－２５４０）。この実施形態の化合物は、さらに、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグを含み得る。代表的には、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグは、本明細書中に記載される構造Ａ^{3}を有する。

【０１３６】

必要に応じて、この実施形態の化合物は、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグを有さないこの化合物のアナログと比較した場合に、ＰＢＭＣにおける化合物の改善された細胞内半減期または、ヒト化合物の細胞内代謝物を示す。代表的には、半減期は少なくとも約５０％、より代表的には、少なくとも５０～１００％の範囲、なおより代表的には、少なくとも約１００％、より代表的には、約１００％以上改善される。

【０１３７】

別の実施形態において、ヒトＰＢＭＣにおける化合物の代謝物の細胞内半減期は、ホスホネートまたはホスホネートプロドラッグを有さないこの化合物のアナログと比較した場合に、改善される。このような実施形態において、代謝物は、細胞内で精製され得るか、または、ヒトＰＢＭＣ内で精製される。代謝物は、ヒトＰＢＭＣ内でのホスホネートプロドラッグの切断の産物であり得る。ホスホネートプロドラッグは、切断されて、生理学的ｐＨにおいて少なくとも１つの負電荷を有する代謝物を形成し得る。ホスホネートプロドラッグは、ヒトＰＢＭＣ内で酵素的に切断されて、Ｐ－ＯＨの形態の少なくとも１つの活性水素原子を有するホスホネートを形成し得る。

【０１３８】

本発明の化合物は、他の公知のＨＩＶインテグラーゼインヒビターの結合親和性を最適化する、組織化前の結合様式を有し得る。インヒビターとＨＩＶインテグラーゼ酵素の活性部位との結合の環、インヒビターは、活性部位内に相互作用するために、低エネルギー立体配置（結合立体配置とも呼ばれる）を取り得る。一般に、多数の回転性の結合を有す

る分子のリガンドは、多くの可能な立体配置状態中に存在し、その多くが、活性部位とは結合し得ない。可能なリガンド立体配置の数が増えるほど、代表的に、結合のフリーエネルギーに対するエントロピーの寄与の効率がより低くなり、あまり好ましくない結合親和性を生じる。インテグラーゼインヒビター化合物における所望の組織化前の結合特徴の１つの局面は、立体配置状態の総数を減少し、インヒビターを正確な結合立体配置に置く立体的な拘束を組み込んでいる（Ｌａｍ，Ｐ．Ｙ．Ｓ．ら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ，（１９９６）３９：３５１４－３５２５；Ｃｈｅｎ，Ｊ．Ｍ．ら、ＢｉｏＣｈｅｍｉｓｔｒｙ（１９９８）３７：１７７３５－１７７４４；Ｃｈｅｎ，Ｊ．Ｍ．ら、Ｊｏｕｒ．Ａｍｅｒ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（２０００）１２２：９６４８－９６５４；Ｃｈｅｎ，Ｊ．Ｍ．ら、ＵＳ　６１８７９０７；Ｃｈｅｎら、Ｂｉｏ．Ｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔｅｒｓ（２００２）１２：１１９５－１１９８）。１種以上の好ましい、すなわち、低エネルギーの結合立体配置の知識は、合理的な構造設計に重要であり、不活性なリード化合物を避ける。

【０１３９】

当業者はまた、他の中でもとりわけ、その環境のｐＨに依存して、本発明の化合物が、多くの異なるプロトン付加状態に存在し得ることを認識する。本明細書中に提供される構造式が、いくつかの可能なプロトン付加状態のうちの１つのみの化合物を示しているが、これらの構造が例示目的のみであり、本発明が、任意の特定のプロトン付加状態に制限されず－－化合物の任意および全てのプロトン付加形態が、本発明の範囲内であることが理解される。

【０１４０】

本発明の化合物は、必要に応じて、本明細書中の化合物の塩、特に、例えば、Na^+、Li^+、K^+、CA^{+2}およびMg^{+2}を含有する薬学的に受容可能な非毒性塩を含む。このような塩は、酸アニオン部分、代表的にはカルボン酸を有するアルカリ金属およびアルカリ土類金属イオンまたはアンモニウムおよび第４級アミノイオンのような適切なカチオンの組み合わせに由来するものを含み得る。本発明の化合物は、複数の正電荷または負電荷を有し得る。本発明の化合物の正味の電荷は、正であっても負であってもよい。任意の付随する対イオンは、代表的には、その化合物が得られる合成および／または単離により方向付けられる。代表的な対イオンとしては、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、リチウム、ハロゲン化物、酢酸、トリフルオロ酢酸など、ならびにこれらの混合物が挙げられるがこれらに限定されない。任意の付随する対イオンの同定は、本発明の重要な特徴ではなく、本発明は、任意の型の対イオンに関連する化合物を包含することが理解される。さらに、化合物は種々の異なる形態で存在し得るので、本発明は、対イオン（例えば、乾燥塩）に関連する化合物の形態のみを包含するのではなく、対イオン（例えば、水溶液または有機溶液）に関連しない形態もまた包含することが意図される。

【０１４１】

金属塩は、典型的には、金属水酸化物を本発明の化合物と反応させることにより、調製される。このようにして調製される金属塩の例には、Li^+、Na^+およびK^+を含有する塩がある。溶解性が低い金属塩は、適当な金属化合物を加えることにより、溶解性が高い塩の溶液から沈殿され得る。それに加えて、塩基中心（典型的には、アミン）または酸性基に、ある種の有機酸および無機酸（例えば、ＨＣｌ、ＨＢｒ、H_2SO_4、H_3PO_4または有機スルホン酸）を酸付加することから、形成され得る。最後に、本明細書中の組成物は、本発明の化合物を、それらの非イオン化形状だけでなく双性イオン形状および水和物のように化学量論量の水と配合して含有することが理解できるはずである。

【０１４２】

また、その親化合物と１種またはそれ以上のアミノ酸との塩も、本発明の範囲内である。上記アミノ酸のいずれか（特に、タンパク質成分として見られる天然に生じるアミノ酸）が適当であるが、このアミノ酸は、典型的には、塩基性基または酸性基を備えた側鎖を有するもの（例えば、リジン、アルギニンまたはグルタミン酸）または中性基を備えた側鎖を有するもの（例えば、グリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシンまた

はロイシン）である。
【０１４３】
本発明の化合物は、特定の場合において、互変異性体、共鳴異性体としても存在し得る。典型的には、本明細書中に示される構造は、化合物の１つのみの互変異性体または共鳴異性体を例示する。例えば、ヒドラジン基、オキシム基、ヒドラゾン基は、シン（ｓｙｎ）またはアンチのいずれかで示され得る。全ての可能な互変異性体および共鳴形態は、本発明の範囲内である。
【０１４４】
立体異性体を実質的に含まない本発明の化合物の単一鏡像異性体は、光学活性分割剤を使用するジアステレオマーの形成のような方法を使用して、そのラセミ混合物の分割により、得られる。（「ＳｔｅｒｅｏＣｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ」（１９６２）ｂｙ Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ；Ｌｏｃｈｍｕｌｌｅｒ，Ｃ．Ｈ．，（１９７５）Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．，１１３：（３）２８３－３０２）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、以下を含めた任意の適切な方法により、分離され単離できる：（１）キラル化合物を使ったイオン性ジアステレオマー塩の形成および分別結晶化または他の方法による分離、（２）キラル誘導体化試薬を使ったジアステレオマー化合物の形成、これらのジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、および（３）キラル条件下での実質的に純粋または富化立体異性体の直接的な分離。
【０１４５】
方法（１）では、ジアステレオマー塩は、鏡像異性的に純粋なキラル塩基（例えば、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、α－メチル－β－フェニルエチルアミン（アンフェタミン）など）と酸性官能基を有する不斉化合物（例えば、カルボン酸およびスルホン酸）との反応により、形成できる。これらのジアステレオマー塩は、分別結晶化またはイオンクロマトグラフィーにより分離するように誘発され得る。これらの光学異性体をアミノ化合物から分離するために、キラルカルボン酸またはスルホン酸（例えば、ショウノウスルホン酸、酒石酸、マンデル酸または乳酸）を加えると、これらのジアステレオマー塩が形成できる。
【０１４６】
あるいは、方法（２）により、分割する基質は、キラル化合物の鏡像異性体と反応させられて、ジアステレオマー対を形成する（Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．ａｎｄ Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．（１９９４）ＳｔｅｒｅｏＣｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，ｐ．３２２）。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物を鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬（例えば、メンチル誘導体）と反応させることに続いて、これらのジアステレオマーを分離し加水分解して遊離の鏡像異性的に濃縮したキサンテンを得ることにより、形成できる。光学純度を決定する方法は、メンチルエステルまたはＭｏｓｈｅｒエステル、酢酸α－メトキシ－α－（トリフルオロメチル）フェニル（Ｊａｃｏｂ ＩＩＩ．（１９８２）Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．４７：４１６５）のようなラセミ混合物のキラルエステルを製造すること、および２種のアトロプ異性体状ジアステレオマーの存在についてＮＭＲスペクトルで分析する工程を包含する。安定なジアステレオマーは、順相および逆相クロマトグラフィーに続いてアトロプ異性体状ナフチル－イソキノリンを分離する方法により、分離され単離できる（Ｈｏｙｅ，Ｔ．，ＷＯ９６／１５１１１）。
【０１４７】
方法（３）により、２種の鏡像異性体のラセミ混合物は、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーにより、分離できる（「Ｃｈｉｒａｌ Ｌｉｑｕｉｄ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ」（１９８９）Ｗ．Ｊ．Ｌｏｕｇｈ，Ｅｄ．Ｃｈａｐｍａｎ ａｎｄ Ｈａｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｏｋａｍｏｔｏ，（１９９０）「Ｏｐｔｉｃａｌ ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ ｄｉｈｙｄｒｏｐｙｒｉｄｉｎｅ ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ ｂｙ Ｈｉｇｈ－ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ ｌｉｑｕｉｄ ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ ｕ

sing phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase」J. of Chromatogr. 513：375－378）。

【０１４８】

鏡像異性体は、左右非対称な炭素原子を有する他のキラル分子と区別するために用いられる方法（例えば、光学回転および円偏光二色性）によって区別され得る。

【０１４９】

（ＨＩＶインテグラーゼインヒビター化合物の合成）

本発明の化合物は、当業者に公知の種々の合成経路および方法によって調製され得る。本発明はまた、本発明の化合物の作製方法にも関する。化合物は、任意の適用可能な有機合成技術によって調製される。多くのこのような技術は当該分野で周知である。しかし、多くの公知の技術は、「Compendium of Organic Synthetic Methods」John Wiley & Sons, New York, Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971；Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974；Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977；Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980；Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984；およびVol. 6, Michael B. Smith；ならびにMarch, J.,「Advanced Organic Chemistry」, Third Edition, John Wiley & Sons, New York, 1985；「Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry」（9 Volume set）Barry M. Trost, Editor－in－Chief, Pergamon Press, New York, 1993に記載される。

【０１５０】

本発明の化合物、式Ｉ～ＩＶの多数の例示的な調製方法は、本明細書中に提供される。これらの方法は、このような調製の性質を例示することが意図され、適用可能な方法の範囲を制限することは意図されない。

【０１５１】

意図的な使用は、反応性官能基をマスクし、反応を位置特異的に指向するための保護基を判断され得る（Greeneら、（１９９１）「Protective Groups in Organic Synthesis」第２版、John Wiley & Sons）。例えば、８－ヒドロキシル基および他のヒドロキシル置換基のための有用な保護基としては、メチル、ＭＯＭ（メトキシメチル）、トリアルキルシリル、ベンジル、ベンゾイル、トリチルおよびテトラヒドロピラニルが挙げられる。特定のアリール位置は、フロリンの２位のような置換からブロックされ得る。

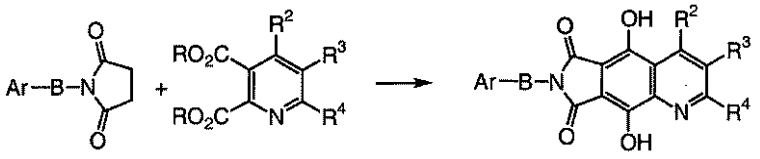
【０１５２】

（式Ｉの化合物）

式Ｉの化合物の合成の例示的な方法は、以下のスキーム１～１０および１５～１７に記載される。本発明の式Ｉの化合物の１つの合成方法は、スキーム１に従う、スクシンイミド化合物のピリジンジカルボキシレート化合物との結晶化により、三環系化合物を得る方法である（Murray and Semple, Synthesis（１９９６）１１：８０－８２；Jones and Jones, Jour. Chem. Soc., Parkin Transactions 1（１９７３）２６－３２）：

【０１５３】

【化９８】

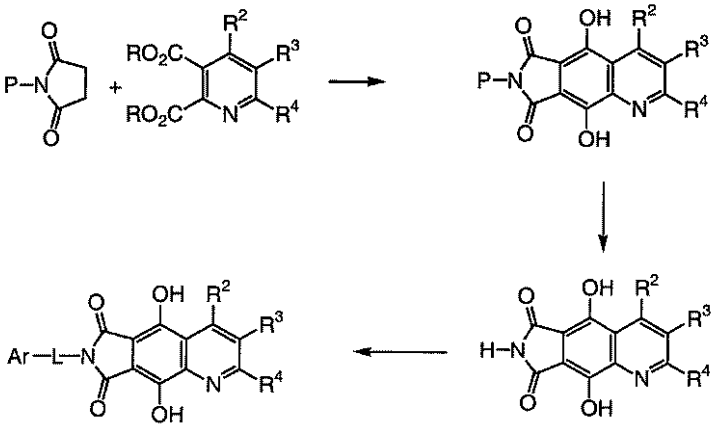


（スキーム１）

あるいは、窒素上の不安定な保護基（Ｐ）を有するスクシンイミドが、ピリジンジカルボキシレート化合物と反応され得る。Ｐは、酸不安定な保護基（例えば、トリアルキルシリル）であり得る。トリアルキルシリル基はまた、フッ化試薬により除去され得る。Ｐが除去された後、種々のＡｒ－Ｌ基が、スキーム２に従って共有結合され得る。

【０１５４】

【化９９】

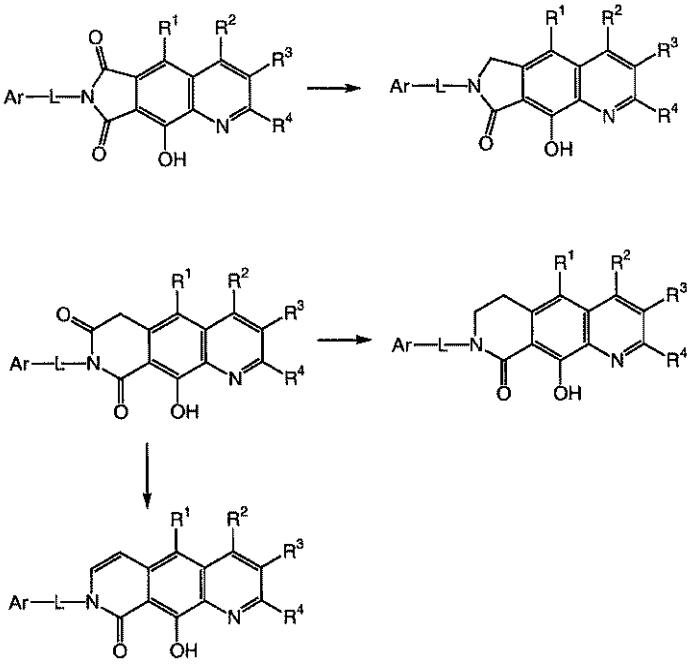


（スキーム２）

イミド化合物は、溶解金属還元剤（例えば、Ｚｎ）または水素化剤（例えば、$NaBH_4$）によって還元されて、ラクタムを形成し得る。スキーム３に示される例示的な立体選択的変換としては、以下が挙げられる：

【０１５５】

【化１００】

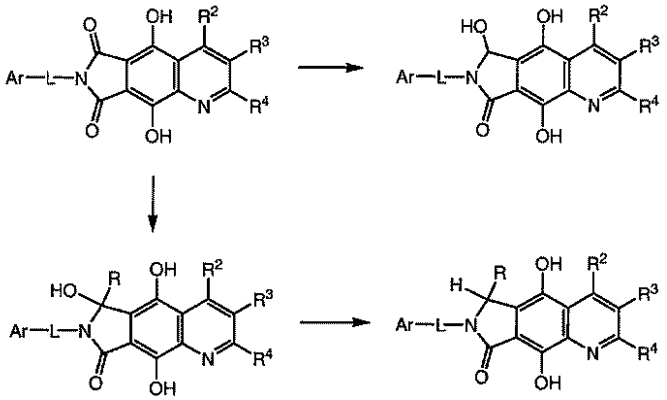


（スキーム３）

イミド化合物はたまた、穏やかな条件下でヒドロキシラクタムに還元され得る。法化水素ナトリウムおよびセリウム塩もしくはサマリウム塩での還元は、スキーム４の上に示すように、非対称なイミド上での位置選択性を用いて進行することが示されている（Ｍａｓｅら、Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋｉｎ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎ １（２００２）７０７－７０９）。グリニャール試薬およびアセチレンアニオン（Ｃｈｉｈａｂ－Ｅｄｄｉｎｅら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．（２００１）４２：５７３－５７６）がまた、位置選択性をもってイミドカルボニルに添加され、スキーム４の下側に示されるように、アルキル－ヒドロキシラクタム化合物を形成し得る。フェノールの酸素基は、必要に応じて保護および脱保護されて、効率のよい反応を提供し得る。

【０１５６】

【化１０１】

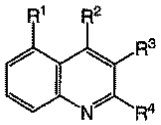


（スキーム４）

本発明の化合物のための別の合成経路は、以下の一般式を有する置換キノリン中間体を通って進む（Ｃｌｅｍｅｎｃｅら、米国特許番号５，３２４，８３９；Ｂｉｌｌｈａｒｄｔ－Ｔｒｏｕｇｈｔｏｎら、米国特許番号５，６０２，１４６；Ｍａｔｓｕｍｕｒａ，Ｊ．Ａｍｅｒ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（１９３５）５７：１２４－１２８）：

【０１５７】

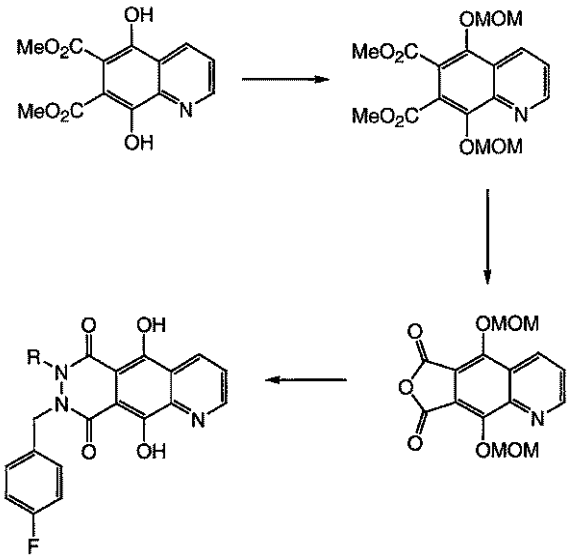
【化１０２】



５，８－ジヒドロキシキノリン化合物は、スキーム５に従って合成され得る：

【０１５８】

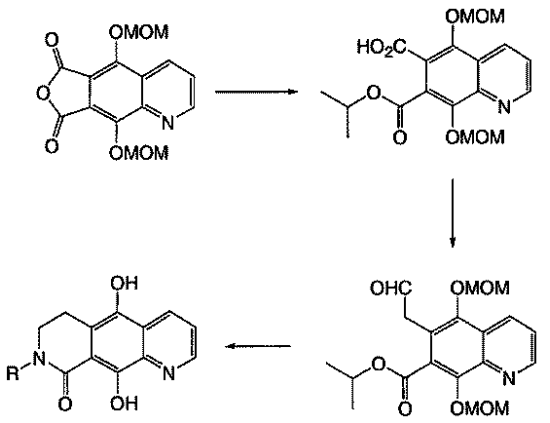
【化１０３】



（スキーム５）

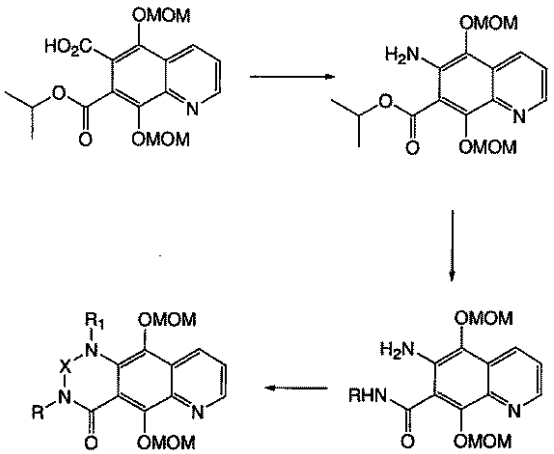
【０１５９】

【化１０４】



【０１６０】

【化１０５】



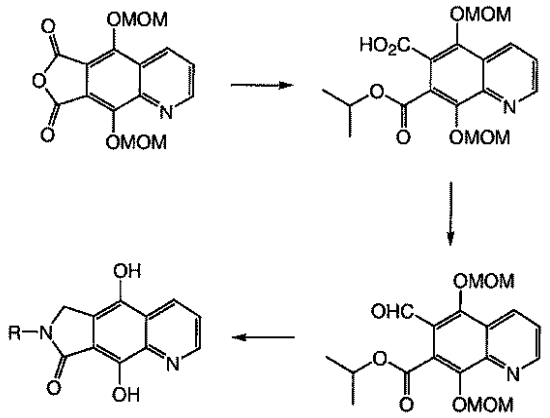
（スキーム６）

以下の環状無水物は、例えば、スキーム６の経路を介して、位置選択的にエステル化されて、本発明の化合物を生じ得、ここで、ＭＯＭはメトキシメチルであり、Ｘは、例えば、Ｃ（＝Ｏ）、ＣＲＣ（＝Ｏ）、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）およびSO_2である。Ｏｒｎｓｔｅｉｎら、Ｊｏｕｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（１９８９）３２：８２７－８３３を参照のこ

と。同じ化学が、５員のラクタム合成に適用されて、スキーム７のように位置化学を制御し得る：

【０１６１】

【化１０６】

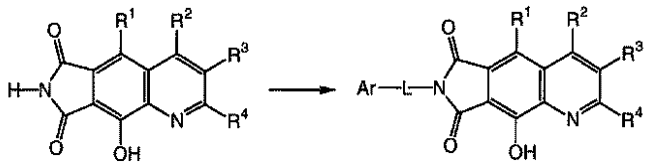


（スキーム７）

環状イミドは、簡便にアルキル化、アシル化または他の方法で反応されて、Ａｒ－Ｌ基を有する化合物の広範なアレイを形成し得る：

【０１６２】

【化１０７】



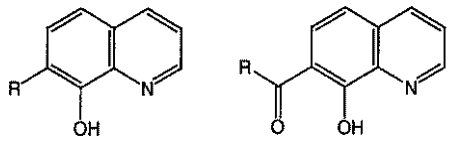
Ａｒ－Ｌ基は、例えば、臭化ベンジル（Ａｒ＝フェニル、Ｌ＝CH_2）のようなアルキル化剤、または、４－メトキシフェニルスルホニルクロリド（Ａｒ＝４－メトキシフェニル、Ｌ＝Ｓ（＝Ｏ）$_2$）のようなスルホン化剤に、１つの反応基として結合され得る。あるいは、Ａｒ－Ｌ基は、多工程プロセスによって結合され得る。例えば、イミド窒素は、２，２－ジピリジルジスルフィドのような硫化剤と反応させられて、Ｎ－スルフィド中間体（Ａｒ＝２－ピリジル、Ｌ＝Ｓ）を形成し得る。このような中間体は、さらにＬがＳ、Ｓ（＝Ｏ）、またはＳ（＝Ｏ）$_2$である種々のＡｒ－Ｌ基に合成され得る。

【０１６３】

本発明の化合物の別の合成経路は、以下の一般式を有する７－置換８－キノリノール中間体（アリール置換化合物を含む）を通って進行する（Ｚｈｕａｎｇら、ＷＯ　０２／３６７３４；Ｖａｉｌｌａｎｃｏｕｒｔら、米国特許番号．６，３１０，２１１；Ｈｏｄｅｌ，米国特許番号．３，１１３，１３５）：

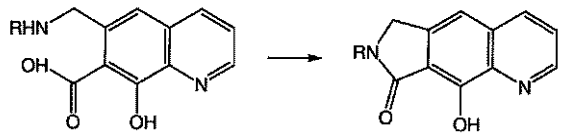
【０１６４】

【化１０８】



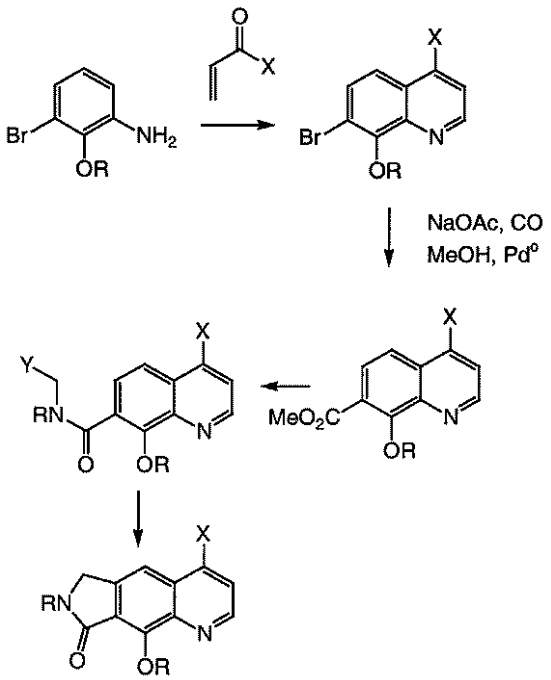
第３の５～７員環の体環形成は、公知の合成転換を利用して、キノリン環系上のアリール置換基の適切な選択によって行なわれ、式Ｉの化合物を生じ得る。例えば、カルボキサミドを形成するためのカルボン酸および他の活性型アシル基のアミンとのカップリング方法は、当該分野で周知である（Ｍａｒｃｈ，Ｊ．Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，第３版、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，１９８５，ｐｐ．３７０－３７６）。例示的な環化としては、以下が挙げられる：

【０１６５】
【化１０９】



以下のスキーム８は、本発明の化合物（すなわち式Ｉ）のための別の合成経路を示す。この経路は、α，β－不飽和カルボニル化合物との２－Ｏ－保護された３－ハロ－アニリン化合物の環化により進行して、官能化キノリンを生じる。α，β－不飽和カルボニル化合物は、例えば、アルデヒド（Ｘ＝Ｈ）、ケトン（Ｘ＝Ｒ）、エステル（Ｘ＝ＯＲ）、アミド（Ｘ＝NR_2）、アシルハライド（Ｘ＝Ｃｌ）またはヒドリドであり得る。パラジウム触媒による炭酸化は、アミド官能性および環化を合成して、５、６または７員環を形成し得るエステルを生じ得る。フェノール酸素のＲ基は、不安定な保護基（例えば、トリアルキルシリルまたはテトラヒドロピラニル）であり得、これらは、合成経路における工程で除去され得るか、または、推定インテグラーゼインヒビター化合物において保持される置換基であり得る。

【０１６６】
【化１１０】

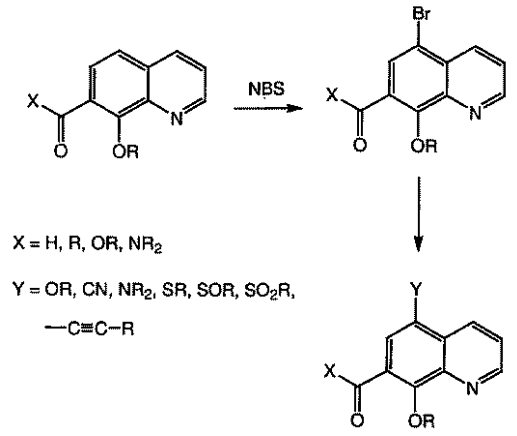


（スキーム８）

ハロキノリン中間体は、以下のスキーム９に示すように、求核性芳香族置換基の可撓性アレイおよびＳｕｚｕｋｉ型反応を受け得る。ハロゲン化アリール化合物のアセチレン性およびビニル性パラジウム複合体とのＳｕｚｕｋｉカップリングは、比較的穏やかな条件下での炭素－炭素結合形成反応である。いくつかの場合において、２位をブロックして、所望のアリール位置に反応を方向付けることが必要であり得る。

【０１６７】

【化１１１】

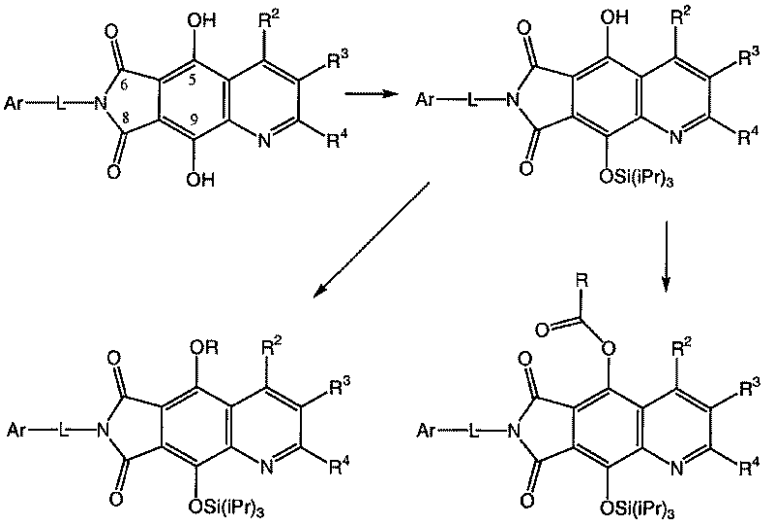


（スキーム９）

５，９－ジヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオンを用いて式Ｉの化合物は、５，９－ジヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオンにおけるＣ９フェノールの選択的保護により調製された。Ｃ９フェノールは、ＴＩＰＳ基で保護され、次いで、Ｃ５フェノールは、アルキル化またはアシル化され得る（スキーム１０）。

【０１６８】

【化１１２】



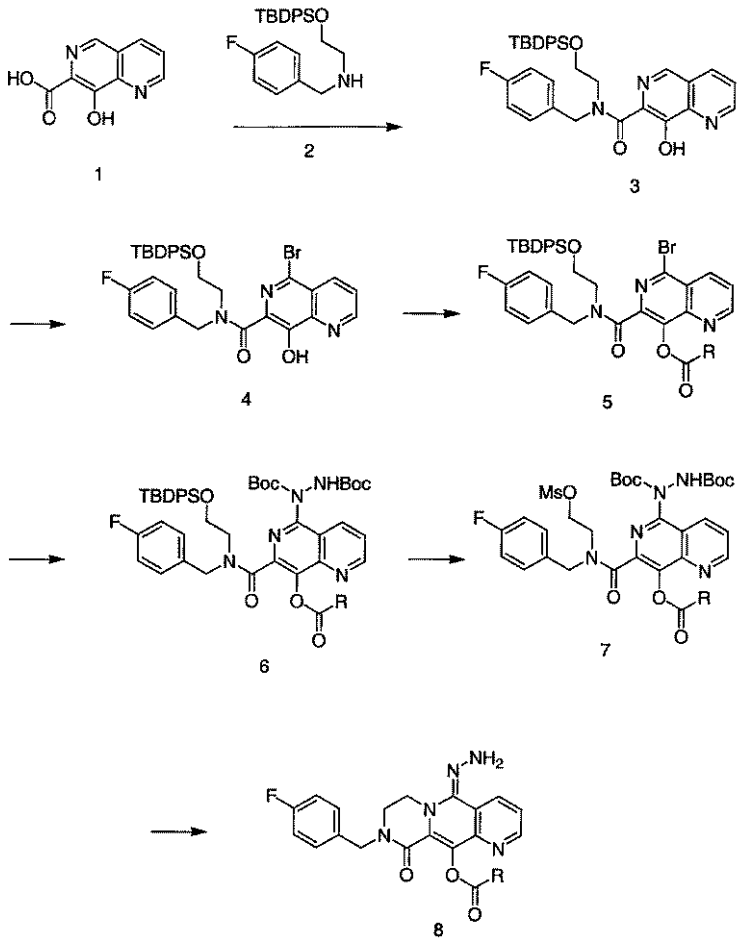
（スキーム１０）

（式ＩＩＩの化合物）

式ＩＩＩの化合物は、スキーム１１～１４における以下の方法によって調製され得る：

【０１６９】

【化１１３】

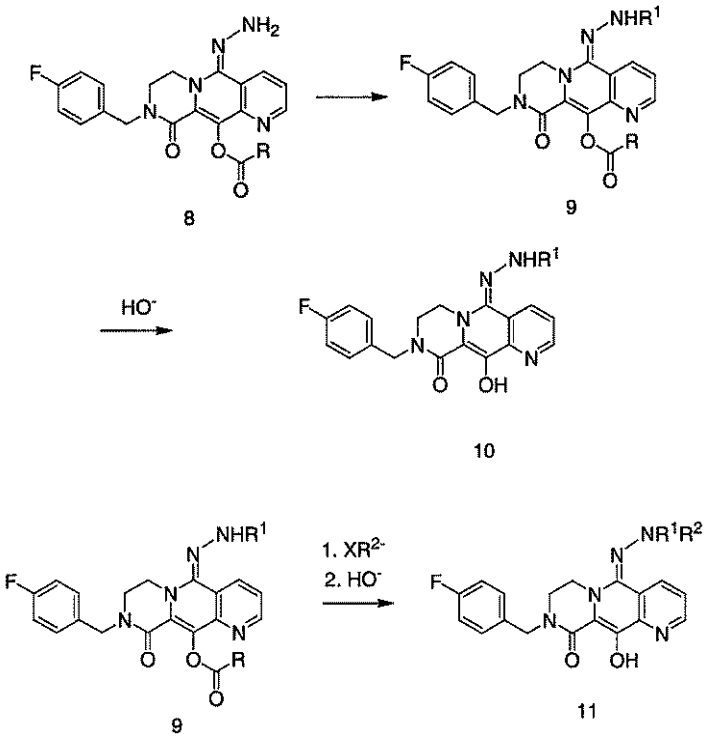


（スキーム１１）

酸１（ＷＯ０２／３０９３０，ｐ．１７３）は、ＷＯ０２／３０９３０，ｐ．１７３に記載されるようなペプチドカップリング方法によって、アミン２（Ｔ．Ｍｏｒｉｅら、Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．，４２，１９９４，８７７－８８２；Ｄ．Ｗｅｎｎｉｎｇｅｒら、Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ，１６，１９９７，９７７－９８２により記載される方法に従って調製される）と反応されて、アミド３を形成し得る。ＮＢＳでの臭化により、化合物４を生じる。フェノールは、かさばったアシル基（例えば、ピバロイル）で保護される。ビス－ｂｏｃ保護されたヒドラジンによるナフチリジンのＣ５における臭素の置換は、Ｊ．Ｂ．Ａｒｔｅｂｕｒｎら、Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，３，２００１，１３５１－１３５４により報告された方法を用いて達成される。シリル保護基は、ＴＢＡＦにより除去され（Ｔ．Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｐ．Ｗｕｔｓ，「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」，ｐ．１４２，Ｗｉｌｅｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９９９）、そして、メシレート７がメタンスルホニルクロリドを用いて形成されたアルコールと反応することによって形成される。ＴＦＡでの化合物７の処理、およびその後、塩基性条件下でヒドラジノメシレートを加熱することによって、ヒドラジノトリアザアントラセン８を得る。

【０１７０】

【化１１４】



（スキーム１２）

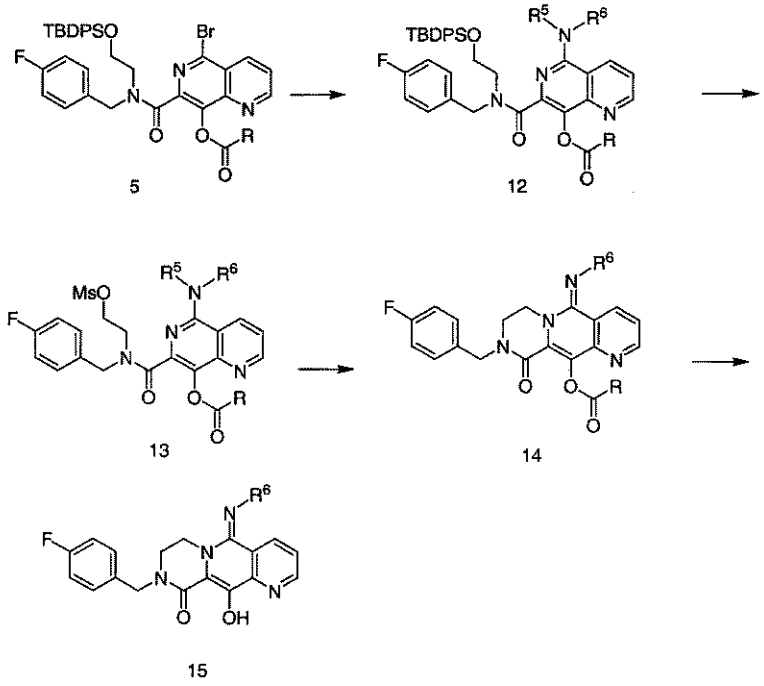
化合物８は、多くの異なる誘導体に変換され、例えば、カルバゾン９（R^1＝COR^3）は、酸クロリドまたは活性化カルボン酸との反応によって生じる。カルバメート９（R^1＝$COOR^3$）は、８とクロロホルメートC1$COOR^3$との反応の際に得られる。セミカルバゾン９（R^1＝COR^2R^3）は、イソシアネートまたはN，N－ジアルキルクロロホルマイドを用いて形成される。チオセミカルバゾン９（R^1＝$CSNR^3R^4$）は、チオイソシアネートを用いて生成される。スルホニルウレア９（R^1＝$SO_2NR^3R^4$）は、Ｍ．Ｌ．Ｍａｔｉｅｒら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１５，１９７２，５３８－５４１により報告された手順を使用して、８とスルファモイルクロリドとの反応によって得られる。単純なスルホンアミドは、８がスルホニルクロリドと反応する際に生成される。化合物９におけるエステル基は、サポニン化の際に除去されて、化合物１０を生じる。

【０１７１】

あるいは、多くのヒドラゾン誘導体９が、アルキル化に供され、その後、サポニン化に供されて、化合物１１を得る。

【０１７２】

【化１１５】

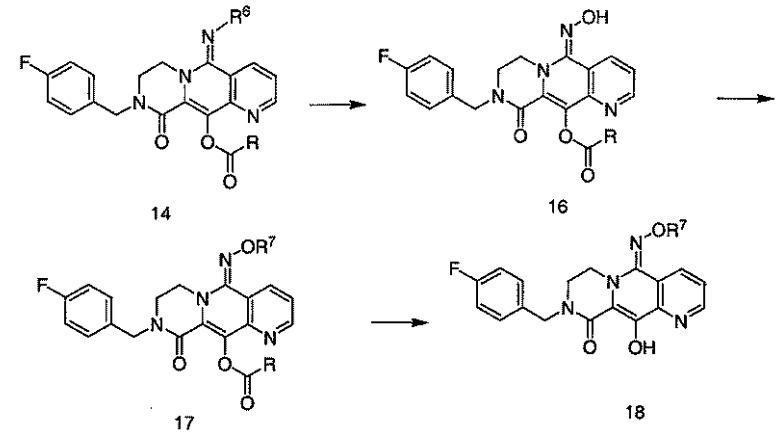


（スキーム１３）

スキーム１１からの化合物５は、Ｌ．Ａ．，Ｃａｒｐｉｎｏら、Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，３，２００１，２７９３－２７９５により記載されたのと類似の様式で、置換ヒドロキシアミンまたはアミン（Ｒ^{5}＝Ｂｏｃ；Ｒ^{6}＝ＯＲａまたはアルキル）と反応されて、誘導体１２を生じる。１２におけるシリル保護化ヒドロキシルを１３におけるメシレートのような脱離基に変換した後、環化が、加熱条件下および塩基の存在下で達成されて、化合物１４を得る。１４の加水分解による最終脱保護により、化合物１５を生じる。

【０１７３】

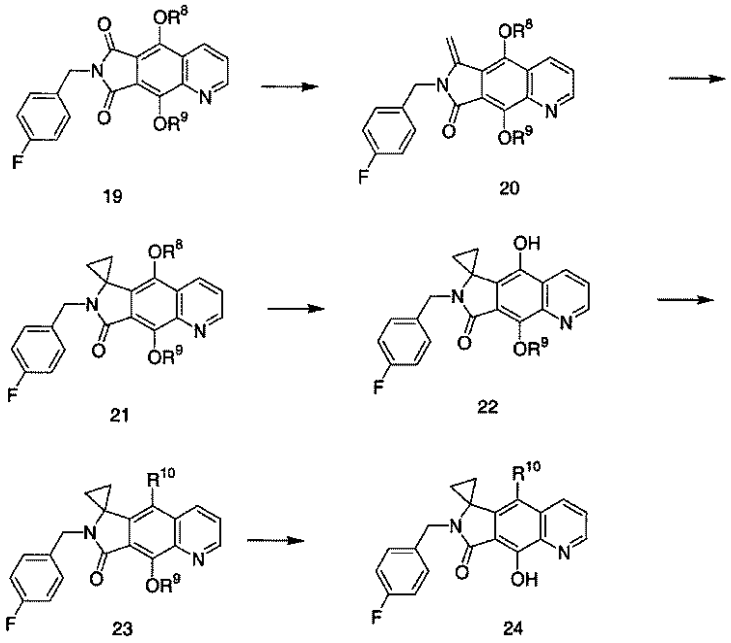
【化１１６】



（スキーム１４）

１４におけるＲ^{6}がＯＲａであるか、Ｒａが除去され得る場合、オキシム１６が得られ、多くの試薬を用いて官能化されて、化合物１７を生じ得る。エステル基の加水分解により１８を得る。例えば、Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ条件下で１６がアルキルハライド（Ｒ^{7}－Ｘ）またはアルコールで処理される場合、エーテル１８が形成される。イソシアネートまたはチオイソシアネートが適用される場合、カルバメートまたはチオカルバメート１８（Ｒ^{7}：Ｃ（＝Ｏ）ＮＢＲ^{8}またはＣ（＝Ｓ）ＮＨＲ^{8}）が生じる。Ｎ，Ｎ－二置換カルバメート１８（Ｒ^{7}：Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{2}Ｒ^{3}）は、クロロホルメートＣｌＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{2}Ｒ^{3}が１６と反応される場合に得られる。同様に、１６のスルファモイルクロリドでの処理によりスルファメート１８（Ｒ^{7}：ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）を得る。

【０１７４】
【化１１７】

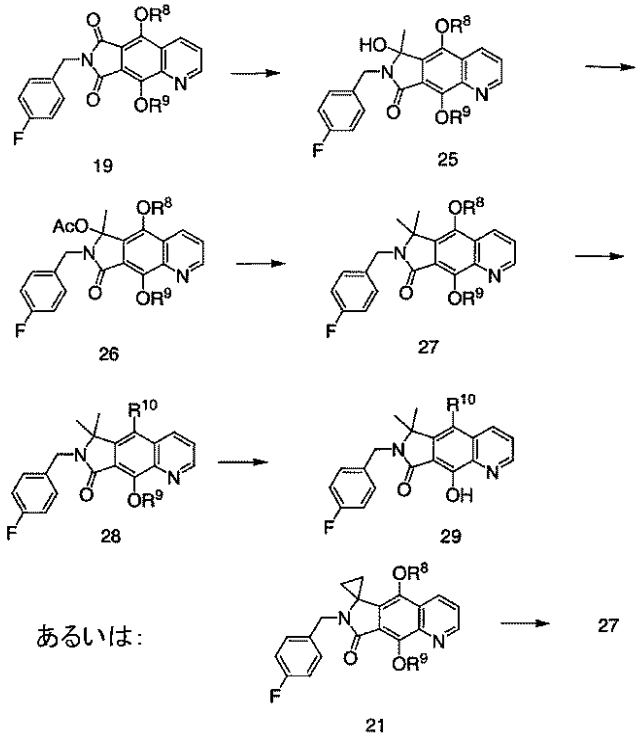


（スキーム１５）

スキーム１５は、式Ｉの実施形態である、キノリンに縮合されたスピロ－シクロプロパン含有ラクタムを調製するための方法の１つを図示する。差示的に保護されたフェノール１９は、R^8が、脱離可能なエーテル基（例えば、トリメチルシリルエチルエーテル）であり得、かつ、R^9が、かさ高い基（例えば、ジフェニルメチルまたはｔ－ブチルエーテル）であり得る場合に使用される。Ｃ６のカルボニルは、メチルマグネシウムブロミドでの１９の処理により位置選択的にオレフィンに変換されて、その後、アミナルの脱水により２０を生じる。Ｓｉｍｍｏｎｓ－Ｓｍｉｔｈ反応によるカルベン挿入（例えば、Ｙ．Ｂｉｇｇｓら、ＪＯＣ，５７，１９９２，５５６８－５５７３）により、シクロプロパン２１が生じる。ＴＢＡＦによるR^8の選択的な除去、および、多くの実施例に記載される方法を用いるその後の官能化によって、化合物２４を生じる。

【０１７５】

【化１１８】

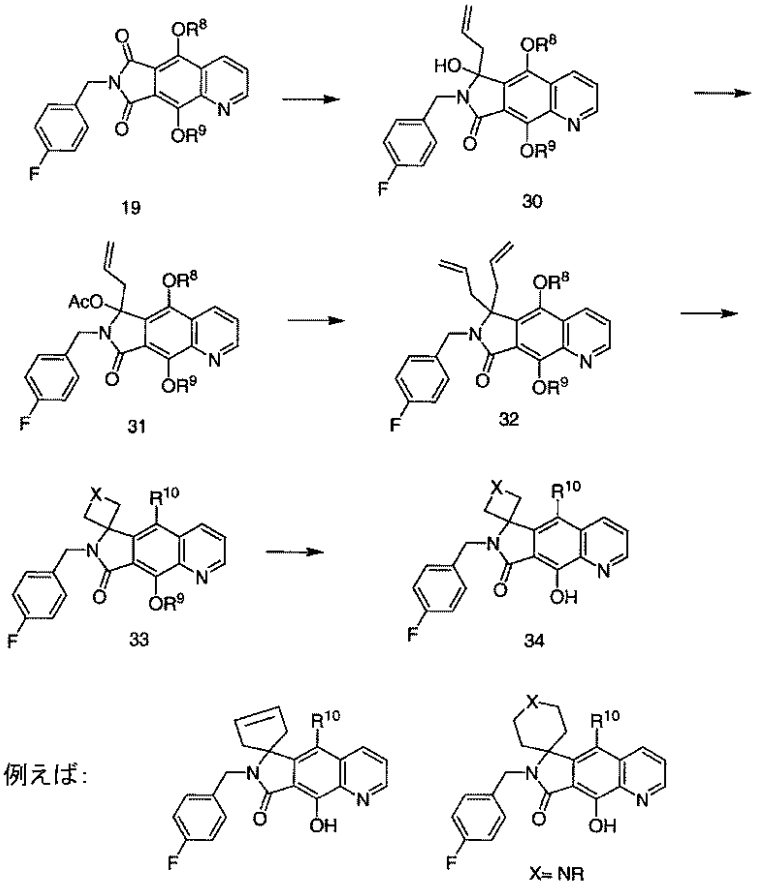


（スキーム１６）

ジメチル置換ラクタムは、グリニャール試薬との１９の反応、その後のアミナル２５のアセテート２６への変換および２６のMe_3Al／ＴＭＳＯＴｆでの処理、Ｃ．Ｕ．Ｋｉｍら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ，３５，１９９４，３０１７－３０２０により報告される方法により調製されて、２７を生じ得る。Ｃ．Ｋ．Ｃｈｅｕｎｇら、ＪＯＣ，５４，１９８９，５７０－５７３に報告されるように、シクロプロパン２１をPtO_2／H_2で還元することによって、代替的な方法を使用して、２７を生じ得る。

【０１７６】

【化１１９】

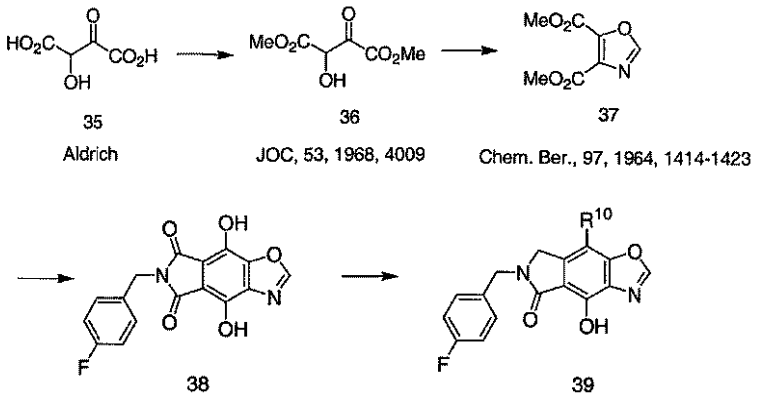


（スキーム１７）

修飾されたラクタムの別のバージョンが、スキーム１７に従って得られ得る。１９のアリルグリニャール試薬による処理により３０を生じる。アセテート３１を形成してアミナル３０を活性化、その後の、ＴＭＳＯＴｆのようなルイス酸により媒介されるアリルトリメチルシランでの３１の処理により３２を得る。環化は、ＧｒｕｂｂのＲＣＭ（環閉鎖複分解）法を用いることによって達成され得る（Ｐ．Ｓｃｈｗａｂら、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｌ．３４，１９９５，２０３９）。あるいは、３２における末端オレフィンが、アルデヒドに変換されて、還元的アミノ化によりスピロ－ピペリジンを生じ得る。

【０１７７】

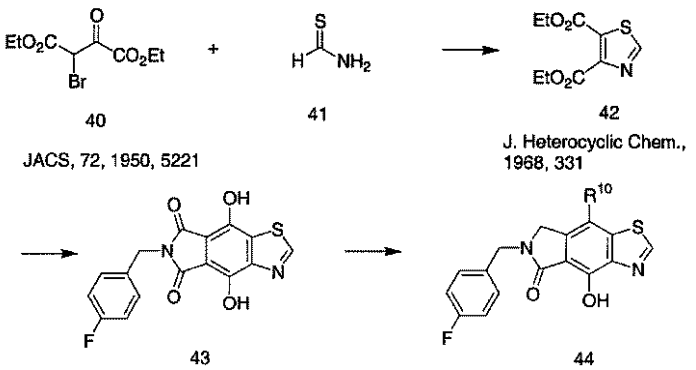
【化１２０】



（スキーム１８）

【０１７８】

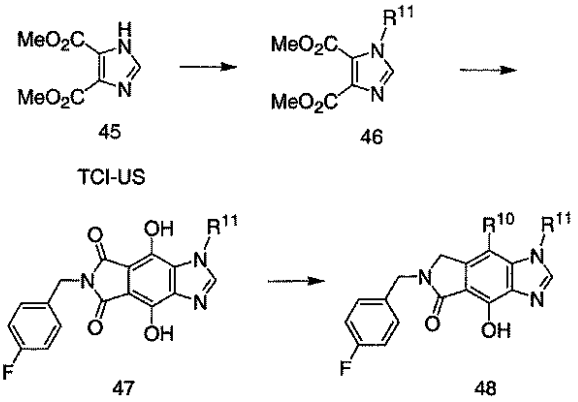
【化１２１】



（スキーム１９）

【０１７９】

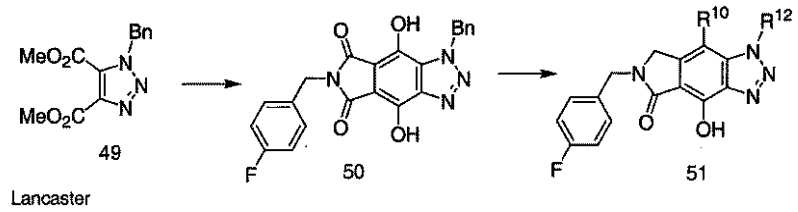
【化１２２】



（スキーム２０）

【０１８０】

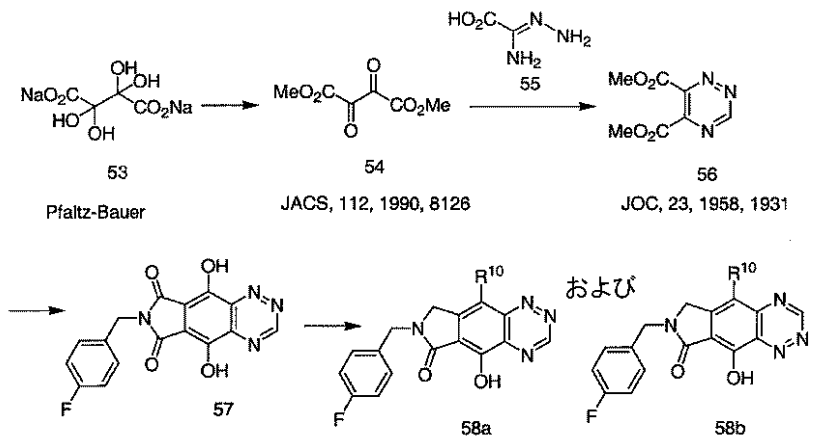
【化１２３】



（スキーム２１）

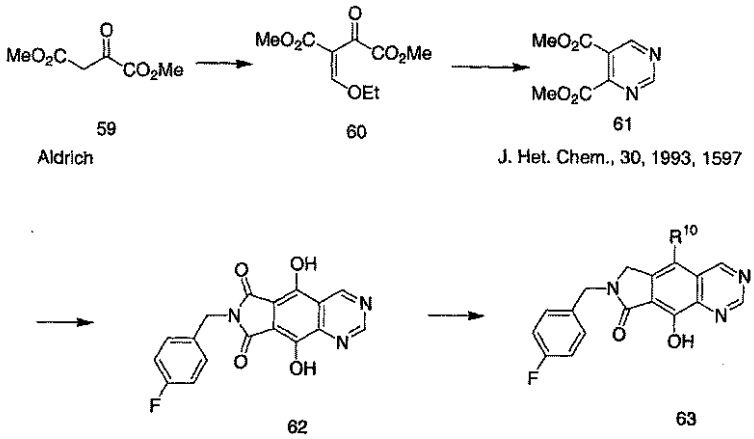
【０１８１】

【化１２４】

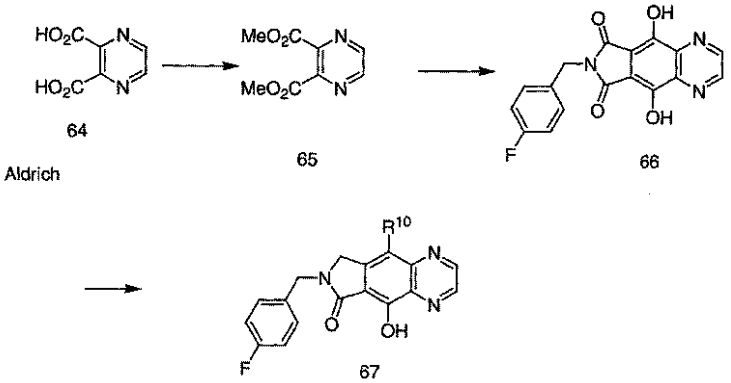


（スキーム２２）

【０１８２】
【化１２５】



（スキーム２３）
【０１８３】
【化１２６】



（スキーム２４）
多くの三環系化合物が、９－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オンとは異なる複素環式、すなわち式ＩＶを有し得る。いくつかの例および式ＩＶを調製するための方法は、上記のスキーム１８～２４に図示される。
【０１８４】
（中間体ホスホネートエステルＩａａ～ＩＶｃｃの調製）
中間体ホスホネートエステルＩａａ～ＩＶｃｃの構造は、チャート１に示され、ここで、置換基R^1、R^2、R^3、R^4、A^1およびA^2は、以前に定義した通りである。基A^{1a}およびA^{2a}は、A^1およびA^2と同じ基であるが、置換基リンク－Ｐ（Ｏ）（OR^5）$_2$が結合している。置換基R^5は、水素、アルキル、アルケニル、アラルキルまたはアリールである。本明細書中に記載されるような、化合物Ｉａａ～ＩＶｃｃへのその後の化学修飾は、本発明の最終化合物の合成を可能にする。
【０１８５】
中間体化合物Ｉａａ～ＩＶｃｃは、可変の連結基（添付の構造において「リンク」と示される）によって核に接続されたホスホネート部分（R^5O）$_2$Ｐ（Ｏ）を組み込む。チャート２は、構造Ｉａａ～ＩＶｃｃに存在する連結基の例を例示する。
【０１８６】
スキームＡ１～Ａ３３は、本発明の中間体ホスホネートＩａａ～ＩＶｃｃの合成およびその合成に必須の中間体化合物を例示する。
【０１８７】
ホスホネート置換基の導入のための記載される方法は、当業者によってなされる改変と伴って、物質Ｉ～Ｖ内で移転可能である。例えば、ホスホネートＩａａを生じる反応順序

は、適切な改変を伴って、ホスホネートＩＩａａ、ＩＩＩａａまたはＩＶａａの調製に適用可能である。

【０１８８】

ホスホネート基の反応性置換基（例えば、ＯＨ、NH_2、CH_2Br、ＣＯＯＨ、ＣＨＯなど）への結合のための以下に記載される方法は、骨格Ｉ～Ｖの各々に適用可能である。

【０１８９】

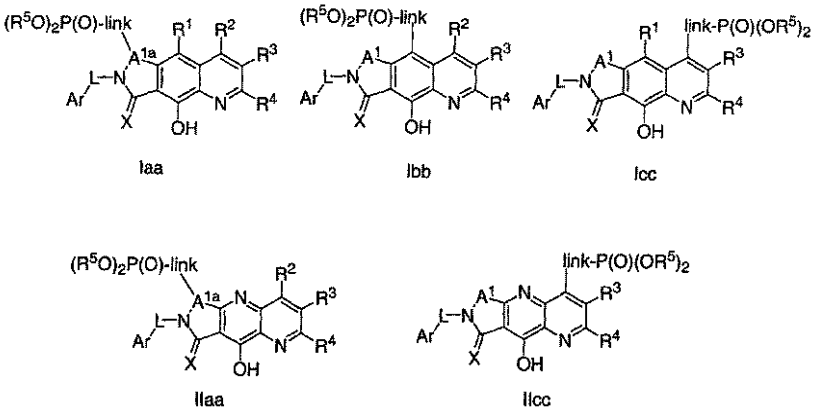
スキームＡ３４は、ホスホネートジエステル、モノエステルおよび酸の相互交換のための方法を例示する。

【０１９０】

（チャート１　ホスホネートエステルＩａａ～ＩＶｃｃの構造）

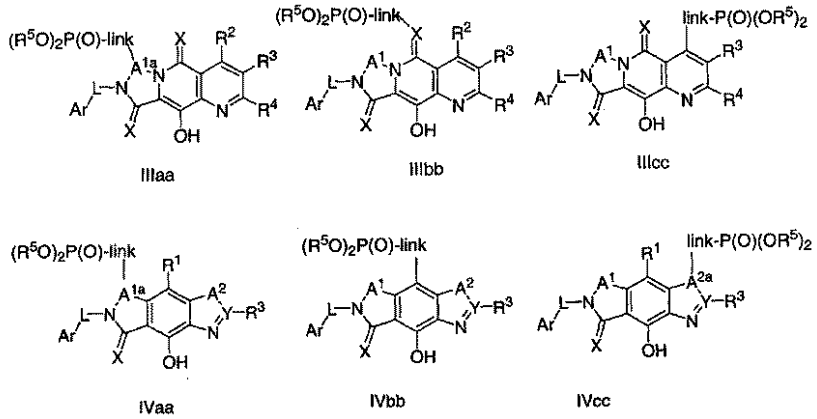
【０１９１】

【化１２７－１】



【０１９２】

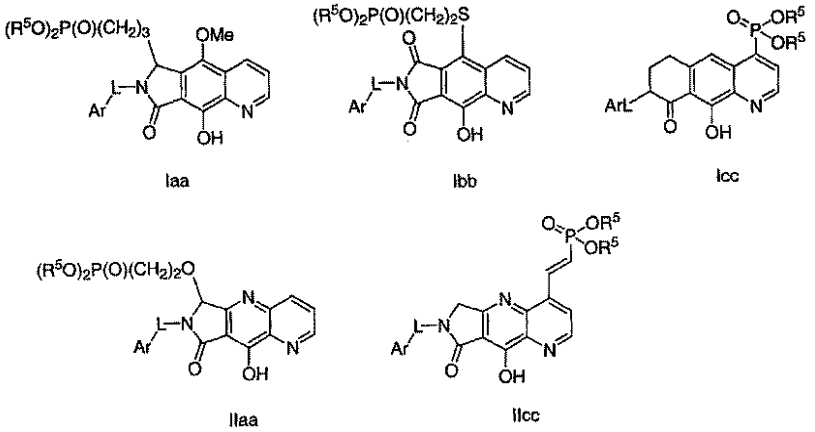
【化１２７－２】



（チャート２　ホスホネート結合の例）

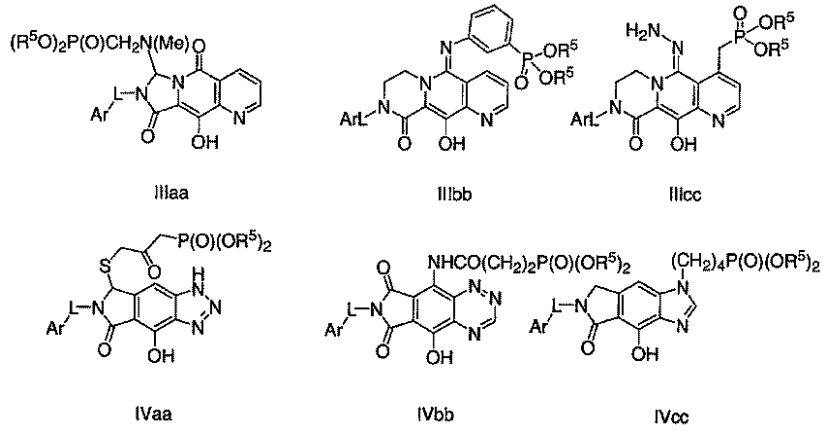
【０１９３】

【化１２８－１】



【０１９４】

【化１２８－２】



（反応性置換基の保護）

使用される反応条件に依存して、当業者の知見に従って、記載される順序の前に保護することによって、特定の反応性保護基を所望でない反応から保護すること、およびその後に置換基を脱保護することは必要であり得る。官能基の保護および脱保護は、例えば、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｔ．Ｗ．ＧｒｅｅｎｅおよびＰ．Ｇ．Ｍ Ｗｕｔｓ，Ｗｉｌｅｙ，第２版、１９９０による）に記載される。保護され得る反応性置換基は、例えば、［ＯＨ］、［ＳＨ］などとして添付のスキームに示される。

【０１９５】

（中間体ホスホネートエステルＩａａの調製）

スキームＡ１～Ａ５は、中間体ホスホネートエステルＩａａの調製のための方法を例示する。

【０１９６】

スキームＡ１に示すように、三環系化合物Ａ１に存在するフェノールのヒドロキシル置換基が保護されて、誘導体Ａ１．２を得る。ヒドロキシル基の保護は、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｂｙ Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ Ｗｕｔｓ，Ｗｉｌｅｙ，第２版、１９９０，ｐ．１０に記載される。例えば、ヒドロキシル置換基は、トリアルキルシリルオキシ、メトキシメチル、ベンジルまたはｔｅｒｔ－ブチルエーテルのように保護される。トリアルキルシリル基は、フェノールのクロロトリアルキルシランおよび塩基（例えば、イミダゾール）との反応により、例えば、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｂｙ．Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ Ｗｕｔｓ，Ｗｉｌｅｙ，第２版、１９９０，ｐ．１０ｆｆに記載されるように、導入される。保護された

生成物Ａ１．２は、次いで、強塩基の存在下で、ブロモアルキルホスホネートＡ１．３と反応されて、アルキル化生成物Ａ１．４を生じる。この反応は、極性有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジグリム、テトラヒドロフランなど）中、塩基（例えば、水素化ナトリウム、アルカリ金属アルコキシド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど）の存在下、周囲温度～約１００℃にて、誘発されて、アルキル化生成物Ａ１．４を生じる。フェノールのヒドロキシル基は次いで、脱保護されて、フェノールＡ１．５を得る。ヒドロキシル基の脱保護のための方法は、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｂｙ Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ Ｗｕｔｓ，Ｗｉｌｅｙ，第２版、１９９０，ｐ．１０ｆｆに記載されている。

【０１９７】

例えば、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５Ｈ－１，７－ジアザ－アントラセン－６，８－ジオンＡ１．６が、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．，２８６５，１９７４に記載されるように、ジメチルホルムアミド中、周囲温度にて、１モル当量のクロロトリイソプロピルシランおよびイミダゾールと反応されて、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－５Ｈ－１，７－ジアザ－アントラセン－６，８－ジオンＡ１．７を生じる。次いで、生成物が、約６０℃にて、ジメチルホルムアミド中、１モル当量のジアルキル２－ブロモエチルホスホネートＡ１．８（Ａｌｄｒｉｃｈ）およびリチウムヘキサメチルジシラジドと反応されて、アルキル化生成物Ａ１．９を生じる。次いで、シリル保護基が、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，５１，４９４１，１９８６に記載されるように、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウムとの反応により除去されて、フェノール生成物Ａ１．１０を生じる。

【０１９８】

４－フルオロベンジル－置換フェノールＡ１．６の代わりに異なるフェノールＡ１．１および／または異なるホスホネートＡ１．３を用いること以外は、上記の手順を使用して、対応する生成物Ａ１．５を得る。

【０１９９】

スキームＡ２は、構造Ｉａａのホスホネートエステルの調製を例示し、ここで、ホスホネート基が、ヘテロアリール環のアリールによって結合される。

【０２００】

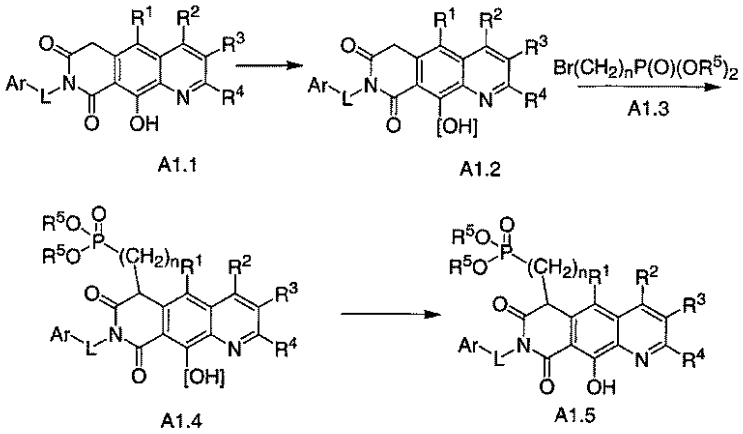
この手順において、ヒドロキシ置換フタルイミド誘導体Ａ２．１（式Ｉ）が、上記のように保護されて、生成物Ａ２．２を得る。次いで、この化合物が、ブロモアリールマグネシウムブロミドであるグリニャール試薬Ａ２．３（基Ar^1は芳香族またはヘテロ芳香族基（例えば、ベンゼンまたはチオフェンのような））と反応されて、カルビノールＡ２．４を得る。有機金属誘導体のフタルイミドへの位置選択的な付加は、スキーム４に記載される。この反応は、エーテル溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど）中で、－４０℃～周囲温度にて、適切な等モル量の反応物間で行なわれ、カルビノール生成物Ａ２．４を生じる。この物質を次いで、亜リン酸ジアルキルＡ２．５およびパラジウム触媒と反応されて、ホスホネートＡ２．６を生じる。アリールブロミドと亜リン酸ジアルキルとの間のカップリング反応によるアリールホスホネートの調製は、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，３５，１３７１，１９９２に記載される。反応は、炭化水素溶媒（例えば、ベンゼン、トルエンまたはキシレン）中、約１００℃にて、パラジウム（０）触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０））または第３級塩基（例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン）の存在下で行なわれる。次いで、ヒドロキシル基が脱保護されて、フェノール生成物Ａ２．７を生じる。必要に応じて、生成物Ａ２．７におけるベンジルヒドロキシル置換基は、スキーム４に示されるような還元的手順によって除去される。ベンジルヒドロキシル基は、例えば、水素または水素ドナーの存在下で、炭素上の１０％パラジウムによってか、または、例えば、トリエチルシランおよびエーテル化臭素トリフロリドを用いる化学還元によって触媒的に水素付加により除去される。

【０２０１】
例えば、７－（３，５－ジクロロ－ベンジル）－５，９－ビス－トリイソプロピルシランイルオキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオンＡ２．９が、対応するジオールのシラン化によって調製され、これが、エーテル中０℃にて１モル当量の４－ブロモフェニルマグネシウムブロミドＡ２．１０と反応されて、カルビノールＡ２．１１を生じる。後者の化合物を、次いで、トルエン溶液中で還流にて、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，３５，１３７１，１９９２に記載されるように、亜リン酸ジアルキルＡ２．５、トリエチルアミンおよびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）と反応されて、ホスホネート生成物Ａ２．１２を得る。例えば、テトラブチルアンモニウムフロリドとの反応による脱シリル化により、ジオール生成物Ａ２．１３を生じる。必要に応じて、生成物Ａ２．１２が、例えば、実施例１８に記載されるように、ジクロロメタン溶液中、周囲温度にて、約４モル当量のトリエチルシランおよびエーテル化臭素トリフルオリドとの反応により還元され、脱保護の後に、還元生成物Ａ２．１４を生じる。
【０２０２】
３，５－ジクロロベンジル置換フェノール誘導体Ａ２．９の代わりに、異なるフェノール誘導体Ａ２．１および／または異なるブロモアリールグリニャール試薬Ａ２．３を使用すること以外は、上記の手順を用いて、対応する生成物Ａ２．７およびＡ２．８を得る。
【０２０３】
スキームＡ３は、構造Ｉａａのホスホネートエステルの調製を例示し、ここで、ホスホネート基が、アルキレン鎖によって結合している。
【０２０４】
この順序において、例えば、対応するカルボン酸から、Ｃｕｒｔｉｕｓ転位（Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｐａｒｔ Ｂ，ｂｙ Ｆ．Ａ．Ｃａｒｅｙ ａｎｄ Ｒ．Ｊ．Ｓｕｎｄｂｅｒｇ，Ｐｌｅｎｕｍ，２００１，ｐ．６４６）によって調製された６－アミノキノリンエステルＡ３．１が、還元的アミノ化条件下、ジアルキルホルミルアルキルホスホネートＡ３．２と反応される。還元的アミノ化手順によるアミンの調製は、例えば、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ｂｙ Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ，ＶＣＨ，ｐ４２１およびＡｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｐａｒｔ Ｂ，ｂｙ Ｆ．Ａ．Ｃａｒｅｙ ａｎｄ Ｒ．Ｊ．Ｓｕｎｄｂｅｒｇ，Ｐｌｅｎｕｍ，２００１，ｐ２６９に記載される。この手順において、アミン成分およびアルデヒド成分もしくはケトン成分が、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，５５，２５５２，１９９０に記載されるように、還元剤（例えば、塩化ジイソブチルアルミニウム、ボラン、シアノホウ化水素ナトリウム、トリアセトキシシアノホウ化水素ナトリウムまたは塩化ジイソブチルアルミニウム）の存在下、必要に応じて、ルイス酸（たとえば、テトライソプロポキシドチタン）の存在下、一緒に反応される。次いで、生成物Ａ３．３を、アミン$ArBH_2$ Ａ３．４またはその誘導体との反応によってアミドＡ３．５に変換される。エステルのアミドへの変換は、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ｂｙ Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ，ＶＣＨ，１９８９，ｐ．９８７に記載される。反応物を、共沸条件下で塩基（例えば、ナトリウムメトキシド）の存在下、または、アミンのジアルキルアルミニウム誘導体もしくはトリアルキルスズ誘導体の存在下で合わせられる。エステルのアミドへの変換におけるトリメチルアルミニウムの使用は、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｃｈｉｍ．Ｔｈｅｒ．，３４，１９９９，１９９５およびＳｙｎ．Ｃｏｍｍ．，２５，１４０１，１９９５に記載される。反応は、不活性な溶媒（例えば、ジクロロメタンまたはトルエン）中で行なわれる。アミド生成物Ａ３．５は、次いで、ホスゲンまたはその官能等価物（例えば、トリホスゲンまたは炭酸ジアルキル）のような試薬、または、ジヨードメタンのような試薬との反応により環化されて、環状生成物Ａ３．６を生じ、ここで、ＤはＣＯまたはCH_2である。反応は、非プロトン性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、無機塩基もしくは有機塩基（例えば、炭酸カリウムまたはジイソプロピルエチルアミン）の存在下で行なわれる。

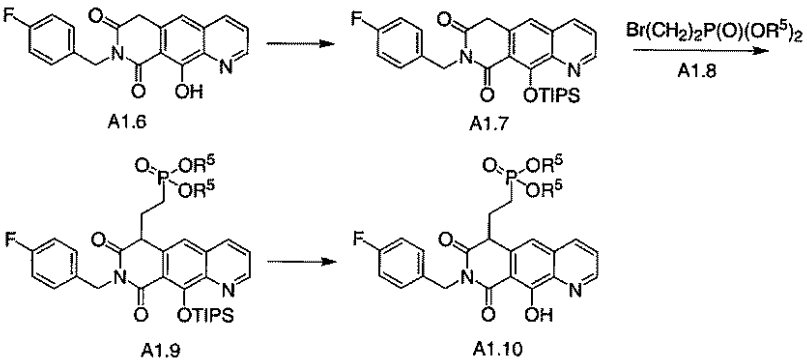
【０２０５】
例えば、対応するＭＯＭ保護カルボン酸のＣｕｒｔｉｕｓ転位により調製されたアミンＡ３．７は、イソプロパノール溶液中、Ｚｈ．Ｏｂｓｃｈｅｉ．Ｋｈｉｍ．，１９８７，５７，２７９３に記載されるように調製されたジアルキルホルミルメチルホスホネートＡ３．８、シアノホウ化水素ナトリウムおよび酢酸と反応して、還元的アミノ化生成物Ａ３．９を生じる。次いで、この生成物を、トルエン中、還流にて過剰量の３，４－ジクロロベンジルアミンおよびナトリウムメトキシドと反応して、アミドＡ３．１０を生じる。次いで、後者の化合物が、ジクロロメタン中、１モル当量のトリホスゲンおよびＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンと反応して、環化生成物Ａ３．１１を得る。ＭＯＭ保護基が次いで、例えば、Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．，２９８，１９７４に記載されるような触媒量の塩化水素メタノールとの反応により除去されて、ジヒドロキシ生成物Ａ３．１２を生じる。
【０２０６】
アミンＡ３．７の代わりに、異なるアミンＡ３．１および／または異なるアルデヒドＡ３．２および／または異なるアミンＡ３．４を用いること以外は、上記の手順を使用して、対応する生成物Ａ３．６を得る。
【０２０７】
スキームＡ４は、構造Ｉａａのホスホネートエステルの調製を例示し、ここで、ホスホネート基は、アルキレン鎖もしくはアリール基、ヘテロアリール基、もしくはアルキル基、およびヘテロ原子（Ｏ、ＳまたはＮ）により結合される。この順序において、三環系アミナルＡ４．１は、酸性触媒の存在下で、ヒドロキシ、メルカプトまたはアミの置換ジアルキルホスホネートＡ４．２と反応し、ここで、ＸはＯ、Ｓ、ＮＨまたはＮ－アルキルであり、Ｒは、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはアルキルである。反応は、不活性な溶媒（例えば、ジクロロメタン）中、酸（例えば、ｐ－トルエンスルホン酸またはトリフルオロ酢酸）および過剰量の試薬Ａ４．２の存在下、周囲温度にて達成される。次いで、ヒドロキシル基が脱保護されて、フェノール生成物Ａ４．４を生じる。
【０２０８】
例えば、７－（４－フルオロ－ベンジル）－６－ヒドロキシ－５－メトキシ－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　Ａ４．５（実施例２０、スキーム１５）が、ジクロロメタン溶液中、周囲温度にて、ジアルキル２－メルカプトエチルホスホネートＡ４．６（Ｚｈ．Ｏｂｓｃｈｅｉ．Ｋｈｉｍ．，１９７３，４３，２３６４）およびトリフルオロ酢酸と反応して、チオエーテル生成物Ａ４．７を生じ、これを、テトラブチルアンモニウムフロリドで脱保護して、フェノールＡ４．８を生じる。
【０２０９】
さらなる例として、４－フルオロアナログＡ４．５と同じように調製された６－ヒドロキシ－５－メトキシ－７－（４－トリフルオロメチル－ベンジル）－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　Ａ４．９を、同じ条件下、ジアルキル３－メルカプトフェニルホスホネートＡ４．１０と反応させて、チオエーテルＡ４．１１を生じ、これを脱保護してフェノールＡ４．１２を得る。ホスホネート試薬Ａ４．１０は、スキームＡ２に示されるような、亜リン酸ジアルキルと３－ブロモチオフェノールのＳ保護誘導体（例えば、Ｓ－トリチル誘導体）との間のパラジウム（０）触媒カップリング反応によって得られ、その後、イオウ保護基が除去される。チオールの保護および脱保護は、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｂｙ　Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　ａｎｄ　Ｐ．Ｇ．Ｍ　Ｗｕｔｓ，Ｗｉｌｅｙ，第２版、１９９０，ｐ．２７７に記載される。
【０２１０】
カルビノールＡ４．５およびＡ４．９の代わりに、異なるカルビノールＡ４．１および／または異なるアルコール、チオールまたはアミンＡ４．２を用いる以外は、上記の手順を使用して、対応する化合物Ａ４．４を得る。

【０２１１】
スキームＡ５は、構造Ｉａａのホスホネートエステルの調製を例示し、ここで、ホスホネート基は、アルキレン基もしくはアリールメチレン基によって７員環に結合される。この順序において、適切な保護キノリン酸エステルＡ５．１は、スキームＡ３に記載されるようにＣｕｒｔｉｕｓ最構成に供されて、アミンＡ５．２を生じる。次いで、生成物は、スキームＡ３に示されるように、ホスホネートアルデヒドＡ５．３で還元的にアミノ化され、ここで、基Ｒは、アルキル基もしくはアリール基であり、アミン生成物Ａ５．４を生じる。次いで、この部室は、グリシン誘導体Ａ５．５とカップリングされて、アミドＡ５．６を生じる。カルボン酸および誘導体からのアミドの調製は、例えば、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ，ｂｙ Ｓ．Ｒ．Ｓａｎｄｌｅｒ ａｎｄ Ｗ．Ｋａｒｏ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９６８，ｐ．２７４およびＣｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ｂｙ Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ，ＶＣＨ，１９８９，ｐ．９７２ｆｆに記載される。カルボン酸は、活性化剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジイソプロピルカルボジイミド）の存在下、必要に応じて、例えば、ヒドロキシベンズトリアゾール、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドまたはＮ－ヒドロキシピリドンの存在下、非プロトン性溶媒（例えば、ピリジン、ＤＭＦまたはジクロロメタン）中で、アミンと反応して、アミドを得る。あるいは、カルボン酸はまず、酸クロリド、無水物、混合無水物、イミダゾリドなどのような活性型誘導体に変換され、次いで、有機塩基（例えば、ピリジン）の存在下でアミンと反応して、アミドを得る。カルボン酸の対応する酸クロリドへの変換は、不活性有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）中、必要に応じて、触媒量のジメチルホルムアミドの存在下でのカルボン酸の試薬（例えば、チオニルクロリドまたはオキサリルクロリド）での処理によって達成され得る。次いで、生成物Ａ５．６が、例えば、塩基性触媒（例えば、ナトリウムメトキシド）の存在下、トルエン中での還流温度における加熱によってか、または、に記載されるようなトリメチルアルミニウムとの反応によって環化されて、ヒドロキシル基の脱保護の後、ジアゼピンジオン誘導体Ａ５．７を得る。
【０２１２】
例えば、ＭＯＭ保護アミンＡ３．７は、ジアルキルホスホノアセトアルデヒドＡ５．８（Ａｕｒｏｒａ）およびトリアセトキシホウ化水素ナトリウムとの反応により還元的にアミノ化されて、アミンＡ５．９を生じる。この生成物は次いで、ジクロロヘキシルカルボジイミドの存在下で、ジメチルホルムアミド溶液中で（４－フルオロ－ベンジルアミノ）－酢酸Ａ５．１０とカップリングされて、アミドＡ５．１１を生じる。この物質は、上記のようなジクロロメタン中でのトリメチルアルミニウムとの反応によりジアゼピン誘導体Ａ５．１２に変換される。以前に記載されたように、ＭＯＭ保護基の除去は、次いで、フェノール生成物Ａ５．１３を生じる。
【０２１３】
アミンＡ３．７の代わりに、異なるアミンＡ５．２および／または異なるアルデヒドＡ５．３および／または異なるカルボン酸Ａ５．５を用いること以外は、上記の手順を使用して、対応する生成物Ａ５．７を得る。
【０２１４】
（スキームＡ１．ホスホネートＩａａ）
（方法）
【０２１５】

【化１２９】



実施例A1

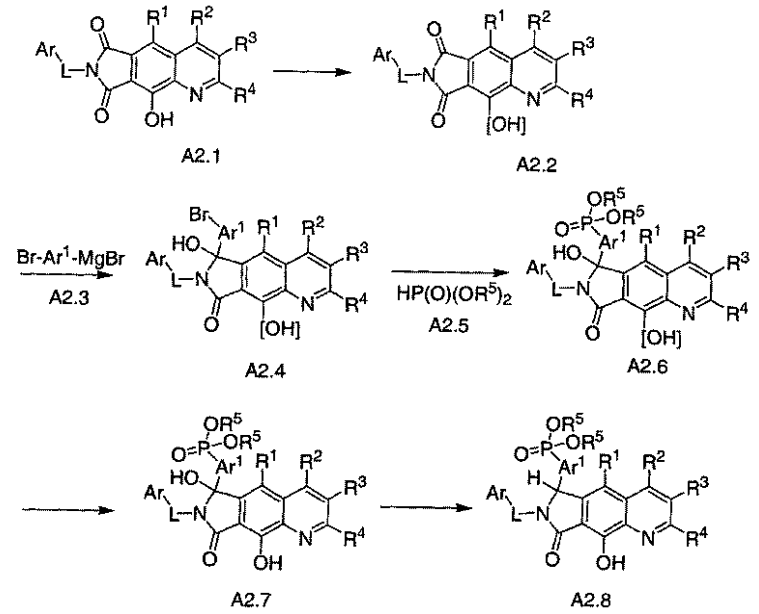


（スキームＡ２．ホスホネートＩａａ）

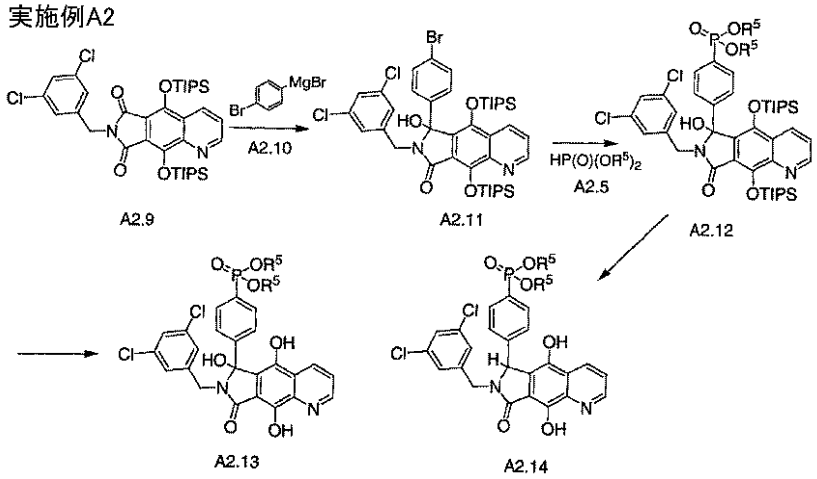
（方法）

【０２１６】

【化１３０】



実施例A2

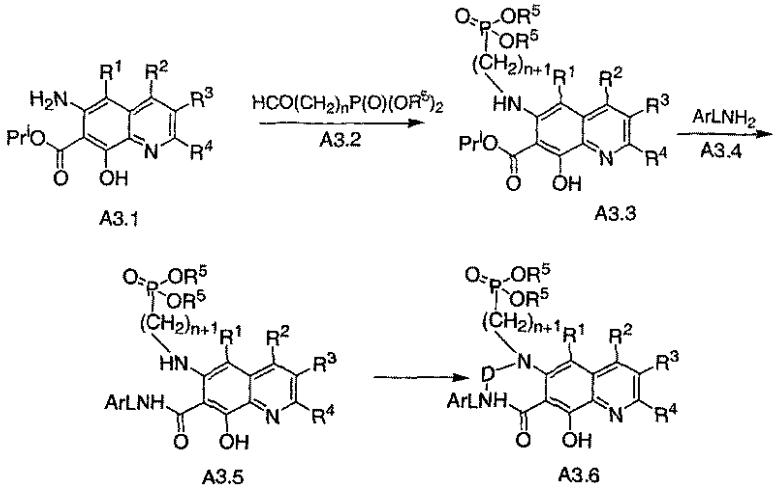


（スキームＡ３．ホスホネートＩａａ）

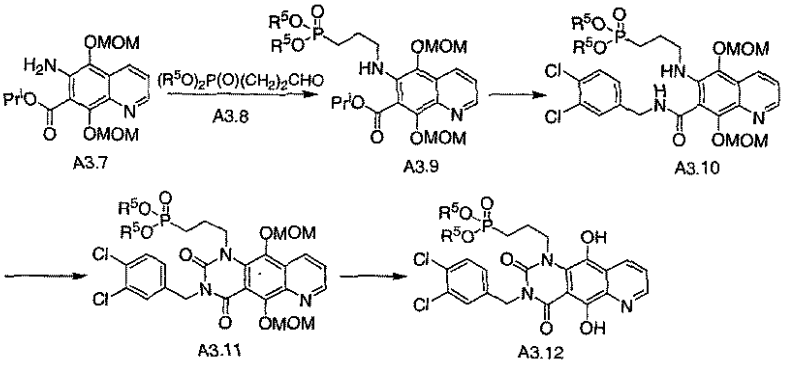
（方法）

【０２１７】

【化１３１】



実施例A3

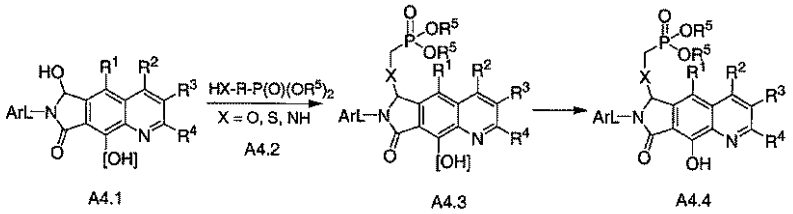


（スキームＡ４．ホスホネートＩａａ）

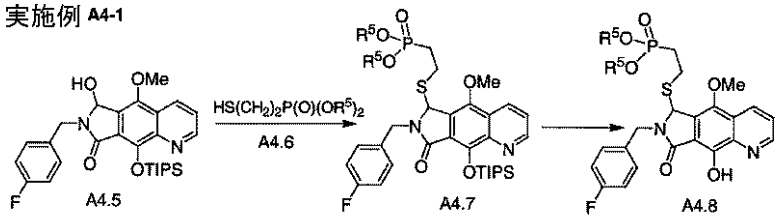
（方法）

【０２１８】

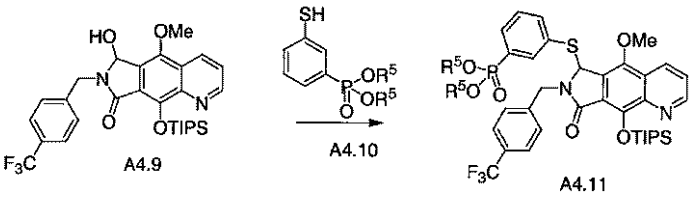
【化１３２】

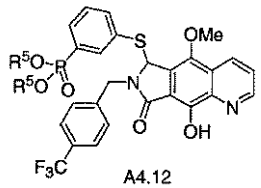


実施例 A4-1



実施例 A4-2



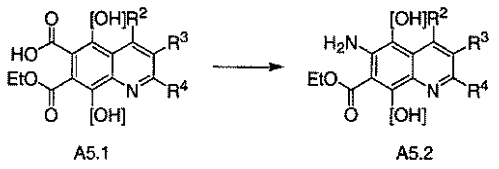


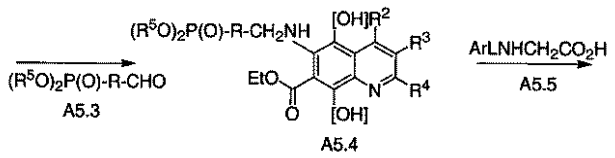
（スキームＡ５．ホスホネートＩａａ）

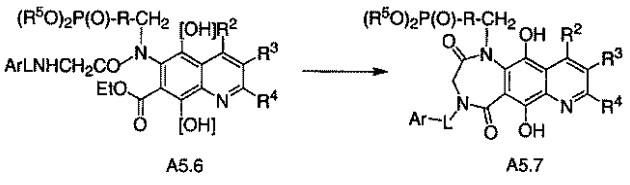
（方法）

【０２１９】

【化１３３】



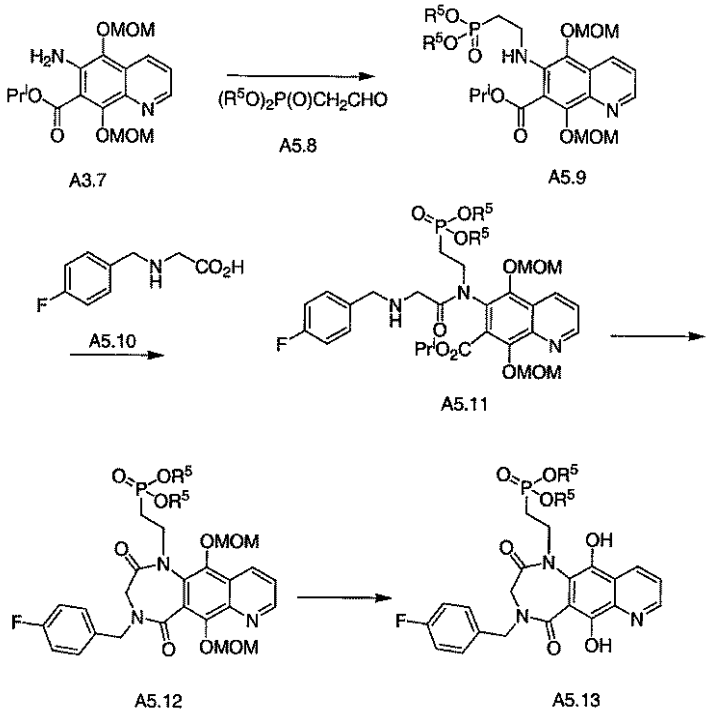




（実施例Ａ５）

【０２２０】

【化１３４】



（中間体ホスホネートエステルＩｂｂの調製）

スキームＡ６～Ａ１６は、一般構造Ｉｂｂのホスホネートエステルの調製方法を例示する。

【０２２１】

スキームＡ６は、ホスホネートエステルの２つの調製方法を図示し、ここで、ホスホネート基は、飽和もしくは不飽和アルキレン鎖、または、アルキレン鎖を組み込む炭素環式環、アリール環もしくはヘテロアリール環によってリンクされる。この手順において、モノ保護フェノールＡ６．１が、例えば、ブロモ置換アルキルホスホネートＡ６．２（基Ｒがアルキレン、シクロアルキレン、アルケニル、アラルキル、ヘテロアリールアルキルなどである）または類似のヒドロキシル置換ジアルキルホスホネートＡ６．３のいずれかと反応する。フェノールとブロモ化合物Ａ６．２との間の反応は、極性有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中、塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下、そして、必要に応じて、触媒量のカリウムヨージドの存在下で行われ、エーテル生成物Ａ６．４を生じる。あるいは、エーテル化合物Ａ６．４は、フェノールＡ６．１とヒドロキシ化合物Ａ６．３との間のＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応によって得られる。Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ反応による芳香族エーテルの調製は、例えば、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ｂｙ Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ，ＶＣＨ，１９８９，ｐ．４４８、およびＡｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｐａｒｔ Ｂ，ｂｙ Ｆ．Ａ．Ｃａｒｅｙ ａｎｄ Ｒ．Ｊ．Ｓｕｎｄｂｅｒｇ，Ｐｌｅｎｕｍ，２００１，ｐ．１５３－４、およびＯｒｇ．Ｒｅａｃｔ．，１９９２，４２，３３５に記載される。フェノールおよびアルコール成分は、非プロトン性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、ジアルキルアゾジカルボキシレートおよびトリアリールホスフィンの存在下で、一緒に反応され、エーテルまたはチオエーテル生成物を得る。これらの手順はまた、Ｏｒｇ．Ｒｅａｃｔ．，１９９２，４２，３３５－６５６にも記載される。フェノールのヒドロキシル基の脱保護により、フェノールＡ６．５を得る。

【０２２２】

例えば、７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－ヒドロキシ－９－トリエチルシランイルオキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン Ａ６．６（実施例１２、スキーム１１）は、ジメトキシエタン溶液中、周囲温度にて、１モル当量のジアルキル４－ブロモ－２－ブテニルホスホネートＡ６．７（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９２，３５

，１３７１）および炭酸カリウムと反応して、エーテル生成物Ａ６．８を生じ、これをフッ化テトラブチルアンモニウムで脱保護して、フェノールＡ６．９を得る。

【０２２３】

さらなる例として、示される手順と類似の手順により調製された７－［２－（４－フルオロ－フェニル）－エチル］－５－ヒドロキシ－９－トリエチルシランイルオキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオンＡ６．１０が、テトラヒドロフラン溶液中、ジアルキル３－ヒドロキシプロピルホスホネートＡ６．１１（Ａｃｒｏｓ）、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンと反応して、エーテル生成物Ａ６．１２を得、これを脱保護して、フェノールＡ６．１３を生じる。

【０２２４】

フェノールＡ６．６およびＡ６．１０の代わりにフェノールＡ６．１および／または異なるブロミドＡ６．２またはアルコールＡ６．３を用いる以外は、上記の手順を使用して、対応する生成物Ａ６．５を得る。

【０２２５】

スキームＡ７は、構造Ｉｂｂのホスホネートエステルの調製を例示し、ここで、ホスホネートが、アリール基もしくはヘテロアリール基によりリンクされる。

【０２２６】

この手順において、モノ保護フェノールＡ７．１（式Ｉ）が、不活性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中、トリフルオロメタンスルホニルクロリドもしくは無水物との、または、トリメチルシリルトリフレートおよびトリエチルシランとの（いずれの場合も、第３級塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で）反応によりトリフレートＡ７．２に変換される。次いで、トリフレートが、ブロモ置アリールボロン酸Ａ７．３（ここで、基Ar^1は、芳香族部分もしくは複素芳香族部分である）とカップリングされ、カップリング生成物Ａ７．４を得る。アリールトリフレートとアリールボロン酸とのＳｕｚｕｋｉカップリングは、Ｐａｒａｄｉｕｍ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｃａｔａｌｙｓｔｓ ｂｙ Ｊ．Ｔｓｕｊｉ，Ｗｉｌｅｙ １９９５，ｐ２１８に記載される。反応物は、不活性溶媒（例えば、トルエンまたはジオキサン）中で、パラジウム（０）触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム）および塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム）の存在下で合わせられる。カップリング生成物Ａ７．４は次いで、以前に記載されるように（スキームＡ２）、亜リン酸ジアルキルＡ７．５と反応して、ホスホネートエステルＡ７．６を生じ、これを脱保護して、フェノールＡ７．７を得る。

【０２２７】

例えば、トリフルオロ－メタンスルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステルＡ７．８（実施例４６）は、ジオキサン溶液中、７０℃にて１モル当量の３－ブロモフェニルボロン酸Ａ７．９（Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ）、炭酸水素ナトリウムおよび触媒量のトリ（ｏ－トリル）ホスフィンと反応して、カップリング化合物Ａ７．１０を生じる。次いで、この物質を、スキームＡ２に記載したように、亜リン酸ジアルキルおよびパラジウム（０）触媒と反応させて、ホスホネート生成物Ａ７．１０を生じる。例えば、に記載されるようなジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸およびアニソールでの処理による、ベンズヒドリル保護基の除去によりフェノールＡ７．１１を得る。

【０２２８】

フェノールＡ７．８の代わりに、フェノールＡ７．１および／または異なるボロン酸Ａ７．３を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物Ａ７．７を得る。

【０２２９】

スキームＡ８は、構造Ｉｂｂのホスホネートエステルの調製を例示し、ここで、ホスホネート基が、酸素、硫黄または窒素および脂肪族もしくは芳香族部分によってリンクされる。

【０２３０】

この方法において、一保護フェノールＡ８．１（式Ｉ）は、上記のように（スキームＡ

７）、対応するトリフレートＡ８．２に変換される。次いで、この生成物が、種々のカルビノール、チオールまたはアミンＡ８．３を用いる求核性置換反応に供されて、この反応において、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分であり、脱保護後に、エーテル、チオエーテルまたはアミンの生成物Ａ８．４を生じる。置換反応は、不活性な溶媒（例えば、ジクロロエタンまたはジオキサン）において、周囲温度から約８０℃にて、第３級有機塩基（例えば、Ｎ－メチルモルホリンなど）の存在下で行われる。

【０２３１】

例えば、トリフルオロ－メタンスルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル　Ａ８．５（実施例５６）は、ジオキサン中、５０℃にて、１モル当量のジアルキルメチルアミノメチルホスホネート　Ａ８．６およびジイソプロピルエチルアミンと反応して、アミン生成物Ａ８．７を生じる。次いで、脱保護によりフェノールＡ８．８を生じる。

【０２３２】

トリフレートＡ８．５の代わりに、異なるトリフレートＡ８．２および／または異なるカルビノール、チオールまたはアミン　Ａ８．３を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物Ａ８．４を得る。

【０２３３】

スキームＡ９は、構造Ｉｂｂのホスホネートエステルの調製を図示し、ここで、ホスホネート基は、メチルアミノ基および炭素リンクＲによって結合され、ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分えある。この化合物は、上記のように（スキームＡ３）、実施例４９に示される方法によって調製されるアルデヒドＡ９．１と、ジアルキルアミノアルキルまたはアリールホスホネート　Ａ９．２との間の還元的アルキル化反応によって得られる。アミノ化生成物Ａ９．３は、次いで脱保護されて、フェノールＡ９．３を生じる。

【０２３４】

例えば、９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボアルデヒドＡ９．５（実施例４９）は、イソプロパノール中でジアルキルアミノプロピルホスホネートＡ９．６（Ａｃｒｏｓ）、シアノホウ化水素ナトリウムおよび酢酸と反応して、アミノ化生成物Ａ９．７を生じ、これが脱保護されて、フェノールＡ９．８を生じる。

【０２３５】

アルデヒドＡ９．５の代わりに、異なるアルデヒド　Ａ９．１および／または異なるアミン　Ａ９．２を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ９．４が得られる。

【０２３６】

スキームＡ１０は、構造Ｉｂｂのホスホネートエステルの調製を図示し、ここで、ホスホネート基は、アミド結合および炭素リンクＲによって結合し、ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である。この順序において、例えば、実施例４９に示されるようにして調製されたアルデヒドＡ１０．１が対応するカルボン酸　Ａ１０．２に酸化される。アルデヒドの対応するカルボン酸への変換は、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ｂｙ　Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ，ＶＣＨ，１９８９，ｐ．８３８に記載される。反応は、種々の酸化剤（例えば、過マンガン酸カリウム、四酸化ルテニウム、酸化銀または亜鉛素酸ナトリウム）の使用により誘発される。カルボン酸が、次いで、スキームＡ５に記載されるようにアミン　Ａ１０．３とカップリングされ、アミドを生じ、これが脱保護されて、フェノール性アミド　Ａ１０．４を生じる。

【０２３７】

例えば、実施例４９に記載される方法を用いて調製された９－ベンズヒドリルオキシ－

７－（４－クロロ－ベンジル）－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボアルデヒドＡ１０．５は、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．，５６８５，１９６８に記載されるように、アセトニトリル中で酸化銀で処理されて、対応するカルボン酸　９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－クロロ－ベンジル）－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸　Ａ１０．６を生じる。この物質が、次いで、ジメチルホルムアミド溶液中で、１モル当量のジアルキルアミノエチルホスホネート　Ａ１０．７（Ａｕｒｏｒａ）およびジシクロヘキシルカルボジイミドと反応して、アミドを生じ、これが脱保護されて、フェノール性生成物Ａ１０．８を生じる。

【０２３８】

アルデヒドＡ１０．５の代わりに、異なるアルデヒド　Ａ１０．１および／または異なるアミン　Ａ１０．３を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ１０．４が得られる。

【０２３９】

スキームＡ１１は、構造Ｉｂｂのホスホネートエステルの調製を図示し、ここで、ホスホネート基は、メチレンによって結合する。この手順において、実施例５０に示される方法によって調製されたヒドロキシメチル－置換Ｏ－保護フェノールＡ１１．１が、対応するブロモメチル誘導体Ａ１１．２に変換される。アルコールの対応するブロミドへの変換は、例えば、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ｂｙ　Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ，ＶＣＨ，１９８９，ｐ．３５６ｆｆに記載されている。例えば、ベンジルアルコールは、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，９２，２１３９，１９７０に記載されるように、臭素と亜リン酸トリフェニルとの反応、または、トリメチルシリルクロリドと臭化リチウムの反応、または、四臭化炭素とトリフェニルホスフィンとの反応によって、ブロモ化合物に変換され得る。得られたブロモメチル化合物Ａ１１．２は、Ａｒｂｕｚｏｖ反応において亜リン酸トリアルキル　Ａ１１．３で処理される。ホスホネートのＡｒｂｕｚｏｖ反応による調製は、Ｈａｎｄｂ．Ｏｒｇａｎｏｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ　Ｃｈｅｍ．，１９９２，１１５－７２に記載される。ブロモ化合物が、過剰量の亜リン酸エステルと共に、約８０℃～１３０℃に加熱されて、ホスホネート生成物を生じ、これが脱保護されて、フェノール性ホスホネート　Ａ１１．４を生じる。

【０２４０】

例えば、実施例５０に示される方法によって調製された９－ベンズヒドリルオキシ－５－ヒドロキシメチル－７－（４－メトキシ－ベンジル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　Ａ１１．５が、ジクロロメタン中で、１モル当量の四臭化炭素およびトリフェニルホスフィンと反応して、９－ベンズヒドリルオキシ－５－ブロモメチル－７－（４－メトキシ－ベンジル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　Ａ１１．６を生じる。次いで、この生成物が過剰量の亜リン酸トリアルキル　Ａ１１．３と共に１２０℃まで加熱される。得られたホスホネートは、次いで脱保護されて、フェノール性生成物Ａ１１．７を生じる。

【０２４１】

カルビノールＡ１１．５の代わりに、異なるカルビノール　Ａ１１．１および／または異なる亜リン酸エステル　Ａ１１．３を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ１１．４が得られる。

【０２４２】

スキームＡ１２は、構造Ｉｂｂのホスホネートエステルの調製を図示し、ここで、ホスホネート基は、メチレンオキシおよび可変のアルキル部分により結合する。この手順において、実施例５０の手順に従って調製された保護されたヒドロキシメチル－置換三環系フェノールＡ１２．１は、ジアルキルブロモ－置換ホスホネート　Ａ１２．２でアルキル化され、ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である。カルビノールは、極性非プロトン性有機溶媒（例えば、ジメチルアセトアミド、ジオキサンなど）中で、強塩基（例えば、水

素化ナトリウム、ヘキサメチルジシラジドリチウムまたは第３級カリウムブトキシド）の存在下、１モル当量のブロモ化合物と反応する。こうして得られたエーテル　Ａ１２．３は、次いで脱保護されて、フェノールＡ１２．４を生じる。

【０２４３】

例えば、９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－ヒドロキシメチル－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　Ａ１２．５（実施例５０）は、ジメチルホルムアミド溶液中、周囲温度にて、１モル当量のヘキサメチルジシラジドリチウムで処理され、次いで、１モル当量のジアルキル　４－（ブロモメチル）ベンジルホスホネートＡ１２．６（Ｔｅｔ．，１９９８，５４，９３４１）で処理されて、アルキル化生成物Ａ１２．７を生じる。次いで、脱保護されて、フェノールＡ１２．８を得る。

【０２４４】

カルビノールＡ１２．５の代わりに、異なるカルビノール　Ａ１２．１および／または異なるブロモ化合物　Ａ１２．２を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ１２．４が得られる。

【０２４５】

スキームＡ１３は、構造Ｉｂｂのホスホネートエステルの調製を図示し、ここで、ホスホネート基は、アリールアリールエテニルもしくはエチルまたはヘテロアリールエテニルもしくはエチルの結合によって結合する。この手順において、実施例５９に示される方法によって調製されたビニル置換ＯＨ保護フェノールＡ１３．１は，パラジウム触媒化Ｈｅｃｋ反応においてジブロモ置換芳香族またはヘテロ芳香族薬剤　Ａ１３．２とカップリングして、ここで、基$Ａｒ^{1}$は、芳香族環またはヘテロ芳香族環である。Ｈｅｃｋ反応によるオレフィンとのハロゲン化アリールは、例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｂｙ　Ｆ．Ａ．Ｃａｒｅｙ　ａｎｄ　Ｒ．Ｊ．Ｓｕｎｄｂｅｒｇ，Ｐｌｅｎｕｍ，２００１，ｐ．５０３ｆｆ　ａｎｄ　ｉｎ　Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．，１２，１４６，１９７９に記載されている。臭化アリールおよびオレフィンは、極性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはジオキサン）中、パラジウム（０）触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）またはパラジウム（ＩＩ）アセテートのようなパラジウム（ＩＩ）触媒）の存在下、必要に応じて、塩基（例えば、トリエチルアミンまたは炭酸カリウム）の存在下で反応する。カップリングした生成物Ａ１３．３が次いで、スキームＡ７に記載されるように、亜リン酸ジアルキルＡ１３．４およびパラジウム触媒と反応して、フェノール性ヒドロキシルの脱保護後に、エテニルホスホネートエステル　Ａ１３．５を生じる。生成物の触媒的または化学的な還元により、次いで、飽和アナログ　Ａ１３．６を生じる。還元反応は、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ｂｙ　Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ，ＶＣＨ，１９８９，ｐ．５に記載されるように、例えば、ジイミドまたはジボランの使用によって化学的に、または、例えば、水素または水素ドナーの存在下で、炭素上のパラジウム触媒を用いることによって触媒的に誘発される。

【０２４６】

例えば、９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－ビニル－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　Ａ１３．７（実施例５９）は、ジメチルホルムアミド中で２，５－ジブロモチオフェンＡ１３．８および触媒量のパラジウム（ＩＩ）アセテートおよびトリエチルアミンと反応して、カップリングした生成物Ａ１３．９を生じる。次いで、この物質が上記のように亜リン酸ジアルキルとカップリングして、フェノールの脱保護後に、エテニルチエニルホスホネート　Ａ１３．１０を生じる。後者の化合物は、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．，４，２７１，１９６５に記載されるように調製されたジエチルアゾジカルボキシレートの塩基性加水分解により調製されたジイミドと反応して、飽和生成物Ａ１３．１１を生じる。

【０２４７】

ビニル置換化合物Ａ１３．７の変わりに、異なるアナログ　Ａ１３．１および／または

異なるジブロモ化合物　Ａ１３．２を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ１３．５が得られる。

【０２４８】

スキームＡ１４は、構造Ｉｂｂのホスホネートエステルの調製を図示し、ここで、ホスホネート基は、アミド結合を組み込むアルコキシ鎖によって結合する。この手順において、一保護フェノールＡ１４．１（実施例６）が、メチルブロモアルキルカルボキシレート　Ａ１４．２でアルキル化される。このアルキル化反応は、スキームＡ６に記載されるものと類似の条件下で行われ、エステルエーテル　Ａ１４．３を生じる。エステル基の加水分解により、次いで、カルボン酸　Ａ１４．４を生じる。エステルをカルボン酸に変換するための加水分解法は、例えば、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ｂｙ　Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ，ＶＣＨ，１９８９，ｐ　９８１に記載されている。この方法は、ブタ肝臓エステラーゼのような酵素、水性有機溶媒混合物中のアルカリ金属水酸化物（例えば、水性有機溶媒中の水酸化リチウム）の使用のような化学的手法を含む。

【０２４９】

得られたカルボン酸が、次いで、スキームＡ１０に記載されるように、ジアルキルアミノ－置換ホスホネート　Ａ１４．５とカップリングされ、ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分であり、アミド　Ａ１４．６を生じる。次いで、脱保護されて、フェノールＡ１４．７を得る。

【０２５０】

例えば、実施例６に示される方法によって調製された５－ヒドロキシ－９－メトキシメトキシ－７－（４－メチル－ベンジル）－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン　Ａ１４．８が、ジメチルホルムアミド溶液中でメチルブロモアセテートＡ１４．９および炭酸セシウムと反応して、エーテル　Ａ１４．１０を生じる。このエステル基が次いで、水性グライム（ｇｌｙｍｅ）中で、１モル当量の水酸化リチウムとの反応によって加水分解されて、カルボン酸　Ａ１４．１１を生じる。このカルボン酸が次いで、ジメチルホルムアミド溶液中、ジイソプロピルカルボジイミドの存在下で、ジアルキル　２－アミノエチルホスホネートＡ１４．１２（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２０００，６５，６７６）とカップリングして、アミド　Ａ１４．１３を形成する。例えば、触媒量の硫酸を含有する５０％酢酸水溶液の使用による脱保護により、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，５５，３０４０，１９３３に記載されるように、フェノールＡ１４．１４を生じる。

【０２５１】

フェノールＡ１４．８の代わりに、異なるフェノールＡ１４．１および／または異なるブロモエステル　Ａ１４．２および／または異なるアミン　Ａ１４．５を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ１４．７が得られる。

【０２５２】

スキームＡ１５は、構造Ｉｂｂのホスホネートエステルの調製を図示し、ここで、ホスホネート基は、アミド結合を組み込んだアルキレン鎖によって結合する。この手順において、例えば、実施例８６に示された方法により調製された保護されたフェノールＡ１５．１のマロン酸エステル誘導体が、加水分解されて、脱炭酸されて、対応する酢酸誘導体Ａ１５．２を生じる。マロン酸エステルの加水分解および脱炭酸は、例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｐａｒｔ　Ｂ，ｂｙ　Ｆ．Ａ．Ｃａｒｅｙ　ａｎｄ　Ｒ．Ｊ．Ｓｕｎｄｂｅｒｇ，Ｐｌｅｎｕｍ，２００１，ｐ．１５に記載されている。エステル加水分解は、従来の塩基性条件下で誘発され、脱炭酸は、自然発生的または穏やかな加熱下のいずれかでの酸化の後に生じる。得られた酢酸誘導体が次いで、以前に記載されたように、ジアルキルアミノ－置換ホスホネート　Ａ１５．３とカップリングされて、アミド生成物を生じ、これが脱保護されて、フェノールＡ１５．４を生じる。

【０２５３】

例えば、２－［９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オ

キソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イル］－マロン酸ジメチルエステル　Ａ１５．５（実施例８６）は、周囲温度にて、ジメトキシエタン水溶液中で２モル当量の水酸化リチウムと反応し、反応混合物が次いで、ｐＨ　４．０まで酸性化され、還流にて加熱されて脱炭酸を生じ、酢酸誘導体Ａ１５．６が生成する。このカルボン酸が、次いで、アセトニトリル溶液中、水溶性カルボジイミドの存在下でジアルキル４－アミノフェニルホスホネート　Ａ１５．７（Ｅｐｓｉｌｏｎ）とカップリングして、脱保護後に、フェノール性アミド　Ａ１５．８を生じる。

【０２５４】

マロン酸エステルＡ１５．５の代わりに、異なるマロン酸エステル　Ａ１５．１および／または異なるアミン　Ａ１５．３を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ１５．４が得られる。

【０２５５】

スキームＡ１６は、構造Ｉｂｂのホスホネートエステルの調製を図示し、ここで、ホスホネート基は、アルコキシ鎖によって結合し、核は、ベンズアゼピン部分を組み込む。この手順において、キノリンモノエステル　Ａ１６．１は、脱炭酸されて、エステル　Ａ１６．２を得る。カルボン酸の脱炭酸は、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｐａｒｔ　Ｂ，ｂｙ　Ｆ．Ａ．Ｃａｒｅｙ　ａｎｄ　Ｒ．Ｊ．Ｓｕｎｄｂｅｒｇ，Ｐｌｅｎｕｍ，２００１，ｐ．６７６およびＡｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｂｙ　Ｊ．Ｍａｒｓｈ，ＭｃＧｒａｗ　Ｈｉｌｌ，１９６８，ｐ．４３５に記載される。カルボン酸は、銅粉末またはキノリンの存在下で熱的にか、または、Ｎ－ヒドロキシフタルイミドもしくはＮ－ヒドロキシチオピリジンを用いるエステルへの変換によって脱炭酸され、その後、水素ドナーの存在下で光分解される。脱炭酸生成物Ａ１６．２が次いで、極性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中、トリエチルアミンまたは炭酸カリウムのような塩基の存在下での、臭化アリルとの反応によりアリルエーテル　Ａ１６．３に変換される。アリルエステルが、次いで、熱的Ｃｌａｉｓｅｎ転位に供されて、アリル－置換フェノールＡ１６．４を生じる。アリルアリールエーテルのＣｌａｉｓｅｎ転位は、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｂｙ　Ｊ．Ｍａｒｓｈ，ＭｃＧｒａｗ　Ｈｉｌｌ，１９６８，ｐ．８３０およびＡｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｐａｒｔ　Ｂ，ｂｙ　Ｆ．Ａ．Ｃａｒｅｙ　ａｎｄ　Ｒ．Ｊ．Ｓｕｎｄｂｅｒｇ，Ｐｌｅｎｕｍ，２００１，ｐ．３９４に記載される。反応は、高沸点溶媒中または溶媒なしで、約２００℃にて行なわれる。遊離フェノール性ヒドロキシル基が次いで、保護されて、二重に保護された生成物Ａ１６．５を生じる。後者の化合物が次いで、ハイドロボレーション手順に供されて、カルビノール　Ａ１６．６を生じる。アルケンのハイドロボレーションは、例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｐａｒｔ　Ｂ，ｂｙ　Ｆ．Ａ．Ｃａｒｅｙ　ａｎｄ　Ｒ．Ｊ．Ｓｕｎｄｂｅｒｇ，Ｐｌｅｎｕｍ，２００１，ｐ．２２６に記載されている。オレフィンは、ジボランまたは置換ボラン（例えば、９－ＢＢＮまたはカテキルボラン）と反応し、得られたボランが、例えば、過酸化水素、酸素、ナトリウムペルオキシカルボネートまたは第３級アミンオキシドで酸化される。得られたカルビノール　Ａ１６．６が次いで、置換アミン　Ａ１６．７に変換される。変換は、２段階で起こる。第１の段階において、カルビノールが、例えば、メタンスルホニルクロリド、ｐ－トルエンスルホニルクロリドまたはトリフェニルホスフィン／四臭化炭素との反応により脱離基（例えば、メシレート、トシレートまたはブロミド）に変換される。第２の段階において、活性型中間体が極性溶媒（例えば、Ｎ－メチルピロリジノンまたはアセトニトリル）中でアミン$ArBNH_2$と反応して、生成物Ａ１６．７を生じる。アミノエステルが次いで環化されて、アゼピン誘導体Ａ１６．８を生じる。環化反応は、上記のものと類似の条件下で（スキームＡ５）行なわれる。例えば、アミノエステルが、キシレン中、還流温度にて、触媒量のナトリウムイソプロポキシドの存在下で加熱される。二重に保護されたアゼピン誘導体Ａ１６．８が次いで、選択的に脱保護されて、フェノールＡ１６．９を生じる。選択的脱保護のための手順は、保護基の性質に依存する。例えば、フェノールＡ１６．１がベンズヒドリル誘導体

として保護される場合、フェノールＡ１６．４が例えばＴＩＰＳ誘導体として保護される。アゼピンの誘導体　Ａ１６．８が次いで、テトラヒドロフラン中、フッ化テトラブチルアンモニウムで処理される。フェノールＡ１６．９が次いで、ジアルキルヒドロキシ－置換ホスホネート　Ａ１６．１０と反応し、ここで、基Ｒは、アルキレンまたはアルケニル鎖であり、必要に応じて、アリールまたはヘテロアリール基を組み込む。反応は、スキームＡ６に記載されるようなＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応の条件下で行なわれる。得られたエーテルは、次いで脱保護されて、フェノールＡ１６．１１を生じる。

【０２５６】

例えば、対応するカルボキシエステルから上記のように調製された８－ベンズヒドリルオキシ－７－メチル－キノリン－５－オールＡ１６．１２は、アリル化、転位およびハイドロボレーション／酸化によって、上記のように、３－（８－ベンズヒドリルオキシ－７－メチル－５－トリイソプロピルシランイルオキシ－キノリン－６－イル）－プロパン－１－オールＡ１６．１３に変換される。後者の化合物が、次いで、活性型誘導体に変換され、これが、上記のように、３－クロロ－４－フルオロベンジルアミン　Ａ１６．１４と反応して、［３－（８－ベンズヒドリルオキシ－７－メチル－５－トリイソプロピルシランイルオキシ－キノリン－６－イル）－プロピル］－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－アミン　Ａ１６．１５を生じる。例えば、上記の条件を用いる、トリメチルアルミニウムとの反応による生成物の環化により、１１－ベンズヒドリルオキシ－９－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－５－トリイソプロピルシランイルオキシ－６，７，８，９－テトラヒドロ－１，９－ジアザ－シクロヘプタ［ｂ］ナフタレン－１０－オン　Ａ１６．１６を生じる。化合物が、フッ化テトラブチルアンモニウムとの反応により脱保護されて、１１－ベンズヒドリルオキシ－９－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－５－ヒドロキシ－６，７，８，９－テトラヒドロ－１，９－ジアザ－シクロヘプタ［ｂ］ナフタレン－１０－オン　Ａ１６．１７を生じる。生成物が次いで、テトラヒドロフラン中でジアルキルヒドロキシエチルホスホネート　Ａ１６．１８、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンと反応して、脱保護後に、フェノール性　エーテル　Ａ１６．１９を生じる。

【０２５７】

フェノールＡ１６．１２の代わりに、異なるフェノールＡ１６．２および／または異なるヒドロキシエステル　Ａ１６．１０および／または異なるアミン　$ArBNH_2$ を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ１６．１１が得られる。

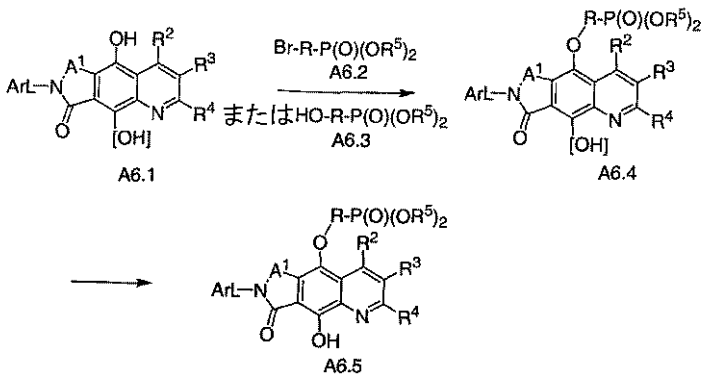
【０２５８】

（スキームＡ６．ホスホネート　Ｉｂｂ）

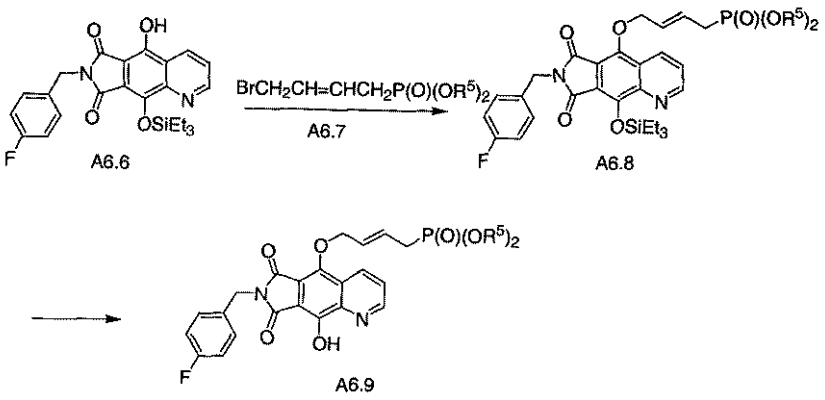
（方法）

【０２５９】

【化１３５】



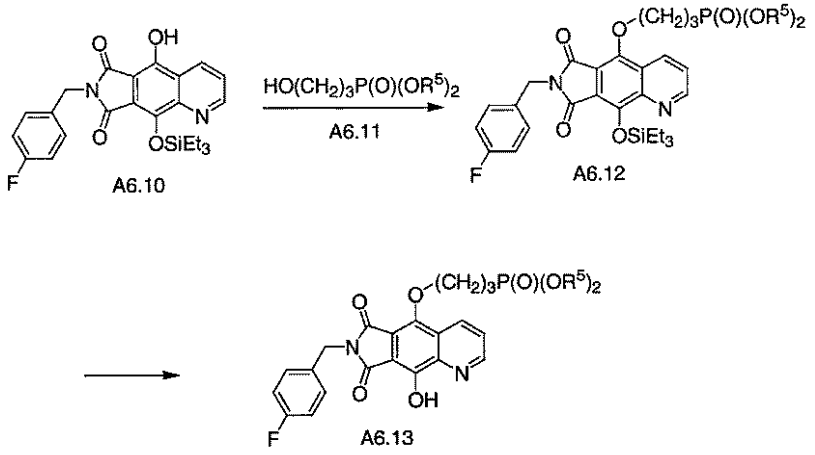
実施例 **A6-1**



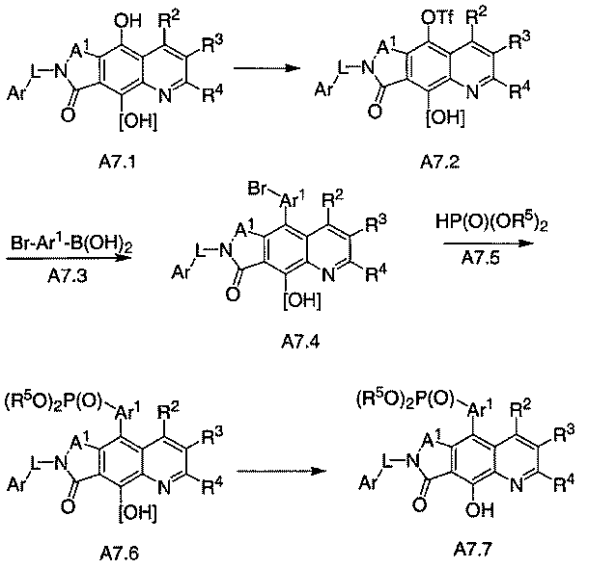
実施例Ａ６－２

【０２６０】

【化１３６】



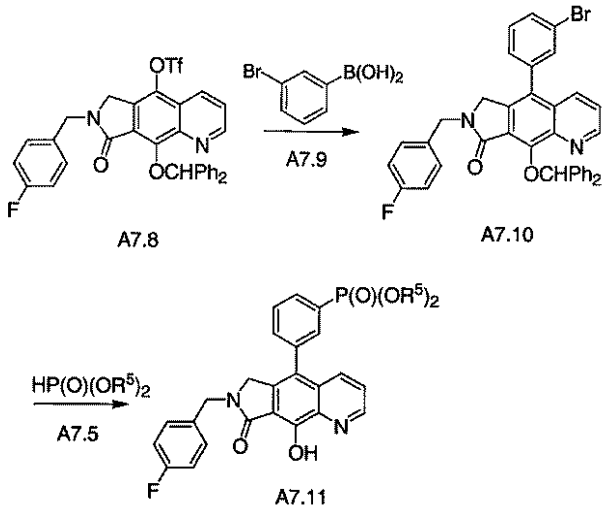
スキームA7. ホスホネートIbb
方法



実施例Ａ７

【０２６１】

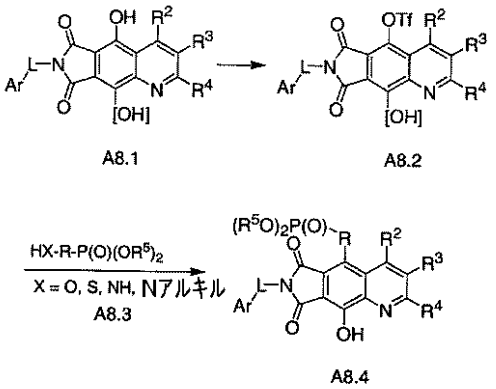
【化１３７】



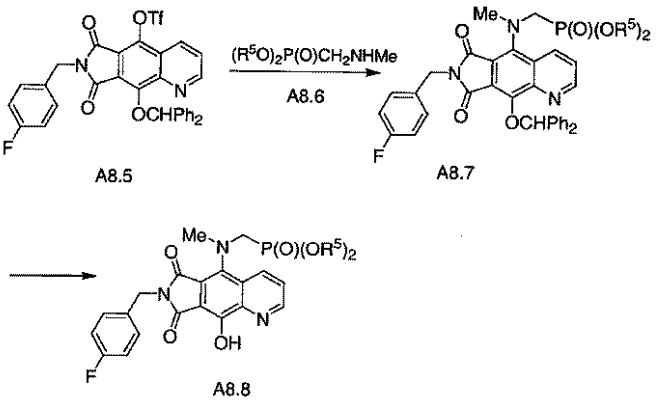
（スキームＡ８．ホスホネート　Ｉｂｂ）

（方法）

【０２６２】
【化１３８】

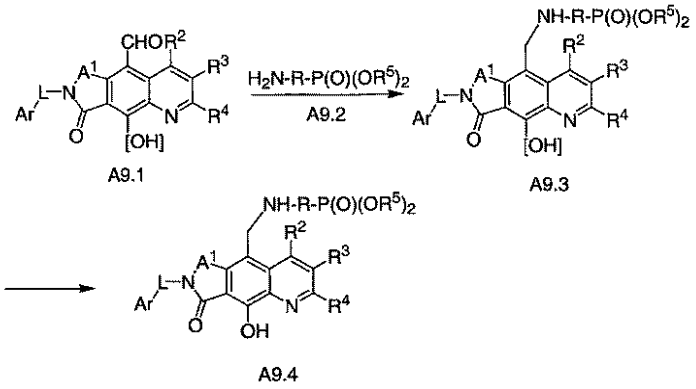


実施例**A8**

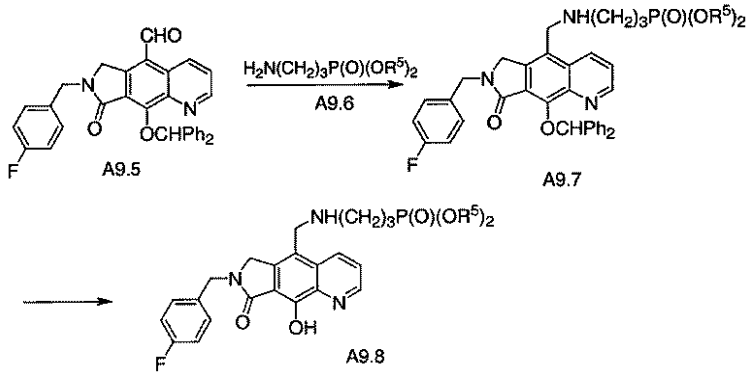


（スキームＡ９．ホスホネート　Ｉｂｂ）
（方法）
【０２６３】

【化１３９】



実施例**A9**

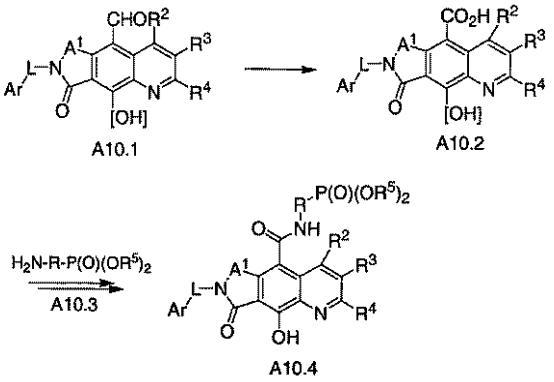


（スキームＡ１０．ホスホネート　Ｉｂｂ）

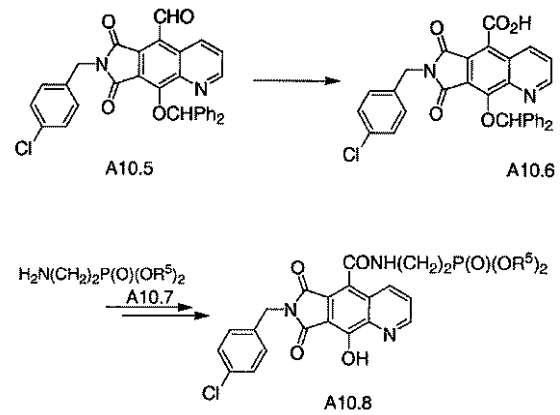
（方法）

【０２６４】

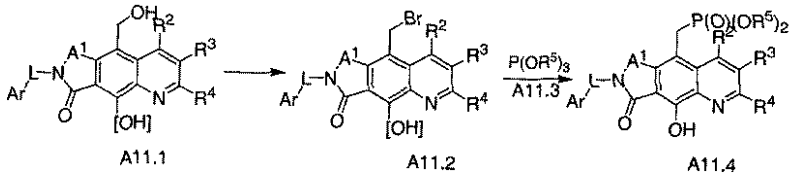
【化１４０】



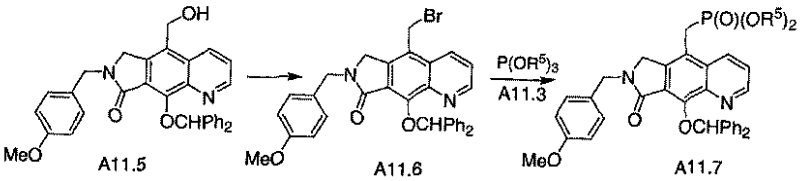
実施例**A10**



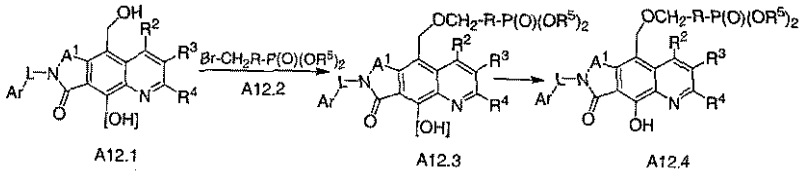
（スキームＡ１１．ホスホネート　Ｉｂｂ）
（方法）
【０２６５】
【化１４１】



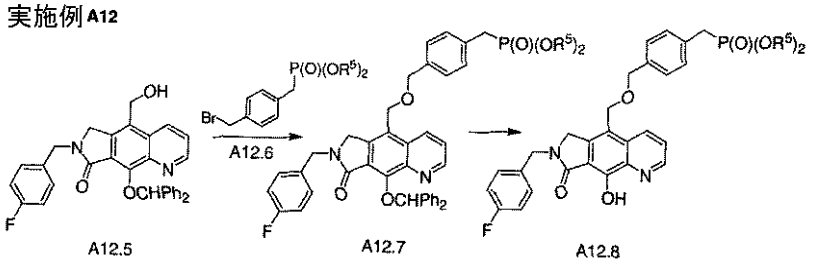
実施例 A11



（スキームＡ１２．ホスホネート　Ｉｂｂ）
（方法）
【０２６６】
【化１４１Ａ】

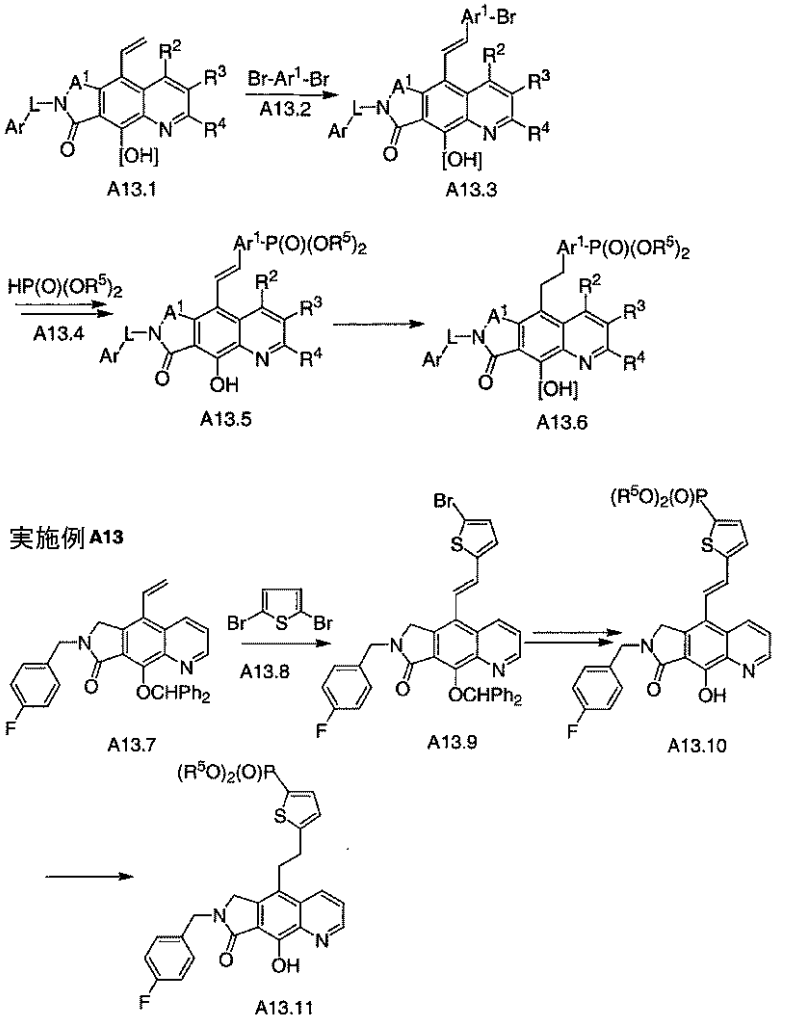


実施例 A12



（スキームＡ１３．ホスホネート　Ｉｂｂ）
（方法）
【０２６７】

【化１４２】

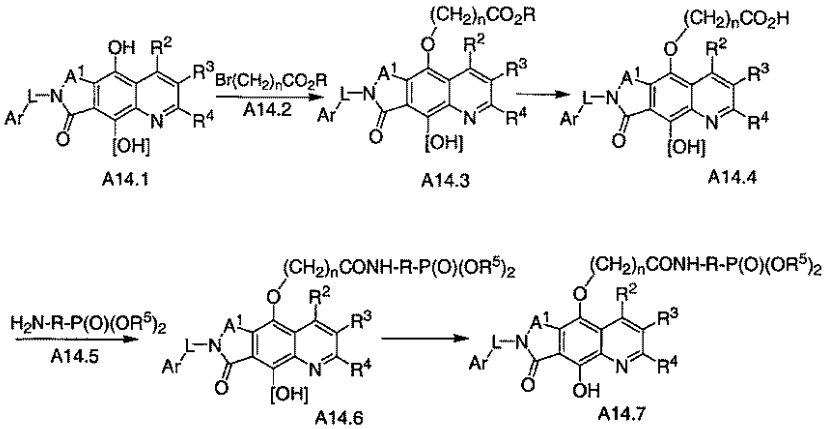


（スキームＡ１４．ホスホネート　Ｉｂｂ）

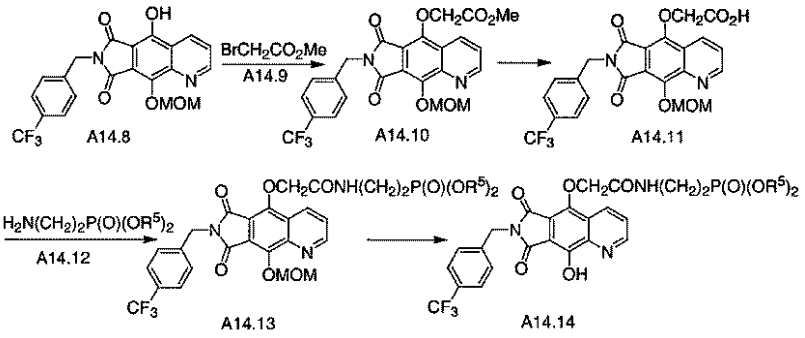
（方法）

【０２６８】

【化１４３】



実施例A14

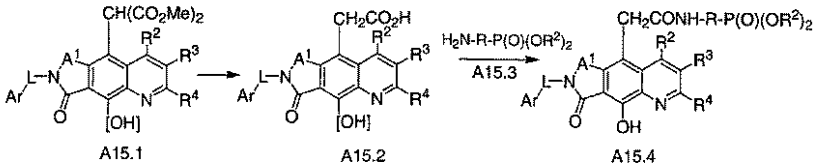


（スキームＡ１５．ホスホネート　Ｉｂｂ）

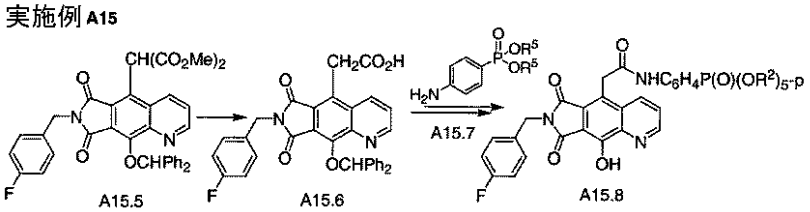
（方法）

【０２６９】

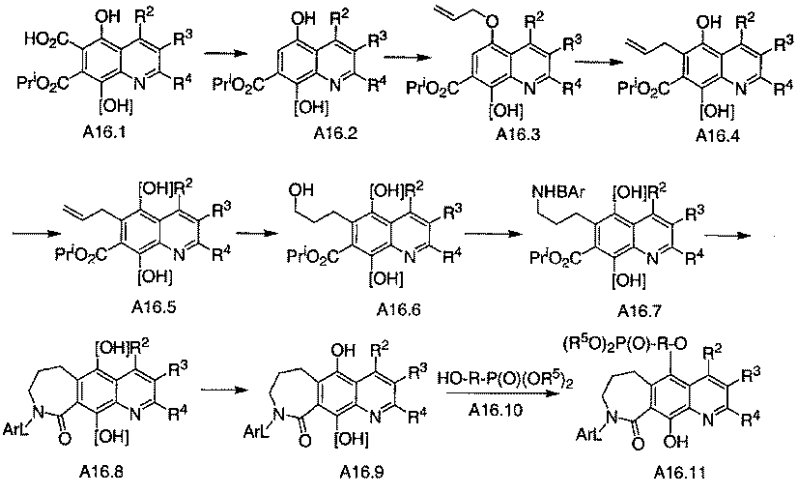
【化１４４】



実施例 A15



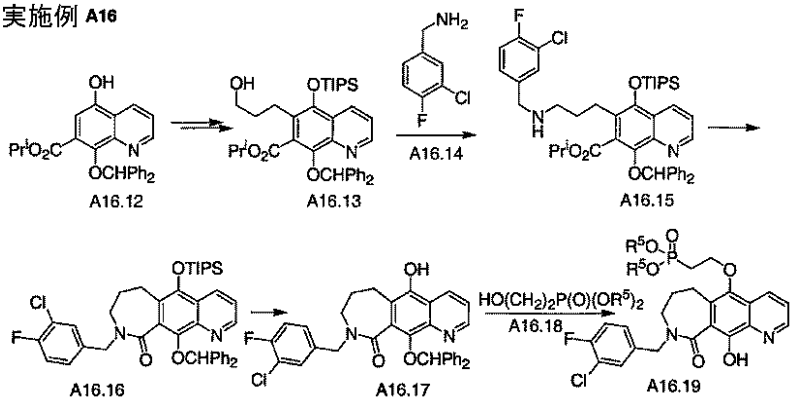
スキームA16. ホスホネートIbb
方法



【０２７０】

【化１４５】

実施例 A16



（中間体ホスホネートエステル　Ｉｃｃの調製）

スキームＡ１７は、構造Ｉｃｃのホスホネートエステルの調製方法を例示し、ここで、ホスホネート基は、一炭素リンクによってかあるいは、必要に応じてヘテロ原子を組み込む飽和または不飽和の多炭素鎖によって結合する。この手順において、４－メチル－置換キノリン　Ａ１７．３は、エノンＡ１７．２と置換アニリンＡ１７．１との間のＤｏｅｂｎｅｒ－ｖｏｎ　Ｍｉｌｌｅｒ縮合によって調製される。Ｄｏｅｂｎｅｒ－ｖｏｎ　Ｍｉｌｌｅｒ反応によるキノリンの調製は、Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｂｙ　Ｔ．Ｌ．Ｇｉｌｃｈｒｉｓｔ，Ｌｏｎｇｍａｎ，１９９２，ｐ．１５８に記載される。反応を、当モル量の反応物を不活性な溶媒（例えば、ジメチルアセトアミド）で加熱することによって行なう。ブロモヒドロキシキノリン　Ａ１７．３を次いで、スキーム

Ａ８に例示されるような反応順序で保護された三環系化合物Ａ１７．４に変換する。例えば、酢酸エチルのような不活性な溶媒中、約６０℃におけるＮ－ブロモスクシンイミドまたはＮ－ブロモアセトアミドとの反応による、後者の化合物のベンジル型臭素化によりブロモメチル誘導体Ａ１７．５を生じる。この化合物を次いで、Ａｒｂｕｚｏｖ反応において、上記のように（スキームＡ１１）、亜リン酸トリアルキルと反応させて、脱保護後に、ホスホネートエステル　Ａ１７．８を生じる。

【０２７１】

あるいは、ブロモメチル誘導体Ａ１７．５は、スキームＡ１２に記載される条件を用いて、ジアルキルヒドロキシ、メルカプトまたはアミノ－置換ホスホネート　Ａ１７．６と反応し、ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分であり、脱保護後に、エーテル、チオエーテルまたはアミノの生成物Ａ１７．７を生じる。

【０２７２】

あるいは、メチル－置換三環系化合物Ａ１７．４は、塩基性条件下で、ジアルキルホルミル－置換ホスホネート　Ａ１７．９と縮合する。反応を、ジオキサンまたはジメチルホルムアミドのような極性溶媒中、水素化ナトリウムまたはリチウムテトラメチルピペリジドのような強塩基の存在下で、当モル量の反応物間で行なう。手順により、脱保護後に不飽和フェノールＡ１７．１０を生じる。上記のように（スキームＡ１３）二重結合を還元して、飽和アナログ　Ａ１７．１１を生じる。

【０２７３】

例えば、安息香酸７－シクロペント－３－エニルメチル－４－メチル－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－９－イルエステル　Ａ１７．１２を、還流状態の酢酸エチル中でＮ－ブロモスクシンイミドと反応させて、安息香酸４－ブロモメチル－７－シクロペント－３－エニルメチル－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－９－イルエステル　Ａ１７．１３を生じる。この化合物が、過剰量の亜リン酸トリアルキルと共に１２０℃まで加熱され、脱保護後に、フェノール性ホスホネートエステル　Ａ１７．１４を生じる。

【０２７４】

さらなる例として、対応するメチル化合物の臭素化により調製された４－ブロモメチル－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－イソプロピルシランイルオキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　Ａ１７．１５が、ジアルキル２－メルカプトエチルホスホネートＡ１７．１６（Ｚｈ．Ｏｂｓｃｈｅｉ．Ｋｈｉｍ．，１９７３，４３，２７９３）およびアセトニトリル中の炭酸セシウムと反応して、チオエーテル生成物Ａ１７．１７．誘導体を生じる。次いで、脱保護されて、対応するフェノールＡ１７．１８を生成する。

【０２７５】

さらなる例として、ジオキサン溶液中、リチウムテトラメチルピペリジドの存在下で、７－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシメトキシ－４－メチル－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　Ａ１７．１９がジアルキルホルミルメチルホスホネート　Ａ１７．２０（Ａｕｒｏｒａ）と縮合して、不飽和生成物Ａ１７．２１を形成する。次いで、脱保護されて、フェノールＡ１７．２２を生じる；二重結合の還元により、飽和アナログＡ１７．２３を得る。

【０２７６】

出発物質Ａ１７．１２，Ａ１７．１５およびＡ１７．１９の代わりに、異なる出発物質Ａ１７．４またはＡ１７．５および／または異なるカルビノール、チオールまたはアミン　Ａ１７．６またはアルデヒド　Ａ１７．９を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ１７．７，Ａ１７．８，Ａ１７．１０およびＡ１７．１１が得られる。

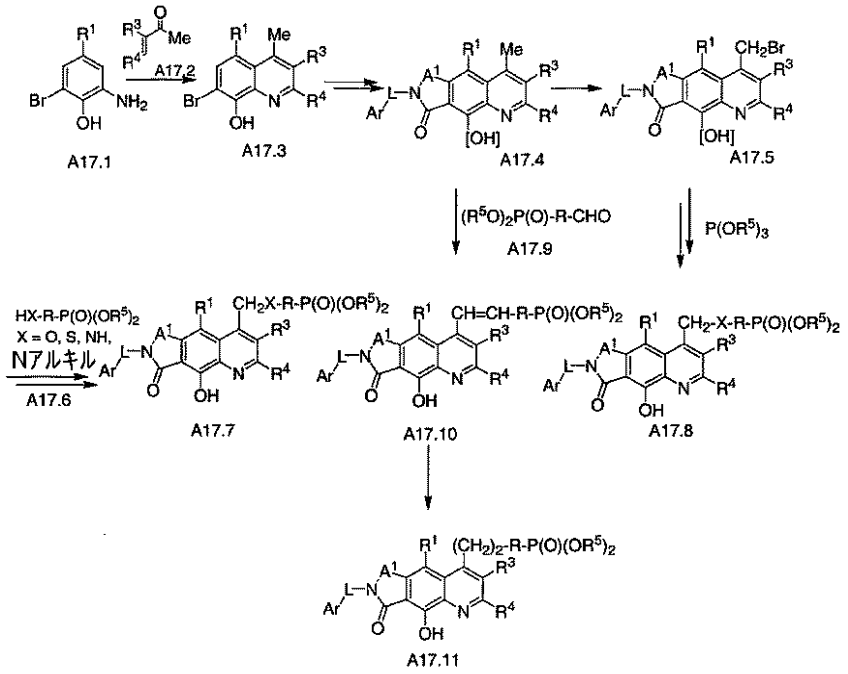
【０２７７】

（スキームＡ１７．ホスホネート　Ｉｃｃ）

（方法）

【０２７８】

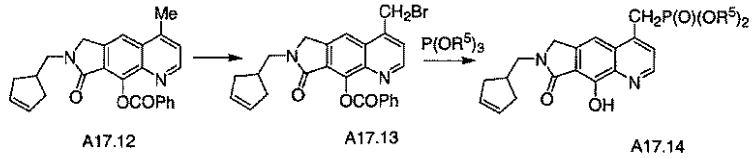
【化１４６】



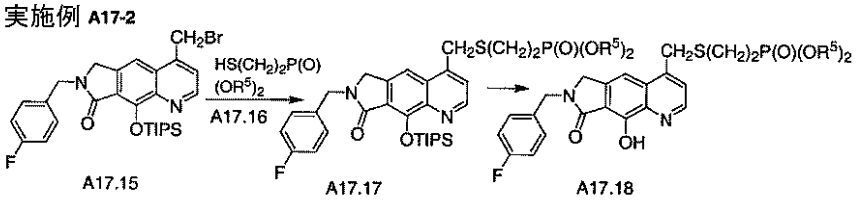
（実施例Ａ１７－１）

【０２７９】

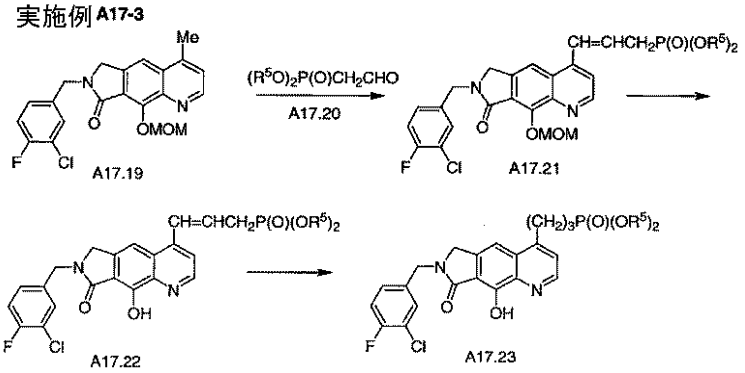
【化１４７】



実施例 A17-2



実施例 A17-3



（中間体ホスホネートエステル　ＩＩａａの調製）

スキームＡ１８およびＡ１９は、構造ＩＩａａのホスホネートエステルの調製を例示する。スキームＡ１８は、構造ＩＩａａのホスホネートエステルの調製を図示し、ここで、ホスホネート基はアルコキ、アルキルチオまたはアルキルアミノ基によって結合する。この手順において、アルコキシエテントリエステル　Ａ１８．１（ＪＰ　６１２８９０８９

）および３－アミノピリジン　Ａ１８．２が、ＪＰ　６１２８９０８９およびＧＢ　１５０９６９５に記載されるように一緒に反応して、ピリジルアミノトリエステル　Ａ１８．３を生じる。反応を、当モル量の反応物を用いて約１５０℃の温度にて行なう。生成物を次いで環化して、１，５－ナフチリジン誘導体Ａ１８．４を得る。反応を、高沸点溶媒（例えば、ジフェニルエーテル）中で、約２５０℃の温度にて行なう。ジエステルを次いで無水物に変換し、後者の化合物を、アミンＡｒＢＮＨ$_2$との反応およびフェノール性ヒドロキシル基の保護によって環状イミドＡ１８．５に変換する。この物質を実施例２０に記載されるように、例えば、ホウ化水素ナトリウムの使用によって還元してヒドロキシラクタム　Ａ１８．６を生じる。後者の化合物を次いで、酸性触媒の存在下で、スキームＡ４に記載されるように、ジアルキルヒドロキシ、メルカプトまたはアミノ－置換ホスホネート　Ａ１８．７と反応させ、ここで基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分であり、フェノール性ヒドロキシ基の脱保護後に、エーテル、チオエーテルまたはアミノの生成物Ａ１８．８を生じる。

【０２８０】

例えば、トリエステル　Ａ１８．１が３－アミノピリジン　Ａ１８．９と反応して、ピリジルアミノトリエステル　Ａ１８．１０を生じる。生成物を、ジフェニルエーテル中２５０℃にて加熱して、１，５－ナフチリジン　Ａ１８．１１を形成する。後者の化合物を次いで、上記のように、７－（４－フルオロ－ベンジル）－６－ヒドロキシ－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｂ］［１，５］ナフチリジン－８－オン　Ａ１８．１２に変換する。ヒドロキシラクタムを次いでジクロロメタン溶液中でジアルキル　４－ヒドロキシブチルホスホネート　Ａ１８．１３（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９６，３９，９４９）およびトリフルオロ酢酸と、実施例２３と類似の反応によって反応させて、ホスホネート生成物Ａ１８．１４を生成する。

【０２８１】

ピリジンＡ１８．９の代わりに、異なるピリジン　Ａ１８．２および／または異なるホスホネート　Ａ１８．７を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ１８．８が得られる。

【０２８２】

スキームＡ１９は、構造ＩＩａａのホスホネートエステルの調製方法を図示し、ここで、ホスホネート基は、種々の炭素結合によって結合し、核は、１，３，５，９－テトラアザアントラセンである。この手順において、１，５－ナフチリジン　Ａ１８．４が、フェノール保護アナログ　Ａ１９．１に変換される。生成物が次いで、例えば、１モル当量の塩基（例えば、水性有機溶媒混合物中の水酸化リチウム）との反応によって選択的な部分的な加水分解に供されて、カルボキシエステル　Ａ１９．２を生じる。生成物が次いで、スキームＡ３に記載されるように、Ｃｕｒｔｉｕｓ転位に供され、アミン　Ａ１９．３を生じる。生成物は次いで、ジアルキルホルミル－置換ホスホネート　Ａ１９．４との反応によって、還元的に、スキームＡ３に記載されるようにアミノ化され、アミン　Ａ１９．５を生じ、ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である。エステル基が次いで、以前に記載されたように（スキームＡ３）、アミン　ＡｒＢＮＨ$_2$との反応によってアミド　Ａ１９．６に変換される。次いで、生成物が環化されて、フェノール性ヒドロキシルの脱保護後に、ホスゲンまたはその等価物との反応、あるいは、ジヨードメタンもしくは類似の試薬を用いる反応によって、三環系生成物Ａ１９．７を生じ、ここで、Ａは、例えば、ＣＯまたはＣＨ$_2$である。

【０２８３】

例えば、３－アミノピリジンと１，２，２－トリス－（カルボメトキシ）－１－エトキシエテンとの間の反応によって、スキームＡ１８に記載されるように調製された２－アミノ－４－ヒドロキシ－［１，５］ナフチリジン－３－カルボン酸メチルエステル　Ａ１９．８は、上記のように、２－アミノ－４－ベンジルオキシ－［１，５ナフチリジン－３－

カルボン酸メチルエステル　Ａ１９．９へと変換される。アミンが次いで、イソプロパノール溶液中でジアルキル３－ホルミルフェニルホスホネート　Ａ１９．１０（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９８４，２７，６５４）およびトリアセトキシホウ化水素ナトリウムと反応して、アミン　Ａ１９．１１を生じる。後者の化合物のエステル基を次いで、以前に記載されたように３，５－ジクロロフェネチルアミン－トリメチルアルミニウムとの反応によってアミドに変換して、アミド　Ａ１９．１２を得る。生成物を次いで、ピリジン溶液中、８０℃にてトリホスゲンで処理して、環化生成物Ａ１９．１３を生じる。次いで、脱保護されて、フェノールＡ１９．１４を生じる。

【０２８４】

アミンＡ１９．９の代わりに、異なるアミン　Ａ１９．３および／または異なるホルミルホスホネート　Ａ１９．４を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ１９．７が得られる。

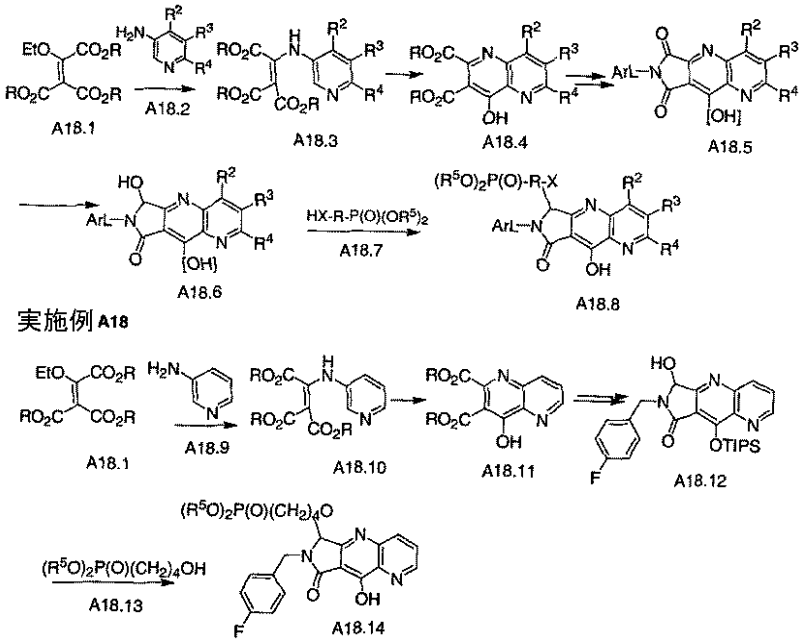
【０２８５】

（スキームＡ１８．ホスホネート　ＩＩａａ）

（方法）

【０２８６】

【化１４８】

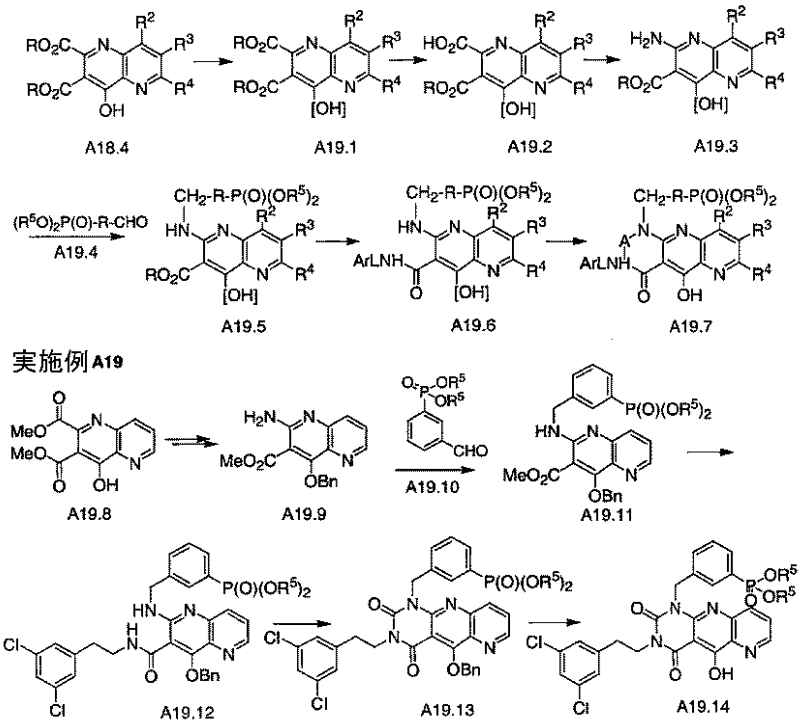


（スキームＡ１９．ホスホネート　ＩＩａａ）

（方法）

【０２８７】

【化１４９】



（中間体ホスホネートエステル　ＩＩｃｃの調製）

スキームＡ２０は、構造ＩＩｃｃのホスホネートエステルの調製方法を図示し、ここで、ホスホネート基は、一炭素リンクまたは多炭素リンクによってか、あるいは、ヘテロ原子および種々の炭素結合によって結合する。この手順において、トリエステル　Ａ１８．１は、スキームＡ１８に記載されるように、３－アミノ－４－メチルピリジン　Ａ２０．１と反応して、置換ピリジン生成物Ａ２０．２を生じる。後者の化合物を次いで、以前に記載されたように、メチル－置換三環系化合物Ａ２０．３に変換する。この化合物を次いで、例えば、Ｎ－ブロモスクシンイミドとの反応によってベンジル型臭素化に供し、ブロモメチル生成物Ａ２０．４を生じる。この化合物を、スキームＡ１１に記載されるように、亜リン酸トリアルキルを用いるＡｒｂｕｚｏｖ反応に供して、脱保護後に、ホスホネートＡ２０．５を生じる。

【０２８８】

あるいは、ブロモメチル化合物Ａ２０．４を、スキームＡ１７に記載した手順を用いて、ジアルキルホスホネートＡ２０．６と反応させて（ここで、ＸはＯ、Ｓ、ＮＨまたはＮ－アルキルであり、Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である）、フェノール性ヒドロキシルの脱保護後に、エーテル、チオエーテルまたはアミンの生成物　Ａ２０．７を生じる。

【０２８９】

あるいは、メチル化合物Ａ２０．３を、スキームＡ１７に記載されるように、ジアルキル　ホルミル－置換ホスホネート　Ａ２０．８との塩基触媒性縮合反応に供して（ここで、Ｒは非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である）、フェノール性ヒドロキシルの脱保護後に、不飽和生成物Ａ２０．９を生じる。二重結合を次いで、スキームＡ１７に記載されるように、還元して飽和アナログ　Ａ２０．１０を得る。

【０２９０】

例えば、トリエステル　Ａ１８．１と３－アミノ－４－メチルピリジン　Ａ２０．１１との間の縮合により、ピリジン生成物Ａ２０．１２を生じる。この化合物を次いで、上記のように、７－［１－（４－フルオロ－フェニル）－１－メチル－エチル］－４－メチル－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－ピロロ［３，４－ｂ］［１，５］ナフチリジ

ン－６，８－ジオン　Ａ２０．１３に変換する。後者の化合物を次いで、ジアルキルホルミルエチルホスホネートＡ２０．１４（Ｚｈ．Ｏｂｓｃｈｅｉ．Ｋｈｉｍ．，１９８７，５７，２７９３）およびテトラヒドロフラン中のリチウムテトラメチルピペリジドと反応させて、脱保護後に、不飽和生成物Ａ２０．１５を生じる。生成物を次いで、上記のように（スキームＡ１３）、ジイミドで還元して、飽和アナログ　Ａ２０．１６を生じる。

【０２９１】

さらなる例として、上記の手順に従って調製した７－［１－（４－フルオロ－フェニル）－シクロプロピル］－４－メチル－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－ピロロ［３，４－ｂ］［１，５］ナフチリジン－６，８－ジオン　Ａ２０．１７を、還流状態の酢酸エチル中でＮ－ブロモスクシンイミドと反応させて、４－ブロモメチル－７－［１－（４－フルオロ－フェニル）－シクロプロピル］－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－ピロロ［３，４－ｂ］［１，５］ナフチリジン－６，８－ジオン　Ａ２０．１８を生じる。生成物を次いで、過剰量の亜リン酸トリアルキルと共に１２０℃に加熱し、脱保護後に、ホスホネートＡ２０．１９を生じる。

【０２９２】

さらなる例として、上記の手順に従って調製した４－ブロモメチル－７－（３－クロロ－４－フルオロ－ベンジル）－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－ピロロ［３，４－ｂ］［１，５］ナフチリジン－６，８－ジオン　Ａ２０．２０を、ジメチルホルムアミド溶液中、ジアルキルメチルアミノメチルホスホネート　Ａ２０．２１（ＡｓＩｎＥｘ）および炭酸カリウムと反応させて、脱保護後に置換生成物Ａ２０．２２を生じる。

【０２９３】

出発物質Ａ２０．１３、Ａ２０．１７およびＡ２０．２０の代わりに、異なる出発物質Ａ２０．３もしくはＡ２０．４および／または異なるカルビノール、チオールまたはアミン　Ａ２０．６またはアルデヒド　Ａ２０．８を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ２０．５、Ａ２０．７、Ａ２０．９およびＡ２０．１０が得られる。

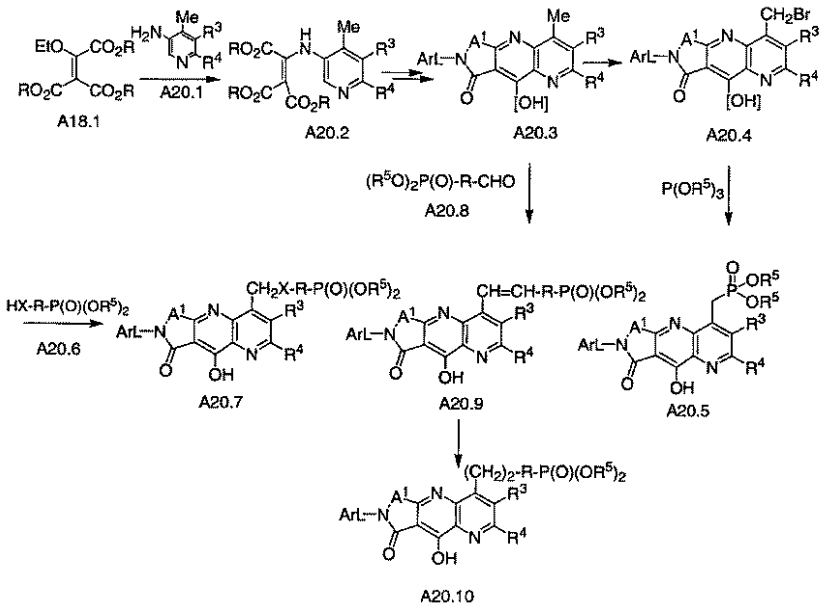
【０２９４】

（スキームＡ２０．ホスホネート　ＩＩｃｃ）

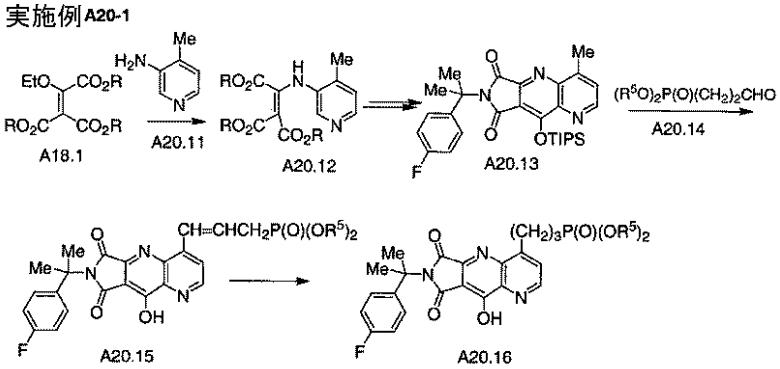
（方法）

【０２９５】

【化１５０】



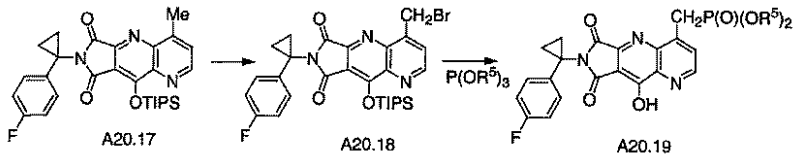
実施例A20-1



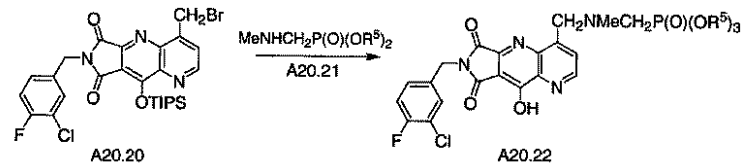
（実施例Ａ２０－２）

【０２９６】

【化１５１】



実施例A20-3



（中間体ホスホネートエステル　ＩＩＩａａの調製）

スキームＡ２１は、構造ＩＩＩａａのホスホネートエステルの調製方法を図示し、ここで、ホスホネート基は、ヘテロ原子および可変の炭素リンクによって結合する。この順序において、アミン　ＡｒＢＮＨ$_2$のカルボメトキシメチル誘導体Ａ２１．１を、以前に記載された方法を用いて、ＷＯ　０２３０９３０に記載されるように調製された１，６－ナフチリジンカルボン酸　Ａ２１．２とカップリングさせ、アミド　Ａ２１．３を調製する。例えば、Ｎ－ブロモスクシンイミドを用いる臭素化により、５－ブロモ誘導体Ａ２１．４を生じる。フェノール性ヒドロキシル基の保護、その後の、例えば、実施例６９に記載されるような臭素のヒドラジンもしくはヒドロキシルアミン求核剤での置換によって、５

－イミノ誘導体Ａ２１．５を生じ、ここで、ＸはＮＨ$_2$またはＯＨである。例えば、還流状態のキシレン中での第３級カリウムブトキシドの使用、または、トリメチルアルミニウムの使用によるラクタムの形成により、三環系生成物Ａ２１．６を生じ、このＸ置換基を脱保護して、生成物Ａ２１．７を生じる。例えば、実施例２０においてのようなホウ化水素ナトリウムでの処理による、この物質の還元により、アミノＡ２１．８が生じる。後者の化合物をスキームＡ４に記載されるように、トリフルオロ酢酸のような酸の存在下で、ジアルキルヒドロキシ、メルカプトまたはアミノ－置換ホスホネート　Ａ２１．９で処理して（ここで、基Ｒは非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である）、エーテル、チオエーテルまたはアミン生成物Ａ２１．１０を生じる。次いで、脱保護されて、フェノールＡ２１．１１を生じる。

【０２９７】

例えば、（４－フルオロ－ベンジルアミノ）－酢酸メチルエステル　Ａ２１．１２を、テトラヒドロフラン溶液中、ジイソプロピルカルボジイミドの存在下で１モル当量の８－ヒドロキシ－［１，６］ナフチリジン－７－カルボン酸　Ａ２１．１３（ＷＯ　０２３０９３０）とカップリングさせて、［（４－フルオロ－ベンジル）－（８－ヒドロキシ－［１，６］ナフチリジン－７－カルボニル）－アミノ］－酢酸メチルエステル　Ａ２１．１４を形成する。後者の化合物を次いで、臭素化、置換および環化によって上記のように三環系生成物である９－ベンジルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－１０－ヒドラゾノ－６，７－ジヒドロ－１０Ｈ－１，７，１０ａ－トリアザ－アントラセン－５，８－ジオン　Ａ２１．１５に変換する。このヒドラゾノ化合物を次いで、Ｎ，Ｎ－ジベンジル誘導体Ａ２１．１６に変換する。例えば、アセトニトリルもしくはエタノール水溶液のような極性溶媒中、トリエチルアミンもしくは炭酸ナトリウムのような塩基の存在下での臭化ベンジルでの処理によるアミンのジベンジルアミンへの変換は、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｂｙ　Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　ａｎｄ　Ｐ．Ｇ．Ｍ　Ｗｕｔｓ，Ｗｉｌｅｙ，第２版、１９９０，ｐ．３６４に記載される。トリベンジル化された化合物は次いで、イソプロパノール中の制限量のホウ化水素ナトリウムで還元されて、アミナルＡ２１．１７を生じる。この化合物を、ジアルキル２－メルカプトエチルホスホネートＡ２１．１８（Ｚｈ．Ｏｂｓｃｈｅｉ．Ｋｈｉｍ．，１９７３，４３，２３６４）およびジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸と反応させて、チオエーテル　Ａ２１．１９を生じる。例えば、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．，２８，５１５，１９８７に記載されるような、５％炭素上のパラジウムを用いる、葉酸アンモニウムの存在下での脱ベンジル化により、ヒドラゾノフェノールＡ２１．２０を生じる。

【０２９８】

アミドＡ２１．１４の代わりに、異なるアミド　Ａ２１．３および／または異なるホスホネートＡ２１．９を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ２１．１１が得られる。

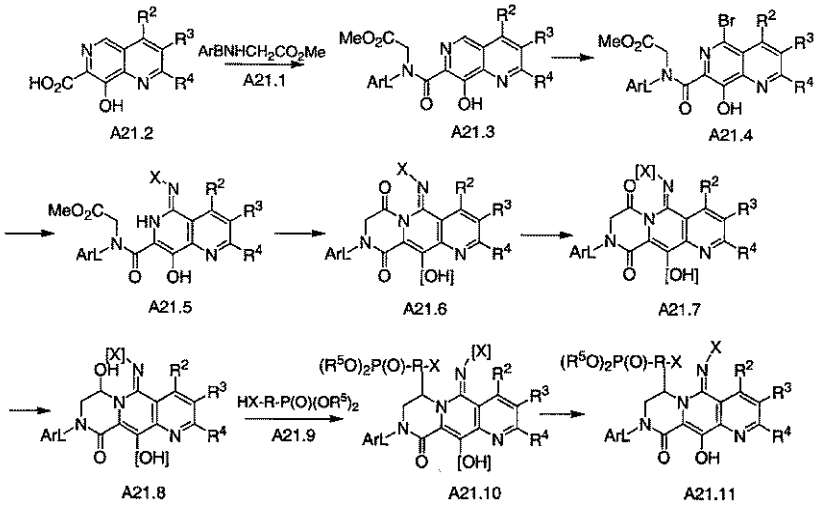
【０２９９】

（スキームＡ２１．ホスホネート　ＩｌＩａａ）

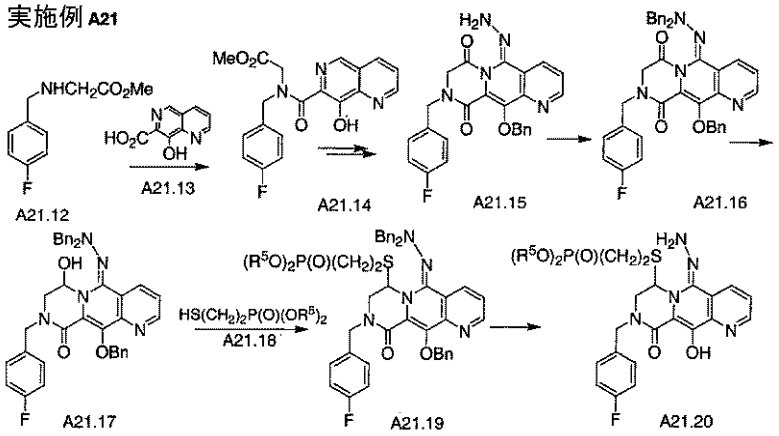
（方法）

【０３００】

【化１５２】



実施例 A21



（中間体ホスホネートエステル　ＩＩＩｂｂの調製）

スキームＡ２２－Ａ２４は、構造ＩＩＩｂｂのホスホネートエステルの調製方法を例示する。

【０３０１】

スキームＡ２２は、構造ＩＩＩｂｂのホスホネートエステルの調製方法を例示し、ここで、ホスホネート基は、種々の炭素結合によって結合する。この順序において、ナフチリジンカルボン酸　Ａ２１．２を、以前に記載されたように、実施例２８の手順に従ってアミン誘導体Ａ２２．１とカップリングさせ、アミド　Ａ２２．２を形成する。上記のように臭素化して、５－ブロモ誘導体Ａ２２．３を生じ、これを、フェノール性ヒドロキシルを脱保護して、化合物Ａ２２．４を生じる。ジアルキルアミノ－置換ホスホネート　Ａ２２．５との反応による臭素の置換（ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である）により、アミン　Ａ２２．６を生じる。反応を、ジメチルホルムアミドのような極性有機溶媒中、炭酸カリウムのような塩基の存在下で行なう。アルコール性ヒドロキシル基の誘導体化がカルビノール　Ａ２２．７を生じ、これを、例えば、スキーム１１に記載されるように活性化および環化して、三環系生成物Ａ２２．８を生じ、これが脱保護されて、フェノールＡ２２．９を生じる。

【０３０２】

例えば、酢酸５－ブロモ－７－［（４－フルオロ－ベンジル）－プロピル－カルバモイル］－［１，６］ナフチリジン－８－イルエステル　Ａ２２．１０を、１モル当量のジアルキル　アミノプロピルホスホネート　Ａ２２．１１，（Ａｃｒｏｓ）と反応させて、アミン　Ａ２２．１２を生じる。例えば、メシレートへの変換によるアルコール性ヒドロキシル基の誘導体化およびアミノ化、その後の、塩基性条件下でのフェノールヒドロキシル

基の環化および誘導体化によりエノールＡ２２．１３を生じる。
【０３０３】
ブロミドＡ２２．１０の代わりに、異なるブロミド　Ａ２２．４および／または異なるアミノホスホネート　Ａ２２．５を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ２２．９が得られる。
【０３０４】
スキームＡ２３は、構造ＩＩＩｂｂのホスホネートエステルの調製方法を例示し、ここで、ホスホネート基は、窒素および種々の炭素結合によって結合する。この順序において、三環系イミンＡ２３．１（スキーム１２）をジアルキルブロモアルキルホスホネートＡ２３．２と反応させて、アルキル化生成物Ａ２３．３を生じる。反応を、極性有機溶媒（例えば、アセトニトリルまたはジメチルスルホキシド）中、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミンまたは２，６－ルチジン）の存在下で行なう。
【０３０５】
あるいは、イミンＡ２３．１を、アルキル　ホルミル－置換ホスホネート　Ａ２３．４との反応によって、ヒドラゾンＡ２３．５に変換し、ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である。ヒドラゾンを、エタノールのような極性有機溶媒中で、必要に応じて、触媒量の酢酸のような酸の存在下での、等モル量の反応物の反応によって調製する。必要に応じて、ヒドラゾン生成物Ａ２３．５を、例えば、ホウ化水素ナトリウムでの処理によって還元し、ジヒドロ誘導体Ａ２３．６を生じる。
【０３０６】
例えば、酢酸７－（４－フルオロ－ベンジル）－１０－ヒドラゾノ－８－オキソ－６，７，８，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－１，７，１０ａ－トリアザ－アントラセン－９－イルエステル　Ａ２３．７　（スキーム１２）を、炭酸カリウムを含有するジメチルホルムアミド溶液中、６０℃にて１モル当量のジアルキル２－ブロモエチルホスホネートＡ２３．８（Ａｌｄｒｉｃｈ）と反応させて、アルキル化生成物を調製し、これが脱保護されて、エノールＡ２３．９を生じる。
【０３０７】
さらなる例として、ヒドラゾン　Ａ２３．７を、エタノール溶液中で周囲温度にて、１モル当量のジアルキル２－ホルミルフェニルホスホネート　Ａ２３．１０　（Ｅｐｓｉｌｏｎ）と反応させて、ヒドラゾン生成物Ａ２３．１１を生じる。イソプロパノール中のシアノホウ化水素ナトリウムでの処理、その後の誘導体化による二重結合の還元によって、エノール生成物Ａ２３．１２を生じる。
【０３０８】
ヒドラゾンＡ２３．７の代わりに、異なるヒドラゾン　Ａ２３．１および／または異なるブロモホスホネートＡ２３．２またはルミルホスホネート　Ａ２３．４を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ２３．３、Ａ２３．５およびＡ２３．６が得られる。
【０３０９】
スキームＡ２４は、構造ＩＩＩｂｂのホスホネートエステルの調製方法を例示し、ここで、ホスホネート基は、ヒドロキシイミノ結合によって結合する。この順序において、三環系オキシムＡ２４．１（スキーム１４）を、ジアルキルブロモ－置換ホスホネート　Ａ２４．２と反応させる（ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である）。反応を、極性有機溶媒中、塩基（例えば、水素化ナトリウムまたはヘキサメチルジシラジドリチウム）の存在下で行う。次いで、脱保護されて、エノールＡ２４．４を生じる。
【０３１０】
例えば、酢酸７－（４－フルオロ－ベンジル）－１０－ヒドロキシイミノ－８－オキソ－６，７，８，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－１，７，１０ａ－トリアザ－アントラセン－９－イルエステル　Ａ２４．５（スキーム１４）を、ジメチルホルムアミド溶液中、１モ

ル当量の水素化ナトリウムと反応させ、その後、１モル当量のジアルキル４－（ブロモメチル）フェニルホスホネート　Ａ２４．６（Ｔｅｔ．，１９９８，５４，９３４１）を添加して、脱保護後に、イミノエーテル　Ａ２４．７を生じる。

【０３１１】

オキシムＡ２４．５の代わりに、異なるオキシムＡ２４．１および／または異なるホスホネート　Ａ２４．２を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ２４．４が得られる。

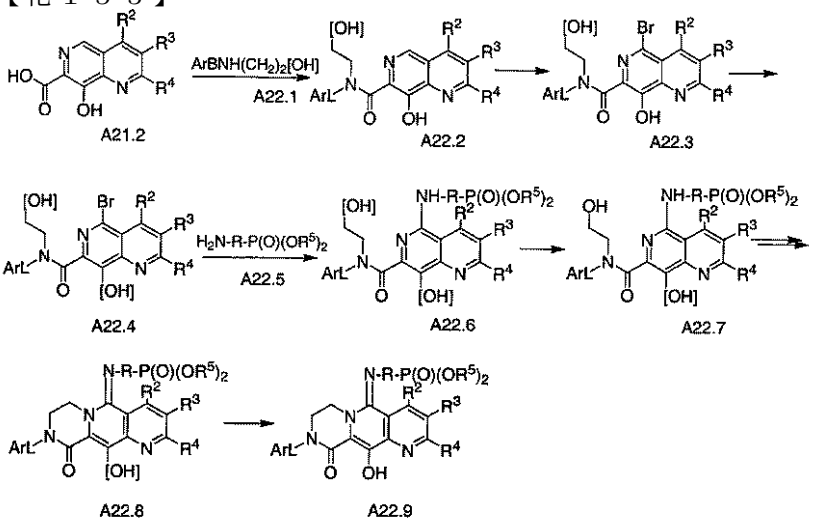
【０３１２】

（スキームＡ２２．ホスホネート　ＩＩＩｂｂ）

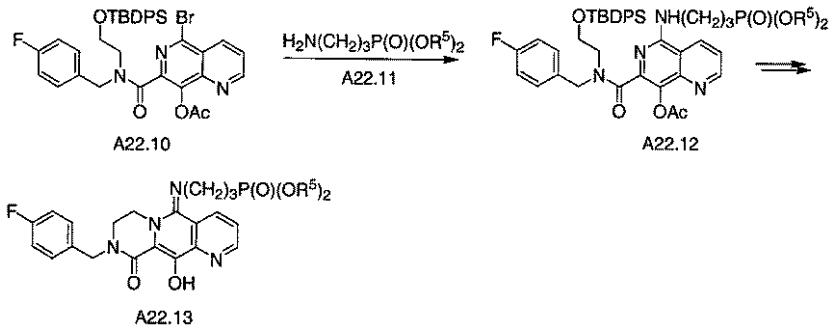
（方法）

【０３１３】

【化１５３】



実施例 A22

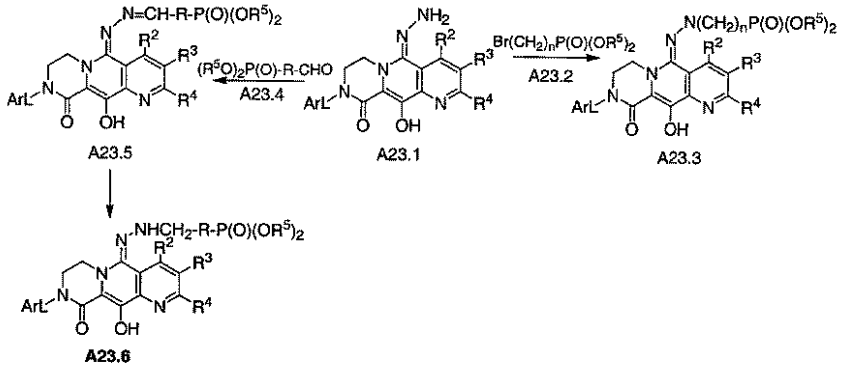


（スキームＡ２３．ホスホネート　ＩＩＩｂｂ）

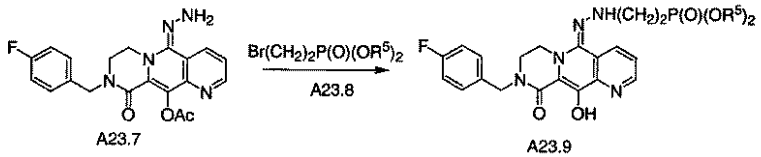
（方法）

【０３１４】

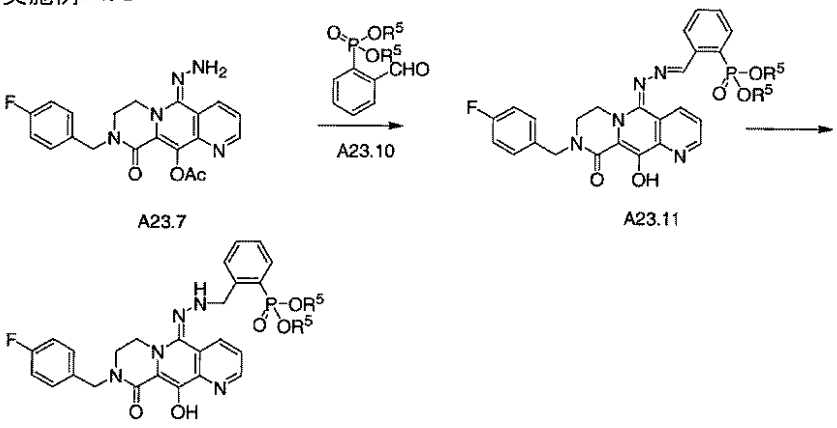
【化１５４】



実施例 A23-1



実施例 A23-2

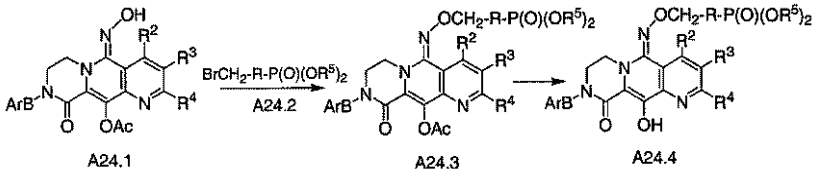


（スキームＡ２４．ホスホネート　ＩＩＩｂｂ）

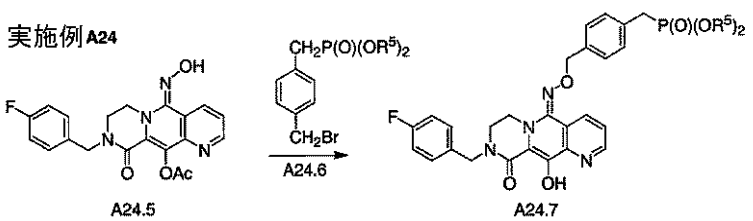
（方法）

【０３１５】

【化１５５】



実施例 A24



（中間体ホスホネートエステル　ＩＩＩｃｃの調製）

スキームＡ２５は、構造ＩＩＩｃｃのホスホネートエステルの調製方法を例示する。ピリジン－２，３－二カルボン酸無水物（Ａ２５．１，Ｒ＝Ｈ）のナフチリジン　Ａ２５．

２，Ｒ＝Ｈへの変換は、ＷＯ　０２５５０７９に記載される。同じ手順を用いて、４－メチルピリジン－２，３－二カルボン酸無水物Ａ２５．１，Ｒ＝Ｍｅ（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９６１，２６，８０８）を、ナフチリジン　Ａ２５．２，Ｒ＝Ｍｅに変換する。この化合物を次いで、スキーム１２に記載されるように、イミンＡ２５．３に変換する。ヒドロキシル基およびアミノ基の保護により、誘導体Ａ２５．４を生成する。生成物を次いで、塩基性条件下で、スキーム２０に記載されるように、ジアルキルホルミル－置換ホスホネート　Ａ２５．５と縮合し、ここで基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である。脱保護後に、生成物Ａ２５．６を必要に応じてスキームＡ２０に記載されるように、還元して、飽和アナログ　Ａ２５．１７を生じる。

【０３１６】

あるいは、メチル－置換三環Ａ２５．４を、例えば、Ｎ－ブロモスクシンイミドとの反応により臭化して、ブロモメチル生成物Ａ２５．７を生じる。この化合物を次いで亜リン酸トリアルキルとのＡｒｂｕｚｏｖ反応に供し、脱保護後に、ホスホネートＡ２５．８を生じる。

【０３１７】

あるいは、ブロモメチル化合物Ａ２５．７を、以前に記載したように（スキーム２０）ジアルキルヒドロキシ、メルカプトまたはアミノ置換ホスホネート　Ａ２５．１８と反応させて（ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である）、脱保護後に、エーテル、チオエーテルまたはアミン生成物Ａ２５．９を生じる。

【０３１８】

例えば、上記の手順に従って調製した酢酸７－［２－（４－フルオロ－フェニル）－エチル］－１０－ヒドラゾノ－４－メチル－８－オキソ－６，７，８，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－１，７，１０ａ－トリアザ－アントラセン－９－イルエステル　Ａ２５．１０を、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，４３，２３２０，１９７８に記載されるように、１モル当量のフタル酸無水物との反応によりフタルイミド誘導体に変換する。保護された生成物を次いで、ヘキサクロロエタン中でＮ－ブロモスクシンイミドと反応させて、ブロモメチル誘導体Ａ２５．１２を生じる。この化合物を、過剰量の亜リン酸トリアルキルと共に１２０℃まで加熱し、ホスホネートＡ２５．１３を生じる。例えば、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，４３，２３２０，１９７８に記載されるようなエタノール性ヒドラジンとの反応による誘導体化により、ホスホネートＡ２５．１４を生じる。

【０３１９】

さらなる例として、フタルイミド保護メチル－置換三環　Ａ２５．１１を、ジオキサン溶液中でジアルキルホルミルホスホネート　Ａ２５．１２（Ｔｅｔ．，１９９４，５０，１０２７７）およびリチウムテトラメチルピペリジドと反応させて、保護基の除去の後に、不飽和ホスホネート　Ａ２５．１３を生じる。二重結合を還元し、飽和アナログ　Ａ２５．１４を生じる。

【０３２０】

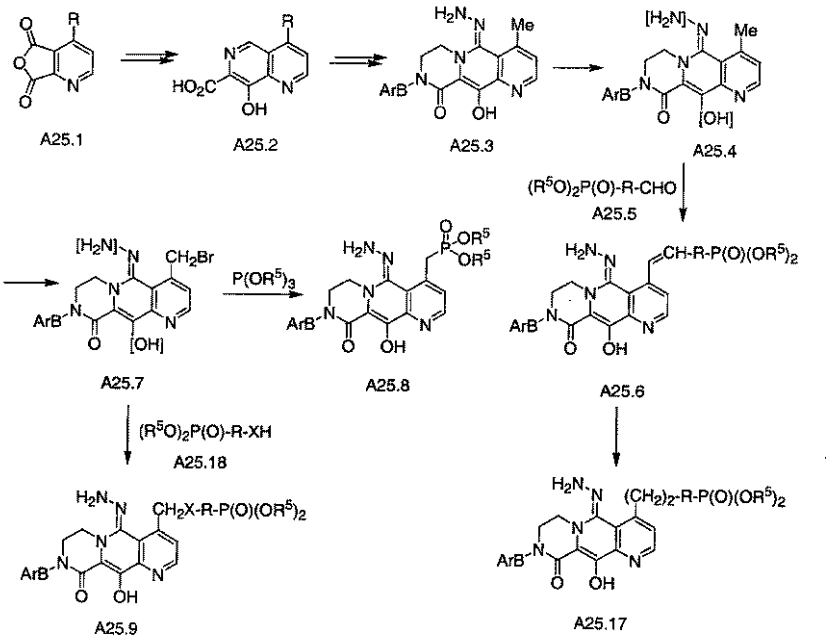
さらなる例として、ブロモメチル誘導体Ａ２５．１２をアセトニトリル溶液中で１モル当量のジアルキル　２－メルカプトプロピルホスホネート　Ａ２５．１５（ＷＯ　００７１０１）およびジイソプロピルエチルアミンと反応させて、脱保護後にホスホネートＡ２５．１６を生成する。

【０３２１】

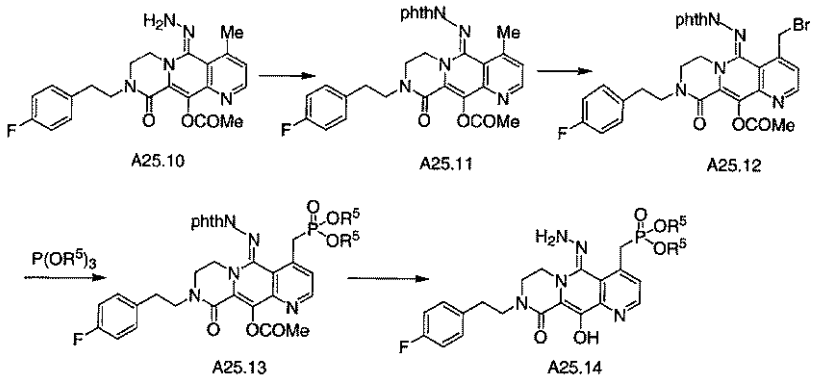
出発物質Ａ２５．１０、Ａ２５．１１またはＡ２５．１２の代わりに、異なる出発物質Ａ２５．４およびＡ２５．７および／または異なるアルデヒド　Ａ２５．５もしくはアルコール、チオールもしくはアミン　Ａ２５．１８を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ２５．６、Ａ２５．８、Ａ２５．９およびＡ２５．１７が得られる。

【０３２２】

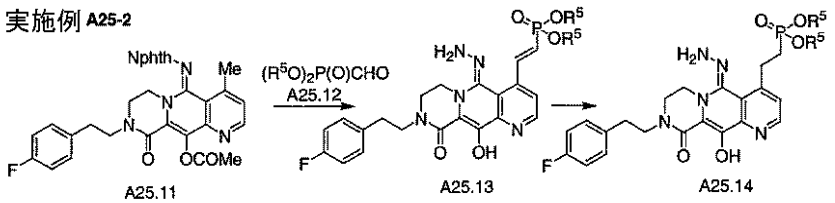
（スキームＡ２５．ホスホネート　ＩＩＩｃｃ）
（方法）
【０３２３】
【化１５６】



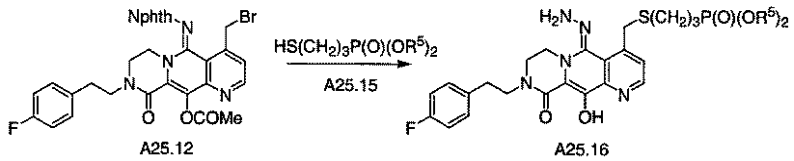
実施例 A25-1



【０３２４】
【化１５７】
実施例 A25-2



実施例 A25-3



（中間体ホスホネートエステル　ＩＶａａの調製）
スキームＡ２９およびＡ３０は、構造ＩＶａａのホスホネートエステルの調製を例示する。
【０３２５】
スキームＡ２９は、化合物の調製を例示し、ここで、ホスホネートは、アミン結合のエ

ーテル、チオエーテルによって結合する。この手順において、置換スクシンイミド　Ａ２９．１が、スキーム１および実施例２に記載されるように、複素環式　ジエステル　Ａ２９．２と縮合されて、保護の後に、三環系生成物Ａ２９．３を得る。ホウ化水素ナトリウムで還元して、アミナルＡ２９．４を生じ、これを、ジアルキルヒドロキシ、メルカプトまたはアミノ－置換ホスホネート　Ａ２９．５との酸触媒反応により（ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である）、脱保護後に、エーテル、チオエーテルまたはアミン生成物Ａ２９．６を生じる。

【０３２６】

例えば、４－フルオロフェニルシクロプロピルアミン（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９６，３９，１４８５）および無水コハク酸から調製した１－［２－（４－フルオロ－フェニル）－シクロプロピル］－ピロリジン－２，５－ジオン　Ａ２９．７を、４，５－ジカルボメトキシイソオキサゾール　Ａ２９．８（Ｃｈｅｍ．Ｂｅｒ．，９７，１４１４，１９６４）と反応させて、保護した後に、６－［２－（４－フルオロ－フェニル）－シクロプロピル］－４，８－ビス－メトキシメトキシ－オキサゾロ［４，５－ｆ］イソインドール－５，７－ジオン　Ａ２９．９を生じる。ホウ化水素ナトリウムで還元して、アミナルＡ２９．１０を生じ、これを、ジアルキル３－メルカプトプロピルホスホネート　Ａ２９．１１（ＷＯ　００７７１０１）およびジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸と反応させて、ホスホネートチオエーテル　Ａ２９．１２を生じる。

【０３２７】

出発物質Ａ２９．７およびＡ２９．８の代わりに、異なる出発物質Ａ２９．１およびＡ２９．２ならびに／または異なるホスホネート　Ａ２９．５を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ２９．６が得られる。

【０３２８】

（中間体ホスホネートエステル　ＩＶａａの調製）

スキームＡ３０は、構造ＩＶａａのホスホネートエステルの調製を例示し、ここで、ホスホネートは、種々の炭素結合によって結合する。この手順において、コハク酸ジメチル　Ａ３０．１を、塩基触媒下、例えば、スキーム１および実施例２に記載した手順を用いて、複素環式ジエステル　Ａ３０．２と縮合して、フェノール性ヒドロキシル基を保護した後に、ジエステル　Ａ３０．３を生じる。例えば、ジメトキシエタン水溶液中、１モル当量の水酸化リチウムとの反応により部分的に塩基性加水分解して、モノ酸　Ａ３０．４を生じる。カルボン酸を、同調させて、対応する酢酸　Ａ３０．５を生じる。転換を、Ａｒｎｄｔ　Ｅｉｓｔｅｒｔ反応によって行う。Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｐａｒｔ　Ｂ，ｂｙ　Ｆ．Ａ．Ｃａｒｅｙ　ａｎｄ　Ｒ．Ｊ．Ｓｕｎｄｂｅｒｇ，Ｐｌｅｎｕｍ，２００１，ｐ．６４１，ａｎｄ　ｉｎ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｂｙ　Ｊ．Ｍａｒｓｈ，ＭｃＧｒａｗ　Ｈｉｌｌ，１９６８，ｐ．８０９に記載される手順において、カルボン酸を、酸クロリドに変換し、これを、ジアゾメタンと反応させて、対応するジアゾケトンを生じる。アルコール性溶媒におけるジアゾケトンの銀触媒Ｗｏｌｆｆ転位により酢酸エステルを生じ、これを、加水分解して、酢酸　Ａ３０．５を得る。この物質を、アミン　Ａ３０．６とカップリングさせて、アミド　Ａ３０．７を生じる。例えば、キシレン中でナトリウムメトキシドと還流することによる後者の化合物の塩基触媒による熱的環化により、環化生成物Ａ３０．８を生じる。後者の化合物を次いで、上記のように（スキームＡ１０）、ジアルキルブロモ－置換ホスホネート　Ａ３０．９でアルキル化し（ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である）、脱保護後に、ホスホネートＡ３０．１０を生じる。

【０３２９】

例えば、コハク酸ジメチルとメチル１－メチルイミダゾール－４，５－ジカルボキシレート　Ａ３０．１１（Ｅｑｙｐｔ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．，１９８５，２８，１３９）との間の縮合により、フェノール性ヒドロキシル基の保護の後に、４，７－ビス－メトキシメトキ

シ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５，６－ジカルボン酸ジメチルエステル　Ａ３０．１２を生じる。部分的な加水分解によりモノカルボン酸　Ａ３０．１３を生じ、この化合物を、Ａｒｎｄｔ　Ｅｉｓｔｅｒｔ同調に供して対応する酢酸　Ａ３０．１４を生じる。カルボン酸を、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で、シクロヘキシルメチルアミン　Ａ３０．１５とカップリングして、アミド　Ａ３０．１６を生じる。環化を上記のように行い、６－シクロヘキシルメチル－４，９－ビス－メトキシメトキシ－１－メチル－１，５，６，８－テトラヒドロ－１，３，６－トリアザ－シクロペンタ［ｂ］ナフタレン－７－オン　Ａ３０．１７を調製する。生成物を次いで、ジオキサン溶液中で、ジアルキルブロモエチルホスホネートＡ３０．１８（Ａｌｄｒｉｃｈ）およびヘキサメチルジシラジドリチウムとカップリングして、脱保護後にホスホネートＡ３０．１９を生じる。

【０３３０】

出発物質Ａ３０．１およびＡ３０．１１の代わりに、異なる出発物質Ａ３０．１およびＡ３０．２ならびに／または異なるホスホネート　Ａ３０．９を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ３０．１０が得られる。

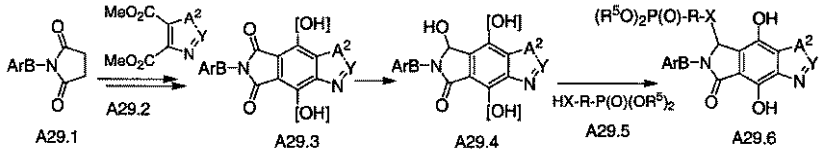
【０３３１】

（スキームＡ２９．ホスホネート　ＩＶａａ）

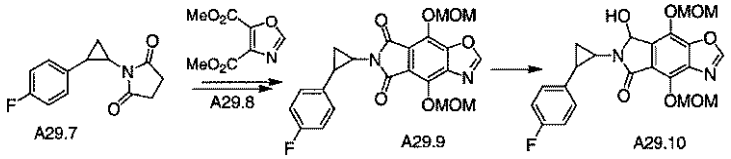
（方法）

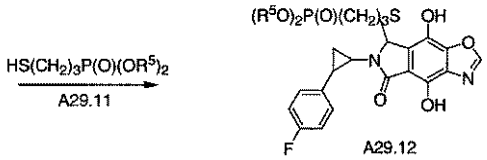
【０３３２】

【化１５８】



実施例A29



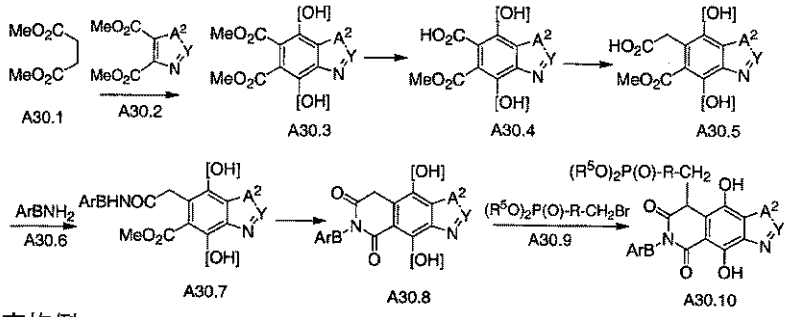


（スキームＡ３０．ホスホネート　ＩＶａａ）

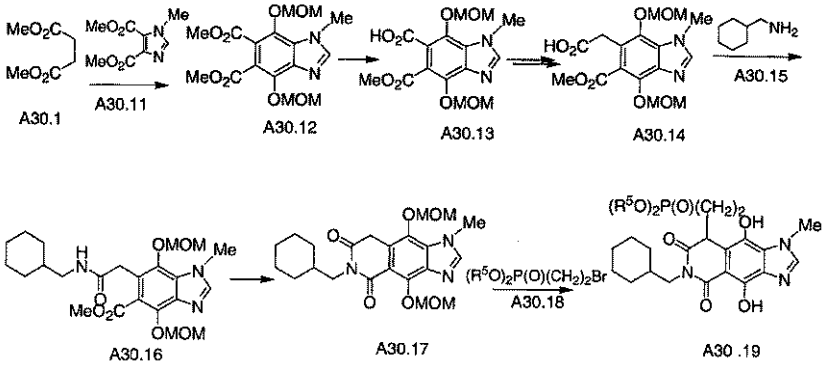
（方法）

【０３３３】

【化１５９】



実施例A30



（中間体ホスホネートエステル　ＩＶｂｂの調製）

スキームＡ３１およびＡ３２は、構造ＩＶｂｂのホスホネートエステルの調製を例示する。スキームＡ３１は、ホスホネートエステルの調製を例示し、ここで、ホスホネートは、種々の炭素結合によって結合する。この手順において、二重に保護されたフェノールＡ２９．３を選択的に脱保護してフェノールＡ３１．１を生じる。生成物をトリフレートＡ３１．２に変換し、この物質を、塩基の存在下で、スキームＡ８に記載されるように、ジアルキルヒドロキシ、メルカプトまたはアミノ－置換ホスホネート　Ａ３１．３と反応させ（ここで、基Ｒは非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である）、置換生成物Ａ３１．４を生じ、これが脱保護されて、フェノールＡ３１．５を生じる。

【０３３４】

例えば、２－ナフチルメチルスクシンイミド　Ａ３１．６を、ジメチルピリミジン４，５－ジカルボキシレート　Ａ３１．７（Ｃｈｅｍ．Ｂｅｒ．，１９７５，１０８，３８７７）と反応させて、スキーム１および実施例２に記載されるように差次的に保護して、トリフレートを形成させ、トリフルオロ－メタンスルホン酸　７－ナフタレン－２－イルメチル－６，８－ジオキソ－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キナゾリン－５－イルエステル　Ａ３１．８を生じる。この化合物を次いで、ジアルキル　３－ヒドロキシフェニルホスホネート　Ａ３１．９（Ａｕｒｏｒａ）およびジクロロメタン中のトリエチルアミンと反応させて、ホスホネートＡ３１．１０を生じる。

【０３３５】

出発物質Ａ３１．６およびＡ３１．７の代わりに、異なる出発物質Ａ２９．３および／または異なるホスホネート　Ａ３１．３を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ３１．５が得られる。

【０３３６】

スキームＡ３２は、構造Ｖｂｂのホスホネートエステルの調製を示し、ここで、ホスホネートは、エーテル結合によって結合する。この手順において、コハク酸ジメチルＡ３２．１を塩基性条件下で、複素環式二カルボン酸エステル　Ａ３２．２と縮合して、二環式生成物Ａ３２．３を生じる。エステル基の加水分解、その後の無水物の形成およびフェノール性ヒドロキシル基の選択的な保護により、生成物Ａ３２．４を生じる。次いで、無水

物を、置換ヒドラジン　Ａ３２．５で記載したようにして三環系生成物Ａ３２．６を生じる。次いで、選択的な脱保護によりフェノールＡ３２．７を生じ、次いで、この化合物を、スキーム６に記載されるように、Ｍｉｔｓｏｎｏｂｕ反応の条件下でジアルキルヒドロキシ－置換ホスホネート　Ａ３２．８と反応させ（ここで、基Ｒは、非環式または環式の飽和または不飽和のアルキレンまたはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール部分である）、脱保護後にフェノールＡ３２．９を生じる。

【０３３７】

例えば、コハク酸ジメチルとジメチル１，３，４－トリアジン－５，６－ジカルボキシレート　Ａ３２．１０（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２３，１９３１，１９５８）との間の縮合により、選択的なシリル化および、その後の実施例１２と類似する手順の後に、６－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－１０－トリイソプロピルシランイルオキシ－６，７－ジヒドロ－１，２，４，６，７－ペンタアザ－アントラセン－５，８－ジオンＡ３２．１１を生じる。次いで、生成物をテトラヒドロフラン中でジアルキルヒドロキシエチルホスホネートＡ３２．１２（Ｅｐｓｉｌｏｎ）、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンと反応させて、脱保護後にフェノール性ホスホネートＡ３２．１３を生じる。

【０３３８】

出発物質Ａ３２．１０の代わりに、異なる出発物質Ａ３２．２および／または異なるホスホネート　Ａ３２．８を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ３２．９が得られる。

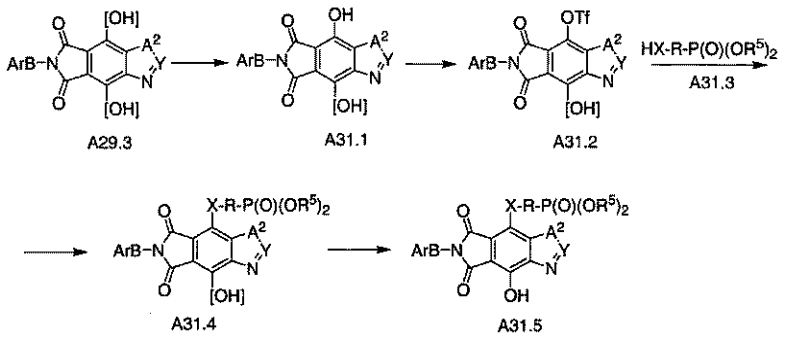
【０３３９】

（スキームＡ３１．ホスホネート　ＩＶｂｂ）

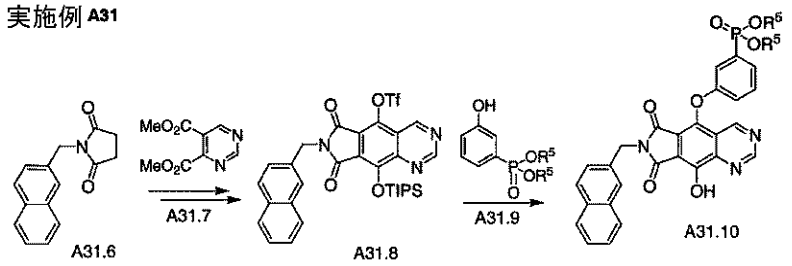
（方法）

【０３４０】

【化１６０】



実施例 A31

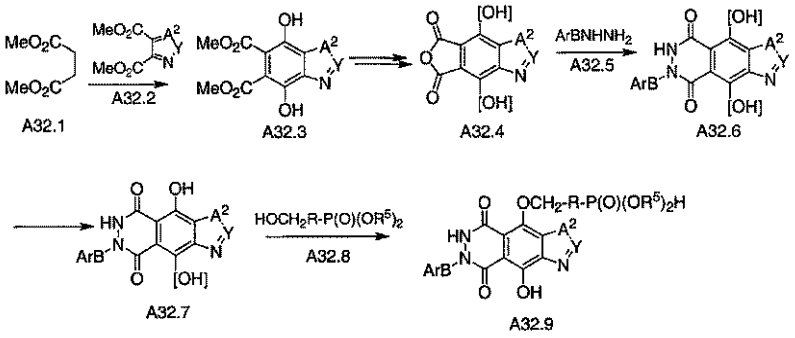


（スキームＡ３２．ホスホネート　ＩＶｂｂ）

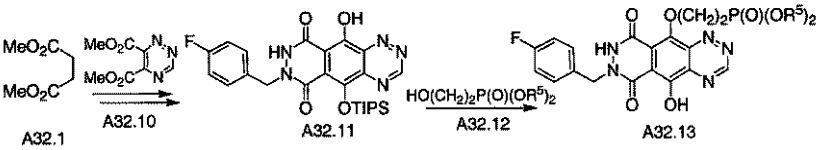
（方法）

【０３４１】

【化１６１】



実施例A32



（中間体ホスホネートエステル　ＩＶｃｃの調製）

スキームＡ３３は、構造ＩＶｃｃのホスホネートエステルの調製を例示し、ここで、ホスホネートは、炭素結合によって結合する。この手順において、置換スクシンイミド　Ａ３３．１を複素環式ジエステル　Ａ３３．２と反応させて、保護の後に、二環式生成物Ａ３３．３を生じる。生成物のアミノ基を、次いで、ジアルキルブロモ－置換ホスホネート　Ａ３３．４との反応によりアルキル化して、脱保護後にフェノール性ホスホネートＡ３３．５を生じる。

【０３４２】

例えば、２－アミノ－７－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン（米国特許番号５，５３８，９８８）および無水コハク酸との反応により調製された１－（６－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ナフタレン－１－イル）－ピロリジン－２，５－ジオンＡ３３．６を、ジメチル１，２，３－トリアゾール－４，５－ジカルボキシレート　Ａ３３．７（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ）と反応させて、フェノール性ヒドロキシル基のシリル化の後に、６－（６－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ナフタレン－１－イル）－４，８－ビス－トリイソプロピルシランイルオキシ－１Ｈ－ピロロ［３’，４’：４，５］ベンゾ［１，２－ｄ］［１，２，３］トリアゾール－５，７－ジオン　Ａ３３．８を生じる。次いで、生成物をジメチルホルムアミド溶液中、１モル当量の水素化ナトリウムおよびジアルキル　４－ブロモブチルホスホネート　Ａ３３．９（Ｓｙｎ．，１９９４，９，９０９）と反応させて、脱保護後に、ホスホネートＡ３３．１０を生じる。

【０３４３】

出発物質Ａ３３．６およびＡ３３．７の代わりに、異なる出発物質Ａ３３．１およびＡ３３．２ならびに／または異なるホスホネート　Ａ３３．４を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　Ａ３３．５が得られる。

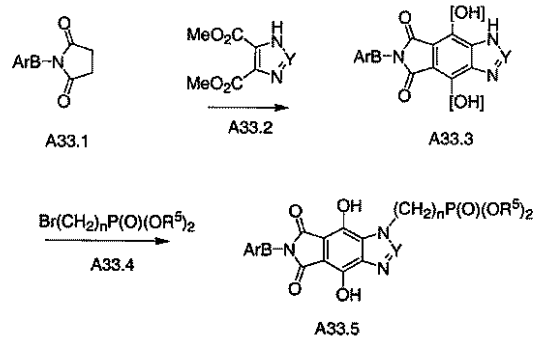
【０３４４】

（スキームＡ３３．ホスホネート　ＩＶｃｃ）

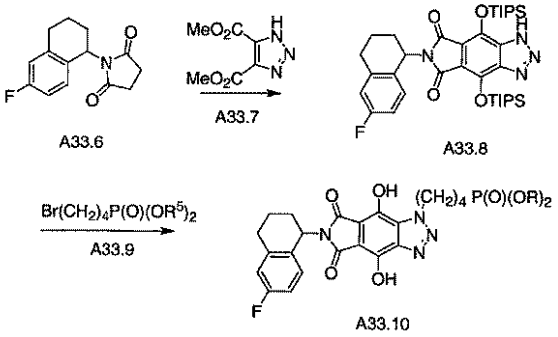
（方法）

【０３４５】

【化１６２】



実施例A33



（ホスホネートＲ－リンク（ｌｉｎｋ）－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{5}）$_{2}$、Ｒ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{5}）（ＯＨ）およびＲ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$の相互交換）

スキームＡ１～Ａ３３は、一般構造Ｒ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{5}）$_{2}$のホスホネートエステルを記載し、ここで、基Ｒ^{5}は、同じであっても異なっていてもよい。ホスホネートエステルＩａａ～Ｉｃｃまたはその前駆体に結合しているＲ^{5}基は、確立された化学転移を用いて変更され得る。ホスホネートの相互交換反応は、スキームＡ３４に例示される。スキームＡ３４の基Ｒは、置換基リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{5}）$_{2}$が結合している、化合物Ｉａａ～ＩＶｃｃのいずれかまたはそれらの前駆体における下位構造を表す。前駆体化合物またはエステルＩａａ～ＩＶｃｃのいずれかにおけるＲ^{5}基は、以下に記載される手順を用いて変更され得る。所定のホスホネート転換のために使用される方法は、置換基Ｒ^{5}の性質に依存する。ホスホネートエステルの調製および加水分解は、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｇ．Ｍ．Ｋｏｓｏｌａｐｏｆｆ，Ｌ．Ｍａｅｉｒ，ｅｄｓ，Ｗｉｌｅｙ，１９７６，ｐ．９ｆｆにおいて記載される。

【０３４６】

ホスホネートジエステルＡ３４．１の対応するホスホネートモノエステルＡ３４．２への変換（スキーム５４、反応１）は、多数の方法により、達成できる。例えば、エステルＡ３４．１（ここで、Ｒ^{5}は、アラルキル基（例えば、ベンジル）である）は、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，６０：２９４６で記述されているように、第三級有機塩基（例えば、ジアザビシクロオクタン（ＤＡＢＣＯ）またはキヌクリジン）との反応により、モノエステル化合物Ａ３４．２に変換できる。この反応は、不活性炭化水素溶媒（例えば、トルエンまたはキシレン）中にて、約１１０℃で、実行される。ジエステルＡ３４．１（ここで、Ｒ^{5}は、アリール基（例えば、フェニル）またはアルケニル基（例えば、アリル）である）のモノエステルＡ３４．２への変換は、エステルＡ３４．１を塩基（例えば、アセトニトリル中の水酸化ナトリウム水溶液または水性テトラヒドロフラン中の水酸化リチウム）で処理することにより、行うことができる。ホスホネートジエステルＡ３４．１（ここで、Ｒ^{5}基の一方は、アラルキル（例えば、ベンジル）であり、そして他方は、アルキルである）は、例えば、炭素担持パラジウム触媒を使用する水素化により、モノエステルＡ３４．２（ここで、Ｒ^{1}は、アルキルである）に変換できる。Ｒ^{5}基の両方がア

ルケニル（例えば、アリル）であるホスホネートジエステルは、例えば、アリルカルボキレートを開裂するためのＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，３８：３２２４　１９７３で記述された手順を使用することにより、必要に応じて、ジアザビシクロオクタンの存在下にて、還流状態で、水性エタノール中で、クロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（Ｗｉｌｋｉｎｓｏｎ触媒）で処理することにより、R^1がアルケニルであるモノエステルＡ３４．２に変換できる。

【０３４７】

ホスホネートジエステルＡ３４．１またはホスホネートモノエステルＡ３４．２の対応するホスホン酸Ａ３４．３（スキームＡ３４、反応２および３）への変換は、Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．，７３９，１９７９で記述されているように、このジエステルまたはモノエステルを臭化トリメチルシリルと反応させることにより、行うことができる。この反応は、不活性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、必要に応じて、シリル化剤（例えば、ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセトアミド）の存在下にて、室温で、行われる。ホスホネートモノエステルＡ３４．２（ここで、R^5は、アラルキル（ベンジル）である）は、パラジウム触媒で水素化することにより、または含エーテル溶媒（例えば、ジオキサン）中にて塩化水素で処理することにより、対応するホスホン酸Ａ３４．３に変換できる。ホスホネートモノエステルＡ３４．２（ここで、R^5は、アルケニル（例えば、アリル）である）は、例えば、Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ．，６８：６１８，１９８５で記述された手順を使用して、水性有機溶媒（例えば、１５％水性アセトニトリルまたは水性エタノール）中にて、Ｗｉｌｋｉｎｓｏｎ触媒と反応させることにより、ホスホン酸Ａ３４．３に変換できる。ホスホネートエステルＡ３４．１（ここで、R^5は、ベンジルである）のパラジウム触媒水素化分解は、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２４：４３４，１９５９で記述されている。ホスホネートエステルＡ３４．１（ここで、R^5は、フェニルである）の白金触媒水素化分解は、Ｊ．Ａｍｅｒ．Ｃｈｅｍ．，７８：２３３６，１９５６で記述されている。

【０３４８】

ホスホネートモノエステルＡ３４．２のホスホネートジエステルＡ３４．１への変換（スキームＡ３４、反応４）（ここで、新たに導入したR^5基は、アルキル、アラルキルまたはハロアルキル（例えば、クロロエチル）である）は、カップリング剤の存在下にて、基質Ａ３４．２がヒドロキシ化合物R^5ＯＨと反応される多数の反応により、行うことができる。適当なカップリング剤には、カルボキシレートエステルを調製するのに使用されるものがあり、これには、カルボジイミド（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドであって、この場合、その反応は、好ましくは、塩基性有機溶媒（例えば、ピリジン）中で、行われる）、または（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰＹＢＯＰ，Ｓｉｇｍａ）（この場合、その反応は、第三級有機塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下にて、極性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中で、実行される）、またはＡｌｄｒｉｔｈｉｏｌ－２（Ａｌｄｒｉｃｈ）（この場合、その反応は、トリアリールホスフィン（例えば、トノフェニルホスフィン）の存在下にて、塩基性溶媒（例えば、ピリジン）中で、実行される）が挙げられる。あるいは、ホスホネートモノエステルＡ３４．１のジエステルＡ３４．２への変換は、上記のように（スキームＡ６）、Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ反応を使用することにより、行うことができる。その基質は、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリアリールホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物R^5ＯＨと反応される。あるいは、ホスホネートモノエステルＡ３４．２は、ホスホネートジエステル５４．１に変換でき、ここで、このモノエステルをハライドR^5Ｂｒと反応させることにより導入されたR^5基は、アルケニルまたはアリールアルキルであり、ここで、R^5は、アルケニルまたはアラルキルである。このアルキル化反応は、塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下にて、極性有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル）中で、行われる。あるいは、このホスホネートモノエステルは、２段階手順で、このホスホネートジエステルに変換できる。第一段階では、ホスホネートモノエステルＡ

３４．２は、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｇ．Ｍ．Ｋｏｓｏｌａｐｏｆｆ，Ｌ．Ｍａｅｉｒ，ｅｄｓ，Ｗｉｌｅｙ，１９７６，ｐ．１７で記述されているように、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどと反応させることにより、クロロアナログ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{5}）Ｃｌに変換でき、そのように得られた生成物であるＲＰ（Ｏ）（ＯＲ^{5}）Ｃｌは、次いで、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物Ｒ^{5} ＯＨと反応されて、ホスホネートジエステルＡ３４．１が得られる。

【０３４９】

ホスホン酸Ｒ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$は、成分Ｒ^{5} ＯＨまたはＲ^{5} Ｂｒの１モル割合だけを使用すること以外は、ホスホネートジエステルＲ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{5}）$_{2}$ Ａ３４．１を調製するために上で記述した方法により、ホスホネートモノエステルＲＰ（Ｏ）（ＯＲ^{5}）（ＯＨ）（スキームＡ３４、反応５）に変換できる。

【０３５０】

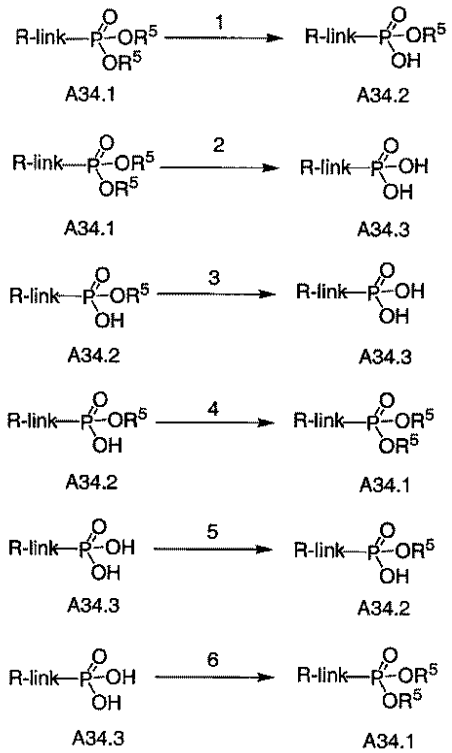
ホスホン酸Ｒ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$ Ａ３４．３は、カップリング剤（Ａｌｄｒｉｔｈｉｏｌ－２（Ａｌｄｒｉｃｈ）およびトリフェニルホスフィン）の存在下にて、ヒドロキシ化合物Ｒ^{5} ＯＨとのカップリング反応により、ホスホネートジエステルＲ－リンク－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{5}）$_{2}$ Ａ３４．１（スキームＡ３４、反応６）に変換できる。この反応は、塩基性溶媒（例えば、ピリジン）中で、行われる。あるいは、ホスホン酸Ａ３４．３は、ピリジン中にて、約７０℃で、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドを使用するカップリング反応により、ホスホン酸エステルＡ３４．１（ここで、Ｒ^{1}は、アリールである）に変換できる。あるいは、ホスホン酸Ａ３４．３は、アルキル化反応により、ホスホン酸エステルＡ３４．１（ここで、Ｒ^{5}は、アルケニルである）に変換できる。このホスホン酸は、極性有機溶媒（例えば、アセトニトリル溶液）中にて、還流温度で、塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下にて、臭化アルケニルＲ^{5} Ｂｒと反応されて、ホスホン酸エステルＡ３４．１が得られる。

【０３５１】

（スキームＡ３４）

【０３５２】

【化１６３】



（カルボアルコキシ－置換ホスホネートビスアミデート、モノアミデートジエステルお

よびモノエステルの調製）
多数の方法が、ホスホン酸のアミデートおよびエステルへの変換に利用可能である。方法の第１群において、ホスホン酸は、単離された活性型中間体（ホスホリルクロリド）に変換されるか、または、ホスホン酸は、アミンまたはヒドロキシ化合物との反応のためにインサイチュで活性化される。
【０３５３】
ホスホン酸のホスホリルクロリドへの変換は、例えば、Ｊ．Ｇｅｎ．Ｃｈｅｍ．ＵＳＳＲ，１９８３，５３，４８０，Ｚｈ．Ｏｂｓｃｈｅｉ Ｋｈｉｍ．，１９５８，２８，１０６３、もしくはＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９４，５９，６１４４に記載されるような、チオニルクロリドとの反応により、または、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９９４，１１６，３２５１、もしくはＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９４，５９，６１４４に記載されるようなオキサリルクロリドとの反応により、または、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００１，６６，３２９、もしくはＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，３８，１３７２に記載されるようなリン酸ペンタクロリドとの反応により達成される。得られたホスホリルクロリドを次いで、塩基の存在下でアミンまたはヒドロキシ化合物と反応させて、アミデートまたはエステル生成物を得る。
【０３５４】
ホスホン酸を、Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．，１９９１，３１２、もしくはＮｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ ２０００，１９，１８８５に記載されるようなカルボニルイミダゾールとの反応により活性型イミダゾリル誘導体に変換する。活性型スルホニルオキシ誘導体を、 Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９５，３８，４９５８に記載されるようなトリクロロメチルスルホニルクロリドとのホスホン酸の反応により、または、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．，１９９６，７８５７、もしくはＢｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，１９９８，８，６６３に記載されるようなトリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドとのスルホン酸の反応により得る。活性型スルホニルオキシ誘導体を次いで、アミンまたはヒドロキシ化合物と反応させて、アミデートまたはエステルを得る。
【０３５５】
あるいは、ホスホン酸およびアミンまたはヒドロキシの反応物をジイミドカップリング剤の存在下で合わせる。ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下でのリン酸アミデートおよびエステルの、カップリング反応による調製は、例えば、Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．，１９９１，３１２，またはＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９８０，２３，１２９９またはＣｏｌｌ．Ｃｚｅｃｈ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．，１９８７，５２，２７９２に記載されている。スルホン酸の活性化およびカップリングのためのエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミドの使用は、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．，２００１，４２，８８４１，またはＮｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ，２０００，１９，１８８５に記載される。
【０３５６】
多数のさらなるカップリング剤が、ホスホン酸からのアミデートおよびエステルの調製のために記載されている。この試薬としては、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，６０，５２１４およびＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９７，４０，３８４２に記載されるようなＡｌｄｒｉｔｈｉｏｌ－２およびＰＹＢＯＰおよびＢＯＰ、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９６，３９，４９５８に記載されるような、メシチレン－２－スルホニル－３－ニトロ－１，２，４－トリアゾール （ＭＳＮＴ）、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９８４，４９，１１５８に記載されるようなジフェニルホスホリルアジド、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，１９９８，８，１０１３に記載されるような１－（２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニル－３－ニトロ－１，２，４－トリアゾール（ＴＰＳＮＴ）、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．，１９９６，３７，３９９７に記載されるようなブロモトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＢｒｏＰ）、Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ １９９５，１４，８７１に記載されるような

２－クロロ－５，５－ジメチル－２－オキソ－１，３，２－ジオキサホスフィナン、ならびに、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９８８，３１，１３０５に記載されるようなジフェニルクロロホスフェートが挙げられる。

【０３５７】

ホスホン酸は、Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ反応によって、アミデートおよびエステルに変換され、ここで、ホスホン酸およびアミンまたはヒドロキシ反応物は、トリアリールホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下で合わせられる。手順は、Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，２００１，３，６４３またはＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９７，４０，３８４２に記載される。

【０３５８】

リン酸エステルはまた、適切な塩基の存在下でのホスホン酸とハロ化合物との間の反応により得られる。この方法は、例えば、Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．，１９８７，５９，１０５６またはＪ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋｉｎ Ｔｒａｎｓ．，１，１９９３，１９，２３０３またはＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，３８，１３７２またはＴｅｔ．Ｌｅｔｔ．，２００２，４３，１１６１に記載されている。

【０３５９】

スキーム１～５は、ホスホネートエステルおよびホスホン酸のカルボアルコキシ－置換ホスホロビスアミデート（スキーム１）、ホスホロアミデート（スキーム２）、ホスホネートモノエステル（スキーム３）およびホスホネートジエステル（スキーム４）への変換を例示する。

【０３６０】

スキーム１は、ホスホネートジエステル１．１のホスホロビスアミデート　１．５への種々の変換方法を例示する。以前に記載されたように調製されたジエステル　１．１を、モノエステル　１．２またはホスホン酸１．６に加水分解する。これらの転換を採用する方法は、上記に記載される。モノエステル　１．２は、アミノエステル１．９との反応によってモノアミデート１．３に変換され、ここで、基R^2は、Ｈまたはアルキルであり、基R^4はアルキレン部分（例えば、ＣＨＣＨ$_3$、Ｃ$\underline{\mathrm{HPr}^1}$、ＣＨ（ＣＨ$_2$Ｐｈ）、ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）など）であるか、天然もしくは修飾アミノ酸中に存在する基であり、基R^5は、アルキルである。反応物は、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９５７，７９，３５７５に記載されるようなカルボジイミド、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカップリング剤の存在下で、必要に応じて、ヒドロキシベンズトリアゾールのような活性化剤の存在下で合わせられ、アミデート生成物１．３を生じる。アミデート形成反応はまた、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，６０，５２１４に記載されるようなＢＯＰ、Ａｌｄｒｉｔｈｉｏｌ、ＰＹＢＯＰならびにアミドおよびエステルの調製に使用される類似のカップリング剤の存在下で行われる。あるいは、反応物１．２および１．９は、Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ反応によってモノアミデート１．３に変換される。Ｍｉｔｓｏｎｏｂｕ反応によるアミデートの調製は、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，３８，２７４２に記載される。等モル量の反応物を不活性な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、トリアリールホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下で合わせる。こうして得られたモノアミデートエステル１．３を次いで、アミデートホスホン酸１．４に変換する。加水分解反応に用いられる条件は、以前に記載したように、$\underline{R^1}$基の性質に依存する。ホスホン酸アミデート　１．４を次いで、アミノエステル　１．９と上記のように反応させて、ビスアミデート生成物１．５を得、ここで、アミノ置換基は同じであっても異なっていてもよい。

【０３６１】

この手順の例は、スキーム１，実施例１に示される。この手順において、ジベンジルホスホネート１．１４を、ジアザビシクロオクタン（ＤＡＢＣＯ）と、トルエン中で還流にて、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，６０，２９４６に記載されるように、反応させて、モノベンジルホスホネート１．１５を得る。この生成物を次いで、等モル量のエチルアラニネート　１．１６およびピリジン中のジシクロヘキシルカルボジイミドと反応させ

てアミデート生成物１．１７を生じる。このベンジル基は、例えば、パラジウム触媒での加水分解により除去され、モノ酸生成物１．１８を生じる。この化合物を次いで、Ｍｉｔｓｏｎｏｂｕ反応においてエチルロイシネート１．１９、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートと、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，３８，２７４２に記載されるように、反応させて、ビスアミデート生成物１．２０を生じる。

【０３６２】

上記の手順を用いて、エチルロイシネート１．１９またはエチルアラニネート　１．１６の代わりに，異なるアミノエステル　１．９を用いて，対応する生成物　１．５が得られる。

【０３６３】

あるいは、ホスホン酸１．６を、上記のカップリング反応を用いてビスアミデート　１．５に変換する。反応を一段階で実施する場合、生成物１．５に存在する窒素置換基は同じであり、二段階で実施する場合、窒素関連置換基は異なっていてもよい。

【０３６４】

この方法の例は、スキーム１、実施例２に示される。この手順において、ホスホン酸１．６が、ピリジン溶液中で過剰のエチルフェニルアラニネート１．２１およびジシクロヘキシルカルボジイミドと、例えば、　Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．，１９９１，１０６３に記載されるように反応して、ビスアミデート生成物１．２２を生じる。

【０３６５】

エチルフェニルアラニンの代わりに、異なるアミノエステル　１．９を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　１．５が得られる。

【０３６６】

さらなる例として、ホスホン酸１．６は、モノまたはビス－活性型誘導体１．７に変換され、ここで、　Ｌｖは脱離基（例えば、クロロ、イミダゾリル、トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシなどである）。ホスホン酸のクロリド　１．７（Ｌｖ＝　Ｃｌ）への変換は、チオニルクロリドまたはオキサリルなどとの反応により、これらは、Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄ，Ｇ．Ｍ．Ｋｏｓｏｌａｐｏｆｆ，Ｌ．Ｍａｅｉｒ，ｅｄｓ，Ｗｉｌｅｙ，１９７６，ｐ．１７に記載される。ホスホン酸のモノイミダゾリド１．７　（Ｌｖ＝イミダゾリル）への変換は、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００２，４５，１２８４およびＪ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．，１９９１，３１２に記載される。あるいは、ホスホン酸は、トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドとの反応により、Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ　ａｎｄ　Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ，２０００，１０，１８８５に記載されるように、活性化される。活性型生成物は次いで、アミノエステル　１．９と、塩基の存在下で反応して、ビスアミデート　１．５を生じる。反応を一段階で実施し、ここで、生成物１．５に存在する窒素置換基は、同じであり、中間体１．１１を介して二段階で実施する場合、窒素置換基は異なり得る。

【０３６７】

これらの方法の例は、スキーム１、実施例３および５に示される。スキーム１、実施例３に例示される手順において、ホスホン酸１．６は、１０モル当量のチオニルクロリドと、Ｚｈ．Ｏｂｓｃｈｅｉ　Ｋｈｉｍ．，１９５８，２８，１０６３に記載されるように、反応させて、ジクロロ　化合物１．２３を生じる。生成物を次いで、還流温度にて、極性非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル）中、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下でブチルセリネート１．２４と反応させてビスアミデート生成物１．２５を生じる。

【０３６８】

ブチルセリン　１．２４の代わりに、異なるアミノエステル　１．９を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　１．５が得られる。

【０３６９】

スキーム１，実施例５に例示される手順において、ホスホン酸１．６は、Ｊ．Ｃｈｅｍ

．Ｓｏｃ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．，１９９１，３１２に記載されるように、カルボニルジイミダゾールと反応して、イミダゾリド　１．３２を生じる。次いで、生成物がアセトニトリル溶液中で周囲温度にて１モル当量のエチルアラニネート　１．３３と反応して、モノ置換生成物１．３４を生じる。後者の化合物を次いで、カルボニルジイミダゾールと反応させて、活性型中間体　１．３５を生じ、この生成物を次いで、同じ条件下でエチルＮ－メチルアラニネート　１．３３ａと反応させてビスアミデート生成物１．３６を生じる。

【０３７０】

エチルアラニン１．３３またはエチルＮ－メチルアラニネート　１．３３ａの代わりに、異なるアミノエステル１．９を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　１．５が得られる。

【０３７１】

中間体モノアミデート１．３はまた、モノエステル　１．２から調製される。生成物１．８は、ピリジンのような塩基の存在下で、アミノエステル　１．９と反応して、中間体モノアミデート生成物１．３を生じる。後者の化合物を次いで、上記のようにアミノエステル　１．９と反応させてビスアミデート　１．５に変換する。

【０３７２】

この手順の例では、ホスホン酸がクロロ誘導体１．２６への変換によって活性化され、これはスキーム１，実施例４に示される。この手順において、リン酸モノベンジルエステル　１．１５が、ジクロロメタン中でチオニルクロリドと、Ｔｅｔ．Ｌｅｔ．，１９９４，３５，４０９７に記載されるように、反応して、ホスホリルクロリド　１．２６を生じる。この生成物を次いで、アセトニトリル溶液中で周囲温度にて、１モル当量のエチル３－アミノ－２－メチルプロピオネート１．２７と反応させて、モノアミデート生成物１．２８を生じる。後者の化合物を酢酸エチル中で加水分解して、モノ酸生成物１．２９を生じる。生成物をＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応に供して、当モル量のブチルアラニネート　１．３０、トリフェニルホスフィン、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリエチルアミンと反応させてビスアミデート生成物１．３１を生じる。

【０３７３】

プロピオン酸エチル３－アミノ－２－メチル１．２７またはブチルアラニネート　１．３０の代わりに、異なるアミノエステル　１．９を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　１．５が得られる。

【０３７４】

活性型ホスホン酸誘導体１．７はまた、ビスアミデート　１．５にジアミノ　化合物１．１０を介して変換される。活性型ホスホン酸誘導体の変換（例えば、ホスホリルクロリドの対応するアミノアナログ　１．１０への変換）は、Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄ，Ｇ．Ｍ．Ｋｏｓｏｌａｐｏｆｆ，Ｌ．Ｍａｅｉｒ編，Ｗｉｌｅｙ，１９７６に記載される。ジアミノ　化合物１．１０が次いで、高温でジメチルホルムアミドのような極性溶媒中、ジメチルアミノピリジンまたは炭酸カリウムのような塩基の存在下で、ハロエステル　１．１２と反応して、ビスアミデート　１．５を生じる。

【０３７５】

この手順の例はスキーム１，実施例６に示される。この方法において、ジクロロホスホネート　１．２３がアンモニアと反応してジアミド　１．３７を生じる。反応を水性溶液中で還流温度にて行う。得られたジアミノ化合物を次いで、２モル当量のエチル２－ブロモ－３－メチルブチレート１．３８と極性有機溶媒（例えば、Ｎ－メチルピロリジノン）中、約１５０℃にて、炭酸カリウムのような塩基の存在下で、必要に応じて、触媒量のヨウ化カリウムの存在下で、反応して、ビスアミデート生成物１．３９を生成する。

【０３７６】

酪酸エチル３－ブロモ－２－メチル１．３８の代わりに、異なるハロエステル１．１２を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物１．５が得られる。

【０３７７】

スキーム１に示される手順はまた、ビスアミデートの調製にも適用可能である。ここで、アミノエステル部分が、異なる官能基を組み込む。

【０３７８】

スキーム１，実施例７は、チロシンに由来するビスアミデートの調製を例示する。この手順において、モノイミダゾリド１．３２がプロピルチロシネート１．４０と、実施例５に記載されるように反応して、モノアミデート１．４１を生じる。生成物を、カルボニルジイミダゾールと反応させて、イミダゾリド１．４２を生じ、この物質を、さらにモル当量のプロピルチロシネートと反応させて、ビスアミデート生成物１．４３を生じる。

【０３７９】

プロピルチロシン１．４０の代わりに、異なるアミノエステル１．９を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物１．５が得られる。上記の二段階の手順において使用されるアミノエステルは、同じであっても異なっていてもよく、その結果、同じもしくは異なるアミノ置換基を有するビスアミデートが調製される。

【０３８０】

スキーム２は、ホスホネートモノアミデートの調製方法を例示する。

【０３８１】

１つの手順において、ホスホネートモノエステル１．１は、スキーム１に記載されるように、活性型誘導体１．８に変換される。この化合物は次いで、上記のように、アミノエステル１．９と、塩基の存在下で反応して、モノアミデート生成物２．１を生成する。

【０３８２】

手順は、スキーム２，実施例１に例示される。この方法において、モノフェニルホスホネート２．７は、例えば、チオニルクロリドと、Ｊ．Ｇｅｎ．Ｃｈｅｍ．ＵＳＳＲ．，１９８３，３２，３６７に記載されるように反応して、クロロ生成物２．８を生じる。生成物を次いで、スキーム１に記載されるように、エチルアラニネート２．９と反応させて、アミデート２．１０を生じる。

【０３８３】

エチルアラニン２．９の代わりに、異なるアミノエステル１．９を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物２．１が得られる。

【０３８４】

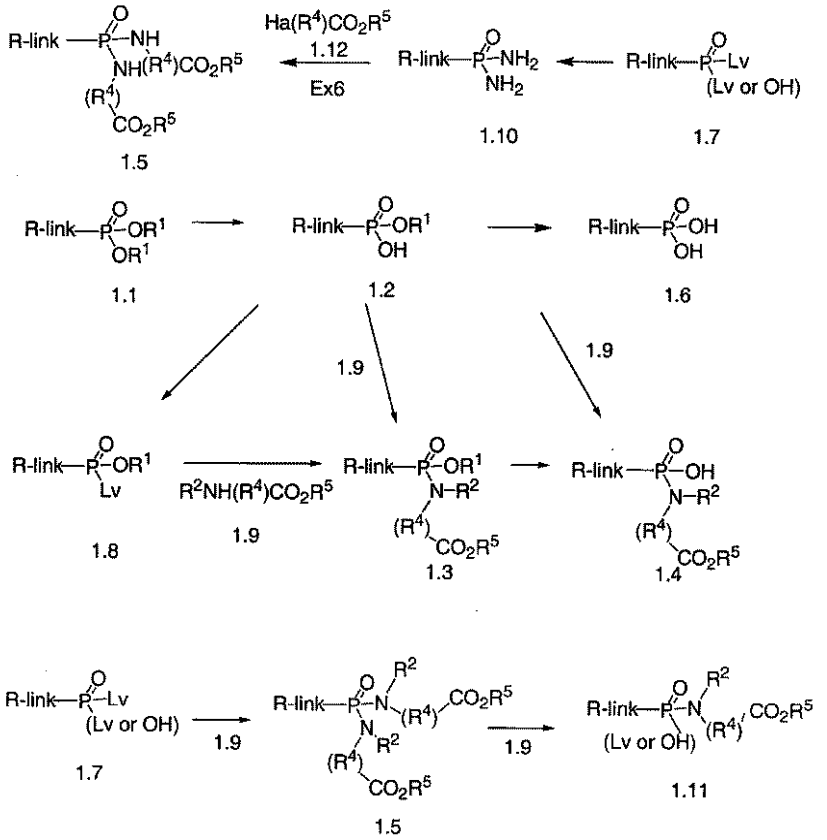
あるいは、ホスホネートモノエステル１．１は、、スキーム１に記載されるように、アミノエステル１．９とカップリングされて、アミデート２．１を生じる。必要な場合、R^1置換基が変更される。この変換についての手順は、R^1基の性質に依存し、上記される。次いで、ホスホン酸が、アミンとリン酸とのカップリングについて、スキーム１に記載されたのと同じカップリング手順（カルボジイミド、Ａｌｄｒｉｔｈｉｏｌ－２、ＰＹＢＯＰ、Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ反応など）を用いて、ヒドロキシ化合物R^3ＯＨ（ここで、基R^3は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルなどである）と反応させることによって、エステルアミデート生成物２．３に変換される。

【０３８５】

（スキーム１）

【０３８６】

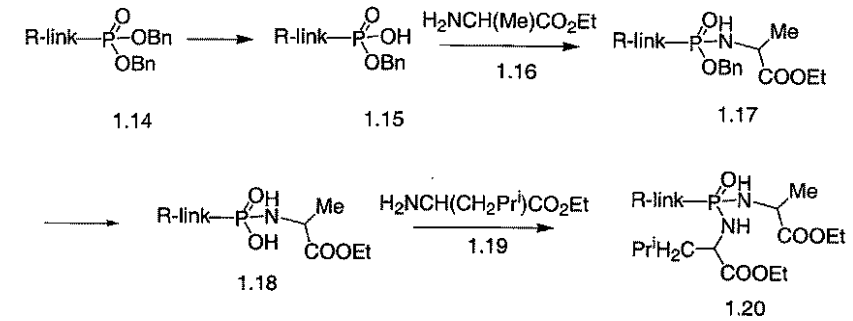
【化１６４】



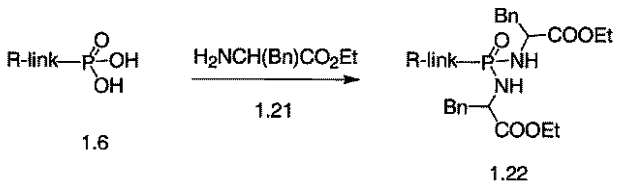
（スキーム１　実施例１）

【０３８７】

【化１６５】



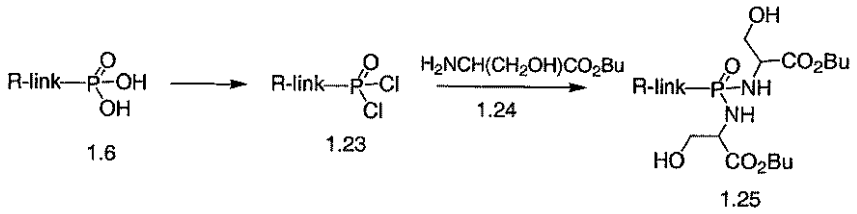
スキーム1実施例2



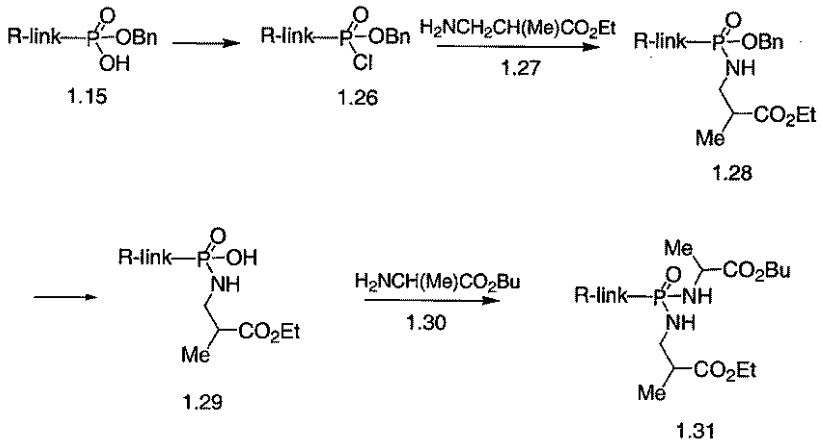
（スキーム１　実施例３）

【０３８８】

【化１６６】



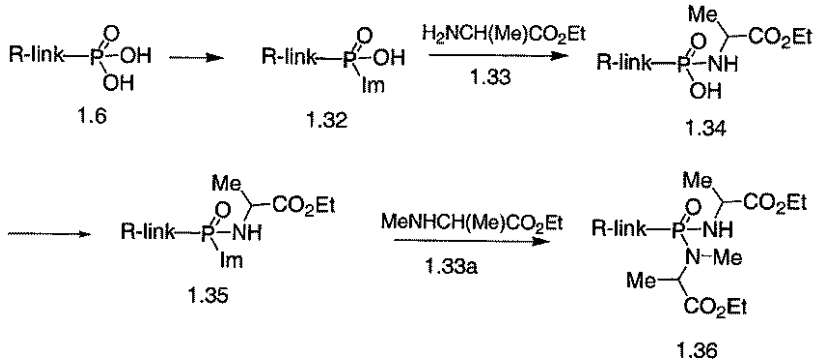
スキーム1実施例4



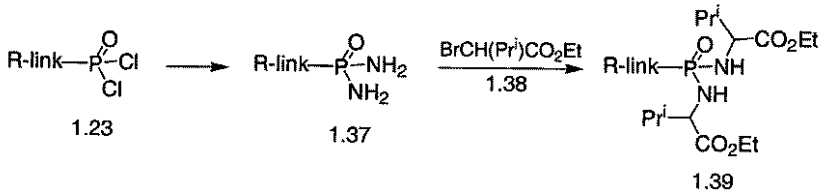
（スキーム１　実施例５）

【０３８９】

【化１６７】



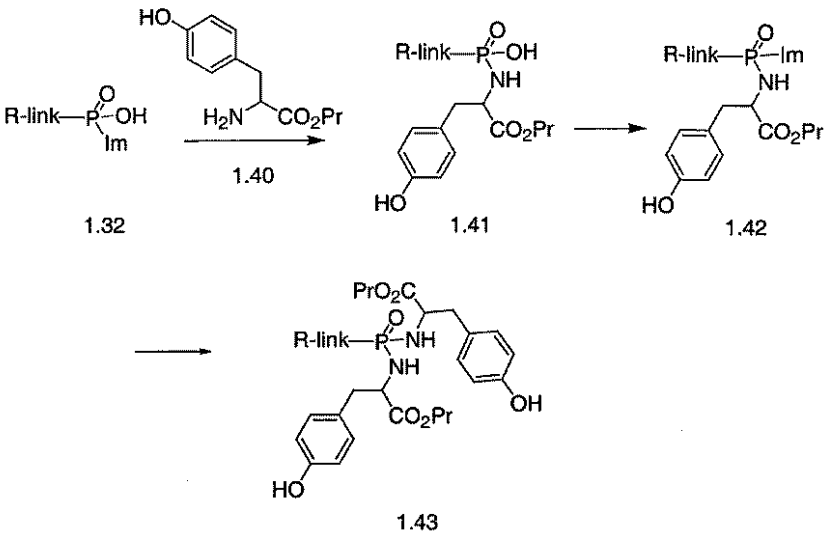
スキーム1実施例6



（スキーム１　実施例７）

【０３９０】

【化１６８】



この方法の例は、スキーム２、実施例２および３に示される。実施例２に示される順序において、モノベンジルホスホネート２．１１が、上記の方法の１つを用いて、エチルアラニネートとの反応によって、モノアミデート２．１２に変換される。ベンジル基が次いで、酢酸エチル溶液中で触媒的水素付加によって除去され、ホスホン酸アミデート２．１３を生じる。この生成物を次いでジクロロメタン溶液中、周囲温度にて、等モル量の１－（ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミドおよびトリフルオロエタノール２．１４と、例えば、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．，２００１，４２，８８４１に記載されるように、反応させて、アミデートエステル２．１５を生じる。

【０３９１】

スキーム２、実施例３に示される順序において、モノアミデート２．１３を、テトラヒドロフラン溶液中、周囲温度にて、等モル量のジシクロヘキシルカルボジイミドおよび４－ヒドロキシ－Ｎ－メチルピペリジン２．１６と反応させて、アミデートエステル生成物２．１７を調製する。

【０３９２】

エチルアラニン生成物２．１２の代わりに、異なるモノ酸２．２を、トリフルオロエタノール２．１４または４－ヒドロキシ－Ｎ－メチルピペリジン２．１６の代わりに異なるヒドロキシ化合物R^3 ＯＨを用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物２．３が得られる。

【０３９３】

あるいは、活性型ホスホネートエステル１．８をアンモニアと反応させてアミデート２．４を生じる。生成物を次いで、スキーム１に記載されるように、ハロエステル２．５と、塩基の存在下で、反応させて、アミデート生成物２．６を生じる。適切な場合、上記の手順を用いてR^1 基の性質を変更して、生成物２．３を得る。この方法は、スキーム２，実施例４に例示される。この順序において、モノフェニルホスホリルクロリド２．１８を、スキーム１に記載されるように、アンモニアと反応させて、アミノ生成物２．１９を得る。この物質を次いで、Ｎ－メチルピロリジノン溶液中で１７０℃にてブチル２－ブロモ－３－フェニルプロピオネート２．２０および炭酸カリウムと反応させて、アミデート生成物２．２１を得る。

【０３９４】

ブチル２－ブロモ－３－フェニルプロピオネート２．２０の代わりに異なるハロエステル　２．５を用いる以外は、これらの手順を用いて、対応する生成物２．６が得られる。

【０３９５】

モノアミデート生成物２．３はまた、二重に活性化されたホスホネート誘導体１．７から調製され得る。Ｓｙｎｌｅｔｔ．，１９９８，１，７３に記載される実施例の手順にお

いて、中間体１．７を、制限量のアミノエステル１．９と反応させてモノ置換生成物１．１１を生じる。後者の化合物を次いで、ヒドロキシ化合物R^3ＯＨと、ジメチルホルムアミドのような極性溶媒中、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下で反応させて、モノアミデートエステル２．３を得る。

【０３９６】

この方法は、スキーム２，実施例５に例示される。この方法において、ホスホリルジクロリド２．２２は、ジクロロメタン溶液中で、１モル当量のエチルＮ－メチルチロシネート２．２３およびジメチルアミノピリジンと反応させて、モノアミデート２．２４を生じる。生成物を次いで、炭酸カリウムを含有するジメチルホルムアミド中でフェノール２．２５と反応させて、エステルアミデート生成物２．２６を生じる。

【０３９７】

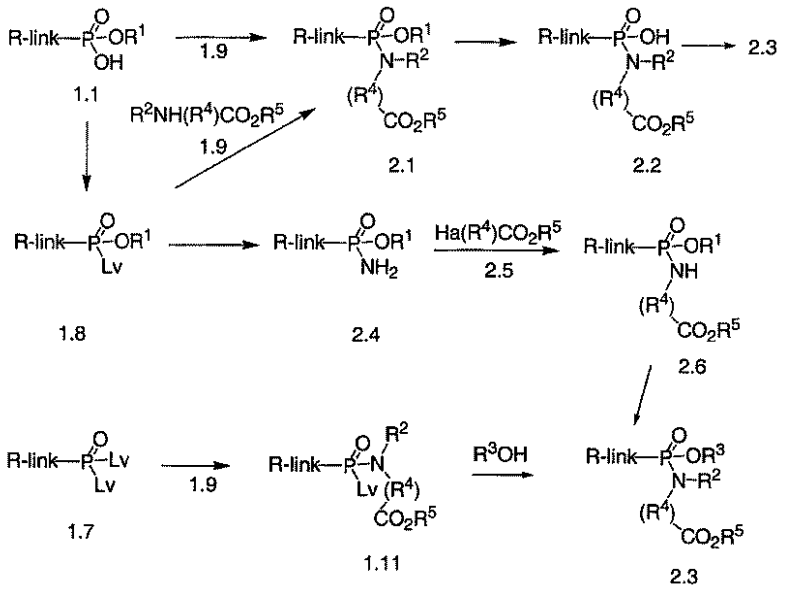
エチルＮ－メチルチロシネート２．２３またはフェノール２．２５の代わりにアミノエステル１．９および／またはヒドロキシ化合物R^3ＯＨ、を用いる以外は、これらの手順を用いて、対応する生成物２．３が得られる。

【０３９８】

（スキーム２）

【０３９９】

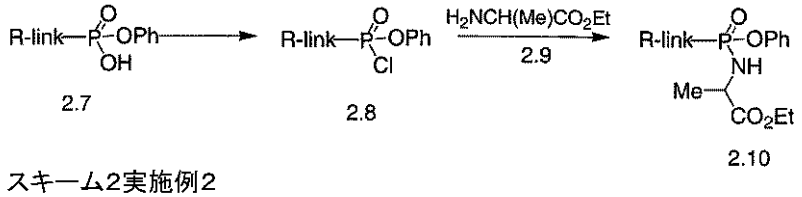
【化１６９】



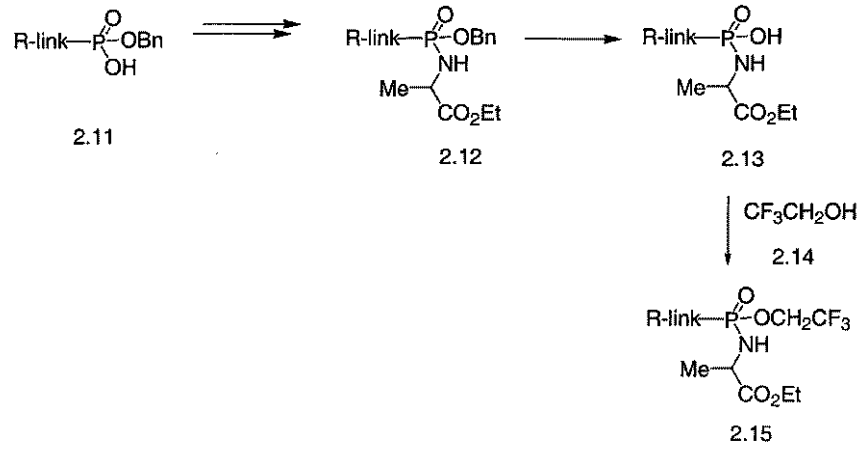
（スキーム２　実施例１）

【０４００】

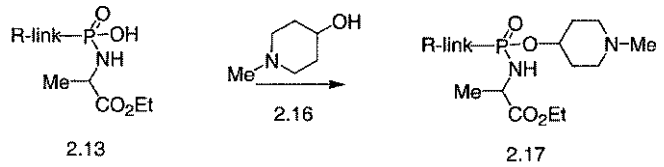
【化１７０】



スキーム2実施例2



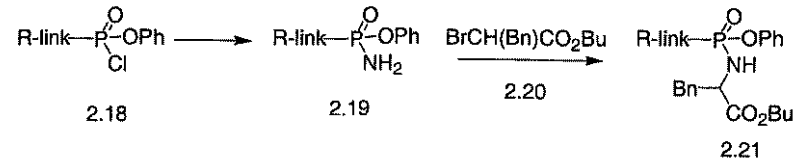
スキーム2実施例3



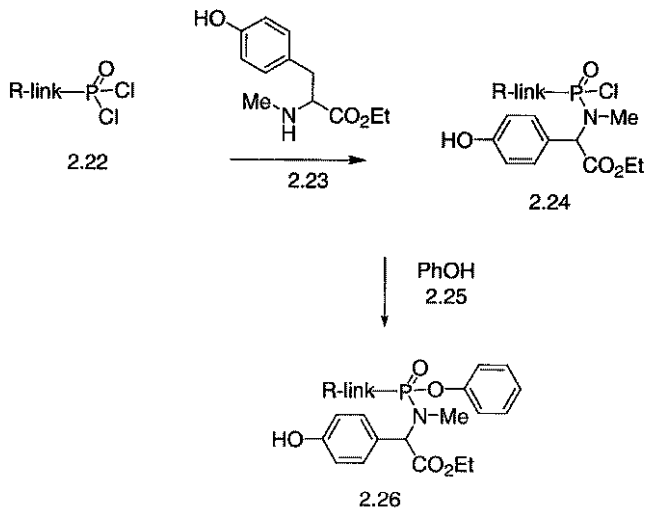
（スキーム２　実施例４）

【０４０１】

【化１７１】



スキーム2実施例5

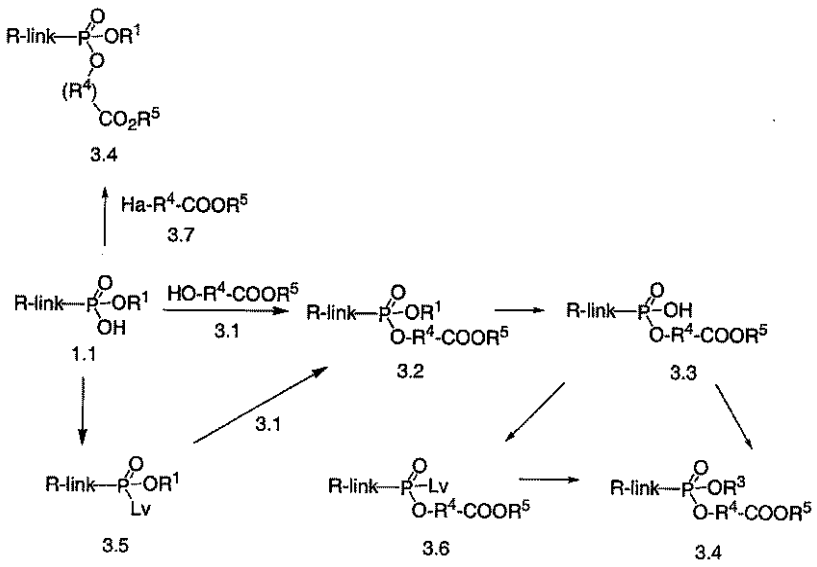


スキーム３は、エステル基の１つが、カルボアルコキシ置換基を組み込む、カルボアル

コキシ置換ホスホネートジエステルの調製方法を例示する。
【０４０２】
１つの手順において、上記のように調製されたホスホネートモノエステル１．１を、上記の方法の１つを用いて、ヒドロキシエステル３．１と反応させ、ここで、基R^4およびR^5は、スキーム１に記載されるとおりである。例えば、等モル量の反応物を、カルボジイミド（例えば、Ａｕｓｔ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．，１９６３，６０９に記載されるようなジシクロヘキシルカルボジイミド）の存在下、必要に応じて、Ｔｅｔ．，１９９９，５５，１２９９７に記載されるようなジメチルアミノピリジンの存在下で反応させる。反応を、不活性な溶媒中、周囲温度にて行う。
【０４０３】
手順は、スキーム３，実施例１に例示される。この方法において、モノフェニルホスホネート３．９を、ジクロロメタン溶液中、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で、エチル３－ヒドロキシ－２－メチルプロピオネート３．１０とカップリングさせて、ホスホネート混合ジエステル３．１１を生じる。
【０４０４】
プロピオン酸エチル３－ヒドロキシ－２－メチル３．１０の代わりに、異なるヒドロキシエステル３．１を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物３．２が得られる。
【０４０５】
ホスホネートモノエステル１．１の混合ジエステル３．２への変換はまた、Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，２００１，６４３に記載されるようなヒドロキシエステル３．１とのＭｉｔｓｕｎｏｂｕカップリング反応によって達成される。この方法において、反応物１．１および３．１を極性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、トリアリールホスフィンおよびジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下で反応させて、混合ジエステル３．２を生じる。R^1置換基は、以前に記載される方法を用いて切断によって変更され、モノ酸生成物３．３を生じる。生成物を次いで、例えば、上記の方法を用いてヒドロキシ化合物R^3ＯＨとカップリングさせて、ジエステル生成物３．４を生じる。
【０４０６】
手順は、スキーム３，実施例２に例示される。この方法において、モノアリルホスホネート３．１２を、テトラヒドロフラン溶液中、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートの存在下、乳酸エチル３．１３とカップリングさせて、混合ジエステル３．１４を生じる。この生成物を以前に記載されたように、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウムクロリド（Ｗｉｌｋｉｎｓｏｎ触媒）と、アセトニトリル中で反応させ、アリル基を除去し、モノ酸生成物３．１５を生じる。後者の化合物を、次いで、ピリジン溶液中、周囲温度にて、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で、１モル当量の３－ヒドロキシピリジン３．１６とカップリングさせて、混合ジエステル３．１７を生じる。
【０４０７】
乳酸エチル３．１３または３－ヒドロキシピリジンの代わりに、異なるヒドロキシエステル３．１および／または異なるヒドロキシ化合物R^3ＯＨを用いる以外は上記の手順を使用して、対応する生成物３．４が得られる。
【０４０８】
混合型ジエステル３．２はまた、活性型モノエステル３．５の中間を介して、モノエステル１．１から得られる。この手順において、モノエステル１．１が、例えば、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００１，６６，３２９に記載されるようなリン酸ペンタクロリドとの反応、または、Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ ａｎｄ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ，２０００，１９，１８８５に記載されるようなチオニルクロリドまたはオキサリルクロリド（Ｌｖ＝Ｃｌ）との反応、または、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００２，４５，１２８４に記載されるようなトリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドとの反応により、ピリジン中で活性型化合物３．５に変換される。得られた活性型モノエステルを次いで上記のようにヒ

ドロキシエステル３．１と反応させて、混合型ジエステル３．２を得る。
【０４０９】
手順は、スキーム３，実施例３に記載される。この順序において、モノフェニルホスホネート３．９を、アセトニトリル溶液中、７０℃にて、１０当量のチオニルクロリドと反応させて、ホスホリルクロリド３．１９を生じる。生成物を次いで、エチル４－カルバモイル－２－ヒドロキシブチレート３．２０とトリメチルアミンを含有するジクロロメタン中で反応させて、混合型ジエステル３．２１を生じる。
【０４１０】
酪酸エチル４－カルバモイル－２－ヒドロキシ３．２０の代わりに、異なるヒドロキシエステル３．１を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物３．２が得られる。
【０４１１】
混合型ホスホネートジエステルはまた、中間体３．３中のR^3 O基の組込みのための代替的な経路により得られ、ここで、ヒドロキシエステル部分は既に組み込まれている。この手順において、モノ酸中間体３．３が活性型誘導体３．６に変換され、ここで、Ｌｖは脱離基（例えば、クロロ，イミダゾールなどである。活性型中間体を次いで塩基の存在下でヒドロキシ化合物R^3 ＯＨと反応させて、混合型ジエステル生成物３．４を生じる。
【０４１２】
この方法は、スキーム３，実施例４に例示される。この順序において、ホスホネートモノ酸３．２２を、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，３８，４６４８に記載されるように、コリジンを含有するテトラヒドロフラン中でトリクロロメタンスルホニルクロリドと反応させて、トリクロロメタンスルホニルオキシ生成物３．２３を生じる。この化合物を３－（モルホリノメチル）フェノール３．２４と反応させて、混合型ジエステル生成物３．２５を生じる。
【０４１３】
３－（モルホリノメチル）フェノール３．２４の代わりに、異なるカルビノールR^3 ＯＨを用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物３．４が得られる。
【０４１４】
ホスホネートエステル３．４はまた、モノエステル１．１について行われるアルキル化反応によって得られる。モノ酸１．１とハロエステル３．７との間の反応は、極性溶媒中、塩基（例えば、Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．，１９８７，５９，１０５６に記載されるようなジイソプロピルエチルアミン、または、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９５，３８，１３７２に記載されるようなトリエチルアミン）の存在下で、あるいは、非極性溶媒（例えば、ベンゼン）中、Ｓｙｎ．Ｃｏｍｍ．，１９９５，２５，３５６５に記載されるような１８－クラウン－６の存在下で行われる。
【０４１５】
この方法は、スキーム３，実施例５に例示される。この手順において、モノ酸３．２６をエチル２－ブロモ－３－フェニルプロピオネート３．２７およびジメチルホルムアミド中のジイソプロピルエチルアミンと、８０℃にて反応させて、混合型ジエステル生成物３．２８を得る。
【０４１６】
プロピオン酸エチル３－ブロモ－２－フェニル３．２７の代わりに、異なるハロエステル３．７を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物３．４が得られる。
【０４１７】
（スキーム３）
【０４１８】

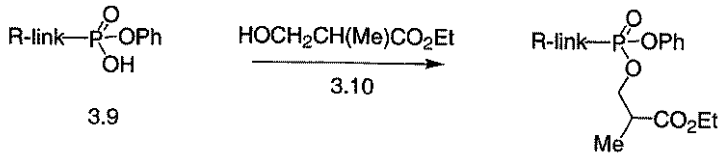
【化１７２】



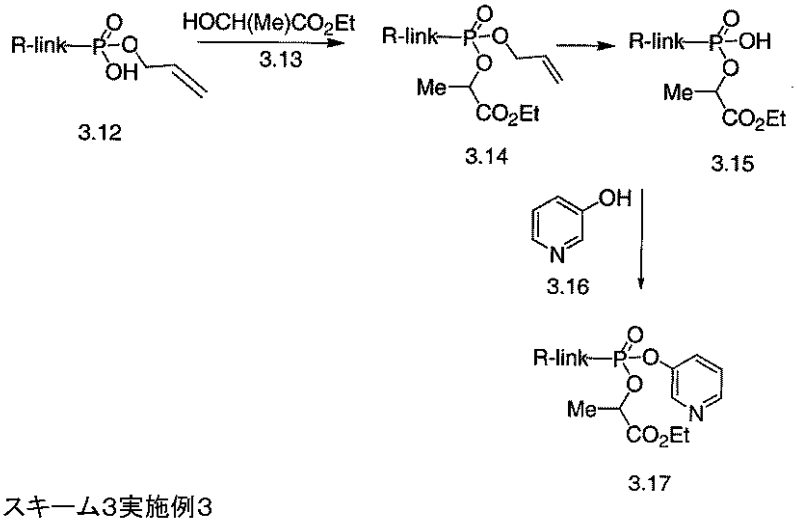
（スキーム３　実施例１）

【０４１９】

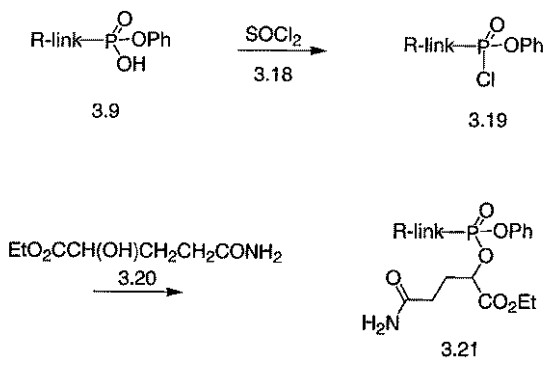
【化１７３】



スキーム3実施例2



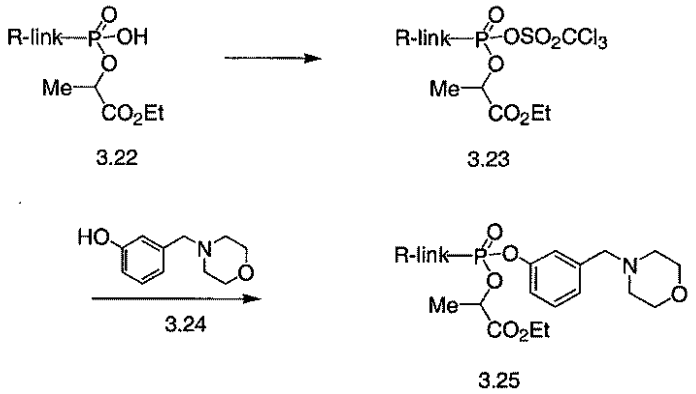
スキーム3実施例3



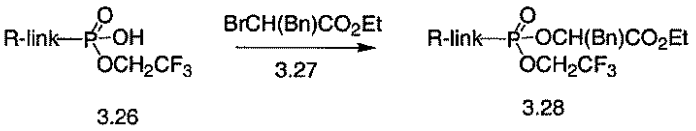
（スキーム３　実施例４）

【０４２０】

【化１７４】



スキーム3実施例5



スキーム４は、両方のエステル置換基がカルボアルコキシ基を組み込んでいるホスホネートジエステルの調製方法を例示する。

【０４２１】

化合物は、直接または間接的にホスホン酸　１．６から調製される。１つの実施形態において、ホスホン酸を、スキーム１～３に以前に記載した条件を用いて（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは類似の試薬を用いるカップリング反応）、または、Ｍｏｉｔｓｕｎｏｂｕ反応の条件下にて、ヒドロキシエステル　４．２とカップリングさせて、ジエステル生成物４．３を生じ、ここで、エステル置換基は同一である。

【０４２２】

この方法は、スキーム４，実施例１に例示される。この手順において、ホスホン酸１．６を３モル当量の乳酸ブチル４．５と、Ａｌｄｒｉｔｈｉｏｌ－２およびトリフェニルホスフィンの存在下で、ピリジン中、約７０℃にて、反応させて、ジエステル　４．６を生じる。

【０４２３】

乳酸ブチルの代わりに、異なるヒドロキシエステル　４．２を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物　４．３が得られる。

【０４２４】

あるいは、ジエステル　４．３は、ハロエステル　４．１でのホスホン酸１．６のアルキル化により得られる。アルキル化反応は、エステル３．４の調製のためにスキーム３に記載されるように行われる。

【０４２５】

この方法は、スキーム４，実施例２に例示される。この手順において、ホスホン酸１．６を、Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．，１９８７，５９，１０５６に記載されるように、過剰のエチル３－ブロモ－２－メチルプロピオネート　４．７およびジメチルホルムアミド中のジイソプロピルエチルアミンと約８０℃にて反応させて、ジエステル　４．８を生じる。

【０４２６】

プロピオン酸エチル３－ブロモ－２－メチル４．７の代わりに、異なるハロエステル４．１を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物４．３が得られる。

【０４２７】

ジエステル４．３はまた、ヒドロキシエステル４．２でのホスホン酸の活性型誘導体１．７の置換反応により得られる。置換反応は、スキーム３に記載されるように、適切な塩基の存在下、極性溶媒中で行われる。置換反応は、過剰量のヒドロキシエステルの存在下で行い、ジエステル生成物４．３を生じ、ここで、エステル置換基は同一であるか、または、制限量の異なるヒドロキシエステルと連続的に反応させて、エステル置換基の異なるジエステル４．３を生じる。

【０４２８】

この方法は、スキーム４，実施例３および４に例示される。実施例３に示されるように、ホスホリルジクロリド　２．２２は、３モル当量のエチル　３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロピオネート　４．９と、炭酸カリウムを含有するテトラヒドロフラン中で反応してジエステル生成物４．１０を生じる。

【０４２９】

プロピオン酸エチル３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）４．９の代わりに、異なるヒドロキシエステル４．２を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物４．３が得られる。

【０４３０】

スキーム４，実施例４は、モノエステル生成物４．１２を生じるための、等モル量のホスホリルジクロリド２．２２とエチル２－メチル－３－ヒドロキシプロピオネートとの間の置換反応を示す。反応を、アセトニトリル中、７０℃にて、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で行う。次いで、生成物４．１２を同じ条件下で１モル当量の乳酸エチル４．１３と反応させて、ジエステル生成物４．１４を生じる。

【０４３１】

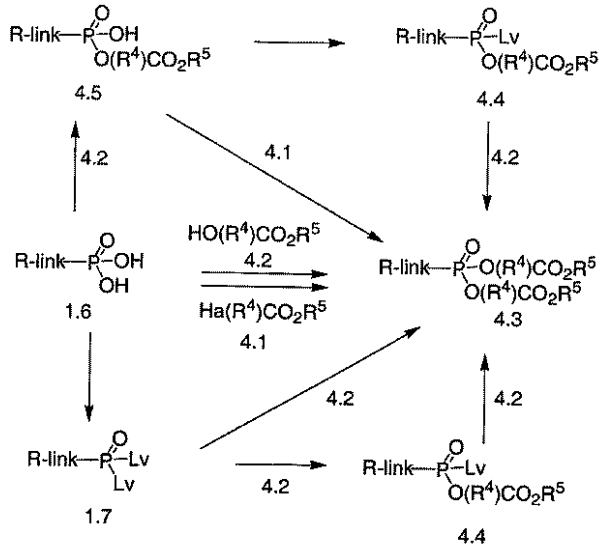
プロピオン酸エチル３－メチル－２－ヒドロキシ４．１１および乳酸エチル４．１３の代わりに、異なるヒドロキシエステル４．２での連続反応を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物４．３が得られる。

【０４３２】

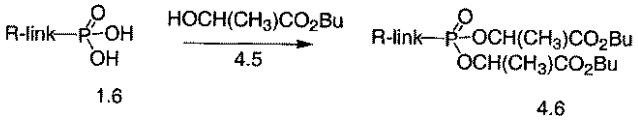
（スキーム４）

【０４３３】

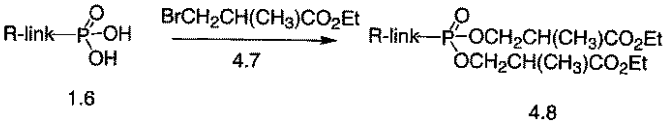
【化１７５】



スキーム4実施例1



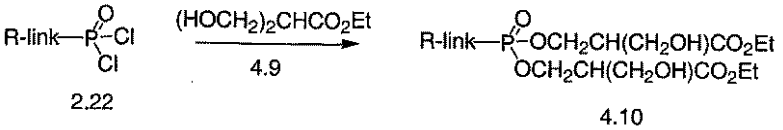
スキーム4実施例2



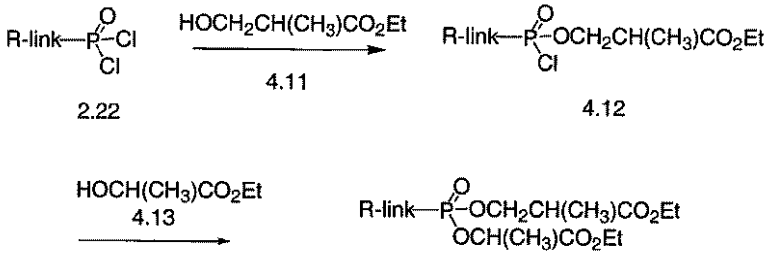
（スキーム４　実施例３）

【０４３４】

【化１７６】



スキーム4実施例4



２，２－ジメチル－２－アミノエチルホスホン酸中間体は、スキーム５の経路に従って調製され得る。２－メチル－２－プロパンスルフィンアミドとアセトンの縮合により、スルフィニルイミン１１（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９９，６４，１２）を生じる。ジメチルメチルホスホネートリチウムの１１への添加により、１２を得る。１２の酸性メタノール溶解によりアミン１３を生じる。アミンのＣｂｚ基による保護と、メチル基の除去に

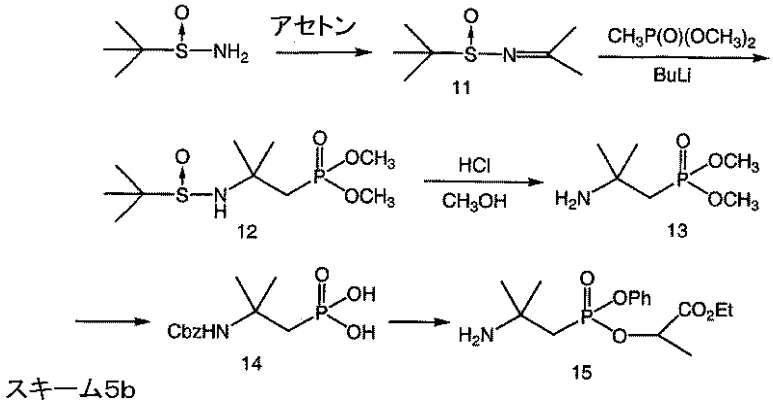
より、ホスホン酸１４を得、これを、以前に報告された方法を用いて、所望の１５（スキーム５ａ）に変換し得る。化合物１４の代替的な合成法がまた、スキーム５ｂに示される。市販の２－アミノ－２－メチル－１－プロパノールを文献の方法（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９２，５７，５８１３；Ｓｙｎ．Ｌｅｔｔ．１９９７，８，８９３）に従って、アジリジン１６に変換し得る。亜リン酸によるアジリジンの開環により１７を生じる（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．１９８０，２１，１６２３）。１７の再保護により１４を得る。

【０４３５】

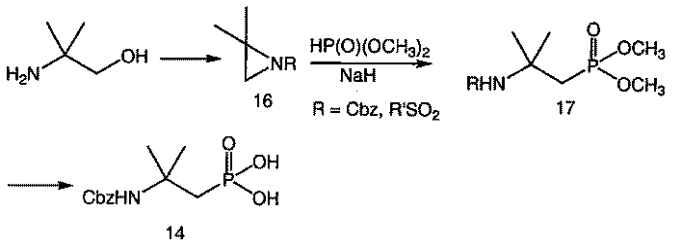
（スキーム５ａ）

【０４３６】

【化１７７】



スキーム5b



（ＨＩＶインテグラーゼインヒビター化合物の生物学的活性）

本発明の代表的な化合物を、抗ＨＩＶアッセイを含む方法により生物学的活性について試験し、ＨＩＶインテグラーゼの鎖転移触媒作用および細胞毒性を測定した。Ｗｏｌｆｅら、Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．（１９９６）７０：１４２４－１４３２；Ｈａｚｕｄａら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．（１９９４）２２：１１２１－２２；Ｈａｚｕｄａら、Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．（１９９７）７１：７００５－７０１１；Ｈａｚｕｄａら、Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（１９９７）１５：１７－２４；およびＨａｚｕｄａら、Ｓｃｉｅｎｃｅ（２０００）２８７：６４６－６５０を参照のこと。本発明の抗ウイルス活性は、当該分野で周知の薬理学的モデルを用いて決定され得る。本発明の化合物の多くは、ＨＩＶ逆転写ＤＮＡの挿入の阻害を示すが、ＨＩＶの複製または増幅が影響を受ける、他の作用機構が存在し得る。本発明の化合物は、ＨＩＶインテグラーゼまたはＨＩＶ感染、ＡＩＤＳまたはＡＲＣに関連する他の酵素の阻害を介して活性化され得る。さらに、本発明の化合物は、他のウイルス性疾患に対しても有意な活性を有し得る。従って、実施例ｘ～ｙにおいて実施された特定のアッセイは、特定の作用機構に本発明を限定する意味はない。

【０４３７】

（薬学的処方物および投与経路）

本発明の化合物は、一般的な慣習に従って選択される、従来のキャリアおよび賦形剤と共に処方され得る。錠剤は、賦形剤、滑沢剤、充填剤、結合剤などを含む。水性処方物は、滅菌形態で調製され、経口投与以外の送達が意図される場合、一般に等張である。処方物は、必要に応じて、「Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘ

ｃｉｐｉｅｎｔｓ」（１９８６）に示されるような賦形剤を含み、アスコルビン酸および他の抗酸化剤、キレート化剤（例えば、ＥＤＴＡ）、炭水化物（例えば、デキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸）などを含む。

【０４３８】

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な塩（本明細書中で以後、正確には活性成分と呼ぶ）は、処置される状態に適切な任意の経路により投与され得、適切な経路としては、経口、直腸、鼻腔、局所（眼、頬および舌下を含む）、膣および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、くも膜下および硬膜外を含む）が挙げられる。好ましい投与経路は、例えば、レシピエントの状態によって変化し得る。

【０４３９】

活性成分が単独で投与することは可能であるが、好ましくは、薬学的処方物として存在する。本発明の処方物は、獣医およびヒトの両方の用途において、上に規定したような少なくとも１つの活性成分を、１種以上の薬学的に受容可能なキャリア、そして、必要に応じて、他の治療成分と共に含む。キャリアは、処方物の他の成分と適合性であり、レシピエントに対して有害でないという意味で「受容可能」でなければならない。

【０４４０】

処方物は、経口、直腸、鼻腔、局所（頬および舌下を含む）、膣または非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、くも膜下および硬膜外を含む）投与に適するものが挙げられる。処方物は、簡便に、単位投薬形態で存在し得、薬剤学の分野で周知の任意の方法により調製され得る。このような方法としては、活性成分を１種以上の補助成分から構成されるキャリアと会合させる工程を包含する。一般に、処方物は、活性成分を均一におよび緊密に、液体キャリアまたは微細に分割された固体キャリアあるいはその両方と会合させることによって調製され、次いで、必要な場合、製品に成形される。

【０４４１】

経口投与に適切な本発明の処方物は、所定の量の活性成分を含有するカプセル、カプレットまたは錠剤のような；散剤もしくは顆粒剤のような；溶液または水性液体もしくは非水性液体中の分散剤のような；あるいは、水中油液体エマルジョンまたは油中水液体エマルジョンのような別個の単位として存在し得る。活性成分はまた、ボーラス、舌剤またはペーストとして存在し得る。

【０４４２】

錠剤は、必要に応じて、１種またはそれ以上の補助成分と共に、圧縮または成形することにより、製造され得る。圧縮した錠剤は、適当な機械にて、自由流動形態の活性成分（例えば、粉末または顆粒であって、これは、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤または分散剤と混合される）を圧縮することにより、調製され得る。成形した錠剤は、適当な機械において、粉末化した活性成分および適当なキャリア（これは、不活性液状希釈剤で湿潤されている）の混合物を成形することにより、製造され得る。これらの錠剤は、必要に応じて、被覆または刻印され得、また、必要に応じて、そこから活性成分ゆっくりとまたは制御して放出するように処方される。

【０４４３】

眼または他の外部組織（例えば、口および皮膚）の感染には、これらの処方物は、好ましくは、局所軟膏またはクリームとして適用され、これは、この活性成分を、例えば、０．０７５～２０重量％（０．１重量％を段階的に加えた０．１％と２０％との間の範囲（例えば、０．６重量％、０．７重量％など））、好ましくは、０．２～１５重量％、最も好ましくは、０．５～１０重量％の量で、含有する。軟膏で処方するとき、これらの活性成分は、パラフィン基剤または水混和性軟膏基剤のいずれかで、使用され得る。あるいは、これらの活性成分は、水中油形クリーム基剤を有するクリームで、処方され得る。

【０４４４】

所望される場合、このクリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも３０重量％の多価アルコール（すなわち、２個またはそれ以上の水酸基を有するアルコール（例えば、プロピ

レングリコール、ブタン１，３－ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール（ＰＥＧ　４００を含めて）およびそれらの混合物））が挙げられ得る。これらの局所処方物は、望ましくは、皮膚または他の患部を通る活性成分の吸収または浸透を高める化合物を含有し得る。このような皮膚浸透性向上剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連アナログが挙げられる。

【０４４５】

本発明のエマルジョンの油相は、公知の様式で、公知の成分から構成され得る。この相は、単に、乳化剤（これは、それ以外にも、排出促進剤として知られている）を含有し得るのに対して、それは、望ましくは、少なくとも１種の乳化剤と、脂肪またはオイルまたは脂肪およびオイルの両方との混合物を含有する。好ましくは、親油性乳化剤（これは、安定剤として作用する）と共に、親水性乳化剤が含有される。オイルおよび脂肪の両方を含有させることもまた、好ましい。これらの乳化剤は、安定剤と共にまたはそれなしで、一緒に、いわゆる乳化ワックスを構成し、このワックスは、このオイルおよび脂肪と共に、いわゆる乳化軟膏基剤を構成し、これは、これらのクリーム処方物の油性分散相を形成する。

【０４４６】

本発明の製剤で使用するのに適当な排出促進剤および乳濁液安定剤には、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）６０、Ｓｐａｎ（登録商標）８０、セチルステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレートおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【０４４７】

この製剤に適当なオイルまたは脂肪の選択は、所望の外観特性を達成することに基づいている。このクリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れを避けるのに適当な堅牢性を備えた非油性で非汚染性かつ洗浄可能な製品であるべきである。直鎖または分枝鎖の一塩基または二塩基得るキルエステル（例えば、ジ－イソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸２－エチルヘキシル、またはＣｒｏｄａｍｏｌ　ＣＡＰとして知られている分枝鎖エステルのブレンド）が使用され得、最後の３個は、好ましいエステルである。これらは、所望の特性に依存して、単独で使用され得るか、または併用され得る。あるいは、融点が高い脂質（例えば、白色軟質パラフィンおよび／または液状パラフィンまたは他の鉱油）は、使用される。

【０４４８】

眼に局所投与するのに適切な処方物には、また、点眼剤が挙げられ、ここで、その活性成分は、適切なキャリア（特に、活性成分の水性溶媒）に溶解または懸濁される。この活性成分は、好ましくは、このような処方物中にて、０．５～２０重量％、有利には、０．５～１０重量％、特に、約１．５重量％の濃度で、存在している。

【０４４９】

口に局所投与するのに適切な処方物には、薬用ドロップ（これは、味付け基剤（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に活性成分を含有する）；香錠（これは、不活性基剤（例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア）中に活性成分を含有する）およびうがい薬（これは、適切な液体キャリア中に活性成分を含有する）が挙げられる。

【０４５０】

直腸投与用の処方物は、適切な基剤（これは、例えば、ココアバターまたはサリチレートを含有する）を用いて、坐剤として提供され得る。

【０４５１】

肺内投与または鼻内投与するのに適切な処方物は、例えば、０．１～５００ミクロン（例えば、０．５、１、３０、３５ミクロンなど）の範囲の粒径を有し、これは、鼻孔を通って急速に吸入することにより、または肺胞嚢に達するように口を通って吸入することに

より、投与される。例えば、点鼻スプレーまたは点鼻剤として投与されるのに適切な、キャリアが液体である処方物には、この活性成分の水性または油性溶液が挙げられる。エアロゾルまたは無水粉末投与するのに適切な処方物は、通常の方法に従って調製され得、そして他の治療剤（例えば、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ肺炎の処置のためのペンタミジン）と共に、送達され得る。

【０４５２】

膣内投与に適切な処方物には、また、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡剤または噴霧処方物が挙げられ、これらは、この活性成分に加えて、当該技術分野で公知の適切なキャリアを含有する。

【０４５３】

非経口投与するのに適切な処方物には、水性および非水性の無菌注射溶液が挙げられ、これらは、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤および溶質（これは、この処方物を対象とするレシピエントの血液と等張性にする）；および水性および非水性無菌懸濁液（これは、懸濁剤および増粘剤を含み得る）を含有し得る。これらの処方物は、単一用量または複数用量の容器（例えば、密封したアンプルおよびバイアル）で提供され、そして凍結乾燥状態で保存され、これは、使用直前に、無菌液状キャリア（例えば、注射用の水）を加えることだけが必要である。即席注射溶液および懸濁液は、先に記述した種類の無菌粉末、顆粒および錠剤から調製される。好ましい単位剤形には、本明細書中で先に引用したように、毎日用量または単位毎日副用量の活性成分またはそれらの適切な一部を含有するものがある。

【０４５４】

上で特に言及した成分に加えて、本発明の処方物は、当該種類の処方物に関して当該技術分野で通常の他の薬剤を含有し得、例えば、経口投与するのに適切なものは、香味料を含有し得ることが理解できるはずである。

【０４５５】

本発明は、さらに、獣医学用組成物を提供し、この組成物は、その獣医学用キャリアと共に、上で定義した少なくとも１種の活性成分を含有する。獣医学キャリアとは、この組成物を投与する目的に有用な物質であり、これは、固形、液状または気体物質であり、それ以外は、獣医学分野で不活性または受容可能であり、この活性成分と相溶性である。これらの獣医学組成物は、経口的、非経口的、または任意の他の望ましい経路により、投与され得る。

【０４５６】

本発明の化合物は、活性成分として本発明の１種またはそれ以上の化合物を含有する徐放薬学的処方物（「徐放処方物」）を提供するのに使用され、ここで、この活性成分の放出は、少ない頻度の投薬を可能にするかまたは所定活性成分の薬物動態または毒性プロフィールを向上させるように、制御され調節される。別個の単位が本発明の１種以上の化合物を含む経口投与に適合された徐放処方物は、従来の方法に従って調製され得る。徐放処方物は、種々の抗細菌感染（特に、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ、ヘルペスウイルス（ＣＭＶ、ＨＳＶ１、ＨＳＶ２、ＶＺＶなど）、レトロウイルス、アデノウイルスなどにより生じるヒト細菌、ヒト寄生生物またはヒトウイルス感染）の処置または緩和のために使用され得る。徐放処方物は、ＨＩＶ感染および関連症状（例えば、結核、マラリア、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ肺炎、ＣＭＶ網膜炎、ＡＩＤＳ、ＡＩＤＳ関連症候群（ＡＲＣ）および進行性汎リンパデオパシー（ＰＧＬ）ならびにＡＩＤＳ関連神経障害性状態（例えば、多発性硬化症）および熱帯性痙攣性不全対麻痺症）を処置するために使用され得る。本発明に従う徐放処方物で処置され得る他のヒトレトロウイルス感染としては、ヒトＴ細胞リンパ向性ウイルス（ＨＴＬＶ）－ＩおよびＩＶおよびＨＩＶ－２の感染が挙げられる。本発明は、従って、上記のヒトもしくは家畜の状態または細菌感染の処置または予防における用途のための薬学的処方物を提供する。

【０４５７】

（併用療法）

本発明の化合物は、上記の感染または状態の処置もしくは予防のために、他の治療剤と組み合わせて用いられ得る。このようなさらなる治療剤の例としては、ウイルス、寄生生物もしくは細菌の感染または、関連症状の処置もしくは予防、あるいは、腫瘍もしくは関連症状の処置のために有効な薬剤が挙げられ、以下が挙げられる：３’－アジド－３’－デオキシチミジン（ジドブジン，ＡＺＴ）、２’－デオキシ－３’－チアシチジン（３ＴＣ）、２’，３’－ジデオキシ－２’，３’－ジデヒドロアデノシン（Ｄ４Ａ）、２’，３’－ジデオキシ－２’，３’－ジデヒドロチミジン（Ｄ４Ｔ）、カルボビル（炭素環式２’，３’－ジデオキシ－２’，３’－ジデヒドログアノシン）、３’－アジド－２’，３’－ジデオキシウリジン、５－フルオロチミジン、（Ｅ）－５－（２－ブロモビニル）－２’－デオキシウリジン（ＢＶＤＵ）、２－クロロデオキシアデノシン、２－デオキシコホルマイシン，５－フルオロウラシル、５－フルオロウリジン，５－フルオロ－２’－デオキシウリジン、５－トリフルオロメチル－２’－デオキシウリジン、６－アザウリジン、５－フルオロオロン酸，メトトレキセート、トリアセチルウリジン、１－（２’－デオキシ－２’－フルオロ－１－（３－アラビノシル）－５－ヨーフォシチジン（ＦＩＡＣ）、テトラヒドロ－イミダゾ（４，５，１－ｊｋ）－（１，４）－ベンゾジアゼピン－２（１Ｈ）－チオン（ＴＩＢＯ）、２’－ノル－サイクリックＧＭＰ、６－メトキシプリンアラビノシド（ａｒａ－Ｍ），６－メトキシプリンアラビノシド２’－Ｏ－バレル酸、シトシンアラビノシド（ａｒａ－Ｃ）、２’，３’－ジデオキシヌクレオシド（例えば、２’，３’－ジデオキシシチジン（ｄｄＣ）、２’，３’－ジデオキシアデノシン（ｄｄＡ）および２’，３’－ジデオキシイノシン（ｄｄＩ）、非環式ヌクレオシド（例えば、アシクロビル、ペンシクロビル、ファムシクロビル、ガンシクロビル、ＨＰＭＰＣ、ＰＭＥＡ、ＰＭＥＧ、ＰＭＰＡ、ＰＭＰＤＡＰ、ＦＰＭＰＡ、ＨＰＭＰＡ、ＨＰＭＰＤＡＰ、（２Ｒ，５Ｒ）－９→テトラヒドロ－５－（ホスホノメトキシ）－２－フラニルアデニン、（２Ｒ，５Ｒ）－１→テトラヒドロ－５－（ホスホノメトキシ）－２－フラニルチミン、他の抗ウイルス剤（リバビリン（アデニンアラビノシド）、２－チオ－６－アザウリジン、ツベルシジン、アウリントリカルボン酸，３－デアザネオプラノシン、ネオプラノシン、リマンチジン、アダマンチン、およびフォスカーネット（ホスホノヨウ酸トリゾジウムを含む）、抗細菌剤（殺菌性フルオロキノロン（シプロフロキサシン、ペフロキサシンなど）、アミノグリコシド系殺菌性抗生物質（ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、アミカシンなど）、β－ラクタマーゼインヒビター（セファロスポリン、ペニシリンなど）、他の抗細菌剤（テトラサイクリン、イソニアジド、リファンピン、セファペラゾン、クラリスロマイシンおよびアジスロマイシンを含む）、抗寄生生物剤または抗真菌剤（ペンタミジン（１，５－ビス（４’－アミノフェノキシ）ペンタン）、９－デアザ－イノシン、スルファメタキサゾール、スルファジアジン、キナピラミン、キニン、フルコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、アムホテリシンＢ、５－フルオロシトシン、クロトリマゾール、ヘキサデシルホスホコリンおよびナイスタチンを含む）、腎排泄インヒビター（例えばプロベニシド）、ヌクレオシド輸送インヒビター（例えば、ジピリダモール、ジラゼプおよびニトロベンジルチオイノシン）、免疫調整剤（例えば、ＦＫ５０６、シクロスポリンＡ、サイモシンα－１）、ＴＮＦおよびＴＧＦ－βを含むサイトカイン、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－βおよびＩＦＮ－γを含むインターフェロン、種々のインターロイキンを含むインターロイキン、マクロファージ／顆粒球コロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦを含む）、サイトカインアンタゴニスト（抗ＴＮＦ抗体、抗インターロイキン抗体、可溶性インターロイキンレセプター、プロテインキナーゼＣインヒビターなどを含む）。

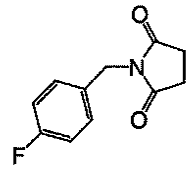
【実施例】

【０４５８】

（実施例１　Ｎ－４－フルオロベンジル－スクシンイミド　１）

【０４５９】

【化１７８】



1

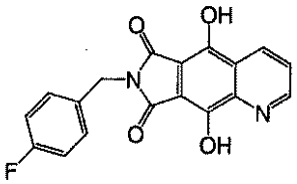
新しい炭酸カリウム粉末K_2CO_3（３１ｇ，２２５ｍｍｏｌ））を、乾燥管、コンデンサーおよび機械式スターラーを備え付けられた三つ首フラスコ中の乾燥アセトン（２００ｍｌ）に添加した。スクシンイミド（７．４３ｇ，７５ｍｍｏｌ）および４－フルオロベンジルブロミド（１１．２１ｍＬ，９０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１９時間還流し、セライトを通して濾過した。アセトンを真空下で除去し、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そしてまたブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして、濃縮して粗製物を得た。粗生成物シリカゲル上のクロマトグラフ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）に供して、白色固体としてＮ－４－フルオロベンジル－スクシンイミド　１（１３．２２ｇ，８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　７．４（ｄｄ，２Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），４．６（ｓ，１Ｈ），２．７（ｓ，４Ｈ）。

【０４６０】

（実施例２　５，８－ジヒドロキシ－［６，７］－Ｎ－（４－フルオロベンジル）－スクシンイミド－キノリン　２）

【０４６１】

【化１７９】



2

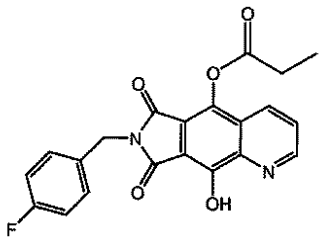
Ｎ－４－フルオロベンジル－スクシンイミド　１（８ｇ，３８．６ｍｍｏｌ）および２，３－ピリジンカルボン酸ジメチルエステル（７．９ｇ，４０．６ｍｍｏｌ）を、機械式スターラーおよびコンデンサーを備えた三つ首フラスコ内の乾燥テトラヒドロフラン（ＴＨＦ，７８ｍＬ）および乾燥メタノール（ＭｅＯＨ，１．１７ｍＬ）中に溶解した。水素化ナトリウム（ＮａＨ，鉱物油中６０％，３．４ｇ，８５ｍｍｏｌ）を４回に分けてゆっくりと添加した。混合物を発泡が止むまで撹拌し、次いで、２４時間還流した。次いで、氷浴中にて、１５分間撹拌しながら、ＨＣｌ（３０ｍＬ，６Ｍ）を混合物に添加した。ジエチルエーテル（１００ｍＬ）を添加した。沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルおよびH_2Oで洗浄し、１００℃にて真空下で乾燥させた。次いで、粗生成物を、１Ｌの還流しているジオキサンから再結晶させ、１００℃にて真空下で乾燥させて、固体５，８－ジヒドロキシ－［６，７］－Ｎ－（４－フルオロベンジル）－スクシンイミド－キノリン　２（８．６ｇ，６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3SOCD_3）δ　９．０５（ｄ，１Ｈ），８．７５（ｄ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，２Ｈ），７．１７（ｔ，２Ｈ），４．７３（ｓ，２　Ｈ）。ｍｐ：２８１．９－２８４．０。

【０４６２】

（実施例３　５－Ｏ－プロピオン酸，８－ヒドロキシ－［６，７］－Ｎ－（４－フルオロベンジル）－スクシンイミド－キノリン　３）

【０４６３】

【化１８０】



3

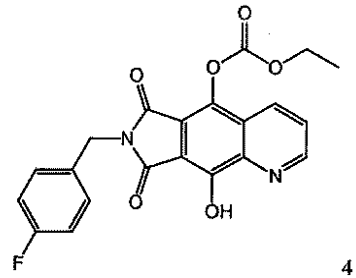
５，８－ジヒドロキシ－［６，７］－Ｎ－（４－フルオロベンジル）－スクシンイミド－キノリン　２をプロパノイルクロリドでアシル化して、５－Ｏ－プロピオネート，８－ヒドロキシ－［６，７］－Ｎ－（４－フルオロベンジル）－スクシンイミド－キノリン　３を得た。

【０４６４】

（実施例４　炭酸エチルエステル７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル　４）

【０４６５】

【化１８１】



4

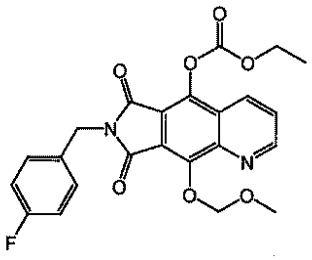
５，８－ジヒドロキシ－［６，７］－Ｎ－（４－フルオロベンジル）－スクシンイミド－キノリン（３００ｍｇ，０．８８７ｍｍｏｌ）　２を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（２０ｍＬ）中に懸濁した。ＮａＯＨの水溶液（０．５６７Ｍ，３．１ｍＬ）をゆっくりと添加して、赤色の溶液を形成し、次いで、これを氷－水浴中で冷却した。エチルクロロホルメート（０．０９３ｍＬ，０．９７５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温にて３０分間撹拌した。ジクロロメタンおよび１Ｎ　ＨＣｌ水溶液を、混合物に分けて添加した。水層をジクロロメタンで２回以上抽出した。合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、そして濃縮した。粗生成物をＥｔＯＡｃから結晶化して、黄色固体として炭酸エチルエステル７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル－４（１３６ｍｇ，３７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　９．０（ｄ，１Ｈ），８．５（ｄ，１Ｈ），７．７（ｄｄ，１Ｈ），７．５（ｔ，２Ｈ），７．４（ｔ，２Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），４．８（ｓ，２Ｈ），４．５（ｑ，２Ｈ），１．５（ｔ，３Ｈ）；ＭＳ：４０９（Ｍ－１）。

【０４６６】

（実施例５　炭酸エチルエステル７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシメトキシ－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル　５）

【０４６７】

【化１８２】



5

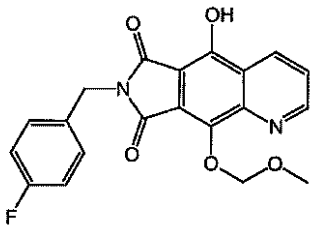
カルボネート（２３．６ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）４をアセトニトリル（２ｍＬ）中に溶解した。クロロメチルメチルエーテル（０．０１３ｍＬ，０．１７ｍｍｏｌ）および$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$（７４ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）を連続して添加した。混合物を室温にて３０分間撹拌し、この時点で、ほとんどの出発物質が消費されたとＴＬＣにより示された。ジクロロメタンを添加し、溶液を１Ｎ　ＨＣｌおよびブラインで洗浄し、乾燥し（$ＭｇＳＯ_{4}$）、そして濃縮した。粗生成物を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーに供して、白色固体として、生成物である炭酸エチルエステル７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシメトキシ－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル５（１８ｍｇ，７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_{3}$）δ　９．１（ｄｄ，１Ｈ），８．５（ｄｄ，１Ｈ），７．７（ｄｄ，１Ｈ），７．４（ｄｄ，２Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），５．９（ｓ，２Ｈ），４．８（ｓ，２Ｈ），４．５（ｑ，２Ｈ），３．７（ｓ，１Ｈ），１．５（ｔ，３Ｈ）。

【０４６８】

（実施例６　７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－ヒドロキシ－９－メトキシメトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン　６）

【０４６９】

【化１８３】



6

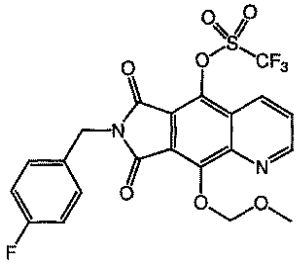
ＴＨＦ（７．６ｍＬ）中のエチルカルボネートメトキシメチルエーテル　５（７０．９ｍｇ，０．１５６ｍｍｏｌ）に、室温にて、水中の$Ｋ_{2}ＣＯ_{3}$（２１５ｍｇ，１．５６ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（３．８ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）の溶液（５ｍＬ）を添加した。黄色の溶液を窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。ＴＨＦの大半を、減圧下、３０～４０℃にて除去し、残った溶液を、ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌおよびブラインで洗浄し、乾燥し（$ＭｇＳＯ_{4}$）、そして濃縮して固体粗生成物（５１ｍｇ，８５％）を得、これを、ジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートして、黄色固体として生成物７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－ヒドロキシ－９－メトキシメトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン６（３４ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_{3}$）δ９．１（ｄｄ，１Ｈ），８．７（ｄｄ，１Ｈ），７．６（ｄｄ，１Ｈ），７．４（ｄｄ，２Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），５．８（ｓ，２Ｈ），４．８（ｓ，２Ｈ），３．７（ｓ，１Ｈ）。ＭＳ：３８３（Ｍ＋１）；３８１（Ｍ－１）。

【０４７０】

（実施例７　トリフルオロ－メタンスルホン酸　７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシメトキシ－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル　７）

【０４７１】

【化１８４】



7

ジクロロメタン（１ｍＬ）中のメトキシメチルエーテル　６（１３．７ｍｇ，０．０３６ｍｍｏｌ）に、－７８℃にて、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０１９ｍＬ，０．１ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．０１２ｍＬ，０．０５４ｍｍｏｌ）を連続して添加した。溶液を、同じ温度にて３０分間撹拌し、ジクロロメタンで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、そして濃縮した。混合物を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲル状のクロマトグラフィーに供して、生成物トリフルオロ－メタンスルホン酸　７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシメトキシ－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル７（６ｍｇ，３３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　９．１（ｄｄ，１Ｈ），８．５（ｄｄ，１Ｈ），７．８（ｄｄ，１Ｈ），７．５（ｄｄ，２Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），５．９（ｓ，２Ｈ），４．９（ｓ，２Ｈ），３．７（ｓ，１Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　７２．８。

【０４７２】

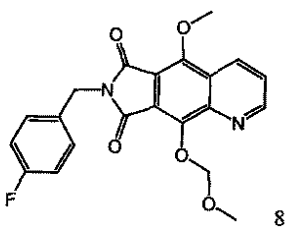
反応を繰り返し、モノフェノール　６（０．０４４４ｇ，０．１１６ｍｍｏｌ）を２ｍＬ　乾燥ジクロロメタン中に溶解した。これに、ジイソプロピルエチルアミン（０．０６ｍＬ，０．３４８ｍｍｏｌ）を添加した。－７８℃まで冷却した後、無水トリフル酸（ｔｒｉｆｌｉｃ）（０．０２９ｍＬ，０．３４２ｍｍｏｌ）を添加し、同じ温度にて３０分間撹拌した。次いで、反応がＴＬＣにより完了し、ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、そして有機物を濃縮して、生成物であるトリフルオロ－メタンスルホン酸　７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシメトキシ－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル７（０．０６ｇ，０．１１６ｍｍｏＬ，１００％）を得、これを、次の反応の粗製物として使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　９．１５（ｄｄ，１Ｈ），８．４６（ｄ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，１Ｈ），７．０１（ｔ，２Ｈ），５．９２（ｓ，２Ｈ），４．８７（ｓ，２Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ：５３７（Ｍ＋Ｎａ）。

【０４７３】

（実施例８　７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－メトキシ－９－メトキシメトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン　８）

【０４７４】

【化１８５】



8

メトキシメチルエーテル　６（０．０２ｇ，０．０５２ｍｍｏｌ）を、０℃にて２ｍＬ乾燥ジクロロメタン中に溶解した。ジエチルエーテル中の過剰量のジアゾメタン溶液を添加した。約２０分後、全ての出発物質６を消費した。混合物を真空下で濃縮して、粗製

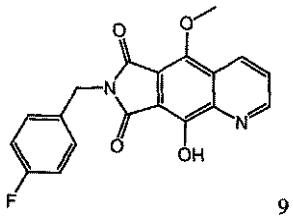
７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－メトキシ－９－メトキシメトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン８（０．０２２３ｇ，０．０５２７ｍｍｏｌ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．１（ｄｄ，１Ｈ），８．７（ｄｄ，１Ｈ），７．６（ｄｄ，１Ｈ），７．５（ｔ，２Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），５．８（ｓ，２Ｈ），４．８（ｓ，２Ｈ），４．４（ｓ，３Ｈ），３．７（ｓ，３Ｈ）。ＭＳ：３９７（Ｍ＋１）；４１９（Ｍ＋２３）。

【０４７５】

（実施例９　７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－メトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン　９）

【０４７６】

【化１８６】



9

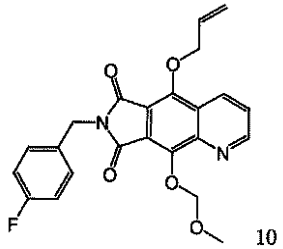
粗製ジエーテル　８（０．０２２３ｇ，０．０５２７ｍｍｏｌ）を、１ｍＬ　ジクロロメタン中に溶解した。１０当量のトリフルオロ酢酸を添加した。混合物を室温にて４５分間撹拌した。反応混合物を濃縮して、トルエンと共沸し（×２）、粗製７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－メトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン９を得て、これを、８ｍＬの１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、濾過して９（２工程について、０．０１６１ｇ，０．０４５６ｍｍｏＬ，８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．７（ｄ，１Ｈ），７．７（ｄ，１Ｈ），７．５（ｍ，２Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），４．８（ｓ，２Ｈ），４．４（ｓ，３Ｈ）。ＭＳ：３５３（Ｍ＋１）。

【０４７７】

（実施例１０　５－アリールオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシメトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン　１０）

【０４７８】

【化１８７】



10

メトキシメチルエーテル　６（０．０１７２ｇ，０．０４５ｍｍｏｌ）を、１．５ｍＬ乾燥ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中に溶解した。Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$粉末（０．０１８６ｇ，０．１３５ｍｍｏｌ）を添加し、その後、アリルブロミド（０．００７７ｍＬ，０．０９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温にて一晩撹拌し、次いで、１００ｍＬの酢酸エチルで希釈し、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液で洗浄し、乾燥して（ＭｇＳＯ$_{4}$）、濃縮して、粗製物１０を得た。粗生成物１０を、酢酸エチルおよびヘキサンで溶離するクロマトグラフィーに供し、白色固体アリルメトキシメチルジエーテル　１０：（０．００６３ｇ，３３％）を得た。

【０４７９】

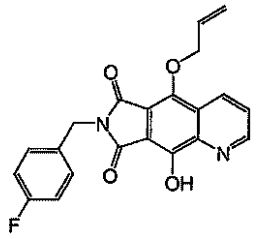
【化１８８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.8 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 6.1 (m, 1H), 5.8 (s, 2H), 5.5 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.1 (d, 2H), 4.8 (s, 2H). MS: 423 (M+1); 445 (M+23).

（実施例１１　５－アリールオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン　１１）

【０４８０】

【化１８９】



11

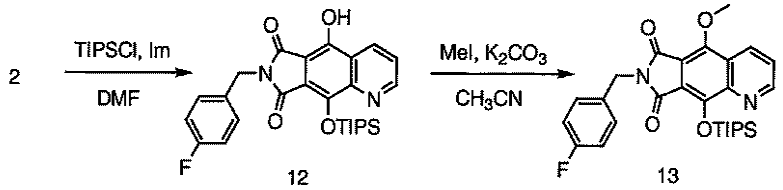
５－アリールオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシメトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン１０を１ｍＬ　ジクロロメタン中に溶解した。１０当量のトリフルオロ酢酸を添加し、混合物を室温で撹拌した。１時間後、もう１０当量のトリフルオロ酢酸を添加した。次いで、混合物を一晩撹拌し、真空下で濃縮し、トルエンと共沸し（２×）、粗製物１１を得、これを、２ｍＬの１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、アリルエーテル　１１（０．００２５ｇ，０．００６６ｍｍｏＬ，４４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０（ｓ，１Ｈ），８．７（ｄ，１Ｈ），７．７（ｍ，１Ｈ），７．５（ｍ，２Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），６．１（ｍ，１Ｈ），５．４（ｄ，１Ｈ），５．３（ｄ，１Ｈ），５．１（ｄ，２Ｈ），４．８（ｓ，２Ｈ）。ＭＳ：３７９（Ｍ＋１）。

【０４８１】

（実施例１２　７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－ヒドロキシ－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン　１２）

【０４８２】

【化１９０】



３１ｍＬのＤＭＦ中の７－（４－フルオロ－ベンジル）－５，９－ジヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン２（１．０３９ｇ，３．０７ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下で１．５日間にわたって、イミダゾール（３１４ｍｇ，４．６２ｍｍｏｌ）およびトリイソプロピルシリルクロリド（ＴＩＰＳＣＬ，０．７２３ｍＬ，３．３８ｍｍｏｌ）と共に撹拌し、この時点で、大半の出発物質が、一特異的なモノＴＩＰＳ（トリイソプロピルシリル）保護化合物に変換された。反応中に残った固体ビスフェノールを濾過し、そして、再利用した。母液を乾燥させ、残渣をＥｔＯＡ中に再懸濁した。有機層を水で洗浄し、乾燥させた。得られた固体１２を次の工程に進めた。ＥＩ　ＭＳ（ｎｚ／ｚ）４９５．６［ＭＨ］，５１７．４［Ｍ＋Ｎａ］。

【０４８３】

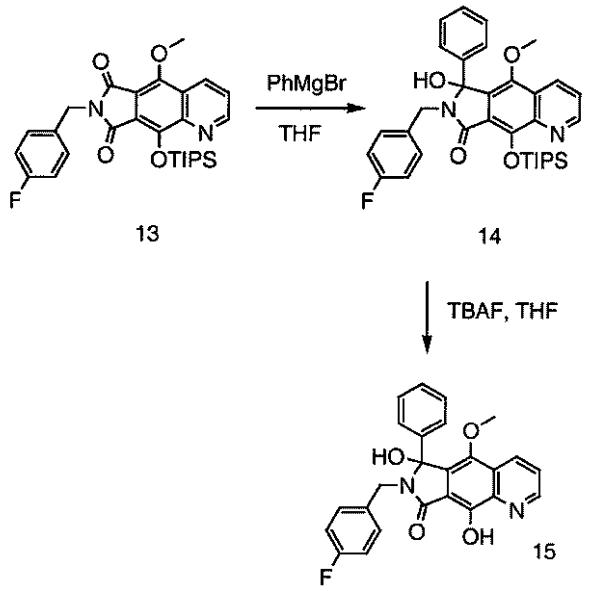
（実施例１３　７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－メトキシ－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン　１３）

モノシリル化反応からの１２の混合物を、無水アセトニトリル中、４０℃にてＫ$_2$ＣＯ

$_3$（１．６４ｇ，１１．８ｍｍｏｌ）およびメチルヨージド（４．２ｇ，２９．６ｍｍｏｌ）と共に５時間加熱した。H_2OおよびＥｔＯＡｃの添加により反応混合物を開始した。有機層をH_2Oで洗浄し、溶媒を真空下で除去した。残渣を、１０％　ＥｔＯＡｃ－Ｈｅｘの勾配を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体として生成物１３を溶出した（２工程について７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１．１３（ｄ，１８Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），１．５３（六重項，３Ｈ，Ｊ＝７Ｈｚ），４．２９（ｓ，３Ｈ），４．８４（ｓ，２Ｈ），７．００（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．４８（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝５，８Ｈｚ），７．５８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４，８Ｈｚ），８．６５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２，８Ｈｚ），８．９３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２，４Ｈｚ）；ＥＩ　ＭＳ（ｍ／ｚ）５０９．７［MH^+］，５３１．４［Ｍ＋Ｎａ］。

【０４８４】

【化１９１】



【０４８５】

（実施例１４　７－（４－フルオロ－ベンジル）－６－ヒドロキシ－５－メトキシ－６－フェニル－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　１４）

０．３５ｍＬの乾燥ＴＨＦ中の１３（３６ｍｇ，０．０７１ｍｍｏｌ）の混合物を０℃まで冷却した。エーテル中のフェニルマグネシウムブロミドの３Ｍ溶液（０．０７８ｍｍｏｌ）の２６のゲルアリコートを混合物に添加し、反応を室温まで温めさせた。反応を３０分で開始させ、この時点で、反応が完了したことをＴＬＣが示した。

【０４８６】

混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。生成物１４を２０％　ＥｔＯＡｃ－Ｈｅｘ溶媒系を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、固体として３３ｍｇ（８０％）の生成物を得た。

【０４８７】

【化１９２】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (s, 18H), 1.52-1.68 (m, 3H), 2.95 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.08 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 4.77 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 6.85 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.19- 7.25 (m, 2H), 7.25- 7.35 (m, 3H), 7.39- 7.49 (m, 3H), 8.26 (d, 1H, *J*= 8 Hz), 8.84 (br d, 1H, *J*= 4 Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ -76.2, 60.7; EI MS (*m/z*) 587.5 [MH^+], 609.4 [M+Na].

（実施例１５　７－（４－フルオロ－ベンジル）－６，９－ジヒドロキシ－５－メトキシ－６－フェニル－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　１５）

ＴＨＦ（０．４６ｍＬ）中の１４およびフッ化テトラブチルアンモニウム（５０μＬ、０．０５０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2雰囲気下、室温にて２時間撹拌し、この時点で、反応が完了したことが、ＬＣＭＳ分析により示された。有機溶媒を真空下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ中に懸濁下、有機層を水で洗浄し、乾燥させた。固体をヘキサンで洗浄し、乾燥させて、１５ｍｇ（７６％）の生成物１５を淡橙色の固体として得た。

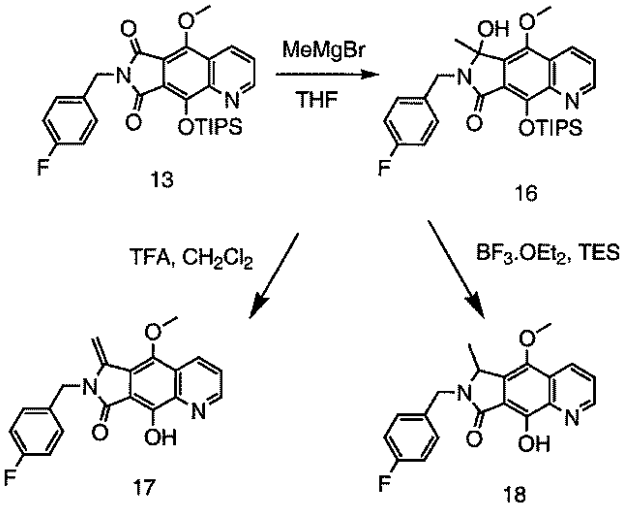
【０４８８】

【化１９３】

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.54 (s, 3H), 4.36 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 4.48 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 6.84 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.17- 7.23 (m, 2H), 7.24- 7.26 (m, 3H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H, *J*= 4, 9 Hz), 8.44 (d, 1H, *J*= 9 Hz), 8.89 (d, 1H, *J*= 3 Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 58.5; EI MS (*m/z*) 431.2 [MH^+], 453.2 [M+Na].

【０４８９】

【化１９４】



（実施例１６　７－（４－フルオロ－ベンジル）－６－ヒドロキシ－５－メトキシ－６－メチル－９－トリイソプロピルシランイルオキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　１６）

窒素雰囲気下、１３の溶液（９０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）を０．８８５ｍＬの乾燥ＴＨＥ中に溶解した。エーテル中の３Ｍ　メチルマグネシウムブロミドの溶液（７１μＬ，０．２１３ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を、周囲温度にて２時間撹拌させ、この時点で、出発物質が完全に消費されたことをＴＬＣが示した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、飽和NH_4Clで洗浄した。有機層を真空下で１ｍＬまで減少させ、冷却して、生成物１６を得、溶媒から結晶化した（９２ｍｇ，９９％）。

【０４９０】

【化１９５】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (d, 18H, *J*= 8 Hz), 1.55 (septet, 3H, *J*= 8 Hz), 1.78 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.72 (ABqt, 2H, *J*= 13 Hz), 6.99 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.38 (dd, 2H, *J*= 6, 9 Hz), 7.52 (dd, 1H, *J*= 4, 9 Hz), 8.42 (dd, 1H, *J*= 2, 8 Hz), 8.87 (dd, 1H, *J*= 2, 4 Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 60.8.

（実施例１７　７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－メトキシ－６－メチレン－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　１７）

３ｍＬのCH_2Cl_2中の１６（１０ｍｇ，０．０１９ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（３０μＬ，０．３８９ｍｍｏｌ）の溶液を、１８時間熟成させた。反応の分析により、出発物質の生成物への完全な変換が示された。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ中に

溶解し、ヘキサンで沈殿させた。母液を除去し、固体残渣をヘキサンで洗浄し、引き続いてＥｔ$_2$Ｏで洗浄して、固体として生成物１７を得た。

【０４９１】

【化１９６】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.04 (d, 1H, *J*= 2 Hz), 5.63 (d, 1H, *J*= 2 Hz), 6.90 (br s, 1H), 7.04 (t, 2H, *J*= 8 Hz), 7.31 (dd, 2H, *J*= 5, 8 Hz), 7.71 (dd, 1H, *J*= 4, 8 Hz), 8.64 (dd, 1H, *J*= 2, 9 Hz), 9.11 (d, 1H, *J*= 3 Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 62.1; EI MS (*m/z*) 351.5 [MH^+], 383.3 [M+Na].

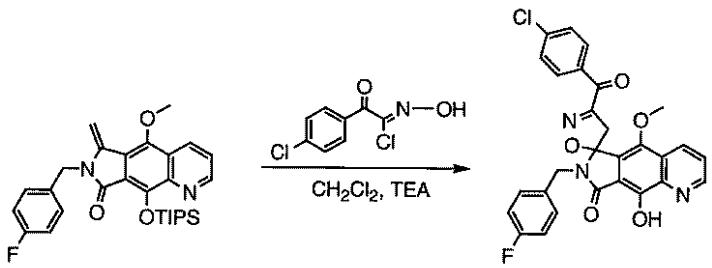
（実施例１８　７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－メトキシ－６－メチル－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　１８）

１．４ｍＬの乾燥ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の１６（５２ｍｇ，０．０９９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下、ＢＦＳ$_3$－ＯＥｔ$_2$（４９μＬ，０．３９７ｍｍｏｌ）を添加し、その後、トリエチルシラン（６３μＬ，０．３９７ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を、周囲温度にて１日撹拌させ、この時点で、出発物質が所望の生成物に完全に変換されたことをＬＣＭＳが示した。溶媒を除去することによって反応を開始し、残渣をＥｔＯＡ中に溶解した。有機層を水で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を１ｍＬのＥｔＯＡｃ中に溶解し、ヘキサンを追加してトリチュレートし、生成物１８を得た。

【０４９２】

【化１９７】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 (d, 3H, *J*= 7 Hz), 3.93 (s, 3H), 4.28 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 4.65 (q, 1H, *J*= 7 Hz), 5.25 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 7.06 (t, 2H, *J*= 8 Hz), 7.32 (dd, 2H, *J*= 6, 8 Hz), 7.67 (dd, 1H, *J*= 4, 8 Hz), 8.59 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H, *J*= 8 Hz), 9.11 (br s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 16.9, 42.8, 54.5, 61.9, 113.9, 115.7, 116.0, 122.7, 126.6, 129.8, 129.9, 130.8, 132.1, 133.1, 136.7, 142.4, 147.8, 148.3, 162.3 (d, *J*= 245 Hz), 168.1; ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 62.5; EI MS (*m/z*) 353.5 [MH^+], 385.4 [M+Na].



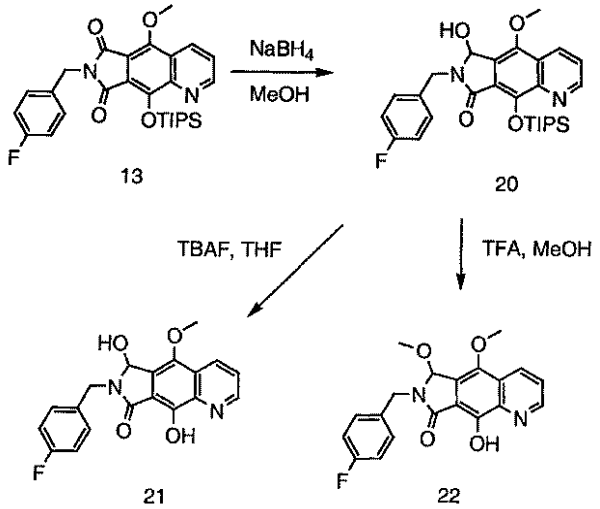
（実施例１９　イソオキサゾール　１９）

１７の環外オレフィンを環付加反応に利用し得る。窒素雰囲気下、ＴＩＰＳ保護アナログ１７ａ（１７ｍｇ，０．０３３ｍｍｏｌ）を０．１７ｍＬの乾燥ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中に懸濁した。この溶液に、４－クロロフェニルグリオキシル－Ｏ－ヒドロキシアミルクロリド（７．３ｍｇ，０．０３４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（４．７μＬ，０．０３４ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を、室温にて１２時間撹拌した。ＥｔＯＡｃで溶液を希釈して反応を開始し、有機層を水で洗浄した。有機層を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ中に溶解し、ヘキサンで希釈した。溶液を濾過し、そして、母液を乾燥させて、１８ｍｇ（１００％）の生成物１９を白色固体として得た。

【０４９３】

【化１９８】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.31 (d, 1H, *J*= 19 Hz), 3.94 (s, 3H), 4.01 (d, 1H, *J*= 19 Hz), 4.36 (d, 1H, *J*= 16 Hz), 4.96 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 6.95 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.29 (dd, 2H, *J*= 5, 9 Hz), 7.55 (d, 2H, *J*= 9 Hz), 7.65 (dd, 1H, *J*= 4, 8 Hz), 8.29 (d, 2H, *J*= 9 Hz), 8.45 (dd, 1H, *J*= 2, 9 Hz), 8.99 (dd, 1H, *J*= 2, 4 Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 62.8; EI MS (*m/z*) 532.6 [MH^+].



（実施例２０　７－（４－フルオロ－ベンジル）－６，９－ジヒドロキシ－５－メトキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　２０）

窒素雰囲気下、乾燥ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2の１：１溶液１４ｍＬ中の１３（０．６９９ｇ，１．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ホウ化水素ナトリウム（$NaBH_4$，１５６ｍｇ，４．１３ｍｍｏｌ）を添加した。５時間後に反応混合物を乾燥させ、残渣をシリカカラムにロードした。生成物を１０％　ＥｔＯＡｃ－Ｈｅｘで溶離し、生成物２０を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１．１０（ｄ，９Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），１．１６（ｄ，９Ｈ，Ｊ＝７Ｈｚ），１．５２（六重項，

【０４９４】

【化１９９】

3H, *J*= 8 Hz), 3.72 (d, 1H, *J*= 11 Hz), 4.11 (s, 3H), 4.23 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 4.85 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 5.79 (d, 1H, *J*= 11 Hz), 6.97 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.27 (dd, 2H, *J*= 6, 9 Hz), 7.43 (dd, 1H, *J*= 4, 8 Hz), 8.43 (dd, 1H, *J*= 2, 8 Hz), 8.81 (dd, 1H, *J*= 2, 4 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.8. 18.2, 41.3, 61.6, 78.6, 115.3, 115.6, 116.6, 122.3, 126.0, 126.8, 130.1, 130.2, 131.1, 132.8, 143.1, 143.8, 148.3, 162.1 (d, *J*= 244 Hz), 165.2; EI MS (*m/z*) 511.5 [MH^+], 533.4 [M+Na].

（実施例２１　７－（４－フルオロ－ベンジル）－６，９－ジヒドロキシ－５－メトキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　２１）

２０（３５ｍｇ，０．０６９ｍｍｏｌ）の溶液を、０．６９ｍＬの乾燥ＴＨＦおよび７５μＬの１Ｍテトラ－ブチルアンモニウムフロリド（ＴＢＡＦ，０．０７５ｍｍｏｌ）中で、N_2雰囲気下、周囲温度にて２時間撹拌した。溶液をＥｔＯＡｃで希釈し、有機層を水で洗浄した。有機層ををを真空下で除去し、黄色の残渣が残った。固体をヘキサンで洗浄し、乾燥させて、２７ｍｇ（１００％）の生成物２１を得た。

【０４９５】

【化２００】

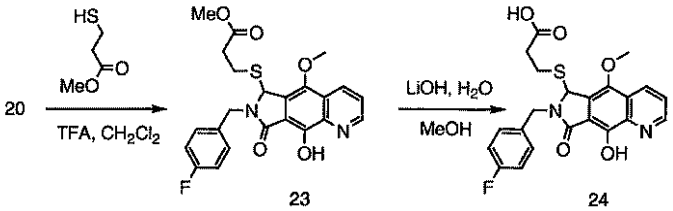
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4.13 (s, 3H), 4.46 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 5.04 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 6.01 (s, 1H), 7.09 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H, *J*= 4, 9 Hz), 8.61 (d, 1H, *J*= 8 Hz), 8.89 (d, 1H, *J*= 3Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 41.1, 79.3, 60.0, 111.6, 115.0, 115.4, 122.4, 125.1, 125.9, 129.6, 130.0, 131.5, 132.9, 139.5, 142.8, 148.8, 161.8 (d, *J*= 245 Hz), 166.7; ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 59.4; EI MS (*m/z*) 355.4 [MH^+].

（実施例２２　７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５，６－ジメトキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　２２）

CH_2Cl_2：ＭｅＯＨの１：１溶液中の２１（６．７ｍｇ，０．０１９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温にて２時間ＴＦＡ（３μＬ，０．０３８ｍｍｏｌ）と共に撹拌し、この時点で、完全な変換がＬＣＭＳにより観察された。溶液を真空下で乾燥させて、残渣をヘキサンで洗浄し、７ｍｇの生成物２２を得た。ＥＩ　ＭＳ（ｍ／ｚ）３５５．４［MH^+］。

【０４９６】

【化２０１】



（実施例２３　３－［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－メトキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６－イルスルファニル］－プロピオン酸メチルエステル２３）

CH_2Cl_2（４．２ｍＬ）中の２０（２１５ｍｇ，０．４２２ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（９８μＬ，１．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル－３－メルカプトプロピオネート（５６μＬ，０．５０６ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を周囲温度にて５時間撹拌し、この時点で、ＬＣＭＳ分析により、出発物質の生成物への完全な変換が示された。溶液を減圧下で乾燥させて、CH_2Cl_2と３回共沸して、黄色固体として生成物２３を得た。

【０４９７】

【化２０２】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.30-2.38 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.42 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 5.33 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 5.49 (s, 1H), 7.05 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.38 (dd, 2H, *J*= 5, 8 Hz), 7.59 (dd, 1H, *J*= 4, 9 Hz), 8.53 (d, 1H, *J*= 8 Hz), 8.91- 9.01 (m, 1H); ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 62.6; EI MS (*m/z*) 457.3 [MH^+], 479.2 [M+Na].

（実施例２４　３－［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－メトキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６－イルスルファニル］－プロピオン酸　２４）

３．２９ｍＬのH_2O：ＭｅＯＨ：ＴＨＦの１：２：３溶液中の２３（１５０ｍｇ，０．３２９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＬｉＯＨ、H_2O（６９ｍｇ，１．６５ｍｍｏｌ）と共に１時間撹拌し、この時点で、ＬＣＭＳにより、出発物質の生成物への完全な変換が示された。反応混合物を減圧下で乾燥させ、残渣を水中に懸濁させ、１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液を用いてｐＨを１１に調節した。有機層をＥｔＯＡｃで２回洗浄した。次いで、水層のｐＨを、１Ｎ　ＨＣｌを用いて５に調節し、そして、連続抽出条件下で、生成物をCH_2Cl_2で抽出した。有機層を真空下で乾燥させて、橙色の固体として生成物２４を得た。

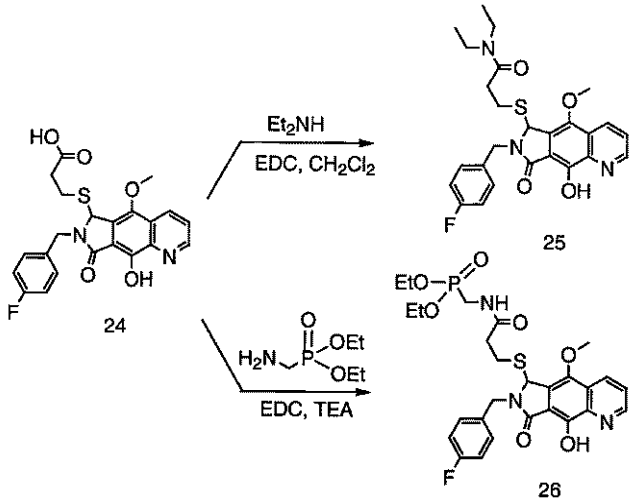
【０４９８】

【化２０３】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.1 (s, 1H), 2.25- 2.45 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.43 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 5.32 (dd, 1H, *J*= 3, 14 Hz), 5.49 (s, 1H), 7.03 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.35 (dd, 2H, *J*= 5, 8 Hz), 7.57 (dd, 1H, *J*= 4, 8 Hz), 8.52 (dd, 1H, *J*= 2, 8 Hz), 8.98 (dd, 1H, *J*= 2, 5 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 21.4, 33.6, 41.9, 61.8, 61.9, 112.3, 115.7, 116.0, 123.1, 125.0, 126.5, 130.4, 130.5, 131.8, 131.8, 139.3, 142.6, 148.3, 149.6, 162.4 (d, *J*= 245 Hz), 167.2, 175.3; ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 62.6; EI MS (*m/z*) 441.4 [M-H]$^-$, 883.1 [2M-2H]$^-$.

【０４９９】

【化２０４】



（実施例２５　Ｎ，Ｎ－ジエチル－３－［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－メトキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６－イルスルファニル］－プロピオンアミド　２５）

CH_2Cl_2（０．２４ｍＬ）中の２４（１０．７ｍｇ，０．０２４ｍｍｏｌ）の溶液をＥＤＣ（１４ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）およびジエチルアミン（１０μＬ，０．０９７ｍｍｏｌ）と共に周囲温度にて１日間撹拌した。生成物２５を、５～９５％のＡを用いる逆相ＨＰＬＣにより精製した。緩衝液Ａは、CH_3CN－１％　ＨＯＡｃを含み、緩衝液Ｂは、H_2O－１％　ＨＯＡｃを含んだ。

【０５００】

【化２０５】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.984 (t, 3H, *J*= 6 Hz), 1.05 (t, 3H, *J*= 7 Hz), 2.23- 2.45 (m, 4H), 3.04 (q, 2H, *J*= 7 Hz), 3.29 (q, 2H, *J*= 8 Hz), 4.06 (s, 3H), 4.47 (d, 1H, *J*= 14 Hz), 5.31 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 5.50 (s, 1H), 7.05 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.36- 7.44 (m, 2H), 7.55- 7.62 (m, 1H), 8.53 (d, 1H, *J*= 9 Hz), 8.95- 9.00 (m, 1H); EI MS (*m/z*) 520.2 [MH$^+$], 1016.9 [2M+Na].

（実施例２６　（｛３－［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－メトキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６－イルスルファニル］－プロピオニルアミノ｝－メチル）－ホスホン酸ジエチルエステル２６）

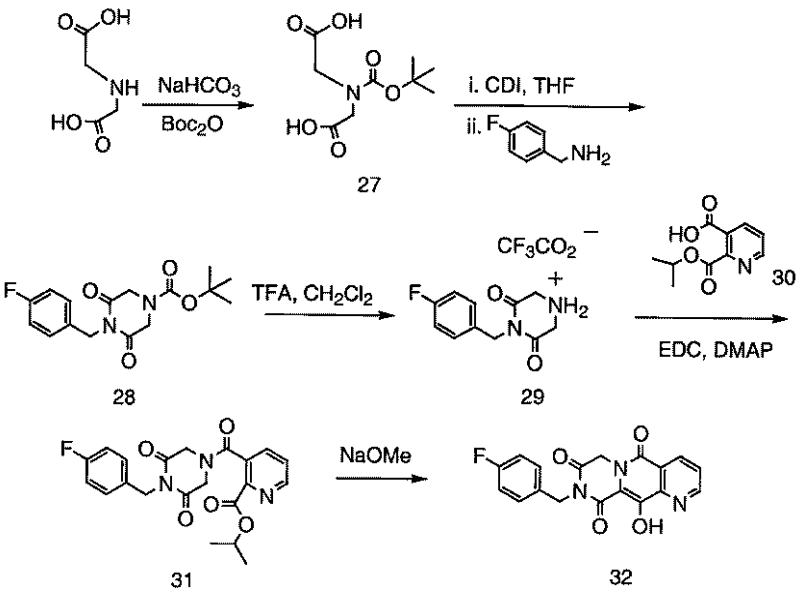
０．３５ｍＬのCH_2Cl_2（０．３５ｍＬ）中の２４（１５ｍｇ，０．０３５ｍｍｏｌ）の溶液に、ジエチル（アミノメチル）ホスホネートシュウ酸塩（２７ｍｇ，０．１０５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２０ｍｇ，０．１０５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１５μＬ，０．１０５ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温にて１日撹拌し、この時点で、同量のアミノメチルホスホネート、ＥＤＣおよびＴＥＡを添加した。反応をさらに１日撹拌し、この時点

で、ＬＣＭＳにより、出発物質の所望の生成物への完全な変換が観察された。生成物２６を５～９５％のＡを用いる逆相ＨＰＬＣにより精製した。緩衝液Ａは、CH_3CN－１％　ＨＯＡｃを含み、緩衝液Ｂは、H_2O－１％　ＨＯＡｃであった。

【０５０１】

【化２０６】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33- 1.40 (m, 6H), 2.37- 2.45 (m, 4H), 3.60- 3.72 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06- 4.18 (m, 4H), 4.44 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 5.33 (d, 1H, *J*= 14 Hz), 5.49 (s, 1H), 6.17 (br s, 1H), 6.98- 7.08 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.55- 7.63 (m, 1H), 8.50- 8.57 (br d, 1H), 8.97 (br s, 1H); ^{31}P (121.4 MHz, $CDCl_3$) δ 22.7; ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 62.6; EI MS (*m/z*) 590.4 [M-H]$^-$, 614.2 [M+Na].



（実施例２７（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルボキシメチル－アミノ）－酢酸２７）

イミノジ酢酸（５．１ｇ，３８．３ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（$NaHCO_3$，１２．９ｇ，１５３ｍｍｏｌ）の混合物を、５０ｍＬの水中に溶解した。発泡が収まったら、５０ｍＬのＴＨＦを添加し、その後１０．０ｇ（４６．０ｍｍｏｌ）のBOC_2Oを添加した。混合物を周囲温度にて２日間撹拌し、この時点で、ＥＳＩにより、出発物質が完全に消費されたことが検出された。ＴＨＦを除去することによって反応を開始させ、水層をEt_2Oで２回洗浄した。次いで、水層のｐＨを、濃ＨＣｌを用いて１まで調節した。生成物をＥｔＯＡｃで抽出し、溶媒を真空下で除去し、白色固体として生成物を得た。生成物をＥｔＯＡｃからの結晶化により精製して、８．０４ｇ（９０％）の２７の透明な結晶を得た。ＥＳ　ＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^-$２３２．１。

【０５０２】

（実施例２８　４－（４－フルオロ－ベンジル）－３，５－ジオキソ－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル２８）

４．７ｍＬの乾燥ＴＨＦ中の２７（５４７ｍｇ，２．３５ｍｍｏｌ）およびカルボニルジイミダゾール（８３７ｍｇ，５．１６ｍｍｏｌ）の溶液をN_2雰囲気下、５分間還流した。一旦反応を室温まで冷却させると、４－フルオロベンジルアミン（０．２９５ｍＬ，２．５８ｍｍｏｌ）を添加し、反応を還流まで一晩加熱した。次いで、反応混合物を濃縮して、ＥｔＯＡｃ中に再溶解した。有機層を０．５Ｎ　ＨＣｌ水溶液で洗浄し、溶媒を真空下で除去した。CH_2Cl_2で溶離するカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製して、透明な油としてきれいな生成物２８を得た。

【０５０３】

【化２０７】

^{1}H

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 4.39 (s, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.99 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.40 (dd, 2H, *J*= 5, 9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 28.1, 42.0, 47.1, 82.3, 115.2, 115.5, 131.1, 131.2, 132.0, 153.0, 162.7 (d, *J*= 245 Hz), 168.0; ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 62.5; EI MS (*m/z*) 340.5 [M+Na].

（実施例２９　４－（４－フルオロ－ベンジル）－３，５－ジオキソ－ピペラジン－１－イウム；トリフルオロ酢酸　２９）

２ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の２８（２６ｍｇ，０．０８０ｍｍｏｌ）の溶液を１ｍＬのＴＦＡと共に１．５時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣにより、出発物質の生成物への完全な変換が示された。溶液を真空下で乾燥させて、白色固体を得た。ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を用いる結晶化により生成物を精製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　４．１８（ｓ，４Ｈ），４．９５（ｓ，２Ｈ），５．０１（ｓ，２Ｈ），７．０１（ｄｔ，２Ｈ，Ｊ＝２，９Ｈｚ），７．４１（ｄｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝２，５，９Ｈｚ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２．６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７７．５，６０．０。

【０５０４】

（実施例３０　ピリジン－２，３－ジカルボン酸２－イソプロピルエステル３０）

５００ｍＬのｉ－ＰｒＯＨ中の２，３－ピリジンカルボン酸無水物（１００ｇ，０．６７ｍｏｌ）の混合物を、Ｏｒｎｓｔｅｉｎ，Ｐ．ら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（１９８９）３２，４，８２７の手順に従って１日還流にて加熱した。次いで、反応混合物を真空下で乾燥させ、白色固体として生成物３０を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　１．３７（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝７Ｈｚ），５．２７（六重項，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），７．６３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５，８Ｈｚ），８．３４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１，８Ｈｚ），８．７１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５Ｈｚ）；ＥＩ　ＭＳ（ｍ／ｚ）２１０．０［ＭＨ］。

【０５０５】

（実施例３１　３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－３，５－ジオキソ－ピペラジン－１－カルボニル］－ピリジン－２－カルボン酸イソプロピルエステル３１）

１．６ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＤＭＦの１：１混合物中の２９（５４ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、３０（３４ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（９２ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）、ジメチルアミノピリジン（２０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（６７μＬ，０．４８ｍｍｏｌ）の溶液を周囲温度にて１日撹拌した。反応混合物を、シリカカラム上に直接ロードし、そして、生成物を１：１　Ｈｅｘ－ＥｔＯＡｃ～ＥｔＯＡｃ、その後１０％　ＭｅＯＨ－ＥｔＯＡｃの勾配を用いて溶離した。生成物３１を、透明な油として得た。ＥＩ　ＭＳ（ｍ／ｚ）４１４．７［MH^+］，４３６．４［Ｍ＋Ｎａ］。

【０５０６】

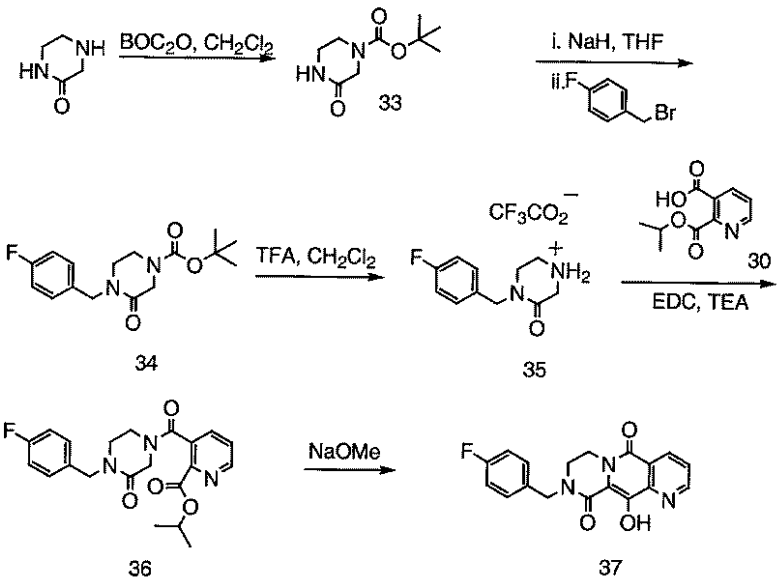
（実施例３２　７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－１，７，１０ａ－トリアザ－アントラセン－６，８，１０－トリオン　３２）

０．３ｍＬの乾燥０．５Ｍ　ＮａＯＭｅ中の３１（５ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）の溶液を周囲温度にて１５分間撹拌し、この時点で黄色の沈殿が形成した。溶媒を真空下で除去し、固体をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$－１Ｎ　ＨＣｌの混合物中に溶解した。層を分離し、水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で洗浄した。有機溶媒を除去して、オフホワイトの固体を得た。生成物３２をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$およびヘキサンを用いてトリチュレートすることによって精製した。

【０５０７】

【化２０８】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.01 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.02 (dt, 2H, *J*= 2, 9 Hz), 7.51 (ddd, 2H, *J*= 2, 5, 9 Hz), 7.79 (dd, 1H, *J*= 8, 5 Hz), 8.61 (dd, 1H, *J*= 8, 2 Hz), 9.13 (dd, 1H, *J*= 4, 2 Hz), 12.35 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 42.4, 46.1, 107.0, 115.5, 115.8, 126.7, 127.1, 130.8, 131.4, 131.5, 132.5, 143.2, 148.4, 153.7, 156.0, 162.2 (d, *J*= 249 Hz), 163.9, 164.0; EI MS (*m/z*) 354.6 [MH^+].



（実施例３３　３－オキソ－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル３３）

５２ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中のピペラジン－２－オン（１．０３７ｇ，１０．４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＢＯＣ$_2$Ｏ（２．５ｇ，１１．４ｍｍｏｌ）を添加した。３時間後に、反応が均質になり、この時点で、出発物質が完全に消費された。反応をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で希釈し、有機層を水で洗浄した。溶媒を真空下で除去して、定量量の生成物３３を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１．４８（ｓ，９Ｈ），３．３５－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５Ｈｚ），４．１０（ｓ，２Ｈ），６．４１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）。

【０５０８】

（実施例３４　４－（４－フルオロ－ベンジル）－３－オキソ－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル　３４）

１６．２ｍＬの乾燥ＴＨＦ中の３３（１．６ｇ，８．１ｍｍｏｌ）の不均質な溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下、０．２１１ｇ（８．８０ｍｍｏｌ）の９５％　ＮａＨを添加した。発泡が収まったら、４－フルオロベンジルブロミド（１．２ｍＬ，９．７ｍｍｏｌ）を溶液に滴下した。１時間後、この時点で、反応が完了したとＴＬＣにより判断され、水を添加して反応をクエンチし、有機層をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水で洗浄し、溶媒を真空下で除去した。生成物を、１：１　ＥｔＯＡｃ－Ｈｅｘ溶媒系を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、２．３ｇ（９３％）の生成物３４を白色固体として得た。

【０５０９】

【化２０９】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 3.24 (t, 2H, *J*= 5 Hz), 3.60 (t, 2H, *J*= 5 Hz), 4.16 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.03 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.26 (dd, 2H, *J*= 5. 8 Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 62.2.

（実施例３５　４－（４－フルオロ－ベンジル）－３－オキソ－ピペラジン－１－イウムトリフルオロ酢酸塩　３５）

６ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＴＦＡの１：１溶液中の３４（１．４ｇ，４．５ｍｍｏｌ）の

溶液を、周囲温度にて２時間撹拌し、この時点で、全ての出発物質が消費されたとＴＬＣにより判断した。反応混合物を、真空下で乾燥させて、１．５ｇの３５を濁った油として得、これを、精製することなく、次の反応に用いた。

【０５１０】

（実施例３６　３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－３－オキソ－ピペラジン－１－カルボニル］－ピリジン－２－カルボン酸イソプロピルエステル　３６）

３５（１．４６ｇ，４．５５ｍｍｏｌ）の溶液を２０ｍＬのCH_2Cl_2：ＤＭＦの１：１溶液中に溶解した。この溶液に、０．９５ｇ（４．５５ｍｍｏｌ）の３０、ＥＤＣ（１．７４ｇ，９．１０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．９０ｍＬ，１３．７ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温にて４時間撹拌し、この時点で、反応が完了した。溶液をCH_2Cl_2で希釈し、水で洗浄した。有機層を飽和NH_4Cl水溶液で連続して洗浄し、溶媒を除去した。黄色の残渣をＥｔＯＡｃ－１０％　ＭｅＯＨ勾配を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、１．８ｇ（１００％）の生成物３６を透明な油として得た。ＥＩ　ＭＳ（ｍ／ｚ）４００．５［MH^+］，４２２．３［Ｍ＋Ｎａ］。

【０５１１】

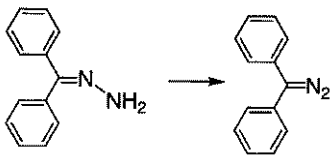
（実施例３７　７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－１，７，１０ａ－トリアザ－アントラセン－８，１０－ジオン　３７）

１２ｍＬの乾燥ＭｅＯＨ中の３６（０．９００ｇ，２．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下、１２．５ｍＬの０．５Ｍナトリウムメトキシド（ＮａＯＭｅ）を添加した。溶液を周囲温度にて２．５時間撹拌した。溶媒を除去することによって反応を開始し、残渣をCH_2Cl_2中に溶解した。有機層をNH_4Clの飽和水溶液で洗浄し、乾燥させて、６１０ｍｇの生成物３７を黄色固体として得た。

【０５１２】

【化２１０】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.58 (t, 2H, *J*= 6 Hz), 4.308 (t, 2H, *J*= 5 Hz), 4.77 (s, 2H), 7.09 (t, 2H, *J*= 8 Hz), 7.34 (t, 2H, *J*= 8 Hz), 7.61 (dd, 1H, *J*= 5, 8 Hz), 8.73 (d, 1H, *J*= 8 Hz), 9.12 (d, 1H, *J*= 3 Hz), 13.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 38.8, 43.9, 49.5, 111.9, 115.9, 116.2, 124.7, 130.0, 130.1, 131.0, 136.4, 146.8, 147.2, 154.7, 157.3, 163.0 (d, *J*= 245 Hz), 163.7; ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 63.2; EI MS (*m/z*) 340.5 [MH^+], 362.3 [M+Na].

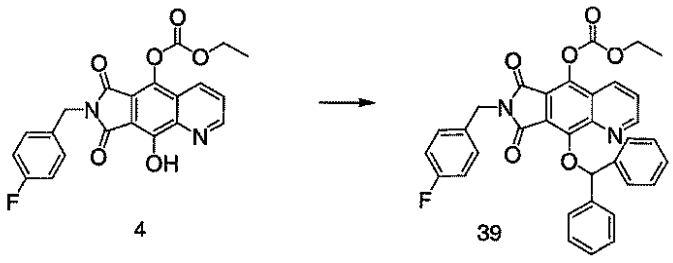


（実施例３８　ジフェニルジアゾメタン　３８）

ベンゾフェノンヒドラゾン（２５ｇ，１２２．３ｍｍｏｌ）および硫酸ナトリウム（無水物）（２６ｇ，１８３．５ｍｍｏｌ）を、エーテル（無水４００ｍＬ）中に溶解した。この混合物に、水酸化カリウム（粉末）飽和エタノール溶液（１０ｍＬ）を添加し、その後、水酸化水銀（６６．２ｇ，３０５．８ｍｍｏｌ）を添加して、赤色溶液を形成した。この溶液を室温にて１．５時間振盪した。固体を濾過した。濾液を濃縮して、残渣を２００ｍＬのヘキサン中に再溶解して、冷室中に一晩置いた。凝固した溶液を、乾燥状態までエバポレートし、これにより、ジフェニルジアゾメタン３８を赤色の固体（２４．７ｇ，９９．７％）として得た。

【０５１３】

【化２１１】



（実施例３９）

モノカルボネート４（８．９ｇ，２１．７ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（４００ｍＬ）中に溶解した。ジフェニルジアゾメタン３８（８．４ｇ，４３．４ｍｍｏｌ）を一回で添加した。混合物を７０℃にて３時間撹拌した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝３／７）によりモニタリングした。反応が完了した後、溶液を室温まで冷却した。溶媒をエバポレートした。粗生成物をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーに供し、生成物３９を白色固体（１０μｇ，８０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　９．１（ｄ，１Ｈ），８．４（ｄ，１Ｈ），８．０（ｓ，１Ｈ），７．６（ｄｄ，１Ｈ），７．６（ｄ，４Ｈ），７．４（ｄｄ，２Ｈ），７．２－７．３（ｍ，６Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），４．８（ｓ，２Ｈ），４．４（ｑ，２Ｈ），１．４（ｔ，３Ｈ）。ＭＳ：５７７（Ｍ＋１），５９９（Ｍ＋２３）。

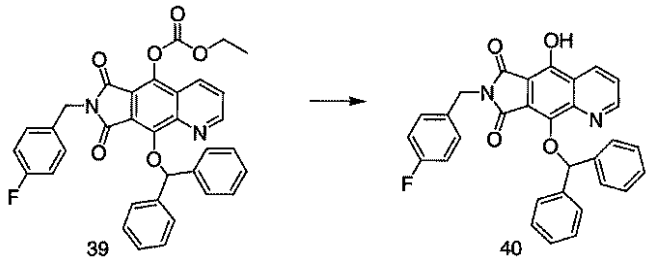
【０５１４】

反応を繰り返し、ここで、モノ－カルボネート４（２ｇ，０．４８７８ｍｍｏｌ）を９ｍＬのジクロロエタン中に溶解した。これに、ジフェニルジアゾメタン（０．１８９ｇ，０．９７５６ｍｍｏｌ）を添加し、７０℃にて２時間撹拌した。出発物質を消費した後、いくらかの溶媒を濃縮し、クロマトグラフィー（２５％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物３９（０．２６５３ｇ，４５９８ｍｍｏＬ，９４％）を得た。

【０５１５】

【化２１２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.14 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (m, 5H), 7.43 (dd, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.02 (dd, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.45 (q, 2H), 1.47 (t, 3H.) MS: 577 (M+1)



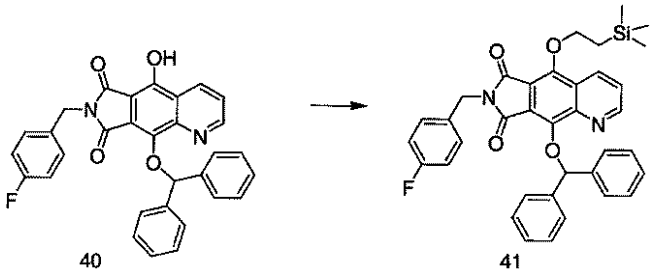
（実施例４０）

水（１２０ｍＬ）中のＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２４．２ｇ，１７５．２ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（４．２４ｇ，３５．０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ（１８０ｍＬ）中のエチルカルボネート３９（１０．１ｇ，１７．５ｍｍｏｌ）に添加した。混合物を窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。ＴＨＦの大半を３０～４０℃にて、減圧下で除去し、残った溶液をジクロロメタンで希釈した。これを、１Ｎ　ＨＣｌを用いてｐＨ約４まで酸性化した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し（ＭｇＳＯ$_{4}$）、そして濃縮して黄色固体の粗生成物４０（９．９ｇ，１００％）を得た。

【０５１６】

【化２１３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.1 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.4 (s, 1H, (OH)), 7.8 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.6 (dd, 4H), 7.4 (d, 2H), 7.2-7.3 (m, 6H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H). LC/MS: 527 (M+23).



40 41

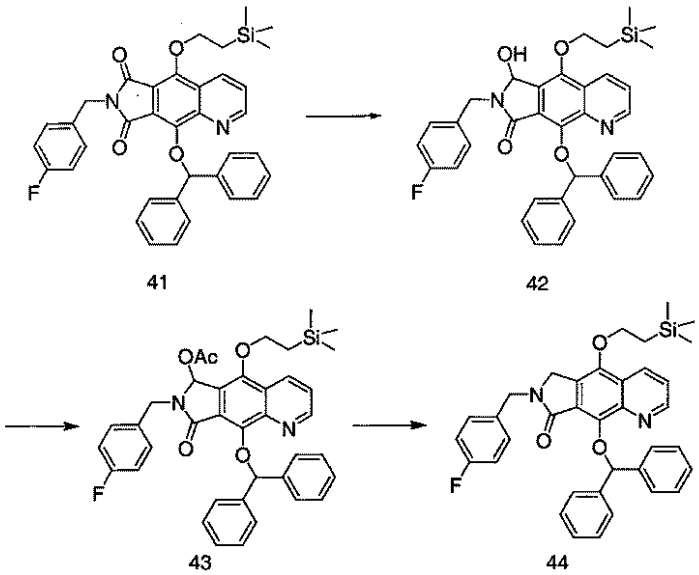
（実施例４１）

２－（トリメチルシリル）エタノール（２．４ｍＬ，１６．７ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３．５ｇ，１３．４ｍｍｏｌ）およびジエチルアゾジカルボキシレート（９２．１ｍＬ，１３．４ｍｍｏｌ）を、無水ＴＨＦ（７０ｍＬ）中のフェノール４０（３．３７ｇ，６．７ｍｍｏｌ）に添加した。溶液を、窒素下、室温にて３時間撹拌した。ＴＬＣが反応の完了を示した。溶媒をエバポレートし、残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物４１（３．３ｇ，８２％）を得た。

【０５１７】

【化２１４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.1 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.6 (d, 4H), 7.4 (d, 2H), 7.2-7.3 (m, 6H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (t, 2H), 1.2 (t, 2H). MS: 605 (M+1), 627 (M+23).



41 42 43 44

（実施例４２）

化合物４１（３．３ｇ，５．４６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４０ｍＬ）、イソプロパノール（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）の混合物中に溶解し、氷浴中で０℃まで冷やした。これに、ホウ化水素リチウム（３７３．０ｍｇ，１６．４ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を、０℃にて１時間、そして、窒素下、室温にて１時間撹拌した。ＴＬＣが反応の完了を示した。１Ｎ　ＨＣｌ（３０ｍＬ）の溶液を添加し、混合物をCH_2Cl_2（２×５０ｍＬ）で２回抽出した。有機層を飽和$NaHCO_3$で洗浄し、Mg_2SO_4で乾燥して、そして乾燥状態までエバポレートして、油として４２（３．３ｇ）を得た。

【０５１８】

（実施例４３）

粗生成物４２を無水ジクロロメタン（５０ｍＬ）中に溶解した。Ｎ－ジメチルアミノピリジン（６６．７ｍｇ，０．５４６ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．８５ｍＬ，１６．４ｍｍｏｌ）および無水酢酸（１．０３ｍＬ，１０９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素下、室温にて一晩撹拌した。ＴＬＣが反応の完了を示した。反応を、１Ｎ　ＨＣｌ（３０ｍＬ）でクエンチし、CH_2Cl_2（２×５０ｍＬ）で２回抽出した。有機層を飽和$NaHCO_3$で洗浄し、乾燥して（Mg_2SO_4）、濃縮して粗生成物４３（３．５ｇ）を得た。

【０５１９】

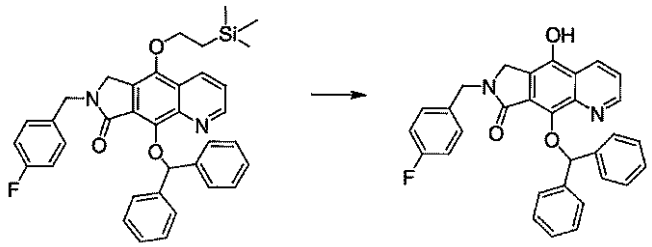
（実施例４４）

粗生成物４３を窒素下で無水ジクロロメタン（６０ｍＬ）中に溶解した。この溶液に、２，６－ルチジン（３．２ｍＬ，２３．７ｍｍｏｌ）、トリエチルシラン（１０ｍＬ）、次いで、トリメチルシリルトリフレート（１．５ｍＬ，８．２ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を室温にて３時間撹拌した。ＴＬＣが反応の完了を示した。１Ｎ　ＨＣｌ（３０ｍＬ）でクエンチし、CH_2Cl_2（２×５０ｍＬ）で２回抽出した。有機層を飽和$NaHCO_3$で洗浄し、乾燥して（Mg_2SO_4）、濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲルカラム上でクロマトグラフに供し、４４（４１からの３工程で１．４ｇ，４３．４％）を得た。

【０５２０】

【化２１５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.0 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (d, 4H), 7.4 (dd, 1H), 7.1-7.3 (m, 8H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.1 (t, 2H), 1.1 (t, 2H), 0.1 (s, 9H). MS: 591 (M+1).

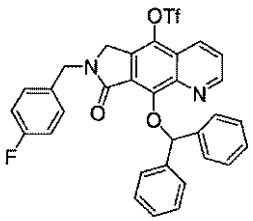


分子量：590.76

44

分子量：490.52

45



分子量：622.59

46

（実施例４５）

無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－（２－トリメチルシランイル－エトキシ）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　４４（３００．８ｍｇ，０．５０９ｍｍｏｌ）に、フッ化水素テトラブチルアンモニウム（５００ｍｇ，１．０２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物は赤くなり、窒素下、室温にて１時間撹拌した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝３／７）によりモニタリングした。反応が完了した後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、そして濃縮して粗生成物４５（２８０ｍｇ）を得た。

【０５２１】

反応を繰り返し、それによって、ＴＨＦ（０．４４１ｍＬ）中のラクタム４４（０．０

２６ｇ，０．０４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（０．０６６ｍＬ）中のトリエチルアミン（０．０２５ｍＬ，０．１７６ｍｍｏｌ）およびフッ化テトラブチルアンモニウムを添加した。反応混合物を不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、ＭＳにより完了したことwモニタリングした。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Clで洗浄し、乾燥して（$MgSO_4$）、真空下で濃縮した。粗製物質４５を、さらなる精製もしくは特徴づけすることなく先に進めた：ＭＳ：４９１（Ｍ＋１）。

【０５２２】

あるいは、ＴＨＦ（１ｍＬ）中に溶解した９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－（２－トリメチルシランイル－エトキシ）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン４４（３０ｍｇ，０．０５１ｍｍｏｌ）の溶液に、フッ化水素テトラブチルアンモニウム（ＴＨＦ中１Ｍ，１５０μＬ）を添加した。反応混合物は赤色になり、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン４５を生じた。ＴＬＣを用いて反応をモニタリングした。

【０５２３】

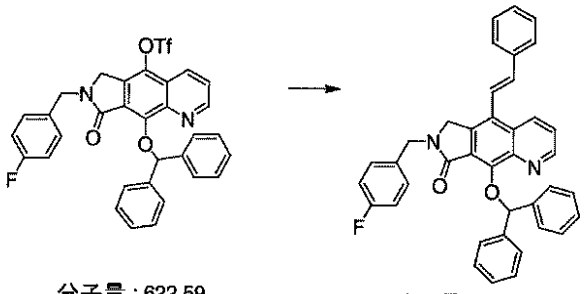
（実施例４６）

粗製化合物４５をジクロロメタン（２０ｍＬ）中に溶解した。これに、炭酸セシウム（２００ｍｇ，０．６１１ｍｍｏｌ）およびＮ－フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド（２２０ｍｇ，０．６１１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素下、室温にて１６時間撹拌した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝３／７）によりモニタリングした。反応が完了した後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、そして濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲルカラム上でクロマトグラフに供し、きれいな生成物４６（１３５ｍｇ，２工程で４２．６％）を得た。

【０５２４】

【化２１６】

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.1 (d, 1H), 8.3 (d, 1H),
8.0 (s, 1H), 7.7 (d, 4H), 7.6 (dd, 1H), 7.2-7.4 (m, 8H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.4 (s, 2H).
MS: 623 (M+1), 645(M+23).



分子量：622.59

46

分子量：576.66

47

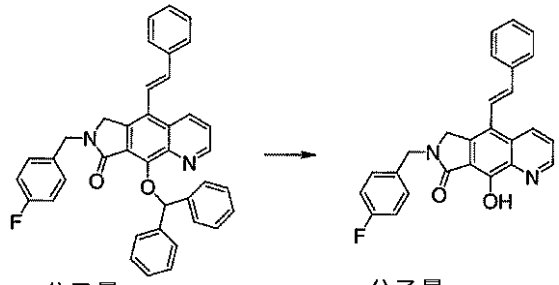
（実施例４７）

トルエン（２．８ｍＬ）／エタノール（１．２ｍＬ）／水（０．８ｍＬ）中のトリフレート　４６（６６．６ｍｇ，０．１０７ｍｍｏｌ）に、炭酸カリウム（３７ｍｇ，０．２６８ｍｍｏｌ）、トランス－フェニルビニルボロン酸（２４．５ｍｇ，０．１６０ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（１８．５ｍｇ，０．０１６ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコ内の混合物をアルゴンで３回フラッシュし、アルゴン下、１２０℃まで３時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃおよび１Ｎ　ＨＣｌで希釈し、飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、そして濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲルカラム上でクロマトグラフに供し、生成物４７（５１．４ｍｇ，８３％）を得た。

【０５２５】

【化２１７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.0 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.7 (d, 4H), 7.2-7.5 (m, 14H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (dd, 2H), 6.8 (d, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.4(s, 2H). MS: 577 (M+1), 599(M+23).



分子量: 576.66　　分子量: 410.44

47　　48

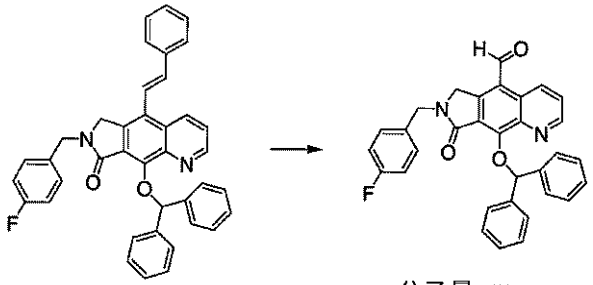
（実施例４８）

化合物４７（１２ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）を、窒素下、室温にてジクロロメタン（１ｍＬ）中に溶解した。トリエチルシラン（２００μＬ）を添加し、その後、ＴＦＡ（１００μｌ）をゆっくりと添加した。混合物が濁って、暗くなった。これを、室温にて３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、黄色の固体４８（９ｍｇ，９０％）を得た。

【０５２６】

【化２１８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.0 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.1 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.5(s, 2H). MS: 411 (M+1).



分子量: 576.66　　分子量: 502.54

47　　49

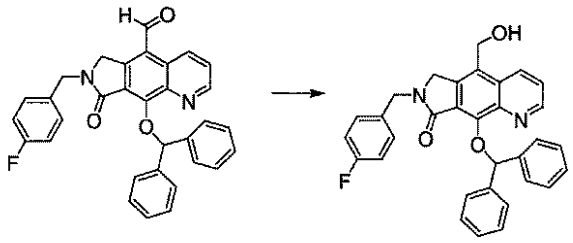
（実施例４９）

ジクロロメタン（１５０ｍＬ）中の化合物４７（４０５ｍｇ，０．７ｍｍｏｌ）を－７８℃まで冷やした。オゾン（O_3）を、３０分かけてゆっくりと溶液に通過させた。ＴＬＣが反応の完了を示した。窒素を１０分間混合物中に通気し、過剰のO_3を追い出した。次いで、－７８℃にてジメチルスルフェート（１０ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を、撹拌しながらゆっくりと室温まで温めた。１６時間後、混合物を乾燥状態までエバポレートし、残渣を、メタノール／ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラム上でクロマトグラフに供し、生成物４９（１６６．５ｍｇ）およびその水素化形態（１２２ｍｇ）（合計収率８０．８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ１０．７（ｓ，１Ｈ，ＣＨＯ），９．１（ｍ，２Ｈ），８．４（ｓ，１Ｈ），７．７（ｄ，４Ｈ），７．６（ｄｄ，２Ｈ），７．２－７．４（ｍ，８Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），４．８（ｓ，２Ｈ），４．６（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ：５０３（Ｍ＋１），５２５（Ｍ＋２３）。

【０５２７】

【化２１９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.7 (s, 1H, CHO), 9.1 (m, 2H), 8.4 (s, 1H), 7.7 (d, 4H), 7.6 (dd, 2H), 7.2-7.4 (m, 8H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6



分子量：502.54
49

分子量：504.55
50

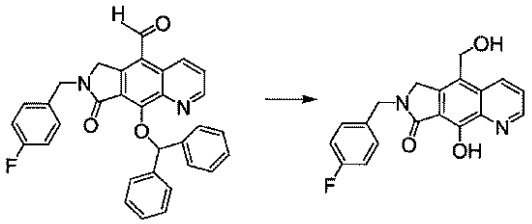
（実施例５０）

アルデヒド　４９（２３ｇ，０．０４６ｍｍｏｌ）を室温にて無水ＴＨＦ（１ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ）中に溶解した。これに、ホウ化水素ナトリウム（５．２ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を、窒素下、室温にて３０分間撹拌した。ＴＬＣが反応の完了を示した。混合物を水（５ｍＬ）で希釈した。不溶性物質を濾過により回収し、ヘキサンで洗浄し、風乾して、生成物５０（１３．５ｍｇ，５９％）を得た。

【０５２８】

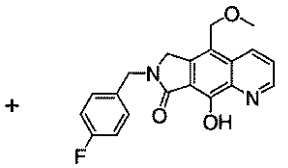
【化２２０】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 9.3 (d, 1H), 9.1 (d, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (d, 4H), 7.4 (dd, 2H), 7.3 (m, 6H), 7.1 (t, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.7 (s, 2H). MS: 505 (M+1), 527(M+23).



分子量：502.54
49

分子量：338.33
51



分子量：352.36
52

（実施例５１）

アルデヒド４９（１２１ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を、室温にて、無水ＴＨＦ（５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中に溶解した。これに、ホウ化水素ナトリウム（２７ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を、窒素下、室温にて３０分間撹拌した。これを１Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）で希釈し、１０分間撹拌した。相を分離し、水相を凍結乾燥して黄色の固体を得、これを水およびエーテルで洗浄した。固体を乾燥して、５０ｍｇの生成物５１を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ　９．０（ｄ，１Ｈ），８．８（ｄ，１Ｈ），７．５（ｍ，１Ｈ），７．４（ｍ，２Ｈ），７．２（ｍ，２Ｈ），５．０（ｓ，１Ｈ，ＰｈＯＨ），４．８（ｓ，２Ｈ），４．７（ｓ，２Ｈ），４．５（ｓ，２Ｈ）。ＭＳ：３３９（Ｍ＋１）。

【０５２９】

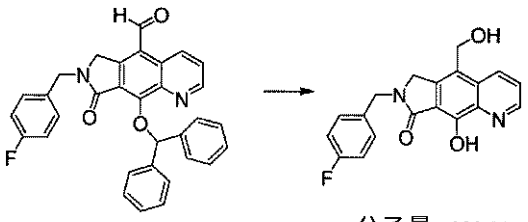
有機相を濃縮した。残渣ＤＭＦ（２ｍＬ）中に溶解し、分取ＨＰＬＣにより精製して、

１０ｍｇの生成物５２を得た。ＨＰＬＣ条件：移動相Ａ（水中１％　ＡｃＯＨ）、移動相Ｂ（ＡｃＣＮ中１％　ＡｃＯＨ）；勾配：３０分で２０％～５０％のＢ；流速：２０ｍＬ／分；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ，Ｌｕｎａ　５μ，Ｃ１８（２），１５０ｍｍ×２１．２ｍｍ。

【０５３０】

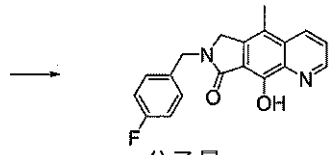
【化２２１】

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.5 (d, 1H), 89.0 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 3.5 (s, 3H, 水のピークの下). MS: 353 (M+1).



分子量: 502.54
49

分子量: 338.33
51



分子量: 322.33
53

（実施例５２）

アルデヒド４９（１１８ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）を、室温にて、無水ＴＨＦ（５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中に溶解した。これに、ゆっくりとホウ化水素ナトリウム（２７ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素下、室温にて３０分間撹拌した。これを１Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）で希釈し、１０分間撹拌した。相を分離し、水相を凍結乾燥して生成物５１として黄色固体を生じた。

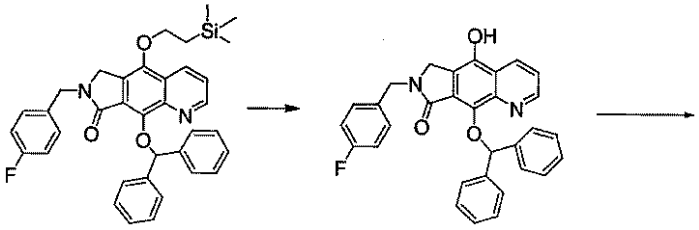
【０５３１】

アルコール５１（還元からの粗製物）を、窒素下、室温にてジクロロメタン（１０ｍＬ）中に懸濁した。トリエチルシラン（３ｍＬ）を添加し、続いて、ゆっくりとＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物が均質になり、窒素下、室温にて一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を２ｍＬのＤＭＦ中に溶解し、次いで、分取ＨＰＬＣにより精製して、５３のきれいな生成物を得た（２２．４ｍｇ，３０％）。ＨＰＬＣ条件：移動相Ａ（水中１％　ＴＦＡ）、移動相Ｂ（ＡｃＣＮ中１％　ＴＦＡ）；勾配：２０分で５％～１００％のＢ；流速：２０ｍＬ／分；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ，Ｌｕｎａ　５μ，Ｃ１８（２），１５０ｍｍ×２１．２ｍｍ。

【０５３２】

【化２２２】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 9.0 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.4 (d, 4H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 2.5 (s, 3H). MS: 323 (M+1).

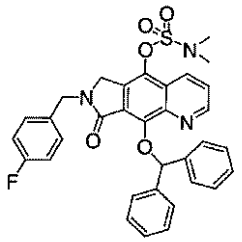


分子量: 590.76

44

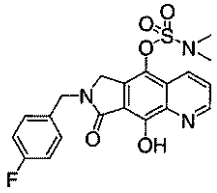
分子量: 490.52

45



分子量: 597.66

54



分子量: 431.44

55

（実施例５３）

無水ＴＨＥ（２０ｍＬ）中の化合物４４（３５０．０ｍｇ，０．５９２ｍｍｏｌ）にフッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＨＦ中１Ｍ，６５１μＬ，０．６５１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３３０μＬ，２．３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物が赤色に変化し、窒素下、室温にて１時間撹拌した。４５を形成する反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝３／７）によりモニタリングした。

【０５３３】

（実施例５４）

トリエチルアミン（３３０μＬ，２．３７ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、その後、触媒量のＤＭＡＰおよびＮ，Ｎ－ジメチルスルファモイルクロリド（１６０μＬ，１．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素下、室温にて１６時間撹拌した。反応が完了した後、ジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、そして濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲルカラム上でクロマトグラフに供し、生成物５４（２０５．４ｍｇ，２工程で５８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０（ｄ，１Ｈ），８．４（ｄ，１Ｈ），８．０（ｓ，１Ｈ），７．７（ｄ，４Ｈ），７．５（ｄｄ，１Ｈ），７．１－７．３（ｍ，８Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），４．８（ｓ，２Ｈ），４．４（ｓ，２Ｈ），３．０（ｓ，３Ｈ）。ＭＳ：５９８（Ｍ＋１）。

【０５３４】

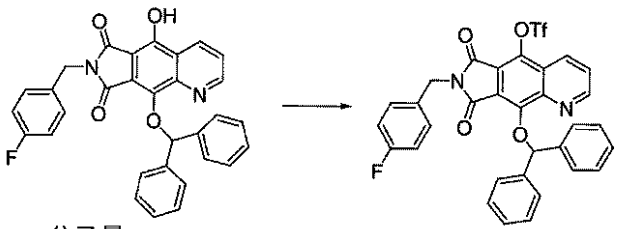
（実施例５５）

化合物５４（２０５．４ｍｇ，０．３４４ｍｍｏｌ）を、窒素下、室温にてジクロロメタン（６ｍＬ）中に溶解した。トリエチルシラン（２ｍＬ）を添加し、続いて、ゆっくりとＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物が、曇って黒くなり、そして、室温にて３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、黄色固体（５５，１６９ｍｇ，９３％）を得た。

【０５３５】

【化２２３】

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 9.0 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.1 (s, 6H). MS: 432 (M+1).



分子量:504.51　　分子量: 636.57

40　　56

（実施例５６）

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のフェノール４０（１．０ｇ，１．９８４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．０４ｍＬ，６．０ｍｍｏｌ）を－７８℃まで冷やした。これに、窒素下にてゆっくりとトリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．７８ｍＬ，３．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応は、１時間で完了した。これを１．５ｍＬのメタノールでクエンチし、さらに５分撹拌した。室温まで温め、これを１Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、そして濃縮して、発泡生成物５６（１．２ｇ，９５％）を得た。

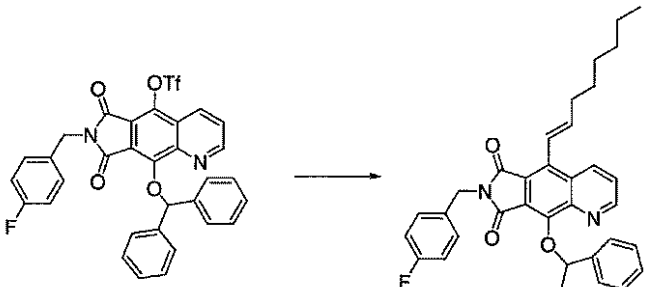
【０５３６】

反応を繰り返し、ここで、モノフェノール４０（０．１８０７ｇ，０．３５８ｍｍｏｌ）を４ｍＬ　乾燥ジクロロメタン中に溶解した。これに、ジイソプロピルエチルアミン（０．１８２ｍＬ，１．０７４ｍｍｏｌ）を添加した。－７８℃まで冷却した後、トリフル酸無水物（０．１４ｍＬ，０．５３７ｍｍｏｌ）を添加し、室温にて２０分間撹拌した。次いで、反応がＴＬＣにより完了し、ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で洗浄し、乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、そして有機物を濃縮して、生成物（０．２５１８ｇ，０．３９６ｍｍｏＬ，１００％）を生じ、これを、１０ｍＬ　乾燥ベンゼン中の溶液として粗製物を保存した。

【０５３７】

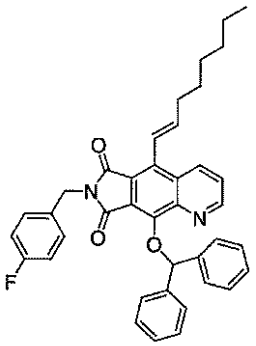
【化２２４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.2 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.068 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.6 (d, 4H), 7.47 (dd, 1H), 7.27 (m, 7H), 7.19, dd, 2H), 4.87 (s, 2H.) MS: 637 (M+1)



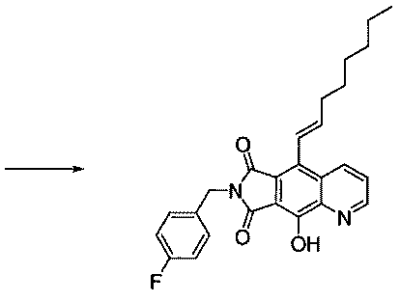
分子量：636.57

56



分子量：598.71

57



分子量：432.49

58

（実施例５７）

トルエン（２．８ｍＬ）／エタノール（１．２ｍＬ）／水（０．８ｍＬ）中のトリフレート５６（７８．０ｍｇ，０．１２２ｍｍｏｌ）に、炭酸カリウム（４２ｍｇ，０．３０６ｍｍｏｌ）、１－オクテンボロン酸（２９．０ｍｇ，０．１８４ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（２１．０ｍｇ，０．０１８ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコ内の混合物をアルゴンで３回フラッシュした。これをアルゴン下で、１２０℃まで３時間加熱した。室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃおよび１Ｎ　ＨＣｌで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲルカラム上でクロマトグラフに供し、生成物５７（１１．４ｍｇ，１５．６％）を得た。

【０５３８】

（実施例５８）

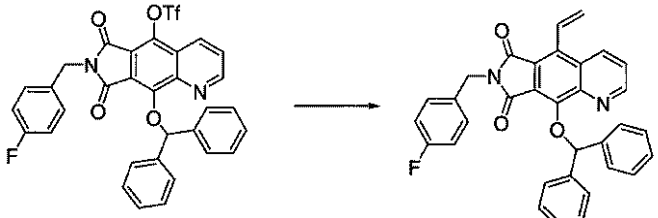
化合物５７（６ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を窒素下、室温にてジクロロメタン（１ｍＬ）中に溶解した。トリエチルシラン（２００μＬ）を添加し、続いて、ゆっくりとＴＦＡ（１００μＬ）を添加した。混合物が、曇って黒くなり、そして、室温にて３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、黄色固体である５８のＴＦＡ塩（３ｍｇ，５７％）を得た。

【０５３９】

【化２２５】

^1H

NMR (CD_3OD): δ 9.0 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (dd, 2H), 6.2 (m, 1H), 4.8 (s, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 6H), 0.9 (t, 3H). MS: 433 (M+1).

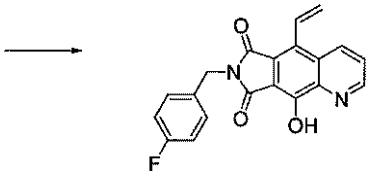


分子量: 636.57

56

分子量: 514.55

59



分子量: 348.33

60

（実施例５９）

トルエン（２．８ｍＬ）／エタノール（１．２ｍＬ）／水（０．８ｍＬ）中のトリフレート５６（１００ｍｇ，０．１５７ｍｍｏｌ）に、炭酸カリウム（５４ｍｇ，０．３９２ｍｍｏｌ）、ビニルボロン酸（１７ｍｇ，０．２３５ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（２７．０ｍｇ，０．０２３ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコ内の混合物をアルゴンで３回フラッシュした。これをアルゴン下で、１２０℃まで３時間加熱した。室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃおよび１Ｎ　ＨＣｌで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、そして濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲルカラム上でクロマトグラフに供し、生成物５９（３２．３ｍｇ，４０％）を得た。

【０５４０】

（実施例６０）

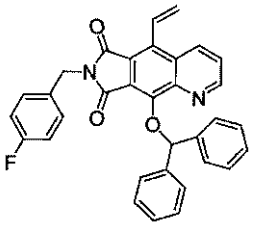
化合物５９（１１ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を窒素下、室温にてジクロロメタン（１ｍＬ）中に溶解した。トリエチルシラン（２００μＬ）を添加し、続いて、ゆっくりとＴＦＡ（１００μＬ）を添加した。混合物が、曇って黒くなり、そして、室温にて３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、黄色固体である６０のＴＦＡ塩（２．３ｍｇ，３１．４％）を得た。

【０５４１】

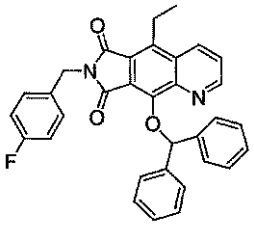
【化２２６】

^1H

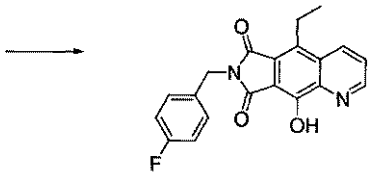
NMR ($CDCl_3$): δ 9.0 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 6.0 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 5.3 (s, 1H, OH), 4.8 (s, 2H). MS: 349 (M+1).



分子量: 514.55
59



分子量: 516.56
61



分子量: 350.34
62

（実施例６１）

化合物５９（１５７ｇ，０．１１ｍｍｏｌ）を、室温にて、無水ＴＨＦ（５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中に溶解した。これに、ゆっくりとホウ化水素ナトリウム（１３ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素下、室温にて１時間撹拌した。これをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、そして濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（３／７）で溶離するシリカゲル分取ＴＬＣにより精製して、生成物６１（１２．５ｍｇ，２２％）を得た。

【０５４２】

（実施例６２）

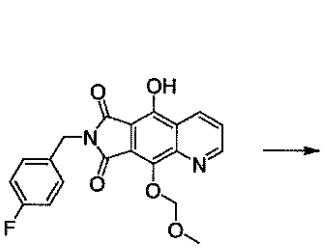
化合物６１（１１ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を窒素下、室温にてジクロロメタン（１ｍＬ）中に溶解した。トリエチルシラン（２００μｌ）を添加し、続いて、ゆっくりとＴＦＡ（１００μｌ）を添加した。混合物が、曇って黒くなり、そして、室温にて３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、黄色固体として６２のＴＦＡ塩（６２，８ｍｇ，７５％）を得た。

【０５４３】

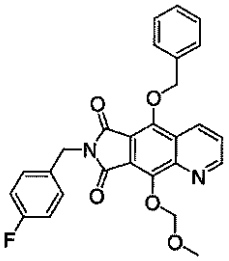
【化２２７】

^1H

NMR ($CDCl_3$): δ 9.0 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (m, 2H), 4.8 (s, 2H), 3.5 (q, 2H), 1.3 (t, 3H). MS: 451 (M+1).



6



63

（実施例６３）

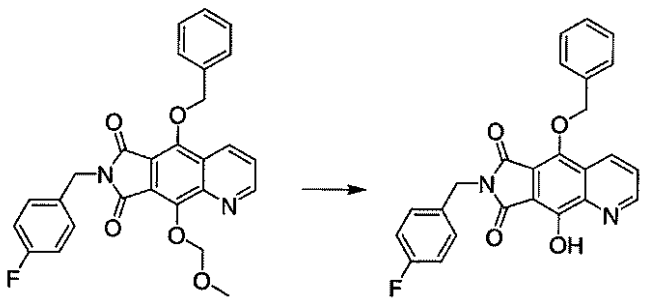
モノフェノール６（０．０２ｇ，０．０５２ｍｍｏｌ）を１．５ｍＬ　乾燥ジメチルホ

ルムアミドに添加した。これに、臭化ベンジル（０．０１２４ｍＬ，０．１０４ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（０．０２１５ｇ，０．１５６ｍｍｏｌ）を添加し、５０℃にて撹拌した。１．５時間後、ＴＬＣにより、反応が完了した。１００ｍＬ酢酸エチルで希釈し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮し、クロマトグラフに供し（２５％　酢酸エチル／ヘキサン）、生成物６３（０．０１３ｇ，０．００２７５ｍｍｏＬ，５３％）を得た。

【０５４４】

【化２２８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.03 (dd, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.54 (m, 6H), 7.4 (m, 2H), 7.05 (dd, 2H), 5.8 (s, 2H), 5.6 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 3.7 (s, 3H). MS: 473 (M+1)



63　　64

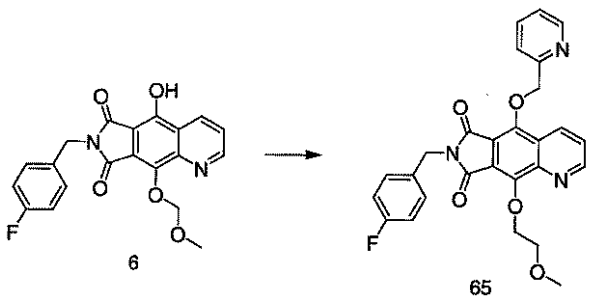
（実施例６４）

ベンジルエーテル（０．０１３ｇ，０．００２７５ｍｍｏｌ）を１ｍＬ　乾燥ジクロロメタン中に溶解した。これに、トリフルオロ酢酸（０．０２１３ｍＬ，０．２７５ｍｍｏｌ）を添加し、２．５時間撹拌した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し（２×）、濃縮して粗生成物を生じ、１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、生成物６４（０．００７８ｇ，０．０１８２ｍｍｏＬ，６６％）を得た。

【０５４５】

【化２２９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (dd, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.37 (m, 2H), 7.05 (dd, 2H), 5.6 (s, 2H), 4.88 (s, 2H). MS: 429 (M+1), 427 (M-1)



6　　65

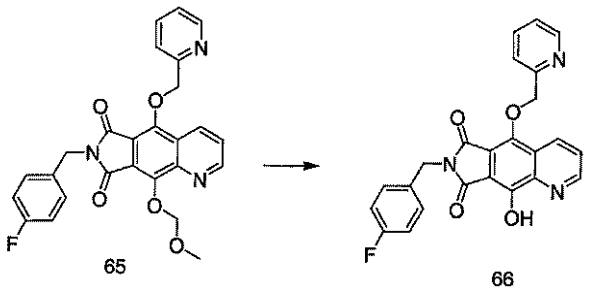
（実施例６５）

モノフェノール６（０．０４ｇ，０．１０４７ｍｍｏｌ）を２ｍＬの乾燥ジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、２－ブロモメチルピリジンＨＢｒ塩（０．０５２９ｇ，０．２０９ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（０．１４４ｇ，１．０４７ｍｍｏｌ）を添加した。５０℃にて１２時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、ブライン（飽和ＮａＣｌ）および１Ｍ　ＨＣｌで洗浄し、乾燥して（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮した。．粗生成物をクロマトグラフに供し（２０～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）、生成物６５：（０．００３２ｇ，０．００６７ｍｍｏＬ，６．５％）を得た。

【０５４６】

【化２３０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.03 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.0 (dd, 2H), 5.8 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.72 (s, 3H.) MS: 488 (M+1)



65 66

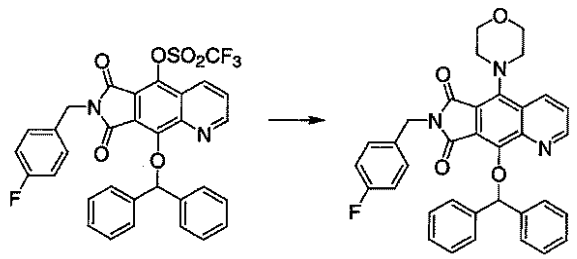
（実施例６６）

ピリジルエーテル６５（０．００３２ｇ，０．００６７ｍｍｏｌ）を１ｍＬ　乾燥ジクロロメタン中に溶解した。これに、トリフルオロ酢酸（０．００５２ｍＬ，０．０６７６ｍｍｏｌ）を添加した、１２時間撹拌した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し（２×）、濃縮して粗生成物を生じ、１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでとりチュレートして、生成物６６（０．００１２ｇ，０．００２８ｍｍｏＬ，４２％）を得た。

【０５４７】

【化２３１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.04 (dd, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.87 (s, 2H.) MS: 430 (M+1), 428 (M-1)



46 67

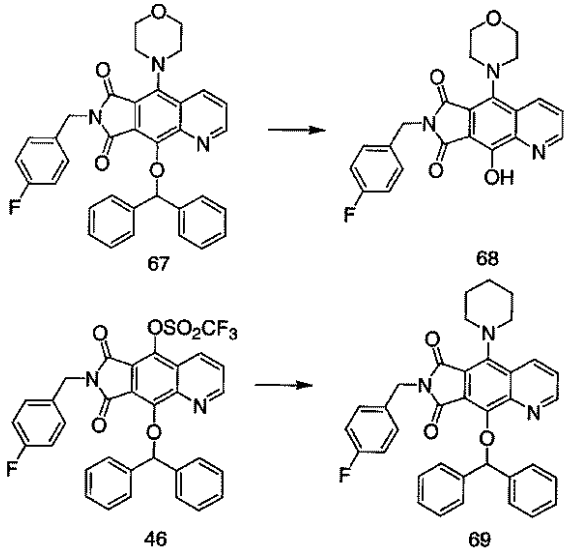
（実施例６７）

ベンゼン中のトリフレート４６を濃縮して（０．０２２５ｇ，０．０３５３ｍｍｏｌ）を生じ、３ｍＬのジクロロエタンに溶解した。これに、トリエチルアミン（０．００７３ｍＬ，０．０５２９ｍｍｏｌ）およびモルホリン（０．００９２ｍＬ，０．１１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応を、６５℃にて撹拌した。１５時間後、ＴＬＣによるとまだ反応が完了しておらず、さらに０．１１８ｍＬのモルホリンを添加した。２１時間の反応時間の後、揮発性物質を除去して濃縮し、クロマトグラフに供し（１０～２５％　酢酸エチル／ヘキサン）、生成物６７（０．００６１ｇ，０．０１，３０）を得た。

【０５４８】

【化２３２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.09 (dd, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (m, 5H), 7.49 (dd, 1H), 7.27 (m, 7H), 7.06 (dd, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.92 (dd, 4H), 3.92 (br m, 4H). MS: 574 (M+1)



（実施例６８）

第３級アミン６７を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、ヘキサンで凝固して、濃縮して粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、生成物６８（０．００２ｇ，０．００４９ｍｍｏＬ，４９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　８．９８（ｍ，２Ｈ），７．７（ｄｄ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，２Ｈ），７．０５（ｄｄ，２Ｈ），４．８６（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｄｄ，４Ｈ），３．３５（ｂｒｍ，４Ｈ）。ＭＳ：４０８（Ｍ＋１），４０６（Ｍ－１）。

【０５４９】

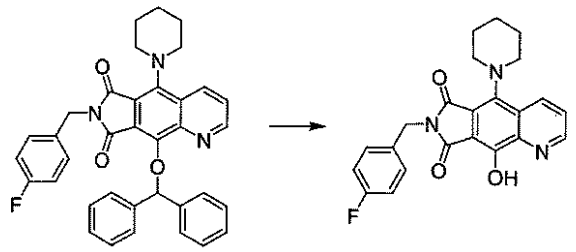
（実施例６９）

ベンゼン中のトリフレート４６を濃縮して（０．０４５ｇ，０．０７０６ｍｍｏｌ）を生じ、３ｍＬのジクロロエタンに溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０１４７ｍＬ，０．１０５９ｍｍｏｌ）およびモルホリン（０．０２０９ｍＬ，０．２１１８ｍｍｏｌ）を添加し、そして、反応を７０℃にて撹拌した。１５時間撹拌した後、揮発性物質を除去して濃縮し、クロマトグラフに供し（８～１０％　酢酸エチル／ヘキサン）、生成物６９（０．００８５ｇ，０．０１４８８，４４％）を得た。

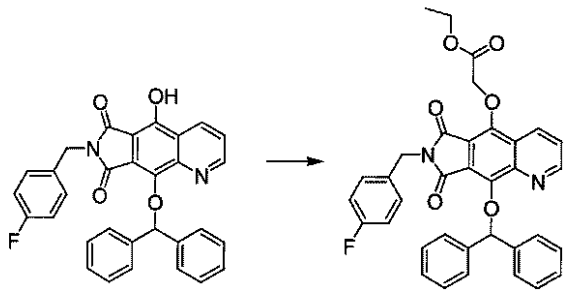
【０５５０】

【化２３３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.068 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.6 (d, 4H), 7.57 (dd, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.06 (dd, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.24 (br s, 4H), 1.73 (br s, 6H.) MS: 572 (M+1)



69 70



45 71

（実施例７０）

第３級アミン６９を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、ヘキサンで凝固して、濃縮して粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートして、生成物７０（０．００４３ｇ，０．０１０６ｍｍｏＬ，７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．９６（ｄｄ，１Ｈ），８．８５（ｄ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，１Ｈ），７．５（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｄｄ，２Ｈ），４．８５（ｓ，２Ｈ），３．２９（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），１．７７（ｂｒ　ｓ，６Ｈ）ＭＳ：４０６（Ｍ＋１），４０４（Ｍ－１）。

【０５５１】

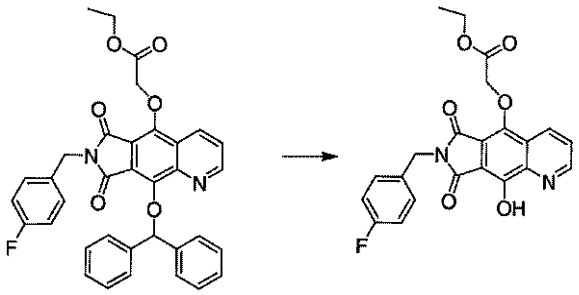
（実施例７１）

モノフェノール４５（０．０３ｇ，０．０５９５ｍｍｏｌ）を２ｍＬ　乾燥ジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、エチルブロモ酢酸（０．０１３１ｍＬ，０．１１９ｍｍｏｌ）および新しいK_2CO_3粉末（０．０２５ｇ，０．１７８ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで５０℃にて２時間撹拌した。ある程度の溶媒を除去して濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗生成物を得、これをクロマトグラフに供し（１０～２５％　酢酸エチル／ヘキサン）、生成物７１（０．０３２１ｇ，０．０５４ｍｍｏＬ，９１％）を得た。^{1}Ｈ

【０５５２】

【化２３４】

NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.96 (d, 1H), 7.9 (s,1H), 7.62 (d, 4H), 7.445 (m, 2H), 7.27 (m, 7 H), 7.059 (dd, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 1.23 (t, 3H). MS: 591 (M+1).



71 72

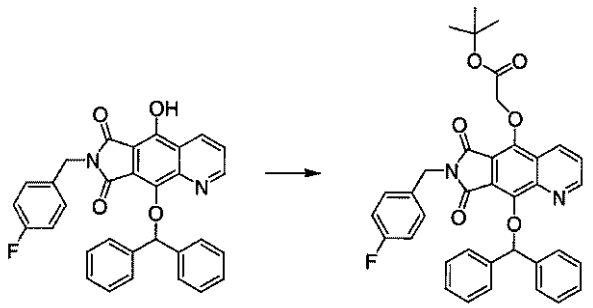
（実施例７２）

エチルエステル７１を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、生成物７２（０．０２０９ｇ，０．０４９ｍｍｏＬ，９１％）を得た。

【０５５３】

【化２３５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (m, 2H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.04 (dd, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 1.28 (t, 3H.) MS: 425 (M+1), 423 (M-1)



45 73

（実施例７３）

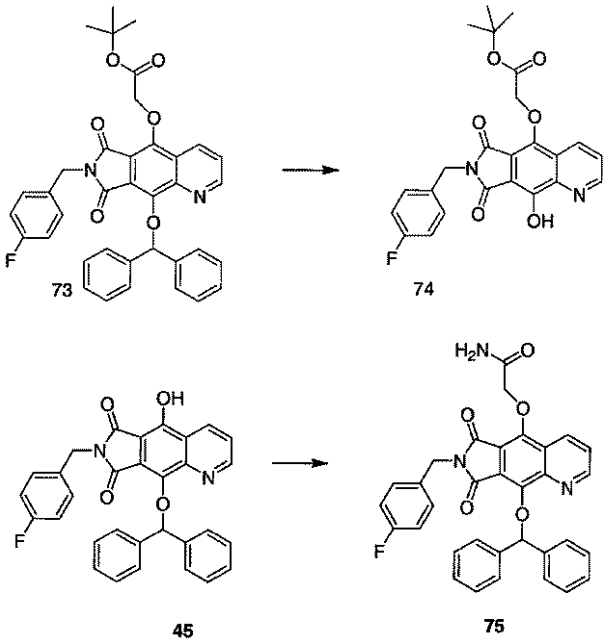
モノフェノール４５（０．０３ｇ，０．０５９５ｍｍｏｌ）を２ｍＬ　乾燥ジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、ｔ－ブチルブロモ酢酸（０．０１７５ｍＬ，０．１１９ｍｍｏｌ）および新しいK_2CO_3粉末（０．０２５ｇ，０．１７８ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで５０℃にて１時間撹拌した。ある程度の溶媒を除去して濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗生成物を生じ、クロマトグラフに供し（１０～１５％　酢酸エチル／ヘキサン）、生成物７３（０．０３０９ｇ，０．０５ｍｍｏＬ，８４％）を得た。

【０５５４】

【化２３６】

^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 9.09 (dd, 1H), 8.97 (d, 1H), 7.92 (s,1H), 7.62 (d, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.27 (m,7 H), 7.05 (dd, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 1.38 (s, 9H.) MS: 619 (M+1)



（実施例７４）

第３級ブチルエステル７３を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、生成物７４（０．０１８９ｇ，０．０４２ｍｍｏＬ，８４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０５（ｍ，２Ｈ），７．７２（ｄｄ，１Ｈ），７．５（ｄｄ，２Ｈ），７．０４（ｄｄ，２Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），４．８４（ｓ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）ＭＳ：４５３（Ｍ＋１），４５１（Ｍ－１）。

【０５５５】

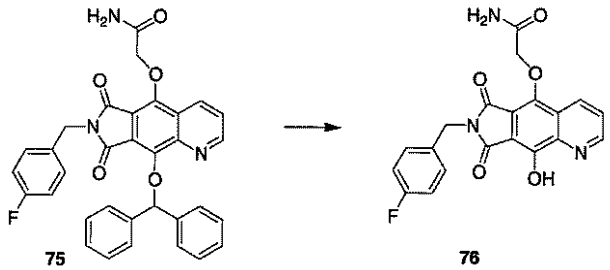
（実施例７５）

モノフェノール４５（０．０４ｇ，０．０７９ｍｍｏｌ）を１ｍＬ　乾燥ジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、２－ブロモアセトアミド（０．０２２ｇ，０．１５８ｍｍｏｌ）および新しいK_2CO_3粉末（０．０３４５ｇ，０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質がほぼ消費されるまで、６０℃にて３時間撹拌した。ある程度の溶媒を除去して濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗生成物を生じ、これをクロマトグラフに供し（１０～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）、生成物７５（０．０２０４ｇ，０．０３５５ｍｍｏＬ，４６％）を得た。

【０５５６】

【化２３７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.15 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.45 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.06 (dd, 2H), 5.73 (br s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.77 (s, 2H.) MS: 562 (M+1)



75 76

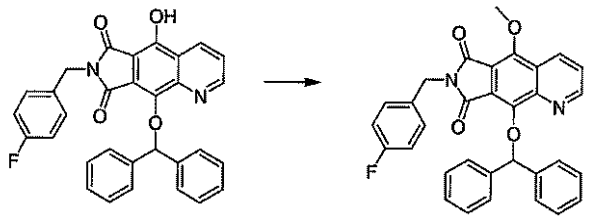
（実施例７６）

アミド７５を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、生成物７６（０．００９５ｇ，０．０２４ｍｍｏＬ，６７％）を得た。

【０５５７】

【化２３８】

^{1}H NMR (CD_3SOCD_3) δ 9.08 (dd, 1H), 8.93 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.19 (dd, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.75 (s, 2H.) MS: 396 (M+1), 394 (M-1)



45 77

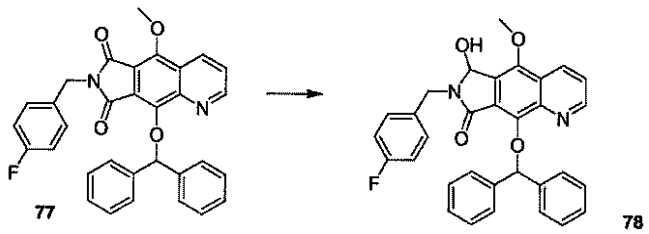
（実施例７７）

モノフェノール４５（２．９ｇ，５．７５ｍｍｏｌ）を２０ｍＬ　乾燥ジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、メチルヨージド（３．５８ｍＬ，５７．５ｍｍｏｌ）および新しいK_2CO_3粉末（３．１７ｇ，２３ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで４０℃にて１時間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Cl溶液、２．５％　ＬｉＣｌ溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗生成物を生じ、これをクロマトグラフに供し（１５～５５％　酢酸エチル／ヘキサン）、生成物７７（２．５４ｇ，４．９ｍｍｏＬ，８５％）を得た。

【０５５８】

【化２３９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (m, 5H), 7.46 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.05 (dd, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.28 (s, 3H.) MS: 519 (M+1)



77 78

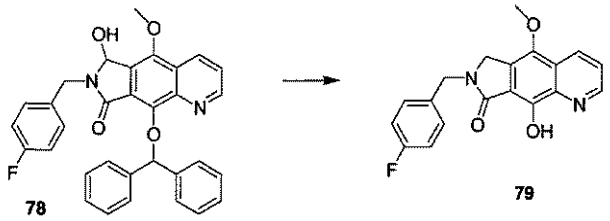
（実施例７８）

メチルエーテル７７を１１５ｍＬの乾燥テトラヒドロフランおよび２５ｍＬの乾燥メタノール中に溶解した。これに、三当量の２－メトキシエチルエーテル中のＮａＢＨ４（２９．４ｍＬ，１４．７ｍｍｏｌ）の０．５Ｍ溶液を添加した。室温にて１５時間の後、ある程度の溶媒を除去して濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、ＮａＣｌを添加しつつ１ＭＨＣｌ溶液で洗浄し、濃縮して、クロマトグラフに供し（１５～６６％　酢酸エチル／ヘキサン）、油を生じた。これを、ヘキサンでトリチュレートして、生成物７８（１．３ｇ，２．５ｍｍｏＬ，６８％）を得た。

【０５５９】

【化２４０】

^{1}H NMR (CD_3SOCD_3) δ 9.08 (dd, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.42 (dd, 2H), 7.27(m, 7H), 6.9(d, 1H), 5.92 (dd, 1H), 4.97 (d J=15 Hz, 1H), 4.45 (d J=15Hz, 1H), 4.04 (s, 3H.) MS: 521 (M+1)



78 79

（実施例７９）

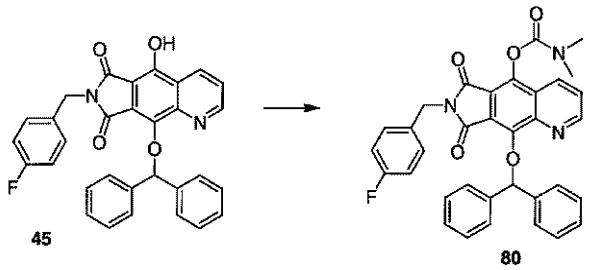
アミナル７８を１５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、２ｍＬのトリエチルシランおよび１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、還元された生成物を得た。３０ｍＬのジクロロメタンに溶解し、０℃まで冷却した。これに、４ｍＬのトリエチルシランおよびトリメチルシリルトリフレート（１．３６ｍＬ，７．５ｍｍｏｌ）を添加した。３分間激しく撹拌し、次いで、揮発性物質を除いて濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で迅速に洗浄し、有機物を濃縮して、粗生成物を生じた。７９．１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、生成物（０．８０６ｇ，２．３８ｍｍｏＬ，９５％　２工程につき）を生じた。

【０５６０】

【化２４１】

^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 8.96 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.09 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). MS: 339 (M+1), 337 (M-1).



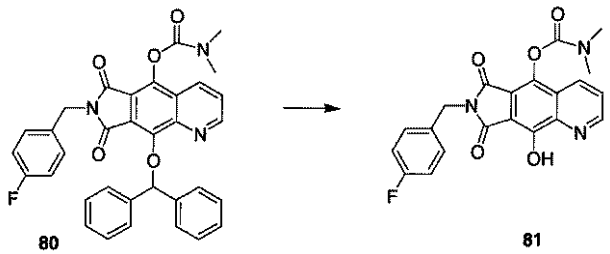
（実施例８０）

モノフェノール４５（０．０２ｇ，０．０３９６ｍｍｏｌ）を１ｍＬ　乾燥ジクロロメタン中に溶解した。これに、０℃にて、トリエチルアミン（０．０１６５ｍＬ，０．１１８８ｍｍｏｌ）およびジメチルカルバモイルクロリド（０．００５４ｍＬ，０．０５９４ｍｍｏｌ）を添加した。触媒量のＤＭＡＰもまた添加した。室温にて一晩撹拌した。ジクロロメタンで希釈して、飽和$NaHCO_3$溶液および飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、濃縮して粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートして、クロマトグラフィー（１０％　メタノール／４５％　酢酸エチル／４５％　ヘキサン）に供して、生成物８０（０．０１２ｇ，０．０１９８ｍｍｏＬ，５０％）を得た。

【０５６１】

【化２４２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, 4H), 7.43 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.05 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.09 (s, 3H.) MS: 576 (M+1)



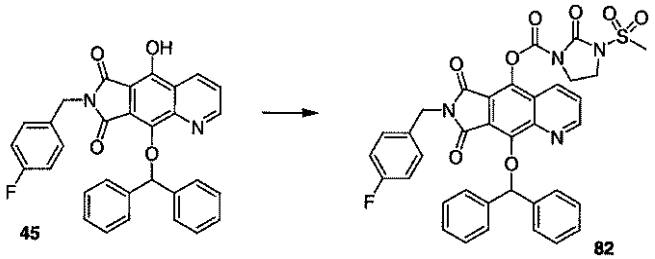
（実施例８１）

カルバメート８０（０．０１２ｇ，０．０１９８ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、生成物８１（０．００５４ｇ，０．０１３ｍｍｏＬ，６７％）を得た。

【０５６２】

【化２４３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.12 (s, 3H). MS: 410 (M+1), 408 (M-1).



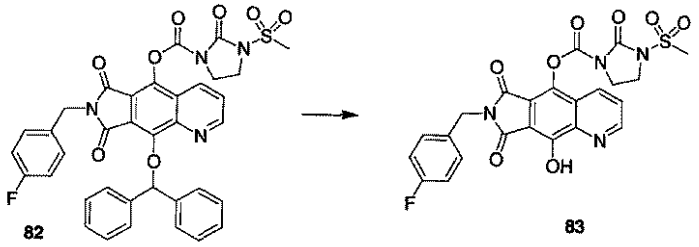
（実施例８２）

モノフェノール４５（０．０３５ｇ，０．０６９４ｍｍｏｌ）を１ｍＬ　乾燥ジクロロエタン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０３８ｍＬ，０．２７７ｍｍｏｌ）および３－クロロカルボニル－１－メタンスルホニル－２－イミダゾリジノン（０．０３１４ｇ，０．１３８８ｍｍｏｌ）を添加した。室温にて５分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈して、飽和$NaHCO_3$溶液および飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフィー（１０％　メタノール／４５％　酢酸エチル／４５％　ヘキサン）に供して、生成物８２（０．０３６ｇ，０．０５１８ｍｍｏＬ，７５％）を得た。

【０５６３】

【化２４４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 9.16 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.61 (d, 4H), 7.40 (dd, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.05 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.2 (dd, 2H), 4.08 (dd, 2H), 3.92 (s, 3H). MS: 695 (M+1).



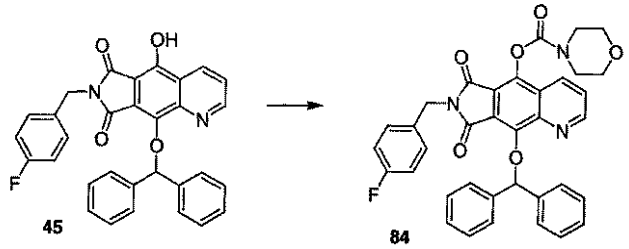
（実施例８３）

カルバメート８２（０．０３６ｇ，０．０５１８ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、生成物８３（０．０２５ｇ，０．０４７ｍｍｏＬ，９１％）を得た。

【０５６４】

【化２４５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.04 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.43 (dd, 2H), 7.04 (dd, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.22 (dd, 2H), 4.10 (dd, 2H). MS: 529 (M+1), 527 (M-1).



45 84

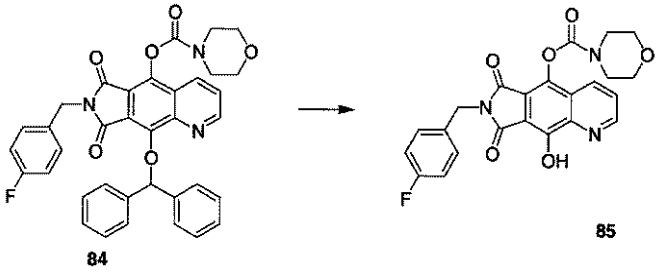
（実施例８４）

モノフェノール４５（０．０４５ｇ，０．０８９ｍｍｏｌ）を１ｍＬ　乾燥ジクロロエタン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０４９ｍＬ，０．３５６ｍｍｏｌ）および４－モルホリン　カルボニルクロリド（０．０２０７ｍＬ，０．１７８ｍｍｏｌ）を添加した。室温にて１．５時間撹拌した。ジクロロメタンで希釈して、飽和$NaHCO_3$で洗浄し、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフィー（１５％～６０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物８４（０．０３９ｇ，０．０６３ｍｍｏＬ，７１％）を得た。

【０５６５】

【化２４６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 9.13 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (dd, 4H), 7.4 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.05 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.84 (br s, 6H), 3.62 (br s, 2H.) MS: 618 (M+1)



84 85

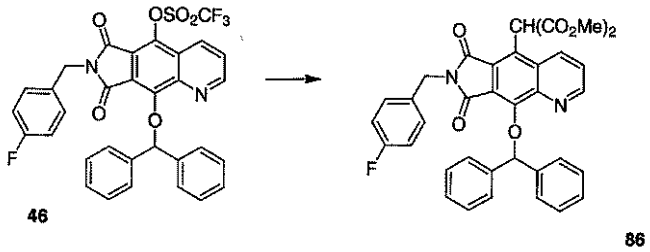
（実施例８５）

カルバメート８４（０．０３９ｇ，０．０６３ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、生成物８５（０．０１４ｇ，０．０３２ｍｍｏＬ，５１％）を得た。

【０５６６】

【化２４７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.04 (dd, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.88 (br s, 6H), 3.66 (br s, 2H.) MS: 452 (M+1), 450 (M-1)



46 86

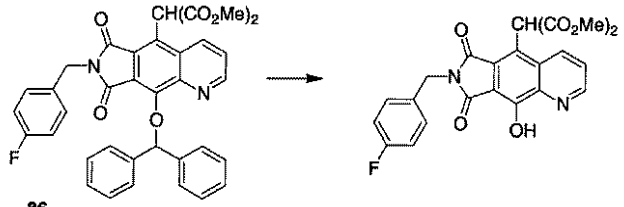
（実施例８６）

ベンゼン中のトリフレート４６を濃縮して、（０．０４８ｇ，０．０７５ｍｍｏｌ）を生じ、１ｍＬ　乾燥テトラヒドロフランに溶解した。これに、新しいK_2CO_3粉末（０．０６９，０．５ｍｍｏｌ）およびマロン酸ジメチル（０．０１７ｍＬ，０．１５ｍｍｏｌ）を添加し、５０℃にて撹拌した。１５時間後、出発物質を消費し、濃縮して油を生じた。クロマトグラフィー（５％～３０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物８６（０．０１２ｇ，０．０１９５ｍｍｏＬ，２６％）を得た。

【０５６７】

【化２４８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.09 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (d, 4H), 7.57 (dd, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.07 (dd, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.72 (6H.) MS: 619 (M+1)



86 87

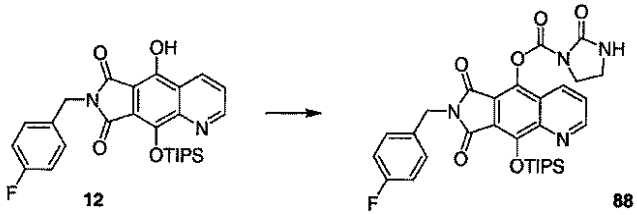
（実施例８７）

ジーエステル８６（０．００８ｇ，０．０１２９ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物８７（０．００２２ｇ，０．００４９ｍｍｏＬ，３８％）を得た。

【０５６８】

【化２４９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.05 (dd, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.76 (s, 6H.) MS: 453 (M+1), 451 (M-1)



12 88

（実施例８８）

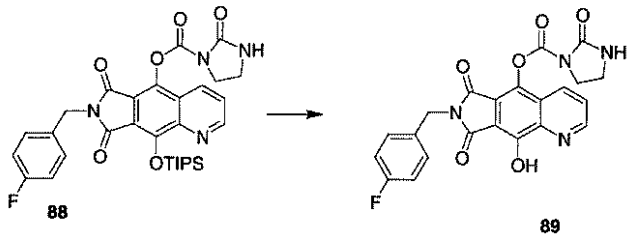
モノフェノール１２（０．０３ｇ，０．０６ｍｍｏｌ）を１ｍＬのジクロロエタン中に

溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０３３ｍＬ，０．２４ｍｍｏｌ）および２－オキソ－１－イミダゾリジンカルボニルクロリド（０．０１７８ｇ，０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。触媒量のＤＭＡＰを添加し、室温にて３時間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフィー（１０％　酢酸エチル／ヘキサン～１０％　メタノール／４５％　酢酸エチル／４５％　ヘキサン）に供して、生成物８８（０．０２４７ｇ，０．０３９５ｍｍｏＬ，６８％）を得た。

【０５６９】

【化２５０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.43 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.25 (dd, 2H), 3.69 (dd, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.14 (d, 18H.) MS: 607 (M+1)



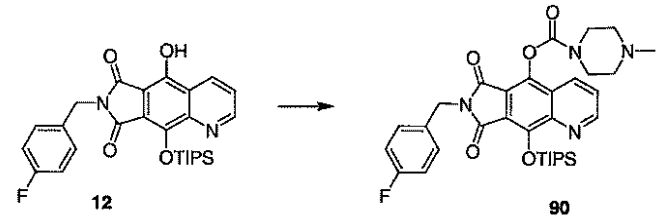
（実施例８９）

尿素８８（０．０２４ｇ，０．０３９５ｍｍｏｌ）を１ｍＬの乾燥ジクロロメタン中に溶解した。これに、１０当量（０．０３ｍＬ，０．３９５ｍｍｏｌ）のトリフルオロ酢酸を添加した。室温にて１５時間撹拌した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し（２×）、濃縮して粗製物を得た。粗生成物１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、生成物８９（０．０１１９ｇ，０．０２６ｍｍｏＬ，６７％）を得た。

【０５７０】

【化２５１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.00 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.28 (dd, 2H), 3.70 (dd, 2H.) MS: 451 (M+1), 449 (M-1)

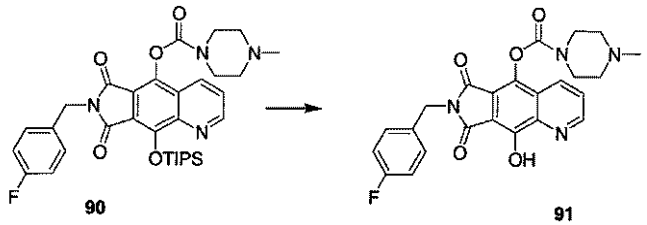


（実施例９０）

モノフェノール１２（０．０４ｇ，０．０８ｍｍｏｌ）を１．５ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０４４５ｍＬ，０．３２ｍｍｏｌ）およびビスペンタフルオロフェニルカルボネート（０．０６３ｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および触媒量のジメチルアミノピリジンを添加した。室温で撹拌した。３時間後、メチルピペラジン（０．０４ｍＬ，０．３６ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、ＴＬＣにより、生成物が形成されたが、ＴＩＰＳＣｌは除去されたことが示された。ジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗製物を得た。１．５ｍＬ　ジクロロエタンに溶解し、トリエチルアミン（０．１１ｍＬ，０．８ｍｍｏｌ）およびＴＩＰＳＣｌ（０．０８５ｍＬ，０．４ｍｍｏｌ）を添加し、５０℃にて撹拌した。出発物質が消費されるまで４時間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、飽和ブラインで洗浄し、有機物を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフィー（５０％　酢酸エチル／ヘキサン～２０％　メタノール／６０％　酢酸エチル／２０％　ヘキサン）に供して、生成物９０（０．０２７ｇ，０．０４３５ｍｍｏＬ，５４％　２工程につき）を得た。

【０５７１】
【化２５２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.05 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.71 (br m, 8H), 2.43 (s, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.15 (d, 18H.) MS: 621 (M+1)



90

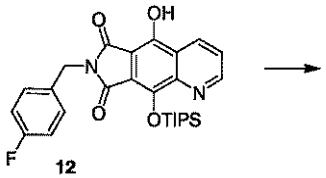
91

（実施例９１）

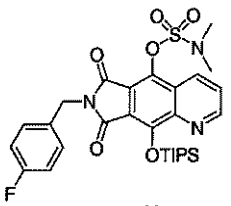
モノ－カルバメート９０（０．０２７ｇ，０．０４３５ｍｍｏｌ）を１ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、トリフルオロ酢酸（０．０６７ｍＬ，０．８７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。２０時間後、揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し（２×）、濃縮して粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートして、生成物９１（０．０１７７ｇ，０．０３８ｍｍｏＬ，８７％）を得た。

【０５７２】
【化２５３】

^{1}H NMR (CD_3SOCD_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.45 (br m, 8H), 2.90 (s, 3H.) MS: 465 (M+1), 463 (M-1)



12



92

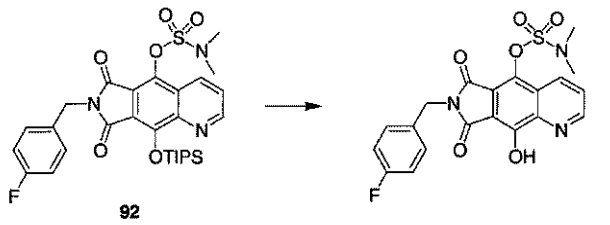
（実施例９２）

モノフェノール１２（０．０４ｇ，０．０８ｍｍｏｌ）を１．５ｍＬ　ジクロロメタン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０４４ｍＬ，０．３２ｍｍｏｌ）、ジメチルスルファモイルクロリド（０．０１７ｍＬ，０．１６ｍｍｏｌ）および触媒量のジメチルアミノピリジンを添加した。室温にて３０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフィー（２５％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物９２（０．０１７ｇ，０．０２８２８ｍｍｏＬ，３５％）を得た。

【０５７３】

【化２５４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.24 (s, 6H), 1.55 (m, 3H), 1.14 (d, 18H.) MS: 602 (M+1)



92 93

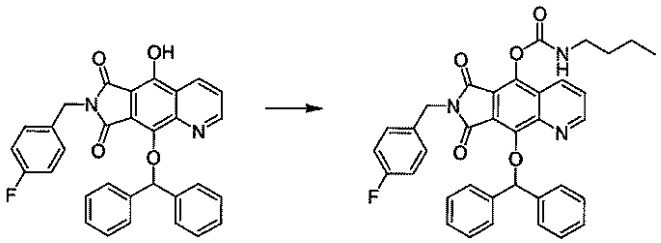
（実施例９３）

モノ－カルバメート９２（０．０１７ｇ，０．０２８２８ｍｍｏｌ）を１ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、トリフルオロ酢酸（０．０４４ｍＬ，０．５６５７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。２０時間後、揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し（２×）、濃縮して粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートして生成物９３（０．００８１ｇ，０．０１８ｍｍｏＬ，６４％）を得た。

【０５７４】

【化２５５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.00 (d, 1H), (8.84 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.24 (s, 6H.) MS: 446 (M+1), 444 (M-1)



45 94

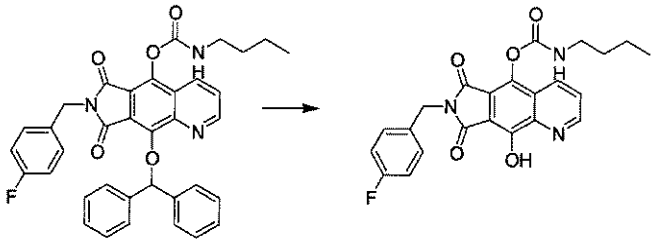
（実施例９４）

モノフェノール４５（０．０４ｇ，０．０８ｍｍｏｌ）を１．５ｍＬ　テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、ジイソプロピルエチルアミン（０．０５２ｍＬ，０．３ｍｍｏｌ）、ビス－ペンタフルオロフェニルカルボネート（０．０４７ｇ，０．１１９ｍｍｏｌ）および触媒量のジメチルアミノピリジンを添加した。室温で撹拌した。７５分後、０℃まで冷却し、ｎ－ブチルアミン（０．０７９ｍＬ，０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。１．５時間撹拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、飽和ブライン、１Ｍ　ＨＣｌで洗浄し、有機物を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフィー（２５％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して生成物９４（０．００２８ｇ，０．００４８ｍｍｏＬ，６％）を得た。

【０５７５】

【化２５６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.12 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, 4H), 7.43 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.043 (dd, 2H), 5.37 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.35 (q, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.01 (t, 3H.) MS: 604 (M+1)



94 95

（実施例９５）

カルバメート９４（０．００６ｇ，０．００９９ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得、これを、１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物９５（０．００１４ｇ，０．００３ｍｍｏＬ，３２％）を得た。

【０５７６】

【化２５７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 5.40 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.03 (t, 3H.) MS: 438 (M+1), 436 (M-1)

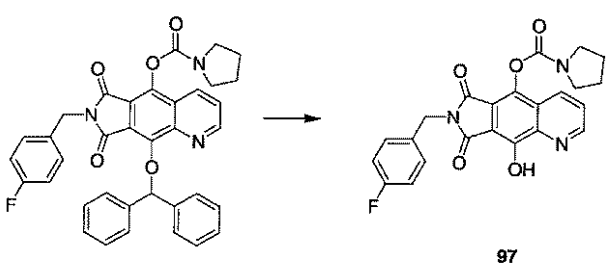
（実施例９６）

モノフェノール４５（０．０５ｇ，０．０９９ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０３ｍＬ，０．２ｍｍｏｌ）およびピロリジンカルボニルクロリド（０．０２１４ｍＬ，０．２ｍｍｏｌ）を添加した。３０℃にて１５時間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフ（２０％～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物９６（０．０３３ｇ，０．０５５５ｍｍｏＬ，５７％）を得た。

【０５７７】

【化２５８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.11 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, 5H), 7.40 (dd, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.05 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.54 (dd, 2H), 2.05 (m, 4H.) MS: 602 (M+1)



96 97

（実施例９７）

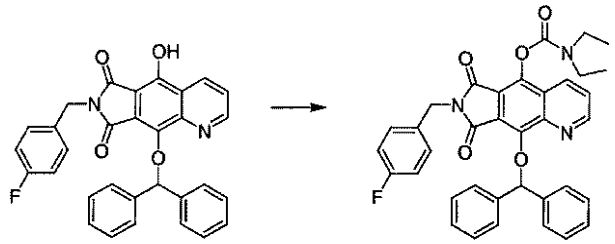
カルバメート９６（０．０３３ｇ，０．０５５ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。トリエチルシラン（０．２ｍＬ）およびトリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ

）を添加した。混合物を室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。混合物を真空下で濃縮し、トルエンと共沸し、粗製残渣を生じ、これを１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートし、生成物９７（０．０１２３ｇ，０．０２８ｍｍｏＬ，５１％）を得た。

【０５７８】

【化２５９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.98 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.81 (dd, 2H), 3.57 (dd, 2H), 2.09 (m, 4H.) MS: 436 (M+1), 434 (M-1)



45　　98

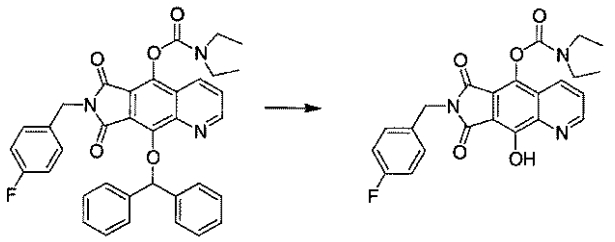
（実施例９８）

モノフェノール４５（０．０３ｇ，０．０６ｍｍｏｌ）を１．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。トリエチルアミン（０．０３３ｍＬ，０．２３８ｍｍｏｌ）およびジエチルカルバモイルクロリド（０．０１５ｍＬ，０．１１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃にて５時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌで洗浄し、濃縮して、粗生成物を生じた。粗生成物をクロマトグラフ（２０％～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物９８（０．０２３７ｇ，０．０４０ｍｍｏＬ，６６％）を得た。

【０５７９】

【化２６０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (d, 4H), 7.40 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.01 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.50 (q, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.37 (t, 3H.) MS: 604 (M+1)



98　　99

（実施例９９）

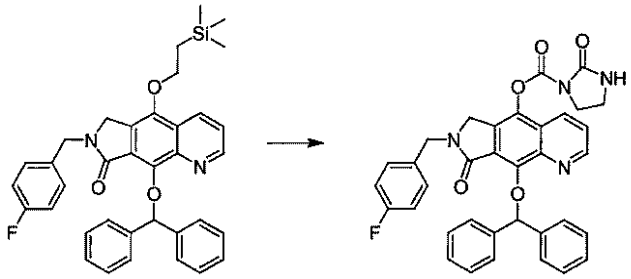
カルバメート９８（０．０２３ｇ，０．０４ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。トリエチルシラン（０．２ｍＬ）およびトリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物９９（０．０１ｇ，０．０２４ｍｍｏＬ，６０％）を得た。

【０５８０】

【化２６１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ

8.98 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.67 (q, 2H), 3.48 (q, 2H), 1.46 (t, 3H), 1.32 (t, 3H.) MS: 438 (M+1), 436 (M-1)



44 100

（実施例１００）

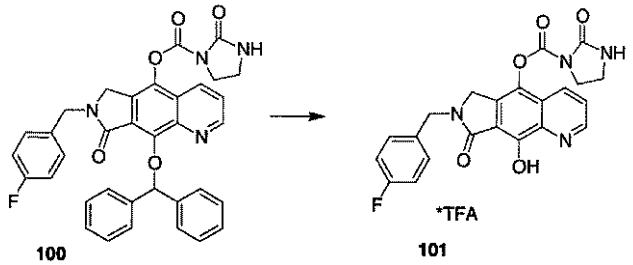
トリメチルシリルエーテル４４（０．０２２ｇ，０．０３７３ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０３１ｍＬ，０．２２３８ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．０５５９ｍＬ，０．０５５９ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。次いで、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび２－オキソ－１－イミダゾリジンカルボニルクロリド（０．０２２ｇ，０．１４９２ｍｍｏｌ）を添加した。室温にて３時間撹拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフ（５０％　酢酸エチル／ヘキサン→１：１：１　メタノール、酢酸エチル、ヘキサン）に供して、生成物１００（０．０１９７ｇ，０．０３１ｍｍｏＬ，８８％）を得た。

【０５８１】

【化２６２】

^{1}H

NMR ($CDCl_3$) δ 9.04 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.04 (dd, 2H), 5.00 (s, 1H) 4.80 (s, 2H), 4.10 (dd, 2H), 3.64 (dd, 2H.) MS: 603 (M+1)



100 101

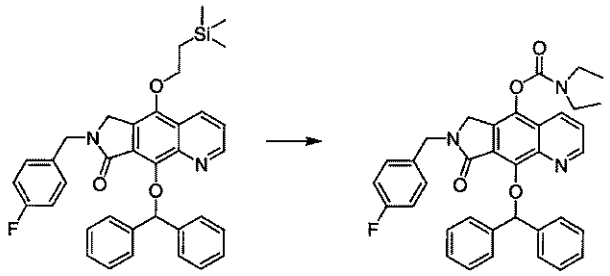
（実施例１０１）

カルバメート１００（０．０１９ｇ，０．０３１ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１０１（０．００６ｇ，０．０１１ｍｍｏＬ，３５％）を得た。

【０５８２】

【化２６３】

^{1}H NMR (CD_3SOCD_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.22 (dd, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.03 (dd, 2H), 3.41 (dd, 2H.) ^{19}F NMR: -74.6 MS: 437 (M+1), 435 (M-1)



44 102

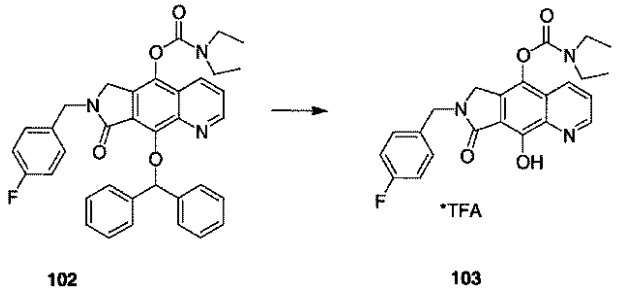
（実施例１０２）

トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０３ｇ，０．０５０８ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。トリエチルアミン（０．０４２ｍＬ，０．３０４８ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．１０１６ｍＬ，０．１０１６ｍｍｏｌ）を添加し、出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。触媒量のジメチルアミノピリジンを添加し、その後、ジエチルカルバモイルクロリド（０．０２６ｍＬ，０．２０３２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温にて４時間撹拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和$NaHCO_3$、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗生成物を生じた。クロマトグラフ（２５％～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１０２（０．０１４ｇ，０．０２４ｍｍｏＬ，４７％）を得た。

【０５８３】

【化２６４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d, 4H), 7.51 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.08 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.53 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.23 (t, 3H.) MS: 590 (M+1)



102 103

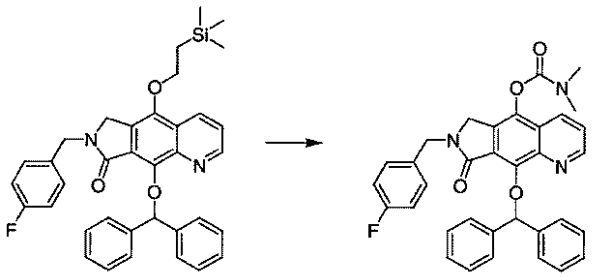
（実施例１０３）

カルバメート１０２（０．０１ｇ，０．０１６９ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１０３（０．００７３ｇ，０．０１４ｍｍｏＬ，８０％）を得た。

【０５８４】

【化２６５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.09 (dd, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.43 (q, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.26 (t, 3H.) ^{19}F NMR: -76.2 MS: 424 (M+1), 422 (M-1)



44 104

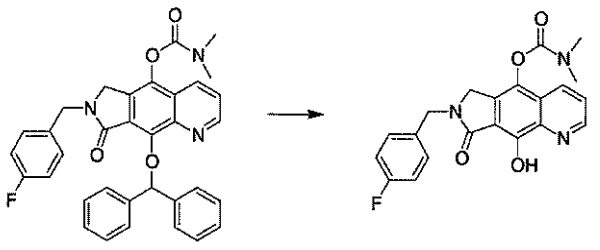
（実施例１０４）

トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０３ｇ，０．０５０８ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０４２ｍＬ，０．３０４８ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．１０１６ｍＬ，０．１０１６ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。次いで、触媒量のジメチルアミノピリジンおよびジメチルカルバモイルクロリド（０．０１８７ｍＬ，０．２０３２ｍｍｏｌ）を添加した。室温にて６時間撹拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和$NaHCO_3$、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフ（２０％～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１０４（０．０１４ｇ，０．０２４ｍｍｏＬ，４８％）を得た。

【０５８５】

【化２６６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.04 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.51 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.16 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H0, 4.23 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.02 (s, 3H.) MS: 562 (M+1)



104 105

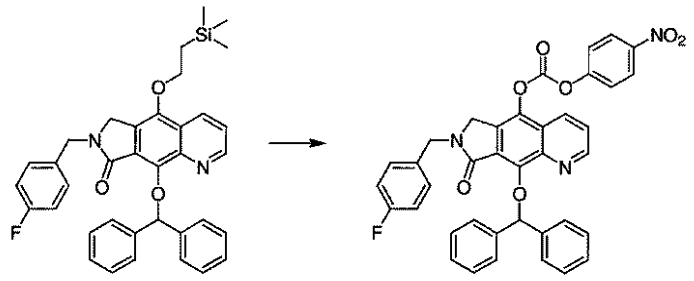
（実施例１０５）

カルバメート１０４（０．０１２ｇ，０．０２１ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１０５（０．００６８ｇ，０．０１７ｍｍｏＬ，８２％）を得た。

【０５８６】

【化２６７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.09 (dd, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (s, 3H.) MS: 396 (M+1), 394 (M-1)



44 106

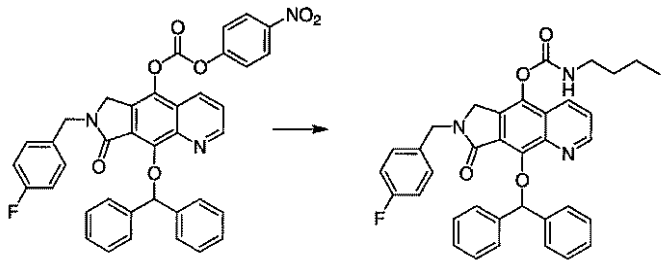
（実施例１０６）

トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０３ｇ，０．０５０８ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０２８２ｍＬ，０．２０３２ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．０７６ｍＬ，０．０７６ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。１５分後、ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和$NaHCO_3$、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。１ｍＬ　ジクロロメタンに希釈した。これに、トリエチルアミン（０．０２８ｍＬ，０．２０３２ｍｍｏｌ）、パラ－ニトロクロロホルメート（０．０２ｇ，０．１０１６ｍｍｏｌ）および触媒量のジメチルアミノピリジンを添加した。室温にて３０分時間撹拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフ（５０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１０６（０．００９ｇ，０．０１３７ｍｍｏＬ，２７％）を得た。

【０５８７】

【化２６８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (d, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.27 (m, 9H), 7.09 (dd, 2H), 6.93 (d, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (s, 2H.) MS: 656 (M+1)



106 107

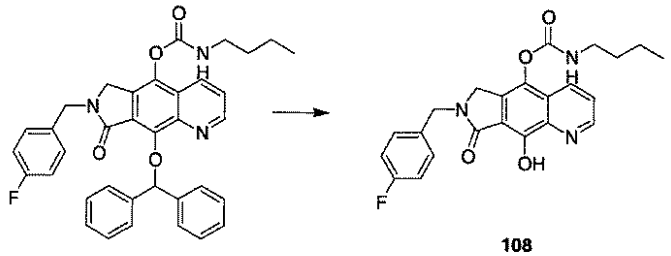
（実施例１０７）

カルボネート１０６（０．００９ｇ，０．０１３７ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ　ジクロロメタン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０２８２ｍＬ，０．２０３２ｍｍｏｌ）およびｎ－ブチルアミン（０．０１ｍＬ，０．１０１６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１５分後、出発物質が消費された。ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフ（３０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１０７（０．００７５ｇ，０．０１２ｍｍｏＬ，８８％）を得た。

【０５８８】

【化２６９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.04 (s,1H), 7.75 (d, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.08 (dd, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.31 (q, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.99 (t, 3H.) MS: 590 (M+1)



107

108

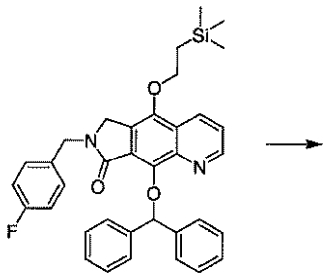
（実施例１０８）

カルバメート１０７（０．００７ｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１０８（０．００２８ｇ，０．００６６ｍｍｏＬ，５６％）を得た。

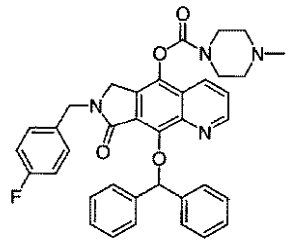
【０５８９】

【化２７０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.06 (dd, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.32 (q, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.01 (t, 3H) MS: 424 (M+1), 422 (M-1)



44



109

（実施例１０９）

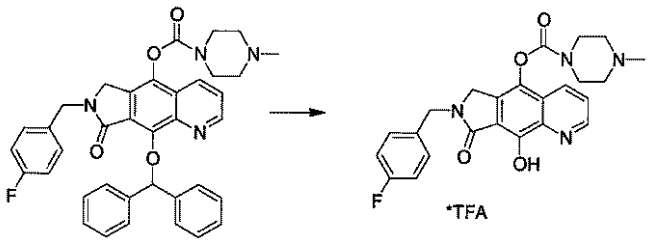
トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０１ｇ，０．０１６９ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０１４ｍＬ，０．０３３９ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．０３３９ｍＬ，０．０３３９ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和$NaHCO_3$、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。０．５ｍＬ　ジクロロメタンに溶解した。触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．０４２ｍＬ，０．１０１７ｍｍｏｌ）を添加し、０℃まで冷却した。これに、ジクロロメタン中の１Ｍトリホスゲン溶液（０．１０１７ｍＬ，０．１０１７ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌した。メチルピペラジン（０．０１６８ｍＬ，０．１５２１ｍｍｏｌ）を次いで添加し、室温にて１５分間時間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し、揮発性物質を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフに供して（５０％　酢酸エチル／ヘキサン→１０％　メタノール／酢酸エチル）、生成物１０９（０．００５５ｇ，０．００９ｍｍｏＬ，５３％）を得た。

【０５９０】

【化２７１】

^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 9.04 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.52 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.05 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 2.48 (br s, 4H), 2.37 (s, 3H.) MS: 617 (M+1)



109 110

（実施例１１０）

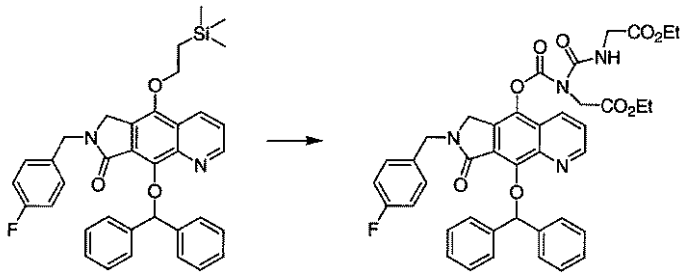
カルバメート１０９（０．００７ｇ，０．０１１３６ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１１０（０．００４ｇ，０．００７ｍｍｏＬ，６３％）を得た。

【０５９１】

【化２７２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ

9.00 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.08 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (br m, 8H), 2.93 (s, 3H.), ^{19}F NMR: -76.2 MS: 451 (M+1), 449 (M-1)



44 111

（実施例１１１）

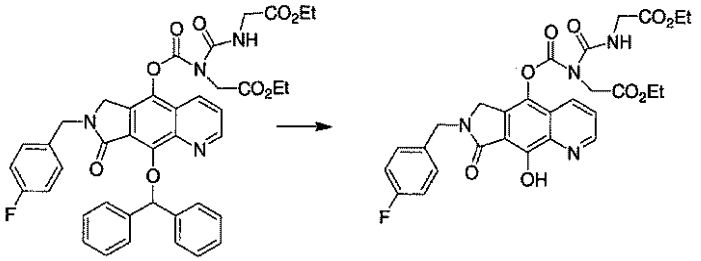
トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０２ｇ，０．０３３９ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。トリエチルアミン（０．０１８８ｍＬ，０．１３５ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．０６７８ｍＬ，０．０６７８ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで、混合物を室温にて１０分間時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、飽和ブラインで洗浄し、そして、濃縮して粗製物を得た。粗製残渣を０．５ｍＬ　ジクロロメタン中に溶解し、触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．０１８８ｍＬ，０．１３５ｍｍｏｌ）およびエチルイソシアナトアセテート（Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ，０．０１１ｍＬ，０．１０１７ｍｍｏｌ）を添加し、室温にて撹拌した（Ｓａｔｃｈｅｌｌ　ａｎｄ　Ｓａｔｃｈｅｌｌ，Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．（１９７５）４：２３１－２５０；Ｒ．Ｇ．Ａｒｎｏｌｄ　ｅｔａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（１９５７）５７：４７－７６）。４時間後、出発物質が消費された。混合物をジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、ブラインで洗浄し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー（１０％～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１１１（０．０１１８ｇ，

０．１５６ｍｍｏＬ，４６％）を得た。

【０５９２】

【化２７３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.07 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, 4H), 7.57 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.08 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.20 (m, 4H), 4.07 (d, 4H), 1.27 (m, 6H). MS: 749 (M+1), 747 (M-1).



111 112

（実施例１１２）

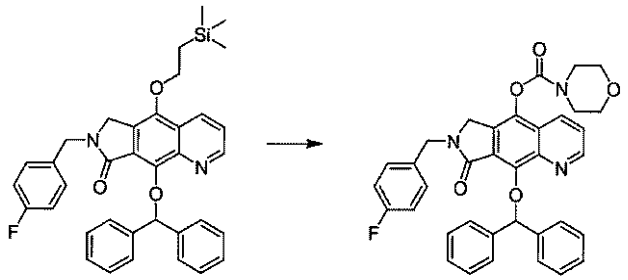
カルバメート１１１（０．０１１ｇ，０．０１７７ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１１２（０．００５６ｇ，０．００９５ｍｍｏＬ，５４％）を得た。

【０５９３】

【化２７４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$)

δ 8.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.09 (dd, 2H), 4.79 (d, 4H), 4.33 (d, 2H), 4.23 (m, 4H), 4.09 (d, 2H), 1.30 (m, 6H.) MS: 583 (M+1), 581 (M-1)



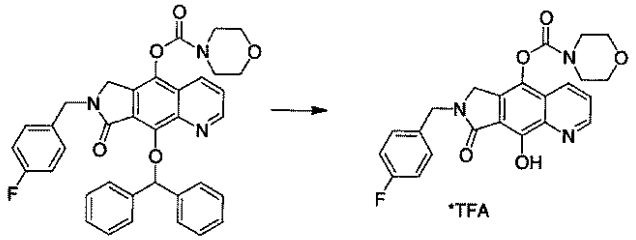
44 113

（実施例１１３）

トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０２ｇ，０．０３３９ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０１９ｍＬ，０．１４ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．０６７８ｍＬ，０．０６７８ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和$NaHCO_3$、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。０．５ｍＬ　ジクロロメタンに溶解した。触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．０１９ｍＬ，０．１４ｍｍｏｌ）を添加し、０℃まで冷却した。これに、ジクロロメタン中の１Ｍトリホスゲン溶液（０．０６７８ｍＬ，０．０６７８ｍｍｏｌ）を添加し、６０分間撹拌した。モルホリン（０．００９ｍＬ，０．１０１６ｍｍｏｌ）を次いで添加し、室温にて３０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、ブラインで洗浄し、揮発性物質を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフ（４０％　酢酸エチル／ヘキサン→６０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１１３（０．０１７６ｇ，０．０２８ｍｍｏ

Ｌ，８６％）を得た。
【０５９４】
【化２７５】

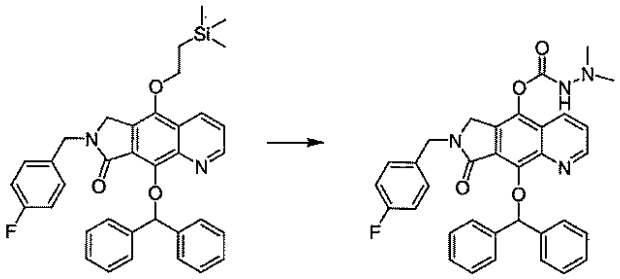
^{1}H NMR (CDCl$_3$) δ 9.05 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.06 (dd, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (br s, 6H), 3.56 (br s, 2H.) MS: 604 (M+1), 602 (M-1)



113 114

（実施例１１４）
カルバメート１１３（０．０１７ｇ，０．０２８ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１１４（０．００８５ｇ，０．０１５ｍｍｏＬ，５５％）を得た。
【０５９５】
【化２７６】

^{1}H NMR (CDCl$_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.82 (br s, 6H), 3.60 (br s, 2H.) ^{19}F NMR: -76.2 MS: 438 (M+1), 436 (M-1)

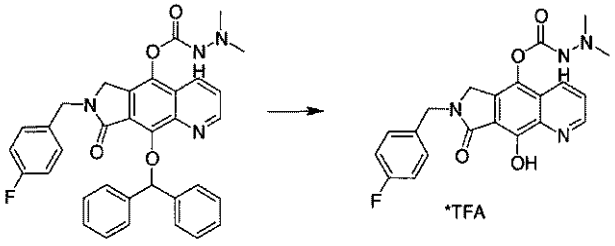


44 115

（実施例１１５）
トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０２ｇ，０．０３３９ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、ジイソプロピルエチルアミン（０．０２４ｍＬ，０．１３５ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．０６７８ｍＬ，０．０６７８ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。０．５ｍＬ
ジクロロメタンに溶解した。触媒量のジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン（０．０２４ｍＬ，０．１３５ｍｍｏｌ）を添加し、０℃まで冷却した。これに、ジクロロメタン中の１Ｍトリホスゲン（ビス［トリクロロメチル］カルボネート）溶液（０．０６７８ｍＬ，０．０６７８ｍｍｏｌ）を添加し、４５分間撹拌した。ジメチルヒドラジン（０．０１ｍＬ，０．１３５ｍｍｏｌ）を次いで添加し、室温にて２０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液で洗浄し、揮発性物質を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフィーに供して（１０％　酢酸エチル／ヘキサン→６０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供し、分取ＴＬＣプレート（６０％　酢酸エチル／ヘキサン）に

より精製して、生成物１１５（０．００４ｇ，０．００６９ｍｍｏＬ，２０％）を得た。
【０５９６】
【化２７７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.05 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.5 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.07 (dd, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.70 (6H.) MS: 577 (M+1)

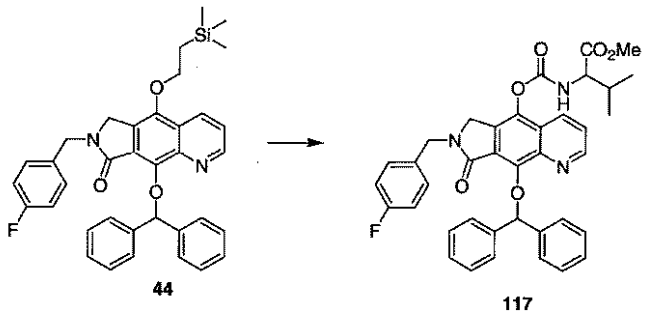


115　　116

（実施例１１６）
カルバメート１１５（０．００９ｇ，０．０１５６ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１１６（０．００３ｇ，０．００５７ｍｍｏＬ，３７％）を得た。
【０５９７】
【化２７８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$)

δ 8.96 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.06 (dd, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.74 (s, 3H.) ^{19}F NMR: -76.1 MS: 411 (M+1), 409 (M-1)



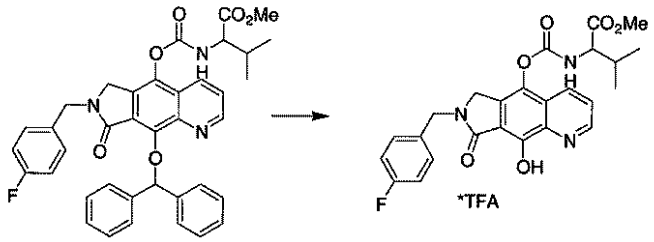
44　　117

（実施例１１７）
トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０２ｇ，０．０３３９ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０１８８ｍＬ，０．１３５ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．０６７８ｍＬ，０．０６７８ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。０．５ｍＬ　ジクロロメタンに溶解した。触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．０１８８ｍＬ，０．１３５ｍｍｏｌ）およびメチル（ｓ）－（－）－２－イソシアナト－３－メチルブチレート（０．００４８ｍＬ，０．０３３９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。４．５時間後、出発物質が消費された。ジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフ（１０％～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１１７（０．００８５ｇ，０．０１３ｍｍｏＬ，３９％）を得た。
【０５９８】

【化２７９】

^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (4H), 7.52 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.07 (dd, 2H), 5.70 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.28 (dsp, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.98 (d, 3H.) MS: 649 (M+1)



117 118

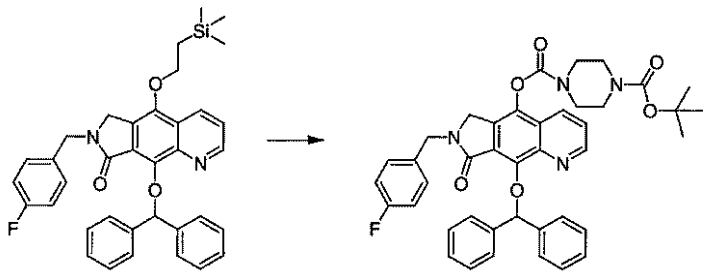
（実施例１１８）

カルバメート１１７（０．００４ｇ，０．００６ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１１８（０．００２７ｇ，０．００４６ｍｍｏＬ，７６％）を得た。

【０５９９】

【化２８０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.09 (dd, 2H), 5.76 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.28 (dsp, 1H), 1.06 (d, 3H), 1.00 (d, 3H.) ^{19}F NMR: -76.2 MS: 482 (M+1), 480 (M-1)



44 119

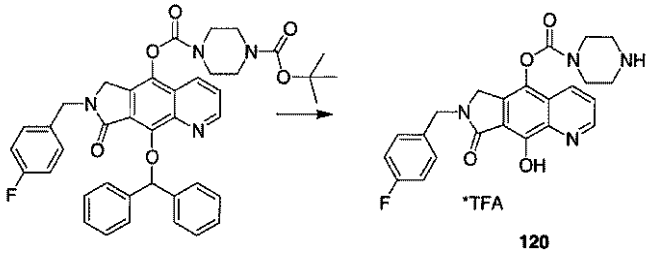
（実施例１１９）

トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．２ｇ，０．３３９ｍｍｏｌ）を３ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．１３９ｍＬ，１ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．０６７８ｍＬ，０．０６７８ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。３ｍＬ　ジクロロメタンに溶解した。触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．７５４ｍＬ，５．４ｍｍｏｌ）を添加し、０℃まで冷却した。これに、ジクロロメタン中１Ｍのトリホスゲン溶液（０．１３５６ｍＬ，０．１３５６ｍｍｏｌ）を添加し、５０分間撹拌した。ＢＯＣ－ピペラジン（０．３７ｇ，２ｍｍｏｌ）を次いで添加し、室温にて３０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、ブラインで洗浄し、揮発性物質を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフ（１０％～３０％　アセトン／トルエン）に供して、生成物１１９（０．１１５８ｇ，０．１６６ｍｍｏＬ，４９％）を得た。

【０６００】

【化２８１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.04 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.05 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.73 (br s, 2H), 3.53 (br s, 4H), 1.51 (s, 9H.) MS: 688 (M+1)



119 120

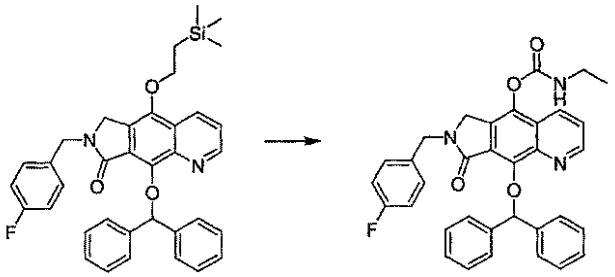
（実施例１２０）

カルバメート１１９（０．０５７ｇ，０．０８２ｍｍｏｌ）を１ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．４ｍＬのトリエチルシランおよび０．２ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。次いで、１ｍＬジクロロメタン、１ｍＬトリフルオロ酢酸中に溶解した。室温にて１時間撹拌した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１２０（０．０３１７ｇ，０．０５９ｍｍｏＬ，７２％）を得た。

【０６０１】

【化２８２】

^{1}H NMR (CD_3SOCD_3) δ 8.97 (br m, 2H), 8.40 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.23 (dd, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.91 (br s, 2H), 3.24 (br s, 4H.) ^{19}F NMR: -74.5 MS: 437 (M+1), 435 (M-1)



44 121

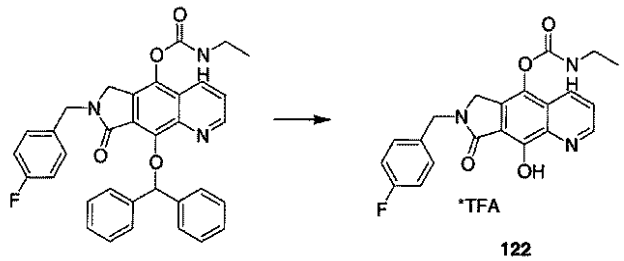
（実施例１２１）

トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０３５ｇ，０．０５９６ｍｍｏｌ）を０．８ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０５ｍＬ，０．３５８ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．１１９ｍＬ，０．１１９ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。０．８ｍＬ　ジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン（０．０５ｍＬ，０．３５８ｍｍｏｌ）およびエチルイソシアネート（０．００４６ｍＬ，０．０５９５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。６時間後に、出発物質を消費した。ジクロロメタンで希釈し、飽和ブラインで洗浄し、有機物を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフ（１０％～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１２１（０．０１１２ｇ，０．０２３ｍｍｏＬ，３９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）

【０６０２】

【化２８３】

δ 9.05 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.05 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.33 (q, 2H), 1.27 (t, 3H.) MS: 562 (M+1)



121 122

（実施例１２２）

カルバメート１２１（０．０１１２ｇ，０．０２３ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１２２（０．００３３ｇ，０．００７６ｍｍｏＬ，３３％）を得た。

【０６０３】

【化２８４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$)

δ 9.06 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.06 (dd, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.38 (q, 2H), 1.30 (t, 3H.) ^{19}F NMR: -76.2 MS: 397 (M+1), 395 (M-1)

123

（実施例１２３）

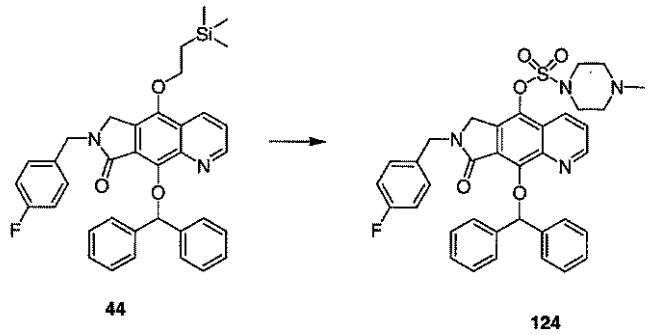
Ｎ－メチルピペラジン（０．３３ｍＬ，３ｍｍｏｌ）をゆっくりと慎重に、６ｍＬのアセトニトリル中のスルフリルクロリド（０．７２ｍＬ，９ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。溶液を還流まで１５時間加熱した。出発物質を消費した後、溶液を油状まで濃縮し、トルエンと共沸し（×２）、濃縮して、粗生成物を生じ、これを、ジエチルエーテルでトリチュレートして淡褐色固体として生成物１２３（０．５ｇ，７１％）を得た。

【０６０４】

【化２８５】

^{1}H NMR

(CD_3SOCD_3) δ 3.90 (br s, 2H), 3.59 (br s, 2H.), 3.38 (br. S, 4H), 2.67 (s, 3H); MS: 200 (M+1).



44 124

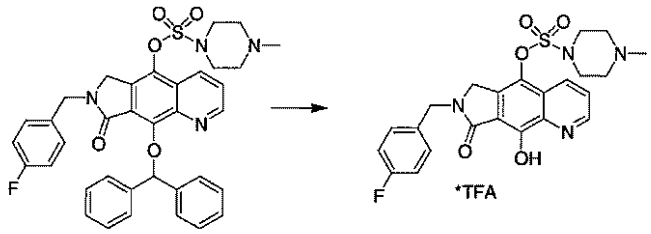
（実施例１２４）

トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０３ｇ，０．０５０８ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。トリエチルアミン（０．０２１ｍＬ，０．１５２５ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．１０１６ｍＬ，０．１０１６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮した。粗生成物を０．５ｍＬジクロロメタン中に溶解した。触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．０３５ｍＬ，０．２５４ｍｍｏｌ）およびメチルピペラジンスルファモイルクロリドＨＣｌ塩１２３（０．０２４ｇ，０．１０１６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１５時間後、出発物質が消費された。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和ブラインで洗浄し、有機物を濃縮して、粗生成物得た。これをクロマトグラフ（１％～１０％　メタノール／ジクロロメタン）に供して、生成物１２４（０．０１６ｇ，０．０２４６ｍｍｏＬ，４８％）を得た。

【０６０５】

【化２８６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.55 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.08 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.51 (br s, 4H), 2.54 (br s, 4H), 3.35 (s, 3H.) MS: 653 (M+1)



124　　125

（実施例１２５）

スルファメート１２４（０．０１６ｇ，０．０２４６ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１２５（０．００８ｇ，０．０１３３ｍｍｏＬ，５４％）を得た。

【０６０６】

【化２８７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.06 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.95 (br s, 4H), 3.29 (br s, 4H), 2.89 (s, 3H.) ^{19}F NMR: -76.2 MS: 487 (M+1), 485 (M-1)

126

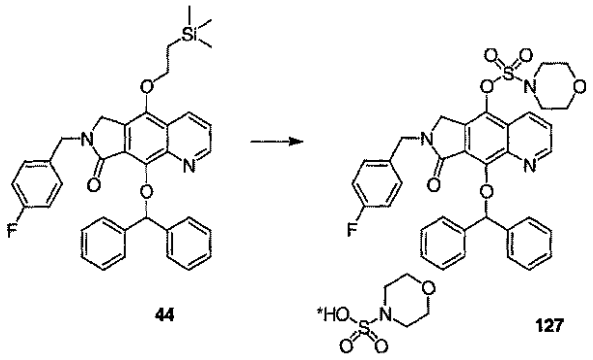
（実施例１２６）

モルホリン（０．４３６ｍＬ，５ｍｍｏｌ）をゆっくりと慎重に、５ｍＬ　アセトニトリル中のスルフリルクロリドの混合物（１．２０５ｍＬ，１５ｍｍｏｌ）に添加した。還流まで加熱し、２４時間撹拌した。出発物質を消費した後、溶液を油状まで濃縮し、トルエンと共沸し（×２）、濃縮して、粗生成物１２６を生じ、ジクロロメタン中の２Ｍ溶液として保存した（０．９９９ｇ，５ｍｍｏＬ，１００％）。

【０６０７】

【化２８８】

^{1}H NMR (CD_3SOCD_3) δ 3.80 (br s, 4H), 3.28 (br s, 4H.) MS: 186 (M+1)



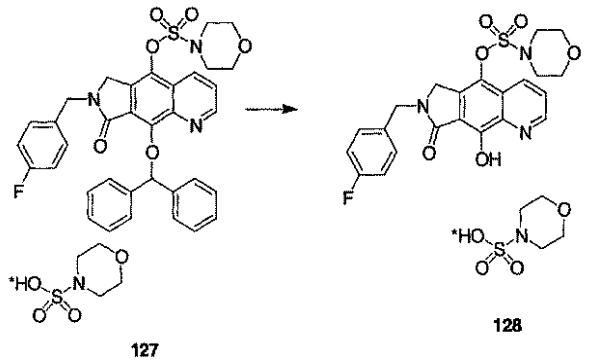
（実施例１２７）

トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０２７ｇ，０．０４５７ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０２５ｍＬ，０．１８２８ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．０９１５ｍＬ，０．０９１５ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。０．５ｍＬ　ジクロロメタンに溶解した。触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．０２５ｍＬ，０．１８２８ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン中２Ｍのモルホリンスルファモイルクロリド溶液１２６（０．０５ｇ，０．１０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１．５時間後、出発物質を消費した。ジクロロメタンで希釈し、飽和ブラインで洗浄し、有機物を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフに供して（１０％～４０％　酢酸エチル／ヘキサン）、生成物１２７（０．０１９９ｇ，０．０３１ｍｍｏＬ，６８％）を得た。

【０６０８】

【化２８９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.56 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.05 (dd, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.27 (m, 4H.) MS: 790 (M+1)

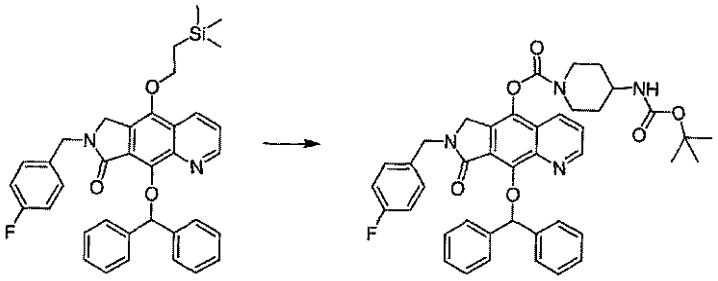


（実施例１２８）

スルファメート１２７（０．０９５ｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１２８（０．００５４ｇ，０．００８６ｍｍｏＬ，７１％）を得た。

【０６０９】
【化２９０】

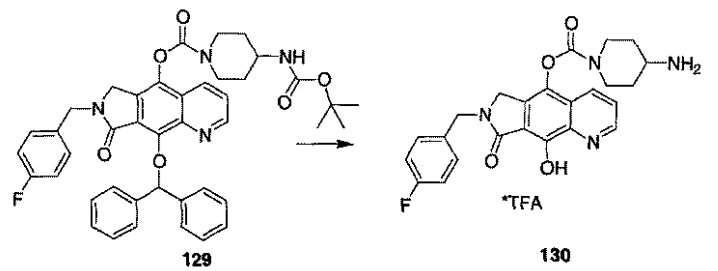
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.10 (dd, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 3.28 (m, 4H.) MS: 624 (M+1), 622 (M-1)



44 129

（実施例１２９）
トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．１ｇ，０．１６９ｍｍｏｌ）を２ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０９４ｍＬ，０．６７６ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．３３９ｍＬ，０．３３９ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。１．５ｍＬ　ジクロロメタンに溶解した。触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．１３９ｍＬ，１ｍｍｏｌ）を添加した。０℃まで冷却した。これに、トリホスゲン（０．１ｇ，０．３３９ｍｍｏｌ）を添加し、４０分間撹拌した。ＢＯＣ－アミノピペリジン（０．１３５ｇ，０．６７８ｍｍｏｌ）を次いで添加し、室温にて１０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ、ブラインで洗浄し、揮発性物質を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフ（１０％～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１２９（０．０７２ｇ，０．０９７ｍｍｏＬ，５９％）を得た。
【０６１０】
【化２９１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.04 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (d, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.06 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.48 (br s, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.71 (br s, 2H), 3.21 (dd, 2H), 3.03 (dd, 2H), 1.48 (s, 9H.) MS: 717 M+1)



129 130

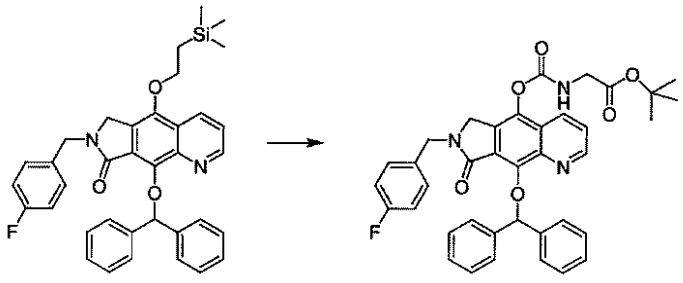
（実施例１３０）
カルバメート１２９（０．０７ｇ，０．０９７ｍｍｏｌ）を２ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．５ｍＬのトリエチルシランおよび０．２ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。次いで、１．５ｍＬ　ジクロロメタン、１．５ｍＬ　トリフルオロ酢酸中に溶解した。室温にて１時間撹拌した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１３０（０．０３２９ｇ，０．０５８ｍｍｏＬ，６０％）を得

た。

【０６１１】

【化２９２】

^{1}H NMR (CD_3SOCD_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.19 (dd, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.35 (s, 3H), 4.00 (br s, 1H), 3.44 (br s, 7H.) ^{19}F NMR: -74.1 MS: 451 (M+1), 449 (M-1)



44 131

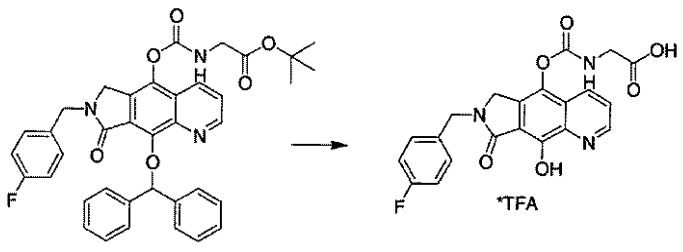
（実施例１３１）

０．５ｍＬ　ジクロロメタンにトリホスゲン（０．０６ｇ，０．２０３２ｍｍｏｌ）を添加し、０℃まで冷却した。これに、ゆっくりとグリシン第３級－ブチルエステルＨＣｌ塩（０．０３４ｇ，０．２０３２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１４ｍＬ，１ｍｍｏｌ）を添加し、０℃にて撹拌した。出発物質が消費されるまで３０分間撹拌した。同時に、別のフラスコで、トリメチルシリルエチルエーテル化合物４４を０．５ｍＬ　テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０２８ｍＬ，０．２０３２ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム（０．１０１６ｍＬ，０．１０１６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。２０分後、ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液およびブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。０℃にて、粗製物を０．５ｍＬ　ジクロロメタンに溶解し、上記でインサイチュで調製したグリシンイソシアネートに添加した。０℃にて５分間撹拌し、次いで、室温にて１時間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ溶液、ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフ（１０％～４０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１３１（０．０１７ｇ，０．０２６ｍｍｏＬ，５２％）を得た。

【０６１２】

【化２９３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.03 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.51 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.04 (dd, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.93 (d, 2H), 1.5 (s, 9H.) MS: 648 (M+1)



131 132

（実施例１３２）

カルバメート１３１（０．０１７ｇ，０．０２６ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。次いで、０．５ｍＬ　ジクロロメタン、

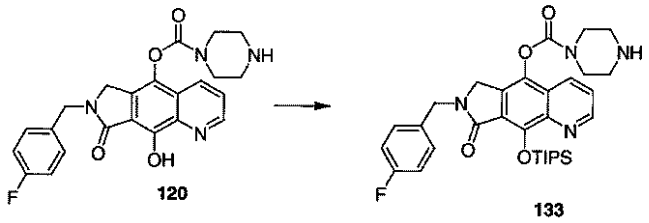
０．２ｍＬ　トリエチルシラン、０．２ｍＬ　トリフルオロ酢酸に溶解した。室温にて３時間撹拌した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、生成物１３２（０．００８８　ｇｍ，０．０２１ｍｍｏＬ，８０％）を得た。

【０６１３】

【化２９４】

^{1}H NMR

(CD_3SOCD_3) δ 8.97 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 4.69 (s, 2H0, 4.32 (s, 2H), 3.76 (d, 2H.) ^{19}F NMR: -74.3 MS: 426 (M+1), 424 (M-1)



（実施例１３３）

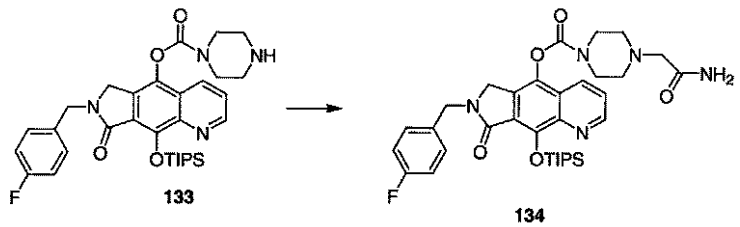
カルバメート１２０（０．０１９ｇ，０．０４３５ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロエタン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０７２ｍＬ，０．５２ｍｍｏｌ）およびトリイソプロピルシリルクロリド（０．０５８ｍＬ，０．２６ｍｍｏｌ）を添加し、５０℃にて撹拌した。１９時間後に、出発物質を消費し、ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ溶液、ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフィーに供して生成物１３３（０．０１２ｇ，０．０２０３ｍｍｏＬ，４７％）を得た。

【０６１４】

【化２９５】

^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.08 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.21 (s, 4H), 4.01 (br s, 2H), 3.35 (br s, 4H), 11.58 (m, 1H), 1.16 (d, 18H.) MS: 593 (M+1)



（実施例１３４）

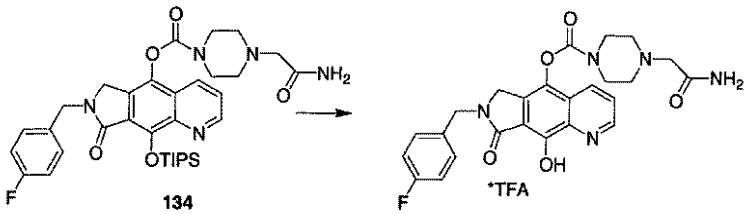
ピペラジンカルバメート１３３（０．０１２ｇ，０．０２０３ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのアセトニトリルおよび０．２ｍＬ　ジクロロメタンに溶解した。これに、Cs_2CO_3（０．０３２５ｇ，０．１ｍｍｏｌ）および２－ブロモアセトアミド（０．００９ｇ，０．０６０８ｍｍｏｌ）を添加した。室温にて３．５日間撹拌し、出発物質が消費されるまで。ジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、濃縮して生成物１３４（０．００３７ｇ，０．００５７，２８％）を得た。

【０６１５】

【化２９６】

^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 8.87 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.62 (br s, 4H), 1.58 (m, 3H), 1.17 (d, 18H.) MS: 650 (M+1)



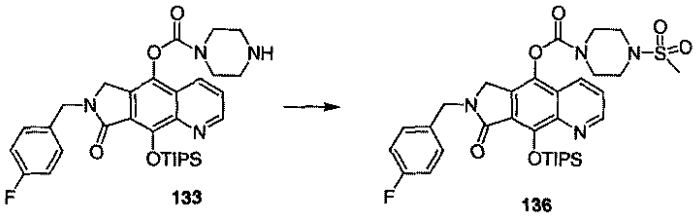
（実施例１３５）

モノ－カルバメート１３４（０．００３７ｇ，０．００５７ｍｍｏｌ）を０．２ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、トリフルオロ酢酸（０．００９ｍＬ，０．１１４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。２０時間後、揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し（２×）、濃縮して粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートして生成物１３５（０．００１５ｇ，０．００２４ｍｍｏＬ，４３％）を得た。

【０６１６】

【化２９７】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.11 (dd, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.0 (br m, 8H), 3.3 (s, 2H.) ^{19}F : -77.73 MS: 494 (M+1), 492 (M-1)



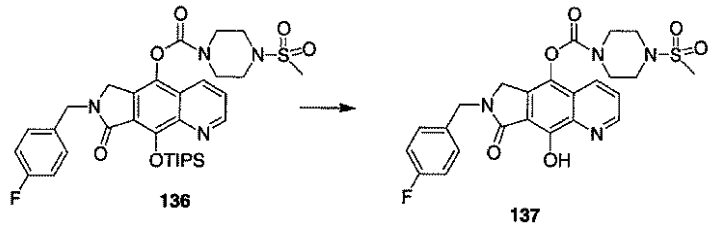
（実施例１３６）

ピペラジンカルバメート１３３（０．０３３ｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬジクロロメタン中に溶解した。これに、０℃にて触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．０３１ｍＬ，０．２２５ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド（０．００８７ｍＬ，０．１１２ｍｍｏｌ）を添加した。５分後、室温にて撹拌を続けた。１時間後に出発物質を消費した。ジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフ（１０％～６０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１３６（０．０１３ｇ，０．０１９ｍｍｏＬ，３５％）を得た。

【０６１７】

【化２９８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.88 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.05 (dd, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.93 (br s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.37 (br s, 4H), 2.88 (s, 3H), 1.58 (m, 3H), 1.17 (d, 18H.) MS: 671 (M+1)



136 137

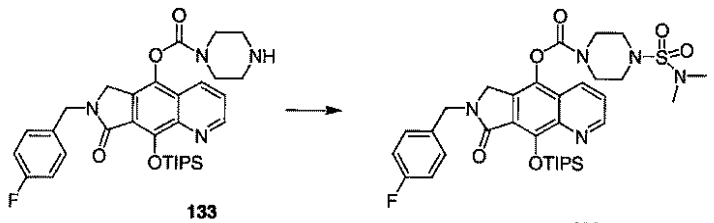
（実施例１３７）

モノ－カルバメート１３６（０．０１３ｇ，０．０１９ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、トリフルオロ酢酸（０．０５６ｍＬ，０．７２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。２０時間後、揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し（２×）、濃縮して粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートして生成物１３７（０．００６６ｇ，０．０１３ｍｍｏＬ，６８％）を得た。

【０６１８】

【化２９９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.93 (br s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.39 (br s, 4H), 2.89 (s, 3H.) MS: 515 (M+1), 513 (M-1)



133 138

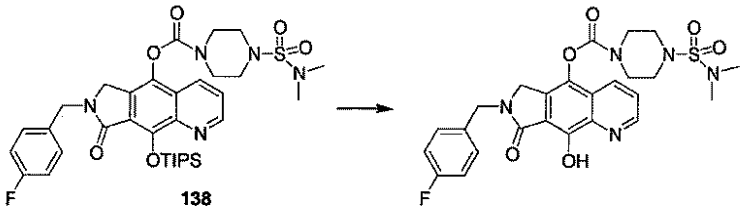
（実施例１３８）

ピペラジンカルバメート１３３（０．０３３ｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬジクロロメタン中に溶解した。これに、０℃にて触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．０３１ｍＬ，０．２２５ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド（０．００８７ｍＬ，０．１１２ｍｍｏｌ）を添加した。５分後、室温にて撹拌を続けた。１時間後に出発物質を消費した。ジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフに供して（１０％～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）、生成物１３８（０．０１２ｇ，０．０１７ｍｍｏＬ，３１％）を得た。

【０６１９】

【化３００】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.87 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.87 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.35 (br s, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.56 (m, 3H), 1.17 (d, 18H.) MS: 700 (M+1)



138 139

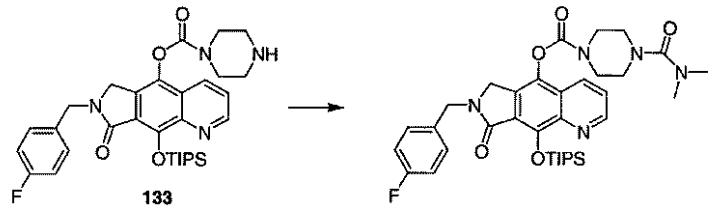
（実施例１３９）

モノ－カルバメート１３８（０．０１２ｇ，０．０１７ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、トリフルオロ酢酸（０．０５６ｍＬ，０．７２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。２０時間後、揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し（２×）、濃縮して粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートして生成物１３９（０．００３９ｇ，０．００７ｍｍｏＬ，４２％）を得た。

【０６２０】

【化３０１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.88 (br s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.35 (br s, 4H), 2.89 (s, 6H.) MS: 544 (M+1), 542 (M-1)



133 140

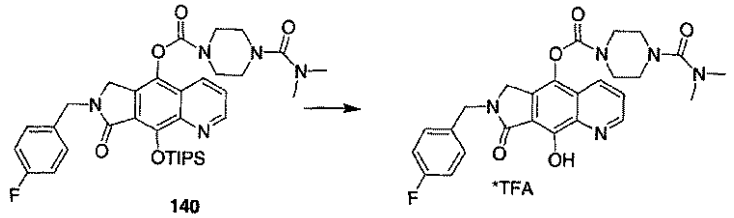
（実施例１４０）

ピペラジンカルバメート１３３（０．０３３ｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬジクロロメタン中に溶解した。これに、０℃にて触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．０３１ｍＬ，０．２２５ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド（０．００８７ｍＬ，０．１１２ｍｍｏｌ）を添加した。５分後、室温にて撹拌を続けた。１時間後に出発物質を消費した。ジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフ（５０％～１００％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１４０（０．０１２ｇ，０．０１８ｍｍｏＬ，３２％）を得た。

【０６２１】

【化３０２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ
8.85 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.60 (br s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 2.91 (s, 6H), 1.56 (m, 3H), 1.17 (d, 18H.) MS: 664 (M+1)



140 141

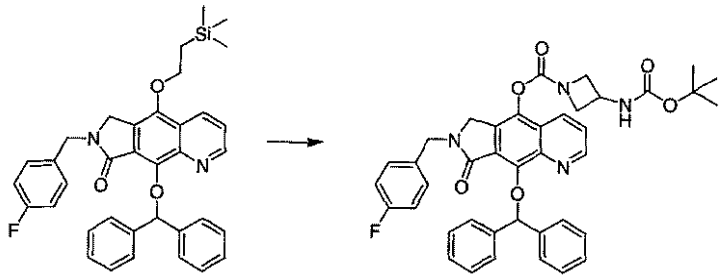
（実施例１４１）

モノ－カルバメート１４０（０．０１２ｇｍ，０．０１８ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、トリフルオロ酢酸（０．０５６ｍＬ，０．７２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。２０時間後、揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し（２×）、濃縮して粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートして生成物１４１（０．００５１ｇ，０．００８３ｍｍｏＬ，４６％）を得た。

【０６２２】

【化３０３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 3.35 (br s, 4H), 2.92 (s, 6H.) ^{19}F: -76.3 MS: 508 (M+1), 506 (M-1)



44 142

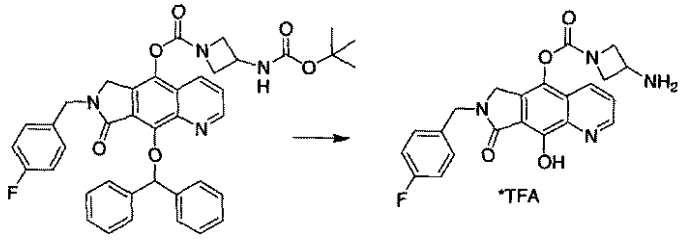
（実施例１４２）

トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０３ｇ，０．０５０８ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬ　乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０２８ｍＬ，０．２０３２ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．１０１６ｍＬ，０．１０１６ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ溶液、飽和ブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して粗製物を得た。０．５ｍＬ　ジクロロメタンに溶解した。触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．０８ｍＬ，０．６ｍｍｏｌ）を添加し、０℃まで冷却した。これに、トリホスゲン（０．０３ｇ，０．１０１６ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌した。アゼチド－３－イルカルバミン酸ｔ－ブチルエステル（０．０３５ｇ，０．２０３２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０８ｍＬ，０．６ｍｍｏｌ）を次いで添加し、室温にて５０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、ブラインで洗浄し、乾燥させて（Na_2SO_4）、揮発性物質を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフ（１０％～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）に供して、生成物１４２（０．０２４ｇ，０．０３５ｍｍｏＬ，６９％）を得た。

【０６２３】

【化３０４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.04 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 4H), 7.51 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.08 (dd, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 1.48 (s, 9H.) MS: 689 (M+1)



142 143

（実施例１４３）

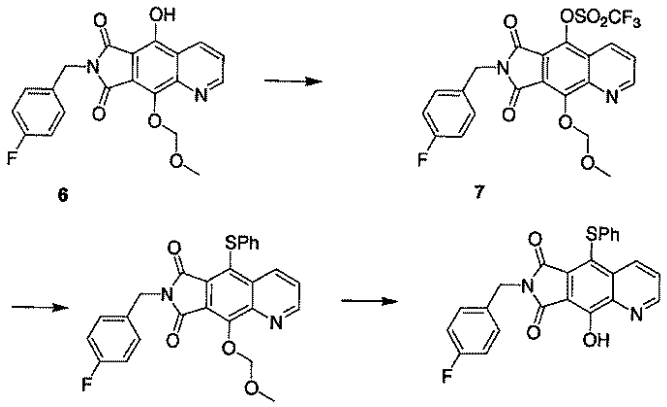
カルバメート１４２（０．０２４ｇ，０．０３５ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．４ｍＬのトリエチルシランおよび０．２ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。次いで、０．７５ｍＬ　ジクロロメタン、０．７５ｍＬ　トリフルオロ酢酸に溶解した。室温にて１時間撹拌した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートして、生成物１４３（０．０１２８ｇ，０．０２４ｍｍｏＬ，６８％）を得た。

【０６２４】

【化３０５】

^{1}H NMR

(CD_3SOCD_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.38 (br s, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 7.22 (br s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.32 (br m, 5H), 3.14 (br s, 2H.) ^{19}F NMR: -74.0 MS: 423 (M+1), 421 (M-1)



6 7

144 145

（実施例１４４）

１ｍＬのジクロロエタン中の粗製トリフレート７（０．０２５ｇ，０．０４８ｍｍｏｌ）にトリエチルアミン（０．０１４ｍＬ，０．０９６ｍｍｏｌ）およびベンゼンチオール（０．００８ｍＬ，０．０７２ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を室温で撹拌した。１５時間後、混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーに供して、黄色の油として化合物１４４（０．０１ｇ，４４％）を生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　９．２（ｍ，２Ｈ），７．６（ｄｄ，１Ｈ），７．０６（ｍ，５Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），５．９７（ｓ，２Ｈ），４．８５（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ：４７４（Ｍ＋１）。

【０６２５】

（実施例１４５）

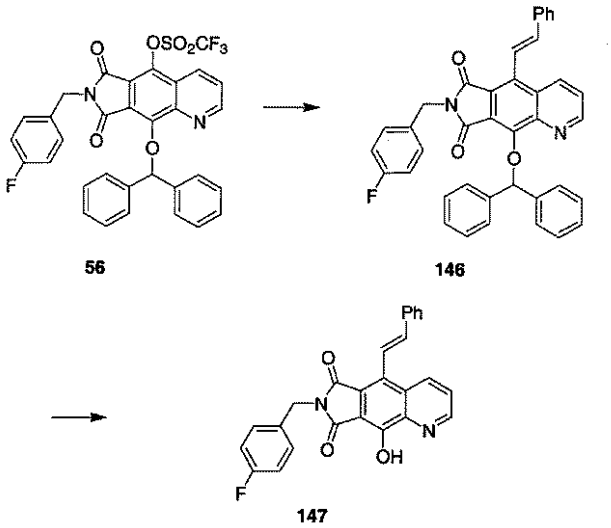
１ｍＬのジクロロメタン中のＭＯＭエーテル１４４（０．００９ｇ，０．０１９ｍｍｏ

１）を、室温にて１５時間ＴＦＡ（０．０１５ｍＬ，０．１９ｍｍｏｌ）で処理した。揮発性物質を真空下で除去し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレートして、黄色固体として、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－フェニルスルファニル－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオンを得た。

【０６２６】

【化３０６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.31 (d, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.46 (dd, 2H),7.17 (m, 5H), 7.04 (t, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.88 (s, 2H); MS: 430 (M+1).



（実施例１４６）

トルエン（０．７ｍＬ）／エタノール（０．３ｍＬ）／水（０．２ｍＬ）中のトリフレート５（０．０４５ｇ，０．０７ｍｍｏｌ）に、炭酸カリウム（０．０３７ｇ，０．１７５ｍｍｏｌ）、トランス－フェニルビニルブロン酸（０．０１６ｇ，０．１０５ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（０．０１２ｇ，０．０１１ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコ内の混合物をアルゴンで３回フラッシュした。これをアルゴン下で、１２０℃まで３時間加熱した。室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃおよび１Ｎ　ＨＣｌで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、そして濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲルカラム上でクロマトグラフに供し、生成物１４６（０．０３１ｇ，７５％）を得た。ＭＳ：６１３（Ｍ＋Ｎａ）。

【０６２７】

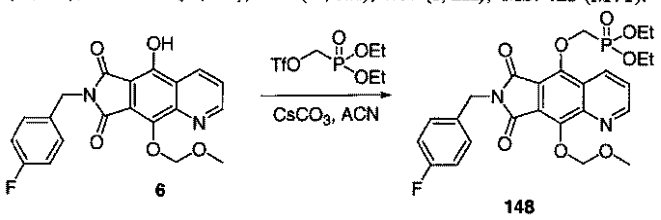
（実施例１４７）

化合物１４６（８ｍｇ，０．０１３ｍｍｏｌ）を窒素下、室温にてジクロロメタン（１ｍＬ）中に溶解した。トリエチルシラン（０．０３４ｍＬ）を添加し、続いて、ゆっくりとＴＦＡ（０．０２ｍＬ）を添加した。混合物を室温にて３０分間撹拌した。減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、黄色固体である７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－スチリル－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン１４７（０．００５ｇ，８８％）を得た。

【０６２８】

【化３０７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.99 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.36-7.52 (m, 5H), 7.01 (m, 3H), 4.87 (s, 2H); MS: 425 (M+1).



6 148

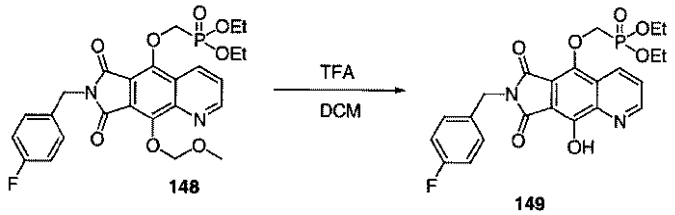
（実施例１４８）

アセトニトリル（０．７５ｍＬ）に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸ジエトキシホスホリルメチルエステル（Ｄ．Ｐ．Ｐｈｉｌｌｉｏｎら、Ｔｅｔｒａ．Ｌｅｔｔ．，２７（１９８６）１４７７－１４８０，０．０４０ｇ，０．１０４ｍｍｏｌ）の溶液に、フェノール６（０．０４４ｇ，０．１４６ｍｍｏｌ）およびＣｓＣＯ$_3$（０．１０２ｇ，０．３１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を不活性雰囲気下、室温にて３時間撹拌し、次いで、濾過し、そして、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（３／１－酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、固体として生成物１４８（０．０１４ｇ，２５％）を得た：

【０６２９】

【化３０８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 5.8 (s, 2H), 5.0 (d, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (m, 4H), 3.7 (s, 3H), 1.3 (t, 6H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 19.0; MS: 533 (M+1).



148 149

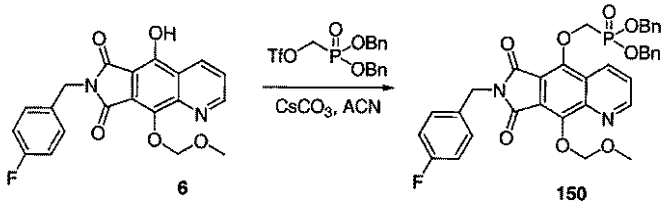
（実施例１４９）

ジクロロメタン（０．９６ｍＬ）中のホスホネート１４８（０．０１４ｇ，０．０２６ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．０２０ｍＬ，０．２６０ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３時間撹拌した。トルエンを用いて揮発性物質を真空下で除去した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として生成物１４９（０．０１１ｇ，８６％）を得た：

【０６３０】

【化３０９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 5.0 (d, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.2 (m, 4H), 1.3 (s, 6H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 19.2; MS: 489 (M+1), 487 (M-1).



6 150

（実施例１５０）

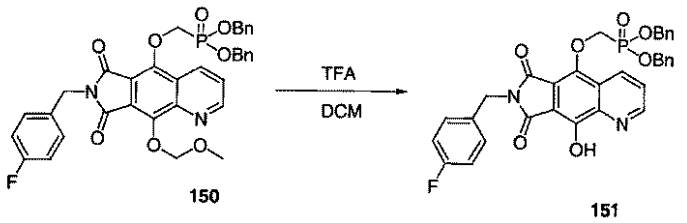
Ｙ．Ｘｕら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，６１（１９９６）７６９７－７７０１の方法によって、ジベンジルヒドロキシメチルホスホネートトリフレートを、ジベンジルヒドロキ

シメチルホスホネートから調製した（Ｍ．Ｋｒｅｃｍｅｒｏｖａら、Ｃｚｅｃｈ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，５５，１９９０，２５２１－２５３６）。アセトニトリル（１．８７ｍＬ）に溶解したジベンジルヒドロキシメチルホスホネートトリフレート（０．０５０ｇ，０．１３１ｍｍｏｌ）の溶液にフェノール６（０．０７８ｇ，０．１８３ｍｍｏｌ）およびＣｓＣＯ$_3$（０．１０２ｇ，０．３１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を不活性雰囲気下、室温にて３時間撹拌し、次いで、濾過し、そして、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１／１－酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、固体として生成物１５０（０．０３０ｇ，３５％）を得た：

【０６３１】

【化３１０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.4 (dd, 1H), 7.3 (m, 10H), 7.0 (t, 2H), 5.8 (s, 2H), 5.1 (m, 4H), 4.9 (d, 2H), 4.8 (s, 2H), 3.7 (s, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 20.1; MS: 657 (M+1).



150　　151

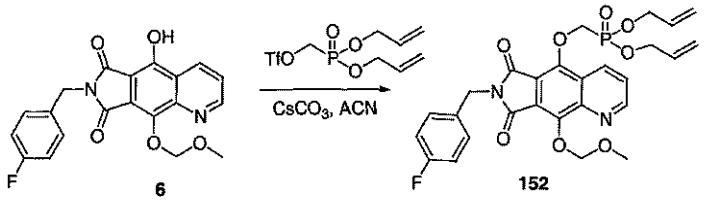
（実施例１５１）

ジクロロメタン（１．６ｍＬ）中のホスホネート１５０（０．０２９ｇ，０．０４４ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．０３４ｍＬ，０．４４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３時間撹拌した。揮発性物質をトルエンを用いて真空下で除去した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として生成物１５１（０．０２４ｇ，８９％）を得た：

【０６３２】

【化３１１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.9 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.3-7.2 (m, 10H), 7.0 (t, 2H), 5.1-5.0 (m, 4H), 5.0 (d, 2H), 4.8 (s, 2H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 20.3; MS: 613 (M+1), 611 (M-1).



6　　152

（実施例１５２）

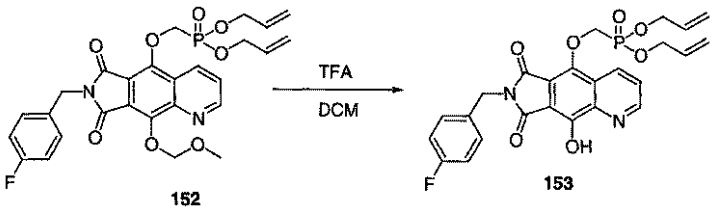
アセトニトリル（６．７ｍＬ）に溶解したジアリル　ヒドロキシメチルホスホネートトリフレートの溶液（Ｄ．Ｐ．Ｐｈｉｌｌｉｏｎら、Ｔｅｔｒａ．Ｌｅｔｔ．，２７（１９８６）１４７７－１４８０およびＹ．Ｘｕら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，６１（１９９６）７６９７－７７０１に類似する方法により調製した，０．１５３ｇ，０．４７１ｍｍｏｌ）に、７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－ヒドロキシ－９－メトキシメトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン６（０．０６０ｇ，０．１５７ｍｍｏｌ）およびＣｓＣＯ$_3$（０．１５４ｇ，０．４７１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて２時間撹拌し、次いで、濾過し、そして、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（３／１－酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、固体として［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシメトキシ－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルオキシメチル］－

ホスホン酸ジアリルエステル１５２（０．０５１ｇ，５９％）を生じた：

【０６３３】

【化３１２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.05 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 5.9 (m, 2H), 5.8 (s, 2H), 5.3 (d, 2H), 5.2 (d, 2H), 5.0 (d, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (m, 4H), 3.7 (s, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 19.9; MS: 557 (M+1).



152 153

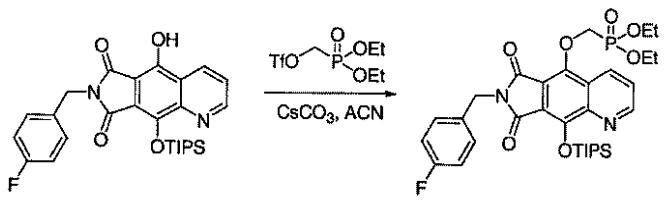
（実施例１５３）

ジクロロメタン（０．４２５ｍＬ）中のホスホネート１５２（０．００６５ｇ，０．０１１７ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．００９ｍＬ，０．１１７ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて１時間撹拌した。トルエンを用いて揮発性物質を真空下で除去した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として生成物１５３（０．００６ｇ，１００％）を得た：１Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　９．０（ｄ，１Ｈ），８．９

【０６３４】

【化３１３】

(d, 1H), 7.7 (dd, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.0 (t, 2H), 5.9 (m, 2H), 5.3 (d, 2H), 5.2 (d, 2H), 5.0 (d, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.6 (m, 4H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 20.0; MS: 513 (M+1), 511 (M-1).



12 154

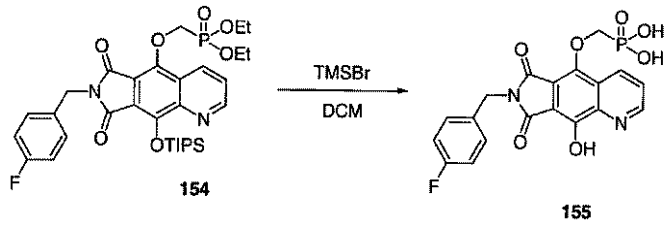
（実施例１５４）

ジエチルヒドロキシメチルホスホネートトリフレートを、Ｄ．Ｐ．Ｐｈｉｌｌｉｏｎら、Ｔｅｔｒａ．Ｌｅｔｔ．，２７（１９８６）１４７７－１４８０の方法により、ジエチルヒドロキシメチルホスホネート（Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）から調製した。アセトニトリル（２．９ｍＬ）に溶解したジエチルヒドロキシメチルホスホネートトリフレート（０．６１ｇ，０．２０２ｍｍｏｌ）の溶液に、フェノール１２（０．１００ｇ，０．２０２ｍｍｏｌ）および$CsCO_3$（０．１９８ｇ，０．６０７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を不活性雰囲気下、室温にて３時間撹拌し、次いで、濾過し、そして、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１／１－酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、固体として生成物１５４（０．１３０ｇ，１００％）を得た：

【０６３５】

【化３１４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.9 (d, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (m, 4H), 1.5 (m, 3H), 1.3 (t, 6H), 1.2 (d, 18H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 19.5; MS: 645 (M+1).



154 155

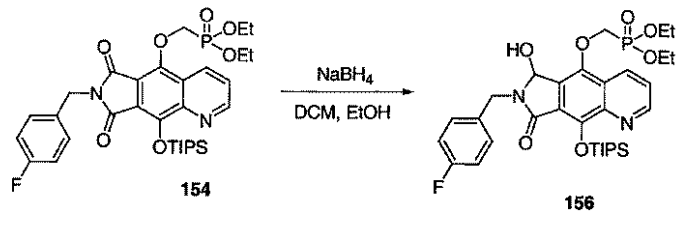
（実施例１５５）

ジクロロメタン（０．３１１ｍＬ）中のホスホネート１５４（０．０２０ｇ，０．０３１ｍｍｏｌ）の溶液を、トリメチルシランブロミド（０．０２４６ｍＬ，０．１８６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。メタノールを用いて、揮発性物質を真空下で除去した。固体をジクロロメタンで洗浄し、二価酸１５５（０．０１０ｇ，７７％）を得た：

【０６３６】

【化３１５】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 9.5 (d, 1H), 9.2 (d, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.1 (t, 2H), 5.0 (d, 2H), 4.9 (s, 2H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 16.2; MS: 433 (M+1), 431 (M-1).



154 156

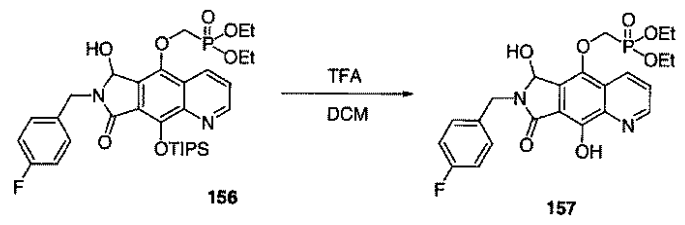
（実施例１５６）

ジクロロメタン（０．２９７ｍＬ）およびエタノール（０．２９７ｍＬ）に溶解したホスホネート１５４（０．０３８ｇ，０．０５９ｍｍｏｌ）の溶液に、ホウ化水素ナトリウム（０．４７５ｍＬ，０．２３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル中に溶解し、飽和NH_4Clおよびブラインで洗浄した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１／９９－メタノール／ジクロロメタン）により精製し、生成物１５６（０．０２２ｇ，５９％）を得た：

【０６３７】

【化３１６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.9 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 6.0 (s, 1H), 5.8 (bs, 1H), 5.2 (d, 1H), 4.6-4.4 (m, 2H), 4.4 (d, 1H), 4.3-4.2 (m, 4H), 1.6 (m, 3H), 1.4 (m, 6H), 1.15 (d, 18H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 20.95; MS: 647 (M+1).



156 157

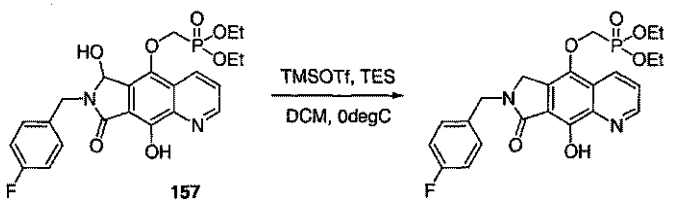
（実施例１５７）

ジクロロメタン（１．４１ｍＬ）中のホスホネート１５６（０．０２５ｇ，０．０３９ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．０３０ｍＬ，０．３９０ｍｍｏｌ）で処理した。この反応混合物を不活性な雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。揮発性物質を真空下で除去し、乾燥状態までトルエンと共沸した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として生成物１５７（０．０２１ｇ，１００％）を得た：^{1}ＨＮＭＲ

【０６３８】

【化３１７】

$(CDCl_3)$ δ 9.0 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 6.2 (bs, 1H), 6.0 (s, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.7-4.5 (m, 2H), 4.5 (d, 1H), 4.25 (m, 4H), 1.4 (m, 6H); ^{31}P NMR $(CDCl_3)$ δ 20.1; MS: 491 (M+1), 489 (M-1).



157 158

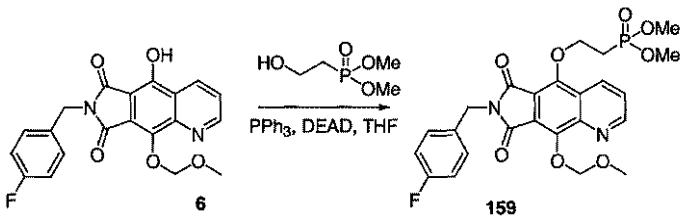
（実施例１５８）

ジクロロメタン（０．４５５ｍＬ）中のホスホネート１５７（０．０１８５ｇ，０．０３７８ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却した。トリエチルシラン（０．０６０３ｍＬ，０．３７８ｍｍｏｌ）、次いで、トリメチルシライトリフレート（０．０２０５ｍＬ，０．１１３ｍｍｏｌ）を添加した。反応を不活性雰囲気下、１５分間撹拌した。混合物をジクロロメタンと水との間で分配した。有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、次いで、乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、そして真空下で濃縮した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、生成物１５８（０．０１５ｇ，８４％）を得た：

【０６３９】

【化３１８】

^{1}H NMR $(CDCl_3)$ δ 9.0 (dd, 1H), 8.6 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.15 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 4.3 (d, 2H), 4.2 (m, 4H), 1.3 (t, 6H); ^{31}P NMR $(CDCl_3)$ δ 18.7; MS: 475 (M+1).



6 159

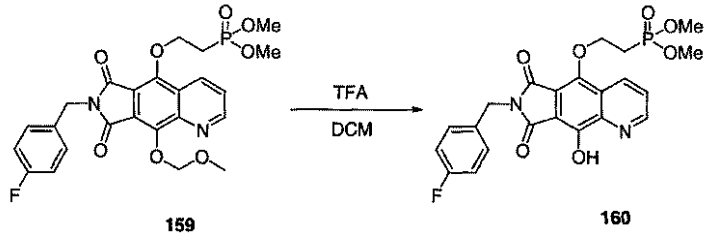
（実施例１５９）

ＴＨＦ（０．８６ｍＬ）に溶解したフェノール６（０．０６３ｇ，０．１６５ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメチルヒドロキシエチルホスホネート（０．０７６ｇ，０．４９５ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．１０８ｇ，０．４１２ｍｍｏｌ）、およびジエチルアゾジカルボキシレート（０．０３９ｍＬ，０．２４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５／９５－メタノール／酢酸エチル）により直接精製し、生成物１５９（０．０２２ｇ，２６％）を得た：

【０６４０】

【化３１９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.05 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 5.8 (s, 2H), 4.8 (d, 2H), 4.75 (m, 2H), 3.8 (d, 6H), 3.7 (s, 3H), 2.5 (m, 2H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 30.2; MS: 519 (M+1).



159 160

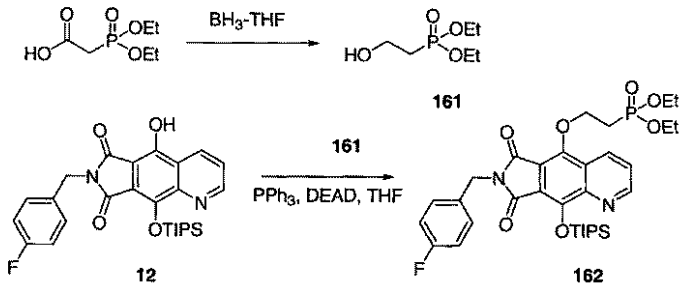
（実施例１６０）

ジクロロメタン（０．８６３ｍＬ）中のホスホネート１５９（０．０１２ｇ，０．０２４ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．０１８ｍＬ，０．２４０ｍｍｏｌ）で処理した。この反応混合物を不活性な雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。トルエンを用いて、真空下で揮発性物質を除去した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として生成物１６０（０．００９５ｇ，８４％）を得た：

【０６４１】

【化３２０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.85 (d, 2H), 4.8 (m, 2H), 3.8 (d, 6H), 2.5 (m, 2H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 30.3; MS: 475 (M+1), 473 (M-1).



12 162

（実施例１６１）

ＴＨＦに溶解したジエチルホスホン酢酸（０．７００ｇ，３．５７ｍｍｏｌ）の溶液を０℃まで冷却した。１Ｍ　ＴＨＦ中のボラン－ＴＨＦ複合体（７．１４ｍＬ）を滴下した。反応混合物を不活性雰囲気下で３時間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５／９５－メタノール／酢酸エチル）により直接精製し、生成物油としてジエチルヒドロキシエチル　ホスホネート１６１（０．５８３ｇ，９０％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　４．１（ｍ，４Ｈ），３．９（ｍ，２Ｈ），２．１（ｍ，２Ｈ），１．３（ｔ，６Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　３０．４；ＭＳ：１８３（Ｍ＋１）。

【０６４２】

（実施例１６２）

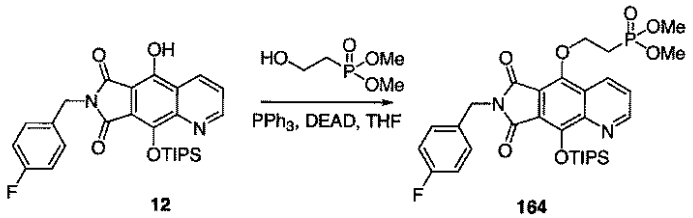
ＴＨＦ（０．２４ｍＬ）に溶解したフェノール１２（０．０２３ｇ，０．０４６ｍｍｏｌ）の溶液に、ジエチルヒドロキシエチルホスホネート１６１（０．０２５ｇ，０．１３７ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．０３０ｇ，０．１１４ｍｍｏｌ）、およびジエチルアゾジカルボキシレート（０．０１１ｍＬ，０．０６９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（７５／２５－酢酸エチル／ヘキサン）により直接精製した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（８０／２０　トルエン／アセトン）により再度精製し、生成物１６２（０．０３２ｇ，４８％）を得た：

【０６４３】
【化３２１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.7 (m, 2H), 4.15 (m, 4H), 2.5 (m, 2H), 1.5 (m, 3H), 1.3 (t, 6H), 1.2 (d, 18H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 27.6; MS: 659 (M+1).

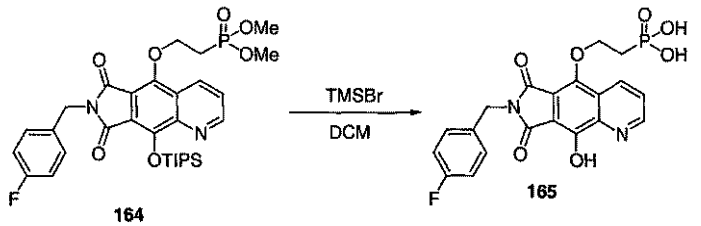
（実施例１６３）
ジクロロメタン（０．６６３ｍＬ）中のホスホネート１６２（０．０１２ｇ，０．０１８ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．０１４ｍＬ，０．１８０ｍｍｏｌ）で処理した。この反応混合物を不活性な雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。トルエンを用いて、真空下で揮発性物質を除去した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として生成物１６３（０．００８ｇ，８９％）を得た：
【０６４４】
【化３２２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (dd, 1H), 8.9 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.15 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 1.3 (t, 6H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 27.5; MS: 503 (M+1), 501 (M-1).



（実施例１６４）
ＴＨＦ（１．０２ｍＬ）に溶解したフェノール１２（０．０９７ｇ，０．１９６ｍｍｏｌ）の溶液に、（２－ヒドロキシエチル）－ホスホン酸ジメチルエステル（０．０９１ｇ，０．５８９ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．１２９ｇ，０．４９１ｍｍｏｌ）およびジエチルアゾジカルボキシレート（０．０４６ｍＬ，０．２９５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（８５／１５－酢酸エチル／ヘキサン）により直接精製し、生成物１６４とトリフェニルホスフィンオキシド（０．１６０ｇ）混合物を得た：
【０６４５】
【化３２３】

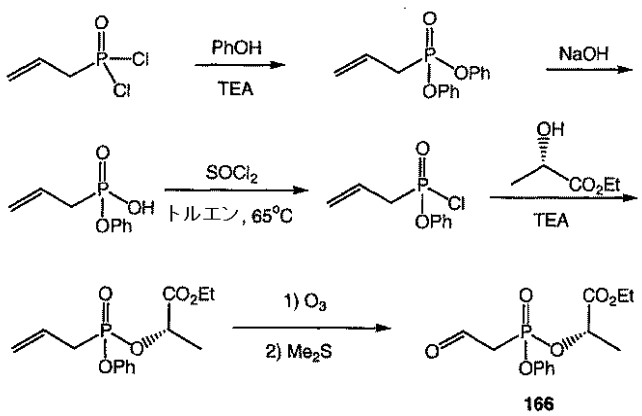
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.7-7.4 (m, 12H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.7 (m, 2H), 3.8 (d, 6H), 2.5 (m, 2H), 1.5 (m, 3H), 1.2 (d, 18H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 30.5 (酸化トリフェニルホスフィン), 29.3; MS: 631 (M+1).



（実施例１６５）
ジクロロメタン（０．３９７ｍＬ）中のホスホネート１６４（０．０２５ｇ，０．０４０ｍｍｏｌ）の溶液を、トリメチルシランブロミド（０．０３１４ｍＬ，０．２４ｍｍｏｌ）で処理した。この反応混合物を不活性な雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。メタノールを用いて、揮発性物質を真空下で除去した。固体をジクロロメタンで洗浄し、二価酸１６５（０．００９４ｇ，５３％）を得た：

【０６４６】
【化３２４】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 9.4 (dd, 1H), 9.1 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.8 (m, 2H), 2.45 (m, 2H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 24.7; MS: 447 (M+1), 445 (M-1).



166

（実施例１６６）
CH_2Cl_2（４０ｍＬ）中のアリルホスホン酸ジクロリド（４ｇ，２５．４ｍｍｏｌ）およびフェノール（５．２ｇ，５５．３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃にて、トリエチルアミン（ＴＥＡ，８．４ｍＬ，６０ｍｍｏｌ）を添加した。室温にて１．５時間撹拌した後、混合物をヘキサン－酢酸エチルで希釈し、ＨＣｌ（０．３　Ｎ）および水で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルのパッド（２：１　ヘキサン－酢酸エチルで溶離する）を通して濾過して、油として粗生成物、ジフェノールアリルホスホネート（７．８ｇ，過剰のフェノールを含有する）を得、これを、さらに精製することなく直接用いた。粗製物質をCH_3CN（６０ｍＬ）中に溶解し、０℃にてＮａＯＨ（４．４Ｎ，１５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温にて３時間撹拌し、次いで、酢酸を用いてｐＨ＝８まで中和して、減圧下で濃縮して、大半のアセトニトリルを除去した。残渣を水（５０ｍＬ）中に溶解し、CH_2Cl_2（３回の２５ｍＬに分けて）で洗浄した。水相を０℃にて濃ＨＣｌで酸性化して、酢酸エチルで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、エバポレートし、減圧下でトルエンと同時蒸着して、油として所望のモノフェノールアリルホスホネート（４．７５ｇ，９５％）を得た。
【０６４７】
トルエン（３０ｍＬ）中のモノフェノールアリルホスホネート（４．７５ｇ，２４ｍｍｏｌ）の溶液に、$SOCl_2$（５ｍＬ，６８ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（０．０５ｍＬ）を添加した。６５℃にて４時間撹拌した後、反応が完了したことが、^{31}Ｐ　ＮＭＲにより示された。反応混合物をエバポレートし、減圧下でトルエンと同時蒸着して、油としてモノクロリド（５．５ｇ）を生じた。CH_2Cl_2（２５ｍＬ）中のモノクロリドの溶液に、０℃にて、エチル（Ｓ）－ラクテート（３．３ｍＬ，２８．８ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＴＥＡを添加した。混合物を０℃にて５分間撹拌し、次いで、室温にて１時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルとＨＣｌ（０．２Ｎ）との間で分配し、有機相を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して、油（２つの異性体の２：１混合物）としてアリルモノアクリレート（５．７５ｇ，８０％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　７．１－７．４（ｍ，５Ｈ），５．９（ｍ，１Ｈ），５．３（ｍ，２Ｈ），５．０（ｍ，１Ｈ），４．２（ｍ，２Ｈ），２．９（ｍ，２Ｈ），１．６；１．４（ｄ，３Ｈ），１．２５（ｍ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　２５．４，２３．９。
【０６４８】
CH_2Cl_2（３０ｍＬ）中のアリルモノアクリレート（２．５ｇ，８．３８ｍｍｏｌ）の溶液を、溶液が青くなるまで、－７８℃にてオゾン空気で通気し、水で、青色が消え

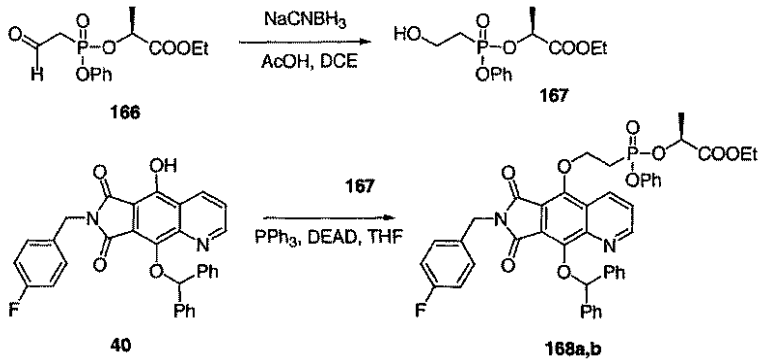
るまで窒素で通気した。－７８℃にてメチルスルフィド（３ｍＬ）を添加した。混合物を室温まで温め、１６時間撹拌し、減圧下で濃縮して所望のアルデヒド１６６（３．２ｇ，ＤＭＳＯの１：１混合物として）を得た：

【０６４９】

【化３２５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$)

δ 9.8 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 5H), 5.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 1.6; 1.4 (d, 3H), 1.25 (m, 3H). ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 17.7, 15.4.



（実施例１６７）

ＤＭＳＯと１，２－ジクロロエタンの１：１混合物中の、２－［（２－オキソ－エチル）－フェノキシ－ホスフィノイルオキシ］－プロピオン酸エチルエステルアルデヒド１６６（０．０８２ｇ，０．２１８ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸（０．０５０ｍＬ，０．８７０ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、シアノホウ化水素ナトリウム（０．０２７ｇ，０．４３５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$を反応混合物に添加し、５分以上撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、大半のジクロロエタンを除去した。ブラインを添加して、次いで、粗生成物を酢酸エチル中に抽出した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、そして濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５／９５－メタノール／ジクロロメタン）により精製し、２つのジアステレオマーの混合物として、の油、生成物１６７（０．０４７ｇ，７３％）を得た：^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ ７．１－７．４（ｍ，５Ｈ），５．１（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｍ，２Ｈ），４．１（ｍ，２Ｈ），２．３（ｍ，４Ｈ），１．６＆１．４（ｄ，３Ｈ），１．２５（ｍ，３Ｈ）；^{31}Ｐ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ ２９．０，２６．８。

【０６５０】

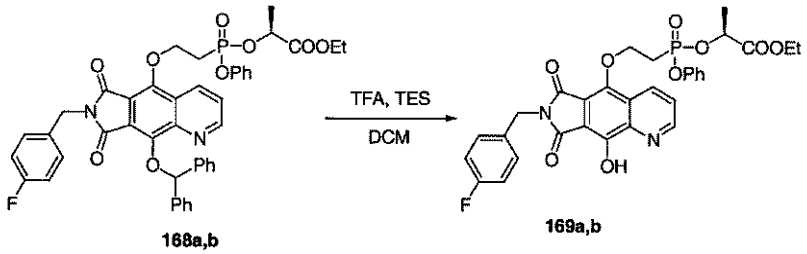
（実施例１６８）

ＴＨＦ（０．３４ｍＬ）に溶解したフェノール４０（０．０３３ｇ，０．０６５ｍｍｏｌ）の溶液に、エチル－ラクテートホスホネートアルコール１６７（０．０２９ｇ，０．０９７ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．０４３ｇ，０．１６２ｍｍｏｌ）およびジエチルアゾジカルボキシレート（０．０１５ｍＬ，０．０９７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５０／５０－酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、生成物１６８（０．０２７ｇ，５３％）を得た。クロマトグラフィーによるジアステレオマーの分離によって、１６８ａ（０．０１６ｇ）の特徴づけが可能となった：

【０６５１】

【化３２６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.8 (dd, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.55 (m, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.1-7.4 (m, 11H), 7.0 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.9 (s, 2H), 4.8 (m, 2H), 4.1 (q, 3H), 2.75 (m, 2H), 1.4 (d, 3H), 1.2 (t, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 26.05; MS: 790 (M+1) - and **168b** (0.011g): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.8 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.1-7.4 (m, 11H), 7.05 (t, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.8 (m, 2H), 4.15 (q, 3H), 2.7 (m, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.2 (t, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 24.37; MS: 790 (M+1)



168a,b **169a,b**

（実施例１６９ａ）

ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中のホスホネート１６８ａ（０．０１３ｇ，０．０１６５ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．２ｍＬ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて２０分間撹拌した。トルエンを用いて揮発性物質を真空下で除去した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として生成物１６９ａ（０．００８ｇ，８０％）を得た：

【０６５２】

【化３２６Ａ】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (dd, 1H), 8.9 (dd, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H), 7.0 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.15 (q, 3H), 2.8 (m, 2H), 1.4 (d, 3H), 1.25 (t, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 26.13; MS: 623 (M+1), 621 (M-1).

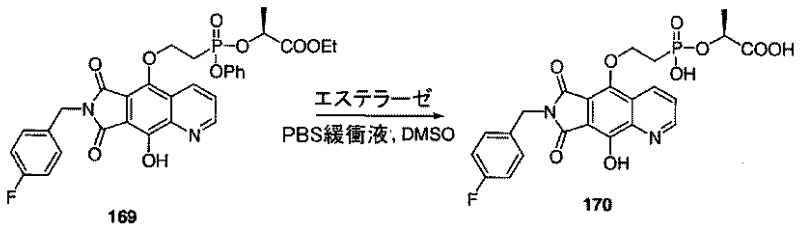
（実施例１６９ｂ）

ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中のホスホネート１６８ｂ（０．０１１ｇ，０．０１４ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．２ｍＬ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて２０分間撹拌した。トルエンを用いて揮発性物質を真空下で除去した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として生成物１６９ｂ（０．００５ｇ，６０％）を得た：

【０６５３】

【化３２７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (dd, 1H), 8.9 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H), 7.0 (t, 2H), 5.1 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.15(q, 3H), 2.7 (m, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.2 (t, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 24.44; MS: 623 (M+1), 621 (M-1).



169 **170**

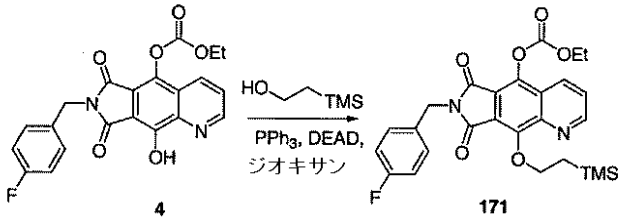
（実施例１７０）

ＤＭＳＯ（０．６７５ｍＬ）および生理緩衝食塩水（３．３８ｍＬ）中のエチル－ラクテートホスホネート１６９（０．０２１ｇ，０．０３４ｍｍｏｌ）の溶液を、４０℃に加熱した。反応混合物を、ブタ肝臓からのエステラーゼ（０．２００ｍＬ）で処理し、一晩撹拌した。次に、もう１当量のエステラーゼを添加し、混合物をさらに１日撹拌した。混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、固体として生成物１７０（０．００８ｇ，４６％）を得た：

【０６５４】

【化３２８】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.95 (dd, 1H), 8.9 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.05 (t, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.85 (m, 3H), 2.5 (m, 2H), 1.5 (d, 3H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 26.26; MS: 519 (M+1), 517 (M-1).



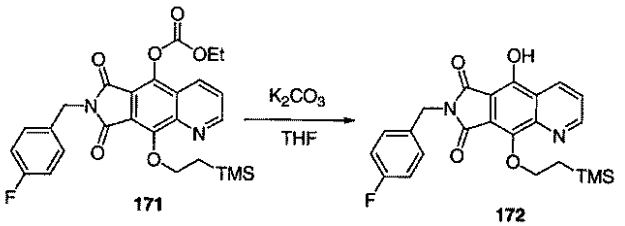
（実施例１７１）

ジオキサン（２７．９ｍＬ）に溶解したフェノール４（１．１４ｇ，２．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、２－（トリメチルシリル）－エタノール（０．６００ｍＬ，４．１８ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１．４６ｇ，５．５７ｍｍｏｌ）、およびジエチルアゾジカルボキシレート（０．８８ｍＬ，５．５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（３０／７０－酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、生成物１７１（０．２４０ｇ，６７％）を得た：

【０６５５】

【化３２９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.5 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.9 (m, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.45 (q, 2H), 1.5 (t, 3H), 1.4 (m, 2H), 0.1 (s, 9H); MS: 510 (M+1).



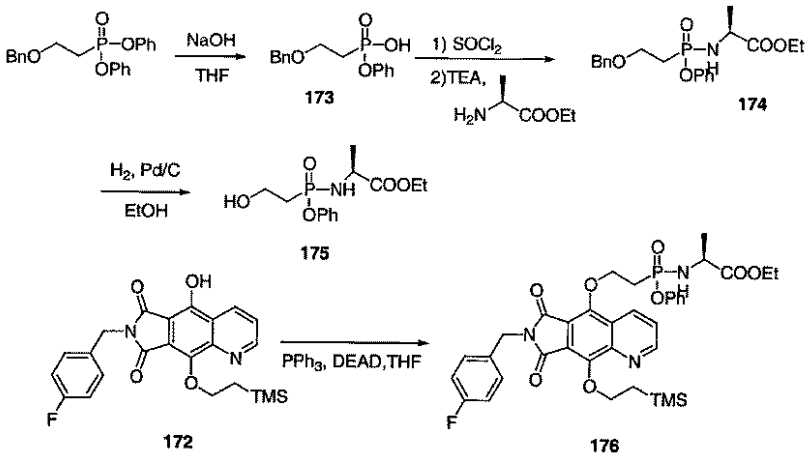
（実施例１７２）

ＴＨＦ（７０．２ｍＬ）中のエチルカルボネート１７１（０．７１６ｇ，１．４ｍｍｏｌ）に、K_2CO_3水溶液（４５ｍＬ）（１．９４ｇ，１４ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（０．０３５ｇ，０．２８１ｍｍｏｌ）を添加した。黄色の溶液を、不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。大半のＴＨＦを真空下で除去し、残りの溶液をジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌおよびブラインで洗浄し、次いで、乾燥し（$MgSO_4$）、そして濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、黄色固体の生成物１７２（０．４２８ｇ，７０％）を得た：

【０６５６】

【化３３０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.85 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.1 (s, 9H); MS: 438 (M+1).



（実施例１７３）

ＴＨＦ中の（２－ベンジルオキシ－エチル）－ホスホン酸ジベンジルエステル（０．２００ｇ，０．５４３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（１．３６ｍＬ，１Ｍ）を添加した。反応混合物を室温にて３時間撹拌した。大半のＴＨＦを真空下で除去し、残渣を水中に溶解した。水溶液を酢酸エチルで３回洗浄し、次いで、１Ｎ　ＨＣｌで（ｐＨ＝１まで）酸性化し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮して、真空下でトルエンと共に同時蒸着し、油として、モノ－酸，（２－ベンジルオキシ－エチル）－ホスホン酸モノベンジルエステル１７３（０．１６０ｇ．１００％）を得、これをさらに精製しなかった：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　９．２５（ｂｓ，１Ｈ），７．４－７．１（ｍ，１０Ｈ），４．５（ｓ，２Ｈ），３．８（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｍ，２Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　２８．６３。

【０６５７】

（実施例１７４）

アセトニトリル（３．８４ｍＬ）に溶解したモノ－酸１７３（０．１６０ｇ，０．５７６ｍｍｏｌ）の溶液に、チオニイルクロリド（０．４２ｍＬ，５．７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃まで加熱し、３時間撹拌し、この時点で、反応が完了したことが、^{31}Ｐ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　３６．７により示された。反応混合物を、油として中間体モノ－クロリデートを得るように濃縮して、これを、直ちにジクロロメタン（２．８８ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（０．３２１ｍＬ，２．３０ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を０℃まで冷却し、Ｌ－アラニンエチルエステル（０．２６５ｇ，１．７３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと飽和NH_4Clとの間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、使用前にメタノールで洗浄するシリカゲル上のクロマトグラフ（１／１－酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、ジアステレオマーの１：１．２の混合物を含む油として、アミデート１７４（０．０９５ｇ，４５％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　７．１－７．４（ｍ，１０Ｈ），４．６（ｓ，２Ｈ），４．１（ｑ，２Ｈ），３．８（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｍ，１Ｈ），２．３（ｍ，２Ｈ），１．３＆１．２（ｄ，３Ｈ），１．２５（ｔ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　２９．５１，２８．７０。

【０６５８】

（実施例１７５）

エタノール（４．９ｍＬ）に溶解したアミデート１７４（０．０９５ｇ，０．２４３ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム（炭素上）を添加した。反応を減圧下でパージし、次いで

、水素ガスに供した（反応容器に取り付けられたバルーンを介して）。ガスと減圧との間で数回パージを行った後、反応混合物を室温にて４時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、真空下で濃縮して、ジアステレオマーの１：１．２混合物を含む油として、アルコール１７５（０．７４ｇ，１００％）を得、これをさらに精製しなかった：^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４－７．１（ｍ，５Ｈ），４．１５（ｍ，２Ｈ），３．７（ｑ，２Ｈ），３．５（ｍ，１Ｈ），２．２（ｍ，２Ｈ），１．３５＆１．２５（ｄ，３Ｈ），１．２５（ｍ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　３０．８２，３０．５４。

【０６５９】

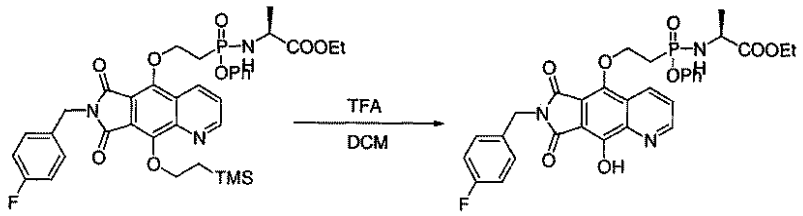
（実施例１７６）

ＴＨＦ（１．６７ｍＬ）に溶解したフェノール１７２（０．０７３ｇ，０．１６７ｍｍｏｌ）の溶液に、アルコール１７５（０．０７５ｇ，０．２５ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．０８７ｇ，０．３３ｍｍｏｌ）、およびジエチルアゾジカルボキシレート（０．０４２ｍＬ，０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。残渣を、使用前にメタノールで洗浄するシリカゲル上のクロマトグラフ（８０／２０－トルエン／アセトン）により直接精製して、ジアステレオマーの１：１．２混合物を含む生成物１７６（０．０６５ｇ，５４％）を得た：

【０６６０】

【化３３１】

^{1}H NMR (CDCl$_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.8 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.4-7.1 (m, 5H), 7.0 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.85-4.7 (m, 4H), 4.2 (q, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.0-3.8 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.4 & 1.25 (d, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (m, 3H), 0.10 (s, 9H); ^{31}P NMR (CDCl$_3$) δ 27.84, 26.96; MS: 722 (M+1).



176　　177

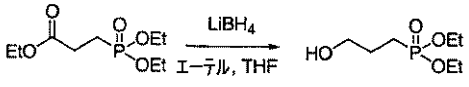
（実施例１７７）

ジクロロメタン（０．８３２ｍＬ）中のホスホネート１７６（０．０３０ｇ，０．０４２ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．０６４ｍＬ，０．８４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を不活性雰囲気下、室温にて４５分間撹拌した。トルエンを用いて揮発性物質を真空下で除去した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として、ジアステレオマーの１：１．２混合物を含む生成物１７７（０．０２２ｇ，８５％）を得た。

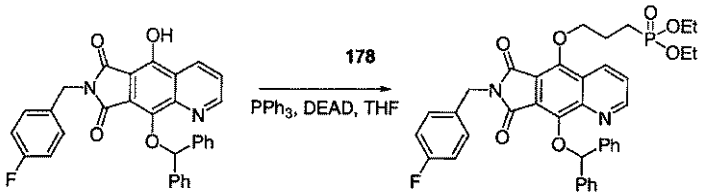
【０６６１】

【化３３２】

^{1}H NMR (CDCl$_3$) δ 9.0 (dd, 1H), 8.85 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.4-7.1 (m, 5H), 7.0 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.85 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.35 & 1.30 (d, 3H), 1.2 (m, 3H); ^{31}P NMR (CDCl$_3$) δ 27.86, 27.05; MS: 622 (M+1), 620 (M-1).



178



40 179

（実施例１７８）

エーテル（８．５ｍＬ）およびＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の（２－エトキシ－エチル）－ホスホン酸ジエチルエステル（０．５００ｇ，２．１ｍｍｏｌ）の溶液を、ホウ化水素リチウムで処理した。反応混合物を室温にて１時間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗製混合物を、ジクロロメタンと水との間で分配した。有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、次いで、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５／９５－メタノール／ジクロロメタン）により精製し、油として、（３－ヒドロキシ－プロピル）－ホスホン酸ジエチルエステル１７８（０．１００ｇ，２４％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ　４．１（ｍ，４Ｈ），３．７（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｂｓ，１Ｈ），１．８５（ｍ，４Ｈ），１．３０（ｔ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ　３３．２６；ＭＳ：１９７（Ｍ＋１）。

【０６６２】

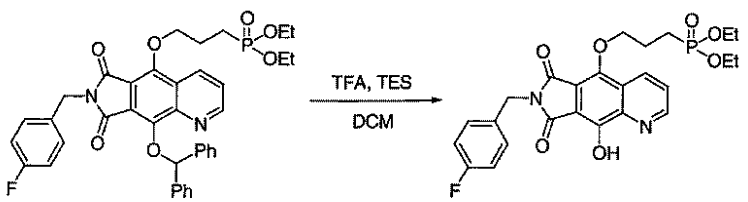
（実施例１７９）

ＴＨＦ（０．４５ｍＬ）を溶解したフェノール４０（０．０２３ｇ，０．０４６ｍｍｏｌ）の溶液に、アルコール１７８（０．０１３ｇ，０．０６８ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．０２４ｇ，０．０９１ｍｍｏｌ）、およびジエチルアゾジカルボキシレート（０．０１４ｍＬ，０．０９１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（９０／１０－酢酸エチル／ヘキサン）により直接精製し、生成物１７９（０．０２４ｇ，７６％）を得た：

【０６６３】

【化３３３】

^{1}H NMR (CDCl$_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.6 (dd, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6 (m, 6H), 7.4 (dd, 2H), 7.2 (m, 6H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.5 (t, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.35 (t, 3H); ^{31}P NMR (CDCl$_3$) δ 31.48; MS: 684 (M+1).



179 180

（実施例１８０）

ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中のホスホネート１７９（０．０２８ｇ，０．０４１ｍ

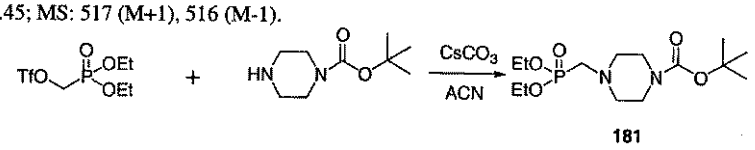
ｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．２ｍＬ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて２０分間撹拌した。トルエンを用いて揮発性物質を真空下で除去した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として生成物１８０（０．０２０ｇ，９５％）を得た：

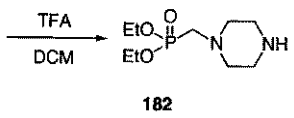
【０６６４】

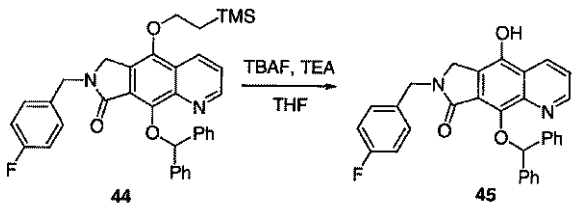
【化３３４】

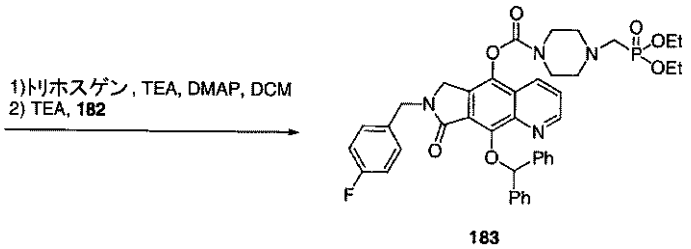
^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 9.0 (dd, 1H), 8.7 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.6 (t, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.35 (t, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 31.45; MS: 517 (M+1), 516 (M-1).









（実施例１８１）

アセトニトリル（１０．４ｍＬ）中の１－ＢＯＣ－ピペラジン（０．２００ｇ，１．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、$CsCO_3$（１．０５ｇ，３．２３ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、０℃まで冷却した。アセトニトリル（５ｍＬ）に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸ジエトキシホスホリルメチルエステル（０．３８７ｇ，１．２９ｍｍｏｌ）に、滴下様式で添加した。反応混合物を室温にて１時間撹拌し、この時点で、真空下で濃縮した。反応混合物を酢酸エチル中に取り、次いで、飽和NH_4Clおよびブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、次いで、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー３／９７－メタノール／ジクロロメタン）を用いて精製し、油として生成物１８１（０．３１０ｇ，８６％）を得た：

【０６６５】

【化３３５】

^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 4.15 (m, 4H), 3.45 (t, 4H), 2.8 (d, 2H), 2.6 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (t, 6H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 24.03; MS: 337 (M+1).

（実施例１８２）

ジクロロメタン（６．１５ｍＬ）中のＢＯＣ保護ピペラジンリンカーホスホネート１８１（０．３１０ｇ，０．９２３ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（０．７１１ｍＬ，９．２３ｍｍｏｌ）で処理した。この反応混合物を不活性な雰囲気下、室温にて一晩撹拌した

。トルエンを用いて、揮発性物質を真空下で除去して、ＴＦＡ塩として、遊離ピペラジンリンカーホスホネート１８２（０．３２３ｇ，１００％）を生じた：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１１．０（ｂｓ，１Ｈ），４．２（ｍ，４Ｈ），３．４５（ｔ，４Ｈ），３．３５（ｍ，４Ｈ），３．２（ｄ，２Ｈ），１．４（ｔ，６Ｈ）；^{31}Ｐ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １９．１６；ＭＳ：２３７（Ｍ＋１）。

【０６６６】

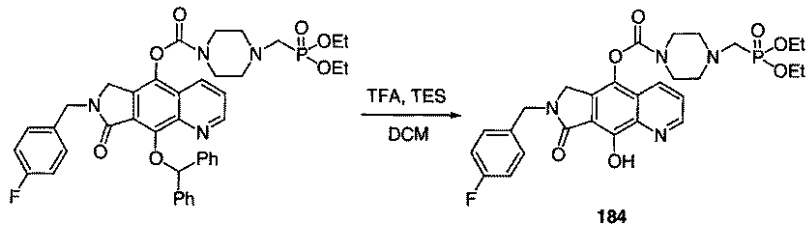
（実施例１８３）

ジクロロメタン（０．４４１ｍＬ）中のフェノール中間体４５（０．０４４ｍｍｏｌ）の溶液を、トリエチルアミン（０．０２５ｍＬ，０．１７６ｍｍｏｌ）および触媒量の４－ジメチルアミノピリジンで処理した。反応混合物を０℃まで冷却し、次いで、ジクロロメタンの１Ｍ溶液中のトリホスゲン（０．０２６ｇ，０．０８８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて２時間撹拌し、次いで、トリエチルアミン（０．０２５ｍＬ，０．１７６ｍｍｏｌ）で処理したジクロロメタンの１Ｍ溶液中の遊離ピペラジンリンカーホスホネート１８２（０．０４６ｇ，０．１３２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩撹拌した。混合物をジクロロメタンと水との間で分配した。有機相を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌおよびブラインで洗浄し、乾燥して（ＭｇＳＯ$_{4}$）、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（３／９７－メタノール／ジクロロメタン）により精製し、生成物１８３（０．０１６ｇ，６４％）を得た：

【０６６７】

【化３３６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.05 (dd, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.5 (dd, 1H), 7.4-7.m, 8H), 7.05 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.15 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.35 (t, 6H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 23.57; MS: 753 (M+1).



（実施例１８４）

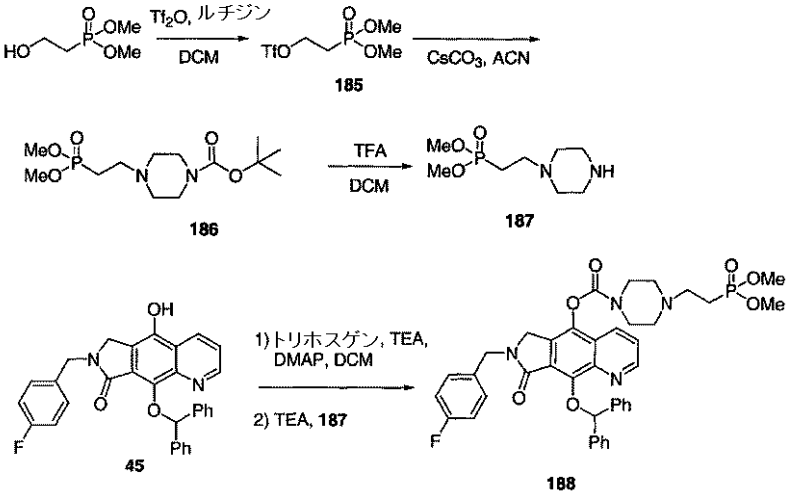
ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中のホスホネート１８３（０．０１６ｇ，０．０２１ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．２ｍＬ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて２０分間撹拌した。トルエンを用いて揮発性物質を真空下で除去した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として生成物１８４（０．０１２５ｇ，１００％）を得た：

【０６６８】

【化３３７】

^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 9.0 (dd, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.05 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.2 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.2 (d, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 1.4 (t, 6H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 19.93; MS: 587 (M+1), 585 (M-1).



（実施例１８５）

ジクロロメタン（４ｍＬ）中の（２－ヒドロキシ－エチル）－ホスホン酸ジメチルエステル（０．２５０ｇ，１．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、２，６－ルチジン（０．２８４ｍＬ，２．４４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－４０℃まで冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．３５５ｍＬ，２．１１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を不活性雰囲気下、冷浴中にて２時間撹拌し、この時点で、反応が完了したことが、^{31}Ｐ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ　２５．７により示された。混合物をジクロロメタンと水との間で分配し、両方を氷－水浴により冷却した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥して（ＭｇＳＯ$_4$）、真空下で濃縮して、油としてトリフルオロメタンスルホン酸ジメトキシ－ホスホリル－２－エチルエステル１８５を得、これを、直ちに、さらに精製または特徴づけすることなく次に進めた。

【０６６９】

（実施例１８６）

アセトニトリル（１４．３ｍＬ）中の１－ＢＯＣ－ピペラジン（０．２５２ｇ，１．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣｓＣＯ$_3$（１．３２ｇ，４．０６ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、０℃まで冷却した。アセトニトリル（５ｍＬ）に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸ジメトキシ－ホスホリル－２－エチルエステル１８５（０．４６４ｇ，１．６２ｍｍｏｌ）に、滴下様式で添加した。反応混合物を室温にて一晩撹拌し、この時点で真空下で濃縮した。反応混合物を酢酸エチル中に取り、次いで、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌおよびブラインで洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、次いで、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５／９５－メタノール／ジクロロメタン）を用いて精製し、油として、ＢＯＣ保護ピペラジンリンカーホスホネート１８６（０．１６２ｇ，２工程にわたって３１％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ　３．７５（ｄ，６Ｈ），３．４（ｍ，４Ｈ），２．６５（ｍ，２Ｈ），２．４（ｍ，４Ｈ），１．９５（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ　３３．０６；ＭＳ：３２３（Ｍ＋１）。

【０６７０】

（実施例１８７）

ジクロロメタン（３．３５ｍＬ）中のＢＯＣ保護ピペラジンリンカーホスホネート１８６（０．１６２ｇ，０．５０３ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．３８８ｍＬ，５．０３ｍｍｏｌ）で処理した。この反応混合物を不活性な雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。トルエンを用いて、揮発性物質を真空下で除去して、ＴＦＡ塩として、遊離ピペ

ラジンリンカーホスホネート１８７（０．１６９ｇ，１００％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ３．８（ｄ，６Ｈ），３．４５（ｍ，４Ｈ），３．２（ｍ，４Ｈ），３．１５（ｍ，２Ｈ），２．３（ｍ，２Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　３０．９２；ＭＳ：２２３（Ｍ＋１）。

【０６７１】

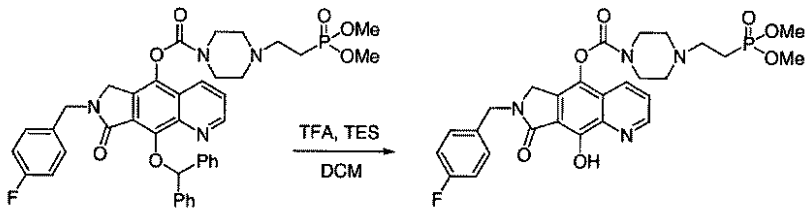
（実施例１８８）

ジクロロメタン（０．４５８ｍＬ）中のフェノール中間体４５（０．０４６ｍｍｏｌ）の溶液を、トリエチルアミン（０．０２６ｍＬ，０．１８３ｍｍｏｌ）および触媒量の４－ジメチルアミノピリジンで処理した。反応混合物を０℃まで冷却し、次いで、ジクロロメタンの１Ｍ溶液中のトリホスゲン（０．０２７ｇ，０．０９２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を不活性雰囲気下、室温にて２時間撹拌し、次いで、トリエチルアミン（０．０２６ｍＬ，０．１８３ｍｍｏｌ）で処理したジクロロメタンの１Ｍ溶液中の遊離ピペラジンリンカーホスホネート１８７（０．０４６ｇ，０．１３７ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を一晩撹拌し、次いで、ジクロロメタンと水との間で分配した。有機層を飽和NH_4Clおよびブラインで洗浄し、乾燥して（$MgSO_4$）、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（８／９２－メタノール／酢酸エチル）を用いて精製し、生成物１８８（０．０１９ｇ，５６％）を得た：

【０６７２】

【化３３８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.05 (dd, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.5 (dd, 1H), 7.4-7.1 (m, 8H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 3.8 (d, 6H), 3.6 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.1 (m, 2H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 32.65; MS: 739 (M+1).



188　　189

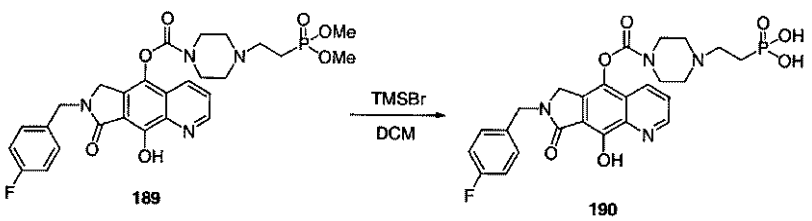
（実施例１８９）

ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中のホスホネート１８８（０．０１９ｇ，０．０２６ｍｍｏｌ）の溶液をトリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．２ｍＬ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて２０分間撹拌した。トルエンを用いて揮発性物質を真空下で除去した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として生成物１８９（０．０１３ｇ，７４％）を得た：

【０６７３】

【化３３９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.9 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.05 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.8 (d, 6H), 3.4 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 2.4 (m, 2H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 27.31; MS: 573 (M+1).



189　　190

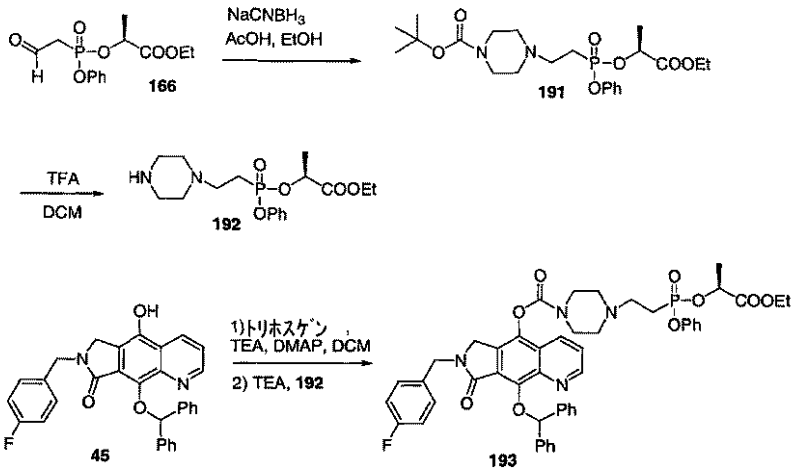
（実施例１９０）

ジクロロメタン（０．０８８ｍＬ）中のホスホネート１８９（０．００６ｇ，０．００９ｍｍｏｌ）の溶液を、トリメチルシランブロミド（０．００７ｍＬ，０．０５３ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。メタノールを用いて、揮発性物質を真空下で除去した。固体をジクロロメタンで洗浄し、二価酸　１９０（０．００６ｇ，１００％）を得た：

【０６７４】

【化３４０】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 9.3 (dd, 1H), 9.2 (dd, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.6-3.2 (m, 10H), 2.35 (m, 2H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 21.43; MS: 545 (M+1), 543 (M-1).



（実施例１９１）

エタノール（１．６７ｍＬ）中に溶解したＤＭＳＯ（０．０５０ｇ，０．１６７ｍｍｏｌ）および１－ＢＯＣ－ピペラジン（０．０３４ｇ，０．１８３ｍｍｏｌ）の１：１混合物としての、２－［（２－オキソ－エチル）－フェノキシ－ホスフィノイルオキシ］－プロピオン酸エチルエステル、アルデヒド１６６の溶液に、酢酸（０．０３８ｍＬ，０．６６７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２．５時間撹拌し、次いで、シアノホウ化水素ナトリウム（０．０２１ｇ，０．３３３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。飽和$NaHCO_3$を反応混合物に添加し、５分以上撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、大半のエタノールを除去ブラインを添加して、次いで、粗生成物を酢酸エチル中に抽出した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、そして濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５／９５－メタノール／ジクロロメタン）により精製し、ジアステレオマーの混合物を含む油として、生成物１９１（０．０５０ｇ，６４％）を得た：

【０６７５】

【化３４１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.4-7.1 (m, 5H), 5.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 2.2 (m, 2H), 1.6 & 1.35 (d, 3H), 1.4 (s, 9H), 1.2 (t, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 28.83, 27.18; MS: 471 (M+1).

あるいは、エタノール（１．６７ｍＬ）に溶解したＤＭＳＯ（０．５００ｇ，１．６７ｍｍｏｌ）およびピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１－ＢＯＣ－ピペラジン，０．３４０ｇ，１．８３ｍｍｏｌ）の１：１混合物としての、２－［（２－オキソ－エチル）－フェノキシ－ホスフィノイルオキシ］－プロピオン酸エチルエステル１６６の溶液に、４モレキュラーシーブ（０．３００ｇ）および酢酸（０．４００ｍＬ，６．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温にて１．５時間撹拌し、次いで、シアノ

ホウ化水素ナトリウム（０．２１２ｇ，３．３３ｍｍｏｌ）を添加した．反応混合物を室温にて３時間撹拌し、真空下で濃縮し、次いで、クロロホルム中に再溶解した。混合物を飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄し、乾燥させ（$NaSO_4$）、濾過して、濃縮した。残輪をジエチルエーテルで処理した。
固体沈殿物を濾過して除き、濾液を濃縮して、油（２つのジアステレオマーの混合物）として４－｛２－［（１－エトキシカルボニル－エトキシ）－フェノキシ－ホスホリル］－エチル｝－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル１９１（０．６００ｇ，７７％）を得た。

【０６７６】

（実施例１９２）

ジクロロメタン（０．７０９ｍＬ）中の４－｛２－［（１－エトキシカルボニル－エトキシ）－フェノキシ－ホスホリル］－エチル｝－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル１９１（０．０５０ｇ，０．１０６ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．０８２ｍＬ，１．０６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を不活性雰囲気下、室温にて４時間撹拌した。トルエンを用いて、揮発性物質を真空下で除去して、ＴＦＡ塩（２つのジアステレオマーの混合物）として遊離ピペラジンリンカーホスホネート１９２（０．０５１ｇ，１００％）を得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ １０．８（ｂｓ，１Ｈ），７．５－７．１（ｍ，５Ｈ），５．０（ｍ，１Ｈ），４．２（ｍ，４Ｈ），３．７（ｍ，８Ｈ），２．６５（ｍ，２Ｈ），１．６＆１．４（ｄ，３Ｈ），１．２５（ｔ，３Ｈ）；^{31}Ｐ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ ２５．５８，２０．８６；ＭＳ：３７１（Ｍ＋１）。

【０６７７】

あるいは、メチレンクロリド（２ｍＬ）中の４－｛２－［（１－エトキシカルボニル－エトキシ）－フェノキシ－ホスホリル］－エチル｝－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル１９１（０．１００ｇ，０．２１２ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．３４０ｍＬ，４．４１ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて６時間撹拌した。酢酸エチルを用いて揮発性物質を真空下で除去し、２－［フェノキシ－（２－ピペラジン－１－イル－エチル）－ホスフィノイルオキシ］－プロピオン酸エチルエステル１９２（０．１０３ｇ，１００％）のトリフルオロ酢酸塩（２つのジアステレオマーの混合物）を得た。

【０６７８】

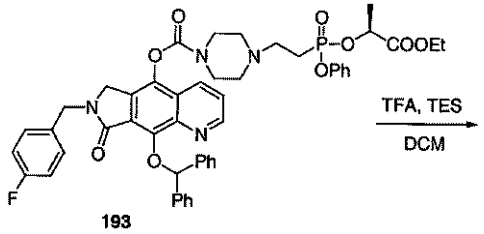
（実施例１９３）

ジクロロメタン（０．３８６ｍＬ）中のフェノール中間体４５（０．０３９ｍｍｏｌ）の溶液を、トリエチルアミン（０．０２２ｍＬ，０．１５５ｍｍｏｌ）および触媒量の４－ジメチルアミノピリジンで処理した。反応混合物を０℃まで冷却し、次いで、ジクロロメタンの１Ｍ溶液中のトリホスゲン（０．０２３ｇ，０．０７７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて２時間撹拌し、次いで、トリエチルアミン（０．０２２ｍＬ，０．１５５ｍｍｏｌ）で処理したジクロロメタンの１Ｍ溶液中の遊離ピペラジンリンカーホスホネート１９２（０．０５６ｇ，０．１１５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩撹拌した。混合物をジクロロメタンと水との間で分配した。有機層を飽和NH_4Clおよびブラインで洗浄し、乾燥して（$MgSO_4$）、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５／９５－メタノール／ジクロロメタン）により精製し、ジアステレオマーの混合物として生成物１９３（０．０１３ｇ，５０％）を得た：

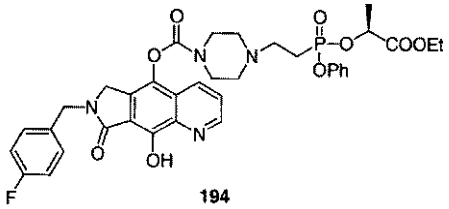
【０６７９】

【化３４２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.05 (dd, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.5 (dd, 1H), 7.4-7.1 (m, 11H), 7.05 (t, 2H), 5.1 (m, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.8-3.4 (m, 4H), 3.0-2.2 (m, 8H), 1.6 & 1.4 (d, 3H), 1.2 (t, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 28.30, 26.59; MS: 887 (M+1).



193



194

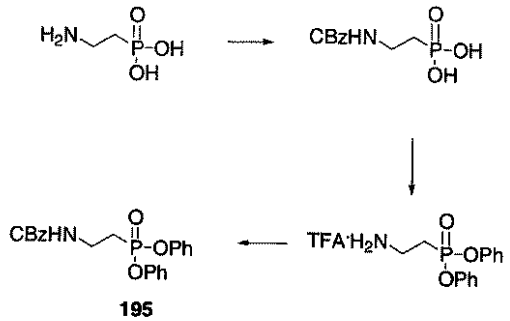
（実施例１９４）

ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中のホスホネート１９３（０．０１３ｇ，０．０１５ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．２ｍＬ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて２０分間撹拌した。トルエンを用いて揮発性物質を真空下で除去した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、ＴＦＡ塩として生成物１９４（０．０１０ｇ，８０％）を得た：

【０６８０】

【化３４３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 5H), 7.05 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.8-3.6 (m, 4H), 3.4-3.0 (m, 6H), 2.5-2.7 (m, 2H), 1.6 & 1.4 (d, 3H), 1.25 (t, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 23.39, 21.67; MS: 721 (M+1).



195

（実施例１９５）

２Ｎ　ＮａＯＨ（１０．１ｍＬ，２０．２ｍｍｏｌ）中の２－アミノエチルホスホン酸（１．２６ｇ，１０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ベンジルクロロホルメート（１．７ｍＬ，１２．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温にて２日間撹拌し、混合物をEt_2Oと水との間で分配した。水相をｐＨ＝２になるまで６Ｎ　ＨＣｌで酸性化した。得られた無色の固体をＭｅＯＨ（７５ｍＬ）中に溶解し、Ｄｏｗｅｘ　５０ＷＸ８－２００（７

ｇ）で処理した。混合物を３０分間撹拌した後、これを濾過して、そして、減圧下でエバポレートして、無色の固体としてカルボベンズオキシアミノエチルホスホン酸（２．３７ｇ，９１％）を得た。

【０６８１】

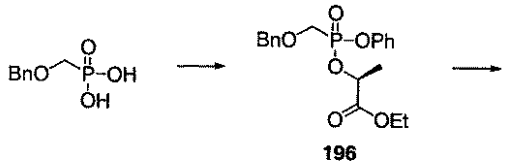
ピリジン（４０ｍＬ）中のカルボベンズオキシアミノエチルホスホン酸（２．３５ｇ，９．１ｍｍｏｌ）の溶液に、フェノール（８．５３ｇ，９０．６ｍｍｏｌ）および１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド（７．４７ｇ，３６．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃まで温め、５時間撹拌した後、混合物をCH_3CNで希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機相を飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下でエバポレートした。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーに２回供して（４０－６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離する）、無色の固体として、ジフェニル　２－アミノエチルホスホン酸（２．１３ｇ，５７％）を得た。

【０６８２】

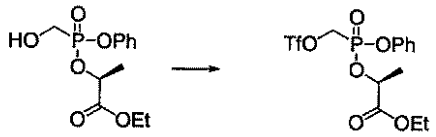
ｉＰｒＯＨ（５ｍＬ）中のジフェニル２－アミノエチル　ホスホン酸（２６２ｍｇ，０．６３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．０５ｍＬ，０．６３７ｍｍｏｌ）および１０％　Ｐｄ／Ｃ（２６ｍｇ）を添加した。反応混合物を、H_2雰囲気（バルーン）下、１時間撹拌した後、混合物をセライトを通して濾過した。濾液を減圧下でエバポレートして、無色の油としてジフェニルカルボベンズオキシアミノエチルホスホネート　１９５（２４９ｍｇ，１００％）を得た。

【０６８３】

【化３４４】



196



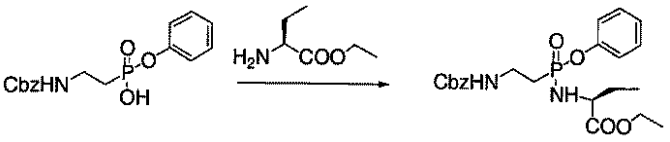
197　　198

（実施例１９６）

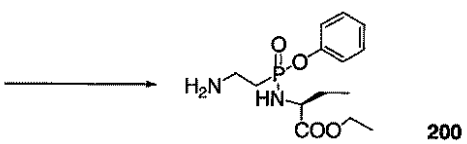
CH_3CN（５ｍＬ）中のベンジルオキシメチルホスホン酸（５２０ｍｇ，２．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、チオニルクロリド（０．７５ｍＬ，１０．３ｍｍｏｌ）を添加し、油浴中で７０℃まで加熱した。反応混合物を７０℃にて２時間撹拌した後、混合物を濃縮し、トルエンと共沸した。トルエン（５ｍＬ）中の粗製クロリドの溶液に、０℃にてテトラゾール（１８ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物に、０℃にて、トルエン（３ｍＬ）中のフェノール（１２１ｍｇ，１．２８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１８ｍＬ，１．２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで温め、２時間撹拌した後、トルエン（２．５ｍＬ）中の乳酸エチル（０．２９ｍＬ，２．５７ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．３６ｍＬ，２．５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温にて１６時間撹拌し、この時点で、混合物をＥｔＯＡｃと飽和NH_4Clとの間で分配した。有機相を飽和NH_4Cl、１Ｍ　$NaHCO_3$およびブラインで洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下でエバポレートした。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー（２０～４０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離する）に供して、無色の油として、２－（ベンジルオキシメチル－フェノキシ－ホスフィノイルオキシ）－プロピオン酸　エチルエステル１９６（６６ｍｇ，１０９ｍｇ，合計１８％）の２つのジアステレオマー（異性体Ａおよび異性体Ｂ）を得た。

【０６８４】

（実施例１９７ａ）
ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中のベンジル　ホスホネート１９６異性体Ａ（６６ｍｇ，０．１７４ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％　Ｐｄ／Ｃ（１３ｍｇ）を添加した。反応混合物をH_2雰囲気（バルーン）下、６時間撹拌した後、混合物をセライトを通して濾過した。濾液を減圧下でエバポレートして、無色の油として、アルコール１９７ａ異性体Ａ（４９ｍｇ，９８％）を得た。
【０６８５】
（実施例１９７ｂ）
ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中のベンジルホスホネート１９６異性体Ｂ（１１０ｍｇ，０．２９１ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％　Ｐｄ／Ｃ（２２ｍｇ）を添加した。反応混合物をH_2雰囲気（バルーン）下、６時間撹拌した後、これを、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下でエバポレートして、無色の油として、アルコール１９７ｂ異性体Ｂ（８０ｍｇ，９５％）を得た。
【０６８６】
（実施例１９８ａ）
CH_2Cl_2（２ｍＬ）中のアルコール１９７ａ異性体Ａ（４８ｍｇ，０．１６７ｍｍｏｌ）の溶液に、－４０℃（ドライアイス－CH_3CN浴）にて、２，６－ルチジン（０．０３ｍＬ，０．２５０ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．０４ｍＬ，０．２１７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－４０℃にて１５分間撹拌した後、混合物を０℃まで温め、Et_2Oと１Ｍ　HO_3PO_4との間で分配した。有機相を１Ｍ　HO_3PO_4（３回）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下でエバポレートして、トリフレート１９８ａ異性体Ａ（７０ｍｇ，１００％）を淡黄色の油として得た。
【０６８７】
（実施例１９８ｂ）
CH_2Cl_2（３ｍＬ）中のアルコール１９７ｂ異性体Ｂ（８０ｍｇ，０．２７８ｍｍｏｌ）の溶液に、－４０℃（ドライアイス－CH_3CN浴）にて、２，６－ルチジン（０．０５ｍＬ，０．４１７ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．０６ｍＬ，０．３６１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－４０℃にて１５分間撹拌した後、混合物を０℃まで温め、Et_2Oと１Ｍ　H_3PO_4との間で分配した。有機相を１Ｍ　H_3PO_4（３回）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下でエバポレートして、トリフレート１９８ｂ異性体Ｂ（１１５ｍｇ，９８％）を淡黄色の油として得た。
【０６８８】
【化３４５】



199



200

（実施例１９９）
３０ｍＬのアセトニトリル中のフェニル２－カルボベンズオキシアミノエチルホスホネート（１ｇ，３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2下、室温にてチオニルクロリド（０．６７ｍＬ，９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を６０～７０℃にて０．５時間撹拌した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣に３０ｍＬのＤＣＭを添加し、次い

で、ＤＩＥＡ（１．７ｍＬ，１０ｍｍｏｌ）、Ｌ－アラニン酪酸エチルエステル塩酸塩（１．７ｇ，１０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．７ｍＬ，１２ｍｍｏｌ）を添加した。室温で４時間後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をＤＣＭで希釈し、ブラインおよび水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして、濃縮した。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ　１：１）により精製して、黄色の油として１９９（６７０ｍｇ，５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　７．３３－７．１１（ｍ，１０Ｈ），５．７０（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），４．１３－３．５３（ｍ，５Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，３Ｈ），０．８５－０．７１（ｍ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　３０．２および２９．９；ＭＳ（ＥＳＩ）４７１（Ｍ＋Ｎａ）。

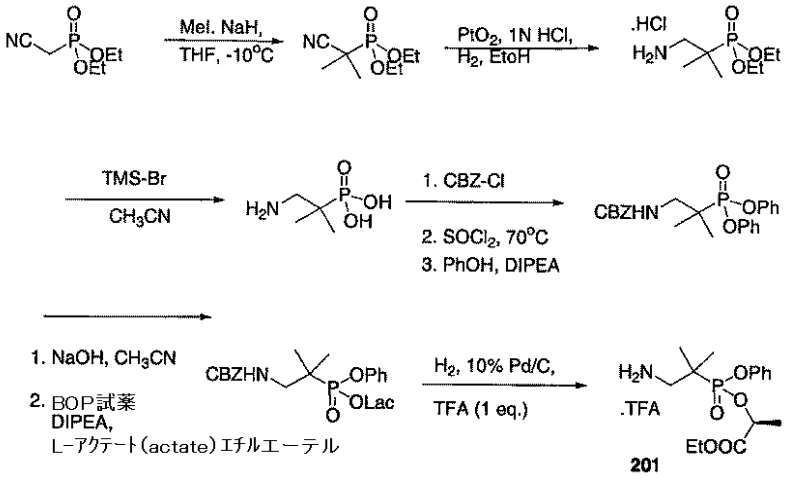
【０６８９】

（実施例２００）

化合物１９９（４５０ｍｇ）の溶液を９ｍＬのＥｔＯＨ中に溶解し、次いで、０．１５ｍＬの酢酸および１０％　Ｐｄ／Ｃ（９０ｍｇ）を添加した。得られた混合物をH_2雰囲気（バルーン）下、４時間撹拌した。セライトを通して濾過した後、濾液を減圧下でエバポレートして、無色の油として化合物２００（３００ｍｇ，９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ７．２９－７．１２（ｍ，５Ｈ），４．１３－３．５３（ｍ，５Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１９（ｍ，３Ｈ），０．８４－０．７３（ｍ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ２９．１および２８．５；ＭＳ（ＥＳＩ）３１５（Ｍ＋１）。

【０６９０】

【化３４６】



（実施例２０１）

ＮａＨ（３．４　ｇの６０％油分散液，８５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（３０ｍＬ）を－１０℃まで冷却し、その後、ジエチル（シアノメチル）ホスホネート（５ｇ，２８．２ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（１７ｇ，１１２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を－１０℃にて２時間撹拌し、次いで、０℃にて１時間撹拌し、精製してジエチル（シアノ（ジメチル）メチル）ホスホネート（５ｇ，８６％）を生じた。

【０６９１】

記載された手順（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９９，４２，５０１０－５０１９）によってジエチル（シアノ（ジメチル）メチル）ホスホネートをアミン誘導体に還元し、これによって、ジエチル（シアノ（ジメチル）メチル）ホスホネート（２．２ｇ，１０．７ｍｍｏｌ）のエタノール（１５０ｍＬ）および１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２２ｍＬ）の溶液を、PtO_2（１．２５ｇ）の存在下、室温にて一晩、１大気圧にて水素付加した。触媒をセライトパッドを通して濾過した。濾液を乾燥状態まで濃縮して、粗製ジエチル２－アミノ－１，１－ジメチル－エチルホスホネート（２．５ｇ，ＨＣｌ塩として）を生じた。

【０６９２】

３０ｍＬ　CH_3CN中の粗製ジエチル２－アミノ－１，１－ジメチル－エチルホスホネート（２．５ｇ）を、０℃まで冷却して、ＴＭＳＢｒ（８ｇ，５２ｍｍｏｌ）で５時間処理した。反応混合物をメタノールと共に室温にて１．５時間撹拌し、濃縮して、メタノールを補充し、乾燥状態まで濃縮して、粗製２－アミノ－１，１－ジメチル－エチルホスホン酸得、これを、さらに精製することなく次の反応に使用した。

【０６９３】

２－アミノ－１，１－ジメチル－エチルホスホン酸を、ＣＢＺで保護し、その後、７０℃にて、チオニルクロリドと反応させた。ＣＢＺ保護ジクロリデートをＤＩＰＥＡの存在下で、フェノールと反応させた。１つのフェノールを除去し、その後、エチルＬ－乳酸とカップリングさせて、Ｎ－ＣＢＺ－２－アミノ－１，１－ジメチル－エチルホスホネート誘導体を得た。１０％　Ｐｄ／Ｃおよび１当量のＴＦＡの存在下での、１大気圧におけるＮ－ＣＢＺ誘導体の水素付加により、ＴＦＡ塩として乳酸フェニル（２－アミノ－１，１－ジメチル－エチル）ホスホネート２０１を生じた。

【０６９４】

【化３４７】

202

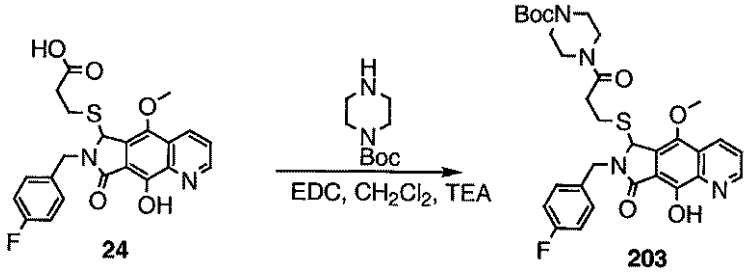
（実施例２０２）

粉末状のマグネシウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．０５ｇ，１２．０２ｍｍｏｌ）を、０℃にて無水ＤＭＦ（３０ｍＬ）中のジベンジルトリフルオロメタンスルホン酸ヒドロキシメチルホスホネート（４．１０ｇ，９．６６ｍｍｏｌ）および無水エチレングリコール（５．３９ｍＬ，９６．６ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を０℃にて１．５時間撹拌し、次いで、濃縮した。残渣を$EtOAc$とH_2Oとの間で分配し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮して、精製して（シリカゲル，４％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）、無色の油として（２－ヒドロキシ－エトキシメチル）－ホスホン酸ジベンジルエステル２０２（１．５５ｇ，４８％）を生じた。

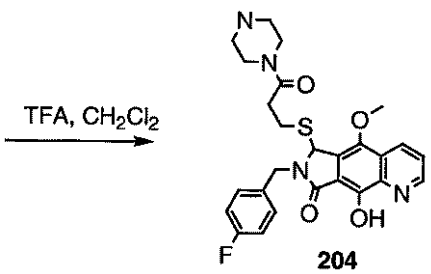
【０６９５】

【化３４８】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (s, 10 H, Ar), 5.40-5.05 (m, 4 H, CH_2Ph), 3.84 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, PCH_2O), 3.70-3.60 (m, 4 H, OCH_2CH_2O, OCH_2CH_2O); ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 22.7.



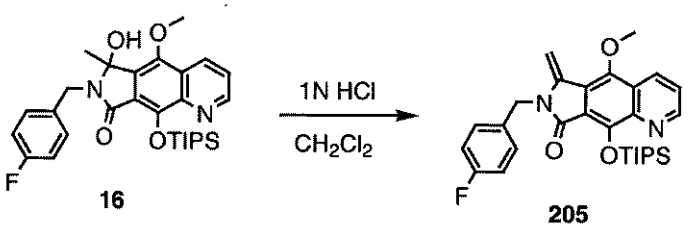
24　　203

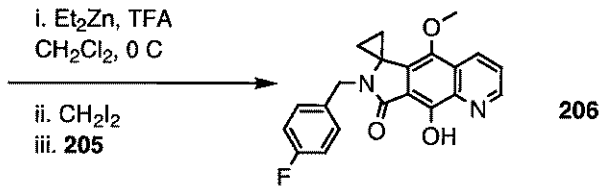


204

（実施例２０３）
ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（０．８６ｍＬ）中の２４（実施例２４）（３８ｍｇ，０．０８６ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度にて、１５時間、ＥＤＣ（３３ｍｇ，０．１７２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１２μＬ，０．０８６ｍｍｏｌ）、および１－Ｂｏｃ－ピペラジン（１９ｍｇ，０．１０３ｍｍｏｌ）と共に撹拌し、この時点で、ＬＣＭＳ分析により、反応の完了が示された。反応混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$の混合物の希釈により開始し、有機層をＨ$_2$Ｏで洗浄した。有機層を真空下で乾燥させ、残渣，４－｛３－［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－メトキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６－イルスルファニル］－プロピオニル｝－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル２０３を、脱保護のために先に進めた。
【０６９６】
（実施例２０４）
０．８ｍＬのトリフルオロ酢酸および０．８ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の２０３（５２ｍｇ，０．０８５ｍｍｏｌ）の溶液を室温にて１時間撹拌し、この時点で、出発物質が完全に消費されたことがＬＣＭＳにより検出された。溶液を真空下で乾燥させて、ＭｅＯＨ－Ｈ$_2$Ｏの１：１混合物に再溶解した。生成物２０４を、５～９５％のＡを用いるＲＰ－ＨＰＬＣにより精製した。緩衝液Ａは、ＣＨ$_3$ＣＮ－１％　ＴＦＡを含み、緩衝液ＢはＨ$_2$Ｏ－１％　ＴＦＡであった。
【０６９７】
【化３４９】

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.19- 2.40 (m, 4H), 3.06- 3.20 (m, 4H), 3.43- 3.56 (m, 2H), 3.63- 3.74 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.62 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 5.16 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 5.76 (s, 1H), 7.10 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.46 (t, 2H, *J*= 8 Hz), 7.74 (dd, 1H, *J*= 4, 8 Hz), 8.69 (d, 1H, *J*= 8 Hz), 8.96 (d, 1H, *J*= 4 Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CD_3OD) δ -77.7, 60.0; EI MS (*m/z*) 511.0 $[M+H]^+$.





（実施例２０５）
グリニャール生成物１６（実施例１６）を、酢酸エチルの添加により開始し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液と共に有機層を３０分間撹拌した。層を分離し、有機層を１Ｎ　ＨＣｌ溶液でさらに２回洗浄した。有機層をＬＣＭＳでチェックし、グリニャール反応から生じたアルコールの、脱離された生成物２０５への完全な脱離を確認した。有機層を真空下で乾燥させ、残渣をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して２０５を生じた。
【０６９８】

【化３５０】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.15 (d, 18H, *J*= 8 Hz), 1.56 (septet, 3H, *J*= 8 Hz), 3.95 (s, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 7.01 (t, 2H, *J*= 8 Hz), 7.28 (dd, 2H, *J*= 5, 9 Hz), 7.54 (dd, 1H, *J*= 4, 8 Hz), 8.46 (d, 1H, *J*= 8 Hz), 8.87 (d, 1H, *J*= 3 Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 61.06; EI MS (*m/z*) 507.4 $[M+H]^+$.

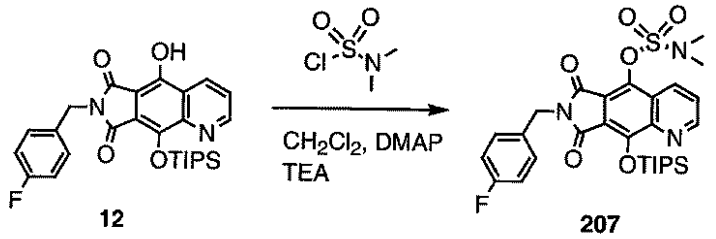
（実施例２０６）

ジエチル亜鉛（０．１３４ｍｍｏＬ，１Ｍ混合物の１３４μＬ）および１３４μＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$の溶液をＮ$_2$雰囲気下、０℃にて、ＴＦＡ（０．１３４ｍｍｏＬ，１０．４μＬ）に添加した。混合物を冷たい温度にて１５分間撹拌し、次いで、１００μＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（０．１３４ｍｍｏＬ，１１μＬ）の溶液を添加した。１０分後、１００μＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の２０５の溶液を添加し、氷浴を除いた。反応混合物を周囲温度にて１時間撹拌し、この時点で、出発物質が完全に消費されたことがＬＣＭＳ分析により示された。生成物２０６を２０～８０％のＡを用いるＲＰ－ＨＰＬＣにより精製した。緩衝液Ａは、ＣＨ$_3$ＣＮ－１％　ＴＦＡを含み、緩衝液ＢはＨ$_2$Ｏ－１％　ＴＦＡであった。

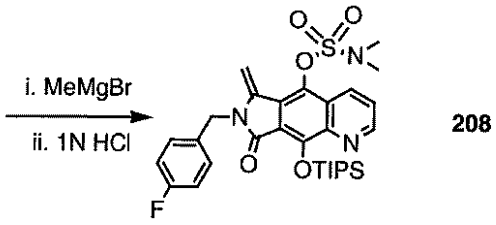
【０６９９】

【化３５１】

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.58 (t, 2H, *J*= 5 Hz), 1.79 (t, 2H, *J*= 5 Hz), 3.95 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.07 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.32 (dd, 2H, *J*= 5, 8 Hz), 7.84 (dd, 1H, *J*= 4, 8 Hz), 8.77 (d, 1H, *J*= 8 Hz), 8.98 (d, 1H, *J*= 4 Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CD_3OD) δ -78.0, 59.3; EI MS (*m/z*) 365.3 $[M+H]^+$, 387.3 $[M+Na]^+$.



12　　207



208

（実施例２０７）

１．３ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の１２（実施例１２，６５ｍｇ，０．１３１ｍｍｏｌ）の溶液を、ジメチルスルファモイルクロリド（３８ｍｇ，０．２６２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（７３μＬ，０．６３ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡＰ（２ｍｇ，０．０１３ｍｍｏｌ）と共に室温にて２時間撹拌し、この時点で、出発物質が完全に消費されたことがＬＣＭＳ分析により示された。反応をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で希釈することにより開始し、有機層をＨ$_2$Ｏで洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、そして、生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体として、５９ｍｇの２０７（７５％）を生じた。

【０７００】

【化３５２】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (d, 18H, *J*= 8 Hz), 1.53 六重項 3H, *J*= 8 Hz), 3.23 (s, 6H), 4.84 (s, 2H), 7.00 (t, 2H, *J*= 8 Hz), 7.45 (dd, 2H, *J*= 6, 9 Hz), 7.65 (dd, 1H, *J*= 4, 8 Hz), 8.77 (dd, 1H, *J*= 2, 8 Hz), 8.94 (dd, 1H, *J*= 2, 4 Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 62.0; EI MS (*m/z*) 624.2 $[M+Na]^+$.

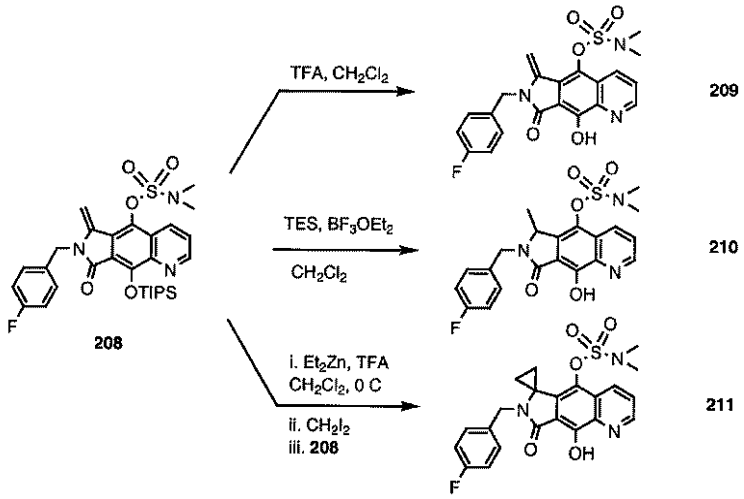
（実施例２０８）

０．２５ｍＬのＴＨＦ中の２０７（３０ｍｇ，０．０５０ｍｍｏｌ）の溶液を、３３μＬ（０．１０ｍｍｏｌ）のメチルマグネシウムブロミドと共に室温にて１時間撹拌した。溶液をCH_2Cl_2で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液と共に３０分間撹拌した。溶媒を真空下で除去して、緑色の油として２６ｍｇ（８７％）の生成物２０８を得た。

【０７０１】

【化３５３】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (d, 18H, *J*= 8 Hz), 1.56(六重項 3H, *J*= 8 Hz), 2.97 (s, 6H), 4.94 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 7.00 (t, 2H, *J*= 8 Hz), 7.21- 7.32 (m, 2H), 7.55- 7.62 (m, 1H), 8.50 (d, 1H, *J*= 8 Hz), 8.88 (br s, 1H); ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ 61.3; EI MS (*m/z*) 600.2 $[M+H]^+$, 622.2 $[M+Na]^+$.



（実施例２０９）

２０８（１３ｍｇ，０．０２２ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（０．１１ｍＬ）およびCH_2Cl_2（０．１１ｍＬ）の溶液を、室温にて一晩撹拌させた。溶媒を真空下で除去し、残渣を、２０～８０％　Ａを用いるＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、生成物２０９を得た。緩衝液Ａは、CH_3CN－１％　ＴＦＡを含み、緩衝液ＢはH_2O－１％　ＴＦＡであった。

【０７０２】

【化３５４】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.06 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.96- 7.07 (m, 2H), 7.22- 7.33 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, *J*= 4, 9 Hz), 8.67 (d, 1H, *J*= 8 Hz), 9.05 (br s, 1H); ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ -76.2, 62.1; EI MS (*m/z*) 444.2 $[M+H]^+$, 466.1 $[M+Na]^+$.

（実施例２１０）

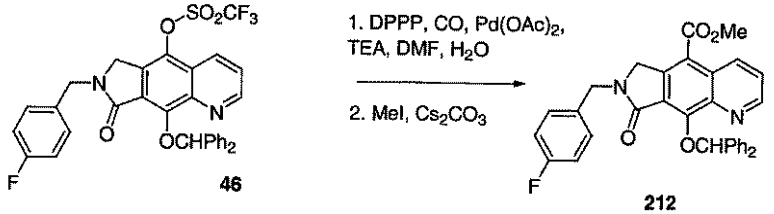
N_2雰囲気下、CH_2Cl_2（０．２３ｍＬ）中の２０８（１４ｍｇ，０．０２３ｍｍｏｌ）の溶液を、トリエチルシラン（１５μＬ，０．０９３ｍｍｏｌ）およびホウ素トリフルオリドジエチルエーテル化合物（BF_3OEt_2，２０μＬ，０．１６４ｍｍｏｌ）と共に、周囲温度にて一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去することによって反応混合物を刺激し、ＥｔＯＡｃ－Ｈｅｘから沈殿させて、黄色固体として７．５ｍｇの生成物２１０

を生じた。
【０７０３】
【化３５５】

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56 (d, 3H, *J*= 7 Hz), 3.16 (s, 6H), 4.42 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 5.02 (q, 1H, *J*= 6 Hz), 5.09 (d, 1H, *J*=15 Hz), 7.06 (t, 2H, *J*= 8 Hz), 7.33(dd, 2H, *J*= 5, 9 Hz), 7.72- 7.79 (m, 1H), 8.62 (d, 1H, *J*= 9 Hz), 9.15 (br s, 1H); ^{19}F NMR (282.6 MHz, $CDCl_3$) δ -76.2, 62.5; EI MS (*m/z*) 446.2 $[M+H]^+$, 468.2 $[M+Na]^+$.

（実施例２１１）
Ｎ$_2$雰囲気下、ジエチル亜鉛（０．０７４ｍｍｏＬ，１Ｍ混合物の７４μＬ）および７４μＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$の溶液に、０℃にてＴＦＡ（０．０７４ｍｍｏＬ，５．７μＬ）を添加した。この混合物を冷たい温度にて１５分間撹拌し、この時点で、５０μＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中のＣＨ$_2$Ｉ$_2$（０．０７４ｍｍｏＬ，６μＬ）を添加した、１０分後、５０μＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の２０８の混合物を添加し、氷浴を除いた。反応混合物を周囲温度にて１時間撹拌し、この時点で、出発物質が完全に消費されたことがＬＣＭＳ分析により示された。生成物２１１を２０～８０％のＡを用いるＲＰ－ＨＰＬＣにより精製した。緩衝液Ａは、ＣＨ$_3$ＣＮ－１％　ＴＦＡを含み、緩衝液ＢはＨ$_2$Ｏ－１％　ＴＦＡであった。
【０７０４】
【化３５６】

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.46 (br t, 2H), 2.10 (br t, 2H), 3.14 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 7.02 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.21- 7.31 (m, 2H), 7.60-7.68 (m, 1H), 8.58- 8.65 (m, 1H), 9.05- 9.08 (m, 1H); EI MS (*m/z*) 458.2 $[M+H]^+$, 480.1 $[M+Na]^+$.

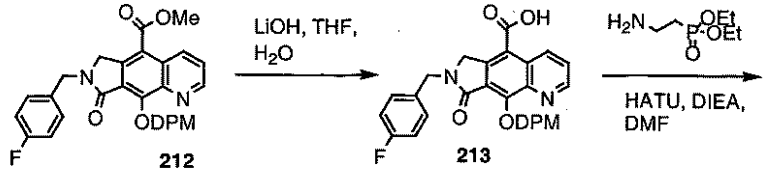


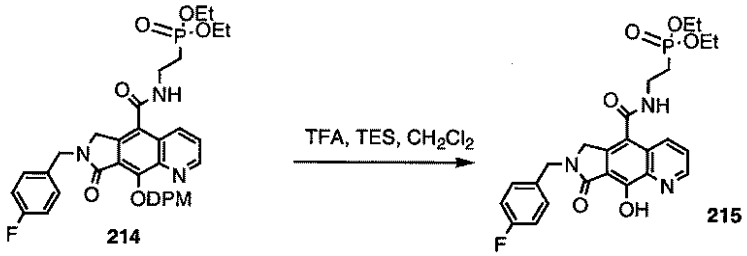
46　212

（実施例２１２）
二首丸底フラスコ内のＤＭＦ（２０ｍＬ）および水（１ｍＬ）中のトリフルオロ－メタンスルホン酸　９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル－４６（１．４８ｇ，２．３９ｍｍｏｌ）および１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（ＤＰＰＰ）（２９５ｍｇ，０．７ｍｍｏｌ）に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１０７ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を高真空下で脱気して、バルーンからの一酸化炭素でフラッシュした。フラッシュを、５回繰り返した。ＴＥＡ（０．７３３ｍＬ，３．２６ｍｍｏｌ）を導入した。混合物をＣＯ雰囲気下で２．５時間加熱し、室温まで冷却した。ＭｅＩ（０．７４ｍＬ，１２ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$を添加し、窒素雰囲気下で４５分間撹拌を続けた。混合物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、水、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液およびブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をヘキサン中１５％～３５％のＥｔＯＡｃを用いるシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体として９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸メチルエステル２１２（０．９ｇ，１．６９ｍｍｏＬ，７０％）を得た。
【０７０５】

【化３５７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ9.25 (d, 1H), 9.05 (m, 1H), 7.80 (d, 4H), 7.56 (dd, 1H), 7.0-7.4 (m, 11H), 4.85 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); MS: 555 (M+Na).





（実施例２１３）

ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：H_2Oの１：１：１混合物１．０ｍＬ中の９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸メチルエステル２１２（５４ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＬｉＯＨ（９．７ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）と共に一晩撹拌し、この時点で、出発物質が完全に消費されたことがＴＬＣ（ＤＰＭ＝ベンズヒドリル，Ph_2CH－）により診断された。反応混合物を減圧下で乾燥させ、残渣をＥｔＯＡｃ中に溶解した。有機層を飽和NH_4Cl水溶液と共に３０分間撹拌した。有機層をＴＬＣによりチェックして、生成物の有機層への移動を確認した。有機層を真空下で乾燥させて、白色固体として、４５．５ｍｇ（８７％）の９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸２１３を生じた。生成物を精製することなく用いた。ＭＳ（ｍ／ｚ）５１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$，５４１．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７０６】

あるいは、メチルエステル２１２（０．０７１ｇ，０．１３３４ｍｍｏｌ）を２．４ｍＬのテトラヒドロフランおよび０．６ｍＬのＤＩ H_2O中に溶解した。これに、ＬｉＯＨ（０．０１３ｇ，０．５３３８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で撹拌した。１５時間後、出発物質が消費された。ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ ＨＣｌ溶液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、２１３（０．０６８ｇ，０．１３１３ｍｍｏＬ，９８％）を生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3SOCD_3）δ ９．２５（ｄ，１Ｈ），９．１２（ｄｄ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，５Ｈ），７．３７（ｄｄ，２Ｈ），７．２４（ｍ，６Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ）ＭＳ：５１７（Ｍ－１）。

【０７０７】

（実施例２１４）

反応が透明になるまで、０．２１ｍＬのＤＭＦ中のジエチル（アミノエチル）ホスホネート（１２ｍｇ，０．０４２ｍｍｏｌ）のシュウ酸塩（$HO_2CCO_2^-$）の溶液を、ＤＩＥＡ（１５μＬ，０．０８４ｍｍｏｌ）と混合した。この溶液に、２１３（１１ｍｇ，０．０２１ｍｍｏｌ）およびＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１６ｍｇ，０．０４２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温にて２時間撹拌し、この時点で、ヒートガンを用いて６０℃まで１分間温めた。ＬＣＭＳ分析は、出発物質の完全な消費を示した。反応混合物を直接シリカゲルカラムに充填し、そして、生成物を迅速にＥｔＯＡｃ－１０％ ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃの勾配で溶離して、１２．７ｍｇ（８８％）の生成

物２１４を生じた。

【０７０８】

【化３５８】

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.29 (t, 6, *J*= 7 Hz), 2.18 (dt, 2H, *J*= 7, 18 Hz), 3.53- 3.65 (m, 2H), 4.08 (septet, 4H, *J*= 7 Hz), 4.46 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.06- 7.25 (m, 8H), 7.40 (dd, 2H, *J*= 5, 9 Hz), 7.61- 7.68 (m, 6H), 8.04 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, *J*= 7 Hz), 9.04-9.09 (m, 1H); ^{31}P (121.4 MHz, CD_3OD) δ 29.5; MS (*m/z*) 682.1 $[M+H]^+$, 704.2 $[M+Na]^+$.

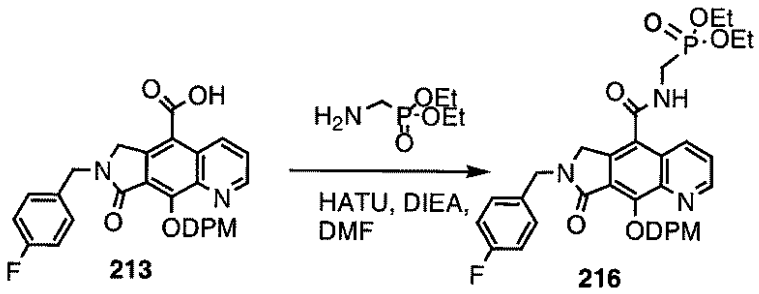
（実施例２１５）

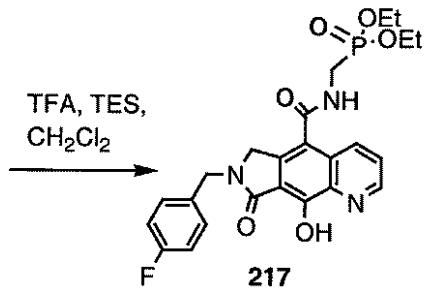
０．１９ｍＬのCH_2Cl_2中の２１４（１２．７ｍｇ，０．０１９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１４４μＬ，１．９ｍｍｏｌ）およびＴＥＳ（３０４μＬ，１．９ｍｍｏｌ）と共に、N_2雰囲気下で４５分間撹拌した。ＴＬＣおよびＬＣＭＳ分析が、この時点で、反応の完了を示した。溶媒を減圧下で除去することによって反応を刺激した。残渣をＥｔＯＡｃ－Ｈｅｘからの再結晶により精製して、黄色固体として、８．６ｍｇ（７１％）の（２－｛［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－アミノ｝－エチル）－ホスホン酸ジエチルエステル２１５を生じた。

【０７０９】

【化３５９】

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.33 (t, 6H, *J*= 7 Hz), 2.24 (dt, 2H, *J*= 19, 7 Hz), 3.70 (septet, 2H, *J*= 8 Hz), 4.09- 4.17 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.10 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.41 (dd, 2H, *J*= 6, 8 Hz), 7.76 (br d, 1H, *J*= 5 Hz), 8.71 (d, 1H, *J*= 9 Hz), 8.95 (br s, 1H); ^{31}P (121.4 MHz, CD_3OD) δ 29.5; MS (*m/z*) 516.3 $[M+H]^+$, 1030.9 $[2M]^+$, 1053.0 $[2M+Na]^+$.





（実施例２１６）

０．３１ｍＬのＤＭＦおよびＤＩＥＡ（２２μＬ，０．１２４ｍｍｏｌ）中のジエチル（アミノメチル）ホスホネート（８ｍｇ，０．０３１ｍｍｏｌ）のシュウ酸塩の溶液を、２１３（１６ｍｇ，０．０３１ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２４ｍｇ，０．０６２ｍｍｏｌ）に添加した。溶液を周囲温度にて２時間撹拌し、この時点で、別のバッチのアミノおよび上記の量と同じカップリング剤を添加した。反応をヒートガンを用いて６０℃まで加熱し、そして、反応をＬＣＭＳにより分析した。反応混合物をフラッシュカラム上にロー

ドし、（｛［９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－アミノ｝－メチル）－ホスホン酸ジエチルエステル２１６を、ＥｔＯＡｃ－１０％　ＭｅＯＨで溶離して、２０ｍｇ（９７％）の透明な油を得た。ＭＳ（ｍ／ｚ）６６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，６９０．３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

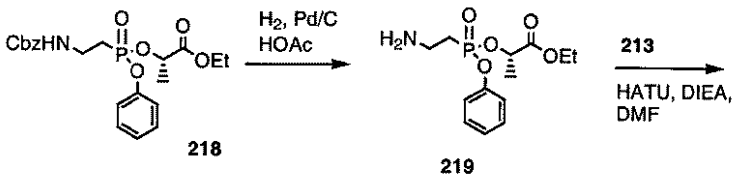
【０７１０】

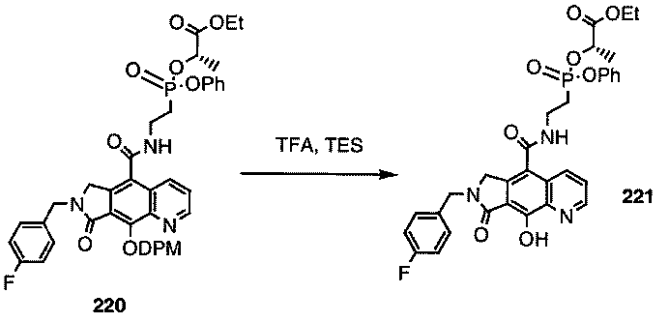
（実施例２１７）

０．３０ｍＬのCH_2Cl_2中の２１６（２０ｍｇ，０．０３０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２３１μＬ，３．００ｍｍｏｌ）およびＴＥＳ（４７９μＬ，３．００ｍｍｏｌ）と共に３０分間撹拌し、この時点で、出発物質が完全に消費されたことが、ＴＬＣおよびＬＣＭＳにより診断された。溶媒を真空下で除去することによって反応を刺激し、ＥｔＯＡｃ－Ｈｅｘから生成物を結晶化することによって、黄色固体として、１０ｍｇ（６６％）の（｛［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－アミノ｝－メチル）－ホスホン酸　ジエチルエステル２１７を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ１．３２（ｔ，６Ｈ，Ｊ＝７Ｈｚ），３．９６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１２Ｈｚ），４．１６（六重項，４Ｈ，Ｊ＝７Ｈｚ），４．５６（ｓ，２Ｈ），４．７９（ｓ，２Ｈ），７．１０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ），７．３９（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ），７．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），８．９５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；^{31}Ｐ（１２１．４　ＭＨｚ，CD_3OD）δ２３．２；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２．６ＭＨｚ，CD_3OD）δ－７６．２，５９．９；ＭＳ（ｍ／ｚ）５０２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，１００３．０［２Ｍ］$^{+}$，１０２５．１［２Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０７１１】

【化３６０】





（実施例２１８）

Ｓ－乳酸エステル２１８

（実施例２１９）

約５０％の純度の２－［（２－ベンジルオキシカルボニルアミノ－エチル）－フェノキシ－ホスフィノイルオキシ］－プロピオン酸エチルエステル２１８（２４０ｍｇ，０．５５１ｍｍｏｌ）および２：１の比のジアステレオマーの溶液を、酢酸（６３μＬ，１．１０ｍｍｏｌ）を含む５．５ｍＬのエタノール中に溶解した。この溶液に、３６ｍｇの１０％　Ｐｄ／Ｃを添加し、溶液を水素雰囲気下で３回脱気した。溶液を室温にて３時間激しく撹拌し、この時点で、ＴＬＣが、出発物質の完全な消費を示した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、１７４ｍｇ（８７％）の２－［（２－アミノ－エチル）－フェノ

キシ－ホスフィノイルオキシ］－プロピオン酸エチルエステルを生じた；透明な油としての酢酸を含む化合物２１９。

【０７１２】

（実施例２２０）

０．１３ｍＬのＤＭＦ中の１３．５ｍｇの２１３の溶液を、ＨＡＴＵ（２０ｍｇ，０．０５２ｍｍｏｌ）と共に室温にて１０分間撹拌した。この溶液に、０．１３０ｍＬのＤＭＦおよびＤＩＥＡ（１３．４ｍｇ，０．１０４ｍｍｏｌ）中の約５０％の純度の２１９（２８ｍｇ，０．０７８ｍｍｏｌ）の予め混合した溶液を添加した。反応混合物をヒートガンを用いて３０秒間穏やかに加熱し、次いで、反応を室温にて２時間進め、この時点で、ＬＣＭＳが、カルボン酸の完全な消費を示した。反応混合物をシリカゲルカラム上にロードし、ＥｔＯＡｃ－１０％　ＭｅＯＨで精製して、９．５ｍｇの３－［（２－｛［９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－アミノ｝－エチル）－フェノキシ－ホスフィノイル］－２－メチル－プロピオン酸エチルエステル２２０を生じ、これを、次の工程に進めた。

【０７１３】

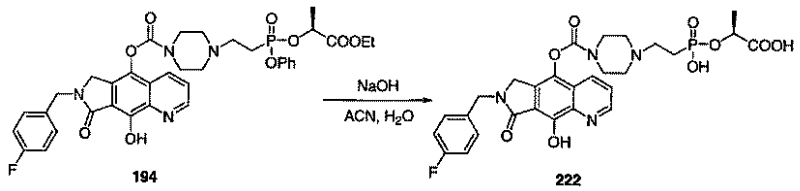
（実施例２２１）

２２０（９．５ｍｇ，１１．８ｍｍｏｌ）の溶液を０．１２ｍＬの乾燥ジクロロメタン、トリフルオロ酢酸（９３μＬ，１．１８ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（１８９μＬ，１．１８ｍｍｏｌ）と共に室温にて１時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣが、出発物質の完全な消費を示した。反応混合物を真空下で乾燥させて、ジクロロメタンから３回共沸した。固体生成物をＥｔＯＡｃ－Ｈｅｘでトリチュレートし、淡黄色固体として、６ｍｇの２－［（２－｛［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－アミノ｝－エチル）－フェノキシ－ホスフィノイルオキシ］－プロピオン酸エチルエステル２２１を生じた。$CDCl_3$中での２つのジアステレオマーのＮＭＲはブロードであり、回転異性体の存在を示す。８５℃におけるＤＭＳＯ中のＶＴ　ＮＭＲにより、ピークが劇的に鋭くなった。

【０７１４】

【化３６１】

NMR (300 MHz, DMSO- *d6*, 85 °C) δ 1.15- 1.26 (m, 3H), 1.35 and 1.47 (d, 3H, *J*= 7 Hz), 2.23- 2.45 (m, 2H), 3.58- 3.57 (m, 2H), 4.08- 4.19 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.93- 5.04 (m, 1H), 7.14 (t, 2H, *J*= 9 Hz), 7.18- 7.23 (m, 3H), 7.35- 7.42 (m, 4H), 7.65 (dd, 1H, *J*= 4, 8 Hz), 8.42 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H, *J*= 9 Hz), 8.92 (d, 1H, *J*= 4H); ^{31}P (121.4 MHz, DMSO-*d6*, 85 °C) δ 26.1, 28.3; MS (*m/z*) 636.5 $[M+H]^+$.



194　　222

（実施例２２２）

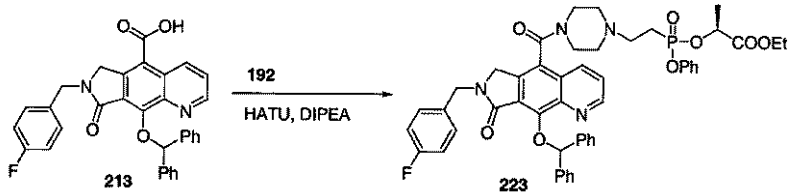
アセトニトリル（ＡＣＮ，０．６８ｍＬ）および水（０．６８ｍＬ）中の４－｛２－［（１－エトキシカルボニル－エトキシ）－フェノキシ－ホスホリル］－エチル｝－ピペラジン－１－カルボン酸７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル１９４のトリフルオロ酢酸塩（０．０４５ｇ，０．０５４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＯＨ水溶液（０．１６２ｍＬ，１Ｍ）で処理した。反応混合物を室温にて３時間撹拌した。混合物を０℃まで冷却し、次いで、２Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝１まで酸性化した。アセトニトリルを

真空下で除去し、次いで、逆相ＨＰＬＣにより精製して、４－｛２－［（１－カルボキシ－エトキシ）－ヒドロキシ－ホスホリル］－エチル｝－ピペラジン－１－カルボン酸　７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステルのトリフルオロ酢酸塩を生じた；トリフルオロ－酢酸を含む化合物２２２（０．０３２ｇ，８０％）：

【０７１５】

【化３６２】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 9.0 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.3-3.7 (m, 4H), 3.7-3.35 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 1.55 (d, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 19.8; MS: 617 (M+1).



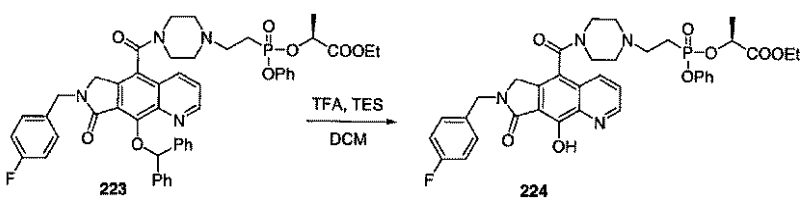
（実施例２２３）

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２．５ｍＬ）中の９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸２１３（０．４１５ｇ，０．８０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（０．６０８ｇ，１．６０ｍｍｏｌ）の溶液を不活性雰囲気下、室温にて５分間撹拌した。溶液に、ＤＭＦ（３．５ｍＬ）中の、２－［フェノキシ－（２－ピペラジン－１－イル－エチル）－ホスフィノイルオキシ］－（Ｓ）－プロピオン酸　エチルエステル：トリフルオロ酢酸を含む化合物１９２（０．５８０ｇ，１．２０ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（０．７００ｍＬ，４．０ｍｍｏｌ）の予め混合した溶液を添加した。反応混合物を室温にて５時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和$NaHCO_3$（２回）、水（２回）およびブライン（２回）で洗浄し、乾燥させ（$NaSO_4$）、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（５／９５－メタノール／メチレン　クロリド）により精製して、ジアステレオマーの混合物として２－［（２－｛４－［９－ベンジルヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－ピペラジン－１－イル｝－エチル）－フェノキシ－ホスフィノイルオキシ］－（Ｓ）－プロピオン酸エチルエステル２２３（０．６２５ｇ，９０％）を生じた：

【０７１６】

【化３６３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.07 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.52 (dd, 1H), 7.4-7.1 (m, 13H), 7.05 (t, 2H), 5.02 (m, 1H), 5.0-4.6 (dd, 2H), 4.4-4.0 (dd, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.0-3.5 (m, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.7-2.5 (m, 3H), 2.4-2.1 (m, 4H), 1.6 & 1.4 (d, 3H), 1.25 (t, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 28.3, 26.5; MS: 871 (M+1).



（実施例２２４）

メチレンクロリド（２ｍＬ）中の２－［（２－｛４－［９－ベンジルヒドリルオキシ－

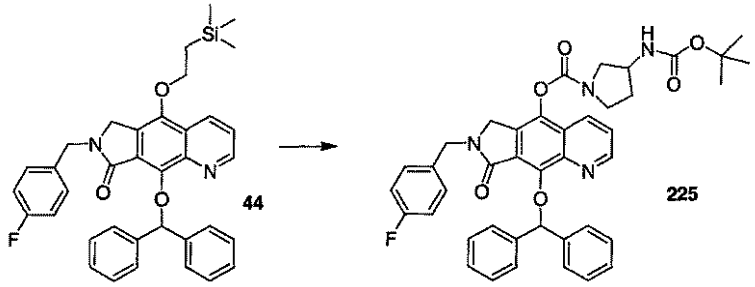
７－（４－フルオロ－ベンジル－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－ピペラジン－１－イル｝－エチル）－フェノキシ－ホスフィノイルオキシ］－プロピオン酸エチルエステル２２３（０．４２０ｇ，０．４８３ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフルオロ酢酸（０．４ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．８ｍＬ）で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて４０分間撹拌した。トルエンを用いて揮発性物質を真空下で除去した。生成物を、ジエチルエーテル／ヘキサン中で、超音波処理しながらトリチュレートし、２－｛［２－４－２－［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イル］－アセチル｝－ピペラジン－１－イル）－エチル］－フェノキシ－ホスフィノイルオキシ｝－プロピオン酸エチルエステル２２４（０．３７０ｇ，９４％）のトリフルオロ酢酸塩を生じた：

【０７１７】

【化３６４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$)

δ 9.0 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.35-7.1 (m, 7H), 7.05 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.0-4.6 (m, 2H), 4.6-4.25 (m, 2H), 4.25-3.95 (m, 5H), 3.7-2.8 (m, 8H), 2.7-2.5 (m, 2H), 1.6 & 1.4 (d, 3H), 1.25 (t, 3H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 23.0, 21.0; MS: 705 (M+1).



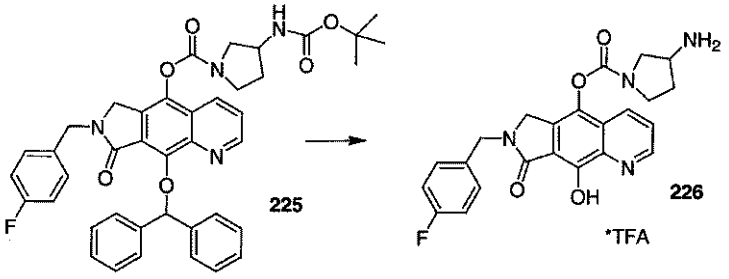
（実施例２２５）

トリメチルシリルエチルエーテル４４（０．０３ｇ，０．０５０８ｍｍｏｌ）を２ｍＬ乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０２８ｍＬ，０．２０３２ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（０．１０１６ｍＬ，０．１０１６ｍｍｏｌ）を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて１０分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。１．５ｍＬ　ジクロロメタンに溶解した。触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン（０．１６ｍＬ，０．６ｍｍｏｌ）を添加し、０℃まで冷却した。これに、トリホスゲン（０．０３ｇ，０．１０１６ｍｍｏｌ）を添加し、４０分間撹拌した。ＢＯＣ－アミノピロリジン（０．０３８ｇ，０．２０３２ｍｍｏｌ）を次いで添加し、室温にて１０分間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ、ブラインで洗浄し、揮発性物質を濃縮して、粗生成物を生じ、クロマトグラフに供して（１０％～３０％　アセトン／トルエン）、２２５（０．０１０８ｇ，０．０１５３ｍｍｏＬ，３０％）を生じた。

【０７１８】

【化３６５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.03 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.07 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (br s, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) MS: 703 M+1)



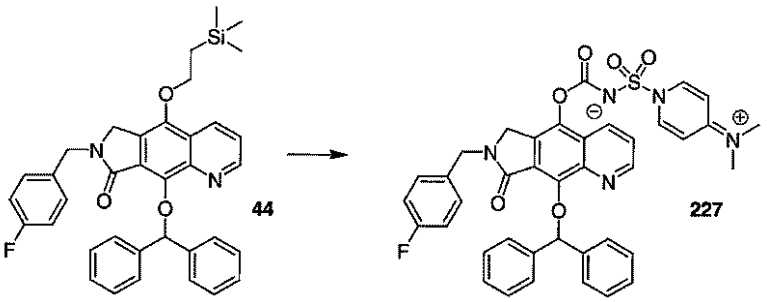
（実施例２２６）

カルバメート２２５（０．０１０８ｇ，０．０１５３ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。次いで、０．３ｍＬ　ジクロロメタン、０．３ｍＬ　トリフルオロ酢酸に溶解した。室温にて１時間撹拌した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートし、３－アミノ－ピロリジン－１－カルボン酸　７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステルのトリフルオロ酢酸塩２２６（０．００５７ｇ，０．０１０４ｍｍｏＬ，６８％）を生じた。

【０７１９】

【化３６６】

^{1}H NMR (CD_3SOCD_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.22 (dd, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.93-3.35 (m, 7H) ^{19}F NMR: -73.9 MS: 437 (M+1), 435 (M-1)



（実施例２２７）

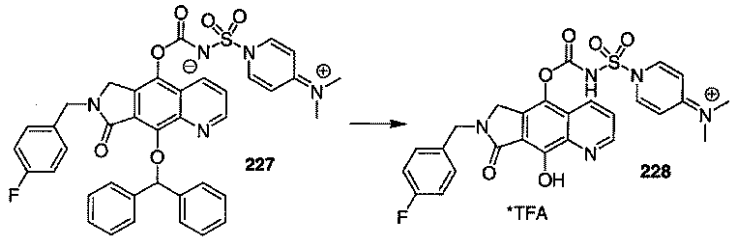
２－アミノ－１，２，４－チアジアゾール（０．００６ｇ，０．０６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０３７６ｍＬ，０．２７ｍｍｏｌ）を、１ｍＬ　ジクロロメタンに添加し、０℃まで冷却した。これに、０℃にてクロロスルホニルイソシアネート（０．００７ｍＬ，０．０８ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。出発物質が消費されるまで３０分間撹拌した。同時に、別のフラスコにおいて、トリメチルシリルエチルエーテル４４を０．５ｍＬ　テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン（０．０３７６ｍＬ，０．２７ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン中の１Ｍ　フッ化テトラブチルアンモニウム（０．１３５，０．１３５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。２０分後、ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液およびブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。０℃において、０．５ｍＬ　ジクロロメタンに溶解し、上記でインサイチュで調製された溶液に添加した。０℃にて５分間撹拌し、触媒量のＤＭＡＰを添加し、次いで、室

温にて１時間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ溶液、ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフィー（５～３０％　メタノール／ジクロロメタン）に供して、ジメチルアミノピリジン付加物２２７（０．０３３ｇ，０．０４６ｍｍｏＬ，６８％）を生じた。

【０７２０】

【化３６７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.97 (dd, 1H), 8.54 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, 4H), 7.42 (dd, 1H), 7.26-7.14 (m, 7H), 7.02 (dd, 2H), 6.52 (d, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.22 (s, 6H.) MS: 718 (M+1).



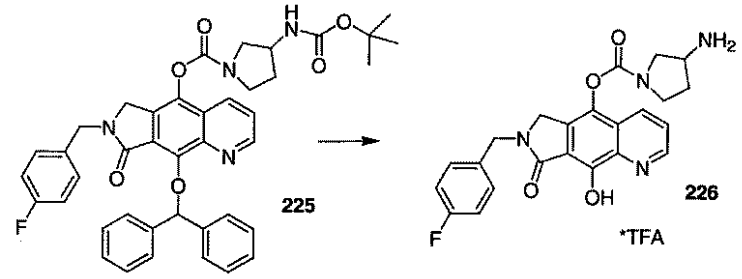
（実施例２２８）

カルバメート２２７（０．００７ｇｍ，０．００９７ｍｍｏｌ）を０．２５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．１ｍＬのトリエチルシランおよび０．０５ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートし、２２８（０．００４ｇ，０．００７３ｍｍｏＬ，７５％）を生じた。

【０７２１】

【化３６８】

^{1}H NMR (CD_3SOCD_3) δ 9.22 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.21 (d, 6H.) ^{19}F NMR: -75.95 MS: 552 (M+1), 550 (M-1)

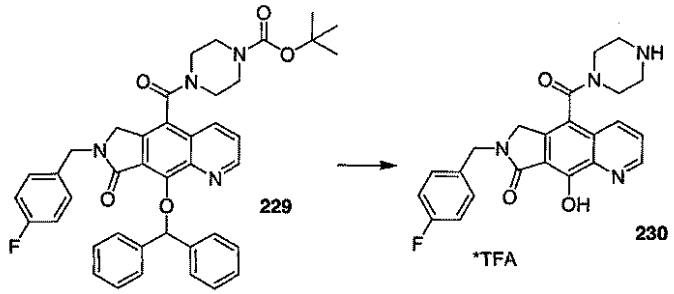


（実施例２２９）

カルボン酸２１３（０．０１５ｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）を０．８ｍＬのジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、ＢＯＣ－ピペラジン（０．０１１６ｇ，０．０５８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０１２ｍＬ，０．０８７ｍｍｏｌ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（０．０１ｍｇ，０．０５８ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（０．００５９ｇ，０．０４３５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１５時間後、出発物質が消費された。ジクロロメタンで希釈して、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、粗生成物を得、クロマトグラフに供し（１０～５０％　酢酸エチル／ヘキサン）、４－［９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル２２９（０．００９ｇ，０．０１３ｍｍｏＬ，４５％）を生じた。

【０７２２】
【化３６９】

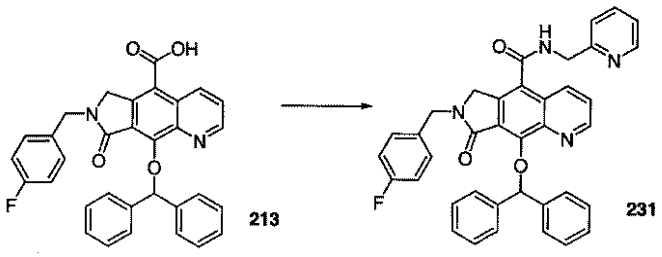
^{1}H NMR ($CDCl_3$) 9.075 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.74 (dd, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.04 (dd, 2H), 4.91 (d, J=17Hz, 1H), 4.69 (d, J=17Hz, 1H), 4.41 (d, J=17Hz, 1H), 4.055 (d, J=17Hz, 1H), 3.55-2.96 (br m, 8H), 1.44 (s, 9H.) MS: 687 (M+1).



（実施例２３０）
カルボキサミド２２９（０．０１０８ｇ，０．０１５３ｍｍｏｌ）を１ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．４ｍＬのトリエチルシランおよび０．２ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。次いで、０．６ｍＬ　ジクロロメタン、０．６ｍＬ　トリフルオロ酢酸に溶解した。室温にて１時間撹拌した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートし、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－（ピペラジン－１－カルボニル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２３０（０．０３９ｇ，０．０６８２ｍｍｏＬ，１００％）を生じた。
【０７２３】
【化３７０】

^{1}H NMR

(CD_3SOCD_3) δ 98.97 (s, 2H), 8.32 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.19 (dd, 2H), 4.86 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 3.9-2.90 (m, 8H.) ^{19}F NMR: -74.202 MS: 421 (M+1), 419 (M-1)



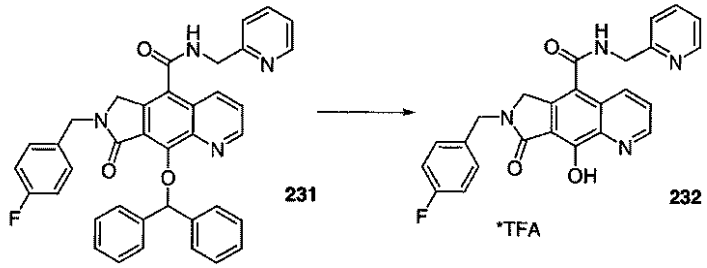
（実施例２３１）
カルボン酸２１３（０．０１０ｇ，０．０１９３ｍｍｏｌ）を０．３ｍＬのジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、２－アミノメチルピリジン（０．００４ｇ，０．０３８６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．００８ｍＬ，０．０５８ｍｍｏｌ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（０．０７４ｇ，０．０３８６ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（０．００３９ｇ，０．００２９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１５時間後、出発物質が消費された。ジクロロメタンで希釈して、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、粗生成物を生じ、クロマトグラフィーに供して（０～８％　メタノール／ジクロロメタン）、９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン

酸（ピリジン－２－イルメチル）－アミド２３１（０．００７ｇ，０．０１ｍｍｏＬ，５９％）を生じた。

【０７２４】

【化３７１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.94 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, 4H), 7.57-7.17 (m, 12H), 7.05 (d, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (d, J=5Hz, 1H), 4.38 (s, 1H).
MS: 609 (M+1).



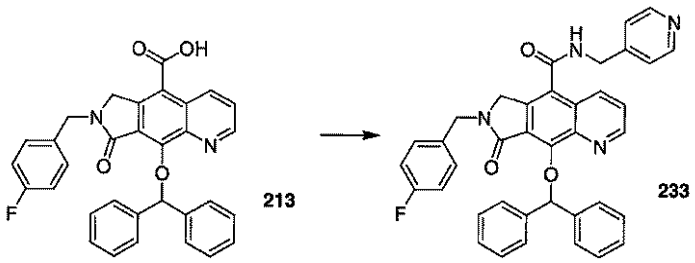
（実施例２３２）

カルボキサミド２３１（０．２２５ｇ，０．３５５ｍｍｏｌ）を１ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．５ｍＬのトリエチルシランおよび０．２５ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートし、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸（ピリジン－２－イルメチル）－アミド２３２（０．１１ｇ，０．２０ｍｍｏＬ，５６％）を生じた。

【０７２５】

【化３７２】

^{1}H NMR
(CD_3SOCD_3) δ 9.18 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.65 (dd, 2H), 8.09 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.22 (dd, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.54 (s, 2H). ^{19}F NMR: -75.37 MS: 443 (M+1), 441 (M-1)



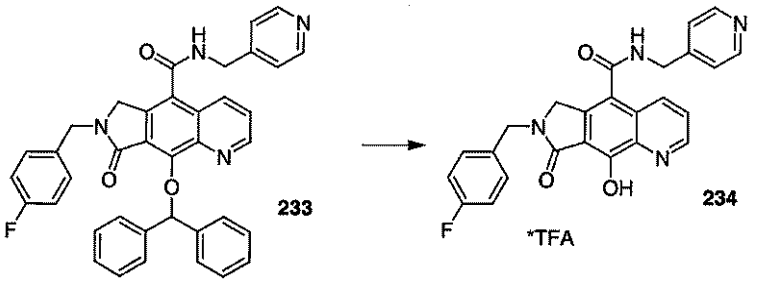
（実施例２３３）

カルボン酸２１３（０．０１０ｇ，０．０１９３ｍｍｏｌ）を０．３ｍＬのジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、４－アミノメチルピリジン（０．００４ｍＬ，０．０３８６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．００８ｍＬ，０．０５８ｍｍｏｌ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（０．０７４ｇ，０．０３８６ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（０．００３９ｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）を添加した、室温で撹拌した。１５時間後、出発物質が消費された。ジクロロメタンで希釈して、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、粗生成物を生じ、クロマトグラフィーに供して（０～８％　メタノール／ジクロロメタン）、２３３（０．００４８ｇ，０．００８ｍｍｏＬ，４１％）を生じた。

【０７２６】

【化３７３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, 2H), 7.99 (dd, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (s, 4H), 7.34 (m, 9H), 7.05 (dd, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.00 (s, 2H). MS: 609 (M+1).



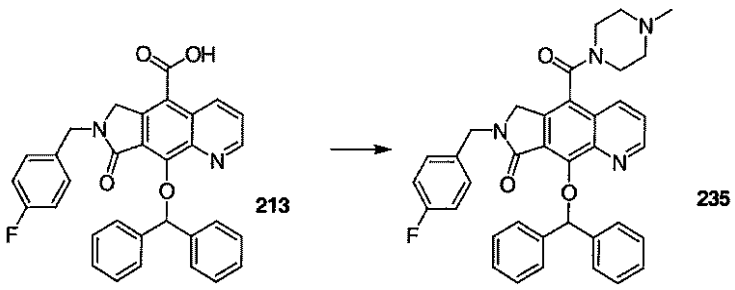
（実施例２３４）

カルボキサミド２３３（０．１３７ｇ，０．２２５ｍｍｏｌ）を１ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．５ｍＬのトリエチルシランおよび０．２５ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートし、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸（ピリジン－４－イルメチル）－アミド２３４（０．１１４ｇ，０．２０ｍｍｏＬ，９１％）を生じた。

【０７２７】

【化３７４】

^{1}H NMR (CD_3SOCD_3) δ 9.24 (dd, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.77 (dd, 2H), 8.53 (d, 1H), 7.79 (dd, 3H), 7.40 (dd, 2H), 7.23 (dd, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.56 (s, 2H). ^{19}F NMR: -74.906 MS: 443 (M+1), 441 (M-1)



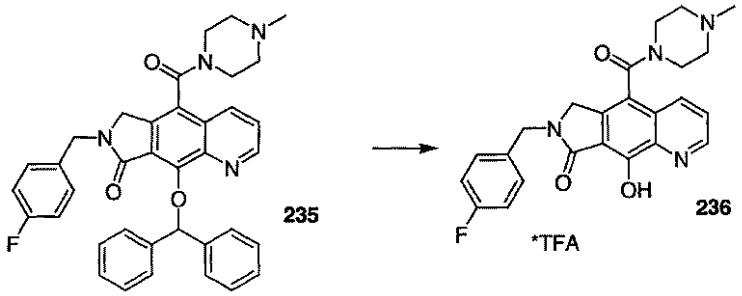
（実施例２３５）

カルボン酸２１３（０．０２０ｇ，０．０３８６ｍｍｏｌ）を０．４ｍＬのジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、メチルピペラジン（０．００８５ｍＬ，０．０７７ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．０２７ｍＬ，０．１５４ｍｍｏｌ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（０．０２９ｇ，０．０７７７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１５時間後、出発物質が消費された。ジクロロメタンで希釈して、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、粗生成物を生じ、クロマトグラフィーに供して（０～８％　メタノール／ジクロロメタン）、２３５（０．０１７ｇ，０．０２８ｍｍｏＬ，７３％）を生じた。

【０７２８】

【化３７５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.06 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.76 (dd, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.06 (dd, 2H), 4.93 (d, J=15Hz, 1H), 4.72 (d, J=15Hz, 1H), 4.36 (d, J=15Hz, 1H), 4.066 (d, J=15Hz, 1H), 3.88-2.97 (m, 8H), 2.28 (s, 3H.) MS: 601 (M+1).



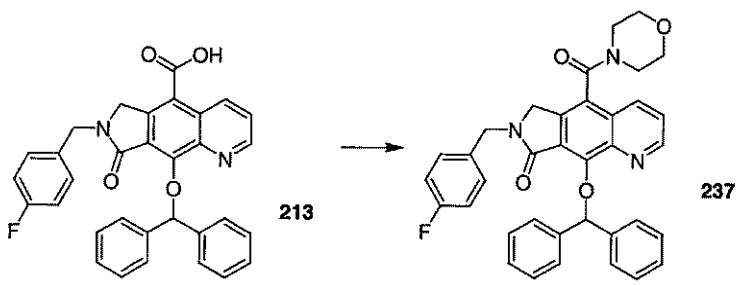
（実施例２３６）

カルボキサミド２３５（０．０１５ｇ，０．０２５ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートし、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－（４－メチル－ピペラジン－１－カルボニル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２３６（０．０１３５ｇ，０．２２７ｍｍｏＬ，９１％）を生じた。

【０７２９】

【化３７６】

^{1}H NMR 90 °C(CD_3SOCD_3) δ 8.98 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.21 (dd, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.40 (s, 4H), 3.5 (br s, 4H), 2.81 (s, 3H.) ^{19}F NMR: -74.688 MS: 436 (M+1), 434 (M-1)



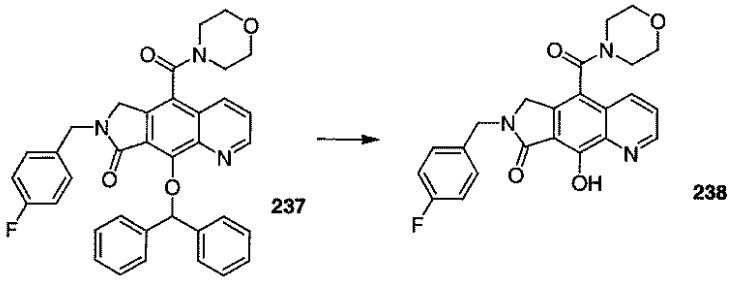
（実施例２３７）

カルボン酸２１３（０．１０ｇ，０．１９３ｍｍｏｌ）を２ｍＬのジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、モルホリン（０．０３３７ｍＬ，０．３８６ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．１３５ｍＬ，０．７７２ｍｍｏｌ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ，０．１４６ｇ，０．３８６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１５時間後、出発物質が消費された。ジクロロメタンで希釈して、１Ｍ　ＨＣｌ溶液、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して粗生成物を生じ、クロマトグラフィーに供して（０～５％　メタノール／ジクロロメタン）、純粋な生成物（０．０６ｇ，０．１０２ｍｍｏＬ，５３％）を生じた。

【０７３０】

【化３７７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.08 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.76 (dd, 4H), 7.55 (dd, 1H), 7.30 (m, 8H), 7.07 (dd, 2H), 4.95 (d, J=15Hz, 1H), 4.70 (d, J=15Hz, 1H), 4.42 (d, J=15Hz, 1H), 4.14 (d, J=15Hz, 1H), 3.94-3.79 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.99 (m, 2H.) MS: 588 (M+1).



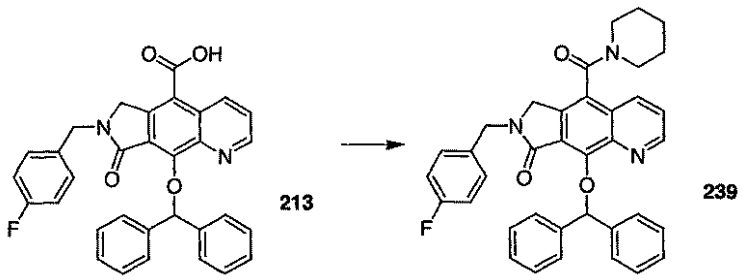
（実施例２３８）

カルボキサミド２３７（０．０６ｇ，０．１０２ｍｍｏｌ）を１ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．４ｍＬのトリエチルシランおよび０．２ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートし、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－（モルホリン－４－カルボニル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２３８（０．０４５９ｇ，０．１０９ｍｍｏＬ，１００％）を生じた。

【０７３１】

【化３７８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.05 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.08 (dd, 2H), 4.91 (d, J=15Hz, 1H), 4.68 (d, J=15Hz, 1H), 4.59 (d, J=15Hz, 1Hz), 4.24 (d, J=15Hz, 1H), 3.99 (m, 3H), 3.5 (s, 2H), 3.18 (s, 2H.) MS: 436 (M+1), 434 (M-1)



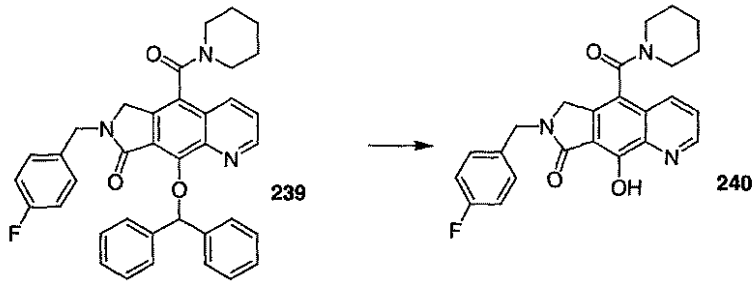
（実施例２３９）

カルボン酸２１３（０．０１８ｇ，０．０３４７ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、ピペリジン（０．００６８ｍＬ，０．０６９５ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．０２４ｍＬ，０．１３９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．０２７ｇ，０．０６９５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。２．５時間後、出発物質が消費された。酢酸エチルで希釈し、２．５％　ＬｉＣｌ溶液、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して粗製物２３９を生じた。

【０７３２】

【化３７９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.04 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.75 (dd, 4H), 7.52 (dd, 1H), 7.30 (m, 8H), 7.06 (dd, 2H), 4.94 (d, J=15Hz, 1H), 4.69 (d, J=15Hz, 1H), 4.40 (d, J=15Hz, 1H), 4.07 (d, J=15Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.0-1.28 (m, 6H.) MS: 586 (M+1).



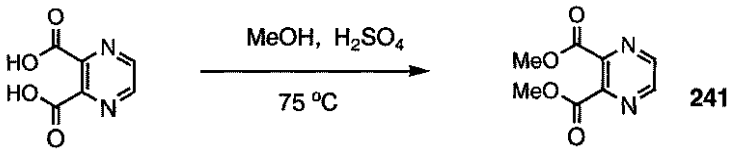
（実施例２４０）

カルボキサミド２３９（粗製）を０．５ｍＬのジクロロメタン中に溶解した。これに、０．２ｍＬのトリエチルシランおよび０．１ｍＬのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、１０分後にＴＬＣにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。１：１　ジエチルエーテル／ヘキサンで２回トリチュレートし、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－（ピペリジン－１－カルボニル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２４０（０．００８４ｇ，０．０２ｍｍｏＬ，５８％２工程について）を生じた。

【０７３３】

【化３８０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.97 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.91 (d, J=15Hz, 1H), 4.66 (d, J=15Hz, 1H), 4.56 (d, J=15Hz, 1Hz), 4.22 (d, J=15Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 1.7-1.3 (m, 6H.) MS: 420 (M+1), 418 (M-1)



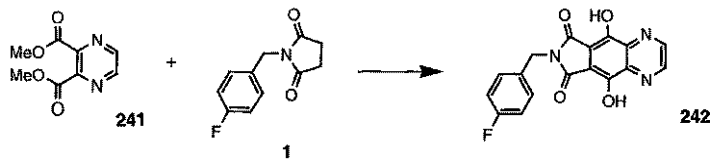
（実施例２４１）

ピラジン－２，３－ジカルボン酸（２０ｇ，１１９ｍｍｏＬ，１当量）の混合物に、ＭｅＯＨ（８０ｍＬ）を添加した。その後、４５分間にわたって、濃H_2SO_4（３６ｍＬ，６８０ｍｍｏＬ，５．７当量）を滴下した。この方法は、異なる物質について引用されているものと類似である（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，７３，１９５１，５６１４－５６１６）。反応を７５℃まで１６時間加熱し、次いで、冷却して、水（２００ｍＬ）でクエンチした。これをＥｔＯＡｃ（４×６０ｍＬ）で抽出し、有機層を数回、水（３×５０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、褐色固体としてピラジン－２，３－ジカルボン酸メチルエステル２４１（４７％，１０．９７ｇ，５５．９ｍｍｏｌ）を生じた。

【０７３４】

【化３８１】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 8.79 (d, J = 2.7 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H). TLC Rf: 0.7 酢酸エチル/メタノール (9/1)



（実施例２４２）

ピラジン－２，３－ジカルボン酸メチルエステル２４１（１０．７０ｇ，５４．６ｍｍｏＬ，１当量）を含有するフラスコに、窒素雰囲気下、ＴＨＦ（１５０ｍＬ）を添加し、その後、１－（４－フルオロ－ベンジル）－ピロリジン－２，５－ジオン１（１１．３０ｇ，５４．６ｍｍｏＬ，１当量）を添加した。０℃にてＭｅＯＨ（１．８ｍＬ）を次いで添加し、ＮａＨ（４．８ｇ，１２０．１ｍｍｏＬ，２．２当量）を注意深く４回に分けてを添加した。還流を２０時間行い、その後、反応を冷却させ、０℃の氷浴中に置いた。ＨＣｌ（６Ｎ，３０ｍＬ，H_2O）をゆっくりと添加した激しく撹拌しつつ、得られた固体を濾過し、水で十分に洗浄し、その後、エーテルで洗浄した。ついで、これを、真空オーブン（６０℃、１２時間）で乾燥させ、８．７ｇｍ（４７％，２５．６６ｍｍｏｌ）の７－（４－フルオロ－ベンジル）－５，９－ジヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６，８－ジオン２４２を生じた。

【０７３５】

【化３８２】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 7.15 - 7.33 (m, 5 H), 5.91 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H). MS: 340.3 (M+1).

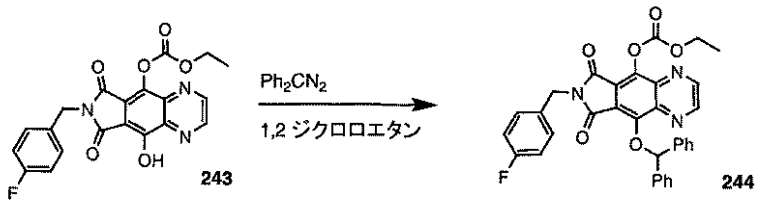
（実施例２４３）

７－（４－フルオロ－ベンジル）－５，９－ジヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６，８－ジオン２４２（１ｇ，２．９５ｍｍｏＬ，１当量）をＤＭＦ（３０ｍＬ，０．１Ｍ）およびピリジン（４７７μＬ，５．８９ｍｍｏＬ，２当量）中に溶解し、その後、エチルクロロホルメート（２３７μＬ，２．９５ｍｍｏＬ，１当量）を添加した。反応を１６時間撹拌し、その後、ＨＣｌ（３０ｍＬ，１Ｎ）でクエンチし、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を、水（４×３０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ）で数回洗浄した。Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。再結晶化を、酢酸エチルおよびヘキサン中で行い、淡褐色固体として炭酸エチルエステル７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－５－イルエステル２４３（９８％，１．２０ｇ，２．８９ｍｍｏｌ）を生じた。

【０７３６】

【化３８３】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 9.09 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.97 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.65 (bs, 1 H), 7.46 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 4.04 (q, J = 2.8 Hz, 2 H), 1.43 (q, J = 2.8 Hz, 3 H). MS: 412.6 (M+1).



243 244

（実施例２４４）

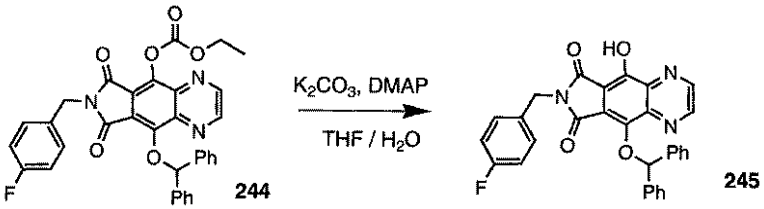
炭酸モノ－［１－（１－ベンジル－４－メチレン－２，５－ジオキソ－ピロリジン－３－イリデン）－エチル］エステル２４３（１．１ｇ，２．６８ｍｍｏＬ，１当量）を１，２－ジクロロエタン（５０ｍＬ，０．０５５Ｍ）中に溶解し、これに、ジフェニルジアゾメタン（１．０５ｇ，５．３５ｍｍｏＬ，２当量）を添加し、窒素雰囲気下、７０℃にて２４時間加熱した。反応を真空下で濃縮し、４／１　ヘキサン／酢酸エチルを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、炭酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－５－イルエチルエステル２４４（７０％，１０８５ｍｇ，１．８７ｍｍｏｌ）を得た。

【０７３７】

【化３８４】

^{1}H NMR (300 MHz)

$CDCl_3$ δ 9.09 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.97 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.65 (bs, 1 H), 7.46 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 4.04 (q, J = 2.8 Hz, 2 H), 1.43 (q, J = 2.8 Hz, 3 H). MS: 600.2 (M+23). TLC R_f: 0.3 ヘキサン/酢酸エチル (7/3)



244 245

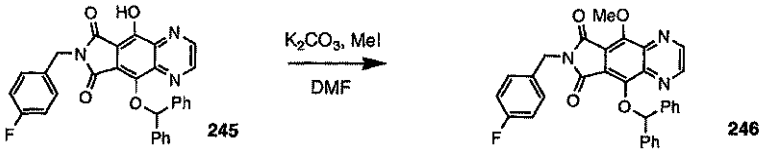
（実施例２４５）

炭酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－５－イルエステルエチルエステル２４４（５００ｍｇ，０．８７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡＰ（２１１ｍｇ，１．７３ｍｍｏＬ，２当量）と共にＴＨＦ（９ｍＬ，０．１Ｍ）中に溶解した。K_2CO_3の溶液（１．２０ｇ，８．６６ｍｍｏＬ，１０当量）を、別々にH_2O（６ｍＬ）に溶解し、その後、反応混合物に移した。反応を１８時間撹拌させ、ＨＣｌ（２０ｍＬ，１Ｎ）でクエンチし、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和NH_4Cl溶液（２５ｍＬ）、ブライン溶液（２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮して、５－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６，８－ジオン２４５（９４％，４１３ｍｇ，０．８２ｍｍｏｌ）を生じた。

【０７３８】

【化３８５】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 9.08 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.92 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.67 – 7.42 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4 H), 7.43 – 7.48 (m, 2 H), 7.19 – 7.27 (m, 7 H), 7.03 - 7.20 (m, 1 H), 4.86 (s, 2 H). MS: 528.0 (M+23). TLC R_f: 0.2 ヘキサン/酢酸エチル (8/2)



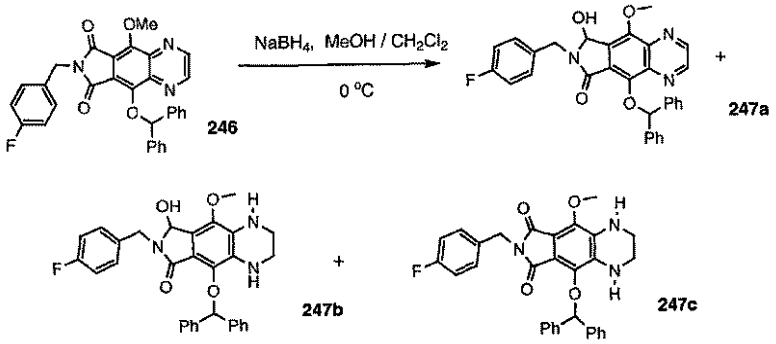
（実施例２４６）

５－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６，８－ジオン２４５（３５０ｍｇ，０．６９ｍｍｏＬ，１当量）を含有するフラスコに、ＤＭＦ（２０ｍＬ）を添加し、その後、K_2CO_3（４７８ｍｇ，３．４６ｍｍｏＬ，５当量）を添加した。これに、ＭｅＩ（９８３Ｌ，，６．９３ｍｍｏＬ，１０当量）を窒素雰囲気下で添加し、１６時間撹拌した。次いで、反応に、水（５０ｍＬ）を添加し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機層を、水（３×３０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（４０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ）で数回洗浄した。Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、その後、３／２　ヘキサン／酢酸エチルを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体として５－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６，８－ジオン２４６（７８％，２８０ｍｇ，０．５４ｍｍｏｌ）を生じた。

【０７３９】

【化３８６】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 9.03 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.97 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.60 (dd, J_1 = 1. 5 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4 H), 7.43 – 7.48 (m, 2 H), 7.19 – 7.27 (m, 7 H), 7.03 - 7.20 (m, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.37 (s, 3 H). MS: 542.0 (M+23). TLC R_f: 0.5 ヘキサン/酢酸エチル (1/1)



（実施例２４７）

５－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６，８－ジオン２４６（１０ｍｇ，０．０１９ｍｍｏＬ，１当量）を、０℃にて、窒素雰囲気下、CH_2Cl_2（０．２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中に溶解した。ホウ化水素ナトリウム（$NaBH_4$）（１１５μＬ，０．０５７ｍｍｏＬ，３当量．，０．５Ｍ）を添加した。反応を１時間撹拌させ、水（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５ｍＬ）で抽出した。有機層を、水（２×１０ｍＬ）、ブライン溶液（１０ｍＬ）で数回洗浄した。Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、３／２　ヘキサン／酢酸エチルを用いる分取薄層クロマトグラフィー（ＰＴＬＣ）により精製して５－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－ヒドロキシ－９－メトキシ－７，８－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６－オン

２４７ａ（３４％，３ｍｇ）および還元種：５－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－ヒドロキシ－９－メトキシ－１，２，３，４，７，８－ヘキサヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６－オン２４７ｂ（２１％，２ｍｇ）および５－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６，８－ジオン２４７ｃ（３４％，３．４ｍｇ）を得た。

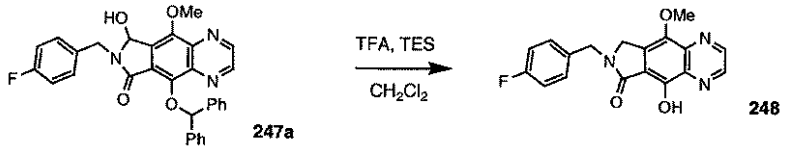
【０７４０】

【化３８７】

247a: ^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 8.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.69 – 7.56 (m, 1 H), 7.54 – 7.56 (m, 1 H), 7.16 – 7.32 (m, 10 H), 7.01 – 7.17 (s, 2 H), 5.78 (bs, 1 H), 5.18 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 4.38 (d, *J* = 13.5 Hz,1 H), 4.18 (s, 3 H), 3.83 (s, 2 H). MS: 544.0(M+23). TLC R_f: 0.3 ヘキサン/酢酸エチル (3/2)

247b: ^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 7.27 – 7.7.40 (m, 12 H), 6.95 – 7.01 (m, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.32 (t, *J* = 3.9 Hz, 2 H), 3.13 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 2.75 (s, 2 H). MS: 545.9 (M+23). TLC R_f: 0.25 ヘキサン/酢酸エチル (1/1)

247c: ^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 7.27 – 7.7.40 (m, 12 H), 5.58 (bs,1 H), 5.01 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 4.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.32 - 3.45 (m, 2 H), 3.02 – 3.05 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 1.63 (bs, 2 H). R_f: 0.2 ヘキサン/酢酸エチル(1/1)



247a　248

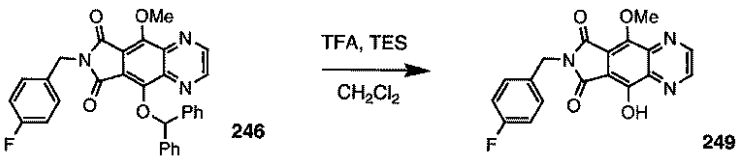
（実施例２４８）

５－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－ヒドロキシ－９－メトキシ－７，８－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６－オン２４７ａ（２０ｍｇ，０．０３８ｍｍｏＬ，１当量）を含有するフラスコに、窒素雰囲気下でCH_2Cl_2（１ｍＬ）を添加した。トリエチルシラン（２００μＬ）を添加し、続いて、トリフルオロ酢酸（２００μｌ）を添加した。反応を１時間撹拌させ、次いで、真空下で完全に乾燥するまで濃縮した。この油は、ヘキサン／エチルエーテル（１５ｍＬ，１／１　比）であり、これを超音波処理した。得られた固体を次いで濾過し、ヘキサン中で洗浄し、風乾して、７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－ヒドロキシ－９－メトキシ－７，８－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６－オン２４８（３８％，７．２ｍｇ，０．０．１４ｍｍｏｌ）を生じた。

【０７４１】

【化３８８】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 8.95 (d, *J* =13. 8 Hz, 2 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H), 6.96 –7.05 (s, 2 H), 4.79 (2 H), 4.55 (s, 2 H), 4.14 (s, 3 H). ^{19}F NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 62.80. MS: 340.1 (M+1)



246　249

（実施例２４９）

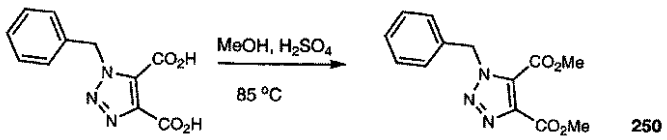
５－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－メトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６，８－ジオン２４６（１０ｍｇ，０．０１９ｍｍｏＬ，１当量）を含有するフラスコに、窒素雰囲気下、CH_2Cl_2（１ｍＬ）を添加し、トリエチルシラン（２００μＬ）を添加し、その後、トリフルオロ酢酸（２００μｌ）を添加

した。反応を１．５時間撹拌させ、完全に乾燥するまで真空下で濃縮した。この油に、ヘキサン／エチルエーテル（２０ｍＬ，１／１　比）を添加し、超音波処理した。得られた固体を濾過し、ヘキサン中で洗浄し、風乾して、７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－ヒドロキシ－９－メトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６，８－ジオン２４９（６７％，４．６ｍｇ，０．０１５ｍｍｏｌ）を生じた。

【０７４２】

【化３８９】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 9.07 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.97 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.23 -7.27 (m, 2 H), 6.96 – 7.05 (s, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 4.46 (s, 3 H). ^{19}F NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 62.77 MS: 354.0 (M+1)



250

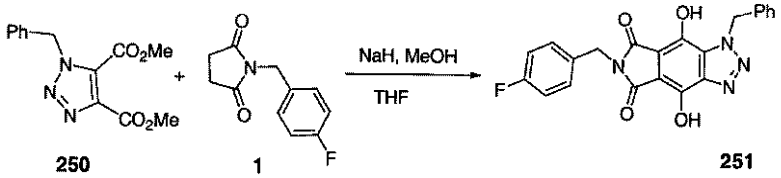
（実施例２５０）

Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，７３，１９５１，５６１４－５６１６と類似の方法によって、市販の１－ベンジル－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４，５－ジカルボン酸（４．５ｇ，１８．２ｍｍｏＬ，１当量）に、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）を添加し、その後、２０分間にわたってH_2SO_4（５．５ｍＬ，１０３．７５ｍｍｏＬ，５．７当量）を滴下した。反応を、８５℃まで２時間加熱した。反応を冷却させ、水（１００ｍＬ）でクエンチした。これを酢酸エチル（４×４０ｍＬ）で抽出し、有機層を水（３×５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ）で数回洗浄した。Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、褐色の固体として１－ベンジル－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４，５－ジカルボン酸ジメチルエステル２５０（７６％，３．８５ｇ，５５．９ｍｍｏｌ）を生じた。

【０７４３】

【化３９０】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 7.15 - 7.33 (m, 5 H), 5.41 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H).



250　1　251

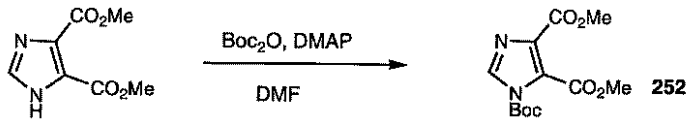
（実施例２５１）

１－ベンジル－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４，５－ジカルボン酸ジメチルエステル２５０（３．７５ｇ，１３．６４ｍｍｏＬ，１当量）を含有するフラスコに、窒素下でＴＨＦ（１５０ｍＬ）を添加し、その後、１－（４－フルオロ－ベンジル）－ピロリジン－２，５－ジオン１（２．８２ｇ，１３．６４ｍｍｏＬ，１当量）を添加した。０℃にてメタノール（ＭｅＯＨ，１．１ｍＬ）を添加し、ＮａＨ（１．２０ｇ，２９．９９ｍｍｏＬ，２．２当量，６０％分散）を注意深く４回に分けて添加した。還流を２０時間行い、その後、反応を冷却させ、０℃の氷浴中に置いた。ＨＣｌ（６Ｎ，２０ｍＬ，H_2O）をゆっくりと添加した激しく撹拌しつつ、得られた固体を濾過し、水で十分に洗浄し、その後、エーテルで洗浄した。これを次いで真空オーブン（６０℃、一晩）内で乾燥させ、３．３４ｇｍ（６０％，８．１８ｍｍｏｌ）の１－ベンジル－６－（４－フルオロ－ベンジル）－４，８－ジヒドロキシ－１Ｈ－ピロロ［３’，４’：４，５］ベンゾ［１，２－ｄ］［１，２，３］トリアゾール－５，７－ジオン２５１を生じた。

【０７４４】

【化３９１】

^{1}H NMR (300 MHz) CD_3OD δ 9.51 (b, 1 H), 7.45 – 7.35 (m, 8 H), 7.15 - 7.33 (m, 2 H), 5.92 (s, 2 H), 4.78 (s, 2 H).



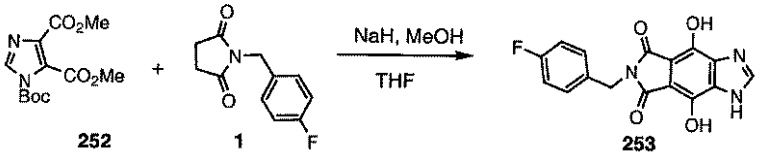
（実施例２５２）

１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボン酸ジメチルエステル（２ｇ，１０．８７ｍｍｏＬ，１当量）をＴＨＦ（５５ｍＬ，０．２Ｍ）およびＤＭＡＰ（１．４６ｇ，１１．９５ｍｍｏＬ，１．１当量）中に溶解し、その後、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（３．５０ｇ，１６．２９ｍｍｏＬ，１．４当量）を添加した。反応を１６時間撹拌し、その後、飽和NH_4Cl（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出したおよび有機層を水（４×３０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ）で数回洗浄した。これをNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして、真空下で濃縮した。イミダゾール－１，４，５－トリカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル－４，５－ジメチルエステル２５２（３．８５ｇ，１００％，１０．８７ｍｍｏｌ）を生じた。

【０７４５】

【化３９２】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 8.02 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H). MS: 306.8 (M+23). TLC R_f: 0.6 ヘキサン/酢酸エチル (1/1)



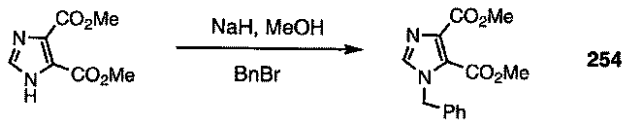
（実施例２５３）

イミダゾール－１，４，５－トリカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル－４，５－ジメチルエステル２５２（３．８５ｇ，１３．５５ｍｍｏＬ，１当量）を含有するフラスコに、窒素雰囲気下、ＴＨＦ（５５ｍＬ）を添加し、その後１－（４－フルオロ－ベンジル）－ピロリジン－２，５－ジオン１（２．８０ｇ，１３．５５ｍｍｏＬ，１当量）を添加した。０℃にてＭｅＯＨ（０．４ｍＬ）を添加し、ＮａＨ（１．２０ｇ，２９．８１ｍｍｏＬ，２．２当量，６０％分散）を注意深く４回に分けて添加した。還流を２０時間行い、その後、反応を冷却させ、０℃の氷浴中に置いた。激しく撹拌しつつ、ＨＣｌ（６Ｎ，３０ｍＬ，H_2O）をゆっくりと添加し、得られた固体を濾過し、水で十分に洗浄し、その後、エーテルで洗浄した。これを次いで真空オーブン（６０℃、一晩）内で乾燥させ、２．７０ｇｍの粗製固体を得、これをジオキサン（６５０ｍＬ）を用いて再結晶させた。６－（４－フルオロ－ベンジル）－４，８－ジヒドロキシ－１Ｈ－１，３，６－トリアザ－ｓ－インデカン－５，７－ジオン２５３（１．６５ｇ，５．０１ｍｍｏｌ）。

【０７４６】

【化３９３】

^{1}H NMR (300 MHz) DMSO d_6 δ 8.64 (s, 1 H), 7.25 - 7.35 (m, 2 H), 7.10 – 7.29 (m, 2 H), 4.66 (s, 2 H). ^{19}F NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 61.34. MS: 328.1 (M+1)



254

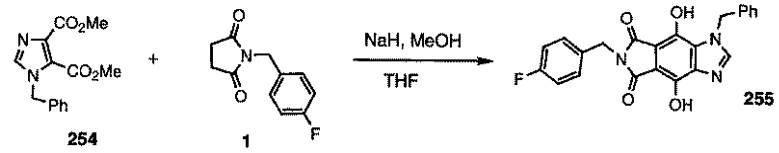
（実施例２５４）

１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボン酸ジメチルエステル（１．５ｇ，８．１５ｍｍｏＬ，１当量）をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）および臭化ベンジル（１．１６ｍＬ，９．７７ｍｍｏＬ，１．１当量）中に溶解し、その後、水素化ナトリウム（３６０ｍｇ，１．１当量，６０％分散）およびナトリウムヨージド（２００ｍｇ）を添加した。反応物を、飽和NH_4Cl（３０ｍＬ）でクエンチする前に１６時間撹拌し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出し、有機層を水（４×３０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ）で数回洗浄した。Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボン酸ジメチルエステル２５４（２．０１ｇ，９０％，７．３３ｍｍｏｌ）。

【０７４７】

【化３９４】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 7.58 (s, 1 H), 7.33 – 7.42 (m, 3 H), 7.14 – 7.18 (m, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H). MS: 275.1 (M+1)



254　　1　　255

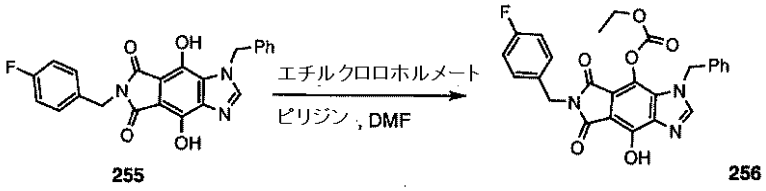
（実施例２５５）

１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボン酸ジメチルエステル２５４（２．８０ｇ，１０．２２ｍｍｏＬ，１当量）を含有するフラスコ内に、窒素雰囲気下、ＴＨＦ（３５ｍＬ）を添加し、その後、１－（４－フルオロ－ベンジル）－ピロリジン－２，５－ジオン１（２．２ｇ，１０．２２ｍｍｏＬ，１当量）を添加した。０℃にてＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）を次いで添加し、ＮａＨ（９４０ｍｇ，２３．４９ｍｍｏＬ，２．２当量）を注意深く４回に分けて添加した。還流を２０時間行い、その後、反応を冷却させ、０℃の氷浴中に置いた。激しく撹拌しつつ、ＨＣＩ（６Ｎ，３０ｍＬ，H_2O）をゆっくりと添加し、得られた固体を濾過し、水で十分に洗浄し、その後、エーテルで洗浄した。ついで、これを、真空オーブン（６０℃、１２時間）で乾燥させ、４．２０ｇｍの粗製固体を生じた。これをジオキサン（７００ｍＬ）を用いて再結晶し、１－ベンジル－６－（４－フルオロ－ベンジル）－４，８－ジヒドロキシ－１Ｈ－１，３，６－トリアザ－ｓ－インデカン－５，７－ジオン２５５（１．７４ｇ，４１％，４．１９ｍｍｏｌ）を生じた。

【０７４８】

【化３９５】

^{1}H NMR (300 MHz) DMSO d_6 δ 10.40 (bs, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.22 – 7.7.43 (m, 3 H), 7.05 – 7.18 (m, 2 H), 5.65 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H). MS: 418.1 (M+1).



255 256

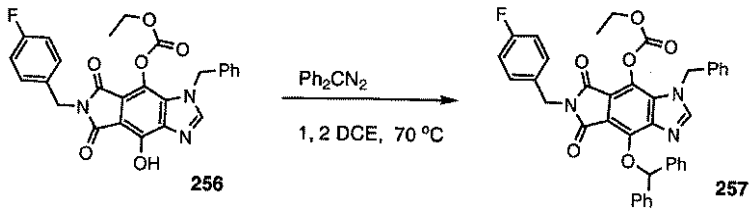
（実施例２５６）

１－ベンジル－６－（４－フルオロ－ベンジル）－４，８－ジヒドロキシ－１Ｈ－１，３，６－トリアザ－ｓ－インデカン－５，７－ジオン２５５（１ｇ，２．３９ｍｍｏＬ，１当量）をＤＭＦ（２４ｍＬ，０．１Ｍ）およびピリジン（２９０μＬ，２．８８ｍｍｏＬ，１．５当量）を含有するフラスコ中に溶解した。エチルクロロホルメートを窒素雰囲気下で添加した（２３１μＬ、２．８８ｍｍｏｌ、１．２当量）。反応物を、飽和NH_4Cl（３０ｍＬ）でクエンチする前に１６時間撹拌し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出し、そして、有機層を、水（４×３０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ）で数回洗浄した。Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。ヘキサン／酢酸エチル（１／４，１００ｍＬ）を用いてトリチュレートを行い、対応するビスカルボネートを除去して、炭酸３－ベンジル－６－（４－フルオロ－ベンジル）－８－ヒドロキシ－５，７－ジオキソ－３，５，６，７－テトラヒドロ－１，３，６－トリアザ－ｓ－インダセン－４－イルエステルエチルエステル２５６（１３％，１４５ｍｇ，０．２９６ｍｍｏｌ）を生じた。

【０７４９】

【化３９６】

^{1}H NMR (300 MHz) DMSO d_6 δ 8.63 (s, 1 H), 7.45 – 7.35 (m, 6 H), 7.15 - 7.33 (m, 4 H), 5.59 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 3.98 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.17 (t, J = 6.9 Hz, 3 H). MS: 490.2 (M+1). TLC R_f: 0.6 酢酸エチル。



256 257

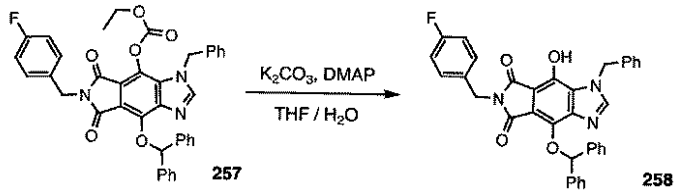
（実施例２５７）

炭酸３－ベンジル－６－（４－フルオロ－ベンジル）－８－ヒドロキシ－５，７－ジオキソ－３，５，６，７－テトラヒドロ－１，３，６－トリアザ－ｓ－インダセン－４－イルエステルエチルエステル２５６（１４０ｍｇ，０．２８ｍｍｏＬ，１当量）を１，２－ジクロロエタン（２０ｍＬ）中に溶解し、これに、ジフェニルジアゾメタン（７２ｍｇ，０．３７ｍｍｏＬ，１．３当量）を添加し、窒素雰囲気下、７０℃にて２４時間加熱した。次いで、反応物を真空下で濃縮し、７／３　ヘキサン／酢酸エチルを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、炭酸８－ベンズヒドリルオキシ－３－ベンジル－６－（４－フルオロ－ベンジル）－５，７－ジオキソ－３，５，６，７－テトラヒドロ－１，３，６－トリアザ－ｓ－インダセン－４－イルエステルエチルエステル２５７（７８％，１３５ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）を生じた。

【０７５０】

【化３９７】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 8.17 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 4 H), 7.21 – 7.42 (m, 12 H), 6.95 – 7.06 (s, 4 H), 5.49 (s, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.17 (t, J = 6.9 Hz, 3 H). MS: 678.1 (M+23). TLC R_f: 0.3 ヘキサン/酢酸エチル (7/3)



257 258

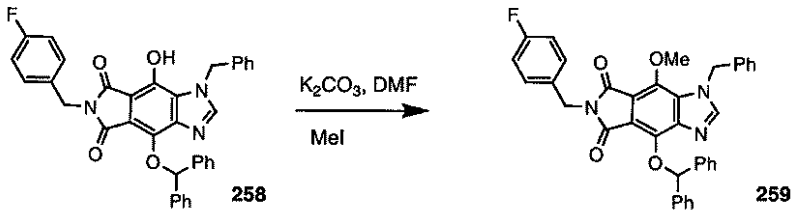
（実施例２５８）

炭酸８－ベンズヒドリルオキシ－３－ベンジル－６－（４－フルオロ－ベンジル）－５，７－ジオキソ－３，５，６，７－テトラヒドロ－１，３，６－トリアザ－ｓ－インダセン－４－イルエステルエチルエステル２５７（１３０ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）をＤＭＡＰ（２４ｍｇ，０．４０ｍｍｏＬ，２当量）と共にＴＨＦ（５ｍＬ，０．１Ｍ）中に溶解した。K_2CO_3の溶液（２７６ｍｇ，１．９９ｍｍｏＬ，１０当量）を、別個にH_2O（６ｍＬ）に溶解し、その後、反応混合物に移した。反応物を１８時間撹拌させ、ＨＣｌ（２０ｍＬ、１Ｎ）でクエンチし、酢酸エチル（２×３０ｍｌ）で抽出した。有機層を飽和NH_4Cl溶液（２５ｍＬ）、ブライン溶液（２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮して、オフホワイトの油として４－ベンズヒドリルオキシ－１－ベンジル－６－（４－フルオロ－ベンジル）－８－ヒドロキシ－１Ｈ－１，３，６－トリアザ－ｓ－インデカン－５，７－ジオン２５８（９４％，１０３ｍｇ，０．１８８ｍｍｏｌ）を生じた。

【０７５１】

【化３９８】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 8.28 (bs, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.64 – 7.43 (m, 4 H), 7.17 – 7.43 (m, 12 H), 6.98 – 7.04 (s, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H). MS: 584.1 (M+1).



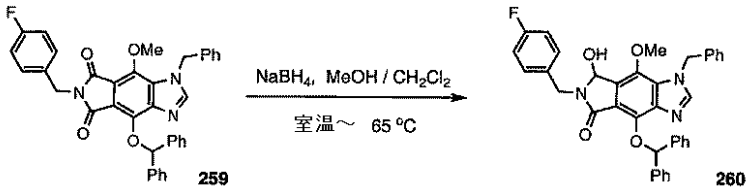
258 259

（実施例２５９）

ベンズヒドリルオキシ－１－ベンジル－６－（４－フルオロ－ベンジル）－８－ヒドロキシ－１Ｈ－１，３，６－トリアザ－ｓ－インデカン－５，７－ジオン２５８（１０３ｍｇ，０．１７７ｍｍｏＬ，１当量）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）を含有するフラスコに添加し、その後、K_2CO_3（１２２ｍｇ，０．８８ｍｍｏＬ，５当量）を添加した。これに、窒素雰囲気下、メチルヨージド（ＭｅＩ，１０９μＬ，１．７６ｍｍｏＬ，１０当量）を添加し、１６時間撹拌した。反応物に水（５０ｍＬ）を添加し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機層を、水（３×３０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（４０ｍＬ）、ブライン溶液（３０ｍＬ）で数回洗浄した。Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、７／３　ヘキサン／酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、４－ベンズヒドリルオキシ－１－ベンジル－６－（４－フルオロ－ベンジル）－８－メトキシ－１Ｈ－１，３，６－トリアザ－ｓ－インデカン－５，７－ジオン２５９（７３％，７５ｍｇ，０．１２５ｍｍｏｌ）を得た。

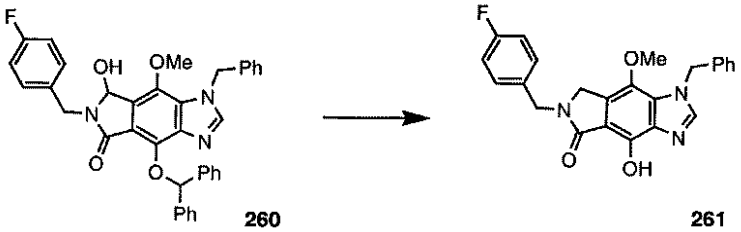
【０７５２】
【化３９９】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 8.09 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.64 – 7.43 (m, 4 H), 7.41 – 7.46 (m, 2 H), 7.17 – 7.43 (m, 10 H), 6.98 – 7.04 (m, 3 H), 5.56 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H). MS: 620.1 (M+23). TLC R_f: 0.6ヘキサン/酢酸エチル (1 / 1).



（実施例２６０）
４－ベンズヒドリルオキシ－１－ベンジル－６－（４－フルオロ－ベンジル）－８－メトキシ－１Ｈ－１，３，６－トリアザ－ｓ－インデカン－５，７－ジオン２５９（５４ｍｇ，０．０９２ｍｍｏＬ，１当量）を、窒素雰囲気下でCH_2Cl_2（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中に溶解した。ホウ化水素ナトリウム（ＮａＢＨ４，７３６μＬ，０．３７ｍｍｏＬ，４当量，０．５Ｍ）を添加した。反応物を室温にて１時間撹拌させ、水（５ｍＬ）でクエンチする前に２時間、６５℃まで加熱し、酢酸エチル（２×５ｍＬ）で抽出した。有機層を、水（２×１０ｍＬ）、ブライン溶液（１０ｍＬ）で数回洗浄した。Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、３／２　ヘキサン／酢酸エチルを用いる分取薄層クロマトグラフィー（ＰＴＬＣ）により精製して２６０（５１％，２８ｍｇ，０．０４７ｍｍｏｌ）を得た。
【０７５３】
【化４００】

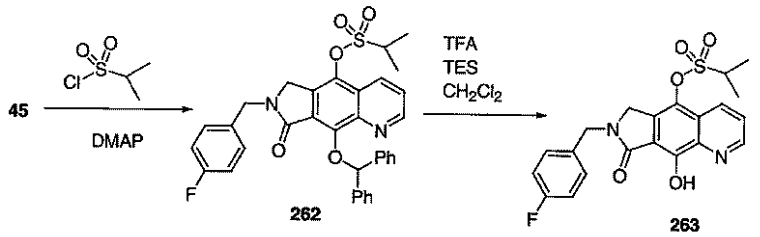
^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.46 – 7.32 (m, 4 H), 7.32 – 7.21 (m, 4 H), 7.03 – 7. 18 (m, 6 H), 6.91- 7.01 (m, 2 H), 5.95 (bs, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 5.62 – 5.52 (m, 1 H), 5.28 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 5.14 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 4.49 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H). MS: 622.0 (M+23). TLC R_f: 0.25ヘキサン/酢酸エチル (3 / 2)



（実施例２６１）
４－ベンズヒドリルオキシ－１－ベンジル－６－（４－フルオロ－ベンジル）－７－ヒドロキシ－８－メトキシ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－１，３，６－トリアザ－ｓ－インダセン－５－オン２６０（２８ｍｇ，０．０４７ｍｍｏＬ，１当量）を、窒素雰囲気下でCH_2Cl_2（１ｍＬ）に添加した。トリエチルシラン（２００μＬ）を添加し、その後、トリフルオロ酢酸（２００μＬ）を添加した。反応物を１時間撹拌させ、完全に乾燥するまで真空下で濃縮した。この油にヘキサン／エチルエーテル（１５ｍＬ，１／１　比）を添加し超音波処理した。次いで、得られた固体を濾過し、ヘキサン中で洗浄し、風乾して、淡灰色の粉末として７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－ヒドロキシ－９－メトキシ－７，８－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノキサリン－６－オン２６１（１００％，２０ｍｇ，０．０４７ｍｍｏｌ）を生じた。
【０７５４】

【化４０１】

^{1}H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 9.11 (bs 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.33 ~ 7.23 (m, 5 H), 7.01 7.07 (s, 4 H), 5.57 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 3.57 (s, 3 H). ^{19}F NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 62.25. MS: 418.2 (M+1)



（実施例２６２）

０．０５１ｍｍｏｌの粗製物４５に、トリエチルアミン（１００μｌ）、ＤＭＡＰ（触媒量）およびイソプロピルスルホニルクロリド（１８μｌ，０．１５４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて２４時間撹拌した。反応をＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（R_f４４＝０．５，R_f４５＝０，R_f２６２＝０．２）およびＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。反応が完了した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン－３／７）により精製して、プロパン－２－スルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル２６２（８．７ｍｇ，２９％）を得た。

【０７５５】

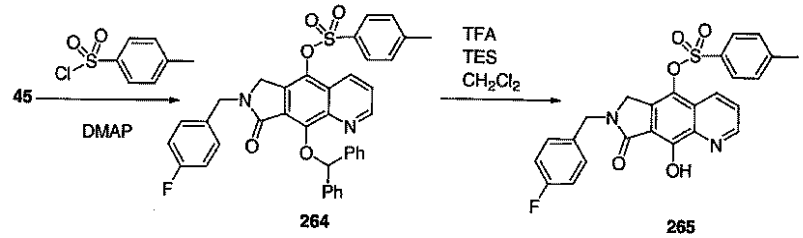
（実施例２６３）

ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した２６２（８．７ｍｇ，０．０１５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１００μｌ）およびトリエチルシラン（２００μ１）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル／ヘキサン（１／１）でトリチュレートし、黄色固体として、プロパン－２－スルホン酸７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステルのトリフルオロ酢酸塩２６３（５．３ｍｇ，０．０１０ｍｍｏＬ，６８％）を得た：

【０７５６】

【化４０２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6(s, 2H), 3.7 (m, 1H), 1.7 (m, 6H); MS: 431 (M+1).



（実施例２６４）

トリエチルアミン（１００μｌ）、ＤＭＡＰ（触媒量）およびｐ－トシル－クロリド（３０ｍｇ，０．１５４ｍｍｏｌ）を、０．０５１ｍｍｏｌの４５に添加した。．反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて２４時間撹拌した。反応をＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（R_f４４＝０．５，R_f４５＝０，R_f２６４＝０．３）およびＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。反応が完了した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈

し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン－３／７）により精製して、トルエン－４－スルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル２６４（１５．３ｍｇ，４７％）を得た。

【０７５７】

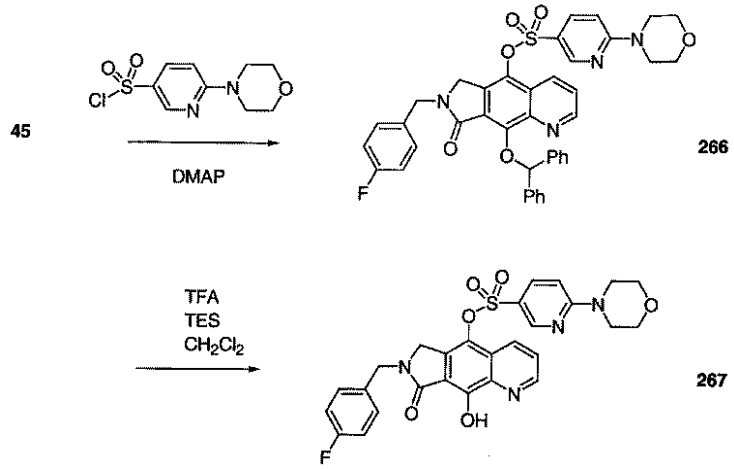
（実施例２６５）

ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した２６４（１５．３ｍｇ，０．０１５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１００μｌ）およびトリエチルシラン（２００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル／ヘキサン（１／１）でトリチュレートし、黄色固体として、トルエン－４－スルホン酸７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステルのトリフルオロ酢酸塩２６５（１１．６ｍｇ，０．０２０ｍｍｏＬ，８３％）を得た：

【０７５８】

【化４０３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.9 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.3 (m, 6H), 7.0 (t, 2H), 5.3 (s, 1H, OH), 4.7 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 2.4 (s, 3H); MS: 479 (M+1).



（実施例２６６）

トリエチルアミン（５０μｌ）、ＤＭＡＰ（触媒量）および６－モルホリン－４－イル－ピリジン－３－スルホニルクロリド（２６．３ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）を、０．０３４ｍｍｏｌの４５に添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて１８時間撹拌した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（R_f４４＝０．５，R_f４５＝０，R_f２６６＝０．３）およびＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。反応が完了した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン－３／７）により精製して、６－モルホリン－４－イル－ピリジン－３－スルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル２６６（１４．６ｍｇ，５９％）を得た。

【０７５９】

（実施例２６７）

ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した２６６（１４．６ｍｇ，０．０２０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１００μｌ）およびトリエチルシラン（２００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル／ヘキサン（１／１）でトリチュレートし、黄色固体と

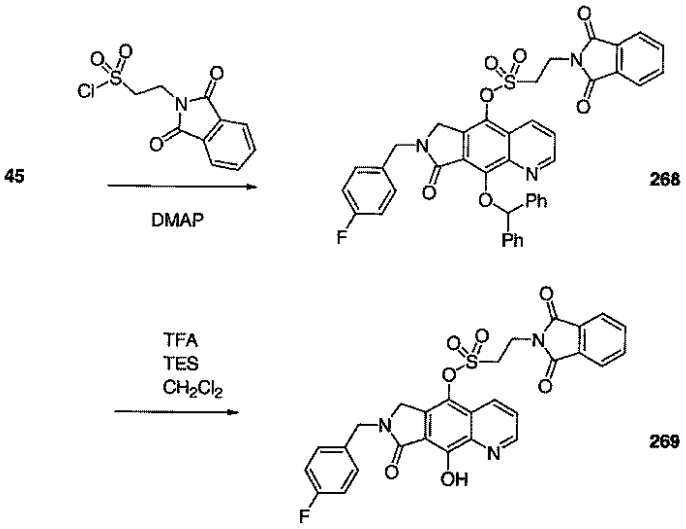
して、６－モルホリン－４－イル－ピリジン－３－スルホン酸７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステルのＴＦＡ塩２６７（９．０ｍｇ，６８％）を得た：

【０７６０】

【化４０４】

^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 8.9 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 6.5 (d, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.7 (d, 4H), 3.6 (d, 4H); MS: 551 (M+1).



（実施例２６８）

トリエチルアミン（５０μｌ）、ＤＭＡＰ（触媒量）および２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－エタンスルホニルクロリド（２７．４ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）を、０．０３４ｍｍｏｌの４５に添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて１８時間撹拌した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（R_f４４＝０．５，R_f４５＝０，R_f２６８＝０．４）およびＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。反応が完了した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン－３／７）により精製して、２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－エタンスルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル２６８（１２．２ｍｇ，５０％）を得た。

【０７６１】

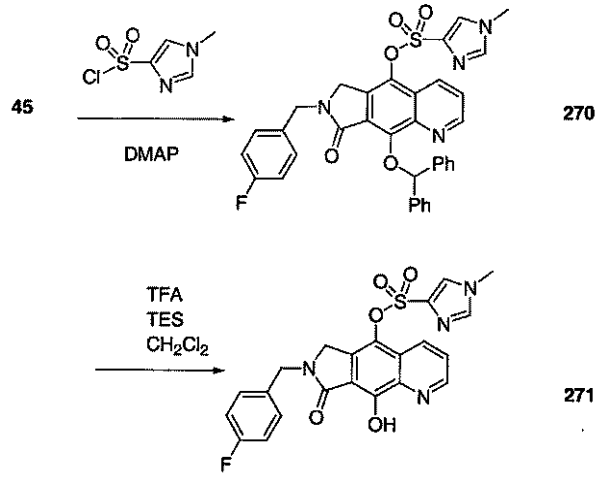
（実施例２６９）

ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した２６８（１２．２ｍｇ，０．０１７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１００μｌ）およびトリエチルシラン（２００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル／ヘキサン（１／１）でトリチュレートし、黄色固体として、２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－エタンスルホン酸７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル２６９，ＴＦＡ塩（９．０ｍｇ，７６％）を得た：

【０７６２】

【化４０５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (d, 1H), 8.5 (dd, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.4 (q, 2H), 3.9 (q, 2H); MS: 562 (M+1).



（実施例２７０）

トリエチルアミン（５０μｌ）、ＤＭＡＰ（触媒量）および１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニルクロリド（１８．１ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）を、０．０３４ｍｍｏｌの粗製４５に添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて１８時間撹拌した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（R_f４４＝０．５，R_f４５＝０，R_f２７０＝０．０５）およびＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。反応が完了した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして、真空下で濃縮して、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル２７０の粗製混合物を得た。

【０７６３】

（実施例２７１）

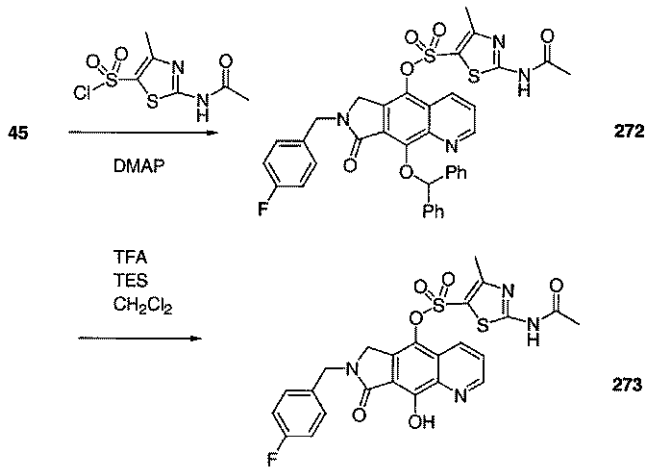
ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した粗製２７０の溶液に、トリフルオロ酢酸（１００μｌ）およびトリエチルシラン（２００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をＨＰＬＣにより精製して、黄色固体として、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホン酸７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル２７１，ＴＦＡ塩（２．５ｍｇ）を得た：

【０７６４】

【化４０６】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.9 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.5(s, 2H), 3.8 (s, 3H); MS: 469 (M+1).

HPLC条件:移動相Aは水中0.１％ TFAであり、移動相bは、CH3CN中0.１％ TFAであった;勾配 20分で5％～60％のB;流速は20mL／分であった;カラムは、Phenomenex, luna ５μ, C18(2), 150mm×21.１mmであった。



（実施例２７２）

トリエチルアミン（５０μｌ）、ＤＭＡＰ（触媒量）および２－アセチルアミノ－４－メチル－チアゾール－５－スルホニルクロリド（２５．５ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）を、０．０３４ｍｍｏｌの４５に添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて１８時間撹拌した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（R_f４４＝０．５，R_f４５　＝０，R_f２７２＝０．２）およびＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。反応が完了した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン－３／７）により精製して、２－アセチルアミノ－４－メチル－チアゾール－５－スルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル２７２（１８．９ｍｇ，７９％）を得た。

【０７６５】

（実施例２７３）

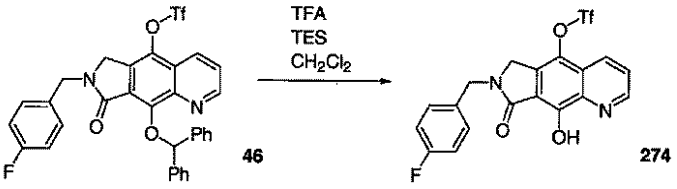
ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した２７２（１８．９ｍｇ，０．０２７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１００μｌ）およびトリエチルシラン（２００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル／ヘキサン（１／１）でトリチュレートし、黄色固体として２－アセチルアミノ－４－メチル－チアゾール－５－スルホン酸７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル２７３，ＴＦＡ塩（１３．２ｍｇ，７４％）を得た：

【０７６６】

【化４０７】

^{1}H NMR

(CD_3OD) δ 8.9 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS: 543 (M+1).



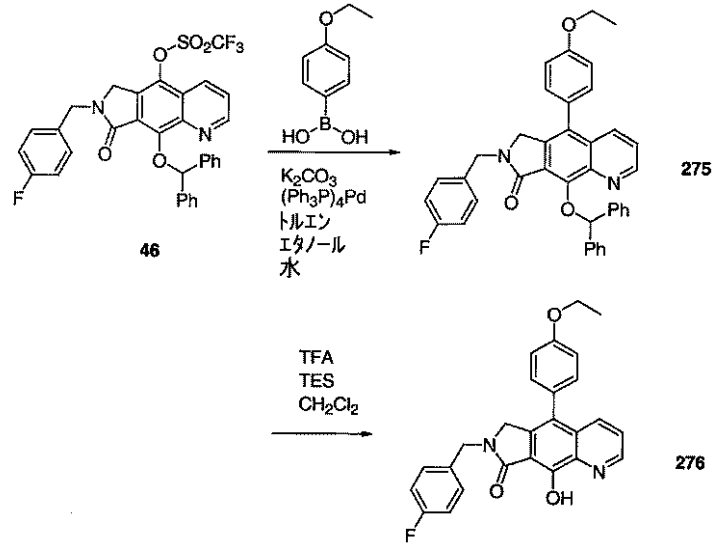
（実施例２７４）

ジクロロメタン（２ｍＬ）中に溶解したトリフルオロ－メタンスルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル－４６（２８ｍｇ，０．０４５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１００μｌ）およびトリエチルシラン（２００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル／ヘキサン（１／１）でトリチュレートし、黄色固体としてトリフルオロ－メタンスルホン酸７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル２７４，（１３．７ｍｇ，０．０３ｍｍｏＬ，６７％）を得た：

【０７６７】

【化４０８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.3 (dd, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H); MS: 457 (M+1).



（実施例２７５）

トルエン（３ｍＬ）／エタノール（０．６ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）に溶解したトリフルオロ－メタンスルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル－４６（４０ｍｇ，０．０６４ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（２７ｍｇ，０．１９２ｍｍｏｌ）、４－エトキシフェノールボロン酸（２２ｍｇ，０．１２８ｍｍｏｌ）およびテトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（１５ｍｇ，０．０１３ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコ内の反応混合物を、アルゴンで３回フラッシュした。次いで、アルゴン下、１２０℃まで３時間加熱した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（R_f４６＝０．６，R_f２７５＝０．４）およびＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。室温まで冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ

ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン－１／３）により精製して、固体として、９－ベンズヒドリルオキシ－５－（４－エトキシ－フェニル）－７－（４－フルオロ－ベンジル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２７５（８．０ｍｇ，２１％）を得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．０（ｄ，１Ｈ），８．１（ｓ，１Ｈ），７．９（ｄ，１Ｈ），７．８－７．５（ｄｄ，４Ｈ），７．５（ｓ，１Ｈ），７．４（ｄｄ，２Ｈ），７．３－７．１（ｍ，１０Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），４．８（ｓ，２Ｈ），４．１（ｍ，２Ｈ），４．０（ｓ，１Ｈ），１．４（ｔ，３Ｈ）；ＭＳ：５９５（Ｍ＋１）。

【０７６８】

（実施例２７６）

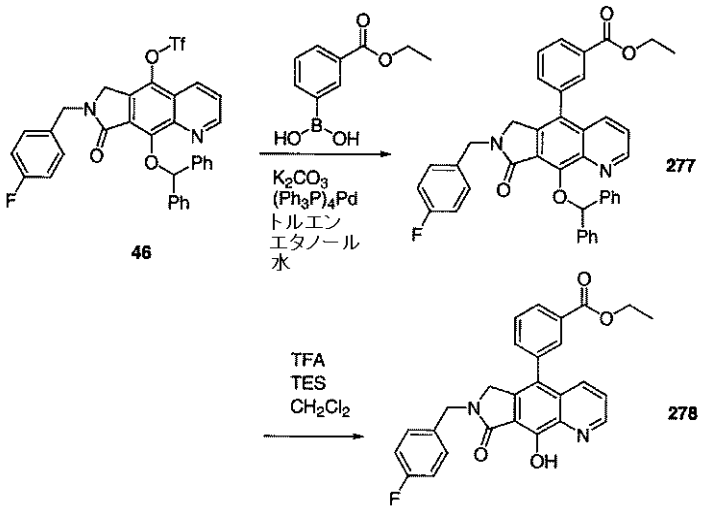
ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した９－ベンズヒドリルオキシ－５－（４－エトキシ－フェニル）－７－（４－フルオロ－ベンジル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２７５（８ｍｇ，０．０１３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１００μｌ）およびトリエチルシラン（２００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル／ヘキサン（１／１）でトリチュレートし、黄色固体として５－（４－エトキシ－フェニル）－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２７６，ＴＦＡ塩（１．８ｍｇ，０．００３ｍｍｏＬ，２５％）を得た：

【０７６９】

【化４０９】

^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 9.0 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.2 (dd, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.2(s, 2H), 4.1 (m, 2H), 1.5 (t, 3H); MS: 429 (M+1).



（実施例２７７）

トルエン（３ｍＬ）／エタノール（０．６ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）に溶解したトリフルオロ－メタンスルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル－４６（４３ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（２９ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）、（３－エトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（２８ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）およびテトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（１６ｍｇ，０．０１４ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコ内の反応混合物を、アルゴンで３回フラッシュした。次いで、アルゴン下、１２０℃まで３時間加熱した。反応をＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（R_f４６＝０．６，R_f２７７＝０．３）およびＬＣ／ＭＳにより

モニタリングした。室温まで冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空下で濃縮して、粗製３－［９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イル］－安息香酸エチルエステル２７７を得た。

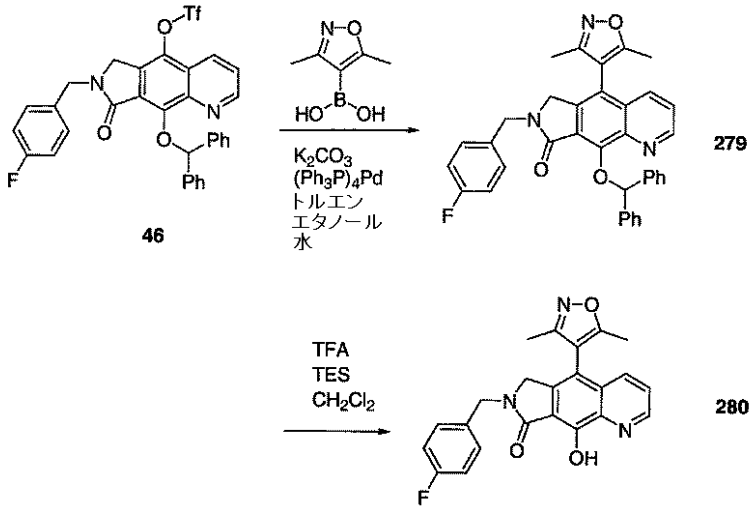
【０７７０】

（実施例２７８）

ジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解した２７７の溶液に、トリフルオロ酢酸（２００μＬ）およびトリエチルシラン（４００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（１ｍＬ）に再溶解し、分取ＨＰＬＣにより精製して、黄色固体として、３－［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イル］－安息香酸エチルエステル２７８，ＴＦＡ塩（２５ｍｇ，０．００３ｍｍｏＬ，４４％２工程で）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０（ｄ，１Ｈ），８．２（ｄ，１Ｈ），８．０（ｓ，１Ｈ），７．７（ｍ，１Ｈ），７．６（ｄｄ，１Ｈ），７．５（ｄｄ，２Ｈ），７．０（ｍ，２Ｈ），７．１（ｔ，２Ｈ），４．７（ｄｄ，２Ｈ），４．４（ｑ，２Ｈ），４．３（ｄｄ，２Ｈ），１．４（ｔ，３Ｈ）；ＭＳ：４５７（Ｍ＋１）。ＨＰＬＣ条件：移動相Ａは水中０．１％　ＴＦＡであり、移動相ｂは、ＣＨ$_3$ＣＮ中０．１％　ＴＦＡであった；勾配　２０分で５％～６０％のＢ；流速は２０ｍＬ／分であった；カラムは、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ，ｌｕｎａ　５μ，Ｃ１８（２），１５０ｍｍ×２１．１ｍｍであった。

【０７７１】

【化４１０】



（実施例２７９）

トルエン（３ｍＬ）／エタノール（０．６ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）に溶解したトリフルオロ－メタンスルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル－４６（２３．６ｍｇ，０．０３８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１６ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）、３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－ボロン酸（１１ｍｇ，０．０７６ｍｍｏｌ）およびテトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（９ｍｇ，０．００７ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコ内の反応混合物を、アルゴンで３回フラッシュした。次いで、アルゴン下、１２０℃まで３時間加熱した。反応物を、ＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。室温まで冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空下で濃縮して、粗製９－ベンズヒドリルオキシ－５－（３，５－ジメチル－イソオキサゾール－４－イル）－７－（４－フルオロ－ベンジル）－６，

７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２７９を得た。

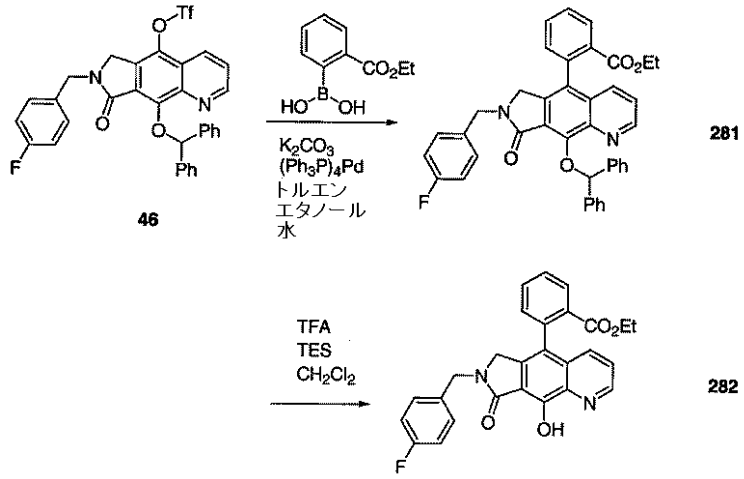
【０７７２】

（実施例２８０）

ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した２７９の溶液に、トリフルオロ酢酸（１００μｌ）およびトリエチルシラン（２００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（１ｍＬ）中に溶解し、分取ＨＰＬＣにより精製して、Ph_3POを除去した。粗製混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌで抽出した。生成物を含有する水相２８０を、ＨＰＬＣで再度精製し、ＴＦＡ塩固体として５－（３，５－ジメチル－イソオキサゾール－４－イル）－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２８０（０．４ｍｇ）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ　９．０（ｄ，１Ｈ），８．１（ｄ，１Ｈ），８．０（ｓ，１Ｈ），７．７（ｍ，１Ｈ），７．４（ｄｄ，１Ｈ），７．１（ｔ，２Ｈ），４．８（ｓ，２Ｈ），４．２（ｓ，２Ｈ），２．０（ｓ，ｓ，２×３Ｈ）；ＭＳ：４０４（Ｍ＋１）。ＨＰＬＣ条件：移動相Ａは、水中０．１％　ＴＦＡ，移動相ＢはCH_3CN中０．１％　ＴＦＡ；勾配は、２０分で、５％～６０％　Ｂ；流速は、２０ｍＬ／分であり；カラムはＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ，ｌｕｎａ　５μ，Ｃ１８（２），１５０ｍｍ×２１．１ｍｍであった。

【０７７３】

【化４１１】



（実施例２８１）

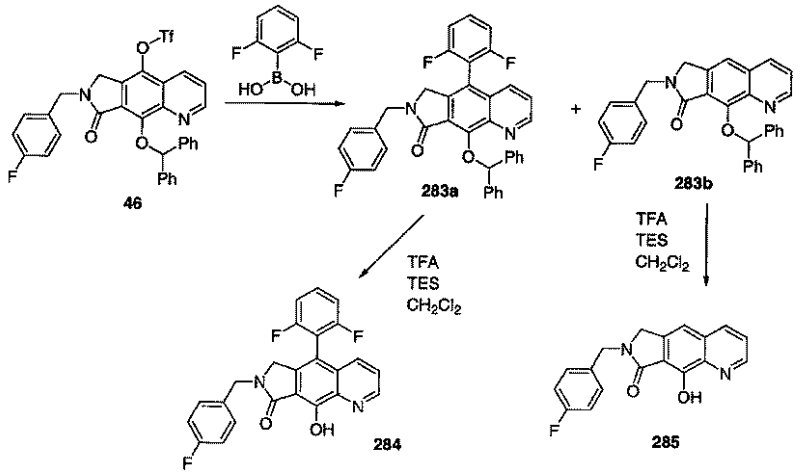
トルエン（３ｍＬ）／エタノール（０．６ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）に溶解したトリフルオロ－メタンスルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル－４６（３３．５ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（２２ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）、（２－エトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（２２ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）およびテトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（１２．５ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコ内の反応混合物を、アルゴンで３回フラッシュした。次いで、アルゴン下、１２０℃まで３時間加熱した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（R_f４６＝０．６，R_f２８１＝０．５）およびＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。室温まで冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（３／７）を用いるシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、純粋な２－［９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イル］－安息香酸エチルエステル２８１，９ｍｇ，２６．８％を得た。

【０７７４】

（実施例２８２）
ジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解した２８１の溶液に、トリフルオロ酢酸（２００μｌ）およびトリエチルシラン（４００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル／ヘキサン（１／１）でトリチュレートし、黄色固体として、２－［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イル］－安息香酸エチルエステル２８２，ＴＦＡ塩（２．５ｍｇ）を得た：

【０７７５】
【化４１２】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.9 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8-7.6 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.3 (m, 2H+1H), 7.0 (t, 2H), 4.7 (dd, 2H), 4.1(dd, 2H), 3.7 (m, 2H), 0.6 (t, 3H); MS: 457 (M+1).



（実施例２８３）
トルエン（３ｍＬ）／エタノール（０．６ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）に溶解したトリフルオロ－メタンスルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル－４６（４０ｍｇ，０．０６４ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（２９ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、（２，６－ジフルオロフェニル）ボロン酸（２０ｍｇ，０．１２８ｍｍｏｌ）およびテトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（１５ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコ内の反応混合物を、アルゴンで３回フラッシュした。次いで、これを、アルゴン下で１２０℃まで３時間加熱した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（R_f４６＝０．６，R_f２８３ａ＝０．４，R_f２８３ｂ＝０．３）およびＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。室温まで冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（３／７）を用いるシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、純粋な９－ベンズヒドリルオキシ－５－（２，６－ジフルオロ－フェニル）－７－（４－フルオロ－ベンジル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２８３ａ，６ｍｇ，１７％；および純粋な９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２８３ｂ，１１．０ｍｇ，３６％を分離した。

【０７７６】
（実施例２８４）
ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した２８３ａ（９ｍｇ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１００μｌ）およびトリエチルシラン（２００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活

性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル／ヘキサン（１／１）でトリチュレートし、黄色固体として５－（２，６－ジフルオロ－フェニル）－７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２８４，ＴＦＡ塩（３．２ｍｇ）を得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．０（ｄ，１Ｈ），８．０（ｄ，１Ｈ），７．６（ｍ，１Ｈ），７．５（ｄｄ，１Ｈ），７．２（ｍ，２Ｈ），７．１（ｍ，４Ｈ），４．７（ｓ，２Ｈ），４．２（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ：４２１（Ｍ＋１）。

【０７７７】

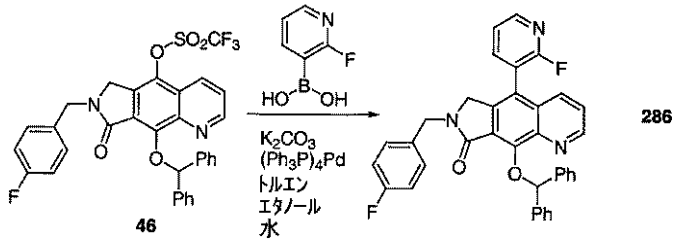
（実施例２８５）

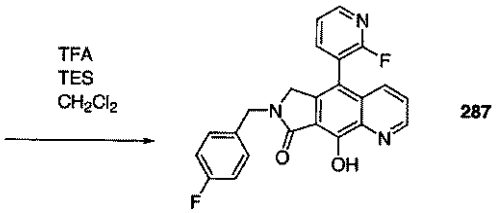
ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した２８３ｂ（１１ｍｇ）の溶液にトリフルオロ酢酸（１００μｌ）およびトリエチルシラン（２００μＬ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル／ヘキサン（１／１）でトリチュレートし、黄色固体として７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２８５，ＴＦＡ塩（３．９ｍｇ）を得た：

【０７７８】

【化４１３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.4(s, 2H); MS: 309 (M+1).





（実施例２８６）

トルエン（３ｍＬ）／エタノール（０．６ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）に溶解したトリフルオロ－メタンスルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル－４６（４０ｍｇ，０．０６４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（２９ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、２－フルオロピリジン－３－ボロン酸（１８ｍｇ，０．１２８ｍｍｏｌ）およびテトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（１５ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコ内の反応混合物を、アルゴンで３回フラッシュした。次いで、アルゴン下、１２０℃まで３時間加熱した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（Ｒ$_f$４６＝０．６，Ｒ$_f$２８６＝０．１）およびＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。室温まで冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／１）を用いるシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、純粋な９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－（２－フルオロ－ピリジン－３－イル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン（１５），１０．６ｍｇ，２９％を得る。

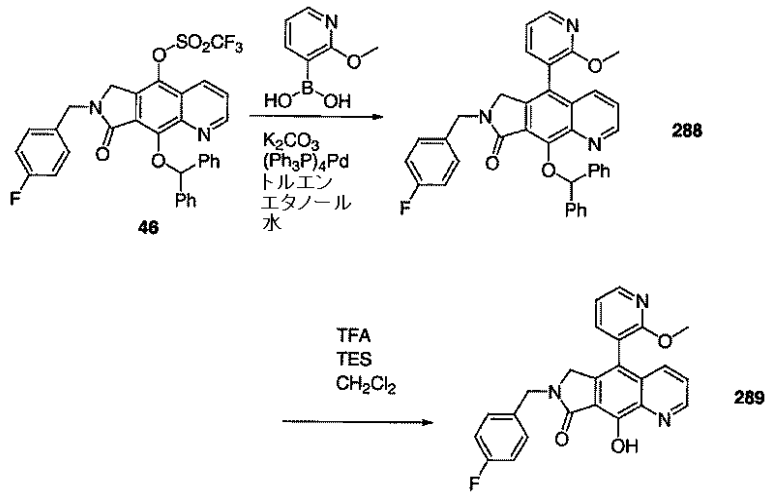
【０７７９】

（実施例２８７）

ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した２８６（１０．６ｍｇ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１００μＬ）およびトリエチルシラン（２００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をＨＰＬＣにより精製して、黄色固体として７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－（２－フルオロ－ピリジン－３－イル）－９－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２８７，ＴＦＡ塩（３．２ｍｇ）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．０（ｄ，１Ｈ），８．４（ｄ，１Ｈ），７．９（ｄ，１Ｈ），７．８（ｄｄ，１Ｈ），７．５（ｍ，１Ｈ），７．４（ｍ，１Ｈ），７．３（ｍ，２Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），４．７（ｄｄ，２Ｈ），４．２（ｄｄ，２Ｈ）；ＭＳ：４０４（Ｍ＋１）。ＨＰＬＣ条件：：移動相Ａは、水中０．１％　ＴＦＡであり、移動相ｂはＣＨ$_{3}$ＣＮ中０．１％　ＴＦＡであった；勾配　２０分で５％～６０％　Ｂ；流速は２０ｍＬ／分であった；カラムは、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ，ｌｕｎａ　５μ，Ｃ１８（２），１５０ｍｍ×２１．１ｍｍであった。

【０７８０】

【化４１４】



（実施例２８８）

トルエン（３ｍＬ）／エタノール（０．６ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）に溶解したトリフルオロ－メタンスルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル－４６（４０ｍｇ，０．０６４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２９ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、２－メトキシピリジン－３－ボロン酸（２０ｍｇ，０．１２８ｍｍｏｌ）およびテトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（１５ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコ内の反応混合物を、アルゴンで３回フラッシュした。次いで、アルゴン下、１２０℃まで３時間加熱した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（Ｒ$_{f}$４６＝０．６，Ｒ$_{f}$２８８＝０．１）およびＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。室温まで冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１ＮＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_{4}$）、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／１）を用いるシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、純粋な９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－（２－メトキシ－ピリジン－３－イル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン（１７），１８．０ｍｇ，４８％を得た。

【０７８１】

あるいは、Ｃ．Ｈ．Ｃｈｅｎ；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒ；ＥＮ；４４；５７４７－５７５０；２００３の改変Ｓｕｚｕｋｉカップリング法に従って、トルエン（

５ｍＬ）に溶解したトリフルオロ－メタンスルホン酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステル－４６（２６６．２ｍｇ，０．４２８ｍｍｏｌ）の溶液に、Na_2CO_3（水中２Ｍ，５００μｌ）、２－メトキシピリジン－３－ボロン酸（１６４ｍｇ，１．０７ｍｍｏｌ）およびテトラキス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）（１００ｍｇ，０．０８６ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコ内の反応混合物を、アルゴンで３回フラッシュした。これを次いで、アルゴン下で１２０℃まで４時間加熱した。反応を、ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　３／７）（R_f1＝０．６，R_f17＝０．１）およびＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。室温まで冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／１）を用いるシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、純粋な９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－（２－メトキシ－ピリジン－３－イル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２８８，１２５ｍｇ，５０％を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　９．０（ｄｄ，１Ｈ），８．３（ｄｄ，１Ｈ），８．２（ｓ，１Ｈ），７．８（ｄｄ，４Ｈ），７．７（ｄｄ，１Ｈ），７．４（ｄｄ，１Ｈ），７．３－７．１（ｍ，８Ｈ），７．０（ｍ，２Ｈ＋１Ｈ），４．７（ｄｄ，２Ｈ），４．１（ｄｄ，２Ｈ），３．８（ｓ，１Ｈ）；ＭＳ：５８２（Ｍ＋１）。

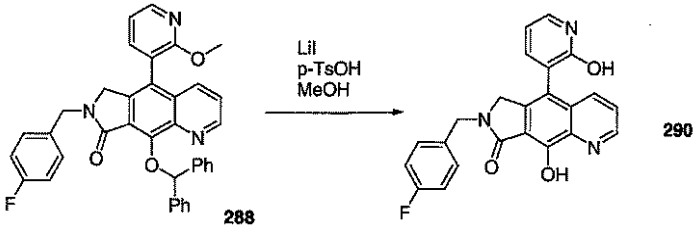
【０７８２】

（実施例２８９）

ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した２８８（１８ｍｇ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１００μＬ）およびトリエチルシラン（２００μｌ）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ＨＰＬＣにより精製して、黄色固体として７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－（２－メトキシ－ピリジン－３－イル）－９－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２８９，ＴＦＡ塩（１１．６ｍｇ，６８％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　９．０（ｄ，１Ｈ），８．３（ｄ，１Ｈ），７．９（ｄ，１Ｈ），７．５（ｍ，２Ｈ），７．２（ｍ，１Ｈ＋１Ｈ），７．０（ｍ，２Ｈ＋１Ｈ），４．７（ｄｄ，２Ｈ），４．１（ｄｄ，２Ｈ），３．８（ｓ，１Ｈ）；ＭＳ：４１６（Ｍ＋１）。ＨＰＬＣ条件：移動相Ａは水中０．１％　ＴＥＡであり、移動相ｂはCH_3CN中０．１％　ＴＥＡであった；勾配　２０分で５％～６０％のＢ；流速は２０ｍＬ／分であった；カラムは、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ，ｌｕｎａ　５μ，Ｃ１８（２），１５０ｍｍ×２１．１ｍｍであった。

【０７８３】

【化４１５】



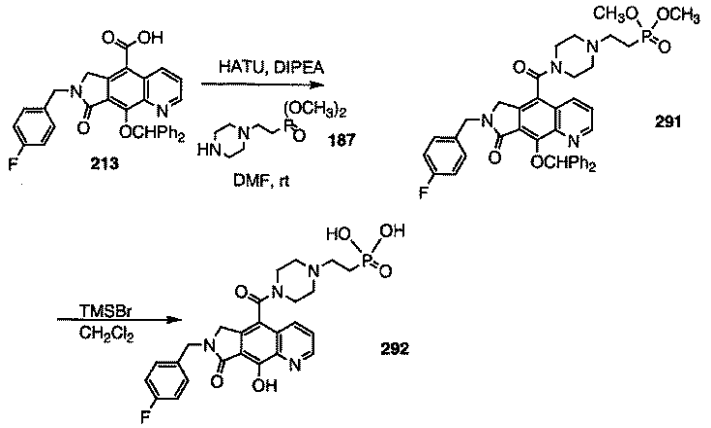
（実施例２９０）

メタノール（２０ｍＬ）中に溶解した９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－５－（２－メトキシ－ピリジン－３－イル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２８８（９９ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（３９０ｍｇ，２．０５ｍｍｏｌ）およびリチウムヨージド（１．３７ｇ，１０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、窒素下、１２０℃まで１０時間加熱した。反応物を、ＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。室温まで冷却した

後、溶媒を減圧下で除去した。残渣２ｍＬ　ＤＭＳおよび１００μｌのＴＦＡ中に溶解した、ＨＰＬＣにより精製して、黄色固体として７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－（２－ヒドロキシ－ピリジン－３－イル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン２９０，ＴＦＡ塩（４４．４ｍｇ，５１％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ　８．９（ｄｄ，１Ｈ），８．２（ｄｄ，１Ｈ），７．７（ｍ，１Ｈ＋１Ｈ），７．６（ｄ，２Ｈ），７．４（ｍ，２Ｈ），７．１（ｍ，２Ｈ），６．６（ｔ，１Ｈ），４．８（ｄｄ，２Ｈ），４．３（ｄ，２Ｈ）；ＭＳ：４０２（Ｍ＋１）。ＨＰＬＣ条件：移動相Ａは水中０．１％　ＴＦＡであり、移動相ｂは、CH_3CN中０．１％　ＴＦＡであった；勾配　２０分で５％～６０％のＢ；流速は２０ｍＬ／分であった；カラムは、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ，ｌｕｎａ　５μ，Ｃ１８（２），１５０ｍｍ×２１．１ｍｍであった。

【０７８４】

【化４１６】



（実施例２９１）

１ｍＬ　ＤＭＦ中の（２－ピペラジン－１－イル－エチル）－ホスホン酸ジメチルエステルのトリフルオロ酢酸塩１８７（０．０２３ｇ，０．０７７ｍｍｏｌ）に、ジイソプロピルエチルアミン（３３μＬ，０．１９２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸２１３（０．０２０ｇ，０．０３８ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、これを、１ｍＬのＤＭＦ中のＨＡＴＵ（０．０２９３ｇ，０．０７７ｍｍｏｌ）と混合した。反応を、不活性雰囲気下、室温にて３時間撹拌し、この時点で、１００％　ＥｔＯＡｃ中のＴＬＣが、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を直接シリカゲル（９９／１　ＥｔＯＨ／Et_3N）に導入し、フラッシュクロマトグラフィーの後に、２０ｍｇの（２－｛４－［９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－ピペラジン－１－イル｝－エチル）－ホスホン酸ジメチルエステル２９１を得た。

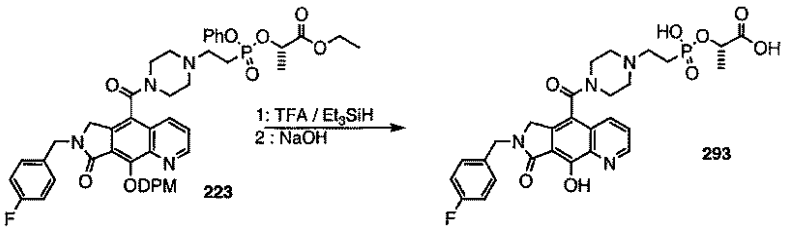
【０７８５】

（実施例２９２）

過剰量のトリメチルシリルブロミド（ＴＭＳＢｒ，０．０１５ｇ，０．１ｍｍｏｌ）を、１ｍＬのCH_2Cl_2中の（２－｛４－［９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－ピペラジン－１－イル｝－エチル）－ホスホン酸ジメチルエステル２９１に添加した。室温で１６時間撹拌した後、揮発性物質を真空下で除去し、残渣をEt_2Oでトリチュレートして、黄色固体として、純粋な（２－｛４－［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－ピペラジン－１－イル｝－エチル）－ホスホン酸２９２のＨＢｒ塩（１２ｍｇ，９５％）を得た。

【０７８６】
【化４１７】

^{1}H NMR (DMSO) δ : 8.95 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (1H, d), 8.35 (bm, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.4-7.32 (bm, 2H), 7.15 (t, 2H), 4.85 (bm, 1H) 4.45 (bm, 2H) 2.04 (bm, 2H); ^{31}P NMR (DMSO) δ 19.9; MS: 529 (M+H).

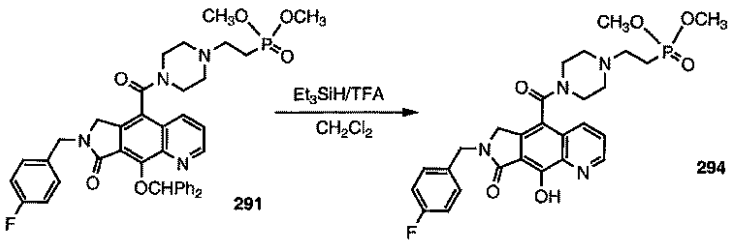


（実施例２９３）

１ｍｌ　CH_2Cl_2中の２－［（２－｛４－［９＝ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－ピペラジン－１－イル｝－エチル）－フェノキシ－ホスフィノイルオキシ］－プロピオン酸エチルエステル２２３（１５ｍｇ，０．０１７ｍｍｏｌ）の溶液に、室温にて、過剰量のＴＦＡ（１０μＬ，０．０８５ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（３０μＬ，０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。ＬＣ／ＭＳでモニタリングしつつ反応をN_2下で撹拌した。８時間後、揮発性物質を真空により除去し、残渣を１ｍＬのアセトニトリル／水の１／１混合物に溶解した。５０μＬの１Ｍ　ＮａＯＨを添加し、反応を室温にて一晩撹拌した。この時点で、生成物を逆相ＨＰＬＣに直接導入し、凍結乾燥させた後、トリフルオロ酢酸塩として、２－［（２－｛４－［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－ピペラジン－１－イル｝－エチル）－ヒドロキシ－ホスフィノイルオキシ］－プロピオン酸２９３（５ｍｇ，３９％）を得た。

【０７８７】
【化４１８】

^{1}H NMR (D_2O) δ : 9.10 (d, 1H), 8.95-8.72 (bm, 1H), 8.14 (bs, 1H), 7.20-7.3 (bm, 2H), 6.92-7.08 (bs, 2H), 4.65-4.25 (m, 4H), 3.78-3.65 (bs, 1H), 3.62-3.10 (bm, 9H), 2.75 (d, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.35 (d, 3H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 19.5; MS : 629 (M+H).



（実施例２９４）

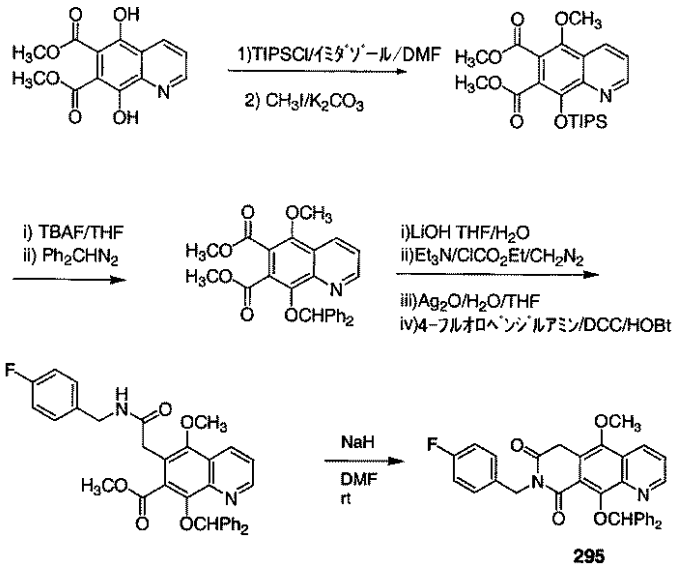
１ｍＬ　CH_2Cl_2中の（２－｛４－［９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－ピペラジン－１－イル｝－エチル）－ホスホン酸ジメチルエステル２９１（５ｍｇ，０．００６９ｍｍｏｌ）に、CF_3CO_2H（６μＬ，０．０３５ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（１２μＬ，０．０７ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、揮発性の反応成分を真空により除去し、残渣を、ジエチルエーテルで洗浄し、トリフルオロ酢酸塩として（２－｛４－［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］

－ピペラジン－１－イル｝－エチル）－ホスホン酸２９４（４．５ｍｇ，９７％）を得た：

【０７８８】

【化４１９】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.90 (d, 0.7H) 8.74 (d, 0.3H), 8.45 (d, 0.3H), 8.31 (d, 0.7H), 7.75 (dd, 0.7H), 7.55 (dd, 0.3H), 7.40 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.15 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.62-3.40 (bs, 2H), 3.12 (bs, 2H), 2.45-2.30(m, 2H); ^{19}F NMR (CD_3OD) δ -78, -127; ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 29; MS: 556 (M+H).



295

（実施例２９５）

イミダゾール（０．７４ｇ，１０．８ｍｍｏｌ）およびクロロトリイソプロピルシラン（ＴＩＰＳＣｌ，１．１５ｇ，６．０ｍｍｏｌ）を、２０ｍＬ　ＤＭＦ中の５，８－ジヒドロキシ－キノリン－６，７－ジカルボン酸ジメチルエステル（Ｏｇｕｃｈｉ，Ｓ．Ｂｕｌｌｅｔｉｎ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ　ｏｆ　Ｊａｐａｎ　１９７４，４７，１２９１の方法により調製した，１．５ｇ，５．４ｍｍｏｌ）に添加した。反応を室温にて４８時間撹拌し、次いで、反応を０．５Ｌ　メチルｔ－ブチルエーテルと１５０ｍＬ　飽和ＬｉＣｌ水溶液との間で分配した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーションにより除去した。残渣（１．４ｇ，３．２ｍｍｏｌ）を、２５ｍＬ　ＤＭＦに再溶解し、室温にてK_2CO_3（０．６６ｇ，４．８ｍｍｏｌ）で処理し、その後、メチルヨージド（ＭｅＩ，０．６ｇ，４．８ｍＬ）で処理した。２時間後、反応混合物を濃縮し、反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（４／１　ヘキサン／酢酸エチル）のためにシリカゲル上に導入することによって精製し、５－メトキシ－８－トリイソプロピルシランイルオキシ－キノリン－６，７－ジカルボン酸ジメチルエステル（１．４ｇ，５９％全体の収量）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　８．８５（ｄ，１Ｈ），８．４５（ｄ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，１Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），１．４５（六重項，３Ｈ），１．０５（ｄ，９Ｈ）；ＭＳ：４４８（Ｍ＋Ｈ）。

【０７８９】

ＴＨＦ（４ｍＬ）中のＴＢＡＦの１Ｍ溶液を、２０ｍＬ　乾燥ＴＨＦ中の５－メトキシ－８－トリイソプロピルシランイルオキシ－キノリン－６，７－ジカルボン酸ジメチルエステル（０．８５ｇ，１．９ｍｍｏｌ）に添加した。反応を室温にて１時間撹拌し、こ時点で、反応混合物を濃縮して、残渣を１００ｍＬ　ジエチルエーテルに溶解し、２５ｍＬ　１Ｎ　ＨＣＬで洗浄し、その後、２５ｍＬの飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄した。有機層を濃縮して、残渣を４０ｍＬ　ジクロロエタン中に溶解した。ジフェニルジアゾメタン（０．７ｇ，３．８ｍｍｏｌ）を添加し、２４時間、反応温度を７０℃まで上げた。反応混合

物を濃縮して、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーに供して（１／１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）、８－ベンズヒドリルオキシ－５－メトキシ－キノリン－６，７－ジカルボン酸ジメチルエステル（０．８ｇ，６１％全体の収量）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．８５（ｄ，１Ｈ），８．４５（ｄ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ：４８０（Ｍ＋Ｎａ）。

【０７９０】

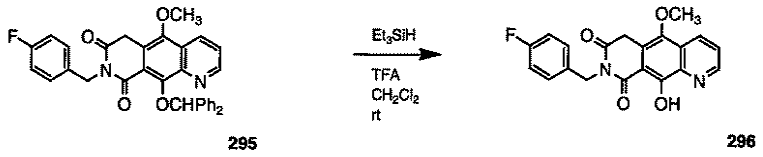
水酸化リチウム（ＬｉＯＨ，０．０７ｇ，２．９５ｍｍｏｌ）を、１ｍＬ　３／１　ＴＨＦ／Ｈ$_{2}$Ｏ中の８－ベンズヒドリルオキシ－５－メトキシ－キノリン－６，７－ジカルボン酸ジメチルエステル（０．２７ｇ，０．５９ｍｍｏｌ）に添加した。反応を４５℃に加熱し、２４時間後、反応を５０ｍＬ　ジクロロメタンで希釈し、１ｍＬ　０．１Ｍ　ＨＣｌで酸性化した。有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮して１８０ｍｇの油を得、これを、５ｍＬ　ＴＨＦ、トリエチルアミン（０．１６８ｇ，１．２ｍｍｏｌ）およびエチルクロロホルメート（０．０６４ｇ，０．６ｍｍｏｌ）中に溶解した。２時間後、反応をジエチルエーテルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、有機層を乾燥剤からデカントした。エーテルｌ層を０℃まで冷却し、ジエチルエーテル（４ｍＬ，約１．２ｍｍｏｌ）中約０．３Ｍ　ジアゾメタンの溶液を滴下した。２４時間撹拌して、ジアゾ化させた後、ロータリーエバポレーションによって、過剰量のジアゾメタンと共にエーテル層を除去した。得られた残渣を４ｍＬの１／１　ＴＨＦ／水中に溶解し、酸化銀（Ｉ）（０．０３５ｇ，０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応を６０℃まで４時間加熱し、次いで、反応混合物を５０ｍＬ　ＥｔＯＡｃで希釈し、１０ｍＬ　１Ｎ　ＨＣｌで酸性化した。有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を次いで、２ｍＬ　ＴＨＦに取り、ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ，０．０８ｇ，０．６ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ，０．１２ｇ，０．６ｍｍｏｌ）および４－フルオロベンジルアミン（０．０７ｇ，０．６ｍｍｏｌ）で処理した。１６時間後、反応を、シリカゲル上のクロマトグラフィーに直接導入し（１００％　ジエチルエーテル）、８－ベンズヒドリルオキシ－６－［（４－フルオロ－ベンジルカルバモイル）－メチル］－５－メトキシ－キノリン－７－カルボン酸メチルエステル（０．１２ｇ，３８％全体的な収量）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．８５（ｄ，１Ｈ），８．３５（ｄ，１Ｈ），７．６０－６．８（ｃｍ，１２Ｈ），６．１５（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．５４（ｔ，１Ｈ）；ＭＳ：５８７（Ｍ＋Ｎａ）。

【０７９１】

６０％　水素化ナトリウム（ＮａＨ）鉱物油分散剤（０．００２ｇ，０．０６ｍｍｏｌ）を、１ｍＬの無水ＤＭＦ中の８－ベンズヒドリルオキシ－６－［（４－フルオロ－ベンジルカルバモイル）－メチル］－５－メトキシ－キノリン－７－カルボン酸メチルエステル（０．０２０ｇ，０．０４ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。得られたインディゴ色の溶液を室温にて３０分間撹拌し、次いで、ジエチルエーテル（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（２５ｍＬ）で処理した。有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、ロータリーエバポレーションにより溶媒を除去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（１／１　ヘキサン／ジエチルエーテル、次いで、１００％　ＭｅＯＨにより、生成物画分を溶離する）により精製して、９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－１０－メトキシ－５Ｈ－１，７－ジアザ－アントラセン－６，８－ジオン２９５（９ｍｇ，４８％）を得た。

【０７９２】

【化４２０】



295 296

（実施例２９６）

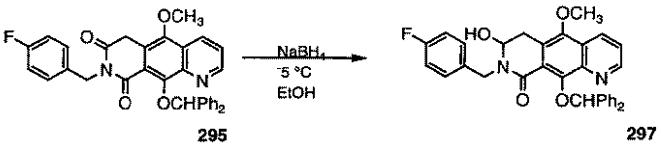
１ｍＬ　ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－１０－メトキシ－５Ｈ－１，７－ジアザ－アントラセン－６，８－ジオン２９５（６ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を、０．１ｍＬ　トリフルオロ酢酸および０．０５ｍＬ　トリエチルシランで処理した。１時間後、揮発性物質を除去し、そして、生成物をジエチルエーテルでトリチュレートして精製し、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－１０－メトキシ－５Ｈ－１，７－ジアザ－アントラセン－６，８－ジオン２９６のトリフルオロ酢酸塩（５ｍｇ，６２％）を得た：

【０７９３】

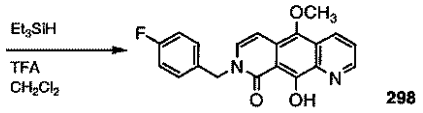
【化４２１】

^{1}H NMR

(CDCl3) δ 12.98 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.04 (t, 2H), 5.2 (s, 2H), 4.75 (s,1H), 4.20 (s, 1H), 3.95 (s, 3H); MS: 367 (M+Na).



295 297



298

（実施例２９７）

ホウ化水素ナトリウム（ＮａＢＨ$_4$，０．０２１ｇ，０．５６ｍｍｏｌ）を、５℃にて、１ｍＬ　ＥｔＯＨ中の９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－１０－メトキシ－５Ｈ－１，７－ジアザ－アントラセン－６，８－ジオン２９５（３０ｍｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）に添加した。反応を低温にて２時間撹拌し、次いで、反応を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２５ｍＬ）で希釈し、１０ｍＬ　飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。次いで、水層を２５ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で２回洗浄し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。得られた生成物を、シリカゲル上で精製し（１００％　Ｅｔ$_2$Ｏ）、６ｍｇの９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－１０－メトキシ－５Ｈ－１，７－ジアザ－アントラセン－６－ヒドロキシ，８－オン２９７を得た。

【０７９４】

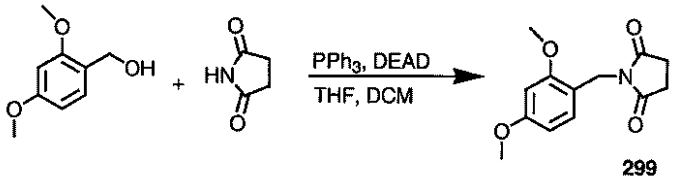
（実施例２９８）

１ｍＬ　ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中に溶解した９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－１０－メトキシ－５Ｈ－１，７－ジアザ－アントラセン－６－ヒドロキシ，８－オン２９７（６ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を、０．１ｍＬ　トリフルオロ酢酸および０．１ｍＬ　トリエチルシランで処理した。１時間後、揮発性物質を除去し、そして、生成物をジエチルエーテルでトリチュレートして精製し、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－１０－メトキシ－７Ｈ－１，７－ジアザ－アントラセン－８－オン２９８のトリフルオロ酢酸塩（２ｍｇ，３８％）を得た。

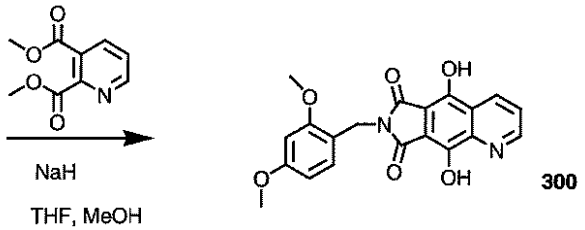
【０７９５】

【化４２２】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 9.35 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).; MS : 351 (M+H).



299



300

（実施例２９９）

テトラヒドロフラン（２５ｍＬ）およびジクロロメタン（２５ｍＬ）中に溶解した２，４－ジメトキシベンジル－アルコール（４．３ｇ，２５．６ｍｍｏｌ）およびピロリジン－２，５－ジオン（スクシンイミド，１．２ｇ，１２．２ｍｍｏｌ）に、トリエニルホスフィン（６．４ｇ，２４．４ｍｍｏｌ）を添加した。０℃まで冷却した後、ジエチルアジドジカルボキシレート（ＤＥＡＤ，４．２５ｇ，２４．４ｍｍｏｌ）を反応混合物に滴下した。反応混合物次いで、室温まで温めさせ、一晩撹拌しつつ、室温に維持した。真空下で濃縮した後、１００ｍＬのａ（１：１）ヘキサン／エーテル溶液を添加し、この混合物を０℃で一晩保存した。得られた固体沈殿物を、濾過して除去し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（３／１－酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、１－（２，４－ジメトキシ－ベンジル）－ピロリジン－２，５－ジオン２９９（１．４ｇ，５．６ｍｍｏＬ，４６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．０７（ｄ，１Ｈ），６．３８（ｍ，２Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｓ，４Ｈ）。

【０７９６】

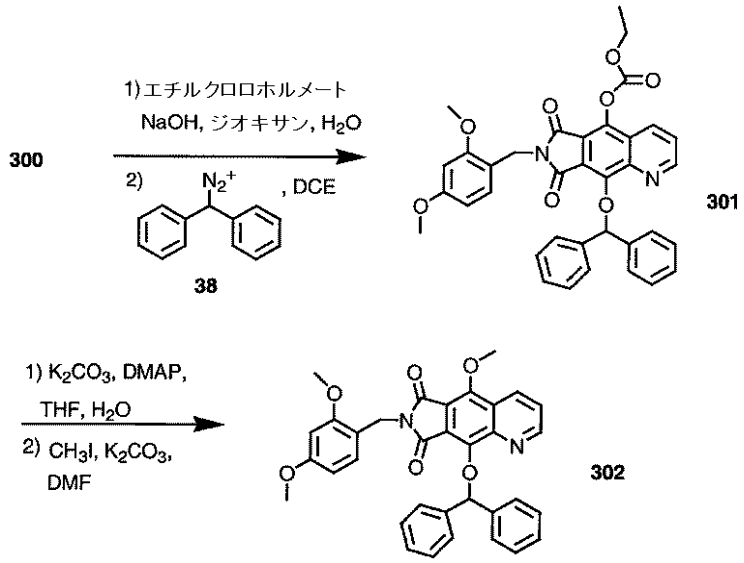
（実施例３００）

テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）およびメタノール（７．０ｍＬ）に溶解した１－（２，４－ジメトキシ－ベンジル）－ピロリジン－２，５－ジオン２９９（１．４ｇ，５．６ｍｍｏｌ）およびピリジン－２，３－ジカルボン酸ジメチルエステル（１．１３ｇ，５．８ｍｍｏｌ）に、鉱物油中の水素化ナトリウムの分散液（ＮａＨ，４９２ｍｇ，１２．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃まで温め、一晩撹拌しつつ、８０℃に維持し、反応混合物を氷浴に入れ、１Ｍ ＨＣｌでｐＨ ４に滴定した。２００ｍＬのエーテルを添加し、得られた黄色固体を濾過により回収した。固体をエーテルで２回、水で２回洗浄し、加熱しながら高度な真空下で乾燥させて、７－（２，４－ジメトキシ－ベンジル）－５，９－ジヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン３００（１．１ｇ，５２％）を得た。

【０７９７】

【化４２３】

^{1}H NMR (d-DMSO) δ 10.8 (broad, 2H), 9.0 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 3H). MS: 382.1 (M+1)



（実施例３０１）

７－（２，４－ジメトキシ－ベンジル）－５，９－ジヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン３００（１．１ｇ，２．９ｍｍｏｌ）をジオキサン（１４．５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（９．７ｍＬ）中に溶解し、０℃まで冷却した。この反応混合物に、１．０Ｍ　ＮａＯＨ（５．８ｍＬ，５．８ｍｍｏｌ）を添加し、その後、エチルクロロホルメート（３４７．３ｍｇ，３．２ｍｍｏｌ）を添加した。０℃にて３０分間撹拌した後、ジオキサン（１０ｍＬ）およびエチルクロロホルメート（５１ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応を０℃でさらに３０分間撹拌した。反応混合物を、酢酸（０．６ｍｌ）を追加してクエンチし、真空下で濃縮した。粗製混合物を酢酸エチルで希釈し、５％クエン酸（水溶液）で１回、水で２回、ブラインで１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。得られた残渣を１，２－ジクロロエタン（３０ｍＬ）中に溶解し、ジフェニル－メタンジアゾニウム　３８（ジフェニルジアゾメタン，１．１ｇ，５．６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を室温にて一晩撹拌した。ジクロロメタンで希釈した後、反応混合物を、水で１回、ブラインで１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１／１－ヘキサン／酢酸エチル）により精製して、炭酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（２，４－ジメトキシ－ベンジル）－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステルエチルエステル３０１（１．２ｇ，１．９ｍｍｏＬ，６６％）を得た。

【０７９８】

【化４２４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.10 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (d, 4H), 7.15 (m, 6H), 7.0 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.31 (t, 3H). MS: 641.2 (M+23).

（実施例３０２）

炭酸カリウム（２．６ｇ，１９．０ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチル－アミノピリジン（ＤＭＡＰ，０．４６４ｇ，３．８ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中に溶解した炭酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－（２，４－ジメトキシ－ベンジル）－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステルエチルエステル３０１（１．２ｇ，１．９ｍｍｏｌ）に添加し、水（２０ｍＬ）を

添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチルで希釈した。これを、５％クエン酸（水溶液）で２回、水で２回、ブラインで１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣をジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中に溶解した。この反応混合物に、炭酸カリウム（１．２４ｇ，９．０ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（メチルヨージド，ＭｅＩ，２．５５ｇ，１８．０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、５％　クエン酸で２回、水で２回、ブラインで１回洗浄して、真空下で濃縮して、９－ベンズヒドリルオキシ－７－（２，４－ジメトキシ－ベンジル）－５－メトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン３０２（１．１ｇ，１．９ｍｍｏＬ，１００％）を得た。

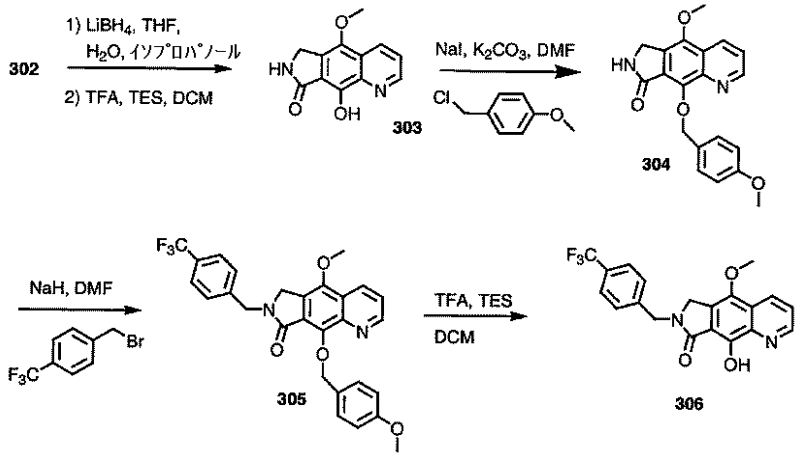
【０７９９】

【化４２５】

^{1}H NMR (d-DMSO) δ

9.16 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.54 (d, 4H), 7.16 (m, 6H), 6.82 (d,1H), 6.56 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

MS: 583.2 (M+23).



（実施例３０３）

９－ベンズヒドリルオキシ－７－（２，４－ジメトキシ－ベンジル）－５－メトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン３０２（５００ｍｇ，０．８９ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（６．０ｍＬ）、水（１．２ｍＬ）およびイソプロパノール（２．４ｍＬ）中に溶解し、０℃まで冷却した。ホウ化水素リチウム（ＬｉＢＨ$_4$，９６．９ｍｇ，４．４５ｍｍｏｌ）を次いで添加し、反応混合物を氷浴から取り出し、室温にて２時間撹拌した。酢酸（０．５ｍＬ）でクエンチした後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で２回、ブラインで１回洗浄し、真空下で濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン（９．２ｍＬ）およびトリエチルシラン（１．８ｍＬ）中に溶解し、０℃まで冷却した。トリフルオロ酢酸（３．６ｍＬ）を添加した後、反応混合物を室温まで温め、室温にて１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）およびトリエチルシラン（２ｍＬ）に再溶解した。次いで、これを７５℃まで温め、７５℃にて２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、（１：１）トルエン／テトラヒドロフラン溶液と３回共沸した。得られた残渣を、（３：１）ヘキサン／エーテル混合物で３回トリチュレートした。フィルター漏斗および反応フラスコに残っている固体をメタノール中に溶解し、合わせ、真空下で濃縮して、９－ヒドロキシ－５－メトキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　３０３（２４０ｍｇ，１１３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ－ＤＭＳＯ）δ　８．８４（ｄｄ，１Ｈ），８．５８（ブロード，１Ｈ），８．５０（ｄｄ，１Ｈ），７．６０（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ）。ＭＳ：２３１．１（Ｍ＋１）。

【０８００】

（実施例３０４）

炭酸カリウム（６０．１ｍｇ，０．４３５ｍｍｏｌ）、４－メトキシベンジルクロリド（４１ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）およびナトリウムヨージド（６．３ｍｇ，０．０４３ｍｍｏｌ）を、ジメチルホルムアミド　８（０．４ｍＬ）に溶解した９－ヒドロキシ－５－メトキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　３０３（２０ｍｇ，０．０８７ｍｍｏｌ）に添加した。反応混合物を６０℃まで温め、６０℃にて１時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却した後、酢酸（０．０６ｍＬ）を添加し、混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、５％　クエン酸で１回、水で２回、ブラインで１回洗浄し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（９／１－ジクロロメタン／メタノール）により精製して、５－メトキシ－９－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　３０４（１６ｍｇ，０．０４６ｍｍｏＬ，５３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．０（ｄｄ，１Ｈ），８．６４（ｄｄ，１Ｈ），７．５１（ｄ，２Ｈ），７．４６（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｄ，２Ｈ），６．５０（ｂｒｏａｄ，１Ｈ），５．６０（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ）。ＭＳ：３５１．１（Ｍ＋１）。

【０８０１】

（実施例３０５）

５－メトキシ－９－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　３０４（２５．４ｍｇ，０．０７３ｍｍｏＬ）をジメチルホルムアミド（０．４ｍＬ）中に溶解し、０℃まで冷却した。水素化ナトリウム（３．６ｍｇ，０．０９５ｍｍｏｌ）を添加し、その後、０℃にて５分間撹拌した。４－トリフルオロメチル－ベンジルブロミド（２１．０ｍｇ，０．０８８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温まで温めさせ、５分間撹拌しながら、室温に維持した。これを０℃まで冷却し、酢酸（０．０３０ｍＬ）でクエンチし、真空下で濃縮した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で２回、ブラインで１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（９９／１－酢酸エチル／酢酸）により精製して、５－メトキシ－９－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－７－（４－トリフルオロメチル－ベンジル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　３０５（１３ｍｇ，０．０２６ｍｍｏＬ，３５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：δ　９．１５（ｄｄ，１Ｈ），８．６０（ｄｄ，１Ｈ），７．６０（ｍ，４Ｈ），７．４０（ｄ，２Ｈ），６．８０（ｄ，２Ｈ），５．８５（ｓ，２Ｈ），４．８０（ｓ，２Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）。ＭＳ：５０９．２（Ｍ＋１）。

【０８０２】

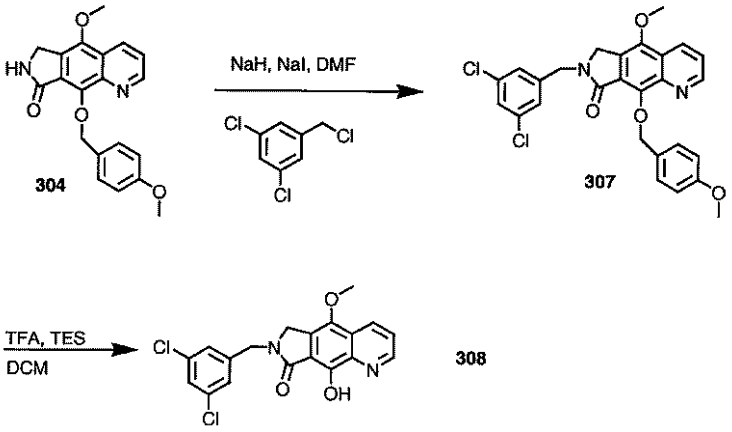
（実施例３０６）

ジクロロメタン（０．２００ｍＬ）に溶解した５－メトキシ－９－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－７－（４－トリフルオロメチル－ベンジル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　３０５（１３ｍｇ，０．０２６ｍｍｏｌ）に、トリエチルシラン（ＴＥＳ，０．０５ｍＬ）およびトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ，０．１００ｍＬ）を添加した。室温にて１５分間撹拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、（１：１）テトラヒドロフラン　対　トルエン混合物と３回共沸した。次いで、得られた残渣を（３：１）ヘキサン　対　エーテル混合物で３回トリチュレートし、９－ヒドロキシ－５－メトキシ－７－（４－トリフルオロメチル－ベンジル）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　３０６（７ｍｇ，０．０１４ｍｍｏＬ，５４％）を得た。

【０８０３】

【化４２６】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 9.0 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). ^{19}F NMR δ -63, -76.2. MS: 389.1 (M+1).



（実施例３０７）

５－メトキシ－９－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン３０４（１７ｍｇ，０．０４９ｍｍｏｌ）をジメチルホルムアミド（０．３ｍＬ）中に溶解し、０℃まで冷却した。水素化ナトリウム（２．５ｍｇ，０．０６４ｍｍｏｌ）を添加した後、反応を０℃にて５分間撹拌した。３，５－ジクロロベンジルクロリド（１１．５ｍｇ，０．０５９ｍｍｏｌ）および触媒量のナトリウムヨージドを次いで添加した。反応混合物を室温まで温め、室温にて３０分間撹拌した。次いで、これを０℃まで冷却し、酢酸（０．０３０ｍＬ）で酸性化し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水で２回、ブラインで１回洗浄し、そして真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（９９／１－酢酸エチル／酢酸）により精製して、７－（３，５－ジクロロ－ベンジル）－５－メトキシ－９－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　３０７（７ｍｇ，４０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０（ｄｄ，１Ｈ），８．４０（ｄｄ，１Ｈ），７．６０（ｄ，２Ｈ），７．５５（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｍ，３Ｈ），６．８０（ｄ，２Ｈ），５．６０（ｓ，２Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ）。ＭＳ：５０９．１（Ｍ＋１）。

【０８０４】

（実施例３０８）

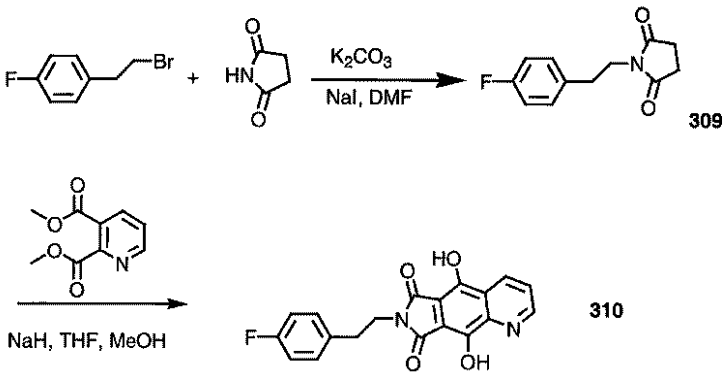
実施例３０６に記載される手順と類似の様式で、７－（３，５－ジクロロ－ベンジル）－５－メトキシ－９－（４－メトキシ－ベンジルオキシ）－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　３０７（１７ｍｇ，０．０４９ｍｍｏｌ）を脱保護して、７－（３，５－ジクロロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－５－メトキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン３０８（１０ｍｇ，０．０２０ｍｍｏＬ，４１％）を得た。

【０８０５】

【化４２７】

^{1}H

NMR (CD_3OD) δ 9.0 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.20 (m, 3H) 4.75 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.0 (s, 3H). ^{19}F δ -76. MS: 390.1 (M+1).



（実施例３０９）

ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中の１－（２－ブロモ－エチル）－４－フルオロ－ベンゼン（５８７ｍｇ，３．７ｍｍｏｌ）およびピロリジン－２，５－ジオン（スクシンイミド，７３３．３ｍｇ，７．４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２．０ｇ，１４．８ｍｍｏｌ）およびナトリウムヨージド（２７７ｍｇ，１．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃まで温め、撹拌しながら一晩６０℃に維持した。反応混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。濃縮物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回、水で２回、ブラインで１回洗浄し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１００％　酢酸エチル）により精製して、固体として１－［２－（４－フルオロ－フェニル）－エチル］－ピロリジン－２，５－ジオン３０９（５７０ｍｇ，２．６ｍｍｏＬ，７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．１４（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｔ，２Ｈ），３．６８（ｔ，２Ｈ），２．８４（ｔ，２Ｈ），２．６３（ｓ，４Ｈ）。

【０８０６】

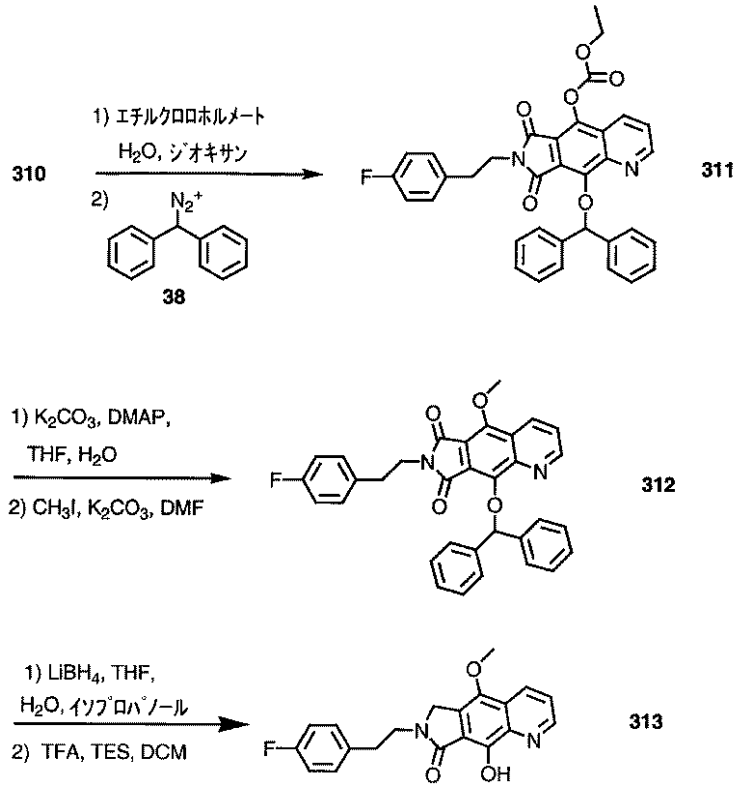
（実施例３１０）

テトラヒドロフラン（１２．０ｍＬ）およびメタノール（１．４ｍＬ）に溶解した１－［２－（４－フルオロ－フェニル）－エチル］－ピロリジン－２，５－ジオン３０９（２７０ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）およびピリジン－２，３－ジカルボン酸ジメチルエステル（２６１．６ｍｇ，１．３４ｍｍｏｌ）に、鉱物油中の水素化ナトリウムの６０％分散液（１０８ｍｇ，２．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃まで温め、撹拌しつつ一晩８０℃に維持した。次いで、反応混合物を氷浴中に入れ、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ　４に滴定した。２００ｍＬのジエチルエーテルを次いで添加し、得られた黄色固体を濾過により回収した。固体をエーテルで２回、水で２回洗浄し、加熱しながら高度な真空下で乾燥させ、７－［２－（４－フルオロ－フェニル）－エチル］－５，９－ジヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン３１０（２５０ｍｇ，０．７１ｍｍｏＬ，５８％）を得た。

【０８０７】

【化４２８】

^{1}H NMR (d-DMSO) δ 10.7 (broad, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.04 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.86 (t, 2H). MS: 353.1 (M+1).



（実施例３１１）

７－［２－（４－フルオロ－フェニル）－エチル］－５，９－ジヒドロキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン３１０（２５０ｍｇ，０．７１ｍｍｏｌ）をジオキサン（３．６ｍＬ）およびH_2O（２．４ｍＬ）中に溶解し、０℃まで冷却した。１．０Ｍ　ＮａＯＨ（１．４２ｍＬ，１．４２ｍｍｏｌ）およびエチルクロロホルメート（８４．６ｍｇ，０．７８ｍｍｏｌ）を添加した後、反応物を０℃にて１時間撹拌した。反応混合物を、酢酸（０．６ｍｌ）を追加してクエンチし、真空下で濃縮した。粗製混合物を酢酸エチルで希釈し、５％クエン酸（水溶液）で１回、水で２回、ブラインで１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣を１，２－ジクロロエタン（４．０ｍＬ）中に溶解し、これに、ジフェニル－メタンジアゾニウム３８（２５２ｍｇ，１．３ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を室温にて一晩撹拌した。ジクロロメタンで希釈した後、反応混合物を、水で１回、ブラインで１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。次いで残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（１／１　－ヘキサン／酢酸エチル）により精製して、炭酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－［２－（４－フルオロ－フェニル）－エチル］－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステルエチルエステル３１１（２５１ｍｇ，０．４２５ｍｍｏＬ，６５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ－ＤＭＳＯ）δ　９．１９（ｄｄ，１Ｈ），８．５２（ｄｄ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｍ，４Ｈ），７．２０（ｍ，８Ｈ），７．０２（ｔ，２Ｈ），４．２４（ｑ，２Ｈ），３．７９（ｔ，２Ｈ），２．９０（ｔ，２Ｈ），１．２５（ｔ，３Ｈ）。ＭＳ：５９９．２（Ｍ＋２３）。

【０８０８】

（実施例３１２）

テトラヒドロフラン（０．５０ｍＬ）および水（０．２５ｍＬ）に溶解した炭酸９－ベンズヒドリルオキシ－７－［２－（４－フルオロ－フェニル）－エチル］－６，８－ジオキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－イルエステルエチ

ルエステル３１１（１４０ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）に、炭酸カリウム（３４５．４ｍｇ，２．５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチル－アミノピリジン（ＤＭＡＰ，２９．３ｍｇ，３．８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチルで希釈した。次いで、５％クエン酸（水溶液）で２回、水で２回、ブラインで１回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣を、ジメチルホルムアミド（３．０ｍｌ）中に溶解した。この溶液に、炭酸カリウム（１７９ｍｇ，１．３ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（３１９ｍｇ，２．６ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。次いで、これを、５％クエン酸で２回、水で２回、ブラインで１回洗浄し、真空下で濃縮し、９－ベンズヒドリルオキシ－７－［２－（４－フルオロ－フェニル）－エチル］－５－メトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン３１２（１３０ｍｇ，０．２４ｍｍｏＬ，１００％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．１６（ｄｄ，１Ｈ），８．５８（ｄｄ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｍ，４Ｈ），７．２０（ｍ，８Ｈ），７．０（ｔ，２Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｔ，２Ｈ），２．９１（ｔ，２Ｈ）。ＭＳ：５５５．２（Ｍ＋２３）。

【０８０９】

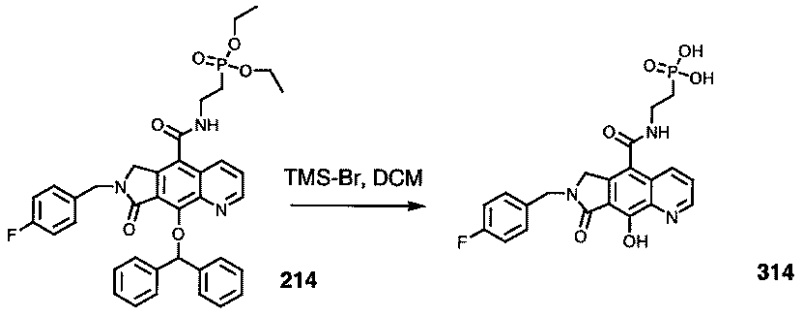
（実施例３１３）

９－ベンズヒドリルオキシ－７－（２，４－ジメトキシ－ベンジル）－５－メトキシ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－６，８－ジオン３１２（１３０ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１．６ｍＬ）、水（０．６４ｍＬ）およびイソプロパノール（０．３２ｍＬ）中に溶解し、０℃まで冷却した。ホウ化水素リチウム（２６．６ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）を次いで添加し、反応混合物を氷浴から取り出し、室温にて２時間撹拌した。酢酸（０．１２ｍｌ）でクエンチした後、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。次いで、水で２回、ブラインで１回洗浄して、真空下で濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン（１．２ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．６ｍＬ）およびトリフルオロ酢酸（３．６ｍＬ）中に溶解した。次いで、反応混合物を室温にて１時間撹拌した。次いで、混合物を真空下で濃縮して、（１：１）トルエン／テトラヒドロフラン溶液と３回共沸した。得られた残渣を、（３：１）ヘキサン／エーテル混合物で３回トリチュレートし、フィルター漏斗および反応フラスコに残っている固体をメタノール中に溶解し、合わせ、真空下で濃縮して、７－［２－（４－フルオロ－フェニル）－エチル］－９－ヒドロキシ－５－メトキシ－６，７－ジヒドロ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－８－オン　３１３（４０ｍｇ，０．０８６ｍｍｏＬ，３６％）を得た。

【０８１０】

【化４２９】

^{1}H NMR (d-DMSO) δ 8.85 (dd, 1H), 8.648 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7,28 (t, 2H), 7.06 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 2.95 (t, 2H). ^{19}F NMR δ 60.0, -75.6. MS: 353.1 (M+1).



214　　314

（実施例３１４）

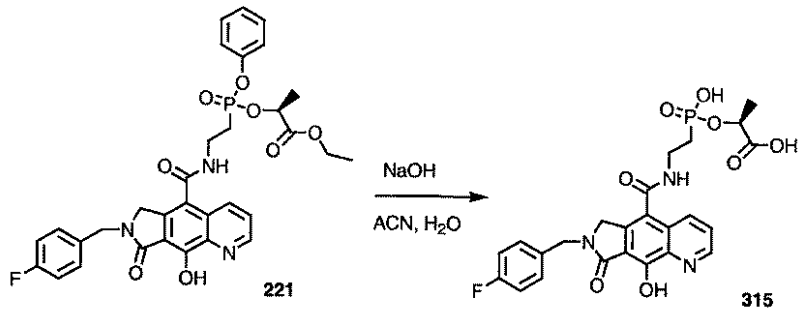
ジクロロメタン（０．３０ｍＬ）に溶解した（２－｛［９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４

－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－アミノ｝－エチル）－ホスホン酸ジエチルエステル２１４（１６ｍｇ，０．０２３ｍｍｏｌ）にトリメチルシリルブロミド（ＴＭＳ－Ｂｒ，３９ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で４時間撹拌した後、さらにトリメチルシリルブロミド（２４ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をさらに２時間撹拌した。反応混合物を０℃異まで冷却し、メタノール（１．０ｍＬ）でクエンチし、真空下で濃縮した。これを次いで、（３／１－ヘキサン／エーテル）で３回トリチュレートし、フラスコおよびフィルターに残った残渣をメタノール中に溶解し、合わせ、真空下で濃縮した。残渣をジメチルスルホキシド（０．４０ｍＬ）中に溶解し、ガラスプラグを通して濾過し、逆相分取ＨＰＬＣによって精製して、（２－｛［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－アミノ｝－エチル）－ホスホン酸３１４（７ｍｇ，０．０１２ｍｍｏＬ，５２％）を得た。

【０８１１】

【化４３０】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.96 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.10 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 2.16 (m, 2H). ^{31}P δ 25.0. ^{19}F δ -78.0, -116.0. MS: 460.1 (M+1).



221 315

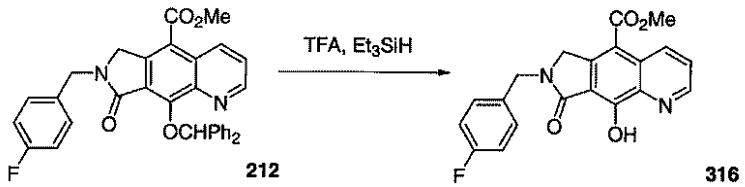
（実施例３１５）

アセトニトリル（０．１０ｍＬ）および水（０．０５ｍＬ）に溶解した２－［（２－｛［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－アミノ｝－エチル）－フェノキシ－ホスフィノイルオキシ］－プロピオン酸エチルエステル２２１（１５ｍｇ，０．０２４ｍｍｏｌ）に、１．０Ｍ　ＮａＯＨ（０．０７２ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温にて３時間撹拌し、０℃まで冷却し、１．０Ｍ　ＨＣｌ（０．１ｍＬ）でクエンチした。混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を、ジメチルスルホキシドに溶解し、ガラスプラグを通して濾過し、逆相分取ＨＰＬＣにより精製して２－［（２－｛［７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボニル］－アミノ｝－エチル）－ヒドロキシ－ホスフィノイルオキシ］－プロピオン酸３１５（９ｍｇ，０．０１４ｍｍｏＬ，６０％）を生じた。

【０８１２】

【化４３１】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 9.0 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.80 (m,1H), 7.42 (M, 2H), 7.10 (t, 2H), 4.80 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). ^{31}P δ 27.8. ^{19}F δ -78.0, -118.0. MS: 532.1 (M+1).



212 316

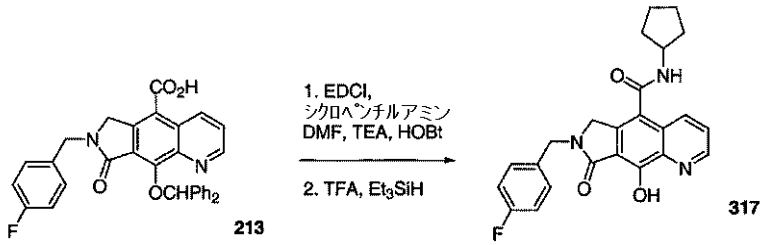
（実施例３１６）

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸メチルエステル２１２（３ｍｇ，００５６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．１ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．２ｍＬ）を添加した。撹拌を室温にて１時間継続し、揮発性物質を真空下でエバポレートした。残渣をEt_2O／ヘキサンでトリチュレートして、黄色固体として７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸メチルエステル３１６（２．０ｍｇ，１００％）を得た：

【０８１３】

【化４３２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.5 (d, 1H), 9.0 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.0 (s, 3H); MS: 365 (M-1).



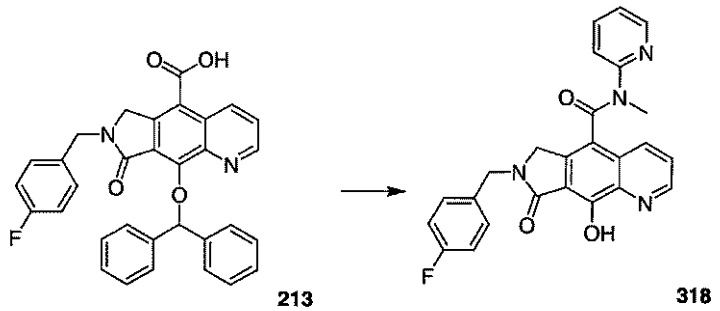
（実施例３１７）

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸２１３（６ｍｇ，０．０１１６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温にて、トリエチルアミン（ＴＥＡ，５μＬ，０．０３４ｍｍｏｌ）、シクロヘキシルアミン（２．３　μＬ，０．０２２ｍｍｏｌ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣＩ，４．４ｍｇ，０．０２２ｍｍｏｌ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ，２．３ｍｇ，０．０１７４ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を窒素雰囲気下、５時間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液、飽和ＮａＨCO_3水溶液およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーに供して、脱保護された最終生成物を得、これを、室温にて１時間、ＴＦＡ（０．１ｍＬ）を含むジクロロメタン（１ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．２ｍＬ）中で処理した。揮発性物質を真空下でエバポレートし、残渣をEt_2O／ヘキサン中でトリチュレートして、黄色固体として７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸シクロペンチルアミド　３１７（２．６ｍｇ，５４％）を得た。

【０８１４】

【化４３３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.34 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.48 (m, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 6H); MS: 418 (M-1).



213 318

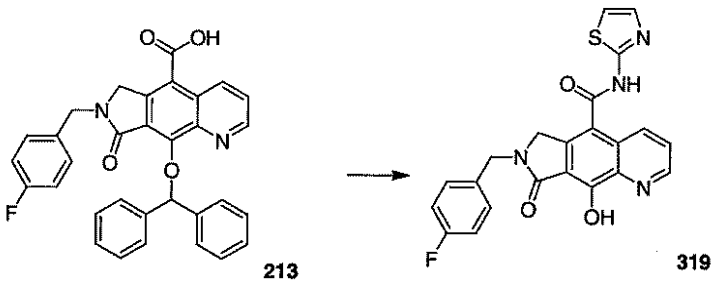
（実施例３１８）

９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸２１３（０．０２ｇ，０．０３８６ｍｍｏｌ）を０．３ｍＬのジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、２－メチルアミノピリジン（０．００７９ｍＬ，０．０７７２ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．０２７ｍＬ，０．１５４４ｍｍｏｌ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（０．０３ｇ，０．０７７２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１５時間後、出発物質が消費された。逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡ，H_2O／ＡＣＮ）によって精製して、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸メチル－ピリジン－２－イル－アミド３１８（０．００１７ｇ，０．００３ｍｍｏＬ，８％）を得た。

【０８１５】

【化４３４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.02 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.08 (dd, 2H), 4.94 (dd, J=15Hz, 11Hz, 2H), 4.49 (d, J=17Hz, 1H), 4.19 (d, J=17Hz, 1H), 3.61 (s, 3H.) MS: 443 (M+1).



213 319

（実施例３１９）

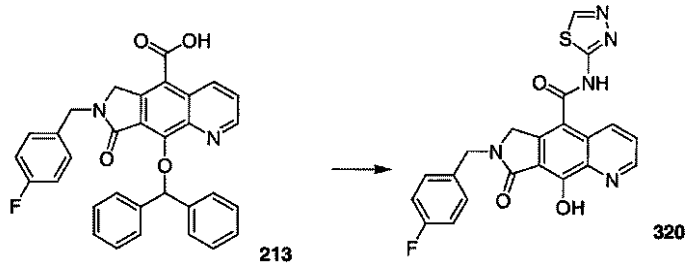
９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸２１３（０．０２ｇ，０．０３８６ｍｍｏｌ）を０．３ｍＬのジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、２－アミノチアゾール（０．００７７ｍＬ，０．０７７２ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．０２７ｍＬ，０．１５４４ｍｍｏｌ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（０．０３ｇ，０．０７７２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１５時間後、出発物質が消費された。逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡ，H_2O／ＡＣＮ）により精製して、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸チアゾール－２－イルアミド

３１９（０．０１ｇ，０．０２３ｍｍｏＬ，６０％）を得た。

【０８１６】

【化４３５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.02 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.67 (s, 2H.) MS: 435 (M+1).



213 320

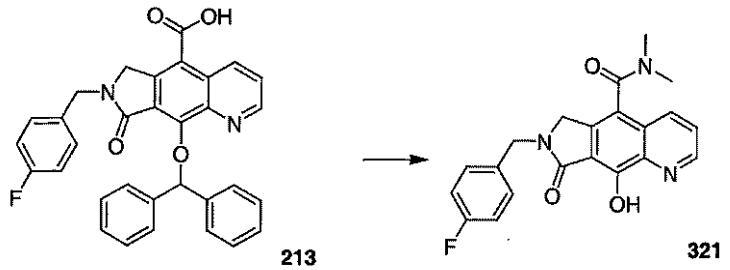
（実施例３２０）

９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸２１３（０．０２ｇ，０．０３８６ｍｍｏｌ）を０．３ｍＬのジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、２－アミノ－１，３，４－チアジアゾール（０．００７８ｍＬ，０．０７７２ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．０２７ｍＬ，０．１５４４ｍｍｏｌ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（０．０３ｇ，０．０７７２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１５時間後、出発物質が消費された。逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡ，H_2O／ＡＣＮ）により精製して、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸［１，３，４］チアゾール－２－イルアミド　３２０（０．００６６ｇ，０．０１５ｍｍｏＬ，４０％）を得た。

【０８１７】

【化４３６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.02 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.05 (dd, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.64 (s, 2H.) MS: 436 (M+1).



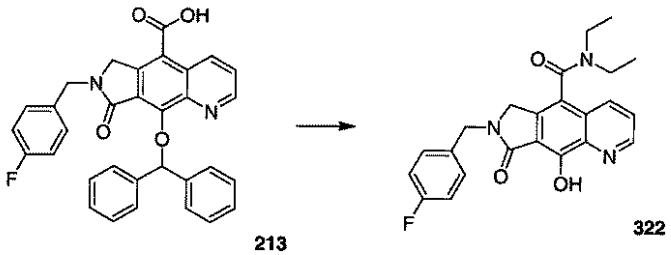
213 321

（実施例３２１）

９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸２１３（０．０２ｇ，０．０３８６ｍｍｏｌ）を０．３ｍＬのジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、ジメチルアミン（ＴＦＨ中２Ｍ）（０．０３８６ｍＬ，０．０７７２ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．０２７ｍＬ，０．１５４４ｍｍｏｌ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（０．０３ｇ，０．０７７２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１５時間後、出発物質が消費された。逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡ，H_2O／ＡＣＮ）により精製して、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸ジメチルアミド３２

１（０．０１４ｇ，０．０３７ｍｍｏＬ，９７％）を得た。
【０８１８】
【化４３７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.07 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.65 (dd, 3H), 7.03(dd, 2H), 4.79 (dd, 2H), 4.53 (d, J=17Hz, 1H), 4.25 (d, J=17Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H.) MS: 380 (M+1).



213 322

（実施例３２２）
９－ベンズヒドリルオキシ－７－（４－フルオロ－ベンジル）－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸２１３（０．０２ｇ，０．０３８６ｍｍｏｌ）を０．３ｍＬのジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、ジエチルアミン（０．００５６ｍＬ，０．０７７２ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．０２７ｍＬ，０．１５４４ｍｍｏｌ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（０．０３ｇ，０．０７７２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１５時間後、出発物質が消費された。逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡ，H_2O／ＡＣＮ）により精製して、７－（４－フルオロ－ベンジル）－９－ヒドロキシ－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｇ］キノリン－５－カルボン酸ジエチルアミド３２２（０．０１３４ｇ，０．０３３ｍｍｏＬ，８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　９．０７（ｄｄ，１Ｈ），８．１８（ｄ，１Ｈ），７．６５（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｄｄ，２Ｈ），４．７２（ｄｄ，２Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝１７Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝１７Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｑ，２Ｈ），３．１１（ｑ，２Ｈ），１．３５（ｔ，３Ｈ），０．９６５（ｔ，３Ｈ）ＭＳ：４０８（Ｍ＋１）。
【０８１９】
（実施例３２３）
（ＨＩＶインテグラーゼアッセイ（IC_{50}の決定））
IC_{50}は、組換えインテグラーゼの鎖転移活性を５０％減少する阻害濃度である。
【０８２０】
ＨＩＶインテグラーゼアッセイは、Ｒｅａｃｔｉ－Ｂｉｎｄ　Ｈｉｇｈ　Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｃａｐａｃｉｔｙ　Ｓｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎコーティングプレート（Ｐｉｅｒｃｅ　＃　１５５０２）中、Ｈａｚｕｄａら、Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．（１９９４）２２：１１２１－２２の方法に従って、１００μｌの反応で行った。プレートのウェルをＰＢＳで一度洗浄した。各ウェルを次いで、室温にて１時間、Ｈａｚｕｄａらの１００単位の０．１４μＭ　二重鎖ドナーＤＮＡでコーティングした。
【０８２１】
コーティング後、プレートをＰＢＳで２回洗浄した。ドナーＤＮＡの３’プロセシングを、８０μＬのインテグラーゼ／緩衝液混合物（２５ｍｍ　ＨＥＰＥＳ，ｐＨ　７．３，１２．５ｍｍ　ＤＴＴ，９３．７５ｍｍ　ＮａＣｌ，１２．５ｍｍ　$MgCl_2$，１．２５％　グリセロール，０．３１２５μＭ　インテグラーゼ）を各ウェルに添加することによって開始した。３’プロセシングを、３７℃にて３０分間進め、その後、１０μＬの試験化合物および１０μＬの２．５μＭ　ジゴキシゲニン（ＤＩＧ）標識化二重鎖標的ＤＮＡを、Ｈａｚｕｄａらの方法に従って各ウェルに添加し、３７℃にて３０分間鎖転移を進めた。次いで、プレートを２×ＳＳＣで５分間、３回洗浄し、ＰＢＳで１回リンスした。

挿入された生成物の検出のために、１００μＬの１／２０００希釈ＨＲＰ結合体化抗ＤＩＧ抗体（Ｐｉｅｒｃｅ　＃３１４６８）を各ウェルに添加し、１時間インキュベートした。次いで、プレートを３回（各々５分間）、ＰＢＳ中０．０５％　Ｔｗｅｅｎ－２０で洗浄した。シグナルの発色および増幅のために、１００μｌのＳｕｐｅｒＳｉｇｎａｌ　ＥＬＩＳＡ　Ｆｅｍｔｏ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ（Ｐｉｅｒｃｅ　＃３７０７５）を各ウェルに添加した。化学発光（相対光単位）を直ちにＳＰＥＣＴＲＡｍａｘ　ＧＥＭＩＮＩ　Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ　Ｓｐｅｃｔｒｏｐｈｏｔｏｍｅｔｅｒで４２５ｎｍにて読み取り、ウェルあたり５秒間のエンドポイントを用いた。IC_{50}の決定のために、１／２．２の一連の希釈の８つの濃度の試験化合物を用いた。本発明の特定の化合物（表１～５のものを含む）は、約１０μＭ未満の鎖転移IC_{50}を有した。

【０８２２】

（実施例３２４）

（抗ＨＩＶアッセイ（EC_{50}の決定））

EC_{50}（一般的には、ED_{50}またはIC_{50}とも呼ばれる）は、５０％のウイルス産生、５０％のウイルス感染性、または５０％のウイルス誘導性の細胞破壊性効果を阻害する有効濃度である。

【０８２３】

抗ＨＩＶアッセイを、９６－ウェルＣｌｅａｒ　Ｂｏｔｔｏｍ　Ｂｌａｃｋ　Ａｓｓａｙ　Ｐｌａｔｅ（Ｃｏｓｔａｒ　＃　３６０３）中、１００μＬの培養培地にて、シグナルの検出のためにＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ™　Ｒｅａｇｅｎｔ（Ｐｒｏｍｅｇａ　＃　Ｇ７５７０）を用いて行った。ＭＴ－２細胞（１．５４×10^4個の細胞）を、約０．０２５ｍ．ｏ．ｉ．の野生型のウイルスで感染させ、１０％　ＦＢＳ、２％　グルタミン、１％　ＨＥＰＥＳおよび１％ペニシリン／ストレプトマイシンを含有する１００μｌ中種々の薬物濃度（５倍の連続希釈）の存在下で５日間増殖させた。インキュベーション期間の終わりに、１００μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ™　ＲｅａｇｅｎｔをＡｓｓａｙ　Ｐｌａｔｅの各ウェルに添加し、１０分インキュベートした後に、化学発光（相対光単位）をＷａｌｌａｃ　Ｖｉｃｔｏｒ^2　１４２０　ＭｕｌｔｉＬａｂｅｌ　Ｃｏｕｎｔｅｒで測定した。本発明の特定の化合物（表１～５のものを含む）は、約１０μＭ未満の抗ＨＩＶ　ＭＴ２　EC_{50}を有した。

【０８２４】

（実施例３２５）

（細胞毒性アッセイ（CC_{50}の決定））

化合物の細胞毒性の決定について、プレートおよび試薬は、抗ＨＩＶアッセイのものと同じである。未感染のＭＴ－２細胞（１．５４×10^4個の細胞）を、種々の薬物濃度（３倍の段階希釈）の存在下、１０％　ＦＢＳ、２％　グルタミン、１％　ＨＥＰＥＳおよび１％ペニシリン／ストレプトマイシンを含有する１００μＬのＲＰＭＩ培地中で５日間増殖させた。インキュベーション期間の終わりに、１００μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ™　Ｒｅａｇｅｎｔをアッセイプレートの各ウェルに添加し、１０分間インキュベートした後、化学発光（相対光単位）をＷａｌｌａｃ　Ｖｉｃｔｏｒ^2　１４２０　ＭｕｌｔｉＬａｂｅｌ　Ｃｏｕｎｔｅｒで測定した。本発明の特定の化合物（表１～５のものを含む）は、約１０μＭ未満の細胞毒性ＭＴ２　CC_{50}を有した。

【０８２５】

上記の明細書は、本発明の原理を教示し、実施例は、例示の目的のために提供され、本発明の作製方法および使用方法を完全に開示する。本発明は、本明細書中に記載される特定の実施形態には限定されないが、添付の特許請求の範囲およびその等価物の範囲内の全ての改変を包含する。当業者は、本発明の範囲から逸脱することなく、種々の変更および改変がなされ得ることを、慣用的な実験を通して理解する。

【０８２６】

本明細書中に援用された特許および特許出願を含むがこれらに限定されない、全ての刊行物は、各々個々の刊行物が、詳細かつ完全に示されている程度に、本明細書中に参考と

して援用される。