

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-511748

(P2005-511748A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/663	A 6 1 K 31/663	4 B 0 6 5
A 6 1 K 31/662	A 6 1 K 31/662	4 C 0 8 6
A 6 1 K 35/26	A 6 1 K 35/26	4 C 0 8 7
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00	4 H 0 5 0
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-551152 (P2003-551152)	(71) 出願人	504223846
(86) (22) 出願日	平成14年12月5日 (2002.12.5)		ラボラトワール マヨリー スピンドレ
(85) 翻訳文提出日	平成16年6月10日 (2004.6.10)		フランス国 エフ-78401 シャトー
(86) 国際出願番号	PCT/FR2002/004190		アヴェニュー ドゥ レウロペ 6
(87) 国際公開番号	W02003/050128	(71) 出願人	502205846
(87) 国際公開日	平成15年6月19日 (2003.6.19)		サントル ナショナル ドゥ ラ ルシェ
(31) 優先権主張番号	01/15971		ルシュ シアンティフィク
(32) 優先日	平成13年12月11日 (2001.12.11)		フランス国 エフ-75016 パリ リ
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		ュ ミシエル-アンジュ 3
		(71) 出願人	504223868
			ユニヴェルジット モンペリエ 2
			フランス国 エフ-34000 モンペリ
			エ プレイス ユージン バタイロン
		(74) 代理人	100065215
			弁理士 三枝 英二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 T-ガンマー9-デルター2リンパ球の活性のモジュレーターとして有用なホスホネート

(57) 【要約】

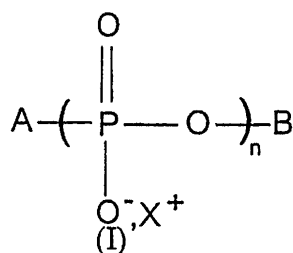
本発明は、新規なホスホネート誘導体、その調製方法、T 9 2リンパ球活性を調節するリガンドとしての使用およびこれらを含む薬学的組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

9 2 Tリンパ球増殖を調節する医薬品の調製のための、以下の式 (I)

【化 1】



10

に従う化合物の使用であって、

該化合物は、以下：

A は、 $\text{C}_1 - \text{C}_{50}$ で飽和または不飽和の直鎖状、分枝状、または環状アルキル基を示し、該アルキル基は1つ以上の芳香族基を包含し得、これは1つ以上のエーテル架橋、以下：カルボン酸、エステル、アミド、ニトリル、ヒドロキシル、アルデヒド、ケトン、ハロゲン、アミン、チオール、チオ-ケトン、エピスルフィド(episulphide)、セレノール、セレノ-ケトン、スルフィド、スルホン(sulphone)、スルホキシド(sulphoxide)から選択される1つ以上の官能基を包含し得、これは1つ以上の複素環を包含し得る、

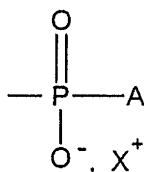
20

n は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、

X は、水素原子および薬学的に許容される有機または無機のカチオン性基(cationic group)から選択される基を示し、

B は、X および

【化 2】



30

から選択される基を示し、ここで、X および A は上記と同じ意味である、
において特徴付けられる、使用。

【請求項 2】

9 2 Tリンパ球増殖刺激剤(stimulant)としての、インビトロ生物学的試験における、請求項 1 に定義される通りの式 (I) に従う化合物の使用。

【請求項 3】

9 2 Tリンパ球増殖阻害剤としての、インビトロ生物学的試験における、請求項 1 40 に定義される通りの式 (I) に従う化合物の使用。

【請求項 4】

9 2 Tリンパ球活性化を誘導する条件の予防または処置について意図される処方物の調製のための、式 (I) に従う化合物の請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

ウイルス、原生動物因子(protozoa agents)によって引き起こされるような感染性疾患の予防または処置について意図される処方物の調製のための、式 (I) に従う化合物の請求項 1 に記載の使用。

【請求項 6】

慢性(chronic)炎症性疾患の予防または処置について意図される処方物の調製のための、

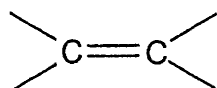
50

式 (I) に従う化合物の請求項 1 に記載の使用。

【請求項 7】

A が、少なくとも 1 つの二重結合

【化 3】



を含む、 $C_1 - C_{50}$ の直鎖状、分枝状または環状アルキル (アルケニル、アルキニル) 基を示すことを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

10

【請求項 8】

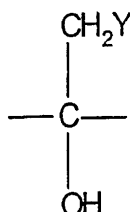
A が 3 ~ 25 炭素原子を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の使用。

【請求項 9】

A が、以下の式 (II)

【化 4】

(II)



20

に従う少なくとも 1 つの - ハロヒドリン (halohydrine) 基を含む $C_1 - C_{50}$ の直鎖状、分枝状または環状アルキル基を示すことを特徴とし、ここで、Y がフッ素、塩素、ヨウ素および臭素より選択される原子を示す、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の使用。

【請求項 10】

A が少なくとも 1 つのエポキシド基を含む $C_1 - C_{50}$ の飽和または不飽和の直鎖状、分枝状または環状アルキル基を示すことを特徴とする、上記請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の使用。

30

【請求項 11】

A が少なくとも 1 つの第三級アルコール基を含む $C_1 - C_{50}$ の飽和または不飽和の直鎖状、分枝状または環状アルキル基を示すことを特徴とする、上記請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の使用。

【請求項 12】

A が少なくとも 1 つの - ジオール基を含む $C_1 - C_{50}$ の飽和または不飽和の直鎖状、分枝状または環状アルキル基を示すことを特徴とする、上記請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の使用。

【請求項 13】

A が少なくとも 1 つのアルデヒド基または - ヒドロキシアルデヒド基を含む $C_1 - C_{50}$ の直鎖状、分枝状または環状アルキル基を示すことを特徴とする、上記請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の使用。

40

【請求項 14】

A が少なくとも 1 つのエーテル架橋を含むことを特徴とする、上記請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の使用。

【請求項 15】

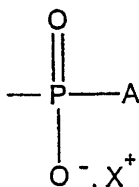
X^+ が H^+ 、 Na^+ 、 NH_4^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 $(CH_3CH_2)_3NH^+$ または酵素の影響を受けやすい (enzyme-labile) エステル官能基より選択されることを特徴とする、上記請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の使用。

【請求項 16】

50

n = 1 であり、B が

【化 5】



10

を示すことを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) に従う化合物。

【請求項 17】

以下のリストに属することを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) に従う化合物：

- (E)1-ピロホスホノブタ-1,3-ジエン
- (E)1-ピロホスホノペンタ-1,3-ジエン
- (E)1-ピロホスホノ-4-メチルペンタ-1,3-ジエン
- (E,E)1-ピロホスホノ-4,8-ジメチルノナ-1,3,7-トリエン
- (E,E,E)1-ピロホスホノ-4,8,12-トリメチルトリデカ-1,3,7,11-テトラエン
- (E,E)1-トリホスホノ-4,8-ジメチルノナ-1,3,7-トリエン
- 4-トリホスホノ-2-メチルブテン
- , -ジ-[3-メチルペント-3-エニル]-ピロホスホネート
- , -ジ-[3-メチルブト-2-エニル]-トリホスホネート
- , -ジ-[3-メチルブト-2-エニル]-ピロホスホネート
- アリルピロホスホネート
- アリルトリホスホネート
- , -ジ-アリル-トリホスホネート
- , -ジ-アリル-ピロホスホネート
- 4-ホスホノ-2-メチルブテン
- (E,E)4-[(5'-ピロホスホノ-6'-メチル-ペンタ-2',4'-ジエニルオキシメチル)-フェニル]
- フェニル-メタノン
- (E,E)4-[(5'-トリホスホノ-6'-メチル-ペンタ-2',4'-ジエニルオキシメチル)-フェニル]
- フェニル-メタノン
- [4-(9'-ピロホスホノ-2',6',8'-ジメチル-ノナ-2',6',8'-トリエニルオキシメチル)-フェニル]-フェニル-メタノン
- ([4-(9'-トリホスホノ-2',6'-ジメチル-ノナ-2',6',8'-トリエニルオキシメチル)-フェニル]-フェニル-メタノン
- 5-ピロホスホノ-2-メチルペンテン
- 5-トリホスホノ-2-メチルペンテン
- , -ジ-[4-メチルブト-4-エニル]-トリホスホネート
- 5-ピロホスホノ-2-メチルペント-2-エン
- 5-トリホスホノ-2-メチルペント-2-エン
- , -ジ-[4-メチルブト-4-エニル]-トリホスホネート
- 9-ピロホスホノ-2,6-ジメチルノナ-2,6-ジエン
- 9-トリホスホノ-2,6-ジメチルノナ-2,6-ジエン
- , -ジ-[4,8-ジメチルノナ-2,6-ジエニル]-トリホスホネート
- 5-ホスホノ-2-メチルペンテン
- 5-ホスホノ-2-メチルペント-2-エン
- 4-ピロホスホノ-2-メチルブテン
- 4-メチル-2-オキサ-ペント-4-エニルオキシメチルピロ-ホスホネート
- 4-メチル-2-オキサ-ペント-4-エニルオキシメチルトリ-ホスホネート

50

- , -ジ-[4-メチル-2-オキサ-ペント-4-エニルオキシメチル]-ピロホスホネート
- , -ジ-[4-メチル-2-オキサ-ペント-4-エニルオキシメチル]-トリホスホネート
- 4-メチル-2-オキサ-ペント-4-エニルオキシメチルホスホネート。

【請求項 18】

A が少なくとも 1 つの第三級アルコール基を含む $C_1 - C_{50}$ の飽和または不飽和の直鎖状、分枝状または環状アルキル基を示すことを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) に従う化合物。

【請求項 19】

A が少なくとも 1 つの - ジオール基を含む $C_1 - C_{50}$ の飽和または不飽和の直鎖状、分枝状または環状アルキル基を示すことを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) に従う化合物。

10

【請求項 20】

A が少なくとも 1 つのアルデヒド基または - ヒドロキシアルデヒド基を含む $C_1 - C_{50}$ の直鎖状、分枝状または環状アルキル基を示すことを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) に従う化合物。

【請求項 21】

薬学的に許容される賦形剤に加えて、請求項 16 ~ 20 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含むことを特徴とする、薬学的処方物。

【請求項 22】

医薬品としてのその使用のための、請求項 21 に記載の処方物。

20

【請求項 23】

感染性疾患を予防または処置するように意図することを特徴とする、請求項 20 または請求項 21 に記載の処方物。

【請求項 24】

ヒト免疫不全ウイルス、シミアン免疫不全ウイルス、ヘルペス単純ウイルス、6 型ヒトヘルペスウイルスまたはワクシニアより選択される感染性外的病原因子 (infectious agent) によって誘導される疾患を予防または処置することを意図するのを特徴とする、請求項 23 に記載の処方物。

【請求項 25】

慢性炎症性疾患を予防または処置することを意図するのを特徴とする、請求項 21 または請求項 22 に記載の処方物。

30

【請求項 26】

全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、リウマチ性多発性関節炎 (rheumatoid polyarthritis)、ベーチェット病、同種異系移植片拒絶、慢性自己免疫性肝炎、多発性筋炎、炎症性結腸疾患より選択される状態を予防または処置することを意図するのを特徴とする、請求項 25 に記載の処方物。

【請求項 27】

請求項 16 ~ 20 に記載の少なくとも 1 つの化合物を包含することを特徴とする、
2 T リンパ球活性化を誘導する状態のためのインビトロ診断キット。

40

【請求項 28】

請求項 16 ~ 20 に記載の少なくとも 1 つの化合物を包含することを特徴とする、
2 T リンパ球阻害を誘導する状態のためのインビトロ診断キット。

【請求項 29】

請求項 16 ~ 20 に記載の少なくとも 1 つの化合物を包含することを特徴とする、ウイルス、細菌、原生動物因子によって引き起こされるような感染性疾患のためのインビトロ診断キット。

【請求項 30】

請求項 16 ~ 20 に記載の少なくとも 1 つの化合物を包含することを特徴とする、慢性炎症性疾患のためのインビトロ診断キット。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、新しいホスホネート誘導体、その調製方法および 9 2 Tリンパ球を調節するためのリガンドとしての使用、ならびにこれを包含する薬学的処方物に関する。

【0002】

Tリンパ球は、胸腺において発生する細胞である。これらは、細胞媒介免疫を担う。Tリンパ球は、 Tリンパ球および Tリンパ球を含むレセプターに対応する2つのサブグループに分けられる。

【0003】

末梢血中に存在する霊長類の Tリンパ球(ヒト、サル)は、健常個体において、 10
一般に、血液中のリンパ球の1~5%を示し、免疫系において役割を果たす。 9 2
Tリンパ球(時々 2 2 Tリンパ球とも称される)は、V 9およびV 2可変領域
レセプターを含む Tリンパ球である。これらは、ヒト血液中の Tリンパ球の
大部分を示す。

【0004】

これらが活性化される場合、 9 2 Tリンパ球は、病原因子(pathogenic agents)
を保有する細胞に対して強力な細胞傷害性活性を発揮し得る。種々の病原因子の存在下で
、V 9 2細胞の集団における有意な増加が、特に実証されている。

【0005】

これらは、例えば、ヒト免疫不全ウイルス、すなわちHIV("Selective increase of 20
a subset of T cell receptor gamma delta T lymphocytes in the peripheral blood of
patients with human immunodeficiency type 1 infection", De Maria A. et al, J In
fect. Dis. 165, 917-919, 1992)のようなウイルス、またはサル免疫不全ウイルスすな
わちSIV、単純ヘルペスウイルスすなわちHSV、6型ヒトヘルペスウイルスすなわち
HHV-6、ワクシニアのような他のウイルスで感染された細胞からなり得る。

【0006】

これらはまた、例えば、Mycobacterium tuberculosis(ヒトにおける結核の原因となる
感染性因子)("The primary response of human / + T cells to Mycobacterium tube
rculosis is restricted to V 9-bearing cells", Kabelitz D. et al, J. Exp. Med.,
173, 1331-1338, 1991)、Salmonella typhi(サルモネラ症の原因となる感染性因子)、B 30
rucella melitensis(ブルセラ症の原因となる)、Francisella tularensis(ツラレミア
における病原因子)、Plasmodium viraxおよびPlasmodium falciparum(これは、マラリ
アの原因となる)、Listeria monocytogenes(これは、ヒトにおけるリステリア症におけ
る病原因子である)のような細菌感染性因子または原生動物によって感染された細胞から
なり得る("Role of T lymphocytes in immune response in human and mice", A. Sa
lerno and F. Dieli, Critical Reviews in immunology, 18: 327-357 (1998))。

【0007】

さらに、いくつかの腫瘍細胞株が、例えば、Dauidi細胞(P. Fish et al, Science,
250: 1269-1273 (1992))またはRPMI 8226株 (Seclin, L.K. et al, Scand. J. Immunol
. 36: 107-117 (1992))のような 9 2 Tリンパ球によって認識され破壊される。 40

【0008】

9 2 Tリンパ球は、ヒトおよび/または霊長類の状態において発現される広範な
種々の抗原を認識する。この理由のために、 9 2 Tリンパ球の増殖を刺激するのを
可能にする分子が必要とされ、これらの状態に対する免疫応答を与える。

【0009】

さらに、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、リウマチ性多発性関節炎(rheumatoi
d polyarthritis)、ベーチェット病、同種異系移植片拒絶、慢性自己免疫性肝炎、多発性
筋炎、炎症性結腸疾患のような特定の慢性炎症性状態の発症と 9 2 Tリンパ球との
間の相関関係が存在することが公知である("Role of T lymphocytes in immune res
ponse in human and mice", A. Salerno and F. Dieli, Critical Reviews in immunolog 50

y, 18: 327-357 (1998))。

【 0 0 1 0 】

慢性炎症性状態の場合において、 9×2 Tリンパ球の増殖を制限するのを可能にする分子が必要とされる。

【 0 0 1 1 】

9×2 Tリンパ球の増殖を調節し得るために、 9×2 Tリンパ球を調節するリガンドを開発することが試みられた。

【 0 0 1 2 】

マイコバクテリア感染の場合において、ヒト 9×2 Tリンパ球は、4つのホスフェート構造の非ペプチド天然分子(ホスホ抗原(phosphoantigen)として称される)と反応することが実証されており、これは、1 ~ 5 nM(ナノモル)のオーダーの濃度で刺激活性を有する(W095/20673 および "Stimulation of human T cells by nonpeptidic mycobacterial ligands" Patricia CONSTANT et al, Science, 264, p. 267-270)。しかし、これらの天然抗原は、完全に同定されておらず、少量で生産され得るのみである(W0 95/20673)。

10

【 0 0 1 3 】

モノアルキルホスフェート、特にモノエチルホスフェートは、インビトロで 9×2 Tリンパ球の増殖を誘導することがまた実証されている: イソプレニルピロホスフェートはまた、 9×2 Tリンパ球の増殖を刺激するとして認識されている("Non peptide ligands for human T-cells", Tanaka Y. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91: 8175-8179)。

20

【 0 0 1 4 】

ホスフェート誘導体は、インビトロで、 9×2 Tリンパ球の増殖の刺激剤として有用な活性を示すが、ヒト身体または霊長類の身体における多数のホスファターゼの存在が、インビトロで使用される場合、これらの分子がそれらの標的に達することを可能にしないことが知られている。

【 0 0 1 5 】

この理由のために、出願人は、 9×2 Tリンパ球を調節し、ヒトまたは動物体、特に霊長類に適用される場合、活性を保持するのに十分な安定性を示すリガンドになりやすい(liable)分子を開発することを試みた。

30

【 0 0 1 6 】

先行技術(V. Kunzmann et al, Blood, 15 July 2000, vol. 96, No. 2, p 384-392)において、例えば、アレンドロネート(alendronate)、イバンドロネート(ibandronate)およびパミドロネートのようなビホスホネート(biphosphonate)化合物ならびに 9×2 Tリンパ球増殖の刺激剤としてのそれらの活性が公知である。しかし、アミノ-ビホスホネートのみがTリンパ球増殖に対する効果を有するが、この研究に従って、試験された他のホスホネートがこの型の活性を示さなかったことが、上記研究において実証されている。

【 0 0 1 7 】

本出願人は、驚くべきことに、ホスホネートファミリーに属する新しい誘導体を発見し、該化合物は、 9×2 Tリンパ球増殖を調節するリガンドの活性を示し、該化合物は、先行技術に記載の化合物よりも、ヒトまたは動物体に存在する酵素によって、特にホスホジエステラーゼによって、より破壊されやすい。さらに、該化合物は、先行技術に記載の化合物よりも疎水性であり、これらは、より優れたバイオアベイラビリティを有する。

40

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

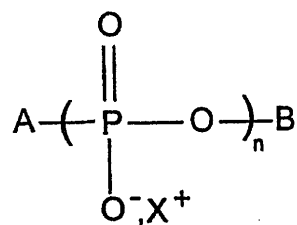
【 0 0 1 8 】

従って、本発明は、以下の式 I

【 0 0 1 9 】

50

【化6】



(I)

に従う新しい化合物に関し、該化合物は以下を特徴とする。

10

【0020】

Aは、 $\text{C}_1 - \text{C}_{50}$ で飽和または不飽和の直鎖状、分枝状、または環状アルキル基を示し、該アルキル基（アルケニル、アルキニル）は、1つ以上の芳香族基を包含し得、これは、1つ以上のエーテル架橋、以下：カルボン酸、エステル、アミド、ニトリル、ヒドロキシル、アルデヒド、ケトン、ハロゲン、アミン、チオール、チオ-ケトン、エピスルフィド(episulphide)、セレノール、セレノ-ケトン、スルフィド、スルホン(sulphone)、スルホキシド(sulphoxide)から選択される1つ以上の官能基を包含し得、これは1つ以上の複素環を包含し得、

nは、1～4の範囲の整数であり、

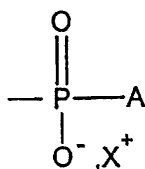
Xは、水素原子および薬学的に許容される有機または無機のカチオン性基(cationic group)から選択される基を示し、

20

Bは、Xおよび

【0021】

【化7】



30

から選択される基を示し、ここで、XおよびAは、(E,E) 1-ピロホスホノ-4,8,12-トリメチルトリデカ-3,7,11-トリエン、(E,E) 1-ピロホスホノ-2,6,10-トリメチルウンデカ-1,5,9-トリエン、[3-[N-トランス-2-[(3E)-4,8-ジメチル-3,7-ノナジエニル]-2-メチル-トランス-3-[(1E,5E)-2,6,10-トリメチル-1,5,9-ウンデカトリエニル]-1-シクロプロピル]アミノ]プロピル]ホスホノホスフェートおよびそれらの塩を除き、上記と同じ意味である。

【0022】

Aのアルキル（アルケニル、アルキニル）鎖に含まれやすい芳香族基としては、特に、フェニル、ピリジン、ベンゾフェノンが挙げられる。

【0023】

Aのアルキル（アルケニル、アルキニル）鎖に含まれやすい複素環としては、特に、エポキシドおよびアジリジン基が挙げられる。

40

【0024】

Aのアルキル（アルケニル、アルキニル）鎖がエーテル架橋を含む場合、該架橋は、環の内側を含む、鎖の任意の位置に存在し得る。好ましくは、これは、リン原子に関して、位に位置する。

【0025】

本発明に従って使用され得る X^+ 基としては、 H^+ 、 Na^+ 、 NH_4^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ または酵素不安定な(enzyme-labile)エステル官能基が挙げられる。

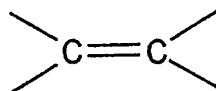
【0026】

50

本発明の第一の代替的な実施形態に従って、Aは、少なくとも1つの二重結合

【0027】

【化8】



. . .

を含む $C_1 - C_{50}$ で飽和または不飽和の直鎖状、分枝状、または環状アルキル（アルケニル、アルキニル）基を示す。

【0028】

10

好ましくは、本発明のこの代替的な実施形態に従い、上記式Iに従う化合物は、Aが3～25個の炭素原子を含み、より好ましくは、5～10個の炭素原子を含むことを特徴とする。

【0029】

本発明のこの代替的な実施形態に記載の式Iに従う好ましい化合物としては、以下が挙げられる：

- (E)1-ピロホスホノブタ-1,3-ジエン
- (E)1-ピロホスホノペンタ-1,3-ジエン
- (E)1-ピロホスホノ-4-メチルペンタ-1,3-ジエン
- (E,E)1-ピロホスホノ-4,8-ジメチルノナ-1,3,7-トリエン
- (E,E,E)1-ピロホスホノ-4,8,12-トリメチルトリデカ-1,3,7,11-テトラエン
- (E,E)1-ホスホノ-4,8-ジメチルノナ-1,3,7-トリエン
- (E,E,E)1-ホスホノ-4,8-ジメチルトリデカ-1,3,7-テトラエン
- (E,E)1-トリホスホノ-4,8-ジメチルノナ-1,3,7-トリエン
- 4-トリホスホノ-2-メチルブテン
- , -ジ-[3-メチルペント-3-エニル]-ピロホスホネート
- 1-ピロホスホノ-3-メチルブト-2エン
- , -ジ-[3-メチルブト-2-エニル]-トリホスホネート
- , -ジ-[3-メチルブト-2-エニル]-ピロホスホネート
- アリルピロホスホネート
- アリルトリホスホネート
- , -ジ-アリル-トリホスホネート
- , -ジ-アリル-ピロホスホネート
- 4-ホスホノ-2-メチルブテン
- (E,E)4-[(5'-ピロホスホノ-6'-メチル-ペンタ-2',4'-ジエニルオキシメチル)-フェニル]-フェニル-メタノン
- (E,E)4-[(5'-トリホスホノ-6'-メチル-ペンタ-2',4'-ジエニルオキシメチル)-フェニル]-フェニル-メタノン
- (E,E,E) [4-(9'-ピロホスホノ-2',6'-ジメチル-ノナ-2',6',8'-トリエニルオキシメチル)-フェニル]-フェニル-メタノン
- (E,E,E) [4-(9'-トリホスホノ-2',6',8'-ジメチル-ノナ-2',6',8'-トリエニルオキシメチル)-フェニル]-フェニル-メタノン
- 5-ピロホスホノ-2-メチルペンテン
- 5-トリホスホノ-2-メチルペンテン
- , -ジ-[4-メチルブト-4-エニル]-トリホスホネート
- 5-ピロホスホノ-2-メチルペント-2-エン
- 5-トリホスホノ-2-メチルペント-2-エン
- , -ジ-[4-メチルブト-4-エニル]-トリホスホネート
- 9-ピロホスホノ-2,6-ジメチルノナ-2,6-ジエン
- 9-トリホスホノ-2,6-ジメチルノナ-2,6-ジエン

50

- , -ジ-[4,8-ジメチルノナ-2,6-ジエニル]-トリホスホネート
- 5-ホスホノ-2-メチルペンテン
- 5-ホスホノ-2-メチルペント-2-エン
- 4-ピロホスホノ-2-メチルブテン
- 1-ホスホノ-3-メチルブト-2-エン
- アリルホスホネート
- 4-メチル-2-オキサ-ペント-4-エニルオキシメチルピロホスホネート
- 4-メチル-2-オキサ-ペント-4-エニルオキシメチルトリホスホネート
- , -ジ-[4-メチル-2-オキサ-ペント-4-エニルオキシメチル]-ピロホスホネート
- , -ジ-[4-メチル-2-オキサ-ペント-4-エニルオキシメチル]-トリホスホネート
- 4-メチル-2-オキサ-ペント-4-エニルオキシメチルホスホネート。

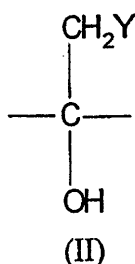
10

【0030】

本発明の第二の代替的な実施形態に従って、Aは、以下の式(II)

【0031】

【化9】



20

に従う少なくとも1つの - ハロヒドリン(halohydrine)基を含む $\text{C}_1 - \text{C}_{50}$ の直鎖状、分枝状または環状アルキル(アルケニル、アルキニル)基を示し、ここで、Yがフッ素、塩素、ヨウ素および臭素より選択される原子を示す。

【0032】

本発明の第三の代替的な実施形態に従って、Aは、少なくとも1つのエポキシド基を含む $\text{C}_1 - \text{C}_{50}$ の飽和または不飽和の直鎖状、分枝状または環状アルキル(アルケニル、アルキニル)基を示す。

30

【0033】

本発明の第四の代替的な実施形態に従って、Aは、少なくとも1つの第三級アルコール基を含む $\text{C}_1 - \text{C}_{50}$ の飽和または不飽和の直鎖状、分枝状または環状アルキル(アルケニル、アルキニル)基を示す。

【0034】

本発明の第五の代替的な実施形態に従って、Aは、少なくとも1つの - ジオール基を含む $\text{C}_1 - \text{C}_{50}$ の飽和または不飽和の直鎖状、分枝状または環状アルキル(アルケニル、アルキニル)基を示す。

【0035】

本発明の第六の代替的な実施形態に従って、Aは、少なくとも1つのアルデヒド基または - ヒドロキシアルデヒド基を含む $\text{C}_1 - \text{C}_{50}$ の直鎖状、分枝状または環状アルキル(アルケニル、アルキニル)基を示す。

40

【0036】

本発明はまた、式Iに従う化合物を調製する方法に関する。

【0037】

本発明に従う化合物は、種々のAおよびB基に従って、以下に与えられる反応モデルに従って調製され得る。

【0038】

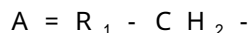
ここで、 $n = 1$ かつ $B = X$ である。

【0039】

50

モデル 1 :

A が飽和または不飽和のアルキルを表す場合、これは、おそらく、上に列挙された 1 つ以上の置換基を含むが、A は、式 I に従う最終的な分子中のリン原子の において不飽和を含まない、以下のモデルが提案される :



R_1 は、 $C_1 - C_{49}$ で飽和または不飽和の直鎖状、分枝状、または環状アルキル基を示し、該アルキル基 (アルケニル、アルキニル) は、1 つ以上の芳香族基を包含し得、これは、1 つ以上のエーテル架橋、以下 : カルボン酸、エステル、アミド、ニトリル、ヒドロキシル、アルデヒド、ケトン、ハロゲン、アミン、チオール、チオ - ケトン、エピスルフィド (episulphide)、セレノール、セレノ - ケトン、スルフィド、スルホン (sulphone)、スルホキシド (sulphoxide) から選択される 1 つ以上の官能基を包含し得、これは、1 つ以上の複素環を包含し得る。

10

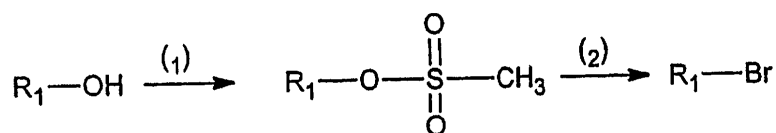
【 0 0 4 0 】

アルコール $R_1 - OH$ は、(1) ジクロロメタン中 n - トリエチルアミンの存在下で、メチルスルホネートクロリドで処理される。次いで、メチルスルホネート基は、(2) 5 0 でジメチルホルムアミド中臭化リチウムでの処理によってブロミドによって置換される :

【 0 0 4 1 】

【 化 1 0 】

20



アルキルブロマイド $R_1 - Br$ は、- 7 0 でテトラヒドロフラン中 n - ブチルリチウムの存在下で、ジエチルメチルホスホネートで処理される。

【 0 0 4 2 】

ジエチルアルキルホスホネート $R_1CH_2PO(OCH_2CH_3)_2$ は、トリメチルシリルハライドで処理することによって、Rabinovitz's 法 (Rabinovitz, R. J. Org. Chem. 1963, 28, 2975-2978) に従って、対応するホスホン酸 $R_1CH_2PO(OH)_2$ に変換され、非常に容易に加水分解されて対応するホスホン酸を生じる、ビス (トリメチルシリル) ホスホネートを得る。

30

【 0 0 4 3 】

好ましくは、過度に長い反応時間を必要とする塩化物または多官能性分子中でしばしば問題であるヨウ化水素酸 (iodohydric acid) を生成するヨウ化物ではなく、トリメチルシリルブロマイドが使用される。

【 0 0 4 4 】

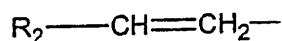
モデル 2 :

A が、式 I に従う最終的な分子においてリン原子の において不飽和を含む場合、以下のモデルが提案される :

40

【 0 0 4 5 】

【 化 1 1 】



R_2 は、 $C_1 - C_{48}$ で飽和または不飽和の直鎖状、分枝状、または環状アルキル基を示し、該アルキル基 (アルケニル、アルキニル) は、1 つ以上の芳香族基を包含し得、これは、1 つ以上のエーテル架橋、以下 : カルボン酸、エステル、アミド、ニトリル、ヒドロキシル、アルデヒド、ケトン、ハロゲン、アミン、チオール、チオ - ケトン、エピスルフィ

50

ド(episulphide)、セレノール、セレノ - ケトン、スルフィド、スルホン(sulphone)、スルホキシド(sulphoxide)から選択される 1 つ以上の官能基を包含し得、これは、1 つ以上の複素環を包含し得る。

【 0 0 4 6 】

アルコール $R_2 - CH_2 - OH$ は、当業者によって実施される従来の処理の 1 つによって、アルデヒド $R_2 - CHO$ に変換される：

- DMSO 中アリルクロライドでの処理による Swern 酸化 (Mancuso, A.J. and Swern, D. Synthesis 1981, 165.185)
- 二酸化マンガンでの酸化 (Bergman, R. and Magnusson, G. J. Org. Chem. 1986, 51, 212-217)
- - 3 0 での DMF 中ピリジニウムピクロメートでの酸化

10

R_2 がアルデヒド官能基に結合した 1 つ以上の二重結合を含む場合、好ましくは、後者の酸化法が使用される。

【 0 0 4 7 】

次いで、アルデヒド $R_2 - CHO$ は、Horner-Wadsworth-Emmons 法 (Wadsworth, W.S. Jr and Emmons, W.D., J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 1733-1738) に従って、室温で THF 中水素化ナトリウムの存在下で、テトラエチルメチレンジホスホネートで処理され、対応するジエチルアルキルホスホネートを生じる：

【 0 0 4 8 】

【 化 1 2 】

20



R_2 を含む置換基の性質に従って、アイソマー E またはアイソマー Z が好ましく得られる。

【 0 0 4 9 】

しかし、当業者に公知の任意の他の方法によって同一の生成物を得ることを考えるのもまた可能である。

【 0 0 5 0 】

次いで、ジエチルアルキルホスホネートは、上で説明した R a b i n o w i t z 法を使用して、対応するホスホン酸に変換される。 30

【 0 0 5 1 】

好ましくは、R a b i n o w i t z 反応は、ジクロロメタン中ピリジンの存在下で実施される。ビス(トリメチルシリル)ホスホネートは、例えば、0.1 N ソーダ水溶液を添加することによるように、塩基性水溶液中で処理することによって、加水分解される。

【 0 0 5 2 】

最終生成物は、当業者に周知の精製法(抽出)によって単離される。

【 0 0 5 3 】

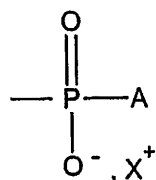
リン酸化：

$n > 1$ である場合、そして $n = 1$ であり、B が

40

【 0 0 5 4 】

【 化 1 3 】



を示す場合：

50

前の工程で得られるホスホン酸のリン酸化を行うために使用される方法は、好ましくは、Michelson's法(Michelson, A.M. Biochem. Biophys. Acta. 1964, 91, 1-13)である。この方法は、ジフェニルホスフェートクロライドに *n*-トリブチルアンモニウム単一塩(mono-salt)を反応させること(一般に迅速な反応)によって、最初に二ホスホン酸(phosphonic diacid)を活性化して、“活性化(activated)”無水ホスホン酸(phosphonic anhydride)を生成する。前記無水物は、ピリジン中で単離されることなく、*n*-トリブチルアンモニウムオルトホスフェートと反応して、予測されるピロホスホネートを生成する。

【0055】

この反応は、中間体化合物の精製なしで、二工程で生じる：第一工程は、二時間で行われ、ジフェニルホスフェート基の置換は、8時間の反応時間を必要とする。両方の反応は完結し、収率は満足のいくものである。

【0056】

最終生成物は、当業者に周知の精製法(例えば、シリカゲルクロマトグラフィー)によって単離される。この反応は、トリホスホネート、対称のジホスホネート、対称のトリホスホネートなどの二次生成物の形成を生じ、これらは、本発明において興味深いものであり、クロマトグラフィーによって単離される。

【0057】

Aは、臭素化、酸化反応、ジアルキルメチレンホスホネートの付加、ジアルキルホスホネート脱保護、ホスホニル化(phosphonylation)などのような上記の反応によって影響されやすい官能基を含む場合、これらの官能基の適切な保護基が使用される。このような保護基は、当業者に周知であり、上記の反応条件に耐え、そして、分子の残りの統合性(integrity)に影響しないように、十分に安全な条件下で除去され得るように選択される。

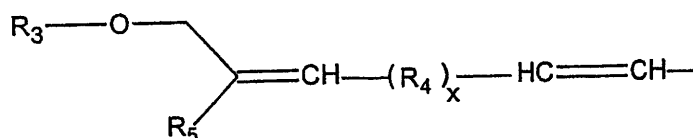
【0058】

本発明に従う分子を調製するために使用されやすい方法をより明確に例示するために、以下の合成モデル：

Aは、好ましくは、アリル官能基の において、エーテル架橋を含む場合：

【0059】

【化14】



R_3 、 R_4 、 R_5 は、互いに独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_{40}$ で飽和または不飽和の直鎖状、分枝状、または環状アルキル基を示し、該アルキル基(アルケニル、アルキニル)は、1つ以上の芳香族基を包含し得、これは、1つ以上のエーテル架橋、以下：カルボン酸、エステル、アミド、ニトリル、ヒドロキシル、アルデヒド、ケトン、ハロゲン、アミン、チオール、チオ-ケトン、エピスルフィド(episulphide)、セレノール、セレノ-ケトン、スルフィド、スルホン(sulphone)、スルホキシド(sulphoxide)から選択される1つ以上の官能基を包含し、1つ以上の複素環を包含し、 x は、0または1に等しい整数である。

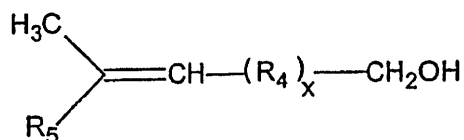
【0060】

モデル3：

アルコール

【0061】

【化 1 5】

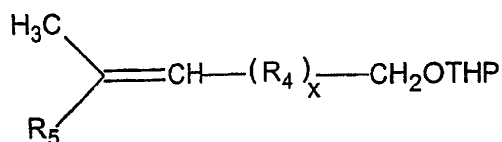


は、当業者に周知の条件下 (Miyashita, N.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P.A. J. Org. Chem. 1977, 42, 3772-3774) で、3, 4 - ジヒドロピランおよびピリジニウム p - トルエン

10

【 0 0 6 2】

【化 1 6】



を生成する。

【 0 0 6 3】

20

得られたエーテルは、形成されたセレンからインサイチュで酸化剤を再生するために、t - ブチルヒドロペルオキシドの存在下で、触媒量の二酸化セレンの影響下で酸化される (Umbreit, M.A.; Sharpless, K.B. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 5526-5528), (Bhalerao, U.T.; Rapaport, H. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 4835-4840), (Rabjohn, N. Org. React. 1976, 24, 261-426)。

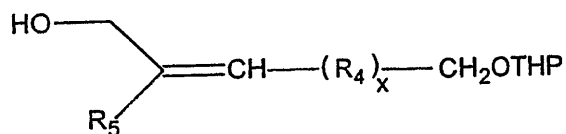
【 0 0 6 4】

二酸化セレンでの酸化は、使用される実験プロトコルに従って、アルコールまたはアルデヒド官能基を得るための非常に選択的な手段である。この試薬は、E 立体化学化合物を形成するアリルメチルを好ましくは酸化する。使用される条件に依存して、これは、アルコール

30

【 0 0 6 5】

【化 1 7】

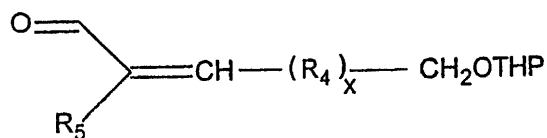


またはアルデヒド

【 0 0 6 6】

40

【化 1 8】



のいずれかを生じる。

【 0 0 6 7】

カップリングは、THF 還流下で、水素化ナトリウムでアルコールを処理し、続いてア

50

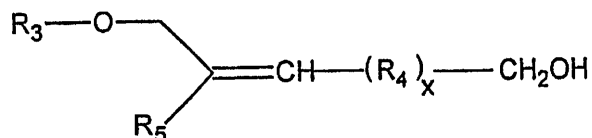
【 0 0 6 8 】

【 0 0 6 9 】

【 0 0 7 0 】

【化 1 9】

10



【 0 0 7 1 】

20

【 0 0 7 2 】

【 0 0 7 3 】

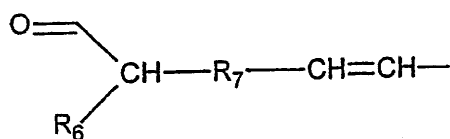
モデル 4 :

A がアルデヒド官能基およびリンの において不飽和を含む場合：

【 0 0 7 4 】

【化 2 0】

30

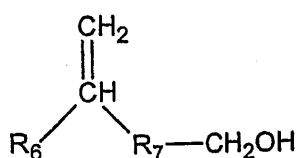


40

化合物

【 0 0 7 5 】

【化 2 1】



が出發産物として使用される。

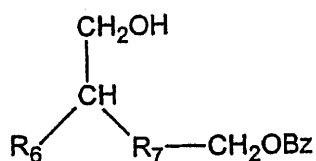
【0076】

10

アルコール官能基は、ベンゾイルクロライドで処理することによってベンゾイル基で保護され、定量的収率で、対応するベンゾイルエーテルを生成する。この化合物の酸化的ヒドロボレーション反応(oxidizing hydroboration reaction)は、対応するアルコール

【0077】

【化 2 2】



20

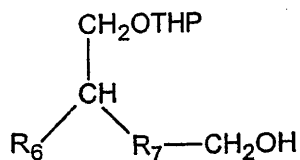
を得ることを可能にし、

これは、引き続き、触媒量のピリジニウム p - トルエンスルホネートの存在下で、ジクロロメタン中 1, 4 - ジヒドロピランで処理することによって、テトラヒドロピランエーテルの形態で保護される；テトラヒドロピランエーテルは、定量的収率で、この様式で得られる。この化合物は、メタノール中 K_2CO_3 で処理することによって加水分解され、化合物

【0078】

【化 2 3】

30

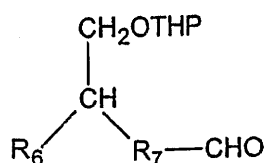


を生じ、Swern 条件下でのこのアルコールの酸化は、アルデヒド

【0079】

【化 2 4】

40

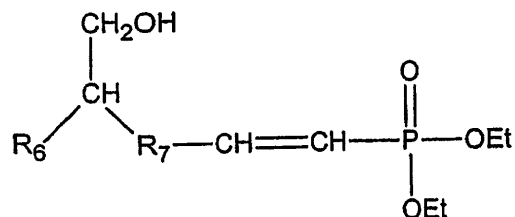


を生じ、これは、Horner-Wadsworth-Emmons反応を介して、そのホスホニック誘導体に変換される。最終的に、メタノール中触媒量のピリジニウム p - トルエンスルホネートで処理することによるテトラヒドロピランエーテル分解は、アルコール

50

【 0 0 8 0 】

【 化 2 5 】



10

を生じる。

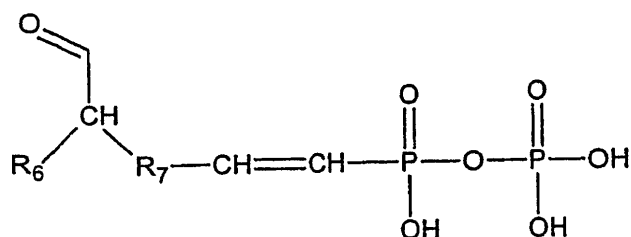
【 0 0 8 1 】

上の得られたアルコールは、Swern反応条件下で酸化され、対応するアルデヒドを生じる。塩基性媒体でのトリメチルシリランブロマイドとの処理によって、この化合物のホスホニックジエステル官能基は、ホスホニックジアシッドに変換される。この合成の最終工程（任意）は、Michelsonホスホニックジアシッド化合物のリン酸化であり、ピロホスホン酸化合物

【 0 0 8 2 】

【 化 2 6 】

20



を生成する。

【 0 0 8 3 】

上で与えられた一般的なモデルおよび有機合成の知識に基づいて、当業者は、種々の置換基を含む誘導体についての特定の合成プロセスを考案し得る。

【 0 0 8 4 】

本発明はまた、薬学的に許容される賦形剤に加えて、上の式 I に従う少なくとも 1 つの化合物を含むことを特徴とする、薬学的処方物に関する。これはまた、9 2 Tリンパ球の増殖を調節する医薬品の調製のための上記式 I に従う化合物の使用に関連する。本発明に従って、上記式 I に従う化合物は、9 2 Tリンパ球の増殖を調節するリガンドの活性を示す。用語調節(modulating)は、刺激または阻害を意味する。

【 0 0 8 5 】

9 2 Tリンパ球の増殖を刺激する化合物は、上に列挙された原生動物因子、細菌、ウイルスによって引き起こされるような感染性疾患を予防および/または処置する際に特に興味深い。これらはまた、特定の腫瘍の予防および/または処置について有用である。

40

【 0 0 8 6 】

本発明に従う、いくつかの慢性炎症性状態は、本発明に従う 9 2 Tリンパ球増殖阻害剤によって予防および/または処置され得る。

【 0 0 8 7 】

本発明は、9 2 Tリンパ球活性化を誘導する状態の予防または処置について意図される処方物の調製のための上記の式 I に従う化合物の使用に関する。

50

【0088】

特に、本発明は、ウイルス、細菌、原生動物因子（特に、ヒト免疫不全ウイルスすなわちHIV、サル免疫不全ウイルスすなわちSIV、単純ヘルペスウイルスすなわちHSV、6型ヒトヘルペスウイルスすなわちHHV-6、ワクシニア、結核、サルモネラ症（salmonellosis）、ブルセラ症、ツラレミア、マラリア、リステリア症）によって引き起こされるような感染性疾患の予防または処置について意図された処方物の調製のための式Iに従う化合物の使用に関する。

【0089】

本発明はまた、特定の腫瘍の予防または処置について意図される処方物の調製のための、上記式Iに従う化合物の使用に関する。

10

【0090】

本発明はまた、例えば、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、リウマチ性多発性関節炎（rheumatoid polyarthritis）、ベーチェット病、同種異系移植片拒絶、慢性自己免疫性肝炎、多発性筋炎、炎症性結腸疾患のような慢性炎症性疾患の予防または処置について意図された処方物の調製のための上記式Iに従う化合物の使用に関する。

【0091】

本発明はまた、式Iに従う少なくとも1つの化合物を含む治療または診断用処方物に適用される。より詳細には、これは、霊長類、特にヒトに投与され得る式Iに従う化合物を含む治療用処方物に関する。

【0092】

一般的な規則として、用語予防は、ワクチン接種を含むと理解され得る。従って、本発明は、式Iに従う少なくとも1つの化合物を含む、予防的な免疫刺激処方物またはワクチン処方物に適用する。

20

【0093】

本発明に従う処方物はまた、有利には、1つ以上の他の活性成分、特に式Iに従う化合物と相乗効果で作用する活性成分を包含し得る。特に、本発明に従う化合物は、ワクチンアジュバントとして作用し得る。本発明に従うワクチン接種処方物は、次いで、一定量の本発明に従う化合物が添加される公知のワクチン接種処方物によって形成される。

【0094】

本発明に従う処方物は、全身経路によって、特に経口経路、非経口経路によって、霊長類の末梢血中に直接、または局所的経路によってのいずれかで、その投与を可能にする薬学的な形態で調製される。場合によって、1つ以上の適切な賦形剤が、式Iに従う化合物に添加される。本発明に従う治療または予防用処方物の薬学的な形態は、従来の薬学的処方技術によって、選択される投与経路に従って製造される。本発明に従う化合物の量および濃度ならびに投薬量は、 9×10^2 Tリンパ球に関して本発明に従う化合物の生物活性、処置される被験体、問題の疾患および所望される生物学的効果を考慮して、処置または予防される疾患の公知の化学療法処置を参照して決定される。

30

【0095】

有利には、本発明に従う化合物は、患者の末梢血を、化合物の IC_{50} 濃度よりも大きい濃度にし得る量で投与される。

40

【0096】

本発明はまた、 9×10^2 Tリンパ球リンパ球増殖を調節する特性を有する処方物を調製するための方法に関し、ここで、本発明に従う少なくとも1つの化合物が使用される。本発明はまた、上記の状態に関して、治療または予防的処方物を調製するための方法に関し、ここで、本発明に従う少なくとも1つの化合物が使用される。本発明は特に、経口経路によって、非経口経路によって、特にヒトもしくは動物の末梢血と接触して、または局所的経路によって、ヒトまたは動物に投与することを意図された、上記のような状態の予防または治療的処置のための処方物を調製するための方法に関し、ここで、本発明に従う少なくとも1つの化合物が使用される。

【0097】

50

さらに、本発明は、 9×2 Tリンパ球増殖刺激物としての、インビトロ生物学的試験における式 I に従う化合物の使用に関する。

【0098】

さらに、本発明は、 9×2 Tリンパ球増殖インヒビターとしての、インビトロ生物学的試験における式 I に従う化合物の使用に関する。

【0099】

これはまた、少なくとも1つの本発明に従う化合物を含むことを特徴とする、 9×2 Tリンパ球活性化を誘導する状態のためのインビトロ診断キットに関する。これはまた、少なくとも1つの本発明に従う化合物を含むことを特徴とする、 9×2 Tリンパ球阻害を誘導する状態のためのインビトロ診断キットに関する。特に、これは、ウイルス、細菌、原生動物因子によって引き起こされるような感染性疾患、腫瘍または慢性炎症性疾患のためのインビトロ診断キットに関し、該診断キットは、このようなデバイスについて公知の通常の原理に従って機能し、本発明に従う化合物による刺激または阻害に基づく。

10

【0100】

本発明は、本発明に従う処方物の実施形態の例、およびそれらの治療特性の実証を参照する以下のさらなる説明を読むことによってより明確に理解される。

【0101】

しかし、これらの例は本発明の例示としてのみ与えられ、何らの様式で制限することを意味しないことが、当然に理解されなければならない。

【発明を実施するための最良の形態】

20

【0102】

実施例：

一般的な条件：

薄層クロマトグラフィー (TLC) を、MERCK 60 F₂₅₄ シリカプレートで行った。化合物を、それらの性質に従って、異なる方法を使用して検出した：

- 発色団化合物：紫外線光 (254 nm)
- アルデヒド：エタノール中 5 % ローダミン溶液中に浸し、続いて加熱する。
- リン原子を含む化合物：モリブデンブルー溶液中に浸し、続いて水でリンスする。

【0103】

シリカゲルカラムクロマトグラフィーを、Carlo Erbaシリカ (シリカゲル 60 A, 粒子サイズ: 35-70 μ m) を用いて行った。使用される全ての溶媒を蒸留し、D. D. Perrin and W. L. F. Amarego, "Purification of laboratory chemicals", Pergamon Press, 3rd Edition, London, 1988によって記載される手順に従って、使用の前に無水とした。プロトン NMR を、Bruker AC 250 ユニット (250MHzの周波数で)、またはBruker DPX 400 ユニット (400MHzの周波数で)、室温で記録した。化学置換は、外部標準として採用されるテトラメチルシランを参照して、ppm で表す。ユニットは、7.24ppm で設定される CHCl₃ シグナル、2.2ppm で設定されるアセトン、または4.79ppm で設定される水に従って較正される。シグナルの多重度は、1つ以上の小文字：s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (クアドルプレット)、m (マスまたはマルチプレット) によって示される。

40

【0104】

炭素 13 の NMR スペクトル (プロトンを参照してデカップリングされる) を、Bruker DPX 400 ユニット (100MHzの周波数) で室温にて記録した。化学置換 () は、内部標準として採用されるテトラメチルシランを参照して、ppm で表される。

【0105】

リン 31 の NMR スペクトル (プロトンを参照してデカップリングされる) を、Bruker DPX 200 ユニット (81.0MHzの周波数) で室温にて記録した。化学置換 () は、外部標準として採用される 85 % リン酸を参照して、ppm で表される。

【0106】

質量スペクトルを、陽性または陰性 FAB イオン化方法を使用する Jeol JMS-DX300 ユニ

50

ットで記録した。2種の物質を使用した：G/T(1/1 v/v グリセロール - チオグリセロール)またはNOBA(3-ニトロベンジルアルコール)。

【0107】

- 実施例 1: ピリジニウムジクロメートを用いる一般的なアリルアルコール酸化法:

30mlのN,N-ジメチルホルムアミド中のピリジニウムジクロメート溶液(25mmol, 1.25eq)に、-30℃かつ窒素雰囲気下で、アルコール(20mmol, 1eq)を添加する。4時間後、媒体の温度を25℃まで上昇させ、100mlの水を添加し、有機相をエチルエーテルで3回抽出する。エーテル相を集め、1N塩酸(100ml)で1回洗浄し、水で2回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮する。得られた残留オイルをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:エチルエーテル)によって精製し、無色のオイルを生成する。

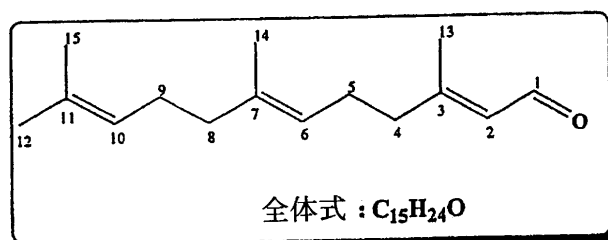
10

【0108】

- 実施例 2: (E,E)-3,7,11-トリメチルドデコ-2,6,10-トリエナル(1):

【0109】

【化27】



20

収率 = 71%

$R_f = 0.8$ (8:2, 石油エーテル:エチルエーテル)

NMR ^1H (CDCl_3), (ppm): 1.53 (s, 3H, CH_3); 1.54 (s, 3H, CH_3); 1.62 (s, 3H, H-14); 1.92 (m, 2H, H-9); 1.97 (m, 2H, H-9); 1.97 (m, 2H, H-5); 2.1 (s, 2H, H-8); 2.15 (m, 5H, H-4 および H-15); 4.99 (m, 1H, H-10); 5.01 (m, 1H, H-6); 5.82 (d, $J_{2-1} = 9$ Hz, 1H, H-2); 9.92 (d, 1H, H-1).

NMR ^{13}C (CDCl_3), (ppm): 16.48 (1C, C-15); 18.04-18.12 (2C, C-13 および C-14); 26.08 (1C, C-12); 26.13-27.02 (2C, C-5 および C-9); 40.05-41.04 (2C, C-4 および C-8); 122.51-124.52 (2C, C-6 および C-10); 127.84 (1C, C-2); 131.93 (1C, C-11); 136.99 (1C, C-7); 164.39 (1C, C-3); 191.29 (1C, C-1).

30

MS FAB>0 m/z (NOBA): 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 実施例 3: 一般的なアルデヒドホスホネーション法: Horner-Wadsworth-Emmons 反応:

20mlのベンゼン中の懸濁液中の水素化ナトリウム(10.06mmol, 1eq)に、テトラエチルメチレンジホスホネート(10.06mmol, 1eq)を添加する。磁気攪拌を、窒素雰囲気下で、室温で15分間維持する。アルデヒド(10.06mmol, 1eq)を、10mlのベンゼン中で溶解し、反応混合物に滴下する。

40

【0110】

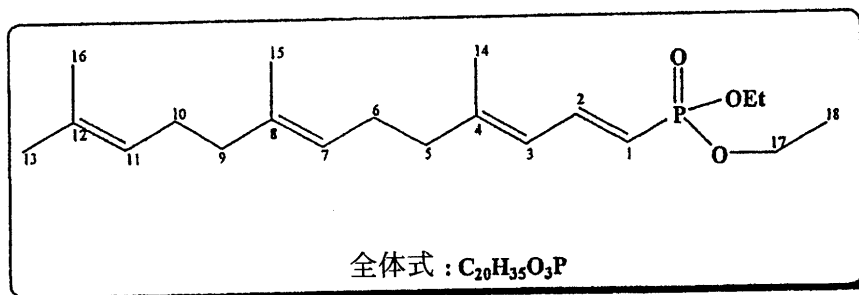
2時間の反応時間後、混合物を、ジクロロメタン(100ml)に溶解し、水で1回、0.1Nソーダで2回、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。沈殿後、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。得られた残留オイルをシリカゲルクロマトグラフィー(エチルエーテル)にかける。

【0111】

- 実施例 4: (E,E,E)-4,8,12-トリメチルヘキサデカ-1,3,7,11-ジエチルテトラエニルホスホネート (2):

【0112】

【化 2 8】



10

収率 = 60%

 $R_f = 0.8$ (エチルエーテル)

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.2 (t, J_{18-17} 7.1 Hz, 6H, H-18); 1.53 (s, 6H, H-13 および H-16); 1.62 (s, 3H, H-15); 1.82 (m, 3H, H-14); 1.93 (m, 4H, H-9 および H-10); 2.1 (s, 4H, H-5 および H-6); 4.02 (q, 4H, H-17); 4.05 (m, 2H, H-7 および H-11); 5.48 (dd, J_{1-2} 16.6 Hz, J_{1-p} 20.2 Hz, 1H, H-1); 5.9 (d, J_{3-2} 11.2 Hz, 1H, H-3); 7.3 (ddd, J_{2-p} 21.0 Hz, 1H, H-2).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 21.1

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 14.78-15.10 (2c, C-18); 15.17-16.13-16.45 (3C, C-14, C-15 および C-16); 24.47 (1C, C-13); 24.93-25.44 (1C, C-6 および C-10); 38.44-38.89 (2C, C-5 および C-9); 60.32-60.37 (2C, C-17); 112 (d, J_{1-p} 192.2 Hz, 1C, C-1); 121.98-122.97 (2C, C-7 および C-11); 123.07 (d, J_{3-p} 26.4 Hz, 1C, C-3); 130.15-134.62 (2C, C-8 および C-12); 144.21 (d, J_{2-p} 6.8 Hz, 1C, C-2); 147.73 (1C, C4).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 377 $[M+Na]^+$; 355 $[M+H]^+$.

- 実施例 5: 一般的なジエチルホスホニックエステル脱保護方法:

30mlのジクロロメタン中に溶解したジエチルホスホニックエステル(2.72mmol, 1eq)に、ピリジン (27.27mmol, 10eq)を添加し、続いて、室温かつ窒素雰囲気下で、トリメチルシランプロマイド (13.64mmol, 5eq)を滴下する。6時間の反応後、混合物を濃縮し、30mlの0.1Nソーダを添加する。

30

【0 1 1 3】

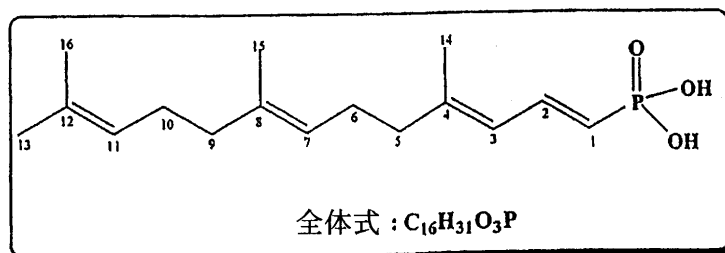
磁気攪拌を30分間維持し、ピリジンのトレースを3回のエーテル抽出で除去し、水相を、エチルエーテルで3回抽出する前に、1N塩酸溶液でpH = 2に酸化する。エーテル相を集め、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、無色のオイルを得る。

【0 1 1 4】

- 実施例 6: (E,E,E)-4,8,12-トリメチルヘキサデカ-1,3,7,11-テトラエニルホスホン(3) 酸:

【0 1 1 5】

【化 2 9】



40

収率 = 84%

50

$R_f = 0.59$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ (ppm): 1.61 (s, 3H, CH_3); 1.70 (s, 3H, CH_3); 1.83 (s, 3H, CH_3); 1.94-2.17 (m, 8H); 5.02-5.21 (m, 2H); 5.58-5.76 (m, 1H); 5.91 (m, 1H); 7.12- 7.5 (m, 1H); 10.6 (s, 2H).

NMR $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$ (ppm): 21.7.

NMR $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ (ppm): 15.66-16.43-17.70-18.11 (4C, C-13, C-14, C-15 および C-16); 26.12-27.12 (2C, C-5 および C-9); 40.10-40.54 (2C, C-6 および C-10); 119.53 (d, J_{1-p} 184.5 Hz, 1C, C-1); 123.71-124.67 (2C, C-7 および C-11); 124.79 (d, J_{3-p} 24.6 Hz, 1C, C-3); 131.79-136.23 (2C, C-8 および C-12); 144.33 (d, J_{2-p} 5.9 Hz, 1C, C-2); 149.04 (1C, C-4).

MS FAB>0 m/z (GT): 321 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 実施例 7: Michelson法に従う一般的なホスホン酸リン酸化条件:

ホスホン酸 (2mmol, 1eq)を20mlのメタノール中に溶解し、n-トリブチルアミン (2mmol, 1eq)を添加し、混合物を室温で30分間、磁気撹拌下で放置する。溶媒を蒸発させる。得られた未処理の生成物を、無水ピリジン (3x10ml)で同時蒸発させ(co-evaporated)、水のトレースを除去する。得られたホスホニックn-トリブチルアンモニウム単一塩を、18mlの無水THF中に溶解する。ジフェニルクロロホスフェート(2mmol, 1eq) および n-トリブチルアミン (6mmol, 3eq)を引き続き添加する。混合物を、室温かつ窒素雰囲気下で2時間、磁気撹拌下で維持する。

【0116】

同じ様式で、オルトホスフェートn-トリブチルアンモニウム単一塩を調製する: オルトリン酸 (6mmol, 3eq)を、20mlのメタノール中に溶解し、n-トリブチルアミン (6mmol, 3eq)を添加する。溶媒を、室温での20分の磁気撹拌後に蒸発させ、次いで、水のトレースを無水ピリジン (3x10ml)で同時蒸発させる。

【0117】

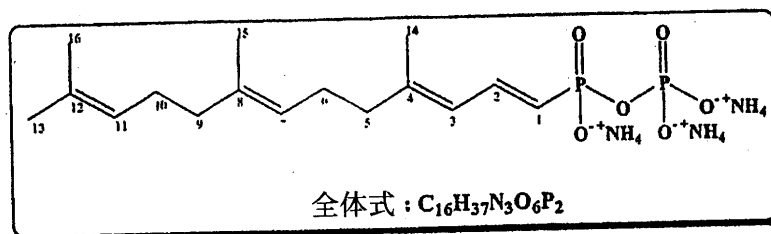
20mlの無水ピリジン中に溶解したオルトホスフェートトリブチルアンモニウム単一塩 (6mmol, 3eq)に、活性化した無水リン酸をゆっくり添加する (1.41ml / 時間)。混合物を、室温かつ窒素雰囲気下で15時間、磁気撹拌下で維持し、次いで溶媒を蒸発させて、得られた残留オイルを、シリカゲルクロマトグラフィー (4:6, 27% 水性アンモニア:イソプロパノール)にかける。

【0118】

- 実施例 8: トリアンモニウム (E,E,E)-4,8,12-トリメチルヘキサデカ-1,3,7,11-テトラエニルピロホスホネート (4):

【0119】

【化30】



収率 = 49%

$R_f = 0.35$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール)

NMR $^1\text{H}(\text{D}_2\text{O})$, (ppm): 1.49 (s, 6H, 2CH_3); 1.56 (s, 3H, CH_3); 1.73 (s, 3H, CH_3); 1.73-2.10 (m, 8H, H-5, H-6, H-9 および H-10); 4.93-5.12 (m, 2H, H-7 および H-9); 5.5- 5.78 (m, 1H, H-1); 5.98 (d, J_{3-2} 11.0 Hz, 1H, H-3); 6.88-7.13 (m, 1H, H-2).

NMR $^{31}\text{P}(\text{D}_2\text{O}_3)$ (ppm): -9.9 (d, J 22.2 Hz, P-); 8.4 (d, P-).

NMR $^{13}\text{C}(\text{D}_2\text{O}_3)$ (ppm): 15.87-16.75-16.89-17.48 (4C, C-13, C-14, C-15 および C-16)

10

20

30

40

50

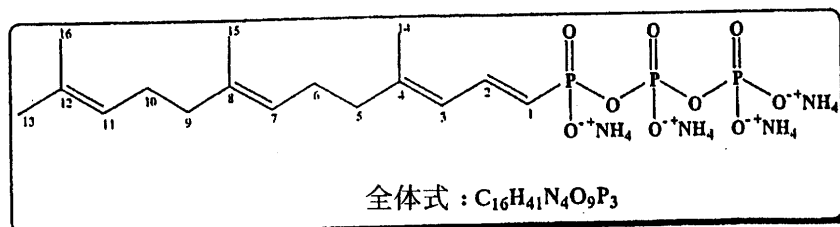
): 25.52-26.58 (2C, C-5 および C-9); 39.59-40.03 (2C, C-6 および C-10); 120.91 (d, J_{1-p} 188.9 Hz, 1C, C-1); 124.36-124.80 (2C, C-7 および C-11); 125.04 (d, J_{3-p} 21.2 Hz, 1C, C-3); 132.56-136.38 (2C, C-8 および C-12); 140.52 (1C, C-2); 146.90 (1C, C-4).

MS FAB<0 m/z (GT): 377 [M-3NH₄+2H]⁻.

- 実施例 9: テトラアンモニウム (E,E,E)-4,8,12-トリメチルヘキサデカ-1,3,7,11-テトラエニルトリホスホネート (5):

【 0 1 2 0 】

【 化 3 1 】



10

収率 = 18%

R_f = 0.25 (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール)

NMR ¹H(D₂O), (ppm): 1.47 (s, 6H, 2CH₃); 1.54 (s, 3H, CH₃); 1.71 (s, 3H, CH₃); 1.73-2.08 (m, 8H, H-5, H-6, H-9 および H-10); 4.9 1-5.10 (m, 2H, H-7 および H-9); 5.48- 5.76 (m, 1H, H-1); 5.97 (d, J_{3-2} 11.0 Hz, 1H, H-3); 6.86-7.12 (m, 1H, H-2).

NMR ³¹P(D₂O₃) (ppm): -21.3 (dd, J = 23.1 Hz, J = 20.0 Hz, P-); -6.3 (d, P-); 8.6 (d, P-).

NMR ¹³C(D₂O₃) (ppm): 15.83-16.72-16.91-17.52 (4C, C-13, C-14, C-15 および C-16); 25.53-26.62 (2C, C-5 および C-9); 39.59-40.09 (2C, C-6 および C-10); 120.99 (d, J_{1-p} 189.2 Hz, 1C, C-1); 124.34-124.81 (2C, C-7 および C-11); 125.14 (d, J_{3-p} 22.3 Hz, 1C, C-3); 132.40-136.43 (2C, C-8 および C-12); 140.58 (1C, C-2); 146.92 (1C, C-4).

MS FAB<0 m/z (GT): 457 [M-4NH₄+3H]⁻.

- 実施例 10: THPエーテル形態のアルコールの一般的な保護方法:

20mlのジクロロメタンに溶解したピリジニウムp-トルエンスルホネート (9.84mmol, 0.1eq)に、アルコール(98.45mmol, 1eq) および 1,2-ジヒドロピラン(147.68mmol, 1.5eq)を添加する。反応混合物を、室温かつ窒素雰囲気下で4時間、磁気攪拌下で維持する。混合物を、エチルエーテル (50ml)に溶解し、水で3回洗浄し、濃縮したNa₂SO₄で乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー (3:7, エチルエーテル:石油エーテル) にかけて、オイルを生成する。

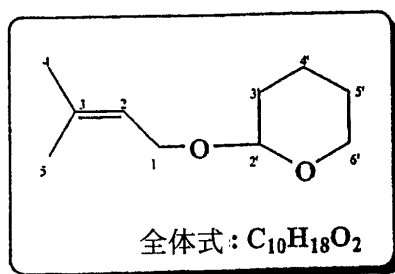
【 0 1 2 1 】

- 実施例 11: 3-メチル-1-テトラヒドロピラニル-2'-オキシ-ブト-2-エン (6):

【 0 1 2 2 】

40

【化 3 2】



10

収率 = 100%

 $R_f = 0.75$ (3:7, エチルエーテル:石油エーテル)

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.40-1.90 (m, 6H, H-3', H-4' および H-5'); 1.50 (s, 3H, CH_3); 1.65 (s, 3H, CH_3); 3.40-3.50 (m, 1H, H-6'); 3.72-3.82 (m, 1H, H-6'); 3.86-3.97 (dd, J_{1a-1b} 11.7 Hz, J_{1a-2} 7.7 Hz, 1H, H-1a); 4.08-4.21 (dd, J_{1b-2} 6.6 Hz, 1H, H-1b); 4.50 (m, 1H, H-2'); 5.30 (m, 1H, H-2).

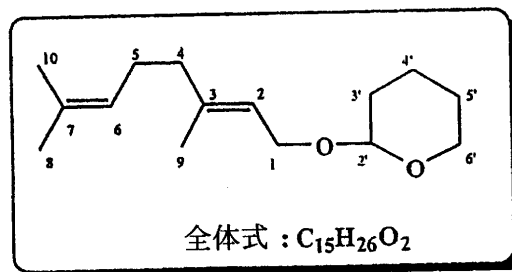
MS FAB >0 m/z (NOBA): 171 $[M+H]^+$.

- 実施例 12: (E)-3,7-ジメチル-1-テトラヒドロピラニル-2'-オキシ-オクタ-2,6-ジエン (7):

20

【 0 1 2 3】

【化 3 3】



30

収率 = 99%

 $R_f = 0.75$ (3:7, エチルエーテル:石油エーテル)

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.40-1.90 (m, 6H, 2H-3', 2H-4' および 2H-5'); 1.55 (s, 3H, CH_3); 1.64 (s, 6H, 2 CH_3); 1.90-2.10 (m, 4H, 2H-4 および 2H-5); 4.45 (m, 1H, H-2'); 3.85 (m, 1H, H-2'); 4.0 (dd, J_{1a-1b} 11.8 Hz, J_{1a-2} 7.3 Hz, 1H, H-1a); 4.25 (dd, J_{1b-2} 6.4 Hz, 1H, H-1b); 4.57 (m, 1H, H-25); 5.04 (t, J_{6-5} 6.9 Hz, 1H, H-6); 5.30 (dd 1H, H-2).

MS FAB >0 m/z (NOBA): 239 $[M+H]^+$.

- 実施例 13: アリル位における一般的な酸化方法:

40

70%tert-ブチルヒドロペルオキシド水溶液 (17.13ml, 177mmol, 3eq) を、室温で、20mlのジクロロメタンの懸濁液中の二酸化セレン (5.31mmol, 0.09eq)に添加する。30分後、化合物 6 または 7 (59mmol, 1eq)を滴下し、磁気攪拌を 25 で 48時間維持する。次いで、混合物を20mlのトルエンに溶解し、濃縮し、50mlのエーテル中に溶解する。有機相を、10%ソーダで4回、飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮する。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (4:6, エチルエーテル:石油エーテル) にかけて生成する。

【 0 1 2 4】

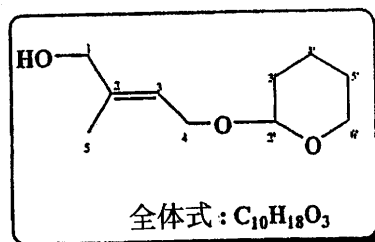
- 実施例 14: (E)-2-メチル-4-テトラヒドロピラニル-2'-オキシ-ブト-2-エノール (8)

:

50

【 0 1 2 5 】

【 化 3 4 】



10

収率 = 38%

 $R_f = 0.26$ (4:6, エチルエーテル:石油エーテル)

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.40-1.86 (m, 6H, H-3', H-4 および H-5'); 1.75 (s, 3H, CH_3); 3.50-3.60 (m, 1H, H-6'); 3.85 (m, 1H, H-6'); 4.08 (s, 2H, H-1); 4.10 (dd, J_{4a-4b} 12.1 Hz, J_{4a-3} 7.9 Hz, 1H, H-4a); 4.33 (dd, J_{4b-3} 6.4 Hz, 1H, H-4b); 4.67 (m, 1H, H-2'); 5.68 (m, 1H, H-3).

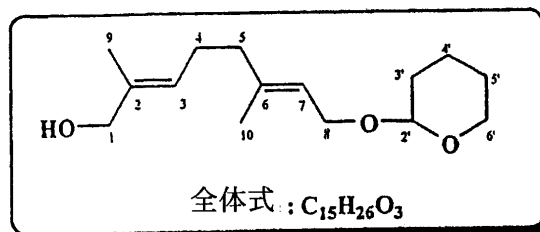
MS FAB>0 m/z (NOBA): 187 $[M+H]^+$.

- 実施例 15: (E,E)-2,6-ジメチル-8-テトラヒドロピラニルオキシ-オクタ-2,6-ジエノール (9):

20

【 0 1 2 6 】

【 化 3 5 】



30

収率 = 47%

 $R_f = 0.35$ (1:1, エチルエーテル:石油エーテル)

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.45-1.90 (m, 6H, H-4 H-5' および H-6'); 1.70 (s, 6H, $2CH_3$); 1.74 (s, 3H, CH_3); 2.02-2.36 (m, 4H, H-4 および H-5); 3.45-3.60 (m, 1H, H-3'); 3.85-4.0 (m, 1H, H-3'); 4 (s, 2H, H-1); 4.0-4.12 (dd, J_{8a-7} 7.3 Hz J_{8a-8b} 11.4 Hz, 1H, H-8a); 4.15-4.28 (dd, J_{8b-7} 6.4 Hz, 1H, H-8b); 4.55-4.62 (m, 1H, H-2'); 5.30-5.46 (m, 2H, H-7 および H-3).

NMR $^{13}C(CDCl_3)$, (ppm): 13.6-16.3 (2C, C-9 および C-10); 19.5 (1C, C-4'); 25.4-25.7 (2C, C-4 および C-5'); 30.6 (1C, C3'); 39.1 (1C, C-5); 62.2 (1C, C-8); 63.6 (1C, C-6); 68.5 (1C, C-1); 97.7 (1C, C-2'); 1 (2C, C-3 および C-7); 135.1-139.8 (2C, C-2 および C-6).

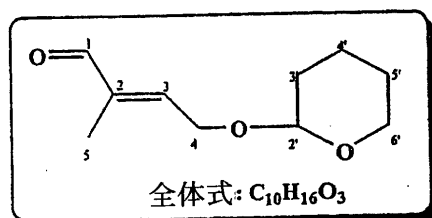
40

MS FAB>0 m/z (NOBA): 255 $[M+H]^+$.

- 実施例 16: (E)-2-メチル-4-テトラヒドロピラニル-2'-オキシ-ブト-2-エナル (10):

【 0 1 2 7 】

【化 3 6】



収率 = 12%

10

R_f = 0.66 (1:1, エチルエーテル:石油エーテル).

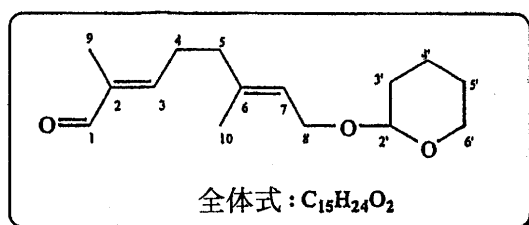
NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.40-1.85 (m, 6H, H-3', H-4' および H-5); 1.78 (s, 3H, CH_3); 3.50-3.63 (m, 1H, H-6'); 3.80-4.0 (m, 1H, H-6'); 4.37(dd, J_{4a-4b} 15.3 Hz, J_{4a-3} 5.9 Hz, 1H, H-4a); 4.61 (dd, J_{4b-3} 5.4 Hz, 1H, H-4b); 4.71 (m, 1H, H-2'); 6.63 (m, 1H, H-3); 9.47 (s, 1H, H-1).

- 実施例 17: (E,E)-2,6-ジメチル-8-テトラヒドロピラニル-2'-オキシ-オクタ-2,6-ジエナル(ジエナル) (11):

【 0 1 2 8 】

【化 3 7】

20



収率 = 11.3%

30

R_f = 0.62 (1:1, エチルエーテル:石油エーテル).

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.40-1.70 (m, 6H, H-4', H-5' および H-6'); 1.72 (s, 3H, CH_3); 1.75 (s, 3H, CH_3); 2.20 (t, J_{5-4} 7.5 Hz, 2H, H-5); 2.40-2.60 (td, J_{4-3} 7.2 Hz, 2H, H-4); 3.40-3.60 (m, 1H, H-3'); 3.82-3.98 (m, 1H, H-3'); 4.05 (dd, J_{8a-8b} 12.0 Hz, J_{8a-7} 7.4 Hz, 1H, H-8a); 4.30 (dd, J_{8b-7} 6.3 Hz, 1H, H-8b); 4.62 (m, 1H, H-2'); 5.42 (in, 1H, H-7); 6.50 (t, 1H, H-3); 9.40 (s, 1H, H1).

- 実施例 18: 4-プロモメチルベンゾフェノンを用いるアルコール 8 および 9 の一般的なカップリング方法:

30mlの無水THFの懸濁液中の水素化ナトリウム(8.87 mmol, 1.1 eq)に、アルコール 8 または 9 (8.07mmol, 1eq)を、室温かつ窒素雰囲気下で添加する。次いで、反応混合物を還流加熱し、磁気攪拌下で30分間維持する。15mlの無水THFの溶液中の4-プロモメチルベンゾフェノン (8.87mmol, 1.1eq)を添加する。THF還流中の3時間の反応後、媒体の温度を25℃に戻し、100mlの水を添加し、有機相をエチルエーテルで3回抽出する。エーテル相を回収し、飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (4:6, エチルエーテル : 石油エーテル)にかけて、無色オイルを生成する。

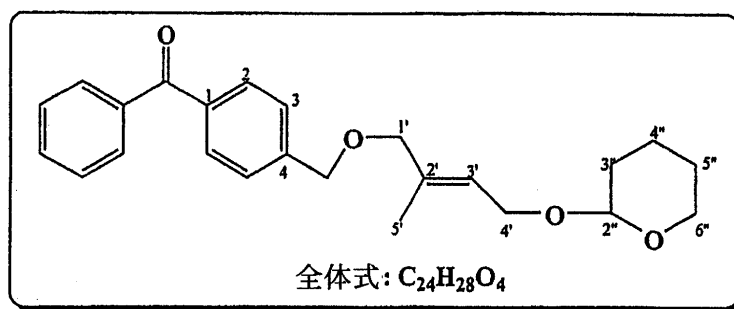
40

【 0 1 2 9 】

- 実施例 19: (E)-[4-(2'-メチル-4'-テトラヒドロピラニル-2''-オキシ-ブト-2'-エニルオキシ-メチル)-フェニル]-フェニル-メタノン (12):

【 0 1 3 0 】

【化 3 8】



10

収率 = 36%

 $R_f = 0.4$ (4:6, エチルエーテル:石油エーテル).

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.50-1.78 (m, 6H, H-3'', H-4'' および H-5''); 1.77 (s, 3H, CH_3); 3.48-3.60 (m, 1H, H-6''); 3.88-4.0 (m, 1H, H-6''); 4.02 (s, 2H, H-1'); 4.11 (dd, J_{4a-4b} 12.3 Hz, J_{4a-3} 7.1 Hz, 1H, H-4a); 4.87 (dd, J_{4b-3} 6.3 Hz, 1H, H-4b); 4.59 (s, 2H, OCH_2 -ベンジル); 4.67 (m, 1H, H-2''); 5.72 (m, 1H, H-3').

NMR $^{13}C(CDCl_3)$, (ppm): 14.50 (1C, C-5'); 19.52 (1C, C-4''); 25.32 (C, C-5''); 30.60 (1C, C3''); 62.12 (1C, C-4'); 63.52 (1C, C-6''); 71.77 (1C, OCH_2 -ベンジル); 76.19 (1C, C-1'); 97.81 (1C, C-2''); 126.90 (1C, C-3'); 127.57-127.67 (2C, C-ar); 130.45-130.52 (2C, C-ar); 130.72-130.77 (2C, C-ar); 132.85 (1C, C-ar); 135.73-137.23 (C, C-1 および C-ar); 138.09-143.63 (2C, C-4 および C-2'); 196.93 (1C, C-ケトン).

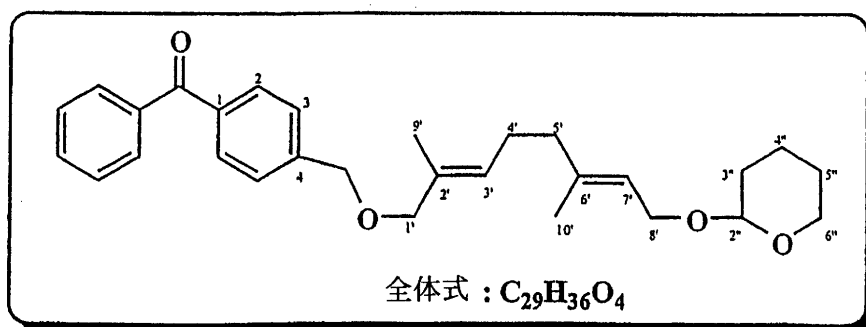
20

MS FAB>0 m/z (NOBA): 381 $[M+H]^+$.

- 実施例 20: (E,E)-[4-(2',6'-ジメチル-8'-テトラヒドロピラニル-2''-オキシ-オクタ-2',6'-ジエニルオキシ)-メチルフェニル]-フェニル-メタノン (13):

【0 1 3 1】

【化 3 9】



30

収率 = 49%

 $R_f = 0.66$ (4:6, エチルエーテル:石油エーテル).

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.50-1.90 (m, 6H, H-3'', H および H-5''); 1.70 (s, 6H, H-9' および H-10'); 2.10-2.30 (m, 4H, H-4 および H-5'); 3.50-3.62 (m, 1H, H-6''); 3.85-3.95 (m, 1H, H-6''); 3.95 (s, 2H, H-1); 4.06 (dd, $J_{8'a-8'b}$ 11.9 Hz, $J_{8'a-7}$ 7.4 Hz, 1H, H-8'a); 4.27 (dd, $J_{8'b-7}$ 6.5 Hz, 1H, H-8'b); 4.55 (s, 2H, OCH_2 -ベンジル); 4.64 (m, 1H, H-2''); 5.35-5.50 (m, 2H, H-3 および H-7'); 7.40-7.60 (m, 4H, H-ar); 7.55-7.65 (m, 1H, H-ar); 7.80-7.90 (m, 4H, H-ar).

NMR $^{13}C(CDCl_3)$, (ppm): 13.8-16.2 (2C, C-9' および C-10'); 19.5 (1C, C-4''); 25.3-25.8 (2C, C-4' および C-5''); 30.6 (1C, C3''); 39.0 (1C, C-5'); 62.0 (1C, C-8'); 97.81 (1C, C-2''); 126.90 (1C, C-3'); 127.57-127.67 (2C, C-ar); 130.45-130.52 (2C, C-ar); 130.72-130.77 (2C, C-ar); 132.85 (1C, C-ar); 135.73-137.23 (C, C-1 および C-ar); 138.09-143.63 (2C, C-4 および C-2'); 196.93 (1C, C-ケトン).

50

63.5 (1C, C-6"); 70.6-76.3 (2C, C-1' および OCH₂-ベンジル); 97.7 (1C, C-2"); 120.9-127.1 (2C, C-3' および C-7'); 128.3-128.9-129.8-131.4-132.2 (9C, C-ar); 132.2 (1C, C-6'); 137.5 (1C, C-ar); 137.9 (1C, C-1); 138.9 (1C, C-2'); 139.4 (1C, C-4); 196.3 (1C, C-ケトン).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 449 [M+H]⁺.

- 実施例 21: 一般的なTHP基脱保護方法:

40mlのメタノール中の、化合物 1 2 または 1 3 (5.26mmol, 1eq) およびピリジニウム p-トルエンスルホネート (0.48mmol, 0.09eq) の溶液を、還流下で 3 時間、磁気攪拌下で維持する。次いで、反応混合液を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (1:1, エチルエーテル : 石油エーテル) にかけて無色オイルを生成する。

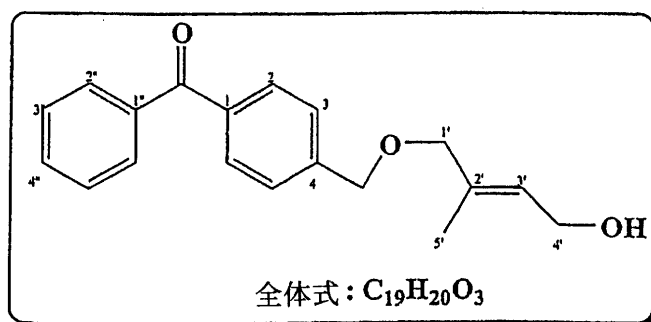
10

【 0 1 3 2 】

- 実施例 22: (E)-[4-(2'-メチル-4'-ヒドロキシ-ブト-2'-ルニル(rnyl)オキシメチル)-フェニル]-フェニル-メタノン (14):

【 0 1 3 3 】

【 化 4 0 】



20

収率 = 100%

R_f = 0.6 (1:1, エチルエーテル:石油エーテル).

NMR ¹H(CDCl₃), (ppm): 1.62 (s, 3H, CH₃); 3.87 (s, 2H, H-1'); 4.18 (d, J_{3'-4'} = 6.6 Hz, 1H, H-3'); 4.46 (s, 2H, OCH₂-ベンジル); 5.61 (t, 1H, H-4'); 7.26-7.40 (m, 4H, H-ar); 7.42-7.35 (m, 1H, H-ar); 7.57-7.72 (m, 4H, H-ar).

30

NMR ¹³C(CDCl₃), (ppm): 14.49 (1C, C-5'); 59.50 (1C, C-4'); 71.74 (1C, OCH₂-ベンジル); 76.18 (1C, C-1'); 126.89 (1C, C-3'); 127.58-127.66 (2C, C-ar); 128.71-128.82 (2C, C-ar); 130.45 (2C, C-ar); 130.71-130.76 (2C, C-ar); 132.84 (1C, C-ar); 135.73-137.22 (C, C-1 および C-ar); 138.07-143.60 (2C, C-4 および C-2'); 196.92 (1C, C-ケトン).

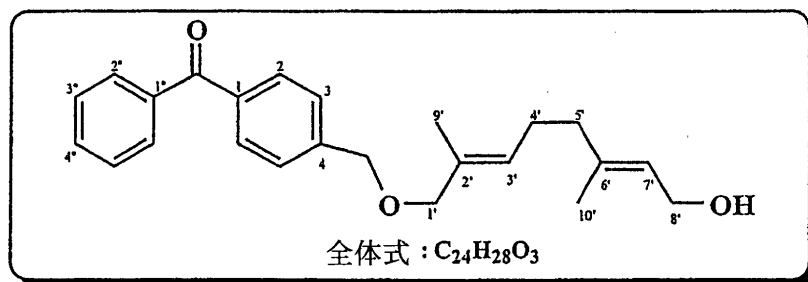
MS FAB>0 m/z (NOBA): 297 [M+H]⁺.

- 実施例 23: (E,E)-[4-(8-ヒドロキシ-2',6'-ジメチル-オクタ-2',6'-ジエニルオキシメチル)-フェニル]-メタノン (15):

【 0 1 3 4 】

40

【化 4 1】



10

収率 = 100%

 $R_f = 0.3$ (1:1, エチルエーテル:石油エーテル).

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.62 (s, 6H, H-9' および H-10'); 2.10-2.30 (m, H-4' および H-5'); 3.95 (s, 2H, H-1'); 4.20 (d, $J_{8,7} = 6.9$ Hz, 2H, H-8'); 4.55 (s, 2H, OCH_2 -ベンジル); 5.45 (t, $J_{3,4} = 60.9$ Hz, 1H, H-3'); 5.46 (t, 1H, H-7'); 7.40-7.54 (m, 4H, H-ar); 7.55-7.66 (m, 1H, H-ar); 7.75-7.90 (m, 4H, H-ar).

NMR $^{13}C(CDCl_3)$, (ppm): 13.8 (1C, C-9'); 16.0 (1C, C-10'); 25.8 (1C, C-4'); 38.9 (1C, C-5'); 59.1 (1C, C-8'); 70.7-76.2 (2C, C-1' および OCH_2 -ベンジル); 123.7 (1C, C-3'); 127.9-128.1 (2C, C-ar); 128.6 (1C, C-7'); 128.9-129.1 (2C, C-ar); 129.9 (2C, C-ar); 131.5 (2C, C-ar); 132.0 (1C, C-6'); 132.3 (1C, C-ar); 137.4-137.5 (2C, C-1' および C1"); 138.7-138.9 (2C, C-2" および C-4); 196.5 (1C, C-ケトン).

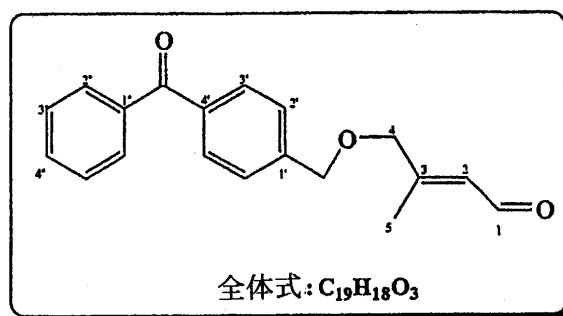
20

MS FAB >0 m/z (NOBA): 365 $[M+H]^+$.

- 実施例 24: (E)-3-メチル-4-(4'-ベンゾイルベンジルオキシ)-ブト-2-エナル (16):

【0 1 3 5】

【化 4 2】



30

収率 = 70%

 $R_f = 0.5$ (1:1, エチルエーテル:石油エーテル).

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 2.15 (d, $J_{5,2} = 1.4$ Hz, 3H, H-5); 4.1 (s, 2H, H-4); 4.62 (s, 2H, OCH_2 -ベンジル); 6.21 (dq, $J_{2,1} = 8.0$ Hz, 1H, H-2); 7.42-7.55 (m, 4H, H-ar); 7.55-7.66 (m, 1H, H-ar); 7.78-7.86 (m, 4H, H-ar); 10.08 (d, 1H, H-1).

40

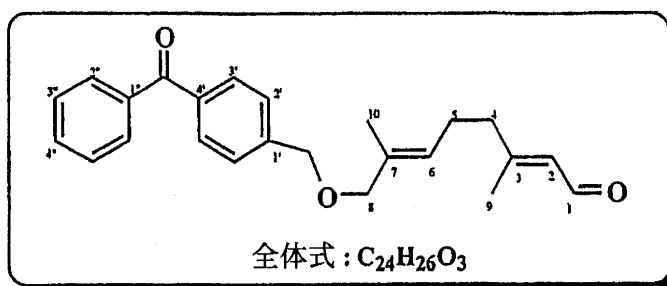
NMR $^{13}C(CDCl_3)$, (ppm): 14.88 (1C, C-5); 72.56 (1C, C-4); 74.23 (1C, OCH_2 -ベンジル); 126.15 (1C, C-2); 127.52 (2C, C-ar); 128.69 (2C, C-ar); 130.4 (2C, C-ar); 130.72 (2C, C-ar); 132.75 (1C, C-ar); 137.47 (1C, C-1"); 137.92 (1C, C-4'); 142.67 (1C, C-1'); 152.42 (1C, C-3); 191.3 (1C, C-1); 196.69 (1C, C-ケトン).

MS FAB >0 m/z (NOBA): 295 $[M+H]^+$.

- 実施例 25: (E,E)-3,7-ジメチル-8-(4'-ベンゾイルベンジルオキシ)-オクタ-2,6-ジエナル (17):

【0 1 3 6】

【化 4 3】



10

収率 = 70%

 $R_f = 0.55$ (7:3, エチルエーテル:石油エーテル).

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.60 (s, 3H, CH_3); 1.73 (s, 3H, CH_3); 2.98-2.38 (m, 4H, H-4 および H-5); 3.97 (s, 2H, H-8); 4.56 (s, 2H, OCH_2 -ベンジル); 5.45 (m, 1H, H-6); 5.92 (d, J_{2-1} 7.9 Hz, 1H, H-2); 7.45-7.56 (m, 4H, H-ar); 7.57-7.68 (m, 1H, H-ar); 7.78-7.88 (m, 4H, H-ar); 10.02 (d, 1H, H-1).

NMR $^{13}C(CDCl_3)$, (ppm): 14.41 (1C, C-9); 18.10 (1C, C-10); 25.73 (1C, C-5); 40.54 (1C, C-4); 71.45 (1C, C-8); 76.71 (1C, OCH_2 -ベンジル); 126.78 (1C, C-2); 127., 20 (2C, C-ar); 127.55 (1C, C-6); 128.69 (2C, C-ar); 130.71 (2C, C-ar); 130.84 (2C, C-ar); 132.83 (1C, C-4''); 133.82 (1C, C-7); 137.16 (1C, C-1''); 138.08 (1C, C-4'); 143.85 (1C, C-1'); 163.78 (1C, C-3); 191.62 (1C, C-1); 196.96 (1C, C-ケトン).

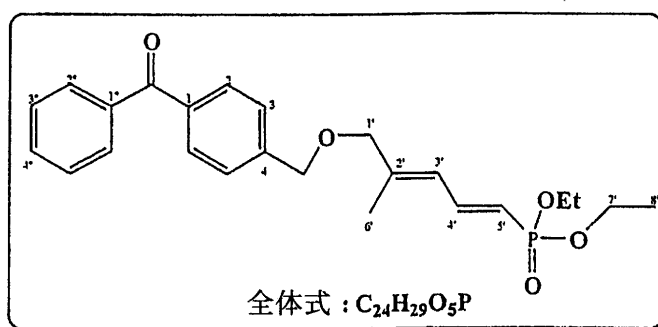
20

MS FAB>0 m/z (NOBA): 363 $[M+H]^+$.

- 実施例 26: (E,E)-[4-(5'-ジエチルホスホノ-2''-メチル-ペンタ-2,4-ジエニルオキシメチル)]-フェニル-メタノン (18):

【 0 1 3 7】

【化 4 4】



30

収率 = 95%

40

 $R_f = 0.5$ (酢酸エチル).

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.34 (t, $J_{8'-7'}$ 6.9 Hz, 6H, H-8'); 1.92 (s, 3H, CH_3); 4.06 (s, 2H, H-1'); 4.08-4.28 (q, 4H, H-7'); 4.60 (s, 2H, OCH_2 -ベンジル); 5., 70 (d, $J_{5'-4'}$ 19.5 Hz, $J_{5'-6'}$ 16.9 Hz, 1H, H-5'); 6.26 (d, $J_{3'-4'}$ 11.6 Hz, 1H, H-3'); 7.30-7.65 (m, 6H, H4' および 5H-ar); 7.60-7.88 (m, 4H, H-ar)

NMR $^{31}P(CDCl_3)$, (ppm): 209.

NMR $^{13}C(CDCl_3)$, (ppm): 16.70 (1C, C-6') 16.81 (2C, C-8'); 63.15 (2C, C-7'); 72.15 (1C, C-1'); 75.32 (1C, OCH_2 -ベンジル); 117.18 (d, $J_{5'-4'}$ 191.4 Hz, 1C, C-5'); 175.13 (d, $J_{3'-4'}$ 26.9 Hz, 1C, C-3'); 127.54 (2C, C-ar); 128.72 (2C, C-ar); 130.50 (2C, C-ar); 130.74 (2C, C-ar); 132.88 (1C, C-4''); 137.37 (1C, C-1''); 138.02 (

50

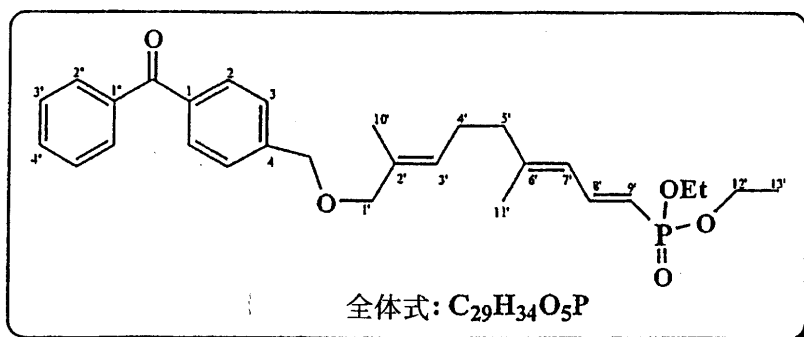
1C, C-1); 143.20 (1C, C-4); 143.99 (1C, C-25); 144.53 (d, J_{4-P} 6.7 Hz, 1C, C-4'); 196.82 (1C, C-カルボニル).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 451 $[M+Na]^+$; 429 $[M+H]^+$.

- 実施例 27: (E,E,E)-[4-9'ジエチルホスホノ-2',6'-ジメチル-オクタ-2',6',8'-トリエニルオキシメチル]-フェニル]-フェニル-メタノン (19):

【0138】

【化45】



10

収率 = 75%

R_f = 0.6 (酢酸エチル).

20

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.24 (t, J_{13-12} 7.0 Hz, 6H, H-13'); 1.73 (s, 3H, CH_3); 1.91 (s, 3H, CH_3); 2.20-2.30 (m, 4H, 2H-4' および 2H-5'); 3.97 (s, 2H, H-1'); 4.09 (q, 4H, H-12'); 4.55 (s, 2H, OCH_2 -ベンジル); 5.45 (m, 1H, H-3'); 5.59 (dd, J_{9-P} 20.2 Hz, J_{9-8} 16.2 Hz, 1H, H-9'); 5.99 (d, J_{7-8} 12.1 Hz, 1H, H-7'); 7.32-7.65 (Cm, 1H, H-8'); 7.46-7.65 (m, 5H, H-ar); 7.76-7.90 (m, 4H, H-ar).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 21.7.

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 14.41 (1C, C-10'); 16.78 (2C, C-13'); 17.75 (C-11'); 26.32 (1C, C-4'); 40.11 (1C, C-5'); 62 (2C, C-12'); 71.31 (1C, C-1'); 76.91 (1C, OCH_2 -ベンジル); 114.94 (d, J_{9-P} 192.2 Hz, 1C, C-9'); 124.94 (d, J_{7-P} 26.6 Hz, 1C, C-7'); 127.61 (2C, C-ar) 127.83 (1C, C-3'); 128.69 (2C, C-ar); 130.44 (2C, C-ar) 130.69 (2C, C-ar); 132.80 (1C, C-4''); 133.12 (1C, C-2); 137.16 (1C, C-1''); 138.11 (1C, C-1); 143.84 (1C, C-4); 145.52 (d, J_{8-P} 6.6 Hz, 1C, C-8'); 148.66 (1C, C-6'); 196.89 (1C, C-カルボニル).

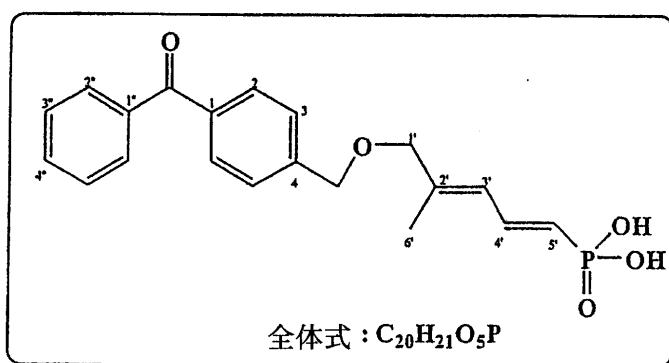
30

MS FAB>0 m/z (NOBA): 519 $[M+Na]^+$; 497 $[M+H]^+$.

- 実施例 28: (E,E)-4-[(5'-ホスホノ-6'メチル-ペンタ-2',4'-ジエニルオキシメチル)-フェニル-フェニル]-メタノン (20):

【0139】

【化46】



40

50

収率 = 70%

R_f = 0.56 (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR ^1H (CDCl_3), (ppm): 1.91 (s, 3H, CH_3); 4.06 (s, 2H, H-1'); 4.60 (s, 2H, OCH_2 -ベンジル); 5.80 (dd, $J_{5'-6'} = 21.1$ Hz, $J_{5'-4'} = 16.6$ Hz, 1H, H-5'); 6.25 (d, $J_{3'-4'} = 11.4$ Hz, 1H, H-3'); 7.35-7.60 (m, 6H, H4' および 511-ar); 7.72-7.88 (m, 4H, H-ar); 10.25 (s, 2H, POH).

NMR ^{31}P (CDCl_3), (ppm): 23.6.

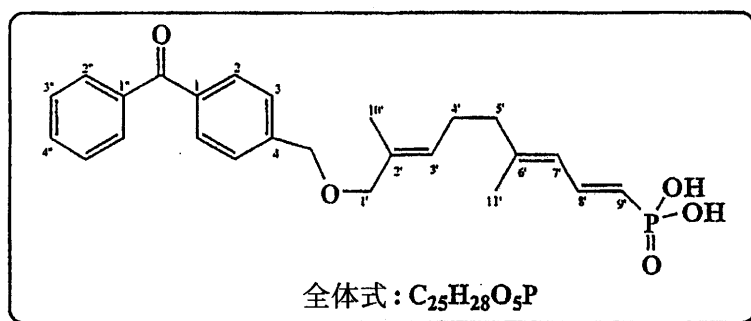
NMR ^{13}C (CDCl_3), (ppm): 15.23 (1C, C-6'); 72.06 (1C, C-1'); 75.35 (1C, OCH_2 -ベンジル); 118.59 (d, $J_{5'-6'} = 188.5$ Hz, 1C, C-5'); 126.65 (d, $J_{3'-4'} = 26.6$ Hz, 1C, C-3'); 127.55 (2C, C-ar); 128.71 (2C, C-ar); 130.44 (2C, C-ar); 130.74 (2C, C-ar); 132.84 (1C, C-4'); 134.50 (1C, C-1"); 135.0 (1C, C-1); 137.36 (d, $J_{4'-5'} = 6.1$ Hz, 1C, C-4'); 143.19 (1C, C-4); 144.0 (1C, C-2'); 198.0 (1C, C-カルボニル).

MS FAB $^+$ 0 m/z (NOBA): 395 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 実施例 29: (E,E,E)-[4-(9'-ホスホノ-2'6'-ジメチル-ノナ-2',6',8'-トリエニルオキシメチル)-フェニル]-フェニル-メタノン (21):

【0 1 4 0】

【化 4 7】



収率 = 85%

R_f = 0.5 (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR ^1H (CDCl_3), (ppm): 1.72 (s, 3H, CH_3); 1.86 (s, 3H, CH_3); 2.12-2.30 (m, 4H, H-4' および H-5'); 3.96 (s, 2H, H-1'); 4.54 (s, 2H, OCH_2 -ベンジル); 5.45 (m, 1H, H-3'); 5.66 (dd, $J_{9'-10'} = 20.6$ Hz, $J_{9'-8'} = 16.8$ Hz, 1H, H-9'); 5.95 (d, $J_{7'-8'} = 10.9$ Hz, 1H, H-7'); 7.35-7.60 (m, 1H, H-8'); 7.40-7.68 (m, 5H, H-ar); 7.75-7.88 (m, 4H, H-ar).

NMR ^{31}P (CDCl_3), (ppm): 24.4.

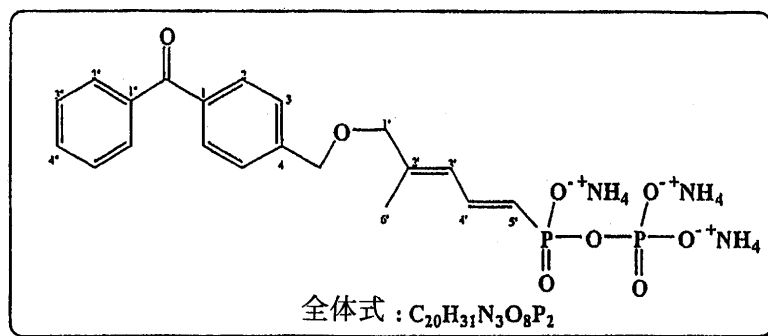
NMR ^{13}C (CDCl_3), (ppm): 14.39 (1C, C-10'); 16.80 (1C, C-11'); 26.21 (1C, C-4'); 40.10 (1C, C-5'); 71.20 (1C, C-9'); 76.88 (1C, OCH_2 -ベンジル); 114.89 (d, $J_{9'-10'} = 190$ Hz, 1C, C-9'); 124.93 (d, $J_{7'-8'} = 26.3$ Hz, 1C, C-7'); 127.58 (2C, C-ar); 127.80 (1C, C-3'); 128.67 (7C, C-ar); 130.47 (2C, C-ar); 130.71 (2C, C-ar); 132.81 (1C, C-4"); 133.06 (1C, C-2'); 137.04 (1C, C-1"); 138.0 (1C, C-1'); 143.80 (1C, C-4); 145.46 (d, $J_{8'-9'} = 6.6$ Hz, 1C, C-8'); 148.69 (1C, C-6'); 196.77 (1C, C-カルボニル).

MS FAB $^+$ 0 m/z (NOBA): 463 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 実施例 30: (E,E)-4-[(5'-ピロホスホノ-6'-メチル-ペンタ-2',4'-ジエニルオキシメチル)-フェニル]-メタノン (22):

【0 1 4 1】

【化 4 8】



10

収率 = 48%

 $R_f = 0.35$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.64 (s, 3H, CH_3); 4.0 (s, 2H, H-1'); 4.51 (s, 2H, OCH_2 -ベンジル); 5.90 (dd, $J_{5'-6'} = 19.2$ Hz, $J_{5'-4'} = 16.81$ Hz, 1H, H-5'); 6.13 (d, $J_{3'-4'} = 10.9$ Hz, 1H, H-3'); 7.10 (ddd, $J_{4'-5'} = 20.4$ Hz, 1H, H-4'); 7.35-7.50 (m, 4H, H-ar); 7.54-7.62 (m, 1H, H-ar); 7.62-7.74 (m, 4H, H-ar).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -7.16 (d, $J = 23.0$ Hz, P-); 6.54 (d, P-).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 14.33 (1C, C-6'); 71.22 (1C, C'); 75.62 (1C, OCH_2 -ベンジル); 124.53 (d, $J_{5'-6'} = 185.0$ Hz, 1C, C-5'); 127.48 (d, $J_{3'-4'} = 26.2$ Hz, 1C, C-3'); 128.19 (2C, C-ar); 128.84 (2C, C-ar); 130.74 (2C, C-ar); 130.88 (2C, C-ar); 133.82 (1C, C-4'); 136.40 (1C, C-1'); 136.88 (1C, C-1); 138.83 (d, $J_{4'-5'} = 5.7$ Hz, 1C, C-4'); 140.9 (1C, C-4); 143.40 (1C, C-2'); 200.37 (1C, C-カルボニル).

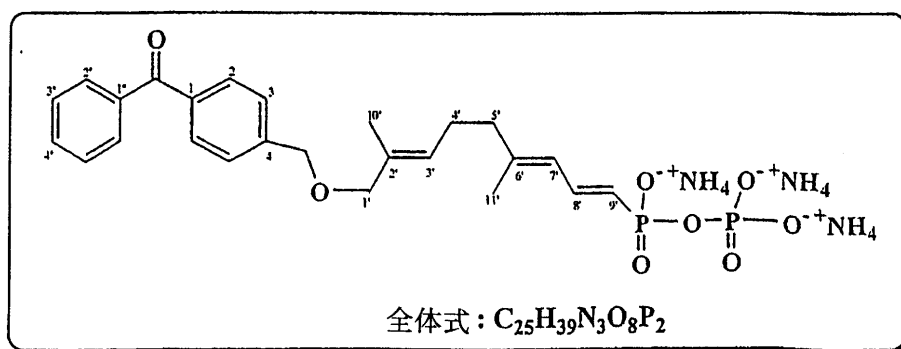
20

MS FAB>0 m/z (GT): 463 $[M+2NH_4+3H]^+$; 441 $[M+3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 31: (E,E,E)-[4-(9'-ピロホスホノ-2',6'-ジメチル-ノナ-2',6',8'-トリエニルオキシメチル)-フェニル]-フェニル-メタノン (23):

【 0 1 4 2】

【化 4 9】



30

収率 = 57%

 $R_f = 0.35$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.51 (s, 3H, CH_3); 1.72 (s, 3H, CH_3); 1.95-2.15 (m, 4H, H-4', H-5'); 3.80 (s, 2H, H-1'); 4.40 (s, 2H, OCH_2 -ベンジル); 5.23-5.35 (m, 1H, H-3'); 5.78 (dd, $J_{9'-10'} = 19.7$ Hz, $J_{9'-8'} = 16.8$ Hz, 1H, H-9'); 5.90 (d, $J_{7'-8'} = 11.1$ Hz, 1H, H-7'); 7.04 (ddd, $J_{8'-9'} = 20.5$ Hz, 1H, H-8'); 7.28-7.46 (m, 4H, H-ar); 7.51-7.63 (m, 5H, H-ar).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -6.45 (d, $J = 23.22$ Hz, P-); 7.14 (d, P-).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 13.67 (1C, C-10'); 16.75 (1C, C-11'); 25.97 (1C, C-4'); 39.27 (1C, C-5'); 70.46 (1C, C-1'); 76.47 (1C, OCH_2 -ベンジル); 121.43 (d, $J_{9'-10'}$

50

187.1 Hz, 1C, C-9'); 124.91 (d, J_{7-p} 26.1 Hz, 1C, C-7'); 128 (2C, C-ar); 128.84 (2C, C-ar); 130.34 (2C, C-ar); 130.73 (2C, C-ar); 129.53 (1C, C-3'); 132.20 (1C, C-4'); 133.65 (1C, C-2'); 136.35 (1C, C-1"); 137.04 (1C, C-1"); 140.13 (1C, C-4); 143.85 (d, J_{8-p} 5.6 Hz, 1C, C-8'); 146.41 (1C, C-6'); 199.35 (1C, C-カルボニル).

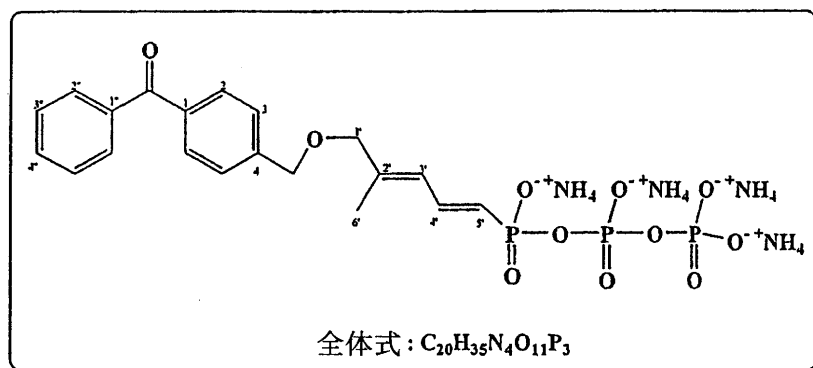
MS FAB>0 m/z (GT): 538 [M+2NH₄+3H]⁺; 521 [M+3NH₄+4H]⁺.

- 実施例 32: (E,E)-4-[(5')-トリホスホノ-6'-メチル-ペンタ-2',4'-ジエニルオキシメチル]-フェニル]-メタノン (24):

【0143】

【化50】

10



20

収率 = 6%

R_f = 0.15 (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR ¹H(D₂O), (ppm): 1.79 (s, 3H, CH₃); 4.03 (s, 2H, H-1'); 4.54 (s, H, OCH₂-ベンジル); 5.92 (dd, J_{5-p} 19.9 Hz, $J_{5-4'}$ 16.6 Hz, 1H, H-5'); 6.14 (d, $J_{3-4'}$ 11.1 Hz, 1H, H-3'); 7.17 (ddd, J_{4-p} 20.0 Hz, 1H, H-4'); 7.30-7.50 (m, 4H, H-ar); 7.52-7.68 (m, 5H, H-ar).

NMR ³¹P(D₂O), (ppm): -22.0 (dd, J = 23.1 Hz, J = 19.9 Hz, P-); -7.6 (d, P-); 9.5 (d, P-).

30

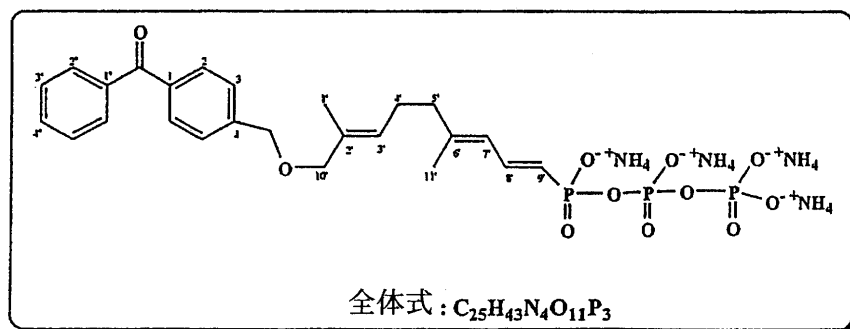
NMR ¹³C(D₂O), (ppm): 14.34 (1C, C-6'); 71.28 (1C, C-1'); 75.65 (1C, OCH₂-ベンジル); 123.58 (d, J_{5-p} 186.0 Hz, 1C, C-5'); 127.44 (d, J_{3-p} 26.8 Hz, 1C, C-3'); 128.41 (2C, C-ar); 128.87 (2C, C-ar); 130.62 (2C, C-ar); 131.01 (2C, C-ar); 133.84 (1C, C-4"); 136.69 (1C, C-1"); 137.14 (1C, C-1); 139.69 (d, J_{4-p} 5.8 Hz, 1C, C-4'); 140.82 (1C, C-4); 143.43 (1C, C-2'); 201.04 (1C, C-カルボニル).

MS FAB>0 m/z (GT): 599 [M-H]⁻; 553 [M-4NH₄+Na+2H]; 531 [M+4NH₄+3H]⁻.

- 実施例 33: (E,E,E)-[4-9'-トリホスホノ-2',6'-ジメチル-ノナ-2',6',8'-トリエニルオキシメチル]-フェニル]-フェニル-メタノン (25):

【0144】

【化 5 1】



10

収率 = 17%

 $R_f = 0.22$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.54 (s, 3H, CH_3); 1.73 (s, 3H, CH_3); 2.0-2.20 (m, 4H, H-4' および H-5'); 3.69 (s, 2H, H-1'); 4.44 (s, 2H, OCH_2 -ベンジル); 5.36 (m, 1H, H-3'); 5.74 (dd, J_{9-10} 19.6 Hz, J_{9-8} 16.9 Hz, 1H, H-9'); 5.92 (d, J_{7-8} 11.3 Hz, 1H, H-7'); 7.06 (ddd, J_{8-9} 20.7 Hz, 1H, H-8'); 7.30-7.51 (m, 4H, H-ar); 7.51-7.71 (m, 5H, H-ar).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -21.0 (dd, $J_{\alpha-\beta}$ 23.1 Hz, $J_{\alpha-\gamma}$ 19.4 Hz, P- α); -7.5 (d, P- β); 9.0 (d, P- γ).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 13.62 (1C, C-10'); 16.76 (1C, C-11"); 25.91 (1C, C-4'); 39.24 (1C, C-5'); 70.41 (1C, C-1'); 76.46 (1C OCH_2 -ベンジル); 120.53 (d, J_{9-10} 19.2 Hz, 1C, C-9'); 124.74 (d, J_{7-8} 26.3 Hz, 1C, C-7'); 128.08 (2C, C-ar); 128.82 (27C, C-ar); 130.34 (2C, C-ar); 130.74 (2C, C-ar); 129.61 (1C, C-3'); 132.14 (1C, C-4"); 133.66 (1C, C-2'); 136.32 (1C, C-1"); 136.99 (1C, C-5'); 140.88 (d, J_{8-9} 5.8 Hz, 1C, C-8'); 143.79 (1C, C-4); 147.03 (1C, C-6'); 199.56 (1C, C-カルボニル).

MS FAB+0 m/z (GT): 599 $[M+4NH_4+3H]^+$.

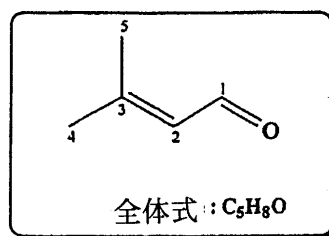
アルデヒド 26 および 27 を、上記のピリジニウムピクロメートを用いる酸化方法に従って調製する。

【0145】

- 実施例 34: 3-メチルブト-2-エナル (26):

【0146】

【化 5 2】



40

収率 = 95%

 $R_f = 0.8$ (95:5, 石油エーテル:エチルエーテル).

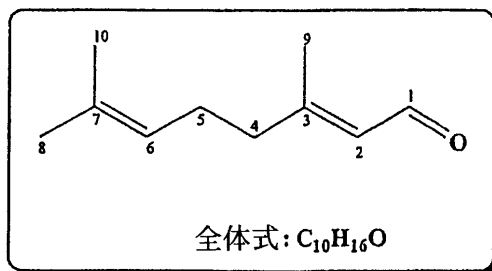
NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.96 (d, J_{5-2} 1.3 Hz, 3H, H-5); 2.15 (d, J_{4-2} 1.3 Hz, 3H, H-4); 5.86 (d, J_{2-1} 8.2 Hz, 1H, H-2); 9.93 (d, 1H, H-1).

- 実施例 35: 3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエナル (27):

【0147】

50

【化 5 3】



10

収率 = 99%

 $R_f = 0.46$ (8:2, 石油エーテル:エチルエーテル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.6 (s, 3H, CH_3); 1.68 (s, 3H, CH_3); 2.16 (s, 3H, CH_3); 2.0-2.28 (m, 4H, H-4 および H-5); 4.93-5.15 (m, 1H, H-6); 5.88 (d, J_{2-1} 8.0 Hz, 1H, H-2); 9.99 (d, 1H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 17.50 (1C, C-10), 22.10-22.19 (2C, C-8 および C-9), 22.98 (1C, C-5), 40.78 (1C, C-4), 122.96 (1C, C-6), 128.69 (1C, C-2), 132.01 (1C, C-7), 165.89 (1C, C-3), 192.45 (1C, C-1).

以下のホスホニックエステルを、上記の Horner-Wadsworth-Emmons 方法に従って調製する。

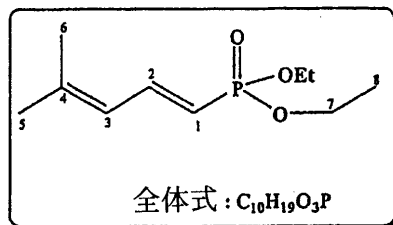
20

【 0 1 4 8】

- 実施例 36: ジエチル (E)-4-メチル-1,3-ペンタジエニルホスホネート (28):

【 0 1 4 9】

【化 5 4】



30

収率 = 85%

 $R_f = 0.46$ (エチルエーテル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.31 (t, J_{8-7} 7.1 Hz, 6H, H-8); 1.85 (6H, H-5 および H-6); 3.95-4.15 (q, 4H, H-7); 5.51 (dd, J_{1-2} 16.6 Hz, J_{1-P} 20.2 Hz, 1H, H-1); 5.94 (d, J_{3-2} 10.9 Hz, 1H, H-3); 7.35 (ddd, J_{2-P} 21.0 Hz, 1H, H-2).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 19.4

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 16.71-16.77 (2C, C-8), 16.24 (1C, C-6), 26.74 (d, J_{5-P} 1.2 Hz, 1C, C-5), 61.86-61.92 (2C, C-7), 111.97 (d, J_{1-P} 192.0 Hz, 1C, C-1), 125.17 (d, J_{3-P} 26.34 Hz, 1C, C-3), 145.66 (d, J_{2-P} 6.6 Hz, 1C, C-2), 145.67 (1C, C-4).

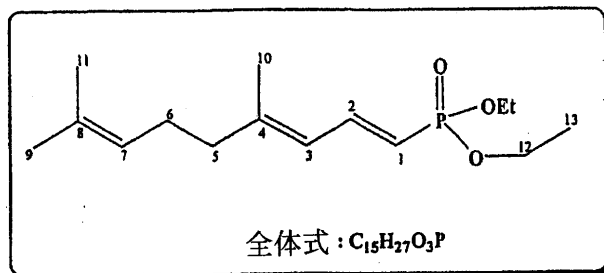
40

MS FAB-MS m/z (NOBA): 219 $[M+H]^+$; 241 $[M+Na]^+$.

- 実施例 37: (E,E)-4,8-ジメチル-1,3,7-ジエチルノナトリエニルホスホネート (29):

【 0 1 5 0】

【化 5 5】



10

収率 = 80%

 R_f = 0.6 (エチルエーテル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.32 (t, J_{13-12} 6.7 Hz, 6H, H-13); 1.60 (s, 3H, CH_3); 1.67 (s, 3H, CH_3); 1.85 (s, 3H, CH_3); 2.05-2.15 (m, 2H, H-6); 2.18-2.32 (m, 2H, H-5); 3.95-4.20 (q, 4H, H-12); 4.95-5.11 (m, 1H, H-7); 5.53 (dd, J_{1-2} 16.6 Hz, J_{1-P} 20.3 Hz, 1H, H-1); 5.96 (d, J_{3-2} 11.3 Hz, 1H, H-3); 7.32 (ddd, J_{2-P} 20.9 Hz, 1H, H-3).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 21.0.

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 16.74-16.80 (2C, C-13); 17.72-18.08 (2C, C-10 および C-11); 26.07 (1C, C-9); 26.64 (1C, C-6); 40.50 (1C, C-5); 61.90-61.96 (2C, C-17); 114.27 (d, J_{1-P} 192.0 Hz, 1C, C-1); 123.72 (1C, C-7); 124.69 (d, J_{3-P} 26.7 Hz, 1C, C-3); 132.58 (1C, C-8); 144.69 (d, J_{2-P} 6.7 Hz, 1C, C-2); 149.22 (1C, C-4).

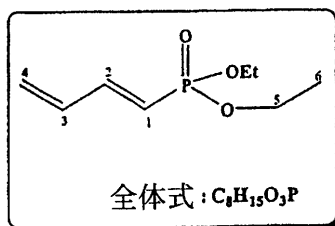
20

MS FAB>0 m/z (NOBA): 287 $[M+H]^+$; 309 $[M+Na]^+$; 259 $[M-CH_2CH_3+H]^+$.

- 実施例 38: ジエチル (E)-1,3-ブタジエニルホスホネート (30):

【0 1 5 1】

【化 5 6】



30

収率 = 71.34%

 R_f = 0.39 (エチルエーテル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.31 (t, J_{6-5} 7.1 Hz, 6H, H-6); 3.98-4.16 (q, 4H, H-5); 5.45 (d, J_{4-3} 9.6 Hz, 1H, H-4); 5.55 (d, J_{4-3} 16.8 Hz, 1H, H-4'); 5.71 (dd, J_{1-2} 19.1 Hz, J_{1-P} 16.9 Hz, 1H, H-1); 6.40 (ddd, J_{3-2} 10.6 Hz, 1H, H-3); 7.08 (ddd, J_{2-P} 20.8 Hz, 1H, H-2).

40

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 19.9.

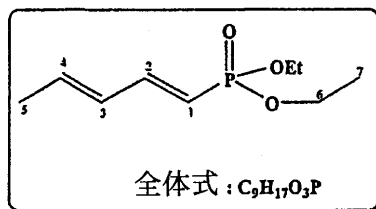
NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 16.75 (2C, C-6); 62.17 (2C, C-5); 118.44 (d, J_{1-P} 190.4 Hz, 1C, C-1); 128.32 (1C, C-4); 136.11 (d, J_{3-P} 27.1 Hz, 1C, C-3); 149.25 (d, J_{2-P} 5.7 Hz, 1C, C-2).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 191 $[M+H]^+$; 213 $[M+Na]^+$.

実施例 39: ジエチル (E)-1,3-ペンタジエニルホスホネート (31):

【0 1 5 2】

【化 5 7】



収率 = 79%

10

$R_f = 0.35$ (エチルエーテル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.33 (t, J_{7-6} 4.7 Hz, 6H, H-7); 5.24 (d, J_{5-4} 5.2 Hz, 3H, H-5); 3.95-4.20 (qt, 4H, H-6); 5.56 (dd, J_{1-P} 19.5 Hz, J_{1-2} 16.9 Hz, 1H, H-1); 6.0-6.25 (m, 2H, H-3 および H-4); 7.07 (ddd, J_{2-P} 20.9 Hz, J_{2-3} 9.4 Hz, 1H, H-2).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 21.2.

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 16.76 (2C, C-7); 18.83 (1C, C-5); 62 (2C, C-6); 114.66 (d, J_{1-P} 191.6 Hz, 1C, C-1); 131.22 (d, J_{3-P} 26.3 Hz, 1C, C-3); 138.96 (1C, C-4); 149.59 (d, J_{2-P} 6.1 Hz, 1C, C-2).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 205 $[M+H]^+$; 227 $[M+Na]^+$.

20

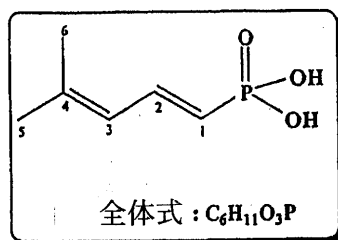
以下のホスホン酸を、上記のそれらのホスホン酸エステルに対するトリメチルシリランプロマイドの作用によって調製する。

【0 1 5 3】

- 実施例 40: (E)-4-メチルペンタ-1,3-ジエニルホスホン酸 (32):

【0 1 5 4】

【化 5 8】



30

収率 = 99%

$R_f = 0.28$ (4:6, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.79 (s, 6H, H5 および H-6); 5.79 (dd, J_{1-2} 16.8 Hz, J_{1-P} 17.3 Hz, 1H, H-1); 5.85 (d, J_{3-2} 11.0 Hz, 1H, H-3); 7.08 (ddd, J_{2-P} 19.4 Hz, 1H, H-2).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 23.2.

40

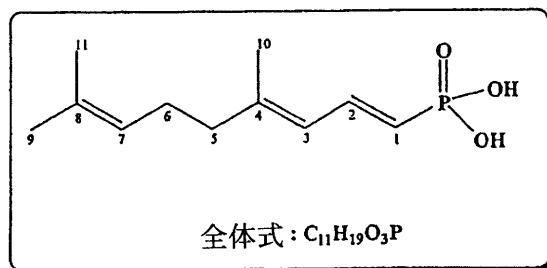
NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 17.45 (1C, C-6), 27.84 (1C, C-5), 115.97 (d, J_{1-P} 192.5 Hz, 1C, C-1), 125.39 (d, J_{3-P} 26.7 Hz, 1C, C-3), 142.50 (d, J_{2-P} 6.4 Hz, 1C, C-2), 145.67 (1C, C-4).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 163 $[M+H]^+$; 185 $[M+Na]^+$.

- 実施例 41: (E,E)-4,8-ジメチルノナ-1,3,7-トリエニルホスホン酸 (33):

【0 1 5 5】

【化 5 9】



10

収率 = 85%

 $R_f = 0.45$ (4:6, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.63 (s, 3H, CH_3); 1.71 (s, 3H, CH_3); 1.86 (s, 3H, CH_3); 1.92-2.16 (m, 4H, H-5 および H-6); 5.0-5.15 (m, 1H, H-7); 5.66 (dd, J_{1-2} 17.9 Hz, J_{1-P} 18.5 Hz, 1H, H-1); 5.8-5.95 (m, 1H, H-3); 7.10-7.40 (m, 1H, H-2); 9.87 (s, 2H, POH).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 23.4.

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 17.87-18.24 (2C, C-10 および C-11); 26.18 (1C, C-9); 26.72 (1C, C-6); 40.63 (1C, C-5); 118.37 (d, J_{1-P} 192.6 Hz, 1C, C-1); 123.85 (1C, C-7); 124.79 (d, J_{3-P} 26.9 Hz, 1C, C-3); 132.61 (1C, C-8); 141.59 (d, J_{2-P} 6.3 Hz, 1C, C-2); 148.37 (1C, C-4).

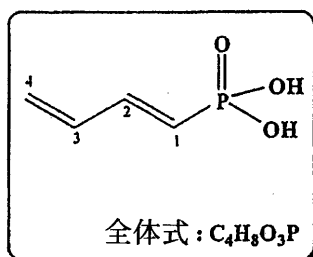
20

MS FAB>0 m/z (NOBA): 231 $[M+H]^+$; 253 $[M+Na]^+$.

- 実施例 42: (E)-ブタ-1,3-ジエニルホスホン酸 (34):

【0 1 5 6】

【化 6 0】



30

収率 = 85%

 $R_f = 0.4$ (4:6, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 5.44 (d, J_{4-3} 10.0 Hz, 1H, H-4); 5.96 (dd, J_{1-P} 18.7 Hz, J_{1-2} 17.0 Hz, 1H, H-1); 6.52 (ddd, J_{3-2} 10.5 Hz, J_{3-4} 10.0 Hz, J_{3-1} 16.9 Hz, 1H, H-3); 6.98 (ddd, J_{2-P} 20.8 Hz, H-2); 10.31 (s, 2H, POH).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 19.2.

40

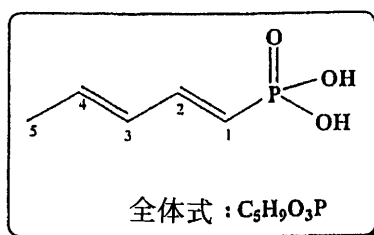
NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 122.14 (d, J_{1-P} 190.9 Hz, 1C, C-1); 123.77 (1C, C-4); 136.74 (d, J_{3-P} 27.0 Hz, 1C, C-3); 146.01 (d, J_{2-P} 5.4 Hz, 1C, C-2).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 135 $[M+H]^+$.

- 実施例 43: (E,E)-ペンタ-1,3-ジエニルホスホン酸 (35):

【0 1 5 7】

【化 6 1】



10

収率 = 90%

 $R_f = 0.38$ (4:6, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR 1H (アセトン d_6), (ppm): 1.83 (d, J_{5-4} 6.0 Hz, 3H, H-5); 5.75 (dd, J_{1-P} 18.9 Hz, J_{1-2} 16.9 Hz, 1H, H-1); 6.08-6.25 (m, 2H, H-3 および H-4); 6.96 (ddd, J_{2-P} 21.1 Hz, J_{2-1} 16.86 Hz, J_{2-3} 9.7 Hz, 1H, H-2); 10.15 (s, 2H, POH).

NMR ^{31}P (アセトン d_6), (ppm): 20.4.

NMR ^{13}C (アセトン d_6), (ppm): 17.94 (1C, C-5); 118.41 (d, J_{1-P} 192.9 Hz, 1C, C-1); 131.49 (d, J_{3-P} 26.8 Hz, 1C, C-3); 137.41 (1C, C-4); 146.20 (d, J_{2-P} 5.7 Hz, 1C, C-2).

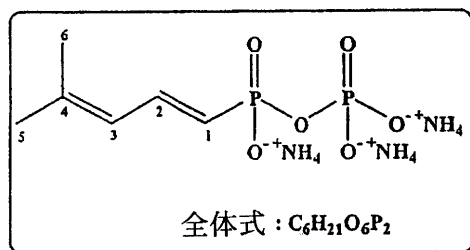
MS FAB>0 m/z (NOBA): 149 $[M+H]^+$; 171 $[M+Na]^+$.

20

- 実施例 44: トリアンモニウム (E)-4-メチルペンタ-1,3-ジエニルピロホスホネート (36):

【 0 1 5 8 】

【化 6 2】



30

収率 = 70%

 $R_f = 0.25$ (4:6, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR 1H (D_2O), (ppm): 1.71 (s, 3H, CH_3); 1.73 (s, 3H, CH_3); 5.72 (dd, J_{1-2} 16.8 Hz, J_{1-P} 19.5 Hz, 1H, H-1); 5.88 (d, J_{3-2} 10.9 Hz, 1H, H-3); 7.01 (ddd, J_{2-P} 20.6 Hz, 1H, H-2).

NMR ^{31}P (D_2O), (ppm): -6.61 (d, J_{P2-P1} 23.1 Hz, 1P, P2); 7.43 (d, J_{P1-P2} 23.1 Hz, 1P, P-1).

40

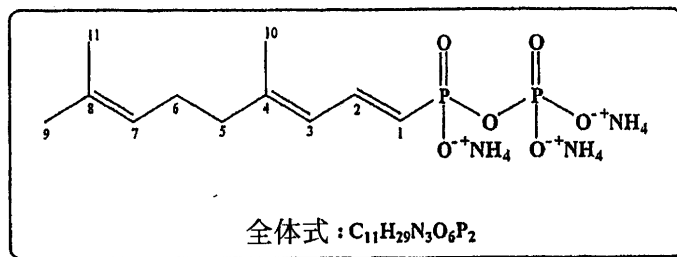
NMR ^{13}C (D_2O), (ppm): 18.22-25.64 (2C, C-5 および C-6); 121.50 (d, J_{1-P} 184.2 Hz, 1C, C-1), 124.90 (d, J_{3-P} 25.8 Hz, 1C, C-3), 140.11 (d, J_{2-P} 5.7 Hz, 1C, C-2), 143.82 (1C, C-4).

MS FAB>0 m/z (GT): 241 $[M-3NH_4+2H]^+$.

- 実施例 45: トリアンモニウム (E,E)-4,8-ジメチルノナ-1,3,7-トリエニルピロホスホネート (37):

【 0 1 5 9 】

【化 6 3】



10

収率 = 58%

 $R_f = 0.28$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.48 (s, 3H, CH_3); 1.53 (s, 3H, CH_3); 1.70 (s, 3H, CH_3); 1.95-2.15 (m, 4H, H-5 および H-6); 4.95-5.12 (m, 1H, H-7); 5.74 (dd, J_{1-2} 16.9 Hz, J_{1-P} 19.4 Hz, 1H, H-1); 5.88 (d, J_{3-2} 11.1 Hz, 1H, H-3); 6.98 (ddd, J_{2-P} 20.5 Hz, 1H, H-2).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -5.70 (d, J 21.3 Hz, P-); 7.11 (d, P-).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 16.65-17.28 (2C, C-10 および C-11); 25.16 (1C, C-9); 25.93 (1C, C-6); 39.55 (1C, C-5); 120.91 (d, J_{1-P} 183.9 Hz, 1C, C-1); 124.24 (1C, C-7); 124.70 (d, J_{3-P} 26.3 Hz, 1C, C-3); 134.21 (1C, C-8); 143.95 (d, J_{2-P} 6.2 Hz, 1C, C-2); 147.58 (1C, C-4).

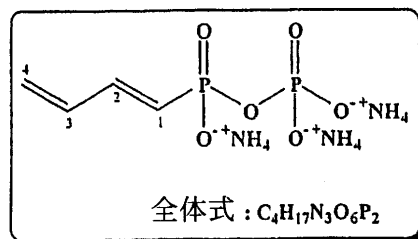
20

MS FAB>0 m/z (GT): 309 $[M-3NH_4+2H]^+$.

- 実施例 46: トリアンモニウム (E)-ブタ-1,3-ジエニルピロホスホネート (38):

【0 1 6 0】

【化 6 4】



30

収率 = 61%

 $R_f = 0.16$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 5.23 (d, J_{4-3} 9.8 Hz, 1H, H-4); 5.38 (d, J_{4-3} 16.8 Hz, 1H, H-4'); 5.90 (dd, J_{1-P} 18.3 Hz, J_{1-2} 17.04 Hz, 1H, H-1); 6.36 (ddd, J_{3-2} 10.4 Hz, 1H, H-3); 6.72 (ddd, J_{2-P} 20.0 Hz, 1H, H-2).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -5.70 (d, J 23.5 Hz, P-); 6.6 (d, P-).

40

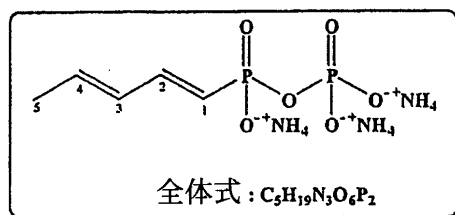
NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 122.48 (1C, C-4); 125.24 (d, J_{1-P} 183.4 Hz, 1C, C-1); 137.26 (d, J_{3-P} 26.1 Hz, 1C, C-3); 143.59 (d, J_{2-P} 4.9 Hz, 1C, C-2).

MS FAB>0 m/z (GT): 232 $[M-2NH_4+2H]^+$; 215 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 47: トリアンモニウム (E,E)-ペンタ-1,3-ジエニルピロホスホネート (39):

【0 1 6 1】

【化 6 5】



10

収率 = 63%

 $R_f = 0.18$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.67 (d, J_{5-4} 6.4 Hz, 3H, H-5); 5.74 (dd, J_{1-P} 18.6 Hz, J_{1-2} 17.0 Hz, 1H, H-1); 5.85-6.20 (m, 22H, H-3 および H-4); 6.68 (ddd, J_{2-P} 20.3 Hz, J_{2-3} 9.7 Hz, 1H, H-2).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -6.4 (d, J 23.1 Hz, P-); 6.8 (d, P-).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 17.88 (1C, C-5); 121.62 (d, J_{1-P} 185.1 Hz, 1C, C-1); 129.32 (d, J_{3-P} 25.5 Hz, 1C, C-3); 136.52 (1C, C-4); 143.66 (d, J_{2-P} 5.0 Hz, 1C, C-2).

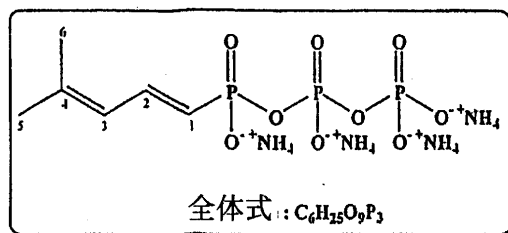
MS FAB>0 m/z (GT): 246 $[M-2NH_4+2H]^+$; 229 $[M-3NH_4+4H]^+$.

20

- 実施例 48: テトラアンモニウム (E)-4-メチルペンタ-1,3-ジエニルトリホスホネート (40):

【0 1 6 2】

【化 6 6】



30

収率 = 7%

 $R_f = 0.15$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.72 (s, 3H, CH_3); 1.74 (s, 3H, CH_3); 5.72 (dd, J_{1-2} 16.8 Hz, J_{1-P} 20.3 Hz, 1H, H-1); 5.90 (d, J_{3-2} 11.1 Hz, 1H, H-3); 7.10 (ddd, J_{2-P} 21.1 Hz, 1H, H-2).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -21.4 (dd, J 21.2 Hz, J Hz, P-); -5.5 (d, P-); 9.10 (d, P-).

40

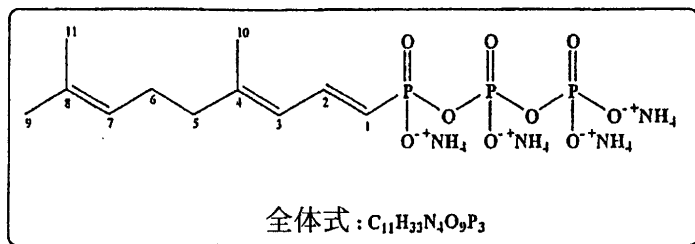
NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 18.24-25.66 (2C, C-5 および C-6); 121.53 (d, J_{1-P} 183.5 Hz, 1C, C-1); 124.91 (d, J_{3-P} 25.4 Hz, 1C, C-3); 140.13 (d, J_{2-P} 5.7 Hz, 1C, C-2); 143.82 (1C, C-4).

MS FAB>0 m/z (GT): 323 $[M-4NH_4+5H]^+$.

- 実施例 49: テトラアンモニウム (E,E)-4,8-ジメチルノナ-1,3,7-トリエニルトリホスフェート (41):

【0 1 6 3】

【化 6 7】



10

収率 = 12%

 $R_f = 0.15$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.62 (s, 3H, CH_3); 1.68 (s, 3H, CH_3); 1.85 (s, 3H, CH_3); 2.13-2.22 (m, 4H, H-5 および H-6); 5.86 (dd, J_{1-2} 16.8 Hz, J_{1-p} 20.2 Hz, 1H, H-1); 6.03 (d, J_{3-2} 11.0 Hz, 1H, H-3); 7.19 (ddd, J_{2-p} 21.0 Hz, 1H, H-2).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -21.2 (dd, J 22.1 Hz, J 20.0 Hz, P-); -6.3 (d, P-); 8.5 (d, P-).

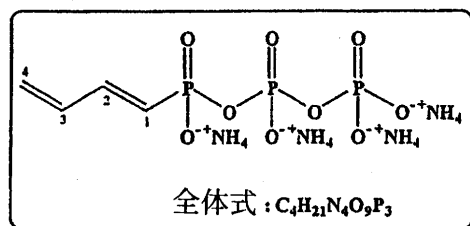
NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 16.66-17.28 (2C, C-10 および C-11); 25.17 (1C, C-9); 25.93 (1C, C-6); 39.56 (1C, C-5); 121.93 (d, J_{1-p} 184.0 Hz, 1C, C-1); 124.25 (1C, C-7); 124.73 (d, J_{3-p} 26.4 Hz, 1C, C-3); 134.26 (1C, C-8); 143.69 (d, J_{2-p} 6.2 Hz, 1C, C-2); 147.84 (1C, C-4).

MS FAB>0 m/z (GT): 406 $[M-3NH_4+4H]^+$; 389 $[M-4NH_4+4H]^+$.

- 実施例 50: テトラアンモニウム (E)-プタ-1,3-ジエニルトリホスホネート (42):

【 0 1 6 4 】

【化 6 8】



30

収率 = 7%

 $R_f = 0.08$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 5.20 (d, J_{4-3} 10.1 Hz, 1H, H-4); 5.33 (d, J_{4-3} 16.9 Hz, 1H, H-4'); 5.79 (dd, J_{1-p} 19.5 Hz, J_{1-2} 16.98 Hz, 1H, H-1); 6.28 (ddd, J_{3-2} 10.3 Hz, 1H, H-3); 6.68 (ddd, J_{2-p} 20.7 Hz, 1H, H-2).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -21.5 (m, P-); -8.5 (d, P-); 7.6 (d, J 22.5 Hz, P-).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 123.49 (d, J_{1-p} 186.4 Hz, 1C, C-1); 123.90 (1C, C-4); 136.71 (d, J_{3-p} 26.7 Hz, 1C, C-3); 144.92 (d, J_{2-p} 5.7 Hz, 1C, C-2).

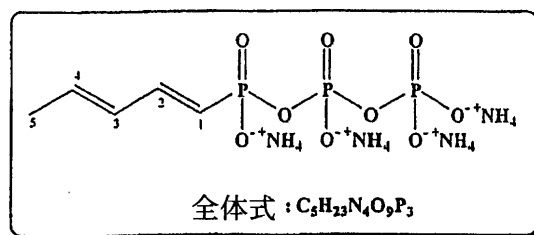
MS FAB>0 m/z (GT): 395 $[M-4NH_4+5H]^+$.

- 実施例 51: テトラアンモニウム (E)-ペンタ-1,3-ジエニルトリホスホネート (43):

【 0 1 6 5 】

40

【化 6 9】



10

収率 = 7%

 $R_f = 0.10$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.68 (d, J_{5-4} 6.4 Hz, 3H, H-5); 5.76 (dd, J_{1-P} 18.7 Hz, J_{1-2} 17.0 Hz, 1H, H-1); 5.87-6.22 (m, 2H, H-3 および H-4); 6.69 (ddd, J_{2-P} 20.5 Hz, J_{2-3} 9.7 Hz, 1H, H-2).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -21.3 (m, P-); -6.5 (d, P-); 7.4 (d, J . 22.3 Hz, P-).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 17.87 (1C, C-5); 121.63 (d, J_{1-P} 185.1 Hz, 1C, C-1); 129.32 (d, J_{3-P} 25.5 Hz, 1C, C3); 143.67 (d, J_{2-P} 5.0 Hz, 1C, C-2).

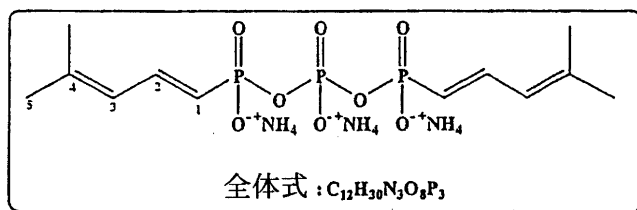
MS FAB>0 m/z (GT): 309 $[M-4NH_4+5H]^+$.

20

- 実施例 52: トリアンモニウム , -(4-メチルペンタ-1,3-ジエニル)トリホスホネート (44):

【 0 1 6 6 】

【化 7 0】



30

収率 = 4%

 $R_f = 0.40$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.70 (s, 6H, $2CH_3$); 1.3 (s, 6H, $2CH_3$); 5.70 (dd, J_{1-2} 16.8 Hz, J_{1-P} 19.5 Hz, 2H, H-1); 5.90 (d, J_{3-2} 10.9 Hz, 2H, H-3); 6.69 (ddd, J_{2-P} 20.6 Hz, 2H, H-2).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -20.3 (t, J . =J . =22.2 Hz, 1P, P-); 7.2 (d, 2P, P- , P-).

40

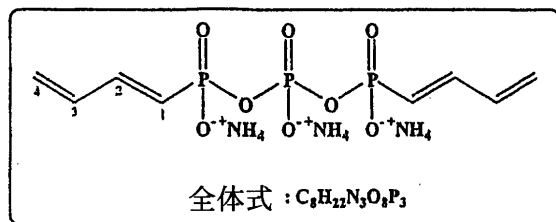
NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 18.21-25.61 (4C, C-5 および C-6), 121.52 (d, J_{1-P} 184.2 Hz, 2C, C-1), 124.91 (d, J_{3-P} 25.8 Hz, 2C, C-3), 140.05 (d, J_{2-P} 5.8 Hz, 2C, C-2), 143.84 (2C, C-4).

MS FAB>0 m/z (GT): 387 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 53: トリアンモニウム , -(ブタ-1,3-ジエニル)トリホスホネート (45):

【 0 1 6 7 】

【化 7 1】



収率 = 5%

10

 $R_f = 0.25$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 5.22 (d, J_{4-3} 9.7 Hz, 2H, H-4); 5.35 (d, J_{4-3} 16.7 Hz, 2H, H-4'); 5.90 (dd, J_{1-P} 18.3 Hz, J_{1-2} 17.0 Hz, 2H, H-1); 6.40 (ddd, J_{3-2} 10.4 Hz, 2H, H-3); 6.72 (ddd, J_{2-P} 20.1 Hz, 2H, H-2).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -20.1 (t, $J_{P-P} = J_{P-P}$ 22.4 Hz, 1P, P-); 7.5 (d, 2P, P- , P-).

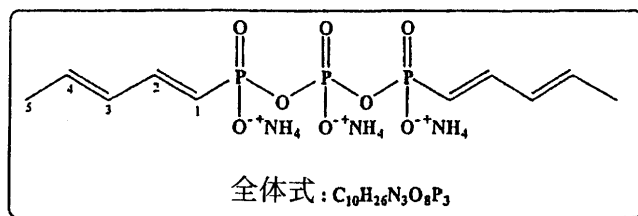
NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 123.49 (d, J_{1-P} 186.5 Hz, 2C, C-1); 123.91 (2C, C-4); 136.72 (d, J_{3-P} 26.7 Hz, 2C, C-3); 144.94 (d, J_{2-P} 5.8 Hz, 2C, C-2).

MS FAB>0 m/z (GT): 331 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 54: トリアンモニウム , -(ペンタ-1,3-ジエニル)トリホスホネート (46) 20

【 0 1 6 8 】

【化 7 2】



30

収率 = 2%

 $R_f = 0.5$ (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.68 (d, J_{5-4} 6.4 Hz, 6H, H-5); 5.75 (dd, J_{1-P} 18.6 Hz, J_{1-2} 17.1 Hz, 2H, H-1); 5.86-6.22 (m, 4H, H-3 および H-4); 6.68 (ddd, J_{2-P} 20.4 Hz, J_{2-3} 9.74 Hz, 2H, H-2).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -20.1 (t, $J_{P-P} = J_{P-P}$ 22.5 Hz, 1P, P-); 7.5 (d, 2P, P- , P-).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 17.89 (2C, C-5); 121.63 (d, J_{1-P} 185.1 Hz, 2C, C-1); 129.33 (d, J_{3-P} 25.3 Hz, 2C, C-3); 136.51 (2C, C-4); 143.66 (d, J_{2-P} 5.4 Hz, 2C, C-2) 40

MS FAB>0 m/z (GT): 359 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 55: 3-メチルブト-3-エニル ベンゾエート (47):

250mlフラスコ中に、窒素雰囲気下で、100mlのジクロロメタン中に溶解した3-メチルブト-3-エノール (10g, 116mmol, 1eq)を導入し、続いてトリエチルアミン(23.5g, 236mmol, 2eq)を-0°Cで導入する。次いで、20mlのジクロロメタンの溶液中のベンゾイルクロライド (24.4g, 174mmol, 1.5eq) を 10 分間にわたって添加する。

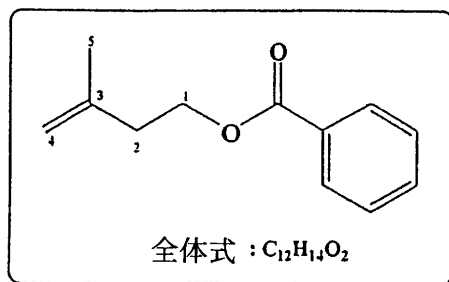
【 0 1 6 9 】

30分の反応後、温度を25°Cに上昇させ、有機相を氷水(100ml)、10%塩酸(100ml)および飽和NaHCO₃溶液で洗浄する。硫酸ナトリウムでの乾燥およびジクロロメタンの蒸 50

発後、得られた残留オイルをシリカゲルクロマトグラフィー（4:6 エチルエーテル:石油エーテル）に通して無色のオイルを生成する。

【0170】

【化73】



10

収率 = 100%

R_f = 0.70 (4:6, エチルエーテル:石油エーテル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.84 (s, 3H, H-5), 2.51 (t, J_{2-1} 6.7 Hz, 2H, H-2), 4.47 (t, J_{1-2} 6.7 Hz, 2H, H-1), 4.82-4.92 (m, 2H, H-4), 7.40-7.50 (m, 2H, H-ar), 7.52-7.65 (m, 1H, H-ar), 8.02-8.12 (m, 2H, H-ar).

20

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 22.96 (1C, C-5), 37.24 (1C, C-2), 63.59 (1C, C-1), 112.85 (1C, C-4), 128.76-129.80 (4C, C-ar), 130.82 (1C, C-C=O), 133.28 (1C, C-ar), 142.15 (1C, C-3), 166.99 (1C, C-カルボニル).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 191 $[M+H]^+$; 212 $[M+Na]^+$.

- 実施例 56: 4-ヒドロキシ-3-メチルブチルベンゾエート(48):

100mlのフラスコに、窒素雰囲気下で、3-メチルブト-3-エニルベンゾエート(2g, 10.52 mmol, 1eq)を、2mlの無水THF中で可溶化し、次いで、 $BH_3 \cdot Me_2S$ (1.8ml, 3.5mmol, THF中2M溶液, 1/3eq)を、5分間にわたって0 で添加する;全体を、室温に戻す。2時間の反応後、 H_2O_2 (4ml, 30%水溶液, 3eq)を0 で滴下し、磁気攪拌を30分間続ける。

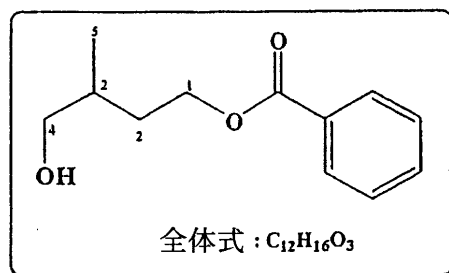
【0171】

30

有機相を、3x100ml エチルエーテルで抽出し、エーテル相を回収し、水 (3x100ml)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒の蒸発後、得られた残渣オイルをシリカゲルクロマトグラフィーにかけて、無色のオイル (エチルエーテル:石油エーテル, 4:6)を生成する。

【0172】

【化74】



40

収率 = 70%

R_f = 0.38 (4:6, エチルエーテル:石油エーテル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.04 (m, 3H, H-5), 1.65-2.00 (m, 3H, H-2 および H-3), 3.58 (d, J_{4-3} 4.7 Hz, 2H, H-4), 4.43 (td, J_{1-2} 6.7 Hz, J_{1-3} 2.8 Hz, 2H, H-1), 7.45

50

(m, 3H, H-ar), 8.08 (m, 2H, H-ar).

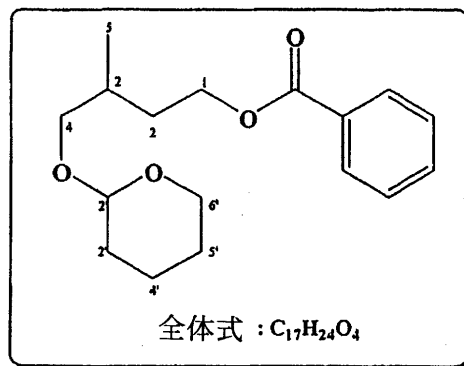
NMR ^{13}C (CDCl_3), (ppm): 16.97 (1C, C-5), 32.56-33.43 (2C, C-2 および C-3), 63.70 (1C, C-1), 68.34 (1C, C-4), 128.75-129.96 (4C, C-ar), 130.77 (1C, C-C=O), 133.34 (1C, C-ar), 167.12 (1C, C-カルボニル).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 231 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- 実施例 57: 3-メチル-4-(ピラニル-2'-オキシ)ブチルベンゾエート (49):

【 0 1 7 3 】

【 化 7 5 】



10

20

収率 = 100%

R_f = 0.68 (4:6, エチルエーテル : 石油エーテル).

NMR ^1H (CDCl_3), (ppm): 1.05 (m, 3H, H-5), 1.50-1.75 (m, 6H, H-4', H-5' および H-6'), 1.75-2.12 (m, 3H, H-2 および H-3), 3.20-3.32 (m, 1H, H-3'), 3.42-3.56 (m, 1H, H-4), 3.58-3.61 (m, 1H, H-3'), 3.72-3.93 (m, 1H, H-4), 4.35-4.53 (m, 2H, H-1), 4.56-4.61 (m, 1H および H-2'), 7.35-7.60 (m, 3H, H-ar), 8.05-8.12 (m, 2H, H-ar).

NMR ^{13}C (CDCl_3), (ppm): 17.51 (1C, C-5), 19.94 (C-4'), 25.88 (C-5'), 31.09-31.12-31.19-31.22 (2C, C-2 および C-3), 33.12-33.18 (1C, C-3'), 62.65 (C-6'), 63.81 (C-1), 63.88 (C-1), 73.05 (C-4), 73.12 (C-4), 99.38 (C-2'), 99.42 (C-2'), 128.74-129.97 (4C, C-ar), 130.90 (1C, C-C=O), 133.24 (1C, C-ar), 146.08 (1C, C-カルボニル).

30

MS FAB>0 m/z (NOBA): 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 315 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

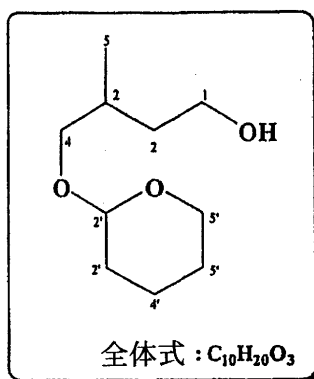
- 実施例 58: 3メチル-4-(ピラニル-2'-オキシ)ブタノール (50):

25mlのメタノール中炭酸カリウム懸濁液 (2.07g, 15.06mmol, 4eq)に、塩化物保持器を装備した100mlフラスコ中で、3-メチル-4-(ピラニル-2'-オキシ)ブチルベンゾエート (1.1g, 3.76mmol, 1eq)を添加し、混合物を、室温で6時間、磁気攪拌下で維持する。溶媒の蒸発後、得られた残留オイルを、シリカゲルクロマトグラフィーに通して、無色のオイル (エチルエーテル : 石油エーテル, 4:6)を生成する。

40

【 0 1 7 4 】

【化 7 6】



10

収率 = 95%

$R_f = 0.33$ (4:6, エチルエーテル: 石油エーテル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 0.95 (m, 3H, H_5), 1.50-1.75 (m, 6H, H-4', H-5' および H-6), 1.75-2.00 (m, 3H, H-2 および H-3), 2.55 (s, 1H, OH), 3.15-3.32 (m, 1H, H-4), 3.45-3.95 (m, 5H, H-1, H-4 および H-3'), 4.65 (m, 1H, H-2').

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 17.66-17.73 (1C, C-5), 19.87-19.96 (1C, C-4') 25.75-25.92 (1C, C-5'), 31.01-31.12-31.15-31.20 (2C, C-2 および C-3), 33.97-34.0 (1C, C-3'), 61.43-61.51 (C-6'), 62.45-62.75 (C-1), 73.54-73.71 (C-4), 99.50-99.54 (C-2'). 20

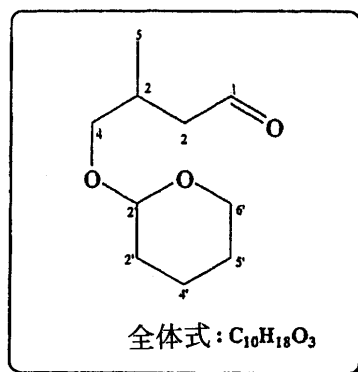
MS FAB>0 m/z (NOBA): 189 $[M+H]^+$; 211 $[M+Na]^+$.

- 実施例 59: 3-メチル-4-(ピラニル-2'-オキシ)ブタノール(51):

磁気スターラーを装備した100mlフラスコ中、そして窒素雰囲気下で、オキサリルクロライド (0.9g, 7.1mmol, 1.1eq)を、30mlのジクロロメタンの溶液中に置く。次いで、4mlのジクロロメタン中のDMSO (1g, 14.19mmol, 2.2eq)を、-60 で添加し、混合物を15分間攪拌する。4mlのジクロロメタンに溶解した 3-メチル-4-(ピラニル-2'-オキシ)ブタノール(1.25g, 6.45mmol, 1eq)を、反応媒体に添加し、続いて n-トリエチルアミン (3.26g, 32.26mmol, 5eq)を15分後に添加する。磁気攪拌を、-60 で15分間維持し、次いで反応媒体を、室温に戻す。30分後、反応を、50mlの水を添加することによって停止し、有機相、ジクロロメタン (3x100ml)で抽出し、有機相を集め、水で1回洗浄し、1N塩酸溶液(3x100ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残留オイルを、シリカゲルクロマトグラフィー (4:6, エチルエーテル: 石油エーテル)にかける。 30

【0175】

【化 7 7】



40

50

収率 = 99%

R_f = 0.55 (4:6, エチルエーテル: 石油エーテル).

NMR ^1H (CDCl_3), (ppm): 0.98 (d, J_{5-4} 6.7 Hz, 3H, H-5), 1.40-1.80 (m, 6H, H-4', H-5' および H-6'), 2.18-2.60 (m, 3H, H-2 および H-3), 3.05-3.17 (m, 1/2 H, H-4), 3.27-3.35 (m, 1/2 H, H-4), 3.42-3.53 (m, 1H, H-3'), 3.45-3.54 (m, 1/2 H, H-4), 3.65-3.74 (m, 1/2 H, H-4), 3.70-3.83 (m, 1H, H-3'), 4.47-4.65 (m, 1H, H-2'), 9.7

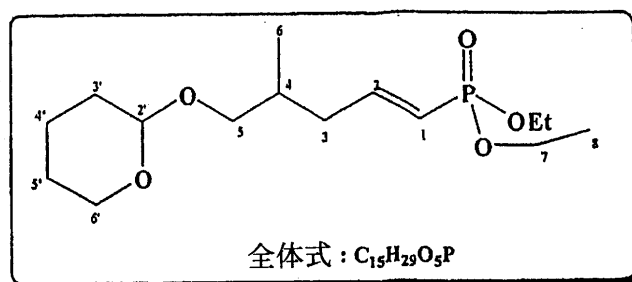
2-9.78 (m, 1H, H-1).
NMR ^{13}C (CDCl_3), (ppm): 17.50-17.52 (1C, C-5), 19.60-19.83 (1C, C-4'), 25.82 (1C, C-5'), 29.52-29.66 (1C, C-3), 30.83-30.89 (1C, C-3'), 48.99-49.16 (1C, C-2), 62.37-62.66 (1C, C-6'), 72.32-72.78 (1C, C-4), 98.96-99.58 (1C, C-2'), 202.89-202.94 (1C, C-1).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 187 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 209 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- 実施例 60: ジエチル 4-メチル-5-(ピラニル-2'-オキシ)-ペンテニルホスホネート (52):

【 0 1 7 6 】

【 化 7 8 】



収率 = 99%

R_f = 0.75 (酢酸エチル).

NMR ^1H (CDCl_3), (ppm): 0.84-0.98 (m, 3H, H-6), 1.28-1.36 (m, 6H, H-8), 1.4-2.1 (m, 8H, H-3, H-4', H-5' および H-6'), 2.28-2.55 (m, 1H, H-4), 3.10-3.24 (m, 1H, H-5), 3.38-3.52 (m, 1H, H-3'), 3.50-3.63 (m, 1H, H-5), 3.73-3.87 (m, 1H, H-3'), 3.95-4.13 (m, 4H, H-7), 4.49-4.55 (m, 1H, H-2'), 5.52-5.73 (m, 1H, H-1), 6.59-6.85 (m, 1H, H-2).

NMR ^{31}P (CDCl_3), (ppm): 19.6.

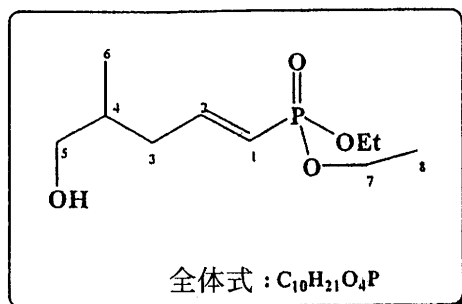
NMR ^{13}C (CDCl_3), (ppm): 16.70-16.74 (2C, C-8), 17.14-17.18 (1C, C-6), 19.87-19.90 (1C, C-4'), 25.66-25.84 (1C, C-5'), 31.0-31.02 (1C, C-3'), 33.26-33.29 (1C, C-4), 38.40-38.62-38.83-39.09 (1C, C-3), 62.01-62.06 (2C, C-7), 62.59-62.63 (1C, C-6'), 72.35-72.51 (1C, C-5), 99.26-99.44 (1C, C-2'), 117.68-117.73-119.54-119.60 (1C, C-1), 152.67-152.72 (1C, C-2).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 343 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- 実施例 61: ジエチル 5-ヒドロキシ-4-メチルペンテニルホスホネート (53):

【 0 1 7 7 】

【化 7 9】



10

収率 = 99%

 $R_f = 0.42$ (酢酸エチル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 0.92 (t, J_{6-2} 6.7 Hz, 3H, H-6), 1.33 (m, 6H, H-8), 1.95-2.13 (m, 1H, H-4), 2.30-2.50 (m, 2H, H-3), 2.50 (s, 1H, OH), 3.46 (d, J_{5-4} 5.5 Hz, 2H, H-5), 4.48-4.53 (m, 4H, H-7), 5.67 (tdd, J_{1-3} 1.4 Hz, J_{1-2} 17.1 Hz, J_{1-P} 21.4 Hz, 1H, H-1), 6.75 (tdd, J_{2-3} 7.1 Hz, J_{2-1} 17.04 Hz, J_{2-P} 21.8 Hz, 1H, H-2).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 19.7.

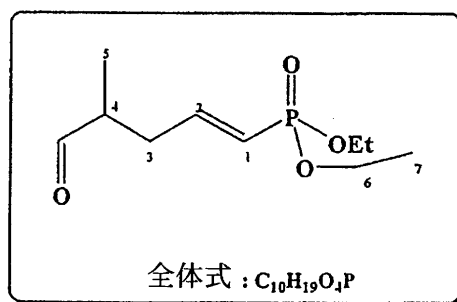
NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 16.68 (2C, C-8), 16.75 (1C, C-6), 35.50 (1C, C-4), 62.10 (d, J_{3-P} 5.6 Hz, 1C, C-3), 62.08-62.13 (2C, C-7), 67.51 (1C, C-5), 118.52 (d, J_{1-P} 187.4 Hz, 1C, C-1), 152.84 (d, J_{2-P} 4.2 Hz 1C, C-2).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 237 $[M+H]^+$; 259 $[M+Na]^+$.

- 実施例 62: ジエチル 4-ホルミルペンテニルホスホネート (54):

【 0 1 7 8 】

【化 8 0】



30

収率 = 100%

 $R_f = 0.55$ (酢酸エチル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.11 (d, J_{5-4} 7.1 Hz, 3H, H-5), 1.16-1.29 (m, 6H, H-7), 2.11-2.29 (m, 1H, H-4), 2.41-2.72 (m, 2H, H-3), 3.88-4.15 (m, 4H, H-6), 5.55-5.85 (m, 1H, H-1), 6.50-6.90 (m, 1H, H-2), 9.61 (d, $J_{ホルミル}$ 1.1 Hz, 1H, H-ホルミル).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 18.7.

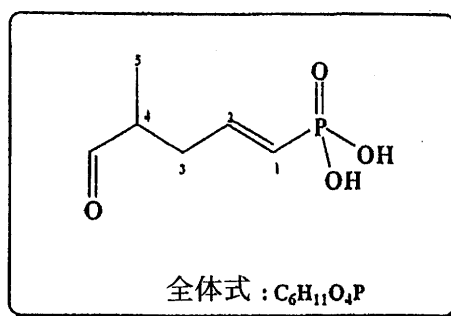
NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 13.65 (1C, C-5), 16.72-16.78 (2C, C-7), 35.15 (d, J_{3-P} 22.5 Hz, 1C, C-3), 45.42 (1C, C-4), 62.10-62.16 (2C, C-6), 120.30 (d J_{1-P} 187.4 Hz, 1C, C-1), 149.94 (d, J_{2-P} 4.8 Hz, 1C, C-2); 203.38 (1C, C-ホルミル).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 235 $[M+H]^+$; 257 $[M+Na]^+$.

- 実施例 63: 4-ホルミルペンテニルホスホン酸 (55):

【 0 1 7 9 】

【化 8 1】



10

収率 = 66%

$R_f = 0.41$ (5:5, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR 1H (アセトン d_6), (ppm): 1.12 (d, J_{6-2} 7.1 Hz, 3H, H-5), 2.18-2.38 (m, 1H, H-4), 2.50-2.74 (m, 2H, H-3), 5.85-6.03 (m, 1H, H-1), 6.48-6.80 (m, 1H, H-2), 9.69 (d, $J_{H-ホルミル}$ 0.8 Hz, 1H, H-ホルミル).

NMR ^{31}P (アセトン d_6), (ppm): 18.9.

NMR ^{13}C (アセトン d_6), (ppm): 12.74 (1C, C5), 34.62 (d, J_{3-P} 22.8 Hz, 1C, C-3), 36.88 (1C, C-4), 122.79 (d, J_{1-P} 188.3 Hz, 1C, C-1), 147.11 (d, J_{2-P} 4.2 Hz, 1C, C-2); 203.76 (1C, C-ホルミル).

MS FAB $^+$ m/z (NOBA): 179 $[M+H]^+$; 201 $[M+Na]^+$.

- 実施例 64: トリアンモニウム 4-ホルミルペンテニルピロホスホネート (56) の調製:

* 活性化された無水ホスホン酸の調製:

20ml のメタノールに溶解した 2-メチル-5-ホスホノペント-4-エナル (0.3g, 1.27mmol, 1eq) に、*n*-トリオクチルアミン (0.45g, 1.27mmol, 1eq) を添加する。反応混合物を、室温で 30 分磁気撹拌して、溶媒を蒸発し、水トレースを、10ml の無水ピリジンで 3 回同時蒸発させた (co-evaporated)。この様式で得られた 18ml の無水 THF 中に溶解したトリブチルアンモニウムホスホン酸塩に、ジフェニルホスフェートクロライド (0.34g, 1.27mmol, 1eq) および *n*-トリオクチルアミン (1.34g, 3.81mmol, 3eq) をそれぞれ添加する。混合物を、室温で、窒素雰囲気下で 2 時間、磁気撹拌下で維持する。

【0180】

* オルトホスフェート *n*-トリオクチルアンモニウム単一塩の調製:

20ml のメタノールに溶解したオルトリン酸 (0.37g, 3.81mmol, 3eq) に、*n*-トリオクチルアミン (1.34g, 3.81mmol, 3eq) を添加する。混合物を、室温で 2 時間、磁気撹拌する。次いで、メタノールを蒸発させ、水トレースを、10ml の無水ピリジンで 3 回同時蒸発させる。

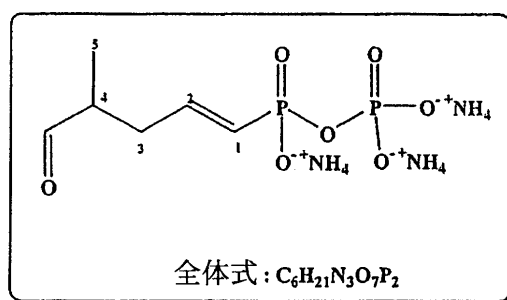
【0181】

* カップリング反応:

40ml の無水ピリジンに溶解したオルトホスフェート *n*-トリオクチルアンモニウム単一塩 (1.71g, 3.81mmol, 3eq) に、活性化無水ホスホン酸をゆっくり添加する (1.41ml/時間)。混合物を、磁気撹拌下で、15 時間窒素雰囲気下で維持し、次いで溶媒を蒸発させ、残留オイルをシリカゲルクロマトグラフィー (4:6, 27% アンモニア:イソプロパノール) にかけた。

【0182】

【化 8 2】



10

収率 = 60%

$R_f = 0.35$ (7:5, 27% アンモニア:イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 0.82 (d, J_{5-4} 6.8 Hz, 3H, H-5), 1.80-2.35 (m, 3H, H-3 および H-4), 5.53-5.83 (m, 1H, H-1), 6.25-6.65 (m, 1H, H-2), 9.38-9.52 (m, 1H, H-ホルミル).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -5.7 (d, J 23.5 Hz, 1P, P-), 5.7 (d, J 23.5 Hz, 1P, P-).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 13.33 (1C, C-5), 36.46 (d, J_{3-P} 22.2 Hz, 1C, C-3), 93.59 (1C, C-4), 120.83 (d, J_{1-P} 180.6 Hz, 1C, C-1), 149.81 (1C, C-2), 209.97 (1C, C-ホルミル).

20

MS FAB>0 m/z (GT): 259 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 65: 三臭化リンを用いる一般的なアリルアルコール臭素化条件:

50mlのジクロロメタンに溶解したアルコール (57.63mmol, 1eq)に、10mlの同じ溶媒に希釈した三臭化リン (28.81mmol, 0.5eq) を、-20 で添加する。反応混合物を、磁気攪拌下、窒素雰囲気下で3時間維持する。

【0183】

50mlの蒸留水での-40での加水分解後、有機相を、エチルエーテル (3x50ml)で抽出し、飽和した塩化ナトリウム溶液 (3x50ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する

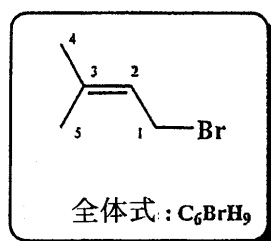
30

【0184】

- 実施例 66: 1-ブromo-3-メチルブト-2-エン (57):

【0185】

【化 8 3】



40

収率 = 82%

$R_f = 0.8$ (石油エーテル).

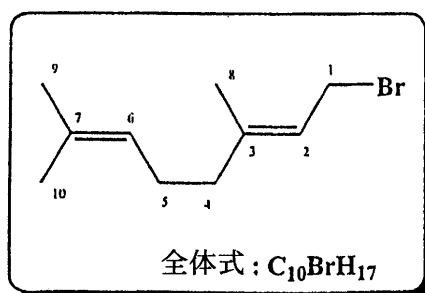
NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.75 (s, 3H, CH_3); 1.8 (s, 3H, CH_3); 4.05 (d, J_{1-2} 8.5 Hz, 2H, H-1); 5.55 (t, 1H, H-2).

- 実施例 67: 1-ブromo-3,7-ジメチルデカ-2,6-ジエン (58):

【0186】

50

【化 8 4】



10

収率 = 96%

 $R_f = 0.8$ (1:9 エチルエーテル:石油エーテル).

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.64 (s, 3H, CH_3); 1.71 (s, 3H, CH_3); 1.75 (s, 3H, CH_3); 2.05-2.2 (m, 4H, H-4 および H-5); 4.05 (d, J_{1-2} 8.4 Hz, 2H, H-1); 5.02-5.15 (m, 1H, H-6); 5.58 (t, 1H, H-2).

- 実施例 68: 4-メシル-2-メチルブテン (59):

マグネチックスターラーを装備し窒素雰囲気下での250mlフラスコに、100mlのジクロロメタンに溶解した3-メチルブト-3-エノール (11.79g, 137mmol, 1eq)を添加し、続いて、トリエチルアミン (20.81g, 205.36mmol, 1.5eq)を $-5^\circ C$ で添加する。次いで、20mlのジクロロメタンの溶液中のメシルクロライド (17.25g, 180.67mmol, 1.1eq) を、5分間にわたって添加する。

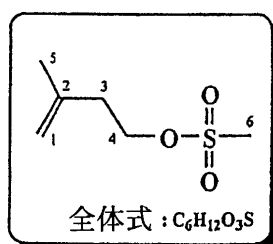
20

【0187】

30分の反応後、温度を25℃まで上昇させ、有機相を氷水 (100ml)、10%塩酸 (100ml) および 飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄する。硫酸ナトリウムでの乾燥およびジクロロメタンの蒸発後、無色オイルを得る。

【0188】

【化 8 5】



30

収率 = 99%

 $R_f = 0.5$ (4:6 エチルエーテル:石油エーテル).

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.8 (s, 3H, H-5); 2.48 (t, J_{3-4} 6.7 Hz, 2H, H-3); 3.03 (s, 3H, H-6); 4.35 (t, 2H, H-4); 4.8 (s, 1H, H-1); 4.9 (s, 1H, H-1).

40

- 実施例 69: 4-プロモ-2-メチルブテン (600):

150mlの還流加熱したN,N-ジメチルホルムアミド中の臭化リチウム溶液 (15g, 182mmol, 2eq)に、磁気攪拌下で、窒素雰囲気下で、4-メシル-2-メチルブテン (13.47g, 91mmol, 1eq)を添加する。

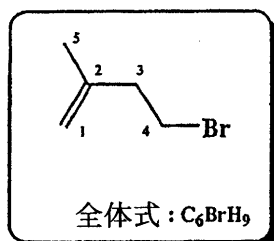
【0189】

2時間の反応後、150mlの水を添加する。有機相をエチルエーテルで抽出する。エーテル相を集めて、飽和塩化ナトリウム溶液 (2x100ml)で洗浄する。沈殿後、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色オイルを得る。

50

【 0 1 9 0 】

【 化 8 6 】



10

収率 = 100%

 $R_f = 0.8$ (石油エーテル).

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.7 (s, 3H, H-5); 2.52 (t, J_{3-4} 7.35 Hz, 2H, H-3); 3.44 (t, 2H, H-4); 4.7 (s, 1H, H-1); 4.8 (s, 1H, H-1).

- 実施例 70: ジエチルメチルホスホネートを用いる一般的なプレニルプロマイドホスホネーション条件:

50mlのテトラヒドロフランの溶液中のジエチルメチルホスホネート (14.75mmol, 1.1eq) に、ヘキサン (16.09mmol, 1.2eq) 中の1.6M n-ブチルリチウムを、 $-78^\circ C$ で滴下する。混合物を、窒素雰囲気下で1時間、磁気攪拌し、次いで、臭素化化合物 (13.41mmol, 1eq) を添加する。

20

【 0 1 9 1 】

4時間の反応後、反応混合物を、50mlのエチルエーテル中に希釈し、塩酸溶液 (1N) および飽和塩化ナトリウム溶液 (2x50ml) で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤 = 酢酸エチル) を通する。

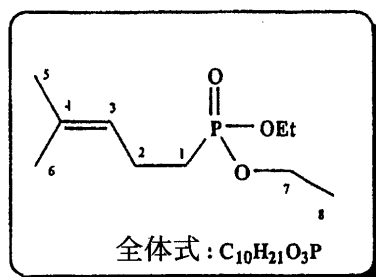
【 0 1 9 2 】

- 実施例 71: ジエチル 4-メチルペント-3-エニルホスホネート (61):

【 0 1 9 3 】

【 化 8 7 】

30



40

収率 = 59%

 $R_f = 0.4$ (酢酸エチル).

NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.33 (t, J_{8-7} 6.7 Hz, 6H, H-8); 1.62 (s, 3H, CH_3); 1.65-1.88 (m, 2H, H-2); 1.69 (s, 3H, CH_3); 2.13-2.35 (m, 2H, H-1); 3.97-4.2 (qd, 4H, H-7); 5.0-5.18 (m, 1H, H-3).

NMR $^{31}P(CDCl_3)$, (ppm): 33.2.

NMR $^{13}C(CDCl_3)$, (ppm): 16.61-16.70 (2C, C-8); 18.44 (1C, C-5); 21.99 (d, J_{2-P} 4.1 Hz, 1C, C-2); 25.11 (1C, C-6); 26.61 (d, J_{1-P} 138.3 Hz, 1C, C-1); 61.80-61.89 (2C, C-7); 122.63 (d, J_{3-P} 18.3 Hz, 1C, C-3); 133.69 (1C, C-4).

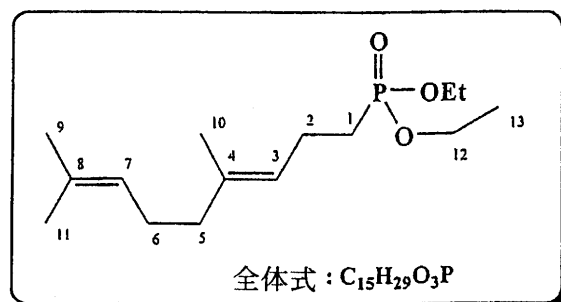
MS FAB>0 m/z (NOBA): 221 $[M+H]^+$.

50

- 実施例 72: ジエチル (E)-4,8-ジメチルノナ-3,7-ジエニルホスホネート (62):

【 0 1 9 4 】

【 化 8 8 】



10

収率 = 70%

R_f = 0.5 (酢酸エチル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.31 (t, J_{13-12} 7.1 Hz, 6H, H-13); 1.58 (s, 3H, H-11); 1.6 (s, 3H, CH_3); 1.65 (s, 3H, CH_3); 1.66-1.88 (m, 2H, H-2); 1.9-2.12 (m, 4H, H-5 および H-6); 2.18-2.38 (m, 2H, H-1); 3.97-4.18 (q, 4H, H-12); 5.06 (m, 1H, H-7); 5.1 (m, 1H, H-3).

20

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 33.2.

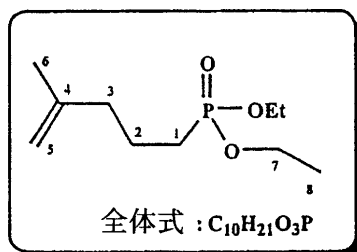
NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 16.22-16.38 (2C, C-13); 16.91-18.08 (2C, C-10 および C-11); 21.39 (d, J_{2-P} 4.6 Hz, 1C, C-2); 26.08 (1C, C-9); 26.35 (d, J_{1-P} 138.8 Hz, 1C, C-1); 22.97 (1C, C-6); 39.97 (1C, C-5); 61.78-61.85 (2C, C-12); 123.41 (d, J_{3-P} 17.3 Hz, 1C, C-3); 123.82 (1C, C-7); 131.88 (1C, C-8); 136.76 (1C, C-4).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 289 $[M+H]^+$.

- 実施例 73: ジエチル 4-メチルペント-4-エニルホスホネート (63):

【 0 1 9 5 】

【 化 8 9 】



30

収率 = 64%

40

R_f = 0.35 (酢酸エチル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.31 (t, J_{8-7} 3.5 Hz, 6H, H-8); 1.72 (s, 3H, H-6); 1.6-1.82 (m, 4H, H-2 および H-3); 2.1 (m, 2H, H-1); 4.0-4.20 (q, 4H, H-7); 4.7 (s, 1H, H-5); 4.76 (s, 1H, H-5).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 33.7.

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 16.63-16.72 (2C, C-8); 21.64 (d, J_{2-P} 4.4 Hz, 1C, C-2); 21.98 (1C, C-6); 27.41 (d, J_{1-P} 131.7 Hz, 1C, C-1); 34.78 (d, J_{3-P} 16.5 Hz, 1C, C-3); 61.82-61.93 (2C, C-7); 110.78 (1C, C-5); 148.13 (1C, C-4).

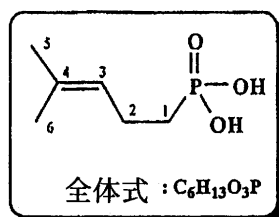
MS FAB>0 m/z (NOBA): 221 $[M+H]^+$.

- 実施例 74: 4-メチルペント-3-エニルホスホン酸 (64):

50

【 0 1 9 6 】

【 化 9 0 】



10

収率 = 69%

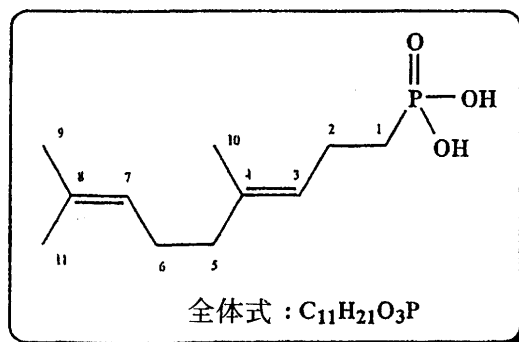
 $R_f = 0.29$ (4:6, 27% アンモニア : イソプロパノール).NMR 1H (CDCl₃), (ppm): 1.61 (s, 3H, H-5); 1.65-1.88 (m, 2H, H-2); 1.68 (s, 3H, H-6); 2.15-2.32 (m, 2H, H-1); 5.04-5.2 (m, 1H, H-3); 8.0 (s, 2H, POH).NMR ^{31}P (CDCl₃), (ppm): 34.5.NMR ^{13}C (CDCl₃), (ppm): 18.05 (1C, C-5); 21.81 (d, J_{2-P} 4.1 Hz, 1C, C-2); 24.76 (1C, C-6); 26.87 (d, J_{1-P} 142.3 Hz, 1C, C-1); 122.51 (d, J_{3-P} 19.5 Hz, 1C, C-3); 133.75 (1C, C-4).MS FAB>0 m/z (NOBA): 165 [M+H]⁺; 187 [M+Na]⁺.

- 実施例 75: (E)-4,8-ジメチルノナ-3,7-ジエニルホスホン酸 (65):

20

【 0 1 9 7 】

【 化 9 1 】



30

収率 = 98%

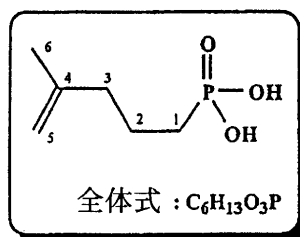
 $R_f = 0.4$ (4:6, 27% アンモニア : イソプロパノール).NMR 1H (CDCl₃), (ppm): 1.55-1.88 (m, 2H, H-2); 1.62 (s, 6H, 2CH₃); 1.7 (s, 3H, CH₃); 1.9-2.1 (m, 4H, H-5 および H-6); 2.17-2.41 (m, 2H, H-1); 5.0-5.22 (m, 2H, H-3 および H-7); 9.45 (s, 2H, POH).NMR ^{31}P (CDCl₃), (ppm): 36.8.NMR ^{13}C (CDCl₃), (ppm): 15.68-18.1 (2C, C-10 および C-11); 21.25 (d, J_{2-P} 4.5 Hz, 1C, C-2); 26.10 (1C, C-9); 26.6 (d, J_{1-P} 142.9 Hz, 1C, C-1); 26.84 (1C, C-6); 39.99 (1C, C-5); 123.33 (d, J_{3-P} 18.6 Hz, 1C, C-3); 124.58 (1C, C-7); 131.87 (1C, C-8); 136.8 (1C, C-4).MS FAB>0 m/z (NOBA): 233 [M+H]⁺; 255 [M+Na]⁺.

- 実施例 76: 4-メチルペント-4-エニルホスホン酸 (66):

40

【 0 1 9 8 】

【化 9 2】



10

収率 = 76%

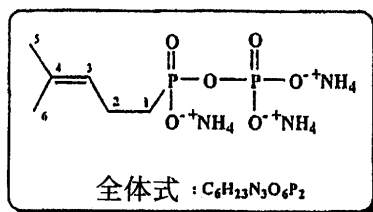
 $R_f = 0.4$ (4:6, 27% アンモニア : イソプロパノール).NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 1.73 (s, 3H, H-6); 1.6-1.85 (m, 4H, H-2 および H-3); 2.11 (m, 2H, H-1); 4.71 (s, 1H, H-5); 4.77 (s, 1H, H-5); 8.39 (s, H, POH).NMR $^{31}P(CDCl_3)$, (ppm): 37.78.NMR $^{13}C(CDCl_3)$, (ppm): 21.51 (d, J_{2-P} 4.2 Hz, 1C, C-2); 21.73 (1C, C-6); 27.77 (d, J_{1-P} 133.2 Hz, 1C, C-1); 38.61 (d, J_{3-P} 17.5 Hz, 1C, C-3); 110.13 (1C, C-5); 147.63 (1C, C-4).MS FAB>0 m/z (NOBA): 165 $[M+H]^+$; 187 $[M+Na]^+$.

- 実施例 77: トリアンモニウム 4-メチルペント-3-エニルピロホスホネート (67):

20

【0 1 9 9】

【化 9 3】



30

収率 = 50%

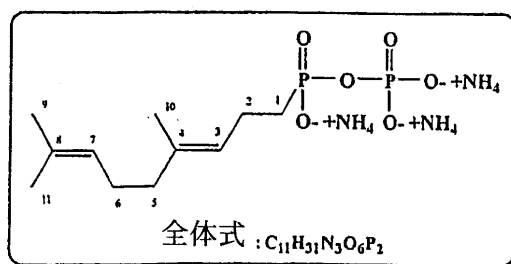
- $R_f = 0.35$ (4:6, 27% アンモニア : イソプロパノール).NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.52 (s, 3H, H-5); 1.55-1.6 (m, 2H, H-2); 1.57 (s, 3H, H-6); 2.0-2.22 (m, 2H, H-1); 5.14 (m, 1H, H-3).NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -7.0 (d, J 25.2 Hz, P-); 19.5 (d, P-).NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 17.24 (1C, C-5); 21.93 (d, J_{2-P} 3.9 Hz, 1C, C-2); 24.02 (1C, C-6); 28.29 (d, J_{1-P} 135.1 Hz, 1C, C-1); 124.87 (d, J_{3-P} 18.8 Hz, 1C, C-3); 133.82 (d, J_{4-P} 1.5 Hz, 1C, C-4).MS FAB>0 m/z (GT): 279 $[M-NH_4+2H]^+$; 262 $[M-2NH_4+3H]^+$; 245 $[M+3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 78: トリアンモニウム (E)-4,8-ジメチルノナ-3,7-ジエニルピロホスホネート (68):

40

【0 2 0 0】

【化 9 4】



10

収率 = 46%

R_f = 0.47 (4:6, 27% アンモニア : イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.42 (s, 3H, H-11); 1.46 (s, 3H, CH₃); 1.49 s, 3H, CH₃); 1.5-1.65 (m, 2H, H-2); 1.73-1.95 (m, 4H, H-5 および H-6); 1.95-2.15 (m, 2H, H-1); 4.99 (m, 1H, H-7); 5.09 (m, 1H, H-3).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -6.4 (d, J = 25.1 Hz, P-); 19.3 (d, P-).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 15.56 (1C, C-10); 17.3 (1C, C-11); 21.99 (d, J_{2-P} 4.4 Hz, 1C, C-2); 25.18 (1C, C-9); 26.15 (1C, C-6); 28.39 (d, J_{1-P} 134.4 Hz, 1C, C-1); 39.15 (1C, C-5); 124.74 (1C, C-7); 125.08 (d, J_{3-P} 18.8 Hz, 1C, C-3); 133.87 (1C, C-8); 136.8 (1C, C-4).

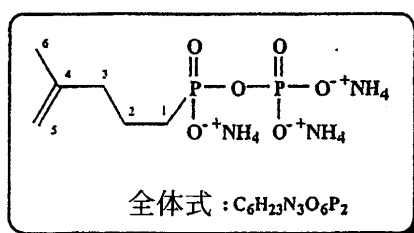
20

MS FAB>0 m/z (GT): 330 [M-2NH₄+5H]⁺; 313 [M-3NH₄+4H]⁺.

- 実施例 79: トリアンモニウム 4-メチルペント-4-エニルピロホスホネート (69):

【 0 2 0 1】

【化 9 5】



30

収率 = 52.15%

R_f = 0.5 (4:6, 27% アンモニア : イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.52-1.71 (m, 4H, H-2 および H-3); 1.62 (s, 3H, H-6); 2.0 (m, 2H, H-1); 4.66 (s, 1H, H-5); 4.7 (s, 1H, H-5).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -7.0 (d, J = 25.1 Hz, P-); 20.3 (d, P-).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 21.2 (d, J_{2-P} 4.0 Hz, 1C, C-2); 21.86 (1C, C6); 27.67 (d, J_{1-P} 136.7 Hz, 1C, C-1); 38.65 (d, J_{3-P} 18.4 Hz, 1C, C-3); 110.03 (1C, C-5); 14 7.92 (1C, C-4).

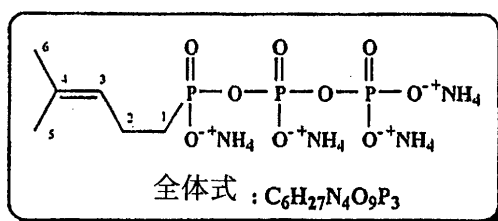
40

MS FAB>0 m/z (GT): 262 [M-2NH₄+3H]⁺; 245 [M-3NH₄+4H]⁺.

- 実施例 80: テトラアンモニウム 4-メチルペント-3-エニルトリホスホネート (70):

【 0 2 0 2】

【化 9 6】



10

収率 = 15%

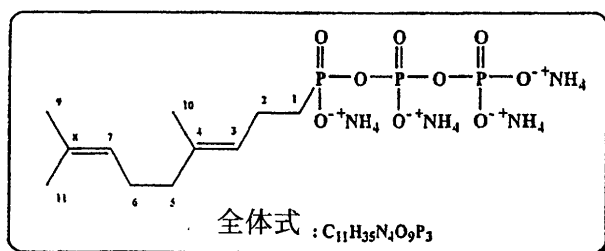
 $R_f = 0.21$ (4:6, 27% アンモニア : イソプロパノール).NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.54 (s, 3H, H-5); 1.56-1.62 (m, 2H, H-2); 1.58 (s, 3H, H-6); 2.10-2.28 (m, 2H, H-1); 5.15 (m, 1H, H-3).NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -21.1 (dd, $J = 24.0$ Hz および $J = 19.6$ Hz, P-); -5.7 (d, P-); 21.9 (d, P-).NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 17.20 (1C, C-5); 22.12 (d, $J_{2-P} = 4.0$ Hz, 1C, C-2); 24.10 (1C, C-6); 28.79 (d, $J_{1-P} = 135.7$ Hz, 1C, C-1); 124.96 (d, $J_{3-P} = 18.9$ Hz, 1C, C-3); 133.96 (1C, C-4).MS FAB>0 m/z (GT): 325 $[M-4NH_4+5H]^+$.

20

- 実施例 81: テトラアンモニウム (E)-4,8-ジメチルノナ-3,7-ジエニルトリホスホネート (71):

【 0 2 0 3】

【化 9 7】



30

収率 = 9.61%

 $R_f = 0.29$ (4:6, 27% アンモニア : イソプロパノール).NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.45 (s, 3H, CH_3); 1.48 (s, 3H, CH_3); 1.52 (s, 3H, CH_3); 1.54-1.69 (m, 2H, H-2); 1.77-1.99 (m, 4H, H-5 および H-6); 2.0-2.19 (m, 2H, H-1); 5.03 (m, 1H, H-7); 5.12 (s, 1H, H-3).NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -20.7 (dd, $J = 23.9$ Hz および $J = 20.6$ Hz, P-); -5.4 (d, P-); 21.4 (d, P-).

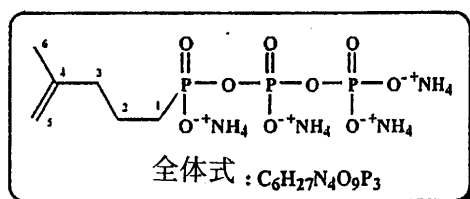
40

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 15.51 (1C, C-10); 17.27 (1C, C-11); 21.78 (d, $J_{2-P} = 3.8$ Hz, 1C, C-2); 25.13 (1C, C-9); 26.10 (1C, C-6); 28.37 (d, $J_{1-P} = 135.2$ Hz, 1C, C-1); 39.09 (1C, C-5); 124.68 (d, $J_{3-P} = 15.5$ Hz, 1C, C-3); 124.73 (1C, C-7); 133.82 (1C, C-8); 137.06 (1C, C-4).MS FAB>0 m/z (GT): 393 $[M-4NH_4+5H]^+$.

- 実施例 82: テトラアンモニウム 4-メチルペント-4-エニルトリホスホネート (72):

【 0 2 0 4】

【化 9 8】



10

収率 = 14%

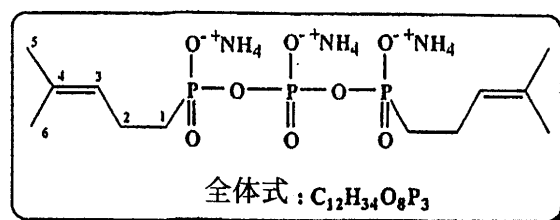
 $R_f = 0.26$ (4:6, 27% アンモニア : イソプロパノール).NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.48-1.52 (m, 4H, H-2 および H-3); 1.58 (s, 3H, H-6); 1.98 (m, 2H, H-1); 4.62 (s, 1H, H-5); 4.7 (s, 1H, H-5).NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -21.0 (dd, $J = 24.4$ Hz および $J = 20.3$ Hz, P-); -5.9 (d, P-); 22.1 (d, P-).NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 21.08 (d, $J_{2-P} = 4.3$ Hz, 1C, C-2); 21.83 (1C, C-6); 27.64 (d, $J_{1-P} = 137.1$ Hz, 1C, C-1); 38.45 (d, $J_{3-P} = 18.3$ Hz, 1C, C-3); 110.16 (1C, C-5); 147.59 (1C, C-4).MS FAB>0 m/z (GT): 325 $[M-4NH_4+5H]^+$.

20

- 実施例 83: トリアンモニウム , -(4-メチルペント-3-エニル)トリホスホネート (73):

【 0 2 0 5 】

【化 9 9】



30

収率 = 4.2%

 $R_f = 0.26$ (4:6, 27% アンモニア : イソプロパノール).NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.47 (s, 6H, H-6); 1.53 (s, 6H, H-5); 1.54-1.68 (m, 4H, H-2); 1.95-2.2 (m, 4H, H-1); 5.08 (m, 2H, H-3).NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -21.88 (t, $J = J = 25.5$ Hz, P-); 20.91 (d, 2P, P- および P-).NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 17.24 (2C, C-5); 21.98 (d, $J_{2-P} = 4.0$ Hz, 2C, C-2); 25.11 (2C, C-6); 28.1 (d, $J_{1-P} = 131.1$ Hz, 2C, C-1); 124.72 (d, $J_{3-P} = 21.2$ Hz, 2C, C-3); 133.9 (d, $J_{4-P} = 1.2$ Hz, 2C, C-4).

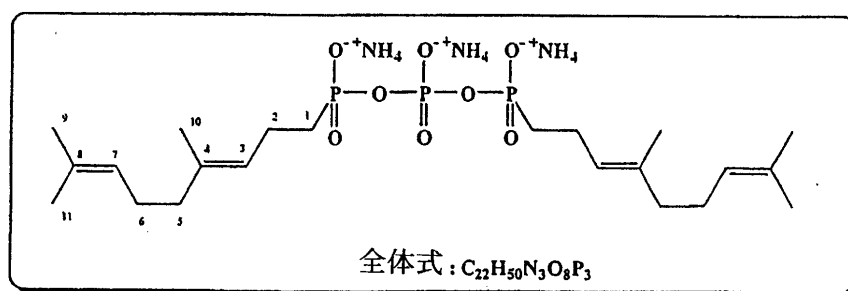
40

MS FAB>0 m/z (GT): 391 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 84: トリアンモニウム , -[(E)-4,8-ジメチルノナ-3,7-ジエニル]-トリホスホネート (74):

【 0 2 0 6 】

【化 1 0 0】



10

収率 = 5%

 $R_f = 0.75$ (4:6, 27% アンモニア : イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.46 (s, 6H, H-11); 1.53 (s, 12H, H-9 および H-10); 1.69-2.0 (m, 8H, H-5 および H-6); 2.08-2.12 (m, 4H, H-1); 4.95-5.05 (m, 2H, H-7); 5.06-5.17 (m, 2H, H-3).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -22.2 (t, $J_{1-2} = J_{2-3} = 25.6$ Hz, 1P, P-); 20.7 (d, 2P, P- および P-).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 15.53 (2C, C-10); 17.32 (2C, C-11); 21.85 (d, $J_{2-P} = 3.8$ Hz, 2C, C-2); 25.27 (2C, C-9); 26.18 (1C, C-6); 29.02 (d, $J_{1-P} = 134.9$ Hz, 2C, C-1); 40.18 (2C, C-5); 124.80 (d, $J_{3-P} = 15.7$ Hz, 2C, C-3); 124.81 (2C, C-7); 133.89 (2C, C-8); 137.10 (2C, C-4).

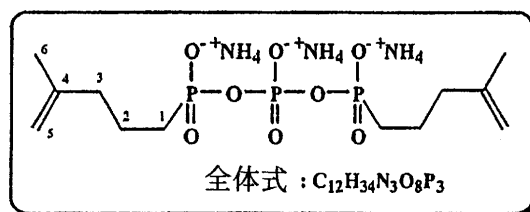
20

MS FAB>0 m/z (GT): 527 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 85: トリアンモニウム , -(4-メチルペント-4-エニル)トリホスホネート (75):

【 0 2 0 7】

【化 1 0 1】



30

収率 = 12.5%

 $R_f = 0.66$ (4:6, 27% アンモニア : イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.5-1.71 (m, 8H, H-2 および H-3); 1.62 (s, 6H, H-6); 2.01 (m, 4H, H-1); 4.67 (s, 2H, H-5); 4.70 (s, 2H, H-5).

40

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -22.1 (t, $J_{1-2} = J_{2-3} = 25.6$ Hz, 1P, P-); 21.7 (d, 2P, P- および P-).

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 21.14 (d, $J_{2-P} = 4.1$ Hz, 2C, C-2); 21.85 (2C, C-6); 27.75 (d, $J_{1-P} = 137.4$ Hz, 2C, C-1); 38.52 (d, $J_{3-P} = 18.7$ Hz, 2C, C-3); 110.24 (2C, C-5); 147.55 (2C, C-4).

MS FAB>0 m/z (GT): 391 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 86: Michaelis-Arbuzov法に従う一般的なホスホネーション条件:

冷却器、マグネチックスターラーを装備したフラスコ中、窒素雰囲気下で、トリエチルホスファイト (64mmol, 1eq)を導入し、次いで、臭素化化合物 (58mmol, 1eq)を添加し、反応混合物を、130 で3時間加熱する。未処理の反応生成物を濃縮して、残留するト

50

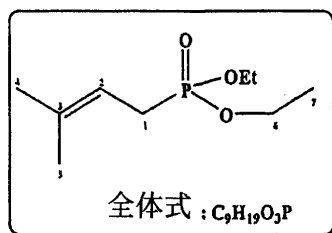
リエチルホスファイトを除去し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離剤 = エーテル）にかける。

【0208】

- 実施例 87: ジエチル 3-メチルブト-2-エニルホスホネート (76):

【0209】

【化102】



10

収率 = 58%

R_f = 0.45 (エチルエーテル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.33 (t, J_{7-6} 7.0 Hz, 6H, H-7); 1.67 (d, J_{4-2} 3.9 Hz, 3H, H-4); 1.76 (d, J_{5-2} 5.3 Hz, 3H, H-5); 2.57 (dd, J_{1-P} 22.0 Hz, J_{1-2} 7.5 Hz, 2H, H-1); 4.15 (q, 4H, H-6); 5.19 (m, 1H, H-2).

20

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 30.1.

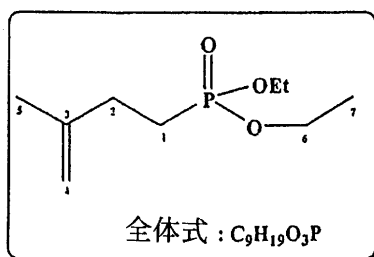
NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 16.55-16.61 (2C, C-7); 18.01 (d, J_{5-P} 2.5 Hz, C-5); 25.85 (1C, C-4); 26.56 (d, J_{1-P} 138.2 Hz, 1C, C-1); 61.78-61.85 (2C, C-6); 112.75 (d, J_{2-P} 11.3 Hz, 1C, C-2); 136.62 (d, J_{3-P} 14.5 Hz, 1C, C-3).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 207 $[M+H]^+$.

- 実施例 88: ジエチル 3-メチルブト-3-エニルホスホネート (77):

【0210】

【化103】



30

収率 = 67%

R_f = 0.43 (エチルエーテル).

40

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.22-1.35 (t, J_{7-6} 7.0 Hz, 6H, H-7); 1.73 (s, 3H, H-5); 1.77-1.95 (m, 2H, H-3); 2.20-2.37 (m, 2H, H-4); 4.00-4.18 (q, 4H, H-6); 4.60-4.77 (m, 2H, H-4).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 20.6.

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 16.53-16.58 (2C, C-7); 22.29 (1C, C-5); 24.23 (d, J_{1-P} 141.2 Hz, 1C, C-1); 30.28 (d, J_{2-P} 4.3 Hz, 1C, C-2); 61.61 (2C, C-6); 110.34 (1C, C-4); 144.44 (d, J_{3-P} 17.8 Hz, 1C, C-3).

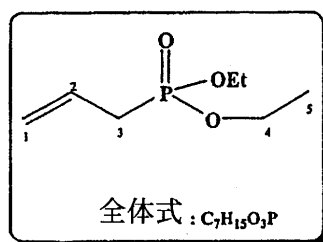
MS FAB>0 m/z (NOBA): 207 $[M+H]^+$.

- 実施例 89: ジエチルアリルホスホネート (78):

【0211】

50

【化 1 0 4】



10

収率 = 42%

 $R_f = 0.39$ (エチルエーテル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.38 (t, J_{5-4} 7.1 Hz, 6H, H-5); 2.63 (dd, J_{3-2} 7.3 Hz, J_{3-P} 22.0 Hz, 2H, H-3); 4.16 (qt, 4H, H-4); 5.15-5.30 (m, 2H, H-1); 5.73-5.82 (m, 1H, H-2).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 28.4.

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 16.80-16.86 (2C, C-5); 32.19 (d, J_{3-P} 139.4 Hz, 1C, C-3); 62.29-62.37 (2C, C-4); 120.31 (d, J_{1-P} 14.5 Hz, 1C, C-1); 127.92 (d, J_{2-P} 11.1 Hz, 1C, C-2).

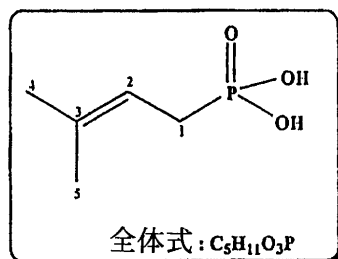
20

MS FAB>0 m/z (NOBA): 179 $[M+H]^+$; 200 $[M+Na]^+$.

- 実施例 90: 3-メチルブト-2-エニルホスホン酸 (79):

【0 2 1 2】

【化 1 0 5】



30

収率 = 85%

 $R_f = 0.33$ (4:6, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR 1H (アセトン- d_6), (ppm): 1.66-1.76 (m, 6H, H-4 および H-5); 2.55 (m, J_{1-P} 20.0 Hz, 2H, H-1); 5.07-5.22 (m, 1H, H-2); 10.86 (s, 2H, POH).

NMR ^{31}P (アセトン- d_6), (ppm): 33.1.

NMR ^{13}C (アセトン- d_6), (ppm): 17.48 (1C, C-5); 25.46 (1C, C-4); 27.85 (d, J_{1-P} 139.2 Hz, 1C, C-1); 114.28 (d, J_{2-P} 10.9 Hz, 1C, C-2); 135.75 (d, J_{3-P} 14.3 Hz, 1C, C-3).

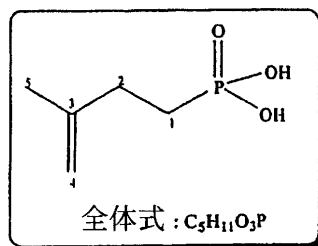
40

MS FAB>0 m/z (NOBA): 151 $[M+H]^+$; 173 $[M+Na]^+$.

- 実施例 91: 3-メチルブト-3-エニルホスホン酸 (80):

【0 2 1 3】

【化 1 0 6】



10

収率 = 96%

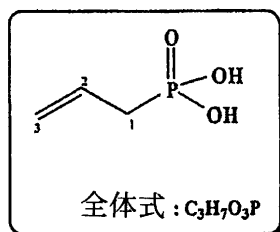
 $R_f = 0.32$ (4:6, 27% アンモニア: イソプロパノール).NMR 1H (アセトン- d_6), (ppm): 1.74 (s, 3H, H-5); 1.80-2.0 (m, 2H, H-2); 2.22-2.40 (m, 2H, H-1); 4.71-4.80 (m, 2H, H-4); 10.54 (s, 2H, POH).NMR ^{31}P (アセトン- d_6), (ppm): 24.0.NMR ^{13}C (アセトン- d_6), (ppm): 22.65 (1C, C-5); 26.98 (d, J_{1-P} 147.3 Hz, 1C, C-1); 28.99 (d, J_{2-P} 4.2 Hz, 1C, C-2); 110.68 (1C, C-4); 144.89 (d, J_{3-P} 17.9 Hz, 1C, C-3).MS FAB>0 m/z (NOBA): 151 $[M+H]^+$; 173 $[M+Na]^+$.

- 実施例 92: アリルホスホン酸 (81):

20

【 0 2 1 4】

【化 1 0 7】



30

収率 = 50%

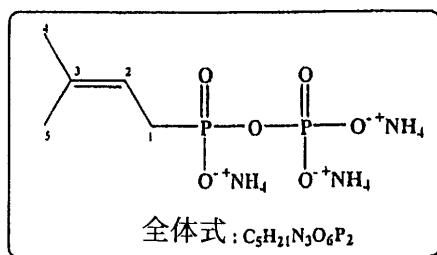
 $R_f = 0.29$ (4:6, 27% アンモニア: イソプロパノール).NMR 1H (アセトン- d_6), (ppm): 2.15 (dd, J_{1-2} 7.53 Hz, J_{1-P} 20.7 Hz, 2H, H-1); 4.84-4.95 (m, 2H, H-3); 5.45-5.70 (m, 1H, H-2); 10.53 (s, 2H, POH).NMR ^{31}P (アセトン- d_6), (ppm): 28.3.NMR ^{13}C (アセトン- d_6), (ppm): 27.70 (d, J_{3-P} 135.2 Hz, 1C, C-3); 124.28 (d, J_{1-P} 14.2 Hz, 1C, C-1); 132.11 (d, J_{2-P} 10.1 Hz, 1C, C-2).MS FAB>0 m/z (NOBA): 123 $[M+H]^+$.

- 実施例 93: トリアンモニウム 3-メチルブト-2-エニルピロホスホネート (82):

40

【 0 2 1 5】

【化 1 0 8】



10

収率 = 61%

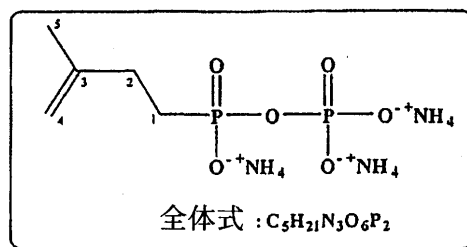
 $R_f = 0.15$ (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.44 (d, J_{4-2} 5.2 Hz, 3H, H-4); 1.55 (d, J_{5-2} 3.8 Hz, 3H, H-5); 2.33 (dd, J_{1-P} 21.7 Hz, J_{1-2} 7.8 Hz, 2H, H-1); 5.02 (m, 1H, H-2).NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -7.0 (d, J 26.0 Hz, P-); 16.9 (d, P-).NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 17.66 (1C, C-5); 25.42 (1C, C-4); 28.90 (d, J_{1-P} 136.3 Hz, 1C, C-1); 114.91 (d, J_{2-P} 10.8 Hz, 1C, C-2); 136.63 (d, J_{3-P} 14.5 Hz, 1C, C-3).MS FAB>0 m/z (GT): 231 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 94: トリアンモニウム 3-メチルブト-3-エニルピロホスホネート (83):

20

【0 2 1 6】

【化 1 0 9】



30

収率 = 61%

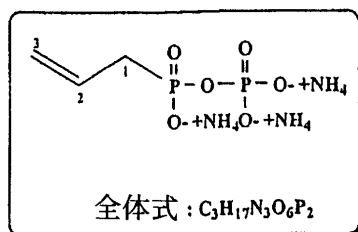
 $R_f = 0.16$ (4:6, 27% アンモニア: イソプロパノール).NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.50 (s, 3H, H-5); 1.62-1.75 (m, 2H, H-2); 1.95-2.15 (m, 2H, H-1); 4.45-4.65 (m, 2H, H-5).NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -8.4 (d, J 25.0 Hz, P-); 21.2 (d, P-).NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 21.78 (1C, C-5); 26.62 (d, J_{1-P} 137.0 Hz, 1C, C-1); 31.15 (d, J_{2-P} 3.9 Hz, 1C, C-2); 109.40 (1C, C-4); 147.75 (d, J_{1-P} 18.5 Hz, 1C, C-3).MS FAB>0 m/z (GT): 231 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 95: トリアンモニウムアリルピロ-ホスホネート (84):

40

【0 2 1 7】

【化 1 1 0】



50

収率 = 40%

$R_f = 0.22$ (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR $^1\text{H}(\text{D}_2\text{O})$, (ppm): 2.52 (dd, J_{1-P} 21.7 Hz, J_{1-2} 7.48 Hz, 2H, H-1); 4.92-5.12 (m, 2H, H-3); 5.62-5.90 (m, 1H, H-2).

NMR $^{31}\text{P}(\text{D}_2\text{O})$, (ppm): -6.8 (d, J 24.3 Hz, P-); 14.9 (d, P-).

NMR $^{13}\text{C}(\text{D}_2\text{O})$, (ppm): 34.28 (d, J_{1-P} 133.5 Hz, 1C, C-1); 118.54 (d, J_{3-P} 13.9 Hz, 1C, C-3); 131.53 (d, J_{2-P} 10.8 Hz, 1C, C-2).

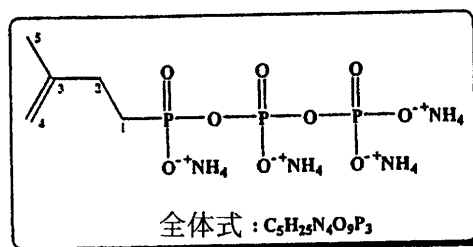
MS FAB>0 m/z (GT): 203 $[\text{M}-3\text{NH}_4+4\text{H}]^+$.

- 実施例 96: テトラアンモニウム 3-メチルブト-3-エニルトリホスホネート (85):

【0 2 1 8】

10

【化 1 1 1】



20

収率 = 15%

$R_f = 0.10$ (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR $^1\text{H}(\text{D}_2\text{O})$, (ppm): 1.51 (s, 3H, H-5); 1.60-1.72 (m, 2H, H-2); 1.92-2.13 (m, 2H, H-1); 4.45-4.60 (2m, 2H, H-4).

NMR $^{31}\text{P}(\text{D}_2\text{O})$, (ppm): -21.2 (d, J 24.0 Hz, J 21.2 Hz, P-); -6.1 (d, P-); 21.3 (d, P-).

NMR $^{13}\text{C}(\text{D}_2\text{O})$, (ppm): 21.83 (1C, C-5); 26.77 (d, J_{1-P} 137.1 Hz, 1C, C-1); 31.21 (d, J_{2-P} 3.9 Hz, 1C, C-2); 109.40 (1C, C-4); 147.82 (d, J_{3-P} 18.5 Hz, 1C, C-3).

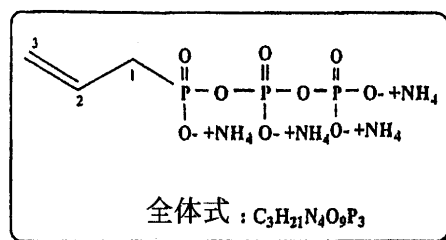
MS FAB>0 m/z (GT): 311 $[\text{M}-4\text{NH}_4+5\text{H}]^+$.

- 実施例 97: テトラアンモニウムアリルトリホスホネート (86):

30

【0 2 1 9】

【化 1 1 2】



40

収率 = 10%

$R_f = 0.15$ (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR $^1\text{H}(\text{D}_2\text{O})$, (ppm): 2.55 (dm, J_{1-P} 21.9 Hz, J_{1-2} 7.5 Hz, 2H, H-1); 5.00-5.17 (m, 2H, H-5); 5.60-5.90 (m, 1H, H-2).

NMR $^{31}\text{P}(\text{D}_2\text{O})$, (ppm): -21.7 (m, P-); -7.6 (m, P-); 16.6 (m, P-).

NMR $^{13}\text{C}(\text{D}_2\text{O})$, (ppm): 34.81 (d, J_{1-P} 128.9 Hz, 1C, C-1); 117.88 (d, J_{3-P} 13.5 Hz, 1C, C-3); 131.96 (d, J_{2-P} 10.7 Hz, 1C, C-2).

MS FAB>0 m/z (GT): 283 $[\text{M}-4\text{NH}_4+5\text{H}]^+$.

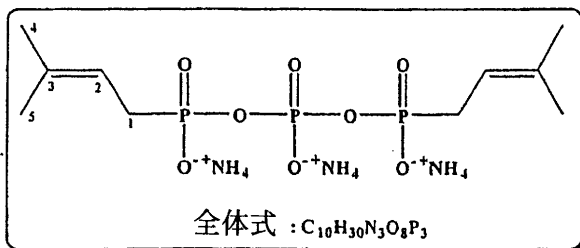
- 実施例 98: トリアンモニウム (3-メチルブト-2-エニル)トリホスホネート (8

50

7):

【 0 2 2 0 】

【 化 1 1 3 】



10

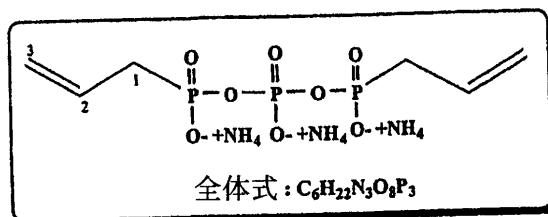
収率 = 17%

 $R_f = 0.25$ (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.53 (m, 3H, H-4); 1.60 (m, 3H, H-5); 2.32-2.55 (m, $J_{1-P} 2.0$ Hz, $J_{1-2} 7.7$ Hz, 2H, H-1); 5.05-5.17 (m, 1H, H-2).NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -21.7 (t, $J_{-} = J_{-} 26.0$ Hz, P-); 18.1 (d, 2P, P- および P-).NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 17.45 (1C, C-5); 25.53 (1C, C-4); 28.76 (d, $J_{1-P} 135.7$ Hz, 1C, C-1); 115.48 (d, $J_{2-P} 10.6$ Hz, 1C, C-2); 136.04 (d, $J_{3-P} 14.3$ Hz, 1C, C-3) 20MS FAB>0 m/z (GT): 391 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 99: トリアンモニウム , -アリルトリホスホネート (88):

【 0 2 2 1 】

【 化 1 1 4 】



30

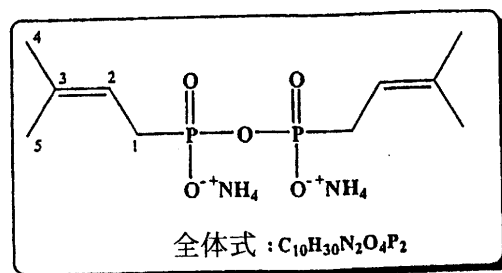
収率 = 6%

 $R_f = 0.45$ (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 2.30-2.60 (m, 2H, H-1); 4.92-5.12 (m, 2H, H-2); 5.50-5.80 (2m, 1H, H-3).NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): -22.5 (t, $J_{-} = J_{-} 25.0$ Hz, P-); 16.2 (d, 2P, P- および P-).NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 34.25 (d, $J_{1-P} 133.0$ Hz, 1C, C-1); 118.24 (d, $J_{3-P} 13.8$ Hz, 1C, C-3); 131.6 (d, $J_{2-P} 10.7$ Hz, 1C, C-2). 40MS FAB>0 m/z (GT): 307 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 100: ジアンモニウム , -(3-メチルブト-2-エニル)ホスホネート (89):

【 0 2 2 2 】

【化 1 1 5】



10

収率 = 13%

 $R_f = 0.46$ (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.54 (m, 3H, H-4); 1.60 (m, 3H, H-5); 2.50 (m, J_{1-P} 21.0 Hz, J_{1-2} 7.8 Hz, 2H, H-1); 5.03-5.20 (m, 1H, H-2).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): 17.3.

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 17.61 (1C, C-5); 25.41 (1C, C-4); 29.43 (d, J_{1-P} 144.4 Hz, 1C, C-1); 115.33 (d, J_{2-P} 10.7 Hz, 1C, C-2); 136.62 (d, J_{3-P} 14.5 Hz, 1C, C-3).

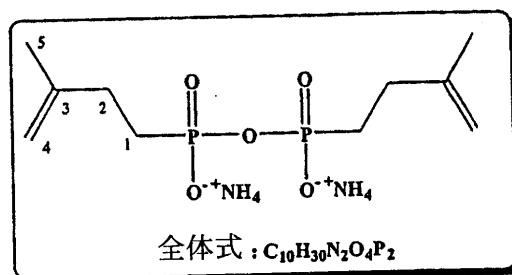
MS FAB>0 m/z (GT): 305 $[M-2NH_4+Na+2H]^+$; 283 $[M-2NH_4+Na+3H]^+$.

20

- 実施例 101: ジアンモニウム, -(3-メチルブト-3-エニル)ホスホネート (90):

【0 2 2 3】

【化 1 1 6】



30

収率 = 10%

 $R_f = 0.50$ (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 1.65 (s, 3H, H-5); 1.70-1.80 (m, 2H, H-2); 2.10-2.15 (m, 2H, H-1); 4.68 (2m, 2H, H4).

NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): 20.0.

NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 21.80 (2C, C-5); 26.63 (d, J_{1-P} 137.0 Hz, 2C, C-1); 31.14 (d, J_{2-P} 4.0 Hz, 2C, C-2); 109.32 (2C, C-4); 147.71 (d, J_{3-P} 18.5 Hz, 2C, C-3).

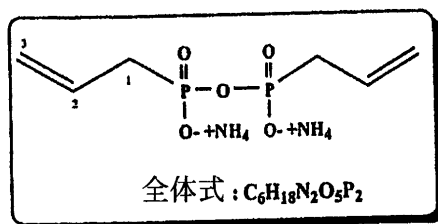
40

MS FAB>0 m/z (GT): 303 $[M-2NH_4+Na]^+$; 281 $[M-2NH_4+H]^+$.

- 実施例 102: ジアンモニウム, -アリルピロホスホネート (91):

【0 2 2 4】

【化 1 1 7】



10

収率 = 6%

 $R_f = 0.55$ (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).NMR $^1H(D_2O)$, (ppm): 2.35-2.57 (m, 2H, H-1); 4.95-5.15 (m, 2H, H-3); 5.55-5.85 (2m, 1H, H-2).NMR $^{31}P(D_2O)$, (ppm): 15.6.NMR $^{13}C(D_2O)$, (ppm): 34.73 (d, J_{1-P} 132.7 Hz, 1C, C-1); 117.96 (d, J_{3-P} 13.5 Hz, 1C, C-3); 132.02 (d, J_{2-P} 10.7 Hz, 1C, C-2).MS FAB >0 m/z (GT): 227 $[M-2NH_4+3H]^+$.

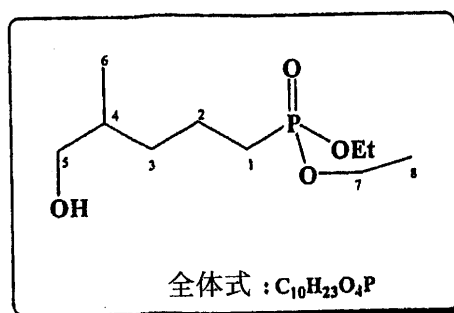
- 実施例 103: ジエチル 5-ヒドロキシ-4-メチルペンチルホスホネート (92) 調製方法:

2mlのTHFに溶解したジエチル 4-メチルブト-4-エニルホスホネート (2.2g, 10mmol, 1 eq)を、0 に冷却する。次いで、THF中の BH_3-Me_2-S (2M) 溶液 (1.67ml, 3.33mmol, 0.33 eq)をゆっくりと添加する。混合物を、室温まで戻す。反応を二時間続ける。これを、再び0 に冷却し、35%過酸化水素 (0.97g, 10mmol, 1eq) をゆっくりと添加する。30分の反応後、20mlの水を添加する。エチルエーテル (3x100ml)での三回の抽出後、有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。この様式で得られた残留オイルを、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル)によって精製する。

20

【0 2 2 5】

【化 1 1 8】



30

収率 = 70%

40

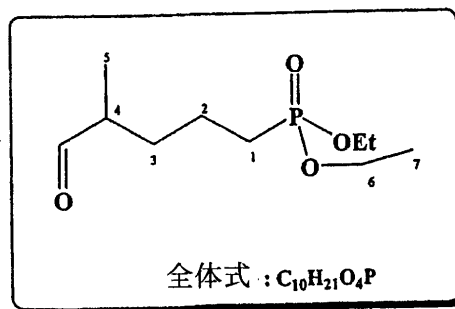
 $R_f = 0.27$ (酢酸エチル).NMR $^1H(CDCl_3)$, (ppm): 0.95 (d, J_{6-4} 6.6 Hz, 3H, H-6); 1.10-1.35 (m, 3H, H-8); 1.40-1.90 (m, 6H, H-1, H-2 および H-3); 2.05-2.40 (m, 1H, H-4); 3.80 (d, J_{5-4} 5.9 Hz, 2H, H-5); 4.0-4.23 (m, 4H, H-7).NMR $^{31}P(CDCl_3)$, (ppm): 33.7.NMR $^{13}C(CDCl_3)$, (ppm): 16.84 (1C, C-6); 16.86-16.92 (2C, C-7); 20.29 (d, J_{2-P} 4.9 Hz, 1C, C-2); 26.23 (d, J_{1-P} 139.1 Hz, 1C, C-1); 34.38 (d, J_{3-P} 16.0 Hz, 1C, C-3); 35.78 (1C, C-4); 61.85-61.91 (2C, C-7); 68.19 (1C, C-5).MS FAB >0 m/z (NOBA): 239 $[M+H]^+$; 261 $[M+Na]^+$.

- 実施例 104: ジエチル 4-ホルミルペンチルホスホネート (93):

50

【 0 2 2 6 】

【 化 1 1 9 】



10

収率 = 100%

 $R_f = 0.40$ (酢酸エチル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.10 (d, J_{5-4} 7.1 Hz, 3H, H-5); 1.26-1.70 (m, 6H, H-7); 1.40-1.90 (m, 6H, H-1, H-2 および H-3); 2.25-2.50 (m, 1H, H-4); 4.0-4.30 (m, 4H, H-6); 9.62 (d, $J_{\text{ホルミル}}$ 1.8 Hz, 1H, H-ホルミル).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 32.8.

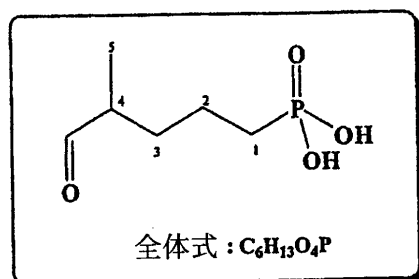
NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 14.62 (1C, C-5); 16.89-16.92 (2C, C-7); 20.59 (d, J_{2-P} 5.1 Hz, 1C, C-2); 25.85 (d, J_{1-P} 141.0 Hz, 1C, C-1); 31.58 (d, J_{3-P} 16.8 Hz, 1C, C-3); 46.39 (1C, C-4); 62.80 (2C, C-6); 204.96 (1C, C-ホルミル).

MS FAB >0 m/z (NOBA): 237 $[M+H]^+$; 259 $[M+Na]^+$.

- 実施例 105: 4-ホルミルペンチルホスホン酸 (94):

【 0 2 2 7 】

【 化 1 2 0 】



30

収率 = 60%

 $R_f = 0.49$ (8:2, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR 1H (アセトン- d_6), (ppm): 0.90 (d, J_{5-4} 6.5 Hz, 3H, H-5); 1.40-1.91 (m, 6H, H-1, H-2 および H-3); 2.32-2.60 (m, 1H, H-4); 9.66 (d, $J_{\text{ホルミル}}$ 1.4 Hz, 1H, H-ホルミル).

NMR ^{31}P (アセトン- d_6), (ppm): 32.9.

NMR ^{13}C (アセトン- d_6), (ppm): 13.54 (1C, C-5); 20.57 (1C, C-2); 27.51 (d, J_{1-P} 137.6 Hz, 1C, C-1); 32.92 (d, J_{3-P} 12.3 Hz, 1C, C-3); 36.93 (1C, C-4); 204.46 (1C, C-ホルミル).

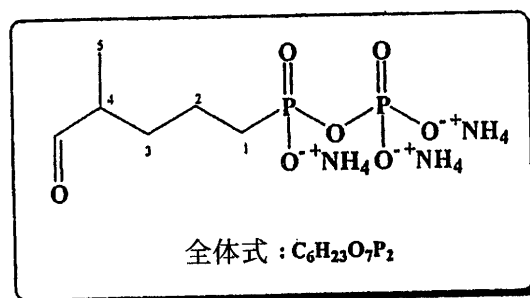
MS FAB >0 m/z (NOBA): 181 $[M+H]^+$; 203 $[M+Na]^+$.

- 実施例 106: トリアンモニウム 4-ホルミルペンチルホスホネート (95):

【 0 2 2 8 】

40

【化 1 2 1】



10

収率 = 50%

 $R_f = 0.39$ (8:2, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR 1H (D_2O), (ppm): 0.77 (d, J_{5-4} 5.5 Hz, 3H, H-5); 1.38-1.82 (m, 6H, H-1, H-2 および H-3); 2.27-2.58 (m, 1H, H-4); 9.40 (d, $J_{\text{ホルミル}}$ 1.8 Hz, 1H, H-ホルミル).

NMR ^{31}P (D_2O), (ppm): -5.9 (d, J 25.2 Hz, P-); 19.3 (d, P-).

NMR ^{13}C (D_2O), (ppm): 13.64 (1C, C-5); 20.90 (1C, C-2); 29.56 (d, J_{1-P} 137.1 Hz, 1C, C-1); 33.97 (d, J_{3-P} 12.2 Hz, 1C, C-3); 35.84 (1C, C-4); 204.21 (1C, C-ホルミル).

MS FAB $^+$ m/z (NOBA): 261 $[M-3NH_4+4H]^+$.

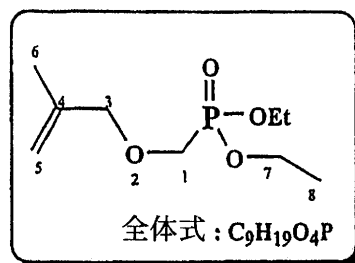
- 実施例 107: ジエチル 4-メチル-2-オキサ-ペント-4-エニルホスホネート (96):

ジエチルヒドロキシメチルホスホネート (3g, 17.8mmol, 1eq)を、50mlのTHFに溶解し、これに水素化ナトリウム (0.43g, 17.8mmol, 1eq) を添加する。次いで、1-クロロ-2-メチルプロペン (1.62g, 17.8mmol, 1eq)を添加する。室温および窒素雰囲気下で、磁気攪拌下での1時間後、100mlの水で加水分解を行う。エーテル(3x50ml)で抽出を行う。有機相を集め、100mlの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒の蒸発後、得られた残留オイルをシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤 = 酢酸エチル)によって精製する。

30

【0 2 2 9】

【化 1 2 2】



40

収率 = 95%

 $R_f = 0.40$ (酢酸エチル).

NMR 1H ($CDCl_3$), (ppm): 1.22-1.35 (t, J_{8-7} 7.7 Hz, 6H, H-8); 1.88 (s, 3H, H-6); 3.67-3.77 (d, J_{1-P} 9.0 Hz, 2H, H-1); 4.0-4.10 (m, 2H, H-3); 4.10-4.18 (d, 4H, H-7); 4.90-5.02 (m, 2H, H-5).

NMR ^{31}P ($CDCl_3$), (ppm): 20.6.

NMR ^{13}C ($CDCl_3$), (ppm): 16.82-16.88 (2C, C-8); 19.63 (1C, C-6); 62.73-62.80 (2C, C-7); 63.71 (d, J_{1-P} 167.3 Hz, 1C, C-1); 77.34 (d, J_{3-P} 13.1 Hz, 1C, C-3); 11

50

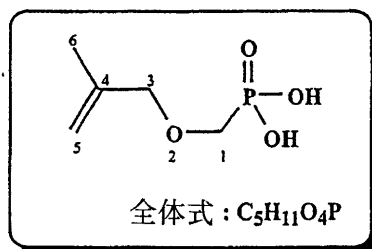
4.10 (1C, C-5); 141.35 (1C, C-4).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 223 [M+H]⁺.

- 実施例 108: 4-メチル-2オキサ-ペント-4-エニルホスホン酸 (97):

【 0 2 3 0 】

【 化 1 2 3 】



10

収率 = 99%

R_f = 0.29 (4:6, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR ¹H (アセトン-d₆), (ppm): 1.88 (s, 3H, H-6); 3.67-3.77 (m, 2H, H-1); 4.0-4.10 (m, 2H, H-3); 4.90-5.02 (m, 2H, H-5); 10.69 (s, 2H, POH).

NMR ³¹P (アセトン-d₆), (ppm): 23.6.

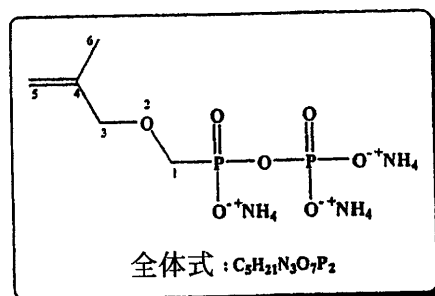
NMR ¹³C (アセトン-d₆), (ppm): 19.00 (1C, C-6); 64.78 (d, J_{1-P} 165.1 Hz, 1C, C-1); 76.56 (d, J_{3-P} 11.7 Hz, 1C, C-3); 112.64 (1C, C-5); 142.21 (1C, C-4).

MS FAB>0 m/z (NOBA): 167 [M+H]⁺.

- 実施例 109: トリアンモニウム 4-メチル-2オキサペント-4-エニルピロホスホネート (98):

【 0 2 3 1 】

【 化 1 2 4 】



30

収率 = 41%

R_f = 0.25 (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR ¹H (D₂O), (ppm): 1.60 (s, 3H, H-6); 3.59 (d, J_{1-P} 8.8 Hz, 2H, H-1); 3.92 (s, 2H, H-3); 4.83-4.92 (m, 2H, H-5).

NMR ³¹P (D₂O), (ppm): -6.3 (d, J_{1-P} 25.0 Hz, P-); 8.7 (d, P-).

NMR ¹³C (D₂O), (ppm): 20.52 (1C, C-6); 67.71 (d, J_{1-P} 162.9 Hz, 1C, C-1); 78.18 (d, J_{3-P} 11.3 Hz, 1C, C-3); 114.85 (1C, C-5); 143.99 (1C, C-4).

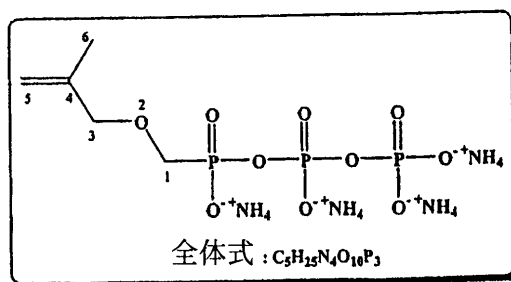
MS FAB>0 m/z (GT): 247 [M-3NH₄+4H]⁺.

- 実施例 110: テトラアンモニウム 4-メチル-2オキサ-ペント-4-エニルトリホスホネート (99):

【 0 2 3 2 】

40

【化 1 2 5】



10

収率 = 15%

 $R_f = 0.14$ (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR 1H (D_2O), (ppm): 1.62 (s, 3H, H-6); 3.67-3.77 (d, J_{1-P} 10.1 Hz, 2H, H-1); 3.94 (s, 2H, H-3); 4.86-4.92 (m, 2H, H-5).

NMR ^{31}P (D_2O), (ppm): -21.2 (dd, $J = 26.0$ Hz, $J = 19.5$ Hz, P-); -6.60 (d, P-); 10.2 (d, P-).

NMR ^{13}C (D_2O), (ppm): 19.01 (1C, C-6); 65.83 (d, J_{1-P} 163.6 Hz, 1C, C-1); 76.75 (d, J_{3-P} 11.3 Hz, 1C, C-3); 113.61 (1C, C-5); 142.33 (1C, C-4).

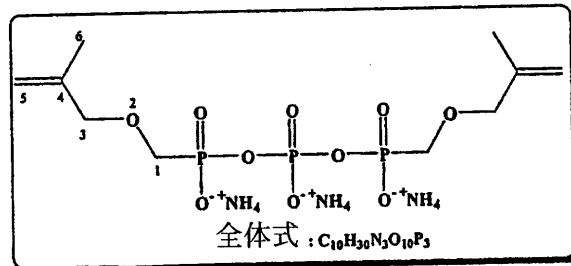
MS FAB>0 m/z (GT): 327 $[M-4NH_4+5H]^+$.

20

- 実施例 111: トリアンモニウム , -(4-メチル-2オキサ-ペント-4-エニル)-トリホスホネート (100):

【 0 2 3 3】

【化 1 2 6】



30

収率 = 9%

 $R_f = 0.41$ (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR 1H (D_2O), (ppm): 1.63 (s, 6H, H-6); 3.39 (d, J_{1-P} 8.6 Hz, 2H, H-1); 3.95 (s, 2H, H-3); 4.85-4.95 (m, 2H, H-5).

NMR ^{31}P (D_2O), (ppm): -21.9 (t, $J = J = 25.0$ Hz, P-); 10.1 (d, 2P, P- および P-).

40

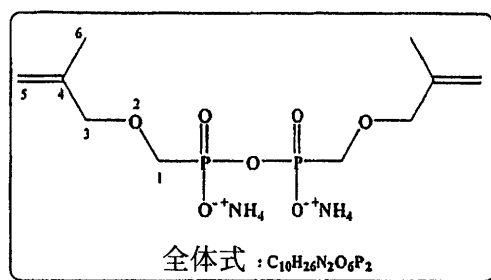
NMR ^{13}C (D_2O), (ppm): 18.95 (2C, C-6); 65.85 (d, J_{1-P} 163.7 Hz, 2C, C-1); 76.77 (d, J_{3-P} 11.3 Hz, 2C, C-3); 113.67 (2C, C-5); 142.45 (2C, C-4).

MS FAB>0 m/z (GT): 395 $[M-3NH_4+4H]^+$.

- 実施例 112: ジアンモニウム , -(4-メチル-2オキサ-ペント-4-エニル)-ピロホスホネート (101):

【 0 2 3 4】

【化 1 2 7】



10

収率 = 18%

$R_f = 0.60$ (5:5, 27% アンモニア: イソプロパノール).

NMR 1H (D_2O), (ppm): 1.62 (s, 6H, H-6); 3.55-3.61 (d, J_{1-P} 8.3 Hz, 2H, H-1); 3.93 (s, 4H, H-3); 4.85-4.93 (m, 4H, H-5).

NMR ^{31}P (D_2O), (ppm): 9.9.

NMR ^{13}C (D_2O), (ppm): 19.10 (2C, C-6); 65.98 (d, J_{1-P} 164.0 Hz, 2C, C-1); 76.81 (d, J_{3-P} 11.3 Hz, 2C, C-3); 113.62 (2C, C-5); 142.45 (2C, C-4).

MS FAB>0 m/z (GT): 315 $[M-2NH_4+3H]^+$.

実施例 113: ヒト末梢血 T リンパ球増殖活性化

20

ヒト末梢血リンパ球 (PBMC) を、Ficoll-Hypaque の遠心分離によってドナーから単離する。次いで、これらを、10% 胎児ウシ血清もしくはヒト A B 血清、20mM のグルタミン、10 mM Hepes、1mM のピルビン酸ナトリウム、10 $\mu g/ml$ のペニシリン - ストレプトマイシンを含む 200 μl の RPMI 1640 培地 (Gibco) 200 μl 中、 $2 \cdot 10^6$ 細胞 / ml の割合で、96 ウェルプレート中の培養物中に配置する。次いで、試験する分子を、0.001 μM ~ 500 μM の範囲の最終濃度で添加する。各条件を三連で生成する。分子を、等張性リン酸緩衝液 (PBS) 中に希釈する。次いで、細胞を、37 $^{\circ}C$ - 5% CO_2 で 4 日間インキュベートする。次いで、細胞増殖を、チミジン 3H (3H -TdR) の取り込みを測定することによって測定する。このために、1 培養物当たり 0.5 μCi の 3H -TdR を添加する。24 時間後、細胞を、Cell Harvester (Packard Instruments) で回収し、そして高分子量材料中に取り込まれた放射活性を、Rack-Beta カウンター (Packard) を使用してカウントする。

30

【0 2 3 5】

刺激指数を以下の通り評価する:

【0 2 3 6】

【数 1】

$$\text{指数 (cpm)} = \frac{(\text{cpm/分子存在下の培養物}) - (\text{cpm/分子フリー培養物}) \times 100}{\text{CPM/分子フリー培養物}}$$

40

全ての実験において、イソプレニルピロホスホネート (IPP) を、リファレンスとして選択する。結果を、図 1 に示し、これは、試験された種々の濃度についての各分子の関数としての増殖指数を表す。この図において、分子 M_1 : (E) 1-ピロホスホノ-4-メチルペンタ-1,3-ジエン, M_2 : (E) 1-ピロホスホノ-ペンタ-1,3-ジエン, M_3 : (E) 1-ピロホスホノ-ブタ-1,3-ジエン, M_4 : 5-ピロホスホノ-2-メチルペンタ-2-エン, M_5 : , -ジ-[4-メチルペンタ-4-エニル]-トリホスホネート, M_6 : 5-ピロホスホノ-2-メチルペンテン, M_7 : 5-トリホスホノ-2-メチルペンテンは、T リンパ球増殖の誘導について、IPP よりもより効

50

果的であることが観察された。

【0237】

実施例114: V_{9/V} 2 リンパ球拡大

V_{9/V} 2 リンパ球に関する分子活性化可能性の選択性を実証するために、上記条件下で培養したPBMCを、フローサイトメトリー免疫蛍光法によって、種々の分子の存在下で、5日の培養後に分析した。このために、細胞を回収し、PBSで洗浄し、次いで、フルオレセイン (FITC, FL1)と複合体化したヒト抗CD3モノクローナル抗体およびビオチンと結合したヒト抗V₉抗体の存在下でインキュベートし、次いで、ストレプトアビジン-フィコエリトリン複合体 (ST-PE, FL2)で検出する。マーキングを、100万個の細胞当たり0.5 μgの各抗体で30分間インキュベートすることによって生成する。分析を、FACS Calibur-SORT cell analyser-sorter cytofluorimeter (Becton Dickinson, Mountain View, CA)で洗浄した後に行う。結果を、Cellquestソフトウェアを使用して処理する。

【0238】

結果を図2 (A ~ L) に示す。

【0239】

図2Aは、研究した細胞のプロフィール (サイズFSCおよび粒度(granularity)SSC)を表す。図2Bは、培養前の新たなPBMCを示す。図2Cは、培養物中の5日後の新たなPBMCを示す。図2D ~ 2Lは、試験される分子の存在下での培養物中の5日後のPBMCを示す。

図2D: 1 μg/ml フィトヘマグルチニン (phytohaemagglutinin) A (PHA)

図2E: 100 μM イソペンテニルピロホスフェート (IPP)

図2F: 100 μM 1-ピロホスホノ-4-メチルペンタ-1,3-ジエン

図2G: 100 μM (E) 1-ピロホスホノ-ペンタ-1,3-ジエン

図2H: 100 μM (E) 1-ピロホスホノ-ブタ-1,3-ジエン

図2I: 100 μM 5-ピロホスホノ-2-メチルペンタ-2-エン

図2J: 100 μM , -ジ-[4-メチルペンタ-4-エニル]-トリホスホネート

図2K: 100 μM 5-ピロホスホノ-2-メチルペンテン

図2L: 100 μM 5-トリホスホノ-2-メチルペンテン

図2Bにおいて、健康なドナーの末梢血中のV_{9/V} 2 T細胞の割合は、分析ウインドウR1において定義される全体のリンパ球より、培養前に2%のオーダーである (1 ~ 5%は被験体に依存する) (図2A)。

【0240】

図2Cおよび2Dは、非刺激コントロール培養物中、または非選択性ポリクローナル活性化剤のフィトヘマグルチニンA (PHA)で刺激した培養物中にV_{9/V} 2 T細胞の濃縮がないことを示す (図2D)。一方、V_{9/V} 2 T細胞集団中の高い増加が、IPPまたは以下の本発明に従う分子で刺激した培養物中で観察される: (E)1-ピロホスホノ-4-メチルペンタ-1,3-ジエン, (E) 1-ピロホスホノ-ペンタ-1,3-ジエン, (E) 1-ピロホスホノ-ブタ-1,3-ジエン, 5-ピロホスホノ-2-メチルペンタ-2-エン, , -ジ-[4-メチルペンタ-4-エニル]-トリホスホネート, 5-ピロホスホノ-2-メチルペンテン, 5-トリホスホノ-2-メチルペンテン。これらの観察は、これらの分子がV_{9/V} 2 T細胞増殖を選択的に誘導することを示す。

【0241】

この結論は、種々の分子の1つおよび20 U/mlのインターロイキン2 (IL2)の存在下で、細胞を3週間培養した、いくつかの実験において確認される。これらの条件下で、培養後に回収した全ての細胞は、CD3+ V_{9/V} 2 T細胞に相当する。

【0242】

実施例 115: 本発明に従う化合物のインビボ安定性

イソペンテニルピロホスフェート (IPP)と比較して、本発明に従う化合物の改善されたインビボ安定性を示すために、以下の試験を行った: D₂O中のイソペンテニルピロホスフェート溶液およびD₂O中のイソペンテニルピロホスホネート (IPPN)溶液を調製し、両

方の溶液は、0.1mole/リットルの濃度であった。0.5mlの各溶液に、500 μ lのヒトA B血清を添加し、混合物をインキュベートした。3日間のインキュベーション後、分子の分解を、リン31 NMRによって測定する。結果を、図3および4に示し、ここで、IPPを含むサンプルのNMRスペクトルおよびIPP Nを含むスペクトルをそれぞれ示す：このようにして、3日間のインキュベーション後、IPPは有意な分解を起こし、イソプレニルホスフェートに対応するピーク(= 3.97)の積分(integral)は1で評価され、IPPに対応するピークの積分は、1.2で評価された。一方、IPP Nは、無視できるほど変化し、イソプレニルホスホネートはピーク(~27)を与え、ここで、IPP Nについての96とは対照的に、積分は1.1で評価される。これらの結果は、生理学的条件下で、IPP Nは安定したままであるが、IPPは迅速に分解されることを示す。

10

【図面の簡単な説明】

【0243】

【図1】なし

【図2A】図2Aは、研究した細胞のプロフィール(サイズFSCおよび粒状SSC)を表す。

【図2B】図2Bは、培養前の新たなPBMCを示す。

【図2C】図2Cは、培養物中の5日後の新たなPBMCを示す。

【図2D】図2Dは、試験される分子の存在下での培養物中の5日後のPBMCを示す。

【図2E】図2Eは、試験される分子の存在下での培養物中の5日後のPBMCを示す。

【図2F】図2Fは、試験される分子の存在下での培養物中の5日後のPBMCを示す。

20

【図2G】図2Gは、試験される分子の存在下での培養物中の5日後のPBMCを示す。

【図2H】図2Hは、試験される分子の存在下での培養物中の5日後のPBMCを示す。

【図2I】図2Iは、試験される分子の存在下での培養物中の5日後のPBMCを示す。

【図2J】図2Jは、試験される分子の存在下での培養物中の5日後のPBMCを示す。

【図2K】図2Kは、試験される分子の存在下での培養物中の5日後のPBMCを示す。

【図2L】図2Lは、試験される分子の存在下での培養物中の5日後のPBMCを示す。

【図3】なし

【図4】なし

【図 1】

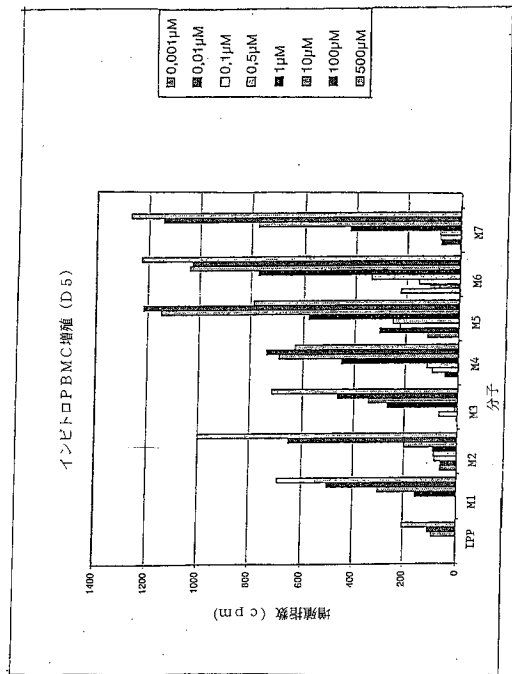
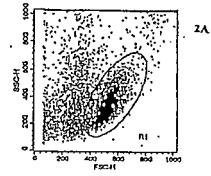
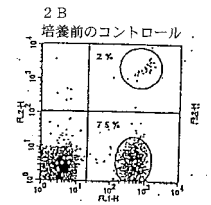


FIGURE 1

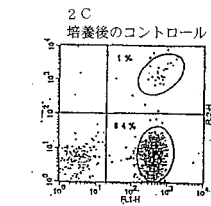
【図 2 A】



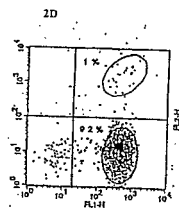
【図 2 B】



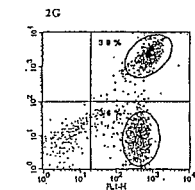
【図 2 C】



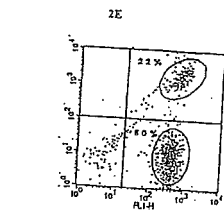
【図 2 D】



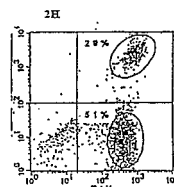
【図 2 G】



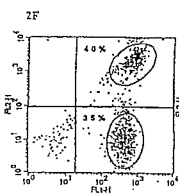
【図 2 E】



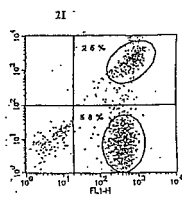
【図 2 H】



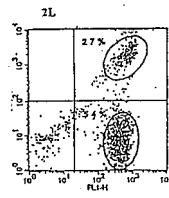
【図 2 F】



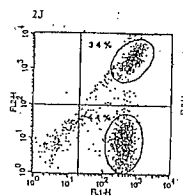
【図 2 I】



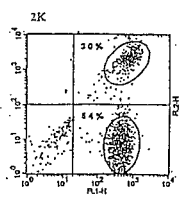
【図 2 L】



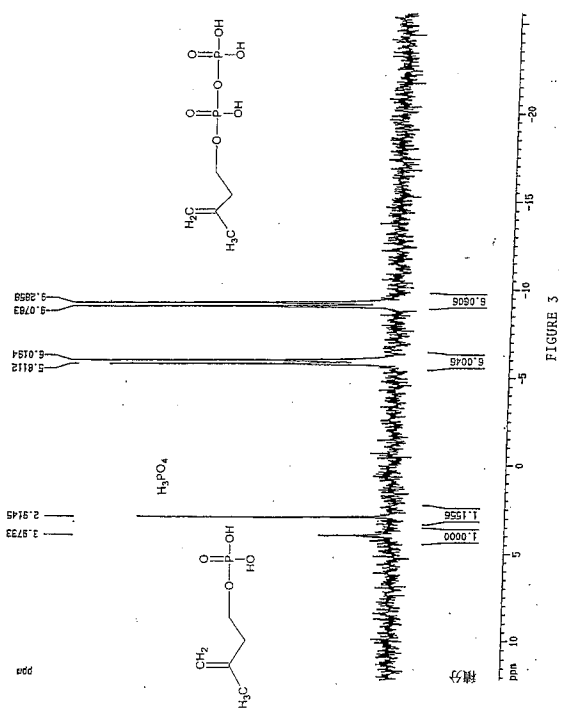
【図 2 J】



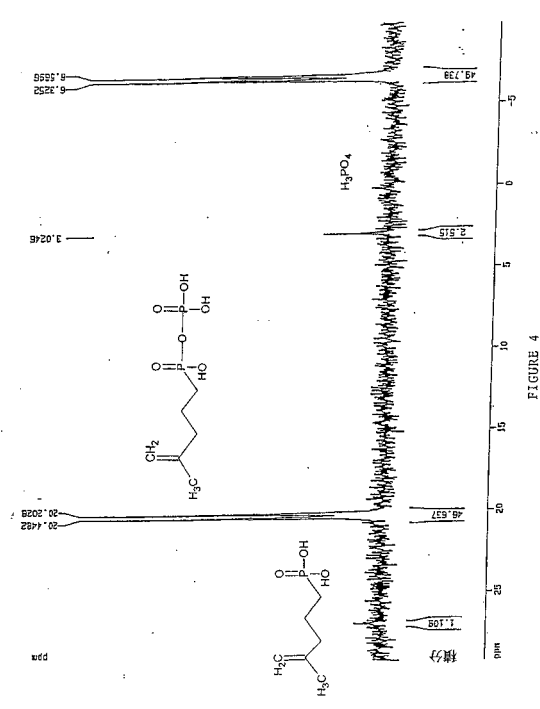
【図 2 K】



【図 3】



【図 4】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/FR 02/04190		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07F9/38 C07F9/655 A61K31/662 A61P35/00 C12N5/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07F A61K A61P C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 153 928 A (CHUGAI SEIYAKU K.K.) 14 November 2001 (2001-11-14) the whole document	1-30
A	WO 00 59916 A (I.N.S.E.R.M.) 12 October 2000 (2000-10-12) the whole document	1-30
A	WO 00 12516 A (I.N.S.E.R.M.) 9 March 2000 (2000-03-09) the whole document	1-30
A	WO 00 12519 A (I.N.S.E.R.M.) 9 March 2000 (2000-03-09) the whole document	1-30
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw 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 16 April 2003		Date of mailing of the international search report 29/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Beslier, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/04190

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	POPJAK G ET AL: "INHIBITION OF LIVER PRENYLTRANSFERASE BY CITRONELLYL AND GERANYL PHOSPHONATE AND PHOSPHONYLPHOSPHATE" JOURNAL OF LIPID RESEARCH, BETHESDA, MD, US, vol. 26, no. 9, September 1985 (1985-09), pages 1151-1159, XP008006704 ISSN: 0022-2275 the whole document	16-26
X	HOLSTEIN S.A. ET AL.: "Phosphonate and bisphosphonate analogues of farnesyl pyrophosphate as potential inhibitors of farnesyl protein transferase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 6, no. 6, 1998, pages 687-694, XP002212510 ELSEVIER SCIENCE LTD., GB ISSN: 0968-0896 * composés 6 et 7 *	16-26
X	US 5 827 838 A (LOUIS H. COHEN) 27 October 1998 (1998-10-27) * colonne 4, ligne 60 à colonne 5, ligne 3: composés 1 et 3; exemple 1 *	16-21
X	KALINOSKI S S ET AL: "MECHANISM OF INHIBITION OF YEAST SQUALENE SYNTHASE BY SUBSTRATE ANALOG INHIBITORS" ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, NEW YORK, US, US, vol. 368, no. 2, 15 August 1999 (1999-08-15), pages 338-346, XP001100607 ISSN: 0003-9861 * figure I, composés FPP et 2 *	16-21
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 114, no. 15, 15 April 1991 (1991-04-15) Columbus, Ohio, US; abstract no. 135661, FEDUROV, V. V. ET AL: "Cytotoxic effects of amino and phosphonate analogs of natural prenylpyrophosphates" XP002212511 abstract & DOKL. AKAD. NAUK UKR. SSR, SER. B: GEOL., KHIM. BIOL. NAUKI (1990), (9), 79-82, 1990,	16-21
X	GB 2 294 462 A (MERCK & CO. INC.) 1 May 1996 (1996-05-01) the whole document	16,21-26

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/04190

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 19357 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 1 September 1994 (1994-09-01) the whole document ---	16,21-26
X	EP 0 534 546 A (MERCK & CO. INC.) 31 March 1993 (1993-03-31) the whole document ---	16,21-26
X	WO 97 19091 A (LABORATORI BALDACCI S.P.A.) 29 May 1997 (1997-05-29) the whole document ---	16,21-26
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 87, no. 4, 25 July 1977 (1977-07-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 23847, SHAKIROV, R. Z. ET AL: "Polyelectrolyte properties of polymers based on dienephosphonic acids" XP002212559 abstract & VYSOKOMOL. SOEDIN., SER. B (1977), 19(4), 315-18, 1977, ---	16-20
X	HANSON P R ET AL: "Ring Closing Metathesis Reactions on a Phosphonate Template" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 39, no. 23, 4 June 1998 (1998-06-04), pages 3939-3942, XP004118779 ISSN: 0040-4039 * composés de formule 5 * ---	16-20
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 5, 1 February 1988 (1988-02-01) Columbus, Ohio, US; abstract no. 38140, KOLODYAZHNYI, O. I. ET AL: "Carbon-phosphorus analogs of natural prenylpyrophosphates" XP002212560 abstract & DOPOV. AKAD. NAUK UKR. RSR, SER. B: GEOL., KHIM. BIOL. NAUKI (1987), (7), 51-3, 1987, ---	16-20
X	FR 2 034 481 A (MERCK & CO. INC.) 11 December 1970 (1970-12-11) examples 1,6,11 --- -/-	16-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/04190

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 372 170 A (A.N.V.A.R.) 23 June 1978 (1978-06-23) example 14 ----	16-20
E	WO 02 02057 A (ERNST MÜHLBAUER GMBH) 10 January 2002 (2002-01-10) * composés de formules 6 et 8 * ----	16-20
P,X	ZGANI, IBRAHIM ET AL: "Synthesis of vinyl pyrophosphate analogues of farnesyl pyrophosphate: new potential inhibitors of farnesyl protein transferase" HETEROATOM CHEMISTRY (2002), 13(7), 654-661 , XP008016286 the whole document -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/04190

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1153928	A	14-11-2001	EP 1153928 A1	14-11-2001
			US 6534050 B1	18-03-2003
			WO 0043403 A1	27-07-2000
WO 0059916	A	12-10-2000	FR 2791981 A1	13-10-2000
			AU 3823800 A	23-10-2000
			EP 1165573 A1	02-01-2002
			WO 0059916 A1	12-10-2000
WO 0012516	A	09-03-2000	FR 2782721 A1	03-03-2000
			AT 218576 T	15-06-2002
			AU 5426699 A	21-03-2000
			CA 2341574 A1	09-03-2000
			DE 69901717 D1	11-07-2002
			DE 69901717 T2	13-02-2003
			DK 1109817 T3	16-09-2002
			EP 1109817 A1	27-06-2001
			ES 2178459 T3	16-12-2002
			WO 0012516 A1	09-03-2000
			JP 2002523513 T	30-07-2002
			PT 1109817 T	31-10-2002
WO 0012519	A	09-03-2000	FR 2782722 A1	03-03-2000
			AT 227296 T	15-11-2002
			AU 5426599 A	21-03-2000
			CA 2341578 A1	09-03-2000
			DE 69903838 D1	12-12-2002
			DK 1109818 T3	03-03-2003
			EP 1109818 A1	27-06-2001
			WO 0012519 A1	09-03-2000
			JP 2002523515 T	30-07-2002
US 5827838	A	27-10-1998	NONE	
GB 2294462	A	01-05-1996	US 5574025 A	12-11-1996
WO 9419357	A	01-09-1994	US 5463181 A	31-10-1995
			AT 159023 T	15-10-1997
			AU 684071 B2	04-12-1997
			AU 6232494 A	14-09-1994
			CA 2154871 A1	01-09-1994
			CN 1118166 A ,B	06-03-1996
			DE 69406110 D1	13-11-1997
			DE 69406110 T2	14-05-1998
			DK 686159 T3	26-01-1998
			EP 0686159 A1	13-12-1995
			ES 2110738 T3	16-02-1998
			FI 953934 A	22-08-1995
			GR 3025499 T3	27-02-1998
			HU 72647 A2	28-05-1996
			JP 8509470 T	08-10-1996
			NO 953292 A	22-08-1995
			NZ 262585 A	19-12-1997
			WO 9419357 A1	01-09-1994
			US 5665715 A	09-09-1997
			ZA 9401099 A	30-08-1994
EP 534546	A	31-03-1993	US 5298655 A	29-03-1994

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/04190

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 534546	A		CA 2079080 A1	28-03-1993
			EP 0534546 A1	31-03-1993
			JP 5271258 A	19-10-1993
			US 5362906 A	08-11-1994
WO 9719091	A	29-05-1997	IT MI952431 A1	23-05-1997
			AU 1031697 A	11-06-1997
			BR 9611642 A	01-06-1999
			CA 2238389 A1	29-05-1997
			WO 9719091 A1	29-05-1997
			EP 0862575 A1	09-09-1998
			JP 2000500758 T	25-01-2000
			US 6242433 B1	05-06-2001
FR 2034481	A	11-12-1970	DE 2002807 A1	30-07-1970
			FR 2034481 A5	11-12-1970
			NL 7000226 A	27-07-1970
FR 2372170	A	23-06-1978	BE 858002 A1	16-12-1977
			DE 2738412 A1	09-03-1978
			FR 2372170 A1	23-06-1978
			JP 53034727 A	31-03-1978
			LU 78069 A1	18-01-1978
			NL 7709739 A	08-03-1978
			OA 5756 A	31-05-1981
			ZA 7704977 A	28-06-1978
WO 0202057	A	10-01-2002	EP 1169996 A1	09-01-2002
			WO 0202057 A1	10-01-2002
			EP 1296634 A1	02-04-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 02/04190

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE		
CIB 7	C07F9/38	C07F9/655 A61K31/662 A61P35/00 C12N5/06
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07F A61K A61P C12N		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 1 153 928 A (CHUGAI SEIYAKU K.K.) 14 novembre 2001 (2001-11-14) le document en entier	1-30
A	WO 00 59916 A (I.N.S.E.R.M.) 12 octobre 2000 (2000-10-12) le document en entier	1-30
A	WO 00 12516 A (I.N.S.E.R.M.) 9 mars 2000 (2000-03-09) le document en entier	1-30
A	WO 00 12519 A (I.N.S.E.R.M.) 9 mars 2000 (2000-03-09) le document en entier	1-30
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 16 avril 2003		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 29/04/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Beslier, L

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 02/04190

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>POPJAK G ET AL: "INHIBITION OF LIVER PRENYLTRANSFERASE BY CITRONELLYL AND GERANYL PHOSPHONATE AND PHOSPHONYLPHOSPHATE" JOURNAL OF LIPID RESEARCH, BETHESDA, MD, US, vol. 26, no. 9, septembre 1985 (1985-09), pages 1151-1159, XP008006704 ISSN: 0022-2275 le document en entier</p> <p>---</p>	16-26
X	<p>HOLSTEIN S.A. ET AL.: "Phosphonate and bisphosphonate analogues of farnesyl pyrophosphate as potential inhibitors of farnesyl protein transferase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 6, no. 6, 1998, pages 687-694, XP002212510 ELSEVIER SCIENCE LTD., GB ISSN: 0968-0896 * composés 6 et 7 *</p> <p>---</p>	16-26
X	<p>US 5 827 838 A (LOUIS H. COHEN) 27 octobre 1998 (1998-10-27) * colonne 4, ligne 60 à colonne 5, ligne 3: composés 1 et 3; exemple 1 *</p> <p>---</p>	16-21
X	<p>KALINOSKI S S ET AL: "MECHANISM OF INHIBITION OF YEAST SQUALENE SYNTHASE BY SUBSTRATE ANALOG INHIBITORS" ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, NEW YORK, US, US, vol. 368, no. 2, 15 août 1999 (1999-08-15), pages 338-346, XP001100607 ISSN: 0003-9861 * figure I, composés FPP et 2 *</p> <p>---</p>	16-21
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 114, no. 15, 15 avril 1991 (1991-04-15) Columbus, Ohio, US; abstract no. 135661, FEDUROV, V. V. ET AL: "Cytotoxic effects of amino and phosphonate analogs of natural prenylpyrophosphates" XP002212511 abrégé & DOKL. AKAD. NAUK UKR. SSR, SER. B: GEOL., KHIM. BIOL. NAUKI (1990), (9), 79-82, 1990,</p> <p>---</p>	16-21
X	<p>GB 2 294 462 A (MERCK & CO. INC.) 1 mai 1996 (1996-05-01) le document en entier</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	16,21-26

Formule PCT/SA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 02/04190

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 94 19357 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 1 septembre 1994 (1994-09-01) le document en entier	16,21-26
X	EP 0 534 546 A (MERCK & CO. INC.) 31 mars 1993 (1993-03-31) le document en entier	16,21-26
X	WO 97 19091 A (LABORATORI BALDACCI S.P.A.) 29 mai 1997 (1997-05-29) le document en entier	16,21-26
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 87, no. 4, 25 juillet 1977 (1977-07-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 23847, SHAKIROV, R. Z. ET AL: "Polyelectrolyte properties of polymers based on dienephosphonic acids" XP002212559 abrégé & VYSOKOMOL. SOEDIN., SER. B (1977), 19(4), 315-18, 1977,	16-20
X	HANSON P R ET AL: "Ring Closing Metathesis Reactions on a Phosphonate Template" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 39, no. 23, 4 juin 1998 (1998-06-04), pages 3939-3942, XP004118779 ISSN: 0040-4039 * composés de formule 5 *	16-20
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 5, 1 février 1988 (1988-02-01) Columbus, Ohio, US; abstract no. 38140, KOLODYAZHNYI, O. I. ET AL: "Carbon-phosphorus analogs of natural prenylpyrophosphates" XP002212560 abrégé & DOPOV. AKAD. NAUK UKR. RSR, SER. B: GEOL., KHIM. BIOL. NAUKI (1987), (7), 51-3, 1987,	16-20
X	FR 2 034 481 A (MERCK & CO. INC.) 11 décembre 1970 (1970-12-11) exemples 1,6,11	16-20

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 02/04190

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 372 170 A (A.N.V.A.R.) 23 juin 1978 (1978-06-23) exemple 14 ---	16-20
E	WO 02 02057 A (ERNST MÜHLBAUER GMBH) 10 janvier 2002 (2002-01-10) * composés de formules 6 et 8 * ---	16-20
P,X	ZGANI, IBRAHIM ET AL: "Synthesis of vinyl pyrophosphonate analogues of farnesyl pyrophosphate: new potential inhibitors of farnesyl protein transferase" HETEROATOM CHEMISTRY (2002), 13(7), 654-661, XP008016286 le document en entier -----	1-30

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 02/04190

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1153928	A	14-11-2001	EP 1153928 A1	14-11-2001
			US 6534050 B1	18-03-2003
			WO 0043403 A1	27-07-2000
WO 0059916	A	12-10-2000	FR 2791981 A1	13-10-2000
			AU 3823800 A	23-10-2000
			EP 1165573 A1	02-01-2002
			WO 0059916 A1	12-10-2000
WO 0012516	A	09-03-2000	FR 2782721 A1	03-03-2000
			AT 218576 T	15-06-2002
			AU 5426699 A	21-03-2000
			CA 2341574 A1	09-03-2000
			DE 69901717 D1	11-07-2002
			DE 69901717 T2	13-02-2003
			DK 1109817 T3	16-09-2002
			EP 1109817 A1	27-06-2001
			ES 2178459 T3	16-12-2002
			WO 0012516 A1	09-03-2000
			JP 2002523513 T	30-07-2002
			PT 1109817 T	31-10-2002
WO 0012519	A	09-03-2000	FR 2782722 A1	03-03-2000
			AT 227296 T	15-11-2002
			AU 5426599 A	21-03-2000
			CA 2341578 A1	09-03-2000
			DE 69903838 D1	12-12-2002
			DK 1109818 T3	03-03-2003
			EP 1109818 A1	27-06-2001
			WO 0012519 A1	09-03-2000
			JP 2002523515 T	30-07-2002
US 5827838	A	27-10-1998	AUCUN	
GB 2294462	A	01-05-1996	US 5574025 A	12-11-1996
WO 9419357	A	01-09-1994	US 5463181 A	31-10-1995
			AT 159023 T	15-10-1997
			AU 684071 B2	04-12-1997
			AU 6232494 A	14-09-1994
			CA 2154871 A1	01-09-1994
			CN 1118166 A , B	06-03-1996
			DE 69406110 D1	13-11-1997
			DE 69406110 T2	14-05-1998
			DK 686159 T3	26-01-1998
			EP 0686159 A1	13-12-1995
			ES 2110738 T3	16-02-1998
			FI 953934 A	22-08-1995
			GR 3025499 T3	27-02-1998
			HU 72647 A2	28-05-1996
			JP 8509470 T	08-10-1996
			NO 953292 A	22-08-1995
			NZ 262585 A	19-12-1997
			WO 9419357 A1	01-09-1994
			US 5665715 A	09-09-1997
			ZA 9401099 A	30-08-1994
EP 534546	A	31-03-1993	US 5298655 A	29-03-1994

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/04190

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 534546	A		CA 2079080 A1	28-03-1993
			EP 0534546 A1	31-03-1993
			JP 5271258 A	19-10-1993
			US 5362906 A	08-11-1994
WO 9719091	A	29-05-1997	IT MI952431 A1	23-05-1997
			AU 1031697 A	11-06-1997
			BR 9611642 A	01-06-1999
			CA 2238389 A1	29-05-1997
			WO 9719091 A1	29-05-1997
			EP 0862575 A1	09-09-1998
			JP 2000500758 T	25-01-2000
			US 6242433 B1	05-06-2001
FR 2034481	A	11-12-1970	DE 2002807 A1	30-07-1970
			FR 2034481 A5	11-12-1970
			NL 7000226 A	27-07-1970
FR 2372170	A	23-06-1978	BE 858002 A1	16-12-1977
			DE 2738412 A1	09-03-1978
			FR 2372170 A1	23-06-1978
			JP 53034727 A	31-03-1978
			LU 78069 A1	18-01-1978
			NL 7709739 A	08-03-1978
			OA 5756 A	31-05-1981
			ZA 7704977 A	28-06-1978
WO 0202057	A	10-01-2002	EP 1169996 A1	09-01-2002
			WO 0202057 A1	10-01-2002
			EP 1296634 A1	02-04-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/22	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 37/04	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/04	
C 0 7 F 9/38	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 1 2 N 5/06	A 6 1 P 43/00	1 0 7
G 0 1 N 33/15	C 0 7 F 9/38	B
// A 6 1 K 35/14	C 0 7 F 9/38	E
	C 0 7 F 9/38	Z
	G 0 1 N 33/15	Z
	C 1 2 N 5/00	E
	A 6 1 K 35/14	C

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

(74)代理人 100076510

弁理士 掛樋 悠路

(74)代理人 100099988

弁理士 斎藤 健治

(72)発明者 モンテロ ジャン - ルイス

フランス国 エフ - 3 4 2 7 0 ヴァルフラウネ レ ヴィレッジ ヴィラ アクシアン

(72)発明者 ツェガニ イブラヒム

フランス国 エフ - 3 4 0 0 0 モンペリエ プレイス ヴァレンティン アユイ 6 3 レジデ
ンス レ オーツ ドゥ サン プリースト バチメン 5 ス튜디오 5 0 3

(72)発明者 メニュー シャンタル

フランス国 エフ - 3 4 9 8 0 モンフェリエール シュール レ シュマン ドゥ ピオシュ
ドゥ バイロ 4 8 5

(72)発明者 ガロア ヴァレリー

フランス国 エフ - 7 5 0 1 1 パリ リュ デュ フォーブル サン アントワヌ 3 1 5

F ターム(参考) 4B065 AA90X AC20 BA24 BD26 CA44 CA46

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 DA40 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA68

ZA75 ZA89 ZA94 ZA96 ZB02 ZB07 ZB09 ZB11 ZB15 ZB21

ZB22 ZB33 ZB35 ZC02 ZC41 ZC55

4C087 AA01 AA02 AA03 BB43 BB64 CA04 DA20 DA31 DA32 NA14

ZA15 ZA68 ZA75 ZA89 ZA94 ZA96 ZB02 ZB07 ZB09 ZB11

ZB15 ZB21 ZB22 ZB33 ZB35 ZC02 ZC41 ZC55

4H050 AA01 AA03 AB24