

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-514099

(P2006-514099A)

(43) 公表日 平成18年4月27日(2006.4.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 2	4 C O 5 O
C07D 471/14 (2006.01)	C O 7 D 471/14 1 O 2	4 C O 6 5
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 O	4 C O 8 6
A61K 31/4745 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 3 9	4 H O 5 O
A61K 31/675 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 3 8	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 334 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2005-501423 (P2005-501423)	(71) 出願人	500029420
(86) (22) 出願日	平成15年10月16日 (2003.10.16)		ギリアード サイエンシズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月10日 (2005.6.10)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/032666	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02004/035576		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成16年4月29日 (2004.4.29)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	60/418, 963		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成14年10月16日 (2002.10.16)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	60/478, 783		
(32) 優先日	平成15年6月16日 (2003.6.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

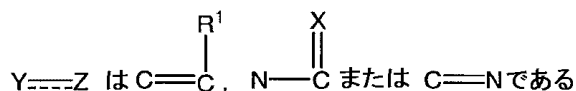
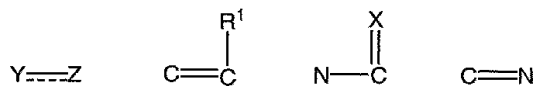
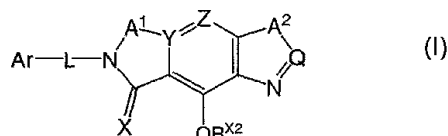
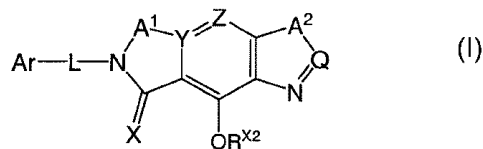
最終頁に続く

(54) 【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

(57) 【要約】

以下の構造に従う三環系化合物、その保護中間体およびH I Vインテグラーゼの阻害方法が開示される。

【化1 A】



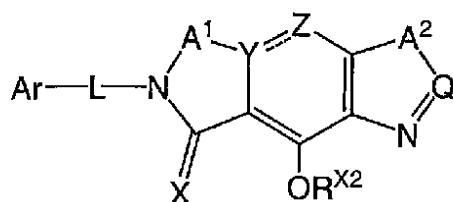
A¹ および A² は、5、6 または 7 員環を形成する部分である。L は結合または A r の環原子を N に結合するリンカーである。X は O、S または置換窒素である。A r は、アリールまたはヘテロアリールである。Q は N、⁺NR または CR⁴ である。アリール炭素は、独立して、水素以外の置換基で置換され得る。この化合物は、任意

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造：

【化 1】



10

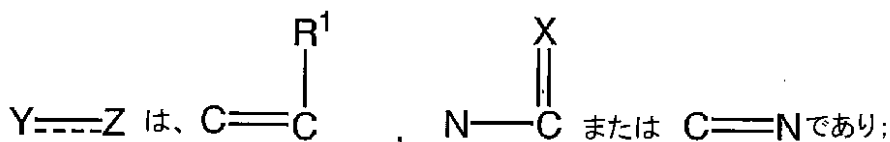
を有する化合物およびその塩、溶媒和物、分割された鏡像異性体および精製ジアステレオマーであって、ここで：

A^1 および A^2 が独立して 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 $N=C(R^3)-NR$ からなる群より選択され；

20

Q が、N、 ^+NR または CR^4 であり；

【化 2】



L が結合、O、S、S-S、S(=O)、S(=O)₂、S(=O)₂NR、NR、N-OR、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ 置換アルキレン、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレン、 $C_2 \sim C_{12}$ 置換アルケニレン、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニレン、 $C_2 \sim C_{12}$ 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；

30

X が O、S、NH、NR、N-OR、N-NR₂、N-CR₂OR および N-CR₂NR₂ から選択され；

Ar が $C_3 \sim C_{12}$ 炭素環、 $C_3 \sim C_{12}$ 置換炭素環、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリール および $C_2 \sim C_{20}$ 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、-NH₂、-NH₃⁺、-NHR、-NR₂、-NR₃⁺、 $C_1 \sim C_8$ 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、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホネート、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、4-ジアルキルアミノピリジニウム、 $C_1 \sim C_8$ アルキルヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルチオール、-SO₂R、-SO₂Ar、-SOAr、-SAr、-SO₂NR₂、-SOR、-CO₂R、-C(=O)NR₂、5～7 員環ラクタム、5～7 員環ラクトン、-CN、-N₃、-NO₂、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ トリフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ 置換アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ 炭素環式、 $C_3 \sim C_{12}$ 置換炭素環、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリール および $C_2 \sim C_{20}$ 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；

40

50

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 がスピロ環を形成し得；
そして

R が独立してH、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ 置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリールおよび $C_2 \sim C_{20}$ 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；

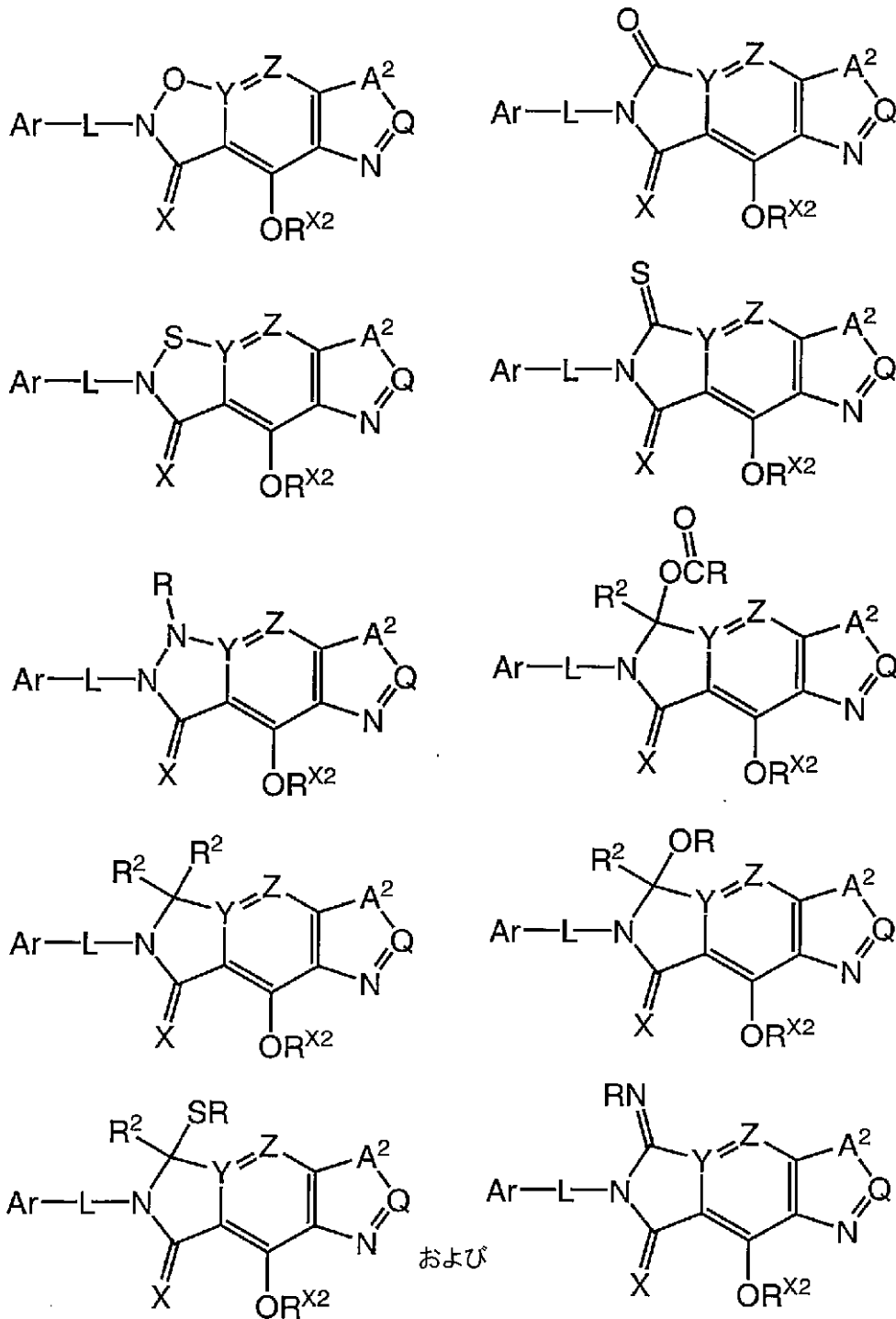
R^{X^2} が独立してH、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ 置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリールおよび $C_2 \sim C_{20}$ 置換ヘテロアリール、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、プロドラッグ、薬学的に受容可能なプロドラッグ、プロドラッグ部分、保護基およびホスホネートプロドラッグ部分から選択され；

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、化合物。

【請求項2】

以下の構造：

【化 3】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

以下の構造：

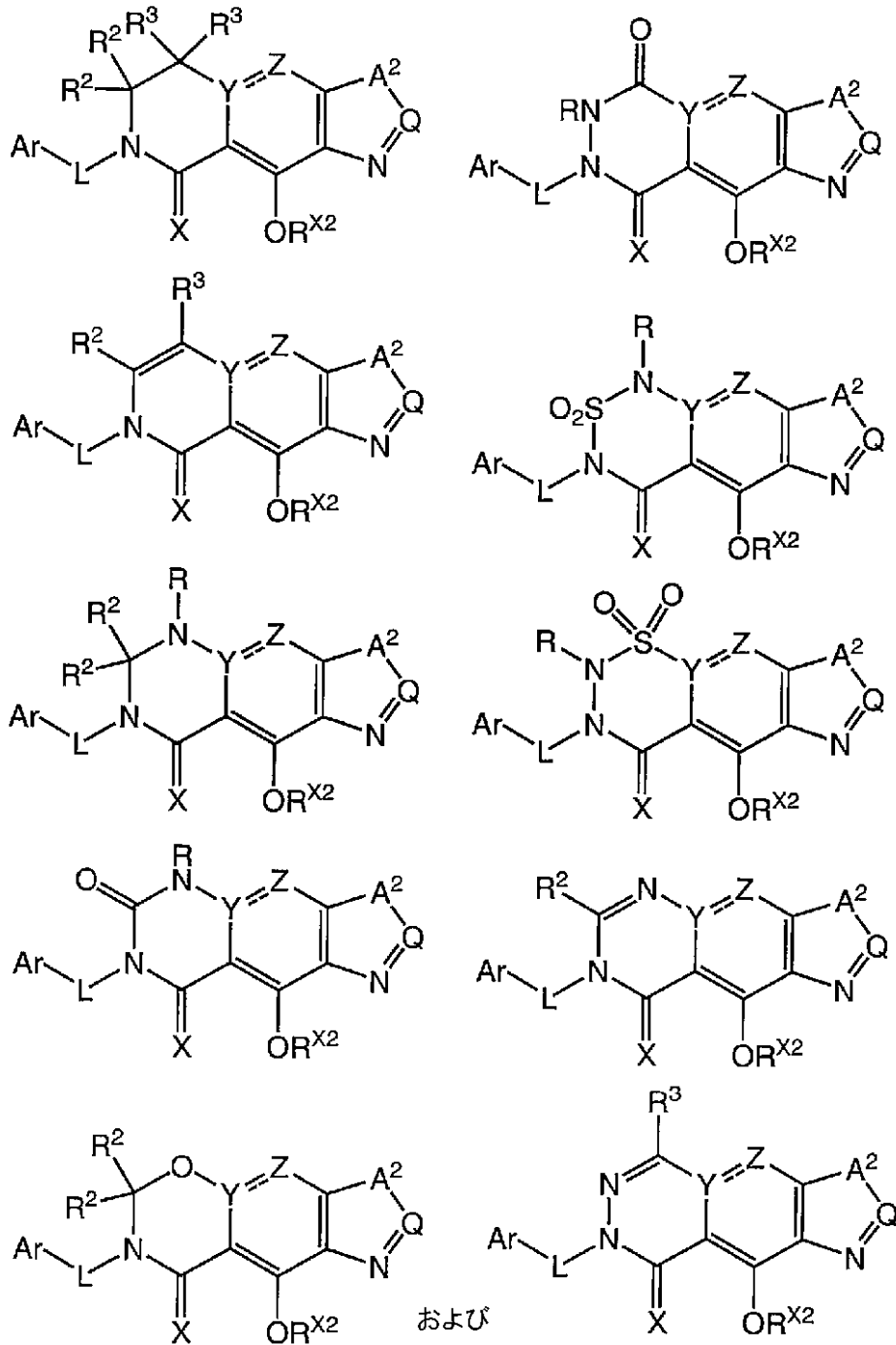
10

20

30

40

【化 4】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

以下の構造：

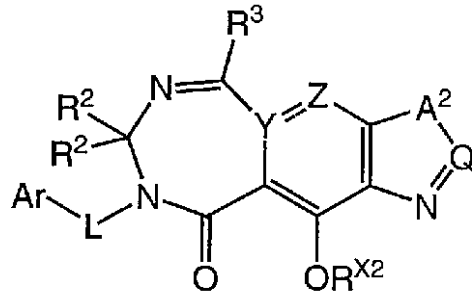
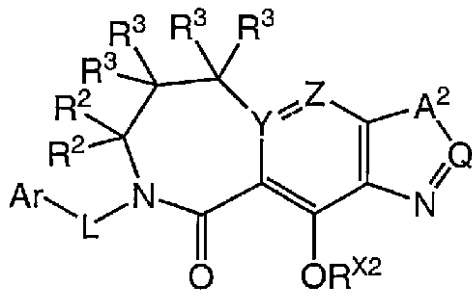
10

20

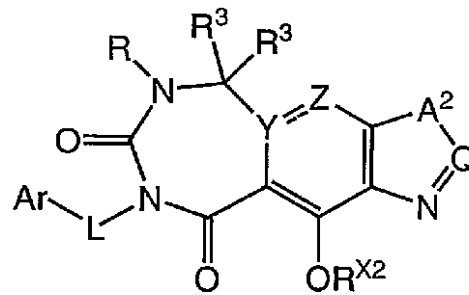
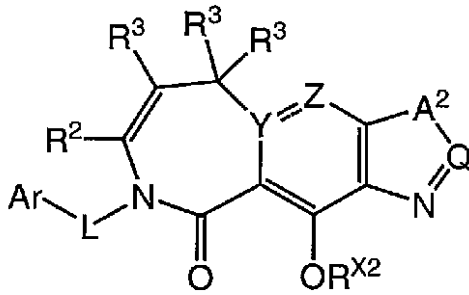
30

40

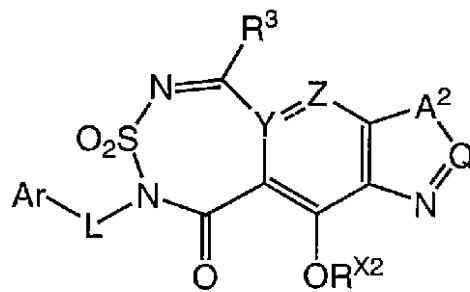
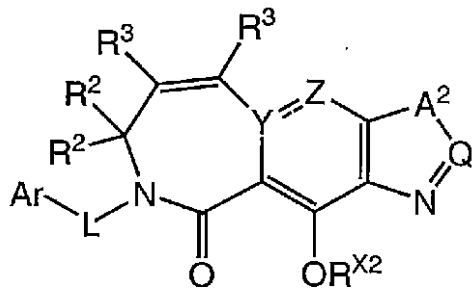
【化 5】



10

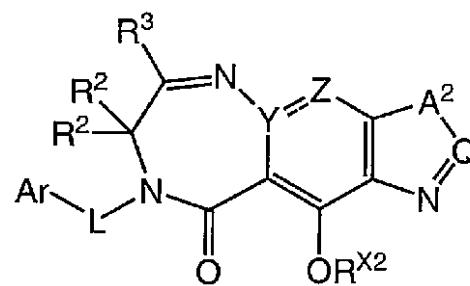


20



30

および



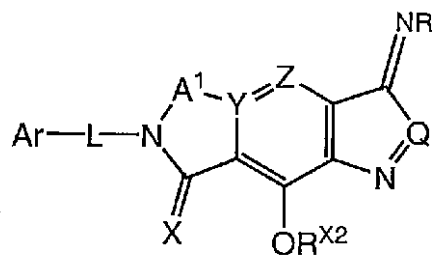
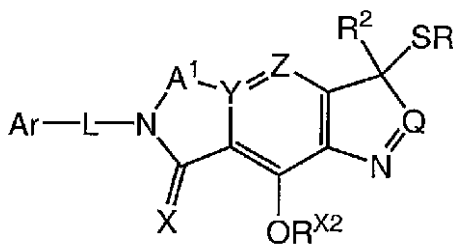
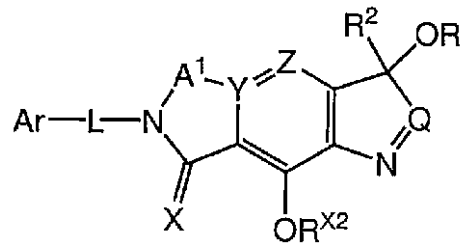
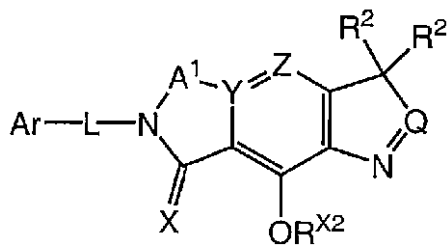
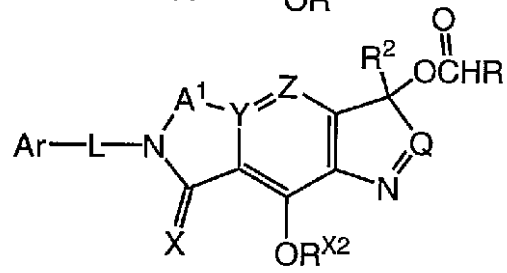
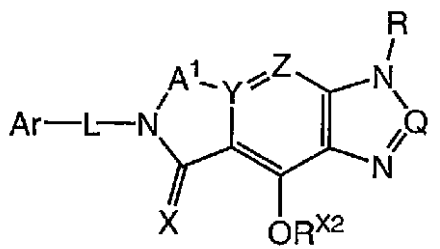
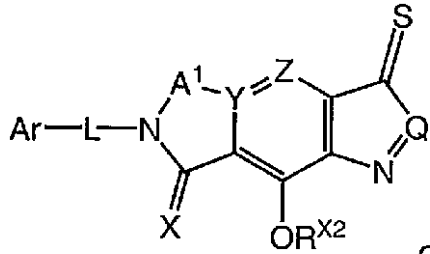
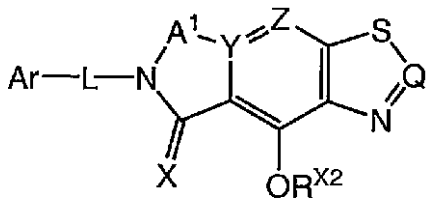
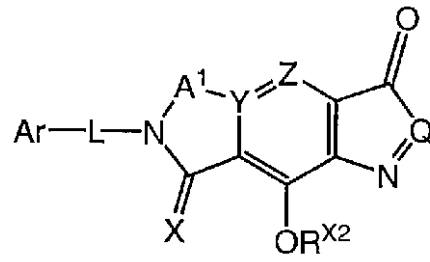
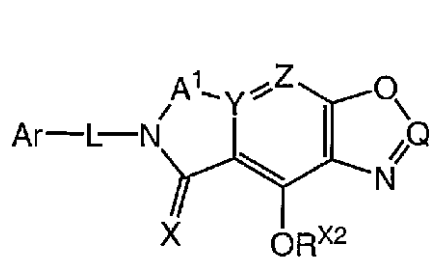
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

以下の構造：

40

【化 6】



および

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

以下の構造：

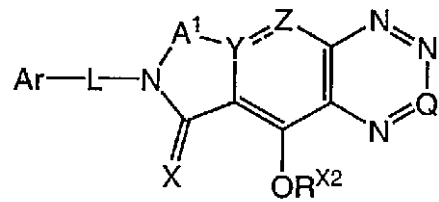
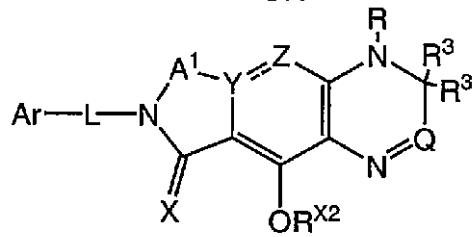
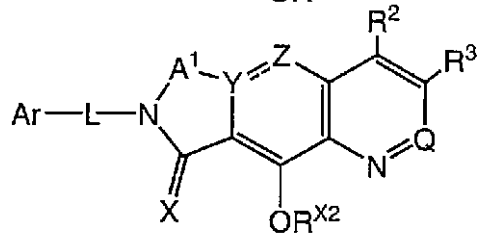
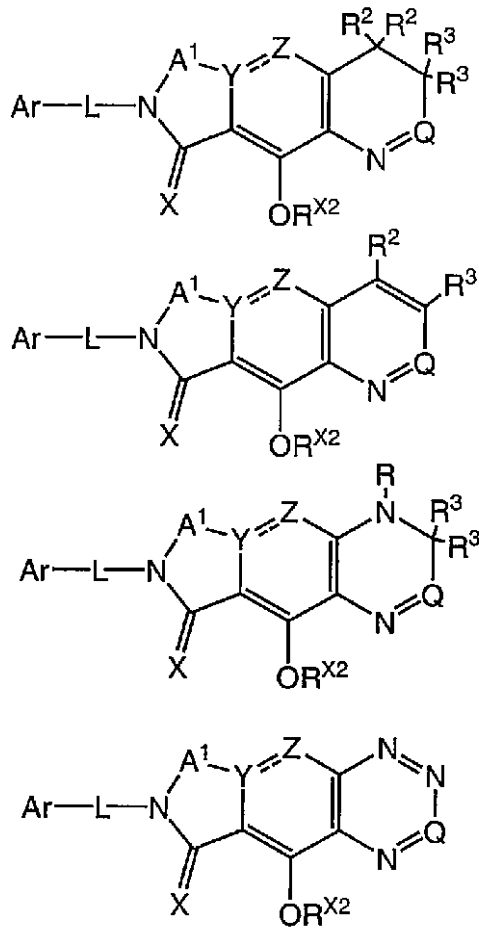
10

20

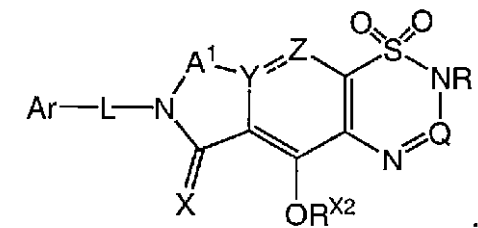
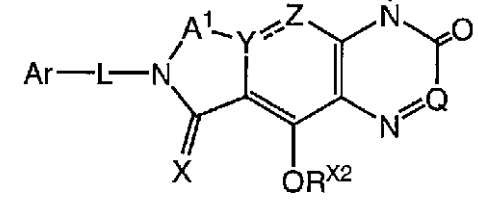
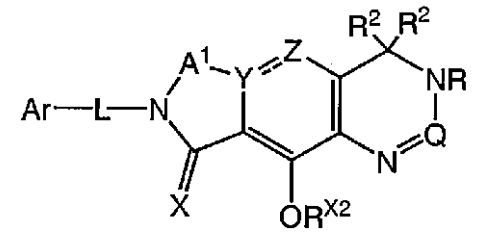
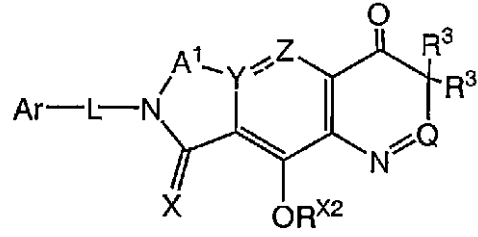
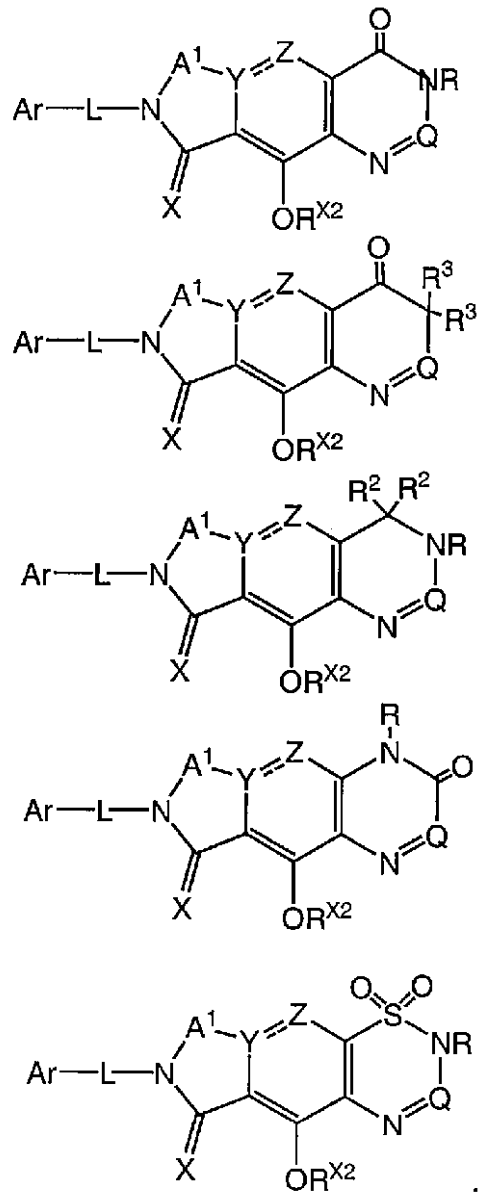
30

40

【化 7】



および

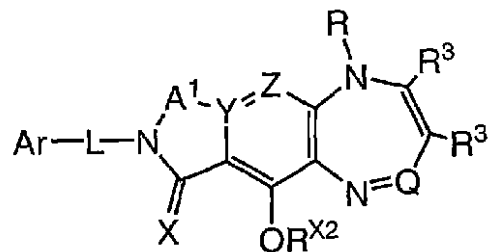
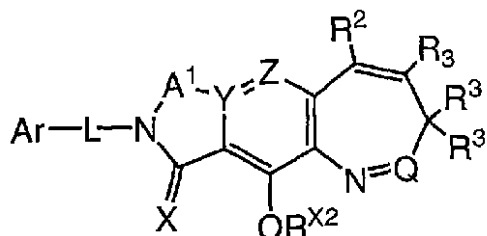
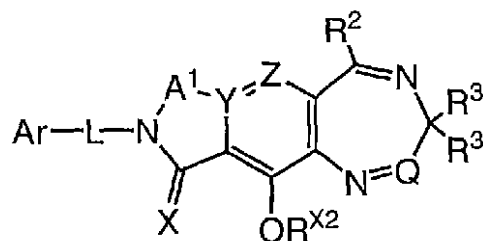
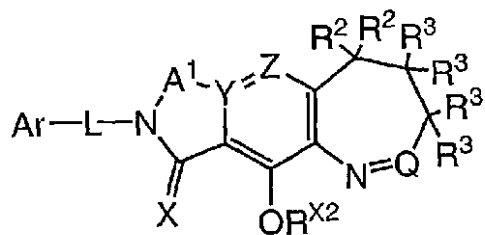


から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

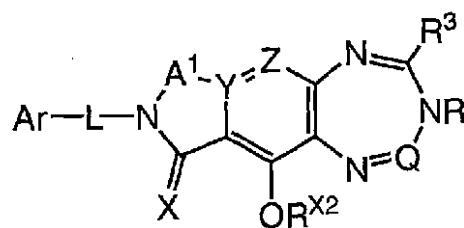
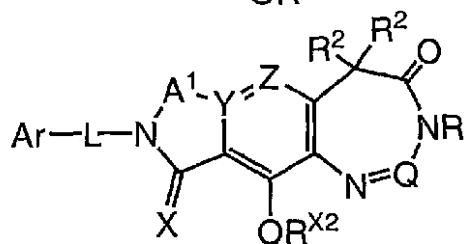
【請求項 7】

以下の構造：

【化 8】

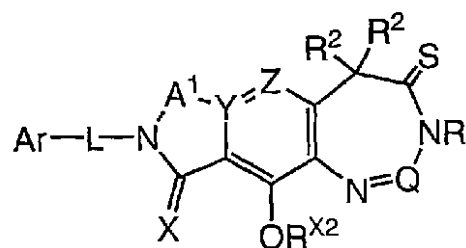


10



20

および



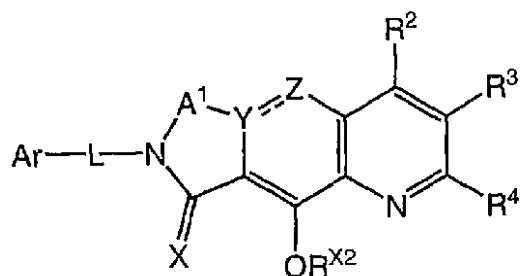
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 8】

以下の構造：

【化 9】



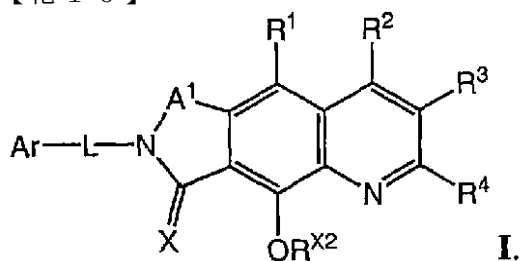
40

を有する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 I：

【化 1 0】

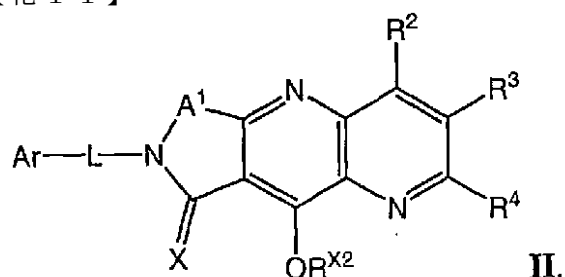


を有する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 1 0】

式 I I :

【化 1 1】

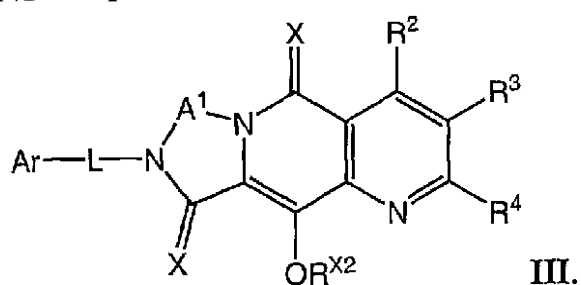


を有する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

式 I I I :

【化 1 2】

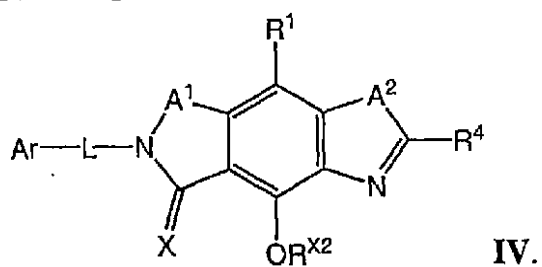


を有する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

式 I V :

【化 1 3】



を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

少なくとも 1 つのホスホネート基を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

置換アルキル、置換アルキレン、置換アルケニレン、置換アルキニレン、置換炭素環、置換アリールおよび置換ヘテロアリールが独立して、F、Cl、Br、I、OH、 -NH_2

10

20

30

40

50

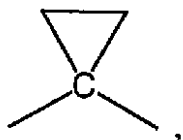
、 $-\text{NH}_3^+$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{NR}_3^+$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、5～7員環スルタム、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルスルホネート、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルアミノ、4-ジアルキルアミノピリジニウム、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルチオール、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Ar}$ 、 $-\text{SOAr}$ 、 $-\text{SAr}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、5～7員環ラクタム、5～7員環ラクトン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ トリフルオロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 炭素環式、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリール、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ 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る1つ以上の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項15】

A^1 が、 CH_2 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、

【化14】



$\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2$ または $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項16】

XがOであり；Lが CH_2 であり；そしてArが置換フェニルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項17】

Arが4-フルオロフェニルである、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

XがOであり；そして R^2 、 R^3 および R^4 が各々Hである、請求項9に記載の化合物。

【請求項19】

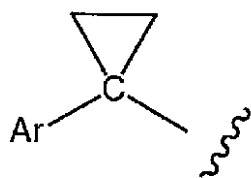
XがOであり； A^1 が CH_2 であり；そして R^2 、 R^3 および R^4 が各々Hである、請求項9に記載の化合物。

30

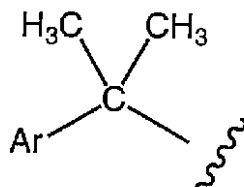
【請求項20】

Ar-Lが、以下の構造：

【化15】



および



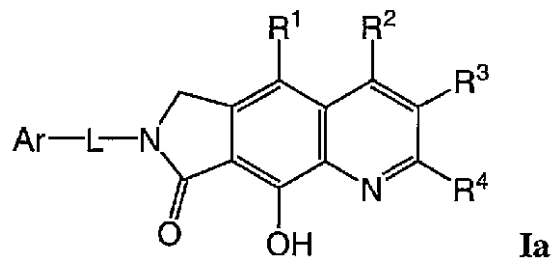
から選択される、請求項1に記載の化合物。

40

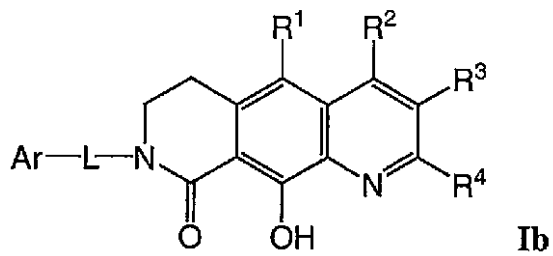
【請求項21】

式Ia、IbまたはIc：

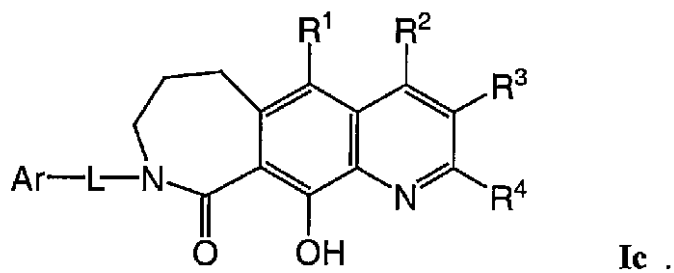
【化 1 6】



10



20

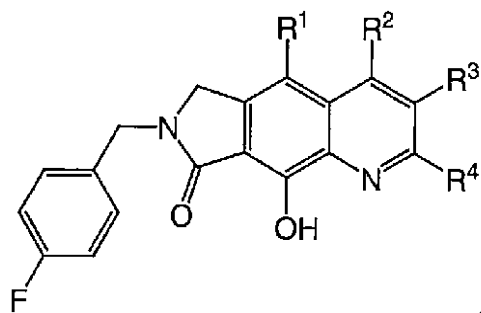


を含む、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

以下の構造：

【化 1 7】



30

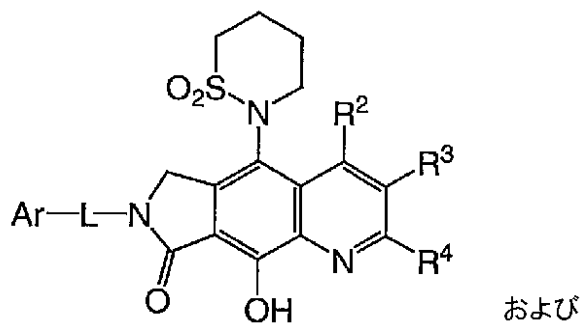
を有する、請求項 9 に記載の化合物。

40

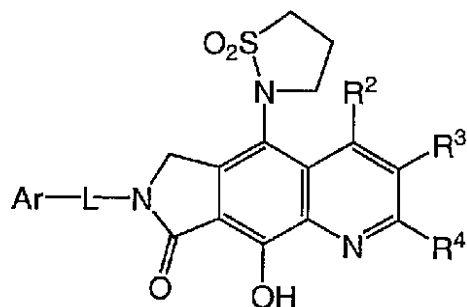
【請求項 2 3】

以下の構造：

【化 1 8】



10



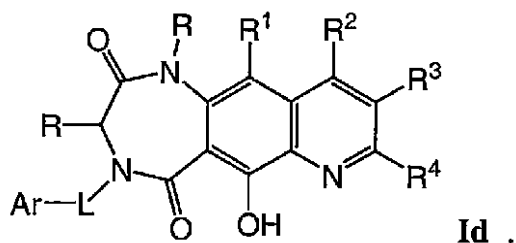
から選択される、請求項 2 2 に記載の化合物。

20

【請求項 2 4】

式 I d :

【化 1 9】



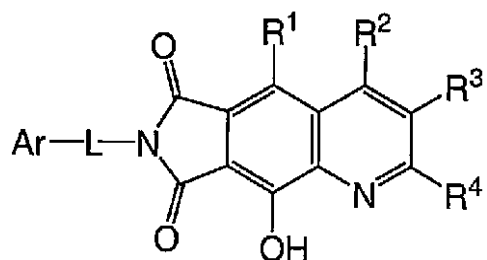
30

を有する、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

以下の構造：

【化 2 0】



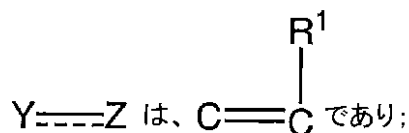
40

を有するが、但し、 R^1 が OH であり、 R^2 、 R^3 および R^4 が H である場合、L は結合ではない、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、

【化 2 1】



そして、

R^1 が、 CR_3 、 $C(=O)NR_2$ 、 $OC(=O)OR$ 、 $OC(=O)NR_2$ 、 $OC(=O)R$ 、 OSO_2NR_2 （スルファメート）、 NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 SR 、 $S(O)R$ 、 SO_2R または SO_2NR_2 （スルホンアミド）である、化合物。 10

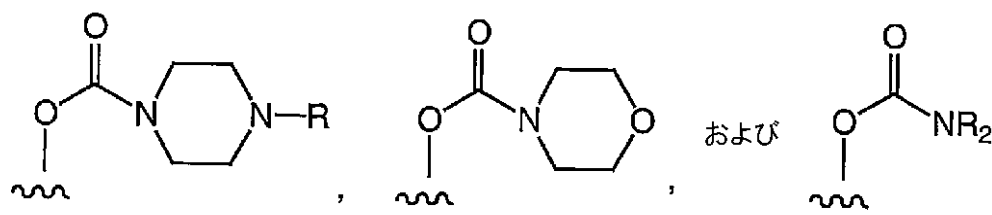
【請求項 2 7】

少なくとも 1 つの R がプロドラッグ部分を含む、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも 1 つが、以下の構造：

【化 2 2】



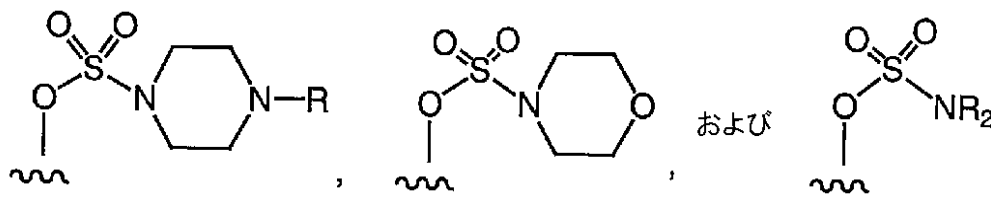
20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも 1 つが、以下の構造：

【化 2 3】



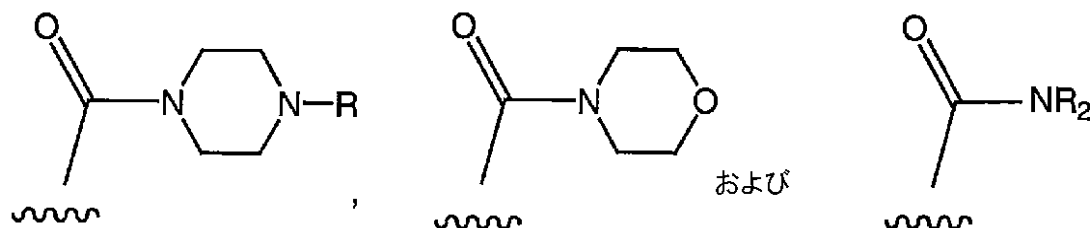
30

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも 1 つが、以下の構造：

【化 2 4】



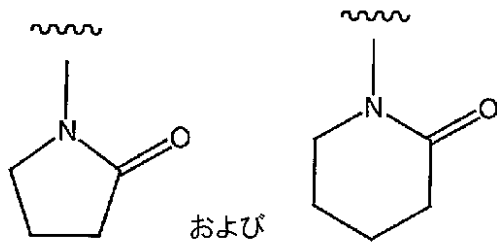
40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうち少なくとも 1 つが、以下の構造：

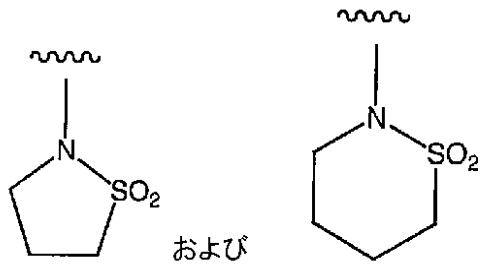
【化 2 5】



を有するラクタム、または以下の構造：

10

【化 2 6】



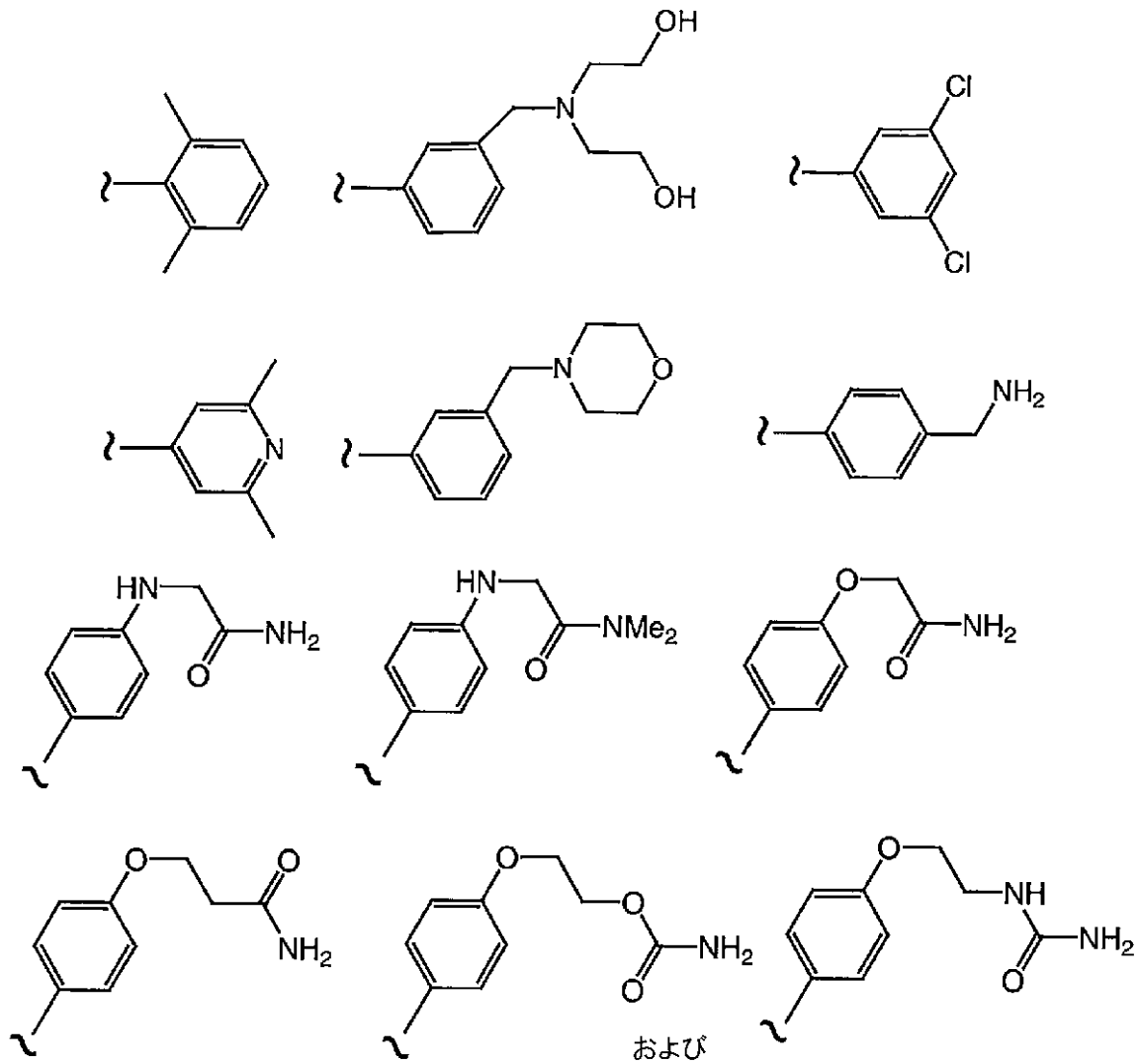
を有するスルタムを含む、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 3 2】

A r が、以下の構造：

【化 2 7】



10

20

30

から選択される、請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、波線

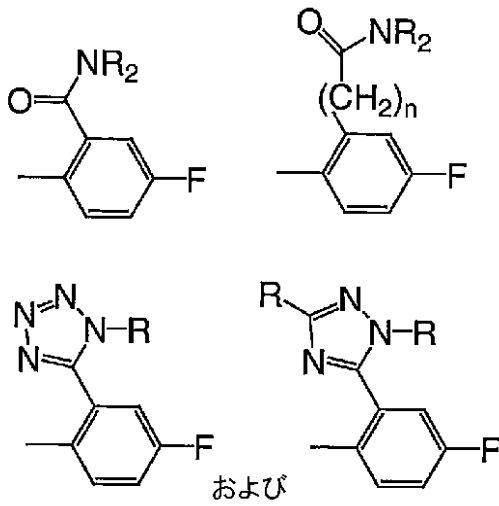
【化 2 7 A】

は、L への共有結合部位を示す、化合物。

【請求項 3 3】

A r が、以下の構造：

【化 2 8】



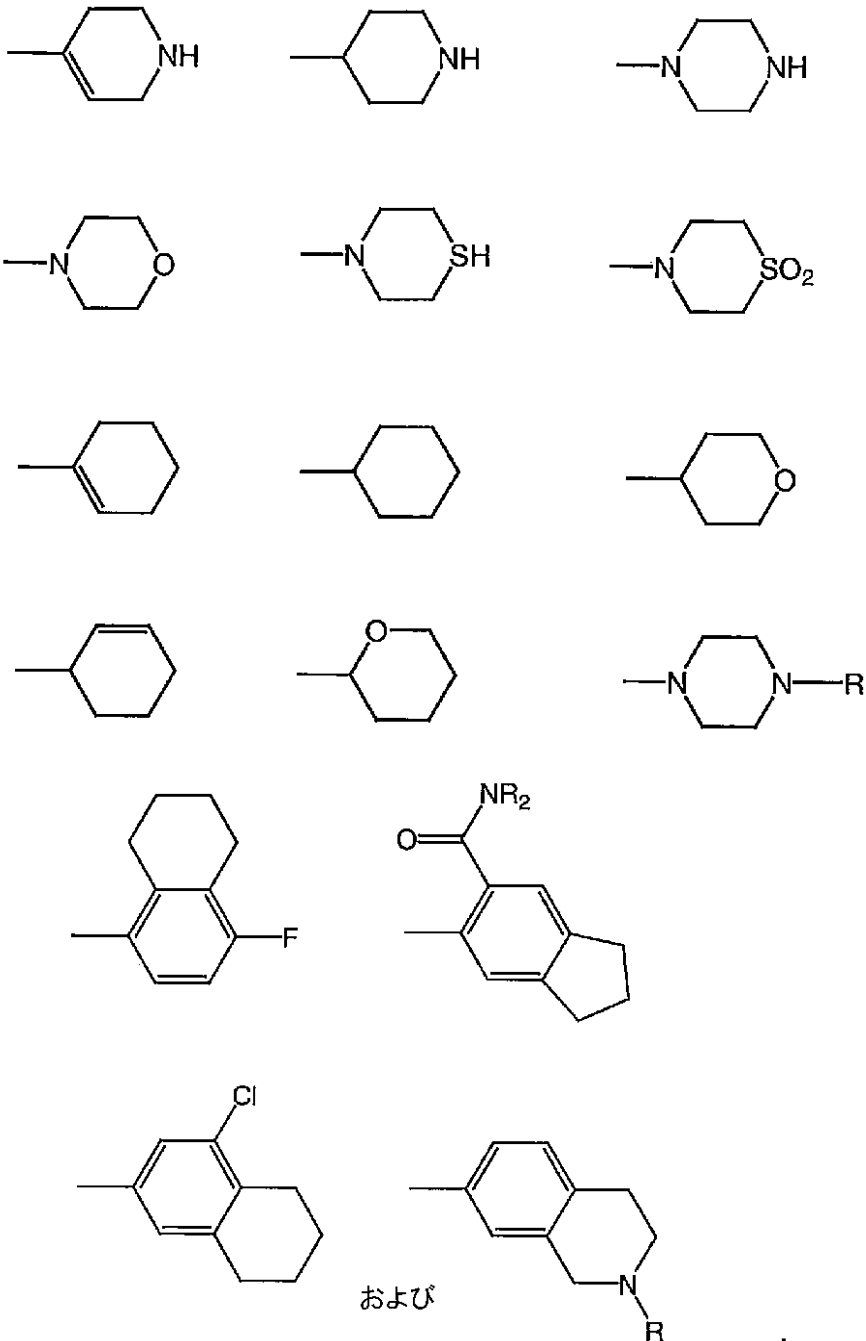
10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物であって、 n が 1 ～ 6 である、化合物。

【請求項 3 4】

A r が、以下の構造：

【化 2 9】



10

20

30

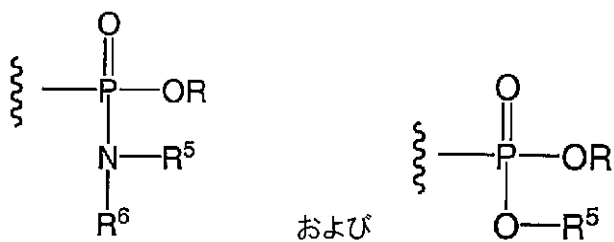
40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

以下の構造：

【化 3 0】



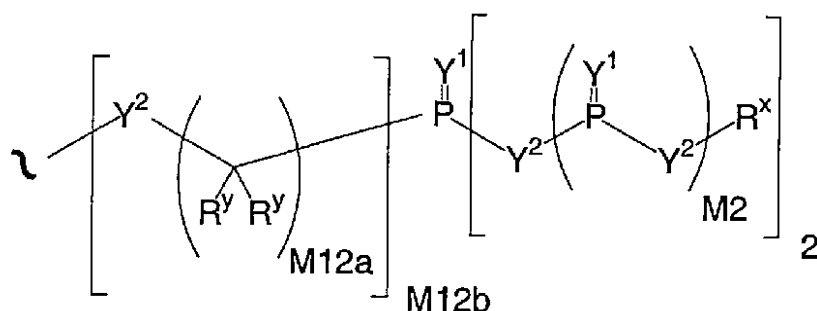
から選択されるプロドラッグ部分を含む、請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、 R 50

⁵ が $-CR_2CO_2R^7$ であり、ここで、 R^6 および R^7 が独立して H または $C_1 \sim C_8$ アルキルである、化合物。

【請求項 36】

以下の構造：

【化 31】



10

を有するホスホネートまたはプロドラッグ部分を含む、請求項 1 に記載の化合物であって、ここで：

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 $N(N(R^x)_2)$ であり；

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) であり；

M2 は 0、1 または 2 であり；

M12a は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または 12 であり；

M12b は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または 12 であり；

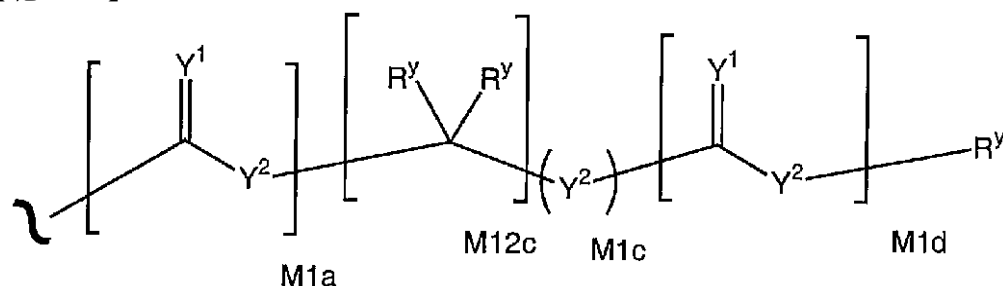
；

R^y は独立して H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリールもしくは保護基であるか、または炭素原子で一緒になる場合、2つの隣接する R^y 基が炭素環または複素環を形成し；そして

R^x は独立して H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、または保護基、または以下の式：

30

【化 32】



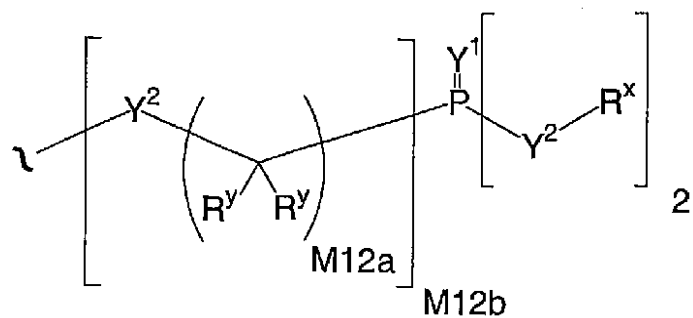
であり、ここで、M1a、M1c、および M1d は、独立して 0 または 1 であり、そして M12c は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 である、化合物。

40

【請求項 37】

前記ホスホネート基またはプロドラッグ部分が以下の構造：

【化 3 3】



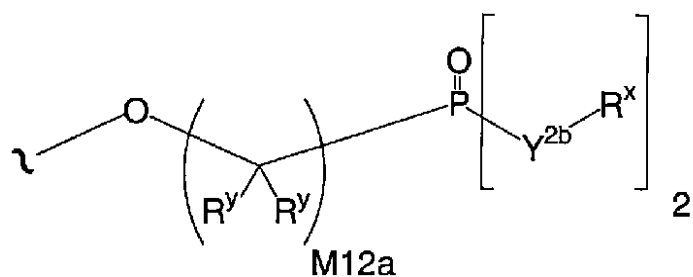
10

を有する、請求項 3 6 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

前記ホスホネート基またはプロドラッグ部分が以下の構造：

【化 3 4】



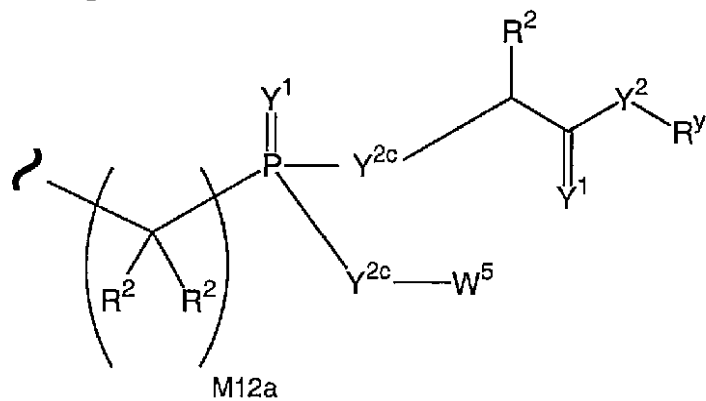
20

を有し、ここで、 Y^{2b} が O または $N(R^x)$ である、請求項 3 7 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

前記ホスホネート基またはプロドラッグ部分が以下の構造：

【化 3 5】



30

;

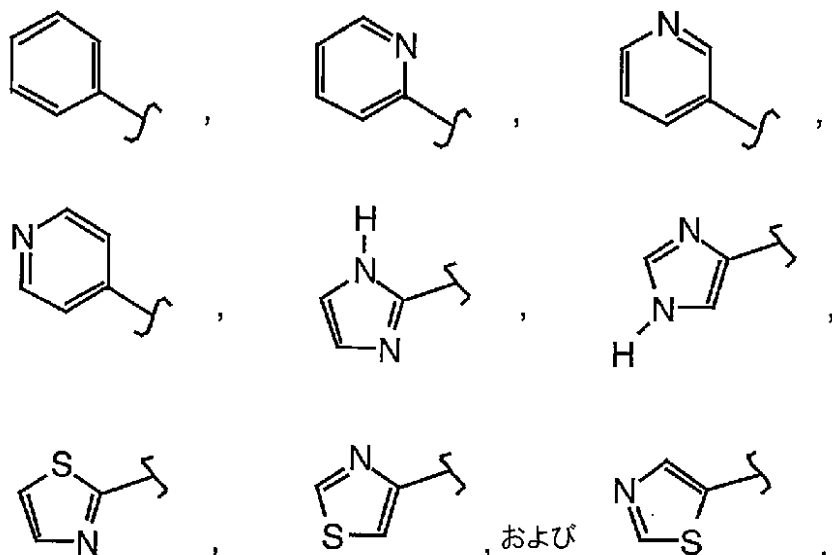
を有し、ここで、 W^5 が炭素環であり、 Y^{2b} が O、 $N(R^y)$ または S である、請求項 3 7 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

W^5 が以下の構造：

40

【化 3 6】



10

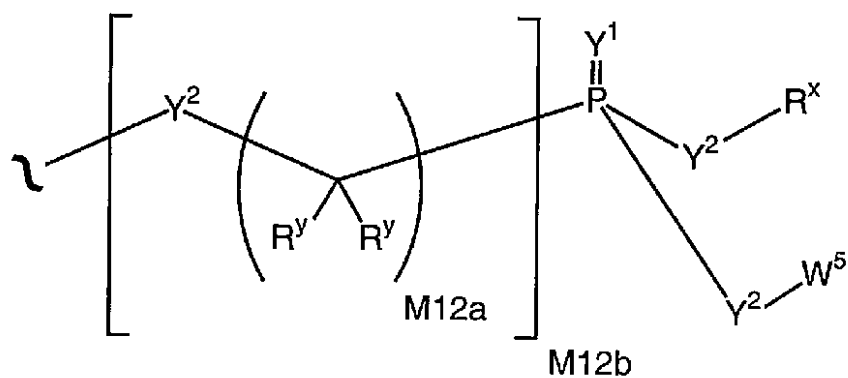
から選択される、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

前記ホスホネート基またはプロドラッグ部分が以下の構造：

20

【化 3 7】



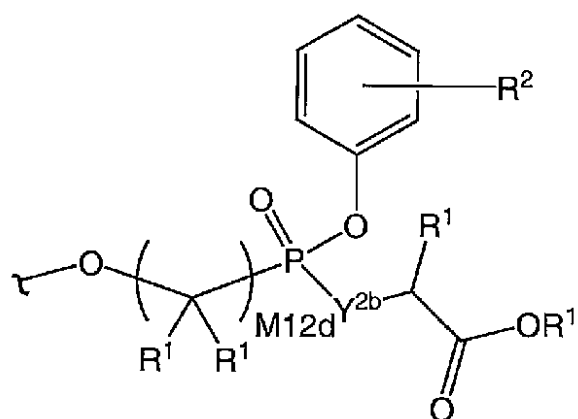
30

を有する、請求項 3 7 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

前記ホスホネート基またはプロドラッグ部分が以下の構造：

【化 3 8】



40

を有し、ここで、

Y^{2b} が O または N (R^x) であり；

50

M 1 2 d が 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり：

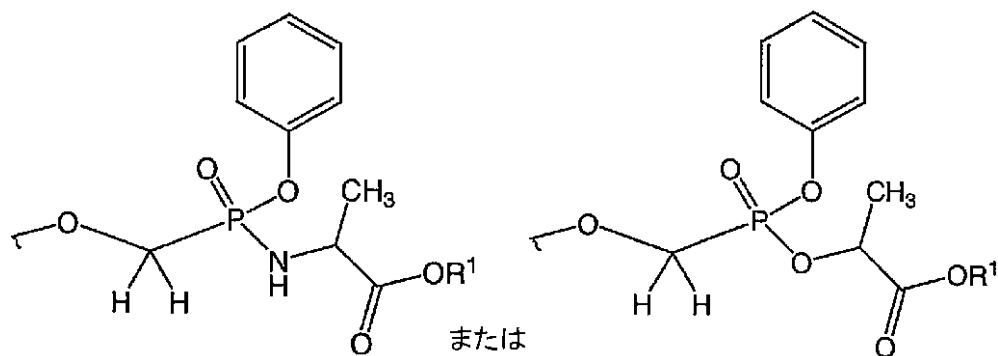
R^1 が H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；そして

該フェニル炭素環が、0～3 個の R^2 基で置換され、ここで、 R^2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは置換アルキルである、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

前記ホスホネート基またはプロドラッグ部分が以下の構造：

【化 3 9】



10

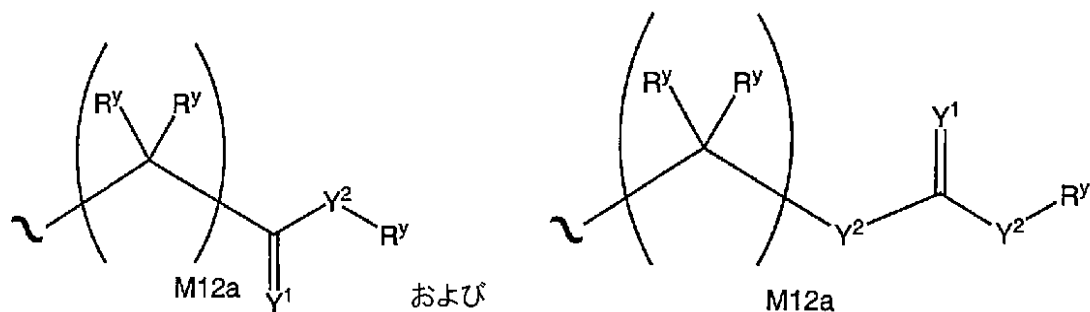
を有する、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

20

R^x が以下の構造：

【化 4 0】



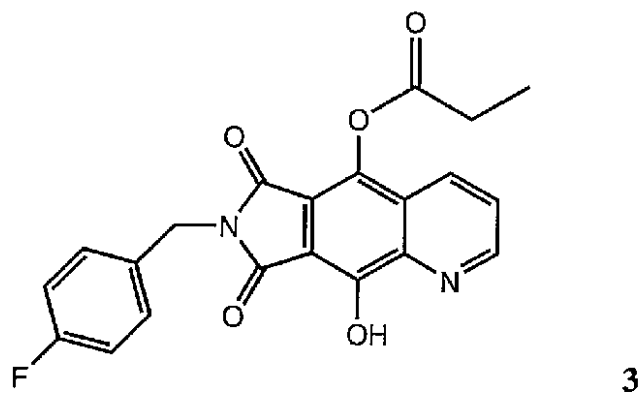
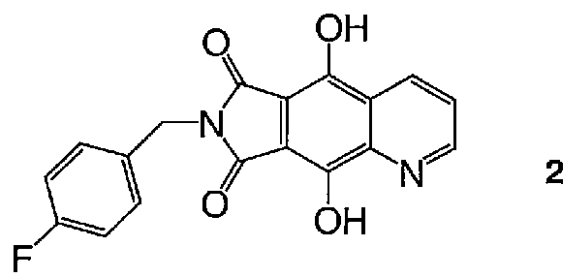
30

から選択される、請求項 3 6 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

以下の構造：

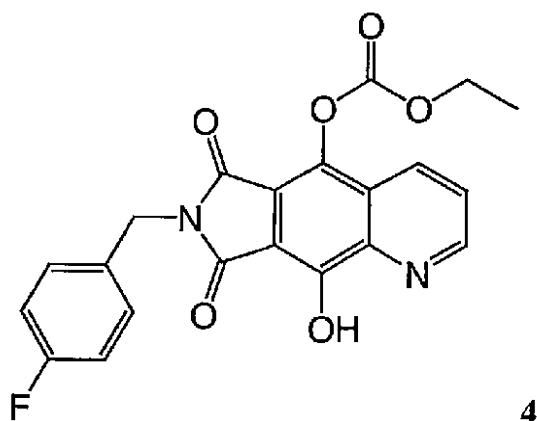
【化 4 1 - 1】



10

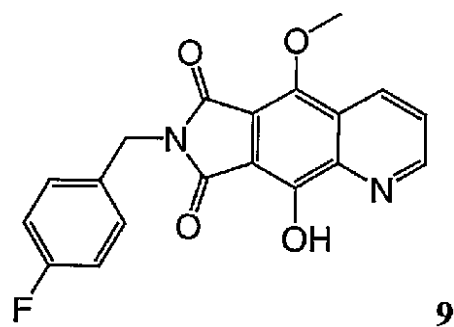
20

【化 4 1 - 2】



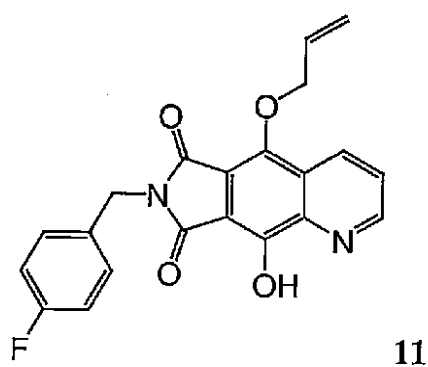
10

4



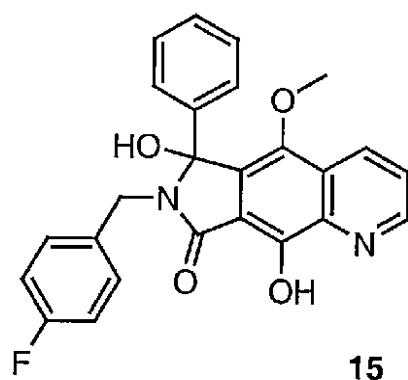
20

9



30

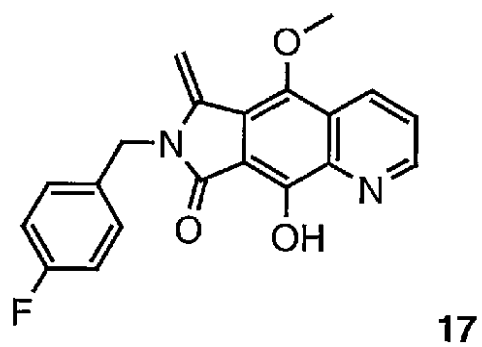
11



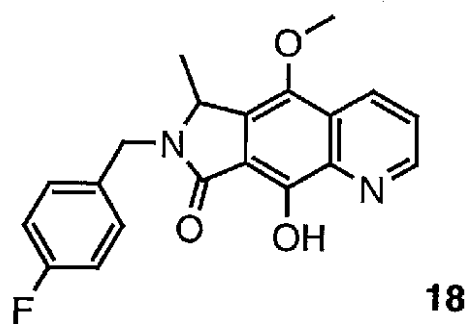
40

15

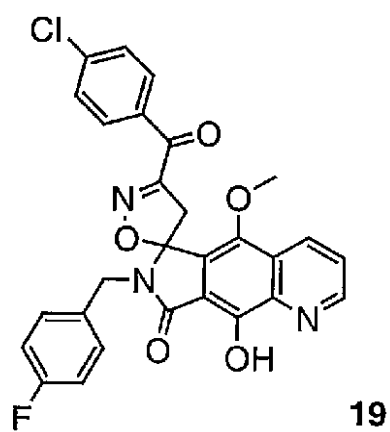
【化 4 1 - 3】



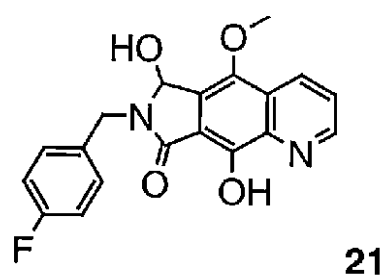
10



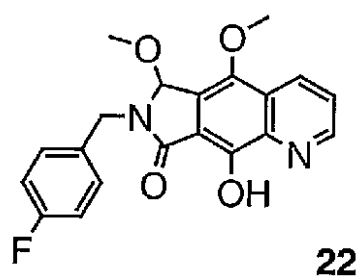
20



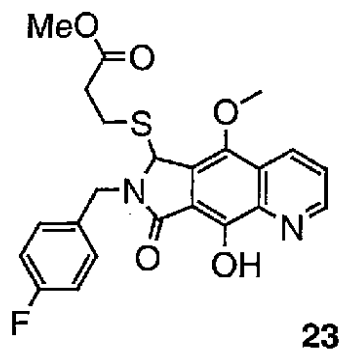
30



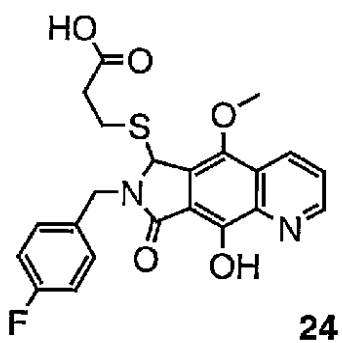
40



【化 4 1 - 4】

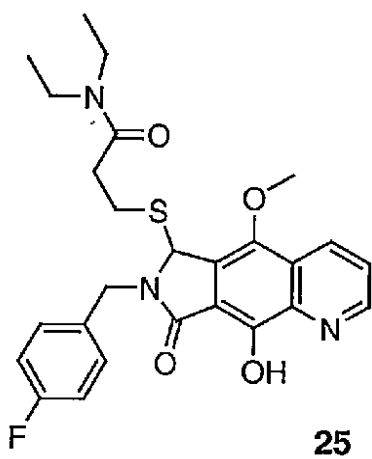


10



20

および



30

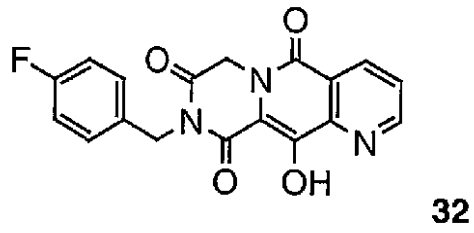
から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

以下の構造：

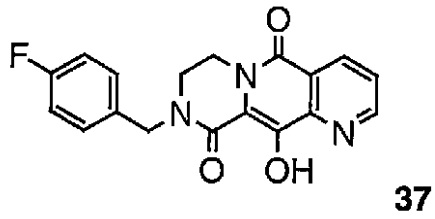
40

【化 4 2】



および

10



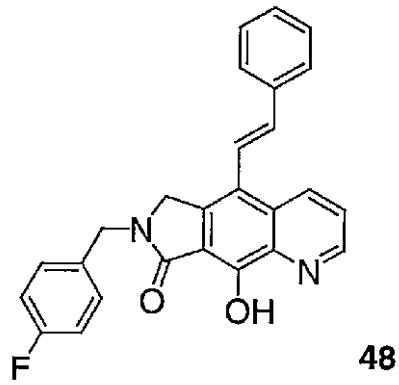
から選択される、請求項 1 1 に記載の化合物。

20

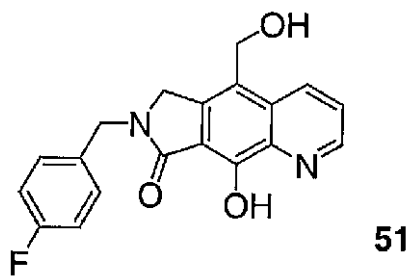
【請求項 4 7】

以下の構造：

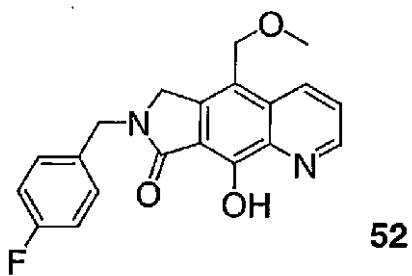
【化 4 3 - 1】



30

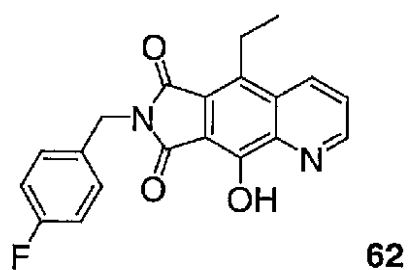
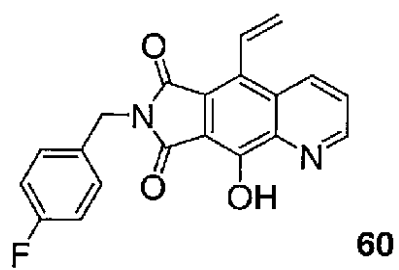
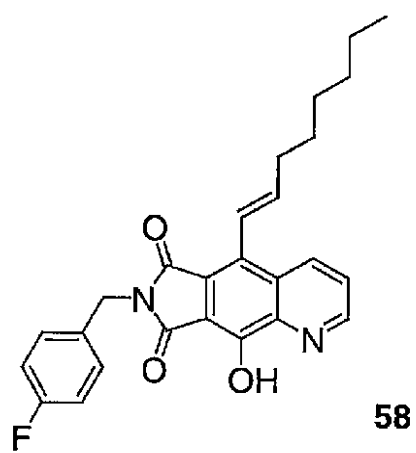
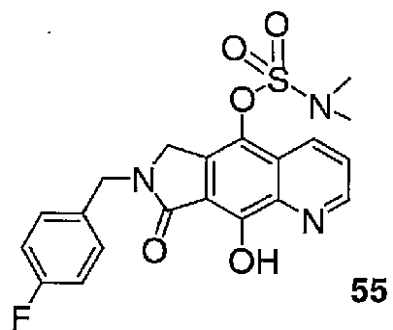
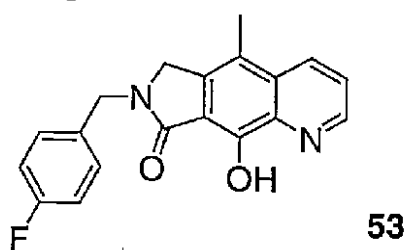


40



50

【化 4 3 - 2】



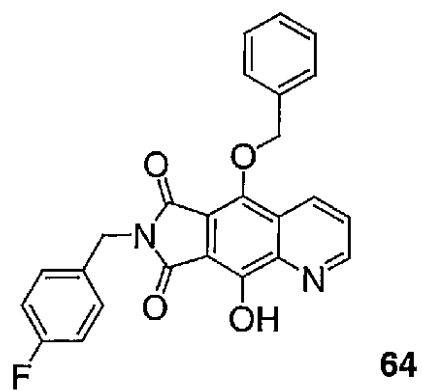
10

20

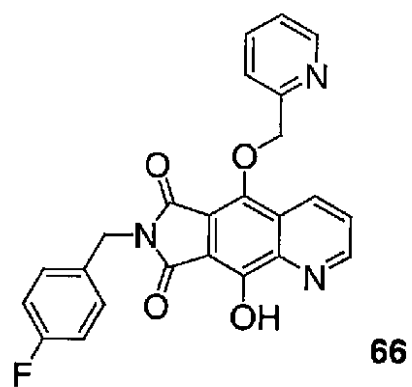
30

40

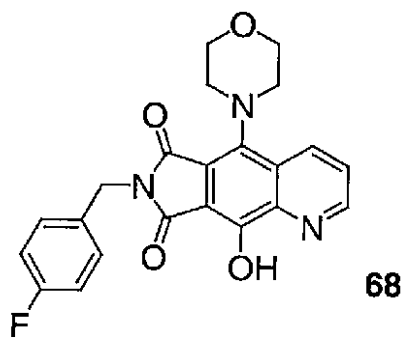
【化 4 3 - 3】



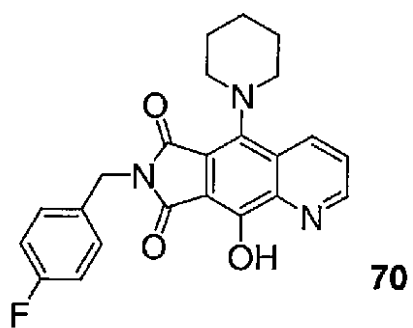
10



20

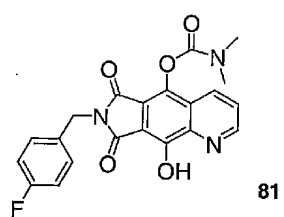
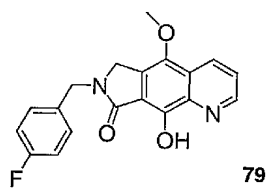
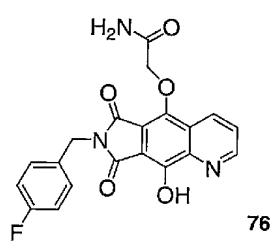
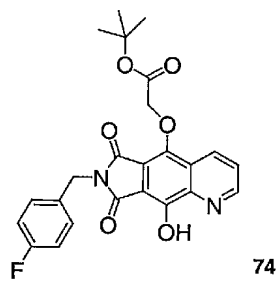
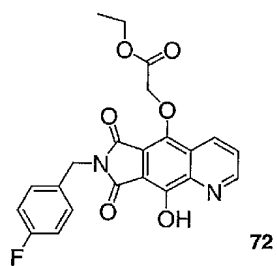


30



40

【化 4 3 - 4】

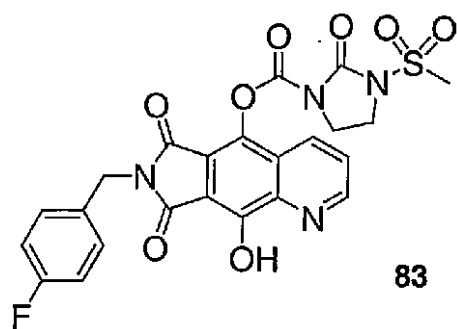


10

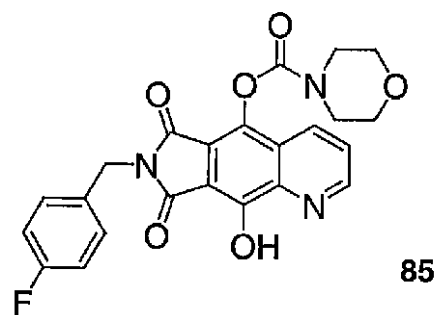
20

30

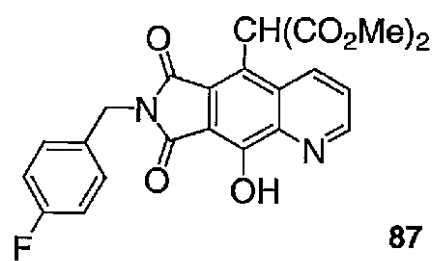
【化 4 3 - 5】



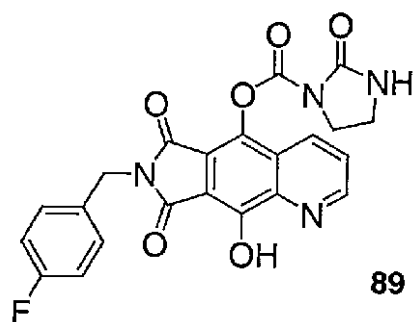
10



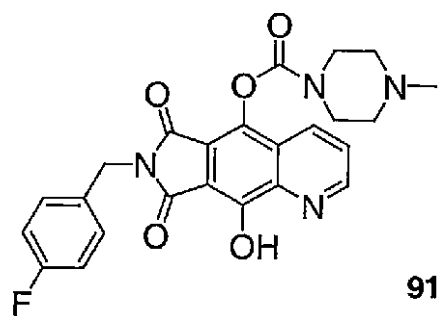
20



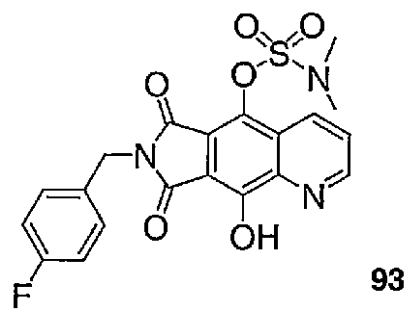
30



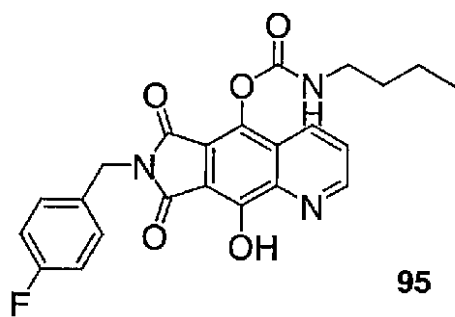
40



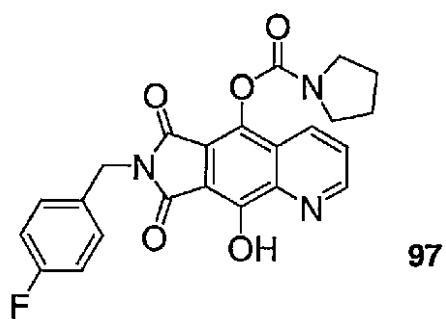
【化 4 3 - 6】



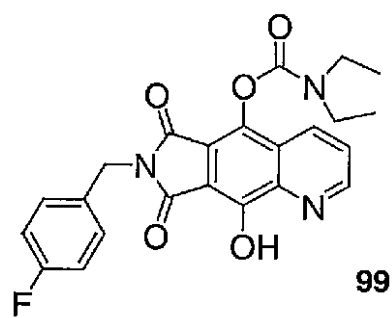
10



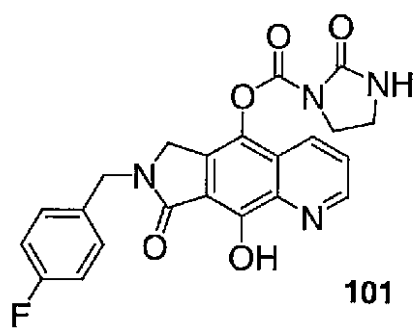
20



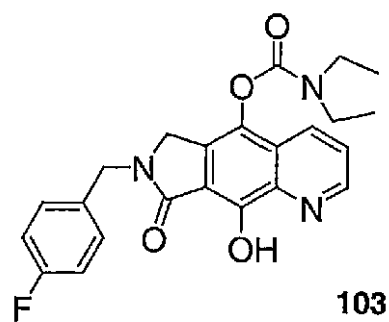
30



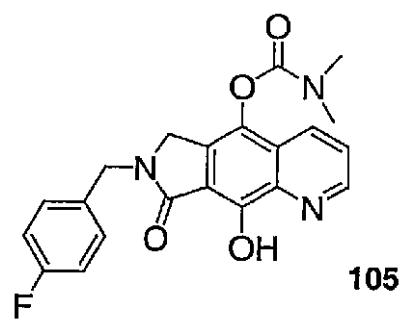
40



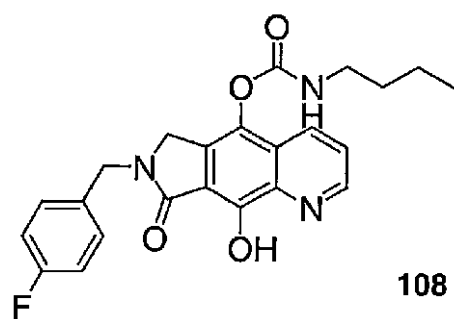
【化 4 3 - 7】



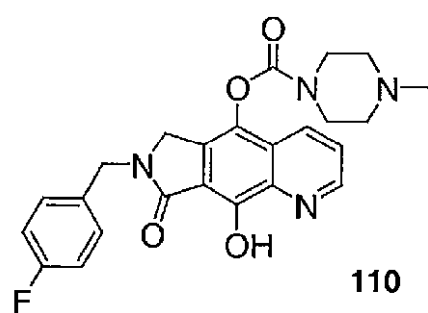
10



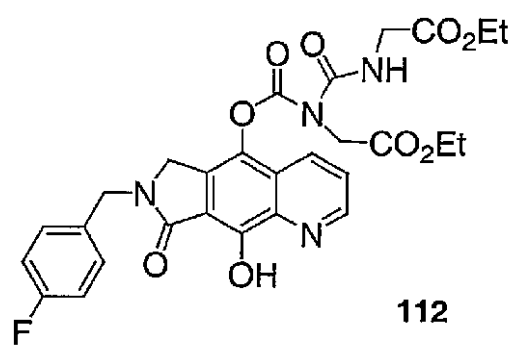
20



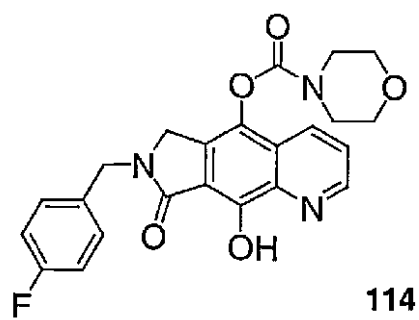
30



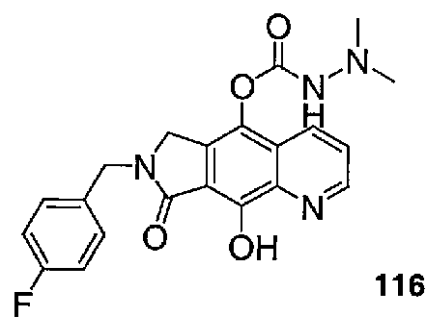
40



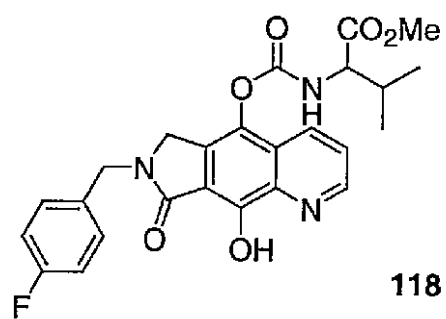
【化 4 3 - 8】



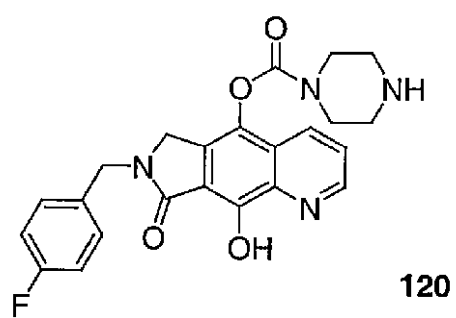
10



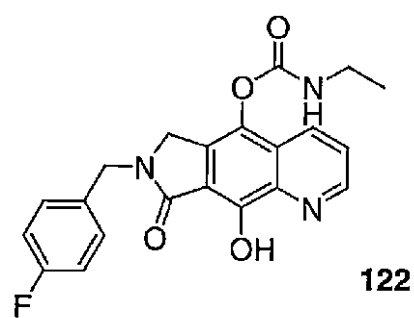
20



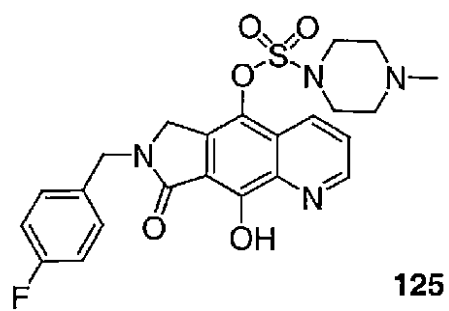
30



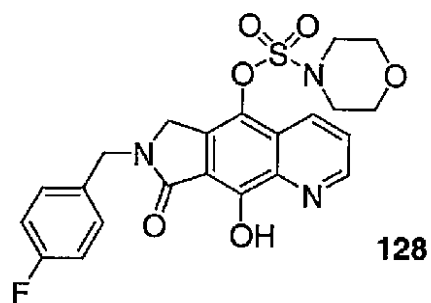
40



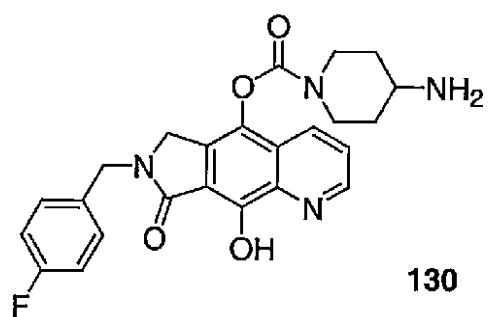
【化 4 3 - 9】



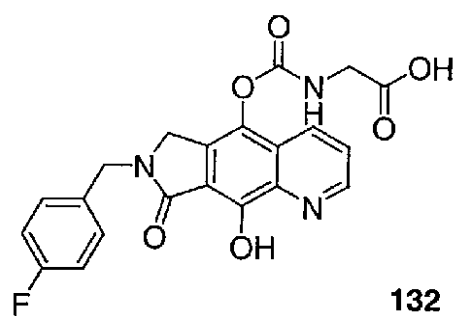
10



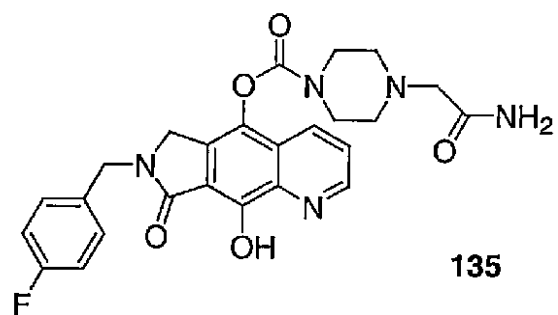
20



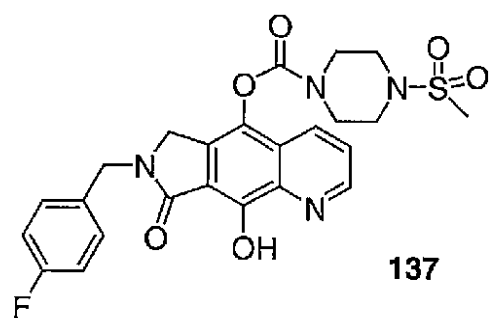
30



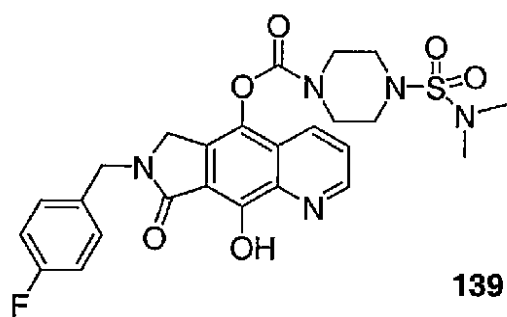
40



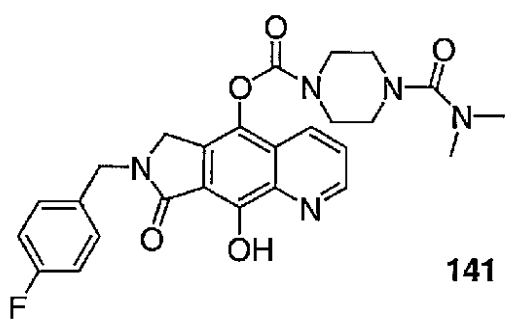
【化 4 3 - 1 0】



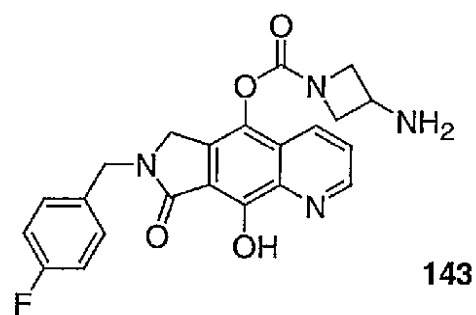
10



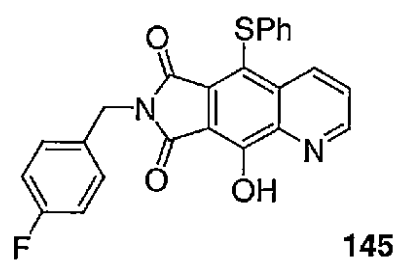
20



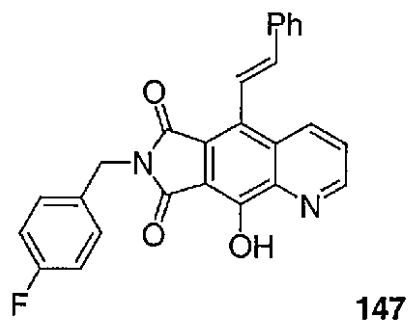
30



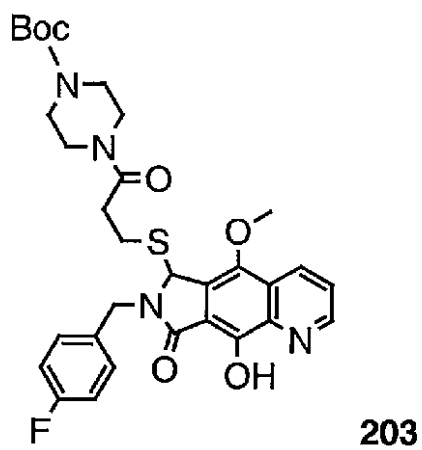
40



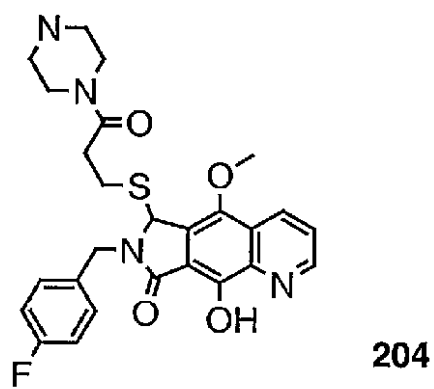
【化 4 3 - 1 1】



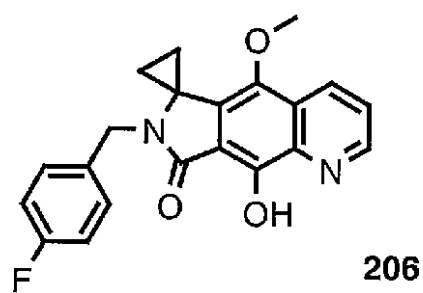
10



20

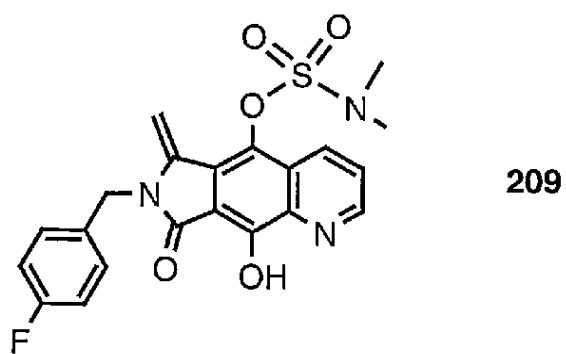


30

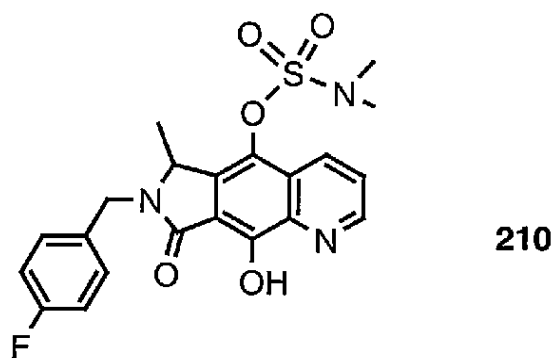


40

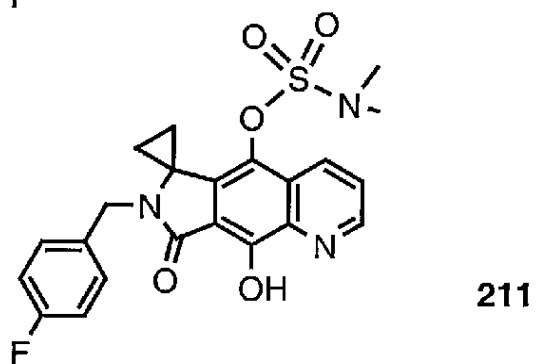
【化 4 3 - 1 2】



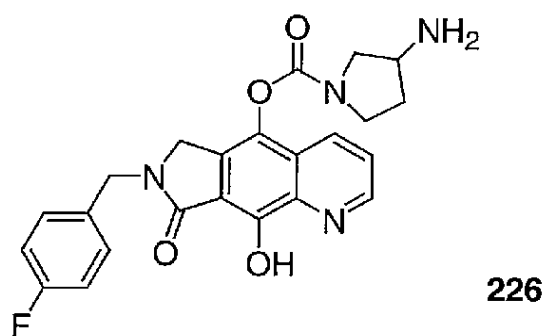
10



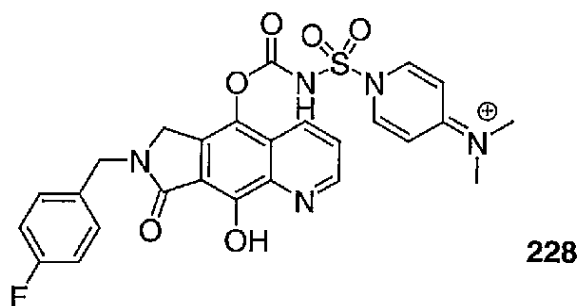
20



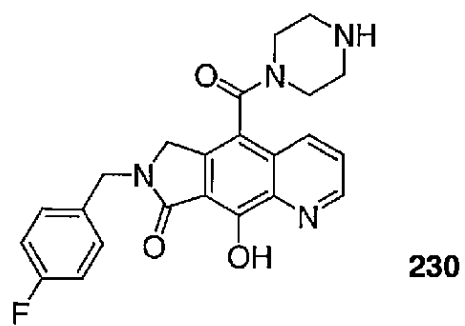
30



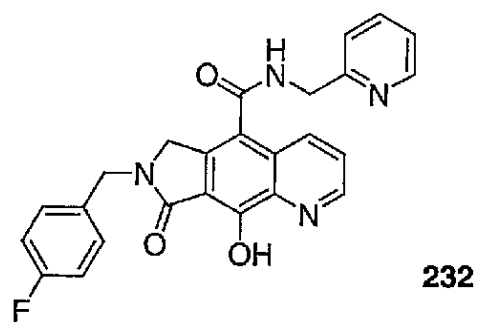
40



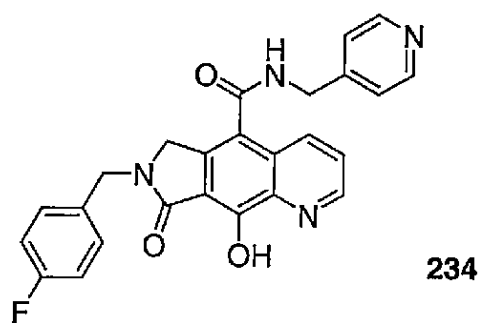
【化 4 3 - 1 3】



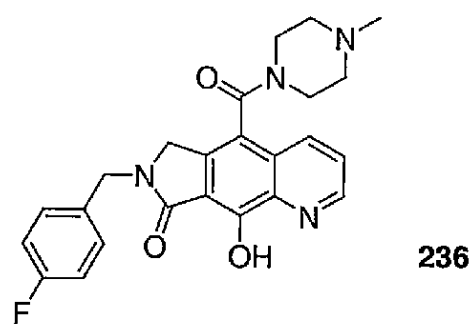
10



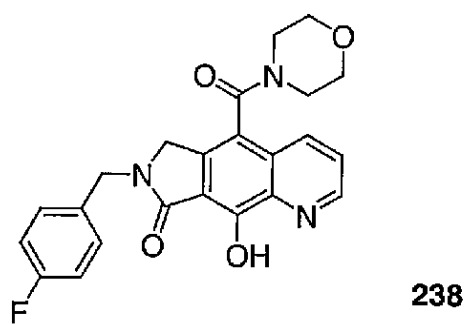
20



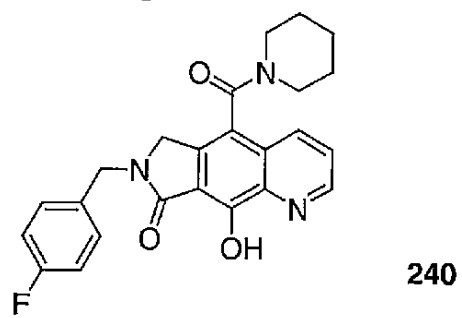
30



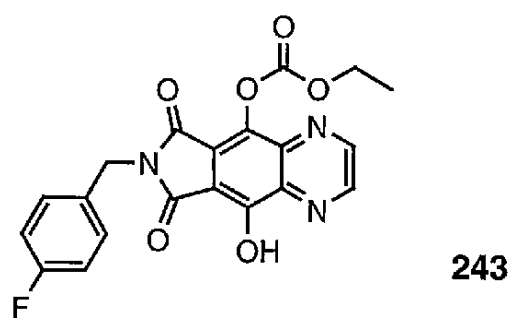
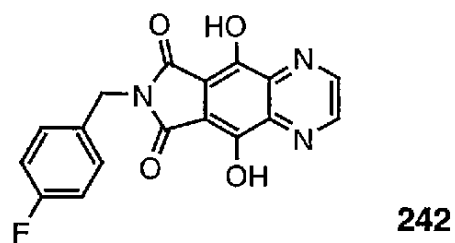
40



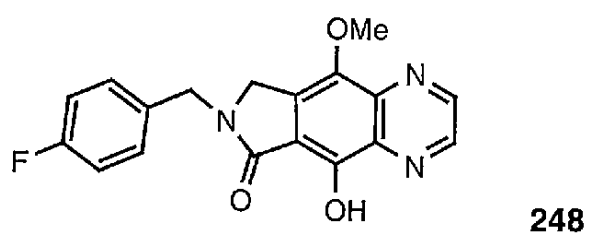
【化 4 3 - 1 4】



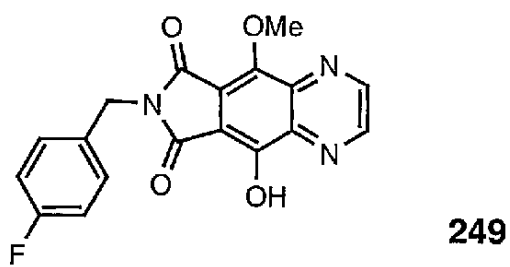
10



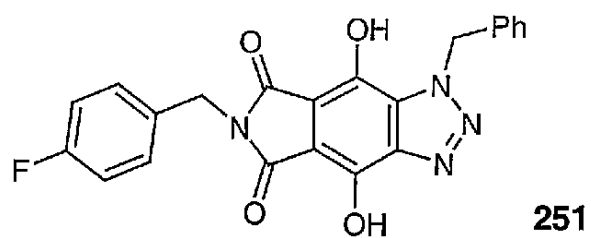
20



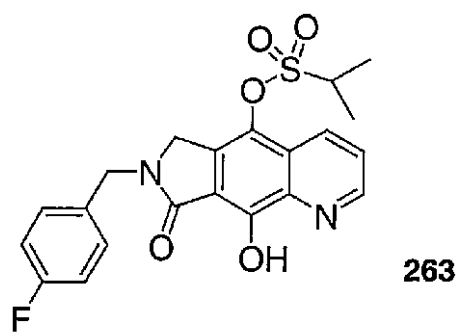
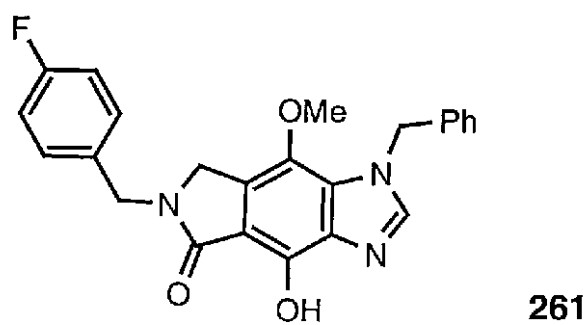
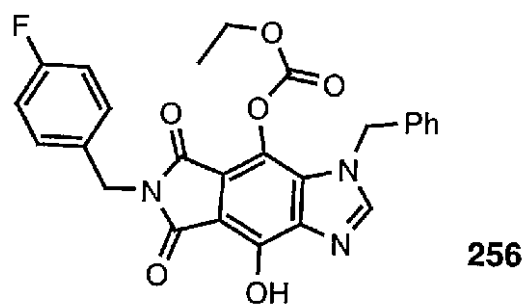
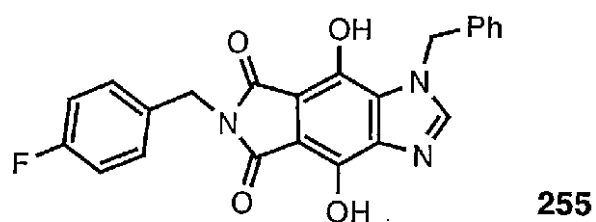
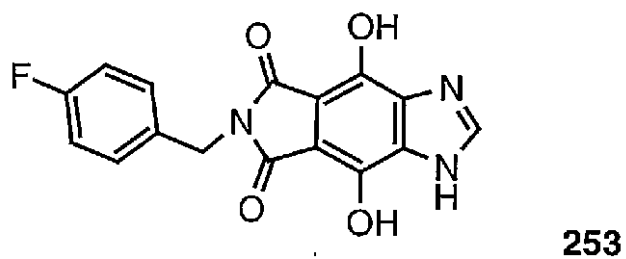
30



40



【化 4 3 - 1 5】



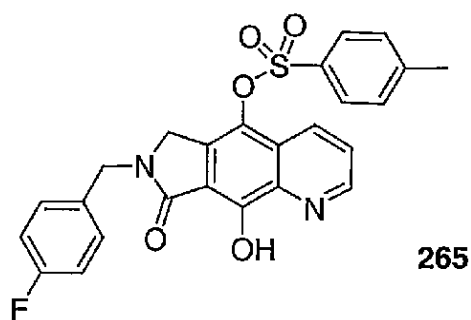
10

20

30

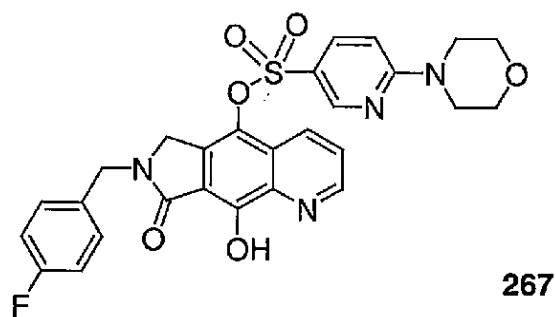
40

【化 4 3 - 1 6】



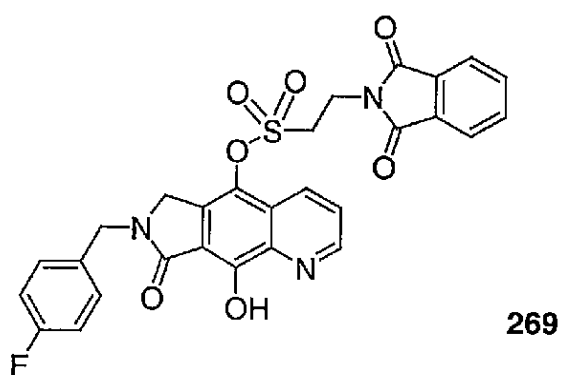
265

10



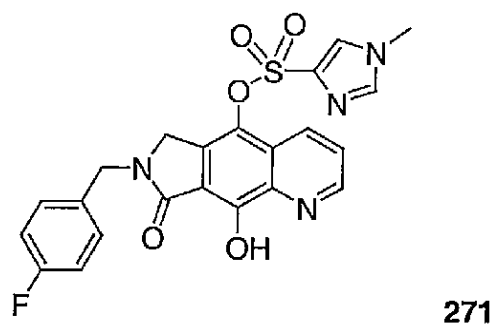
267

20



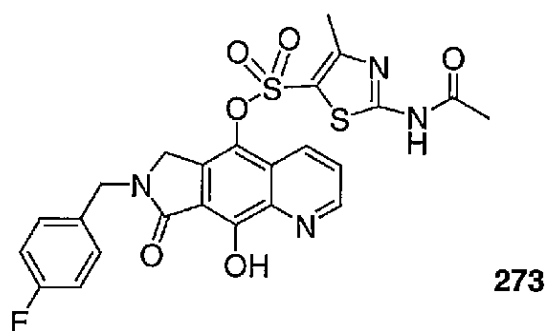
269

30



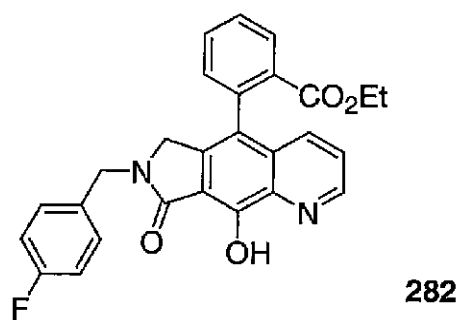
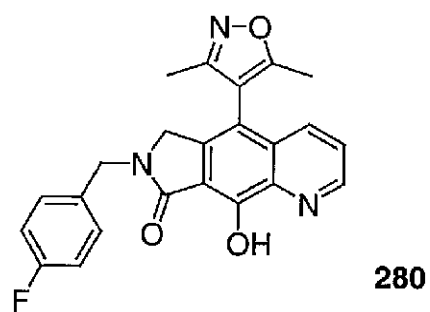
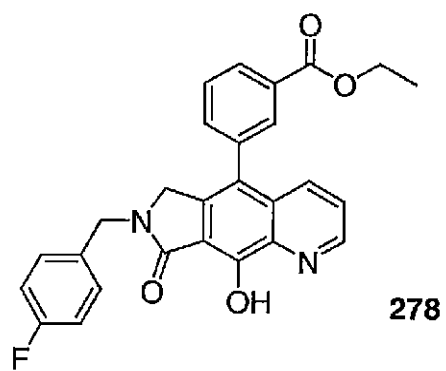
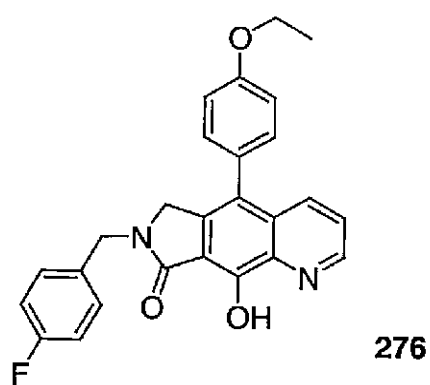
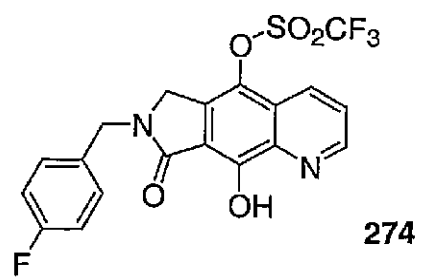
271

40



273

【化 4 3 - 1 7】



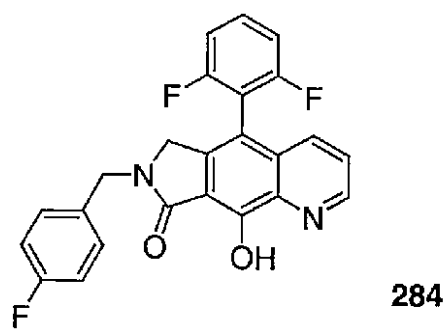
10

20

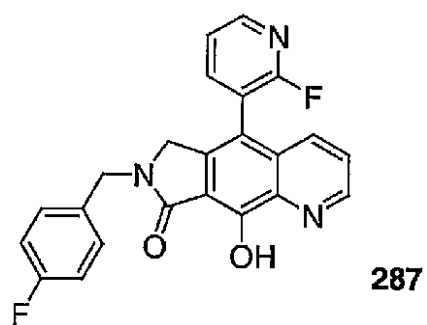
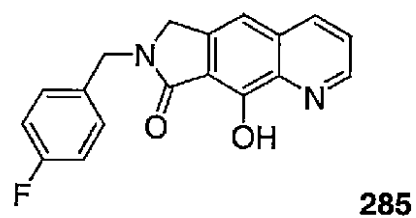
30

40

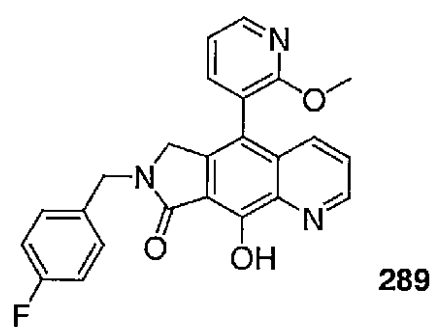
【化 4 3 - 1 8】



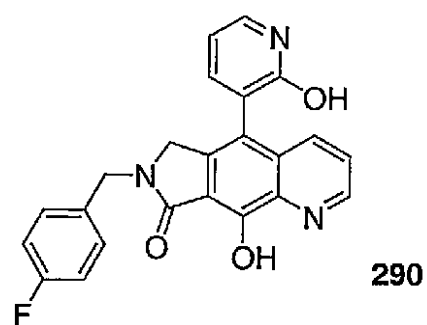
10



20

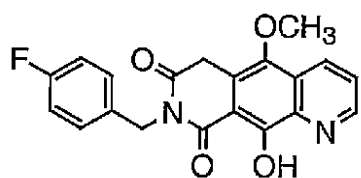


30

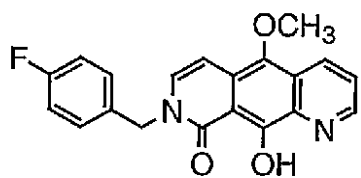


40

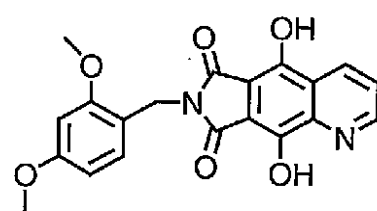
【化 4 3 - 1 9】



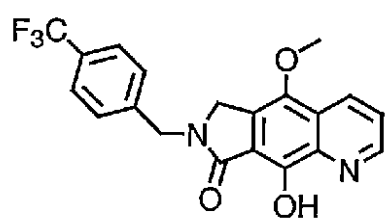
296



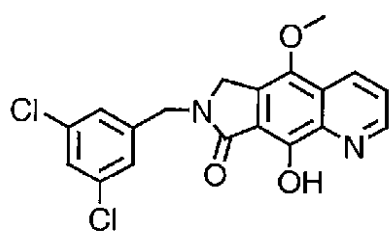
298



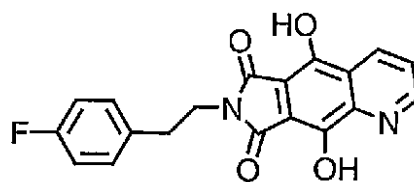
300



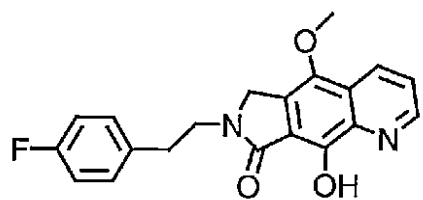
306



308



310



313

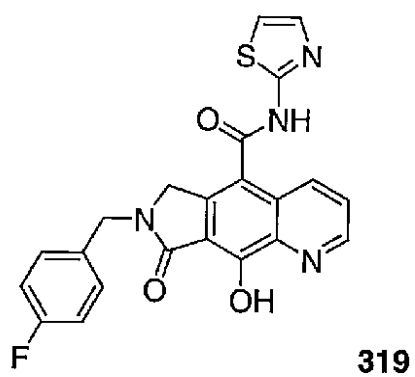
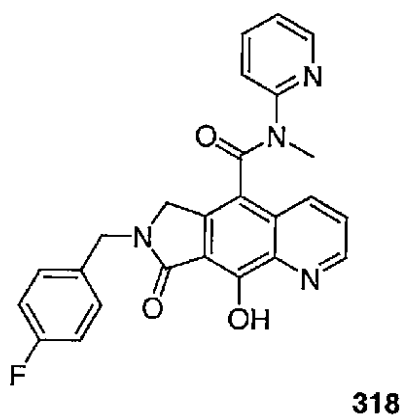
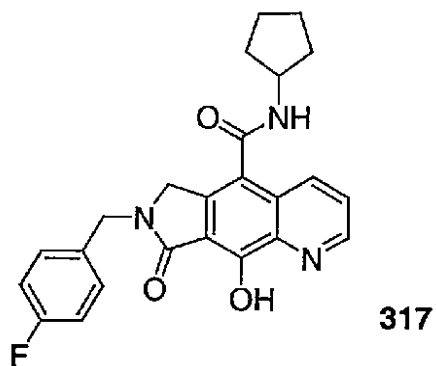
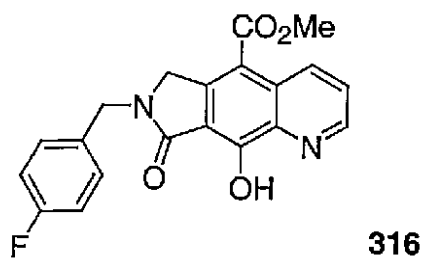
10

20

30

40

【化 4 3 - 2 0】



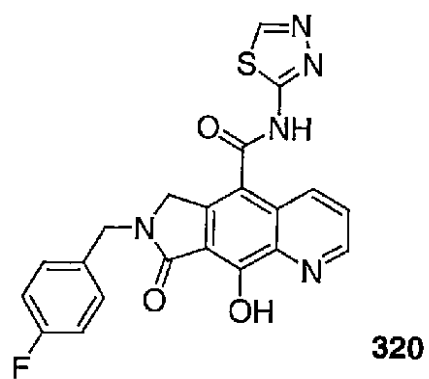
10

20

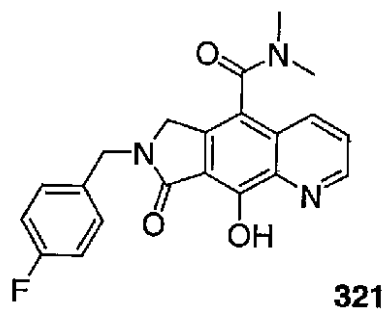
30

40

【化 4 3 - 2 1】

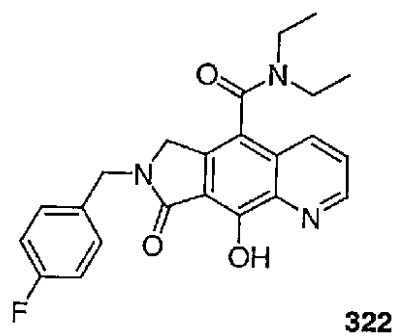


10



20

および



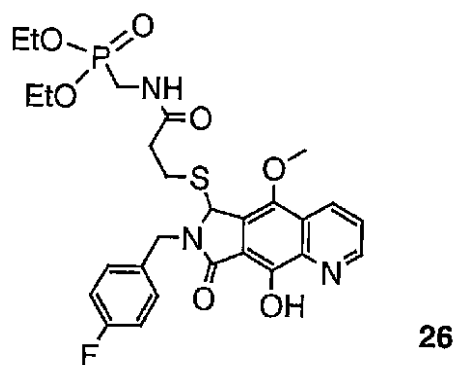
30

から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

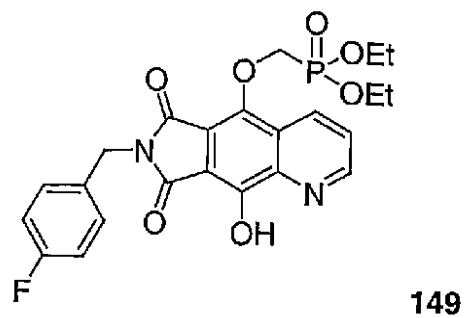
以下の構造：

【化 4 4 - 1】

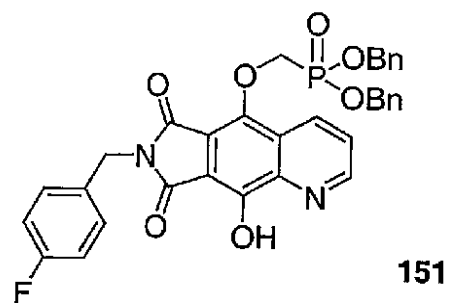


40

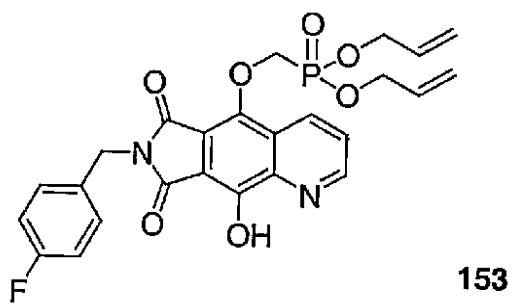
【化 4 4 - 2】



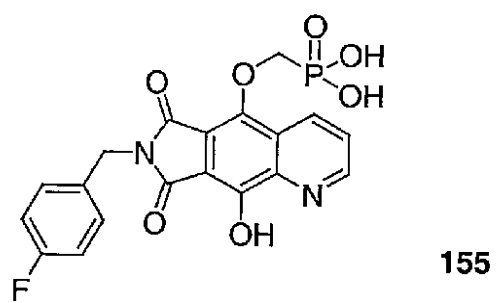
10



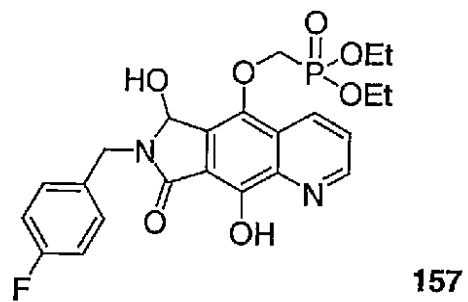
20



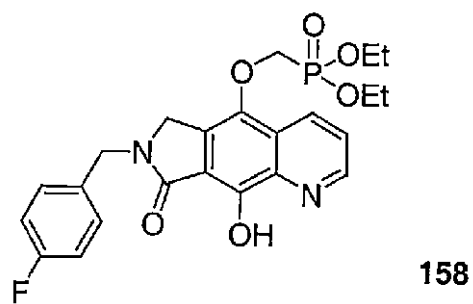
30



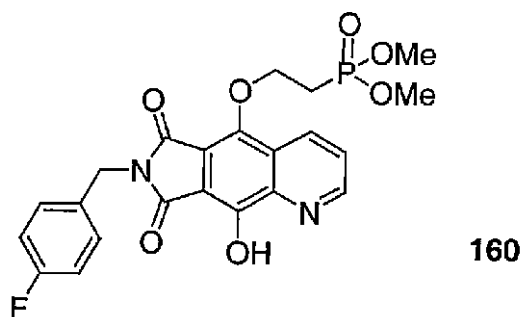
40



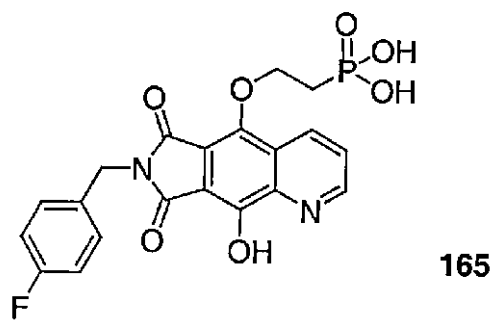
【化 4 4 - 3】



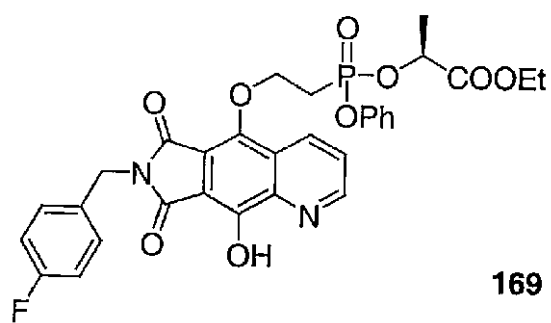
10



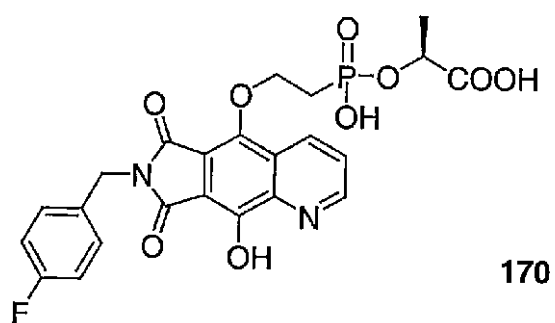
20



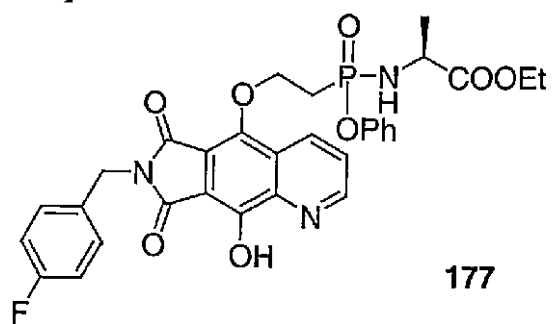
30



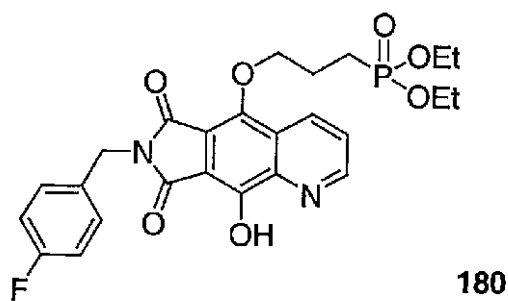
40



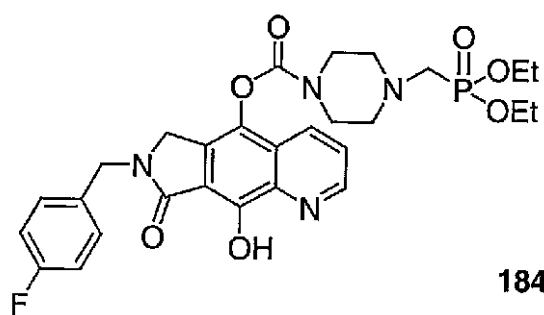
【化 4 4 - 4】



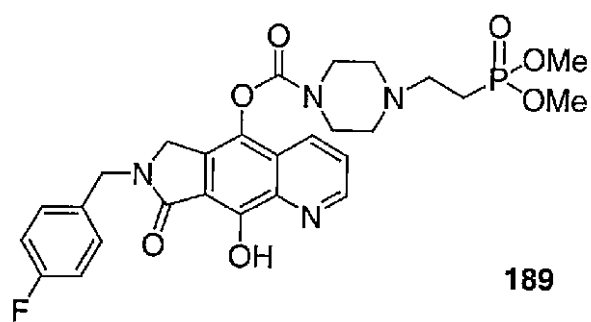
10



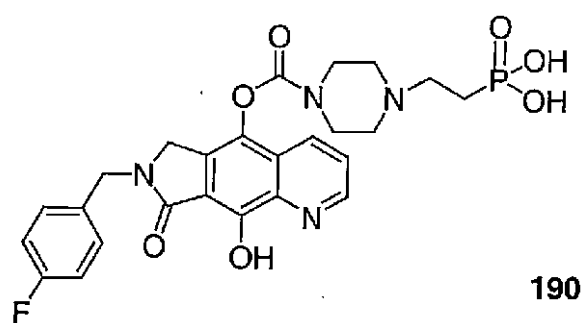
20



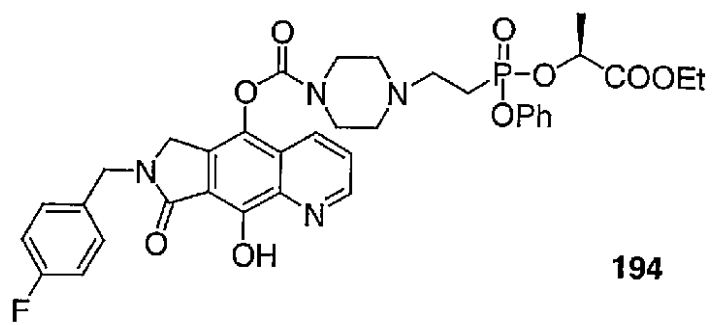
30



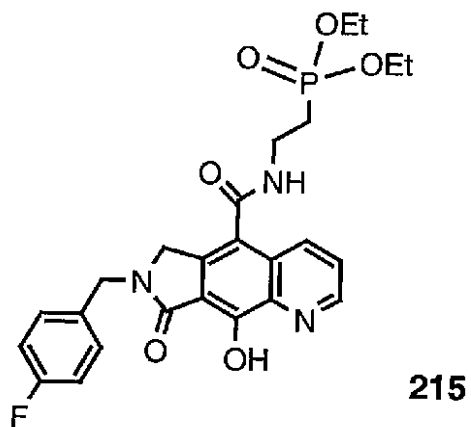
40



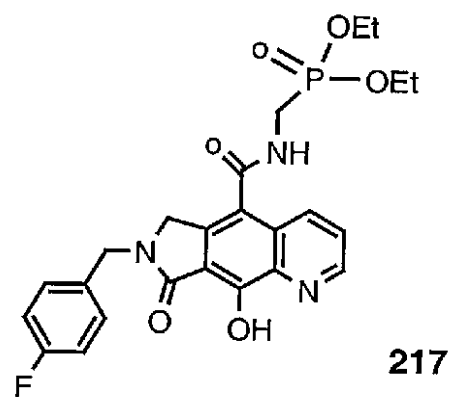
【化 4 4 - 5】



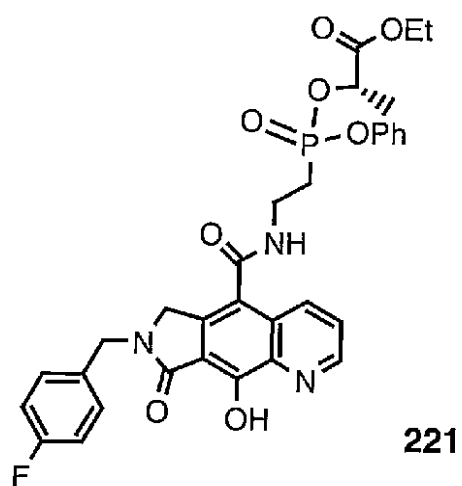
10



20

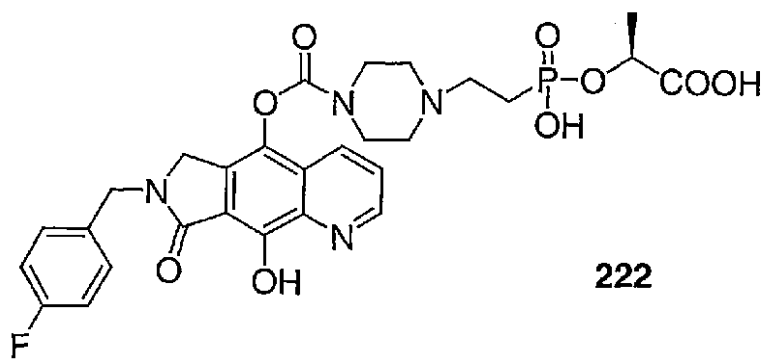


30

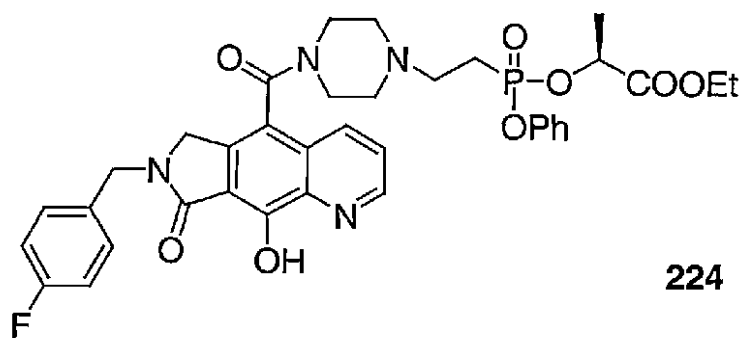


40

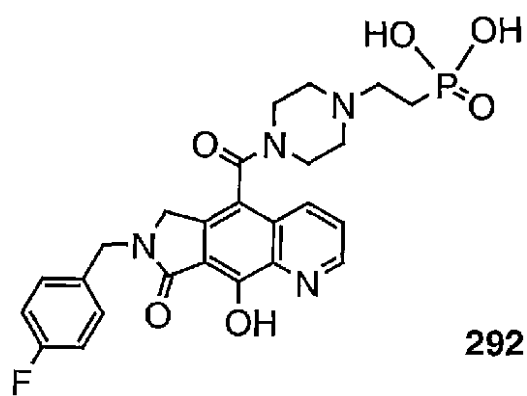
【化 4 4 - 6】



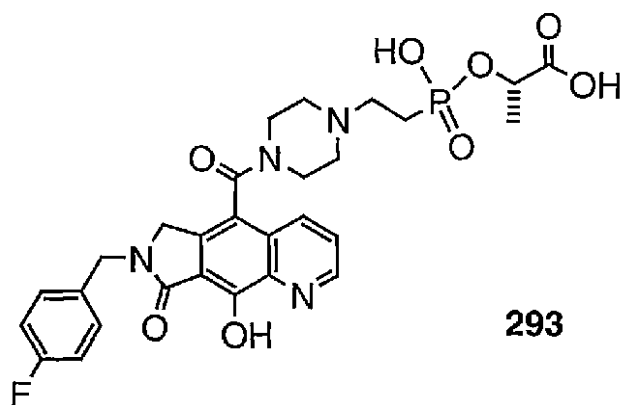
10



20

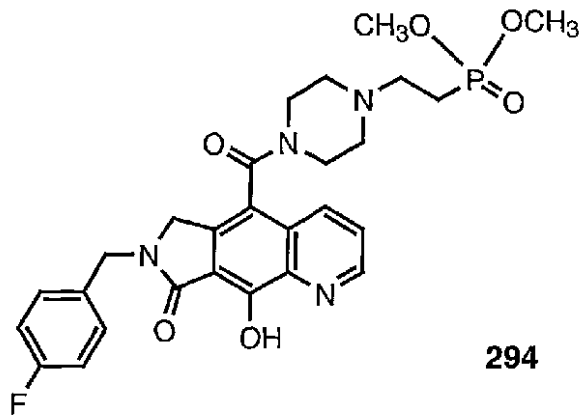


30

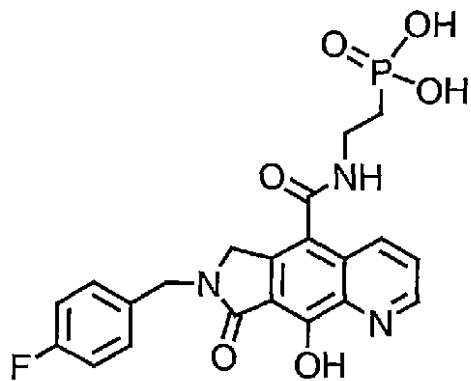


40

【化 4 4 - 7】

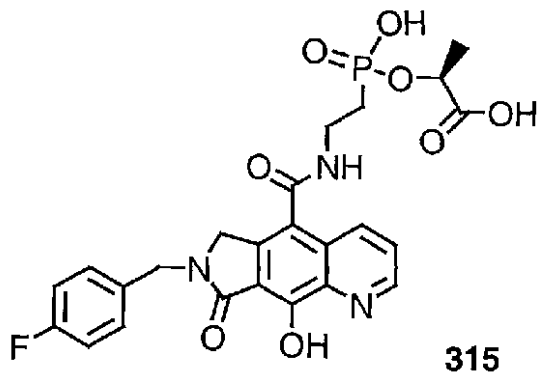


10



20

および



30

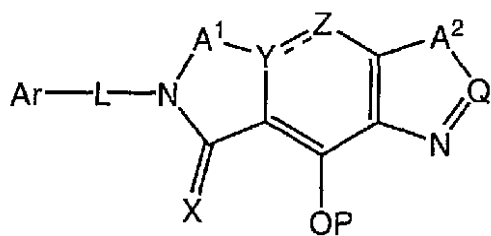
から選択される、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

40

以下の構造：

【化 4 5】



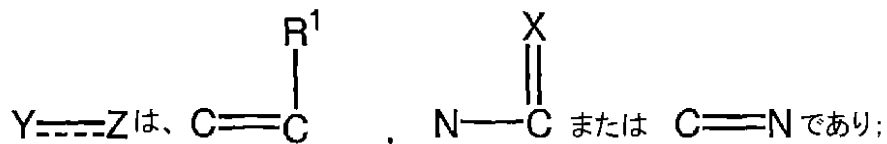
を有する化合物またはその塩であって、ここで：

50

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 、 $C(=NR)$ 、 $C(R^2)_2-C(R^3)_2$ 、 $C(R^2)=C(R^3)$ 、 $NR-C(R^3)_2$ 、 $N=C(R^3)$ 、 $N=N$ 、 SO_2-NR 、 $C(=O)CR^3_2$ 、 $C(=O)NR$ 、 $C(R^2)_2-C(R^3)_2-C(R^3)_2$ 、 $C(R^2)=C(R^3)-C(R^3)_2$ 、 $C(R^2)C(=O)NR$ 、 $C(R^2)C(=S)NR$ 、 $C(R^2)=N-C(R^3)_2$ 、 $C(R^2)=N-NR$ 、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；

【化 46】



10

L が、結合、O、S、S-S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2NR$ 、NR、N-OR、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ 置換アルキレン、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレン、 $C_2 \sim C_{12}$ 置換アルケニレン、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニレン、 $C_2 \sim C_{12}$ 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；

20

X が O、S、NH、NR、N-OR、N-NR₂、N-CR₂OR および N-CR₂NR₂ から選択され；

Ar が $C_3 \sim C_{12}$ 炭素環、 $C_3 \sim C_{12}$ 置換炭素環、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリール、および $C_2 \sim C_{20}$ 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、 $-NH_2$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3^+$ 、 $C_1 \sim C_8$ 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、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホネート、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、4-ジアルキルアミノピリジニウム、 $C_1 \sim C_8$ アルキルヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ 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、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ トリフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ 置換アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ 炭素環、 $C_3 \sim C_{12}$ 置換炭素環、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリール、および $C_2 \sim C_{20}$ 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；

30

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；

R が独立して H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ 置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリール、および $C_2 \sim C_{20}$ 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から選択され；そして

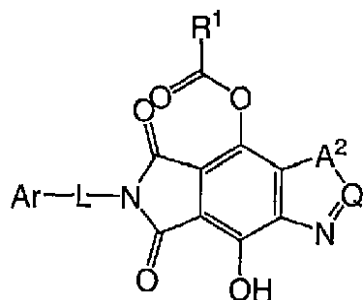
40

P が、ベンジルヒドリル ($CHPh_2$)、トリアルキルシリル (R_3Si)、2-トリメチルシロキシエチル、アルコキシメチル (CH_2OR)、およびエステル ($C(=O)R$) から選択される保護基である、化合物。

【請求項 50】

以下の構造：

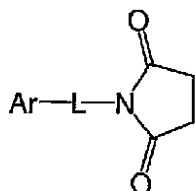
【化 4 7】



10

を有する化合物を調製するプロセスであって、
以下の構造：

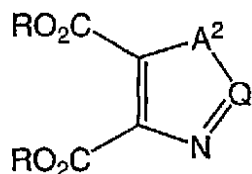
【化 4 8】



20

を有するスクシンイミド化合物を、以下の構造：

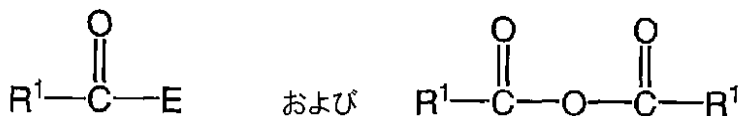
【化 4 9】



30

を有する複素環式化合物と反応させる工程、

【化 5 0】



から選択される式を含むアシル化試薬との反応
を包含し、ここで：

A^2 は、O、S、NR、 $C(R^2)_2$ 、 CR^2OR 、 $CR^2OC(=O)R$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 CR^2SR 、 $C(=NR)$ 、 $C(R^2)_2-C(R^3)_2$ 、 $C(R^2)=C(R^3)$ 、 $NR-C(R^3)_2$ 、 $N=C(R^3)$ 、 $N=N$ 、 SO_2-NR 、 $C(=O)C(R^3)_2$ 、 $C(=O)NR$ 、 $C(R^2)_2-C(R^3)_2-C(R^3)_2$ 、 $C(R^2)=C(R^3)-C(R^3)_2$ 、 $C(R^2)C(=O)NR$ 、 $C(R^2)C(=S)N$ 、 $C(R^2)=N-C(R^3)_2$ 、 $C(R^2)=N-NR$ 、および $N=C(R^3)-N$ から選択され；

40

Q が N、 ^+NR 、または CR^4 であり；

L が結合、O、S、NR、 $N-OR$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルジイル、 $C_1 \sim C_{12}$ 置換アルキルジイル、 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)NH(CH_2)_n$ 、および $(CH_2CH_2O)_n$ から選択され、ここで、n が 1～6 の範囲であり；

Ar が $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリール、および $C_2 \sim C_{20}$ 置換ヘテロアリールから選択され；

R^1 は、R、OR、 NR_2 、NHR、 $NHSO_2R$ 、および $NRSO_2R$ から選択され

50

;

Eは、C₁、イミダゾール、およびヒドロキシベンゾトリアゾールから選択され；

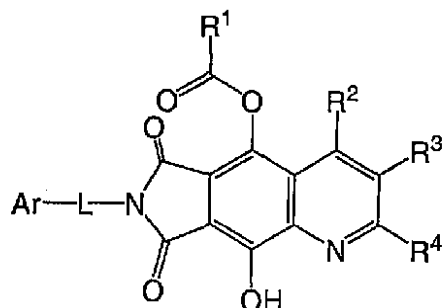
R²、R³ および R⁴ は、各々独立して H、F、Cl、Br、I、OH、-NH₂、-NH₃⁺、-NHR、-NR₂、-NR₃⁺、C₁～C₈ アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、5～7員環スルタム、C₁～C₈ アルキルスルホネート、C₁～C₈ アルキルアミノ、4-ジアルキルアミノピリジニウム、C₁～C₈ アルキルヒドロキシル、C₁～C₈ アルキルチオール、-SO₂R、-SO₂Ar、-SOAr、-SAr、-SO₂NR₂、-SOR、-CO₂R、-C(=O)NR₂、5～7員環ラクタム、5～7員環ラクトン、-CN、-N₃、-NO₂、C₁～C₈ アルコキシ、C₁～C₈ トリフルオロアルキル、C₁～C₈ アルキル、C₁～C₈ 置換アルキル、C₃～C₁₂ 炭素環、C₁₃～C₁₂ 置換炭素環、C₆～C₂₀ アリール、C₆～C₂₀ 置換アリール、C₂～C₂₀ ヘテロアリール、および C₂～C₂₀ 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；そして

Rは、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ 置換アルキル、C₆～C₂₀ アリール、C₆～C₂₀ 置換アリール、C₂～C₂₀ ヘテロアリール、C₂～C₂₀ 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る、プロセス。

【請求項 51】

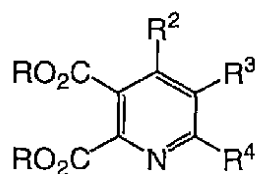
以下の構造：

【化 51】



を有する化合物を調製するための、請求項 50 に記載のプロセスであって、ここで、前記複素環式化合物が、以下の構造：

【化 52】

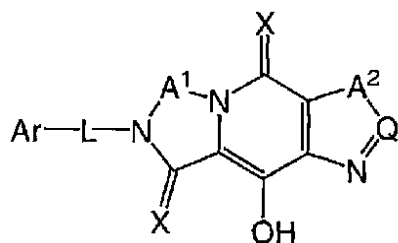


を有する、プロセス。

【請求項 52】

以下の構造：

【化 53】



10

20

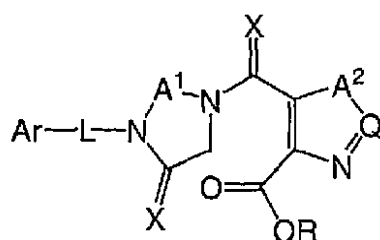
30

40

50

を有する化合物を調製するためのプロセスであって、以下の構造：

【化 5 4】



を有する化合物を、水酸化物、アルコキシドまたはアミンを含む塩基性試薬と反応させる工程を包含し、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 、 $C(=NR)$ 、 $C(R^2)_2-C(R^3)_2$ 、 $C(R^2)=C(R^3)$ 、 $NR-C(R^3)_2$ 、 $N=C(R^3)$ 、 $N=N$ 、 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 が、N、 ^+NR 、または CR^4 であり；

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；

L が結合、O、S、NR、 $N-OR$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルジイル、 $C_1 \sim C_{12}$ 置換アルキルジイル、 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)NH(CH_2)_n$ 、および $(CH_2CH_2O)_n$ から選択され、ここで、n は 1～6 の範囲であり；

Ar が、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリールおよび $C_2 \sim C_{20}$ 置換ヘテロアリールから選択され；

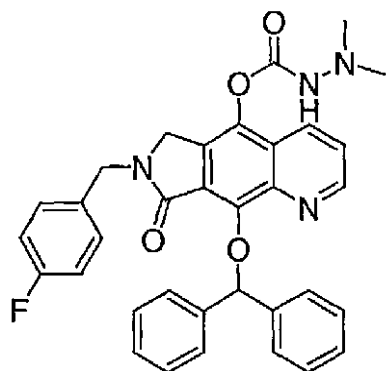
R^2 、 R^3 および R^4 は、各々独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 $-NH_2$ 、 NH_3^+ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3^+$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、5～7 員環スルタム、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホネート、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、4-ジアルキルアミノピリジニウム、 $C_1 \sim C_8$ アルキルヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルチオール、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2Ar$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

R は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリール、 $C_2 \sim C_{20}$ 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る、プロセス。

【請求項 53】

構造 115：

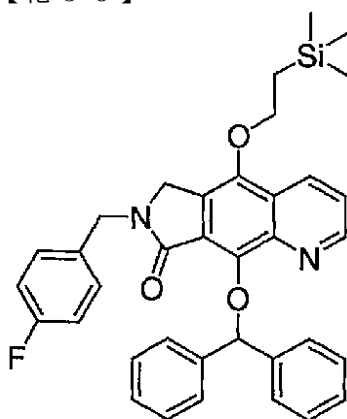
【化 5 5】

**115**

10

を有する化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、
以下の構造 4 4 :

【化 5 6】

**44**

20

を有する化合物を、フッ化テトラブチルアンモニウムと反応させて、脱シリル化中間体を
形成させる工程；および
該脱シリル化中間体をトリホスゲン（ビス（トリクロロメチル）カルボネート）と反応さ
せて、その後、ジメチルヒドラジンと反応させて、構造 1 1 5 を形成する工程
を包含する、プロセス。

30

【請求項 5 4】

ホスホネートプロドラッグを含有し、かつ、ヒト P B M C において蓄積し得る、請求項 1
に記載の化合物。

【請求項 5 5】

ヒト P B M C における前記化合物または該化合物の細胞内代謝物のバイオアベイラビリテ
ィが、前記ホスホネートもホスホネートプロドラッグも有さない該化合物のアナログと比
較する場合、改善されている、請求項 5 4 に記載の化合物。

40

【請求項 5 6】

ヒト P B M C における前記化合物または該化合物の細胞内代謝物の細胞内半減期が、前記
ホスホネートもホスホネートプロドラッグも有さない該化合物のアナログと比較する場
合、改善されている、請求項 5 4 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

前記半減期が、少なくとも約 5 0 % 改善されている、請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

前記半減期が、少なくとも約 1 0 0 % 改善されている、請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

50

ヒト P B M C における前記化合物の代謝物の細胞内半減期が、前記ホスホネートもホスホネートプロドラッグも有さない該化合物のアナログと比較する場合、改善されている、請求項 5 4 に記載の化合物。

【請求項 6 0】

前記半減期が、少なくとも約 5 0 % 改善されている、請求項 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 1】

前記半減期が、少なくとも約 1 0 0 % 改善されている、請求項 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 2】

前記半減期が、1 0 0 % より高く改善されている、請求項 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 6 4】

H I V インヒビター剤、抗感染症剤、および免疫調整剤から選択される治療有効量の A I D S 処置剤をさらに含有する、請求項 6 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 5】

前記 H I V インヒビター剤が、H I V プロテアーゼインヒビターである、請求項 6 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 6】

前記 H I V インヒビター剤が、ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターである、請求項 6 4 に記載の組成物。

【請求項 6 7】

前記 H I V インヒビター剤が、非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターである、請求項 6 4 に記載の組成物。

【請求項 6 8】

請求項 1 の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを組み合わせる工程を包含する、薬学的組成物を作製するためのプロセス。

【請求項 6 9】

H I V インテグラーゼを阻害する処置を必要とする哺乳動物への治療有効量の請求項 1 に記載の化合物の投与を包含する、H I V インテグラーゼを阻害する方法。

【請求項 7 0】

H I V による感染を処置する方法、または A I D S もしくは A R C を処置する方法であって、このような処置を必要とする哺乳動物への治療有効量の請求項 1 に記載の化合物の投与を包含する、方法。

【請求項 7 1】

白血球を冒す障害を処置する方法であって、ホスホネートプロドラッグを含む請求項 1 に記載の化合物を、白血球の標的化を必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 7 2】

化合物を白血球に標的化する方法であって、以下：

所望の薬学的活性を有し、かつ、第 1 の構造を有する請求項 1 に記載の化合物を選択する工程；

該第 1 の構造を、該第 1 の構造の 1 つ以上の原子を、ホスホネート基または初発性のホスホネート基を含む有機置換基で置換することによって修飾し、第 2 の構造を有する化合物を提供する工程

を包含する、方法。

【請求項 7 3】

白血球に対する選択性と所望の薬学的活性との両方を有する H I V インヒビター化合物を製造する方法であって、以下：

ホスホネートまたは前駆体ホスホネート基を含む第 1 の構造を有する請求項 1 に記載の第 1 の分子を化学合成する工程であって、ここで、該第 1 の構造は、第 2 の構造の少なく

10

20

30

40

50

とも1つの水素原子が、ホスホネート基または初発性のホスホネート基を含む有機置換基によって置換されたことにより、該所望の薬学的活性を有することが公知の化合物の該第2の構造とは異なる、工程を包含する、方法。

【請求項74】

前記第1の分子が、一連の化学反応により合成され、該化学反応において、前記第2の構造の水素が、前記有機置換基により置換される、請求項73に記載の方法。

【請求項75】

前記第1の分子が、一連の化学反応により合成され、該化学反応は、前記第2の構造の分子を決して含まない、請求項73に記載の方法。

10

【請求項76】

白血球の内側にHIVインテグラーゼインヒビター化合物を蓄積させる方法であって、請求項1に記載の化合物を含む組成物を、サンプルに投与する工程を包含する、方法。

【請求項77】

前記サンプルが患者である、請求項75に記載の方法。

【請求項78】

前記化合物が、化学構造A-Bを有し、ここで、

(a) 構造A-Hを有する化合物が、HIVインテグラーゼインヒビター活性を有し、かつ

(b) 構造Bが、ホスホネート基または前駆体ホスホネート基を含む、請求項73に記載の方法。

20

【請求項79】

HIVインテグラーゼインヒビター化合物の半減期を延長する方法であって、該方法は、ホスホネート基または初発性ホスホネートを含有する有機置換基によって、請求項1に記載の化合物の少なくとも1つの水素原子または有機ラジカルを置換する工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

30

本発明は、一般に、抗ウイルス活性およびHIV-インテグラーゼ阻害特性に対するより良い特異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。

40

【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

50

ー7419)。インテグラーゼの機能は、ウイルスDNAの逆転写から生じたプロウイルスDNAの、プロウイルスDNAの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'-プロセッシングまたは「3'-P」と名づけられる)内でのヌクレオチド鎖切断プロセッシング、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、宿主ゲノムへの挿入を触媒することである。ここで、3'-プロセッ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-Appiah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ける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 6271402;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、Biochemistry(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）への不適切な相対の全般的な生理学的作用を避けることが挙げられる。細胞ない標的化は、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。

10

【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、H I V 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。

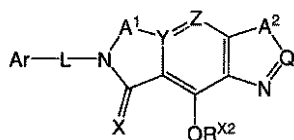
【0009】

1つの局面において、本発明は、以下の構造：

20

【0010】

【化57】



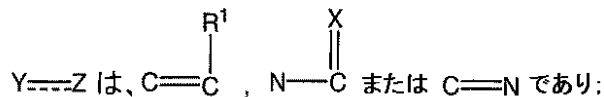
を有する化合物を含み、ここで、

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】



40

L が結合、O、S、S-S、S(=O)、S(=O)₂、S(=O)₂NR、NR、N-OR、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ 置換アルキレン、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレン (alkenylenes)、 $C_2 \sim C_{12}$ 置換アルケニレン (alkenylenes)、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニレン、 $C_2 \sim C_{12}$ 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、OSNHNRRN-ORN-NR₂N-CR₂OR および N-CR₂NR₂ から選択され；

50

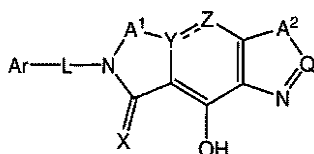
10

20

30

40

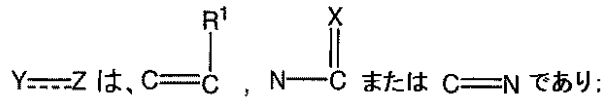
50



ロアリア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】



10

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わ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わせて、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。

20

【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、本発明の化合物の有効量を、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置する工程を包含する方法によって阻害される。

30

【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、本発明に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する方法を含む。

40

【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】

50

(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、添付の図面、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わせて記載されるが、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し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： 10

「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、自然発生の化学反応、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類似物または潜在形態である。 20

【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。 30

【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」 in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-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タ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。 40

【0031】

代表的なプロドラッグ部分には、加水分解感受性または不安定なアシルオキシメチルエステル- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ およびアシルオキシメチルカーボネート- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ が挙げられ、ここで、 R^9 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 置換アルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$ アリールまたは $\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$ 置換アリールである。このアシルオキシア 50

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。引き続いて、このアシルオキシアルキルエステルは、細胞膜を通してホスホン酸を送達して経口バイオアベイラビリティを高める使用された。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) -CH₂OC(=O)C(CH₃)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) -CH₂OC(=O)OC(CH₃)₃である。

10

【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、酵素的に可能に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)。代表鉄器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A³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類似物は、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; Benzarira(1996) J. Med. Chem. 39:254958)。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)。

20

30

40

【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戦略は、当該技術分野で周知である。「Protective Groups in Organic Chemistry」、Theodor a W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New Yo

50

r k, 1991) 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。保護基の他の機能には、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、その親薬物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、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。

10

【0036】

本発明の化合物のいずれかに対する何らかの言及は、それらの生理学的に受容可能な塩の言及を含む。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、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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、ラクチ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 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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。

20

30

【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 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{18}$ 炭化水素である。例には、メチル（Me、 $-\text{CH}_3$ ）、エチル（Et、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-プロピル（i-Pr、i-プロピル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（i-Bu、i-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）、1-ペンチル（n-ペンチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、1-ヘキシル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-ヘ

40

50

キシル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$) 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 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ 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 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、アリル ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、シクロペンテニル ($-\text{C}_5\text{H}_7$) および 5-ヘキセニル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)。

10

【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 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ 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 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) および プロパルギル ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)。

20

【0041】

「アルキレン」とは、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 ($-\text{CH}_2-$)、1,2-エチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,3-プロピル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 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 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)。

30

【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 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、プロパルギル ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) および 4-ペンチニル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$)。

40

【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）

50

を有する単環、または、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 [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。

10

【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。

20

【0048】

「置換アルキル」、「置換アリール」および「置換アリールアルキル」とは、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： $-X$ 、 $-R$ 、 $-O-$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $NC(=O)R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)NRR-S(=O)_2O^-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)O_2RR$ 、 $-P(=O)O_2RR-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(S)SR$ 、 $-C(O)NRR$ 、 $-C(S)NRR$ 、 $-C(NR)NRR$ 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。

30

【0049】

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 Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950 から現在まで)、特に、13、14、16、19 および 28 巻；および J. Am. Chem. Soc. (1960) 82 : 5566。

40

【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

50

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、キサントニル、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。

10

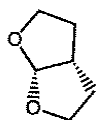
【0051】

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】

20



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、チオフエン、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。

30

40

【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】

50

「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。

10

【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A³基と、R¹、R²、R³またはR⁴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、C₁～C₁₂アルキレン、C₁～C₁₂置換アルキレン、C₂～C₁₂アルケニレン(alkenylenes)、C₂～C₁₂置換アルケニレン(alkenylenes)、C₂～C₁₂アルキニレン、C₂～C₁₂置換アルキニレン、C(=O)NH、C(=O)、S(=O)₂、C(=O)NH(CH₂)_nおよび(CH₂CH₂O)_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、JeddamineTM）；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、二価酸エステルが挙げられる。

20

【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。

30

【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。

40

【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

50

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。

10

【0062】

(H I V インテグラーゼインヒビター化合物)

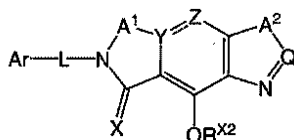
H I V インテグラーゼに対する阻害活性を有する新規の三環系化合物 (その任意の薬学的に受容可能な塩を含む) が記載される。

【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 6 2】



20

ここで：

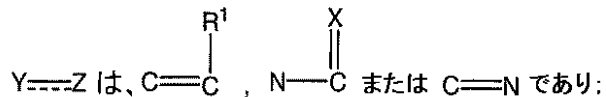
A^1 および A^2 は、独立して O、S、NR、 $C(R^2)_2$ 、 CR_2OR 、 $CR_2OC(=O)R$ 、 $C(=O)R$ 、 $C(=S)R$ 、 CR^2SR 、 $C(=NR)$ 、 $C(R^2)_2-C(R^3)_2$ 、 $C(R^2)=C(R^3)$ 、 $C(R^2)_2-O$ 、 $NR-C(R^3)_2$ 、 $N=C(R^3)$ 、 $N=N$ 、 SO_2-NR 、 $C(=O)C(R^3)_2$ 、 $C(=O)NR$ 、 $C(R^2)_2-C(R^3)_2-C(R^3)_2$ 、 $C(R^2)=C(R^3)-C(R^3)_2$ 、 $C(R^2)C(=O)NR$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

30

Q は N、NR または CR^4 であり；

【0065】

【化 6 3】



L が結合、O、S、S-S、S(=O)、S(=O)₂、S(=O)₂NR、NR、N-OR、C₁-C₁₂ アルキレン、C₁~C₁₂ 置換アルキレン、C₂~C₁₂ アルケニレン (alkenylenes)、C₂~C₁₂ 置換アルケニレン (alkenylenes)、C₂~C₁₂ アルキニレン、C₂~C₁₂ 置換アルキニレン、C(=O)NH、OC(=O)NH、NHC(=O)NH、C(=O)、C(=O)NH(CH₂)_n、または (CH₂CH₂O)_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；

40

X が O、S、NH、NR、N-OR、N-NR₂、N-CR₂OR および N-CR₂NR₂ から選択され；

Ar が C₃~C₁₂ 炭素環式、C₃~C₁₂ 置換炭素環式、C₆~C₂₀ アリール、C₆~C₂₀ 置換アリール、C₂~C₂₀ ヘテロアリール、および C₂~C₂₀ 置換ヘテロアリールから選択され；

50

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

10

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、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ 置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリール、および $C_2 \sim C_{20}$ 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、 $C_i \sim C_g$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ 置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリール、および $C_2 \sim C_{20}$ 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；

20

ただし、 $Y=Z$ が $C(OH)$ 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。

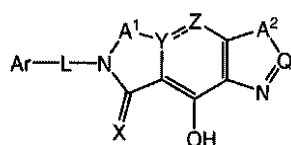
【0066】

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】

30

【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_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。

40

【0068】

Q は N、 ^+NR または CR^4 である。

【0069】

【化 6 5】

Y---Z は、 $\text{C}=\overset{\text{R}^1}{\text{C}}$, $\text{N}-\overset{\text{X}}{\text{C}}$ または $\text{C}=\text{N}$ であり:

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、C₁ ~ C₁₂ 置換アルキレン、C₂ ~ C₁₂ アルケニレン (alkenylen e)、C₂ ~ C₁₂ 置換アルケニレン (alkenylen e)、C₂ ~ C₁₂ アルキニレン、C₂ ~ C₁₂ 置換アルキニレン、C (=O) NH、OC (=O) NH、NHC (=O) NH、C (=O)、C (=O) NH (CH₂)_n または (CH₂CH₂O)_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 (alkenylen e)、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 (-NH₂)、アンモニウム (-NH₃⁺)、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、C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₈ 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、C₁ ~ C₈ アルキルスルホネート、C₁ ~ C₈ アルキルアミノ、4-ジアルキルアミノピリジニウム、C₁ ~ C₈ アルキルヒドロキシル、C₁ ~ C₈ アルキルチオール、アルキルスルホン (-SO₂R)、アリールスルホン (-SO₂Ar)、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 (-SO₂NR₂)、アルキルスルホキシド (-SOR)、エステル (-COZR)、アミド (-C(=O)NR₂)、5 ~ 7 員環ラクタム、5 ~ 7 員環ラクトン、ニトリル (-CN)、アジド (-N₃)、ニトロ (-NO₂)、C₁ ~ C₉ アルコキシ (-OR)、C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₈ 置換アルキル、C₆ ~ C₂₀ アリール、C₆ ~ C₂₀ 置換アリール、C₂ ~ C₂₀ ヘテロアリールおよび C₂ ~ C₂₀ 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-NR₂、N-CR₂OR または N-CR₂NR₂ 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、C₃ ~ C₁₂ 炭素環式、C₃ ~ C₁₂ 置換炭素環式、C₆ ~ C₂₀ アリール、C₆ ~ C₂₀ 置換アリール、C₂ ~ C₂₀ ヘテロアリールまたは C₂ ~ C₂₀ 置換ヘテロアリールであり得る。

【0073】

C₆ ~ C₂₀ 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】

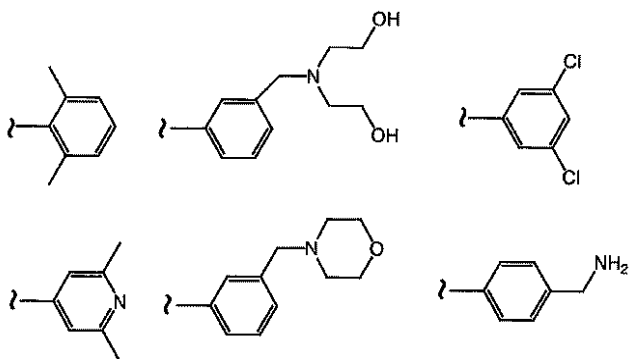
10

20

30

40

【化 6 6】

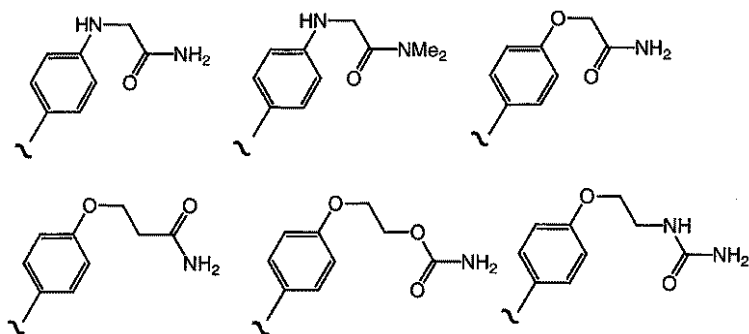


10

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 6 7】



20

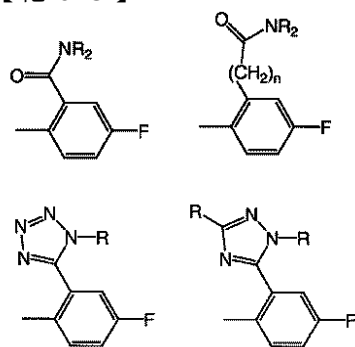
ここで、任意の方向の波線は、Lに対する共有結合を示す。

【0077】

A r 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 6 8】



30

ここで、n は 1 ～ 6 である。

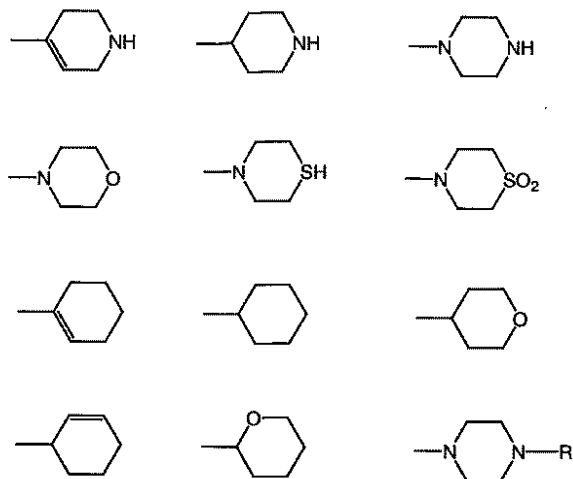
40

【0079】

A r 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 6 9】

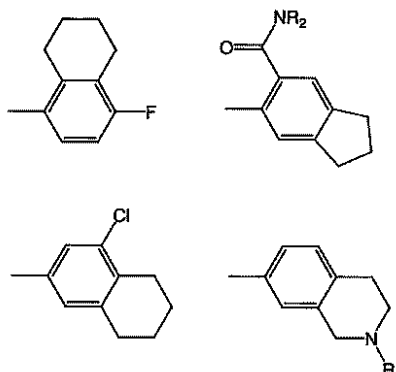


10

A r 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 7 0】



20

30

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 ならびに、A r の置換基は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、アミノ ($-\text{NH}_2$)、アンモニウム ($-\text{NH}_3^+$)、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、 $C_1 \sim C_8$ 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、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホネート、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、4-ジアルキルアミノピリジニウム、 $C_1 \sim C_8$ アルキルヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルチオール、アルキルスルホン ($-\text{SO}_2\text{R}$)、アリールスルホン ($-\text{SO}_2\text{Ar}$)、アリールスルホキシド ($-\text{SOAr}$)、アリールチオ ($-\text{SAr}$)、スルホンアミド ($-\text{SO}_2\text{NR}_2$)、アルキルスルホキシド ($-\text{SOR}$)、エステル ($-\text{CO}_2\text{R}$)、アミド ($-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$)、5～7員環ラクタム、5～7員環ラクトン、ニトリル ($-\text{CN}$)、アジド ($-\text{N}_3$)、ニトロ ($-\text{NO}_2$)、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ ($-\text{OR}$)、 $C_1 \sim C_8$ トリフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ 置換アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ 炭素環式、 $C_3 \sim C_{12}$ 置換炭素環式、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリールおよび $C_2 \sim C_{20}$ 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。

40

【0082】

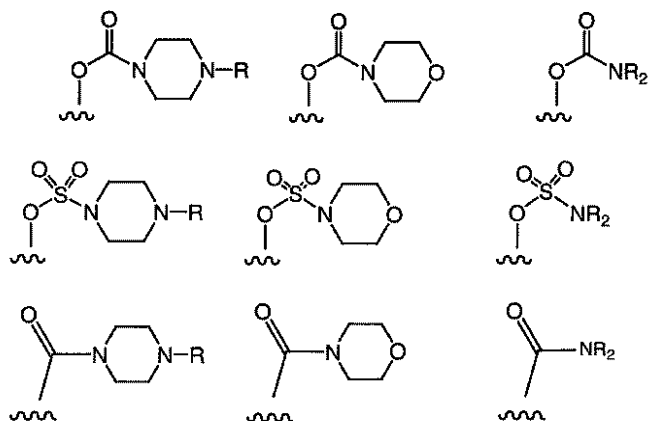
R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はまた、以下が挙げられる： $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NRNR}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRNR}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{NR}_2$ (スルファメート)、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{NRC}(=\text{S})\text{N}$

50

R_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：

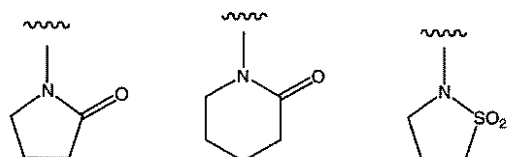
【0083】

【化71-1】



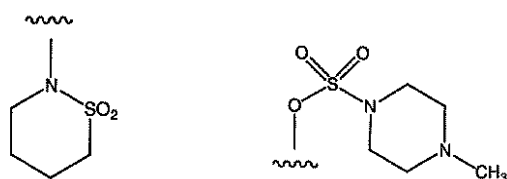
10

20



【0084】

【化71-2】



30

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 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ 置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリール、 $C_2 \sim C_{20}$ 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、ピペリジニル、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。

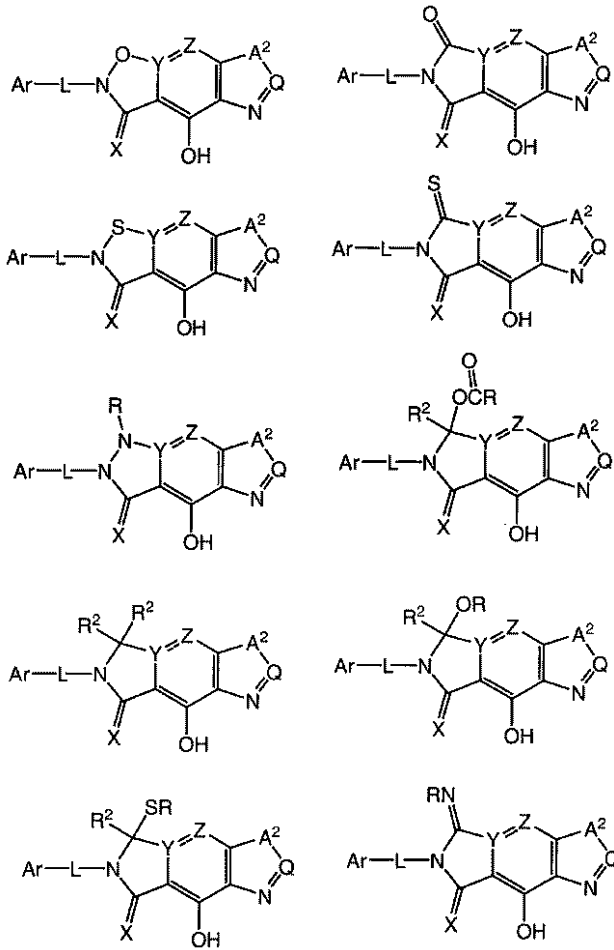
40

【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 7 2】



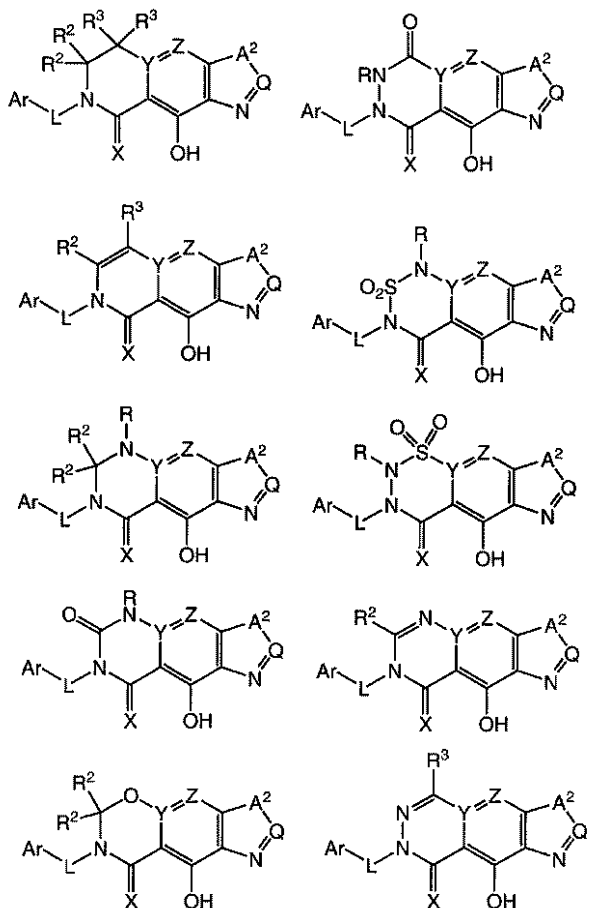
10

20

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 7 3】



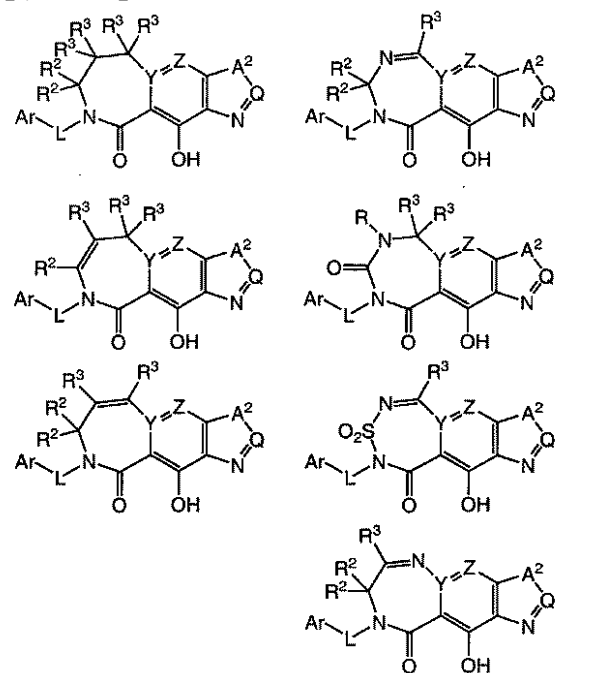
10

20

A¹ 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 7 4】



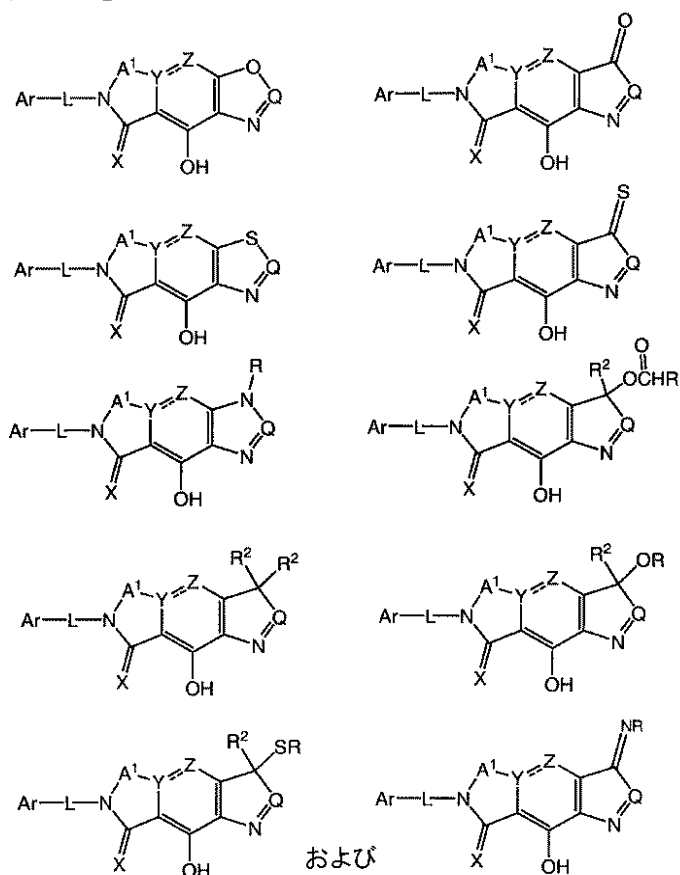
30

40

A² 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 7 5】



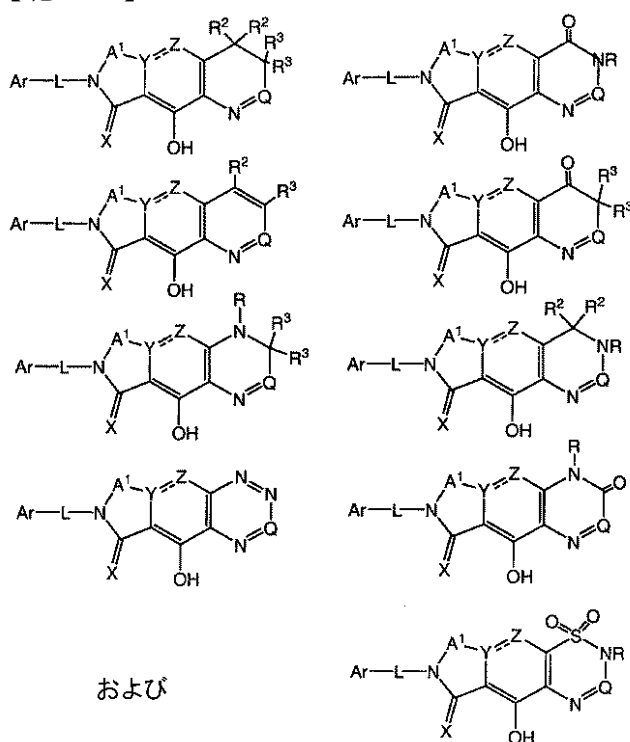
10

20

A² 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 7 6】



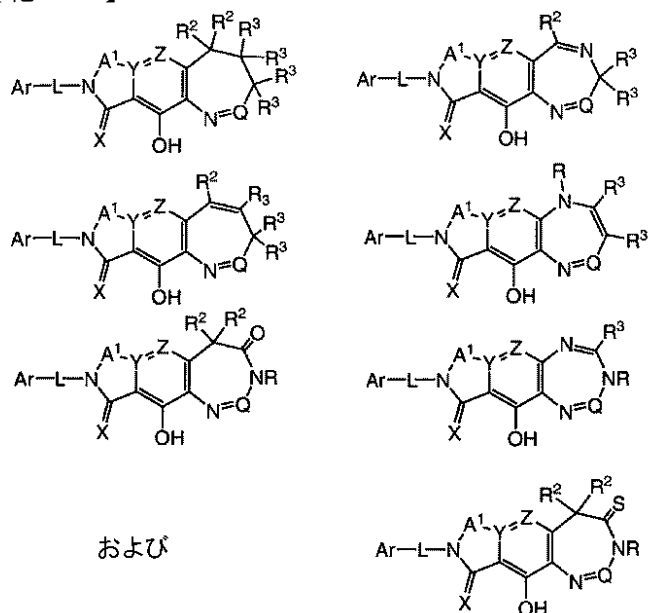
30

40

A² 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 7 7】



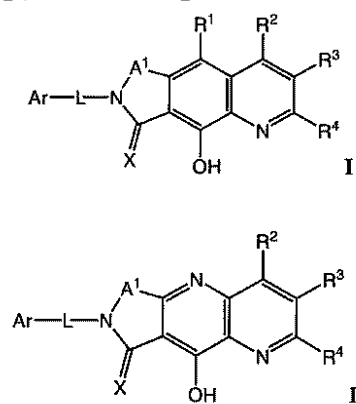
10

本発明の化合物は、以下の構造：

【 0 0 9 3 】

【化 7 8 - 1】

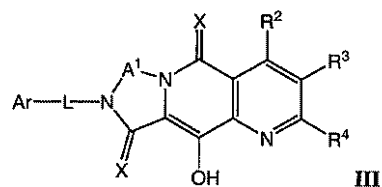
20



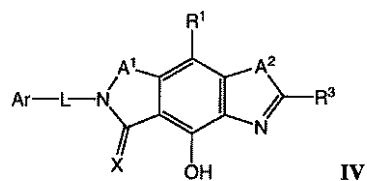
30

【 0 0 9 4 】

【化 7 8 - 2】



40



50

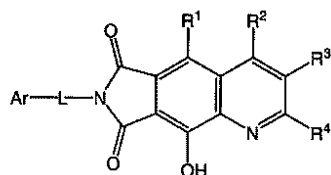
により表される式 I ~ IV を含む。

【 0 0 9 5 】

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：

【 0 0 9 6 】

【化 7 9】

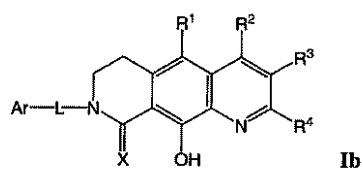
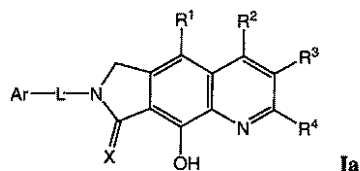


式 I の実施形態はまた、I a ~ c を含み、ここで、A はそれぞれ CH_2 、 CH_2CH_2 および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ である：

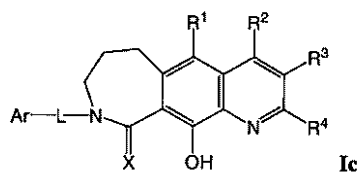
【0097】

10

【化 8 0】



20

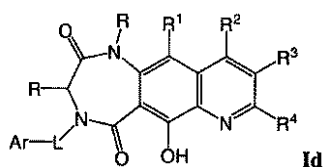


A が 7 員環を形成する場合、7 員環は、例示的な式 I d により示されるように、第 2 のアミド基から構成され得る：

【0098】

30

【化 8 1】

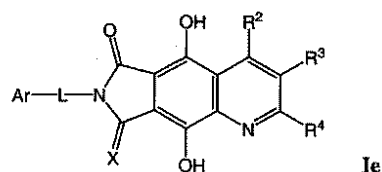


本発明の 1 つの局面は、環状イミド基を有する化合物（たとえば、5, 9-ジヒドロキシーピロロ[3, 4-g]キノリン-6, 8-ジオン（Myers ら、米国特許番号 5, 252, 560；Robinson, 米国特許番号 5, 854, 275））を含み、ここで、式 I e においてのように、A は $\text{C}(=\text{O})$ であり、X は O である：

40

【0099】

【化 8 2】



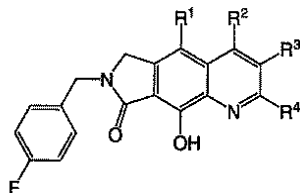
本発明の他の化合物については、式 I e の環状イミド基が、環状イミド基なしの化合物と比較して、最適化された HIV インテグラーゼ阻害のための組織化前の状態であり得る、官能性を提供する（Anthony ら、WO 02/30931；Zhuang ら「D

50

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

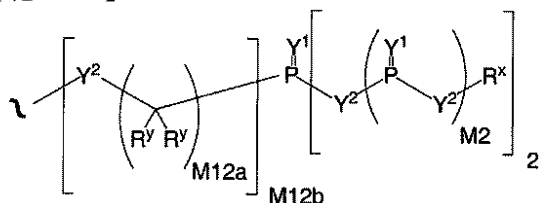
【 0 1 0 1 】

【化 8 3】



【 0 1 0 2 】

【化 8 4】



M_2 は 0、1 または 2 である。

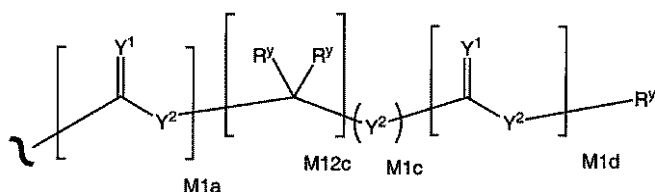
M 1 2 b i s 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12である。

【 0 1 0 3 】

【 0 1 0 4 】

【 0 1 0 5 】

【化 8 5】



である。

【0106】

M1a、M1cおよびM1dは独立して0または1である。

10

【0107】

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

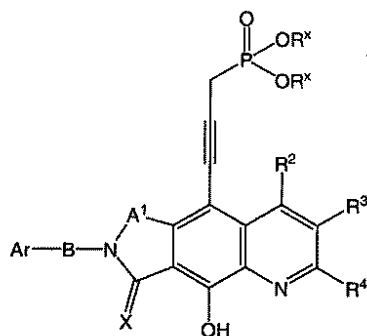
【0108】

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、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ 置換アルキレン、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレン (alkenylenes)、 $C_2 \sim C_{12}$ 置換アルケニレン (alkenylenes)、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニレン、 $C_2 \sim C_{12}$ 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、ポリエチレンジアミン、JeeamineTM) ; 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：

20

【0109】

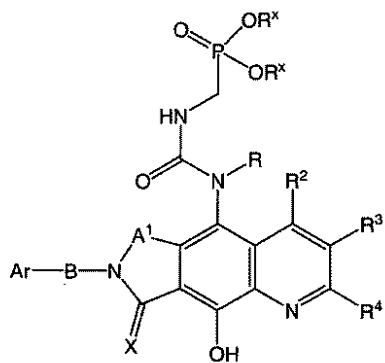
【化 8 6 - 1】



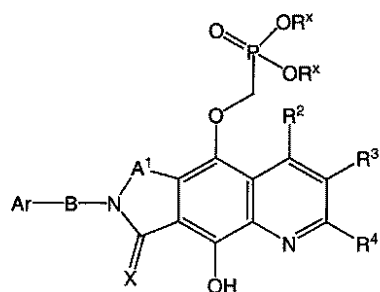
30

【0110】

【化 8 6 - 2】



10

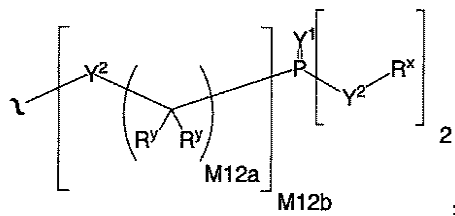


20

A³ の実施形態としては、M² が 0 であるもの、例えば：

【0 1 1 1】

【化 8 7】

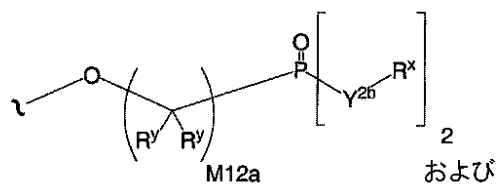


および、M 1 2 b は 1 であり、Y¹ は酸素であり、そして、Y^{2 b} は独立して酸素 (O) もしくは窒素 (N (R^x)) であるもの、例えば：

30

【0 1 1 2】

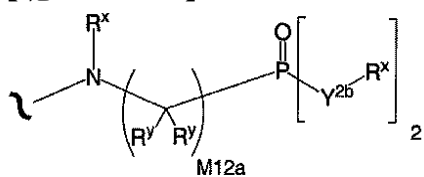
【化 8 8 - 1】



【0 1 1 3】

40

【化 8 8 - 2】



が挙げられる。

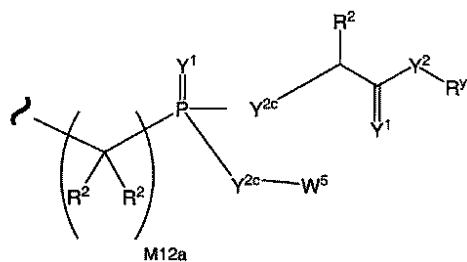
【0 1 1 4】

A³ の実施形態としては、以下が挙げられ：

【0 1 1 5】

50

【化 8 9】



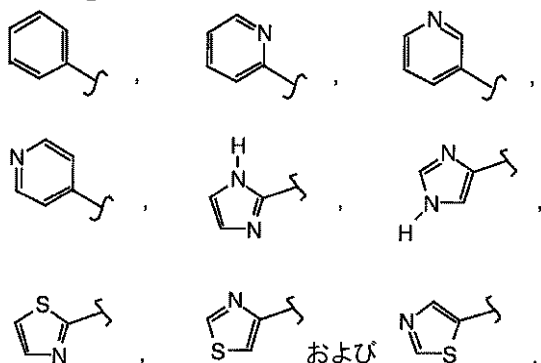
ここで、W⁵は炭素環式（例えば、フェニルまたは置換フェニル）であり、Y^{2e}は独立してO、N(R^y)またはSである。例えば、R¹はHであり得、nは1であり得る。 10

【0116】

W⁵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 9 0】



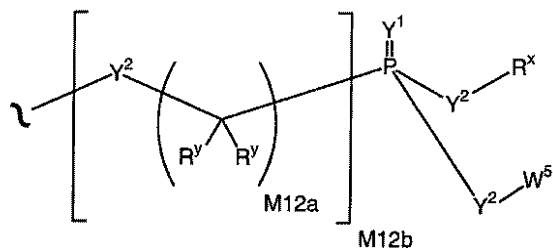
20

【0118】

A³の別の実施形態としては、以下が挙げられる：

【0119】

【化 9 0 A】



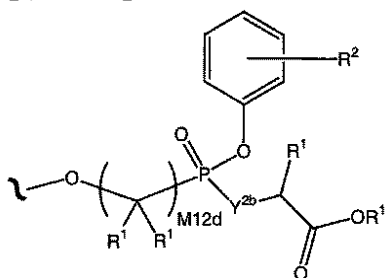
30

【0120】

このような実施形態としては、以下が挙げられ：

【0121】

【化 9 1】

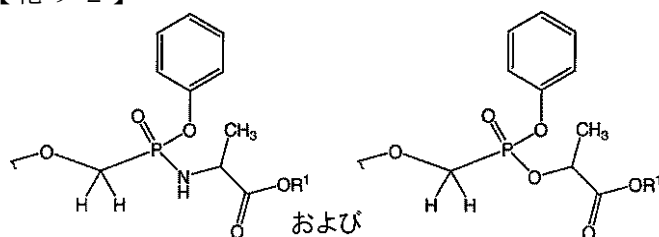


50

ここで、Y²bは、OまたはN(R²)であり；M¹2dは、1、2、3、4、5、6、7または8であり；R¹は、HまたはC₁～C₆アルキルであり；そして、フェニル炭素環式は、0～3個のR²基で置換され、ここで、R²は、C₁～C₆アルキルまたは置換アルキルである。A³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ー乳酸エステル：

【0122】

【化92】



10

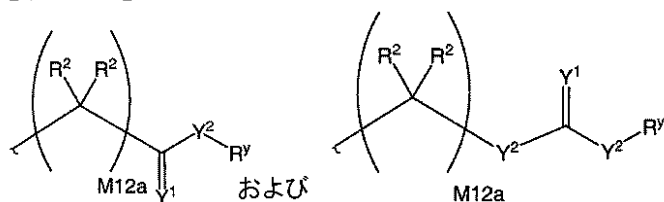
が挙げられる。

【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】



20

。

【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、R¹、R²、R³、R⁴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（Oliyair, 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（Oliyair, 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。

30

40

【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

50

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、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_9$ 置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリール、および $C_2 \sim C_{20}$ 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 は H である。

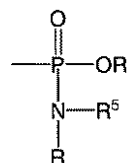
10

【0128】

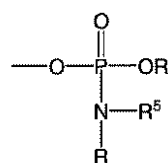
本発明の例示的な実施形態としては、ホスホンアミデートおよびホスホロアミデート（正確には、「アミデート」）プロドラッグ化合物が挙げられる。ホスホンアミデートおよびホスホロアミデートプロドラッグ部分についての一般式としては、以下が挙げられる：

【0129】

【化94】



ホスホンアミデート



ホスホロアミデート

20

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 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアリールまたは $C_2 \sim C_{20}$ 置換ヘテロアリールである。

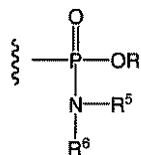
【0130】

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：

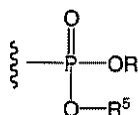
30

【0131】

【化95】



および



ここで、 R^5 は $-CR^6CO_2R^7$ であり、ここで、 R^6 および R^7 は独立して H または $C_1 \sim C_8$ アルキルである。

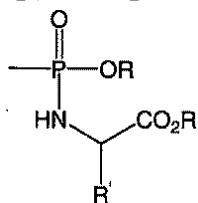
【0132】

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（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）を含み得、その一般構造は、例えば：

40

【0133】

【化 9 6】



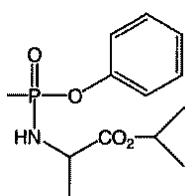
であり、ここで、Rは、アミノ酸側鎖（例えば、H、CH₃、CH(CH₃)₂ など）である。

【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 9 7】



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A³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

10

20

30

40

50

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配置の束縛を組み込んでいる (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、J. 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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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

50

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。

10

【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 -メチルー 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。

20

【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、塩基またはMosherエステル、そのラセミ混合物の酢酸 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル(Jacob I I I. (1982) J. Org. Chem. 47: 4165)の存在下にて、キラルエステル(例えば、メンチルエステル(例えば、(一)メンチルクロロホルメート))を製造する工程、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。アトロプ化合物の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)。

30

40

【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) J. of Chromatogr. 513: 375-378)。濃縮または精製した鏡像異性体は、不斉炭素原子を有す

50

る他のキラル分子を識別するのに使用される方法（例えば、旋光度および円二色性）により、識別できる。

【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、
10
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。
20

【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
30
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。

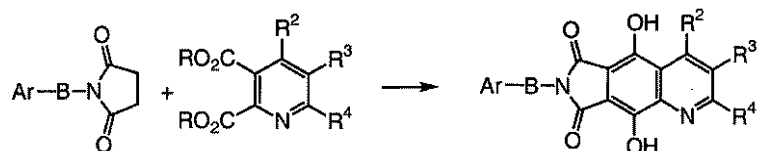
【0152】

（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
40
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 9 8】



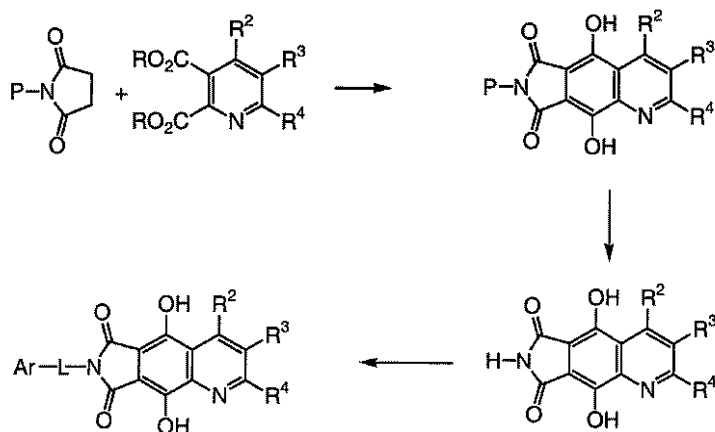
(スキーム 1)

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。

10

【0154】

【化 9 9】



20

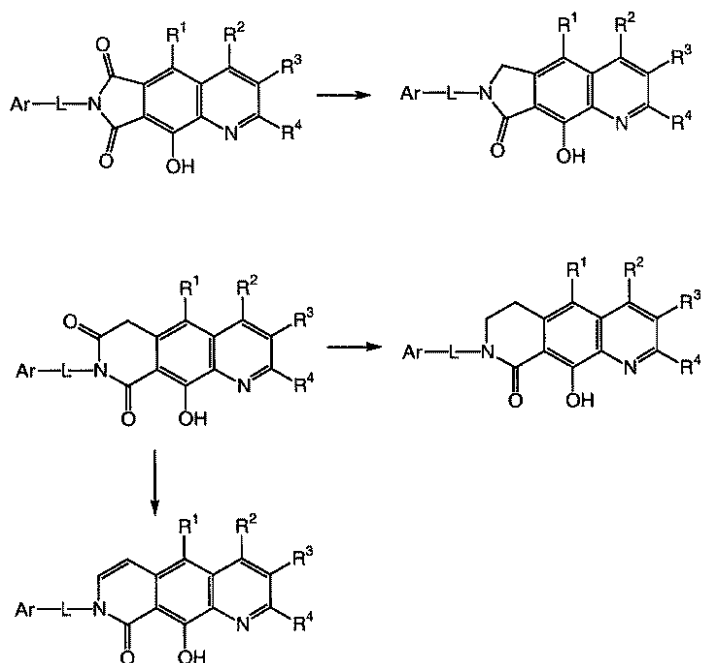
(スキーム 2)

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、NaBH₄) 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：

30

【0155】

【化 100】



40

(スキーム 3)

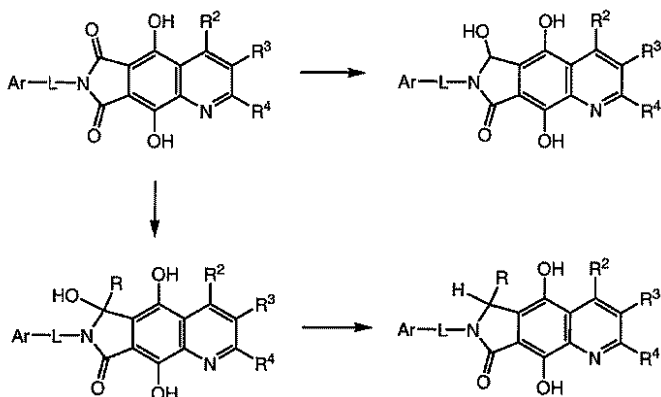
50

イミド化合物はたまた、穏やかな条件下でヒドロキシルア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の上に表示するように、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、一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-ヒドロキシルア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】

10

【化101】



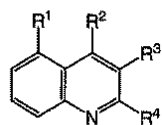
20

(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して進む（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】

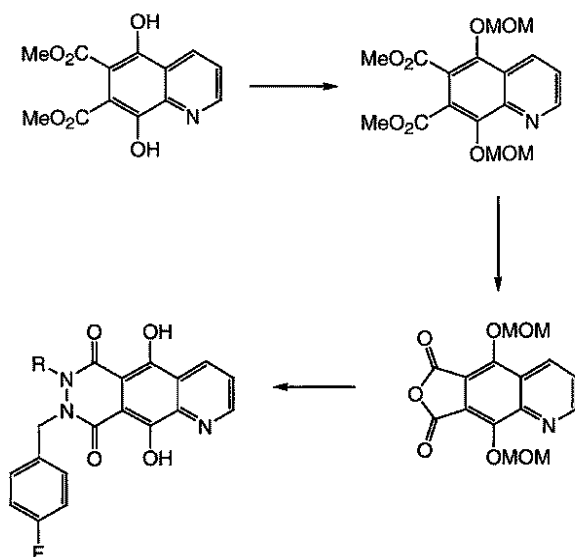


30

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】

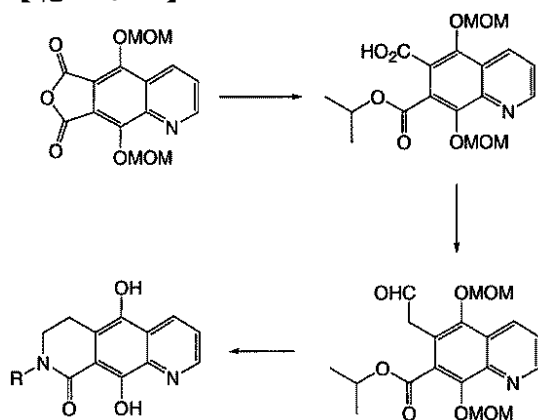
【化 1 0 3】



(スキーム 5)

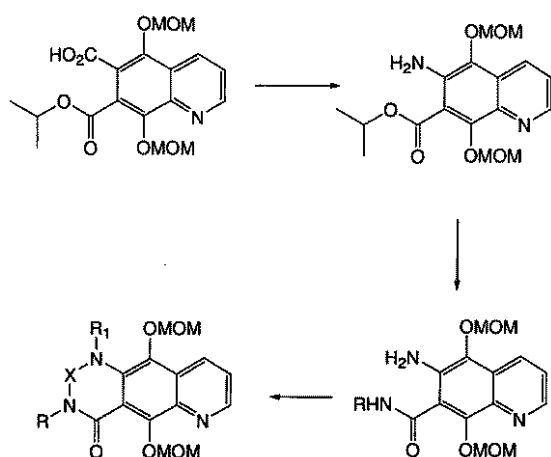
【 0 1 5 9】

【化 1 0 4】



【 0 1 6 0】

【化 1 0 5】



(スキーム 6)

以下の環状アルデヒドは、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 SO₂ である。Ornstein ら、Jour. Med. Chem. (1989) 32: 827-833 を参照

10

20

30

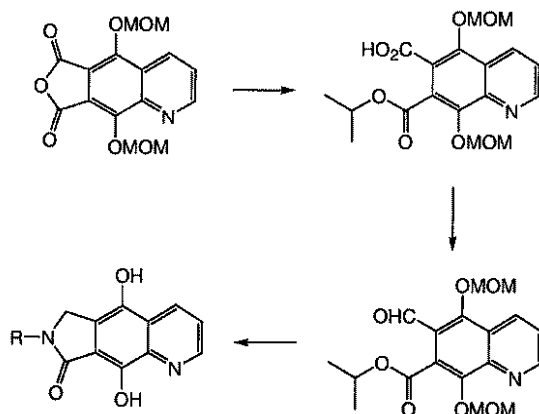
40

50

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】

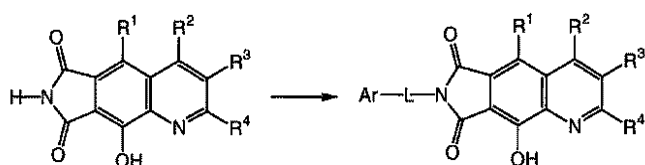


(スキーム7)

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】



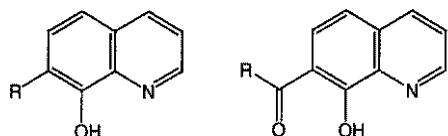
Ar-L基は、例えば、臭化ベンジル (Ar=フェニル、L=CH₂) のようなアルキル化剤、または、4-メトキシフェニルスルホニルクロリド (Ar=4-メトキシフェニル、L=S(=O)₂) のような1つの反応基に結合され得る。あるいは、Ar-L基は、多工程プロセスによって結合され得る。例えば、イミド窒素は、2,2-ジピリジルジスルフィドのような硫化剤と反応させられて、N-スルフィド中間体 (Ar=2-ピリジル、L=S) を形成し得る。このような中間体は、さらにLがS、S(=O)、またはS(=O)₂である種々のAr-L基に合成され得る。

【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、キノリン環系条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：

10

20

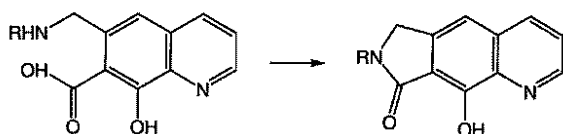
30

40

50

【0165】

【化109】

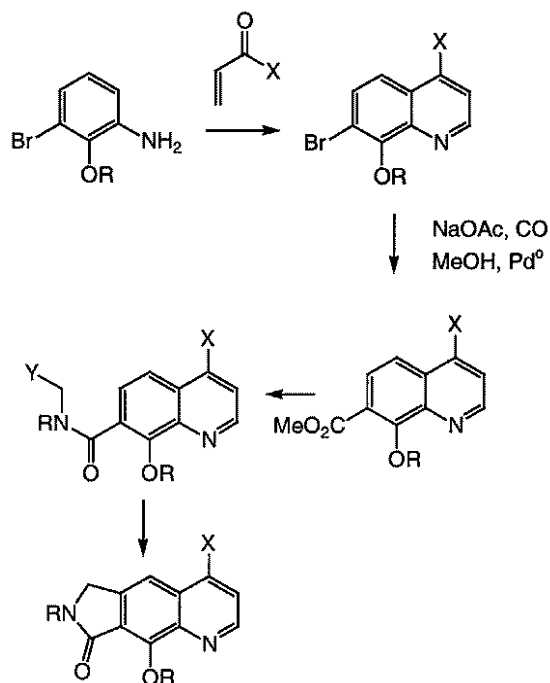


以下のスキーム 8 は、本発明の化合物（すなわち式 I）のための別の合成経路を示す。この経路は、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物との 2-O-保護された 3-ハローアニリン化合物の環化により進行して、官能化キノリンを生じる。X、 β -不飽和カルボニル化合物は、例えば、アルデヒド（X=H）、ケトン（X=R）、エステル（X=OR）、アミド（X=NR₂）、アシルハライド（X=Cl）またはヒドリドであり得る。パラジウム触媒による炭酸化は、アミド官能性および環化を合成して、5、6または7員環を形成し得るエステルを生じ得る。フェノール酸素の R 基は、不安定な保護基（例えば、トリアルキルシリルまた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。

10

【0166】

【化110】



20

30

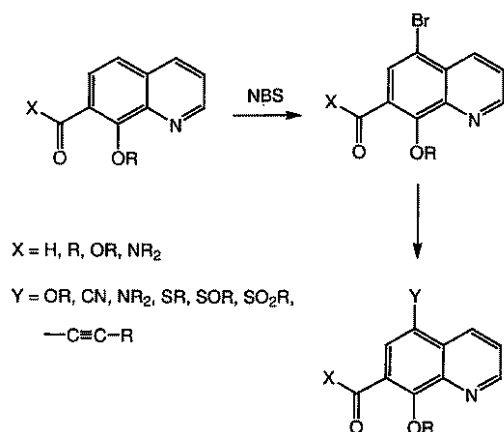
(スキーム 8)

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。

40

【0167】

【化 1 1 1】



10

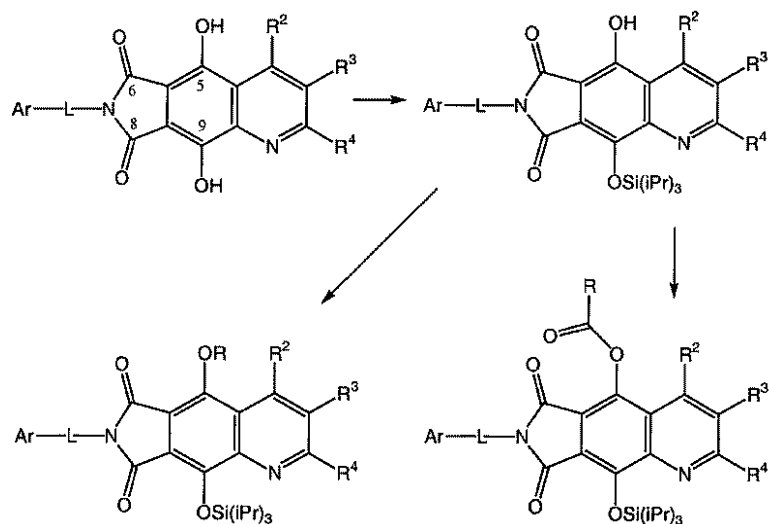
(スキーム 9)

5, 9-ジヒドロキシ-ピロロ[3, 4-g]キノリン-6, 8-ジオンを有する式 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)。

20

【0 1 6 8】

【化 1 1 2】



30

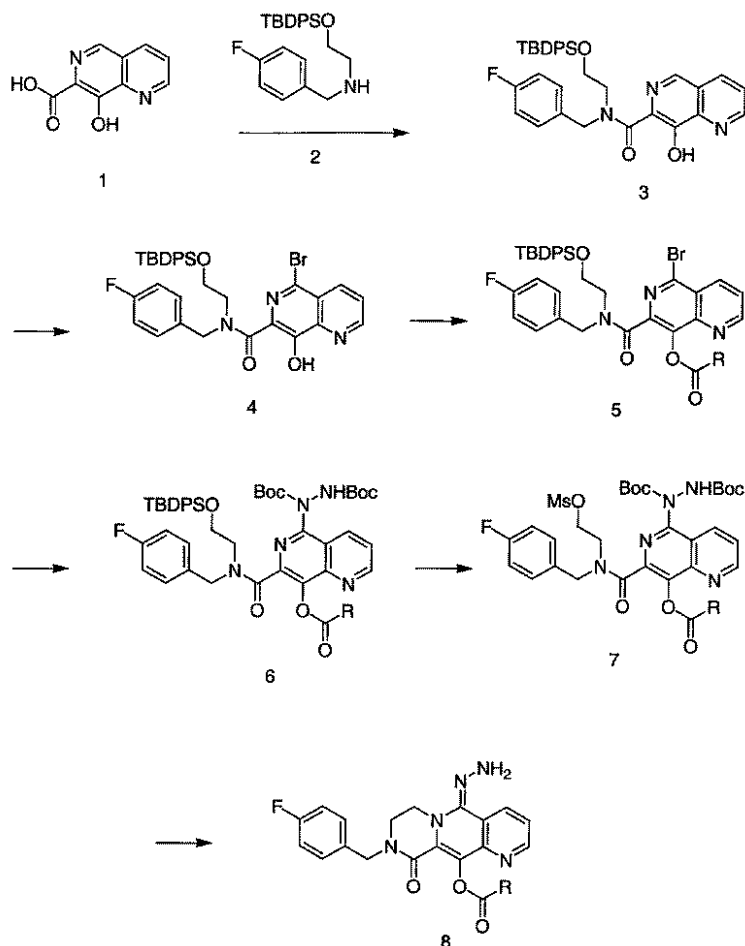
(スキーム 10)

(式 I I I の化合物)

式 I I I 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：

【0 1 6 9】

【化 1 1 3】

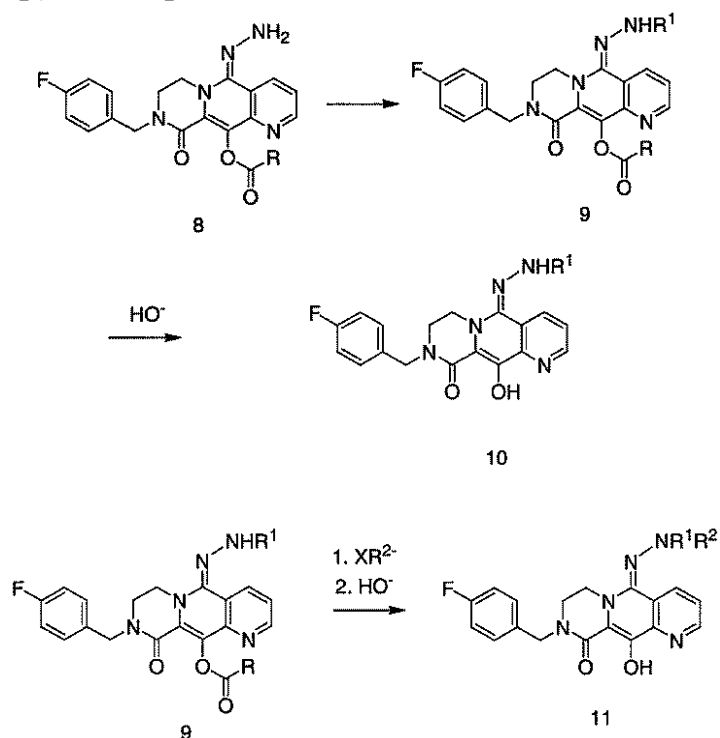


(スキーム 111)

酸 1 (W002/30930, p. 173) は、W002/30930, 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 との臭化により、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、塩基性条件下での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 1 1 4】



10

20

(スキーム 1 2)

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 $C^1 COOR^3$ との反応の際に得られる。セミカルバゾン 9 ($R^1 = COR^2 R^3$) 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 ($R^1 = CSNR^3 R^4$) 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 ($R^1 = SO_2 NR^3 R^4$) は、M. L. Mat tier ら、J. Med. Chem., 15, 1972, 538-541 により報告された手順を私用して、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。

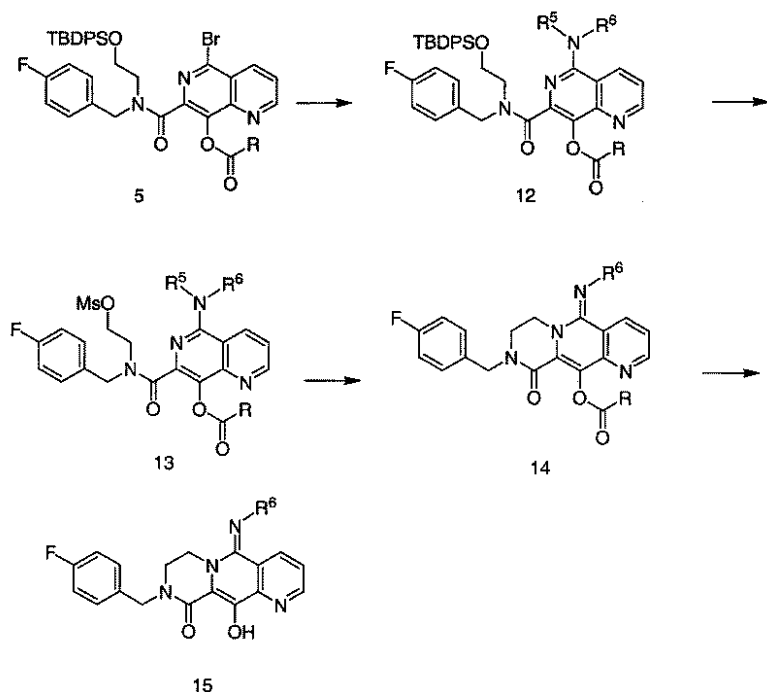
30

【0 1 7 1】

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。

【0 1 7 2】

【化 1 1 5】

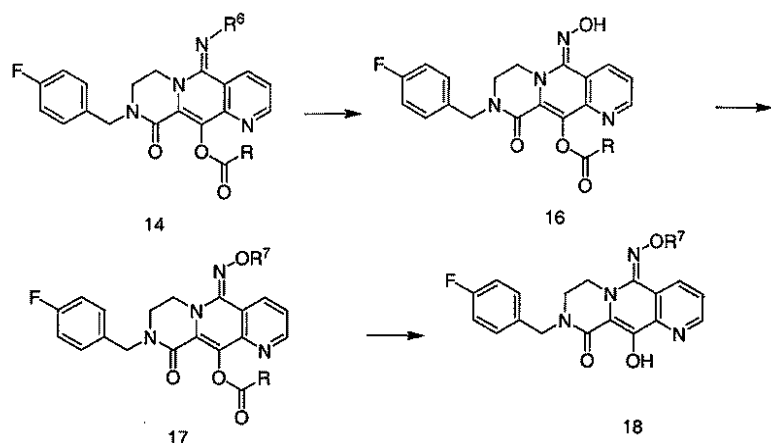


(スキーム 1 3)

スキーム 1 1 からの化合物 5 は、L. A. , C a r p i n o ら、O r g . L e t t . , 3 , 2 0 0 1 , 2 7 9 3 - 2 7 9 5 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 ($R^5 = B o c$; $R^6 = O R a$ またはアルキル) と反応されて、誘導体 1 2 を生じる。1 2 におけるシリル保護化ヒドロキシルを 1 3 におけるメシレートのような脱離基に変換した後、環化は、加熱条件下および塩基の存在下で達成されて、化合物 1 4 を得る。1 4 の加水分解による最終脱保護により、化合物 1 5 を生じる。

【0 1 7 3】

【化 1 1 6】



(スキーム 1 4)

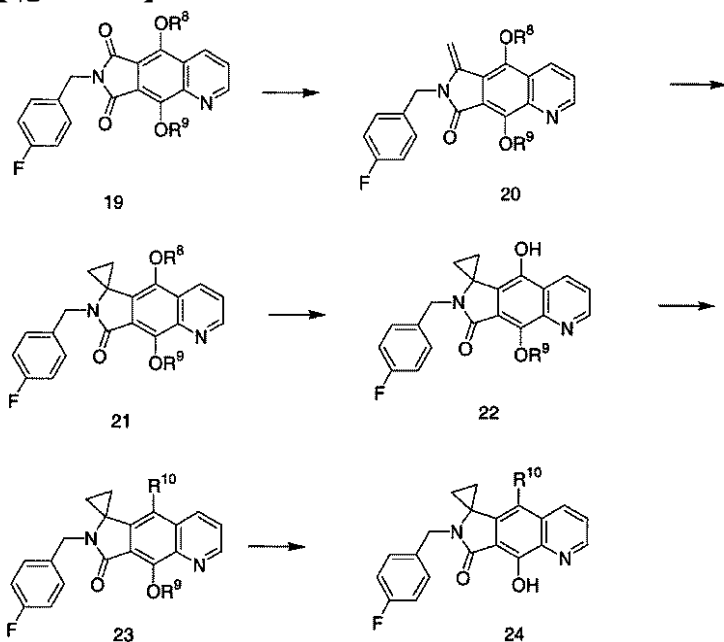
1 4 における R^6 が $O R a$ であるか、 $R a$ が除去され得る場合、オキシム 1 6 が得られ、多くの試薬を用いて官能化されて、化合物 1 7 を生じ得る。エステル基の加水分解により 1 8 を得る。例えば、M i t s u n o b u 条件下で 1 6 がアルキルハライド ($R^7 - X$) またはアルコールで処理される場合、エーテル 1 8 が形成される。イソシアネートまたはチオイソシアネートが適用される場合、カルバメートまたはチオカルバメート 1 8 ($R^7 : C(=O)NBR^1$ または $C(=S)NHR^8$) が生じる。N, N-二置換カルバメート 1 8 ($R^7 : C(=O)NR^2R^3$) は、クロロホルメート $C^1C(=O)NR^2R^3$ が 1 6 と反応される場合に得られる。同様に、1 6 のスルファモイルクロリドでの処理

50

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】



10

20

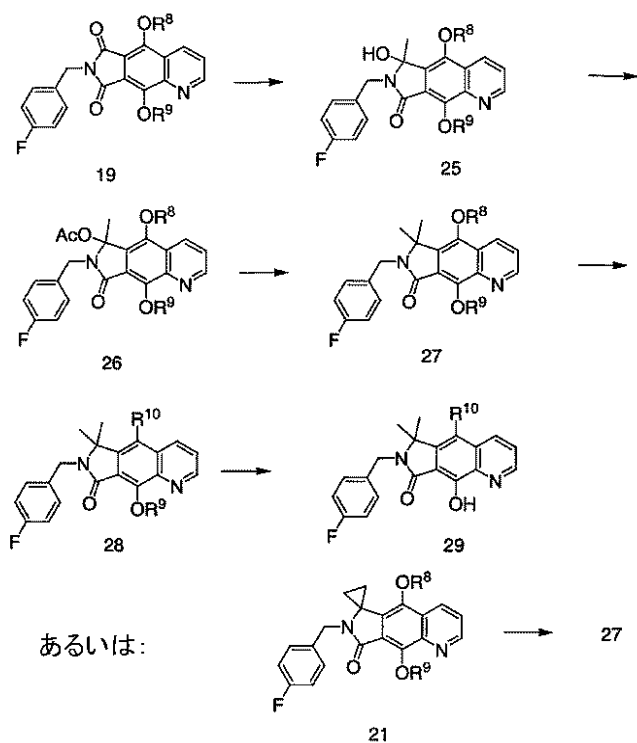
(スキーム 15)

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。

30

【0175】

【化 1 1 8】



10

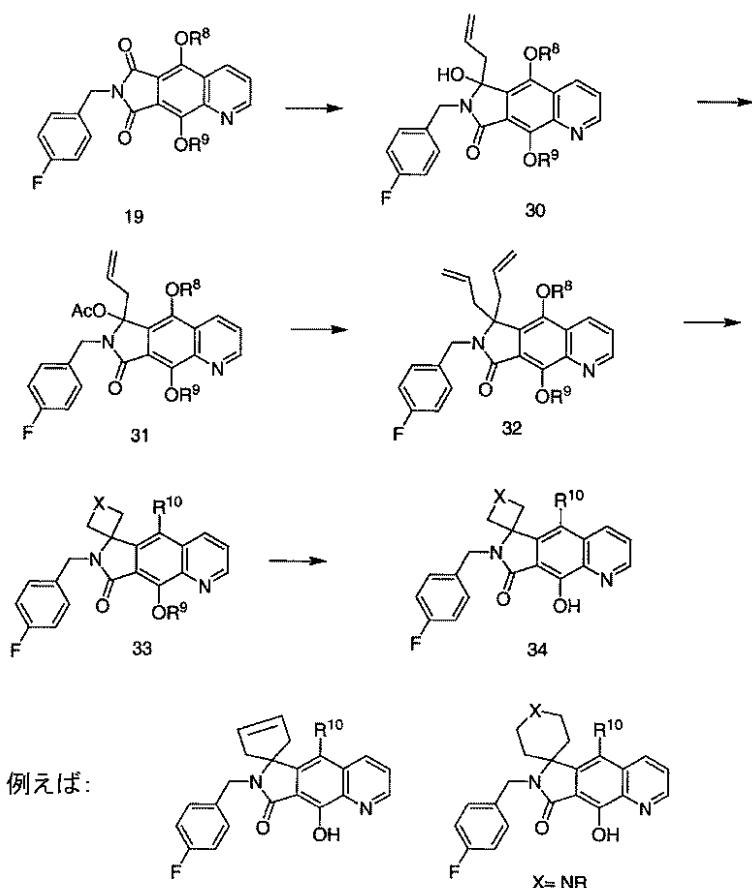
20

(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 Me₃Al/TMSOT 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 PtO₂/H₂ 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 1 1 9】



10

20

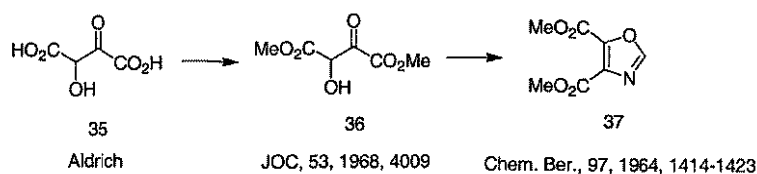
(スキーム 17)

修飾されたラクタムの別のバージョンが、スキーム 17 に従って得られえ。19 のアリルグリニャール試薬による処置により 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、TMSOT 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 の処置により 32 を得る。環化は、Grubbs 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. Int. 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ーピペリジンを生じ得る。

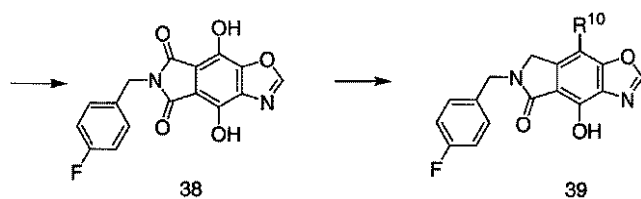
30

【0 1 7 7】

【化 1 2 0】



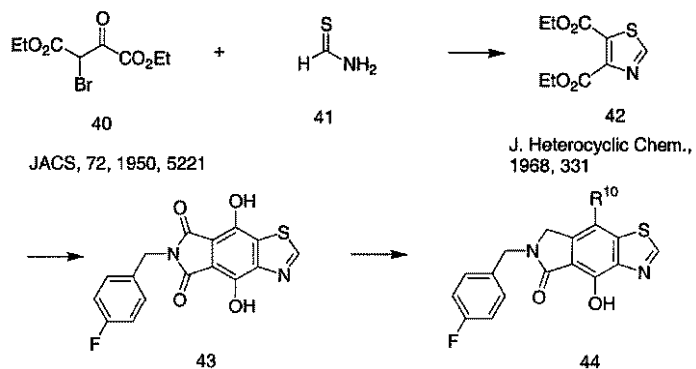
40



(スキーム 18)

【0 1 7 8】

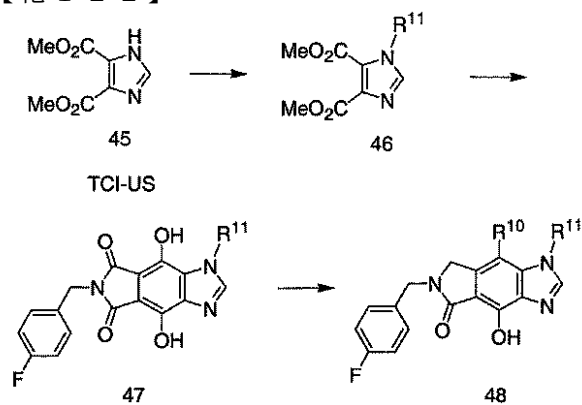
【化 1 2 1】



(スキーム 19)

【0 1 7 9】

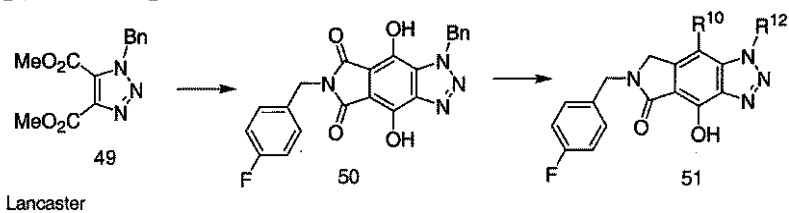
【化 1 2 2】



(スキーム 20)

【0 1 8 0】

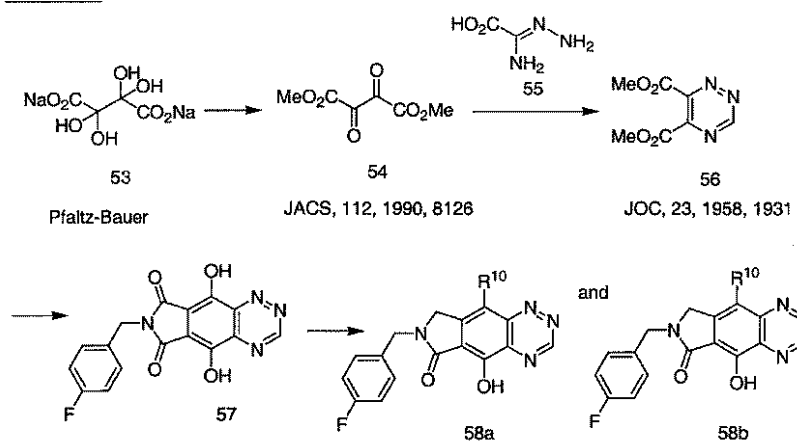
【化 1 2 3】



(スキーム 21)

【0 1 8 1】

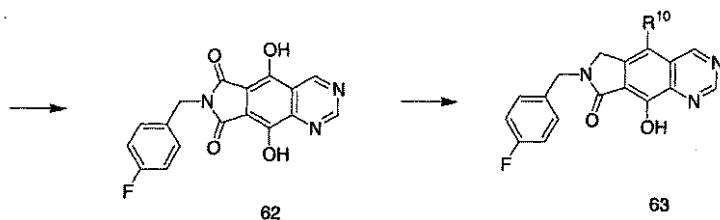
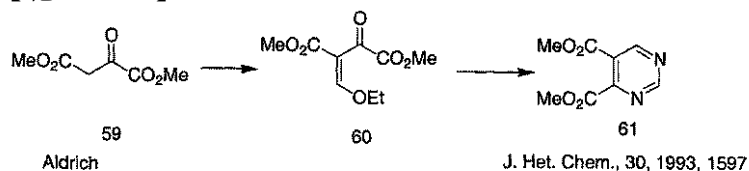
【化 1 2 4】



(スキーム 22)

【0182】

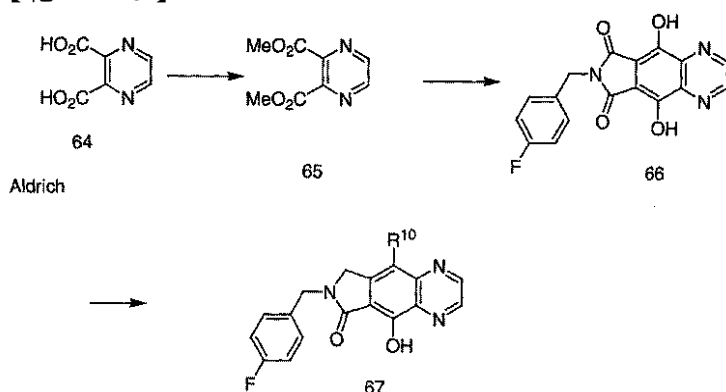
【化125】



(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~OVcc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^1 aおよび A^2 aは、 A^1 および A^2 と同じ基であるが、置換基リンカー $P(O)(OR^5)_2$ 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($R^5O)_2P(O)$ 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~ASS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

10

20

30

40

50

は、適切な改変を伴って、ホスホネート I I a a、I I I a aまたは I V a a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、NH₂、CH₂Br、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】

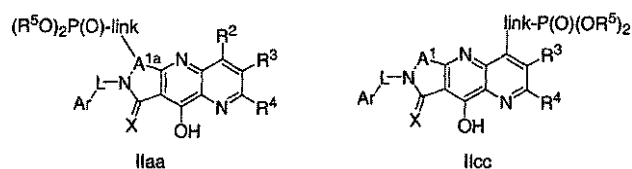
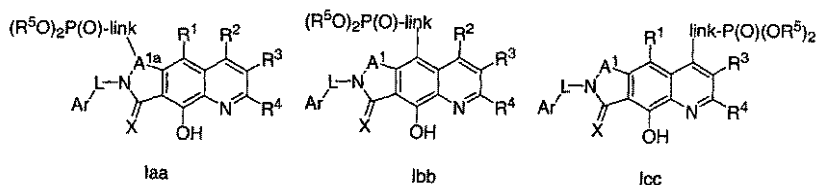
スキーム A 3 4は、ホスホネートジエステル、モノエステルおよび酸の相互交換のための方法を例示する。

【0190】

（チャート1 ホスホネートエステル I a a～I V c cの構造）

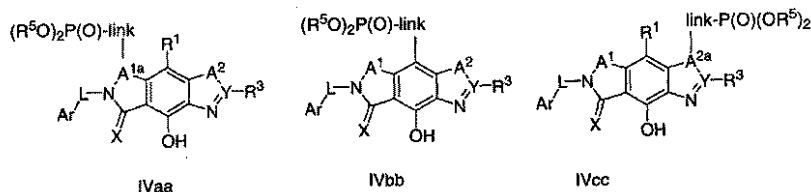
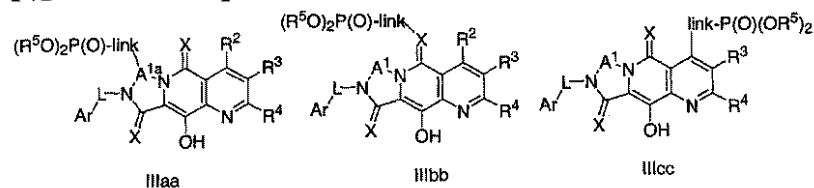
【0191】

【化127-1】



【0192】

【化127-2】



（チャート2 ホスホネート結合の例）

【0193】

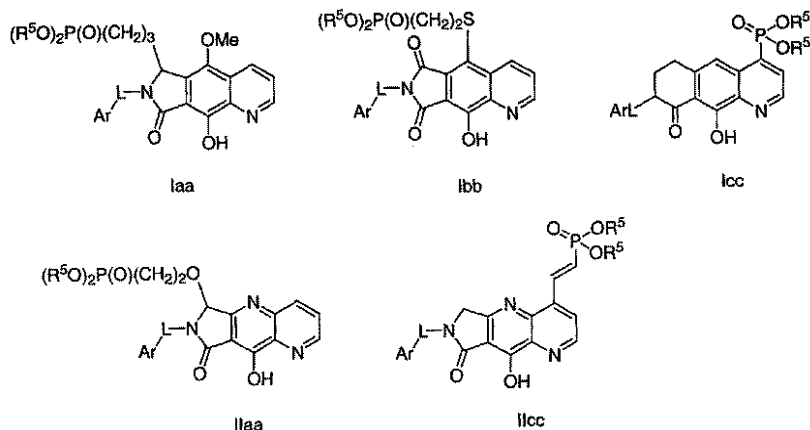
10

20

30

40

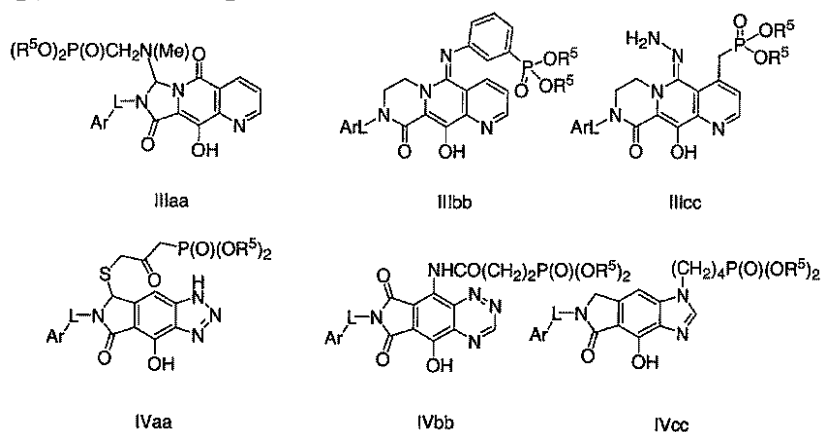
【化 1 2 8 - 1】



10

【 0 1 9 4】

【化 1 2 8 - 2】



20

(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、記載されるシーケンス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保護基は、例えば、[OH]、[SH]として添付のスキームに示される。

30

【 0 1 9 5】

(中間体ホスホネートエステル I a a の調製)

スキーム A 1 ~ A 5 は、中間体ホスホネートエステル I a a の調製のための方法を例示する。

【 0 1 9 6】

スキーム A 1 に示すように、三環系化合物 A 1 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 A 1. 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. 10 ffに記載されるように、導入される。保護された

40

50

生成物 A 1. 2 は、次いで、強塩基の存在下で、ブromoアルキルホスホネート A 1. 3 と反応されて、アルキル化生成物 A 1. 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、影響されて、アルキル化生成物 A 1. 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 A 1. 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。

10

【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 A 1. 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 A 1. 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-プロモエチルホスホネート A 1. 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 A 1. 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 A 1. 10 を生じる。

20

【0198】

4-フルオロベンジル-置換フェノール A 1. 6 の代わりに異なるフェノール A 1. 1 および/または異なるホスホネート A 1. 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 A 1. 5 を得る。

【0199】

スキーム A 2 は、構造 I a a 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 A 2. 1 (式 I) が、上記のように保護されて、生成物 A 2. 2 を得る。次いで、この化合物が、ブromo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 A 2. 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 A 2. 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 A 2. 4 を生じる。この物質を次いで、亜リン酸ジアルキル A 2. 5 およびパラジウム触媒と反応されて、ホスホネート A 2. 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 A 2. 7 を生じる。必要に応じて、生成物 A 2. 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。

30

40

50

【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ROMO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。

10

【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/または異なるプロモアリア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。

20

【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を用いて還元される。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ジタン)の存在下、一緒に反応される。次いで、生成物A3.3を、アミンArBH2 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あわせられる。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CH2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。

30

40

50

【0205】

例えば、対応するMOM保護カルボン酸のCurtius再構成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。

10

【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Ia a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、ヒドロキシ基が脱保護されて、フェノール生成物A4.4を生じる。

20

【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。

30

【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-ブロモチオフェニルの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。

40

【0210】

カルビノールA4.6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。

50

【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. 972 ff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10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20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過熱によってか、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を得る。30

【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。

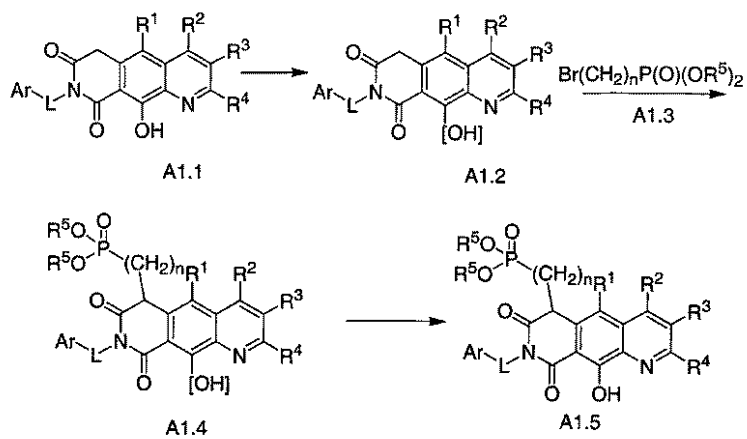
【0214】

（スキームA1. ホスホネートIaa）

（方法）

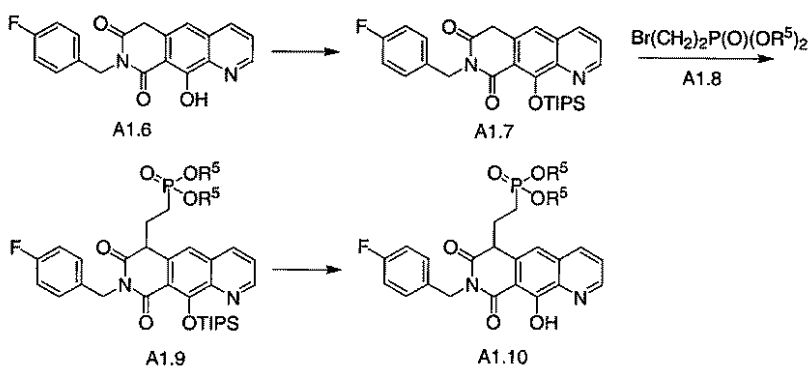
【0215】

【化 1 2 9】



10

実施例A1



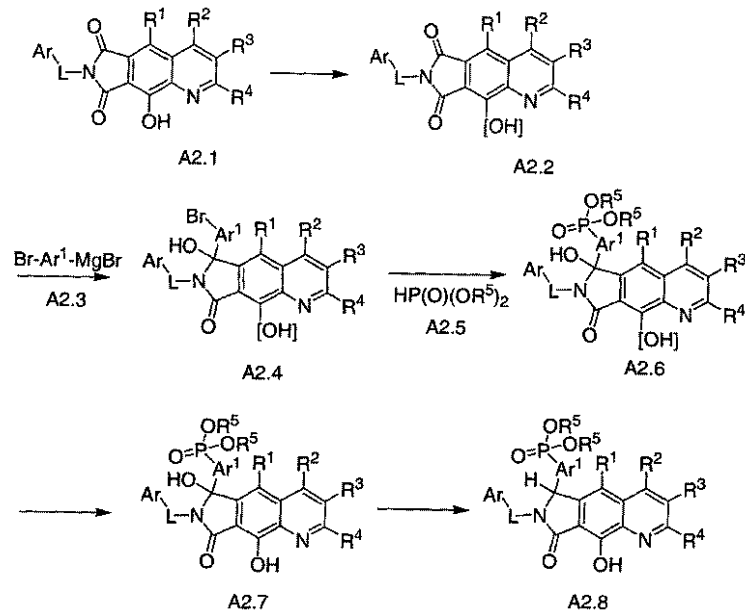
20

(スキーム A 2 . ホスホネート I a a)

(方法)

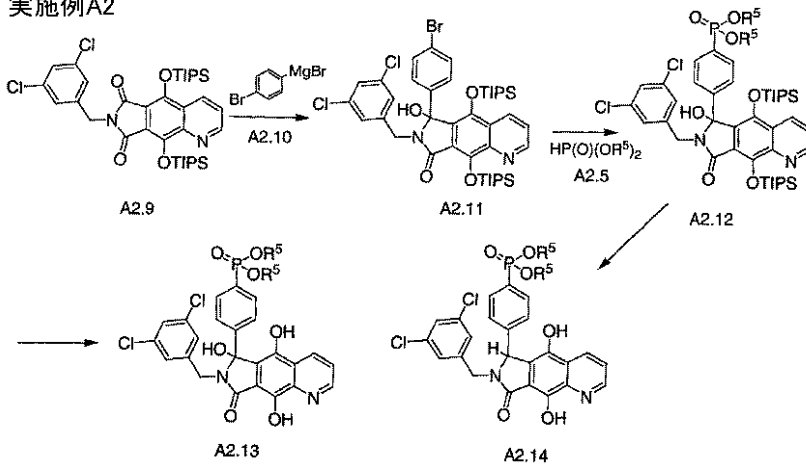
【 0 2 1 6 】

【化 1 3 0】



10

実施例A2



20

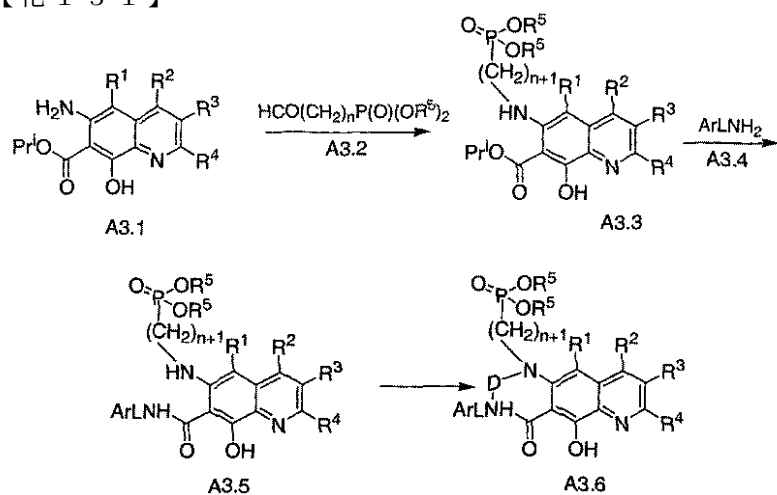
30

(スキーム A 3. ホスホネート I a a)

(方法)

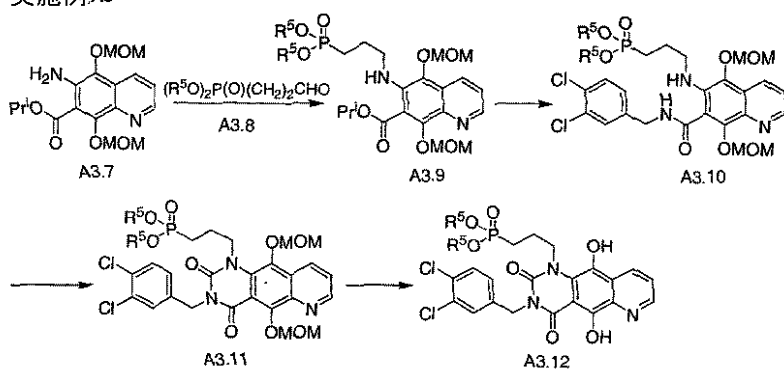
【0 2 1 7】

【化 1 3 1】



10

実施例 A3



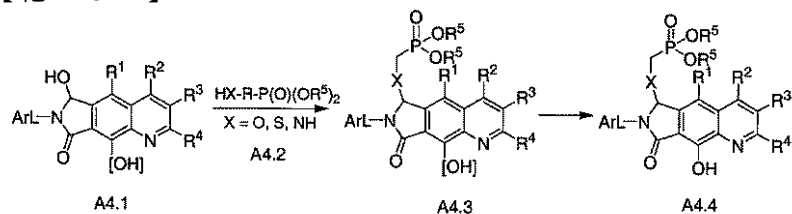
20

(スキーム A 4 . ホスホネート I a a)

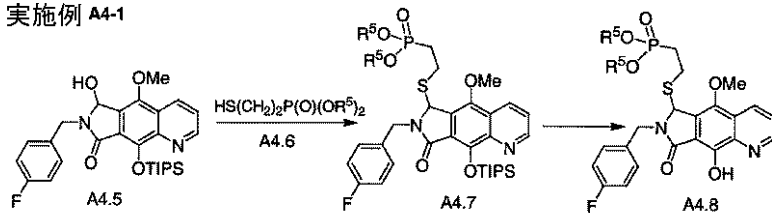
(方法)

【0 2 1 8】

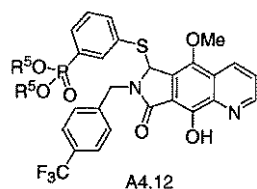
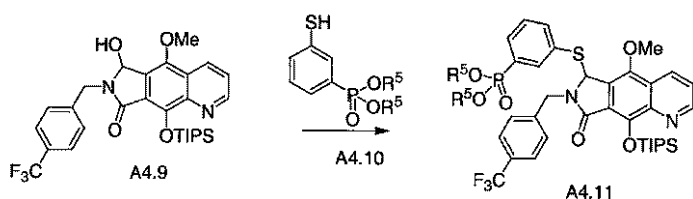
【化 1 3 2】



実施例 A4-1



実施例 A4-2

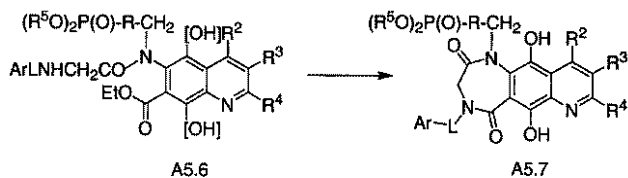
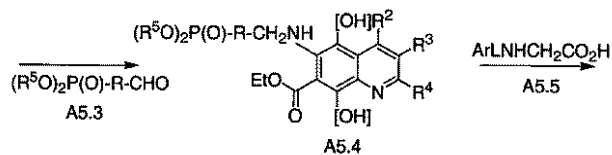
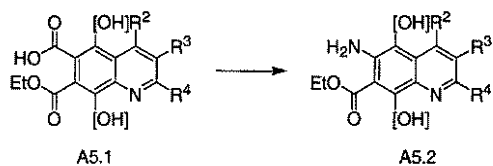


(スキーム A 5. ホスホネート I a a)

(方法)

【 0 2 1 9 】

【化 1 3 3】



(実施例 A 5)

【 0 2 2 0 】

10

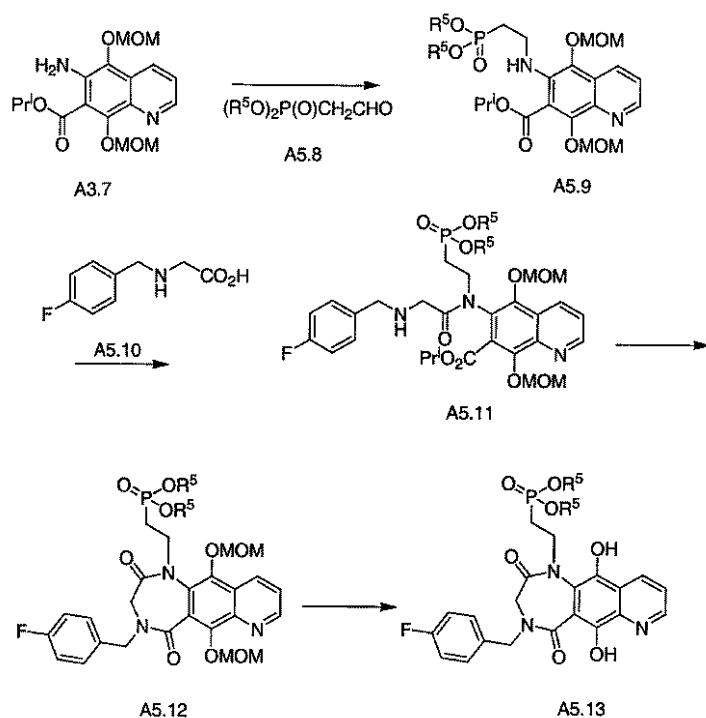
20

30

40

50

【化 1 3 4】



10

20

(中間体ホスホネートエステル I b b の調製)

スキーム A 6 ~ A 1 6 は、一般構造 I b b のホスホネートエステルの調製方法を例示する。

【0 2 2 1】

スキーム A 6 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 A 6 . 1 が、例えば、プロモ置換アルキルホスホネート A 6 . 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置換ジアルキルホスホネート A 6 . 3 のいずれかと反応する。フェノールとプロモ化合物 A 6 . 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ドの存在下で行われ、エーテル生成物 A 6 . 4 を生じる。あるいは、エーテル化合物 A 6 . 4 は、フェノール A 6 . 1 とヒドロキシ化合物 A 6 . 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。フェノールヒドロキシ基の脱保護により、フェノール A 6 . 5 を得る。

30

40

【0 2 2 2】

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 A 6 . 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-プロモ-2-ブテニルホスホネート A 6 . 7 (J. Med. Chem., 1992, 35

50

， 1 3 7 1) および炭酸カリウムと反応して、エーテル生成物 A 6 . 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 A 6 . 9 を得る。

【 0 2 2 3 】

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 A 6 . 1 0 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 A 6 . 1 1 (A c r o s) 、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 A 6 . 1 2 を得、これを脱保護して、フェノール A 6 . 1 3 を生じる。

【 0 2 2 4 】

フェノール A 6 . 6 および A 6 . 1 0 の代わりにフェノール A 6 . 1 および / または異なるブロミド A 6 . 2 またはアルコール A 6 . 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 A 6 . 5 を得る。

【 0 2 2 5 】

スキーム A 7 は、構造 I b b 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。

【 0 2 2 6 】

この手順において、モノ保護フェノール A 7 . 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ン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 A 7 . 2 に変換される。次いで、トリフレートが、プロモ置アリールボロン酸 A 7 . 3 (ここで、基 A r 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 A 7 . 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 S u z u k i カップリングは、P a r a d i u m R e a g e n t s a n d C a t a l y s t s b y J . T s u j i , W i l e y 1 9 9 5 , p 2 1 8 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 A 7 . 4 は次いで、以前に記載されるように (スキーム A 2) 、亜リン酸ジアルキル A 7 . 5 と反応して、ホスホネートエステル A 7 . 6 を生じ、これを脱保護して、フェノール A 7 . 7 を得る。

【 0 2 2 7 】

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 - 6 H - ピロロ [3 , 4 - g] キノリン - 5 - イルエステル A 7 . 8 (実施例 4 6) は、ジオキサン溶液中、7 0 ° C にて 1 モル当量の 3 - ブロモフェニルボロン酸 A 7 . 9 (M a y b r i d g e) 、炭酸水素ナトリウムおよび触媒量のトリ (オートリル) ホスフィンと反応して、カップリング化合物 A 7 . 1 0 を生じる。次いで、この物質を、スキーム A 2 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、ホスホネート精子得物 A 7 . 1 0 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 A 7 . 1 1 を得る。

【 0 2 2 8 】

フェノール A 7 . 8 の代わりに、フェノール A 7 . 1 および / または異なるボロン酸 A 7 . 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 A 7 . 7 を得る。

【 0 2 2 9 】

スキーム A 8 は、構造 I b b 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結合される。

【 0 2 3 0 】

この方法において、一保護フェノール A 8 . 1 (式 I) は、上記のように (スキーム A

10

20

30

40

50

7)、対応するトリフレート A 8. 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 A 8. 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 A 8. 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 A 8. 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 A 8. 6 およびイソプロピルエチルアミンと反応して、アミン生成物 A 8. 7 を生じる。次いで、脱保護によりフェノール A 8. 8 を生じる。

10

【0232】

トリフレート A 8. 5 の代わりに、異なるインフレート (Inflates) A 8. 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 A 8. 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 A 8. 4 を得る。

【0233】

スキーム A 9 は、構造 I b b 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、アラキルまたはヘテロアリール部分である。この化合物は、上記のように（スキーム A 3）、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 A 9. 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 A 9. 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 A 9. 3 は、次いで脱保護されて、フェノール A 9. 3 を生じる。

20

【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 A 9. 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 A 9. 6 (Across)、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 A 9. 7 を生じ、これが脱保護されて、フェノール A 9. 8 を生じる。

30

【0235】

アルデヒド A 9. 5 の代わりに、異なるアルデヒド A 9. 1 および/または異なるアミン A 9. 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 A 9. 4 が得られる。

【0236】

スキーム A 10 は、構造 I b b 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 A 10. 1 が対応するカルボン酸 A 10. 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）の使用により影響を受けける。カルボン酸が、次いで、スキーム A 5 に記載されるようにアミン A 10. 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 A 10. 4 を生じる。

40

【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-

50

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】

10

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、対応するプロモメチル誘導体 A11. 2に変換される。アルコールの対応する臭化物への変換は、例えば、Comprehensive Organic Transformations, by R. C. Larock, VCH, 1989, p. 356 ff 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、プロモ化合物に変換され得る。得られたプロモメチル化合物 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。プロモ化合物が、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。

20

【0240】

30

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-プロモメチル-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、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。

40

【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、ジアルキルプロモ-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、アラー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

50

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モル当量のプロモ化合物と反応する。こうして得られたエーテル A 1 2 . 3 は、次いで脱保護されて、フェノール A 1 2 . 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 A 1 2 . 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-(プロモメチル)ベンジルホスホネート A 1 2 . 6 (Tet., 1998, 54, 9341)で処理されて、アルキル化生成物 A 1 2 . 7 を生じる。次いで、脱保護されて、フェノール A 1 2 . 8 を得る。

10

【0244】

カルビノール A 1 2 . 5 の代わりに、異なるカルビノール A 1 2 . 1 および/または異なるプロモ化合物 A 1 2 . 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 A 1 2 . 4 が得られる。

【0245】

スキーム A 1 3 は、構造 I b b 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 A 1 3 . 1 は、パラジウム触媒化 Heck 反応においてジプロモ置換芳香族またはヘテロ芳香族薬剤 A 1 3 . 2 とカップリングして、ここで、アリール基は、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. 503 ff 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 A 1 3 . 3 が次いで、スキーム A 7 に記載されるように、亜リン酸ジアルキル A 1 3 . 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 A 1 3 . 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 A 1 3 . 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影響を受ける。

20

30

【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 A 1 3 . 7 (実施例59)は、ジメチルホルムアミド中で2,5-ジプロモチオフェン A 1 3 . 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 A 1 3 . 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 A 1 3 . 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 A 1 3 . 11 を生じる。

40

【0247】

ビニル置換化合物 A 1 3 . 7 の代わりに、異なるアナログ A 1 3 . 1 および/または

50

異なるジブロモ化合物 A 1 3 . 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 A 1 3 . 5 が得られる。

【0248】

スキーム A 1 4 は、構造 I b b 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 A 1 4 . 1 (実施例 6) が、メチルブromoアルキルカルボキシレート

A 1 4 . 2 でアルキル化される。このアルキル化反応は、スキーム A 6 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 A 1 4 . 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 A 1 4 . 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 A 1 0 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 A 1 4 . 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 A 1 4 . 6 を生じる。次いで、脱保護されて、フェノール A 1 4 . 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 A 1 4 . 8 が、ジメチルホルムアミド溶液中でメチルブromoアセテート A 1 4 . 9 および炭酸セシウムと反応して、エーテル A 1 4 . 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 A 1 4 . 11 を生じる。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 A 1 4 . 12 (J. Org. Chem., 2000, 65, 676) とカップリングして、アミド A 1 4 . 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って、誘導体が、J. Am. Chem. Soc., 55, 3040, 1933 に記載されるように、フェノール A 1 4 . 14 を生じる。

【0251】

フェノール A 1 4 . 8 の代わりに、異なるフェノール A 1 4 . 1 および/または異なるブromoエステル A 1 4 . 2 および/または異なるアミン A 1 4 . 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 A 1 4 . 7 が得られる。

【0252】

スキーム A 1 5 は、構造 I b b 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 A 1 5 . 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 A 1 5 . 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影響を受け、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 A 1 5 . 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 A 1 5 . 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

キソー 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。

10

【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 °C 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、ヒ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。アルケンのヒ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 級アミノ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 段階で起こり、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 の工程において、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 ArBNH₂ 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

20

30

40

50

合、フェノール A 16. 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 A 16. 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 A 16. 9 が次いで、ジアルキルヒドロキシー置換ホスホネート A 16. 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 A 6 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 A 16. 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 A 16. 12 は、アリル化、転位およびハイ 10
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 A 16. 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 A 16. 14 と 20
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 A 16. 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 20
A 16. 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 A 16. 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 A 16. 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 A 16. 19 を生じる。

【0257】

フェノール A 16. 12 の代わりに、異なるフェノール A 16. 2 および／または異なるヒドロキシエステル A 16. 10 および／または異なるアミン ArBNH₂ を用い 30
ること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物 A 16. 11 が得られる。

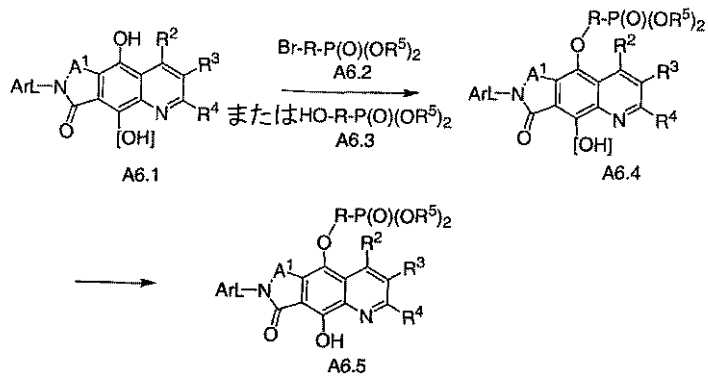
【0258】

(スキーム A 6. ホスホネート I b b)

(方法)

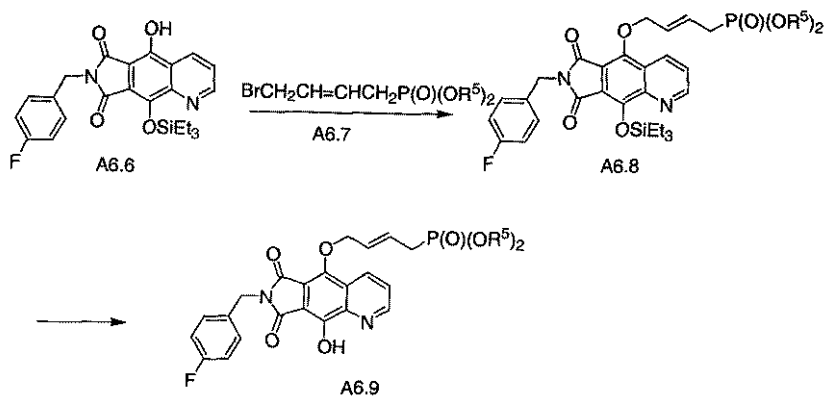
【0259】

【化 1 3 5】



10

実施例 A6-1

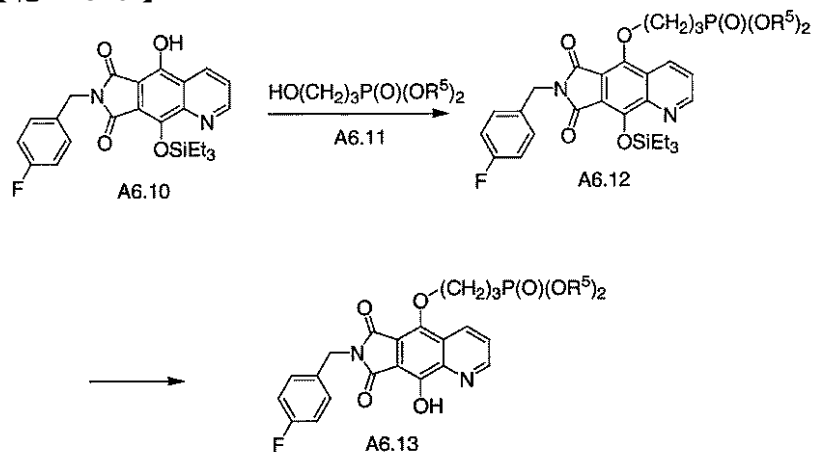


20

実施例 A 6 - 2

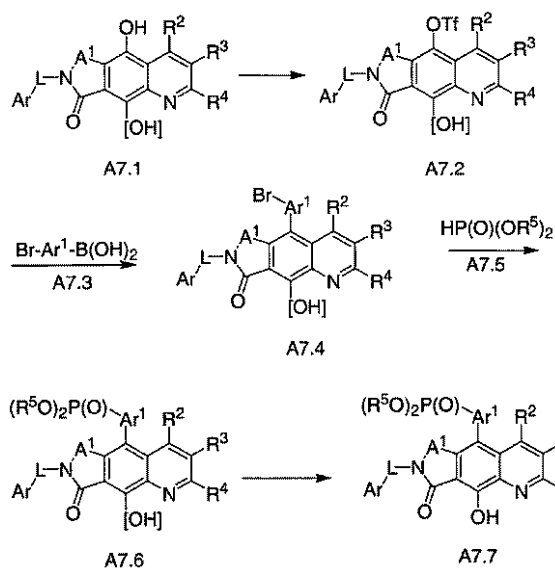
【 0 2 6 0 】

【化 1 3 6】



10

スキームA7. ホスホネートIbb
方法



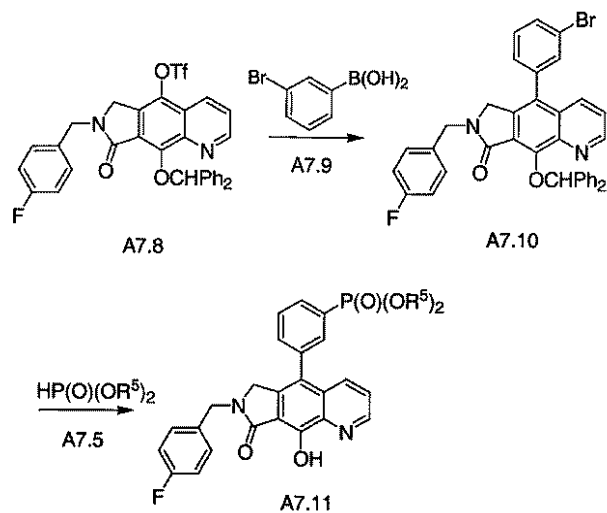
20

30

(スキームA7. ホスホネート Ibb)
(方法)

【0 2 6 1】

【化 1 3 7】



40

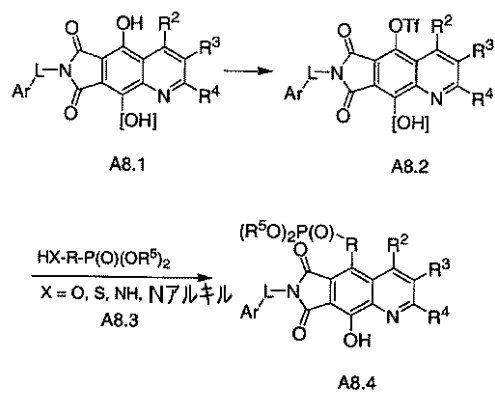
(スキームA8. ホスホネート Ibb)

50

(方法)

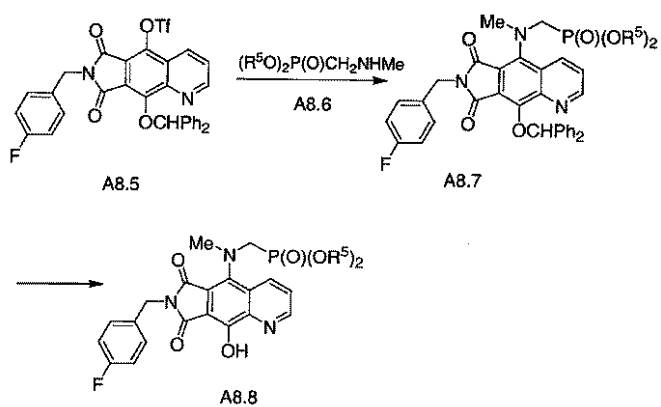
【0262】

【化138】



10

実施例 A8



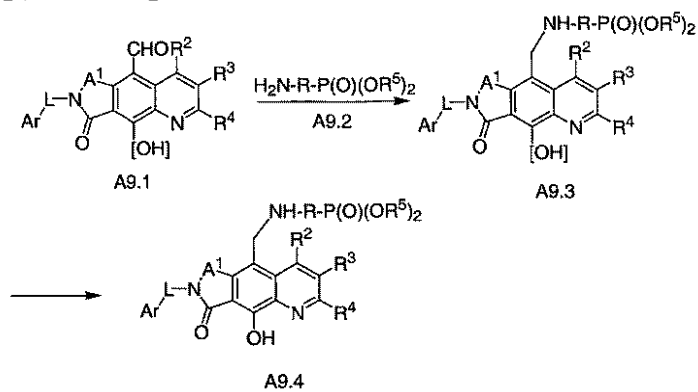
20

(スキーム A 9. ホスホネート I b b)

(方法)

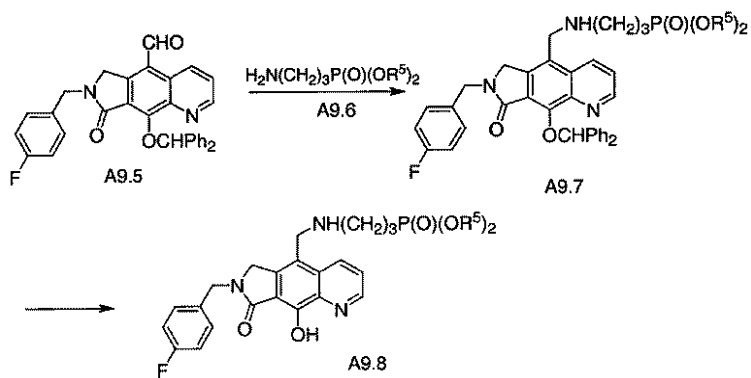
【0263】

【化 1 3 9】



10

実施例 A9



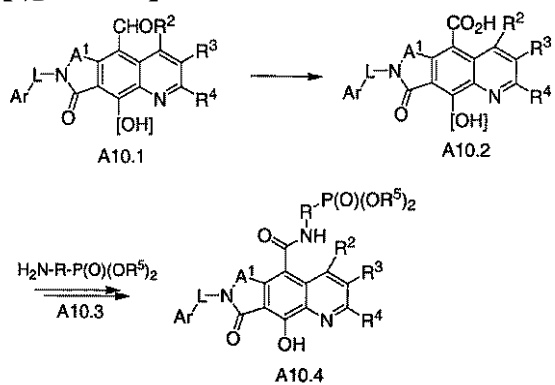
20

(スキーム A 1 0 . ホスホネート I b b)

(方法)

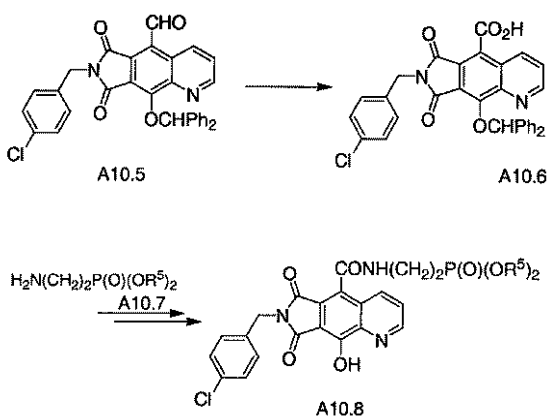
【 0 2 6 4 】

【化 1 4 0】



30

実施例 A10



40

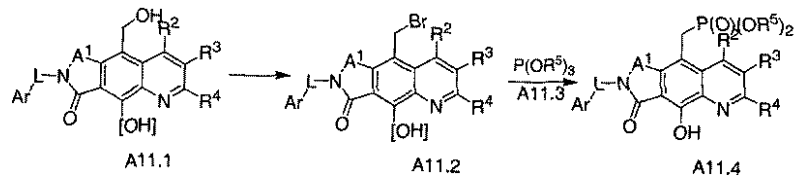
50

(スキーム A 1 1 . ホスホネート I b b)

(方法)

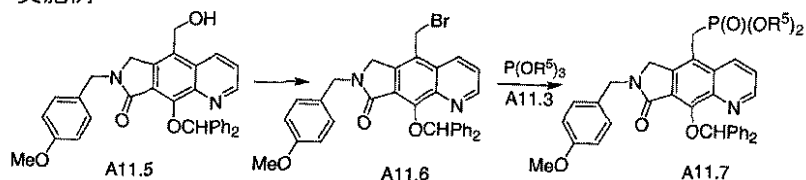
【0265】

【化141】



実施例 A11

10

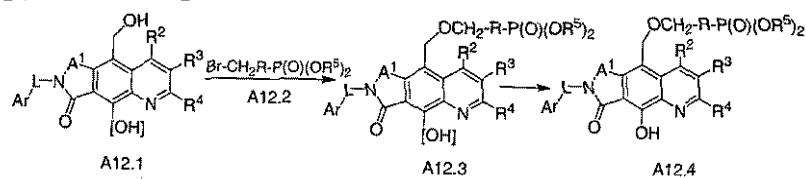


(スキーム A 1 2 . ホスホネート I b b)

(方法)

【0266】

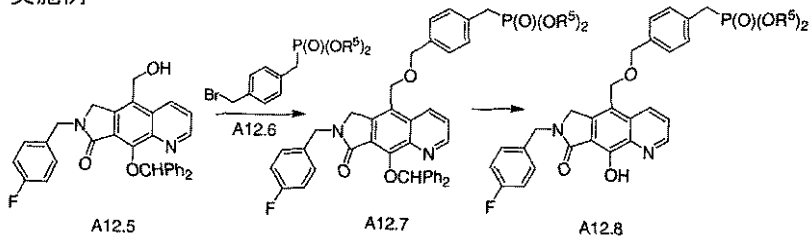
【化141A】



20

実施例 A12

30

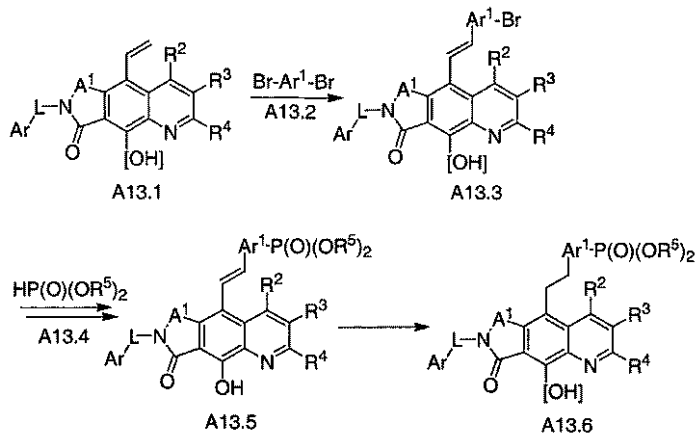


(スキーム A 1 3 . ホスホネート I b b)

(方法)

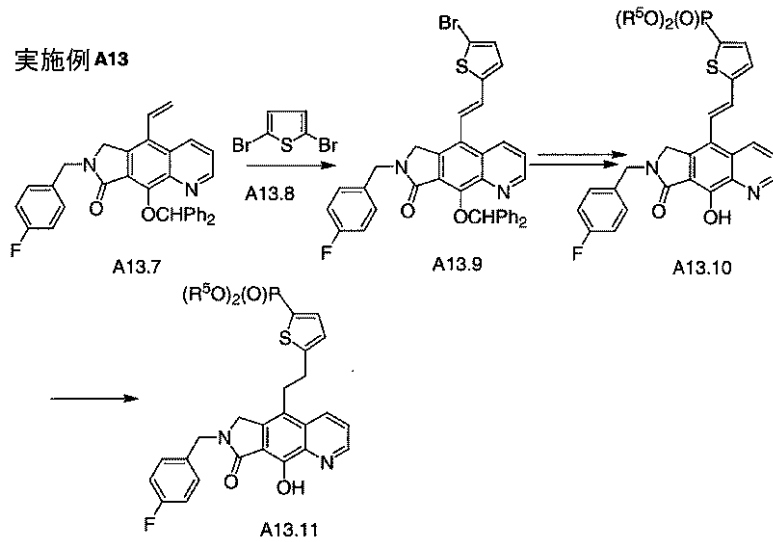
【0267】

【化 1 4 2】



10

実施例 A13



20

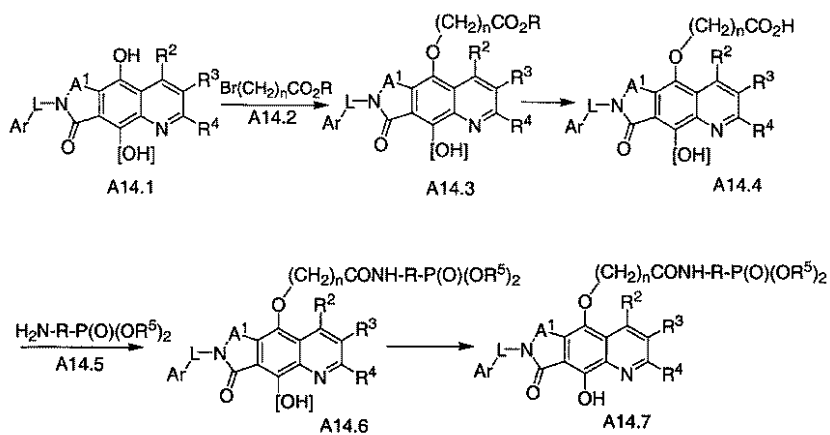
(スキーム A 1 4 . ホスホネート I b b)

(方法)

30

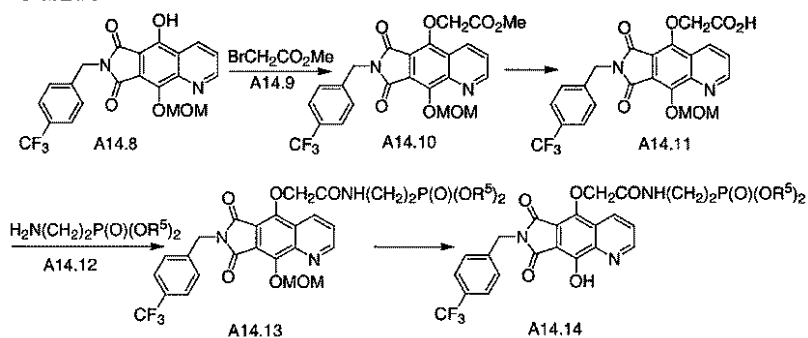
【 0 2 6 8 】

【化 1 4 3】



10

実施例 A14



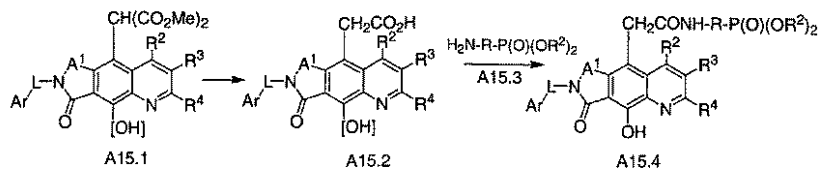
20

(スキーム A 1 5 . ホスホネート I b b)

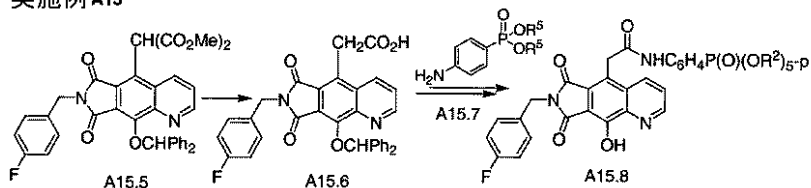
(方法)

【0 2 6 9】

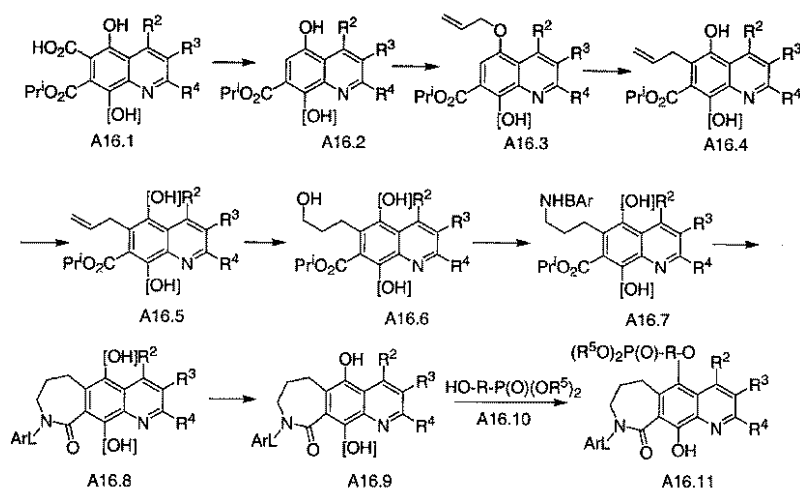
【化 1 4 4】



実施例 A15



10

スキームA16. ホスホネートIbb
方法

20

(スキームA16. ホスホネート Ibb)

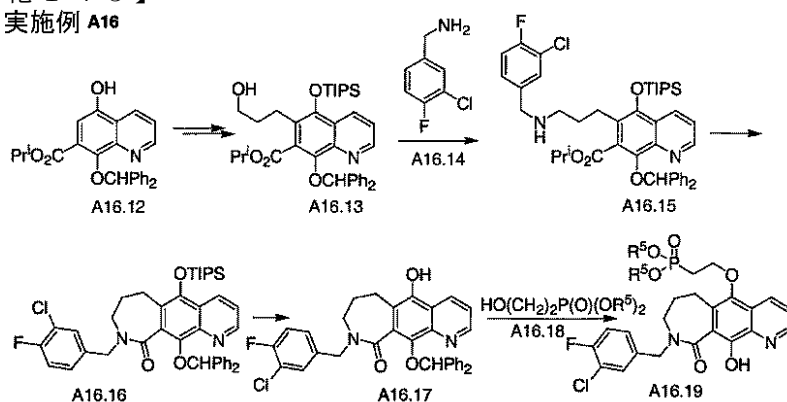
(方法)

【0 2 7 0】

30

【化 1 4 5】

実施例 A16



40

(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

50

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。プロモヒドロキシキノリン A 17. 3を次いで、スキーム A 8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 A 17. 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-プロモスクシンイミドまたは N-プ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プロモメチル誘導体 A 17. 5を生じる。この化合物を次いで、A r b u z o v 反応において、上記のように（スキーム A 11）、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 A 17. 8を生じる。

【0271】

あるいは、プロモメチル誘導体 A 17. 5は、スキーム A 12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 A 17. 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 A 17. 7を生じる。

10

【0272】

あるいは、メチル置換三環系化合物 A 17. 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 A 17. 9と縮合する。反応を、ジオキサ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 A 17. 10を生じる。上記のように（スキーム A 13）二重結合を還元して、飽和アナログ A 17. 11を生じる。

20

【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 A 17. 12を、還流状態の酢酸エチル中で N-プロモスクシンイミドと反応させて、安息香酸 4-プロモメチル-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 A 17. 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 A 17. 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-プロモメチル-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 A 17. 15が、ジアルキル 2-メルカプトエチルホスホネート A 17. 16 (Z h. O b s c h e i. K h i m., 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 A 17. 17. 誘導体を生じ、対応するフェノール A 17. 18を生成する。

30

【0275】

さらなる例として、ジオキササン溶液中、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 A 17. 19がジアルキルホルミルメチルホスホネート A 17. 2, 0 (A u r o r a) と縮合して、不飽和生成物 A 17. 21を形成する。次いで、脱保護されて、フェノール A 17. 22を生じる；二重結合の還元により、飽和アナログを得る。

40

【0276】

出発物質 A 17. 23、A 17. 12、A 17. 15および A 17. 19の代わりに、異なる出発物質 A 17. 4または A 17. 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 A 17. 6またはアルデヒド A 17. 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 A 17. 7, A 17. 8, A 17. 10および A 17. 11が得られる。

【0277】

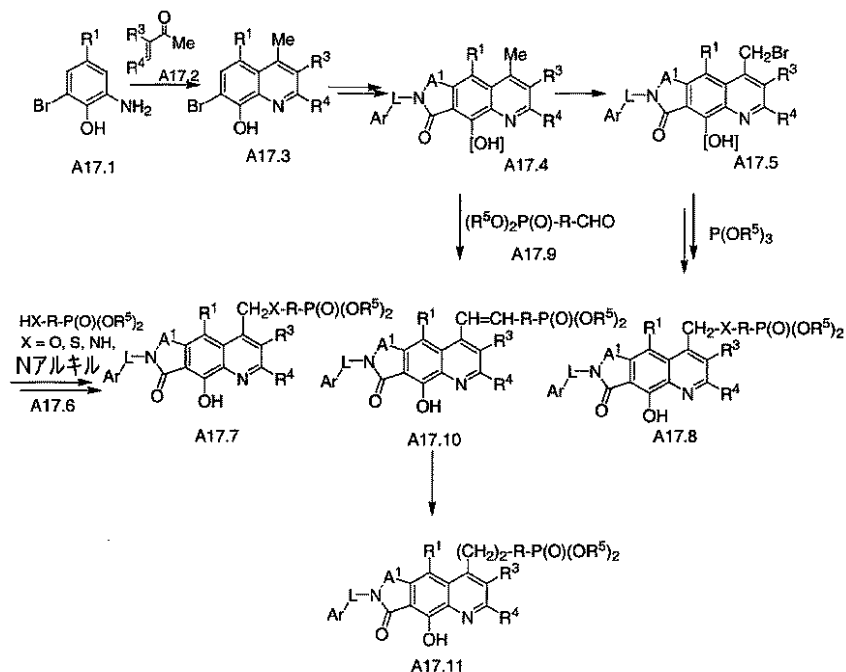
50

(スキーム A 17. ホスホネート I c c)

(方法)

【0278】

【化146】



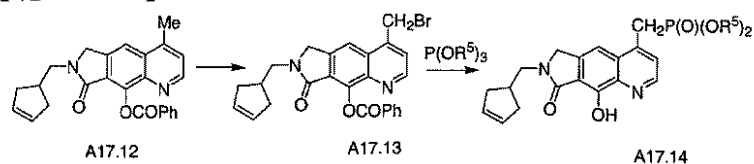
10

20

(実施例 A 17 - 1)

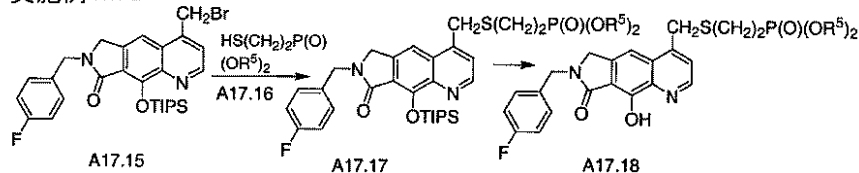
【0279】

【化147】

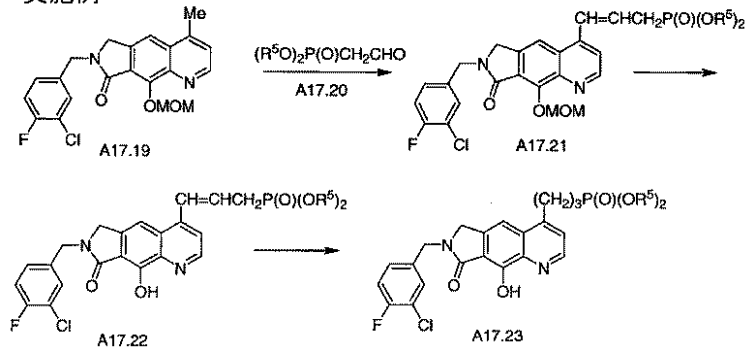


30

実施例 A17-2



実施例 A17-3



40

(中間体ホスホネートエステル I I a a の調製)

スキーム A 18 および A 19 は、構造 I I a a のホスホネートエステルの調製を例示する。スキーム A 18 は、構造 I I a a 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

50

の手順において、アルコキシエテントリエステル A 18. 1 (JP 6 1 2 8 9 0 8 9) および 3-アミノピリジン A 18. 2 が、JP 6 1 2 8 9 0 8 9 および GB 1 5 0 9 6 9 5 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 A 18. 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 A 18. 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 A 18. 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 A 18. 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 A 4 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 A 18. 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 A 18. 8 を生じる。

10

【0280】

例えば、トリエステル A 18. 1 が 3-アミノピリジン A 18. 9 と反応して、ピリジルアミノトリエステル A 18. 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 A 18. 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 A 18. 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 A 18. 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 A 18. 14 を生成する。

20

【0281】

ピリジン A 18. 9 の代わりに、異なるピリジン A 18. 2 および/または異なるホスホネート A 18. 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 A 18. 8 が得られる。

【0282】

スキーム A 19 は、構造 I I a a 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 A 18. 4 が、フェノール保護アナログ A 19. 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 A 19. 2 を生じる。生成物が次いで、スキーム A 3 に記載されるように、Curtius 転位に供され、アミン A 19. 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 A 19. 4 との反応によって、還元的に、スキーム A 3 に記載されるようにアミノ化され、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り、アミン A 19. 5 を生じる。エステル基が次いで、以前に記載されたように (スキーム A 3)、アミン ArBNH_2 との反応によってアミド A 19. 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 A 19. 7 を生じ、ここで、A は、例えば、CO または CH_2 である。

30

40

【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 A 18 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 A 19

50

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】

10

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】

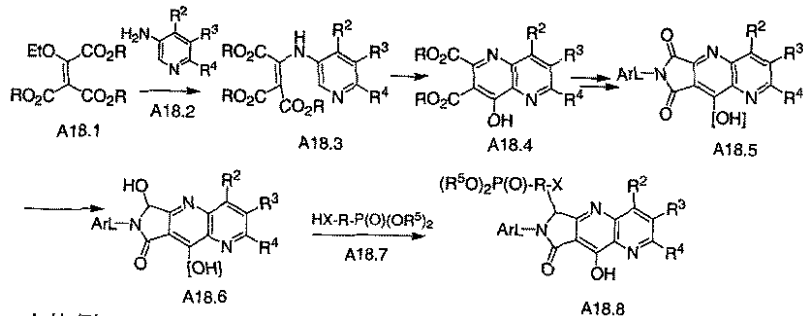
(スキーム A18. ホスホネート 1 I a a)

(方法)

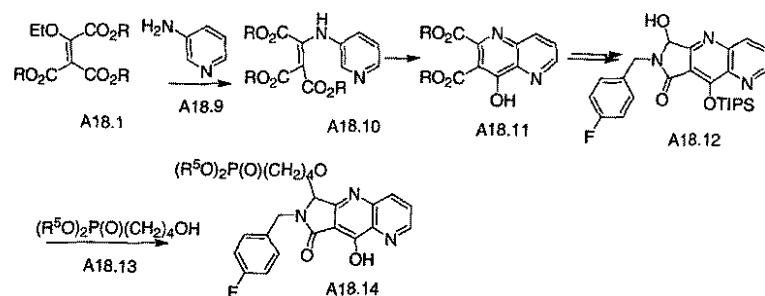
【0286】

【化148】

20



実施例 A18



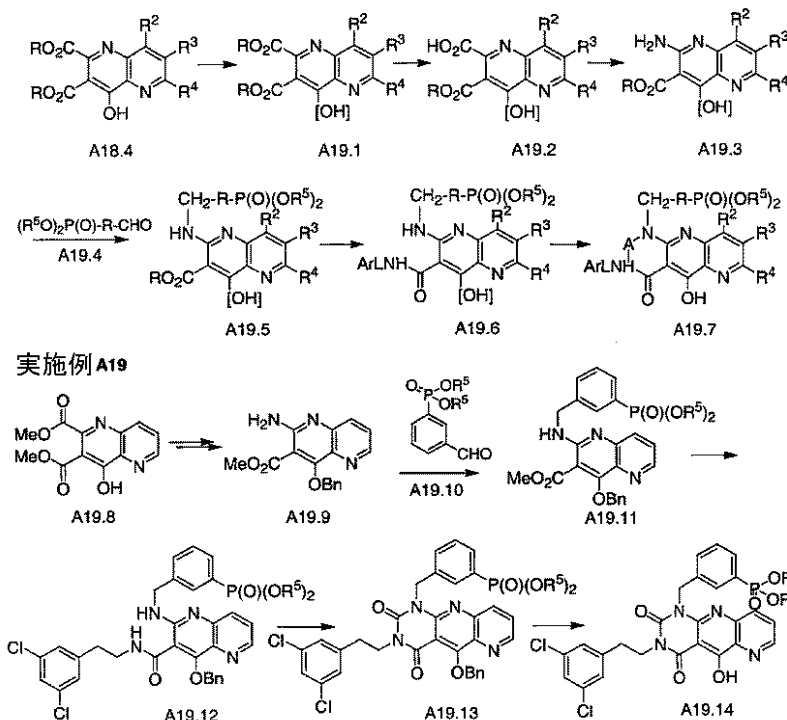
30

(スキーム A19. ホスホネート 1 I a a)

(方法)

【0287】

【化 1 4 9】



10

20

(中間体ホスホネートエステル I I c c の調製)

スキーム A 2 0 は、構造 I I c c 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 A 1 8 . 1 は、スキーム A 1 8 に記載されるように、3-アミノ-4-メチルピリジン A 2 0 . 1 と反応して、置換ピリジン生成物 A 2 0 . 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 A 2 0 . 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 A 2 0 . 4 を生じる。この化合物を、スキーム A 1 1 に記載されるように、亜リン酸トリアルキルを用いる A r b u z o v 反応に供して、脱保護後に、ホスホネート A 2 0 . 5 を生じる。

30

【0 2 8 8】

あるいは、ブロモメチル化合物 A 2 0 . 4 を、スキーム A 1 7 に記載した手順を用いて、ジアルキルホスホネート A 2 0 . 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 A 2 0 . 7 を生じる。

【0 2 8 9】

あるいは、メチル化合物 A 2 0 . 3 を、スキーム A 1 7 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 A 2 0 . 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 A 2 0 . 9 を生じる。二重結合を次いで、スキーム A 1 7 に記載されるように、還元して飽和アナログ A 2 0 . 1 0 を得る。

40

【0 2 9 0】

例えば、トリエステル A 1 8 . 1 と 3-アミノ-4-メチルピリジン A 2 0 . 1 1 との間の縮合により、ピリジン生成物 A 2 0 . 1 2 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

50

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。

10

【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。

20

【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】

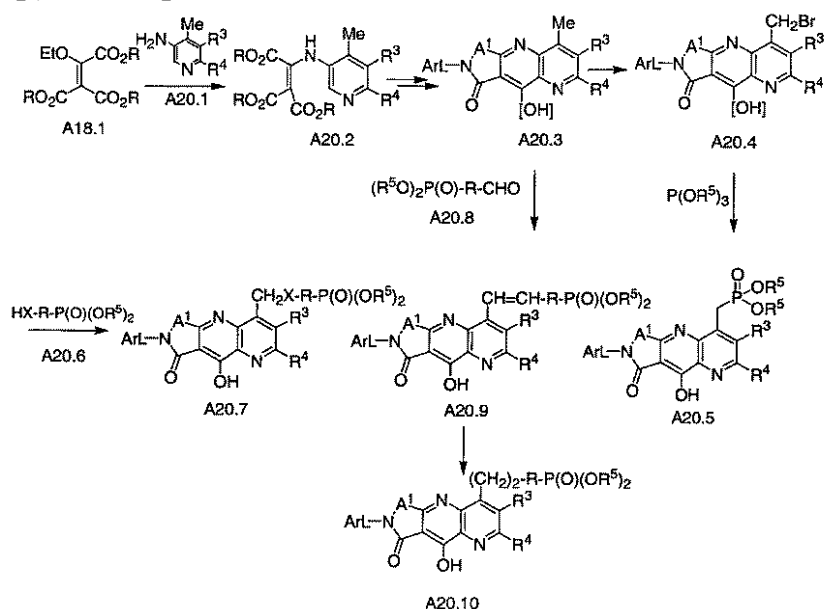
(スキームA20. ホスホネート I I c c)

(方法)

【0295】

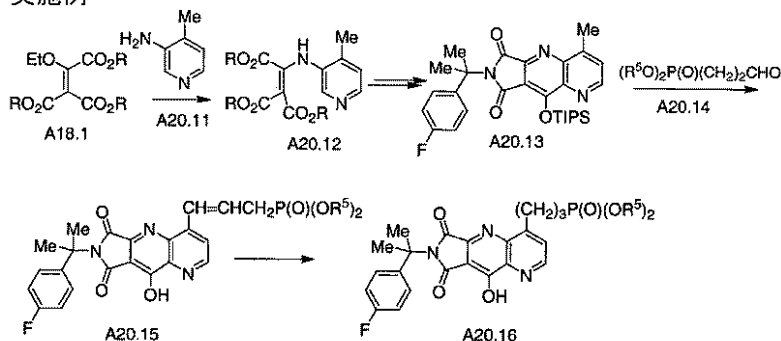
30

【化 1 5 0】



10

実施例 A20-1

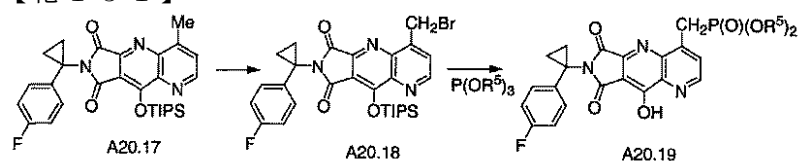


20

(実施例 A 2 0 - 2)

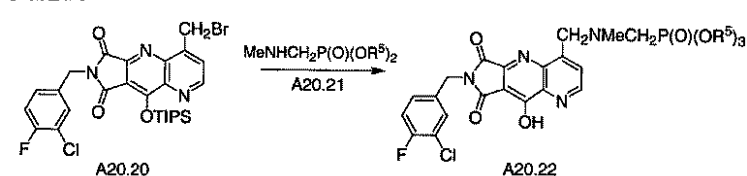
【 0 2 9 6 】

【 化 1 5 1 】



30

実施例 A20-3



40

(中間体ホスホネートエステル I I I a a の調製)

スキーム A 2 1 は、構造 I I I a a 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 A 2 1 . 1 を、以前に記載された方法を用いて、WO 0 2 3 0 9 3 0 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 A 2 1 . 2 とカップリングさせ、アミド A 2 1 . 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romo誘導体 A 2 1 . 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 6 9 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

50

ーイミノ誘導体 A 2 1 . 5 を生じ、ここで、X は NH_2 または OH である。例えば、還元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 A 2 1 . 6 を生じ、この X 置換基を脱保護して、生成物 A 2 1 . 7 を生じる。例えば、実施例 2 0 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 A 2 1 . 8 が生じる。後者の化合物をスキーム A 4 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ー置換ホスホネート A 2 1 . 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 A 2 1 . 1 0 を生じる。次いで、脱保護されて、フェノール A 2 1 . 1 1 を生じる 10

【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 A 2 1 . 1 2 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 A 2 1 . 1 3 (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 A 2 1 . 1 4 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 A 2 1 . 1 5 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 A 2 1 . 1 6 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 A 2 1 . 1 7 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 A 2 1 . 1 8 (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 A 2 1 . 1 9 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 A 2 1 . 2 0 を生じる。 30

【0298】

アミド A 2 1 . 1 4 の代わりに、異なるアミド A 2 1 . 3 および／または異なるホスホネート A 2 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 A 2 1 . 1 1 が得られる。

【0299】

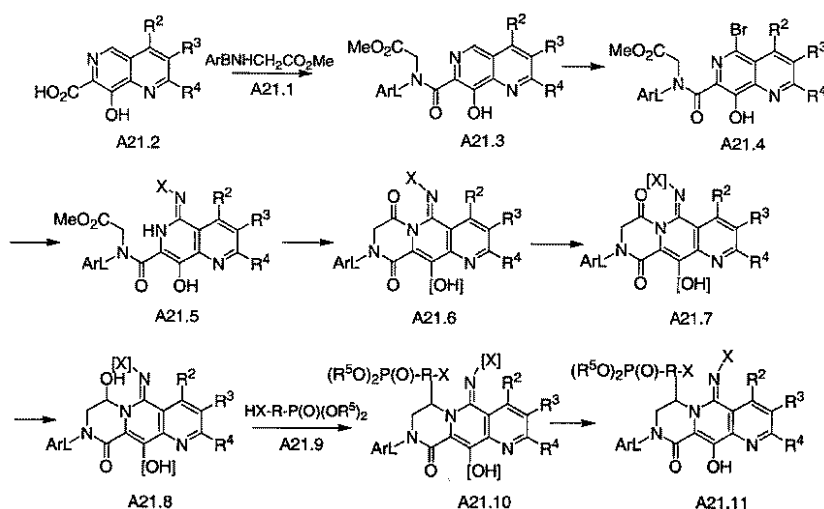
(スキーム A 2 1 . ホスホネート I l l a a)

(方法)

40

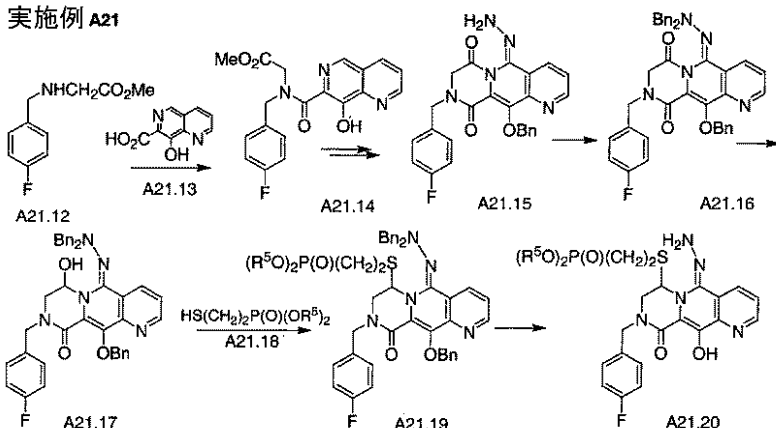
【0300】

【化 1 5 2】



10

実施例 A21



20

(中間体ホスホネートエステル I I I b b の調製)

スキーム A 2 2 - A 2 4 は、構造 I I I b b のホスホネートエステルの調製方法を例示する。

30

【0 3 0 1】

スキーム A 2 2 は、構造 I I I b b 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 A 2 1 . 2 を、以前に記載されたように、実施例 2 8 の手順に従ってアミン誘導体 A 2 2 . 1 とカップリングさせ、アミド A 2 2 . 2 を形成する。上記のように臭素化して、5-ブロモ誘導体 A 2 2 . 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 A 2 2 . 4 を生じる。ジアルキル アミノ置換ホスホネート A 2 2 . 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 A 2 2 . 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 A 2 2 . 7 を生じ、これを、例えば、スキーム 1 1 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 A 2 2 . 8 を生じ、これが脱保護されて、フェノール A 2 2 . 9 を生じる。

40

【0 3 0 2】

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 A 2 2 . 1 0 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 A 2 2 . 1 1, (A c r o s) と反応させて、アミン A 2 2 . 1 2 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

50

基の環化および誘導体化によりエノール A 2 2 . 1 3 を生じる。

【0303】

ブロミド A 2 2 . 1 0 の代わりに、異なる臭化物 A 2 2 . 4 および／または異なるアミノホスホネート A 2 2 . 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 A 2 2 . 9 が得られる。

【0304】

スキーム A 2 3 は、構造 I I I b b 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 A 2 3 . 1 (スキーム 1 2) をジアルキルブロモアルキルホスホネート A 2 3 . 2 と反応させて、アルキル化生成物 A 2 3 . 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 - ールチジン) の存在下で行なう。

10

【0305】

あるいは、イミン A 2 3 . 1 を、アルキルホルミル置換ホスホネート A 2 3 . 4 との反応によって、ヒドラゾン A 2 3 . 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 A 2 3 . 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 A 2 3 . 6 を生じる。

20

【0306】

例えば、酢酸 7 - (4 - フルオロベンジル) - 1 0 - ヒドラゾノ - 8 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - 1 , 7 , 1 0 a - トリアザ - アントラセン - 9 - イルエステル A 2 3 . 7 (スキーム 1 2) 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、6 0 ° C 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 A 2 3 . 8 (A l d r i c h) 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 A 2 3 . 9 を生じる。

【0307】

さらなる例として、ヒドラゾン A 2 3 . 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 A 2 3 . 1 0 (E p s i l o n) と反応させて、ヒドラゾン生成物 A 2 3 . 1 1 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 A 2 3 . 1 2 を生じる。

30

【0308】

ヒドラゾン A 2 3 . 7 の代わりに、異なるヒドラゾン A 2 3 . 1 および／または異なるブロモホスホネート A 2 3 . 2 またはルミルホスホネート A 2 3 . 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 A 2 3 . 3 , A 2 3 . 5 および A 2 3 . 6 が得られる。

【0309】

スキーム A 2 4 は、構造 I I I b b 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 A 2 4 . 1 (スキーム 1 4) を、ジアルキルブロモ置換ホスホネート A 2 4 . 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 A 2 4 . 4 を生じる。

40

【0310】

例えば、酢酸 7 - (4 - フルオロベンジル) - 1 0 - ヒドロキシイミノ - 8 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - 1 , 7 , 1 0 a - トリアザ - アントラセン - 9 - イルエステル A 2 4 . 5 (スキーム 1 4) を、ジメチルホルムアミド溶液中、1 モ

50

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 A 2 4 . 6 (Tet., 1998, 54, 9341) を天下して、脱保護後に、イミノエーテル A 2 4 . 7 を生じる。

【0311】

オキシム A 2 4 . 5 の代わりに、異なるオキシム A 2 4 . 1 および／または異なるホスホネート A 2 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 A 2 4 . 4 が得られる。

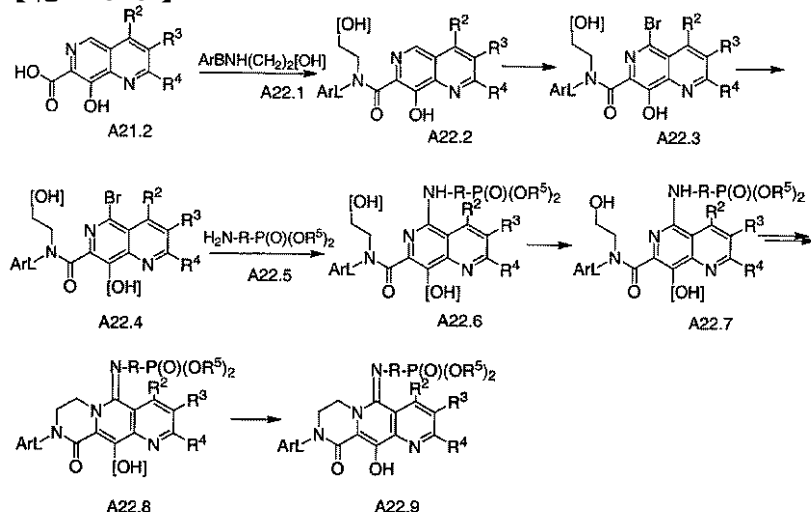
【0312】

(スキーム A 2 2 . ホスホネート I I I b b)

(方法)

【0313】

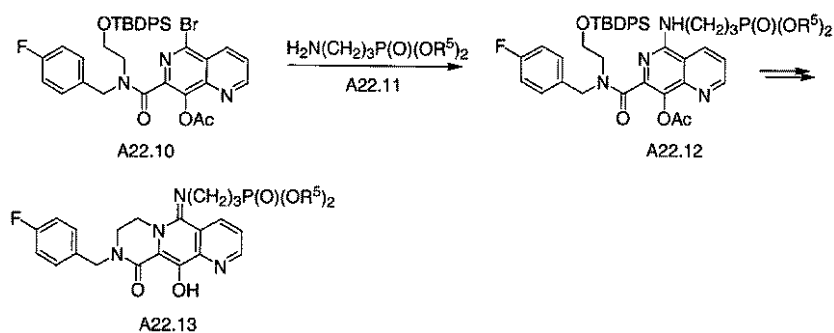
【化153】



10

20

実施例 A22



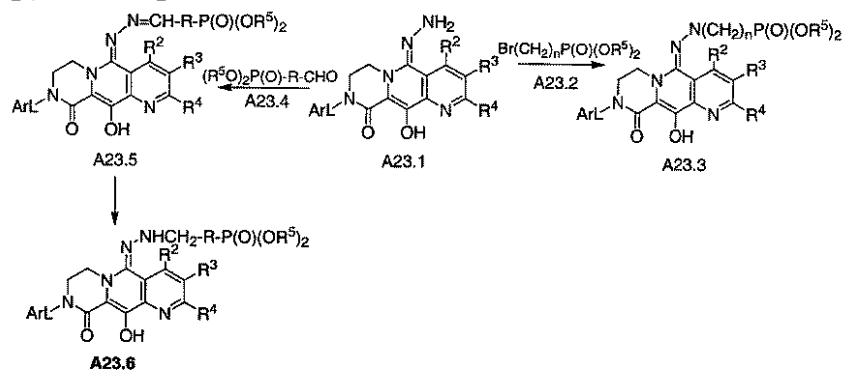
30

(スキーム A 2 3 . ホスホネート I I I b b)

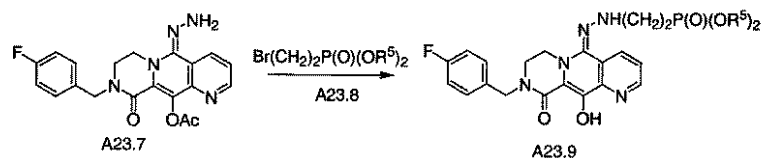
(方法)

【0314】

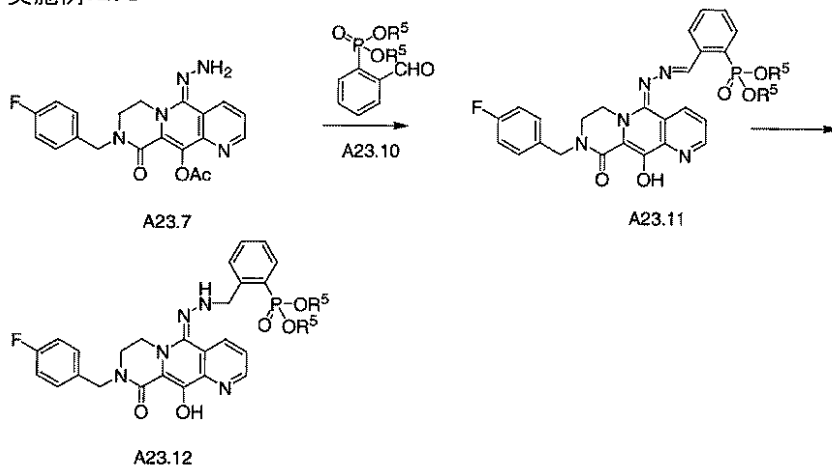
【化 1 5 4】



実施例 A23-1



実施例 A23-2

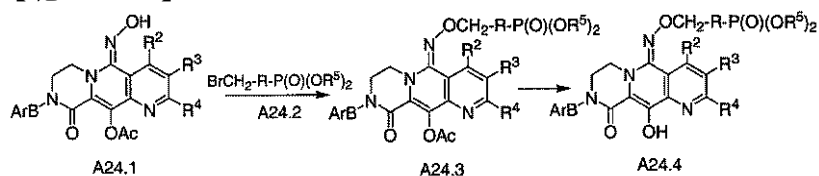


(スキーム A 2 4 . ホスホネート I I I b b)

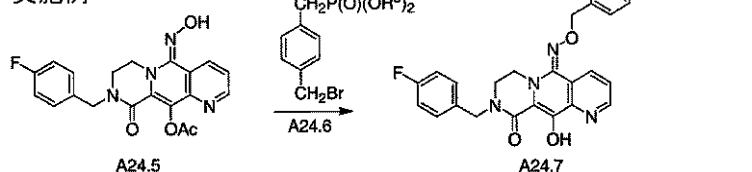
(方法)

【 0 3 1 5】

【化 1 5 5】



実施例 A24



(中間体ホスホネートエステル I I I c c の調製)

スキーム A 2 5 は、構造 I I I c c 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 (A 2 5 . 1, R=H) のナフチリジン A 2 5 . 50

2, R=Hへの変換は、WO 0 2 5 5 0 7 9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 A 2 5. 1, R=Me, (J. Org. Chem., 1961, 26, 808)を、ナフチリジン A 2 5. 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 A 2 5. 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 A 2 5. 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 A 2 5. 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 A 2 5. 6を必要に応じてスキーム A 2 0に記載されるように、還元して、飽和アナログ A 2 5. 17を生じる。

10

【0316】

あるいは、メチル置換三環 A 2 5. 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 A 2 5. 7を生じる。この化合物を次いで垂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 A 2 5. 8を生じる。

【0317】

あるいは、ブロモメチル化合物 A 2 5. 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 A 2 5. 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

20

【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-アトリアザ-アントラセン-9-イルエステル A 2 5. 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 A 2 5. 12を生じる。この化合物を、過剰量の垂リン酸トリアルキルと共に120℃まで加熱し、ホスホネート A 2 5. 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 A 2 5. 14を生じる。

30

【0319】

さらなる例として、フタルイミド保護メチル置換三環 A 2 5. 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 A 2 5. 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 A 2 5. 13を生じる。二重結合を還元し、飽和アナログ A 2 5. 14を生じる。

【0320】

さらなる例として、ブロモメチル誘導体 A 2 5. 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 A 2 5. 15 (WO 0 0 7 1 0 1)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 A 2 5. 16を生成する。

40

【0321】

出発物質 A 2 5. 10、A 2 5. 11または A 2 5. 12の代わりに、異なる出発物質 A 2 5. 4および A 2 5. 7および/または異なるアルデヒド A 2 5. 5もしくはアルコール、チオールもしくはアミン A 2 5. 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 A 2 5. 6、A 2 5. 8、A 2 5. 9および A 2 5. 17が得られる。

【0322】

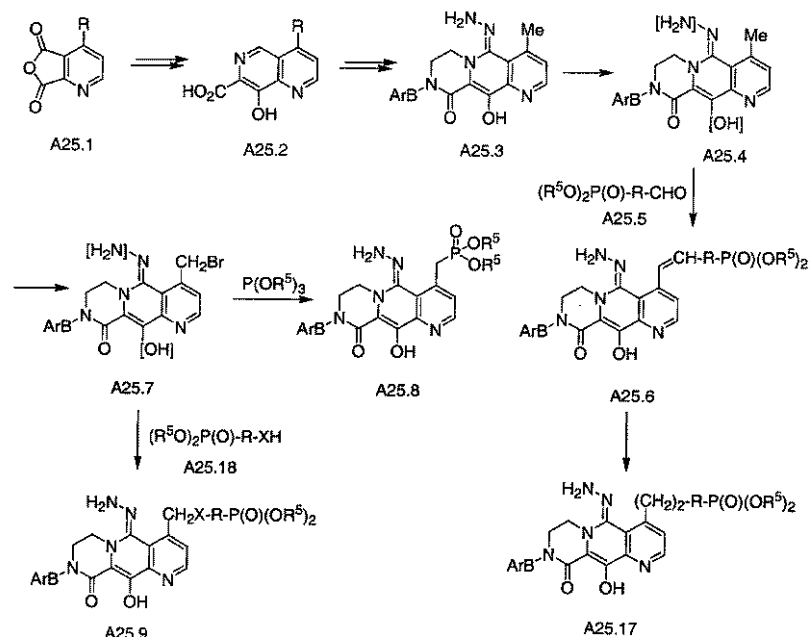
50

(スキーム A 2 5 . ホスホネート I I I c c)

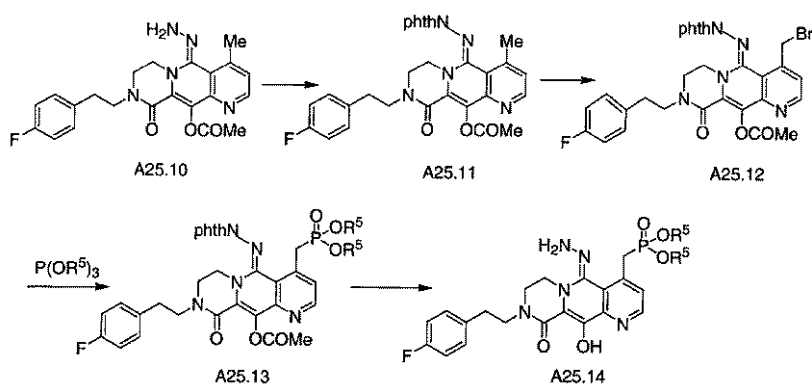
(方法)

【0323】

【化156】



実施例 A25-1

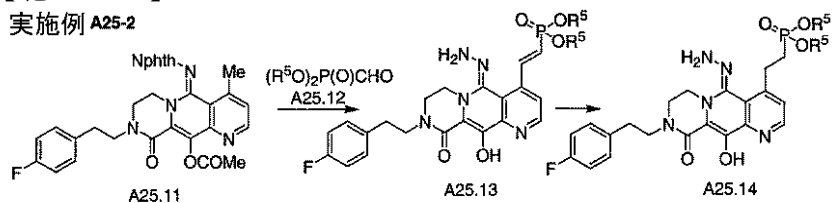


(実施例 A 2 5 - 2)

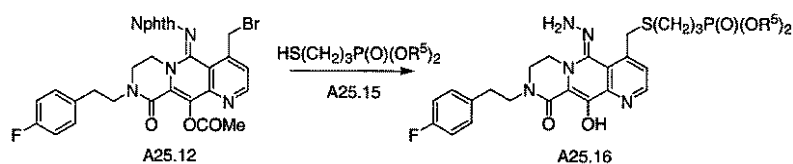
【0324】

【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 I V a a の調製)

スキーム A 2 9 および A 3 0 は、構造 I V a a のホスホネートエステルの調製を例示する。

【0325】

10

20

30

40

50

スキーム A 2 9 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 A 2 9. 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 A 2 9. 2 と縮合されて、保護の後に、三環系生成物 A 2 9. 3 を得る。ホウ化水素ナトリウムで還元して、アミナル A 2 9. 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 A 2 9. 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 A 2 9. 6 を生じる。

【0326】

10

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 A 2 9. 7 を、4, 5-ジカルボメトキシイソオキサゾール A 2 9. 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 A 2 9. 9 を生じる。ホウ化水素ナトリウムで還元して、アミナル A 2 9. 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 A 2 9. 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 A 2 9. 12 を生じる。

20

【0327】

出発物質 A 2 9. 7 および A 2 9. 8 の代わりに、異なる出発物質 A 2 9. 1 および A 2 9. 8 ならびに／または異なるホスホネート A 2 9. 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 A 2 9. 6 が得られる。

【0328】

(中間体ホスホネートエステル I V a a の調製)

スキーム A 3 0 は、構造 I V a a 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 A 3 0. 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 A 3 0. 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 A 3 0. 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 A 3 0. 4 を生じる。カルボン酸を、同調させて、対応する酢酸 A 3 0. 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、これをおw、加水分解して、酢酸 A 3 0. 5 を得る。この物質を、アミン A 3 0. 6 とカップリングさせて、アミド A 3 0. 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 A 3 0. 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 A 1 0）、ジアルキルブromo置換ホスホネート A 3 0. 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 A 3 0. 10 を生じる。

30

40

【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 A 3 0. 11 (Egypt. J. Chem., 1985, 28, 139) との間の

50

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、ジアルキルプ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。

10

【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】

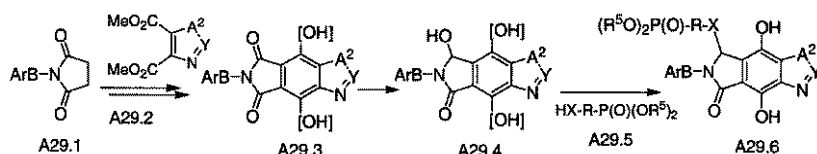
(スキーム A29. ホスホネート IVa a)

(方法)

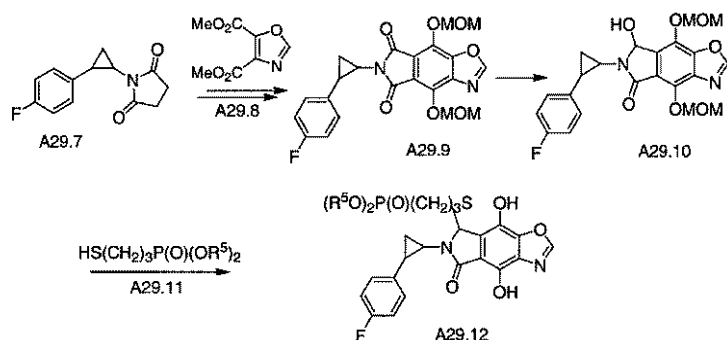
【0332】

20

【化158】



実施例 A29



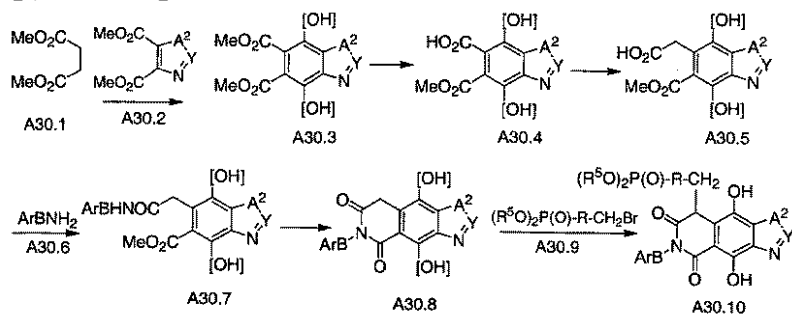
30

(スキーム A30. ホスホネート IVa a)

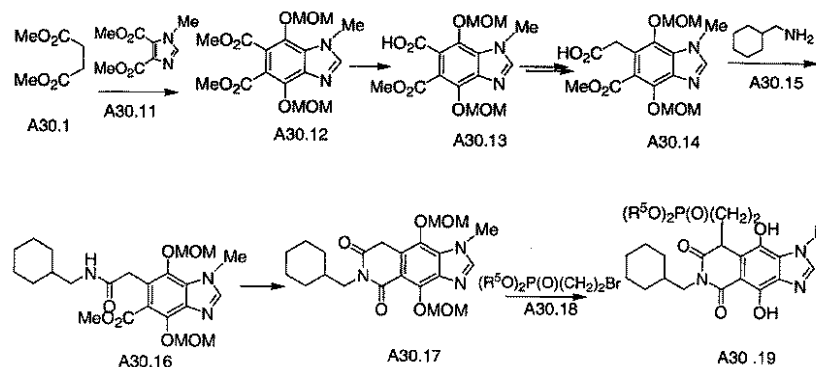
(方法)

【0333】

【化 1 5 9】



実施例 A30



(中間体ホスホネートエステル I V b b の調製)

スキーム A 3 1 および A 3 2 は、構造 I V b b のホスホネートエステルの調製を例示する。スキーム A 3 1 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 A 2 9 . 3 を選択的に脱保護してフェノール A 3 1 . 1 を生じる。生成物をトリフレート A 3 1 . 2 に変換し、この物質を、塩基の存在下で、スキーム A 8 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 A 3 1 . 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 A 3 1 . 4 を生じ、これが脱保護されて、フェノール A 3 1 . 5 を生じる。

【0 3 3 4】

例えば、2-ナフチルメチルスクシンイミド A 3 1 . 6 を、ジメチルピリミジン 4, 5-ジカルボキシレート A 3 1 . 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 A 3 1 . 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 A 3 1 . 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 A 3 1 . 10 を生じる。

【0 3 3 5】

出発物質 A 3 1 . 6 および A 3 1 . 7 の代わりに、異なる出発物質 A 2 9 . 3 および／または異なるホスホネート A 3 1 . 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 A 3 1 . 5 が得られる。

【0 3 3 6】

スキーム A 3 2 は、構造 V b b 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 A 3 2 . 1 を塩基性条件下で、複素環式二カルボン酸エステル A 3 2 . 2 と縮合して、二環式生成物 A 3 2 . 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 A 3 2 . 4 を生じる。次いで、無水

10

20

30

40

50

物を、置換ヒドラジン A 3 2 . 5 で記載したようにして三環系生成物 A 3 2 . 6 を生じる。次いで、選択的な脱保護によりフェノール A 3 2 . 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、Mitsunobu 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 A 3 2 . 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 A 3 2 . 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 A 3 2 . 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 A 3 2 . 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 A 3 2 . 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 A 3 2 . 13 を生じる。

【0338】

出発物質 A 3 2 . 10 の代わりに、異なる出発物質 A 3 2 . 2 および／または異なるホスホネート A 3 2 . 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 A 3 2 . 9 が得られる。

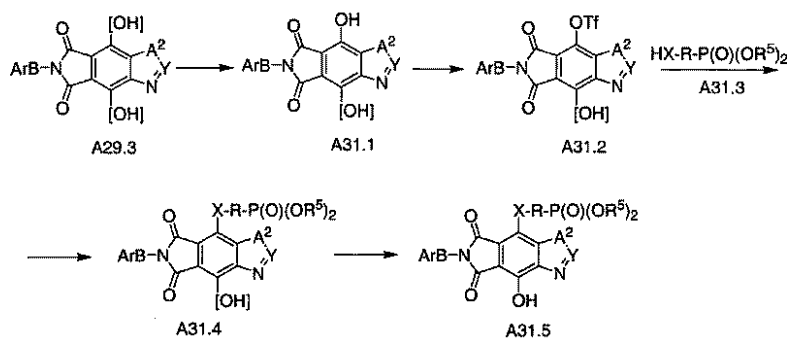
【0339】

(スキーム A 3 1 . ホスホネート I V b b)

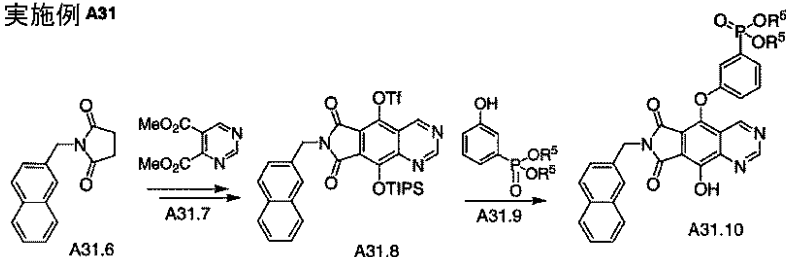
(方法)

【0340】

【化160】



実施例 A31



(スキーム A 3 2 . ホスホネート I V b b)

(方法)

【0341】

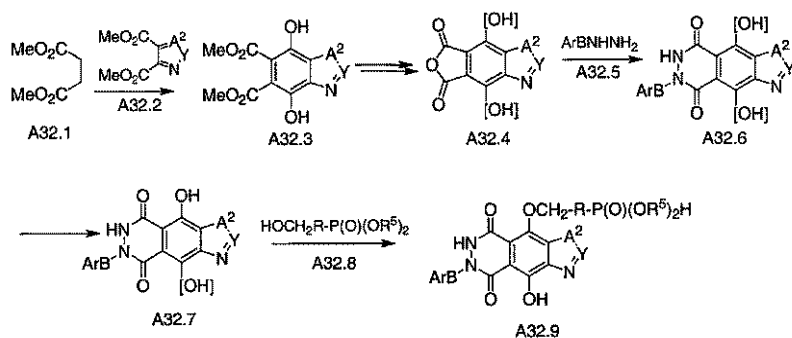
10

20

30

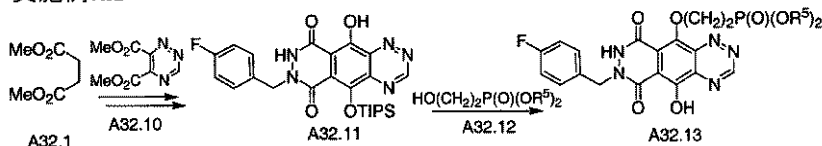
40

【化 1 6 1】



10

実施例 A32



(中間体ホスホネートエステル I V c c の調製)

スキーム A 3 3 は、構造 I V c c 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 A 3 3 . 1 を複素環式ジエステル A 3 3 . 2 と反応させて、保護の後に、二環式生成物 A 3 3 . 3 を生じる。生成物のアミノ基を、次いで、ジアルキルプロモ置換ホスホネート A 3 3 . 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 A 3 3 . 5 を生じる。

20

【0 3 4 2】

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 A 3 3 . 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 A 3 3 . 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 A 3 3 . 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-プロモブチルホスホネート A 3 3 . 9 (Syn., 1994, 9, 909) と反応させて、脱保護後に、ホスホネート A 3 3 . 10 を生じる。

30

【0 3 4 3】

出発物質 3 . 6 および 3 3 . 7 の代わりに、A 3 異なる出発物質 A 3 3 . 1 および A 3 3 . 2 ならびに/または異なるホスホネート A 3 3 . 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 A 3 3 . 5 が得られる。

40

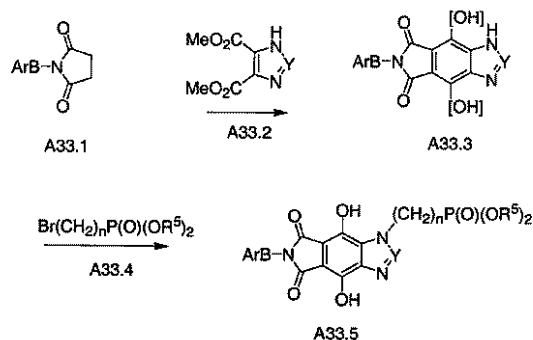
【0 3 4 4】

(スキーム A 3 3 . ホスホネート I V c c)

(方法)

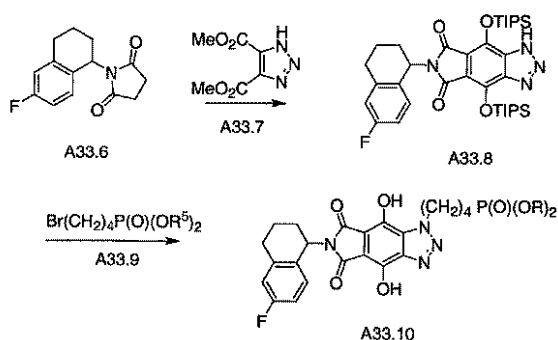
【0 3 4 5】

【化 1 6 2】



10

実施例 A33



20

(ホスホネート R-リンク (link) - P (O) (OR⁵)₂、R-リンク - P (O) (OR⁵) (OH) および R-リンク - P (O) (OH)₂ の相互交換)

スキーム A 1 ~ A 33 は、一般構造 R-リンク - P (O) (OR⁵)₂ のホスホネートエステルを記載し、ここで、基 R⁵ は、同じであっても異なってもよい。ホスホネートエステル I a a ~ I c c またはその前駆体に結合している R⁵ 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 A 34 に例示される。スキーム A 34 の基 R は、置換基リンク - P (O) (OR⁵)₂ が結合している、化合物 I a a ~ I V c c 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 I a a ~ I V c c のいずれかにおける R⁵ 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 R⁵ 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. Maier, eds, Wiley, 1976, p. 9 ff において記載される。

30

【0 3 4 6】

ホスホネートジエステル A 34. 1 の対応するホスホネートモノエステル A 34. 2 への変換 (スキーム 5 4、反応 1) は、多数の方法により、達成できる。例えば、エステル A 34. 1 (ここで、R⁵ 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 A 34. 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 °C で、実行される。ジエステル A 34. 1 (ここで、R⁵ 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 A 34. 2 への変換は、エステル A 34. 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 A 34. 1 (ここで、R⁵ 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 A 34. 2 (ここで、R¹ は、アルキルである) に変換できる。R⁵ 基の両方がア

50

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、アリルカルボキシ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 10
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、ピス（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 20
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 20
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 30
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 30
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 40
えば、ジメチルホルムアミド）中で、実行される）、または Aldrichiol-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 40
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 50
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、クロロ類似物 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{Cl}$ に変換でき、そのように得られた生成物である $\text{RP}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{Cl}$ 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^5OH 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 -リンカー $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ は、成分 R^5OH または R^5Br 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 -リンカー $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ 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 $\text{RP}(\text{O})(\text{OR}^5)(\text{OH})$ （スキームA34、反応5）に変換できる。

10

【0350】

ホスホン酸 R -リンカー $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ A34. 3は、カップリング剤（Aldrichiol-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^5OH 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 -リンカー $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ 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^5Br と反応されて、ホスホン酸エステルA34. 1が得られる。

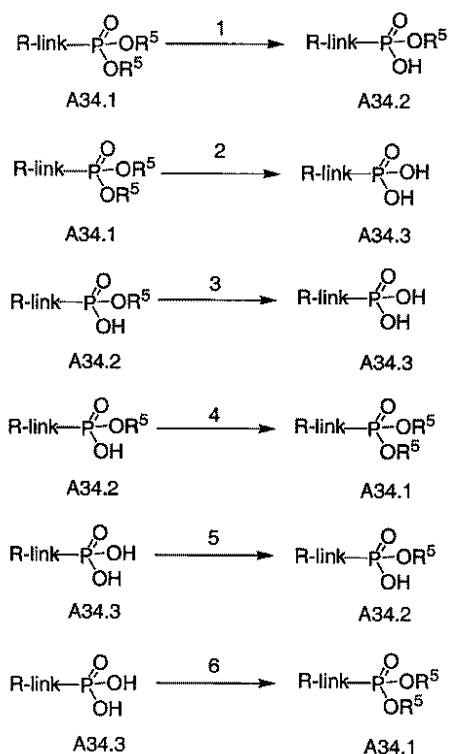
20

【0351】

（スキームA34）

【0352】

【化163】



30

40

（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）

50

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. Obshchei Khim., 1958, 28, 1063, or 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, or 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, or in 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, or 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, or 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Aldrichiol-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プロモトリス (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ー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R²は、Hまたはアルキルであり、基R⁴はアルキレン部分（例えば、CHCH₃、CBP、CH(CH₂Ph)、CH₂CH(CH₃)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R⁵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、Aldrichiol、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。Mitsunobu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、R¹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

10

20

30

40

50

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、Mitsunobu 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。反応を一工程で実施する場合、生成物 1. 5 に存在する窒素置換基は同じであり、二工程で実施する場合、窒素関連置換基は異なってもよい。

【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。反応を一工程で実施し、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 を介して二工程で実施する場合、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. Obshchei 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。

10

【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。

20

【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。

30

【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, eds, 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。

40

【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】

50

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。

【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。

10

【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。

20

【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、R¹ 置換基が変更される。この変換についての手順は、R¹ 基の性質に依存し、上記される。次いで、ホスホン酸がエステルアミデート生成物 2. 3 に変換される。

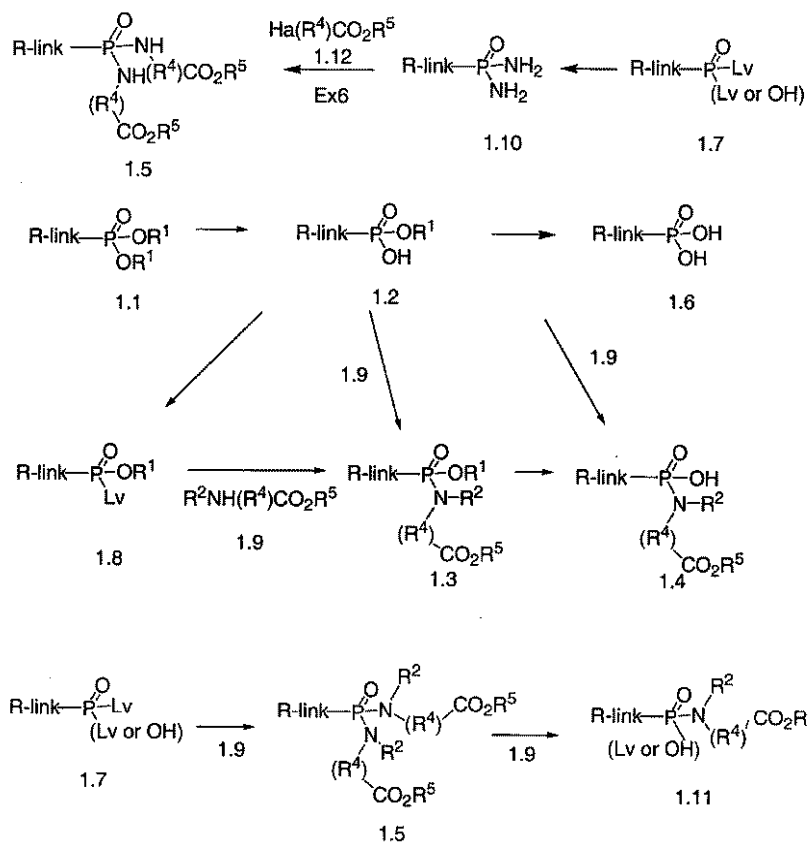
30

【0385】

(スキーム 1)

【0386】

【化 1 6 4】



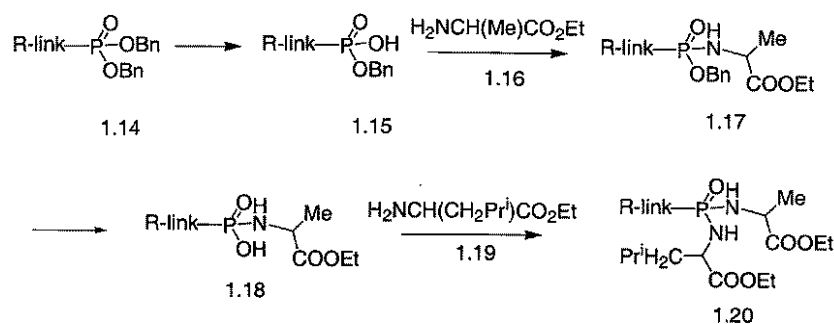
10

20

(スキーム 1 実施例 1)

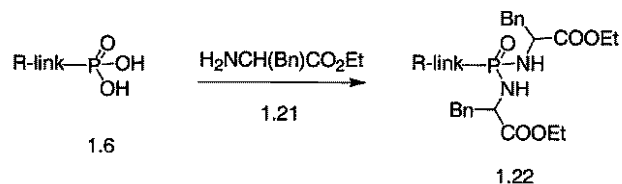
【0 3 8 7】

【化 1 6 5】



30

スキーム1実施例2

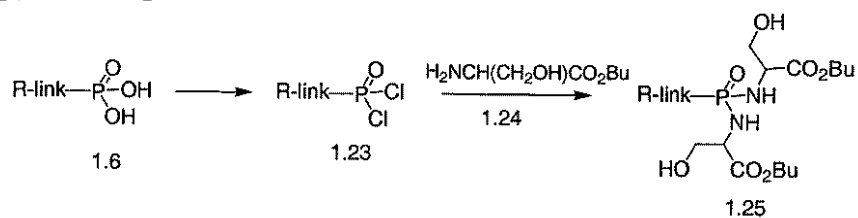


40

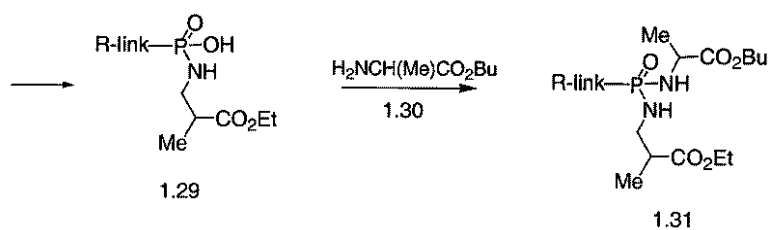
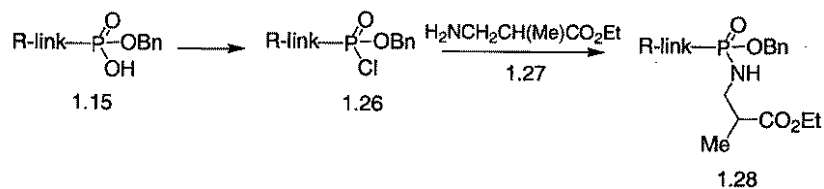
(スキーム 1 実施例 3)

【0 3 8 8】

【化 1 6 6】



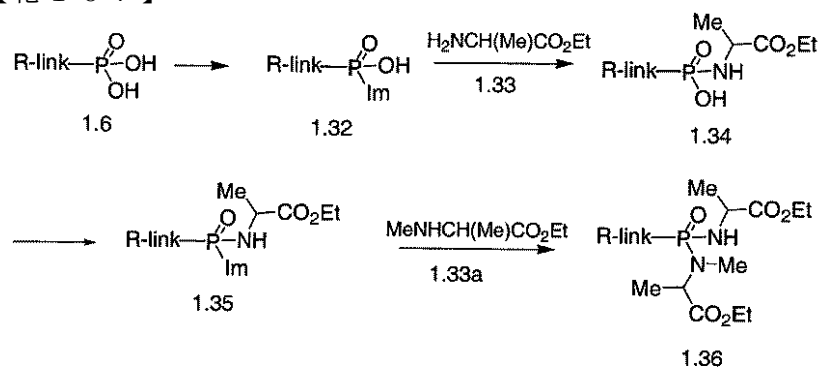
スキーム1実施例4



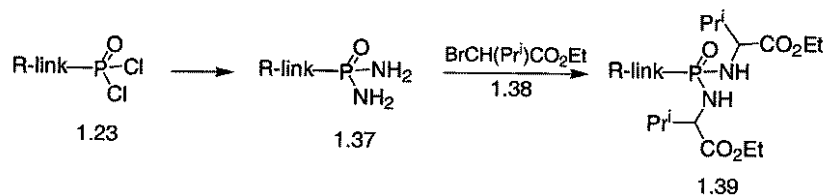
(スキーム1 実施例5)

【0389】

【化167】



スキーム1実施例6



(スキーム1 実施例7)

【0390】

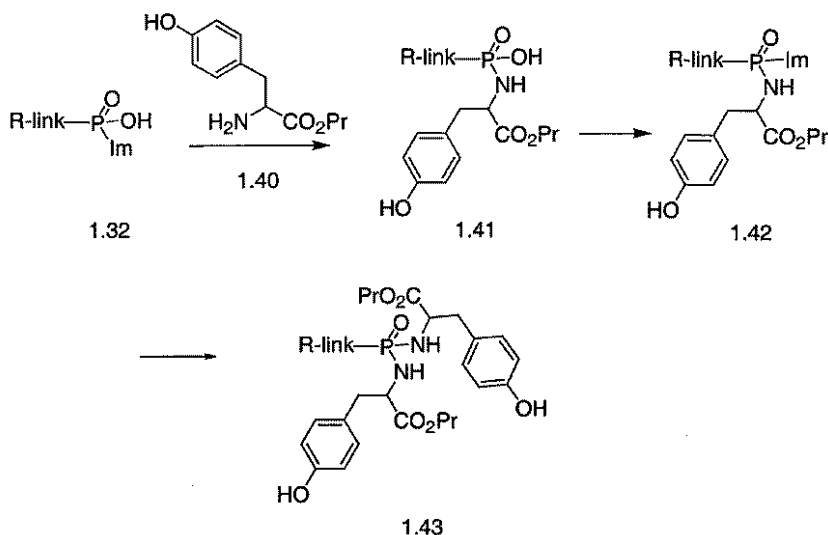
10

20

30

40

【化 1 6 8】



10

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. 1 1 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. 1 2 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. 1 3 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. 1 4 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. 1 5 を生じる。

20

【0 3 9 1】

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. 1 3 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. 1 6 と反応させて、アミデートエステル生成物 2. 1 7 を調製する。

【0 3 9 2】

エチルアラニン生成物 2. 1 2 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. 1 4 または 4-ヒドロキシ-N-メチルピペリジン 2. 1 6 の代わりに異なるヒドロキシ化合物 $\text{R}^3\text{-OH}$ 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。

30

【0 3 9 3】

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. 1 8 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. 1 9 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 °C 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。

40

【0 3 9 4】

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。

【0 3 9 5】

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

50

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 $R^3 OH$ 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。

10

【0397】

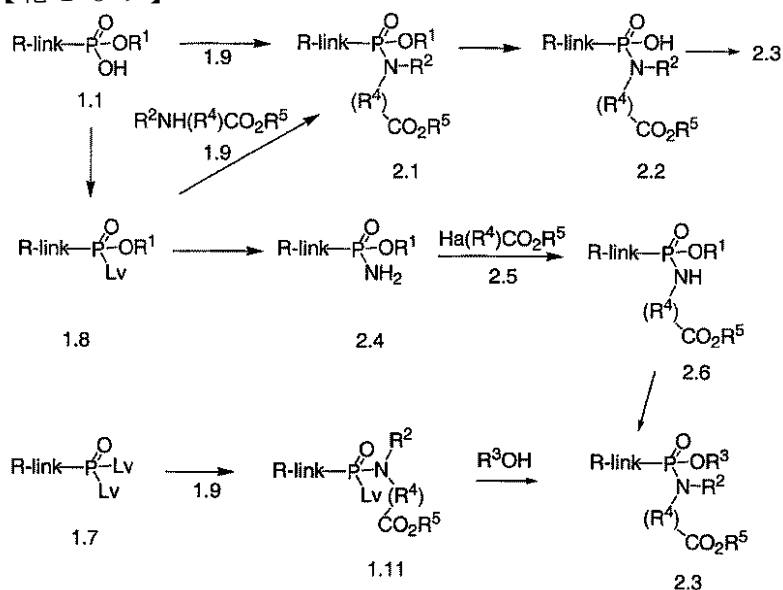
エチル N-メチルチロシネート 2. 23 またはフェノール 2. 25 の代わりにアミノエステル 1. 9 および／またはヒドロキシ化合物 $R^3 OH$ 、を用いる以外は、これらの手順を用いて、対応する生成物 2. 3 が得られる。

【0398】

（スキーム 2）

【0399】

【化 169】



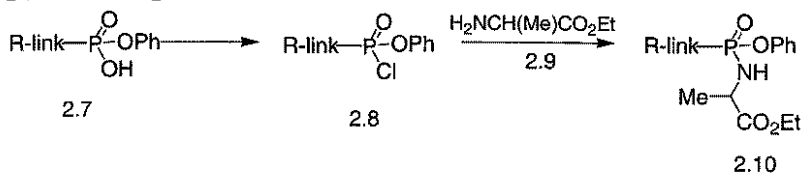
20

30

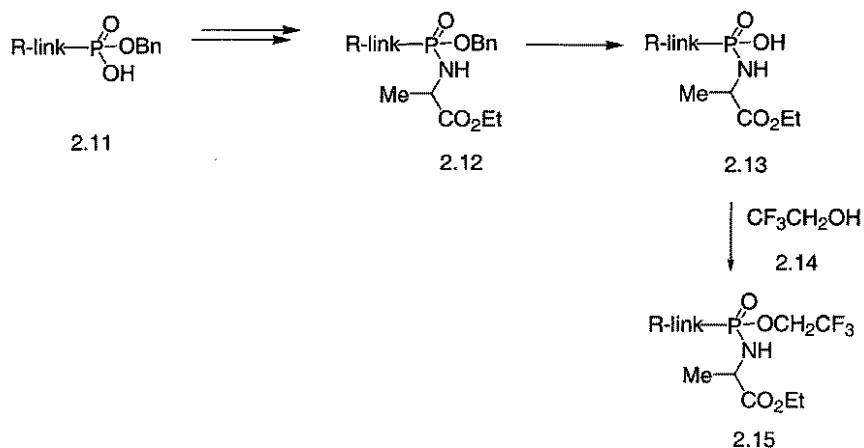
（スキーム 2 実施例 1）

【0400】

【化 1 7 0】



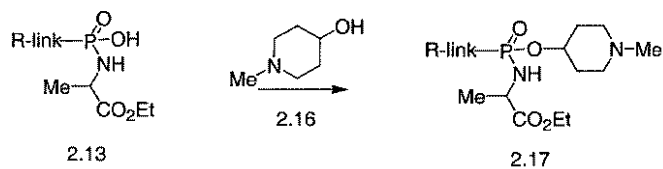
スキーム2実施例2



10

20

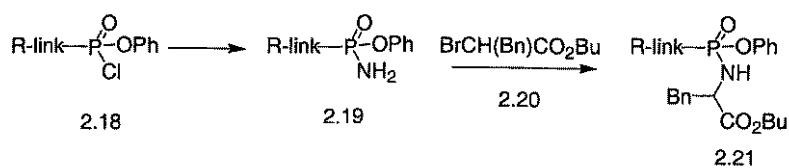
スキーム2実施例3



(スキーム2 実施例4)

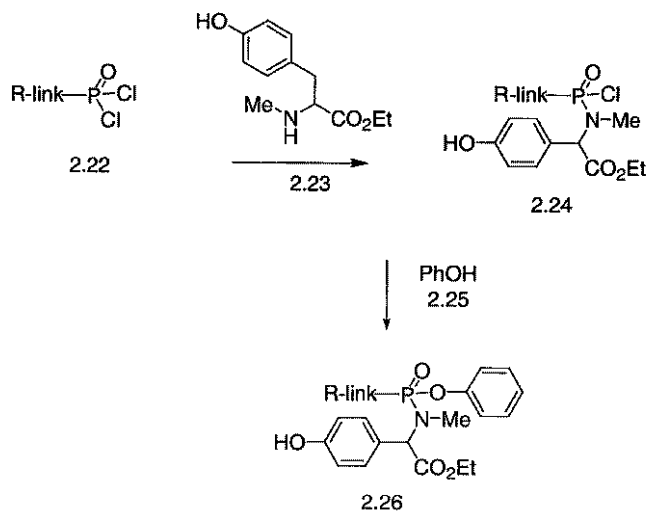
【0 4 0 1】

【化 1 7 1】



30

スキーム2実施例5



40

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 50

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

10

20

30

40

50

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。

10

【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^{30} 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。

20

【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。

30

【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。

40

【0416】

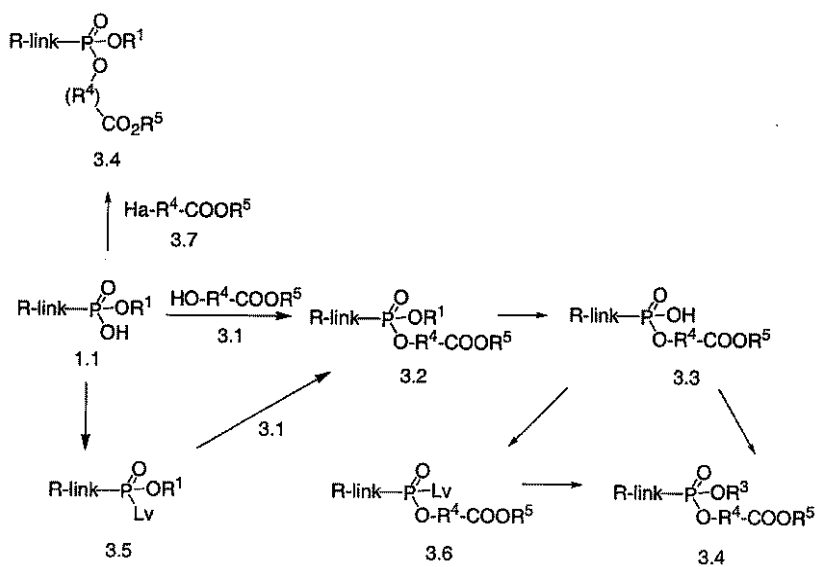
プロピオン酸エチル 3-ブロモ-2-フェニル 3. 27 の代わりに、異なるハロエステル 3. 7 を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物 3. 4 が得られる。

【0417】

(スキーム 3)

【0418】

【化 1 7 2】

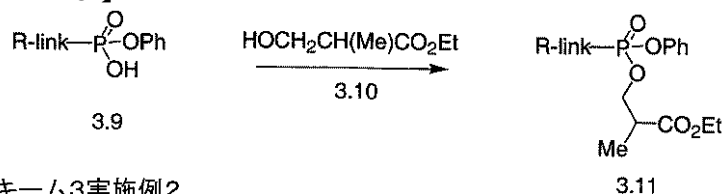


10

(スキーム 3 実施例 1)

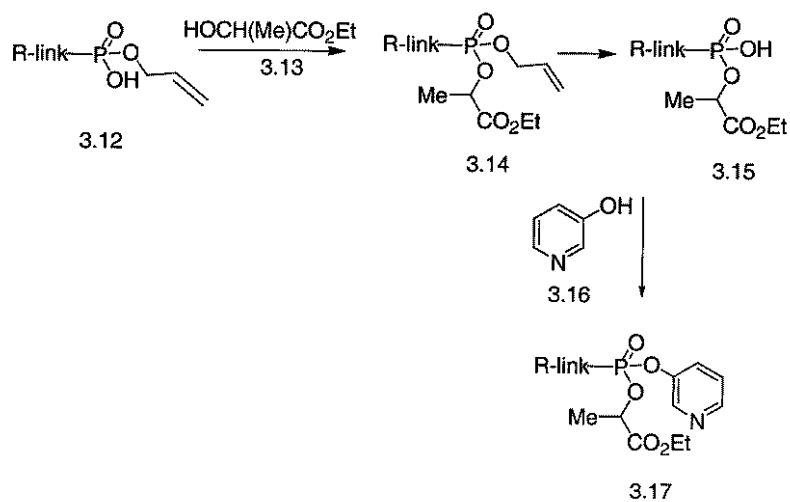
【0 4 1 9】

【化 1 7 3】



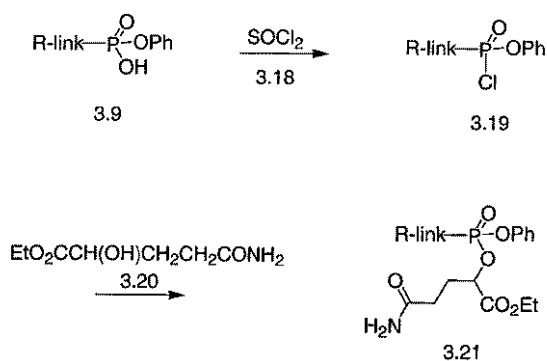
20

スキーム3実施例2



30

スキーム3実施例3



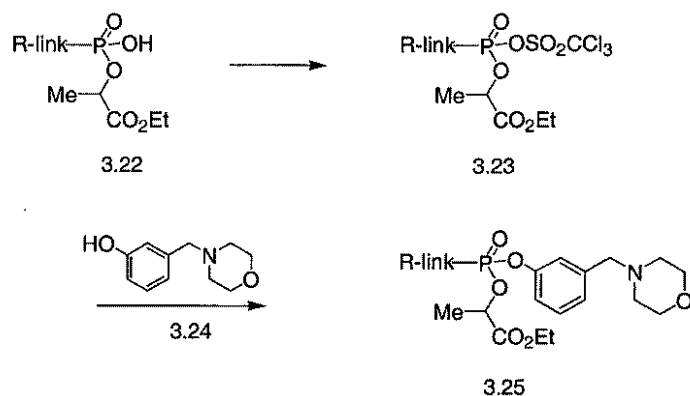
40

50

(スキーム3 実施例4)

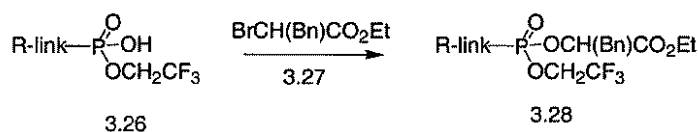
【0420】

【化174】



10

スキーム3実施例5



20

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、M o i t s u n o b u 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】

30

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、A l d r i t h i o l - 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。

40

【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、A n a l . C h e m . , 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】

50

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。 10

【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 °C 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。 20

【0431】

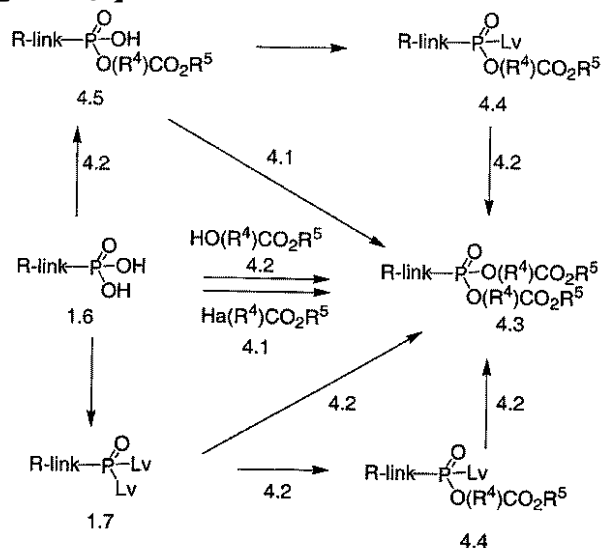
プロピオン酸エチル 3-メチル-2-ヒドロキシ 4. 11 および乳酸エチル 4. 13 の代わりに、異なるヒドロキシエステル 4. 2 での連続反応を用いること以外は上記の手順を使用して、対応する生成物 4. 3 が得られる。

【0432】

(スキーム 4)

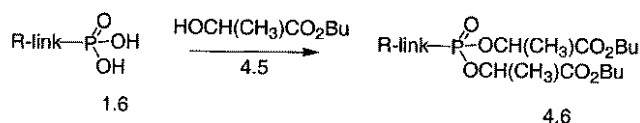
【0433】

【化 1 7 5】



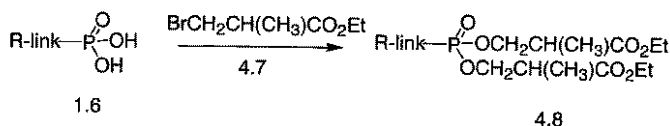
10

スキーム4実施例1



20

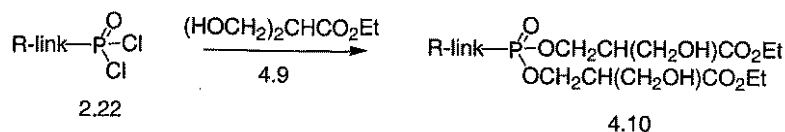
スキーム4実施例2



(スキーム4 実施例3)

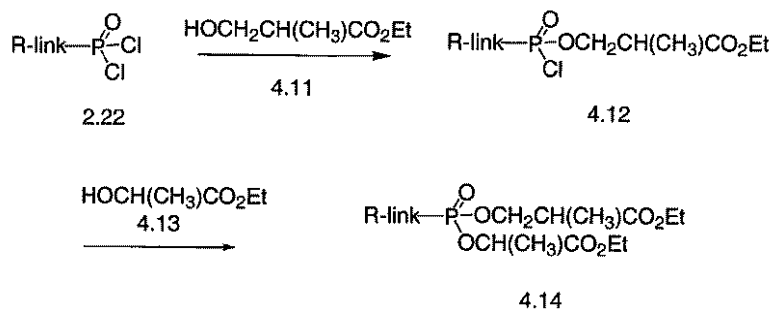
【0 4 3 4】

【化 1 7 6】



30

スキーム4実施例4



40

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

50

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 (Tetrahedron Lett. 1980, 21, 1623) を生じる。17 の再保護により 14 を得る。

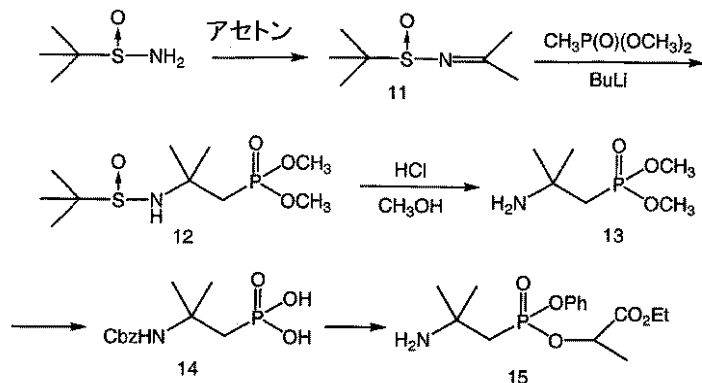
【0435】

(スキーム 5a)

【0436】

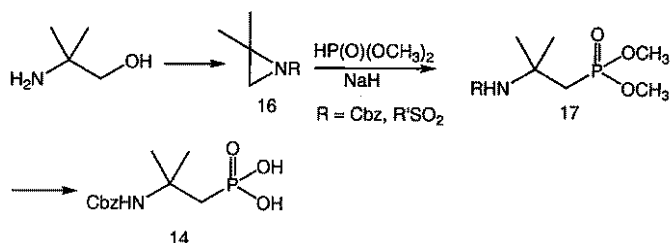
10

【化177】



20

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)

30

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。

40

【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

50

c i p i e n t s」(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鉱産化剤、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)、腔および非経口(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。

10

【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)、腔または非経口(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。

20

【0441】

経口投与に適した本発明の処方物は、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、ボラス、舌剤またはペーストとして存在し得る。

30

【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担体(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。

40

【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

50

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。

10

【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。

20

【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、ジーイソアジペート、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。

30

【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。

40

【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、鼻孔を通し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して吸入することに

50

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、ニューモシスティス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】

腔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、この処方物を目的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、獣医学組成物を提供し、この組成物は、その獣医学キャリアと共に、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ァイ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、ニューモシスティス肺炎、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

10

20

30

40

50

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-ヨウフォシチジン（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-パレル酸、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、FMPA、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、ジラゼブ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）。

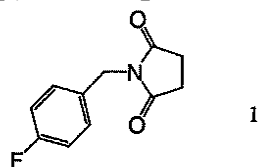
【実施例】

【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 1 7 8】



新しい炭酸カリウム粉末 K_2CO_3 (31 g, 225 mmol) 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 (20
0 mL) に添加した。スクシンイミド (7.43 g, 75 mmol) および 4-フルオロ
ベンジルブロミド (11.21 mL, 90 mmol) を添加した。混合物を 19 時間還流 10
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 (EtO
Ac / 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 (13.22 g, 85%) を得た。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.4 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.6 (s, 1H), 2.7 (s, 4H)。

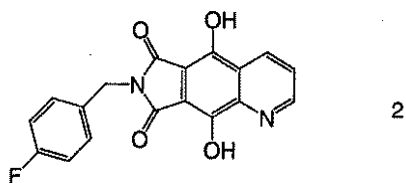
【0 4 6 0】

(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)

【0 4 6 1】

20

【化 1 7 9】



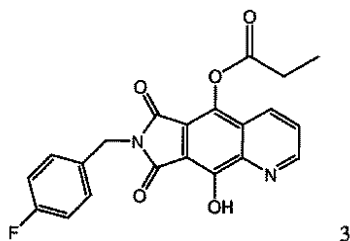
N-4-フルオロベンジルスクシンイミド 1 (8 g, 38.6 mmol) および 2
, 3-ピリジンカルボン酸ジメチルエステル (7.9 g, 40.6 mmol) を、機械式
スターラーおよびコンデenserを備えた三つ首フラスコ内の乾燥テトラヒドロフラン (T
HF, 78 mL) および乾燥メタノール (MeOH, 1.17 mL) 中に溶解した。水素 30
化ナトリウム (NaH, 鈹物油中 60%, 3.4 g, 85 mmol) を 4 回に分けてゆっ
くりと添加した。混合物を発泡が止むまで攪拌し、次いで、24 時間還流した。次いで、
氷浴中にて、15 分間攪拌しながら、HCl (30 mL, 6 M) を混合物に添加した。ジ
エチルエーテル (100 mL) 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 °C にて真空下で乾燥させた。次いで、粗生成物を、1 L の還流して
いるジオキサンから再結晶させ、100 °C 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 (8.6 g, 66%) を得た。 ^1H NMR (CD_3SOCD_3) δ 9.05 (d, 1H
) , 8.75 (d, 1H) , 7.79 (dd, 1H) , 7.37 (dd, 2H) , 7.1
7 (t, 2H) , 4.73 (s, 2 H) 。mp: 281.9-284.0。 40

【0 4 6 2】

(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)

【0 4 6 3】

【化 1 8 0】



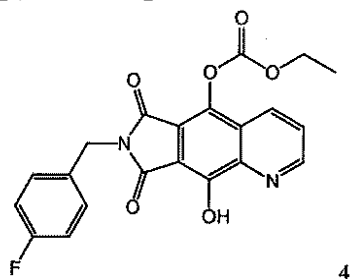
5, 8-ジヒドロキシ-[6, 7]-N-(4-フルオロベンジル)-スクシンイミド-キノリン 2 をプロパノイルクロリドでアシル化して、5-O-プロピオネート, 8-ヒドロキシ-[6, 7]-N-(4-フルオロベンジル)-スクシンイミド-キノリン 3 を得た。

【0 4 6 4】

(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)

【0 4 6 5】

【化 1 8 1】



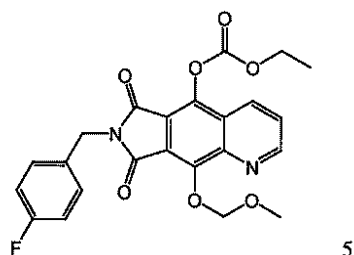
5, 8-ジヒドロキシ-[6, 7]-N-(4-フルオロベンジル)-スクシンイミド-キノリン (300 mg, 0.887 mmol) 2 を 1, 4-ジオキサン (5 mL) および水 (20 mL) 中に懸濁した。NaOH の水溶液 (0.567 M, 3.1 mL) をゆっくりと添加して、赤色の溶液を形成し、次いで、これを氷-水浴中で冷却した。エチルクロロホルメート (0.093 mL, 0.975 mmol) を添加し、混合物を室温にて 30 分間攪拌した。ジクロロメタンおよび 1 N HCl 水溶液を、混合物に分けて添加した。水層をジクロロメタンで 2 回以上抽出した。合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、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 (136 mg, 37%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

【0 4 6 6】

(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)

【0 4 6 7】

【化 1 8 2】



5

カルボネート（23.6 mg, 0.08 mmol）4をアセトニトリル（2 mL）中に溶解した。クロロメチルメチルエーテル（0.013 mL, 0.17 mmol）および Cs_2CO_3 （74 mg, 0.23 mmol）を連続して添加した。混合物を室温にて30分間攪拌し、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（18 mg, 70%）を得た。¹H 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）。

10

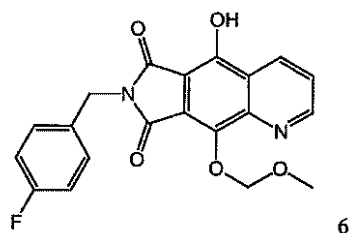
20

【0 4 6 8】

（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）

【0 4 6 9】

【化 1 8 3】



6

THF（7.6 mL）中のエチルカルボネートメトキシメチルエーテル 5（70.9 mg, 0.156 mmol）に、室温にて、水中の K_2CO_3 （215 mg, 1.56 mmol）および4-ジメチルアミノピリジン（3.8 mg, 0.03 mmol）の溶液（5 mL）を添加した。黄色の溶液を窒素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。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（51 mg, 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（34 mg）を得た。¹H NMR（ CDCl_3 ） δ 9.1（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）。

30

40

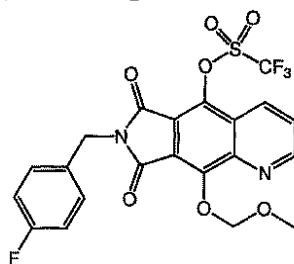
【0 4 7 0】

（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）

【0 4 7 1】

50

【化 1 8 4】



7

ジクロロメタン (1 mL) 中のメトキシメチルエーテル 6 (13.7 mg, 0.036 mmol) に、 -78°C にて、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.019 mL, 0.1 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.012 mL, 0.054 mmol) を連続して添加した。溶液を、同じ温度にて30分間攪拌し、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 (6 mg, 33%) を得た。 ^1H 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。

【0 4 7 2】

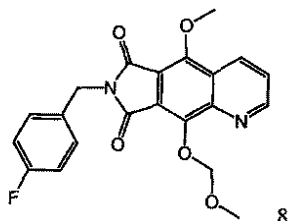
反応を繰り返し、モノフェノール 6 (0.0444 g, 0.116 mmol) を 2 mL 乾燥ジクロロメタン中に溶解した。これに、ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL, 0.348 mmol) を添加した。 -78°C まで冷却した後、無水トリフル酸 (triflic) (0.029 mL, 0.342 mmol) を添加し、同じ温度にて30分間攪拌した。次いで、反応が TLC により完了し、ジクロロメタンで希釈し、1N HCl、飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、そして有機物を濃縮して、生成物であるトリフルオロメタンスルホン酸 7-(4-フルオロベンジル)-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 (0.06 g, 0.116 mmol, 100%) を得、これを、次の反応の粗製物として使用した。 ^1H 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)。

【0 4 7 3】

(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)

【0 4 7 4】

【化 1 8 5】



8

メトキシメチルエーテル 6 (0.02 g, 0.052 mmol) を、 0°C にて 2 mL 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 (0.0223 g, 0.0527 mmol) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

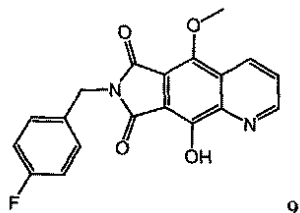
【0475】

(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】

10

【化186】



9

粗製ジエーテル 8 (0.0223 g, 0.0527 mmol) を、1 mL 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分間攪拌した。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、8 mL 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、0.0161 g, 0.0456 mmol, 83%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

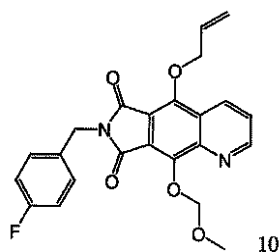
【0477】

(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】

30

【化187】



10

メトキシメチルエーテル 6 (0.0172 g, 0.045 mmol) を、1.5 mL 乾燥ジメチルホルムアミド (DMF) 中に溶解した。K₂CO₃ 粉末 (0.0186 g, 0.135 mmol) を添加し、その後、アリルブロミド (0.0077 mL, 0.09 mmol) を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌し、次いで、100 mL の酢酸エチルで希釈し、飽和NH₄Cl溶液で洗浄し、乾燥して(MgSO₄)、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: (0.0063 g, 33%) を得た。

【0479】

40

【化 1 8 8】

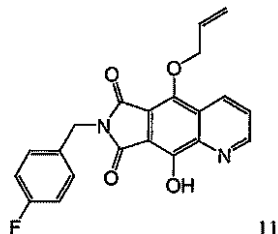
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.1 (dd, 1H), 8.8

(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 1 1 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 1 1)

【0 4 8 0】

【化 1 8 9】



11

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 1 0 を 1 mL ジクロロメタン中に溶解した。1 0 当量のトリフルオロ酢酸を添加し、混合物を室温で攪拌した。1 時間後、もう 1 0 当量のトリフルオロ酢酸を添加した。次いで、混合物を一晩攪拌し、真空下で濃縮し、トルエンと共沸し (2 ×)、粗製物 1 1 を得、これを、2 mL 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 1 1 (0. 0 0 2 5 g, 0. 0 0 6 6 mmol, 4 4 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9. 0 (s, 1 H), 8. 7 (d, 1 H), 7. 7 (m, 1 H), 7. 5 (m, 2 H), 7. 0 (t, 2 H), 6. 1 (m, 1 H), 5. 4 (d, 1 H), 5. 3 (d, 1 H), 5. 1 (d, 2 H), 4. 8 (s, 2 H)。MS : 3 7 9 (M + 1)。

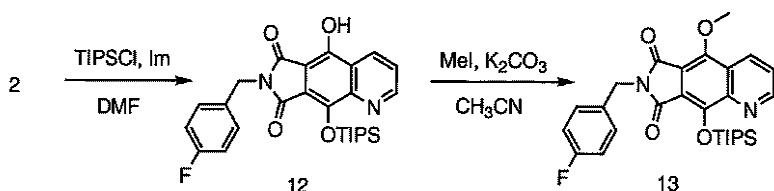
20

【0 4 8 1】

(実施例 1 2 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リルオキシ-ピロロ[3, 4-g]キノリン-6, 8-ジオン 1 2)

【0 4 8 2】

【化 1 9 0】



12

13

30

3 1 mL 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. 0 3 9 g, 3. 0 7 mmol) 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 (3 1 4 mg, 4. 6 2 mmol) およびトリイソプロピルシリルクロリド (TIPSCl, 0. 7 2 3 mL, 3. 3 8 mmol) と共に攪拌し、この時点で、大半の出発物質が、一特異的なモノTIPSC (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 EtOAc 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 1 2 を次の工程に進めた。EI MS (n z / z) 4 9 5. 6 [MH], 5 1 7. 4 [M + Na]。

40

【0 4 8 3】

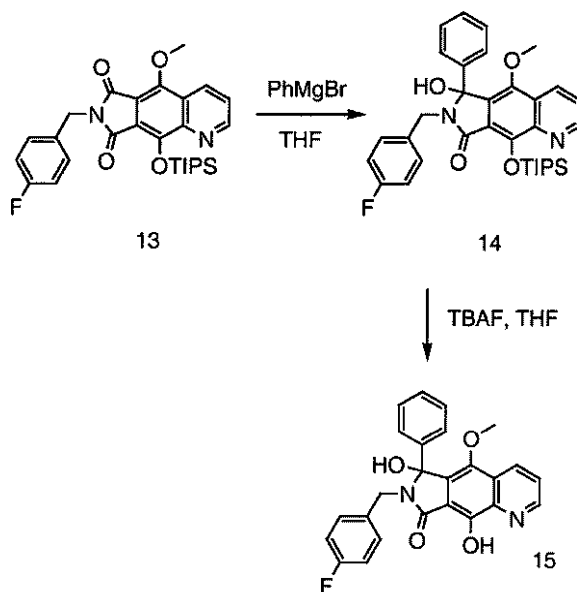
(実施例 1 3 7-(4-フルオロ-ベンジル)-5-メトキシ-9-トリイソプロピルシリルオキシ-ピロロ[3, 4-g]キノリン-6, 8-ジオン 1 3)

【0 4 8 4】

50

【化 1 9 1】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (d, 18H, $J=8$ Hz), 1.53 (septet, 3H, $J=7$ Hz), 4.29 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 7.00 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.48 (dd, 2H, $J=5, 8$ Hz), 7.58 (dd, 1H, $J=4, 8$ Hz), 8.65 (dd, 1H, $J=2, 8$ Hz), 8.93 (dd, 1H, $J=2, 4$ Hz); EI MS (m/z) 509.7 [MH^+], 531.4 [$\text{M}+\text{Na}$].



10

20

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_2CO_3 (1.64 g, 11.8 mmol) およびメチルヨード (4.2 g, 29.6 mmol) 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%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (d, 18H, $J=8$ Hz), 1.53 (六重項, 3H, $J=7$ Hz), 4.29 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 7.00 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.48 (dd, 2H, $J=5, 8$ Hz), 7.58 (dd, 1H, $J=4, 8$ Hz), 8.65 (dd, 1H, $J=2, 8$ Hz), 8.93 (dd, 1H, $J=2, 4$ Hz); EI MS (m/z) 509.7 [MH^+], 531.4 [$\text{M}+\text{Na}$]。

30

【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)

0.35 mLの乾燥THF中の13 (36 mg, 0.071 mmol)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 (0.078 mmol)の26のゲルアリコートに混合物に添加し、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。

40

【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33 mg (80%)の生成物を得た。

【0487】

【化 1 9 2】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{19}\text{F NMR}$ (282.6 MHz, CDCl_3) δ -76.2, 60.7; EI MS (m/z) 587.5 [MH^+], 609.4 [$\text{M}+\text{Na}$].

(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 (0.46 mL) 中の 14 およびフッ化テトラブチルアンモニウム (50 μL 、0.050 mmol) の混合物を、 N_2 雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌し、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、15 mg (76%) の生成物 15 を淡橙色の固体として得た。

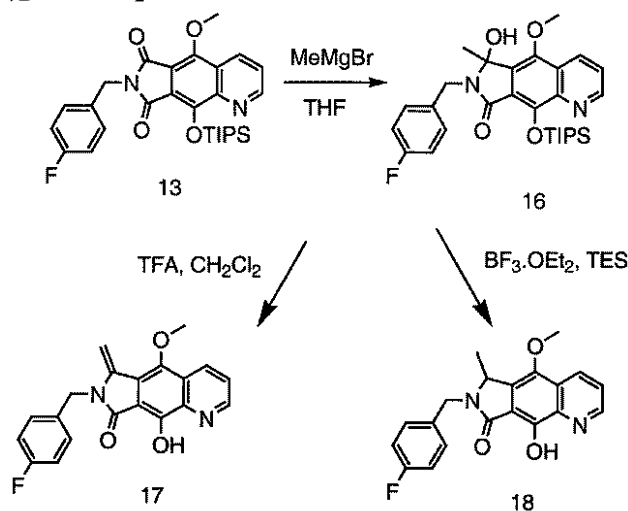
【0488】

【化 1 9 3】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{19}\text{F NMR}$ (282.6 MHz, CDCl_3) δ 58.5; EI MS (m/z) 431.2 [MH^+], 453.2 [$\text{M}+\text{Na}$].

【0489】

【化 1 9 4】



(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 (90 mg, 0.18 mmol) を 0.885 mL の乾燥 THF 中に溶解した。エーテル中の 3 M メチルマグネシウムブロミドの溶液 (71 μL 、0.213 mmol) を添加した。溶液を、周囲温度にて 2 時間攪拌させ、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 1 mL 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 (92 mg, 99%)。

【0490】

【化 1 9 5】

^1H 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)

3 mL の CH_2Cl_2 中の 16 (10 mg, 0.019 mmol) および TFA (30 μL , 0.389 mmol) 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 Et₂O で洗浄して、固体として生成物 17 を得た。

【0 4 9 1】

【化 1 9 6】

^1H 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 [$\text{M}+\text{Na}$].

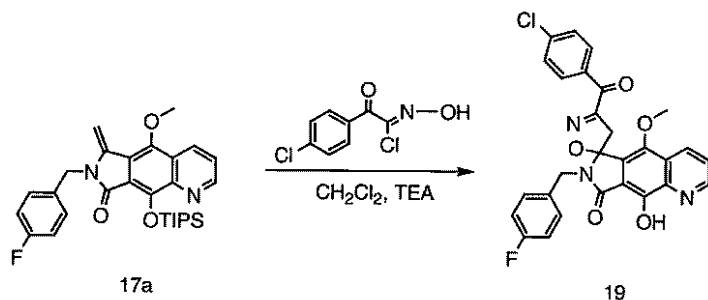
(実施例 18 7-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-5-メトキシ-6-メチル-6,7-ジヒドロピロロ[3,4-g]キノリン-8-オン 18)

1.4 mL の乾燥 CH_2Cl_2 中の 16 (52 mg, 0.099 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下、 $\text{BIS}_3\text{-OEt}_2$ (49 μL , 0.397 mmol) を添加し、その後、トリエチルシラン (63 μL , 0.397 mmol) を添加した。この溶液を、周囲温度にて 1 日攪拌させ、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 EtOAc 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 1 mL 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。

【0 4 9 2】

【化 1 9 7】

^1H 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 [$\text{M}+\text{Na}$].



(実施例 19 イソオキサゾール 19)

17 の環外オレフィンに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 (17 mg, 0.033 mmol) を 0.17 mL の乾燥 CH_2Cl_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ー-O-ヒドロキシアミルクロリド (

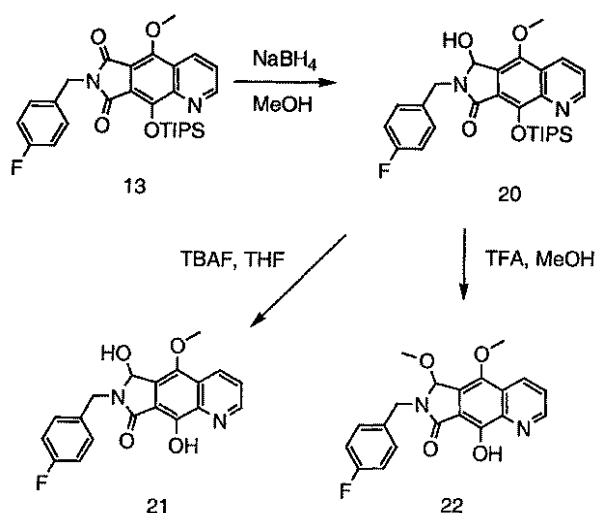
7. 3 mg, 0.034 mmol) および TEA (4.7 μ L, 0.034 mmol) を添加した。この溶液を、室温にて12時間攪拌した。EtOAcで溶液を希釈して反応を開始し、有機層を水で洗浄した。有機層を減圧下で除去した。残渣をEtOAc中に溶解し、ヘキサンで希釈した。溶液を濾過し、そして、母液を乾燥させて、18 mg (100%) の生成物 19 を白色固体として得た。

【0493】

【化198】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{19}\text{F NMR}$ (282.6 MHz, CDCl_3) δ 62.8; EI MS (m/z) 532.6 [MH^+].

10



20

(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 14 mL 中の 13 (0.699 g, 1.38 mmol) の溶液に、ホウ化水素ナトリウム (NaBH_4 , 156 mg, 4.13 mmol) 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。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, 9H, $J=8$ Hz), 1.16 (d, 9H, $J=7$ Hz), 1.52 (六重項,

30

【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); $^{13}\text{C NMR}$ (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 [$\text{M}+\text{Na}$].

40

(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 (35 mg, 0.069 mmol) の溶液を、0.69 mL の乾燥 THF および 75 μ L の 1 M テトラブチルアンモニウムフロリド (TBAF, 0.075 mmol) 中で、 N_2 雰囲気下、周囲温度にて2時間攪拌した。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

50

し、乾燥させて、27mg (100%) の生成物 21 を得た。

【0495】

【化200】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (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; $^{19}\text{F NMR}$ (282.6 MHz, CDCl_3) δ 59.4; EI MS (m/z) 355.4 [MH^+].

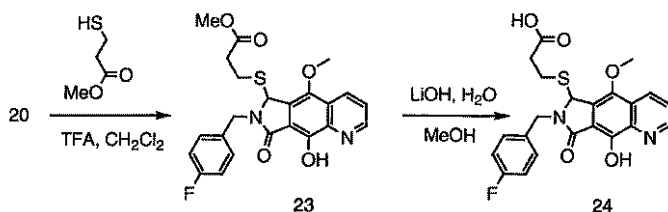
10

(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 (3 μL , 0.038mmol) と共に攪拌し、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】



20

(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 (98 μL , 1.26mmol) の溶液に、メチル-3-メルカプトプロピオネート (56 μL , 0.506mmol) を添加した。溶液を周囲温度にて 5 時間攪拌し、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。

30

【0497】

【化202】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{19}\text{F NMR}$ (282.6 MHz, CDCl_3) δ 62.6; EI MS (m/z) 457.3 [MH^+], 479.2 [$\text{M}+\text{Na}$].

(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 時間攪拌し、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。

40

【0498】

50

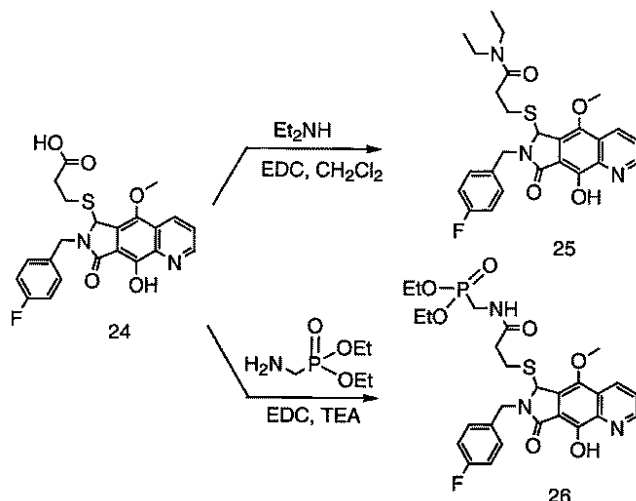
【化 2 0 3】

^1H 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, $J=2, 5$ Hz); ^{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 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$, 883.1 [$2\text{M}-2\text{H}$] $^-$.

【 0 4 9 9 】

10

【化 2 0 4】



20

(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 (0.24 mL) 中の 24 (10.7 mg, 0.024 mmol) の溶液を EDC (14 mg, 0.73 mmol) およびジエチルアミン (10 μL , 0.097 mmol) と共に周囲温度にて 1 日間攪拌した。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。

30

【 0 5 0 0 】

【化 2 0 5】

^1H 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 [$2\text{M}+\text{Na}$].

40

(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)

0.35 mL の CH_2Cl_2 (0.35 mL) 中の 24 (15 mg, 0.035 mmol) 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 (27 mg, 0.105 mmol)、EDC (20 mg, 0.105 mmol) および TEA (15 μL , 0.105 mmol) を添加した。溶液を室温にて 1 日攪拌し、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 日攪拌し、この時点

50

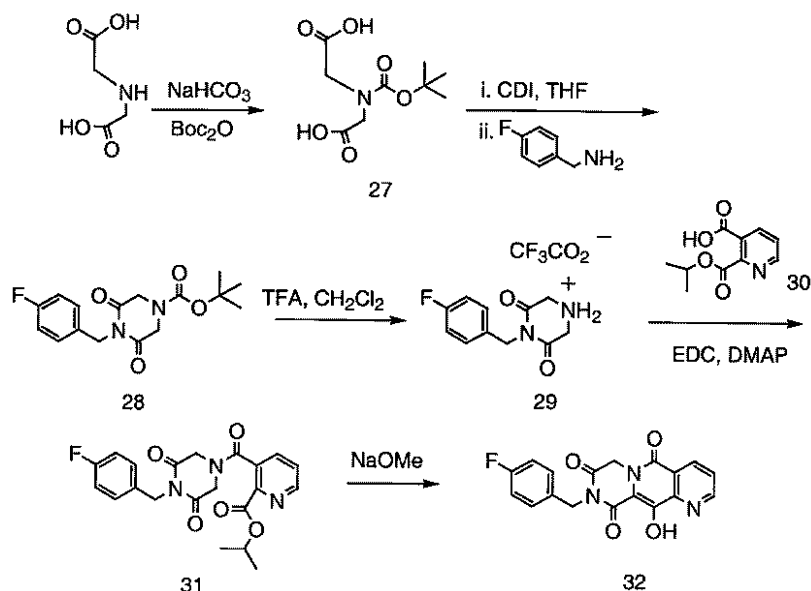
で、LCMSにより、出発物質の所望の生成物への完全な変換が観察された。生成物26を5～95%のAを用いる逆相HPLCにより精製した。緩衝液Aは、CH₃CN-1%HOAcを含み、緩衝液Bは、H₂O-1%HOAcであった。

【0501】

【化206】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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); ³¹P (121.4 MHz, CDCl₃) δ 22.7; ¹⁹F NMR (282.6 MHz, CDCl₃) δ 62.6; EI MS (*m/z*) 590.4 [M-H]⁻, 614.2 [M+Na].

10



20

(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 (5.1 g, 38.3 mmol) および炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃, 12.9 g, 153 mmol) の混合物を、50 mL の水中に溶解した。発泡が収まったら、50 mL のTHFを添加し、その後10.0 g (46.0 mmol) のBOC₂Oを添加した。混合物を周囲温度にて2日間攪拌し、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Et₂O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、8.04 g (90%) の27の透明な結晶を得た。ES MS [M-H]⁻ - 232.1。

30

【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)

4.7 mL の乾燥THF中の27 (547 mg, 2.35 mmol) およびカルボニルジイミダゾール (837 mg, 5.16 mmol) の溶液をN₂ 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 (0.295 mL, 2.58 mmol) 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0.5 N HCl水溶液で洗浄し、溶媒を真空下で除去した。CH₂Cl₂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。

40

【0503】

【化 2 0 7】

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 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; ¹⁹F NMR (282.6 MHz, CDCl₃) 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)

2 mL の CH₂Cl₂ 中の 28 (26 mg, 0.080 mmol) の溶液を 1 mL の TFA と共に 1.5 時間攪拌し、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。CH₂Cl₂ を用いる結晶化により生成物を精製した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 4.18 (s, 4H), 4.95 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.01 (dt, 2H, *J* = 2, 9 Hz), 7.41 (ddd, 2H, *J* = 2, 5, 9 Hz); ¹⁹F NMR (282.6 MHz, CDCl₃) 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)

500 mL の *i*-PrOH 中の 2,3-ピリジンカルボン酸無水物 (100 g, 0.67 mol) 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。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.37 (d, 6H, *J* = 7 Hz), 5.27 (六重項, 1H, *J* = 6 Hz), 7.63 (dd, 1H, *J* = 5, 8 Hz), 8.34 (dd, 1H, *J* = 1, 8 Hz), 8.71 (d, 1H, *J* = 5 Hz); 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)

1.6 mL の CH₂Cl₂:DMF の 1:1 混合物中の 29 (54 mg, 0.16 mmol)、30 (34 mg, 0.16 mmol)、EDC (92 mg, 0.48 mmol)、ジメチルアミノピリジン (20 mg, 0.16 mmol)、トリエチルアミン (67 μL, 0.48 mmol) の溶液を周囲温度にて 1 日攪拌した。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】

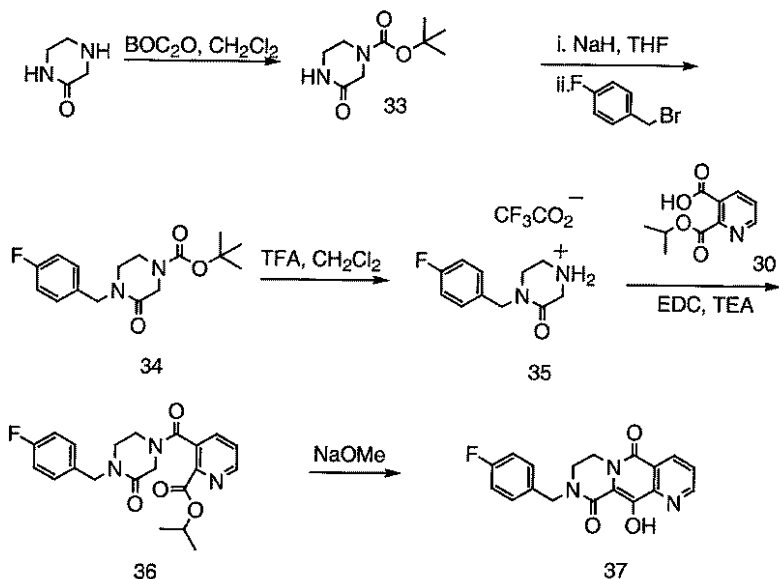
(実施例 32 7-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-1,7,10-アトリアザアントラセン-6,8,10-トリオン 32)

0.3 mL の乾燥 0.5 M NaOMe 中の 31 (5 mg, 0.01 mmol) の溶液を周囲温度にて 15 分間攪拌し、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 CH₂Cl₂-1 N HCl の混合物中に溶解した。層を分離し、水層を CH₂Cl₂ 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 CH₂Cl₂ 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 2 0 8】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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^+].



10

20

(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)

52 mL の CH_2Cl_2 中のピペラジン-2-オン (1.037 g, 10.4 mmol) の混合物に、 BOC_2O (2.5 g, 11.4 mmol) 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_2Cl_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。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 3.35–3.44 (m, 2H), 3.64 (t, 2H, $J=5$ Hz), 4.10 (s, 2H), 6.41 (br s, 1H)。

30

【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)

16.2 mL の乾燥 THF 中の 33 (1.6 g, 8.1 mmol) の不均質な溶液に、 N_2 雰囲気下、0.211 g (8.80 mmol) の 95% NaH を添加した。発泡が収まったら、4-フルオロベンジルプロミド (1.2 mL, 9.7 mmol) 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、2.3 g (93%) の生成物 34 を白色固体として得た。

40

【0509】

【化 2 0 9】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{19}\text{F NMR}$ (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)

6 mL の CH_2Cl_2 : TFA の 1:1 溶液中の 34 (1.4 g, 4.5 mmol) の

50

溶液を、周囲温度にて2時間攪拌し、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CH₂Cl₂: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時間攪拌し、この時点で、反応が完了した。溶液をCH₂Cl₂で希釈し、水で洗浄した。有機層を飽和NH₄Cl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]。

10

【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-1,7,10-ア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、N₂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時間攪拌した。溶媒を除去することによって反応を開始し、残渣をCH₂Cl₂中に溶解した。有機層をNH₄Cl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。

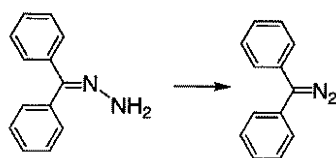
20

【0512】

【化210】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 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; ¹⁹F NMR (282.6 MHz, CDCl₃) δ 63.2; EI MS (m/z) 340.5 [MH⁺], 362.3 [M+Na]。

30



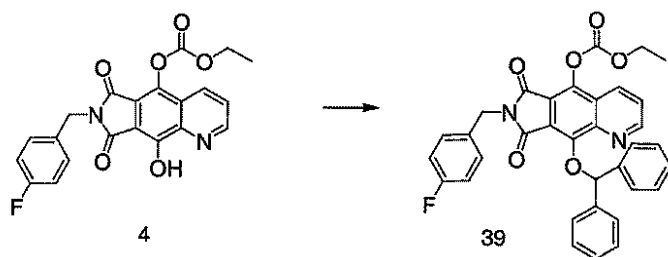
(実施例38 ジフェニルジアゾメタン 38)

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。

40

【0513】

【化 2 1 1】



(実施例 3 9)

モノカルボネート 4 (8.9 g, 21.7 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (400 mL) 中に溶解した。ジフェニルジアゾメタン 38 (8.4 g, 43.4 mmol) を一回で添加した。混合物を 70 °C にて 3 時間攪拌した。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 (10 μg, 80%) として得た。¹H NMR (CDCl₃): 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)。

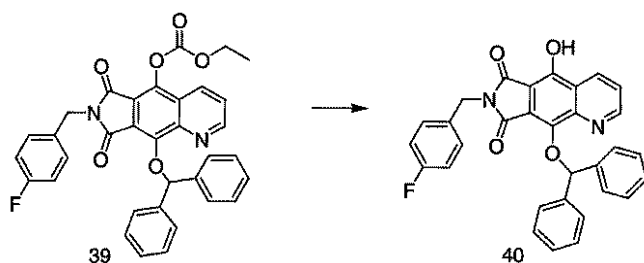
【0 5 1 4】

反応を繰り返し、ここで、モノカルボネート 4 (2 g, 0.4878 mmol) を 9 mL 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 (0.189 g, 0.9756 mmol) を添加し、70 °C にて 2 時間攪拌した。出発物質を消費した後、いくつかの溶媒を濃縮し、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 (0.2653 g, 45.98 mmol, 94%) を得た。

【0 5 1 5】

【化 2 1 2】

¹H NMR (CDCl₃) 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 4 0)

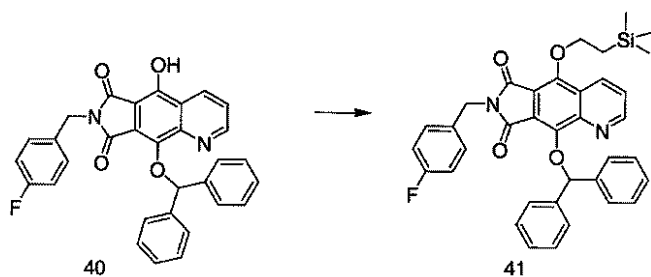
水 (120 mL) 中の K₂CO₃ (24.2 g, 175.2 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (4.24 g, 35.0 mmol) の溶液を、THF (180 mL) 中のエチルカルボネート 39 (10.1 g, 17.5 mmol) に添加した。混合物を窒素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。THF の大半を 30–40 °C にて、減圧下で除去し、残った溶液をジクロロメタンで希釈した。これを、1 N HCl を用いて pH 約 4 まで酸性化した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮して黄色固体の粗生成物 40 (9.9 g, 100%) を得た。

【0 5 1 6】

【化 2 1 3】

 $^1\text{H NMR}$ (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).



(実施例 4 1)

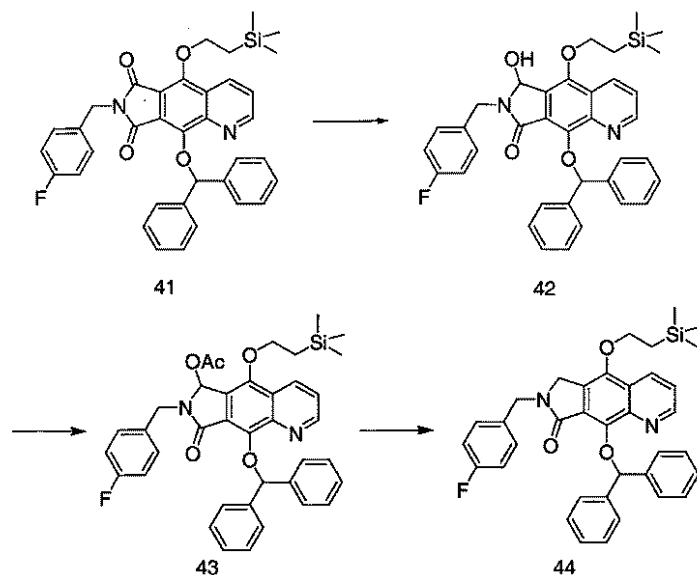
2-(トリメチルシリル)エタノール (2.4 mL, 16.7 mmol)、トリフェニルホスフィン (3.5 g, 13.4 mmol) およびジエチルアゾジカルボキシレート (92.1 mL, 13.4 mmol) を、無水 THF (70 mL) 中のフェノール 40 (3.37 g, 6.7 mmol) に添加した。溶液を、窒素下、室温にて 3 時間攪拌した。TLC が反応の完了を示した。溶媒をエバポレートし、残渣を、EtOAc/ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物 41 (3.3 g, 82%) を得た。

【0 5 1 7】

【化 2 1 4】

 $^1\text{H NMR}$ (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).



(実施例 4 2)

化合物 41 (3.3 g, 5.46 mmol) を THF (40 mL)、イソプロパノール (20 mL) および水 (10 mL) 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 (373.0 mg, 16.4 mmol) 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 時間攪拌した。TLC が反応の完了を示した。1N HCl (30 mL) の溶液を添加し、混合物を CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) 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 (3.3 g) を得た。

【0 5 1 8】

(実施例 4 3)

10

20

30

40

50

粗生成物 42 を無水ジクロロメタン (50 mL) 中に溶解した。N-ジメチルアミノピリジン (66.7 mg, 0.546 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.85 mL, 16.4 mmol) および無水酢酸 (1.03 mL, 10.9 mmol) を添加した。混合物を、窒素下、室温にて一晩攪拌した。TLC が反応の完了を示した。反応を、1N HCl (30 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (2×50 mL) で2回抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、乾燥して (MgSO₄)、濃縮して粗生成物 43 (3.5 g) を得た。

【0519】

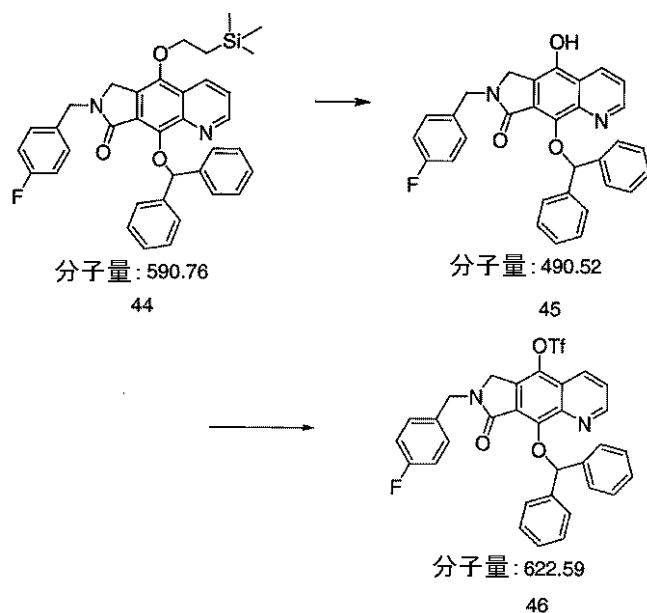
(実施例 44)

粗生成物 43 を窒素下で無水ジクロロメタン (60 mL) 中に溶解した。この溶液に、2,6-ルチジン (3.2 mL, 23.7 mmol)、トリエチルシラン (10 mL)、次いで、トリメチルシリルトリフレート (1.5 mL, 8.2 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を室温にて3時間攪拌した。TLC が反応の完了を示した。1N HCl (30 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (2×50 mL) で2回抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、乾燥して (MgSO₄)、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1.4 g, 43.4%) を得た。

【0520】

【化215】

¹H NMR (CDCl₃): 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).



(実施例 45)

無水 THF (20 mL) 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 (300.8 mg, 0.509 mmol) に、フッ化水素テトラブチルアンモニウム (500 mg, 1.02 mmol) を添加した。反応混合物は赤くなり、窒素下、室温にて1時間攪拌した。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 (50 mL) で希釈し、1N HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮して粗生成物 45 (280 mg) を得た。

【0521】

反応を繰り返し、それによって、THF (0.441 mL) 中のラクタム 44 (0.0

2.6 g, 0.044 mmol) の溶液に、THF (0.066 mL) 中のトリエチルアミン (0.025 mL, 0.176 mmol) 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分間攪拌し、MSにより完了したことをモニタリングした。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NH₄Clで洗浄し、乾燥して(MgSO₄)、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 (1 mL) 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 (30 mg, 0.051 mmol) の溶液に、フッ化水素テトラブチルアンモニウム (THF中1M, 150ゲル) 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分間攪拌し、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。

10

【0523】

(実施例46)

粗製化合物45をジクロロメタン (20 mL) 中に溶解した。これに、炭酸セシウム (200 mg, 0.611 mmol) およびN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (220 mg, 0.611 mmol) を添加した。混合物を、窒素下、室温にて16時間攪拌した。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 (50 mL) で希釈し、1N HCl、飽和NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、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 (135 mg, 2工程で42.6%) を得た。

20

【0524】

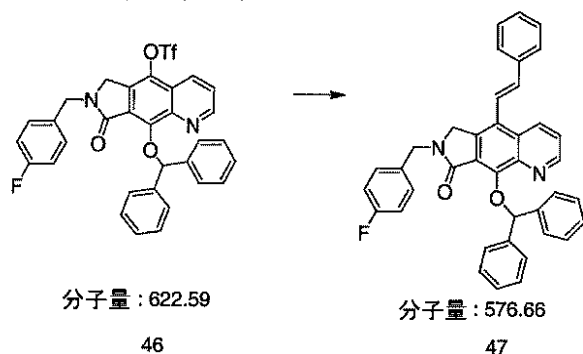
【化216】

¹H NMR (CDCl₃): 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).

30



(実施例47)

トルエン (2.8 mL) / エタノール (1.2 mL) / 水 (0.8 mL) 中のトリフレート 46 (66.6 mg, 0.107 mmol) に、炭酸カリウム (37 mg, 0.268 mmol)、トランス-フェニルビニルボロン酸 (24.5 mg, 0.160 mmol) 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) (18.5 mg, 0.016 mmol) 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NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、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 (51.4 mg, 83%) を得た。

40

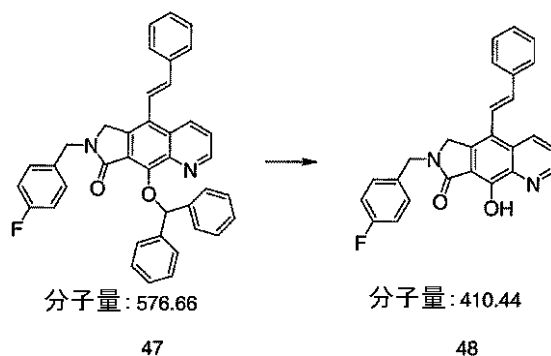
【0525】

50

【化 2 1 7】

 $^1\text{H NMR}$ (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).



10

(実施例 4 8)

化合物 47 (12 mg, 0.02 mmol) を、窒素下、室温にてジクロロメタン (1 mL) 中に溶解した。トリエチルシラン (200 μL) を添加し、その後、TFA (100 μL) 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分間攪拌した。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 (9 mg, 90%) を得た。

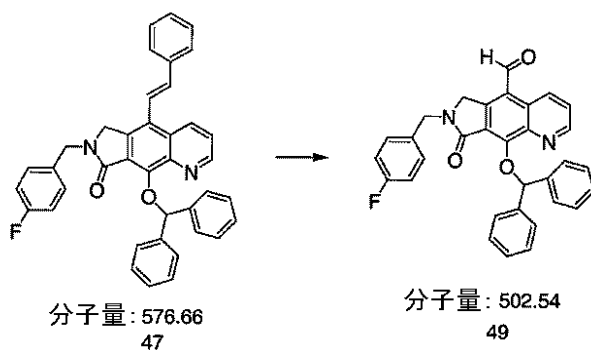
20

【0 5 2 6】

【化 2 1 8】

 $^1\text{H NMR}$ (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).



30

(実施例 4 9)

ジクロロメタン (150 mL) 中の化合物 47 (405 mg, 0.7 mmol) を -78°C 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°C にてジメチルスルフェート (10 mL) を混合物に添加し、混合物を、攪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 (166.5 mg) およびその水素化形態 (122 mg) (合計収率 80.8%) を得た。

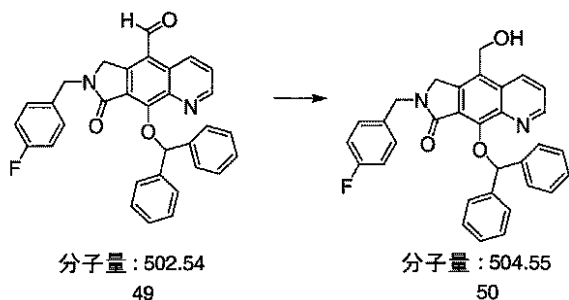
40

【0 5 2 7】

【化 2 1 9】

¹H NMR (CDCl₃): 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



10

(実施例 5 0)

アルデヒド 49 (23 g, 0.046 mmol) を室温にて無水 THF (1 mL) および MeOH (0.1 mL) 中に溶解した。これに、ホウ化水素ナトリウム (5.2 mg, 0.14 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を、窒素下、室温にて 30 分間攪拌した。TLC が反応の完了を示した。混合物を水 (5 mL) 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 (13.5 mg, 59%) を得た。

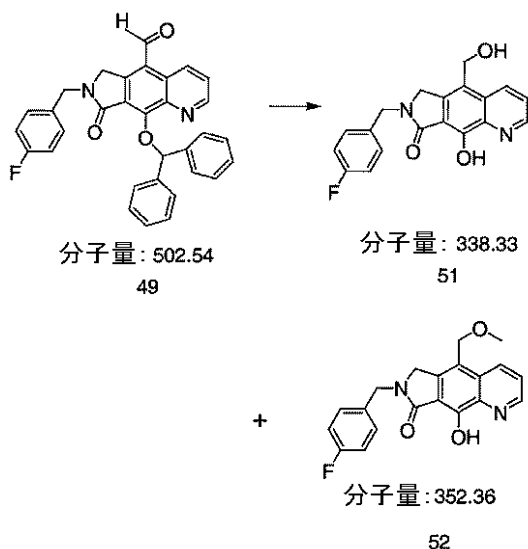
【0 5 2 8】

【化 2 2 0】

¹H NMR (CD₃OD): 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).



30

(実施例 5 1)

アルデヒド 49 (121 mg, 0.24 mmol) を、室温にて、無水 THF (5 mL) および MeOH (0.5 mL) 中に溶解した。これに、ホウ化水素ナトリウム (27 mg, 0.72 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を、窒素下、室温にて 30 分間攪拌した。これを 1 N HCl (10 mL) で希釈し、10 分間攪拌した。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、50 mg の生成物 51 を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 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)。

40

【0 5 2 9】

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

50

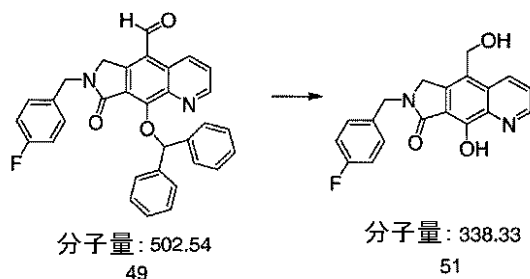
10 mg の生成物 52 を得た。HPLC 条件：移動相 A（水中 1% AcOH）、移動相 B（AcCN 中 1% AcOH）；勾配：30 分で 20%～50% の B；流速：20 mL/分；カラム：Phenomenex, Luna 5 μ , C18 (2), 150 mm $\times$ 21.2 mm。

【0530】

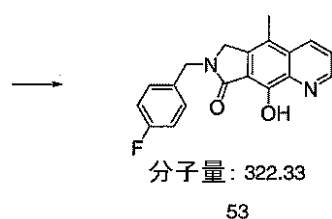
【化221】

$^1\text{H NMR}$ (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).



10



20

（実施例 52）

アルデヒド 49（118 mg, 0.23 mmol）を、室温にて、無水 THF（5 mL）および MeOH（0.5 mL）中に溶解した。これに、ゆっくりとホウ化水素ナトリウム（27 mg, 0.72 mmol）を添加した。混合物を、窒素下、室温にて 30 分間攪拌した。これを 1 N HCl（10 mL）で希釈し、10 分間攪拌した。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】

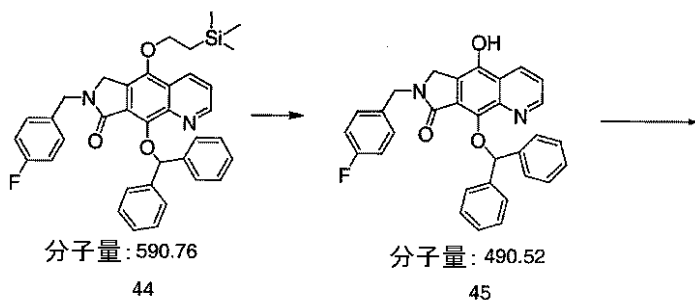
30

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（10 mL）中に懸濁した。トリエチルシラン（3 mL）を添加し、続いて、ゆっくりと TFA（1 mL）を添加した。混合物が均質になり、窒素下、室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を 2 mL 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（22.4 mg, 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：20 mL/分；カラム：Phenomenex, Luna 5 μ , C18 (2), 150 mm $\times$ 21.2 mm。

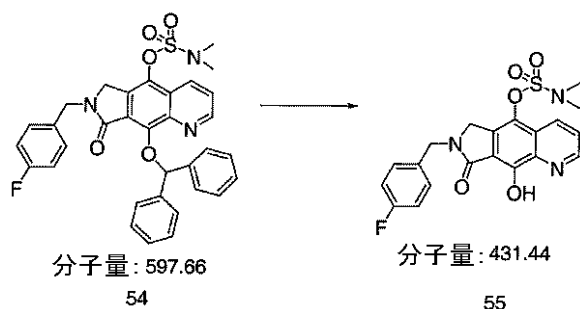
【0532】

【化 2 2 2】

$^1\text{H NMR}$ (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).



10



20

(実施例 5 3)

無水 T H E (2 0 m L) 中の化合物 4 4 (3 5 0 . 0 m g , 0 . 5 9 2 m m o l) にフッ化テトラブチルアンモニウム (T H F 中 1 M , 6 5 1 μ L , 0 . 6 5 1 m m o l) およびトリエチルアミン (3 3 0 μ L , 2 . 3 7 m m o l) 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 時間攪拌した。4 5 を形成する反応を、T L C (E t O A c / ヘキサン = 3 / 7) によりモニタリングした。

【 0 5 3 3 】

(実施例 5 4)

トリエチルアミン (3 3 0 μ L , 2 . 3 7 m m o l) を反応混合物に添加し、その後、触媒量の D M A P および N , N - ジメチルスルファモイルクロリド (1 6 0 μ L , 1 . 5 m m o l) を添加した。混合物を、窒素下、室温にて 1 6 時間攪拌した。反応が完了した後、ジクロロメタン (5 0 m L) で希釈し、1 N H C l 、飽和 N a H C O ₃ およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し (M g S O ₄) 、そして濃縮した。残渣を、E t O A c / 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 5 4 (2 0 5 . 4 m g , 2 工程で 5 8 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (C D C l ₃) δ 9 . 0 (d , 1 H) , 8 . 4 (d , 1 H) , 8 . 0 (s , 1 H) , 7 . 7 (d , 4 H) , 7 . 5 (d d , 1 H) , 7 . 1 - 7 . 3 (m , 8 H) , 7 . 0 (t , 2 H) , 4 . 8 (s , 2 H) , 4 . 4 (s , 2 H) , 3 . 0 (s , 3 H) 。 M S : 5 9 8 (M + 1) 。

30

【 0 5 3 4 】

(実施例 5 5)

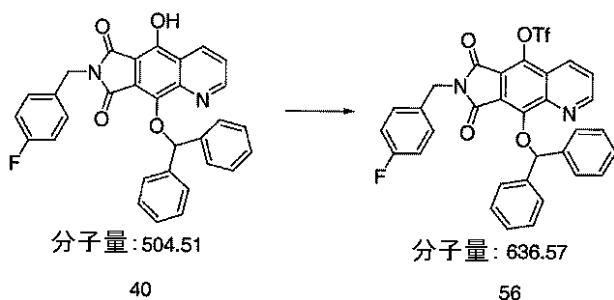
化合物 5 4 (2 0 5 . 4 m g , 0 . 3 4 4 m m o l) を、窒素下、室温にてジクロロメタン (6 m L) 中に溶解した。トリエチルシラン (2 m L) を添加し、続いて、ゆっくりと T F A (1 m L) を添加した。混合物が、曇って黒くなり、そして、室温にて 3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をジエチルエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、黄色固体 (5 5 , 1 6 9 m g , 9 3 %) を得た。

40

【 0 5 3 5 】

【化 2 2 3】

$^1\text{H NMR}$ (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).



10

(実施例 5 6)

ジクロロメタン (20 mL) 中のフェノール 40 (1.0 g, 1.984 mmol) および DIEA (1.04 mL, 6.0 mmol) を -78°C 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 (0.78 mL, 3.0 mmol) を添加した。反応は、1 時間で完了した。これを 1.5 mL 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 1 N 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 (1.2 g, 95%) を得た。

20

【0 5 3 6】

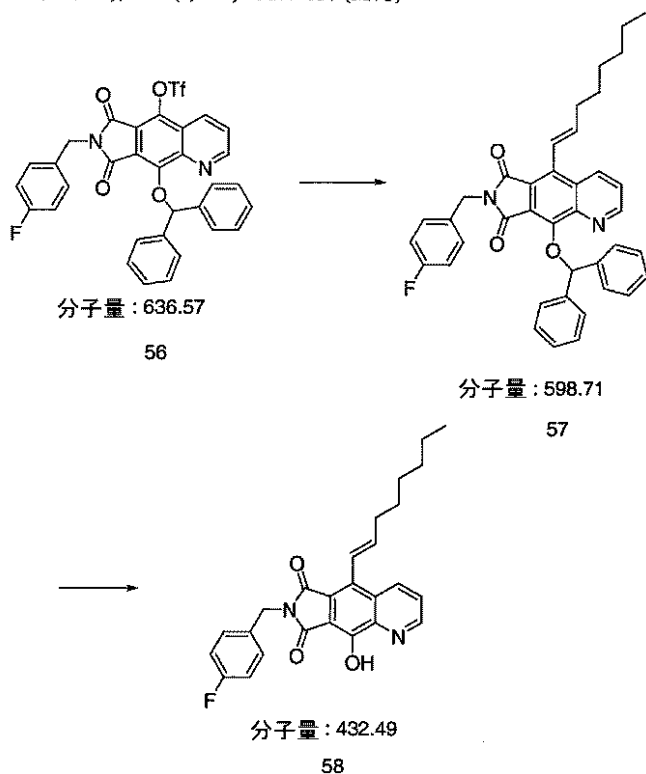
反応を繰り返し、ここで、モノフェノール 40 (0.1807 g, 0.358 mmol) を 4 mL 乾燥ジクロロメタン中に溶解した。これに、ジイソプロピルエチルアミン (0.182 mL, 1.074 mmol) を添加した。 -78°C まで冷却した後、トリフルオロ酸無水物 (0.14 mL, 0.537 mmol) を添加し、室温にて 20 分間撹拌した。次いで、反応が TLC により完了し、ジクロロメタンで希釈し、1 M HCl、飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、そして有機物を濃縮して、生成物 (0.2518 g, 0.396 mmol, 100%) を生じ、これを、10 mL 乾燥ベンゼン中の溶液として粗製物を保存した。

【0 5 3 7】

30

【化 2 2 4】

$^1\text{H NMR}$ (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)



10

20

(実施例 57)

トルエン (2.8 mL) / エタノール (1.2 mL) / 水 (0.8 mL) 中のトリフレート 56 (78.0 mg, 0.122 mmol) に、炭酸カリウム (42 mg, 0.306 mmol)、1-オクテンボロン酸 (29.0 mg, 0.184 mmol) 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) (21.0 mg, 0.018 mmol) 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 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、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 (11.4 mg, 15.6%) を得た。

30

【0538】

(実施例 58)

化合物 57 (6 mg, 0.01 mmol) を窒素下、室温にてジクロロメタン (1 mL) 中に溶解した。トリエチルシラン (200 ミュー L) を添加し、続いて、ゆっくりと TFA (100 μL) を添加した。混合物が、曇って黒くなり、そして、室温にて 30 分間攪拌した。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 (3 mg, 57%) を得た。

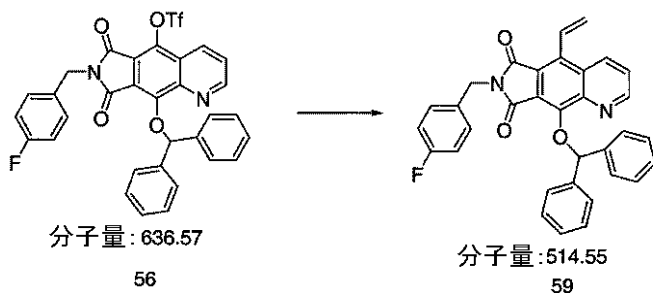
40

【0539】

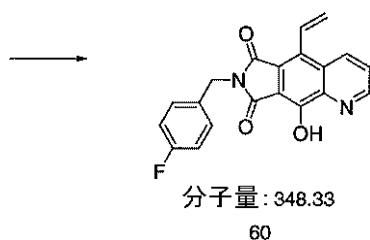
【化 2 2 5】

¹H

NMR (CD₃OD): 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).



10



20

(実施例 5 9)

トルエン (2.8 mL) / エタノール (1.2 mL) / 水 (0.8 mL) 中のトリフレート 56 (100 mg, 0.157 mmol) に、炭酸カリウム (54 mg, 0.392 mmol)、ビニル硼酸 (17 mg, 0.235 mmol) およびテトラアルド (テトラ 1 d) (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (0) (27.0 mg, 0.023 mmol) 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 1 N HCl で希釈し、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、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 (32.3 mg, 40%) を得た。

30

【0 5 4 0】

(実施例 6 0)

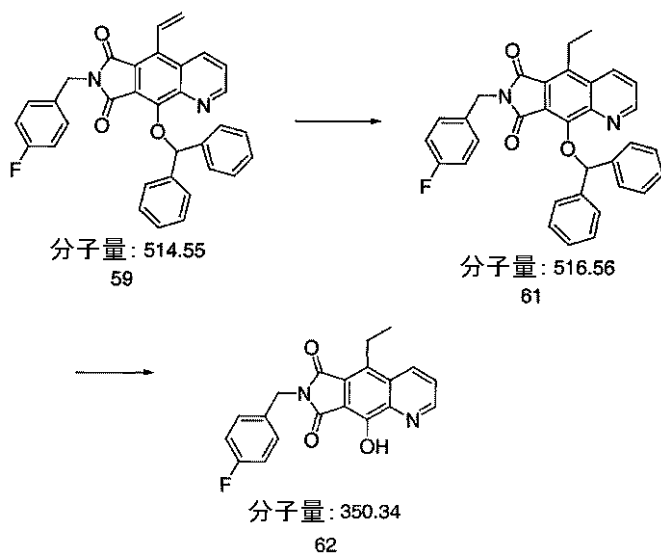
化合物 59 (11 mg, 0.01 mmol) を窒素下、室温にてジクロロメタン (1 mL) 中に溶解した。トリエチルシラン (200 μL) を添加し、続いて、ゆっくりと TFA (100 μL) を添加した。混合物が、曇って黒くなり、そして、室温にて 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をジエチルエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、黄色固体である 60 の TFA 塩 (2.3 mg, 31.4%) を得た。

【0 5 4 1】

【化 2 2 6】

¹H

NMR (CDCl₃): 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).



10

(実施例 6 1)

20

化合物 59 (157 g, 0.11 mmol) を、室温にて、無水 THF (5 mL) および MeOH (0.5 mL) 中に溶解した。これに、ゆっくりとホウ化水素ナトリウム (13 mg, 0.33 mmol) を添加した。混合物を、窒素下、室温にて 1 時間攪拌した。これを EtOAc (50 mL) で希釈し、1 N HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、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 (12.5 mg, 22%) を得た。

【0542】

(実施例 6 2)

化合物 61 (11 mg, 0.01 mmol) を窒素下、室温にてジクロロメタン (1 mL) 中に溶解した。トリエチルシラン (200 μl) を添加し、続いて、ゆっくりと TFA (100 μl) を添加した。混合物が、曇って黒くなり、そして、室温にて 30 分間攪拌した。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, 8 mg, 75%) を得た。

30

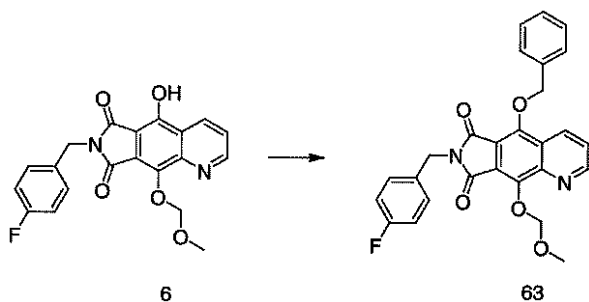
【0543】

【化 2 2 7】

¹H

NMR (CDCl₃): 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).

40



(実施例 6 3)

モノフェノール 6 (0.02 g, 0.052 mmol) を 1.5 mL 乾燥ジメチルホ

50

ルムアミドに添加した。これに、臭化ベンジル（0.0124 mL, 0.104 mmol）および K_2CO_3 （0.0215 g, 0.156 mmol）を添加し、50℃にて攪拌した。1.5時間後、TLCにより、反応が完了した。100 mL 酢酸エチルで希釈し、飽和 NH_4Cl 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（0.013 g, 0.0275 mmol, 53%）を得た。

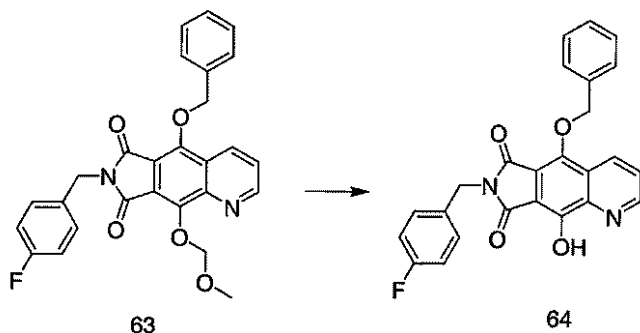
【0544】

【化228】

^1H 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)

10



20

（実施例 64）

ベンジルエーテル（0.013 g, 0.0275 mmol）を 1 mL 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（0.0213 mL, 0.275 mmol）を添加し、2.5時間攪拌した。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（0.0078 g, 0.0182 mmol, 66%）を得た。

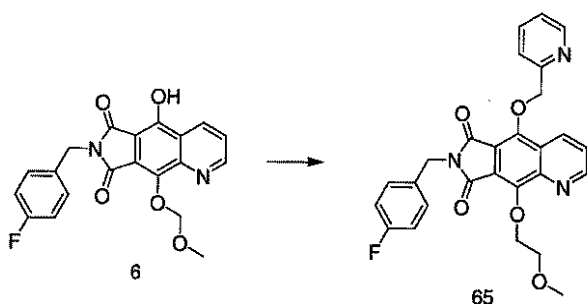
【0545】

【化229】

^1H 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)

30



40

（実施例 65）

モノフェノール 6（0.04 g, 0.1047 mmol）を 2 mL 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（0.0529 g, 0.209 mmol）および K_2CO_3 （0.144 g, 1.047 mmol）を添加した。50℃にて12時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、ブライン（飽和 $NaCl$ ）および 1 M 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：（0.0032 g, 0.0067 mmol, 6.5%）を得た。

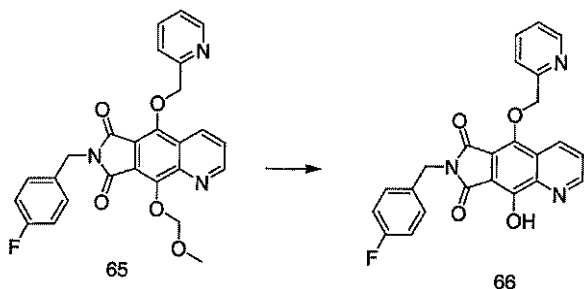
【0546】

【化 2 3 0】

¹H NMR (CDCl₃) 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)



10

(実施例 6 6)

ピリジルエーテル 65 (0.0032 g, 0.0067 mmol) を 1 mL 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 (0.0052 mL, 0.0676 mmol) を添加した、12 時間攪拌した。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 (0.0012 g, 0.0028 mmol, 42%) を得た。

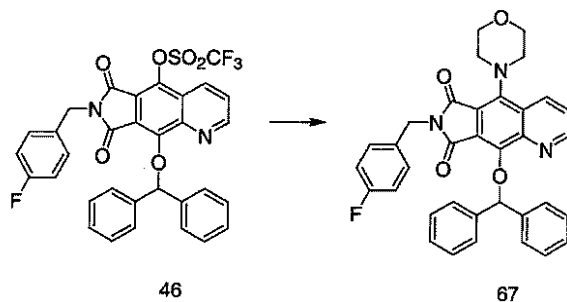
【0 5 4 7】

【化 2 3 1】

¹H NMR (CDCl₃) 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)



30

(実施例 6 7)

ベンゼン中のトリフレート 46 を濃縮して (0.0225 g, 0.0353 mmol) を生じ、3 mL のジクロロエタンに溶解した。これに、トリエチルアミン (0.0073 mL, 0.0529 mmol) およびモルホリン (0.0092 mL, 0.118 mmol) を添加し、反応を、65 °C にて攪拌した。15 時間後、TLC によるとまだ反応が完了しておらず、さらに 0.118 mL 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 (0.0061 g, 0.01, 30%) を得た。

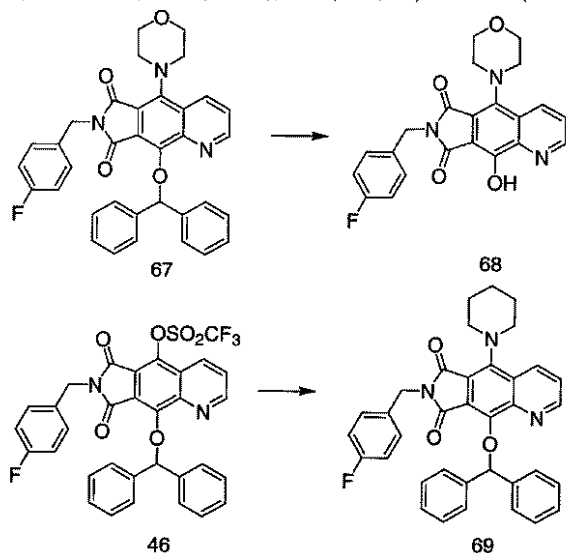
40

【0 5 4 8】

【化 2 3 2】

 $^1\text{H NMR}$ (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)



10

(実施例 68)

第3級アミン67を0.5 mLのジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mLのトリエチルシランおよび0.1 mLのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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 (0.002 g, 0.0049 mmol, 49%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (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 (br m, 4H)。MS: 408 (M+1), 406 (M-1)。

20

【0549】

(実施例 69)

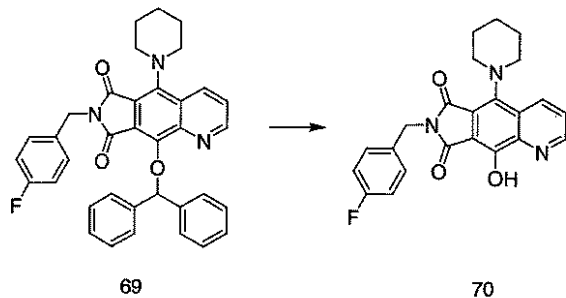
ベンゼン中のトリフレート46を濃縮して (0.045 g, 0.0706 mmol) を生じ、3 mLのジクロロエタンに溶解した。これに、トリエチルアミン (0.0147 mL, 0.1059 mmol) およびモルホリン (0.0209 mL, 0.2118 mmol) を添加し、そして、反応を70℃にて攪拌した。15時間攪拌した後、揮発性物質を除去して濃縮し、クロマトグラフに供し (8~10% 酢酸エチル/ヘキサン)、生成物69 (0.0085 g, 0.01488, 44%)を得た。

30

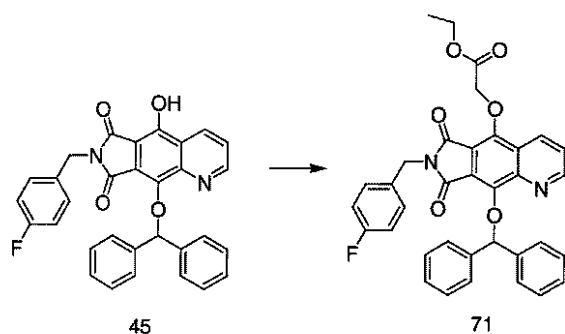
【0550】

【化 2 3 3】

$^1\text{H NMR}$ (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)



10



20

(実施例 70)

第 3 級アミン 69 を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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/ヘキサンのトリチュレートして、生成物 70 (0.0043 g, 0.0106 mmol, 72%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (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)。

30

【0551】

(実施例 71)

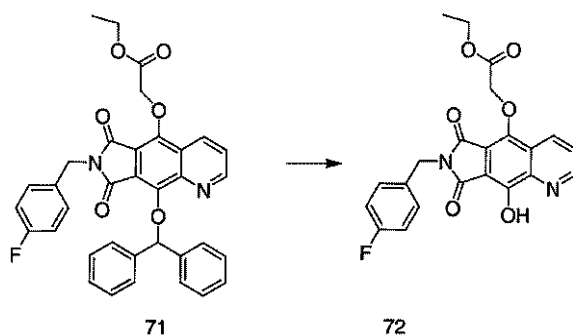
モノフェノール 45 (0.03 g, 0.0595 mmol) を 2 mL 乾燥ジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、エチルブロモ酢酸 (0.0131 mL, 0.119 mmol) および新しい K_2CO_3 粉末 (0.025 g, 0.178 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで 50 °C にて 2 時間攪拌した。ある程度の溶媒を除去して濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和 NH_4Cl 溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗生成物を得、これをクロマトグラフに供し (10~25% 酢酸エチル/ヘキサン)、生成物 71 (0.0321 g, 0.054 mmol, 91%) を得た。 $^1\text{H NMR}$

40

【0552】

【化 2 3 4】

NMR (CDCl₃) δ 9.1 (dd, 1H), 8.96 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.62 (d, 4H), 7.445 (m, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.059 (dd, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 1.23 (t, 3H). MS: 591 (M+1).



10

(実施例 7 2)

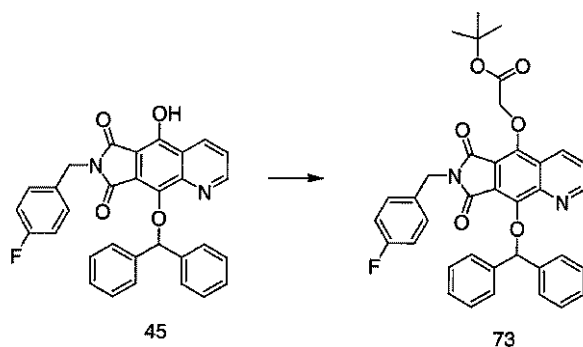
エチルエステル 71 を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10 分後に T L C により完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1 : 1 ジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、生成物 72 (0.0209 g, 0.049 mmol, 91%) を得た。

20

【0 5 5 3】

【化 2 3 5】

¹H NMR (CDCl₃) 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)



30

(実施例 7 3)

モノフェノール 45 (0.03 g, 0.0595 mmol) を 2 mL 乾燥ジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、t-ブチルプロモ酢酸 (0.0175 mL, 0.119 mmol) および新しい K₂CO₃ 粉末 (0.025 g, 0.178 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで 50 °C にて 1 時間攪拌した。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 NH₄Cl 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 (0.0309 g, 0.05 mmol, 84%) を得た。

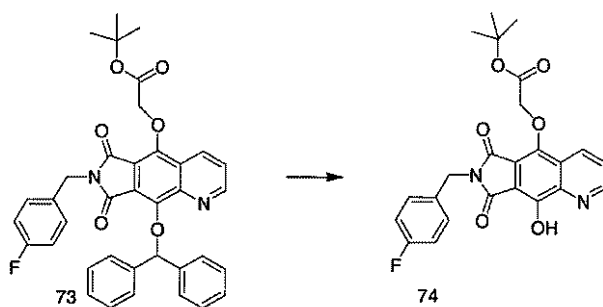
40

【0 5 5 4】

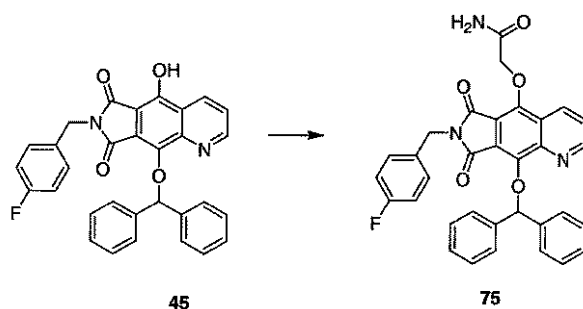
【化 2 3 6】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 9.09 (dd, 1H), 8.97 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.05 (dd, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). MS: 619 (M+1)



10



20

(実施例 7 4)

第 3 級ブチルエステル 7 3 を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10 分後に T L C 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 7 4 (0.0189 g, 0.042 mmol, 84%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

30

【0 5 5 5】

(実施例 7 5)

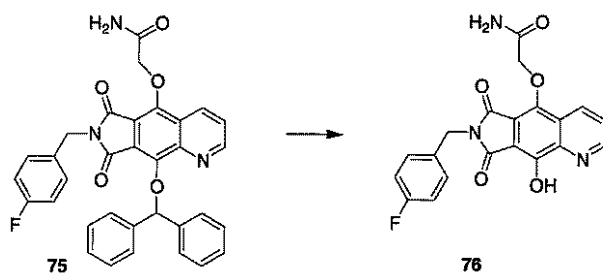
モノフェノール 4 5 (0.04 g, 0.079 mmol) を 1 mL 乾燥ジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、2-ブromoアセトアミド (0.022 g, 0.158 mmol) および新しい K₂CO₃ 粉末 (0.0345 g, 0.25 mmol) を添加した。出発物質がほぼ消費されるまで、60℃にて3時間攪拌した。ある程度の溶媒を除去して濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗生成物を生じ、これをクロマトグラフに供し (10~50% 酢酸エチル／ヘキサン)、生成物 7 5 (0.0204 g, 0.0355 mmol, 46%) を得た。

40

【0 5 5 6】

【化 2 3 7】

$^1\text{H NMR}$ (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)



10

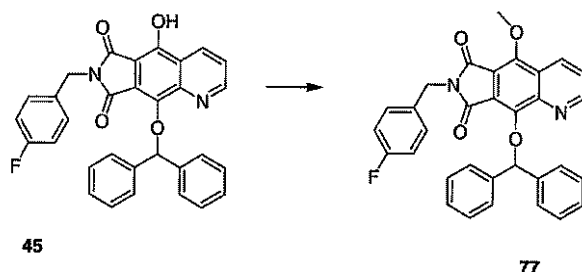
(実施例 7 6)

アミド 75 を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10 分後に T L C 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 (0.0095 g, 0.024 mmol, 67%) を得た。

【0 5 5 7】

【化 2 3 8】

$^1\text{H NMR}$ (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)



30

(実施例 7 7)

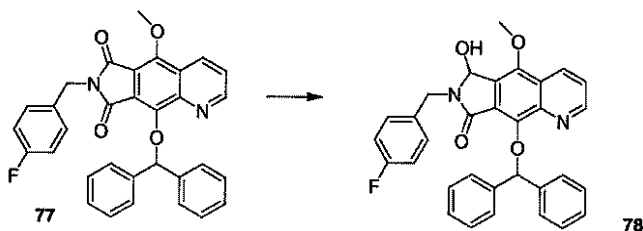
モノフェノール 45 (2.9 g, 5.75 mmol) を 20 mL 乾燥ジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、メチルヨード (3.58 mL, 57.5 mmol) および新しい K_2CO_3 粉末 (3.17 g, 23 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで 40 °C にて 1 時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、飽和 NH_4Cl 溶液、2.5% LiCl 溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗生成物を生じ、これをクロマトグラフに供し (15 ~ 55% 酢酸エチル／ヘキサン)、生成物 77 (2.54 g, 4.9 mmol, 85%) を得た。

【0 5 5 8】

40

【化 2 3 9】

$^1\text{H NMR}$ (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)



10

(実施例 7 8)

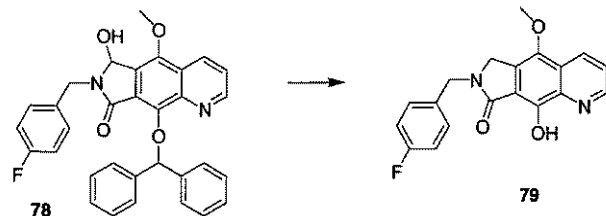
メチルエーテル 77 を 115 mL の乾燥テトラヒドロフランおよび 25 mL の乾燥メタノール中に溶解した。これに、三当量の 2-メトキシエチルエーテル中の NaBH_4 (29.4 mL, 14.7 mmol) の 0.5 M 溶液を添加した。室温にて 15 時間の後、ある程度の溶媒を除去して濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、 NaCl を添加しつつ 1 M HCl 溶液で洗浄し、濃縮して、クロマトグラフに供し (15~66% 酢酸エチル/ヘキサン)、油を生じた。これを、ヘキサンでトリチュレートして、生成物 78 (1.3 g, 2.5 mmol, 68%) を得た。

【0 5 5 9】

20

【化 2 4 0】

$^1\text{H NMR}$ (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=15 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H.) MS: 521 (M+1)



30

(実施例 7 9)

アミナル 78 を 15 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、2 mL のトリエチルシランおよび 1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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。30 mL のジクロロメタンに溶解し、0 °C まで冷却した。これに、4 mL 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 (1.36 mL, 7.5 mmol) を添加した。3 分間激しく攪拌し、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 (0.806 g, 2.38 mmol, 95% 2 工程につき) を生じた。

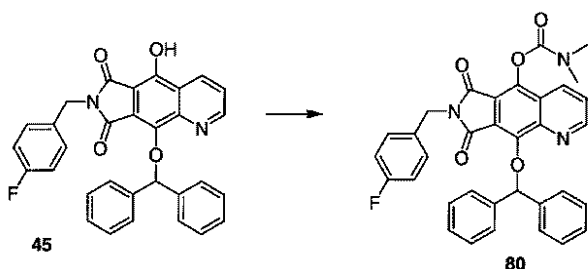
40

【0 5 6 0】

【化 2 4 1】

¹H NMR

(CDCl₃) 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).



10

(実施例 80)

モノフェノール 45 (0.02 g, 0.0396 mmol) を 1 mL 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 (0.0165 mL, 0.1188 mmol) およびジメチルカルバモイルクロリド (0.0054 mL, 0.0594 mmol) を添加した。触媒量の DMA P もまた添加した。室温にて一晩攪拌した。ジクロロメタンで希釈して、飽和 NaHCO₃ 溶液および飽和 NH₄Cl 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

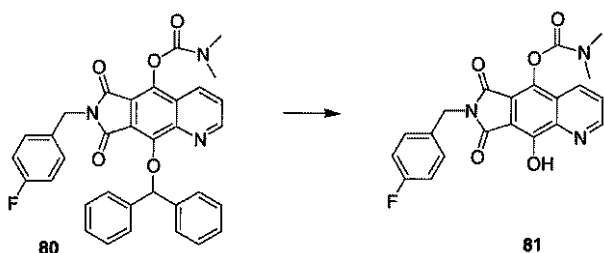
20

【0561】

【化 2 4 2】

¹H NMR (CDCl₃) 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)



30

(実施例 81)

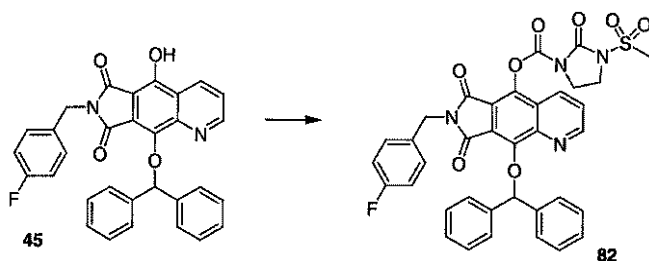
カルバメート 80 (0.012 g, 0.0198 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10分後に TLC により完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンでトリチュレートし、生成物 81 (0.0054 g, 0.013 mmol, 67%) を得た

40

【0562】

【化 2 4 3】

$^1\text{H NMR}$ (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).



10

(実施例 8 2)

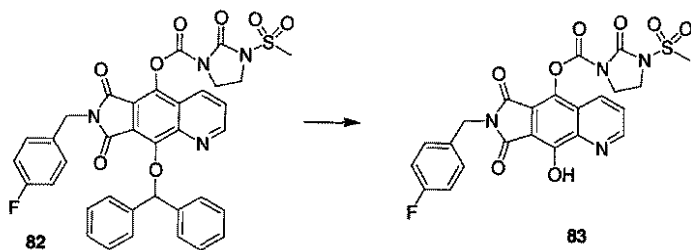
モノフェノール 45 (0.035 g, 0.0694 mmol) を 1 mL 乾燥ジクロロエタン中に溶解した。これに、トリエチルアミン (0.038 mL, 0.277 mmol) および 3-クロロカルボニル-1-メタンスルホニル-2-イミダゾリジノン (0.0314 g, 0.1388 mmol) を添加した。室温にて 5 分間攪拌した。ジクロロメタンで希釈して、飽和 NaHCO_3 溶液および飽和 NH_4Cl 溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフィー (10% メタノール / 45% 酢酸エチル / 45% ヘキサン) に供して、生成物 82 (0.036 g, 0.0518 mmol, 75%) を得た。

20

【0 5 6 3】

【化 2 4 4】

$^1\text{H NMR}$ (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).



30

(実施例 8 3)

カルバメート 82 (0.036 g, 0.0518 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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 (0.025 g, 0.047 mmol, 91%) を得た。

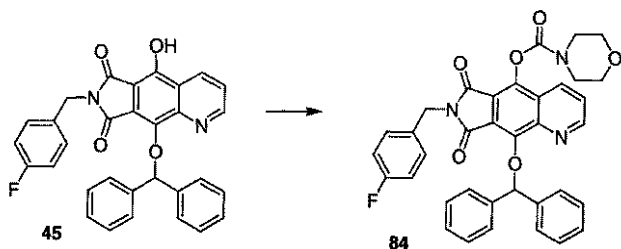
40

【0 5 6 4】

【化 2 4 5】

 $^1\text{H NMR}$ (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).



10

(実施例 8 4)

モノフェノール 45 (0.045 g, 0.089 mmol) を 1 mL 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 (0.049 mL, 0.356 mmol) および 4-モルホリン カルボニルクロリド (0.0207 mL, 0.178 mmol) を添加した。室温にて 1.5 時間攪拌した。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 (0.039 g, 0.063 mmol, 71%) を得た。

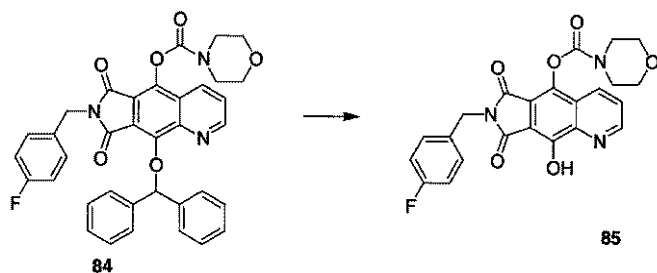
【0 5 6 5】

20

【化 2 4 6】

 $^1\text{H NMR}$ (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)



30

(実施例 8 5)

カルバメート 84 (0.039 g, 0.063 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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 (0.014 g, 0.032 mmol, 51%) を得た。

【0 5 6 6】

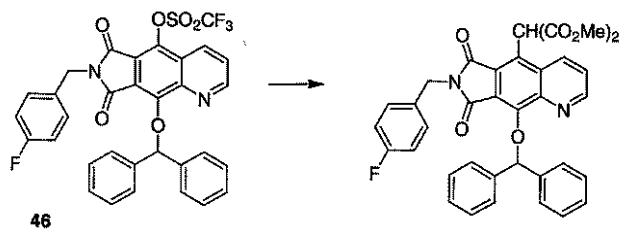
40

【化 2 4 7】

 $^1\text{H NMR}$ (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)



10

(実施例 8 6)

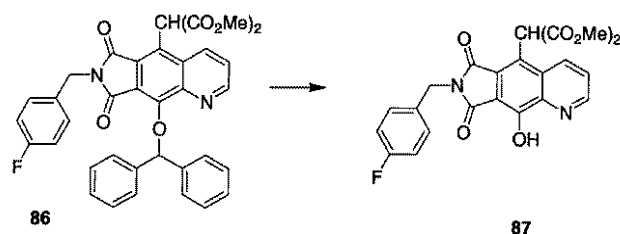
ベンゼン中のトリフレート 46 を濃縮して、(0.048 g, 0.075 mmol) を生じ、1 mL 乾燥テトラヒドロフランに溶解した。これに、新しい K_2CO_3 粉末 (0.069, 0.5 mmol) およびマロン酸ジメチル (0.017 mL, 0.15 mmol) を添加し、50 °C にて攪拌した。15 時間後、出発物質を消費し、濃縮して油を生じた。クロマトグラフィー (5% ~ 30% 酢酸エチル / ヘキサン) に供して、生成物 86 (0.012 g, 0.0195 mmol, 26%) を得た。

【0 5 6 7】

【化 2 4 8】

 $^1\text{H NMR}$ (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)



30

(実施例 8 7)

ジエステル 86 (0.008 g, 0.0129 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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 (0.0022 g, 0.0049 mmol, 38%) を得た。

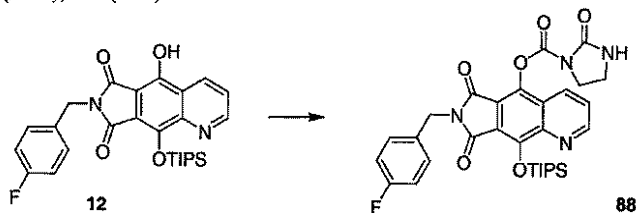
【0 5 6 8】

【化 2 4 9】

 $^1\text{H NMR}$ (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)



40

(実施例 8 8)

モノフェノール 12 (0.03 g, 0.06 mmol) を 1 mL のジクロロエタン中に

50

溶解した。これに、トリエチルアミン (0.033 mL, 0.24 mmol) および 2-オキソ-1-イミダゾリジンカルボニルクロリド (0.0178 g, 0.12 mmol) を添加した。触媒量の DMA P を添加し、室温にて 3 時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、飽和 NH₄Cl 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 (0.0247 g, 0.0395 mmol, 68%) を得た。

【0569】

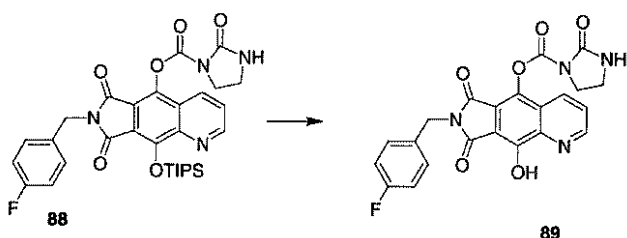
【化250】

¹H NMR (CDCl₃) 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)

10



(実施例 89)

尿素 88 (0.024 g, 0.0395 mmol) を 1 mL の乾燥ジクロロメタン中に溶解した。これに、10 当量 (0.03 mL, 0.395 mmol) のトリフルオロ酢酸を添加した。室温にて 15 時間攪拌した。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 (0.0119 g, 0.026 mmol, 67%) を得た。

【0570】

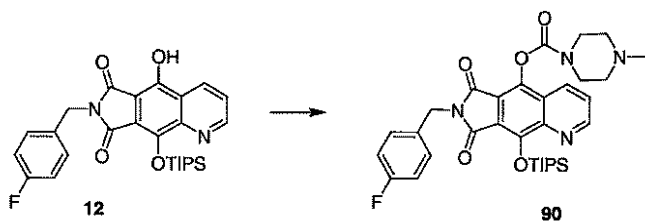
【化251】

¹H NMR (CDCl₃) 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)

30



(実施例 90)

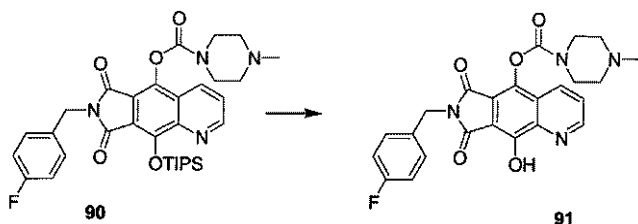
モノフェノール 12 (0.04 g, 0.08 mmol) を 1.5 mL 乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン (0.0445 mL, 0.32 mmol) およびビスペンタフルオロフェニルカルボネート (0.063 g, 0.16 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンを添加した。室温で攪拌した。3 時間後、メチルピペラジン (0.04 mL, 0.36 mmol) を添加した。2 時間後、TLC により、生成物が形成されたが、TIPSCl は除去されたことが示された。ジクロロメタンで希釈し、飽和 NH₄Cl 溶液で洗浄し、有機物を濃縮して、粗製物を得た。1.5 mL ジクロロエタンに溶解し、トリエチルアミン (0.11 mL, 0.8 mmol) および TIPSCl (0.085 mL, 0.4 mmol) を添加し、50℃にて攪拌した。出発物質が消費されるまで 4 時間攪拌した。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 (0.027 g, 0.0435 mmol, 54% 2 工程につき) を得た。

50

【0571】

【化252】

$^1\text{H NMR}$ (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)



10

(実施例91)

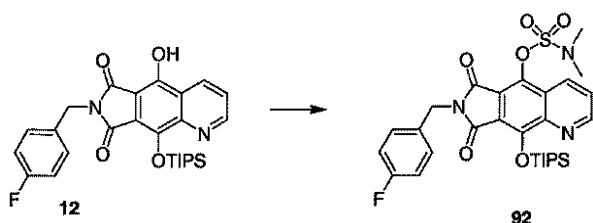
モノカルバメート90 (0.027 g, 0.0435 mmol) を1 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、トリフルオロ酢酸 (0.067 mL, 0.87 mmol) を添加し、室温で攪拌した。20時間後、揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し (2×)、濃縮して粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンでトリチュレートして、生成物91 (0.0177 g, 0.038 mmol, 87%) を得た。

【0572】

【化253】

20

$^1\text{H NMR}$ (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)



30

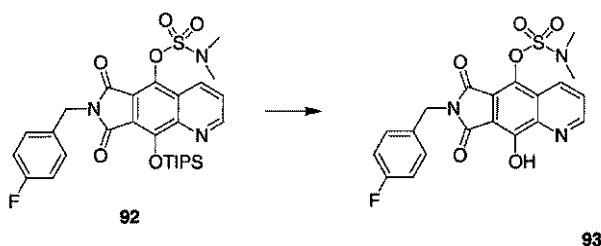
(実施例92)

モノフェノール12 (0.04 g, 0.08 mmol) を1.5 mL ジクロロメタン中に溶解した。これに、トリエチルアミン (0.044 mL, 0.32 mmol)、ジメチルスルファモイルクロリド (0.017 mL, 0.16 mmol) 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分間攪拌した。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 (0.017 g, 0.02828 mmol, 35%) を得た。

【0573】

【化 2 5 4】

$^1\text{H NMR}$ (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)



10

(実施例 9 3)

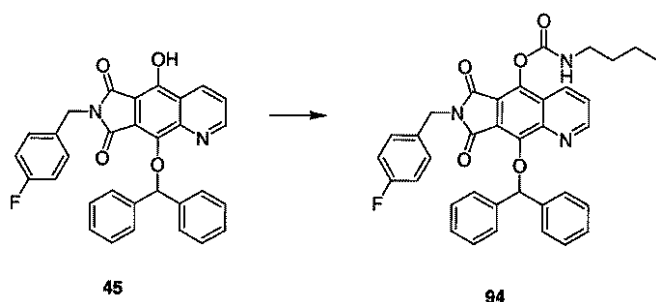
モノカルバメート 92 (0.017 g, 0.02828 mmol) を 1 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、トリフルオロ酢酸 (0.044 mL, 0.5657 mmol) を添加し、室温で攪拌した。20 時間後、揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し (2×)、濃縮して粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンでトリチュレートして生成物 93 (0.0081 g, 0.018 mmol, 64%) を得た。

【0 5 7 4】

【化 2 5 5】

$^1\text{H NMR}$ (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)

20



30

(実施例 9 4)

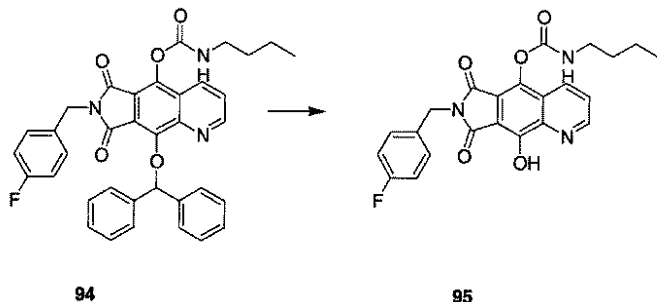
モノフェノール 45 (0.04 g, 0.08 mmol) を 1.5 mL テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、ジイソプロピルエチルアミン (0.052 mL, 0.3 mmol)、ビス-ペンタフルオロフェニルカルボネート (0.047 g, 0.119 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンを添加した。室温で攪拌した。75 分後、0℃まで冷却し、n-ブチルアミン (0.079 mL, 0.08 mmol) を添加した。1.5 時間攪拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、飽和ブライン、1 M HCl で洗浄し、有機物を濃縮して、粗製物を得た。クロマトグラフィー (25% 酢酸エチル/ヘキサン) に供して生成物 94 (0.0028 g, 0.0048 mmol, 6%) を得た。

40

【0 5 7 5】

【化 2 5 6】

$^1\text{H NMR}$ (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)



10

(実施例 9 5)

カルバメート 9 4 (0.006 g, 0.0099 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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 9 5 (0.0014 g, 0.003 mmol, 32%) を得た。

20

【0 5 7 6】

【化 2 5 7】

$^1\text{H NMR}$ (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 9 6)

モノフェノール 4 5 (0.05 g, 0.099 mmol) を 0.5 mL 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 (0.03 mL, 0.2 mmol) およびピロリジンカルボニルクロリド (0.0214 mL, 0.2 mmol) を添加した。30 °C にて 15 時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、1 M 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 9 6 (0.033 g, 0.0555 mmol, 57%) を得た。

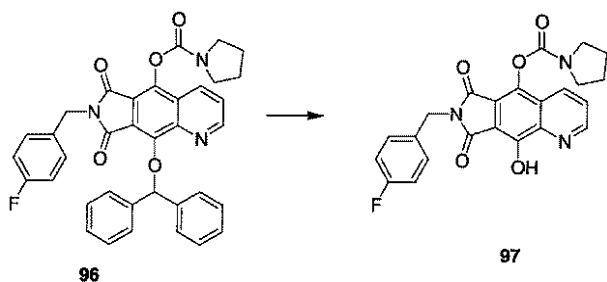
30

【0 5 7 7】

【化 2 5 8】

$^1\text{H NMR}$ (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)

40



(実施例 9 7)

カルバメート 9 6 (0.033 g, 0.055 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。トリエチルシラン (0.2 mL) およびトリフルオロ酢酸 (0.1 mL

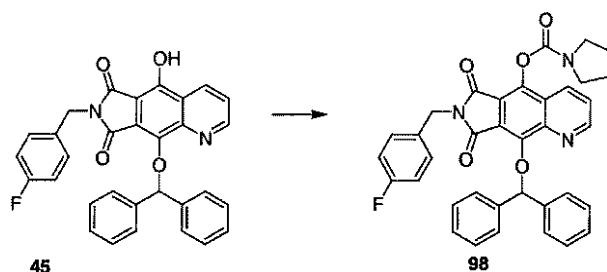
50

）を添加した。混合物を室温で攪拌し、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】

$^1\text{H NMR}$ (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)



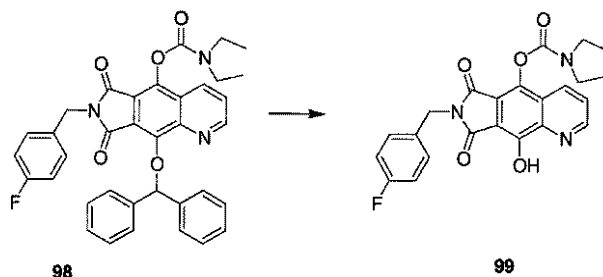
（実施例98）

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時間攪拌した。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】

$^1\text{H NMR}$ (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)



（実施例99）

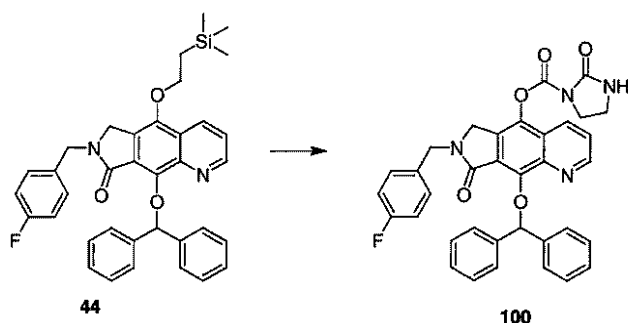
カルバメート98（0.023g, 0.04mmol）を0.5mLのジクロロメタン中に溶解した。トリエチルシラン（0.2mL）およびトリフルオロ酢酸（0.1mL）を添加した。混合物を室温で攪拌し、10分後にTLCにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1：1 ジエチルエーテル／ヘキサンで2回トリチュレートして、生成物99（0.01g, 0.024mmol, 60%）を得た。

【0580】

【化 2 6 1】

¹H NMR (CDCl₃) 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)



10

(実施例 100)

トリメチルシリルエーテル 44 (0.022 g, 0.0373 mmol) を 0.5 mL 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 (0.031 mL, 0.2238 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (0.0559 mL, 0.0559 mmol) 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 (0.022 g, 0.1492 mmol) 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、1 M HCl 溶液、飽和 NaHCO₃、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 (0.0197 g, 0.031 mmol, 88%) を得た。

20

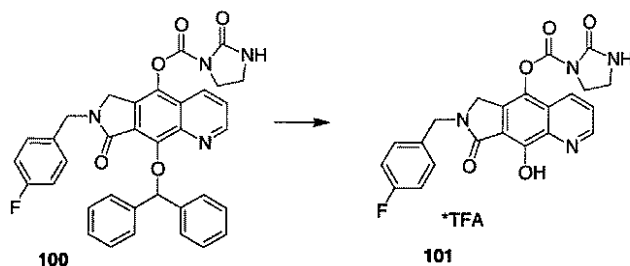
【0581】

【化 2 6 2】

¹H

NMR (CDCl₃) 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)

30



(実施例 101)

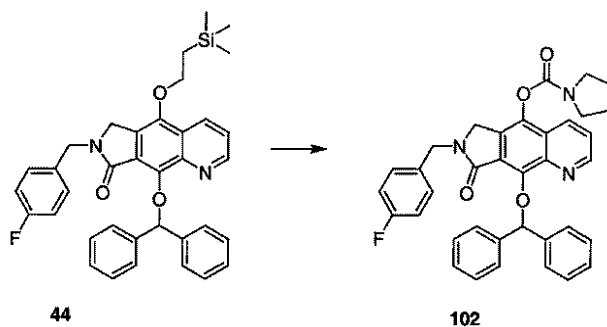
カルバメート 100 (0.019 g, 0.031 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、10 分後に TLC により完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンで 2 回トリチュレートして、生成物 101 (0.006 g, 0.011 mmol, 35%) を得た。

40

【0582】

【化 2 6 3】

$^1\text{H NMR}$ (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). $^{19}\text{F NMR}$: -74.6 MS: 437 (M+1), 435 (M-1)



10

(実施例 102)

トリメチルシリルエチルエーテル 44 (0.03 g, 0.0508 mmol) を 0.5 mL 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 (0.042 mL, 0.3048 mmol) 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 (0.1016 mL, 0.1016 mmol) を添加し、出発物質が消費されるまで室温にて 10 分間攪拌した。触媒量のジメチルアミノピリジンを追加し、その後、ジエチルカルバモイルクロリド (0.026 mL, 0.2032 mmol) を添加した。混合物を室温にて 4 時間攪拌し、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 (0.014 g, 0.024 mmol, 47%) を得た。

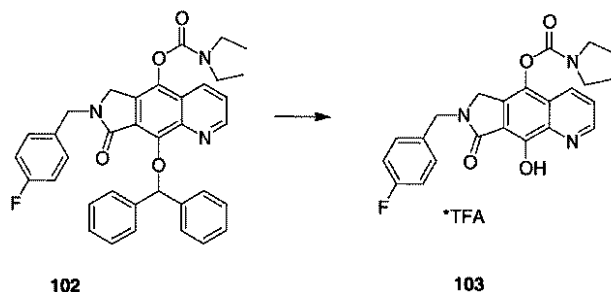
20

【0583】

【化 2 6 4】

$^1\text{H NMR}$ (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)

30



(実施例 103)

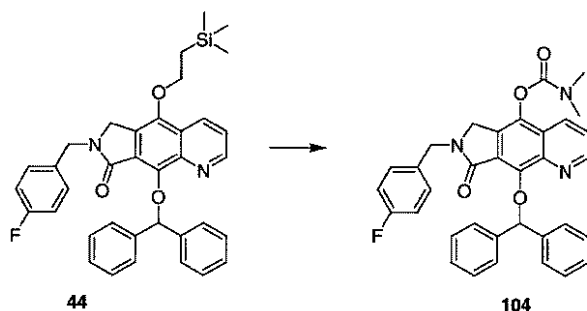
カルバメート 102 (0.01 g, 0.0169 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10 分後に TLC により完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンで 2 回トリチュレートして、生成物 103 (0.0073 g, 0.014 mmol, 80%) を得た。

40

【0584】

【化 2 6 5】

$^1\text{H NMR}$ (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) $^{19}\text{F NMR}$: -76.2 MS: 424 (M+1), 422 (M-1)



10

(実施例 104)

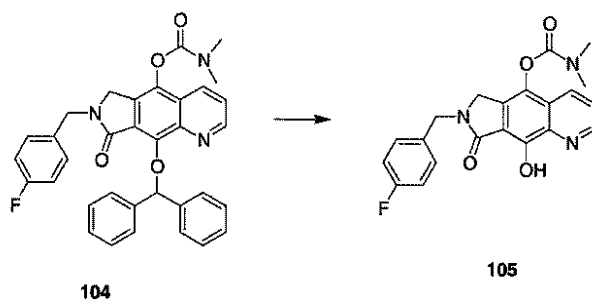
トリメチルシリルエチルエーテル 44 (0.03 g, 0.0508 mmol) を 0.5 mL 乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン (0.042 mL, 0.3048 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (0.1016 mL, 0.1016 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて 10 分間撹拌した。次いで、触媒量のジメチルアミノピリジンおよびジメチルカルバモイルクロリド (0.0187 mL, 0.2032 mmol) を添加した。室温にて 6 時間撹拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、1 M HCl 溶液、飽和 NaHCO₃、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 (0.014 g, 0.024 mmol, 48%) を得た。

20

【0585】

【化 2 6 6】

$^1\text{H NMR}$ (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, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.02 (s, 3H) MS: 562 (M+1)



30

(実施例 105)

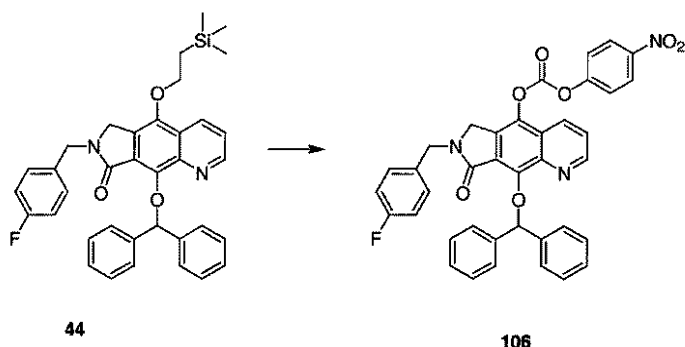
カルバメート 104 (0.012 g, 0.021 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で撹拌し、10 分後に TLC により完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンで 2 回トリチュレートして、生成物 105 (0.0068 g, 0.017 mmol, 82%) を得た。

40

【0586】

【化 2 6 7】

$^1\text{H NMR}$ (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)



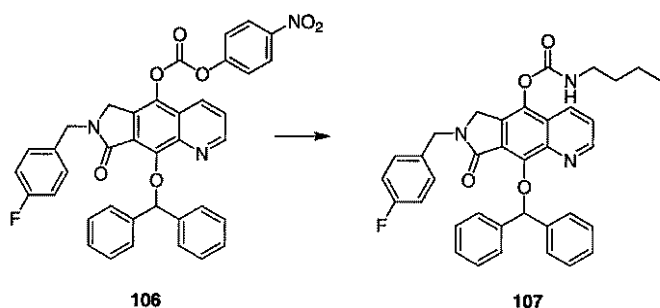
(実施例 106)

トリメチルシリルエチルエーテル 44 (0.03 g, 0.0508 mmol) を 0.5 mL 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 (0.0282 mL, 0.2032 mmol) 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 (0.076 mL, 0.076 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて 10 分間攪拌した。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。1 mL ジクロロメタンに希釈した。これに、トリエチルアミン (0.028 mL, 0.2032 mmol)、パラニトロクロロホルメート (0.02 g, 0.1016 mmol) 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 分間攪拌し、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 (0.009 g, 0.0137 mmol, 27%) を得た。

【0587】

【化 2 6 8】

$^1\text{H NMR}$ (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)



(実施例 107)

カルボネート 106 (0.009 g, 0.0137 mmol) を 0.5 mL ジクロロメタン中に溶解した。これに、トリエチルアミン (0.0282 mL, 0.2032 mmol) および *n*-ブチルアミン (0.01 mL, 0.1016 mmol) を添加し、室温で攪拌した。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 (0.0075 g, 0.012 mmol, 88%) を得た。

【0588】

10

20

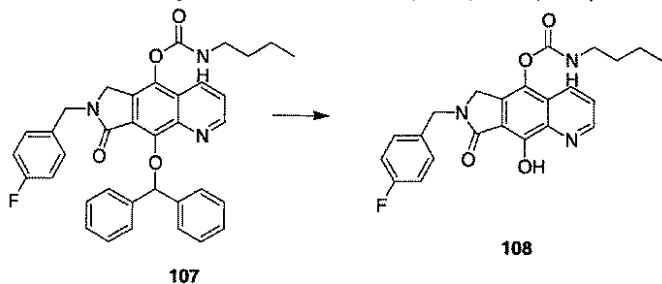
30

40

50

【化 2 6 9】

$^1\text{H NMR}$ (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)



10

(実施例 108)

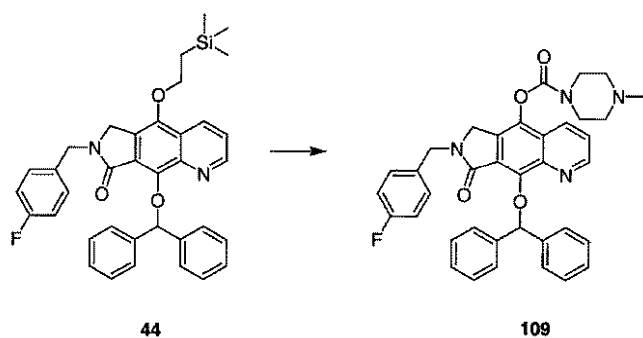
カルバメート 107 (0.007 g, 0.012 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10 分後に TLC により完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンで 2 回トリチュレートして、生成物 108 (0.0028 g, 0.0066 mmol, 56%) を得た。

【0589】

20

【化 2 7 0】

$^1\text{H NMR}$ (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)



30

(実施例 109)

トリメチルシリルエチルエーテル 44 (0.01 g, 0.0169 mmol) を 0.5 mL 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 (0.014 mL, 0.0339 mmol) 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 (0.0339 mL, 0.0339 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて 10 分間攪拌した。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。0.5 mL 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 (0.042 mL, 0.1017 mmol) を添加し、0°C 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 (0.1017 mL, 0.1017 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。メチルピペラジン (0.0168 mL, 0.1521 mmol) を次いで添加し、室温にて 15 分間時間攪拌した。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 $\rightarrow$ 10% メタノール/酢酸エチル)、生成物 109 (0.0055 g, 0.009 mmol, 53%) を得た。

40

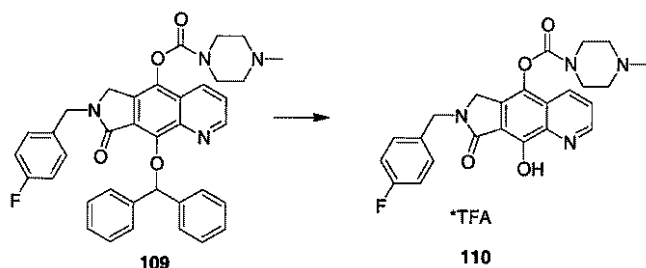
【0590】

50

【化 2 7 1】

¹H NMR

(CDCl₃) 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)



10

(実施例 1 1 0)

カルバメート 109 (0.007 g, 0.01136 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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 (0.004 g, 0.007 mmol, 63%) を得た。

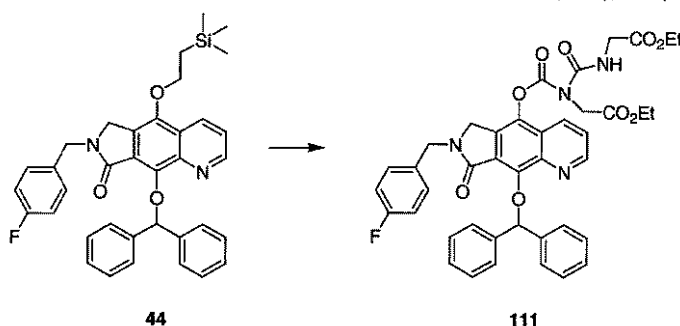
20

【0 5 9 1】

【化 2 7 2】

¹H NMR (CDCl₃) 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.), ¹⁹F NMR: -76.2 MS: 451 (M+1), 449 (M-1)



30

(実施例 1 1 1)

トリメチルシリルエチルエーテル 44 (0.02 g, 0.0339 mmol) を 0.5 mL 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 (0.0188 mL, 0.135 mmol) 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 (0.0678 mL, 0.0678 mmol) 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 分間時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、1M

40

HCl 溶液、飽和 NaHCO₃、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 0.5 mL 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 (0.0188 mL, 0.135 mmol) およびエチルイソシアナトアセテート (Aldrich, St. Louis, MO, 0.011 mL, 0.1017 mmol) を添加し、室温にて攪拌した (Satchell and Satchell, Chem. Soc. Rev. (1975) 4: 231-250; R. G. Arnold et al., 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 (0.0118 g,

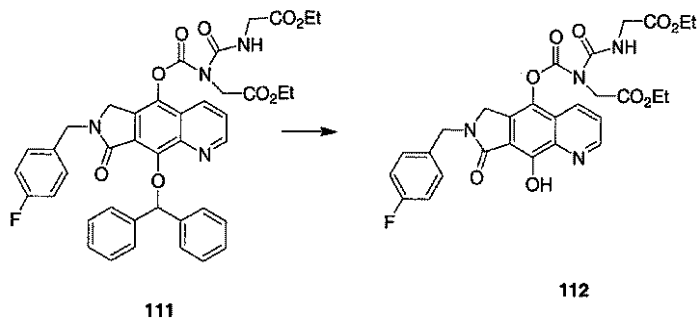
50

0.156 mmol, 46%) を得た。

【0592】

【化273】

$^1\text{H NMR}$ (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).



10

(実施例 112)

カルバメート 111 (0.011 g, 0.0177 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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 (0.0056 g, 0.0095 mmol, 54%) を得た。

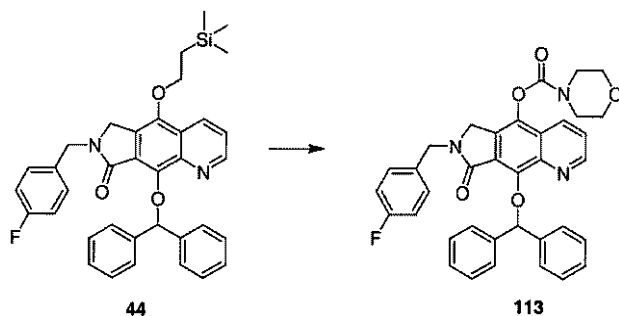
20

【0593】

【化274】

$^1\text{H NMR}$ (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)



30

(実施例 113)

トリメチルシリルエチルエーテル 44 (0.02 g, 0.0339 mmol) を 0.5 mL 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 (0.019 mL, 0.14 mmol) 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 (0.0678 mL, 0.0678 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて 10 分間攪拌した。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。0.5 mL 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 (0.019 mL, 0.14 mmol) を添加し、0 °C 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 (0.0678 mL, 0.0678 mmol) を添加し、60 分間攪拌した。モルホリン (0.009 mL, 0.1016 mmol) を次いで添加し、室温にて 30 分間攪拌した。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 $\rightarrow$ 60% 酢酸エチル/ヘキサン) に供して、生成物 113 (0.0176 g, 0.028 mmol, 83%) を得た。

40

50

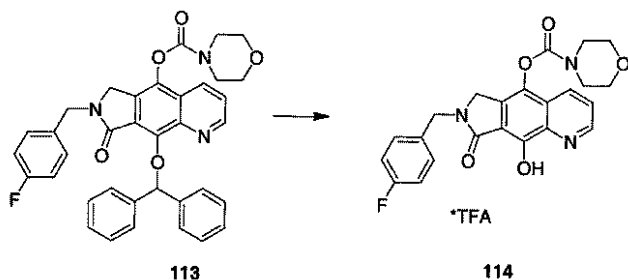
L, 86%)を得た。

【0594】

【化275】

¹H NMR

(CDCl₃) 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)



(実施例114)

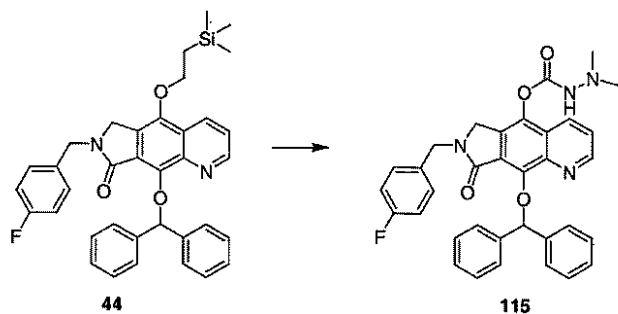
カルバメート113 (0.017 g, 0.028 mmol) を0.5 mLのジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mLのトリエチルシランおよび0.1 mLのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10分後にTLCにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンで2回トリチュレートして、生成物114 (0.0085 g, 0.015 mmol, 55%)を得た。

【0595】

【化276】

¹H NMR (CDCl₃) 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.) ¹⁹F NMR: -76.2 MS: 438 (M+1), 436 (M-1)



(実施例115)

トリメチルシリルエーテル44 (0.02 g, 0.0339 mmol) を0.5 mL 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 (0.024 mL, 0.135 mmol) 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 (0.0678 mL, 0.0678 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて10分間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、1M HCl溶液、飽和NaHCO₃、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。0.5 mL 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 (0.024 mL, 0.135 mmol) 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 (0.0678 mL, 0.0678 mmol) を添加し、45分間攪拌した。ジメチルピドラジン (0.01 mL, 0.135 mmol) を次いで添加し、室温にて20分間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、飽和NH₄Cl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

10

20

30

40

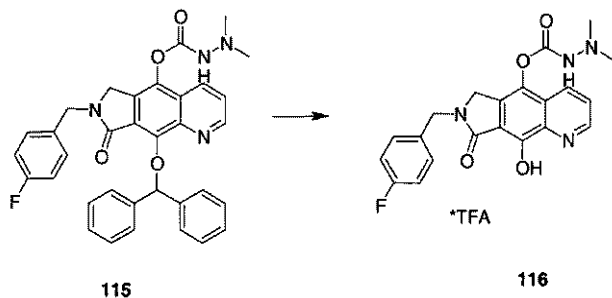
50

より精製して、生成物 115 (0.004 g, 0.0069 mmol, 20%) を得た。

【0596】

【化277】

$^1\text{H NMR}$ (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)



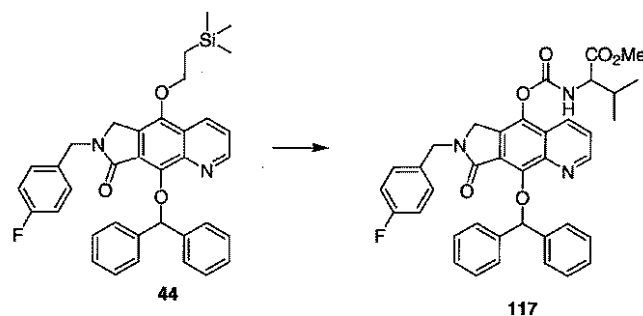
(実施例 116)

カルバメート 115 (0.009 g, 0.0156 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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 (0.003 g, 0.0057 mmol, 37%) を得た。

【0597】

【化278】

$^1\text{H NMR}$ (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.) $^{19}\text{F NMR}$: -76.1 MS: 411 (M+1), 409 (M-1)



(実施例 117)

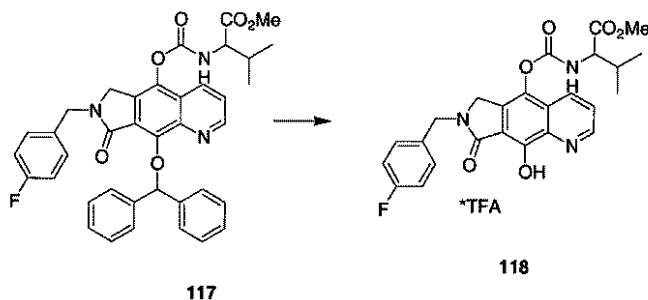
トリメチルシリルエーテル 44 (0.02 g, 0.0339 mmol) を 0.5 mL 乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン (0.0188 mL, 0.135 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 1M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (0.0678 mL, 0.0678 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて 10 分間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、1M HCl 溶液、飽和、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。0.5 mL ジクロロメタンに溶解した。触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン (0.0188 mL, 0.135 mmol) およびメチル (s) - (-) - 2-イソシアナト-3-メチルブチレート (0.0048 mL, 0.0339 mmol) を添加し、室温で攪拌した。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 (0.0085 g, 0.013 mmol, 39%) を得た。

【0598】

【化 2 7 9】

¹H NMR

(CDCl₃) 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)



(実施例 1 1 8)

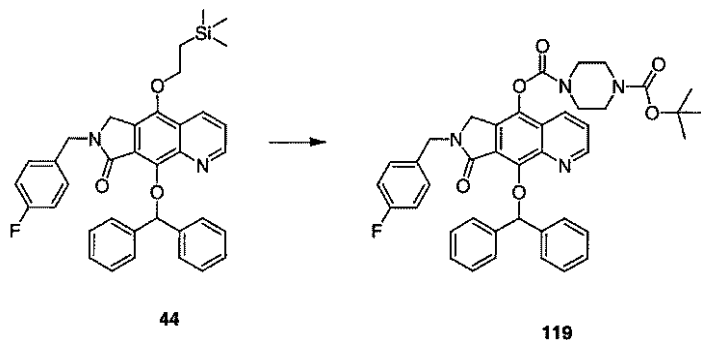
カルバメート 1 1 7 (0.004 g, 0.006 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10 分後に TLC により完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンで 2 回トリチュレートして、生成物 1 1 8 (0.0027 g, 0.0046 mmol, 76%) を得た。

【0 5 9 9】

【化 2 8 0】

¹H NMR (CDCl₃) 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). ¹⁹F NMR: -76.2 MS: 482 (M+1), 480 (M-1)



(実施例 1 1 9)

トリメチルシリルエチルエーテル 4 4 (0.2 g, 0.339 mmol) を 3 mL 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 (0.139 mL, 1 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (0.0678 mL, 0.0678 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて 10 分間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、1 N HCl 溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。3 mL 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 (0.754 mL, 5.4 mmol) を添加し、0 °C まで冷却した。これに、ジクロロメタン中 1 M のトリホスゲン溶液 (0.1356 mL, 0.1356 mmol) を添加し、50 分間攪拌した。BOC-ピペラジン (0.37 g, 2 mmol) を次いで添加し、室温にて 30 分間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、1 N 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 1 1 9 (0.1158 g, 0.166 mmol, 49%) を得た。

【0 6 0 0】

10

20

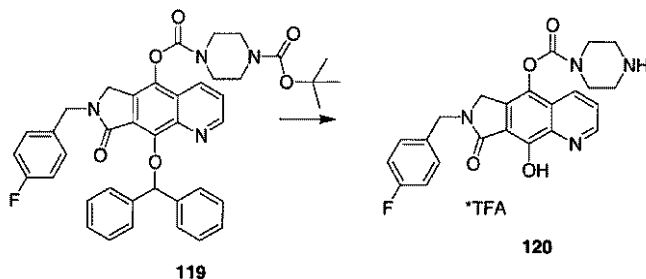
30

40

50

【化 2 8 1】

$^1\text{H NMR}$ (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)



10

(実施例 1 2 0)

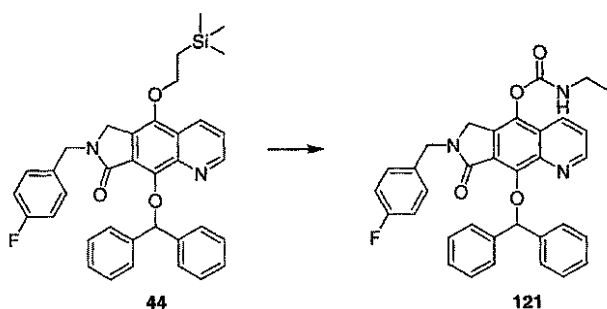
カルバメート 1 1 9 (0.057 g, 0.082 mmol) を 1 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.4 mL のトリエチルシランおよび 0.2 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10 分後に TLC により完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。次いで、1 mL ジクロロメタン、1 mL トリフルオロ酢酸中に溶解した。室温にて 1 時間攪拌した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1 : 1 ジエチルエーテル／ヘキサンで 2 回トリチュレートして、生成物 1 2 0 (0.0317 g, 0.059 mmol, 72%) を得た。

20

【0 6 0 1】

【化 2 8 2】

$^1\text{H NMR}$ (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.) $^{19}\text{F NMR}$: -74.5 MS: 437 (M+1), 435 (M-1)



30

(実施例 1 2 1)

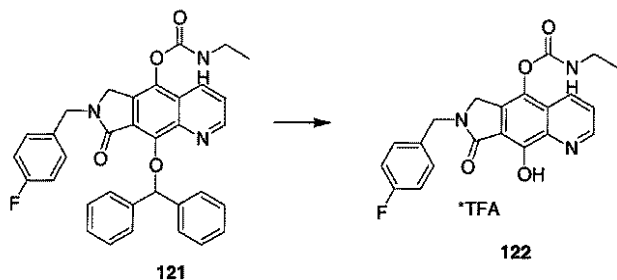
トリメチルシリルエチルエーテル 4 4 (0.035 g, 0.0596 mmol) を 0.8 mL 乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン (0.05 mL, 0.358 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (0.119 mL, 0.119 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて 10 分間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、1 N HCl 溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。0.8 mL ジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン (0.05 mL, 0.358 mmol) およびエチルイソシアネート (0.0046 mL, 0.0595 mmol) を添加し、室温で攪拌した。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 1 2 1 (0.0112 g, 0.023 mmol, 39%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

40

【0 6 0 2】

【化 2 8 3】

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)



10

(実施例 1 2 2)

カルバメート 1 2 1 (0.0112 g, 0.023 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10 分後に T L C 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 1 2 2 (0.0033 g, 0.0076 mmol, 33%) を得た。

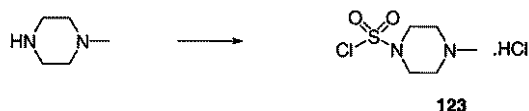
【0 6 0 3】

20

【化 2 8 4】

¹H NMR (CDCl₃)

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.) ¹⁹F NMR: -76.2 MS: 397 (M+1), 395 (M-1)



(実施例 1 2 3)

30

N-メチルピペラジン (0.33 mL, 3 mmol) をゆっくりと慎重に、6 mL のアセトニトリル中のスルフルクロリド (0.72 mL, 9 mmol) 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 1 2 3 (0.5 g, 71%) を得た。

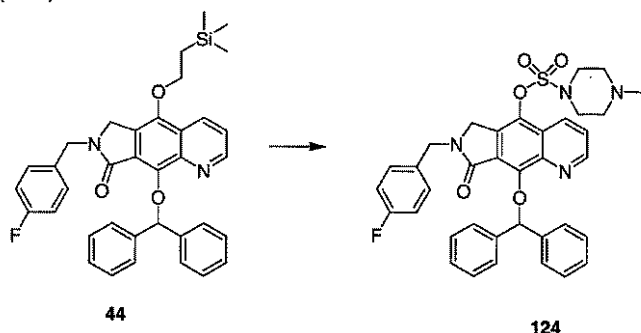
【0 6 0 4】

【化 2 8 5】

¹H NMR

(CD₃SOCD₃) δ 3.90 (br s, 2H), 3.59 (br s, 2H), 3.38 (br s, 4H), 2.67 (s, 3H); MS: 200 (M+1).

40



(実施例 1 2 4)

50

トリメチルシリルエチルエーテル 44 (0.03 g, 0.0508 mmol) を 0.5 mL 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 (0.021 mL, 0.1525 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (0.1016 mL, 0.1016 mmol) 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 分間攪拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、1 N HCl 溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮した。粗生成物を 0.5 mL 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 (0.035 mL, 0.254 mmol) 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 (0.024 g, 0.1016 mmol) を添加し、室温で攪拌した。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 (0.016 g, 0.0246 mmol, 48%) を得た。

10

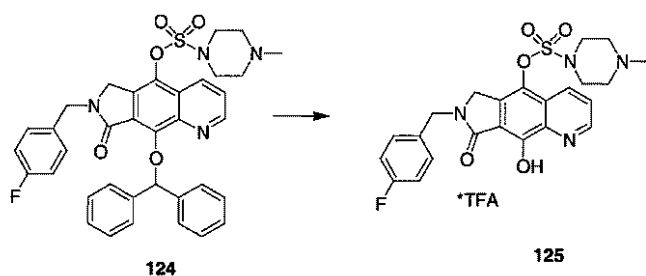
【0605】

【化286】

¹H NMR (CDCl₃) 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)



20

(実施例 125)

スルファメート 124 (0.016 g, 0.0246 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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 (0.008 g, 0.0133 mmol, 54%) を得た。

30

【0606】

【化287】

¹H NMR (CDCl₃) 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.) ¹⁹F NMR: -76.2 MS: 487 (M+1), 485 (M-1)

40

(実施例 126)

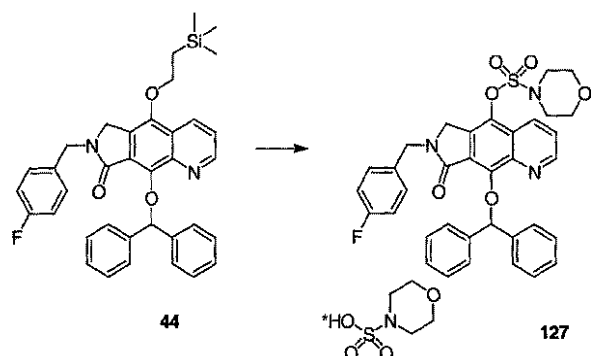
モルホリン (0.436 mL, 5 mmol) をゆっくりと慎重に、5 mL アセトニトリル中のスルフィルクロリドの混合物 (1.205 mL, 15 mmol) に添加した。還流まで加熱し、24 時間攪拌した。出発物質を消費した後、溶液を油状まで濃縮し、トルエンと共沸し (×2)、濃縮して、粗生成物 126 を生じ、ジクロロメタン中の 2 M 溶液として保存した (0.999 g, 5 mmol, 100%)。

【0607】

【化 2 8 8】

 $^1\text{H NMR}$ (CD_3SOCD_3) δ 3.80 (br s, 4H), 3.28

(br s, 4H.) MS: 186 (M+1)



(実施例 1 2 7)

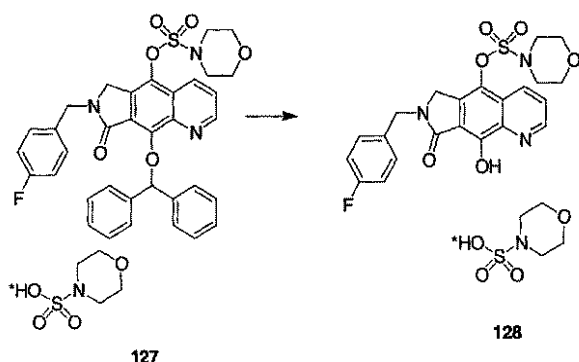
トリメチルシリルエチルエーテル 44 (0.027 g, 0.0457 mmol) を 0.5 mL 乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。これに、トリエチルアミン (0.025 mL, 0.1828 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (0.0915 mL, 0.0915 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて 10 分間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、1 N HCl 溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。0.5 mL ジクロロメタンに溶解した。触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン (0.025 mL, 0.1828 mmol) およびジクロロメタン中 2 M のモルホリンスルファモイルクロリド溶液 126 (0.05 g, 0.10 mmol) 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 (0.0199 g, 0.031 mmol, 68%) を得た。

【0 6 0 8】

【化 2 8 9】

 $^1\text{H NMR}$

(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)



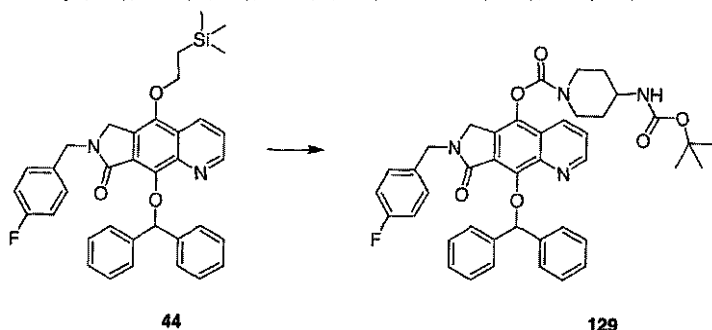
(実施例 1 2 8)

スルファメート 127 (0.095 g, 0.012 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL 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 (0.0054 g, 0.0086 mmol, 71%) を得た。

【0609】

【化290】

$^1\text{H NMR}$ (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)



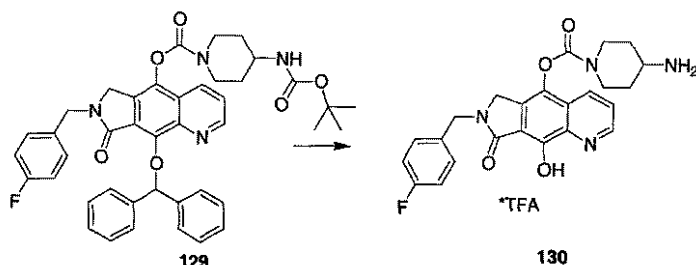
(実施例129)

トリメチルシリルエチルエーテル44 (0.1 g, 0.169 mmol) を2 mL 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 (0.094 mL, 0.676 mmol) およびテトラヒドロフラン中の1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (0.339 mL, 0.339 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて10分間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、1 M HCl 溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。1.5 mL 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 (0.139 mL, 1 mmol) を添加した。0℃まで冷却した。これに、トリホスゲン (0.1 g, 0.339 mmol) を添加し、40分間攪拌した。BOC-アミノピペリジン (0.135 g, 0.678 mmol) を次いで添加し、室温にて10分間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、1 M 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 (0.072 g, 0.097 mmol, 59%) を得た。

【0610】

【化291】

$^1\text{H NMR}$ (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



(実施例130)

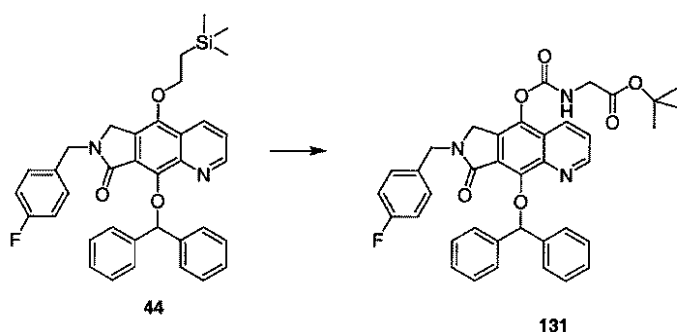
カルバメート129 (0.07 g, 0.097 mmol) を2 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.5 mL のトリエチルシランおよび0.2 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10分後にTLCにより完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。次いで、1.5 mL ジクロロメタン、1.5 mL トリフルオロ酢酸中に溶解した。室温にて1時間攪拌した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンで2回トリチュレートして、生成物130 (0.0329 g, 0.058 mmol, 60%) を得

た。

【0611】

【化292】

$^1\text{H NMR}$ (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.) $^{19}\text{F NMR}$: -74.1 MS: 451 (M+1), 449 (M-1)



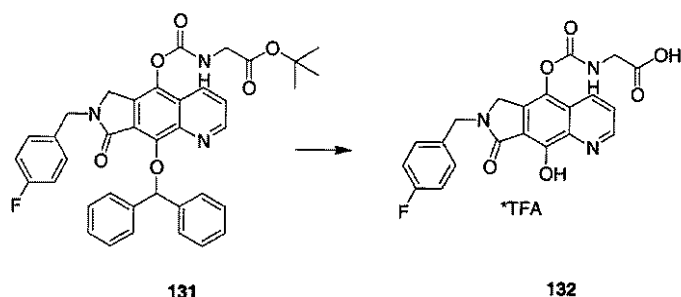
(実施例131)

0.5 mL ジクロロメタンにトリホスゲン (0.06 g, 0.2032 mmol) 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 (0.034 g, 0.2032 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 mL, 1 mmol) を添加し、0℃にて攪拌した。出発物質が消費されるまで30分間攪拌した。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 0.5 mL 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 (0.028 mL, 0.2032 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム (0.1016 mL, 0.1016 mmol) を添加し、室温で攪拌した。20分後、ジクロロメタンで希釈し、1 M 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 0.5 mL 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分間攪拌し、次いで、室温にて1時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、1 N 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 (0.017 g, 0.026 mmol, 52%) を得た。

【0612】

【化293】

$^1\text{H NMR}$ (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)



(実施例132)

カルバメート 131 (0.017 g, 0.026 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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、0.5 mL ジクロロメタン、

0.2 mL トリエチルシラン、0.2 mL トリフルオロ酢酸に溶解した。室温にて3時間攪拌した。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, 0.021 mmol, 80%) を得た。

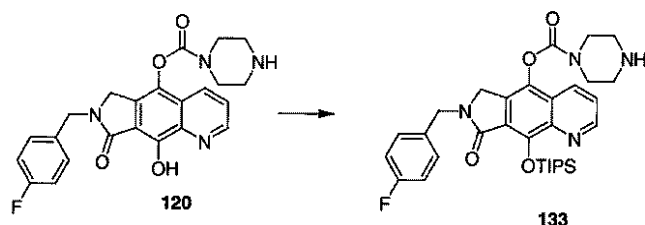
【0613】

【化294】

¹H NMR

(CD₃SOCD₃) 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, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.76 (d, 2H) ¹⁹F NMR: -74.3 MS: 426 (M+1), 424 (M-1)

10



(実施例 133)

カルバメート 120 (0.019 g, 0.0435 mmol) を 0.5 mL 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 (0.072 mL, 0.52 mmol) およびトリイソプロピルシリルクロリド (0.058 mL, 0.26 mmol) を添加し、50℃にて攪拌した。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 (0.012 g, 0.0203 mmol, 47%) を得た。

20

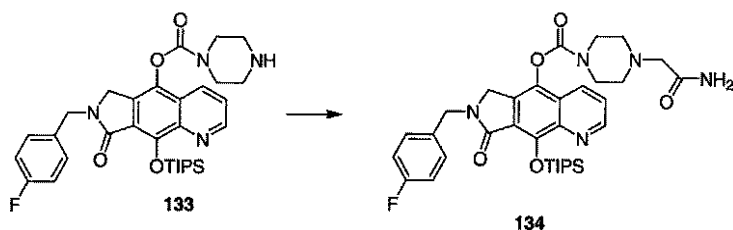
【0614】

【化295】

¹H NMR

(CDCl₃) 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)

30



(実施例 134)

ピペラジンカルバメート 133 (0.012 g, 0.0203 mmol) を 0.5 mL のアセトニトリルおよび 0.2 mL ジクロロメタンに溶解した。これに、Cs₂CO₃ (0.0325 g, 0.1 mmol) および 2-ブロモアセトアミド (0.009 g, 0.0608 mmol) を添加した。室温にて3.5日間攪拌し、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 NH₄Cl 溶液で洗浄し、濃縮して生成物 134 (0.0037 g, 0.0057, 28%) を得た。

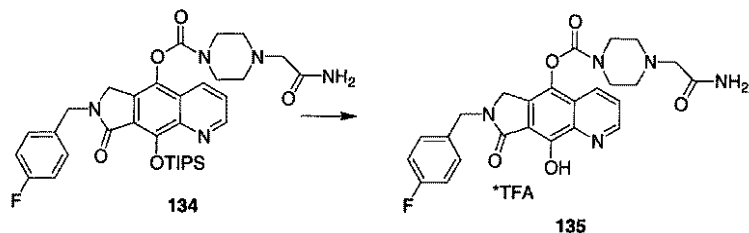
40

【0615】

【化 2 9 6】

¹H NMR

(CDCl₃) 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)



10

(実施例 1 3 5)

モノカルバメート 134 (0.0037 g, 0.0057 mmol) を 0.2 mL 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 (0.009 mL, 0.114 mmol) を添加し、室温で攪拌した。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 (0.0015 g, 0.0024 mmol, 43%) を得た。

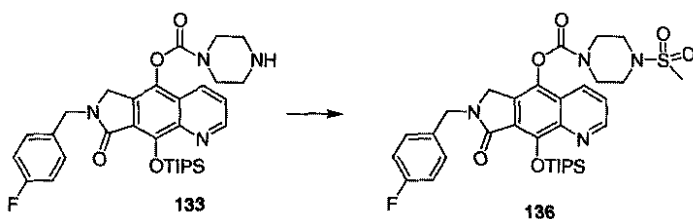
20

【0 6 1 6】

【化 2 9 7】

¹H NMR (CD₃OD) 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.) ¹⁹F: -77.73 MS: 494 (M+1), 492 (M-1)



30

(実施例 1 3 6)

ピペラジンカルバメート 133 (0.033 g, 0.056 mmol) を 0.5 mL ジクロロメタン中に溶解した。これに、0 °C 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 (0.031 mL, 0.225 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (0.0087 mL, 0.112 mmol) を添加した。5 分後、室温にて攪拌を続けた。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 NH₄Cl 溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、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 (0.013 g, 0.019 mmol, 35%) を得た。

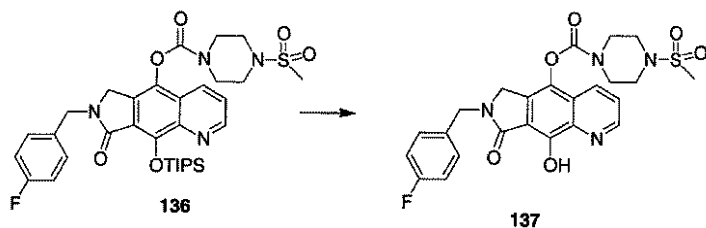
40

【0 6 1 7】

【化 2 9 8】

 $^1\text{H NMR}$ (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)



10

(実施例 1 3 7)

モノカルバメート 1 3 6 (0.013 g, 0.019 mmol) を 0.5 mL 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 (0.056 mL, 0.72 mmol) を添加し、室温で攪拌した。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 1 3 7 (0.0066 g, 0.013 mmol, 68%) を得た。

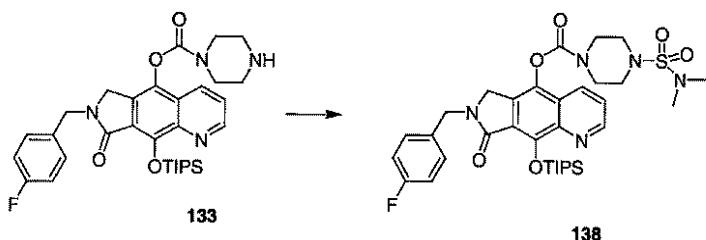
【0 6 1 8】

【化 2 9 9】

 $^1\text{H NMR}$ (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)

20



(実施例 1 3 8)

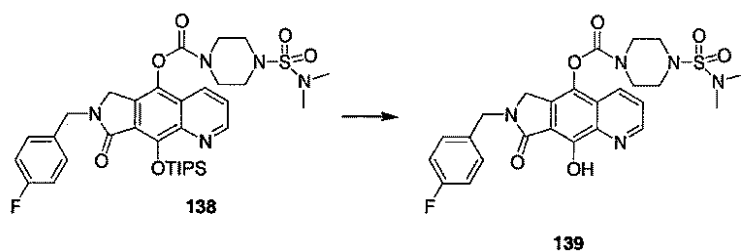
ピペラジンカルバメート 1 3 3 (0.033 g, 0.056 mmol) を 0.5 mL ジクロロメタン中に溶解した。これに、0℃にて触媒量のジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン (0.031 mL, 0.225 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (0.0087 mL, 0.112 mmol) を添加した。5 分後、室温にて攪拌を続けた。1 時間後に出発物質を消費した。ジクロロメタンで希釈し、飽和 NH_4Cl 溶液で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して粗製物を得た。クロマトグラフに供して (10%~50% 酢酸エチル/ヘキサン)、生成物 1 3 8 (0.012 g, 0.017 mmol, 31%) を得た。

30

【0 6 1 9】

【化 3 0 0】

$^1\text{H NMR}$ (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)



10

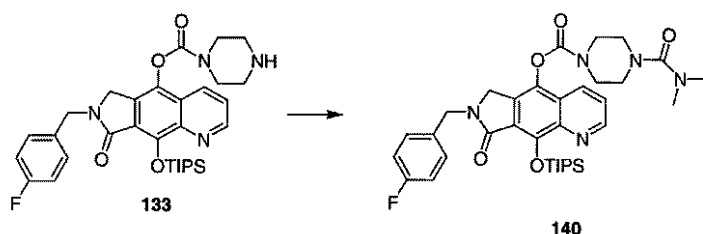
(実施例 1 3 9)

モノカルバメート 138 (0.012 g, 0.017 mmol) を 0.5 mL 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 (0.056 mL, 0.72 mmol) を添加し、室温で攪拌した。20 時間後、揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共に共沸し (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 (0.0039 g, 0.007 mmol, 42%) を得た。

【0 6 2 0】

【化 3 0 1】

$^1\text{H NMR}$ (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)



30

(実施例 1 4 0)

ピペラジincarbamat 133 (0.033 g, 0.056 mmol) を 0.5 mL 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 (0.031 mL, 0.225 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (0.0087 mL, 0.112 mmol) を添加した。5 分後、室温にて攪拌を続けた。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 (0.012 g, 0.018 mmol, 32%) を得た。

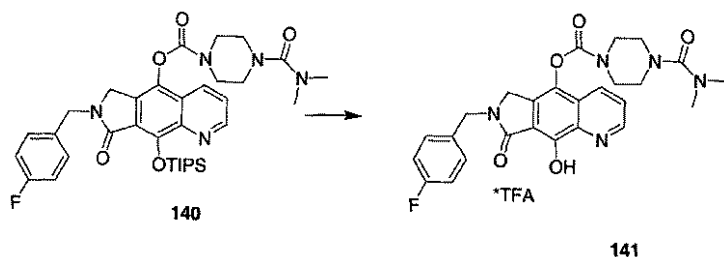
40

【0 6 2 1】

【化 3 0 2】

¹H NMR (CDCl₃) 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)



10

(実施例 1 4 1)

モノカルバメート 140 (0.012 g, 0.018 mmol) を 0.5 mL 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 (0.056 mL, 0.72 mmol) を添加し、室温で攪拌した。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 (0.0051 g, 0.0083 mmol, 46%) を得た。

【0 6 2 2】

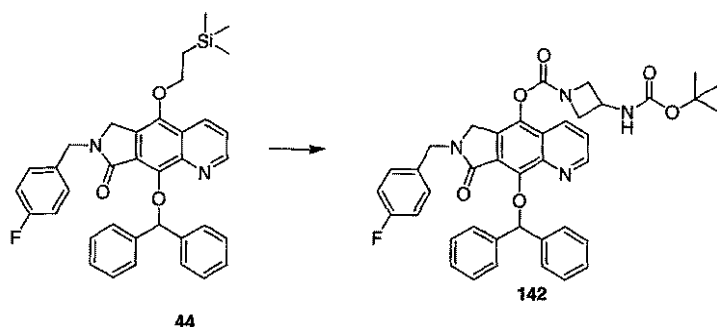
【化 3 0 3】

¹H NMR (CDCl₃) 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.) ¹⁹F: -76.3 MS: 508 (M+1), 506 (M-1)

20



30

(実施例 1 4 2)

トリメチルシリルエーテル 44 (0.03 g, 0.0508 mmol) を 0.5 mL 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 (0.028 mL, 0.2032 mmol) 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 (0.1016 mL, 0.1016 mmol) を添加した。出発物質が消費されるまで室温にて 10 分間攪拌した。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 (Na₂SO₄)、濃縮して粗製物を得た。0.5 mL 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 (0.08 mL, 0.6 mmol) を添加し、0℃まで冷却した。これに、トリホスゲン (0.03 g, 0.1016 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。アゼチド-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル (0.035 g, 0.2032 mmol) およびトリエチルアミン (0.08 mL, 0.6 mmol) を次いで添加し、室温にて 50 分間攪拌した。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 (Na₂SO₄)、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% 酢酸エーテル/ヘキサン) に供して、生成物 142 (0.024 g, 0.035 mmol, 69%) を得た。

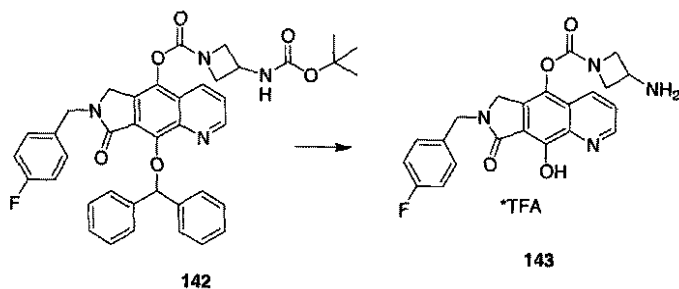
40

【0 6 2 3】

50

【化 3 0 4】

$^1\text{H NMR}$ (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)



10

(実施例 1 4 3)

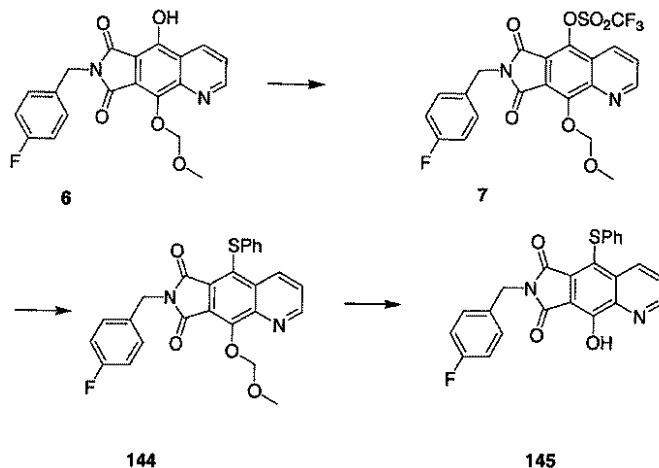
カルバメート 1 4 2 (0.024 g, 0.035 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.4 mL のトリエチルシランおよび 0.2 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10 分後に TLC により完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。次いで、0.75 mL ジクロロメタン、0.75 mL トリフルオロ酢酸に溶解した。室温にて 1 時間攪拌した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンで 2 回トリチュレートして、生成物 1 4 3 (0.0128 g, 0.024 mmol, 68 %) を得た。

20

【0 6 2 4】

【化 3 0 5】

$^1\text{H NMR}$ (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). $^{19}\text{F NMR}$: -74.0 MS: 423 (M+1), 421 (M-1)



30

(実施例 1 4 4)

1 mL のジクロロエタン中の粗製トリフレート 7 (0.025 g, 0.048 mmol) にトリエチルアミン (0.014 mL, 0.096 mmol) およびベンゼンチオール (0.008 mL, 0.072 mmol) を添加し、溶液を室温で攪拌した。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 1 4 4 (0.01 g, 44 %) を生じた。 $^1\text{H NMR}$ (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)。

40

【0 6 2 5】

(実施例 1 4 5)

1 mL のジクロロメタン中の MOM エーテル 1 4 4 (0.009 g, 0.019 mmol) を

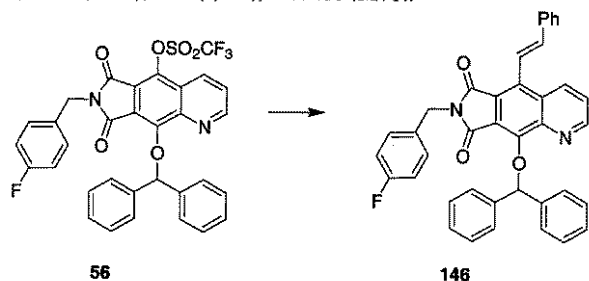
50

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。

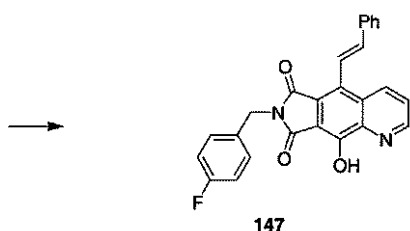
【0626】

【化306】

$^1\text{H NMR}$ (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 ($\text{M}+1$).



10



20

(実施例146)

トルエン(0.7mL)/エタノール(0.3mL)/水(0.2mL)中のトリフルレート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NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、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 ($\text{M}+\text{Na}$)。

30

【0627】

(実施例147)

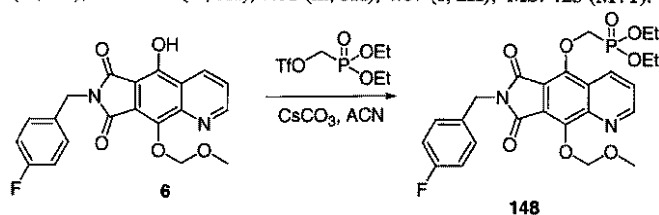
化合物146(8mg, 0.013mmol)を窒素下、室温にてジクロロメタン(1mL)中に溶解した。トリエチルシラン(0.034mL)を添加し、続いて、ゆっくりとTFA(0.02mL)を添加した。混合物を室温にて30分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をジエチルエーテル/ヘキサン中でトリチュレートし、黄色固体である7-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-5-スチリルピロロ[3,4-g]キノリン-6,8-ジオン147(0.005g, 88%)を得た。

40

【0628】

【化 3 0 7】

$^1\text{H NMR}$ (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).



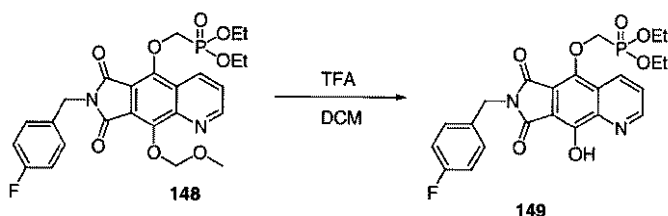
(実施例 1 4 8)

アセトニトリル (0.75 mL) 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, 0.040 g, 0.104 mmol) の溶液に、フェノール 6 (0.044 g, 0.146 mmol) および CsCO_3 (0.102 g, 0.314 mmol) を添加した。反応混合物を不活性雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌し、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 (0.014 g, 25%) を得た：

【0 6 2 9】

【化 3 0 8】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 19.0; MS: 533 (M+1).



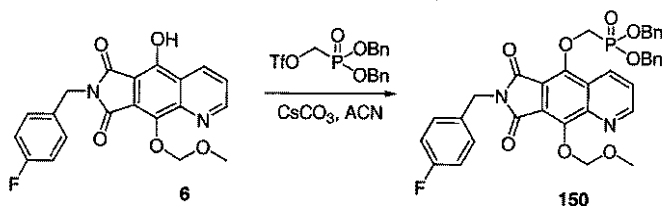
(実施例 1 4 9)

ジクロロメタン (0.96 mL) 中のホスホネート 148 (0.014 g, 0.026 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.020 mL, 0.260 mmol) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌した。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 (0.011 g, 86%) を得た：

【0 6 3 0】

【化 3 0 9】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 19.2; MS: 489 (M+1), 487 (M-1).



(実施例 1 5 0)

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、ジベンジルヒドロキ

10

20

30

40

50

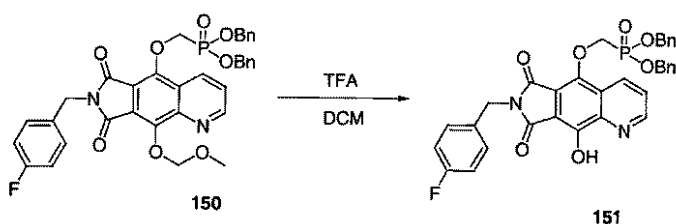
シメチルホスホネートから調製した (M. K r e c m e r o v a ら、C z e c h . C h e m . C o m m u n . , 5 5 , 1 9 9 0 , 2 5 2 1 - 2 5 3 6) 。 アセトニトリル (1 . 8 7 m L) に溶解したジベンジルヒドロキシシメチルホスホネートトリフレート (0 . 0 5 0 g , 0 . 1 3 1 m m o l) の溶液にフェノール 6 (0 . 0 7 8 g , 0 . 1 8 3 m m o l) および $CsCO_3$ (0 . 1 0 2 g , 0 . 3 1 4 m m o l) を添加した。反応混合物を不活性雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌し、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 1 5 0 (0 . 0 3 0 g , 3 5 %) を得た :

【 0 6 3 1 】

【 化 3 1 0 】

10

^1H 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).



20

(実 施 例 1 5 1)

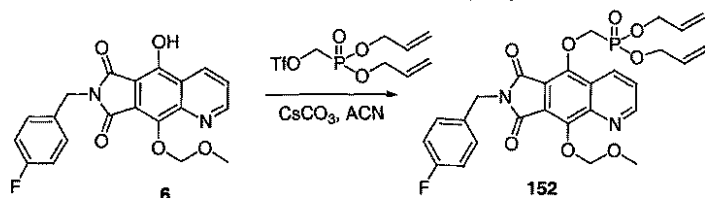
ジクロロメタン (1 . 6 m L) 中のホスホネート 1 5 0 (0 . 0 2 9 g , 0 . 0 4 4 m m o l) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0 . 0 3 4 m L , 0 . 4 4 m m o l) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌した。揮発性物質をトルエンを用いて真空下で除去した。固体をジエチルエーテル / ヘキサン中でトリチュレートし、T F A 塩として生成物 1 5 1 (0 . 0 2 4 g , 8 9 %) を得た :

【 0 6 3 2 】

【 化 3 1 1 】

30

^1H 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).



(実 施 例 1 5 2)

アセトニトリル (6 . 7 m L) に溶解したジアリル ヒドロキシシメチルホスホネートトリフレートの溶液 (D . P . P h i l l i o n ら、T e t r a . L e t t . , 2 7 (1 9 8 6) 1 4 7 7 - 1 4 8 0 および Y . X u ら、J . O r g . C h e m . , 6 1 (1 9 9 6) 7 6 9 7 - 7 7 0 1 に類似する方法により調製した、0 . 1 5 3 g , 0 . 4 7 1 m m o l) 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 . 0 6 0 g , 0 . 1 5 7 m m o l) および $CsCO_3$ (0 . 1 5 4 g , 0 . 4 7 1 m m o l) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌し、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 - 6 H - ピロロ [3 , 4 - g] キノリン - 5 - イルオキシシメチル] -

40

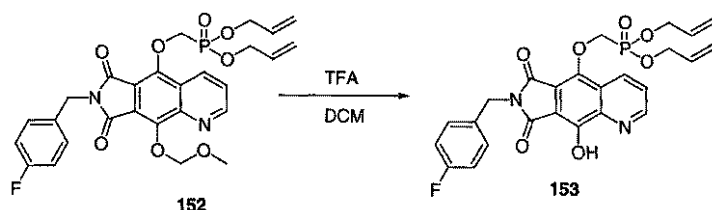
50

ホスホン酸ジアリルエステル 152 (0.051 g, 59%) を生じた:

【0633】

【化312】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 19.9; MS: 557 (M+1).



10

(実施例 153)

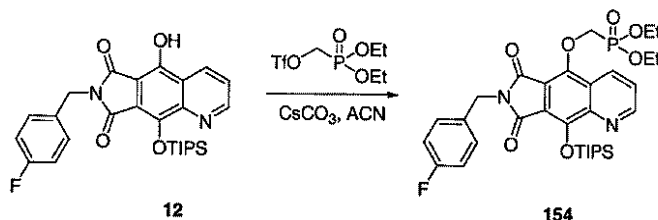
ジクロロメタン (0.425 mL) 中のホスホネート 152 (0.0065 g, 0.0117 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.009 mL, 0.117 mmol) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。トルエンを用いて揮発性物質を真空下で除去した。固体をジエチルエーテル/ヘキサン中でトリチュレートし、TFA 塩として生成物 153 (0.006 g, 100%) を得た: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.0 (d, 1H), 8.9

20

【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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 20.0; MS: 513 (M+1), 511 (M-1).



30

(実施例 154)

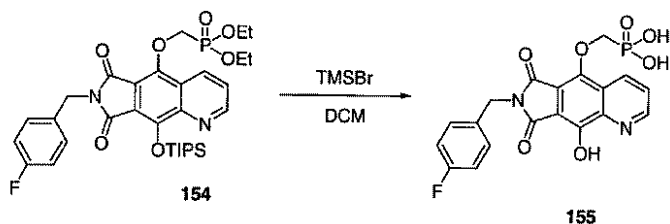
ジエチルヒドロキシメチルホスホネートトリフレート、D. P. Phillionら、Tetra. Lett., 27 (1986) 1477-1480の方法により、ジエチルヒドロキシメチルホスホネート (Aldrich, St. Louis, MO) から調製した。アセトニトリル (2.9 mL) に溶解したジエチルヒドロキシメチルホスホネートトリフレート (0.61 g, 0.202 mmol) の溶液に、フェノール 12 (0.100 g, 0.202 mmol) および CsCO_3 (0.198 g, 0.607 mmol) を添加した。反応混合物を不活性雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌し、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 (0.130 g, 100%) を得た:

40

【0635】

【化 3 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 19.5; MS: 645 (M+1).



10

(実施例 1 5 5)

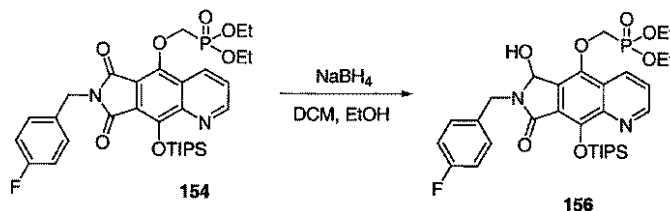
ジクロロメタン (0.311 mL) 中のホスホネート 154 (0.020 g, 0.031 mmol) の溶液を、トリメチルシリランプロミド (0.0246 mL, 0.186 mmol) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。メタノールを用いて、揮発性物質を真空下で除去した。固体をジクロロメタンで洗浄し、二価酸 155 (0.010 g, 77%) を得た:

【0 6 3 6】

【化 3 1 5】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CD_3OD) δ 16.2; MS: 433 (M+1), 431 (M-1).

20



(実施例 1 5 6)

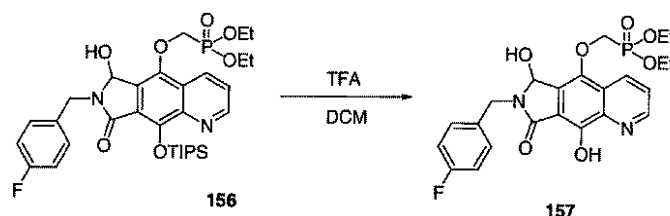
ジクロロメタン (0.297 mL) およびエタノール (0.297 mL) に溶解したホスホネート 154 (0.038 g, 0.059 mmol) の溶液に、ホウ化水素ナトリウム (0.475 mL, 0.237 mmol) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル中に溶解し、飽和 NH_4Cl およびブラインで洗浄した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1/99-メタノール/ジクロロメタン) により精製し、生成物 156 (0.022 g, 59%) を得た:

【0 6 3 7】

【化 3 1 6】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 20.95; MS: 647 (M+1).

40



50

(実施例 157)

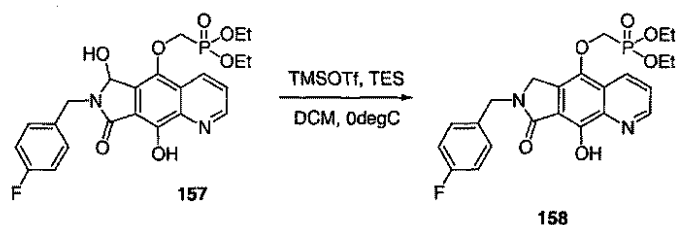
ジクロロメタン (1.41 mL) 中のホスホネート 156 (0.025 g, 0.039 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.030 mL, 0.390 mmol) で処理した。この反応混合物を不活性雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、乾燥状態までトルエンと共沸した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、TFA 塩として生成物 157 (0.021 g, 100%) を得た：¹H NMR

【0638】

【化317】

(CDCl₃) 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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 20.1; MS: 491 (M+1), 489 (M-1).

10



(実施例 158)

20

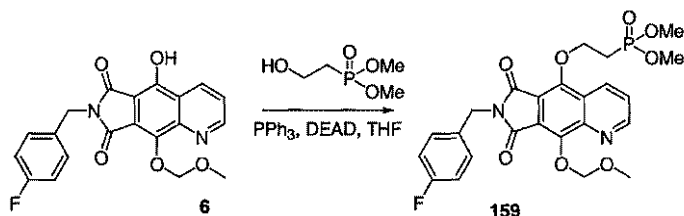
ジクロロメタン (0.455 mL) 中のホスホネート 157 (0.0185 g, 0.0378 mmol) の溶液を、0°C まで冷却した。トリエチルシラン (0.0603 mL, 0.378 mmol)、次いで、トリメチルシラントリフレート (0.0205 mL, 0.113 mmol) を添加した。反応を不活性雰囲気下、15 分間攪拌した。混合物をジクロロメタンと水との間で分配した。有機相を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO₄)、そして真空下で濃縮した。固体をジエチルエーテル／ヘキサン中でトリチュレートし、生成物 158 (0.015 g, 84%) を得た：

【0639】

【化318】

¹H NMR (CDCl₃) 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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 18.7; MS: 475 (M+1).

30



(実施例 159)

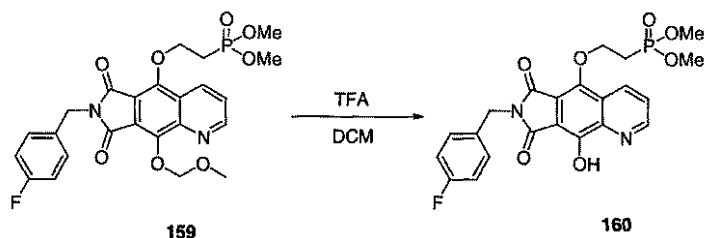
40

THF (0.86 mL) に溶解したフェノール 6 (0.063 g, 0.165 mmol) の溶液に、ジメチルヒドロキシエチルホスホネート (0.076 g, 0.495 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.108 g, 0.412 mmol)、およびジエチルアズジカルボキシレート (0.039 mL, 0.247 mmol) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。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 (0.022 g, 26%) を得た：

【0640】

【化 3 1 9】

^1H 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 ($\text{M}+1$).



10

(実施例 1 6 0)

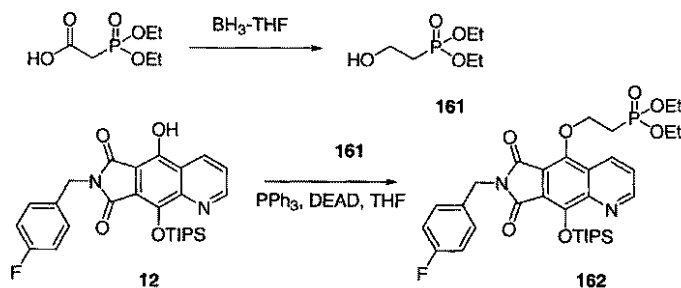
ジクロロメタン (0.863 mL) 中のホスホネート 159 (0.012 g, 0.024 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.018 mL, 0.240 mmol) で処理した。この反応混合物を不活性な雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。トルエンを用いて、真空下で揮発性物質を除去した。固体をジエチルエーテル/ヘキサン中でトリチュレートし、TFA 塩として生成物 160 (0.0095 g, 84%) を得た：

【0 6 4 1】

【化 3 2 0】

^1H 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 ($\text{M}+1$), 473 ($\text{M}-1$).

20



30

(実施例 1 6 1)

THF に溶解したジエチルホスホン酢酸 (0.700 g, 3.57 mmol) の溶液を 0 °C まで冷却した。1 M THF 中のボラン-THF 複合体 (7.14 mL) を滴下した。反応混合物を不活性雰囲気下で 3 時間攪拌し、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 (0.583 g, 90%) を得た： ^1H 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 ($\text{M}+1$)。

40

【0 6 4 2】

(実施例 1 6 2)

THF (0.24 mL) に溶解したフェノール 12 (0.023 g, 0.046 mmol) の溶液に、ジエチルヒドロキシエチルホスホネート 161 (0.025 g, 0.137 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.030 g, 0.114 mmol)、およびジエチルアゾジカルボキシレート (0.011 mL, 0.069 mmol) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。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 (0.032 g, 48%) を得た：

50

【0643】

【化321】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 27.6; MS: 659 (M+1).

(実施例163)

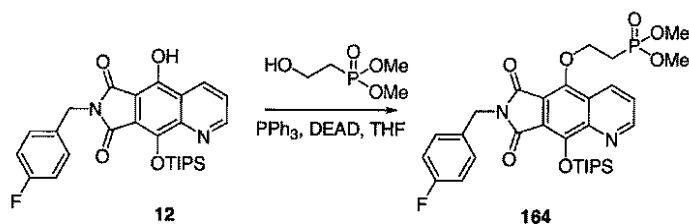
ジクロロメタン (0.663 mL) 中のホスホネート162 (0.012 g, 0.018 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.014 mL, 0.180 mmol) で処理した。この反応混合物を不活性な雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。トルエンを用いて、真空下で揮発性物質を除去した。固体をジエチルエーテル/ヘキサン中でトリチュレートし、TFA塩として生成物163 (0.008 g, 89%) を得た：

10

【0644】

【化322】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 27.5; MS: 503 (M+1), 501 (M-1).



20

(実施例164)

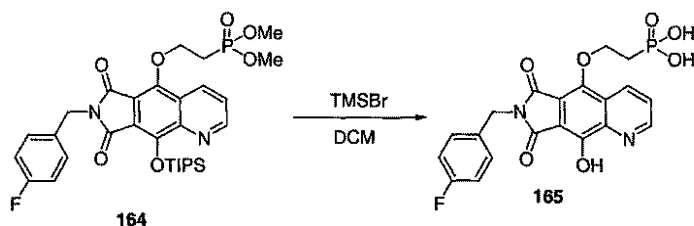
THF (1.02 mL) に溶解したフェノール12 (0.097 g, 0.196 mmol) の溶液に、(2-ヒドロキシエチル)-ホスホン酸ジメチルエステル (0.091 g, 0.589 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.129 g, 0.491 mmol) およびジエチルアゾジカルボキシレート (0.046 mL, 0.295 mmol) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (85/15-酢酸エチル/ヘキサン) により直接精製し、生成物164とトリフェニルホスフィンオキシド (0.160 g) 混合物を得た：

30

【0645】

【化323】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 30.5 (酸化トリフェニルホスフィン), 29.3; MS: 631 (M+1).



40

(実施例165)

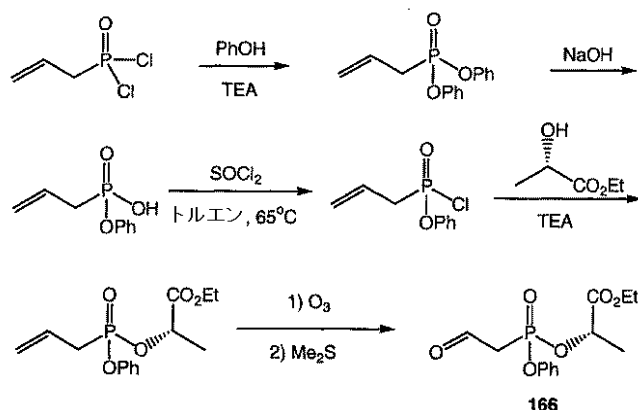
ジクロロメタン (0.397 mL) 中のホスホネート164 (0.025 g, 0.040 mmol) の溶液を、トリメチルシリランブロミド (0.0314 mL, 0.24 mmol) で処理した。この反応混合物を不活性な雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。メタノールを用いて、揮発性物質を真空下で除去した。固体をジクロロメタンで洗浄し、二価酸165 (0.0094 g, 53%) を得た：

50

【0646】

【化324】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CD_3OD) δ 24.7; MS: 447 (M+1), 445 (M-1).



(実施例166)

CH_2Cl_2 (40 mL) 中のアリルホスホン酸ジクロリド (4 g, 25.4 mmol) およびフェノール (5.2 g, 55.3 mmol) の溶液に、 0°C にて、トリエチルアミン (TEA, 8.4 mL, 60 mmol) を添加した。室温にて1.5時間攪拌した後、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 (7.8 g, 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 (60 mL) 中に溶解し、 0°C にて NaOH (4.4 N, 15 mL) を添加した。得られた混合物を室温にて3時間攪拌し、次いで、酢酸を用いて $\text{pH} = 8$ 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 (50 mL) 中に溶解し、 CH_2Cl_2 (3回の25 mLに分けて) で洗浄した。水相を 0°C 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 (4.75 g, 95%) を得た。

【0647】

トルエン (30 mL) 中のモノフェノールアリルホスホネート (4.75 g, 24 mmol) の溶液に、 SOCl_2 (5 mL, 68 mmol) および DMF (0.05 mL) を添加した。 65°C にて4時間攪拌した後、反応が完了したことが、 $^{31}\text{P NMR}$ 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 (5.5 g) を生じた。 CH_2Cl_2 (25 mL) 中のモノクロリドの溶液に、 0°C にて、エチル (S)-ラクテート (3.3 mL, 28.8 mmol) を添加し、その後、TEA を添加した。混合物を 0°C にて5分間攪拌し、次いで、室温にて1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと HCl (0.2 N) 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 (5.75 g, 80%) を得た： $^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 25.4, 23.9。

【0648】

CH_2Cl_2 (30 mL) 中のアリルモノアクリレート (2.5 g, 8.38 mmol) の溶液を、溶液が青くなるまで、 -78°C にてオゾン空気を通気し、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（3 mL）を添加した。混合物を室温まで温め、16時間攪拌し、減圧下で濃縮して所望のアルデヒド166（3.2 g, DMSOの1:1混合物として）を得た：

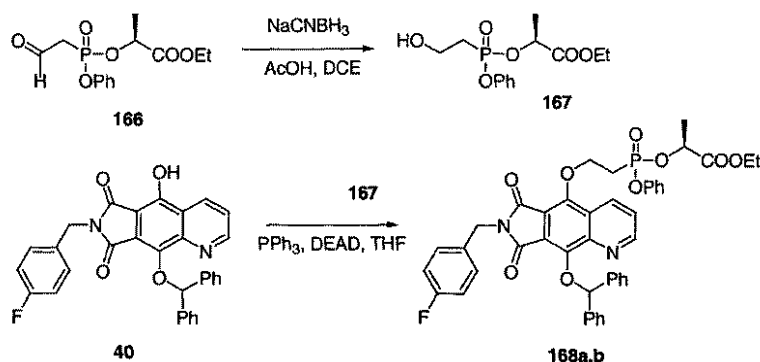
【0649】

【化325】

¹H NMR (CDCl₃)

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). ³¹P NMR (CDCl₃) δ 17.7, 15.4.



10

（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（0.082 g, 0.218 mmol）の溶液に、酢酸（0.050 mL, 0.870 mmol）を添加し、次いで、シアノホウ化水素ナトリウム（0.027 g, 0.435 mmol）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。飽和NaHCO₃を反応混合物に添加し、5分以上攪拌した。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（MgSO₄）、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（0.047 g, 73%）を得た：¹H NMR (CDCl₃) 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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 29.0, 26.8.

20

30

【0650】

（実施例168）

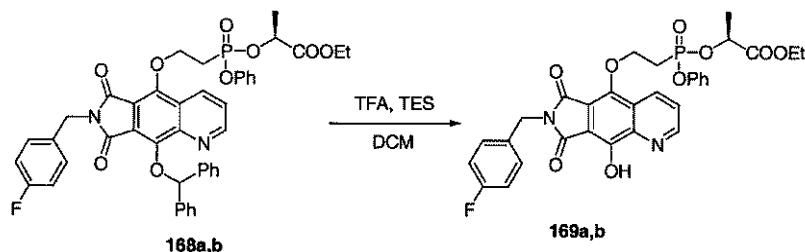
THF（0.34 mL）に溶解したフェノール40（0.033 g, 0.065 mmol）の溶液に、エチルラクテートホスホネートアルコール167（0.029 g, 0.097 mmol）、トリフェニルホスフィン（0.043 g, 0.162 mmol）およびジエチルアゾジカルボキシレート（0.015 mL, 0.097 mmol）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（50/50-酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、生成物168（0.027 g, 53%）を得た。クロマトグラフィーによるジアステレオマーの分離によって、168a（0.016 g）の特徴づけが可能となった：

40

【0651】

【化 3 2 6】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 26.05; MS: 790 (M+1) - and **168b** (0.011g): $^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 24.37; MS: 790 (M+1)



10

(実施例 1 6 9 a)

ジクロロメタン (0.5 mL) 中のホスホネート **168a** (0.013 g, 0.0165 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL) およびトリエチルシラン (0.2 mL) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 20 分間攪拌した。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** (0.008 g, 80%) を得た：

20

【0 6 5 2】

【化 3 2 6 A】

 $^1\text{H NMR}$

(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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 26.13; MS: 623 (M+1), 621 (M-1).

(実施例 1 6 9 b)

ジクロロメタン (0.5 mL) 中のホスホネート **168b** (0.011 g, 0.014 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL) およびトリエチルシラン (0.2 mL) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 20 分間攪拌した。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** (0.005 g, 60%) を得た：

30

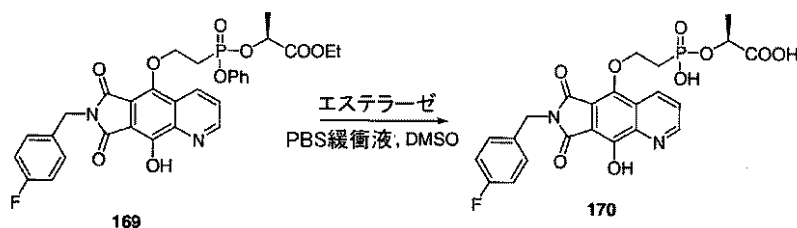
【0 6 5 3】

【化 3 2 7】

 $^1\text{H NMR}$

(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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 24.44; MS: 623 (M+1), 621 (M-1).

40



(実施例 1 7 0)

50

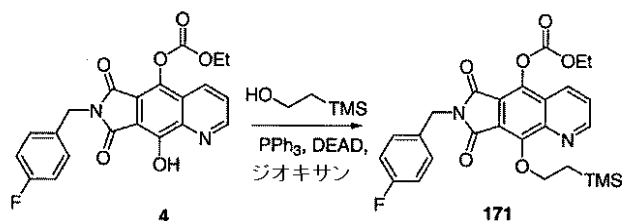
DMSO (0.675 mL) および生理緩衝食塩水 (3.38 mL) 中のエチルーラクテートホスホネート 169 (0.021 g, 0.034 mmol) の溶液を、40℃に加熱した。反応混合物を、ブタ肝臓からのエステラーゼ (0.200 mL) で処理し、一晚攪拌した。次に、もう 1 当量のエステラーゼを添加し、混合物をさらに 1 日攪拌した。混合物を濃縮し、逆相 HPLC により精製して、固体として生成物 170 (0.008 g, 46%) を得た：

【0654】

【化328】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CD_3OD) δ 26.26; MS: 519 (M+1), 517 (M-1).

10



(実施例 171)

ジオキサン (27.9 mL) に溶解したフェノール 4 (1.14 g, 2.79 mmol) の溶液に、2-(トリメチルシリル)-エタノール (0.600 mL, 4.18 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.46 g, 5.57 mmol)、およびジエチルアゾジカルボキシレート (0.88 mL, 5.57 mmol) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晚攪拌した。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 (0.240 g, 67%) を得た：

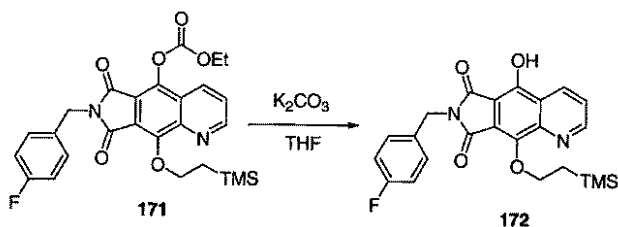
20

【0655】

【化329】

$^1\text{H NMR}$ (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).

30



(実施例 172)

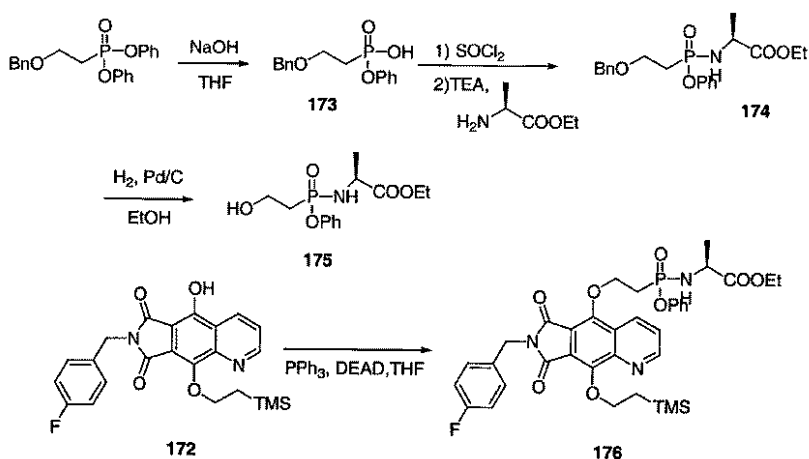
THF (70.2 mL) 中のエチルカルボネート 171 (0.716 g, 1.4 mmol) に、 K_2CO_3 水溶液 (45 mL) (1.94 g, 14 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (0.035 g, 0.281 mmol) を添加した。黄色の溶液を、不活性雰囲気下、室温にて一晚攪拌した。大半の THF を真空下で除去し、残りの溶液をジクロロメタンで希釈し、1N HCl およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥 (MgSO_4)、そして濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル/ヘキサン中でトリチュレートし、黄色固体の生成物 172 (0.428 g, 70%) を得た：

40

【0656】

【化 3 3 0】

$^1\text{H NMR}$ (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).



10

(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時間攪拌した。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： $^1\text{H NMR}$ (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)； $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 28.63。

20

【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時間攪拌し、この時点で、反応が完了したことが、 $^{31}\text{P NMR}$ (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、室温にて一晩攪拌し、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： $^1\text{H NMR}$ (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)； $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 29.51, 28.70。

30

40

【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。反応を減圧下でページし、次いで

50

、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時間攪拌した。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（0.74 g, 100%）を得、これをさらに精製しなかった：¹H NMR (CDCl₃) 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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 30.82, 30.54。

【0659】

（実施例176）

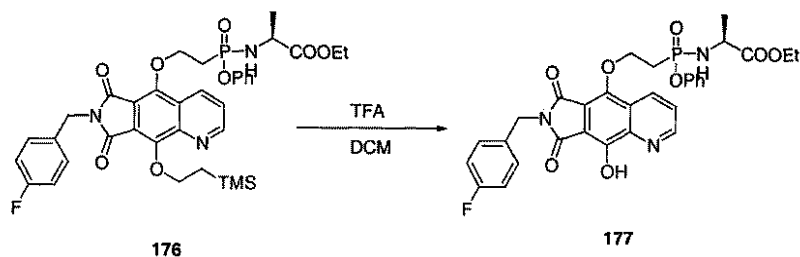
THF（1.67 mL）に溶解したフェノール172（0.073 g, 0.167 mmol）の溶液に、アルコール175（0.075 g, 0.25 mmol）、トリフェニルホスフィン（0.087 g, 0.33 mmol）、およびジエチルアゾジカルボキシレート（0.042 mL, 0.33 mmol）を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。残渣を、使用前にメタノールで洗浄するシリカゲル上のクロマトグラフ（80/20–トルエン/アセトン）により直接精製して、ジアステレオマーの1：1.2混合物を含む生成物176（0.065 g, 54%）を得た：

【0660】

【化331】

¹H NMR

(CDCl₃) 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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 27.84, 26.96; MS: 722 (M+1).



（実施例177）

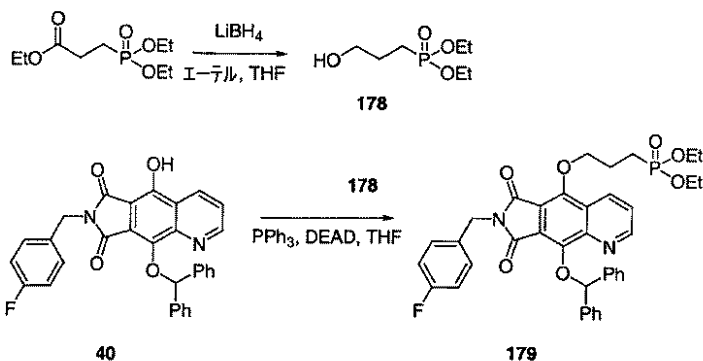
ジクロロメタン（0.832 mL）中のホスホネート176（0.030 g, 0.042 mmol）の溶液を、トリフルオロ酢酸（0.064 mL, 0.84 mmol）で処理した。反応混合物を不活性雰囲気下、室温にて45分間攪拌した。トルエンを用いて揮発性物質を真空下で除去した。固体をジエチルエーテル/ヘキサン中でトリチュレートし、TFA塩として、ジアステレオマーの1：1.2混合物を含む生成物177（0.022 g, 85%）を得た。

【0661】

【化 3 3 2】

¹H NMR

(CDCl₃) 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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 27.86, 27.05; MS: 622 (M+1), 620 (M-1).



10

(実施例 178)

エーテル (8.5 mL) および THF (1.5 mL) 中の (2-エトキシエチル) -ホスホン酸ジエチルエステル (0.500 g, 2.1 mmol) 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 時間攪拌し、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 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、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-ヒドロキシープロピル) -ホスホン酸ジエチルエステル 178 (0.100 g, 24%) を得た: ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.1 (m, 4H), 3.7 (m, 2H), 2.95 (bs, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.30 (t, 3H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 33.26; MS: 197 (M+1)。

20

【0662】

(実施例 179)

THF (0.45 mL) を溶解したフェノール 40 (0.023 g, 0.046 mmol) の溶液に、アルコール 178 (0.013 g, 0.068 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.024 g, 0.091 mmol)、およびジエチルアゾジカルボキシレート (0.014 mL, 0.091 mmol) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。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 (0.024 g, 76%) を得た:

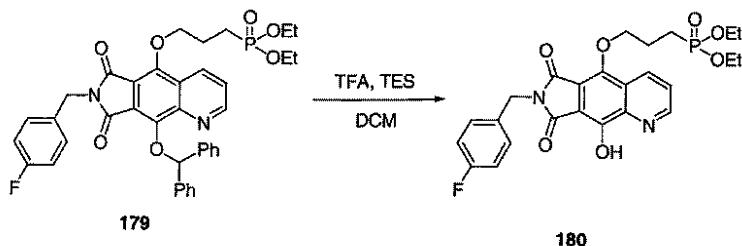
30

【0663】

【化 3 3 3】

¹H NMR (CDCl₃) 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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 31.48; MS: 684 (M+1).

40



(実施例 180)

ジクロロメタン (0.5 mL) 中のホスホネート 179 (0.028 g, 0.041 mmol)

50

m o l) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL) およびトリエチルシラン (0.2 mL) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて20分間攪拌した。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 (0.020 g, 95%) を得た：

【0664】

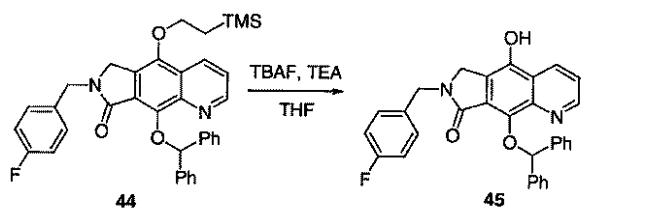
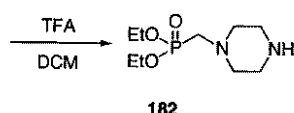
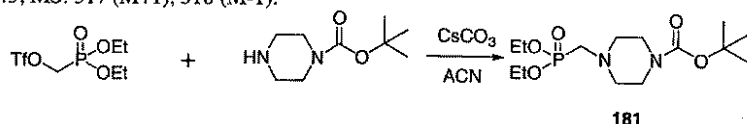
【化334】

¹H NMR

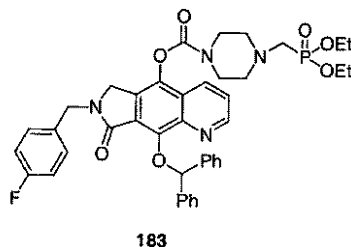
(CDCl₃) δ 9.0 (dd, 1H), 8.7 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.85 (s, 2H),

4.6 (t, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.35 (t, 3H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ

31.45; MS: 517 (M+1), 516 (M-1).



1) トリホスゲン, TEA, DMAP, DCM
2) TEA, 182



(実施例181)

アセトニトリル (10.4 mL) 中の1-BOC-ピペラジン (0.200 g, 1.08 mmol) の溶液に、CsCO₃ (1.05 g, 3.23 mmol) を添加し、次いで、0℃まで冷却した。アセトニトリル (5 mL) 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 (0.387 g, 1.29 mmol) に、滴下様式で添加した。反応混合物を室温にて1時間攪拌し、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NH₄Clおよびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、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 (0.310 g, 86%) を得た：

【0665】

【化335】

¹H NMR

(CDCl₃) 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); ³¹P

NMR (CDCl₃) δ 24.03; MS: 337 (M+1).

(実施例182)

ジクロロメタン (6.15 mL) 中のBOC保護ピペラジンリンカーホスホネート181 (0.310 g, 0.923 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (0.711 mL, 9.23 mmol) で処理した。この反応混合物を不活性な雰囲気下、室温にて一晩攪拌した

10

20

30

40

50

。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 (0.323 g, 100%)を生じた：¹H NMR (CDCl₃) δ 11.0 (bs, 1H), 4.2 (m, 4H), 3.45 (t, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.2 (d, 2H), 1.4 (t, 6H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 19.16; MS: 237 (M+1)。

【0666】

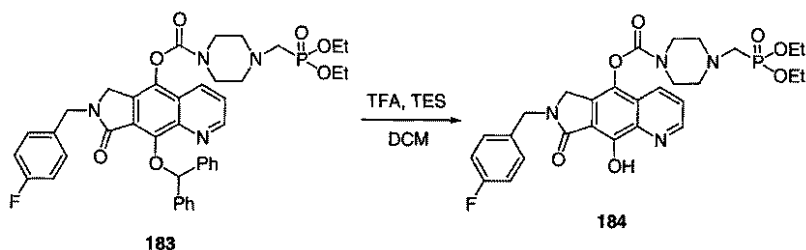
(実施例183)

ジクロロメタン (0.441 mL) 中のフェノール中間体45 (0.044 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (0.025 mL, 0.176 mmol) 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 (0.026 g, 0.088 mmol) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて2時間攪拌し、次いで、トリエチルアミン (0.025 mL, 0.176 mmol) 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 (0.046 g, 0.132 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。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NH₄Clおよびブラインで洗浄し、乾燥して (MgSO₄)、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 (0.016 g, 64%)を得た：

【0667】

【化336】

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.05 (dd, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.5 (dd, 1H), 7.4-7.3 (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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 23.57; MS: 753 (M+1).



(実施例184)

ジクロロメタン (0.5 mL) 中のホスホネート183 (0.016 g, 0.021 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL) およびトリエチルシラン (0.2 mL) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて20分間攪拌した。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 (0.0125 g, 100%)を得た：

【0668】

10

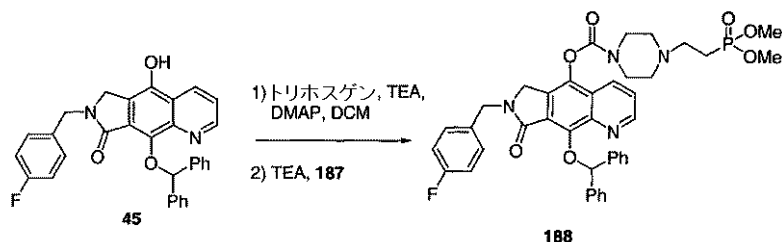
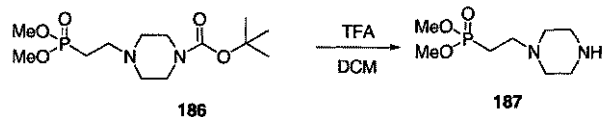
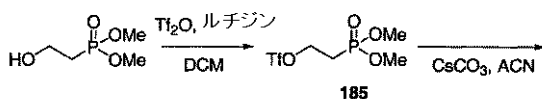
20

30

【化 3 3 7】

¹H NMR

(CDCl₃) 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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 19.93; MS: 587 (M+1), 585 (M-1).



(実施例 185)

ジクロロメタン (4 mL) 中の (2-ヒドロキシーエチル) -ホスホン酸ジメチルエステル (0.250 g, 1.62 mmol) の溶液に、2, 6-ルチジン (0.284 mL, 2.44 mmol) を添加した。反応混合物を -40 °C まで冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.355 mL, 2.11 mmol) を添加した。混合物を不活性雰囲気下、冷浴中にて 2 時間攪拌し、この時点で、反応が完了したことが、³¹P NMR (CDCl₃) 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 (MgSO₄)、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 (14.3 mL) 中の 1-BOC-ピペラジン (0.252 g, 1.35 mmol) の溶液に、CsCO₃ (1.32 g, 4.06 mmol) を添加し、次いで、0 °C まで冷却した。アセトニトリル (5 mL) 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 (0.464 g, 1.62 mmol) に、滴下様式で添加した。反応混合物を室温にて一晩攪拌し、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 NH₄Cl およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、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 (0.162 g, 2 工程にわたって 31%) を得た：¹H NMR (CDCl₃) 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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 33.06; MS: 323 (M+1)。

【0670】

(実施例 187)

ジクロロメタン (3.35 mL) 中の BOC 保護ピペラジンリンカー-ホスホネート 186 (0.162 g, 0.503 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.388 mL, 5.03 mmol) で処理した。この反応混合物を不活性な雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。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

10

20

30

40

50

ラジンリンカーホスホネート 187 (0.169 g, 100%) を得た: ^1H NMR (CD_3OD) δ 3.8 (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】

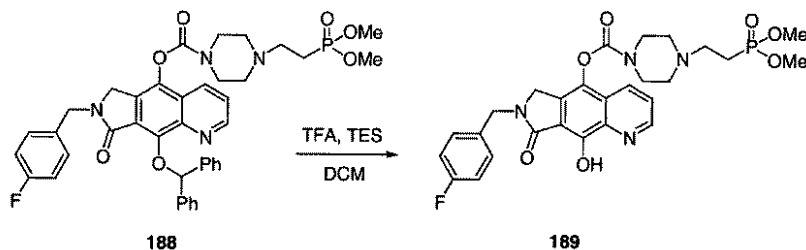
(実施例 188)

ジクロロメタン (0.458 mL) 中のフェノール中間体 45 (0.046 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (0.026 mL, 0.183 mmol) 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 (0.027 g, 0.092 mmol) を添加した。混合物を不活性雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌し、次いで、トリエチルアミン (0.026 mL, 0.183 mmol) 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 (0.046 g, 0.137 mmol) を滴下した。混合物を一晩攪拌し、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 (0.019 g, 56%) を得た:

【0672】

【化 338】

^1H 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).



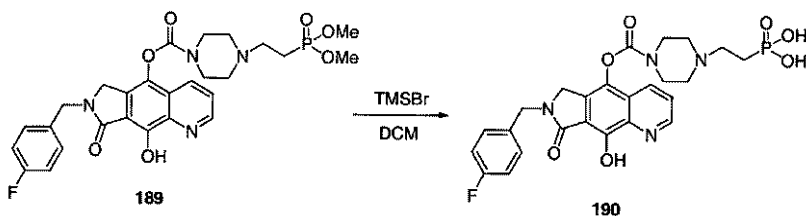
(実施例 189)

ジクロロメタン (0.5 mL) 中のホスホネート 188 (0.019 g, 0.026 mmol) の溶液をトリフルオロ酢酸 (0.1 mL) およびトリエチルシラン (0.2 mL) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 20 分間攪拌した。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 (0.013 g, 74%) を得た:

【0673】

【化 339】

^1H 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).



10

20

30

40

50

(実施例 190)

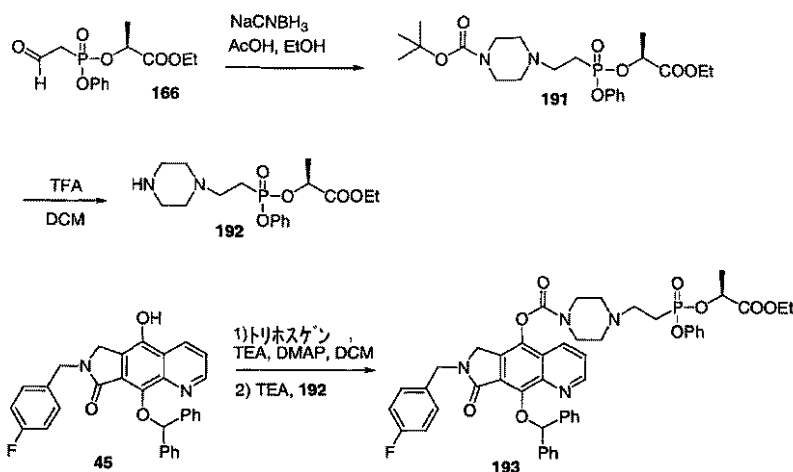
ジクロロメタン (0.088 mL) 中のホスホネート 189 (0.006 g, 0.009 mmol) の溶液を、トリメチルシリランプロミド (0.007 mL, 0.053 mmol) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。メタノールを用いて、揮発性物質を真空下で除去した。固体をジクロロメタンで洗浄し、二価酸 190 (0.006 g, 100%) を得た：

【0674】

【化340】

$^1\text{H NMR}$ (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);
 $^{31}\text{P NMR}$ (CD_3OD) δ 21.43; MS: 545 (M+1), 543 (M-1).

10



20

(実施例 191)

エタノール (1.67 mL) 中に溶解した DMSO (0.050 g, 0.167 mmol) および 1-BOC-ピペラジン (0.034 g, 0.183 mmol) 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 (0.038 mL, 0.667 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌し、次いで、シアノホウ化水素ナトリウム (0.021 g, 0.333 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和 NaHCO_3 を反応混合物に添加し、5 分以上攪拌した。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 (0.050 g, 64%) を得た：

30

【0675】

【化341】

40

$^1\text{H NMR}$
 (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 28.83, 27.18;
 MS: 471 (M+1).

あるいは、エタノール (1.67 mL) に溶解した DMSO (0.500 g, 1.67 mmol) 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, 0.340 g, 1.83 mmol) 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 (0.300 g) および 酢酸 (0.400 mL,

50

6. 8 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 1. 5 時間攪拌し、次いで、シアノ
 ホウ化水素ナトリウム (0. 212 g, 3. 33 mmol) を添加した。反応混合物を室
 温にて 3 時間攪拌し、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 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、乾燥させ (NaSO₄)、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. 600 g
 , 77%) を得た。

【0676】

(実施例 192)

ジクロロメタン (0. 709 mL) 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. 050 g, 0. 106 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢
 酸 (0. 082 mL, 1. 06 mmol) で処理した。反応混合物を不活性雰囲気下、室
 温にて 4 時間攪拌した。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.
 051 g, 100%) を得た：¹H NMR (CDCl₃) δ 10. 8 (bs, 1
 H), 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, 3
 H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 25. 58, 20. 86; MS: 371 (M+
 1)。

【0677】

あるいは、メチレンクロリド (2 mL) 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. 100 g, 0. 212 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢
 酸 (0. 340 mL, 4. 41 mmol) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気
 下、室温にて 6 時間攪拌した。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. 103 g, 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. 386 mL) 中のフェノール中間体 45 (0. 039 mmol) の
 溶液を、トリエチルアミン (0. 022 mL, 0. 155 mmol) 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. 023 g, 0. 077 mmol) を添加した。
 反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌し、次いで、トリエチルアミン (0.
 022 mL, 0. 155 mmol) 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. 056 g, 0. 115 mmol) を添加し、混
 合物を一晩攪拌した。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
 4 Cl およびブラインで洗浄し、乾燥して (MgSO₄)、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. 013 g, 50%) を得た：

【0679】

10

20

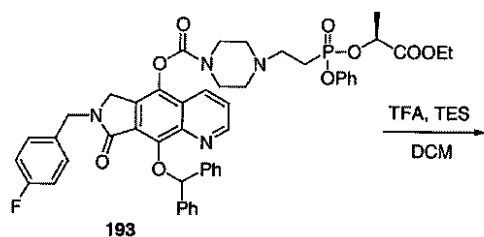
30

40

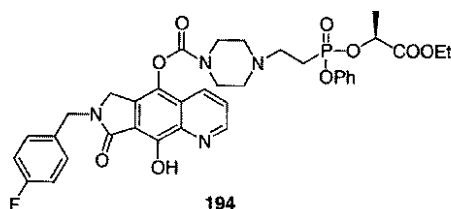
【化 3 4 2】

¹H NMR (CDCl₃) 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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 28.30, 26.59; MS: 887 (M+1).



10



(実施例 194)

20

ジクロロメタン (0.5 mL) 中のホスホネート 193 (0.013 g, 0.015 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL) およびトリエチルシラン (0.2 mL) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 20 分間攪拌した。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 (0.010 g, 80%) を得た：

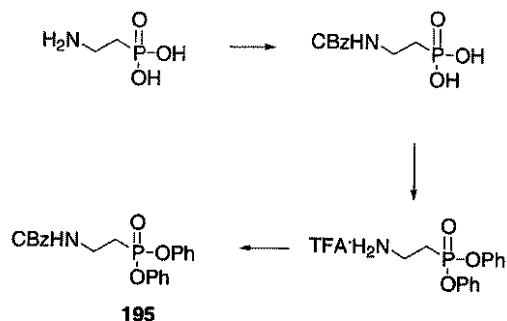
【0680】

【化 3 4 3】

¹H NMR

(CDCl₃) 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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 23.39, 21.67; MS: 721 (M+1).

30



40

(実施例 195)

2 N NaOH (10.1 mL, 20.2 mmol) 中の 2-アミノエチルホスホン酸 (1.26 g, 10.1 mmol) の溶液に、ベンジルクロロホルレート (1.7 mL, 12.1 mmol) を添加した。反応混合物を、室温にて 2 日間攪拌し、混合物を Et₂O と水との間で分配した。水相を pH = 2 になるまで 6 N HCl で酸性化した。得られた無色の固体を MeOH (75 mL) 中に溶解し、Dowex 50WX8-200 (7

50

g) で処理した。混合物を 30 分間攪拌した後、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 (2.37 g, 91%) を得た。

【0681】

ピリジン (40 mL) 中のカルボベンズオキシアミノエチルホスホン酸 (2.35 g, 9.1 mmol) の溶液に、フェノール (8.53 g, 90.6 mmol) および 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (7.47 g, 36.2 mmol) を添加した。反応混合物を 70 °C まで温め、5 時間攪拌した後、混合物を CH₃CN 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 NH₄Cl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄ 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 (2.13 g, 57%) を得た。

10

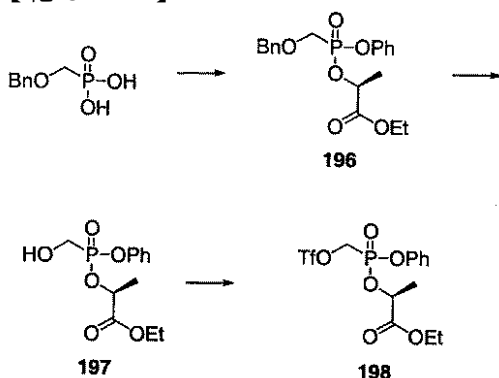
【0682】

iPrOH (5 mL) 中のジフェニル 2-アミノエチルホスホン酸 (262 mg, 0.637 mmol) の溶液に、TFA (0.05 mL, 0.637 mmol) および 10% Pd/C (26 mg) を添加した。反応混合物を、H₂ 雰囲気 (バルーン) 下、1 時間攪拌した後、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 (249 mg, 100%) を得た。

20

【0683】

【化344】



30

(実施例 196)

CH₃CN (5 mL) 中のベンジルオキシメチルホスホン酸 (520 mg, 2.57 mmol) の溶液に、チオニルクロリド (0.75 mL, 10.3 mmol) を添加し、油浴中で 70 °C まで加熱した。反応混合物を 70 °C にて 2 時間攪拌した後、混合物を濃縮し、トルエンと共沸した。トルエン (5 mL) 中の粗製クロリドの溶液に、0 °C にてテトラゾール (18 mg, 0.26 mmol) を添加した。この混合物に、0 °C にて、トルエン (3 mL) 中のフェノール (121 mg, 1.28 mmol) およびトリエチルアミン (0.18 mL, 1.28 mmol) を添加した。反応混合物を室温まで温め、2 時間攪拌した後、トルエン (2.5 mL) 中の乳酸エチル (0.29 mL, 2.57 mmol) およびトリエチルアミン (0.36 mL, 2.57 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 16 時間攪拌し、この時点で、混合物を EtOAc と飽和 NH₄Cl との間で分配した。有機相を飽和 NH₄Cl、1M NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄ 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 (66 mg, 109 mg, 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。

40

【0684】

50

(実施例 197a)

EtOH (2 mL) 中のベンジル ホスホネート 196 異性体 A (66 mg, 0.174 mmol) の溶液に、10% Pd/C (13 mg) を添加した。反応混合物を H₂ 雰囲気 (バルーン) 下、6 時間攪拌した後、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 (49 mg, 98%) を得た。

【0685】

(実施例 197b)

EtOH (3 mL) 中のベンジルホスホネート 196 異性体 B (110 mg, 0.291 mmol) の溶液に、10% Pd/C (22 mg) を添加した。反応混合物を H₂ 雰囲気 (バルーン) 下、6 時間攪拌した後、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 (80 mg, 95%) を得た。

【0686】

(実施例 198a)

CH₂Cl₂ (2 mL) 中のアルコール 197a 異性体 A (48 mg, 0.167 mmol) の溶液に、-40°C (ドライアイス-CH₃CN 浴) にて、2, 6-ルチジン (0.03 mL, 0.250 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.04 mL, 0.217 mmol) を添加した。反応混合物を -40°C にて 15 分間攪拌した後、混合物を 0°C まで温め、Et₂O と 1M H₃PO₄ との間で分配した。有機相を 1M H₃PO₄ (3 回) で洗浄し、Na₂SO₄ 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 (70 mg, 100%) を淡黄色の油として得た。

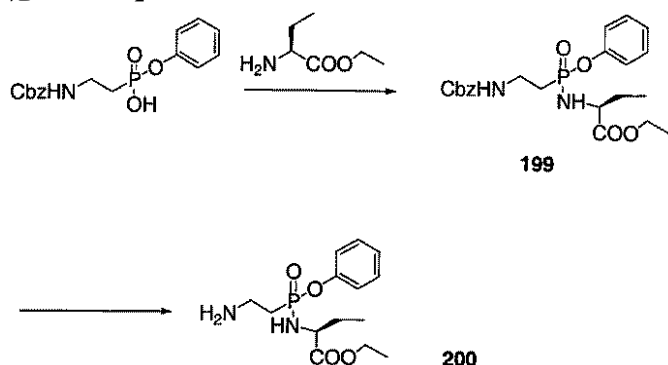
【0687】

(実施例 198b)

CH₂Cl₂ (3 mL) 中のアルコール 197b 異性体 B (80 mg, 0.278 mmol) の溶液に、-40°C (ドライアイス-CH₃CN 浴) にて、2, 6-ルチジン (0.05 mL, 0.417 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.06 mL, 0.361 mmol) を添加した。反応混合物を -40°C にて 15 分間攪拌した後、混合物を 0°C まで温め、Et₂O と 1M H₃PO₄ との間で分配した。有機相を 1M H₃PO₄ (3 回) で洗浄し、Na₂SO₄ 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 (115 mg, 98%) を淡黄色の油として得た。

【0688】

【化 345】



(実施例 199)

30 mL 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 (1 g, 3 mmol) の攪拌溶液に、N₂ 下、室温にてチオニルクロリド (0.67 mL, 9 mmol) を添加した。得られた混合物を 60~70°C にて 0.5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣に 30 mL の DCM を添加し、次い

10

20

30

40

50

で、D I E A (1.7 mL, 10 mmol)、L-アラニン酪酸エチルエステル塩酸塩 (1.7 g, 10 mmol) および T E A (1.7 mL, 12 mmol) 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 D C M 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 (670 mg, 50%) を得た。 ^1H 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)。

10

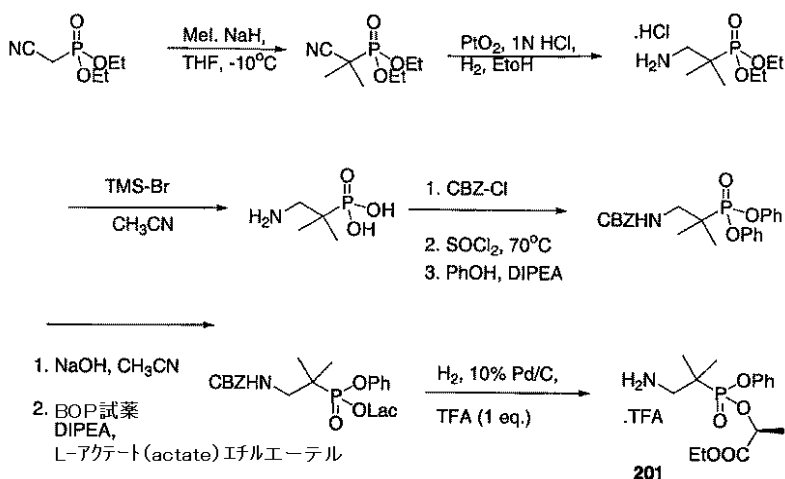
【0689】

(実施例200)

化合物 199 (450 mg) の溶液を 9 mL の EtOH 中に溶解し、次いで、0.15 mL の酢酸および 10% Pd/C (90 mg) を添加した。得られた混合物を H_2 雰囲気 (バルーン) 下、4時間攪拌した。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 (300 mg, 95%) を得た。

【0690】

【化346】



20

30

(実施例201)

NaH (3.4 g の 60% 油分散液, 85 mmol) の THF 溶液 (30 mL) を -10°C まで冷却し、その後、ジエチル (シアノメチル) ホスホネート (5 g, 28.2 mmol) およびヨードメタン (17 g, 112 mmol) を添加した。得られた溶液を -10°C にて2時間攪拌し、次いで、 0°C にて1時間攪拌し、精製してジエチル (シアノ (ジメチル) メチル) ホスホネート (5 g, 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 (2.2 g, 10.7 mmol) のエタノール (150 mL) および 1N HCl 水溶液 (22 mL) の溶液を、 PtO_2 (1.25 g) 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 (2.5 g, HCl 塩として) を生じた。

40

【0692】

30 mL 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 (2.5 g) を、 0°C まで冷却して、TMSBr (8 g, 52 mmol) 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時間攪拌し、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

50

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、チオニクロリドと反応させた。CBZ保護ジクロリドをDIEA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】

10

【化347】



(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時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をEtOAcとH₂Oとの間で分配し、1N HCl、飽和NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、精製して(シリカゲル, 4% MeOH/CH₂Cl₂)、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。

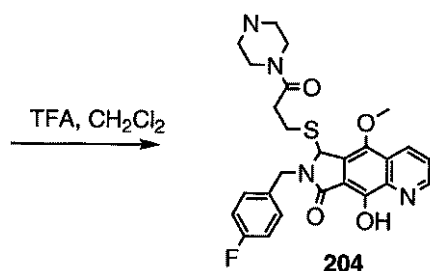
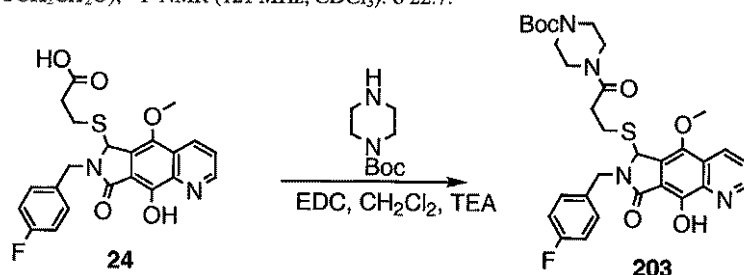
20

【0695】

【化348】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (s, 10 H, Ar), 5.40-5.05 (m, 4 H, CH₂Ph), 3.84 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, PCH₂O), 3.70-3.60 (m, 4 H, OCH₂CH₂O, OCH₂CH₂O); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ 22.7.

30



40

(実施例203)

CH₂Cl₂(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

50

． 1 0 3 m m o l) と共に攪拌し、この時点で、L C M S 分析により、反応の完了が示された。反応混合物を CH_2Cl_2 の混合物の希釈により開始し、有機層を H_2O 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。

【 0 6 9 6 】

(実施例 2 0 4)

0. 8 m L のトリフルオロ酢酸および 0. 8 m L の CH_2Cl_2 中の 203 (5 2 m g , 0. 0 8 5 m m o l) の溶液を室温にて 1 時間攪拌し、この時点で、出発物質が完全に消費されたことが L C M S により検出された。溶液を真空下で乾燥させて、 $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ の 1 : 1 混合物に再溶解した。生成物 204 を、5 ~ 9 5 % の A を用いる R P - H P L C により精製した。緩衝液 A は、 $\text{CH}_3\text{CN}-1\%$ T F A を含み、緩衝液 B は $\text{H}_2\text{O}-1\%$ T F A であった。

10

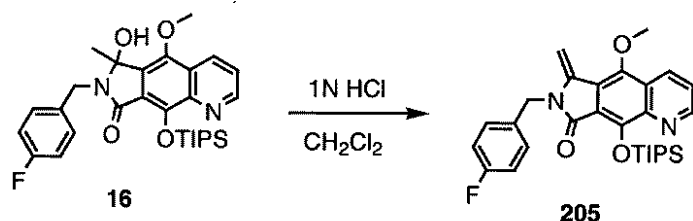
【 0 6 9 7 】

【 化 3 4 9 】

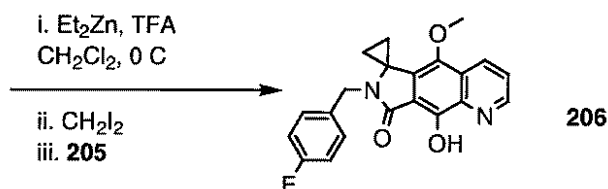
^1H

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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20



30



(実施例 2 0 5)

グリニャール生成物 16 (実施例 1 6) を、酢酸エチルの添加により開始し、1 N H C l 水溶液と共に有機層を 3 0 分間攪拌した。層を分離し、有機層を 1 N H C l 溶液でさらに 2 回洗浄した。有機層を L C M S 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_2Cl_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。

40

【 0 6 9 8 】

【 化 3 5 0 】

^1H 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50

(実施例 206)

ジエチル亜鉛 (0.134 mmol, 1 M 混合物の 134 μ L) および 134 μ L の CH_2Cl_2 の溶液を N_2 雰囲気下、0 $^\circ\text{C}$ にて、TFA (0.134 mmol, 10.4 μ L) に添加した。混合物を冷たい温度にて 15 分間攪拌し、次いで、100 μ L の CH_2Cl_2 中の CH_2Cl_2 (0.134 mmol, 11 μ L) の溶液を添加した。10 分後、100 μ L の CH_2Cl_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 時間攪拌し、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_3CN -1% TFA を含み、緩衝液 B は H_2O -1% TFA であった。

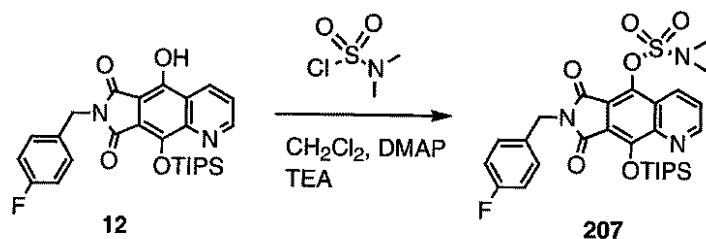
10

【0699】

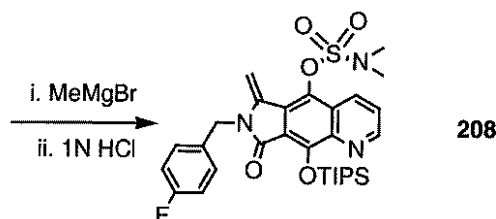
【化351】

 ^1H 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 387.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



20



30

(実施例 207)

1. 3 mL の CH_2Cl_2 中の 12 (実施例 12, 65 mg, 0.131 mmol) の溶液を、ジメチルスルファモイルクロリド (38 mg, 0.262 mmol)、TEA (73 μ L, 0.63 mmol)、および DMAP (2 mg, 0.013 mmol) と共に室温にて 2 時間攪拌し、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_2Cl_2 で希釈することにより開始し、有機層を H_2O 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、59 mg の 207 (75%) を生じた。

40

【0700】

【化352】

 ^1H 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 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例 208)

0.25 mL の THF 中の 207 (30 mg, 0.050 mmol) の溶液を、33 μ L (0.10 mmol) のメチルマグネシウムブロミドと共に室温にて 1 時間攪拌した。

50

溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、1 N HCl 水溶液と共に 30 分間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、緑色の油として 26 mg (87%) の生成物 208 を得た。

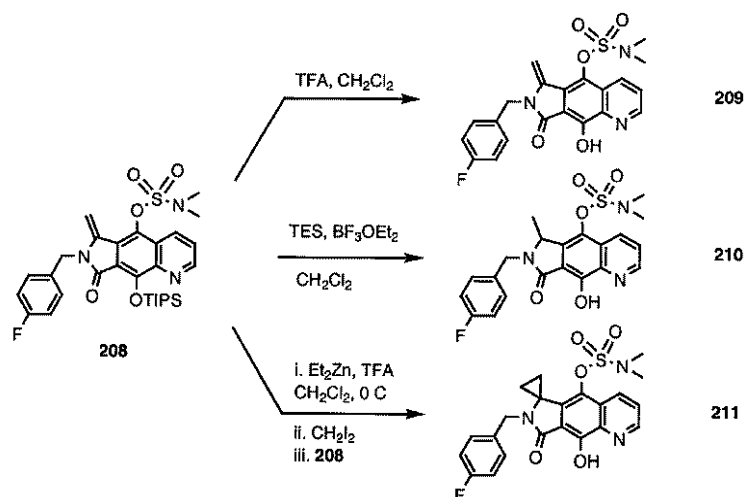
【0701】

【化353】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{19}\text{F NMR}$ (282.6 MHz, CDCl_3) δ 61.3; EI MS (m/z) 600.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 622.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

10



20

(実施例 209)

208 (13 mg, 0.022 mmol) および TFA (0.11 mL) および CH_2Cl_2 (0.11 mL) の溶液を、室温にて一晩攪拌させた。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】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{19}\text{F NMR}$ (282.6 MHz, CDCl_3) δ -76.2, 62.1; EI MS (m/z) 444.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 466.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例 210)

N_2 雰囲気下、 CH_2Cl_2 (0.23 mL) 中の 208 (14 mg, 0.023 mmol) の溶液を、トリエチルシラン (15 μL , 0.093 mmol) 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 , 20 μL , 0.164 mmol) と共に、周囲温度にて一晩攪拌した。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 7.5 mg の生成物 210 を生じた。

40

【0703】

【化 3 5 5】

 ^1H 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 468.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例 2 1 1)

N_2 雰囲気下、ジエチル亜鉛 (0.074 mmol, 1 M 混合物の 74 μL) および 74 μL の CH_2Cl_2 の溶液に、 0°C にて TFA (0.074 mmol, 5.7 μL) を添加した。この混合物を冷たい温度にて 15 分間攪拌し、この時点で、50 μL の CH_2Cl_2 中の CH_2I_2 (0.074 mmol, 6 μL) を添加した、10 分後、50 μL の CH_2Cl_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 時間攪拌し、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_3CN -1% TFA を含み、緩衝液 B は H_2O -1% TFA であった。

10

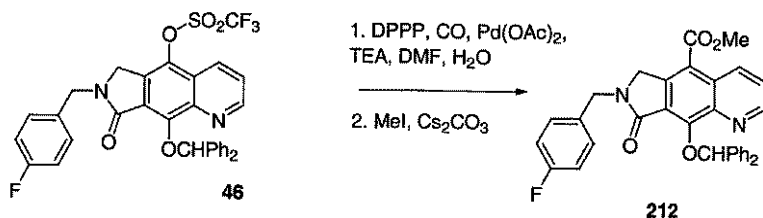
【0704】

【化 3 5 6】

 ^1H 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 480.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

20



(実施例 2 1 2)

二首丸底フラスコ内の DMF (20 mL) および水 (1 mL) 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 (1.48 g, 2.39 mmol) および 1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (DPPP) (295 mg, 0.7 mmol) に、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (107 mg, 0.48 mmol) 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 (0.733 mL, 3.26 mmol) 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 (0.74 mL, 12 mmol) および Cs_2CO_3 を添加し、窒素雰囲気下で 45 分間攪拌を続けた。混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、水、1 N 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 (0.9 g, 1.69 mmol, 70%) を得た。

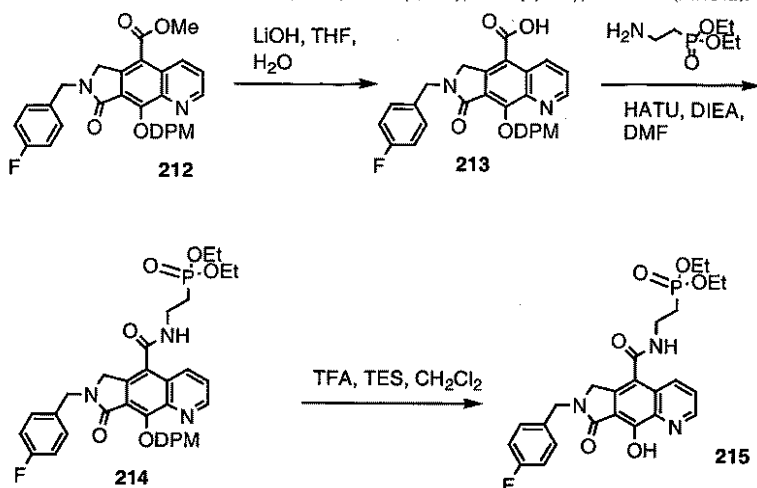
30

40

【0705】

【化 3 5 7】

¹H NMR (CDCl₃): 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 2 1 3)

THF : MeOH : H₂O の 1 : 1 : 1 混合物 1.0 mL 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 (54 mg, 0.10 mmol) の溶液を、LiOH (9.7 mg, 0.41 mmol) と共に一晩攪拌し、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, Ph₂CH-) 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 NH₄Cl 水溶液と共に 30 分間攪拌した。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、45.5 mg (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 (0.071 g, 0.1334 mmol) を 2.4 mL のテトラヒドロフランおよび 0.6 mL の DI H₂O 中に溶解した。これに、LiOH (0.013 g, 0.5338 mmol) を添加し、混合物を室温で攪拌した。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 (Na₂SO₄)、濃縮して、213 (0.068 g, 0.1313 mmol, 98%) を生じた。¹H NMR (CD₃SOCD₃) 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 2 1 4)

反応が透明になるまで、0.21 mL の DMF 中の ジエチル (アミノエチル) ホスホネート (12 mg, 0.042 mmol) の シュウ酸塩 (HO₂CCO₂H) の溶液を、DIEA (15 μL, 0.084 mmol) と混合した。この溶液に、213 (11 mg, 0.021 mmol) 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) (16 mg, 0.042 mmol) を添加した。この混合物を室温にて 2 時間攪拌し、この時点で、ヒートガンを用いて 60 °C 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、12.7 mg (88%) の生成物

214を生じた。

【0708】

【化358】

$^1\text{H NMR}$ (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 704.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例215)

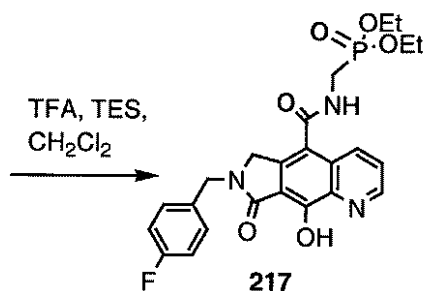
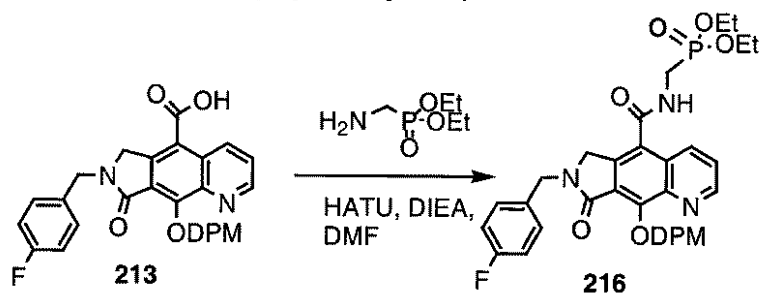
0.19 mLの CH_2Cl_2 中の214 (12.7 mg, 0.019 mmol)の溶液を、TFA (144 μL , 1.9 mmol)およびTES (304 μL , 1.9 mmol)と共に、 N_2 雰囲気下で45分間攪拌した。TLCおよびLCMS分析が、この時点で、反応の完了を示した。溶媒を減圧下で除去することによって反応を刺激した。残渣をEtOAc-Hexからの再結晶により精製して、黄色固体として、8.6 mg (71%)の(2-{[7-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-g]キノリン-5-カルボニル]-アミノ}-エチル)-ホスホン酸ジエチルエステル215を生じた。

【0709】

【化359】

$^1\text{H NMR}$ (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1030.9 $[2\text{M}]^+$, 1053.0 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.



(実施例216)

0.31 mLのDMFおよびDIEA (22 μL , 0.124 mmol)中のジエチル(アミノメチル)ホスホネート (8 mg, 0.031 mmol)のシュウ酸塩の溶液を、213 (16 mg, 0.031 mmol)およびHATU (24 mg, 0.062 mmol)に添加した。溶液を周囲温度にて2時間攪拌し、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°C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]⁺。

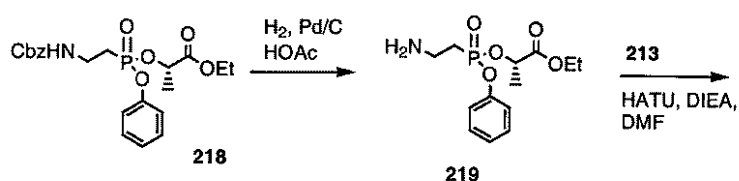
【0710】

（実施例217）

0.30mLのCH₂Cl₂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分間攪拌し、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。

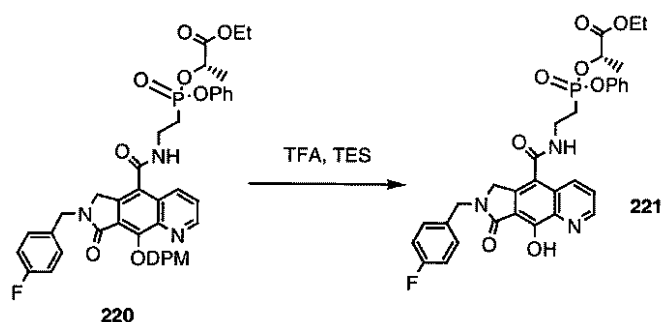
【0711】

【化360】



10

20



30

（実施例218）

S-乳酸エステル218

（実施例219）

約50%の純度の2-[(2-ベンズヒドリ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の比のジエステルの溶液を、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時間激しく攪拌し、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。

40

【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分間攪拌した。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（

50

28 mg, 0.078 mmol) 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、9.5 mg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】

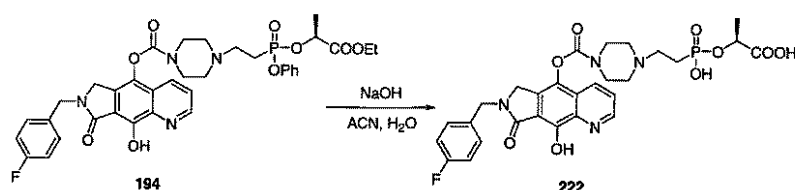
(実施例221)

220 (9.5 mg, 11.8 mmol) の溶液を0.12 mLの乾燥ジクロロメタン、トリフルオロ酢酸 (93 μ L, 1.18 mmol) およびトリエチルシラン (189 g L, 1.18 mmol) と共に室温にて1時間攪拌し、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、6 mg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。CDCl₃ 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°C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-*d*₆, 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); ³¹P (121.4 MHz, DMSO-*d*₆, 85°C) δ 26.1, 28.3; MS (*m/z*) 636.5 [M+H]⁺.



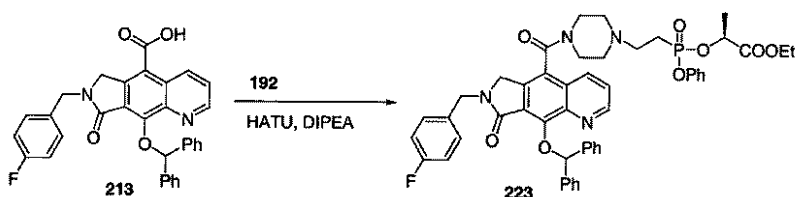
(実施例222)

アセトニトリル (ACN, 0.68 mL) および水 (0.68 mL) 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 (0.045 g, 0.054 mmol) の溶液を、NaOH水溶液 (0.162 mL, 1 M) で処理した。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。混合物を0°C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 (0.032 g, 80%) :

【0715】

【化 3 6 2】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 19.8; MS: 617 (M+1).



10

(実施例 2 2 3)

N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (2.5 mL) 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 (0.415 g, 0.80 mmol) および HATU (0.608 g, 1.60 mmol) の溶液を不活性雰囲気下、室温にて 5 分間攪拌した。溶液に、DMF (3.5 mL) 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 (0.580 g, 1.20 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.700 mL, 4.0 mmol) 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 時間攪拌した。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 (Na_2SO_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]-(S)-プロピオン酸エチルエステル 223 (0.625 g, 90%) を生じた：

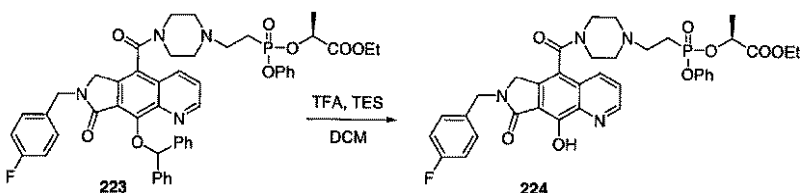
20

【0 7 1 6】

【化 3 6 3】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ 28.3, 26.5; MS: 871 (M+1).

30



40

(実施例 2 2 4)

メチレンクロリド (2 mL) 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]-(S)-プロピオン酸エチルエステル 223 (0.420 g, 0.483 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) およびトリエチルシラン (0.8 mL) で処理した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 40 分間攪拌した。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

50

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 (0.370 g, 94%) のトリフルオロ酢酸塩を生じた :

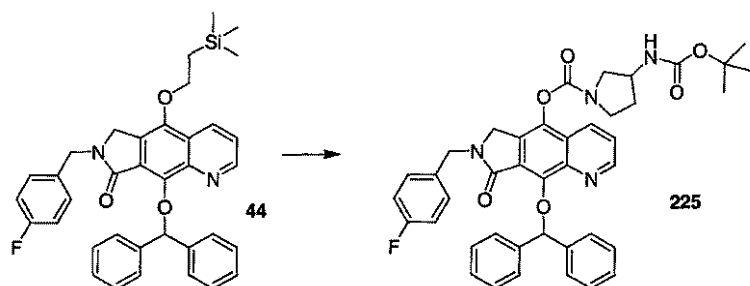
【 0 7 1 7 】

【 化 3 6 4 】

¹H NMR (CDCl₃)

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); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 23.0, 21.0; MS: 705 (M+1).

10



20

(実施例 2 2 5)

トリメチルシリルエチルエーテル 44 (0.03 g, 0.0508 mmol) を 2 mL 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 (0.028 mL, 0.2032 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (0.1016 mL, 0.1016 mmol) 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、1 N HCl 溶液、飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得た。1.5 mL 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 (0.16 mL, 0.6 mmol) を添加し、0 °C まで冷却した。これに、トリホスゲン (0.03 g, 0.1016 mmol) を添加し、40 分間撹拌した。BOC-アミノピロリジン (0.038 g, 0.2032 mmol) 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、1 M 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 (0.0108 g, 0.0153 mmol, 30%) を生じた。

30

【 0 7 1 8 】

【 化 3 6 5 】

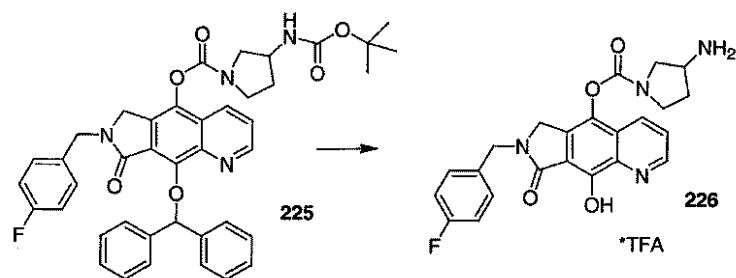
¹H NMR (CDCl₃) δ 9.03 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (s,

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)

40



(実施例 2 2 6)

カルバメート 225 (0.0108 g, 0.0153 mmol) を 0.5 mL のジクロ

50

ロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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、0.3 mL ジクロロメタン、0.3 mL トリフルオロ酢酸に溶解した。室温にて 1 時間攪拌した。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 (0.0057 g, 0.0104 mmol, 68%) を生じた。

【0719】

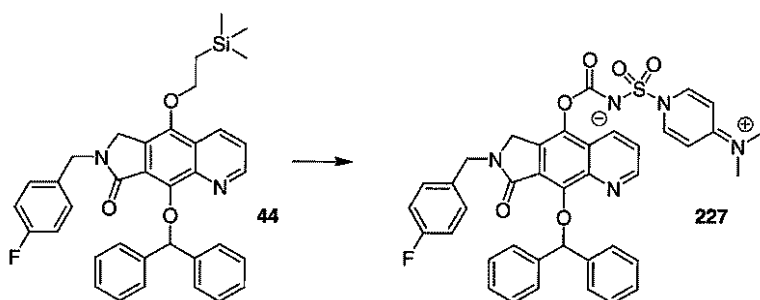
10

【化366】

$^1\text{H NMR}$ (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) $^{19}\text{F NMR}$: -73.9 MS: 437 (M+1), 435 (M-1)



20

(実施例 227)

2-アミノ-1,2,4-チアジアゾール (0.006 g, 0.06 mmol) およびトリエチルアミン (0.0376 mL, 0.27 mmol) を、1 mL ジクロロメタンに添加し、0 °C まで冷却した。これに、0 °C にてクロスルホニルイソシアネート (0.007 mL, 0.08 mmol) をゆっくりと添加した。出発物質が消費されるまで 30 分間攪拌した。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 0.5 mL 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 (0.0376 mL, 0.27 mmol) およびテトラヒドロフラン中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム (0.135, 0.135 mmol) を添加し、室温で攪拌した。20 分後、ジクロロメタンで希釈し、1 M 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 °C において、0.5 mL 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 °C にて 5 分間攪拌し、触媒量の DMA P を添加し、次いで、室温にて 1 時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、1 N 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 (0.033 g, 0.046 mmol, 68%) を生じた。

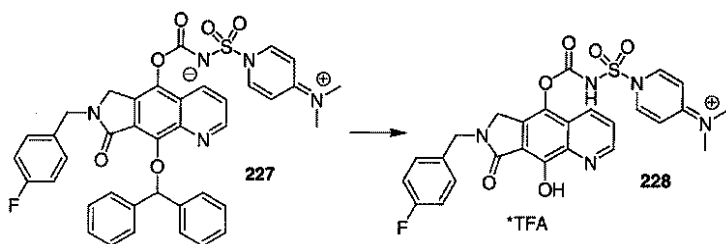
30

【0720】

40

【化 3 6 7】

$^1\text{H NMR}$ (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).



10

(実施例 2 2 8)

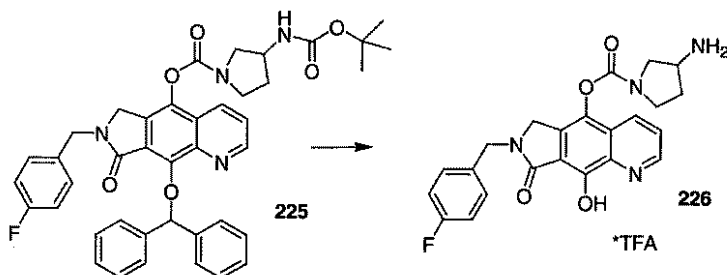
カルバメート 2 2 7 (0.007 g, 0.0097 mmol) を 0.25 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.1 mL のトリエチルシランおよび 0.05 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10 分後に TLC により完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンで 2 回トリチュレートし、2 2 8 (0.004 g, 0.0073 mmol, 75%) を生じた。

【0 7 2 1】

20

【化 3 6 8】

$^1\text{H NMR}$ (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.) $^{19}\text{F NMR}$: -75.95 MS: 552 (M+1), 550 (M-1)



30

(実施例 2 2 9)

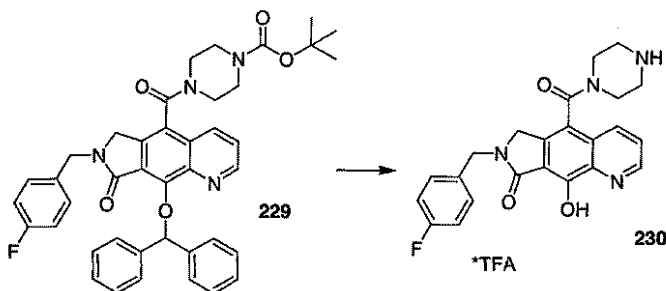
カルボン酸 2 1 3 (0.015 g, 0.029 mmol) を 0.8 mL のジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、BOC-ピペラジン (0.0116 g, 0.058 mmol)、トリエチルアミン (0.012 mL, 0.087 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.01 mg, 0.058 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.0059 g, 0.0435 mmol) を添加し、室温で攪拌した。15 時間後、出発物質が消費された。ジクロロメタンで希釈して、1 M HCl 溶液、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥させ (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 2 2 9 (0.009 g, 0.013 mmol, 45%) を生じた。

40

【0 7 2 2】

【化 3 6 9】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.41 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.055 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 3.55-2.96 (br m, 8H), 1.44 (s, 9H.) MS: 687 (M+1).



10

(実施例 2 3 0)

カルボキサミド 229 (0.0108 g, 0.0153 mmol) を 1 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.4 mL のトリエチルシランおよび 0.2 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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、0.6 mL ジクロロメタン、0.6 mL トリフルオロ酢酸に溶解した。室温にて 1 時間攪拌した。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 (0.039 g, 0.0682 mmol, 100%) を生じた。

20

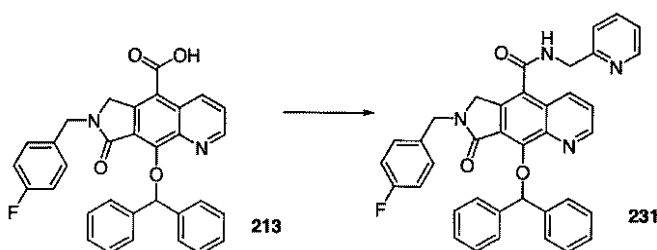
【0 7 2 3】

【化 3 7 0】

 $^1\text{H NMR}$

(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.) $^{19}\text{F NMR}$: -74.202 MS: 421 (M+1), 419 (M-1)

30



(実施例 2 3 1)

カルボン酸 213 (0.010 g, 0.0193 mmol) を 0.3 mL 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 (0.004 g, 0.0386 mmol)、トリエチルアミン (0.008 mL, 0.058 mmol)、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 (0.074 g, 0.0386 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.0039 g, 0.029 mmol) を添加し、室温で攪拌した。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、1 M 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 (0.007 g, 0.01 mmol, 5

40

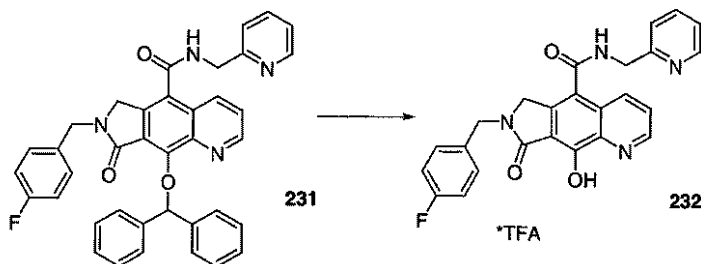
50

9 %) を生じた。

【0724】

【化371】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=5\text{Hz}$, 1H), 4.38 (s, 1H).
MS: 609 (M+1).



10

(実施例232)

カルボキサミド231 (0.225 g, 0.355 mmol) を1 mLのジクロロメタン中に溶解した。これに、0.5 mLのトリエチルシランおよび0.25 mLのトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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 (0.11 g, 0.20 mmol, 56%) を生じた。

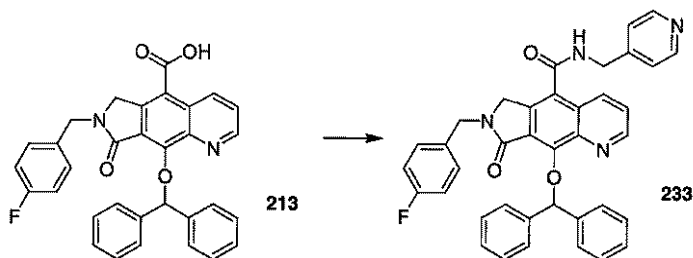
20

【0725】

【化372】

$^1\text{H NMR}$ (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). $^{19}\text{F NMR}$: -75.37 MS: 443 (M+1), 441 (M-1)

30



(実施例233)

カルボン酸213 (0.010 g, 0.0193 mmol) を0.3 mL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 (0.004 mL, 0.0386 mmol)、トリエチルアミン (0.008 mL, 0.058 mmol)、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 (0.074 g, 0.0386 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.0039 g, 0.029 mmol) を添加した、室温で攪拌した。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、1 M 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 (0.0048 g, 0.008 mmol, 41%) を生じた。

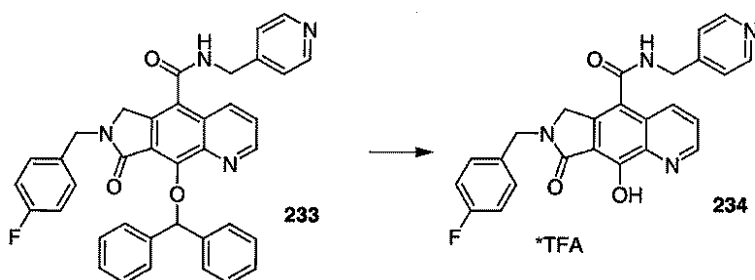
40

【0726】

【化 3 7 3】

 $^1\text{H NMR}$ (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).



10

(実施例 2 3 4)

カルボキサミド 233 (0.137 g, 0.225 mmol) を 1 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.5 mL のトリエチルシランおよび 0.25 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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 (0.114 g, 0.20 mmol, 91%) を生じた。

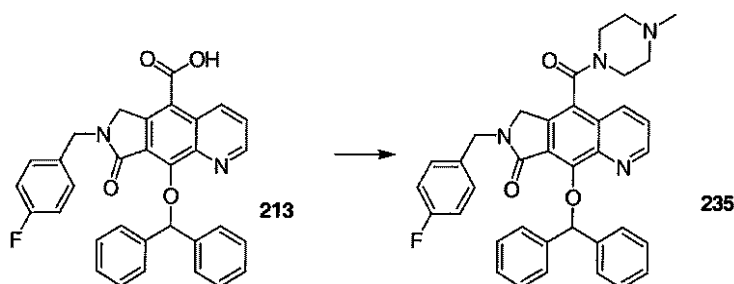
20

【0 7 2 7】

【化 3 7 4】

 $^1\text{H NMR}$

(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). $^{19}\text{F NMR}$: -74.906 MS: 443 (M+1), 441 (M-1)



30

(実施例 2 3 5)

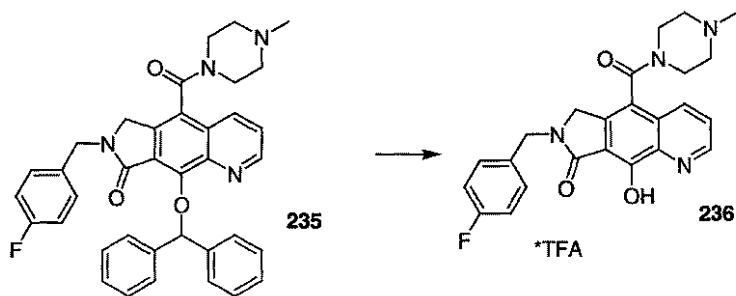
カルボン酸 213 (0.020 g, 0.0386 mmol) を 0.4 mL のジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、メチルピペラジン (0.0085 mL, 0.077 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.027 mL, 0.154 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.029 g, 0.0777 mmol) を添加し、室温で攪拌した。15 時間後、出発物質が消費された。ジクロロメタンで希釈して、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、粗生成物を生じ、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 (0.017 g, 0.028 mmol, 73%) を生じた。

40

【0 7 2 8】

【化 3 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.72 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.066 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.88-2.97 (m, 8H), 2.28 (s, 3H.) MS: 601 (M+1).



10

(実施例 2 3 6)

カルボキサミド 2 3 5 (0.015 g, 0.025 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、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 2 3 6 (0.0135 g, 0.227 mmol, 91%) を生じた。

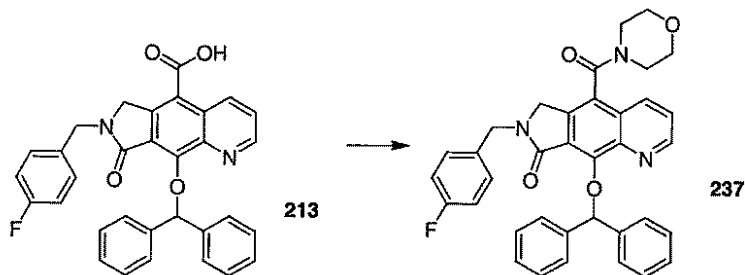
20

【0 7 2 9】

【化 3 7 6】

 $^1\text{H NMR}$ 90

$^\circ\text{C}(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$ 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.) $^{19}\text{F NMR}$: -74.688 MS: 436 (M+1), 434 (M-1)



30

(実施例 2 3 7)

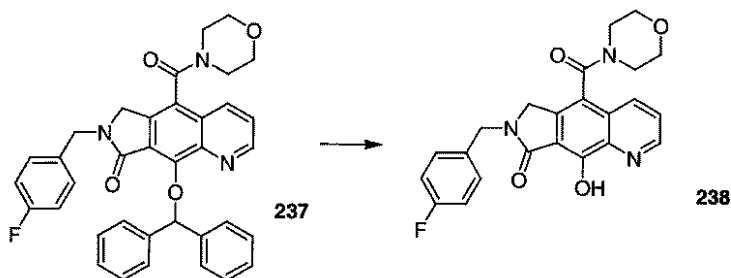
カルボン酸 2 1 3 (0.10 g, 0.193 mmol) を 2 mL のジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、モルホリン (0.0337 mL, 0.386 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.135 mL, 0.772 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 0.146 g, 0.386 mmol) を添加し、室温で攪拌した。15 時間後、出発物質が消費された。ジクロロメタンで希釈して、1 M HCl 溶液、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、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 (0.06 g, 0.102 mmol, 53%) を生じた。

40

【0 7 3 0】

【化 3 7 7】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.70 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.42 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.14 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.79 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.99 (m, 2H). MS: 588 (M+1).



10

(実施例 2 3 8)

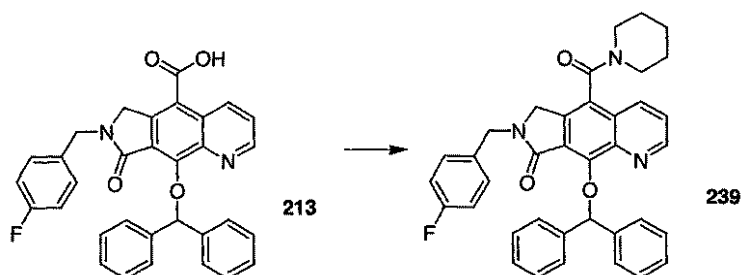
カルボキサミド 2 3 7 (0.06 g, 0.102 mmol) を 1 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.4 mL のトリエチルシランおよび 0.2 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10 分後に T L C により完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1 : 1 ジエチルエーテル／ヘキサンで 2 回トリチュレートし、7-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)-6,7-ジヒドロピロロ[3,4-g]キノリン-8-オン 2 3 8 (0.0459 g, 0.109 mmol, 100%) を生じた。

20

【0 7 3 1】

【化 3 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.99 (m, 3H), 3.5 (s, 2H), 3.18 (s, 2H). MS: 436 (M+1), 434 (M-1)



30

(実施例 2 3 9)

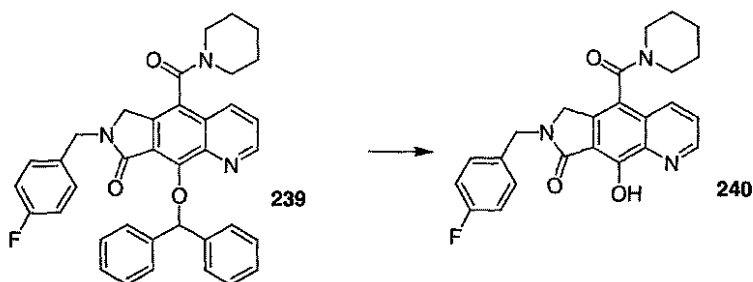
カルボン酸 2 1 3 (0.018 g, 0.0347 mmol) を 0.5 mL のジメチルホルムアミド中に溶解した。これに、ピペリジン (0.0068 mL, 0.0695 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.024 mL, 0.139 mmol)、H A T U (0.027 g, 0.0695 mmol) を添加し、室温で攪拌した。2.5 時間後、出発物質が消費された。酢酸エチルで希釈し、2.5% LiCl 溶液、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して粗製物 2 3 9 を生じた。

40

【0 7 3 2】

【化 3 7 9】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J=15\text{Hz}$, 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).



10

(実施例 2 4 0)

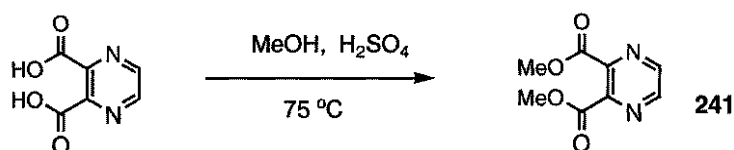
カルボキサミド 239 (粗製) を 0.5 mL のジクロロメタン中に溶解した。これに、0.2 mL のトリエチルシランおよび 0.1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。室温で攪拌し、10 分後に TLC により完了した。揮発性物質を除いて濃縮し、トルエンと共沸し、粗製物を得た。1:1 ジエチルエーテル/ヘキサンで 2 回トリチュレートし、7-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロピロロ[3,4-g]キノリン-8-オン 240 (0.0084 g, 0.02 mmol, 58% 2 工程について) を生じた。

20

【0 7 3 3】

【化 3 8 0】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.22 (d, $J=15\text{Hz}$, 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)



30

(実施例 2 4 1)

ピラジン-2,3-ジカルボン酸 (20 g, 119 mmol, 1 当量) の混合物に、MeOH (80 mL) を添加した。その後、45 分間にわたって、濃 H_2SO_4 (36 mL, 680 mmol, 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 °C まで 16 時間加熱し、次いで、冷却して、水 (200 mL) でクエンチした。これを EtOAc (4 × 60 mL) で抽出し、有機層を数回、水 (3 × 50 mL)、飽和 NaHCO_3 (50 mL)、ブライン溶液 (50 mL) 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%, 10.97 g, 55.9 mmol) を生じた。

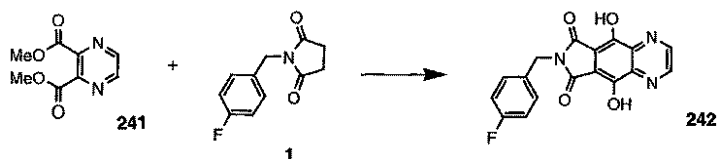
40

【0 7 3 4】

【化 3 8 1】

¹H NMR (300 MHz) CDCl₃ 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 2 4 2)

ピラジン-2, 3-ジカルボン酸メチルエステル 241 (10.70 g, 54.6 mmol, 1 当量) を含有するフラスコに、窒素雰囲気下、THF (150 mL) 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 (11.30 g, 54.6 mmol, 1 当量) を添加した。0℃にて MeOH (1.8 mL) を次いで添加し、NaH (4.8 g, 120.1 mmol, 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℃の水浴中に置いた。HCl (6 N, 30 mL, H₂O) をゆっくりと添加した激しく攪拌しつつ、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、8.7 g (47%, 25.66 mmol) の 7-(4-フルオロベンジル)-5, 9-ジヒドロキシーピロロ [3, 4-g] キノキサリン-6, 8-ジオン 242 を生じた。

【0 7 3 5】

【化 3 8 2】

¹HNMR (300 MHz) CDCl₃ 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).



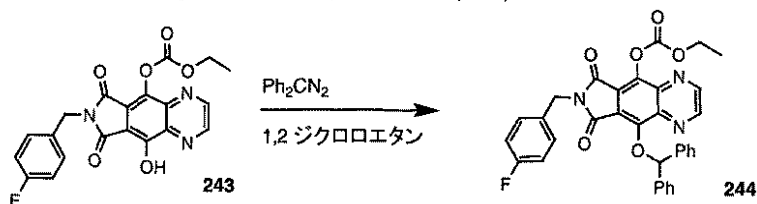
(実施例 2 4 3)

7-(4-フルオロベンジル)-5, 9-ジヒドロキシーピロロ [3, 4-g] キノキサリン-6, 8-ジオン 242 (1 g, 2.95 mmol, 1 当量) を DMF (30 mL, 0.1 M) およびピリジン (477 μL, 5.89 mmol, 2 当量) 中に溶解し、その後、エチルクロロホルメート (237 μL, 2.95 mmol, 1 当量) を添加した。反応を 16 時間攪拌し、その後、HCl (30 mL, 1 N) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。有機層を、水 (4 × 30 mL)、飽和 NaHCO₃ (50 mL)、ブライン溶液 (50 mL) で数回洗浄した。Na₂SO₄ 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に行い、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-ヒドロキシー-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%, 1.20 g, 2.89 mmol) を生じた。

【0 7 3 6】

【化 3 8 3】

$^1\text{H NMR}$ (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 ($M+1$).



10

(実施例 2 4 4)

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 (1.1 g, 2.68 mmol, 1 当量) を 1,2-ジクロロエタン (50 mL, 0.055 M) 中に溶解し、これに、ジフェニルジアゾメタン (1.05 g, 5.35 mmol, 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-ベンズヒドロキシ-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%, 1085 mg, 1.87 mmol) を得た。

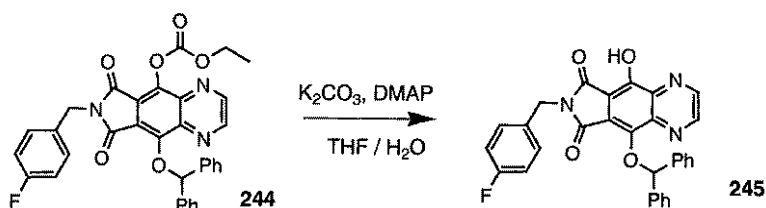
20

【0 7 3 7】

【化 3 8 4】

$^1\text{H NMR}$ (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)



30

(実施例 2 4 5)

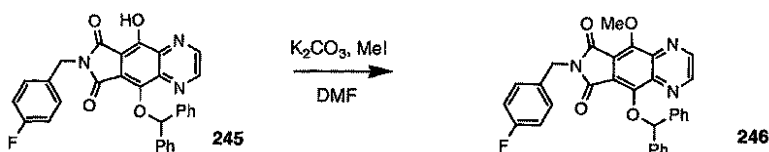
炭酸 9-ベンズヒドロキシ-7-(4-フルオロ-ベンジル)-6,8-ジオキソ-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-g]キノキサリン-5-イルエチルエステル 244 (500 mg, 0.87 mmol) を、DMAP (211 mg, 1.73 mmol, 2 当量) と共に THF (9 mL, 0.1 M) 中に溶解した。 K_2CO_3 の溶液 (1.20 g, 8.66 mmol, 10 当量) を、別々に H_2O (6 mL) に溶解し、その後、反応混合物に移した。反応を 18 時間攪拌させ、 HCl (20 mL, 1 N) でクエンチし、酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。有機層を飽和 NH_4Cl 溶液 (25 mL)、ブライン溶液 (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、5-ベンズヒドロキシ-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%, 413 mg, 0.82 mmol) を生じた。

40

【0 7 3 8】

【化 3 8 5】

$^1\text{H NMR}$ (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 2 4 6)

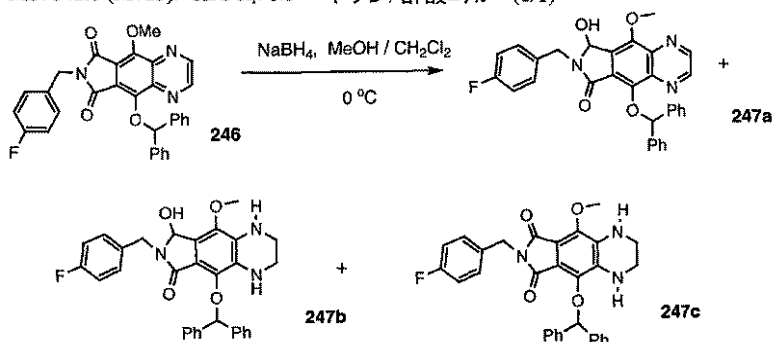
5-ベンズヒドリルオキシ-7-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-ピロロ[3, 4-g]キノキサリン-6, 8-ジオン 245 (350 mg, 0.69 mmol, 1 当量) を含有するフラスコに、DMF (20 mL) を添加し、その後、 K_2CO_3 (478 mg, 3.46 mmol, 5 当量) を添加した。これに、MeI (983 μL , 6.93 mmol, 10 当量) を窒素雰囲気下で添加し、16 時間攪拌した。次いで、反応に、水 (50 mL) を添加し、酢酸エチル (2 $\times$ 40 mL) で抽出した。有機層を、水 (3 $\times$ 30 mL)、飽和 NaHCO_3 (40 mL)、ブライン溶液 (30 mL) 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%, 280 mg, 0.54 mmol) を生じた。

【0 7 3 9】

【化 3 8 6】

$^1\text{H NMR}$ (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 2 4 7)

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 (10 mg, 0.019 mmol, 1 当量) を、0°C にて、窒素雰囲気下、 CH_2Cl_2 (0.2 mL) および MeOH (0.5 mL) 中に溶解した。ホウ化水素ナトリウム (NaBH_4) (115 μL , 0.057 mmol, 3 当量, 0.5 M) を添加した。反応を 1 時間攪拌させ、水 (5 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 $\times$ 5 mL) で抽出した。有機層を、水 (2 $\times$ 10 mL)、ブライン溶液 (10 mL) 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%, 3 mg) 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%, 2 mg) 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%, 3.4 mg) を得た。

【0740】

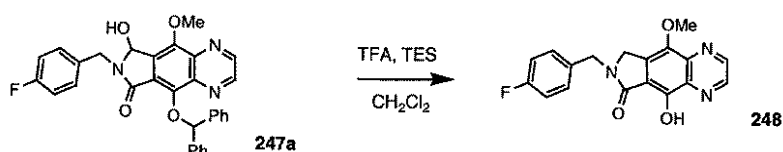
【化387】

247a: $^1\text{H NMR}$ (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: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz) CDCl_3 δ 7.27–7.740 (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: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz) CDCl_3 δ 7.27–7.740 (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)

10



20

(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 (20 mg, 0.038 mmol, 1 当量) を含有するフラスコに、窒素雰囲気下で CH_2Cl_2 (1 mL) を添加した。トリエチルシラン (200 μL) を添加し、続いて、トリフルオロ酢酸 (200 μL) を添加した。反応を1時間攪拌させ、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 (15 mL, 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%, 7.2 mg, 0.014 mmol) を生じた。

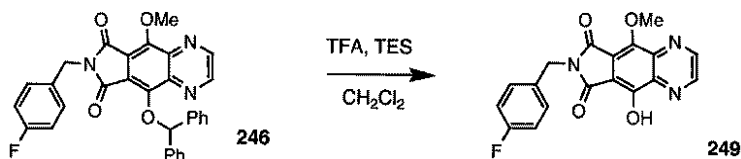
30

【0741】

【化388】

$^1\text{H NMR}$ (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). $^{19}\text{F NMR}$ (300 MHz) CDCl_3 δ 62.80. MS: 340.1 (M+1)

40



(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 (10 mg, 0.019 mmol, 1 当量) を含有するフラスコに、窒素雰囲気下、 CH_2Cl_2 (1 mL) を添加し、トリエチルシラン (200 μL) を添加し、その後、トリフルオロ酢酸 (200 μL) を添加

50

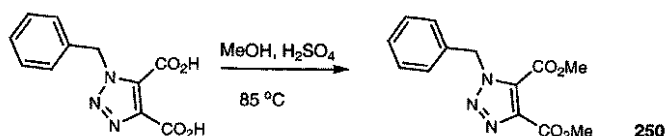
した。反応を1.5時間攪拌させ、完全に乾燥するまで真空下で濃縮した。この油に、ヘキサン／エチルエーテル(20 mL, 1/1 比)を添加し、超音波処理した。得られた固体を濾過し、ヘキサン中で洗浄し、風乾して、7-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシ-9-メトキシピロロ[3,4-g]キノキサリン-6,8-ジオン249(67%, 4.6 mg, 0.015 mmol)を生じた。

【0742】

【化389】

$^1\text{H NMR}$ (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). $^{19}\text{F NMR}$ (300 MHz) CDCl_3 δ 62.77 MS: 354.0 (M+1)

10



(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(4.5 g, 18.2 mmol, 1当量)に、MeOH(30 mL)を添加し、その後、20分間にわたって H_2SO_4 (5.5 mL, 103.75 mmol, 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(100 mL)でクエンチした。これを酢酸エチル(4×40 mL)で抽出し、有機層を水(3×50 mL)、飽和 NaHCO_3 (50 mL)、ブライン溶液(50 mL)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%, 3.85 g, 55.9 mmol)を生じた。

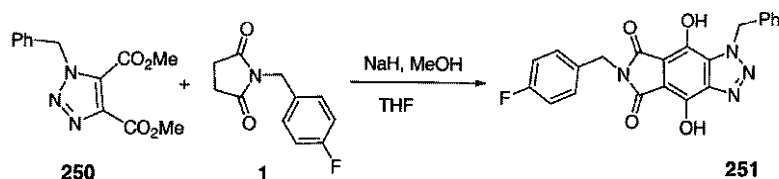
20

【0743】

【化390】

$^1\text{H NMR}$ (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).

30



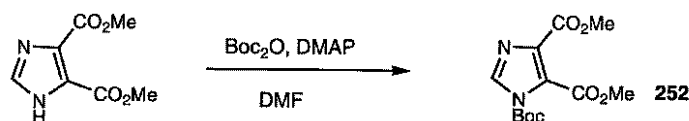
(実施例251)

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(3.75 g, 13.64 mmol, 1当量)を含有するフラスコに、窒素下でTHF(150 mL)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(2.82 g, 13.64 mmol, 1当量)を添加した。0℃にてメタノール(MeOH, 1.1 mL)を添加し、NaH(1.20 g, 29.99 mmol, 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℃の水浴中に置いた。 HCl (6 N, 20 mL, H_2O)をゆっくりと添加した激しく攪拌しつつ、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℃、一晚)内で乾燥させ、3.34 g(60%, 8.18 mmol)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。

40

【0744】

【化 3 9 1】

¹H NMR (300MHz) CD₃OD 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 2 5 2)

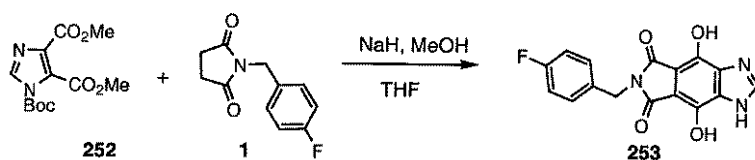
10

1 H-イミダゾール-4, 5-ジカルボン酸ジメチルエステル (2 g, 10.87 mmol, 1 当量) を THF (55 mL, 0.2 M) および DMAP (1.46 g, 11.95 mmol, 1.1 当量) 中に溶解し、その後、ジ-tert-ブチルジカルボネート (3.50 g, 16.29 mmol, 1.4 当量) を添加した。反応を 16 時間攪拌し、その後、飽和 NH₄Cl (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出したおよび有機層を水 (4 × 30 mL)、ブライン溶液 (50 mL) で数回洗浄した。これを Na₂SO₄ 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 (3.85 g, 100%, 10.87 mmol) を生じた。

【0 7 4 5】

20

【化 3 9 2】

¹H NMR (300 MHz) CDCl₃ 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 2 5 3)

30

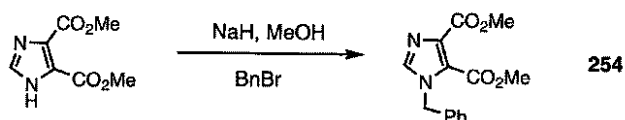
イミダゾール-1, 4, 5-トリカルボン酸 1-tert-ブチルエステル-4, 5-ジメチルエステル 252 (3.85 g, 13.55 mmol, 1 当量) を含有するフラスコに、窒素雰囲気下、THF (55 mL) を添加し、その後 1-(4-フルオロベンジル)-ピロリジン-2, 5-ジオン 1 (2.80 g, 13.55 mmol, 1 当量) を添加した。0 °C にて MeOH (0.4 mL) を添加し、NaH (1.20 g, 29.81 mmol, 2.2 当量, 60% 分散) を注意深く 4 回に分けて添加した。還流を 20 時間行い、その後、反応を冷却させ、0 °C の氷浴中に置いた。激しく攪拌しつつ、HCl (6 N, 30 mL, H₂O) 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 °C、一晚) 内で乾燥させ、2.70 g の粗製固体を得、これをジオキサン (650 mL) を用いて再結晶させた。6-(4-フルオロベンジル)-4, 8-ジヒドロキシー-1H-1, 3, 6-トリアザ-5-インデカン-5, 7-ジオン 253 (1.65 g, 5.01 mmol) を得た。

40

【0 7 4 6】

【化 3 9 3】

^1H 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)



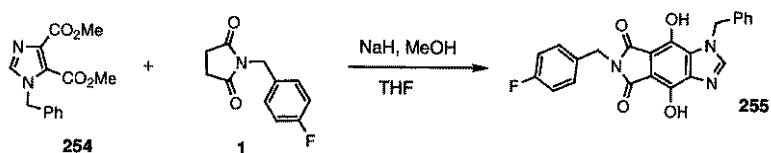
(実施例 2 5 4)

1 H-イミダゾール-4, 5-ジカルボン酸ジメチルエステル (1.5 g, 8.15 mmol, 1 当量) を MeOH (10 mL) および臭化ベンジル (1.16 mL, 9.77 mmol, 1.1 当量) 中に溶解し、その後、水素化ナトリウム (360 mg, 1.1 当量, 60% 分散) およびナトリウムヨード (200 mg) を添加した。反応物を、飽和 NH_4Cl (30 mL) でクエンチする前に 16 時間攪拌し、酢酸エチル (2×30 mL) で抽出し、有機層を水 (4×30 mL)、ブライン溶液 (50 mL) 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 (2.01 g, 90%, 7.33 mmol) を得た。

【0 7 4 7】

【化 3 9 4】

^1H 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)



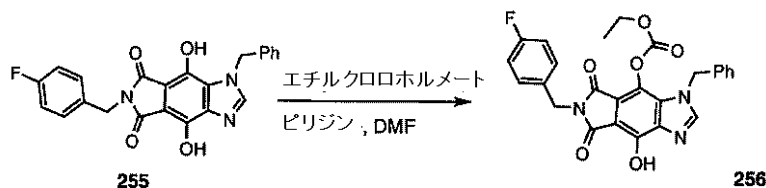
(実施例 2 5 5)

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 (2.80 g, 10.22 mmol, 1 当量) を含有するフラスコ内に、窒素雰囲気下、THF (35 mL) 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 (2.2 g, 10.22 mmol, 1 当量) を添加した。0℃にて MeOH (0.5 mL) を次いで添加し、NaH (940 mg, 23.49 mmol, 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。激しく攪拌しつつ、HCl (6 N, 30 mL, 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、4.20 g の粗製固体を生じた。これをジオキサン (700 mL) 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-ジヒドロキシー-1H-1, 3, 6-トリアザ-5-インデカン-5, 7-ジオン 255 (1.74 g, 41%, 4.19 mmol) を生じた。

【0 7 4 8】

【化 3 9 5】

$^1\text{H NMR}$ (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).



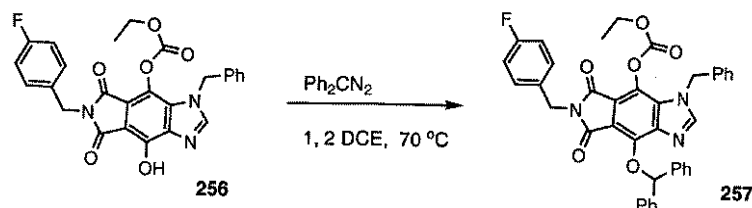
(実施例 2 5 6)

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 g, 2.39 mmol, 1 当量) を DMF (24 mL, 0.1 M) およびピリジン (290 μ L, 2.88 mmol, 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 (231 μ L, 2.88 mmol, 1.2 当量)。反応物を、飽和 NH_4Cl (30 mL) でクエンチする前に 16 時間攪拌し、酢酸エチル (2 $\times$ 30 mL) で抽出し、そして、有機層を、水 (4 $\times$ 30 mL)、飽和 NaHCO_3 (50 mL)、ブライン溶液 (50 mL) 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, 100 mL) 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%, 145 mg, 0.296 mmol) を生じた。

【0 7 4 9】

【化 3 9 6】

$^1\text{H NMR}$ (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。



(実施例 2 5 7)

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 (140 mg, 0.28 mmol, 1 当量) を 1,2-ジクロロエタン (20 mL) 中に溶解し、これに、ジフェニルジアゾメタン (72 mg, 0.37 mmol, 1.3 当量) を添加し、窒素雰囲気下、70 °C 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%, 135 mg, 0.22 mmol) を生じた。

【0 7 5 0】

10

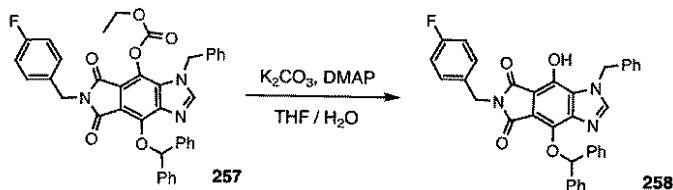
20

30

40

【化 3 9 7】

$^1\text{H NMR}$ (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)



10

(実施例 2 5 8)

炭酸 8-ベンズヒドロキシ-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-インデセン-4-イルエステルエチルエステル 257 (130 mg, 0.20 mmol) を DMAP (24 mg, 0.40 mmol, 2 当量) と共に THF (5 mL, 0.1 M) 中に溶解した。K₂CO₃ の溶液 (276 mg, 1.99 mmol, 10 当量) を、別個に H₂O (6 mL) に溶解し、その後、反応混合物に移した。反応物を 18 時間攪拌させ、HCl (20 mL, 1 N) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。有機層を飽和 NH₄Cl 溶液 (25 mL)、ブライン溶液 (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 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-ベンズヒドロキシ-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%, 103 mg, 0.188 mmol) を生じた。

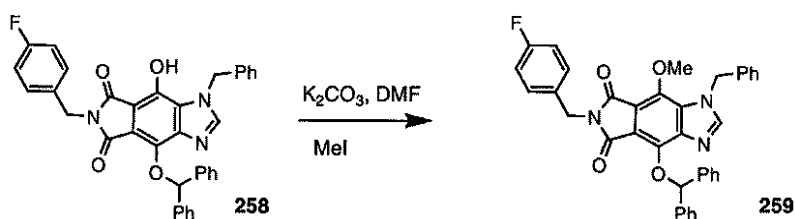
20

【0 7 5 1】

【化 3 9 8】

$^1\text{H NMR}$ (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).

30



(実施例 2 5 9)

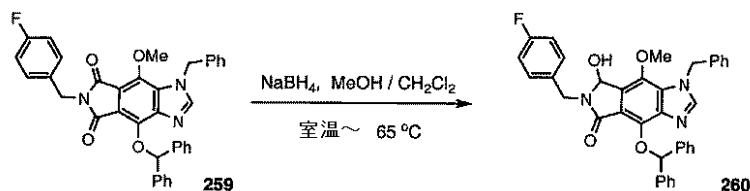
ベンズヒドロキシ-1-ベンジル-6-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1H-1,3,6-トリアザ-s-インデカン-5,7-ジオン 258 (103 mg, 0.177 mmol, 1 当量) を、DMF (4 mL) を含有するフラスコに添加し、その後、K₂CO₃ (122 mg, 0.88 mmol, 5 当量) を添加した。これに、窒素雰囲気下、メチルヨード (MeI, 109 μ L, 1.76 mmol, 10 当量) を添加し、16 時間攪拌した。反応物に水 (50 mL) を添加し、酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出した。有機層を、水 (3 × 30 mL)、飽和 NaHCO₃ (40 mL)、ブライン溶液 (30 mL) で数回洗浄した。Na₂SO₄ 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-ベンズヒドロキシ-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%, 75 mg, 0.125 mmol) を得た。

50

【0752】

【化399】

$^1\text{H NMR}$ (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).



10

(実施例 260)

4-ベンズヒドロキシ-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 (54 mg, 0.092 mmol, 1 当量) を、窒素雰囲気下で CH_2Cl_2 (2 mL) および MeOH (0.5 mL) 中に溶解した。ホウ化水素ナトリウム (NaBH_4 , 736 μL , 0.37 mmol, 4 当量, 0.5 M) を添加した。反応物を室温にて 1 時間攪拌させ、水 (5 mL) でクエンチする前に 2 時間、65°C まで加熱し、酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。有機層を、水 (2 × 10 mL)、ブライン溶液 (10 mL) で数回洗浄した。20

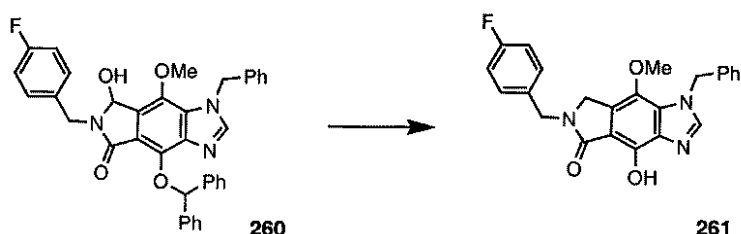
20

【0753】

【化400】

$^1\text{H NMR}$ (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)

30



(実施例 261)

4-ベンズヒドロキシ-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 (28 mg, 0.047 mmol, 1 当量) を、窒素雰囲気下で CH_2Cl_2 (1 mL) に添加した。トリエチルシラン (200 μL) を添加し、その後、トリフルオロ酢酸 (200 μL) を添加した。反応物を 1 時間攪拌させ、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 (15 mL, 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%, 20 mg, 0.047 mmol) を生じた。

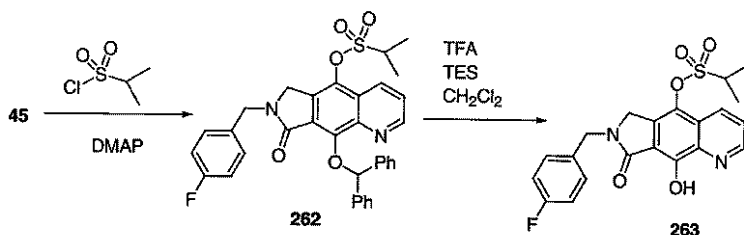
40

【0754】

50

【化 4 0 1】

$^1\text{H NMR}$ (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). $^{19}\text{F NMR}$ (300 MHz) CDCl_3 δ 62.25. MS: 418.2 (M+1)



10

(実施例 2 6 2)

0.051 mmol の粗製物 45 に、トリエチルアミン (100 μl)、DMAP (触媒量) およびイソプロピルスルホニルクロリド (18 μl , 0.154 mmol) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 24 時間攪拌した。反応を TLC (EtOAc / ヘキサン 3 / 7) (R_f 44 = 0.5, R_f 45 = 0, R_f 262 = 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 (20 mL) で希釈し、1 N 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-ベンズヒドロキシ-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 (8.7 mg, 29%) を得た。

20

【0 7 5 5】

(実施例 2 6 3)

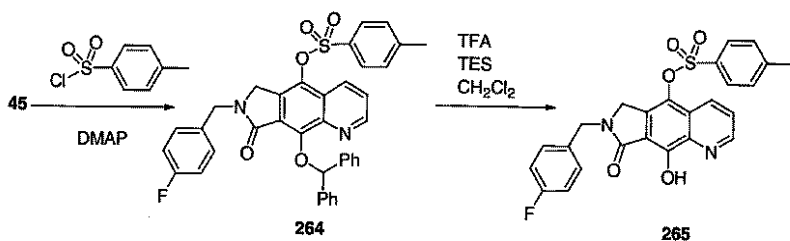
ジクロロメタン (1 mL) に溶解した 262 (8.7 mg, 0.015 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (100 μl) およびトリエチルシラン (200 μl) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 30 分間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル / ヘキサン (1 / 1) でトリチュレートし、黄色固体として、プロパン-2-スルホン酸 7-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-g]キノリン-5-イルエステルのトリフルオロ酢酸塩 263 (5.3 mg, 0.010 mmol, 68%) を得た：

30

【0 7 5 6】

【化 4 0 2】

$^1\text{H NMR}$ (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).



40

(実施例 2 6 4)

トリエチルアミン (100 μl)、DMAP (触媒量) および p-トシルクロリド (30 mg, 0.154 mmol) を、0.051 mmol 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 時間攪拌した。反応を TLC (EtOAc / ヘキサン 3 / 7) (R_f 44 = 0.5, R_f 45 = 0, R_f 264 = 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 (20 mL) で希釈

50

し、1 N HCl、飽和NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、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分間攪拌し、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：

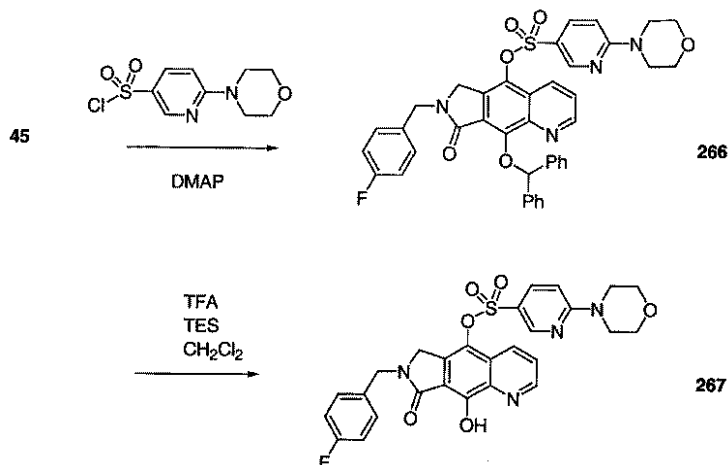
10

【0758】

【化403】

¹H NMR (CDCl₃) 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).

20



30

(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－スルホンクロリド(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時間攪拌した。反応を、TLC(EtOAc／ヘキサン＝3／7)(Rf44＝0.5, Rf45＝0, Rf266＝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、1 N HCl、飽和NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、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。

40

【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分間攪拌し、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

50

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:

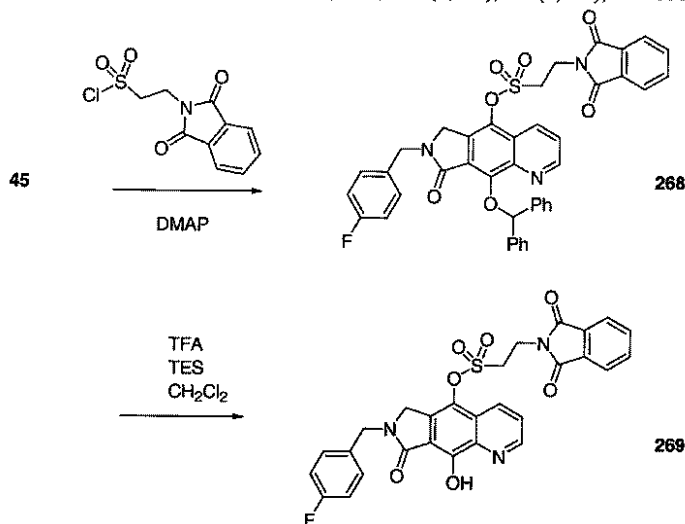
【0760】

【化404】

¹H NMR

(CDCl₃) 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).



10

20

(実施例268)

トリエチルアミン(50 μl)、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(27.4 mg, 0.10 mmol)を、0.034 mmol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時間攪拌した。反応を、TLC(EtOAc/ヘキサン 3/7)(Rf44=0.5, Rf45=0, Rf268=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(20 mL)で希釈し、1N HCl、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、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(12.2 mg, 50%)を得た。

30

【0761】

(実施例269)

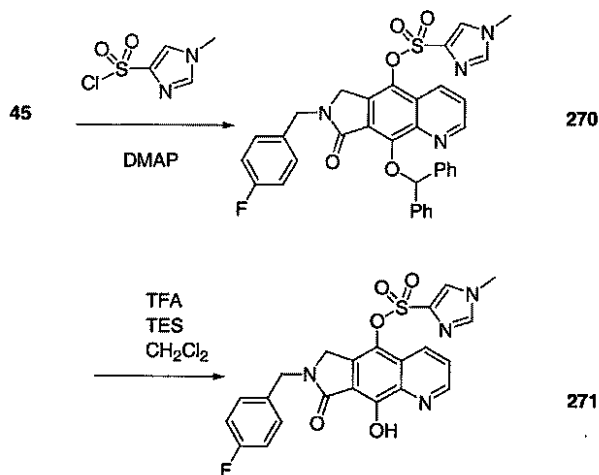
ジクロロメタン(1 mL)に溶解した268(12.2 mg, 0.017 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(100 μl)およびトリエチルシラン(200 μl)を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて30分間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル/ヘキサン(1/1)でトリチュレートし、黄色固体として、2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホン酸7-(4-フルオロ-ベンジル)-9-ヒドロキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-g]キノリン-5-イルエステル269, TFA塩(9.0 mg, 76%)を得た:

40

【0762】

【化 4 0 5】

$^1\text{H NMR}$ (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 ($\text{M}+1$).



10

(実施例 2 7 0)

トリエチルアミン (50 μl)、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 (18.1 mg, 0.10 mmol) を、0.034 mmol 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 時間攪拌した。反応を、TLC (EtOAc/ヘキサン 3/7) (R_f 44 = 0.5, R_f 45 = 0, R_f 270 = 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 (20 mL) 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。

20

【0 7 6 3】

(実施例 2 7 1)

ジクロロメタン (1 mL) に溶解した粗製 270 の溶液に、トリフルオロ酢酸 (100 μl) およびトリエチルシラン (200 μl) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 30 分間攪拌し、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 (2.5 mg) を得た: $^1\text{H NMR}$ (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 ($\text{M}+1$)。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 20 mL/分であった; カラムは、Phenomenex, Luna 5 μ , C18 (2), 150 mm $\times$ 2.1 mm であった。

30

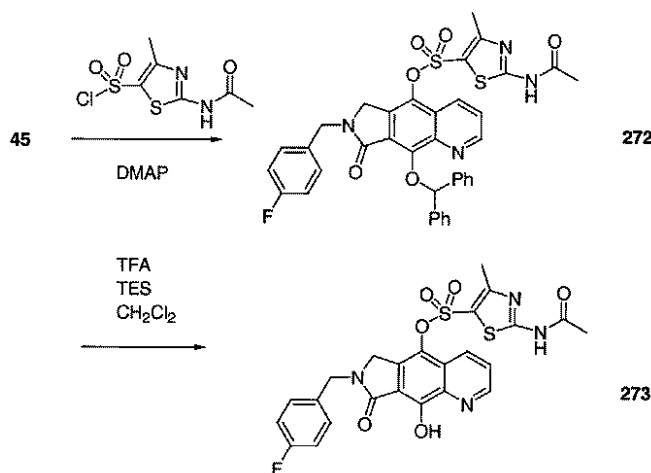
40

【0 7 6 4】

【化 4 0 6】

$^1\text{H NMR}$ (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、 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 5 μ , C18(2), 150mm $\times$ 21.1mmであった。



10

20

(実施例 272)

トリエチルアミン (50 μ l)、DMAP (触媒量) および 2-アセチルアミノ-4-メチルーチアゾール-5-スルホニルクロリド (25.5 mg, 0.10 mmol) を、0.034 mmol 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 時間攪拌した。反応を、TLC (EtOAc/ヘキサン 3/7) (R_f 44 = 0.5, R_f 45 = 0, R_f 272 = 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 (20 mL) 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-メチルーチアゾール-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 (18.9 mg, 79%) を得た。

30

【0765】

(実施例 273)

ジクロロメタン (1 mL) に溶解した 272 (18.9 mg, 0.027 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (100 μ l) およびトリエチルシラン (200 μ l) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 30 分間攪拌し、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-メチルーチアゾール-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 (13.2 mg, 74%) を得た:

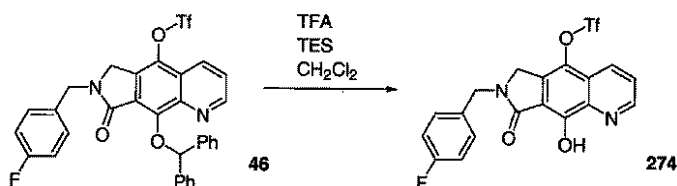
40

【0766】

【化 4 0 7】

¹H NMR

(CD₃OD) 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).



10

(実施例 2 7 4)

ジクロロメタン (2 mL) 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 (28 mg, 0.045 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (100 μl) およびトリエチルシラン (200 μl) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて30分間攪拌し、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, (13.7 mg, 0.03 mmol, 67%) を得た：

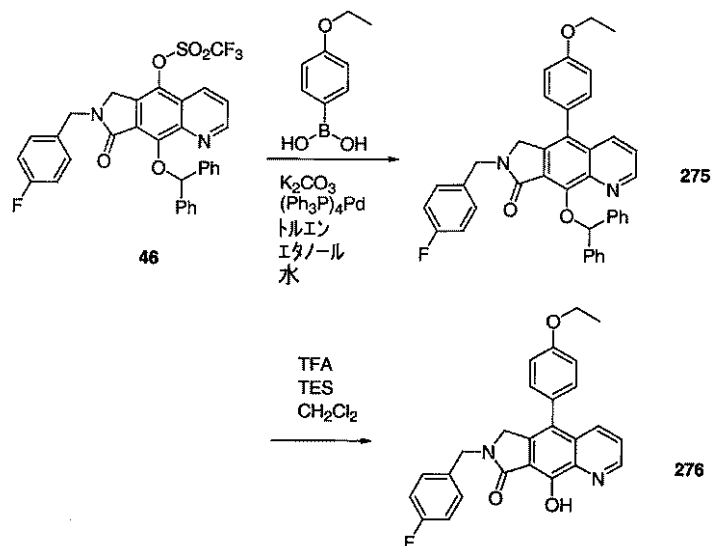
20

【0 7 6 7】

【化 4 0 8】

¹H NMR (CDCl₃) 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).



30

(実施例 2 7 5)

トルエン (3 mL) / エタノール (0.6 mL) / 水 (0.4 mL) 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 (40 mg, 0.064 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (27 mg, 0.192 mmol)、4-エトキシフェノールボロン酸 (22 mg, 0.128 mmol) 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) (15 mg, 0.013 mmol) 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 275 = 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 (20 mL) で希釈し、1 N

40

50

HCl、飽和NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、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：¹H NMR(CDCl₃) 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】

10

(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分間攪拌し、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：

20

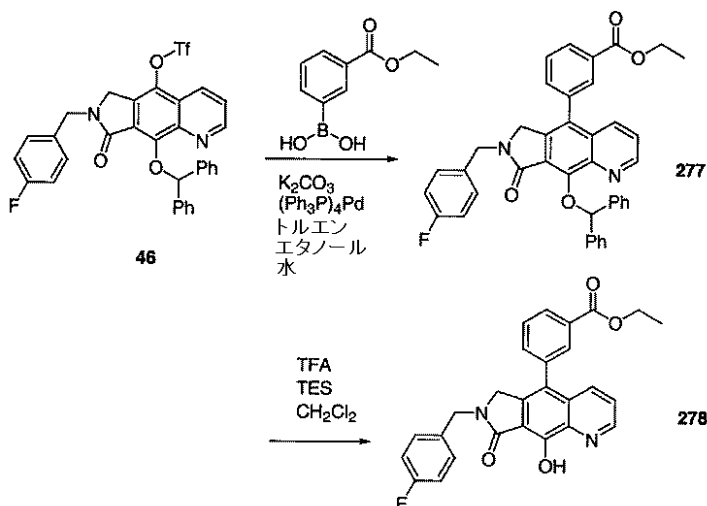
【0769】

【化409】

¹H NMR

(CDCl₃) 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)。



30

(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、K₂CO₃(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)(Rf46=0.6, Rf277=0.3)およびLC/MSにより

50

モニタリングした。室温まで冷却した後、混合物をEtOAc (20 mL) で希釈し、1 N HCl、飽和NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、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。

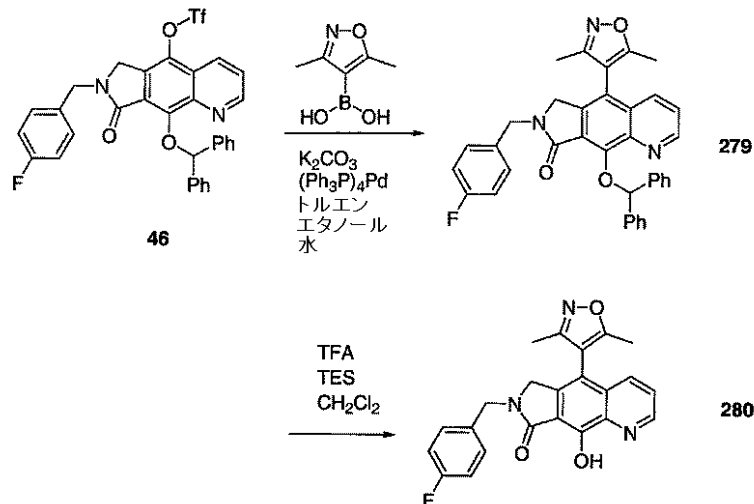
【0770】

(実施例278)

ジクロロメタン (2 mL) に溶解した277の溶液に、トリフルオロ酢酸 (200 μL) およびトリエチルシラン (400 μL) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて30分間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をDMSO (1 mL) 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 (25 mg, 0.003 mmol, 44% 2工程で) を得た：¹H NMR (CDCl₃) 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、CH₃CN中0.1% TFAであった; 勾配 20分で5%~60%のB; 流速は20 mL/分であった; カラムは、Phenomenex, Luna 5 μ, C18 (2), 150 mm×21.1 mmであった。

【0771】

【化410】



(実施例279)

トルエン (3 mL) / エタノール (0.6 mL) / 水 (0.4 mL) 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 (23.6 mg, 0.038 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (16 mg, 0.11 mmol)、3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-ボロン酸 (11 mg, 0.076 mmol) 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) (9 mg, 0.007 mmol) 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 (20 mL) で希釈し、1 N HCl、飽和NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、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)

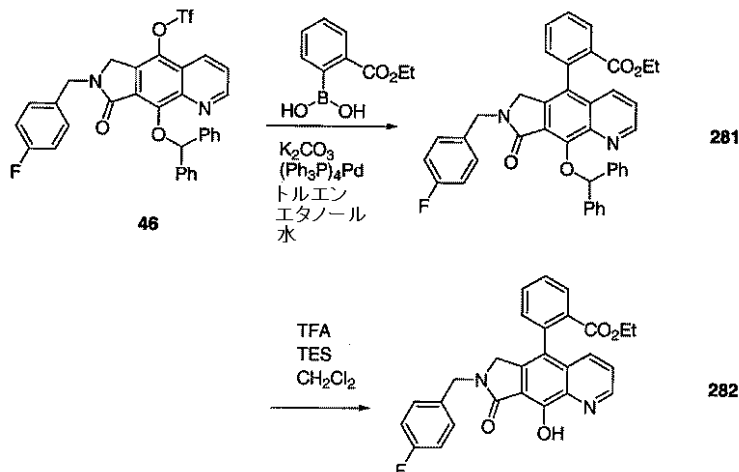
ジクロロメタン(1 mL)に溶解した279の溶液に、トリフルオロ酢酸(100 μ l)およびトリエチルシラン(200 μ l)を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて30分間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をDMSO(1 mL)中に溶解し、分取HPLCにより精製して、Ph₃POを除去した。粗製混合物をEtOAcで希釈し、1N HClで抽出した。生成物を含む水相280を、HPLCで再度精製し、TFA塩固体として5-(3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-7-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロピロロ[3, 4-g]キノリン-8-オン280(0.4 mg)を得た：¹H NMR(CD₃OD) 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 $\times$ 3H); MS: 404(M+1)。HPLC条件: 移動相Aは、水中0.1% TFA, 移動相BはCH₃CN中0.1% TFA; 勾配は、20分で、5%~60% B; 流速は、20 mL/分であり; カラムはPhenomenex, Luna 5 μ , C18(2), 150 mm $\times$ 21.1 mmであった。

10

【0773】

【化411】

20



30

(実施例281)

トルエン(3 mL)/エタノール(0.6 mL)/水(0.4 mL)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(33.5 mg, 0.05 mmol)の溶液に、K₂CO₃(22 mg, 0.15 mmol)、(2-エトキシカルボニルフェニル)ボロン酸(22 mg, 0.10 mmol)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)(12.5 mg, 0.01 mmol)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)(Rf46=0.6, Rf281=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(20 mL)で希釈し、1N HCl、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、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, 9 mg, 26.8%を得た。

40

【0774】

50

(実施例 282)

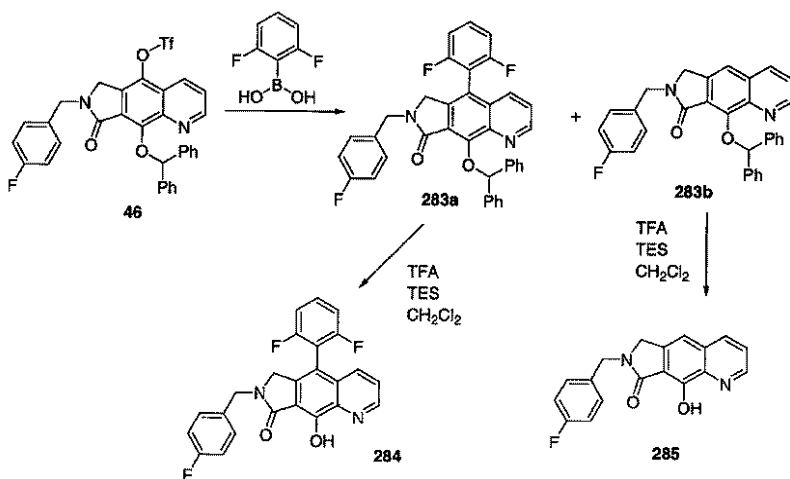
ジクロロメタン (2 mL) に溶解した 281 の溶液に、トリフルオロ酢酸 (200 μ l) およびトリエチルシラン (400 μ l) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 30 分間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル／ヘキサン (1／1) でトリチュレートし、黄色固体として、2-[7-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-g]キノリン-5-イル]-安息香酸エチルエステル 282, TFA 塩 (2.5 mg) を得た:

【0775】

【化412】

10

$^1\text{H NMR}$ (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).



20

(実施例 283)

トルエン (3 mL) / エタノール (0.6 mL) / 水 (0.4 mL) 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 (40 mg, 0.064 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (29 mg, 0.16 mmol)、(2, 6-ジフルオロフェニル) ボロン酸 (20 mg, 0.128 mmol) 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) (15 mg, 0.01 mmol) 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 $^\circ\text{C}$ 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 283a = 0.4, R_f 283b = 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 (20 mL) 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, 6 mg, 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, 11.0 mg, 36% を分離した。

30

40

【0776】

(実施例 284)

ジクロロメタン (1 mL) に溶解した 283a (9 mg) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (100 μ l) およびトリエチルシラン (200 μ l) を添加した。反応混合物を、不活

50

性雰囲気下、室温にて30分間攪拌し、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：¹H NMR (CDCl₃) 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】

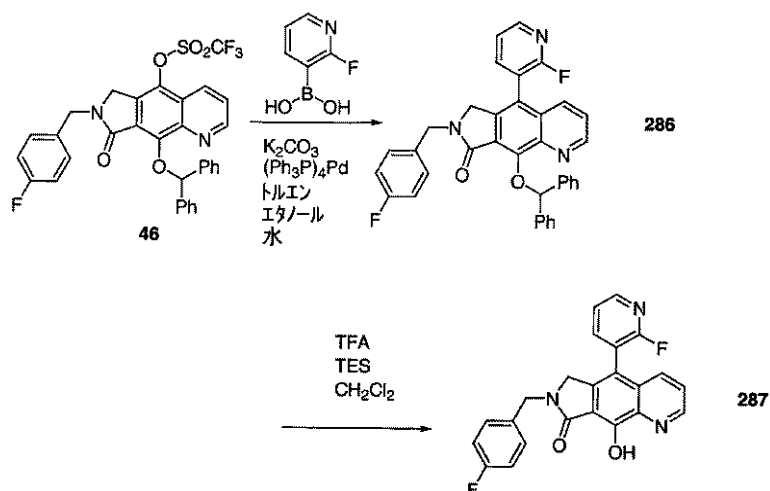
（実施例285）

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分間攪拌し、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】

¹H NMR (CDCl₃) 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、K₂CO₃（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_f46=0.6, R_f286=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NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（MgSO₄）、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】

10

20

30

40

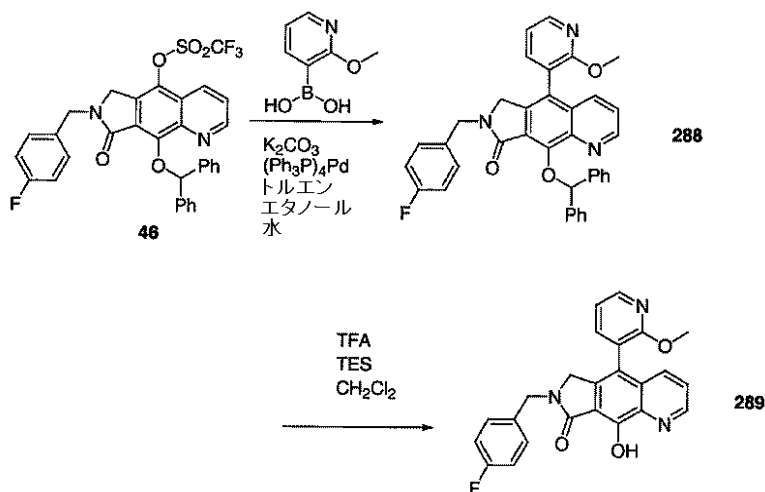
50

(実施例 287)

ジクロロメタン (1 mL) に溶解した 286 (10.6 mg) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (100 μ L) およびトリエチルシラン (200 μ L) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 30 分間攪拌し、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 (3.2 mg) を得た: ^1H 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_3CN 中 0.1% TFA であった; 勾配 20 分で 5%~60% B; 流速は 20 mL/分であった; カラムは、Phenomenex, Luna 5 μ , C18 (2), 150 mm $\times$ 21.1 mm であった。

【0780】

【化 414】



(実施例 288)

トルエン (3 mL) / エタノール (0.6 mL) / 水 (0.4 mL) 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 (40 mg, 0.064 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (29 mg, 0.16 mmol)、2-メトキシピリジン-3-ボロン酸 (20 mg, 0.128 mmol) 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) (15 mg, 0.01 mmol) 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 $^{\circ}\text{C}$ 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 (20 mL) 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、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), 18.0 mg, 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 (

5 mL) 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рил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 (266.2 mg, 0.428 mmol) の溶液に、 Na_2CO_3 (水中 2M, 500 μl)、2-メトキシピリジン-3-ボロン酸 (164 mg, 1.07 mmol) 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) (100 mg, 0.086 mmol) 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°C まで 4 時間加熱した。反応を、TLC (EtOAc/ヘキサン 3/7) ($R_f 1 = 0.6$, $R_f 17 = 0.1$) 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 (20 mL) 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рил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, 125 mg, 50% を得た。 ^1H 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)。

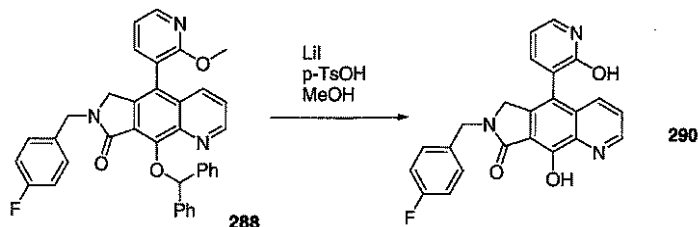
【0782】

(実施例 289)

ジクロロメタン (1 mL) に溶解した 288 (18 mg) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (100 μL) およびトリエチルシラン (200 μl) を添加した。反応混合物を、不活性雰囲気下、室温にて 30 分間攪拌し、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 (11.6 mg, 68%) を得た： ^1H 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 20 mL/分であった；カラムは、Phenomenex, Luna 5 μ , C18 (2), 150 mm $\times$ 21.1 mm であった。

【0783】

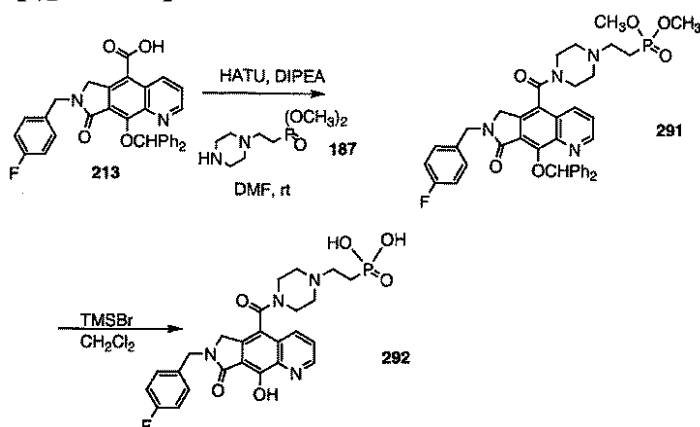
【化 415】



後、溶媒を減圧下で除去した。残渣 2 mL DMS および 100 μ l 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 (44.4 mg, 51%) を得た：¹H NMR (CD₃OD) 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、CH₃CN 中 0.1% TFA であった；勾配 20 分で 5%~60% の B；流速は 20 mL/分であった；カラムは、Phenomenex, luna 5 μ , C18 (2), 150 mm $\times$ 21.1 mm であった。

【0784】

【化416】



(実施例 291)

1 mL 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 (0.023 g, 0.077 mmol) に、ジイソプロピルエチルアミン (33 μ L, 0.192 mmol) 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 (0.020 g, 0.038 mmol) の溶液に添加し、これを、1 mL の DMF 中の HATU (0.0293 g, 0.077 mmol) と混合した。反応を、不活性雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌し、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/Et₃N) に導入し、フラッシュクロマトグラフィーの後に、20 mg 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プロミド (TMSBr, 0.015 g, 0.1 mmol) を、1 mL の CH₂Cl₂ 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 時間攪拌した後、揮発性物質を真空下で除去し、残渣を Et₂O 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 (12 mg, 95%) を得た。

【0786】

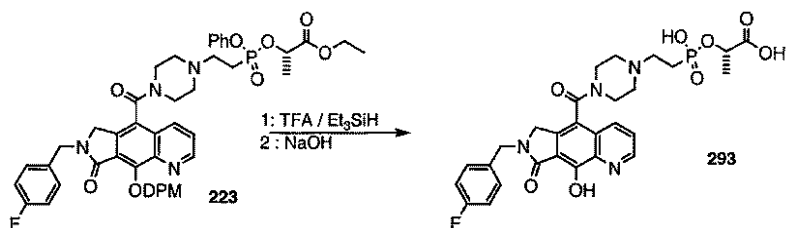
【化417】

¹H 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); ³¹P NMR (DMSO) δ

19.9; MS: 529 (M+H).



10

(実施例293)

1 mL CH₂Cl₂ 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 (15 mg, 0.017 mmol) の溶液に、室温にて、過剰量の TFA (10 μL, 0.085 mmol) およびトリエチルシラン (3 μL, 0.17 mmol) を添加した。LC/MS でモニタリングしつつ反応を N₂ 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 1 mL のアセトニトリル/水の 1/1 混合物に溶解した。50 μL の 1 M 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 (5 mg, 39%) を得た。

20

【0787】

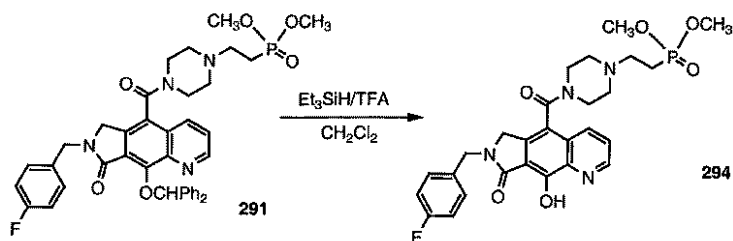
【化418】

¹H NMR (D₂O) 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); ³¹P NMR (D₂O) δ 19.5; MS: 629

(M+H).



40

(実施例294)

1 mL CH₂Cl₂ 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 (5 mg, 0.0069 mmol) に、CF₃CO₂H (6 μL, 0.035 mmol) およびトリエチルシラン (12 μL, 0.07 mmol) 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]

50

ーピペラジンー1-イル}-エチル)-ホスホン酸294 (4.5 mg, 97%)を得た:

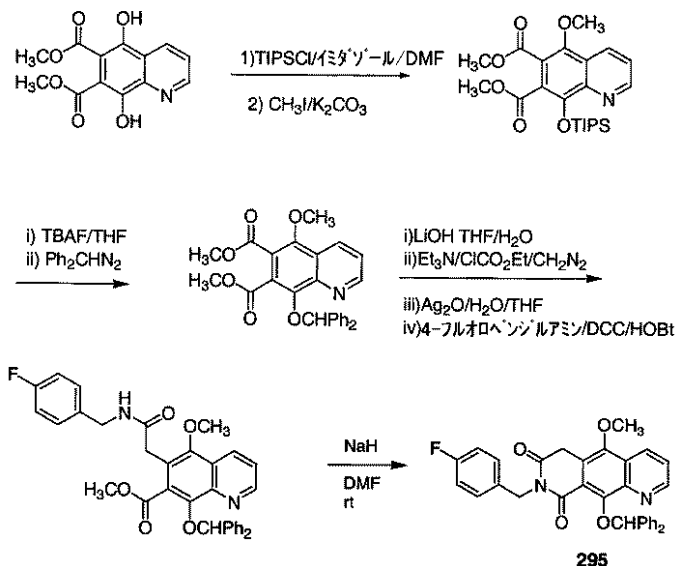
【0788】

【化419】

$^1\text{H NMR}$ (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); $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3OD) δ : -78, -127; $^{31}\text{P NMR}$ (CD_3OD) δ : 29; MS: 556 (M+H).

10



20

295

(実施例295)

イミダゾール (0.74 g, 10.8 mmol) およびクロトリイソプロピルシラン (TIPSCl, 1.15 g, 6.0 mmol) を、20 mL 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, 1.5 g, 5.4 mmol) に添加した。反応を室温にて 48 時間攪拌し、次いで、反応を 0.5 L メチルトーブチルエーテルと 150 mL 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 (1.4 g, 3.2 mmol) を、25 mL DMF に再溶解し、室温にて K_2CO_3 (0.66 g, 4.8 mmol) で処理し、その後、メチルヨード (MeI, 0.6 g, 4.8 mL) 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 (1.4 g, 59% 全体の収量) を得た: $^1\text{H NMR}$ (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)。

30

40

【0789】

THF (4 mL) 中の TBAF の 1 M 溶液を、20 mL 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 (0.85 g, 1.9 mmol) に添加した。反応を室温にて 1 時間攪拌し、この時点で、反応混合物を濃縮して、残渣を 100 mL ジエチルエーテルに溶解し、25 mL 1 N HCl で洗浄し、その後、25 mL の飽和 NaCl 水溶液で洗浄した。有機層を濃縮して、残渣を 40 mL ジクロロエタン中に溶解した。ジフェニルジアゾメタン (0.7 g, 3.8 mmol) を添加し、24 時間、反応温度を 70 °C まで上げた。反応混合

50

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（0.8 g, 61%全体の収量）を得た。¹H NMR (CDCl₃) 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】

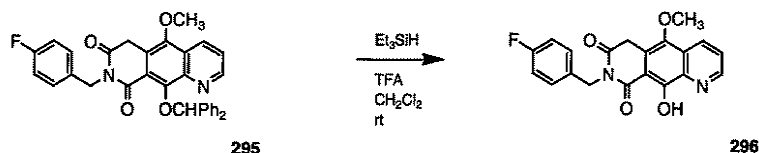
水酸化リチウム (LiOH, 0.07 g, 2.95 mmol) を、1 mL 3／1 THF/H₂O 中の 8-ベンズヒドリルオキシ-5-メトキシキノリン-6,7-ジカルボン酸ジメチルエステル（0.27 g, 0.59 mmol）に添加した。反応を 45℃ に加熱し、24 時間後、反応を 50 mL ジクロロメタンで希釈し、1 mL 0.1 M HCl で酸性化した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して 180 mg の油を得、これを、5 mL THF、トリエチルアミン（0.168 g, 1.2 mmol）およびエチルクロロホルメート（0.064 g, 0.6 mmol）中に溶解した。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 Na₂SO₄ で乾燥させ、有機層を乾燥剤からデカントした。エーテル層を 0℃ まで冷却し、ジエチルエーテル（4 mL, 約 1.2 mmol）中約 0.3 M ジアゾメタンの溶液を滴下した。24 時間攪拌して、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 4 mL の 1／1 THF/水中に溶解し、酸化銀 (I)（0.035 g, 0.15 mmol）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 50 mL EtOAc で希釈し、10 mL 1 N HCl で酸性化した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を次いで、2 mL THF に取り、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt, 0.08 g, 0.6 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC, 0.12 g, 0.6 mmol) および 4-フルオロベンジルアミン（0.07 g, 0.6 mmol）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（0.12 g, 38% 全体的な収量）を得た：¹H NMR (CDCl₃) 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（0.002 g, 0.06 mmol）を、1 mL 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（0.020 g, 0.04 mmol）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 分間攪拌し、次いで、ジエチルエーテル（50 mL）で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液（25 mL）で処理した。有機層を Na₂SO₄ 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 (9 mg, 48%) を得た。

【0792】

【化 4 2 0】



(実施例 2 9 6)

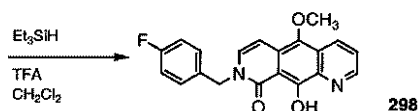
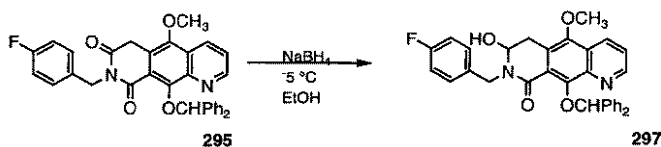
1 mL CH_2Cl_2 中の 9-ベンズヒドリルオキシ-7-(4-フルオロベンジル)-10-メトキシ-5H-1,7-ジアザアントラセン-6,8-ジオン 295 (6 mg, 0.01 mmol) を、0.1 mL トリフルオロ酢酸および 0.05 mL トリエチルシランで処理した。1 時間後、揮発性物質を除去し、そして、生成物をジエチルエーテルでトリチュレートして精製し、7-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-10-メトキシ-5H-1,7-ジアザアントラセン-6,8-ジオン 296 のトリフルオロ酢酸塩 (5 mg, 62%) を得た：

【0 7 9 3】

【化 4 2 1】

¹H NMR

(CDCl_3) 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).



(実施例 2 9 7)

ホウ化水素ナトリウム (NaBH_4 , 0.021 g, 0.56 mmol) を、5°C にて、1 mL 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 (30 mg, 0.056 mmol) に添加した。反応を低温にて 2 時間攪拌し、次いで、反応を、 CH_2Cl_2 (25 mL) で希釈し、10 mL 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 25 mL の CH_2Cl_2 で 2 回洗浄し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_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_2O)、6 mg 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。

【0 7 9 4】

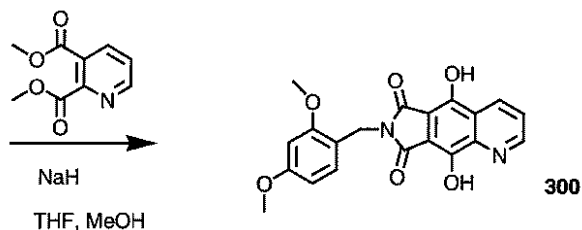
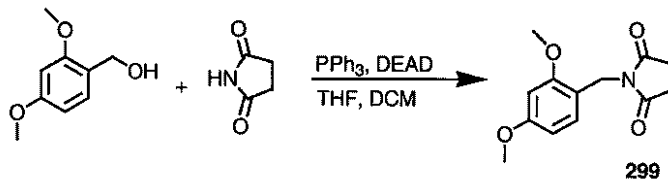
(実施例 2 9 8)

1 mL CH_2Cl_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 (6 mg, 0.01 mmol) を、0.1 mL トリフルオロ酢酸および 0.1 mL 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 (2 mg, 38%) を得た。

【0795】

【化422】

$^1\text{H NMR}$ (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).



10

(実施例299)

テトラヒドロフラン (25 mL) およびジクロロメタン (25 mL) 中に溶解した 2,4-ジメトキシベンジルアルコール (4.3 g, 25.6 mmol) およびピロリジン-2,5-ジオン (スクシンイミド, 1.2 g, 12.2 mmol) に、トリエニルホスフィン (6.4 g, 24.4 mmol) を添加した。0℃まで冷却した後、ジエチルアジドカルボキシレート (DEAD, 4.25 g, 24.4 mmol) 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、一晩攪拌しつつ、室温に維持した。真空下で濃縮した後、100 mL 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 (1.4 g, 5.6 mmol, 46%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.07 (d, 1H), 6.38 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.62 (s, 4H)。

20

30

【0796】

(実施例300)

テトラヒドロフラン (60 mL) およびメタノール (7.0 mL) 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 (1.4 g, 5.6 mmol) およびピリジン-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステル (1.13 g, 5.8 mmol) に、鉱物油中の水素化ナトリウムの分散液 (NaH, 492 mg, 12.3 mmol) を添加した。反応混合物を 80℃まで温め、一晩攪拌しつつ、80℃に維持し、反応混合物を氷浴に入れ、1 M HCl で pH 4 に滴定した。200 mL 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 (1.1 g, 52%) を得た。

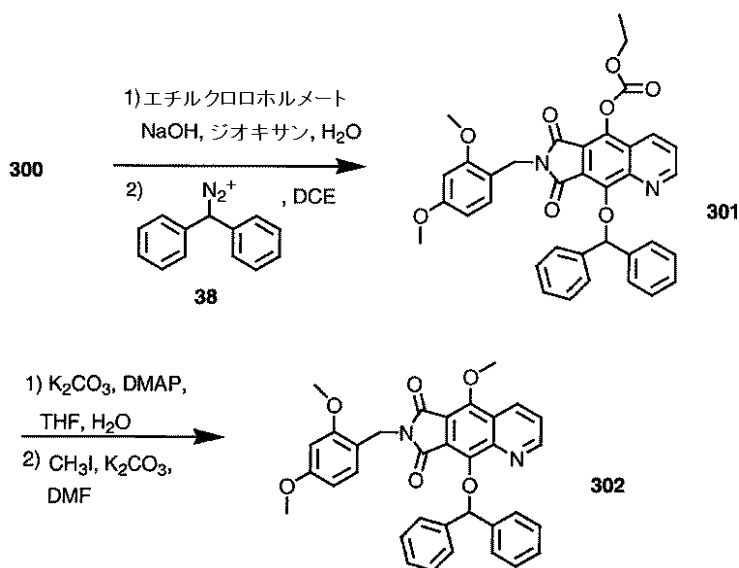
40

【0797】

【化 4 2 3】

¹H 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)



10

20

(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 (1.1 g, 2.9 mmol) をジオキサン (14.5 mL) および H₂O (9.7 mL) 中に溶解し、0℃まで冷却した。この反応混合物に、1.0 M NaOH (5.8 mL, 5.8 mmol) を添加し、その後、エチルクロロホルメート (347.3 mg, 3.2 mmol) を添加した。0℃にて30分間攪拌した後、ジオキサン (10 mL) およびエチルクロロホルメート (51 mg, 0.5 mmol) を添加し、反応を0℃でさらに30分間攪拌した。反応混合物を、酢酸 (0.6 mL) 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 (30 mL) 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, 1.1 g, 5.6 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。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 (1.2 g, 1.9 mmol, 66%) を得た。

30

【0798】

【化 4 2 4】

¹H NMR (CDCl₃) 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 (2.6 g, 19.0 mmol) および N,N-ジメチルアミノピリジン (DMA P, 0.464 g, 3.8 mmol) を、テトラヒドロフラン (40 mL) 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 (1.2 g, 1.9 mmol) に添加し、水 (20 mL) を

50

添加した。室温で一晩攪拌した後、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（10 mL）中に溶解した。この反応混合物に、炭酸カリウム（1.24 g, 9.0 mmol）およびヨードメタン（メチルヨード, MeI, 2.55 g, 18.0 mmol）を添加した。室温で一晩攪拌した後、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-ベンズヒドロキシ-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（1.1 g, 1.9 mmol, 100%）を得た。

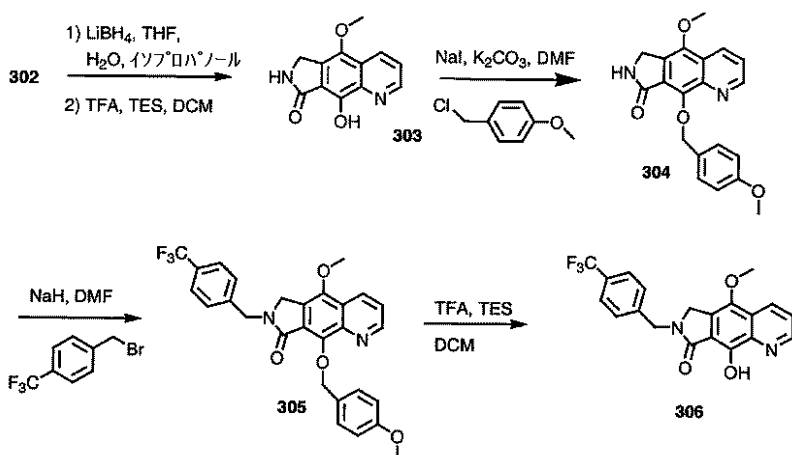
【0799】

【化425】

$^1\text{H NMR}$ (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-ベンズヒドロキシ-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（500 mg, 0.89 mmol）を、テトラヒドロフラン（6.0 mL）、水（1.2 mL）およびイソプロパノール（2.4 mL）中に溶解し、0℃まで冷却した。ホウ化水素リチウム（LiBH₄, 96.9 mg, 4.45 mmol）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時間攪拌した。酢酸（0.5 mL）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（9.2 mL）およびトリエチルシラン（1.8 mL）中に溶解し、0℃まで冷却した。トリフルオロ酢酸（3.6 mL）を添加した後、反応混合物を室温まで温め、室温にて1時間攪拌した。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（10 mL）およびトリエチルシラン（2 mL）に再溶解した。次いで、これを75℃まで温め、75℃にて2時間攪拌した。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（240 mg, 113%）を得た。 $^1\text{H NMR}$ (d-DMSO) δ 8.84 (dd, 1H), 8.58 (broad, 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）

10

20

30

40

50

炭酸カリウム (60.1 mg, 0.435 mmol)、4-メトキシベンジルクロリド (41 mg, 0.26 mmol) およびナトリウムヨード (6.3 mg, 0.043 mmol) を、ジメチルホルムアミド 8 (0.4 mL) 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 (20 mg, 0.087 mmol) に添加した。反応混合物を 60℃まで温め、60℃にて1時間攪拌した。反応混合物を 0℃まで冷却した後、酢酸 (0.06 mL) 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 (16 mg, 0.046 mmol, 53%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 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 (25.4 mg, 0.073 mmol) をジメチルホルムアミド (0.4 mL) 中に溶解し、0℃まで冷却した。水素化ナトリウム (3.6 mg, 0.095 mmol) を添加し、その後、0℃にて5分間攪拌した。4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (21.0 mg, 0.088 mmol) を添加し、反応混合物を室温まで温めさせ、5分間攪拌しながら、室温に維持した。これを 0℃まで冷却し、酢酸 (0.030 mL) 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 (13 mg, 0.026 mmol, 35%) を得た。¹H 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】

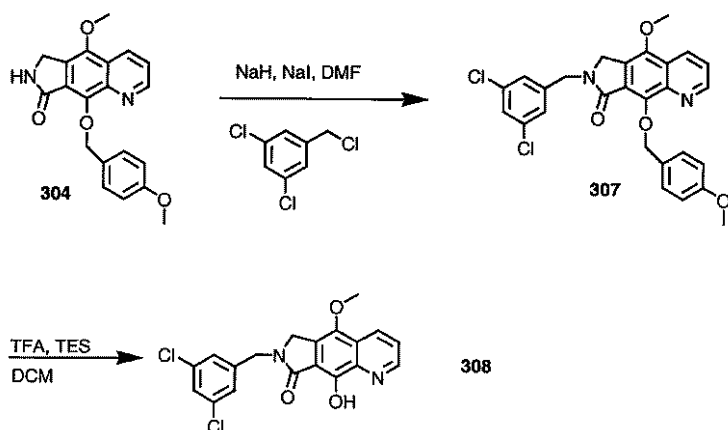
(実施例 306)

ジクロロメタン (0.200 mL) 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 (13 mg, 0.026 mmol) に、トリエチルシラン (TES, 0.05 mL) およびトリフルオロ酢酸 (TFA, 0.100 mL) を添加した。室温にて15分間攪拌した後、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 (7 mg, 0.014 mmol, 54%) を得た。

【0803】

【化 4 2 6】

$^1\text{H NMR}$ (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). $^{19}\text{F NMR}$ δ -63, -76.2. MS: 389.1 (M+1).



10

(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 (17 mg, 0.049 mmol) をジメチルホルムアミド (0.3 mL) 中に溶解し、0℃まで冷却した。水素化ナトリウム (2.5 mg, 0.064 mmol) を添加した後、反応を 0℃にて 5 分間攪拌した。3,5-ジクロロベンジルクロリド (11.5 mg, 0.059 mmol) および触媒量のナトリウムヨー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 分間攪拌した。次いで、これを 0℃まで冷却し、酢酸 (0.030 mL) 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 (7 mg, 40%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (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)。

30

【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 (17 mg, 0.049 mmol) 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 (10 mg, 0.020 mmol, 41%) を得た。

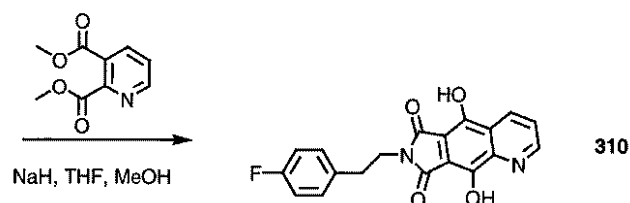
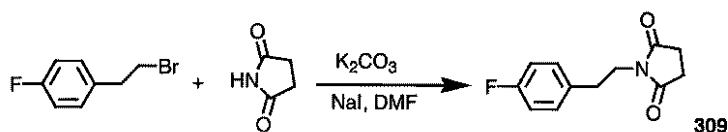
40

【0805】

【化 4 2 7】

¹H

NMR (CD₃OD) 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). ¹⁹F δ -76. MS: 390.1 (M+1).



10

(実施例 309)

ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の 1-(2-ブロモエチル)-4-フルオロベンゼン (587 mg, 3.7 mmol) およびピロリジン-2, 5-ジオン (スクシンイミド, 733.3 mg, 7.4 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (2.0 g, 14.8 mmol) およびナトリウムヨード (277 mg, 1.9 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃まで温め、攪拌しながら一晩 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 (570 mg, 2.6 mmol, 70%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.14 (m, 2H), 6.94 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.63 (s, 4H)。

20

【0806】

30

(実施例 310)

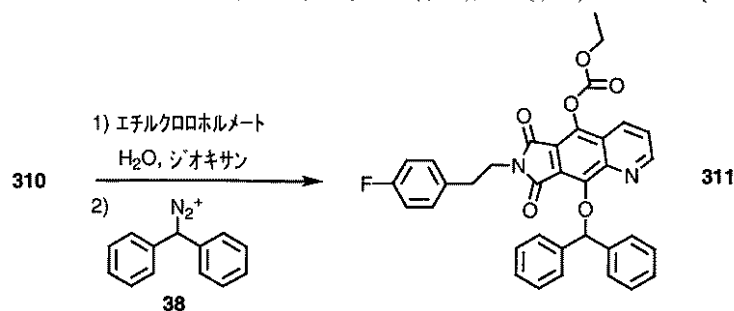
テトラヒドロフラン (12.0 mL) およびメタノール (1.4 mL) に溶解した 1-[2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-ピロリジン-2, 5-ジオン 309 (270 mg, 1.22 mmol) およびピリジン-2, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル (261.6 mg, 1.34 mmol) に、鉍物油中の水素化ナトリウムの 60% 分散液 (108 mg, 2.7 mmol) を添加した。反応混合物を 80℃まで温め、攪拌しつつ一晩 80℃に維持した。次いで、反応混合物を氷浴中に入れ、1M HCl で pH 4 に滴定した。200 mL のジエチルエーテルを次いで添加し、得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 (250 mg, 0.71 mmol, 58%) を得た。

40

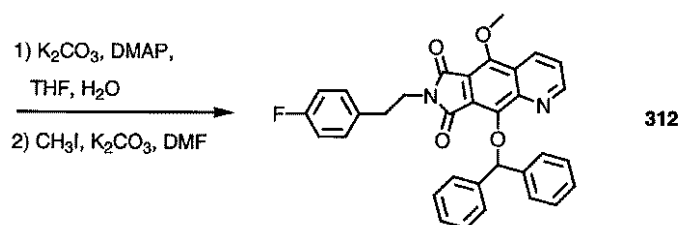
【0807】

【化 4 2 8】

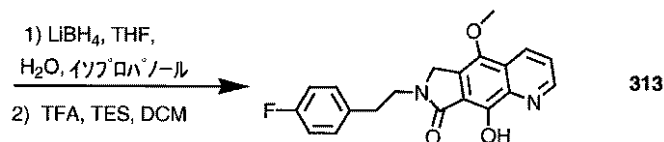
$^1\text{H NMR}$ (d-DMSO) δ 10.7 (broad, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.04 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.86 (t, 2H). MS: 353.1 (M+1).



10



20



(実施例 3 1 1)

7-[2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-5,9-ジヒドロキシーピロロ[3,4-g]キノリン-6,8-ジオン 310 (250 mg, 0.71 mmol) をジオキサン (3.6 mL) および H_2O (2.4 mL) 中に溶解し、 0°C まで冷却した。1.0 M NaOH (1.42 mL, 1.42 mmol) およびエチルクロロホルメート (84.6 mg, 0.78 mmol) を添加した後、反応物を 0°C にて 1 時間攪拌した。反応混合物を、酢酸 (0.6 mL) 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 (4.0 mL) 中に溶解し、これに、ジフェニルメタンジアゾニウム 38 (252 mg, 1.3 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。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 (251 mg, 0.425 mmol, 65%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (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)。

30

40

【0808】

(実施例 3 1 2)

テトラヒドロフラン (0.50 mL) および水 (0.25 mL) 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

50

ルエステル 311 (140 mg, 0.24 mmol) に、炭酸カリウム (345.4 mg, 2.5 mmol) および N, N-ジメチル-アミノピリジン (DMA P, 29.3 mg, 3.8 mmol) を添加した。室温で一晩攪拌した後、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 (3.0 mL) 中に溶解した。この溶液に、炭酸カリウム (179 mg, 1.3 mmol) およびヨードメタン (319 mg, 2.6 mmol) を添加した。室温で一晩攪拌した後、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-ベンズヒドロキシ-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 (130 mg, 0.24 mmol, 100%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

10

【0809】

(実施例 313)

9-ベンズヒドロキシ-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 (130 mg, 0.24 mmol) をテトラヒドロフラン (1.6 mL)、水 (0.64 mL) およびイソプロパノール (0.32 mL) 中に溶解し、0℃まで冷却した。ホウ化水素リチウム (26.6 mg, 1.22 mmol) 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 時間攪拌した。酢酸 (0.12 mL) 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 (1.2 mL) およびトリエチルシラン (0.6 mL) およびトリフルオロ酢酸 (3.6 mL) 中に溶解した。次いで、反応混合物を室温にて 1 時間攪拌した。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 (40 mg, 0.086 mmol, 36%) を得た。

20

30

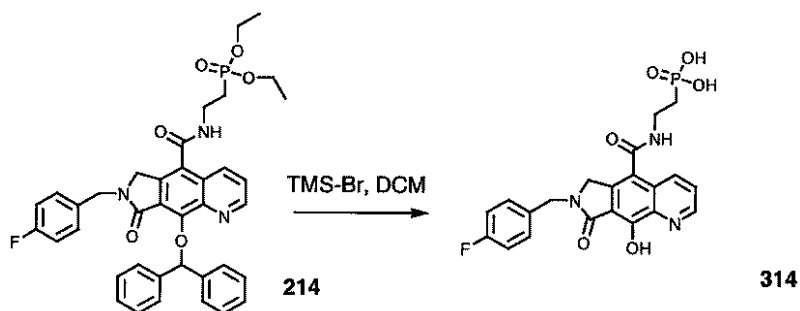
【0810】

【化 429】

¹H 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). ¹⁹F NMR δ 60.0, -75.6. MS: 353.1 (M+1).

40



(実施例 314)

ジクロロメタン (0.30 mL) に溶解した (2-{[9-ベンズヒドロキシ-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

50

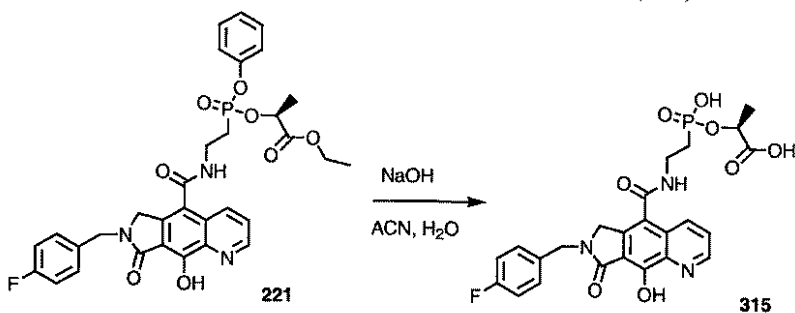
－g] キノリン－5－カルボニル]－アミノ}－エチル)－ホスホン酸ジエチルエステル 214 (16 mg, 0.023 mmol) にトリメチルシリルブロミド (TMS-Br, 39 mg, 0.25 mmol) を添加した。室温で4時間攪拌した後、さらにトリメチルシリルブロミド (24 mg, 0.16 mmol) を添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌した。反応混合物を0℃異まで冷却し、メタノール (1.0 mL) でクエンチし、真空下で濃縮した。これを次いで、(3/1－ヘキサン/エーテル) で3回トリチュレートし、フラスコおよびフィルターに残った残渣をメタノール中に溶解し、合わせ、真空下で濃縮した。残渣をジメチルスルホキシド (0.40 mL) 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 (7 mg, 0.012 mmol, 52%) を得た。

【0811】

【化430】

¹H NMR (CD₃OD) 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). ³¹P δ 25.0. ¹⁹F δ -78.0, -116.0. MS: 460.1 (M+1).

(実施例 315)

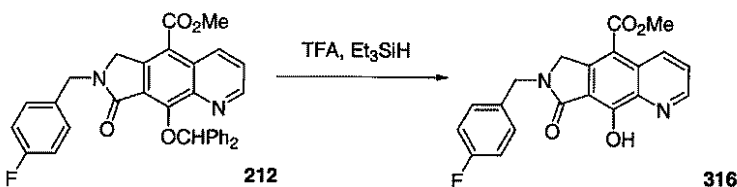
アセトニトリル (0.10 mL) および水 (0.05 mL) に溶解した 2－[(2－{ [7－(4－フルオロベンジル)－9－ヒドロキシ－8－オキソ－7, 8－ジヒドロ－6H－ピロロ [3, 4－g] キノリン－5－カルボニル]－アミノ}－エチル)－フェノキシ－ホスフィノイルオキシ]－プロピオン酸エチルエステル 221 (15 mg, 0.024 mmol) に、1.0 M NaOH (0.072 mL) を添加した。反応混合物を室温にて3時間攪拌し、0℃まで冷却し、1.0 M HCl (0.1 mL) でクエンチした。混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を、ジメチルスルホキシドに溶解し、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 (9 mg, 0.014 mmol, 60%) を生じた。

【0812】

【化431】

¹H NMR(CD₃OD) 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). ³¹P δ 27.8. ¹⁹F δ -78.0, -118.0. MS:

532.1 (M+1).



10

20

30

40

50

(実施例 316)

ジクロロメタン (1 mL) 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 (3 mg, 0.0056 mmol) の溶液に、TFA (0.1 mL) およびトリエチルシラン (0.2 mL) を添加した。攪拌を室温にて 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 Et₂O/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 (2.0 mg, 100%) を得た：

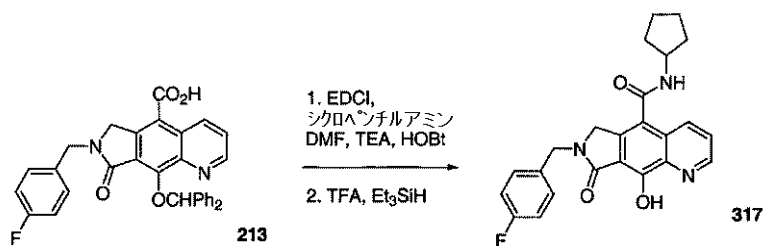
【0813】

10

【化 432】

¹H NMR (CDCl₃) 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).



20

(実施例 317)

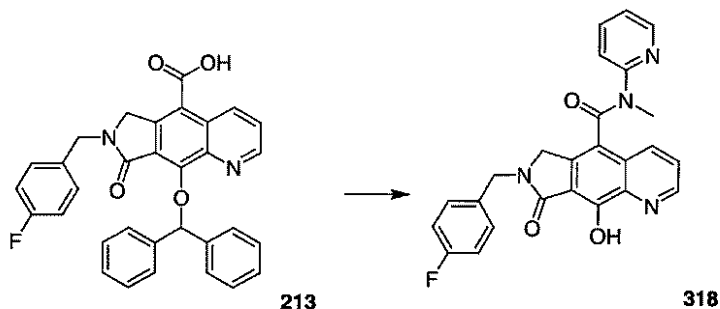
DMF (0.5 mL) 中の 9-ベンズヒドリルオキシ-7-(4-フルオロベンジル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-g]キノリン-5-カルボン酸 213 (6 mg, 0.0116 mmol) の溶液に、室温にて、トリエチルアミン (TEA, 5 μL, 0.034 mmol)、シクロヘキシルアミン (2.3 μL, 0.022 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI, 4.4 mg, 0.022 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt, 2.3 mg, 0.0174 mmol) を添加した。溶液を窒素雰囲気下、5 時間攪拌し、EtOAc で希釈した。有機層を水、1 N HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄ 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 (0.1 mL) を含むジクロロメタン (1 mL) およびトリエチルシラン (0.2 mL) 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 Et₂O/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 (2.6 mg, 54%) を得た。

30

【0814】

【化 4 3 3】

$^1\text{H NMR}$ (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).



10

(実施例 3 1 8)

9-ベンズヒドロキシ-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 (0.02 g, 0.0386 mmol) を 0.3 mL 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 (0.0079 mL, 0.0772 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.027 mL, 0.1544 mmol)、0-(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 (0.03 g, 0.0772 mmol) を添加し、室温で攪拌した。15 時間後、出発物質が消費された。逆相 HPLC (0.1% TFA, $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$) 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 (0.0017 g, 0.003 mmol, 8%) を得た。

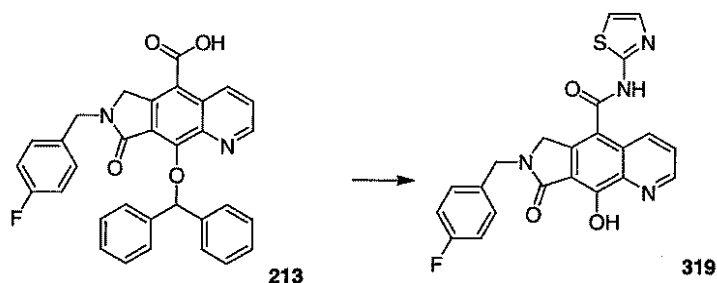
20

【0 8 1 5】

【化 4 3 4】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=15\text{Hz}$, 11Hz, 2H), 4.49 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.19 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 3.61 (s, 3H); MS: 443 (M+1).

30



(実施例 3 1 9)

9-ベンズヒドロキシ-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 (0.02 g, 0.0386 mmol) を 0.3 mL 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 (0.0077 mL, 0.0772 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.027 mL, 0.1544 mmol)、0-(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 (0.03 g, 0.0772 mmol) を添加し、室温で攪拌した。15 時間後、出発物質が消費された。逆相 HPLC (0.1% TFA, $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$) 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

40

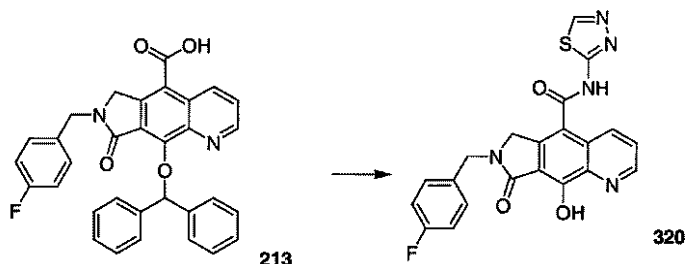
50

319 (0.01 g, 0.023 mmol, 60%) を得た。

【0816】

【化435】

¹H NMR (CDCl₃) 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).



10

(実施例 320)

9-ベンズヒドロキシ-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 (0.02 g, 0.0386 mmol) を 0.3 mL 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-チアゾール (0.0078 mL, 0.0772 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.027 mL, 0.1544 mmol)、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 (0.03 g, 0.0772 mmol) を添加し、室温で攪拌した。15 時間後、出発物質が消費された。逆相 HPLC (0.1% TFA, H₂O/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 (0.0066 g, 0.015 mmol, 40%) を得た。

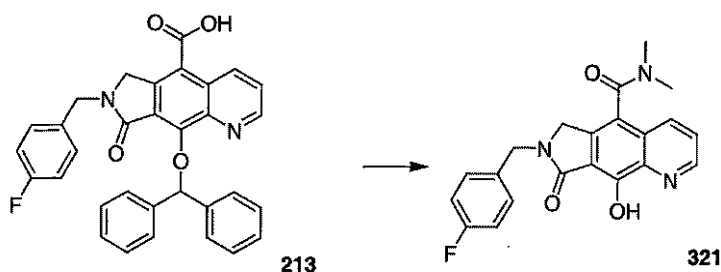
20

【0817】

【化436】

¹H NMR (CDCl₃) 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).

30



(実施例 321)

9-ベンズヒドロキシ-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 (0.02 g, 0.0386 mmol) を 0.3 mL 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 2 M) (0.0386 mL, 0.0772 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.027 mL, 0.1544 mmol)、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 (0.03 g, 0.0772 mmol) を添加し、室温で攪拌した。15 時間後、出発物質が消費された。逆相 HPLC (0.1% TFA, H₂O/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 321

40

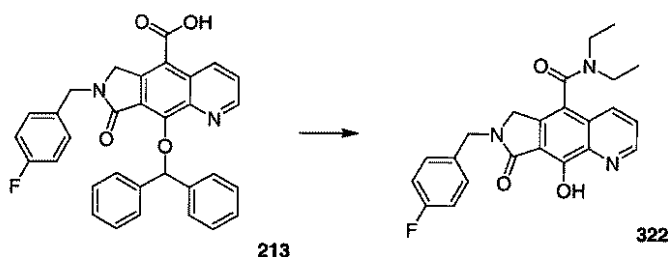
50

1 (0.014 g, 0.037 mmol, 97%)を得た。

【0818】

【化437】

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H). MS: 380 ($M+1$).



10

(実施例322)

9-ベンズヒドロキシ-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 (0.02 g, 0.0386 mmol)を0.3 mL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 (0.0056 mL, 0.0772 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.027 mL, 0.1544 mmol)、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 (0.03 g, 0.0772 mmol)を添加し、室温で攪拌した。15時間後、出発物質が消費された。逆相HPLC (0.1% TFA, $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$)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 (0.0134 g, 0.033 mmol, 86%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (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, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.23 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 3.66 (q, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.35 (t, 3H), 0.965 (t, 3H) MS: 408 ($M+1$)。 20

30

【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、100 μl 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0.14 μM 二重鎖ドナーDNAでコーティングした。 40

40

【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'プロセッシングを、80 μL のインテグラーゼ/緩衝液混合物 (25 mm HEPES, pH 7.3, 12.5 mm DTT, 93.75 mm NaCl, 12.5 mm MgCl_2 , 1.25% グリセロール, 0.3125 μM 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'プロセッシングを、37℃にて30分間進め、その後、10 μL の試験化合物および10 μL の2.5 μM 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。 50

50

挿入された生成物の検出のために、100 μ L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、100 μ L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425 nm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。IC₅₀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10 μ M未満の鎖転移IC₅₀を有した。

10

【0822】

（実施例324）

（抗HIVアッセイ（EC₅₀の決定））

EC₅₀（一般的には、ED₅₀またはIC₅₀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、100 μ L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0.025 m.o.i.の野生型のウイルスで感染させ、10% FB、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100 μ L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、100 μ L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 Victor2 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10 μ M未満の抗HIV MT2 EC₅₀を有した。

20

【0824】

（実施例325）

（細胞毒性アッセイ（CC₅₀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一である。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100 μ L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、100 μ L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 Victor2 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10 μ M未満の細胞毒性MT2 CC₅₀を有した。

30

40

【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

50

して援用される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In tional Application No PCT/US 03/32666
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 C07D498/20 C07D487/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/07701 A (SUGEN INC) 18 February 1999 (1999-02-18) Claims; Formula 1; ex. 242,270 ---	1-79
A	WO 02/30426 A (ANTHONY NEVILLE J ; EGBERTSON MELISSA (US); GOMEZ ROBERT P (US); ME) 18 April 2002 (2002-04-18) cited in the application Claims; Formula (I); examples ---	1-79
A	WO 02/30930 A (ANTHONY NEVILLE J ; EGBERTSON MELISSA (US); FISHER THORSTEN E (US);) 18 April 2002 (2002-04-18) cited in the application Claims; Formula (I); examples ---	1-79
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 April 2004		Date of mailing of the international search report 06/05/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kirsch, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/US 03/32666

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	H. YUAN, A.L. PARRILL: "QSAR Studies of HIV-1 Integrase inhibition" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 10, 2002, pages 4169-4183, XP002275888 Compounds 48-49, 97-112, 115-116, 162-166, 169-174, QLZ ---	1-79
A	W.M. MURRAY, J.E. SEMPLE: "Facile Access to Novel 1,4-Dihydroxynaphthalene-2,3-dicarboximide s and Heterofused Analogs" SYNTHESIS, vol. 10, 1996, pages 1180-1182, XP001180611 Compounds 9-10 ---	1-79
A	EP 0 541 404 A (UNIV ARIZONA) 12 May 1993 (1993-05-12) Claims; examples -----	1-79

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No
PCT/US 03/32666

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9907701	A	18-02-1999	AU 8689298 A WO 9907701 A1 US 6329375 B1 US 2002055511 A1	01-03-1999 18-02-1999 11-12-2001 09-05-2002
WO 0230426	A	18-04-2002	AU 1532802 A CA 2425395 A1 EP 1326611 A1 WO 0230426 A1	22-04-2002 18-04-2002 16-07-2003 18-04-2002
WO 0230930	A	18-04-2002	AU 1152702 A AU 1187402 A BG 107677 A CA 2425440 A1 CN 1469878 T CZ 20031028 A3 EE 200300145 A EP 1326865 A2 HU 0302367 A2 NO 20031672 A SK 4322003 A3 WO 0230930 A2 WO 0230931 A2 US 2003055071 A1	22-04-2002 22-04-2002 28-11-2003 18-04-2002 21-01-2004 13-08-2003 16-06-2003 16-07-2003 28-11-2003 05-06-2003 11-09-2003 18-04-2002 18-04-2002 20-03-2003
EP 0541404	A	12-05-1993	US 5639881 A CA 2082297 A1 EP 0541404 A2 JP 7309873 A MX 9206438 A1	17-06-1997 09-05-1993 12-05-1993 28-11-1995 01-06-1993

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 2 Z
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
C 0 7 F 9/6561 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
C 0 7 D 471/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 0 7 F 9/6561	C S P Z
	C 0 7 D 471/12	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,M N,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU ,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 チェン, ジェイムズ エム.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 8 3, サン ラモン, マーブルヘッド ドライブ 4 0 1 5
- (72)発明者 チェン, シャオウー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 3, サン マテオ, ローリー メドーズ ドライ ブ 3 7 7, アパートメント 3 1 9
- (72)発明者 ファディス, マリア
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 7 0, サン カルロス, アバーディーン ドライブ 1 0 5
- (72)発明者 ジン, ハオルン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, エッジウォーター ブ ールバード 6 0 0, アパートメント 1 0 2
- (72)発明者 キム, チョング ユー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 7 0, サン カルロス, エリザベス ストリート 1 7 5 0
- (72)発明者 シャチェラー, ローラ エヌ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 4, サン フランシスコ, チャーチ ストリート 5 0 8

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA08 BB04 BB05 BB06 CC04 CC08 EE02 EE03 EE04
FF01 GG03 HH01
4C065 AA04 AA19 BB04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK03
KK08 LL03 LL05 PP03 PP09 PP13 PP15 PP16
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB03 CB05 CB09 DA38 MA01 MA04
NA14 ZB35 ZC20 ZC55
4H050 AA01 AA03 AB20 AB29

【要約の続き】

の部位に共有結合されたプロドラッグ部分を含み得る。