

明 細 書

発明の名称：

H1V1インテグラーゼ阻害性を有する化合物の製造方法

技術分野

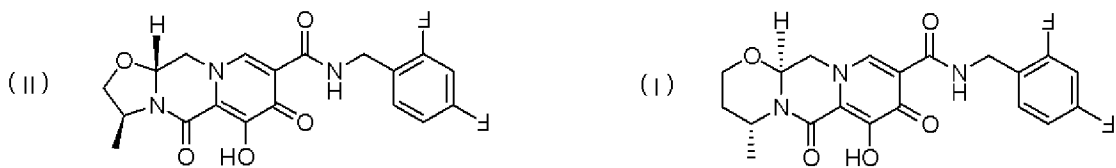
[0001] 本発明は、ピロソおよびピロソ誘導体の新規な製造方法を用いた、H1

V1インテグラーゼ阻害性を有する化合物の製造方法に関する。

背景技術

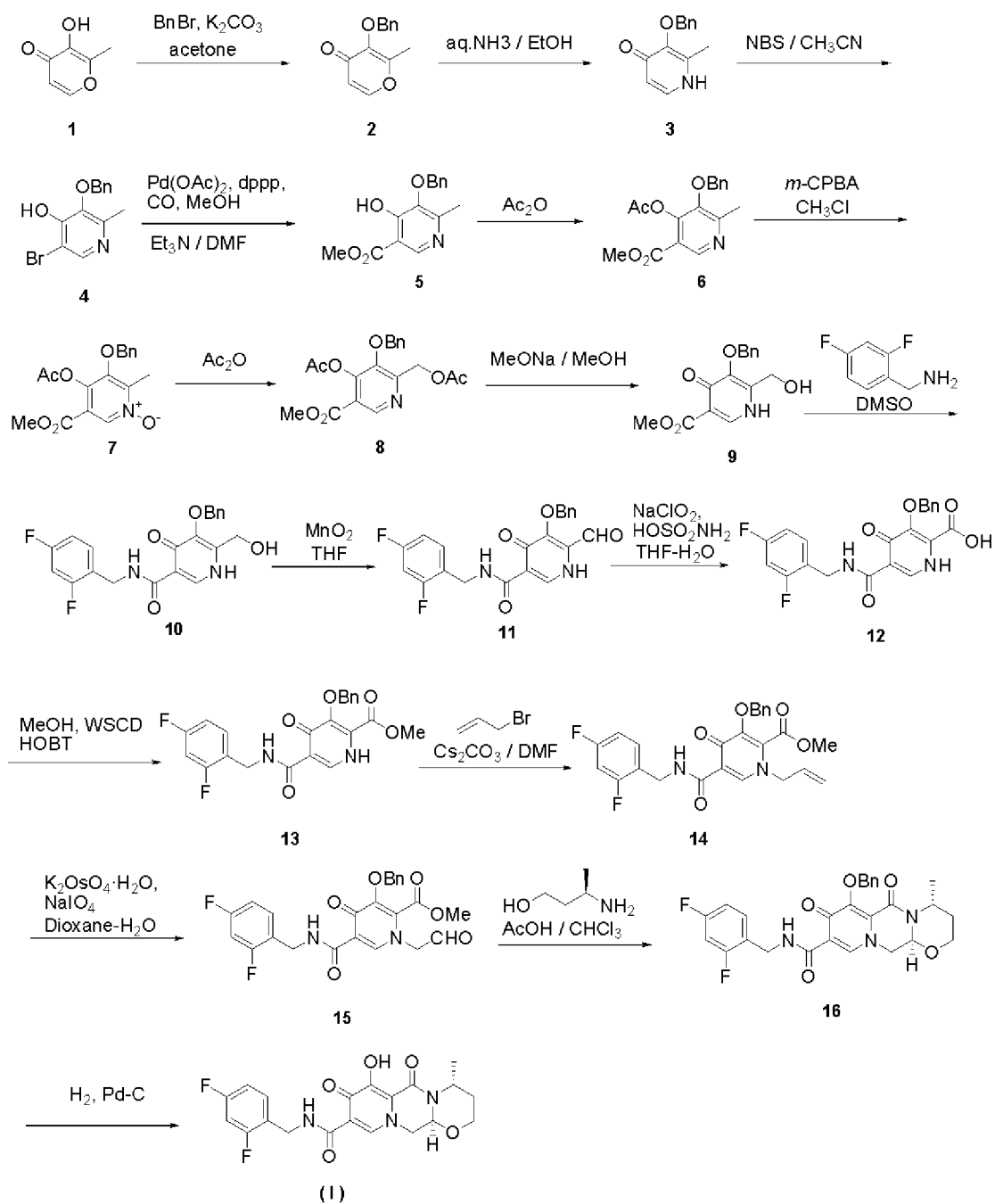
[0002] 特許文献1には、抗H1V薬として有用な式：

[化1]



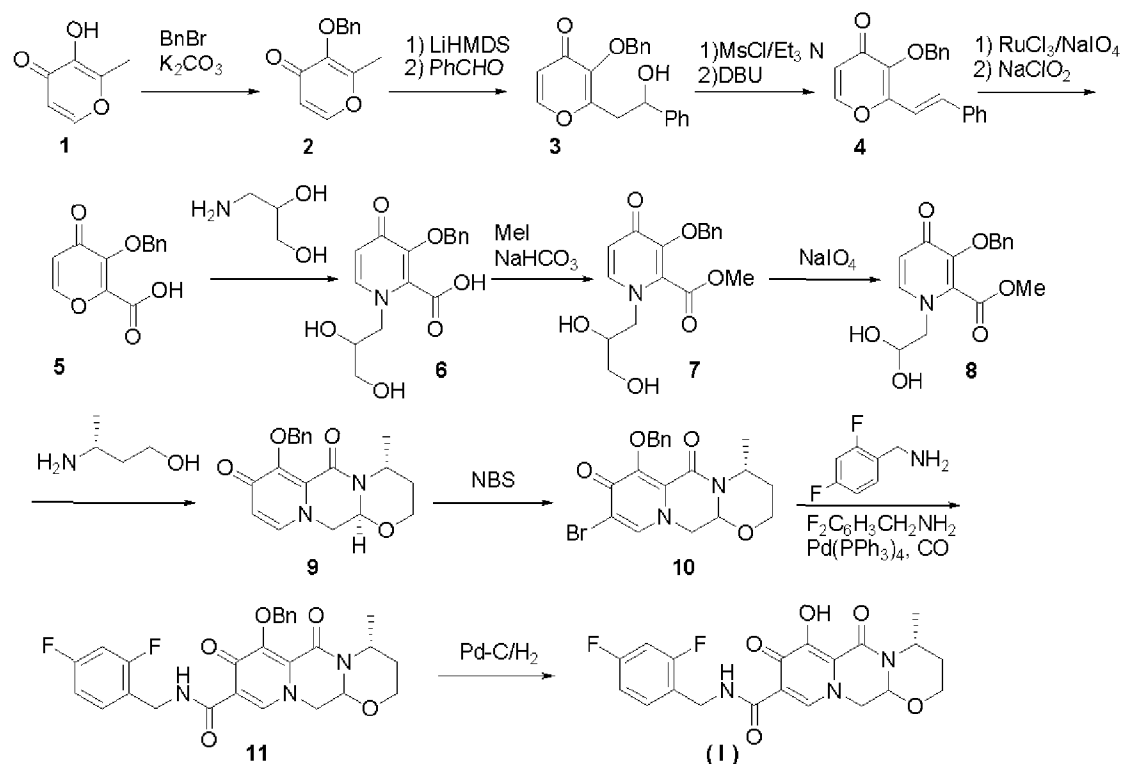
[0003] で示される化合物 (I) および化合物 (II) 等が記載されている。化合物 (I) の製造方法として、以下の反応式が記載されている。

[化2]



[0004] また、特許文献2～6には、化合物（I）の改良製法として、以下の反応式が記載されている。

[化3]



[0005] しかし、これらの文献に記載の製造方法は、化合物（I）を得るための反応工程数がそれぞれ16工程ないし11工程と非常に長く、通算収率が低く非効率であること、毒性が高く危険を伴う反応を用いていること、高価な反応試薬を用いていること、ならびに環境上有害な試薬を用いていることなど、工業的製造法として満足のいく方法ではなかった。

したがって、化合物（I）および化合物（II）、ならびにそれらの類縁化合物をより効率よく工業的に大量生産する方法の開発が要望されていた。

[0006] 非特許文献1および2には、ピラン-4-オンおよびピリジン-4-オンを製造する方法が記載されている。特許文献7および非特許文献3には、エナミン誘導体を製造する方法が記載されている。しかし、これらの文献には、本発明に係るピロンジエステルおよびピリドンジエステルの製造方法は記載されていない。さらに、本発明に係る製造方法を行うことによる、HIVインテグラーゼ阻害活性を有する化合物の製造方法は記載されていない。

特許文献8は、出願人による国際特許出願である。ここに、本願と同一のピロンジエステルおよびピリドンジエステルの製造方法が記載されているが

、H I Vインテグラーゼ阻害活性を有する化合物および抗H I V薬に関する記載はない。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：国際公開第2006／116764号パンフレット
特許文献2：国際公開第2010／011812号パンフレット
特許文献3：国際公開第2010／011819号パンフレット
特許文献4：国際公開第2010／068262号パンフレット
特許文献5：国際公開第2010／067176号パンフレット
特許文献6：国際公開第2010／068253号パンフレット
特許文献7：米国特許4769380A
特許文献8：国際出願PCT／JP2010／055316

非特許文献

- [0008] 非特許文献1：J o u r n a l o f O r g a n i c C h e m i s t r y
， 1 9 9 1 ， V o l . 5 6 ， N o . 1 6 ， p p 4 9 6 3 - 4 9 6 7
非特許文献2：S c i e n c e o f S y n t h e s i s ， 2 0 0 5 ， V o
l . 1 5 ， p p 2 8 5 - 3 8 7
非特許文献3：J o u r n a l o f C h e m i c a l S o c i e t y
P a r k i n T r a n s a c t i o n . 1 ， 1 9 9 7 ， I s s u e . 2
， p p 1 6 3 - 1 6 9

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0009] 本発明の目的は、新規なピロンおよびピリドン誘導体、それらの製造方法、ならびにそれらの使用方法を用いることにより、H I Vインテグラーゼ阻害活性を有する抗H I V薬として有用な化合物（Y 1）および化合物（Y 2）：

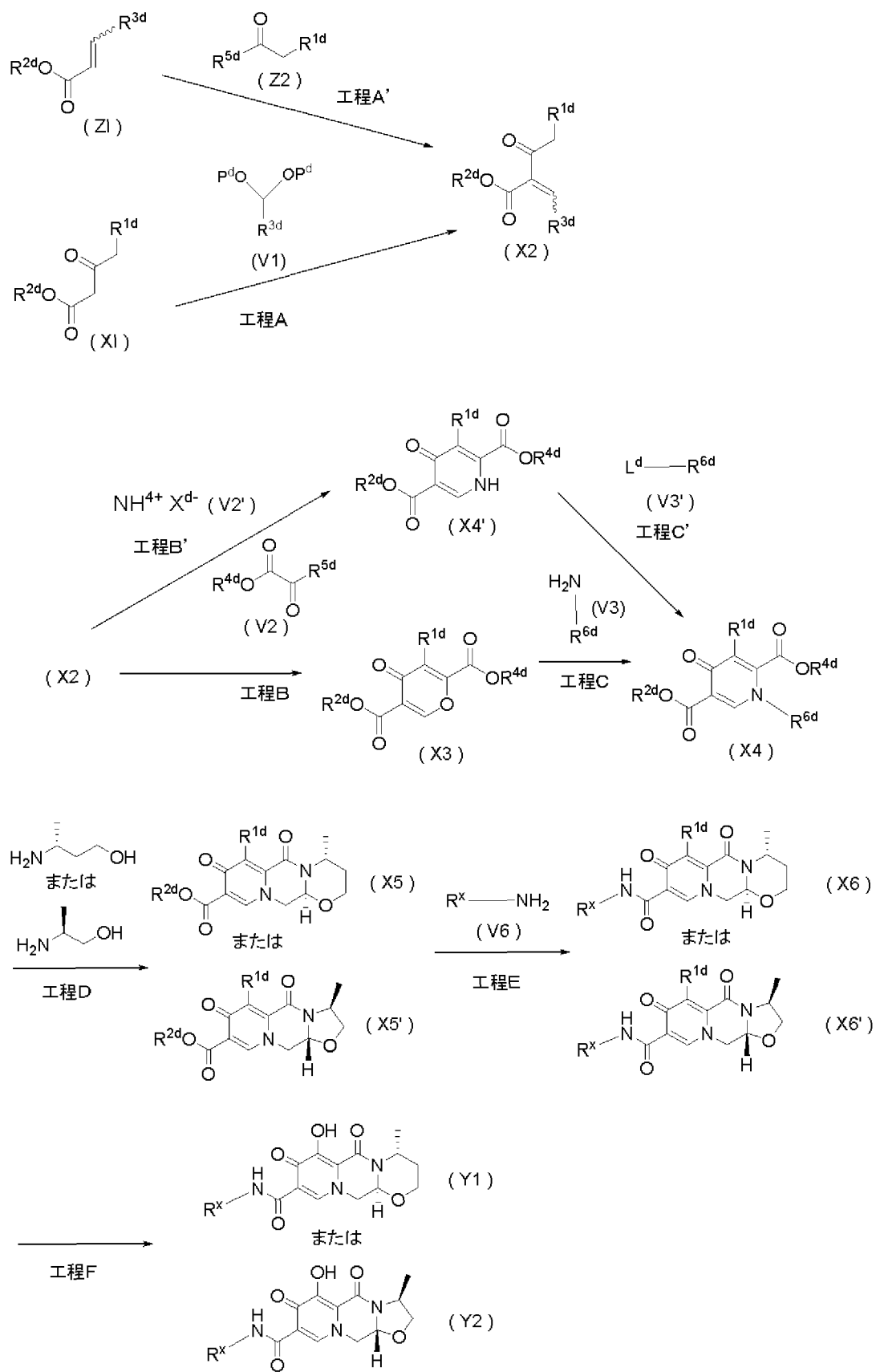
置換基群F：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルオキシ、およびアミノ保護基)

で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を高効率的に製造することである。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明は、以下の反応式：

[化5]



に示される製造方法に関する、以下の項目を提供する。

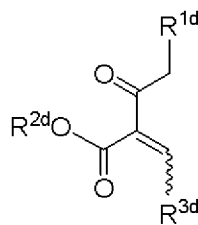
[0011] (項目 1)

以下の工程：

(工程 B)

式 (X 2)：

[化6]



(X2)

(式中、 R^{1d} は、水素、ハロゲン、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、または $-OSi(R^{1e})_3$ であり、

R^{1e} は、それぞれ独立して、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Eで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

R^{2d} は、水素、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

R^{3d} は、水素、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、 $-N(R^{3e})_2$ 、または $-OR^{3e}$ であり、

R^{3e} は、それぞれ独立して置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、または $-N(R^{3e})_2$ において、隣接N原子と2つの R^{3e} が一緒になって複素環式基を形成していてもよく、ならびに

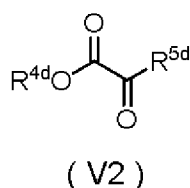
波線は、E体および／もしくはZ体またはそれらの混合物を表わす。

置換基群E：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキシ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Fで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低級アルキルチオ、置換基群Fで置換されていてもよい複素環低級アルキルチオ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低級アルキルアミノ、置換基群Fで置換されていてもよい複素環低級アルキルアミノ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Fで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Fで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環アミノカルボニル、置換基群Fで置換されていてもよい複素環アミノカルボニル、ハロゲン低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、および低級アルキルスルホニルアミノ；

置換基群F：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、オキシ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルオキシ、およびアミノ保護基)

で表わされる化合物と、式(V2)：

[化7]



(式中、R^{4d}は、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、置換基

群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

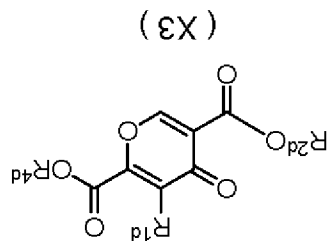
R^{5d}は、水素、ハロゲン、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、または-O-SO₂-R^{5e}であり、

R^{5e}は、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Eで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、ならびに

置換基群Eは前記と同意義である)

で表わされる化合物を反応させて式(X3)：

[化8]

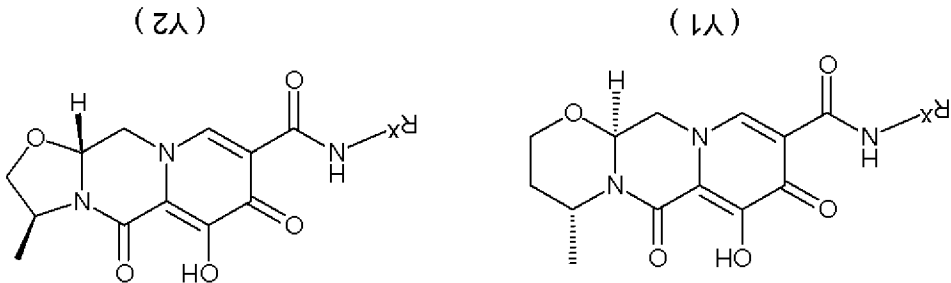


(式中、各記号は、前記と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式(Y1)または式(Y2)：

Y2)：

[化9]



(式中、R^xは、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群E

で置換されていてもよい複素環式基、置換基群Eで置換されていてもよい炭

素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級ア

ルキルであり、ならびに

置換基群 E は前記と同意義である)
 で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

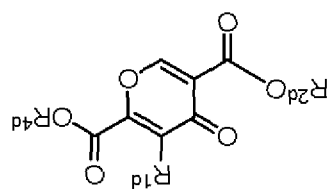
[0012] (項目 2)

以下の工程：

(工程 C)

式 (X3)：

[化10]

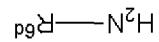


(X3)

(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩および、式 (V3)：

[化11]



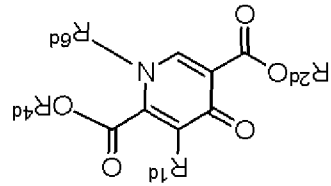
(V3)

(式中、R^{6d}は、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキル、または置換基群 E で置換されていてもよい低級アルケニルであり、ならびに

置換基群 E は項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を反応させて式 (X4)：

[化12]



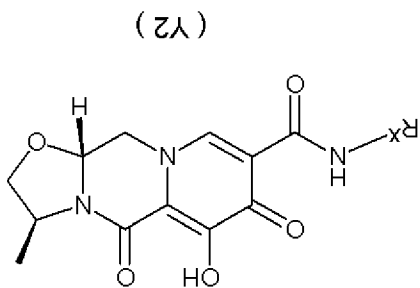
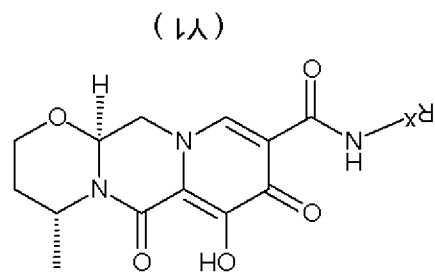
(X4)

(式中、各記号は、項目 1 または前記と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式 (V1) または式 (

Y 2) :

[化13]



(式中、R_xは、項目1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

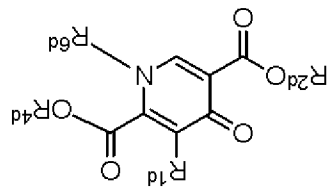
[0013] (項目3)

以下の工程：

(工程D)

式(X4)：

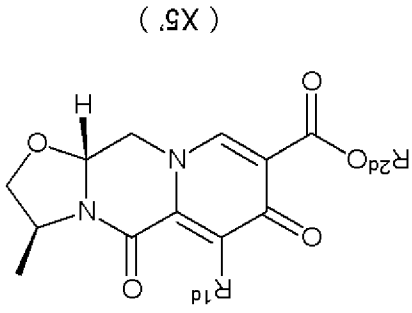
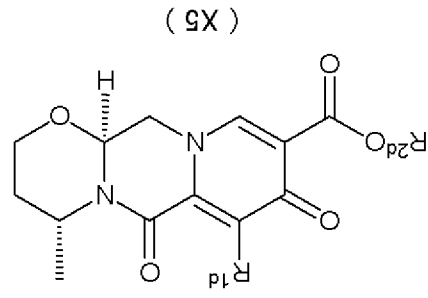
[化14]



(式中、各記号は、項目1または2と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩および、(R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-オールまたは(S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オールを反応させて式(X5)または式(X5')：

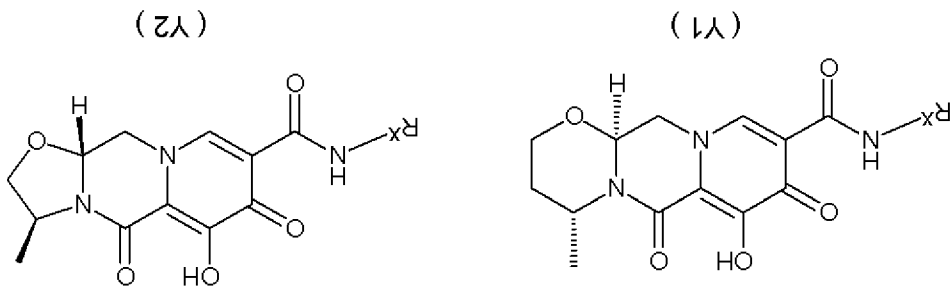
[化15]



(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物を得る工程を含む、式 (Y1) または式 (Y2) :

[化16]



(式中、R_xは、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

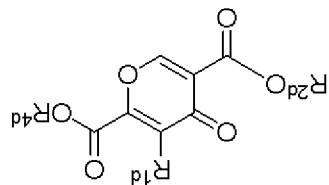
[0014] (項目 4)

以下の工程 :

(工程 C)

式 (X3) :

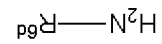
[化17]



(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩と、式 (V3) :

[化18]

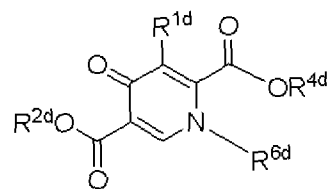


(V3)

(式中、R_{6d}は、項目 2 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を反応させることにより、式 (X4) :

[化19]



(X4)

(式中、各記号は、項目 1 または 2 と同意義である)

で表される化合物またはその塩を得る工程；

を含む、項目 1 記載の製造方法。

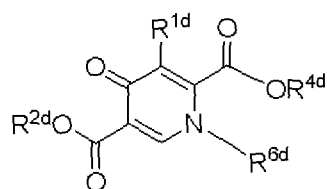
[0015] (項目 5)

以下の工程：

(工程 D)

式 (X4)：

[化20]

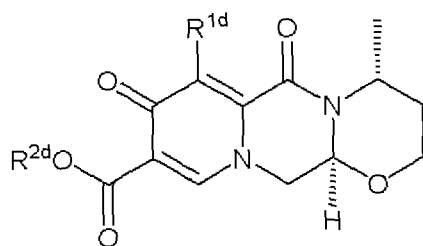


(X4)

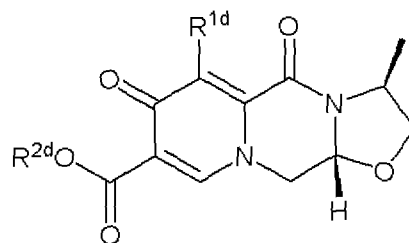
(式中、各記号は、項目 1 または 2 と同意義である)

で表される化合物またはその塩と、(R) - 3 - アミノブタン - 1 - オールまたは (S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オールを反応させて式 (X5) または式 (X5')：

[化21]



(X5)



(X5')

(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)
 で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、項目 4 記載の製造方法

。

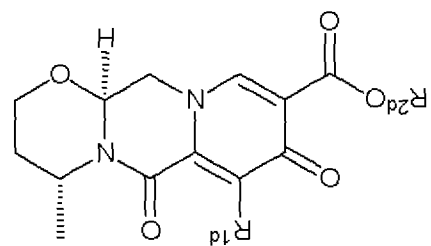
[0016] (項目 6)

以下の工程：

(工程 E)

式 (X 5) または式 (X 5')：

[化22]



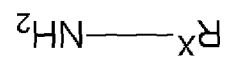
(X 5)

(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表される化合物またはその塩と、

式 (V 6)：

[化23]

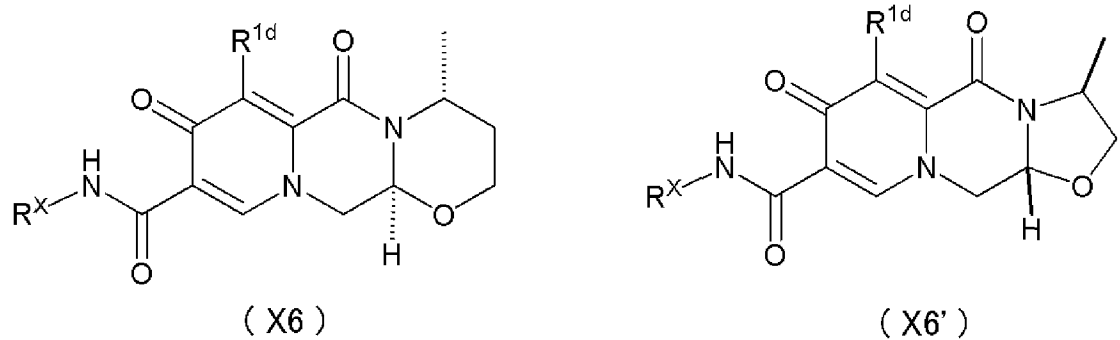


(V 6)

(式中、R^xは、項目 1 と同意義である)

で表される化合物またはその塩を反応させて式 (X 6) または式 (X 6')
 :

[化24]



(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表される化合物またはその塩を得る工程を含む、項目 3 または 5 記載の製造方法。

[0017] (項目 7)

(工程 B) および (工程 C) を連続して行なうことを特徴とする、項目 4、5、または 6 のいずれかに記載の製造方法。

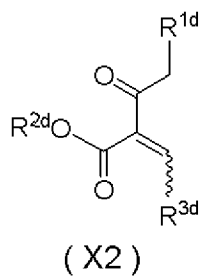
[0018] (項目 8)

以下の工程：

(工程 B')

式 (X 2)：

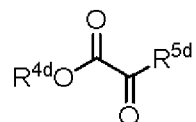
[化25]



(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物と、式 (V 2)：

[化26]

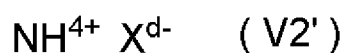


(V2)

(式中、各記号は、項目1と同意義である)

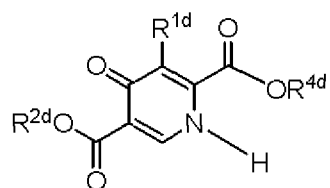
で表わされる化合物、および式(V2') :

[化27]

(式中、 X^{d-} は、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンである)

で表わされる化合物を反応させて、式(X4') :

[化28]

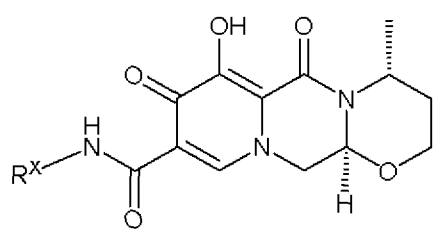


(X4')

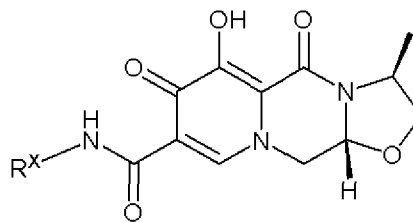
(式中、各記号は、項目1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式(Y1)または式(Y2) :

[化29]



(Y1)



(Y2)

(式中、 $\text{R}^{\times}$ は、項目1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

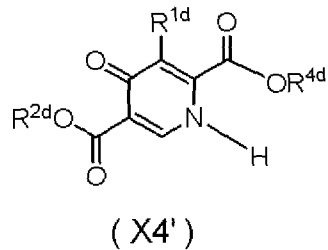
[0019] (項目9)

以下の工程：

(工程 C')

式 (X 4')：

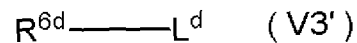
[化30]



(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表される化合物と、式 (V 3')：

[化31]

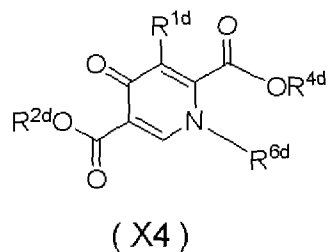


(式中、R^{6d}は、項目 2 と同意義であり、

L^dは脱離基である)

で表わされる化合物を反応させることにより、式 (X 4)：

[化32]



(式中、各記号は、項目 1 または 2 と同意義である)

で表される化合物またはその塩を得る工程：

を含む、項目 8 記載の製造方法。

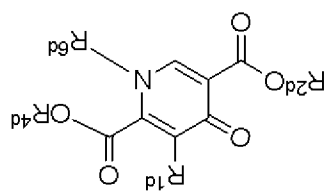
[0020] (項目 1 0)

以下の工程：

(工程 D)

式 (X 4)：

[化33]



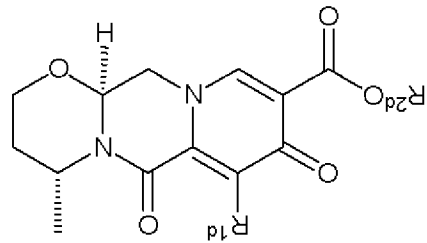
(X4)

(式中、各記号は、項目 1 または 2 と同意義である)

で表される化合物と、(R) - 3 - アミノ - 2 - クチン - 1 - オールまたは (S) - 2 - アミノ - 2 - クチン - 1 - オールを反応させて式 (X5) または式 (

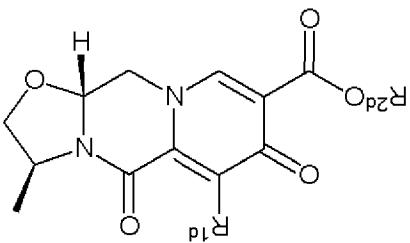
X5') :

[化34]



(X5)

(X5')



(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、項目 9 記載の製造方法

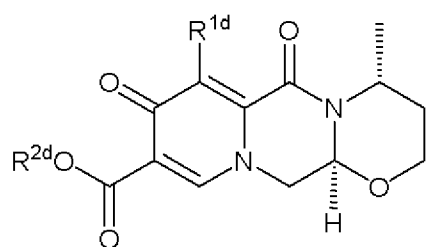
[0021] (項目 11)

以下の工程 :

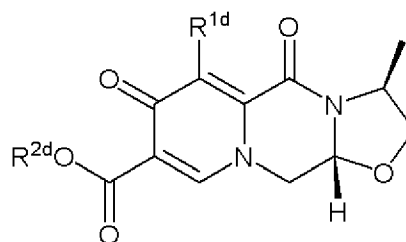
(工程 E)

式 (X5) または式 (X5') :

[化35]



(X5)

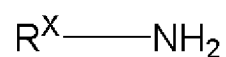


(X5')

(式中、各記号は、項目1と同意義である)

で表される化合物と、式(V6)：

[化36]



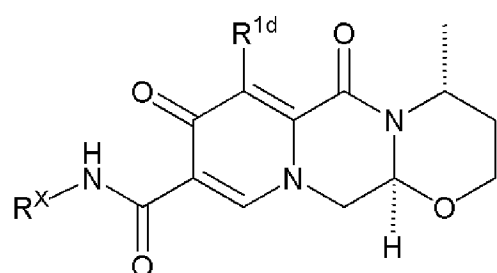
(V6)

(式中、R^xは、項目1と同意義である)

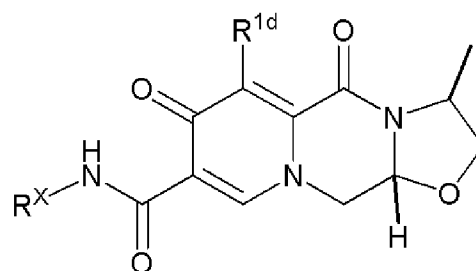
で表される化合物またはその塩を反応させて式(X6)または式(X6')：

：

[化37]



(X6)



(X6')

(式中、各記号は、項目1と同意義である)

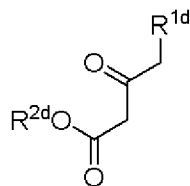
で表される化合物またはその塩を得る工程を含む、項目10記載の製造方法

。

[0022] (項目12)

式(X2)で表わされる化合物が、式(X1)：

[化38]

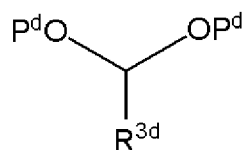


(X1)

(式中、各記号は、項目1と同意義である)

で表わされる化合物と、式(V1)：

[化39]



(V1)

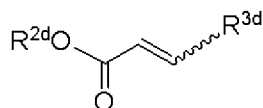
(式中、P^dは、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルであり、ならびにR^{3d}および置換基群Eは項目1と同意義である)

で表わされる化合物とを反応させることによって得られる、項目1、または4～11のいずれかに記載の製造方法。

[0023] (項目13)

式(X2)で表わされる化合物が、式(Z1)：

[化40]

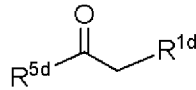


(Z1)

(式中、各記号は、項目1と同意義である)

で表わされる化合物と、式(Z2)：

[化41]



(Z2)

(式中、各記号は、項目1と同意義である)

で表わされる化合物とを反応させることによって得られる、項目1、または4～11のいずれかに記載の製造方法。

[0024] (項目14)

R^xが、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキルである、項目1～13のいずれかに記載の製造方法。

[0025] (項目15)

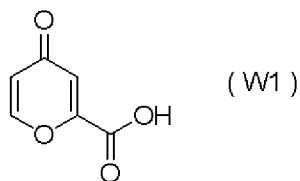
R^xが、2,4-ジフルオロベンジルである、項目1～13のいずれかに記載の製造方法。

[0026] (項目16)

(工程C'')

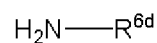
式(W1) :

[化42]



で表わされる化合物と、式(V3) :

[化43]

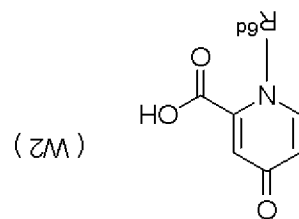


(V3)

(式中、R^{6d}は、項目2と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を反応させて式(W2) :

[化44]

(式中、R^{6d}は、項目2と同意義である)

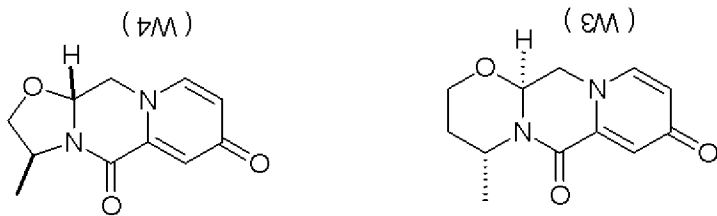
で表わされる化合物またはその塩を得る工程；

(工程D'、)

式(W2)で表される化合物と、

(R) - 3-アミノ-7-オクサ-1-オールまたは(S) - 2-アミノ-7-オクサ-1-オールを反応させることにより式(W3)または式(W4)：

[化45]

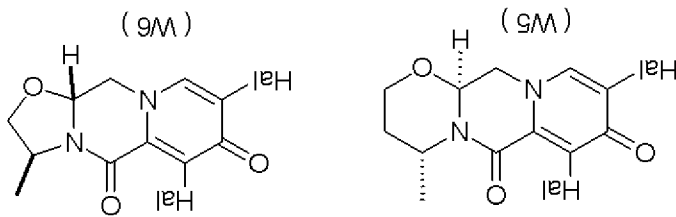


で表わされる化合物またはその塩を得る工程；ならびに

(工程F)

式(W3)または(W4)で表される化合物にハロゲン化剤を反応させて式(W5)または式(W6)：

[化46]

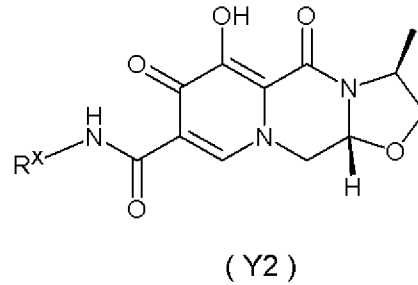
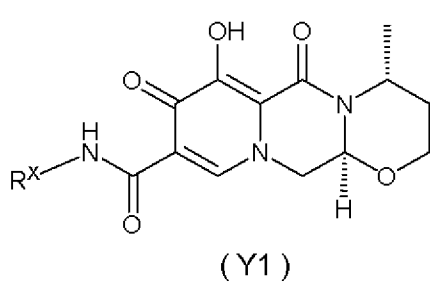


(式中、Halは、ハロゲン原子を表す)

で表される化合物またはその塩を得る工程；

を含む、式(Y1)または式(Y2)：

[化47]



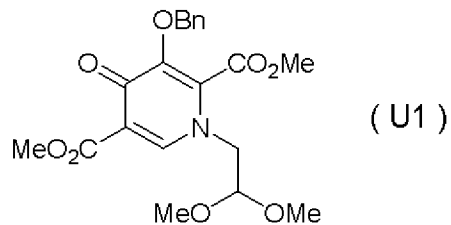
(式中、 R^x は、項目1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

[0027] (項目17)

粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度 (2θ) : $11.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.1 \pm 0.2^\circ$ にピークを有する (U1) :

[化48]



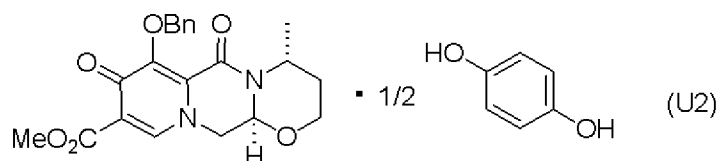
(式中、Meはメチル基、およびBnはベンジル基を表す)

で示される化合物またはその溶媒和物の結晶。

[0028] (項目18)

粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度 (2θ) : $7.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.1 \pm 0.2^\circ$ にピークを有する (U2) :

[化49]



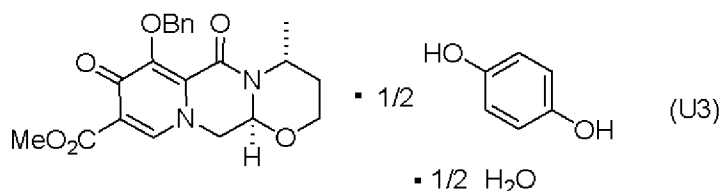
(式中、Meはメチル基、およびBnはベンジル基を表す)

で示される化合物またはその溶媒和物の結晶。

[0029] (項目 19)

粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度 (2θ) : $7.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ$ にピークを有する (U3) :

[化50]



(式中、Meはメチル基、およびBnはベンジル基を表す)

で示される化合物またはその溶媒和物の結晶。

[0030] (項目 20)

図1に実質的に一致する粉末X線回折スペクトルにより特徴付けられる、項目17に記載の結晶。

[0031] (項目 21)

図2に実質的に一致する粉末X線回折スペクトルにより特徴付けられる、項目18に記載の結晶。

[0032] (項目 22)

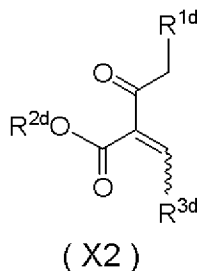
図3に実質的に一致する粉末X線回折スペクトルにより特徴付けられる、項目19に記載の結晶。

[0033] 本発明は、別の態様として、以下の項目も提供する

[0034] (項目 I)

式 (X2) :

[化51]



(式中、 R^{1d} は、水素、ハロゲン、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、または $-OSi(R^{1e})_3$ であり、

R^{1e} は、それぞれ独立して、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Eで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

R^{2d} は、水素、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

R^{3d} は、水素、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、 $-N(R^{3e})_2$ 、または $-OR^{3e}$ であり、

R^{3e} は、それぞれ独立して置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、または $-N(R^{3e})_2$ において、隣接N原子と2つの R^{3e} が一緒になって複素環式基を形成していてもよく、ならびに

波線は、E体および／もしくはZ体またはそれらの混合物を表わす。

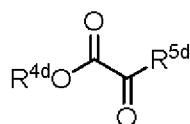
置換基群E：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキシ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Fで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低

級アルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低級アルキルチオ、置換基群Fで置換されていてもよい複素環低級アルキルチオ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低級アルキルアミノ、置換基群Fで置換されていてもよい複素環低級アルキルアミノ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Fで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Fで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環アミノカルボニル、置換基群Fで置換されていてもよい複素環アミノカルボニル、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、および低級アルキルスルホニルアミノ；

置換基群F：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、オキシ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、およびアミノ保護基)

で表わされる化合物と、式(V2)：

[化52]



(V2)

(式中、 R^{4d} は、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

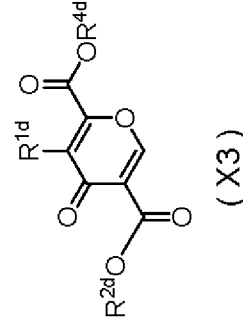
R^{5d} は、水素、ハロゲン、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、または $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^{5e}$ であり、

R^{5e} は、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Eで置

換されているもよい炭素環式基、置換基群Eで置換されているもよい複素環式基、置換基群Eで置換されているもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されているもよい複素環低級アルキルであり、ならびに置換基群Eは前記と同意義である)

で表わされる化合物を反応させて式(X3) :

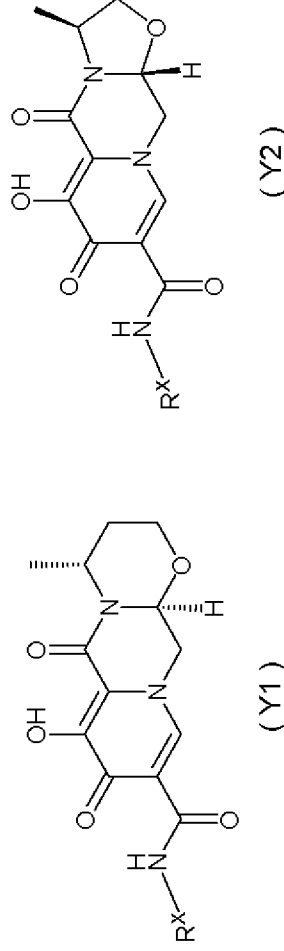
[化53]



(式中、各記号は、前記と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式(Y1)または式(Y2) :

[化54]



(式中、R^xは、置換基群Eで置換されているもよい炭素環式基、置換基群Eで置換されているもよい複素環式基、置換基群Eで置換されているもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されているもよい複素環低級アルキルであり、ならびに

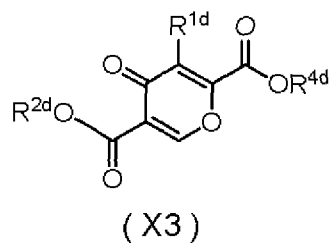
置換基群Eは前記と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

[0035] (項目11)

式(X3) :

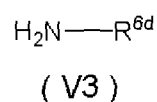
[化55]



(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩および、式 (V 3) :

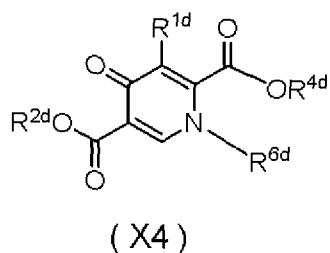
[化56]



(式中、 R^{6d} は、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい低級アルケニルであり、ならびに置換基群Eは項目 I と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を反応させて式 (X 4) :

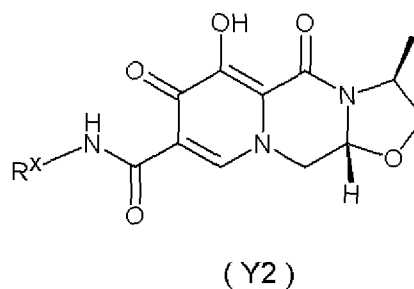
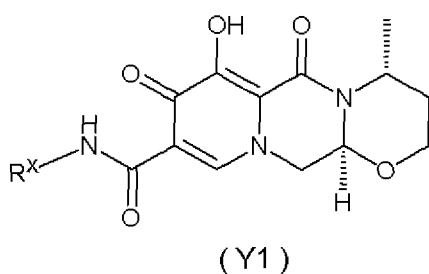
[化57]



(式中、各記号は、項目 I または前記と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式 (Y 1) または式 (Y 2) :

[化58]

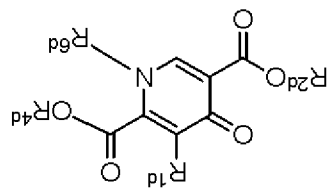


(式中、R×は、項目１と同意義である)
で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

[0036] (項目１１)

式 (X4) :

[化59]

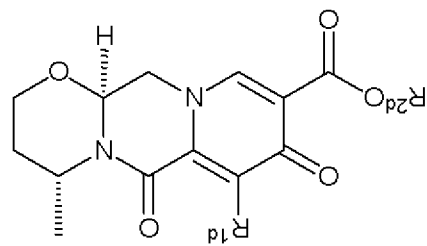


(X4)

(式中、各記号は、項目１または１１と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩および、(R) - 3-アミノ-1-オールまたは (S) - 2-アミノ-1-オールを反応させて式 (X5) または式 (X5') :

[化60]

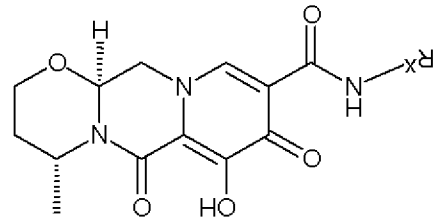


(X5)

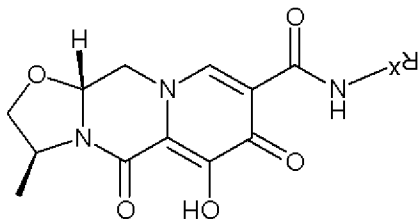
(式中、各記号は、項目１と同意義である)

で表わされる化合物を得る工程を含む、式 (Y1) または式 (Y2) :

[化61]



(Y1)



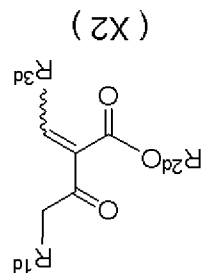
(Y2)

(式中、 $R \times$ は、項目 1 と同意義である)
 で表わされる化合物またはその塩の製造方法。
 [0037] (項目 1 V) 以下の工程：

(工程 B)

式 (X 2)：

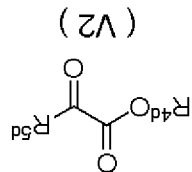
[化62]



(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物と、式 (V 2)：

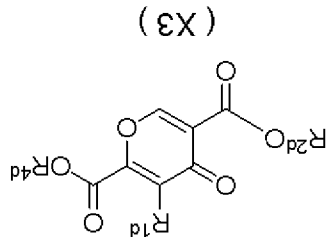
[化63]



(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物を反応させることにより、式 (X 3)：

[化64]



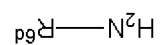
(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；ならびに、

(工程 C)

式 (X3) で表わされる化合物またはその塩と、式 (V3) :

[化65]

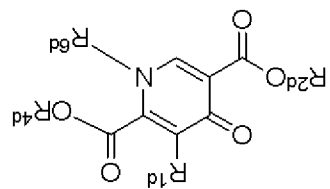


(V3)

(式中、 R^{6d} は、項目11と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を反応させることにより、式 (X4) :

[化66]



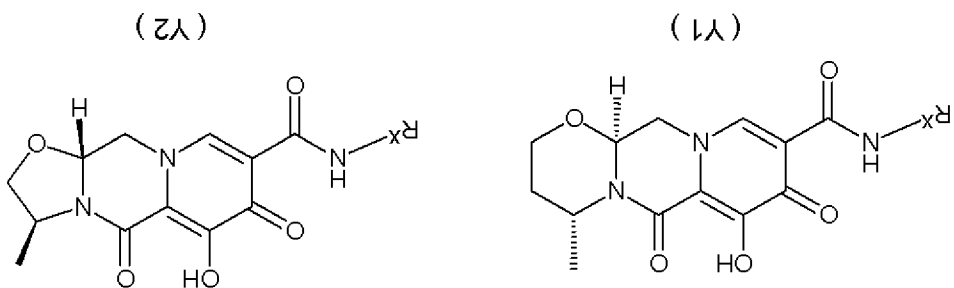
(X4)

(式中、各記号は、項目1または11と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程 ;

を含む、式 (Y1) または式 (Y2) :

[化67]



(式中、 R^X は、項目1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

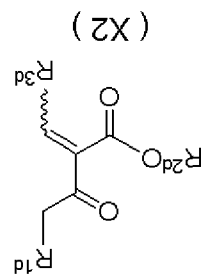
[0038] (項目1V') :

以下の工程 :

(工程B)

式 (X2) :

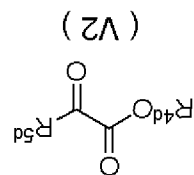
[化68]



(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物と、式 (V2) :

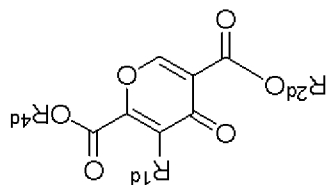
[化69]



(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物を反応させることにより、式 (X3) :

[化70]



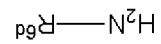
(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程 ;

(工程 C)

式 (X3) で表わされる化合物と、式 (V3) :

[化71]

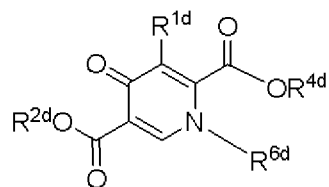


(V3)

(式中、R_{6d} は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を反応させることにより、式 (X4) :

[化72]



(X4)

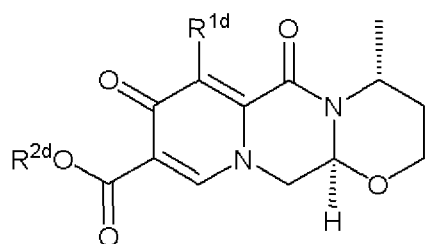
(式中、各記号は、項目 I または II と同意義である)

で表される化合物またはその塩を得る工程；ならびに

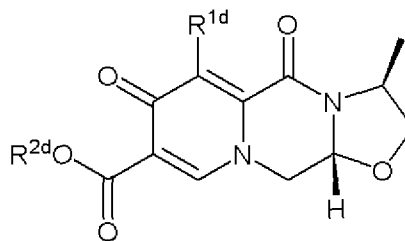
(工程 D)

式 (X4) で表される化合物またはその塩と、(R) - 3 - アミノブタン - 1 - オールまたは (S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オールを反応させて式 (X5) または式 (X5') :

[化73]



(X5)

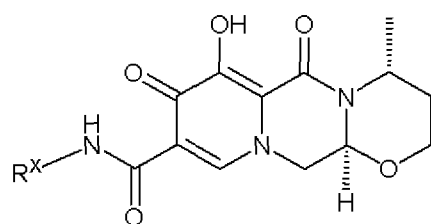


(X5')

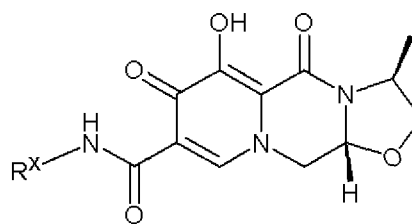
(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式 (Y1) または式 (Y2) :

[化74]



(Y1)



(Y2)

(式中、R^xは、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

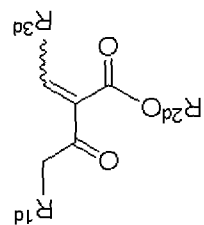
[0039] (項目 1 V')

以下の工程：

(工程 B)

式 (X 2)：

[化 75]

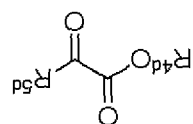


(X 2)

(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物と、式 (V 2)：

[化 76]

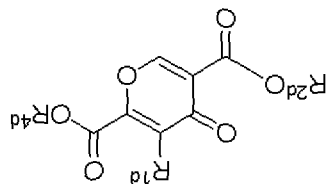


(V 2)

(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物を反応させることにより、式 (X 3)：

[化 77]



(X 3)

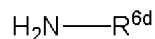
(式中、各記号は、項目 1 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；

(工程 C)

式 (X 3) で表わされる化合物と、式 (V 3)：

[化78]

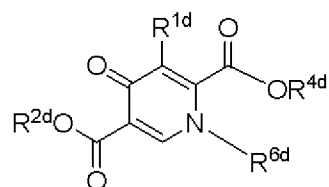


(V3)

(式中、 R^{6d} は、項目ⅠⅠと同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を反応させることにより、式(X4)：

[化79]



(X4)

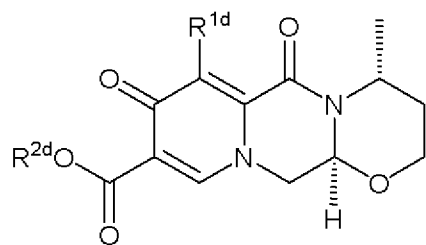
(式中、各記号は、項目ⅠまたはⅠⅠと同意義である)

で表される化合物またはその塩を得る工程；

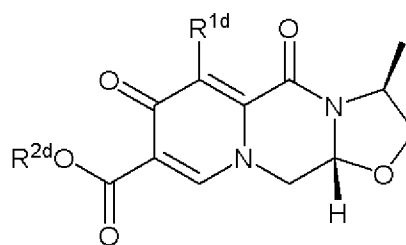
(工程D)

式(X4)で表される化合物またはその塩と、(R)-3-アミノブタン-1-オールまたは(S)-2-アミノプロパン-1-オールを反応させて式(X5)または式(X5')：

[化80]



(X5)



(X5')

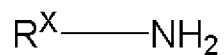
(式中、各記号は、項目Ⅰと同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；ならびに

(工程E)

式(V6)；

[化81]

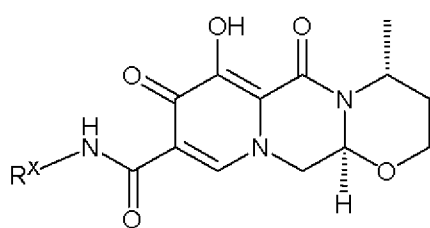


(V6)

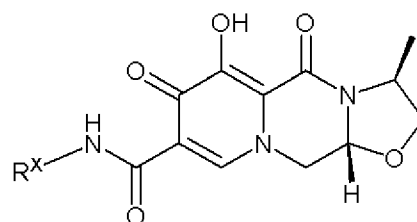
(式中、 R^X は、項目Iと同意義である)

で表される化合物またはその塩を反応させる工程を含む、式(Y1)または式(Y2)：

[化82]



(Y1)



(Y2)

(式中、 R^X は、項目Iと同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

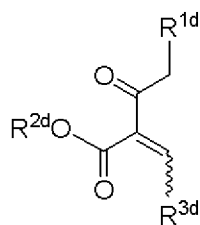
[0040] (項目V)

工程Bおよび工程Cを連続して行なうことを特徴とする、項目IV、IV'、またはIV''のいずれかに記載の製造方法。

[0041] (項目VI)

式(X2)：

[化83]

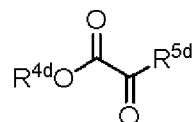


(X2)

(式中、各記号は、項目Iと同意義である)

で表わされる化合物と、式(V2)：

[化84]

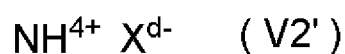


(V2)

(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

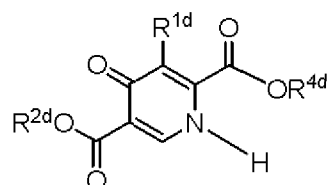
で表わされる化合物、および式 (V 2') :

[化85]

(式中、 X^{d-} は、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンである)

で表わされる化合物を反応させて、式 (X 4') :

[化86]

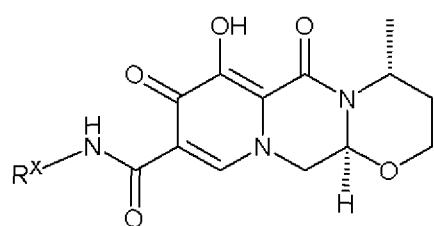


(X4')

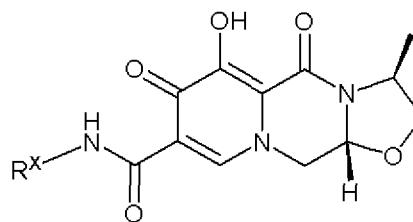
(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式 (Y 1) または式 (Y 2) :

[化87]



(Y1)



(Y2)

(式中、 $\text{R}^{\times}$ は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

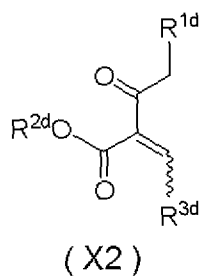
[0042] (項目 V I I)

以下の工程：

(工程 B')

式 (X 2)：

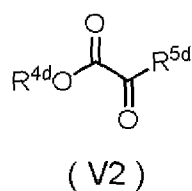
[化88]



(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物と、式 (V 2)：

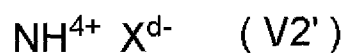
[化89]



(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物、および式 (V 2')：

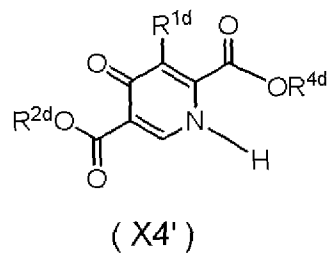
[化90]



(式中、 X^{d-} は、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンである)

で表わされる化合物を反応させて、式 (X 4')：

[化91]



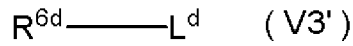
(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；ならびに

(工程 C')

式 (X 4') で表される化合物と、式 (V 3') :

[化92]

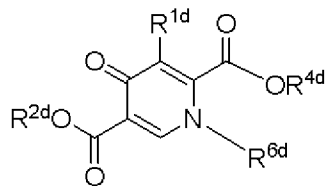


(式中、 R^{6d} は、項目 I I と同意義であり、

L^d は脱離基である)

で表わされる化合物を反応させることにより、式 (X 4) :

[化93]



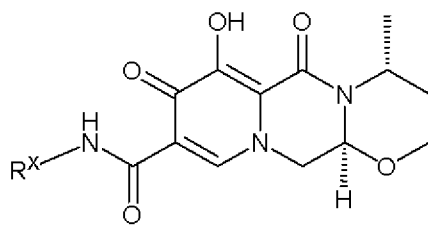
(X4)

(式中、各記号は、項目 I または I I と同意義である)

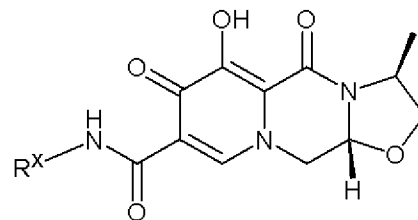
で表される化合物またはその塩を得る工程：

を含む、式 (Y 1) または式 (Y 2) :

[化94]



(Y1)



(Y2)

(式中、 R^x は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

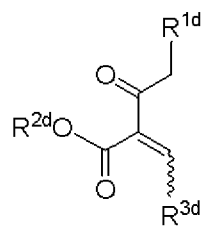
[0043] (項目 V I I')

以下の工程：

(工程 B')

式 (X 2) :

[化95]

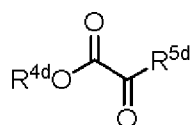


(X2)

(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物と、式 (V 2) :

[化96]



(V2)

(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物、および式 (V 2') :

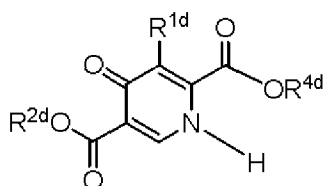
[化97]

$\text{NH}^{4+} \text{X}^{\text{d}-}$ (V2')

(式中、 $\text{X}^{\text{d}-}$ は、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンである)

で表わされる化合物を反応させて、式 (X 4') :

[化98]



(X4')

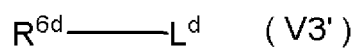
(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程 ;

(工程 C')

式 (X4') で表される化合物と、式 (V3') :

[化99]

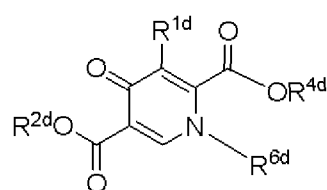


(式中、 R^{6d} は、項目 I I と同意義であり、

L^d は脱離基である)

で表される化合物を反応させることにより、式 (X4) :

[化100]



(X4)

(式中、各記号は、項目 I または I I と同意義である)

で表される化合物またはその塩を得る工程 ; ならびに

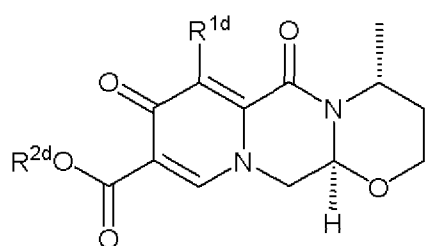
(工程 D)

式 (X4) で表される化合物と、(R)-3-アミノブタン-1-オール

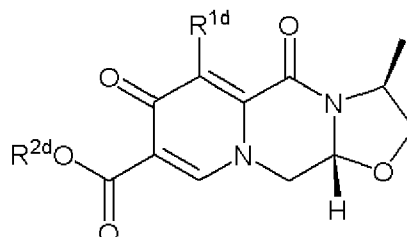
または (S)-2-アミノプロパン-1-オールを反応させて式 (X5)

または式 (X5') :

[化101]



(X5)



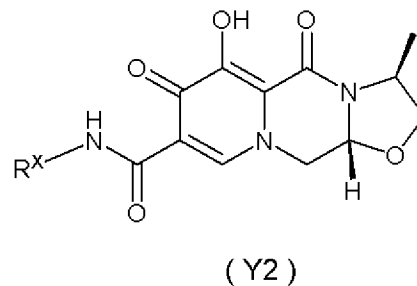
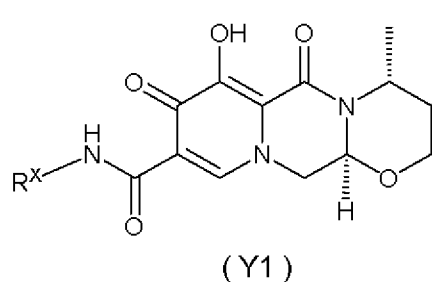
(X5')

(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式 (Y1) または式 (

Y2) :

[化102]



(式中、 R^x は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

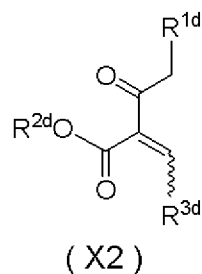
[0044] (項目 V I I' ')

以下の工程：

(工程 B')

式 (X 2)：

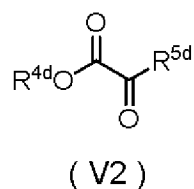
[化103]



(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物と、式 (V 2)：

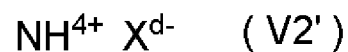
[化104]



(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

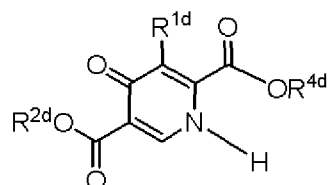
で表わされる化合物、および式 (V 2')：

[化105]



(式中、 X^{d-} は、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンである)
で表わされる化合物を反応させて、式 (X4') :

[化106]



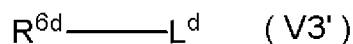
(X4')

(式中、各記号は、項目 I と同意義である)
で表わされる化合物またはその塩を得る工程 ;

(工程 C')

式 (X4') で表される化合物またはその塩と、式 (V3') :

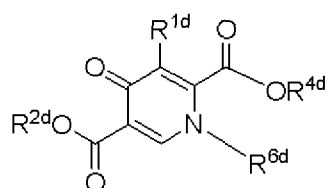
[化107]



(式中、 R^{6d} は、項目 II と同意義であり、
 L^d は脱離基である)

で表される化合物を反応させることにより、式 (X4) :

[化108]



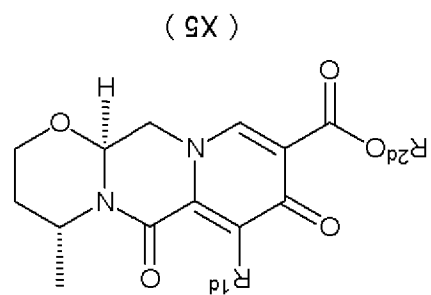
(X4)

(式中、各記号は、項目 I または II と同意義である)
で表わされる化合物またはその塩を得る工程 ;

(工程 D)

式 (X4) で表される化合物と、(R)-3-アミノブタン-1-オール
または (S)-2-アミノプロパン-1-オールを反応させて式 (X5)
または式 (X5') :

[化109]



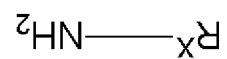
(式中、各記号は、項目1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程；ならびに

(工程E)

式(V6)；

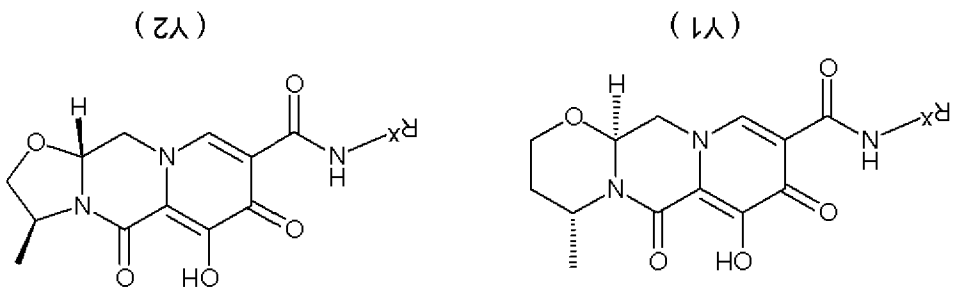
[化110]

(式中、R^xは、項目1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を反応させる工程を含む、式(Y1)または

式(Y2)；

[化111]

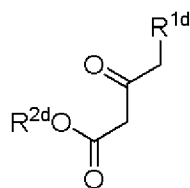
(式中、R^xは、項目1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

[0045] (項目V111)

式(X2)で表わされる化合物が、式(X1)：

[化112]

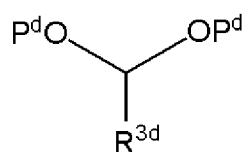


(X1)

(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物と、式 (V 1) :

[化113]



(V1)

(式中、P^dは、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルであり、ならびに

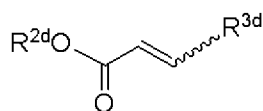
R^{3d}および置換基群Eは項目 I と同意義である)

で表わされる化合物とを反応させることによって得られる、項目 I、I V、I V'、I V' '、V I、V I I、V I I'、またはV I I' ' のいずれかに記載の製造方法。

[0046] (項目 I X)

式 (X 2) で表わされる化合物が、式 (Z 1) :

[化114]

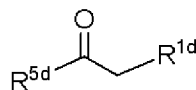


(Z1)

(式中、各記号は、項目 I と同意義である)

で表わされる化合物と、式 (Z 2) :

[化115]



(Z2)

(式中、各記号は、項目Ⅰと同意義である)

で表わされる化合物とを反応させることによって得られる、項目Ⅰ、ⅠⅤ、ⅠⅤ'、ⅠⅤ''、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠ'、またはⅤⅠⅠ''のいずれかに記載の製造方法。

[0047] (項目Ⅹ)

R^xが、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキルである、項目Ⅰ～ⅤⅠⅠ、ⅠⅤ'、ⅠⅤ''、ⅤⅠⅠ'、またはⅤⅠⅠ''のいずれかに記載の製造方法。

[0048] (項目ⅩⅠ)

R^xが、2, 4-ジフルオロベンジルである、項目Ⅰ～ⅤⅠⅠ、ⅠⅤ'、ⅠⅤ''、ⅤⅠⅠ'、またはⅤⅠⅠ''のいずれかに記載の製造方法。

発明の効果

[0049] 本発明は、HIVインテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV薬として有用な化合物(Y1)および化合物(Y2)を従来法よりも短い工程で製造することができ、高収率で効率的に製造することができる。また、本発明は、毒性を伴う反応試薬の使用を回避しうる、危険を伴う反応を回避しうる、高価な反応試薬の使用を回避しうる、ならびに環境上有害な試薬や溶媒の使用を回避しうる、などの複数の利点を有する。したがって、本発明は、抗HIV薬の工業的製造方法として有用である。

また、本発明にかかる化合物(U1)、(U2)および(U3)の結晶は、熱安定性が高い、光安定性が高い、不純物の精製除去効果が高い、取り扱いが容易である、および／または吸湿性が低い等の利点を有し、これらを使用することにより効率的な製造を行うことができる。

図面の簡単な説明

[0050] [図1]実施例 1 2 の第一工程で得られた化合物 1 2 B の粉末 X 線回折パターンである。縦軸はピーク強度、横軸は回折角度 (2θ) を示す。

[図2]実施例 1 5 A で得られた化合物 1 5 A の粉末 X 線回折パターンである。縦軸はピーク強度、横軸は回折角度 (2θ) を示す。

[図3]実施例 1 5 B で得られた化合物 1 5 B の粉末 X 線回折パターンである。縦軸はピーク強度、横軸は回折角度 (2θ) を示す。

発明を実施するための形態

[0051] 本明細書中における用語について以下に説明する。各用語は、単独または他の用語との併用で、同一の意味を示す。

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を含有する。

「低級アルキル」とは、炭素数 1 ～ 15、好ましくは炭素数 1 ～ 10、より好ましくは炭素数 1 ～ 6、さらに好ましくは炭素数 1 ～ 4、最も好ましくは炭素数 1 または 2 の直鎖又は分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、イソオクチル、*n*-ノニル及び *n*-デシル等が挙げられる。「低級アルキル」の好ましい態様として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチルが挙げられる。

「低級アルケニル」とは、任意の位置に 1 以上の二重結合を有する炭素数 2 ～ 15、好ましくは炭素数 2 ～ 10、より好ましくは炭素数 2 ～ 6、さらに好ましくは炭素数 2 ～ 4 の直鎖又は分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテ

ニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等を包含する。「低級アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられ、特に好ましい態様としてアリルが挙げられる。

[0052] 「低級アルキルオキシ」、「低級アルキルカルボニル」、「低級アルキルオキシカルボニル」、「炭素環低級アルキル」、「複素環低級アルキル」、「ハロゲノ低級アルキル」、「炭素環低級アルキルオキシ」、「複素環低級アルキルオキシ」、「ハロゲノ低級アルキルオキシ」、「低級アルキルオキシ低級アルキル」、「低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ」、「低級アルキルアミノ」、「低級アルキルカルボニルアミノ」、「低級アルキルアミノカルボニル」、「低級アルキルスルホニル」、「低級アルキルスルホニルアミノ」、「炭素環低級アルキルチオ」、「複素環低級アルキルチオ」、「炭素環低級アルキルアミノ」、「複素環低級アルキルアミノ」、の低級アルキル部分も上記「低級アルキル」と同様である。

「ハロゲノ低級アルキル」、および「ハロゲノ低級アルキルオキシ」のハロゲン部分も上記「ハロゲン」と同様である。ここでそれぞれ「低級アルキル」、および「低級アルキルオキシ」のアルキル基上の任意の位置が、同一または異なる 1 または複数個のハロゲン原子で置換されていてもよい。

[0053] 「炭素環式基」は、炭素数 3～20、好ましくは炭素数 3～16、より好ましくは炭素数 4～12 の炭素環式基を意味し、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよび非芳香族縮合炭素環式基等を包含する。

「シクロアルキル」とは炭素数 3～16、好ましくは炭素数 3～12、より好ましくは炭素数 4～8 の炭素環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。

「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に 1 以上の二重結合を有しているものを包含し、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチニル、シ

クロオクチニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

「アリアル」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含し、特にフェニルが好ましい。

「非芳香族縮合炭素環式基」とは、上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」および「アリアル」から選択される2個以上の環状基が縮合した基を包含し、例えばインダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル、アダマンチル等が挙げられる。

[0054] 「炭素環式基」の好ましい態様としては、シクロアルキル、アリアルおよび非芳香族縮合炭素環式基が挙げられ、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル等が挙げられる。

「炭素環低級アルキル」、「炭素環低級アルキルオキシ」、「炭素環低級アルキルチオ」、「炭素環低級アルキルアミノ」、「炭素環オキシ」、「炭素環カルボニル」、「炭素環アミノカルボニル」の炭素環部分も上記「炭素環式基」と同様である。ここで、「炭素環低級アルキル」の特に好ましい態様は、ベンジルである。

「炭素環低級アルキルオキシ」の好ましい態様としては、ベンジルオキシが挙げられる。

「炭素環低級アルキルチオ」の好ましい態様としては、ベンジルチオが挙げられる。

「炭素環低級アルキルアミノ」の好ましい態様としては、ベンジルアミノが挙げられる。

「炭素環オキシ」の好ましい態様としては、フェニルオキシが挙げられる。

「炭素環カルボニル」の好ましい態様としては、フェニルカルボニルが挙げられる。

「炭素環アミノカルボニル」の好ましい態様としては、フェニルアミノカルボニルが挙げられる。

[0055] 「複素環式基」としては、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有するヘテロアリアル、非芳香族複素環式基、2環の縮合複素環式基、3環の縮合複素環式基等の複素環式基を包含する。

「ヘテロアリアル」とは、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等の5～6員の芳香族環式基が挙げられる。

「非芳香族複素環式基」とは、ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキソラニル等が挙げられる。

「2環の縮合複素環式基」とは、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、チエノピリジル、チエノピロリル、チエノピラゾリル、チエノピラジニル、フロピロリル、チエノチエニル、イミダゾピリジル

、ピラゾロピリジル、チアゾロピリジル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロトリアニジル、ピリダゾロピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキソニル、クロマニル、クロメニル、オクタヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾオキセジニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、ジヒドロチエノジオキシニル等が挙げられる。

「3環の縮合複素環式基」とは、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル、イミダゾキノリル、テトラヒドロカルバゾリル等が挙げられる。

[0056] 「複素環式基」の好ましい態様としては、5～6員のヘテロアリアルまたは非芳香族複素環式基、3環の縮合複素環式基が挙げられる。

「複素環低級アルキル」、「複素低級アルキルオキシ」、「複素低級アルキルチオ」、「複素環低級アルキルアミノ」、「複素環オキシ」、「複素環カルボニル」、「複素環アミノカルボニル」の複素環部分も上記「複素環式基」と同様である。ここで、「複素環低級アルキル」の特に好ましい態様は、ピリジルメチルである。

「複素環低級アルキルオキシ」の好ましい態様としては、ピリジルメチルオキシが挙げられる。

「複素環低級アルキルチオ」の好ましい態様としては、ピリジルメチルチオが挙げられる。

「複素環低級アルキルアミノ」の好ましい態様としては、ピリジルメチルアミノが挙げられる。

「複素環オキシ」の好ましい態様としては、ピリジルオキシが挙げられる。

。

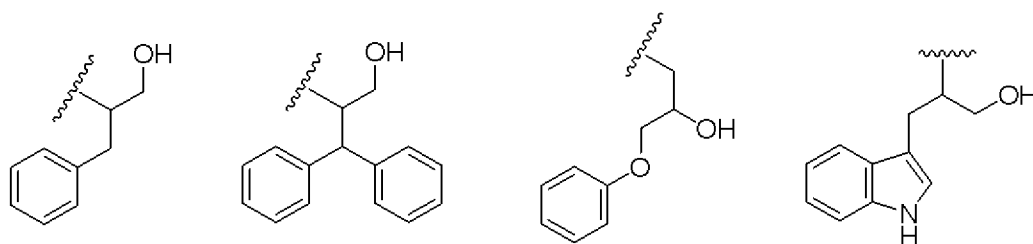
「複素環カルボニル」の好ましい態様としては、ピリジルカルボニルが挙げられる。

「複素環アミノカルボニル」の好ましい態様としては、ピリジリアミノカルボニルが挙げられる。

[0057] 「工程Bおよび工程Cを連続して行なう」とは、工程Bの終了後、工程Bの生成物の単離操作（例えば、晶析濾取、蒸留など）、抽出操作やカラムクロマト精製などを行わずに、工程Cを実施することを意味する。工程Bを行なう反応容器と、工程Cを行なう反応容器は同一であっても異なっても良い。

[0058] 「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル」とは、「低級アルキル」が、無置換であるか、または1個もしくは複数個の化学的に許容できる置換基群Eから選ばれる置換基が結合していることを意味する。置換基が複数個結合している場合は、複数個の置換基は同一または異なってもよい。例えば、メチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、および

[化116]



などが挙げられる。

[0059] 「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環式基」とは、「炭素環式基」が、無置換であるか、または1個もしくは複数個の化学的に許容できる置換基群Eから選ばれる置換基が結合していることを意味する。置換基が複数個結合している場合は、複数個の置換基は同一または異なってもよい。例えば、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、メトキシフルオロフェニルなどを包含する。

「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」とは、「炭素

環式基」および／または「低級アルキル」が、無置換であるか、または１個もしくは複数個の化学的に許容できる置換基群Eから選ばれる置換基が結合していることを意味する。置換基が複数個結合している場合は、複数個の置換基は同一または異なっているいてもよい。例えば、４－フルオロベンジル、２，４－ジフルオロベンジル、４－メトキシ２－フルオロベンジル、４－メトキシフェニルジフルオロメチルなどを包含する。

「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」、「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ」、「置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ」、および「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルケニル」も同様の意味である。

[0060] 「置換基群Fで置換されていてもよい炭素環式基」とは、「炭素環式基」が、無置換であるか、または１個もしくは複数個の化学的に許容できる置換基群Fから選ばれる置換基が結合していることを意味する。置換基が複数個結合している場合は、複数個の置換基は同一または異なっているいてもよい。例えば、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、メトキシフルオロフェニルなどを包含する。

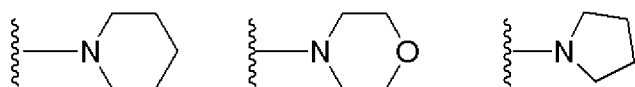
「置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ」とは、「炭素環式基」部分が、無置換であるか、または１個もしくは複数個の化学的に許容できる置換基群Fから選ばれる置換基が結合していることを意味する。置換基が複数個結合している場合は、複数個の置換基は同一または異なっているいてもよい。例えば、フルオロベンジルオキシ、ジフルオロベンジルオキシ、メトキシフルオロベンジルオキシなどを包含する。

「置換基群Fで置換されていてもよい複素環式基」、「置換基群Fで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ」、「置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低級アルキルチオ」、「置換基群Fで置換されていてもよい複素環低級アルキルチオ」、「置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低級アルキルアミノ」、「置換基群Fで置換されていてもよい複素環低級アルキルアミノ」、「置換基群Fで置換されていてもよい炭素環オキシ」、「置

置換基群Fで置換されていてもよい複素環オキシ」、「置換基群Fで置換されていてもよい炭素環カルボニル」、「置換基群Fで置換されていてもよい複素環カルボニル」、「置換基群Fで置換されていてもよい炭素環アミノカルボニル」、および「置換基群Fで置換されていてもよい複素環アミノカルボニル」も同様の意味である。

- [0061] 「 $-N(R^{3e})_2$ において、隣接N原子と2つの R^{3e} が一緒になって複素環式基を形成していてもよく」とは、
例えば、以下で示される式などを包含する。

[化117]



- [0062] 「アミノ保護基」とは、一般的なアミノ基の保護基であればよく、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) に記載のアミノ保護基として例示される。好ましくは、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基である。

「カルボキシル保護基」とは、一般的なカルボキシル基の保護基であればよく、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) に記載のカルボキシル保護基として例示される。好ましくは、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、メトキシメチル基、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基などが挙げられる。

- [0063] X^d における「アンモニウムカチオンのカウンターアニオン」とは、ハロゲン $^-$ 、 CH_3COO^- 、 $HCOO^-$ 、 NO_3^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 HO^- 、 $Ph-SO_3^-$ 、 $CH_3-Ph-SO_3^-$ 、 $CH_3-SO_3^-$ 、 PO_4^{3-} 、 SO_4^{2-} または HSO_4^- などが挙げられる。好ましくは、ハロゲン $^-$ 、 CH_3COO^- 、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} である。アニオンが2価または3価の場合は、 NH_4^+ カチオンはそれぞれ2分子または3分子結合していることにより、帯電していない状態

になっているものを示す。

$\text{NH}_4^+ \text{X}^{d-}$ の具体的例としては、 $\text{NH}_4^+ \text{Cl}^-$ 、 $\text{NH}_4^+ \text{CH}_3\text{COO}^-$ 、 $(\text{NH}_4^+)_2 \text{SO}_4^{2-}$ 、 $(\text{NH}_4^+)_3 \text{PO}_4^{3-}$ などが挙げられる。

[0064] 「脱離基」とは、求核反応により脱離する置換基を示し、ハロゲン、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{Ph}$ または $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{Ph}-\text{CH}_3$ などが挙げられる。好ましくは、ハロゲンである。

(ここで、Phは、フェニル基を表わす)

[0065] 塩としては、塩基性塩または酸性塩が挙げられる。

塩基性塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；

アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ブロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N，N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩；

ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；

テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

カルボキシル基およびヒドロキシル基における塩は、塩基性塩が好ましく、アルカリ金属塩がより好ましい。特に好ましい塩の例として、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩等が挙げられる。最も好ましい塩の例として、ナトリウム塩が挙げられる。

アミン部位における塩は、酸性塩が好ましく、無機酸塩がより好ましい。好ましい塩の例として、塩酸塩、硫酸塩等が挙げられる。

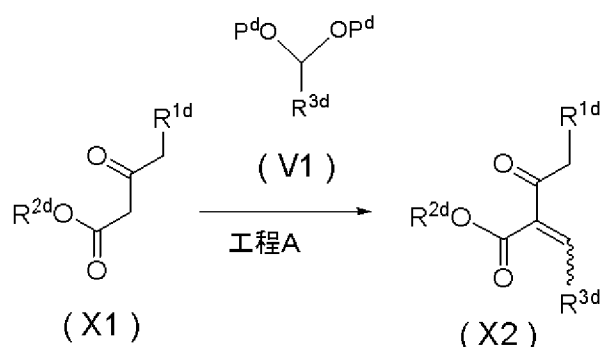
[0066] 以下に、本発明程の製造方法について説明する。

[0067] (工程 A)

本工程は、以下の反応式に示すように、化合物 (X1) および化合物 (V1) を反応させて、化合物 (X2) を含む溶液を得る工程である。

ここで「溶液」とは、化合物 (X2) が溶解した状態のものを意味するが、化合物 (X2) が完全に溶解せず分散している懸濁液状態のもの、またはスラリー状態であるものも包含する。以下、本明細書中における「溶液」は、全て同様に懸濁液状態のもの、またはスラリー状態であるものも包含する。

[化118]



(式中、各記号は前記と同意義である)

化合物 (X1) は、市販の試薬であるか、公知の方法により得ることができる。

[0068] R^{1d} がハロゲンの場合には、溶媒中、置換基群 E で置換されていてもよい低級アルコール、置換基群 E で置換されていてもよい炭素環低級アルキルアルコール、置換基群 E で置換されていてもよい複素環低級アルキルアルコー

ル、または $(R^{1e})_3Si-OH$ 等のアルコール試薬を加え、所望により塩基存在下で求核置換反応をすることによって、 R^{1d} が置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群 E で置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群 E で置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、または $-OSi(R^{1e})_3$ である化合物 (X1) を得ることもできる。

[0069] R^{1d} における「置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。好ましくはメトキシである。

R^{1d} における「置換基群 E で置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ」の例としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、2,4-ジフルオロベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ等が挙げられる。好ましくはベンジルオキシである。

R^{1d} における「置換基群 E で置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ」の例としては、ピリジルメチルオキシ等が挙げられる。

R^{1d} の好ましい態様は、水素、クロロ、ブロモ、メトキシ、ベンジルオキシである。

[0070] R^{1d} が、 $-OSi(R^{1e})_3$ のとき、 R^{1e} の好ましい態様は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル等である。

[0071] R^{2d} における「置換基群 E で置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル等が挙げられる。

R^{2d} における「置換基群 E で置換されていてもよい炭素環低級アルキル」の例としては、ベンジル、4-メトキシベンジル等が挙げられる。

R^{2d} における「置換基群 E で置換されていてもよい複素環低級アルキル」の例としては、ピリジルメチル等が挙げられる。

R^{2d} の好ましい態様は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、ベンジル、4-メトキシベンジル等である。

[0072] 上記の (X 1) を得るための求核置換反応の反応溶媒としては、非プロトン性の溶媒が好ましい。例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノンまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

上記の塩基としては、アルコール試薬の脱プロトン化が可能である塩基であれば良く、例えば、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、ナトリウム-*tert*-ブトキシド、カリウム-*tert*-ブトキシド、ナトリウム-*tert*-ペントキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等が挙げられる。

塩基の量は、 R^{1d} がハロゲンである化合物 (X 1) に対して、約 1.0 ~ 3.0 モル等量である。

アルコール試薬の量は、 R^{1d} がハロゲンである化合物 (X 1) に対して、約 0.5 ~ 1.5 モル等量である。

反応温度は、通常、0℃ ~ 還流温度であり、好ましくは室温 ~ 50℃である。

反応時間は、通常、10分 ~ 50時間、好ましくは1 ~ 4時間である。

[0073] 化合物 (V 1) は、市販の試薬として、または公知の方法により得ることができる。

P^d における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。 P^d の好ましい態様は、メチルである。

R^{3d} における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ等が挙げられる。

R^{3d} が $-N(R^{3e})_2$ である場合、 R^{3e} における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、トリフルオロ

メチル等が挙げられる。

R^{3d} の好ましい態様は、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、またはピロリジニルである。

[0074] 上記反応の溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノンまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

化合物(V1)の使用量は、化合物(X1)に対して約1.0～3.0モル等量であるか、もしくは化合物(V1)を溶媒と使用してもよい。

反応温度は、通常、 $0^{\circ}C$ ～還流温度であり、好ましくは室温である。

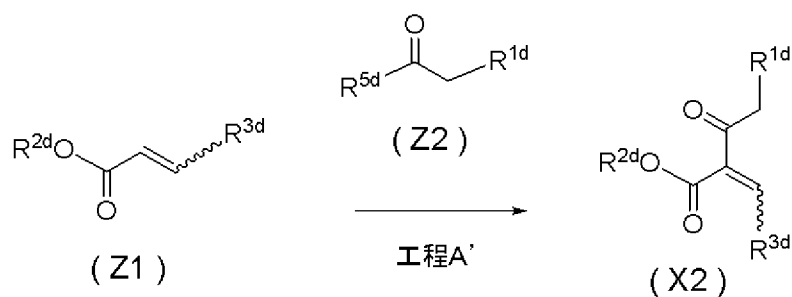
反応時間は、通常、30分～50時間、好ましくは2～8時間である。

[0075] 化合物(X2)は一般的な精製方法(抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等)により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。

[0076] (工程A')

化合物(X2)は、下記に示す反応によっても得ることができる。

[化119]



(式中、 R^{5d} は、ハロゲン、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、または $-O-SO_2-R^{5e}$ であり、およびその他の各記号は前記と同意義である)

化合物(Z1)は、市販の試薬であるか、公知の方法により得ることができる。

[0077] R^{2d} における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル等が挙げられる。

R^{2d} における「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」の例としては、ベンジル、4-メトキシベンジル等が挙げられる。

R^{2d} における「置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキル」の例としては、ピリジルメチル等が挙げられる。

R^{2d} の好ましい態様は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、ベンジル、4-メトキシベンジル等である。

[0078] R^{3d} における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ等が挙げられる。

R^{3d} が $-N(R^{3e})_2$ である場合、 R^{3e} における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

R^{3d} の好ましい態様は、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、またはピロリジニルである。

[0079] 化合物(Z2)は、市販の試薬であるか、公知の方法により得ることができる。

R^{1d} における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。好ましくはメトキシである。

R^{1d} における「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ」の例としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、2,4-トリフルオロベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ等が挙げられる。好ましくはベンジルオキシである。

R^{1d} における「置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ」の例としては、ピリジルメチルオキシ等が挙げられる。

R^{1d} の好ましい態様は、水素、クロロ、ブロモ、メトキシ、ベンジルオキ

シである。

[0080] R^{5d}の好ましい状態としては、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、メタンホルニルオキシ、トリフルオロメタンホルニルオキシ、パラトルエニルホルニルオキシ等が挙げられる。

[0081] 上記反応の溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジンまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

化合物 (Z2) の使用量は、化合物 (Z1) に対して約 1.0 ~ 3.0 モル等量である。

反応温度は、通常、-10℃ ~ 還流温度であり、好ましくは室温である。反応時間は、通常、10分 ~ 10時間、好ましくは 1 ~ 4時間である。

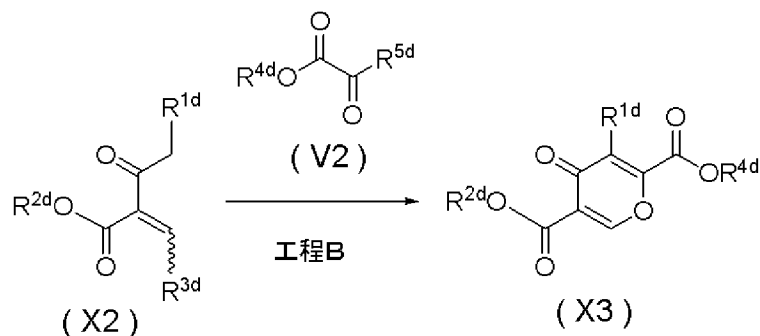
必要に応じて、3級アミンを添加する。3級アミンとしては、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等が挙げられる。

[0082] 化合物 (X2) は一般的な精製方法 (抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等) により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。

[0083] (工程B)

本工程は、以下の反応式に示すように、所望により塩基存在下、化合物 (X2) および化合物 (V2) を反応させて、化合物 (X3) またはその塩を含む溶液を得る工程である。

[化120]



(式中、各記号は前記と同意義である)

[0084] R^{1d} における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。好ましくはメトキシである。

R^{1d} における「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ」の例としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、2,4-トリフルオロベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ等が挙げられる。好ましくはベンジルオキシである。

R^{1d} における「置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ」の例としては、ピリジルメチルオキシ等が挙げられる。

R^{1d} の好ましい態様は、水素、クロロ、ブロモ、メトキシ、ベンジルオキシである。

[0085] R^{2d} における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル等が挙げられる。

R^{2d} における「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」の例としては、ベンジル、4-メトキシベンジル等が挙げられる。

R^{2d} における「置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキル」の例としては、ピリジルメチル等が挙げられる。

R^{2d} の好ましい態様は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、ベンジル、4-メトキシベンジル等である。

[0086] R^{3d} における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ等が挙げられる。

R^{3e} における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

R^{3d} の好ましい態様は、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、またはピロリジニルである。

[0087] 化合物(V2)は、市販の試薬として、または公知の方法により得ることができる。

R^{4d} における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル」の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル等が挙げられる。

R^{4d} における「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」の例としては、ベンジル、4-メトキシベンジル等が挙げられる。

R^{4d} における「置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキル」の例としては、ピリジルメチル等が挙げられる。

R^{4d} の好ましい態様としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、ベンジル、4-メトキシベンジル等が挙げられる。特に、メチル、エチルが好ましい。

[0088] R^{5d} の好ましい態様としては、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、アセトキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。特に、クロロ、メトキシ、エトキシが好ましい。

[0089] 反応溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、*N*-メチルモルホリン、*N*-メチルピロリジノンまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

塩基としては、例えば、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム

、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド、ナトリウム-tert-ペントキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(X2)に対して約1.0～5.0モル等量である

化合物(V2)の使用量は、化合物(X2)に対して約1.5～5.0モル等量であるか、もしくは化合物(V2)を溶媒と使用してもよい。

反応温度は、通常、-80℃～還流温度であり、好ましくは-20℃～50℃である。

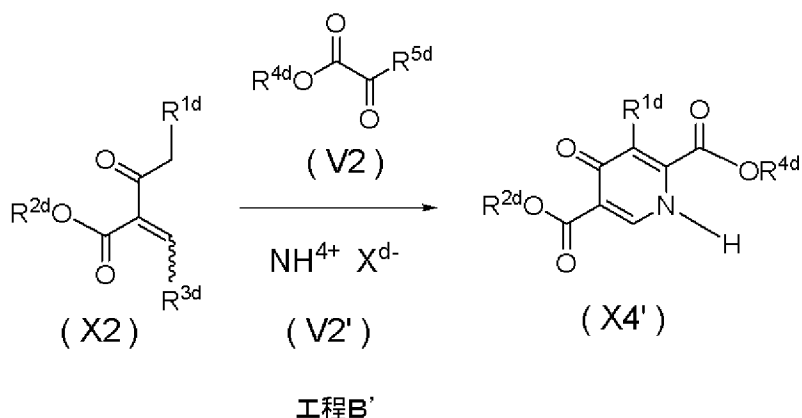
反応時間は、通常、30分～50時間、好ましくは2～12時間である。

[0090] 化合物(X3)は一般的な精製方法(抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等)により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。好ましくは、晶析させることにより不純物を除いた結晶として単離する。

[0091] (工程B')

本工程は、以下の反応式に示すように、所望により塩基存在下、化合物(X2)と化合物(V2)および化合物(V2')を反応させて、化合物(X4')またはその塩を得る工程である。

[化121]



(式中、各記号は前記と同意義である)

式(X2)および(V2)における、R^{1d}、R^{2d}、R^{3d}、R^{4d}、およびR

^{5d}の例ならびに好ましい態様は、それぞれ上記と同様である。

[0092] 反応溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジノンまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド、ナトリウム-tert-ペントキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(X2)に対して約1.0～5.0モル等量である

化合物(V2)の使用量は、化合物(X2)に対して約1.0～3.0モル等量であるか、もしくは化合物(V2)を溶媒と使用してもよい。

反応温度は、通常、-80℃～還流温度であり、好ましくは-20℃～30℃である。

反応時間は、通常、10分～10時間、好ましくは30分～4時間である。

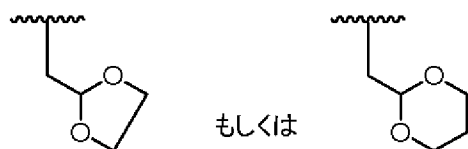
続いて上記の反応液に、化合物(V2')を加えて反応させる。

化合物(V2')の例としては、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硫酸水素アンモニウム、ギ酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、水酸化アンモニウム、リン酸アンモニウム、 $\text{NH}_4^+\text{BF}_4^-$ 、 $\text{NH}_4^+\text{PF}_6^-$ 、 $\text{NH}_4^+\text{Ph-SO}_3^-$ 、 $\text{NH}_4^+\text{CH}_3\text{-Ph-SO}_3^-$ 、 $\text{NH}_4^+\text{CH}_3\text{-SO}_3^-$ 、等が挙げられる。好ましくは、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硫酸水素アンモニウム、ギ酸アンモニウムである。(ここで、Phはフェニル基を表わす。)

化合物(V2')の使用量は、化合物(X2)に対して約1.0～3.0

R₆dにおける「置換基群Eで置換されている低い低級アルキル」の例として、CH₃O(=O)-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₃O-CH₃、CH₃O-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₃O-CH₃、シメトキシエチル、ジエトキシエチル、HO-CH₂-CH₂-OH、(HO-CH₂)₂CH₂-OH、(HO-CH₂)₂CH₂-CH₂-OH、

[化123]



等が挙げられる。

R^{6d} における「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルケニル」の例としては、 $CH_2=CH-CH_2-$ が挙げられる。

[0097] 反応溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジノン、メタノール、エタノール、イソプロパノールまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

化合物(V3)の使用量は、化合物(X3)に対して約1.0～2.0モル等量である。

反応温度は、通常、 $0^{\circ}C$ ～還流温度であり、好ましくは $20^{\circ}C$ ～ $70^{\circ}C$ である。

反応時間は、通常、30分～50時間、好ましくは2～12時間である。

[0098] 生成した化合物(X4)の R^{6d} が、 $HC(=O)-CH_2-$ 、 $CH_3O-CH(H-OH)-CH_2-$ もしくは、 $CH(OH)_2-CH_2-$ 等のアルデヒド基または、その等価体を有する基でない場合は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodor W Green (John Wiley & Sons)に記載のアルデヒド基の保護基を脱保護する方法、または国際公開第2006/116764号パンフレット、もしくは国際公開第2006/088173号パンフレット等に応示されるような公知の方法により、アルデヒド基または、その等価体を有する基である、 $HC(=O)-CH_2-$ 、 $CH_3O-CH(H-OH)-CH_2-$ もしくは、 $CH(OH)_2-CH_2-$ 等に導くことができる。

例えば、化合物(X4)の R^{6d} が、ジメトキシエチルの場合、化合物(X

4)を含む溶液に、酸を加えることにより $\text{HC}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ に導くことができる。酸としては特に限定されず、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、シュウ酸等が例示される。酸の使用量は、化合物(X4)に対して2.0~10.0モル等量である。酢酸やギ酸は、溶媒として用いてもよく、上記の酸と混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約0℃~80℃、好ましくは10℃~40℃である。

反応時間は、通常、30分~50時間、好ましくは2~12時間である。

[0099] アミノ基が、アミノ保護基により保護されている場合は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodore W Green (John Wiley & Sons)に記載のアミノ基の保護基を脱保護する方法や、公知の方法により、脱保護した化合物を得ることもできる。脱保護反応を行う順序は適時変更することができる。

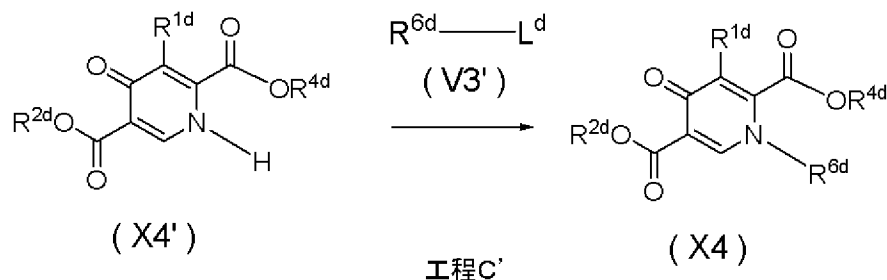
R^{6d} がアミノ保護基である場合は、化合物(X4)のアミノ保護基を脱保護反応に付した後、次工程において以下に示す工程C'と同様に、化合物(V3')を反応させて、化合物(X4)を得ることができる。

[0100] 化合物(X4)は一般的な精製方法(抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等)により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。好ましくは、晶析させることにより不純物を除いた結晶として単離する。

[0101] (工程C')

本工程は、以下の反応式に示すように、所望により塩基存在下、化合物(X4')またはその塩、および化合物(V3')を反応させて、化合物(X4)またはその塩を得る工程である。

[化124]



(式中、各記号は前記と同意義である)

式(X4')および(V3')における、 R^{1d} 、 R^{2d} 、 R^{4d} および R^{6d} の例示ならびに好ましい態様は、それぞれ工程B'および工程Cと同様である。

。

L^d における「脱離基」とは、ハロゲン、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{Ph}$ または $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{Ph}-\text{CH}_3$ などが挙げられる。好ましくは、ハロゲンである。(ここで、Phはフェニル基を表わす)

[0102] 生成した化合物(X4)の R^{6d} が、 $\text{HC}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ もしくは、 $\text{CH}(\text{OH})_2-\text{CH}_2-$ 等のアルデヒド基または、その等価体を有さない場合に、アルデヒド基または、その等価体へ導く方法も前記と同様である。

[0103] 反応溶媒としては、例えば、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジノンまたは、これらの混合溶媒等が挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド、ナトリウム-tert-ペントキシド、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン)等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（X 4'）に対して約 1.0～5.0 モル等量である

化合物（V 3'）の使用量は、化合物（X 4'）に対して約 1.0～4.0 モル等量であるか、もしくは化合物（V 3'）を溶媒と使用してもよい。

反応温度は、通常、0℃～還流温度であり、好ましくは 20℃～80℃である。

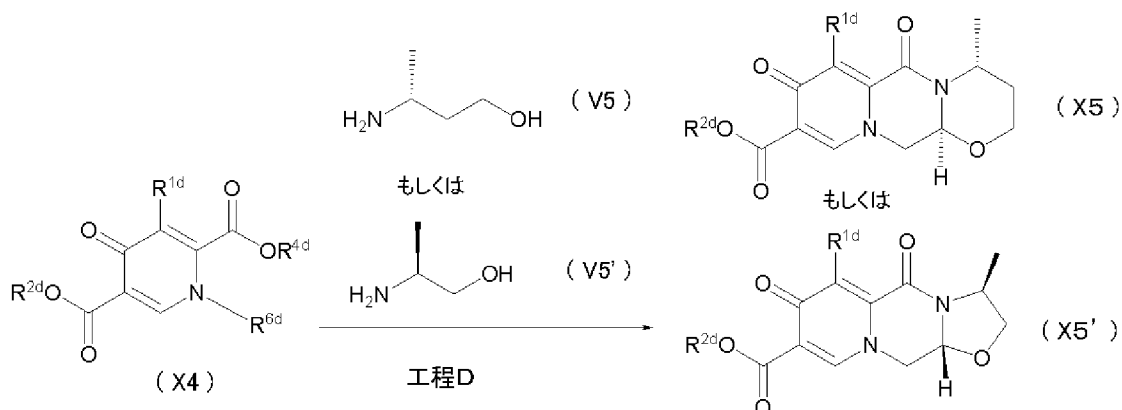
反応時間は、通常、30分～24時間、好ましくは 1～8時間である。

[0104] 化合物（X 4）は一般的な精製方法（抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等）により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。好ましくは、晶析させることにより不純物を除いた結晶として単離する。

[0105]（工程 D）

本工程は、以下の反応式に示すように、所望により酸存在下、化合物（X 4）またはその塩および、化合物（V 5）もしくは化合物（V 5'）を反応させて、化合物（X 5）もしくは化合物（X 5'）、またはその塩を得る工程である。

[化125]



（式中、 R^{1d} 、 R^{2d} 、 R^{4d} は、前記と同意義であり、 R^{6d} は、 $\text{HC}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ もしくは、 $\text{CH}(\text{OH})_2-\text{CH}_2-$ 等のアルデヒド基または、その等価体である。 R^{6d} が、前記アルデヒドまたは、その等価体で無い場合は、上記工程 C に記載の方法を行う。）

式 (X 4) ならびに式 (X 5) および (X 5') における、R^{1d}、R^{2d}、および R^{4d} の例示ならびに、好ましい態様は、それぞれ上記と同様である。

化合物 (V 5) および化合物 (V 5') は、市販の試薬である。

[0106] 反応溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジノン、または、これらの混合溶媒等が挙げられる。

酸としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、メタンスルホン酸などが挙げられる。酸の使用量は、化合物 (X 4) に対して、0.5～3.0 モル等量である。

化合物 (V 5) および化合物 (V 5') の使用量は、化合物 (X 4) に対して約 1.0～2.0 モル等量であるか、もしくは化合物 (V 5) および化合物 (V 5') を溶媒と使用してもよい。

上記反応において、所望によりアルコール試薬を 1.0～5.0 モル等量加えることによって、反応率が向上する場合がある。アルコール試薬としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどが好ましく、メタノールが特に好ましい。

反応温度は、通常、20℃～還流温度であり、好ましくは 60℃～80℃である。

反応時間は、通常、30分～24時間、好ましくは 1～8時間である。

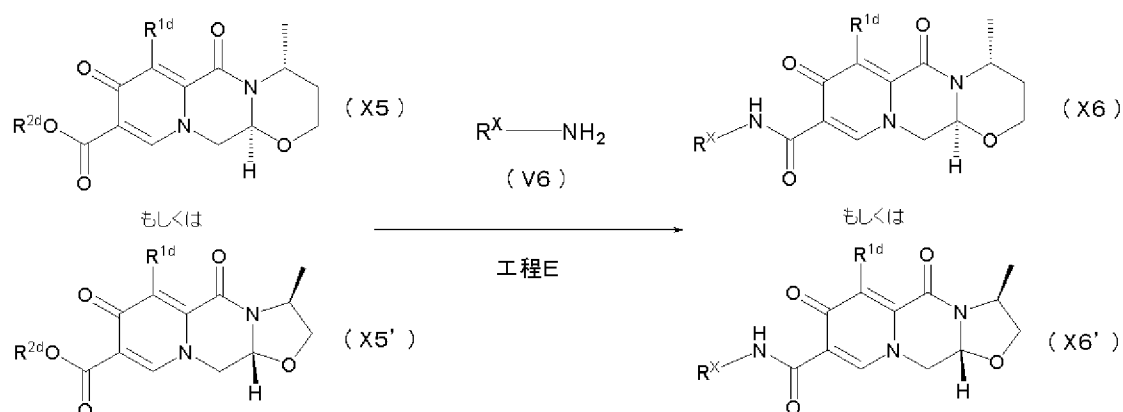
[0107] 化合物 (X 5) または化合物 (X 5') は一般的な精製方法（抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等）により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。好ましくは、晶析させることにより不純物を除いた結晶として単離する。

[0108] (工程 E)

本工程は、以下の反応式に示すように、化合物 (X 5) もしくは化合物 (X 5') またはその塩、および化合物 (V 6) またはその塩を反応させて、

化合物 (X6) もしくは化合物 (X6') を得る工程である。

[化126]



(式中、 $\text{R}^{1\text{d}}$ および $\text{R}^{2\text{d}}$ は、前記と同意義であり、 R^{X} は置換基群Eで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Eで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルである。)

R^{X} における「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環式基」の例としては、フェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、シクロヘキシル等が挙げられる。

R^{X} における「置換基群Eで置換されていてもよい複素環式基」の例としては、ピリジル、モルホリニル、イソキサゾリル等が挙げられる。

R^{X} における「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」の例としては、ベンジル、4-メトキシベンジル、2, 4-ジフルオロベンジル等が挙げられる。

R^{X} における「置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキル」の例としては、ピリジルメチル、イソキサゾリルメチル等が挙げられる。

R^{X} における「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環式基」、「置換基群Eで置換されていてもよい複素環式基」、「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」、ならびに「置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキル」の置換基群Eの好ましい例としては、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級

アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノなどが挙げられる。より好ましい例としては、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルオキシなどが挙げられる。さらに好ましい例としては、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ等が挙げられる。最も好ましくは、ハロゲンである。

R^x の好ましい態様は、「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」または「置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキル」であり、より好ましい態様は、「置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」であり、さらに好ましい態様は、「ハロゲンで置換されていてもよい炭素環低級アルキル」であり、最も好ましい態様は、2, 4-ジフルオロベンジルである。

[0109] R^{1d} が水素である場合、N-ブロモスクシイミド、N-クロロスクシイミド、塩化スルフリル等のハロゲン化剤を使用することにより、適宜ハロゲンに変換することができる。

R^{1d} は反応基質の反応性に応じて適宜選択することができ、各反応の順序を適宜入れ替えることができる。

[0110] R^{2d} が水素である場合、カルボキシル基と化合物(V6)との一般的な脱水縮合反応(例えば、縮合剤使用法、酸クロライド形成法、酸無水物形成法等)を行うことによって、化合物(X6)または化合物(X6')に導くことができる。例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-(4, 6-ジメトキシー-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド、ヘキサフルオロリン酸2-(7-アザ

ー 1 Hーベンゾトリアゾールー 1ーイル)ー 1、 1、 3、 3ーテトラメチルウロニウム、WSC等の脱水縮合剤存在下、0℃～60℃、好ましくは10℃～40℃で1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、アミド体である化合物(X6)または化合物(X6')を得ることができる。

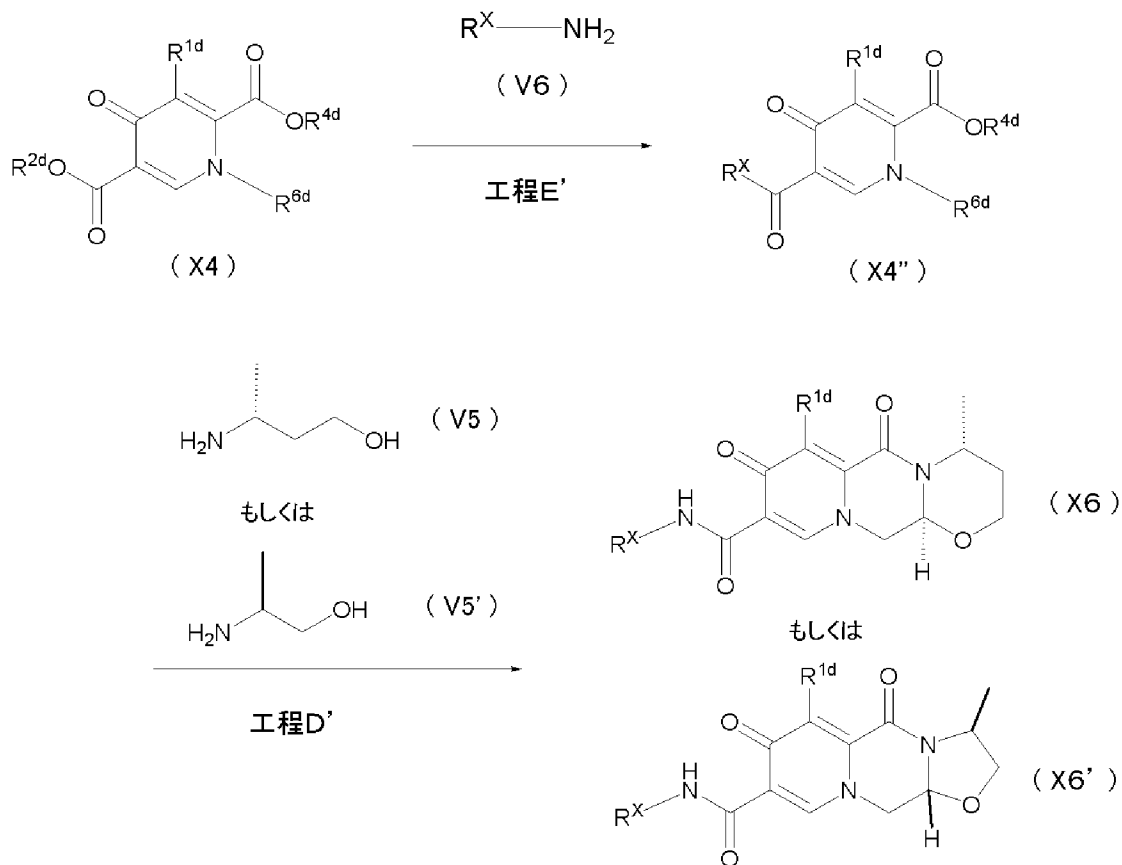
R^{2d}が水素でない場合、カルボキシル保護基の一般的な脱保護反応を行うことにより、カルボキシル基に導く。生成したカルボキシル基と化合物(V6)に対して、上記と同様の脱水縮合反応を行うことにより、化合物(X6)または化合物(X6')に導くことができる。カルボキシル保護基は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)に記載のカルボキシル保護基として例示される。好ましくは、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、メトキシメチル基、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基などが挙げられる。

R^{2d}が「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル」である場合、化合物(V6)を用いてアミノリシス反応を行うことにより、化合物(X6)または化合物(X6')に導くこともできる。

[0111] 化合物(X6)または化合物(X6')は一般的な精製方法(抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等)により単離してもよいが、単離することなく次の反応に使用することもできる。好ましくは、晶析させることにより不純物を除いた結晶として単離する。

[0112] 化合物X6および化合物X6'は、以下の工程E'および工程D'を行うことによっても得ることができる。

[化127]



(式中、 R^{1d} 、 R^{2d} 、 R^{4d} 、 R^{6d} 、および R^X は、前記と同意義であり、 R^{6d} は、 $HC(=O)-CH_2-$ 、 $CH_3O-CH(OH)-CH_2-$ もしくは、 $CH(OH)_2-CH_2-$ 等のアルデヒド基または、その等価体である。 R^{6d} が、前記アルデヒドまたは、その等価体で無い場合は、上記工程Cに記載の方法を行う。)

[0113] (工程E')

本工程は、化合物(X5)もしくは化合物(X4)またはその塩、および化合物(V6)またはその塩を反応させて、化合物(X4'')を得る工程である。

R^{1d} 、 R^{2d} 、 R^{4d} および R^X の例示ならびに、好ましい態様は、それぞれ上記と同様である。

R^{2d} が水素である場合、カルボキシル基と化合物(V6)との一般的な脱水縮合反応(例えば、縮合剤使用法、酸クロライド形成法、酸無水物形成法

等)を行うことによって、化合物(X4'')に導くことができる。例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド、ヘキサフルオロリン酸2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム、WSC等の脱水縮合剤存在下、0℃~60℃、好ましくは10℃~40℃で1時間~48時間、好ましくは1時間~24時間反応させることにより、アミド体である化合物(X6)を得ることができる。

R^{2d}が水素でない場合、カルボキシル保護基の一般的な脱保護反応を行うことにより、カルボキシル基に導く。生成したカルボキシル基と化合物(V6)に対して、上記と同様の脱水縮合反応を行うことにより、化合物(X4'')に導くことができる。カルボキシル保護基は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodore W Green (John Wiley & Sons)に記載のカルボキシル保護基として例示される。好ましくは、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、メトキシメチル基、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基などが挙げられる。特に好ましくはメチル基である。

R^{2d}が「置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル」である場合、化合物(V6)を用いてアミノリシス反応を行うことにより、化合物(X4'')に導くこともできる。

[0114] (工程D')

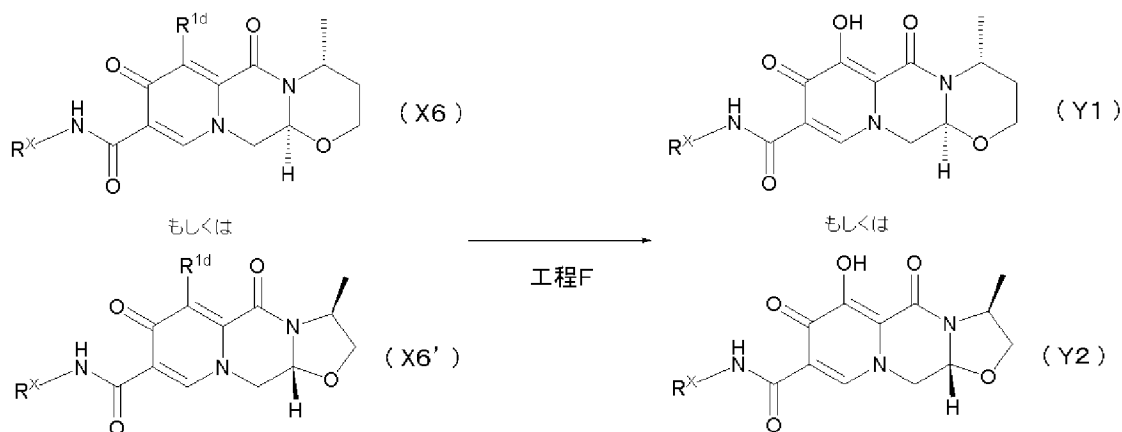
上記工程E'で得られた化合物(X4')に対して所望により酸存在下、化合物(V5)もしくは化合物(V5')を反応させて、化合物(X6)もしくは化合物(X6')、またはその塩を得る工程である。

[0115] (工程F)

本工程は、以下の反応式に示すように、化合物(X6)または化合物(X

6') から化合物 (Y1) または化合物 (Y2) もしくはその塩を得る工程である。

[化128]



(式中、各記号は、前記と同意義である)

R^x における例ならびに好ましい態様は、前記と同意義である。

R^{1d} が、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、または $-OSi(R^{1e})_3$ である場合は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)に記載の公知のヒドロキシ脱保護反応に付すことにより、ヒドロキシ基に導くことができる。

具体的には、 R^{1d} が、メチルオキシの場合は、 $(CH_3)_3Si-I$ 、 BBr_3 、 $BF_3 \cdot Et_2O$ 等の試薬を使用することにより、ヒドロキシ基に導くことができる。 R^{1d} が、ベンジルオキシの場合は、 $Pd-C/H_2$ ガス、 $Raney-Ni$ 試薬等を使用することにより、ヒドロキシ基に導くことができる。 R^{1d} が、 $-OSi(CH_3)_3$ である場合は、フッ化テトラメチルアンモニウム試薬を使用することにより、ヒドロキシ基に導くことができる。

R^{1d} が、ハロゲンの場合は、カリウムトリメチルシラノレートまたはリチウムトリメチルシラノレートを反応させて、無機酸の水溶液を加えることに

より、ヒドロキシ基に導くことができる。別条件として、水素化ナトリウム／水 (Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 17, 1713, 2007)、水酸化カリウム／トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (Pd_2dba_3) /ジ-tert-ブチルアリールホスフィン (Journal of the American Chemical Society, 128, 10694, 2006)、リン酸カリウム水和物 ($\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) /トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (Pd_2dba_3) /トリ-tert-ブチルホスフィン (Tetrahedron Letters, 48, 473, 2007) も、ハロゲンのヒドロキシ基への変換反応として挙げられる。このように、原料の R^{1d} がハロゲンの場合には、そのまま誘導体化することが可能になるため、アルコールの保護および／または脱保護反応を実施する方法と比較して、反応工定数が削減され、より有利な工業製法を構築可能となりうる。

R^{1d} が、水素の場合は、N-ブロモスクシイミド、N-クロロスクシイミド、または塩化スルフリル等のハロゲン化剤を反応させることにより、 R^{1d} をハロゲンに変換した後、前記と同様にカリウムトリメチルシラノレートまたはリチウムトリメチルシラノレートを反応させて、無機酸の水溶液を加えることにより、ヒドロキシ基に導くこともできる。よって、反応基質の反応性に応じて、適宜これらの R^{1d} を選択することができる。

なお、上記工程においては、各反応の順序を適宜入れ替えることができる。

[0116] 化合物 (Y 1) または化合物 (Y 2) は一般的な精製方法 (抽出、蒸留、カラムクロマトグラフィー、晶析等) により単離できる。

[0117] 化合物 (Y 1) および化合物 (Y 2) は、それぞれ所望の方法により塩にすることができる。塩は、塩基性塩が好ましく、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム等のアルカリ金属塩がより好ましい。最も好ましい例として、ナトリウム塩が挙げられる。

化合物 (Y 1) および化合物 (Y 2) の塩は、化合物 (Y 1) および化合

物（Y 2）を有機溶媒または、有機溶媒および水の混合液に溶解し、アルカリ水溶液または有機塩基を加えて攪拌すると析出する。溶解する際は、必要に応じて加熱し、塩を析出させる際は、必要に応じて冷却する。

有機溶媒として、例えば、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを使用する。

[0118] 本発明においては、好ましくは、上記の各工程を任意に組み合わせることにより、化合物（Y 1）または化合物（Y 2）もしくはその塩を得ることができる。また各工程の前および／または後に、当業者に周知の 1 または 2 以上の化学反応を適宜組み合わせることも可能である。

[0119] 以下に本発明の実施例ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。実施例で用いる各記号の意味は以下の通りである。

Me : メチル

Et : エチル

Bn : ベンジル

Ph : フェニル

DMI : ジメチルイミダゾリジノン

THF : テトラヒドロフラン

WSC : N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

HATU : O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト

DBU : 1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン

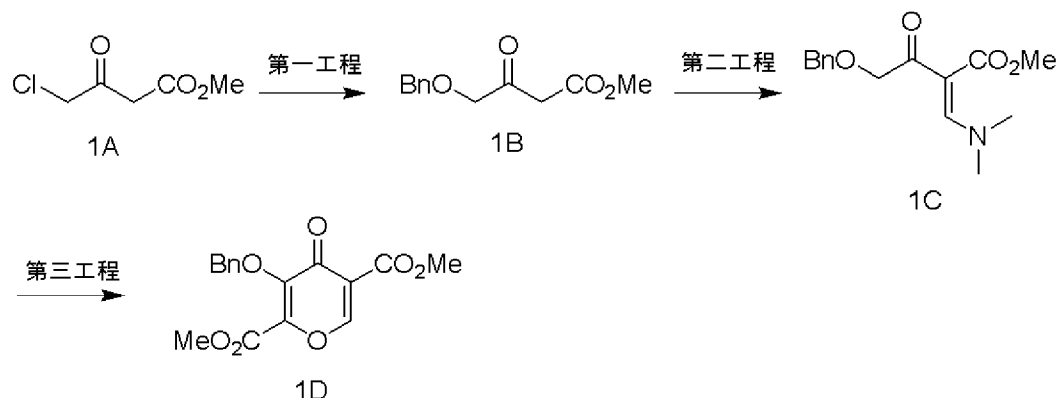
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

NBS : N-ブロモスクシンイミド

[0120] 実施例 1

[化129]



第一工程

Sodium tert-pentoxide (2.55 g, 23.2 mmol) のTHF (4 ml) 懸濁液にベンジルアルコール (1.00 g, 9.25 mmol) のTHF (3 ml) 溶液を窒素雰囲気下室温に加え、40℃で2時間撹拌した。この反応液を氷浴で冷却し、化合物 1 A (1.53 g, 10.2 mmol) のTHF (3 ml) 溶液を0-10℃で滴下した。反応液を室温で2時間撹拌後、2N塩酸 (15 ml) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 4:1, v/v) で精製し、化合物 1 B 1.89 g (収率92 %) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.56 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.27-7.42 (5H, m).

第二工程

化合物 1 B (1.80 g, 8.1 mmol) を 1,4-ジオキサン (18 mL) に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.45 g, 12.2 mmol) を加えて室温で6 時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 1:4, v/v) で精製し、化合物 1 C 1.77 g (収率79 %) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (3H, br), 3.25 (3H, br), 3.69 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.24-7.40 (5H, m), 7.73 (s, 1H).

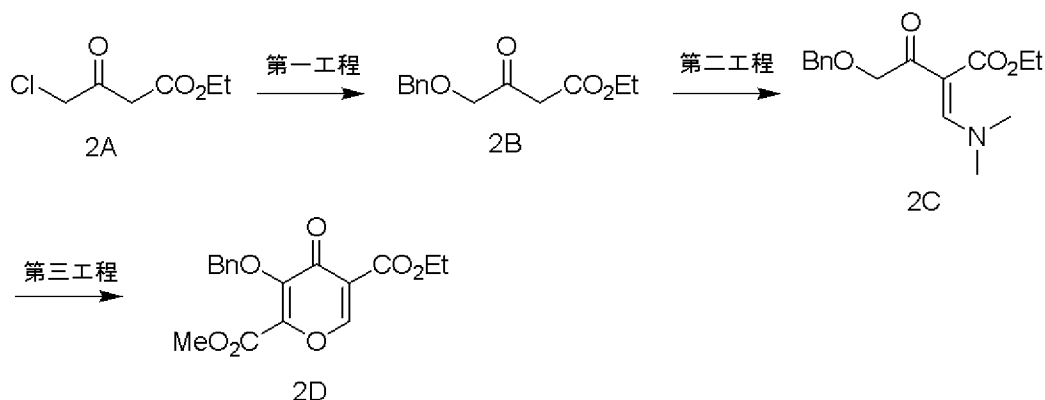
第三工程

3頸フラスコに窒素雰囲気下Sodium tert-butoxide (2.55 g, 23.2 mmol)、シュウ酸ジメチル (639 mg, 5.41 mmol)、DMI (3 ml) を加え、これに化合物 1 C (0.50 g, 1.80 mmol) のDMI (2 ml) 溶液を25-30°Cで滴下した。室温で7時間攪拌した後、2N塩酸 (10 ml) を加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチルで2回抽出し、合わせた抽出液を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 2:1から1:1, v/v) で精製し、化合物 1 D 488 mg (収率85 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.32-7.40 (3H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 8.50 (1H, s).

[0121] 実施例 2

[化130]



第一工程

Sodium tert-pentoxide (1.67 g, 15.2 mmol) のDMI (4 ml) 懸濁液にベンジルアルコール (0.66 g, 6.1 mmol) のDMI (3 ml) 溶液を窒素雰囲気下室温に加え、40°Cで2時間攪拌した。この反応液を氷浴で冷却し、化合物 2 A (1.10 g, 6.68 mmol) のDMI (3 ml) 溶液を0-10°Cで滴下した。反応液を0-5°Cで2時間、室温で3時間攪拌後、2N塩酸 (15 ml) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄

後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル 4:1, v/v）で精製し、化合物 2 B 1.29 g（収率90 %）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.54 (2H, s), 4.14 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.59 (2H, s), 7.28–7.40 (5H, m).

第二工程

化合物 2 B (9.73 g, 41.2 mmol) を トルエン (45 mL) に溶解し、*N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (7.36 g, 61.8 mmol) を加えて室温で5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル 1:1から3:7, v/v）で精製し、化合物 2 C 7.90 g（収率66 %）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.95 (3H, br), 3.22 (3H, br), 4.15 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.45 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.22–7.40 (5H, m), 7.73 (1H, s).

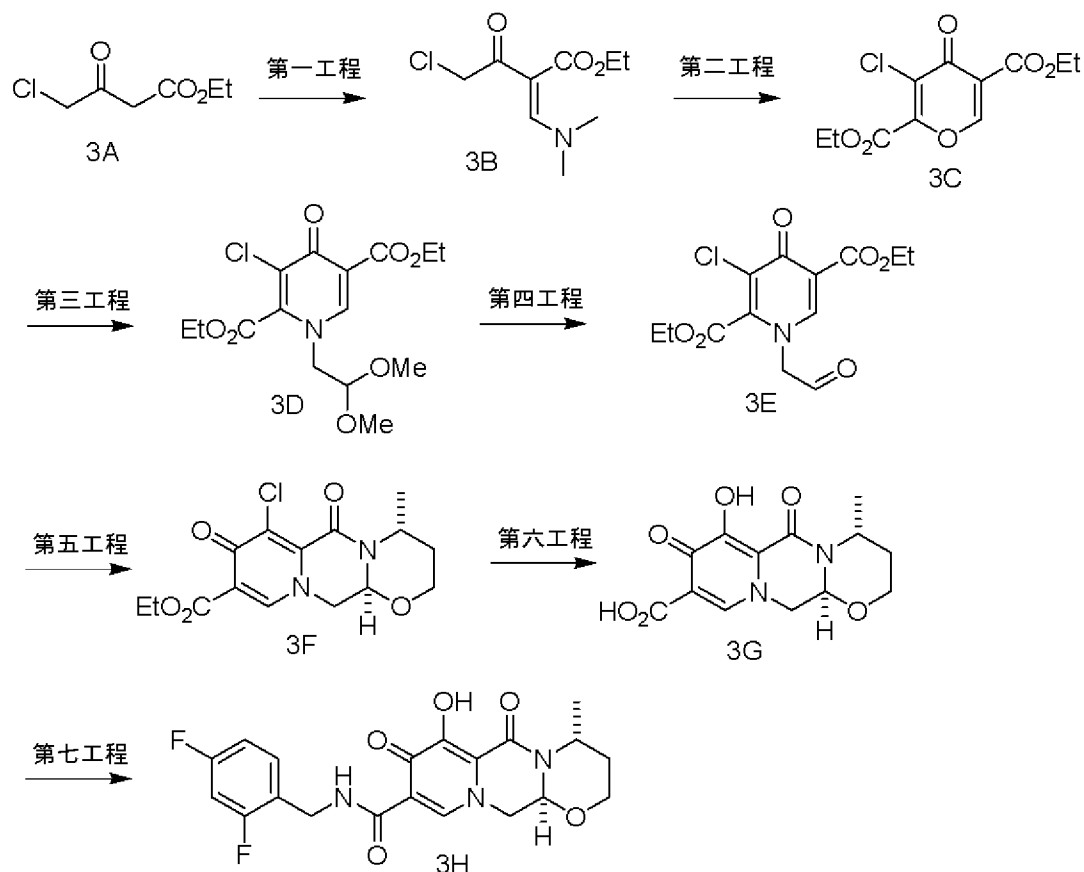
第三工程

3 頸フラスコに窒素雰囲気下Sodium *tert*-butoxide (495 mg, 5.15 mmol)、DMI (2 mL) を加え、これにシュウ酸ジメチル (608 mg, 5.15 mmol)、化合物 2 C (0.50 g, 1.72 mmol) のDMI (3 mL) 溶液を25–30°Cで滴下した。室温で4時間攪拌した後、2*N*塩酸 (10 mL) を加え、室温で15時間攪拌した。トルエンで2回抽出し、合わせた抽出液を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル 2:1, v/v）で精製し、化合物 2 D 420 mg（収率74 %）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.34 (2H, s), 7.30–7.41 (3H, m), 7.45–7.50 (2H, m), 8.48 (1H, s).

[0122] 実施例 3

[化131]



第一工程

化合物 3 A (5.0 g, 30.4 mmol) にN,N-dimethylformamide dimethyl acetal (4.9 ml, 36.5 mmol) を0℃にて冷却下滴下した。0℃で1時間攪拌したのち、反応液に酢酸エチル100mlを加え、0.5N塩酸水(50 ml)で洗浄した。水層を分液し酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1 (v/v) → 酢酸エチル) で精製し、化合物 3 B 4.49 g (収率67 %) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.90 (3H, br s), 3.29 (3H, br s), 4.23 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.54 (2H, s), 7.81 (1H, s).

第二工程

リチウムヘキサメチルジシラジド (1.0M トルエン溶液, 49 ml, 49.0 mmol) をテトラヒドロフラン (44 ml) で希釈し、これに-78℃にて冷却下、化合物 3 B (4.49 g, 20.4 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下したのち、ethyl oxalyl chloride (3.35 g, 24.5 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下した。-78℃で2時間攪拌後、0℃まで昇温した。反応液に2N塩酸を加えて20分間攪拌後、酢酸エチルで抽出し (200 ml x 2)、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 7:3→5:5→0:10 (v/v)) で精製し、化合物 3 C 1.77 g (収率31 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36-1.46 (6H, m), 4.35-4.52 (8H, m), 8.53 (1H, s).

第三工程

化合物 3 C (300 mg, 1.09 mmol) のエタノール (6 ml) 溶液に aminoacetaldehyde dimethyl acetal (0.13 ml, 1.20 mmol) を0℃で加え、0℃にて1時間30分、室温にて18時間、次いで60℃にて4時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 5:5→0:10 (v/v)) で精製し、化合物 3 D 252 mg (収率64 %) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36-1.47 (6H, m), 3.42 (6H, s), 3.90 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.37 (3H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.50 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 8.16 (1H, s).

第四工程

化合物 3 D (1.02 g, 2.82 mmol) のギ酸 (10 ml) 溶液に62%- H_2SO_4 (892 mg, 5.64 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。減圧下ギ酸を溜去し残渣に塩化メチレンを加え、飽和重曹水を加えてpH=6.6に調整した。塩化メチレン層を分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、化合物 3 E 531.8 mg を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28–1.49 (6H, m), 4.27–4.56 (4H, m), 4.84 (2H, s), 8.10 (1H, s), 9.72 (1H, s).

第五工程

化合物 3 E (531 mg, 1.68 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液にメタノール (0.20 ml, 5.0 mmol)、(R)-3-アミノ-ブタン-1-オール (179 mg, 2.0 mmol)、酢酸 (0.096 ml, 1.70 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後クロロホルムで希釈したのち、飽和重曹水で洗浄し、水層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 100:0 $\rightarrow$ 90:10) で精製し、化合物 3 F 309.4 mg を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.40 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.55–1.61 (1H, m), 2.19–2.27 (1H, m), 4.00 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J = 13.2, 6.3$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 13.2, 3.8$ Hz), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.00–5.05 (1H, m), 5.31 (1H, dd, $J = 6.4, 3.9$ Hz), 8.10 (1H, s).

第六工程

化合物 3 F (159 mg, 0.47 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (2 ml) 溶液にカリウム トリメチルシラノレート (333 mg, 2.34 mmol) を加え、室温にて7 時間攪拌した。反応液に1N-塩酸と飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し、化合物 3 G 34.4 mg (収率25%) を橙色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.58–1.65 (1H, m), 2.26–2.30 (1H, m), 4.06–4.10 (2H, m), 4.31 (1H, dd, $J = 13.8, 5.6$ Hz), 4.48 (1H, dd, $J = 13.6, 3.9$ Hz), 5.03 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 5.36 (1H, dd, $J = 5.5, 4.0$ Hz), 8.44 (1H, s), 12.80 (1H, s), 14.90 (1H, s).

第七工程

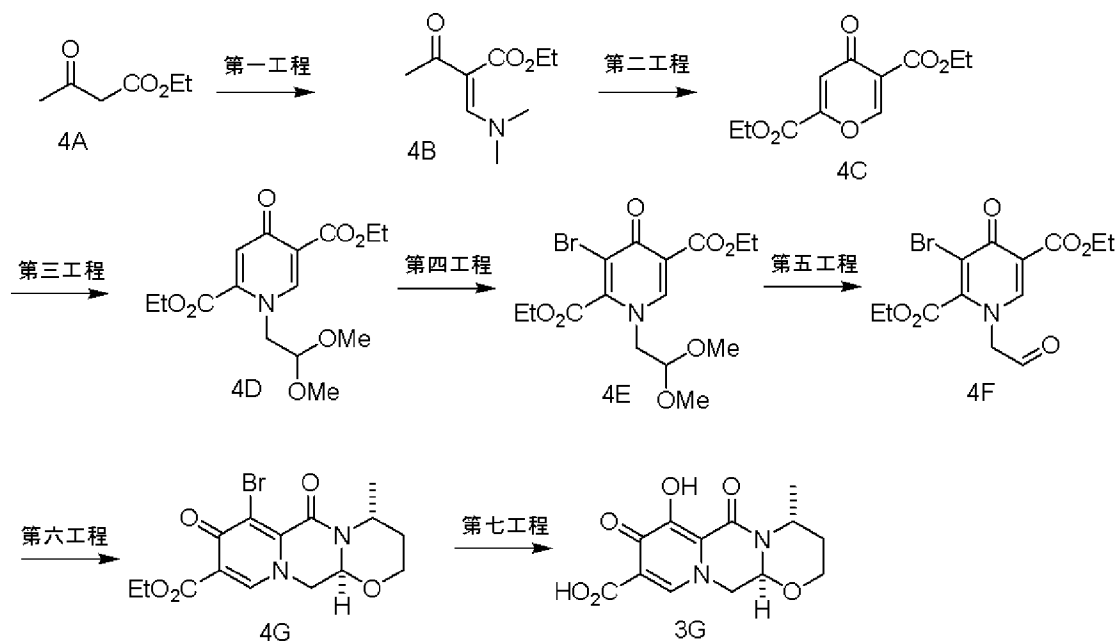
化合物 3 G (16 mg, 0.054 mmol) と2,4-ジフルオロベンジルアミン (17 m

g, 0.12 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、N,N,N',N'-テトラメチル-0-(7-アザ-ベンゾトリアゾロ-1-イル)ウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート (HATU) (53 mg, 0.14 mmol) およびN-メチルモルホリン (0.031 ml, 0.28 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。2,4-ジフルオロベンジルアミン (17 mg, 0.12 mmol)、HATU (64 mg, 0.17 mmol) およびN-メチルモルホリン (0.037 ml, 0.34 mmol) を追加し、さらに室温で16時間攪拌した。反応液に0.5N-塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を合わせ0.5N-塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を分取高速液体クロマトグラフィーで精製し、化合物3H 12.5 mg (収率55%) を橙色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.36 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.55-1.60 (1H, m), 2.01-2.05 (1H, m), 3.92-3.94 (1H, m), 4.04 (1H, t, J = 12.6 Hz), 4.38-4.41 (1H, m), 4.57-4.60 (1H, m), 4.81-4.83 (1H, m), 5.46-5.49 (1H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 15.3, 8.7 Hz), 8.53 (1H, s), 10.38 (1H, s), 12.53 (1H, s).

[0123] 実施例4

[化132]



第一工程

化合物 4 A (10.0 g, 76.8 mmol) に N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (12.2 ml, 92.2 mmol) を 0°C にて冷却下滴下した。0°C で 1 時間 30 分、次いで室温で 2 時間 30 分攪拌したのち、反応液に酢酸エチル 100 ml を加え、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 5:5→0:10 (v/v)) で精製し、化合物 4 B 12.45 g (収率 88 %) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.33 (3H, s), 3.04 (6H, br s), 4.23 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.68 (1H, s).

第二工程

リチウムヘキサメチルジシラジド (1.0M トルエン溶液, 24 ml, 24.0 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) で希釈し、これに -78°C にて冷却下、化合物 4 B (1.85 g, 10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を滴下したのち、ethyl oxalyl chloride (1.34 ml, 12.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を滴下した。-78°C で 2 時間攪拌後、反応液に 2N-塩酸を加えて室温にて 20 分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 75:25→455:5 (v/v)) で精製し、化合物 4 C 1.03 g (収率 43 %) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.33-4.47 (4H, m), 7.19 (1H, s), 8.54 (1H, s).

第三工程

化合物 4 C (680 mg, 2.83 mmol) のエタノール (6.8 ml) 溶液に aminoacetaldehyde dimethyl acetal (0.34 ml, 3.11 mmol) を 0°C で加え、室温にて 16 時間静置した。反応液を減圧下溶媒留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 90:10 (v/v)) で精製し、化合物 4 D 875 mg (収率 94 %) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.39 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3

.40 (6H, s), 4.33 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.37 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.49 (1H, t, $J = 4.7$ Hz), 7.06 (1H, s), 8.17 (1H, s).

第四工程

化合物 4 D (2.68 g, 8.18 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に N-bromosuccinimide (1.46 g, 8.18 mmol) を加え、室温にて48時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えたのち酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 90:10 (v/v)) で精製し、化合物 4 E 2.83 g (収率85 %) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42 (6H, s), 3.90 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.39 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.53 (3H, q, $J = 14.3$ Hz), 4.54 (3H, s), 4.57 (3H, t, $J = 5.4$ Hz), 8.19 (1H, s).

第五工程

化合物 4 E (2.23 g, 5.49 mmol) のギ酸 (15 ml) 溶液に62%- H_2SO_4 (1.74 g, 10.98 mmol) を加え、室温で8時間攪拌した。0.5N-水酸化ナトリウム水溶液 (120 ml) を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、化合物 4 F 1.31 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31-1.46 (6H, m), 4.33-4.48 (4H, m), 4.82 (2H, s), 8.11 (1H, s), 9.71 (1H, s).

第六工程

化合物 4 F (1.31 g, 3.64 mmol) のトルエン (13 ml) 溶液にメタノール (0.44 ml, 10.9 mmol)、(R)-3-アミノ-ブタン-1-オール (389 mg, 4.36 mmol)、酢酸 (0.21 ml, 3.64 mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後クロロホルムで希釈したのち、飽和重曹水で洗浄し、水層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄したのち

、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール 100 : 0→90:10）で精製し、化合物 4 G 1.58 g を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J = 5.7 Hz), 1.56-1.60 (1H, m), 2.19-2.24 (1H, m), 3.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 13.3, 6.7 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 13.3, 3.9 Hz), 4.36 (3H, q, J = 7.1 Hz), 4.49-4.56 (1H, m), 4.98-5.03 (1H, m), 5.34 (1H, dd, J = 6.6, 3.8 Hz), 8.07 (1H, s).

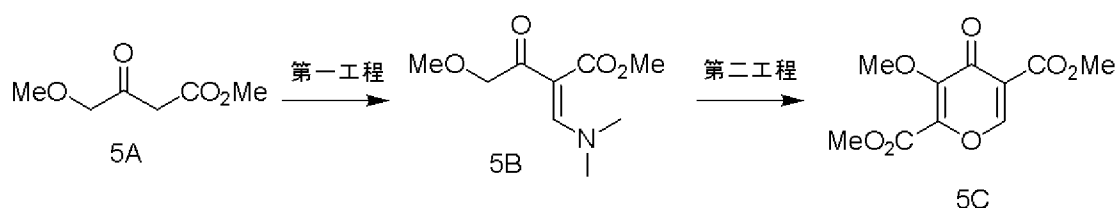
第七工程

化合物 4 G (300 mg, 0.78 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (3 ml) 溶液にカリウム トリメチルシラノレート (249 mg, 1.95 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。カリウム トリメチルシラノレート (249 mg, 1.95 mmol) を追加し、さらに60℃にて1時間攪拌した。反応液に1N-塩酸と飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去し、化合物 3 G 100.3 mg (収率43%) を黄色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (3H, d, J = 3.5 Hz), 1.58-1.65 (1H, m), 2.26-2.30 (1H, m), 4.06-4.10 (2H, m), 4.31 (1H, dd, J = 13.8, 5.6 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 13.6, 3.9 Hz), 5.03 (1H, t, J = 6.4 Hz), 5.36 (1H, dd, J = 5.5, 4.0 Hz), 8.44 (1H, s), 12.80 (1H, s), 14.90 (1H, s).

[0124] 実施例 5

[化133]



第一工程

化合物 5 A (598 mg, 4.09 mmol) と N,N-dimethylformamide dimethyl ac

etal (488 mg, 4.09 mmol) をトルエン (1 ml) に溶解し、室温で11時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣 (化合物 5 Bを含む) は精製することなく、第二工程に使用した。

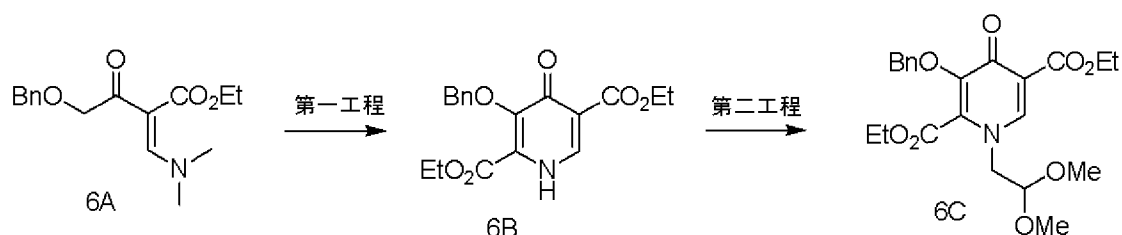
第二工程

Sodium tert-butoxide (400 mg, 4.16 mmol) をジメチルイミダゾリジノン (5 ml) に懸濁させ、これに第一工程で得られた粗生成物のジメチルイミダゾリジノン (5 ml) 溶液を加えたのち、dimethyl oxalate (983 mg, 8.32 mmol) のTHF (10 ml) 溶液を滴下し、室温で45分攪拌した。反応液を2N 塩酸-メタノール (20 ml) にあけ、0℃で20分攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 5 C 222 mg (収率: 5 Aから22%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.05 (3H, s), 8.50 (1H, s).

[0125] 実施例 6

[化134]



第一工程

リチウムヘキサメチルジシラジド (1.0M トルエン溶液, 12 ml, 12.0 mmol) をテトラヒドロフラン (11 ml) で希釈し、これに-78℃にて冷却下、化合物 6 A (1.46 g, 5.0 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下したのち、ethyl oxalyl chloride (0.67 ml, 6.0 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下した。-78℃で2時間攪拌後、反応液に酢酸アンモニウム (500 mg) と酢酸 (10 ml) を加え、65℃にて1時間30分攪拌した。反応液に

水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル 55:45→45:55 (v/v)）で精製し、化合物 6 B 505.1 mg を黄色固体として得た。これをイソプロピルエーテル-ヘキサン（1:2）で洗い、減圧下乾燥することで、化合物 6 B 416.8 mg（収率24 %）を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.50 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.20 (2H, s), 7.33–7.41 (3H, m), 7.49–7.52 (2H, m), 8.76 (1H, s), 11.61 (1H, br s).

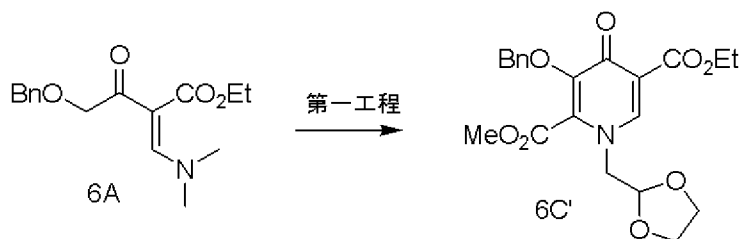
第二工程

化合物 6 B（51.8 mg, 0.15 mmol）の *N,N*-ジメチルホルムアミド（1 ml）溶液に炭酸セシウム（73.3 mg, 0.23 mmol）と bromoacetaldehyde dimethyl acetal（38.0 mg, 0.23 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。炭酸セシウム（73.3 mg, 0.23 mmol）および bromoacetaldehyde dimethyl acetal（38.0 mg, 0.23 mmol）を追加し、さらに 100°C にて 20 分間攪拌した。反応液に水を加えたのち酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル 50:50→30:70 (v/v)）で精製し、化合物 6 C 35.3 mg（収率54 %）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.39 (6H, s), 3.91 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.29 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.50 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 5.30 (2H, s), 7.31–7.37 (3H, m), 7.43–7.46 (2H, m), 8.12 (1H, s).

[0126] 実施例 7

[化135]



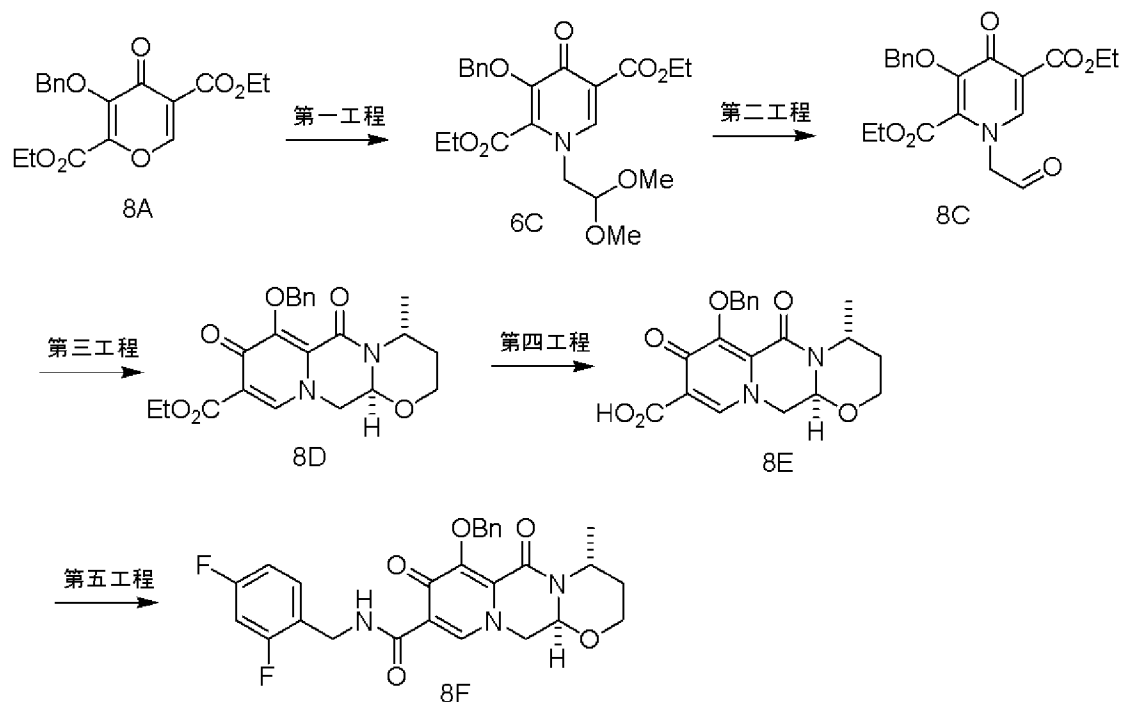
第一工程

化合物 6 A (291 mg, 1.0 mmol) と dimethyl oxalate (354 mg, 3.0 mmol) をジメチルイミダゾリジノン (1.4 ml) に溶解し、これに sodium methoxide (28%-メタノール溶液、0.30 ml, 1.5 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。これに 1,3-dioxolan-2-yl-methylamine (154 mg, 1.5 mmol) および酢酸 (0.29 ml, 5.0 mmol) を加え、室温にて 3 8 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を合わせ、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 33 : 67→15:85) で精製し、化合物 6 C' 294.8 mg (収率 70 %) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.73–3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.82–3.85 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 2.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.14 (1H, t, J = 2.3 Hz), 5.32 (2H, s), 7.34–7.37 (3H, m), 7.44–7.46 (2H, m), 8.14 (1H, s).

[0127] 実施例 8

[化136]



第一工程

化合物 8 A (900 mg, 2.60 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に aminoacet aldehyde dimethyl acetal (7.80 mmol) を加え、室温にて22時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (5 ml) と水 (5 ml) を加え、酢酸エチル (5ml) で抽出した。有機層を水 (10ml) で洗浄後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 2 : 1) で精製し、化合物 6 C 0.37g (収率33 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (1H, s), 7.45–7.43 (5H, m), 5.30 (2H, s), 4.51 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.30 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.91 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.46 (6H, s), 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

第二工程

化合物 6 C (433.5 mg, 1.0 mmol) のギ酸 (4 ml) 溶液に62%- H_2SO_4 (316 mg, 2.0 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、0.5N-水酸化ナトリウム水溶液 (12 ml) で洗浄し、水層を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を合わせ飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸

ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、化合物 8 C 207.6 mg (収率51%) を黄色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.79 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.31–7.53 (5H, m), 8.05 (1H, s), 9.67 (1H, s).

第三工程

化合物 8 C (202.6 mg, 0.50 mmol) のトルエン (2 ml) 溶液にメタノール (0.061 ml, 1.5 mmol)、(R)-3-アミノブタン-1-オール (53.5 mg, 0.60 mmol)、酢酸 (0.029 ml, 0.50 mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後塩化メチレンを加え、飽和重曹水で洗浄し、水層を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を合わせ飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 100:0→91:9) で精製し、化合物 8 D 161.6 mg (収率78 %) を黄色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.49–1.54 (1H, m), 2.14–2.20 (1H, m), 3.96–3.97 (2H, m), 4.03 (3H, dd, $J = 13.3, 5.9$ Hz), 4.17 (3H, dd, $J = 13.3, 3.7$ Hz), 4.41 (3H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.01 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.17 (1H, dd, $J = 5.9, 3.9$ Hz), 5.33 (2H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.39 (2H, d, $J = 9.9$ Hz), 7.33–7.36 (3H, m), 7.68–7.70 (2H, m), 8.05 (1H, s).

第四工程

化合物 8 D (50 mg, 0.12 mmol) をテトラヒドロフラン-メタノール (0.5 ml – 0.5 ml) に溶解し、これに1N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.36 ml, 0.36 mmol) を加えて室温にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加えpHを2.5に調整し、これをクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、化合物 8 E 46.2 mg (収率99 %) を淡黄色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.53–1.56 (1H, m), 2.16–

2.18 (1H, m), 3.98-3.99 (2H, m), 4.17 (1H, dd, $J = 13.3, 5.9$ Hz), 4.29 (1H, dd, $J = 13.4, 3.5$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.21 (1H, dd, $J = 5.5, 3.9$ Hz), 5.40 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 7.34-7.39 (3H, m), 7.60-7.62 (2H, m), 8.33 (1H, s), 15.02 (1H, s).

.

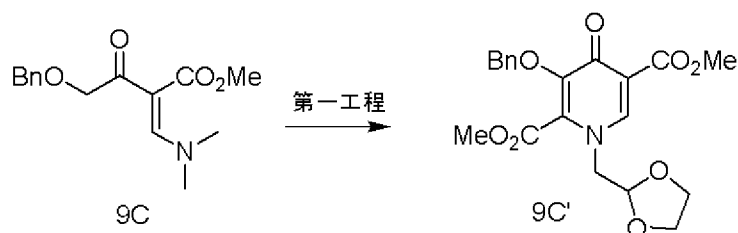
第五工程

化合物 8 E (50 mg, 0.13 mmol) と 2,4-ジフルオロベンジルアミン (20.5 mg, 0.14 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、*N,N,N',N'*-テトラメチル-0-(7-アザ-ベンゾトリアゾロ-1-イル)ウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート (HATU) (64 mg, 0.17 mmol) および *N*-メチルモルホリン (0.037 mL, 0.34 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。HATU (64 mg, 0.17 mmol) および *N*-メチルモルホリン (0.037 mL, 0.34 mmol) を追加し、さらに室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を合わせ飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 100:0→95:5) で精製し、化合物 8 F 48.4 mg (収率 73 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (4H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.50-1.55 (1H, m), 2.16-2.18 (1H, m), 3.98-3.99 (2H, m), 4.11 (1H, dd, $J = 13.4, 6.0$ Hz), 4.24 (1H, dd, $J = 13.5, 3.9$ Hz), 4.66 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.01-5.04 (1H, m), 5.19 (1H, dd, $J = 6.0, 3.9$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.79-6.87 (2H, m), 7.31-7.43 (4H, m), 7.63-7.65 (2H, m), 8.36 (1H, s), 10.42 (1H, s).

[0128] 実施例 9

[化137]



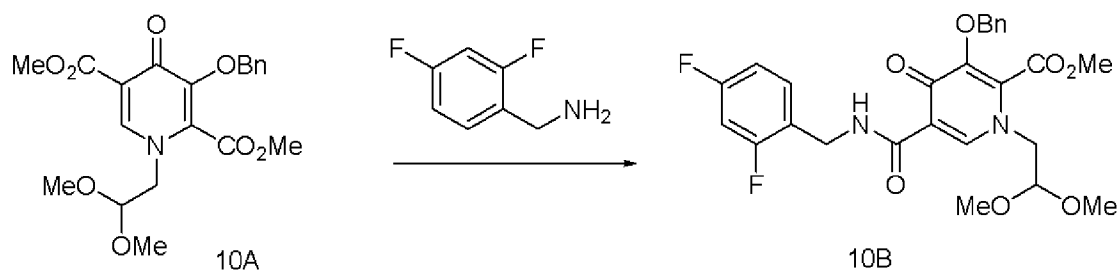
第一工程

2頸フラスコに窒素雰囲気下化合物 9 C (291.3 mg, 10 mmol)をDMI (1.4 mL)に溶解し、シュウ酸ジメチル (354.3 mg, 3.0 mmol)、sodium methoxide (28%-メタノール溶液 0.3 mL, 1.5 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。これに2-(aminomethyl)-1,3-dioxane (154.7 mg, 1.5 mmol) および酢酸 (0.29 mL, 5.0 mmol) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50mL) を加え、水 (20 mL)、10%-塩化アンモニウム水溶液 (20mL)、水 (20mL)、飽和食塩水 (20 mL)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1→1:3, v/v) で精製し、化合物 9 C' 99.0 mg (収率25 %) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (1H, s), 7.44–7.42 (5H, m), 5.29 (2H, s), 5.12 (1H, s), 4.19 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.83–3.70 (2H, m), 3.83 (2H, s)

[0129] 実施例 1 O

[化138]



第一工程

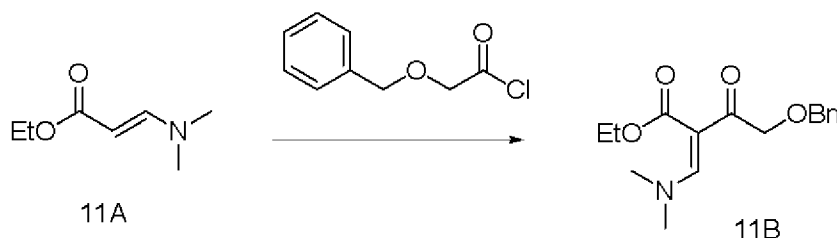
化合物 10A (944 mg, 2.33 mmol) と 2,4-difluorobenzyl amine (401 mg, 2.80 mmol) を混合し、メタノール (2 mL) を加えて 60℃ にて 1 時間、次いで 95℃ にて 1.5 時間攪拌した。2,4-difluorobenzyl amine (401 mg, 2.80 mmol) を追加して、さらに 95℃ にて 3 時間攪拌した。反応液に 10%-クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 10B 310 mg (収率 25 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.41 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.04 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.49 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.67 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.28 (2H, s), 6.79–6.89 (2H, m), 7.29–7.46 (5H, m), 8.44 (1H, s), 10.45 (1H, t, $J = 5.5$ Hz).

実施例 10 で得られた化合物 10B は、実施例 3 の第四工程と同様に、アセタール部位をアルデヒド基に変換し、(R)-3-アミノブタン-1-オールまたは (S)-2-アミノプロパン-1-オールを反応させ、アルコールの保護基であるベンジル基の脱保護反応 (例: $\text{Pd}-\text{C}/\text{H}_2$ ガス) を行うことによって、目的化合物 (Y1) または (Y2) に誘導することができる。

[0130] 実施例 11

[化139]



第一工程

化合物 11A (12.8 g, 89.4 mmol) とピリジン (8.50 g, 107 mmol) のジクロロメタン (90 mL) 溶液を 1–3℃ に冷却し、同温度を保ちながら benzyloxycarbonyl chloride (19.8 g, 107 mmol) のジクロロメタン (90 mL) 溶液を 5

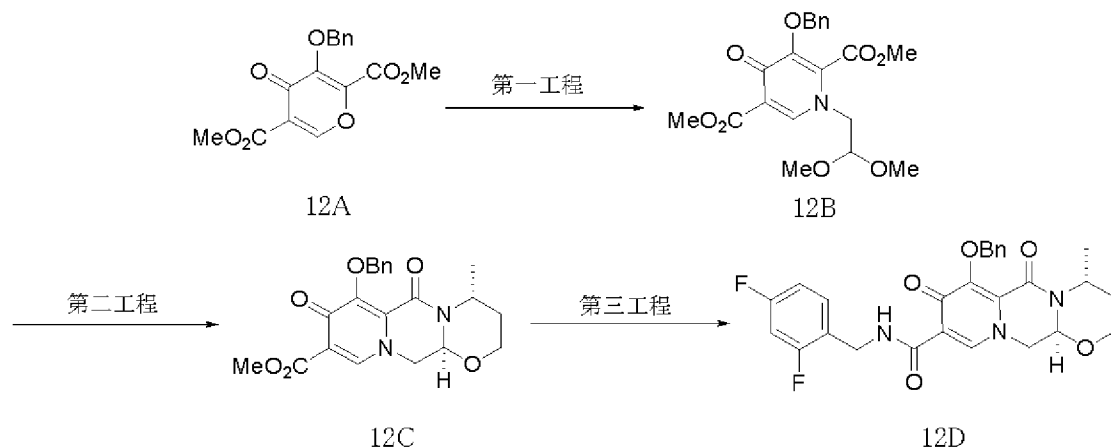
0分間かけて滴下した。反応液を同温度で30分間攪拌後、徐々に60分間かけて15℃に上げ、氷水を加えた。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで1回、抽出した。合わせた抽出液を3回水洗し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに n-ヘキサンで溶出し、次いでn-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出した。目的の画分を濃縮すると油状物として 22.2 g の化合物 1 1 B を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.90(3H, brs), 3.24(3H, brs), 4.15(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.45(2H, s), 4.58(2H, s), 7.25–7.38(5H, m), 7.72(1H, s).

実施例 1 1 で得られた化合物 1 1 B は、実施例 6 と同様に、次の反応に使用することができる。

[0131] 実施例 1 2

[化140]



第一工程

化合物 1 2 A (2.0 g, 6.3 mmol) のメタノール (20 mL) スラリー溶液に アミノアセトアルデヒド ジメチルアセタール (0.72 g, 6.9 mmol) を室温にて滴下した後、加熱還流下6時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 17 (v/v)) にて精製し、化合物 1 2 B 2.26 g (収率88%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.38 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.91 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.47 (1H, t, $J = 4.7$ Hz), 5.29 (2H, s), 7.29–7.37 (3H, m), 7.42–7.44 (2H, m), 8.15 (1H, s).

なお、化合物 1 2 B は減圧濃縮条件で乾固し、 5°C で約 2 ヶ月間静置した場合では油状物であり結晶化しなかったが、種々検討の結果、酢酸エチルの添加および濃縮を繰り返すことにより結晶化し、白色結晶として単離することができた。

第二工程

化合物 1 2 B (525 mg, 1.3 mmol) のギ酸 (3.7 mL) 溶液に 62% 硫酸水溶液 (307 mg, 1.9 mmol) を室温にて滴下し、同温下 3 時間攪拌した。反応終了後 5°C に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (24.5 g) を加えて中和した後、ジクロロメタン (5 mL $\times$ 4) にて抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣にトルエン (5.2 mL) を加え、さらにメタノール (125 mg, 3.9 mmol)、(R)-3-アミノブタン-1-オール (127 mg, 1.4 mmol)、酢酸 (78 mg, 1.4 mmol) を室温にて順次滴下した。 90°C に昇温し 3 時間攪拌後、室温まで放冷した後、水 (2 mL) を添加し、酢酸エチル (10 mL $\times$ 2) にて抽出した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 97 : 3 (v/v)) にて精製し、化合物 1 2 C 418 mg (収率 81%) を白色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.50 (2H, dd, $J = 13.9, 2.3$ Hz), 2.11–2.20 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.94 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 3.96 (1H, br s), 4.02 (1H, dd, $J = 13.4, 5.8$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 13.4, 3.8$ Hz), 5.04–4.96 (1H, m), 5.16 (1H, dd, $J = 6.1, 4.1$ Hz), 5.35 (2H, dd, $J = 22.8, 10.1$ Hz), 7.28–7.36 (3H, m), 7.67 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 8.07 (1H, s).

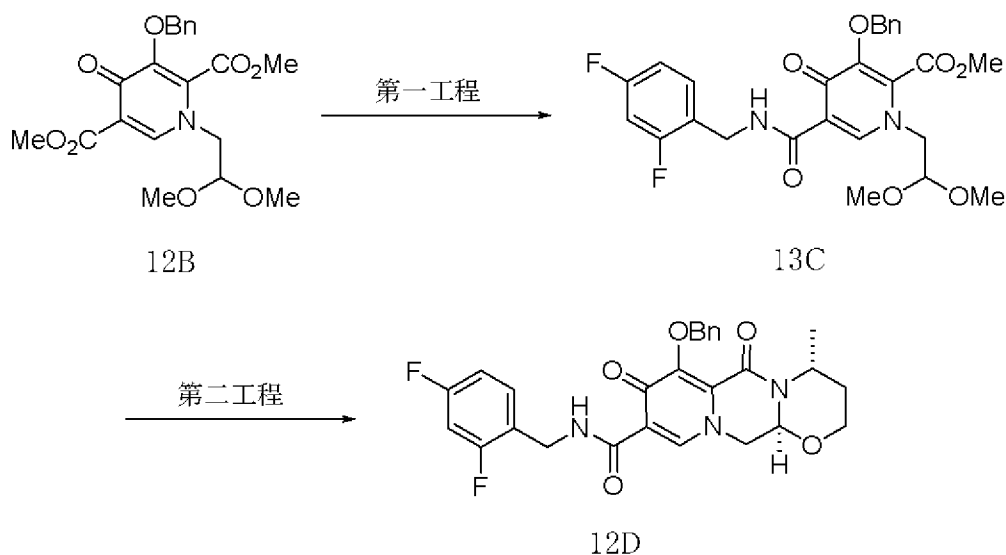
第三工程

化合物 1 2 C (171 mg, 0.43 mmol) のトルエン (3.4 mL) スラリー溶液に室温下、2,4-ジフルオロベンジルアミン (75mg, 0.52 mmol)、酢酸 (31 mg,

0.52 mmol) を滴下した後、100℃まで昇温し7時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 97 : 3 (v/v)）にて精製し、化合物 1 2 D 150 mg（収率69%）を黄色結晶として得た。

[0132] 実施例 1 3

[化141]



第一工程

化合物 1 2 B (539 mg, 1.3mmol) のトルエン (5.4 mL) 懸濁溶液に室温下 2,4-ジフルオロベンジルアミン (209 mg, 1.4 mmol)、酢酸 (88mg, 1.4 mmol) を加えた後、90℃に昇温し7時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 7 (v/v)）にて精製し、化合物 1 3 C 666 mg（収率97%）を薄黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.37 (6H, s), 3.79 (3H, s), 4.01 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.47 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.65 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.26 (2H, s), 6.78–6.86 (2H, m), 7.30–7.42 (6H, m), 8.42 (1H, s), 10.41 (1H, t, $J = 6.0$ Hz).

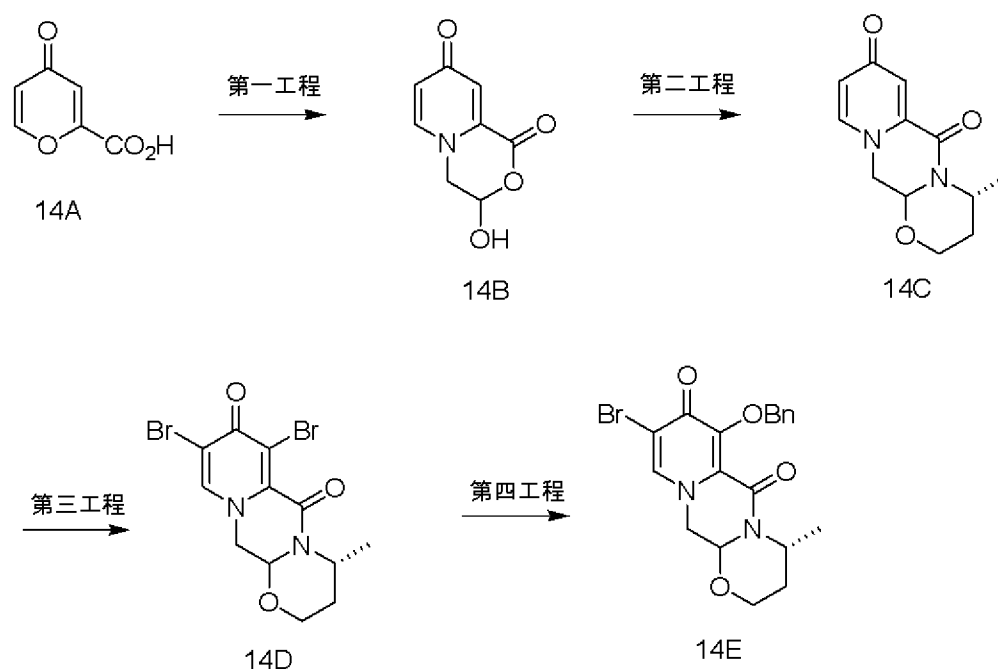
第二工程

化合物 1 3 C (666 mg, 1.3 mmol) のトルエン (2.7 mL)、ギ酸 (6.7 mL)

溶液に室温下62% 硫酸水溶液 (306 mg, 1.9 mmol) を添加し、同温下3時間攪拌した。反応終了後5℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (37.0 g) を加えて中和した後、酢酸エチル (10 mL×2) にて抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣にトルエン (6.7 mL) を加え、さらにメタノール (124 mg, 3.9 mmol)、(R)-3-アミノ-ブタン-1-オール (138 mg, 1.6 mmol)、酢酸 (85 mg, 1.4 mmol) を室温にて順次滴下した。90℃に昇温し2時間攪拌後、室温まで放冷した後、水 (7 mL) を添加し、酢酸エチル (10 mL×2) にて抽出した。減圧下溶媒を留去しトルエンを加えた後、内容量約4.0gまで減圧下溶媒を留去し、濃縮晶析させた。得られた黄色スラリー溶液を濾過し、化合物 1 2 D 429 mg (収率65%) を薄黄色結晶として得た。

[0133] 実施例 1 4

[化142]



第一工程

化合物 1 4 A (1.0 g, 7.1 mmol) に水 (2.5 mL)、aminoacetaldehyde dimethyl acetal (756 μ L, 7.0 mmol) を室温にて加えた。65℃で1時間半攪拌したのち、100℃で3時間半攪拌した。濃縮乾固した後、水 (5mL) を加えると結晶が析出した。2-プロパノール (10mL) を加えろ過した。2-プロパノール

(5mL)で洗浄し通気乾燥後、化合物 1 4 B 0.98 g (収率76 %) の結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.56 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.38 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 7.3$ Hz, 2.9 Hz), 7.26 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).

第二工程

(R)-3-アミノブタン-1-オール (75.1 mg, 0.82 mmol) を2-プロパノール (1 mL)で希釈し、これに化合物 1 4 B (100.6 mg, 0.56 mmol)を加えた。酢酸 (50 μL)を加え80°Cで16時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (水-アセトニトリル 95:5 $\rightarrow$ 70:30 (v/v)) で精製し、化合物 1 4 C 42.0 mg (収率32 %) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.49 (1H, m), 1.96 (1H, m), 3.87 (1H, ddd, $J = 11.6$ Hz, 5.1 Hz, 2.3 Hz), 4.01 (1H, m), 4.12 (1H, dd, $J = 13.6$ Hz, 4.9 Hz), 4.33 (1H, dd, $J = 13.6$ Hz, 4.0 Hz), 4.79 (1H, m), 5.40 (1H, dd, $J = 4.9$ Hz, 4.0 Hz), 6.23 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, 2.9 Hz), 6.77 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

第三工程

化合物 1 4 C (100.0 mg, 0.43 mmol)のアセトニトリル (1.5 mL)溶液に NBS (191.4 mg, 1.08 mmol)のアセトニトリル (1.5 mL)溶液を室温で滴下し、室温で21時間 (内40°C 30 min) 後、NBS (50.1 mg, 0.28 mmol)を追加した。室温にて2時間攪拌後、溶媒を留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (水-アセトニトリル 95:5 $\rightarrow$ 40:60 (v/v)) で精製し、化合物 1 4 D 30.2 mg (収率18 %) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.53 (1H, m), 1.96 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 6.2 Hz), 4.45 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.8 Hz), 4.74 (1H, m), 5.37 (1H, dd, $J = 6.2$ Hz, 3.8 Hz), 8.50 (1H, s).

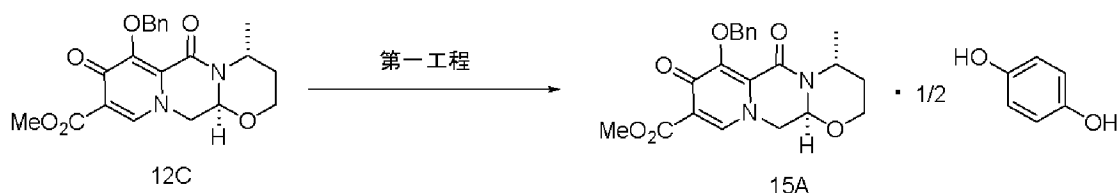
第四工程

化合物 1 4 D (5.11 mg, 0.013 mmol) のベンジルアルコール (0.5 mL) 溶液に 1 mol/L Sodium Benzyloxide / ベンジルアルコール (100 μ L, 0.1 mmol) を室温に加え、90°C で 50 分間攪拌した。得られた反応液を逆相カラムクロマトグラフィー (水-アセトニトリル 95:5 $\rightarrow$ 40:60 (v/v)) で精製し、化合物 1 4 E 2.98 mg (収率 55 %) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.59 (1H, m), 1.93 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.96 (1H, m), 4.18 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 5.5 Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 4.0 Hz), 4.77 (1H, m), 5.04 (2H, s), 5.32 (1H, dd, $J = 5.5$ Hz, 3.5 Hz), 7.31 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.56 (2H, m), 8.38 (1H, s).

[0134] 実施例 1 5 A : 化合物 1 2 C の結晶化による無水和物結晶 1 5 A の取得

[化143]



化合物 1 2 C (1.01 g, 2.53 mmol) の酢酸エチル (4 mL) 溶液に室温下、ハイドロキノン (168 mg, 1.52 mmol) の酢酸エチル (3 mL) 溶液を滴下した。同温下、1 時間攪拌した後、得られたスラリー溶液を濾過し化合物 1 5 A 0.95g (収率 81%) を淡黄色結晶として得た。化合物 1 5 A は、化合物 1 2 C の 1 / 2 ハイドロキノン和物の結晶であることが確認された。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.50 (1H, dd, $J = 14.2$, 2.0 Hz), 2.16 (1H, ddd, $J = 21.8$, 8.1, 5.8 Hz), 3.93 (3H, s), 3.94–3.97 (2H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 13.2$, 6.1 Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 13.2$, 3.5 Hz), 4.58 (1H, br s), 5.00 (1H, td, $J = 6.7$, 2.2 Hz), 5.16 (1H, dd, $J = 6.1$, 3.5 Hz), 5.34 (2H, dd, $J = 22.8$, 10.1 Hz), 6.72 (1H, s), 7.32 (3H, dt, $J = 18.9$, 5.4 Hz), 7.66 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 8.07 (1H, s).

[0135] 実施例 1 5 B : 化合物 1 5 A の結晶化による水和物結晶 1 5 B の取得

[化144]



化合物 15A (50 mg)に室温下、水 (500 μ l)を加え、同温にて1時間攪拌した後、70°Cにて2時間攪拌した。その後、得られたスラリー溶液を濾過し、化合物 15Bを淡黄色結晶として得た。化合物 15Bは、化合物 12Cの1/2水+1/2ハイドロキノン和物の結晶であることが確認された。

[0136] 実施例 16

粉末X線回折パターンの測定

各実施例で得られた結晶の粉末X線回折測定は、日本薬局方の一般試験法に記載された粉末X線回折測定法に従い、以下の測定条件で行った。

(装置)

Br u k e r社製D-8D i s c o v e r

(操作方法)

試料について、以下の条件で測定を行った。

測定法：反射法

光源の種類：Cu管球

使用波長：CuK α 線

管電流：40mA

管電圧：40KV

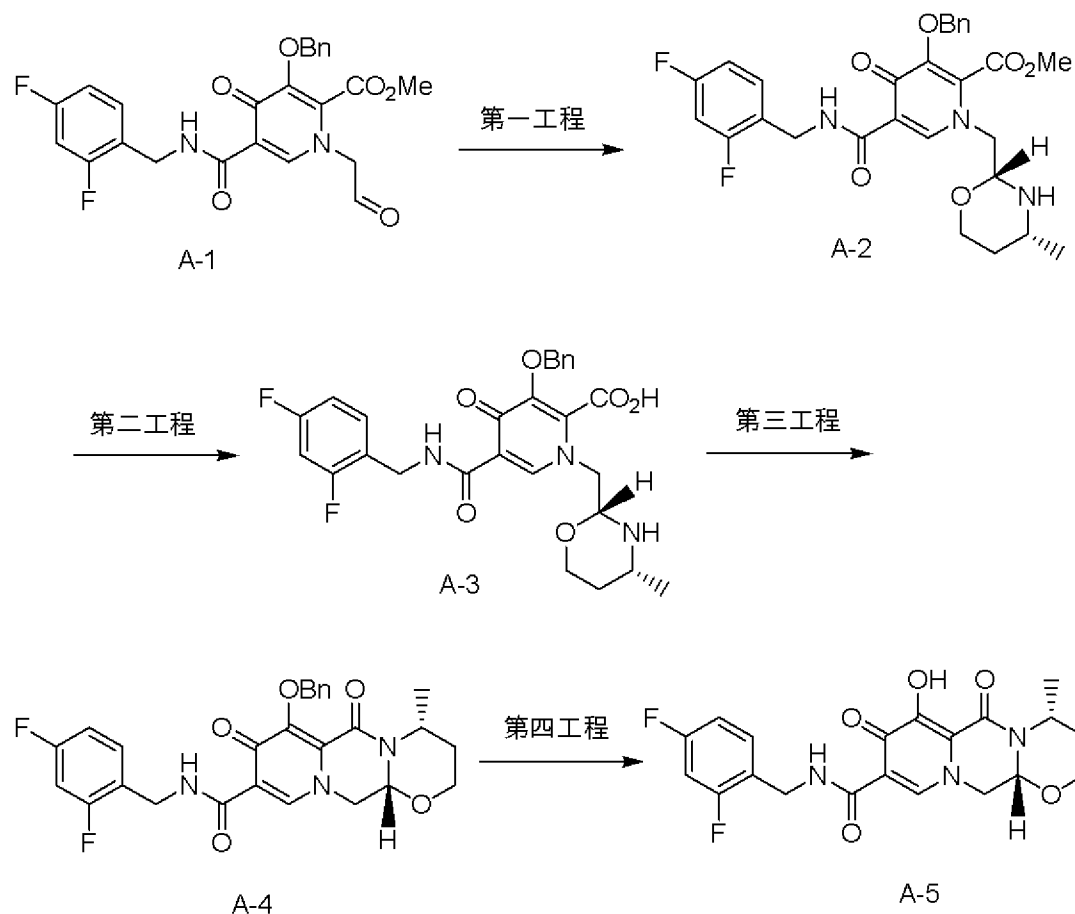
試料プレート：ガラス

X線の入射角：3° 及び 12°

[0137] 化合物 3HのジアステレオマーであるA-5およびB-5の製造方法を以下、参考例に示す。

参考例 1

[化145]



第一工程

化合物 A-1 (4.39 g, 9.33 mmol) と (R)-3-aminobutan-1-ol (998 mg, 11.2 mmol) のトルエン (90 ml) 溶液に酢酸 (180 mg, 3.00 mmol) を加え、50 °C で 90 分間攪拌した。室温まで放冷後、反応液を飽和重曹水に注いだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、4.29 g の粗生成物 A-2 を得た。

第二工程

上記の工程で得られた粗生成物 A-2 をエタノール (40 ml) に溶解させ、室温下、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、同温度で 2 時間攪拌した。反応液を 2 規定塩酸水溶液で pH7 になるまで中和し、そのまま溶媒を留去した。得られた粗生成物 A-3 をトルエン (100 ml) で共沸させ、精製するこ

となく次工程に用いた。

第三工程

上記の工程で得られた粗成生物 A-3 の DMF (100 ml) 溶液に、室温下、HOBt (1.65 g, 12.2 mmol) と、WSC HCl (2.34 g, 12.2 mmol) を加え、同温度で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出液を 3 回水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。はじめに n-ヘキサン-酢酸エチル (3:7, v/v) で溶出し、次いで酢酸エチルのみで溶出した。目的の画分を濃縮後、得られた油状物を酢酸エチルに溶解させ、ジイソプロピルエーテルを貧溶媒に用いて結晶化させた。得られた結晶を濾取し、再び酢酸エチルに溶解させ、再結晶すると、1.84 g の化合物 A-4 を得た。
 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.49 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.88-1.96 (1H, m), 2.13-2.26 (1H, m), 3.90-4.17 (4H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 4.63 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.12-5.17 (1H, m), 5.17 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.77-6.87 (2H, m), 7.27-7.42 (4H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 8.35 (1H, s), 10.41 (1H, t, $J = 5.7$ Hz).

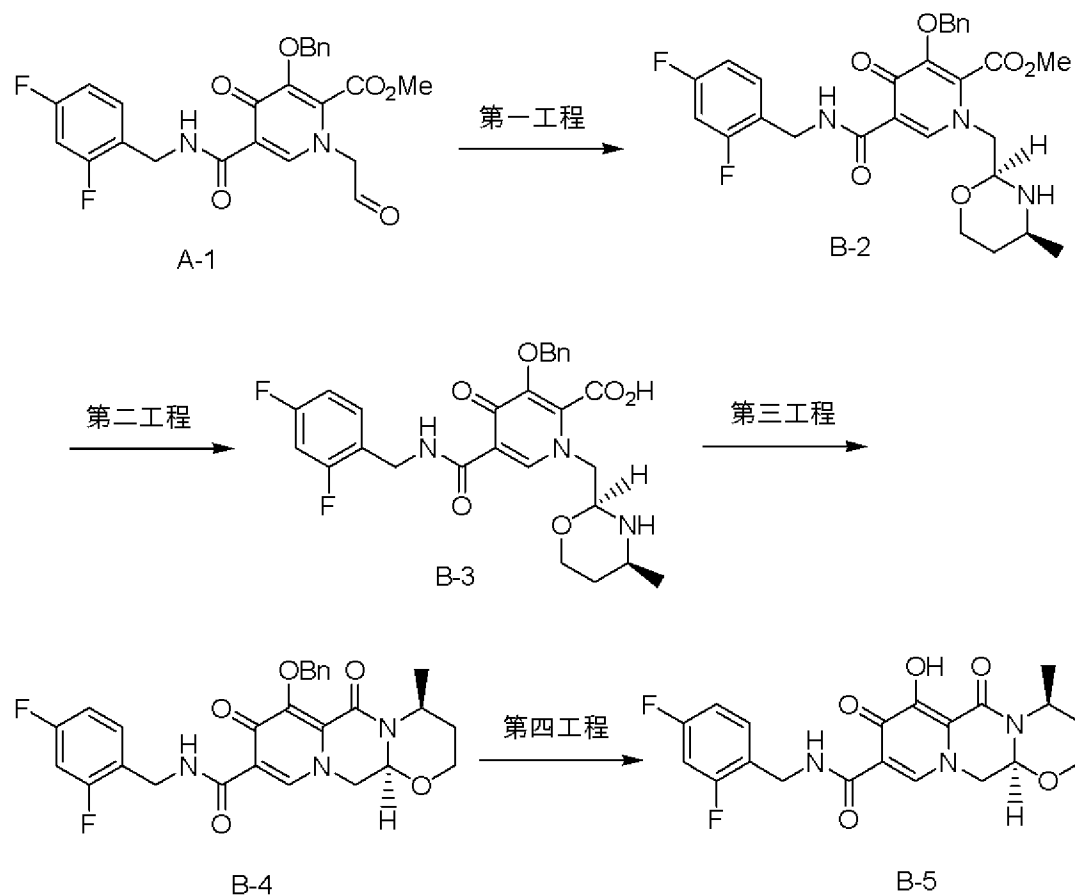
第四工程

化合物 A-4 から、段落[0088]の工程 F に記載のヒドロキシ脱保護反応に付すことにより、化合物 A-5 を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.85-1.92 (1H, m), 1.50-1.75 (1H, m), 4.02-4.09 (3H, m), 4.28-4.34 (1H, m), 4.53 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, 12.6 Hz), 5.45 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 9.3 Hz), 7.06 (1H, ddd, $J = 2.7$ Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 8.43 (1H, s), 10.37 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 12.37 (1H, brs).

[0138] 参考例 2

[化146]



第一工程で、化合物 A-1 に (S)-3-aminobutan-1-ol を反応させ、参考例 1 と同様の方法で、化合物 B-5 を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.85–1.92 (1H, m), 1.50–1.75 (1H, m), 4.02–4.09 (3H, m), 4.28–4.34 (1H, m), 4.53 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, 12.6 Hz), 5.45 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 9.3 Hz), 7.06 (1H, ddd, $J = 2.7$ Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz), 7.20–7.28 (1H, m), 7.35–7.42 (1H, m), 8.43 (1H, s), 10.37 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 12.37 (1H, brs).

産業上の利用可能性

[0139] 本発明に係る製造法を利用することにより、従来、例えば 16 ないし 11 工程を要していた HIV インテグラーゼ阻害活性を有する化合物の製造工程数を、好ましくは 8 ないし 6 工程に短縮することができる。したがって本発

明は、効率的な工業的製造方法として適用しうるため、産業上利用可能性を有する。

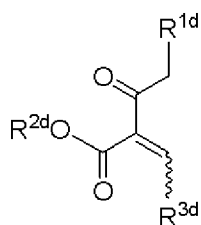
請求の範囲

[請求項1] 以下の工程：

(工程B)

式(X2)：

[化1]



(X2)

(式中、 R^{1d} は、水素、ハロゲン、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、または $-OSi(R^{1e})_3$ であり、

R^{1e} は、それぞれ独立して、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Eで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

R^{2d} は、水素、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

R^{3d} は、水素、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、 $-N(R^{3e})_2$ 、または $-OR^{3e}$ であり、

R^{3e} は、それぞれ独立して置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、または $-N(R^{3e})_2$ において、隣接N原子と2つの R^{3e} が一緒になって複素環式基を形成していてもよく、ならびに

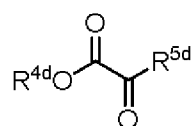
波線は、E体および／もしくはZ体またはそれらの混合物を表わす。

置換基群E：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Fで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低級アルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよい複素環低級アルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低級アルキルチオ、置換基群Fで置換されていてもよい複素環低級アルキルチオ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環低級アルキルアミノ、置換基群Fで置換されていてもよい複素環低級アルキルアミノ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Fで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Fで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Fで置換されていてもよい炭素環アミノカルボニル、置換基群Fで置換されていてもよい複素環アミノカルボニル、ハロゲノ低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニル、および低級アルキルスルホニルアミノ；

置換基群F：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、オキソ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキルオキシ、およびアミノ保護基)

で表わされる化合物と、式(V2)：

[化2]



(V2)

(式中、 R^{4d} は、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、

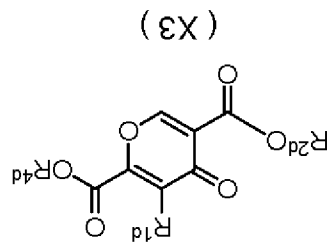
R^{5d} は、水素、ハロゲン、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルオキシ、または $-O-SO_2-R^{5e}$ であり、

R^{5e} は、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキル、置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、ならびに

置換基群Eは前記と同意義である)

で表わされる化合物を反応させて式(X3) :

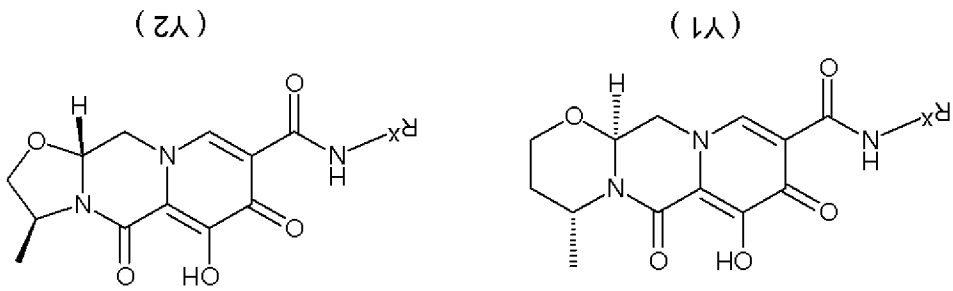
[化3]



(式中、各記号は、前記と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式(Y1) または式(Y2) :

[化4]



(式中、 R^x は、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Eで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Eで置換され

ていてもよい炭素環低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、ならびに置換基群Eは前記と同意義である)
で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

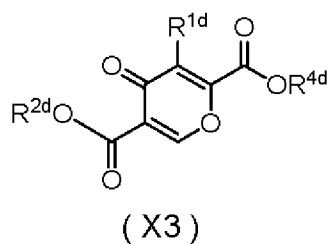
[請求項2]

以下の工程：

(工程C)

式(X3)：

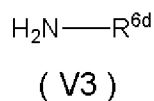
[化5]



(式中、各記号は、請求項1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩および、式(V3)：

[化6]

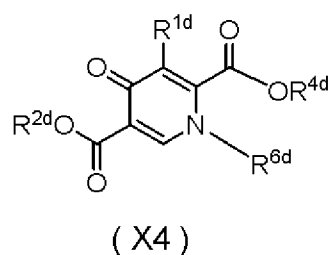


(式中、 R^{6d} は、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキル、または置換基群Eで置換されていてもよい低級アルケニルであり、ならびに

置換基群Eは請求項1と同意義である)

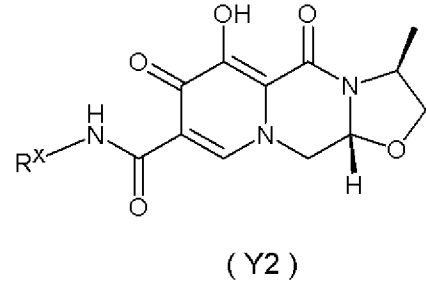
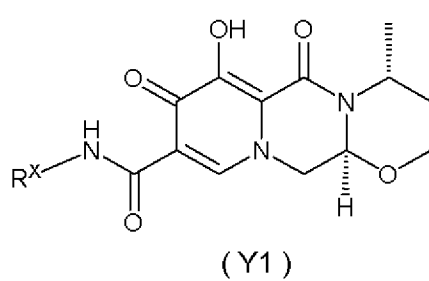
で表わされる化合物またはその塩を反応させて式(X4)：

[化7]



(式中、各記号は、請求項 1 または前記と同意義である)
 で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式 (Y 1) または式 (Y 2) :

[化8]



(式中、R^xは、請求項 1 と同意義である)
 で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

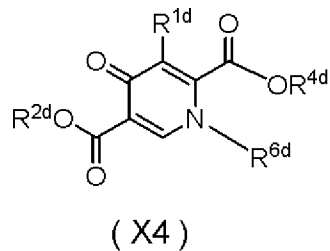
[請求項3]

以下の工程 :

(工程 D)

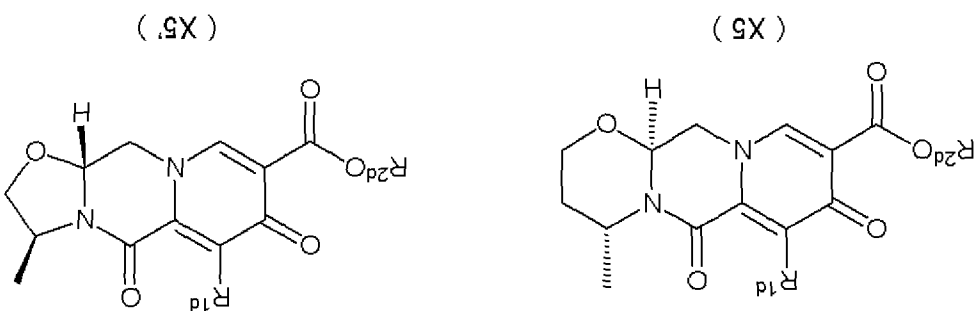
式 (X 4) :

[化9]



(式中、各記号は、請求項 1 または 2 と同意義である)
 で表わされる化合物またはその塩および、(R) - 3 - アミノブタン - 1 - オールまたは (S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オールを反応させて式 (X 5) または式 (X 5') :

[化10]

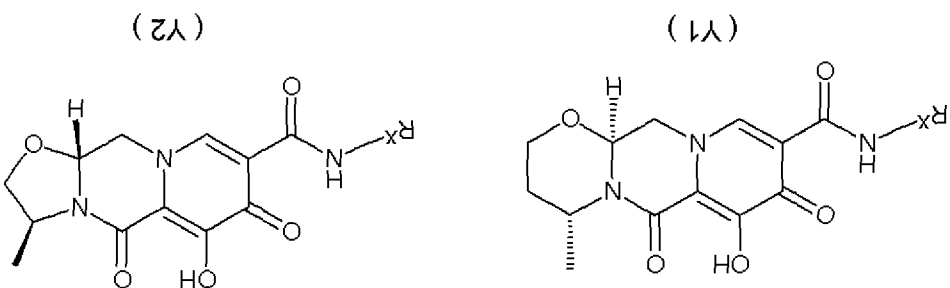


(式中、各記号は、請求項1と同意義である)

で表わされる化合物を得る工程を含む、式 (Y1) または式 (Y2)

:

[化11]



(式中、R×は、請求項1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

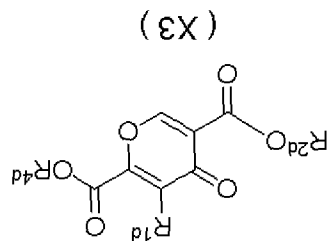
以下の工程:

[請求項4]

(工程C)

式 (X3) :

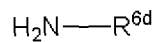
[化12]



(式中、各記号は、請求項1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩と、式 (V3) :

[化13]



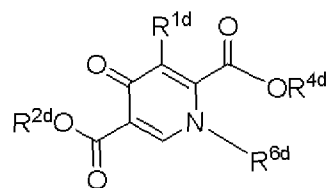
(V3)

(式中、 R^{6d} は、請求項2と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を反応させることにより、式(X4)

) :

[化14]



(X4)

(式中、各記号は、請求項1または2と同意義である)

で表される化合物またはその塩を得る工程；

を含む、請求項1記載の製造方法。

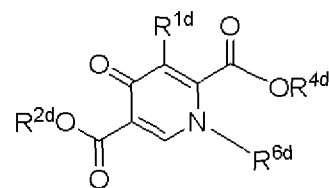
[請求項5]

以下の工程：

(工程D)

式(X4)：

[化15]

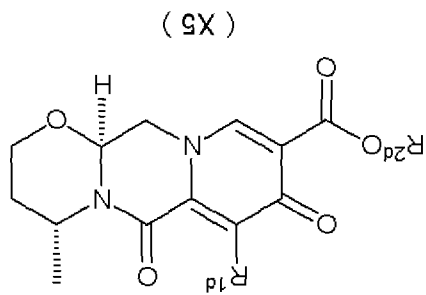


(X4)

(式中、各記号は、請求項1または2と同意義である)

で表される化合物またはその塩と、(R)-3-アミノブタン-1-オールまたは(S)-2-アミノプロパン-1-オールを反応させて式(X5)または式(X5')：

[化16]



(式中、各記号は、請求項1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、請求項4記載の

製造方法。

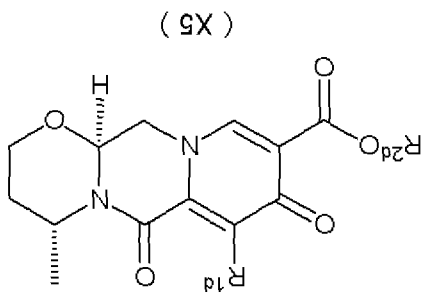
[請求項6]

以下の工程：

(工程E)

式(X5)または式(X5')：

[化17]

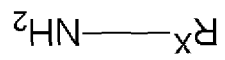


(式中、各記号は、請求項1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩と、

式(V6)：

[化18]



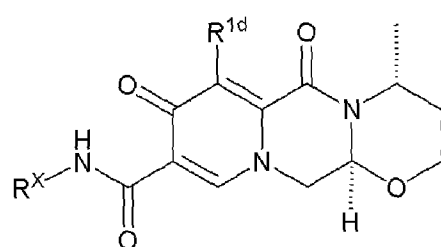
(V6)

(式中、R×は、請求項1と同意義である)

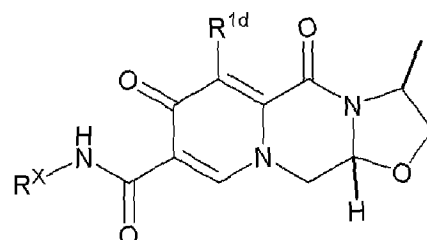
で表される化合物またはその塩を反応させて式(X6)または式(X

6') :

[化19]



(X6)



(X6')

(式中、各記号は、請求項 1 と同意義である)

で表される化合物またはその塩を得る工程を含む、請求項 3 または 5
記載の製造方法。

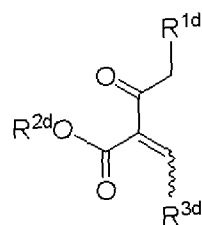
[請求項7] (工程 B) および (工程 C) を連続して行なうことを特徴とする、請
求項 4、5、または 6 のいずれかに記載の製造方法。

[請求項8] 以下の工程：

(工程 B')

式 (X 2) :

[化20]

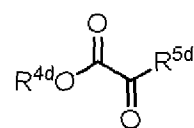


(X2)

(式中、各記号は、請求項 1 と同意義である)

で表わされる化合物と、式 (V 2) :

[化21]

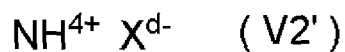


(V2)

(式中、各記号は、請求項 1 と同意義である)

で表わされる化合物、および式 (V 2') :

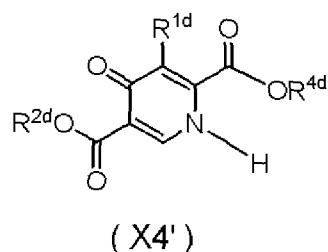
[化22]



(式中、 $\text{X}^{\text{d}-}$ は、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンである)

で表わされる化合物を反応させて、式 (X 4') :

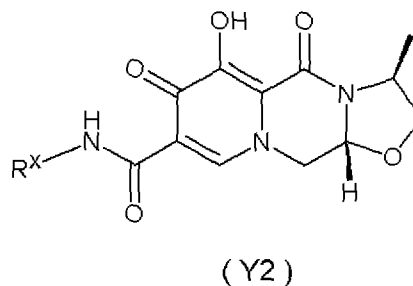
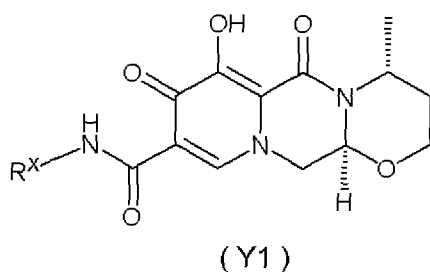
[化23]



(式中、各記号は、請求項 1 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、式 (Y 1) または式 (Y 2) :

[化24]



(式中、 R^{x} は、請求項 1 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

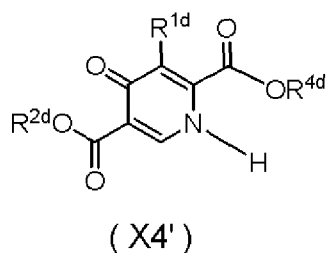
[請求項9]

以下の工程 :

(工程 C')

式 (X 4') :

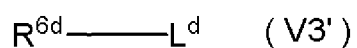
[化25]



(式中、各記号は、請求項1と同意義である)

で表される化合物と、式(V3') :

[化26]

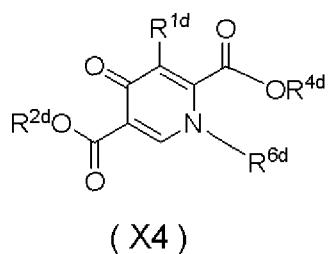


(式中、 R^{6d} は、請求項2と同意義であり、

L^d は脱離基である)

で表わされる化合物を反応させることにより、式(X4) :

[化27]



(式中、各記号は、請求項1または2と同意義である)

で表される化合物またはその塩を得る工程 :

を含む、請求項8記載の製造方法。

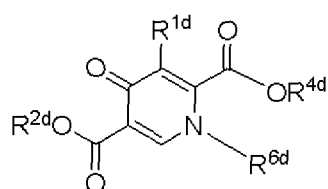
[請求項10]

以下の工程 :

(工程D)

式(X4) :

[化28]

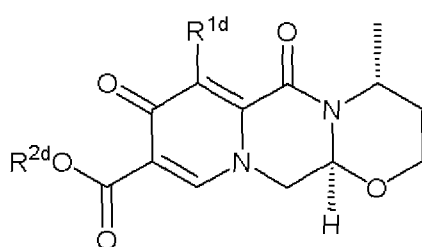


(X4)

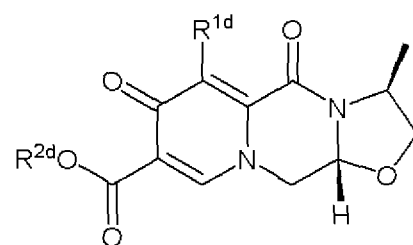
(式中、各記号は、請求項 1 または 2 と同意義である)

で表される化合物と、(R) - 3 - アミノブタン - 1 - オールまたは (S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オールを反応させて式 (X5) または式 (X5') :

[化29]



(X5)



(X5')

(式中、各記号は、請求項 1 と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程を含む、請求項 9 記載の製造方法。

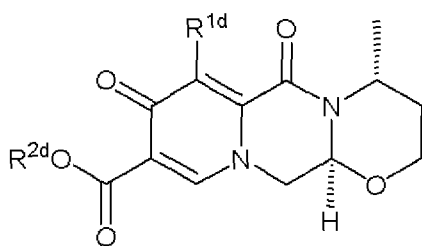
[請求項11]

以下の工程 :

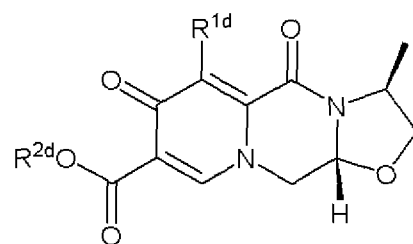
(工程 E)

式 (X5) または式 (X5') :

[化30]

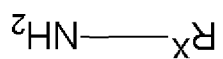


(X5)



(X5')

(式中、各記号は、請求項 1 と同意義である)
で表される化合物と、式 (V 6) :



[化 31]

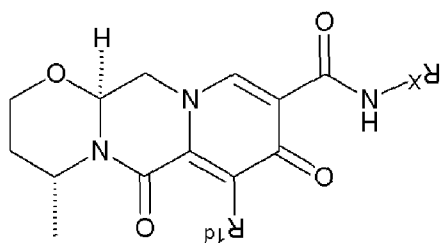
(V 6)

(式中、 R^X は、請求項 1 と同意義である)

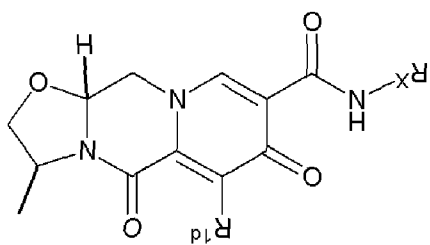
で表される化合物またはその塩を反応させて式 (X 6) または式 (X

6') :

[化 32]



(X 6)



(X 6')

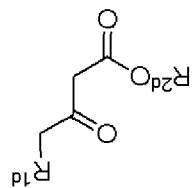
(式中、各記号は、請求項 1 と同意義である)

で表される化合物またはその塩を得る工程を含む、請求項 10 記載の

製造方法。

[請求項 12] 式 (X 2) で表わされる化合物が、式 (X 1) :

[化 33]

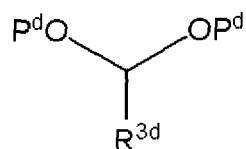


(X 1)

(式中、各記号は、請求項 1 と同意義である)

で表わされる化合物と、式 (V 1) :

[化34]



(V1)

(式中、 P^d は、置換基群Eで置換されていてもよい低級アルキルであり、ならびに

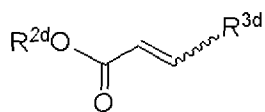
R^{3d} および置換基群Eは請求項1と同意義である)

で表わされる化合物とを反応させることによって得られる、請求項1、または4～11のいずれかに記載の製造方法。

[請求項13]

式(X2)で表わされる化合物が、式(Z1)：

[化35]

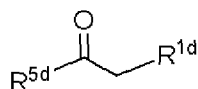


(Z1)

(式中、各記号は、請求項1と同意義である)

で表わされる化合物と、式(Z2)：

[化36]



(Z2)

(式中、各記号は、請求項1と同意義である)

で表わされる化合物とを反応させることによって得られる、請求項1、または4～11のいずれかに記載の製造方法。

[請求項14]

R^* が、置換基群Eで置換されていてもよい炭素環低級アルキルである、請求項1～13のいずれかに記載の製造方法。

[請求項15]

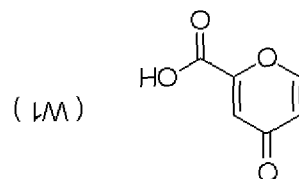
R^* が、2,4-ジフルオロベンジルである、請求項1～13のいずれかに記載の製造方法。

[請求項16]

(工程C'') (式C'') :

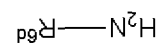
式(W1) :

[化37]



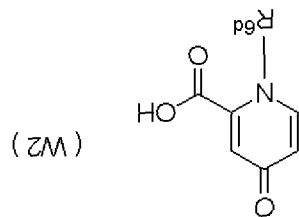
で表わされる化合物と、式(V3) :

[化38]

(式中、R^{6d}は、請求項2と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を反応させて式(W2) :

[化39]

(式中、R^{6d}は、請求項2と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩を得る工程 ;

(工程D'') (式D'') :

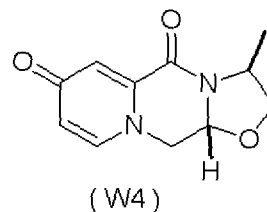
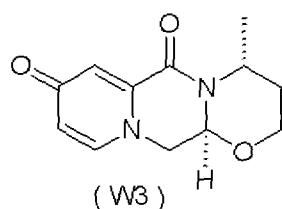
式(W2)で表される化合物と、

(R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-ナフトールまたは(S)-2-アミノ-

-2-ヒドロキシ-1-ナフトールを反応させることにより式(W3) または式

(W4) :

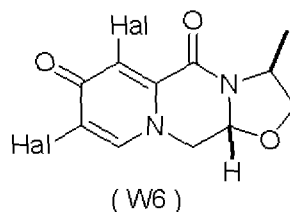
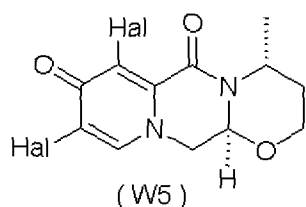
[化40]



で表わされる化合物またはその塩を得る工程；ならびに
(工程 F)

式 (W3) または (W4) で表される化合物にハロゲン化剤を反応させて式 (W5) または式 (W6)：

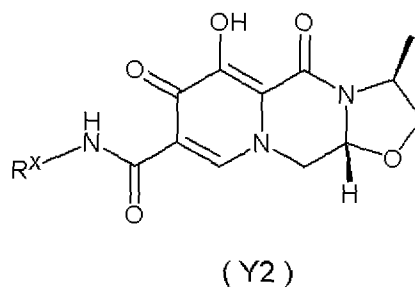
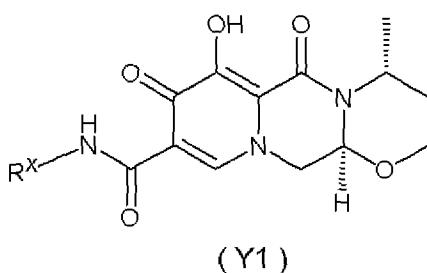
[化41]



(式中、Hal は、ハロゲン原子を表す)

で表される化合物またはその塩を得る工程；
を含む、式 (Y1) または式 (Y2)：

[化42]



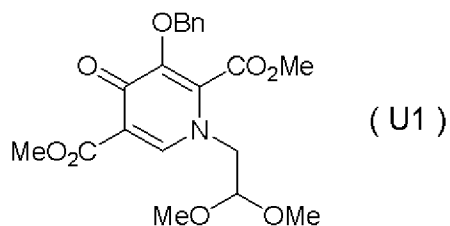
(式中、R^xは、請求項1と同意義である)

で表わされる化合物またはその塩の製造方法。

[請求項17] 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度 (2θ)：11.2±0.2°、17.2±0.2°、17.7±0.2°、20.5±0.2°、22.0±0.2°、26.1±0.2° にピークを有する (

U 1) :

[化43]

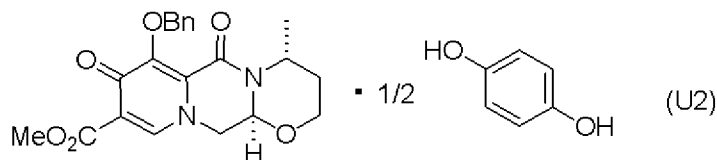


(式中、Meはメチル基、およびBnはベンジル基を表す)

で示される化合物またはその溶媒和物の結晶。

[請求項18] 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度 (2θ) : $7.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.1 \pm 0.2^\circ$ にピークを有する (U 2) :

[化44]

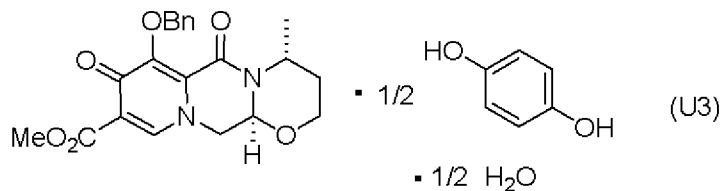


(式中、Meはメチル基、およびBnはベンジル基を表す)

で示される化合物またはその溶媒和物の結晶。

[請求項19] 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度 (2θ) : $7.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ$ にピークを有する (U 2) :

[化45]



(式中、Meはメチル基、およびBnはベンジル基を表す)

で示される化合物またはその溶媒和物の結晶。