

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 12 月 27 日 (27.12.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/148780 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 215/56 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
 A61K 31/4709 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61K 31/496 (2006.01) C07D 401/10 (2006.01)
 A61K 31/5377 (2006.01) C07D 413/10 (2006.01)
 A61K 31/541 (2006.01) C07D 417/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/062579

(22) 国際出願日: 2007 年 6 月 22 日 (22.06.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2006-174331 2006 年 6 月 23 日 (23.06.2006) JP
 特願2006-220082 2006 年 8 月 11 日 (11.08.2006) JP
 特願2006-274143 2006 年 10 月 5 日 (05.10.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP]; 〒1058422 東京都港区虎ノ門二丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

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

5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 新海 久 (SHINKAI, Hisashi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 中村 洋 (NAKAMURA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 松崎 裕児 (MATSUZAKI, Yuji) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 和巻 修一 (WAMAKI, Shuichi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).

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

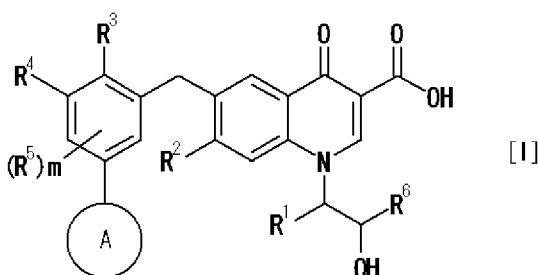
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

[続葉有]

(54) Title: 6-(HETEROCYCLE-SUBSTITUTED BENZYL)-4-OXOQUINOLINE COMPOUND AND USE OF THE SAME AS HIV INTEGRASE INHIBITOR

(54) 発明の名称: 6 - (複素環置換ベンジル) - 4 - オキソキノリン化合物及びその HIV インテグラーゼ阻害剤としての利用



[1]

(57) Abstract: A compound represented by the general formula [I], a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate of the compound or the salt; and a pharmaceutical composition, an anti-HIV agent, and an HIV integrase inhibitor, each comprising the compound. [I] wherein each symbol is as defined in the description. The compound has an action of inhibiting the HIV integrase activity, and therefore is useful as an anti-HIV agent or a therapeutic or prophylactic agent for AIDS. By using in combination with other anti-HIV agent such as a protease inhibitor and a reverse transcriptase inhibitor, the compound can act as a

more effective anti-HIV agent. Further, because of its high inhibitory activity specifically against an integrase, the compound can act as an agent which is safe for a human body and has few adverse side-effects.

[続葉有]



WO 2007/148780 A1



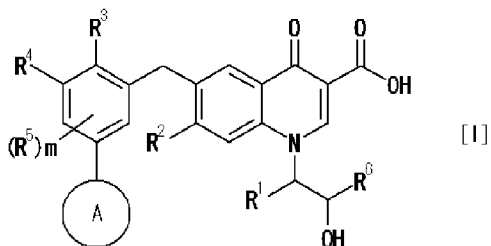
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

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

(57) 要約:

本発明は、下記一般式[I]



[式中、各記号は明細書に記載の通りである。]で表される化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、並びに該化合物を含有する医薬組成物、抗HIV剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤に関する。本発明の化合物は、HIVインテグラーゼ活性を阻害する作用を有し、抗HIV剤として、エイズの治療剤若しくは予防剤として有用である。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗HIV剤との併用により、更に有効な抗HIV剤となり得る。また、インテグラーゼに特異的な高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

明 細 書

6-(複素環置換ベンジル)-4-オキソキノリン化合物及びそのHIVインテグラーゼ阻害剤としての利用

技術分野

[0001] 本発明は、抗HIV剤として有用な新規4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物に関する。また、本発明は、当該4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物と製薬上許容される担体含有してなる医薬組成物；当該4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなる抗HIV剤、HIVインテグラーゼ阻害剤など；当該4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び、他の一種類以上の抗HIV活性物質を組み合わせる抗HIV剤などに関する。

背景技術

[0002] レトロウイルスに属するHIV(Human Immunodeficiency Virus (type 1):ヒト免疫不全症ウイルス)は、エイズ(AIDS:Acquired Immunodeficiency Syndrome:後天性免疫不全症候群)の原因ウイルスである。

HIVは、ヘルパーT細胞、マクロファージ、樹状細胞といったCD4陽性細胞群を標的とし、これら免疫担当細胞を破壊し、免疫不全症を引き起こす。

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

[0003] HIVは、2分子のRNA遺伝子を殻内に有し、更にその殻を外皮蛋白質で覆っている。RNAにはウイルス特有の複数の酵素(プロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼ)等がコードされ、殻内には翻訳された逆転写酵素及びインテグラーゼが、殻内外にはプロテアーゼが存在する。

HIVは宿主細胞内に接触・侵入後、脱殻を起こし、細胞質内にRNAとインテグラーゼ等の複合体を放出する。該RNAからは逆転写酵素によりDNAが転写され、完全長の二本鎖DNAが生成される。該DNAは宿主細胞核内に移行し、インテグラー

ぜにより宿主細胞DNAに組み込まれる。組み込まれたDNAは宿主細胞のポリメラーゼによってmRNAに変換され、該mRNAからはHIVプロテアーゼ等により、ウイルス形成に必要な種々の蛋白質が合成され、最終的にウイルス粒子が形成され、出芽・遊離する。

[0004] HIVの増殖にはこれらウイルス特異的酵素が必須とされており、抗ウイルス剤開発のターゲットとして注目され、既に、いくつかの抗HIV剤が開発されている。

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

また、これらの薬剤を併用する多剤併用療法(HAART (highly active antiretroviral therapy)とも呼ばれる。)も用いられ、例えば、逆転写酵素阻害剤(ジドブジンとラミブジン、若しくは、テノホビルとエムトリシタビン)の2剤と、非核酸系逆転写酵素阻害剤(エファビレンツ)、或いは、リトナビル併用のプロテアーゼ阻害剤(ロピナビル、ホスアンプレナビル、又は、アタザナビル)との3剤併用等が臨床で用いられ、これら多剤併用療法がエイズ治療の主流となってきた。

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

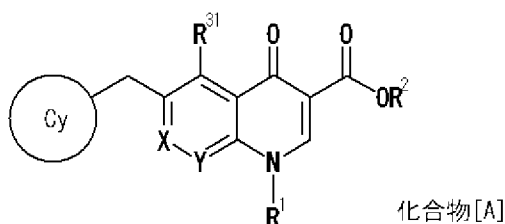
[0005] この様な状況下、更なる新規の薬剤の開発、特に新しいメカニズムによる抗HIV剤の開発が望まれており、レトロウイルスに特徴的なインテグラーゼがHIVの増殖に必須の酵素であることから、インテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV剤の開発が期待されている。

しかしながら、未だ有効なインテグラーゼ阻害剤は見出されていない。

[0006] 次にインテグラーゼ阻害活性を有する化合物について述べる。

WO2004/046115号パンフレット(特許ファミリー:US2005/239819号明細書)には、インテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV剤として、下記の化合物[A]等が記載されている(特許文献1参照)。

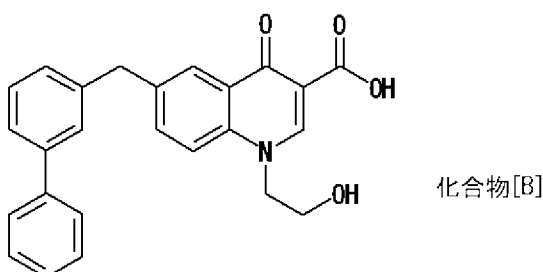
[0007] [化1]



[0008] [式中、環Cyは、置換されてもよいC₃₋₁₀炭素環基又は置換されてもよい複素環基を、R¹は、置換されてもよいC₁₋₁₀アルキル基、置換されてもよいC₃₋₁₀炭素環基等を、R²は、水素原子等を、R³¹は、水素原子等を、Xは、C-R³²又は窒素原子を、Yは、C-R³³又は窒素原子(R³²及びR³³は、それぞれ水素原子等)を示す。]

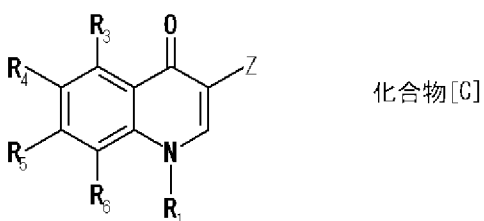
[0009] WO2004/046115号パンフレットには、また、インテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV剤として、下記の化合物[B]等が記載されている。

[0010] [化2]



[0011] また、WO2005/087759号パンフレットには、レトロウイルスインテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV剤として、下記の化合物[C]等が記載されている(特許文献2参照)。

[0012] [化3]

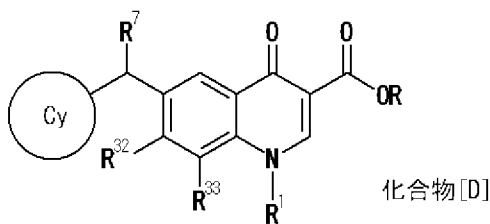


[0013] [式中、R₁はH、C₁₋₆アルキル又は置換C₁₋₆アルキルを、Zは-C(O)OR₂又は-C(O)CH₂C(O)Xを、Xは5若しくは6員芳香族若しくはヘテロ芳香族環又は-C(O)OR₂を、R₂はH又はC₁₋₆アルキルを、R₃、R₄、R₅及びR₆はそれぞれH、ハロゲン、C₁₋₆アルキルオキシ、-N(R₈)(R₉)、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂C(O)X、-S(O)_n-R₁₀(nは0、1又は2)、ヘテロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロ

アルキル、置換ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールを、 R_8 及び R_9 はそれぞれH又は C_{1-2} アルキルを、 R_{10} は C_{1-6} アルキル等を示す。但し、Zが $-C(O)OR_2$ であるとき、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 の少なくとも1つが $-C(O)CH_2C(O)X$ である。]

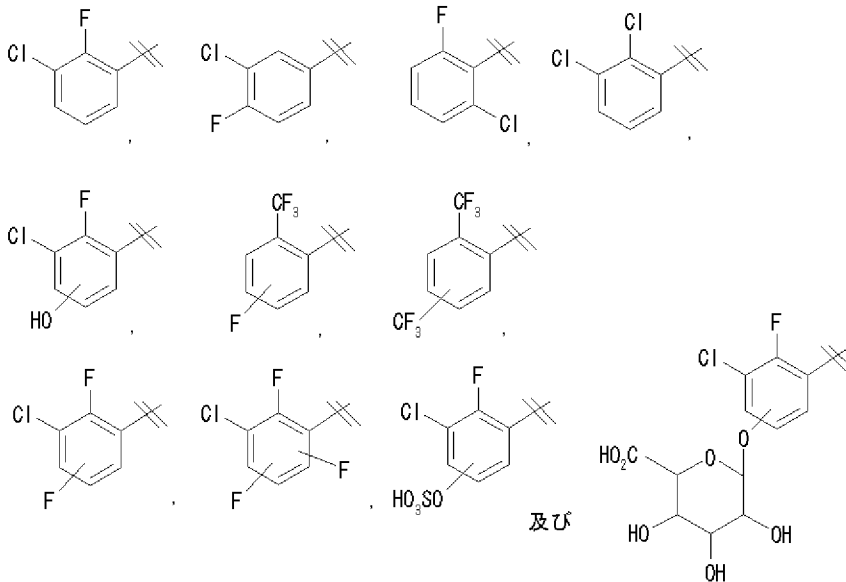
[0014] また、WO2005/113509号パンフレット(特許ファミリー:US2006/019906号明細書)には、インテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV剤として、下記の化合物[D]等が記載されている(特許文献3参照)。

[0015] [化4]



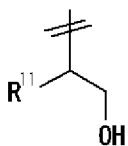
[0016] [式中、環Cyは、

[0017] [化5]



[0018] からなる群から選ばれる基であり、Rは、水素原子等であり、 R^1 は、

[0019] [化6]

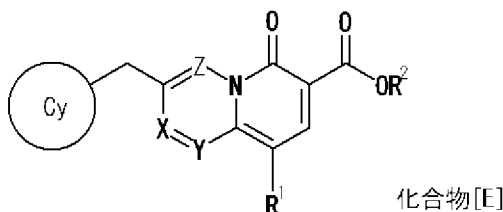


[0020] {ここで、 R^{11} は、 $-(C_{m-2m}H_{2m})-OR^{12}$ 、 $-(C_{m-2m}H_{2m})-SR^{12}$ 、 $-(C_{m-2m}H_{2m})-SO_2R^{12}$ (ここで、 R^{12} は、 C_{1-4} アルキル基であり、 m は1乃至4の整数である。)、飽和複素環基、イソプロピル基又はtert-ブチル基である。}等であり、 R^{32} は、水素原子、エチル基、メトキシ基等であり、 R^{33} は、水素原子等であり、 R^7 は、水素原子又は水酸基である。]

[0021] しかし、これら公報には、4-オキソキノリン環の6位に複素環基で置換されたベンジル基を有する化合物は開示されておらず、それを示唆する記載も見られない。

[0022] また、WO2006/033422号パンフレット(特許ファミリー:US2006/084665号明細書)には、インテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV剤として、下記の化合物[E]等が記載されている(特許文献4参照)。

[0023] [化7]



[0024] [式中、環Cyは、置換されてもよい C_{3-10} 炭素環基又は置換されてもよい複素環基を、 R^1 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-10} アルキル基等を、 R^2 は、水素原子等を、 Z は、 $C-R^{31}$ 又は窒素原子(R^{31} は、水素原子等)を、 X は、 $C-R^{32}$ 又は窒素原子を、 Y は、 $C-R^{33}$ 又は窒素原子(R^{32} 及び R^{33} は、それぞれ水素原子等)を示す。]

[0025] しかし、当該公報には本明細書中に開示の4-オキソキノリン化合物は含まれず、それを示唆する記載も見られない。

[0026] 特許文献1:WO2004/046115号パンフレット(133頁、実施例1-88)

特許文献2:WO2005/087759号パンフレット

特許文献3:WO2005/113509号パンフレット

特許文献4:WO2006/033422号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0027] これまでの薬理研究及び臨床結果から得られた知見より、抗HIV剤はエイズの予防及び治療に有効であり、特にインテグラーゼ阻害活性を有する化合物は有効な抗

HIV剤に成り得る。

従って、本発明は、抗HIV活性を有する化合物、特にインテグラーゼ阻害活性を有する化合物を提供することを課題とする。

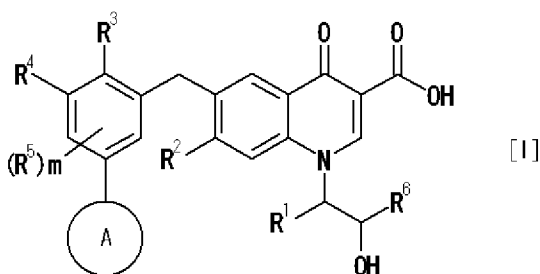
課題を解決するための手段

[0028] 本発明者らは、抗HIV活性、特にインテグラーゼ阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、インテグラーゼ阻害活性を有する下記一般式[I]で表される化合物(本願明細書中、化合物[I]と省略して記載する場合もある。)又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物ならびにそれらの用途に関する。

[0029] [I]下記一般式[I]で表される化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[0030] [化8]



[0031] [式中、

環Aは、下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい単環の複素環基(ここで、当該単環の複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を包含する。)であり、グループAは、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、-(CH₂)_n-OR^{a1}、-NR^{a3}R^{a4}、-COR^{a2}、及び、-CONR^{a3}R^{a4}(ここで、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}及びR^{a4}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₄アルキル基であり、nは、0又は1乃至4の整数である。)からなる群であり、R¹は、水素原子、下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、

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

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい複素環基(ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を包含する。)であり、

グループBは、

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

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい複素環基(当該複素環基は上記の定義の通りである。)、ハロゲン原子、シアノ基、

—OR^{b1}、—SR^{b1}、—NR^{b2}R^{b3}、

—CONR^{b2}R^{b3}、—SO₂NR^{b2}R^{b3}、—COR^{b1}、

—NR^{b2}COR^{b1}、—SO₂R^{b1}、—NR^{b2}SO₂R^{b1}、

—COOR^{b1}、—NR^{b2}COOR^{b1}、及び、—NR^{b4}CO—NR^{b2}R^{b3}

{ここで、R^{b1}、R^{b2}、R^{b3}及びR^{b4}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C₁₋₄アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよいC₃₋₁₀炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい複素環基(当該複素環基は上記の定義の通りである。)である。}からなる群であり、

R²は、水素原子、C₁₋₄アルキル基、又は、—OR¹¹(ここで、R¹¹は、水素原子又はC₁₋₄アルキル基である。)であり、

R³及びR⁴は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、又は、—OR¹²(ここで、R¹²は、水素原子又はC₁₋₄アルキル基である。)であり、

R⁵は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、又は、—OR¹³(ここで、R¹³は、水素原子又はC₁₋₄アルキル基である。)であり、

mは、0、1又は2であり、

R⁶は、水素原子であるか、若しくは、R¹とR⁶が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよいC₃₋

シクロアルキル基を形成する。]

- [0032] [2]環Aが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい、少なくとも1つの窒素原子を含む、単環の複素環基であり、かつ、当該窒素原子でベンゼン環に結合することを特徴とする上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。
- [0033] [3]環Aが、1-ピロリジニル基、2-オキソピロリジン-1-イル基、ピペリジノ基、2-オキソピペリジン-1-イル基、1-ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、3-オキソモルホリン-4-イル基、1,1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル基、2-オキソオキサゾリジン-3-イル基、及び、3-オキソピラゾリジン-1-イル基から選ばれる複素環基(ここで、当該複素環基は、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい。)である上記[2]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。
- [0034] [4] R^1 が、グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^6 が、水素原子である上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。
- [0035] [5] R^2 が、 C_{1-4} アルキル基、又は、 $-OR^{11}$ (ここで、 R^{11} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である。)である上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。
- [0036] [6] R^2 が、水素原子である上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。
- [0037] [7] R^3 及び R^4 が、それぞれ同一又は異なって、ハロゲン原子である上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。
- [0038] [8] m が1であり、 R^5 がハロゲン原子である上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。
- [0039] [9] m が0である上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。
- [0040] [10] 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((R)-1-エトキシメチル-2-ヒドロキシエチル)-7-エチル-4-オキソ-1,4

ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸(実施例1)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-
-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,

4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-
-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ
キノリン-3-カルボン酸(実施例3)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンジル]
-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ
-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例4)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-
1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒド
ロキノリン-3-カルボン酸(実施例5)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(ピペリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-
1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒド
ロキノリン-3-カルボン酸(実施例6)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピペリジン-1-イル)ベンジル]-1-
-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例7)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベン
ジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オ
キシ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例8)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベン
ジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オ
キシ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例9)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メチル-3-オキソピラゾリジン-1-イル)
ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4
-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例10)、

- [0041] 6-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-3-クロロ-2-フルオロベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例11)、
- 6-[3-クロロ-5-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-フルオロベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例12)、
- 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例13)、
- 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例14)、
- 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((1R, 2R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例15)、
- 6-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例16)、
- 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例17)、
- 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例18)、
- 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((R)-1-エトキシメチル-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例19)、
- 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル

—1—[(R)—2—ヒドロキシ—1—(メキシメチル)エチル]—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸(実施例20)、

[0042] 6—[3—クロロ—5—(1, 1—ジオキソイソチアゾリジン—2—イル) —2—フルオロベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸(実施例21)、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—(モルホリン—4—イル)ベンジル]—1—[(R)—2—ヒドロキシ—1—(メキシメチル)エチル]—7—メキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸(実施例22)、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—(モルホリン—4—イル)ベンジル]—7—エチル—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸(実施例23)、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—(2—オキソピロリジン—1—イル)ベンジル]—7—エチル—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸(実施例24)、

6—[3—クロロ—2, 4—ジフルオロ—5—(2—オキソピロリジン—1—イル)ベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸(実施例25)、

6—[3—クロロ—2, 4—ジフルオロ—5—(2—オキソピロリジン—1—イル)ベンジル]—7—エチル—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸(実施例26)、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—(チオモルホリン—4—イル)ベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸(実施例27)、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—(モルホリン—4—イル)ベンジル]—1—((1R, 2S)—1—ヒドロキシメチル—2—メキシプロピル)—7—メキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸(実施例28)、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—(モルホリン—4—イル)ベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—3—メキシプロピル)—7—メキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒド

ロキノリン-3-カルボン酸(実施例29)、

[0043] 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例32)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((1R, 2R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例34)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((1R, 2S)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例35)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(ピリジン-2-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例36)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(チアゾール-2-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例37)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-[(1R, 2R)-2-エトキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例38)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((R)-1-エトキシメチル-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例39)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-[(1R, 2R)-2-エトキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例40)、

[0044] 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((1R, 2R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例41)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例42)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例43)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-3-メトキシプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例44)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例45)、

6-[3-クロロ-2,4-ジフルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例46)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-3-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例47)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((1R,2R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例48)、

6-[3-クロロ-2,4-ジフルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例49)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-[(1R,2R)-2-エトキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例50)、

[0045] 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1

—((S)−1−ヒドロキシメチル−2, 2−ジメチルプロピル)−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸(実施例51)、

6−[3−クロロ−2−フルオロ−5−(2−オキソピロリジン−1−イル)ベンジル]−7−エチル−1−((S)−1−ヒドロキシメチル−2, 2−ジメチルプロピル)−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸(実施例52)、

6−[3−クロロ−2−フルオロ−5−(モルホリン−4−イル)ベンジル]−1−((S)−1−ヒドロキシメチル−2, 2−ジメチルプロピル)−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸(実施例53)、

6−[3−クロロ−2, 4−ジフルオロ−5−(2−オキソピロリジン−1−イル)ベンジル]−1−((S)−1−ヒドロキシメチル−2, 2−ジメチルプロピル)−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸(実施例54)、

6−[3−クロロ−2, 4−ジフルオロ−5−(2−オキソピロリジン−1−イル)ベンジル]−7−エチル−1−((S)−1−ヒドロキシメチル−2, 2−ジメチルプロピル)−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸(実施例55)、

6−[3−クロロ−2, 4−ジフルオロ−5−(モルホリン−4−イル)ベンジル]−1−((S)−1−ヒドロキシメチル−2, 2−ジメチルプロピル)−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸(実施例56)、

6−[3−クロロ−2−フルオロ−5−(5−メチル−1, 2, 4−オキサジアゾール−3−イル)ベンジル]−1−((S)−1−ヒドロキシメチル−2−メチルプロピル)−7−メトキシ−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸(実施例57)

6−[3−クロロ−2, 4−ジフルオロ−5−(3−オキソモルホリン−4−イル)ベンジル]−1−((S)−1−ヒドロキシメチル−2, 2−ジメチルプロピル)−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸(実施例58)、及び

6−[3−クロロ−2, 4−ジフルオロ−5−(モルホリン−4−イル)ベンジル]−1−((R)−1−ヒドロキシメチル−2, 2−ジメチルプロピル)−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸(実施例59)

からなる群より選ばれる上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

- [0046] [11]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。
- [0047] [12]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなる抗HIV剤。
- [0048] [13]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなるHIVインテグラーゼ阻害剤。
- [0049] [14]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び、他の一種類以上の抗HIV活性物質を組み合わせる抗HIV剤。
- [0050] [15]抗HIV剤を製造するための上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の使用。
- [0051] [16]HIVインテグラーゼ阻害剤を製造するための上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の使用。
- [0052] [17]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるHIV感染症の予防又は治療方法。
- [0053] [18]他の一種類以上の抗HIV活性物質の有効量を哺乳動物に投与することをさらに含む、上記[17]記載の方法。
- [0054] [19]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるHIVインテグラーゼの阻害方法。
- [0055] [20]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有する抗HIV組成物。
- [0056] [21]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有するHIVインテグラーゼ阻害用医薬組成物。
- [0057] 本発明の化合物はHIVインテグラーゼに対し高い阻害活性を示す。
よって、これら化合物は、HIVインテグラーゼ阻害活性を有する、インテグラーゼ阻

害剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤などとして、例えば、エイズの予防若しくは治療に有効な薬剤となり得る。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗HIV剤との併用により、更に有効な抗HIV剤となり得る。また、インテグラーゼに特異的な高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

発明を実施するための最良の形態

[0058] 本明細書において使用する各置換基及び各記号及び各部位の定義は、次の通りである。

[0059] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、塩素原子又は臭素原子である。

[0060] 「C₁₋₄ アルキル基」とは、炭素数1乃至4の直鎖又は分枝鎖アルキル基を表し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられる。

[0061] 「C₁₋₆ アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分枝鎖アルキル基を表し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基等が挙げられる。

[0062] 「C₃₋₁₀ シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至10個、好ましくは3乃至6個のシクロアルキル基であり、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基である。

[0063] 「C₃₋₁₀ 炭素環基」とは、炭素数3乃至10の飽和若しくは不飽和の環状炭化水素基であり、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、或いはそれらの縮合環を意味する。

- [0064] 「アリール基」として、具体的には、フェニル基、ナフチル基、ペンタレニル基、アズレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及びナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。
- [0065] 「シクロアルキル基」として、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、アダマンチル基、ノルボルナニル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。
- [0066] 「シクロアルケニル基」とは、少なくとも1個、好ましくは1又は2個の二重結合を含み、具体的にはシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基(2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル基、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル基等)、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基等が挙げられる。
- [0067] これら「アリール基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」が縮合した環として具体的には、インデニル基、インダニル基、1, 4-ジヒドロナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル基等)、ペルヒドロナフチル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基とその他環の縮合環であり、より好ましくはインデニル基、インダニル基、1, 4-ジヒドロナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基等であり、特に好ましくはインダニル基である。
- [0068] 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよいC₃₋₁₀炭素環基」とは、下記定義の「グループA」から選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基により置換されてもよい上記定義の「C₃₋₁₀炭素環基」であり、無置換の「C₃₋₁₀炭素環基」を含む。
- [0069] 「グループA」とは、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C₁₋₄アルキル基」、 $-(CH_2)_n-OR^{a1}$ 、 $-NR^{a3}R^{a4}$ 、 $-COR^{a2}$ 、及び、 $-CONR^{a3}R^{a4}$ からなる群であり、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 及び R^{a4} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は上記定義の「C₁₋₄アルキル基」であり、nは、0又は1乃至4の整数である。
- 「 $-(CH_2)_n-OR^{a1}$ 」として、具体的には、ヒドロキシ基、メキシ基、エトキシ基、プロ

ポキシ基、イソプロポキシ基、tert-ブトキシ基、ヒドロキシメチル基、メキシメチル基、2-(メキシ)エチル基等が挙げられる。

「 $-NR^{a3}R^{a4}$ 」として、具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

「 $-COR^{a2}$ 」として、具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、2, 2-ジメチルプロピオニル基等が挙げられる。

「 $-CONR^{a3}R^{a4}$ 」として、具体的には、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基等が挙げられる。

- [0070] 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよいC₃₋₁₀炭素環基」として、具体的には、フェニル基、ナフチル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-メキシフェニル基、3-メキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、2-プロポキシフェニル基、3-プロポキシフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、2-(メチルアミノ)フェニル基、3-(メチルアミノ)フェニル基、2-(ジメチルアミノ)フェニル基、3-(ジメチルアミノ)フェニル基、2-(ジエチルアミノ)フェニル基、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)フェニル基、2-アセチルフェニル基、3-アセチルフェニル基、2-(カルバモイル)フェニル基、3-(カルバモイル)フェニル基、2-(メチルカルバモイル)フェニル基、3-(メチルカルバモイル)フェニル基、2-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、

ル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、2-クロロ-3-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-フルオロフェニル基、2-クロロ-6-フルオロフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、5-クロロ-2-フルオロフェニル基、5-ブロモ-2-クロロフェニル基、2-クロロ-3-メチルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、3-クロロ-2-メチルフェニル基、2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル基、2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル基、2-クロロ-3-メトキシフェニル基、2-クロロ-5-メトキシフェニル基、3-クロロ-2-メトキシフェニル基、2-クロロ-3-アミノフェニル基、2-クロロ-5-アミノフェニル基、2-クロロ-3-(メチルアミノ)フェニル基、2-クロロ-5-(メチルアミノ)フェニル基、2-クロロ-3-(ジメチルアミノ)フェニル基、2-クロロ-5-(ジメチルアミノ)フェニル基、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 4-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4, 6-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 5-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-3, 5, 6-トリフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル基、3, 5-ジクロロ-3, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 6-ジクロロ-3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、ペルフルオロフェニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-ヒドロキシシクロプロピル基、2-ヒドロキシシクロブチル基、3-ヒドロキシシクロブチル基、2-ヒドロキシシクロペンチル基、3-ヒドロキシシクロペンチル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-インダニル基、1H-インデン-4-イル基等が挙げられる。

[0071] 「複素環基」とは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1つ、好ましくは1乃至4個のヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和(部分的な飽和及び完全な飽和を含む)の単環の4乃至6員(好ましくは5員或いは6

員)の複素環基、それら複素環同士の縮合環基、又は、それら複素環とベンゼン、シクロペンタン及びシクロヘキサンから選ばれるC₃₋₁₀炭素環との縮合環基を意味する。

[0072] 「飽和の単環である複素環基」としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、1, 3-ジオキサニル基、1, 3-オキサチオラニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ジオキサニル基、モルホリニル基、3-オキソモルホリニル基、チオモルホリニル基、2-オキソアゼチジニル基、2-オキソピロリジニル基、3-オキソピラゾリジニル基、2-オキソオキサゾリジニル基、1, 1-ジオキソイソチアゾリジニル基、2-オキソピペリジニル基、4-オキソピペリジニル基、2, 6-ジオキソピペリジニル基等が挙げられる。

[0073] 「不飽和の単環である複素環基」としては、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、1, 2-ジヒドロ-2-オキソイミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、テトラゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、フラザニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、オキサゾリニル基(2-オキサゾリニル基、3-オキサゾリニル基、4-オキサゾリニル基)、イソオキサゾリニル基、チアゾリニル基、イソチアゾリニル基、ピラニル基、2-オキソピラニル基、2-オキソ-2, 5-ジヒドロフラニル基、1, 1-ジオキソ-1H-イソチアゾリル基等が挙げられる。

[0074] 「縮合環である複素環基」としては、インドリル基(例えば、2-インドリル基、3-インドリル基、4-インドリル基、7-インドリル基等)、イソインドリル基、1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソイソインドリル基、ベンゾフラニル基(例えば、2-ベンゾフラニル基、4-ベンゾフラニル基、7-ベンゾフラニル基等)、インダゾリル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基(例えば、2-ベンゾチエニル基、4-ベンゾチエニル基、7-

ベンゾチエニル基等)、ベンゾオキサゾリル基(例えば、2-ベンゾオキサゾリル基、4-ベンゾオキサゾリル基、7-ベンゾオキサゾリル基等)、ベンゾイミダゾリル基(例えば、2-ベンゾイミダゾリル基、4-ベンゾイミダゾリル基、7-ベンゾイミダゾリル基等)、ベンゾチアゾリル基(例えば、2-ベンゾチアゾリル基、4-ベンゾチアゾリル基、7-ベンゾチアゾリル基等)、インドリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キノリジニル基、プリニル基、プテリジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、ベンゾ[1, 3]ジオキサリル基、3, 4-メチレンジオキシピリジル基、4, 5-エチレンジオキシピリミジニル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基等が挙げられる。好ましくは、単環の5員又は6員の複素環とベンゼン環との縮合環である。

[0075] 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい複素環基」とは、上記定義の「グループA」から選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基により置換されてもよい上記定義の「複素環基」であり、無置換の「複素環基」を含む。

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

[0076] 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい複素環基」として、具体的には、1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基、モルホリノ基、1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4, 5-ジクロロチオフェン-3-イル基、2-オキソ-2, 5-ジヒドロフラン-3-イル基、1, 1-ジオキソ-1H-イソチアゾール-5-イル基、4-メチルチアゾール-5-イル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、3-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-オキサゾリル基、3-イソオキサゾリル基、2-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、2-ピリジル基、3-フルオロピリジン-2-イル基、3-クロロピリジン-2-イル

ル基、3-クロロ-4-フルオロピリジン-2-イル基、3, 5-ジクロロピリジン-2-イル基、3-ピリジル基、2-フルオロピリジン-3-イル基、2-クロロピリジン-3-イル基、2-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イル基、2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル基、2, 5-ジクロロピリジン-3-イル基、2-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル基、2, 6-ジクロロピリジン-3-イル基、4-ピリジル基、2-フルオロピリジン-4-イル基、2-クロロピリジン-4-イル基、2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル基、2, 3-ジフルオロピリジン-4-イル基、2, 3-ジクロロピリジン-4-イル基、2, 5-ジクロロピリジン-4-イル基、2-クロロ-6-フルオロピリジン-4-イル基、2, 6-ジクロロピリジン-4-イル基、2-クロロ-3, 6-ジフルオロピリジン-4-イル基、2-クロロ-3, 5-ジフルオロピリジン-4-イル基、2, 3, 6-トリフルオロピリジン-4-イル基、2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル基、2-インドリル基、3-インドリル基、4-インドリル基、7-インドリル基、2-ベンゾフラニル基、4-ベンゾフラニル基、7-ベンゾフラニル基、2-ベンゾチエニル基、4-ベンゾチエニル基、7-ベンゾチエニル基、2-ベンゾイミダゾリル基、4-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、4-ベンゾオキサゾリル基、7-ベンゾオキサゾリル基、2-ベンゾチアゾリル基、4-ベンゾチアゾリル基、7-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾ[1, 3]ジオキサリル基、4-ベンゾ[1, 3]ジオキサリル基、5-ベンゾ[1, 3]ジオキサリル基、テトラヒドロピラン-2-イル基等が挙げられる。

[0077] 「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されてもよいC₁₋₆ アルキル基」とは、下記定義の「グループB」から選ばれる1乃至3個の置換基により置換されてもよい上記定義の「C₁₋₆ アルキル基」であり、無置換の「C₁₋₆ アルキル基」を含む。

[0078] 「グループB」とは、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよいC₃₋₁₀ 炭素環基」、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい複素環基」、上記定義の「ハロゲン原子」、シアノ基、
 $-OR^{b1}$ 、 $-SR^{b1}$ 、 $-NR^{b2}R^{b3}$ 、
 $-CONR^{b2}R^{b3}$ 、 $-SO_2NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-COR^{b1}$ 、
 $-NR^{b2}COR^{b1}$ 、 $-SO_2R^{b1}$ 、 $-NR^{b2}SO_2R^{b1}$ 、
 $-COOR^{b1}$ 、 $-NR^{b2}COOR^{b1}$ 、及び、 $-NR^{b4}CO-NR^{b2}R^{b3}$

からなる群である。

ここで、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 及び R^{b4} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、上記定義の「 C_{1-4} アルキル基」、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい C_{3-10} 炭素環基」、又は、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい複素環基」である。

「 $-OR^{b1}$ 」として、具体的には、ヒドロキシ基、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、フェノキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、テトラヒドロピラン-2-イルオキシ基等が挙げられる。

「 $-SR^{b1}$ 」として、具体的には、メルカプト基、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、tert-ブチルスルファニル基等が挙げられる。

「 $-NR^{b2}R^{b3}$ 」として、具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、フェニルアミノ基、ピリジン-2-イルアミノ基、N-メチル-N-フェニルアミノ基等が挙げられる。

「 $-CONR^{b2}R^{b3}$ 」として、具体的には、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基等が挙げられる。

「 $-SO_2NR^{b2}R^{b3}$ 」として、具体的には、スルファモイル基、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、プロピルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基、tert-ブチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、N-エチル-N-メチルスルファモイル基、フェニルスルファモイル基等が挙げられる。

「 $-COR^{b1}$ 」として、具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、2, 2-ジメチルプロピオニル基、ベンゾイル基、ピロリジン-1

－イルカルボニル基、2－フルオロピロリジン－1－イルカルボニル基、2－オキソピロリジン－1－イルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、4－オキソピペリジン－1－イルカルボニル基、2, 6－ジメチルピペリジン－1－イルカルボニル基、ピペラジン－1－イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基等が挙げられる。

「 $-\text{NR}^{\text{b}2}\text{COR}^{\text{b}1}$ 」として、具体的には、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、2, 2－ジメチルプロピオニルアミノ基、N－アセチル－N－メチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、ピロリジン－1－イルカルボニルアミノ基、2－フルオロピロリジン－1－イルカルボニルアミノ基、2－オキソピロリジン－1－イルカルボニルアミノ基、ピペリジノカルボニルアミノ基、4－オキソピペリジン－1－イルカルボニルアミノ基、2, 6－ジメチルピペリジン－1－イルカルボニルアミノ基、ピペラジン－1－イルカルボニルアミノ基、モルホリノカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}1}$ 」として、具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、tert－ブチルスルホニル基等が挙げられる。

「 $-\text{NR}^{\text{b}2}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}1}$ 」として、具体的には、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、tert－ブチルスルホニルアミノ基、N－メチル－N－(メチルスルホニル)アミノ基等が挙げられる。

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

「 $-\text{NR}^{\text{b}2}\text{COOR}^{\text{b}1}$ 」として、具体的には、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、tert－ブトキシカルボニルアミノ基、N－(tert－ブトキシカルボニル)－N－メチルアミノ基等が挙げられる。

「 $-\text{NR}^{\text{b}4}\text{CO}-\text{NR}^{\text{b}2}\text{R}^{\text{b}3}$ 」として、具体的には、ウレイド基、3－メチルウレイド基、3－エチルウレイド基、1, 3－ジメチルウレイド基等が挙げられる。

[0079] 「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されてもよいC₁₋₆アルキル基」として、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-クロロエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、3-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、イソブトキシメチル基、sec-ブトキシメチル基、tert-ブトキシメチル基、フェノキシメチル基、ピリジン-2-イルオキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、2-エトキシエチル基、1-メトキシ-1-メチルエチル基、2-プロポキシエチル基、2-イソプロポキシエチル基、2-ブトキシエチル基、2-イソブトキシエチル基、2-sec-ブトキシエチル基、2-tert-ブトキシエチル基、2-フェノキシエチル基、2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1-(ヒドロキシメチル)プロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシペンチル基、5-ヒドロキシペンチル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)ブチル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルブチル基、2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル基、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル基、1-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル基、1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、1, 1

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

、2-カルバモイル-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-(インドール-3-イル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-(イミダゾール-4-イル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル基、3-カルバモイル-1-(ヒドロキシメチル)プロピル基、5-アミノ-1-(ヒドロキシメチル)ペンチル基、2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル基、アセチルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノメチル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、スルファモイルメチル基、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル基、(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)メチル基、(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル基、プロピオニルアミノメチル基、ブチリルアミノメチル基、イソブチリルアミノメチル基、ベンゾイルアミノメチル基、エトキシカルボニルアミノメチル基、(モルホリノカルボニルアミノ)メチル基、(3-メチルウレイド)メチル基、(3-エチルウレイド)メチル基等が挙げられる。

[0080] R^1 として、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、1-メトキシ-1-メチルエチル基等が挙げられる。

[0081] R^1 と R^6 が、それらが結合する炭素原子と一緒に形成する「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」とは、上記定義の「グループA」から選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基により置換されてもよい上記定義の「 C_{3-10} シクロアルキル基」であり、無置換の「 C_{3-10} シクロアルキル基」を含む。

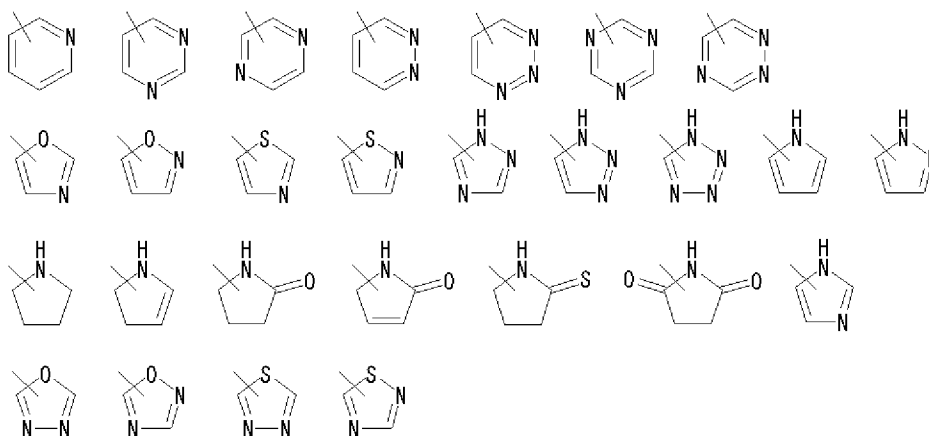
[0082] 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」として、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基等が挙げられる。

[0083] 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい単環の複素環基」における「単環の複素環基」とは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1つ、好ましくは1乃至4個のヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和(部分的な不飽和及び完全不飽和を含む)の単環の4乃至6員(好ま

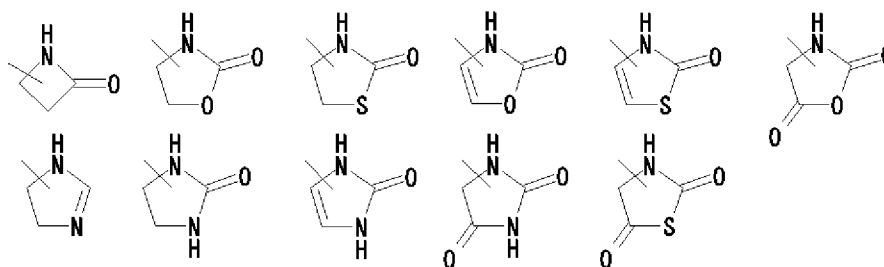
しくは5員或いは6員)の複素環基を意味する。

[0084] 当該「単環の複素環基」として、具体的には、次の複素環基が挙げられる。

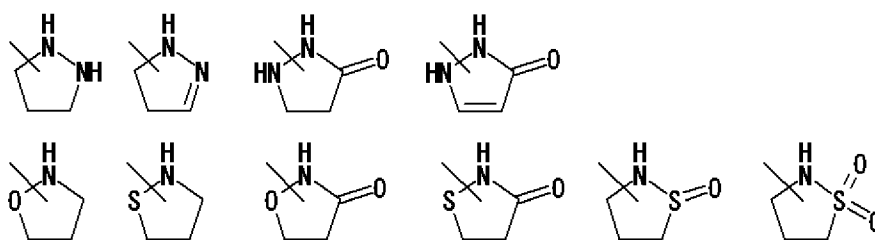
[0085] [化9]



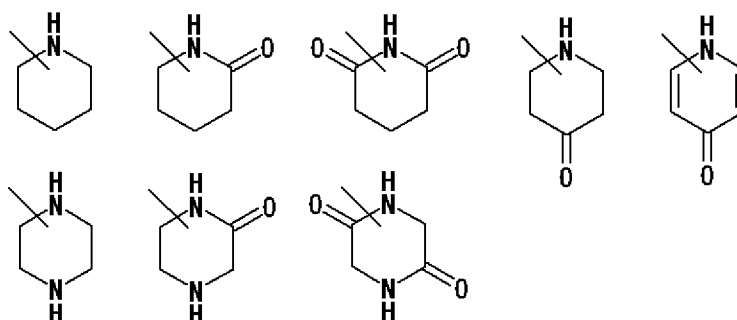
[0086] [化10]



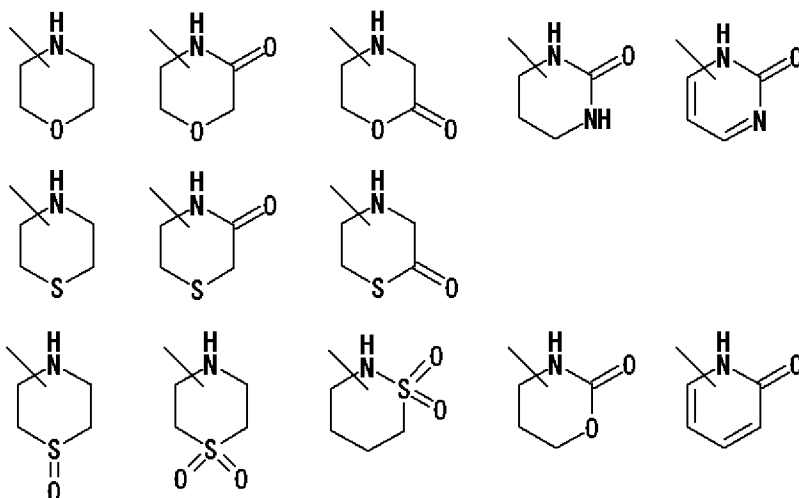
[0087] [化11]



[0088] [化12]



[0089] [化13]

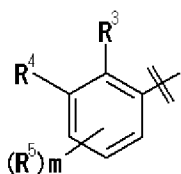


[0090] 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい単環の複素環基」とは、上記定義の「グループA」から選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基により置換されてもよい上記定義の「単環の複素環基」であり、無置換の「単環の複素環基」を含む。

[0091] 環Aで示される「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい単環の複素環基」として、具体的には、1-ピロリジニル基、2-オキソピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-フルオロピロリジン-1-イル基、3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル基、ピペリジノ基、2-オキソピペリジン-1-イル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、1-ピペラジニル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、4-アセチルピペラジン-1-イル基、モルホリノ基、3-オキソモルホリン-4-イル基、チオモルホリノ基、1,1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル基、2-オキソオキサゾリジン-3-イル基、3-オキソピラゾリジン-1-イル基、2-メチル-3-オキソピラゾリジン-1-イル基、2-ピリジル基、2-チアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基等が挙げられる。

[0092] 環Aは、好ましくは、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい、少なくとも1つの窒素原子を含む、単環の複素環基であり、かつ、当該窒素原子で式[I]中の

[0093] [化14]



[0094] で表されるベンゼン環に結合する。

[0095] 環Aとして、更に好ましくは、1-ピロリジニル基、2-オキソピロリジン-1-イル基、ピペリジノ基、2-オキソピペリジン-1-イル基、1-ピペラジニル基、モルホリノ基、3-オキソモルホリン-4-イル基、チオモルホリノ基、1,1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル基、2-オキソオキサゾリジン-3-イル基、及び、3-オキソピラゾリジン-1-イル基から選ばれる複素環基であり、当該複素環基は、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい。環Aとして、より更に好ましくは、2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソピペリジン-1-イル基、モルホリノ基、及び、3-オキソモルホリン-4-イル基から選ばれる複素環基であり、当該複素環基は、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい。

[0096] 環Aとして、最も好ましい態様の1つは、2-オキソピロリジン-1-イル基であり、他の最も好ましい態様の1つは、モルホリノ基である。

[0097] 環Aの別の好ましい態様として、1-ピロリジニル基、2-オキソピロリジン-1-イル基、ピペリジノ基、2-オキソピペリジン-1-イル基、1-ピペラジニル基、モルホリノ基、3-オキソモルホリン-4-イル基、チオモルホリノ基、1,1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル基、2-オキソオキサゾリジン-3-イル基、3-オキソピラゾリジン-1-イル基、2-ピリジル基、2-チアゾリル基、及び、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基から選ばれる複素環基(ここで、当該複素環基は、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい。)が挙げられる。

[0098] 環AにおけるグループAとして、好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 $-OR^{a1}$ 、及び、 $-COR^{a2}$ (ここで、 R^{a1} 及び R^{a2} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である。)である。

[0099] 好ましくは、 R^1 が、グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^6 が、水素原子である。更に好ましくは、 R^1 が、1乃至3個の $-OR^{b1}$ (ここで、 R^{b1} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である。)により置換され

てもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^6 が、水素原子である。

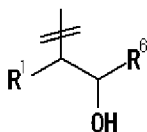
[0100] R^2 として、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基、又は、 $-OR^{11}$ (ここで、 R^{11} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である。)である。 R^2 の別の好ましい態様として、水素原子が挙げられる。

[0101] R^3 及び R^4 として、好ましくは、それぞれ同一又は異なって、ハロゲン原子である。更に好ましくは、 R^3 がフッ素原子であり、 R^4 が塩素原子である。

[0102] m として、好ましくは0又は1であり、更に好ましくは1である。 m が1のとき、 R^5 として、好ましくは、ハロゲン原子であり、更に好ましくはフッ素原子である。

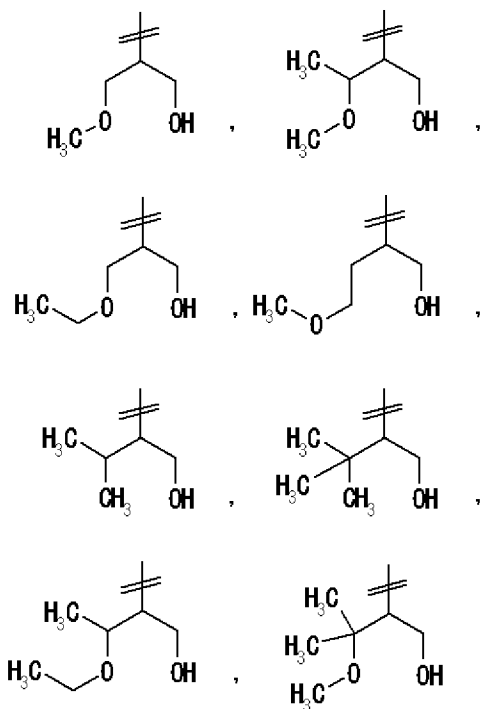
[0103] 式

[0104] [化15]



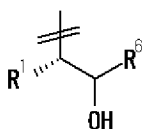
[0105] で表される基として、好ましくは、

[0106] [化16]



[0107] 等が挙げられる。 R^1 が、水素原子以外するとき、

[0108] [化17]



[0109] で表される立体配置を有する基が好ましい。

[0110] 一般式[I]で表される化合物又は製薬上許容されるその塩としては、以下に挙げるものが好ましい。

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((R)-1-エトキシメチル-2-ヒドロキシエチル)-7-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例1)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例3)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例4)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例5)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(ピペリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例6)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピペリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例7)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オ

キソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例8)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例9)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メチル-3-オキシピラゾリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例10)、

[0111] 6-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-3-クロロ-2-フルオロベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例11)、

6-[3-クロロ-5-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-フルオロベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例12)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例13)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例14)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((1R, 2R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例15)、

6-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例16)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例17)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例18)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((R)-1-エトキシメチル-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例19)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-[(R)-2-ヒドロキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例20)、

[0112] 6-[3-クロロ-5-(1,1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル)-2-フルオロベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例21)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-[(R)-2-ヒドロキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例22)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例23)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例24)、

6-[3-クロロ-2,4-ジフルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例25)、

6-[3-クロロ-2,4-ジフルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例26)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(チオモルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S

)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例27)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((1R, 2S)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例28)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-3-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例29)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-[(R)-2-ヒドロキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(参考実施例30)、

[0113] 6-[3-クロロ-2,4-ジフルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-[(R)-2-ヒドロキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(参考実施例31)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例32)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(参考実施例33)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((1R, 2R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例34)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((1R, 2S)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例35)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(ピリジン-2-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ

キノリン-3-カルボン酸(実施例36)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(チアゾール-2-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例37)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-[(1R,2R)-2-エトキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例38)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((R)-1-エトキシメチル-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例39)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-[(1R,2R)-2-エトキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例40)、

[0114] 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((1R,2R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例41)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例42)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例43)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-3-メトキシプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例44)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例45)、

6-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例46)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-3-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例47)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((1R, 2R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例48)、

6-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例49)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-[(1R, 2R)-2-エトキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例50)、

[0115] 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例51)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例52)、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例53)、

6-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例54)、

6-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]

－7－エチル－1－((S)－1－ヒドロキシメチル－2, 2－ジメチルプロピル)－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸(実施例55)、

6－[3－クロロ－2, 4－ジフルオロ－5－(モルホリン－4－イル)ベンジル]－1－((S)－1－ヒドロキシメチル－2, 2－ジメチルプロピル)－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸(実施例56)、

6－[3－クロロ－2－フルオロ－5－(5－メチル－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル)ベンジル]－1－((S)－1－ヒドロキシメチル－2－メチルプロピル)－7－メトキシ－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸(実施例57)

6－[3－クロロ－2, 4－ジフルオロ－5－(3－オキシモルホリン－4－イル)ベンジル]－1－((S)－1－ヒドロキシメチル－2, 2－ジメチルプロピル)－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸(実施例58)、

6－[3－クロロ－2, 4－ジフルオロ－5－(モルホリン－4－イル)ベンジル]－1－((R)－1－ヒドロキシメチル－2, 2－ジメチルプロピル)－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸(実施例59)。

[0116] 「製薬上許容される塩」とは、上記一般式[I]で示される化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、アミノ酸との塩等が挙げられる。

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

有機酸との塩として、例えば、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

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

有機塩基との塩として、例えば、メチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'－ジベ

ンジルエチレンジアミン、グアニジン、ピリジン、ピコリン、コリン、シンコニン、モルホリン、メグルミン等との塩が挙げられる。

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

[0117] 自体公知の方法に従って、一般式[I]で表される化合物と、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸、又はアミノ酸とを反応させることにより、各々の塩を得ることができる。

[0118] 本発明において、一般式[I]で表される化合物の製薬上許容される塩として好ましくは、ナトリウム塩及びカリウム塩である。

[0119] 「溶媒和物」とは、一般式[I]で表される化合物又は製薬上許容されるその塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物(含水物とも言う。)も包含される。溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物が好ましく、例えば、一般式[I]で表される化合物の1水和物、1/2水和物、2水和物、ナトリウム塩の1水和物、1メタノール和物、1エタノール和物、1アセトニトリル和物、2塩酸塩の2/3エタノール和物等が挙げられる。

[0120] 自体公知の方法に従って、一般式[I]で表される化合物又は製薬上許容されるその塩の溶媒和物を得ることができる。

[0121] また、上記一般式[I]で示される化合物においては、種々の異性体が存在する。例えば、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。本発明化合物においては、種々の異性体、副産物、代謝物、プロドラッグから単離・精製されたものが好ましく、純度が90%以上のものが好ましく、95%以上のものが更に好ましい。

[0122] また、一般式[I]で表される化合物は、結晶或いは非晶質(アモルファス)であつても良い。

[0123] また、一般式[I]で表される化合物は、同位元素(例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等)で標識されていてもよい。

[0124] 本発明においては、一般式[I]で表される化合物のプロドラッグもまた、有用な薬剤となり得る。

- [0125] 「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に還元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。
- [0126] プロドラッグは、例えば、経口投与における吸収改善のため、或いは、標的部位へのターゲティングのために利用される。
- [0127] 修飾部位としては本発明化合物中の水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオール基などの反応性の高い官能基などが挙げられる。
- [0128] 水酸基の修飾基として具体的には、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、ジメチルカルバモイル基、スルホ基等が挙げられる。カルボキシル基の修飾基として具体的には、エチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-(アセチルオキシ)エチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、カルボキシメチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基、フェニル基、o-トリル基等が挙げられる。アミノ基の修飾基として具体的には、ヘキシルカルバモイル基、3-メチルチオ-1-(アセチルアミノ)プロピルカルボニル基、1-スルホ-1-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)メチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等が挙げられる。
- [0129] 本発明化合物は、抗HIV剤又は組成物、インテグラーゼ阻害剤、抗ウイルス剤等として、哺乳動物(ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等)等に投与することができる。
- [0130] 本発明化合物を医薬組成物又は製剤として用いる場合、通常、それ自体公知の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール、ベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、

全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与することができる。

[0131] 投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法等により異なるが、通常、成人ひとり当たり、1回に0.01mg乃至1gの範囲で、1日1回乃至数回が、経口或いは静脈注射等の注射剤の形態などで投与される。

[0132] 抗HIV剤は、一般に、一時的なウイルス増殖の抑制のみでなく、再びウイルスが増殖しない様にその効果を持続させることが必要である。従って、長期投与が必要とされ、また、夜間等の長時間にわたり効果を持続させるためには一回の投与量を多くせざるを得なくなる場合も多い。これらの長期・大量投与は、副作用が生じる危険性を増加させる。

[0133] 従って、本発明の化合物においては、好ましい態様の一つとして経口投与による吸収性が高いものが挙げられ、また、投与された化合物の血中濃度が長時間維持されるものが挙げられる。

[0134] その他にも、本発明化合物の好ましい態様として、薬理活性の良い化合物(例えば、HIVインテグラーゼへの阻害活性が高い化合物、抗HIV活性が高い化合物)、バリオアベイラビリティの良い化合物(例えば、細胞膜透過性の高い化合物、代謝酵素に対し安定である化合物、蛋白への結合率が低い化合物等)、安全性の高い化合物(例えば、P450(CYP)への阻害活性が低い化合物等)等が挙げられる。

[0135] 本発明化合物の中では、薬理活性が高く(具体的には、HIVインテグラーゼ阻害活性の IC_{50} が $0.1\mu M$ 未満、好ましくは、 $0.01\mu M$ 未満。)、かつ、経口吸収性が高く、かつ、投与された化合物の血中濃度が長時間維持される化合物が、更に好ましい。

[0136] 上記のような化合物を使用することにより、本発明化合物のヒトへの投与の際、投与量、又は／及び、投与回数を減らすことが期待される。好ましい投与回数は、1日2回以下であり、更に好ましくは、1日1回以下(例えば、1日1回、2日に1回等)である。

[0137] 本発明の新規4-オキソキノリン化合物は、HIVによるウイルス血症の改善、及び／又は、その改善状態の維持、ウイルス感染症、特に、HIV感染症の治療、及び／又は、その改善状態の維持に使用され得る。

[0138] 「治療」、「改善」或いは「効果」の指標としては、体内、特に血中のウイルス量の低

減、また、HIV RNA量の低減が挙げられる。

[0139] 「エイズの予防」とは、例えば、検査等によりHIVが検出された人であってエイズの症状が現われていない人に対し薬剤を投与すること;エイズの治療後、その症状が改善された人であってHIVが根絶されておらずエイズの再発が懸念される人に対し薬剤を投与すること;感染の危険性を危惧してHIV感染前に薬剤を投与することなどが挙げられる。

[0140] 多剤併用療法に用いられる「他の抗HIV剤」及び「他の抗HIV活性物質」としては、抗HIV抗体或いはその他の抗体、HIVワクチン或いはその他のワクチン、インターフェロン、インターフェロンアゴニスト等の免疫増強剤、HIVリボザイム、HIVアンチセンス薬、HIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、ウイルスの認識する宿主細胞のレセプター(CD4、CXCR4、CCR5等)とウイルスとの結合阻害剤(CCR5アンタゴニスト等)、DNAポリメラーゼ阻害剤或いはDNA合成阻害剤、HIVp24に作用する薬剤、HIV融合阻害剤、IL-2アゴニスト或いはアンタゴニスト、TNF- α アンタゴニスト、 α -グルコシダーゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、アポトーシスアゴニスト或いは阻害剤、コリンエステラーゼ阻害剤、免疫調節薬等が挙げられる。

[0141] HIV逆転写酵素阻害剤として具体的には、レトロビル(R)(ジドブジン)、エビビル(R)(ラミブジン)、ゼリット(R)(サニルブジン)、ヴァイデックス(R)(ジダノシン)、ハイビッド(R)(ザルシタビン)、ザイアジェン(R)(硫酸アバカビル)、ビラミューン(R)(ネビラピン)、ストックリン(R)(エファビレンツ)、レスクリプター(R)(メシル酸デラビルジン)、コンビビル(R)(ジドブジン+ラミブジン)、Trizivir(R)(硫酸アバカビル+ラミブジン+ジドブジン)、また、Coactinon(R)(エミビルン)、Phosphonovir(R)、Coviracil(R)、alovudine(3'-フルオロ-3'-デオキシチミジン)、Thiovir(チオホスホノギ酸)、カブラビルン(5-[(3,5-ジクロロフェニル)チオ]-4-イソプロピル-1-(4-ピリジルメチル)イミダゾール-2-メタノールカルバミン酸)、Tenofovir disoproxilフマル酸塩((R)-[[2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル]ホスホン酸ビス(イソプロポキシカルボニルオキシメチル)エステル フマル酸塩)、DPC-083((4S)-6-クロロ-4-[(1E)-シクロプロピルエテニル]-3,4-ジヒドロ-4-トリフルオ

ロメチル-2(1H)-キナゾリノン)、DPC-961((4S)-6-クロロ-4-(シクロプロピルエチニル)-3,4-ジヒドロ-4-(トリフルオロメチル)-2(1H)-キナゾリノン)、DAPD((α)- β -D-2,6-ジアミノプリンジオキソラン)、Immunocal、MSK-055、MSA-254、MSH-143、NV-01、TMC-120、DPC-817、GS-7340、TMC-125、SPD-754、D-A4FC、capravirine、UC-781、emtricitabine、allovudine、Phosphazid、BCH-10618、DPC-083、Etravirine、BCH-13520、MIV-210、Abacavir sulfate/lamivudine、GS-7340、GW-5634、GW-695634等が挙げられる。ここで、(R)は登録商標を示し(以下同様)、その他薬剤名称は一般名を示す。

- [0142] また、HIVプロテアーゼ阻害剤として具体的には、クリキシバン(R)(硫酸インジナビルエタノール付加物)、サキナビル、インビラーゼ(R)(メシル酸サキナビル)、ノービア(R)(リトナビル)、ビラセプト(R)(メシル酸ネルフィナビル)、ロピナビル、プローゼ(R)(アンブレナビル)、カレトラ(R)(リトナビル+ロピナビル)、また、mozenavir dimesylate([4R-(4 α ,5 α ,6 β)]-1,3-ビス[(3-アミノフェニル)メチル]ヘキサヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-4,7-ビス(フェニルメチル)-2H-1,3-ジアゼピン-2-オンニメタンスルホン酸塩)、tipranavir(3'-[(1R)-1-[(6R)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニルエチル-6-プロピル-2H-ピラン-3-イル]プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンスルホン酸アミド)、lasinavir(N-[5(S)-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4(S)-ヒドロキシ-6-フェニル-2(R)-(2,3,4-トリメトキシベンジル)ヘキサノイル]-L-バリン 2-メトキシエチレンアミド)、KNI-272((R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-N-[(R)-2-N-(イソキノリン-5-イルオキシアセチル)アミノ-3-メチルチオプロパノイル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド)、GW-433908、TMC-126、DPC-681、buckminsterfullerene、MK-944 A(MK944(N-(2(R)-ヒドロキシ-1(S)-インダニル)-2(R)-フェニルメチル-4(S)-ヒドロキシ-5-[4-(2-ベンゾ[b]フラニルメチル)-2(S)-(tert-ブチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル]ペンタナミド)+硫酸インジナビル)、JE-2147([2(S)-オキソ-4-フェニルメチル-3(S)-[(2-メチル-3-オキシ)フェニルカルボニ

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

[0143] また、HIVインテグラーゼ阻害剤として、Sー1360、Lー870810等、DNAポリメ
ラーゼ阻害剤或いはDNA合成阻害剤として、ホスカビル(R)、ACHー126443(Lー2
,3'ージデヒドロージデオキシー5ーフルオロシチジン)、エンテカビル((1S,3S,4S)ー9
ー[4ーヒドロキシー3ー(ヒドロキシメチル)ー2ーメチレンシクロペンチル]グアニン)、c
alanolideA ([10Rー(10 α ,11 β ,12 α)]ー11,12ージヒドロー12ーヒドロキシー6,6,1
0,11ーテトラメチルー4ープロピルー2H,6H,10Hーベンゾ[1,2-b:3,4-b':5,6-b''
]トリピランー2ーオン)、calanolideB、NSCー674447(1,1'ーアゾビスホルムアミド)
、Iscador(viscum album 抽出物)、Rubitecan等、HIVアンチセンス薬として、H
GTVー43、GEMー92等、抗HIV抗体或いはその他の抗体として、NMー01、PR
Oー367、KDー247、Cytolin(R)、TNXー355(CD4抗体)、AGTー1、PROー1
40(CCR5抗体)、Anti-CTLAー4MAb等、HIVワクチン或いはその他のワクチン
として、ALVAC(R)、AIDSVAX(R)、Remune(R)、HIV gp41 ワクチン、HIV gp1
20ワクチン、HIV gp140 ワクチン、HIV gp160 ワクチン、HIV p17 ワクチン、HI
V p24 ワクチン、HIV p55 ワクチン、AlphaVaxVector System、canarypox gp
160 ワクチン、AntiTat、MVAーF6 Nefワクチン、HIV rev ワクチン、C4ーV3ペ
プチド、p2249f、VIRー201、HGPー30W、TBCー3B、PARTICLEー3B、Anti
feron(インターフェロンー α ワクチン)等、インターフェロン或いはインターフェロンア
ゴニストとして、スミフェロン(R)、MultiFeron(R)、インターフェロンー τ 、Reticulose

、ヒト白血球インターフェロン α 等、CCR5アンタゴニストとしてSCH-351125等、HIVp24に作用する薬剤として、GPG-NH₂(グリシル-プロリル-グリシンアミド)等、HIV融合阻害剤として、FP-21399(1,4-ビス[3-[(2,4-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ]-2-オキソ-5,8-ジナトリウムスルホニル]ナフチル-2,5-ジメトキシフェニル-1,4-ジヒドラゾン)、T-1249、Synthetic Polymeric Construction No3、pentafuside、FP-21399、PRO-542、Enfuvirtide等、IL-2アゴニスト或いはアンタゴニストとして、インターロイキン-2、イムネース(R)、Proleukin(R)、Multikine(R)、Ontak(R)等、TNF- α アンタゴニストとして、Thalomid(R)(サリドマイド)、レミケード(R)(インフリキシマブ)、硫酸化カードラン等、 α -グルコシダーゼ阻害剤として、Bucast(R)等、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤として、ペルデシン(2-アミノ-4-オキソ-3H,5H-7-[(3-ピリジル)メチル]ピロロ[3,2-d]ピリミジン)等、アポトーシスアゴニスト或いは阻害剤として、アーキンZ(R)、Panavir(R)、Coenzyme Q10(2-デカ(3-メチル-2-ブテニレン)-5,6-ジメトキシ-3-メチル-p-ベンゾキノン)等、コリンエステラーゼ阻害剤として、Cognex(R)等、免疫調節薬として、Imunox(R)、Prokine(R)、Met-enkephalin(6-de-L-アルギニン-7-de-L-アルギニン-8-de-L-バリンアミド-アドレノルフィン)、WF-10(テトラクロロデカオキシドの10倍希釈液)、Perthon、PRO-542、SCH-D、UK-427857、AMD-070、AK-602等が挙げられる。

[0144] その他、ノイロトロピン(R)、ライダコール(R)、アンサー20(R)、Ampligen(R)、Anticort(R)、Inactivin(R)、PRO-2000、RevM10遺伝子、HIV特異的細胞障害性T細胞(CTL免疫治療、ACTGプロトコール080治療、CD4- ζ 遺伝子治療)、SCA結合蛋白、RBC-CD4複合体、Motexafin gadolinium、GEM-92、CNI-1493、(±)-FTC、Ushercell、D2S、BufferGel(R)、VivaGel(R)、Glyminox vaginal gel、ラウリル硫酸ナトリウム、2F5、2F5/2G12、VRX-496、Ad5gag2、BG-777、IGIV-C、BILR-255等が挙げられる。

[0145] 本発明化合物との多剤併用療法に用いられる「他の抗HIV剤」及び「他の抗HIV活性物質」として好ましくは、HIV逆転写酵素阻害剤及びHIVプロテアーゼ阻害剤である。2剤若しくは3剤、或いはそれ以上の薬剤を併用することができるが、この時、

作用メカニズムの異なる薬剤の組合せは好ましい態様の一つである。また、副作用の重複しない薬剤の選択が好ましい。

[0146] 具体的な薬剤の組み合わせとしては、エファビレンツ、テノフォビル、エムトリシタビン、インジナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、リトナビル+インジナビル、リトナビル+ロピナビル、リトナビル+サキナビル、ジダノシン+ラミブジン、ジドブジン+ジダノシン、スタブジン+ジダノシン、ジドブジン+ラミブジン、スタブジン+ラミブジン、テノフォビル+エムトリシタビンからなる群と本発明の化合物[I]の組み合わせが挙げられる (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents, August 13, 2001)。特に好ましくは、エファビレンツ、インジナビル、ネルフィナビル、テノフォビル、エムトリシタビン、ジドブジン、ラミブジンとの組み合わせによる2剤併用、及び、ジドブジン+ラミブジン、テノフォビル+ラミブジン、テノフォビル+ジドブジン、テノフォビル+エファビレンツ、テノフォビル+ネルフィナビル、テノフォビル+インジナビル、テノフォビル+エムトリシタビン、エムトリシタビン+ラミブジン、エムトリシタビン+ジドブジン、エムトリシタビン+エファビレンツ、エムトリシタビン+ネルフィナビル、エムトリシタビン+インジナビル、ネルフィナビル+ラミブジン、ネルフィナビル+ジドブジン、ネルフィナビル+エファビレンツ、ネルフィナビル+インジナビル、エファビレンツ+ラミブジン、エファビレンツ+ジドブジン、エファビレンツ+インジナビルとの組み合わせによる3剤併用である。

[0147] 併用投与の場合、本発明化合物を、併用する薬剤(以下、併用薬という。)と同時に投与しても、時間間隔をおいて投与してもよい。併用投与の場合、本発明化合物と併用薬とを含有する医薬組成物として投与してもよく、又は本発明化合物を含有する医薬組成物と、併用薬を含有する医薬組成物を別々に投与してもよい。本発明化合物と併用薬の投与経路は同一であっても異なってもよい。

[0148] 併用投与の場合、本発明化合物を、1回に0.01mg乃至1gの範囲の投与量で、1日1回乃至数回投与することができる。又は、より少ない投与量で投与してもよい。併用薬は、HIV感染症の予防又は治療に使用される場合の通常の投与量、例えば1回に0.01mg乃至0.3gの範囲の投与量で投与することができる。又は、より少ない投与量で投与してもよい。

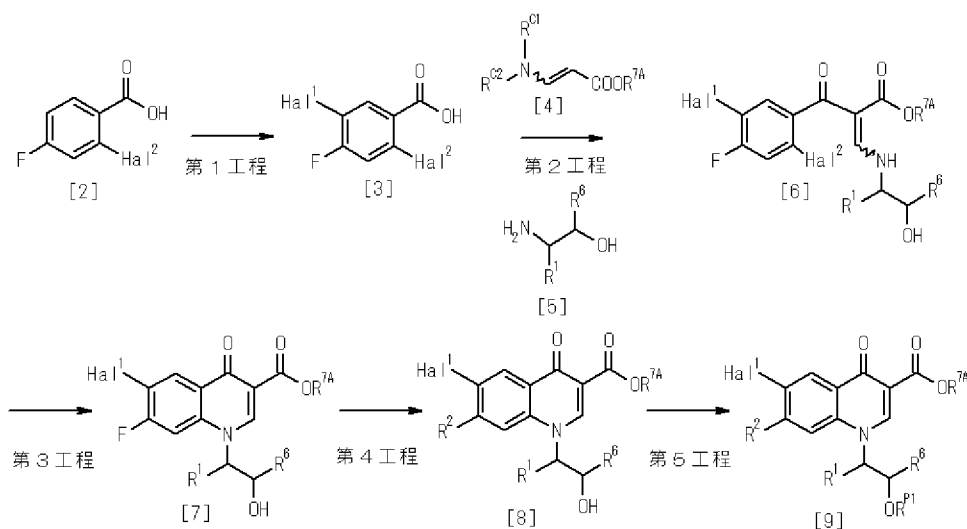
[0149] 次に、本発明の実施に用いる化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

[0150] 本製法に記載はなくとも、必要に応じて官能基に保護基を導入し、後工程で脱保護を行う；官能基を前駆体として各工程に処し、しかるべき段階で所望の官能基に変換する；各製法及び工程の順序を入れ替えるなどの工夫により効率よい製造を実施すればよい。

[0151] また、各工程において、反応後の処理は、通常行われる方法で行えばよく、単離精製は、必要に応じて、結晶化、再結晶、蒸留、分液、シリカゲルクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行えばよい。

[0152] 製法1

[0153] [化18]



[0154] (式中、Hal¹はハロゲン原子であり、好ましくは臭素原子又はヨウ素原子であり、Hal²はハロゲン原子であり、好ましくはフッ素原子又は塩素原子であり、R^{C1}及びR^{C2}は、それぞれ同一又は異なって、メチル基、エチル基等のC₁₋₄アルキル基であり、R^{7A}はC₁₋₄アルキル基(例えば、メチル基、エチル基等)、ベンジル基等のカルボキシル基の保護基であり、R^{P1}は、アセチル基、メキシカルボニル基、メキシメチル基、メキシエトキシメチル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基であり、その他の記号は前述の通りである。)

[0155] 第1工程

常法のハロゲン化によって、化合物[2]から化合物[3]を得ることができる。

例えば、化合物[2]を、冷却乃至加熱下、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、濃硫酸、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、臭素、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤と反応させることにより、化合物[3]を得ることができる。

[0156] 第2工程

化合物[3]を、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒;酢酸エチル等のエステル系溶媒等の溶媒中、冷却乃至加熱下、塩化オキサリル、塩化チオニル等のハロゲン化剤を加えて反応させる等の常法により、酸ハライドを得る。

ここで、例えば、ハロゲン化剤として塩化チオニルを用いる場合、触媒量のジメチルホルムアミドを加えてもよい。

次いで、溶媒中、室温乃至加熱下、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、ピリジン等の塩基の存在下、化合物[4]を加えて反応させ、次いで、室温乃至加熱下、化合物[5]と反応させることにより、化合物[6]を得ることができる。化合物[6]はE体、Z体、若しくはそれらの混合物の何れでもよい。

溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒;1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒;アセトニトリル等の極性溶媒;酢酸エチル等のエステル系溶媒、それらの混合溶媒等が挙げられる。

また、化合物[4]に替えて、マロン酸エチル、及び、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを用いて2段階で反応させた後、化合物[5]と反応させることにより化合物[6]を得ることもできる。

[0157] 第3工程

化合物[6]を、溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等

の塩基の存在下、環化させることにより、化合物[7]を得ることができる。

また、好ましい製法のひとつとして、化合物[6]を、溶媒中、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンの存在下、室温乃至加温下で環化させることにより、化合物[7]を得ることもできる。

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

[0158] 第4工程

常法によって化合物[7]をアルコキシ化反応に付して R^2 を導入することにより、化合物[8]を得ることができる。

例えば、 R^2 が $-OR^{11'}$ （式中、 $R^{11'}$ は C_{1-4} アルキル基である。）である場合、化合物[7]を、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒中、加熱下で金属アルコキシドと反応させることにより、化合物[8]を得ることができる。

所望のアルコキシ基に対応する溶媒と金属アルコキシドを選択すればよく、 R^2 がメトキシ基の場合、メタノール溶媒中でナトリウムメトキシド又はカリウムメトキシドを、 R^2 がエトキシ基の場合、エタノール溶媒中でナトリウムエトキシド又はカリウムエトキシドを反応させればよい。

化合物[2]及び化合物[3]のフッ素原子に、予め R^2 を導入することにより、本工程を経ずに化合物[8]を得ることもできる。

[0159] 第5工程

常法によって化合物[8]の水酸基に保護基を導入することにより、化合物[9]を得ることができる。

或いは、常法によって化合物[6]の水酸基に保護基を導入し、次いで第3工程と同様にして環化し、第4工程と同様にしてアルコキシ化することにより、化合物[9]を得ることもできる。

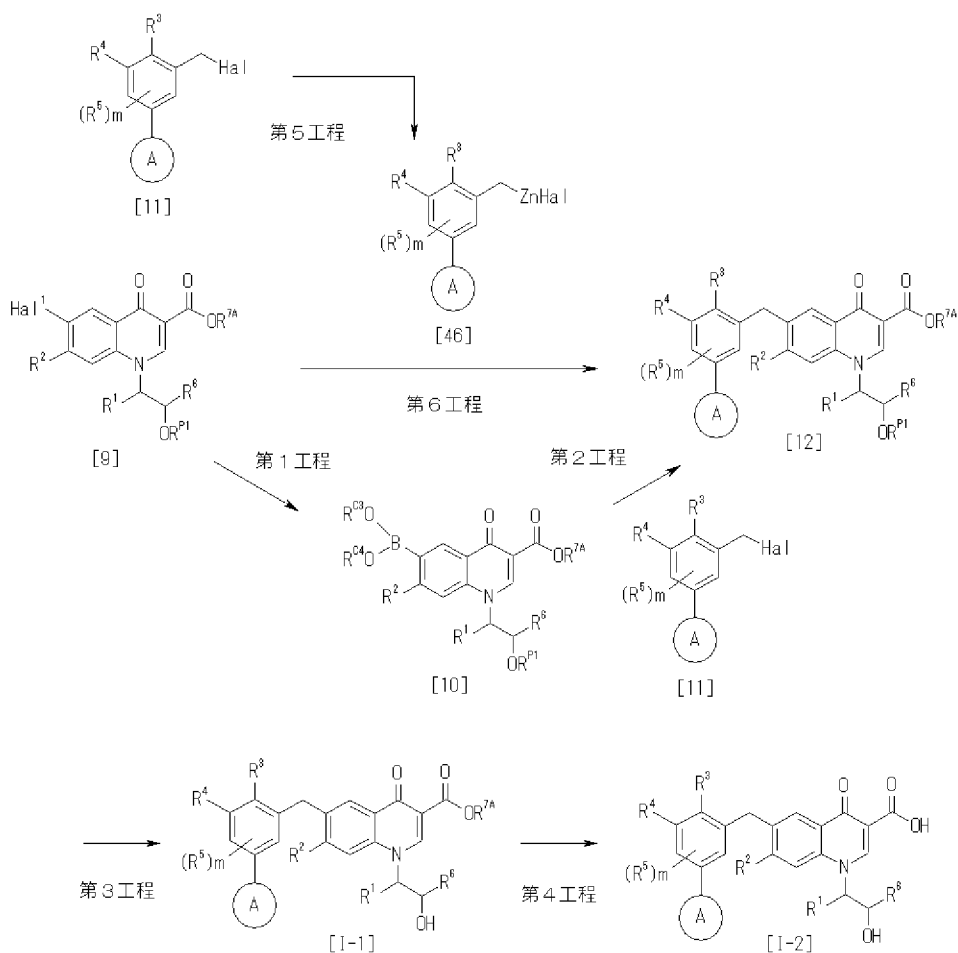
例えば、 R^{P1} がtert-ブチルジメチルシリル基の場合、化合物[8]をジメチルホルムアミド又はトルエン溶媒中、イミダゾール存在下、tert-ブチルジメチルシリルクロリドと室温で反応させればよい。

また、 R^{P1} がメキシカルボニル基の場合、化合物[8]をクロロホルム溶媒中、冷却下乃至室温で、ピリジン存在下、クロロ炭酸メチルと反応させればよい。

本製法において、化合物[2]に替えて、化合物[2]のフッ素原子が、水素原子又はメキシ基に置き換えられた化合物を用いて、反応を行うことにより、 R^2 が水素原子又はメキシ基である化合物[3]、化合物[6]、化合物[7]、化合物[8]及び化合物[9]を得ることができる。

[0160] 製法2

[0161] [化19]



[0162] (式中、Halは塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子であり、 $-B(OR^{C3})(OR^{C4})$ は、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OCH_3)_2$ 、 $-B(OCH(CH_3)_2)_2$ 、4, 4, 5, 5-テトラメチルー1,

3, 2-ジオキサボロラン-2-イル基、5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル基等であり、その他の記号は前述の通りである。）

[0163] 第1工程

化合物[9]を、アルゴン又は窒素雰囲気下、加熱下、塩基及び触媒の存在下、ピナコールボラン、ホウ酸エステル、又は、ジボロンエステルと反応させることにより、化合物[10]を得ることができる。

ジボロンエステルとしては、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン、ビス(ピナコラト)ジボロン等が挙げられる。

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

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

配位子として、トリフェニルホスフィン、トリ(2-トリル)ホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル等を加えてもよい。

また、n-ブチルリチウムの存在下、化合物[9]とホウ酸トリイソプロピル、ホウ酸トリメチル等のホウ酸エステルを反応させてもよい。

溶媒としては、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン、水等が挙げられる。

[0164] 第2工程

化合物[10]と化合物[11]を、鈴木反応に供することにより、化合物[12]を得ることができる。

例えば、化合物[10]と化合物[11]を、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール等)、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、トルエン、水、若しくはこれらの混合溶媒等の溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム-トリフェニルホスフィン等のパラジウム触媒や、塩化ニッケル、塩化1, 3-ビ

ス(ジフェニルホスフィノ)プロパンニッケル(II)等のニッケル触媒、及び、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、リン酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、室温乃至加熱下で反応させることにより、化合物[12]を得ることができる。

塩化リチウム等を加えることで、反応性を上げてよい。

[0165] 第3工程

常法により化合物[12]の水酸基の保護基を脱保護することにより、化合物[I-1]を得ることができる。

例えば、 R^{P1} がアセチル基又はメキシカルボニル基の場合、濃塩酸を加え加熱する；濃アンモニア中で加熱する等の処理を施すことにより脱保護することができる。

例えば、 R^{P1} がtert-ブチルジメチルシリル基の場合、室温下、テトラヒドロフラン中、テトラブチルアンモニウムフルオリドで処理をする；テトラヒドロフラン中、水酸化ナトリウムの存在下、処理する；室温乃至加温下、酢酸-水-テトラヒドロフランで処理をする等の方法を用いて脱保護することができる。

R^{P1} がアセチル基又はメキシカルボニル基の場合、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用い、加熱下、反応させることにより、化合物[I-2]を得ることもできる。

[0166] 第4工程

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

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

[0167] 第5工程

溶媒中、加熱下、亜鉛末と1, 2-ジブロモエタンを反応させた後、トリメチルシリルクロリドを加えて反応させ、次いで、反応液に化合物[11]の溶液を加えて反応させる

ことにより、化合物[46]を得ることができる。

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

第6工程

化合物[46]を溶媒中、触媒の存在下、必要に応じてトリフェニルホスフィン、トリ(2-フリル)ホスフィン等の配位子の存在下、冷却乃至加熱下で化合物[9]と反応させることにより、化合物[12]を得ることができる。

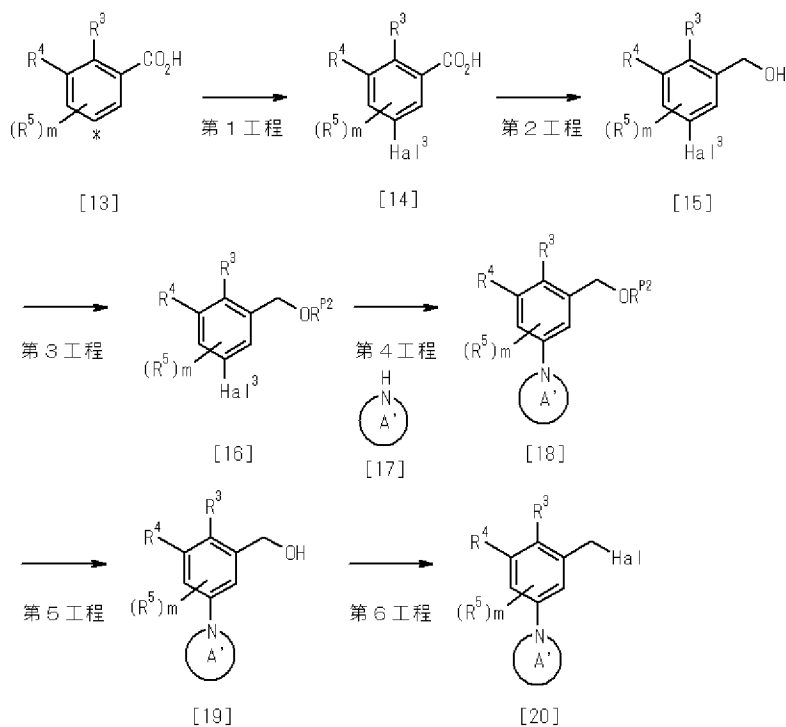
触媒としては、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム、ジクロロエチレンジアミンパラジウム、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等のパラジウム触媒；ニッケル触媒等が挙げられる。

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

[0168] 製法3

化合物[11]の製造例

[0169] [化20]



[0170] (式中、Hal³はハロゲン原子であり、好ましくは臭素原子又はヨウ素原子であり、R^{P2}は、アセチル基、メキシカルボニル基、メキシメチル基、メキシエトキシメチル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基であり、環A'は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、ピラゾリジン等の環の構成成分としてNHを含む環Aであり、その他の記号は前述の通りである。ただし、*の位置には置換基R⁵は置換しない。)

[0171] 第1工程

製法1の第1工程と同様にして、常法により化合物[13]をハロゲン化することにより、化合物[14]を得ることができる。

[0172] 第2工程

化合物[14]を、常法により還元することにより、化合物[15]を得ることができる。

例えば、化合物[14]を、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ボラン-テトラヒドロフラン錯体等の還元剤の存在下、冷却乃至加熱下で反応させることにより化合物[15]を得ることができる。

混合酸無水物を経由する方法、酸ハライドを経由する方法により、還元を行っても

よい。

[0173] 第3工程

製法1の第5工程と同様にして、常法により化合物[15]の水酸基に保護基を導入することにより、化合物[16]を得ることができる。

[0174] 第4工程

化合物[16]を化合物[17]と反応させることにより、化合物[18]を得ることができる。

例えば、化合物[16]を、アルゴン又は窒素雰囲気下、溶媒中、触媒及び塩基の存在下、冷却乃至加熱下で化合物[17]と反応させることにより、化合物[18]を得ることができる。

触媒としては、 $\text{Pd}(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム等のパラジウム触媒；銅、塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)等の銅触媒等が挙げられる。

塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。

パラジウム触媒を用いる場合、配位子として、トリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレン等を加えてもよく、溶媒としては、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、トルエン、水、若しくはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

また、銅触媒を用いる場合、配位子として、エチレングリコール； $(\text{CH}_2)_3\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$ ； $(\text{CH}_2)_3\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_3\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_2)_3$ 、 $\text{CH}_3\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NHCH}_3$ 等のジアミンを用いてもよく、溶媒としては、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等)、トルエン、キシレン等が挙げられる。

[0175] 第5工程

製法2の第3工程と同様にして、常法により化合物[18]の水酸基の保護基を脱保

護することにより、化合物[19]を得ることができる。

[0176] 第6工程

常法により化合物[19]の水酸基をハロゲン化することにより、化合物[20]を得ることができる。

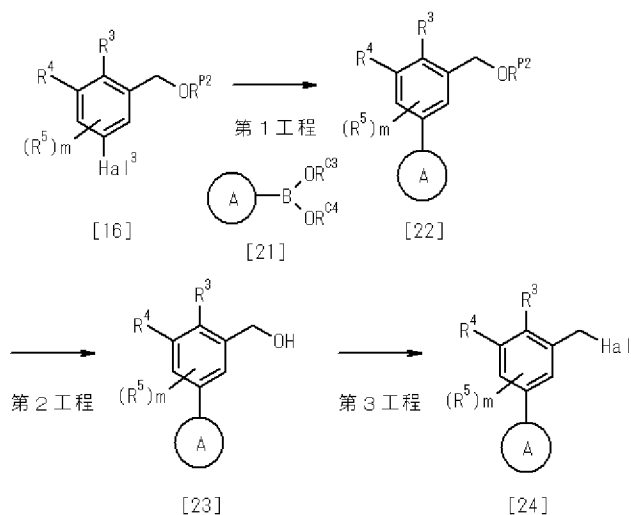
例えば、化合物[19]を、溶媒中、冷却下乃至室温で、塩化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、四臭化炭素ートリフェニルホスフィン、N-ブロモスクシンイミド等のハロゲン化剤と反応させることにより、化合物[20]を得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒; 1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。

[0177] 製法4

化合物[11]の製造例

[0178] [化21]



[0179] (式中、各記号は前述の通りである。)

[0180] 第1工程

製法2の第2工程と同様にして、化合物[16]と化合物[21]を、鈴木反応に供することにより、化合物[22]を得ることができる。

[0181] 第2工程

製法2の第3工程と同様にして、常法により化合物[22]の水酸基の保護基を脱保護することにより、化合物[23]を得ることができる。

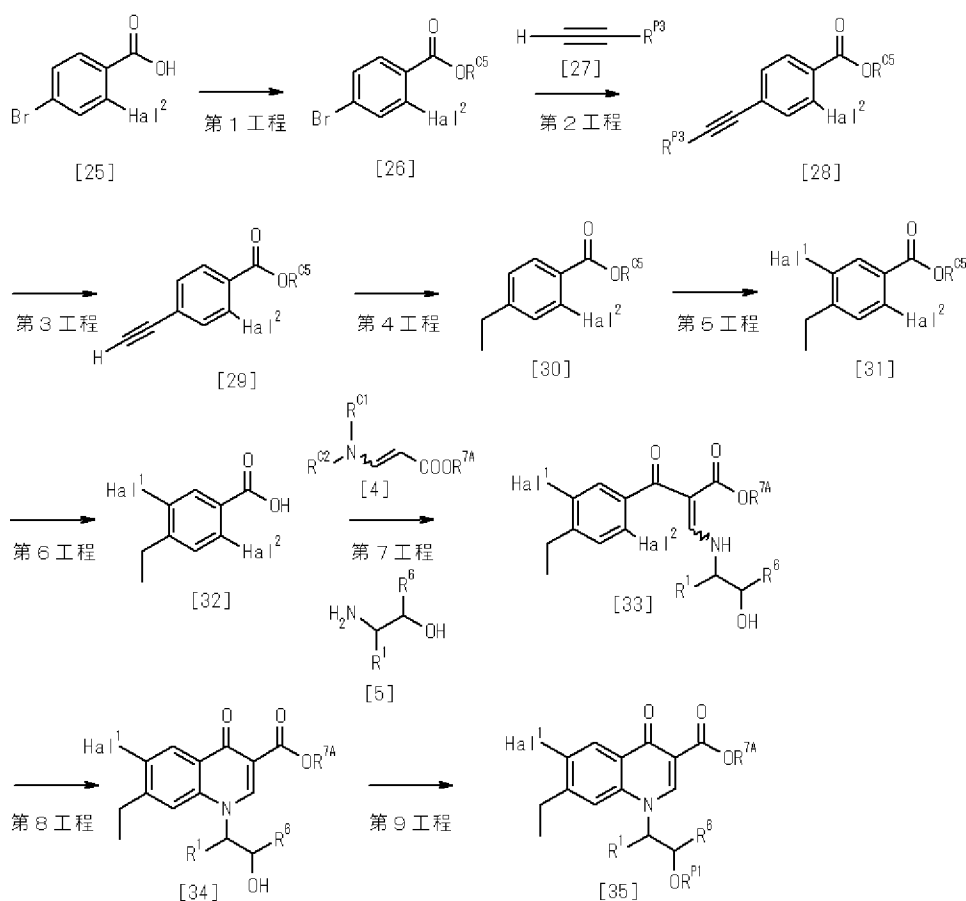
[0182] 第3工程

製法3の第6工程と同様にして、常法により化合物[23]の水酸基をハロゲン化することにより、化合物[24]を得ることができる。

[0183] 製法5

R^2 がエチル基である化合物[9]の製造例

[0184] [化22]



[0185] (式中、 R^{C5} は C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル基、エチル基等)等のカルボキシル基の保護基であり、 R^{P3} はトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の保護基であり、その他の記号は前述の通りである。)

[0186] 第1工程

化合物[25]のカルボキシル基に、常法で保護基を導入することにより、化合物[26]を得ることができる。

例えば、化合物[25]を、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存

在下、ヨウ化メチル等のアルキル化剤と反応させることにより、化合物[26]を得ることができる。

[0187] 第2工程

化合物[26]を、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、トルエン、水等の溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム-トリフェニルホスフィン等のパラジウム触媒、ヨウ化銅(I)等の銅触媒若しくはそれらの混合物、及び、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、室温乃至加熱下で、化合物[27]と反応させることにより、化合物[28]を得ることができる。

[0188] 第3工程

常法により化合物[28]の保護基 R^{P3} を脱保護することにより、化合物[29]を得ることができる。

例えば、 R^{P3} がトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基の場合、化合物[28]を、冷却乃至室温下、テトラヒドロフラン中、テトラブチルアンモニウムフルオリドで処理をする；テトラヒドロフラン中、水酸化ナトリウムの存在下、処理する；室温乃至加温下、酢酸-水-テトラヒドロフランで処理をする等の方法を用いて脱保護することができる。

[0189] 第4工程

化合物[29]を、水素雰囲気下、接触還元を行うなどの常法にて還元することにより、化合物[30]を得ることができる。

例えば、化合物[29]を、テトラヒドロフラン、メタノール、酢酸エチル、若しくはこれらの混合溶媒等の溶媒中、水素雰囲気下、パラジウム-炭素等の触媒の存在下、室温で反応させることにより、化合物[30]を得ることができる。

[0190] 第5工程

製法1の第1工程と同様にして、常法により化合物[30]をハロゲン化することにより、化合物[31]を得ることができる。

[0191] 第6工程

製法2の第4工程と同様にして、常法により化合物[31]のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、化合物[32]を得ることができる。

[0192] 第7工程

製法1の第2工程と同様にして、化合物[32]を化合物[4]と反応させ、次いで化合物[5]と反応させることにより、化合物[33]を得ることができる。

[0193] 第8工程

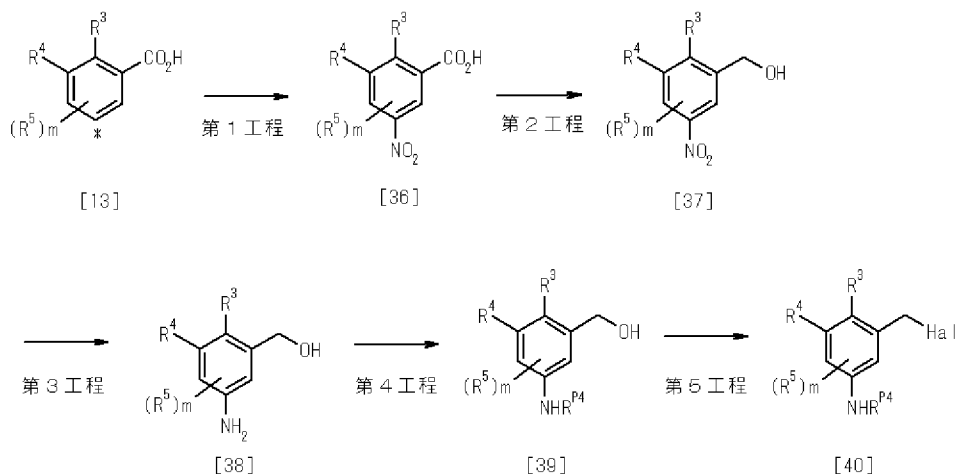
製法1の第3工程と同様にして、化合物[33]を環化させることにより、化合物[34]を得ることができる。

[0194] 第9工程

製法1の第5工程と同様にして、化合物[34]の水酸基に保護基を導入することにより、化合物[35]を得ることができる。

[0195] 製法6

[0196] [化23]



[0197] (式中、 R^{P4} はベンゾイル基、tert-ブチル基、tert-ブチルカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等のアミノ基の保護基であり、その他の記号は前述の通りである。ただし、*の位置には置換基 R^5 は置換しない。)

[0198] 第1工程

常法により、化合物[13]をニトロ化することにより、化合物[36]を得ることができる。

例えば、化合物[13]を、冷却下乃至室温で、硝酸、発煙硝酸、濃硝酸と濃硫酸の混酸等のニトロ化剤でニトロ化することにより化合物[36]を得ることができる。

[0199] 第2工程

製法3の第2工程と同様にして、化合物[36]を、常法で還元することにより、化合物[37]を得ることができる。

[0200] 第3工程

化合物[37]を、中性又はアルカリ性条件下で亜鉛又は鉄；鉄と酸；スズ又は塩化スズ(II)と濃塩酸；硫化アルカリ；アルカリ性条件下でヒドロサルファイト等により還元する、水素雰囲気下、接触還元を行う等の常法にて還元することにより、化合物[38]を得ることができる。

例えば、化合物[37]を、エタノール、テトラヒドロフラン、水、若しくはこれらの混合溶媒等の溶媒中、還元鉄及び塩化アンモニウムを加え、室温乃至加熱下で反応させることにより、化合物[38]を得ることができる。又は、化合物[37]に、冷却下、酢酸及び亜鉛末を加え、室温で反応させることにより、化合物[38]を得ることができる。或いは、化合物[37]を、テトラヒドロフラン、メタノール、酢酸エチル、若しくはこれらの混合溶媒等の溶媒中、水素雰囲気下、パラジウム-炭素等の触媒の存在下、室温で反応させることにより、化合物[38]を得ることができる。

[0201] 第4工程

化合物[38]のアミノ基に、常法で保護基を導入することにより、化合物[39]を得ることができる。

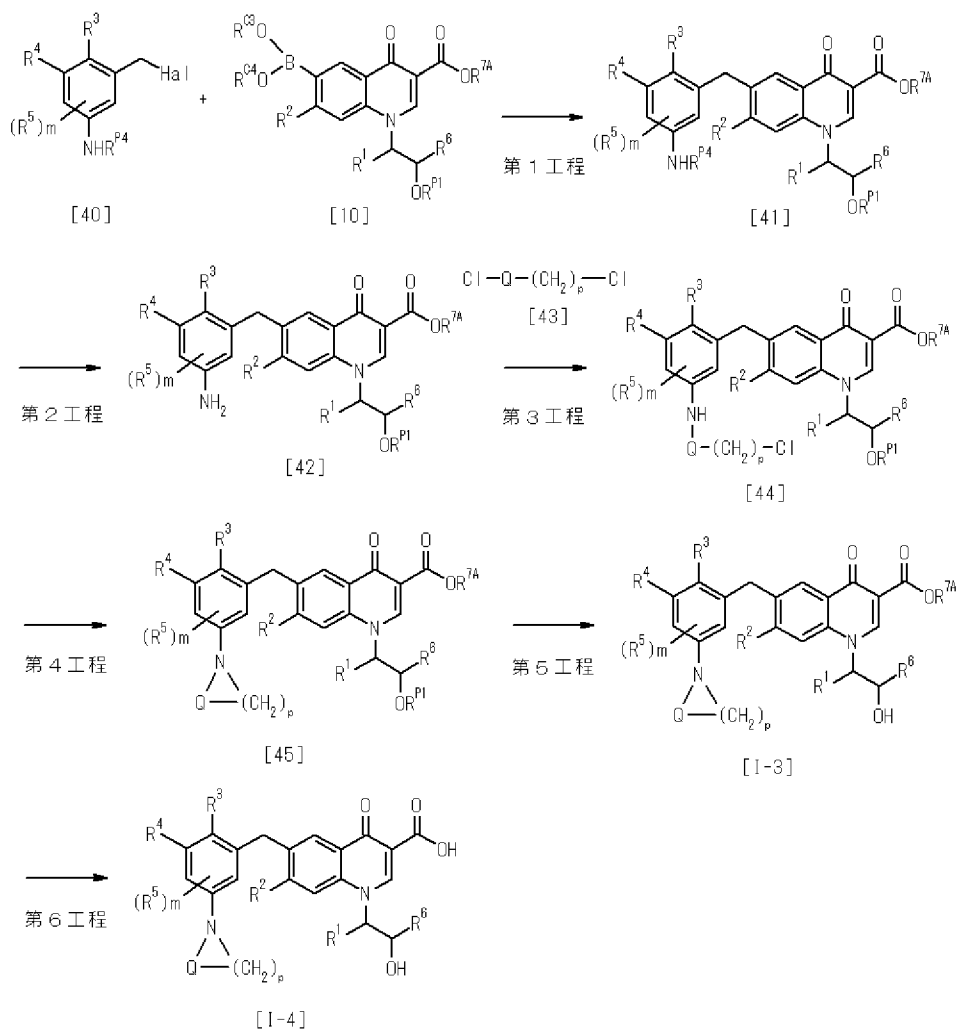
例えば、 R^{P4} がtert-ブトキシカルボニル基の場合、化合物[38]をテトラヒドロフラン等の溶媒中、室温乃至加熱下、ジtert-ブチルジカーボネートと反応させることにより、化合物[39]を得ることができる。

[0202] 第5工程

製法3の第6工程と同様にして、常法により化合物[39]の水酸基をハロゲン化することにより、化合物[40]を得ることができる。

[0203] 製法7

[0204] [化24]



[0205] (式中、Qは $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、又は、 $-\text{SO}_2-$ であり、pは2乃至4の整数であり、その他の記号は前述の通りである。)

[0206] 第1工程

製法2の第2工程と同様にして、化合物[10]と化合物[40]を、鈴木反応に供することにより、化合物[41]を得ることができる。

[0207] 第2工程

常法により化合物[41]のアミノ基の保護基を脱保護することにより化合物[42]を得ることができる。

例えば、 $\text{R}^{\text{P}4}$ がtert-ブトキシカルボニル基の場合、室温下、酢酸エチル中、塩酸の酢酸エチル溶液で処理をする；室温下、テトラヒドロフラン中、塩酸で処理をする；或いは室温下、1,4-ジオキサン中、塩酸の1,4-ジオキサン溶液で処理をする；クロロホルム溶液中、トリフルオロ酢酸で処理する等の方法を用い脱保護すればよい。

[0208] 第3工程

化合物[42]を、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、トルエン等の溶媒中、トリエチルアミン、炭酸カリウム、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の塩基の存在下、冷却乃至加熱下で化合物[43]と反応させることにより化合物[44]を得ることができる。

[0209] 第4工程

化合物[44]を、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、冷却乃至加熱下で環化させることにより、化合物[45]を得ることができる。

[0210] 第5工程

製法2の第3工程と同様にして、常法により化合物[45]の水酸基の保護基を脱保護することにより、化合物[I-3]を得ることができる。

[0211] 第6工程

製法2の第4工程と同様にして、常法により化合物[I-3]のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、化合物[I-4]を得ることができる。

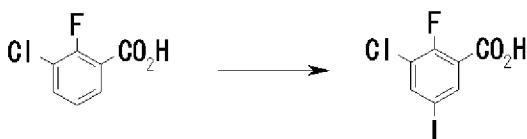
実施例

[0212] 次に、本発明に係る一般式[I]で表される4-オキソキノリン化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物及びその製造方法を実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

[0213] 実施例1

第1工程

[0214] [化25]



[0215] 3-クロロ-2-フルオロ安息香酸(25.00 g, 143.21 mmol)を濃硫酸(100 ml)に溶解し、5℃以下でN-ヨードスクシンイミド(32.20 g, 143.21 mmol)を分割添加した。添加終了後

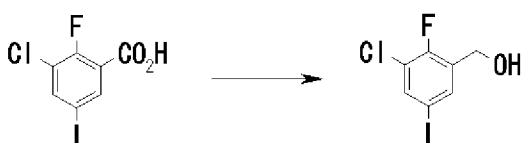
、同温で3時間攪拌した後、室温で13時間攪拌した。反応液を、亜硫酸ナトリウム(14.90 g, 143.19 mmol)を加えた氷水(約500 ml)に注ぎ込み、攪拌後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を65°Cで8時間減圧乾燥することにより、淡褐色固体の目的物(41.02 g, 収率95%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm: 8.06 (1H, dd, $J = 6.1, 2.2$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 6.4, 2.2$ Hz)

MS (ESI): M^- 299

[0216] 第2工程

[0217] [化26]

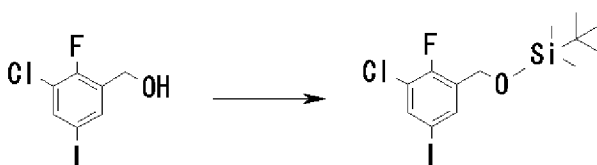


[0218] 第1工程で得た化合物(2.00 g, 6.66 mmol)をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解し、窒素気流下、1.0M ボラン・テトラヒドロフラン錯体 テトラヒドロフラン溶液(20.00 ml, 20.00 mmol)を 0°Cで滴下し、滴下終了後、室温に昇温し、2時間攪拌し、その後、更に2時間加熱還流した。氷冷下、反応液に2N 塩酸(11 ml)を滴下し、攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1から5:1)で精製することにより、白色固体の目的物(1.70 g, 収率89%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 1.83–1.84 (1H, m), 4.74–4.76 (2H, m), 7.65–7.70 (2H, m)

[0219] 第3工程

[0220] [化27]



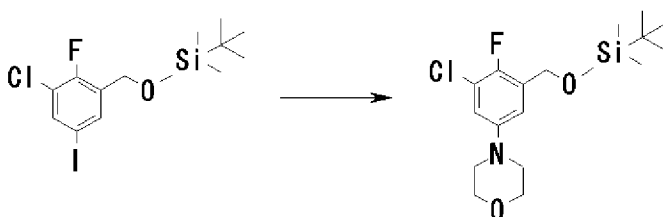
[0221] 第2工程で得た化合物(1.70 g, 5.93 mmol)をジメチルホルムアミド(17 ml)に溶解し、イミダゾール(606 mg, 8.90 mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.07 g, 7.1

0 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンのみ)で精製することにより、無色油状の目的物(2.31 g, 収率97%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.74 (2H, s), 7.60–7.62 (1H, m), 7.68–7.69 (1H, m)

[0222] 第4工程

[0223] [化28]

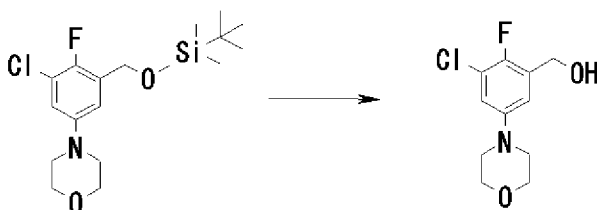


[0224] 1,4-ジオキサン(40 ml)に酢酸パラジウム(II)(448 mg, 2.00 mmol)、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(2.49 g, 4.00 mmol)および炭酸セシウム(9.76 g, 29.96 mmol)を加え、アルゴン気流下、上述の混合液に第3工程で得た化合物(8.00 g, 19.96 mmol)およびモルホリン(2.62 ml, 29.95 mmol)のtert-ブタノール(40 ml)溶液を滴下し(1,4-ジオキサン(40 ml)で洗い込み)、24時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製することにより、目的物(4.29 g, 収率60%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.08–3.10 (4H, m), 3.84–3.86 (4H, m), 4.76 (2H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 5.9, 3.1$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz)

[0225] 第5工程

[0226] [化29]



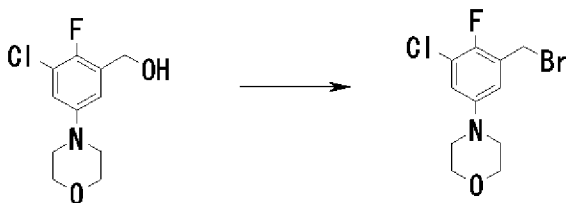
[0227] 第4工程で得た化合物(537 mg, 1.49 mmol)をテトラヒドロフラン(1 ml)に溶解し、1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(2.99 ml, 2.99 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、ベージュ色固体の目的物(308 mg, 収率84%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) (δ) ppm: 1.90 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.08–3.12 (4H, m), 3.83–3.86 (4H, m), 4.74 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 5.3, 3.0$ Hz)

MS (ESI): M^+ 246

[0228] 第6工程

[0229] [化30]

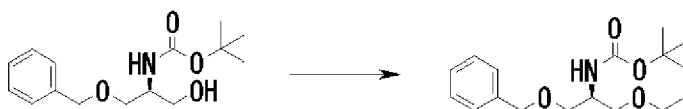


[0230] 第5工程で得た化合物(1.00 g, 4.07 mmol)をクロロホルム(10 ml)に溶解し、3 mmol/gトリフェニルホスフィン樹脂(2.04 g, 6.11 mmol)を加えた。さらに氷冷下、N-ブロモスクシンイミド(2.03 g, 6.11 mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮後、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製することにより、白色固体の目的物(1.10 g, 収率88%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 3.09–3.11 (4H, m), 3.83–3.86 (4H, m), 4.46 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz)

[0231] 第7工程

[0232] [化31]

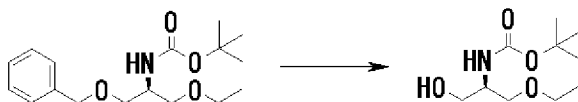


- [0233] Boc-D-Ser(Bzl)-ol(Boc-O-ベンジル-D-セリノール)(10.00 g, 35.54 mmol)をトルエン(50 ml)に溶解し、テトラ-n-ブチルアンモニウム 硫酸水素塩(1.28 g, 3.56 mmol)、8 N 水酸化ナトリウム水溶液(50 ml)およびブロモエタン(7.96 ml, 106.65 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。ブロモエタン(2.65 ml, 35.54 mmol)を追加し、さらに室温で3.5時間攪拌した。反応液をトルエンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製することにより、目的物(10.49 g, 収率95%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 1.17 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.44 (9H, s), 3.49–3.57 (6H, m), 3.90–3.92 (1H, m), 4.53 (2H, s), 4.92–4.94 (1H, m), 7.27–7.37 (5H, m)

- [0234] 第8工程

- [0235] [化32]

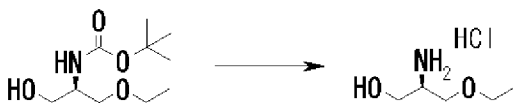


- [0236] 第7工程で得られた化合物(10.49 g, 33.90 mmol)をメタノール(100 ml)に溶解し、4.5 %パラジウム-炭素(1.10 g)を加え、常圧で水素を添加し、室温で1.5時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、粗生成物(8.06 g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) (δ) ppm: 1.20 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.76–2.78 (1H, m), 3.47–3.84 (7H, m), 5.17–5.22 (1H, m)

- [0237] 第9工程

- [0238] [化33]



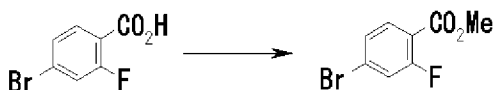
- [0239] 第8工程で得られた粗生成物(8.06 g)を1,4-ジオキサン(20 ml)に溶解し、4N 塩酸-1,4-ジオキサン(34 ml, 136 mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、粗生成物(5.86 g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.53–3.61 (2H, m), 3.69–3.71 (3H, m), 3.89–3.94 (2H, m), 8.04 (3H, br s)

MS (ESI): M^+ 120(Free体)

[0240] 第10工程

[0241] [化34]

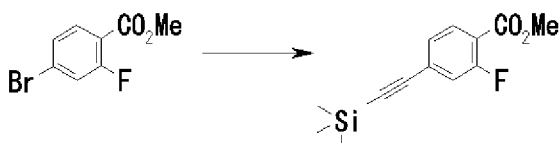


[0242] 4-ブromo-2-フルオロ安息香酸(25.24 g, 115.24 mmol)をジメチルホルムアミド(300 ml)に溶解し、炭酸カリウム(23.89 g, 172.86 mmol)を加え、さらに氷冷下でヨードメタン(9.33 ml, 149.81 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を、酢酸(15 ml)を含む水に加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で4回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、淡黄色固体の粗生成物(24.90 g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 3.93 (3H, s), 7.33–7.38 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 7.7, 8.6$ Hz)

[0243] 第11工程

[0244] [化35]

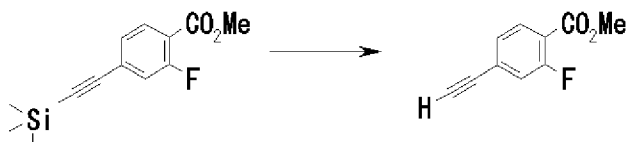


[0245] 第10工程で得た粗生成物(2.50 g)を1,4-ジオキサン(20 ml)に溶解し、トリエチルアミン(20 ml)、トリメチルシリルアセチレン(1.97 ml, 13.95 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(377 mg, 0.537 mmol)およびヨウ化銅(I)(61 mg, 0.322 mmol)の順に加え、60°Cで1時間加熱攪拌した。放冷後、反応液をセライトでろ過し、ジエチルエーテルで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さに酢酸エチルおよび水を加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製することにより、黄色油状の目的物(3.04 g, 収率 定量的 2工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 0.26 (9H, s), 3.93 (3H, s), 7.20–7.28 (2H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz)

[0246] 第12工程

[0247] [化36]

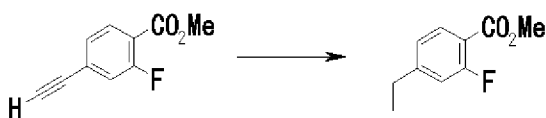


[0248] 第11工程で得た化合物(2.46 g, 9.81 mmol)をテトラヒドロフラン(25 ml)に溶解し、0℃で水(353 μl , 9.61 mmol)および1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(490 μl , 0.490 mmol)を加え、同温で30分間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、有機層を水で2回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製することにより、淡褐色固体の目的物(1.52 g, 収率91%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 3.26 (1H, s), 3.94 (3H, s), 7.24–7.33 (2H, m), 7.90 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz)

[0249] 第13工程

[0250] [化37]



[0251] 第12工程で得た化合物(2.23 g, 12.53 mmol)を酢酸エチル(20 ml)に溶解し、5% パラジウム-炭素(含水)(200 mg)を加え、常圧で水素を添加し、室温で22時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1から15:1)で精製することにより、無色油状の目的物(1.94 g, 収率85%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 1.25 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.69 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.92 (3H, s), 6.95–7.04 (2H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz)

[0252] 第14工程

[0253] [化38]

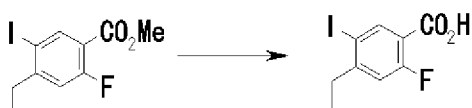


[0254] 第13工程で得た化合物(1.94 g, 10.65 mmol)を濃硫酸(15 ml)に溶解し、氷冷下、N-ヨードスクシンイミド(2.40 g, 10.67 mmol)を分割添加した。氷冷下で20分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。N-ヨードスクシンイミド(120 mg, 0.532 mmol)を追加し、室温で30分間攪拌した。反応液を、亜硫酸ナトリウム(2.0 g, 15.87 mmol)を加えた氷水に注ぎ込み、攪拌後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンからヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製することにより、透明固体の目的物(3.20 g, 収率98%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.73 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.92 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)

[0255] 第15工程

[0256] [化39]

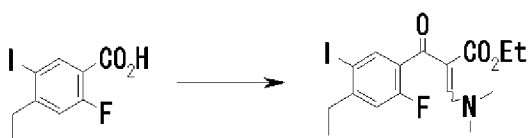


[0257] 第14工程で得た化合物(3.20 g, 10.39 mmol)をテトラヒドロフラン(10 ml)およびメタノール(10 ml)に溶解し、4N 水酸化ナトリウム水溶液(5.20 ml, 20.77 mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さに6N 塩酸および酢酸エチルを加え、分層した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、白色固体の粗生成物(3.03 g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 1.25 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.76 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)

[0258] 第16工程

[0259] [化40]

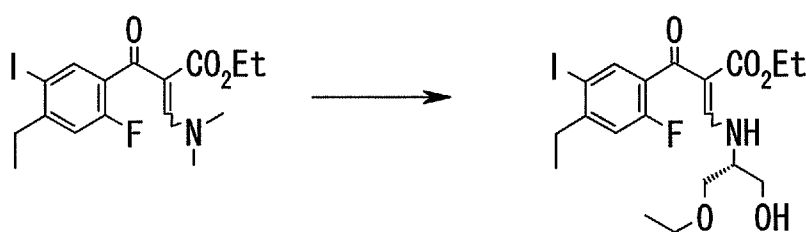


[0260] 第15工程で得た粗生成物(2.84 g)をトルエン(30 ml)に溶解し、塩化チオニル(1.06 ml, 14.49 mmol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、100℃で2時間加熱撹拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、トルエンで2回共沸した。得られた残さをトルエン(15 ml)に溶解した溶液を、3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル(1.45 g, 10.14 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(2.19 ml, 12.56 mmol)のトルエン(15 ml)溶液に滴下し、90℃で14時間加熱撹拌した。放冷後、反応液に水を加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1から1:2)で精製することにより、黄褐色油状の目的物(2.85 g, 収率70% 2工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 0.96 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.20 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.71 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.88 (3H, br s), 3.29 (3H, br s), 4.00 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.76 (1H, s), 8.02 (1H, br s)

[0261] 第17工程

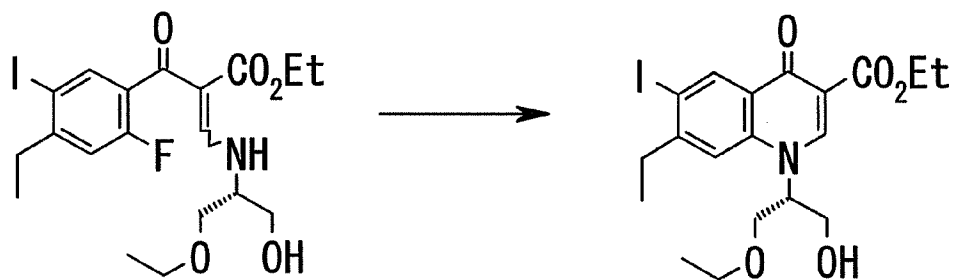
[0262] [化41]



[0263] トリエチルアミン(349 μl , 2.51 mmol)および第9工程で得た粗生成物(312 mg)をクロロホルムに溶解し、第16工程で得た化合物(700 mg, 1.67 mmol)を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さを酢酸エチルに溶解し、水で2回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、淡黄色油状の粗生成物(898 mg)を得た。

[0264] 第18工程

[0265] [化42]

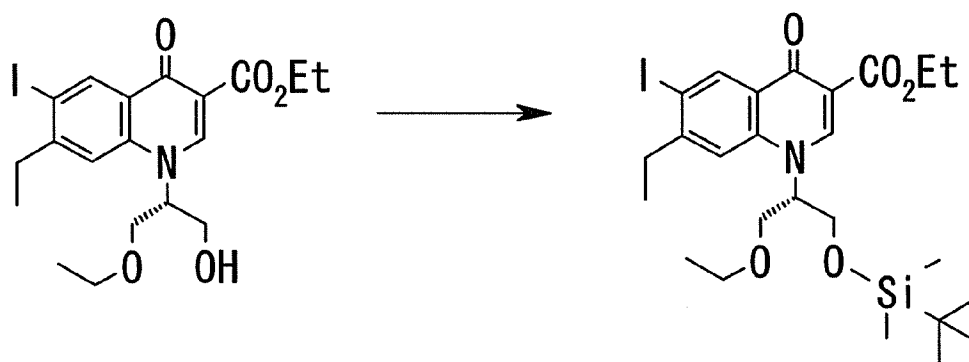


[0266] 第17工程で得た粗生成物(898 mg)をジメチルホルムアミド(8 ml)に溶解し、炭酸カリウム(692 mg, 5.01 mmol)を加え、80℃で21時間加熱撹拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、白色固体の粗生成物(758 mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) (δ) ppm: 1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.84–3.01 (2H, m), 3.50 – 3.62 (2H, m), 3.97–4.08 (2H, m), 4.11–4.18 (1H, m), 4.26–4.41 (3H, m), 4.81–4.88 (1H, m), 5.62 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.37 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.61 (1H, s)

[0267] 第19工程

[0268] [化43]



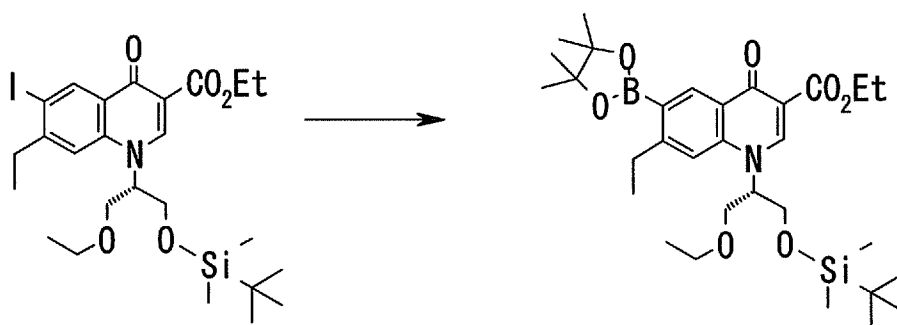
[0269] 第18工程で得た粗生成物(758 mg)をジメチルホルムアミド(8 ml)に溶解し、イミダゾール(171 mg, 2.51 mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(302 mg, 2.00 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナ

トリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製することにより、無色油状の目的物(820 mg, 収率84% 3工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: -0.02 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.20 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.85 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.54 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.89 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.04 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.34-4.42 (2H, m), 4.75-4.81 (1H, m), 7.38 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.95 (1H, s)

[0270] 第20工程

[0271] [化44]



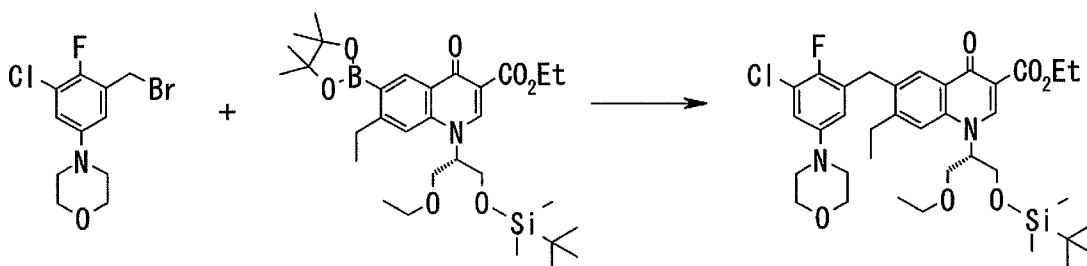
[0272] 第19工程で得た化合物(100 mg, 0.170 mmol)を1,4-ジオキサン(1 ml)に溶解し、酢酸パラジウム(II)(2 mg, 0.0085 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル(12 mg, 0.034 mmol)、トリエチルアミン(95 μl , 0.68 mmol)および1M ピナコールボラン テトラヒドロフラン溶液(511 μl , 0.511 mmol)の順で加え、80°Cで1時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、無色油状の目的物(70 mg, 収率70%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: -0.02 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.20 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.24 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.35 (12H, s), 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.03 (2H, d, $J = 1.6, 7.4$ Hz), 3.54 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.90 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.00-4.08 (2H, m), 4.37 (2H, dq, $J = 2.0, 7.2$ Hz), 4.79-4.85 (1H, m), 7.28 (1H, s), 8.70 (1H, s),

8.95 (1H, s)

[0273] 第21工程

[0274] [化45]

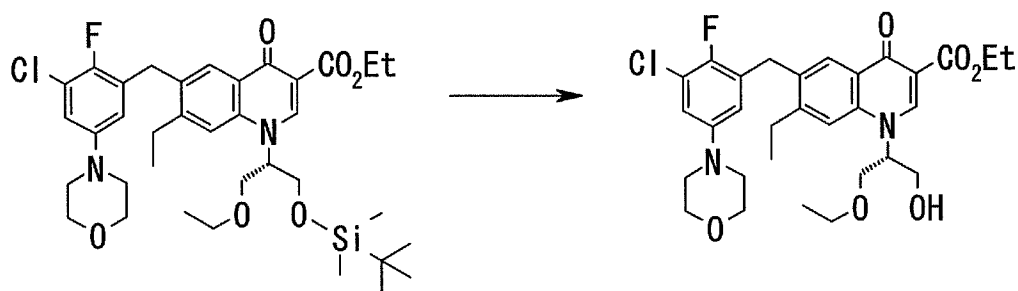


[0275] 第20工程で得た化合物(70 mg, 0.119 mmol)および第6工程で得た化合物(44 mg, 0.143 mmol)を1,2-ジメトキシエタン(1.5 ml)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(7 mg, 0.006 mmol)および2M 炭酸ナトリウム水溶液(240 μ l, 0.480 mmol)を加え、80°Cで50分間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さを分取薄層クロマトグラフィー(PTLC)(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製することにより、無色油状の目的物(粗精製物として66 mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: -0.03 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.73 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.96 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.56 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.76 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.91 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.05 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.09 (2H, s), 4.35-4.42 (2H, m), 4.80-4.87 (1H, m), 6.40-6.42 (1H, m), 6.74-6.76 (1H, m), 7.36 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.74 (1H, s)

[0276] 第22工程

[0277] [化46]

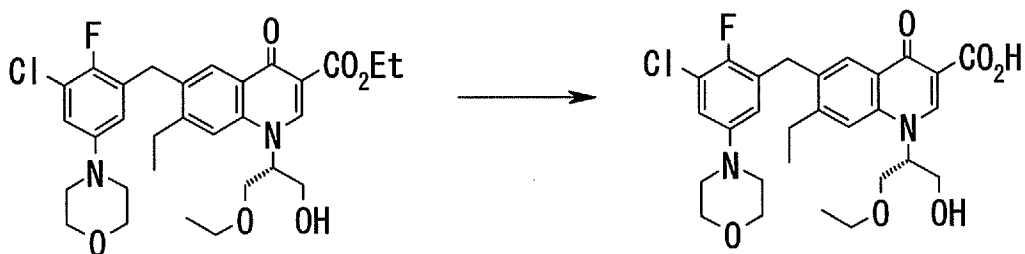


[0278] 第21工程で得た化合物(66 mg)をテトラヒドロフラン(1 ml)に溶解し、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(144 μ l, 0.144 mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをPTLC(クロロホルム:メタノール=15:1)で精製することにより、無色油状の目的物(53 mg, 収率77% 2工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.22 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.63–2.81 (2H, m), 2.88 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.56–3.63 (2H, m), 3.72 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.98–4.02 (1H, m), 4.06–4.18 (4H, m), 4.28–4.43 (3H, m), 4.54–4.69 (1H, m), 4.86–4.92 (1H, m), 6.15–6.18 (1H, m), 6.71–6.73 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.68 (1H, s)

[0279] 第23工程

[0280] [化47]



[0281] 第22工程で得た化合物(53 mg, 0.092 mmol)をテトラヒドロフラン(1 ml)および水(0.2 ml)の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム・1水和物(8 mg, 0.2 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加え、酸性とした後、析出した固体をろ取り、水で洗浄後、減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(46 mg, 収率91%)を得た。

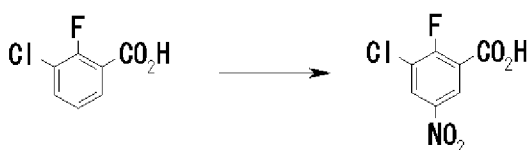
^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm: 1.03 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.91 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.08 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.46 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.71 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.85–4.01 (4H, m), 4.20 (2H, s), 5.27 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.33–5.41 (1H, m), 6.91–6.93 (1H, m), 7.03–7.05 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.90 (1H, s), 15.21 (1H, s)

MS (ESI): M^+ 547

[0282] 実施例2

第1工程

[0283] [化48]

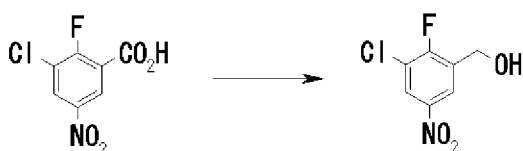


[0284] 3-クロロ-2-フルオロ安息香酸(5.00 g, 28.64 mmol)を濃硫酸(15 ml)に溶解し、氷冷下、硝酸(1.50 ml, 31.50 mmol)を滴下し、室温で19時間攪拌した。反応液を氷水(約200 ml)に注ぎ込み、攪拌後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより淡いオレンジ色固体の目的物(4.81 g, 収率76%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm: 8.54 (1H, dd, $J = 5.7, 2.9$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 5.8, 2.8$ Hz), 14.25 (1H, br s)

[0285] 第2工程

[0286] [化49]



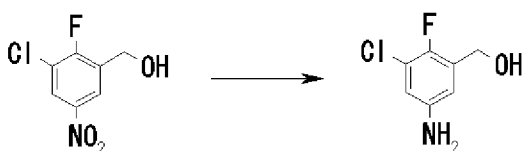
[0287] 第1工程で得た化合物(500 mg, 2.28 mmol)をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶解し、アルゴン気流下、トリエチルアミン(0.317 ml, 2.28 mmol)およびクロロ炭酸イソブチル(0.296 ml, 2.28 mmol)を氷冷下で滴下し、同温で25分間攪拌した。反応液をろ過後、テトラヒドロフラン(5 ml)で洗浄した。ろ液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム(129 mg, 3.42 mmol)および水(1.5 ml)を加え、同温で25分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニ

ウム水溶液および飽和食塩水を加え、分層し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製することにより、淡褐色油状の目的物(357 mg, 収率76%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 2.06 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.88 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 6.2, 2.9$ Hz), 8.36 (1H, dd, $J = 5.5, 2.9$ Hz)

[0288] 第3工程

[0289] [化50]

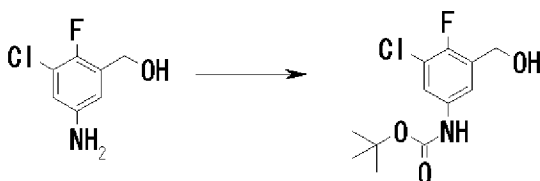


[0290] エタノール(10 ml)と水(5 ml)の混合液に還元鉄(486 mg, 8.70 mmol)および塩化アンモニウム(465 mg, 8.70 mmol)を加え、第2工程で得た化合物(357 mg, 1.74 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を80℃で滴下し、同温で20分間加熱攪拌した。放冷後、反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、黄色固体の粗生成物(287 mg)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 4.44 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 5.20 (2H, br s), 5.23 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz)

[0291] 第4工程

[0292] [化51]



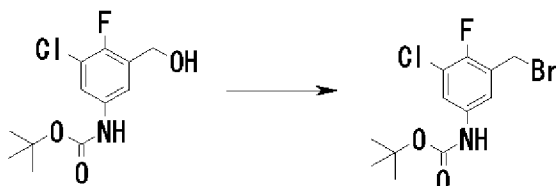
[0293] 第3工程で得た粗生成物(287 mg)をテトラヒドロフラン(3 ml)に溶解し、ジtert-ブチルジカーボネート(418 mg, 1.91 mmol)を加え、6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製

することにより、白色固体の目的物(320 mg, 収率67% 2工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 1.53 (9H, s), 1.89 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.75 (2 H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.46 (1H, s), 7.26–7.28 (4H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 6.3, 2.6$ Hz)

[0294] 第5工程

[0295] [化52]

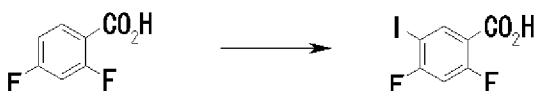


[0296] 第4工程で得た化合物(608 mg, 2.21 mmol)をクロロホルム(12 ml)に溶解し、氷冷下、3 mmol/g トリフェニルホスフィン樹脂(1.11 g, 3.32 mmol)、N-ブロモスクシンイミド(471 mg, 2.65 mmol)の順に加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液にエタノール(26 μ l)を加え、ろ過後、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残さを酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製することにより、淡黄色固体の目的物(369 mg, 収率49%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 1.52 (9H, s), 4.46 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.45 (1 H, br s), 7.31 (1H, dd, $J = 5.8, 3.0$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 6.1, 2.4$ Hz)

[0297] 第6工程

[0298] [化53]



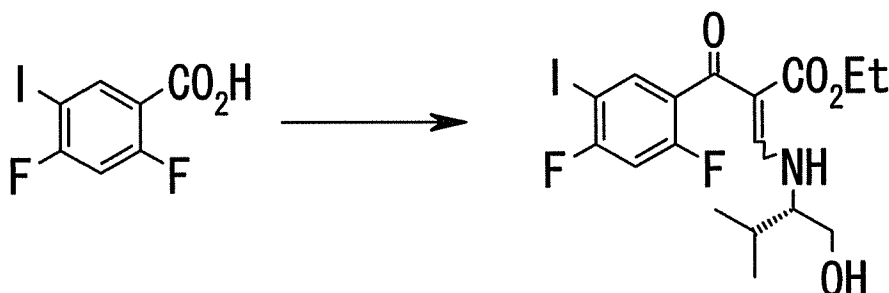
[0299] 2,4-ジフルオロ安息香酸(600.00 g, 3.80 mol)を濃硫酸(2400 ml)に溶解し、5°C以下でN-ヨードスクシンイミド(854.40 g, 3.60 mol)を分割添加した。添加終了後、同温で3時間攪拌した。反応液を氷水(約10 L)に注ぎ込み、次に10%亜硫酸ナトリウム水溶液(40 ml)を加え、30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、水(約3 L)に懸濁し、スラリー洗浄をpH3以上になるまで繰り返し行った。得られた湿晶(1677 g)を50% EtOH水(3000 ml)より再結晶を行うことにより、白色固体の目的物(824.70 g, 収率76%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) (δ) ppm: 6.94 (1H, dd, $J = 10.3, 10.3$ Hz), 8.46 (1H, d,

J = 7.5 Hz)

[0300] 第7工程

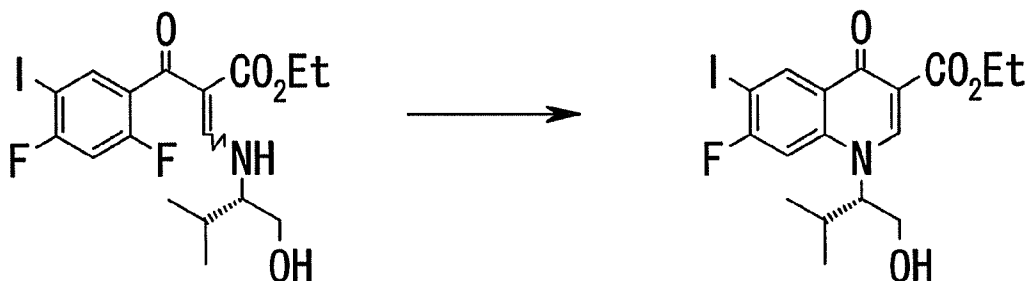
[0301] [化54]



[0302] 第6工程で得た化合物(650.57 g, 2.29 mol)をトルエン(1300 ml)に溶解し、塩化チオニル(184 ml, 2.52 mol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、90℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、トルエン(330 ml)で2回共沸した。残さをトルエン(690 ml)に溶解した溶液を、3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル(361.52 g, 2.525 mol)およびジイソプロピルエチルアミン(480 ml, 2.75 mol)のトルエン(690 ml)溶液に滴下し、90℃で3時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に(S)-(+)-バリノール(260.00 g, 2.52 mol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(2600 ml)を加え、分層し、水層をトルエン(680 ml)で抽出後、有機層を水(2000 ml)で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより褐色油状の粗生成物(1180 g)を得た。

[0303] 第8工程

[0304] [化55]



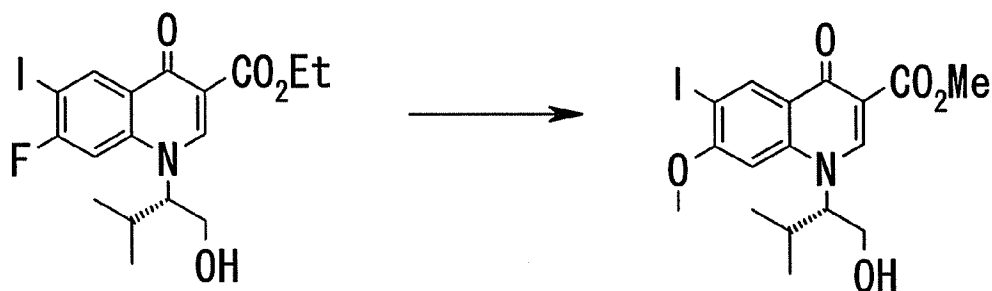
[0305] 第7工程で得た粗生成物(1180 g)をジメチルホルムアミド(2500 ml)に溶解し、粉碎した炭酸カリウム(292.00 g, 1.06 mol)を加え、室温で22時間攪拌した。反応液を氷水(約10 L)に加え、30分間攪拌後、析出した固体をろ取し、水(2000 ml)で洗浄した。得

られた固体を減圧乾燥後、酢酸エチル(5000 ml)に懸濁し、スラリー洗浄を行った。ろ過後、減圧乾燥することにより、黄白色固体の目的物(774.63 g, 収率82%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.10 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.27 (1H, br), 3.77 (1H, br), 3.86 (1H, br), 4.23 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.56 (1H, br), 5.12 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 8.62 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.68 (1H, s)

[0306] 第9工程

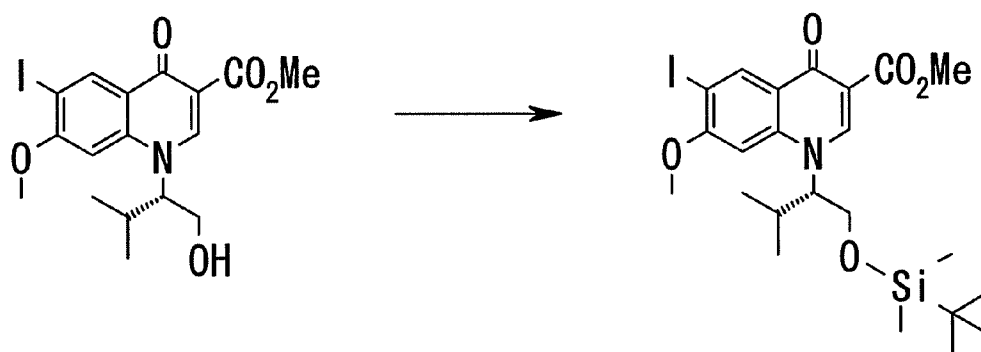
[0307] [化56]



[0308] 第8工程で得た化合物(25.00 g, 55.90 mmol)をメタノール(250 ml)に溶解し、28% ナトリウムメキシド メタノール溶液(12.5 ml, 61.49 mol)を加え、3時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、得られた残さをジメチルホルムアミド(125 ml)に溶解し、炭酸カリウム(7.72 g, 55.90 mmol)およびヨードメタン(3.48 ml, 55.90 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を6N 塩酸(12 ml)を加えた氷水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、黄色アモルファスの粗生成物(24.94 g)を得た。

[0309] 第10工程

[0310] [化57]

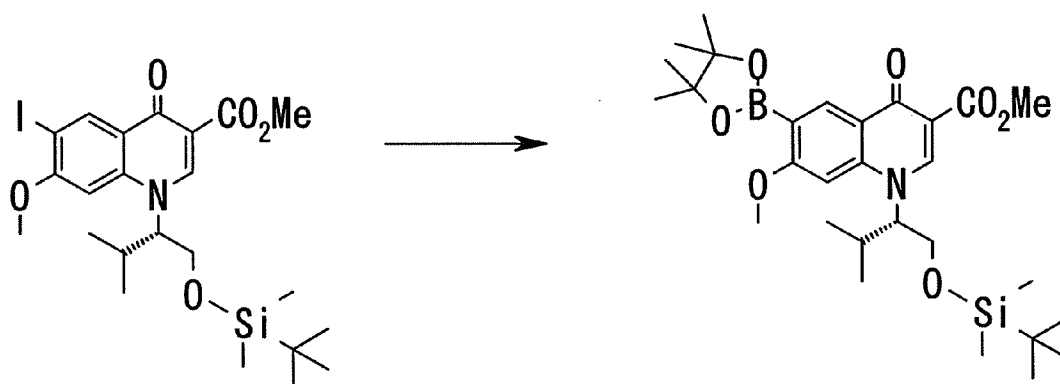


[0311] 第9工程で得た粗生成物(24.94 g)をジメチルホルムアミド(125 ml)に溶解し、イミダゾール(4.95 g, 72.66 mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(10.10 g, 67.07 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で4回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1から1:2)で精製することにより、淡黄色固体の目的物(21.86 g, 収率70% 2工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) (δ) ppm: -0.07 (3H, s), -0.04 (3H, s), 0.78 (9H, s), 0.84 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.38-2.49 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.99-4.16 (6H, m), 6.76 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.95 (1H, s)

[0312] 第11工程

[0313] [化58]



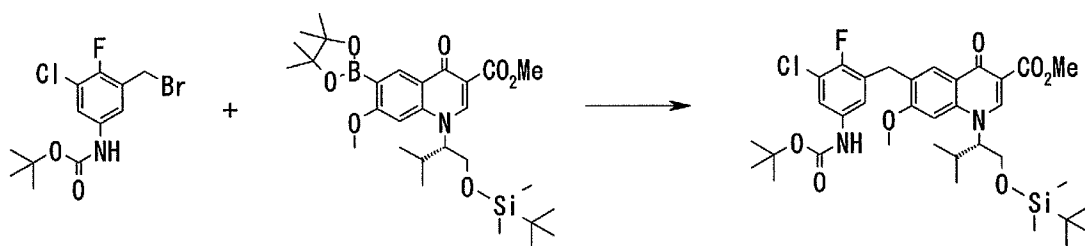
[0314] 第10工程で得た化合物(3.50 g, 6.26 mmol)をジメチルスルホキシド(25 ml)に懸濁し、アルゴン気流下、ビス(ピナコレート)ジボロン(1.75 g, 6.89 mmol)、酢酸カリウム(1.84 g, 18.78 mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(

II)・ジクロロメタン(1:1)錯体(153 mg, 0.188 mmol)を加え、80℃で1.5時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、褐色アモルファスの粗生成物(3.45 g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) (δ) ppm: -0.07 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.78 (9H, s), 0.82 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.35 (12H, s), 2.36-2.51 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.03-4.23 (3H, m), 6.73 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.85 (1H, s)

[0315] 第12工程

[0316] [化59]

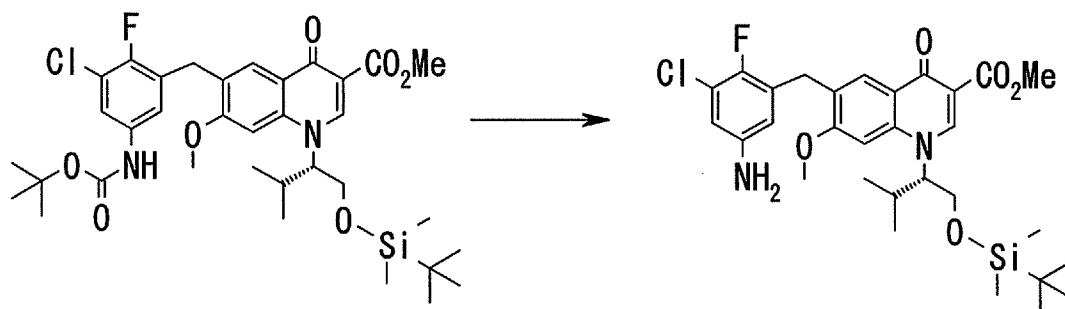


[0317] 第11工程で得た粗生成物(1.07 g)および第5工程で得た化合物(433 mg, 1.28 mmol)を1,2-ジメトキシエタンに溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(44 mg, 0.038 mmol)および2M 炭酸ナトリウム水溶液(2.60 ml, 5.12 mmol)を加え、80℃で30分間加熱攪拌した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、分層し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、黄色アモルファスの目的物(1.21 g, 収率71%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 0.00 (6H, s), 0.77 (9H, s), 0.85 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.47 (9H, s), 2.40-2.50 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.95 (1H, dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz), 4.02 (2H, s), 4.03-4.06 (1H, m), 4.16-4.21 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.72 (1H, dd, $J = 5.4, 2.7$ Hz), 6.78 (1H, s), 7.53-7.58 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.65 (1H, s)

[0318] 第13工程

[0319] [化60]

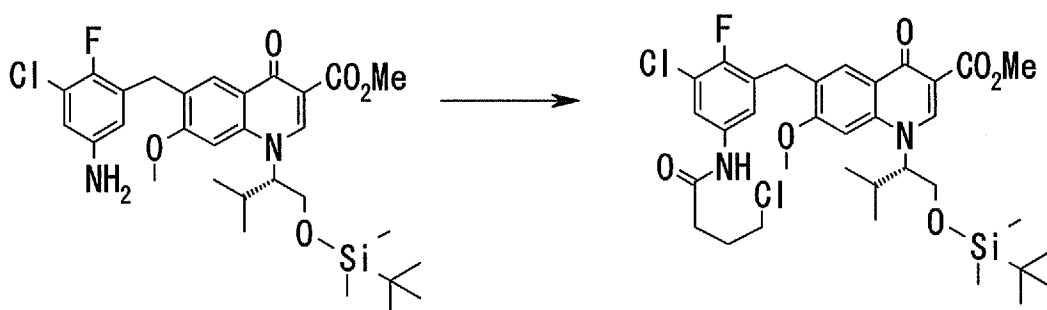


[0320] 第12工程で得た化合物(200 mg, 0.289 mmol)をクロロホルム(1 ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分層した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、黄色アモルファスの粗生成物(167 mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 0.00 (6H, s), 0.77 (9H, s), 0.85 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.42–2.48 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.93–3.96 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.03–4.07 (1H, m), 4.15–4.21 (1H, m), 6.24 (1H, dd, $J = 5.4, 2.9$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 5.7, 2.9$ Hz), 6.78 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.65 (1H, s)

[0321] 第14工程

[0322] [化61]



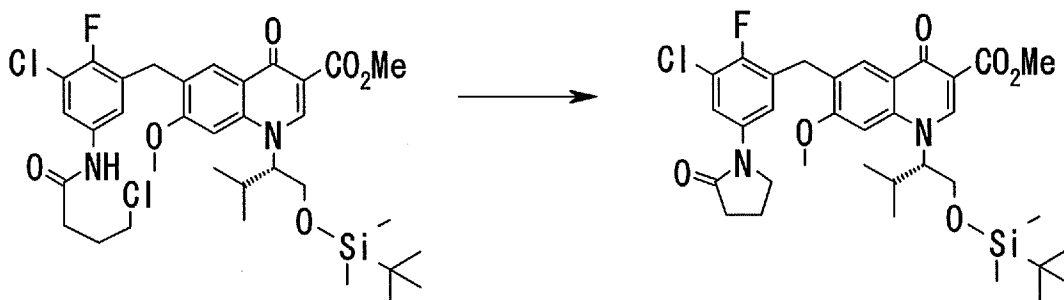
[0323] 第13工程で得た化合物(167 mg)をクロロホルム(1.7 ml)に溶解し、ピリジン(46 μl , 0.564 mmol)および4-クロロブチリルクロリド(38 μl , 0.338 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分層した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで

乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=95:5)で精製することにより、淡黄色ガム状の目的物(164 mg, 収率 82% 2工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 0.00 (6H, s), 0.77 (9H, s), 0.85 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.11–2.18 (1H, m), 2.49 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.93–3.96 (1H, m), 4.03 (2H, s), 4.04–4.08 (1H, m), 4.16–4.22 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.95 (1H, dd, $J = 5.3, 2.6$ Hz), 7.36 (1H, br s), 7.73 (1H, dd, $J = 6.5, 2.8$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.67 (1H, s)

[0324] 第15工程

[0325] [化62]

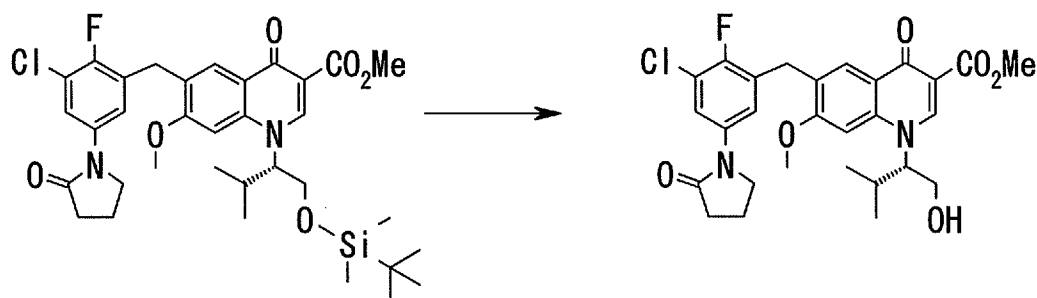


[0326] 第14工程で得た化合物(164 mg, 0.236 mmol)をジメチルホルムアミド(1.7 ml)に溶解し、 0°C で水素化ナトリウム(14 mg, 0.354 mmol)を加え、同温で2時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、分層した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、褐色ガム状の粗生成物(152 mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 0.00 (6H, s), 0.77 (9H, s), 0.85 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.08–2.15 (2H, m), 2.40–2.50 (1H, m), 2.55 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.74 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.91–3.96 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.03–4.07 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.15–4.21 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.25–7.28 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.65 (1H, s)

[0327] 第16工程

[0328] [化63]

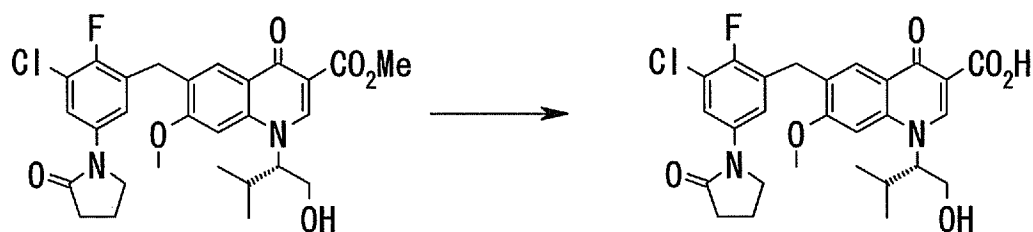


[0329] 第15工程で得た粗生成物(152 mg)をテトラヒドロフラン(3 ml)に溶解し、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(700 μ l, 0.699 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをPTLC(クロロホルム:メタノール=9:1)で精製することにより、淡黄色油状の目的物(98 mg, 収率76% 2工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 0.76 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.23 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.08–2.15 (2H, m), 2.43–2.51 (1H, m), 2.55 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.56–3.61 (1H, m), 3.69–3.74 (3H, m), 3.85 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.12–4.27 (3H, m), 4.79–4.90 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J = 5.7, 2.7$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz), 7.58 (1H, br s), 8.57 (1H, br s)

[0330] 第17工程

[0331] [化64]



[0332] 第16工程で得た化合物(98 mg, 0.18 mmol)をテトラヒドロフラン(1 ml)および水(0.5 ml)の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム・1水和物(15 mg, 0.36 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1N 塩酸を加え、酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをアセトン-ヘキサンから再結晶することにより、淡黄色固体の目的物(61 mg, 収

率64%)を得た。

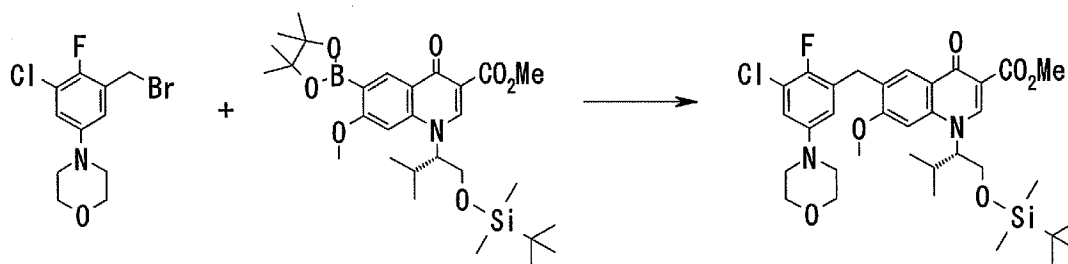
^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.99–2.07 (2H, m), 2.31–2.41 (1H, m), 2.46–2.50 (2H, m), 3.75–3.82 (3H, m), 3.95–4.01 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.87 (1H, br s), 5.19 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.46 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J = 6.0, 2.6 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 6.4, 2.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.42 (1H, s)

MS (ESI): M^+ 531

[0333] 実施例5

第1工程

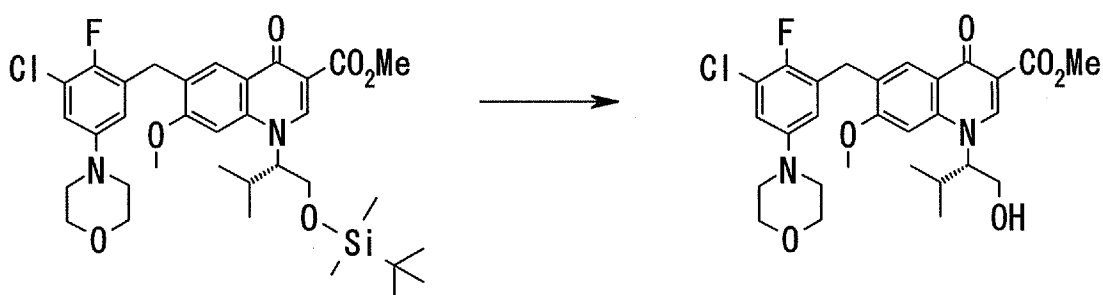
[0334] [化65]



[0335] 実施例1第6工程で得た化合物(67 mg, 0.22 mmol)、実施例2第11工程で得た化合物(182 mg, 0.33 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(7.5 mg, 0.0065 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(2.1 ml)溶液に2M炭酸ナトリウム水溶液(434 μ l, 0.87 mmol)を加え、混合物を80°Cで20分間加熱攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルと水を加え分層し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをPTLC(クロロホルム:アセトン=6:1, 2回展開)で精製することにより、粗精製物(68 mg)を淡褐色アモルファス固体として得た。

[0336] 第2工程

[0337] [化66]

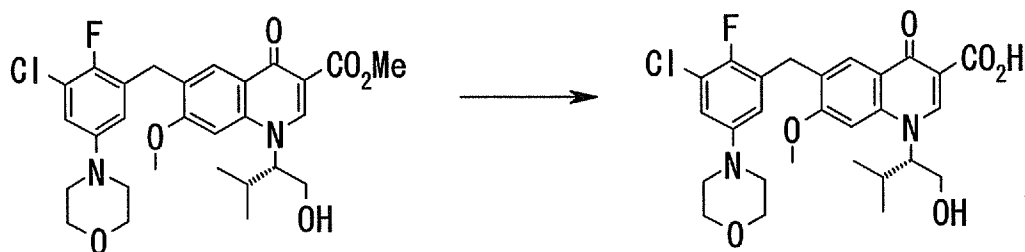


[0338] 第1工程で得た粗精製物(68 mg)をテトラヒドロフラン(0.7 ml)中、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(154 μ l, 0.15 mmol)と共に、室温で1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと食塩水を加え分層し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で4回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さを酢酸エチルで処理し、析出した固体をろ取り、乾燥することにより、目的物(30 mg, 収率25% 2工程)を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 0.76 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.42–2.52 (1H, m), 2.92–2.98 (4H, m), 3.57 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.73–3.78 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.07 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.13–4.30 (3H, m), 4.80–4.89 (1H, m), 6.42–6.46 (1H, m), 6.72 (1H, dd, $J = 5.9, 2.9$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.56 (1H, s)

[0339] 第3工程

[0340] [化67]



[0341] 第2工程で得た化合物(30 mg, 0.055 mmol)および水酸化リチウム・1水和物(3.5 mg, 0.082 mmol)をテトラヒドロフラン(300 μ l)および水(150 μ l)の混合溶媒中、室温で4時間攪拌した。反応液に5% 硫酸水素カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで2回抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをヘキサンー酢酸エチル混合溶媒で処理し、析

出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(28 mg, 収率96%)を得た。

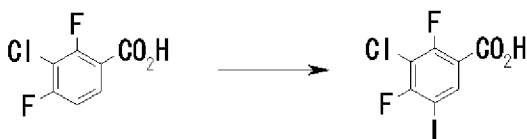
^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.31–2.43 (1H, m), 3.04–3.10 (4H, m), 3.68–3.73 (4H, m), 3.75–3.82 (1H, m), 3.94–4.03 (1H, m), 4.04 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.83–4.92 (1H, m), 5.17–5.23 (1H, m), 6.90–6.95 (1H, m), 6.98–7.03 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.44 (1H, br s)

MS (ESI): M^+ 533

[0342] 実施例16

第1工程

[0343] [化68]

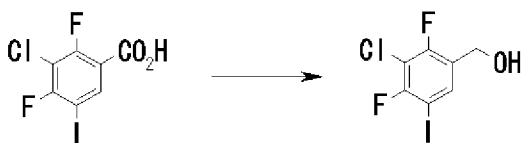


[0344] 3-クロロ-2,4-ジフルオロ安息香酸(25 g, 130 mmol)を濃硫酸(250 ml)に溶解し、氷浴で冷却下、N-ヨードスクシンイミド(30.6 g, 136 mmol)を10分間かけて分割添加した。添加終了後、同温で30分間攪拌した後、室温で3.5時間攪拌した。反応液を、亜硫酸ナトリウム(14.2 g, 136 mmol)を加えた氷水(約1000 ml)に注ぎ込み、攪拌後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(40.4 g, 収率98%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm: 8.21–8.27 (1H, m)

[0345] 第2工程

[0346] [化69]

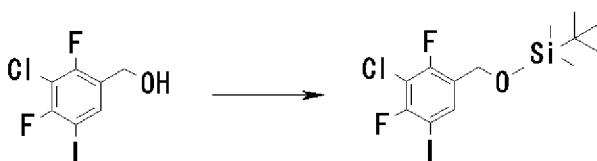


[0347] 第1工程で得た化合物(40.4 g, 127 mmol)をテトラヒドロフラン(200 ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、1.0M ボラン・テトラヒドロフラン錯体 テトラヒドロフラン溶液(190 ml, 190 mmol)を 0°C で20分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で20分間攪拌し、その

後50℃で1時間加熱攪拌した。放冷後、氷冷下で反応液に1.0M ボラン・テトラヒドロフラン錯体 テトラヒドロフラン溶液(100 ml, 100 mmol)を5分間かけてさらに滴下し、滴下終了後、室温で15分間、その後50℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後、氷冷下、1N 塩酸(300 ml)を滴下した。この混合物に酢酸エチルと飽和食塩水を加え分層し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮することにより淡黄色固体の粗生成物(40.0 g)を得た。

[0348] 第3工程

[0349] [化70]

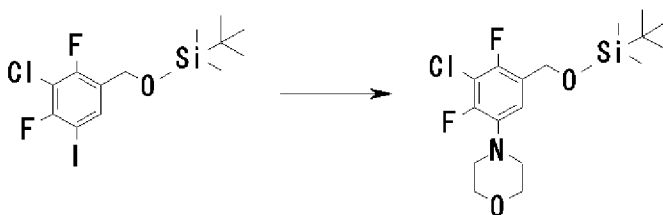


[0350] 第2工程で得た粗生成物(40.0 g)をジメチルホルムアミド(200 ml)に溶解し、イミダゾール(11.2 g, 165 mmol)を加えた。氷浴で冷却下、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(23.0 g, 152 mmol)を加え、室温で1.3時間攪拌した。さらにイミダゾール(1.3 g, 7.9 mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.91 g, 12.5 mmol)を加え、室温で0.7時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分層し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で4回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンのみ)で精製することにより、白色固体の目的物(50.6 g, 収率95% 2工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.70–4.74 (2H, m), 7.74–7.79 (1H, m)

[0351] 第4工程

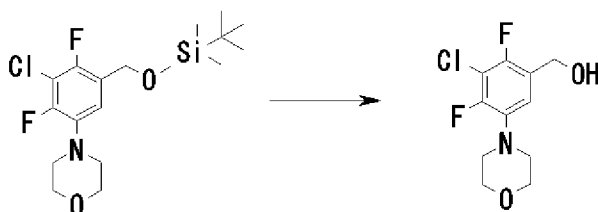
[0352] [化71]



- [0353] トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)・クロロホルム(1:1)錯体(12.5 g, 12.1 mmol)、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(15.3 g, 26.6 mmol)および炭酸セシウム(66.9 g, 205 mmol)に1,4-ジオキサン(200 ml)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で50分間攪拌した。この混合液にモルホリン(14.8 ml, 169 mmol)を加え、さらに第3工程で得た化合物(50.6 g, 121 mmol)の1,4-ジオキサン(300 ml)溶液を加え、20時間加熱還流した。放冷後、反応液にヘキサン(400 ml)を加えて攪拌し、生じた不溶物をセライトでろ別し、不溶物をさらに酢酸エチルで洗浄した。あわせたる液を水、飽和食塩水(2回)の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1から30:1, さらに20:1)で精製することにより、淡黄色油状の目的物(22.8 g, 収率50%)を得た。
- ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.02–3.06 (4H, m), 3.84–3.89 (4H, m), 4.74 (2H, s), 6.99–7.05 (1H, m)

[0354] 第5工程

[0355] [化72]

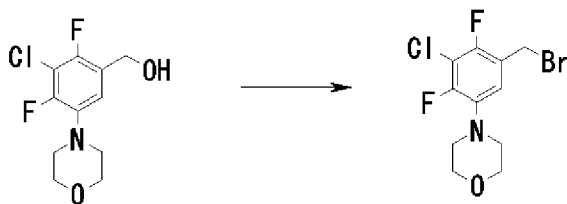


- [0356] 第4工程で得た化合物(22.8 g, 60.2 mmol)をテトラヒドロフラン(220 ml)に溶解し、1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(90.3 ml, 90.3 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に食塩水および酢酸エチルを加え分層し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。あ寄せた有機層を食塩水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1から1:2)で精製することにより、淡黄色固体の目的物(15.2 g, 収率96%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 1.79–1.84 (1H, m), 3.03–3.09 (4H, m), 3.84–3.89 (4H, m), 4.74 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.92–6.99 (1H, m)

[0357] 第6工程

[0358] [化73]

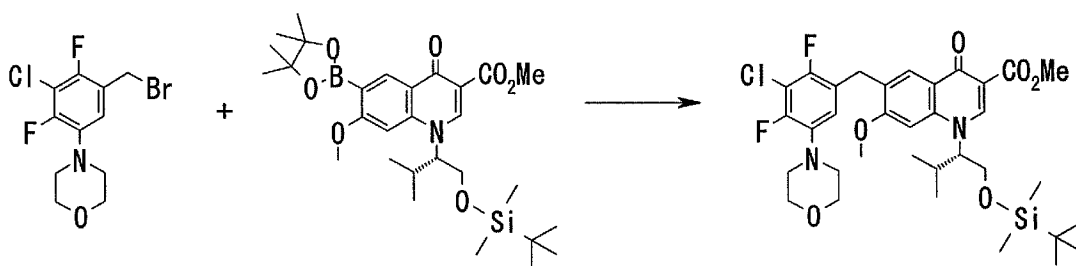


[0359] 第5工程で得た化合物(2 g, 7.6 mmol)をクロロホルム(20 ml)に溶解し、氷冷下、トリフェニルホスフィン(2.39 g, 9.10 mmol)および四臭化炭素(3.02 g, 9.10 mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。さらにトリフェニルホスフィン(0.597 g, 2.28 mmol)および四臭化炭素(0.754 g, 2.27 mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1から2:1)で精製することにより、白色固体の目的物(2.20 g, 収率89%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 3.02–3.08 (4H, m), 3.83–3.89 (4H, m), 4.46 (2H, s), 6.82–6.88 (1H, m)

[0360] 第7工程

[0361] [化74]

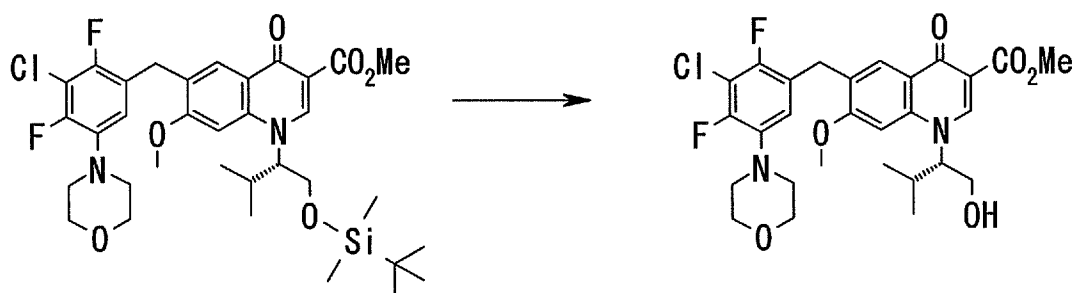


[0362] 第6工程で得た化合物(55 mg, 0.17 mmol)および実施例2第11工程で得た化合物(141 mg, 0.25 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(1.7 ml)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(6 mg, 0.005 mmol)および2M炭酸ナトリウム水溶液(337 μl , 0.67 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、混合物を80°Cで20分加熱攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルと食塩水を加え分層し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=5:1)で精製することにより、黄色アモルファス固体として目的物(96 mg, 収率84%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: -0.09 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.76 (9H, s), 0.84 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.39–2.50 (1H, m), 2.93–2.98 (4H, m), 3.79–3.83 (4H, m), 3.89–4.08 (10H, m), 4.15–4.22 (1H, m), 6.60–6.66 (1H, m), 6.79 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.65 (1H, s)

[0363] 第8工程

[0364] [化75]

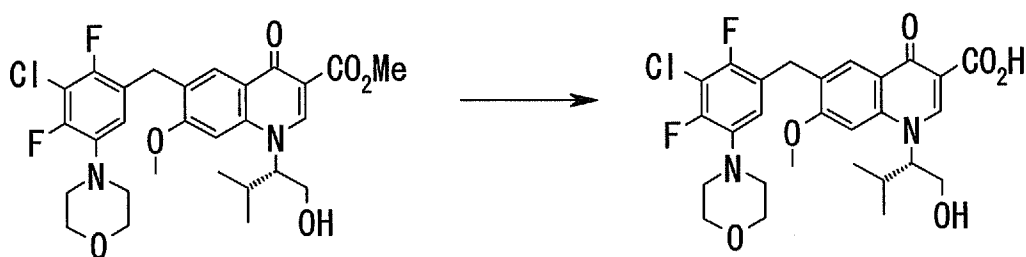


[0365] 第7工程で得た化合物(96 mg, 0.14 mmol)をテトラヒドロフラン(1 ml)中、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(212 μl , 0.21 mmol)と共に、室温で1.8時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと食塩水を加え分層し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=2:1からクロロホルム:メタノール=10:1)で精製することにより、淡黄色固体として目的物(73 mg, 収率91%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 0.77 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.23 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.40–2.51 (1H, m), 2.88–2.93 (4H, m), 3.62 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.76–3.81 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.96–4.04 (4H, m), 4.15–4.28 (3H, m), 4.52–4.61 (1H, m), 6.49–6.56 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.56 (1H, s)

[0366] 第9工程

[0367] [化76]



[0368] 第8工程で得た化合物(73 mg, 0.13 mmol)および水酸化リチウム・1水和物(11 mg, 0.26 mmol)をテトラヒドロフラン(740 μ l)および水(370 μ l)の混合溶媒中、室温で2.3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび5% 硫酸水素カリウム水溶液を加え分層し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で処理し、析出した固体をろ取し、乾燥することにより、淡褐色固体の目的物(60 mg, 収率84%)を得た。

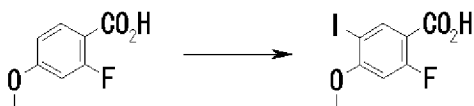
^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.31-2.45 (1H, m), 2.93-3.00 (4H, m), 3.70-3.75 (4H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.83-4.92 (1H, m), 5.17-5.23 (1H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.46 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.44 (1H, br s)

MS (ESI): M^+ 551

[0369] 実施例17

第1工程

[0370] [化77]

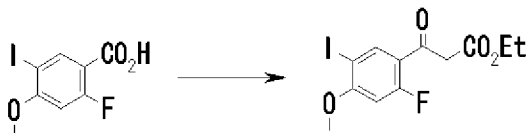


[0371] 2-フルオロ-4-メキシ安息香酸(25.0 g, 147 mmol)を濃硫酸(175 ml)に溶解し、氷冷下N-ヨードスクシンイミド(31.4 g, 140 mmol)を30分かけて分割添加した。添加終了後、氷浴をはずし、室温で終夜攪拌した。反応液を、亜硫酸ナトリウム(1.9 g, 15 mmol)を加えた氷水に注ぎ込み、1時間攪拌後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を風乾後、エタノール(250 ml)中、90°Cで1時間攪拌した。放冷後、固体を濾取することにより、白色固体の目的物(21.4 g, 収率49%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm: 3.92 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 13.12 (1H, br s)

[0372] 第2工程

[0373] [化78]



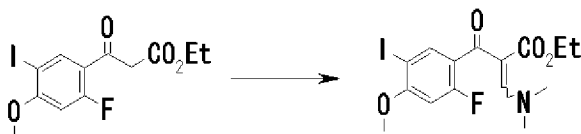
[0374] 第1工程で得た化合物(21.4 g, 72.2 mmol)をトルエン(42 ml)に懸濁し、塩化チオニル(15.8 ml, 217 mmol)およびジメチルホルムアミド(56 μ l, 0.72 mmol)を加え、窒素雰囲気下、75°Cで2.8時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、トルエンで2回共沸して残さを得た。

マロン酸エチルカリウム(24.6 g, 145 mmol)とテトラヒドロフラン(125 ml)の混合物に、トリエチルアミン(30.2 ml, 217 mmol)と塩化マグネシウム(1.45 g, 10.14 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間、さらに70°Cで3.3時間攪拌した。この混合物に上記で得られた残さのテトラヒドロフラン(50 ml)溶液を同温度で15分間かけて滴下し、さらに30分間加熱攪拌した。放冷後、氷浴中で反応液に2N 塩酸(175 ml)を滴下し、さらにトルエンを加え分層した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液(2回)、水の順で洗浄後、減圧濃縮し、トルエンで2回共沸することにより、目的物(26.0 g, 収率98%)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm: 1.17 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.94 (3H, s), 4.00 (2H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)

[0375] 第3工程

[0376] [化79]



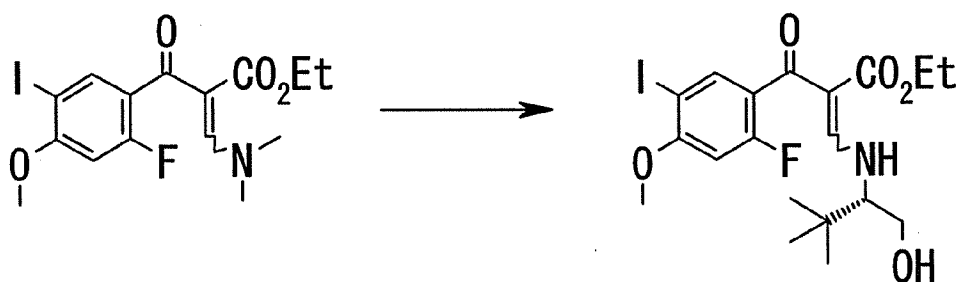
[0377] 第2工程で得た化合物(26.0 g, 71.0 mmol)をトルエン(125 ml)に懸濁し、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(11.3 ml, 85.1 mmol)を加え、85°Cで3.8時間加熱攪拌

した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1から1:2)で精製することにより、目的物(25.0 g, 収率83%)を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm: 0.95 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.73 (3H, br s), 3.29 (3H, br s), 3.84–3.96 (5H, m), 6.93 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz)

[0378] 第4工程

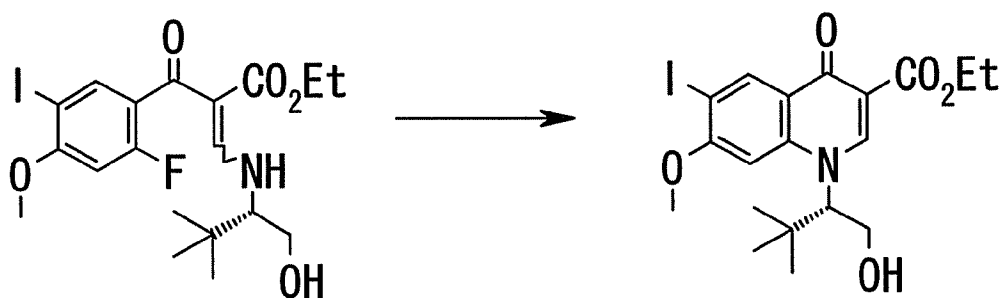
[0379] [化80]



[0380] 第3工程で得た化合物(700 mg, 1.66 mmol)およびL-tert-ロイシノール(234 mg, 1.99 mmol)をクロロホルム(7 ml)中、室温で2.7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さに酢酸エチルおよび水を加えて分層した。この有機層を水(2回)、食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、白色アモルファスの粗生成物(873 mg)を得た。

[0381] 第5工程

[0382] [化81]

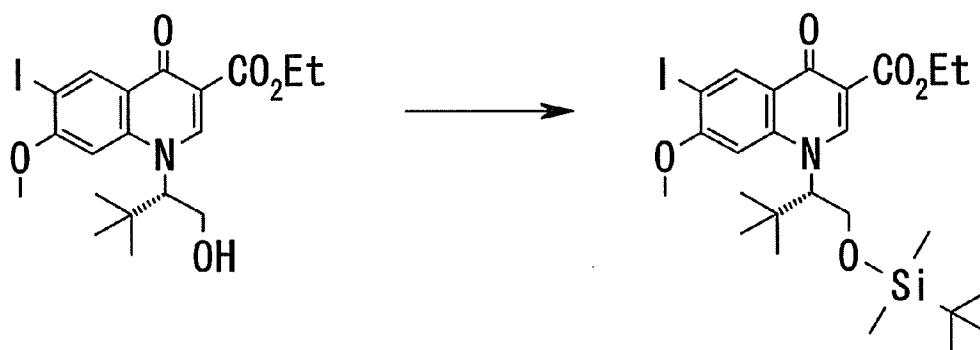


[0383] 第4工程で得た粗生成物(873 mg)を炭酸カリウム(689 mg, 4.99 mmol)と共にジメチルホルムアミド(8 ml)中、80℃で終夜加熱攪拌した。反応終了後、反応液に水および

酢酸エチルを加え分層し、有機層を水で2回洗浄した。水層を酢酸エチルで再度抽出した後、すべての有機層をあわせ、食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮することにより、無色油状の粗生成物(931 mg)を得た。

[0384] 第6工程

[0385] [化82]

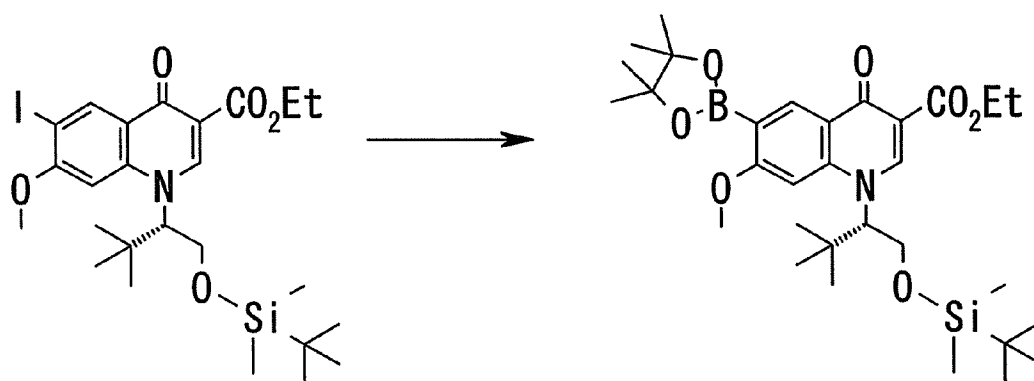


[0386] 第5工程で得た粗生成物(931 mg)とイミダゾール(170 mg, 2.49 mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(301 mg, 1.99 mmol)をジメチルホルムアミド(5 ml)中、室温で1時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え分層し、有機層を水で2回、食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製することにより、目的物(798 mg, 収率82% 3工程)を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: -0.09 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.68 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.99 (3H, s), 4.09–4.20 (2H, m), 4.36–4.44 (2H, m), 4.52 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 6.86 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.94 (1H, s)

[0387] 第7工程

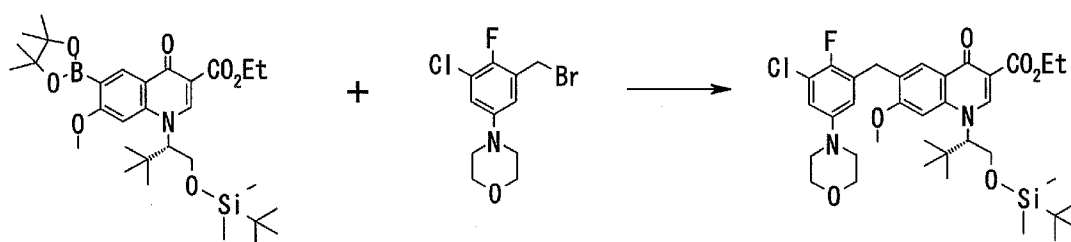
[0388] [化83]



[0389] ジメチルスルホキシド(2 ml)中、第6工程で得た化合物(200 mg, 0.340 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(95 mg, 0.37 mmol)、酢酸カリウム(100 mg, 1.02 mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン(1:1)錯体(8 mg, 0.01 mmol)の混合物を、80℃で1時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルおよび水を加え分層し、有機層を水で2回、食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、黒褐色アモルファスの粗生成物(241 mg)を得た。

[0390] 第8工程

[0391] [化84]

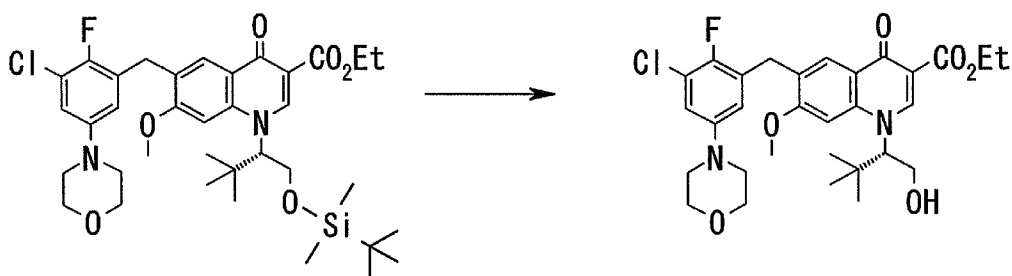


[0392] 第7工程で得た粗生成物(241 mg)と実施例1第6工程で得た化合物(126 mg, 0.408 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(20 mg, 0.017 mmol)を1,2-ジメトキシエタン(4 ml)と混合し、2M 炭酸ナトリウム水溶液(0.7 ml, 1.4 mmol)を加えた後、80℃で30分間加熱攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルおよび水を加え分層し、有機層を水で2回、食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=5:1)で精製することにより、目的物(217 mg, 収率93% 2工程)を褐色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: -0.10 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.67 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.96–3.01 (4H, m), 3.76–3.80 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.99 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 4.09–4.20 (2H, m), 4.35–4.43 (2H, m), 4.54 (1H, dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J = 5.5, 2.9$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 5.8, 2.9$ Hz), 6.89 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.62 (1H, s)

[0393] 第9工程

[0394] [化85]

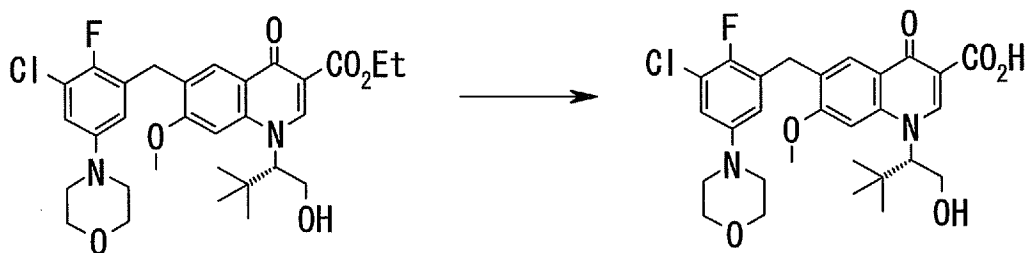


[0395] 第8工程で得た化合物(217 mg, 0.315 mmol)をテトラヒドロフラン(2 ml)中、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(0.47 ml 0.47 mmol)と共に、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、さらに酢酸エチルを加え分層し、有機層を水(2回)、食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをPTLC(1回目展開;ヘキサン:酢酸エチル=1:5, 2回目展開;クロロホルム:メタノール=20:1)で精製することにより、無色油状物として目的物(166 mg, 収率92%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 1.00 (9H, s), 1.40 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.91–2.97 (4H, m), 3.62 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.72–3.80 (4H, m), 3.95 (3H, s), 4.03 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.20–4.43 (4H, m), 4.54–4.65 (2H, m), 6.39–6.43 (1H, m), 6.67–6.72 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.61 (1H, s)

[0396] 第10工程

[0397] [化86]



[0398] 第9工程で得た化合物(166 mg, 0.289 mmol)および水酸化リチウム・1水和物(24 mg, 0.58 mmol)をテトラヒドロフラン(3 ml)および水(0.6 ml)の混合溶媒中、室温で4時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液および酢酸エチルを加え分層し、有機層を水(2回)、食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、白色固体の目的物(146 mg, 収率92%)を得た。

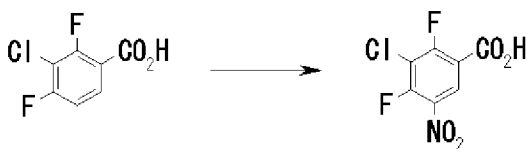
^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm: 0.99 (9H, s), 3.08 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.71 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.03–4.11 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.08 (3H, s), 5.13 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 5.17–5.20 (1H, m), 6.90–6.92 (1H, m), 7.01–7.03 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.39 (1H, s)

MS (ESI): M^+ 547

[0399] 実施例25

第1工程

[0400] [化87]

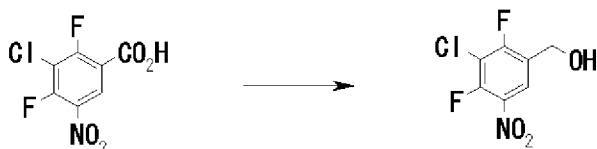


[0401] 3-クロロ-2,4-ジフルオロ安息香酸(5.0 g, 26 mmol)を濃硫酸(15 ml)に溶解し、氷冷下で発煙硝酸(1.43 ml, 33.8 mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ込み、氷冷下で攪拌した後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を50°Cで終夜減圧乾燥することにより、目的物(5.54 g, 収率90%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 8.78 (1H, dd, $J = 8.1, 7.2$ Hz)

[0402] 第2工程

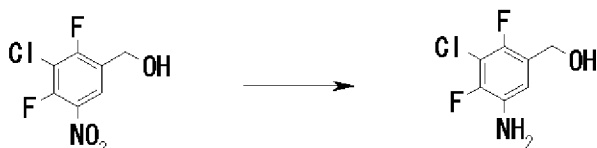
[0403] [化88]



[0404] 第1工程で得た化合物(5.0 g, 21 mmol)をテトラヒドロフラン(50 ml)に溶解し、氷冷後、トリエチルアミン(3.08 ml, 22.1 mmol)を加えた。さらに、クロロ炭酸イソブチル(2.87 ml, 22.1 mmol)を滴下し、同温で40分間攪拌した。得られた混合物に水素化ホウ素ナトリウム(1.19 g, 31.6 mmol)を加えた後、水(5 ml)を15分かけて滴下した。同温で30分間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、分層後、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、粗生成物(2.97 g)を得た。

[0405] 第3工程

[0406] [化89]

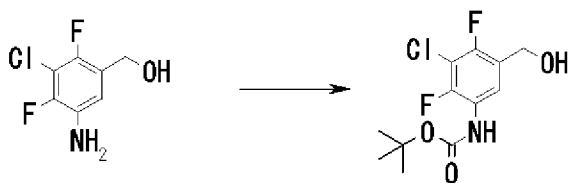


[0407] エタノール(15 ml)と水(5 ml)の混合液に還元鉄(3.56 g, 63.7 mmol)および塩化アンモニウム(3.41 g, 63.7 mmol)を加えた。この混合物に、第2工程で得た粗生成物(2.85 g)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を70℃で滴下し、さらに80℃で30分間加熱攪拌した。放冷後、反応液をセライトでろ過し、ろ液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分層した。水層を酢酸エチルでさらに抽出した後、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製することにより、目的物(1.50 g, 収率38% 2工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 1.75 (1H, br s), 3.69 (2H, br s), 4.68 (2H, d, J = 3.7 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 9.3, 7.0 Hz)

[0408] 第4工程

[0409] [化90]

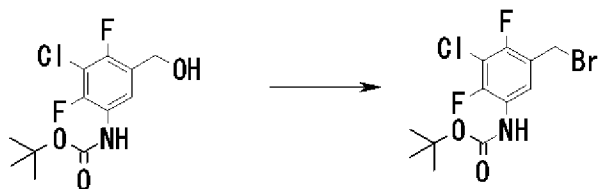


[0410] 第3工程で得た化合物(1.5 g, 7.8 mmol)およびジtert-ブチルジカーボネート(2.54 g, 11.6 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を48時間加熱還流した。反応液にジtert-ブチルジカーボネート(508 mg, 2.32 mmol)およびテトラヒドロフラン(2 ml)を加え、30.5時間加熱還流し、さらにジtert-ブチルジカーボネート(2.0 g, 9.2 mmol)を加え、16.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1から4:1, 3:1, 2:1)で精製し、目的物(2.4 g, 収率95%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 1.53 (9H, s), 1.98 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.73 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.60 (1H, br s), 8.08 (1H, t, $J = 7.8$ Hz)

[0411] 第5工程

[0412] [化91]

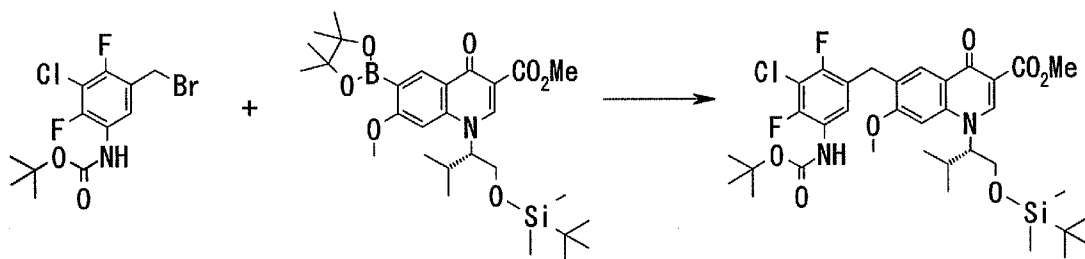


[0413] 第4工程で得た化合物(2.14 g, 7.29 mmol)をクロロホルム(20 ml)に溶解し、トリフェニルホスフィン(2.06 g, 7.87 mmol)および四臭化炭素(2.66 g, 8.02 mmol)を加え、室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:クロロホルム=1:1)で精製し、さらにヘキサンで処理し、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することにより、固体の目的物(1.54 g, 収率59%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 1.53 (9H, s), 4.46 (2H, d, $J = 1.4$ Hz), 6.61 (1H, br s), 7.88 (1H, t, $J = 7.9$ Hz)

[0414] 第6工程

[0415] [化92]

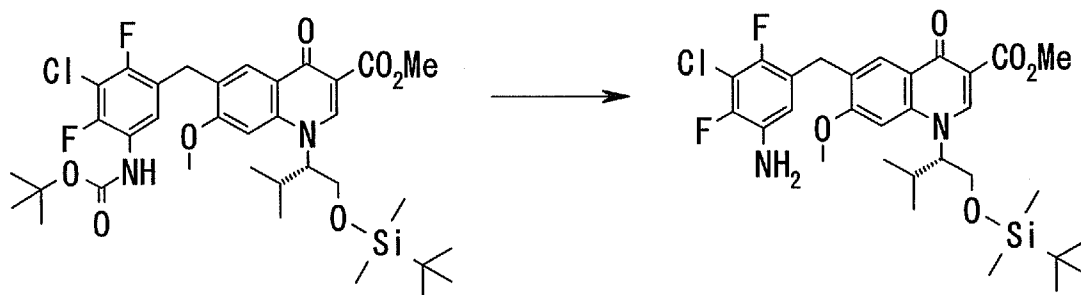


[0416] 第5工程で得た化合物(497 mg, 1.39 mmol)、実施例2第11工程で得た化合物(600 mg, 1.07 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(62 mg, 0.054 mmol)、および炭酸ナトリウム(340 mg, 3.21 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(4 ml)および水(2 ml)混合溶液に、アルゴンを2分間通気した後、アルゴン雰囲気下、混合物を100℃で0.5時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分層し、水層を酢酸エチルでさらに抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1から1:1)で精製することにより目的物(649 mg, 収率85%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: -0.08 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.77 (9H, s), 0.84 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.48 (9H, s), 2.38-2.50 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.92-3.97 (4H, m), 4.00-4.08 (3H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 6.50 (1H, br s), 6.73 (1H, s), 7.87 (1H, br s), 8.18 (1H, s), 8.64 (1H, s)

[0417] 第7工程

[0418] [化93]



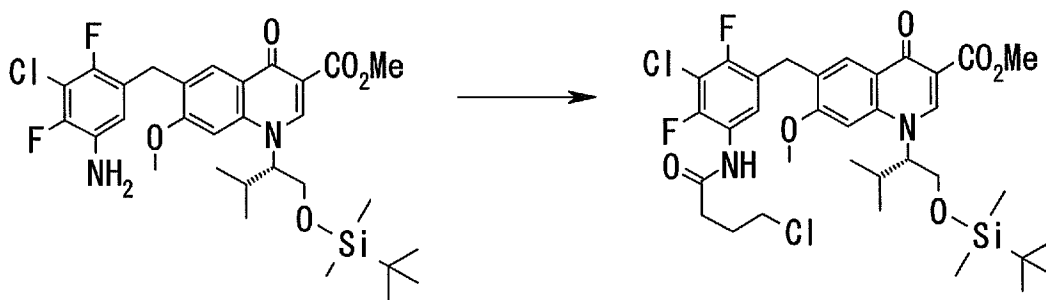
[0419] 第6工程で得た化合物(645 mg, 0.909 mmol)をトリフルオロ酢酸(2.5 ml)とクロロホルム(5 ml)の混合溶液中、室温で0.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さに酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2回)、飽和食塩水

の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製することにより、目的物(454 mg, 収率82%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: -0.08 (3H, s), -0.04 (3H, s), 0.77 (9H, s), 0.85 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.40–2.51 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.88–3.98 (9H, m), 4.01–4.09 (1H, m), 4.14–4.22 (1H, m), 6.34–6.40 (1H, m), 6.78 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.65 (1H, s)

[0420] 第8工程

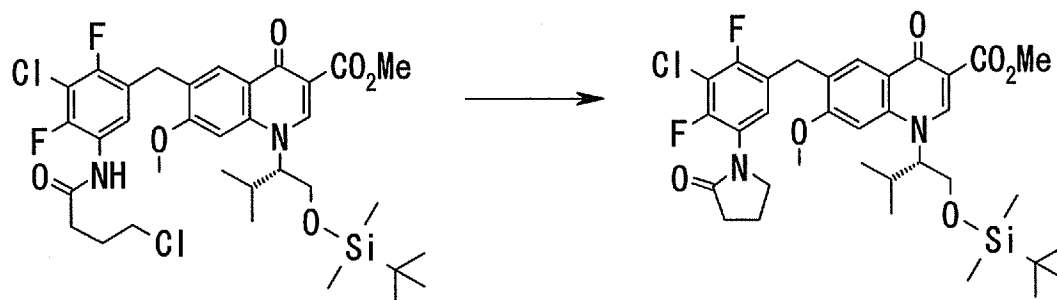
[0421] [化94]



[0422] 第7工程で得た化合物(197 mg, 0.323 mmol)およびピリジン(53 μl , 0.65 mmol)のクロロホルム(2 ml)溶液に、4-クロロブチリルクロリド(44 μl , 0.39 mmol)を加え、室温で4.3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さに酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分層した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮して粗生成物(233 mg)を得た。

[0423] 第9工程

[0424] [化95]

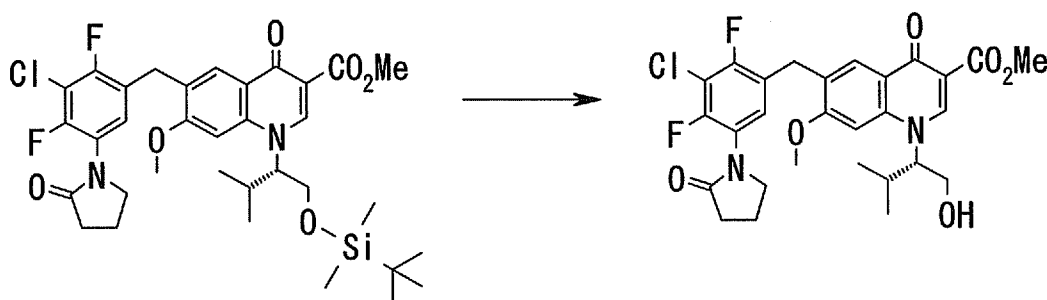


[0425] 第8工程で得た粗生成物(233 mg)をジメチルホルムアミド(2 ml)に溶解し、0°Cで水

素化ナトリウム(60%, 19.4 mg, 0.485 mmol)を加え、同温で15分間攪拌した。反応液に硫酸水素カリウム水溶液および酢酸エチルを加え分層した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮して粗生成物を得た。

[0426] 第10工程

[0427] [化96]

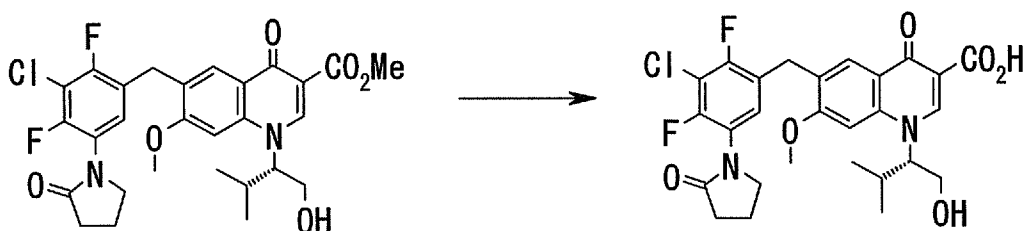


[0428] 第9工程で得た粗生成物をテトラヒドロフラン(3 ml)中、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(485 μ l, 0.485 mmol)および酢酸(55 μ l, 0.97 mmol)と共に、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=15:1)で精製することにより、目的物(178 mg, 収率98% 3工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: 0.76 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.12–2.21 (2H, m), 2.43–2.53 (2H, m), 3.54 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.08 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.14–4.30 (3H, m), 6.87 (1H, s), 6.96–7.02 (1H, m), 7.58 (1H, s), 8.56 (1H, s)

[0429] 第11工程

[0430] [化97]



[0431] 第10工程で得た化合物(175 mg, 0.311 mmol)および水酸化リチウム・1水和物(26.1

mg, 0.622 mmol)をテトラヒドロフラン(2 ml)および水(1 ml)の混合溶媒中、室温で1時間攪拌した。反応液に2N 塩酸を加えて中和したのち、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で処理し、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、固体の目的物(92 mg, 収率54%)を得た。

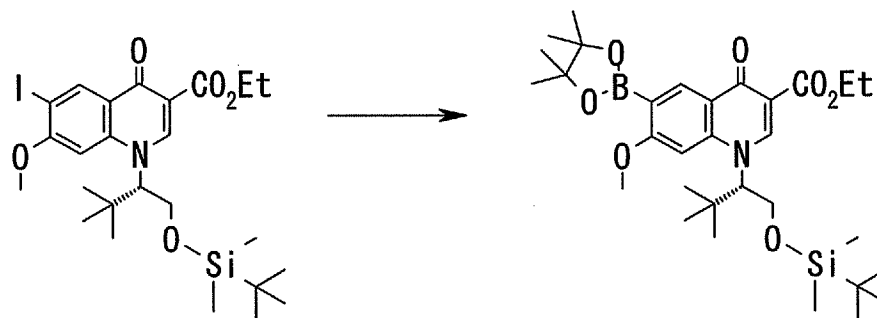
^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.10 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$), 2.42 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.31-2.44 (1H, m), 3.74 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.73-3.83 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.83-4.91 (1H, m), 5.19 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.45 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.45 (1H, s)

MS (ESI): M^+ 549

[0432] 実施例49

第1工程

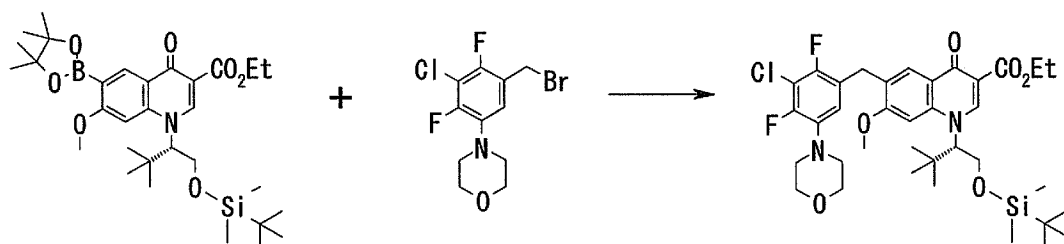
[0433] [化98]



[0434] ジメチルスルホキシド(1.6 ml)中、実施例17第6工程で得た化合物(217 mg, 0.369 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(103 mg, 0.406 mmol)、酢酸カリウム(109 mg, 1.11 mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン(1:1)錯体(60 mg, 0.074 mmol)の混合物を、アルゴン雰囲気下、80°Cで2時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルおよび食塩水を加えて室温で攪拌し、生じた不溶物をセライトでろ去した。ろ液を分層し、有機層を飽和食塩水で4回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、褐色アモルファスの粗生成物(230 mg)を得た。

[0435] 第2工程

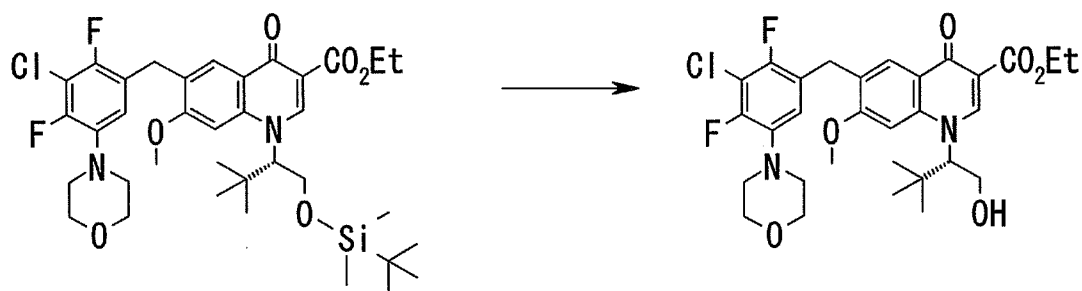
[0436] [化99]



[0437] 第1工程で得た粗生成物(230 mg)と実施例16第6工程で得た化合物(100 mg, 0.306 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(10.6 mg, 0.0092 mmol)を1,2-ジメトキシエタン(2 ml)と混合し、2M 炭酸ナトリウム水溶液(612 μ l, 1.22 mmol)を加えた後、80°Cで25分間加熱攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルおよび水を加え分層し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を食塩水で2回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2からクロロホルム:アセトン=5:1)で2回精製することにより、褐色アモルファスの粗精製物(40 mg)を得た。

[0438] 第3工程

[0439] [化100]

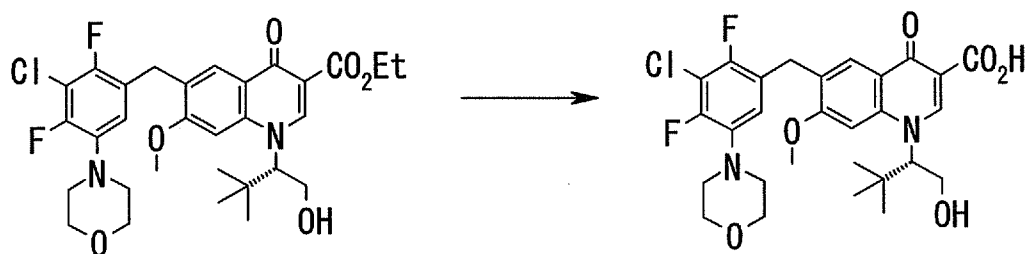


[0440] 第2工程で得た粗精製物(40 mg)をテトラヒドロフラン(0.4 ml)中、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(85 μ l, 0.085 mmol)と共に、室温で5分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと食塩水を加え分層し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをPTLC(クロロホルム:アセトン=2:1)で精製することにより、淡褐色アモルファス固体として目的物(24 mg, 収率13% 3工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 1.02 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.89–2.93 (4H, m), 3.72 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.76–3.82 (5H, m), 3.94–4.00 (4H, m), 4.20–4.44 (4H, m), 4.63 (1H, dd, $J = 9.4, 3.6$ Hz), 6.49–6.55 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.60 (1H, s)

[0441] 第4工程

[0442] [化101]



[0443] 第3工程で得た化合物(24 mg, 0.040 mmol)、テトラヒドロフラン(240 μl)、および水(120 μl)の混合物に、水酸化リチウム・1水和物(3.4 mg, 0.081 mmol)を加え、室温で2.3時間攪拌した。反応液に5% 硫酸水素カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで2回抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをヘキサン–酢酸エチル混合溶媒で処理し、析出した固体をろ取り、乾燥することにより、白色固体の目的物(20 mg, 収率87%)を得た。

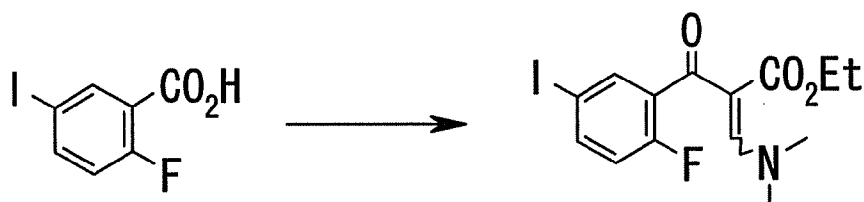
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.98 (9H, s), 2.93–2.98 (4H, m), 3.70–3.74 (4H, m), 4.00–4.14 (7H, m), 5.11 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 5.13–5.19 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.37 (1H, s)

MS (ESI): M^+ 565

[0444] 実施例51

第1工程

[0445] [化102]

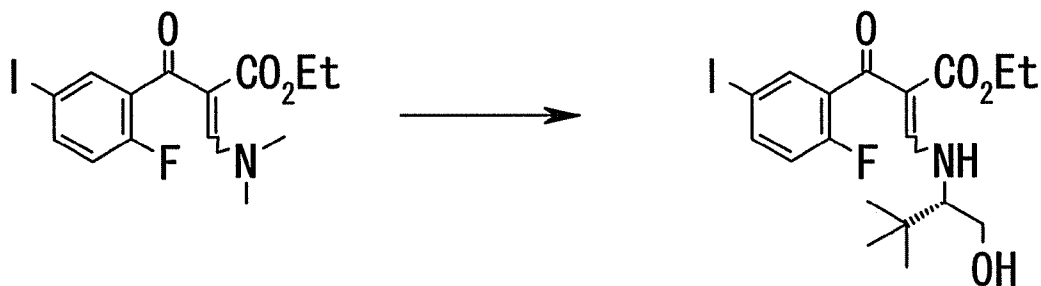


[0446] 2-フルオロ-5-ヨード安息香酸(4.79 g, 18.0 mmol)およびジメチルホルムアミド(69 μ l, 0.90 mmol)のトルエン(20 ml)懸濁液に、塩化チオニル(1.57 ml, 21.6 mmol)を加え、110°Cで1時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、さらにトルエンで2回共沸した。得られた残さをトルエン(15 ml)に溶解した溶液を、3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル(2.83 g, 19.8 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(4.07 ml, 23.4 mmol)のトルエン(15 ml)溶液に60°Cで5分間かけて加え、その後、100°Cで16時間加熱攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて攪拌したのち分層し、得られた有機層を水および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2から1:2)で精製することにより、褐色油状の目的物(6.48 g, 収率85%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 0.95 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.89 (3H, br s), 3.32 (3H, br s), 3.99 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 10.0, 8.5$ Hz), 7.66 (1H, ddd, $J = 8.5, 4.6, 2.4$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, dd, $J = 6.6, 2.4$ Hz)

[0447] 第2工程

[0448] [化103]

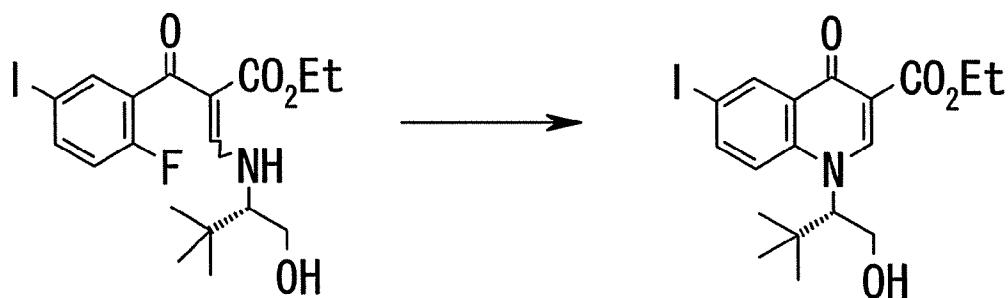


[0449] 第1工程で得た化合物(3.20 g)をテトラヒドロフランに溶解し、L-tert-ロイシノール(97 mg, 8.34 mmol)を加え、室温で15.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加え、攪拌した後に分層した。有機層を水および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、さらにトルエンで2回共沸することにより、褐色油状の粗生成物(4.41 g)をE体/Z体の混合物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) (δ) ppm: 0.87–0.94 (1.6H, m), 0.99–1.06 (10.4H, m), 3.05–3.16 (1H, m), 3.64–3.73 (1H, m), 3.93–4.08 (3H, m), 6.74–6.84 (1H, m), 7.59–7.74 (2H, m), 8.09–8.18 (1H, m)

[0450] 第3工程

[0451] [化104]

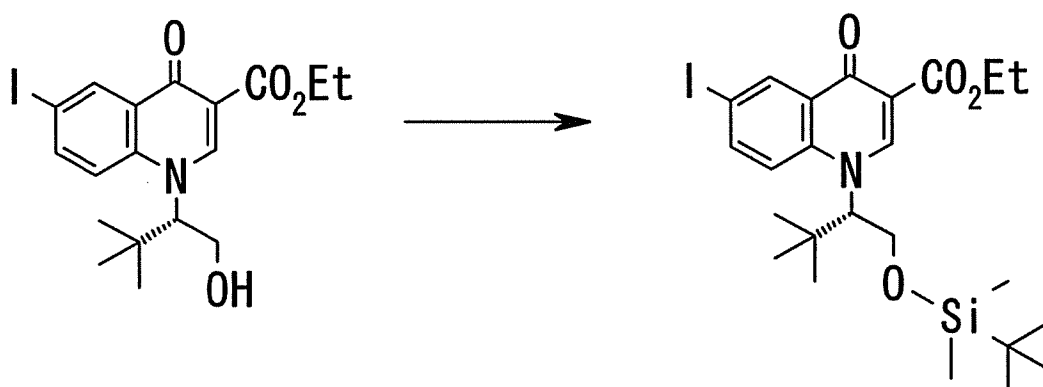


[0452] 第2工程で得た粗生成物(4.41 g)と炭酸カリウム(1.57 g, 11.4 mmol)のジメチルホルムアミド(40 ml)懸濁液を、80℃で6時間加熱攪拌した。氷冷下で反応液に水を加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を室温で風乾した後、60℃で減圧乾燥することにより、褐色固体の粗生成物(3.23 g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) (δ) ppm: 0.98 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.22–4.45 (4H, m), 4.68 (1H, dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz), 5.14 (1H, br s), 7.46 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 9.3, 2.2$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.69 (1H, s)

[0453] 第4工程

[0454] [化105]



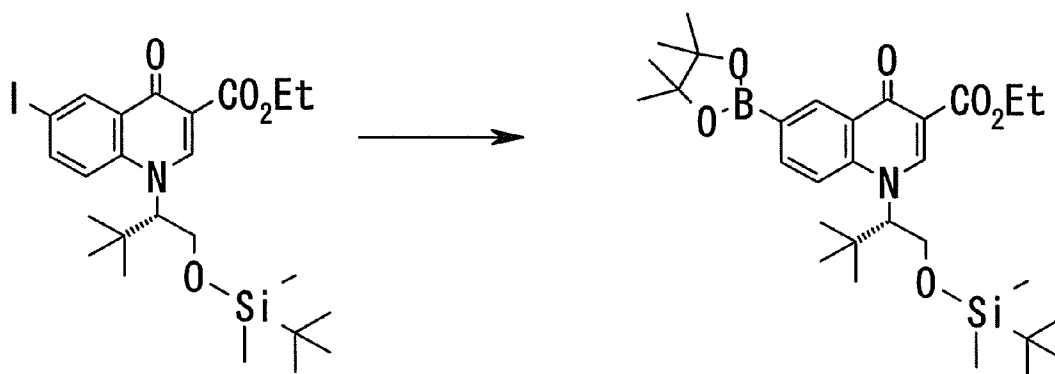
[0455] 第3工程で得た粗生成物(3.23 g)およびイミダゾール(645 mg 9.48 mmol)のジメチルホルムアミド(30 ml)溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.32 g, 8.75 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え分層し、有機層を水(2回)、飽和食塩水の順で洗浄した。さらに水層から酢酸エ

チルで抽出し、得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2から2:1)で精製することにより、淡黄色のアモルファス固体として目的物(3.81 g, 収率90% 3工程)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) (δ) ppm: -0.10 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.66 (9H, s), 1.04 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.06-4.19 (2H, m), 4.36-4.45 (2H, m), 4.60 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 9.4, 2.3$ Hz), 8.67 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)

[0456] 第5工程

[0457] [化106]

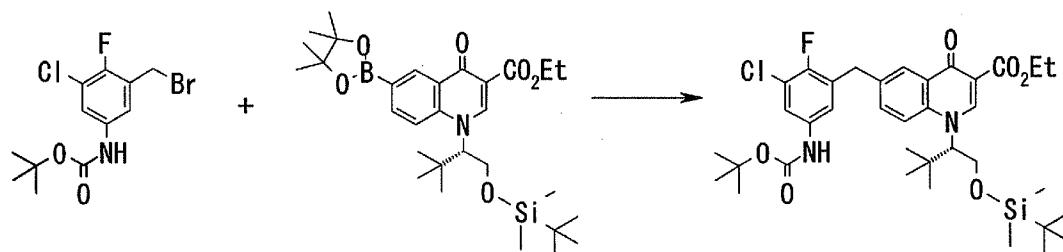


[0458] 第4工程で得た化合物(300 mg, 0.538 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(150 mg, 0.592 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン(1:1)錯体(22 mg, 0.027 mmol)および酢酸カリウム(158 mg, 1.61 mmol)のジメチルスルホキシド(3 ml)溶液を、80℃で20分間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水と酢酸エチルを加え、生じた不溶物をセライトでろ別した。このろ液を分層し、有機層を水(3回)、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、粗生成物(366 mg)を茶色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: -0.10 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.65 (9H, s), 1.03 (9H, s), 1.35 (12H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.09-4.19 (2H, m), 4.36-4.45 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 8.8, 1.63$ Hz), 8.67 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)

[0459] 第6工程

[0460] [化107]

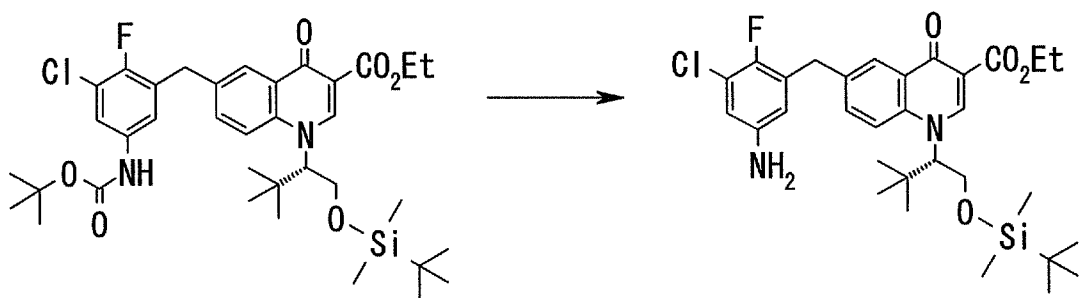


[0461] 第5工程で得た粗生成物(366 mg)、実施例2第5工程で得た化合物(200 mg, 0.592 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(31 mg, 0.027 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(6 ml)溶液に2M 炭酸ナトリウム水溶液(1.1 ml, 2.2 mmol)を加え、混合物を80°Cで加熱攪拌した。反応終了後、放冷したのち、反応液に酢酸エチルを加え分層し、有機層を水(3回)、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製することにより、目的物(301 mg, 収率81% 2工程)を白色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: -0.11 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.64 (9H, s), 1.05 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.48 (9H, s), 4.02-4.18 (4H, m), 4.36-4.44 (2H, m), 4.64 (1H, dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz), 6.34 (1H, s), 6.84 (1H, dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz), 7.52-7.59 (2H, m), 8.41 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.69 (1H, s)

[0462] 第7工程

[0463] [化108]



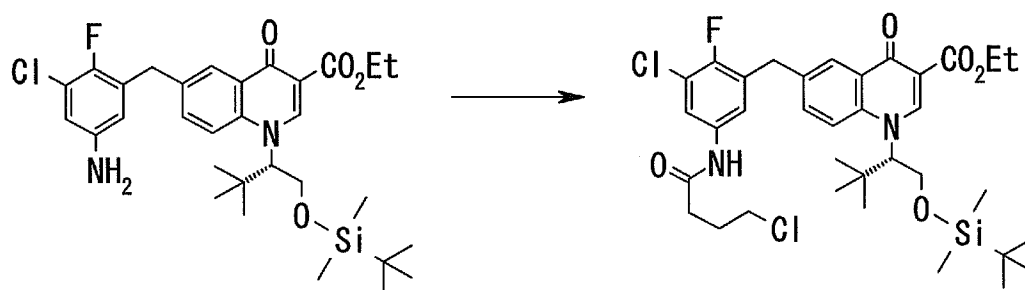
[0464] 第6工程で得た化合物(301 mg, 0.437 mmol)をトリフルオロ酢酸(3 ml)とクロロホルム(3 ml)の混合溶液中、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、さらにトルエンで

共沸して、得られた残さに炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え分層した。有機層を水(2回)、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3からクロロホルム:メタノール=10:1)で精製することにより、目的物(196 mg, 収率76%)をアモルファス固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: -0.11 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.64 (9H, s), 1.05 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.50 (2H, br s), 3.96–4.18 (4H, m), 4.36–4.45 (2H, m), 4.64 (1H, dd, $J = 8.2, 4.9$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J = 5.4, 2.8$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.69 (1H, s)

[0465] 第8工程

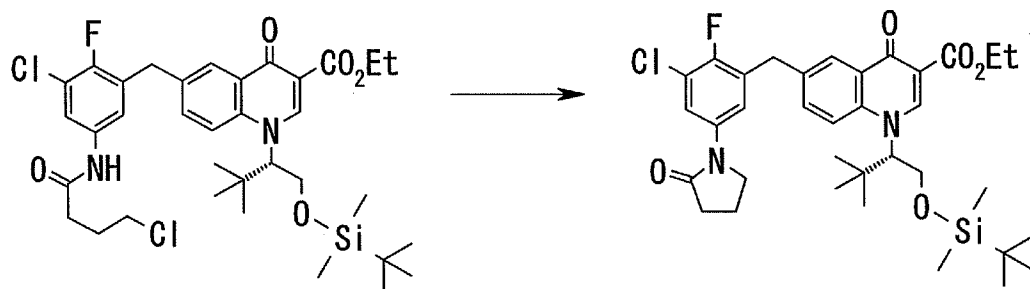
[0466] [化109]



[0467] 第7工程で得た化合物(100 mg, 0.170 mmol)およびピリジン(27 μl , 0.34 mmol)のクロロホルム(1 ml)溶液に、4-クロブチリルクロリド(44 μl , 0.39 mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、水で2回、飽和食塩水の順で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮して、白色アモルファスの粗生成物(122 mg)を得た。

[0468] 第9工程

[0469] [化110]

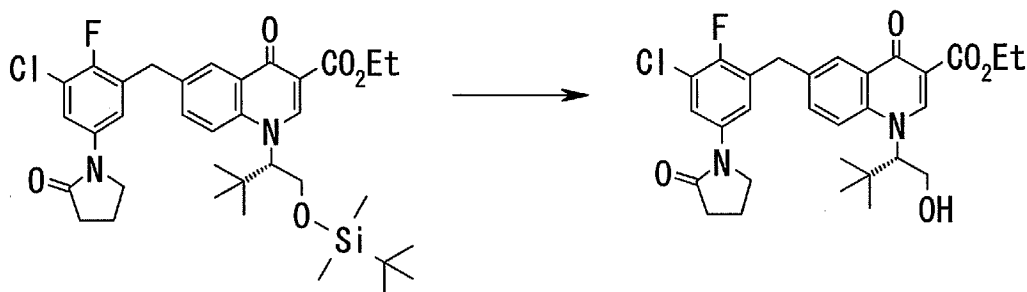


[0470] 第8工程で得た粗生成物(122 mg)をジメチルホルムアミド(1 ml)に溶解し、0℃で水素化ナトリウム(60%, 10 mg, 0.25 mmol)を加え、同温で40分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水(3回)、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:9からクロロホルム:メタノール=10:1)で精製することにより、目的物(98 mg, 収率88%)を白色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: -0.11 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.64 (s, 9H), 1.05 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.09–2.18 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.73–3.79 (2H, m), 4.07–4.18 (4H, m), 4.36–4.44 (2H, m), 4.61–4.67 (1H, m), 7.23–7.29 (1H, m), 7.48–7.53 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 6.3, 2.8$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.68 (1H, s)

[0471] 第10工程

[0472] [化111]



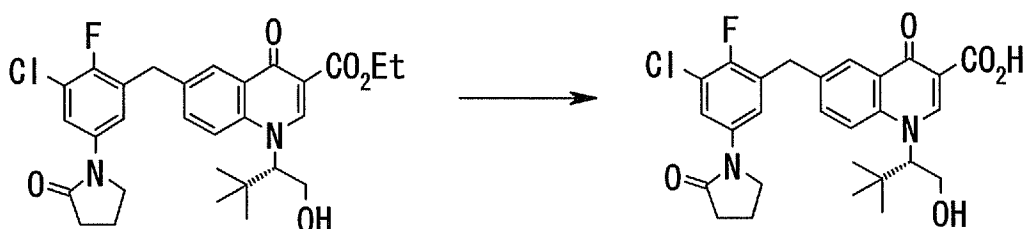
[0473] 第9工程で得た化合物(98 mg, 0.15 mmol)をテトラヒドロフラン(1 ml)中、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(224 μl , 0.224 mmol)と共に、室温で10分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水(3

回)、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをPTLC(クロロホルム:メタノール=15:1)で精製することにより、目的物(88 mg)を白色固体として定量的に得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 1.00 (9H, s), 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.08–2.19 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.16–4.27 (2H, m), 4.27–4.43 (3H, m), 4.69–4.76 (1H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 5.8, 2.8$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 7.60–7.66 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.68 (1H, s)

[0474] 第11工程

[0475] [化112]



[0476] 第10工程で得た化合物(83 mg, 0.15 mmol)および水酸化リチウム・1水和物(13 mg, 0.31 mmol)をテトラヒドロフラン(1.5 ml)および水(0.3 ml)の混合溶媒中、室温で2.7時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをヘキサン–酢酸エチル混合溶媒で処理し、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(60 mg, 収率76%)を得た。

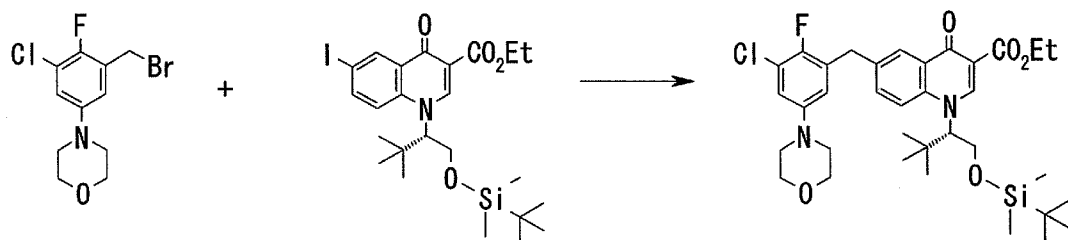
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.96 (9H, s), 2.05 (2H, quint., $J = 7.5$ Hz), 2.45–2.55 (2H, m), 3.82 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.00–4.12 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.06–5.13 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 6.1, 2.7$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 9.2, 2.2$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 6.4, 2.7$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.82 (1H, s), 15.17 (1H, br s)

MS (ESI): M^+ 515

[0477] 実施例53

第1工程

[0478] [化113]

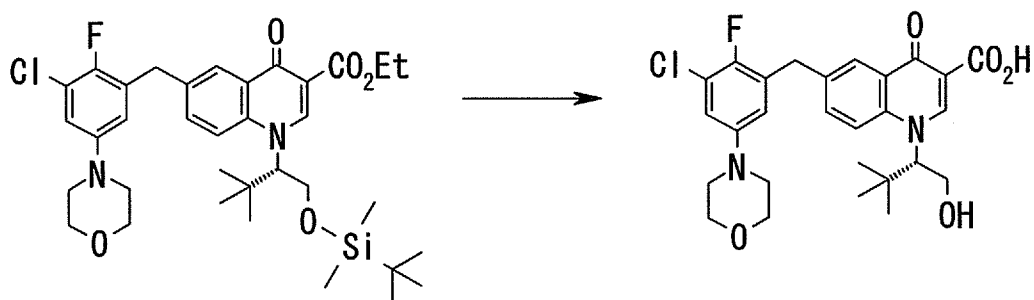


[0479] 亜鉛末(0.793 g, 12.1 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)の懸濁液に、80℃の油浴で加温下、1,2-ジブロモエタン(0.09 ml, 1.0 mmol)およびトリメチルシリルクロリド(0.27 ml, 2.1 mmol)を加え、同温で10分間攪拌した。放冷後、水浴で冷却下、実施例1第6工程で得た化合物(2.88 g, 9.33 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液を10分間かけて加え、さらに室温で20分間攪拌した。この混合物にビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (252 mg, 0.359 mmol)、および実施例51第4工程で得た化合物(4.0 g, 7.2 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液の順で加え、80℃で15分間加熱攪拌した。反応終了後、放冷したのち、反応液に塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、生じた不溶物をセライトでろ別した。このろ液を分層し、有機層を水で2回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3から1:2)で精製することにより、目的物(4.71 g, 収率99%)を淡黄白色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: -0.11 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.64 (9H, s), 1.05 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.99–3.05 (4H, m), 3.77–3.83 (4H, m), 4.02–4.18 (4H, m), 4.34–4.46 (2H, m), 4.64 (1H, dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 6.0, 3.1$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.68 (1H, s)

[0480] 第2工程

[0481] [化114]



[0482] 第1工程で得た化合物(5.51 g, 8.35 mmol)をエタノール(16 ml)に溶解し、4N 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml, 32 mmol)を加え、80℃で2時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。この有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムと活性炭を加え、さらにクロロホルムで希釈した。この混合物を45℃で15分間加熱攪拌し、放冷後、セライトでろ過し、減圧濃縮した。得られた残さをヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で処理し、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(3.86 g, 収率89%)を得た。

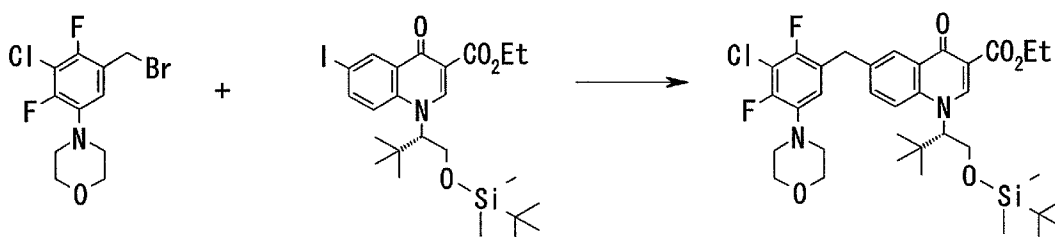
^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm: 0.96 (9H, s), 3.07–3.12 (4H, m), 3.69–3.74 (4H, m), 4.00–4.12 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.05–5.13 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 5.8, 3.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 9.2, 2.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.82 (1H, s), 15.18 (1H, br s)

MS (ESI): M^+ 517

[0483] 実施例56

第1工程

[0484] [化115]



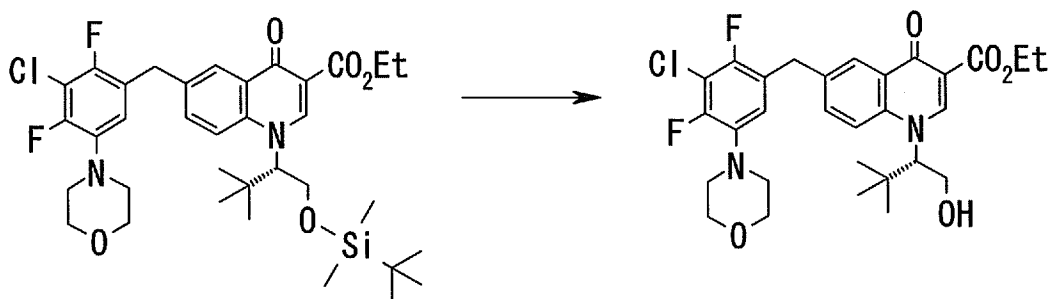
[0485] アルゴン雰囲気下、亜鉛末(0.572 g, 8.76 mmol)のテトラヒドロフラン(7.5 ml)懸濁液に、80℃の油浴で加温下、1,2-ジブromoエタン(65 μ l, 0.75 mmol)およびトリメチルシ

リルクロリド(195 μ l, 1.54 mmol)を加え、同温で5分間攪拌した。放冷後、水浴で冷却下、実施例16第6工程で得た化合物(2.20 g, 6.74 mmol)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を10分間かけて加え、さらに室温で15分間攪拌した。この混合物にビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (182 mg, 0.259 mmol)、および実施例51第4工程で得た化合物(2.89 g, 5.18 mmol)のテトラヒドロフラン(7.5 ml)溶液の順で加え、80℃で15分間加熱攪拌した。反応終了後、放冷したのち、反応液に塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、生じた不溶物をセライトでろ別した。このろ液を分層し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を食塩水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:4から3:5, さらに1:2)で精製することにより、目的の粗精製物(3.39 g)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ) ppm: -0.11 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.63 (9H, s), 1.05 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.94–2.99 (4H, m), 3.79–3.84 (4H, m), 4.02–4.18 (4H, m), 4.34–4.46 (2H, m), 4.65 (1H, dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz), 6.60–6.65 (1H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.69 (1H, s)

[0486] 第2工程

[0487] [化116]



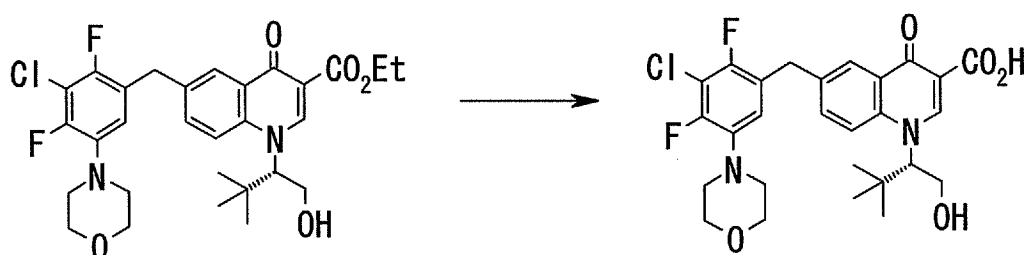
[0488] 第1工程で得た粗精製物(3.39 g)をテトラヒドロフラン(34 ml)に溶解し、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(7.5 ml, 7.5 mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応液に食塩水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を食塩水(2回)、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過

後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3からクロロホルム:アセトン=3:2)で精製することにより、目的物(2.81 g, 収率96% 2工程)を淡褐色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm: 1.00 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.93–3.00 (4H, m), 3.78 – 3.86 (6H, m), 3.95 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.20–4.45 (4H, m), 4.73 (1H, dd, $J = 9.4, 4.1$ Hz), 6.54–6.60 (1H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.67 (1H, s)

[0489] 第3工程

[0490] [化117]



[0491] 第2工程で得た化合物(2.81 g, 4.99 mmol)をテトラヒドロフラン(1.5 ml)および水(0.3 ml)の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム・1水和物(418 mg, 9.98 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に5% 硫酸水素カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を食塩水(2回)および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で処理し、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、白色固体の目的物(2.43 g, 収率91%)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.96 (9H, s), 2.97–3.01 (4H, m), 3.71–3.76 (4H, m), 4.00–4.12 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.06–5.13 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 9.2, 2.1$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.81 (1H, s), 15.19 (1H, br s)

MS (ESI): M^+ 535

[0492] 上記実施例と同様の方法により、また必要に応じその他常法を用いることにより、実施例3、4、6～15、18～24、26～29、32、34～37、38～48、50、52、54、55及

び57～59の化合物を得た。これらの化合物の化学構造式を表1～7に示す。また、上記実施例と同様の方法により、また必要に応じその他常法を用いることにより、表4に示す参考実施例30、31及び33の化合物も製造することができる。

[0493] [表1]

実施例	構造式	実施例	構造式
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

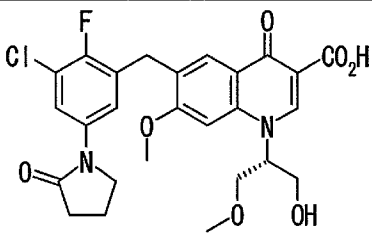
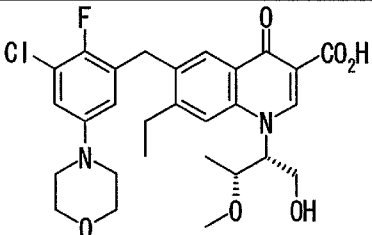
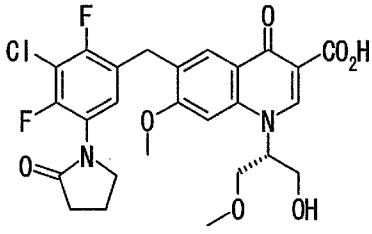
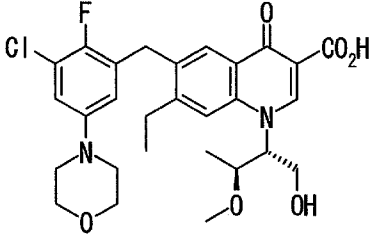
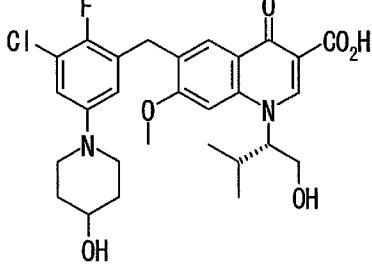
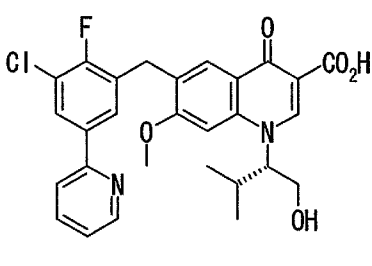
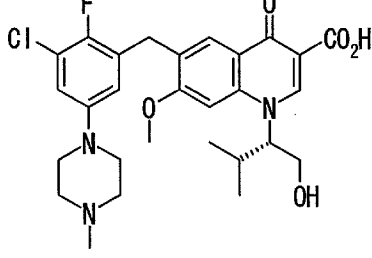
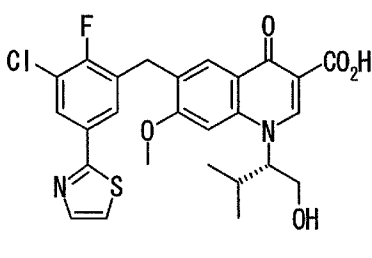
[0494] [表2]

実施例	構造式	実施例	構造式
11		16	
12		17	
13		18	
14		19	
15		20	

[0495] [表3]

実施例	構造式	実施例	構造式
21		26	
22		27	
23		28	
24		29	
25			

[0496] [表4]

実施例	構造式	実施例	構造式
30		34	
31		35	
32		36	
33		37	

[0497] [表5]

実施例	構造式	実施例	構造式
38		43	
39		44	
40		45	
41		46	
42		47	

[0498] [表6]

実施例	構造式	実施例	構造式
48		53	
49		54	
50		55	
51		56	
52		57	

[0499] [表7]

実施例	構造式	実施例	構造式
58		59	

[0500] 以下に、実施例化合物のNMR及びMSデータを記載する。

実施例3

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.73 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.17 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.94 (4H, t, J = 6.6 Hz), 2.33–2.42 (1H, m), 3.16–3.20 (4H, m), 3.76–3.83 (1H, m), 3.96–4.01 (1H, m), 4.03 (2H, s), 4.08 (3H, s), 4.90 (1H, s), 5.20 (1H, t, J = 5.0 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 5.4, 2.9 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 5.7, 2.9 Hz), 7.47 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.89 (1H, s), 15.44 (1H, s)

MS (ESI): M^+ 517

[0501] 実施例4

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.33–2.37 (1H, m), 3.78–3.80 (1H, m), 3.96–4.04 (6H, m), 4.11 (2H, s), 4.42 (2H, dd, J = 8.8, 7.1 Hz), 4.85–4.87 (1H, m), 5.19–5.20 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J = 5.7, 2.9 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 6.1, 2.8 Hz), 8.04 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.43 (1H, s)

MS (ESI): M^+ 533

[0502] 実施例5

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.31–2.43 (1H, m), 3.04–3.10 (4H, m), 3.68–3.73 (4H, m), 3.75–3.82 (1H, m), 3.94–4.03 (1H, m), 4.04 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.83–4.92 (1H, m), 5.17–5.23 (1H, m), 6.90–6.95 (1H, m), 6.98–7.03 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.44 (1H, br s)

MS (ESI): M^+ 533

[0503] 実施例6

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.46–1.63 (6H, m), 2.31–2.44 (1H, m), 3.05–3.12 (4H, m), 3.75–3.83 (1H, m), 3.95–4.02 (1H, m), 4.02 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.83–4.92 (1H, m), 5.17–5.23 (1H, m), 6.86–6.90 (1H, m), 6.93–6.97 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.44 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 531

[0504] 実施例7

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.80–1.83 (4H, m), 2.33–2.39 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.77–3.80 (1H, m), 3.98–3.99 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.86–4.88 (1H, m), 5.20 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 6.1, 2.4 Hz), 7.45–7.47 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.46 (1H, s)

MS (ESI): M+ 545

[0505] 実施例8

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.82–1.91 (1H, m), 1.96–2.07 (1H, m), 2.31–2.43 (1H, m), 2.98–3.03 (1H, m), 3.17–3.38 (3H, m), 3.75–3.83 (1H, m), 3.94–4.02 (1H, m), 4.02 (2H, s), 4.07 (3H, s), 4.33–4.40 (1H, m), 4.84–4.92 (1H, m), 4.96 (1H, d, J = 3.7 Hz), 5.17–5.23 (1H, m), 6.39–6.44 (1H, m), 6.48–6.52 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.44 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 533

[0506] 実施例9

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.82–1.91 (1H, m), 1.96–2.07 (1H, m), 2.30–2.43 (1H, m), 2.97–3.04 (1H, m), 3.17–3.38 (3H, m), 3.74–3.83 (1H, m), 3.94–4.02 (1H, m), 4.02 (2H, s), 4.07 (3H, s), 4.33–4.40 (1H, m), 4.84–4.92 (1H, m), 4.96 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.17–5.23 (1H, m), 6.40–6.44 (1H, m), 6.48–6.52 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.44 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 533

[0507] 実施例10

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.43–2.53 (3H, m), 2.89 (3H, s), 3.75–3.80 (3H, m), 3.96–4.03 (4H, m), 4.10 (2H, s), 4.85–4.87 (1H, m), 5.18–5.19 (1H, m), 6.87 (1H, dd, J = 5.5, 2.8 Hz), 7.

05 (1H, dd, J = 6.0, 3.0 Hz), 7.45 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.44 (1H, s)

MS (ESI): M+ 546

[0508] 実施例11

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.02 (3H, s), 2.31–2.46 (1H, m), 3.04–3.10 (2H, m), 3.11–3.16 (2H, m), 3.51–3.58 (4H, m), 3.75–3.83 (1H, m), 3.94–4.03 (1H, m), 4.04 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.84–4.92 (1H, m), 5.17–5.23 (1H, m), 6.92–6.97 (1H, m), 7.00–7.05 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.44 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 574

[0509] 実施例12

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.34–2.37 (1H, m), 2.49–2.52 (2H, m), 3.44 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.67 (2H, t, J = 13.2 Hz), 3.77–3.80 (1H, m), 3.99–4.04 (3H, m), 4.07 (3H, s), 4.87–4.89 (1H, m), 5.20 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 5.6, 3.0 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 5.7, 2.9 Hz), 7.46 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.43 (1H, s)

MS (ESI): M+ 553

[0510] 実施例13

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.18–2.35 (3H, m), 3.28–3.58 (4H, m), 3.75–3.81 (1H, m), 3.97–4.02 (3H, m), 4.07 (3H, s), 4.86–4.89 (1H, m), 5.20 (1H, t, J = 5.1 Hz), 5.33–5.51 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 5.8, 2.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.43 (1H, s)

MS (ESI): M+ 535

[0511] 実施例14

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.20–2.31 (3H, m), 3.34–3.51 (4H, m), 3.76–3.82 (1H, m), 3.96–4.03 (3H, m), 4.07 (3H, s), 4.88–4.89 (1H, m), 5.20 (1H, t, J = 4.7 Hz), 5.34–5.52 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J = 5.5, 2.8 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 5.8, 3.2 Hz), 7.46 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.43 (1H, s)

s), 8.87 (1H, s), 15.43 (1H, s)

MS (ESI): M+ 535

[0512] 実施例15

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 1.18 (3H, d, J = 6.0 Hz), 3.07 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.21 (3H, s), 3.71 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.85–4.04 (8H, m), 5.18–5.23 (2H, m), 6.91 (1H, dd, J = 5.8, 2.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.44 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.94 (1H, s), 15.41 (1H, s)

MS (ESI): M+ 549

[0513] 実施例16

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.31–2.45 (1H, m), 2.93–3.00 (4H, m), 3.70–3.75 (4H, m), 3.75–3.82 (1H, m), 3.95–4.02 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.83–4.92 (1H, m), 5.17–5.23 (1H, m), 7.05–7.11 (1H, m), 7.46 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.44 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 551

[0514] 実施例17

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.99 (9H, s), 3.08 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.71 (4H, t, J = 4.8 Hz), 4.03–4.11 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.08 (3H, s), 5.13 (1H, t, J = 4.9 Hz), 5.17–5.20 (1H, m), 6.90–6.92 (1H, m), 7.01–7.03 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.39 (1H, s)

MS (ESI): M+ 547

[0515] 実施例18

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.98 (9H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.88–2.99 (2H, m), 3.08 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.71 (4H, t, J = 4.8 Hz), 4.03–4.13 (2H, m), 4.19 (2H, s), 5.14 (1H, t, J = 4.9 Hz), 5.18–5.21 (1H, m), 6.89–6.91 (1H, m), 7.03–7.06 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.22 (1H, s)

MS (ESI): M+ 545

[0516] 実施例19

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 1.03 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.07 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.21 (3H, s), 3.71 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.85–4.04 (8H, m), 5.18–5.23 (2H, m), 6.91 (1H, dd, J = 5.8, 2.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.44 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.94 (1H, s), 15.41 (1H, s)

.7 Hz), 3.45 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.70 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.88–4.00 (9H, m), 5.25 (1H, t, J = 5.3 Hz), 5.34–5.39 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 6.0, 3.0 Hz), 7.45 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.39 (1H, s)

MS (ESI): M+ 549

[0517] 実施例20

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 1.25 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.07 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.26 (3H, s), 3.70 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.80–3.96 (4H, m), 4.18 (2H, s), 5.26 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.35–5.42 (1H, m), 6.90–6.92 (1H, m), 7.01–7.04 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.19 (1H, s)

MS (ESI): M+ 533

[0518] 実施例21

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.34–2.41 (3H, m), 3.50–3.54 (2H, m), 3.70–3.73 (2H, m), 3.74–3.81 (1H, m), 3.95–4.02 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.87 (1H, br s), 5.18–5.20 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J = 5.7, 2.9 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 5.9, 2.9 Hz), 7.45 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.44 (1H, s)

MS (ESI): M+ 567

[0519] 実施例22

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 3.07 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.26 (3H, s), 3.70 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.83–3.94 (4H, m), 4.02–4.04 (5H, m), 5.27 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.38–5.42 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 5.8, 3.2 Hz), 7.45 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.83 (1H, s), 15.40 (1H, s)

MS (ESI): M+ 535

[0520] 実施例23

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) (δ) ppm : 0.83 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.23 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.41–2.52 (1H, m), 2.83 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.00 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (1H, br s), 3.77 (4H, t, J = 4.9 Hz), 4.12–4.27 (4H, m), 4.54–4.62 (1H, m), 6.44–6.49 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J = 2.8, 6.0 Hz), 7.58 (1H, s), 8.24 (1

H, s), 8.86 (1H, s), 15.25 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 531

[0521] 実施例24

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.15 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.03 (2H, tt, J = 7.0, 7.0 Hz), 2.31–2.43 (1H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.75–3.79 (1H, m), 3.79 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.95–4.03 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.88–4.95 (1H, m), 5.20 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 2.8, 6.2 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 2.8, 6.2 Hz), 7.95 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.91 (1H, s), 15.23 (1H, s)

MS (ESI): M+ 529

[0522] 実施例25

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.10 (2H, tt, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.42 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.31–2.44 (1H, m), 3.74 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.73–3.83 (1H, m), 3.95–4.06 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.83–4.91 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.45 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.45 (1H, s)

MS (ESI): M+ 549

[0523] 実施例26

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.71 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.14 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.09 (2H, tt, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.31–2.43 (3H, m), 2.87 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.72 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.75–3.81 (1H, m), 3.94–4.02 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.90 (1H, br s), 5.16–5.22 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.90 (1H, s), 15.23 (1H, s)

MS (ESI): M+ 547

[0524] 実施例27

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.36–2.43 (1H, m), 2.63–2.66 (4H, m), 3.47–3.49 (4H, m), 3.76–3.83 (1H, m), 3.97–3.98 (1H, m), 4.03 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.85–4.90 (1H, m), 5.19 (1H, t, J

= 5.1 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 6.0, 3.0 Hz), 7.46 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.43 (1H, s)

MS (ESI): M+ 549

[0525] 実施例28

^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) (δ) ppm : 1.21 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.76–2.98 (1H, m), 3.03 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.43 (3H, s), 3.80 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.83–3.93 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.19–4.36 (2H, m), 4.64 (1H, br s), 6.57–6.64 (1H, m), 6.74–6.81 (1H, m), 6.98 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.25 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 549

[0526] 実施例29

^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) (δ) ppm : 2.07–2.21 (1H, m), 2.22–2.37 (1H, m), 3.03 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.22–3.31 (5H, m), 3.45–3.54 (1H, m), 3.79 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.99 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.08–4.20 (2H, m), 5.09 (1H, br s), 6.56–6.63 (1H, m), 6.75–6.80 (1H, m), 7.22 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.46 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 549

[0527] 実施例32

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 300 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.39–1.49 (2H, m), 1.78–1.80 (2H, m), 2.36–2.41 (1H, m), 2.83–2.87 (2H, m), 3.42–3.82 (4H, m), 3.97–3.99 (1H, m), 4.03 (2H, br s), 4.06 (3H, s), 4.84–4.90 (1H, m), 6.88–6.94 (1H, m), 6.97–7.02 (1H, m), 7.46 (1H, br s), 7.97 (1H, br s), 8.87 (1H, s)

MS (ESI): M+ 547

[0528] 実施例34

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 1.17 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.06–3.08 (4H, m), 3.19 (3H, s), 3.69–3.72 (4H, m), 3.83–3.90 (1H, m), 3.93–4.01 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.18–5.23 (2H, m), 6.90 (1H, dd, J = 5.6, 3.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 6.0, 3.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.96 (1H, s), 15.21 (1H, s)

MS (ESI): M+ 547

[0529] 実施例35

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.92 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.07 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.25 (3H, s), 3.70 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.78–3.80 (1H, br m), 3.98–4.07 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.12–5.19 (1H, m), 5.17 (1H, t, J = 5.1 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 5.8, 3.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 5.8, 3.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.90 (1H, s), 15.18 (1H, s)

MS (ESI): M+ 547

[0530] 実施例36

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 0.73 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.34–2.39 (1H, m), 3.78–3.80 (1H, m), 3.98–4.00 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.86–4.89 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.36–7.40 (1H, m), 7.47 (1H, br s), 7.89 (1H, td, J = 7.7, 1.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (1H, t, J = 3.2 Hz), 8.09 (1H, br s), 8.19 (1H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 8.63–8.66 (1H, m), 8.88 (1H, s), 15.41 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 525

[0531] 実施例37

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 0.73 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.33–2.41 (1H, m), 3.76–3.82 (1H, m), 3.99 (1H, t, J = 7.7 Hz), 4.05 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.84–4.90 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.48 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz), 7.93 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz), 8.13 (1H, s), 8.89 (1H, s), 15.41 (1H, s)

MS (ESI): M+ 531

[0532] 実施例38

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.90 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.89 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.05–3.08 (4H, m), 3.19–3.28 (1H, m), 3.50–3.57 (1H, m), 3.68–3.72 (4H, m), 3.84–3.91 (1H, m), 3.94–4.08 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.15–5.24 (2H, m), 6.88 (1H, dd, J = 5.6, 3.0 Hz), 7.03 (1H,

dd, J = 5.8, 3.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.01 (1H, s), 15.21 (1H, s)

MS (ESI): M+ 561

[0533] 実施例39

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 1.03 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.03 (2H, tt, J = 7.8, 7.5 Hz), 2.48 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.41–3.50 (2H, m), 3.79 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.83–4.02 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.26 (1H, dd, J = 5.1, 5.1 Hz), 5.34–5.40 (1H, br m), 7.45 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 6.1, 2.8 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 6.1, 2.8 Hz), 8.04 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.39 (1H, s)

MS (ESI): M+ 547

[0534] 実施例40

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.02 (2H, tt, J = 7.5, 7.7 Hz), 2.47 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.20–3.29 (1H, m), 3.50–3.58 (1H, m), 3.78 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.84–4.09 (3H, m), 4.26 (2H, s), 5.16–5.21 (1H, m), 5.23 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 6.2, 2.7 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 6.2, 2.7 Hz), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, s), 9.01 (1H, s), 15.21 (1H, s)

MS (ESI): M+ 559

[0535] 実施例41

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 1.16–1.19 (3H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.03 (2H, tt, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.45–2.51 (2H, m), 2.89 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.20 (3H, s), 3.79 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.83–3.90 (1H, m), 3.93–4.01 (2H, m), 4.25 (2H, s), 5.18–5.25 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.96 (1H, s), 15.20 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 545

[0536] 実施例42

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.91 (3H, s), 1.45 (3H, s), 3.04–3.10 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.66–3.75 (4H, m), 3.94–4.05 (1H, m), 4.03 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.11–4.19 (1H, m), 4.95–5.01 (1H, m), 5.17–5.24 (1H, m), 6.88–6.94 (1H, m), 6.98–

7.03 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.94 (1H, s), 9.09 (1H, s), 15.38 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 563

[0537] 実施例43

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.89 (3H, s), 1.24 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.45 (3H, s), 2.85–2.98 (2H, m), 3.04–3.10 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.67–3.74 (4H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.97–5.02 (1H, m), 5.21–5.27 (1H, m), 6.88–6.93 (1H, m), 7.01–7.05 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.08 (1H, s), 15.21 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 561

[0538] 実施例44

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.11–2.27 (2H, m), 2.90 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.06 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.11 (3H, s), 3.19–3.22 (2H, m), 3.37–3.41 (2H, m), 3.70 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.81–3.93 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.19–5.31 (1H, m), 5.23 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 5.8, 2.7$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 5.8, 2.7$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.91 (1H, s), 15.25 (1H, s)

MS (ESI): M+ 547

[0539] 実施例45

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.98 (9H, s), 2.03 (2H, tt, $J = 8.2, 7.2$ Hz), 2.46 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.79 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.02–4.16 (4H, m), 4.05 (3H, s), 5.10 (1H, t, $J = 4.7$ Hz), 5.14–5.18 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J = 6.0, 2.6$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 6.4, 2.6$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.36 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 545

[0540] 実施例46

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.98 (9H, s), 2.10 (2H, tt, $J = 8.0, 7.1$ Hz), 2.41 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.03 (3H, s), 4.05–4.11 (4H, m), 5.11 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 5.13–5.17 (1H, m), 7.42 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.51 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.38 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 563

[0541] 実施例47

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 1.99–2.07 (2H, m), 2.09–2.26 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.14 (3H, s), 3.21–3.29 (1H, m), 3.33–3.41 (1H, m), 3.79 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.79–3.97 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.12 (2H, s), 5.17–5.26 (1H, m), 5.25 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.46 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 6.2, 2.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 6.2, 2.7 Hz), 8.03 (1H, s), 8.90 (1H, s), 15.42 (1H, s)

MS (ESI): M^+ 547

[0542] 実施例48

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 1.18 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.99–2.07 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.21 (3H, s), 3.79 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.84–3.91 (1H, m), 3.93–4.00 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.17–5.22 (1H, m), 5.21 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.45 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 6.2, 2.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 6.2, 2.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.94 (1H, s), 15.40 (1H, s)

MS (ESI): M^+ 547

[0543] 実施例49

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.98 (9H, s), 2.93–2.98 (4H, m), 3.70–3.74 (4H, m), 4.00–4.14 (7H, m), 5.11 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.13–5.19 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.37 (1H, s)

MS (ESI): M^+ 565

[0544] 実施例50

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.0 Hz), 3.04–3.10 (4H, m), 3.21–3.31 (1H, m), 3.50–3.60 (1H, m), 3.67–3.73 (4H, m), 3.84–4.10 (3H, m), 4.04 (5H, s), 5.14–5.25 (2H, m), 6.88–6.92 (1H, m), 6.98–7.02 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.97 (1H, s), 15.40 (1H, br s)

MS (ESI): M^+ 563

[0545] 実施例51

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.96 (9H, s), 2.05 (2H, quint., J = 7.5 Hz), 2.45–2.55 (2H, m), 3.82 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.00–4.12 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.06–

5.13 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 6.1, 2.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.2, 2.2 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.82 (1H, s), 15.17 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 515

[0546] 実施例52

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.97 (9H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.50 Hz), 2.03 (2H, tt, J = 7.5, 7.5 Hz), 2.45–2.51 (2H, m), 2.88–2.95 (2H, m), 3.78 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.03–4.11 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.12 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.16–5.22 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.95 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.18 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 543

[0547] 実施例53

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.96 (9H, s), 3.07–3.12 (4H, m), 3.69–3.74 (4H, m), 4.00–4.12 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.05–5.13 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 5.8, 3.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 9.2, 2.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.82 (1H, s), 15.18 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 517

[0548] 実施例54

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.96 (9H, s), 2.12 (2H, tt, J = 7.9, 6.9 Hz), 2.43 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.00–4.11 (2H, m), 4.24 (2H, s), 5.07–5.12 (2H, m), 7.62 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 9.1, 2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.37 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.82 (1H, s), 15.16 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 533

[0549] 実施例55

^1H NMR (CHCl_3 400 MHz) (δ) ppm : 1.06 (9H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.17 (2H, tt, J = 7.5, 7.9 Hz), 2.49 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.77–2.84 (2H, m), 3.75 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.14 (2H, dd, J = 16.5, 19.3 Hz), 4.28–4.35 (2H, m), 4.95 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 6.94 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.68 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.14 (1

H, s)

MS (ESI): M+ 561

[0550] 実施例56

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.96 (9H, s), 2.97–3.01 (4H, m), 3.71–3.76 (4H, m), 4.00–4.12 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.06–5.13 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.2, 2.1 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.81 (1H, s), 15.19 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 535

[0551] 実施例57

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 0.73 (1H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (1H, d, J = 6.4 Hz), 2.30–2.46 (1H, m), 2.65 (3H, s), 3.74–3.85 (1H, m), 3.93–4.08 (4H, m), 4.22 (2H, s), 4.82–4.94 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.47 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 6.8, 2.3 Hz), 8.16 (1H, s), 8.89 (1H, s), 15.41 (1H, s)

MS (ESI): M+ 530

[0552] 実施例58

^1H NMR (DMSO- d_6 300 MHz) (δ) ppm : 0.96 (9H, s), 3.70 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.98 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.01–4.11 (2H, m), 4.24 (4H, s), 5.06–5.15 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.27 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.82 (1H, s), 15.19 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 549

[0553] 実施例59

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) (δ) ppm : 0.96 (9H, s), 2.96–3.02 (4H, m), 3.70–3.76 (4H, m), 4.00–4.12 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.07–5.12 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.82 (1H, s), 15.18 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 535

[0554] 試験例1

次に、本発明化合物のHIVインテグラーゼ阻害活性の評価方法について説明する。

(i) 組換え体インテグラーゼ遺伝子発現系の構築

HIVインテグラーゼ全長遺伝子(J. Virol. , 67, 425-437(1993))の185番目のコドンであるフェニルアラニンをヒスチジンに置き換え、プラスミドpET21a(+)(ノバゲン製)の制限酵素NdeIとXhoI部位に挿入し、インテグラーゼ発現ベクターpET21a-IN-F185Hを構築した。

[0555] (ii) インテグラーゼタンパク質の生産と精製

(i) で得られたプラスミドpET21a-IN-F185Hで形質転換した大腸菌組換え体BL21(DE3)を、アンピシリンを含む液体培地で、30℃、振盪培養し、対数増殖期になった時点で、イソプロピルーβ-D-チオガラクトピラノシド(isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside)の添加によりインテグラーゼ遺伝子の発現を促した。続けて3時間培養し、インテグラーゼタンパク質の蓄積を促し、遠心分離により組換え体大腸菌をペレットとして集め、-80℃にて保存した。

この大腸菌を、1M塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液(20mM HEPES (pH 7.5)、5mM DTT、10mM CHAPS、10%グリセロール)に懸濁、加圧・減圧処理を繰り返し破碎、4℃、40,000×g、60分の遠心分離により水溶性画分(上清)を回収した。これを、塩化ナトリウムを含まないLysis緩衝液で10倍希釈した後、SP-Sepharese(GEヘルスケア バイオサイエンス製)と混合、4℃にて60分攪拌し、インテグラーゼタンパク質をレジンに吸着させた。レジンを、100mM塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液で洗浄後、1M塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液でインテグラーゼタンパク質を溶出した。

溶出したインテグラーゼタンパク質溶液をSuperdex75(GEヘルスケア バイオサイエンス製)カラムに供し、ゲル濾過を行った。1M塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液でタンパク質を溶出させた。

得られたインテグラーゼタンパク質の画分を集め、-80℃にて保存した。

[0556] (iii) DNA溶液の調製

グライナー又はファスマックにて合成された以下に示すDNAをTE緩衝液(10mM

Tris-塩酸(pH8.0), 1mM EDTA)に溶解、ドナーDNA、ターゲットDNA、それぞれの相補鎖(+と-鎖)を1 μ Mとなるよう混合し、95°Cで5分、80°Cで10分、70°Cで10分、60°Cで10分、50°Cで10分、40°Cで10分加温した後、25°Cで保温することにより二本鎖DNAとし、これを用いた。

ドナーDNA(-鎖は5'末端にビオチン付加)

Donor+鎖:5'-Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT
CTC TAG CA-3' (配列番号1)

Donor-鎖:5'-ACT GCT AGA GAT TTT CCA CAC TGA CTA
AAA G-3' (配列番号2)

ターゲットDNA(+、-鎖共に3'末端にジゴキシゲニン付加)

Target+鎖:5'-TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3' (配列番号3)

Target-鎖:5'-AGT GAA TTA GCC CTT GGT CA-Dig-3' (配列番号4)

[0557] (iv) 酵素(HIVインテグラーゼ)阻害活性の測定

ドナーDNAをTE緩衝液で10nM(又は、5nM)となるように希釈し、50 μ lを、ストレプトアビジンをコートしたマイクロタイタープレート(ロシュ製)の各ウェルに加え、37°Cで60分吸着させた。次いで、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液(ダルベッコPBS、三光純薬製)及びリン酸緩衝液で洗浄した後、酵素反応液(70 μ l)、酵素反応液で希釈した被験物質(10 μ l)及び100 μ g/ml(又は、64 μ g/ml(2 μ M))インテグラーゼタンパク質(10 μ l)を各ウェルに加え、37°Cで60分間反応させた。

酵素反応液の組成:30mM MOPS(3-モルホリノプロパンスルホン酸)、5mM 塩化マグネシウム、3mM DTT(ジチオスレイトール)、0.1mg/ml BSA(ウシ血清アルブミン)、5%グリセロール、10%DMSO(ジメチルスルホキシド)、0.01%ツイーン20。

次いで、50nM(又は、25nM)ターゲットDNA(10 μ l)を加え、37°C、10分間反応させた後、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液で洗浄し、反応を停止させた。

次いで、100mU/mlパーオキシダーゼ標識抗ジゴキシゲニン抗体溶液(ロシュ製

、100 μ l)を加え、37°Cで60分反応させた後、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液で洗浄した。

次いで、パーオキシダーゼ呈色溶液(バイオラッド、100 μ l)を加え、室温で4分間(又は、3分間)反応させた後、1N硫酸(100 μ l)を加え発色を停止させた後、450nmにおける吸光度を測定した。

[0558] 本発明化合物のHIVインテグラーゼ阻害活性(IC₅₀)は、以下に示す計算式から求めた阻害率より算出した。

$$\text{阻害率(\%)} = [1 - (\text{Object} - \text{Blank}) / (\text{Control} - \text{Blank})] \times 100$$

Object;被検化合物存在下ウェルの吸光度

Control;被検化合物非存在下ウェルの吸光度

Blank;被検化合物非存在下、インテグラーゼタンパク質非存在下ウェルの吸光度

結果を表8及び9に示す。各記号は、IC₅₀が以下の範囲であることを示す。

$$\text{A: } 1 \mu\text{M} \leq \text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$$

$$\text{B: } 0.1 \mu\text{M} \leq \text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$$

$$\text{C: } 0.01 \mu\text{M} \leq \text{IC}_{50} < 0.1 \mu\text{M}$$

$$\text{D: } \text{IC}_{50} < 0.01 \mu\text{M}$$

[0559] [表8]

実施例 番号	HIV インテグラーゼ 阻害活性(IC ₅₀)	実施例 番号	HIV インテグラーゼ 阻害活性(IC ₅₀)
1	D	16	D
2	D	17	D
3	D	18	D
4	D	19	D
5	D	20	D
6	D	21	D
7	D	22	D
8	D	23	D
9	D	24	C
10	D	25	D
11	D	26	D
12	D	27	D
13	D	28	D
14	D	29	D
15	D		

[0560] [表9]

実施例 番号	HIV インテグラーゼ 阻害活性(IC ₅₀)	実施例 番号	HIV インテグラーゼ 阻害活性(IC ₅₀)
32	D	46	D
34	D	47	C
35	C	48	D
36	D	49	D
37	C	50	C
38	D	51	D
39	D	52	C
40	C	53	D
41	C	54	D
42	D	55	C
43	D	56	D
44	C	57	D
45	D	59	C

[0561] 試験例2 抗ウイルス活性の評価

本発明化合物と既知の抗HIV剤の併用効果は、以下の要領で測定することができる。

例えば、既存のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(ジドブジン、ラミブジン、テノフォビル)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(エファビレンツ)あるいはプロテアーゼ阻害剤(インジナビル、ネルフィナビル)と被験物質Aとの2剤併用効果等を、HIV-1 IIBに感染したCEM-SS細胞を用いてXTT法により評価する。

また、被験物質A、ジドブジン、ラミブジンとの3剤併用、又は、被験物質A、テノフォビル、ラミブジンとの3剤併用効果等を評価する。

[0562] 併用試験の前に、各薬剤単独のIC₅₀及びCC₅₀を測定する。この結果から決定された、5濃度の薬剤Aと9濃度の薬剤Bを組み合わせ、2剤併用効果を評価する。また、3剤併用では、高濃度の薬剤B及び薬剤Cを混合し、薬剤Aと濃度を組み合わせ評

価する。

被験物質及び併用薬剤の単独ないしは併用時の実験成績を、Prichard and Shipman MacSynergy II version 2.01及びDeltagraph version 1.5dのプログラムにより、解析する。3回の実験から得られた、組み合わせた各薬剤の濃度における阻害率より95% (もしくは68%、99%)信頼限界で三次元プロットを作成し、そこから算出される $\mu M^2\%$ の数値から併用効果を判断する。判断基準を以下に示す。

相互作用の定義 $\mu M^2\%$

強い相乗作用 >100

わずかな相乗作用 $+51 \sim +100$

相加作用 $+50 \sim -50$

わずかな拮抗作用 $-51 \sim -100$

強い拮抗作用 <-100

[0563] 試験例3 代謝安定性試験

肝ミクロソーム中代謝安定性試験

ヒト又は動物種(ラット又はサル)の肝ミクロソーム(Xenotech LLC (Lenexa, KS, USA) 製, 20 mg protein/mL) 2.5 μL 及びNADPH生成系補酵素溶液(β -ニコチンアミド アデニン ジヌクレオチド ホスフェート:5.2 mM、D-グルコース-6-ホスフェート:13.2 mM、塩化マグネシウム:13.2 mM、グルコース-6-ホスフェート デヒドロゲナーゼ:1.8 U/mL) 50 μL を100 mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4) 147.5 μL 中に懸濁し、さらに0.5% DMSOを含むアセトニトリルにて溶解した被検物質2 μL と混合する。37°Cにて0、10及び60分インキュベート後、ギ酸(終濃度0.1%)を含むアセトニトリルを加え遠心分離する。上清中の被験物質(未変化体)を、高速液体クロマトグラフィー/マススペクトロメリー(LC/MS)を用いて測定する。得られた測定値より、残存率(%)を以下の式にて算出する。

残存率(%) = インキュベート後(0、10又は60分)の被検物質量 / インキュベート0分時の被検物質量 $\times 100$

本発明化合物として好ましくは、60分後の残存率が、40%以上の化合物であり、より好ましくは60%以上、更に好ましくは80%以上の化合物である。

[0564] 以下に製剤例を挙げるが、これに限定されるものではない。

製剤例

(a) 実施例1の化合物	10g
(b) 乳糖	50g
(c) トウモロコシデンプン	15g
(d) カルボキシメチルセルロースナトリウム	44g
(e) ステアリン酸マグネシウム	1g

(a)、(b)、(c)の全量及び(d)の30gを水で練合し、真空乾燥後、製粒を行う。この製粒末に14gの(d)及び1gの(e)を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1錠あたり10mgの(a)を含有する錠剤1000個を製造する。

産業上の利用可能性

[0565] 本発明の化合物はHIVインテグラーゼに対し高い阻害活性を示す。

よって、これら化合物は、HIVインテグラーゼ阻害活性を有する、インテグラーゼ阻害剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤などとして、例えば、エイズの予防若しくは治療に有効な薬剤となり得る。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗HIV剤との併用により、更に有効な抗HIV剤となり得る。また、インテグラーゼに特異的な高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

[0566] 本出願は、日本で出願された特願2006-174331、特願2006-220082及び特願2006-274143を基礎としており、それらの内容は本明細書に包含されるものである。

[0567] 配列表フリーテキスト

配列番号1: HIVインテグラーゼの活性測定用Donor+鎖

配列番号2: HIVインテグラーゼの活性測定用Donor-鎖

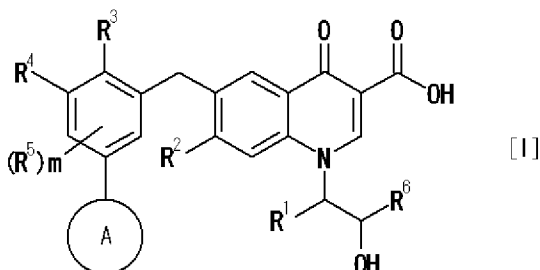
配列番号3: HIVインテグラーゼの活性測定用Target+鎖

配列番号4: HIVインテグラーゼの活性測定用Target-鎖

請求の範囲

- [1] 下記一般式[I]で表される化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[化1]



[式中、

環Aは、下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい単環の複素環基(ここで、当該単環の複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を包含する。)であり、グループAは、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 $-(CH_2)_n-OR^{a1}$ 、 $-NR^{a3}R^{a4}$ 、 $-COR^{a2}$ 、及び、 $-CONR^{a3}R^{a4}$ (ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 及び R^{a4} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は C_{1-4} アルキル基であり、 n は、0又は1乃至4の整数である。)からなる群であり、

R^1 は、水素原子、

下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、

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

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい複素環基(ここで、当該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を包含する。)であり、

グループBは、

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

上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい複素環基(当該複素環基は上記の定義の通りである。)、ハロゲン原子、シアノ基、

$-\text{OR}^{b1}$ 、 $-\text{SR}^{b1}$ 、 $-\text{NR}^{b2}\text{R}^{b3}$ 、

$-\text{CONR}^{b2}\text{R}^{b3}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{b2}\text{R}^{b3}$ 、 $-\text{COR}^{b1}$ 、

$-\text{NR}^{b2}\text{COR}^{b1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{b1}$ 、 $-\text{NR}^{b2}\text{SO}_2\text{R}^{b1}$ 、

$-\text{COOR}^{b1}$ 、 $-\text{NR}^{b2}\text{COOR}^{b1}$ 、及び、 $-\text{NR}^{b4}\text{CO}-\text{NR}^{b2}\text{R}^{b3}$

{ここで、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 及び R^{b4} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい C_{3-10} 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい複素環基(当該複素環基は上記の定義の通りである。)である。}からなる群であり、

R^2 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、又は、 $-\text{OR}^{11}$ (ここで、 R^{11} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である。)であり、

R^3 及び R^4 は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、又は、 $-\text{OR}^{12}$ (ここで、 R^{12} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である。)であり、

R^5 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、又は、 $-\text{OR}^{13}$ (ここで、 R^{13} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である。)であり、

m は、0、1 又は 2 であり、

R^6 は、水素原子であるか、若しくは、 R^1 と R^6 が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい C_{3-10} シクロアルキル基を形成する。]

[2] 環Aが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい、少なくとも1つの窒素原子を含む、単環の複素環基であり、かつ、当該窒素原子でベンゼン環に結合することを特徴とする請求項1記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[3] 環Aが、1-ピロリジニル基、2-オキソピロリジン-1-イル基、ピペリジノ基、2-オキソピペリジン-1-イル基、1-ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、3-オキソモルホリン-4-イル基、1,1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル基、2-

オキソオキサゾリジン-3-イル基、及び、3-オキソピラゾリジン-1-イル基から選ばれる複素環基(ここで、当該複素環基は、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい。)である請求項2記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[4] R^1 が、グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^6 が、水素原子である請求項1記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[5] R^2 が、 C_{1-4} アルキル基、又は、 $-OR^{11}$ (ここで、 R^{11} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である。)である請求項1記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[6] R^2 が、水素原子である請求項1記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[7] R^3 及び R^4 が、それぞれ同一又は異なって、ハロゲン原子である請求項1記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[8] m が1であり、 R^5 がハロゲン原子である請求項1記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[9] m が0である請求項1記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[10] 6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((R)-1-エトキシメチル-2-ヒドロキシエチル)-7-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンジル]

—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メトキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—(モルホリン—4—イル)ベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メトキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—(ピペリジン—1—イル)ベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メトキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—(2—オキソピペリジン—1—イル)ベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メトキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—((R)—3—ヒドロキシピロリジン—1—イル)ベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メトキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—((S)—3—ヒドロキシピロリジン—1—イル)ベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メトキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—(2—メチル—3—オキソピラゾリジン—1—イル)ベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メトキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸、

6—[5—(4—アセチルピペラジン—1—イル)—3—クロロ—2—フルオロベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メトキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸、

6—[3—クロロ—5—(3, 3—ジフルオロピロリジン—1—イル)—2—フルオロベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メトキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸、

6—[3—クロロ—2—フルオロ—5—((R)—3—フルオロピロリジン—1—イル)ベンジル]—1—((S)—1—ヒドロキシメチル—2—メチルプロピル)—7—メトキシ—4—オキソ—1, 4—ジヒドロキノリン—3—カルボン酸、

ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキ

ソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((1R, 2R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((R)-1-エトキシメチル-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-[(R)-2-ヒドロキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-5-(1, 1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル)-2-フルオロベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-[(R)-2-ヒドロキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2,4-ジフルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2,4-ジフルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(チオモルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((1R,2S)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-3-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((1R,2R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-7-エチル

−1−((1R, 2S)−1−ヒドロキシメチル−2−メトキシプロピル)−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸、

6−[3−クロロ−2−フルオロ−5−(ピリジン−2−イル)ベンジル]−1−((S)−1−ヒドロキシメチル−2−メチルプロピル)−7−メトキシ−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸、

6−[3−クロロ−2−フルオロ−5−(チアゾール−2−イル)ベンジル]−1−((S)−1−ヒドロキシメチル−2−メチルプロピル)−7−メトキシ−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸、

6−[3−クロロ−2−フルオロ−5−(モルホリン−4−イル)ベンジル]−1−[(1R, 2R)−2−エトキシ−1−(ヒドロキシメチル)プロピル]−7−エチル−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸、

6−[3−クロロ−2−フルオロ−5−(2−オキソピロリジン−1−イル)ベンジル]−1−((R)−1−エトキシメチル−2−ヒドロキシエチル)−7−メトキシ−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸、

6−[3−クロロ−2−フルオロ−5−(2−オキソピロリジン−1−イル)ベンジル]−1−[(1R, 2R)−2−エトキシ−1−(ヒドロキシメチル)プロピル]−7−エチル−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸、

6−[3−クロロ−2−フルオロ−5−(2−オキソピロリジン−1−イル)ベンジル]−7−エチル−1−((1R, 2R)−1−ヒドロキシメチル−2−メトキシプロピル)−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸、

6−[3−クロロ−2−フルオロ−5−(モルホリン−4−イル)ベンジル]−1−((R)−1−ヒドロキシメチル−2−メトキシ−2−メチルプロピル)−7−メトキシ−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸、

6−[3−クロロ−2−フルオロ−5−(モルホリン−4−イル)ベンジル]−7−エチル−1−((R)−1−ヒドロキシメチル−2−メトキシ−2−メチルプロピル)−4−オキソ−1, 4−ジヒドロキノリン−3−カルボン酸、

6−[3−クロロ−2−フルオロ−5−(モルホリン−4−イル)ベンジル]−7−エチル−1−((S)−1−ヒドロキシメチル−3−メトキシプロピル)−4−オキソ−1, 4−ジヒ

ドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-
-((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-
-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2,4-ジフルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-
-((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-
-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-
-((S)-1-ヒドロキシメチル-3-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-
-((1R,2R)-1-ヒドロキシメチル-2-メトキシプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-
-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2,4-ジフルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((
S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1,
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-[(1R,
2R)-2-エトキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-7-メトキシ-4-オキソ-1,
4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-
-((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒ
ドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-7-
-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-
-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-
1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノ
リン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル]-7-エチル-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2-フルオロ-5-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

6-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-(3-オキソモルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、及び、

6-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-(モルホリン-4-イル)ベンジル]-1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチルプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

からなる群より選ばれる請求項1記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[11] 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

[12] 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

[13] 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなるHIVインテグラーゼ阻害剤。

[14] 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び、他の一種類以上の抗HIV活性物質を組み合わせる抗

HIV剤。

- [15] 抗HIV剤を製造するための請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の使用。
- [16] HIVインテグラーゼ阻害剤を製造するための請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の使用。
- [17] 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるHIV感染症の予防又は治療方法。
- [18] 他の一種類以上の抗HIV活性物質の有効量を哺乳動物に投与することをさらに含む、請求項17記載の方法。
- [19] 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるHIVインテグラーゼの阻害方法。
- [20] 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有する抗HIV組成物。
- [21] 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有するHIVインテグラーゼ阻害用医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/062579

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D215/56(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D401/10(2006.01)i, C07D413/10(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D215/56, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/541, A61P31/18,
A61P43/00, C07D401/10, C07D413/10, C07D417/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/0046115 A1 (JAPAN TOBACCO INC.), 03 June, 2004 (03.06.04), Page 133; compounds 1-86, 1-88 & JP 3567162 B1 & JP 2005-002092 A & EP 1564210 A1 & US 2005/239819 A1 & US 2006/217413 A1 & US 7176220 B2	1-16, 20, 21
A	WO 2005/0113509 A1 (JAPAN TOBACCO INC.), 01 December, 2005 (01.12.05), Page 148; compounds 7 to 11 & US 2006/019906 A1	1-16, 20, 21
A	Clercq, E.D., New developments in anti-HIV chemotherapy, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease, 2002, Vol.1587, No.2-3, p.258-275 page 269, compound 25 (Fluoroquinoline K-37)	1-16, 20, 21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 August, 2007 (02.08.07)

Date of mailing of the international search report
21 August, 2007 (21.08.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/062579

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D417/10(2006.01) i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/062579

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 to 19 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D215/56(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/10(2006.01)i, C07D413/10(2006.01)i, C07D417/10(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D215/56, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/541, A61P31/18, A61P43/00, C07D401/10, C07D413/10, C07D417/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 7 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 7 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 7 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (STN), CAOLD (STN), CAPlus (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2004/0046115 A1 (JAPAN TOBACCO INC.) 2004.06.03, 第 133 頁 化合物 1-86, 1-88 & JP 3567162 B1 & JP 2005-002092 A & EP 1564210 A1 & US 2005/239819 A1 & US 2006/217413 A1 & US 7176220 B2	1-16, 20, 21
A	WO 2005/0113509 A1 (JAPAN TOBACCO INC.) 2005.12.01, 第 148 頁 化合物 7-11 & US 2006/019906 A1	1-16, 20, 21

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 2 . 0 8 . 2 0 0 7

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 8 . 2 0 0 7

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐久 敬

4 P

3 4 3 6

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Clercq, E.D., New developments in anti-HIV chemotherapy, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease, 2002, Vol.1587, No.2-3, p.258-275 第 269 頁 化合物 25(Fluoroquinoline K-37)	1-16, 20, 21

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. b の続き）

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

a. タイプ ☒ 配列表

☐ 配列表に関連するテーブル

b. フォーマット ☐ 紙形式

☒ 電子形式

c. 提出時期 ☒ 出願時の国際出願に含まれていたもの

☐ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

2. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

