

(43) 国際公開日
2006 年 3 月 30 日 (30.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/033422 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/017556

(22) 国際出願日: 2005 年 9 月 16 日 (16.09.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2004-272820 2004 年 9 月 21 日 (21.09.2004) JP
特願2005-234884 2005 年 8 月 12 日 (12.08.2005) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP];
〒1058422 東京都港区虎ノ門二丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 元秀 (SATO, Motohide) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 荒巻 久晃 (ARAMAKI, Hisateru) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 中村 洋 (NAKAMURA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 井上 昌文 (INOUE, Masafumi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 川上 浩 (KAWAKAMI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 新海 久

(SHINKAI, Hisashi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 松崎 裕児 (MATSUZAKI, Yuji) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 山高一修 (YAMATAKA, Kazunobu) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

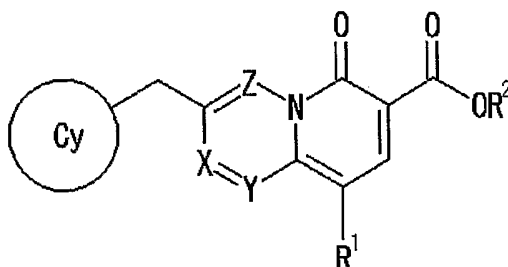
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: QUINOLIZINONE COMPOUND AND USE THEREOF AS HIV INTEGRASE INHIBITOR

(54) 発明の名称: キノリジノン化合物、およびその HIV インテグラーゼ阻害剤としての利用



[I]

(57) Abstract: A drug having anti-HIV activity, especially a drug having integrase inhibitory activity. Also provided is a quinolizininone compound represented by the following general formula [I]: [I] (wherein the symbols are the same as defined in the description) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The drug is an anti-HIV agent containing the compound or salt as an active ingredient. The compound has the function of inhibiting HIV integrase activity and is useful as an anti-HIV agent for the treatment or prevention of AIDs. The anti-HIV agent can be a more effective one when used in combination with other anti-HIV agent such as a protease inhibitor or reverse transcriptase inhibitor. The anti-HIV agent has high inhibitory activity specific for integrases and can hence be a drug safe for the human body and reduced in side effects.

[続葉有]

WO 2006/033422 A1

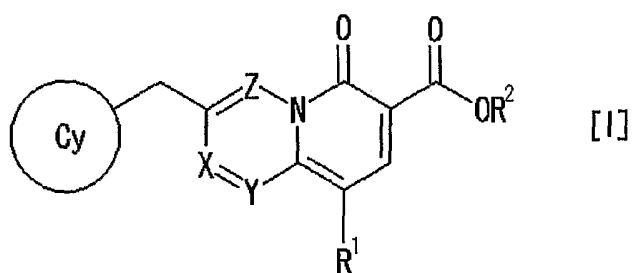


2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

抗H I V作用を有する薬剤、特にインテグラーゼ阻害作用を有する薬剤を提供する。

下記一般式 [I]



[式中、各記号は明細書で定義する通りである。]

で表されるキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩、及びそれらを有効成分として含有してなる抗H I V剤に関する。本発明の化合物は、H I Vインテグラーゼ活性を阻害する作用を有し、抗H I V剤としてエイズの治療剤若しくは予防剤として有用である。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗H I V剤との併用により、更に有効な抗H I V剤となり得る。また、インテグラーゼに特異的な高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

明細書

キノリジノン化合物、およびそのH I Vインテグラーゼ阻害剤としての利用

技術分野

本発明は、抗H I V剤として有用な新規なキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩に関する。また本発明は、ある種のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の抗H I V剤としての新規な用途に関する。更に詳しくは、特にインテグラーゼ阻害活性により抗H I V作用を示すキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩を含む抗H I V剤に関する。

背景技術

10 レトロウイルスに属するH I V (Human Immunodeficiency Virus (type 1) : ヒト免疫不全症ウイルス) は、エイズ (AIDS : Acquired Immunodeficiency Syndrome : 後天性免疫不全症候群) の原因ウイルスである。

15 H I Vは、ヘルパーT細胞、マクロファージ、樹状細胞といったCD 4 陽性細胞群を標的とし、これら免疫担当細胞を破壊し、免疫不全症を引き起こす。

従って、エイズの治療若しくは予防のためには、生体内のH I Vを根絶する或いは増殖を抑制する薬剤が有効である。

20 H I Vは、2分子のRNA遺伝子を殻内に有し、更にその殻を外皮蛋白質で覆っている。RNAにはウイルス特有の複数の酵素（プロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼ）等がコードされ、殻内には翻訳された逆転写酵素及びインテグラーゼが、殻内外にはプロテアーゼが存在する。

25 H I Vは宿主細胞内に接触・侵入後、脱殻を起こし、細胞質内にRNAとインテグラーゼ等の複合体を放出する。該RNAからは逆転写酵素によりDNAが転写され、完全長の二本鎖DNAが生成される。該DNAは宿主細胞核内に移行し、インテグラーゼにより宿主細胞DNAに組み込まれる。組み込まれたDNAは宿主細胞のポリメラーゼによってmRNAに変換され、該mRNAからはH I Vプロテアーゼ等により、ウイルス形成に必要な種々蛋白質が合成され、最終的にウイルス粒子が形成され、出芽・遊離する。

H I Vの増殖にはこれらウイルス特異的酵素が必須とされており、抗ウイルス剤開発のターゲットとして注目され、既に、いくつかの抗H I V剤が開発されている。

例えば、逆転写酵素阻害剤として、ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン等、プロテアーゼ阻害剤として、インジナビル、ネルフィナビル等が既に市販されている。

- 5 また、これらの薬剤を併用する多剤併用療法も用いられ、例えば、逆転写酵素阻害剤（ジドブジンとジダノシン）の2剤併用、逆転写酵素阻害剤（ジドブジンとラミブジン）とプロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル）との3剤併用等が臨床で用いられ、これら多剤併用療法がエイズ治療の主流となってきた（例えば、Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. August 13, 2001 参照。）。
- 10

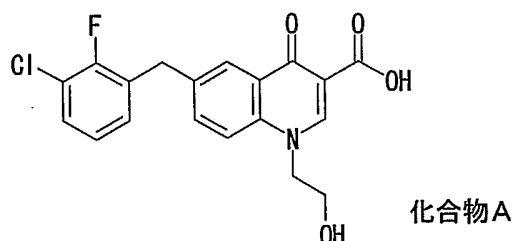
しかし、これら薬剤には肝機能障害、めまい等の中枢神経障害等の副作用が知られているものもあり、薬剤に対する耐性の獲得も問題となっている。そればかりか、多剤併用療法に対する多剤耐性を示すH I Vの出現も知られている。

- 15 この様な状況下、更なる新規の薬剤の開発、特に新しいメカニズムによる抗H I V剤の開発が望まれており、レトロウイルスに特徴的なインテグラーゼがH I Vの増殖に必須の酵素であることから、インテグラーゼ阻害活性を有する抗H I V剤の開発が期待されている。

しかしながら、未だ有効なインテグラーゼ阻害剤は見出されていない。

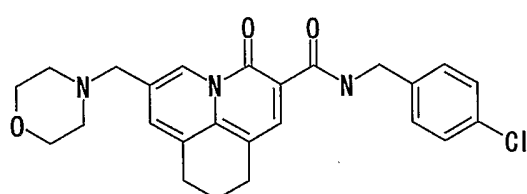
- 20 次に本発明の抗H I V剤に比較的類似の既知抗ウイルス剤について述べる。

WO 2004/046115号には、インテグラーゼ阻害活性を有する抗H I V剤として、下記化合物A等が記載されている（WO 2004/046115号パンフレット（134頁、実施例1-99）参照。）。

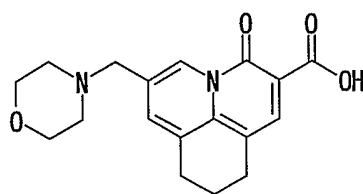


しかし、当該公報には本発明明細書中に開示のキノリジノン化合物は含まれておらず、またそれを示唆する記載も見られない。

また、特表2004-502771号（特許ファミリー：WO2002/004445号）には、抗ウイルス剤、特にヘルペス科のウイルスに対する薬剤として、下記
5 化合物B等が記載されており、その中間体として下記化合物Cが開示されている（特表2004-502771号公報（85頁、実施例7）参照。）。

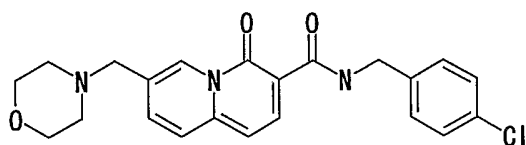


化合物B



化合物C

また、特表2004-502770号（特許ファミリー：WO2002/004444号）には、抗ウイルス剤、特にヘルペス科のウイルスに対する薬剤として、下記
10 化合物D等が記載されている（特表2004-502770号公報（57頁、式A1.8）参照。）。WO2004/019933号にはまた、アテローム性動脈硬化症及び再狭窄の治療剤として、下記化合物D等が記載されている（WO2004/019933号パンフレット（64頁、化合物（52））参照。）。

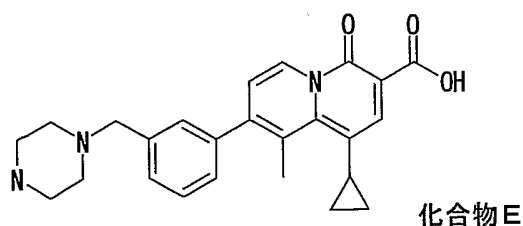


化合物D

15 しかし、これら公報には、いずれにも本発明明細書中に開示のキノリジノン化合物は含まれておらず、またそれを示唆する記載も見られない。

次に、本発明の化合物に比較的類似の既知化合物について述べる。

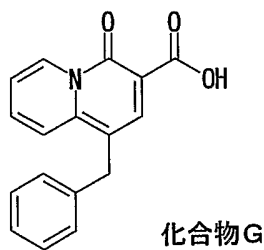
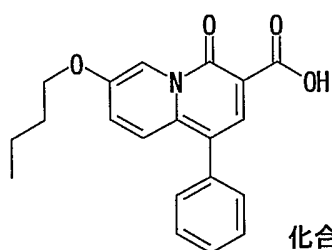
WO2003/029253（特許ファミリー：EP1437354号）には、抗菌活性を有する化合物として、下記の化合物E等が記載されている（WO2003/
20 029253号パンフレット（54頁、実施例119）参照。）。



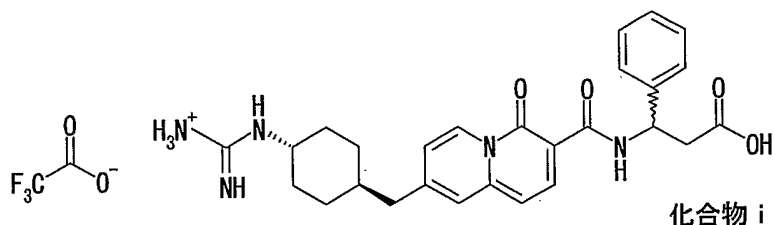
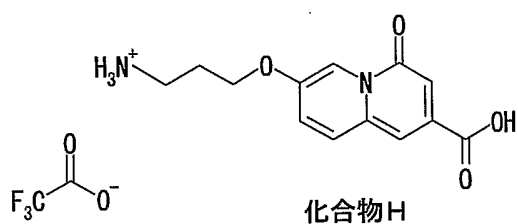
当該公報には本発明明細書中に開示のキノリジノン化合物は記載されておらず、当該キノリジノン化合物が抗ウイルス活性を有することも、それらを示唆する記載も見
5 られない。

またこの他にも、キノリジノン骨格の8位に環状の置換基（例えば、ピロリジン-1-イル基）を有する抗菌剤は多く見られるものの、当該抗菌剤は本発明明細書中に開示のキノリジノン化合物とは、化学構造もその用途も異なるものである。

また、特公平6-49701号（特許ファミリー：EP157346号）には、アレルギー及び潰瘍に対する阻害活性を有する化合物として、下記の化合物F、化合物
10 G等が記載されている（特公平6-49701号公報（15-16頁、実施例3の（1）、（4））参照。）。



また、WO2000/17197号には、インテグリン阻害作用を有する抗ガン剤、
15 血管新生阻害剤として、下記の化合物H、化合物i等が記載されている（WO2000/17197号パンフレット（71-74頁化合物XIII、102頁化合物XLI）参照。）。



これら公報には、いずれにも本発明明細書中に開示のキノリジノン化合物は記載されておらず、当該キノリジノン化合物が抗ウイルス活性を有することも、それらを示唆する記載も見られない。

5

発明の開示

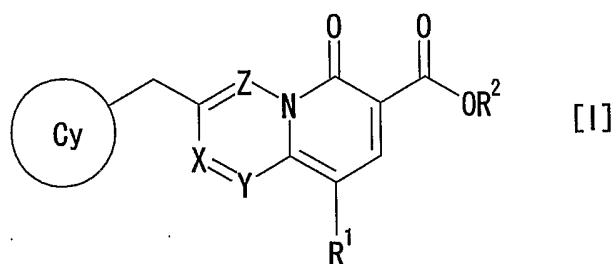
これまでの薬理研究及び臨床結果から得られた知見より、抗H I V剤はエイズ発症の予防及び治療に有効であり、特にインテグラーゼ阻害作用を有する化合物は有効な抗H I V剤に成り得る。

- 10 従って、本発明は、抗H I V作用を有する薬剤、特にインテグラーゼ阻害作用を有する薬剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、抗H I V作用、特にインテグラーゼ阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

本発明は、以下の通りである。

- 15 (1) 下記一般式〔I〕で表されるキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗H I V剤。



[式中、

環C_yは、

下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC₃₋₁₀炭素環基、又は、

- 5 下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基
(ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環基である。)
であり、

ここで、グループAは、

- 10 シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、
ハロC₁₋₄アルキル基、ハロC₁₋₄アルキルオキシ基、
-OR^{a1}、-SR^{a1}、-NR^{a1}R^{a2}、
-CONR^{a1}R^{a2}、-SO₂NR^{a1}R^{a2}、-COR^{a3}、
-NR^{a1}COR^{a3}、-SO₂R^{a3}、-NR^{a1}SO₂R^{a3}、
15 -COOR^{a1}、及び、-NR^{a2}COOR^{a3}
からなる群であり、

(ここで、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C₁₋₄アルキル基、又は、ベンジル基であり、R^{a3}は、C₁₋₄アルキル基である。)

R¹は、

- 20 水素原子、

下記グループBから選ばれる基、又は、

ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC₁₋₁₀アルキル基であり、

ここで、グループBは、

- 25 上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC₃₋₁₀炭素環基、
上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基
(当該複素環基は上記の定義の通りである。)、シアノ基、

$-\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{R}^{\text{a}5}$ 、
 $-\text{CONR}^{\text{a}4}\text{R}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}4}\text{R}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{COR}^{\text{a}6}$ 、
 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{COR}^{\text{a}6}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}6}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}6}$ 、
 $-\text{COOR}^{\text{a}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{COOR}^{\text{a}6}$ 、

- 5 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{a}12}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{COOR}^{\text{a}5}$ 、
 $-\text{O}-\text{W}-\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}-\text{W}-\text{OR}^{\text{a}5}$ 、
 $-\text{NR}^{\text{a}4}-\text{W}-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{a}12}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{W}-\text{R}^{\text{a}5}$ 、
 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{W}-\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{W}-\text{COOR}^{\text{a}5}$ 、及び、
 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{W}-\text{NR}^{\text{a}5}\text{COR}^{\text{a}6}$

- 10 からなる群であり、

{ここで、 $\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{a}5}$ 及び $\text{R}^{\text{a}12}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（当該複素環基は上記の定義の通りである。）であり、

- 15 $\text{R}^{\text{a}6}$ は、 C_{1-4} アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（当該複素環基は上記の定義の通りである。）であり、Wは、 C_{1-10} アルキレン基である。}

R^2 は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基であり、

- 20 Zは、 $\text{C}-\text{R}^{\text{3}1}$ 又は窒素原子であり、

{ここで、 $\text{R}^{\text{3}1}$ は、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルスルファニル基、ハロ C_{1-4} アルキル基、又は、ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基である。}

Xは、 $\text{C}-\text{R}^{\text{3}2}$ 又は窒素原子であり、

- 25 Yは、 $\text{C}-\text{R}^{\text{3}3}$ 又は窒素原子である。

{ここで、 $\text{R}^{\text{3}2}$ 及び $\text{R}^{\text{3}3}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基
(当該複素環基は上記の定義の通りである。)、

- 5 ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基、

$-OR^{a7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、 $-NR^{a7}R^{a8}$ 、 $-NR^{a7}COR^{a9}$ 、

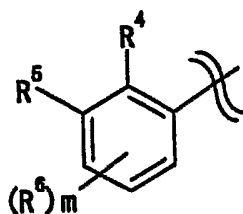
$-COOR^{a10}$ 、又は、 $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

(ここで、 R^{a7} 及び R^{a8} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、上記グルー

- 10 プBから選ばれる基、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基であり、 R^{a9} は C_{1-4} アルキル基であり、 R^{a10} 及び R^{a11} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である。)である。}]

(2) Xが $C-R^{32}$ であり、かつZが $C-R^{31}$ である、上記(1)記載の抗HIV剤。

- 15 (3) 環Cyが、式：



[式中、 R^6 は、グループAから選ばれる基(グループAは上記(1)の定義の通りである。)で表される基であり、

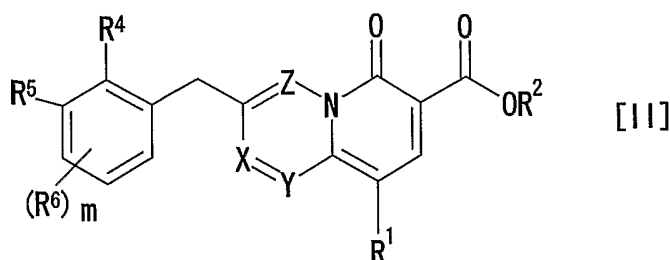
- 20 R^4 及び R^5 は、それぞれ同一又は異なって、水素原子及びグループAから選ばれる基(グループAは上記(1)の定義の通りである。)であり、

或いは R^4 と R^5 は、それらが置換するベンゼン環と一緒になって縮合環を形成してもよく、

m は0又は1乃至3の整数であり、 m が2又は3のとき、お互いの R^6 は、それぞれ同一又は異なっているいてもよい。]

- 25 で表される基である、上記(1)記載の抗HIV剤。

(4) 下記一般式 [I I] で表されるキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。



5 [式中、

R^6 は、下記グループAから選ばれる基であり、

ここで、グループAは、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、

ハロ C_{1-4} アルキル基、ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基、

10 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、

$-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-COR^{a3}$ 、

$-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、

$-COOR^{a1}$ 、及び、 $-NR^{a2}COOR^{a3}$

からなる群であり、

15 (ここで、 R^{a1} 及び R^{a2} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、又は、ベンジル基であり、 R^{a3} は、 C_{1-4} アルキル基である。)

R^4 及び R^5 は、それぞれ同一又は異なって、水素原子及び上記グループAから選ばれる基であり、

或いは R^4 と R^5 は、それらが置換するベンゼン環と一緒になって縮合環を形成し

20 てもよく、

m は0又は1乃至3の整数であり、 m が2又は3のとき、お互いの R^6 は、それぞれ同一又は異なっているいてもよく、

R^1 は、

水素原子、

下記グループBから選ばれる基、又は、

ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基であり、

ここで、グループBは、

- 5 上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基

(ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環基である。)、

- 10 シアノ基、

$-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、 $-NR^{a4}R^{a5}$ 、

$-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-COR^{a6}$ 、

$-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

$-COOR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ 、

- 15 $-NR^{a4}CO-NR^{a5}R^{a12}$ 、 $-NR^{a4}CO-COOR^{a5}$ 、

$-O-W-OR^{a5}$ 、 $-NR^{a4}-W-OR^{a5}$ 、

$-NR^{a4}-W-SO_2NR^{a5}R^{a12}$ 、 $-NR^{a4}CO-W-R^{a5}$ 、

$-NR^{a4}CO-W-OR^{a5}$ 、 $-NR^{a4}CO-W-COOR^{a5}$ 、及び、

$-NR^{a4}CO-W-NR^{a5}COR^{a6}$

- 20 からなる群であり、

{ここで、 R^{a4} 、 R^{a5} 及び R^{a12} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基(当該複素環基は上記の定義の通りである。)}であり、

- 25 R^{a6} は、 C_{1-4} アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基(当該複素環基は上記の定義の通りである。)}であり、Wは、 C_{1-10} アルキレン基である。}

R^2 は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基であり、

Zは、 $C-R^{31}$ 又は窒素原子であり、

(ここで、 R^{31} は、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルスルファニ
5 ル基、ハロ C_{1-4} アルキル基、又は、ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基である。)

Xは、 $C-R^{32}$ 又は窒素原子であり、

Yは、 $C-R^{33}$ 又は窒素原子である。

{ここで、 R^{32} 及び R^{33} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、

10 上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基
(当該複素環基は上記の定義の通りである。)、

ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されて
15 も良い C_{1-10} アルキル基、

$-OR^{a7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、 $-NR^{a7}R^{a8}$ 、 $-NR^{a7}COR^{a9}$ 、

$-COOR^{a10}$ 、又は、 $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

(ここで、 R^{a7} 及び R^{a8} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、上記グループBから選ばれる基、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3
20 個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基であり、 R^{a9} は C_{1-4} アルキル基であり、 R^{a10} 及び R^{a11} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である。)である。}]

(5) Xが $C-R^{32}$ であり、かつZが $C-R^{31}$ である、上記(4)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

25 (6) R^{31} が、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、又は、 C_{1-4} アルコキシ基である、上記(4)または(5)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(7) R^{31} が、水素原子である、上記(4)または(5)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(8) R^{32} が、

水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、

5 グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基(当該複素環基およびグループAは上記(4)の定義の通りである。)、

ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基(グループBは上記(4)の定義の通りである。)、

$-OR^{a7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、 $-NR^{a7}R^{a8}$ 、 $-NR^{a7}COR^{a9}$ 、

10 $-COOR^{a10}$ 、又は、 $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

(R^{a7} 、 R^{a8} 、 R^{a9} 、 R^{a10} 及び R^{a11} は上記(4)の定義の通りである。)

である、上記(4)または(5)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(9) R^{32} が、

15 水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、

ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基(グループBは上記(4)の定義の通りである。)、

$-OR^{a7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、 $-NR^{a7}R^{a8}$ 、 $-NR^{a7}COR^{a9}$ 、

又は、 $-COOR^{a10}$

20 (R^{a7} 、 R^{a8} 、 R^{a9} 及び R^{a10} は上記(4)の定義の通りである。)

である、上記(4)または(5)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(10) R^{32} が、

水素原子、 $-OR^{a7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、又は、 $-NR^{a7}R^{a8}$ (R^{a7} 及び R^{a8} は上記(4)

25 の定義の通りである。)

である、上記(4)または(5)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(11) YがC-R³³である、上記(4)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(12) R³³が、

水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、

5 グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（当該複素環基およびグループAは上記(4)の定義の通りである。）、

ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC₁₋₁₀アルキル基（グループBは上記(4)の定義の通りである。）、

-OR^{a7}、-SR^{a7}、-NR^{a7}R^{a8}、-NR^{a7}COR^{a9}、

10 -COOR^{a10}、又は、-N=CH-NR^{a10}R^{a11}

(R^{a7}、R^{a8}、R^{a9}、R^{a10}及びR^{a11}は上記(4)の定義の通りである。)

である、上記(4)または(11)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(13) R³³が、

15 水素原子、

ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC₁₋₁₀アルキル基（グループBは上記(4)の定義の通りである。）、

-OR^{a7}、又は、-NR^{a7}R^{a8} (R^{a7}及びR^{a8}は上記(4)の定義の通りである。)

20 である、上記(4)または(11)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(14) R³³が、

水素原子、-OR^{a7}、又は、-NR^{a7}R^{a8} (R^{a7}及びR^{a8}は上記(4)の定義の通りである。)

25 である、上記(4)または(11)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(15) R^{a7}及びR^{a8}が、それぞれ同一又は異なって、ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC₁₋₁₀アルキル基

(グループBは上記(4)の定義の通りである。)である、上記(8)乃至(14)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(16) R^4 及び R^5 が、それぞれ同一又は異なって、
水素原子、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、

- 5 C_{1-4} アルキル基、ハロ C_{1-4} アルキル基、ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基、
 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、
 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、
 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、又は、 $-NR^{a2}COOR^{a3}$

(R^{a1} 、 R^{a2} 及び R^{a3} は上記(4)の定義の通りである。)

- 10 である、上記(4)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(17) R^4 が、

水素原子、フェニル基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、
ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基、

- 15 $-OR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、
 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、
 又は、 $-COOR^{a1}$

(R^{a1} 、 R^{a2} 及び R^{a3} は上記(4)の定義の通りである。)

である、上記(4)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

- (18) R^4 が、水素原子又はハロゲン原子である、上記(4)記載のキノリジノ
 20 ン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(19) R^5 が、

水素原子、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、
 C_{1-4} アルキル基、ハロ C_{1-4} アルキル基、

- 25 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、
 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、又は、 $-NR^{a1}COR^{a3}$

(R^{a1} 、 R^{a2} 及び R^{a3} は上記(4)の定義の通りである。)

である、上記(4)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(20) R^6 が、ハロゲン原子である、上記(4)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(21) m が、0又は1である、上記(4)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

5 (22) R^1 が、

水素原子、

グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基(グループAは上記(4)の定義の通りである。)、シアノ基、

$-NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

10 $-COOR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ 、 $-O-W-OR^{a5}$ 、

$-NR^{a4}-W-OR^{a5}$ 、 $-NR^{a4}-W-SO_2NR^{a5}R^{a12}$ 、

(R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 及び R^{a12} は上記(4)の定義の通りである。)、又は、

ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基(グループBは上記(4)の定義の通りである。)

15 である、上記(4)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(23) R^1 が、

水素原子、シアノ基、 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

$-COOR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ 、 $-O-W-OR^{a5}$ 、

$-NR^{a4}-W-OR^{a5}$ 、 $-NR^{a4}-W-SO_2NR^{a5}R^{a12}$ 、

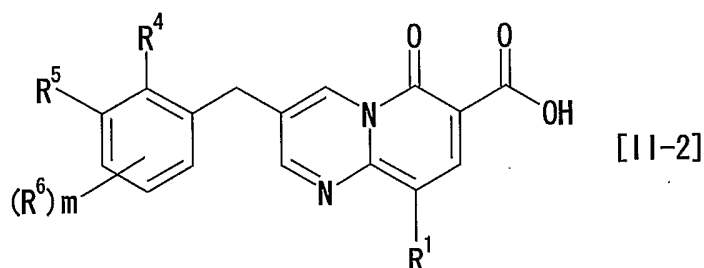
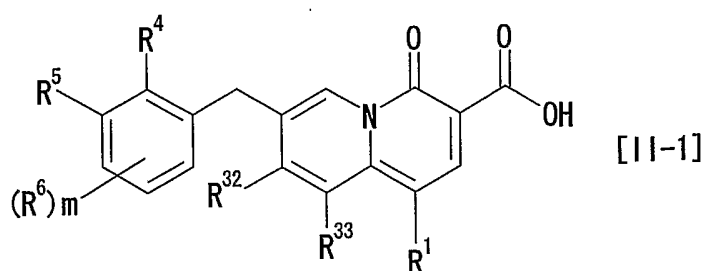
20 (R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 及び R^{a12} は上記(4)の定義の通りである。)、又は

ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基(グループBは上記(4)の定義の通りである。)

である、上記(4)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(24) R^2 が水素原子である、上記(4)記載のキノリジノン化合物又は製薬上
25 許容されるその塩。

(25) 下記一般式[II-1]又は[II-2]で表される、上記(4)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。



〔式中、 R^{32} 及び R^{33} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は $-OR^{a7}$ (R^{a7} は上記(4)の定義の通りである。)であり、その他の各記号は上記(4)の定義の通りである。〕

(26) 7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例2)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-エチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例4)、

10 7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例7)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-8-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例10)、

15 7-ベンジル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例11)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-1-プロピル-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例12)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例13)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- ((R) -2-ヒドロキシ-1-
-メチルエチル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例14)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- (1-ヒドロキシメチル-2-
メチルプロピル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例15)、

5 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチ
ル-2,2-ジメチルプロピル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸
(実施例16)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチ
ル-2,2-ジメチルプロピル) -8-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-
10 3-カルボン酸 (実施例17)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-ヒドロキシメチル-4-オキソ
-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例18)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-メトキシメチル-4-オキソ-
4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例19)、

15 1-アミノメチル-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4
H-キノリジン-3-カルボン酸塩酸塩 (実施例20)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-メチルアミノメチル-4-オキ
ソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例21)、

1- (アセチルアミノメチル) -7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4
20 -オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例22)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- (メチルスルホニルアミノメチ
ル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例23)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- (メトキシカルボニルアミノメ
チル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例24)、

25 1- (アミノカルボニル) メチル-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -
4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例26)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- (2-ヒドロキシエチルアミ
ノ) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例27)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-メチルスルホニルアミノ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例29)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-シアノ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例33)、

5 3- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -9- (2-ヒドロキシエチル) -6-オキソ-6H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-カルボン酸 (実施例34)、

1- (tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例35)、

10 1-カルボキシメチル-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例36)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例37)、

15 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-ジメチルアミノメチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例38)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [(2-ヒドロキシアセチルアミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例39)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [(2-メトキシアセチルアミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例40)、

20 1- [(N- (tert-ブトキシカルボニル) -N-メチルアミノ) メチル] -7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例41)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-1- (プロピオニルアミノメチル) -4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例42)、

25 1- (ブチリルアミノメチル) -7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例43)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- (イソブチリルアミノメチル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例44)、

1 - (ベンゾイルアミノメチル) - 7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -
4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 45)、

7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - (エトキシカルボニルアミノメチル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 46)、

5 7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - { [(モルホリノカルボニル)アミノ]メチル} - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 47)、

7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - [(3-エチルウレイド)メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 48)、

10 7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-1 - (フェニルアセチルアミノメチル) - 4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 49)、

7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - [(オキサリルアミノ)メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 50)、

7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-1 - [(2-フェノキシアセチルアミノ)メチル] - 4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 51)、

15 7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - [(S)-2-メトキシプロピオニルアミノ]メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 52)、

20 7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - [(R)-2-メトキシプロピオニルアミノ]メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 53)、

1 - [(3-カルボキシプロピオニルアミノ)メチル] - 7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 54)、

25 7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - [(2-エトキシアセチルアミノ)メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 55)、

7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1 - [(2-メトキシ-2-メチルプロピオニルアミノ)メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 56)、

1-[(2-アセチルアミノアセチルアミノ)メチル]-7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例57)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-メトキシメトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例58)、

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例59)、

1-アセチルアミノ-7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例61)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-4H-キノリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(実施例62)、

7-(2,3-ジクロロベンジル)-1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例63)、

7-(2,3-ジクロロベンジル)-1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例64)、及び

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-9-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例65)

からなる群より選択される、上記(4)記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

(27) 上記(4)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体含有してなる医薬組成物。

(28) 上記(1)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるインテグラーゼ阻害剤。

(29) 上記(4)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤。

(30) 上記(4)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

(31) 上記(1)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び他の一種類以上の抗HIV活性物質を有効成分として含有してなる抗HIV組成物。

(32) 他の抗HIV剤との多剤併用療法のための、上記(1)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

(33) 抗HIV剤を製造するための上記(4)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

(34) インテグラーゼ阻害剤を製造するための上記(1)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

(35) 抗ウイルス剤を製造するための上記(4)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

(36) 上記(4)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるHIV感染症の予防又は治療方法。

(37) 該哺乳動物に他の一種類以上の抗HIV活性物質を投与することをさらに含む、上記(36)記載のHIV感染症の予防又は治療方法。

(38) 上記(1)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるインテグラーゼの阻害方法。

(39) 上記(4)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるウイルス感染症の予防又は治療方法。

(40) 上記(4)乃至(26)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有する抗HIV組成物。

(4 1) 上記(1)乃至(2 6)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有するインテグラーゼ阻害用組成物。

(4 2) 上記(4)乃至(2 6)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有する抗ウイルス組成物。

(4 3) 上記(4 0)記載の組成物、及び該組成物をH I V感染症の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

(4 4) 上記(4 1)記載の組成物、及び該組成物をインテグラーゼの阻害用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

(4 5) 上記(4 2)記載の組成物、及び該組成物をウイルス感染症の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

(4 6) 上記(1)乃至(2 6)のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩と他の抗ウイルス剤とを組み合わせる抗H I V剤。

本発明の化合物は、H I Vインテグラーゼ阻害活性を有する抗H I V剤として、エイズの予防若しくは治療に有効な薬剤となり得る。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗H I V剤との併用により、更に有効な抗H I V剤となり得る。

また、インテグラーゼに特異的な高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において使用する各基及び各部位の定義は、次の通りである。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、塩素原子又は臭素原子である。

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{6'''}$ ($R^{6'}$ 、 $R^{6''}$ 及び $R^{6'''}$ は後述する)及びグループAとして特に好ましくはフッ素原子及び塩素原子であり、 R^{32} 及び R^5 として更に好ましくは塩素原子であり、 R^{31} 、 R^{33} 、 R^4 、 R^5

⁶、R^{6'}、R^{6''}及びR^{6'''}として、また「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC₁₋₁₀アルキル基」のハロゲン原子として更に好ましくはフッ素原子である。

「C₁₋₄アルキル基」とは、炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、
5 具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられる。

R²、R³¹及びR^{a6}として好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基及びtert-ブチル基であり、R⁴、R⁵、R⁶、R^{6'}、R^{6''}、R^{6'''}及びグループAとして好ましくは、メチル基、エチル基及びイソプロピル基であり、
10 に好ましくはメチル基であり、R^{a1}及びR^{a2}として好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基及びイソプロピル基であり、更に好ましくはメチル基であり、R^{a3}、R^{a9}、R^{a10}及びR^{a11}として好ましくは、メチル基であり、R^{a4}、R^{a5}及びR^{a12}として好ましくは、メチル基、エチル基及びtert-ブチル基である。

「ハロC₁₋₄アルキル基」とは、1乃至9個、好ましくは1乃至3個の上記定義の
15 「ハロゲン原子」で置換された上記定義の「C₁₋₄アルキル基」である。

具体的には、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、
3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、3, 3,
3-トリフルオロプロピル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、ペンタフルオロ
20 エチル基、2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチル基等が挙げられる。

R³¹、R⁴、R⁵、R⁶、R^{6'}、R^{6''}、R^{6'''}及びグループAとして好ましくは、トリフルオロメチル基である。

「C₁₋₄アルコキシ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C₁₋₄アルキル
25 基」であるアルキルオキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。

R³¹において好ましくは、メトキシ基である。

「C₁₋₄アルキルスルファニル基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C₁₋₄アルキル基」であるアルキルスルファニル基であり、具体的にはメチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、ブチルスルファニル基、イソブチルスルファニル基、tert-ブチルスルファニル基等が挙げられる。

R³¹において好ましくは、メチルスルファニル基である。

「ハロC₁₋₄アルキルオキシ基」とは、そのハロアルキル部位が上記定義の「ハロC₁₋₄アルキル基」であるハロC₁₋₄アルキルオキシ基である。

具体的には、2-フルオロエチルオキシ基、2-クロロエチルオキシ基、2-ブロモエチルオキシ基、3-フルオロプロピルオキシ基、3-クロロプロピルオキシ基、4-フルオロブチルオキシ基、4-クロロブチルオキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルオキシ基、3, 3, 3-トリフルオロプロピルオキシ基、4, 4, 4-トリフルオロブチルオキシ基、ペンタフルオロエチルオキシ基、2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチルオキシ基等が挙げられる。

R³¹、R⁴、R⁵、R⁶、R^{6'}、R^{6''}、R^{6'''}及びグループAにおいて好ましくは、トリフルオロメチルオキシ基である。

「C₃₋₁₀炭素環基」とは、炭素数3乃至10の飽和若しくは不飽和の環状炭化水素基であり、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、或いはそれらの縮合環を意味する。

「アリール基」として、具体的には、フェニル基、ナフチル基、ペンタレニル基、アズレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及びナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

「シクロアルキル基」として、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、アダマンチル基、ノルボルナニル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。

「シクロアルケニル基」とは、少なくとも1個、好ましくは1又は2個の二重結合を含み、具体的にはシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基（2，4-シクロヘキサジエン-1-イル基、2，5-シクロヘキサジエン-1-イル基等）、

5 シクロヘプテニル基及びシクロオクテニル基等が挙げられる。

これら「アリール基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」が縮合した環として具体的には、インデニル基、インダニル基、1，4-ジヒドロナフチル基、1，2，3，4-テトラヒドロナフチル基（1，2，3，4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5，6，7，8-テトラヒドロ-2-ナフチル基等）、ペルヒドロナフチル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基とその他環の縮合環であり、より好ましくはインデニル基、インダニル基、1，4-ジヒドロナフチル基、1，2，3，4-テトラヒドロナフチル基等であり、特に好ましくはインダニル基である。

10

「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」とは、下記グループAから選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基により置換されても良い上記定義の「 C_{3-10} 炭素環基」であり、無置換の「 C_{3-10} 炭素環基」を含む。

15

「グループA」とは、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」、上記定義の「ハロ C_{1-4} アルキル基」、上記定義の「ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基」、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-COR^{a3}$ 、 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、及び、 $-NR^{a2}COOR^{a3}$ からなる群であり、ここで、 R^{a1} 及び R^{a2} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」、又は、ベンジル基であり、 R^{a3} は、上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」である。

20

「 $-OR^{a1}$ 」として、具体的には、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。

25

「 $-SR^{a1}$ 」として、具体的には、メルカプト基、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、*tert*-ブチルスルファニル基等が挙げられる。

5 「 $-NR^{a1}R^{a2}$ 」として、具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-メチル-*N*-プロピルアミノ基、*N*-イソプロピル-*N*-メチルアミノ基、*N*-ベンジル-*N*-メチルアミノ基等が挙げられる。

10 「 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 」として、具体的には、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、*N*-メチル-*N*-エチルカルバモイル基等が挙げられる。

15 「 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 」として、具体的には、スルファモイル基、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、プロピルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基、*tert*-ブチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、*N*-メチル-*N*-エチルスルファモイル基等が挙げられる。

「 $-COR^{a3}$ 」として、具体的には、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、2, 2-ジメチルプロピオニル基等が挙げられる。

20 「 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 」として、具体的には、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ基、*N*-アセチル-*N*-メチルアミノ基等が挙げられる。

「 $-SO_2R^{a3}$ 」として、具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

25 「 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 」として、具体的には、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基、*N*-メチル-*N*-(メチルスルホニル)アミノ基等が挙げられる。

「 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 」として、具体的には、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

5 「 $-\text{NR}^{\text{a}2}\text{COOR}^{\text{a}3}$ 」として、具体的には、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

グループAとして、好ましくは、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチルスルファニル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-ベンジル-N-メチルアミノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、アセチル基、アセチルアミノ基、N-アセチル-N-メチルアミノ基、メチルスルホニル基、メチルスルホニルアミノ基、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、カルボキシアミノ基及びメトキシカルボニルアミノ基である。

グループAとして、特に好ましくは、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、メチルスルファニル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-ベンジル-N-メチルアミノ基、ジメチルカルバモイル基、メチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、アセチルアミノ基、N-アセチル-N-メチルアミノ基、メチルスルホニル基、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ基及びカルボキシ基であり、更に好ましくはフッ素原子及び塩素原子である。

置換基の個数は1乃至3個であることが好ましく、「C₃₋₁₀炭素環基」がフェニル基の場合、環C_yにおいて、好ましくは、2位モノ置換、3位モノ置換、2, 3位ジ置換、2, 4位ジ置換、2, 5位ジ置換、2, 6位ジ置換、2, 3, 4位トリ置換、2, 3, 5位トリ置換、2, 3, 6位トリ置換であり、特に好ましくは2, 3位ジ置換である。

「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC₃₋₁₀炭素環基」として、具体的には、フェニル基、ナフチル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、2-プロポキシフェニル基、3-プロポキシフェニル基、2-(トリフルオロメチルオキシ)フェニル基、3-(トリフルオロメチルオキシ)フェニル基、2-(メチルスルファニル)フェニル基、3-(メチルスルファニル)フェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、2-(メチルアミノ)フェニル基、3-(メチルアミノ)フェニル基、2-(ジメチルアミノ)フェニル基、3-(ジメチルアミノ)フェニル基、2-(ジエチルアミノ)フェニル基、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-カルボキシフェニル基、2-(アセチルアミノ)フェニル基、3-(アセチルアミノ)フェニル基、2-ビフェニル基、3-ビフェニル基、2-(メチルスルホニル)フェニル基、3-(メチルスルホニル)フェニル基、2-(スルファモイル)フェニル基、3-(スルファモイル)フェニル基、2-(メチルスルファモイル)フェニル基、3-(メチルスルファモイル)

フェニル基、2- (ジメチルスルファモイル) フェニル基、3- (ジメチルスルファ
 モイル) フェニル基、2- (メチルスルホニルアミノ) フェニル基、3- (メチルス
 ルホニルアミノ) フェニル基、2- (N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ) フェ
 ニル基、2- (カルバモイル) フェニル基、3- (カルバモイル) フェニル基、2
 5 - (メチルカルバモイル) フェニル基、3- (メチルカルバモイル) フェニル基、2
 - (ジメチルカルバモイル) フェニル基、3- (ジメチルカルバモイル) フェニル基、
 2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフ
 ェニル基、2, 3-ジブromoフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-
 ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、
 10 2-クロロ-3-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-
 クロロ-5-フルオロフェニル基、2-クロロ-6-フルオロフェニル基、3-クロ
 ロ-2-フルオロフェニル基、5-クロロ-2-フルオロフェニル基、5-ブromo
 2-クロロフェニル基、2-クロロ-5-ニトロフェニル基、2-クロロ-3-メチ
 ルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、3-クロロ-2-メチルフェニ
 15 ル基、2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-クロロ-5- (ト
 リフルオロメチル) フェニル基、2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル基、2-クロ
 ロ-5-ヒドロキシフェニル基、2-クロロ-3-メトキシフェニル基、2-クロロ
 -5-メトキシフェニル基、3-クロロ-2-メトキシフェニル基、2-クロロ-3
 - (メチルスルファモイル) フェニル基、2-クロロ-5- (メチルスルファモイ
 20 ル) フェニル基、2-クロロ-3-アミノフェニル基、2-クロロ-5-アミノフェ
 ニル基、2-クロロ-3- (メチルアミノ) フェニル基、2-クロロ-5- (メチル
 アミノ) フェニル基、2-クロロ-3- (ジメチルアミノ) フェニル基、2-クロロ
 -5- (ジメチルアミノ) フェニル基、2-クロロ-3- (アセチルアミノ) フェニ
 ル基、2-クロロ-5- (アセチルアミノ) フェニル基、2-クロロ-3- (メチル
 25 スルホニル) フェニル基、2-クロロ-5- (メチルスルホニル) フェニル基、2-
 クロロ-3- (メチルスルホニルアミノ) フェニル基、2-クロロ-5- (メチルス
 ルホニルアミノ) フェニル基、2-クロロ-5-メチルスルファニルフェニル基、2,
 3, 4-トリフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 4-ジフルオロフェニル基、2

ークロロ-3, 5-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4, 6-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 5-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロ-4-フルオロフェニル基、3-クロロ-2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル基、2-クロロ-3, 5, 6-トリフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル基、3, 5-ジクロロ-3, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 6-ジクロロ-3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、ペルフルオロフェニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-ヒドロキシシクロプロピル基、2-ヒドロキシシクロブチル基、3-ヒドロキシシクロブチル基、2-ヒドロキシシクロペンチル基、3-ヒドロキシシクロペンチル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-インダニル基、1
 5 H-インデン-4-イル基等が挙げられる。

環Cyとして、好ましくは、フェニル基、ナフチル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-(トリフルオロメチルオキシ)フェニル基、3-(メチルスルホニル)フェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2-クロロ-3-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-フルオロフェニル基、2-クロロ-6-フルオロフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、5-ブロモ-2-クロロフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル基、2-クロロ-5-(メチルスルホニル)フェニル基、2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3-メチルフェニル基、3-クロロ-2-メチルフェニル基、2-クロロ-3-メトキシフェニル基、3-クロロ-2-メトキシフェニル基、3-ニトロフェニ

ル基、3-シアノフェニル基、4-メチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、2-(トリフルオロメチルオキシ)フェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、3-アミノフェニル基、2-(メチルアミノ)フェニル基、2-(ジメチルアミノ)フェニル基、2-(ジエチルアミノ)フェニル基、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル基、3-(メチルアミノ)フェニル基、2-カルボキシフェニル基、3-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、3-(アセチルアミノ)フェニル基、2-ビフェニル基、2-(メチルスルホニル)フェニル基、2-クロロ-5-メチルスルファニルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、2-(メチルスルファモイル)フェニル基、2-(ジメチルスルファモイル)フェニル基及び3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基である。

より好ましくは、フェニル基、2-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、2-エチルフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-フルオロフェニル基、2-クロロ-6-フルオロフェニル基、5-ブロモ-2-クロロフェニル基、2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル基、2-クロロ-5-(メチルスルホニル)フェニル基、2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3-メチルフェニル基、2-クロロ-3-メトキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、2-(メチルスルホニル)フェニル基、2-クロロ-5-メチルスルファニルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基及び2-(ジメチルスルファモイル)フェニル基である。

特に好ましくは、フェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3-フルオロフェニル基及び3-クロロ-2-フルオロフェニル基である。

R¹及びグループBとして、好ましくは、フェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2-ビフェニル基、シクロプロピル基、2-ヒドロキシシクロプロピル基、シクロブチル基、2-ヒドロキシシクロブチル基、3-ヒドロキシシクロブチル基、シクロペンチル基、2-ヒドロキシシクロペンチル基、3-ヒドロキシシクロペンチル基、
5 シクロヘキシル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-ヒドロキシシクロヘキシル基及び4-ヒドロキシシクロヘキシル基であり、特に好ましくは、フェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2-ビフェニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。

R^{a4}、R^{a5}及びR^{a12}として、好ましくは、フェニル基であり、R^{a6}として、好
10 ましくは、フェニル基である。

R³²およびR³³として、好ましくは、フェニル基及びシクロヘキシル基である。

「複素環基」とは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つ、好ましくは1乃至4個のヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和（部分的な飽和及び完全な飽和を含む）の単環の5員或いは6員の複素環基、それ
15 ら複素環同士の縮合環基、又は、それら複素環とベンゼン、シクロペンタン及びシクロヘキサンから選ばれるC₃₋₁₀炭素環との縮合環基を意味する。

「飽和の単環である複素環基」としては、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、1, 3-ジオキサニル基、1, 3-オキサチオラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、
20 ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ジオキサニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、2-オキソピロリジニル基、2-オキソピペリジニル基、4-オキソピペリジニル基、2, 6-ジオキソピペリジニル基等が挙げられる。好ましくは、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基及びテトラヒドロピラニル基である。

25 「不飽和の単環である複素環基」としては、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、1, 2-ジヒドロ-2-オキソイミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、テトラゾリル基、1, 3, 4-オ

キサジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、オキサゾリニル基
 5 (2-オキサゾリニル基、3-オキサゾリニル基、4-オキサゾリニル基)、イソオキサゾリニル基、チアゾリニル基、イソチアゾリニル基、ピラニル基、2-オキソピラニル基、2-オキソ-2, 5-ジヒドロフラニル基、1, 1-ジオキソ-1H-イソチアゾリル基が挙げられる。好ましくは、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、
 10 イソチアゾリル基、ピリジル基、2-オキソ-2, 5-ジヒドロフラニル基及び1, 1-ジオキソ-1H-イソチアゾリル基である。

「縮合環である複素環基」としては、インドリル基（例えば、2-インドリル基、3-インドリル基、4-インドリル基、7-インドリル基等）、イソインドリル基、1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソイソインドリル基、ベンゾフラニル基（例えば、
 15 2-ベンゾフラニル基、4-ベンゾフラニル基、7-ベンゾフラニル基等）、インダゾリル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基（例えば、2-ベンゾチオフェニル基、4-ベンゾチオフェニル基、7-ベンゾチオフェニル基等）、ベンズオキサゾリル基（例えば、2-ベンズオキサゾリル基、4-ベンズオキサゾリル基、7-ベンズオキサゾリル基等）、ベンズイミダゾリル基（例えば、2-ベンズイミダゾ
 20 リル基、4-ベンズイミダゾリル基、7-ベンズイミダゾリル基等）、ベンゾチアゾリル基（例えば、2-ベンゾチアゾリル基、4-ベンゾチアゾリル基、7-ベンゾチアゾリル基等）、インドリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キノリジニル基、プリル基、プテリジニル基、インドリニル基、イ
 25 ソインドリニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル基、3, 4-メチレンジオキシピリジル基、4, 5-エチレンジオキシピリミジニル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基等

が挙げられる。好ましくは、単環の5員或いは6員の複素環とベンゼン環との縮合環であり、具体的には、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾ [1, 3] ジオキソリル基等である。

- 5 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」とは、上記定義の「グループA」から選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基により置換されても良い上記定義の「複素環基」であり、無置換の「複素環基」を含む。

- 当該「複素環基」として、好ましくは、1又は2個のヘテロ原子を含む単環の複素
10 環基、若しくはそれらとベンゼン環との縮合環である複素環基である。

- 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」として、具体的には、1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基、モルホリノ基、1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4, 5-ジクロロチオフェン-3-イル基、2-オキソ-2, 5-ジヒドロフラン-3-イル基、1, 1-ジオキソ-1H-イソチアゾール-5-イル基、4-メチルチアゾール-5-イル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、3-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-オキサゾリル基、3-イソオキサゾリル基、2-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、3-フルオロピリジン-2-イル基、3-クロロピリジン-2-イル基、3-クロロ-4-フルオロピリジン-2-イル基、3, 5-ジクロロピリジン-2-イル基、3-ピリジル基、2-フルオロピリジン-3-イル基、2-クロロピリジン-3-イル基、2-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イル基、2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル基、2, 5-ジクロロピリジン-3-イル基、2-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル基、2, 6-ジクロロピリジン-3-イル基、4-ピリジル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、2-クロロピリジン-4-イル基、2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル基、2, 3-ジフルオロピリジン-4-イル基、2, 3-
- 25

ジクロロピリジン-4-イル基、2, 5-ジクロロピリジン-4-イル基、2-クロ
 ロー6-フルオロピリジン-4-イル基、2, 6-ジクロロピリジン-4-イル基、
 2-クロロー3, 6-ジフルオロピリジン-4-イル基、2-クロロー3, 5-ジフ
 ルオロピリジン-4-イル基、2, 3, 6-トリフルオロピリジン-4-イル基、2,
 5 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル基、2-インドリル基、3-インド
 リル基、4-インドリル基、7-インドリル基、2-ベンゾフラニル基、4-ベンゾ
 フラニル基、7-ベンゾフラニル基、2-ベンゾチオフェニル基、4-ベンゾチオフ
 ェニル基、7-ベンゾチオフェニル基、2-ベンズイミダゾリル基、4-ベンズイミ
 ダゾリル基、2-ベンズオキサゾリル基、4-ベンズオキサゾリル基、7-ベンズオ
 10キサゾリル基、2-ベンゾチアゾリル基、4-ベンゾチアゾリル基、7-ベンゾチア
 ゾリル基、2-ベンゾ[1, 3]ジオキサリル基、4-ベンゾ[1, 3]ジオキサリ
 ル基、5-ベンゾ[1, 3]ジオキサリル基、2-ピリジル基及びテトラヒドロピラ
 ン-2-イル基等が挙げられる。

環Cyとして、好ましくは、2-ピリジル基及び4-ピリジル基であり、

15 R¹及びグループBとして、好ましくは、1-イミダゾリル基、2-ピリジル基、
 2-ベンゾチオフェニル基、モルホリノ基及び4-メチルチアゾール-5-イル基で
 ある。

R^{a4}、R^{a5}及びR^{a12}として、好ましくは、テトラヒドロピラン-2-イル基で
 あり、R^{a6}として、好ましくは、モルホリノ基である。

20 R³²及びR³³として、好ましくは1-ピロリジニル基である。

「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されて
 も良いC₁₋₁₀アルキル基」とは、上記定義の「ハロゲン原子」及び下記定義の「グ
 ループB」から選ばれる置換基群により置換されても良いC₁₋₁₀アルキル基であり、
 無置換のアルキル基であっても良い。当該アルキル部分は、炭素数1乃至10の直鎖
 25 又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプ
 ロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペン
 チル基、イソペンチル基、1-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、2-エチル
 プロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、tert

ーペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、1-メチルヘキシル基、1, 1-ジメチルペンチル基、1, 2-ジメチルペンチル基、1, 3-ジメチルペンチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、1, 1, 2-トリメチルブチル基、1, 1, 3-トリメチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルブチル基、1, 2, 3-トリメチルブチル基、1, 3, 3-トリメチルブチル基、1-エチルペンチル基、1-エチル-2-メチルブチル基、1-エチル-3-メチルブチル基、2-エチル-1-メチルブチル基、1-プロピルブチル基、1-エチル-2, 2-ジメチルプロピル基、1-イソプロピル-2-メチルプロピル基、1-イソプロピル-1-メチルプロピル基、1, 1-ジエチルプロピル基、1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル基、1-イソプロピルブチル基、1-エチル-1-メチルブチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、特に好ましくは炭素数1乃至6の分岐鎖アルキル基である。

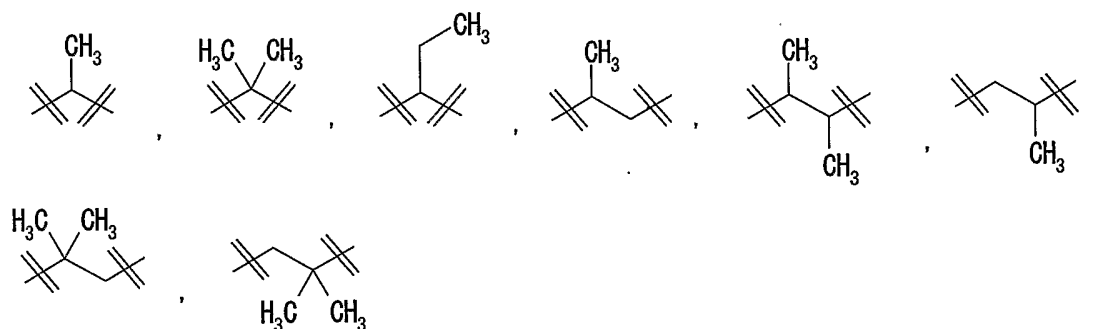
「グループB」とは、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC₃₋₁₀炭素環基」、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」、シアノ基、

20 -OR^{a4}、-SR^{a4}、-NR^{a4}R^{a5}、
 -CONR^{a4}R^{a5}、-SO₂NR^{a4}R^{a5}、-COR^{a6}、
 -NR^{a4}COR^{a6}、-SO₂R^{a6}、-NR^{a4}SO₂R^{a6}、
 -COOR^{a4}、-NR^{a5}COOR^{a6}、
 -NR^{a4}CO-NR^{a5}R^{a12}、-NR^{a4}CO-COOR^{a5}、
 25 -O-W-OR^{a5}、-NR^{a4}-W-OR^{a5}、
 -NR^{a4}-W-SO₂NR^{a5}R^{a12}、-NR^{a4}CO-W-R^{a5}、
 -NR^{a4}CO-W-OR^{a5}、-NR^{a4}CO-W-COOR^{a5}、及び、
 -NR^{a4}CO-W-NR^{a5}COR^{a6}

からなる群である。

ここで、 R^{a4} 、 R^{a5} 及び R^{a12} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」、又は、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」を示し、 R^{a6} は、上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」、又は、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」を示し、Wは C_{1-10} アルキレン基を示す。

- 10 「 C_{1-10} アルキレン基」とは、炭素数1乃至10の直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し、具体的には、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、



等が挙げられ、好ましくは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキレン基であり、特に好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキレン基である。

- 15 「 $-OR^{a4}$ 」として、具体的には、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、tert-ブトキシ基、テトラヒドロピラン-2-イルオキシ基等が挙げられる。

「 $-SR^{a4}$ 」として、具体的には、メルカプト基、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、tert-ブチルスルファニル基等が挙げられる。

20

「 $-NR^{a4}R^{a5}$ 」として、具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-

N-プロピルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-ベンジル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

「 $-\text{CONR}^{\text{a}4}\text{R}^{\text{a}5}$ 」として、具体的には、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、
5 tert-ブチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、N-メチル-N-エチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基等が挙げられる。

「 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}4}\text{R}^{\text{a}5}$ 」として、具体的には、スルファモイル基、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、プロピルスルファモイル基、イソプロピルスル
10 ファモイル基、tert-ブチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、N-メチル-N-エチルスルファモイル基等が挙げられる。

「 $-\text{COR}^{\text{a}6}$ 」として、具体的には、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、2, 2-ジメチルプロピオニル基等が挙げられる。

「 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{COR}^{\text{a}6}$ 」として、具体的には、アセチルアミノ基、プロピオニルア
15 ミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ基、N-アセチル-N-メチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、モルホリノカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}6}$ 」として、具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、
20 プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

「 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}6}$ 」として、具体的には、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、
tert-ブチルスルホニルアミノ基、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ基等が挙げられる。

「 $-\text{COOR}^{\text{a}4}$ 」として、具体的には、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、
25 エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

「 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ 」として、具体的には、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

- 5 「 $-NR^{a4}CO-NR^{a5}R^{a12}$ 」として、具体的には、3-メチルウレイド基、3-エチルウレイド基等が挙げられる。

「 $-NR^{a4}CO-COOR^{a5}$ 」として、具体的には、オキサリルアミノ基等が挙げられる。

「 $-O-W-OR^{a5}$ 」として、具体的には、メトキシメトキシ基等が挙げられる。

- 10 「 $-NR^{a4}-W-OR^{a5}$ 」として、具体的には、2-ヒドロキシエチルアミノ基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

「 $-NR^{a4}-W-SO_2NR^{a5}R^{a12}$ 」として、具体的には、(スルファモイルメチル)アミノ基、N-メチル-N-(スルファモイルメチル)アミノ基等が挙げられる。

- 15 「 $-NR^{a4}CO-W-R^{a5}$ 」として、具体的には、フェニルアセチルアミノ基等が挙げられる。

「 $-NR^{a4}CO-W-OR^{a5}$ 」として、具体的には、2-ヒドロキシアセチルアミノ基、2-メトキシアセチルアミノ基、2-エトキシアセチルアミノ基、2-フェノキシアセチルアミノ基、(R)-2-メトキシプロピオニルアミノ基、(S)-2-メトキシプロピオニルアミノ基、2-メトキシ-2-メチルプロピオニルアミノ基等が挙げられる。

- 20

「 $-NR^{a4}CO-W-COOR^{a5}$ 」として、具体的には、3-カルボキシプロピオニルアミノ基等が挙げられる。

- 25 「 $-NR^{a4}CO-W-NR^{a5}COR^{a6}$ 」として、具体的には、2-アセチルアミノアセチルアミノ基等が挙げられる。

「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」として、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、

ペンチル基、イソペンチル基、1-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、2-エ
 チルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、t e
 r t-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-
 ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、1-エ
 5 チルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピ
 ル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-
 エチル-1-メチルプロピル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、1-メチルヘキシ
 ル基、1, 1-ジメチルペンチル基、1, 2-ジメチルペンチル基、1, 3-ジメチ
 ルペンチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、1, 1, 2-トリメチルブチル基、1,
 10 1, 3-トリメチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルブチル基、1, 2, 3-トリ
 メチルブチル基、1, 3, 3-トリメチルブチル基、1-エチルペンチル基、1-エ
 チル-2-メチルブチル基、1-エチル-3-メチルブチル基、2-エチル-1-メ
 チルブチル基、1-プロピルブチル基、1-エチル-2, 2-ジメチルプロピル基、
 1-イソプロピル-2-メチルプロピル基、1-イソプロピル-1-メチルプロピル
 15 基、1, 1-ジエチルプロピル基、1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル基、1-
 イソプロピルブチル基、1-エチル-1-メチルブチル基、フルオロメチル基、トリ
 フルオロメチル基、クロロエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、
 3-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル
 基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシー-1-メ
 20 チルエチル基、2-ヒドロキシー-1, 1-ジメチルエチル基、1- (ヒドロキシメチ
 ル) プロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロ
 キシブチル基、2-ヒドロキシペンチル基、5-ヒドロキシペンチル基、2, 3-ジ
 ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシー-1- (ヒ
 ドロキシメチル) エチル基、2-ヒドロキシー-2-メチルプロピル基、1- (ヒドロ
 25 キシメチル) ブチル基、1- (ヒドロキシメチル) -2-メチルプロピル基、1-
 (ヒドロキシメチル) -2, 2-ジメチルプロピル基、1- (ヒドロキシメチル) -
 2-メチルブチル基、2-ヒドロキシー-1-フェニルエチル基、2-ヒドロキシー-2-
 フェニルエチル基、1- (ヒドロキシメチル) -2-フェニルエチル基、1- (ヒ

- ドロキシメチル) - 3-メチルブチル基、2-エチル-1- (ヒドロキシメチル) ブ
 チル基、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチル-3-ヒドロキ
 シプロピル基、1, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル基、1-イソプロピル-
 3-ヒドロキシプロピル基、2, 2-ジメチル-1- (2-ヒドロキシエチル) プロ
 5 ピル基、1-エチル-3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-イソプロピ
 ルプロピル基、1-エチル-1- (ヒドロキシメチル) プロピル基、1, 1-ジメチ
 ル-2-ヒドロキシプロピル基、1, 2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル基、1
 -エチル-2-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシ-1-メチルブチル基、2-
 エチル-1- (ヒドロキシメチル) - 2-メチルブチル基、3, 3-ジメチル-1-
 10 (ヒドロキシメチル) ブチル基、1- (ヒドロキシメチル) ペンチル基、4-メチル
 -1- (ヒドロキシメチル) ペンチル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、
 メチルスルファニルメチル基、2- (メチルスルファニル) エチル基、2-アミノエ
 チル基、2- (ジメチルアミノ) エチル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエ
 チル基、2-カルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、カルバモイルメチ
 15 ル基、2- (カルバモイル) エチル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカル
 バモイルメチル基、2- (フェニルカルバモイル) エチル基、2-オキソプロピル基、
 メチルスルホニルメチル基、2- (メチルスルホニル) エチル基、スルファモイルメ
 チル基、メチルスルファモイルメチル基、ジメチルスルファモイルメチル基、t e r
 t -ブチルスルファモイルメチル基、2- (アセチルアミノ) エチル基、2- (メチ
 20 ルスルホニルアミノ) エチル基、2- (エトキシカルボニルアミノ) エチル基、ベン
 ジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、2-ビフ
 ェニルメチル基、3, 4-ジクロロベンジル基、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチ
 ル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロヘキシルエチ
 ル基、1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル基、1-シクロヘキシルメチル-
 25 2-ヒドロキシエチル基、フェニルカルバモイルメチル基、2-ピリジン-2-イル
 エチル基、2-イミダゾール-1-イルエチル基、2-ベンゾチオフェン-2-イル
 エチル基、2-モルホリノエチル基、2- (4-メチルチアゾリン-5-イル) エチ
 ル基、1-カルボキシエチル基、1- (カルバモイル) エチル基、1-カルボキシ-

- 2-メチルプロピル基、1-(カルバモイル)-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-メルカプトエチル基、1-(ヒドロキシメチル)-3-(メチルスルファニル)プロピル基、2-カルボキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-カルバモイル-1-
- 5 (ヒドロキシメチル)エチル基、2-(インドール-3-イル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-(イミダゾール-4-イル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、3-カルバモイル-1-(ヒドロキシメチル)プロピル基、5-アミノ-1-(ヒドロキシメチル)ペンチル基、2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル基、
- 10 1-(メトキシメトキシメチル)-2-メチルプロピル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、メチルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノメチル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、スルファモイルメチル基、
- (tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル基、(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)メチル基、ジメチルアミノメチル基、(2-ヒドロキシアセチルアミノ)
- 15 メチル基、(2-メトキシアセチルアミノ)メチル基、(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル基、プロピオニルアミノメチル基、ブチリルアミノメチル基、イソブチリルアミノメチル基、ベンゾイルアミノメチル基、エトキシカルボニルアミノメチル基、(モルホリノカルボニルアミノ)メチル基、(3-メチルウレイド)メチル基、(3-エチルウレイド)メチル基、フェニルアセチルアミノ
- 20 メチル基、(オキサリルアミノ)メチル基、(2-フェノキシアセチルアミノ)メチル基、(2-メトキシプロピオニルアミノ)メチル基、(3-カルボキシプロピオニルアミノ)メチル基、(2-エトキシアセチルアミノ)メチル基、(2-メトキシ-2-メチルプロピオニルアミノ)メチル基、(2-アセチルアミノアセチルアミノ)メチル基が挙げられる。
- 25 R^1 として、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシアセチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、2,

3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル基、1- (ヒドロキシメチル) プロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1- (ヒドロキシメチル) ブチル基、1- (ヒドロキシメチル) -2-メチルプロピル基、1- (ヒドロキシメチル) -2, 2-ジメチルプロピル基、1- (ヒドロキシメチル) -2-メチルブチル基、1- (ヒドロキシメチル) -3-メチルブチル基、2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル基、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル基、1- (ヒドロキシメチル) -2-フェニルエチル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、メチルスルファニルメチル基、2- (メチルスルファニル) エチル基、2-アミノエチル基、2- (ジメチルアミノ) エチル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、(カルバモイル) メチル基、2- (カルバモイル) エチル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、2- (フェニルカルバモイル) エチル基、2-オキソプロピル基、メチルスルホニルメチル基、2- (メチルスルホニル) エチル基、スルファモイルメチル基、メチルスルファモイルメチル基、ジメチルスルファモイルメチル基、tert-ブチルスルファモイルメチル基、2- (アセチルアミノ) エチル基、2- (メチルスルホニルアミノ) エチル基、2- (エトキシカルボニルアミノ) エチル基、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、2-ビフェニルメチル基、3, 4-ジクロロベンジル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル基、1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシエチル基、2-ピリジン-2-イルエチル基、2-イミダゾール-1-イルエチル基、2-モルホリノエチル基、2- (4-メチルチアゾリン-5-イル) エチル基、2-ベンゾチオフェン-2-イルメチル基、2- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エチル基、1- (メトキシメトキシメチル) -2-メチルプロピル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、メチルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノメチル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、スルファモイルメチル基、(tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル基、(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ) メチル基、ジメチルアミノメチル基、(2

ーヒドロキシアセチルアミノ) メチル基、(2-メトキシアセチルアミノ) メチル基、
(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) メチル基、プロピオニル
アミノメチル基、ブチリルアミノメチル基、イソブチリルアミノメチル基、ベンゾイ
ルアミノメチル基、エトキシカルボニルアミノメチル基、(モルホリノカルボニルア
5 ミノ) メチル基、(3-メチルウレイド) メチル基、(3-エチルウレイド) メチル
基、フェニルアセチルアミノメチル基、(オキサリルアミノ) メチル基、(2-フェ
ノキシアセチルアミノ) メチル基、(2-メトキシプロピオニルアミノ) メチル基、
(3-カルボキシプロピオニルアミノ) メチル基、(2-エトキシアセチルアミノ)
メチル基、(2-メトキシ-2-メチルプロピオニルアミノ) メチル基、(2-アセ
10 チルアミノアセチルアミノ) メチル基であり、更に好ましくは、エチル基、プロピル
基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル
基、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)
-2, 2-ジメチルプロピル基、メトキシメチル基、カルボキシメチル基、(カルバ
モイル) メチル基、2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エチル基、1-
15 (メトキシメトキシメチル)-2-メチルプロピル基、ヒドロキシメチル基、アミノ
メチル基、メチルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基、メチルスルホニルアミ
ノメチル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、(tert-ブトキシカルボニル
アミノ) メチル基、(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ) メチル基、ジメチルア
ミノメチル基、(2-ヒドロキシアセチルアミノ) メチル基、(2-メトキシアセチ
20 ルアミノ) メチル基、(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) メ
チル基、プロピオニルアミノメチル基、ブチリルアミノメチル基、イソブチリルアミ
ノメチル基、ベンゾイルアミノメチル基、エトキシカルボニルアミノメチル基、(モ
ルホリノカルボニルアミノ) メチル基、(3-エチルウレイド) メチル基、フェニル
アセチルアミノメチル基、(オキサリルアミノ) メチル基、(2-フェノキシアセチ
25 ルアミノ) メチル基、(2-メトキシプロピオニルアミノ) メチル基、(3-カルボ
キシプロピオニルアミノ) メチル基、(2-エトキシアセチルアミノ) メチル基、
(2-メトキシ-2-メチルプロピオニルアミノ) メチル基、(2-アセチルアミノ
アセチルアミノ) メチル基である。

特に好ましくは、1位で分岐するアルキル基、及び／又はヒドロキシ基で置換されたアルキル基であり、具体的には2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルブチル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基及び2-フェニル-1-(ヒドロキシメチル)エチル基が挙げられる。これら特に好ましい置換基が光学活性体である場合には、S体であることがより好ましい。

R^{32} 及び R^{33} として、好ましくは、メチル基、エチル基及びトリフルオロメチル基である。

10 R^{a7} 及び R^{a8} として、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基及びシクロヘキシルメチル基であり、更に好ましくはメチル基、エチル基及びイソプロピル基であり、特に好ましくは、メチル基である。

15 「ベンゼン環と一緒に形成する縮合環」とは、ベンゼン環と、 C_{3-10} 炭素環または複素環との縮合環を意味する。

「 C_{3-10} 炭素環」とは、上記定義の「 C_{3-10} 炭素環基」を構成する環を意味する。

「複素環」とは、上記定義の「複素環基」を構成する環を意味する。

20 R^4 と R^5 がベンゼン環と一緒に形成する縮合環として、好ましくは、ベンゼン環と C_{3-6} シクロアルカン若しくは C_{3-6} シクロアルケンとの縮合環、又はベンゼン環と単環の5員或いは6員の複素環との縮合環であり、具体的には、「 C_{3-10} 炭素環基」及び「複素環基」で定義されたもののうち、ベンゼン環を含む縮合環基を構成する環が挙げられる。

25 「 $-OR^{a7}$ 」として、具体的には、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、tert-ブトキシ基、テトラヒドロピラン-2-イルオキシ基等が挙げられる。

「 $-SR^{a7}$ 」として、具体的には、メルカプト基、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、tert-ブチルスルファニル基等が挙げられる。

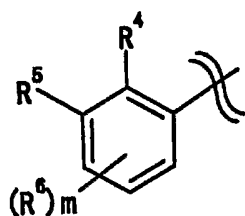
「 $-NR^{a7}R^{a8}$ 」として、具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-メチル-*N*-プロピルアミノ基、*N*-イソプロピル-*N*-メチルアミノ基、*N*-ベンジル-*N*-メチルアミノ基等が挙げられる。

「 $-NR^{a7}COR^{a9}$ 」として、具体的には、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ基、*N*-アセチル-*N*-メチルアミノ基等が挙げられる。

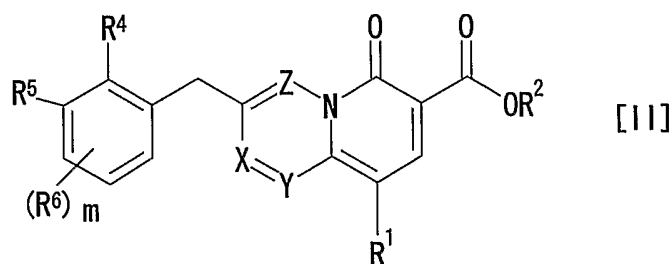
「 $-COOR^{a10}$ 」として、具体的には、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

「 $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$ 」として、具体的には、アミノメチレンアミノ基、ジメチルアミノメチレンアミノ基等が挙げられる。

一般式 [I] において環 C_y として、好ましくは、上記定義の「グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」であり、更に好ましくは、式：



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び m は上記の定義の通りである。) で表される基であり、即ち、下記一般式 [II] :



(式中、各記号は上記の定義の通りである。)

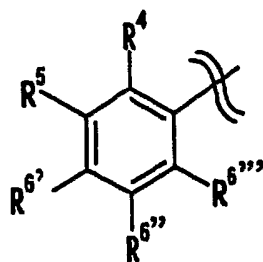
で表されるキノリジノン化合物が好ましい。

環C_yにおけるグループAとして、好ましくは、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、

- 5 上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C₁₋₄アルキル基」、
上記定義の「ハロC₁₋₄アルキル基」、
上記定義の「ハロC₁₋₄アルキルオキシ基」、
上記定義の「-OR^{a1}」、上記定義の「-SR^{a1}」、
上記定義の「-NR^{a1}R^{a2}」、上記定義の「-CONR^{a1}R^{a2}」、
- 10 上記定義の「-SO₂NR^{a1}R^{a2}」、上記定義の「-NR^{a1}COR^{a3}」、
上記定義の「-SO₂R^{a3}」、上記定義の「-NR^{a1}SO₂R^{a3}」、
上記定義の「-COOR^{a1}」及び上記定義の「-NR^{a2}COOR^{a3}」
であり、更に好ましくは、
シアノ基、フェニル基、ニトロ基、
- 15 上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C₁₋₄アルキル基」、
上記定義の「ハロC₁₋₄アルキル基」、
上記定義の「ハロC₁₋₄アルキルオキシ基」、
上記定義の「-OR^{a1}」、上記定義の「-SR^{a1}」、
上記定義の「-NR^{a1}R^{a2}」、上記定義の「-SO₂NR^{a1}R^{a2}」、
- 20 上記定義の「-NR^{a1}COR^{a3}」及び上記定義の「-SO₂R^{a3}」
であり、特に好ましくは、上記定義の「ハロゲン原子」である。

ここで環C_yとして、更に好ましくは、式：



(式中、 $R^{6'}$ 、 $R^{6''}$ 及び $R^{6'''}$ は、水素原子及び上記定義の「グループ A」から選ばれる置換基であり、 R^4 及び R^5 は上記定義の通りである。) で表される基である。

R^4 及び R^5 として、それぞれ同一又は異なって、好ましくは、

- 5 水素原子、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、上記定義の「ハロゲン原子」、
上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」、上記定義の「ハロ C_{1-4} アルキル基」、
上記定義の「ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基」、
上記定義の「 $-OR^{a1}$ 」、上記定義の「 $-SR^{a1}$ 」、
上記定義の「 $-NR^{a1}R^{a2}$ 」、上記定義の「 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 」、
10 上記定義の「 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 」、上記定義の「 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 」、
上記定義の「 $-SO_2R^{a3}$ 」、上記定義の「 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 」、
上記定義の「 $-COOR^{a1}$ 」及び上記定義の「 $-NR^{a2}COOR^{a3}$ 」
である。

R^4 として、好ましくは、

- 15 水素原子、フェニル基、
上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」、
上記定義の「ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基」、
上記定義の「 $-OR^{a1}$ 」、上記定義の「 $-NR^{a1}R^{a2}$ 」、
上記定義の「 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 」、上記定義の「 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 」、
20 上記定義の「 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 」、上記定義の「 $-SO_2R^{a3}$ 」、
上記定義の「 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 」及び上記定義の「 $-COOR^{a1}$ 」
であり、更に好ましくは、
水素原子、上記定義の「ハロゲン原子」、
上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」、
25 上記定義の「ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基」、
上記定義の「 $-OR^{a1}$ 」及び上記定義の「 $-NR^{a1}R^{a2}$ 」
であり、特に好ましくは、水素原子及び上記定義の「ハロゲン原子」である。

R^5 として、好ましくは、

水素原子、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、

上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」、

上記定義の「ハロ C_{1-4} アルキル基」、

上記定義の「 $-OR^{a1}$ 」、上記定義の「 $-SR^{a1}$ 」、

- 5 上記定義の「 $-NR^{a1}R^{a2}$ 」、上記定義の「 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 」、

上記定義の「 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 」及び上記定義の「 $-NR^{a1}COR^{a3}$ 」

であり、更に好ましくは、

水素原子、上記定義の「ハロゲン原子」及び上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」

であり、特に好ましくは、水素原子及び上記定義の「ハロゲン原子」である。

- 10 R^6 として、好ましくは、

上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」、

上記定義の「 $-OR^{a1}$ 」、上記定義の「 $-SR^{a1}$ 」及び

上記定義の「 $-SO_2R^{a3}$ 」

であり、更に好ましくは、上記定義の「ハロゲン原子」である。

- 15 m として、好ましくは、0又は1であり、更に好ましくは0である。

$R^{6'}$ 及び $R^{6''}$ として、それぞれ同一又は異なって、好ましくは、水素原子及び上記定義の「ハロゲン原子」である。

$R^{6''}$ として、好ましくは、水素原子、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」、上記定義の「 $-SO_2R^{a3}$ 」、上記定義の「 $-OR^{a1}$ 」及び

- 20 上記定義の「 $-SR^{a1}$ 」であり、更に好ましくは、水素原子、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」及び上記定義の「 $-SR^{a1}$ 」であり、特に好ましくは水素原子である。

R^1 として、好ましくは、

水素原子、

- 25 上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」、
上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」、

シアノ基、

上記定義の「 $-OR^{a4}$ 」(ここで、具体的に好ましくは、メトキシ基である。)、

上記定義の「 $-NR^{a4}R^{a5}$ 」(ここで、具体的に好ましくは、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基及びジメチルアミノ基である。)、

- 5 上記定義の「 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 」(ここで、具体的に好ましくは、アセチルアミノ基である。)、

上記定義の「 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 」(ここで、具体的に好ましくは、メチルスルホニルアミノ基及びN-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ基である。)、

- 10 上記定義の「 $-COOR^{a4}$ 」(ここで、具体的に好ましくはtert-ブトキシカルボニル基である。)、

上記定義の「 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ 」(ここで、具体的に好ましくは、メトキシカルボニルアミノ基及びtert-ブトキシカルボニルアミノ基である。)、

上記定義の「 $-O-W-OR^{a5}$ 」(ここで、具体的に好ましくはメトキシメトキシ基である。)、

- 15 上記定義の「 $-NR^{a4}-W-OR^{a5}$ 」(ここで、具体的に好ましくは2-ヒドロキシエチルアミノ基及びN-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ基である。)、

上記定義の「 $-NR^{a4}-W-SO_2NR^{a5}R^{a12}$ 」(ここで、具体的に好ましくは(スルファモイルメチル)アミノ基、N-メチル-N-(スルファモイルメチル)ア

- 20 ミノ基である。)及び

上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」である。

更に好ましくは、

- 25 水素原子、

上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基」、

シアノ基、

上記定義の「 $-NR^{a4}R^{a5}$ 」、

上記定義の「 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 」、

上記定義の「 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 」、

上記定義の「 $-COOR^{a4}$ 」、

5 上記定義の「 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ 」、

上記定義の「 $-O-W-OR^{a5}$ 」、

上記定義の「 $-NR^{a4}-W-OR^{a5}$ 」、

上記定義の「 $-NR^{a4}-W-SO_2NR^{a5}R^{a12}$ 」及び

上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置

10 換されても良い C_{1-10} アルキル基」

であり、特に好ましくは、

水素原子、シアノ基、

上記定義の「 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 」、

上記定義の「 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 」、

15 上記定義の「 $-COOR^{a4}$ 」、

上記定義の「 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ 」、

上記定義の「 $-O-W-OR^{a5}$ 」、

上記定義の「 $-NR^{a4}-W-OR^{a5}$ 」、

上記定義の「 $-NR^{a4}-W-SO_2NR^{a5}R^{a12}$ 」及び

20 上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」である。

ここで、「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」中のグループBとしては、

上記定義の「 $-OR^{a4}$ 」、

25 上記定義の「 $-NR^{a4}R^{a5}$ 」、

上記定義の「 $-CONR^{a4}R^{a5}$ 」、

上記定義の「 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 」、

上記定義の「 $-NR^{a4}COR^{a6}$ 」、

上記定義の「 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}6}$ 」、

上記定義の「 $-\text{COOR}^{\text{a}4}$ 」、

上記定義の「 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{COOR}^{\text{a}6}$ 」、

上記定義の「 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{a}12}$ 」、

5 上記定義の「 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{COOR}^{\text{a}5}$ 」、

上記定義の「 $-\text{O}-\text{W}-\text{OR}^{\text{a}5}$ 」、

上記定義の「 $-\text{NR}^{\text{a}4}-\text{W}-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{a}12}$ 」、

上記定義の「 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{W}-\text{R}^{\text{a}5}$ 」、

上記定義の「 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{W}-\text{OR}^{\text{a}5}$ 」、

10 上記定義の「 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{W}-\text{COOR}^{\text{a}5}$ 」、及び、

上記定義の「 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{W}-\text{NR}^{\text{a}5}\text{COR}^{\text{a}6}$ 」

が好ましい。

R^2 として、好ましくは、水素原子である。

X として、好ましくは $\text{C}-\text{R}^{\text{3}2}$ である。

15 Y として、好ましくは $\text{C}-\text{R}^{\text{3}3}$ である。

Z として、好ましくは $\text{C}-\text{R}^{\text{3}1}$ である。

$\text{R}^{\text{3}1}$ として、好ましくは、

水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、上記定義の「ハロゲン原子」及び

上記定義の「 C_{1-4} アルコキシ基」

20 であり、更に好ましくは、

水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基及び上記定義の「 C_{1-4} アルコキシ基」

であり、特に好ましくは、水素原子である。

$\text{R}^{\text{3}2}$ として、好ましくは、

水素原子、シアノ基、上記定義の「ハロゲン原子」、

25 上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」、

上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」、

上記定義の「 $-OR^{a7}$ 」(ここで、具体的に好ましくはメトキシ基である。)、

上記定義の「 $-SR^{a7}$ 」、上記定義の「 $-NR^{a7}R^{a8}$ 」、

上記定義の「 $-NR^{a7}COR^{a9}$ 」、

上記定義の「 $-COOR^{a10}$ 」及び

- 5 上記定義の「 $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$ 」

であり、更に好ましくは、

水素原子、シアノ基、上記定義の「ハロゲン原子」、

上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」、

- 10 上記定義の「 $-OR^{a7}$ 」、上記定義の「 $-SR^{a7}$ 」、
上記定義の「 $-NR^{a7}R^{a8}$ 」、上記定義の「 $-NR^{a7}COR^{a9}$ 」及び
上記定義の「 $-COOR^{a10}$ 」

であり、特に好ましくは、

水素原子、上記定義の「 $-OR^{a7}$ 」、

- 15 上記定義の「 $-SR^{a7}$ 」及び上記定義の「 $-NR^{a7}R^{a8}$ 」

であり、最も好ましくは、水素原子及び上記定義の「 $-OR^{a7}$ 」である。

R^{33} として好ましくは、

水素原子、シアノ基、上記定義の「ハロゲン原子」、

上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基」、

- 20 上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基」、

上記定義の「 $-OR^{a7}$ 」(ここで、具体的に好ましくはメトキシ基である。)、

上記定義の「 $-SR^{a7}$ 」、上記定義の「 $-NR^{a7}R^{a8}$ 」、

- 25 上記定義の「 $-NR^{a7}COR^{a9}$ 」、

上記定義の「 $-COOR^{a10}$ 」及び

上記定義の「 $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$ 」

であり、更に好ましくは、

水素原子、

上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC₁₋₁₀アルキル基」、

上記定義の「-OR^{a7}」及び上記定義の「-NR^{a7}R^{a8}」

5 であり、特に好ましくは、

水素原子、上記定義の「-OR^{a7}」及び上記定義の「-NR^{a7}R^{a8}」

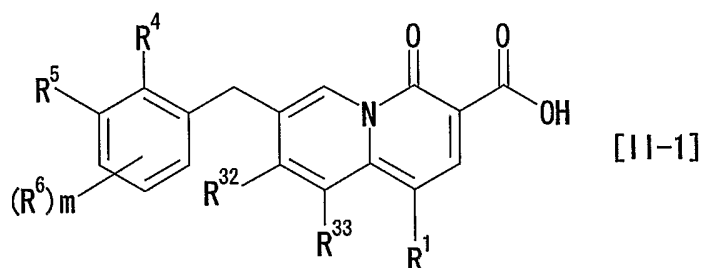
であり、最も好ましくは、水素原子及び上記定義の「-OR^{a7}」である。

R³²とR³³は、いずれか一方が水素原子、他方が上記定義の「-OR^{a7}」である場合が好ましい。

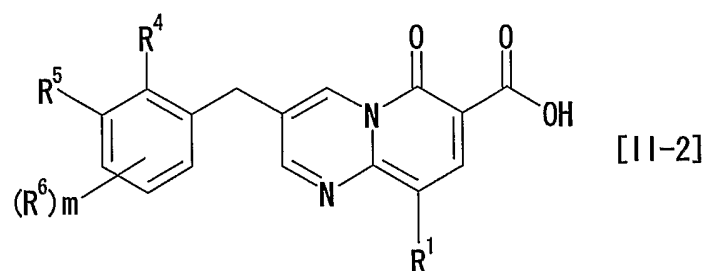
10 R³¹が水素原子であって、R³²又はR³³が水素原子以外である場合が好ましい。

R^{a7}及びR^{a8}として、それぞれ同一又は異なって、好ましくは、上記定義の「ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC₁₋₁₀アルキル基」である。

化合物 [I I] として、好ましくは、下記一般式 [I I-1] 又は [I I-2] :



15



(式中、各記号は上記の定義の通りである。)

で表されるキノリジノン化合物である。

一般式 [I] で表される化合物又は製薬上許容されるその塩としては、好ましくは、

7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル (実施例1)、

7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例2)、

5 7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-エチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル (実施例3)、

7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-エチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例4)、

10 7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル (実施例5)、

7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル (実施例6)、

15 7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例7)、

7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-((R)-1-メトキシメチル-2-メチルプロピル)-8-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル (実施例8)、

20 7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-8-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル (実施例9)、

7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-8-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例10)、

25 7-ベンジル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例11)、

7 - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-1-プロピル-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例12)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-イソプロピル-4-オキソ-4
H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 13)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- ((R) - 2-ヒドロキシ-1-
-メチルエチル) - 4-オキソ-4 H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 14)、

5 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (1-ヒドロキシメチル-2-
メチルプロピル) - 4-オキソ-4 H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 15)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- ((R) - 1-ヒドロキシメチ
ル-2, 2-ジメチルプロピル) - 4-オキソ-4 H-キノリジン-3-カルボン酸
(実施例 16)、

10 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- ((R) - 1-ヒドロキシメチ
ル-2, 2-ジメチルプロピル) - 8-メトキシ-4-オキソ-4 H-キノリジン-
3-カルボン酸 (実施例 17)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-ヒドロキシメチル-4-オキソ
-4 H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 18)、

15 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-メトキシメチル-4-オキソ-
4 H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 19)、

1-アミノメチル-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-4
H-キノリジン-3-カルボン酸塩酸塩 (実施例 20)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-メチルアミノメチル-4-オキ
20 ソ-4 H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 21)、

1- (アセチルアミノメチル) - 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-
-オキソ-4 H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 22)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (メチルスルホニルアミノメチ
ル) - 4-オキソ-4 H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 23)、

25 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (メトキシカルボニルアミノメ
チル) - 4-オキソ-4 H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 24)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-スルファモイルメチル-4-オ
キシ-4 H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 25)、

1-カルバモイルメチル-7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例26)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例27)、

5 7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-スルファモイルメチルアミノ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例28)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-メチルスルホニルアミノ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例29)、

10 7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例30)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[N-メチル-N-(スルファモイルメチル)アミノ]-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例31)、

15 7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ]-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例32)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-シアノ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例33)、

20 3-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-6H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸(実施例34)、

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例35)、

1-カルボキシメチル-7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例36)、

25 7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルアミノ)メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例37)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-ジメチルアミノメチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例38)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[(2-ヒドロキシアセチルアミノ)メチル]-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例39)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[(2-メトキシアセチルアミノ)メチル]-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例40)、

5 1-[(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ)メチル]-7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例41)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-1-(プロピオニルアミノ)メチル)-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例42)、

10 1-(ブチルアミノ)メチル)-7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例43)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(イソブチルアミノ)メチル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例44)、

15 1-(ベンゾイルアミノ)メチル)-7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例45)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(エトキシカルボニルアミノ)メチル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例46)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-{[(モルホリノカルボニル)アミノ]メチル}-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例47)、

20 7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[(3-エチルウレイド)メチル]-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例48)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-1-(フェニルアセチルアミノ)メチル)-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例49)、

25 7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-[(オキサリルアミノ)メチル]-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例50)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-1-[(2-フェノキシアセチルアミノ)メチル]-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例51)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [((S) -2-メトキシプロ
ピオニルアミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施
例52)、

5 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [((R) -2-メトキシプロ
ピオニルアミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施
例53)、

1- [(3-カルボキシプロピオニルアミノ) メチル] -7- (3-クロロ-2-
フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例5
4)、

10 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [(2-エトキシアセチルアミ
ノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例55)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [(2-メトキシ-2-メチル
プロピオニルアミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸
(実施例56)、

15 1- [(2-アセチルアミノアセチルアミノ) メチル] -7- (3-クロロ-2-
フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例5
7)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-メトキシメトキシ-4-オキソ
-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例58)、

20 1- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -7- (3-クロロ-2-フルオロ
ベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例59)、

1- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -7- (3-クロロ-2-フルオロ
ベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸エチル (実施例60)、

25 1-アセチルアミノ-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-
4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例61)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-1,
3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル (実施例62)、

7- (2,3-ジクロロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチル-2-
メチルプロピル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例63)、

7- (2,3-ジクロロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチル-2,2-
ジメチルプロピル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例6

5 4)、及び

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチ
ル-2,2-ジメチルプロピル) -9-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-
3-カルボン酸 (実施例65)

である。

10 より好ましくは、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3
-カルボン酸 (実施例2)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-エチル-4-オキソ-4H-キ
ノリジン-3-カルボン酸 (実施例4)、

15 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- (2-ヒドロキシエチル) -4
-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例7)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチ
ル-2-メチルプロピル) -8-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カ
ルボン酸 (実施例10)、

20 7-ベンジル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例11)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-1-プロピル-4H-
キノリジン-3-カルボン酸 (実施例12)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-イソプロピル-4-オキソ-4
H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例13)、

25 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- ((R) -2-ヒドロキシ-1
-メチルエチル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例14)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- (1-ヒドロキシメチル-2-
メチルプロピル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例15)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- ((R) - 1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例16)、

5 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- ((R) - 1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル) - 8-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例17)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例18)、

10 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-メトキシメチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例19)、

1-アミノメチル-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸塩酸塩 (実施例20)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-メチルアミノメチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例21)、

15 1- (アセチルアミノメチル) - 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例22)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (メチルスルホニルアミノメチル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例23)、

20 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (メトキシカルボニルアミノメチル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例24)、

1-カルバモイルメチル-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例26)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (2-ヒドロキシエチルアミノ) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例27)、

25 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-メチルスルホニルアミノ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例29)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-シアノ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例33)、

3- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 9- (2-ヒドロキシエチル) - 6-
-オキソ-6H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-カルボン酸 (実施例 34)、

1- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-7- (3-クロロ-2-フル
オロベンジル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 35)、

5 1-カルボキシメチル-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ
-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 36)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (2, 2-ジメチルプロピオニ
ルアミノ) メチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 37)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-ジメチルアミノメチル-4-オ
10 キソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 38)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- [(2-ヒドロキシアセチルア
ミノ) メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 39)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- [(2-メトキシアセチルアミ
ノ) メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 40)、

15 1- [(N- (tert-ブトキシカルボニル) -N-メチルアミノ) メチル] -
7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-
カルボン酸 (実施例 41)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-1- (プロピオニルア
ミノメチル) - 4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 42)、

20 1- (ブチリルアミノメチル) - 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4
-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 43)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (イソブチリルアミノメチル)
- 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 44)、

1- (ベンゾイルアミノメチル) - 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -
25 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 45)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- (エトキシカルボニルアミノメ
チル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 46)、

- 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- { [(モルホリノカルボニル) アミノ] メチル} -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例47)、
- 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [(3-エチルウレイド) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例48)、
- 5 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-1- (フェニルアセチルアミノメチル) -4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例49)、
- 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [(オキサリルアミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例50)、
- 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-1- [(2-フェノキシアセチルアミノ) メチル] -4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例51)、
- 10 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [((S) -2-メトキシプロピオニルアミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例52)、
- 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [((R) -2-メトキシプロピオニルアミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例53)、
- 15 1- [(3-カルボキシプロピオニルアミノ) メチル] -7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例54)、
- 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [(2-エトキシアセチルアミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例55)、
- 20 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [(2-メトキシ-2-メチルプロピオニルアミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例56)、
- 25 1- [(2-アセチルアミノアセチルアミノ) メチル] -7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例57)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-メトキシメトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 58)、

1- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 59)、

5 1-アセチルアミノ-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 61)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (実施例 62)、

10 7- (2,3-ジクロロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 63)、

7- (2,3-ジクロロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 64)、及び

15 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル) -9-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 65)

である。

また、「製薬上許容されるその塩」とは、上記一般式 [I]、[II]、[II-1] 及び [II-2] で示される化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；シュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、ベンジルスルホン酸等の有機酸；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アンモニウム等の無機塩基；メチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、グアニジン、コリン、シンコニン等の有機塩基；リジン、アルギニン、アラニン等のアミノ酸等と反応させることにより得ることができる。なお、本発明においては各化合物の含水物又は水和物及び溶媒和物も包含される。

また、上記一般式 [I]、[I I]、[I I-1] 及び [I I-2] で示される化合物においては、種々の異性体が存在する。例えば、幾何異性体として E 体及び Z 体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在し、互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。本発明化合物においては、種々の異性体、副産物、代謝物、プロドラッグから単離・精製されたものが好ましく、純度が 90% 以上のものが好ましく、95% 以上のものが更に好ましい。

なお、本発明においては各化合物のプロドラッグ及び代謝物も包含される。

- 10 「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に還元して本来の薬効を示す本発明化合物の化合物であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

プロドラッグは、例えば、経口投与における吸収改善のため、或いは、標的部位へのターゲティングのために利用される。

- 15 修飾部位としては本発明化合物中の水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオール基などの反応性の高い官能基が挙げられる。

- 水酸基の修飾基として、具体的には、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、ジメチルカルバモイル基、スルホ基等が挙げられる。カルボキシル基の修飾基として、具体的には、エチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-(アセチルオキシ)エチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、カルボキシルメチル基、(5-メチルー2-オキソー1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル基、フェニル基、o-トリル基等が挙げられる。アミノ基の修飾基として、具体的には、ヘキシルカルバモイル基、3-メチルチオ-1-(アセチルアミノ)プロピルカルボニル基、1-スルホ-1-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)メチル基、(5-メチルー2-オキソー1, 3-ジオキール-4-イル)メチル基等が挙げられる。
- 20
- 25

本発明化合物は、抗H I V剤、インテグラーゼ阻害剤、抗ウイルス剤等として、哺乳動物（ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等）に投与することができる。

- 本発明化合物を医薬製剤として用いる場合、通常それ自体公知の製薬上許容される
- 5 担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、
- 10 丸剤、散剤、顆粒、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与することができる。

- 投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法等により異なるが、通常、成人ひとり当たり、1回に0.01mg乃至1gの範囲で、1日1回乃至数回が、経口或いは
- 15 は静脈注射等の注射剤の形で投与される。

- 抗H I V剤は、一般に、一時的なウイルス増殖の抑制のみでなく、再びウイルスが増殖しない様にその効果を持続させることが必要である。従って、長期投与が必要とされ、また、夜間等の長時間に渡り効果を持続させるためには一回の投与量を多くせざるを得なくなる場合も多い。これらの長期・大量投与は、副作用が生じる危険性を
- 20 増加させる。

従って、本発明のキノリジノン化合物においては、好ましい態様の一つとして経口投与による吸収性が高いものが挙げられ、また、投与された化合物の血中濃度が長時間維持されるものが挙げられる。

- 「エイズの予防」とは、例えば検査等によりH I Vが検出された人であってエイズの症状が現われていない人に対し薬剤を投与すること；エイズの治療後、その症状が改善された人であってH I Vが根絶されておらずエイズの再発が懸念される人に対し薬剤を投与すること；感染の危険性を危惧してH I V感染前に薬剤を投与することが
- 25 挙げられる。

多剤併用療法に用いられる「他の抗HIV剤」及び「他の抗HIV活性物質」としては、抗HIV抗体、HIVワクチン、インターフェロン等の免疫増強剤、HIVリボザイム、HIVアンチセンス薬、HIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、ウイルスの認識する宿主細胞の結合レセプター

5 (CD4、CXCR4、CCR5等)とウイルスとの結合阻害剤等が挙げられる。

HIV逆転写酵素阻害剤として具体的には、レトロビル(R) (ジドブジン)、エピビル(R) (ラミブジン)、ゼリット(R) (サニルブジン)、ヴァイデックス(R) (ジダノシン)、ハイビッド(R) (ザルシタビン)、ザイアジェン(R) (硫酸アバカビル)、ビラミューン(R) (ネビラピン)、ストックリン(R) (エ

10 ファビレンツ)、レスクリプター(R) (メシル酸デラビルジン)、コンビビル(R) (ジドブジン+ラミブジン)、Trizivir(R) (硫酸アバカビル+ラミブジン+ジドブジン)、また、Coactinon(R) (エミビリン)、Phosphonovir(R)、Coviracil(R)、alovudine (3'-フルオロ-3'-デオキシチミジン)、Thiovir (チオホスホノギ酸)、カ

15 プラビリン (5-[(3, 5-ジクロロフェニル) チオ] -4-イソプロピル-1-(4-ピリジルメチル) イミダゾール-2-メタノール カルバミン酸)、Tenofovir disoproxilフマル酸塩 ((R) - [[2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル) -1-メチルエトキシ] メチル] ホスホン酸 ビス (イソプロポキシカルボニルオキシメチル) エステル フマル酸塩)、DPC-083 ((4

20 S) -6-クロロ-4-[(1E) -シクロプロピルエチニル] -3, 4-ジヒドロ-4-トリフルオロメチル-2 (1H) -キナゾリノン)、DPC-961 ((4S) -6-クロロ-4-(シクロプロピルエチニル) -3, 4-ジヒドロ-4-(トリフルオロメチル) -2 (1H) -キナゾリノン)、DAPD ((-) - β -D-2, 6-ジアミノプリン ジオキソラン)、Immunocal、MSK-055、MS

25 A-254、MSH-143、NV-01、TMC-120、DPC-817、GS-7340、TMC-125、SPD-754、D-A4FC, capravirine、UC-781、emtricitabine、alovudine、Phosphazid、UC-781、BCH-10618、DPC-083、Etravi

rine、BCH-13520、MIV-210、Abacavir sulfate/lamivudine、GW-5634、GW-695634等が挙げられる。
ここで、(R)は登録商標を示し(以下同様)、その他薬剤名称は一般名を示す。

また、HIVプロテアーゼ阻害剤として具体的には、クリキシバン(R) (硫酸インジナビルエタノール付加物)、サキナビル、インビラーゼ(R) (メシル酸サキナビル)、ノービア(R) (リトナビル)、ビラセプト(R) (メシル酸ネルフィナビル)、ロピナビル、プローゼ(R) (アンプレナビル)、カレトラ(R) (リトナビル+ロピナビル)、また、mozenavir dimesylate ([4R-(4 α , 5 α , 6 β)]-1, 3-ビス[(3-アミノフェニル)メチル]ヘキサヒドロ-5, 6-ジヒドロキシ-4, 7-ビス(フェニルメチル)-2H-1, 3-ジアゼピン-2-オン ニメタンスルホン酸塩)、tipranavir (3'-[(1R)-1-[(6R)-5, 6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニルエチル-6-プロピル-2H-ピラン-3-イル]プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンスルホン酸アミド)、lasinavir (N-[5(S)-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4(S)-ヒドロキシ-6-フェニル-2(R)-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)ヘキサノイル]-L-バリン 2-メトキシエチレンアミド)、KNI-272 ((R)-N-tert-ブチル-3-[(2S, 3S)-2-ヒドロキシ-3-N-[(R)-2-N-(イソキノリン-5-イルオキシアセチル)アミノ-3-メチルチオプロパノイル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5, 5-ジメチル-1, 3-チアゾリジン-4-カルボキサミド)、GW-433908、TMC-126、DPC-681、buckminsterfullerene、MK-944A (MK944 (N-(2(R)-ヒドロキシ-1(S)-インダニル)-2(R)-フェニルメチル-4(S)-ヒドロキシ-5-[4-(2-ベンゾ[b]フラニルメチル)-2(S)-(tert-ブチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル]ペンタナミド)+硫酸インジナビル)、JE-2147 ([2(S)-オキソ-4-フェニルメチル-3(S)-[(2-メチル-3-オキシ)フェニルカルボニルアミノ]-1-オキサブチル]-4-[(2-メチルフェニル)メチルアミノ]カルボニル-4(R)-5,

5-ジメチル-1, 3-チアゾール)、BMS-232632 ((3S, 8S, 9S, 12S)-3, 12-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-8-ヒドロキシ-4, 11-ジオキソ-9-(フェニルメチル)-6-[[4-(2-ピリジニル)フェニル]メチル]-2, 5, 6, 10, 13-ペンタアザテトラデカンジカルボン酸 ジメチルエステル)、DMP-850 ((4R, 5S, 6S, 7R)-1-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イルメチル)-4, 7-ジベンジル-3-ブチル-5, 6-ジヒドロキシペルヒドロ-1, 3-ジアゼピン-2-オン)、DMP-851、RO-0334649、Nar-DG-35、R-944、VX-385、TMC-114、Tipranavir、Fosamprenavir sodium、Fosamprenavir calcium、Darunavir、GW-0385、R-944、RO-033-4649、AG-1859等が挙げられる。

また、HIVインテグラーゼ阻害剤として、S-1360、L-870810等、DNAポリメラーゼ阻害剤或いはDNA合成阻害剤として、ホスカビル(R)、ACH-126443 (L-2', 3'-ジデヒドロ-ジデオキシ-5-フルオロシチジン)、エンテカビル((1S, 3S, 4S)-9-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メチレンシクロペンチル]グアニン)、calanolide A([10R-(10 α , 11 β , 12 α)]-11, 12-ジヒドロ-12-ヒドロキシ-6, 6, 10, 11-テトラメチル-4-プロピル-2H, 6H, 10H-ベンゾ[1, 2-b:3, 4-b':5, 6-b'']トリピラン-2-オン)、calanolide B、NSC-674447 (1, 1'-アゾビスホルムアミド)、Isador (viscum album 抽出物)、Rubitecan等、HIVアンチセンス薬として、HGTV-43、GEM-92等、抗HIV抗体或いはその他の抗体として、NM-01、PRO-367、KD-247、Cytolisin(R)、TNX-355 (CD4抗体)、AGT-1、PRO-140 (CCR5抗体)、Anti-CTLA-4 MAbs等、HIVワクチン或いはその他のワクチンとして、ALVAC(R)、AIDSVAX(R)、Remune(R)、HIV gp41 ワクチン、HIV gp120 ワクチン、

HIV gp140 ワクチン、HIV gp160 ワクチン、HIV p17
 ワクチン、HIV p24 ワクチン、HIV p55 ワクチン、AlphaVax
 Vector System、canarypox gp160 ワクチン、Antitatt、MVA-F6 Nef ワクチン、HIV rev ワクチン、C4-
 5 V3ペプチド、p2249f、VIR-201、HGP-30W、TBC-3B、P
 ARTICLE-3B等、Antiferon (インターフェロン- α ワクチン) 等、
 インターフェロン或いはインターフェロンアゴニストとして、スミフェロン (R)、
 MultiFeron (R)、インターフェロン- τ 、Reticulose、ヒト
 白血球インターフェロン α 等、CCR5アンタゴニストとしてSCH-351125
 10 等、HIV p24に作用する薬剤として、GPG-NH₂ (グリシル-プロリル-グ
 リシンアミド) 等、HIV融合阻害剤として、FP-21399 (1, 4-ビス [3
 - [(2, 4-ジクロロフェニル) カルボニルアミノ] -2-オキソ-5, 8-ジナ
 トリウムスルホニル] ナフチル-2, 5-ジメトキシフェニル-1, 4-ジヒドラゾ
 ン)、T-1249、Synthetic Polymeric Construc
 15 tion No3、penta fuside、FP-21399、PRO-542、
 Enfuvirtide等、IL-2アゴニスト或いはアンタゴニストとして、イン
 ターロイキン-2、イムネース (R)、Proleukin (R)、Multiki
 ne (R)、Ontak (R) 等、TNF- α アンタゴニストとして、Thalomi
 id (R) (サリドマイド)、レミケード (R) (インフリキシマブ)、硫酸化カー
 20 ドラン等、 α -グルコシダーゼ阻害剤として、Bucast (R) 等、プリンヌクレ
 オシドホスホリラーゼ阻害剤として、ペルデシン (2-アミノ-4-オキソ-3H,
 5H-7- [(3-ピリジル) メチル] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン) 等、アポ
 トーシスアゴニスト或いは阻害剤として、アーキン Z (R)、Panavir
 (R)、Coenzyme Q10 (2-デカ (3-メチル-2-ブテニレン) -5,
 25 6-ジメトキシ-3-メチル-p-ベンゾキノン) 等、コリンエステラーゼ阻害剤と
 して、Cognex (R) 等、免疫調節薬として、Imunox (R)、Proki
 ne (R)、Met-enkephalin (6-de-L-アルギニン-7-de
 -L-アルギニン-8-de-L-バリンアミド-アドレノルフィン)、WF-10

(テトラクロロデカオキシドの10倍希釈液)、Perthion、PRO-542、SCH-D、UK-427857、AMD-070、AK-602等が挙げられる。

その他、ノイロトロピン(R)、ライダコール(R)、アンサー20(R)、Ampligen(R)、Anticort(R)、Inactivin(R)等、PRO-2000、Rev M10遺伝子、HIV特異的細胞障害性T細胞(CTL免疫治療、ACTGプロトコール080治療、CD4-ζ遺伝子治療)、SCA結合蛋白、RBC-CD4複合体、Motexafin gadolinium、GEM-92、CNI-1493、(±)-FTC、Usher cell、D2S、BufferGel(R)、VivaGel(R)、Glyminox vaginal gel、
10 ラウリル硫酸ナトリウム、2F5、2F5/2G12、VRX-496、Ad5 gag 2、BG-777、IGIV-C、BILR-255等が挙げられる。

本発明化合物との多剤併用療法に用いられる「他の抗HIV剤」及び「他の抗HIV活性物質」として好ましくは、HIV逆転写酵素阻害剤及びHIVプロテアーゼ阻害剤である。2剤若しくは3剤、或いはそれ以上の薬剤を併用することができるが、
15 この時、作用メカニズムの異なる薬剤の組合せは好ましい態様の一つである。また、副作用の重複しない薬剤の選択が好ましい。

具体的な薬剤の組合せとしては、エファビレンツ、テノフォビル、エムトリシタビン、インジナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、リトナビル+インジナビル、リトナビル+ロピナビル、リトナビル+サキナビル、ジダノシン+ラミブジン、ジドブジン+ジダノシン、スタブジン+ジダノシン、ジドブジン+ラミブジン、スタブジン+ラミブジン、エムトリバからなる群と本発明のキノリジノン化合物[I]の組み合わせが挙げられる(Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. August 13, 2001)。
20 特に好ましくは、エファビレンツ、インジナビル、ネルフィナビル、テノフォビル、エムトリシタビン、ジドブジン、ラミブジンとの組み合わせによる2剤併用、及び、ジドブジン+ラミブジン、テノフォビル+ラミブジン、テノフォビル+ジドブジン、テノフォビル+エファビレンツ、テノフォビル+ネルフィナビル、テノフォビル+イ

- ンジナビル、テノフォビル+エムトリシタビン、エムトリシタビン+ラミブジン、エムトリシタビン+ジドブジン、エムトリシタビン+エファビレンツ、エムトリシタビン+ネルフィナビル、エムトリシタビン+インジナビル、ネルフィナビル+ラミブジン、ネルフィナビル+ジドブジン、ネルフィナビル+エファビレンツ、ネルフィナビル+インジナビル、エファビレンツ+ラミブジン、エファビレンツ+ジドブジン、エファビレンツ+インジナビルとの組み合わせによる3剤併用である。

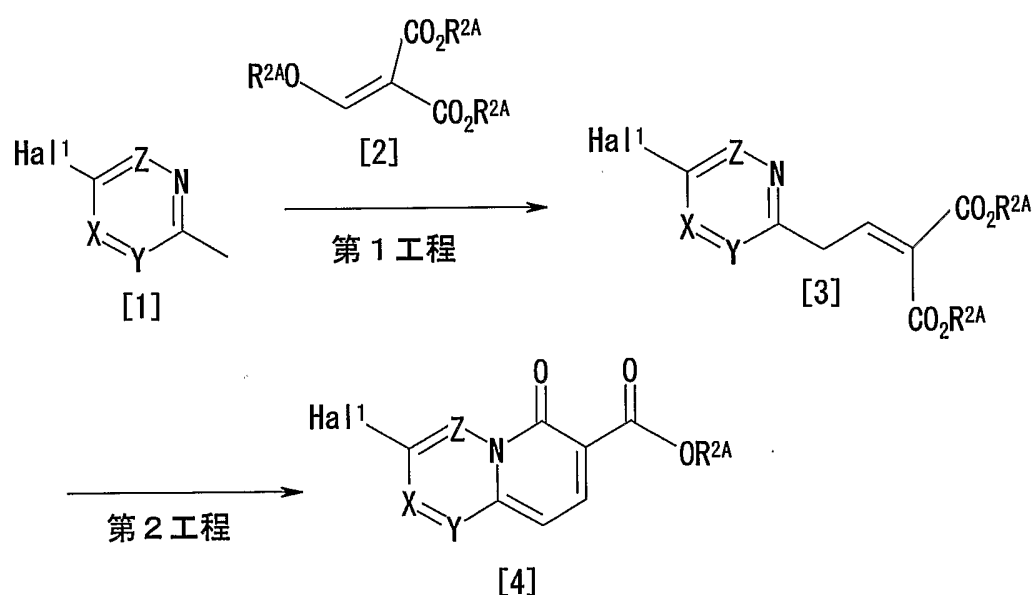
次に、本発明の実施に用いる化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

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

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

製法 1

製法 1-1



(式中、Hal¹は、臭素原子、ヨウ素原子、塩素原子等のハロゲン原子を表し、ここで臭素原子及びヨウ素原子が好ましく、R^{2A}は、それぞれ独立して、上記定義の「C₁₋₄アルキル基」であり、ここでメチル基及びエチル基が好ましく、その他の記号は前述の通りである。)

5 <第1工程>

化合物[1]を、テトラヒドロフラン溶媒中、アルゴン又は窒素雰囲気下、冷却乃至室温下、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等の強塩基と混合し、次いで、冷却乃至室温下、化合物[2]と反応させることにより、化合物[3]を得ることが

10 できる。

各化合物の混合は、冷却下、滴下により徐々に行うことが好ましい。

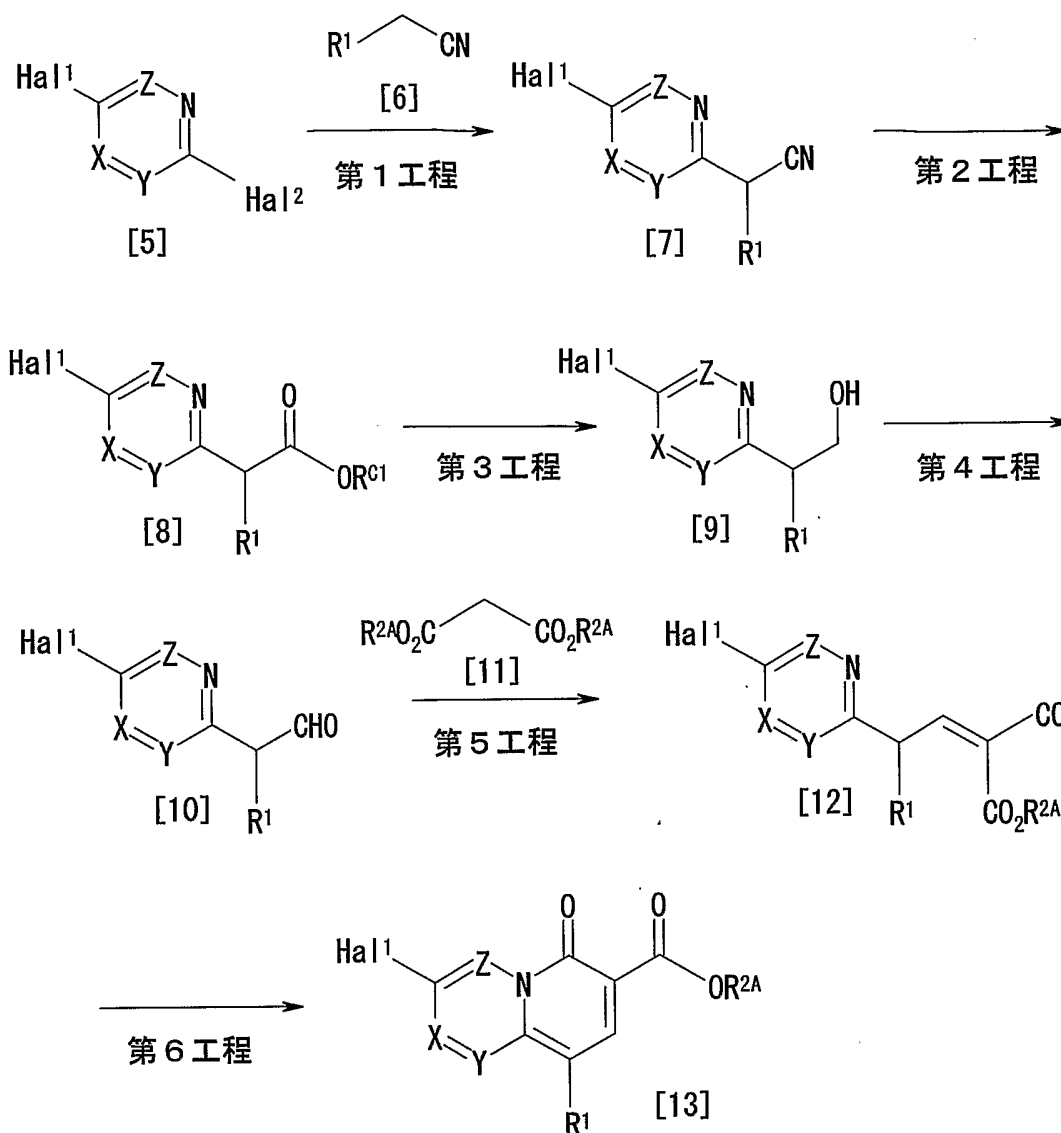
<第2工程>

化合物[3]を、溶媒中、加熱下、反応させることにより、化合物[4]を得ることができる。

15 ジフェニルエーテル、ジフェニルエーテルとビフェニルとの混合物、例えばDowtherm A (商標登録名)若しくはそれらの混合溶媒等の高沸点溶媒中、180～250℃で反応させることが好ましい。

また、化合物[3]を、トルエン溶媒中、加熱還流することにより、化合物[4]を得ることもできる。

20 製法1-2



(式中、 Hal^2 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子のハロゲン原子を表し、ここでフッ素原子及び塩素原子（特にフッ素原子）が好ましく、 R^{C1} は水素原子又はアルキル基であり、その他の各記号は前述の通りである。)

5 <第 1 工程>

化合物 [6] を、テトラヒドロフラン溶媒中、アルゴン又は窒素雰囲気下、冷却乃至室温下、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等の強塩基と混合し、次いで、冷却乃至室温下、化合物 [5] と反応させることにより、化合物 [7] を得ることができる。

各化合物の混合は、冷却下、滴下により徐々に行うことが好ましい。

<第2工程>

化合物〔7〕のシアノ基を、常法により、カルボン酸若しくはカルボン酸エステルに変換することにより、化合物〔8〕を得ることができる。

- 例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中、濃硫酸等の酸の存在下、
- 5 化合物〔7〕を加熱還流することにより、化合物〔8〕（ここで R^{C1} は、上記のアルコール系溶媒由来のアルキル基である。）を得ることができる。

また、エチレングリコール溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基の存在下、高温で加熱することにより、化合物〔8〕（ここで R^{C1} は、水素原子である。）を得ることもできる。

10 <第3工程>

化合物〔8〕の $-CO_2R^{C1}$ 基を、常法により還元することにより、化合物〔9〕を得ることができる。

- 例えば、溶媒中、冷却乃至室温下、アルゴン又は窒素雰囲気下、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ
- 15 素ナトリウム、ジボラン等の還元剤の存在下、化合物〔8〕を反応させればよい。

溶媒としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等；ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

- 20 化合物〔8〕がカルボン酸化合物であるとき、例えば、ハロゲン系溶媒又はテトラヒドロフラン溶媒中、トリエチルアミン存在下、イソブチルクロロホルメート、イソプロピルクロロホルメート等のクロロギ酸エステルと化合物〔8〕を反応させて混合酸無水物とし、次いで、上記の反応を行うことにより、化合物〔9〕を得ることもできる。

25 <第4工程>

化合物〔9〕の水酸基を、常法により酸化することにより、化合物〔10〕を得ることができる。

例えば、ジメチルスルホキシド、又は、ジメチルスルホキシドとジクロロメタンの混合溶媒中、冷却乃至室温下、オキサリルクロリドを用い、次いで、トリエチルアミン等の三級アミンを加えることにより、化合物〔9〕を酸化させればよい。

オキサリルクロリドの代わりにジシクロヘキシルカルボジイミド、酸無水物、三酸化硫黄、塩素等を用いてもよい。

<第5工程>

化合物〔10〕を、溶媒中、加熱下、塩基又は酸の存在下、化合物〔11〕と反応させることにより、化合物〔12〕を得ることができる。

塩基としては、ピリジン、ピペリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられ、酸としては、酢酸、塩酸、硝酸、硫酸等が挙げられる。

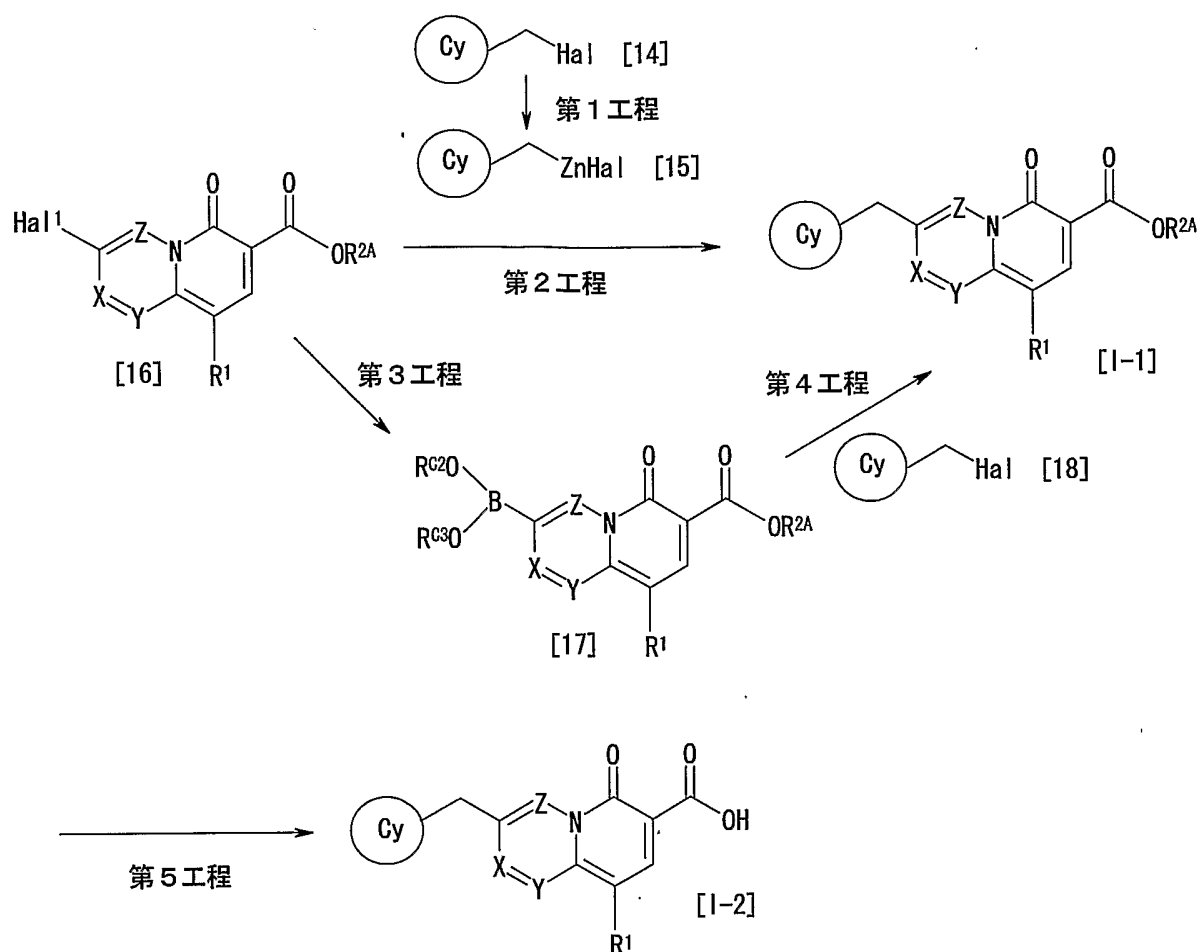
溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

塩基としてピペリジンを用いる場合には、反応促進のため酢酸を加えてもよい。

<第6工程>

化合物〔12〕を、製法1-1の第2工程と同様にして反応させることにより、化合物〔13〕を得ることができる。

製法1-3



(式中、Halは塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子であり、-B(OR^{C2})

(OR^{C3})は、-B(OH)₂、-B(OMe)₂、-B(OiPr)₂、4, 4,

5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル基等であり、その

5 他の記号は前述の通りである。)

<第1工程>

アルゴン又は窒素雰囲気下、溶媒中、加熱下、亜鉛末と1, 2-ジブロモエタンを反応させた後、トリメチルシリルクロリドを加えて反応させ、次いで、反応液に化合物[14]溶液を加えて反応させることにより、化合物[15]を得ることができる。

10 溶媒としては、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒等が挙げられる。

<第2工程>

化合物〔15〕を溶媒中、触媒の存在下、必要に応じてトリフェニルホスフィン、トリ（２－フリル）ホスフィン等の配位子の存在下、アルゴン又は窒素雰囲気下、冷却乃至加熱下で化合物〔16〕と反応させることにより、化合物〔I－1〕を得ることができる。

- 5 化合物〔16〕は、上記製法１－１及び１－２と同様にして得ることができる。

触媒としては、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（ベンゾニトリル）パラジウム、ジクロロエチレンジアミンパラジウム、酢酸パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等のパラジウム

- 10 触媒；ニッケル触媒等が挙げられる。

溶媒としては、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒等が挙げられる。

<第３工程>

- 15 化合物〔16〕を、アルゴン又は窒素雰囲気下、加熱下、塩基及び触媒の存在下、ホウ酸またはホウ酸エステルと反応させることにより、化合物〔17〕を得ることができる。

ホウ酸エステルとしては、ピナコールボラン、ビス（ピナコラト）ジボロン等が挙げられる。

- 20 触媒としては、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppb})$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdCl_2 、パラジウムブラック、パラジウム炭素等のパラジウム触媒等が挙げられる。

- 25 塩基としては、通常、エチレンジアミン、炭酸ナトリウム、水酸化バリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、酢酸カリウム等が挙げられる。

また、*n*-ブチルリチウムの存在下、化合物〔16〕とホウ酸トリイソプロピル、ホウ酸トリメチル等のホウ酸エステルを反応させてもよい。

溶媒としては、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメトキシエタン、水等が挙げられる。

<第4工程>

5 化合物[17]と化合物[18]を、鈴木反応に供することにより、化合物[I-1]を得ることができる。

例えば、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール）、DME、テトラヒドロフラン、トルエン、水、若しくはこれらの混合溶媒等の溶媒中、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム（II）、酢酸パラジウム-トリフェニルホスフィン
10 等のパラジウム触媒や、塩化ニッケル、塩化1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパンニッケル（II）等のニッケル触媒、及び、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、室温乃至加熱条件下で反応させることにより、化合物[I-1]を得ることができる。

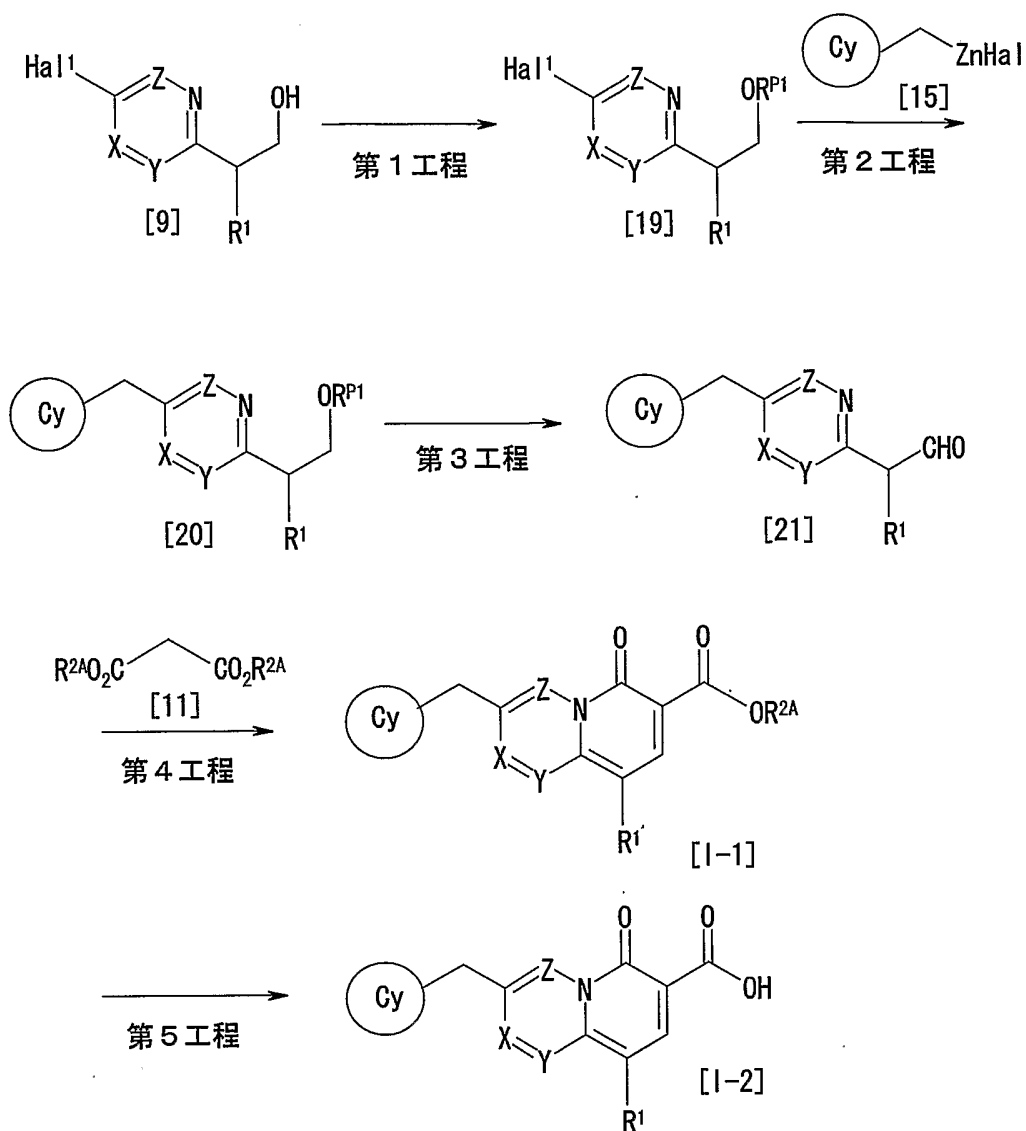
15 塩化リチウム等を加えることで、反応性を上げてよい。

<第5工程>

化合物[I-1]を、溶媒中、室温乃至加熱下、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基性条件下、或いは、塩酸、硫酸等の酸性条件下で加水分解することにより、化合物[I-2]を得ることができる。

20 溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

25 製法2



(式中、 R^{P1} は水酸基の保護基であり、その他の記号は前述の通りである。)

<第 1 工程>

- 製法 1-2 の第 3 工程と同様にして得られる化合物 [9] の水酸基に、常法によつて保護基を導入することにより、化合物 [19] を得ることができる。

水酸基の保護基としては、アセチル基、メトキシカルボニル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、テトラヒドロピラン-2-イル基等が挙げられる。

例えば、 R^{P1} が *tert*-ブチルジメチルシリル基の場合、化合物〔9〕をジメチルホルムアミド又はトルエン溶媒中、イミダゾール存在下、*tert*-ブチルジメチルシリルクロリドと室温で反応させればよい。

また、 R^{P1} がメトキシカルボニル基の場合、化合物〔9〕をクロロホルム溶媒中、
5 冷却乃至室温で、ピリジン存在下、クロロ炭酸メチルと反応させればよい。

また、 R^{P1} がテトラヒドロピラン-2-イル基の場合、化合物〔9〕をクロロホルム溶媒中、冷却下、*p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム存在下、ジヒドロピランと反応させればよい。

また、 R^{P1} がメトキシメチル基の場合、化合物〔9〕をクロロホルム溶媒中、冷
10 却下、ジメトキシメタン及び五酸化二リンを加え、室温で反応させればよい。

<第2工程>

製法1-3の第1工程と同様にして得られる化合物〔15〕と化合物〔19〕を、製法1-3の第2工程と同様にして反応させることにより、化合物〔20〕を得ることができる。

15 <第3工程>

化合物〔20〕の水酸基の保護基を、常法により除去した後、製法1-2の第4工程と同様にして反応させることにより、化合物〔21〕を得ることができる。

保護基の除去は、例えば、 R^{P1} が *tert*-ブチルジメチルシリル基である場合、室温下、テトラヒドロフラン溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリドで処理を
20 する、或いは室温乃至加温下、酢酸-水-テトラヒドロフランで処理をする等の方法を用いて行えばよい。

<第4工程>

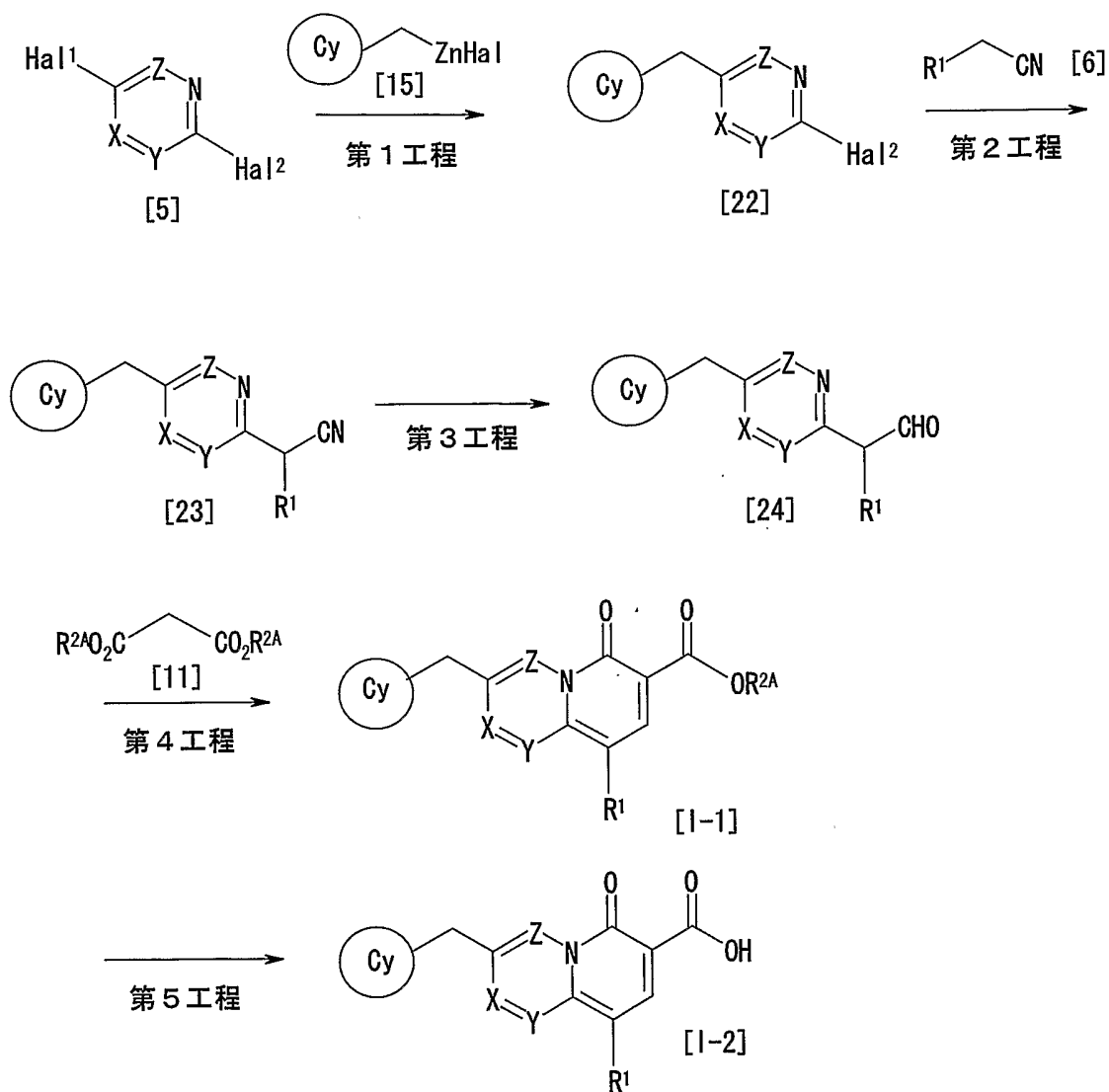
化合物〔21〕を、製法1-2の第5工程と同様にして、化合物〔11〕と反応させることにより、化合物〔I-1〕を得ることができる。

25 環化反応を促進させるため、次いで、製法1-2の第6工程と同様の反応を行うこともできる。

<第5工程>

化合物 [I-1] を、製法 1-3 の第 5 工程と同様にして反応させることにより、化合物 [I-2] を得ることができる。

製法 3-1



5 (式中、各記号は前述の通りである。)

<第 1 工程>

製法 1-3 の第 1 工程と同様にして得られる化合物 [15] と化合物 [5] を、製法 1-3 の第 2 工程と同様にして反応させることにより、化合物 [22] を得ることができる。

10 <第 2 工程>

化合物〔22〕を、製法1-2の第1工程と同様にして、化合物〔6〕と反応させることにより、化合物〔23〕を得ることができる。

<第3工程>

化合物〔23〕のシアノ基を、常法によりホルミル基に変換することにより、化合物〔24〕を得ることができる。

本工程においては、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いた還元、パラジウム炭素、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、室温乃至還流温度で水素ガスにて接触還元を行う等、通常の還元法を用いればよい。

例えば、化合物〔23〕を、ピリジン、水、酢酸による混合溶媒等の有機溶媒中、冷却下、ラネーニッケル等の金属触媒及びホスフィン酸ナトリウムを加えて反応させることにより、化合物〔24〕を得ることができる。

<第4工程>

化合物〔24〕を、製法1-2の第5工程と同様にして化合物〔11〕と反応させることにより、化合物〔I-1〕を得ることができる。

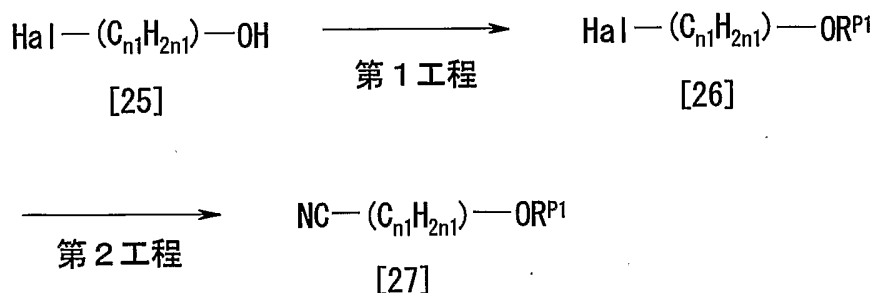
環化反応を促進させるため、次いで、製法1-2の第6工程と同様の反応を行うこともできる。

<第5工程>

化合物〔I-1〕を、製法1-3の第5工程と同様にして反応させることにより、化合物〔I-2〕を得ることができる。

20 製法4 シアノ化合物〔6〕の製造例

製法4-1



(式中、n1は1乃至10の整数であり、各記号は前述の通りである。)

上記製法において、水酸基の保護基 R^{P1} は、適当な時点で、常法により除去すればよい。

例えば、 R^{P1} がテトラヒドロピラン-2-イル基の場合、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中、パラトルエンスルホン酸若しくは塩酸を加え、室温乃至

5 加熱条件で反応させることにより除去すればよい。

<第1工程>

化合物〔25〕を、製法2の第1工程と同様にして反応させることにより、化合物〔26〕を得ることができる。

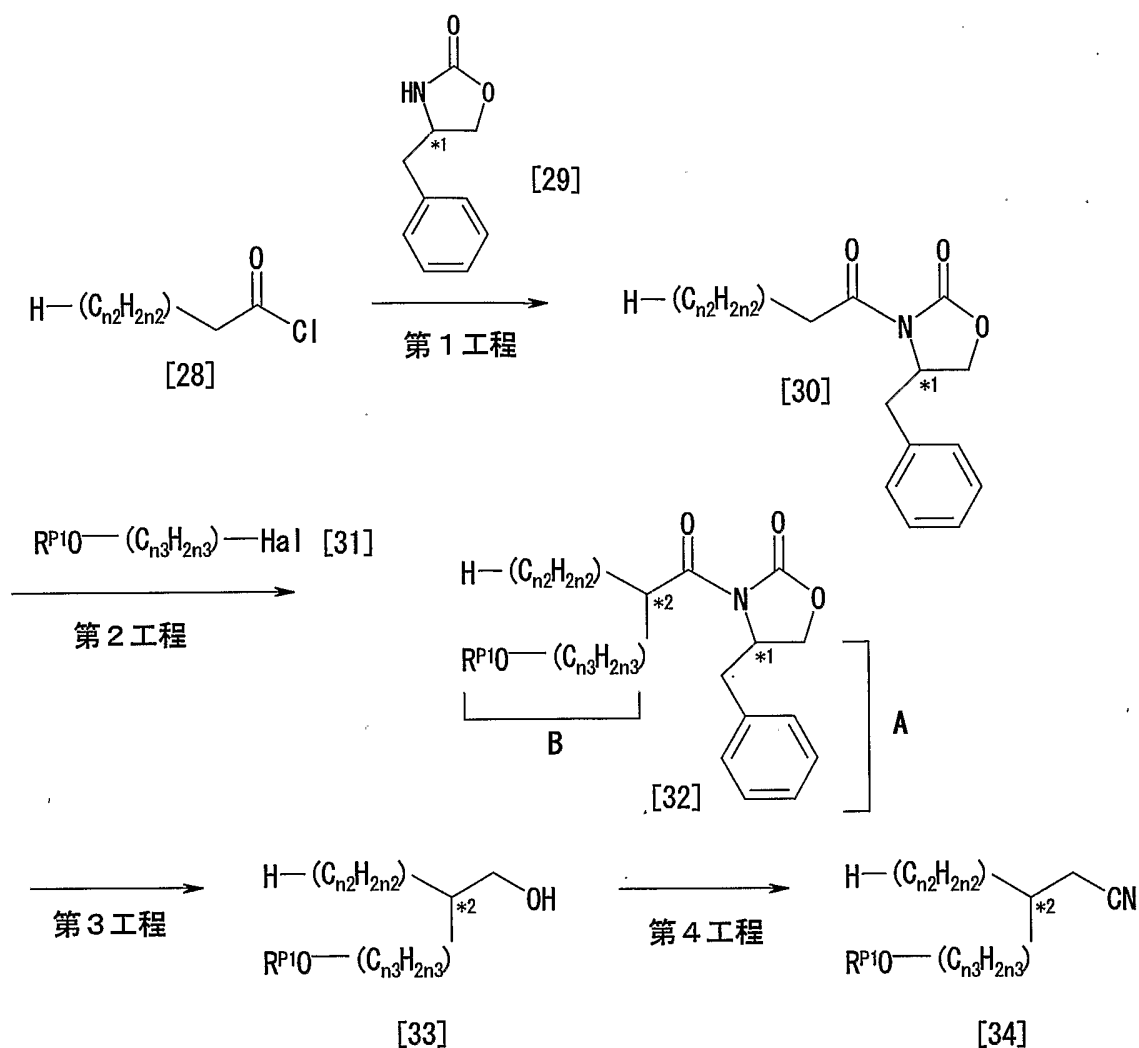
<第2工程>

10 化合物〔26〕を、常法によりシアノ化することにより、化合物〔27〕を得ることができる。

例えば、化合物〔26〕と、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、加熱下、シアニ化カリウム、シアニ化ナトリウム等のシアノ化剤を；またはシアノトリメチルシランおよびテトラブチルア

15 ンモニウムフルオリドを反応させることにより、化合物〔27〕を得ることができる。

製法4-2



(式中、 n_2 及び n_3 は、それぞれ独立して 1 以上の整数で、 $n_2 + n_3$ は 2 乃至 10 の整数であり、基 A (ベンジル基) と基 B ($-(\text{C}_{n_3}\text{H}_{2n_3})-\text{OR}^{P1}$) は互いに逆の立体配置であり、例えば、基 B が down である化合物 [34] を得るには、

5 基 A は up (この場合、化合物 [29] は R 体となる。) であり、その他各記号は前述の通りである。)

本製法は、Helvetica Chimica Acta, 2003, 86, 2848; Journal of the American Chemical Society, 1990, 112, 5290; Journal of the American Chemical Society, 1982, 104, 1737 に

10 記載の方法と同様にして行うことができる。

<第 1 工程>

化合物〔29〕を、テトラヒドロフラン溶媒中、アルゴン又は窒素雰囲気下、冷却乃至室温下、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の強塩基と混合し、次いで、冷却乃至室温下、化合物〔28〕と反応させることにより、化合物〔30〕を得ることができる。

5 各化合物の混合は、冷却下、滴下により徐々に行うことが好ましい。

また、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒中、冷却乃至室温下、トリエチルアミン及びジメチルアミノピリジンの存在下、化合物〔28〕と化合物〔29〕を反応させてもよい。

<第2工程>

10 化合物〔30〕を、溶媒中、冷却乃至室温下、四塩化チタン及びジイソプロピルエチルアミンの存在下、化合物〔31〕と反応させることにより、化合物〔32〕を得ることができる。

各化合物の混合は、冷却下、滴下により行うことが好ましい。

溶媒としては、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられる。

ここで、化合物〔32〕の水酸基の保護基を、常法により次工程以降により適した保護基へ変換することもできる。

<第3工程>

20 化合物〔32〕を、溶媒中、冷却乃至室温下、アルゴン又は窒素雰囲気下、水素化アルミニウムリチウムを用いて還元することにより、化合物〔33〕を得ることができる。

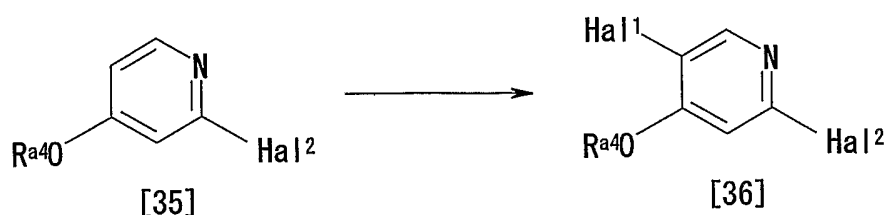
溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等；ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

<第4工程>

化合物〔33〕の水酸基を、常法によりメタンスルホニルオキシ基等の脱離基に変換し、次いで、製法4-1の第2工程と同様にしてシアノ化することにより、化合物〔34〕を得ることができる。

製法5 化合物〔5〕の製造例

5

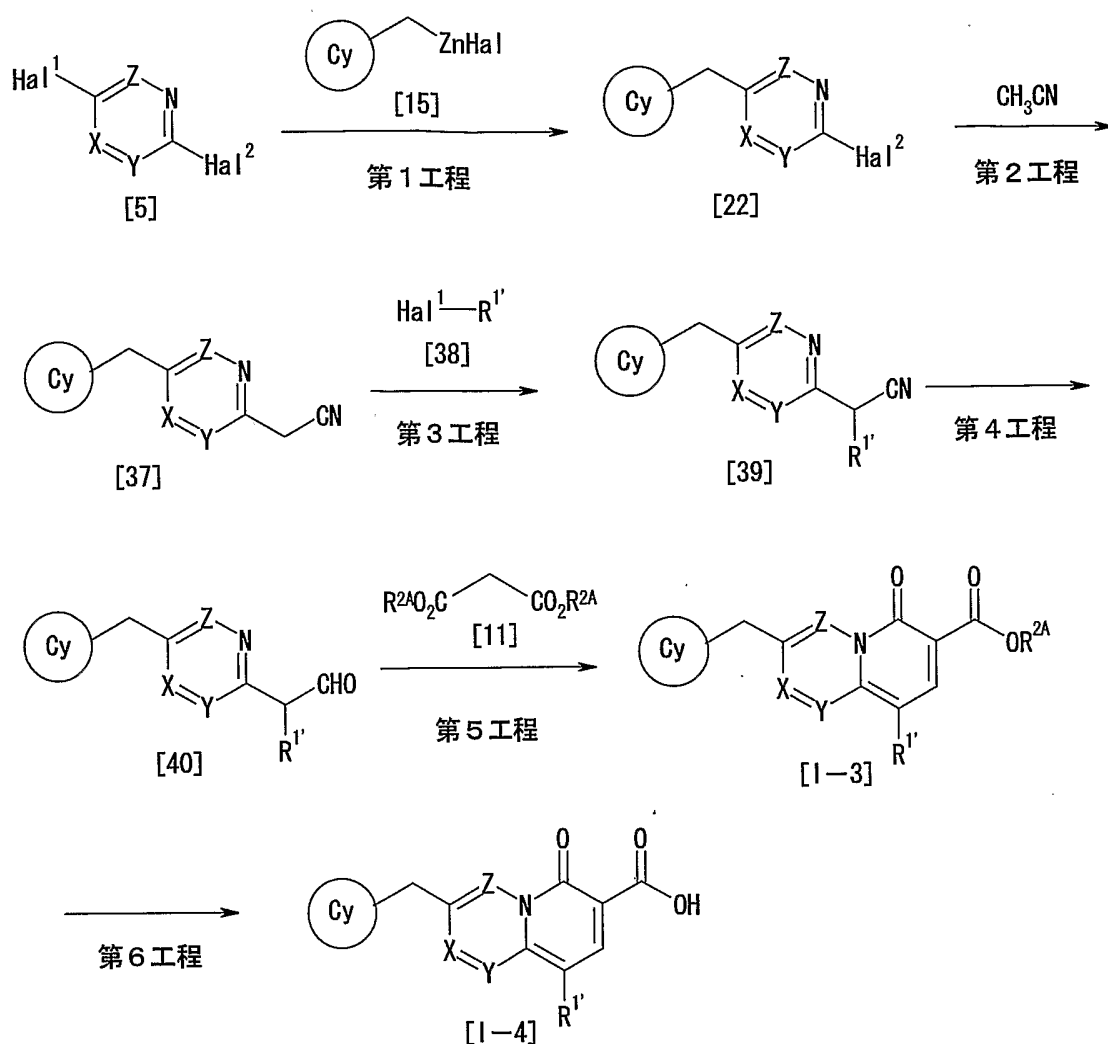


(式中、各記号は前述の通りである。)

ここで、Hal¹は臭素又はヨウ素であることが好ましく、化合物〔35〕を、常
 10 法によりハロゲン化することにより、化合物〔36〕を得ることができる。

例えば、化合物〔35〕を、室温乃至加熱下、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、濃硫酸、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤と反応させることにより、化合物〔36〕を得ることができる。

15 製法3-2



(式中、 $R^{1'}$ は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基であり、その他の記号は前述の通りである。)

<第1工程>

化合物[5]を、製法1-3の第2工程と同様にして、化合物[15]と反応させることにより、化合物[22]を得ることができる。

<第2工程>

- 10 化合物[22]を、製法1-2の第1工程と同様にして、アセトニトリルと反応させることにより、化合物[37]を得ることができる。

アセトニトリルに替えて、 $\text{NC}-\text{CH}_2-\text{COOR}^{\text{a}13}$ ($\text{R}^{\text{a}13}$ は、メチル基、エチル基、*tert*-ブチル基等のアルキル基)を用いて反応させ、その後 $-\text{COOR}^{\text{a}13}$ 基を脱離してもよい。

<第3工程>

- 5 化合物[37]を、溶媒中、加熱下、塩基の存在下、化合物[38]と反応させることにより、化合物[39]を得ることができる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。

- 10 溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

15 <第4工程>

化合物[39]を、製法3-1の第3工程と同様にして反応させることにより、化合物[40]を得ることができる。

<第5工程>

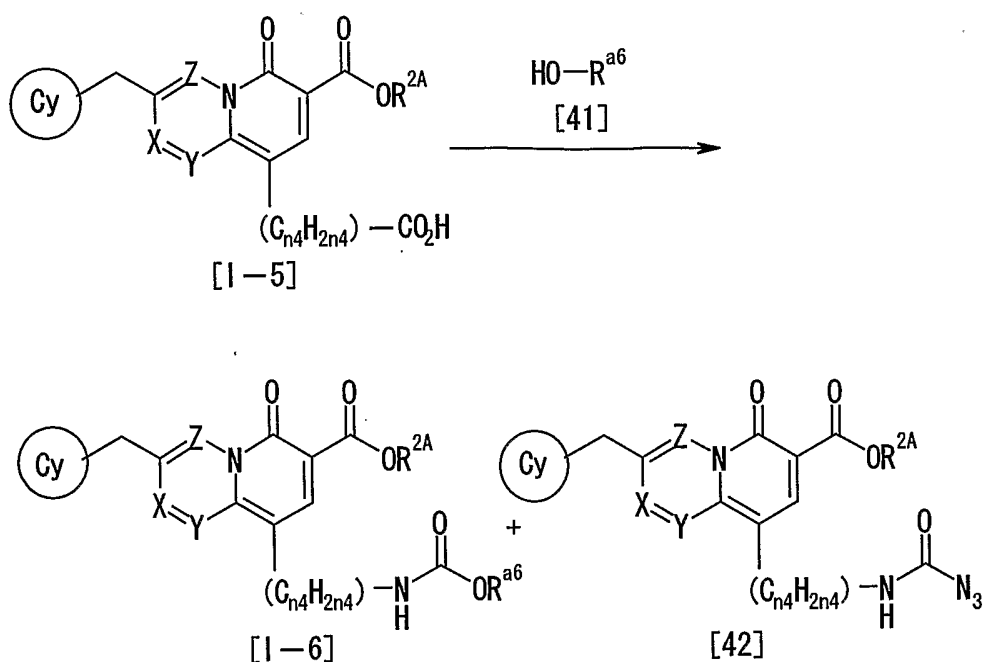
- 20 化合物[40]を、製法1-2の第5工程と同様にして、化合物[11]と反応させることにより、化合物[I-3]を得ることができる。

環化反応を促進させるため、次いで、製法1-2の第6工程と同様の反応を行うこともできる。

<第6工程>

- 25 化合物[I-3]を、製法1-3の第5工程と同様にして反応させることにより、化合物[I-4]を得ることができる。

製法6-1

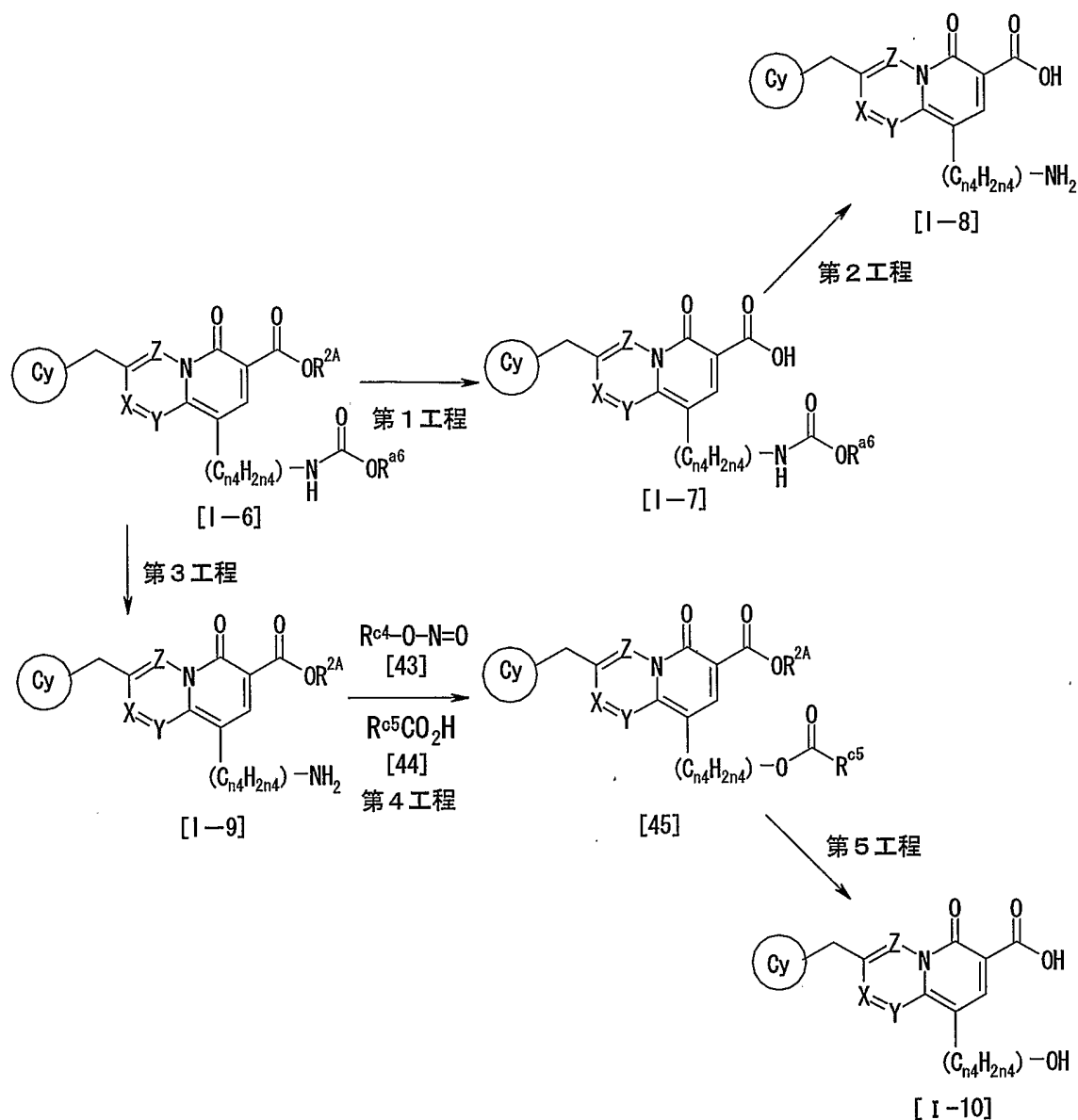


(式中、n 4は、1乃至10の整数であり、その他の記号は前述の通りである。)

上記製法によって得られる化合物 [I-5] を、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒等の溶媒中、5 トリエチルアミン及びジフェニルホスホリルアジドの存在下、化合物 [41] と反応させることにより、化合物 [I-6] を得ることができる。

反応途中で単離することにより、化合物 [42] を得ることもできる。

製法 6-2



(式中、 R^{c4} は、メチル基、エチル基、tert-ブチル基等のアルキル基（好ましくは、tert-ブチル基）であり、 $-COR^{c5}$ 基は、アセチル基、トリフルオロメチルカルボニル基、ベンゾイル等の水酸基から脱離可能なアシル基であり、その他の記号は前述の通りである。)

<第1工程>

化合物 [I-6] を、製法 1-3 の第5工程と同様にして反応させることにより、化合物 [I-7] を得ることができる。

<第2工程>

化合物 [I-7] を、常法により処理することにより、化合物 [I-8] を得ることができる。

- 例えば、R^{a6}がtert-ブチル基の場合、室温下、トリフルオロ酢酸で処理をする；室温下、酢酸エチル又はメタノール溶液中、塩化水素-酢酸エチル溶液で処理
5 をする；室温下、テトラヒドロフラン中、塩酸で処理をする；室温下、メタノール中、塩化水素-ジオキサンで処理をする等の方法を用いることができる。

<第3工程>

化合物 [I-6] を、製法6-2の第2工程と同様にして反応させることにより、化合物 [I-9] を得ることができる。

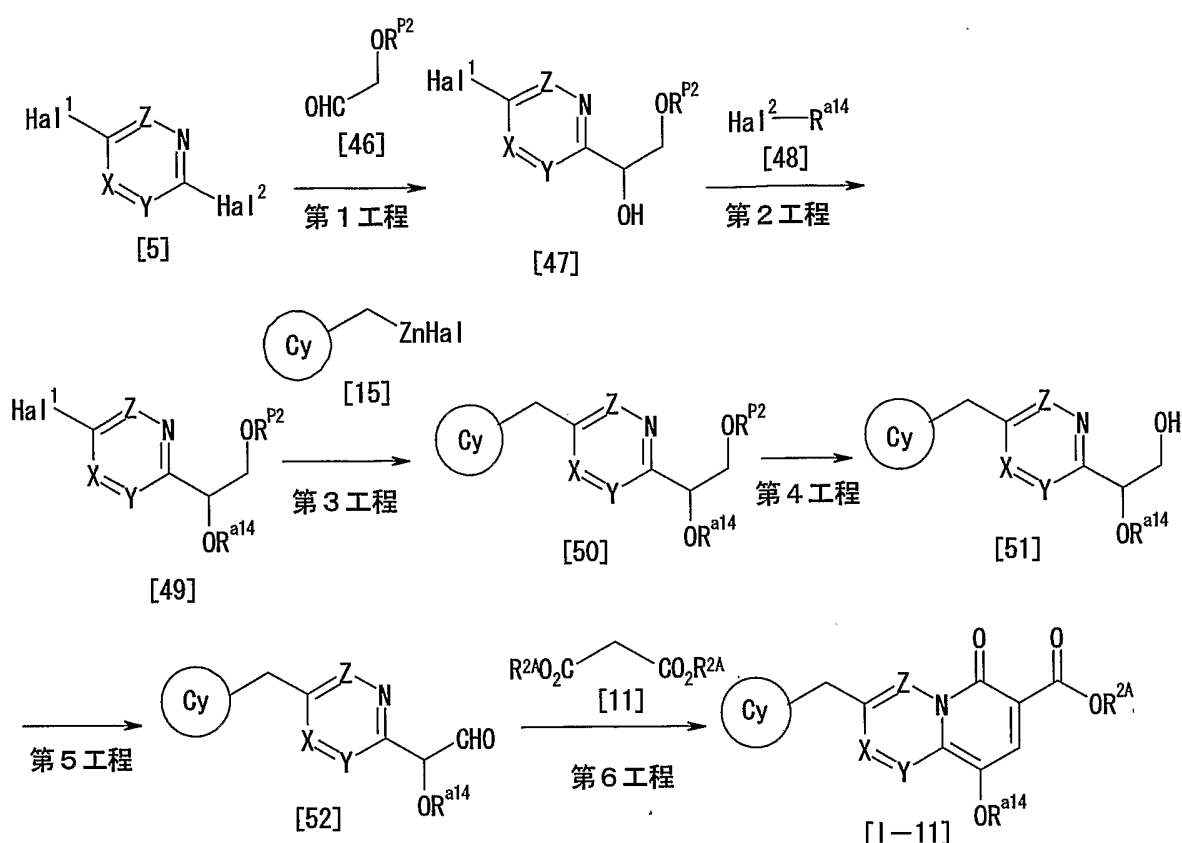
10 <第4工程>

化合物 [I-9] を、トルエン等の溶媒中、室温乃至加熱下、化合物 [43] 及び化合物 [44] と反応させることにより、化合物 [45] を得ることができる。

<第5工程>

- 化合物 [45] を、製法1-3の第5工程と同様にして反応させることにより、化
15 合物 [I-10] を得ることができる。

製法7



(式中、 R^{P2} は、水酸基の保護基であり、 R^{a14} は、 $-W-OR^{a5}$ 又は $-R^{a4}$ であり、その他の記号は前述の通りである。)

5 <第1工程>

化合物 [5] を、アルゴン又は窒素雰囲気下、溶媒中、冷却乃至室温下、イソプロピルマグネシウムクロリド等のグリニャール試薬を用いて、化合物 [46] と反応させることにより、化合物 [47] を得ることができる。

10 溶媒としては、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒等が挙げられる。

<第2工程>

化合物 [47] を、溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の三級アミンや炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基等

の存在下、加熱下で化合物〔48〕と反応させることにより、化合物〔49〕を得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラクロロエチレン等のハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられる。

<第3工程>

化合物〔49〕を、製法1-3の第2工程と同様にして、化合物〔15〕と反応させることにより、化合物〔50〕を得ることができる。

<第4工程>

化合物〔50〕の水酸基の保護基 R^{P2} を、製法2の工程3に記載の方法と同様に常法で除去することにより、化合物〔51〕を得ることができる。

R^{P2} は、 R^{a14} に与える影響が少ないものが好ましく、例えば、tert-ブチルジメチルシリル基等が挙げられる。

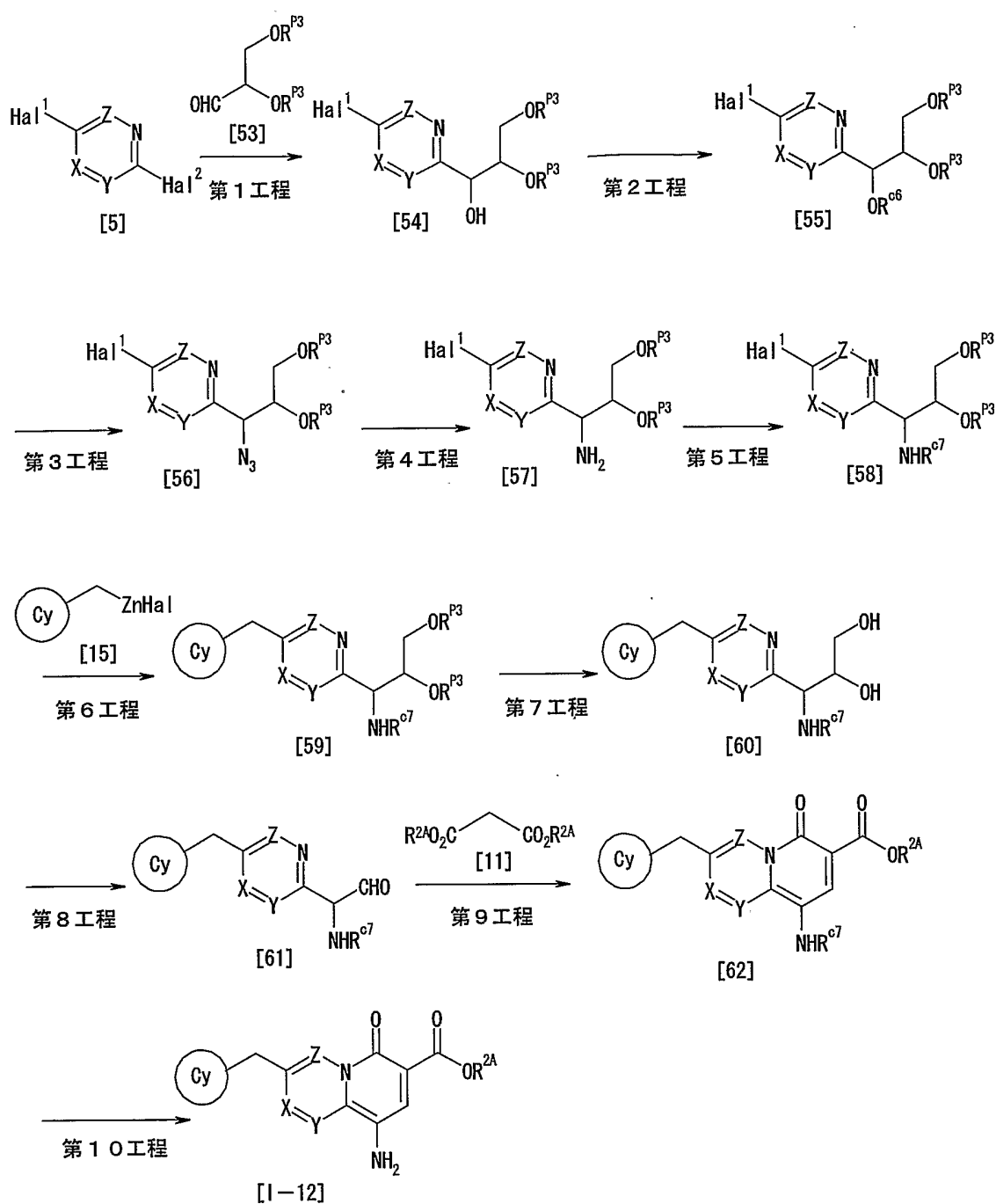
<第5工程>

化合物〔51〕を、製法1-2の第4工程と同様にして反応させることにより、化合物〔52〕を得ることができる。

<第6工程>

化合物〔52〕を、製法3-1の第4工程と同様にして、化合物〔11〕と反応させることにより、化合物〔I-11〕を得ることができる。

製法8



(式中、 R^{P3} は、メチル基、エチル基等のアルキル基、2つの $-OR^{P3}$ が一緒になって形成するアセトニド基、メチレンアセタール等の水酸基の保護基であり、 $-OR^{c6}$ は、メシルオキシ基等の脱離基であり、 R^{c7} は、アミノ基の保護基であり、
5 その他の記号は前述の通りである。)

<第1工程>

化合物〔5〕を、製法7の第1工程と同様にして、化合物〔53〕と反応させることにより、化合物〔54〕を得ることができる。

＜第2工程＞

化合物〔54〕の水酸基を、常法により脱離基に変換することにより、化合物〔55〕を得ることができる。

例えば、R⁶がメシル基の場合、テトラヒドロフラン、クロロホルム等の溶媒中、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下でメシルクロリドと処理する等の方法を用いればよい。

＜第3工程＞

10 化合物〔55〕を、アルゴン雰囲気下、ジメチルスルホキシド溶媒中、アジ化リチウム等の金属アジ化物塩と反応させることにより、化合物〔56〕を得ることができる。

＜第4工程＞

15 化合物〔56〕を、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒及び水溶媒中、トリフェニルホスフィンレジンの存在下で反応させることにより、化合物〔57〕を得ることができる。

＜第5工程＞

化合物〔57〕のアミノ基に、常法により保護基を導入することにより、化合物〔58〕を得ることができる。

20 アミノ基の保護基としては、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。例えば、R⁷がtert-ブトキシカルボニル基である場合、室温乃至冷却下、tert-ブトキシカルボニルクロリドで処理する、或いは、テトラヒドロフラン溶媒中、ジ-tert-ブチルジカーボネートで処理をすればよい。

25 ＜第6工程＞

化合物〔58〕を、製法1-3の第2工程と同様にして、化合物〔15〕と反応させることにより、化合物〔59〕を得ることができる。

＜第7工程＞

化合物〔59〕の水酸基の保護基を、常法により除去することにより、化合物〔60〕を得ることができる。

- 例えば、2つの $-OR^{P3}$ が一緒になってアセトニド基を形成する場合、メタノール及び水溶媒中、加温下、トリフルオロ酢酸で処理する、或いは、加熱下、酢酸—水
- 5 で処理すればよい。

<第8工程>

化合物〔60〕を、冷却下、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウム等の過ヨウ素酸塩で処理することにより、化合物〔61〕を得ることができる。

<第9工程>

- 10 化合物〔61〕を、製法1—2の第5工程と同様にして、化合物〔11〕と反応させることにより、化合物〔62〕を得ることができる。

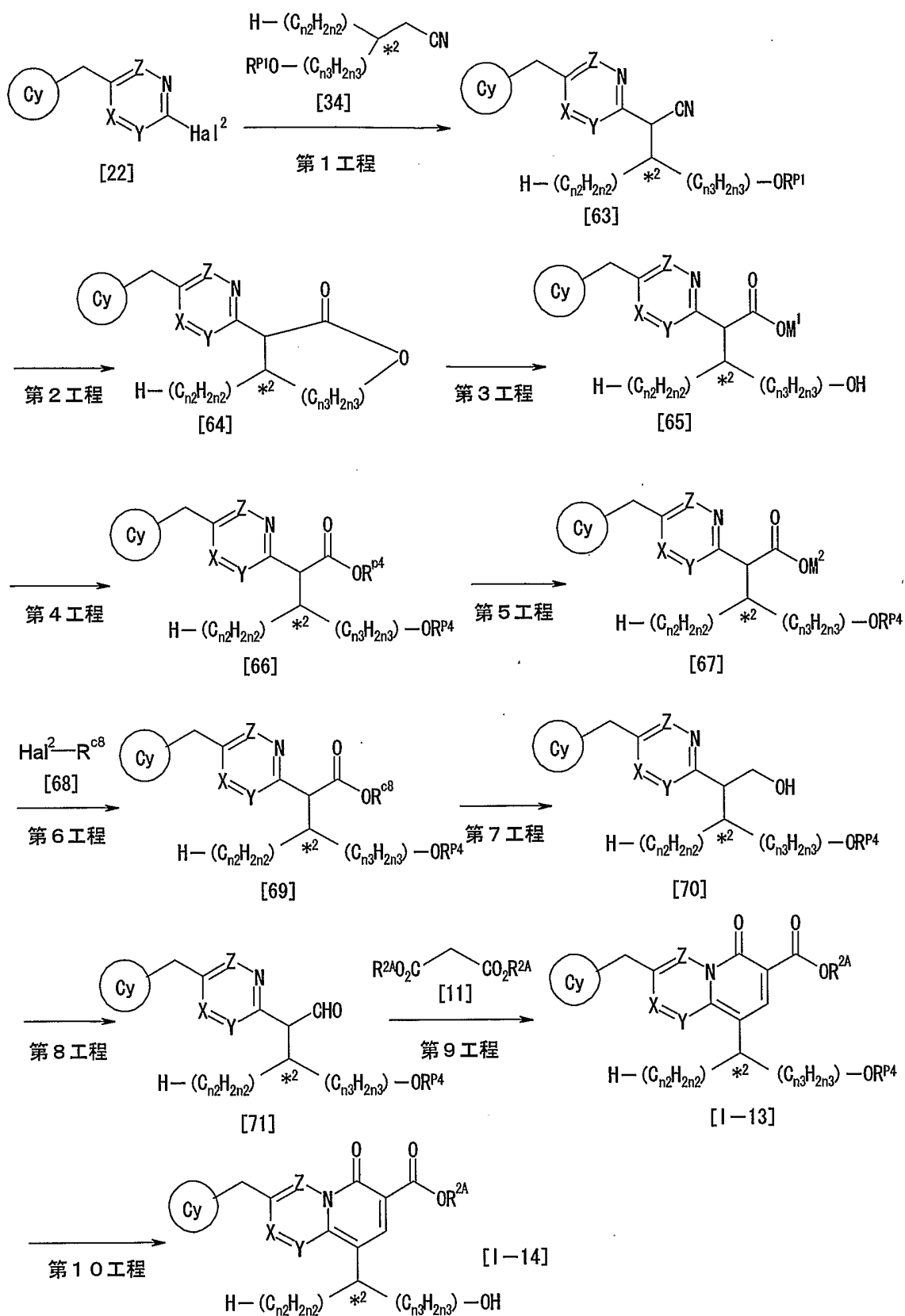
環化反応を促進させるため、次いで、製法1—2の第6工程と同様の反応を行うこともできる。

<第10工程>

- 15 化合物〔62〕のアミノ基の保護基を、常法により除去することにより、化合物〔I—12〕を得ることができる。

例えば、 R^{C7} がtert-ブトキシカルボニル基である場合、室温下、テトラヒドロフラン中で塩酸で処理をする、或るいは、室温下、メタノール中で塩酸—ジオキサンで処理をする等の方法を用いて保護基を除去すればよい。

- 20 製法9



(式中、 M^1 は、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属（ここで、好ましくはナトリウム）であり、 M^2 は、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属（ここで、好ましくはリチウム）であり、 R^{P4} は、水酸基の保護基であり、 R^{c8} は、メチル基、エチル基等のアルキル基であり、その他記号は前述の通りである。）

<第1工程>

化合物〔22〕を、製法1-2の第1工程と同様にして、化合物〔34〕と反応させることにより、化合物〔63〕を得ることができる。

<第2工程>

- 10 化合物〔63〕を、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中、濃塩酸、濃硫酸等の酸性条件下で加水分解することにより、化合物〔64〕を得ることができる。

エチレングリコール溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基を用いたアルカリ加水分解の際には、化合物〔63〕から、化合物〔65〕若しくは水酸基が R^{P1} で保護された化合物〔65〕を得ることもできる。

- 15 <第3工程>

化合物〔64〕を、溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、化合物〔65〕を得ることができる。

塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。

- 20 溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

<第4工程>

化合物〔65〕の水酸基に、常法により保護基を導入することにより、化合物〔66〕を得ることができる。

- 25 ここで、導入される保護基は、化合物〔70〕を得るために、高負荷又は特殊条件で除去される保護基が好ましく、例えば、tert-ブチルジメチルシリル基等が挙げられる。

<第5工程>

第4工程において化合物[66]のカルボキシル基に導入された基を、塩基性条件下で加水分解することにより、化合物[67]を得ることができる。

例えば、製法9の第3工程と同様にして反応させればよく、 R^{P4} に影響を与えない条件が好ましい。

5 <第6工程>

化合物[67]を、溶媒中、化合物[68]と反応させることにより、化合物[69]を得ることができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒等が挙げられる。

<第7工程>

化合物[69]を、製法1-2の第3工程と同様にして反応させることにより、化合物[70]を得ることができる。

<第8工程>

化合物[70]を、製法1-2の第4工程と同様にして反応させることにより、化合物[71]を得ることができる。

<第9工程>

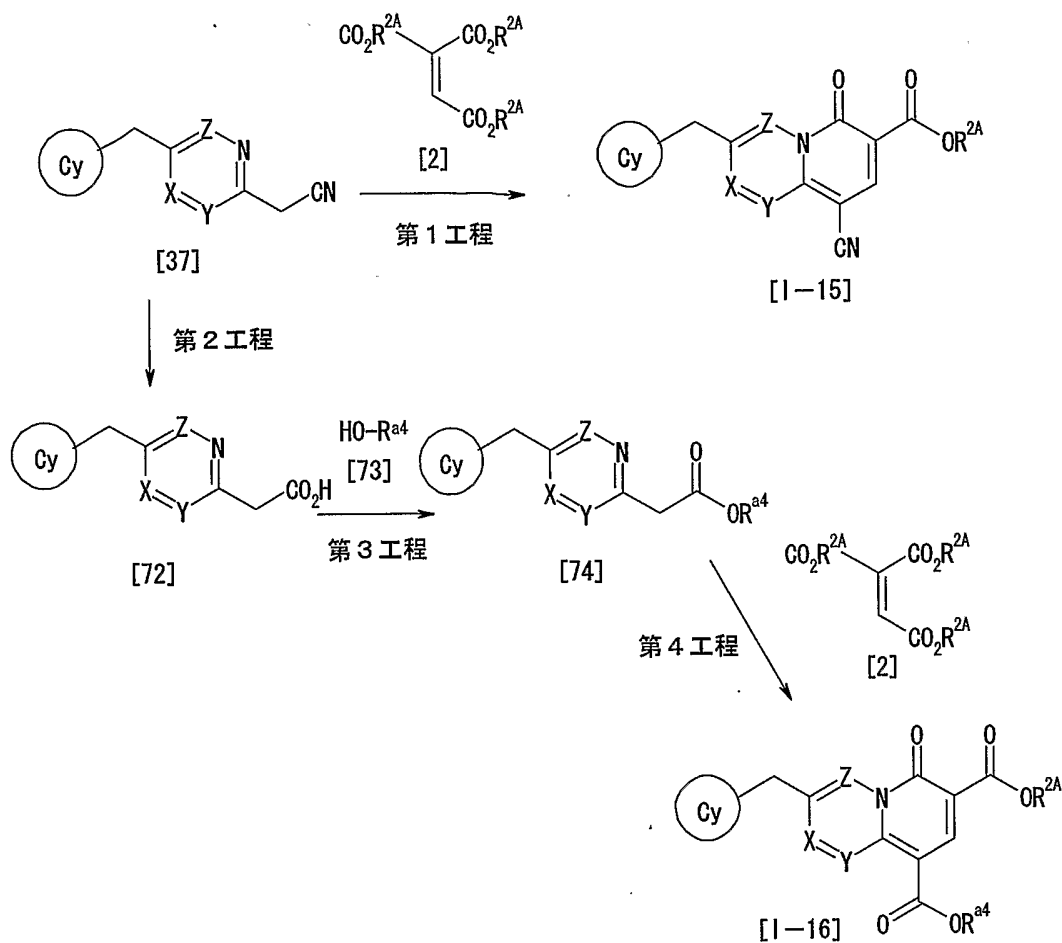
20 化合物[71]を、製法1-2の第5工程と同様にして、化合物[11]と反応させることにより、化合物[I-13]を得ることができる。

環化反応を促進させるため、次いで、製法1-2の第6工程と同様の反応を行うこともできる。

<第10工程>

25 化合物[I-13]の水酸基の保護基を、常法により除去することにより、化合物[I-14]を得ることができる。

製法10



(式中、各記号は前述の通りである。)

<第1工程>

- 5 化合物 [37] を、製法 1-1 と同様にして、化合物 [2] と反応させることにより、化合物 [I-15] を得ることができる。

<第2工程>

化合物 [37] を、製法 1-2 の第2工程と同様に、塩基の存在下、加熱下、反応させることにより、化合物 [72] を得ることができる。

- 10 若しくは、製法 1-2 の第2工程と同様に、アルコール系溶媒中、酸の存在下、反応させることにより、直接化合物 [74] を得ることもできる。

<第3工程>

化合物 [72] と化合物 [73] を、常法によりエステル化反応させることにより、化合物 [74] を得ることができる。

例えば、ジクロロメタン溶媒中、冷却下、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド及び4-ジメチルアミノピリジン存在下、化合物〔72〕と化合物〔73〕を反応させればよい。

<第4工程>

- 5 化合物〔74〕を、製法1-1と同様にして、化合物〔2〕と反応させることにより、化合物〔I-16〕を得ることができる。

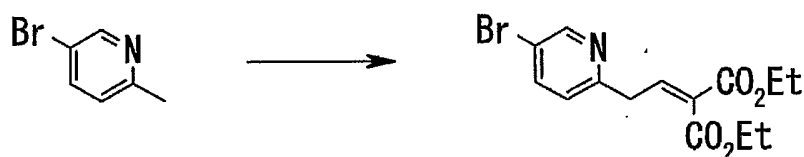
実施例

次に、本発明に係る一般式〔I〕で表されるキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩及びその製造方法を実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本

- 10 発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

実施例1

第1工程



- リチウムジイソプロピルアミド モノ（テトラヒドロフラン）（1. 5Mシクロヘキサン溶液）（3. 2ml, 4. 8mmol）のテトラヒドロフラン（2ml）溶液に、アルゴン気流下、-60℃以下で5-ブロモ-2-メチルピリジン（750mg, 4. 4mmol）のテトラヒドロフラン（8ml）溶液を滴下した。同温で1時間攪拌した後、-60℃でエトキシメチレンマロン酸ジエチル（881μl, 4. 4mmol）を滴下した。-20℃まで昇温し1時間攪拌後、反応液に飽和食塩水および酢酸エチルを加え分層した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1）で粗精製し、黄色油状の目的物（536mg）を得た。

第2工程

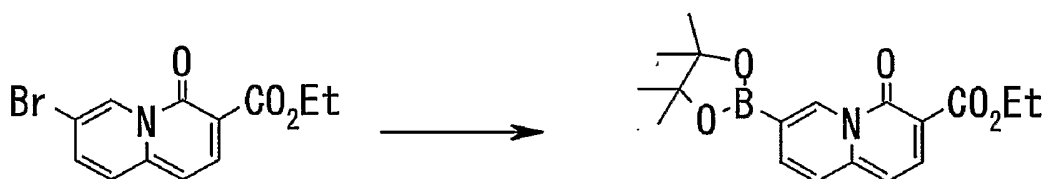


第1工程で得た化合物 (536 mg) を Dowtherm A (3 ml) に溶解し、200℃で2時間加熱攪拌した。冷却後、反応液にヘキサンを加え、室温で20分間攪拌した。ろ過後、減圧乾燥し茶色固体の目的物 (231 mg, 収率18% 2工程) を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.42 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=2.0, 9.2\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.50 (1H, s)

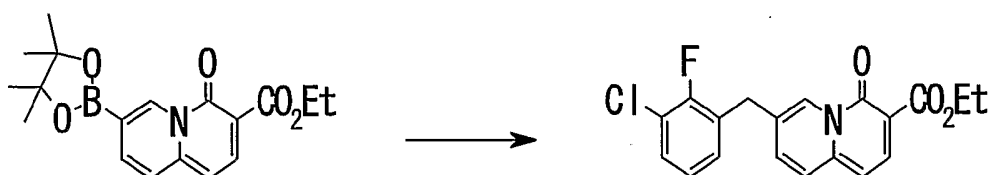
MS(ESI): M^+ 296

10 第3工程



アルゴン気流下、ビス(ピナコラト)ジボロン (75 mg, 0.29 mmol)、酢酸カリウム (79 mg, 0.80 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (7 mg, 0.0086 mmol) の混合物にジメチルスルホキシド (1 ml) および第2工程で得た化合物 (79 mg, 0.27 mmol) を加えた。80℃で3時間加熱攪拌した後、反応液に水および酢酸エチルを加え分層した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し褐色固体の粗生成物 (76 mg) を得た。

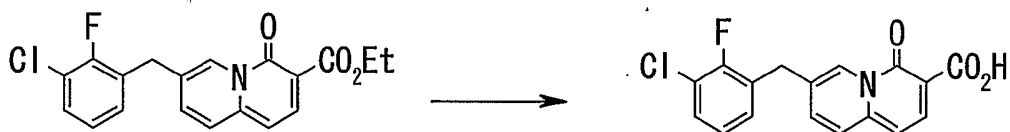
第4工程



第3工程で得た化合物(76mg)をジメトキシエタン(0.76ml)に溶解し、アルゴン気流下3-クロロ-2-フルオロベンジルブロミド(189mg, 1.1mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(8mg, 0.0069mmol)、1.2M炭酸水素ナトリウム水溶液(1.1ml, 0.92mmol)およびエタノール(0.38ml)を加え、80℃で30分間加熱撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、分層した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをヘキサンでスラリー洗浄した。得られた固体をPTLCで精製し、褐色固体の目的物(14mg, 収率15% 2工程)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) (δ) ppm: 1.43 (3H, t, J=6.8Hz), 4.10 (2H, s), 4.43 (2H, q, J=6.8Hz), 6.63 (1H, d, J=8.8Hz), 7.02-7.13 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 8.38 (1H, d, J=8.3Hz), 9.28 (1H, s)

実施例2



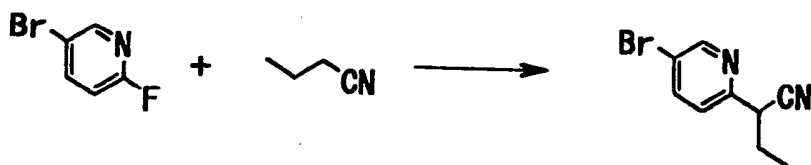
実施例1で得た化合物(14mg, 0.039mmol)をテトラヒドロフラン(2ml)、エタノール(1ml)および水(1ml)に溶解し、水酸化リチウム・1水和物(4mg, 0.098mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に1N塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをヘキサンおよびアセトンの混合溶媒でスラリー洗浄した。ろ過後減圧乾燥し、黄色固体の目的物(8mg, 収率62%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) (δ) ppm: 4.28 (2H, s), 7.18-7.26 (2H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.09 (1H, d, J=9.3Hz), 8.37 (1H, d, J=8.3Hz), 9.17 (1H, s), 14.13 (1H, s)

MS(ESI): M⁺ 332

実施例3

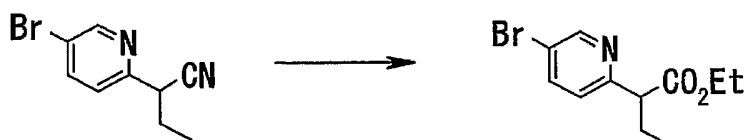
第1工程



ブチロニトリル (1.47 g, 21.31 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液にアルゴン気流下、 -78°C でリチウムジイソプロピルアミド (2.0 M ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液) (11.37 ml, 22.74 mmol) を滴下し、15 分間攪拌した。次に -78°C で 5-ブロモ-2-フルオロピリジン (2.50 g, 14.21 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下し、1 時間攪拌後、室温に昇温し 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、淡黄白色油状の目的物 (2.11 g, 収率 66%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 1.10 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.97-2.14 (2H, m), 3.91 (1H, dd, $J=6.0, 8.3\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=2.3, 8.3\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)

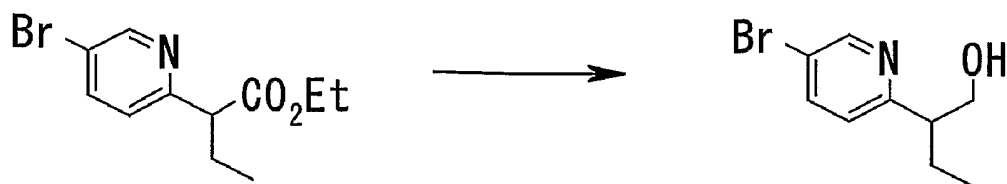
第 2 工程



第 1 工程で得た化合物 (2.00 g, 8.89 mmol) をエタノール (18 ml) に溶解し、濃硫酸 (6 ml) を加え 45 時間加熱還流した。氷水に反応液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し淡黄色油状固体の目的物 (2.12 g, 収率 88%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 0.92 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.22 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.87-1.97 (1H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 3.68 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 4.09-4.21 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=2.8, 8.3\text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)

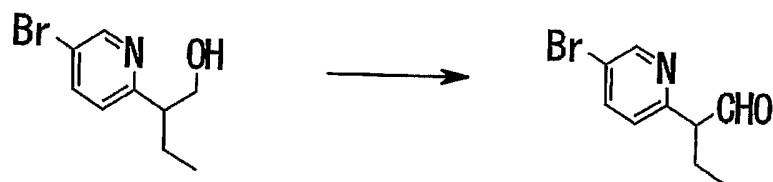
第3工程



- リチウムアルミニウムヒドライド (210 mg, 5.51 mmol) をテトラヒドロフラン (7 ml) に懸濁させ、アルゴン気流下、 -78°C で第2工程で得た化合物 (1.50 g, 5.51 mmol) のテトラヒドロフラン (7 ml) 溶液を滴下した。 0°C に昇温し、40分間攪拌後、反応液に水 (0.21 ml)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (0.21 ml) および水 (0.63 ml) の順に加え、室温で10分間攪拌した。酢酸エチルを加え、セライトでろ過後、ろ液を減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2) で精製し、無色油状の目的物 (713 mg, 収率56%) を得た。

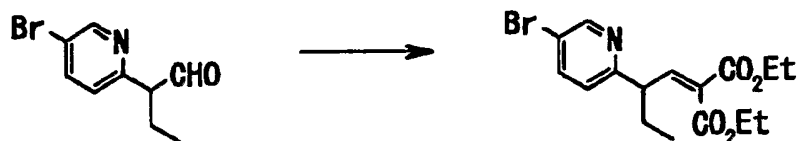
^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 0.90 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.68-1.86 (2H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 3.33 (1H, br), 3.86-3.98 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=2.3, 8.3\text{Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)

第4工程



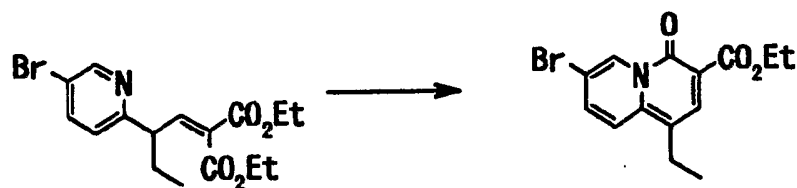
- ジメチルスルホキシド (414 μl , 5.83 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、 -78°C でオキサリルクロリド (254 μl , 2.91 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液を滴下し、10分間攪拌した。次に第3工程で得た化合物 (106 mg, 0.44 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を -78°C で滴下し、10分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (1.35 ml, 9.72 mmol) を -78°C で滴下し、10分間攪拌した後、 -10°C に昇温し10分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し赤橙色油状の粗生成物 (426 mg) を得た。

第5工程



第4工程で得た化合物（426mg）をエタノール（13ml）に溶解し、酢酸（0.45ml）、ピペリジン（0.45ml）およびマロン酸ジエチル（1.475ml, 9.72mmol）を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し残さを酢酸エチルに溶解し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で粗精製し、淡明黄色油状の目的物（1.55g）を得た。

第6工程



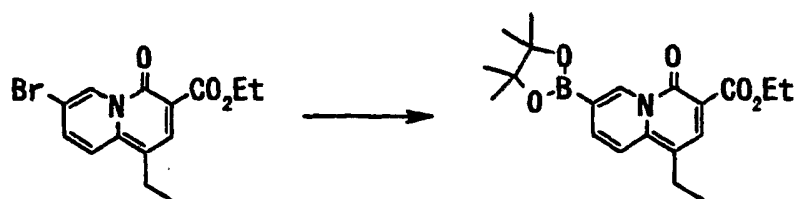
10

第5工程で得た化合物（1.55g）をジフェニルエーテル（2.5ml）に溶解し、245℃に加熱したジフェニルエーテル（7.5ml）に滴下した。同温で1.5時間加熱攪拌し、反応液をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1から1：2）で精製することにより、黄色固体の目的物（284mg, 収率57% 3工程）を得た。

15

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 1.27 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.79 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 4.41 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.61 (2H, s), 8.30 (1H, s), 9.57 (1H, s)

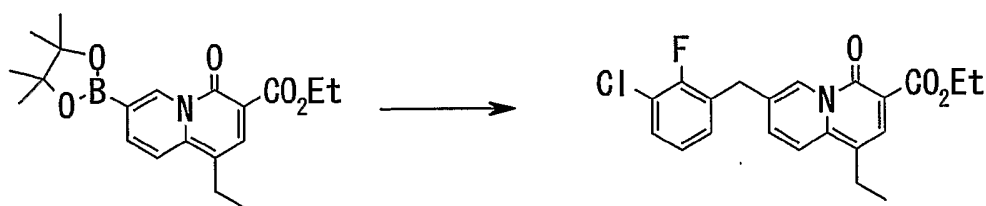
第7工程



20

- 第6工程で得た化合物 (150 mg, 0.463 mmol) をジメチルスルホキシド (3 ml) に溶解し、アルゴン気流下、ビス (ピナコラト) ジボロン (129 mg, 0.51 mmol)、酢酸カリウム (136 mg, 1.39 mmol) および PdCl₂(dppf) (12 mg, 0.014 mmol) を加えた。80℃で2時間加熱
5 攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し茶褐色固体の粗生成物 (207 mg) を得た。

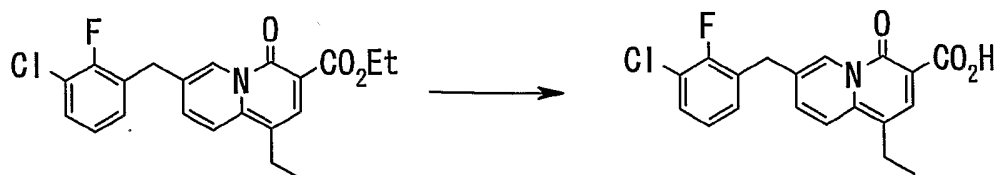
第8工程



- 第7工程で得た化合物 (207 mg) をジメトキシエタン (2 ml) に溶解し、アルゴン気流下 3-クロロ-2-フルオロベンジルブロミド (517 mg, 2.32 mmol) のエタノール (1 ml) 溶液を加え、その後テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (27 mg, 0.023 mmol)、1.2M炭酸水素ナトリウム水溶液 (2.30 ml, 2.78 mmol) を加え、80℃で30分間加熱攪拌した。反
15 応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：2) で粗精製し、さらにPTLCで精製することにより黄色固体の目的物 (15 mg, 収率8% 2工程) を得た。

- ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) (δ) ppm: 1.28 (3H, t, J=7.4Hz), 1.43 (3H, t, J=7.0Hz),
20 2.80 (2H, q, J=7.4Hz), 4.11 (2H, s), 4.43 (2H, q, J=7.0Hz), 7.05 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.11 (1H, ddd, J=1.4, 7.0, 7.9Hz), 7.31 (1H, ddd, J=1.4, 7.9, 8.3Hz), 7.52 (1H, d, J=9.3Hz), 7.70 (1H, d, J=9.3Hz), 8.28 (1H, s), 9.38 (1H, s)

実施例4



実施例3で化合物(15mg, 0.039mmol)をテトラヒドロフラン(2m
 1) およびエタノール(1m1)に溶解し、水酸化リチウム・1水和物(4mg, 0.
 097mmol) および水(1m1)を加え、室温で15.5時間撹拌した。反応液
 5 に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水
 で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮しHPLCで精製した。得
 られた固体を酢酸エチルに溶解し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで
 乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し黄色固体の目的物(6mg, 収率43%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) (δ) ppm: 1.32 (3H, t, J=7.4Hz), 2.89 (2H, q, J=7.4Hz),
 10 4.18 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.16 (1H, ddd, J=1.9, 6.0, 7.9Hz),
 7.36 (1H, ddd, J=1.9, 7.0, 7.9Hz), 7.66 (1H, dd, J=1.9, 9.3Hz), 7.87 (1H, d,
 J=9.3Hz), 8.51 (1H, s), 9.31 (1H, s), 14.20 (1H, br)

MS(ESI): M⁺ 360

実施例5

15 第1工程



3-ブロモ-1-プロパノール(2.00g, 14.39mmol)のクロロホルム
 (20m1)溶液に氷冷下ジヒドロピラン(1.44m1, 15.83mmol)
 およびp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(181mg, 0.72mmol)を加
 20 え、室温で1.5時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ク
 ロロホルムで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾
 燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸
 エチル=20:1)で精製し、淡黄色油状の目的物(2.54g, 収率79%)を得
 た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.50-1.61 (4H, m), 1.67-1.85 (2H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 3.49-3.57 (4H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 4.60-4.63 (1H, m)

第2工程

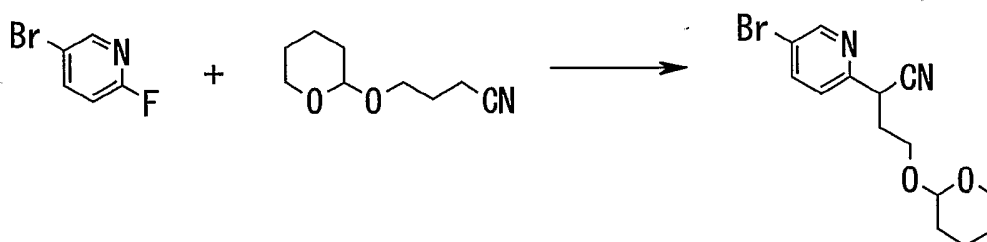


- 5 第1工程で得た化合物 (2.54 g, 11.40 mmol) をアセトニトリル (23 ml) に溶解し、シアノトリメチルシラン (3.00 ml, 22.80 mmol) およびテトラブチルアンモニウムフルオリド (1Mテトラヒドロフラン溶液) (22.80 ml, 22.80 mmol) を加え、80℃で3.5時間加熱撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグ
- 10 ネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製し、無色油状の目的物 (1.67 g, 収率87%) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.51-1.61 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 2.48-2.52 (2H, m), 3.48-3.56 (2H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 4.59-4.61 (1H, m)

15

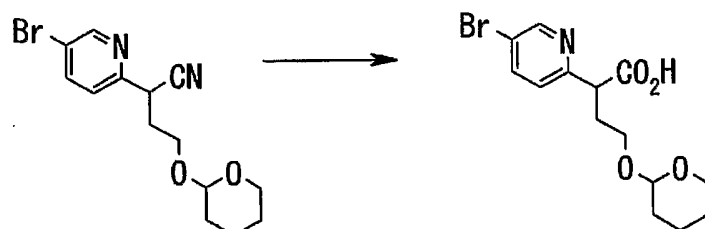
第3工程



- 第2工程で得た化合物 (1.67 g, 4.93 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液にアルゴン気流下、-60℃以下でn-ブチリチウム (2.59 M n-ヘキサン溶液) (3.8 ml, 9.86 mmol) を滴下し30分間撹拌した。
- 20 次に5-ブロモ-2-フルオロピリジン (867 mg, 4.93 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を-70℃以下で滴下し、滴下終了後室温に昇温し1.5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧乾燥し残さをシリカゲル

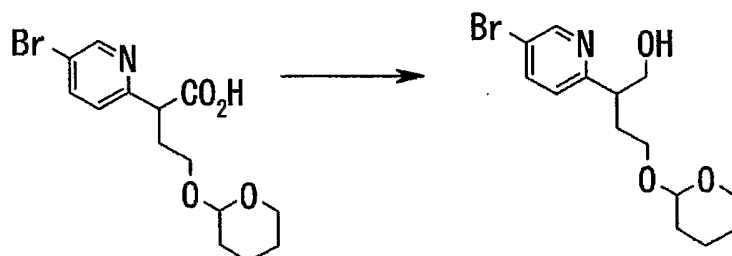
クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で粗精製し、黄色油状の目的物（１．６７ｇ）を得た。

第４工程



- 5 第３工程で得た化合物（１．６７ｇ）のエチレングリコール（１７ｍｌ）溶液に８
 N水酸化カリウム水溶液（２．７０ｍｌ，２１．４５ｍｍｏｌ）を加え、１５０℃で
 ２時間加熱撹拌した。反応液に１０％クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、
 有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧
 濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１から
 10 １：１）で粗精製し、淡褐色油状の目的物（８９８ｍｇ）を得た。

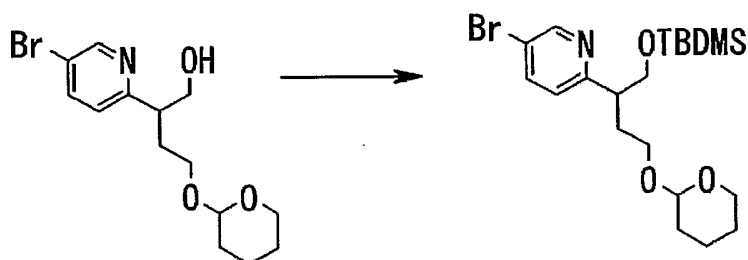
第５工程



- 第４工程で得た化合物（８９８ｍｇ）のテトラヒドロフラン（９ｍｌ）溶液に氷冷
 下、イソプロピルクロロホルメート（４３９μｌ，３．３８ｍｍｏｌ）およびトリエ
 15 チルアミン（４７１μｌ，３．３８ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。反応液をろ
 過し、ろ液をナトリウムボロヒドリド（３８２ｍｇ，１０．１１ｍｍｏｌ）の水（２
 ｍｌ）溶液に滴下し、室温で１時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液
 を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシ
 ウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサ
 20 ン：酢酸エチル＝４：１から１：１）で精製し、無色油状の目的物（１５３ｍｇ，収
 率９％ ３工程）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.48-1.61 (4H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 3.06-3.14 (1H, m), 3.28-4.01 (6H, m), 4.50-4.57 (1H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.75-7.77 (1H, m), 8.59 (1H, s)

第6工程



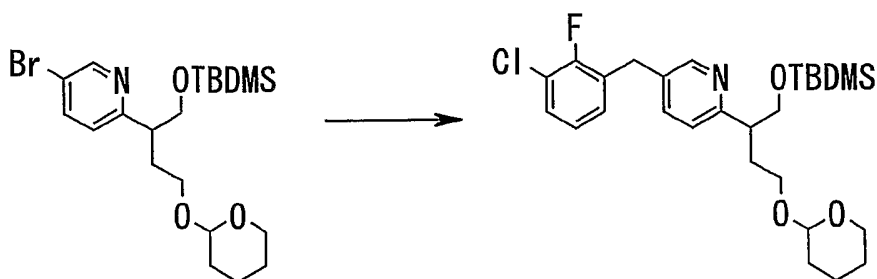
5

第5工程で得た化合物 (196 mg, 0.59 mmol) をジメチルホルムアミド (2.4 ml) に溶解し、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド (108 mg, 0.72 mmol) およびイミダゾール (53 mg, 0.78 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、無色油状の目的物 (178 mg, 収率75%) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: -0.11 (3H, s), -0.07 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.44-1.82 (6H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 3.04-3.83 (7H, m), 4.43-4.52 (1H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 8.60 (1H, s)

15

第7工程



(臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛 テトラヒドロフラン溶液の調製)

アルゴン気流下、亜鉛末 (11 g, 175 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁させ、60℃で1, 2-ジブロモエタン (0.1 ml, 1.20 mmol)

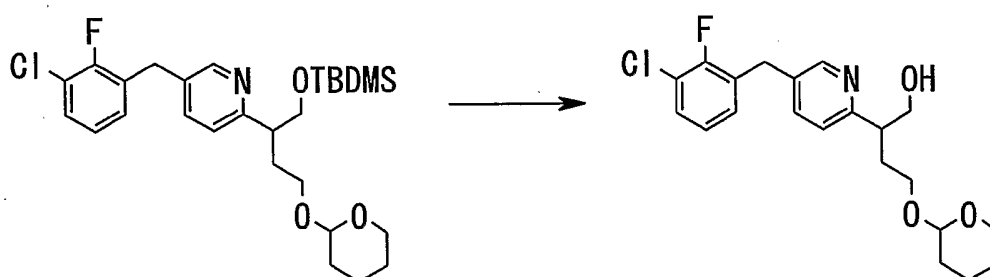
20

1) およびトリメチルシリルクロリド (0.29 ml, 2.4 mmol) を加え、30 分間加熱攪拌した。臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル (27 g, 119 mmol) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を 60°C で滴下し、1 時間加熱攪拌し放冷した後、本工程に使用した。

5 (本工程)

第 6 工程で得た化合物 (689 mg, 1.55 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、アルゴン気流下、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (55 mg, 0.078 mmol) および 1M 臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛テトラヒドロフラン溶液 (2.30 ml, 2.30 mmol) を滴下し、30 分間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で粗精製し、黄色油状の目的物 (859 mg) を得た。

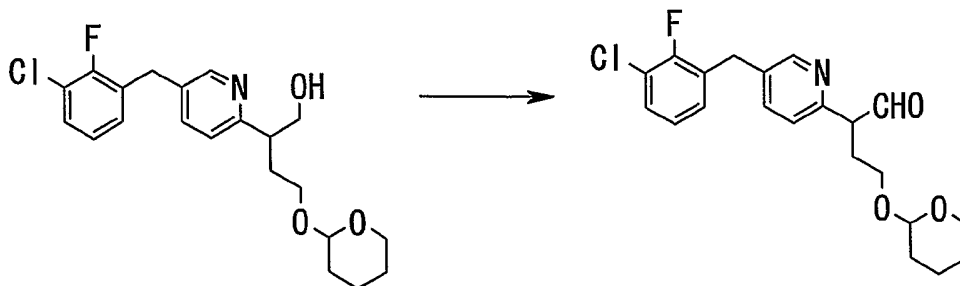
15 第 8 工程



第 7 工程で得た化合物 (859 mg) をテトラヒドロフラン (8 ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M テトラヒドロフラン溶液) (2.54 ml, 2.54 mmol) を加え、50°C で 5 分間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 からクロロホルム : アセトン = 4 : 1) で精製し褐色油状の目的物 (402 mg, 収率 66% 2 工程) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.47-1.60 (4H, m), 1.64-1.84 (2H, m), 2.06-2.10 (2H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.28-4.06 (6H, m), 3.98 (2H, s), 4.51-4.56 (1H, m), 7.01-7.16 (3H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 8.41 (1H, s)

第9工程

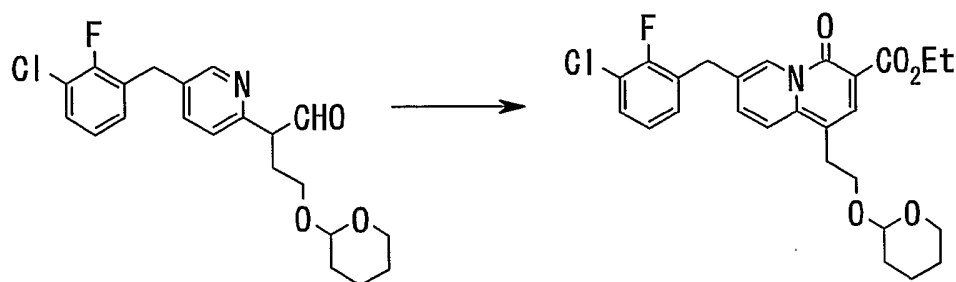


5

ジメチルスルホキシド (108 μl , 1.52 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、 -70°C 以下でオキサリルクロリド (66 μl , 0.76 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を滴下し、10分間攪拌した。次に第8工程で得た化合物 (200 mg, 0.51 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液を -70°C 以下で滴下し、15分間攪拌し、さらにトリエチルアミン (354 μl , 2.54 mmol) を滴下し、5分間攪拌した後、 -10°C に昇温し20分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し黄色ガム状の粗生成物 (201 mg) を得た。

10

15 第10工程



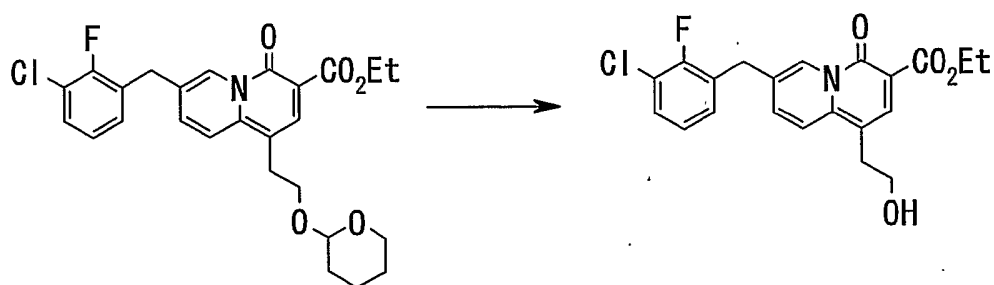
第9工程で得た化合物 (201 mg) をエタノール (6 ml) に溶解し、ピペリジン (0.11 ml) およびマロン酸ジエチル (386 μl , 2.54 mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し残さをトルエン (6 ml) に溶解し、3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し残さを酢酸エチルに溶解し、水および飽和

20

食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１から１：１その後クロロホルム：アセトン＝３：１）で精製し、黄色ガム状の目的物（９７ｍｇ，収率３９％）を得た。

- 5 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.40-1.73 (6H, m), 1.43 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.07 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.40-3.46 (1H, m), 3.62 (1H, dt, $J=6.8, 9.6\text{Hz}$), 3.62-3.69 (1H, m), 3.95 (1H, dt, $J=6.8, 9.6\text{Hz}$), 4.11 (2H, s), 4.43 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.55-4.57 (1H, m), 7.03-7.12 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 8.32 (1H, s), 9.37 (1H, s)

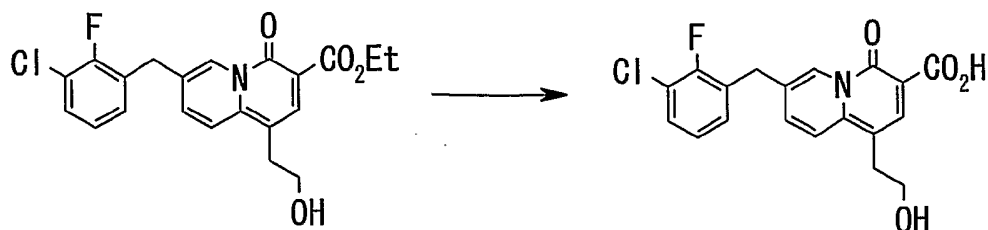
10 実施例 6



- 実施例 5 で得た化合物（９７ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）をエタノール（２ｍｌ）に溶解し、ｐ－トルエンスルホン酸・１水和物（２ｍｇ，０．０１０ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で１．５時間加熱撹拌した。反応液に水およびクロロホルムを加え分層し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し黄色固体の目的物（４９ｍｇ，収率６１％）を得た。

- 15 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.43 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.05 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.88-3.93 (2H, m), 4.11 (2H, s), 4.43 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 7.03-7.14 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.79-7.82 (1H, m), 8.30 (1H, s), 9.37 (1H, s)

20 実施例 7



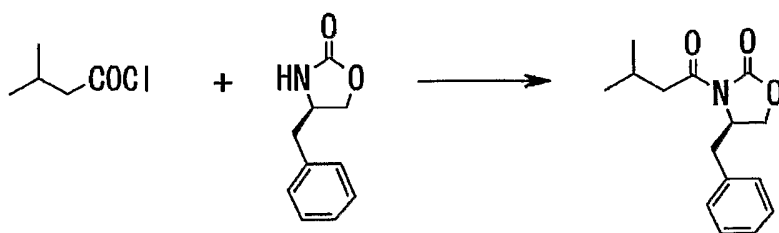
実施例6で得た化合物(49mg, 0.12mmol)をテトラヒドロフラン(3ml)、エタノール(1ml)および水(1ml)に溶解し、水酸化リチウム・1水和物(25mg, 0.60mmol)を加え、室温で6時間撹拌した。反応液に1N塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さにジエチルエーテルを加えソニケーションした。ろ過後減圧乾燥し、黄色固体の目的物(40mg, 収率88%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) (δ) ppm: 3.03 (2H, t, J=6.8Hz), 3.64 (2H, dt, J=5.6, 6.8Hz), 4.30 (2H, s), 4.62 (1H, t, J=5.6Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.90-7.93 (1H, m), 8.21-8.23 (1H, m), 8.28 (1H, s), 9.24 (1H, s), 14.28 (1H, s)

MS(ESI): M+ 376

実施例8

15 第1工程

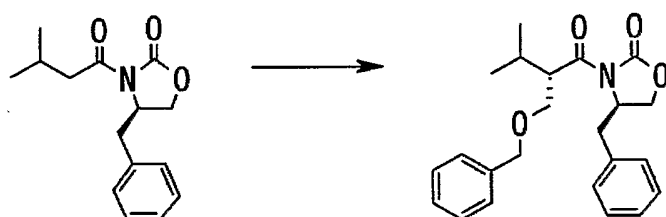


(R) - (+) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジノン (7.00g, 39.50mmol) をテトラヒドロフラン (70ml) に溶解し、アルゴン気流下 -60℃以下で n - ブチルリチウム (2.6M n - ヘキサン溶液) (15.20ml, 39.50mmol) を滴下し、20分間撹拌した。次に -60℃以下でイソバレリルクロリド (5.40ml, 43.45mmol) を -60℃以下で滴下し、30分間撹拌後室温に昇温し、19時間撹拌した。反応液にメタノールを加え減圧濃縮し、残さを

酢酸エチルに溶解し、水、1 N塩酸および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、白色固体の目的物（10.34 g, 収率 定量的）を得た。

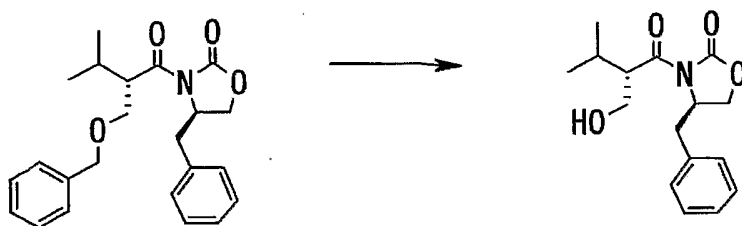
- 5 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 1.00 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.22 (1H, m), 2.71-2.93 (3H, m), 3.29-3.34 (1H, m), 4.09-4.22 (2H, m), 4.66-4.71 (1H, m), 7.20-7.36 (5H, m)

第2工程



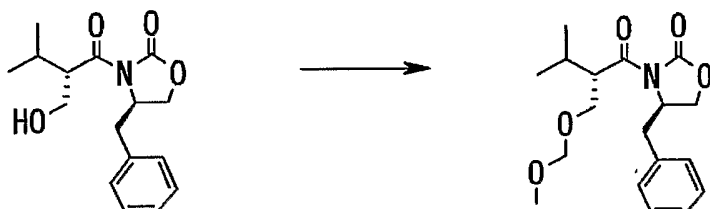
- 10 第1工程で得た化合物（10.00 g, 38.27 mmol）をジクロロメタン（150 ml）に溶解し、0℃で四塩化チタン（4.41 ml, 40.17 mmol）を滴下し、10分間攪拌した。次にジイソプロピルエチルアミン（6.92 ml, 40.17 mmol）を0℃で滴下し、1時間攪拌した後、さらにベンジルクロロメチルエーテル（10.61 ml, 76.52 mmol）を滴下し16時間攪拌した。
- 15 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧乾燥し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して固体をジエチルエーテルに溶解し、ヘキサンを加え再結晶することにより白色固体の目的物（9.48 g, 収率65%）を得た。
- 20 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 0.97 (3H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 2.02 (1H, m), 2.63-2.69 (1H, m), 3.21-3.24 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.85-3.87 (1H, m), 4.11-4.20 (3H, m), 4.49-4.57 (2H, m), 4.73-4.75 (1H, m), 7.20-7.31 (10H, m)

第3工程



第2工程で得た化合物 (9.18 g, 24.06 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) およびメタノール (30 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (20 wt % パラジウム-炭素 含水) (900 mg) を加え、3気圧で水素を添加し室温で 2.5時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、ろ液を減圧濃縮し白色固体の目的物 (7.09 g) を得た。

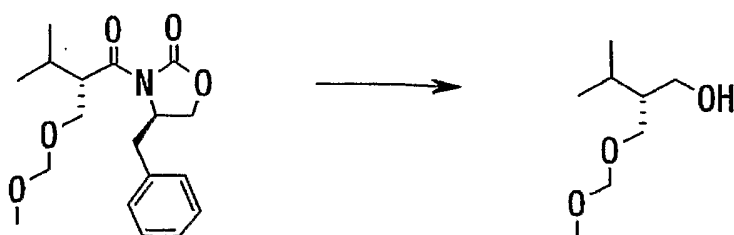
第4工程



第3工程で得た化合物 (7.09 g) をクロロホルム (120 ml) に溶解し、氷冷下ジメトキシメタン (40 ml, 452 mmol) および五酸化二リン (28 g, 197 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (150 ml) に滴下し攪拌後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製し、無色油状の目的物 (6.85 g, 収率85% 2工程) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 0.97 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.05 (1H, m), 2.77-2.85 (1H, m), 3.24-3.29 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.74-3.79 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.09-4.18 (3H, m), 4.62 (2H, m), 4.72-4.77 (1H, m), 7.24-7.35 (5H, m)

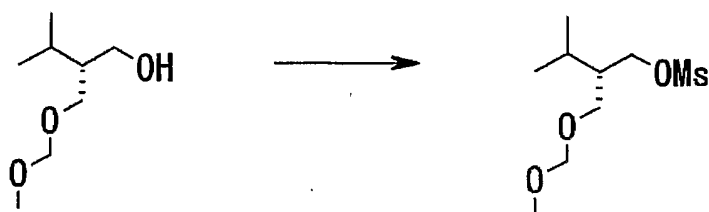
第5工程



リチウムアルミニウムヒドライド (2.12 g, 55.87 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) に懸濁させ、アルゴン気流下 0℃ で第 4 工程で得た化合物 (6.24 g, 18.62 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を滴下し、30 分間攪拌した。反応液に水 (2.2 ml)、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 ml)、水 (6.6 ml) およびジエチルエーテル (50 ml) の順に加え、室温で 1 時間攪拌した。セライトでろ過後、ろ液を減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、無色油状の目的物 (2.20 g, 収率 73%) を得た。

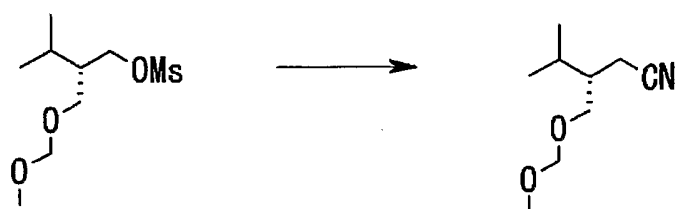
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) (δ) ppm: 0.93 (3H, d, J=2.5 Hz), 0.96 (3H, d, J=2.5 Hz), 1.58-1.67 (1H, m), 1.73-1.84 (1H, m), 2.36-2.40 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.61-3.79 (4H, m), 4.63 (2H, s)

第 6 工程



- 第 5 工程で得た化合物 (2.38 g, 14.70 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、0℃ でトリエチルアミン (2.46 ml, 17.64 mmol) を滴下し、さらにメタンスルホンクロリド (1.25 ml, 16.16 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し無色油状の目的物 (2.90 g) を得た。

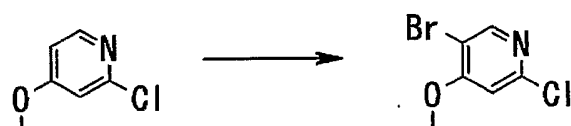
第 7 工程



第6工程で得た化合物 (2.90 g) をアセトニトリル (25 ml) に溶解し、シアノトリメチルシラン (3.22 ml, 24.12 mmol) およびテトラブチルアンモニウムフルオリド (1Mテトラヒドロフラン溶液) (24.12 ml, 24.12 mmol) を滴下し、80℃で13時間加熱撹拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝4：1) で精製し、無色油状の目的物 (1.82 g, 収率72% 2工程) を得た。

- ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) (δ) ppm: 0.98 (3H, d, J=1.8Hz), 0.99 (3H, d, J=1.8Hz), 1.73-1.91 (2H, m), 2.49-2.52 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.47-3.53 (1H, m), 3.61-3.69 (1H, m), 4.63 (2H, s)

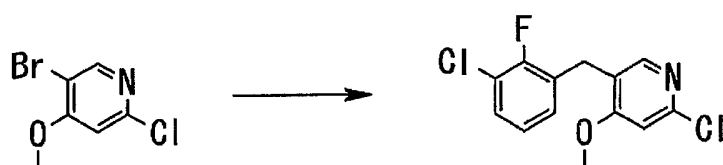
第8工程



- 2-クロロ-4-メトキシピリジン (13.3 g, 92.6 mmol) を濃硫酸 (65 ml) に溶解し、氷冷下N-ブロモスクシンイミド (16.5 g, 92.6 mmol) を加え、55℃で3時間加熱撹拌した。反応液を氷水に注ぎ8N水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝9：1から5：1) で精製し白色固体の目的物 (9.3 g, 収率45%) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) (δ) ppm: 3.97 (3H, s), 6.84 (1H, s), 8.34 (1H, s)

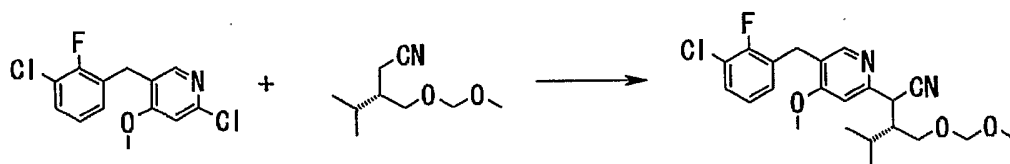
第9工程



第8工程で得た化合物 (2.82 g, 12.68 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、アルゴン気流下、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (445 mg, 0.63 mmol) および 1 M 臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛 テトラヒドロフラン溶液 (17.75 ml, 17.75 mmol) を滴下し、80℃で2時間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製し、白色固体の目的物 (2.19 g, 収率60%) を得た。

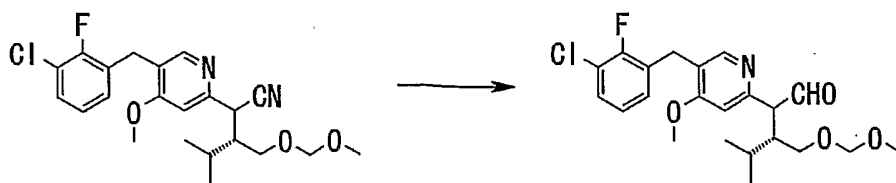
^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 3.86 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.94-7.01 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 8.03 (1H, s)

第10工程



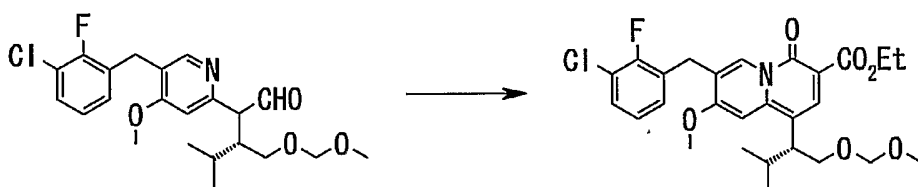
ナトリウムビストリメチルシリルアミド (1.1 M テトラヒドロフラン溶液) (8.00 ml, 8.80 mmol) に0℃で第9工程で得た化合物 (840 mg, 2.94 mmol) および第7工程で得た化合物 (500 mg, 2.94 mmol) のテトラヒドロフラン (9 ml) 溶液を滴下し、室温で2.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：2) で粗精製し、淡橙色油状の目的物 (890 mg) を得た。

第11工程



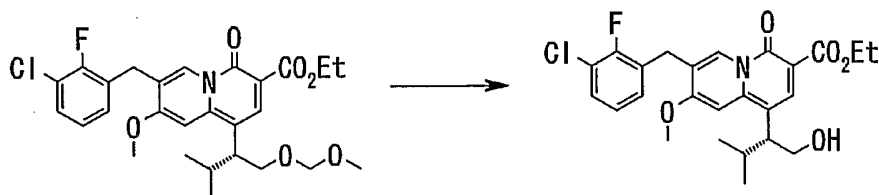
第10工程で得た化合物 (400 mg, 0.95 mmol) をピリジン (4 ml)、酢酸 (2 ml) および水 (2 ml) に溶解し、ホスフィン酸ナトリウム・1水和物 (504 mg, 4.75 mmol) およびラネーニッケル (1 ml) を加え、60℃
5 で2.5時間加熱撹拌した。上澄みをセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮し残さを酢酸エチルに溶解し、水、希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し明橙色油状の目的物 (314 mg) を得た。

第12工程



第11工程で得た化合物 (314 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、ピペリジン (0.11 ml)、酢酸 (0.17 ml) およびマロン酸ジエチル (386 μl, 2.54 mmol) を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し残さをトルエン (8 ml) に溶解し、2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し残さを酢酸エチル
15 に溶解し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1から1：3その後クロロホルム：メタノール=20：1) で粗精製し、明黄色油状の目的物 (219 mg) を得た。

実施例9

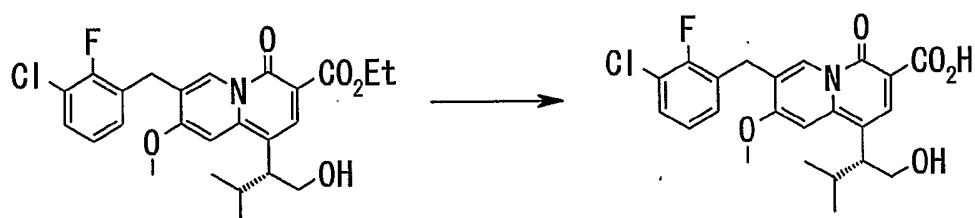


実施例8で得た化合物 (219 mg) をエタノール (2 ml) に溶解し、4 N塩酸—ジオキサン溶液 (1.00 ml, 0.25 mmol) を加え、室温で1.5時間撹

拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さに酢酸エチル（1 m l）およびヘキサン（2 m l）を加え、ソニケーションした。ろ過後、減圧乾燥し明黄色固体の目的物（1 1 0 m g，収率 1 7 % 4 工程）を得た。

- 5 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 0.81 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.41 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.98-2.11 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.90 (1H, dd, $J=8.8, 10.3\text{Hz}$), 4.00-4.09 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.40 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=8.1, 8.1\text{Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.11 (1H, ddd, $J=1.8, 5.9, 8.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, ddd, $J=1.8, 6.6, 8.1\text{Hz}$), 8.22 (1H, s), 9.22 (1H, s)

10 実施例 1 0



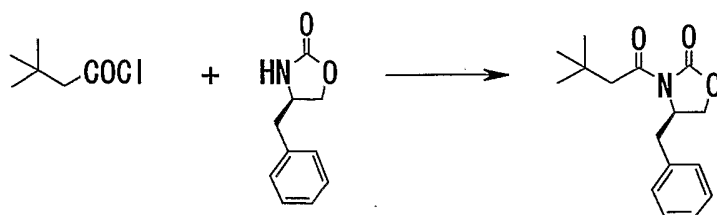
- 実施例 9 で得た化合物（1 0 0 m g，0. 2 1 m m o l）をテトラヒドロフラン（2 m l）、メタノール（1 m l）および水（0. 5 m l）に溶解し、水酸化リチウム・1 水和物（1 8 m g，0. 4 2 m m o l）を加え、室温で 1 5 時間攪拌した。反応液に 1 N 硫酸水素カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さを酢酸エチル（1 m l）に溶解し、ヘキサン（3 m l）を加え再結晶することにより明黄色固体の目的物（8 4 m g，収率 8 9 %）を得た。

- 15 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 0.80 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.83 (1H, br), 2.03-2.13 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.06-4.12 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.06 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$), 7.13 (1H, ddd, $J=1.9, 6.5, 7.9\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.34 (1H, ddd, $J=1.9, 7.0, 7.9\text{Hz}$), 8.34 (1H, s), 9.16 (1H, s), 13.94 (1H, s)

MS(ESI): M^+ 448

25 実施例 1 6

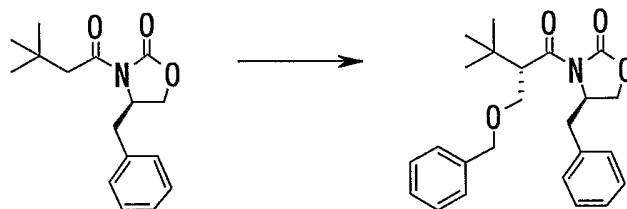
第1工程



(R) - (+) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジノン (50.00 g, 0.28 mol) をテトラヒドロフラン (250 ml) に溶解し、トリエチルアミン (87.00 ml, 0.62 mol) およびジメチルアミノピリジン (3.40 g, 0.028 mol) を加えた。氷冷下 tert - ブチルアセチルクロリド (43.00 ml, 0.31 mol) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液を滴下し、室温で1時間
 5 攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を2N塩酸、水および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、白色固体の目的物 (68.7 g, 収率89%) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) (δ) ppm: 1.10 (9H, s), 2.72 (1H, dd, J = 13.0, 10.0 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 14.8, 1.4 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.8, 1.4 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 12.9, 3.1 Hz), 4.13-4.19 (2H, m), 4.67-4.73 (1H, m), 7.23-7.36 (5H, m)

15 第2工程



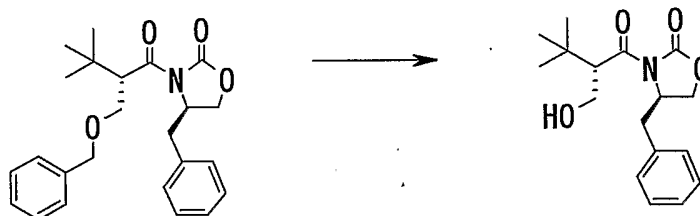
第1工程で得た化合物 (6.00 g, 21.79 mmol) をジクロロメタン (90 ml) に溶解し、0℃で四塩化チタン (2.50 ml, 22.88 mmol) を滴下し、20分間攪拌した。次にジイソプロピルエチルアミン (4.00 ml, 40.17 mmol) を0℃で滴下し、5分間攪拌した後、さらにベンジルクロロメチルエーテル (6.10 ml, 43.58 mmol) を滴下し2時間攪拌した。反応液に飽

和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧乾燥し残さをジイソプロピルエーテル（120 ml）から再結晶することにより白色固体の目的物（2.78 g, 収率32%）を得た。さらに残さをヘキサン：ジイソプロピルエチルエーテル＝1：1から再結晶

5 することにより二次晶（1.67 g, 収率19%）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 0.99-1.05 (9H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 13.6, 9.2$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz), 3.74 (1H, dd, $J = 8.7, 4.1$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 10.7, 8.6$ Hz), 4.09-4.16 (2H, m), 4.46-4.61 (3H, m), 4.73-4.79 (1H, m), 7.20-7.34 (10H, m)

10 第3工程

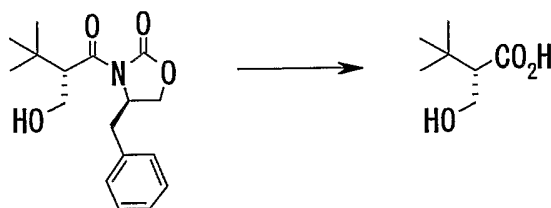


第2工程で得た化合物（2.78 g, 7.03 mmol）をテトラヒドロフラン（22 ml）およびメタノール（22 ml）に溶解し、水酸化パラジウム（20 wt %パラジウム-炭素 含水）（556 mg）を加え、常圧で水素を添加し室温で3時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、ろ液を減圧濃縮し白色固体の目的物（2.15 g 収率 定量的）を得た。

15

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.05 (9H, s), 2.84 (1H, dd, $J = 13.6, 9.4$ Hz), 3.33 (1H, dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz), 3.98 (1H, dd, $J = 10.2, 4.4$ Hz), 4.08 (1H, dd, $J = 10.1, 10.1$ Hz), 4.17 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 10.0, 4.2$ Hz), 4.72-4.77 (1H, m), 7.26-7.36 (5H, m)

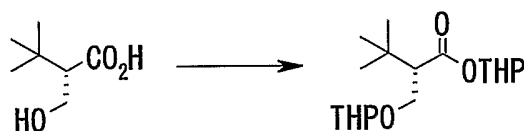
20 第4工程



第3工程で得た化合物 (7.09 g) をテトラヒドロフラン (27 ml) および水 (9 ml) に溶解し、氷冷下 30% 過酸化水素水 (1.30 ml, 42.12 mmol) および水酸化リチウム・1水和物 (589 mg, 14.04 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。8 N 水酸化カリウム水溶液 (1.76 ml, 14.04 mmol) を加え、3時間加熱還流した。放冷後、反応液に 10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。水層に 6 N 塩酸 (5 ml) を加えクロロホルムで抽出した。有機層をあわせて水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し白色固体の目的物 (684 mg, 収率 67%) を得た。

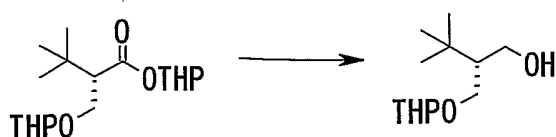
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 1.05 (9H, s), 2.53 (1H, dd, $J = 10.1, 4.1$ Hz), 3.85 (1H, dd, $J = 10.8, 4.1$ Hz), 3.98 (1H, dd, $J = 10.8, 10.1$ Hz)

第5工程



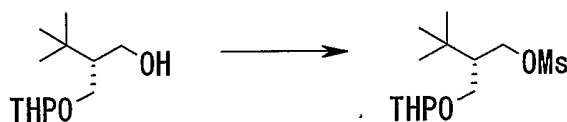
第4工程で得た化合物 (2.57 g, 17.58 mmol) をクロロホルム (100 ml) に溶解し、ジヒドロピラン (4.00 ml, 43.95 mmol) およびピリジニウム p-トルエンスルホネート (221 mg, 0.88 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、無色油状の目的物 (3.79 g, 収率 69%) を得た。

第6工程



アルゴン気流下、リチウムアルミニウムヒドリド（915 mg, 24.12 mmol）のテトラヒドロフラン（38 ml）の溶液に、第5工程で得た化合物（3.79 g, 12.06 mmol）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液を氷冷下で滴下し、1時間攪拌した。反応液に水（915 μ l）、4 N水酸化ナトリウム水溶液および水（2.75 ml）の順に加え、攪拌後、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、無色油状の目的物（2.63 g, 収率 定量的）を得た。

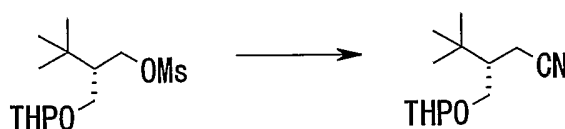
第7工程



第6工程で得た化合物（2.90 g）をテトラヒドロフラン（26 ml）に溶解し、トリエチルアミン（2.04 ml, 14.59 mmol）を加え、氷冷下メタンスルホニルクロリド（1.04 ml, 13.38 mmol）のテトラヒドロフラン（8 ml）溶液を滴下し、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し淡黄色油状の粗生成物（3.70 g）を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) (δ) ppm: 1.00-1.03 (9H, m), 1.53-1.82 (7H, m), 3.03 (3H, m), 3.40-3.56 (2H, m), 3.84-4.00 (2H, m), 4.37-4.49 (2H, m), 4.57-4.60 (1H, m)

第8工程

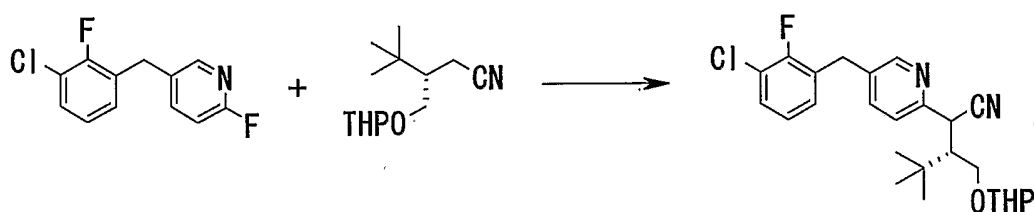


第7工程で得た化合物（3.70 g）をアセトニトリル（37 ml）に溶解し、シアノトリメチルシラン（3.30 ml, 24.32 mmol）および1 Mテトラブチ

ルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 (24.32 ml, 24.32 mmol) を加え、80℃で5時間加熱撹拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製し、無色油状の目的物 (1.86 g, 収率68% 2工程) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.00-1.01 (9H, m), 1.51-1.88 (7H, m), 2.51-2.55 (2H, m), 3.34-3.60 (2H, m), 3.82-4.06 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m)

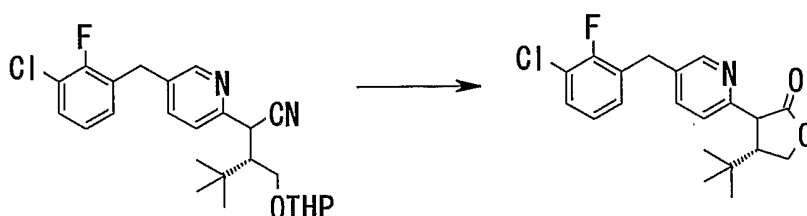
第9工程



10 1. 1Mナトリウムヘキサメチルジシラジドテトラヒドロフラン溶液 (8.05 ml, 8.85 mmol) に0℃で第8工程で得た化合物 (665 mg, 2.95 mmol) および実施例1の第1工程で得た化合物 (707 mg, 2.95 mmol) のテトラヒドロフラン (7 ml) 溶液を滴下し、室温で1.5時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食

15 塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=6：1から5：1) で精製し、黄色油状の目的物 (775 mg, 収率59%) を得た。

第10工程



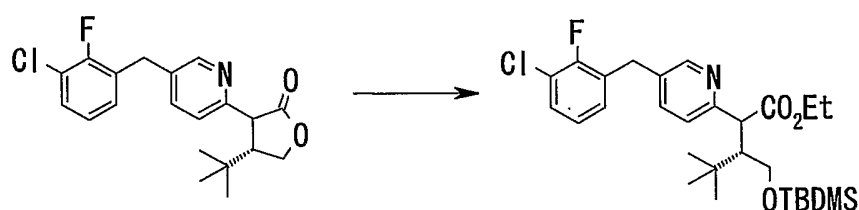
第9工程で得た化合物 (775 mg, 1.74 mmol) をメタノール (6 ml) に溶解し、濃塩酸 (1.45 ml) を加え、70℃で30分間撹拌した。放冷後、反

20

応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをトルエンで2回共沸し、黄色油状の目的物（623mg，収率99%）を得た。

- ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) (δ) ppm: 0.89 (9H, s), 3.00 (1H, m), 3.74 (1H, d, J=7.9Hz), 3.99 (2H, s), 4.22 (1H, dd, J=9.1Hz, 7.4Hz), 4.54 (1H, dd, J=9.1Hz, J=9.1Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.9Hz, J=2.2Hz), 8.45 (1H, d, J=2.2Hz)

第11工程



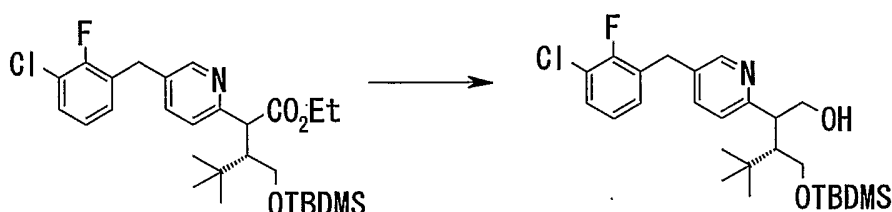
- 第10工程で得た化合物（249mg，0.67mmol）をメタノール（1.2ml）およびテトラヒドロフラン（2.4ml）に溶解し、4N水酸化ナトリウム水溶液（206μl，0.83mmol）を加え、室温で13時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さをトルエンで3回共沸し、ジメチルホルムアミド（2.5ml）に溶解した。氷冷下イミダゾール（141mg，2.06mmol）およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド（311mg，2.06mmol）を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをテトラヒドロフラン（2.5ml）および水（0.3ml）に溶解し、水酸化リチウム・1水和物（29mg，0.69mmol）を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さをトルエンで4回共沸し、ジメチルホルムアミド（2.5ml）に溶解した。氷冷下炭酸カリウム（95mg，0.69mmol）およびヨードエタン（55μl，0.69mmol）を加え、室温で22時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲル

クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８：１）で精製し、黄色油状の目的物（１６２ｍｇ，収率４５％）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: -0.12 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.84 (9H, s), 0.92 (9H, s), 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.13 (1H, br), 3.89-4.00 (1H, m), 4.00

5 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.20 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 7.02-7.04 (2H, m), 7.29-7.30 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.46 (1H, s)

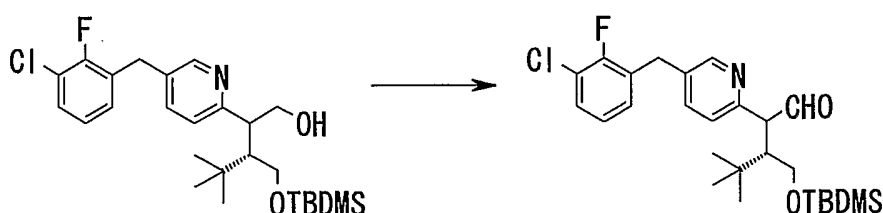
第１２工程



第１１工程で得た化合物（４０４ｍｇ，０．７７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（４ｍｌ）に溶解し、アルゴン気流下、 -78°C で１．０Ｍジイソブチルアルミニウムヒドリドトルエン溶液（２．３２ｍｌ，２．３２ｍｍｏｌ）を滴下し、 0°C まで昇温し１時間攪拌した。反応液にロッシェル塩水溶液および酢酸エチルを加え、室温で３０分間攪拌した後、分層した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で２回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し同様の方法で得た残さとあわせてシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）で精製し、無色油状の目的物（３５９ｍｇ）を得た。

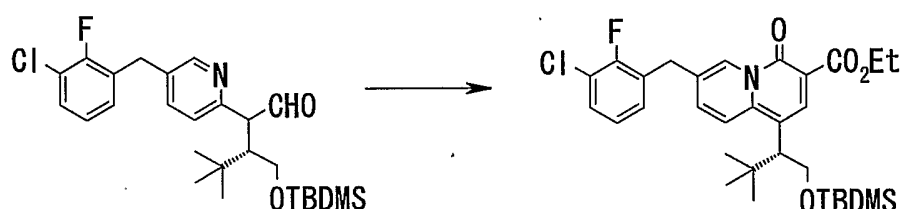
^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 0.05 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.94 (9H, s), 2.00 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.89-3.96 (4H, m), 4.00 (2H, s), 4.17 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.46 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$), 8.40 (1H, s)

第１３工程



ジメチルスルホキシド (158 μ l, 2.22 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、 -70°C 以下でオキサリルクロリド (97 μ l, 1.11 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を滴下し、10分間攪拌した。次に第12工程で得た化合物 (284 mg, 0.87 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を -70°C 以下で滴下し、15分間攪拌し、さらにトリエチルアミン (517 μ l, 3.71 mmol) を滴下し、5分間攪拌した後、 -10°C まで昇温し20分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し黄色油状の粗生成物 (372 mg) を得た。

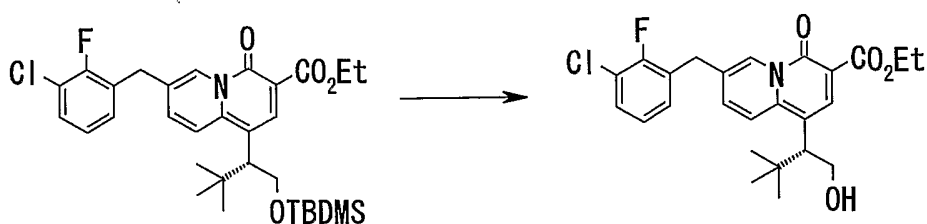
10 第14工程



第13工程で得た化合物 (372 mg) をエタノール (9 ml) に溶解し、ピペリジン (0.22 ml) およびマロン酸ジエチル (591 μ l, 3.89 mmol) を加え、2日間加熱還流した。ピペリジン (0.22 ml) およびマロン酸ジエチル (591 μ l, 3.89 mmol) を追加し、さらに21時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し残さを酢酸エチルに溶解し、水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1から2：1) で精製し、黄色油状の目的物 (247 mg, 収率55%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: -0.15 (3H, s), -0.03 (3H, s), 0.67 (9H, s), 0.98 (9H, s), 1.45 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.18 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.11 - 4.20 (2H, m), 4.46 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.06 - 7.12 (2H, m), 7.28 - 7.34 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 8.43 (1H, s), 9.40 (1H, s)

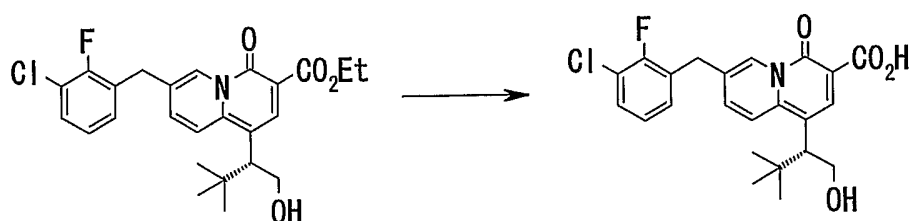
第15工程



第14工程で得た化合物 (247 mg, 0.43 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、1M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 (0.65 ml, 0.65 mmol) を加え、室温で40分間撹拌した。1M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 (0.21 ml, 0.21 mmol) を追加し、さらに1.5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1 からクロロホルム：メタノール=9:1) で精製し、黄色アモルファスの目的物 (169 mg, 収率85%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) (δ) ppm: 0.94 (9H, s), 1.43 (3H, t, J=7.1Hz), 3.24 (1H, dd, J=10.7Hz, 5.4Hz), 4.07-4.20 (2H, m), 4.09 (2H, s), 4.43 (2H, q, J=7.1Hz), 7.05-7.10 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=9.4Hz), 7.95 (1H, d, J=9.4Hz), 8.39 (1H, s), 9.39 (1H, s)

第16工程



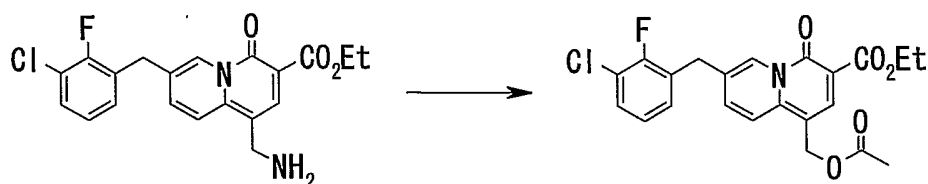
第15工程で得た化合物 (169 mg, 0.37 mmol) をテトラヒドロフラン (5.6 ml)、メタノール (2.8 ml) および水 (1.4 ml) に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 (31 mg, 0.74 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮および減圧乾燥し黄色固体の目的物 (150 mg, 収率95%) を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.89 (9H, s), 3.31 (1H, m), 3.75-4.00 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.37 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 8.35 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 9.25 (1H, s), 14.30 (1H, br)

MS(ESI): M^+ 432

5 実施例 18

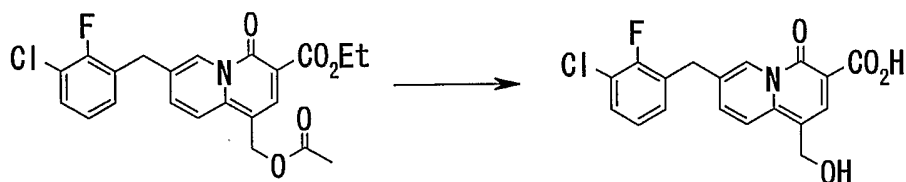
第1工程



実施例 37 の第 8 工程で得た化合物 (147 mg, 0.38 mmol) をトルエン (3 ml) に懸濁し、酢酸 (26 μl , 0.45 mmol) および亜硝酸 *tert*-ブチル (54 μl , 0.45 mmol) を加え、80°C で 1 時間加熱した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さを P T L C (展開溶媒 クロロホルム: 酢酸エチル = 4 : 1 で 3 重展開) で精製し、黄色固体の目的物 (77 mg, 収率 47%) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 300MHz) (δ) ppm: 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 4.13 (2H, s), 4.42 (2H, q), 5.27 (2H, s), 7.00-7.15 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.44 (1H, s), 9.39 (1H, s)

第2工程



第 1 工程で得た化合物 (77 mg, 0.18 mmol) をテトラヒドロフラン (4.3 ml) および水 (1.1 ml) に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 (22 mg, 0.54 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶

液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより粗生成物（65mg）を得た。

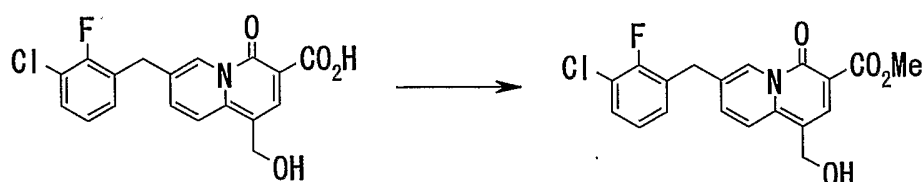
^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.33 (2H, s), 4.77 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.42 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 7.20–7.25 (1H, m), 7.40–7.55 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$),

5 8.20 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.40 (1H, s), 9.30 (1H, s)

MS(ESI): M^+ 362

実施例 19

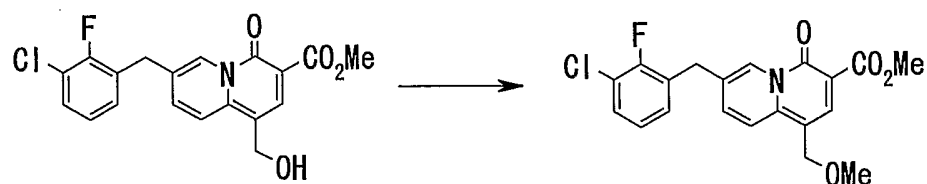
第1工程



実施例 18 で得た化合物（65mg）をジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム（115mg, 1.08mmol）およびヨードメタン（50 μ l, 0.81mmol）を加え、室温で4.5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さを残さに酢酸エチル（0.5ml）およびヘキサン（3ml）を加え、スラリー撹拌した。ろ過後、減圧乾燥し黄色固体の目的物（31mg, 15 収率46% 2工程）を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.77 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.65 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.24 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 7.20–7.25 (1H, m), 7.40–7.52 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 8.25 (1H, s), 9.20 (1H, s)

第2工程

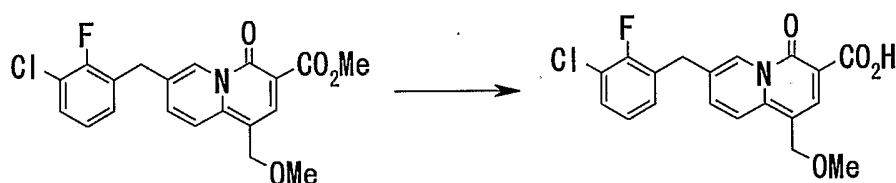


20 第1工程で得た化合物（31mg, 0.082mmol）をクロロホルム（0.5ml）に溶解し、氷冷下ヨードメタン（30 μ l, 0.49mmol）、2,6-ジ

tert-ブチルー4-メチルピリジン (51 mg, 0.25 mmol)、モレキュラーシーブス 4A (粉状) およびトリフルオロ酢酸銀 (63 mg, 0.25 mmol) の順に加え、室温で14時間攪拌した。ヨードメタン (15 μ l, 0.25 mmol) を追加し、さらに6.5時間攪拌後、反応液をクロロホルムで希釈し、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し残さに酢酸エチルを加え、不溶物をセライトでろ過した。ろ液に2N塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し同様の方法で得られた粗生成物とあわせてPTLC (展開溶媒 クロロホルム：酢酸エチル=2:1 で2重展開) で精製し、黄色固体の目的物 (23 mg) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) (δ) ppm: 3.37 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.00–7.15 (2H, m), 7.26–7.30 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=9.1Hz), 7.90 (1H, d, J=9.1Hz), 8.36 (1H, s), 9.40 (1H, s)

第3工程

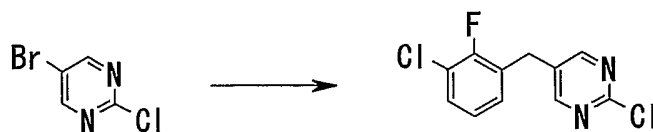


第2工程で得た化合物 (23 mg, 0.059 mmol) をテトラヒドロフラン (1 ml)、メタノール (0.5 ml) および水 (0.4 ml) に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 (5.0 mg, 0.12 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さに酢酸エチル (0.5 ml) およびヘキサン (2 ml) を加え、スラリー攪拌した。ろ過後、減圧乾燥し黄色固体の目的物 (7 mg, 収率32%) を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) (δ) ppm: 3.29 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.20–7.25 (1H, m), 7.42–7.52 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=9.1Hz), 8.18 (1H, d, J=9.1Hz), 8.39 (1H, s), 9.29 (1H, s), 14.00 (1H, br)

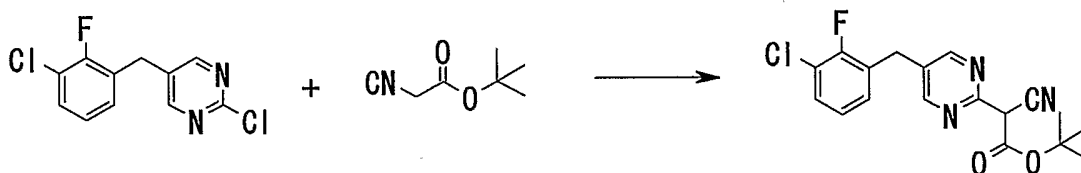
MS(ESI): M⁺ 376

25 実施例 34

第1工程

- 5-ブロモ-2-クロロピリミジン (965 mg, 4.98 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、アルゴン気流下、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) (175 mg, 0.25 mmol) および 1 M 臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛テトラヒドロフラン溶液 (5.97 ml, 5.97 mmol) を滴下し、1 時間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で 2 回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 2) で精製し、白色固体の目的物 (903 mg, 収率 71%) を得た。

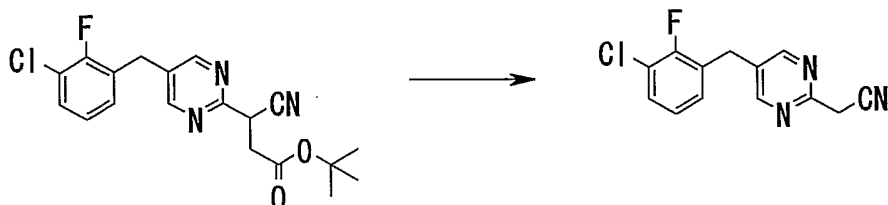
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) (δ) ppm: 3.99 (2H, s), 7.04–7.09 (2H, m), 7.32–7.37 (1H, m), 8.49 (2H, s)

第2工程

- 第1工程で得た化合物 (903 mg, 3.51 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.93 g, 14.05 mmol) およびシアノ酢酸 tert-ブチルエステル (992 mg, 7.02 mmol) を加え、120 °C で 1 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液にクエン酸水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し同様の方法で得た残さとあわせ、酢酸エチルおよびヘキサンを加えソニケーションした。ろ過後、減圧乾燥し明黄色固体の目的物 (919 mg) を得た。またろ液を減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、目的物 (321 mg) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 1.52 (9H, s), 3.84 (2H, s), 7.05–7.11 (2H, m), 7.33–7.38 (1H, m), 7.54–7.57 (1H, m), 8.58 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 13.88 (1H, brs)

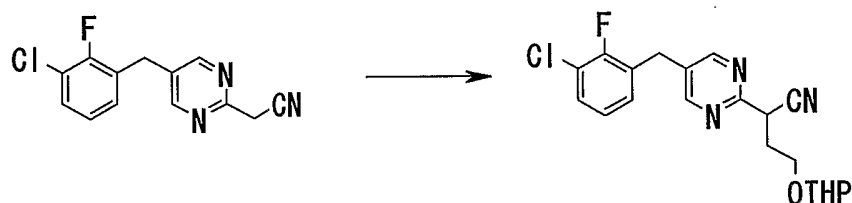
第3工程



第2工程で得た化合物 (1.24 g, 3.43 mmol) をクロロホルム (12 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2.4 ml) を加え、60℃で13時間加熱撹拌した。放冷後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出し、有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製し、黄色固体の目的物 (733 mg, 収率82%) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 4.01 (2H, s), 4.07 (2H, s), 7.03–7.10 (2H, m), 7.30–7.37 (1H, m), 8.60 (2H, s)

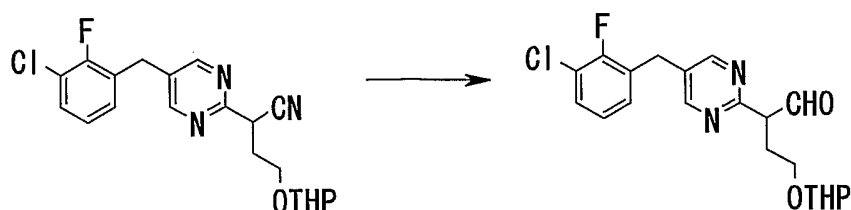
第4工程



第3工程で得た化合物 (600 mg, 2.29 mmol) をジメチルホルムアミド (12 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (92 mg, 2.29 mmol) を加え、室温で10分間撹拌した。氷冷下2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (346 μl , 2.29 mmol) を加え、室温まで昇温し3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製し、橙色油状の目的物 (382 mg, 収率43%) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 1.42-1.81 (6H, m), 2.25-2.70 (2H, m), 3.34-3.67 (2H, m), 3.74-3.99 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.37-4.46 (1H, m), 4.57-4.62 (1H, m), 7.05-7.07 (2H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 8.61 (2H, s)

第5工程



- 5 第4工程で得た化合物 (382 mg, 0.98 mmol) をピリジン (4 ml)、酢酸 (2 ml) および水 (2 ml) に溶解し、ホスフィン酸ナトリウム・1水和物 (519 mg, 4.90 mmol) およびラネーニッケル (1 ml) を加え、60℃で1.5時間加熱撹拌した。放冷後、上澄みをセライトでろ過し、ろ液に酢酸エチルを加え、水で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水の順で洗浄後、
- 10 硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し橙色油状の粗生成物 (349 mg) を得た。

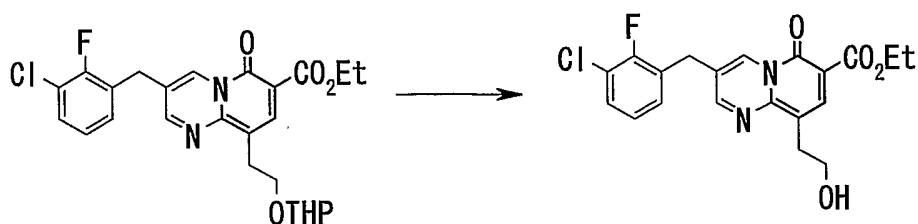
第6工程



- 第5工程で得た化合物 (349 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、ピペリジン (245 μ l) およびマロン酸ジエチル (674 μ l, 4.44 mmol) を加え、14時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し残さを酢酸エチルに溶解し、水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) で粗精製後、さらにPTLC (展開溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=1:2) で精製し、黄色油状の副生成物を含む目的物 (38 mg) を得た。
- 15

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.45–1.83 (6H, m), 3.23 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.59–3.76 (2H, m), 3.90–3.99 (2H, m), 4.11 (2H, s), 4.41 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.58–4.61 (1H, m), 7.05–7.17 (2H, m), 7.33–7.38 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.70 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.34 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

5 第7工程



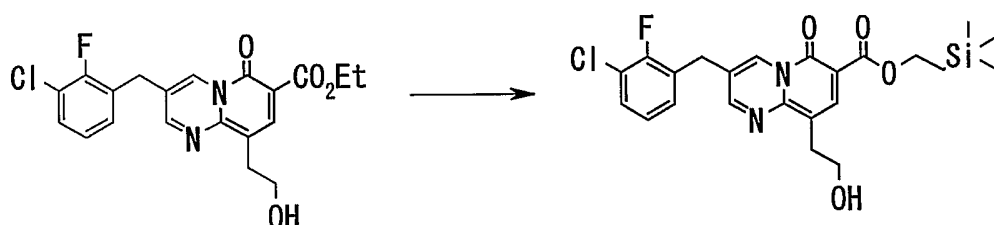
第6工程で得た化合物 (38 mg) をメタノール (0.7 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (7.0 mg, 0.039 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、

10 減圧濃縮し残さをPTLC (展開溶媒 クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、黄色固体の目的物 (24 mg, 収率6% 3工程) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.02 (1H, brs), 3.19 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.91 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.12 (2H, s), 4.41 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.06–7.18 (2H, m), 7.34–7.39 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$),

15 9.36 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

第8工程



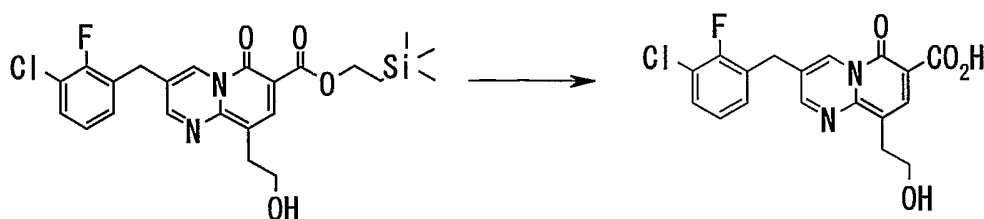
第7工程で得た化合物 (17 mg, 0.042 mmol) を2-トリメチルシリルエタノール (0.6 ml) に溶解し、チタニウム(IV)エトキシド (9.0 μl , 0.042 mmol) を加え、100°Cで5時間加熱攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、

20 酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム

で乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをP T L C（展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、黄色固体の目的物（17mg，収率85％）を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) (δ) ppm: 0.07 (9H, s), 1.19 (2H, t, J=8.6Hz), 2.01 (1H, brs), 3.19 (2H, t, J=6.2Hz), 3.91 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.11 (2H, s), 4.44 (2H, t, J=8.6Hz), 7.06-7.18 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=2.2Hz), 9.36 (1H, d, J=2.2Hz)

第9工程



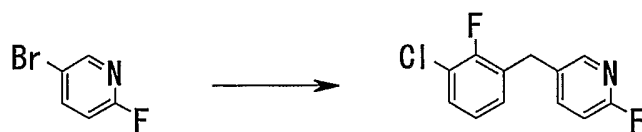
第8工程で得た化合物（17mg，0.036mmol）をテトラヒドロフラン（0.4ml）に溶解し、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液（71μl，0.071mmol）を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた残さをP T L C（展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製し、明黄色固体の目的物（8mg，収率60％）を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) (δ) ppm: 1.85 (1H, br s), 3.27 (2H, t, J=6.1Hz), 3.94 (2H, t, J=6.1Hz), 4.19 (2H, s), 7.10-7.23 (2H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, d, J=2.2Hz), 9.31 (1H, d, J=2.2Hz), 13.57 (1H, br s)

MS(ESI): M⁺ 377

実施例37

第1工程



5-ブロモ-2-フルオロピリジン（16.10g，0.092mol）をテトラヒドロフラン（160ml）に溶解し、アルゴン気流下、ジクロロビストリフェニル

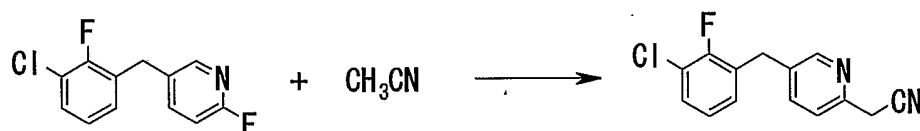
ホスフィンパラジウム (II) (1.93 g, 2.75 mmol) および 1 M 臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛テトラヒドロフラン溶液 (110.00 ml, 0.11 mol) を滴下し、1 時間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で 2 回、続いて

5 飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、褐色油状の目的物 (16.30 g, 収率 74%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) (δ) ppm: 4.00 (2H, s), 6.87 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, $J=3.0\text{Hz}$), 7.02–7.05 (2H, m), 7.26–7.33 (1H, m), 7.60 (1H, ddd, $J=8.0\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$),

10 8.10 (1H, s)

第 2 工程

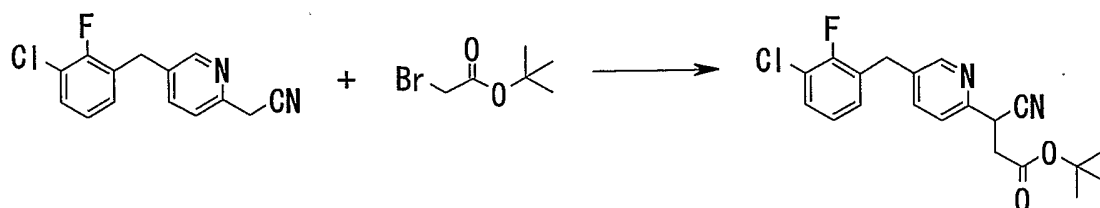


アセトニトリル (12.56 ml, 0.24 mol) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液にアルゴン気流下、 -78°C で 2.71 M リチウムジイソプロピルアミドヘキサン溶液 (75.00 ml, 0.20 mol) を滴下し、20 分間攪拌した。次に -78°C で第 1 工程で得た化合物 (16.30 g, 0.068 mol) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を滴下し、室温に昇温後 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、ジイソプロピルエーテルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、褐色油状の目的物 (3.64 g, 収率 21%) を得た。

15 20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 3.91 (2H, s), 4.02 (2H, s), 7.00–7.08 (2H, m), 7.28–7.37 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$), 8.47 (1H, s)

第 3 工程



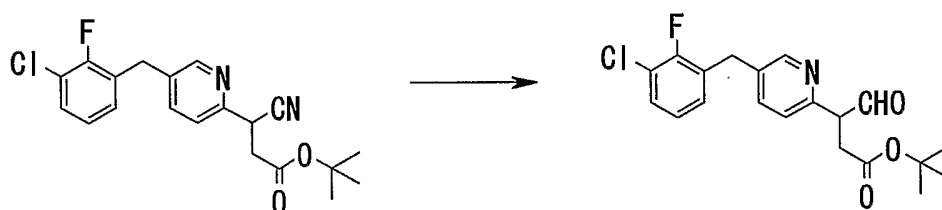
第2工程で得た化合物 (3.64 g, 13.96 mmol) をジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム (3.87 g, 28.00 mmol) およびブromo酢酸 tert-ブチルエステル (2.73 g, 14.00 mmol) を加え、60℃で2.5時間加熱撹拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を

5 水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：1から1：2)で精製し、赤色油状の目的物 (1.89 g, 収率36%) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) (δ) ppm: 1.42 (9H, s), 2.92-3.11 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.36 (1H, t, J=7.5Hz), 7.03-7.04 (2H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=8.0Hz), 7.54 (1H, d, J=8.0Hz), 8.47 (1H, s)

10

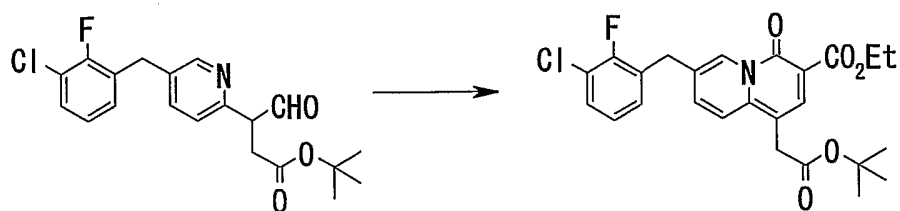
第4工程



第3工程で得た化合物 (2.33 g, 6.22 mmol) をピリジン (23 ml)、酢酸 (11 ml) および水 (11 ml) に溶解し、ホスフィン酸ナトリウム・1水和物 (3.29 g, 31.08 mmol) およびラネーニッケル (3.11 ml) を加え、60℃で30分間加熱撹拌した。冷却後、上澄みをセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、水、飽和塩化アンモニア水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し粗生成物 (2.44 g) を得た。

15

第5工程



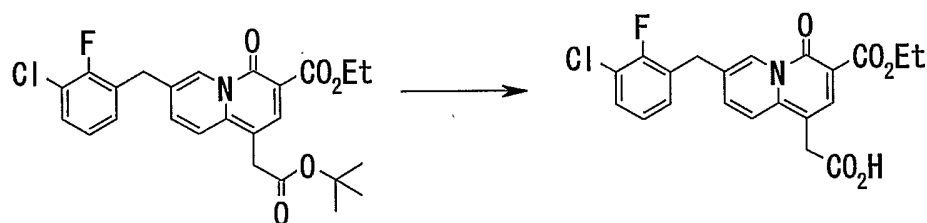
第4工程で得た化合物 (2.44 g) をエタノール (5.5 ml) に溶解し、ピペリジン (1.1 ml)、酢酸 (1.7 ml) およびマロン酸ジエチル (4.72 ml, 31.09 mmol) を加え、16時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し残さを酢酸エチルに溶解し、水、飽和塩化アンモニア水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

5 および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1から1：2) で精製し、黄色固体の目的物 (1.30 g, 収率44% 2工程) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 1.42 (9H, s), 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.68 (2H, s), 4.11 (2H, s), 4.41 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.05–7.10 (2H, m), 7.26–7.32 (1H, m),

10 7.57 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 8.29 (1H, s), 9.37 (1H, s)

第6工程

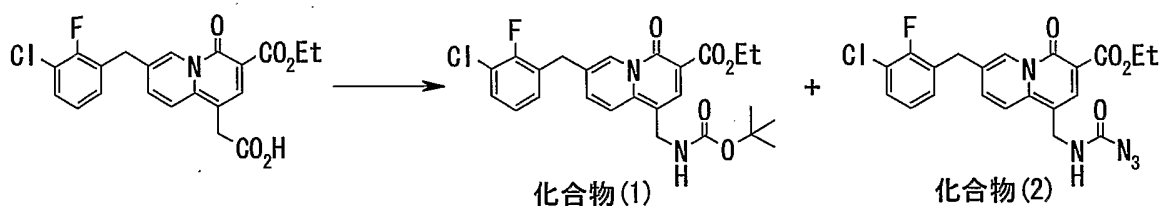


第5工程で得た化合物 (1.30 g, 2.74 mmol) にトリフルオロ酢酸 (13 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで2回共沸後、残さに酢酸エチル (20 ml) およびヘキサン (20 ml) を加え、室温で

15 1時間スラリー攪拌した。ろ過後、減圧乾燥し黄色固体の目的物 (1.01 g, 収率88%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.80 (2H, s), 4.11 (2H, s), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.04–7.11 (2H, m), 7.32 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 8.30 (1H, s), 9.39 (1H, s)

第7工程



第6工程で得た化合物(1.52g, 3.64mmol)を1,4-ジオキサン(30ml)に溶解し、トリエチルアミン(609 μ l, 4.37mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(824 μ l, 3.82mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にtert-ブタノール(15ml)を加え、22時間加熱還流した。放冷後反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=4:1から2:1)で精製し、黄色固体の化合物(1)(759mg, 収率48%)および黄色固体の化合物(2)(86mg, 収率5%)を得た。

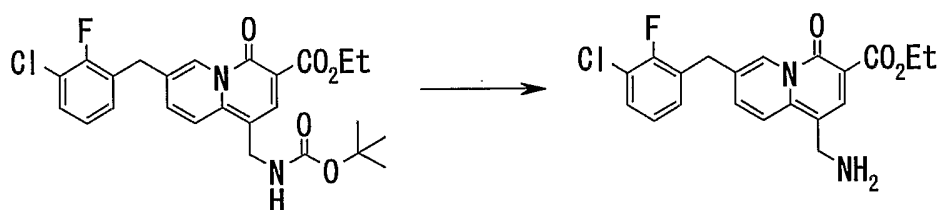
化合物(1)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) (δ) ppm: 1.43 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.46 (9H, s), 4.13 (2H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.51 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.71-4.78 (1H, m), 7.05-7.14 (2H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 9.2, 1.7 Hz), 7.95-8.00 (1H, m), 8.32 (1H, s), 9.39 (1H, d, J = 0.9 Hz)

化合物(2)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) (δ) ppm: 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.15 (2H, s), 4.43 (2H, q, J = 14.1 Hz), 4.63 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.40-5.44 (1H, m), 7.07-7.17 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.93-7.95 (1H, m), 8.31 (1H, s), 9.40 (1H, s)

第8工程

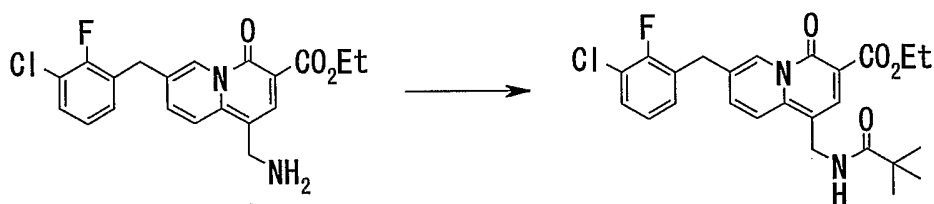


第7工程で得た化合物(1)(178mg, 0.36mmol)にトリフルオロ酢酸(1.8ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さに飽和

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し黄色アモルファスの目的物（134mg，収率95％）を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) (δ) ppm: 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 4.11 (2H, s), 4.11 (2H, s), 4.40 (2H, q, J=7.1Hz), 7.01-7.13 (2H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=9.1Hz), 8.03 (1H, d, J=9.1Hz), 8.34 (1H, s), 9.36 (1H, s)

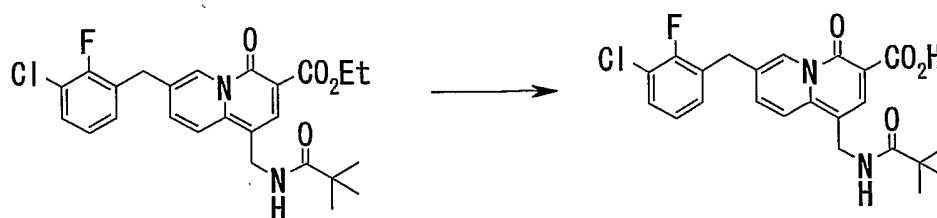
第9工程



第8工程で得た化合物（32mg，0.082mmol）をクロロホルム（0.5mL）に溶解し、氷冷下トリエチルアミン（23μL，0.16mmol）および塩化ピバロイル（15μL，0.12mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を水および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをPTLC（展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、黄色アモルファスの目的物（34mg，収率88％）を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) (δ) ppm: 1.19 (9H, s), 1.42 (3H, t, J=7.1Hz), 4.11 (2H, s), 4.42 (2H, q, J=7.1Hz), 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 5.80-5.90 (1H, br), 7.05-7.12 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=9.1Hz), 7.93 (1H, d, J=9.1Hz), 8.31 (1H, s), 9.36 (1H, s)

第10工程



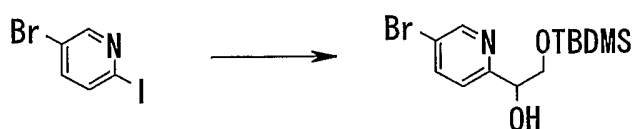
第9工程で得た化合物 (34 mg, 0.072 mmol) をテトラヒドロフラン (1.7 ml)、メタノール (0.8 ml) および水 (0.4 ml) に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 (6.0 mg, 0.14 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。水酸化リチウム・1水和物 (3.0 mg, 0.071 mmol) を追加し、さらに3時間撹拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより黄色固体の目的物 (20 mg, 収率63%) を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) (δ) ppm: 1.18 (9H, s), 4.32 (2H, s), 4.52 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.42-7.52 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.10 (1H, br), 8.26 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.35 (1H, s), 9.25 (1H, s), 14.11 (1H, s)

MS(ESI): M^+ 445

実施例 58

第1工程

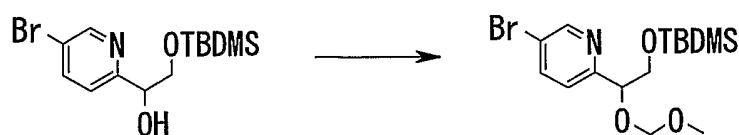


5-ブロモ-2-ヨードピリジン (1.05 g, 3.69 mmol) をテトラヒドロフラン (8 ml) に溶解し、アルゴン気流下、 0°C 以下で1Mイソプロピルマグネシウムクロリドテトラヒドロフラン溶液 (4.00 ml, 4.00 mmol) を滴下し、同温で1時間撹拌した。 -5°C 以下でtert-ブチルジメチルシリルオキシアセトアルデヒド (1.00 g, 5.16 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下し、滴下終了後室温まで昇温し、14時間撹拌した。反応液に1N塩酸 (4 ml) を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィ

ー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で精製し、黄色油状の目的物（８３０ｍｇ，収率６８％）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 0.08 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.87 (9H, s), 3.64-3.80 (2H, m), 4.72-4.80 (1H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.81-7.83 (1H, m), 8.60-8.61 (1H, m)

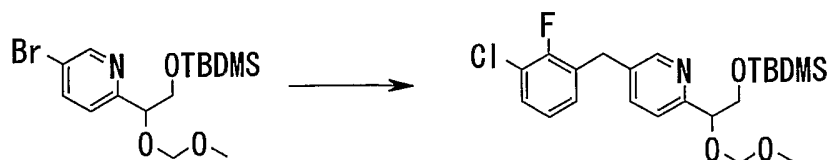
第２工程



第１工程で得た化合物（４７６ｍｇ，１．４３ｍｍｏｌ）をクロロホルム（５ｍｌ）に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン（１．５０ｍｌ，８．６０ｍｍｏｌ）およびクロロメチルメチルエーテル（０．４９ｍｌ，６．４４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１９時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、同様の方法で得た残さとあわせて、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝６：１）で精製し、無色油状の目的物（４５４ｍｇ）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: -0.04--0.02 (6H, m), 0.83 (9H, s), 3.35 (3H, s), 3.83-3.96 (2H, m), 4.65 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 4.73-4.80 (1H, m), 4.79 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, $J=2.3\text{Hz}$), 8.64 (1H, s)

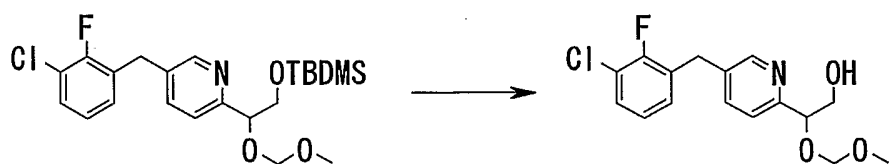
第３工程



第２工程で得た化合物（２５９ｍｇ，０．６９ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２．５ｍｌ）に溶解し、アルゴン気流下、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム（II）（１５ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および１Ｍ臭化３-クロロ-2-フ

- ルオロベンジル亜鉛テトラヒドロフラン溶液 (0.83 ml, 0.83 mmol) を滴下し、30分間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で粗精製し、無色油状の目的物 (506 mg) を得た。

第4工程



- 第3工程で得た化合物 (501 mg) をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解し、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 (2.28 ml, 2.28 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出した後、クロロホルム：メタノール=20：1で溶出) で精製し、無色油状の目的物 (284 mg, 収率72% 2工程) を得た。

- ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) (δ) ppm: 3.42 (3H, s), 3.86-3.96 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.71-4.81 (3H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.29 (1H, ddd, J=11.4Hz, 7.3Hz, 2.1Hz), 7.38 (1H, d, J=8.0Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.0Hz, 2.1Hz), 8.46 (1H, d, J=1.9Hz)

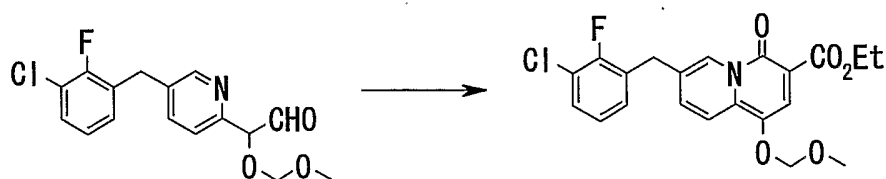
第5工程



- ジメチルスルホキシド (190 μl, 2.62 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、-70℃以下でオキサリルクロリド (114 μl, 1.31 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を滴下し、15分間攪拌した。次に第4工程で得た化合物 (284 mg, 0.87 mmol) のジクロロメタン (1 ml)

- 1) 溶液を -70°C 以下で滴下し、15分間攪拌し、さらにトリエチルアミン ($607\mu\text{l}$, 4.36mmol) を滴下し、10分間攪拌した後、 -10°C まで昇温し15分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し褐色油状の粗生成物 (251mg) を得た。

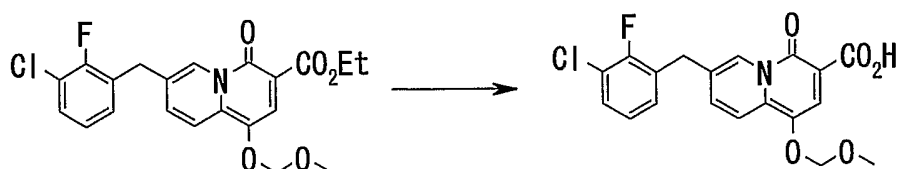
第6工程



- 第5工程で得た化合物 (251mg) をエタノール (7ml) に溶解し、ピペリジン ($248\mu\text{l}$) およびマロン酸ジエチル ($662\mu\text{l}$, 4.36mmol) を加え、4日間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1から酢酸エチルのみ) で粗精製し、さらにPTLC (展開溶媒 クロロホルム:酢酸エチル=4:1で3重展開) で精製することによりオレンジ色ペースト状の目的物 (26mg , 収率7% 2工程) を得た。

- ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 1.43 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.55 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 7.05–7.11 (2H, m), 7.30–7.35 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.28 (1H, s), 9.32 (1H, s)

第7工程



- 第6工程で得た化合物 (26mg , 0.026mmol) をテトラヒドロフラン (1.5ml) および水 (0.4ml) に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 (5.2mg , 0.12mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回および飽和食塩水で洗

浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さを残さに酢酸エチル（0.5 ml）およびヘキサン（2 ml）を加え、スラリー撹拌した。ろ過後、減圧乾燥しオレンジ色固体の目的物（1.3 mg，収率5.4%）を得た。

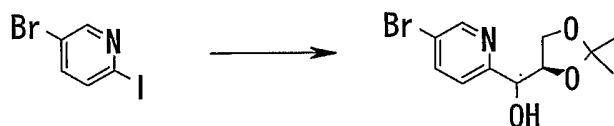
^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.47 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.32 (2H, s),

5 7.23 (1H, dd, $J=7.4\text{Hz}$, $J=7.4\text{Hz}$), 7.42–7.52 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$),
8.17 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 9.26 (1H, s), 14.53 (1H, s)

MS(ESI): M^+ 392

実施例 60

第1工程



10 5-ブロモ-2-ヨードピリジン（3.64 g，12.81 mmol）をテトラヒドロフラン（14 ml）に溶解し、アルゴン気流下、0℃以下で1 M イソプロピルマグネシウムクロリドテトラヒドロフラン溶液（14.00 ml，14.00 mmol）を滴下し、同温で1時間撹拌した。−5℃以下で（R）-（+）-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシアルデヒド（2.00 g，15.37 mmol）のテトラヒドロフラン（7 ml）溶液を滴下し、滴下終了後室温まで昇温し、13時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し褐色油状の粗生成物（1.21 g）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 400MHz) (δ) ppm: 1.36–1.52 (6H, m), 3.59–4.75 (4H, m), 7.38–7.41

20 (1H, m), 7.83–7.86 (1H, m), 8.62–8.63 (1H, m)

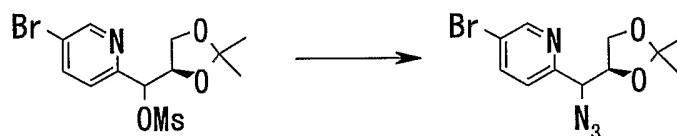
第2工程



第1工程で得た化合物 (1.21 g) をクロロホルム (17 ml) に溶解し、氷冷下ジメチルアミノピリジン (1.42 g, 11.62 mmol) およびメタンスルホンクロリド (628 μ l, 8.11 mmol) を加え、室温まで昇温し15時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、白色固体の目的物 (1.87 g, 収率40% 2工程) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.36-1.50 (6H, m), 3.02-3.14 (3H, m), 3.89-4.11 (2H, m), 4.61-4.71 (1H, m), 5.54-5.66 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.89-7.91 (1H, m), 8.64-8.68 (1H, m)

第3工程



第2工程で得た化合物 (259 mg, 0.69 mmol) をジメチルスルホキシド (1.9 ml) に溶解し、アルゴン気流下、アジ化リチウム (498 mg, 10.18 mmol) を加え、室温で3日間攪拌した。アジ化リチウム (498 mg, 10.18 mmol) を追加し、さらに室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し、無色油状の目的物 (1.79 g, 収率82%) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 1.35-1.54 (6H, m), 3.85-3.99 (3H, m), 4.45-4.73 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m), 8.63-8.66 (1H, m)

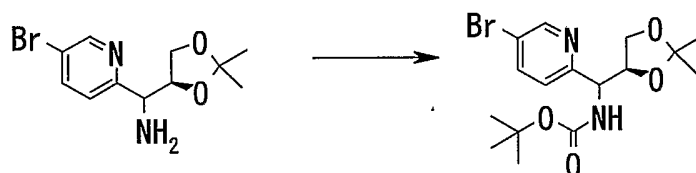
第4工程



第3工程で得た化合物（1.31g, 4.18mmol）をテトラヒドロフラン（13ml）および水（1.3ml）に溶解し、トリフェニルホスフィンレジン（2.80g, 8.36mmol）を加え、室温で14時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮し残さをトルエンで3回共沸することにより、黄色油状の目的物（652mg, 収率54%）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.37(3H, s), 1.45(3H, s), 3.79-3.98(3H, m), 4.29-4.34(1H, m), 7.33-7.36(1H, m), 7.79-7.82(1H, m), 8.61-8.62(1H, m)

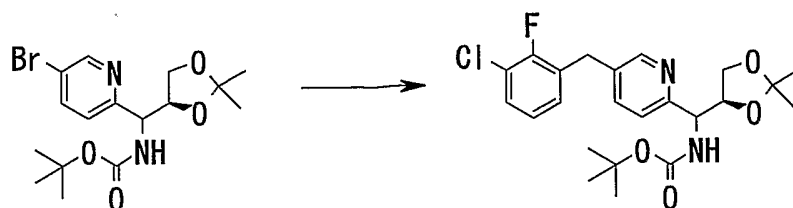
第5工程



第4工程で得た化合物（652mg, 2.27mmol）をテトラヒドロフラン（6.5ml）に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート（595mg, 2.72mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、淡黄色ガム状の目的物（744mg, 収率85%）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.31(3H, s), 1.38(3H, s), 1.46(9H, s), 3.82-3.85(1H, m), 4.04-4.08(1H, m), 4.60-4.67(1H, m), 4.83-4.89(1H, m), 5.60-5.67(1H, m), 7.25-7.28(1H, m), 7.79-7.82(1H, m), 8.62-8.63(1H, m)

第6工程

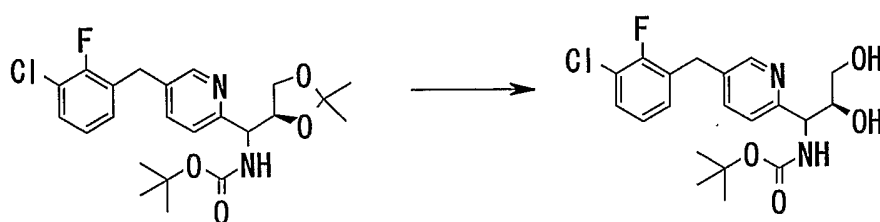


第5工程で得た化合物 (744 mg, 1.92 mmol) をテトラヒドロフラン (4.5 ml) に溶解し、アルゴン気流下、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) (67 mg, 0.096 mmol) および1M臭化3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛テトラヒドロフラン溶液 (2.88 ml, 2.88 mmol)

- 5 を滴下し、30分間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1から2：1) で精製し、淡褐色油状の目的物 (655 mg, 収率76%) を得た。

- 10 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) (δ) ppm: 1.31(3H, s), 1.37 (3H, s), 1.45(9H, s), 3.82-3.86 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.04-4.07 (1H, m), 4.61-4.69 (1H, m), 4.83-4.90 (1H, m), 5.64-5.73 (1H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 8.46-8.47 (1H, m)

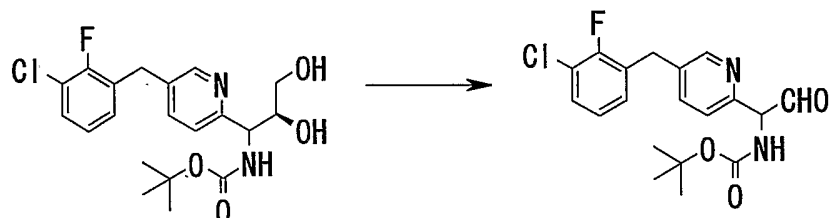
第7工程



- 15 第6工程で得た化合物 (635 mg, 1.41 mmol) をメタノール (10 ml) および水 (3 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (271 μ l, 3.52 mmol) を加え、50℃で5時間加熱攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル=4：1からクロロホルム：メタノール=9：1) で精製し、白色固体の目的物 (496 mg, 収率86%) を得た。
- 20

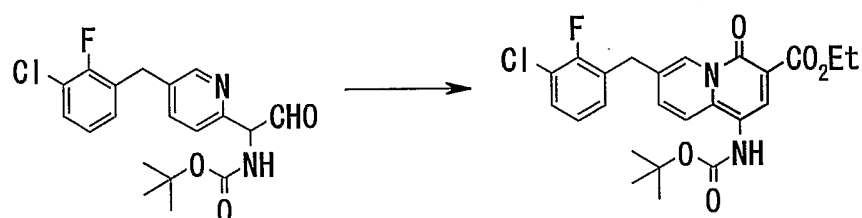
^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.46 (9H, s), 3.52-3.56 (1H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 4.02 (2H, s), 4.09-4.13 (1H, m), 4.95-4.97 (1H, m), 5.71-5.73 (1H, m), 7.01-7.10 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 8.42-8.43 (1H, m)

第8工程



- 5 第7工程で得た化合物 (378 mg, 0.92 mmol) をテトラヒドロフラン (3.8 ml) および水 (1.9 ml) に溶解し、氷冷下過ヨウ素酸ナトリウム (216 mg, 1.01 mmol) を加え30分間攪拌した。過ヨウ素酸ナトリウム (39 mg, 0.18 mmol) を追加し、さらに30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し黄色アモルファスの粗生成物 (367 mg) を得た。

第9工程

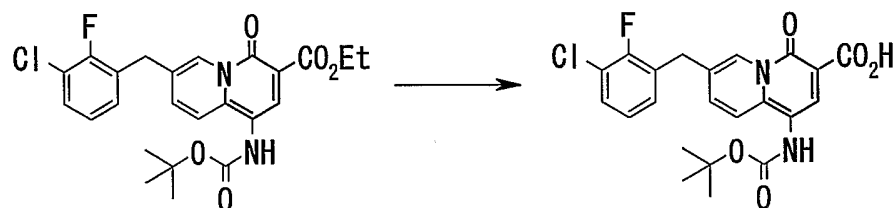


- 第8工程で得た化合物 (367 mg) をエタノール (3.7 ml) に溶解し、ピペリジン (91 μl , 0.92 mmol) およびマロン酸ジエチル (700 μl , 4.61 mmol) を加え、48時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水でおよび飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さに酢酸エチルおよびヘキサン (1:1) を加え、ソニケートした。ろ過後、減圧乾燥し黄色固体の目的物 (89 mg, 収率20% 2工程) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 1.43 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.51 (9H, s), 4.12 (2H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 6.08 (1H, br s), 7.01–7.13 (2H, m), 7.32–7.36 (2H, m), 7.57–7.60 (1H, m), 8.33 (1H, s), 9.32 (1H, s)

MS(ESI): M^+ 474

5 実施例 5 9



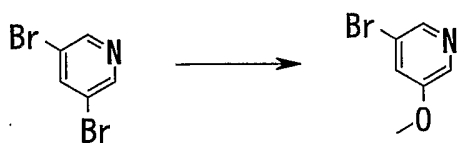
実施例 6 0 で得た化合物 (20 mg, 0.042 mmol) をテトラヒドロフラン (0.6 ml) および水 (0.2 ml) に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 (5 mg, 0.13 mmol) を加え、室温で 14 時間撹拌した。反応液に 10% 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さにジエチルエーテルおよびヘキサンを加え、ソニケートした。ろ過後、減圧乾燥し黄色固体の目的物 (15 mg, 収率 80%) を得た。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) (δ) ppm: 1.48 (9H, s), 4.33 (2H, s), 7.22–7.26 (1H, m), 7.40–7.44 (1H, m), 7.51–7.56 (1H, m), 7.96–8.02 (2H, m), 8.27 (1H, s), 9.22 (1H, brs), 9.26 (1H, s), 14.14 (1H, s)

MS(ESI): M^+ 446

実施例 6 5

第 1 工程



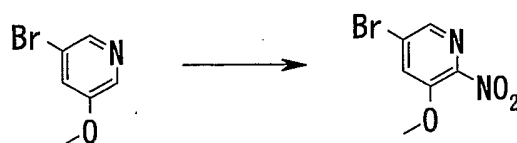
3, 5-ジブロモピリジン (29.41 g, 0.12 mol) をジメチルホルムアミド (300 ml) に溶解し、28% ナトリウムメトキシド (40.00 ml, 0.19 mol) を加え、40℃ で 1 時間加熱撹拌した後、室温で 17 時間撹拌した。反応液に水 (500 ml) を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を飽和食

塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１から４：１）で精製し、白色固体の目的物（２０．２８ｇ，収率８７％）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 3.87 (3H, s), 7.38 (1H, dd, $J = 2.6, 1.9$ Hz),

5 8.26 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)

第２工程



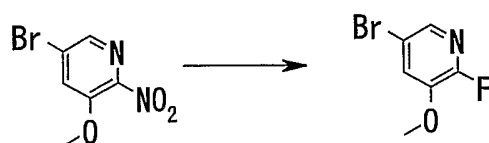
第１工程で得た化合物（２０．９１ｇ，０．１１ｍｏｌ）を濃硫酸（６３ｍｌ）に溶解し、氷冷下硝酸（５．２ｍｌ，０．１２ｍｏｌ）を加え、２０時間攪拌した。反応液を氷水にゆっくり加え攪拌した後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得ら

10 れた固体を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し淡黄色固体の目的物（２１．９７ｇ，収率８５％）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 4.01 (3H, s), 7.68 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.16

(1H, d, $J = 1.9$ Hz)

15 第３工程

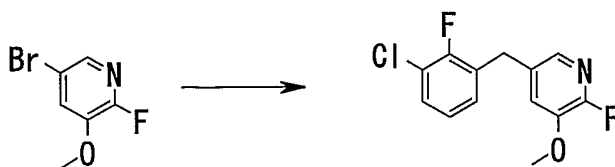


第２工程で得た化合物（２１．９７ｇ，９４．２８ｍｍｏｌ）をジメチルホルムアミド（１９０ｍｌ）に溶解し、１Ｍテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液（１９０ｍｌ，０．１９ｍｏｌ）を加え、７０℃で１５時間加熱攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで２回抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗

20 浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）で精製し、白色固体の目的物（１２．２１ｇ，収率６３％）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 3.92 (3H, s), 7.40 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz),
7.81 (1H, dd, $J = 2.0, 1.0$ Hz)

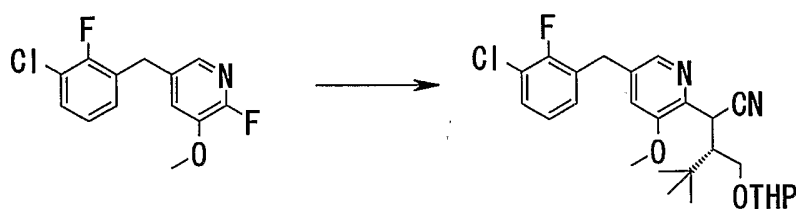
第4工程



アルゴン気流下、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) (2.0
5 0 g, 2.95 mmol) に 1M 臭化 3-クロロ-2-フルオロベンジル亜鉛テトラ
ヒドロフラン溶液 (70.00 ml, 70.00 mmol) を滴下し、室温で5分間
撹拌した。続いて第3工程で得た化合物 (12.21 g, 59.27 mmol) のテ
トラヒドロフラン (120 ml) 溶液を滴下し、60℃で1時間加熱撹拌した。反応
液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭
10 酸水素ナトリウム水溶液で2回および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで
乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢
酸エチル=5:1から4:1) で精製し、白色固体の目的物 (12.57 g, 収率7
9%) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 3.87 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.02-7.07 (2H, m),
15 7.10 (1H, dd, $J = 9.7, 1.9$ Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.62-7.63 (1H, m)

第5工程



1. 1M ナトリウムビストリメチルシリルアミドテトラヒドロフラン溶液 (17.
00 ml, 18.55 mmol) に -15℃ で第4工程で得た化合物 (2.00 g,
7.42 mmol) および実施例16の第8工程で得た化合物 (1.67 g, 7.4
20 2 mmol) のテトラヒドロフラン (17 ml) 溶液を滴下し、室温で2時間撹拌し
た。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水

および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１から３：１）で精製し、黄色ガム状の目的物（２．８１ｇ，収率８０％）を得た。

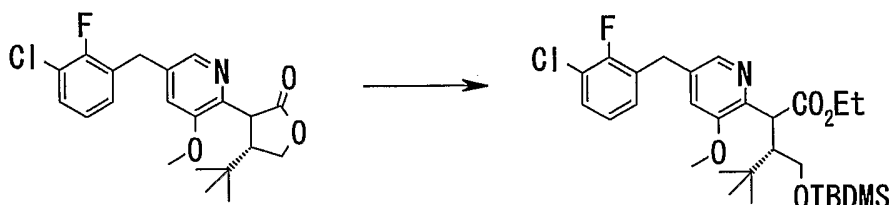
第６工程



- 第５工程で得た化合物（２．８１ｇ，５．９２ｍｍｏｌ）をメタノール（２８ｍｌ）に溶解し、濃塩酸（４．９０ｍｌ，５８．８０ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で１時間加熱撹拌した。放冷後、反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１から２：１）で精製し、淡黄色ガム状の目的物（２．０８ｇ，収率９０％）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 0.88 (9H, s), 2.87 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.20 (1H, dd, $J = 9.2, 8.0$ Hz), 4.22 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.00–7.06 (3H, m), 7.31 (1H, dt, $J = 10.0, 3.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)

第７工程

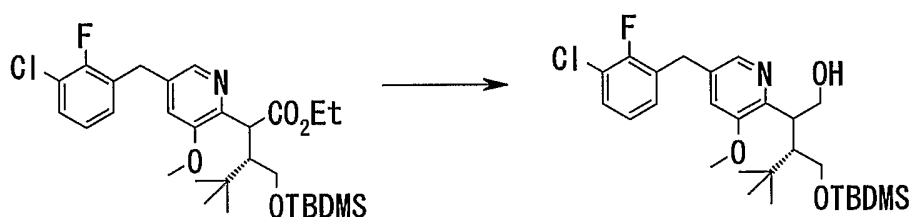


- 第６工程で得た化合物（１．０１ｇ，２．５８ｍｍｏｌ）をメタノール（５ｍｌ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．７２ｍｌ，２．８８ｍｍｏｌ）を加え、室温で２４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残さをトルエンで３回共沸し、ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）に溶解した。

氷冷下イミダゾール (490 mg, 7.20 mmol) および *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (1.09 g, 7.20 mmol) を加え、室温で13時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをテトラヒドロフラン (10 ml) および水 (2 ml) に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 (101 mg, 2.40 mmol) を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残さをトルエンで4回共沸し、ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解した。氷冷下炭酸カリウム (331 mg, 2.40 mmol) およびヨードエタン (192 μ l, 2.40 mmol) を加え、室温で18時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、淡黄色油状の目的物 (757 mg, 収率 57%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: -0.31 (3H, s), -0.16 (3H, s), 0.74 (9H, s), 0.95 (9H, s), 1.17 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.92-1.95 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.00-4.16 (4H, m), 4.46 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.98-7.06 (2H, m), 7.27-7.29 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)

第8工程

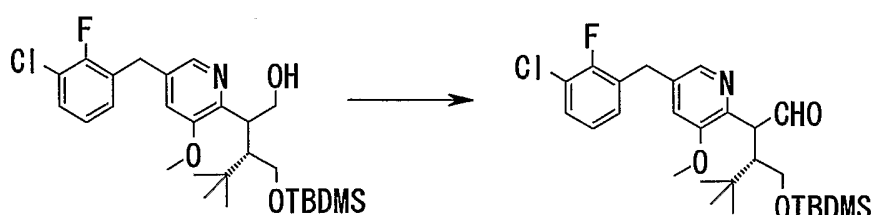


第7工程で得た化合物 (757 mg, 1.37 mmol) をテトラヒドロフラン (8 ml) に溶解し、アルゴン気流下、 -70°C で1.5M ジイソブチルアルミニウムヒドリドトルエン溶液 (2.74 ml, 4.11 mmol) を滴下し、 0°C まで昇温し1時間撹拌した。反応液にロッシェル塩水溶液を加え、室温で撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:

酢酸エチル＝４：１）で精製し、無色油状の目的物（５３５ｍｇ，収率７７％）を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 0.01 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.97 (9H, s), 2.01-2.05 (1H, m), 3.69-4.12 (6H, m), 3.85 (3H, s), 4.02 (2H, s),
 5 6.98-7.35 (4H, m), 8.04 (1H, s)

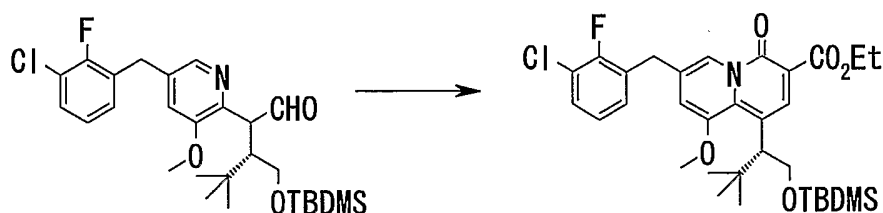
第９工程



ジメチルスルホキシド（２２４ μ ｌ，３．１５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．５ｍｌ）溶液に、アルゴン気流下、－７０℃以下でオキサリルクロリド（１３７ μ ｌ，１．５８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．５ｍｌ）溶液を滴下し、１５分間撹拌した。次に第８工程で得た化合物（５３５ｍｇ，１．０５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍｌ）溶液を－７０℃以下で滴下し、１５分間撹拌し、さらにトリエチルアミン（７３２ μ ｌ，５．２５ｍｍｏｌ）を滴下し、５分間撹拌した後、－１０℃まで昇温し２０分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し淡黄色油状の粗生成物（５２７ｍｇ）を得た。
 10
 15

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: 0.01 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.92 (9H, s), 2.48-2.52 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.90 (1H, dd, J = 10.7, 5.8 Hz), 4.00 (2H, s), 4.04 (1H, dd, J = 10.7, 3.7 Hz), 4.26 (1H, dd, J = 5.4, 3.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.30-7.33 (1H, m), 8.09 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.84 (1H, d, J = 3.7 Hz)
 20

第１０工程

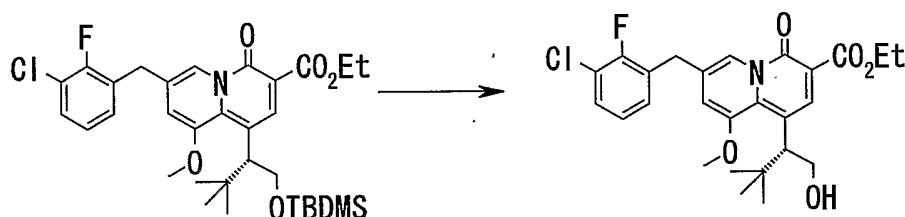


第9工程で得た化合物(527mg)をエタノール(13ml)に溶解し、ピペリジン(622 μ l, 6.30mmol)およびマロン酸ジエチル(1.59ml, 10.47mmol)を加え、7日間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。

ろ過後、減圧濃縮し残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1から5:1その後2:1)で精製し、黄色ガム状の目的物(270mg, 収率43% 2工程)を得た。

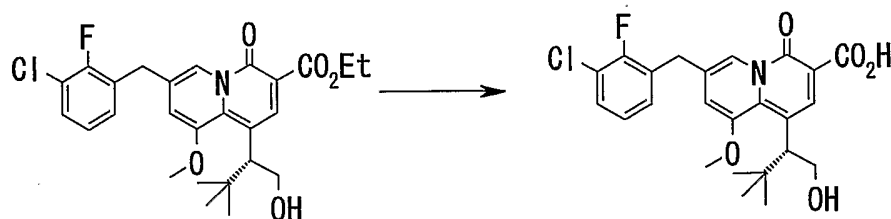
^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) (δ) ppm: -0.13 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.67 (9H, s), 0.91 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.90-3.95 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.01-4.05 (1H, m), 4.03 (2H, s), 4.39-4.46 (3H, m), 6.73 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 8.40 (1H, s), 9.12 (1H, d, $J = 1.4$ Hz)

第11工程



第10工程で得た化合物(270mg, 0.45mmol)をテトラヒドロフラン(2.7ml)に溶解し、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液(900 μ l, 0.90mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1から5:1その後クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、黄色油状の目的物(132mg, 収率60%)を得た。

第12工程



第11工程で得た化合物 (132mg, 0.27mmol) をテトラヒドロフラン (2ml) および水 (1ml) に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 (23mg, 0.54mmol) を加え、室温で14時間撹拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残さをPTLC (展開溶媒 クロロホルム：メタノール=9：1) で精製し黄色アモルファスの目的物 (91mg, 収率73%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 0.86 (9H, s), 3.76-3.81 (1H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.53 (1H, dd, $J = 10.0, 4.7$ Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.91 (1H, s), 14.28 (1H, s)

MS (ESI): M^+ 461

上記実施例で得られた化合物およびそれらと同様の方法により合成した化合物を表1-3および表5-7に示す。また、上記実施例と同様の方法により、表4の化合物も合成することができる。

表 1

実施例 No.	構造式	実施例 No.	構造式
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

表 2

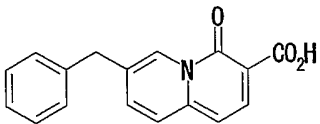
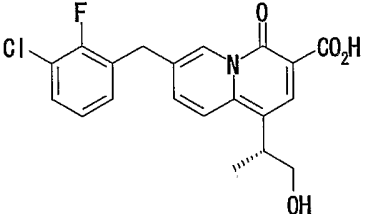
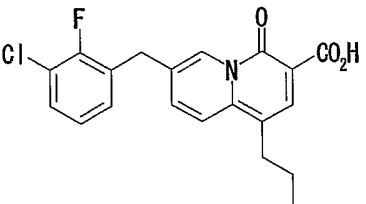
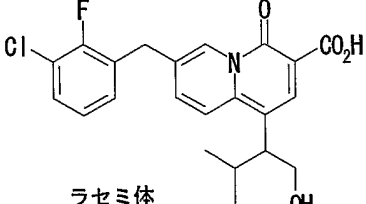
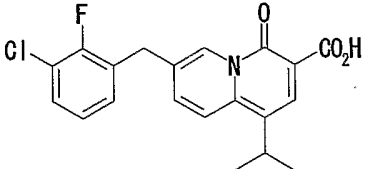
実施例 No.	構造式	実施例 No.	構造式
11		14	
12		15	 ラセミ体
13			

表 3

実施例 No.	構造式	実施例 No.	構造式
16		22	
17		23	
18		24	
19		26	
20		27	
21		29	

表 4

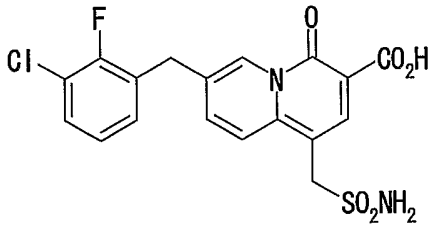
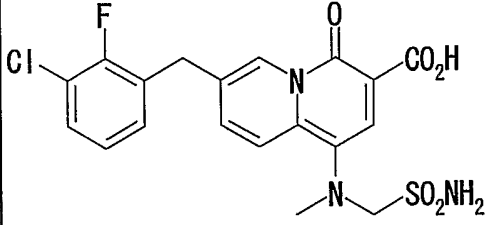
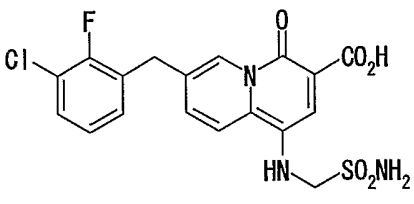
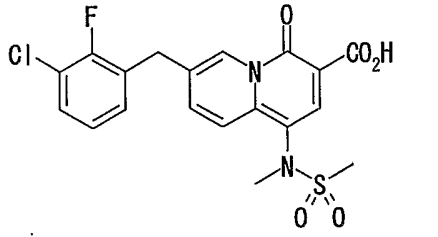
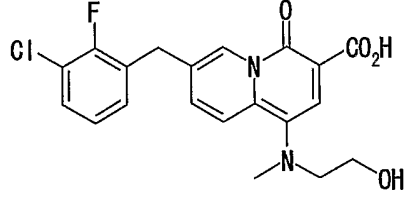
実施例 No.	構造式	実施例 No.	構造式
25		31	
28		32	
30			

表 5

実施例 No.	構造式	実施例 No.	構造式
33		39	
34		40	
35		41	
36		42	
37		43	
38		44	

表 6

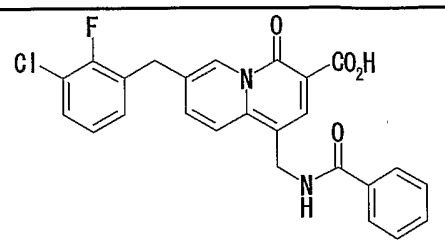
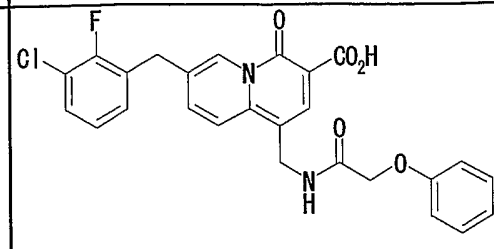
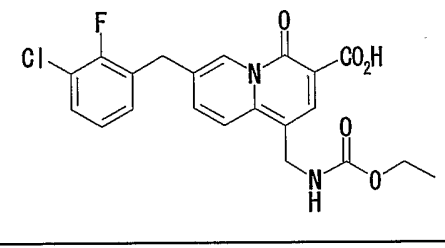
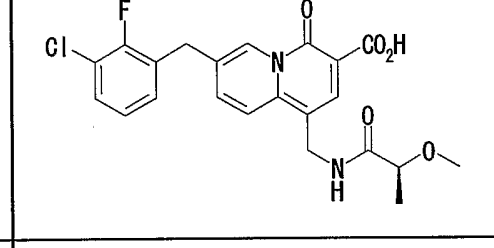
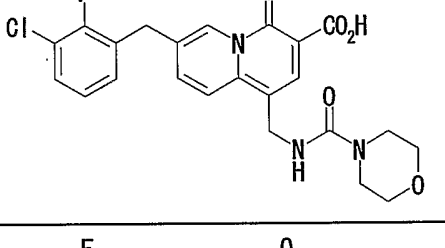
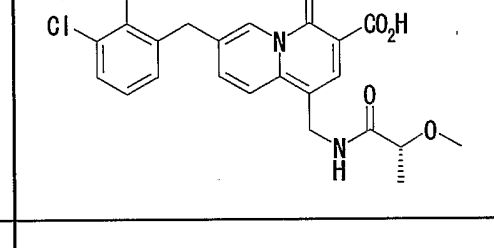
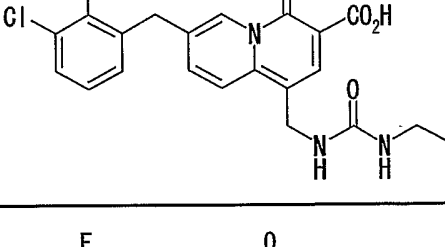
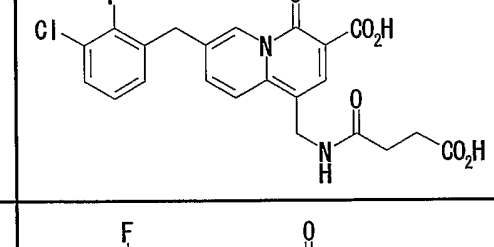
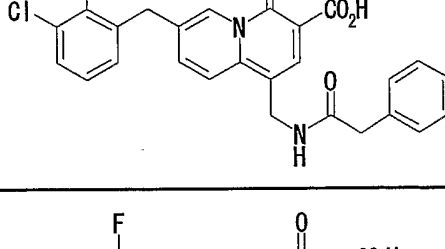
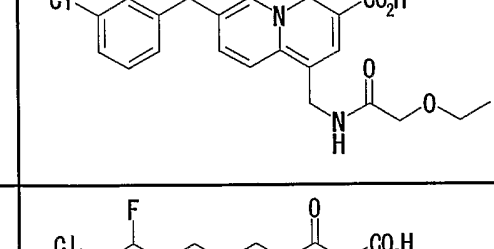
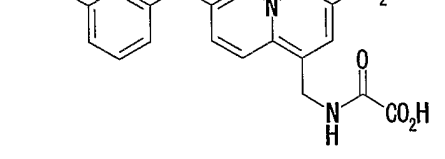
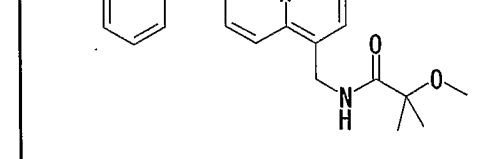
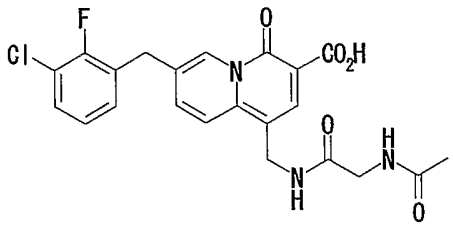
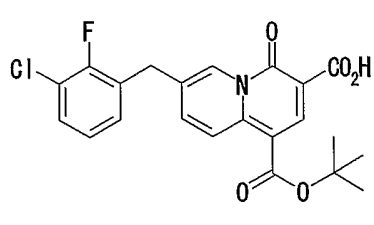
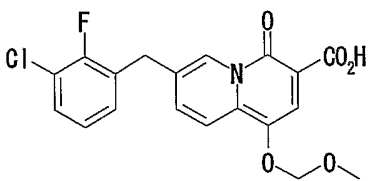
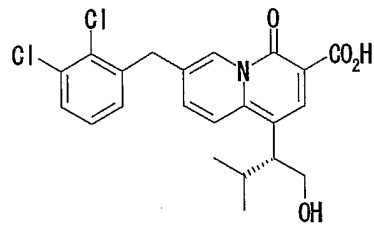
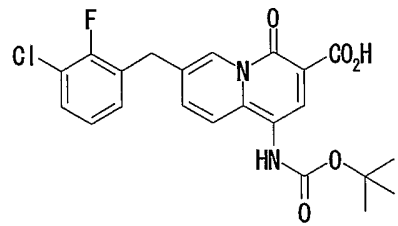
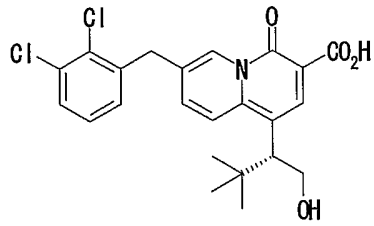
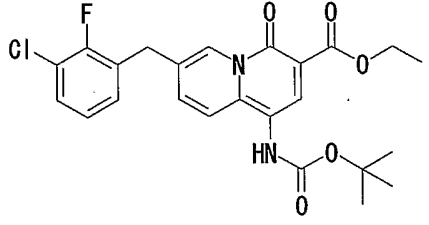
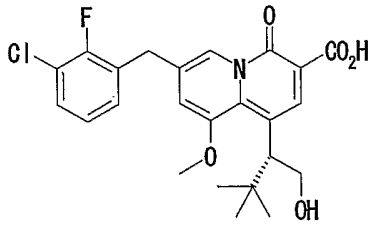
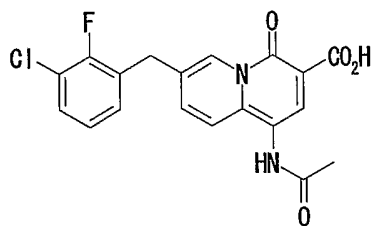
実施例 No.	構造式	実施例 No.	構造式
45		51	
46		52	
47		53	
48		54	
49		55	
50		56	

表 7

実施例 No.	構造式	実施例 No.	構造式
57		62	
58		63	
59		64	
60		65	
61			

以下に、上記表の実施例化合物のNMR及びMSデータを記載する。

5 実施例 11

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 4.21 (2H, s), 7.23–7.35 (6H, m), 7.92 (1H, dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.19 (1H, s), 14.20 (1H, brs)

MS (ESI) : M+279

5 実施例 1 2

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.60 (2H, m), 2.88 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 4.31 (2H, s), 7.20–7.25 (1H, m), 7.42–7.52 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.26 (1H, s), 9.26 (1H, s), 14.30 (1H, s)

10 MS (ESI) : M+374

実施例 1 3

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.29 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.45–3.55 (1H, m), 4.32 (2H, s), 7.23–7.25 (1H, m), 7.43–7.52 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 9.30 (1H, s), 14.32 (1H, s)

15 MS (ESI) : M+374

実施例 1 4

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.27 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.41–3.52 (1H, m), 3.52–3.59 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.67 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.19–7.26 (1H, m), 7.39–7.46 (1H, m), 7.48–7.55 (1H, m), 7.92 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J = 9.5$ Hz) 9.27 (1H, s), 14.30 (1H, brs)

20

MS (ESI) : M+ 390

実施例 1 5

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.02 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.98–2.11 (1H, m), 3.09–3.16 (1H, m), 3.66–3.78 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.47 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 7.20–7.26 (1H, m), 7.41–7.46 (1H, m), 7.49–7.55 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 9.25 (1H, s), 14.35 (1H, brs)

25

MS (ESI) : M+ 418

実施例 1 7

^1H NMR(CDCl_3 400MHz) (δ) ppm: 0.97 (9H, s), 3.20 (1H, dd, $J = 10.0, 4.4$ Hz),
4.07 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.15-4.21 (2H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 7.09-7.14
(1H, m), 7.28 (1H, s), 7.32-7.37 (1H, m), 8.41 (1H, s), 9.17 (1H, s), 13.93
5 (1H, brs)

MS (ESI) : M^+ 462

実施例 2 0

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) (δ) ppm: 4.34 (2H, s), 4.40 (2H, s), 7.20-7.25 (1H, m),
7.42-7.47 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.26 (3H, br
10 s), 8.39 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.57 (1H, s), 9.31 (1H, s), 13.83 (1H, brs)

MS (ESI) : M^+ 361

実施例 2 1

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$ 300MHz) (δ) ppm: 2.32 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.32 (2H, s),
7.20-7.25 (1H, m), 7.42-7.52 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.32 (1H, d,
15 $J = 9.2$ Hz), 8.37 (1H, s), 9.27 (1H, s)

MS (ESI) : M^+ 375

実施例 2 2

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) (δ) ppm: 1.82 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.52 (2H, d, $J =$
6.0 Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 8.01 (1H, d,
20 $J = 9.2$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.40 (1H, t, $J = 6.0$ Hz),
9.27 (1H, s), 14.09 (1H, brs)

MS (ESI) : M^+ 403

実施例 2 3

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) (δ) ppm: 2.98 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J =$
25 5.8 Hz), 7.20-7.24 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 8.07 (1H, d,
 $J = 9.2$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.41 (1H, s), 9.29 (1H, s), 14.03 (1H,
brs)

MS (ESI) : M^+ 439

実施例 2 4

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.53 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.3 Hz), 7.19–7.24 (1H, m), 7.39–7.43 (1H, m), 7.49–7.53 (1H, m), 7.76 (1H, br s), 8.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.34 (1H, s), 9.27
5 (1H, s), 14.09 (1H, brs)

MS (ESI) : M+ 419

実施例 2 6

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.77 (2H, s), 4.32 (2H, s), 7.04 (1H, br s), 7.19–7.26 (1H, m), 7.38–7.55 (3H, m), 7.98 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.13 (1H, d,
10 J = 9.2 Hz), 8.35 (1H, s), 9.26 (1H, s), 14.17 (1H, brs)

MS (ESI) : M+ 389

実施例 2 7

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.23 (2H, q, J = 6.0 Hz), 3.64 (2H, q, J = 5.7 Hz), 4.31 (2H, s), 4.79 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.58–5.60 (1H, m), 7.21–7.26
15 (1H, m), 7.40–7.44 (1H, m), 7.51–7.56 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J = 9.4, 1.7 Hz), 8.35 (1H, d, J = 9.3 Hz), 9.22 (1H, s), 15.09 (1H, s)

MS (ESI) : M+390

実施例 2 9

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.03 (3H, s), 4.34 (2H, s), 7.22–7.27 (1H, m),
20 7.42–7.46 (1H, m), 7.52–7.56 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 9.0, 1.6 Hz), 8.31–8.33 (2H, m), 9.28 (1H, s), 9.65 (1H, s), 13.96 (1H, s)

MS (ESI) : M+424

実施例 3 3

^1H NMR(CDCl_3 400MHz) (δ) ppm: 4.25 (2H, s), 7.12–7.21 (2H, m), 7.41 (1H, td, J = 7.5, 1.7 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.0, 1.6 Hz), 8.20 (1H, d, J = 9.0 Hz),
25 8.90 (1H, s), 9.34 (1H, s), 12.89 (1H, s)

MS (ESI) : M+356

実施例 3 5

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.39 (9H, s), 4.33 (2H, s), 4.41 (2H, s), 7.21-7.26 (1H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.34 (1H, s), 9.28 (1H, s), 14.00 (1H, brs)
MS (ESI) : M+ 461

5 实施例 3 6

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, s), 7.20-7.24 (1H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.35 (1H, s), 9.27 (1H, s), 12.63 (1H, br s), 14.12 (1H, brs)
MS (ESI) : M+ 390

10 实施例 3 8

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.16 (6H, s), 3.62 (2H, s), 4.31 (2H, s), 7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 9.25 (1H, s)
MS (ESI) : M+389

15 实施例 3 9

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.82 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.31 (2H, s), 4.57 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.50-5.55 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.38-8.50 (3H, m), 9.26 (1H, s), 14.10 (1H, s)
MS (ESI) : M+419

20 实施例 4 0

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 3.28 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.57 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.42-7.52 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.48 (1H, br), 9.26 (1H, s), 14.10 (1H, s)
MS (ESI) : M+433

25 实施例 4 1

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.44 (9H, s), 2.71 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.32 (1H, s), 9.27 (1H, s)

MS (ESI) : M+475

実施例 4 2

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.10 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.32 (2H, s), 4.54 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.55
5 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.30-8.40 (1H, br), 8.35 (1H, s), 9.27 (1H, s), 13.90-14.10 (1H, br)

MS (ESI) : M+417

実施例 4 3

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45-1.55 (2H, m),
10 2.07 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.32 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.30-8.40 (1H, br), 8.35 (1H, s), 9.27 (1H, s), 14.10 (1H, s)

MS (ESI) : M+431

実施例 4 4

15 ^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.00 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.33-2.42 (1H, m), 4.32 (2H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.31-8.34 (1H, br), 8.34 (1H, s), 9.27 (1H, s), 14.10 (1H, s)

MS (ESI) : M+431

20 実施例 4 5

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 4.32 (2H, s), 4.76 (2H, d, J = 5.3 Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 7.39-7.53 (5H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.38 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.45 (1H, s), 9.00-9.07 (1H, m), 9.28 (1H, s), 14.11 (1H, s)

25 MS (ESI) : M+465

実施例 4 6

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.00 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.33 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.24 (1H, td, J = 7.9, 1.0

Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 20.4 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 9.2, 1.7 Hz), 8.26 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.35 (1H, s), 9.29 (1H, s), 14.13 (1H, s)

MS (ESI) : M+432

5 実施例 4 7

¹H NMR(DMSO-d₆ 400MHz) (δ) ppm: 3.25-3.28 (4H, m), 3.52-3.54 (4H, m), 4.33 (2H, s), 4.52 (2H, d, J = 5.3 Hz), 7.15-7.18 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J = 9.3, 1.9 Hz), 8.37 (2H, d, J = 10.2 Hz), 9.28 (1H, s), 14.17 (1H, s)

10 MS (ESI) : M+473

実施例 4 8

¹H-NMR(DMSO-d₆ 300MHz) (δ) ppm: 0.96 (3H, t, J = 5.4 Hz), 2.98-3.01 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.3 Hz), 6.00 (1H, t, J = 4.5 Hz), 6.46 (1H, t, J = 4.5 Hz), 7.20-7.24 (1H, m), 7.42-7.52 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.35 (1H, s), 9.27 (1H, s)

MS (ESI) : M+432

実施例 4 9

¹H-NMR(DMSO-d₆ 300MHz) (δ) ppm: 3.42 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.56 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.16-7.26 (6H, m), 7.41-7.56 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.39 (1H, s), 8.60-8.70 (1H, m), 9.28 (1H, s), 14.00-14.01 (1H, br)

MS (ESI) : M+479

実施例 5 0

¹H-NMR(DMSO-d₆ 300MHz) (δ) ppm: 4.32 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.41-7.54 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.42 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.40-9.50 (1H, m), 14.08 (1H, s)

MS (ESI) : M+433

実施例 5 1

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 4.33 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.86–6.91 (3H, m), 7.17–7.21 (2H, m), 7.23–7.27 (1H, m), 7.43–7.47 (1H, m), 7.52–7.57 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 9.2, 1.7 Hz), 8.28 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.44 (1H, s), 8.71–8.74 (1H, m), 9.29 (1H, s), 14.11 (1H, s)

5 MS (ESI) : M+494

実施例 5 2

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.21 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.22 (3H, s), 3.71 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.33 (2H, s), 4.57 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.21–7.26 (1H, m), 7.41–7.45 (1H, m), 7.51–7.56 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 9.3, 1.9 Hz),

10 8.32 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.40 (1H, s), 8.53–8.56 (1H, m), 9.27 (1H, s),
14.11 (1H, s)

MS (ESI) : M+446

実施例 5 3

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.21 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.22 (3H, s), 3.71 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.33 (2H, s), 4.57 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.21–7.26 (1H, m), 7.41–7.45 (1H, m), 7.51–7.56 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 9.2, 1.7 Hz),

15 8.32 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.40 (1H, s), 8.53–8.56 (1H, m), 9.27 (1H, s),
14.11 (1H, s)

MS (ESI) : M+446

20 実施例 5 4

^1H -NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 2.32 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.43 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.32 (2H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.20–7.25 (1H, m), 7.40–7.55 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.22 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.36 (1H, s), 8.40–8.45 (1H, m), 9.27 (1H, s), 11.90–12.10 (1H, br), 14.00–14.20 (1H, br)

25 MS (ESI) : M+461

実施例 5 5

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.86 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.21–7.26 (1H,

m), 7.41-7.45 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 9.2, 1.7 Hz),
8.36-8.46 (3H, m), 9.28 (1H, s), 14.13 (1H, s)

MS (ESI) : M+446

実施例 5 6

- 5 ^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.25 (6H, s), 3.11 (3H, s), 4.33 (2H, s),
4.54 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 7.51-7.55 (1H,
m), 8.03 (1H, dd, J = 9.2, 1.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.40 (1H, s),
8.48-8.51 (1H, m), 9.26 (1H, s), 14.12 (1H, s)

MS (ESI) : M+460

10 実施例 5 7

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 1.91 (3H, s), 3.66 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.32
(2H, s), 4.57 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.40-7.48 (1H, m),
7.50-7.57 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.08-8.15 (1H, m), 8.28 (1H, d,
J = 9.2 Hz), 8.42 (1H, s), 8.38-8.47 (1H, m), 9.28 (1H, s), 14.11 (1H, brs)

- 15 MS (ESI) : M+ 460

実施例 6 1

^1H NMR(DMSO- d_6 400MHz) (δ) ppm: 2.14 (3H, s), 4.34 (2H, s), 7.22-7.26 (1H, m),
7.40-7.44 (1H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.96-8.05 (2H, m), 8.28 (1H, s), 9.24
(1H, s), 9.91 (1H, s), 14.11 (1H, s)

- 20 MS (ESI) : M+388

実施例 6 2

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 1.59 (9H, s), 4.33 (2H, s), 7.20-7.25 (1H, m),
7.35-7.40 (1H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.89 (1H, s),
9.18 (1H, d, J = 9.2 Hz), 9.34 (1H, s), 13.20-13.30 (1H, br)

- 25 MS (ESI) : M+432

実施例 6 3

^1H NMR(DMSO- d_6 300MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.03 (3H, d, J =
6.6 Hz), 2.00-2.10 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.40 (2H,

s), 4.49 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.33 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 9.4 Hz), 9.18 (1H, s), 14.34 (1H, s)

MS (ESI) : M+434

5 実施例 6 4

¹H NMR(DMSO-d₆ 400MHz) (δ) ppm: 0.90 (9H, s), 3.37-3.44 (1H, m), 3.80-3.87 (1H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.39-4.42 (3H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.49-7.51 (1H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J = 9.3, 1.9 Hz), 8.36 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 9.5 Hz), 9.19 (1H, s), 14.33 (1H, s)

10 MS (ESI) : M+447

試験例 1

次に、本発明化合物のH I Vインテグラーゼ阻害活性の評価方法について説明する。

(i) 組換え体インテグラーゼ遺伝子発現系の構築

15 H I Vインテグラーゼ全長遺伝子 (J. V i r o l. , 6 7, 4 2 5-4 3 7 (1 9 9 3)) の1 8 5番目のコドンであるフェニルアラニンをヒスチジンに置き換え、プラスミドp E T 2 1 a (+) (ノバゲン製) の制限酵素N d e IとX h o I部位に挿入し、インテグラーゼ発現ベクターp E T 2 1 a - I N Hを構築した。

(i i) インテグラーゼ蛋白質の生産と精製

20 (i) で得られたプラスミドp E T 2 1 a - I N Hで形質転換した大腸菌組換え体B L 2 1 (D E 3) を、アンピシリンを含む液体培地で、3 7℃、振盪培養し、対数増殖期になった時点で、イソプロピルーβ-D-チオガラクトピラノシド (i s o p r o p y l - β - D - t h i o g a l a c t o p y r a n o s i d e) の添加によりインテグラーゼ遺伝子の発現を促した。続けて3時間培養し、インテグラーゼ蛋白質
25 の蓄積を促し、遠心分離により組換え体大腸菌をペレットとして集め、- 8 0℃にて保存した。

この大腸菌を、1 M塩化ナトリウムを含むL y s i s 緩衝液 (2 0 m M H E P E S (p H 7. 5)、5 m M D T T、1 0 m M C H A P S、1 0 %グリセロー

ル)に懸濁、加圧・減圧処理を繰り返し破碎、4℃、40,000×g、60分の遠心分離により水溶性画分(上清)を回収した。これを、塩化ナトリウムを含まないLysis緩衝液で10倍希釈した後、SP-Sepharose(ファルマシア製)と混合、4℃にて30分攪拌し、インテグラーゼ蛋白質をレジンに吸着させた。レジンを、100mM塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液で洗浄後、1M塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液でインテグラーゼ蛋白質を溶出した。

溶出したインテグラーゼ蛋白質溶液をSuperdex75(ファルマシア製)カラムに供し、ゲル濾過を行った。1M塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液で蛋白質を溶出した。

10 得られたインテグラーゼ蛋白質の画分を集め、-80℃にて保存した。

(iii) DNA溶液の調製

グライナーにて合成された以下に示すDNAをTE緩衝液(10mM Tris-塩酸(pH8.0), 1mM EDTA)に溶解、ドナーDNA、ターゲットDNA、それぞれの相補鎖(+と-鎖)を1μMとなるよう混合、95℃で5分、80℃で15 0分、70℃で10分、60℃で10分、50℃で10分、40℃で10分加温した後、25℃で保温することにより二本鎖DNAとし、これを用いた。

ドナーDNA(-鎖は5'末端にビオチン付加)

Donor+鎖: 5'-Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT
GTG GAA AAT CTC TAG CA-3' (配列番号1)

20 Donor-鎖: 5'-ACT GCT AGA GAT TTT CCA CAC
TGA CTA AAA G-3' (配列番号2)

ターゲットDNA(+、-鎖共に3'末端にジゴキシゲニン付加)

Target+鎖: 5'-TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT
-Dig-3' (配列番号3)

25 Target-鎖: 5'-AGT GAA TTA GCC CTT GGT CA
-Dig-3' (配列番号4)

(iv) 酵素(HIVインテグラーゼ)阻害活性の測定

ドナーDNAをTE緩衝液で10 nMとなるように希釈し、50 μ lを、ストレプトアビジンをコートしたマイクロタイタープレート（ロシュ製）の各ウェルに加え、37℃で60分吸着させた。次いで、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液（ダルベッコPBS、三光純薬製）及びリン酸緩衝液で洗浄した後、下記組成の反応液

5 (70 μ l)、反応液で希釈した被験物質（10 μ l）及び100 μ g/ml インテグラーゼ蛋白質（10 μ l）を各ウェルに加え、37℃で60分間反応させた。

反応液の組成：30 mM MOPS（3-モルホリノプロパンスルホン酸）、5 mM 塩化マグネシウム、3 mM DTT（ジチオスレイトール）、0.1 mg/ml BSA（ウシ血清アルブミン）、5%グリセロール、10%DMSO（ジメチルスルホキシド）、0.01%ツイーン20。

次いで、50 nMターゲットDNA（10 μ l）を加え、37℃、10分間反応させた後、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液で洗浄し、反応を停止させた。

次いで、100 mU/ml パーオキシダーゼ標識抗ジゴキシゲニン抗体溶液（ロシュ製、100 μ l）を加え、37℃で60分反応させた後、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液で洗浄した。

次いで、パーオキシダーゼ呈色溶液（バイオラッド、100 μ l）を加え、室温で4分間反応させた後、1 N硫酸（100 μ l）を加え発色を停止させた後、450 nmにおける吸光度を測定した。

本発明化合物のHIVインテグラーゼ阻害活性（IC₅₀）は、以下に示す計算式から求めた阻害率より算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - (\text{Object} - \text{Blank}) / (\text{Control} - \text{Blank})] \times 100$$

Object；被検化合物存在下ウェルの吸光度

Control；被検化合物非存在下ウェルの吸光度

25 Blank；被検化合物非存在下、インテグラーゼ蛋白質非存在下ウェルの吸光度

結果を表8～表12に示す。IC₅₀は以下の範囲を示す。

＋：1 μ M以上10 μ M未満

++：0.1 μ M以上1 μ M未満

+++ : 0.01 μ M以上0.1 μ M未満

++++ : 0.01 μ M未満

表 8

5

実施例No.	抗インテグラーゼ活性 (IC ₅₀ 値)
2	++
4	+++
7	+++
10	++++
11	+
12	+++
13	+++
14	+++
15	+++

表 9

実施例N o.	抗インテグラーゼ活性 (I C ₅₀ 値)	実施例N o.	抗インテグラーゼ活性 (I C ₅₀ 値)
16	++++	22	+++
17	++++	23	+
18	+++	24	+++
19	++	26	+++
20	++	27	++
21	++	29	++

表 1 0

実施例N o.	抗インテグラーゼ活性 (I C ₅₀ 値)	実施例N o.	抗インテグラーゼ活性 (I C ₅₀ 値)
33	+++	39	+++
34	++	40	+++
35	+++	41	+++
36	+++	42	+++
37	+++	43	+++
38	++	44	+++

5

表 1 1

実施例N o.	抗インテグラーゼ活性 (I C ₅₀ 値)	実施例N o.	抗インテグラーゼ活性 (I C ₅₀ 値)
45	+++	51	+++
46	+++	52	+++
47	+++	53	+++
48	+++	54	+++
49	+++	55	+++
50	+++	56	++

表 1 2

実施例N o .	抗インテグラーゼ活性 (I C ₅₀ 値)	実施例N o .	抗インテグラーゼ活性 (I C ₅₀ 値)
57	++	62	++
58	++	63	++++
60	++	64	++++
61	++		

試験例 2 抗ウイルス活性の評価

本発明化合物と既知の抗H I V剤の併用効果は、以下の要領で測定することができる。

例えば、既存のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ジドブジン、ラミブジン、テノ
 フォビル）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（エファビレンツ）あるいはプロテ
 アーゼ阻害剤（インジナビル、ネルフィナビル）と被験物質Aとの2剤併用効果等を、
 H I V-1 I I I Bに感染したCEM-S S細胞を用いてX T T法により評価する。

また、被験物質A、ジドブジン、ラミブジンとの3剤併用、又は、被験物質A、テ
 ノフォビル、ラミブジンとの3剤併用効果等を評価する。

併用試験の前に、各薬剤単独のI C₅₀およびC C₅₀を測定する。この結果から決
 定された、5濃度の薬剤Aと9濃度の薬剤Bを組み合わせ、2剤併用効果を評価する。
 また、3剤併用では、高濃度の薬剤Bおよび薬剤Cを混合し、薬剤Aと濃度を組み合
 わせ評価する。

被験物質及び併用薬剤の単独ないしは併用時の実験成績を、P r i c h a r d a
 n d S h i p m a n M a c S y n e r g y I I v e r s i o n 2. 0 1お
 よびD e l t a g r a p h v e r s i o n 1. 5 dのプログラムにより、解析す
 る。3回の実験から得られた、組み合わせた各薬剤の濃度における阻害率より9 5 %
 （もしくは6 8 %、9 9 %）信頼限界で三次元プロットを作成し、そこから算出され
 る $\mu M^2\%$ の数値から併用効果を判断する。判断基準を以下に示す。

相互作用の定義 $\mu M^2\%$

強い相乗作用 > 1 0 0

わずかな相乗作用 + 5 1 ~ + 1 0 0

相加作用 +50～-50

わずかな拮抗作用 -51～-100

強い拮抗作用 <-100

- 5 上記結果から明らかな様に、本発明の化合物はH I Vインテグラーゼに対し高い阻害活性を示す。

よって、これら化合物は、H I Vインテグラーゼ阻害活性を有する抗H I V剤として、エイズの予防若しくは治療に有効な薬剤となり得る。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗H I V剤との併用により、更に有効な抗H I V剤となり
10 得る。また、インテグラーゼに特異的な高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

以下に製剤例を挙げるが、これに限定されるものではない。

製剤例

	(a) 実施例2の化合物	10 g
15	(b) 乳糖	50 g
	(c) トウモロコシデンプン	15 g
	(d) カルボキシメチルセルロースナトリウム	44 g
	(e) ステアリン酸マグネシウム	1 g

(a)、(b)、(c)の全量及び(d)の30 gを水で練合し、真空乾燥後、製
20 粒を行う。この製粒末に14 gの(d)及び1 gの(e)を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1錠あたり10 mgの(a)を含有する錠剤1000個を製造する。

産業上の利用可能性

上記結果から明らかな様に、本発明の化合物はH I Vインテグラーゼに対し高い阻
25 害活性を示す。

よって、これら化合物は、H I Vインテグラーゼ阻害活性を有する抗H I V剤として、エイズの予防若しくは治療に有効な薬剤となり得る。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗H I V剤との併用により、更に有効な抗H I V剤となり

得る。また、インテグラーゼに特異的な高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

5 本出願は、日本で出願された特願2004-272820および特願2005-234884を基礎としており、それらの内容は本明細書にすべて包含されるものである。

配列表フリーテキスト

配列番号：1 HIVインテグラーゼ活性測定用Donor＋鎖

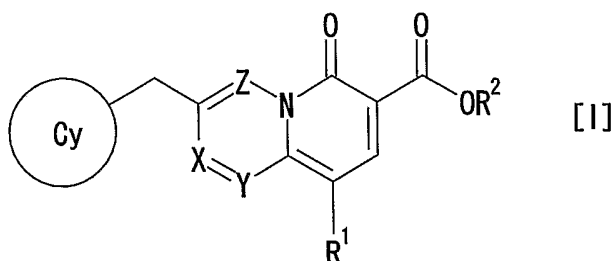
10 配列番号：2 HIVインテグラーゼ活性測定用Donor－鎖

配列番号：3 HIVインテグラーゼ活性測定用Target＋鎖

配列番号：4 HIVインテグラーゼ活性測定用Target－鎖

請求の範囲

1. 下記一般式 [I] で表されるキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。



5

[式中、

環Cyは、

下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC₃₋₁₀炭素環基、又は、

- 10 下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基
(ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環基である。)
であり、

ここで、グループAは、

- 15 シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、

ハロC₁₋₄アルキル基、ハロC₁₋₄アルキルオキシ基、

-OR^{a1}、-SR^{a1}、-NR^{a1}R^{a2}、

-CONR^{a1}R^{a2}、-SO₂NR^{a1}R^{a2}、-COR^{a3}、

-NR^{a1}COR^{a3}、-SO₂R^{a3}、-NR^{a1}SO₂R^{a3}、

- 20 -COOR^{a1}、及び、-NR^{a2}COOR^{a3}

からなる群であり、

(ここで、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C₁₋₄アルキル基、又は、ベンジル基であり、R^{a3}は、C₁₋₄アルキル基である。)

R¹は、

水素原子、

下記グループBから選ばれる基、又は、

ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基であり、

5 ここで、グループBは、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（当該複素環基は上記の定義の通りである。）、シアノ基、

10 $-OR^{a4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、 $-NR^{a4}R^{a5}$ 、

$-CONR^{a4}R^{a5}$ 、 $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ 、 $-COR^{a6}$ 、

$-NR^{a4}COR^{a6}$ 、 $-SO_2R^{a6}$ 、 $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ 、

$-COOR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}COOR^{a6}$ 、

$-NR^{a4}CO-NR^{a5}R^{a12}$ 、 $-NR^{a4}CO-COOR^{a5}$ 、

15 $-O-W-OR^{a5}$ 、 $-NR^{a4}-W-OR^{a5}$ 、

$-NR^{a4}-W-SO_2NR^{a5}R^{a12}$ 、 $-NR^{a4}CO-W-R^{a5}$ 、

$-NR^{a4}CO-W-OR^{a5}$ 、 $-NR^{a4}CO-W-COOR^{a5}$ 、及び、

$-NR^{a4}CO-W-NR^{a5}COR^{a6}$

からなる群であり、

20 {ここで、 R^{a4} 、 R^{a5} 及び R^{a12} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（当該複素環基は上記の定義の通りである。）であり、 R^{a6} は、 C_{1-4} アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（当該複素環基は上記の定義の通りである。）であり、Wは、 C_{1-10} アルキレン基である。}

R^2 は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基であり、

Zは、 $C-R^{31}$ 又は窒素原子であり、

(ここで、 R^{31} は、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルスルファニル基、ハロ C_{1-4} アルキル基、又は、ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基である。)

5 Xは、 $C-R^{32}$ 又は窒素原子であり、

Yは、 $C-R^{33}$ 又は窒素原子である。

{ここで、 R^{32} 及び R^{33} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭

10 素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基

(当該複素環基は上記の定義の通りである。)、

ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基、

15 $-OR^{a7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、 $-NR^{a7}R^{a8}$ 、 $-NR^{a7}COR^{a9}$ 、

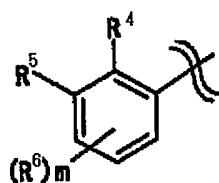
$-COOR^{a10}$ 、又は、 $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

(ここで、 R^{a7} 及び R^{a8} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、上記グループBから選ばれる基、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基であり、 R^{a9} は C_{1-4} アルキ

20 ル基であり、 R^{a10} 及び R^{a11} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である。)である。}]

2. Xが $C-R^{32}$ であり、かつZが $C-R^{31}$ である、請求項1記載の抗HIV剤。

25 3. 環Cyが、式：



[式中、 R^6 は、グループAから選ばれる基（グループAは請求項1の定義の通りである。）で表される基であり、

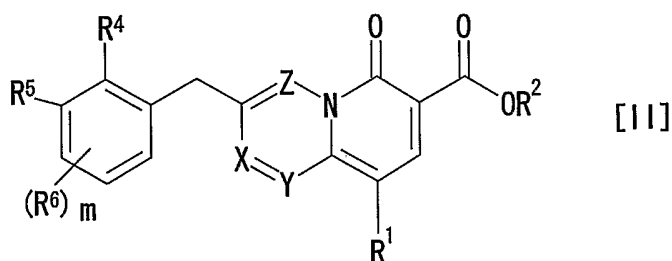
R^4 及び R^5 は、それぞれ同一又は異なって、水素原子及びグループAから選ばれる基（グループAは請求項1の定義の通りである。）であり、

或いは R^4 と R^5 は、それらが置換するベンゼン環と一緒になって縮合環を形成してもよく、

m は0又は1乃至3の整数であり、 m が2又は3のとき、お互いの R^6 は、それぞれ同一又は異なっているもよい。]

10 で表される基である、請求項1記載の抗HIV剤。

4. 下記一般式 [I I] で表されるキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。



[式中、

15 R^6 は、下記グループAから選ばれる基であり、

ここで、グループAは、

シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、

ハロ C_{1-4} アルキル基、ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基、

$-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、

20 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-COR^{a3}$ 、

$-NR^{a1}COR^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a3}$ 、 $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ 、

$-\text{COOR}^{a1}$ 、及び、 $-\text{NR}^{a2}\text{COOR}^{a3}$

からなる群であり、

(ここで、 R^{a1} 及び R^{a2} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、又は、ベンジル基であり、 R^{a3} は、 C_{1-4} アルキル基である。)

- 5 R^4 及び R^5 は、それぞれ同一又は異なって、水素原子及び上記グループAから選ばれる基であり、

或いは R^4 と R^5 は、それらが置換するベンゼン環と一緒にあって縮合環を形成してもよく、

- 10 m は0又は1乃至3の整数であり、 m が2又は3のとき、お互いの R^6 は、それぞれ同一又は異なっているとしてもよく、

R^1 は、

水素原子、

下記グループBから選ばれる基、又は、

ハロゲン原子及び下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されて

- 15 も良い C_{1-10} アルキル基であり、

ここで、グループBは、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基

- 20 (ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和環基である。)、シアノ基、

$-\text{OR}^{a4}$ 、 $-\text{SR}^{a4}$ 、 $-\text{NR}^{a4}\text{R}^{a5}$ 、

$-\text{CONR}^{a4}\text{R}^{a5}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{a4}\text{R}^{a5}$ 、 $-\text{COR}^{a6}$ 、

- 25 $-\text{NR}^{a4}\text{COR}^{a6}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{a6}$ 、 $-\text{NR}^{a4}\text{SO}_2\text{R}^{a6}$ 、

$-\text{COOR}^{a4}$ 、 $-\text{NR}^{a5}\text{COOR}^{a6}$ 、

$-\text{NR}^{a4}\text{CO}-\text{NR}^{a5}\text{R}^{a12}$ 、 $-\text{NR}^{a4}\text{CO}-\text{COOR}^{a5}$ 、

$-\text{O}-\text{W}-\text{OR}^{a5}$ 、 $-\text{NR}^{a4}-\text{W}-\text{OR}^{a5}$ 、

$-\text{NR}^{\text{a}4}-\text{W}-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{a}12}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{W}-\text{R}^{\text{a}5}$ 、
 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{W}-\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{W}-\text{COOR}^{\text{a}5}$ 、及び、
 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{CO}-\text{W}-\text{NR}^{\text{a}5}\text{COR}^{\text{a}6}$

からなる群であり、

- 5 {ここで、 $\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{a}5}$ 及び $\text{R}^{\text{a}12}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（当該複素環基は上記の定義の通りである。）であり、 $\text{R}^{\text{a}6}$ は、 C_{1-4} アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により
- 10 置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（当該複素環基は上記の定義の通りである。）であり、Wは、 C_{1-10} アルキレン基である。}

R^2 は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基であり、

Zは、 $\text{C}-\text{R}^{\text{3}1}$ 又は窒素原子であり、

- 15 {ここで、 $\text{R}^{\text{3}1}$ は、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルスルファニル基、ハロ C_{1-4} アルキル基、又は、ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基である。}

Xは、 $\text{C}-\text{R}^{\text{3}2}$ 又は窒素原子であり、

Yは、 $\text{C}-\text{R}^{\text{3}3}$ 又は窒素原子である。

- 20 {ここで、 $\text{R}^{\text{3}2}$ 及び $\text{R}^{\text{3}3}$ は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、
上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い C_{3-10} 炭素環基、

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基

- 25 （当該複素環基は上記の定義の通りである。）

ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基、

$-\text{OR}^{\text{a}7}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}7}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}7}\text{R}^{\text{a}8}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}7}\text{COR}^{\text{a}9}$ 、

$-\text{COOR}^{a10}$ 、又は、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{a10}\text{R}^{a11}$

(ここで、 R^{a7} 及び R^{a8} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、上記グループBから選ばれる基、又は、ハロゲン原子及び上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基であり、 R^{a9} は C_{1-4} アルキル基であり、 R^{a10} 及び R^{a11} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である。)である。}]

5. Xが $\text{C}-\text{R}^{32}$ であり、かつZが $\text{C}-\text{R}^{31}$ である、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

10

6. R^{31} が、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、又は、 C_{1-4} アルコキシ基である、請求項4または5記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

7. R^{31} が、水素原子である、請求項4または5記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

15

8. R^{32} が、

水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、

グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（当該

20 複素環基およびグループAは請求項4の定義の通りである。）

ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い

C_{1-10} アルキル基（グループBは請求項4の定義の通りである。）

$-\text{OR}^{a7}$ 、 $-\text{SR}^{a7}$ 、 $-\text{NR}^{a7}\text{R}^{a8}$ 、 $-\text{NR}^{a7}\text{COR}^{a9}$ 、

$-\text{COOR}^{a10}$ 、又は、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{a10}\text{R}^{a11}$

25 (R^{a7} 、 R^{a8} 、 R^{a9} 、 R^{a10} 及び R^{a11} は請求項4の定義の通りである。)

である、請求項4または5記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

9. R^{32} が、

水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、

ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC₁₋₁₀アルキル基（グループBは請求項4の定義の通りである。）

—OR^{a7}、—SR^{a7}、—NR^{a7}R^{a8}、—NR^{a7}COR^{a9}、

5 又は、—COOR^{a10}

(R^{a7}、R^{a8}、R^{a9}及びR^{a10}は請求項4の定義の通りである。)

である、請求項4または5記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

10. R³²が、

10 水素原子、—OR^{a7}、—SR^{a7}、又は、—NR^{a7}R^{a8}（R^{a7}及びR^{a8}は請求項4の定義の通りである。）

である、請求項4または5記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

11. YがC—R³³である、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容さ

15 れるその塩。

12. R³³が、

水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、

グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良い複素環基（当該

20 複素環基およびグループAは請求項4の定義の通りである。）

ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良いC₁₋₁₀アルキル基（グループBは請求項4の定義の通りである。）

—OR^{a7}、—SR^{a7}、—NR^{a7}R^{a8}、—NR^{a7}COR^{a9}、

—COOR^{a10}、又は、—N=CH—NR^{a10}R^{a11}

25 (R^{a7}、R^{a8}、R^{a9}、R^{a10}及びR^{a11}は請求項4の定義の通りである。)

である、請求項4または11記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

13. R³³が、

水素原子、

ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い

C_{1-10} アルキル基（グループBは請求項4の定義の通りである。）

—OR^{a7}、又は、—NR^{a7}R^{a8}（R^{a7}及びR^{a8}は請求項4の定義の通りである。）

5 である、

請求項4または11記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

14. R³³が、

水素原子、—OR^{a7}、又は、—NR^{a7}R^{a8}（R^{a7}及びR^{a8}は請求項4の定義の通り

10 である。）

である、請求項4または11記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

15. R^{a7}及びR^{a8}が、それぞれ同一又は異なって、ハロゲン原子及びグループB

から選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基（グル

15 ープBは請求項4の定義の通りである。）である、請求項8乃至14のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

16. R⁴及びR⁵が、それぞれ同一又は異なって、

水素原子、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、

20 C_{1-4} アルキル基、ハロ C_{1-4} アルキル基、ハロ C_{1-4} アルキルオキシ基、

—OR^{a1}、—SR^{a1}、—NR^{a1}R^{a2}、—CONR^{a1}R^{a2}、

—SO₂NR^{a1}R^{a2}、—NR^{a1}COR^{a3}、—SO₂R^{a3}、

—NR^{a1}SO₂R^{a3}、—COOR^{a1}、又は、—NR^{a2}COOR^{a3}

（R^{a1}、R^{a2}及びR^{a3}は請求項4の定義の通りである。）

25 である、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

17. R⁴が、

水素原子、フェニル基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、

ハロC₁₋₄アルキルオキシ基、

-OR^{a1}、-NR^{a1}R^{a2}、-CONR^{a1}R^{a2}、-SO₂NR^{a1}R^{a2}、

-NR^{a1}COR^{a3}、-SO₂R^{a3}、-NR^{a1}SO₂R^{a3}、

又は、-COOR^{a1}

5 (R^{a1}、R^{a2}及びR^{a3}は請求項4の定義の通りである。)

である、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

18. R⁴が、水素原子又はハロゲン原子である、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

10

19. R⁵が、

水素原子、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、

C₁₋₄アルキル基、ハロC₁₋₄アルキル基、

-OR^{a1}、-SR^{a1}、-NR^{a1}R^{a2}、-CONR^{a1}R^{a2}、

15 -SO₂NR^{a1}R^{a2}、又は、-NR^{a1}COR^{a3}

(R^{a1}、R^{a2}及びR^{a3}は請求項4の定義の通りである。)

である、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

20. R⁶が、ハロゲン原子である、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上

20 許容されるその塩。

21. mが、0又は1である、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

25 22. R¹が、

水素原子、

グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されても良いC₃₋₁₀炭素環

基（グループAは請求項4の定義の通りである。）、シアノ基、

$-\text{NR}^{\text{a}4}\text{R}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{COR}^{\text{a}6}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}6}$ 、
 $-\text{COOR}^{\text{a}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{COOR}^{\text{a}6}$ 、 $-\text{O}-\text{W}-\text{OR}^{\text{a}5}$ 、
 $-\text{NR}^{\text{a}4}-\text{W}-\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}-\text{W}-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{a}12}$ 、

($\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{a}5}$ 、 $\text{R}^{\text{a}6}$ 及び $\text{R}^{\text{a}12}$ は請求項4の定義の通りである。)、又は、

- 5 ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基 (グループBは請求項4の定義の通りである。)
- である、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

23. R^1 が、

- 10 水素原子、シアノ基、 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{COR}^{\text{a}6}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}6}$ 、
 $-\text{COOR}^{\text{a}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{COOR}^{\text{a}6}$ 、 $-\text{O}-\text{W}-\text{OR}^{\text{a}5}$ 、
 $-\text{NR}^{\text{a}4}-\text{W}-\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}4}-\text{W}-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{a}12}$ 、

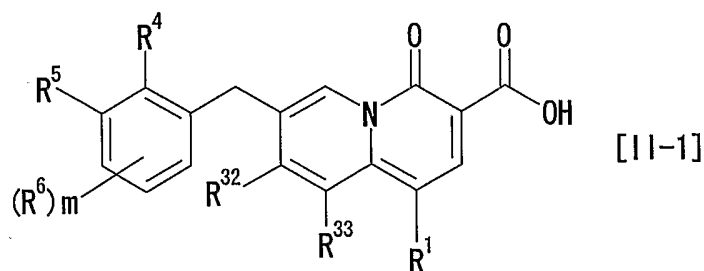
($\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{a}5}$ 、 $\text{R}^{\text{a}6}$ 及び $\text{R}^{\text{a}12}$ は請求項4の定義の通りである。)、又は

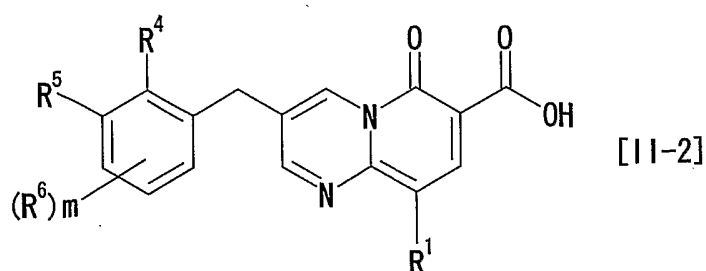
- 15 ハロゲン原子及びグループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されても良い C_{1-10} アルキル基 (グループBは請求項4の定義の通りである。)
- である、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

24. R^2 が水素原子である、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

20

25. 下記一般式 [I I-1] 又は [I I-2] で表される、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。





[式中、 R^{32} 及び R^{33} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は $-OR^{a7}$ (R^{a7} は請求項4の定義の通りである。)であり、その他の各記号は請求項4の定義の通りである。]

5

26. 7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例2)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-エチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例4)、

10 7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例7)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-8-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例10)、

15 7-ベンジル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例11)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-オキソ-1-プロピル-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例12)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-イソプロピル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例13)、

20 7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-((R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例14)、

7-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸(実施例15)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例16)、

5 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル) -8-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例17)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例18)、

10 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-メトキシメチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例19)、

1-アミノメチル-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸塩酸塩 (実施例20)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-メチルアミノメチル-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例21)、

15 1- (アセチルアミノメチル) -7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例22)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- (メチルスルホニルアミノメチル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例23)、

20 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- (メトキシカルボニルアミノメチル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例24)、

1- (アミノカルボニル) メチル-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例26)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- (2-ヒドロキシエチルアミノ) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例27)、

25 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-メチルスルホニルアミノ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例29)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-シアノ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例33)、

3- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -9- (2-ヒドロキシエチル) -6-
 -オキソ-6H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-カルボン酸 (実施例 34)、

1- (tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -7- (3-クロロ-2-フル
 オロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 35)、

5 1-カルボキシメチル-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ
 -4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 36)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [(2, 2-ジメチルプロピオ
 ニルアミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 3
 7)、

10 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-ジメチルアミノメチル-4-オ
 キソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 38)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [(2-ヒドロキシアセチルア
 ミノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 39)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- [(2-メトキシアセチルアミ
 15 ノ) メチル] -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 40)、

1- [(N- (tert-ブトキシカルボニル) -N-メチルアミノ) メチル] -
 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-
 カルボン酸 (実施例 41)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-1- (プロピオニルア
 20 ミノメチル) -4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 42)、

1- (ブチリルアミノメチル) -7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4
 -オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 43)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- (イソブチリルアミノメチル)
 -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 44)、

25 1- (ベンゾイルアミノメチル) -7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -
 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 45)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- (エトキシカルボニルアミノメ
 チル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例 46)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- { [(モルホリノカルボニル) アミノ] メチル} - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例47)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- [(3-エチルウレイド) メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例48)、

5 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-1- (フェニルアセチルアミノメチル) - 4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例49)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- [(オキサリルアミノ) メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例50)、

10 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-1- [(2-フェノキシアセチルアミノ) メチル] - 4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例51)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- [((S) - 2-メトキシプロピオニルアミノ) メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例52)、

15 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- [((R) - 2-メトキシプロピオニルアミノ) メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例53)、

1- [(3-カルボキシプロピオニルアミノ) メチル] - 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例54)、

20 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- [(2-エトキシアセチルアミノ) メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例55)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1- [(2-メトキシ-2-メチルプロピオニルアミノ) メチル] - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例56)、

25 1- [(2-アセチルアミノアセチルアミノ) メチル] - 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例57)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1-メトキシメトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例58)、

1- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例59)、

5 1-アセチルアミノ-7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例61)、

7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -4-オキソ-4H-キノリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル (実施例62)、

10 7- (2,3-ジクロロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例63)、

7- (2,3-ジクロロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル) -4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例64)、及び

15 7- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) -1- ((R) -1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル) -9-メトキシ-4-オキソ-4H-キノリジン-3-カルボン酸 (実施例65)

からなる群より選択される、請求項4記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩。

20 27. 請求項4乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

28. 請求項1乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるインテグラーゼ阻害剤。

25

29. 請求項4乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤。

30. 請求項4乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

5 31. 請求項1乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び他の一種類以上の抗HIV活性物質を有効成分として含有してなる抗HIV組成物。

10 32. 他の抗HIV剤との多剤併用療法のための、請求項1乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

33. 抗HIV剤を製造するための請求項4乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

15 34. インテグラーゼ阻害剤を製造するための請求項1乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

35. 抗ウイルス剤を製造するための請求項4乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

20

36. 請求項4乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるHIV感染症の予防又は治療方法。

25 37. 該哺乳動物に他の一種類以上の抗HIV活性物質を投与することをさらに含む、請求項36記載のHIV感染症の予防又は治療方法。

38. 請求項1乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるインテグラーゼの阻害方法。

5 39. 請求項4乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるウイルス感染症の予防又は治療方法。

40. 請求項4乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有する抗HIV組成物。
10

41. 請求項1乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有するインテグラーゼ阻害用組成物。

15 42. 請求項4乃至26のいずれかに記載のキノリジノン化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有する抗ウイルス組成物。

43. 請求項40記載の組成物、及び該組成物をHIV感染症の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載
20 物を含む商業パッケージ。

44. 請求項41記載の組成物、及び該組成物をインテグラーゼの阻害用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

25

45. 請求項42記載の組成物、及び該組成物をウイルス感染症の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

SEQUENCE LISTING

<110> Japan Tobacco Inc.

<120> Quinolizinone Compound and Use Thereof as HIV Integrase Inhibitor

<130> 09818

<150> JP 2004-272820

<151> 2004-9-21

<150> JP 2005-234884

<151> 2005-8-12

<160> 4

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Donor plus strand for activity determination of HIV integrase.

<400> 1

acccttttag tcagtgtgga aaatctctag ca 32

<210> 2

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Donor minus strand for activity determination of HIV integrase.

<400> 2

actgctagag attttccaca ctgactaaaa g 31

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Target plus strand for activity determination of HIV integrase.

<400> 3

tgaccaaggg ctaattcact 20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Target minus strand for activity determination of HIV integrase.

<400> 4

agtgaattag cccttggtca 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04 (2006.01), **A61K31/4375** (2006.01), **A61P31/12** (2006.01),
A61P31/18 (2006.01), **A61P43/00** (2006.01)

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)

C07D471/04 (2006.01), **A61K31/4375** (2006.01), **A61P31/12** (2006.01),
A61P31/18 (2006.01), **A61P43/00** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAOLD (STN), CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/46115 A1 (Japan Tobacco Inc.), 03 June, 2004 (03.06.04) & JP 3567162 B2 & EP 1564210 A1	1-35, 40-45
A	JP 5-503709 A (Abbott Laboratories), 17 June, 1993 (17.06.93) & WO 91/16894 A1 & EP 527889 A1	1-35, 40-45
A	JP 2004-502770 A (Pharmacia & Upjohn Co.), 29 January, 2004 (29.01.04) & WO 2002/4444 A2 & US 2002-25960 A & EP 1301493 A2	1-35, 40-45

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts 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
17 October, 2005 (17.10.05)

Date of mailing of the international search report
25 October, 2005 (25.10.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017556

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 36-39

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 36 to 39 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee..

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ **C07D471/04** (2006.01), **A61K31/4375** (2006.01), **A61P31/12** (2006.01), **A61P31/18** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ **C07D471/04** (2006.01), **A61K31/4375** (2006.01), **A61P31/12** (2006.01), **A61P31/18** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2004/46115 A1 (日本たばこ産業株式会社) 2004.06.03 & JP 3567162 B2 & EP 1564210 A1	1-35, 40-45
A	JP 5-503709 A (アボット・ラボラトリーズ) 1993.06.17 & WO 91/16894 A1 & EP 527889 A1	1-35, 40-45
A	JP 2004-502770 A (ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー) 2004.01.29 & WO 2002/4444 A2 & US 2002-25960 A & EP 1301493 A2	1-35, 40-45

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.10.2005

国際調査報告の発送日

25.10.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

3230

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 36-39 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 36-39 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。