

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6368351号
(P6368351)

(45) 発行日 平成30年8月1日 (2018.8.1)

(24) 登録日 平成30年7月13日 (2018.7.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/273 (2006.01)

C O 7 D 207/273 C S P

C O 7 D 498/04 (2006.01)

C O 7 D 498/04 I O 3

C O 7 D 409/06 (2006.01)

C O 7 D 409/06

A 6 1 K 31/4015 (2006.01)

A 6 1 K 31/4015

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)

A 6 1 K 31/4025

請求項の数 19 (全 110 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-502940 (P2016-502940)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月14日 (2014.3.14)
 (65) 公表番号 特表2016-519669 (P2016-519669A)
 (43) 公表日 平成28年7月7日 (2016.7.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/028933
 (87) 国際公開番号 W02014/144500
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014.9.18)
 審査請求日 平成29年3月14日 (2017.3.14)
 (31) 優先権主張番号 61/799,334
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510298034
 ケイマン ケミカル カンパニー, イン
 コーポレーテッド
 アメリカ合衆国 48108 ミシガン,
 アン アーバー, イースト エルスワース
 ロード 1180
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100101373
 弁理士 竹内 茂雄
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修

最終頁に続く

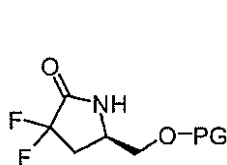
(54) 【発明の名称】 ジフルオロラクタムアナログを合成する方法

(57) 【特許請求の範囲】

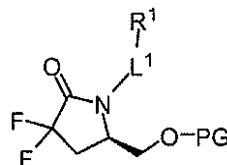
【請求項 1】

式 (5) の化合物を塩基及び式 $X^1 - L^1 - R^1$ の化合物と反応させることを含む、式
 (6) の化合物を調製する方法

【化 1】



(5)



(6)

(式中：

X^1 は、ブromo、クロロ、ヨード、アルキルスルホナート、フルオロアルキルスルホナート、及びアリールスルホナートからなる群から選択される脱離基であり；

PG は、保護基であり；

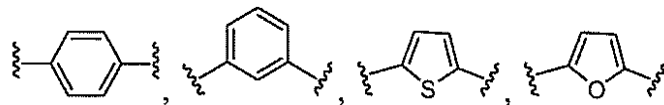
L^1 は、

a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン
 ; 又は

b) $-(CH_2)_{n1}-G^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_{n2}-C \equiv C-G^2-$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2}-C(R^{12})=C(R^{12})-G^2-$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は5であり、 $n2$ は、1、2、又は3であり、 p は、0、1、2、又は3であり、且つ、 $n1+p=2、3、4、5、$ 又は6である)であり；

G^2 は

【化2】



10

であり；

R^1 は、保護されたカルボン酸であり；且つ

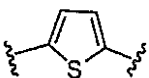
R^{12} は、各出現で、独立に、H又は C_1-C_4 アルキルである)。

【請求項2】

L^1 が、 n -ヘキシレン、 $-(CH_2)_3-G^2-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-G^2-$ 、又は $-CH_2-C(H)=C(H)-G^2-$ であり；

G^2 が

【化3】



20

であり；

PG が、 $-Si(R^{21})_3$ 、1-エトキシエチル、又はテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルであり；且つ

R^{21} が、各出現で、 C_1-C_4 アルキル及びフェニルから独立に選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

L^1 が、 $-(CH_2)_3-G^2-$ であり；且つ

PG が、 $-Si(R^{21})_3$ である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

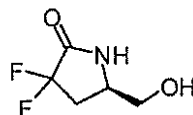
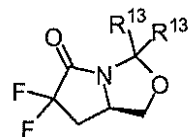
30

前記塩基が、水素化ナトリウム、水素化リチウム、又は水素化カリウムである、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

式(2)の化合物を酸と反応させる(式中、 R^{13} は、独立に、 C_1-C_3 アルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^{13} 基は、それらが結合する炭素と共に、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成する)ことによる、式(4)の化合物を調製する方法。

【化4】



40

(2)

(4)

【請求項6】

前記酸が酸性カチオン交換樹脂である、請求項5に記載の方法。

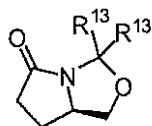
【請求項7】

式(1)の化合物を塩基及びフッ素化剤と反応させる(式中、各 R^{13} は、独立に、 C_1-C_3 アルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^{13} 基は、それらが結合する炭素と共に、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成する)ことを含む、式(1)の化合物から式(2)

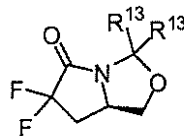
50

）の化合物を調製する方法。

【化 5】



(1)



(2)

【請求項 8】

10

式（１）の化合物を塩基及びフッ素化剤と反応させることが、式（１）の化合物を第一の塩基及びフッ素化剤並びに第二の塩基及びフッ素化剤と反応させることを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

式（１）の化合物を塩基及びフッ素化剤と反応させることが、
s e c - ブチリチウムの有機溶媒溶液を、式（１）の化合物の有機溶媒溶液に加えて、
第一の反応混合物を製造すること；

N - フルオロベンゼンスルホンイミドを前記第一の反応混合物に加えて、第二の反応混合物を製造すること；

リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、
カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、及びリチウムジイソプロピルアミドからなる群から選択される塩基の有機溶媒溶液を、前記第二の反応混合物に加えて、第三の反応混合物を製造すること；並びに

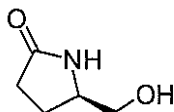
20

N - フルオロベンゼンスルホンイミドを、前記第三の反応混合物に加えること
を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

式（０）の化合物

【化 6】

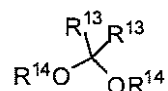


(0)

30

から式（１）の化合物を調製することをさらに含み、ここで、式（０）の化合物を、酸の存在下で、式

【化 7】



40

の化合物と反応させる（式中、各 R^{13} は、独立に、 $C_1 - C_3$ アルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^{13} 基は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し；且つ、 R^{14} は、メチル又はエチルである）ことによる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

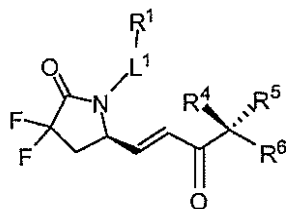
R^{13} がメチルである、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

式（１０）

50

【化 8】



(10)

10

(式中：

 L^1 が

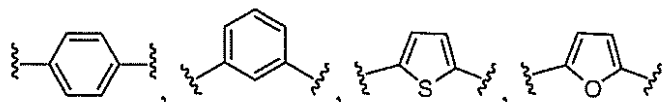
a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン
；又は

b) $-(CH_2)_{n1} - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_{n2} - C \equiv C - G^2 -$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2} - C(R^{12}) = C(R^{12}) - G^2 -$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は5であり、 $n2$ は、1、2、又は3であり、 p は、0、1、2、又は3であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、$ 又は6である) であり；

 G^2 は

【化 9】

20



であり；

R^1 は、カルボン酸又は保護されたカルボン酸であり；

R^{12} は、各出現で、独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであるか；或いは、 R^4 と

R^5 は、それらが結合している炭素と共に、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成し；

R^6 は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、前記アリール及びヘテロアリールは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ；及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；

30

L^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、 $C_2 - C_6$ アルキニレンであり；且つ

R^7 は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されている)

40

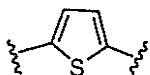
の化合物又はその塩。

【請求項 13】

L^1 が、 n -ヘキシレン、 $-(CH_2)_3 - G^2 -$ 、 $-CH_2 - C \equiv C - G^2 -$ 、又は $-CH_2 - C(H) = C(H) - G^2 -$ であり；

 G^2 が

【化 10】



であり；

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H 又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^6 が、フェニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、前記フェニルが、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

R^7 が、フェニルであり、式中、 R^7 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されている、請求項 12 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 14】

L^1 が、 $-(CH_2)_3 - G^2 -$ であり；

R^4 が、メチルであり；

R^5 が、水素であり；

R^6 が、 $-CH_2 - C - C_1 - C_4$ アルキル又は $L^3 - R^7$ であり；

L^3 が、 $C_3 - C_6$ アルキレンであり；且つ

R^7 が、フェニルである、請求項 13 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 15】

L^1 が、 $-(CH_2)_3 - G^2 -$ であり；

R^4 が、水素であり；

R^5 が、メチルであり；

R^6 が、 $-CH_2 - C - C_1 - C_4$ アルキル又は $L^3 - R^7$ であり；

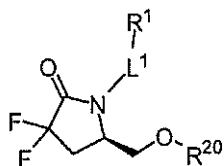
L^3 が、 $C_3 - C_6$ アルキレンであり；且つ

R^7 が、フェニルである、請求項 13 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 16】

式 (6.1)

【化 11】



(6.1)

(式中：

L^1 は

a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n1} - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_{n2} - C - G^2 -$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2} - C(R^{12}) = C(R^{12}) - G^2 -$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は 5 であり、 $n2$ は、1、2、又は 3 であり、 p は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、又は 6$ である) であり；

G^2 は

10

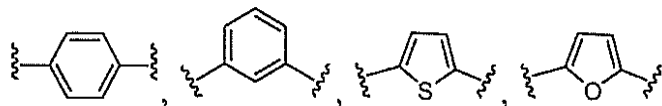
20

30

40

50

【化 1 2】



であり；

R^1 は、保護されたカルボン酸であり；

R^{12} は、各出現で、独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；且つ

R^{20} は、H又はヒドロキシル保護基である）

の化合物。

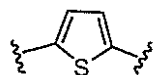
10

【請求項 1 7】

L^1 が、 n - ヘキシレン、 $-(CH_2)_3-G^2-$ 、 $-CH_2-C(C)-G^2-$ 、又は
 $-CH_2-C(H)=C(H)-G^2-$ であり；

G^2 が

【化 1 3】



であり；

R^{20} が、H、 $-Si(R^{21})_3$ 、1 - エトキシエチル、又はテトラヒドロ - 2H - ピ
 ラン - 2 - イルであり；且つ

20

R^{21} が、各出現で、 $C_1 - C_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、請求項 1
 6 に記載の化合物。

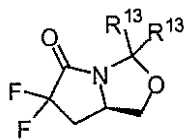
【請求項 1 8】

L^1 が、 $-(CH_2)_3-G^2-$ である、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

式 (2)

【化 1 4】



30

(2)

(式中、各 R^{13} は、独立に、 $C_1 - C_3$ アルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^{13}
 3 基は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成する)

の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本明細書に開示され特許請求される主題は、EP₄ 受容体媒介性疾患及び病態の治療に
 有用なジフルオロラクタムの調製のためのプロセス及び中間体に関する。

【0002】

特許及び特許出願を含む全ての参考文献は、引用によりその全体として本明細書に組み
 込まれる。

【背景技術】

【0003】

EP₄ 受容体アゴニストは、眼内圧を低下させ、緑内障の治療に用途があることが報告
 されている。Prasanna, G. et al., Exp. Eye Res., 200

50

9, 89 (5), 608 - 17; Luu, K. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009, 331 (2), 627 - 635; Saeki, T. et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2009, 50 (5) 2201 - 2208.

【0004】

EP₄受容体アゴニストは、骨の再形成を誘導し、骨粗鬆症の治療に用途を有することも報告されている。Iwaniec, U. et al., Osteoporosis International, 2007, 18 (3), 351 - 362; Aguirre, J. et al., J. Bone and Min. Res., 2007, 22 (6), 877 - 888; Yoshida, K. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002, 99 (7), 4580 - 4585. Hayashi, K. et al., J. Bone Joint Surg. Br., 2005, 87 - B (8), 1150 - 6.

【0005】

出願者らは、種々の1, 5 - 二置換3, 3 - ジフルオロピロリジン - 2 - オン(, - ジフルオロラクタム又はジフルオロラクタム)が、強力なEP₄受容体アゴニスト活性を有することを発見した。ラクタムスキャホールドへのフッ素組込みの発表された方法は、大規模な量の主要なジフルオロラクタム中間体並びにその後の中間体及び目標化合物を製造するための固有の効率の悪さを有する。すなわち、保護工程が、大規模製造のために非実用的なほど大量の溶媒及び試薬を要するか、又は少量であるが、繰り返される操作及び厄介な2工程の求電子フッ素化プロセスを含む。Allen, N. E. et al., Tetrahedron, 1989, 45, 1905 - 1928; Konas, D. W. and Coward, J. K., Organic Letters, 1999, 1 (13), 2105 - 2107; Martinez - Montero, S. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2012, 20 (23), 6885 - 6893; 及びQian, X.ら国際公開第2009023193号パンフレット。ジフルオロラクタム化合物の合成のために本明細書に記載されるさらなる中間体及び方法は、高い立体化学純度を有するキラル炭素原子中心の組込みを含む効率の良さ及び官能化有機鎖の効率よい連結の簡易化を与える。

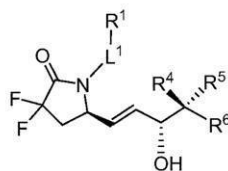
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の一態様において、式(IA)

【化1】



(IA)

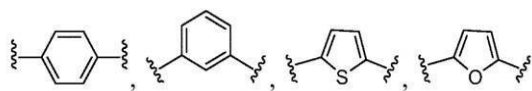
(式中:

L¹は、

a) C₃ - C₇アルキレン、C₃ - C₇アルケニレン、若しくはC₃ - C₇アルキニレン;又は

b) - (CH₂)_{n1} - G² - (CH₂)_p -、 - (CH₂)_{n2} - C≡C - G² -、若しくは - (CH₂)_{n2} - C(R¹²) = C(R¹²) - G² - (式中、n1は、1、2、3、4、又は5であり、n2は、1、2、又は3であり、pは、0、1、2、又は3であり、且つ、n1 + p = 2、3、4、5、又は6である)であり;

G² は、
【化 2】



であり；

R¹ は、カルボン酸又は保護されたカルボン酸であり；

R^{1 2} は、各出現で、独立に、H又はC₁ - C₄ アルキルであり；

R⁴ 及び R⁵ は、それぞれ独立に、H又はC₁ - C₄ アルキルであるか；或いは、R⁴ と R⁵ は、それらが結合している炭素と共に、C₃ - C₅ シクロアルキルを形成し； 10

R⁶ は、アリール、ヘテロアリール、C₃ - C₁₀ アルキル、C₃ - C₁₀ アルケニル、C₃ - C₁₀ アルキニル、C₃ - C₁₀ ハロアルキル、C₃ - C₁₀ ハロアルケニル、C₃ - C₁₀ ハロアルキニル、又は L³ - R⁷ であり；式中、アリール及びヘテロアリールは、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₃ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、C₁ - C₃ アルコキシ、C₁ - C₃ ハロアルコキシ；及び - C₁ - C₃ アルキレン - C₁ - C₃ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；

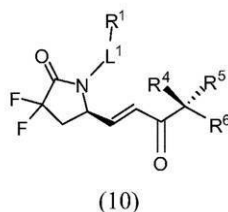
L³ は、C₁ - C₆ アルキレン、C₂ - C₆ アルケニレン、C₂ - C₆ アルキニレンであり；且つ 20

R⁷ は、C₃ - C₈ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；式中、R⁷ は、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₃ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、C₁ - C₃ アルコキシ、C₁ - C₃ ハロアルコキシ、及び - C₁ - C₃ アルキレン - C₁ - C₃ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されている）

の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を調製するプロセスであって；

式 (10)

【化 3】

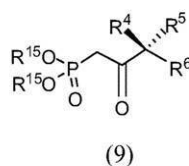
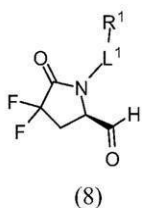


の化合物を、カルボニル還元剤と反応させること；及び、R¹ が保護されたカルボン酸である場合、任意選択で保護されたカルボン酸を脱保護することを含む方法が提供される。

【0007】

本発明の別な態様において、式 (10) の化合物を調製する方法であって、式 (8) の化合物を、式 (9) の化合物と、トリアルキルアミン塩基及び塩化リチウムの存在下で反応させることを含むプロセスが提供される； 40

【化 4】



(式中：

L^1 は、

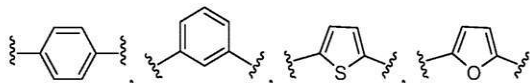
a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n1} - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_{n2} - C \equiv C - G^2 -$ 、
若しくは $-(CH_2)_{n2} - C(R^{12}) = C(R^{12}) - G^2 -$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は5であり、 $n2$ は、1、2、又は3であり、 p は、0、1、2、又は3であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、$ 又は6である)であり；

G^2 は

【化5】

10



であり；

R^1 は、保護されたカルボン酸であり；

R^{12} は、各出現で、独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであるか；或いは、 R^4 と R^5 は、それらが結合している炭素と共に、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成し；

20

R^6 は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、アリール及びヘテロアリールは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ；及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；

L^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、 $C_2 - C_6$ アルキニレンであり；

R^7 は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

30

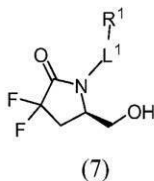
R^{15} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである)。

【0008】

本発明の別な態様において、式(8)の化合物を調製する方法であって、式(7)の化合物を酸化剤と反応させることを含む方法が提供される

【化6】

40



(式中：

L^1 は

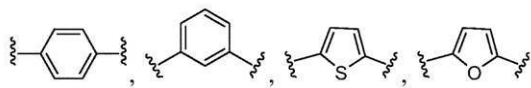
a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン；又は

50

b) $-(CH_2)_{n1}-G^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_{n2}-C \equiv C-G^2-$ 、
若しくは $-(CH_2)_{n2}-C(R^{12})=C(R^{12})-G^2-$ (式中、 $n1$ は、2、
3、4、又は5であり、 $n2$ は、1、2、又は3であり、 p は、0、1、2、又は3であ
り、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、$ 又は6である)であり；

G^2 は、

【化7】



10

であり；

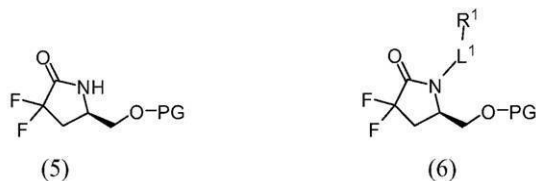
R^1 は、保護されたカルボン酸であり；且つ

R^{12} は、各出現で、独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルである)。

【0009】

別な態様において、式(6)の化合物を調製するプロセスであって、式(5)の化合物
を、塩基及び式 $X^1 - L^1 - R^1$ の化合物と反応させることを含む方法が提供される

【化8】



20

(式中：

X^1 は、ブロモ、クロロ、ヨード、アルキルスルホナート、フルオロアルキルスルホナ
ート、及びアリールスルホナートからなる群から選択される脱離基であり；

PG は、保護基であり；

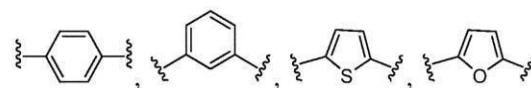
L^1 は

a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレ
ン；又は

b) $-(CH_2)_{n1}-G^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_{n2}-C \equiv C-G^2-$ 、
若しくは $-(CH_2)_{n2}-C(R^{12})=C(R^{12})-G^2-$ (式中、 $n1$ は、2、
3、4、又は5であり、 $n2$ は、1、2、又は3であり、 p は、0、1、2、又は3であ
り、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、$ 又は6である)であり；

G^2 は、

【化9】



40

であり；

R^1 は、保護されたカルボン酸であり；且つ

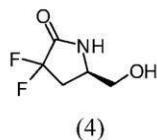
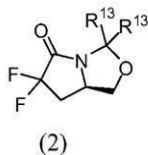
R^{13} は、各出現で、独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルである)。

【0010】

別な態様において、式(4)の化合物を調製するプロセスであって、式(2)の化合物
を酸と反応させることを含む方法が提供される(式中、 R^{13} は、独立に、 $C_1 - C_3$ ア
ルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^{13} 基は、それらが結合する炭素と共に、 C_3
- C_6 シクロアルキルを形成する)。

50

【化 10】

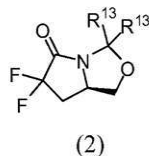
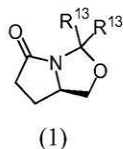


【0011】

別な態様において、式(2)の化合物を式(1)の化合物から調製するプロセスであって、式(1)の化合物を塩基及びフッ素化剤と反応させることを含むプロセスが提供される(式中、各 R^{1-3} は、独立に、 $C_1 - C_3$ アルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^{1-3} 基は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成する)。

10

【化 11】

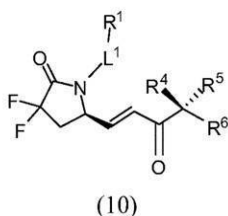


【0012】

さらに別な態様において、式(10)の化合物又はその塩が提供される

20

【化 12】



(式中：

L^1 は

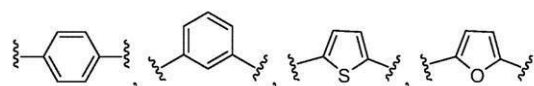
30

a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n1} - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_{n2} - C \equiv C - G^2 -$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2} - C(R^{12}) = C(R^{12}) - G^2 -$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は5であり、 $n2$ は、1、2、又は3であり、 p は、0、1、2、又は3であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、$ 又は6である)であり；

G^2 は

【化 13】



40

であり；

R^1 は、カルボン酸又は保護されたカルボン酸であり；

R^{12} は、各出現で、独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであるか；或いは、 R^4 と R^5 は、それらが結合している炭素と共に、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成し；

R^6 は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、

50

$C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、アリール及びヘテロアリールは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ；及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；

L^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、 $C_2 - C_6$ アルキニレンであり；且つ

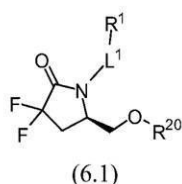
R^7 は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されている）。

10

【0013】

別な態様において、式 (6.1) の化合物が提供される

【化14】



20

(式中：

L^1 は

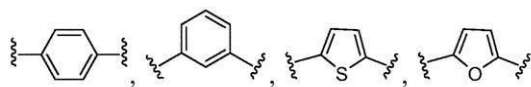
a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n1} - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_{n2} - C(R^{12}) - G^2 -$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2} - C(R^{12}) = C(R^{12}) - G^2 -$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は 5 であり、 $n2$ は、1、2、又は 3 であり、 p は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、$ 又は 6 である) であり；

30

G^2 は

【化15】



であり；

R^1 は、保護されたカルボン酸であり；

R^{12} は、各出現で、独立に、H 又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；且つ

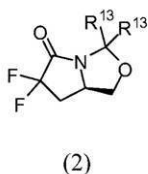
40

R^{20} は、H 又はヒドロキシル保護基である）。

【0014】

別な態様において、式 (2) の化合物が提供される

【化16】



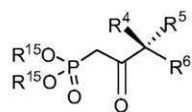
50

(式中、各 R^{1-3} は、独立に、 $C_1 - C_3$ アルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^{1-3} 基は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成する)。

【0015】

別な態様において、式(9)の化合物が提供される

【化17】



(9)

10

(式中：

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであるか；或いは、 R^4 と R^5 は、それらが結合している炭素と共に、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成し；

R^6 は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、アリール及びヘテロアリールは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ；及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；

20

L^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、 $C_2 - C_6$ アルキニレンであり；

R^7 は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

R^{1-5} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである)。

30

【0016】

本発明の別な態様において、化合物 $X^1 - L^1 - R^1$ が提供される(式中：

X^1 は、プロモ、クロロ、ヨード、アルキルスルホナート、フルオロアルキルスルホナート、及びアリールスルホナートからなる群から選択され；

L^1 は

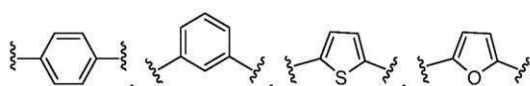
a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n1} - G^2 - (CH_2)_p - -(CH_2)_{n2} - C \equiv C - G^2 -$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2} - C(R^{1-2}) = C(R^{1-2}) - G^2 -$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は5であり、 $n2$ は、1、2、又は3であり、 p は、0、1、2、又は3であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、又は6$ である)であり；

40

G^2 は、

【化18】



であり；

R^1 は、保護されたカルボン酸であり；且つ

50

R^{12} は、H 又は $C_1 - C_4$ アルキルである)。

【0017】

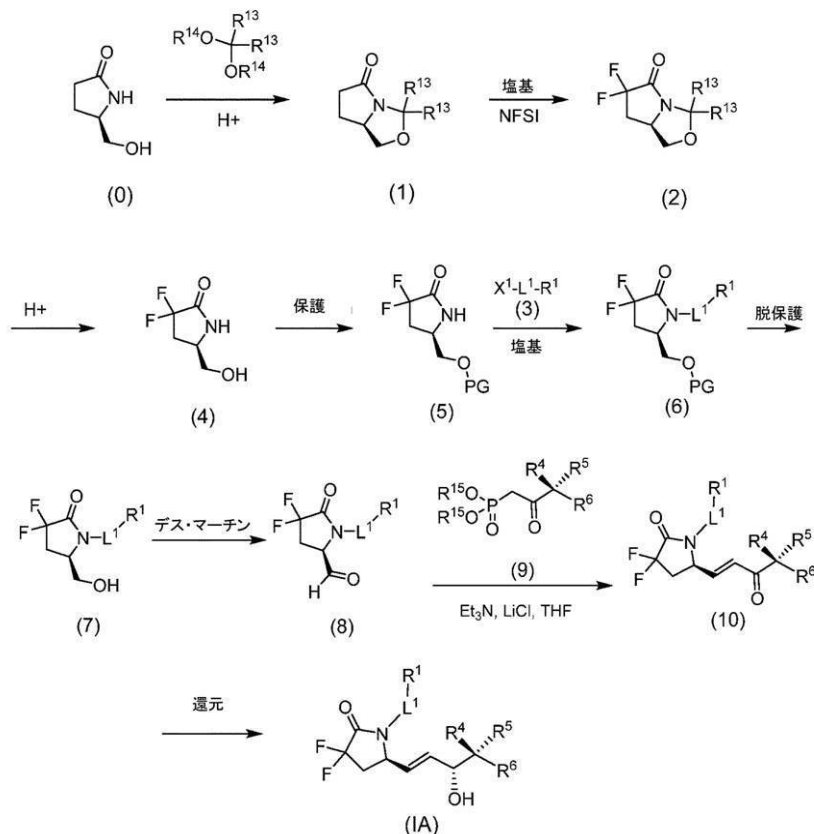
本発明のプロセスは、改善された収率及び従来の方法よりも少ない副生成物を生じる工程を含む。本発明のプロセスの多くは、中間体の精製のために追加のクロマトグラフィーを必要とせず、高い立体化学的純度及び化学的純度を持つ中間体を生成する。本発明のプロセスは、商業的な量のジフルオロラクタム化合物の生成のために規模拡大可能である。

【0018】

本発明のプロセス及び中間体は、全般的にスキーム1に示される通りである。

【化19】

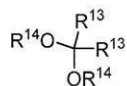
スキーム1



【0019】

式(0)の化合物を、酸の存在下で、ケタール

【化20】



と反応させて(式中、各 R^{13} は、独立に、 $C_1 - C_3$ アルキル又はフェニルであるか、或いは、それらが結合する炭素原子と共に $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し、アルキル化剤は含み、 R^{14} は、メチル又はエチルである)、式(1)の化合物を発生させることができる。

【0020】

式(1)の化合物を、有機溶媒中で、塩基及びフッ素化剤と反応させて、式2の化合物を発生させることができる。

【0021】

式(2)の化合物を酸と反応させて、式(4)の化合物を発生させることができる。

10

20

30

40

50

【0022】

化合物(4)のヒドロキシル基を保護して、PGが保護基である式(5)の化合物を発生させることができる。

【0023】

式(5)の化合物を、塩基及びアルキル化剤 $X^1-L^1-R^1$ と反応させて、式(6)の化合物を発生させることができる。

【0024】

式(6)の化合物から保護基を除去して、式(7)の化合物を与えることができる。

【0025】

式(7)の化合物のヒドロキシル基を酸化して、式(8)のアルデヒド化合物を与えることができる。

10

【0026】

式(8)の化合物を、トリアルキルアミン塩基及び塩化リチウムの存在下で、式(9)の化合物と反応させて、式(10)の化合物を与えることができる。スキーム1中の化合物(10)及びその前の中間体の R^1 基は、一般的に保護されたカルボン酸であり、好適な保護基は、スキーム1に示される化学変換との適合性に基づいて選択される。

【0027】

式(10)の化合物を還元剤と反応させて、式(IA)の化合物を与えることができる。式(10)か(IA)のいずれかの化合物中の R^1 が保護されたカルボン酸である場合、保護基を除去して、対応する遊離のカルボン酸を遊離することができる。したがって、保護基の除去は、カルボニル還元の前でも後でもよい。

20

【発明を実施するための形態】

【0028】

用語の定義

本明細書での用語「アルキル」は、1～10個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素を意味する。アルキルの代表例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、及びn-デシルがあるが、これらに限定されない。

30

【0029】

本明細書での用語「アルケニル」は、2～10個の炭素原子を含む及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素を意味する。アルケニルの代表例には、エテニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-メチル-1-ヘプテニル、及び3-デセニルがあるが、これらに限定されない。

【0030】

本明細書での用語「アルキニル」は、2～10個の炭素原子を含む及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素を意味する。代表例には、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどがある。

40

【0031】

本明細書での用語「アルキレン」は、1～10個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素から誘導された二価の基を意味する。アルキレンの代表例には、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、及び $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2-$ があるが、これらに限定されない。

【0032】

本明細書での用語「アルケニレン」は、2～10個の炭素原子の、及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素から誘導された二価の基を意味する。アルケニレンの代表例には、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、及び $-CH_2CH=CH(CH_3)-$ があるが、これらに限定されない。

50

【0033】

本明細書での用語「アルキニレン」は、2～10個の炭素原子の、及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素から誘導された二価の基を意味する。アルキニレンの代表例には、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2CH_2-C\equiv C-$ 、及び $-C\equiv C-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ があるが、これらに限定されない。

【0034】

本明細書での用語「アルコキシ」は、酸素原子により親分子部分に付けられた本明細書に定義されるアルキル基を意味する。アルコキシの代表例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、及びヘキシルオキシがあるが、これらに限定されない。

10

【0035】

本明細書での用語「アルキルカルボニル」は、 $C(=O)$ 基により親分子部分に付けられた本明細書で定義されるアルキル基を意味する。

【0036】

本明細書での用語「カルボン酸」は、親分子化合物に結合した部分 $-COOH$ を指す。

【0037】

本明細書での用語「保護されたカルボン酸」は、カルボン酸が、より反応性の低い官能基の形態で遮蔽されているカルボン酸誘導体を指す。保護されたカルボン酸は当技術分野に周知であり、エステル、オルトエステル、オキサゾール、1,2-イソオキサゾリン、チオールエステル、アミド、及びヒドラジドなどの通常の誘導体を含む。アルキルエステル、ベンジルエステル、アリールエステル、9-フルオレニルメチルエステル、メトキシメチルエステル、テトラヒドロピラニルエステル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルエステル、ハロアルキルエステル、シリルエステルなどの通常の誘導体があるが、これらに限定されない多くのエステルが、保護されたカルボン酸として知られている。このリストは網羅的であるとは意図されず、単に例示的なものである。エステル及び他のカルボン酸保護基のより大規模なリストは、T. Greene及びP. Wutsによる、引用により全体として本明細書に組み込まれる *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., に記載されている。

20

【0038】

本明細書での用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、及び「ハロアルキニル」は、1、2、3、4、5、6、又は7つの水素原子がハロゲンにより置換されている、それぞれ本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、又はアルキニル基を意味する。例えば、ハロアルキルの代表例には、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチルなどがあるが、これらに限定されない。

30

【0039】

本明細書での用語「ハロアルコキシ」は、1、2、3、4、5、又は6つの水素原子がハロゲンにより置換されている本明細書で定義されるアルコキシ基を意味する。ハロアルコキシの代表例には、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2-フルオロエトキシ、及びペンタフルオロエトキシがあるが、これらに限定されない。

40

【0040】

本明細書での用語「アリール」は、フェニル又は二環式アリールを意味する。二環式アリールは、ナフチル、ジヒドロナフタレニル、テトラヒドロナフタレニル、インダニル、又はインデニルである。フェニル及び二環式アリールは、フェニル又は二環式アリール内に含まれる任意の炭素原子により親分子部分に付いている。

【0041】

本明細書での用語「ヘテロアリール」は、単環式ヘテロアリール又は縮合二環式ヘテロアリールを意味する。単環式ヘテロアリールは、O、N、及びSからなる群から独立に選

50

扱われる少なくとも1つのヘテロ原子を含む5員又は6員の環である。5員環は、2つの二重結合及び1、2、3、又は4つのヘテロ原子を環原子として含む。6員環は、3つの二重結合及び1、2、3、又は4つのヘテロ原子を環原子として含む。単環式ヘテロアリーの代表例には、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、及びトリアジニルがあるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリールは、単環式ヘテロアリールが追加の環に縮合している8員から12員の環系であり、追加の環は芳香族でも、部分的に飽和でもよく、追加のヘテロ原子を含んでもよい。二環式ヘテロアリールの代表例には、ベンゾフラニル、ベンゾオキサジアゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾチエニル、クロメニル、フロピリジニル、インドリル、インダゾリル、イソキノリニル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジン、キノリニル、チエノピリジニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジニル、及び2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジニルがあるが、これらに限定されない。単環式及び二環式ヘテロアリール基は、基内に含まれる任意の置換可能な炭素原子又は任意の置換可能な窒素原子により親分子部分に接続している。

【0042】

本明細書での用語「シクロアルキル」は、環原子として3、4、5、6、7、又は8つの炭素原子及び0のヘテロ原子を、並びに0の二重結合を含む炭素環式環系を意味する。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルがあるが、これらに限定されない。本発明のシクロアルキル基は、基の隣接しない2つの炭素原子を連結する、1、2、3、又は4つの炭素原子のアルキレンブリッジを含み得る。そのような架橋系の例には、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル及びビスクロ[2.2.2]オクタニルがあるが、これらに限定されない。本明細書に記載されるシクロアルキル基は、任意の置換可能な炭素原子により、親分子部分に付くことができる。

【0043】

本明細書での用語「複素環」又は「複素環式」は、単環式複素環、二環式複素環、又はスピロ環式複素環を指す。単環式複素環は、O、N、又はSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む3員、4員、5員、6員、7員、又は8員の環である。3員又は4員の環は、1つのヘテロ原子及び任意選択で1つの二重結合を含む。5員環は、0又は1つの二重結合及び1、2、又は3つのヘテロ原子を含む。6員、7員、又は8員の環は、0、1、又は2つの二重結合及び1、2、又は3つのヘテロ原子を含む。単環式複素環の代表例には、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル、3,4-ジヒドロピラニル、1,3-ジチオラニル、1,3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキセタニル、ピペラジニル、ペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、チオピラニル、及びトリチアニルがあるが、これらに限定されない。二環式複素環は、単環式複素環がフェニル、飽和若しくは部分飽和炭素環式環、又は別の単環式複素環式環に縮合している5員~12員環の環系である。二環式複素環の代表例には、1,3-ベンゾジオキサソール-4-イル、1,3-ベンゾジチオリル、3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエニル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリ

10

20

30

40

50

ル、及び 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルがあるが、これらに限定されない。スピロ環式複素環は、同じ炭素原子上にある置換基の 2 つが、シクロアルキル及び複素環からなる群から選択される 3 員、4 員、5 員、又は 6 員の単環式環を形成し、そのそれぞれが 1, 2, 3, 4、又は 5 つのアルキル基により任意選択で置換されている、4 員、5 員、6 員、7 員、又は 8 員の単環式複素環を意味する。スピロ複素環の例には、5 - オキサスピロ[3, 4]オクタン及び 8 - アザスピロ[4, 5]デカンがあるが、これらに限定されない。本発明の単環式及び二環式複素環基は、基の隣接しない原子を連結する 1, 2, 3、又は 4 つの炭素原子のアルキレンブリッジを含み得る。そのような架橋複素環の例には、2 - アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタニル、2 - アザビシクロ[2, 2, 2]オクタニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - メタノイソキノリニル (methanoisoinquinoliny l)、及びオキサビシクロ[2, 2, 1]ヘプタニルがあるが、これらに限定されない。単環式、二環式、及びスピロ環式複素環基は、基内に含まれる任意の置換可能な炭素原子又は任意の置換可能な窒素原子により親分子部分に接続している。

【0044】

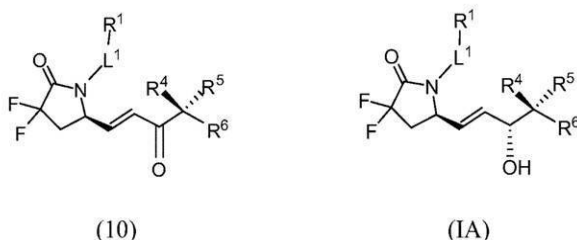
「アルキル」、「シクロアルキル」、「アルキレン」などの用語の前には、特定の場合に基に存在する原子の数を示す呼称があり得る（例えば、「C₃ - C₁₀ アルキル」、「C₃ - C₁₀ シクロアルキル」、「C₂ - C₆ アルキニレン」、「C₂ - C₆ アルケニレン」）。これらの呼称は、一般に当業者に理解されている通り使用される。例えば、表示「C」とそれに続く下付きの数は、それに続く基に存在する炭素原子の数を示す。そのため、「C₃ アルキル」は、3 つの炭素原子を持つアルキル（すなわち n - プロピル、イソプロピル）である。「C₃ - C₁₀」などのように範囲が与えられる場合、それに続く基の数は、列記された範囲内にある任意の数の炭素原子を有し得る。例えば、「C₃ - C₁₀ アルキル」は、どのように配置されていようとも 3 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0045】

調製の方法

本発明の第一の態様において、式 (IA) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を調製する方法であって、式 (10) の化合物をカルボニル還元剤と反応させることを含み、R¹ が保護されたカルボン酸である場合、任意選択で保護されたカルボン酸を脱保護することを含む方法が提供される。

【化 21】



【0046】

第一の態様による一実施形態において、式 (IA) の化合物の一群を調製するプロセスがある（式中：

L¹ は

a) C₃ - C₇ アルキレン、C₃ - C₇ アルケニレン、若しくは C₃ - C₇ アルキニレン；又は

b) - (CH₂)_{n1} - G² - (CH₂)_p -、- (CH₂)_{n2} - C(R¹²) - G² -、若しくは - (CH₂)_{n2} - C(R¹²) = C(R¹²) - G² - (式中、n1 は、2、3、4、又は 5 であり、n2 は、1、2、又は 3 であり、p は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、n1 + p = 2、3、4、5、又は 6 である) であり；

G² は

10

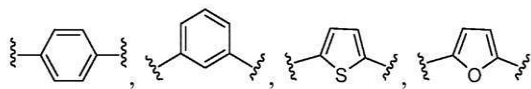
20

30

40

50

【化 2 2】



であり；

R^1 は、カルボン酸又は保護されたカルボン酸であり；

R^{12} は、各出現で、独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであるか；或いは、 R^4 と R^5 は、それらが結合している炭素と共に、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成し； 10

R^6 は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、アリール及びヘテロアリールは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ；及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；

L^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、 $C_2 - C_6$ アルキニレンであり；且つ 20

R^7 は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されている）。

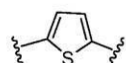
【0047】

第一の態様の別な実施形態において、 R^1 及び L^3 が先に定義された通りであり、且つ：

L^1 が、 n -ヘキシレン、 $-(CH_2)_3-G^2-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-G^2-$ 、又は $-CH_2-C(H)=C(H)-G^2-$ であり； 30

G^2 が

【化 2 3】



であり；

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^6 が、フェニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、フェニルが、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；且つ 40

R^7 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されているフェニルである、式(I A)の化合物の一群を調製するプロセスがある。

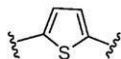
【0048】

第一の態様の別な実施形態において、 R^1 が、先に定義された通りであり； 50

L^1 が、 $-(CH_2)_3-G^2-$ であり；

G^2 が

【化 2 4】



であり；

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H 又はメチルであり；

R^6 が、 $-CH_2-C-C_1-C_4$ アルキル又は L^3-R^7 であり；

L^3 が、 C_3-C_6 アルキレンであり；且つ

R^7 が、フェニルである、式 (I A) の化合物の下位群を調製するプロセスがある。

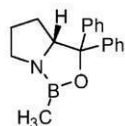
【0049】

上記下位群によると、 R^4 がメチルであり R^5 が H であるか、H 及び R^5 がメチルであるいずれかの式 (I A) の化合物のさらなる下位群を調製するプロセスがある。

【0050】

いくつかの実施において、カルボニル還元剤は、(R) - コーリー・バクシ・柴田触媒 ((R) - CBS)

【化 2 5】



及びカテコールボランなどの不斉還元剤である。

【0051】

保護されたカルボン酸の脱保護は、Greene and Wuts に記載される任意の適切な方法によっても、特定の保護基に関して当業者に周知である他の方法によってもよい。例えば、加水分解は、保護されたカルボン酸（例えば、エステル）をカルボン酸に転化する通常の方法である。そのため、いくつかの実施において、任意選択の脱保護は、エステルの加水分解による。特定の脱保護方法は、特定の保護基及び分子内に存在する他の官能基の要件によって選択される。

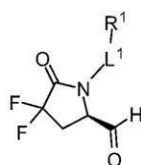
【0052】

上記実施形態によると、 L^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^{15} が本明細書に定義される通りであり、 R^1 が保護されたカルボン酸である式 (10) の化合物を調製するプロセスであって、式 (8) の化合物を、トリアルキルアミン塩基及び塩化リチウムの存在下で、式 (9) の化合物と反応させることによるプロセスも提供される。

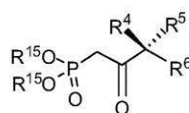
【0053】

いくつかの実施において、トリアルキルアミン塩基は、トリエチルアミン (TEA) 又はジイソプロピルエチルアミン (DIEA)；「ヒューニツヒ塩基」としても知られる) である。例えば、トリアルキルアミン塩基はトリエチルアミンである。いくつかの実施において、有機溶媒は、エーテル溶媒である。例えば、有機溶媒は THF である。

【化 2 6】



(8)



(9)

10

20

30

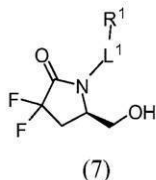
40

50

【 0 0 5 4 】

さらに上記実施形態によると、式(7)の化合物を有機溶媒中で酸化剤と反応させることによる、 L^1 が本明細書に定義される通りであり、 R^1 が保護されたカルボン酸である式(8)の化合物を調製するプロセスが提供される。いくつかの実施において、酸化剤はデス・マーチン・ペルヨージナンを含み、有機溶媒は、ジクロロメタン(DCM)、クロロホルム、又は1,2-ジクロロエタン(DCE)などのハロゲン化溶媒を含む。例えば、酸化剤はデス・マーチン・ペルヨージナンを含み、有機溶媒はDCMを含む。

【化27】



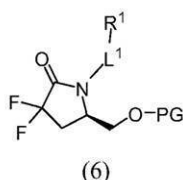
10

【 0 0 5 5 】

上記実施形態によると、保護基PGを式(6)の化合物から除去することによる、 L^1 が本明細書に定義される通りであり、 R^1 が保護されたカルボン酸である式(7)の化合物を調製するプロセスも提供される。特定の実施において、PGは、 $-Si(R^{21})_3$ 、1-エトキシエチル、又はテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルであり； R^{21} は、各出現で、 $C_1 - C_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される。

20

【化28】



【 0 0 5 6 】

いくつかの実施において、保護基PGの除去は、式(6)の化合物を有機溶媒の存在下で酸と反応させることを含む。例えば、酸はTsOHを含み、有機溶媒はメタノールを含む。別な例として、酸はカンファースルホン酸(CSA)を含み、有機溶媒はメタノールを含む。式(6)の化合物のPGがシリル保護基である特定の実施において、脱保護工程は、式(6)の化合物を、フルオリドイオンを含む試薬、tert-ブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)、ピリジニウムフルオリド、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、又はフッ化セシウム、及び有機溶媒と反応させることを含む。例えば、フルオリドイオンを含む試薬はTBAFを含み、有機溶媒はTHFを含む。

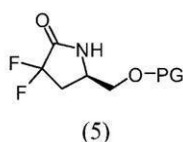
30

【 0 0 5 7 】

式(5)の化合物を、有機溶媒中で塩基及び式 $X^1 - L^1 - R^1$ の化合物(式中、 X^1 は、ブロモ、クロロ、ヨード、アルキルスルホナート、フルオロアルキルスルホナート、及びアリールスルホナートからなる群から選択される脱離基である)と反応させて、式(6)の化合物を製造することによる、 L^1 及びPGが本明細書に定義される通りであり、 R^1 が保護されたカルボン酸である式(6)の化合物を調製するプロセスも提供される。好適な塩基には、水素化リチウム、水素化ナトリウム、及び水素化カリウムがあるが、これらに限定されない。

40

【化29】



50

【 0 0 5 8 】

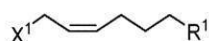
先に説明された通り、いくつかの実施において、 $X^1 - L^1 - R^1$ の脱離基 X^1 はハライドを含む。例えば、 X^1 はBr又はIである。いくつかの実施において、脱離基はスルホナートを含む。例えば、 X^1 は、パラ-トルエンスルホナート（トシラート）、ベンゼンスルホナート、パラ-ニトロベンゼンスルホナート（ノシラート）、パラ-プロモベンゼンスルホナート（プロシラート）、トリフルオロメタンスルホネート（トリフラート）、又はメタンスルホナート（メシラート）である。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施において、 $X^1 - L^1 - R^1$ の L^1 は、 $C_3 - C_7$ アルキレン基を含む。例えば、 L^1 は、ヘキシレンである。いくつかの実施において、 $X^1 - L^1 - R^1$ の L^1 は、 $C_3 - C_7$ アルケニレン基を含む。例えば、 $X^1 - L^1 - R^1$ は、

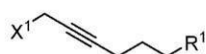
10

【化 3 0】



である。いくつかの実施において、 $X^1 - L^1 - R^1$ の L^1 は、 $C_3 - C_7$ アルキニレン基を含む。例えば、 $X^1 - L^1 - R^1$ は、

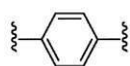
【化 3 1】



20

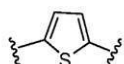
である。いくつかの実施において、 $X^1 - L^1 - R^1$ の L^1 は $-(CH_2)_n - G^2 -$ を含み、式中、 G^2 が

【化 3 2】



であり、且つ n が2であるか、 G^2 が

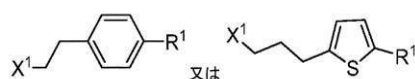
【化 3 3】



30

であり、且つ n が3である。例えば、 $X^1 - L^1 - R^1$ は、

【化 3 4】



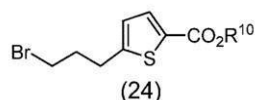
40

である。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施において、 $X^1 - L^1 - R^1$ は、 R^{10} がメチルである式(24)の化合物を含み

【化 3 5】



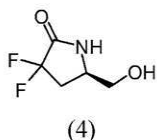
50

塩基は、水素化リチウム、水素化ナトリウム、又は水素化カリウムなどのアルカリ水素化物を含み、有機溶媒は、DMF又はジメチルアセトアミド(DMA)を含む。いくつかのさらなる実施において、式(6)の化合物を調製するための反応混合物は、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、又はヨウ化セシウムなどのアルカリヨウ化物を含み得る。

【0061】

保護基PGを式(4)の化合物に加えることによる、式(5)の化合物を調製するプロセスも提供される。PGは、 $-Si(R^{21})_3$ 、1-エトキシエチル、又はテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルでよく、 R^{21} は、各出現で、 $C_1 - C_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される。

【化36】



【0062】

いくつかの実施において、ヒドロキシ基の保護は、式(4)の化合物を、塩基及び有機溶媒の存在下で、クロロトリメチルシラン(TMSCl)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(TBDMSCl)、tert-ブチルクロロジフェニルシラン(TBDPSCl)、又はトリイソプロピルシリルクロリド(TIPSCl)などのシリル化剤と反応させることを含む。例えば、工程のシリル化剤はTBDMSClを含み、塩基はイミダゾールをふくみ、有機溶媒はN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)を含む。

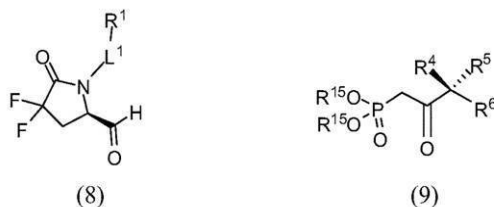
【0063】

いくつかの実施において、ヒドロキシ基の保護は、式(4)の化合物を、酸及び有機溶媒の存在下で、エチルビニルエーテル(EVE)又は3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(DHP)などのビニルエーテルと反応させることを含む。例えば、ビニルエーテルはEVEを含み、酸はTsOHを含み、有機溶媒はTHFを含む。別な例では、ビニルエーテルはDHPを含み、酸はTsOHを含み、有機溶媒はTHFを含む。

【0064】

本発明の第二の態様において、式(8)の化合物を、トリアルキルアミン塩基及び塩化リチウムの存在下で、式(9)の化合物と反応させることを含む、式(10)の化合物を調製するプロセスが与えられる；

【化37】



【0065】

第二の態様による一実施形態において、

L^1 が

a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n1} - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_{n2} - C - C - G^2 -$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2} - C(R^{12}) = C(R^{12}) - G^2 -$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は5であり、 $n2$ は、1、2、又は3であり、 p は、0、1、2、又は3であり、且つ、 $n1 + p = 2, 3, 4, 5$ 、又は6である)であり；

G^2 が

10

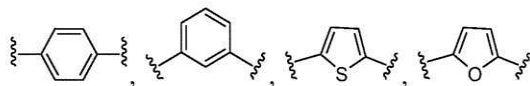
20

30

40

50

【化 3 8】



であり；

R^1 が、保護されたカルボン酸であり；

R^{12} が、各出現で、独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであるか；或いは、 R^4 と R^5 が、それらが結合している炭素と共に、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成し； 10

R^6 が、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、アリール及びヘテロアリールが、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ；及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；

L^3 が、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、 $C_2 - C_6$ アルキニレンであり； 20

R^7 が、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；式中、 R^7 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

R^{15} が、 $C_1 - C_6$ アルキルである、式(10)の化合物の一群を調製するプロセスがある。

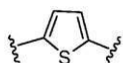
【0066】

別な実施形態において、 R^1 及び L^3 が先に定義された通りであり；

L^1 が、 n -ヘキシレン、 $-(CH_2)_3-G^2-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-G^2-$ 、又は $-CH_2-C(H)=C(H)-G^2-$ であり； 30

G^2 が

【化 3 9】



であり；

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^6 が、フェニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、フェニルが、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；且つ 40

R^7 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されているフェニルである、式(10)の化合物の下位群を調製するプロセスがある。

【0067】

別な実施形態において、 R^1 及び G^2 が先に定義された通りであり：

L^1 が、 $-(CH_2)_3-G^2-$ であり；

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H 又はメチルであり；

R^6 が、 $-CH_2-C-C-C_1-C_4$ アルキル又は L^3-R^7 であり；

L^3 が、 C_3-C_6 アルキレンであり；且つ

R^7 が、フェニルである、式 (10) の化合物の下位群を調製するプロセスがある。

【0068】

上記実施形態によると、先に記載された式 (8)、(7)、(6)、及び (5) の化合物を調製するプロセスも与えられる。

【0069】

本発明の第三の態様において、式 (7) の化合物を、有機溶媒中で酸化剤と反応させることを含む、式 (8) の化合物を調製する方法も与えられる。第三の態様による一実施形態において、

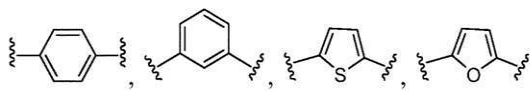
L^1 が

a) C_3-C_7 アルキレン、 C_3-C_7 アルケニレン、若しくは C_3-C_7 アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n1}-G^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_{n2}-C-C-G^2-$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2}-C(R^{12})=C(R^{12})-G^2-$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は5であり、 $n2$ は、1、2、又は3であり、 p は、0、1、2、又は3であり、且つ、 $n1+p=2、3、4、5、又は6$ である) であり；

G^2 が

【化40】



であり；

R^1 が、保護されたカルボン酸であり；且つ

R^{12} が、各出現で、独立に、H 又は C_1-C_4 アルキルである、式 (8) の化合物の一群を調製するプロセスがある。

【0070】

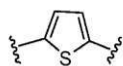
第三の態様による別な実施形態において、

R^1 が、保護されたカルボン酸であり；

L^1 が、 $-$ ヘキシレン、 $-(CH_2)_3-G^2-$ 、 $-CH_2-C-C-G^2-$ 、又は $-CH_2-C(H)=C(H)-G^2-$ であり；且つ

G^2 が

【化41】



である、式 (8) の化合物の下位群を調製するプロセスがある。

【0071】

第三の態様による別な実施形態において、 G^2 が先に定義された通りであり：

R^1 が、保護されたカルボン酸であり；且つ

L^1 が、 $-(CH_2)_3-G^2-$ である、式 (8) の化合物の下位群を調製するプロセスがある。

【0072】

一実施において、酸化剤はデス・マーチン・ペルヨージナンである。

【 0 0 7 3 】

上記実施形態によると、先に記載された式 (7)、(6)、及び (5) の化合物を調製するプロセスも提供される。

【 0 0 7 4 】

第四の態様において、式 (5) の化合物を、塩基及び式 $X^1 - L^1 - R^1$ の化合物と反応させることを含む、式 (6) の化合物を調製するプロセスが提供される。

【 0 0 7 5 】

第四の態様による一実施形態において、

X^1 が、プロモ、クロロ、ヨード、アルキルスルホナート、フルオロアルキルスルホナート、及びアールスルホナートからなる群から選択される脱離基であり；

PG が、保護基であり；

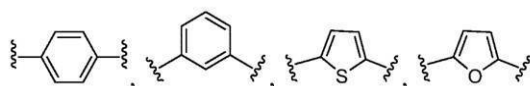
L^1 が

a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n1} - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_{n2} - C \equiv C - G^2 -$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2} - C(R^{12}) = C(R^{12}) - G^2 -$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は5であり、 $n2$ は、1、2、又は3であり、 p は、0、1、2、又は3であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、又は6$ である) であり；

G^2 が

【 化 4 2 】



であり；

R^1 が、保護されたカルボン酸であり；且つ

R^{12} が、各出現で、独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルである、式 (6) の化合物の一群を調製するプロセスがある。

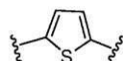
【 0 0 7 6 】

第四の態様による別な実施形態において、

L^1 が、 n - ヘキシレン、 $-(CH_2)_3 - G^2 -$ 、 $-CH_2 - C \equiv C - G^2 -$ 、又は $-CH_2 - C(H) = C(H) - G^2 -$ であり；

G^2 が

【 化 4 3 】



であり；

R^1 が、保護されたカルボン酸であり

PG が、 $-Si(R^{21})_3$ 、1 - エトキシエチル、又はテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルであり；且つ

R^{21} が、各出現で、 $C_1 - C_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、式 (6) の化合物の下位群を調製するプロセスがある

【 0 0 7 7 】

第四の態様による別な実施形態において、 R^1 、 G^2 、及び R^{21} が先に定義された通りであり；

L^1 が、 $-(CH_2)_3 - G^2 -$ であり；且つ

PG が、 $-Si(R^{21})_3$ である、式 (6) の化合物の下位群を調製するプロセスがある。

【 0 0 7 8 】

式 (6) の化合物の上記の群及び下位群を、式 (5) の化合物及び式 $X^1 - L^1 - R^1$ の化合物から調製するための試薬及び物質は、本明細書に全般的に記載される通りである。

【 0 0 7 9 】

第五の態様において、式 (2) の化合物 (式中、 R^{1-3} は、独立に、 $C_1 - C_3$ アルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^{1-3} 基は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成する) を酸と反応させることによる、式 (4) の化合物を調製するプロセスが提供される。いくつかの実施において、式 (2) の化合物は、例えば酢酸などの有機酸と反応され、反応は、アセトニトリルなどの溶媒中で実施される。或いは、(2) を、アセトニトリルと水の混合物中で酢酸と反応させてよい。

10

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施において、式 (2) の化合物を、酸性カチオン交換樹脂と反応させて、式 (4) の化合物を製造できる。例えば、酸性カチオン交換樹脂は、Amberlite (登録商標) IR - 120 H でよく、反応は、例えば、1, 4 - ジオキサンなどの溶媒中で実施できる。別な例において、酸はAmberlite (登録商標) IR - 120 H でよく、溶媒は1, 4 - ジオキサンと水の混合物でよい。

【 0 0 8 1 】

第六の態様において、式 (1) の化合物を塩基及びフッ素化剤と反応させることを含む、式 (1) の化合物から式 (2) の化合物を調製する (式中、各 R^{1-3} は、独立に、 $C_1 - C_3$ アルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^{1-3} 基は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成する) プロセスが提供される。

20

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施において、式 (1) の化合物を塩基及びフッ素化剤と反応させることは、式 (1) の化合物を、第一の塩基及びフッ素化剤並びに第二の塩基及びフッ素化剤と反応させることを含む。いくつかの実施において、塩基は有機リチウム塩基である。有機リチウム塩基は、リチウムアミド塩基でよい。例えば、有機リチウム塩基は、ビス (トリメチルシリル) アミド (LiHMDS) などのビス (トリアルキルシリル) アミドでも、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) などのリチウムジアルキルアミドでもよい。

【 0 0 8 3 】

例えば、いくつかの実施において、式 (1) の化合物は、i) 約 1 モル当量のリチウムアミド塩基；ii) 約 1 モル当量の N - フルオロベンゼンスルホンアミド (NFSI)；iii) 約 1 モル当量のリチウムアミド塩基；及びiv) 約 1 モル当量の NFSI の連続的な添加により反応させることができる。例えば、4 工程シーケンスのうちの工程 i) のリチウムアミド塩基は、0.9 ~ 1.1 モル当量の LiHMDS 又は LDA でよく、工程 iii) のリチウムアミド塩基は、0.9 ~ 1.1 モル当量の LiHMDS 又は LDA でよい。反応シーケンスは、1 つの反応容器内で実施できる。

30

【 0 0 8 4 】

別な例示的な実施において、式 (1) の化合物は、i) 約 1 モル当量のアルキルリチウム塩基、ii) 約 1 モル当量の NFSI、iii) 約 1 モル当量のリチウムアミド塩基、及びiv) 約 1 モル当量の NFSI と反応させることができる。例えば、4 工程シーケンスのうちの工程 i) のアルキルリチウム塩基は、0.9 ~ 1.1 モル当量の sec - ブチルリチウムを含み、4 工程シーケンスのうちの工程 iii) のリチウムアミド塩基は、0.9 ~ 1.1 モル当量の LiHMDS 又は LDA を含む。

40

【 0 0 8 5 】

そのため、ある例示的な実施において、(i) sec - ブチルリチウムの有機溶媒溶液を、式 (1) の化合物の有機溶媒溶液に加えて、第一の反応混合物を製造すること；(ii) N - フルオロベンゼンスルホンイミドを第一の反応混合物に加えて、第二の反応混合物を製造すること；(iii) リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド、カリウムビス (トリメチルシリル) アミド、及びリチウ

50

ムジソプロピルアミドからなる群から選択される塩基の有機溶媒溶液を第二の反応混合物に加えて、第三の反応混合物を製造すること；並びに (i v) N - フルオロベンゼンスルホンイミドを第三の反応混合物に加えることのシーケンスにより、式 (1) の化合物を反応させて式 (2) の化合物が製造される。

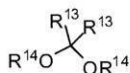
【 0 0 8 6 】

(1) を反応させて (2) を製造する上記の実施において、反応は、テトラヒドロフラン (T H F)、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 (D M E)、若しくはメチル t e r t - ブチルエーテル (M T B E)、又はこれらの任意の組み合わせなどの有機溶媒中で実施できる。例えば、ある好ましい実施において、有機溶媒は T H F を含む。

【 0 0 8 7 】

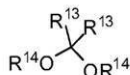
本発明の上記態様によると、酸の存在下で、式

【 化 4 4 】



の化合物との反応により、式 (0) の化合物から式 (1) の化合物を調製するプロセスも提供される (式中、各 R^{13} は、独立に、 $C_1 - C_3$ アルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^{13} 基は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し；且つ、 R^{14} は、メチル又はエチルである)。いくつかの実施において、酸は、カンファースルホン酸 (C S A)、p - トルエンスルホン酸 (T s O H)、又はトリフルオロ酢酸 (T F A) を含む。そのため、いくつかの実施において、式

【 化 4 5 】



の化合物は 2, 2 - ジメトキシプロパンを含み、酸はカンファースルホン酸を含む。

【 0 0 8 8 】

式 (9) の化合物の合成

R^4 が $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R^5 が水素であり、 R^6 が本明細書に定義される通りである式 (9) の化合物を、以下に記載されるシーケンスに従って調製できる。式 (12) のカルボン酸は、ジクロロメタンの存在下、例えば、塩化オキサリル及び D M F との反応により、対応する酸クロリド (13) に転化できる。

【 化 4 6 】



【 0 0 8 9 】

式 (14) の化合物を、有機溶媒の存在下でのアルキルリチウム塩基との反応により、対応するリチウム塩 (15) に転化できる。

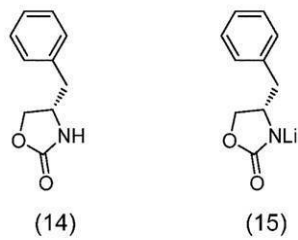
10

20

30

40

【化 4 7】

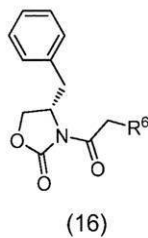


10

【 0 0 9 0】

- 70 未満の温度のエーテル溶媒中の式 (1 3) の化合物と式 (1 5) の化合物との反応により、式 (1 6) の化合物が生じる。

【化 4 8】



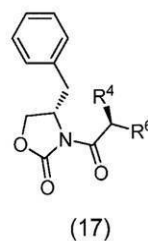
20

【 0 0 9 1】

リチウムアミド塩基及び有機溶媒の存在下での式 (1 6) の化合物とアルキル化剤 $R^4 - X^1$ との反応 (式中、 R^4 は $C_1 - C_4$ アルキルであり、且つ X^1 は先に定義された通りである) により、式 (1 7) の化合物が生じる。いくつかの実施において、リチウムアミド塩基は、 $LiHMDS$ などのビス (トリアルキルシリル) アミド又は LDA などのリチウムジアルキルアミドを含む。例えば、リチウムアミド塩基は $LiHMDS$ を含む。いくつかの実施において、有機溶媒はエーテル溶媒を含む。例えば、有機溶媒は THF を含む。

30

【化 4 9】

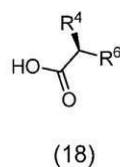


【 0 0 9 2】

式 (1 7) の化合物と、過酸化水素、水酸化リチウム、及び水を含む混合物との反応により、式 (1 8) の化合物が生じる。

40

【化 5 0】



【 0 0 9 3】

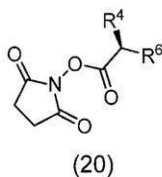
50

(1 8) の対応するアルキルエステルへの転化及びジメチルメチルホスホナートなどの試薬のアニオンとの反応により、式 (1 8) の化合物を式 (9) の化合物に転化できる。

【 0 0 9 4 】

いくつかの方法は、N - ヒドロキシスクシンイミド (N H S)、カップリング剤、塩基、及び有機溶媒を含む混合物との反応による、(1 8) の (2 0) への転化を含む。

【化 5 1】

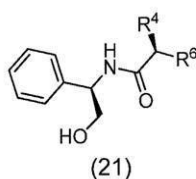


10

【 0 0 9 5 】

化合物 (2 0) を、(R) - (-) - 2 - フェニルグリセロールとの反応により、式 (2 1) の化合物に変換できる。

【化 5 2】



20

【 0 0 9 6 】

式 (2 1) の化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、98%を超える鏡像体過剰率 (e . e .) 及び98%を超えるジアステレオマー過剰率 (d . e .) を有する精製された式 (2 1) の化合物を発生させることができる。化合物 (2 1) の立体化学的純度は、再結晶化によっても向上させることができる。再結晶化は、シリカゲルクロマトグラフィーに加えても、その代りにしてもよい。

【 0 0 9 7 】

精製された式 (2 1) の化合物を、80 の 1 , 4 - ジオキサン中の3Nの H_2SO_4 によるカルボン酸 (すなわち (1 8)) への加水分解、カルボン酸の $EtOH/H_2SO_4$ によるエステル化、及び上述の通りジメチルメチルホスホナートのアニオンとの反応により式 (9) の化合物に転化できる。(1 8) から (2 1) へ、そして再び (1 8) にする上述のプロセスは、エナンチオマー (1 8) の代りにラセミの酸を使用しても実施できる。

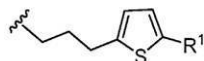
30

【 0 0 9 8 】

式 (2 4) の化合物の合成

式 (I A) の化合物の - L¹ - R¹ が

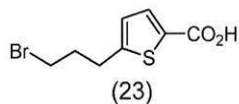
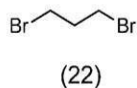
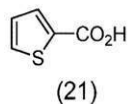
【化 5 3】



40

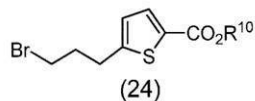
を含む (式中、R¹ は $COOR^{10}$ である) 場合のいくつかの方法は、塩基及び有機溶媒の存在下で、式 (2 1) の化合物を式 (2 2) の化合物と反応させて式 (2 3) の化合物を発生させること ; 及び

【化 5 4】



式 (2 3) の化合物の式 (2 4) の化合物へのエステル化

【化 5 5】



10

(式中、 R^{10} は $C_1 - C_4$ アルキルである) ; 及び式 (2 4) の化合物の式 (6) の化合物への転化の工程をさらに含む。いくつかの実施において、(2 1) と (2 2) の (2 3) への転化に使用される塩基は、リチウムアミド塩基でよい。例えば、塩基は、 $LiHMDS$ などのビス(トリアルキルシリル)アミドでも、 LDA などのリチウムジアルキルアミドでもよい。いくつかの実施において、有機溶媒はエーテル溶媒でよい。例えば、有機溶媒は THF を含む。

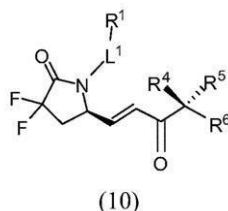
【0099】

20

本発明の化合物

別な態様において、式 (1 0) の化合物

【化 5 6】



30

又はその塩が提供される (式中 :

L^1 は

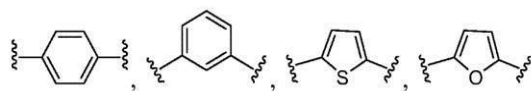
a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン ; 又は

b) $-(CH_2)_{n1} - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_{n2} - C \equiv C - G^2 -$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2} - C(R^{12}) = C(R^{12}) - G^2 -$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は 5 であり、 $n2$ は、1、2、又は 3 であり、 p は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、又は 6$ である) であり ;

G^2 は

【化 5 7】

40



であり ;

R^1 は、カルボン酸又は保護されたカルボン酸であり ;

R^{12} は、各出現で、独立に、 H 又は $C_1 - C_4$ アルキルであり ;

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、 H 又は $C_1 - C_4$ アルキルであるか ; 或いは、 R^4 と R^5 は、それらが結合している炭素と共に、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成し ;

50

R^6 は、アリーール、ヘテロアリーール、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、アリーール及びヘテロアリーールは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ；及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；

L^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、 $C_2 - C_6$ アルキニレンであり；且つ

R^7 は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、又はヘテロシクリルであり；式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されている）。

10

【0100】

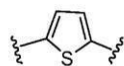
この態様による一実施形態において、 R^1 及び L^3 が上記で本明細書に定義される通りであり；

L^1 が、 n - ヘキシレン、 $-(CH_2)_3 - G^2 -$ 、 $-CH_2 - C - C - G^2 -$ 、又は $-CH_2 - C(H) = C(H) - G^2 -$ であり；

G^2 が

20

【化58】



であり；

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、 H 又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^6 が、フェニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、フェニルが、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

30

R^7 がフェニルであり；式中、 R^7 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されている、式 (10) の化合物の一群が提供される。

【0101】

この態様による別な実施形態において、 R^1 及び G^2 が上記で本明細書に定義される通りであり；

40

L^1 が、 $-(CH_2)_3 - G^2 -$ であり；

R^4 がメチルであり；

R^5 が水素であり；

R^6 が、 $-CH_2 - C - C - C_1 - C_4$ アルキル又は $L^3 - R^7$ であり；

L^3 が、 $C_3 - C_6$ アルキレンであり；且つ

R^7 がフェニルである、式 (10) の化合物の下位群が提供される。

【0102】

この態様による別な実施形態において、 R^1 及び G^2 が上記で本明細書に定義された通りであり；

L^1 が $-(CH_2)_3 - G^2 -$ であり；

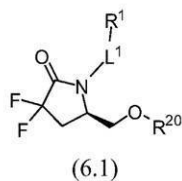
50

- R^4 が水素であり ;
 R^5 がメチルであり ;
 R^6 が、 $-CH_2-C-C_1-C_4$ アルキル又は L^3-R^7 であり ;
 L^3 が、 C_3-C_6 アルキレンであり ; 且つ
 R^7 がフェニルである、式 (10) の化合物の下位群が提供される。

【0103】

別な態様において、式 (6.1) の化合物が提供される

【化59】



10

(式中:

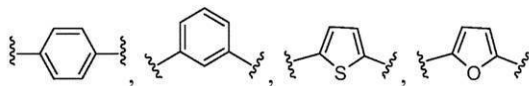
L^1 は

a) C_3-C_7 アルキレン、 C_3-C_7 アルケニレン、若しくは C_3-C_7 アルキニレン ; 又は

b) $-(CH_2)_{n1}-G^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_{n2}-C-C-G^2-$ 、
 若しくは $-(CH_2)_{n2}-C(R^{12})=C(R^{12})-G^2-$ (式中、 $n1$ は、2、
 3、4、又は5であり、 $n2$ は、1、2、又は3であり、 p は、0、1、2、又は3であ
 り、且つ、 $n1+p=2、3、4、5、$ 又は6である) であり ;

G^2 は

【化60】



であり ;

R^1 は、保護されたカルボン酸であり ;

R^{12} は、各出現で、独立に、H又は C_1-C_4 アルキルであり ; 且つ

R^{20} は、H又はヒドロキシル保護基である)。

【0104】

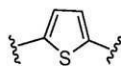
この態様による一実施形態において、

R^1 が、保護されたカルボン酸であり ;

L^1 が、 n -ヘキシレン、 $-(CH_2)_3-G^2-$ 、 $-CH_2-C-C-G^2-$ 、又は
 $-CH_2-C(H)=C(H)-G^2-$ であり ;

G^2 が

【化61】



であり ;

R^{20} が、H、 $-Si(R^{21})_3$ 、1-エトキシエチル、又はテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルであり ; 且つ

R^{21} が、各出現で、 C_1-C_4 アルキル及びフェニルから独立に選択される、式 (6.1) の化合物の一群が提供される。

【0105】

40

50

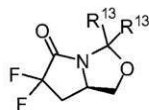
この態様による別な実施形態において、 R^1 、 G^2 、 R^{20} 、及び R^{21} が先に定義された通りであり、且つ：

L^1 が、 $-(CH_2)_3-G^2-$ である、式(6.1)の化合物のさらなる下位群が提供される。

【0106】

別な態様において、式(2)の化合物が提供される

【化62】



(2)

10

(式中、各 R^{13} は、独立に、 C_1-C_3 アルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^{13} 基は、それらが結合する炭素と共に、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成する)。

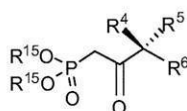
【0107】

この態様の一実施形態において、 R^{13} がメチルである化合物がある。

【0108】

別な態様において、式(9)の化合物が提供される

【化63】



(9)

20

(式中：

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、H又は C_1-C_4 アルキルであるか；或いは、 R^4 と R^5 は、それらが結合している炭素と共に、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

R^6 は、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{10} ハロアルキル、 C_3-C_{10} ハロアルケニル、 C_3-C_{10} ハロアルキニル、又は L^3-R^7 であり；式中、アリール及びヘテロアリールは、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルコキシ；及び $-C_1-C_3$ アルキレン- C_1-C_3 アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；

L^3 は、 C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレンであり；

R^7 は、 C_3-C_8 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；式中、 R^7 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルコキシ、及び $-C_1-C_3$ アルキレン- C_1-C_3 アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

R^{15} は、 C_1-C_6 アルキルである)。

【0109】

この態様による一実施形態において、 L^3 が先に定義された通りであり：

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H又は C_1-C_4 アルキルであり；

R^6 が、フェニル、 C_3-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アル

30

40

50

ルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、フェニルが、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

R^7 がフェニルであり；式中、 R^7 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されている、式 (9) の化合物の一群が提供される。

【0110】

10

この態様による別な実施形態において、

R^4 がメチルであり；

R^5 が水素であり；

R^6 が、 $-CH_2 - C - C_1 - C_4$ アルキル又は $L^3 - R^7$ であり；

L^3 が、 $C_3 - C_6$ アルキレンであり；

R^7 が、フェニルであり；且つ

R^{15} が、メチル又はエチルである、式 (9) の化合物の下位群が提供される。

【0111】

この態様による別な実施形態において、

R^4 が水素であり；

20

R^5 がメチルであり；

R^6 が、 $-CH_2 - C - C_1 - C_4$ アルキル又は $L^3 - R^7$ であり；

L^3 が、 $C_3 - C_6$ アルキレンであり；

R^7 が、フェニルであり；且つ

R^{15} が、メチル又はエチルである、式 (9) の化合物の別な下位群が提供される。

【0112】

本発明の別な態様において

X^1 が、ブromo、クロロ、ヨード、アルキルスルホナート、フルオロアルキルスルホナート、及びアリールスルホナートからなる群から選択され；

L^1 が

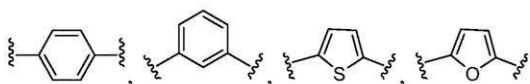
30

a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n1} - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_{n2} - C - C - G^2 -$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2} - C(R^{12}) = C(R^{12}) - G^2 -$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は 5 であり、 $n2$ は、1、2、又は 3 であり、 p は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、又は 6$ である) であり；

G^2 が

【化64】



40

であり；

R^1 が、保護されたカルボン酸であり；且つ

R^{12} が、H 又は $C_1 - C_4$ アルキルである、化合物 $X^1 - L^1 - R^1$ が提供される。

【0113】

この態様による一実施形態において、 X^1 が先に定義された通りであり；

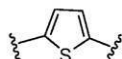
R^1 が、保護されたカルボン酸であり；

L^1 が、 n - ヘキシレン、 $-(CH_2)_3 - G^2 -$ 、 $-CH_2 - C - C - G^2 -$ 、又は

50

-CH₂-C(H)=C(H)-G²-であり；且つ
G²が

【化65】



である、式X¹-L¹-R¹の化合物の一群が提供される。

【0114】

この態様による別な実施形態において、R¹、X¹、及びG²が先に定義された通りで
あり：

L¹が、-(CH₂)₃-G²-である、式X¹-L¹-R¹の化合物の下位群が提供
される。

【0115】

化学作用及び例

本明細書で他に定義されない限り、例示的な実施形態と関連して使用される科学技術用
語は、当業者により通常理解されている意味を有するものとする。

【0116】

さらに、文脈上他の解釈が要求されない限り、単数の用語は複数形を含むものとし、複
数の用語は単数形を含むものとする。一般的に、本明細書に記載される化学及び分子生物
学に関連する命名法並びにそれらの技法は、当技術分野に周知であり、通常利用されるも
のである。

【0117】

合成スキーム及び具体的な実施例が説明的なものであり、本発明の範囲を限定すると読
まれるべきでないことが、認識されるだろう。各個別工程の最適な反応条件及び反応時間
は、利用される特定の反応物及び利用される反応物に存在する置換基によって、様々にな
り得る。特記されない限り、溶媒、温度、及び他の反応条件は、当業者により容易に選択
され得る。当業者は、式(IA)の化合物又は式(IA)の化合物を合成するために必要
な中間体中の置換基の全てが、化合物の合成に利用される特定の反応条件に耐えるもので
ないことも認識するだろう。反応条件、試薬、合成経路のシーケンスの適切な操作、保護
及び脱保護を含む型通りの実験が、特定の化合物の場合に要求され得る。好適な保護基並
びにそのような好適な保護基を使用して様々な置換基を保護及び脱保護する方法は当業者
に周知であり、その例は、引用により全体として本明細書に組み込まれるT. Green
e and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3d ed.), John Wiley & Sons, N
Y (1999)に見出され得る。

【0118】

さらに、当業者は、いくつかの場合に、部分が導入される順序が変わり得ることを認識
するだろう。式(IA)の化合物を製造するのに要する工程の特定の順序は、合成されて
いる特定の化合物、出発化合物、及び置換された部分の相対的な安定性に依存する。その
ため、本化合物の合成は、型通りの実験と共に(例えば、反応条件、試薬、及び合成工程
のシーケンスの操作)、本明細書に記載される合成スキーム及び具体的な実施例に記載さ
れるものに類似の方法により達成され得る。

【0119】

出発物質は、市販されていない場合、標準的な有機化学技法、公知の構造的に類似の化
合物の合成に類似の技法、又は上述のスキームに類似の技法、又は合成実施例の項に記載
される手順から選択される手順により調製できる。

【0120】

光学活性な形態の化合物が要求される場合、本明細書に記載される手順の1つを、光学
活性な出発物質(例えば、好適な反応工程の不斉誘導により調製)を利用して実施しても

10

20

30

40

50

、標準的な手順（クロマトグラフィーによる分離、再結晶化、又は酵素による分割）を利用する化合物又は中間体の立体異性体の混合物の分割によっても得ることができる。

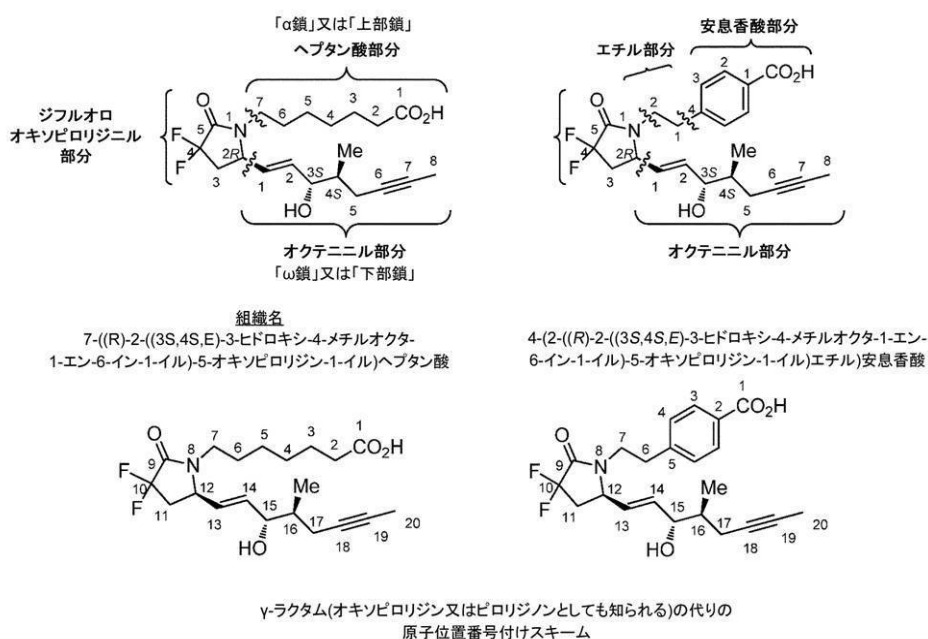
【0121】

同様に、化合物の純粋な幾何異性体が要求される場合、上記手順の1つを、純粋な幾何異性体を出発物質として使用して実施しても、クロマトグラフィーによる分離などの標準的な手順を利用する化合物若しくは中間体の幾何異性体の混合物の分割によっても得ることができる。

【0122】

化合物構造の組織名は、CambridgeSoft（登録商標）によるChem & Bio Draw 12.0 UltraのConvert-Structure-to-Name機能により生成されたが、それは立体化学にカーン・インゴルド・プレローグ規則を利用している。化合物構造の個別の原子配置を議論する際には、以下に記載するラクタム用の代わりの連続的な番号付けスキームを使用できる。

【化66】



【0123】

液体クロマトグラフィー - 質量スペクトル (LC/MS) は、Agilent LC/MSD G1946D又はAgilent 1100 Series LC/MSD Trap G1311A又はG2435Aを利用して得られた。定量化は、Cary 50 Bio UV - 可視分光光度計で得られた。

【0124】

^1H 、 ^{13}C 、及び ^{19}F 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、それぞれ、400、100、及び376 MHzでVarian INOVA核磁気共鳴分光計を利用して得られた。

【0125】

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析分離は、Agilent 1100又はAgilent 1200 HPLC分析システムと、それに続いてUV_{max}、260 nm又はその付近に設定したAgilent Technologies G1315B Diode Array Detectorで実施した。

【0126】

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分取分離は、Gilson分取HPLCシステム又はAgilent 1100分取HPLCシステムと、それに続いてUV_{max}、260 nm又はその付近に設定したAgilent Technologies G13

15 B Diode Array Detector で実施した。

【0127】

分析的キラルHPLC分離は、Agilent 1100分析システムと、それに続いてUV_{max}、260nm又はその付近に設定したAgilent Technologies G1315B Diode Array Detectorで実施した。

【0128】

薄層クロマトグラフィー(TLC)分析は、Uniplate(商標)250μシリカゲルプレート(Analtech, Inc. カタログ番号02521)で実施して、典型的には、特に指示されない限り、水中50体積%希硫酸スプレーを使用して、可視化のために発色させた。

10

【0129】

本願に使用される場合、以下の略語は、以下に述べる意味を有する：

Acは、アセチルである；

ACNは、アセトニトリルである；

BBr₃は、三臭化ホウ素である；

Bnは、ベンジルである；

BnNH₂は、ベンジルアミンである；

BSAは、ウシ血清アルブミンである；

CH₂Cl₂は、ジクロロメタンである；

CHCl₃は、クロロホルムである；

20

CDCl₃は、重水素化クロロホルムである；

CSAは、カンファースルホン酸である；

DCCは、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドである；

DMEは、1, 2-ジメトキシエタンである；

DMFは、N, N-ジメチルホルムアミドである；

DMPは、2, 2-ジメトキシプロパン(アセトンジメチルアセタールとも呼ばれる)である；

DMSOは、ジメチルスルホキシドである；

DBUは、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンである；

DIAは、ジイソプロピルアミンである；

30

DMApは、4-ジメチルアミノピリジンである；

EDC/EDACは、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩である；

EDTAは、エチレンジアミン四酢酸である；

EEは、エトキシエタ-1-イルである；

eeは、鏡像体過剰率である；

EIAは、酵素免疫アッセイである；

Etは、エチルである；

EtOAcは、酢酸エチルである；

EtOHは、エタノールである；

40

Et₃Nは、トリエチルアミンである；

HClは、塩化水素である；

HOBTは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールである；

Meは、メチルである；

MeOHは、メタノールである；

MTBEは、メチルtert-ブチルエーテルである；

NaOMeは、ナトリウムメトキシドである；

nBuLi又はn-BuLiは、n-ブチリチウムである；

NFSi又はNFSIは、N-フルオロベンゼンスルホンイミドである；

NHSは、N-ヒドロキシスクシンイミドである；

50

NMPは、1 - メチル - 2 - ピロリジノンである；
 PGは、保護基である；
 Phは、フェニルである；
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムである；
 PhMeは、トルエンである；
 rtは、室温である；
 TBAFは、テトラブチルアンモニウムフルオリドである；
 TBS又はTBDMsは、tert - ブチルジメチルシリルである；
 tBu又はt - Buは、tert - ブチルである；
 TEAは、トリエチルアミンである；
 TFAは、トリフルオロ酢酸である；
 THFは、テトラヒドロフランである；
 TMSは、トリメチルシリルである；且つ
 トリス - HClは、2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - プロパンジオール塩酸塩である。

10

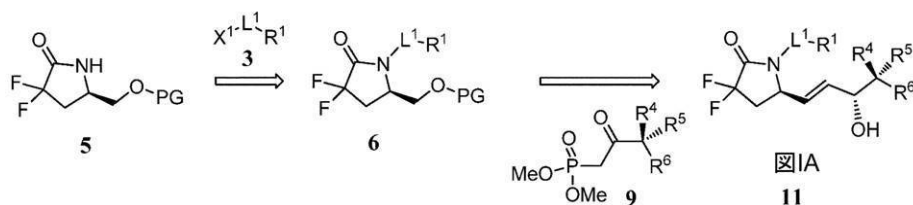
【0130】

図IAにより記載される化合物の合成のための全般的な方法は、以下の全般的なスキーム2に示される3成分のそれぞれの結合を含む。

【化67】

図IAの化合物に向けたスキーム2

20



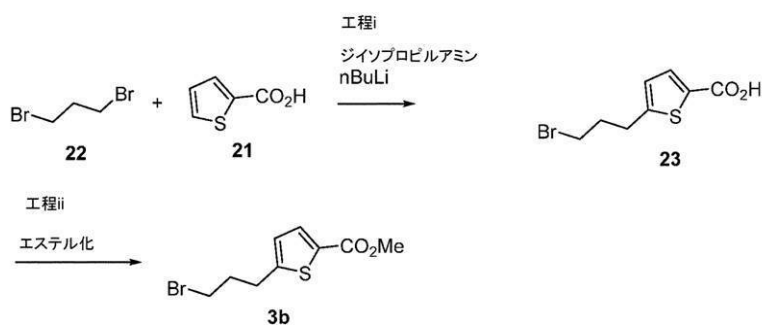
【0131】

発明の概要に例示された上部鎖の導入のための $\text{X}^1 - \text{L}^1 - \text{R}^1$ には、メチル 7 - プロモヘプタノアート(3a)のように市販されているものがあるが、市販の物質からの合成が必要なものもある。本発明は、3bの調製のための以下の合成工程を与えるが、その反応条件に限定されない。

30

【化68】

スキーム3

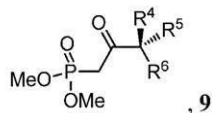


40

【0132】

- ケト - ホスホナートエステル

【化 6 9】

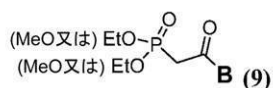


に向けた合成経路

式 I A の化合物の合成に使用される α -ケト-ホスホナートエステルには市販されているものもあるが、市販の物質からの合成が必要なものもある。以下のスキーム 4 は、 α -ケト-ホスホナートエステル (9) を合成できる方法を記載する。本発明は、中間体の質を向上させることができる、以下の工程に含められ得る工程も与える。

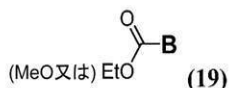
【 0 1 3 3 】

【化 7 0】



などの有機 α -ケトホスホナートエステルを、ホーナー・エモンズ・ワズワースタイプのプロセスで、3 a 及び 3 b (スキーム 2 に示す) などのアルデヒドとの反応カップリングパートナーとして使用して、ラクタム下部鎖スキャホールドを取り付けることができる。そのような α -ケトホスホナートエステルは、スキーム 6 に示される一般的な反応及びその変形版に従って、適切なカルボン酸エステル

【化 7 1】



を、リチウム化/脱プロトン化されたジアルキルメチルホスホナートとカップリングさせて調製できる。下部鎖の表 A ~ P / Q (下記) は、例示的な実施形態の種々の下部鎖成分 B を記載する。

【 0 1 3 4 】

カルボン酸エステル 19 は、市販されていることも、スキーム 7 a - g に示されている通り市販の出発物質から調製することもできる。カルボン酸エステル、19 (a - o、下部鎖の表に記載された種々の R⁶ 基を示す) a (a は、R⁴ と R⁵ が両方とも水素であることを示す) 又は 19 (a - o) b / c (b / c は、それぞれ、1つの R⁴ 又は 1つの R⁵ が存在することを示す) (i - viii、どの C₁ - C₄ アルキル置換基が R⁴ 又は R⁵ を形成するのかを示す) は、市販のマロン酸ジエチル又は適切な市販のジエチル 2 - (C₁ - C₄ アルキル) マロナート出発物質から 2 工程で調製できる。スキーム 7 a、工程 A に示される、マロナート出発物質と、LDA 若しくは LiHMDS などの適切なリチウムアミド塩基、又は水素化ナトリウムなどの適切な水素化物塩基、又はナトリウムエトキシドなどのアルコキシド塩基との反応、それに続いて適切なアルキル化剤 R⁶ - X¹ との反応は、対応する 2 - R⁶ - 置換ジエチルマロナート 14' を与える。その後の脱炭酸 (工程 B) は、対応するカルボン酸エステル中間体 19 を与え、式中、R⁴ と R⁵ は両方とも水素であるか、R⁴ と R⁵ の一方が C₁ - C₄ アルキル基であり (アルキル基 (i) から (viii) は、それぞれ、メチル、エチル、n - プロピル、2 - プロピル、n - ブチル、iso - ブチル、sec - ブチル、及び tert - ブチルを表す)、他方が水素である。市販のジエチル (C₁ - C₄ アルキル) マロナートの例には、ジエチルメチルマロナート、ジエチルエチルマロナート、ジエチルイソプロピルマロナート、ジエチル n - プロピルマロナート、ジエチル n - ブチルマロナート (全て、Sigma - Aldrich、

Acros Organics、又はAlfa Aesarから)、ジエチルイソブチルマロナート、及びジエチルsec-ブチルマロナート(両方ともAlfa Aesarから)がある。出発ジエチル(C₁-C₄アルキル)マロナートを調製する方法は、当技術分野に公知である。例えば、Keglevich et al.によりLetters in Organic Chemistry, 2008, 5(3), 224-228及びGreen Chemistry, 2006, 8(12), 1073-1075に記載される方法において、マロン酸ジエチルを、炭酸カリウムなどの塩基及びヨウ化メチル、ヨウ化エチル、n-プロピルブロミド、又はn-ブチルブロミドなどの適切なアルキル化剤と、マイクロ波照射下で合わせることができる。ジエチル(C₁-C₄アルキル)マロナートの調製に利用できる他の方法には、Patel and RyonoのBioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1992, 2(9), 1089-1092及び他所に記載の通り、ナトリウムエトキシドなどの塩基の存在下で、エタノールなどの有機溶媒中でのマロン酸ジエチルの、ヨウ化エチル、イソプロピルブロミド、イソブチルブロミド、又はsec-ブチルブロミドなどの適切なアルキル化剤との反応がある。

【0135】

19(a-o)d(i)など、gem-ジメチル置換をエステルカルボニル基の炭素原子で有するカルボン酸エステル中間体12(R⁴とR⁵はどちらもメチルである)は、スキーム7bに示され、Shibasaki, M. et al.によりChemical and Pharmaceutical Bulletin, 1989, 37(6), 1647-1649に報告された通り、対応するモノ-メチルエステル中間体(立体化学的混合物)19(a-o)b/c(i)のメチル化により調製できる。

【0136】

スキーム7cは、市販又は調製されたカルボン酸エステル19(a-o)aのアルキル化剤R⁴/R⁵-X¹によるモノ-アルキル化(式中、R⁴/R⁵基はC₁-C₄アルキル基であり、X¹は、ヨージド又はブロミドなどの脱離基である)により、それぞれ対応するモノ-アルキル化アナログ19(a-o)b/cを与えることを示す。モノ-アルキル化カルボン酸エステルアナログは、再度アルキル化することができる。例えば、スキーム7dに示される通り、モノ-メチル化されたカルボン酸エステル(立体化学的混合物)19(a-o)b/c(i)を再度メチル化して、対応するgem-ジメチル置換エステル19(a-o)d(i)を与えることができる。

【0137】

スキーム7eは、1-R⁶-置換C₃-C₅シクロアルキルカルボン酸及びそれらのC₁-C₄アルキルエステル19(a-o)e(ix-xi)の調製を表す。同様な変換は、Yang, D. et al.のJournal of Organic Chemistry, 2009, 74(22), 8726-8732; Cowling, S. J. and Goodby, J. W.のChemical Communications (Cambridge, United Kingdom), 2006, 39, 4107-4709; Araldi, G. L. et al. 国際公開第2003/103604号パンフレット;その他に記載されている。

【0138】

エナンチオピュアなカルボン酸エステル19(a-o)b(i-viii)及びそれらの立体異性体、19(a-o)c(i-viii)は、スキーム7fに表された経路に従って調製できる。酸を、THFなどの好適な溶媒の存在下で、リチウムジイソプロピルアミド(約2モル当量)などの適切な塩基で、アルキル化剤R⁶-X¹(工程A)で処理することによる、プロピオン酸(R⁴/R⁵はメチル基である)などの適切に置換されたカルボン酸出発物質の、酸カルボニル基の炭素位置でのアルキル化は、対応するカルボン酸中間体18(a-o)b/c(i-viii)を与える。その後の、カルボン酸中間体とN-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)のカップリングは、対応するNHSエステル(活性化されたエステル)立体異性体混合物20(a-o)b/c(i-viii)(

工程 B) を形成する。活性化されたエステル立体異性体混合物 20 (a - o) b / c (i - v i i i) の THF 中での (R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエタノールによる処理は、2つのアミドジアステレオマー 21 (a - o) b (i - v i i i) 及び 21 (a - o) c (i - v i i i) の混合物をもたらすが (工程 C)、それをクロマトグラフィーにより分離して、それぞれ純粋なジアステレオマーを与えることができる (工程 D)。個別のジアステレオマーの再結晶化は、さらに高い純度を有するアミドを与え得る。各ジアステレオマーの、それぞれその対応するカルボン酸 18 (a - o) b (i - v i i i) 及び 18 (a - o) c (i - v i i i) へのアミド加水分解 (工程 E)、並びにその後のエステル化 (工程 F) は、それぞれ対応する個別のカルボン酸エステル立体異性体 19 (a - o) b (i - v i i i) 及び 19 (a - o) c (i - v i i i) を与える。

10

【 0 1 3 9 】

スキーム 7 g は、工程 C におけるより効率的な (不斉) アルキル化のためにキラル補助剤の使用を利用する、立体的に純粋なカルボン酸エステル 19 (a - o) b (i - v i i) (R^5 は水素である) に至る合成経路を示す。アルキル化の後のキラル補助剤の除去 (工程 D) 及びその後の誘導体化 (工程 E 及び F) は、クロマトグラフィーにより分離可能で結晶化によりさらに精製される (工程 G) ジアステレオマーを与える。酸で触媒されたアミド加水分解 (工程 H) 及びその後のエステル化 (工程 I) は、所望の立体的に純粋な中間体を与え、それらの対応する立体的に純粋な α -ケトホスホナートエステル 9 (a - o) b (i - v i i) へと進めることができる。

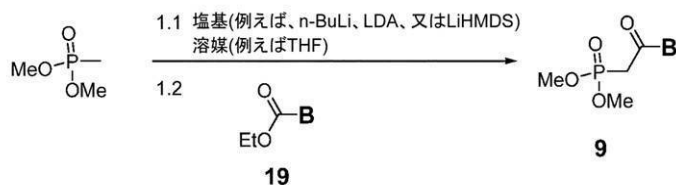
20

【 0 1 4 0 】

スキーム 8 は、先に記載された全般的方法によるアセチレン性カルボン酸エステル 19 (a - f) a 及び 19 (a - f) (b - e) (i - x i) の対応する α -ケトホスホナートへの転化 (工程 A) 並びにその後の接触水素化 (工程 B) により対応する飽和アナログを与えることを表す。

【 化 7 2 】

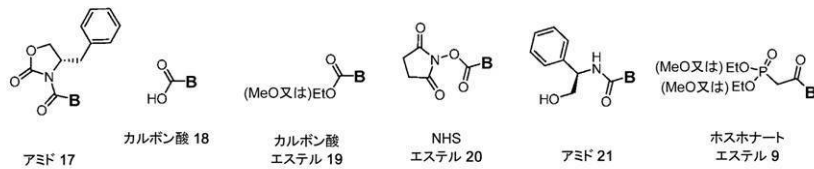
スキーム 6



30

【 0 1 4 1 】

【表 1】



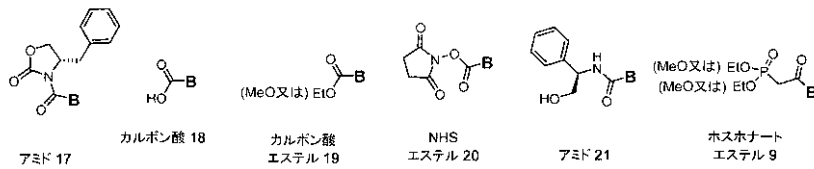
下部鎖の表A

B	R ⁴	R ⁵	R ⁶
aa	H	H	
ab(i)	Me	H	
ac(i)	H	Me	
ad(i)	Me	Me	
ab(ii)	Et	H	
ac(ii)	H	Et	
ad(ii)	Et	Et	
ab(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
ac(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
ad(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
ab(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
ac(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
ad(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
ab(v)	<i>n</i> -Bu	H	
ac(v)	H	<i>n</i> -Bu	
ad(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
ab(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
ac(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
ad(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
ab(vii)	<i>sec</i> -Bu	H	
ac(vii)	H	<i>sec</i> -Bu	
ad(vii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu	
ab(viii)	<i>tert</i> -Bu	H	
ac(viii)	H	<i>tert</i> -Bu	
ad(viii)	<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu	
ae(ix)	$\frac{1}{2}$ -CH ₂ -	-CH ₂ - $\frac{1}{2}$	
ae(x)	$\frac{1}{2}$ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ - $\frac{1}{2}$	
ae(xi)	$\frac{1}{2}$ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ - $\frac{1}{2}$	

*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

【 0 1 4 2 】

【表 2】

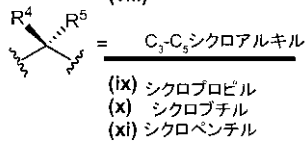


下部鎖の表B

B		R ⁴	R ⁵	R ⁶
R ⁴ 及び/又はR ⁵ =C ₁ -C ₄ アルキル*				
(i)	Me	ba	H	
(ii)	Et	bb(i)	Me	
(iii)	<i>n</i> -Pr	bc(i)	H	
(iv)	<i>i</i> -Pr	bd(i)	Me	
(v)	<i>n</i> -Bu	bb(ii)	Et	
(vi)	<i>i</i> -Bu	bc(ii)	H	
(vii)	<i>sec</i> -Bu	bd(ii)	Et	
(viii)	<i>tert</i> -Bu	bb(iii)	<i>n</i> -Pr	
		bc(iii)	H	
		bd(iii)	<i>n</i> -Pr	
		bb(iv)	<i>i</i> -Pr	
		bc(iv)	H	
		bd(iv)	<i>i</i> -Pr	
		bb(v)	<i>n</i> -Bu	
		bc(v)	H	
		bd(v)	<i>n</i> -Bu	
		bb(vi)	<i>i</i> -Bu	
		bc(vi)	H	
		bd(vi)	<i>i</i> -Bu	
		bb(vii)	<i>sec</i> -Bu	
		bc(vii)	H	
		bd(vii)	<i>sec</i> -Bu	
		bb(viii)	<i>tert</i> -Bu	
		bc(viii)	H	
		bd(viii)	<i>tert</i> -Bu	
		be(ix)	$\frac{1}{2}$ -CH ₂ -CH ₂ - $\frac{1}{2}$	
		be(x)	$\frac{1}{2}$ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ - $\frac{1}{2}$	
		be(xi)	$\frac{1}{2}$ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ - $\frac{1}{2}$	

R⁴及び/又はR⁵=C₁-C₄アルキル*

- (i) Me
(ii) Et
(iii) *n*-Pr
(iv) *i*-Pr
(v) *n*-Bu
(vi) *i*-Bu
(vii) *sec*-Bu
(viii) *tert*-Bu



*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

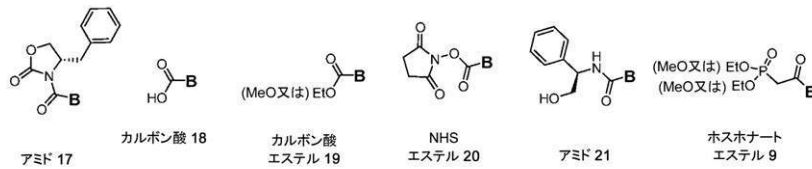
【 0 1 4 3 】

10

20

30

【表 3】



下部鎖の表C

B =

B

R⁴

R⁵

R⁶

ca

H

H

cb(i)

Me

H

cc(i)

H

Me

cd(i)

Me

Me

cb(ii)

Et

H

cc(ii)

H

Et

cd(ii)

Et

Et

cb(iii)

n-Pr

H

cc(iii)

H

n-Pr

cd(iii)

n-Pr

n-Pr

cb(iv)

i-Pr

H

cc(iv)

H

i-Pr

cd(iv)

i-Pr

i-Pr

cb(v)

n-Bu

H

cc(v)

H

n-Bu

cd(v)

n-Bu

n-Bu

cb(vi)

i-Bu

H

cc(vi)

H

i-Bu

cd(vi)

i-Bu

i-Bu

cb(vii)

sec-Bu

H

cc(vii)

H

sec-Bu

cd(vii)

sec-Bu

sec-Bu

cb(viii)

tert-Bu

H

cc(viii)

H

tert-Bu

cd(viii)

tert-Bu

tert-Bu

ce(ix)

$\frac{5}{2}$ -CH₂—CH₂— $\frac{5}{2}$

ce(x)

$\frac{5}{2}$ -(CH₂)₂—CH₂— $\frac{5}{2}$

ce(xi)

$\frac{5}{2}$ -(CH₂)₃—CH₂— $\frac{5}{2}$

(i) Me

(ii) Et

(iii) *n*-Pr

(iv) *i*-Pr

(v) *n*-Bu

(vi) *i*-Bu

(vii) *sec*-Bu

(viii) *tert*-Bu

C₃-C₅シクロアルキル

(ix) シクロプロピル

(x) シクロブチル

(xi) シクロペンチル

R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

R⁴及び/又はR⁵=C₁-C₄アルキル*

- (i) Me
- (ii) Et
- (iii) *n*-Pr
- (iv) *i*-Pr
- (v) *n*-Bu
- (vi) *i*-Bu
- (vii) *sec*-Bu
- (viii) *tert*-Bu

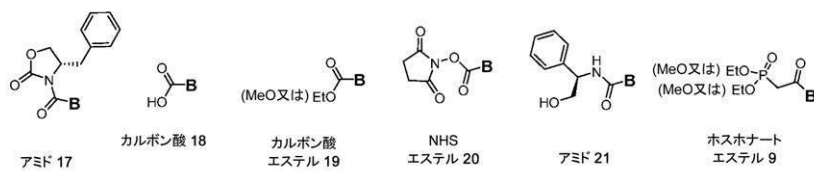
= C₃-C₅シクロアルキル

- (ix) シクロプロピル
- (x) シクロブチル
- (xi) シクロペンチル

*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

【 0 1 4 4 】

【表 4】



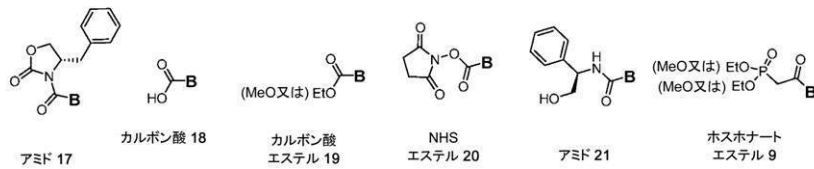
下部鎖の表D

B =		R ⁴	R ⁵	R ⁶
R ⁴ 及び/又はR ⁵ =C ₁ -C ₄ アルキル*				
(i)	Me	da	H	
(ii)	Et	db(i)	Me	
(iii)	<i>n</i> -Pr	dc(i)	H	
(iv)	<i>i</i> -Pr	dd(i)	Me	
(v)	<i>n</i> -Bu	db(ii)	H	
(vi)	<i>i</i> -Bu	dc(ii)	Et	
(vii)	<i>sec</i> -Bu	dd(ii)	Et	
(viii)	<i>tert</i> -Bu			
(ix)	シクロプロピル	db(iii)	<i>n</i> -Pr	
(x)	シクロブチル	dc(iii)	H	
(xi)	シクロペンチル	dd(iii)	<i>n</i> -Pr	
		db(iv)	<i>i</i> -Pr	
		dc(iv)	H	
		dd(iv)	<i>i</i> -Pr	
		db(v)	<i>n</i> -Bu	
		dc(v)	H	
		dd(v)	<i>n</i> -Bu	
		db(vi)	<i>i</i> -Bu	
		dc(vi)	H	
		dd(vi)	<i>i</i> -Bu	
		db(vii)	<i>sec</i> -Bu	
		dc(vii)	H	
		dd(vii)	<i>sec</i> -Bu	
		db(viii)	<i>tert</i> -Bu	
		dc(viii)	H	
		dd(viii)	<i>tert</i> -Bu	
		de(ix)	$\frac{\xi}{\xi}$ -CH ₂ -CH ₂ - $\frac{\xi}{\xi}$	
		de(x)	$\frac{\xi}{\xi}$ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ - $\frac{\xi}{\xi}$	
		de(xi)	$\frac{\xi}{\xi}$ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ - $\frac{\xi}{\xi}$	

*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

【 0 1 4 5 】

【表 5】



下部鎖の表E

B =

B

R⁴

R⁵

R⁶

ea	H	H
eb(i)	Me	H
ec(i)	H	Me
ed(i)	Me	Me
eb(ii)	Et	H
ec(ii)	H	Et
ed(ii)	Et	Et
eb(iii)	<i>n</i> -Pr	H
ec(iii)	H	<i>n</i> -Pr
ed(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr
eb(iv)	<i>i</i> -Pr	H
ec(iv)	H	<i>i</i> -Pr
ed(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr
eb(v)	<i>n</i> -Bu	H
ec(v)	H	<i>n</i> -Bu
ed(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu
eb(vi)	<i>i</i> -Bu	H
ec(vi)	H	<i>i</i> -Bu
ed(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu
eb(vii)	<i>sec</i> -Bu	H
ec(vii)	H	<i>sec</i> -Bu
ed(vii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu
eb(viii)	<i>tert</i> -Bu	H
ec(viii)	H	<i>tert</i> -Bu
ed(viii)	<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu

R⁴及び/又はR⁵=C₁-C₄アルキル*

- (i) Me
- (ii) Et
- (iii) *n*-Pr
- (iv) *i*-Pr
- (v) *n*-Bu
- (vi) *i*-Bu
- (vii) *sec*-Bu
- (viii) *tert*-Bu

= C₃-C₅シクロアルキル

- (ix) シクロプロピル
- (x) シクロブチル
- (xi) シクロペンチル

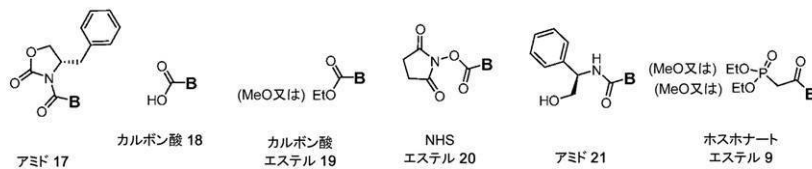
R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例は、これらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

ee(ix)	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$
ee(x)	$\text{---(CH}_2)_2\text{---CH}_2\text{---}$
ee(xi)	$\text{---(CH}_2)_3\text{---CH}_2\text{---}$

*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

【 0 1 4 6 】

【表 6】



下部鎖の表F

B =

R⁴及び/又はR⁵=C₁-C₄アルキル*

(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	<i>n</i> -Pr
(iv)	<i>i</i> -Pr
(v)	<i>n</i> -Bu
(vi)	<i>i</i> -Bu
(vii)	<i>sec</i> -Bu
(viii)	<i>tert</i> -Bu

= C₃-C₉シクロアルキル

(ix) シクロプロピル
(x) シクロブチル
(xi) シクロペンチル

*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

B R⁵ R⁶

fa	H	H
fb(i)	Me	H
fc(i)	H	Me
fd(i)	Me	Me
fb(ii)	Et	H
fc(ii)	H	Et
fd(ii)	Et	Et
fb(iii)	<i>n</i> -Pr	H
fc(iii)	H	<i>n</i> -Pr
fd(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr
fb(iv)	<i>i</i> -Pr	H
fc(iv)	H	<i>i</i> -Pr
fd(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr
fb(v)	<i>n</i> -Bu	H
fc(v)	H	<i>n</i> -Bu
fd(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu
fb(vi)	<i>i</i> -Bu	H
fc(vi)	H	<i>i</i> -Bu
fd(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu
fb(vii)	<i>sec</i> -Bu	H
fc(vii)	H	<i>sec</i> -Bu
fd(vii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu
fb(viii)	<i>tert</i> -Bu	H
fc(viii)	H	<i>tert</i> -Bu
fd(viii)	<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu

fe(ix)

fe(x)

fe(xi)

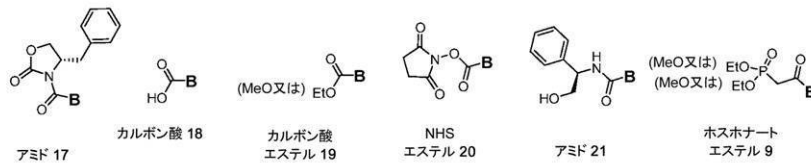
10

20

30

【 0 1 4 7 】

【表 7】



下部鎖の表G

B =		R ⁴	R ⁵	R ⁶
		ga	H	H
		gb(i)	Me	H
		gc(i)	H	Me
		gd(i)	Me	Me
		gb(ii)	Et	H
		gc(ii)	H	Et
		gd(ii)	Et	Et
		gb(iii)	<i>n</i> -Pr	H
		gc(iii)	H	<i>n</i> -Pr
		gd(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr
		gb(iv)	<i>i</i> -Pr	H
		gc(iv)	H	<i>i</i> -Pr
		gd(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr
		gb(v)	<i>n</i> -Bu	H
		gc(v)	H	<i>n</i> -Bu
		gd(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu
		gb(vi)	<i>i</i> -Bu	H
		gc(vi)	H	<i>i</i> -Bu
		gd(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu
		gb(vii)	<i>sec</i> -Bu	H
		gc(vii)	H	<i>sec</i> -Bu
		gd(vii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu
		gb(viii)	<i>tert</i> -Bu	H
		gc(viii)	H	<i>tert</i> -Bu
		gd(viii)	<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu
		ge(ix)	$\frac{5}{2}$ -CH ₂	$\frac{5}{2}$ -CH ₂
		ge(x)	$\frac{5}{2}$ -(CH ₂) ₂	$\frac{5}{2}$ -CH ₂
		ge(xi)	$\frac{5}{2}$ -(CH ₂) ₃	$\frac{5}{2}$ -CH ₂

R⁴及び/又はR⁵=C₁-C₄アルキル*

- (i) Me
- (ii) Et
- (iii) *n*-Pr
- (iv) *i*-Pr
- (v) *n*-Bu
- (vi) *i*-Bu
- (vii) *sec*-Bu
- (viii) *tert*-Bu

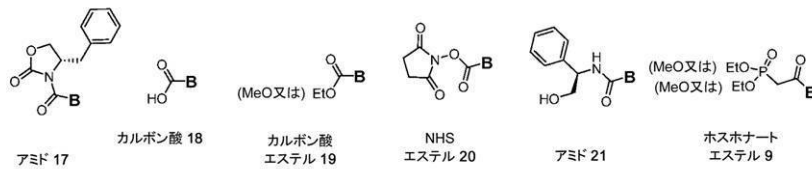
= C₃-C₅シクロアルキル

- (ix) シクロプロピル
- (x) シクロブチル
- (xi) シクロペンチル

*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

【 0 1 4 8 】

【表 8】



下部鎖の表H

B =		R ⁴	R ⁵	R ⁶
R ⁴ 及び/又はR ⁵ =C ₁ -C ₄ アルキル*				
(i)	Me	ha	H	
(ii)	Et	hb(i)	Me	
(iii)	<i>n</i> -Pr	hc(i)	H	
(iv)	<i>i</i> -Pr	hd(i)	Me	
(v)	<i>n</i> -Bu	hb(ii)	Et	
(vi)	<i>i</i> -Bu	hc(ii)	H	
(vii)	<i>sec</i> -Bu	hd(ii)	Et	
(viii)	<i>tert</i> -Bu	hb(iii)	<i>n</i> -Pr	
		hc(iii)	H	
		hd(iii)	<i>n</i> -Pr	
		hb(iv)	<i>i</i> -Pr	
		hc(iv)	H	
		hd(iv)	<i>i</i> -Pr	
		hb(v)	<i>n</i> -Bu	
		hc(v)	H	
		hd(v)	<i>n</i> -Bu	
		hb(vi)	<i>i</i> -Bu	
		hc(vi)	H	
		hd(vi)	<i>i</i> -Bu	
		hb(vii)	<i>sec</i> -Bu	
		hc(vii)	H	
		hd(vii)	<i>sec</i> -Bu	
		hb(viii)	<i>tert</i> -Bu	
		hc(viii)	H	
		hd(viii)	<i>tert</i> -Bu	
		he(ix)	$\frac{1}{2}$ -CH ₂ -CH ₂ - $\frac{1}{2}$	
		he(x)	$\frac{1}{2}$ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ - $\frac{1}{2}$	
		he(xi)	$\frac{1}{2}$ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ - $\frac{1}{2}$	

*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

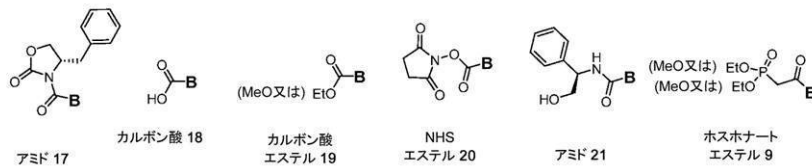
【 0 1 4 9 】

10

20

30

【表 9】



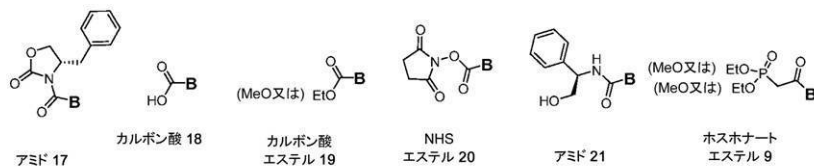
下部鎖の表I

B =		R ⁴	R ⁵	R ⁶
R ⁴ 及び/又はR ⁵ =C ₁ -C ₄ アルキル*				
(i)	Me	ia	H	
(ii)	Et	ib(i)	Me	
(iii)	<i>n</i> -Pr	ic(i)	H	
(iv)	<i>i</i> -Pr	id(i)	Me	
(v)	<i>n</i> -Bu	ib(ii)	Et	
(vi)	<i>i</i> -Bu	ic(ii)	H	
(vii)	<i>sec</i> -Bu	id(ii)	Et	
(viii)	<i>tert</i> -Bu			
C ₃ -C ₅ シクロアルキル				
(ix)	シクロプロピル	ib(iii)	<i>n</i> -Pr	H
(x)	シクロブチル	ic(iii)	H	<i>n</i> -Pr
(xi)	シクロペンチル	id(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr
		ib(iv)	<i>i</i> -Pr	H
		ic(iv)	H	<i>i</i> -Pr
		id(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr
		ib(v)	<i>n</i> -Bu	H
		ic(v)	H	<i>n</i> -Bu
		id(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu
		ib(vi)	<i>i</i> -Bu	H
		ic(vi)	H	<i>i</i> -Bu
		id(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu
		ib(vii)	<i>sec</i> -Bu	H
		ic(vii)	H	<i>sec</i> -Bu
		id(vii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu
		ib(viii)	<i>tert</i> -Bu	H
		ic(viii)	H	<i>tert</i> -Bu
		id(viii)	<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu
		ie(ix)		
		ie(x)		
		ie(xi)		

*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

【 0 1 5 0 】

【表 10】



下部鎖の表J

B =		B	R ⁴	R ⁵	R ⁶
		ja	H	H	
		jb(i)	Me	H	
		jc(i)	H	Me	
		jd(i)	Me	Me	
		jb(ii)	Et	H	
		jc(ii)	H	Et	
		jd(ii)	Et	Et	
		jb(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
		jc(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
		jd(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
		jb(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
		jc(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
		jd(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
		jb(v)	<i>n</i> -Bu	H	
		jc(v)	H	<i>n</i> -Bu	
		jd(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
		jb(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
		jc(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
		jd(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
		jb(vii)	<i>sec</i> -Bu	H	
		jc(vii)	H	<i>sec</i> -Bu	
		jd(vii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu	
		jb(viii)	<i>tert</i> -Bu	H	
		jc(viii)	H	<i>tert</i> -Bu	
		jd(viii)	<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu	
		je(ix)			
		je(x)			
		je(xi)			

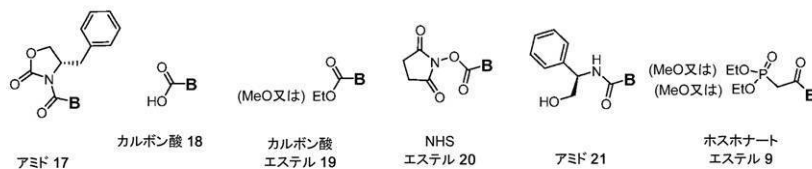
R⁴及び/又はR⁵=C₁-C₄アルキル*

- (i) Me
(ii) Et
(iii) *n*-Pr
(iv) *i*-Pr
(v) *n*-Bu
(vi) *i*-Bu
(vii) *sec*-Bu
(viii) *tert*-Bu

= C₃-C₅シクロアルキル
(ix) シクロプロピル
(x) シクロブチル
(xi) シクロペンチル

*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

【表 1 1】



下部鎖の表K

B =		B	R ⁴	R ⁵	R ⁶
		ka	H	H	
		kb(i)	Me	H	
		kc(i)	H	Me	
		kd(i)	Me	Me	
		kb(ii)	Et	H	
		kc(ii)	H	Et	
		kd(ii)	Et	Et	
		kb(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
		kc(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
		kd(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
		kb(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
		kc(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
		kd(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
		kb(v)	<i>n</i> -Bu	H	
		kc(v)	H	<i>n</i> -Bu	
		kd(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
		kb(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
		kc(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
		kd(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
		kb(vii)	<i>sec</i> -Bu	H	
		kc(vii)	H	<i>sec</i> -Bu	
		kd(vii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu	
		kb(viii)	<i>tert</i> -Bu	H	
		kc(viii)	H	<i>tert</i> -Bu	
		kd(viii)	<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu	
		ke(ix)			
		ke(x)			
		ke(xi)			

R⁴及び/又はR⁵=C₁-C₄アルキル*

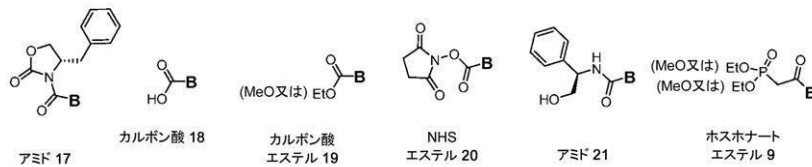
- (i) Me
(ii) Et
(iii) *n*-Pr
(iv) *i*-Pr
(v) *n*-Bu
(vi) *i*-Bu
(vii) *sec*-Bu
(viii) *tert*-Bu

R⁴及び/又はR⁵=C₃-C₅シクロアルキル

- (ix) シクロプロピル
(x) シクロブチル
(xi) シクロペンチル

*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

【表 1 2】



下部鎖の表L

B =		B	R ⁴	R ⁵	R ⁶
		la	H	H	
		lb(i)	Me	H	
		lc(i)	H	Me	
		ld(i)	Me	Me	
		lb(ii)	Et	H	
		lc(ii)	H	Et	
		ld(ii)	Et	Et	
		lb(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
		lc(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
		ld(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
		lb(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
		lc(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
		ld(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
		lb(v)	<i>n</i> -Bu	H	
		lc(v)	H	<i>n</i> -Bu	
		ld(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
		lb(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
		lc(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
		ld(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
		lb(vii)	<i>sec</i> -Bu	H	
		lc(vii)	H	<i>sec</i> -Bu	
		ld(vii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu	
		lb(viii)	<i>tert</i> -Bu	H	
		lc(viii)	H	<i>tert</i> -Bu	
		ld(viii)	<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu	
		le(ix)	ξ -CH ₂ —CH ₂ - ξ		
		le(x)	ξ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ - ξ		
		le(xi)	ξ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ - ξ		

R⁴及び/又はR⁵=C₁-C₄アルキル*

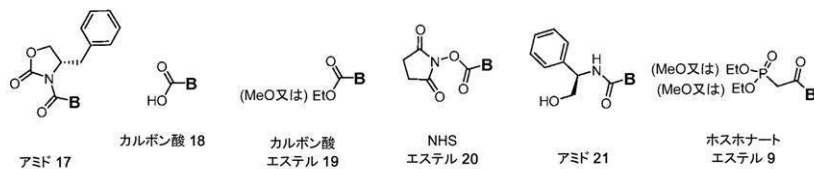
- (i) Me
- (ii) Et
- (iii) *n*-Pr
- (iv) *i*-Pr
- (v) *n*-Bu
- (vi) *i*-Bu
- (vii) *sec*-Bu
- (viii) *tert*-Bu

= C₃-C₅シクロアルキル

- (ix) シクロプロピル
- (x) シクロブチル
- (xi) シクロペンチル

*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それが無いことは、範囲の制限を暗示しない。

【表 13】



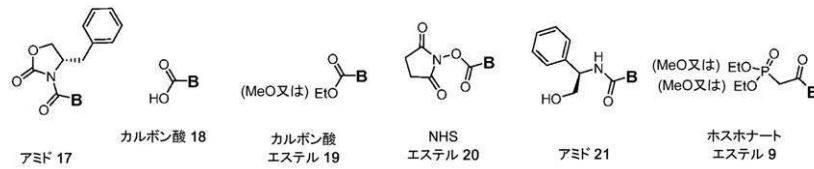
下部鎖の表M

B =		B	R ⁴	R ⁵	R ⁶
		ma	H	H	
		mb(i)	Me	H	
		mc(i)	H	Me	
		md(i)	Me	Me	
		mb(ii)	Et	H	
		mc(ii)	H	Et	
		md(ii)	Et	Et	
		mb(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
		mc(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
		md(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
		mb(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
		mc(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
		md(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
		mb(v)	<i>n</i> -Bu	H	
		mc(v)	H	<i>n</i> -Bu	
		md(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
		mb(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
		mc(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
		md(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
		mb(vii)	<i>sec</i> -Bu	H	
		mc(vii)	H	<i>sec</i> -Bu	
		md(vii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu	
		mb(viii)	<i>tert</i> -Bu	H	
		mc(viii)	H	<i>tert</i> -Bu	
		md(viii)	<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu	
		me(ix)	$\frac{1}{2}$ -CH ₂	-CH ₂ - $\frac{1}{2}$	
		me(x)	$\frac{1}{2}$ -(CH ₂) ₂	-CH ₂ - $\frac{1}{2}$	
		me(xi)	$\frac{1}{2}$ -(CH ₂) ₃	-CH ₂ - $\frac{1}{2}$	

*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

【 0 1 5 4 】

【表 1 4】

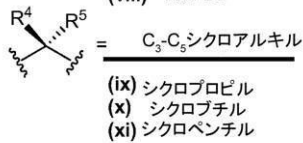


下部鎖の表N

B	R ⁴	R ⁵	R ⁶
na	H	H	
nb(i)	Me	H	
nc(i)	H	Me	
nd(i)	Me	Me	
nb(ii)	Et	H	
nc(ii)	H	Et	
nd(ii)	Et	Et	
nb(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
nc(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
nd(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
nb(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
nc(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
nd(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
nb(v)	<i>n</i> -Bu	H	
nc(v)	H	<i>n</i> -Bu	
nd(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
nb(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
nc(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
nd(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
nb(vii)	<i>sec</i> -Bu	H	
nc(vii)	H	<i>sec</i> -Bu	
nd(vii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu	
nb(viii)	<i>tert</i> -Bu	H	
nc(viii)	H	<i>tert</i> -Bu	
nd(viii)	<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu	
ne(ix)	$\frac{5}{2}$ -CH ₂	$\frac{5}{2}$ -CH ₂	
ne(x)	$\frac{5}{2}$ -(CH ₂) ₂	$\frac{5}{2}$ -CH ₂	
ne(xi)	$\frac{5}{2}$ -(CH ₂) ₃	$\frac{5}{2}$ -CH ₂	

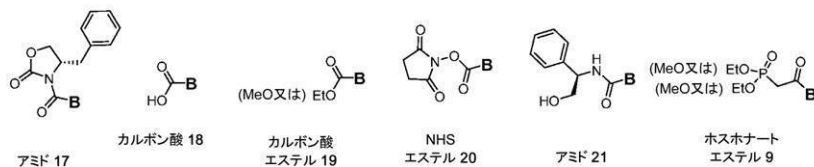
R⁴及び/又はR⁵=C₁-C₄アルキル*

- (i) Me
- (ii) Et
- (iii) *n*-Pr
- (iv) *i*-Pr
- (v) *n*-Bu
- (vi) *i*-Bu
- (vii) *sec*-Bu
- (viii) *tert*-Bu



*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

【表 15】



下部鎖の表O

B	R ⁴	R ⁵	R ⁶
oa	H	H	
ob(i)	Me	H	
oc(i)	H	Me	
od(i)	Me	Me	
ob(ii)	Et	H	
oc(ii)	H	Et	
od(ii)	Et	Et	
ob(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
oc(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
od(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
ob(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
oc(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
od(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
ob(v)	<i>n</i> -Bu	H	
oc(v)	H	<i>n</i> -Bu	
od(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
ob(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
oc(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
od(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
ob(vii)	<i>sec</i> -Bu	H	
oc(vii)	H	<i>sec</i> -Bu	
od(vii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu	
ob(viii)	<i>tert</i> -Bu	H	
oc(viii)	H	<i>tert</i> -Bu	
od(viii)	<i>tert</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu	
oe(ix)	$\frac{1}{2}$ —CH ₂ —	CH ₂ — $\frac{1}{2}$	
oe(x)	$\frac{1}{2}$ —(CH ₂) ₂ —	CH ₂ — $\frac{1}{2}$	
oe(xi)	$\frac{1}{2}$ —(CH ₂) ₃ —	CH ₂ — $\frac{1}{2}$	

R⁴及び/又はR⁵=C₁-C₄アルキル*

- (i) Me
- (ii) Et
- (iii) *n*-Pr
- (iv) *i*-Pr
- (v) *n*-Bu
- (vi) *i*-Bu
- (vii) *sec*-Bu
- (viii) *tert*-Bu

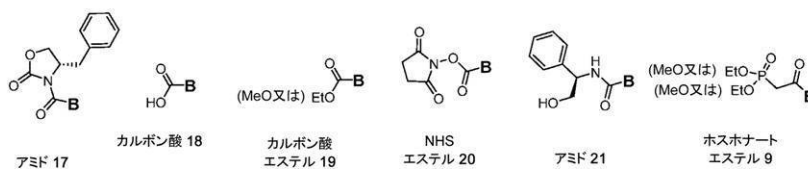
R⁴及び/又はR⁵=C₃-C₅シクロアルキル

- (ix) シクロプロピル
- (x) シクロブチル
- (xi) シクロペンチル

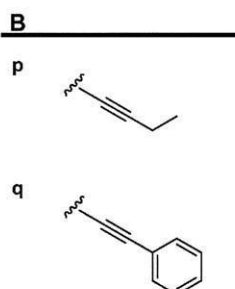
*R⁴とR⁵は両方とも、同じでないC₁-C₄アルキル基であり得る。これらの実施形態の例はこれらの表に示されていないが、それがないことは、範囲の制限を暗示しない。

【 0 1 5 6 】

【表 16】



下部鎖の表P/Q



10

20

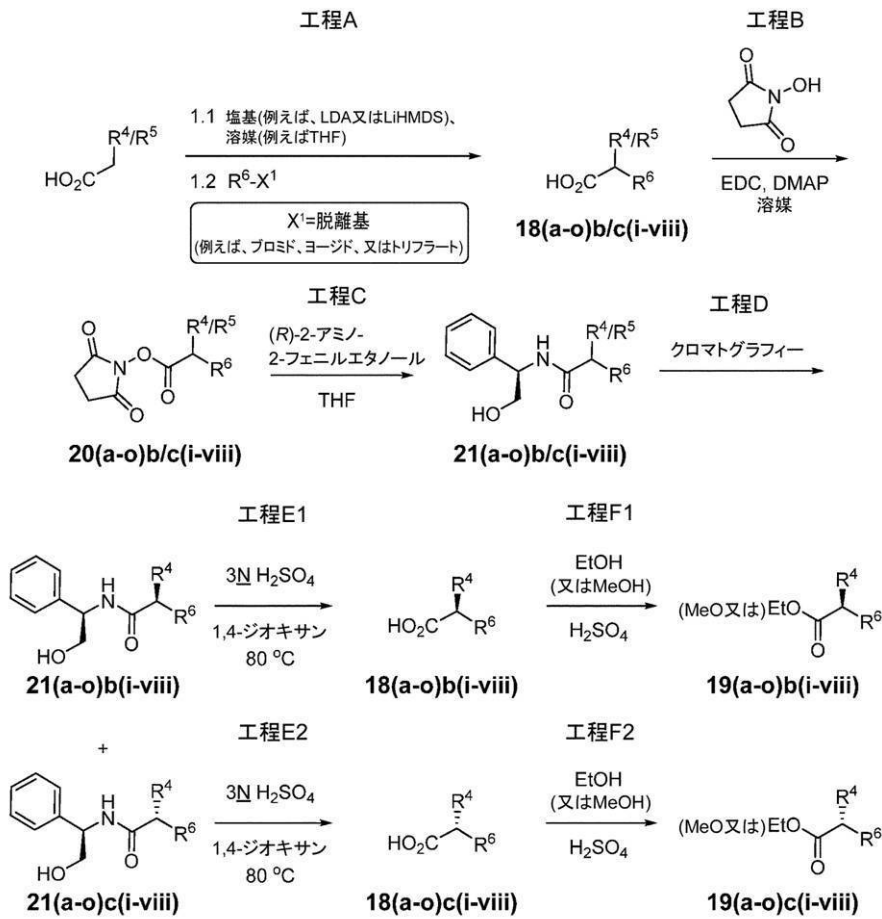
30

40

50

【化 77】

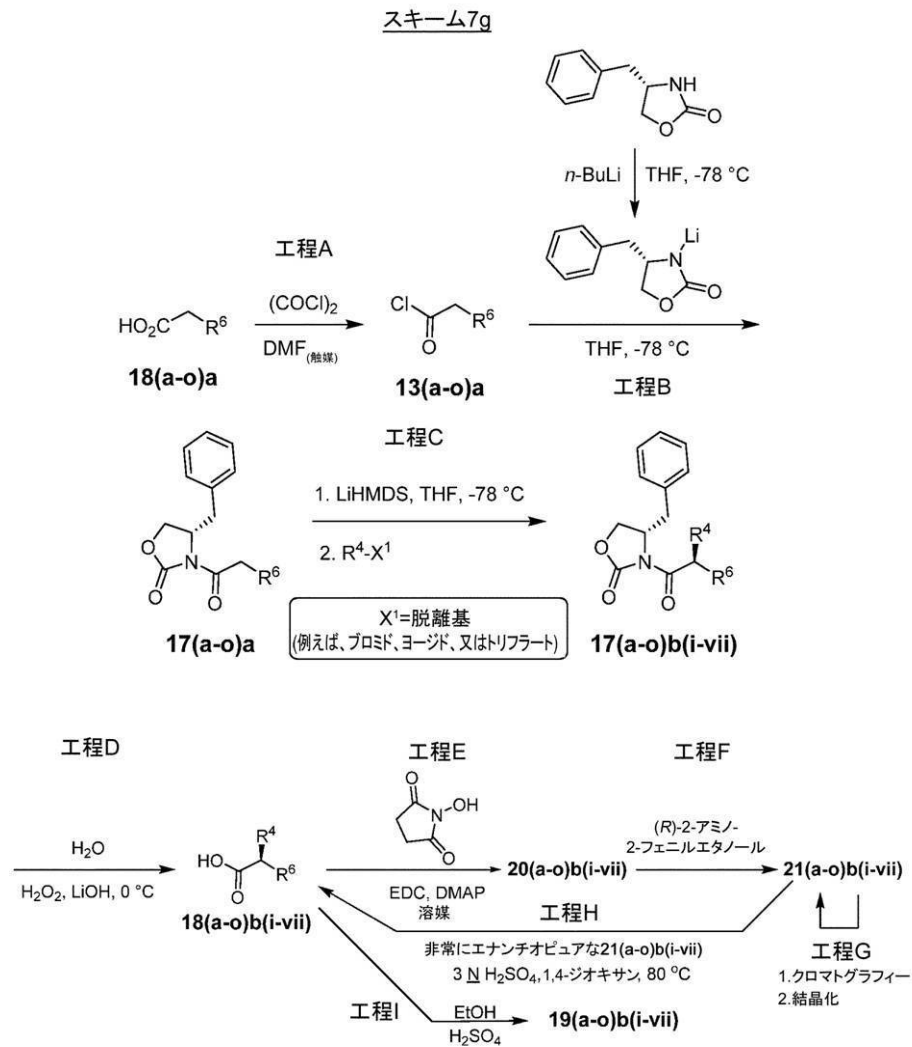
スキーム7f



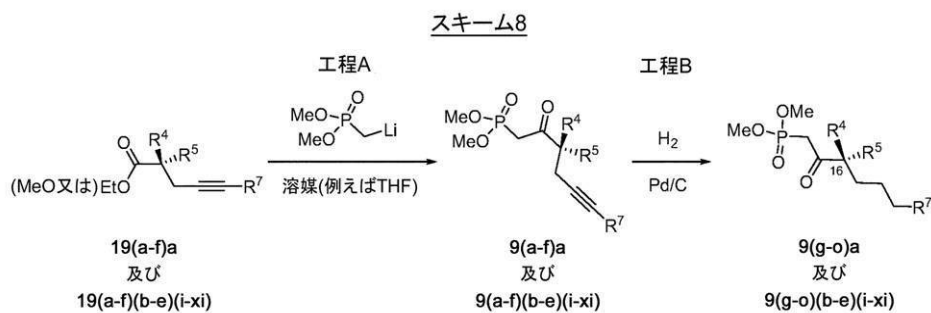
10

20

【化 7 8】



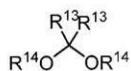
【化 7 9】



【 0 1 5 7】

本発明は、スキーム 9 に示されている通り、(R)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン(0)から誘導できる本発明の化合物及び本発明の追加の化合物への共通の中間体の1つである(R)-3,3-ジフルオロ-5-(保護されたヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン(5)、
、
-ジフルオロ-
-ラクタムスキャホールドの合成の方法も提供する。化合物 0 のラクタム NH と環外ヒドロキシル基の同時の保護は、

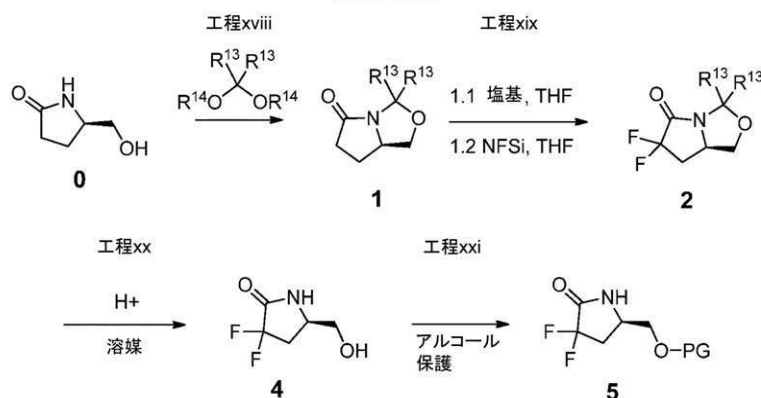
【化 8 0】



(式中、 R^{13} 及び R^{14} は先に定義されている) などのケタルの、酸で触媒される組込み(工程 x v i i i)により、保護された中間体 1 を与えることにより達成できる。ワンポット反応技法でのその後の 2 工程 カルボニル脱プロトンと、それに続く N F S i を使用する求電子フッ素の付加(工程 x i x)は、ジフルオロピロリドン中間体 2 を与える。酸触媒反応、すなわち強酸性スルホン酸カチオン交換樹脂による 2 の脱保護は、中間体 4 を与える。4 のヒドロキシル部分を保護して(工程 x x i)、窒素 - 炭素結合形成反応及び本発明の化合物の上部鎖の取り付けにすぐに使用できるラクタムスキャホールドを与えることができる。

【化 8 1】

スキーム 9

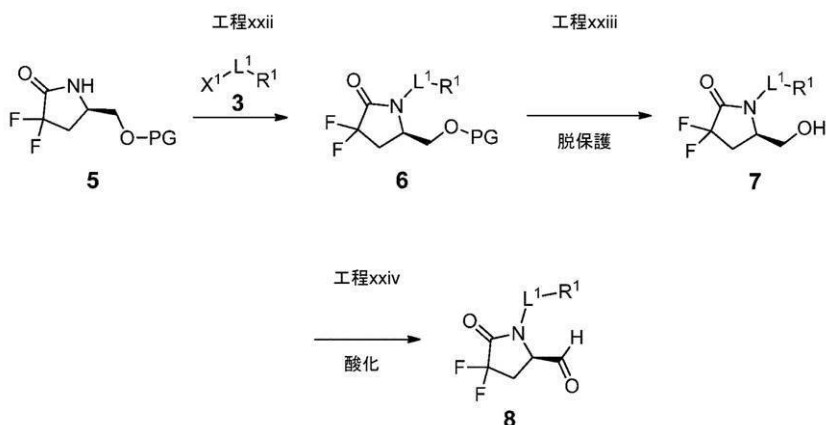


【 0 1 5 8】

本発明は、成分 3 及び 5 から化合物 8 を組み立てる方法も提供する。スキャホールド 5 の、上述の 3 a 又は 3 b などのアルキル化剤 $X^1 - L^1 - R^1$ (式中、 X^1 、 L^1 、及び R^1 はやはり上述の通りである) による N - アルキル化(スキーム 10、工程 x x i i)は、中間体 6 を与える。アルコール脱保護(工程 x x i i i)及びその後の制御されたアルコール酸化(工程 x x i v)は、その後のオレフィン化工程に使用できる対応するアルデヒド中間体 8 を与える。

【化 8 2】

スキーム 10



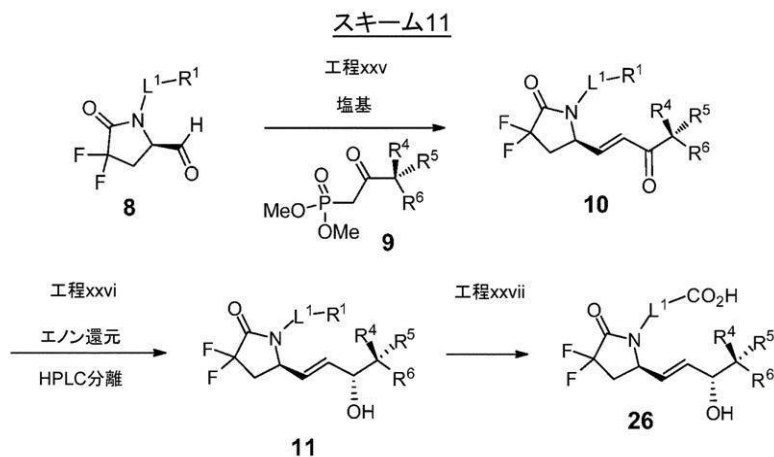
【 0 1 5 9】

本発明は、化合物 8 及び 9 からの図 (I A) (1 1) の化合物の合成の方法を与える。

ホーナー・エモンズ・ワズワースタイプの手順（スキーム 11、工程 xxv）を利用して、調製が先に記載され説明されているアルデヒド中間体 8 と、やはり先に記載され説明されたものなどの有機ホスホナートエステルをカップリングして、 α,β -不飽和ケトン化合物中間体 10 を製造することにより、下部鎖を取り付けることができる。C 15 - オキソ基は、化学選択的且つ立体選択的に、立体異性のアルコール混合物（2 つ以上のジアステレオマー、必ずしも等量ではない）として、対応する C 15 - ヒドロキシ基に還元することができる。立体異性のアルコール混合物は、その後に H P L C により分離して、純粋な単一の C 15 - ヒドロキシジアステレオマー 11（すなわち式（I A））と純粋な単一の C 15 - ヒドロキシジアステレオマーを与える（工程 xxvi）ことができる。

【化 8 3】

10



20

【0160】

以下の実施例は、本発明の範囲を限定するものではない。

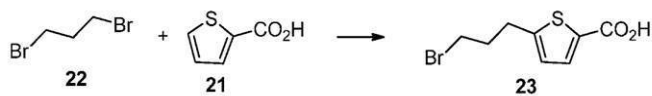
【実施例】

【0161】

5 - (3 - プロモプロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸の調製

【化 8 4】

30



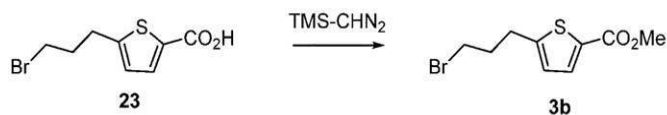
T H F（150 mL）中のテノイル酸（10.0 g、78 mmol）からなる - 78 の溶液に、L D A（85 mL、170 mmol、2 M）を20分かけて滴加し、反応物を40分撹拌した。次いで、反応混合物に、ジプロモプロパン（23.8 g、117 mmol）を一度に加え、反応物を放置して室温に温め、3日間撹拌した。反応混合物に、それぞれ50 mLの塩化アンモニウムの飽和水溶液、塩化ナトリウムの飽和水溶液、及び6 N の H C l を加えた。有機物質を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し濃縮すると、24.0 gの標記化合物を黄色の油として与えた。生成物を精製せずに使用した。T L C R_f 0.5（溶媒系：30：70：1 v / v 酢酸エチル：ヘキサン：酢酸）。

40

【0162】

メチル 5 - (3 - プロモプロピル) チオフェン - 2 - カルボキシレート（3 b）の調製

【化 8 5】



酢酸エチル（150 mL）及びメタノール（15 mL）中の5 - （3 - プロモプロピル）チオフェン - 2 - カルボン酸（24 g、78 mmol）からなる0 の溶液に、TMS - ジアゾメタン（50 mL、100 mmol、2 M）を1時間かけて滴加し、次いで放置して室温に温め、16時間撹拌した。反応混合物を、後処理なしに減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル - ヘプタン（1：80 v/v）で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、4.95 g（2工程で24%）の標記化合物を白色の固体として与えた；TLC R_f 0.45（溶媒系：15：85 v/v 酢酸エチル：ヘキサン）；MS（ESI⁺） m/z 263, 265（臭素同位体、各々（M+H）⁺）；¹H NMR（CDCl₃） 7.5（d, 1H）, 6.7（d, 1H）, 3.75（s, 3H）, 3.3（t, 2H）, 2.9（t, 2H）, 2.1 - 2.0（m, 2H）。

【0163】

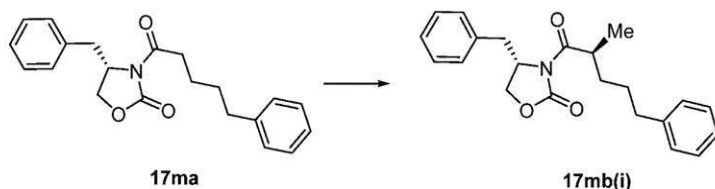
スキーム7 g、工程B：（S） - 4 - ベンジル - 3 - （5 - フェニルペンタノイル）オキサゾリジン - 2 - オン（17ma）の調製

THF（20 mL）中の（S） - 4 - ベンジルオキサゾリジン - 2 - オン（0.9 g、5.08 mmol）の - 78 の溶液に、n - ブチルリチウム（3.5 mL、5.59 mmol、1.6 Mヘキサン溶液）をゆっくりと加えた。混合物を - 78 で2時間撹拌し、その時に5 - フェニルペンタノイルクロリド（1 g、5.08 mmol、5 - フェニルペンタン酸の塩化オキサリル及び触媒のDMFによる処理により調製）をゆっくりと加えた。反応混合物を - 78 で2時間撹拌し、次いで、一晩放置して室温にした。混合物を5% KHSO₄で酸性化し、酢酸エチルで2回抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル - ヘプタン（25：75 v/v）で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、1.4 g（82%）の標記化合物を透明な油として与えた；TLC R_f 0.40（溶媒系：25：75 v/v 酢酸エチル - ヘプタン）；MS（ESI⁺） m/z 337.41 g（M+H）⁺, 360.2（M+Na）⁺。

【0164】

スキーム7 g、工程C：（S） - 4 - ベンジル - 3 - （（S） - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノイル）オキサゾリジン - 2 - オン（17mb(i)）の調製

【化 8 6】



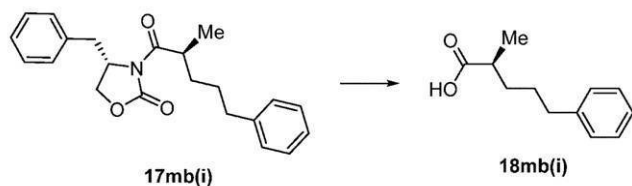
THF（20 mL）中の（S） - 4 - ベンジル - 3 - （5 - フェニルペンタノイル）オキサゾリジン - 2 - オン（1.24 g、3.68 mmol）の - 78 の溶液に、リチウムビス - （トリメチルシリル）アミド（4.41 mL、4.41 mmol、1 MのTHF溶液）をゆっくりと加えた。混合物を - 78 で1時間撹拌し、その時にヨードメタン（0.27 mL、4.23 mmol）をゆっくりと加え、混合物を放置して室温にして、一晩撹拌した。混合物を5% KHSO₄で酸性化し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、ブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル - ヘプタン（25：75 v/v）で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィー

ーにより精製すると、563mg(43.6%)の標記化合物を透明な油として与えた；
TLC R_f 0.53(溶媒系：25：75 v/v 酢酸エチル - ヘプタン；MS (ESI⁺) m/z 352.3 (M+H)⁺ 374.2 (M+Na)⁺。

【0165】

スキーム7g、工程D：(S)-2-メチル-5-フェニルペンタン酸(18mb(i))の調製

【化87】



10

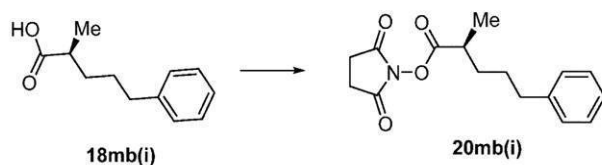
(S)-4-ベンジル-3-((S)-2-メチル-5-フェニルペンタノイル)オキサゾリジン-2-オンの溶液に水を加え、混合物を0℃に冷却し、過酸化水素及び水酸化リチウムを加え、4時間撹拌した。反応混合物を5% KHSO₄で酸性化し、酢酸エチルで2回抽出し、有機層をブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル-ヘプタン-酢酸(25：75：0.4)で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、293mg(95%)の標記化合物を無色の油として与えた；TLC R_f 0.35(溶媒系：25：75：0.4 v/v/v 酢酸エチル-ヘプタン-酢酸)；HPLC保持時間12.08分、固定相：Chiralpak IA 4.6×25mm 5μm、210nmでの紫外検出器、移動相：1mL/分 99：1：0.1ヘプタン：2-プロパノール：酢酸、97.22%(S)、2.78%(R)。

20

【0166】

スキーム7g、工程E：(S)-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル2-メチル-5-フェニルペンタノアート(20mb(i))の調製

【化88】



30

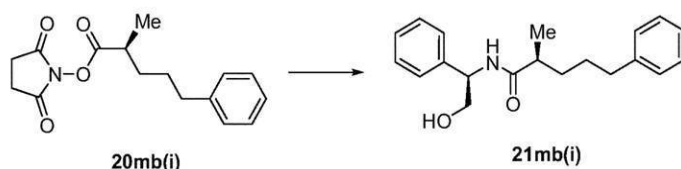
ジクロロメタン(20mL)中の(S)-2-メチル-5-フェニルペンタン酸(290mg、1.51mmol)に、N-ヒドロキシスクシンイミド(191mg、1.66mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(203mg、1.66mmol)、及び1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(318mg、1.66mmol)を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を、次の工程で使用した。

40

【0167】

スキーム7g、工程F及びG：(S)-N-((R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-メチル-5-フェニルペンタノアミド(21)の調製

【化 8 9】

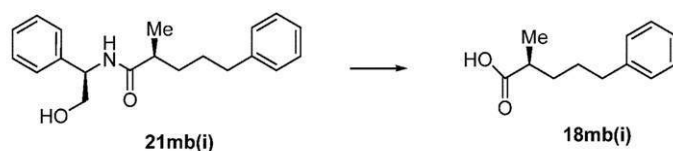


上記からの先の混合物に、R - (-) - 2 - フェニルグリシノールを加え、混合物を一晩攪拌した。混合物を濾過し、THFで洗浄し、次いで濾液を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル - ヘプタン (60 : 40 v / v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。クロマトグラフィーから得られた固体を、酢酸エチル - ヘプタンから結晶化すると、198mg (42%) の標記化合物を白色の固体として与えた；TLC R_f 0.21 (溶媒系：60 : 40 v / v 酢酸エチル - ヘプタン；HPLC 保持時間 14.68 分、固定相：Gemini、5 μ C18 250 x 4.6 mm、210 nm の紫外波長、移動相：1 mL / 分、60 : 40 : 0.1 メタノール - 水 - 酢酸、100% (S)；MS (ESI⁺) m/z 312.2 (M + H)⁺, 334.1 (M + Na)⁺。

【0168】

スキーム 7 g、工程 H：(S) - (+) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタン酸 (18 mb(i)) の調製

【化 9 0】

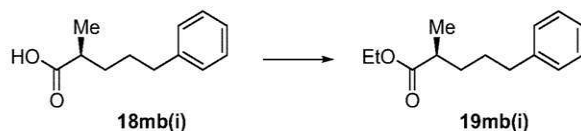


(S) - N - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタンアミド (3.5 g、11.24 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (80 mL) 溶液に、硫酸 (36 mL、3 N 水溶液) を加え、混合物を 80 で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル - ヘプタン - 酢酸 (30 : 70 : 0.4 v / v / v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、2.4 g (定量的) の標記化合物を透明な油として与えた； R_f 0.48 (溶媒系：30 : 70 : 0.4 v / v / v エチルアセート (acetate) - ヘプタン - 酢酸；HPLC 保持時間 26.0 分；Chiralpak IA、5 μ 、4.6 x 25 mm、208 nm での紫外検出器 0.75 mL / 分 99 : 1 : 0.5 v / v ヘプタン - 2 - プロパノール - 酢酸；MS (ESI⁻) m/z 191.1 (M - H)⁻；¹H - NMR (CDCl₃) 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 3H), 1.59 - 1.36 (m, 1H), 1.25 - 1.14 (m, 3H)；[α]^T = / c l, [α]²¹ · ⁹D = + 0.089 / (0.01501 g / 1.5 mL) (0.5) = + 17.79° (c = 1, CHCl₃)。

【0169】

スキーム 7 g、工程 I：(S) - (+) - エチル 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノアートの (19 mb(i)) の調製

【化 9 1】

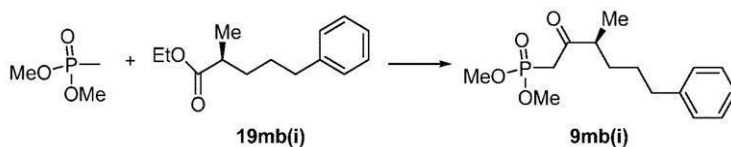


エタノール (200 mL) 中の (S) - (+) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタン酸 (2.3 g、11.96 mmol) からなる溶液に、4 滴の硫酸を加え、混合物を一晩還流した。混合物を冷却し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、ブラインで 2 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、2.4 g (91%) の標記化合物を透明な油として与えた；TLC R_f 0.66 (溶媒系：15 : 85 : 1 v / v / v 酢酸エチル - ヘプタン - 酢酸；MS (ESI⁺) m/z 221.2 (M + H)⁺；¹H-NMR (CDCl₃) 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 4.12 (q, J = 6.96 Hz, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 3H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 1.16 - 1.11 (m, 3H)；[α]_D²⁵ = +20.12° (c = 1, CHCl₃)。

【0170】

スキーム 6：(S) - (+) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキシル) ホスホナート (9mb(i)) の調製

【化 9 2】



THF (400 mL) 中のジメチルメチルホスホナート (23.37 g、188.4 mmol) からなる -78 の溶液に、n - ブチリチウム (112 mL、179.0 mmol、1.6 M ヘキサン溶液) をゆっくりと加えた。混合物を 30 分間攪拌し、その時に THF (100 mL) 中の (S) - (+) - エチル 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノアート (28.1 g、94.2 mmol) をゆっくりと加え、混合物を -78 で 2 時間攪拌し、次いで一晩放置して室温にした。反応混合物を 5% KHSO₄ で処理し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を 50 : 50 の水 - ブラインで 2 回洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル - ヘプタン (60 : 40 v / v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、11.9 g の標記化合物を、無関係の成分がない透明な油として与えた；TLC R_f 0.22 (溶媒系：60 : 40 v / v 酢酸エチル - ヘプタン)；HPLC 保持時間 14.5 分、5 μ Chiralpak IA 250 × 4.6 mm、210 nm での紫外検出器、1 mL / 分、キラル純度 97.8% (S)、2.19% (R)；MS (ESI⁻) m/z 297.1 (M - H)⁻；¹H-NMR (CDCl₃) 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 6H), 3.10 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.54 - 2.62 (m, 2H), 1.74 - 1.54 (m, 3H), 1.42 - 1.24 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.96 Hz, 3H)；[α]_D²⁵ = +14.91° (c = 1.13, CHCl₃)。

【0171】

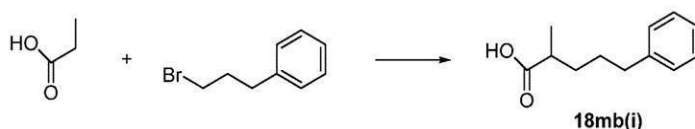
クロマトグラフィーは、TLCの目視に基づいて95%の8.3gも与えた；キラル純度98.19%(S)、1.81%(R)。

【0172】

(S) - (+) - ジメチル(3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキシル)ホスホナート(9mb(i))の代替調製

スキーム7f、工程A：(±) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタン酸(18mb(i))の調製

【化93】



10

- 50 のTHF(400mL)中のジイソプロピルアミン(218.25mL、1557.3mmol)の溶液に、n - ブチリチウム(628mL、392.5mmol、1.6Mヘキサン溶液)を加えた。混合物を5分間撹拌し、次いで放置して-20に温めた。反応混合物に、HMPA(102mL)中のプロピオン酸(44.67g、603mmol)からなる溶液を滴加した。混合物を室温で30分間撹拌し、0に冷却し、THF(200mL)中の1 - ブロモ - 3 - フェニルプロパン(100g、502mmol)を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、エチルアセアタート(aceatate)で抽出した。水層を分離し、次いで酸性になるまで2MのHClで酸性化した。次いで、水層を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、105g(定量的)の透明な油を与えた；TLC R_f 0.44(溶媒系：25：75：1v/v/vエチルアセアタート(aceatate) - ヘプタン - 酢酸)。

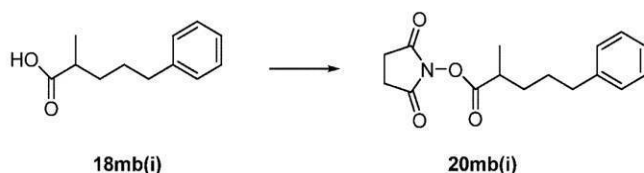
20

【0173】

スキーム7f、工程B：(±) - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル2 - メチル - 5 - フェニルペンタノアート(20mb(i))の調製

30

【化94】



ジクロロメタン(800mL)中の(±) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタン酸(105.6g、549.1mmol)からなる混合物に、N - ヒドロキシスクシンイミド(69.5g、604.0mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン(73.8g、604.04mmol)、及び1 - エチル - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(115.8g、604.0mmol)を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をジクロロメタンで抽出し、ブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル - ヘプタン(30：70v/v)で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、85.6g(54%)の標記化合物を与えた；TLC R_f 0.32(溶媒系25：75v/v酢酸エチル - ヘプタン)。

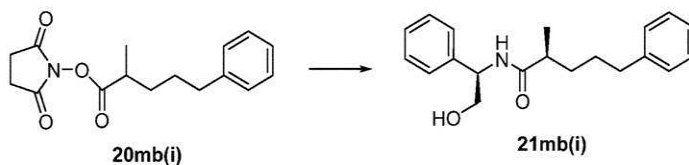
40

【0174】

スキーム7f、工程C及びD：(S) - N - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタンアミド(21mb(i))の調製

50

【化 9 5】

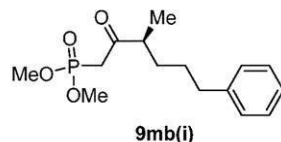


48 の THF (3000 mL) 中の (±) - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル
2 - メチル - 5 - フェニルペンタノアート (85.6 g、295.9 mmol) からなる
溶液に、R - (-) - 2 - フェニルグリシノール (65.9 g、480.4 mmol、B
r i d g e O r g a n i c s) を少量ずつ加えて、混合物を 48 で 40 時間撹拌した
。白色の沈殿物を反応混合物から濾過し、THF で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、ジ
アステレオマーのペアからなる残渣を、酢酸エチル - ヘプタン (50 : 50 v / v) で溶
離させてシリカゲルのクロマトグラフにかけた。純粋なジアステレオマー、31.3 g (34%) の標記化合物を無色の固体として得た；TLC R_f 0.205 (溶媒系：50 : 50 v / v 酢酸エチル - ヘプタン)；HPLC 保持時間 15.1 分、固定相：Gemini 5 μ C18 250 x 4.6 mm、210 nm の紫外検出器、移動相：1 mL / 分、60 : 40 : 0.1 v / v メタノール - 水 - 酢酸。

【0175】

スキーム 7 f、工程 E 及び F 並びにスキーム 6：(S) - (+) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキシル) ホスホナート (9mb(i)) の調製

【化 9 6】

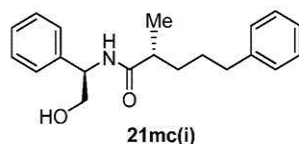


(S) - (+) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキシル) ホス
ホナート (9mb(i)) を、(S) - N - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチ
ル) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタンアミド (21mb(i)) から上述の方法と同
様に 3 工程で調製する。

【0176】

(R) - N - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 - メチル - 5 - フェ
ニルペンタンアミド (21mc(i)) の調製

【化 9 7】



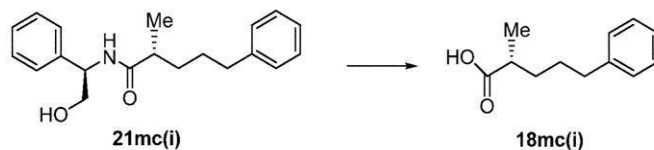
(R) - N - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 - メチル - 5 - フェ
ニルペンタンアミドを、(S) - N - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチ
ル) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタンアミドと同様に調製した。スキーム 7 f、工程 C
及び D 反応で先に記載されたジアステレオマーペアのシリカゲルクロマトグラフィーは、
30.2 g (33%) の標記化合物を白色の固体として与えた；TLC R_f 0.33 (溶媒系：50 : 50 v / v 酢酸エチル - ヘプタン)；HPLC 保持時間 13.25 分、Gemini 5 μ C18 250 x 4.6 mm、210 nm の紫外波長で、1 mL /

分、60:40:0.1メタノール-水-酢酸、キラル純度99.36%(R)、0.64%(S); $[\alpha]_D^{25} = +16.78^\circ$ ($c = 0.7865$, CHCl_3)。

【0177】

(R)-(+) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタン酸 (18mc(i)) の調製

【化98】



10

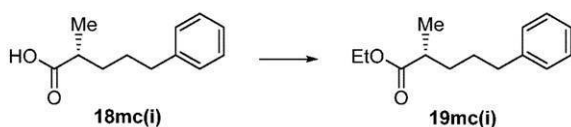
(R)-(+) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタン酸を、(S) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタン酸と同様に調製した。残渣を、酢酸エチル - ヘプタン - 酢酸 (20:80:0.4 v/v/v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、20.8gの標記化合物を透明な油として与えた; TLC R_f 0.51 (溶媒系: 30:70:1 v/v/v エチルアセテート - ヘプタン - 酢酸; HPLC 保持時間 24.46 分; Chiralpak IA 4.6 x 25 mm 5 μ , 208 nm の波長で、0.75 mL/分、99:1:0.5 ヘプタン:2 - プロパノール:酢酸、キラル純度99.32%(R)、0.68%(S); MS (ESI⁺) m/z 191.1 ($M - H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 3H), 1.58 - 1.41 (M, 1H), 1.18 (d, $J = 6.96$ Hz, 3H)。

20

【0178】

(R) - エチル 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノアート (19mc(i)) の調製

【化99】



30

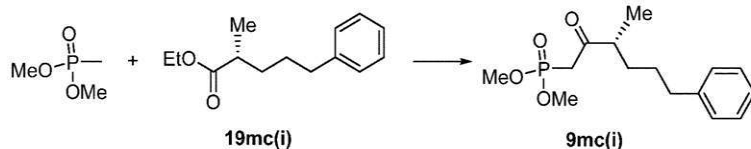
(R) - エチル 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノアートを、(S) - エチル 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノアートと同様に調製した。残渣を、酢酸エチル - ヘプタン (5:95 v/v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、21.0g (88%) の標記化合物を透明な油として与えた; TLC R_f 0.66 (溶媒系: 15:85:1 v/v/v 酢酸エチル - ヘプタン - 酢酸; MS (ESI⁺) m/z 221.2 ($M + H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 3H), 4.11 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 1.75 - 1.53 (m, 3H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.27 - 1.21 (m, 3H), 1.13 (d, $J = 6.96$ Hz, 3H); $[\alpha]_D^{25} = +19.31^\circ$ ($c = 1.18$, CHCl_3)。

40

【0179】

スキーム6: (R) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキシル) ホスホナート (9mc(i)) の調製

【化 1 0 0】

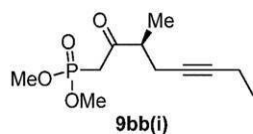


(R) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキシル) ホスホナートと、(S) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキシル) ホスホナートと同様に調製した。残渣を、酢酸エチル - ヘプタン (70 : 30 v / v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、83 mg (66%) の標記化合物を無色の油として与えた；TLC R_f 0.22 (溶媒系：70 : 30 v / v 酢酸エチル - ヘプタン)；HPLC 保持時間 12.36 分、5 μ Chiralpak OJ - H 4.6 \times 250 mm、210 nm の紫外波長で、90 : 10 : 0.1 ヘプタン : エタノール : 酢酸 1 mL / 分、キラル純度 100% (R)；MS (ESI⁻) m/z 297.1 (M - H)⁻；¹H NMR (CDCl₃) 7.29 (d, J = 6.51 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 3.77 (d, J = 11.35 Hz, 3H), 3.78 (d, J = 11.35 Hz, 3H), 3.13 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 3H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.96 Hz, 3H)；[α]_D²⁵ = -0.080 / (0.01742 g / 1.5 mL) (0.5) = -13.78° (c = 1.16, CHCl₃)。

【0180】

スキーム 7 a、工程 A 及び B、並びにスキーム 6：(S) - (+) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソオクタ - 5 - イン - 1 - イル) ホスホナート (9bb(i)) の調製

【化 1 0 1】



(S) - (+) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソオクタ - 5 - イン - 1 - イル) ホスホナート (9bb(i)) を、スキーム 7 a、7 f 及びスキーム 6 に記載されている反応工程のシーケンスに従って調製した。中間体 2 - メチルヘプタ - 4 - イン酸 (18bb(i)) を、国際公開第 2011 / 003058 A 1 号パンフレットに記載の方法に従って (スキーム 7 a、工程 A 及び B、それに続いて塩基加水分解) 調製した。(S) - (+) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソオクタ - 5 - イン - 1 - イル) ホスホナート (9bb(i)) を、2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 2 - メチルヘプタ - 4 - イノアート (N - ヒドロキシスクシンイミド 2 - メチルヘプタ - 4 - イノアート) (20bb(i) / 20bc(i)、スキーム 7 f、工程 B) を、2 - メチルヘプタ - 4 - イノイルクロリドの代りに活性化されたアシル種 (活性化されたエステル) として調製した以外、Journal of Medicinal Chemistry, 1986, 29(3), 313 - 315 に記載の方法に従って調製して、キラル補助剤中間体ジアステレオマーペア (S) - N - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 - メチルヘプタ - 4 - インアミド及び (R) - N - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 - メチルヘプタ - 4 - インアミドを作った。ジアステレオマーをシリカゲルクロマトグラフィーにより分離し、その後に (S) - N - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 2 - メチルヘプタ - 4 - インアミド (21bb(i)) を記載の通り (スキーム

7 f、工程 E 1 及び F 1、スキーム 6) 操作すると、標記中間体を透明な油として与えた。標記中間体の絶対立体化学を、その比旋光度の決定により証明した： $[\alpha]_D^{25} = +45.92^\circ$ ($c = 2.5$ 、 CHCl_3)；Liebig's Annalen der Chemie, 1989, 11, 1081 - 1083 からの (S) - (+) - ジエチル (3 - メチル - 2 - オキソオクタ - 5 - イン - 1 - イル) ホスホナートの文献に報告された比旋光度； $[\alpha]_D^{20} = +37.7^\circ$ ($c = 1$ 、 CHCl_3)；キラル分析 HPLC (固定相：Chiralcel OJ-H 順相 $250 \times 4.6 \text{ mm}$ ；移動相：85：15 ヘキサン / 1 - プロパノール；流量：1 mL / 分) 保持時間 6.4 分、100% 純度；TLC R_f 0.32 (溶媒系：4：1 v/v 酢酸エチル - ヘキサン)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.76 - 3.80 (m, 6H), 3.11 - 3.29 (m, 2H), 2.86 - 2.95 (m, 1H), 2.36 - 2.44 (m, 1H), 2.26 - 2.33 (m, 1H), 2.09 - 2.16 (m, 2H), 1.16 - 1.20 (m, 3H), 1.06 - 1.11 (m, 3H)；MS (ESI^+) m/z 247 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0181】

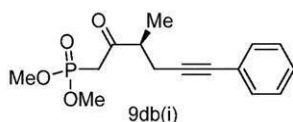
上述の同じプロセスによる標記中間体の第二の調製は、比旋光度 ($c = 1$ 、 CHCl_3) が $+49^\circ$ である標記中間体を与えた。

【0182】

(S) - (+) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキシル) ホスホナート (9mb(i)) の代替調製

スキーム 8、工程 A：(S) - (+) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ホスホナート (9db(i)) の調製

【化102】

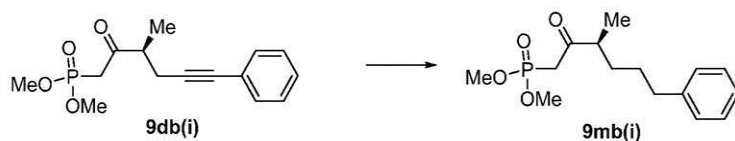


(S) - (+) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ホスホナートを、中間体 (S) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタ - 4 - イン酸 (18db(i)) を (S) - 2 - メチルヘプタ - 4 - イン酸 (18bb(i)) の代りに調製しスキーム 5、工程 xv、xvi、及び xvi i、それに続いてスキーム 4、工程 xi、xii、及び xiii に示した通り使用した以外、中間体 9bb(i) の調製に記載されたのと同様に調製して、透明な油として標記化合物 9h の合成を完了した；TLC R_f 0.22 (溶媒系：4：1 v/v 酢酸エチル - ヘキサン)；MS (ESI^+) m/z 295 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0183】

スキーム 8、工程 B：(S) - (+) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキシル) ホスホナート (9mb(i)) の調製

【化103】



メタノール (25 mL) 中の ((S) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ホスホナート) (0.98 g、3.3 mmol) からなる溶液に、活性炭に担持された 5% パラジウム (100 mg) を加え、反応雰囲気 を 1 気圧の水素ガスに替えた。反応が完了すると、水素の吸収が終わった後で、混合物をセラ

イトの薄いパッドに通して濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル - ヘプタン (70 : 30 v / v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、930 mg (93.9%) の標記化合物を無色の油として与えた; TLC $R_f = 0.24$ (溶媒系: 70 : 30 v / v 酢酸エチル - ヘプタン); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.3 - 7.2 (m, 2H), 7.2 - 7.1 (m, 3H), 3.8 - 3.7 (m, 6H), 3.12 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.8 - 2.7 (m, 1H), 2.7 - 2.5 (m, 2H), 1.8 - 1.7 (m, 2H), 1.7 - 1.5 (m, 2H), 1.1 (d, 3H); MS (ESI^+) m/z 299 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

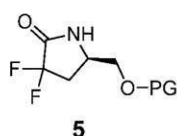
【0184】

保護されたアルコール中間体 (5) を調製する詳細な手順を以下に記載する。以下の実施例は、本発明の範囲を限定するものではない。

【0185】

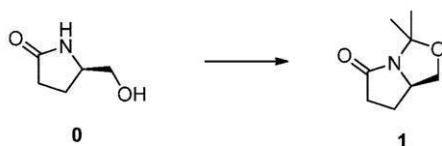
O - 保護された (R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (5) の調製

【化104】



スキーム9、工程 x v i i i : (R) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (1) の調製

【化105】



2, 2 - ジメトキシプロパン (DMP) (40 mL) 中の (R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリジノン (DL Chiral, 5.3 g, 46 mmol) からなる溶液に、カンファースルホン酸 (530 mg) を加えた。混合物を 75 で 4 時間還流し、その後真空で濃縮した。次いで、新たな DMP (40 mL) を加え、混合物を一晩還流した。濃縮後、残った残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。酢酸エチル : ヘプタン (1 : 2 v / v) で溶離させると、標記中間体 (3.6 g) を透明な油として与えた; TLC $R_f = 0.20$ (溶媒系 50 : 50 v / v ヘプタン : 酢酸エチル); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4.3 - 4.2 (1H, m), 4.1 (1H, dd), 3.5 (1H, t), 2.9 - 2.7 (1H, m), 2.6 - 2.5 (1H, m), 2.2 - 2.1 (1H, m), 1.9 - 1.7 (1H, m), 1.7 (3H, s), 1.5 (3H, s); MS (ESI^+) m/z 156.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0186】

スキーム9、工程 x v i i i : (R) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (1) の代替調製

R - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリジノン (20 g, 174 mmol) の 2, 2 - ジメトキシプロパン (1.4 L, 1139 mmol) 溶液に、カンファースルホン酸 (1.0 g, 4.3 mmol) を加えた。混合物を 75 で 20 時間還流した。反応物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で処理し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、メタノール : ジクロロメタン (1 : 70 v : v) で溶離させてシリカゲル

クロマトグラフィーにより精製すると、21.2 g (78%) の標記化合物を白色の固体として与えた; TLC R_f 0.6 (溶媒系: 25:75 v/v 酢酸エチル - ヘキサン); MS (ESI⁺) m/z 156.1 (M+H)⁺, 178.1 (M+Na)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) 4.3 - 4.2 (m, 1H), 4.1 (dd, 1H), 3.5 (t, 1H), 2.9 - 2.7 (m, 1H), 2.6 - 2.5 (m, 1H), 2.2 - 2.1 (m, 1H), 1.9 - 1.7 (m, 1H), 1.7 (s, 3H), 1.5 (s, 3H).

【0187】

スキーム9、工程xviii: (R)-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン(1)の代替調製

10

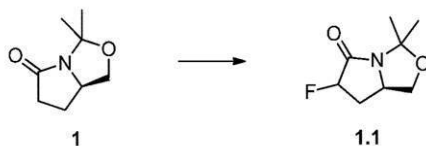
R-5-ヒドロキシメチル-2-ピロリジノン(50.0 g, 434 mmol)の2,2-ジメトキシプロパン(533 mL, 4.3 mol)溶液に、カンファースルホン酸(2.85 g, 10.8 mmol)を加えた。混合物を88 で1.5時間還流し、メタノールを留去した。反応物を、1時間95 に加熱し、室温に冷却し、5 mLのトリエチルアミンで処理し、5分間撹拌した。次いで、混合物を500 mL (ヘキサン: 酢酸エチル 1:3)で希釈し、塩化ナトリウムの50%水溶液及び塩化ナトリウムの飽和水溶液で連続的に洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサンからの結晶化により精製すると、30.48 g (45%) の標記化合物を白色の結晶性固体として与えた。TLC R_f 0.4 (溶媒系: 5:95 v/v メタノール: ジクロロメタン) MS (ESI⁺) m/z 156.1 (M+H)⁺, 178.1 (M+Na)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) 4.3 - 4.2 (m, 1H), 4.1 (dd, 1H), 3.5 (t, 1H), 2.9 - 2.7 (m, 1H), 2.6 - 2.5 (m, 1H), 2.2 - 2.1 (m, 1H), 1.9 - 1.7 (m, 1H), 1.7 (s, 3H), 1.5 (s, 3H).

20

【0188】

(7aR)-6-フルオロ-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン(1.1)の調製

【化106】



30

乾燥THF(400 mL)中の(R)-3,3-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-c]オキサゾール-5(3H)-オン(中間体1、18.5 g、119.2 mmol)からなる-75 の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド(74.5 mL、149 mmol、ヘプタン/THF/エチルベンゼン中2M、Sigma Aldrichから)を20分かけて滴加し、次いで1時間撹拌した。次いで、反応物を、300 mLのTHF中のN-フルオロベンゼンスルホンイミド(56.6 g、166.9 mmol、NFSi、Oakwood Chemicalから)で30分にわたり処理し、次いで16時間撹拌し、室温に温めた。反応物に塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えた。有機物質を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、塩化ナトリウムの50%水溶液、それに続いて塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を200 mLの酢酸エチルに再び溶かし、200 mLのヘプタンで処理すると白色沈殿物が生じた。沈殿物を濾過し、ヘプタン中50%酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。残渣を200 mLの酢酸エチルに再び溶かし、200 mLのヘプタンで処理した。沈殿物を再び濾過し、ヘプタン中50%酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣(31 g)を、酢酸エチル:ヘキサン(1:3 v/v)で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物のジアステリオマー(diastereomers)の

40

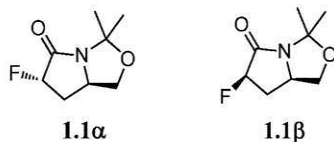
50

それぞれの純粋な試料（黄褐色固体としてそれぞれ 4.1 g）及び 3.8 g の混合（およそ 1 : 1 の比率）ジアステレオマーを与えた。総収量は 12.0 g（65%）であった。

【0189】

（6S, 7aR）- 6 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2 - c]オキサゾール - 5（3H） - オン（1.1）及び（6R, 7aR）- 6 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2 - c]オキサゾール - 5（3H） - オン（1.1）

【化107】



10

2つの異性体のクロマトグラフィーによる分離は、2つの純粋なエピマーを与える。

【0190】

（1.1）TLC R_f 0.55（溶媒系：60 : 40 v/v 酢酸エチル : ヘキサン）；Agilent 1100 装置、210 nmでの紫外検出器、固定相 Gemini 3m C18、50 × 2 mmカラム、移動相、4分にわたる水 : メタノール : 酢酸勾配（90 : 10 : 0.1 から 10 : 90 : 0.1）、保持時間 2.33 分での HPLC；MS（ESI⁺） m/z 174.1（M+H）⁺；¹H-NMR（CDCl₃）5.085（ddd, J = 51.6, 6.0, 0.8 Hz, 1H）4.5 - 4.4（m, 1H），4.15（dd, 1H），3.4（dd, 1H），2.5 - 2.3（m, 1H），2.1 - 1.7（m, 1H），1.65（s, 3H），1.5（s, 3H）；¹⁹F-NMR（CDCl₃, 376 MHz）-184.5（ddd, J = 52, 41, 22 Hz, 1F）。

20

【0191】

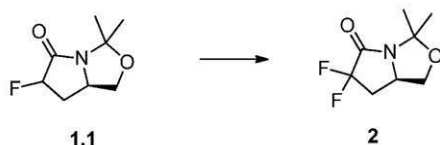
（1.1）TLC R_f 0.45（溶媒系：60 : 40 v/v 酢酸エチル : ヘキサン）；Agilent 1100 装置、210 nmでの紫外検出器、固定相 Gemini 3m C18、50 × 2 mmカラム、移動相、4分にわたる水 : メタノール : 酢酸勾配（90 : 10 : 0.1 から 10 : 90 : 0.1）、保持時間 1.69 分での HPLC；MS（ESI⁺） m/z 174.1（M+H）⁺；¹H-NMR（CDCl₃）5.325（ddd, J = 52.4, 9.9, 7.7 Hz, 1H）4.2（dd, 1H），4.0 - 3.9（m, 1H），3.5（dd, 1H），2.8 - 2.7（m, 1H），2.0 - 1.9（m, 1H），1.7（s, 3H），1.5（s, 3H）；¹⁹F-NMR（CDCl₃, 376 MHz）-185.9（dd, J = 52, 23 Hz, 1F）。

30

【0192】

（R）- 6, 6 - ジフルオロ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2 - c]オキサゾール - 5（3H） - オン（2）の調製

【化108】



40

乾燥 THF（300 mL）中の（7aR）- 6 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ[1, 2 - c]オキサゾール - 5（3H） - オン（8.0 g、46.2 mmol、1.1 のジアステレオマーの混合物）からなる 75 の溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（50.8 mL、50.8 mmol、LiHMDS、THF 中 1

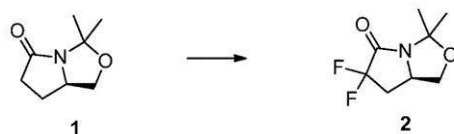
50

M) を 10 分かけて滴加し、次いで、1 時間撹拌した。次いで、反応物を N - フルオロベンゼンスルホンイミド (17.5 g、55.4 mmol) の THF (100 mL) 溶液で 10 分にわたり処理し、次いで、30 分間撹拌した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (10.0 mL、10 mmol) を加え、反応物を室温に温めながら 16 時間撹拌した。反応混合物に、塩化アンモニウムの 50% 水溶液を加えた。有機物質を、酢酸エチル：ヘプタン (5 : 1) で抽出した。有機層を、塩化ナトリウムの 50% 水溶液、水、及び塩化ナトリウムの飽和溶液で連続的に洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル：ヘキサン (1 : 5 v : v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、7.39 g (79%) の標記化合物を黄褐色の固体として与えた；TLC R_f 0.70 (溶媒系：50 : 50 v / v 酢酸エチル：ヘキサン)； ^1H -NMR (CDCl₃) 4.3 (dd, 1H), 4.2 - 4.0 (m, 1H), 3.5 (t, 1H), 2.9 - 2.7 (m, 1H), 2.2 - 2.0 (m, 1H), 1.7 (s, 3H), 1.5 (s, 3H)。

【0193】

スキーム 9、工程 xix : (R) - 6, 6 - ジフルオロ - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (2) の代替調製

【化 109】

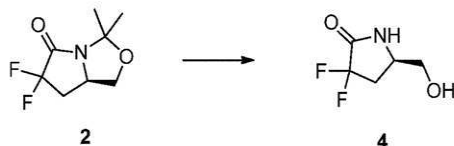


乾燥 THF (300 mL) 中の (R) - 3, 3 - ジメチルテトラヒドロピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 (3H) - オン (1) (15.5 g、100.0 mmol) からなる - 78 の溶液に、sec - ブチルリチウム (78.5 mL、110 mmol、シクロヘキサン中 1.4 M、Sigma Aldrich から) を 5 分かけて滴加し、次いで 1 時間撹拌した。次いで、反応物を、THF (100 mL) 中の N - フルオロベンゼンスルホンイミド (35 g、111 mmol、NFSi、Oakwood から) で 5 分にわたり処理し、次いで 1 時間撹拌した。次いで、反応混合物にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (110 mL、110 mmol、THF 中 1.0 M、Sigma Aldrich から) を 5 分かけて滴加し、次いで 1 時間撹拌した。次いで、反応物を、THF (100 mL) 中の NFSi (34.4 g、109 mmol) で 5 分にわたり処理し、次いで 2 時間撹拌した。反応物に、- 78 で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (40 mL、40 mmol、THF 中 1 M) を加え、30 分間撹拌した。冷却浴を外し、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えた。反応混合物を放置して室温に温め、有機物質を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、塩化ナトリウムの 50% 飽和水溶液、及び塩化ナトリウムの飽和溶液で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル：ヘキサン (1 : 3 v : v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、11.64 g (61%) の標記化合物を固体として与えた；TLC R_f 0.4 (溶媒系：5 : 95 v / v メタノール：ジクロロメタン)； ^1H -NMR (CDCl₃) 4.3 (dd, 1H), 4.2 - 4.0 (m, 1H), 3.5 (t, 1H), 2.9 - 2.7 (m, 1H), 2.2 - 2.0 (m, 1H), 1.7 (s, 3H), 1.5 (s, 3H)。

【0194】

スキーム 9、工程 xx : (R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン ((R) - 4) の調製

【化 1 1 0】



水：1，4 - ジオキサン（300 mL、1：1）中の（R）- 6，6 - ジフルオロ - 3，3 - ジメチルテトラヒドロピロロ[1，2 - c]オキサゾール - 5（3H） - オン（12.5 g、65.4 mmol）からなる溶液に、Amberlite IR - 120H*（6.23 g）を加え、反応物を6時間115 に加熱した。反応混合物を、セライトに通して濾過し、メタノールで洗浄してから、トルエン及びエタノールと共に濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄すると、8.8 g（89%）の標記化合物を黄褐色固体として与え、さらに精製せずに使用した；TLC R_f 0.25（溶媒系：70：30 v/v 酢酸エチル：ヘキサン）。

10

【0195】

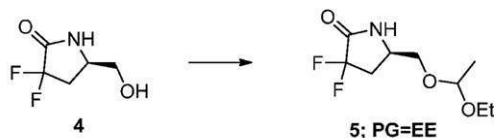
* Amberlite IR - 120Hイオン交換樹脂、スルホン酸官能基が付いた強酸性のゲルタイプの樹脂、CAS：39389 - 20 - 3。75 gのAmberliteを洗浄し、脱イオン水で3回デカンテーションした。4回目の洗液を吸引濾過を利用して濾過し、半乾燥樹脂を、2 - プロパノールで、次いでジエチルエーテルで手早く洗浄した。樹脂を乾燥させると、54 gの自由流動性茶褐色ビーズ樹脂を与えた。

20

【0196】

スキーム9、工程xxi：（5R）- 5 - （（1 - エトキシエトキシ）メチル）- 3，3 - ジフルオロピロリジン - 2 - オン（5；PG = EE）の調製

【化 1 1 1】



30

ジクロロメタン（20 mL）及びTHF（10 mL）中の（R）- 3，3 - ジフルオロ - 5 - （ヒドロキシメチル）ピロリジン - 2 - オン（中間体4、540 mg、3.57 mmol）からなる溶液に、エチルビニルエーテル（1.4 mL、15 mmol）を加え、それに続いてトリフルオロ酢酸（20 mg）を加えた。反応混合物を、室温で16時間撹拌した。次いで、反応物にTHF（10 mL）を加えて沈殿物を溶かし、それに続いてエチルビニルエーテル（0.4 mL、4.2 mmol）を加えて、反応物を3時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（150 mL）で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（10 mL）及びブライン（5 mL）で洗浄してから、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。メタノール：ジクロロメタン（1：80 v/v）で溶離させると、726 mg（91%）の標記中間体を透明な油として与えた；TLC R_f 0.60（溶媒系：93：7 v/v ジクロロメタン：メタノール）； ^1H -NMR（CDCl₃） 4.8 - 4.6（m，1H），4.0 - 3.8（m，1H），3.7 - 3.5（m，2H），3.5 - 3.4（m，2H），2.8 - 2.6（m，1H），2.4 - 2.2（m，1H），1.3（d，3H），1.2（t，3H）；MS（ESI⁺）m/z 241.1（M + NH₄⁺），246.1（M + Na⁺）；（ESI⁻）m/z 222.1（M - H⁻）。

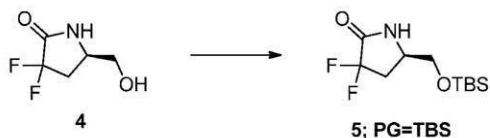
40

【0197】

スキーム9、工程xxi：（R）- 5 - （（tert - ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）- 3，3 - ジフルオロピロリジン - 2 - オン（5；PG = TBS）の調製

50

【化 1 1 2】

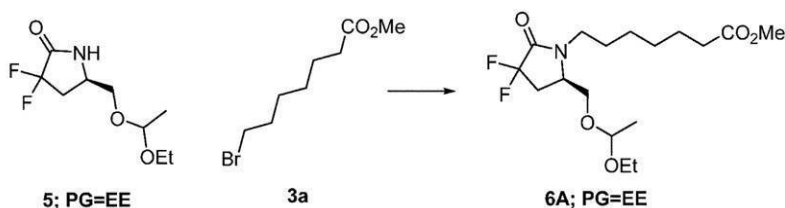


DMF (10 mL) 及び THF (10 mL) 中の (R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (中間体 4、880 mg、3.57 mmol) からなる溶液に、tert - ブチルジメチルクロロシラン (1.40 g、9.23 mmol) を加え、それに続いてイミダゾール (800 mg、6.55 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチルで 3 回 (55 mL、2 × 25 mL) 抽出した。合わせた有機液を、1 : 1 の水 : ブライン (3 × 10 mL) 及び ブライン (5 mL) で洗浄してから、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。メタノール : ジクロロメタン (1 : 50 v / v) で溶離させると、標記中間体 (1528 mg) を透明な油として与えた ; TLC R_f 0.60 (溶媒系 : 95 : 5 v / v ジクロロメタン : メタノール) ; ^1H - NMR (CDCl₃) 3.8 - 3.7 (m, 1H), 3.7 - 3.6 (m, 1H), 3.5 - 3.4 (m, 1H), 2.6 - 2.5 (m, 1H), 2.3 - 2.1 (m, 1H), 0.8 (s, 9H), 0.0 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m / z 266.1 (M + H)⁺.

【0 1 9 8】

スキーム 10、工程 x x i i : メチル 7 - ((5R) - 5 - ((1 - エトキシエトキシ)メチル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (6A ; PG = EE) の調製

【化 1 1 3】



DMF (5 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油中 60%、18 mg、0.45 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (74 mg、0.49 mmol) からなる懸濁液に、(5R) - 5 - ((1 - エトキシエトキシ)メチル) - 3, 3 - ジフルオロピロリジン - 2 - オン (中間体 5 ; PG = EE、100 mg、0.45 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を滴加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、それに続いて 50 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物に、メチル 7 - ブロモヘプタノアート (化合物 3a、Alfa Aesar から市販、120 mg、0.538 mmol) を滴加し、攪拌を 50 °C で一晩続けた。混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、0.5 N 塩酸 (20 mL)、チオ硫酸ナトリウムの 5% 水溶液 (10 mL)、50% ブライン (4 × 25 mL)、及び ブライン (25 mL) で連続的に洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。メタノール : ジクロロメタン (1 : 100 v / v) で溶離させると、128 mg (78%) の標記中間体を透明な油として与えた ; TLC R_f 0.95 (溶媒系 : 93 : 7 v / v ジクロロメタン : メタノール) ; ^1H - NMR (CDCl₃) 4.7 (dq, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.4 (m, 8H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.65 - 2.35 (m, 1H), 2.3 (t, 2H), 1.7 - 1.4 (m, 4H), 1.4 - 1.3 (m, 4

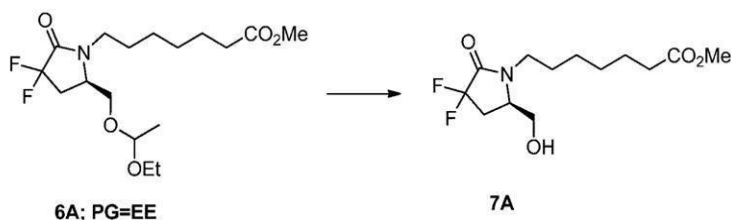
H), 1.3 (d, 3H), 1.2 (t, 3H); MS (ESI⁺) m/z 383.2 (M + NH₄)⁺, 388.1 (M + Na)⁺.

【0199】

DMF (30 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油 60%, 108 mg, 2.7 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (450 mg, 3.0 mmol) からなる懸濁液に、(5R) - 5 - ((1 - エトキシエトキシ)メチル) - 3, 3 - ジフルオロピロリジン - 2 - オン (中間体 5; PG = EE, 600 mg, 2.68 mmol) の DMF (30 mL) 溶液を滴加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、それに続いて 50 で 30 分間攪拌した。反応混合物に、メチル 7 - ブロモヘプタノアート (化合物 3a, Alfa Aesar から市販、720 mg, 2.23 mmol) を滴加し、攪拌を 50 で一晩続けた。混合物を酢酸エチルで希釈し、0.5 N 塩酸、チオ硫酸ナトリウムの 5% 水溶液、塩化ナトリウムの 50% 飽和水溶液、及び塩化ナトリウムの飽和水溶液で連続的に洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。メタノール : ジクロロメタン (1 : 125 v/v) で溶離させると、888 mg (90%) の標記中間体を黄褐色の固体として与えた; TLC R_f 0.95 (溶媒系 : 93 : 7 v/v ジクロロメタン : メタノール); MS (ESI⁺) m/z 383.2 (M + NH₄)⁺, 388.1 (M + Na)⁺.

【0200】

スキーム 10、工程 x x i i i : (R) - メチル 7 - (3, 3 - ジフルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (7A) の調製
【化 114】

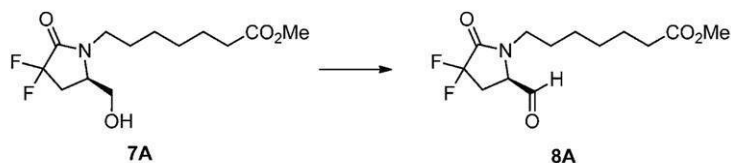


メタノール (10 mL) 中のメチル 7 - ((5R) - 5 - ((1 - エトキシエトキシ)メチル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (中間体 6A; PG = EE, 113 mg, 0.310 mmol) からなる溶液に、p - トルエンスルホン酸一水和物 (2 mg) を加え、混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を濃縮すると粗製の残渣を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。メタノール - ジクロロメタン (1 : 80 v/v) で溶離させると、86 mg (97%) の標記中間体を薄黄色の油として与えた; TLC R_f 0.55 (溶媒系 : 7 : 93 v/v メタノール : ジクロロメタン); ¹H - NMR (CDCl₃) 3.85 - 3.6 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.2 - 3.1 (m, 1H), 2.6 - 2.4 (m, 2H), 2.3 (t, 2H), 1.7 - 1.4 (m, 4H), 1.4 - 1.2 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 311.2 (M + NH₄)⁺, 316.1 (M + Na)⁺.

【0201】

スキーム 10、工程 x x i v : (R) - メチル 7 - (3, 3 - ジフルオロ - 5 - ホルミル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (8A) の調製

【化 1 1 5】

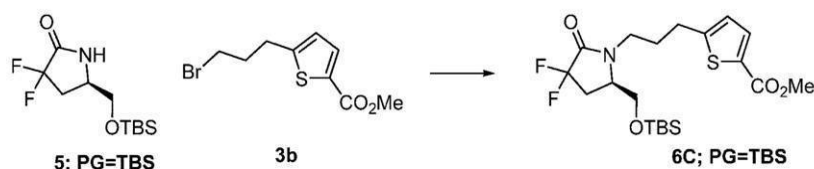


ジクロロメタン (10 mL) 中の (R) - メチル 7 - (3 , 3 - ジフルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (中間体 7 A 、 8 5 mg 、 0 . 2 9 mmol) からなる溶液に、デス・マーチンペルヨージネート (periodinate) (1 5 0 mg 、 0 . 3 4 8 mmol) を加え、反応混合物を 4 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液をその後に濃縮した。さらに後処理せずに、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。メタノール - ジクロロメタン (1 : 2 0 0 v / v) で溶離させると、7 7 mg (9 1 %) の標記中間体を薄黄色の油として与えた ; T L C R_f 0 . 6 0 (溶媒系 : 7 : 9 3 v / v メタノール : ジクロロメタン) 。

【 0 2 0 2】

スキーム 1 0 、工程 x x i i : (R) - メチル 5 - (3 - (5 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシラート (6 C ; P G = T B S) の調製

【化 1 1 6】

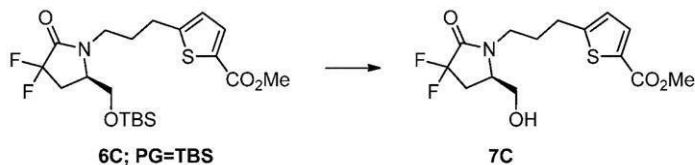


D M F (6 0 m L) 中の水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 、 4 5 8 m g 、 1 1 . 4 5 m m o l) 及びヨウ化ナトリウム (1 . 7 9 g 、 1 2 . 0 m m o l) からなる懸濁液に、D M F (1 0 m L) 中の (R) - 5 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 2 - オン (5 ; P G = T B S 、 2 . 9 g 、 1 0 . 9 m m o l) からなる溶液を滴加した。混合物を室温で 9 0 分間攪拌した。反応混合物に、メチル 5 - (3 - プロモプロピル) チオフェン - 2 - カルボキシラート (2 4 、 3 . 1 6 g 、 1 2 . 0 m m o l 、 上述の通り調製) を滴加し、攪拌を 5 0 で 1 6 時間続けた。混合物を塩化アンモニウム (飽和) の水溶液で処理し、2 : 1 の酢酸エチル : ヘプタンで抽出した。合わせた有機液を、塩化ナトリウム (飽和) の 5 0 % 飽和水溶液、それに続いて塩化ナトリウム (飽和) の水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。酢酸エチル : ヘプタン (1 : 5 v / v) で溶離させると、4 . 6 g (9 3 %) の標記中間体を与えた ; T L C R_f 0 . 3 0 (溶媒系 : 7 5 : 2 5 v / v ヘプタン : 酢酸エチル) ; 1H - N M R (C D C l ₃) 7 . 6 (d , 1 H) , 6 . 8 (d , 1 H) , 3 . 8 (s , 3 H) , 3 . 7 - 3 . 6 (m , 1 H) , 3 . 6 - 3 . 5 (m , 1 H) , 3 . 3 - 3 . 1 (m , 1 H) , 2 . 8 (t , 2 H) , 2 . 6 - 2 . 4 (m , 1 H) , 2 . 4 - 2 . 2 (m , 1 H) , 2 . 0 (s , 3 H) , 1 . 2 (t , 1 H) , 0 . 8 (s , 9 H) , 0 . 0 (s , 6 H) ; M S (E S I ⁺) m / z 4 6 5 . 1 (M + N H ₄) ⁺ .

【 0 2 0 3】

スキーム 1 0 、工程 x x i i i : (R) - メチル 5 - (3 - (3 , 3 - ジフルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシラート (7 C) の調製

【化 1 1 7】

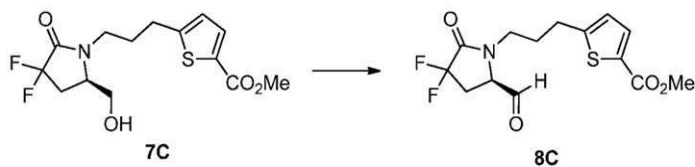


THF (20 mL) 中の (R) - メチル 5 - (3 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (6 C ; P G = T B S、5 . 1 5 g、1 1 . 5 m m o l) からなる溶液に、T B A F (T H F 中 1 M、1 4 . 9 6 m L、1 4 . 9 6 m m o l) を 2 時間 に わり 加 え、混合物を室温で 1 6 時間 攪拌した。混合物を塩化アンモニウムの水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を、塩化ナトリウムの 5 0 % 飽和水溶液、それに続いて塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。メタノール - ジクロロメタン (1 : 8 0 v / v) で溶離させると、3 . 4 g (8 8 %) の標記中間体を薄黄色の油として与えた ; T L C R_f 0 . 5 (溶媒系 : 5 : 9 5 v / v メタノール : ジクロロメタン) ; 1H - NMR ($CDCl_3$) 7 . 6 (d , 1 H) , 6 . 8 (d , 1 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) , 3 . 8 - 3 . 6 (m , 4 H) , 3 . 3 - 3 . 1 (m , 1 H) , 2 . 8 5 (t , 2 H) , 2 . 6 - 2 . 4 (m , 2 H) , 2 . 1 - 1 . 9 (m , 2 H) ; MS (ESI^+) m/z 3 5 1 . 0 ($M + NH_4^+$) .

【 0 2 0 4】

スキーム 1 0、工程 x x i v : (R) - メチル 5 - (3 - (3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ホルミル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (8 C) の調製

【化 1 1 8】

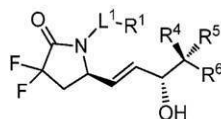


(R) - メチル 5 - (3 - (3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ホルミル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシレートを、7 C から、中間体 7 A からの中間体 8 A の調製に関して記載された酸化手順を利用して調製して、標記中間体 (8 0 m g) を薄黄色の油として与えた ; T L C R_f 0 . 6 0 (溶媒系 : 7 : 9 3 v / v メタノール : ジクロロメタン) .

【 0 2 0 5】

図 I A の実施形態の調製の方法の詳細を、以下に記載する。以下の実施例は、本発明の範囲を限定するものではない。

【化 1 1 9】



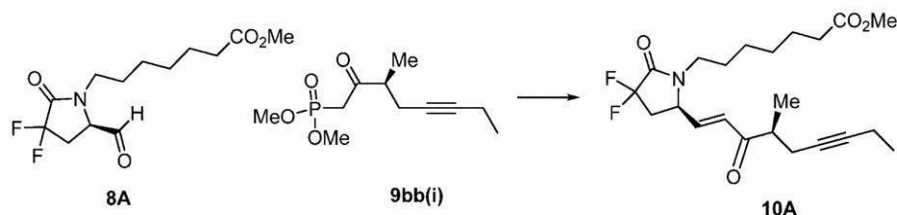
図IA

【 0 2 0 6】

スキーム 1 1、工程 x x v : メチル 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((S , E) - 4 - メチル - 3 - オキソノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリ

ジン - 1 - イル) ヘプタノアート (1 0 A) の調製

【化 1 2 0】



10

THF (3 mL) 中のジメチル (S) - (3 - メチル - 2 - オキソオクタ - 5 - イン - 1 - イル) ホスホナート (7 1 . 2 mm g 、 0 . 2 9 mm o l) 、 (R) - メチル 7 - (3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ホルミル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (7 6 . 6 mm g 、 0 . 2 6 mm o l) 、 及び塩化リチウム (3 3 . 4 mm g 、 0 . 7 9 mm o l) からなる氷冷された混合物にトリエチルアミン (3 9 . 9 mm g 、 0 . 3 9 mm o l) を加え、室温に温めながら反応物を 1 6 時間撹拌した。反応混合物に、等量の塩化アンモニウムの飽和水溶液と水を加え、有機物質を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、メタノール : ジクロロメタン (1 : 3 0 0 v : v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、 8 1 mm g (7 5 %) の標記化合物を透明な油として与えた ; T L C R_f 0 . 8 0 (溶媒系 : 7 : 9 3 v / v メタノール : ジクロロメタン) ; M S (E S I +) m/z 4 1 2 . 1 ($M + H$) $^+$, (E S I -) 4 1 0 . 1 ($M - H$) $^-$; 1H - N M R ($CDCl_3$) 6 . 6 - 6 . 5 (m , 1 H) , 6 . 4 (d , 1 H) , 4 . 3 - 4 . 2 (m , 1 H) , 3 . 6 5 (s , 3 H) , 3 . 7 - 3 . 6 (m , 1 H) 3 . 0 - 2 . 7 (m , 3 H) , 2 . 5 - 2 . 4 (m , 1 H) 2 . 4 - 2 . 2 (m , 4 H) 2 . 2 - 2 . 1 (m , 2 H) , 1 . 7 - 1 . 4 (m , 4 H) , 1 . 4 - 1 . 2 (m , 4 H) , 1 . 2 (d , 3 H) , 1 . 1 (t , 3 H) .

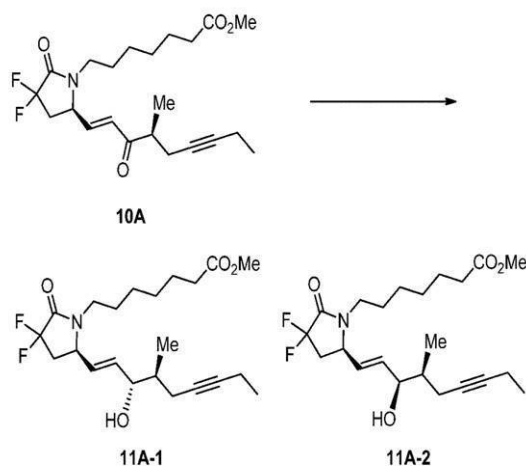
20

【 0 2 0 7】

スキーム 1 1 、工程 x x v i : メチル 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 S , 4 S , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (1 1 A - 1) 及びメチル 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 R , 4 S , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (1 1 A - 2) の主要な調製

30

【化 1 2 1】



40

50

メタノール (5 m L) 中のメチル 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((S , E) - 4 - メチル - 3 - オキソノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (6 1 m g 、 0 . 1 4 8 m m o l) からなる - 4 0 の溶液に、塩化セリウム七水和物を一度に加えた。反応物を 1 5 分間攪拌し、次いで - 7 8 に 2 0 分間冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (1 2 m g 、 0 . 3 2 4 m m o l) を加え、反応物を 3 時間攪拌した。反応混合物に、等しい部の水と塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、混合物を室温に温めた。混合物を塩化ナトリウムの飽和水溶液で希釈し、有機物質を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して濁った白色の油にした。標記化合物のエピマー混合物を、メタノール：ジクロロメタン (1 : 3 0 0 v : v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより単離した。

10

【 0 2 0 8 】

1 1 A - 1 及び 1 1 A - 2 を含む立体異性混合物から、A g i l e n t S e m i - P r e p 装置；2 1 0 n m の紫外検出器；L u n a S i l i c a 2 5 0 × 1 0 m m カラム；ヘプタン - エタノールの移動相 (9 8 : 2 v / v) 、5 m L / 分での分取 H P L C により立体特異的異性体を単離した。

【 0 2 0 9 】

1 1 A - 1 : (8 . 1 m g 、 1 3 %) ; 透明な油 ; H P L C 保持時間 5 7 分 ; T L C R_f 0 . 6 0 (溶媒系 : 7 : 9 3 v / v メタノール : ジクロロメタン) ; H P L C : 保持時間 1 9 . 0 7 6 分、A g i l e n t 1 1 0 0 、L u n a S i l i c a 4 . 6 × 2 5 0 m m 、5 μ 、2 1 0 n m の紫外検出器、9 5 : 5 のヘプタン : エタノール ; M S (E S I ⁺) m / z 4 1 4 . 1 (M + H) ⁺ (E S I ⁻) m / z 4 1 2 . 1 (M - H) ⁻ .

20

1 1 A - 2 : (2 0 . 5 m g) ; 透明な油 ; H P L C 保持時間 4 2 分 ; M S (E S I ⁺) m / z 4 1 4 . 1 (M + H) ⁺ (E S I ⁻) m / z 4 1 2 . 1 (M - H) ⁻ .

【 0 2 1 0 】

スキーム 1 1 、工程 x x v i : メチル 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 S , 4 S , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (1 1 A - 1) 及びメチル 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 S , 4 R , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (1 1 A - 2) の代替調製

30

- 4 0 のジクロロメタン (1 0 0 m L) 中のメチル 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((S , E) - 4 - メチル - 3 - オキソノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (1 6 9 m g 、 0 . 4 6 0 m m o l) 及び (R) - コーリー・バクシ・柴田触媒 (T H F 中 1 M 、 0 . 4 6 m m o l) からなる溶液に、カテコールボラン (T H F 中 1 M 、 0 . 4 6 m m o l) を 1 0 分かけて滴加した。反応混合物を室温に温めながら一晩攪拌し、次いで、1 N の H C l (1 0 m L) でクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して濁った茶色の油にした。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。メタノール：ジクロロメタン (1 : 2 0 0 v : v) で溶離させると、1 1 A - 1 と 1 A - 2 の混合物 (5 2 m g) を透明な油として与えた ; R_f 0 . 6 5 (溶媒系 : 7 : 9 3 v / v メタノール : ジクロロメタン) 。

40

【 0 2 1 1 】

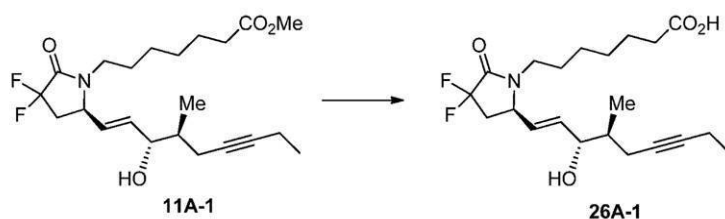
エピマーを分離して精製した。エピマー 1 1 A - 1 (1 5 . 2 m g) を、上記のこの化合物の元の調製の記載された分取 H P L C 法を利用して単離した。

【 0 2 1 2 】

スキーム 1 1 、工程 x x v i i : 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 S , 4 S , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 (2 6 A - 1) の調製

50

【化 1 2 2】



10

メチル 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 S , 4 S , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (1 4 m g , 0 . 0 3 4 m m o l) のメタノール (4 5 0 μ L) 溶液に、水酸化リチウム (3 0 0 μ L , 0 . 3 0 m m o l) を加え、反応物を 4 時間撹拌した。反応混合物に、硫酸水素カリウムの飽和水溶液を加え、有機物質を酢酸エチルで 4 回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸：メタノール：ジクロロメタン (1 : 2 : 1 0 0 v : v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、1 2 . 0 m g (8 9 %) の標記化合物を透明な油として与えた；T L C R_f 0 . 4 5 (溶媒系：1 : 5 : 9 5 v / v 酢酸：メタノール：ジクロロメタン) ； 1H -NMR (C D C l $_3$) 5 . 9 - 5 . 8 (m , 1 H) , 5 . 6 - 5 . 5 (m , 1 H) , 4 . 2 - 4 . 1 (m , 2 H) , 3 . 7 - 3 . 5 (m , 1 H) , 3 . 1 - 2 . 9 (m , 1 H) , 2 . 8 - 2 . 7 (b r s , 1 H) , 2 . 4 - 2 . 3 (t , 2 H) . 2 . 3 - 2 . 1 (m , 5 H) , 1 . 9 - 1 . 8 (m , 1 H) , 1 . 7 - 1 . 5 (m , 5 H) , 1 . 4 - 1 . 2 (m , 4 H) , 1 . 1 (t , 3 H) , 1 . 0 (d , 3 H) ； ^{19}F -NMR (C D C l $_3$, 3 7 6 H z) - 1 0 3 . 5 (d t , J = 1 3 . 2 , 2 6 7 H z , 1 F) , - 1 0 5 . 5 (d t , J = 1 5 . 1 , 2 6 7 , 1 F) .

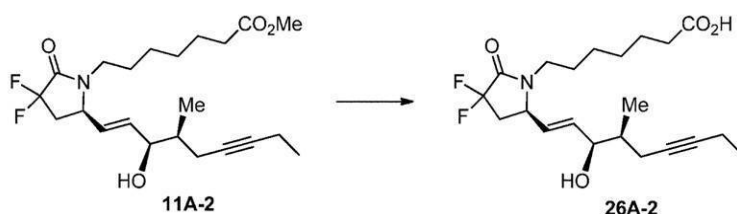
20

【0 2 1 3】

スキーム 1 1、工程 x x v i i : 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 R , 4 S , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 (2 6 A - 2) の調製

30

【化 1 2 3】



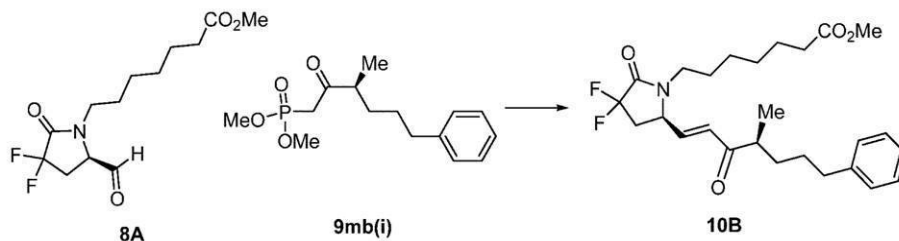
1 4 . 8 m g の透明な油；T L C R_f 0 . 4 5 (溶媒系：9 5 : 5 : 1 v / v ジクロロメタン - メタノール - 酢酸) ；M S (E S I $^+$) m / z 4 0 0 (M + H) $^+$, M S (E S I $^-$) m / z 3 9 8 (M - H) $^-$.

40

【0 2 1 4】

スキーム 1 1、工程 x x v : メチル 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((S , E) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (1 0 B) の調製

【化 1 2 4】



10

THF (30 mL) 中のジメチル (S) - (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキシル) ホスホナート (596.6 mg、2.0 mmol)、(R) - メチル 7 - (3, 3 - ジフルオロ - 5 - ホルミル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (585 mg、2.0 mmol)、及び塩化リチウム (254 mg、6.0 mmol) からなる 0 の混合物に、トリエチルアミン (405 mg、4.0 mmol) を 5 分かけて滴加した。反応物を、0 で 1 時間攪拌し、次いで室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、有機物質を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、メタノール：ジクロロメタン (1 : 200 v : v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、608 mg (65%) の標記化合物を透明な油として与えた；TLC R_f 0.50 (溶媒系：1 : 99 v / v メタノール：ジクロロメタン)；MS (ESI+) m/z 464.2 ($M + H$)⁺, 486.1 ($M + Na$)⁺；(ESI-) m/z 462.1 ($M - H$)⁻；¹H-NMR (CDCl₃) 7.3 (t, 2H), 7.2 (d, 3H), 6.6 - 6.4 (m, 1H), 6.3 (d, 1H), 4.3 - 4.2 (m, 1H), 3.9 - 3.8 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.7 - 3.5 (m, 1H), 3.0 - 2.8 (m, 1H), 2.8 - 2.5 (m, 2H), 2.4 - 2.2 (m, 4H), 1.8 - 1.2 (m, 12H), 1.1 (d, 3H)。

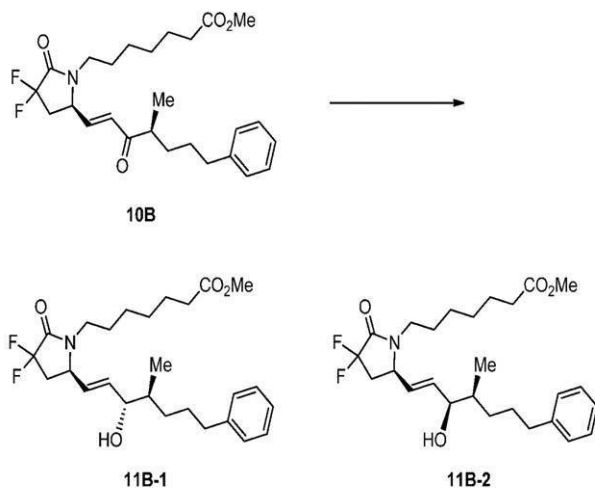
20

【0 2 1 5】

スキーム 11、工程 x x v i：メチル 7 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((3S, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (11B-1) 及びメチル 7 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (11B-2) の調製

30

【化 1 2 5】



40

50

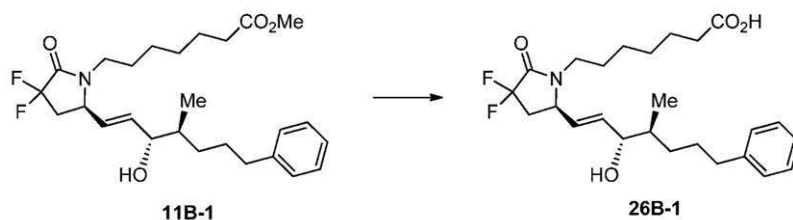
ジクロロメタン (20 mL) 中のメチル 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((S , E) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (137 mg、0.3 mmol) 及び (R) - (+) - 2 - メチル - C B S - オキサザボロリジン (0.36 mL、0.36 mmol、トルエン中 1 M) の - 40 の溶液に、カテコールボラン (0.99 mL、0.99 mmol、THF 中 1 M) を 10 分かけて加えた。反応物を、6 時間 - 40 から - 30 で撹拌した。反応物を 1 M 塩酸でクエンチし、室温に温めた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を、塩化ナトリウムの 50 % 飽和水溶液及び塩化ナトリウムの飽和水溶液で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。標記化合物のエピマー混合物 (比率 1.12 : 1.00、11B - 1 対 11B - 2) を、メタノール : ジクロロメタン (1 : 200 v : v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより単離した ; T L C R_f 0.65 (溶媒系 : 5 : 95 v / v メタノール : ジクロロメタン)

10

【 0 2 1 6 】

スキーム 11、工程 x x v i i : 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 S , 4 S , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 (26B - 1) の調製

【 化 1 2 6 】



20

メタノール (300 μ L) 中のメチル 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 S , 4 S , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノアート (3.3 mg、0.007 mmol) からなる溶液に水酸化リチウム (40 μ L、0.04 mmol、1 M 水溶液) を加え、反応物を 16 時間撹拌した。反応物を、 $KHSO_4$ の飽和水溶液及びブラインの添加によりクエンチし、有機物質を酢酸エチルで抽出した。有機相を濃縮し、酢酸エチルに再び溶かし、濾過し、濃縮すると 7.7 mg (粗製) の透明な油を与えた ; T L C R_f 0.45 (溶媒系 : 1 : 10 : 90 v / v 酢酸 : メタノール : ジクロロメタン) ; 1H -NMR ($CDCl_3$) 7.3 (t , 2 H) , 7.2 (d , 3 H) , 5.9 - 5.7 (m , 1 H) , 5.5 - 5.4 (m , 1 H) , 4.2 - 4.0 (m , 2 H) , 3.6 - 3.5 (m , 1 H) , 3.0 - 2.9 (m , 1 H) , 2.8 - 2.6 (br s , 1 H) , 2.6 (t , 2 H) , 2.4 - 2.0 (m , 6 H) , 1.8 - 1.4 (m , 7 H) , 1.4 - 1.0 (m , 6 H) , 0.9 (dt , 3 H)

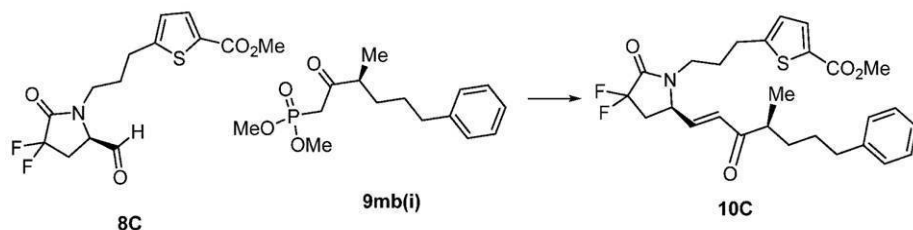
30

40

【 0 2 1 7 】

スキーム 11、工程 x x v : メチル 5 - (3 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((S , E) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (10C) の調製

【化 1 2 7】



10

THF (70 mL) 中のジメチル (S) - (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキシル) ホスホナート (1.79 g、6.0 mmol)、メチル (R) - 5 - (3 - (3, 3 - ジフルオロ - 5 - ホルミル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (3.1 g、6.0 mmol)、及び塩化リチウム (763 mg、18.0 mmol) からなる 0 の混合物に、トリエチルアミン (1.67 g、12.0 mmol) を 1 分かけて滴加した。反応物を、室温に温めながら 16 時間撹拌した。反応混合物に、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、有機物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を、塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、メタノール：ジクロロメタン (1 : 200 v : v) で分離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、1.97 g (63%) の標記化合物を透明な油として与えた；TLC R_f 0.75 (溶媒系：95 : 5 v / v ジクロロメタン：メタノール)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.6 (d, 1H), 7.3 - 7.2 (m, 2H), 7.2 - 7.1 (m, 3H), 6.8 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.2 - 4.1 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.7 - 3.6 (m, 1H), 3.0 - 2.9 (m, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.7 - 2.6 (m, 4H), 2.4 - 2.2 (m, 1H), 2.0 - 1.9 (m, 2H), 1.7 - 1.5 (m, 3H), 1.5 - 1.3 (m, 1H), 1.1 (d, 3H)。

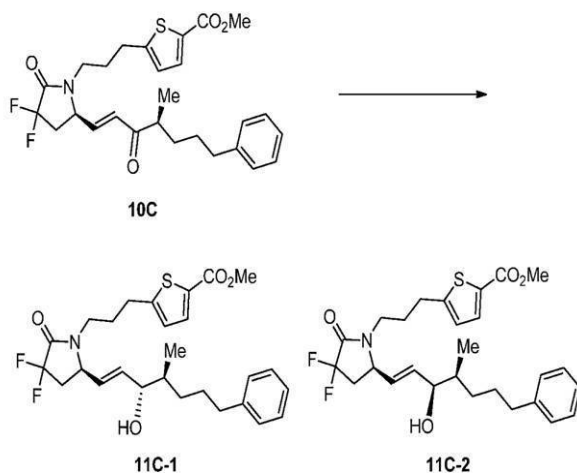
20

【0 2 1 8】

スキーム 11、工程 x x v i：メチル 5 - (3 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((3S, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (11C - 1) 及びメチル 5 - (3 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (11C - 2) の調製

30

【化 1 2 8】



10

反応 1：ジクロロメタン（1 mL）中のメチル 5 - （3 - （（R） - 3，3 - ジフルオロ - 5 - （（S，E） - 4 - メチル - 3 - オキソ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル） - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル）プロピル）チオフエン - 2 - カルボキシラート（50.0 mg、0.1 mmol）及び（R） - （+） - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン（0.12 mL、0.12 mmol、トルエン中 1 M）からなる溶液に、ジクロロメタン（5 mL）中のカテコールボラン（0.1 mL、0.1 mmol、THF 中 1 M）を 15 分かけて加えた。反応物を 2 時間撹拌した。反応物を、1 M の HCl でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を、塩化ナトリウムの 50 % 飽和水溶液及び塩化ナトリウムの飽和水溶液で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。標記化合物の C15 - OH に関するエピマー混合物を含む残渣を、メタノール：ジクロロメタン（1：250 v/v）で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより単離すると、23 mg を透明な油として与えた；TLC R_f 0.50（溶媒系：97：3 v/v ジクロロメタン：メタノール）。

20

【0 2 1 9】

30

反応 2：メチル 5 - （3 - （（R） - 3，3 - ジフルオロ - 5 - （（4S，E） - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル） - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル）プロピル）チオフエン - 2 - カルボキシラート、標記化合物のエピマー混合物を、4 モル当量のカテコールボラン（0.4 mL、0.4 mmol、THF 中 1 M）を 1 当量の代りに使用した点を除いて、反応 1 において先に記載した方法により調製すると、70 mg を透明な油として与えた；TLC R_f 0.50（溶媒系：3：97 v/v ジクロロメタン：メタノール）。

【0 2 2 0】

40

反応 3：メチル 5 - （3 - （（R） - 3，3 - ジフルオロ - 5 - （（4S，E） - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル） - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル）プロピル）チオフエン - 2 - カルボキシラート、標記化合物のエピマー混合物を、より大規模という点を除いて、反応 1 において先に記載した方法により調製した。メチル 5 - （3 - （（R） - 3，3 - ジフルオロ - 5 - （（S，E） - 4 - メチル - 3 - オキソ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル） - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル）プロピル）チオフエン - 2 - カルボキシラート（553 mg、1.1 mmol）、（R） - （+） - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン（1.32 mL、1.32 mmol、トルエン中 1 M）、及びカテコールボラン（1.1 mL、1.1 mmol、THF 中 1 M）を含む反応混合物は、226 mg を透明な油として与えた；TLC R_f 0.50（溶媒系：3：97 v/v ジクロロメタン：メタノール）。

【0 2 2 1】

50

純粋な単一のエピマー 11C - 1 を、反応 1、2、及び 3 からの標記化合物の合わせたエピマー混合物から、Agilent 1100 装置、固定相 Luna 5µ Silica 250 × 2.1 mm カラム、移動相 96 : 4 ヘプタン : エタノール、保持時間 26 - 29 分で分取 HPLC により単離した。

【0222】

11C - 1 : 110 mg (17%) 白色の固体として; TLC R_f 0.50 (溶媒系 : 97 : 3 v/v ジクロロメタン : メタノール); 分析 HPLC、保持時間 16.3 分、Agilent 1100 210 nm の紫外検出器、固定相、Phenomenex Luna Silica、5µ、4.6 × 250 mm、移動相、95 : 5 ヘプタン : エタノール、流量 1 mL / 分; ^1H -NMR (CDCl_3) 7.6 (d, 1H), 7.3 - 7.2 (m, 2H), 7.2 - 7.1 (m, 3H), 6.8 (d, 1H), 5.75 (dd, 1H), 5.4 (dd, 1H), 4.1 - 4.0 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.6 - 3.5 (m, 1H), 3.0 - 2.9 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 2.6 - 2.5 (m, 3H), 2.2 - 2.1 (m, 1H), 2.1 - 2.0 (m, 1H), 1.9 - 1.8 (m, 2H), 1.7 - 1.4 (m, 4H), 1.2 - 1.1 (m, 1H), 0.84 (d, 3H); ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 376 Hz) -103.6 (ddd, $J = 270, 15, 3 \text{ Hz}$, 1F), -105.6 (ddd, $J = 271, 17, 15 \text{ Hz}$, 1F)。

10

【0223】

反応 4: ジクロロメタン (1 mL) 中のメチル 5 - (3 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((S, E) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (10 mg, 0.02 mmol) 及び (R) - (+) 2 - メチル - CBS - オキサザピロリジン (0.040 mL, 0.04 mmol, トルエン中 1 M) からなる溶液に、ジクロロメタン (1 mL) 中のカテコールボラン (0.060 mL, 0.06 mmol, THF 中 1 M) を 15 分かけて加えた。反応物を 2 時間撹拌した。反応物を 1 M の HCl でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。透明な油としての粗生成物を、Phenomenex Luna 5µ Silica (2) 4.6 × 250 mm カラムを 30 で使用し、95 : 5 : 0.1 のヘキサン : 2 - プロパノール : 酢酸で溶離させて HPLC により分析すると、メチル 5 - (3 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((3S, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チフェン (thiphen) - 2 - カルボキシレート (11C - 1) 対メチル 5 - (3 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チフェン - 2 - カルボキシレート (11C - 2) の 64 : 36 の C15 ヒドロキシ基に対するジアステレオマーの比率を明らかにした; TLC R_f 0.50 (溶媒系 : 3 : 97 v/v ジクロロメタン : メタノール)。

20

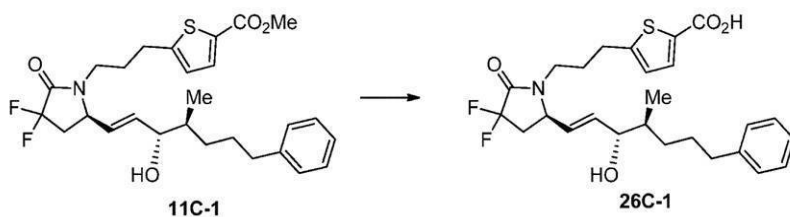
30

【0224】

スキーム 11、工程 xxvii : 5 - (3 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((3S, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (26C - 1) の調製

40

【化 1 2 9】



10

メチル 5 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 S , 4 S , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシラート (9 6 m g 、 0 . 1 9 m m o l) のメタノール (3 m L) 溶液に水酸化リチウム (9 5 0 m L 、 0 . 9 5 m m o l) を加え、反応混合物を 1 6 時間撹拌した。反応物を、 KHSO_4 の飽和水溶液の添加によりクエンチし、有機物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を、塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸：メタノール：ジクロロメタン (1 : 2 : 1 4 0 v : v) で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、7 5 m g (8 0 %) の標記化合物を白色の固体として与えた； TLC R_f 0 . 5 0 (溶媒系：1 : 4 : 9 6 v / v 酢酸：メタノール：ジクロロメタン) ； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7 . 7 (d , 1 H) , 7 . 3 - 7 . 2 (m , 2 H) , 7 . 2 - 7 . 1 (m , 3 H) , 6 . 8 5 (d , 1 H) , 5 . 7 5 (d d , 1 H) , 5 . 4 2 (d d , 1 H) , 4 . 1 - 4 . 0 (m , 2 H) , 3 . 7 - 3 . 5 (m , 1 H) , 3 . 1 - 3 . 0 (m , 1 H) , 2 . 8 5 (d t , 2 H) , 2 . 7 - 2 . 5 (m , 3 H) , 2 . 2 (d q , 1 H) , 2 . 0 - 1 . 9 (m , 2 H) , 1 . 8 - 1 . 5 (m , 3 H) , 1 . 5 - 1 . 4 (m , 1 H) , 1 . 2 - 1 . 1 (m , 1 H) 0 . 8 4 (d , 3 H) ； $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 1 6 6 . 6 2 , 1 6 3 . 6 4 (t , $J = 2 1 \text{ Hz}$) 1 5 3 . 2 8 , 1 4 2 . 2 4 , 1 3 7 . 7 7 , 1 3 5 . 2 9 , 1 2 9 . 3 2 (d , $J = 2 3 3 \text{ Hz}$) , 1 2 8 . 3 5 (2 C) , 1 2 8 . 3 1 (2 C) , 1 2 6 . 2 5 , 1 2 5 . 7 9 , 7 5 . 2 7 , 5 5 . 2 4 , 4 0 . 4 8 , 3 8 . 6 6 , 3 6 . 5 4 (t , $J = 2 1 \text{ Hz}$) , 3 6 . 0 0 , 3 1 . 6 0 , 2 8 . 8 2 , 2 8 . 3 7 , 2 7 . 7 7 , 1 4 . 9 9 , 1 4 . 1 8 ； $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) - 1 0 3 . 6 (d d d , $J = 2 7 1 , 1 6 , 3 \text{ Hz}$, 1 F) , - 1 0 5 . 6 (d d d , $J = 2 7 0 , 1 7 , 1 5 \text{ Hz}$, 1 F) .

20

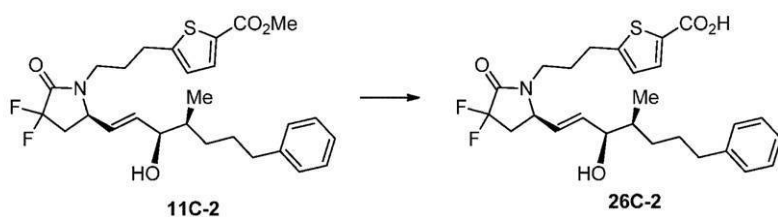
30

【 0 2 2 5】

スキーム 1 1、工程 x x v i i : 5 - (3 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 R , 4 S , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 6 C - 2) の調製

【化 1 3 0】

40



5 - (3 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 R , 4 S , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン -

50

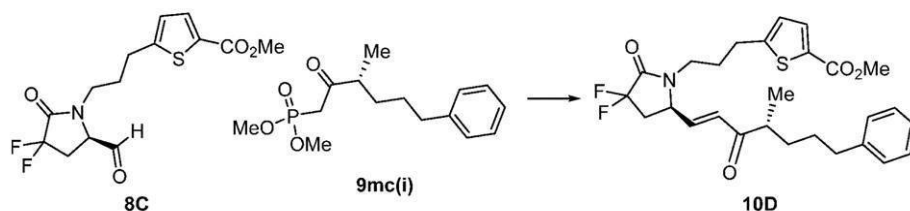
1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸を、対応するメチルエステル 11C - 2 の加水分解により、26C - 1 に関する記載と同様に調製した; TLC R_f 0.55 (溶媒系: 96:4:1 v/v ジクロロメタン - メタノール - 酢酸); MS (ESI⁺) m/z 490.2 (M - H)⁺.

【0226】

スキーム 11、工程 xxv: メチル 5 - (3 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((R, E) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシラート (10D) の調製

【化 131】

10



メチル 5 - (3 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((R, E) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシラートを、(10C) に関して先に記載されたの同様に、(R) - メチル 5 - (3 - (3, 3 - ジフルオロ - 5 - ホルミル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシラート (8C) 及び (R) - ジメチル (3 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニルヘキシル) ホスホナート (9mc(i)) を使用して調製すると、1.3 g (53%) の無色の油を与えた; TLC R_f 0.42 (溶媒系 35:65 v/v 酢酸エチル - ヘプタン); MS (ESI⁺) m/z 502 (M - H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) 7.60 (d, J = 3.66 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 3H), 6.89 (d, J = 3.94 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.79, 15.38 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 15.75 Hz, 1H), 4.43 (td, J = 4.07, 8.33 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.91 - 2.72 (m, 4H), 2.58 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 15.01 Hz, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.71 - 1.51 (m, 3H), 1.41 - 1.28 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.59 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (CD₃OD) -104.2 (ddd, 1F), -107.2 (ddd, 1F); [α]_D²⁰ = -16.81 (c = 1.07, CHCl₃).

20

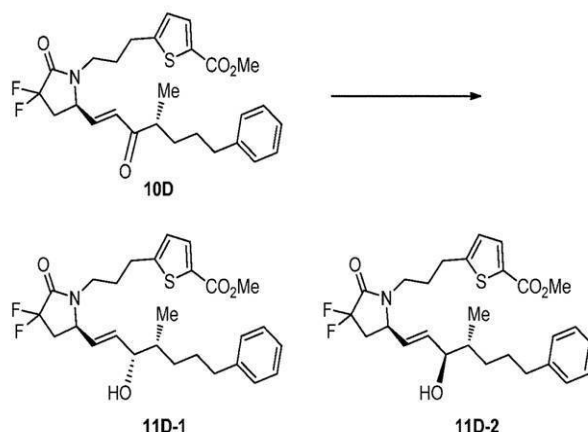
30

【0227】

スキーム 11、工程 xxvi: メチル 5 - (3 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((3S, 4R, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシラート (11D - 1) 及びメチル 5 - (3 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R, 4R, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシラート (11D - 2) の調製

40

【化 1 3 2】



10

メチル 5 - (3 - ((5 R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((4 R , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボキシレート、標記化合物のエピマー混合物を、塩化セリウム七水和物及び水素化ホウ素ナトリウムを使用して、11A-1及び11A-2に関して記載された主要な方法により調製した。

20

【0228】

11D-1及び11D-2の純粋なエピマーを、そのエピマーパートナーからの分取HPLCによる分離の後に単離した。

【0229】

Gilson Prep HPLC、Luna Silica 5 μ 21.2 \times 250 mm、紫外検出器 210 nm、移動相 96 : 4 : 0.1 ヘプタン - エタノール - 酢酸、21.2 ml / 分。

【0230】

11D-1 : 透明な油として 175 mg ; TLC R_f 0.31 (溶媒系 : 35 : 65 v / v 酢酸エチル - ヘプタン) ; HPLC 保持時間 3.9 分 ; MS (ESI⁺) m / z 528 (M + Na)⁺ ; ¹H NMR (CD₃OD) 7.62 (d , J = 3.66 Hz , 1H) , 7.25 - 7.10 (m , 5H) , 6.91 (d , J = 3.92 Hz , 1H) , 5.81 (dd , J = 6.23 , 15.38 Hz , 1H) , 5.42 (dd , J = 9.34 , 15.20 Hz , 1H) , 4.25 (dd , J = 4.58 , 7.87 Hz , 1H) , 3.99 - 3.89 (m , 1H) , 3.80 (s , 3H) , 3.55 - 3.47 (m , 1H) , 3.34 (s , 1H) , 3.16 - 3.03 (m , 1H) , 2.85 (dt , J = 3.48 , 7.42 Hz , 3H) , 2.71 - 2.51 (m , 2H) , 2.32 - 2.19 (m , 1H) , 1.99 - 1.85 (m , 2H) , 1.71 - 1.44 (m , 4H) , 1.11 (s , 1H) , 0.86 (d , J = 6.96 Hz , 3H) ; ¹⁹F NMR (CD₃OD) - 104.4 (ddd , 1F) , - 107.3 (ddd , 1F) ; [α]_D²⁵ = - 0.004 / (0.01568 g / 1.5 mL) (0.5) = - 0.765 $^\circ$ (c = 1.045 , CHCl₃) .

30

40

【0231】

11D-2 : 透明な油として 580 mg ; TLC R_f 0.31 (溶媒系 : 35 : 65 v / v 酢酸エチル - ヘプタン) ; HPLC 保持時間 3.5 分 ; MS (ESI⁺) m / z 528 (M + Na)⁺ ; ¹H NMR (CD₃OD) 7.63 - 7.61 (m , 1H) , 7.25 - 7.10 (m , 5H) , 6.92 (d , J = 3.91 Hz , 1H) , 5.85 (dd , J = 5.68 , 15.20 Hz , 1H) , 5.43 (dd , J = 9.34 , 15.20 Hz , 1H) , 4.29 - 4.22 (m , 1H) , 3.96 (dt , J = 1.46 , 5.49 Hz , 1H) , 3.82 - 3.80 (m , 3H) , 3.59 - 3.47

50

(m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 6.04, 7.87 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 7.51 Hz, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.59 (t, J = 7.51 Hz, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.52 (m, 3H), 1.47 (td, J = 5.17, 13.46 Hz, 1H), 1.17 - 1.07 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.59 Hz, 3H); ^{19}F NMR (CD_3OD) -104.5 (dd, 1F), -107.2 (ddd, 1F).

【0232】

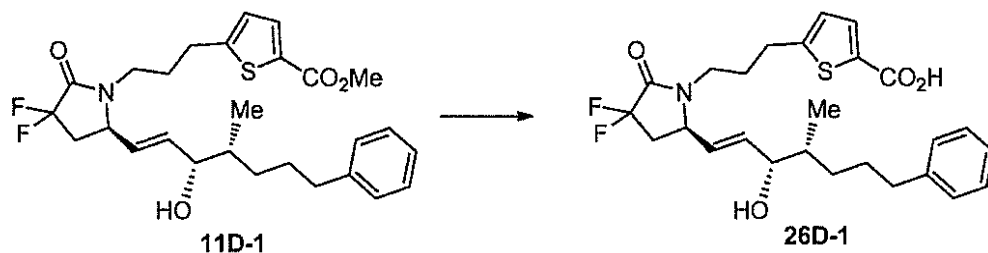
スキーム11、工程xxvi：メチル5-(3-((R)-3,3-ジフルオロ-5-((3S,4R,E)-3-ヒドロキシ-4-メチル-7-フェニルヘプタ-1-エン-1-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル)チフェン-2-カルボキシラート(11D-1)及びメチル5-(3-((R)-3,3-ジフルオロ-5-((3R,4R,E)-3-ヒドロキシ-4-メチル-7-フェニルヘプタ-1-エン-1-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル)チフェン-2-カルボキシラート(11D-2)の代替調製

ジクロロメタン(1mL)中のメチル5-(3-((R)-3,3-ジフルオロ-5-((R,E)-4-メチル-3-オキソ-7-フェニルヘプタ-1-エン-1-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル)チオフェン-2-カルボキシラート(10mg、0.02mmol)及び(R)-(+)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン(0.040mL、0.04mmol、トルエン中1M)からなる溶液に、ジクロロメタン(1mL)中のカテコールボラン(0.060mL、0.06mmol、THF中1M)を15分かけて加えた。反応物を2時間撹拌した。反応物を1MのHClでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。透明な油としての粗生成物を、Phenomenex Luna 5µ Silica(2)4.6×250mmカラムを30で使用し、95:5:0.1ヘキサン:2-プロパノール:酢酸で溶離させてHPLCにより分析すると、メチル5-(3-((R)-3,3-ジフルオロ-5-((3S,4R,E)-3-ヒドロキシ-4-メチル-7-フェニルヘプタ-1-エン-1-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル)チフェン-2-カルボキシラート(11D-1)対メチル5-(3-((R)-3,3-ジフルオロ-5-((3R,4R,E)-3-ヒドロキシ-4-メチル-7-フェニルヘプタ-1-エン-1-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル)チフェン-2-カルボキシラート(11D-2)の99:1のC15ヒドロキシ基に関するジアステレオマー比率を明らかにした; TLC R_f 0.50(溶媒系: 3:97v/vジクロロメタン:メタノール)。

【0233】

スキーム11、工程xxvii：5-(3-((R)-3,3-ジフルオロ-5-((3S,4R,E)-3-ヒドロキシ-4-メチル-7-フェニルヘプタ-1-エン-1-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル)チオフェン-2-カルボキシラート(26D-1)の調製

【化133】



1:1のメタノール-THFの混合物(6mL)中のメチル5-(3-((R)-3,3-ジフルオロ-5-((3S,4R,E)-3-ヒドロキシ-4-メチル-7-フェニ

ルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフ
 エン - 2 - カルボキシレート (140 mg、0.28 mmol) からなる溶液に、2 M 水
 酸化リチウム水溶液 (3 mL) を加えた。混合物を室温で6時間撹拌した。混合物を0
 に冷却し、6 M の HCl で酸性化し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラ
 インで3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢
 酸エチル - ヘプタン - 酢酸 (50 : 50 : 0.4 v / v / v) で溶離させてシリカゲルクロ
 マトグラフィーにより精製すると、60 mg (44%) の標記化合物を無色の油として
 与えた; TLC R_f 0.45 (溶媒系: 60 : 40 : 1 v / v / v 酢酸エチル - ヘプ
 タン - 酢酸; MS (ESI⁺) m/z 490 (M - H)⁺; $[\alpha]_D^{25} = -2.0$
 3° (c = 1.09, CHCl₃) .

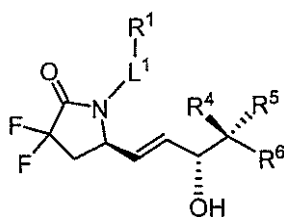
10

本発明の態様

態様 1

式 (IA)

【化 134】



20

(IA)

(式中:

L^1 は

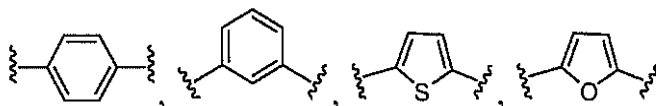
a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン
 ; 又は

b) $-(CH_2)_{n1}-G^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_{n2}-C \equiv C-G^2-$ 、若
 しくは $-(CH_2)_{n2}-C(R^{12})=C(R^{12})-G^2-$ (式中、 $n1$ は、2、3
 、4、又は5であり、 $n2$ は、1、2、又は3であり、 p は、0、1、2、又は3であり
 、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、$ 又は6である) であり;

30

G^2 は

【化 135】



40

であり;

R^1 は、カルボン酸又は保護されたカルボン酸であり;

R^{12} は、各出現で、独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであり;

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであるか; 或いは、 R^4 と

R^5 は、それらが結合している炭素と共に、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成し;

R^6 は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、
 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 C
 $_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり; 式中、前記アリール及びヘテロアリ
 ールは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$
 アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ; 及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アル

50

コキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；

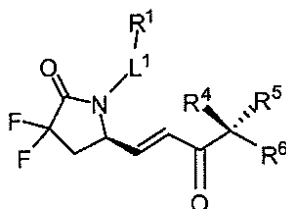
L^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、 $C_2 - C_6$ アルキニレンであり；且つ

R^7 は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されている）

の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を調製する方法であって；

式 (10)

【化 136】



(10)

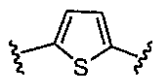
の化合物を、カルボニル還元剤と反応させること；及び R^1 が保護されたカルボン酸である場合、任意選択で保護されたカルボン酸を脱保護することを含む方法。

態様 2

L^1 が、 n -ヘキシレン、 $-(CH_2)_3-G^2-$ 、 $-CH_2-C(C)-G^2-$ 、又は $-CH_2-C(H)=C(H)-G^2-$ であり；

G^2 が

【化 137】



であり；

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H 又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^6 が、フェニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、前記フェニルが、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

R^7 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されているフェニルである、態様 1 に記載の方法。

態様 3

L^1 が、 $-(CH_2)_3-G^2-$ であり；

G^2 が

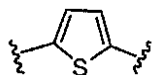
10

20

30

40

【化 1 3 8】



であり；

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H又はメチルであり；

R^6 が、 $-CH_2-C-C-C_1-C_4$ アルキル又は L^3-R^7 であり；

L^3 が、 C_3-C_6 アルキレンであり；且つ

R^7 が、フェニルである、態様 2 に記載の方法。

10

態様 4

R^4 がメチルであり、 R^5 がHである、態様 3 に記載の方法。

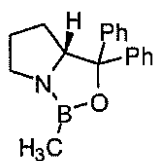
態様 5

R^4 がHであり、 R^5 がメチルである、態様 3 に記載の方法。

態様 6

前記カルボニル還元剤が、

【化 1 3 9】



20

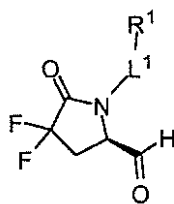
とカテコールボランの混合物を含む、態様 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

態様 7

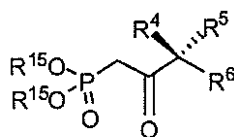
式 (8) の化合物を、トリアルキルアミン塩基及び塩化リチウムの存在下で、式 (9) の化合物と反応させて、式 (1 0) の化合物を製造する (式中、 R^1 は、保護されたカルボン酸であり；且つ、 R^{1-5} は、 C_1-C_6 アルキルである) ことをさらに含む、態様 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【化 1 4 0】

30



(8)



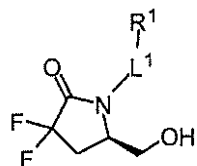
(9)

40

態様 8

式 (7) の化合物を酸化剤と反応させて、式 (8) の化合物を製造することをさらに含む、態様 7 に記載の方法。

【化 1 4 1】



(7)

10

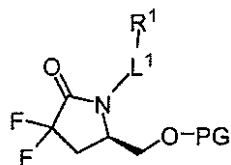
態様 9

前記酸化剤がデス・マーチン・ペルヨージナンである、態様 8 に記載の方法。

態様 1 0

保護基 P G を式 (6) の化合物から除去して、式 (7) の化合物を製造することをさらに含む、態様 8 に記載の方法。

【化 1 4 2】



(6)

20

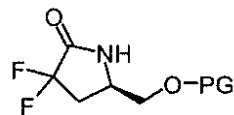
態様 1 1

P G が、 $-Si(R^{21})_3$ 、1 - エトキシエチル、又はテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルであり；且つ、 R^{21} が、各出現で、 $C_1 - C_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 1 0 に記載の方法。

態様 1 2

式 (5) の化合物を、塩基及び式 $X^1 - L^1 - R^1$ の化合物と反応させて、式 (6) の化合物を製造する（式中、 X^1 は、ブromo、クロロ、ヨード、アルキルスルホナート、フルオロアルキルスルホナート、及びアリールスルホナートからなる群から選択される脱離基である）ことをさらに含む、態様 1 0 に記載の方法。

【化 1 4 3】



(5)

30

40

態様 1 3

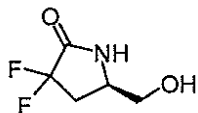
前記塩基が、水素化リチウム、水素化ナトリウム、又は水素化カリウムであり；P G が、 $-Si(R^{21})_3$ 、1 - エトキシエチル、又はテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルであり；且つ、 R^{21} が、各出現で、 $C_1 - C_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 1 2 に記載の方法。

態様 1 4

保護基 P G を式 (4) の化合物に加えて、式 (5) の化合物を製造することをさらに含む、態様 1 2 に記載の方法。

50

【化 1 4 4】



(4)

態様 1 5

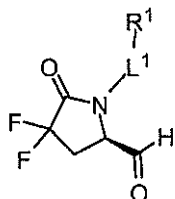
PG が、 $-\text{Si}(\text{R}^{21})_3$ 、1-エトキシエチル、又はテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルであり；且つ、 R^{21} が、各出現で、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 1 4 に記載の方法。

10

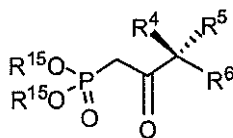
態様 1 6

式 (8) の化合物を、トリアルキルアミン塩基及び塩化リチウムの存在下で式 (9) の化合物と反応させることを含む、式 (10) の化合物を調製する方法；

【化 1 4 5】



(8)



(9)

20

(式中：

 L^1 は、

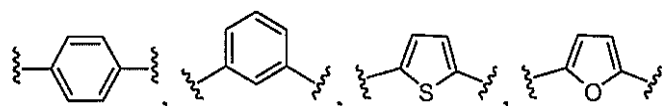
a) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ アルキレン、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ アルケニレン、若しくは $\text{C}_3 - \text{C}_7$ アルキニレン；又は

30

b) $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{G}^2-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n2}-\text{C}(\text{R}^{12})-\text{G}^2-$ 、若しくは $-(\text{CH}_2)_{n2}-\text{C}(\text{R}^{12})=\text{C}(\text{R}^{12})-\text{G}^2-$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は 5 であり、 $n2$ は、1、2、又は 3 であり、 p は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、$ 又は 6 である) であり；

 G^2 は、

【化 1 4 6】



40

であり；

R^1 は、保護されたカルボン酸であり；

R^{12} は、各出現で、独立に、H 又は $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、H 又は $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであるか；或いは、 R^4 と

R^5 は、それらが結合している炭素と共に、 $\text{C}_3 - \text{C}_5$ シクロアルキルを形成し；

R^6 は、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ ハロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ ハロアルケニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ ハロアルキニル、又は $\text{L}^3 - \text{R}^7$ であり；式中、前記アリール及びヘテロアリールは、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$

50

アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ；及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；

L^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、 $C_2 - C_6$ アルキニレンであり；

R^7 は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

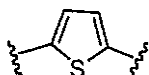
R^{15} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである）。

態様 17

L^1 が、 n - ヘキシレン、 $-(CH_2)_3 - G^2 -$ 、 $-CH_2 - C - C - G^2 -$ 、又は $-CH_2 - C(H) = C(H) - G^2 -$ であり；

G^2 が

【化 147】



であり；

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H 又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^6 が、フェニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、前記フェニルが、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

R^7 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されているフェニルである、態様 16 に記載の方法。

態様 18

L^1 が、 $-(CH_2)_3 - G^2 -$ であり；

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H 又はメチルであり；

R^6 が、 $-CH_2 - C - C - C_1 - C_4$ アルキル又は $L^3 - R^7$ であり；

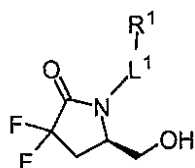
L^3 が、 $C_3 - C_6$ アルキレンであり；且つ

R^7 が、フェニルである、態様 17 に記載の方法。

態様 19

式 (7) の化合物を酸化剤と反応させて、式 (8) の化合物を製造することをさらに含む、態様 16 ~ 18 のいずれか一項記載の方法。

【化 148】



(7)

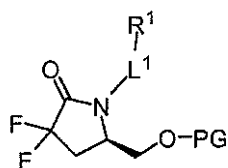
態様 2 0

前記酸化剤がデス・マーチン・ペルヨージナンである、態様 1 9 に記載の方法。

態様 2 1

保護基 P G を式 (6) の化合物から除去して、式 (7) の化合物を製造することをさらに含む、態様 1 9 に記載の方法。

【化 1 4 9 】



(6)

10

態様 2 2

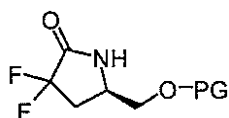
P G が、 $-Si(R^{21})_3$ 、1 - エトキシエチル、又はテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルであり；且つ、 R^{21} が、各出現で、 $C_1 - C_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 2 1 に記載の方法。

20

態様 2 3

式 (5) の化合物を、塩基及び式 $X^1 - L^1 - R^1$ の化合物と反応させて、式 (6) の化合物を製造する（式中、 X^1 は、プロモ、クロロ、ヨード、アルキルスルホナート、フルオロアルキルスルホナート、及びアリールスルホナートからなる群から選択される脱離基である）ことをさらに含む、態様 2 1 に記載の方法。

【化 1 5 0 】



(5)

30

態様 2 4

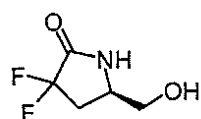
前記塩基が、水素化リチウム、水素化ナトリウム、又は水素化カリウムであり；P G が、 $-Si(R^{21})_3$ 、1 - エトキシエチル、又はテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルであり；且つ、 R^{21} が、各出現で、 $C_1 - C_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 2 3 に記載の方法。

態様 2 5

保護基 P G を式 (4) の化合物に加えて、式 (5) の化合物を製造することをさらに含む、態様 2 3 に記載の方法。

40

【化 1 5 1 】



(4)

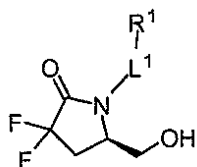
50

態様 2 6

PG が、 $-\text{Si}(\text{R}^{21})_3$ 、1-エトキシエチル、又はテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルであり；且つ、 R^{21} が、各出現で、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 2 5 に記載の方法。

態様 2 7

式 (7) の化合物を酸化剤と反応させることを含む、式 (8) の化合物を調製する方法【化 1 5 2】



(7)

10

(式中：

L^1 が

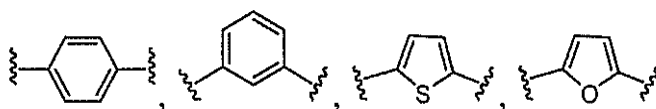
a) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ アルキレン、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ アルケニレン、若しくは $\text{C}_3 - \text{C}_7$ アルキニレン；又は

20

b) $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{G}^2-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n2}-\text{C}(\text{C}-\text{G}^2)-$ 、若しくは $-(\text{CH}_2)_{n2}-\text{C}(\text{R}^{12})=\text{C}(\text{R}^{12})-\text{G}^2-$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は 5 であり、 $n2$ は、1、2、又は 3 であり、 p は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、$ 又は 6 である) であり；

G^2 は

【化 1 5 3】



30

であり；

R^1 は、保護されたカルボン酸であり；且つ

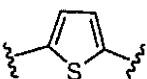
R^{12} は、各出現で、独立に、H 又は $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルである)。

態様 2 8

L^1 が、 n -ヘキシレン、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{G}^2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}-\text{G}^2)-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{G}^2-$ であり；且つ

G^2 が

【化 1 5 4】



40

である、態様 2 7 に記載の方法。

態様 2 9

L^1 が、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{G}^2-$ である、態様 2 8 に記載の方法。

態様 3 0

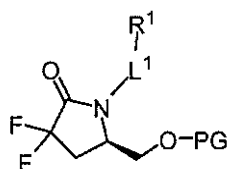
前記酸化剤がデス・マーチン・ペルヨージナンである、態様 2 7 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

態様 3 1

50

保護基 PG を式 (6) の化合物から除去して、式 (7) の化合物を製造することをさらに含む、態様 27 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

【化 155】



(6)

10

態様 32

PG が、 $-\text{Si}(\text{R}^{21})_3$ 、1-エトキシエチル、又はテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルであり；且つ、 R^{21} が、各出現で、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 31 に記載の方法。

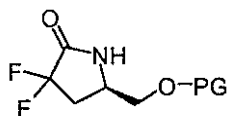
態様 33

PG が、 $-\text{Si}(\text{R}^{21})_3$ であり、且つ、 R^{21} が、各出現で、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 32 に記載の方法。

態様 34

式 (5) の化合物を、塩基及び式 $\text{X}^1 - \text{L}^1 - \text{R}^1$ の化合物と反応させて、式 (6) の化合物を製造する（式中、 X^1 は、ブromo、クロロ、ヨード、アルキルスルホナート、フルオロアルキルスルホナート、及びアリールスルホナートからなる群から選択される脱離基である）ことをさらに含む、態様 31 に記載の方法。

【化 156】



(5)

30

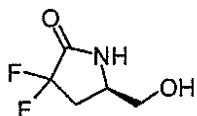
態様 35

前記塩基が、水素化ナトリウム、水素化リチウム、又は水素化カリウムであり；PG が、 $-\text{Si}(\text{R}^{21})_3$ 、1-エトキシエチル、又はテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルであり；且つ、 R^{21} が、各出現で、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 34 に記載の方法。

態様 36

保護基 PG を式 (4) の化合物に加えて、式 (5) の化合物を製造することをさらに含む、態様 34 に記載の方法。

【化 157】



(4)

40

態様 37

PG が、 $-\text{Si}(\text{R}^{21})_3$ 、1-エトキシエチル、又はテトラヒドロ-2H-ピラン

50

- 2 - イルであり；且つ、 $R^{2\ 1}$ が、各出現で、 $C_1 - C_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 3 6 に記載の方法。

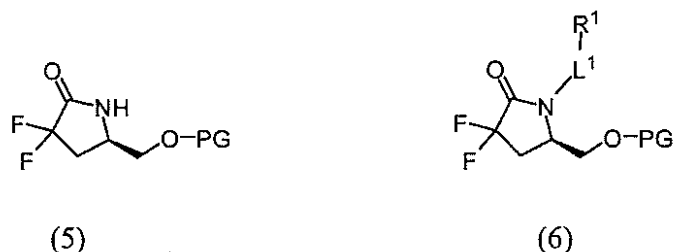
態様 3 8

PG が、 $-Si(R^{2\ 1})_3$ であり、且つ、 $R^{2\ 1}$ が、各出現で、 $C_1 - C_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 3 7 に記載の方法。

態様 3 9

式 (5) の化合物を塩基及び式 $X^1 - L^1 - R^1$ の化合物と反応させることを含む、式 (6) の化合物を調製する方法

【化 1 5 8】



10

(式中：

X^1 は、ブromo、クロロ、ヨード、アルキルスルホナート、フルオロアルキルスルホナート、及びアリールスルホナートからなる群から選択される脱離基であり；

20

PG は、保護基であり；

L^1 は、

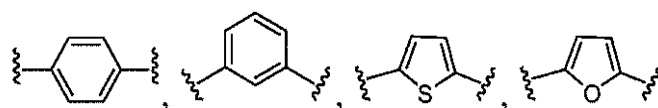
a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n_1} - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_{n_2} - C \equiv C - G^2 -$ 、若しくは $-(CH_2)_{n_2} - C(R^{1\ 2}) = C(R^{1\ 2}) - G^2 -$ (式中、 n_1 は、2、3、4、又は 5 であり、 n_2 は、1、2、又は 3 であり、 p は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、 $n_1 + p = 2、3、4、5、$ 又は 6 である) であり；

G^2 は

30

【化 1 5 9】



であり；

R^1 は、保護されたカルボン酸であり；且つ

$R^{1\ 2}$ は、各出現で、独立に、H 又は $C_1 - C_4$ アルキルである)。

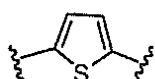
態様 4 0

40

L^1 が、 n - ヘキシレン、 $-(CH_2)_3 - G^2 -$ 、 $-CH_2 - C \equiv C - G^2 -$ 、又は $-CH_2 - C(H) = C(H) - G^2 -$ であり；

G^2 が

【化 1 6 0】



であり；

PG が、 $-Si(R^{2\ 1})_3$ 、1 - エトキシエチル、又はテトラヒドロ - 2 H - ピラン -

50

2 - イルであり ; 且つ

$R^{2\ 1}$ が、各出現で、 $C_1 - C_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 3 9 に記載の方法。

態様 4 1

L^1 が、 $-(CH_2)_3-G^{2\ 2}$ - であり ; 且つ

PG が、 $-Si(R^{2\ 1})_3$ である、態様 4 0 に記載の方法。

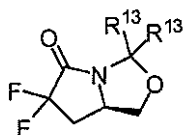
態様 4 2

前記塩基が、水素化ナトリウム、水素化リチウム、又は水素化カリウムである、態様 3 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

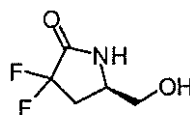
態様 4 3

式 (2) の化合物を酸と反応させる (式中、 $R^{1\ 3}$ は、独立に、 $C_1 - C_3$ アルキル又はフェニルであるか、或いは、 $R^{1\ 3}$ 基は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成する) ことによる、式 (4) の化合物を調製する方法。

【化 1 6 1】



(2)



(4)

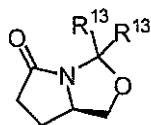
態様 4 4

前記酸が酸性カチオン交換樹脂である、態様 4 3 に記載の方法。

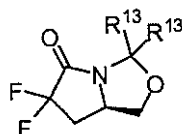
態様 4 5

式 (1) の化合物を塩基及びフッ素化剤と反応させる (式中、各 $R^{1\ 3}$ は、独立に、 $C_1 - C_3$ アルキル又はフェニルであるか、或いは、 $R^{1\ 3}$ 基は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成する) ことを含む、式 (1) の化合物から式 (2) の化合物を調製する方法。

【化 1 6 2】



(1)



(2)

態様 4 6

式 (1) の化合物を塩基及びフッ素化剤と反応させることが、式 (1) の化合物を第一の塩基及びフッ素化剤並びに第二の塩基及びフッ素化剤と反応させることを含む、態様 4 5 に記載の方法。

態様 4 7

式 (1) の化合物を塩基及びフッ素化剤と反応させることが、
sec - ブチルリチウムの有機溶媒溶液を、式 (1) の化合物の有機溶媒溶液に加えて、
第一の反応混合物を製造すること ;

N - フルオロベンゼンスルホンイミドを前記第一の反応混合物に加えて、第二の反応混合物を製造すること ;

リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド、
カリウムビス (トリメチルシリル) アミド、及びリチウムジイソプロピルアミドからな

10

20

30

40

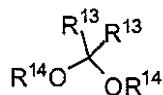
50

る群から選択される塩基の有機溶媒溶液を、前記第二の反応混合物に加えて、第三の反応混合物を製造すること；並びに

N - フルオロベンゼンスルホンイミドを、前記第三の反応混合物に加えることを含む、態様 4 5 に記載の方法。

態様 4 8

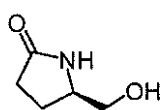
前記式 (0) の化合物を、酸の存在下で、式
【化 1 6 3】



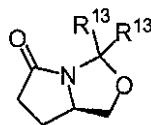
10

の化合物と反応させる（式中、各 R^{13} は、独立に、 $C_1 - C_3$ アルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^{13} 基は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し；且つ、 R^{14} は、メチル又はエチルである）ことにより、式 (0) の化合物から式 (1) の化合物を調製することをさらに含む、態様 4 5 に記載の方法。

【化 1 6 4】



(0)



(1)

20

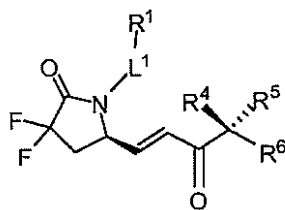
態様 4 9

R^{13} がメチルである、態様 4 5 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

態様 5 0

式 (1 0)

【化 1 6 5】



(10)

30

(式中：

L^1 が

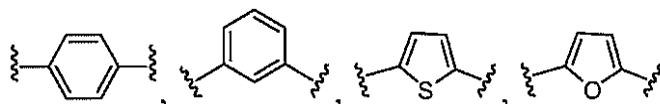
a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n1}-G^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_{n2}-C \equiv C-G^2-$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2}-C(R^{12})=C(R^{12})-G^2-$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は 5 であり、 $n2$ は、1、2、又は 3 であり、 p は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、又は 6$ である) であり；

G^2 は

40

【化 1 6 6】



であり；

R^1 は、カルボン酸又は保護されたカルボン酸であり；

R^{12} は、各出現で、独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであるか；或いは、 R^4 と

R^5 は、それらが結合している炭素と共に、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成し；

R^6 は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、前記アリール及びヘテロアリールは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ；及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；

L^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、 $C_2 - C_6$ アルキニレンであり；且つ

R^7 は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されている）

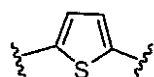
の化合物又はその塩。

態様 5 1

L^1 が、 n -ヘキシレン、 $-(CH_2)_3-G^2-$ 、 $-CH_2-C-C-G^2-$ 、又は $-CH_2-C(H)=C(H)-G^2-$ であり；

G^2 が

【化 1 6 7】



であり；

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^6 が、フェニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、前記フェニルが、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

R^7 が、フェニルであり、式中、 R^7 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意選択で置換されている、態様 5 0 に記載の化合物又はその塩。

態様 5 2

L^1 が、 $-(CH_2)_3-G^2-$ であり；

R^4 が、メチルであり；

R^5 が、水素であり；

R^6 が、 $-CH_2-C-C-C_1-C_4$ アルキル又は L^3-R^7 であり；

L^3 が、 C_3-C_6 アルキレンであり；且つ

R^7 が、フェニルである、態様 5 1 に記載の化合物。

態様 5 3

L^1 が、 $-(CH_2)_3-G^2-$ であり；

R^4 が、水素であり；

R^5 が、メチルであり；

R^6 が、 $-CH_2-C-C-C_1-C_4$ アルキル又は L^3-R^7 であり；

L^3 が、 C_3-C_6 アルキレンであり；且つ

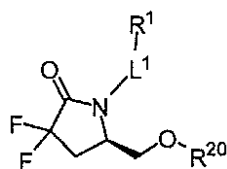
R^7 が、フェニルである、態様 5 1 に記載の化合物。

10

態様 5 4

式 (6.1)

【化 1 6 8】



(6.1)

20

(式中：

L^1 は

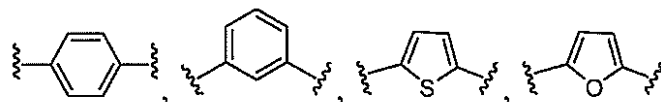
a) C_3-C_7 アルキレン、 C_3-C_7 アルケニレン、若しくは C_3-C_7 アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n1}-G^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_{n2}-C-C-G^2-$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2}-C(R^{12})=C(R^{12})-G^2-$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は 5 であり、 $n2$ は、1、2、又は 3 であり、 p は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、 $n1+p=2、3、4、5、$ 又は 6 である) であり；

30

G^2 は

【化 1 6 9】



であり；

R^1 は、保護されたカルボン酸であり；

40

R^{12} は、各出現で、独立に、H 又は C_1-C_4 アルキルであり；且つ

R^{20} は、H 又はヒドロシル保護基である)

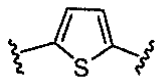
の化合物。

態様 5 5

L^1 が、 n -ヘキシレン、 $-(CH_2)_3-G^2-$ 、 $-CH_2-C-C-G^2-$ 、又は $-CH_2-C(H)=C(H)-G^2-$ であり；

G^2 が

【化 1 7 0】



であり；

R^{20} が、H、 $-Si(R^{21})_3$ 、1-エトキシエチル、又はテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルであり；且つ

R^{21} が、各出現で、 $C_1 - C_4$ アルキル及びフェニルから独立に選択される、態様 5 4 に記載の化合物。

10

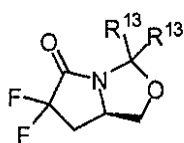
態様 5 6

L^1 が、 $-(CH_2)_3-G^2-$ である、態様 5 5 に記載の化合物。

態様 5 7

式 (2)

【化 1 7 1】



(2)

20

(式中、各 R^{13} は、独立に、 $C_1 - C_3$ アルキル又はフェニルであるか、或いは、 R^1 基は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成する) の化合物。

態様 5 8

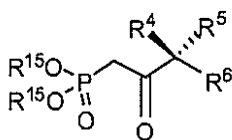
R^{13} がメチルである、態様 5 7 に記載の化合物。

態様 5 9

式 (9)

30

【化 1 7 2】



(9)

(式中：

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立に、H又は $C_1 - C_4$ アルキルであるか；或いは、 R^4 と R^5 は、それらが結合している炭素と共に、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成し；

R^6 は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、前記アリール及びヘテロアリールは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ；及び $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；

L^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレン、 $C_2 - C_6$ アルキニレンであ

40

50

り；

R^7 は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

R^{15} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである）

の化合物。

態様 60

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立に、H 又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^6 が、フェニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルケニル、 $C_3 - C_{10}$ ハロアルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；式中、前記フェニルは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されており；且つ

R^7 が、フェニルであり；式中、 R^7 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されている、態様 59 に記載の化合物。

態様 61

R^4 がメチルであり；

R^5 が水素であり；

R^6 が、 $-CH_2 - C(C - C_1 - C_4)$ アルキル又は $L^3 - R^7$ であり；

L^3 が $C_3 - C_6$ アルキレンであり；

R^7 がフェニルであり；且つ

R^{15} が、メチル又はエチルである、態様 60 に記載の化合物。

態様 62

R^4 が水素であり；

R^5 がメチルであり；

R^6 が、 $-CH_2 - C(C - C_1 - C_4)$ アルキル又は $L^3 - R^7$ であり；

L^3 が $C_3 - C_6$ アルキレンであり；

R^7 がフェニルであり；且つ

R^{15} が、メチル又はエチルである、態様 60 に記載の化合物。

態様 63

式 $X^1 - L^1 - R^1$ (式中：

X^1 は、プロモ、クロロ、ヨード、アルキルスルホナート、フルオロアルキルスルホナート、及びアリールスルホナートからなる群から選択され；

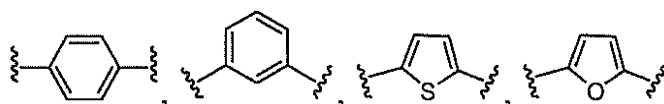
L^1 は

a) $C_3 - C_7$ アルキレン、 $C_3 - C_7$ アルケニレン、若しくは $C_3 - C_7$ アルキニレン；又は

b) $-(CH_2)_{n1} - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_{n2} - C(C - G^2) -$ 、若しくは $-(CH_2)_{n2} - C(R^{12}) = C(R^{12}) - G^2 -$ (式中、 $n1$ は、2、3、4、又は 5 であり、 $n2$ は、1、2、又は 3 であり、 p は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、 $n1 + p = 2、3、4、5、又は 6$ である) であり；

G^2 は

【化 173】



10

20

30

40

50

であり；

R^1 は、保護されたカルボン酸であり；且つ

R^{12} は、H 又は $C_1 - C_4$ アルキルである）

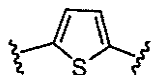
の化合物。

態様 6 4

L^1 が、n - ヘキシレン、 $-(CH_2)_3-G^2-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-G^2-$ 、又は
 $-CH_2-C(H)=C(H)-G^2-$ であり；且つ

G^2 が

【化 1 7 4】



である、態様 6 3 に記載の化合物。

態様 6 5

L^1 が、 $-(CH_2)_3-G^2-$ である、態様 6 4 に記載の化合物。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 27/06 (2006.01) A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 19/10 (2006.01) A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 25/04 (2006.01) A 6 1 P 25/04
- (74)代理人 100106080
 弁理士 山口 晶子
- (72)発明者 バーレット, スティーヴン・ダグラス
 アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 3 5 3 , ハートランド, フェントン・ロード 2 8 2 8
- (72)発明者 コロンボ, ジョセフ・マイケル
 アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 0 8 , アナーバー, レイク・フォレスト・ドライブ・イースト
 4 2 9 0
- (72)発明者 ジャーメイン, ブラッドリー・デーヴィッド
 アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 0 8 , アナーバー, アディントン 1 8 8 1
- (72)発明者 コルニロフ, アンドリー
 アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 9 7 , イブシランティ, レイクリッジ・ドライブ 4 8 1 6 , ア
 パートメント 1 エイ
- (72)発明者 クレイマー, ジェームズ・バーナード
 アメリカ合衆国オハイオ州 4 3 5 6 0 , シルヴァニア, ウェストボーン・コート 7 7 2 6
- (72)発明者 ウジーブロ, アダム
 アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 3 3 5 , ファーミントン・ヒルズ, ボトマック・サークル 2 3 1
 4 7

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 3 / 0 0 9 8 7 2 (W O , A 1)
 米国特許第 0 4 3 1 1 6 4 4 (U S , A)
 国際公開第 2 0 1 3 / 0 0 4 2 9 0 (W O , A 1)
 特表 2 0 1 0 - 5 3 6 7 5 2 (J P , A)
 SAUL MARTINEZ-MONTERO , BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY , 2 0 1 2 年 1 2 月 1 日 , V20 N
 23 , P6885-6893
 DAVID W. KONAS , ORGANIC LETTERS , 1 9 9 9 年 1 2 月 1 日 , V1 N13 , P2105-2107

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)