SUPERINTENDENCIA DE REGISTRO INDUSTRIAL
INVENTARIO



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda
R6F

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD DE

# PATENTE DE INVENCION
# PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 09 - 3378

54. TITULO: COMPUESTO 6– (BENCILO SUSTITUIDO CON HETEROCICLO)–4–OXOQUINOLINA Y SU USO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA VIH

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: JAPAN TOBACCO INC.

DOMICILIO: 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422, JAPON

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., 16 ENE. 2009

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-003378- -00000-0000

Fecha: 2009-01-16 15:17:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 433

radicación

# FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
## PCT
## ENTRADA EN FASE NACIONAL

23 ene 2009

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: JAPAN TOBACCO INC.

Dirección: 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 - JAPON

Nacionalidad o Domicilio: Tokyo - JAPON

Lugar de Constitución: JAPON

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]
Cual

Número 39'779.654 TPA 70,819

(4) INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2007/062579 Fecha 22/06/2007

Publicación Internacional No. WO2007/148780 Fecha 27/12/2007

(6) Título (54) COMPUESTO 6-(BENCILO SUSTITUIDO CON HETEROCICLO)-4-OXOQUINOLINA Y SU USO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA VIH

(7) Clasificación Internacional (51)

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

| (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|
| JP | 23/06/2006 | 174331/2006 |
| JP | 11/08/2006 | 220082/2006 |
| JP | 05/10/2006 | 274143/2006 |
| | | |

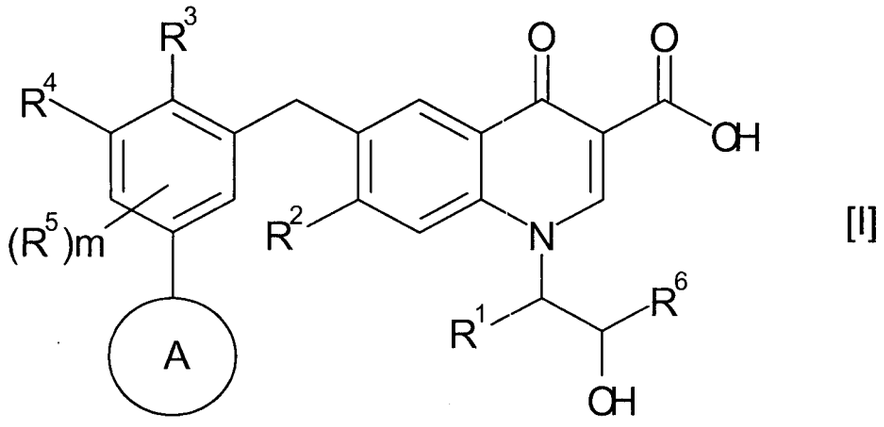
(9) Comprobantes de pago Nos. 09-3,400/401/402/403/404/405/406 Fecha Enero 14 de 2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

## (10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: **Tarjeta Propietario y Extracto para la publicación**

## (11) FIGURA CARACTERISTICA:




## (12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

FIRMA:

**C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.**

16 ENE. 2009

**Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.** - MCA/gcb - P1682

**CASTELLANOS & CO LTDA**
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

# ANEXO # 1
# INVENTORES

1. **MOTOHIDE SATOH**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125, JAPON

2. **HISATERU ARAMAKI**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125, JAPON

3. **MASAKI YAMASHITA**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125, JAPON

4. **MASAFUMI INOUE**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125, JAPON

5. **HIROSHI KAWAKAMI**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125, JAPON

6. **HISASHI SHINKAI**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125, JAPON

7. **HIROSHI NAKAMURA**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125, JAPON

8. **YUJI MATSUZAKI**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125, JAPON

9. **SHUICHI WAMAKI**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125, JAPON

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,400
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 09-003378- -00000-0000**

Fecha: 2009-01-16 15:17:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 433

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ALVARO CASTELLANOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 81245463 | 14/01/2009 | 4,275,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 540,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 540,000.00 |

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,401
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-003378- -00000-0000
Fecha: 2009-01-16 15:17:32 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 433

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ALVARO CASTELLANOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 81245463 | 14/01/2009 | 4,275,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL | 25,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 25,000.00 |

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,402
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-003378- -00000-0000
Fecha: 2009-01-16 15:17:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 433

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ALVARO CASTELLANOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 81245463 | 14/01/2009 | 4,275,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL | 25,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 25,000.00 |

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,403
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-003378- -00000-0000

Fecha: 2009-01-16 15:17:32 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 433

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ALVARO CASTELLANOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 81245463 | 14/01/2009 | 4,275,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL | 25,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 25,000.00 |

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,404
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-003378- -00000-0000

Fecha: 2009-01-16 15:17:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 433

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ALVARO CASTELLANOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 81245463 | 14/01/2009 | 4,275,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL | 25,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 25,000.00 |

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,405
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 09-003378- -00000-0000**

Fecha: 2009-01-16 15:17:32 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 433

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ALVARO CASTELLANOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 81245463 | 14/01/2009 | 4,275,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL | 25,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 25,000.00 |

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,406
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-003378- -00000-0000
Fecha: 2009-01-16 15:17:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 433

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ALVARO CASTELLANOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 81245463 | 14/01/2009 | 4,275,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL | 25,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 25,000.00 |

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

**CASTELLANOS & CO LTDA.**
**ABOGADOS**
**Calle 94 A No. 7 A-09**
**Bogotá, D.C. – COLOMBIA**

Señor

**Jefe de la División de Nuevas Creaciones**

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por la sociedad **JAPAN TOBACCO INC.**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** el poder que me confirió la sociedad **JAPAN TOBACCO INC.,** con domicilio en **2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422, JAPÓN** debidamente legalizado por Apostilla, bajo los Nos. **02041 y 02042** el día **14 de Junio de 2004**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional en Colombia, para: **"COMPUESTO 6–(BENCILO SUSTITUIDO CON HETEROCICLO)–4–OXOQUINOLINA Y SU USO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA VIH".-**

Del Señor Jefe,

**Ximena Castellanos Abondano**
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480

**Acepto**

**Margarita Castellanos Abondano**
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/P1682

G:\USER\DEPARTAMENTO DE PATENTES\PATENTES\16\P1682\MEMORIAL DE SUSTITUCION.doc

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: [illegible] identificada (o) con: [illegible] y tarjeta profesional de abogado No. [illegible] del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C., 13 ENE 2009

FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO 41 EN PROPIEDAD
Alirio Virviescas Calveta

REPUBLICA DE COLOMBIA
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da testimonio de autenticidad de la huella que aparece en este documento, la cual corresponde a: [illegible]

identificada(o) con. [illegible]

quien declaró: solicito e insisto en la práctica de esta diligencia y asevero que la huella impresa corresponde a la suya.

Bogotá D.C., 13 ENE. 2009

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO 41 EN PROPIEDAD
Alirio Virviescas Calveta

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: [illegible] identificada (o) con: [illegible] y tarjeta profesional de abogado No. [illegible] del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C., 13 ENE. 2009

FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO 41 EN PROPIEDAD
Alirio Virviescas Calveta

REPUBLICA DE COLOMBIA
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da testimonio de autenticidad de la huella que aparece en este documento, la cual corresponde a: [illegible]

identificada(o) con. [illegible]

quien declaró: solicito e insisto en la práctica de esta diligencia y asevero que la huella impresa corresponde a la suya.

Bogotá D.C., 13 ENE. 2009

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO 41 EN PROPIEDAD
Alirio Virviescas Calveta

4926 - FNPCT , 4929 - FNPCT

11

# PODER

El (los) suscrito (s) JAPAN TOBACCO INC.

domiciliado (s) en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 - JAPON

nombra(n) por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A.** y/o **MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención , modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 7 de Junio de 2004

en Tokyo, JAPON

Por Teruo DAITO

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

# POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Japan Tobacco Inc.

of 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A.** and/or **MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09 Bogotá - COLOMBIA to

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons , specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following :

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal , extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rigths; b) For de obtention of Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rigths; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court .

Given and signed this June 7, 2004

in Tokyo - JAPAN

By Japan Tobacco Inc.

Teruo DAITO, Patent Attorney
General Manager,
Patent Information Dept.

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

Como Notario Quince del Círculo de Bogotá.
TESTIFICO que esta copia corresponde a COPIA que he tenido a la vista.
Bogotá República de Colombia
16 DIC. 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
NOTARIO QUINCE

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia.
Tels.: (571) 610 7420 /60 / 80 - Fax. (571) 610 0706 - e-mail acastell@impsat.net.co

# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. JUN. 14. 2004

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 02041

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI
For the Minister for Foreign Affairs

Notaria Quince Circulo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticacion
Bogotá 16 DIC. 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
Notario Quince

認証登簿平成１６年第100号

嘱託人大東輝雄は、本公証人の面前で、別紙編綴の書面に署名した。

よって、これを認証する。

平成１６年３月３１日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号(ミドリ芥川ビル内)

大阪法務局所属

公証人　山口勝之

Registerd No.100(2004)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Teruo DAITO signed the attached document in my very presence on this 31st day of March 2004.

Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi

Notary, attached to

Osaka Legal affairs Bureau

15-18,1-chome,Akutagawa-cho,

Takatsuki-shi,Osaka,Japan.

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
15-18,(Midori Akutagawa Bldg.)1-chome
Akutagawa-cho,Takatsuki-shi,Osaka,Japan

Como Notario Quince del Circulo de Bogotá.
TESTIFICO que esta copia corresponde a COPIA
que he tenido a la vista.
Bogotá República de Colombia
16 DIC. 2005
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
NOTARIO QUINCE

大阪法務局所属　公証人役場

# 証明書

東京都港区虎ノ門二丁目２番１号を本店所在地とする日本国法人日本たばこ産業株式会社の代表取締役社長である私 本田勝彦 は、該法人を代表して知的財産権に係わる書類を署名作成する権限を有するものであることをここに宣言し、これをもって、２００４年３月３１日当時、該法人の医薬総合研究所特許情報室長職にあった大東輝雄　氏が、代理人に指名され、該法人名義にて外国に提出する特許、実用新案登録の出願等手続に要する願書、委任状、譲渡書、授権書、申請書、請求書、その他を含む関係書類について該法人を代表して署名、押印、作成する権限を有していたものであることを証明する。

Como Notario Quiuce del Circulo de Bogotá
TESTIFICO que ésta copia corresponde a COPIA
que he tenido a la vista.
Bogotá República de Colombia
16 DIC. 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
NOTARIO QUINCE

２００４年６月７日

日本たばこ産業株式会社

代表取締役社長　本田　勝彦

# CERTIFICATE

I, KATSUHIKO HONDA, President and Chief Executive Officer of JAPAN TOBACCO INC., a Japanese corporation located at 2-1, TORANOMON 2-CHOME, MINATO-KU, TOKYO 105-8422, JAPAN, hereby declare that I am authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation, and hereby certify that, as of March 31, 2004, Mr. TERUO DAITO was Director of Patent Information Dept. of Central Pharmaceutical Research Institute of the said corporation, was my proxy, and was authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation. Said documents include, but are not limited to, applications, powers of attorney, assignments, authorizations of agents, petitions and the like in connection with patent and utility model filed in foreign countries with the name of the said corporation.

Dated this 7 day of June, 2004,
JAPAN TOBACCO INC.

KATSUHIKO HONDA
President and Chief Executive Officer

Comparte Quince del Circulo de Bogotá.
TESTIFICO que esta copia corresponde a COPIA
que he tenido a la vista
Bogotá República de Colombia
16 DIC. 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
NOTARIO QUINCE

# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. JUN. 14. 2004

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 02042

9. Seal/stamp:

10. Signature:

**Tsutomu HIGUCHI**
For the Minister for Foreign Affairs

Notaria Quince Circulo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticación
Bogotá 16 DIC 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
Notario Quince

登簿番号平成１６年第１６８号

日本国法律に従い設立され、日本国東京都港区虎ノ門二丁目２番１号に所在する日本たばこ産業株式会社において、２００４年3月３１日当時、医薬総合研究所特許情報室長職にあった大東輝雄氏が、該法人名義で知的財産関係書類について該法人を代表して署名押印、作成する権限を有していたこと及び同氏が２００４年３月３１日、本職の面前で別紙書類に署名したことを証明する。

よって、ここにこれを認証する。

平成１６年６月８日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号（ミドリ芥川ビル）

大阪法務局所属（高槻公証役場）

公証人　山口勝之

Como Notario Quince del Circulo de Bogotá.
TESTIFICO que ésta copia corresponde a COPIA que he tenido a la vista.
Bogotá República de Colombia 16 DIC. 2004
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
NOTARIO QUINCE

大阪法務局所属　公証人役場

Registration Book No.168 (2004)

# NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that :

1) Teruo Daito was Director of Patent Information Dept. of Central Pharmaceutical Reseearch Institute of JAPAN TOBACCO INC. ,a Japanese corporation of being legally constituted and in existance in accordance with the laws of Japan ,located at 2-1, Toranomon2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan ,as of March 31,2004 and was authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation.

2) said Teruo Daito signed the attaced document in my presence on 31st day of March,2004.

IN TESTIMONY WHEREOF,I have hereto subscribed my name and affixed my seal of office.

On the 8th day of June,2004
at the Office of Notary Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi
Notary,attached to
Osaka Legal affairs Bureau,
15-18,1-chome,Akutagawacho,
Takatsuki-shi, Osaka,Japan.

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
15-18,(Midori Akutagawa Bldg.)1-chome
Akutagawa-cho,Takatsuki-shi,Osaka,Japan

Como Notario Quince del Circuito de Bogotá.
TESTIFICO que esta copia corresponde a COPIA
que he tenido a la vista.
Bogotá República de Colombia
16 DIC. 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
NOTARIO QUINCE

総第 1558 号

# 証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16 年 3 月 31 日付

平成 16 年 登簿 第 100 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成 16 年 6 月 14 日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04. 6.14

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

Como Notario Quince del Círculo de Bogotá.
TESTIFICO que ésta copia corresponde a COPIA que he tenido a la vista.
Bogotá República de Colombia
16 DIC. 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
NOTARIO QUINCE

総第 1559 号

# 証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16年 6 月 8 日付

平成16年 登簿 第 168 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年6月14日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04. 6.14

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

Como Notario Quinto del Circulo de Bogotá.
TESTIFICO que ésta copia corresponde a COPIA que he tenido a la vista.
Bogotá Republica de Colombia
16 DIC. 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
NOTARIO QUINCE

----------TRADUCCION OFICIAL No. 04-0616----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

(Anexo a un documento de poder otorgado por Japan Tobacco Inc.)

Registro No. 100 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que Teruo DAITO firmó el documento adjunto en mi propia presencia hoy día 31 de marzo de 2004.

(fdo) ilegible

Katsuyuki Yamaguchi

Notario adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Osaka – 15-18, 1-chome, Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO – 15-18 (Midori Akutagawa Bldg) 1-chome Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

---

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Katsuyuki YAMAGUCHI

3. actuando en su carácter de Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka

Notaria Quince Círculo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticación
Bogotá
16 DIC 2004
DANIEL BALLESTEROS ARTEAGA
Notario Quince

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA

4. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02041

9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

---

CERTIFICADO

Yo, KATSUHIKO HONDA, Presidente y Funcionario jefe Ejecutivo de JAPAN TOBACCO INC., una sociedad japonesa situada en 2-1, TORANOMON 2-CHOME, MINATO-KU, TOKYO 105-8422, JAPON, declaro por medio del presente que estoy autorizado para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad, y por medio del presente certifico que, a Marzo 31 de 2004, el señor TERUO DAITO era el Director del Departamento de Información de Patentes del Instituto Central de Investigaciones Farmacéuticas de dicha sociedad, era mi apoderado y estaba autorizad para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad. Dichos documentos incluyen, pero no se limitan a, solicitudes, poderes, cesiones, autorizaciones de agentes, peticiones y similar en relación con

Notaria Quince Círculo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticación
Bogotá 16 DIC. 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA

A DUQUE DE BERNAL

patentes y modelos de utilidad presentados en países extranjeros con el nombre de dicha sociedad.

Dado hoy día 7 de Junio de 2004

JAPAN TOBACCO INC.

KATSUHIKO HONDA

Presidente y Funcionario Jefe Ejecutivo

Libro de Registro No. 168 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que:

1) Teruo Daito era el Director del departamento de Información de Patentes del Instituto Central de Investigaciones Farmacéuticas de JAPAN TOBACCO INC., una sociedad japonesa que están legalmente constituida y existe de acuerdo con las leyes del Japón, situada en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokio 105-8422 Japón, a Marzo 31 de 2004, y estaba autorizado para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad.
2) Dicho Tereuo Daito firmó el documento adjunto en mi propia presencia el día 31 de Marzo de 2004.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he suscrito aquí mi nombre y he fijado mi sello de oficio.

El día 8 de Junio de 2004

En la Oficina del Notario Katsuyuki Yamaguchi

(fdo) ilegible

Notaria Quince Circulo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticación
Bogotá 16 DIC. 2004
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
Notario Quince

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA DE IDIOMA EXTRANJERO OFICIAL
RES. 02755 DE 1984/87 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Katsuyuki Yamaguchi

Notario adjunto a la Oficina de Asuntos Legales

De Osaka, 15-18, 1-chome, Akutagawacho

Takatsuki-shi, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO – 15-18 (Midori Akutagawa Bldg) 1-chome

Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

---

CERTIFICADO 1558

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

CERTIFICADO 1559

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

5. País: JAPON

Este documento público

6. ha sido firmado por Katsuyuki YAMAGUCHI

Notaria Quince Circulo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticación
Bogotá 16 DIC. 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
Notario Quince

DORA [illegible] DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[illegible] - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

7. actuando en su carácter de Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka

8. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02042

9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

---

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Junio 22, 2004.

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Notaria Quince Circulo de Bogotá
Como Notario Quince testifico que esta copia coincide con Documento ORIGINAL presentado para su autenticación
Bogotá 16 DIC 2008
DANIEL BAUTISTA ZULUAGA
Notario Quince

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年12 月27 日 (27.12.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/148780 A1

(51) 国際特許分類:
*C07D 215/56* (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
*A61K 31/4709* (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
*A61K 31/496* (2006.01) *C07D 401/10* (2006.01)
*A61K 31/5377* (2006.01) *C07D 413/10* (2006.01)
*A61K 31/541* (2006.01) *C07D 417/10* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/062579

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

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-174331 2006 年6 月23 日 (23.06.2006) JP
特願2006-220082 2006 年8 月11 日 (11.08.2006) JP
特願2006-274143 2006 年10 月5 日 (05.10.2006) JP

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

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 元秀 (**SATOH, Motohide**) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 荒巻 久晃 (**ARAMAKI, Hisateru**) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 山下 正樹 (**YAMASHITA, Masaki**) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 井上 昌文 (**INOUE, Masafumi**) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 川上 浩 (**KAWAKAMI, Hiroshi**) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 新海 久 (**SHINKAI, Hisashi**) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 中村 洋 (**NAKAMURA, Hiroshi**) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 松崎 裕児 (**MATSUZAKI, Yuji**) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 和巻 修一 (**WAMAKI, Shuichi**) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).

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

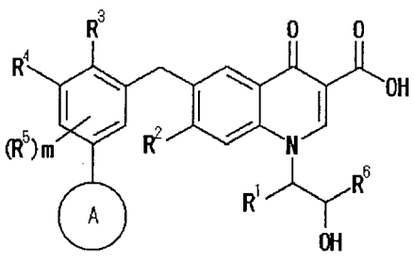
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,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

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

*[続葉有]*

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

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



[I]

**(57) Abstract:** A compound represented by the general formula [I], a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate of the compound or the salt; and a pharmaceutical composition, an anti-HIV agent, and an HIV integrase inhibitor, each comprising the compound. [I] wherein each symbol is as defined in the description. The compound has an action of inhibiting the HIV integrase activity, and therefore is useful as an anti-HIV agent or a therapeutic or prophylactic agent for AIDS. By using in combination with other anti-HIV agent such as a protease inhibitor and a reverse transcriptase inhibitor, the compound can act as a more effective anti-HIV agent. Further, because of its high inhibitory activity specifically against an integrase, the compound can act as an agent which is safe for a human body and has few adverse side-effects.

*[続葉有]*

WO 2007/148780 A1

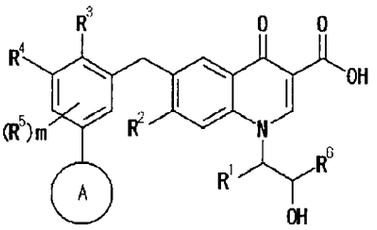
WO 2007/148780 A1

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

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

(57) 要約:

本発明は、下記一般式[I]



[I]

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

# 明 細 書

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

### 技術分野

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

### 背景技術

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

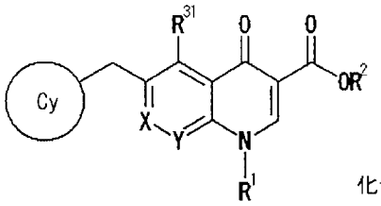
[0005] この様な状況下、更なる新規の薬剤の開発、特に新しいメカニズムによる抗HIV剤の開発が望まれており、レトロウイルスに特徴的なインテグラーゼがHIVの増殖に必須の酵素であることから、インテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV剤の開発が期待されている。

しかしながら、未だ有効なインテグラーゼ阻害剤は見出されていない。

[0006] 次にインテグラーゼ阻害活性を有する化合物について述べる。

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

[0007] [化1]

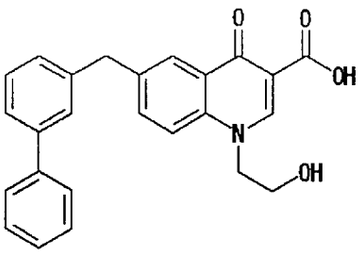


化合物[A]

[0008] [式中、環Cyは、置換されてもよい$C_{3-10}$炭素環基又は置換されてもよい複素環基を、$R^1$は、置換されてもよい$C_{1-10}$アルキル基、置換されてもよい$C_{3-10}$炭素環基等を、$R^2$は、水素原子等を、$R^{31}$は、水素原子等を、Xは、C－$R^{32}$又は窒素原子を、Yは、C－$R^{33}$又は窒素原子($R^{32}$及び$R^{33}$は、それぞれ水素原子等)を示す。]

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

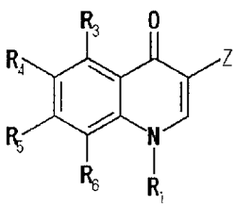
[0010] [化2]



化合物[B]

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

[0012] [化3]



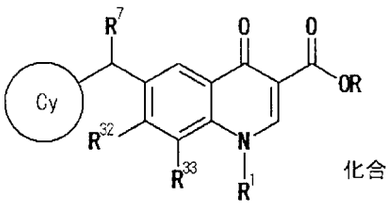
化合物[C]

[0013] [式中、$R_1$はH、$C_{1-6}$アルキル又は置換$C_{1-6}$アルキルを、Zは－C(O)$OR_2$又は－C(O)$CH_2$C(O)Xを、Xは5若しくは6員芳香族若しくはヘテロ芳香族環又は－C(O)$OR_2$を、$R_2$はH又は$C_{1-6}$アルキルを、$R_3$、$R_4$、$R_5$及び$R_6$はそれぞれH、ハロゲン、$C_{1-6}$アルキルオキシ、－N($R_8$)($R_9$)、－C(O)$CH_3$、－C(O)$CH_2$C(O)X、－S(O)$_n$－$R_{10}$(nは0、1又は2)、ヘテロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロ

アルキル、置換ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールを、$R_8$及び$R_9$はそれぞれH又は$C_{1-2}$アルキルを、$R_{10}$は$C_{1-6}$アルキル等を示す。但し、Zが－C(O)$OR_2$であるとき、$R_3$、$R_4$、$R_5$及び$R_6$の少なくとも1つが－C(O)$CH_2$C(O)Xである。]

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

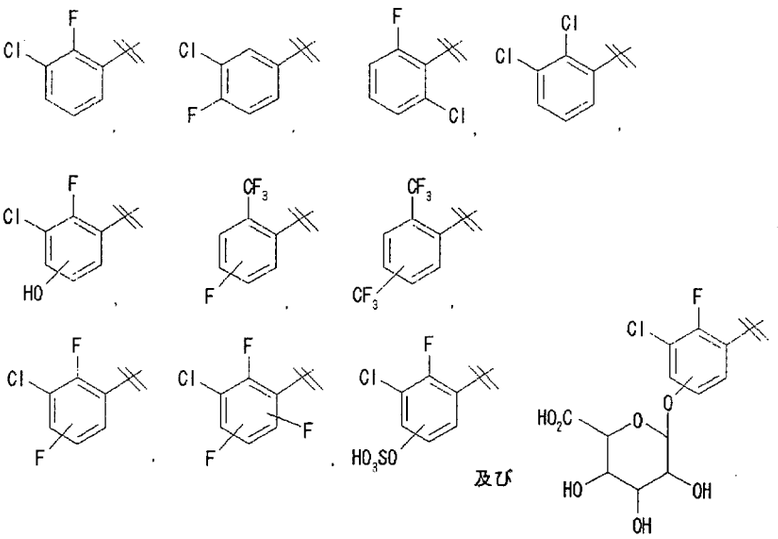
[0015] [化4]



化合物[D]

[0016] [式中、環Cyは、

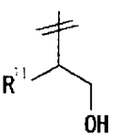
[0017] [化5]



及び

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

[0019] [化6]

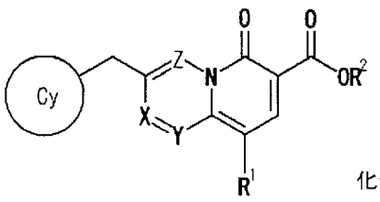


[0020] {ここで、$R^{11}$は、$-(C_mH_{2m})-OR^{12}$、$-(C_mH_{2m})-SR^{12}$、$-(C_mH_{2m})-SO_2R^{12}$(ここで、$R^{12}$は、$C_{1-4}$アルキル基であり、mは1乃至4の整数である。)、飽和複素環基、イソプロピル基又はtertーブチル基である。}等であり、$R^{32}$は、水素原子、エチル基、メトキシ基等であり、$R^{33}$は、水素原子等であり、$R^7$は、水素原子又は水酸基である。]

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

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

[0023] [化7]




化合物[E]

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

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

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

特許文献2:WO2005/087759号パンフレット

特許文献3:WO2005/113509号パンフレット

特許文献4:WO2006/033422号パンフレット

## 発明の開示

## 発明が解決しようとする課題

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

HIV剤に成り得る。

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

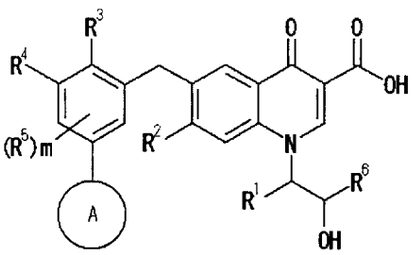
課題を解決するための手段

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

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

[0029] [1]下記一般式[I]で表される化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[0030] [化8]



[I]

[0031] [式中、

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

グループAは、ハロゲン原子、$C_{1-4}$アルキル基、$-(CH_2)_n-OR^{a1}$、$-NR^{a3}R^{a4}$、$-COR^{a2}$、及び、$-CONR^{a3}R^{a4}$(ここで、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$及び$R^{a4}$は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は$C_{1-4}$アルキル基であり、nは、0又は1乃至4の整数である。)からなる群であり、

$R^1$は、水素原子、

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

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

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

グループBは、

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

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

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

$-CONR^{b2}R^{b3}$、$-SO_2NR^{b2}R^{b3}$、$-COR^{b1}$、

$-NR^{b2}COR^{b1}$、$-SO_2R^{b1}$、$-NR^{b2}SO_2R^{b1}$、

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

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

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

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

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

mは、0、1又は2であり、

$R^6$は、水素原子であるか、若しくは、$R^1$と$R^6$が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい$C_{3-}$

シクロアルキル基を形成する。]

[0032] [2]環Aが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい、少なくとも1つの窒素原子を含む、単環の複素環基であり、かつ、当該窒素原子でベンゼン環に結合することを特徴とする上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[0033] [3]環Aが、1－ピロリジニル基、2－オキソピロリジン－1－イル基、ピペリジノ基、2－オキソピペリジン－1－イル基、1－ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、3－オキソモルホリン－4－イル基、1，1－ジオキソイソチアゾリジン－2－イル基、2－オキソオキサゾリジン－3－イル基、及び、3－オキソピラゾリジン－1－イル基から選ばれる複素環基（ここで、当該複素環基は、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい。）である上記[2]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[0034] [4]$R^1$が、グループBから選ばれる1乃至3個の置換基により置換されてもよい$C_{1-6}$アルキル基であり、$R^6$が、水素原子である上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[0035] [5]$R^2$が、$C_{1-4}$アルキル基、又は、$-OR^{11}$（ここで、$R^{11}$は、水素原子又は$C_{1-4}$アルキル基である。）である上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[0036] [6]$R^2$が、水素原子である上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[0037] [7]$R^3$及び$R^4$が、それぞれ同一又は異なって、ハロゲン原子である上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[0038] [8]mが1であり、$R^5$がハロゲン原子である上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[0039] [9]mが0である上記[1]記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物。

[0040] [10] 6－[3－クロロ－2－フルオロ－5－(モルホリン－4－イル)ベンジル]－1－((R)－1－エトキシメチル－2－ヒドロキシエチル)－7－エチル－4－オキソ－1，4

－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例1）、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0041] 6－[5－(4－アセチルピペラジン－1－イル)－3－クロロ－2－フルオロベンジル]－1－((S)－1－ヒドロキシメチル－2－メチルプロピル)－7－メトキシ－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸(実施例11)、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ロキノリン－3－カルボン酸(実施例29)、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0046] [11]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

[0047] [12]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

[0048] [13]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなるHIVインテグラーゼ阻害剤。

[0049] [14]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び、他の一種類以上の抗HIV活性物質を組み合わせてなる抗HIV剤。

[0050] [15]抗HIV剤を製造するための上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の使用。

[0051] [16]HIVインテグラーゼ阻害剤を製造するための上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の使用。

[0052] [17]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるHIV感染症の予防又は治療方法。

[0053] [18]他の一種類以上の抗HIV活性物質の有効量を哺乳動物に投与することをさらに含む、上記[17]記載の方法。

[0054] [19]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるHIVインテグラーゼの阻害方法。

[0055] [20]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有する抗HIV組成物。

[0056] [21]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有するHIVインテグラーゼ阻害用医薬組成物。

[0057] 本発明の化合物はHIVインテグラーゼに対し高い阻害活性を示す。

よって、これら化合物は、HIVインテグラーゼ阻害活性を有する、インテグラーゼ阻

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

## 発明を実施するための最良の形態

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

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

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

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

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

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

[0064] 「アリール基」として、具体的には、フェニル基、ナフチル基、ペンタレニル基、アズレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及びナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

[0065] 「シクロアルキル基」として、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、アダマンチル基、ノルボルナニル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。

[0066] 「シクロアルケニル基」とは、少なくとも1個、好ましくは1又は2個の二重結合を含み、具体的にはシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基(2, 4－シクロヘキサジエン－1－イル基、2, 5－シクロヘキサジエン－1－イル基等)、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基等が挙げられる。

[0067] これら「アリール基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」が縮合した環として具体的には、インデニル基、インダニル基、1, 4－ジヒドロナフチル基、1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフチル基(1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－2－ナフチル基、5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2－ナフチル基等)、ペルヒドロナフチル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基とその他環の縮合環であり、より好ましくはインデニル基、インダニル基、1, 4－ジヒドロナフチル基、1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフチル基等であり、特に好ましくはインダニル基である。

[0068] 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい$C_{3-10}$炭素環基」とは、下記定義の「グループA」から選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基により置換されてもよい上記定義の「$C_{3-10}$炭素環基」であり、無置換の「$C_{3-10}$炭素環基」を含む。

[0069] 「グループA」とは、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「$C_{1-4}$アルキル基」、$-(CH_2)_n-OR^{a1}$、$-NR^{a3}R^{a4}$、$-COR^{a2}$、及び、$-CONR^{a3}R^{a4}$からなる群であり、ここで、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$及び$R^{a4}$は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は上記定義の「$C_{1-4}$アルキル基」であり、nは、0又は1乃至4の整数である。

「$-(CH_2)_n-OR^{a1}$」として、具体的には、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロ

[0046] [11]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

[0047] [12]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

[0048] [13]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有してなるHIVインテグラーゼ阻害剤。

[0049] [14]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び、他の一種類以上の抗HIV活性物質を組み合わせてなる抗HIV剤。

[0050] [15]抗HIV剤を製造するための上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の使用。

[0051] [16]HIVインテグラーゼ阻害剤を製造するための上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の使用。

[0052] [17]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるHIV感染症の予防又は治療方法。

[0053] [18]他の一種類以上の抗HIV活性物質の有効量を哺乳動物に投与することをさらに含む、上記[17]記載の方法。

[0054] [19]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるHIVインテグラーゼの阻害方法。

[0055] [20]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有する抗HIV組成物。

[0056] [21]上記[1]乃至[10]のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有するHIVインテグラーゼ阻害用医薬組成物。

[0057] 本発明の化合物はHIVインテグラーゼに対し高い阻害活性を示す。

よって、これら化合物は、HIVインテグラーゼ阻害活性を有する、インテグラーゼ阻

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

## 発明を実施するための最良の形態

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

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

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

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

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

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

[0064] 「アリール基」として、具体的には、フェニル基、ナフチル基、ペンタレニル基、アズレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及びナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

[0065] 「シクロアルキル基」として、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、アダマンチル基、ノルボルナニル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。

[0066] 「シクロアルケニル基」とは、少なくとも1個、好ましくは1又は2個の二重結合を含み、具体的にはシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基(2, 4－シクロヘキサジエン－1－イル基、2, 5－シクロヘキサジエン－1－イル基等)、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基等が挙げられる。

[0067] これら「アリール基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」が縮合した環として具体的には、インデニル基、インダニル基、1, 4－ジヒドロナフチル基、1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフチル基(1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－2－ナフチル基、5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2－ナフチル基等)、ペルヒドロナフチル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基とその他環の縮合環であり、より好ましくはインデニル基、インダニル基、1, 4－ジヒドロナフチル基、1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフチル基等であり、特に好ましくはインダニル基である。

[0068] 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい$C_{3-10}$炭素環基」とは、下記定義の「グループA」から選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基により置換されてもよい上記定義の「$C_{3-10}$炭素環基」であり、無置換の「$C_{3-10}$炭素環基」を含む。

[0069] 「グループA」とは、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「$C_{1-4}$アルキル基」、$-(CH_2)_n-OR^{a1}$、$-NR^{a3}R^{a4}$、$-COR^{a2}$、及び、$-CONR^{a3}R^{a4}$からなる群であり、ここで、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$及び$R^{a4}$は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は上記定義の「$C_{1-4}$アルキル基」であり、nは、0又は1乃至4の整数である。

「$-(CH_2)_n-OR^{a1}$」として、具体的には、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロ

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

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

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

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

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

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

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

員)の複素環基、それら複素環同士の縮合環基、又は、それら複素環とベンゼン、シクロペンタン及びシクロヘキサンから選ばれる$C_{3-10}$炭素環との縮合環基を意味する。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0078] 「グループB」とは、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい$C_{3-10}$炭素環基」、上記定義の「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい複素環基」、上記定義の「ハロゲン原子」、シアノ基、
$-OR^{b1}$、$-SR^{b1}$、$-NR^{b2}R^{b3}$、
$-CONR^{b2}R^{b3}$、$-SO_2NR^{b2}R^{b3}$、$-COR^{b1}$、
$-NR^{b2}COR^{b1}$、$-SO_2R^{b1}$、$-NR^{b2}SO_2R^{b1}$、
$-COOR^{b1}$、$-NR^{b2}COOR^{b1}$、及び、$-NR^{b4}CO-NR^{b2}R^{b3}$

からなる群である。

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

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

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

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

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

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

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

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

「$-NR^{b2}COR^{b1}$」として、具体的には、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、2，2－ジメチルプロピオニルアミノ基、N－アセチル－N－メチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、ピロリジン－1－イルカルボニルアミノ基、2－フルオロピロリジン－1－イルカルボニルアミノ基、2－オキソピロリジン－1－イルカルボニルアミノ基、ピペリジノカルボニルアミノ基、4－オキソピペリジン－1－イルカルボニルアミノ基、2，6－ジメチルピペリジン－1－イルカルボニルアミノ基、ピペラジン－1－イルカルボニルアミノ基、モルホリノカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「$-SO_2R^{b1}$」として、具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、tert－ブチルスルホニル基等が挙げられる。

「$-NR^{b2}SO_2R^{b1}$」として、具体的には、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、tert－ブチルスルホニルアミノ基、N－メチル－N－(メチルスルホニル)アミノ基等が挙げられる。

「$-COOR^{b1}$」として、具体的には、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

「$-NR^{b2}COOR^{b1}$」として、具体的には、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、tert－ブトキシカルボニルアミノ基、N－(tert－ブトキシカルボニル)－N－メチルアミノ基等が挙げられる。

「$-NR^{b4}CO-NR^{b2}R^{b3}$」として、具体的には、ウレイド基、3－メチルウレイド基、3－エチルウレイド基、1，3－ジメチルウレイド基等が挙げられる。

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

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

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

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

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

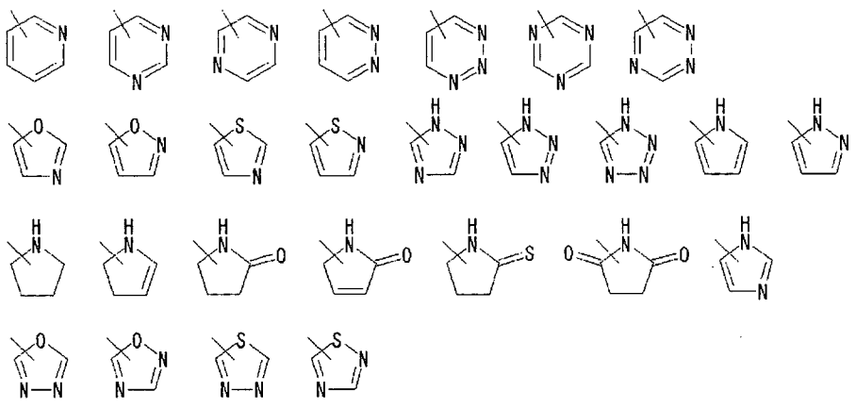
[0082] 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基により置換されてもよい$C_{3-10}$シクロアルキル基」として、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基等が挙げられる。

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

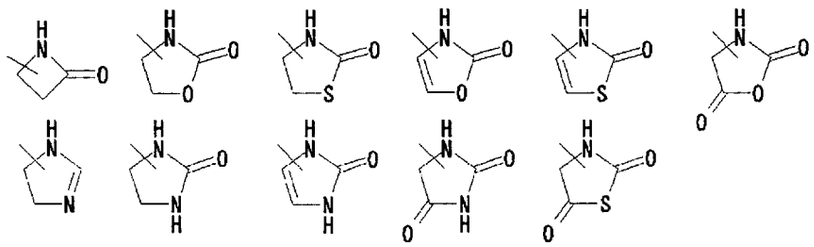
しくは5員或いは6員)の複素環基を意味する。

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

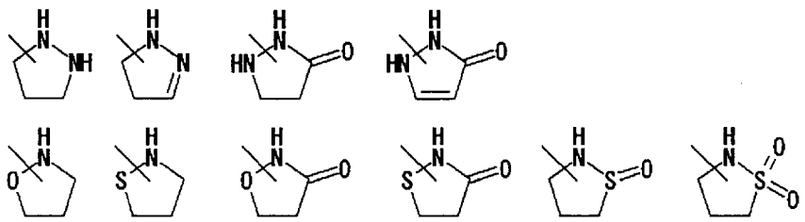
[0085] [化9]



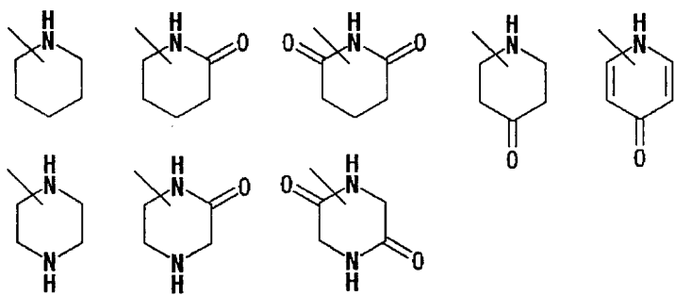
[0086] [化10]



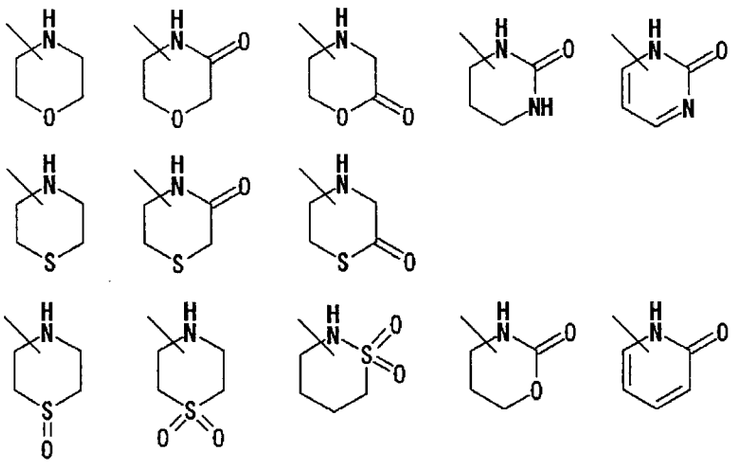
[0087] [化11]



[0088] [化12]



[0089] [化13]



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

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

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

[0093] [化14]



[0094] で表されるベンゼン環に結合する。

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

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

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

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

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

てもよい$C_{1-6}$アルキル基であり、$R^6$が、水素原子である。

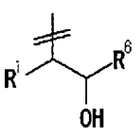
[0100] $R^2$として、好ましくは、$C_{1-4}$アルキル基、又は、$-OR^{11}$(ここで、$R^{11}$は、水素原子又は$C_{1-4}$アルキル基である。)である。$R^2$の別の好ましい態様として、水素原子が挙げられる。

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

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

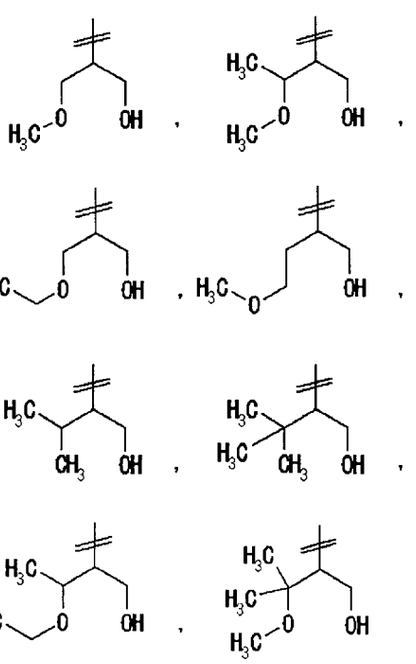
[0103] 式

[0104] [化15]



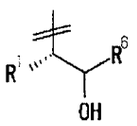
[0105] で表される基として、好ましくは、

[0106] [化16]



[0107] 等が挙げられる。$R^1$が、水素原子以外のとき、

[0108] [化17]



[0109] で表される立体配置を有する基が好ましい。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

キソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸（実施例8）、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

キノリン－3－カルボン酸(実施例36)、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0125] 「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

[0126] プロドラッグは、例えば、経口投与における吸収改善のため、或いは、標的部位へのターゲティングのために利用される。

[0127] 修飾部位としては本発明化合物中の水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオール基などの反応性の高い官能基などが挙げられる。

[0128] 水酸基の修飾基として具体的には、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、4－メチルベンゾイル基、ジメチルカルバモイル基、スルホ基等が挙げられる。カルボキシル基の修飾基として具体的には、エチル基、ピバロイルオキシメチル基、1－(アセチルオキシ)エチル基、1－(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1－(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、カルボキシメチル基、(5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソール－4－イル)メチル基、フェニル基、o－トリル基等が挙げられる。アミノ基の修飾基として具体的には、ヘキシルカルバモイル基、3－メチルチオ－1－(アセチルアミノ)プロピルカルボニル基、1－スルホ－1－(3－エトキシ－4－ヒドロキシフェニル)メチル基、(5－メチル－2－オキソ－1，3--ジオキソール－4－イル)メチル基等が挙げられる。

[0129] 本発明化合物は、抗HIV剤又は組成物、インテグラーゼ阻害剤、抗ウイルス剤等として、哺乳動物(ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等)等に投与することができる。

[0130] 本発明化合物を医薬組成物又は製剤として用いる場合、通常、それ自体公知の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール、ベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、

全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与することができる。

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

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

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

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

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

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

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

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

減、また、HIV RNA量の低減が挙げられる。

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

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

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

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

[0142] また、HIVプロテアーゼ阻害剤として具体的には、クリキシバン(R)(硫酸インジナビルエタノール付加物)、サキナビル、インビラーゼ(R)(メシル酸サキナビル)、ノービア(R)(リトナビル)、ビラセプト(R)(メシル酸ネルフィナビル)、ロピナビル、プローゼ(R)(アンプレナビル)、カレトラ(R)(リトナビル＋ロピナビル)、また、mozenavir dimesylate([4R－(4α,5α,6β)]－1,3－ビス[(3－アミノフェニル)メチル]ヘキサヒドロ－5,6－ジヒドロキシ－4,7－ビス(フェニルメチル)－2H－1,3－ジアゼピン－2－オン二メタンスルホン酸塩)、tipranavir(3'－[(1R)－1－[(6R)－5,6－ジヒドロ－4－ヒドロキシ－2－オキソ－6－フェニルエチル－6－プロピル－2H－ピラン－3－イル]プロピル]－5－(トリフルオロメチル)－2[illegible]－ピリジンスルホン酸アミド)、lasinavir(N－[5(S)－(tert－ブトキシカルボニルアミノ－4(S)－ヒドロキシ－6－フェニル－2(R)－(2,3,4－トリメトキシベンジル)ヘキサノイル]－L－バリン 2－メトキシエチレンアミド)、KNI－272((R)－N－tert－ブチル－3－[(2S,3S)－2－ヒドロキシ－3－N－[(R)－2－N－(イソキノリン－5－イルオキシアセチル)アミノ－3－メチルチオプロパノイル]アミノ－4－フェニルブタノイル]－5,5－ジメチル－1,3－チアゾリジン－4－カルボキサミド)、GW－433908、TMC－126、DPC－681、buckminsterfullerene、MK－944A(MK944(N－(2(R)－ヒドロキシ－1(S)－インダニル)－2(R)－フェニルメチル－4(S)－ヒドロキシ－5－[4－(2－ベンゾ[b]フラニルメチル)－2(S)－(tert－ブチルカルバモイル)ピペラジン－1－イル]ヘンタナミド)＋硫酸インジナビル)、JE－2147([2(S)－オキソ－4－フェニルメチル－3(S)－[(2－メチル－3－オキシ)フェニルカルボニ

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

[0143] また、HIVインテグラーゼ阻害剤として、S－1360、L－870810等、DNAポリメラーゼ阻害剤或いはDNA合成阻害剤として、ホスカビル(R)、ACH－126443(L－2',3'－ジデヒドロ－ジデオキシ－5－フルオロシチジン)、エンテカビル((1S,3S,4S)－9－[4－ヒドロキシ－3－(ヒドロキシメチル)－2－メチレンシクロペンチル]グアニン)、calanolideA([10R－(10α,11β,12α)]－11,12－ジヒドロ－12－ヒドロキシ－6,6,10,11－テトラメチル－4－プロピル－2H,6H,10H－ベンゾ[1,2－b:3,4－b':5,6－b'']トリピラン－2－オン)、calanolideB、NSC－674447(1,1'－アゾビスホルムアミド)、Iscador(viscum album 抽出物)、Rubitecan等、HIVアンチセンス薬として、HGTV－43、GEM－92等、抗HIV抗体或いはその他の抗体として、NM－01、PRO－367、KD－247、Cytolin(R)、TNX－355(CD4抗体)、AGT－1、PRO－140(CCR5抗体)、Anti-CTLA－4MAb等、HIVワクチン或いはその他のワクチンとして、ALVAC(R)、AIDSVAX(R)、Remune(R)、HIV gp41 ワクチン、HIV gp120ワクチン、HIV gp140 ワクチン、HIV gp160 ワクチン、HIV p17 ワクチン、HIV p24 ワクチン、HIV p55 ワクチン、AlphaVaxVector System、canarypox gp160 ワクチン、AntiTat、MVA－F6 Nefワクチン、HIV rev ワクチン、C4－V3ペプチド、p2249f、VIR－201、HGP－30W、TBC－3B、PARTICLE－3B、Antiferon(インターフェロン－αワクチン)等、インターフェロン或いはインターフェロンアゴニストとして、スミフェロン(R)、MultiFeron(R)、インターフェロン－τ、Reticulose

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

[0144] その他、ノイロトロピン(R)、ライダコール(R)、アンサー20(R)、Ampligen(R)、Anticort(R)、Inactivin(R)、PRO－2000、RevM10遺伝子、HIV特異的細胞障害性T細胞(CTL免疫治療、ACTGプロトコール080治療、CD4－ζ遺伝子治療)、SCA結合蛋白、RBC－CD4複合体、Motexafin gadolinium、GEM－92、CNI－1493、(±)－FTC、Ushercell、D2S、BufferGel(R)、VivaGel(R)、Glyminox vaginal gel、ラウリル硫酸ナトリウム、2F5、2F5/2G12、VRX－496、Ad5gag2、BG－777、IGIV－C、BILR－355等が挙げられる。

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

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

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

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

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

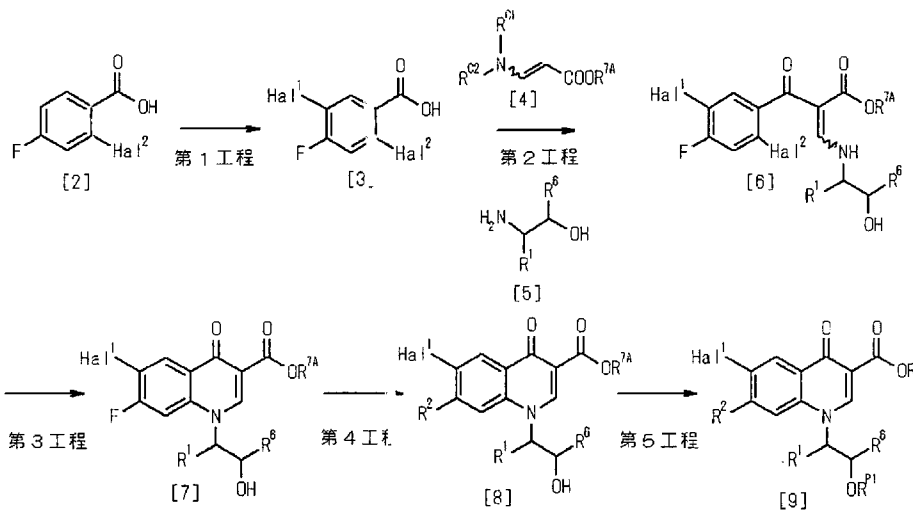
[0149] 次に、本発明の実施に用いる化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

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

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

[0152] 製法1

[0153] [化18]




[0154] (式中、$Hal^1$はハロゲン原子であり、好ましくは臭素原子又はヨウ素原子であり、$Hal^2$はハロゲン原子であり、好ましくはフッ素原子又は塩素原子であり、$R^{C1}$及び$R^{C2}$は、それぞれ同一又は異なって、メチル基、エチル基等の$C_{1-4}$アルキル基であり、$R^{7A}$は$C_{1-4}$アルキル基(例えば、メチル基、エチル基等)、ベンジル基等のカルボキシル基の保護基であり、$R^{P1}$は、アセチル基、メトキシカルボニル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、トリメチルシリル基、tert－ブチルジメチルシリル基、tert－ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基であり、その他の記号は前述の通りである。)

[0155] 第1工程

常法のハロゲン化によって、化合物[2]から化合物[3]を得ることができる。

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

[0156] 第2工程

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

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

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

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

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

[0157] 第3工程

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

の塩基の存在下、環化させることにより、化合物[7]を得ることができる。

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

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

[0158] 第4工程

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

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

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

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

[0159] 第5工程

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

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

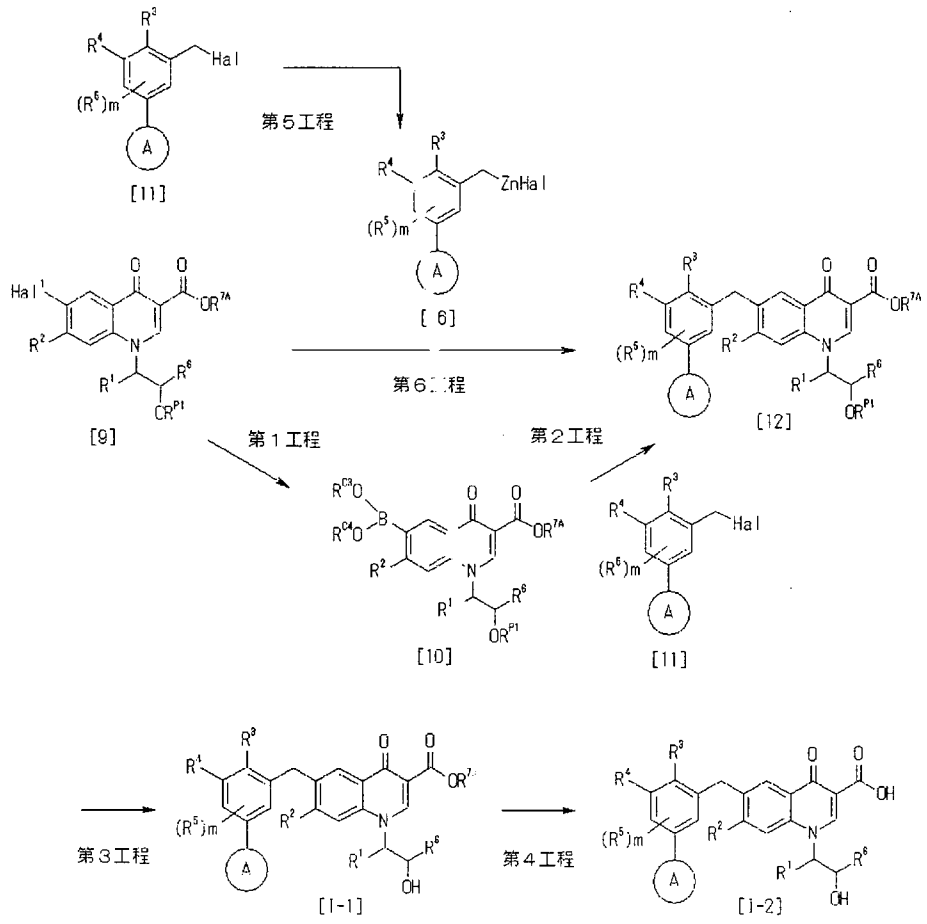
例えば、$R^{P1}$がtertーブチルジメチルシリル基の場合、化合物[8]をジメチルホルムアミド又はトルエン溶媒中 イミダゾール存在下、tertーブチルジメチルシリルクロリドと室温で反応させればよい。

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

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

[0160] 製法2

[0161] [化19]




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

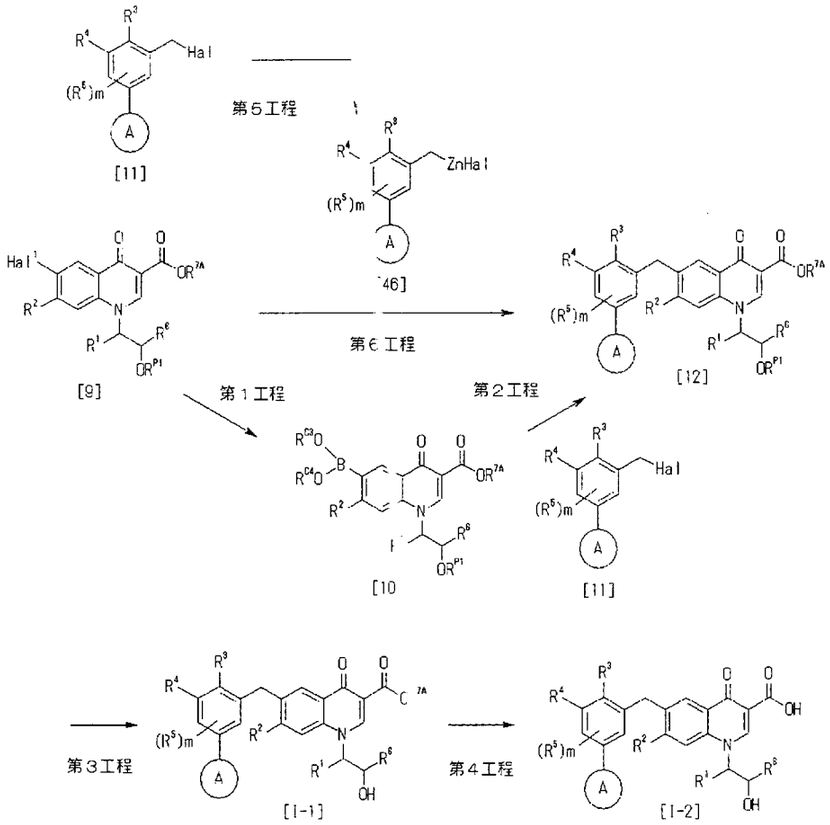
例えば、$R^{P1}$がtertーブチルジメチルシリル基の場合、化合物[8]をジメチルホルムアミド又はトルエン溶媒中、イミダゾール存在下、tertーブチルジメチルシリルクロリドと室温で反応させればよい。

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

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

[0160] 製法2

[0161] [化19]




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

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

[0163] 第1工程

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

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

触媒としては、$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(dppb)$、$PdCl_2(dppf)$、$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(OAc)_2$ $PdCl_2$、パラジウムブラック、パラジウム－炭素等のパラジウム触媒等が挙げられる。

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

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

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

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

[0164] 第2工程

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

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

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

塩化リチウム等を加えることで、反応性を上げてもよい。

[0165] 第3工程

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

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

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

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

[0166] 第4工程

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

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

[0167] 第5工程

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

ことにより、化合物[46]を得ることができる。

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

第6工程

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

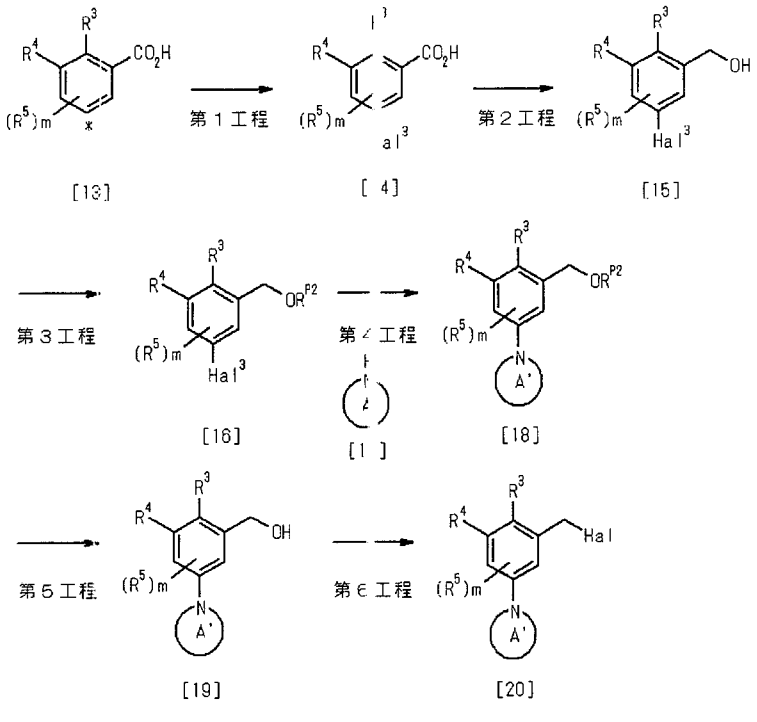
触媒としては、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム、ジクロロエチレンジアミンパラジウム、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等のパラジウム触媒；ニッケル触媒等が挙げられる。

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

[0168] 製法3

化合物[11]の製造例

[0169] [化20]




[13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20]

[0170] (式中、$Hal^3$はハロゲン原子であり、好ましくは臭素原子又はヨウ素原子であり、$R^{P2}$は、アセチル基、メトキシカルボニル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、トリメチルシリル基、tert－ブチルジメチルシリル基、tert－ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基であり 環A'は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、ピラゾリジン等の環の構成成分としてNHを含む環Aであり、その他の記号は前述の通りである。ただし、＊の位置には置換基$R^5$は置換しない。

[0171] 第1工程

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

[0172] 第2工程

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

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

混合酸無水物を経由する方法、酸ハライドを経由する方法により、還元を行っても

よい。

[0173] 第3工程

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

[0174] 第4工程

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

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

触媒としては、$Pd_2(dba)_3$ $CHCl_3$、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム等のパラジウム触媒;銅、塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)等の銅触媒等が挙げられる。

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

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

また、銅触媒を用いる場合、配位子として、エチレングリコール;$(CH_3)_2N-(CH_2)_2-OH$;$(CH_3)_2N-(CH_2)_2-NH_2$、$(CH_3)_2N-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$、$CH_3NH-(CH_2)_2-NHCH_3$等のジアミンを用いてもよく、溶媒としては、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等)、トルエン、キシレン等が挙げられる。

[0175] 第5工程

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

護することにより、化合物[19]を得ることができる。

[0176] 第6工程

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

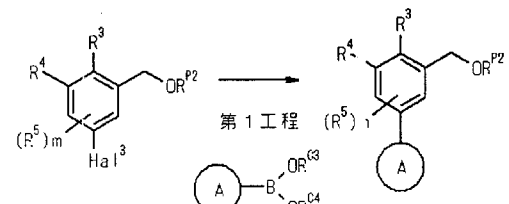
例えば、化合物[19]を、溶媒中、冷却下乃至室温で、塩化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、四臭化炭素ートリフェニルホスフィン、Nーブロモスクシンイミド等のハロゲン化剤と反応させることにより、化合物[20]を得ることができる。

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

[0177] 製法4

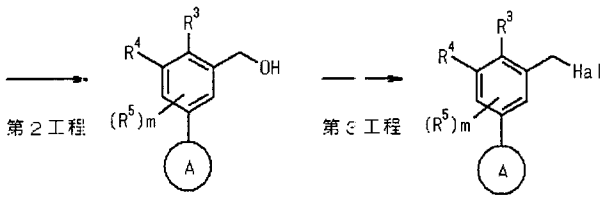
化合物[11]の製造例

[0178] [化21]




[16] [22]

[21]




[23] [24]

[0179] (式中、各記号は前述の通りである。)

[0180] 第1工程

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

[0181] 第2工程

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

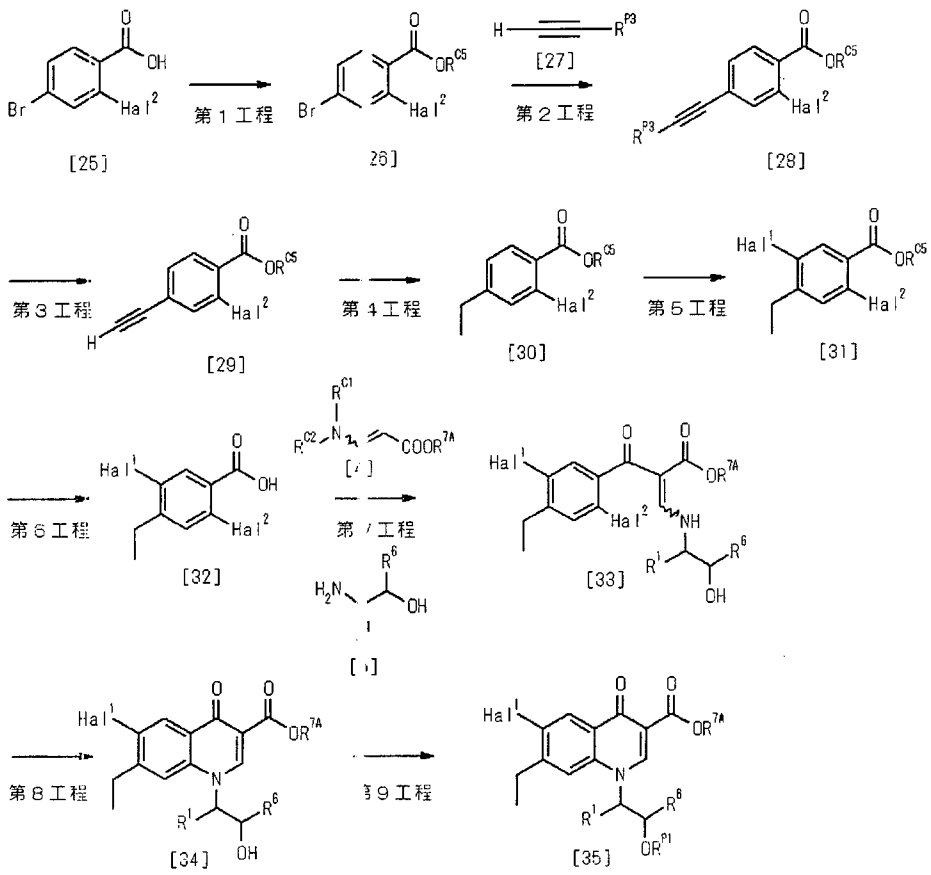
[0182] 第3工程

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

[0183] 製法5

$R^2$がエチル基である化合物 9]の製造例

[0184] [化22]




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

[0186] 第1工程

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

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

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

[0187] 第2工程

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

[0188] 第3工程

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

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

[0189] 第4工程

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

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

[0190] 第5工程

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

[0191] 第6工程

90

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

[0192] 第7工程

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

[0193] 第8工程

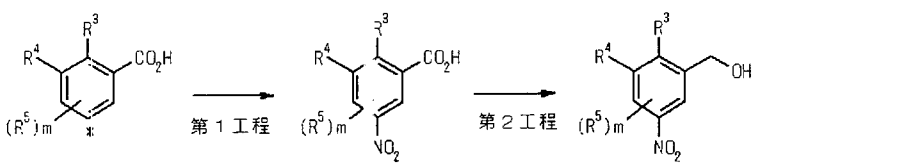
製法1の第3工程と同様にして、化合物[33]を環化させることにより、化合物[34]を得ることができる。

[0194] 第9工程

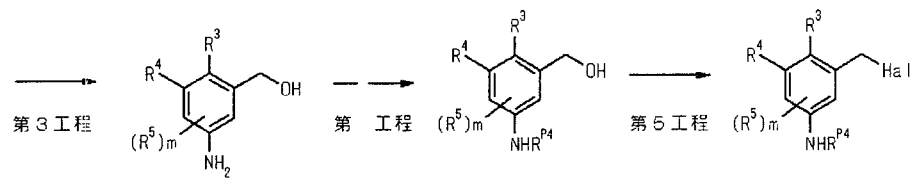
製法1の第5工程と同様にして、化合物[34]の水酸基に保護基を導入することにより、化合物[35]を得ることができる。

[0195] 製法6

[0196] [化23]




[13] [36] [37]




[38] [39] [40]

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

[0198] 第1工程

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

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

[0199] 第2工程

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

[0200] 第3工程

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

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

[0201] 第4工程

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

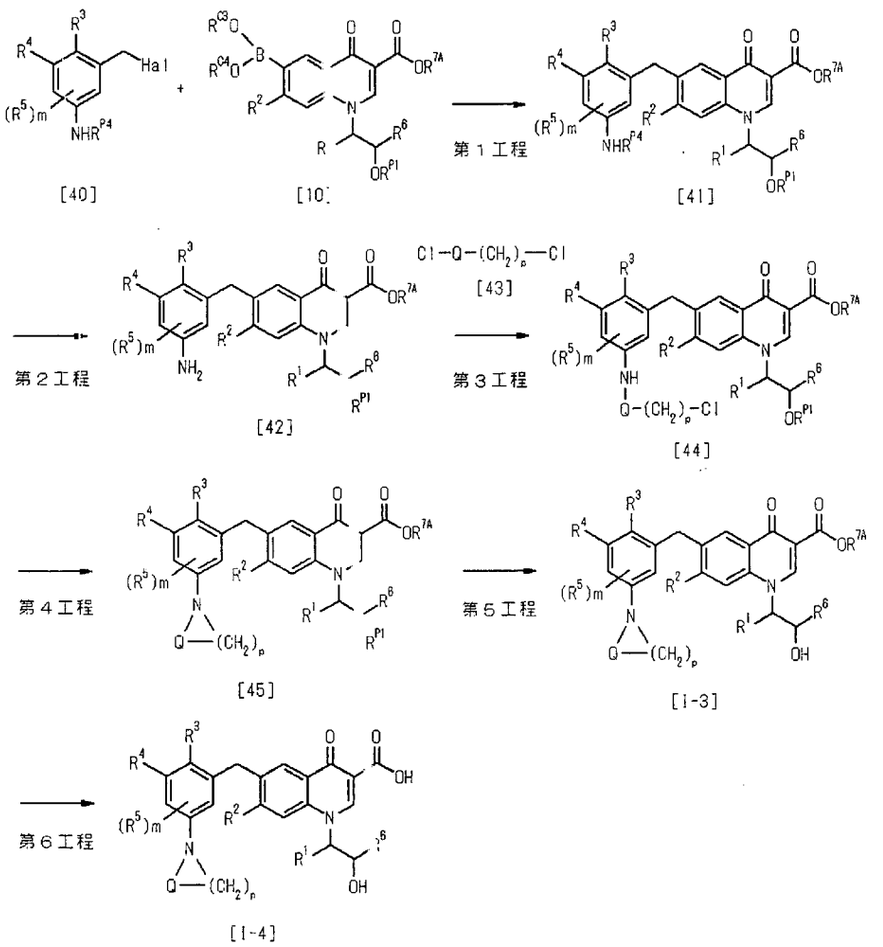
例えば、$R^{P4}$がtert－ブトキシカルボニル基の場合、化合物[38]をテトラヒドロフラン等の溶媒中、室温乃至加熱下、ジtert－ブチルジカーボネートと反応させることにより、化合物[39]を得ることができる。

[0202] 第5工程

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

[0203] 製法7

[0204] [化24]




[40] [10] [41] [42] [43] [44] [45] [I-3] [I-4]

[0205] （式中、Qは－CO－、－COO－、又は、－$SO_2$－であり、pは2乃至4の整数であり、その他の記号は前述の通りである。）

[0206] 第1工程

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

[0207] 第2工程

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

例えば、$R^{P4}$がtert－ブトキシカルボニル基の場合、室温下、酢酸エチル中、塩酸の酢酸エチル溶液で処理をする；室温下、テトラヒドロフラン中、塩酸で処理をする；或いは室温下、1，4－ジオキサン中、塩酸の1，4－ジオキサン溶液で処理をする；クロロホルム溶液中、トリフルオロ酢酸で処理する等の方法を用い脱保護すればよい。

[0208] 第3工程

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

[0209] 第4工程

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

[0210] 第5工程

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

[0211] 第6工程

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

実施例

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

[0213] 実施例1

第1工程

[0214] [化25]



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

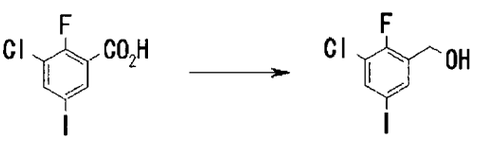
、同温で3時間攪拌した後、室温で13時間攪拌した。反応液を、亜硫酸ナトリウム(14.90 g, 143.19 mmol)を加えた氷水(約500 ml)に注ぎ込み、攪拌後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を65℃で8時間減圧乾燥することにより、淡褐色固体の目的物(41.02 g, 収率95%)を得た。

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

MS (ESI): M- 299

[0216] 第2工程

[0217] [化26]

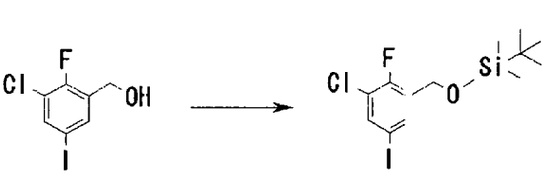


[0218] 第1工程で得た化合物(2.00 g, 6.66 mmol)をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解し、窒素気流下、1.0M ボラン・テトラヒドロフラン錯体 テトラヒドロフラン溶液(20.00 ml, 20.00 mmol)を0℃で滴下し、滴下終了後、室温に昇温し、2時間攪拌し、その後、更に2時間加熱還流した。氷冷下、反応液に2N 塩酸(11 ml)を滴下し、攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和 炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1から5:1)で精製することにより、白色固体の目的物(1.70 g, 収率81%)を得た。

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

[0219] 第3工程

[0220] [化27]



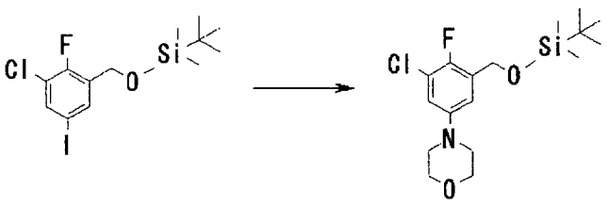
[0221] 第2工程で得た化合物(1.70 g, 5.93 mmol)をジメチルホルムアミド(17 ml)に溶解し、イミダゾール(606 mg, 8.90 mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.07 g, 7.1

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

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

[0222] 第4工程

[0223] [化28]

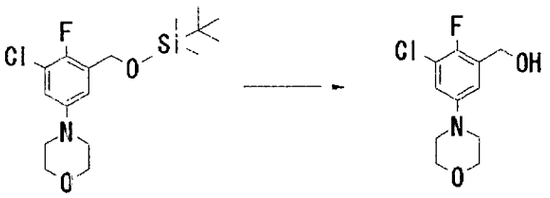



[0224] 1,4-ジオキサン(40 ml)に酢酸パラジウム(II)(448 mg, 2.00 mmol)、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(2.49 g, 4.00 mmol)および炭酸セシウム(9.76 g, 29.96 mmol)を加え、アルゴン気流下、上述の混合液に第3工程で得た化合物(8.00 g, 19.96 mmol)およびモルホリン(2.62 ml, 29.95 mmol)のtert-ブタノール(40 ml)溶液を滴下し(1,4-ジオキサン(40 ml)で洗い込み)、24時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機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

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

[0225] 第5工程

[0226] [化29]



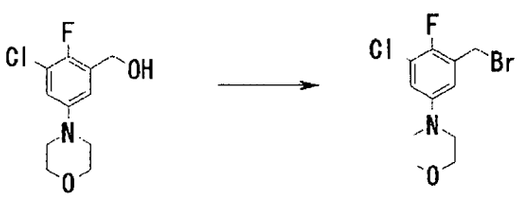
[0227] 第4工程で得た化合物(537 mg, 1.49 mmol)をテトラヒドロフラン(1 ml)に溶解し、1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(2.99 ml, 2.99 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した 反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、ベージュ色固体の目的物(318 mg, 収率84%)を得た。

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

MS (ESI): M+ 246

[0228] 第6工程

[0229] [化30]



[0230] 第5工程で得た化合物(1.00 g, 4 07 mmol)をクロロホルム(10 ml)に溶解し、3 mmol/gトリフェニルホスフィン樹脂(2.04 g 6.11 mmol)を加えた。さらに氷冷下、N-ブロモスクシンイミド(2.03 g, 6.11 mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮後、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製することにより、白色固体の目的物(1.10 g, 収率88%)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) (δ) ppm 3.09-3.11 (4H, m), 3.83-3.86 (4H, m), 4.46 (2H, d, J = 1.2 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 3.4, 3.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 6.0, 3.0 Hz)

[0231] 第7工程

[0232] [化31]

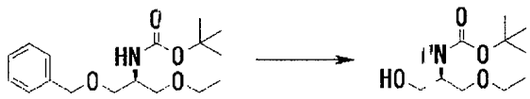


[0233] Boc-D-Ser(Bzl)-ol(Boc-C -ベンジル-D-セリノール)(10.00 g, 35.54 mmol)をトルエン(50 ml)に溶解し、テトラ-n- ブチルアンモニウム 硫酸水素塩(1.28 g, 3.56 mmol)、8 N 水酸化ナトリウム水溶液(5( ml)およびブロモエタン(7.96 ml, 106.65 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。ブロモエタン(2.65 ml, 35.54 mmol)を追加し、さらに室温で3.5時間攪拌した。反応液をトルエンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製することにより、目的物(10.49 g, 収率95%)を得た。

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

[0234] 第8工程

[0235] [化32]



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

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

[0237] 第9工程

[0238] [化33]



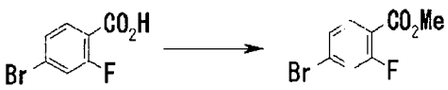
[0239] 第8工程で得られた粗生成物(8.06 g)を1,4-ジオキサン(20 ml)に溶解し、4N 塩酸-1,4-ジオキサン(34 ml, 136 mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、粗生成物(5.86 g)を得た

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

MS (ESI): M+ 120(Free体)

[0240] 第10工程

[0241] [化34]

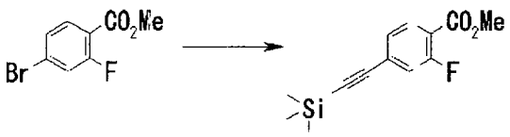


[0242] 4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸(25.24 g, 115.24 mmol)をジメチルホルムアミド(300 ml)に溶解し、炭酸カリウム(23.89 g, 172.86 mmol)を加え、さらに氷冷下でヨードメタン(9.33 ml, 149.81 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を、酢酸(15 ml)を含む水に加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で4回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、淡黄色固体の粗生成物(24.90 g)を得た。

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

[0243] 第11工程

[0244] [化35]

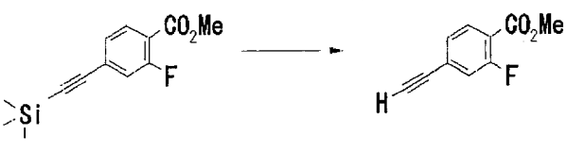


[0245] 第10工程で得た粗生成物(2.50 g)を1,4-ジオキサン(20 ml)に溶解し、トリエチルアミン(20 ml)、トリメチルシリルアセチレン(1.97 ml, 13.95 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(377 mg, 0.537 mmol)およびヨウ化銅(I)(61 mg, 0.322 mmol)の順で加え、60℃で1時間加熱攪拌した。放冷後、反応液をセライトでろ過し、ジエチルエーテルで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さに酢酸エチルおよび水を加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウム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

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

[0246] 第12工程

[0247] [化36]




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

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

[0249] 第13工程

[0250] [化37]




[0251] 第12工程で得た化合物(2.22 g, 12.53 mmol)を酢酸エチル(20 ml)に溶解し、5% パラジウム-炭素(含水)(200 mg)を加え、常圧で水素を添加し、室温で22時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1から15:1)で精製することにより、無色油状の目的物(1.94 g, 収率85%)を得た。

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

[0252] 第14工程

[0253] [化38]



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

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

[0255] 第15工程

[0256] [化39]

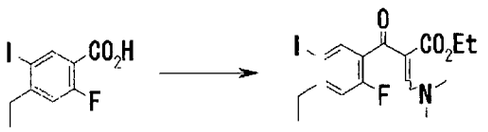


[0257] 第14工程で得た化合物(3.20 g, 10.39 mmol)をテトラヒドロフラン(10 ml)およびメタノール(10 ml)に溶解し、4N 水酸化ナトリウム水溶液(5.20 ml, 20.77 mmol)を加え、室温で14時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残さに6N 塩酸および酢酸エチルを加え、分層した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、白色固体の粗生成物(3.03 g)を得た。

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

[0258] 第16工程

[0259] [化40]

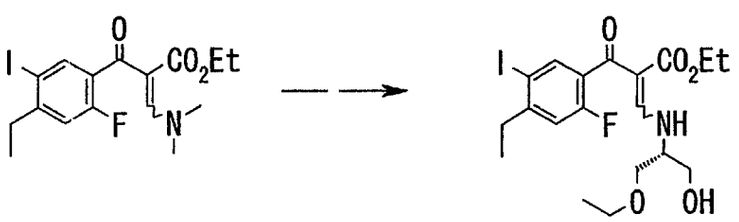


[0260] 第15工程で得た粗生成物(2.84 g)をトルエン(30 ml)に溶解し、塩化チオニル(1.06 ml, 14.49 mmol)およびジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、100℃で2時間加熱撹拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、トルエンで2回共沸した。得られた残さをトルエン(15 ml)に溶解した溶液を、3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル(1.45 g, 10.14 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(2.19 ml, 12.56 mmol)のトルエン(15 ml)溶液に滴下し、90℃で14時間加熱撹拌した。放冷後、反応液に水を加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出し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

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

[0261] 第17工程

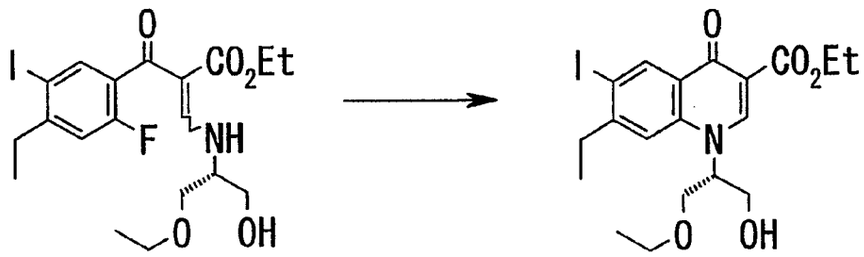
[0262] [化41]



[0263] トリエチルアミン(349 μl, 2.51 mmol)および第9工程で得た粗生成物(312 mg)をクロロホルムに溶解し、第16工程で得た化合物(700 mg, 1.67 mmol)を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さを酢酸エチルに溶解し、水で2回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、淡黄色油状の粗生成物(893 mg)を得た。

[0264] 第18工程

[0265] [化42]

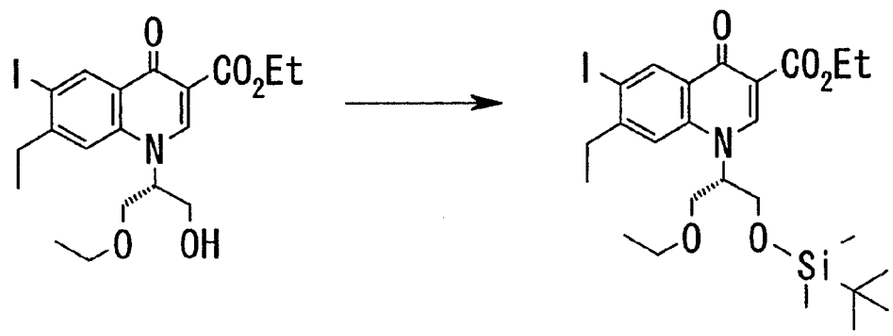


[0266] 第17工程で得た粗生成物(898 mg)をジメチルホルムアミド(8 ml)に溶解し、炭酸カリウム(692 mg, 5.01 mmol)を加え、80℃で21時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、白色固体の粗生成物(758 mg)を得た。

$^1$H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) (δ) ppm: 1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.84-3.01 (2H, m), 3.50 - 3.62 (2H, m), 3.97-4.08 (2H, m), 4.11-4.18 (1H, m), 4.26-4.41 (3H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 5.62 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.37 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.61 (1H, s)

[0267] 第19工程

[0268] [化43]



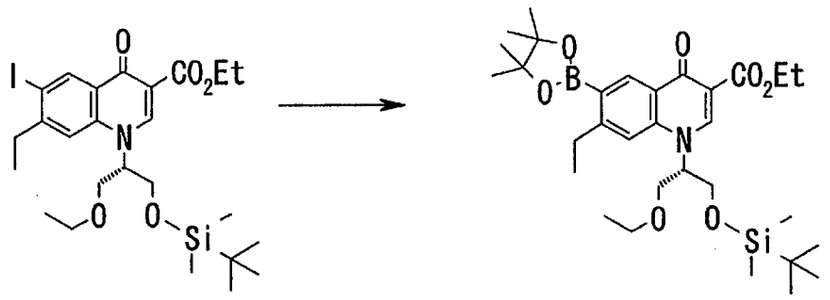
[0269] 第18工程で得た粗生成物(758 mg)をジメチルホルムアミド(8 ml)に溶解し、イミダゾール(171 mg, 2.51 mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(302 mg, 2.00 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナ

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

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

[0270] 第20工程

[0271] [化44]



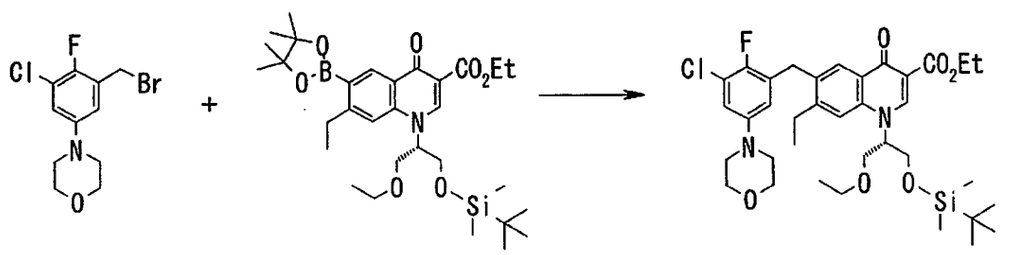
[0272] 第19工程で得た化合物(100 mg, 0.170 mmol)を1,4-ジオキサン(1 ml)に溶解し、酢酸パラジウム(II)(2 mg, 0.0085 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル(12 mg, 0.034 mmol)、トリエチルアミン(95 μl, 0.68 mmol)および1M ピナコールボラン テトラヒドロフラン溶液(511 μl, 0.511 mmol)の順で加え、80℃で1時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナト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

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

8.95 (1H, s)

[0273] 第21工程

[0274] [化45]

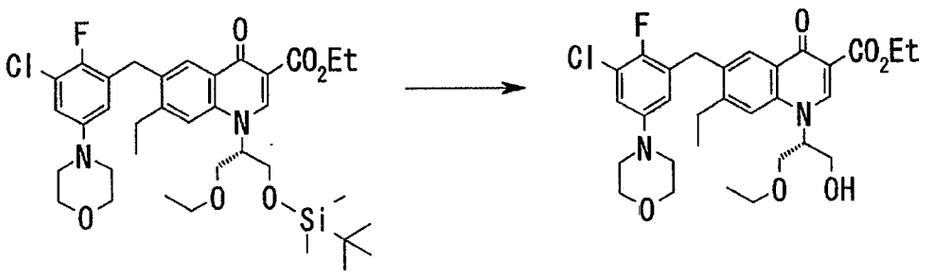


[0275] 第20工程で得た化合物(70 mg, 0.119 mmol)および第6工程で得た化合物(44 mg, 0.143 mmol)を1,2-ジメトキシエタン(1.5 ml)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(7 mg, 0.006 mmol)および2M 炭酸ナトリウム水溶液(240 μl, 0.480 mmol)を加え、80℃で50分間加熱撹拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さを分取薄層クロマトグラフィー(PTLC)(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)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

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

[0276] 第22工程

[0277] [化46]

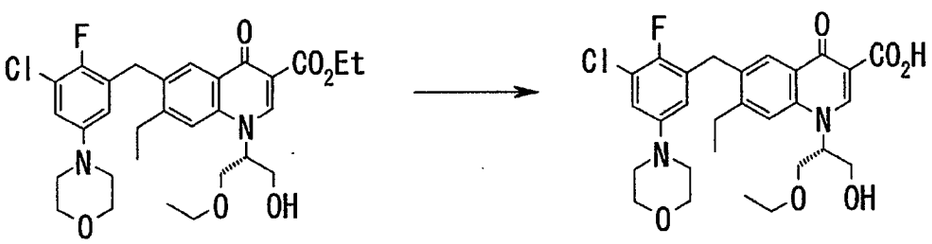


[0278] 第21工程で得た化合物(66 mg)をテトラヒドロフラン(1 ml)に溶解し、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(144 μl, 0.144 mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをPTLC(クロロホルム:メタノール=15:1)で精製することにより、無色油状の目的物(53 mg, 収率77% 2工程)を得た。

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

[0279] 第23工程

[0280] [化47]



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

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

MS (ESI): M+ 547

[0282] 実施例2

第1工程

[0283] [化48]

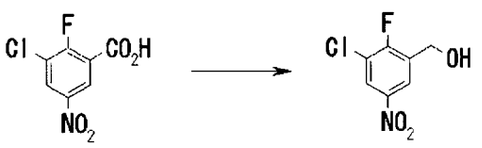



[0284] 3-クロロ-2-フルオロ安息香酸(5.00 g, 28.64 mmol)を濃硫酸(15 ml)に溶解し、氷冷下、硝酸(1.50 ml, 31.50 mmol)を滴下し、室温で19時間撹拌した。反応液を氷水(約200 ml)に注ぎ込み、撹拌後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより淡いオレンジ色固体の目的物(4.81 g, 収率76%)を得た。

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

[0285] 第2工程

[0286] [化49]




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

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

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

[0288] 第3工程

[0289] [化50]

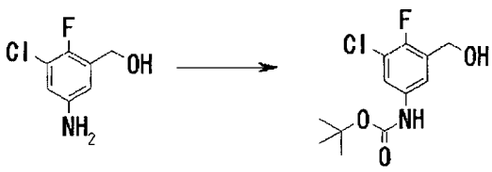



[0290] エタノール(10 ml)と水(5 ml)の混合液に還元鉄(486 mg, 8.70 mmol)および塩化アンモニウム(465 mg, 8.70 mmol)を加え、第2工程で得た化合物(357 mg, 1.74 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を80℃で滴下し、同温で20分間加熱攪拌した。放冷後、反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、黄色固体の粗生成物(287 mg)を得た。

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

[0291] 第4工程

[0292] [化51]



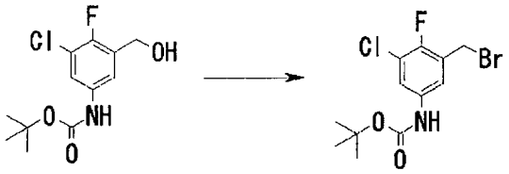

[0293] 第3工程で得た粗生成物(287 mg)をテトラヒドロフラン(3 ml)に溶解し、ジtert-ブチルジカーボネート(418 mg, 1.91 mmol)を加え、6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製

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

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

[0294] 第5工程

[0295] [化52]

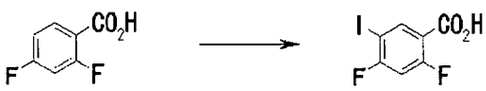


[0296] 第4工程で得た化合物(608 mg, 2.21 mmol)をクロロホルム(12 ml)に溶解し、氷冷下、3 mmol/g トリフェニルホスフィン樹脂(1.11 g, 3.32 mmol)、N-ブロモスクシンイミド(471 mg, 2.65 mmol)の順で加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液にエタノール(26 μl)を加え、ろ過後、クロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残さを酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製することにより、淡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

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

[0297] 第6工程

[0298] [化53]



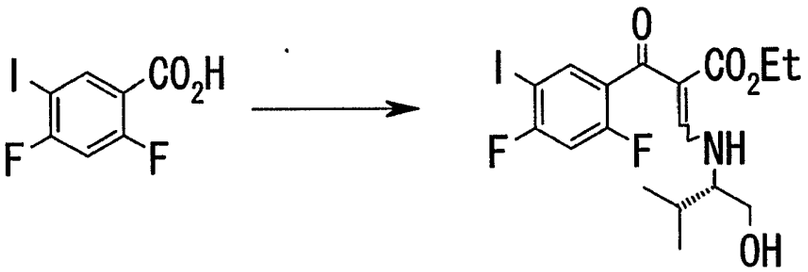
[0299] 2,4-ジフルオロ安息香酸(600.00 g, 3.80 mol)を濃硫酸(2400 ml)に溶解し、5℃以下でN-ヨードスクシンイミド(854.40 g, 3.60 mol)を分割添加した。添加終了後、同温で3時間攪拌した。反応液を氷水(約10 L)に注ぎ込み、次に10%亜硫酸ナトリウム水溶液(40 ml)を加え、30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、水(約3 L)に懸濁し、スラリー洗浄をpH3以上になるまで繰り返し行った。得られた湿晶(1677 g)を50% EtOH水(3000 ml)より再結晶を行うことにより、白色固体の目的物(824.70 g, 収率76%)を得た。

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

J = 7.5 Hz)

[0300] 第7工程

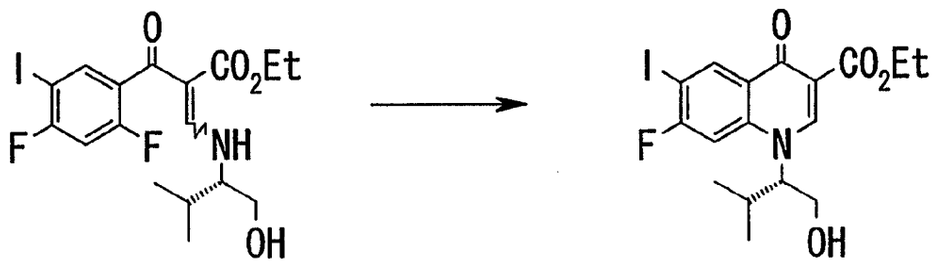
[0301] [化54]



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

[0303] 第8工程

[0304] [化55]



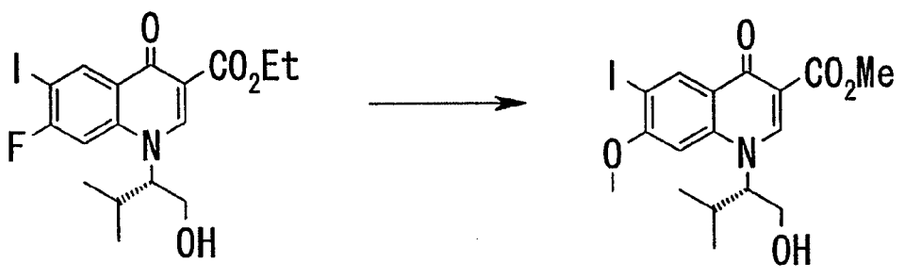
[0305] 第7工程で得た粗生成物(1180 g)をジメチルホルムアミド(2500 ml)に溶解し、粉砕した炭酸カリウム(292.00 g, 1.06 mol)を加え、室温で22時間撹拌した。反応液を氷水(約10 L)に加え、30分間撹拌後、析出した固体をろ取し、水(2000 ml)で洗浄した。得

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

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

[0306] 第9工程

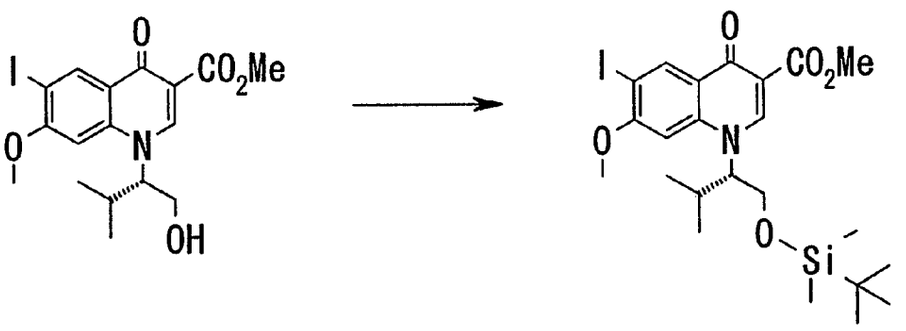
[0307] [化56]




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

[0309] 第10工程

[0310] [化57]

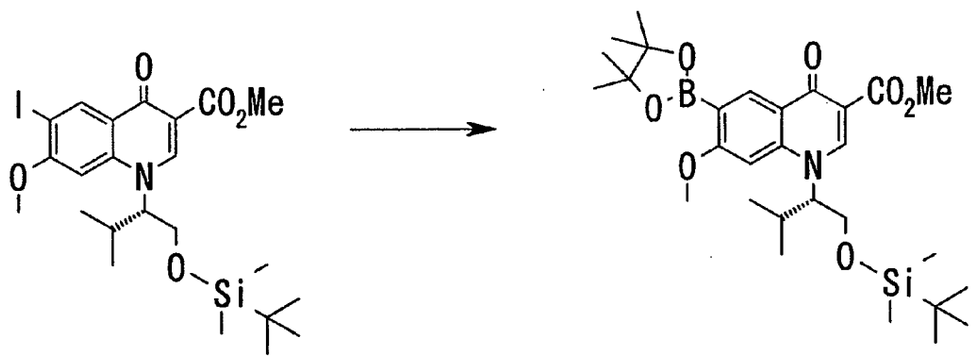


[0311] 第9工程で得た粗生成物(24.94 g)をジメチルホルムアミド(125 ml)に溶解し、イミダゾール(4.95 g, 72.66 mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(10.10 g, 67.07 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で4回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1から1:2)で精製することにより、淡黄色固体の目的物(21.86 g, 収率70% 2工程)を得た。

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

[0312] 第11工程

[0313] [化58]



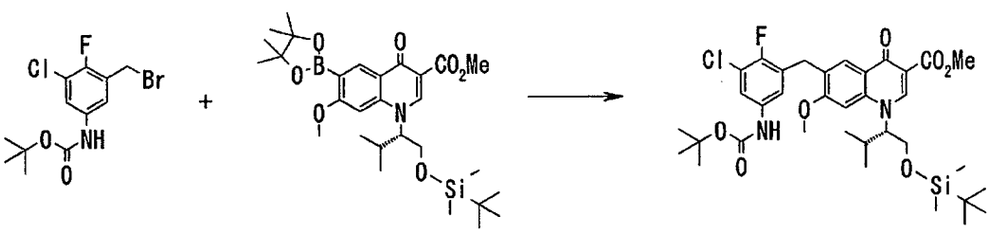
[0314] 第10工程で得た化合物(3.50 g, 6.26 mmol)をジメチルスルホキシド(25 ml)に懸濁し、アルゴン気流下、ビス(ピナコレート)ジボロン(1.75 g, 6.89 mmol)、酢酸カリウム(1.84 g, 18.78 mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(

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

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

[0315] 第12工程

[0316] [化59]

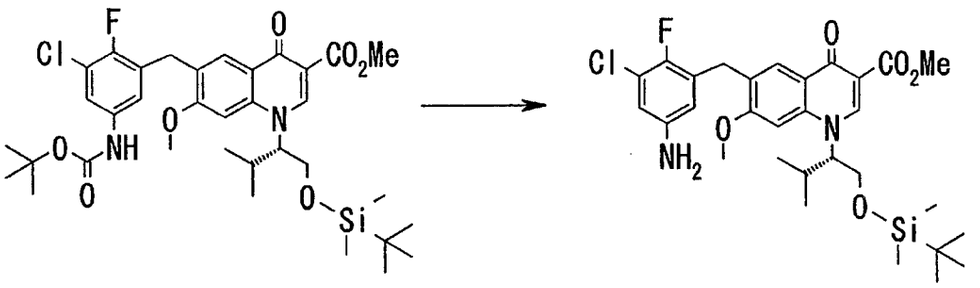


[0317] 第11工程で得た粗生成物(1.07 g)および第5工程で得た化合物(433 mg, 1.28 mmol)を1,2-ジメトキシエタンに溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(44 mg, 0.038 mmol)および2M 炭酸ナトリウム水溶液(2.60 ml, 5.12 mmol)を加え、80℃で30分間加熱攪拌した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、分層し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製すること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

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

[0318] 第13工程

[0319] [化60]

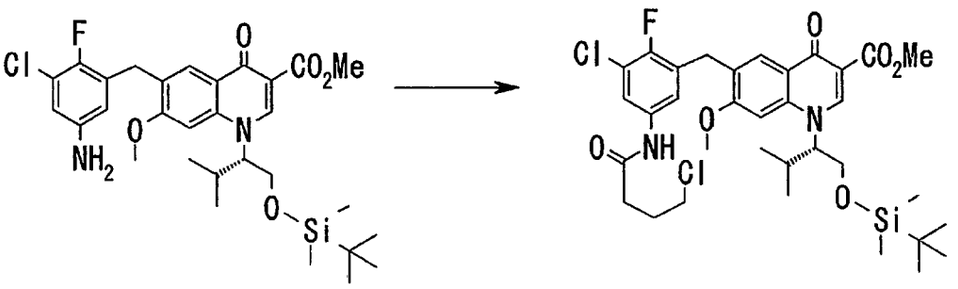


[0320] 第12工程で得た化合物(200 mg, 0.289 mmol)をクロロホルム(1 ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分層した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、黄色アモルファスの粗生成物(167 mg)を得た。

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

[0321] 第14工程

[0322] [化61]



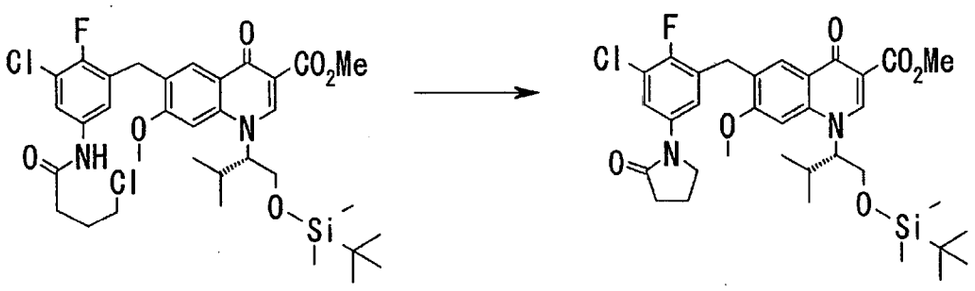
[0323] 第13工程で得た化合物(167 mg)をクロロホルム(1.7 ml)に溶解し、ピリジン(46 μl, 0.564 mmol)および4-クロロブチリルクロリド(38 μl, 0.338 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分層した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで

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

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

[0324] 第15工程

[0325] [化62]

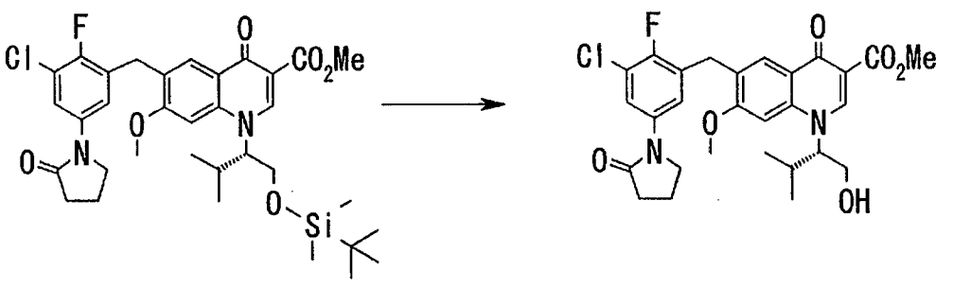



[0326] 第14工程で得た化合物(164 mg, 0.236 mmol)をジメチルホルムアミド(1.7 ml)に溶解し、0℃で水素化ナトリウム(14 mg, 0.354 mmol)を加え、同温で2時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、分層した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、褐色ガム状の粗生成物(152 mg)を得た。

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

[0327] 第16工程

[0328] [化63]

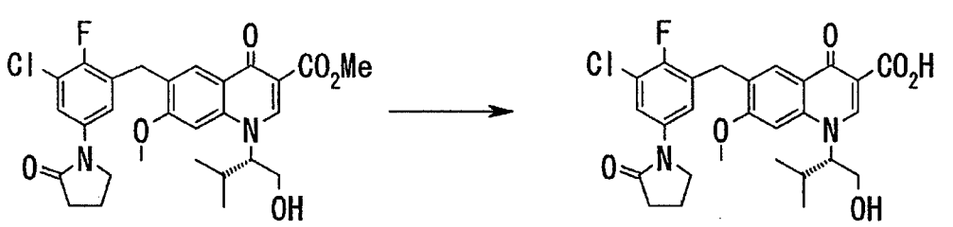


[0329] 第15工程で得た粗生成物(152 mg)をテトラヒドロフラン(3 ml)に溶解し、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(700 μl, 0.699 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをPTLC(クロロホルム:メタノール=9:1)で精製することにより、淡黄色油状の目的物(98 mg, 収率76% 2工程)を得た。

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

[0330] 第17工程

[0331] [化64]



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

率64%)を得た。

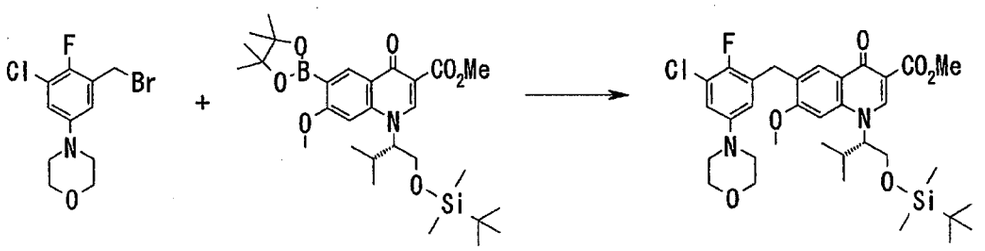
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 400 MHz) ( $\delta$ ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.99-2.07 (2H, m), 2.31-2.41 (1H, m), 2.46-2.50 (2H, m), 3.75-3.82 (3H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.87 (1H, br s), 5.19 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.46 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J = 6.0,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

MS (ESI): M+ 531

[0333] 実施例5

第1工程

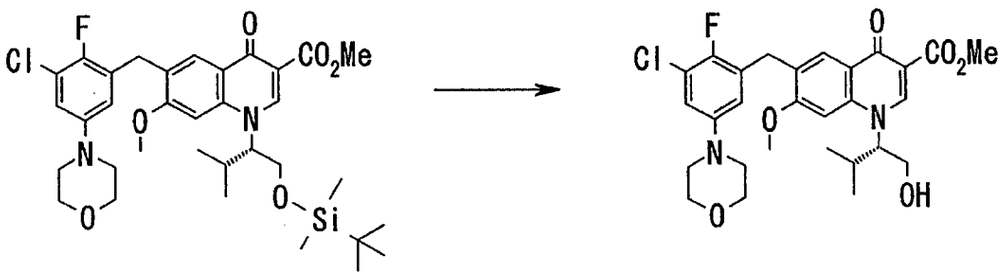
[0334] [化65]



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

[0336] 第2工程

[0337] [化66]

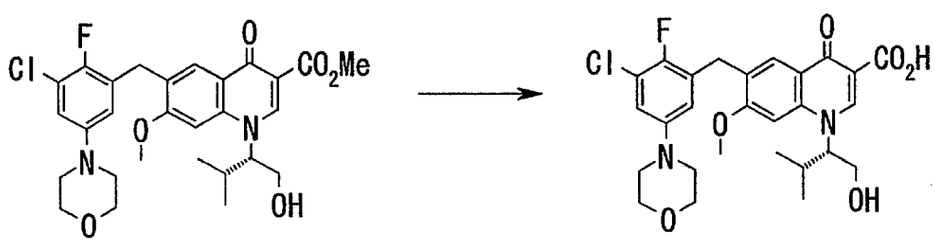


[0338] 第1工程で得た粗精製物(68 mg)をテトラヒドロフラン(0.7 ml)中、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(154 μl, 0.15 mmol)と共に、室温で1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと食塩水を加え分層し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で4回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さを酢酸エチルで処理し、析出した固体をろ取し、乾燥することにより、目的物(30 mg, 収率25% 2工程)を白色固体として得た。

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

[0339] 第3工程

[0340] [化67]



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

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

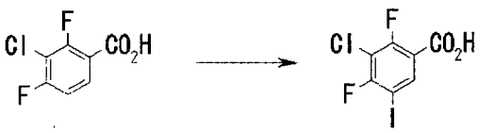
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.31-2.43 (1H, m), 3.04-3.10 (4H, m), 3.68-3.73 (4H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 3.94-4.03 (1H, m), 4.04 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.83-4.92 (1H, m), 5.17-5.23 (1H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.46 (1H,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

MS (ESI): M+ 533

[0342] 実施例16

第1工程

[0343] [化68]



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

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

[0345] 第2工程

[0346] [化69]



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

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

[0348] 第3工程

[0349] [化70]

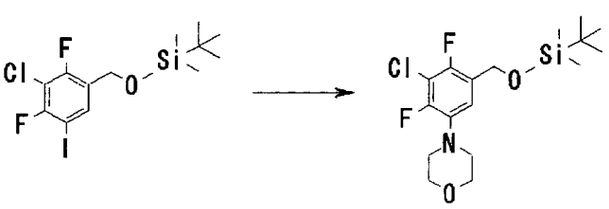


[0350] 第2工程で得た粗生成物(40.0 g)をジメチルホルムアミド(200 ml)に溶解し、イミダゾール(11.2 g, 165 mmol)を加えた。氷浴で冷却下、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(23.0 g, 152 mmol)を加え、室温で1.3時間攪拌した。さらにイミダゾール(1.3 g, 7.9 mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.91 g, 12.5 mmol)を加え、室温で0.7時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分層し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で4回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮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

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

[0351] 第4工程

[0352] [化71]

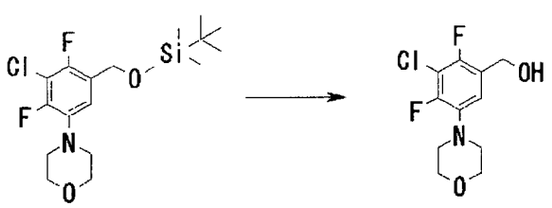


[0353] トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)・クロロホルム(1:1)錯体(12.5 g, 12.1 mmol)、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(15.3 g, 26.6 mmol)および炭酸セシウム(66.9 g, 205 mmol)に1,4-ジオキサン(200 ml)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で50分間撹拌した。この混合液にモルホリン(14.8 ml, 169 mmol)を加え、さらに第3工程で得た化合物(50.6 g, 121 mmol)の1,4-ジオキサン(300 ml)溶液を加え、20時間加熱還流した。放冷後、反応液にヘキサ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

$^1$H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.02-3.06 (4H, m), 3.84-3.89 (4H, m), 4.74 (2H, s), 6.99-7.05 (1H, m)

[0354] 第5工程

[0355] [化72]

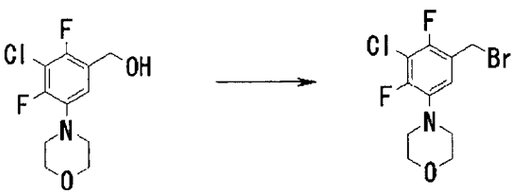



[0356] 第4工程で得た化合物(22.8 g, 60.2 mmol)をテトラヒドロフラン(220 ml)に溶解し、1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(90.3 ml, 90.3 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に食塩水および酢酸エチルを加え分層し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を食塩水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1から1:2)で精製することにより、淡黄色固体の目的物(15.2 g, 収率96%)を得た。

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

[0357] 第6工程

[0358] [化73]

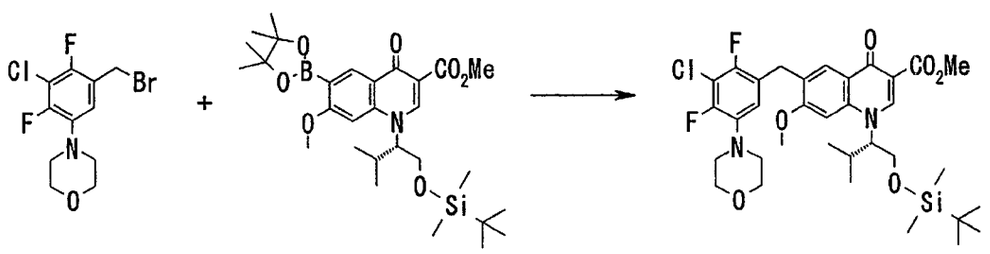


[0359] 第5工程で得た化合物(2 g, 7.6 mmol)をクロロホルム(20 ml)に溶解し、氷冷下、トリフェニルホスフィン(2.39 g, 9.10 mmol)および四臭化炭素(3.02 g, 9.10 mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。さらにトリフェニルホスフィン(0.597 g, 2.28 mmol)および四臭化炭素(0.754 g, 2.27 mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1から2:1)で精製することにより、白色固体の目的物(2.20 g, 収率89%)を得た。

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

[0360] 第7工程

[0361] [化74]

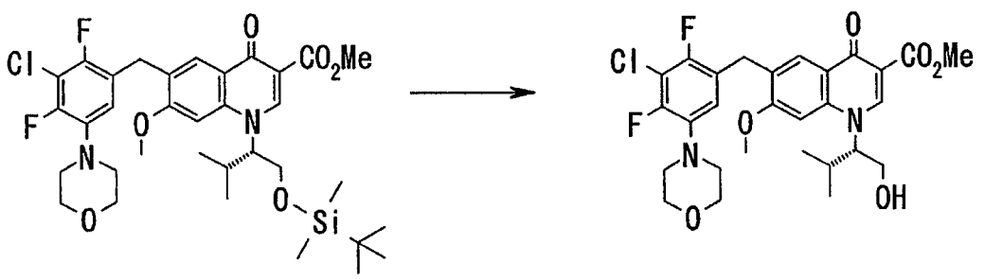


[0362] 第6工程で得た化合物(55 mg, 0.17 mmol)および実施例2第11工程で得た化合物(141 mg, 0.25 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(1.7 ml)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(6 mg, 0.005 mmol)および2M炭酸ナトリウム水溶液(337 μl, 0.67 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、混合物を80℃で20分加熱攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルと食塩水を加え分層し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシ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

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

[0363] 第8工程

[0364] [化75]

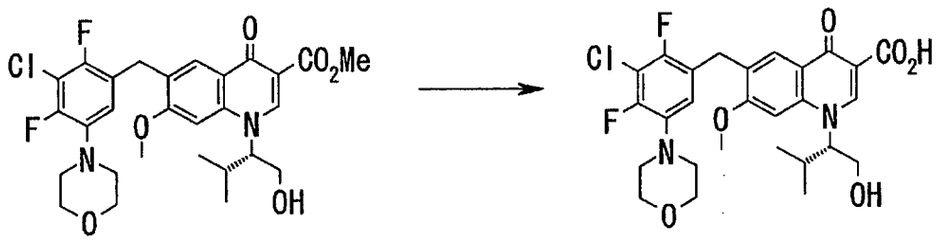


[0365] 第7工程で得た化合物(96 mg, 0.14 mmol)をテトラヒドロフラン(1 ml)中、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(212 μl, 0.21 mmol)と共に、室温で1.8時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと食塩水を加え分層し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=2:1からクロロホルム:メタノール=10:1)で精製することにより、淡黄色固体として目的物(73 mg, 収率91%)を得た。

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

[0366] 第9工程

[0367] [化76]



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

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

MS (ESI): M+ 551

[0369] 実施例17

第1工程

[0370] [化77]

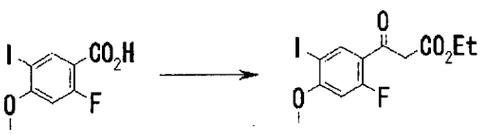


[0371] 2-フルオロ-4-メトキシ安息香酸(25.0 g, 147 mmol)を濃硫酸(175 ml)に溶解し、氷冷下N-ヨードスクシンイミド(31.4 g, 140 mmol)を30分かけて分割添加した。添加終了後、氷浴をはずし、室温で終夜攪拌した。反応液を、亜硫酸ナトリウム(1.9 g, 15 mmol)を加えた氷水に注ぎ込み、1時間攪拌後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を風乾後、エタノール(250 ml)中、90℃で1時間攪拌した。放冷後、固体を濾取することにより、白色固体の目的物(21.4 g, 収率49%)を得た。

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

[0372] 第2工程

[0373] [化78]



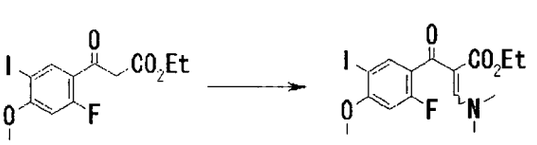
[0374] 第1工程で得た化合物(21.4 g, 72.2 mmol)をトルエン(42 ml)に懸濁し、塩化チオニル(15.8 ml, 217 mmol)およびジメチルホルムアミド(56 μl, 0.72 mmol)を加え、窒素雰囲気下、75℃で2.8時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、トルエンで2回共沸して残さを得た。

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

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

[0375] 第3工程

[0376] [化79]



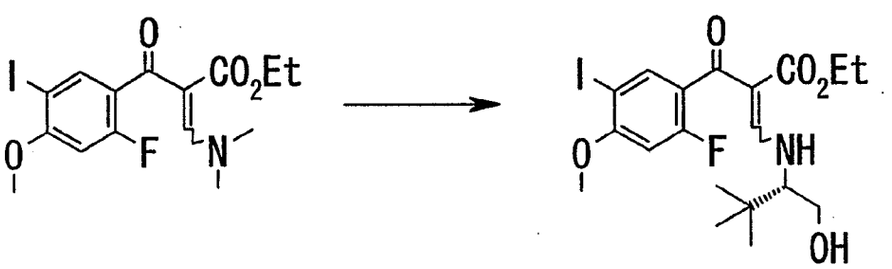
[0377] 第2工程で得た化合物(26.0 g, 71.0 mmol)をトルエン(125 ml)に懸濁し、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(11.3 ml, 85.1 mmol)を加え、85℃で3.8時間加熱攪拌

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

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

[0378] 第4工程

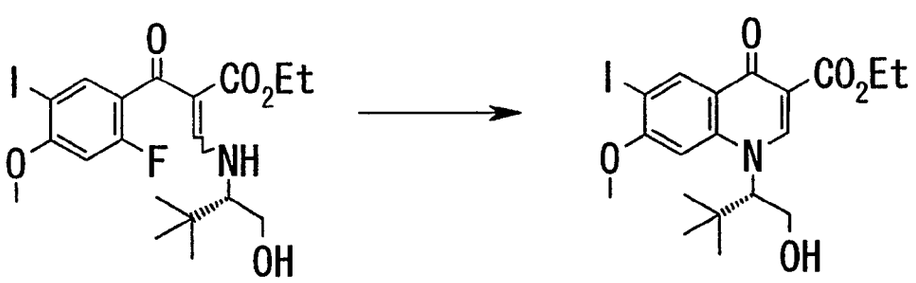
[0379] [化80]



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

[0381] 第5工程

[0382] [化81]

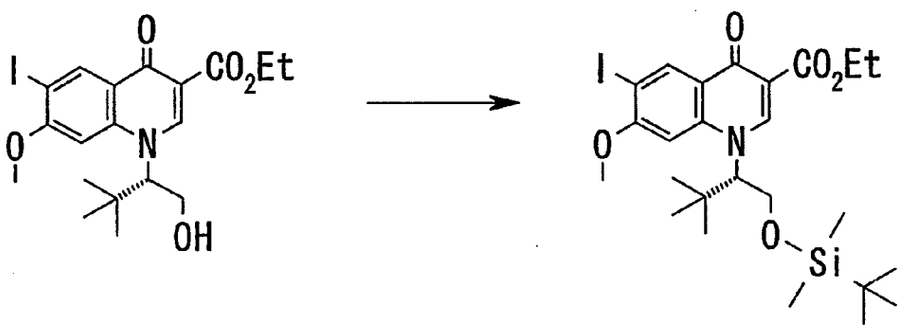


[0383] 第4工程で得た粗生成物(873 mg)を炭酸カリウム(689 mg, 4.99 mmol)と共にジメチルホルムアミド(8 ml)中、80℃で終夜加熱攪拌した。反応終了後、反応液に水および

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

[0384] 第6工程

[0385] [化82]

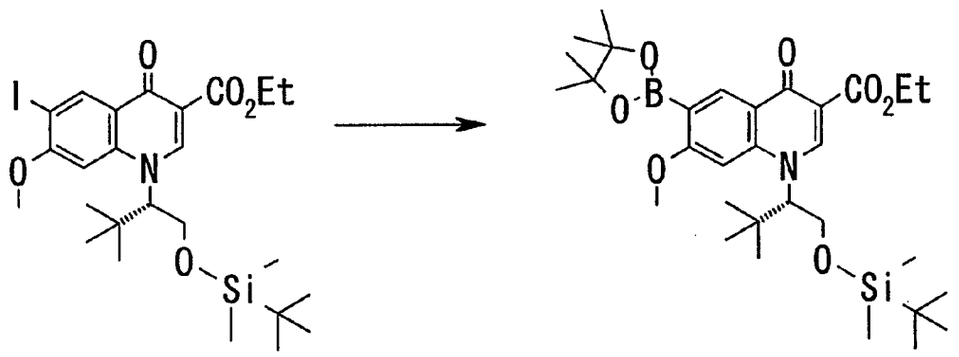



[0386] 第5工程で得た粗生成物(931 mg)とイミダゾール(170 mg, 2.49 mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(301 mg, 1.99 mmol)をジメチルホルムアミド(5 ml)中、室温で1時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え分層し、有機層を水で2回、食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製することにより、目的物(798 mg, 収率82% 3工程)を白色固体として得た。

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

[0387] 第7工程

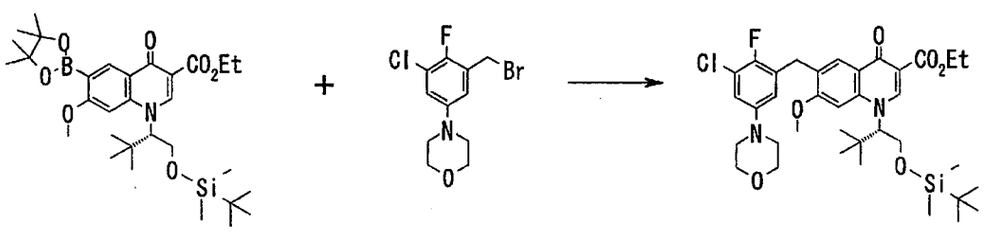
[0388] [化83]



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

[0390] 第8工程

[0391] [化84]

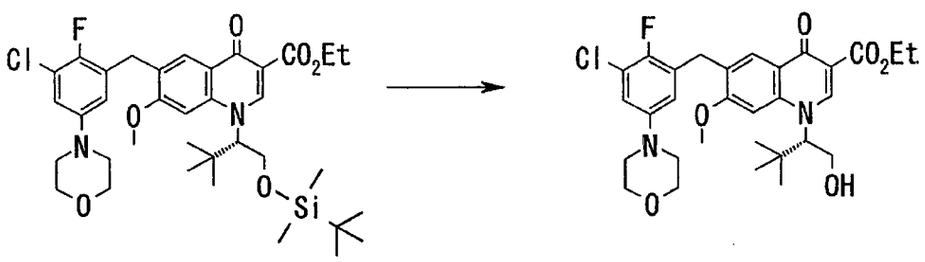


[0392] 第7工程で得た粗生成物(241 mg)と実施例1第6工程で得た化合物(126 mg, 0.408 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(20 mg, 0.017 mmol)を1,2-ジメトキシエタン(4 ml)と混合し、2M 炭酸ナトリウム水溶液(0.7 ml, 1.4 mmol)を加えた後、80℃で30分間加熱撹拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルおよび水を加え分層し、有機層を水で2回、食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=5:1)で精製することにより、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

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

[0393] 第9工程

[0394] [化85]

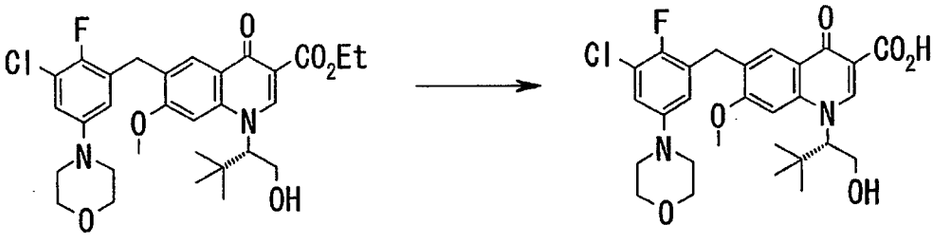


[0395] 第8工程で得た化合物(217 mg, 0.315 mmol)をテトラヒドロフラン(2 ml)中、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(0.47 ml 0.47 mmol)と共に、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、さらに酢酸エチルを加え分層し、有機層を水(2回)、食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをPTLC(1回目展開;ヘキサン:酢酸エチル=1:5, 2回目展開;クロロホルム:メタノール=20:1)で精製することにより、無色油状物として目的物(166 mg, 収率92%)を得た。

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

[0396] 第10工程

[0397] [化86]



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

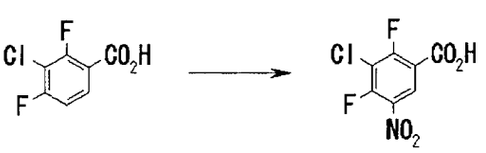
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.99 (9H, s), 3.08 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.71 (4H, t, J = 4.8 Hz), 4.03-4.11 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.08 (3H, s), 5.13 (1H, t, J = 4.9 Hz), 5.17-5.20 (1H, m), 6.90-6.92 (1H, m), 7.01-7.03 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.39 (1H, s)

MS (ESI): M+ 547

[0399] 実施例25

第1工程

[0400] [化87]

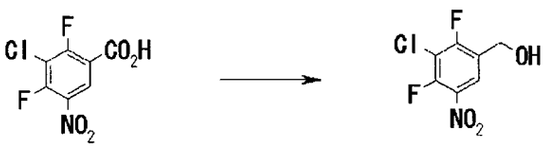


[0401] 3-クロロ-2,4-ジフルオロ安息香酸(5.0 g, 26 mmol)を濃硫酸(15 ml)に溶解し、氷冷下で発煙硝酸(1.43 ml, 33.8 mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で1時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ込み、氷冷下で撹拌した後、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を50℃で終夜減圧乾燥することにより、目的物(5.54 g, 収率90%)を得た。

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

[0402] 第2工程

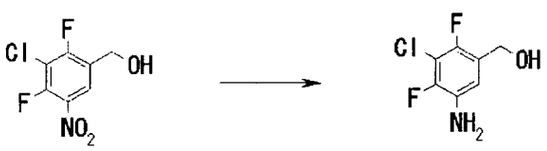
[0403] [化88]



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

[0405] 第3工程

[0406] [化89]

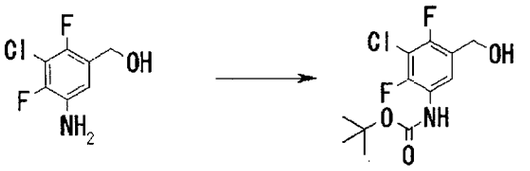


[0407] エタノール(15 ml)と水(5 ml)の混合液に還元鉄(3.56 g, 63.7 mmol)および塩化アンモニウム(3.41 g, 63.7 mmol)を加えた。この混合物に、第2工程で得た粗生成物(2.85 g)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を70℃で滴下し、さらに80℃で30分間加熱攪拌した。放冷後、反応液をセライトでろ過し、ろ液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分層した。水層を酢酸エチルでさらに抽出した後、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロ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

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

[0408] 第4工程

[0409] [化90]

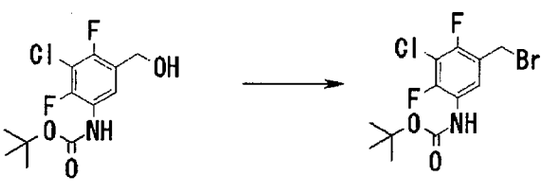


[0410] 第3工程で得た化合物(1.5 g, 7.8 mmol)およびジtert-ブチルジカーボネート(2.54 g, 11.6 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を48時間加熱還流した。反応液にジtert-ブチルジカーボネート(508 mg, 2.32 mmol)およびテトラヒドロフラン(2 ml)を加え、30.5時間加熱還流し、さらにジtert-ブチルジカーボネート(2.0 g, 9.2 mmol)を加え、16.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1から4:1, 3:1, 2:1)で精製し、目的物(2.4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

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

[0411] 第5工程

[0412] [化91]

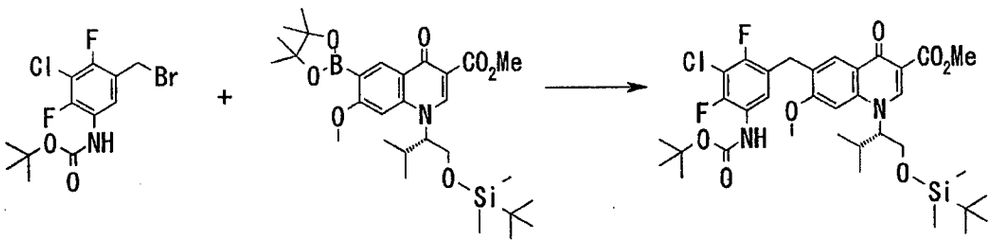


[0413] 第4工程で得た化合物(2.14 g, 7.29 mmol)をクロロホルム(20 ml)に溶解し、トリフェニルホスフィン(2.06 g, 7.87 mmol)および四臭化炭素(2.66 g, 8.02 mmol)を加え、室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:クロロホルム=1:1)で精製し、さらにヘキサンで処理し、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、固体の目的物(1.54 g, 収率59%)を得た。

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

[0414] 第6工程

[0415] [化92]

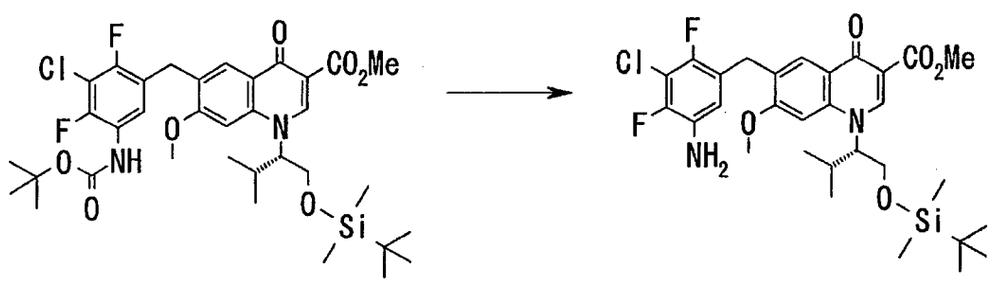


[0416] 第5工程で得た化合物(497 mg, 1.39 mmol)、実施例2第11工程で得た化合物(600 mg, 1.07 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(62 mg, 0.054 mmol)、および炭酸ナトリウム(340 mg, 3.21 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(4 ml)および水(2 ml)混合溶液に、アルゴンを2分間通気した後、アルゴン雰囲気下、混合物を100℃で0.5時間加熱撹拌した。反応液に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分層し、水層を酢酸エチルでさらに抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウ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

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

[0417] 第7工程

[0418] [化93]



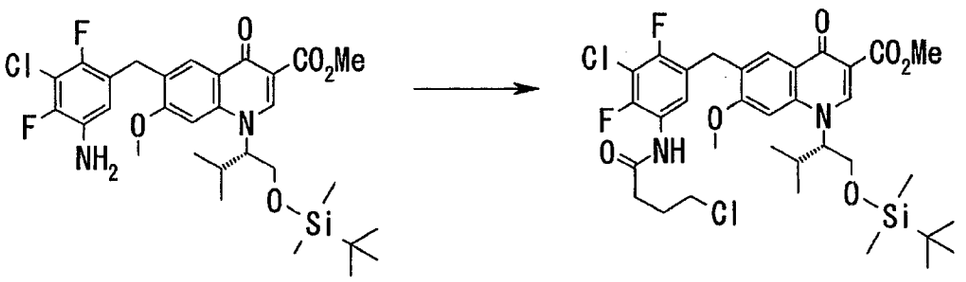
[0419] 第6工程で得た化合物(645 mg, 0.909 mmol)をトリフルオロ酢酸(2.5 ml)とクロロホルム(5 ml)の混合溶液中、室温で0.5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さに酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2回)、飽和食塩水

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

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

[0420] 第8工程

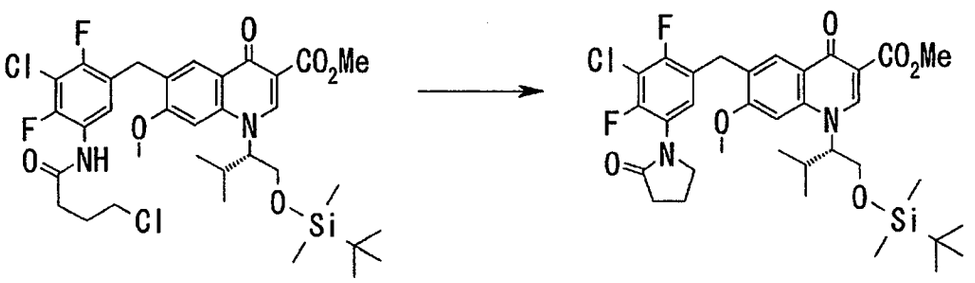
[0421] [化94]



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

[0423] 第9工程

[0424] [化95]

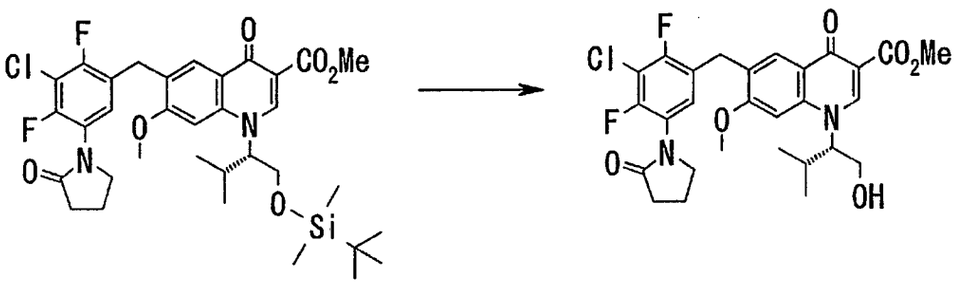


[0425] 第8工程で得た粗生成物(233 mg)をジメチルホルムアミド(2 ml)に溶解し、0℃で水

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

[0426] 第10工程

[0427] [化96]

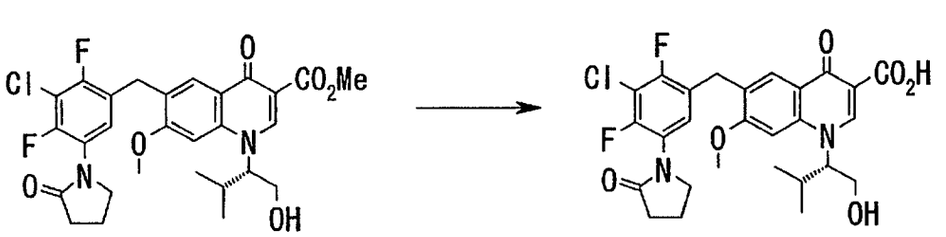


[0428] 第9工程で得た粗生成物をテトラヒドロフラン(3 ml)中、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(485 μl, 0.485 mmol)および酢酸(55 μl, 0.97 mmol)と共に、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=15:1)で精製することにより、目的物(178 mg, 収率98% 3工程)を得た。

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

[0429] 第11工程

[0430] [化97]



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

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

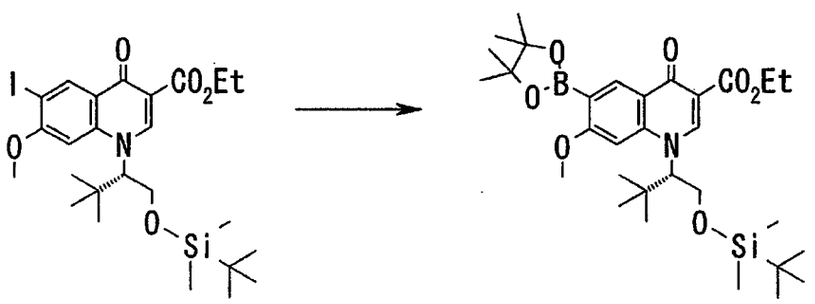
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 300 MHz) ( δ ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.10 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.42 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.31-2.44 (1H, m), 3.74 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.73-3.83 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.83-4.91 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 5.0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

MS (ESI): M+ 549

[0432] 実施例49

第1工程

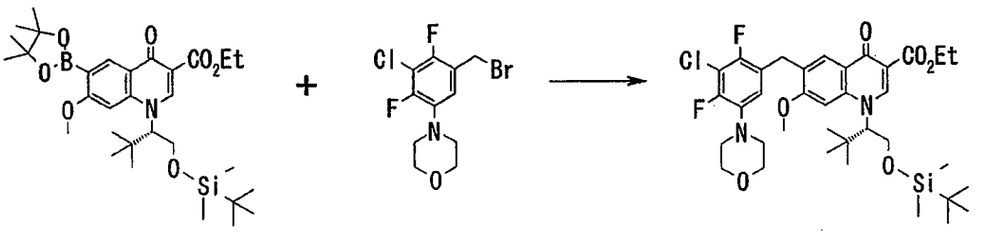
[0433] [化98]



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

[0435] 第2工程

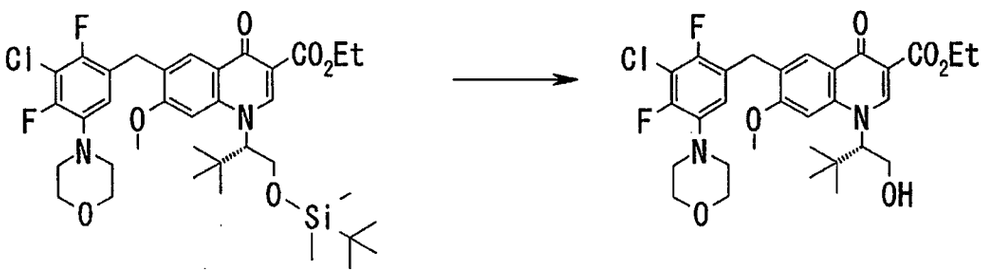
[0436] [化99]



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

[0438] 第3工程

[0439] [化100]

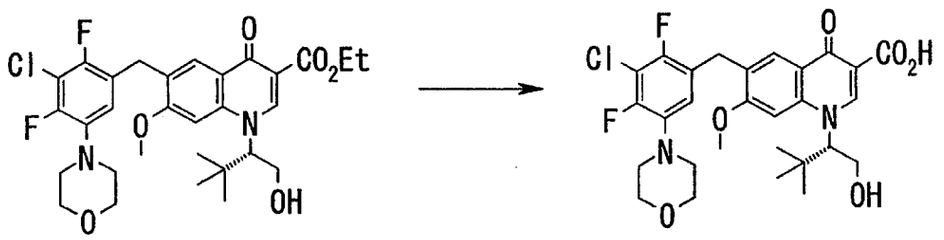


[0440] 第2工程で得た粗精製物(40 mg)をテトラヒドロフラン(0.4 ml)中、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(85 μl, 0.085 mmol)と共に、室温で5分間撹拌した。反応液に酢酸エチルと食塩水を加え分層し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをPTLC(クロロホルム:アセトン=2:1)で精製することにより、淡褐色アモルファス固体として目的物(24 mg, 収率13% 3工程)を得た。

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

[0441] 第4工程

[0442] [化101]



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

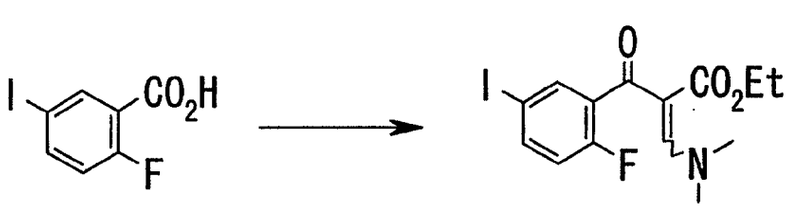
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 400 MHz) ( δ ) ppm: 0.98 (9H, s), 2.93-2.98 (4H, m), 3.70-3.74 (4H, m), 4.00-4.14 (7H, m), 5.11 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.13-5.19 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.37 (1H, s)

MS (ESI): M+ 565

[0444] 実施例51

第1工程

[0445] [化102]

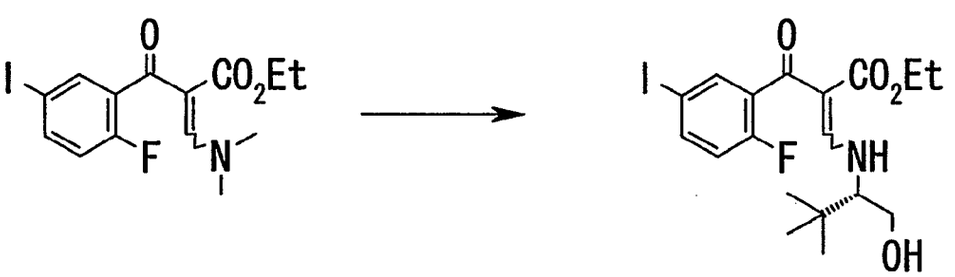


[0446] 2-フルオロ-5-ヨード安息香酸(4.79 g, 18.0 mmol)およびジメチルホルムアミド(69 μl, 0.90 mmol)のトルエン(20 ml)懸濁液に、塩化チオニル(1.57 ml, 21.6 mmol)を加え、110℃で1時間加熱撹拌した。反応液を減圧濃縮し、さらにトルエンで2回共沸した。得られた残さをトルエン(15 ml)に溶解した溶液を、3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル(2.83 g, 19.8 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(4.07 ml, 23.4 mmol)のトルエン(15 ml)溶液に60℃で5分間かけて加え、その後、100℃で16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

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

[0447] 第2工程

[0448] [化103]

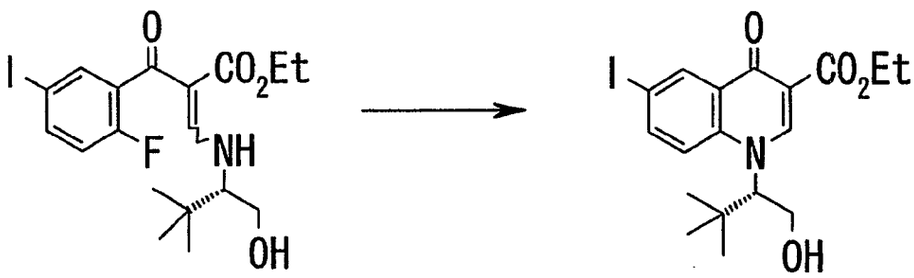



[0449] 第1工程で得た化合物(3.20 g)をテトラヒドロフランに溶解し、L-tert-ロイシノール(977 mg, 8.34 mmol)を加え、室温で15.5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加え、撹拌した後に分層した。有機層を水および飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、さらにトルエンで2回共沸することにより、褐色油状の粗生成物(4.41 g)をE体／Z体の混合物として得た。

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

[0450] 第3工程

[0451] [化104]

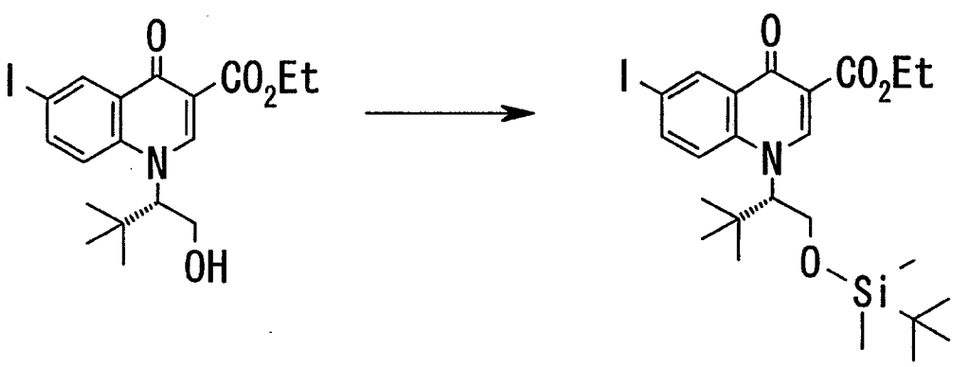


[0452] 第2工程で得た粗生成物(4.41 g)と炭酸カリウム(1.57 g, 11.4 mmol)のジメチルホルムアミド(40 ml)懸濁液を、80℃で6時間加熱攪拌した。氷冷下で反応液に水を加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を室温で風乾した後、60℃で減圧乾燥することにより、褐色固体の粗生成物(3.23 g)を得た。

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

[0453] 第4工程

[0454] [化105]



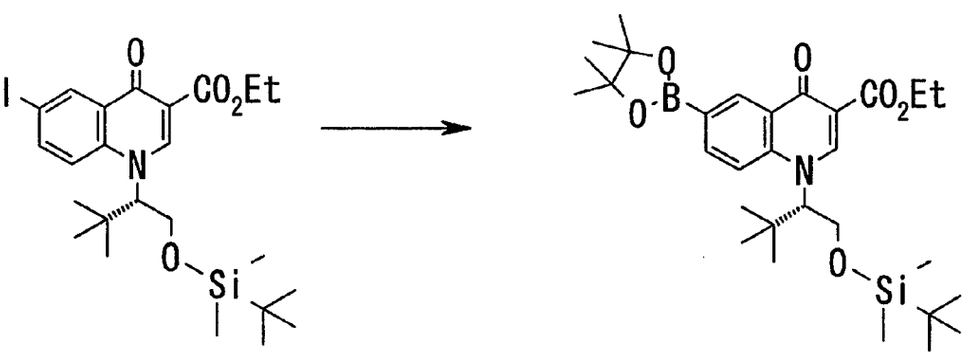
[0455] 第3工程で得た粗生成物(3.23 g)およびイミダゾール(645 mg 9.48 mmol)のジメチルホルムアミド(30 ml)溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.32 g, 8.75 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え分層し、有機層を水(2回)、飽和食塩水の順で洗浄した。さらに水層から酢酸エ

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

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

[0456] 第5工程

[0457] [化106]

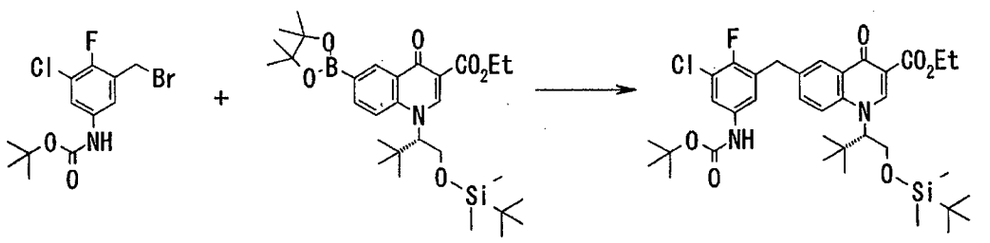


[0458] 第4工程で得た化合物(300 mg, 0.538 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(150 mg, 0.592 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン(1:1)錯体(22 mg, 0.027 mmol)および酢酸カリウム(158 mg, 1.61 mmol)のジメチルスルホキシド(3 ml)溶液を、80℃で20分間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水と酢酸エチルを加え、生じた不溶物をセライトでろ別した。このろ液を分層し、有機層を水(3回)、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮する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

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

[0459] 第6工程

[0460] [化107]

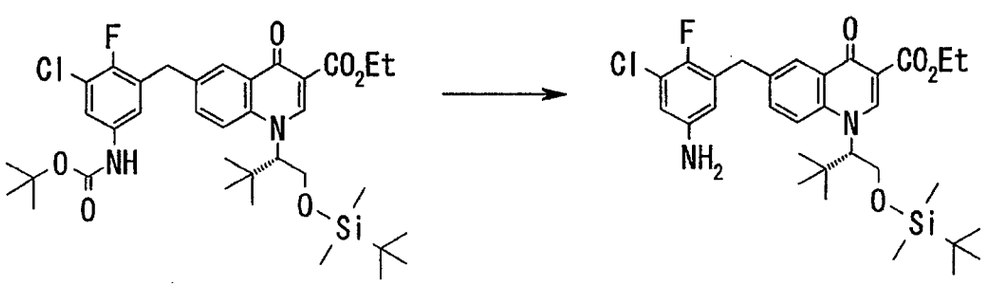


[0461] 第5工程で得た粗生成物(366 mg)、実施例2第5工程で得た化合物(200 mg, 0.592 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(31 mg, 0.027 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(6 ml)溶液に2M 炭酸ナトリウム水溶液(1.1 ml, 2.2 mmol)を加え、混合物を80℃で加熱撹拌した。反応終了後、放冷したのち、反応液に酢酸エチルを加え分層し、有機層を水(3回)、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製することにより、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

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

[0462] 第7工程

[0463] [化108]



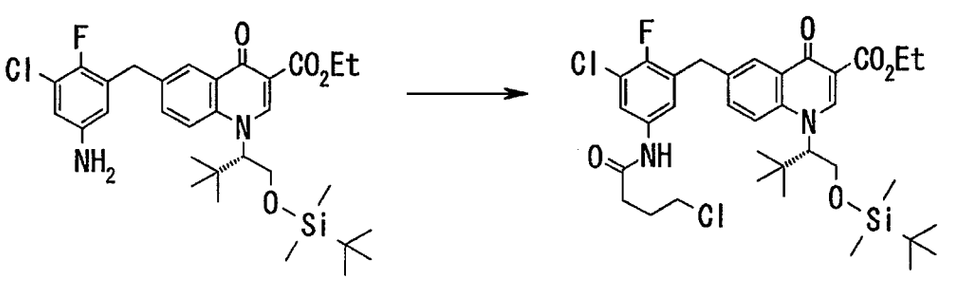
[0464] 第6工程で得た化合物(301 mg, 0.437 mmol)をトリフルオロ酢酸(3 ml)とクロロホルム(3 ml)の混合溶液中、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、さらにトルエンで

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

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

[0465] 第8工程

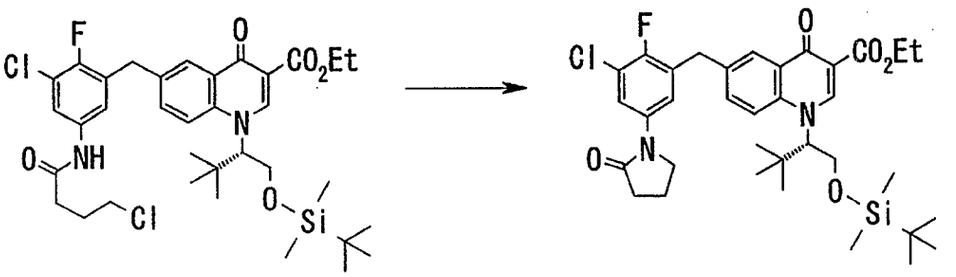
[0466] [化109]




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

[0468] 第9工程

[0469] [化110]

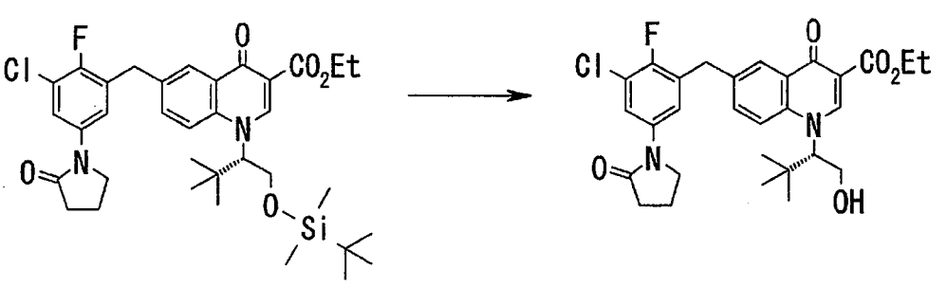


[0470] 第8工程で得た粗生成物(122 mg)をジメチルホルムアミド(1 ml)に溶解し、0℃で水素化ナトリウム(60%, 10 mg, 0.25 mmol)を加え、同温で40分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水(3回)、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝1:9からクロロホルム:メタノール＝10:1)で精製することにより、目的物(98 mg, 収率88%)を白色アモルファス固体として得た。

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

[0471] 第10工程

[0472] [化111]



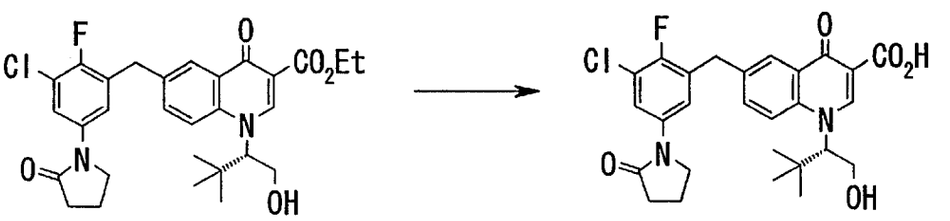
[0473] 第9工程で得た化合物(98 mg, 0.15 mmol)をテトラヒドロフラン(1 ml)中、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(224 μl, 0.224 mmol)と共に、室温で10分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水(3

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

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

[0474] 第11工程

[0475] [化112]




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

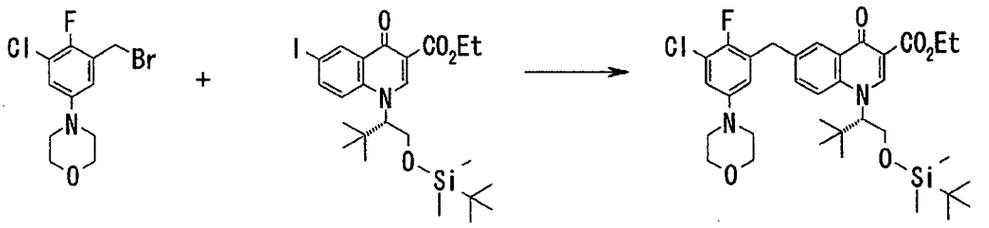
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.96 (9H, s), 2.05 (2H, quint., J = 7.5 Hz), 2.45-2.55 (2H, m), 3.82 (2H, t, J = 7.1Hz), 4.00-4.12 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.06-5.13 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 6.1, 2.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.2, 2.2 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.2 Hz),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

MS (ESI): M+ 515

[0477] 実施例53

第1工程

[0478] [化113]

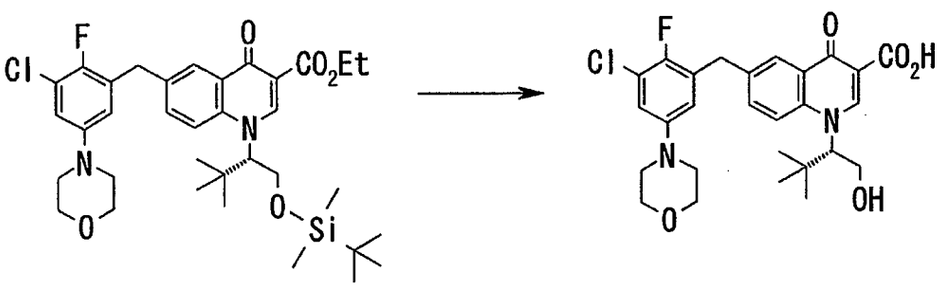


[0479] 亜鉛末(0.793 g, 12.1 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)の懸濁液に、80℃の油浴で加温下、1,2-ジブロモエタン(0.09 ml, 1.0 mmol)およびトリメチルシリルクロリド(0.27 ml, 2.1 mmol)を加え、同温で10分間攪拌した。放冷後、水浴で冷却下、実施例1第6工程で得た化合物(2.88 g, 9.33 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液を10分間かけて加え、さらに室温で20分間攪拌した。この混合物にビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (252 mg, 0.359 mmol)、および実施例51第4工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

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

[0480] 第2工程

[0481] [化114]



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

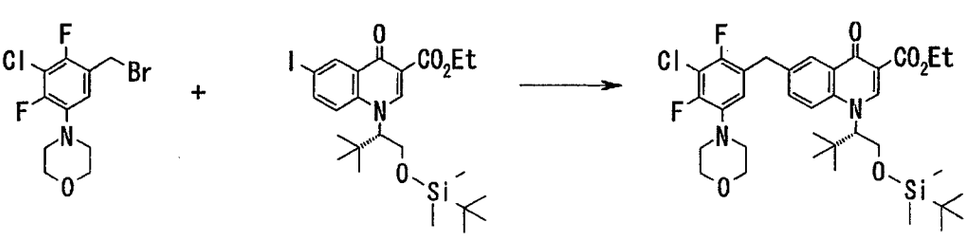
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 400 MHz) ( δ ) ppm: 0.96 (9H, s), 3.07-3.12 (4H, m), 3.69-3.74 (4H, m), 4.00-4.12 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.05-5.13 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 5.8, 3.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 9.2, 2.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.82 (1H,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

MS (ESI): M+ 517

[0483] 実施例56

第1工程

[0484] [化115]



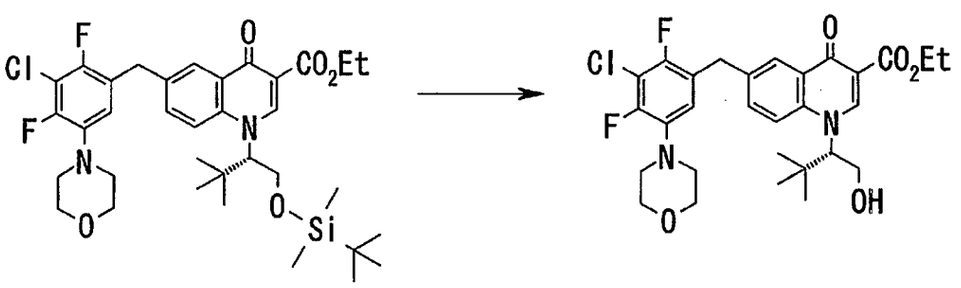
[0485] アルゴン雰囲気下、亜鉛末(0.572 g, 8.76 mmol)のテトラヒドロフラン(7.5 ml)懸濁液に、80℃の油浴で加温下、1,2-ジブロモエタン(65 μl, 0.75 mmol)およびトリメチルシ

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

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

[0486] 第2工程

[0487] [化116]



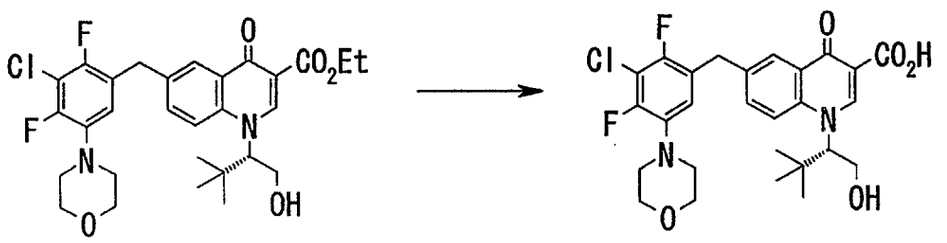

[0488] 第1工程で得た粗精製物(3.39 g)をテトラヒドロフラン(34 ml)に溶解し、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(7.5 ml, 7.5 mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応液に食塩水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を食塩水(2回)、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過

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

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

[0489] 第3工程

[0490] [化117]




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

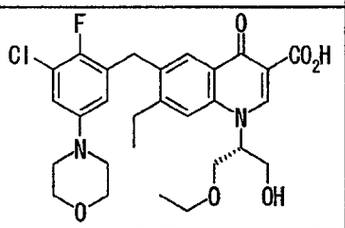
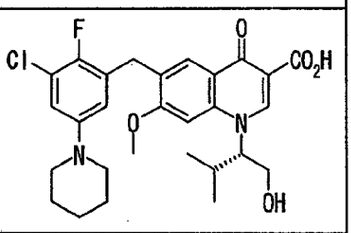
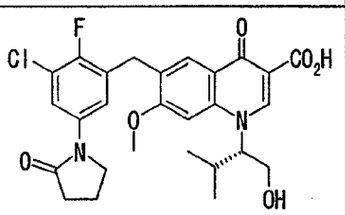
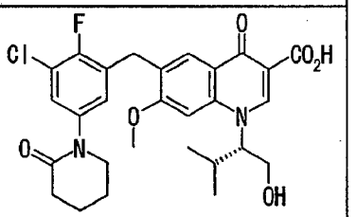
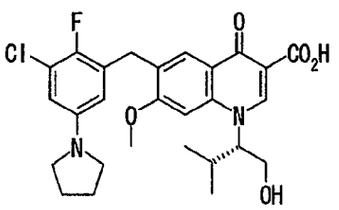
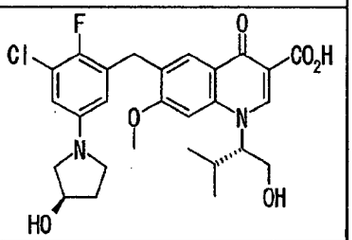
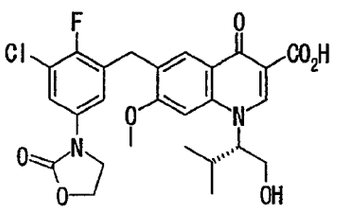
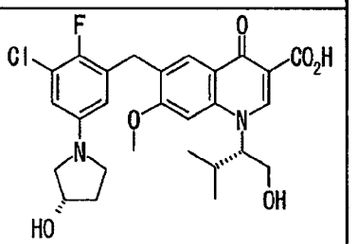
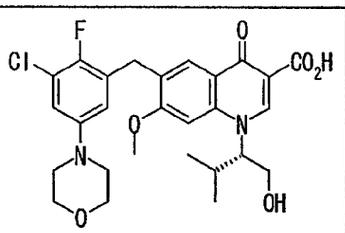
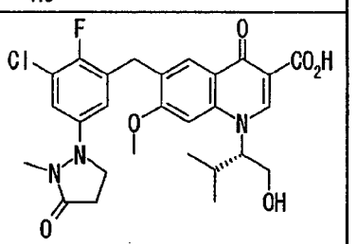
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.96 (9H, s), 2.97-3.01 (4H, m), 3.71-3.76 (4H, m), 4.00-4.12 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.06-5.13 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.2, 2.1 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.81 (1H, s), 15.19 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 535

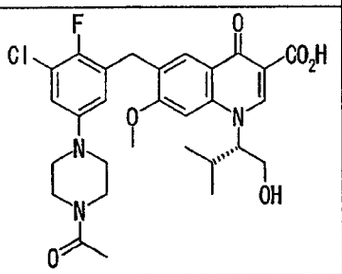
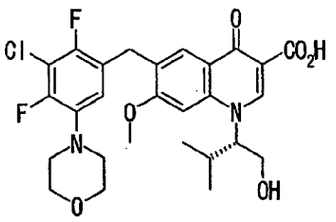
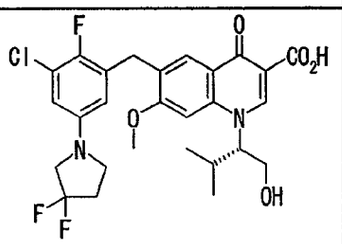
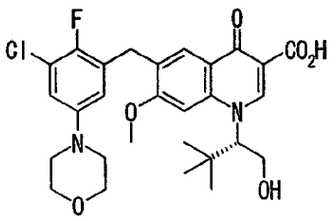
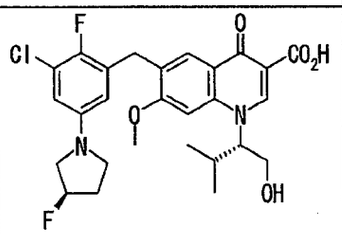
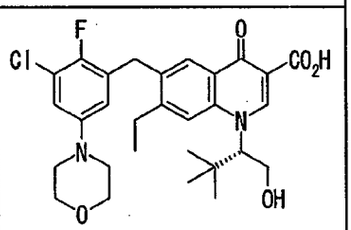
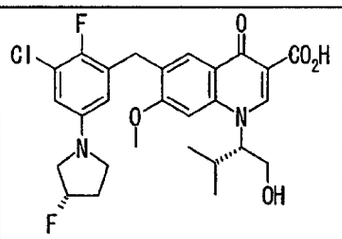
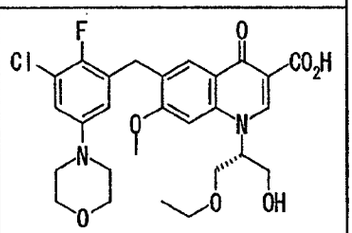
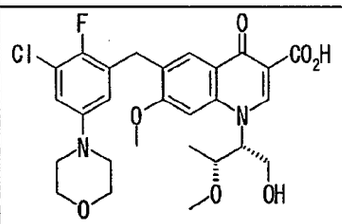
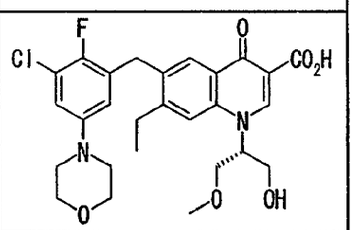
[0492] 上記実施例と同様の方法により、また必要に応じその他常法を用いることにより、実施例3、4、6～15、18～24、26～29、32、34～37、38～48、50、52、54、55及

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

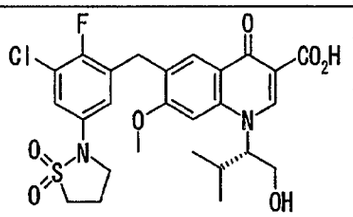
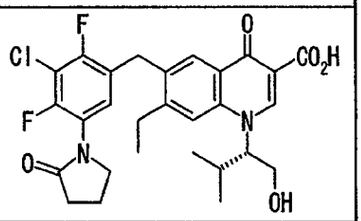
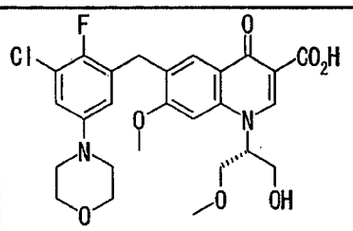
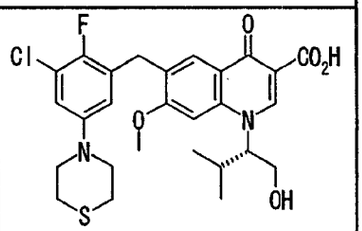
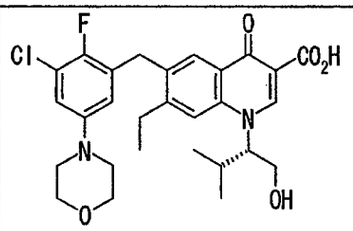
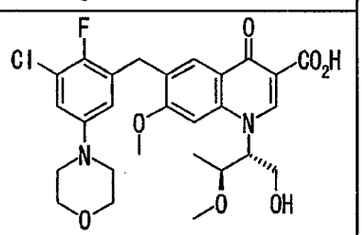
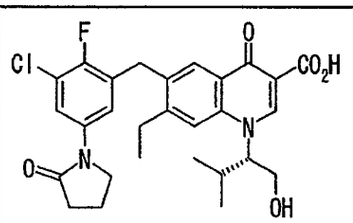
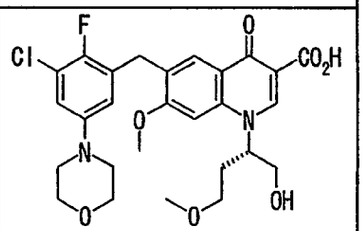
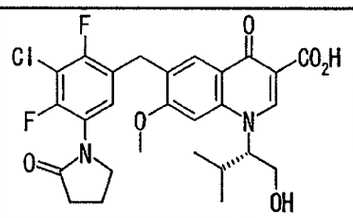
[0493] [表1]

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

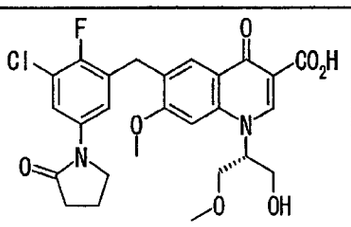
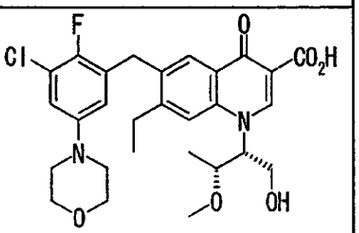
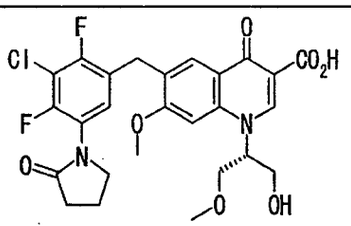
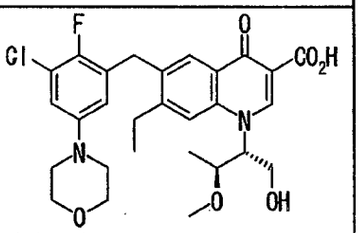
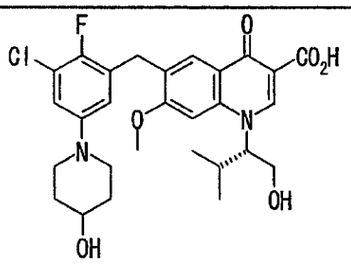
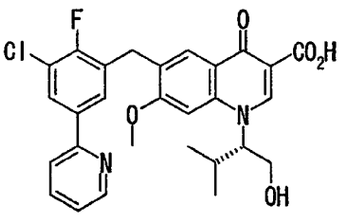
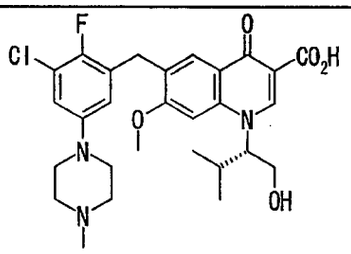
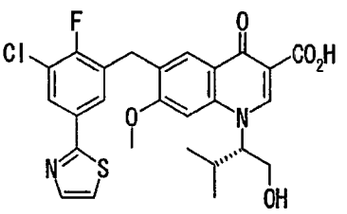
[0494] [表2]

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

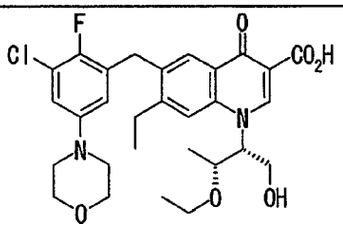
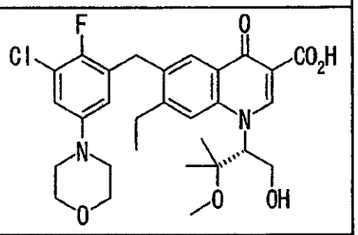
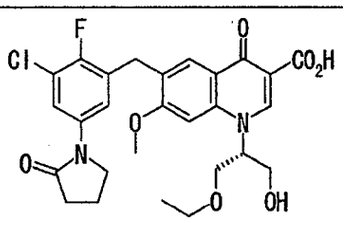
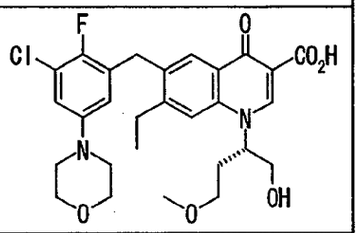
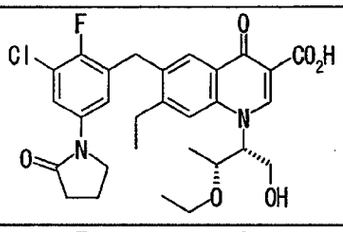
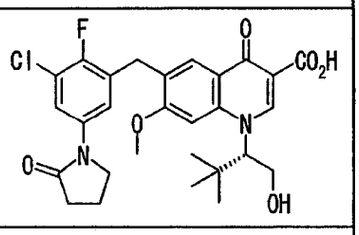
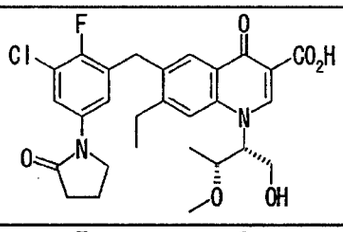
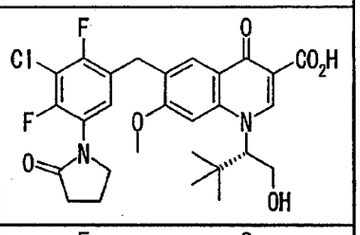
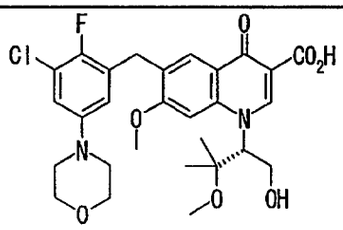
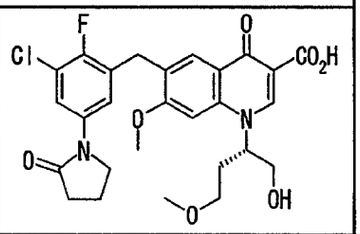
[0495] [表3]

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

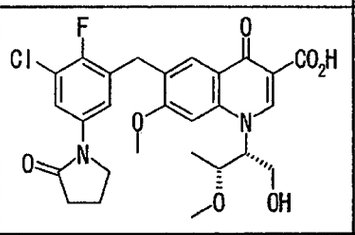
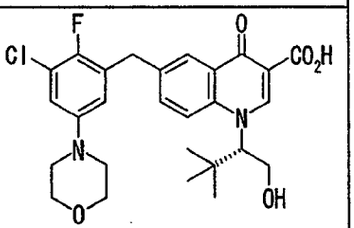
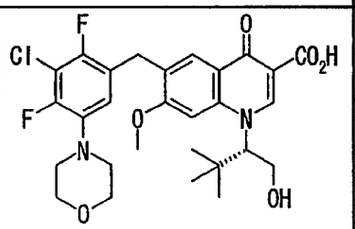
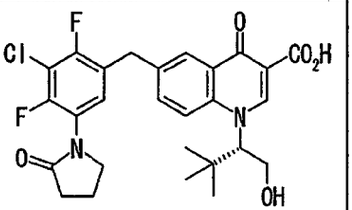
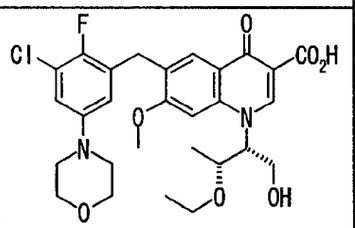
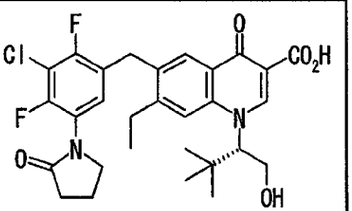
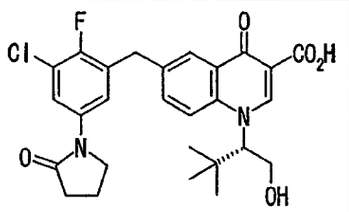
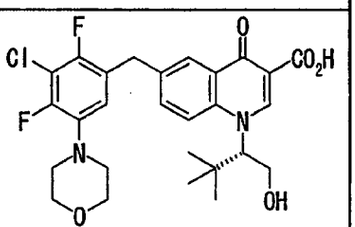
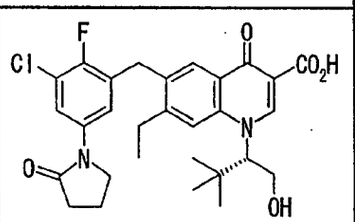
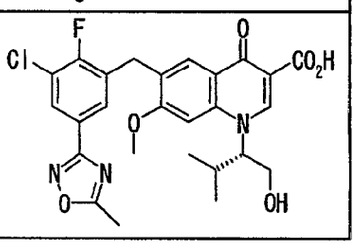
[0496] [表4]

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

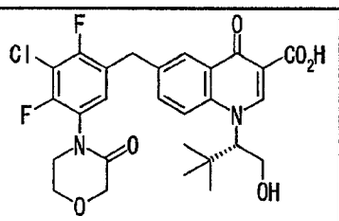
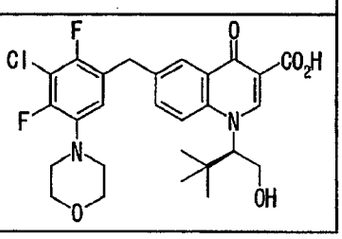
[0497] [表5]

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

[0498] [表6]

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

[0499] [表7]

| 実施例 | 構造式 | 実施例 | 構造式 |
|---|---|---|---|
| 58 |  | 59 |  |

[0500] 以下に、実施例化合物のNMR及びMSデータを記載する。

実施例3

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

MS (ESI): M+ 517

[0501] 実施例4

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

MS (ESI): M+ 533

[0502] 実施例5

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

MS (ESI): M+ 533

[0503] 実施例6

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

MS (ESI): M+ 531

[0504] 実施例7

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 400 MHz) ( δ ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.80-1.83 (4H, m), 2.33-2.39 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.77-3.80 (1H, m), 3.98-3.99 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.86-4.88 (1H, m), 5.20 (1H , t, J = 5.1 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 6.1, 2.4 Hz), 7.45-7.47 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.8 8 (1H, s), 15.46 (1H, s)

MS (ESI): M+ 545

[0505] 実施例8

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

MS (ESI): M+ 533

[0506] 実施例9

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

MS (ESI): M+ 533

[0507] 実施例10

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 300 MHz) ( δ ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.43-2.53 (3H, m), 2.89 (3H, s), 3.75-3.80 (3H, m), 3.96-4.03 (4H, m), 4. 10 (2H, s), 4.85-4.87 (1H, m), 5.18-5.19 (1H, m), 6.87 (1H, dd, J = 5.5, 2.8 Hz), 7.

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

MS (ESI): M+ 546

[0508] 実施例11

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

MS (ESI): M+ 574

[0509] 実施例12

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

MS (ESI): M+ 553

[0510] 実施例13

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

MS (ESI): M+ 535

[0511] 実施例14

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

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

MS (ESI): M+ 535

[0512] 実施例15

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

MS (ESI): M+ 549

[0513] 実施例16

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

MS (ESI): M+ 551

[0514] 実施例17

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

MS (ESI): M+ 547

[0515] 実施例18

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

MS (ESI): M+ 545

[0516] 実施例19

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm : 1.03 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.07 (4H, t, J = 4

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

MS (ESI): M+ 549

[0517] 実施例20

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

MS (ESI): M+ 533

[0518] 実施例21

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

MS (ESI): M+ 567

[0519] 実施例22

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 300 MHz) ( δ ) ppm : 3.07 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.26 (3H, s), 3.7 0 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.83-3.94 (4H, m), 4.02-4.04 (5H, m), 5.27 (1H, t, J = 5.5 Hz ), 5.38-5.42 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 5.8, 3.2 Hz), 7.45 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.83 (1H, s), 15.40 (1H, s)

MS (ESI): M+ 535

[0520] 実施例23

$^1$H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) ( δ ) ppm : 0.83 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.23 (3H, d, J=6.5 H z), 1.31 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.41-2.52 (1H, m), 2.83 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.00 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (1H, br s), 3.77 (4H, t, J = 4.9 Hz), 4.12-4.27 (4H, m), 4.54-4. 62 (1H, m), 6.44-6.49 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J = 2.8, 6.0 Hz), 7.58 (1H, s), 8.24 (1

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

MS (ESI): M+ 531

[0521] 実施例24

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

MS (ESI): M+ 529

[0522] 実施例25

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

MS (ESI): M+ 549

[0523] 実施例26

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

MS (ESI): M+ 547

[0524] 実施例27

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

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

MS (ESI): M+ 549

[0525] 実施例28

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

MS (ESI): M+ 549

[0526] 実施例29

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

MS (ESI): M+ 549

[0527] 実施例32

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

MS (ESI): M+ 547

[0528] 実施例34

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

MS (ESI): M+ 547

[0529] 実施例35

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

MS (ESI): M+ 547

[0530] 実施例36

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 300 MHz) ( δ ) ppm : 0.73 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.34-2.39 (1H, m), 3.78-3.80 (1H, m), 3.98-4.00 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4. 21 (2H, s), 4.86-4.89 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.36-7.40 (1H, m), 7.47 (1 H, br s), 7.89 (1H, td, J = 7.7, 1.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (1H, t, J = 3. 2 Hz), 8.09 (1H, br s), 8.19 (1H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 8.63-8.66 (1H, m), 8.88 (1H, s), 15.41 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 525

[0531] 実施例37

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

MS (ESI): M+ 531

[0532] 実施例38

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

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

MS (ESI): M+ 561

[0533] 実施例39

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

MS (ESI): M+ 547

[0534] 実施例40

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

MS (ESI): M+ 559

[0535] 実施例41

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

MS (ESI): M+ 545

[0536] 実施例42

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

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

MS (ESI): M+ 563

[0537] 実施例43

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

MS (ESI): M+ 561

[0538] 実施例44

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

MS (ESI): M+ 547

[0539] 実施例45

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

MS (ESI): M+ 545

[0540] 実施例46

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

MS (ESI): M+ 563

[0541] 実施例47

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

MS (ESI): M+ 547

[0542] 実施例48

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

MS (ESI): M+ 547

[0543] 実施例49

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

MS (ESI): M+ 565

[0544] 実施例50

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

MS (ESI): M+ 563

[0545] 実施例51

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

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

MS (ESI): M+ 515

[0546] 実施例52

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 400 MHz) ( δ ) ppm : 0.97 (9H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.50 Hz), 2. 03 (2H, tt, J = 7.5, 7.5 Hz), 2.45-2.51 (2H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.78 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.03-4.11 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.12 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.16-5.22 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.95 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.18 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 543

[0547] 実施例53

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ 400 MHz) ( δ ) ppm : 0.96 (9H, s), 3.07-3.12 (4H, m), 3.69-3.7 4 (4H, m), 4.00-4.12 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.05-5.13 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 5. 8, 3.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 9.2, 2.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.82 (1H, s), 15.18 (1H, br s)

MS (ESI): M+ 517

[0548] 実施例54

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

MS (ESI): M+ 533

[0549] 実施例55

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

H, s)

MS (ESI): M+ 561

[0550] 実施例56

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

MS (ESI): M+ 535

[0551] 実施例57

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

MS (ESI): M+ 530

[0552] 実施例58

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

MS (ESI): M+ 549

[0553] 実施例59

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

MS (ESI): M+ 535

[0554] 試験例1

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

(i)組換え体インテグラーゼ遺伝子発現系の構築

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

[0555] (ii)インテグラーゼタンパク質の生産と精製

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

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

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

得られたインテグラーゼタンパク質の画分を集め、－80℃にて保存した。

[0556] (iii)DNA溶液の調製

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

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

ドナーDNA(－鎖は5'末端にビオチン付加)

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

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

ターゲットDNA(＋、－鎖共に3'末端にジゴキシゲニン付加)

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

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

[0557] (iv)酵素(HIVインテグラーゼ)阻害活性の測定

ドナーDNAをTE緩衝液で10nM(又は、5nM)となるように希釈し、50μlを、ストレプトアビジンをコートしたマイクロタイタープレート(ロシュ製)の各ウェルに加え、37℃で60分吸着させた。次いで、0. 1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液(ダルベッコPBS、三光純薬製)及びリン酸緩衝液で洗浄した後、酵素反応液(70μl)、酵素反応液で希釈した被験物質(10μl)及び100μg／ml(又は、64μg／ml(2μM))インテグラーゼタンパク質(10μl)を各ウェルに加え、37℃で60分間反応させた。

酵素反応液の組成:30mM MOPS(3－モルホリノプロパンスルホン酸)、5mM 塩化マグネシウム、3mM DTT(ジチオスレイトール)、0. 1mg／ml BSA(ウシ血清アルブミン)、5%グリセロール、10%DMSO(ジメチルスルホキシド)、0. 01%ツイーン20。

次いで、50nM(又は、25nM)ターゲットDNA(10μl)を加え、37℃、10分間反応させた後、0. 1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液で洗浄し、反応を停止させた。

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

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

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

[0558] 本発明化合物のHIVインテグラーゼ阻害活性($IC_{50}$)は、以下に示す計算式から求めた阻害率より算出した。

阻害率(%)=[1−(Object−Blank)／(Control−Blank)]×100

Object;被検化合物存在下ウェルの吸光度

Control;被検化合物非存在下ウェルの吸光度

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

結果を表8及び9に示す。各記号は、$IC_{50}$が以下の範囲であることを示す。

A:1μM≦$IC_{50}$<10μM

B:0.1μM≦$IC_{50}$<1μM

C:0.01μM≦$IC_{50}$<0.1μM

D:$IC_{50}$<0.01μM

[0559] [表8]

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

[0560] [表9]

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

[0561] 試験例2 抗ウイルス活性の評価

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

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

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

[0562] 併用試験の前に、各薬剤単独の$IC_{50}$及び$CC_{50}$を測定する。この結果から決定された、5濃度の薬剤Aと9濃度の薬剤Bを組み合わせ、2剤併用効果を評価する。また、3剤併用では、高濃度の薬剤B及び薬剤Cを混合し、薬剤Aと濃度を組み合わせ評

価する。

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

相互作用の定義 μM$^2$%

強い相乗作用>100

わずかな相乗作用+51～+100

相加作用+50～-50

わずかな拮抗作用-51～-100

強い拮抗作用<-100

[0563] 試験例3 代謝安定性試験

肝ミクロソーム中代謝安定性試験

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

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

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

[0564] 以下に製剤例を挙げるが、これに限定されるものではない。

製剤例

(a)実施例1の化合物 10g

(b)乳糖 50g

(c)トウモロコシデンプン 15g

(d)カルボキシメチルセルロースナトリウム 44g

(e)ステアリン酸マグネシウム 1g

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

## 産業上の利用可能性

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

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

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

[0567] 配列表フリーテキスト

配列番号1:HIVインテグラーゼの活性測定用Donor＋鎖

配列番号2:HIVインテグラーゼの活性測定用Donor－鎖

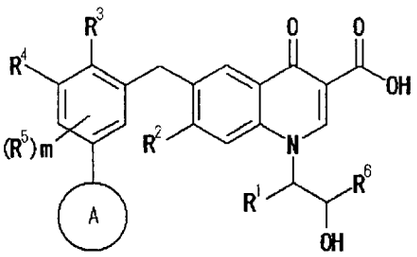
配列番号3:HIVインテグラーゼの活性測定用Target＋鎖

配列番号4:HIVインテグラーゼの活性測定用Target－鎖

# 請求の範囲

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

[化1]



[I]

[式中、

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

グループAは、ハロゲン原子、$C_{1-4}$アルキル基、$-(CH_2)_n-OR^{a1}$、$-NR^{a3}R^{a4}$、$-COR^{a2}$、及び、$-CONR^{a3}R^{a4}$(ここで、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$及び$R^{a4}$は、それぞれ同一又は異なって、水素原子又は$C_{1-4}$アルキル基であり、nは、0又は1乃至4の整数である。)からなる群であり、

$R^1$は、水素原子、

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

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

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

グループBは、

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

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

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

$-CONR^{b2}R^{b3}$、$-SO_2NR^{b2}R^{b3}$、$-COR^{b1}$、

$-NR^{b2}COR^{b1}$、$-SO_2R^{b1}$、$-NR^{b2}SO_2R^{b1}$、

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

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

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

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

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

mは、0、1又は2であり、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ソー1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ドロキノリン－3－カルボン酸、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HIV剤。

[15] 抗HIV剤を製造するための請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の使用。

[16] HIVインテグラーゼ阻害剤を製造するための請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の使用。

[17] 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるHIV感染症の予防又は治療方法。

[18] 他の一種類以上の抗HIV活性物質の有効量を哺乳動物に投与することをさらに含む、請求項17記載の方法。

[19] 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるHIVインテグラーゼの阻害方法。

[20] 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有する抗HIV組成物。

[21] 請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、或いはその溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有するHIVインテグラーゼ阻害用医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/062579

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D215/56, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/541, A61P31/18, A61P43/00, C07D401/10, C07D413/10, C07D417/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS(STN), CAOLD(STN), CAplus(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

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

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 02 August, 2007 (02.08.07) | 21 August, 2007 (21.08.07) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office<br>Facsimile No. | Authorized officer<br>Telephone No. |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2007/062579

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

*C07D417/10*(2006.01)i

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

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/062579

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

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

1. [X] Claims Nos.: 17-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 to 19 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６２５７９

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

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

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

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

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|---|---|
| 日本国実用新案公報 | １９２２－１９９６年 |
| 日本国公開実用新案公報 | １９７１－２００７年 |
| 日本国実用新案登録公報 | １９９６－２００７年 |
| 日本国登録実用新案公報 | １９９４－２００７年 |

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

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

C. 関連すると認められる文献

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

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|---|
| 国際調査を完了した日<br>０２．０８．２００７ | 国際調査報告の発送日<br>２１．０８．２００７ |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）<br>郵便番号１００－８９１５<br>東京都千代田区霞が関三丁目４番３号 | 特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　３４３６<br>佐久　敬<br>電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２ |

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2007／062579

C（続き）. 関連すると認められる文献

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

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６２５７９

第Ｉ欄　ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第１ページの１．ｂの続き）

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

ａ．タイプ
- ☑ 配列表
- ☐ 配列表に関連するテーブル

ｂ．フォーマット
- ☐ 紙形式
- ☑ 電子形式

ｃ．提出時期
- ☑ 出願時の国際出願に含まれていたもの
- ☐ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの
- ☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

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

３．補足意見：

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６２５７９

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☑ 請求の範囲 １７－１９ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲１７－１９は、治療による人体の処置方法であり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

2．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

LISTADO SECUENCIAS
SEQUENCE LISTING

<110> JAPAN TOBACCO INC.

<120> 6-(HETEROCYCLYL-SUBSTITUTED BENZYL)-4-OXOQUINOLINE COMPOUND AND USE THEREOF AS HIV INTEGRASE INHIBITOR

<130> 091080

<150> JP 2006-174331
<151> 2006-06-23

<150> JP 2006-220082
<151> 2006-08-11

<150> JP 2006-274143
<151> 2006-10-05

<160> 4

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 32
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Donor plus strand for activity determination of HIV integrase

<400> 1
acccttttag tcagtgtgga aaatctctag ca 32

<210> 2
<211> 31
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Donor minus strand for activity determination of HIV integrase

<400> 2
actgctagag attttccaca ctgactaaaa g 31

<210> 3
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Target plus strand for activity determination of HIV integrase

<400> 3
tgaccaaggg ctaattcact 20

<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Target minus strand for activity determination of HIV integrase

<400> 4
agtgaattag cccttggtca 20

# COMPUESTO 6– (BENCILO SUSTITUIDO CON HETEROCICLO)–4–OXOQUINOLINA Y SU USO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA VIH

## CAMPO TECNICO

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de 4–oxoquinolina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, que es útil como un agente anti–VIH. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de 4–oxoquinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos y un portador farmacéuticamente aceptable; un agente anti–VIH, un inhibidor de VIH–integrasa y similares, que comprenden el compuesto de 4–oxoquinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos como un ingrediente activo; un agente anti–VIH que comprende el compuesto de 4–oxoquinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos, en combinación con una o más de otros tipos de sustancias activas anti–VIH; y similares.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El VIH (virus de inmunodeficiencia humana (tipo 1)) perteneciente a los retrovirus es un virus causal de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

El VIH se dirige a grupos celulares CD4 positivos tales como células T asistentes, macrófagos y células dendríticas y destruyen estas células inmunocompetentes para causar inmunodeficiencia.

En consecuencia, un agente farmacéutico que erradica VIH en un organismo vivo o suprime su crecimiento es efectivo para la prevención o tratamiento de SIDA.

El VIH posee un gen de ARN bimolecular en una vaina recubierta con una proteína de envoltura. El ARN codifica diversas enzimas (proteasas, transcriptasas inversas, integrasas) características del virus y similares. La transcriptasa inversa traducida y la integrasa están presentes en la vaina, y la proteasa está presente en el interior y el exterior de la vaina.

El VIH se pone en contacto e invade una célula huésped, elimina su cubierta y libera un complejo de ARN e integrasa y similares al citotoplasma. Desde el ARN se transcribe el ADN mediante la transcriptasa inversa y se produce un ADN bicatenario de longitud total. El ADN se desplaza hasta el núcleo de la célula huésped y es incorporada mediante la integrasa al ADN de la célula huésped. El ADN incorporado se convierte en un mARN mediante la polimerasa de la célula huésped, y de este mARN diversas proteínas necesarias para formar un virus son sintetizadas por la VIH–proteasa y similares, y finalmente se forma una partícula de virus, que conforma un brote y es liberado.

Estas enzimas específicas de virus se consideran esenciales para el crecimiento del VIH. Estas enzimas llaman la atención como objetivo

del desarrollo de agentes antivirales, y ya se han desarrollado varios agentes anti–VIH.

Por ejemplo, zidovudina, didanosina, lamivudina y similares ya se encuentran en el mercado como inhibidores de inhibidores de transcriptasa inversa, e indinavir, nelfinavir y similares como inhibidores de proteasa.

Además, se ha empleado una terapia combinada de fármacos múltiples (a menudo también denominada HAART-por sus siglas en inglés (terapia antirretroviral de gran actividad)) con el uso concurrente de estos agentes farmacéuticos. Por ejemplo, se ha aplicado clínicamente un uso combinado de tres agentes de "dos inhibidores de transcriptasa inversa (zidovudina y lamivudina, o tenofovir y emtricitabina)", y "un inhibidor no nucleósido de transcriptasa (efavirenz)" o "un inhibidor de proteasa (lopinavir, fosamprenavir o atazanavir) combinado con ritonavir". Dicha terapia combinada de fármacos múltiples se ha transformado en una corriente principal de la terapéutica de SIDA.

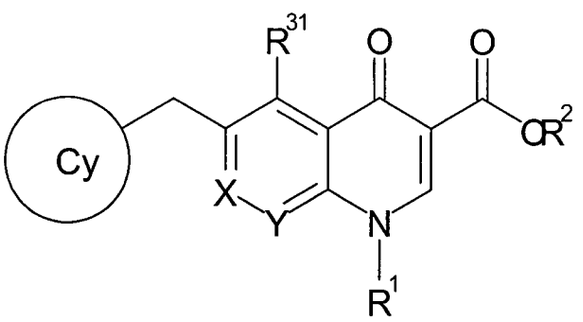
Sin embargo, algunos de estos agentes farmacéuticos son conocidos por causar efectos secundarios tales como insuficiencia de la función hepática, trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, vértigo), y similares. Además, la adquisición de resistencia a un agente farmacéutico causa problemas. Lo que es aún peor, se ha visto emergencia de un VIH que muestra resistencia a múltiples fármacos en una terapia combinada de fármacos múltiples.

En vista de las circunstancias, se ha deseado ulterior desarrollo de un nuevo agente farmacéutico, particularmente el desarrollo de un agente anti–VIH basado sobre el nuevo mecanismo, en donde se espera el desarrollo de un agente anti–VIH con actividad inhibidora de integrase, debido a que la integrasa característica de los retrovirus es una enzima esencial para el crecimiento de VIH.

No obstante, aún no se ha encontrado un inhibidor efectivo de integrasa.

Los compuestos con una actividad inhibidora de integrasa se describen a continuación.

El documento WO2004/046115 (familia de patente: US2005/239819) describe el siguiente compuesto [A] y similares, como agente anti–VIH con actividad inhibidora de integrasa (ver documento de patente 1).

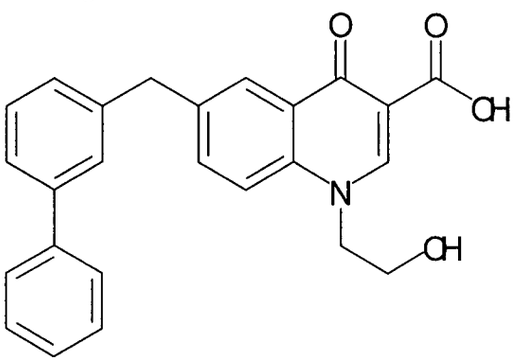



Compuesto [A]

en donde el anillo Cy es un grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; $R^1$ es un grupo alquilo de $C_{1-10}$ opcionalmente sustituido, un grupo de anillos de carbono de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido o similares; $R^2$ es un átomo de

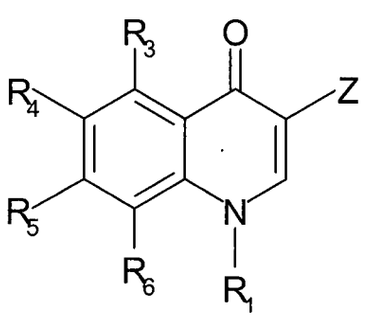
hidrógeno o similares; $R^{31}$ es un átomo de hidrógeno o similares; X es C–$R^{32}$ o un átomo de nitrógeno; e Y es C–$R^{33}$ o un átomo de nitrógeno (en donde $R^{32}$ y $R^{33}$ son, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o similares).

El documento WO2004/046115 también describe el siguiente compuesto [B] y similares, como un agente anti–VIH que tiene una actividad inhibidora de integrasa.



Compuesto [B]

El documento WO2005/087759 describe el siguiente compuesto [C] y similares, como un agente anti–VIH que tiene una actividad inhibidora de integrasa retroviral (ver documento patente 2).

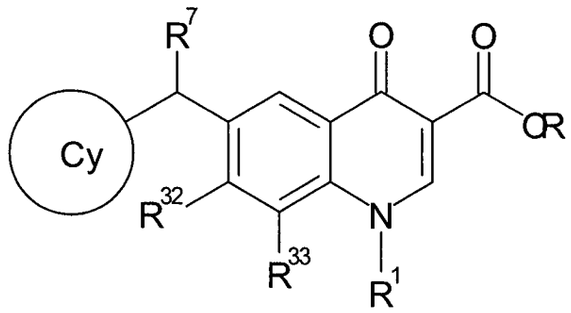


Compuesto [C]

en donde $R_1$ es H, alquilo de $C_{1-6}$ o alquilo de $C_{1-6}$ sustituido; Z es $–C(O)OR_2$ o $–C(O)CH_2C(O)X$; X es un anillo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros o $–C(O)OR_2$; $R_2$ es H o alquilo de $C_{1-6}$; $R_3$, $R_4$, $R_5$ y $R_6$ son cada uno H, halógeno, alquil de $C_{1-6}$–oxi, $–N(R_8)(R_9)$, $–C(O)CH_3$, –

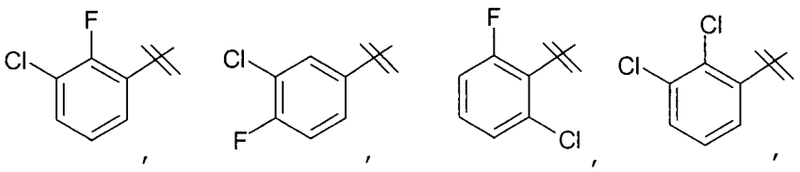
$C(O)CH_2C(O)X$, $-S(O)_n-R_{10}$ en donde n es 0, 1 ó 2, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; $R_8$ y $R_9$ son cada uno H o alquilo de $C_{1-2}$; y $R_{10}$ es alquilo de $C_{1-6}$ o similares, con la condición de que, cuando Z es $-C(O)OR_2$, entonces al menos uno de $R_3$, $R_4$, $R_5$ y $R_6$ sea $-C(O)CH_2C(O)X$.

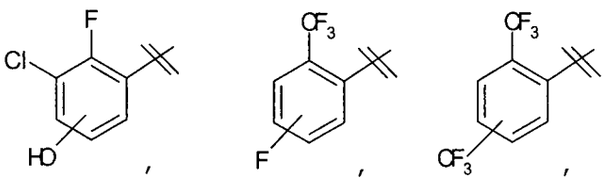
Además, el documento WO2005/113509 (familia de patentes: US2006/019906) describe el siguiente compuesto [D] y similares, como un agente anti–VIH que tiene una actividad inhibidora de integrasa (ver documento de patente 3).



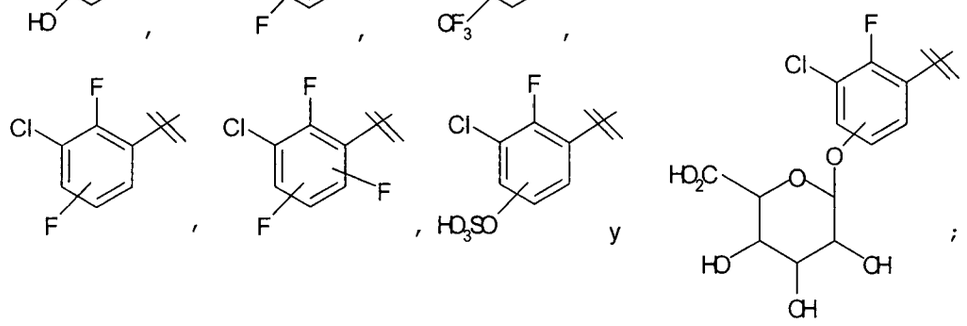

Compuesto [D]

en donde el anillo Cy es un grupo seleccionado del grupo que consiste en

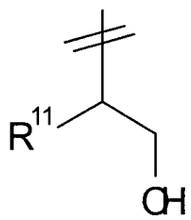








R es un átomo de hidrógeno o similares; $R^1$ es



en donde $R^{11}$ es $-(C_mH_{2m})-OR^{12}$, $-(C_mH_{2m})-SR^{12}$, $-(C_mH_{2m})-SO_2R^{12}$ (en donde $R^{12}$ es un grupo alquilo de $C_{1-4}$ y m es un número entero de 1 a 4), un grupo heterocíclico saturado, un grupo isopropilo o un grupo ter–butilo, o similares; $R^{32}$ es un átomo de hidrógeno, un grupo etilo, un grupo metoxi, o similares; $R^{33}$ es un átomo de hidrógeno o similares; y $R^7$ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

documento de patente 1: WO2004/046115 (página 133, Ejemplo 1–88)

documento de patente 2: WO2005/087759

documento de patente 3: WO2005/113509

documento de patente 4: WO2006/033422

## BREVE DESCRICPION DE LA INVENCION

Problemas por resolver mediante la invención

De los hallazgos obtenidos de estudios farmacológicos y resultados clínicos hasta la fecha, un agente anti–VIH es efectivo para la prevención o el tratamiento del SIDA y en particular un compuesto que tiene una actividad inhibidora de integrasa puede ser un efectivo agente anti–VIH.

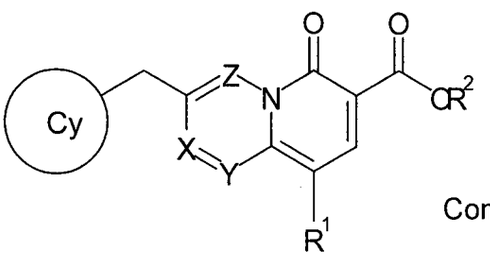
En consecuencia, la presente invención tiene por objeto proveer un compuesto que tenga una actividad anti–VIH, en particular un compuesto que tiene una actividad inhibidora de integrasa.

Medios para Resolver los Problemas

Los presentes inventores realizaron intensos estudios en el intento por hallar un compuesto con una actividad anti–VIH, en particular un compuesto que tiene una actividad inhibidora de integrasa, y así completaron la presente invención.

Sin embargo, estas publicaciones no describen un compuesto con un grupo bencilo sustituido con un grupo heterocíclico en la posición 6 del anillo 4–oxoquinolina o incluso una descripción sugestiva de ello.

Además, el documento WO2006/033422 (familia de patentes: US2006/084665) describe el siguiente compuesto [E] y similares, como un agente anti–VIH que tiene una actividad inhibidora de integrasa (ver documento de patente 4).



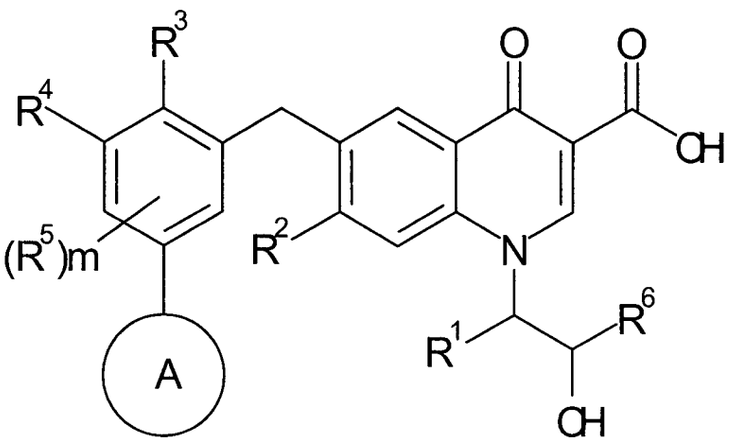

Compuesto [E]

en donde el anillo Cy es un grupo de anillos de carbono de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; $R^1$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de $C_{1-10}$ opcionalmente sustituido o similares; $R^2$ es un átomo de hidrógeno o similares; Z es C–$R^{31}$ o un átomo de nitrógeno, en donde $R^{31}$ es un átomo de hidrógeno o similares; X es C–$R^{32}$ o un átomo de nitrógeno; e Y es C–$R^{33}$ o un átomo de nitrógeno, en donde $R^{32}$ y $R^{33}$ son cada uno un átomo de hidrógeno o similares.

Sin embargo, esta publicación no incluye el compuesto de 4–oxoquinolina descrito en esta memoria descriptiva o incluso una descripción sugestiva de ello.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] que tiene una actividad inhibidora de integrasa (a veces abreviado como compuesto [I] en la presente memoria descriptiva), una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus solvatos y su uso.

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos:



[I]

en donde

el anillo A es un grupo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo A, en donde el grupo heterocíclico monocíclico contiene, además de átomo de carbono, al menos un heteroátomo seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre;

el grupo A es un grupo que consiste en átomo de halógeno, grupo alquilo de $C_{1-4}$, $-(CH_2)_n-OR^{a1}$, $-NR^{a3}R^{a4}$, $-COR^{a2}$ y $-CONR^{a3}R^{a4}$, en

donde $R^{a1}$, $R^{a2}$, $R^{a3}$ y $R^{a4}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$ y n es 0 o un número entero de 1 a 4;

$R^1$ es un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B,

un grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado o

un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado,

en donde el grupo heterocíclico contiene, además de átomo de carbono, al menos un heteroátomo seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre;

el grupo B es un grupo que consiste en

un grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado,

un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado, en donde el grupo heterocíclico es como se definió con anterioridad,

un átomo de halógeno, grupo ciano,

$-OR^{b1}$, $-SR^{b1}$, $-NR^{b2}R^{b3}$,

$-CONR^{b2}R^{b3}$, $-SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $-COR^{b1}$,

$-NR^{b2}COR^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $-NR^{b2}SO_2R^{b1}$,

$-COOR^{b1}$, $-NR^{b2}COOR^{b1}$ y $-NR^{b4}CO-NR^{b2}R^{b3}$

en donde $R^{b1}$, $R^{b2}$, $R^{b3}$ y $R^{b4}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$, un grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado, en donde el grupo heterocíclico es como se definió con anterioridad;

$R^2$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$ u $-OR^{11}$, en donde $R^{11}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$;

$R^3$ y $R^4$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$ u $-OR^{12}$, en donde $R^{12}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$;

$R^5$ es cada uno, de modo independiente, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$ u $-OR^{13}$, en donde $R^{13}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$;

m es 0, 1 ó 2; y

$R^6$ es un átomo de hidrógeno o $R^1$ y $R^6$ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un grupo cicloalquilo de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado.

[2] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde el anillo A es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico monocíclico está opcionalmente

sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A y está unido, por medio del átomo de nitrógeno, con el anillo benceno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

[3] El compuesto del punto [2] antes mencionado, en donde el anillo A es un grupo heterocíclico seleccionado de grupo 1–pirrolidinilo, grupo 2–oxopirrolidin–1–ilo, grupo piperidino, grupo 2–oxopiperidin–1–ilo, grupo 1–piperazinilo, grupo morfolino, grupo tiomorfolino, grupo 3–oxomorfolin–4–ilo, grupo 1,1–dioxoisotiazolidin–2–ilo, grupo 2–oxooxazolidin–3–ilo y grupo 3–oxopirazolidin–1–ilo, en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

[4] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde $R^1$ es un grupo alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo B y $R^6$ es un átomo de hidrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

[5] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde $R^2$ es un grupo alquilo de $C_{1-4}$ u $-OR^{11}$, en donde $R^{11}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

[6] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde $R^2$ es un átomo de hidrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

[7] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde $R^3$ y $R^4$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de halógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

[8] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde m es 1 y $R^5$ es un átomo de halógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

[9] El compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde m es 0 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

[10] El compuesto del punto [1] antes mencionado, que está seleccionado de un grupo que consiste en

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((R)–1–etoximetil–2–hidroxietil)–7–etil–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 1),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 2),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(pirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 3),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxooxazolidin–3–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 4),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 5),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(piperidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 6),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopiperidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 7),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–((R)–3–hidroxipirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 8),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–((S)–3–hidroxipirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 9),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–metil–3–oxopirazolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 10),

ácido 6–[5–(4–acetilpiperazin–1–il)–3–cloro–2–fluorobencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 11),

ácido 6–[3–cloro–5–(3,3–difluoropirrolidin–1–il)–2–fluorobencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 12),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–((R)–3–fluoropirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 13),

6–[3–cloro–2–fluoro–5–((S)–3–fluoropirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 14),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((1R,2R)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 15),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 16),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 17),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 18),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((R)–1–etoximetil–2–hidroxietil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 19),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–[(R)–2–hidroxi–1–(metoximetil)etil]–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 20),

ácido 6–[3–cloro–5–(1,1–dioxoisotiazolidin–2–il)–2–fluorobencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 21),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–[(R)–2–hidroxi–1–(metoximetil)etil]–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 22),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 23),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 24),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 25),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 26),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(tiomorfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 27),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((1R,2S)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 28),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–3–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 29),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(4–hidroxipiperidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 32),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((1R,2R)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 34),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((1R,2S)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 35),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(piridin–2–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 36),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(tiazol–2–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 37),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–[(1R,2R)–2–etoxi–1–(hidroximetil)propil]–7–etil–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 38),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((R)–1–etoximetil–2–hidroxietil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 39),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–[(1R,2R)–2–etoxi–1–(hidroximetil)propil]–7–etil–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 40),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((1R,2R)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 41),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((R)–1–hidroximetil–2–metoxi–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 42),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((R)–1–hidroximetil–2–metoxi–2–metilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 43),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–3–metoxipropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 44),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 45),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 46),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–3–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 47),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((1R,2R)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 48),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 49),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–[(1R,2R)–2–etoxi–1–(hidroximetil)propil]–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 50),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 51),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 52),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 53),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 54),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 55),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 56),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(5–metil–1,2,4–oxadiazol–3–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 57),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(3–oxomorfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 58), y

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((R)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 59),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

[11] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [10] antes mencionados o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos y un portador farmacéuticamente aceptable.

[12] Un agente anti–VIH que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [10] antes mencionados o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, como un ingrediente activo.

[13] Un inhibidor de integrasa VIH que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [10] antes mencionados o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, como un ingrediente activo.

[14] Un agente anti–VIH que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [10] antes mencionados o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, en combinación con uno o varios otros tipos de sustancias anti–VIH activas.

[15] Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [10] antes mencionados o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, para la producción de un agente anti–VIH.

[16] Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [10] antes mencionados o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, para la producción de un inhibidor de integrasa VIH.

[17] Un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad infecciosa por VIH en un mamífero que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [10] antes mencionados o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, a dicho mamífero.

[18] El método del punto [17] antes mencionado, que también comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios otros tipos de sustancias anti–VIH activas al mamífero.

[19] Un método para inhibir la integrasa VIH en un mamífero que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [10] antes mencionados o una de

sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, a dicho mamífero.

[20] Una composición anti–VIH que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [10] antes mencionados o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos y un portador farmacéuticamente aceptable.

[21] Una composición farmacéutica para inhibir la integrasa VIH que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [10] antes mencionados o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención muestran elevada actividad inhibidora contra VIH–integrasa.

En consecuencia, estos compuestos pueden ser agentes farmacéuticos efectivos, por ejemplo, para la prevención o el tratamiento de SIDA, tales como inhibidores de integrasa, agentes antivirales, agentes anti–VIH y similares, con actividad de inhibidor de VIH–integrasa. Además, mediante el uso combinado con otros agentes anti–VIH tales como inhibidores de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa y similares, pueden ser agentes anti–VIH más efectivos. Además, por su elevada actividad inhibidora específica de integrasa, pueden ser agentes farmacéuticos seguros para el cuerpo humano con escasos efectos secundarios.

## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Las definiciones de los respectivos sustituyentes, los respectivos símbolos y los respectivos restos usados en la presente memoria descriptiva son las siguientes.

El "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, con preferencia un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

El "grupo alquilo de $C_{1-4}$" es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono y específicamente, se pueden mencionar grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec–butilo y grupo ter–butilo.

El "grupo alquilo de $C_{1-6}$" es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono y específicamente, se pueden mencionar grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec–butilo, grupo ter–butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo 1–metilbutilo, grupo 1–etilpropilo, grupo 2–etilpropilo, grupo 2,2–dimetilpropilo, grupo 1,2–dimetilpropilo, grupo ter–pentilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo 1–metilpentilo, grupo 1,1–dimetilbutilo, grupo 1,2–dimetilbutilo, grupo 1,3–dimetilbutilo, grupo 1–etilbutilo, grupo 1–etil–1–metilpropilo, grupo 1–etil–2–metilpropilo, grupo 1,1,2–trimetilpropilo, grupo 1,2,2–trimetilpropilo y similares.

El "grupo cicloalquilo de $C_{3-10}$" es un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, con preferencia 3 a 6 y específicamente, se pueden mencionar grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo ciclononilo y grupo ciclodecilo.

El "grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$" es un grupo hidrocarbonado cíclico saturado o insaturado que tiene 3 a 10 átomos de carbono y significa grupo arilo, grupo cicloalquilo, grupo cicloalquenilo o uno de sus anillos fusionados.

Como "grupo arilo", se pueden mencionar, específicamente, grupo fenilo, grupo naftilo, grupo pentalenilo, grupo azulenilo y similares, con preferencia grupo fenilo y grupo naftilo, con preferencia particular grupo fenilo.

Como "grupo cicloalquilo", se pueden mencionar, específicamente, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo adamantilo, grupo norbornanilo y similares, con preferencia grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo y grupo ciclohexilo.

El "grupo cicloalquenilo" contiene al menos uno, con preferencia 1 ó 2 enlaces dobles y específicamente se pueden mencionar grupo ciclopropenilo, grupo ciclobutenilo, grupo ciclopentenilo, grupo ciclopentadienilo, grupo ciclohexenilo, grupo ciclohexadienilo grupo (2,4–ciclohexadien–1–ilo, grupo 2,5–ciclohexadien–1–ilo, etc.), grupo cicloheptenilo, grupo ciclooctenilo y similares.

Como anillo fusionado de estos "grupo arilo", "grupo cicloalquilo" o "grupo cicloalquenilo", se pueden mencionar, específicamente, grupo indenilo, grupo indanilo, grupo 1,4–dihidronaftilo, grupo 1,2,3,4–tetrahidronaftilo (grupo 1,2,3,4–tetrahidro–2–naftilo, grupo 5,6,7,8–tetrahidro–2–naftilo, etc.), grupo perhidronaftilo y similares. Es con preferencia un anillo fusionado de grupo fenilo y el otro anillo, con mayor preferencia, grupo indenilo, grupo indanilo, grupo 1,4–dihidronaftilo, grupo 1,2,3,4–tetrahidronaftilo grupo y similares, con preferencia particular grupo indanilo.

El "grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" es el "grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$" antes definido opcionalmente sustituido con 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes seleccionados del "grupo A" definido más abajo e incluye un "grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$" no sustituido.

El "grupo A" es un grupo que consiste en el "átomo de halógeno" antes definido, el "grupo alquilo de $C_{1-4}$" antes definido, $-(CH_2)_n-OR^{a1}$, $-NR^{a3}R^{a4}$, $-COR^{a2}$ y $-CONR^{a3}R^{a4}$, en donde $R^{a1}$, $R^{a2}$, $R^{a3}$ y $R^{a4}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o "grupo alquilo de $C_{1-4}$" antes definido y n es 0 o un número entero de 1 a 4.

Como "$-(CH_2)_n-OR^{a1}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo hidroxi, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo ter–butoxi, grupo hidroximetilo, grupo metoximetilo, grupo 2–(metoxi)etilo y similares.

Como "–$NR^{a3}R^{a4}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo amino, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo ter–butilamino, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo N–etil–N–metilamino, grupo N–metil–N–propilamino, grupo N–isopropil–N–metilamino y similares.

Como "–$COR^{a2}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo formilo, grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo isobutirilo, grupo 2,2–dimetilpropionilo y similares.

Como "–$CONR^{a3}R^{a4}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo carbamoílo, grupo metilcarbamoílo, grupo etilcarbamoílo, grupo propilcarbamoílo, grupo isopropilcarbamoílo, grupo ter–butilcarbamoílo, grupo dimetilcarbamoílo, grupo dietilcarbamoílo, grupo N–etil–N–metilcarbamoílo y similares.

Como el "grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A", se pueden mencionar, específicamente, fenilo, grupo naftilo, grupo 2–fluorofenilo, grupo 2–clorofenilo, grupo 2–bromofenilo, grupo 3–fluorofenilo, grupo 3–clorofenilo, grupo 3–bromofenilo, grupo 4–fluorofenilo, grupo 2–metilfenilo, grupo 3–metilfenilo, grupo 4–metilfenilo, grupo 2–etilfenilo, grupo 3–etilfenilo, grupo 2–isopropilfenilo, grupo 3–isopropilfenilo, grupo 2–hidroxifenilo, grupo 3–hidroxifenilo, grupo 4–hidroxifenilo, grupo 2–metoxifenilo, grupo 3–metoxifenilo, grupo 2–etoxifenilo, grupo 3–etoxifenilo, grupo 2–propoxifenilo, grupo 3–propoxifenilo, grupo 2–aminofenilo, grupo 3–aminofenilo, grupo 2–

(metilamino)fenilo, grupo 3–(metilamino)fenilo, grupo 2–(dimetilamino)fenilo, grupo 3–(dimetilamino)fenilo, grupo 2–(dietilamino)fenilo, grupo 2–(N–etil–N–metilamino)fenilo, grupo 2–(N–isopropil–N–metilamino)fenilo, grupo 2–acetilfenilo, grupo 3–acetilfenilo, grupo 2–(carbamoil)fenilo, grupo 3–(carbamoil)fenilo, grupo 2–(metilcarbamoil)fenilo, grupo 3–(metilcarbamoil)fenilo, grupo 2–(dimetilcarbamoil)fenilo, grupo 3–(dimetilcarbamoil)fenilo, grupo 2,3–difluorofenilo, grupo 2,3–diclorofenilo, grupo 3,4–diclorofenilo, grupo 2,3–dibromofenilo, grupo 2,4–difluorofenilo, grupo 2,4–diclorofenilo, grupo 2,5–diclorofenilo, grupo 2,6–diclorofenilo, grupo 2–cloro–3–fluorofenilo, grupo 2–cloro–4–fluorofenilo, grupo 2–cloro–5–fluorofenilo, grupo 2–cloro–6–fluorofenilo, grupo 3–cloro–2–fluorofenilo, grupo 5–cloro–2–fluorofenilo, grupo 5–bromo–2–clorofenilo, grupo 2–cloro–3–metilfenilo, grupo 2–cloro–5–metilfenilo, grupo 3–cloro–2–metilfenilo, grupo 2–cloro–3–hidroxifenilo, grupo 2–cloro–5–hidroxifenilo, grupo 2–cloro–3–metoxifenilo, grupo 2–cloro–5–metoxifenilo, grupo 3–cloro–2–metoxifenilo, grupo 2–cloro–3–aminofenilo, grupo 2–cloro–5–aminofenilo, grupo 2–cloro–3–(metilamino)fenilo, grupo 2–cloro–5–(metilamino)fenilo, grupo 2–cloro–3–(dimetilamino)fenilo, grupo 2–cloro–5–(dimetilamino)fenilo, grupo 2,3,4–trifluorofenilo, grupo 2–cloro–3,4–difluorofenilo, grupo 2–cloro–3,5–difluorofenilo, grupo 2–cloro–3,6–difluorofenilo, grupo 2–cloro–4,5–difluorofenilo, grupo 2–cloro–4,6–difluorofenilo, grupo 3–cloro–2,4–difluorofenilo, grupo 3–cloro–2,5–difluorofenilo, grupo 3–cloro–2,6–difluorofenilo, grupo 2,3–dicloro–4–fluorofenilo, grupo 2–cloro–3,5,6–

trifluorofenilo, grupo 3–cloro–2,4,5–trifluorofenilo, grupo 3–cloro–2,4,6–trifluorofenilo, grupo 2,3–dicloro–4,5,6–trifluorofenilo, grupo 3,5–dicloro–3,4,6–trifluorofenilo, grupo 2,6–dicloro–3,4,5–trifluorofenilo, grupo perfluorofenilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo 2–hidroxiciclopropilo, grupo 2–hidroxiciclobutilo, grupo 3–hidroxiciclobutilo, grupo 2–hidroxiciclopentilo, grupo 3–hidroxiciclopentilo, grupo 2–hidroxiciclohexilo, grupo 3–hidroxiciclohexilo, grupo 4–hidroxiciclohexilo, grupo 4–indanilo, grupo 1H–inden–4–ilo y similares.

El "grupo heterocíclico" es un grupo heterocíclico saturado o insaturado (incluyendo parcialmente insaturado y completamente insaturado) monocíclico de 4 a 6 miembros (con preferencia de 5 miembros o 6 miembros) que contiene, además de átomo de carbono, al menos un, con preferencia 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, un anillo fusionado de estos heterociclos o un anillo fusionado de estos anillos heterociclo y de carbono de $C_{3-10}$ seleccionados de benceno, ciclopentano y ciclohexano.

Como el grupo "grupo heterocíclico monocíclico saturado", se pueden mencionar grupo azetidinilo, grupo pirrolidinilo, grupo tetrahidrofurilo, grupo tetrahidrotienilo, grupo imidazolidinilo, grupo pirazolidinilo, grupo 1,3–dioxolanilo, grupo 1,3–oxatiolanilo, grupo oxazolidinilo, grupo isoxazolidinilo, grupo tiazolidinilo, grupo isotiazolidinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo tetrahidropiranilo, grupo tetrahidrotiopiranilo, grupo dioxanilo, grupo morfolinilo, grupo 3–oxomorfolinilo, grupo tiomorfolinilo, grupo 2–

oxoazetidinilo, grupo 2–oxopirrolidinilo, grupo 3–oxopirazolidinilo, grupo 2–oxooxazolidinilo, grupo 1,1–dioxoisotiazolidinilo, grupo 2–oxopiperidinilo, grupo 4–oxopiperidinilo, grupo 2,6–dioxopiperidinilo y similares.

Como el "grupo heterocíclico monocíclico insaturado", se pueden mencionar grupo pirrolilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo imidazolilo, grupo 1,2–dihidro–2–oxoimidazolilo, grupo pirazolilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazolilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo 1,2,4–triazolilo, grupo 1,2,3–triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo 1,3,4–oxadiazolilo, grupo 1,2,4–oxadiazolilo, grupo 1,3,4–tiadiazolilo, grupo 1,2,4–tiadiazolilo, grupo furazanilo, grupo piridilo, grupo pirimidinilo, grupo 3,4–dihidro–4–oxopirimidinilo, grupo piridazinilo, grupo pirazinilo, grupo 1,3,5–triazinilo, grupo imidazolinilo, grupo pirazolinilo, grupo oxazolinilo grupo (2–oxazolinilo, grupo 3–oxazolinilo, grupo 4–oxazolinilo grupo), isoxazolinilo, grupo tiazolinilo, grupo isotiazolinilo, grupo piranilo, grupo 2–oxopiranilo, grupo 2–oxo–2,5–dihidrofuranilo, grupo 1,1–dioxo–1H–isotiazolilo y similares.

Como el "grupo heterocíclico fusionado", se pueden mencionar grupo indolilo (por ejemplo, grupo 2–indolilo, grupo 3–indolilo, grupo 4–indolilo, grupo 7–indolilo, etc.), grupo isoindolilo, grupo 1,3–dihidro–1,3–dioxoisoindolilo, grupo benzofuranilo (por ejemplo, grupo 2–benzofuranilo, grupo 4–benzofuranilo, grupo 7–benzofuranilo, etc.), grupo indazolilo, grupo isobenzofuranilo, grupo benzotienilo (por ejemplo, grupo 2–benzotienilo, grupo 4–benzotienilo, grupo 7–benzotienilo, etc.), grupo benzoxazolilo (por ejemplo, grupo 2–benzoxazolilo, grupo 4–benzoxazolilo, grupo 7–benzoxazolilo, etc.),

grupo bencimidazolilo (por ejemplo, grupo 2–bencimidazolilo, grupo 4–bencimidazolilo, grupo 7–bencimidazolilo, etc.), grupo benzotiazolilo (por ejemplo, grupo 2–benzotiazolilo, grupo 4–benzotiazolilo, grupo 7–benzotiazolilo, etc.), grupo indolizinilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo 1,2–dihidro–2–oxoquinolilo, grupo quinazolinilo, grupo quinoxalinilo, grupo cinolinilo, grupo ftalazinilo, grupo quinolizinilo, grupo purinilo, grupo pteridinilo, grupo indolinilo, grupo isoindolinilo, grupo 5,6,7,8–tetrahidroquinolilo, grupo 1,2,3,4–tetrahidroquinolilo, grupo 2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroquinolilo, grupo benzo[1,3]dioxolilo, grupo 3,4–metilendioxipiridilo, grupo 4,5–etilendioxipirimidinilo, grupo cromenilo, grupo cromanilo, grupo isocromanilo y similares. Es con preferencia un anillo fusionado de heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros y anillo de benceno.

El "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" es el "grupo heterocíclico" antes definido opcionalmente sustituido con 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes seleccionados del "grupo A" antes definido e incluye un "grupo heterocíclico" no sustituido.

El "grupo heterocíclico", es con preferencia un grupo heterocíclico monocíclico que contiene 1 ó 2 heteroátomos o un grupo heterocíclico que es uno de sus anillos fusionados con un anillo benceno.

Como el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A", se pueden mencionar, específicamente, grupo 1–pirrolidinilo, 2–pirrolidinilo, grupo 3–pirrolidinilo,

grupo 1–piperidinilo, grupo 2–piperidinilo, grupo 3–piperidinilo, grupo 4–piperidinilo, grupo morfolino, grupo 1–pirrolilo, grupo 2–pirrolilo, grupo 3–pirrolilo, grupo 2–furilo, grupo 3–furilo, grupo 2–tienilo, grupo 3–tienilo, grupo 4,5–diclorotiofen–3–ilo, grupo 2–oxo–2,5–dihidrofuran–3–ilo, grupo 1,1–dioxo–1H–isotiazol–5–ilo, grupo 4–metiltiazol–5–ilo, grupo 1–imidazolilo, grupo 2–imidazolilo, grupo 3–imidazolilo, grupo 4–imidazolilo, grupo 1–pirazolilo, grupo 3–pirazolilo, grupo 4–pirazolilo, grupo 2–oxazolilo, grupo 3–isoxazolilo, grupo 2–tiazolilo, grupo 3–isotiazolilo, grupo 2–piridilo, grupo 3–fluoropiridin–2–ilo, grupo 3–cloropiridin–2–ilo, grupo 3–cloro–4–fluoropiridin–2–ilo, grupo 3,5–dicloropiridin–2–ilo, grupo 3–piridilo, grupo 2–fluoropiridin–3–ilo, grupo 2–cloropiridin–3–ilo, grupo 2–cloro–4–fluoropiridin–3–ilo, grupo 2–cloro–5–fluoropiridin–3–ilo, grupo 2,5–dicloropiridin–3–ilo, grupo 2–cloro–6–fluoropiridin–3–ilo, grupo 2,6–dicloropiridin–3–ilo, grupo 4–piridilo, grupo 2–fluoropiridin–4–ilo, grupo 2–cloropiridin–4–ilo, grupo 2–cloro–3–fluoropiridin–4–ilo, grupo 2,3–difluoropiridin–4–ilo, grupo 2,3–dicloropiridin–4–ilo, grupo 2,5–dicloropiridin–4–ilo, grupo 2–cloro–6–fluoropiridin–4–ilo, grupo 2,6–dicloropiridin–4–ilo, grupo 2–cloro–3,6–difluoropiridin–4–ilo, grupo 2–cloro–3,5–difluoropiridin–4–ilo, grupo 2,3,6–trifluoropiridin–4–ilo, grupo 2,3,5,6–tetrafluoropiridin–4–ilo, grupo 2–indolilo, grupo 3–indolilo, grupo 4–indolilo, grupo 7–indolilo, grupo 2–benzofuranilo, grupo 4–benzofuranilo, grupo 7–benzofuranilo, grupo 2–benzotienilo, grupo 4–benzotienilo, grupo 7–benzotienilo, grupo 2–bencimidazolilo, grupo 4–bencimidazolilo, grupo 2–benzoxazolilo, grupo 4–benzoxazolilo, grupo 7–benzoxazolilo, grupo 2–

benzotiazolilo, grupo 4–benzotiazolilo, grupo 7–benzotiazolilo, grupo 2–benzo[1,3]dioxolilo, grupo 4–benzo[1,3]dioxolilo, grupo 5–benzo[1,3]dioxolilo, grupo tetrahidropiran–2–ilo y similares.

El "grupo alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo B" es el "grupo alquilo de $C_{1-6}$" antes definido opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del "grupo B" definido más abajo e incluye un "grupo alquilo de $C_{1-6}$" no sustituido.

El "grupo B" es un grupo que consiste en el "grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" antes definido, el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" antes definido, el "átomo de halógeno" antes definido, grupo ciano,

$-OR^{b1}$, $-SR^{b1}$, $-NR^{b2}R^{b3}$,

$-CONR^{b2}R^{b3}$, $-SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $-COR^{b1}$,

$-NR^{b2}COR^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $-NR^{b2}SO_2R^{b1}$,

$-COOR^{b1}$, $-NR^{b2}COOR^{b1}$ y $-NR^{b4}CO-NR^{b2}R^{b3}$.

$R^{b1}$, $R^{b2}$, $R^{b3}$ y $R^{b4}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, el "grupo alquilo de $C_{1-4}$" antes definido, el "grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" antes definido o el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" antes definido.

Como el "–$OR^{b1}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo hidroxi, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo isobutoxi, grupo sec–butoxi, grupo ter–butoxi, grupo fenoxi, grupo piridin–2–iloxi, grupo tetrahidropiran–2–iloxi y similares.

Como el "–$SR^{b1}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo mercapto, grupo metilsulfanilo, grupo etilsulfanilo, grupo propilsulfanilo, grupo isopropilsulfanilo, grupo ter–butilsulfanilo y similares.

Como el "–$NR^{b2}R^{b3}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo amino, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo ter–butilamino, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo N–etil–N–metilamino, grupo N–metil–N–propilamino, grupo N–isopropil–N–metilamino, grupo fenilamino, grupo piridin–2–ilamino, grupo N–metil–N–fenilamino y similares.

Como el "–$CONR^{b2}R^{b3}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo carbamoílo, grupo metilcarbamoílo, grupo etilcarbamoílo, grupo propilcarbamoílo, grupo isopropilcarbamoílo, grupo ter–butilcarbamoílo, grupo dimetilcarbamoílo, grupo dietilcarbamoílo, grupo N–etil–N–metilcarbamoílo, grupo fenilcarbamoílo y similares.

Como el "–$SO_2NR^{b2}R^{b3}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo sulfamoílo, grupo metilsulfamoílo, grupo etilsulfamoílo, grupo propilsulfamoílo, grupo isopropilsulfamoílo, grupo ter–butilsulfamoílo, grupo dimetilsulfamoílo, grupo dietilsulfamoílo, grupo N–etil–N–metilsulfamoílo, grupo fenilsulfamoílo y similares.

Como el "–$COR^{b1}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo formilo, grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo isobutirilo, grupo 2,2–dimetilpropionilo, grupo benzoílo, grupo pirrolidin–1–ilcarbonilo, grupo 2–fluoropirrolidin–1–ilcarbonilo, grupo 2–oxopirrolidin–1–ilcarbonilo, grupo piperidinocarbonilo, grupo 4–oxopiperidin–1–ilcarbonilo, grupo 2,6–dimetilpiperidin–1–ilcarbonilo, grupo piperazin–1–ilcarbonilo, grupo morfolinocarbonilo y similares.

Como el "–$NR^{b2}COR^{b1}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo formilamino, grupo acetilamino, grupo propionilamino, grupo butirilamino, grupo isobutirilamino, grupo 2,2–dimetilpropionilamino, grupo N–acetil–N–metilamino, grupo benzoilamino, grupo pirrolidin–1–ilcarbonilamino, grupo 2–fluoropirrolidin–1–ilcarbonilamino, grupo 2–oxopirrolidin–1–ilcarbonilamino, grupo piperidinocarbonilamino, grupo 4–oxopiperidin–1–ilcarbonilamino, grupo 2,6–dimetilpiperidin–1–ilcarbonilamino, grupo piperazin–1–ilcarbonilamino, grupo morfolinocarbonilamino y similares.

Como el "–$SO_2R^{b1}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo propilsulfonilo, grupo isopropilsulfonilo, grupo ter–butilsulfonilo y similares.

Como el "–$NR^{b2}SO_2R^{b1}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo metilsulfonilamino, grupo etilsulfonilamino, grupo propilsulfonilamino, grupo isopropilsulfonilamino, grupo ter–butilsulfonilamino, grupo N–metil–N–(metilsulfonil)amino y similares.

Como el "–$COOR^{b1}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo carboxilo, grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo propoxicarbonilo, grupo isopropoxicarbonilo, grupo ter–butoxicarbonilo y similares.

Como el "–$NR^{b2}COOR^{b1}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo metoxicarbonilamino, grupo etoxicarbonilamino, grupo propoxicarbonilamino, grupo isopropoxicarbonilamino, grupo ter–butoxicarbonilamino, grupo N–(ter–butoxicarbonil)–N–metilamino y similares.

Como el "–$NR^{b4}CO–NR^{b2}R^{b3}$", se pueden mencionar, específicamente, grupo ureído, grupo 3–metilureído, grupo 3–etilureído, grupo 1,3–dimetilureído y similares.

Como el "grupo alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo B", se pueden mencionar, específicamente, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec–butilo, grupo ter–butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, 1–metilbutilo, grupo 1–etilpropilo, grupo 2–etilpropilo, grupo 2,2–dimetilpropilo, grupo 1,2–dimetilpropilo, grupo ter–pentilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo 1–metilpentilo, grupo 1,1–dimetilbutilo, grupo 1,2–dimetilbutilo, grupo 1,3–dimetilbutilo, grupo 1–etilbutilo, grupo 1–etil–1–metilpropilo, grupo 1–etil–2–metilpropilo, grupo 1,1,2–trimetilpropilo, grupo 1,2,2–trimetilpropilo, grupo fluorometilo, grupo trifluorometilo, grupo 1–cloroetilo, grupo 2–fluoroetilo, grupo 2–cloroetilo, grupo 3–fluoropropilo, grupo 2–cloropropilo, grupo 2,2,2–trifluoroetilo, grupo hidroximetilo, grupo

metoximetilo, grupo etoximetilo, grupo propoximetilo, grupo isopropoximetilo, grupo butoximetilo, grupo isobutoximetilo, grupo sec–butoximetilo, grupo ter–butoximetilo, grupo fenoximetilo, grupo piridin–2–iloximetilo, grupo 1–hidroxietilo, grupo 2–hidroxietilo, grupo 1–metoxietilo, grupo 2–metoxietilo, grupo 1–etoxietilo, grupo 2–etoxietilo, grupo 1–metoxi–1–metiletilo, grupo 2–propoxietilo, grupo 2–isopropoxietilo, grupo 2–butoxietilo, grupo 2–isobutoxietilo, grupo 2–sec–butoxietilo, grupo 2–ter–butoxietilo, grupo 2–fenoxietilo, 2–(piridin–2–iloxi)etilo, grupo 2–hidroxipropilo, grupo 2–hidroxi–1–metiletilo, grupo 2–hidroxi–1,1–dimetiletilo, grupo 1–(hidroximetil)propilo, grupo 3–hidroxipropilo, grupo 2–hidroxibutilo, grupo 4–hidroxibutilo, grupo 2–hidroxipentilo, grupo 5–hidroxipentilo, grupo 2,3–dihidroxipropilo, grupo 2,3–dihidroxibutilo, grupo 2–hidroxi–1–(hidroximetil)etilo, grupo 2–hidroxi–2–metilpropilo, grupo 1–(hidroximetil)butilo, grupo 1–(hidroximetil)–2–metilpropilo, grupo 1–(hidroximetil)–2,2–dimetilpropilo, grupo 1–(hidroximetil)–2–metilbutilo, grupo 2–hidroxi–1–feniletilo, grupo 2–hidroxi–2–feniletilo, grupo 1–(hidroximetil)–2–feniletilo, grupo 1–(hidroximetil)–3–metilbutilo, grupo 3–hidroxi–1–metilpropilo, grupo 1,1–dimetil–3–hidroxipropilo, grupo 1,2–dimetil–3–hidroxipropilo, grupo 1–isopropil–3–hidroxipropilo, grupo 1–etil–3–hidroxipropilo, grupo 2–hidroxi–1–isopropilpropilo, grupo 1–etil–1–(hidroximetil)propilo, grupo 1,1–dimetil–2–hidroxipropilo, grupo 1,2–dimetil–2–hidroxipropilo, grupo 1–etil–2–hidroxipropilo, grupo 4–hidroxi–1–metilbutilo, grupo 1–(hidroximetil)pentilo, grupo aminometilo, grupo (metilamino)metilo, grupo (etilamino)metilo, grupo (dimetilamino)metilo, grupo (N–etil–N–

metilamino)metilo, grupo 1–aminoetilo, grupo 2–aminoetilo, grupo 1–(metilamino)etilo, grupo 2–(metilamino)etilo, grupo 1–(etilamino)etilo, grupo 2–(etilamino)etilo, grupo 2–(dimetilamino)etilo, grupo metilsulfanilmetilo, grupo 2–(metilsulfanil)etilo, grupo carboximetilo, grupo 2–carboxietilo, grupo 2–carboxipropilo, grupo 3–carboxipropilo, grupo carbamoilmetilo, grupo 2–(carbamoil)etilo, grupo metilcarbamoilmetilo, grupo dimetilcarbamoilmetilo, grupo 2–(fenilcarbamoil)etilo, grupo 2–oxopropilo, grupo metilsulfonilmetilo, grupo 2–(metilsulfonil)etilo, grupo sulfamoilmetilo, grupo metilsulfamoilmetilo, grupo dimetilsulfamoilmetilo, grupo ter–butilsulfamoilmetilo, grupo 2–(acetilamino)etilo, grupo 2–(metilsulfonilamino)etilo, grupo 2–(etoxicarbonilamino)etilo, grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo 3–fenilpropilo, grupo 4–fenilbutilo, grupo 3,4–diclorobencilo, grupo 2–hidroxi–2–feniletilo, grupo ciclopentilmetilo, grupo ciclohexilmetilo, grupo 2–ciclohexiletilo, grupo 1–ciclohexil–2–hidroxietilo, grupo 1–ciclohexilmetil–2–hidroxietilo, grupo fenilcarbamoilmetilo, grupo 2–(piridin–2–il)etilo, grupo 2–(imidazol–1–il)etilo, grupo 2–(benzotiofen–2–il)etilo, grupo 2–morfolinoetilo, grupo 2–(4–metiltiazolin–5–il)etilo, grupo 1–carboxietilo, grupo 1–(carbamoil)etilo, grupo 1–carboxi–2–metilpropilo, grupo 1–(carbamoil)–2–metilpropilo, grupo 2–hidroxi–1–(hidroximetil)propilo, grupo 1–(hidroximetil)–2–mercaptoetilo, grupo 1–(hidroximetil)–3–(metilsulfanil)propilo, grupo 2–carboxi–1–(hidroximetil)etilo, grupo 2–carbamoil–1–(hidroximetil)etilo, grupo 2–(indol–3–il)–1–(hidroximetil)etilo, grupo 2–(imidazol–4–il)–1–(hidroximetil)etilo, grupo 2–(4–hidroxifenil)–1–(hidroximetil)etilo, grupo 3–carbamoil–1–(hidroximetil)propilo,

grupo 5–amino–1–(hidroximetil)pentilo, grupo 2–(tetrahidropiran–2–iloxi)etilo, grupo acetilaminometilo, grupo metilsulfonilaminometilo, grupo metoxicarbonilaminometilo, grupo sulfamoilmetilo, grupo (ter–butoxicarbonilamino)metilo, grupo (2,2–dimetilpropionilamino)metilo, grupo (N–ter–butoxicarbonil–N–metilamino)metilo, grupo propionilaminometilo, grupo butirilaminometilo, grupo isobutirilaminometilo, grupo benzoilaminometilo, grupo etoxicarbonilaminometilo, grupo (morfolinocarbonilamino)metilo, grupo (3–metilureído)metilo, grupo (3–etilureído)metilo y similares.

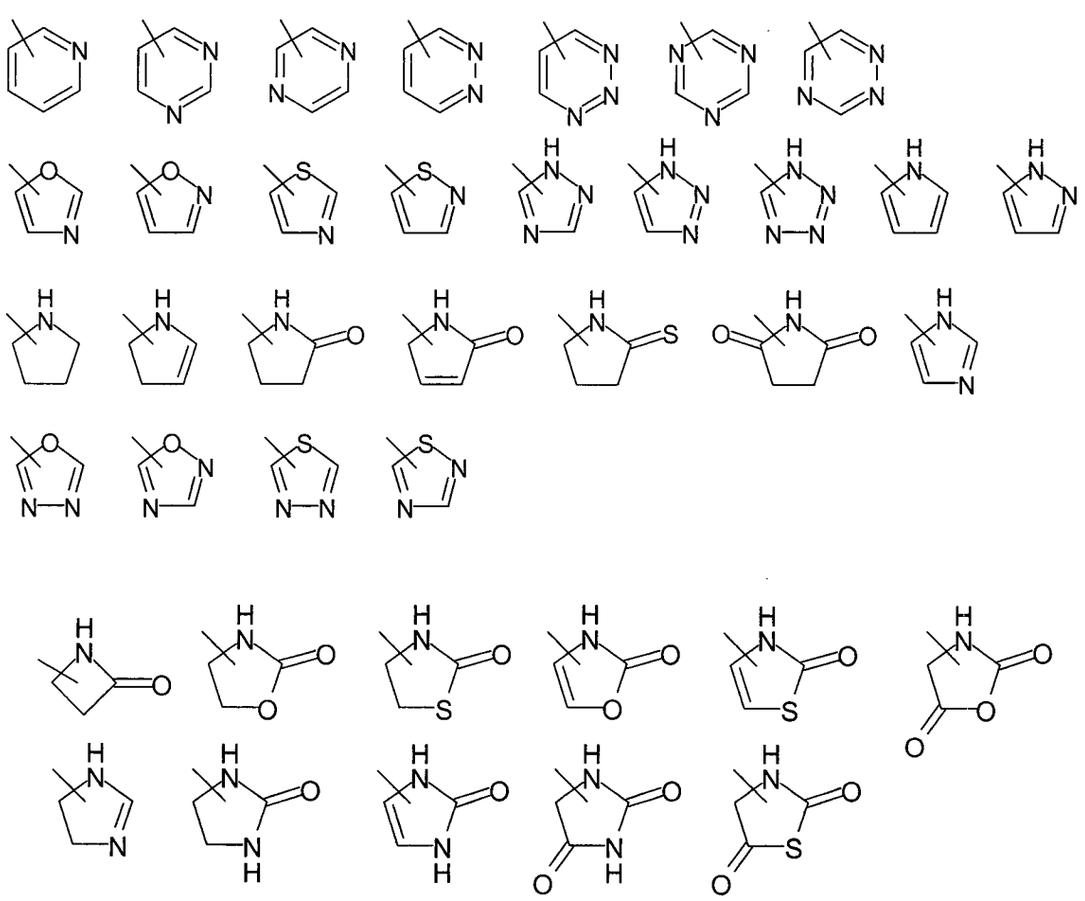
Como el $R^1$, se pueden mencionar preferentemente grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo ter–butilo, metoximetilo, grupo etoximetilo, grupo 1–metoxietilo, grupo 2–metoxietilo, grupo 1–etoxietilo, grupo 1–metoxi–1–metiletilo, y similares.

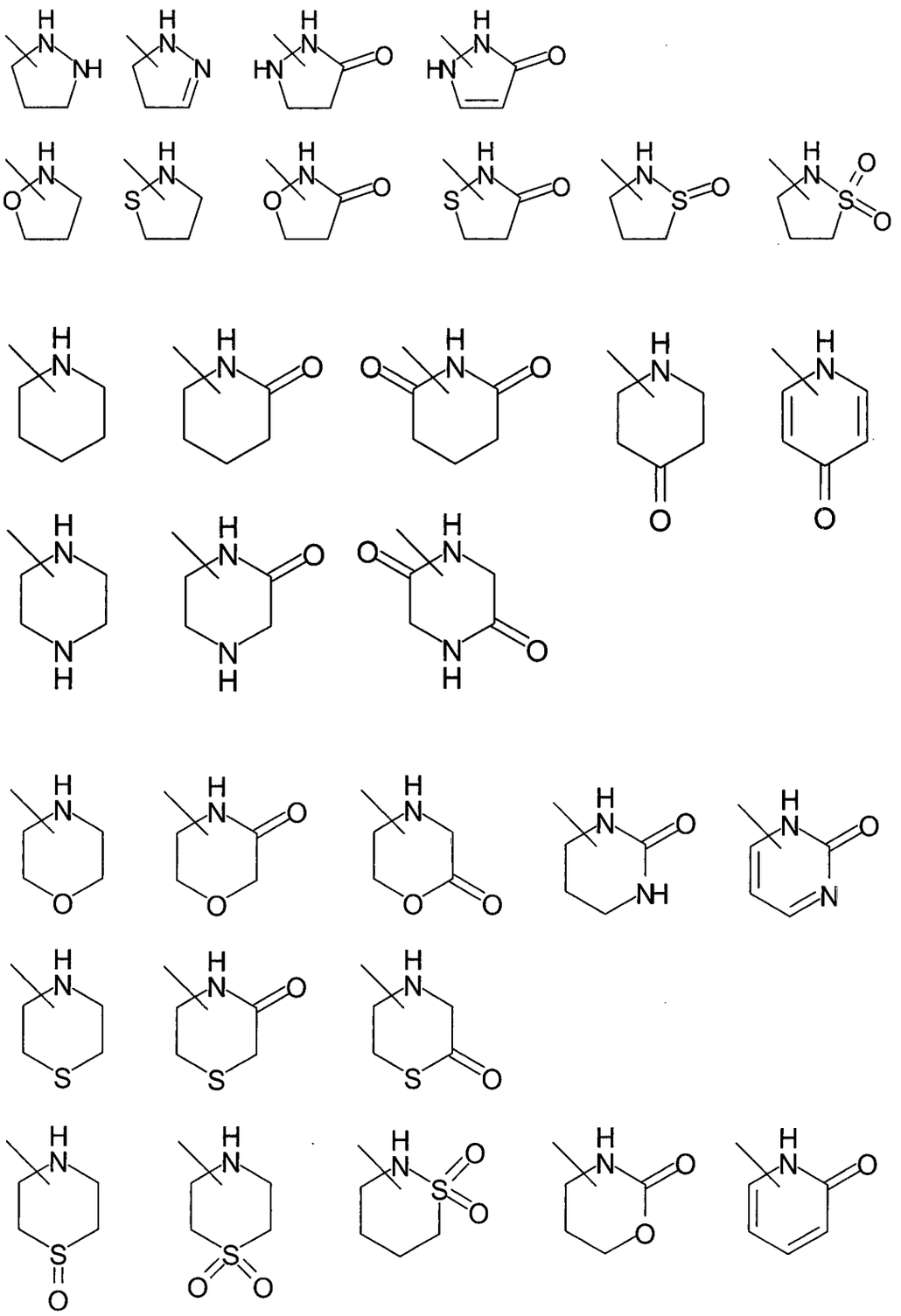
El "grupo cicloalquilo de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A", que está formado por $R^1$ y $R^6$ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, es el "grupo cicloalquilo de $C_{3-10}$" antes definido opcionalmente sustituido con 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes seleccionados del "grupo A" antes definido e incluye un "grupo cicloalquilo de $C_{3-10}$" no sustituido.

Como el "grupo cicloalquilo de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A", se pueden mencionar, específicamente, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo ciclononilo, grupo ciclodecilo y similares.

El "grupo heterocíclico monocíclico" del "grupo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" es un grupo heterocíclico saturado o insaturado (incluyendo parcialmente insaturado y completamente insaturado) monocíclico de 4 a 6 miembros (con preferencia 5 miembros o 6 miembros) que contiene además de átomo de carbono, al menos uno, con preferencia 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre.

Como el "grupo heterocíclico monocíclico", se puede mencionar, específicamente, el siguiente grupo heterocíclico.

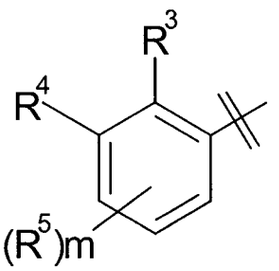




El "grupo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" es el "grupo heterocíclico monocíclico" antes definido opcionalmente sustituido con 1 a 5, con preferencia 1 a 3 sustituyentes seleccionados del "grupo A" antes definido e incluye un "grupo heterocíclico monocíclico" no sustituido

Como el "grupo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" para el anillo A, se pueden mencionar, específicamente, grupo 1–pirrolidinilo, grupo 2–oxopirrolidin–1–ilo, 3–hidroxipirrolidin–1–ilo, grupo 3–fluoropirrolidin–1–ilo, grupo 3,3–difluoropirrolidin–1–ilo, grupo piperidino, grupo 2–oxopiperidin–1–ilo, grupo 4–hidroxipiperidin–1–ilo, grupo 1–piperazinilo, grupo 4–metilpiperazin–1–ilo, grupo 4–acetilpiperazin–1–ilo, grupo morfolino, grupo 3–oxomorfolin–4–ilo, grupo tiomorfolino, grupo 1,1–dioxoisotiazolidin–2–ilo, grupo 2–oxooxazolidin–3–ilo, grupo 3–oxopirazolidin–1–ilo, 2–metil–grupo 3–oxopirazolidin–1–ilo, 2–piridilo, grupo 2–tiazolilo, grupo 1,2,4–oxadiazol–3–ilo, grupo 5–metil–1,2,4–oxadiazol–3–ilo y similares.

El Anillo A es con preferencia un grupo heterocíclico monocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A y está unido, por medio del átomo de nitrógeno, con el anillo benceno representado por



en la fórmula [I].

Como el anillo A, es más preferible un grupo heterocíclico seleccionado de grupo 1–pirrolidinilo, grupo 2–oxopirrolidin–1–ilo, grupo piperidino, grupo 2–oxopiperidin–1–ilo, grupo 1–piperazinilo, grupo morfolino, grupo 3–oxomorfolin–4–ilo, grupo tiomorfolino, grupo 1,1–dioxoisotiazolidin–2–ilo, grupo 2–oxooxazolidin–3–ilo y grupo 3–oxopirazolidin–1–ilo, en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A. Para el anillo A, es más preferible un grupo heterocíclico seleccionado de grupo 2–oxopirrolidin–1–ilo, grupo 2–oxopiperidin–1–ilo, morfolino grupo y grupo 3–oxomorfolin–4–ilo, en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A.

Como el anillo A, una de las modalidades más preferidas es el grupo 2–oxopirrolidin–1–ilo, la otra modalidad de preferencia es el grupo morfolino.

Como otra modalidad preferida para el anillo A, se pueden mencionar un grupo heterocíclico seleccionado de grupo 1–pirrolidinilo, grupo 2–oxopirrolidin–1–ilo, grupo piperidino, grupo 2–oxopiperidin–1–ilo, grupo 1–

piperazinilo, grupo morfolino, grupo 3–oxomorfolin–4–ilo, grupo tiomorfolino, grupo 1,1–dioxoisotiazolidin–2–ilo, grupo 2–oxooxazolidin–3–ilo, grupo 3–oxopirazolidin–1–ilo, 2–piridilo, grupo 2–tiazolilo y grupo 1,2,4–oxadiazol–3–ilo, en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A.

Como el grupo A para el anillo A, son preferibles un átomo de halógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$, $-OR^{a1}$ y $-COR^{a2}$, en donde $R^{a1}$ y $R^{a2}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$.

Con preferencia, $R^1$ es un grupo alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo B y $R^6$ es un átomo de hidrógeno.

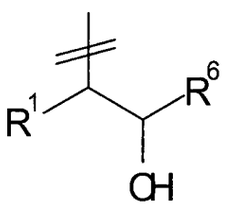
Con mayor preferencia, $R^1$ es un grupo alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 de $-OR^{b1}$, en donde $R^{b1}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$ y $R^6$ es un átomo de hidrógeno.

$R^2$ es preferentemente un grupo alquilo de $C_{1-4}$ u $-OR^{11}$, en donde $R^{11}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$. Como otra modalidad preferida de $R^2$, se puede mencionar un átomo de hidrógeno.

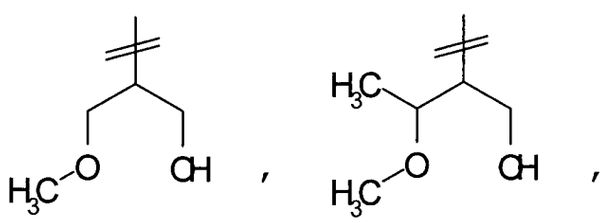
Con preferencia, $R^3$ y $R^4$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de halógeno. Con mayor preferencia, $R^3$ es un átomo de flúor y $R^4$ es un átomo de cloro.

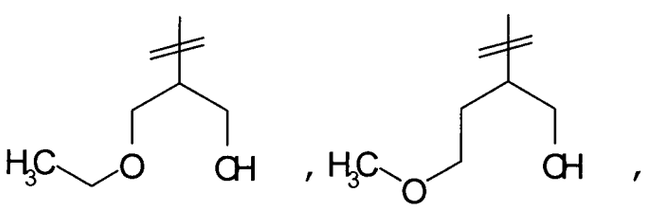
m es con preferencia 0 ó 1, con mayor preferencia 1. Cuando m es 1, entonces $R^5$ es con preferencia un átomo de halógeno, con mayor preferencia un átomo de flúor.

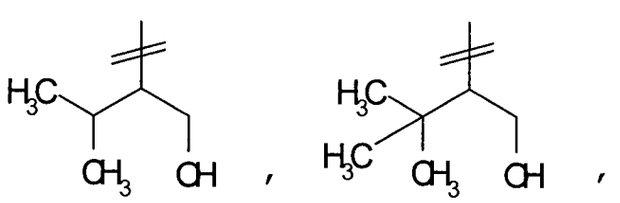
Como el grupo representado por la fórmula, se pueden mencionar

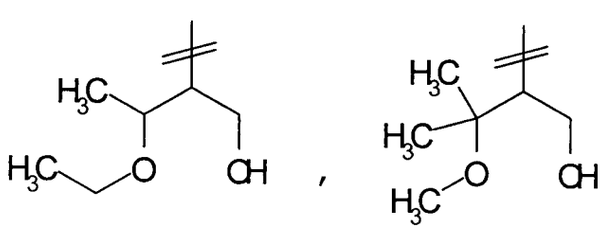


con preferencia

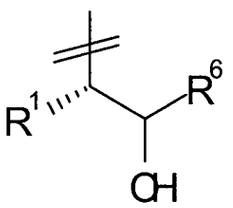








y similares. Cuando $R^1$ es distinto de un átomo de hidrógeno, entonces $R^1$ es con preferencia un grupo que tiene una configuración representada por



Como un compuesto representado por la fórmula [I] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se prefieren los siguientes compuestos.

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((R)–1–etoximetil–2–hidroxietil)–7–etil–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 1),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 2),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(pirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 3),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxooxazolidin–3–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 4),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 5),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(piperidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 6),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopiperidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 7),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–((R)–3–hidroxipirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 8),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–((S)–3–hidroxipirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 9),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–metil–3–oxopirazolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 10),

ácido 6–[5–(4–acetilpiperazin–1–il)–3–cloro–2–fluorobencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 11),

ácido 6–[3–cloro–5–(3,3–difluoropirrolidin–1–il)–2–fluorobencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 12),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–((R)–3–fluoropirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 13),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–((S)–3–fluoropirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 14),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((1R,2R)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 15),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 16),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 17),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 18),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((R)–1–etoximetil–2–hidroxietil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 19),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–[(R)–2–hidroxi–1–(metoximetil)etil]–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 20),

ácido 6–[3–cloro–5–(1,1–dioxoisotiazolidin–2–il)–2–fluorobencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 21),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–[(R)–2–hidroxi–1–(metoximetil)etil]–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 22),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 23),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 24),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 25),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 26),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(tiomorfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 27),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((1R,2S)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 28),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–3–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 29),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–[(R)–2–hidroxi–1–(metoximetil)etil]–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo de referencia 30),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–[(R)–2–hidroxi–1–(metoximetil)etil]–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo de referencia 31),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(4–hidroxipiperidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 32),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(4–metilpiperazin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo de referencia 33),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((1R,2R)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 34),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((1R,2S)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 35),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(piridin–2–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 36),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(tiazol–2–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 37),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–[(1R,2R)–2–etoxi–1–(hidroximetil)propil]–7–etil–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 38),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((R)–1–etoximetil–2–hidroxietil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 39),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–[(1R,2R)–2–etoxi–1–(hidroximetil)propil]–7–etil–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 40),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((1R,2R)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 41),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((R)–1–hidroximetil–2–metoxi–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 42),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((R)–1–hidroximetil–2–metoxi–2–metilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 43),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–3–metoxipropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 44),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 45),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 46),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–3–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 47),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((1R,2R)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 48),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 49),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–[(1R,2R)–2–etoxi–1–(hidroximetil)propil]–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 50),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 51),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 52),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 53),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 54),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 55),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 56),

ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(5–metil–1,2,4–oxadiazol–3–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 57)

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(3–oxomorfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 58),

ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((R)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico (Ejemplo 59).

La “sal farmacéuticamente aceptable” puede ser cualquiera siempre que forme una sal no tóxica con un compuesto representado por la fórmula [I] antes mencionada. Ejemplos de ellas incluyen una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un aminoácido, y similares.

Como la sal con un ácido inorgánico, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y similares.

Como la sal con un ácido orgánico, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p–toluensulfónico y similares.

Como la sal con una base inorgánica, se pueden mencionar, por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio y similares.

Como la sal con una base orgánica, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, diciclohexilamina, N,N'–dibenciletilenediamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinchonina, morfolina, meglumina y similares.

Como la sal con un aminoácido, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Cada sal se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [I] con una base inorgánica, una base orgánica,

un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un aminoácido de acuerdo con un método conocido *per se*.

En la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto representado por la fórmula [I] es con preferencia una sal de sodio o una sal de potasio.

El "solvato" es un compuesto representado por la fórmula [I] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con el cual una molécula de un solvente se coordina y también comprende hidratos (también mencionados como compuesto con contenido de agua). El solvato es, con preferencia, un solvato farmacéuticamente aceptable tales como un monohidrato, un semihidrato, un dihidrato, un monohidrato de sal de sodio, un monometanolato, un monoetanolato, un monoacetonitrilato, un 2/3 etanolato de diclorhidrato del compuesto representado por la fórmula [I] y similares.

Un solvato de un compuesto representado por la fórmula [I] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede obtener de acuerdo con un método conocido *per se*.

Además, hay diversos isómeros de un compuesto representado por la fórmula [I] antes mencionada. Por ejemplo, cuando hay un átomo de carbono asimétrico, puede estar presente un enantiómero y un diastereómero como estereoisómeros sobre los que se basan. En consecuencia, todos dichos isómeros y sus mezclas están abarcados en el alcance de la presente invención. Como compuesto de la presente invención, se prefiere uno aislado y purificado de diversos isómeros, subproductos, metabolitos o profármacos, y

se prefiere uno que tenga una pureza no inferior a 90% y es más preferido uno con una pureza no inferior al 95%.

Un compuesto representado por la fórmula [I] puede ser una forma cristalina o amorfa.

Además, un compuesto representado por la fórmula [I] se puede etiquetar con un isótopo (por ejemplo, $^{3}H$, $^{14}C$, $^{35}S$, etc.).

En la presente invención, también puede ser útil un profármaco de un compuesto representado por la fórmula [I] como agente farmacéutico.

Por "profármaco" se entiende un derivado del compuesto de la presente invención que tiene un grupo descomponible por medios químicos o metabólicos y que, tras la administración a un organismo, restablece el compuesto original para mostrar su eficacia inherente, incluso un complejo y una sal, sin incluir un enlace covalente.

El profármaco se utiliza, por ejemplo, para mejorar la absorción por administración oral o por dirección a un sitio objetivo.

Como sitio a modificar se mencionan grupos funcionales altamente reactivos del compuesto de la presente invención, tales como grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo amino, grupo tiol y similares.

Los ejemplos de grupo modificador hidroxilo se incluye el grupo acetilo, grupo propionilo, grupo isobutirilo, grupo pivaloílo, grupo benzoílo, grupo 4–metilbenzoílo, grupo dimetilcarbamoílo, grupo sulfo y similares. Los ejemplos de grupo modificador de carboxilo que incluye grupo etilo, grupo pivaloiloximetilo, grupo 1–(acetiloxi)etilo, grupo 1–(etoxicarboniloxi)etilo, grupo

1–(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, grupo carboximetilo, grupo (5–metil–2–oxo–1,3–dioxol–4–il)metilo, grupo fenilo, grupo o–tolilo y similares. Los ejemplos de grupo modificador amino incluyen grupo hexilcarbamoílo, grupo 3–metiltio–1–(acetilamino)propilcarbonilo, grupo 1–sulfo–1–(3–etoxi–4–hidroxifenil)metilo, grupo (5–metil–2–oxo–1,3–dioxol–4–il)metilo y similares.

Los compuesto de la presente invención se pueden administrar a un mamífero (humano, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono etc.) y similares como un agente anti–VIH o composición, un inhibidor de integrasa, un agente antiviral y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa como una composición farmacéutica o preparación, generalmente se mezcla con portadores, excipientes, diluyentes, agentes de extensión, desintegrantes, estabilizantes, conservadores, amortiguadores, emulsificantes, agentes saborizantes, colorantes, agentes edulcorantes, espesantes, correctores, agentes solubilizantes y otros aditivos farmacéuticamente aceptables, conocidos *per se*, tales como agua, aceite vegetal, alcohol (por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, etc.), polietilenglicol, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono (por ejemplo, lactosa, almidón, etc.), estearato de magnesio, talco, lanolina, vaselina y similares, formado en un comprimido, píldora, polvo, gránulo, supositorio, inyección, gotas oculares, líquido, cápsula, gragea, aerosol, elixir, suspensión, emulsión, jarabe y similares por un método convencional, y se administra por vía sistémica o tópica, y oral o parenteral.

Si bien la dosis varía según la edad, el peso corporal, los síntomas, el efecto del tratamiento, el método de administración y similares, generalmente es de 0.01 mg a 1 g una vez para un adulto, que se da una vez a varias veces por día por vía oral o en una forma de dosificación de una inyección tal como una inyección intravenosa y similares.

Generalmente se requiere un agente anti–VIH para mantener este efecto durante un periodo prolongado, para que pueda ser efectivo no solo para la supresión temporal del crecimiento viral, sino también la prohibición de nuevo crecimiento viral. Esto significa que es necesaria una administración prolongada y que a menudo es inevitable una dosis única elevada para mantener el efecto durante un periodo más prolongado durante la noche. Dicha administración prolongada y de dosis alta aumenta el riesgo de causar efectos secundarios.

En vista de esto, una de las modalidades de preferencia del compuesto de la presente invención es dicho compuesto que permite alta absorción por administración oral, y dicho compuesto que es capaz de mantener la concentración sanguínea del compuesto administrado durante un periodo extendido.

Además de las antes mencionadas modalidades de preferencia del compuesto de la presente invención, ser puede mencionar un compuesto con fina actividad farmacológica (por ejemplo, un compuesto fuerte inhibidor de actividad de VIH–integrasa, un compuesto con alta actividad anti–VIH), un compuesto con fina biodisponibilidad (por ejemplo, un compuesto con alta

permeabilidad de membrana celular, un compuesto estable ante las enzimas metabólicas, un compuesto con baja capacidad de unión a proteínas y similares), un compuesto altamente seguro (por ejemplo, un compuesto que muestra baja actividad inhibidora de P450(CYP) y similares) y similares.

De los compuestos de la presente invención, es más preferible un compuesto con elevada actividad farmacológica (concretamente, el $IC_{50}$ del inhibidor actividad de VIH–integrasa es inferior a 0.1 μM, de preferencia inferior a 0.01 μM) y elevada absorción oral, en donde la concentración sanguínea se mantiene durante un periodo prolongado después de la administración.

Mediante el compuesto antes mencionado, se espera que disminuyan la dosis y/o la frecuencia de administración del compuesto de la presente invención en humanos. La frecuencia de administración preferible es de no más de dos veces por día, con mayor preferencia, de no más de una vez por día (por ejemplo, una vez por día, una vez cada dos días, etc.).

El nuevo compuesto de 4–oxoquinolina de la presente invención se puede usar para mejorar la viremia debido a VIH y/o el mantenimiento de la condición mejorada, el tratamiento de infecciones por virus, particularmente, una enfermedad infecciosa por VIH y/o el mantenimiento de una condición mejorada.

Como índice del "tratamiento", "mejoramiento" o "efecto", se puede usar un descenso del nivel de virus o el nivel de ARN de VIH en el organismo, particularmente en la sangre.

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

# PATENTE DE INVENCION

OK
RGF

09/3378

TOMO: 2/2

Por "prevención de SIDA" se entiende, por ejemplo, la administración de un agente farmacéutico a un individuo que dio prueba positiva para VIH pero aún no ha desarrollado el estado de enfermedad de SIDA; la administración de un agente farmacéutico a un individuo que muestra un estado de enfermedad mejorado de SIDA después del tratamiento, pero que aún porta VIH que se debe erradicar y en el que preocupa la remisión de SIDA; la administración de un agente farmacéutico antes de la infección por VIH por temor a una posible infección; y similares.

Los ejemplos de "otro agente anti–VIH" y "otras sustancias activas anti–VIH" usadas para una terapéutica combinada de fármacos múltiples incluyen un anticuerpo anti–VIH u otro anticuerpo, una vacuna contra VIH u otra vacuna, inmunoestimulantes tales como interferón, agonistas de interferón y similares, una ribozima contra VIH, un fármaco antisentido de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de VIH–integrasa, un inhibidor de la fijación entre un receptor (CD4, CXCR4, CCR5 y similares) de una célula huésped reconocida por el virus y el virus (antagonista de CCR5 y similares), un inhibidor de ADN–polimerasa o inhibidor de síntesis de ADN, un agente farmacéutico que actúe sobre VIHp24, un inhibidor de fusión de VIH, un agonista o antagonista de IL–2, un antagonista de TNF–$\alpha$, un inhibidor de $\alpha$–glucosidasa, un inhibidor de fosforilasa de nucleósidos de purina, un agonista o inhibidor de apoptosis, un inhibidor de colinesterasa, un inmunomodulador y similares.

Los ejemplos específicos de un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH incluyen Retrovir(R) (zidovudina), Epivir(R) (lamivudina), Zerit(R) (sanilvudina), Videx(R) (didanosina), Hivid(R) (zalcitabina), Ziagen(R) (sulfato de abacavir), Viramune(R) (nevirapina), Stocrin(R) (efavirenz), Rescriptor(R) (mesilato de delavirdina), Combivir(R) (zidovudina + lamivudina), Trizivir(R) (sulfato de abacavir + lamivudina + zidovudina), Coactinon(R) (emivirina), Fosfonovir(R), Coviracil(R), alovudina (3'–fluoro–3'–deoxitimidina, Tiovir (ácido tiofosfonofórmico), Capravirina (ácido 5–[(3,5–diclorofenil)tio]–4–isopropil–1–(4–piridilmetil)imidazol–2–metanolcarbámico), Tenofovir fumarato de disoproxilo (éster bis(isopropoxicarboniloximetil)fumarato de ácido (R)–[[2–(6–amino–9H–purin–9–il)–1–metiletoxi]metil]fosfónico), DPC–083 ((4S)–6–cloro–4–[(1E)–ciclopropiletenil]–3,4–dihidro–4–trifluorometil–2(1H)–quinazolinona), DPC–961 ((4S)–6–cloro–4–(ciclopropiletinil)–3,4–dihidro–4–(trifluorometil)–2(1H)–quinazolinona), DAPD ((–)–β–D–2,6–diaminopurindioxolano), Inmunocal, MSK–055, MSA–254, MSH–143, NV–01, TMC–120, DPC–817, GS–7340, TMC–125, SPD–754, D–A4FC, capravirina, UC–781, emtricitabina, alovudina, fosfazid, BCH–10618, DPC–083, etravirina, BCH–13520, MIV–210, sulfato de abacavir/lamivudina, GS–7340, GW–5634, GW–695634 y similares, en donde (R) significa una marca registrada (en adelante igual) y los nombre de otros agentes farmacéuticos son nombres generales.

Los ejemplos específicos de inhibidor de proteasa de VIH incluyen Crixivan(R) (sulfatoetanolato de indinavir), saquinavir, Invirase(R) (mesilato de saquinavir), Norvir(R) (ritonavir), Viracept(R) (mesilato de

nelfinavir), lopinavir, Prozei(R) (amprenavir), Kaletra(R) (ritonavir + lopinavir), dimesilato de mozenavir (dimetanosulfonato de [4R–(4α,5α,6β)]–1,3–bis[(3–aminofenil)metil]hexahidro–5,6–dihidroxi–4,7–bis(fenilmetil)–2H–1,3–diazepin–2–ona), tipranavir (3'–[(1R)–1–[(6R)–5,6–dihidro–4–hidroxi–2–oxo–6–feniletil–6–propil–2H–piran–3–il]propil]–5–(trifluorometil)–2–piridinsulfonamida), lasinavir (2–metoxietilenamida de N–[5(S)–(ter–butoxicarbonilamino)–4(S)–hidroxi–6–fenil–2(R)–(2,3,4–trimetoxibenzil)hexanoil]–L–valina), KNI–272 ((R)–N–tert–butil–3–[(2S,3S)–2–hidroxi–3–N–[(R)–2–N–(isoquinolin–5–iloxiacetil)amino–3–metiltiopropanoil]amino–4–fenilbutanoil]–5,5–dimetil–1,3–tiazolidin–4–carboxamida), GW–433908, TMC–126, DPC–681, buckminsterfullereno, MK–944A (MK944 (N–(2(R)–hidroxi–1(S)–indanil)–2(R)–fenilmetil–4(S)–hidroxi–5–[4–(2–benzo[b]furanilmetil)–2(S)–(ter–butilcarbamoil)piperazin–1–il]pentanamida)+ sulfato de indinavir), JE–2147 ([2(S)–oxo–4–fenilmetil–3(S)–[(2–metil–3–oxi)fenilcarbonilamino]–1–oxabutil]–4–[(2–metilfenil)metilamino]carbonil–4(R)–5,5–dimetil–1,3–tiazol), BMS–232632 ((3S,8S,9S,12S)–3,12–bis(1,1–dimetiletil)–8–hidroxi–4,11–dioxo–9–(fenilmetil)–6–[[4–(2–piridinil)fenil]metil]–2,5,6,10,13–pentaazatetradecanodicarboxilato de dimetilo), DMP–850 ((4R,5S,6S,7R)–1–(3–amino–1H–indazol–5–ilmetil)–4,7–dibenzil–3–butil–5,6–dihidroxiperhidro–1,3–diazepin–2–ona), DMP–851, RO–0334649, Nar–DG–35, R–944, VX–385, TMC–114, Tipranavir, Fosamprenavir sódico, Fosamprenavir cálcico, Darunavir, GW–0385, R–944, RO–033–4649 y AG–1859 y similares.

El inhibidor de VIH–integrasa se ejemplifica con S–1360, L–870810 y similares, el inhibidor de ADN–polimerasa o inhibidor de síntesis de ADN se ejemplifica con Foscavir(R), ACH–126443 (L–2',3'–didehidro–dideoxi–5–fluorocitidina), entecavir ((1S,3S,4S)–9–[4–hidroxi–3–(hidroximetil)–2–metileneciclopentil]guanina), calanolida A ([10R–(10α,11β,12α)]–11,12–dihidro–12–hidroxi–6,6,10,11–tetrametil–4–propil–2H,6H,10H–benzo[1,2–b:3,4–b':5,6–b"]tripiran–2–ona), calanolida B, NSC–674447 (1,1'–azobisformamida), Iscador (extracto de *Viscum album*), Rubitecan y similares, el fármaco antisentido de VIH se ejemplifica con HGTV–43, GEM–92 y similares, el anticuerpo anti–VIH u otro anticuerpo se ejemplifica con NM–01, PRO–367, KD–247, Cytolin(R), TNX–355 (anticuerpo CD4), AGT–1, PRO–140 (anticuerpo CCR5), Anti–CTLA–4MAb y similares, la vacuna anti–VIH u otra vacuna se ejemplifica con ALVAC(R), AIDSVAX(R), Remune(R), vacuna de VIH gp41, vacuna de VIH gp120, vacuna de VIH gp140, vacuna de VIH gp160, vacuna de VIH p17, vacuna de VIH p24, vacuna de VIH p55, sistema de vector AlphaVax, vacuna de viruela de canario gp160, AntiTat, vacuna MVA–F6 Nef, vacuna de VIH rev, péptido C4–V3, p2249f, VIR–201, HGP–30W, TBC–3B, PARTICLE–3B, antiferón (vacuna de interferón–α) y similares, el interferón o agonista de interferón se ejemplifica con Sumiferon(R), MultiFeron(R), interferón–τ, Reticulose, interferón α de leucocitos humanos y similares, el antagonista de CCR5 se ejemplifica con SCH–351125 y similares, el agente farmacéutico que actúa sobre VIH p24 se ejemplifica con GPG–NH2 (glicil–prolil–glicinamida) y similares, el inhibidor de fusión de VIH se

ejemplifica con FP–21399 (1,4–bis[3–[(2,4–diclorofenil)carbonilamino]–2–oxo–5,8–disódico sulfonil]naftil–2,5–dimetoxifenil–1,4–dihidrazona), T–1249, construcción polimérica sintética N.º 3, pentafúsido, FP–21399, PRO–542, Enfuvirtida y similares, el agonista o antagonista de IL–2 se ejemplifica con interleucina–2, Imunace(R), Proleukin(R), Multikine(R), Ontak(R) y similares, el antagonista de TNF–α se ejemplifica con Thalomid(R) (talidomida), Remicade(R) (infliximab), sulfato de curdlan, el inhibidor de α–glucosidasa se ejemplifica con Bucast(R) y similares, el inhibidor de fosforilasa de nucleósido de purina se ejemplifica con peldesina (2–amino–4–oxo–3H,5H–7–[(3–piridil)metil]pirrolo[3,2–d]pirimidina) y similares, el agonista o inhibidor de apoptosis se ejemplifica con Arkin Z(R), Panavir(R), Coenzima Q10 (2–deca(3–metil–2–butenilen)–5,6–dimetoxi–3–metil–p–benzoquinona) y similares, el inhibidor de colinesterasa se ejemplifica con Cognex(R) y similares, y el inmunomodulador se ejemplifica con Imunox(R), Prokine(R), Met–encefalina (6–de–L–arginina–7–de–L–arginina–8–de–L–valinamida–adrenorfina), WF–10 (solución diluida al décimo de tetraclorodecaóxido), Perthon, PRO–542, SCH–D, UK–427857, AMD–070, AK–602 y similares.

Además, se ejemplifican Neurotropin(R), Lidakol(R), Ancer 20(R), Ampligen(R), Anticort(R), Inactivin(R), PRO–2000, gen Rev M10,célula T citotóxica específica de VIH (inmunoterapéutica con CTL, terapia con protocolo de ACTG 080, terapia con gen CD4–ζ), proteína fijadora de SCA, complejo RBC–CD4, Motexafingadolinio, GEM–92, CNI–1493, (±)–FTC, Ushercell, D2S, AmortiguadorGel(R), VivaGel(R), Glyminox gel vaginal,

laurilsulfato de sodio, 2F5, 2F5/2G12, VRX–496, Ad5gag2, BG–777, IGIV–C, BILR–255 y similares.

Como "otro agente anti–VIH" y "otra sustancia con actividad anti–VIH" usado para una terapéutica combinada de fármacos múltiples con el compuesto de la presente invención, se prefiere un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH y inhibidor de proteasa de VIH. Se pueden usar dos o tres, o incluso una cantidad mayor de agentes farmacéuticos en combinación, en donde una combinación de agentes farmacéuticos con diferentes mecanismos de acción es una de las modalidades de preferencia. Además, se prefiere la selección de agentes farmacéuticos sin duplicación de efectos secundarios.

Los ejemplos específicos de la combinación de agentes farmacéuticos incluyen una combinación de un grupo que consiste en efavirenz, tenofovir, emtricitabina, indinavir, nelfinavir, atazanavir, ritonavir + indinavir, ritonavir + lopinavir, ritonavir + saquinavir, didanosina + lamivudina, zidovudina + didanosina, estavudina + didanosina, zidovudina + lamivudina, estavudina + lamivudina y tenofovir + emtricitabina y el compuesto [I] de la presente invención (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in VIH–Infected Adults and Adolescents. August 13, 2001). Particularmente se prefiere un uso combinado de dos agentes con efavirenz, indinavir, nelfinavir, tenofovir, emtricitabina, zidovudina o lamivudina y un uso combinado de tres agentes con zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina, tenofovir + zidovudina, tenofovir + efavirenz, tenofovir + nelfinavir, tenofovir + indinavir, tenofovir + emtricitabina, emtricitabina + lamivudina, emtricitabina +

zidovudina, emtricitabina + efavirenz, emtricitabina + nelfinavir, emtricitabina + indinavir, nelfinavir + lamivudina, nelfinavir + zidovudina, nelfinavir + efavirenz, nelfinavir + indinavir, efavirenz + lamivudina, efavirenz + zidovudina o efavirenz + indinavir.

En el caso de administración combinada, el compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con un agente farmacéutico usado en combinación (en adelante fármaco de combinación) o administrado con ciertos intervalos de tiempo. En el caso de administración combinada, se puede administrar una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención y un fármaco de combinación. Alternativamente, se puede administrar por separado una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención y una composición farmacéutica que contiene un fármaco de combinación. La vía de administración del compuesto de la presente invención y la del fármaco de combinación puede ser igual o diferente.

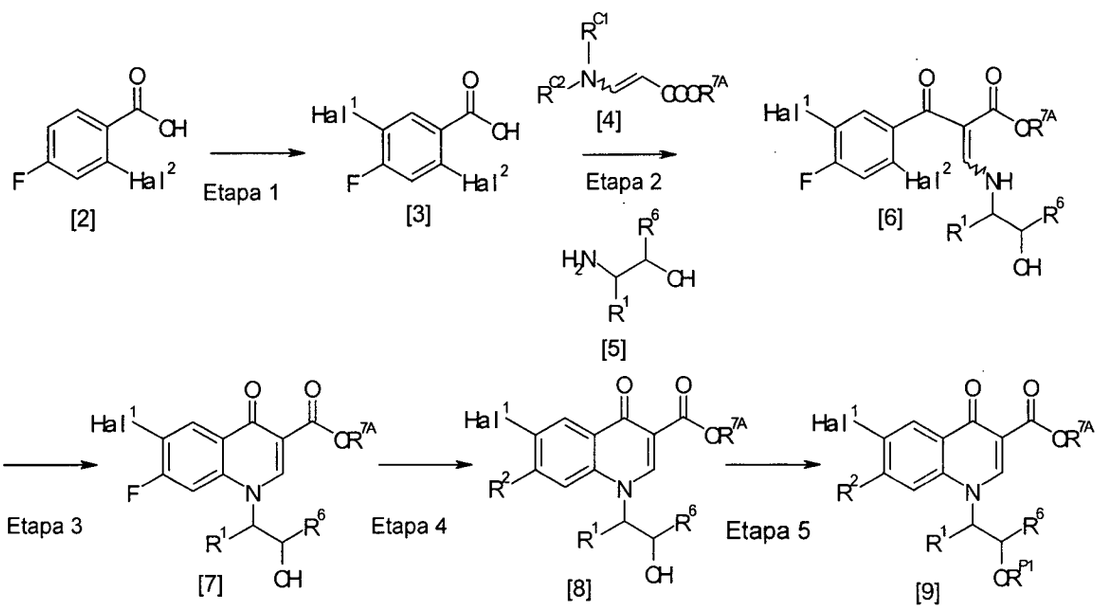
En el caso de una administración combinada, el compuesto de la presente invención se puede administrar una vez por día o varias veces por día en una dosis única de 0.01 mg a 1 g, o se puede administrar con dosis menores. El fármaco de combinación se puede administrar con una dosis generalmente usada para la prevención o el tratamiento de una enfermedad infecciosa por VIH, por ejemplo, con una dosis única de 0.01 mg a 0.3 g. Alternativamente, se puede administrar en una dosis menor.

Algunos ejemplos del método de producción del compuesto usado para la modalidad de la presente invención se muestran a continuación. Sin embargo, el método de producción del compuesto de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Incluso en ausencia de descripción en el método de producción, se puede lograr una producción eficiente mediante diseños tales como introducir, de ser necesario, un grupo protector en un grupo funcional seguido de desprotección en una etapa posterior; someter un grupo funcional a cada etapa como precursor y convertir el grupo en un grupo funcional deseado en una etapa adecuada; cambiar el orden de los respectivos métodos de producción y etapas; y similares.

El tratamiento operativo en cada etapa se puede aplicar mediante un método típico, en donde se realiza aislamiento y purificación mediante la selección o la combinación de métodos de producción convencionales, según necesidad, tales como cristalización, recristalización, destilación, partición, cromatografía en gel de sílice, HPLC de preparación y similares.

## METODO DE PRODUCCION 1




en donde $Hal^1$ es un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de bromo o un átomo de yodo, $Hal^2$ es un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de flúor o un átomo de cloro, $R^{C1}$ y $R^{C2}$ son iguales o diferentes, en donde cada uno es un grupo alquilo $C_{1-4}$ tal como grupo metilo, grupo etilo y similares, $R^{7A}$ es un grupo protector de carboxilo tales como a grupo alquilo $C_{1-4}$ (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, etc.), grupo bencilo y similares, $R^{P1}$ es un grupo protector de hidroxilo tal como grupo acetilo, grupo metoxicarbonilo, grupo metoximetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo trimetilsililo, grupo ter–butildimetilsililo, grupo ter–butildifenilsililo y similares, y los demás símbolos son como se definió con anterioridad.

Etapa 1

El compuesto [3] se puede obtener a partir del compuesto [2] por halogenación convencional.

Por ejemplo, el compuesto [3] se puede obtener al hacer reaccionar el compuesto [2] con un agente halogenante tal como bromo, N–bromosuccinimida, N–yodosuccinimida y similares con refrigeración a calentamiento en un solvente tal como ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético, ácido sulfúrico concentrado, dimetilformamida y similares.

Etapa 2

Se puede obtener un haluro ácido a partir del compuesto [3] de acuerdo con un método convencional, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto [3] con un agente halogenante tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y similares con enfriamiento a calentamiento en un solvente tal como un solvente hidrocarbonado (por ejemplo, tolueno, xileno, etc.); un solvente hidrocarbonato halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2–dicloroetano, etc.); un solvente éster (por ejemplo, acetato de etilo, etc.) y similares.

Por ejemplo, cuando se usa cloruro de tionilo como agente halogenante, se puede agregar una cantidad catalítica de dimetilformamida.

El compuesto [6] se puede obtener al hacer reaccionar el haluro ácido con el compuesto [4] en un solvente, a temperatura ambiente hasta con calentamiento, en presencia de una base tal como trietilamina,

diisopropiletilamina, carbonato de potasio, piridina y similares, y hacer reaccionar el compuesto obtenido con compuesto [5] a temperatura ambiente hasta con calentamiento. El compuesto [6] puede ser forma E, forma Z, o una de sus mezclas.

Como solvente se puede mencionar un solvente hidrocarbonado tal como benceno, tolueno, hexano, xileno y similares; un solvente hidrocarbonado halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2–dicloroetano y similares; un solvente éter tal como 1,4–dioxano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, tetrahidrofurano y similares; un solvente polar tal como acetonitrilo y similares; un solvente éster tal como acetato de etilo y similares; un solvente mixto y similares.

Alternativamente, también se puede obtener el compuesto [6] por reacción del haluro ácido con malonato de etilo y dimetilacetal de dimetilformamida en dos etapas en lugar del compuesto [4], y hacer reaccionar el compuesto obtenido con el compuesto [5].

Etapa 3

El compuesto [7] se puede obtener al someter el compuesto [6] a ciclación en presencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, ter–butóxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares en un solvente.

Como uno de los métodos de producción de preferencia, el compuesto [7] se puede obtener al someter el compuesto [6] ciclación a temperatura ambiente hasta con calentamiento en un solvente en presencia de 1,8–diazabiciclo[5.4.0]–7–undeceno.

Como solvente, se puede mencionar un solvente hidrocarbonado tal como benceno, tolueno, hexano, xileno y similares; un solvente hidrocarbonado halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2–dicloroetano y similares; un solvente éter tal como 1,4–dioxano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, tetrahidrofurano y similares; un solvente polar tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y similares; un solvente mixto y similares.

Etapa 4

El compuesto [8] se puede obtener al someter el compuesto [7] a reacción de alcoxilación para introducir $R^2$ de acuerdo con un método convencional.

Por ejemplo, cuando $R^2$ es $-OR^{11'}$ (en donde $R^{11'}$ es un grupo alquilo de $C_{1-4}$), el compuesto [8] se puede obtener al hacer reaccionar el compuesto [7] con un alcóxido de metal con calentamiento en un solvente alcohol tal como metanol, etanol, propanol, butanol y similares.

Se debe seleccionar un solvente y un alcóxido de metal correspondiente al grupo alcoxi deseado. Cuado $R^2$ es un grupo metoxi, se puede llevar a cabo la reacción con metóxido de sodio o metóxido de potasio

en solvente metanol. Cuando $R^2$ es un grupo etoxi, la reacción se puede llevar a cabo con etóxido de sodio o etóxido de potasio en solvente etanol.

El compuesto [8] también se puede obtener, sin esta etapa, al usar un compuesto en donde el átomo de flúor del compuesto [2] o el compuesto [3] es reemplazado por $R^2$.

Etapa 5

El compuesto [9] se puede obtener al introducir un grupo protector al grupo hidroxilo del compuesto [8] de acuerdo con un método convencional.

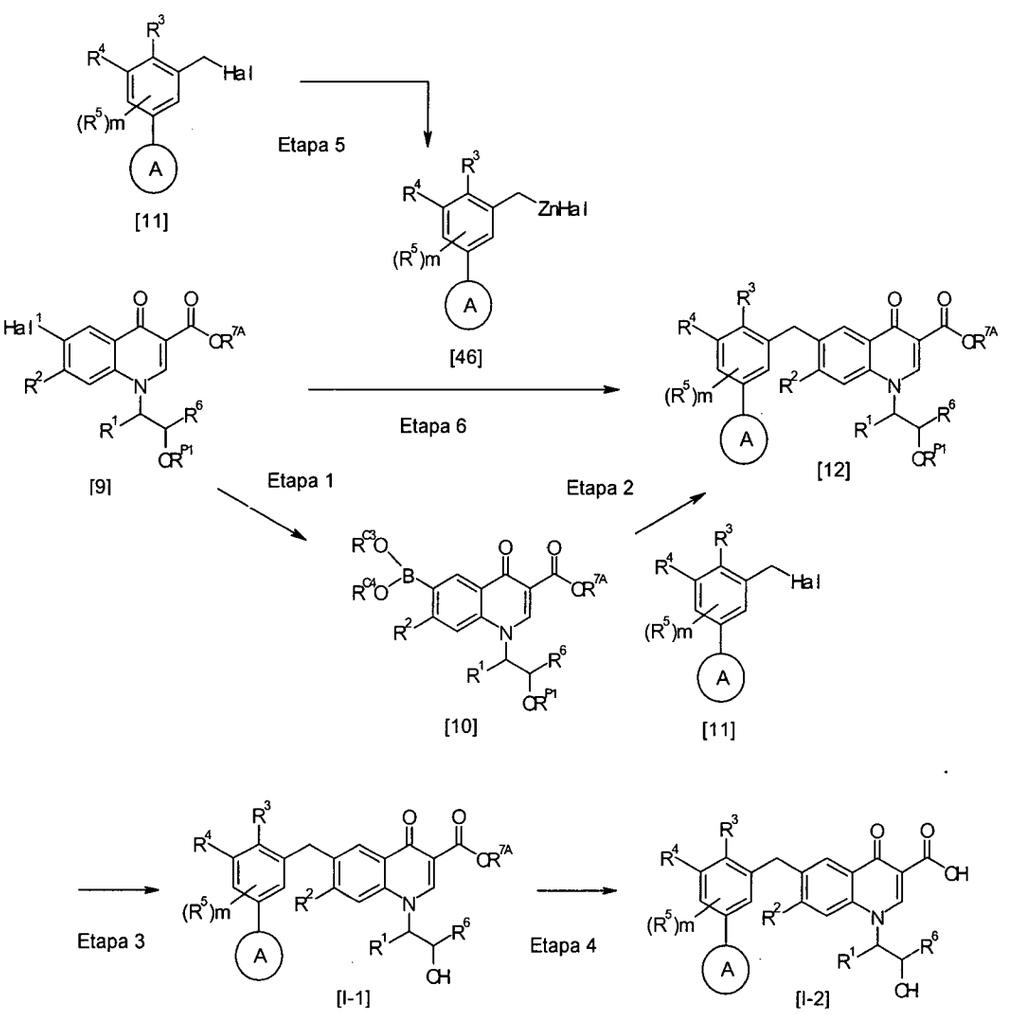
Alternativamente, el compuesto [9] también se puede obtener al introducir un grupo protector al grupo hidroxilo del compuesto [6] de acuerdo con un método convencional, someter el compuesto obtenido a ciclación de la misma manera que en la Etapa 3, y someter el compuesto obtenido a alcoxilación de la misma manera que en la Etapa 4.

Por ejemplo, cuando $R^{P1}$ es un grupo ter–butildimetilsililo, el compuesto [8] se puede hacer reaccionar con cloruro de ter–butildimetilsililo en solvente dimetilformamida o tolueno en presencia de imidazol a temperatura ambiente.

Cuando $R^{P1}$ es un grupo metoxicarbonilo, el compuesto [8] se puede hacer reaccionar con clorocarbonato de metilo en solvente cloroformo en presencia de piridina con enfriamiento a temperatura ambiente.

En el presente método de producción, el compuesto [3], el compuesto [6], el compuesto [7], el compuesto [8] y el compuesto [9] en donde $R^2$ es un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi también se pueden obtener mediante un compuesto en donde el átomo de flúor del compuesto [2] es reemplazado por un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi, en lugar del compuesto [2].

**METODO DE PRODUCCION 2**



en donde Hal es un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo y similares, $-B(OR^{C3})(OR^{C4})$ es un grupo $-B(OH)_2$, $-B(OCH_3)_2$, $-B(OCH(CH_3)_2)_2$, 4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–ilo, 5,5–dimetil–1,3,2–dioxaborinan–2–ilo y similares, y los demás símbolos son tal como se definió con anterioridad.

Etapa 1

El compuesto [10] se puede obtener al hacer reaccionar el compuesto [9] con pinacolborano, éster de ácido bórico o éster diborónico en presencia de una base y un catalizador con atmósfera de argón o nitrógeno y con calentamiento.

Como éster diborónico se puede mencionar bis(neopentilglicolato)de diboro, bis(pinacolato)diboro y similares.

Como catalizador se puede mencionar un catalizador de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2$(dppb), $PdCl_2$(dppf), $PdCl_2$(dppf)$CH_2Cl_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, negro de paladio, paladio–carbono y similares.

Como base generalmente se pueden mencionar etilendiamina, carbonato de sodio, hidróxido de bario, fosfato de potasio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, ter–butóxido de sodio, ter–butóxido de potasio, trietilamina, acetato de potasio y similares.

Como ligando se pueden añadir trifenilfosfino, tri(2–tolil)fosfina, 2–(diciclohexilfosfino)bifenilo y similares.

Alternativamente, el compuesto [9] se puede hacer reaccionar con éster de ácido bórico tal como borato de triisopropilo, borato de trimetilo y similares, en presencia de n–butillitio.

Como solvente se pueden mencionar dimetilsulfóxido, 1,4–dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, 1,2–dimetoxietano, agua y similares.

Etapa 2

El compuesto [12] se puede obtener al someter el compuesto [10] y el compuesto [11] a reacción de Suzuki.

Por ejemplo, el compuesto [12] se puede obtener al hacer reaccionar el compuesto [10] con el compuesto [11] en un solvente tal como dimetilformamida, acetonitrilo, un solvente alcohol (por ejemplo, metanol, etanol etc.), 1,2–dimetoxietano, tetrahidrofurano, tolueno, agua, un solvente mixto y similares, en presencia de un catalizador tal como un catalizador de paladio (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfin)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de paladio–trifenilfosfino, etc.), un catalizador de níquel (por ejemplo, cloruro de níquel, cloruro de 1,3–bis(difenilfosfina)propano níquel(II) etc.) y en presencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, carbonato ácido de sodio, fosfato de potasio, trietilamina, fosfato de hidrógeno y sodio, carbonato de cesio y similares, a temperatura ambiente hasta con calentamiento.

La reactividad se puede incrementar por adición de cloruro de litio y similares.

Etapa 3

El compuesto [I–1] se puede obtener al eliminar el grupo protector de hidroxilo del compuesto [12] de acuerdo con un método convencional.

Por ejemplo, cuando $R^{P1}$ es grupo acetilo o grupo metoxicarbonilo, la desprotección se puede llevar a cabo por tratamiento tal como calentamiento del compuesto [12] con ácido clorhídrico concentrado; calentar el compuesto [12] en amoníaco concentrado, y similares.

Por ejemplo, cuando $R^{P1}$ es grupo ter–butildimetilsililo, la desprotección se puede llevar a cabo por métodos tales como el tratamiento del compuesto [12] con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente; el tratamiento de compuesto [12] con hidróxido de sodio en tetrahidrofurano; el tratamiento de compuesto [12] con ácido acético–agua–tetrahidrofurano a temperatura ambiente hasta con calentamiento, y similares.

Cuando $R^{P1}$ es grupo acetilo o grupo metoxicarbonilo, el compuesto [I–2] se puede obtener al hacer reaccionar el compuesto [12] con una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares con calentamiento.

Etapa 4

El compuesto [I–2] se puede obtener al someter compuesto [I–1] a hidrólisis en un solvente a temperatura ambiente hasta con calentamiento, en condición básica tal como con hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares o en condición ácida tal como con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares.

Como solvente se puede mencionar un solvente alcohol tal como metanol, etanol, n–propanol, isopropanol y similares; un solvente hidrocarbonado tal como benceno, tolueno, hexano, xileno y similares; un solvente éter tal como 1,4–dioxano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, tetrahidrofurano y similares; agua; un solvente mixto y similares.

Etapa 5

El compuesto [46] se puede obtener al hacer reaccionar 1,2–dibromoetano con polvo de zinc en un solvente con calentamiento, al hacer reaccionar el compuesto obtenido con cloruro de trimetilsililo y añadir una solución de compuesto [11] a la mezcla reacción para permitir la reacción.

Como solvente se puede mencionar un solvente éter tal como 1,4–dioxano, 1,2–dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc.; un solvente hidrocarbonado tal como benceno, tolueno, hexano, xileno, etc. y similares.

Etapa 6

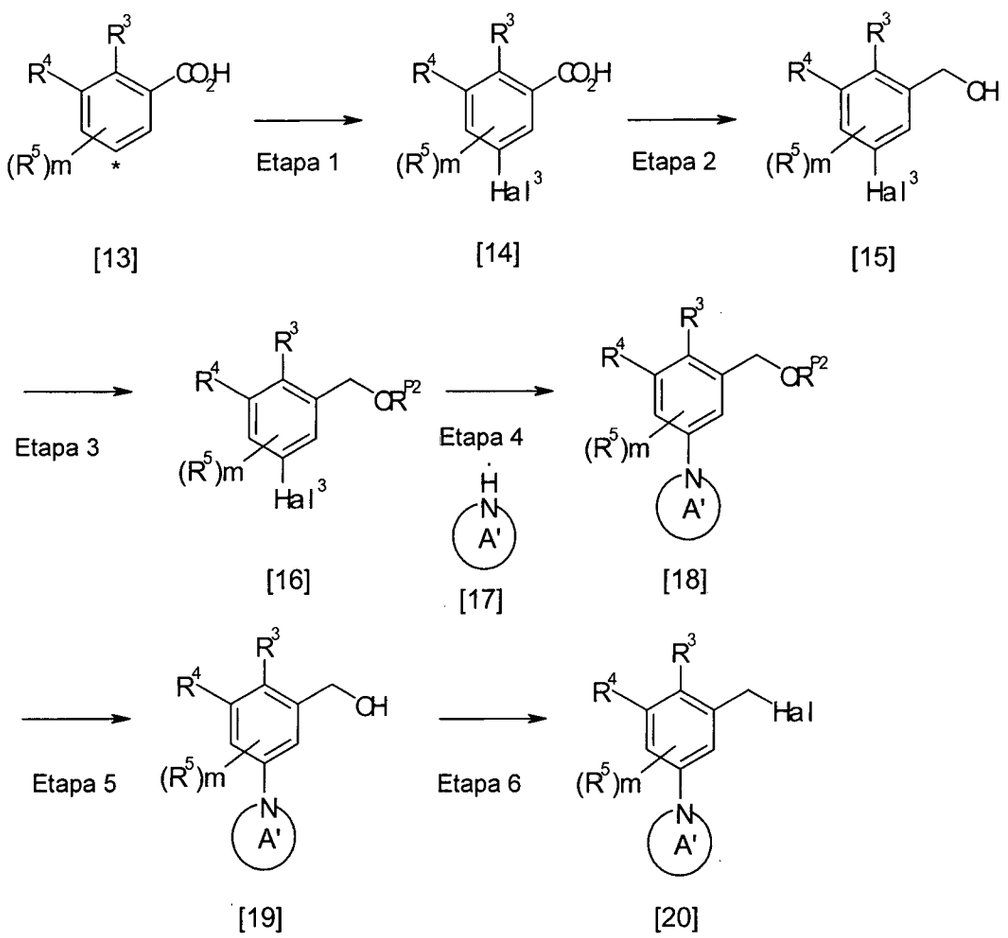
El compuesto [12] se puede obtener al hacer reaccionar compuesto [46] con compuesto [9] con enfriamiento hasta calentamiento en un solvente en presencia de un catalizador y, de ser necesario, en presencia de un ligando tal como trifenilfosfina, tri(2–furil)fosfina y similares.

Como catalizador se puede mencionar un catalizador de paladio tal como bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio, dicloroetilendiaminopaladio, acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio y similares; un catalizador de níquel y similares.

Como solvente se puede mencionar un solvente éter tal como 1,4–dioxano, 1,2–dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc.; un solvente hidrocarbonado tal como benceno, tolueno, hexano, xileno, etc.; y similares.

## METODO DE PRODUCCION 3

### Ejemplo de Produccion del Compuesto [11]




en donde $Hal^3$ es un átomo de halógeno, con preferencia un átomo de bromo o un átomo de yodo, $R^{P2}$ es un grupo protector de hidroxilo tales como grupo acetilo, grupo metoxicarbonilo, grupo metoximetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo trimetilsililo, grupo ter–butildimetilsililo, grupo ter–butildifenilsililo y similares, anillo A' es anillo A que contiene NH como

componente constitutivo del anillo tales como pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, isotiazolidina, oxazolidina, pirazolidina y similares y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad, con la condición de que el sustituyente $R^5$ no esté unido a la posición de *.

Etapa 1

De la misma manera que en la Etapa 1 del método de producción 1, el compuesto [14] se puede obtener por halogenación del compuesto [13] de acuerdo con un método convencional.

Etapa 2

El compuesto [15] se puede obtener reduciendo el compuesto [14] de acuerdo con un método convencional.

Por ejemplo, el compuesto [15] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [14] bajo enfriamiento hasta calentamiento en un solvente tales como tetrahidrofurano y similares, en presencia de un agente de reducción tales como hidruro de litio y aluminio, borhidruro de sodio, complejo de borano–tetrahidrofurano y similares.

La reducción también se puede llevar a cabo por medio de un método a través de un anhídrido de ácido mixto o un método a través de un haluro de ácido.

Etapa 3

De la misma manera que en la Etapa 5 del método de producción 1, se puede obtener el compuesto [16] introduciendo un grupo protector al grupo hidroxilo del compuesto [15] de acuerdo con un método convencional.

Etapa 4

El compuesto [18] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [16] con compuesto [17].

Por ejemplo, el compuesto [18] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [16] con el compuesto [17] bajo enfriamiento hasta calentamiento en un solvente en presencia de un catalizador y una base bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

Como catalizador, se pueden mencionar un catalizador de paladio tales como $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3$, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio, etc.; un catalizador de cobre tales como cobre, cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), etc.; y similares.

Como la base, se pueden mencionar carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, carbonato ácido de sodio, fosfato de potasio, trietilamina, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fosfato ácido de sodio, carbonato de cesio y similares.

Cuando se usa el catalizador de paladio, como un ligando, se pueden añadir trifenilfosfina, 2,2'–bis(difenilfosfino)–1,1'–binaftaleno y similares. Como solvente, dimetilformamida, acetonitrilo, un solvente de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, ter–butanol etc.), 1,4–dioxano, 1,2–dimetoxietano, tetrahidrofurano, tolueno, agua, uno de sus solventes mixtos y similares.

Cuando se usa el catalizador de cobre, como un ligando, se pueden usar etilenglicol; $(CH_3)_2N–(CH_2)_2–OH$; una diamina tales como $(CH_3)_2N–(CH_2)_2–NH_2$, $(CH_3)_2N–(CH_2)_2–N(CH_3)_2$, $CH_3NH–(CH_2)_2–NHCH_3$ y similares. Como solvente, se pueden mencionar dimetilformamida, acetonitrilo, un solvente de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, ter–butanol etc.), tolueno, xileno y similares.

Etapa 5

De la misma manera que en la Etapa 3 del método de producción 2, se puede obtener el compuesto [19] eliminando el grupo protector de hidroxilo del compuesto [18] de acuerdo con un método convencional.

Etapa 6

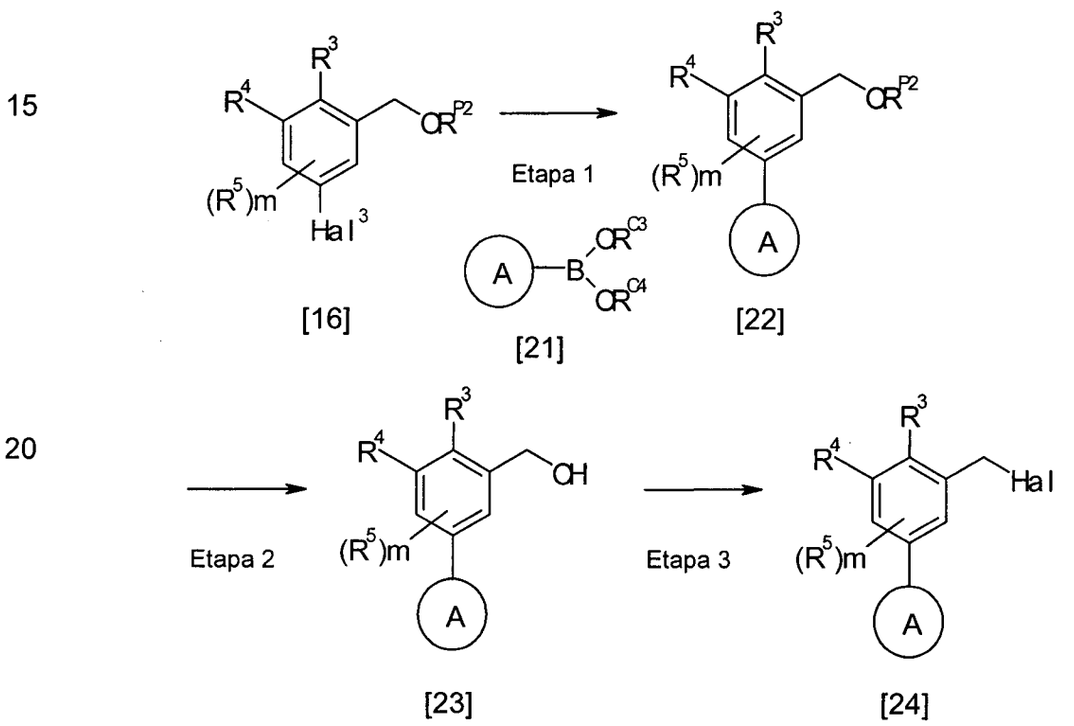
El compuesto [20] se puede obtener halogenando el grupo hidroxilo del compuesto [19] de acuerdo con un método convencional.

Por ejemplo, el compuesto [20] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [19] con un agente halogenante tales como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, tetrabromuro de carbono –trifenilfosfina, N–bromosuccinimida y similares bajo enfriamiento hasta temperatura ambiente en un solvente.

Como solvente, se pueden mencionar un solvente hidrocarbonado halogenado tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2–dicloroetano, etc.; un solvente de éter tales como 1,4–dioxano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc.; y similares.

**METODO DE PRODUCCION 4**

**Ejemplo de Produccion del Compuesto [11]**




[16] [21] [22] [23] [24]

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

Etapa 1

De la misma manera que en la Etapa 2 del método de producción 2, el compuesto [22] se puede obtener sometiendo el compuesto [16] y el compuesto [21] a una reacción de Suzuki.

Etapa 2

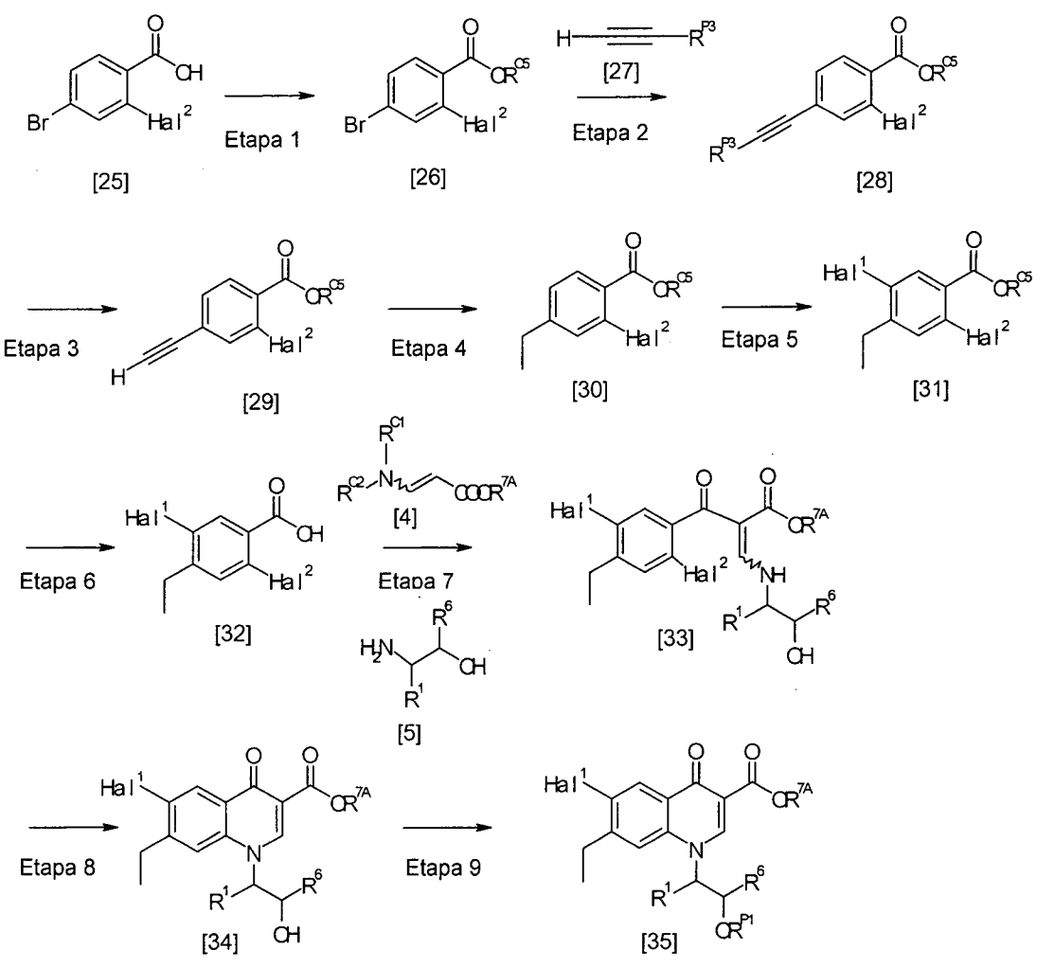
De la misma manera que en la Etapa 3 del método de producción 2, el compuesto [23] se puede obtener eliminando el grupo protector de hidroxilo de compuesto [22] de acuerdo con un método convencional.

Etapa 3

De la misma manera que en la Etapa 6 del método de producción 3, el compuesto [24] se puede obtener halogenando el grupo hidroxilo del compuesto [23] de acuerdo con un método convencional.

## METODO DE PRODUCCION 5

### Ejemplo de Produccion del Compuesto [9] en donde $R^2$ es Grupo Etilo




en donde $R^{C5}$ es un grupo protector de carboxilo tales como un grupo alquilo de $C_{1-4}$ (por ejemplo, grupo metilo, etilo, etc.) y similares, $R^{P3}$ es un grupo protector tales como grupo trimetilsililo, grupo ter–butildimetilsililo, grupo ter–butildifenilsililo y similares y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

Etapa 1

El compuesto [26] se puede obtener introduciendo un grupo protector al grupo carboxilo del compuesto [25] de acuerdo con un método convencional.

Por ejemplo, el compuesto [26] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [25] con un agente alquilante tales como yoduro de metilo y similares, en un solvente tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno y similares, en presencia de una base tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares.

Etapa 2

El compuesto [28] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [26] con el compuesto [27] a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento en un solvente tales como dimetilformamida, acetonitrilo, 1,4–dioxano, 1,2–dimetoxietano, tetrahidrofurano, tolueno, agua y similares, en presencia de un catalizador tales como un catalizador de paladio (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio–trifenilfosfina y similares), un catalizador de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre (I) y similares) o una mezcla de ellos y en presencia de una base tales como carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, carbonato ácido de sodio, fosfato de potasio, trietilamina y similares.

Etapa 3

El compuesto [29] se puede obtener eliminando el grupo protector $R^{P3}$ del compuesto [28] de acuerdo con un método convencional.

Por ejemplo, cuando $R^{P3}$ es grupo trimetilsililo, grupo ter–butildimetilsililo o grupo ter–butildifenilsililo, el compuesto [29] se puede obtener por métodos tales como tratamiento del compuesto [28] con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano bajo enfriamiento hasta temperatura ambiente; tratamiento del compuesto [28] con hidróxido de sodio en tetrahidrofurano; tratamiento del compuesto [28] con ácido acético–agua–tetrahidrofurano a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento y similares

Etapa 4

El compuesto [30] se puede obtener reduciendo el compuesto [29] de acuerdo con un método convencional tal como reducción catalítica bajo una atmósfera de hidrógeno y similares.

Por ejemplo, el compuesto [30] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [29] en un solvente tales como tetrahidrofurano, metanol, acetato de etilo, uno de sus solventes mixtos y similares, en presencia de un catalizador tales como paladio sobre carbón y similares bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente.

Etapa 5

De la misma manera que en la Etapa 1 del método de producción 1, el compuesto [31] se puede obtener halogenando el compuesto [30] de acuerdo con un método convencional.

Etapa 6

De la misma manera que en la Etapa 4 del método de producción 2, el compuesto [32] se puede obtener eliminando el grupo protector de carboxilo del compuesto [31] de acuerdo con un método convencional.

Etapa 7

De la misma manera que en la Etapa 2 del método de producción 1, el compuesto [33] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [32] con el compuesto [4] y haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto [5].

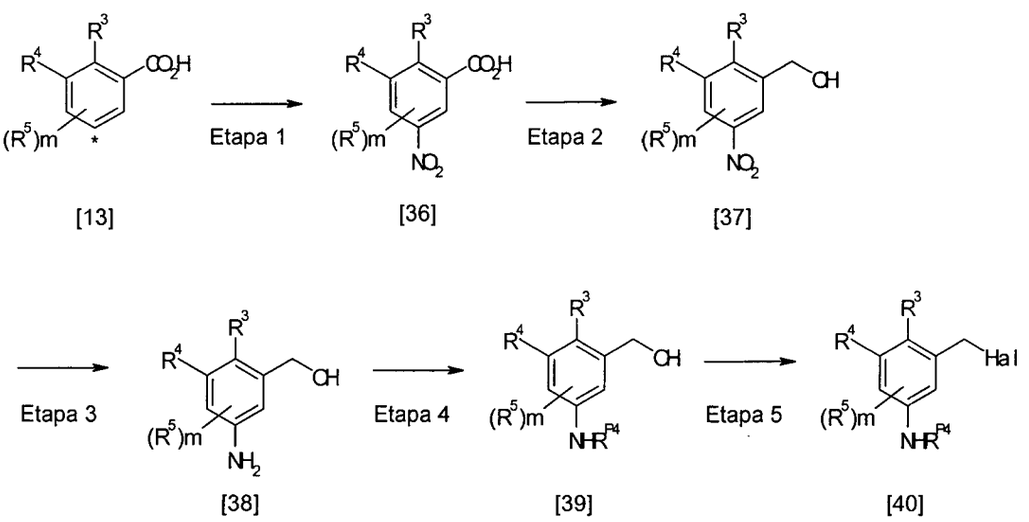
Etapa 8

De la misma manera que en la Etapa 3 del método de producción 1, el compuesto [34] se puede obtener sometiendo el compuesto [33] a ciclación.

Etapa 9

De la misma manera que en la Etapa 5 del método de producción 1, el compuesto [35] se puede obtener introduciendo un grupo protector en el grupo hidroxilo del compuesto [34].

## METODO DE PRODUCCION 6




[13] [36] [37] [38] [39] [40]

en donde $R^{P4}$ es un grupo protector amino tal como grupo benzoílo, grupo ter–butilo, grupo ter–butilcarbonilo, grupo ter–butoxicarbonilo y similares y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad, con la condición de que el sustituyente $R^5$ no esté unido a la posición de *.

Etapa 1

El compuesto [36] se puede obtener nitrando el compuesto [13] de acuerdo con un método convencional.

Por ejemplo, el compuesto [36] se puede obtener nitrando el compuesto [13] con un agente nitrante (por ejemplo, ácido nítrico, ácido nítrico fumante, un ácido mixto de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado y similares), bajo enfriamiento hasta temperatura ambiente.

Etapa 2

De la misma manera que en la Etapa 2 del método de producción 3, el compuesto [37] se puede obtener reduciendo el compuesto [36] de acuerdo con un método convencional.

Etapa 3

El compuesto [38] se puede obtener de acuerdo con un método convencional tales como reducción del compuesto [37] con zinc o hierro en una condición neutra o alcalina; con hierro y un ácido; con estaño o cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico concentrado; con un sulfuro alcalino; con hidrosulfito en condición alcalina y similares, sometiendo el compuesto [37] a reducción catalítica bajo una atmósfera de hidrógeno y similares.

Por ejemplo, el compuesto [38] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [37] con hierro reducido y cloruro de amonio en un solvente tales como etanol, tetrahidrofurano, agua, uno de sus solventes

mixtos y similares, a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento. De modo alternativo, el compuesto [38] se puede obtener por adición de ácido acético y zinc en polvo al compuesto [37] bajo enfriamiento para permitir la reacción a temperatura ambiente. De modo alternativo, el compuesto [38] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [37] en presencia de un catalizador tales como paladio sobre carbón y similares, en un solvente tales como tetrahidrofurano, metanol, acetato de etilo, uno de sus solventes y similares, bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente.

Etapa 4

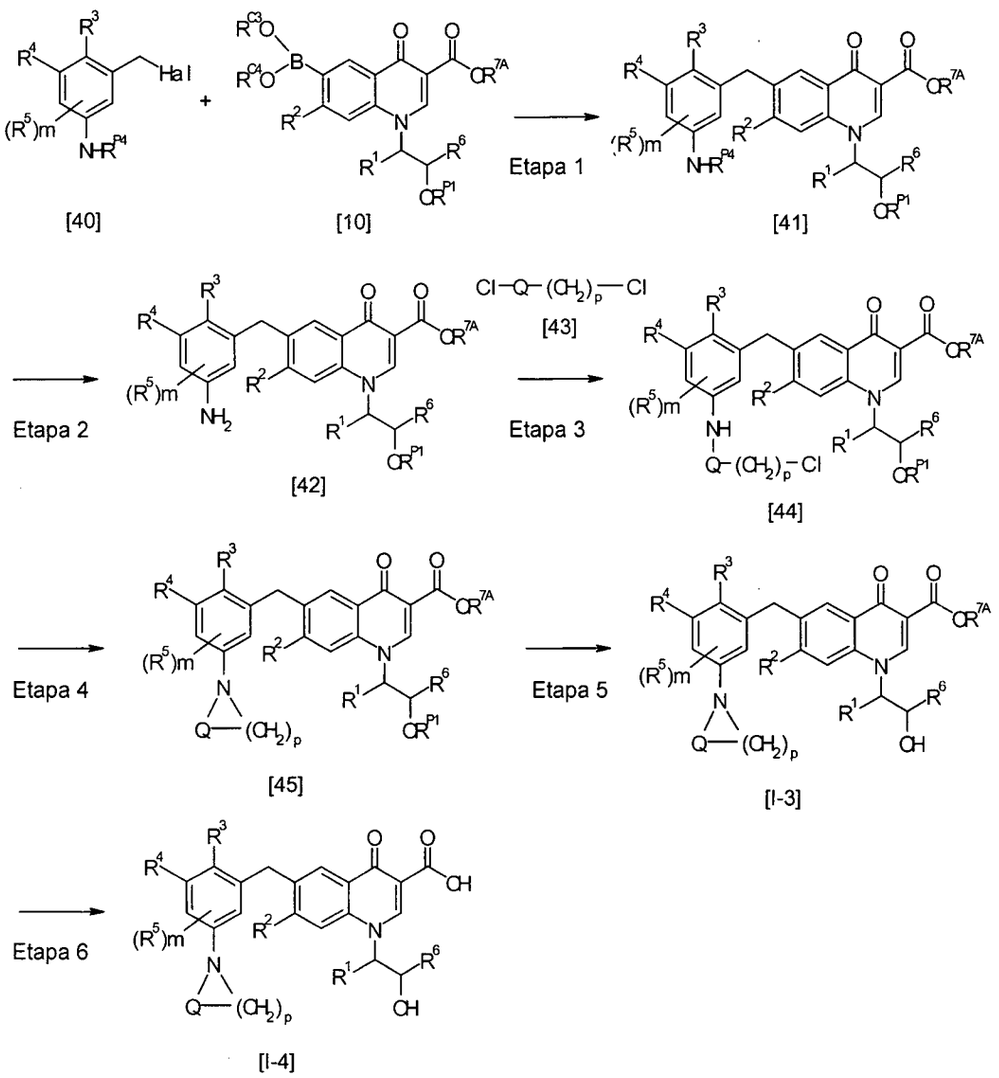
El compuesto [39] se puede obtener introduciendo un grupo protector al grupo amino del compuesto [38] de acuerdo con un método convencional.

Por ejemplo, cuando $R^{P4}$ es ter–butoxicarbonilo, el compuesto [39] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [38] con dicarbonato de di–ter–butilo a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento en un solvente tales como tetrahidrofurano y similares.

Etapa 5

De la misma manera que en la Etapa 6 del método de producción 3, el compuesto [40] se puede obtener halogenando el grupo hidroxilo del compuesto [39] de acuerdo con un método convencional.

## METODO DE PRODUCCION 7




[40] [10] [41] [43] [42] [44] [45] [I-3] [I-4]

en donde Q es –CO–, –COO– o $–SO_2–$, p es un número entero de 2 a 4 y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

Etapa 1

De la misma manera que en la Etapa 2 del método de producción 2, el compuesto [41] se puede obtener sometiendo el compuesto [10] y el compuesto [40] a una reacción de Suzuki.

Etapa 2

El compuesto [42] se puede obtener eliminando el grupo protector amino del compuesto [41] de acuerdo con un método convencional.

Por ejemplo, cuando $R^{P4}$ es ter–butoxicarbonilo, la desprotección se puede llevar a cabo por medio de métodos tales como tratamiento del compuesto [41] en acetato de etilo con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo a temperatura ambiente; tratamiento del compuesto [41] con ácido clorhídrico en tetrahidrofurano a temperatura ambiente; tratamiento del compuesto [41] en 1,4–dioxano con una solución de ácido clorhídrico en 1,4–dioxano a temperatura ambiente; tratamiento de una solución de compuesto [41] en cloroformo con ácido trifluoroacético y métodos similares.

Etapa 3

El compuesto [44] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [42] con el compuesto [43] bajo enfriamiento hasta calentamiento en un solvente tales como dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, tolueno y similares, en presencia

de una base tales como trietilamina, carbonato de potasio, piridina, 4–(dimetilamino)piridina y similares.

Etapa 4

El compuesto [45] se puede obtener sometiendo el compuesto [44] a ciclación bajo enfriamiento hasta calentamiento en un solvente tales como dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno y similares, en presencia de una base tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, ter–butóxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares.

Etapa 5

De la misma manera que en la Etapa 3 del método de producción 2, el compuesto [I–3] se puede obtener eliminando el grupo protector de hidroxilo de compuesto [45] de acuerdo con un método convencional.

Etapa 6

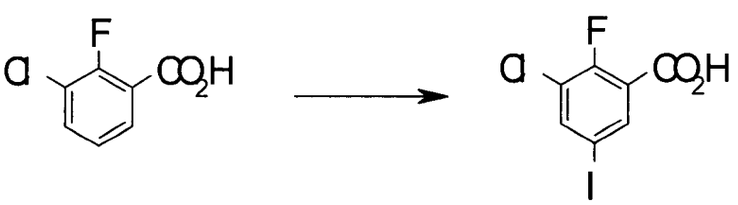
De la misma manera que en la Etapa 4 del método de producción 2, el compuesto [I–4] se puede obtener eliminando el grupo protector de carboxilo de compuesto [I–3] de acuerdo con un método convencional.

## EJEMPLOS

Ahora, el compuesto de 4–oxoquinolina representado por la fórmula [I] de la presente invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos y métodos de producción de ellos se explica de forma concreta por medio de ejemplos, que no se construyen para ser limitativos.

## EJEMPLO 1

Etapa 1



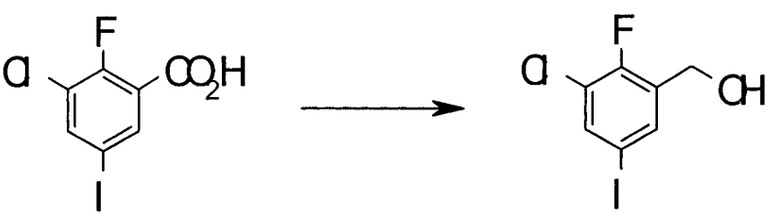

Se disolvió ácido 3–cloro–2–fluorobenzóico (25.00 g, 143.21 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (100 ml) y se añadió N–yodosuccinimida (32.20 g, 143.21 mmoles) en porciones a 5 °C o menos. Una vez terminada la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h y a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (aproximadamente 500 ml) adicionada con sulfito de sodio (14.90 g, 143.19 mmoles) y, después de agitar, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se secó a presión reducida a

65 °C durante 8 h para dar el compuesto objeto (41.02 g, rendimiento del 95%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 8.06 (1H, dd, J = 6.1, 2.2 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 6.4, 2.2 Hz)

EM (ESI): M– 299

Etapa 2

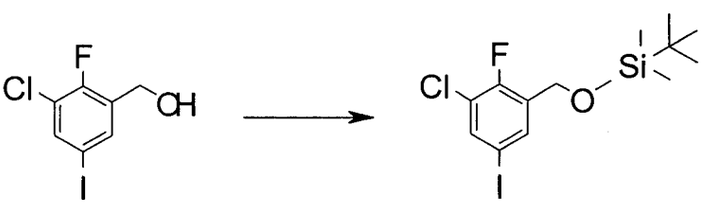


El compuesto (2.00 g, 6.66 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Bajo una corriente de nitrógeno, se añadió una solución 1.0 M de complejo de borano–tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (20.00 ml, 20.00 mmoles) gota a gota a 0 °C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y se calentó a reflujo durante 2 h. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió ácido clorhídrico 2 N (11 ml) gota a gota a la mezcla de reacción y, después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de arbonato ácido de sodio, agua y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice

(hexano:acetato de etilo = 6:1 a 5:1) para dar el compuesto objeto (1.70 g, rendimiento del 89%) en forma de un sólido blanco.

$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 1.83–1.84 (1H, m), 4.74–4.76 (2H, m), 7.65–7.70 (2H, m)

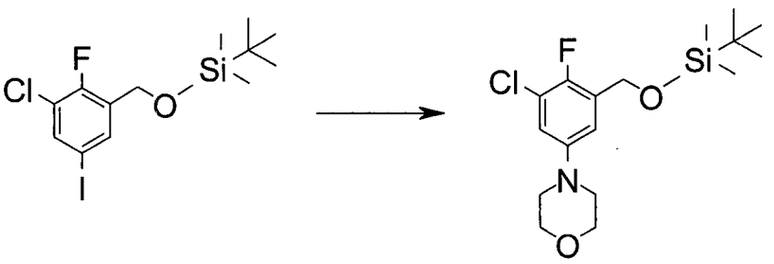
Etapa 3




El compuesto (1.70 g, 5.93 mmoles) obtenido en la Etapa 2 se disolvió en dimetilformamida (17 ml), se añadieron imidazol (606 mg, 8.90 mmoles) y cloruro de ter–butildimetilsililo (1.07 g, 7.10 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano solo) para dar el compuesto objeto (2.31 g, rendimiento del 97%) en forma de un aceite incoloro.

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

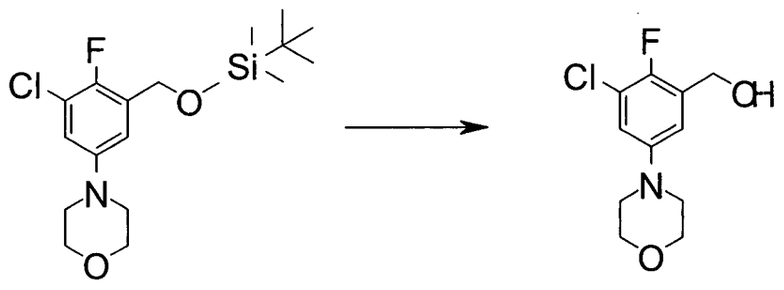
Etapa 4




Acetato de paladio (II) (448 mg, 2.00 mmoles), (±)–2,2'–bis(difenilfosfino)–1,1'–binaftaleno (2.49 g, 4.00 mmoles) y carbonato de cesio (9.76 g, 29.96 mmoles) se añadieron a 1,4–dioxano (40 ml) y una solución del compuesto (8.00 g, 19.96 mmoles) obtenido en la Etapa 3 y se añadió morfolina (2.62 ml, 29.95 mmoles) en ter–butanol (40 ml) gota a gota a la mezcla antes mencionada (lavada con 1,4–dioxano (40 ml)) bajo una corriente de argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1) para dar el compuesto objeto (4.29 g, rendimiento del 60%).

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

Etapa 5

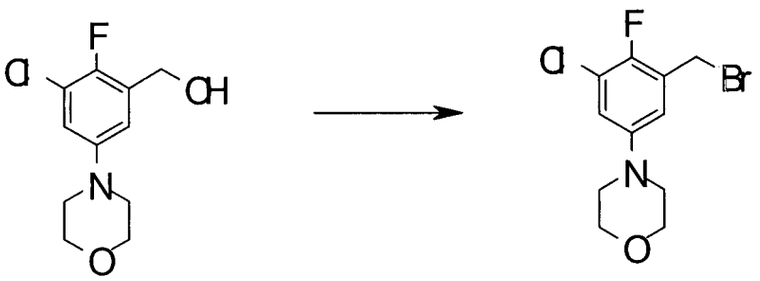



El compuesto (537 mg, 1.49 mmoles) obtenido en la Etapa 4 se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (2.99 ml, 2.99 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto objeto (308 mg, rendimiento del 84%) en forma de un sólido beige.

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

EM (ESI): M+ 246

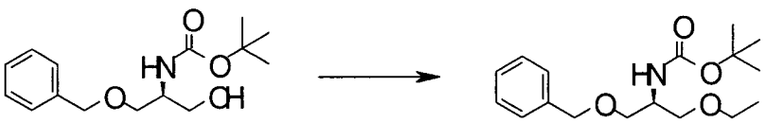
Etapa 6



El compuesto (1.00 g, 4.07 mmoles) obtenido en la Etapa 5 se disolvió en cloroformo (10 ml) y se añadieron 3 mmoles/g de resina de trifenilfosfina (2.04 g, 6.11 mmoles). Por otra parte, se añadió N–bromosuccinimida (2.03 g, 6.11 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto objeto (1.10 g, rendimiento del 88%) en forma de un sólido blanco.

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

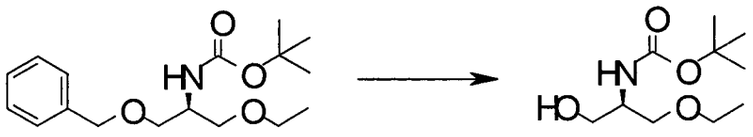
Etapa 7



Boc–D–Ser(Bzl)–ol (Boc–O–bencil–D–serinol) (10,00 g, 35.54 mmoles) se disolvió en tolueno (50 ml), se añadieron sulfato ácido de tetra–n–butilamonio (1.28 g, 3.56 mmoles), solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (50 ml) y bromoetano (7.96 ml, 106.65 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregó bromoetano (2.65 ml, 35.54 mmoles) y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 h. La mezcla de reacción se extrajo con tolueno y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto objeto (10.49 g, rendimiento del 95%).

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

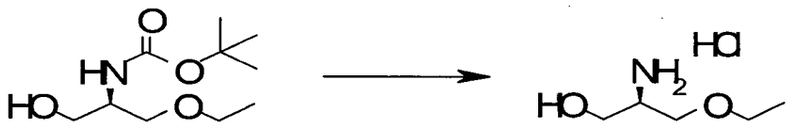
Etapa 8



El compuesto (10.49 g, 33.90 mmoles) obtenido en la Etapa 7 se disolvió en metanol (100 ml), se añadió paladio sobre carbón al 4.5% (1.10 g), se añadió hidrógeno a presión normal y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (8.06 g).

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

Etapa 9

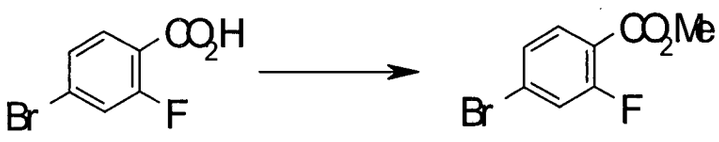


El producto crudo (8.06 g) obtenido en la Etapa 8 se disolvió en 1,4–dioxano (20 ml), se añadió ácido clorhídrico 4 N–1,4–dioxano (34 ml, 136 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (5.86 g).

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

EM (ESI): M+ 120 (compuesto libre)

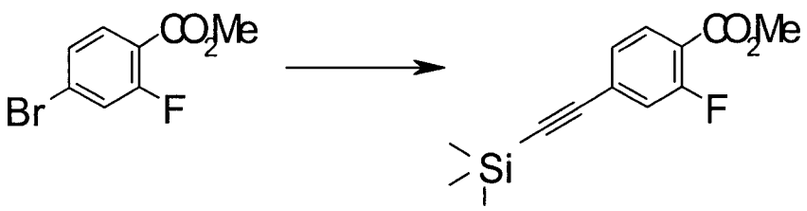
Etapa 10




Se disolvió ácido 4–bromo–2–fluorobenzóico (25.24 g, 115.24 mmoles) en dimetilformamida (300 ml), se añadió carbonato de potasio (23.89 g, 172.86 mmoles), también se agregó yodometano (9.33 ml, 149.81 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido acético con agua (15 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (cuatro veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (24.90 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

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

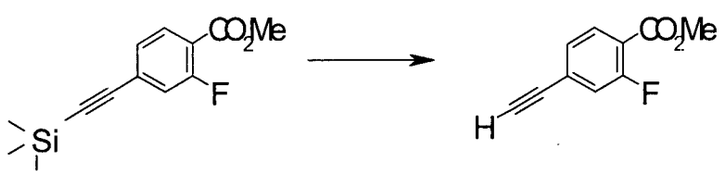
Etapa 11




El producto crudo (2.50 g) obtenido en la Etapa 10 se disolvió en 1,4–dioxano (20 ml), se añadieron trietilamina (20 ml), trimetilsililacetileno (1.97 ml, 13.95 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (377 mg, 0.537 mmoles) y yoduro de cobre (I) (61 mg, 0.322 mmoles) en este orden y la mezcla luego se agitó bajo calentamiento a 60 °C durante 1 h. Tras dejar enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con éter dietílico y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 15:1) para dar el compuesto objeto (3.04 g, rendimiento cuantitativo, 2 etapas) en forma de un aceite amarillo.

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

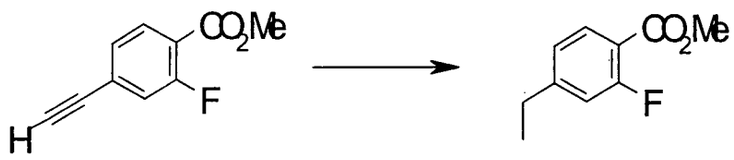
Etapa 12




El compuesto (2.46 g, 9.81 mmoles) obtenido en la Etapa 11 se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml). Se añadieron agua (353 µl, 9.61 mmoles) y una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (490 µl, 0.490 mmoles) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto objeto (1.52 g, rendimiento del 91%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

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

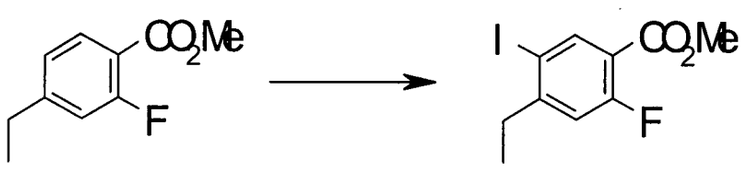
Etapa 13



El compuesto (2.23 g, 12.53 mmoles) obtenido en la Etapa 12 se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se añadió paladio sobre carbón al 5% (húmedo) (200 mg), se añadió hidrógeno a presión normal y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1 a 15:1) para dar el compuesto objeto (1.94 g, rendimiento del 85%) en forma de un aceite incoloro.

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

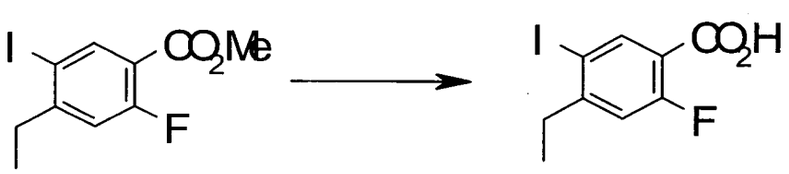
Etapa 14



El compuesto (1.94 g, 10.65 mmoles) obtenido en la Etapa 13 se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (15 ml) y se añadió N–yodosuccinimida (2.40 g, 10.67 mmoles) en porciones bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió N–yodosuccinimida (120 mg, 0.532 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua helada que contiene sulfito de sodio (2.0 g, 15.87 mmoles) y, después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 15:1) para dar el compuesto objeto (3.20 g, rendimiento del 98%) en forma de un sólido incoloro.

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

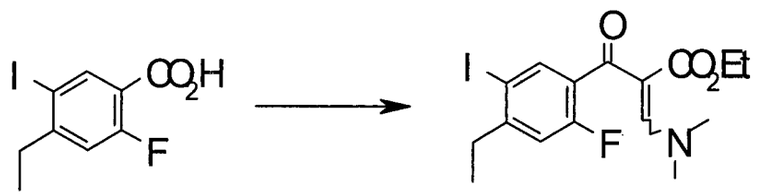
Etapa 15



El compuesto (3.20 g, 10.39 mmoles) obtenido en la Etapa 14 se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml), se añadió solución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (5.20 ml, 20.77 mmoles) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron ácido clorhídrico 6 N y acetato de etilo al residuo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (3.03 g) en forma de un sólido blanco.

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

Etapa 16

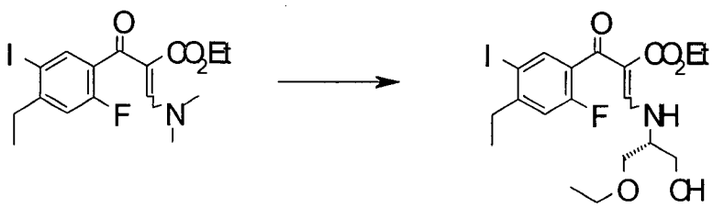



El producto crudo (2.84 g) obtenido en la Etapa 15 se disolvió en tolueno (30 ml), se añadieron cloruro de tionilo (1.06 ml, 14.49 mmoles) y dimetilformamida (cantidad catalítica) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 100 °C durante 2 h. Tras dejar enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno dos

veces. El residuo obtenido se disolvió en tolueno (15 ml) y la solución se añadió gota a gota a una solución de 3–(dimetilamino)acrilato de etilo (1.45 g, 10.14 mmoles) y diisopropiletilamina (2.19 ml, 12.56 mmoles) en tolueno (15 ml) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 90 °C durante 14 h. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para dar el compuesto objeto (2.85 g, rendimiento del 70%, 2 etapas) en forma de un aceite de color marrón amarillento.

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

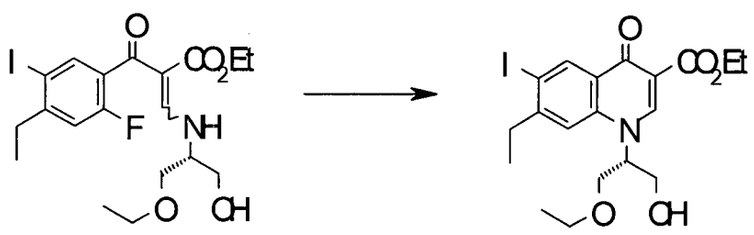
Etapa 17




Se disolvieron trietilamina (349 µl, 2.51 mmoles) y el producto crudo (312 mg) obtenido en la Etapa 9 en cloroformo, se añadió el compuesto (700 mg, 1.67 mmoles) obtenido en la Etapa 16 y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua (dos veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (898 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

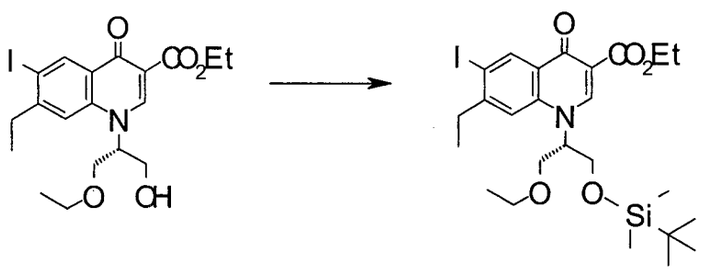
Etapa 18



El producto crudo (898 mg) obtenido en la Etapa 17 se disolvió en dimetilformamida (8 ml), se añadió carbonato de potasio (692 mg, 5.01 mmoles) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 21 h. Tras dejar enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (758 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.84–3.01 (2H, m), 3.50 – 3.62 (2H, m), 3.97–4.08 (2H, m), 4.11–4.18 (1H, m), 4.26–4.41 (3H, m), 4.81–4.88 (1H, m), 5.62 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.37 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.61 (1H, s)

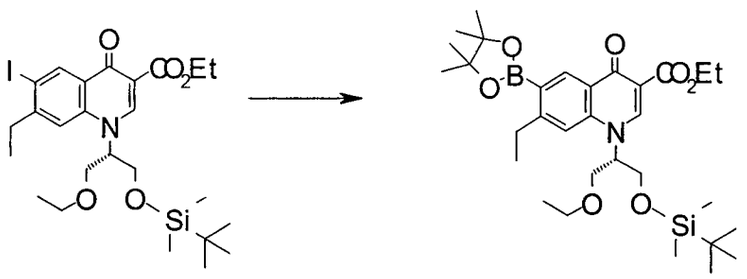
Etapa 19



El producto crudo (758 mg) obtenido en la Etapa 18 se disolvió en dimetilformamida (8 ml), se añadieron imidazol (171 mg, 2.51 mmoles) y cloruro de ter–butildimetilsililo (302 mg, 2.00 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:3) para dar el compuesto objeto (820 mg, rendimiento del 84%, 3 etapas) en forma de un aceite incoloro.

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

Etapa 20

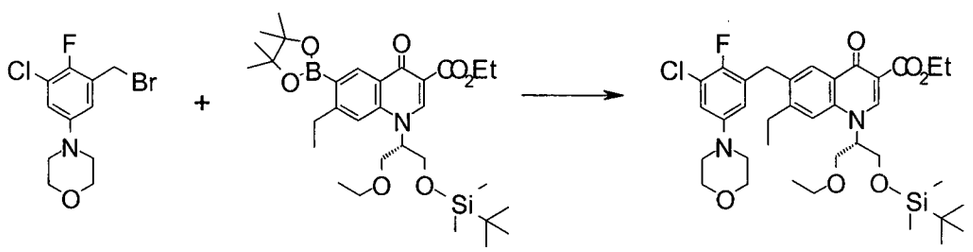


El compuesto (100 mg, 0.170 mmoles) obtenido en la Etapa 19 se disolvió en 1,4–dioxano (1 ml), se añadieron acetato de paladio (II) (2 mg, 0.0085 mmoles), 2–(diciclohexilfosfino)bifenilo (12 mg, 0.034 mmoles), trietilamina (95 µl, 0.68 mmoles) y una solución 1 M de pinacolborano en tetrahidrofurano (511 µl, 0.511 mmoles) en este orden y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 1 h. Tras dejar enfriar, se añadieron solución saturada acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por

cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2) para dar el compuesto objeto (70 mg, rendimiento del 70%) en forma de un aceite incoloro.

$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: –0.02 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35 (12H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.03 (2H, dq, J = 1.6, 7.4 Hz), 3.54 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.90 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.00–4.08 (2H, m), 4.37 (2H, dq, J = 2.0, 7.2 Hz), 4.79–4.85 (1H, m), 7.28 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.95 (1H, s)

Etapa 21

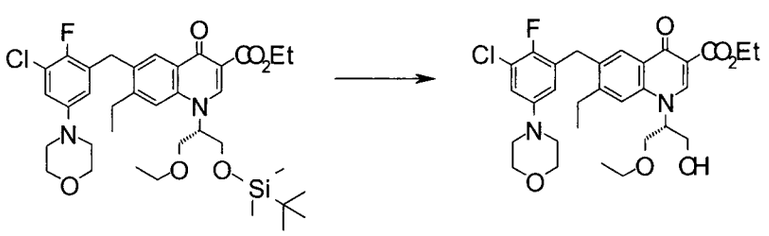


El compuesto (70 mg, 0.119 mmoles) obtenido en la Etapa 20 y el compuesto (44 mg, 0.143 mmoles) obtenido en la Etapa 6 se disolvieron en 1,2–dimetoxietano (1.5 ml), se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (7 mg, 0.006 mmoles) y solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (240 µl, 0.480 mmoles) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 50 min. Tras dejar enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio.

Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (PTLC-por sus siglas en inglés) (hexano:acetato de etilo = 1:3) para dar el compuesto objeto (66 mg en forma de un producto purificado en forma cruda) en forma de un aceite incoloro.

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

Etapa 22

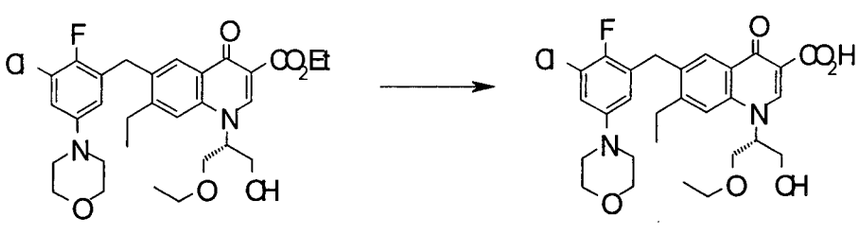



El compuesto (66 mg) obtenido en la Etapa 21 se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (144 µl, 0.144 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se

extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de PTLC (cloroformo:metanol = 15:1) para dar el compuesto objeto (53 mg, rendimiento del 77%, 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

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

Etapa 23



El compuesto (53 mg, 0.092 mmoles) obtenido en la Etapa 22 se disolvió en un solvente mixto de tetrahidrofurano (1 ml) y agua (0.2 ml), se añadió hidróxido de litio monohidrato (8 mg, 0.2 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico. El sólido precipitado se recogió por

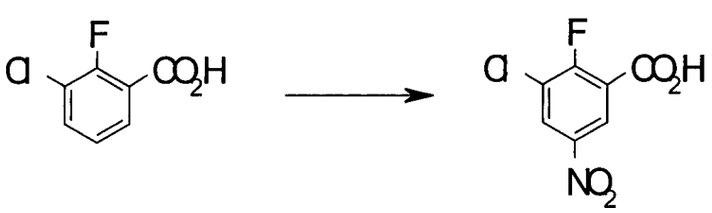
filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto objeto (46 mg, rendimiento del 91%) en forma de un sólido blanco.

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

EM (ESI): M+ 547

**EJEMPLO 2**

Etapa 1

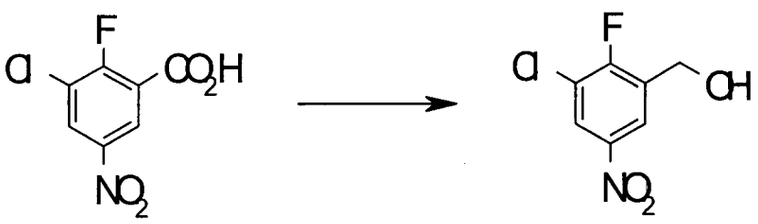



Se disolvió ácido 3–cloro–2–fluorobenzóico (5.00 g, 28.64 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (15 ml), se añadió ácido nítrico (1.50 ml, 31.50 mmoles) gota a gota bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (aproximadamente 200 ml) y, después de agitar, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de

magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto (4.81 g, rendimiento del 76%) en forma de un sólido de color anaranjado pálido.

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 8.54 (1H, dd, J = 5.7, 2.9 Hz), 8.74 (1H, dd, J = 5.8, 2.8 Hz), 14.25 (1H, br s)

Etapa 2

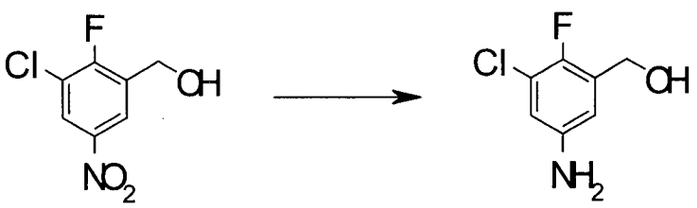


El compuesto (500 mg, 2.28 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron trietilamina (0.317 ml, 2.28 mmoles) y clorocarbonato de isobutilo (0.296 ml, 2.28 mmoles) gota a gota bajo enfriamiento con hielo bajo una corriente de argón y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 25 min. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (5 ml). El filtrado se enfrió con hielo, se añadieron borhidruro de sodio (129 mg, 3.42 mmoles) y agua (1.5 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 25 min. Se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de

sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto objeto (357 mg, rendimiento del 76%) en forma de un aceite de color marrón pálido.

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

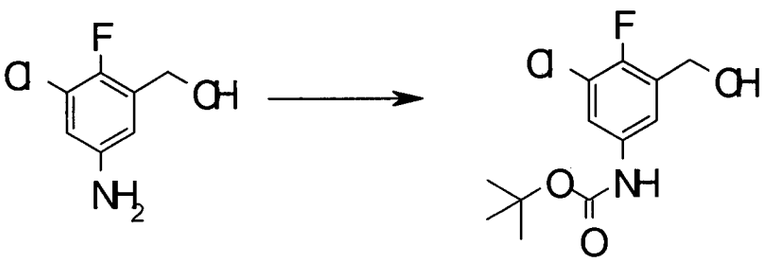
Etapa 3




A una mezcla de etanol (10 ml) y agua (5 ml) se añadieron hierro reducido (486 mg, 8.70 mmoles) y cloruro de amonio (465 mg, 8.70 mmoles). Se añadió una solución del compuesto (357 mg, 1.74 mmoles) obtenido en la Etapa 2 en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota a 80 °C, y la mezcla se agitó bajo calentamiento a la misma temperatura durante 20 min. Tras dejar enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (287 mg) en forma de un sólido amarillo.

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

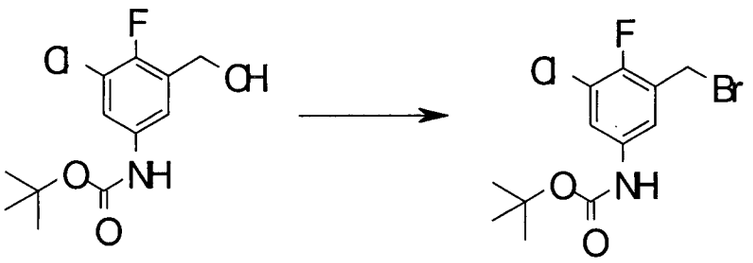
Etapa 4




El producto crudo (287 mg) obtenido en la Etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió dicarbonato de di–ter–butilo (418 mg, 1.91 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto objeto (320 mg, rendimiento del 67%, 2 etapas) en forma de un sólido blanco.

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

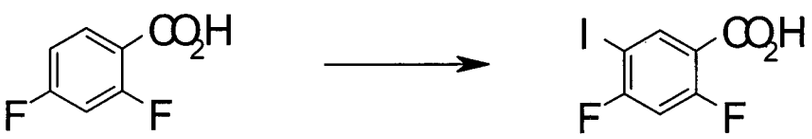
Etapa 5



El compuesto (608 mg, 2.21 mmoles) obtenido en la Etapa 4 se disolvió en cloroformo (12 ml), se añadieron 3 mmoles/g de resina de trifenilfosfina (1.11 g, 3.32 mmoles) y N–bromosuccinimida (471 mg, 2.65 mmoles) en este orden bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se agregó etanol (26 μl) a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto objeto (369 mg, rendimiento del 49%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

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

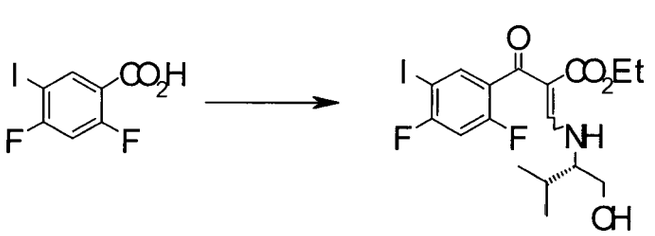
Etapa 6



Se disolvió ácido 2,4–difluorobenzóico (600.00 g, 3.80 moles) en ácido sulfúrico concentrado (2400 ml) y N–yodosuccinimida (854.40 g, 3.60 moles) se añadió en porciones a 5 °C o menos. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (aproximadamente 10 L), se añadió solución acuosa al 10% de sulfito de sodio (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración, se suspendió en agua (aproximadamente 3 L) y el lavado de la suspensión se repitió hasta que el pH fue de 3 o más. Los cristales húmedos obtenidos (1677 g) se recristalizaron en 50% de EtOH/agua (3000 ml) para dar el compuesto objeto (824.70 g, rendimiento del 76%) en forma de un sólido blanco.

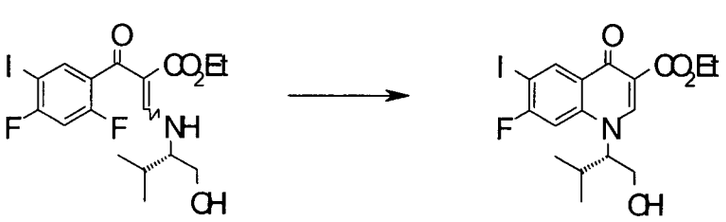
$^1$H RMN ($CDCl_3$ 300 MHz) ($\delta$) ppm: 6.94 (1H, dd, J = 10.3, 10.3 Hz), 8.46 (1H, d, J = 7.5 Hz)

Etapa 7



El compuesto (650.57 g, 2.29 moles) obtenido en la Etapa 6 se disolvió en tolueno (1300 ml), se añadieron cloruro de tionilo (184 ml, 2.52 moles) y dimetilformamida (cantidad catalítica) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. Tras dejar enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (330 ml) dos veces. El residuo se disolvió en tolueno (690 ml) y la solución se añadió gota a gota a una solución de 3–(dimetilamino)acrilato de etilo (361.52 g, 2.525 moles) y diisopropiletilamina (480 ml, 2.75 moles) en tolueno (690 ml) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 90 °C durante 3 h. Tras dejar enfriar, se añadió (S)–(+)–valinol (260.00 g, 2.52 moles) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. agua (2600 ml) se añadió a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (680 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con agua (2000 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (1180 g) en forma de un aceite marrón.

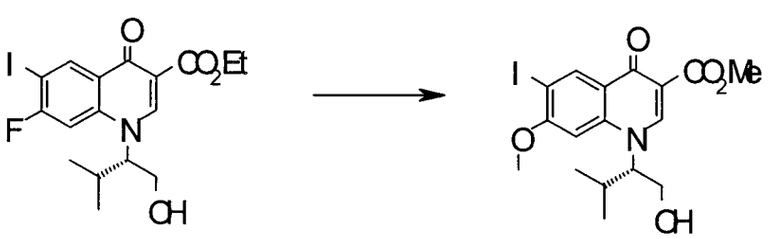
Etapa 8



El producto crudo (1180 g) obtenido en la Etapa 7 se disolvió en dimetilformamida (2500 ml), se añadió carbonato de potasio pulverizado (292.00 g, 1.06 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada (aproximadamente 10 L) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (2000 ml). El sólido obtenido se secó a presión reducida, se suspendió en acetato de etilo (5000 ml) y se sometió a lavado de suspensión. Después de filtrar, el filtrado se secó a presión reducida para dar el compuesto objeto (774.63 g, rendimiento del 82%) en forma de un sólido blanco amarillento.

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

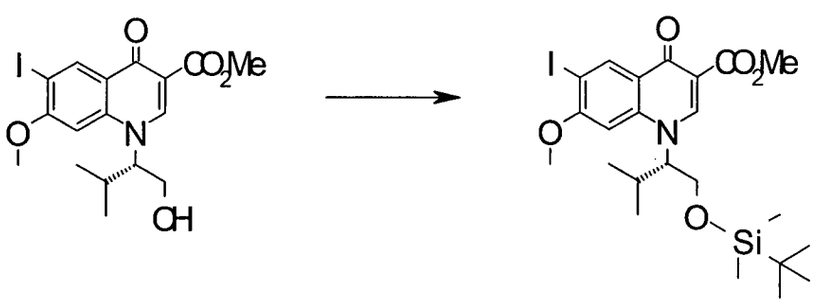
Etapa 9




El compuesto (25.00 g, 55.90 mmoles) obtenido en la Etapa 8 se disolvió en metanol (250 ml), se añadió una solución al 28% de metóxido de

sodio en metanol (12.5 ml, 61.49 moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Tras dejar enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (125 ml), se añadieron carbonato de potasio (7.72 g, 55.90 mmoles) y yodometano (3.48 ml, 55.90 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada que contiene ácido clorhídrico 6 N (12 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo amorfo amarillo (24.94 g).

Etapa 10

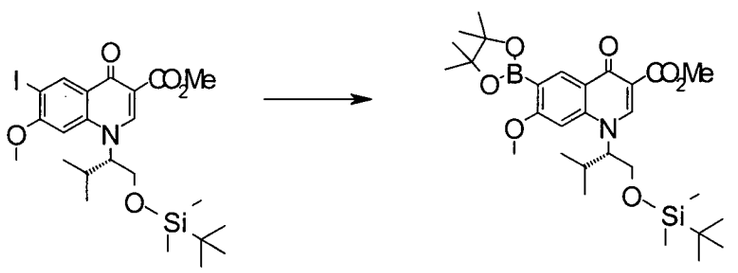



El producto crudo (24.94 g) obtenido en la Etapa 9 se disolvió en dimetilformamida (125 ml), se añadieron imidazol (4.95 g, 72.66 mmoles) y cloruro de ter–butildimetilsililo (10.10 g, 67.07 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó cuatro veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio.

Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para dar el compuesto objeto (21.86 g, rendimiento del 70%, 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

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

Etapa 11

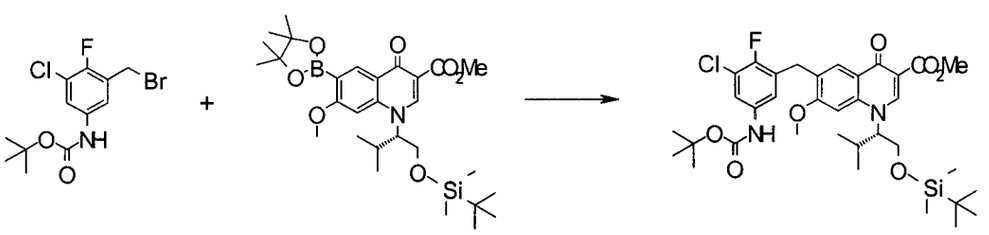


El compuesto (3.50 g, 6.26 mmoles) obtenido en la Etapa 10 se suspendió en dimetilsulfóxido (25 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (1.75 g, 6.89 mmoles), acetato de potasio (1.84 g, 18.78 mmoles) y complejo de [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (1:1) (153 mg, 0.188 mmoles) bajo una corriente de argón y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80°C durante 1.5 h. Tras dejar enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de

magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo amorfo marrón (3.45 g).

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

Etapa 12

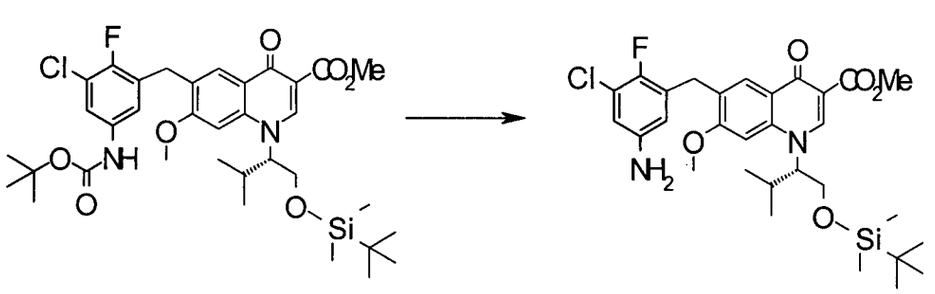


El producto crudo (1.07 g) obtenido en la Etapa 11 y el compuesto (433 mg, 1.28 mmoles) obtenido en la Etapa 5 se disolvieron en 1,2–dimetoxietano, se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (44 mg, 0.038 mmoles) y solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (2.60 ml, 5.12 mmoles) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 30 min. Tras dejar enfriar, solución saturada acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice

(hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto objeto amorfo amarillo (1.21 g, rendimiento del 71%).

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

Etapa 13

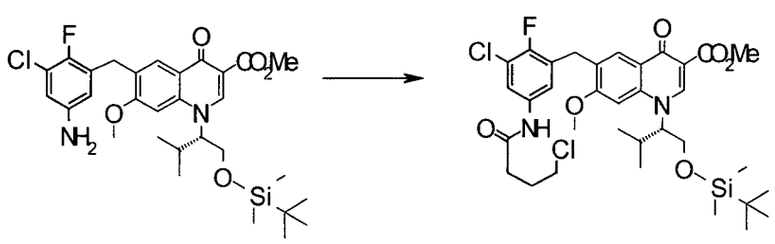



El compuesto (200 mg, 0.289 mmoles) obtenido en la Etapa 12 se disolvió en cloroformo (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. A la solución se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se

secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo amorfo amarillo (167 mg).

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

Etapa 14

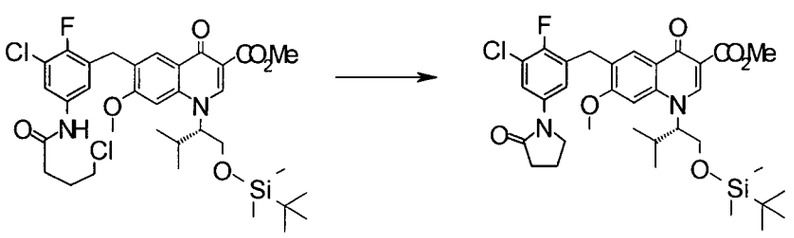


El compuesto (167 mg) obtenido en la Etapa 13 se disolvió en cloroformo (1.7 ml), se añadieron piridina (46 µl, 0.564 mmoles) y cloruro de 4–clorobutirilo (38 µl, 0.338 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. A la solución se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio.

Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 95:5) para dar el compuesto objeto (164 mg, rendimiento del 82%, 2 etapas) en forma de una goma de color amarillo pálido.

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

Etapa 15

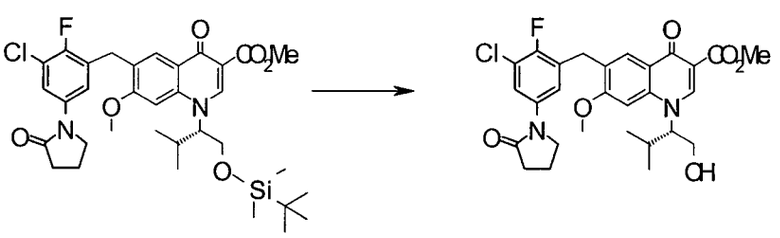



El compuesto (164 mg, 0.236 mmoles) obtenido en la Etapa 14 se disolvió en dimetilformamida (1.7 ml), se añadió hidruro de sodio (14 mg, 0.354 mmoles) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadieron solución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de

filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (152 mg) en forma de una goma marrón.

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

Etapa 16

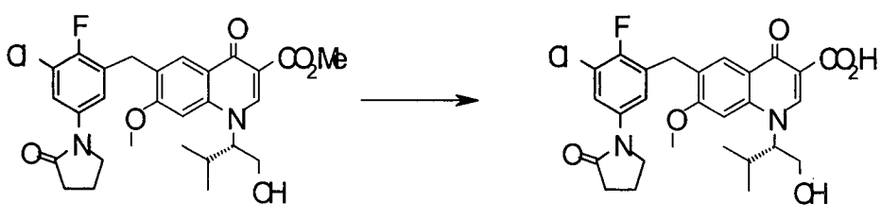



El producto crudo (152 mg) obtenido en la Etapa 15 se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (700 µl, 0.699 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se

purificó por cromatografía en columna de PTLC (cloroformo:metanol = 9:1) para dar el compuesto objeto (98 mg, rendimiento del 76%, 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

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

Etapa 17



El compuesto (98 mg, 0.18 mmoles) obtenido en la Etapa 16 se disolvió en un solvente mixto de tetrahidrofurano (1 ml) y agua (0.5 ml), se añadió hidróxido de litio monohidrato (15 mg, 0.36 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se

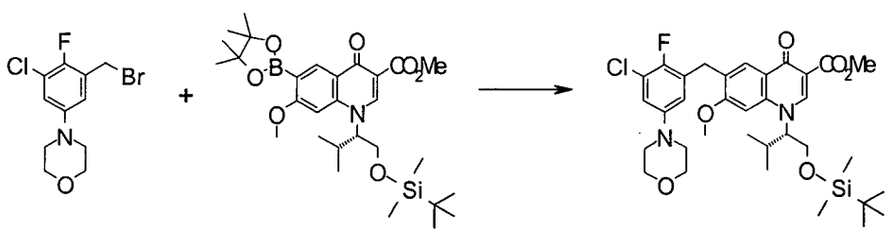
recristalizó en acetona–hexano para dar el compuesto objeto (61 mg, rendimiento del 64%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

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

EM (ESI): M+ 531

## EJEMPLO 5

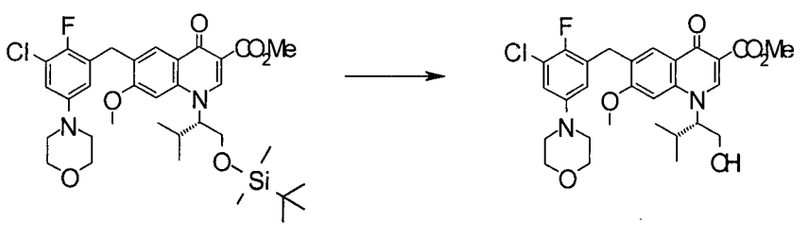
Etapa 1



A una solución del compuesto (67 mg, 0.22 mmoles) obtenido en la Etapa 6 de Ejemplo 1, el compuesto (182 mg, 0.33 mmoles) obtenido en la Etapa 11 de Ejemplo 2, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (7.5 mg, 0.0065 mmoles) en 1,2–dimetoxietano (2.1 ml) se añadió solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (434 µl, 0.87 mmoles) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 20 min. Tras completar la reacción, se

añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de PTLC (cloroformo:acetona = 6:1, desarrollado dos veces) para dar un producto purificado de modo crudo (68 mg) en forma de un sólido amorfo de color marrón pálido.

Etapa 2

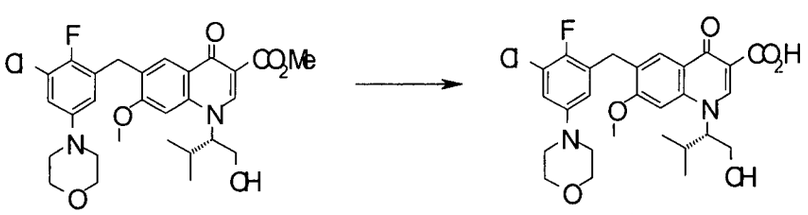


El producto purificado de forma cruda (68 mg) obtenido en la Etapa 1 se agitó en tetrahidrofurano (0.7 ml) con una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (154 µl, 0.15 mmoles) a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó cuatro veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se trató con acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para

dar el compuesto objeto (30 mg, rendimiento del 25%, 2 etapas) en forma de un sólido blanco.

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

Etapa 3



El compuesto (30 mg, 0.055 mmoles) obtenido en la Etapa 2 e hidróxido de litio monohidrato (3.5 mg, 0.082 mmoles) se agitaron en un solvente mixto de tetrahidrofurano (300 µl) y agua (150 µl) a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa al 5% de sulfato ácido de potasio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se trató con un solvente mixto de hexano–acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por

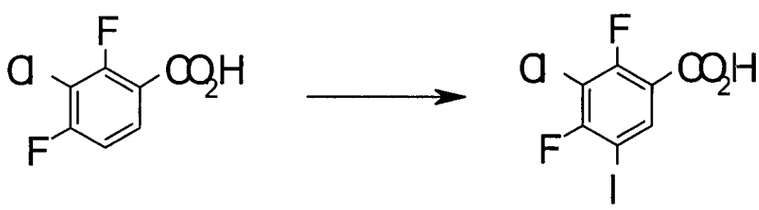
filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto objeto (28 mg, rendimiento del 96%) en forma de un sólido blanco.

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

EM (ESI): M+ 533

## EJEMPLO 16

Etapa 1

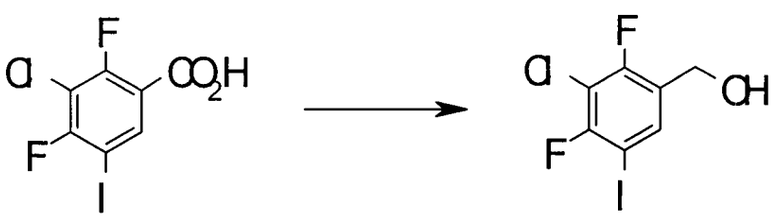



Se disolvió ácido 3–cloro–2,4–difluorobenzóico (25 g, 130 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (250 ml) y se añadió N–yodosuccinimida (30.6 g, 136 mmoles) en porciones durante 10 min bajo enfriamiento en un baño de hielo. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y a temperatura ambiente durante 3.5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (aproximadamente 1000 ml) con sulfito de sodio (14.2 g, 136 mmoles) y,

después de agitar, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se secó a presión reducida para dar el compuesto objeto (40.4 g, rendimiento del 98%) en forma de un sólido blanco.

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 8.21–8.27 (1H, m)

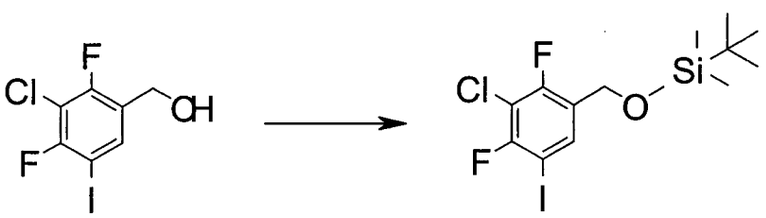
Etapa 2



El compuesto (40.4 g, 127 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml) y una solución 1.0 M de complejo de borano–tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (190 ml, 190 mmoles) se añadió gota a gota a 0 °C durante 20 min bajo una atmósfera de argón. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego bajo calentamiento a 50 °C durante 1 h. Tras dejar enfriar, una solución 1.0 M de complejo de borano–tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (100 ml, 100 mmoles) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 5 min bajo enfriamiento con hielo y, tras completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego bajo calentamiento a 50 °C durante 1 h. Después de completar la reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N (300 ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Se añadieron acetato de etilo y salmuera saturada a la mezcla, las capas se

separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (40.0 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 3

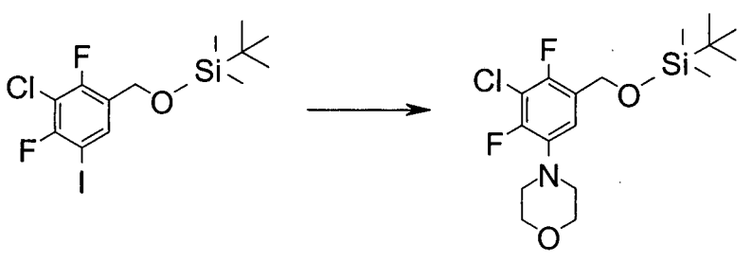



El producto crudo (40.0 g) obtenido en la Etapa 2 se disolvió en dimetilformamida (200 ml) y se añadió imidazol (11.2 g, 165 mmoles). Se agregó cloruro de ter–butildimetilsililo (23.0 g, 152 mmoles) bajo enfriamiento en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.3 h. También se agregaron imidazol (1.3 g, 7.9 mmoles) y cloruro de ter–butildimetilsililo (1.91 g, 12.5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.7 h. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo luego con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó cuatro veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el

filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano solo) para dar el compuesto objeto (50.6 g, rendimiento del 95%, 2 etapas) en forma de un sólido blanco.

$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.70–4.74 (2H, m), 7.74–7.79 (1H, m)

Etapa 4

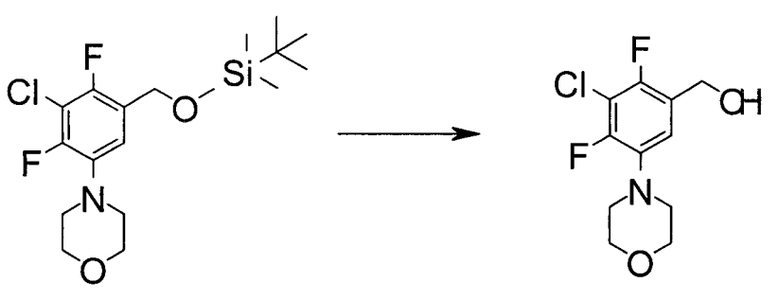



Se añadió 1,4–dioxano (200 ml) a complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)–cloroformo (1:1) (12.5 g, 12.1 mmoles), (±)–2,2'–bis(difenilfosfino)–1,1'–binaftilo (15.3 g, 26.6 mmoles) y carbonato de cesio (66.9 g, 205 mmoles) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 50 min. Se agregó morfolina (14.8 ml, 169 mmoles) a la mezcla, se añadió una solución del compuesto (50.6 g, 121 mmoles) obtenido en la Etapa 3 en 1,4–dioxano (300 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. Tras dejar enfriar, se agregó hexano (400 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó. El material insoluble resultante se filtró a través de celite y el material insoluble se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se lavó con agua y salmuera saturada (dos veces) en este

orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:1 a 30:1, también 20:1) para dar el compuesto objeto (22.8 g, rendimiento del 50%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.02–3.06 (4H, m), 3.84–3.89 (4H, m), 4.74 (2H, s), 6.99–7.05 (1H, m)

Etapa 5

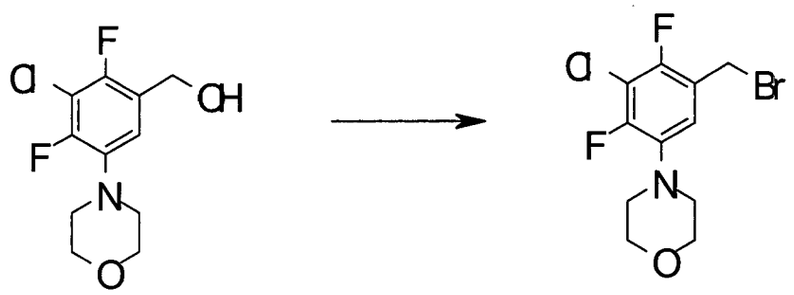



El compuesto (22.8 g, 60.2 mmoles) obtenido en la Etapa 4 se disolvió en tetrahidrofurano (220 ml), se añadió una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (90.3 ml, 90.3 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. se añadieron salmuera y acetato de etilo a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo

= 2:1 a 1:2) para dar el compuesto objeto (15.2 g, rendimiento del 96%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

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

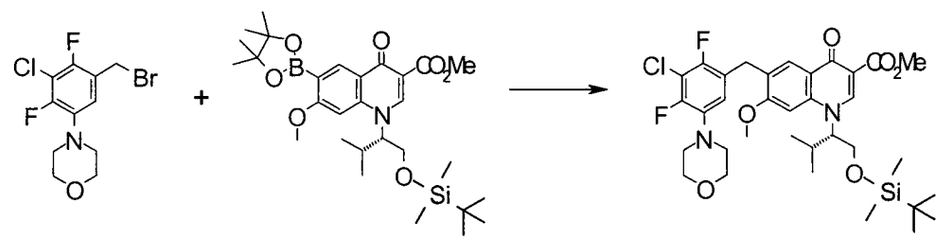
Etapa 6




El compuesto (2 g, 7.6 mmoles) obtenido en la Etapa 5 se disolvió en cloroformo (20 ml), se añadieron trifenilfosfina (2.39 g, 9.10 mmoles) y tetrabromuro de carbono (3.02 g, 9.10 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadieron trifenilfosfina (0.597 g, 2.28 mmoles) y tetrabromuro de carbono (0.754 g, 2.27 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Tras completar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:1 a 2:1) para dar el compuesto objeto (2.20 g, rendimiento del 89%) en forma de un sólido blanco.

$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 3.02–3.08 (4H, m), 3.83–3.89 (4H, m), 4.46 (2H, s), 6.82–6.88 (1H, m)

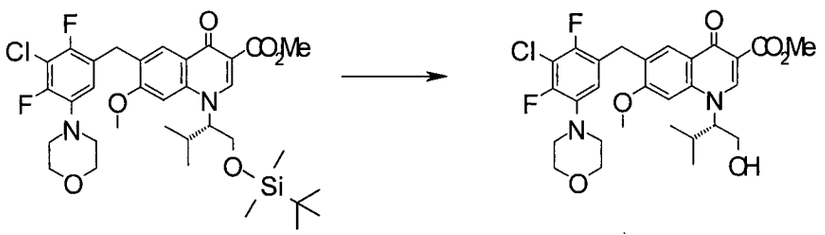
Etapa 7



A una solución del compuesto (55 mg, 0.17 mmoles) obtenido en la Etapa 6 y el compuesto (141 mg, 0.25 mmoles) obtenido en la Etapa 11 de Ejemplo 2 en 1,2–dimetoxietano (1.7 ml) se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (6 mg, 0.005 mmoles) y solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (337 μl, 0.67 mmoles) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón bajo calentamiento a 80 °C durante 20 min. Tras completar la reacción, se añadieron acetato de etilo y salmuera a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:acetona = 5:1) para dar el compuesto objeto (96 mg, rendimiento del 84%) en forma de un sólido amorfo amarillo.

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

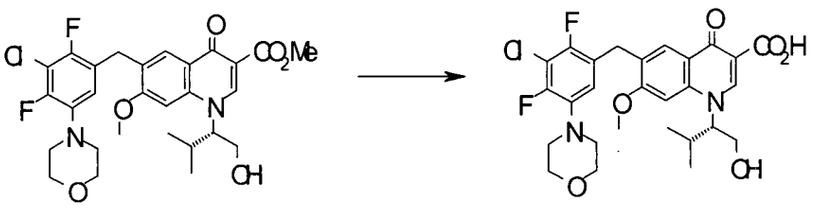
Etapa 8



El compuesto (96 mg, 0.14 mmoles) obtenido en la Etapa 7 se agitó en tetrahidrofurano (1 ml) con una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (212 μl, 0.21 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.8 h. Acetato de etilo y salmuera se añadieron a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:acetona = 2:1 a cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto objeto (73 mg, rendimiento del 91%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

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

Etapa 9



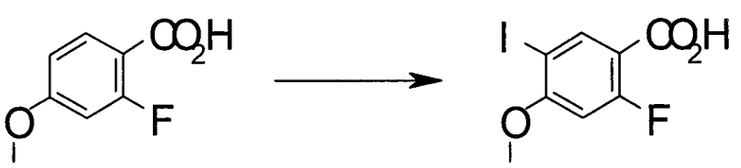
El compuesto (73 mg, 0.13 mmoles) obtenido en la Etapa 8 e hidróxido de litio monohidrato (11 mg, 0.26 mmoles) se agitaron en un solvente mixto de tetrahidrofurano (740 μl) y agua (370 μl) a temperatura ambiente durante 2.3 h. Se añadieron acetato de etilo y solución acuosa al 5% de sulfato ácido de potasio a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se trató con un solvente mixto de hexano–acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto objeto (60 mg, rendimiento del 84%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

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

EM (ESI): M+ 551

## EJEMPLO 17

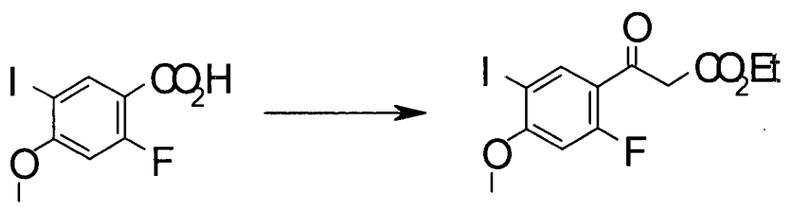
Etapa 1



Se disolvió ácido 2–fluoro–4–metoxibenzóico (25.0 g, 147 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (175 ml) y se añadió N–yodosuccinimida (31.4 g, 140 mmoles) en porciones bajo enfriamiento con hielo durante 30 min. Una vez terminada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada que contiene sulfito de sodio (1.9 g, 15 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se secó al aire y se agitó en etanol (250 ml) a 90 °C durante 1 h. Tras dejar enfriar, el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto objeto (21.4 g, rendimiento del 49%) en forma de un sólido blanco.

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 3.92 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 13.2 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 13.12 (1H, br s)

Etapa 2



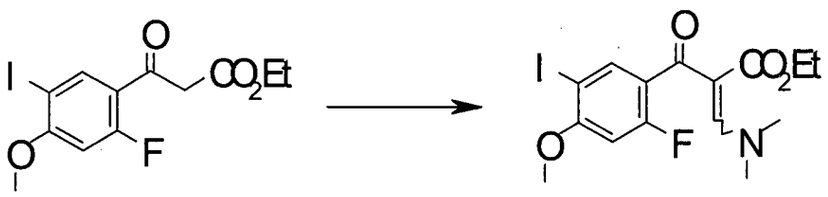
El compuesto (21.4 g, 72.2 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se suspendió en tolueno (42 ml), se añadieron cloruro de tionilo (15.8 ml, 217 mmoles) y dimetilformamida (56 µl, 0.72 mmoles) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 75 °C durante 2.8 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras dejar enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno dos veces para dar el residuo.

A una mezcla de malonato de etilo y potasio (24.6 g, 145 mmoles) y tetrahidrofurano (125 ml) se añadieron trietilamina (30.2 ml, 217 mmoles) y cloruro de magnesio (1.45 g, 10.14 mmoles) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 h y se agitó a 70 °C durante 3.3 h. A esta mezcla se añadió gota a gota una solución del residuo obtenido con anterioridad en tetrahidrofurano (50 ml) a la misma temperatura durante 15 min y luego se agitó bajo calentamiento durante 30 min. Tras dejar enfriar, se añadió ácido clorhídrico 2 N (175 ml) gota a gota a la mezcla de reacción en un baño de hielo. Se añadió tolueno a la mezcla y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa de carbonato ácido de sodio (dos veces) y agua en este orden. La mezcla se concentró a presión reducida y se sometió a destilación azeotrópica con

tolueno dos veces para dar el compuesto objeto (26.0 g, rendimiento del 98%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

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

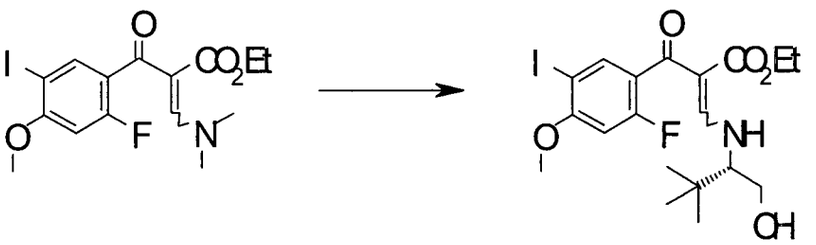
Etapa 3



El compuesto (26.0 g, 71.0 mmoles) obtenido en la Etapa 2 se suspendió en tolueno (125 ml), se añadió dimetilacetal de dimetilformamida (11.3 ml, 85.1 mmoles) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 85 °C durante 3.8 h. Tras dejar enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para dar el compuesto objeto (25.0 g, rendimiento del 83%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

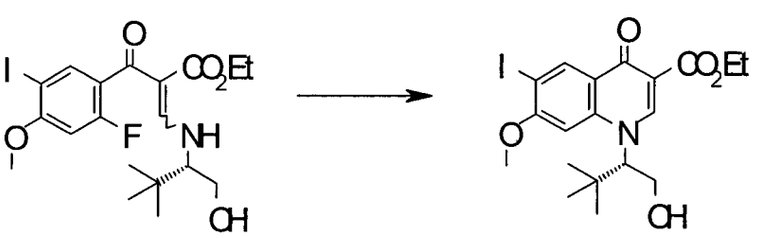
$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.95 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.73 (3H, br s), 3.29 (3H, br s), 3.84–3.96 (5H, m), 6.93 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.70 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.1 Hz)

Etapa 4



El compuesto (700 mg, 1.66 mmoles) obtenido en la Etapa 3 y L–ter–leucinol (234 mg, 1.99 mmoles) se agitó en cloroformo (7 ml) a temperatura ambiente durante 2.7 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo amorfo blanco (873 mg).

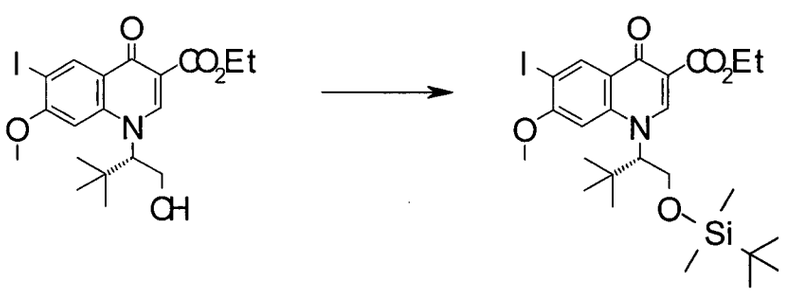
Etapa 5



El producto crudo (873 mg) obtenido en la Etapa 4 se agitó con carbonato de potasio (689 mg, 4.99 mmoles) en dimetilformamida (8 ml) bajo calentamiento a 80 °C durante la noche. Tras completar la reacción, se

añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua. La capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo y todas las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (931 mg) en forma de un aceite incoloro.

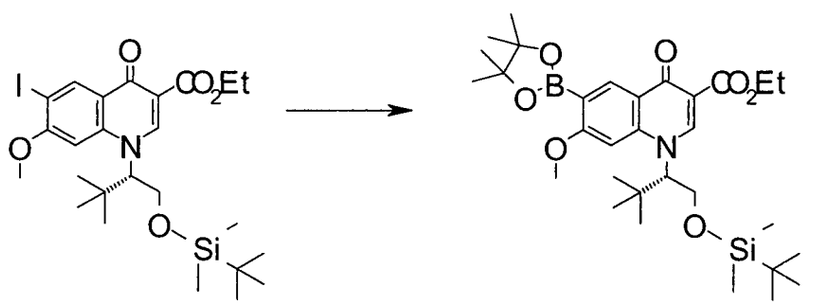
Etapa 6



El producto crudo (931 mg) obtenido en la Etapa 5, imidazol (170 mg, 2.49 mmoles) y cloruro de ter–butildimetilsililo (301 mg, 1.99 mmoles) se agitaron en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:3) para dar el compuesto objeto (798 mg, rendimiento del 82%, 3 etapas) en forma de un sólido blanco.

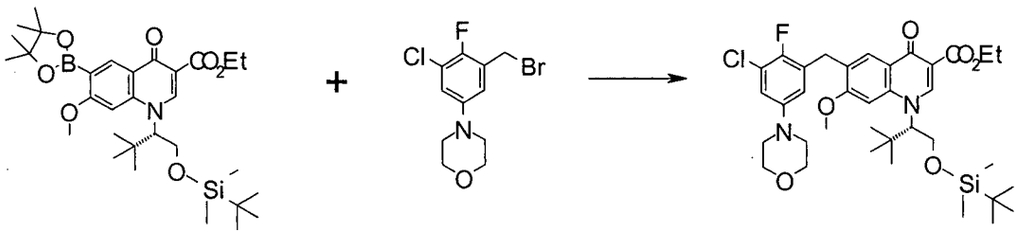
$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: –0.09 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.68 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.99 (3H, s), 4.09–4.20 (2H, m), 4.36–4.44 (2H, m), 4.52 (1H, dd, J = 8.7, 4.5 Hz), 6.86 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.94 (1H, s)

Etapa 7



Una mezcla del compuesto (200 mg, 0.340 mmoles) obtenido en la Etapa 6, bis(pinacolato)diboro (95 mg, 0.37 mmoles), acetato de potasio (100 mg, 1.02 mmoles) y complejo de [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (1:1) (8 mg, 0.01 mmoles) en dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 1 h. Tras dejar enfriar, Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo amorfo de color marrón negruzco (241 mg).

Etapa 8

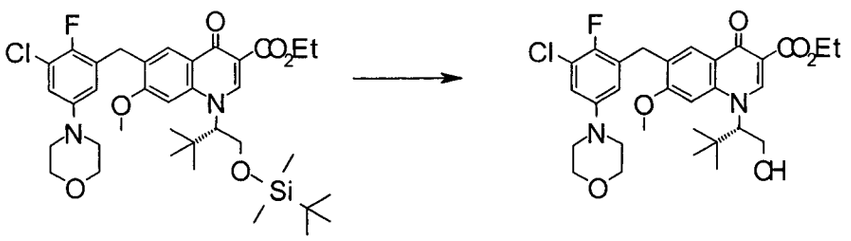


El producto crudo (241 mg) obtenido en la Etapa 7, el compuesto (126 mg, 0.408 mmoles) obtenido en la Etapa 6 de Ejemplo 1 y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0.017 mmoles) se mezclaron con 1,2–dimetoxietano (4 ml), se añadió solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0.7 ml, 1.4 mmoles) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 30 min. Tras dejar enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:acetona = 5:1) para dar el compuesto objeto (217 mg, rendimiento del 93%, 2 etapas) en forma de un aceite marrón.

$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: –0.10 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.67 (9H, s), 1.06 (9H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.96–3.01 (4H, m), 3.76–3.80 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 15.5 Hz), 4.04 (1H, d, J = 15.5 Hz), 4.09–4.20 (2H, m), 4.35–4.43 (2H, m), 4.54 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 6.51 (1H,

dd, J = 5.5, 2.9 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 5.8, 2.9 Hz), 6.89 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.62 (1H, s)

Etapa 9

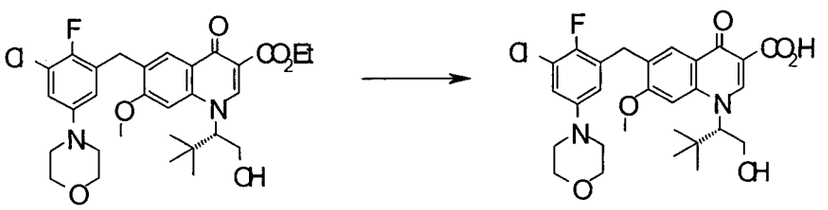


El compuesto (217 mg, 0.315 mmoles) obtenido en la Etapa 8 se agitó en tetrahidrofurano (2 ml) con una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.47 ml 0.47 mmoles) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, también se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de PTLC (primera evolución; hexano:acetato de etilo = 1:5, segunda evolución; cloroformo:metanol = 20:1) para dar el compuesto objeto (166 mg, rendimiento del 92%) en forma de un aceite incoloro.

$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 1.00 (9H, s), 1.40 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.91–2.97 (4H, m), 3.62 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.72–3.80 (4H, m), 3.95

(3H, s), 4.03 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.20–4.43 (4H, m), 4.54–4.65 (2H, m), 6.39–6.43 (1H, m), 6.67–6.72 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.61 (1H, s)

Etapa 10



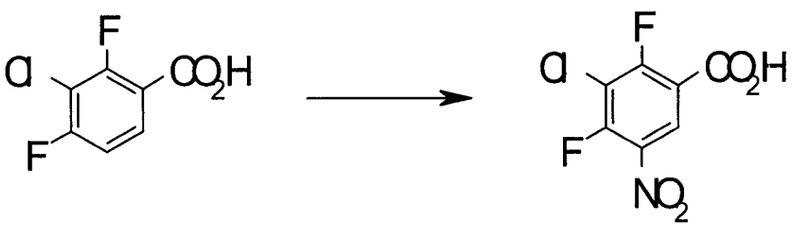
El compuesto (166 mg, 0.289 mmoles) obtenido en la Etapa 9 e hidróxido de litio monohidrato (24 mg, 0.58 mmoles) se agitaron en un solvente mixto de tetrahidrofurano (3 ml) y agua (0.6 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron solución acuosa de ácido cítrico y acetato de etilo a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto (146 mg, rendimiento del 92%) en forma de un sólido blanco.

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

EM (ESI): M+ 547

**EJEMPLO 25**

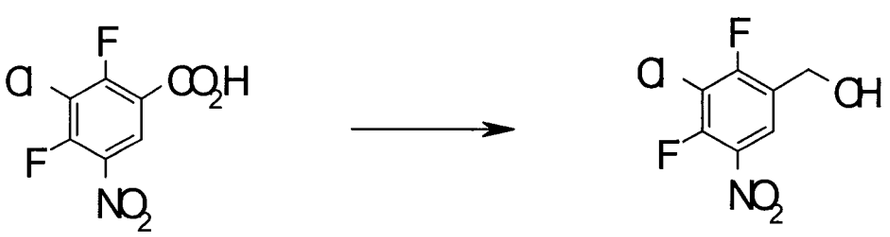
Etapa 1



Se disolvió ácido 3–cloro–2,4–difluorobenzóico (5.0 g, 26 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (15 ml) y se añadió ácido nítrico fumante (1.43 ml, 33.8 mmoles) gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se secó a presión reducida a 50°C durante la noche para dar el compuesto objeto (5.54 g, rendimiento del 90%).

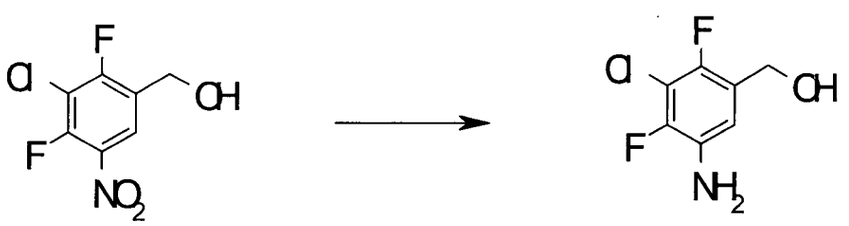
$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 8.78 (1H, dd, J = 8.1, 7.2 Hz)

Etapa 2



El compuesto (5.0 g, 21 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y, después de enfriar con hielo, se añadió trietilamina (3.08 ml, 22.1 mmoles). Se agregó clorocarbonato de isobutilo (2.87 ml, 22.1 mmoles) gota a gota y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 min. Se añadió borhidruro de sodio (1.19 g, 31.6 mmoles) a la mezcla obtenida y se añadió agua (5 ml) gota a gota durante 15 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de dividir, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (2.97 g).

Etapa 3

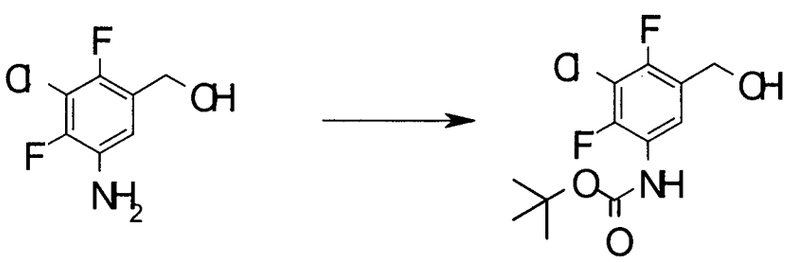



A una mezcla de etanol (15 ml) y agua (5 ml) se añadieron hierro reducido (3.56 g, 63.7 mmoles) y cloruro de amonio (3.41 g, 63.7 mmoles). A la mezcla se añadió gota a gota una solución del producto crudo (2.85 g) obtenido en la Etapa 2 en tetrahidrofurano (15 ml) a 70 °C y la mezcla se agitó

bajo calentamiento a 80 °C durante 30 min. Tras dejar enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, acetato de etilo y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadieron al filtrado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto objeto (1.50 g, rendimiento del 38%, 2 etapas).

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

Etapa 4

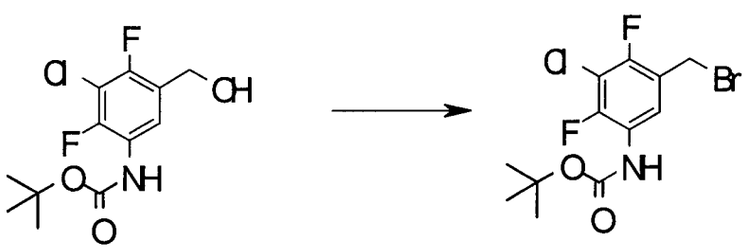


Se calentó una solución del compuesto (1.5 g, 7.8 mmoles) obtenido en la Etapa 3 y dicarbonato de di–ter–butilo (2.54 g, 11.6 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a reflujo durante 48 h. Se añadieron dicarbonato de di–ter–butilo (508 mg, 2.32 mmoles) y tetrahidrofurano (2 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 30.5 h. Se agregó

dicarbonato de di–ter–butilo (2.0 g, 9.2 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1, 4:1, 3:1 a 2:1) para dar el compuesto objeto (2.4 g, rendimiento del 95%).

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

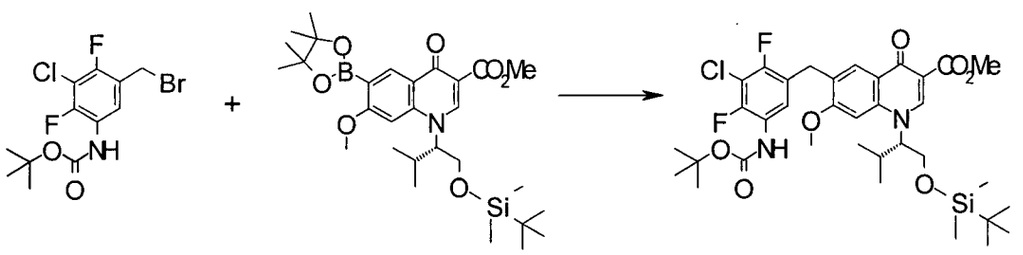
Etapa 5




El compuesto (2.14 g, 7.29 mmoles) obtenido en la Etapa 4 se disolvió en cloroformo (20 ml), se añadieron trifenilfosfina (2.06 g, 7.87 mmoles) y tetrabromuro de carbono (2.66 g, 8.02 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:cloroformo =1:1) y luego se trató con hexano. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto objeto (1.54 g, rendimiento del 59%) en forma de un sólido.

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

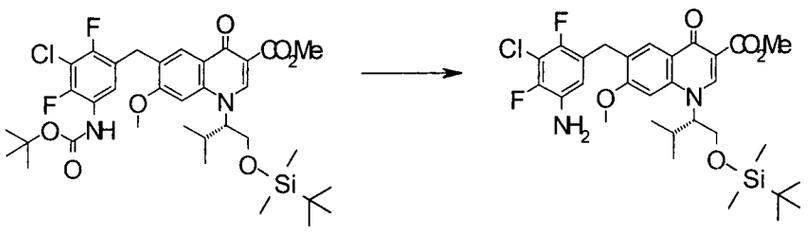
Etapa 6



Se pasó argón a través de una solución del compuesto (497 mg, 1.39 mmoles) obtenido en la Etapa 5, el compuesto (600 mg, 1.07 mmoles) obtenido en la Etapa 11 de Ejemplo 2, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (62 mg, 0.054 mmoles) y carbonato de sodio (340 mg, 3.21 mmoles) en una mezcla de 1,2–dimetoxietano (4 ml) y agua (2 ml) durante 2 min y la solución se agitó bajo una atmósfera de argón bajo calentamiento a 100 °C durante 0.5 h. Se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 a 1:1) para dar el compuesto objeto (649 mg, rendimiento del 85%).

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

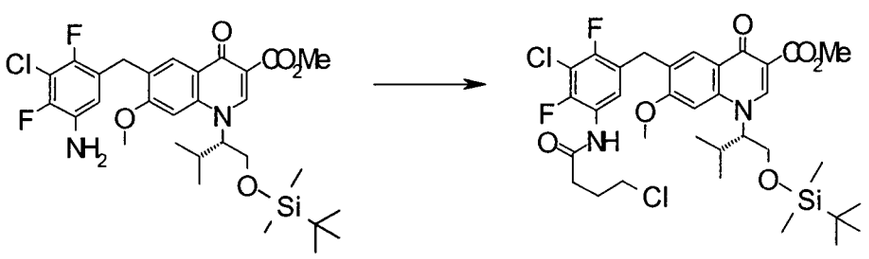
Etapa 7



El compuesto (645 mg, 0.909 mmoles) obtenido en la Etapa 6 se agitó en un solvente mixto de ácido trifluoroacético (2.5 ml) y cloroformo (5 ml) a temperatura ambiente durante 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo obtenido. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (dos veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto objeto (454 mg, rendimiento del 82%).

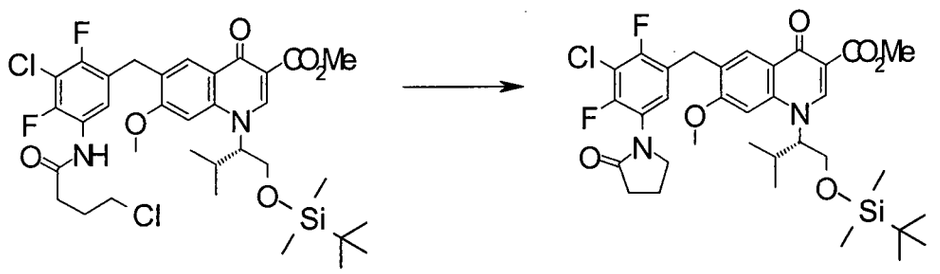
$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: –0.08 (3H, s), –0.04 (3H, s), 0.77 (9H, s), 0.85 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.40–2.51 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.88–3.98 (9H, m), 4.01–4.09 (1H, m), 4.14–4.22 (1H, m), 6.34–6.40 (1H, m), 6.78 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.65 (1H, s)

Etapa 8



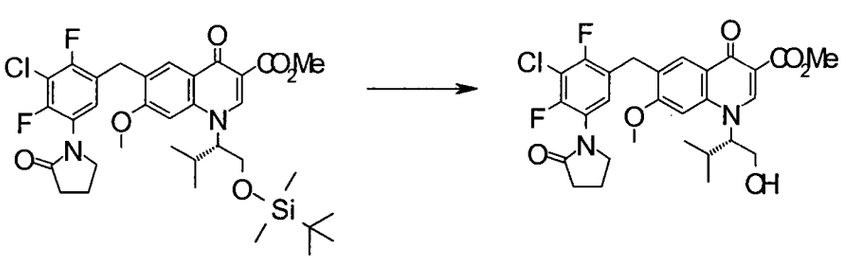

A una solución del compuesto (197 mg, 0.323 mmoles) obtenido en la Etapa 7 y piridina (53 µl, 0.65 mmoles) en cloroformo (2 ml) se añadió cloruro de 4–clorobutirilo (44 µl, 0.39 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, acetato de etilo y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadieron al residuo obtenido y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (233 mg).

Etapa 9



El producto crudo (233 mg) obtenido en la Etapa 8 se disolvió en dimetilformamida (2 ml), se añadió hidruro de sodio (60%, 19.4 mg, 0.485 mmoles) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se añadieron solución acuosa de sulfato ácido de potasio y acetato de etilo a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo.

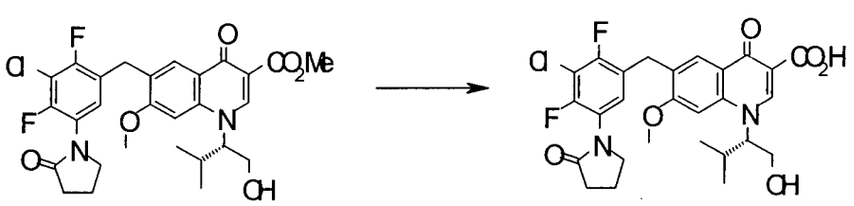
Etapa 10



El producto crudo obtenido en la Etapa 9 se agitó en tetrahidrofurano (3 ml) con una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (485 μl, 0.485 mmoles) y ácido acético (55 μl, 0.97 mmoles) a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para dar el compuesto objeto (178 mg, rendimiento del 98%, 3 etapas).

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

Etapa 11



El compuesto (175 mg, 0.311 mmoles) obtenido en la Etapa 10 e hidróxido de litio monohidrato (26.1 mg, 0.622 mmoles) se agitaron en un solvente mixto de tetrahidrofurano (2 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

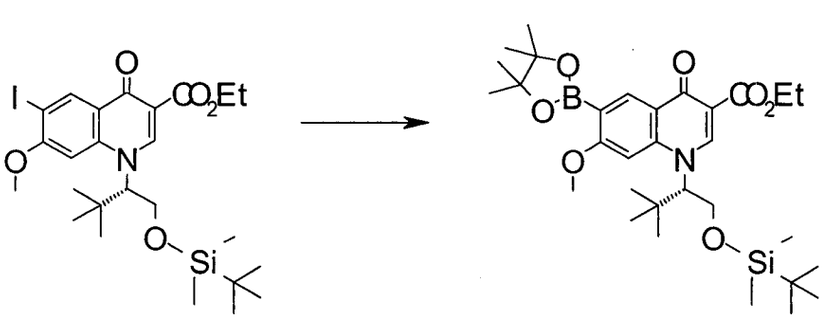
lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se trató con un solvente mixto de hexano–acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto objeto (92 mg, rendimiento del 54%) en forma de un sólido.

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

EM (ESI): M+ 549

## EJEMPLO 49

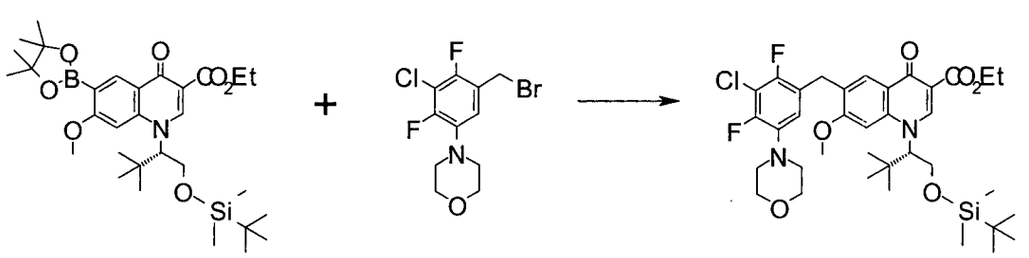
Etapa 1




Una mezcla del compuesto (217 mg, 0.369 mmoles) obtenido en la Etapa 6 de Ejemplo 17, bis(pinacolato)diboro (103 mg, 0.406 mmoles),

acetato de potasio (109 mg, 1.11 mmoles) y complejo de [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (1:1) (60 mg, 0.074 mmoles) en dimetilsulfóxido (1.6 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón bajo calentamiento a 80 °C durante 2 h. Tras dejar enfriar, se añadieron acetato de etilo y salmuera a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El material insoluble resultante se filtró a través de celite. Las capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se lavó cuatro veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo amorfo marrón (230 mg).

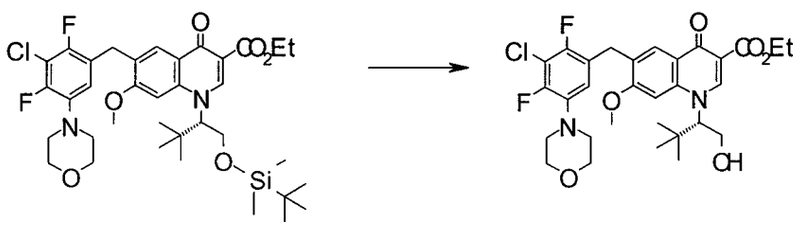
Etapa 2



El producto crudo (230 mg) obtenido en la Etapa 1, el compuesto (100 mg, 0.306 mmoles) obtenido en la Etapa 6 de Ejemplo 16 y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (10.6 mg, 0.0092 mmoles) se mezclaron con 1,2–dimetoxietano (2 ml). Se añadió solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (612 μl, 1.22 mmoles) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 25 min. Tras dejar enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua a la

mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó dos veces por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2 a cloroformo:acetona = 5:1) para dar un producto amorfo marrón purificado de forma cruda (40 mg).

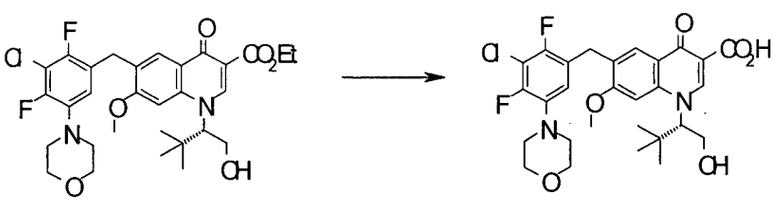
Etapa 3



El producto purificado de forma cruda (40 mg) obtenido en la Etapa 2 se agitó en tetrahidrofurano (0.4 ml) con una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (85 µl, 0.085 mmoles) a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de PTLC (cloroformo:acetona = 2:1) para dar el compuesto objeto (24 mg, rendimiento del 13%, 3 etapas) en forma de un sólido amorfo de color marrón pálido.

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

Etapa 4



A una mezcla del compuesto (24 mg, 0.040 mmoles) obtenido en la Etapa 3, tetrahidrofurano (240 μl) y agua (120 μl) se añadió hidróxido de litio monohidrato (3.4 mg, 0.081 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.3 h. Una solución acuosa al 5% de sulfato ácido de potasio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se trató con un solvente mixto de hexano–acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto objeto (20 mg, rendimiento del 87%) en forma de un sólido blanco.

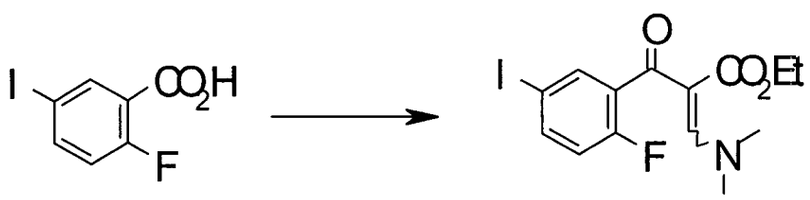
$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 0.98 (9H, s), 2.93–2.98 (4H, m), 3.70–3.74 (4H, m), 4.00–4.14 (7H, m), 5.11 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.13–

5.19 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.37 (1H, s)

EM (ESI): M+ 565

**EJEMPLO 51**

Etapa 1

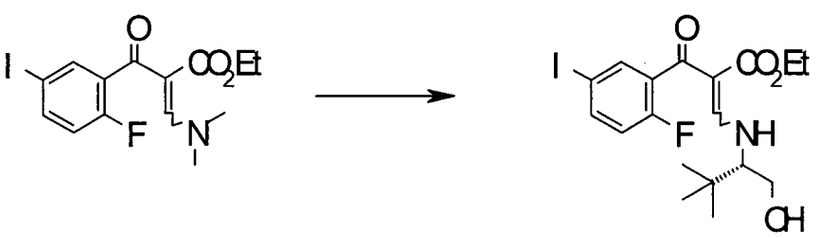


A una suspensión de ácido 2–fluoro–5–yodobenzóico (4.79 g, 18.0 mmoles) y dimetilformamida (69 µl, 0.90 mmoles) en tolueno (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (1.57 ml, 21.6 mmoles) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno dos veces. El residuo obtenido se disolvió en tolueno (15 ml) y la solución se añadió a una solución de 3–(dimetilamino)acrilato de etilo (2.83 g, 19.8 mmoles) y diisopropiletilamina (4.07 ml, 23.4 mmoles) en tolueno (15 ml) a 60 °C durante 5 min y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 100 °C durante 16 h. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó y las capas se separaron. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después

de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2 a 1:2) para dar el compuesto objeto (6.48 g, rendimiento del 85%) en forma de un aceite marrón.

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

Etapa 2

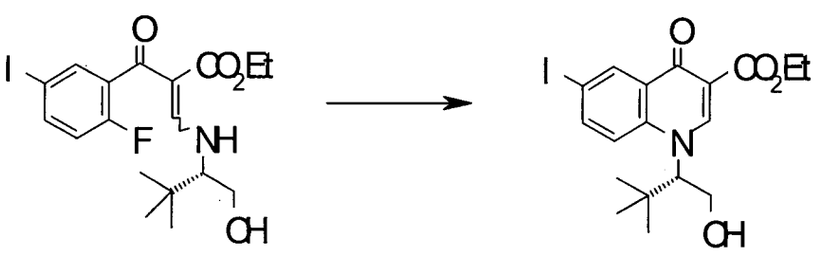


El compuesto (3.20 g) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano, se añadió L–ter–leucinol (977 mg, 8.34 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La mezcla se agitó y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno dos veces para dar un producto

crudo (4.41 g) en forma de un aceite marrón, que era una mezcla de la forma E/forma Z.

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

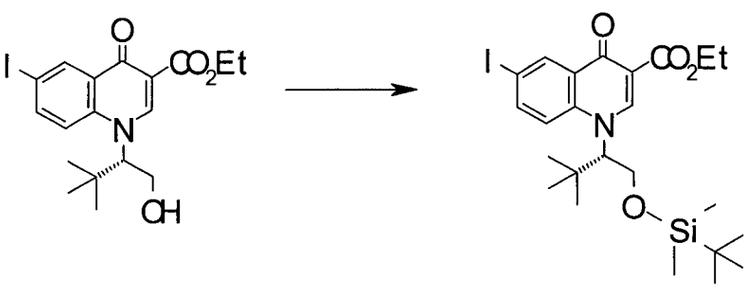
Etapa 3




Una suspensión del producto crudo (4.41 g) obtenido en la Etapa 2 y carbonato de potasio (1.57 g, 11.4 mmoles) en dimetilformamida (40 ml) se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se secó al aire a temperatura ambiente y se secó a presión reducida a 60 °C para dar un producto crudo (3.23 g) en forma de un sólido marrón.

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

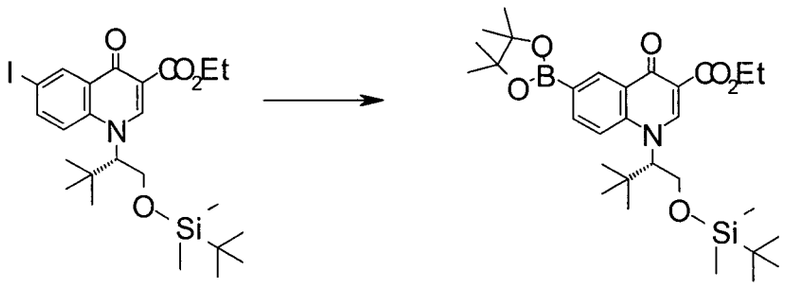
Etapa 4



A una solución del producto crudo (3.23 g) obtenido en la Etapa 3 e imidazol (645 mg 9.48 mmoles) en dimetilformamida (30 ml) se añadió cloruro de ter–butildimetilsililo (1.32 g, 8.75 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo una atmósfera de argón. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera saturada en este orden. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2 a 2:1) para dar el compuesto objeto (3.81 g, rendimiento del 90%, 3 etapas) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

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

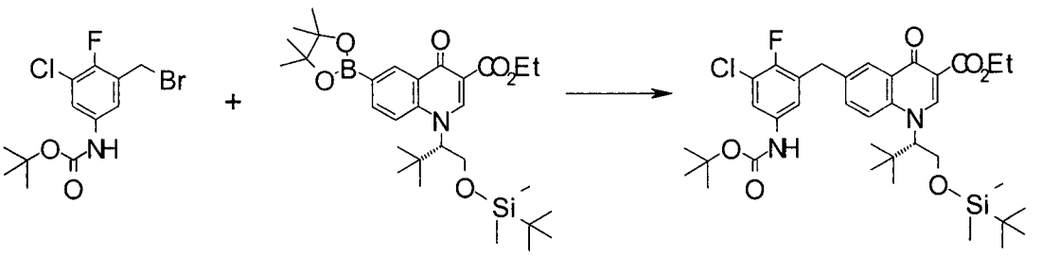
Etapa 5



Una solución del compuesto (300 mg, 0.538 mmoles) obtenido en la Etapa 4, bis(pinacolato)diboro (150 mg, 0.592 mmoles), complejo de [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (1:1) (22 mg, 0.027 mmoles) y acetato de potasio (158 mg, 1.61 mmoles) en dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 20 min. Tras dejar enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y el material insoluble resultante se filtró a través de celite. Las capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (366 mg) en forma de un sólido amorfo marrón.

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

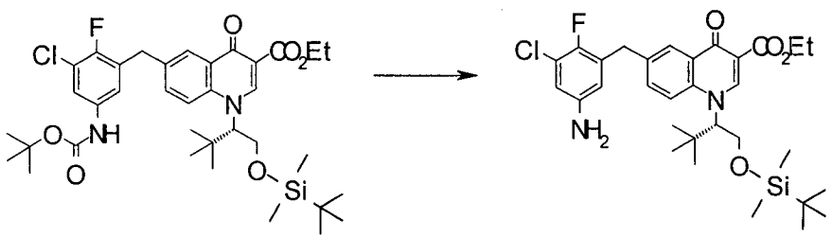
Etapa 6



A una solución del producto crudo (366 mg) obtenido en la Etapa 5, el compuesto (200 mg, 0.592 mmoles) obtenido en la Etapa 5 de Ejemplo 2 y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (31 mg, 0.027 mmoles) en 1,2–dimetoxietano (6 ml) se añadió solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (1.1 ml, 2.2 mmoles) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadió acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para dar el compuesto objeto (301 mg, rendimiento del 81%, 2 etapas) en forma de un sólido amorfo blanco.

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

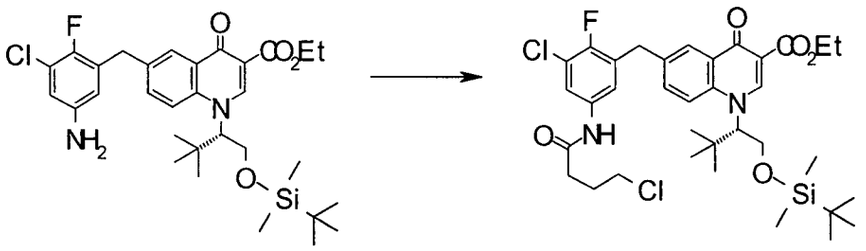
Etapa 7



Una solución del compuesto (301 mg, 0.437 mmoles) obtenido en la Etapa 6 en una mezcla de ácido trifluoroacético (3 ml) y cloroformo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno. Se añadieron solución acuosa de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo al residuo obtenido y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3 a cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto objeto (196 mg, rendimiento del 76%) en forma de un sólido amorfo.

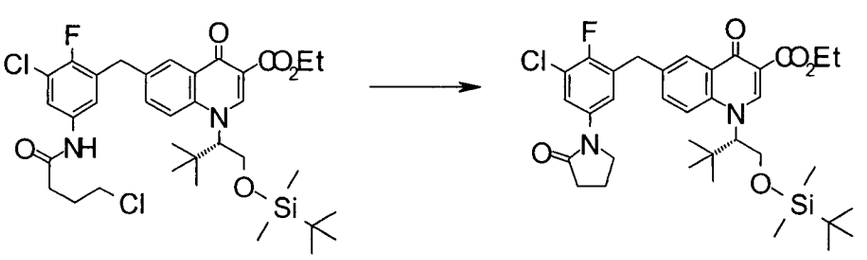
$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: –0.11 (3H, s), –0.02 (3H, s), 0.64 (9H, s), 1.05 (9H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.50 (2H, br s), 3.96–4.18 (4H, m), 4.36–4.45 (2H, m), 4.64 (1H, dd, J = 8.2, 4.9 Hz), 6.32 (1H, dd, J = 5.4, 2.8 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 5.6, 2.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 9.0,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

Etapa 8



A una solución del compuesto (100 mg, 0.170 mmoles) obtenido en la Etapa 7 y piridina (27 µl, 0.34 mmoles) en cloroformo (1 ml) se añadió cloruro de 4–clorobutirilo (44 µl, 0.39 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con agua (dos veces) y salmuera saturada en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo amorfo blanco (122 mg).

Etapa 9

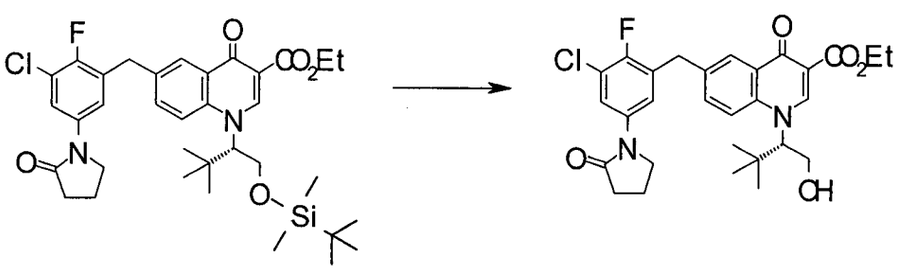


El producto crudo (122 mg) obtenido en la Etapa 8 se disolvió en dimetilformamida (1 ml), se añadió hidruro de sodio (60%, 10 mg, 0.25

mmoles) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 min. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:9 a cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto objeto (98 mg, rendimiento del 88%) en forma de un sólido amorfo blanco.

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

Etapa 10

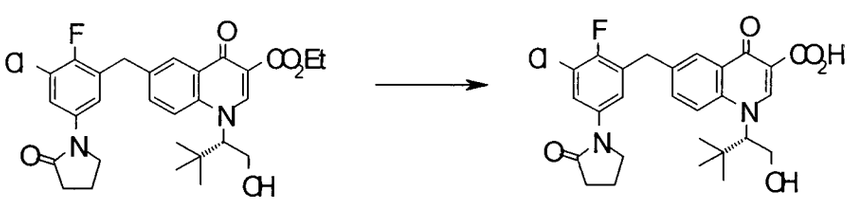



El compuesto (98 mg, 0.15 mmoles) obtenido en la Etapa 9 se agitó en tetrahidrofurano (1 ml) con una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (224 µl, 0.224 mmoles) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de PTLC (cloroformo:metanol = 15:1) para dar cuantitativamente el compuesto objeto (88 mg) en forma de un sólido blanco.

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

Etapa 11




El compuesto (83 mg, 0.15 mmoles) obtenido en la Etapa 10 e hidróxido de litio monohidrato (13 mg, 0.31 mmoles) se agitaron en un solvente mixto de tetrahidrofurano (1.5 ml) y agua (0.3 ml) a temperatura ambiente durante 2.7 h. Una solución acuosa de ácido cítrico se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa

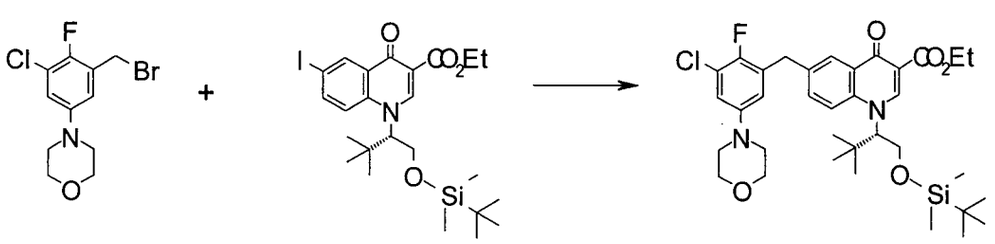
orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se trató con un solvente mixto de hexano–acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto objeto (60 mg, rendimiento del 76%) en forma de un sólido blanco.

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

EM (ESI): M+ 515

## EJEMPLO 53

Etapa 1

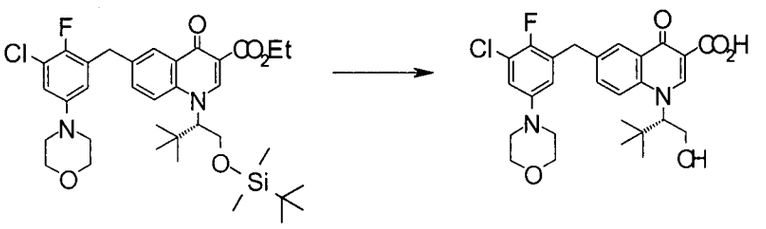



A una suspensión de zinc en polvo (0.793 g, 12.1 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron 1,2–dibromoetano (0.09 ml, 1.0 mmoles)

y cloruro de trimetilsililo (0.27 ml, 2.1 mmoles) bajo calentamiento a 80 °C en un baño de aceite y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras dejar enfriar, una solución del compuesto (2.88 g, 9.33 mmoles) obtenido en la Etapa 6 de Ejemplo 1 en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió durante 10 min bajo enfriamiento en un baño de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A esta mezcla se añadieron bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) (252 mg, 0.359 mmoles) y una solución del compuesto (4.0 g, 7.2 mmoles) obtenido en la Etapa 4 de Ejemplo 51 en tetrahidrofurano (10 ml) en este orden y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 15 min. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadieron solución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo. El material insoluble resultante se filtró a través de celite. Las capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:3 a 1:2) para dar el compuesto objeto (4.71 g, rendimiento del 99%) en forma de un sólido amorfo blanco amarillento pálido.

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

Etapa 2



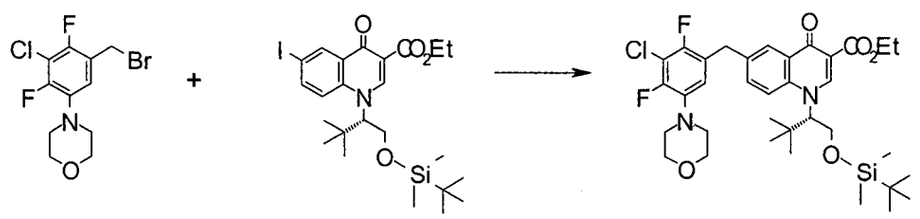
El compuesto (5.51 g, 8.35 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en etanol (16 ml), se añadió solución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (8 ml, 32 mmoles) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 2 h. Tras dejar enfriar, se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera saturada en este orden, se añadieron sulfato de sodio y carbón activado y la mezcla se diluyó con cloroformo. La mezcla se agitó bajo calentamiento a 45 °C durante 15 min. Tras dejar enfriar, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trató con un solvente mixto de hexano–acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto objeto (3.86 g, rendimiento del 89%) en forma de un sólido blanco.

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

EM (ESI): M+ 517

## EJEMPLO 56

Etapa 1

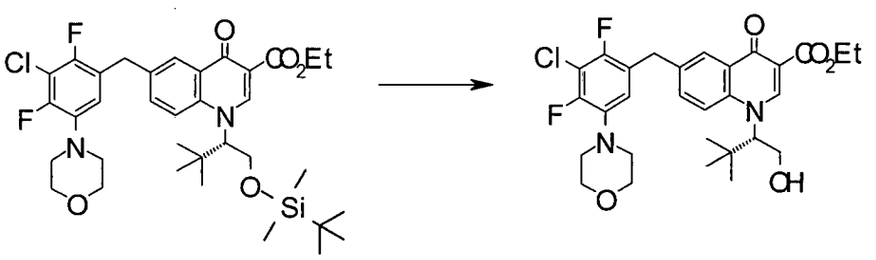


A una suspensión de zinc en polvo (0.572 g, 8.76 mmoles) en tetrahidrofurano (7.5 ml) se añadieron 1,2–dibromoetano (65 μl, 0.75 mmoles) y cloruro de trimetilsililo (195 μl, 1.54 mmoles) bajo una atmósfera de argón bajo calentamiento a 80 °C en un baño de aceite y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. Tras dejar enfriar, se añadió una solución del compuesto (2.20 g, 6.74 mmoles) obtenido en la Etapa 6 del Ejemplo 16 en tetrahidrofurano (15 ml) durante 10 min bajo enfriamiento en un baño de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta mezcla se añadieron bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) (182 mg, 0.259 mmoles) y una solución del compuesto (2.89 g, 5.18 mmoles) obtenido en la Etapa 4 de Ejemplo 51 en tetrahidrofurano (7.5 ml) en este orden y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 15 min. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadieron solución acuosa

de cloruro de amonio y acetato de etilo. El material insoluble resultante se filtró a través de celite. Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:4 a 3:5, luego 1:2) para dar el producto objeto purificado de manera cruda (3.39 g) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

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

Etapa 2

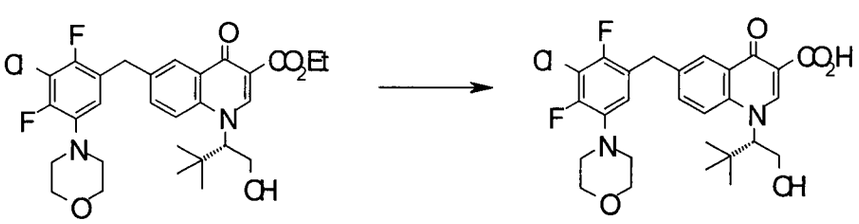



El producto purificado de forma cruda (3.39 g) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (34 ml), se añadió una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (7.5 ml, 7.5 mmoles) y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadió salmuera y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (dos veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3 a cloroformo:acetona = 3:2) para dar el compuesto objeto (2.81 g, rendimiento del 96%, 2 etapas) en forma de un sólido amorfo de color marrón pálido.

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

Etapa 3




El compuesto (2.81 g, 4.99 mmoles) obtenido en la Etapa 2 se disolvió en un solvente mixto de tetrahidrofurano (1.5 ml) y agua (0.3 ml), se añadió hidróxido de litio monohidrato (418 mg, 9.98 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una solución acuosa al 5% de

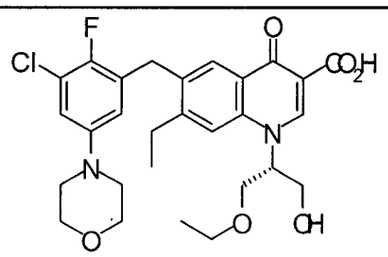
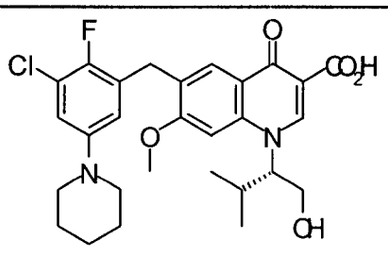
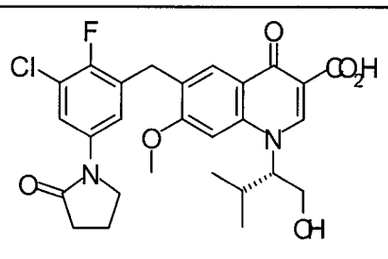
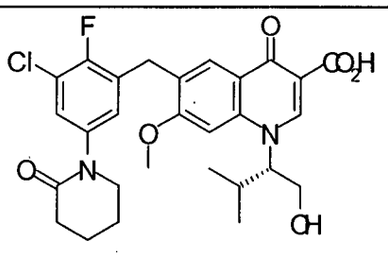
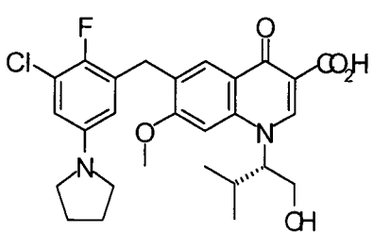
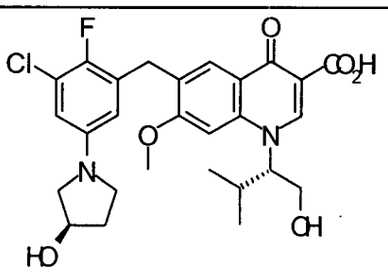
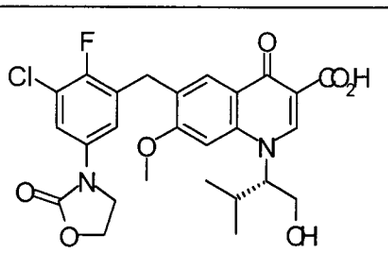
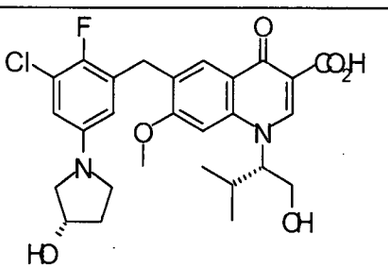
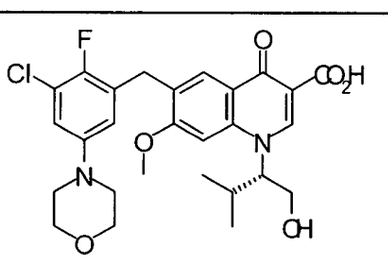
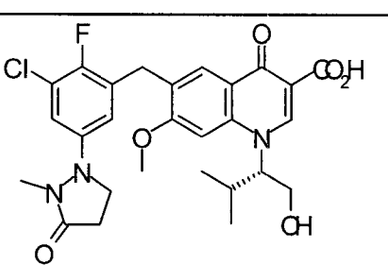
sulfato ácido de potasio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (dos veces) y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se trató con un solvente mixto de hexano–acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto objeto (2.43 g, rendimiento del 91%) en forma de un sólido blanco.

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

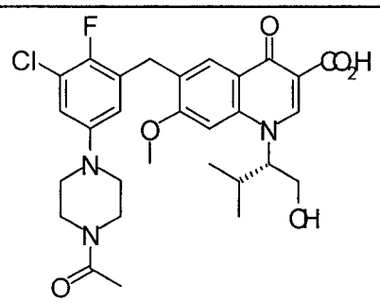
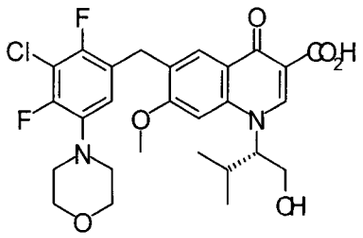
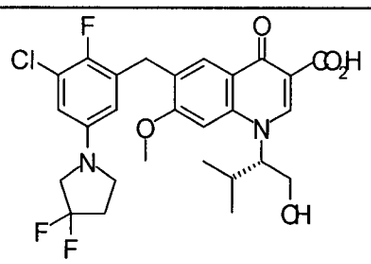
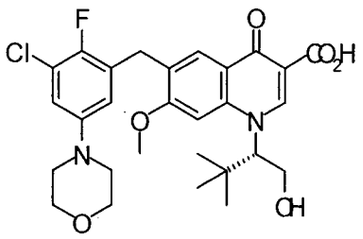
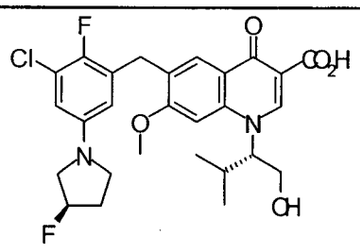
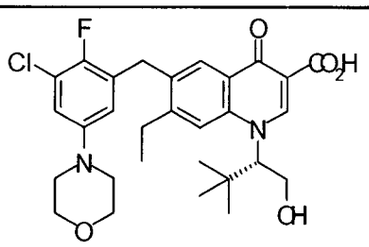
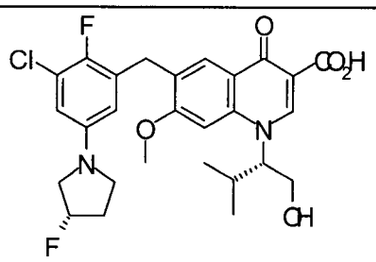
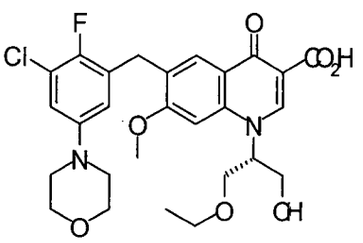
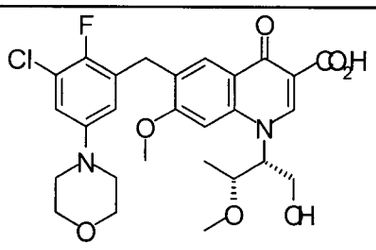
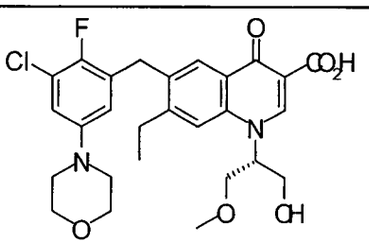
EM (ESI): M+ 535

De la misma manera que en los Ejemplos antes mencionados y de acuerdo con otros métodos convencionales de ser necesario, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 3, 4, 6–15, 18–24, 26–29, 32, 34–37, 38–48, 50, 52, 54, 55 y 57–59. Las fórmulas estructurales químicas de estos compuestos se indican en los Cuadros 1–7. Además, los compuestos de los Ejemplos de referencia 30, 31 y 33 indicados en el Cuadro 4 también se pueden producir de la misma manera que en los ejemplos antes mencionados y de acuerdo con otros métodos convencionales, de ser necesario.

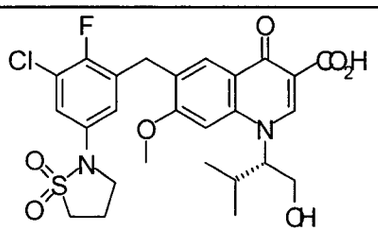
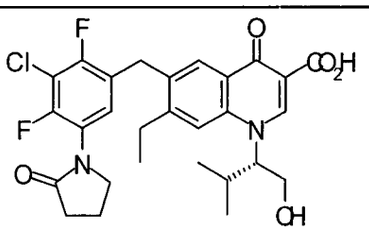
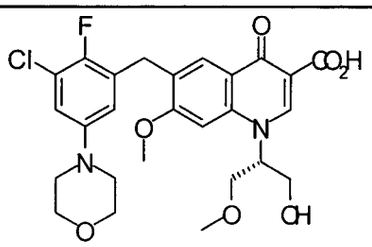
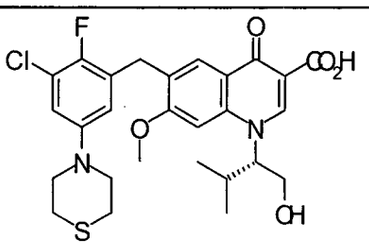
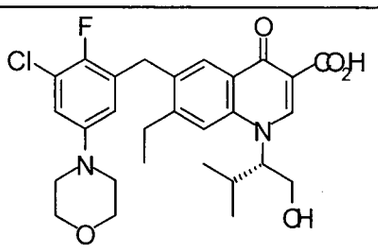
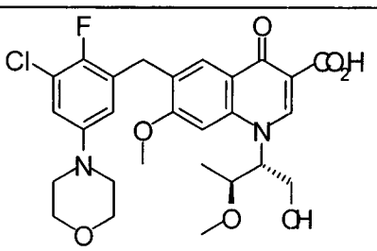
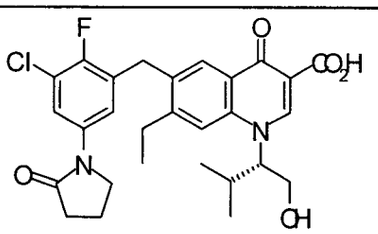
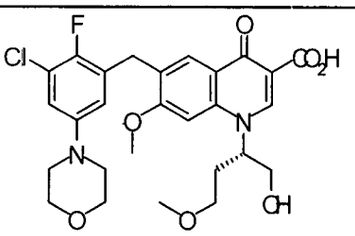
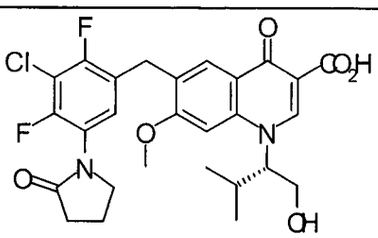
**CUADRO 1**

| Ej. | Fórmula estructural | Ej. | Fórmula estructural |
|---|---|---|---|
| 1 |  | 6 |  |
| 2 |  | 7 |  |
| 3 |  | 8 |  |
| 4 |  | 9 |  |
| 5 |  | 10 |  |

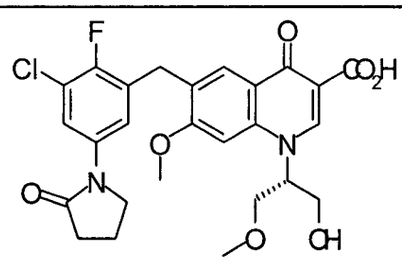
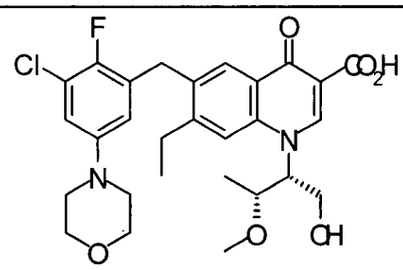
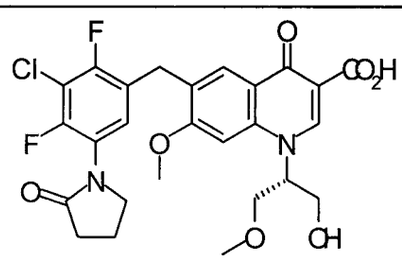
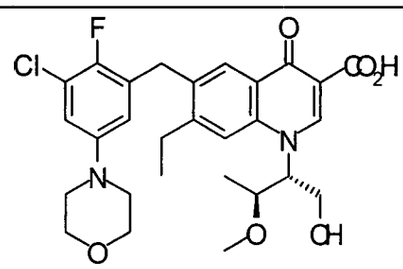
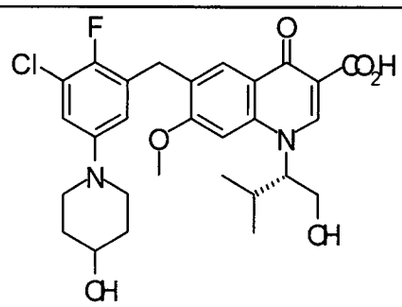
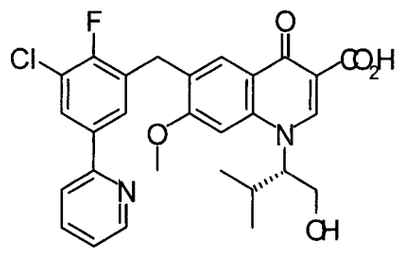
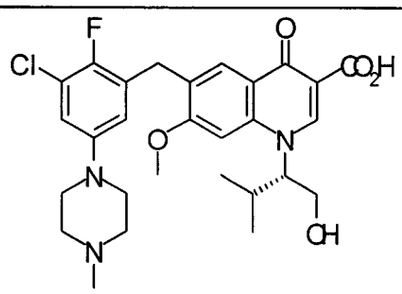
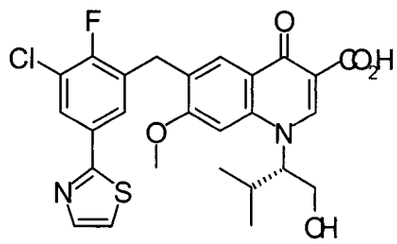
**CUADRO 2**

| Ej. | Fórmula estructural | Ej. | Fórmula estructural |
|---|---|---|---|
| 11 |  | 16 |  |
| 12 |  | 17 |  |
| 13 |  | 18 |  |
| 14 |  | 19 |  |
| 15 |  | 20 |  |

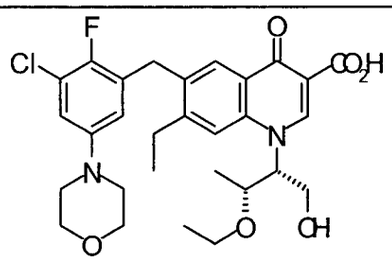
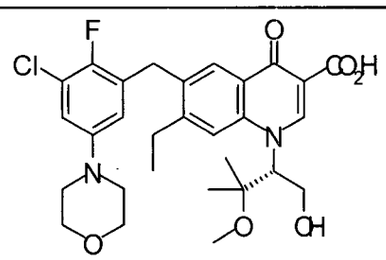
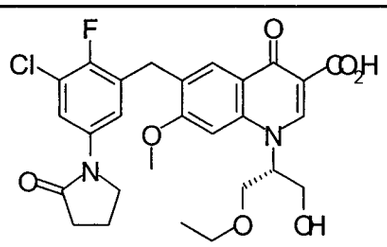
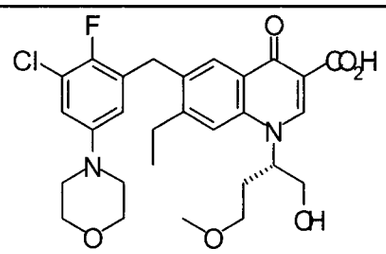
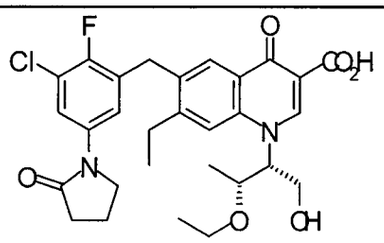
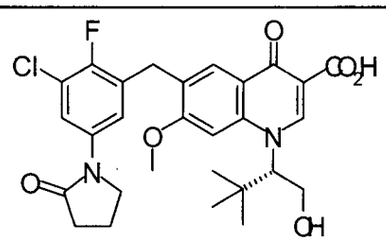
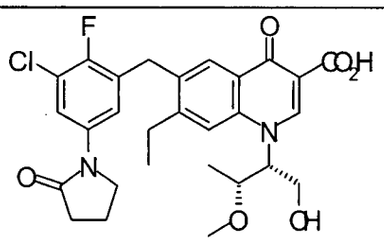
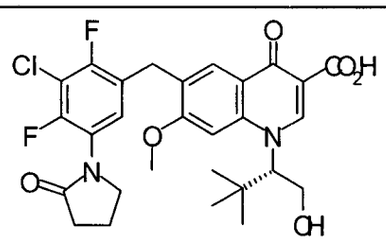
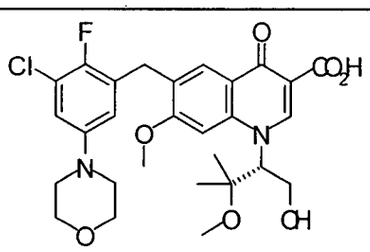
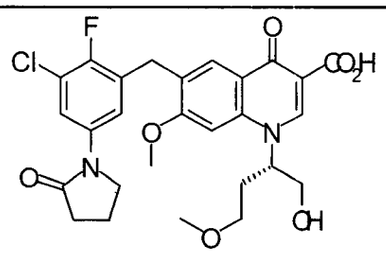
**CUADRO 3**

| Ej. | Fórmula estructural | Ej. | Fórmula estructural |
|---|---|---|---|
| 21 |  | 26 |  |
| 22 |  | 27 |  |
| 23 |  | 28 |  |
| 24 |  | 29 |  |
| 25 |  | | |

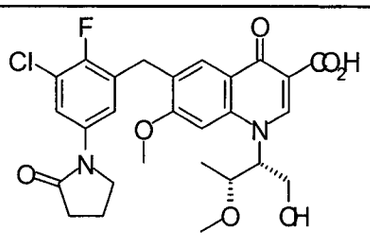
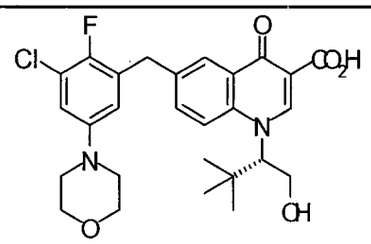
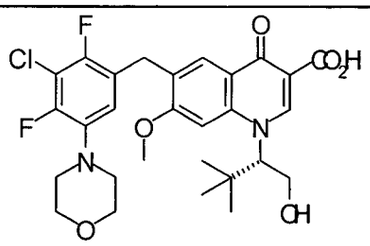
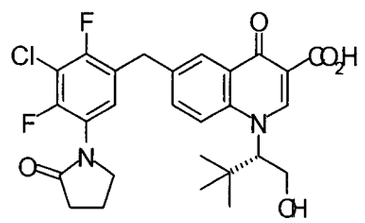
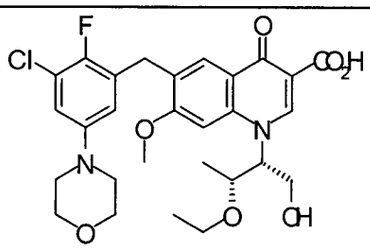
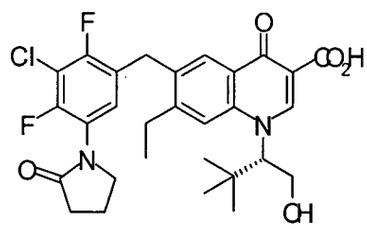
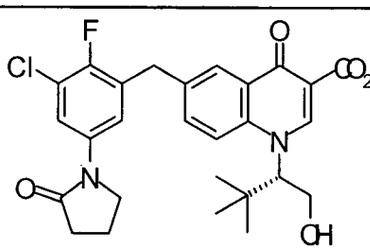
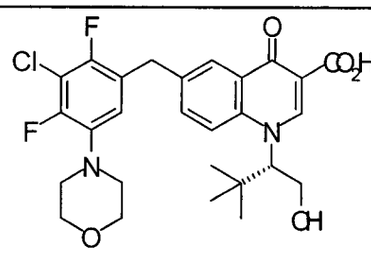
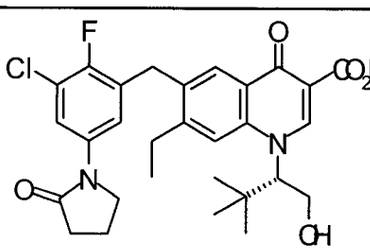
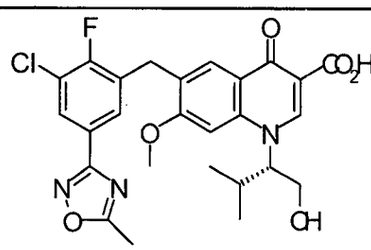
**CUADRO 4**

| Ej. | Fórmula estructural | Ej. | Fórmula estructural |
|---|---|---|---|
| 30 |  | 34 |  |
| 31 |  | 35 |  |
| 32 |  | 36 |  |
| 33 |  | 37 |  |

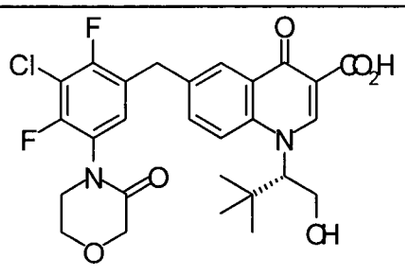
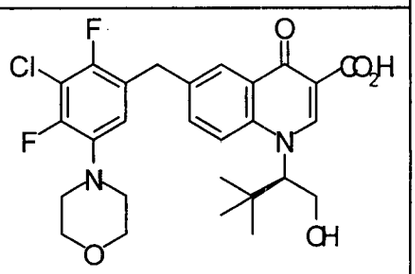
**CUADRO 5**

| Ej. | Fórmula estructural | Ej. | Fórmula estructural |
|---|---|---|---|
| 38 |  | 43 |  |
| 39 |  | 44 |  |
| 40 |  | 45 |  |
| 41 |  | 46 |  |
| 42 |  | 47 |  |

**CUADRO 6**

| Ej. | Fórmula estructural | Ej. | Fórmula estructural |
|---|---|---|---|
| 48 |  | 53 |  |
| 49 |  | 54 |  |
| 50 |  | 55 |  |
| 51 |  | 56 |  |
| 52 |  | 57 |  |

**CUADRO 7**

| Ej. | Fórmula estructural | Ej. | Fórmula estructural |
|---|---|---|---|
| 58 |  | 59 |  |

Los datos de RMN y EM de los compuestos de ejemplo se describen a continuación.

**EJEMPLO 3**

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

EM (ESI): M+ 517

**EJEMPLO 4**

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

EM (ESI): M+ 533

**EJEMPLO 5**

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

EM (ESI): M+ 533

**EJEMPLO 6**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.46–1.63 (6H, m), 2.31–2.44 (1H, m), 3.05–3.12 (4H,

m), 3.75–3.83 (1H, m), 3.95–4.02 (1H, m), 4.02 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.83–4.92 (1H, m), 5.17–5.23 (1H, m), 6.86–6.90 (1H, m), 6.93–6.97 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.44 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 531

## EJEMPLO 7

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

EM (ESI): M+ 545

## EJEMPLO 8

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

EM (ESI): M+ 533

**EJEMPLO 9**

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

EM (ESI): M+ 533

**EJEMPLO 10**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.43–2.53 (3H, m), 2.89 (3H, s), 3.75–3.80 (3H, m), 3.96–4.03 (4H, m), 4.10 (2H, s), 4.85–4.87 (1H, m), 5.18–5.19 (1H, m), 6.87 (1H, dd, J = 5.5, 2.8 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 6.0, 3.0 Hz), 7.45 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.44 (1H, s)

EM (ESI): M+ 546

## EJEMPLO 11

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

EM (ESI): M+ 574

## EJEMPLO 12

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

EM (ESI): M+ 553

**EJEMPLO 13**

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

EM (ESI): M+ 535

**EJEMPLO 14**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.20–2.31 (3H, m), 3.34–3.51 (4H, m), 3.76–3.82 (1H, m), 3.96–4.03 (3H, m), 4.07 (3H, s), 4.88–4.89 (1H, m), 5.20 (1H, t, J = 4.7 Hz), 5.34–5.52 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J = 5.5, 2.8 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 5.8, 3.2 Hz), 7.46 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.87 (1H, s), 15.43 (1H, s)

EM (ESI): M+ 535

**EJEMPLO 15**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm: 1.18 (3H, d, J = 6.0 Hz), 3.07 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.21 (3H, s), 3.71 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.85–4.04 (8H,

m), 5.18–5.23 (2H, m), 6.91 (1H, dd, J = 5.8, 2.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.44 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.94 (1H, s), 15.41 (1H, s)

EM (ESI): M+ 549

## EJEMPLO 16

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.31–2.45 (1H, m), 2.93–3.00 (4H, m), 3.70–3.75 (4H, m), 3.75–3.82 (1H, m), 3.95–4.02 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.83–4.92 (1H, m), 5.17–5.23 (1H, m), 7.05–7.11 (1H, m), 7.46 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.44 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 551

## EJEMPLO 17

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.99 (9H, s), 3.08 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.71 (4H, t, J = 4.8 Hz), 4.03–4.11 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.08 (3H, s), 5.13 (1H, t, J = 4.9 Hz), 5.17–5.20 (1H, m), 6.90–6.92 (1H, m), 7.01–7.03 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.39 (1H, s)

EM (ESI): M+ 547

**EJEMPLO 18**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.98 (9H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.88–2.99 (2H, m), 3.08 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.71 (4H, t, J = 4.8 Hz), 4.03–4.13 (2H, m), 4.19 (2H, s), 5.14 (1H, t, J = 4.9 Hz), 5.18–5.21 (1H, m), 6.89–6.91 (1H, m), 7.03–7.06 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.22 (1H, s)

EM (ESI): M+ 545

**EJEMPLO 19**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.07 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.45 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.70 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.88–4.00 (9H, m), 5.25 (1H, t, J = 5.3 Hz), 5.34–5.39 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 6.0, 3.0 Hz), 7.45 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.85 (1H, s), 15.39 (1H, s)

EM (ESI): M+ 549

**EJEMPLO 20**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 1.25 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.07 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.26 (3H, s), 3.70 (4H, t, J =

4.8 Hz), 3.80–3.96 (4H, m), 4.18 (2H, s), 5.26 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.35–5.42 (1H, m), 6.90–6.92 (1H, m), 7.01–7.04 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.19 (1H, s)

EM (ESI): M+ 533

## EJEMPLO 21

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) ($\delta$) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.34–2.41 (3H, m), 3.50–3.54 (2H, m), 3.70–3.73 (2H, m), 3.74–3.81 (1H, m), 3.95–4.02 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.87 (1H, br s), 5.18–5.20 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J = 5.7, 2.9 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 5.9, 2.9 Hz), 7.45 (1H,s), 8.08 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.44 (1H, s)

EM (ESI): M+ 567

## EJEMPLO 22

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) ($\delta$) ppm: 3.07 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.26 (3H, s), 3.70 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.83–3.94 (4H, m), 4.02–4.04 (5H, m), 5.27 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.38–5.42 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 5.8, 3.2 Hz), 7.45 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.83 (1H, s), 15.40 (1H, s)

EM (ESI): M+ 535

**EJEMPLO 23**

$^1$H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.83 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.23 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.41–2.52 (1H, m), 2.83 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.00 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (1H, br s), 3.77 (4H, t, J = 4.9 Hz), 4.12–4.27 (4H, m), 4.54–4.62 (1H, m), 6.44–6.49 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J = 2.8, 6.0 Hz), 7.58 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.25 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 531

**EJEMPLO 24**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.15 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.03 (2H, tt, J = 7.0, 7.0 Hz), 2.31–2.43 (1H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.75–3.79 (1H, m), 3.79 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.95–4.03 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.88–4.95 (1H, m), 5.20 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 2.8, 6.2 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 2.8, 6.2 Hz), 7.95 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.91 (1H, s), 15.23 (1H, s)

EM (ESI): M+ 529

**EJEMPLO 25**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.10 (2H, tt, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.42 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.31–2.44 (1H, m), 3.74 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.73–3.83 (1H, m), 3.95–4.06 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.83–4.91 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.45 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.88(1H, s), 15.45 (1H, s)

EM (ESI): M+ 549

**EJEMPLO 26**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm: 0.71 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.14 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.09 (2H, tt, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.31–2.43 (3H, m), 2.87 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.72 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.75–3.81 (1H, m), 3.94–4.02 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.90 (1H, br s), 5.16–5.22 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.90 (1H, s), 15.23 (1H, s)

EM (ESI): M+ 547

**EJEMPLO 27**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm: 0.72 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.36–2.43 (1H, m), 2.63–2.66 (4H, m), 3.47–3.49 (4H, m), 3.76–3.83 (1H, m), 3.97–3.98 (1H, m), 4.03 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.85–4.90 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 5.1 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 6.0, 3.0 Hz), 7.46 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.88 (1H, s), 15.43 (1H, s).

EM (ESI): M+ 549

**EJEMPLO 28**

$^1$H RMN ($CDCl_3$ 300 MHz) (δ) ppm: 1.21 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.76–2.98 (1H, m), 3.03 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.43 (3H, s), 3.80 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.83–3.93 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.19–4.36 (2H, m), 4.64 (1H, br s), 6.57–6.64 (1H, m), 6.74–6.81 (1H, m), 6.98 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.25 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 549

**EJEMPLO 29**

$^1$H RMN ($CDCl_3$ 300 MHz) (δ) ppm: 2.07–2.21 (1H, m), 2.22–2.37 (1H, m), 3.03 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.22–3.31 (5H, m), 3.45–3.54 (1H, m), 3.79 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.99 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.08–4.20 (2H, m), 5.09 (1H, br

s), 6.56–6.63 (1H, m), 6.75–6.80 (1H, m), 7.22 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.46 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 549

**EJEMPLO 32**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm : 0.72 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.39–1.49 (2H, m), 1.78–1.80 (2H, m), 2.36–2.41 (1H, m), 2.83–2.87 (2H, m), 3.42–3.82 (4H, m), 3.97–3.99 (1H, m), 4.03 (2H, br s), 4.06 (3H, s), 4.84–4.90 (1H, m), 6.88–6.94 (1H, m), 6.97–7.02 (1H, m), 7.46 (1H, br s), 7.97 (1H, br s), 8.87 (1H, s)

EM (ESI): M+ 547

**EJEMPLO 34**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 1.17 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.06–3.08 (4H, m), 3.19 (3H, s), 3.69–3.72 (4H, m), 3.83–3.90 (1H, m), 3.93–4.01 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.18–5.23 (2H, m), 6.90 (1H, dd, J = 5.6, 3.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 6.0, 3.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.96 (1H, s), 15.21 (1H, s)

EM (ESI): M+ 547

## EJEMPLO 35

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.92 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.07 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.25 (3H, s), 3.70 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.78–3.80 (1H, br m), 3.98–4.07 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.12–5.19 (1H, m), 5.17 (1H, t, J = 5.1 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 5.8, 3.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 5.8, 3.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.90 (1H, s), 15.18 (1H, s)

EM (ESI): M+ 547

## EJEMPLO 36

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm : 0.73 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.34–2.39 (1H, m), 3.78–3.80 (1H, m), 3.98–4.00 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.86–4.89 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.36–7.40 (1H, m), 7.47 (1H, br s), 7.89 (1H, td, J = 7.7, 1.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (1H, t, J = 3.2 Hz), 8.09 (1H, br s), 8.19 (1H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 8.63–8.66 (1H, m), 8.88 (1H, s), 15.41 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 525

**EJEMPLO 37**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm : 0.73 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.33–2.41 (1H, m), 3.76–3.82 (1H, m), 3.99 (1H, t, J = 7.7 Hz), 4.05 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.84–4.90 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.48 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz), 7.93 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz), 8.13 (1H, s), 8.89 (1H, s), 15.41 (1H, s)

EM (ESI): M+ 531

**EJEMPLO 38**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 0.90 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.89 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.05–3.08 (4H, m), 3.19–3.28 (1H, m), 3.50–3.57 (1H, m), 3.68–3.72 (4H, m), 3.84–3.91 (1H, m), 3.94–4.08 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.15–5.24 (2H, m), 6.88 (1H, dd, J = 5.6, 3.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 5.8, 3.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.01 (1H, s), 15.21 (1H, s)

EM (ESI): M+ 561

**EJEMPLO 39**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 1.03 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.03 (2H, tt, J = 7.8, 7.5 Hz), 2.48 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.41–3.50 (2H, m), 3.79 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.83–4.02 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.26 (1H, dd, J = 5.1, 5.1 Hz), 5.34–5.40 (1H, br m), 7.45 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 6.1, 2.8 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 6.1, 2.8 Hz), 8.04 (1H, s), 8.86 (1H, s), 15.39 (1H, s)

EM (ESI): M+ 547

**EJEMPLO 40**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.02 (2H, tt, J = 7.5, 7.7 Hz), 2.47 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.20–3.29 (1H, m), 3.50–3.58 (1H, m), 3.78 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.84–4.09 (3H, m), 4.26 (2H, s), 5.16–5.21 (1H, m), 5.23 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 6.2, 2.7 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 6.2, 2.7 Hz), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, s), 9.01 (1H, s), 15.21 (1H, s)

EM (ESI): M+ 559

**EJEMPLO 41**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 1.16–1.19 (3H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.03 (2H, tt, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.45–2.51 (2H, m), 2.89 (2H,

q, J = 7.5 Hz), 3.20 (3H, s), 3.79 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.83–3.90 (1H, m), 3.93–4.01 (2H, m), 4.25 (2H, s), 5.18–5.25 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.96 (1H, s), 15.20 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 545

## EJEMPLO 42

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) ($\delta$) ppm : 0.91 (3H, s), 1.45 (3H, s), 3.04–3.10 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.66–3.75 (4H, m), 3.94–4.05 (1H, m), 4.03 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.11–4.19 (1H, m), 4.95–5.01 (1H, m), 5.17–5.24 (1H, m), 6.88–6.94 (1H, m), 6.98–7.03 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.94 (1H, s), 9.09 (1H, s), 15.38 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 563

**EJEMPLO 43**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 0.89 (3H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.45 (3H, s), 2.85–2.98 (2H, m), 3.04–3.10 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.67–3.74 (4H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.97–5.02 (1H, m), 5.21–5.27 (1H, m), 6.88–6.93 (1H, m), 7.01–7.05 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.08 (1H, s), 15.21 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 561

**EJEMPLO 44**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm : 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.11–2.27 (2H, m), 2.90 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.06 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.11 (3H, s), 3.19–3.22 (2H, m), 3.37–3.41 (2H, m), 3.70 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.81–3.93 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.19–5.31 (1H, m), 5.23 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 5.8, 2.7 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 5.8, 2.7 Hz), 7.94 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.91 (1H, s), 15.25 (1H, s)

EM (ESI): M+ 547

**EJEMPLO 45**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 0.98 (9H, s), 2.03 (2H, tt, J = 8.2, 7.2 Hz), 2.46 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.79 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.02–4.16

(4H, m), 4.05 (3H, s), 5.10 (1H, t, J = 4.7 Hz), 5.14–5.18 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 6.0, 2.6 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 6.4, 2.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.36 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 545

## EJEMPLO 46

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 0.98 (9H, s), 2.10 (2H, tt, J = 8.0, 7.1 Hz), 2.41 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.73 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.03 (3H, s), 4.05–4.11 (4H, m), 5.11 (1H, t, J = 4.5 Hz), 5.13–5.17 (1H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.51 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.38 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 563

## EJEMPLO 47

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 1.99–2.07 (2H, m), 2.09–2.26 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.14 (3H, s), 3.21–3.29 (1H, m), 3.33–3.41 (1H, m), 3.79 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.79–3.97 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.12 (2H, s), 5.17–5.26 (1H, m), 5.25 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.46 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 6.2, 2.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 6.2, 2.7 Hz), 8.03 (1H, s), 8.90 (1H, s), 15.42 (1H, s)

EM (ESI): M+ 547

**EJEMPLO 48**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 1.18 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.99–2.07 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.21 (3H, s), 3.79 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.84–3.91 (1H, m), 3.93–4.00 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.17–5.22 (1H, m), 5.21 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.45 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 6.2, 2.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 6.2, 2.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.94 (1H, s), 15.40 (1H, s)

EM (ESI): M+ 547

**EJEMPLO 49**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 0.98 (9H, s), 2.93–2.98 (4H, m), 3.70–3.74 (4H, m), 4.00–4.14 (7H, m), 5.11 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.13–5.19 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.78 (1H, s), 15.37 (1H, s)

EM (ESI): M+ 565

**EJEMPLO 50**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.0 Hz), 3.04–3.10 (4H, m), 3.21–3.31 (1H, m), 3.50–3.60 (1H, m), 3.67–3.73 (4H, m), 3.84–4.10 (3H, m), 4.04 (5H, s), 5.14–5.25 (2H, m),

6.88–6.92 (1H, m), 6.98–7.02 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.97 (1H, s), 15.40 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 563

**EJEMPLO 51**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) ($\delta$) ppm : 0.96 (9H, s), 2.05 (2H, quint., J = 7.5 Hz), 2.45–2.55 (2H, m), 3.82 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.00–4.12 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.06–5.13 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 6.1, 2.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.2, 2.2 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.82 (1H, s), 15.17 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 515

**EJEMPLO 52**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) ($\delta$) ppm : 0.97 (9H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.50 Hz), 2.03 (2H, tt, J = 7.5, 7.5 Hz), 2.45–2.51 (2H, m), 2.88–2.95 (2H, m), 3.78 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.03–4.11 (2H, m), 4.26 (2H, s), 5.12 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.16–5.22 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.95 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.18 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 543

**EJEMPLO 53**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 0.96 (9H, s), 3.07–3.12 (4H, m), 3.69–3.74 (4H, m), 4.00–4.12 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.05–5.13 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 5.8, 3.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 9.2, 2.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.82 (1H, s), 15.18 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 517

**EJEMPLO 54**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 0.96 (9H, s), 2.12 (2H, tt, J = 7.9, 6.9 Hz), 2.43 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.75 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.00–4.11 (2H, m), 4.24 (2H, s), 5.07–5.12 (2H, m), 7.62 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 9.1, 2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.37 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.82 (1H, s), 15.16 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 533

**EJEMPLO 55**

$^1$H RMN ($CHCl_3$ 400 MHz) (δ) ppm : 1.06 (9H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.17 (2H, tt, J = 7.5, 7.9 Hz), 2.49 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.77–2.84 (2H,

m), 3.75 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.14 (2H, dd, J = 16.5, 19.3 Hz), 4.28–4.35 (2H, m), 4.95 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 6.94 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.68 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.84 (1H, s), 15.14 (1H, s)

EM (ESI): M+ 561

**EJEMPLO 56**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) ($\delta$) ppm : 0.96 (9H, s), 2.97–3.01 (4H, m), 3.71–3.76 (4H, m), 4.00–4.12 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.06–5.13 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.2, 2.1 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.81 (1H, s), 15.19 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 535

**EJEMPLO 57**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) ($\delta$) ppm : 0.73 (1H, d, J = 6.4 Hz), 1.16 (1H, d, J = 6.4 Hz), 2.30–2.46 (1H, m), 2.65 (3H, s), 3.74–3.85 (1H, m), 3.93–4.08 (4H, m), 4.22 (2H, s), 4.82–4.94 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.47 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 6.8, 2.3 Hz), 8.16 (1H, s), 8.89 (1H, s), 15.41 (1H, s)

EM (ESI): M+ 530

**EJEMPLO 58**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 300 MHz) (δ) ppm : 0.96 (9H, s), 3.70 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.98 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.01–4.11 (2H, m), 4.24 (4H, s), 5.06–5.15 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.27 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.82 (1H, s), 15.19 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 549

**EJEMPLO 59**

$^1$H RMN (DMSO–$d_6$ 400 MHz) (δ) ppm : 0.96 (9H, s), 2.96–3.02 (4H, m), 3.70–3.76 (4H, m), 4.00–4.12 (2H, m), 4.21 (2H, s), 5.07–5.12 (2H, m) 7.22 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.82 (1H, s), 15.18 (1H, br s)

EM (ESI): M+ 535

## EJEMPLO EXPERIMENTAL 1

Lo siguiente explica los métodos de evaluación de la actividad inhibidora de la integrasa VIH del compuesto de la presente invención.

(i) Construcción del sistema de expresión del gen recombinante de integrasa

Se insertó un gen de VIH integrasa de longitud total (J. Virol., 67, 425–437 (1993)), en donde la fenilalanina en el codón 185 estaba sustituida con histidina, entre los sitios de restricción de enzimas NdeI y XhoI del plásmido pET21a(+) (Novagen), donde se construyó un vector de expresión de integrasa pET21a–IN–F185H.

(ii) Producción y purificación de la proteína integrasa

Se cultivó BL21(DE3) recombinante de Escherichia coli transformado con plásmido pET21a–IN–F185H obtenido en (i) a 30 °C en un medio líquido con ampicilina. Una vez que el cultivo alcanzó la fase de crecimiento logarítmica, se añadió isopropil–β–D–tiogalactopiranósido para promover la expresión del gen de integrasa. El cultivo se continuó durante 3 h para promover la acumulación de la proteína integrasa. Se recogió *E. coli* recombinante en perlas por separación centrífuga y se preservó a –80 °C.

Se suspendió *E. coli* en amortiguador de lisis (20 mM HEPES (pH 7.5), 5 mM DTT, 10 mM CHAPS, 10% de glicerol) con 1M de cloruro de sodio y se sometió a presurización y despresurización repetidas para ruptura y separación centrífuga a 4 °C, 40,000×g, 60 min para recuperar una fracción hidrosoluble (sobrenadante). Esto se diluyó 10 veces con amortiguador de lisis libre de cloruro de sodio, se mezcló con SP–Sepharose (GE Healthcare Bioscience) y se agitó a 4 °C durante 60 min para permitir la adsorción de la proteína integrasa a la resina. La resina se lavó con amortiguador de lisis con 100 mM de cloruro de sodio y la proteína integrasa se eluyó con amortiguador de lisis con 1M de cloruro de sodio.

La solución de proteína integrasa eluida se sometió a una columna Superdex 75 (GE Healthcare Bioscience) para filtración en gel. La proteína se eluyó con amortiguador de lisis con 1M de cloruro de sodio.

Las fracciones obtenidas de proteína integrasa se recogieron y preservaron a –80 °C.

(iii) Preparación de solución de ADN

El siguiente ADN sintetizado por Greiner o FASMAC se disolvió en amortiguador de TE (10 mM Tris–ácido clorhídrico (pH 8.0), 1 mM EDTA) y se mezcló con ADN donante, ADN objetivo y cada cadena complementaria (cadenas + y –) hasta 1 μM. La mezcla se calentó a 95 °C durante 5 min, a 80 °C durante 10 min, a 70 °C durante 10 min, a 60 °C durante 10 min, a 50 °C

durante 10 min y a 40 °C durante 10 min y se mantuvo a 25 °C para dar un ADN bicatenario que se usó para el ensayo.

ADN donante (cadena – con biotina unida al terminal 5')

Cadena + donante: 5'–Biotina–ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CA–3' (SEQ ID NO:1)

Cadena – donante: 5'–ACT GCT AGA GAT TTT CCA CAC TGA CTA AAA G–3' (SEQ ID NO:2)

ADN objetivo (cadenas +, –, ambas con digoxigenina añadida al terminal 3')

Cadena + objetivo: 5'–TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT–Dig–3' (SEQ ID NO:3)

Cadena – objetivo: 5'–AGT GAA TTA GCC CTT GGT CA–Dig–3' (SEQ ID NO:4)

(iv) Determinación de la actividad inhibidora de enzima (VIH integrasa)

El ADN donante se diluyó con amortiguador de TE hasta 10 nM (o 5 nM), de los cuales 50 µl se añadieron a cada cavidad de la placa de microtitulación recubierta con estreptavidina (Roche) y se dejó adsorber a 37 °C durante 60 min. La placa se lavó con amortiguador de fosfato (PBS de Dulbecco, Sanko Juniaku Co., Ltd.) que contenía 0.1% de Tween 20 y amortiguador de fosfato. Luego se añadieron una mezcla de reacción de enzima (70 µl), una sustancia de ensayo (10 µl) diluida con la mezcla de

reacción de enzima y 100 μg/ml (o 64 μg/ml (2 μM)) de proteína integrasa (10 μl) a cada cavidad y se hizo reaccionar a 37 °C durante 60 min.

Composición de la mezcla de reacción de enzima: 30 mM de MOPS (ácido 3–morfolinopropansulfónico), 5 mM de cloruro de magnesio, 3 mM de DTT (ditiotreitol), 0.1 mg/ml de BSA (albúmina de suero bovino), 5% de glicerol, 10% de DMSO (dimetilsulfóxido), 0.01% de Tween 20.

Luego se añadieron 50 nM (o 25 nM) de ADN blanco (10 μl), se hizo reaccionar a 37 °C durante 10 min y se lavó con amortiguador de fosfato con 0.1% de Tween 20 para detener la reacción.

A continuación, se añadieron 100 mU/ml de solución de anticuerpos anti–digoxigenina rotulada con peroxidasa (Roche, 100 μl) y la mezcla se hizo reaccionar a 37 °C durante 60 min, seguido del lavado con amortiguador de fosfato que contenía 0.1% de Tween 20.

Se añadió una solución coloreada de peroxidasa (Bio Rad, 100 μl) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 4 min (o 3 min). La reacción coloreada se detuvo por adición de ácido sulfúrico 1 N (100 μl). Se midió la absorbancia a 450 nm.

La actividad inhibidora de la integrasa VIH ($IC_{50}$) del compuesto de la presente invención se calculó a partir de la velocidad de inhibición de acuerdo con la siguiente fórmula:

velocidad de inhibición (%)=[1–(Objeto–Blanco)/(Control–Blanco)]×100

Objeto; absorbancia de la cavidad en presencia del compuesto de ensayo

Control; absorbancia de la cavidad en ausencia del compuesto de ensayo

Blanco; absorbancia de la cavidad en ausencia del compuesto de ensayo, en ausencia de la proteína integrasa

Los resultados se indican en los Cuadros 8 y 9, en donde cada símbolo significa que $IC_{50}$ entra dentro de la siguiente escala.

A: 1 $\mu M \leq IC_{50} < 10$ $\mu M$

B: 0.1 $\mu M \leq IC_{50} < 1$ $\mu M$

C: 0.01 $\mu M \leq IC_{50} < 0.1$ $\mu M$

D: $IC_{50} < 0.01$ $\mu M$

**CUADRO 8**

| Ejemplo N.º | Actividad inhibidora de la integrasa VIH ($IC_{50}$) | Ejemplo N.º | Actividad inhibidora de la integrasa VIH ($IC_{50}$) |
|---|---|---|---|
| 1 | D | 16 | D |
| 2 | D | 17 | D |
| 3 | D | 18 | D |
| 4 | D | 19 | D |
| 5 | D | 20 | D |
| 6 | D | 21 | D |
| 7 | D | 22 | D |
| 8 | D | 23 | D |
| 9 | D | 24 | C |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 10 | D | 25 | D |
| 11 | D | 26 | D |
| 12 | D | 27 | D |
| 13 | D | 28 | D |
| 14 | D | 29 | D |
| 15 | D | | |

**CUADRO 9**

| Ejemplo N.º | Actividad inhibidora de la integrasa VIH ($IC_{50}$) | Ejemplo N.º | Actividad inhibidora de la integrasa VIH ($IC_{50}$) |
|---|---|---|---|
| 32 | D | 46 | D |
| 34 | D | 47 | C |
| 35 | C | 48 | D |
| 36 | D | 49 | D |
| 37 | C | 50 | C |
| 38 | D | 51 | D |
| 39 | D | 52 | C |
| 40 | C | 53 | D |
| 41 | C | 54 | D |
| 42 | D | 55 | C |
| 43 | D | 56 | D |
| 44 | C | 57 | D |
| 45 | D | 59 | C |

## EJEMPLO EXPERIMENTAL 2

### Evaluación de la actividad antiviral

El efecto del uso combinado del compuesto de la presente invención y agentes anti–VIH existentes se puede determinar de la siguiente manera.

Por ejemplo, el efecto del uso combinado de dos agentes de los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos existentes (zidovudina, lamivudina, tenofovir), inhibidores de la transcriptasa inversa de no nucleósidos (efavirenz) o inhibidores de proteasa (indinavir, nelfinavir) y la sustancia de ensayo A y similares se evalúan usando células CEM–SS infectadas con VIH–1 IIIB por medio del método XTT.

Además, se evalúa el efecto del uso combinado de tres agentes de sustancia de ensayo A, zidovudina y lamivudina o sustancia de ensayo A, tenofovir y lamivudina y similares.

Antes del ensayo de uso combinado, se miden los $IC_{50}$ y $CC_{50}$ de cada agente farmacéutico solo. Se combinan 5 concentraciones de agente farmacéutico A y 9 concentraciones de agente farmacéutico B, determinadas en base a estos resultados, para evaluar el efecto del uso combinado de dos agentes. Para el uso combinado de tres agentes, se mezclan una alta concentración del agente farmacéutico B y un agente farmacéutico C y se combinación para evaluación el agente farmacéutico A y la concentración.

Los resultados de la prueba de la sustancia de ensayo y el fármaco combinado solo o combinados se analizan en base a los programas de Prichard y Shipman MacSynergy II versión 2.01 y Deltagraph versión 1.5d. Se dibujó un gráfico tridimensional del % de inhibición a las concentraciones de cada agente farmacéutico combinado, obtenido 3 veces de ensayos, con 95% (o 68%, 99%) de límites de confidencia y se evalúa el efecto del uso combinado en base a los valores numéricos de $\mu M^2\%$ calculado a partir de ellos. Los criterios de evaluación se muestran a continuación.

| Definición de la interacción | $\mu M^2\%$ |
|---|---|
| Fuente acción sinérgica | >100 |
| Leve acción sinérgica | +51 – +100 |
| Acción aditiva | +50 – –50 |
| Leve acción antagonista | –51 – –100 |
| Fuerte acción antagonista | <–100 |

## EJEMPLO EXPERIMENTAL 3

### Ensayo de estabilidad metabólica

Ensayo de estabilidad metabólica en microsoma hepático

Se suspenden microsomas hepáticos humanos o animales (rata o mono) (Xenotech LLC (Lenexa, KS, Etados Unidos), 20 mg de proteína/mL, 2.5 μL) y solución de coenzimas de sistema de producción de NADPH (β–nicotinamida adenina dinucleótido fosfata: 5.2 mM, D–glucosa–6–fosfato: 13.2

mM, cloruro de magnesio: 13.2 mM, glucosa–6–fosfato deshidrogenasa: 1.8 U/mL) (50 μL) en 100 mM de amortiguador de fosfato de potasio (pH 7.4, 147.5 μL) y se mezclan con una sustancia de ensayo (2 μL) disuelta en acetonitrilo que contiene 0.5% de DMSO. La mezcla se incuba a 37 °C durante 0, 10 y 60 min, se añade acetonitrilo que contiene ácido fórmico (concentración final 0.1%) y la mezcla se centrifuga. La sustancia de ensayo (compuesto descargado) en el sobrenadante se mide por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas (LC/EM). Usando los valores de medición obtenidos, se calcula la relación residual (%) por medio de la siguiente fórmula:

relación residual (%) = cantidad de sustancia de ensayo después de incubación (0, 10 ó 60 min)/cantidad de sustancia de ensayo a 0 min en incubación × 100.

El compuesto de la presente invención muestra con preferencia una relación residual después de 60 min de no más del 40%, con mayor preferencia no más del 60%, con mayor preferencia aún, no más del 80%.

El Ejemplo de formulación se indica más abajo. Este ejemplo es meramente ejemplificativo y no limita la invención.

Ejemplo de formulación

| | | |
|---|---|---|
| (a) compuesto de Ejemplo 1 | 10 | g |
| (b) lactosa | 50 | g |
| (c) almidón de maíz | 15 | g |

(d) carboximetilcelulosa sódica 44 g

(e) estearato de magnesio 1 g

Las cantidades totales de (a), (b) y (c) y 30 g de (d) se amasan con agua, se secan al vacío y se granulan.

Los gránulos obtenidos se mezclan con 14 g de (d) y 1 g de (e) y se procesan en comprimidos con una máquina tableteadora para dar 1000 comprimidos que contiene cada uno 10 mg de (a).

Aplicación industrial

Los compuestos de la presente invención muestran una alta actividad inhibidora contra la integrasa VIH.

En consecuencia, estos compuestos pueden ser agentes farmacéuticos efectivos, por ejemplo, para la prevención o el tratamiento de SIDA, como inhibidores de integrasa, agentes antivirales, agentes anti–VIH y similares, con una actividad inhibidora de la integrasa VIH. Además, por medio de un uso combinado con otros agentes anti–VIH tales como inhibidor de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa y similares, pueden ser agentes anti–VIH más efectivos. Por otra parte, al tener una gran actividad inhibidora específica para la integrasa, pueden ser agentes farmacéuticos seguros para el cuerpo humano con pocos efectos colaterales.

Esta solicitud se basa en las solicitudes de patente Nros. 2006–174331, 2006–220082 y 2006–274143 presentadas en Japón, cuyos contenidos se incorporan en la presente por referencia.

Listado de secuencias – texto libre

SEQ ID NO: 1: Cadena + donante para determinar la actividad de integrasa VIH

SEQ ID NO: 2: Cadena – donante para determinar la actividad de integrasa VIH

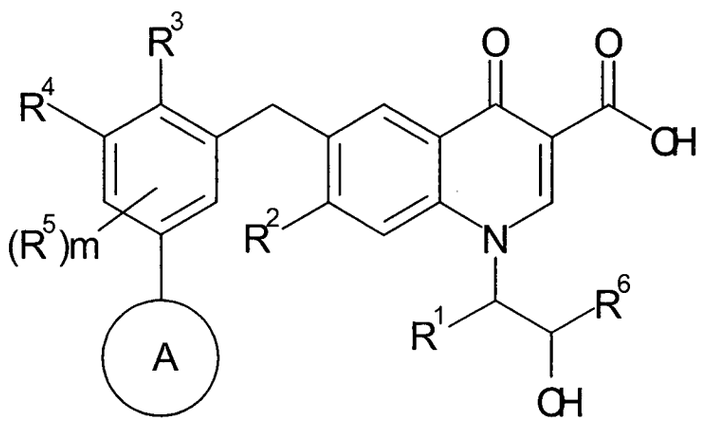
SEQ ID NO: 3: Cadena + objetivo para determinar la actividad de integrasa VIH

SEQ ID NO: 4: Cadena – objetivo para determinar la actividad de integrasa VIH

## NOVEDAD DE LA INVENCION

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos:



[I]

en donde el anillo A es un grupo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo A, en donde el grupo heterocíclico monocíclico contiene, además de átomo de carbono, al menos un heteroátomo seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre; el grupo A es un grupo que consiste en átomo de halógeno, grupo alquilo de $C_{1-4}$, $-(CH_2)_n-OR^{a1}$, $-NR^{a3}R^{a4}$, $-COR^{a2}$ y $-CONR^{a3}R^{a4}$, en donde $R^{a1}$, $R^{a2}$, $R^{a3}$ y $R^{a4}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$ y n es 0 o un número entero de 1 a 4; $R^1$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente

grupo B, un grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado, en donde el grupo heterocíclico contiene, además de átomo de carbono, al menos un heteroátomo seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre; el grupo B es un grupo que consiste en un grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado, en donde el grupo heterocíclico es como se definió con anterioridad, átomo de halógeno, grupo ciano, $-OR^{b1}$, $-SR^{b1}$, $-NR^{b2}R^{b3}$, $-CONR^{b2}R^{b3}$, $-SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $-COR^{b1}$, $-NR^{b2}COR^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $-NR^{b2}SO_2R^{b1}$, $-COOR^{b1}$, $-NR^{b2}COOR^{b1}$ y $-NR^{b4}CO-NR^{b2}R^{b3}$ en donde $R^{b1}$, $R^{b2}$, $R^{b3}$ y $R^{b4}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$, un grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado, en donde el grupo heterocíclico es como se definió con anterioridad; $R^2$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$ u $-OR^{11}$, en donde $R^{11}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$; $R^3$ y $R^4$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$ u $-OR^{12}$, en donde $R^{12}$ es un átomo de

hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$; $R^5$ es cada uno, de modo independiente, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$ u $-OR^{13}$, en donde $R^{13}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$; m es 0, 1 ó 2; y $R^6$ es un átomo de hidrógeno o $R^1$ y $R^6$ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un grupo cicloalquilo de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anillo A es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A y está unido, por medio del átomo de nitrógeno, con el anillo benceno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el anillo A es un grupo heterocíclico seleccionado de grupo 1–pirrolidinilo, grupo 2–oxopirrolidin–1–ilo, grupo piperidino, grupo 2–oxopiperidin–1–ilo, grupo 1–piperazinilo, grupo morfolino, grupo tiomorfolino, grupo 3–oxomorfolin–4–ilo, grupo 1,1–dioxoisotiazolidin–2–ilo, grupo 2–oxooxazolidin–3–ilo y grupo 3–oxopirazolidin–1–ilo, en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^1$ es un grupo alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo B y $R^6$ es un átomo de hidrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^2$ es un grupo alquilo de $C_{1-4}$ u $-OR^{11}$, en donde $R^{11}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^2$ es un átomo de hidrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^3$ y $R^4$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de halógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 1 y $R^5$ es un átomo de halógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 0 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque está seleccionado de un grupo que consiste en ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((R)–1–etoximetil–2–hidroxietil)–7–etil–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(pirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxooxazolidin–3–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(piperidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopiperidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–((R)–3–hidroxipirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–((S)–3–hidroxipirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–metil–3–oxopirazolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[5–(4–acetilpiperazin–1–il)–3–cloro–2–fluorobencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–

metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–5–(3,3–difluoropirrolidin–1–il)–2–fluorobencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–((R)–3–fluoropirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–((S)–3–fluoropirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((1R,2R)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((R)–1–etoximetil–2–hidroxietil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–[(R)–2–hidroxi–1–(metoximetil)etil]–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–5–(1,1–dioxoisotiazolidin–2–il)–2–fluorobencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–[(R)–2–hidroxi–1–(metoximetil)etil]–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–

il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(tiomorfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((1R,2S)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–3–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(4–hidroxipiperidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((1R,2R)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((1R,2S)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(piridin–2–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(tiazol–2–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–

dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–[(1R,2R)–2–etoxi–1–(hidroximetil)propil]–7–etil–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((R)–1–etoximetil–2–hidroxietil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–[(1R,2R)–2–etoxi–1–(hidroximetil)propil]–7–etil–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((1R,2R)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((R)–1–hidroximetil–2–metoxi–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((R)–1–hidroximetil–2–metoxi–2–metilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–3–metoxipropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–3–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((1R,2R)–1–hidroximetil–2–metoxipropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2,4–

difluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–[(1R,2R)–2–etoxi–1–(hidroximetil)propil]–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(2–oxopirrolidin–1–il)bencil]–7–etil–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2–fluoro–5–(5–metil–1,2,4–oxadiazol–3–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2–metilpropil)–7–metoxi–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(3–oxomorfolin–4–il)bencil]–1–((S)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico y ácido 6–[3–cloro–2,4–difluoro–5–(morfolin–4–il)bencil]–1–((R)–1–hidroximetil–2,2–dimetilpropil)–4–oxo–1,4–dihidroquinolin–3–carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

11.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos y un portador farmacéuticamente aceptable.

12.- Un agente anti–VIH que comprende el compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, como un ingrediente activo.

13.- Un inhibidor de integrasa VIH que comprende el compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, como un ingrediente activo.

14.- Un agente anti–VIH que comprende el compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, en combinación con uno o varios otros tipos de sustancias anti–VIH activas.

15.- El uso del compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, para la producción de un agente anti–VIH.

16.- El uso del compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, para la producción de un inhibidor de integrasa VIH.

17.- Un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad infecciosa por VIH en un mamífero que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de una de las

reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, a dicho mamífero.

18.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios otros tipos de sustancias anti–VIH activas al mamífero.

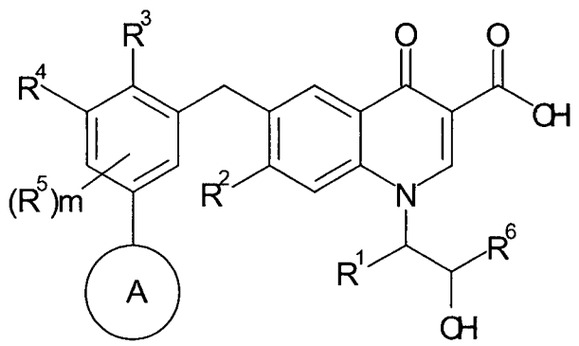
19.- Un método para inhibir la integrasa VIH en un mamífero que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, a dicho mamífero.

20.- Una composición anti–VIH que comprende el compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos y un portador farmacéuticamente aceptable.

21.- Una composición farmacéutica para inhibir la integrasa VIH que comprende el compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos y un portador farmacéuticamente aceptable.

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula [I]



[I]

en donde cada símbolo es como se definió en la memoria descriptiva o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos y una composición farmacéutica, un agente anti–VIH y un inhibidor de integrasa VIH que contiene dicho compuesto. El compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de la integrasa VIH y es de utilidad como un agente anti–VIH o como un agente para la prevención o el tratamiento de SIDA; además, con el uso combinado con otros agentes anti–VIH tales como un inhibidor de proteasa, un inhibidor de transcriptasa inversa y similares, puede ser un agente anti–VIH mucho más efectivo. Dado que muestra una gran actividad inhibidora específica de integrasa, el compuesto puede ser un agente farmacéutico seguro para el cuerpo humano, que causa sólo pocos efectos colaterales.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Japan Tobacco Inc.

<120> **COMPUESTO 6-(BENCILO SUSTITUIDO CON HETEROCICLILO)-4-OXOQUINOLINA Y SU USO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA VIH**

<130> 091080

<150> JP 2006-174331

<151> 23-06-2006

<150> JP 2006-220082

<151> 11-08-2006

<150> JP 2006-274143

<151> 05-10-2006

<160> 4

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 32

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena más donante para la determinación de la actividad de la integrasa VIH

<400> 1

acccttttag tcagtgtgga aaatctctag ca 32

<210> 2

<211> 31

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena menos donante para la determinación de la actividad de la integrasa VIH

<400> 2

actgctagag attttccaca ctgactaaaa g 31

<210> 3

<211> 20

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena más blanco para la determinación de la actividad de la integrasa VIH

<400> 3

tgaccaaggg ctaattcact 20

<210> 4

<211> 20

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena menos blanco para la determinación de la actividad de la integrasa VIH

<400> 4

agtgaattag cccttggtca 20

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

PATENTE DE INVENCION ___ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **JAPAN TOBACCO INC.**

(72) Inventor(es) **MOTOHIDE SATOH, HISATERU ARAMAKI, MASAKI YAMASHITA, MASAFUMI INOUE, HIROSHI KAWAKAMI, HISASHI SHINKAI, HIROSHI NAKAMURA, YUJI MATSUZAKI, SHUICHI WAMAKI**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

| (30) Prioridad | (31) No. Prioridad | 32) Fecha | (33) País |
|---|---|---|---|
| | 174331/2006 | 23/06/2006 | JP |
| | 220082/2006 | 11/08/2006 | JP |
| | 274143/2006 | 05/10/2006 | JP |

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **22/06/2007**
No. de solicitud **PCT/JP2007/062579**

(87) Publicación internacional
Fecha: **27/12/2007**
N° publicación: **WO 2007/148780**

(54) Titulo: **COMPUESTO 6- (BENCILO SUSTITUIDO CON HETEROCICLO)-4-OXOQUINOLINA Y SU USO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA VIH**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) Nº de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) Nº Prioridad 32) Fecha (33) País
174331/2006 23/06/2006 JP
220082/2006 11/08/2006 JP
274143/2006 05/10/2006 JP

(51) int. Cl.:

(71)Solicitante(s) JAPAN TOBACCO INC

(72) Inventor(es) MOTOHIDE SATOH
HISATERU ARAMAKI
Y OTROS

(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

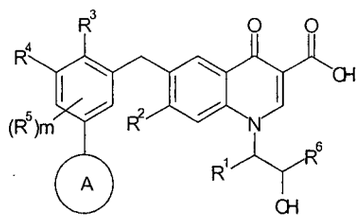
(85) Fecha limite inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22/06/2007
Nº de solicitud PCT/JP2007/062579

(87) Publicación internacional
Fecha: 27/12/2007
Nº publicación: WO/2007/148780

(54) Titulo: **COMPUESTO 6- (BENCILO SUSTITUIDO CON HETEROCICLO)-4-OXOQUINOLINA Y SU USO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA VIH**

Reivindicación(es):

1.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos:



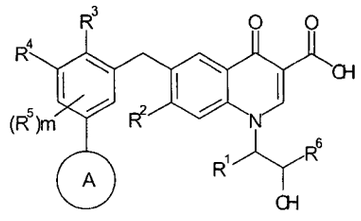
[I]

en donde el anillo A es un grupo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo A, en donde el grupo heterocíclico monocíclico contiene, además de átomo de carbono, al menos un heteroátomo seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre; el grupo A es un grupo que consiste en átomo de halógeno, grupo alquilo de $C_{1-4}$, $-(CH_2)_n-OR^{a1}$, $-NR^{a3}R^{a4}$, $-COR^{a2}$ y $-CONR^{a3}R^{a4}$, en donde $R^{a1}$, $R^{a2}$, $R^{a3}$ y $R^{a4}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$ y n es 0 o un número entero de 1 a 4; $R^1$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B, un grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado, en donde el grupo heterocíclico contiene, además de átomo de carbono, al menos un heteroátomo seleccionado de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre; el grupo B es un grupo que consiste en un grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado, en donde el grupo heterocíclico es como se definió con anterioridad, átomo de halógeno, grupo ciano, $-OR^{b1}$, $-SR^{b1}$, $-NR^{b2}R^{b3}$, $-CONR^{b2}R^{b3}$, $-SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $-COR^{b1}$, $-NR^{b2}COR^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $-NR^{b2}SO_2R^{b1}$, $-COOR^{b1}$, $-NR^{b2}COOR^{b1}$ y $-NR^{b4}CO-NR^{b2}R^{b3}$ en donde $R^{b1}$, $R^{b2}$, $R^{b3}$ y $R^{b4}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$, un grupo de anillo de carbonos de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado, en donde el grupo heterocíclico es como se definió con anterioridad; $R^2$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$ u $-OR^{11}$, en donde $R^{11}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$; $R^3$ y $R^4$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$ u $-OR^{12}$, en donde $R^{12}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$; $R^5$ es cada uno, de modo independiente, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de $C_{1-4}$ u $-OR^{13}$, en donde $R^{13}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $C_{1-4}$; m es 0, 1 ó 2; y $R^6$ es un átomo de hidrógeno o $R^1$ y $R^6$ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un grupo cicloalquilo de $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A antes mencionado.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anillo A es un grupo heterocíclico monocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A y está unido, por medio del átomo de nitrógeno, con el anillo benceno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el anillo A es un grupo heterocíclico seleccionado de grupo 1-pirrolidinilo, grupo 2-oxopirrolidin-1-ilo, grupo piperidino, grupo 2-oxopiperidin-1-ilo, grupo 1-piperazinilo, grupo morfolino, grupo tiomorfolino, grupo 3-oxomorfolin-4-ilo, grupo 1,1-dioxoisotiazolidin-2-ilo, grupo 2-oxooxazolidin-3-ilo y grupo 3-oxopirazolidin-1-ilo, en donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

...



[I]

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura d
División de

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-003378- -00000-0000
Fecha: 2009-01-16 15:17:32 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 433

# REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

| | USUARIO | RADICADOR |
|---|---|---|
| **PATENTE DE INVENCION ( X ) MODELO DE UTILIDAD ( )** | (X) | ( ) |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente | ( X ) | ( ) |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | ( X ) | ( ) |
| - Descripción de la invención | ( X ) | ( ) |
| - Dibujos de ser estos pertinentes | ( X ) | ( ) |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | ( X ) | ( ) |

**COMPLETA ( X ) INCOMPLETA ( )**

**DISEÑO INDUSTRIAL ( )**

| | | |
|---|---|---|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | ( ) | ( ) |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | ( ) | ( ) |
| - Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño | ( ) | ( ) |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | ( ) | ( ) |

**COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )**

**EZQUEMA DE TRAZADO ( )**

| | | |
|---|---|---|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | ( ) | ( ) |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | ( ) | ( ) |
| - Representación gráfica del Esquema de Trazado | ( ) | ( ) |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | ( ) | ( ) |

**COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )**

Firma responsable: _____

Fecha: 16 ENE / 09

# REPUBLICA DE COLOMBIA
# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTELLANOS ABONDANO MARGARITA
Apoderado(a) y/o Representante de
JAPAN TOBACO INC

| | | |
|---|---|---|
| REFERENCIA | Radicación No. | 9 3378 |
| | Solicitud internacional | PCT/JP2007/062579 |
| | Fecha inicio fase nacional | 23/01/2009 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 378 |
| | Actuación | 430 |
| | Oficio No. | 1168 |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 ENE. 2009
jfernand