

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4243183号
(P4243183)

(45) 発行日 平成21年3月25日(2009.3.25)

(24) 登録日 平成21年1月9日(2009.1.9)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 271/10	(2006.01)	C07C 271/10
C07C 269/02	(2006.01)	C07C 269/02
C07C 269/06	(2006.01)	C07C 269/06
C07D 309/30	(2006.01)	C07D 309/30
A61K 31/164	(2006.01)	A61K 31/164

D

請求項の数 14 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-519052 (P2003-519052)
 (86) (22) 出願日 平成14年8月5日 (2002.8.5)
 (65) 公表番号 特表2004-537598 (P2004-537598A)
 (43) 公表日 平成16年12月16日 (2004.12.16)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2002/008734
 (87) 國際公開番号 WO2003/014102
 (87) 國際公開日 平成15年2月20日 (2003.2.20)
 審査請求日 平成17年7月14日 (2005.7.14)
 (31) 優先権主張番号 60/310,307
 (32) 優先日 平成13年8月6日 (2001.8.6)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/344,532
 (32) 優先日 平成13年10月25日 (2001.10.25)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
 ュトラーセ 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 葉
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

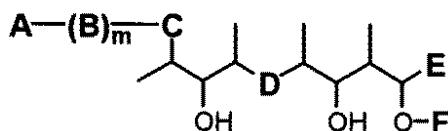
(54) 【発明の名称】一定の置換ポリケチド、それらを含む医薬組成物および腫瘍処置におけるそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】

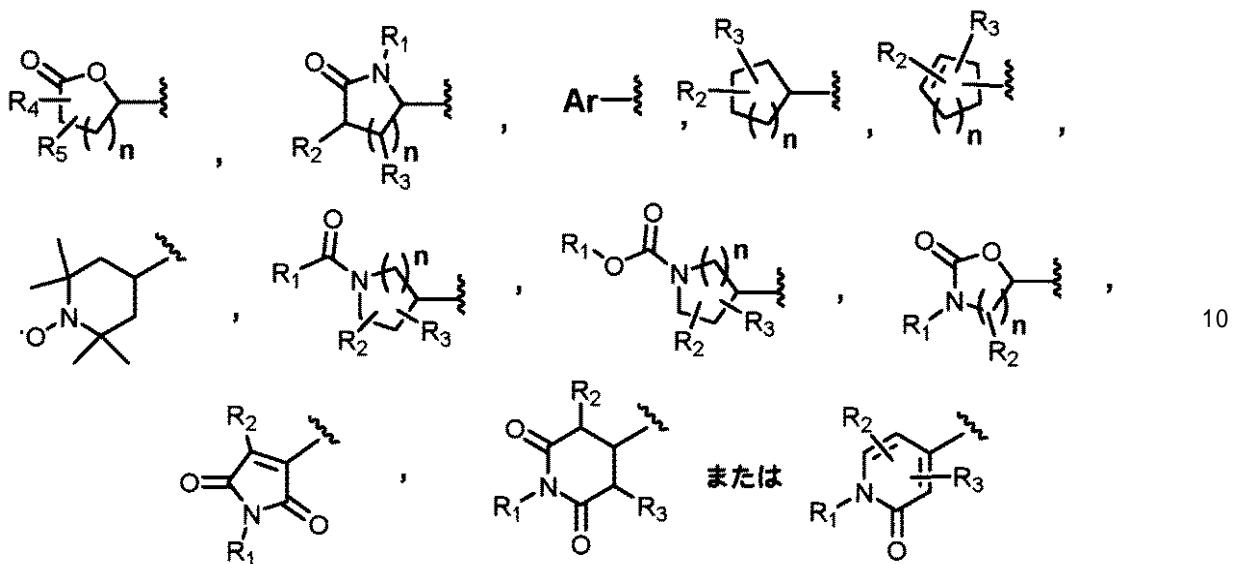


I

10

[式中、Aは、H、(C₁~₆)アルキル、(C₁~₆)ヒドロキシアルキル、-(CH₂)_qCH(CO₂R₁)R₄、

【化2】



であり；

Bは、-CH₂CH(COR₁)-、-CH₂CH(OOC(O)R₁)-、-OCH(R₄)-、-N(R₁)C(O)-、-CH₂C(O)-または-CH₂CH₂-であり；

Cは、-C(R₄)=C(R₄)-、-OCH(R₄)-、-N(R₁)CH₂-、-N(R₁)C(O)-または-CH₂CH₂-であり；

Dは、-CH=C(R₄)CH₂-であり；

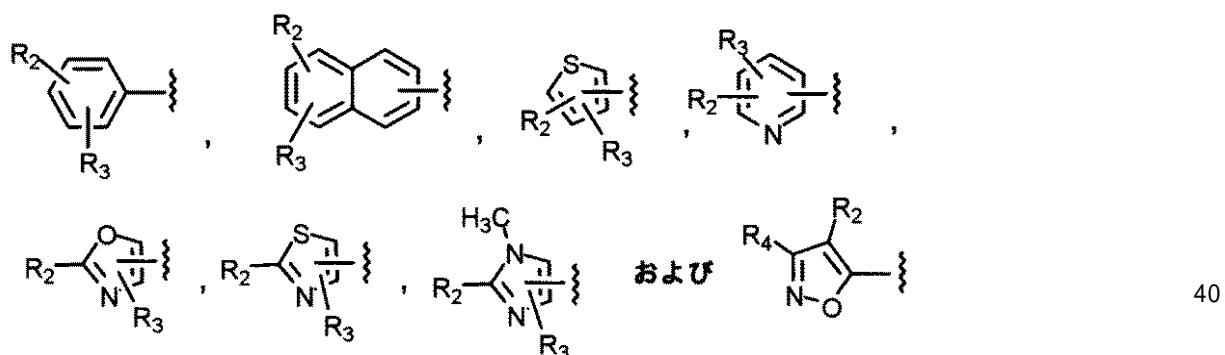
Eは、-CH(R₄)CH=CHCH=CH₂、-CH(R₄)R₅、-CH(R₄)CH=CHR₁、-CH(R₄)CH=CHC(O)OR₅、-CH(R₄)CH=CHC(O)N(R₄)R₁、-CH(R₄)CH₂OR₅またはArであり；

Fは、H、-C(O)N(R₁)₂、-C(O)NHCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂、または-C(O)NHCH₂(CH₂)_n-4-モルホリノであり；

R₁は、H、(C₁~₆)アルキル、(C₁~₆)アルキル-ArまたはArであり；

Arは、

【化3】



から選択される芳香環またはヘテロ芳香環であり；

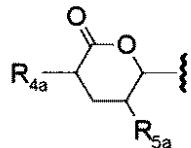
R₂およびR₃は、独立して、H、(C₁~₆)アルキル、OH、O(C₁~₆)アルキル、OCH₂(CH₂)_nOH、O(CH₂)_nCO₂H、OCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂、OCH₂(CH₂)_n-4-モルホリノ、F、Cl、BrまたはCF₃であり；

R₄は、Hまたは(C₁~₆)アルキルであり；

R₅は、(C₁~₆)アルキル、(C₁~₆)アルキル-ArまたはArであり；

mは、1であり；

n は、1 または 2 であり；そして
q は、0 ~ 6 であり；
ただし、A が A_r または
【化4】



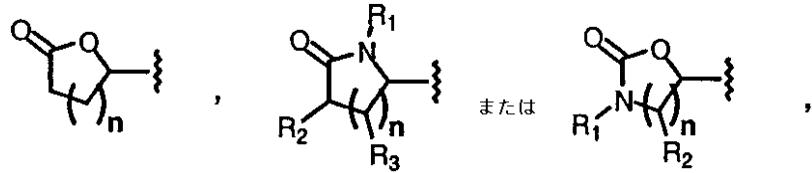
10

[式中、R_{4a} および R_{5a} は、それぞれ、(C_{1 ~ 6}) アルキルである。]
である場合には、

B は、-CH₂CH(OH)- または -CH₂C(O)- ではなく、
または C は、-CH=CH- ではなく、
または D は、-CH=CC(CH₃)CH₂- ではなく、
または E は、-CH(CH₃)CH=CHCH=CH₂ ではなく、
または F は、-C(O)NH₂ ではないものとし；

そして、ただし、A が

【化5】



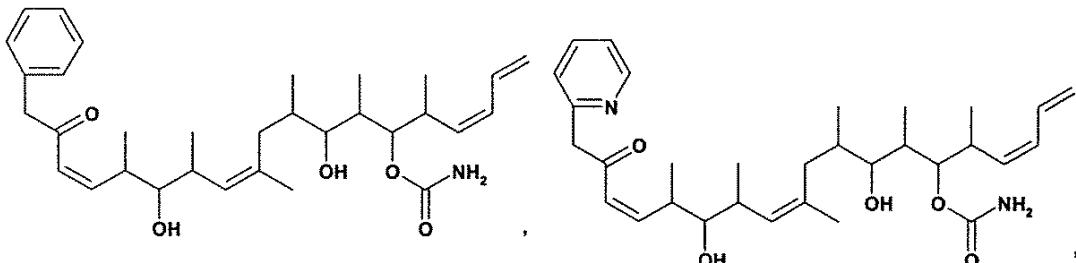
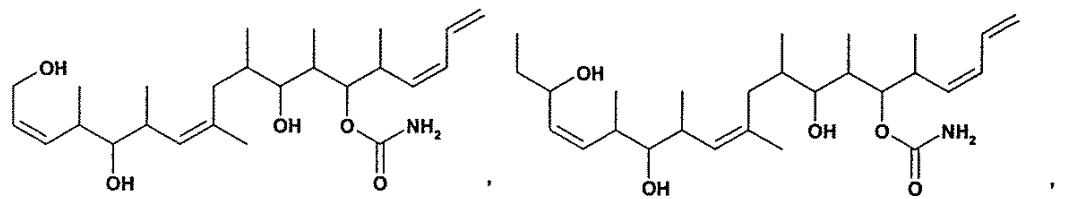
20

である場合、

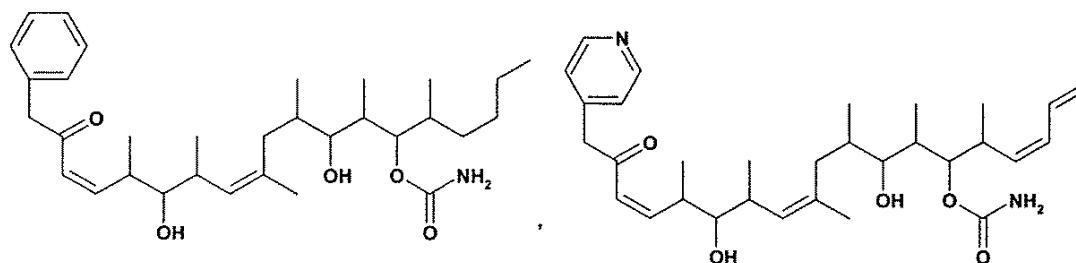
B は、-OCH(R₄)- または -N(R₁)C(O)- ではなく、
そして B が -CH₂CH(OH)- または -OCH(R₄)- である場合には、
C は、-OCH(R₄)-、-N(R₁)CH₂- または -N(R₁)C(O)- ではな
く、
そしてさらに、式 I の化合物は、式

30

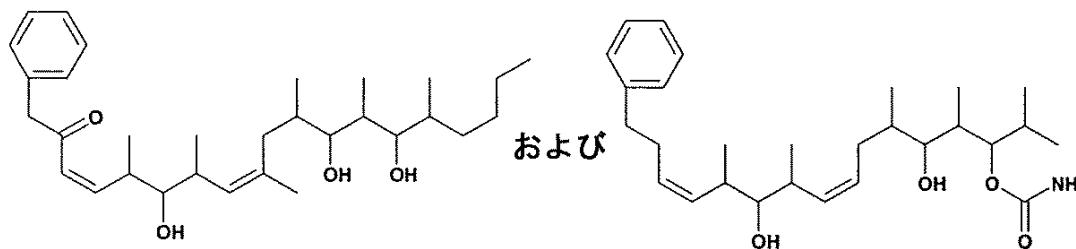
【化6】



10



20



および

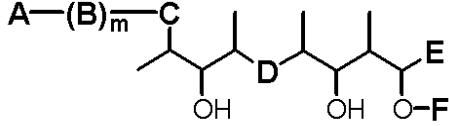
30

の化合物ではない。] の化合物または、可能な場合には、その酸または塩基付加塩。

【請求項2】

式I

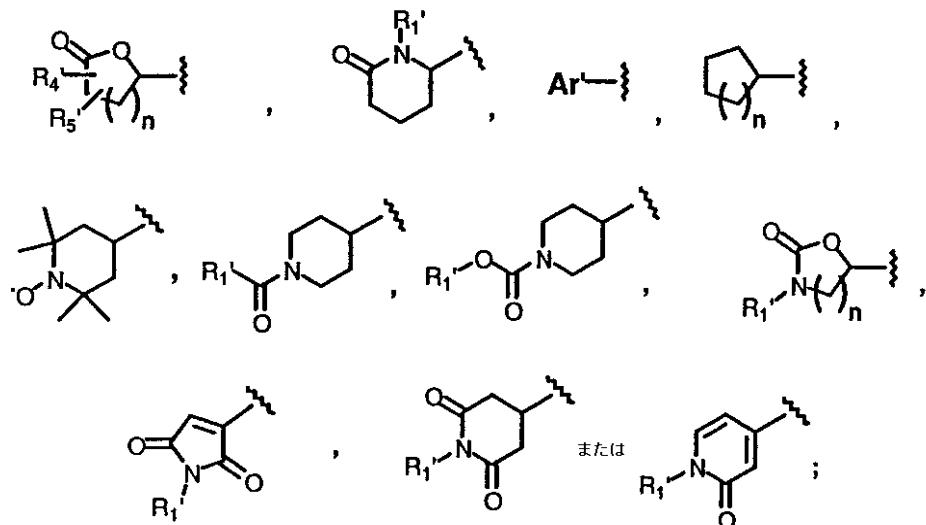
【化7】



40

[式中、Aは、 $-\left(\text{CH}_2\right)_q\text{CH}\left(\text{CO}_2\text{R}_1\right)\text{R}_4$ 、

【化8】



10

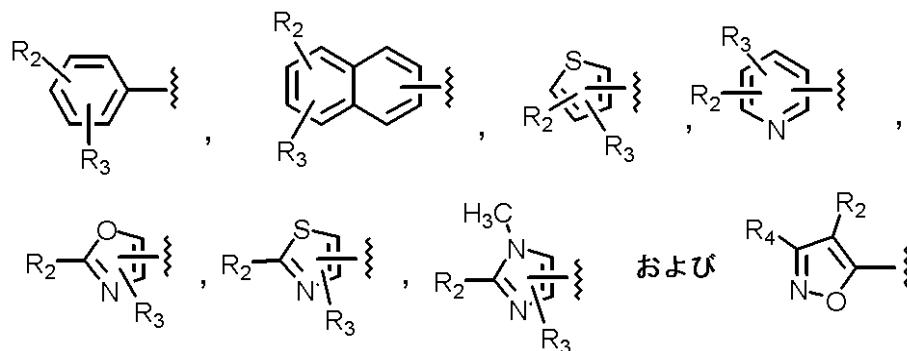
であり；

Bは、-CH₂CH(OR₁)-, -CH₂CH(OOC(O)R₁)-, -OCH(R₄)--、-N(R₁)C(O)-、-CH₂C(O)-または-CH₂CH₂-であり；Cは、-C(R₄)=C(R₄)-, -OCH(R₄)-, -N(R₁)CH₂-、-N(R₁)C(O)-または-CH₂CH₂-であり；Dは、-CH=C(R₄)CH₂-であり；Eは、-CH(R₄)CH=CHCH=CH₂、-CH(R₄)R₅、-CH(R₄)CH=CHR₁、-CH(R₄)CH=CHC(O)OR₅、-CH(R₄)CH=CHC(O)N(R₄)R₁、-CH(R₄)CH₂OR₅またはArであり；Fは、H、-C(O)N(R₁)₂、-C(O)NHCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂、または-C(O)NHCH₂(CH₂)_n-4-モルホリノであり；R₁は、H、(C₁~₆)アルキル、(C₁~₆)アルキル-ArまたはArであり；

Arは、

【化9】

30



40

から選択される芳香環またはヘテロ芳香環であり；

R₂およびR₃は、独立して、H、(C₁~₆)アルキル、OH、O(C₁~₆)アルキル、OCH₂(CH₂)_nOH、O(C₁~₆)_nCO₂H、OCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂、OCH₂(CH₂)_n-4-モルホリノ、F、Cl、BrまたはCF₃であり；R₄は、Hまたは(C₁~₆)アルキルであり；R₅は、(C₁~₆)アルキル、(C₁~₆)アルキル-ArまたはArであり；

mは、0または1であり；

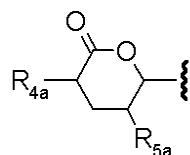
nは、1または2であり；そして

qは、0~6であり；

50

ただし、AがArまたは

【化10】



[式中、R_{4a}およびR_{5a}は、それぞれ、(C_{1~6})アルキルである。]

である場合には、

Bは、-CH₂CH(OH)-または-CH₂C(O)-ではなく、

またはCは、-CH=CH-ではなく、

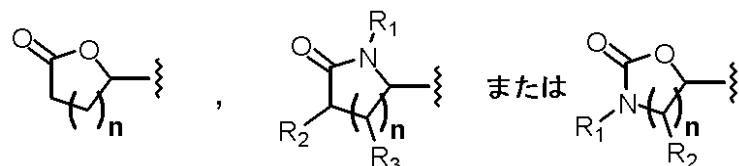
またはDは、-CH=C(CH₃)CH₂-ではなく、

またはEは、-CH(CH₃)CH=CHCH=CH₂ではなく、

またはFは、-C(O)NH₂ではないものとし；

そして、ただし、Aが

【化11】



である場合、

Bは、-OCH(R₄)-または-N(R₁)C(O)-ではなく、

そしてBが-CH₂CH(OH)-または-OCH(R₄)-である場合には、

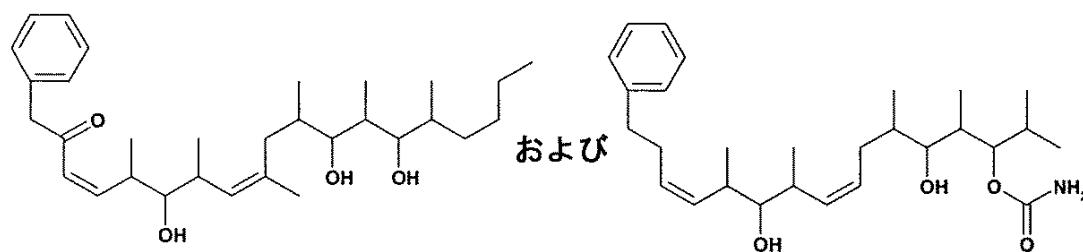
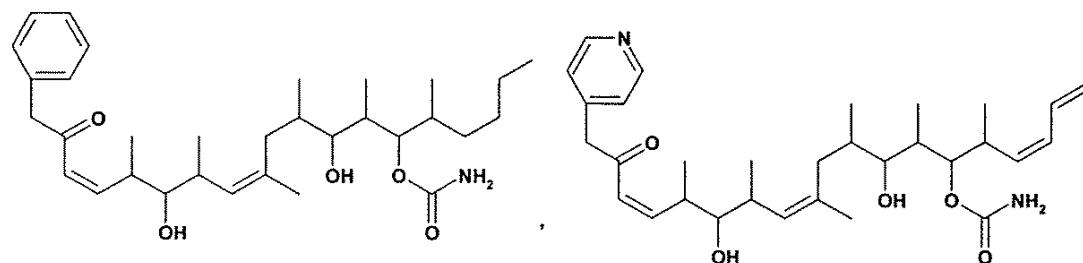
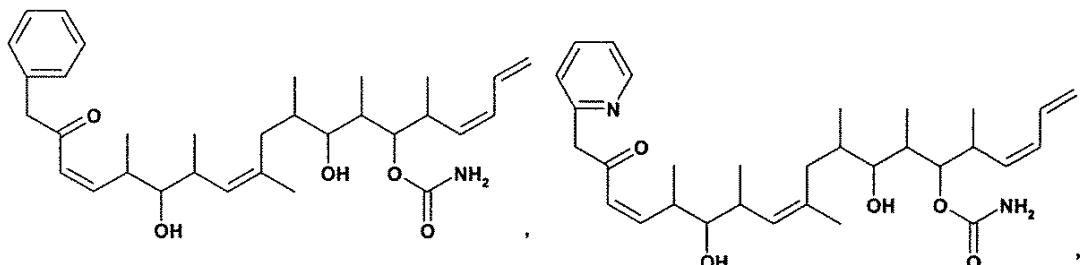
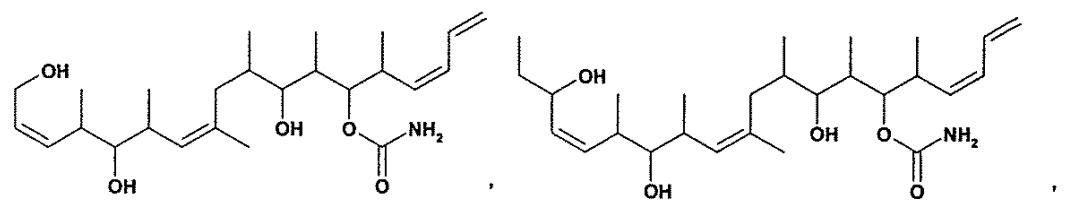
Cは、-OCH(R₄)-、-N(R₁)CH₂-または-N(R₁)C(O)-ではなく、

そしてさらに、式Iの化合物は、式

10

20

【化12】



の化合物ではない。】

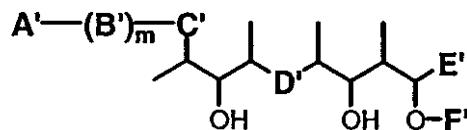
30

の化合物または、可能な場合には、その酸または塩基付加塩。

【請求項3】

式 I a

【化13】



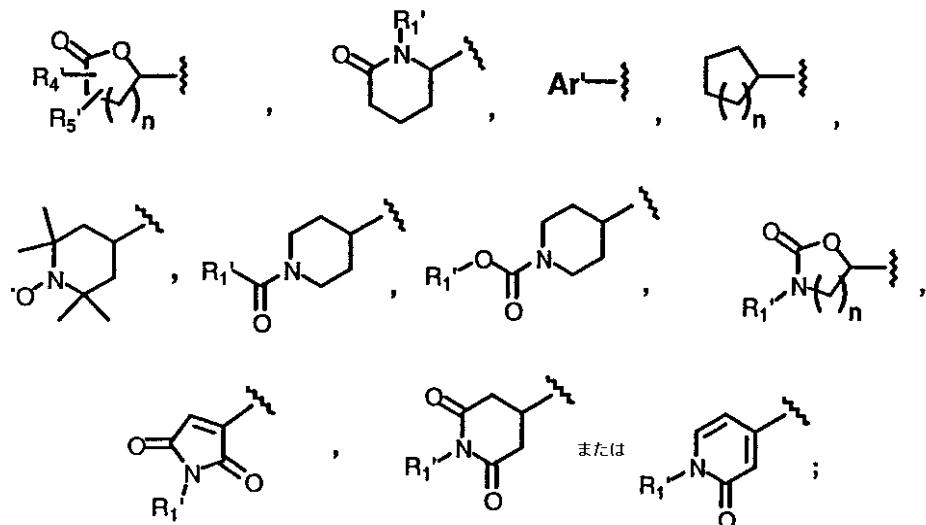
la

40

〔式中、

A'は、H、(C₁~₆)アルキル、

【化14】



10

であり；

B'は、-CH₂CH(O R₁) -、-CH₂CH(O C(O)R₁) -、-OCH₂-、-N(R₁')C(O) -、-CH₂C(O) -または-CH₂CH₂-であり；
C'は、-CH=CH-、-OCH₂-、-N(R₁)CH₂-、-N(R₁)C(O)-または-CH₂CH₂-であり；
D'は、-CH=C(R₄)CH₂-であり；

E'は、-CH(R₄)CH=CHCH=CH₂、-CH(R₄)R₅、-CH(R₄)CH=CHR₁、-CH(R₄)CH=CHC(O)OR₅、-CH(R₄)CH=C(H)C(O)N(R₄)R₁、-CH(R₄)CH₂OR₅またはAr'であり；

F'は、H、-C(O)N(R₁)₂、-C(O)NHCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂または-C(O)NHCH₂(CH₂)_n-4-モルホリノであり；

R₁は、H、(C_{1~3})アルキル、(C_{1~3})アルキル-Ar'またはAr'であり；

Ar'は、

【化15】



30

から選択され；

R₂'およびR₃'は、独立して、H、(C_{1~6})アルキル、OH、O(C_{1~3})アルキル、OCH₂(CH₂)_nOH、O(CH₂)_nCO₂H、OCH₂(CH₂)_nN(C_{1~3})₂、OCH₂(CH₂)_n-4-モルホリノ、F、Cl、BrまたはCF₃であり；

40

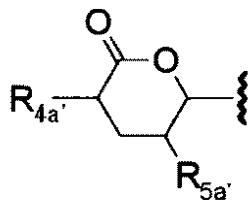
R₄は、Hまたは(C_{1~3})アルキルであり；

R₅は、(C_{1~6})アルキル、(C_{1~3})アルキル-Ar'またはAr'であり；
mは、1であり；そして

nは、1または2であり；

ただし、A'がAr'または

【化16】



[式中、 $R_{4a'}$ は($C_1 \sim _3$)アルキルであり、そして $R_{5a'}$ は($C_1 \sim _6$)アルキルである。]

10

である場合には、

B' は、 $-CH_2CH(OH)-$ または $-CH_2C(O)-$ ではなく、

または C' は、 $-CH=CH-$ ではなく、

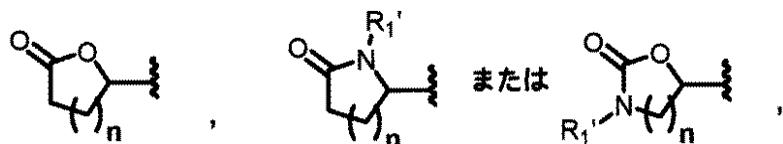
または D' は、 $-CH=C(CH_3)CH_2-$ ではなく、

または E' は、 $-CH(CH_3)CH=CHCH=CH_2$ ではなく、

または F' は、 $-C(O)NH_2$ ではないものとし；

そして、ただし、 A' が

【化17】



である場合、

B' は、 $-OCH_2-$ または $-N(R_1')C(O)-$ ではなく、

そして B' が $-CH_2CH(OH)-$ または $-OCH_2-$ である場合には、

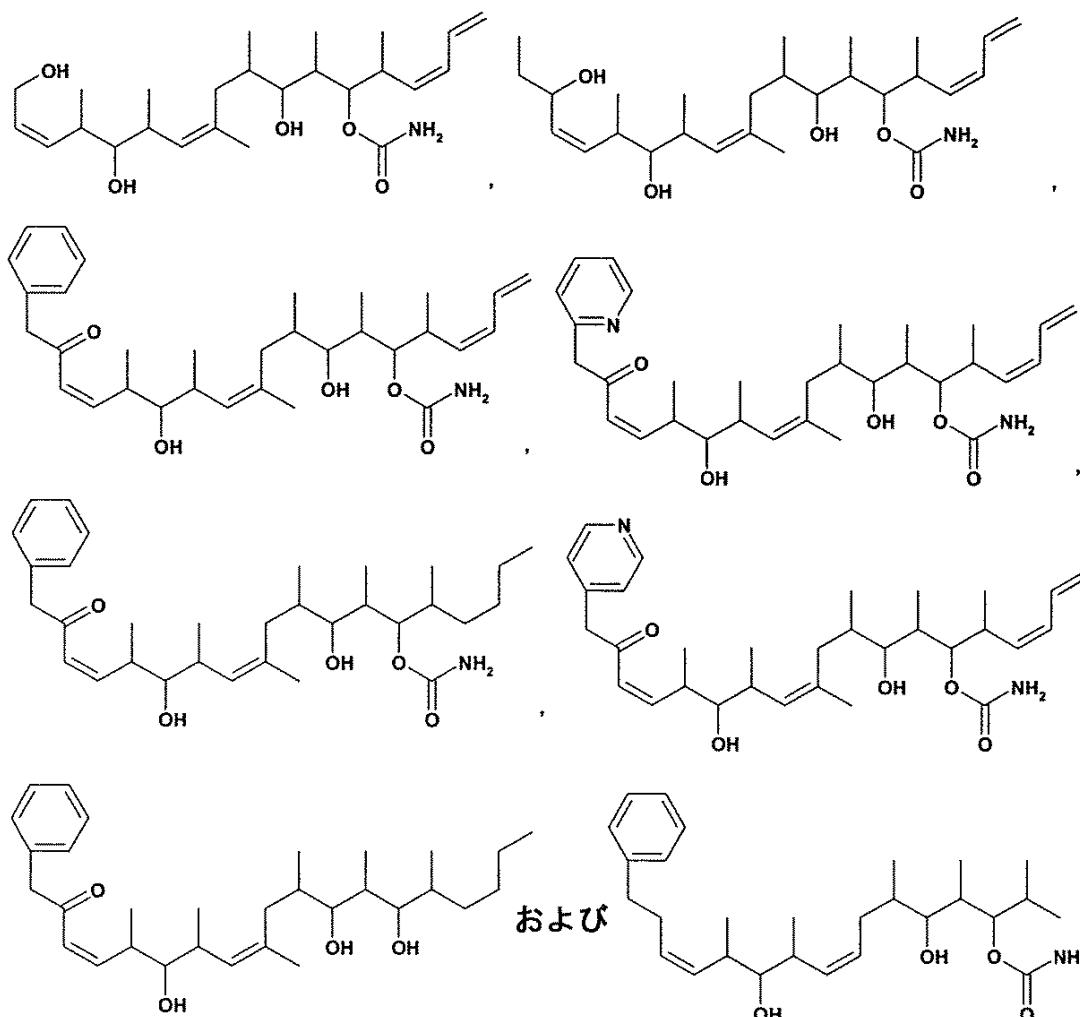
C' は、 $-OCH_2-$ 、 $-N(R_1')CH_2-$ または $-N(R_1')C(O)-$ ではなく

、

そしてさらに、式Iaの化合物は、式

20

【化18】



の化合物ではない。】

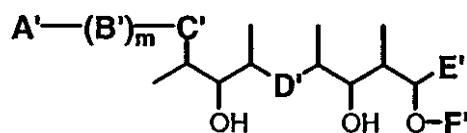
30

の請求項1に記載の化合物、または可能な場合には、その酸もしくは塩基付加塩。

【請求項4】

式I a

【化19】



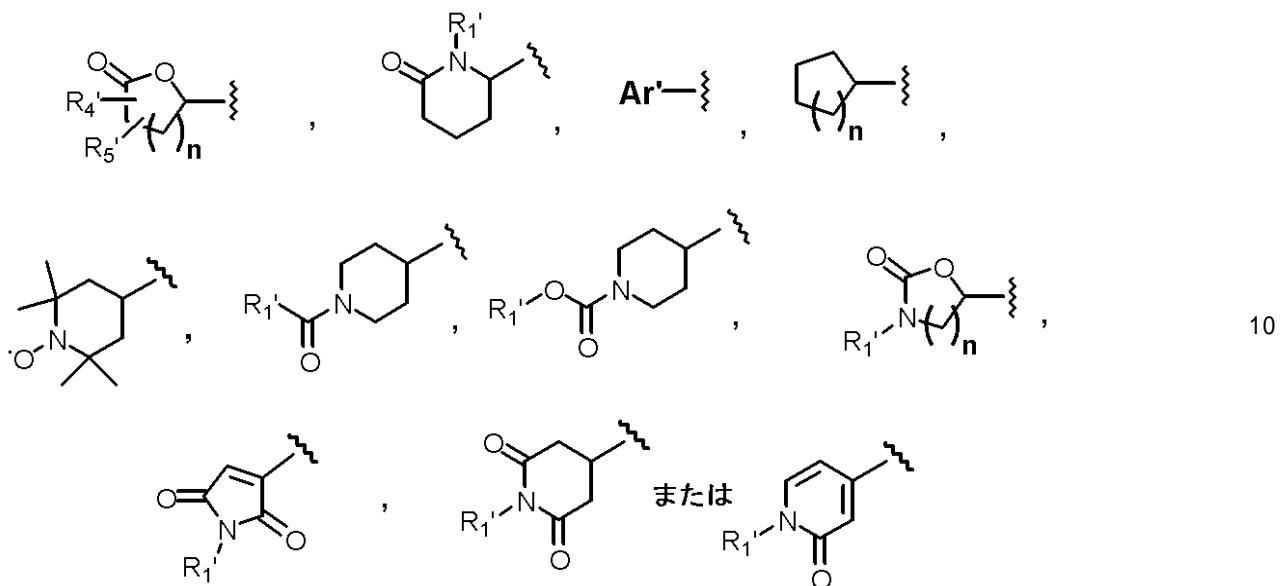
Ia

40

〔式中、

A'は、

【化20】



であり；

B' は、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}_{1'})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC(O)R}_{1'})-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{N(R}_{1'})\text{C(O)}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)}$ - または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり； 20

C' は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{N(R}_{1'})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N(R}_{1'})\text{C(O)}$ - または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；

D' は、 $-\text{CH}=\text{C(R}_{4'})\text{CH}_2-$ であり；

E' は、 $-\text{CH(R}_{4'})\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH(R}_{4'})\text{R}_5$ 、 $-\text{CH(R}_{4'})\text{CH}=\text{CHR}_1$ 、 $-\text{CH(R}_{4'})\text{CH}=\text{CHC(O)OR}_5$ 、 $-\text{CH(R}_{4'})\text{CH}=\text{CHC(O)N(R}_{4'})\text{R}_1$ 、 $-\text{CH(R}_{4'})\text{CH}_2\text{OR}_5$ または Ar' であり；

F' は、 H 、 $-\text{C(O)N(R}_{1'})_2$ 、 $-\text{C(O)NHCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N(CH}_3)_2$ または $-\text{C(O)NHCH}_2(\text{CH}_2)_n-4$ -モルホリノであり；

$\text{R}_{1'}$ は、 H 、 (C_{1-3}) アルキル、 (C_{1-3}) アルキル- Ar' または Ar' であり； 30

Ar' は、

【化21】



から選択され；

R'_2 および R'_3 は、独立して、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-3})$ アルキル、 $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n-4$ -モルホリノ、 F 、 Cl 、 Br または CF_3 であり； 40

R'_4 は、 H または (C_{1-3}) アルキルであり；

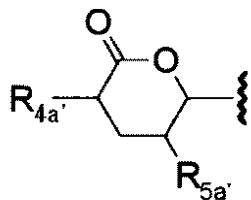
R'_5 は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-3}) アルキル- Ar' または Ar' であり；

m は、 0 または 1 であり；そして

n は、 1 または 2 であり；

ただし、 A' が Ar' または

【化22】



[式中、 $R_{4a'}$ は($C_1 \sim _3$)アルキルであり、そして $R_{5a'}$ は($C_1 \sim _6$)アルキルである。]

10

である場合には、

B' は、 $-CH_2CH(OH)-$ または $-CH_2C(O)-$ ではなく、

または C' は、 $-CH=CH-$ ではなく、

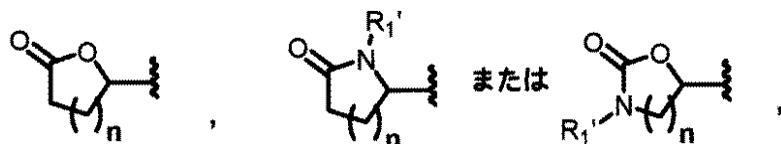
または D' は、 $-CH=C(CH_3)CH_2-$ ではなく、

または E' は、 $-CH(CH_3)CH=CHCH=CH_2$ ではなく、

または F' は、 $-C(O)NH_2$ ではないものとし；

そして、ただし、 A' が

【化23】



である場合、

B' は、 $-OCH_2-$ または $-N(R_1')C(O)-$ ではなく、

そして B' が $-CH_2CH(OH)-$ または $-OCH_2-$ である場合には、

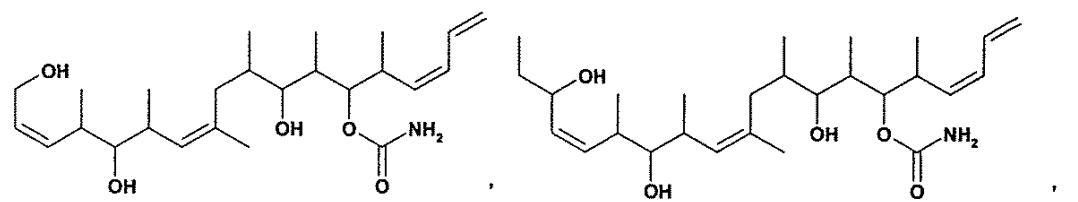
C' は、 $-OCH_2-$ 、 $-N(R_1')CH_2-$ または $-N(R_1')C(O)-$ ではなく

、

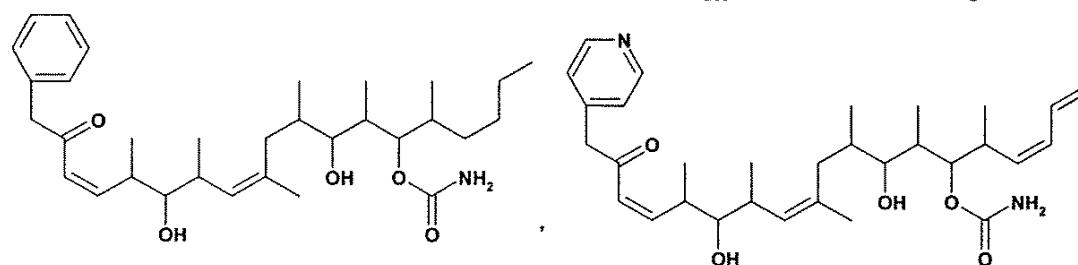
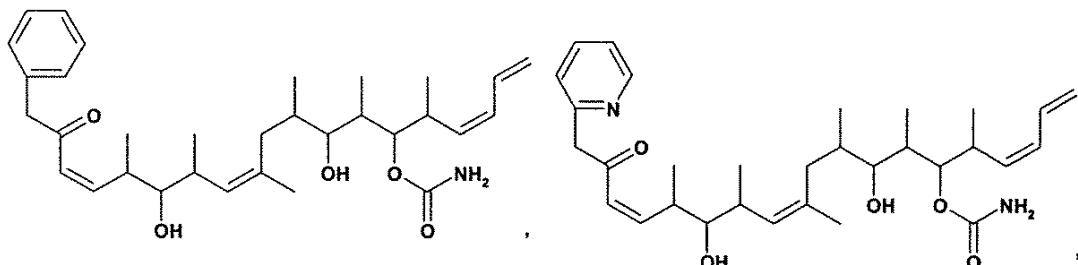
そしてさらに、式Iaの化合物は、式

20

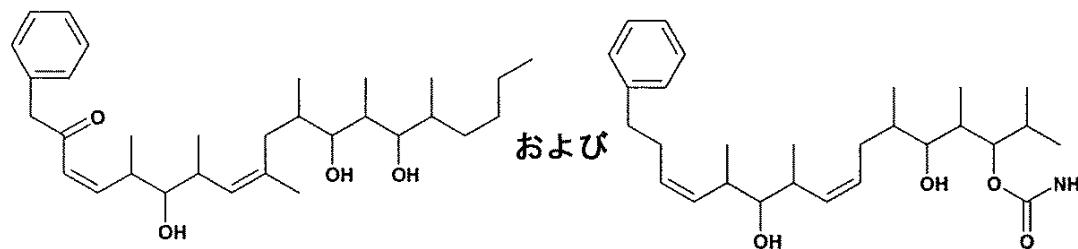
【化 2 4】



10



20



の化合物ではない。】

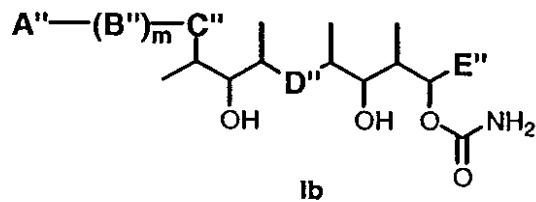
30

の請求項 2 に記載の化合物、または可能な場合には、その酸もしくは塩基付加塩。

【請求項 5】

式 I b

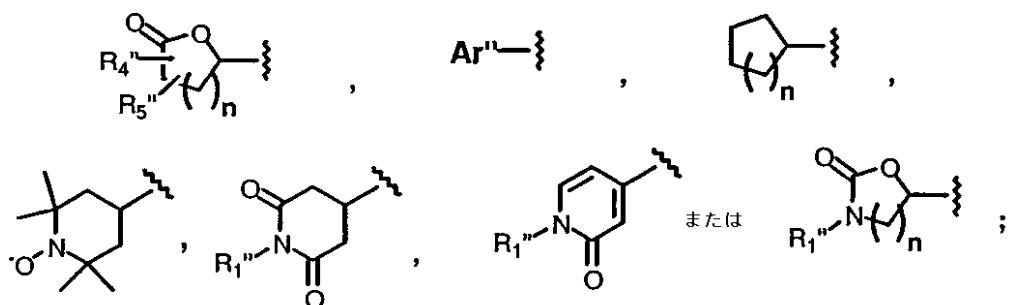
【化 2 5】



40

〔式中、A''は、H、(C_{1~6})アルキル、

【化26】



10

であり；

B'''は、-CH₂CH(OR₁)…、-CH₂CH(OOC(O)R₁)…、-OCH₂-、-N(R₁)C(O)-、-CH₂C(O)-または-CH₂CH₂-であり；
C'''は、-CH=CH-、-OCH₂-、-N(R₁)CH₂-、-N(R₁)C(O)-または-CH₂CH₂-であり；

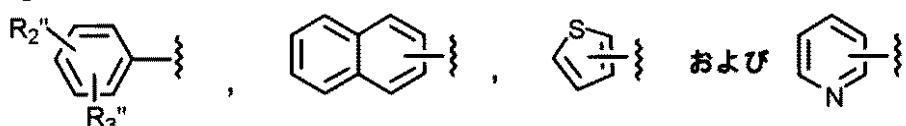
D'''は、-CH=C(R₄)CH₂-であり；

E'''は、-CH(R₄)CH=CHCH=CH₂、-CH(R₄)R₅…、-CH(R₄)CH=CHR₁…、-CH(R₄)CH=CHC(O)OR₅…、-CH(R₄)CH=CHC(O)N(R₄)R₁…、-CH(R₄)CH₂OR₅…またはAr'''であり；

R₁…は、H、(C_{1~3})アルキル、CH₂-Ar'''またはAr'''であり；

Ar'''は、

【化27】



20

から選択され；

R₂''およびR₃''は、

30

独立して、H、(C_{1~6})アルキル、OH、OCH₃、OCH₂CH₂OH、OCH₂CO₂H、OCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂、OCH₂(CH₂)_n-4-モルホリノ、F、Cl、BrまたはCF₃であり；

R₄…は、HまたはCH₃であり；R₅…は、(C_{1~6})アルキル、-CH₂-Ar'''またはAr'''であり、

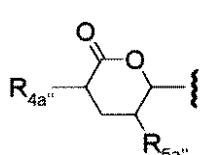
mは、1であり；そして

nは、1または2であり；

ただし、A'''がAr'''または

【化28】

40

[式中、R_{4a}…はCH₃であり、そしてR_{5a}…は(C_{1~6})アルキルである。]

である場合には、

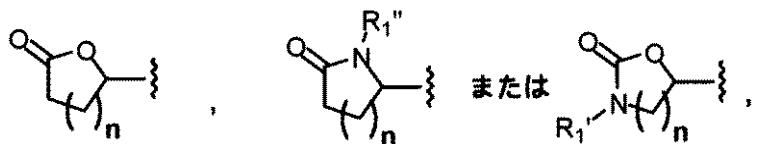
B'''は、-CH₂CH(OH)-または-CH₂C(O)-ではなく、

またはC'''は、-CH=CH-ではなく、

またはD'''は、-CH=C(CH₃)CH₂-ではなく、

50

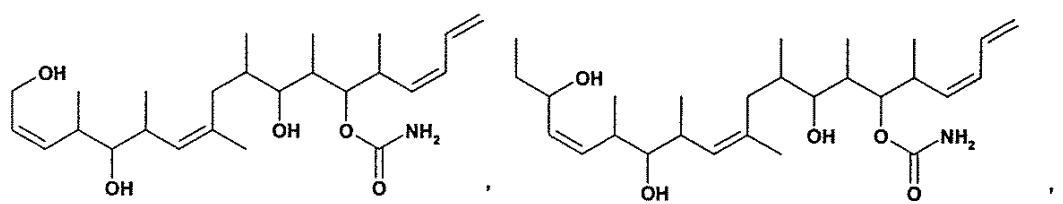
またはE''は、-CH(CH₃)CH=CHCH=CH₂ではなく、
 またはF''は、-C(O)NH₂ではないものとし；
 そして、ただし、A''が
 【化29】



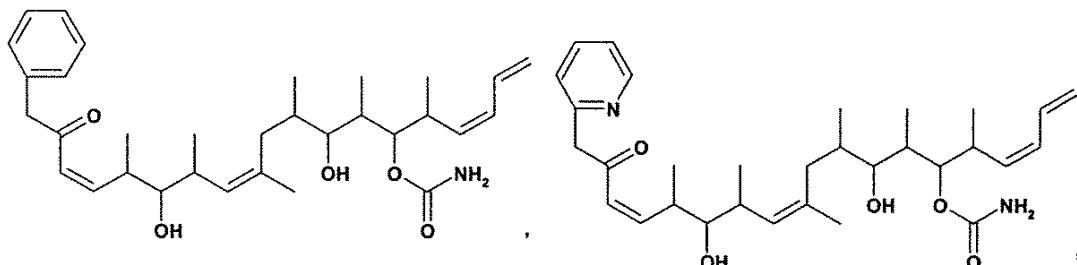
10

である場合、

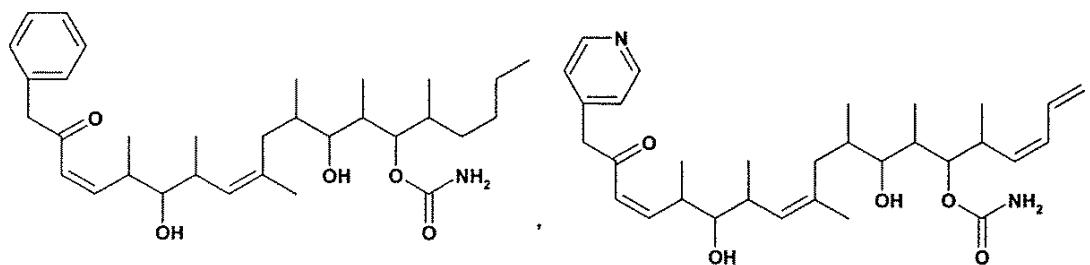
B''は、-OCH₂-または-N(R₁'')C(=O)-ではなく、
 そしてB''が-CH₂CH(OH)-または-OCH₂-である場合には、
 C''は、-OCH₂-、-N(R₁'')CH₂-または-N(R₁'')C(=O)-ではなく、
 そしてさらに、式Ibの化合物は、式
 【化30】



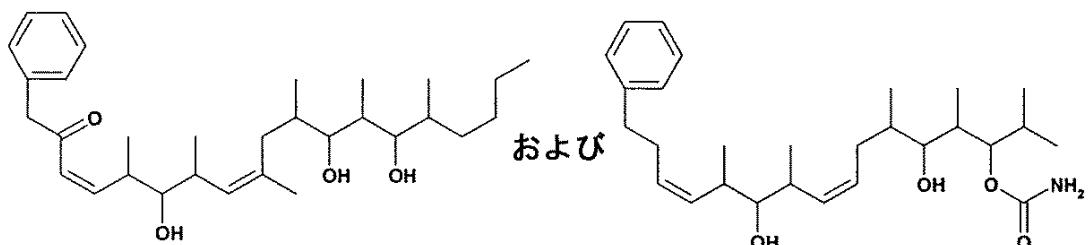
20



30



40



および

の化合物ではない。】

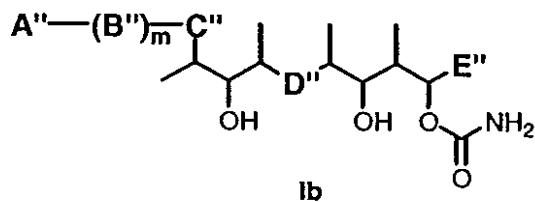
の請求項3に記載の化合物、または可能な場合にはその酸もしくは塩基付加塩。

【請求項6】

式Ib

50

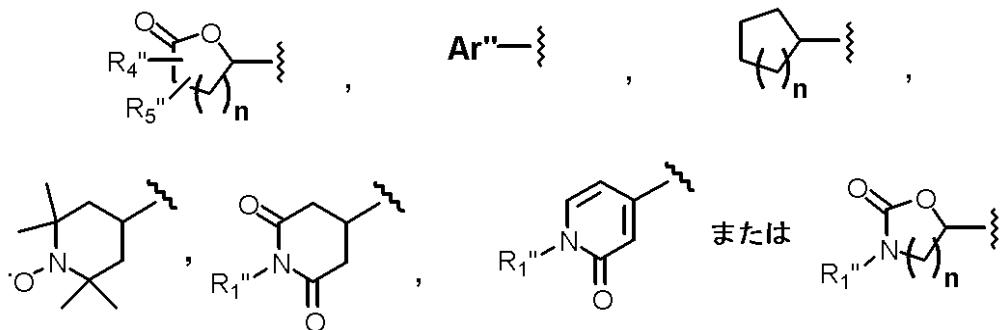
【化31】



[式中、A''は、H、(C_{1～6})アルキル、

10

【化32】



20

であり；

B''は、-CH₂CH(O R₁...)、-CH₂CH(O C(O)R₁...)、-OCH₂-、-

N(R₁...)C(O)-、-CH₂C(O)-または-CH₂CH₂-であり；

C''は、-CH=CH-、-OCH₂-、-N(R₁...)CH₂-、-N(R₁...)C(O)-または

-CH₂CH₂-であり；

D''は、-CH=CH(R₄...)CH₂-であり；

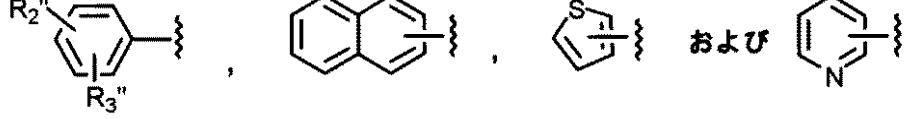
E''は、-CH(R₄...)CH=CHCH=CH₂、-CH(R₄...)R₅...、-CH(R₄...)CH=CHR₁...、-CH(R₄...)CH=CHC(O)OR₅...、-CH(R₄...)CH=CHC(O)N(R₄...)R₁...、-CH(R₄...)CH₂OR₅...または

Ar''であり；

R₁...は、H、(C_{1～3})アルキル、CH₂-Ar''またはAr''であり；

Ar''は、

【化33】



30

から選択され；

R₂''およびR₃''は、

40

独立して、H、(C_{1～6})アルキル、OH、OCH₃、OCH₂CH₂OH、OCH₂CO₂H、OCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂、OCH₂(CH₂)_n-4-モルホリノ、F、Cl、BrまたはCF₃であり；

R₄...は、HまたはCH₃であり；

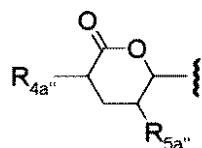
R₅...は、(C_{1～6})アルキル、-CH₂-Ar''またはAr''であり、

mは、0または1であり；そして

nは、1または2であり；

ただし、A''がAr''または

【化 3 4】



[式中、 $R_{4a''}$ は CH_3 であり、そして $R_{5a''}$ は($C_1 \sim C_6$)アルキルである。] である場合には、

B'' は、 $-CH_2CH(OH)-$ または $-CH_2C(O)-$ ではなく、

または C'' は、 $-CH=CH-$ ではなく、

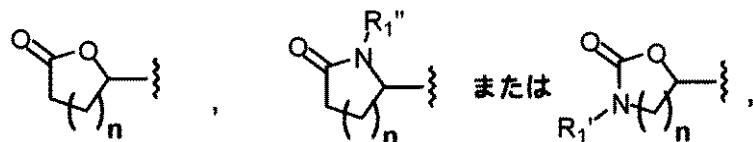
または D'' は、 $-CH=C(CH_3)CH_2-$ ではなく、

または E'' は、 $-CH(CH_3)CH=CHCH=CH_2$ ではなく、

または F'' は、 $-C(O)NH_2$ ではないものとし；

そして、ただし、 A'' が

【化 3 5】



である場合、

B'' は、 $-OCH_2-$ または $-N(R_1'')C(O)-$ ではなく、

そして B'' が $-CH_2CH(OH)-$ または $-OCH_2-$ である場合には、

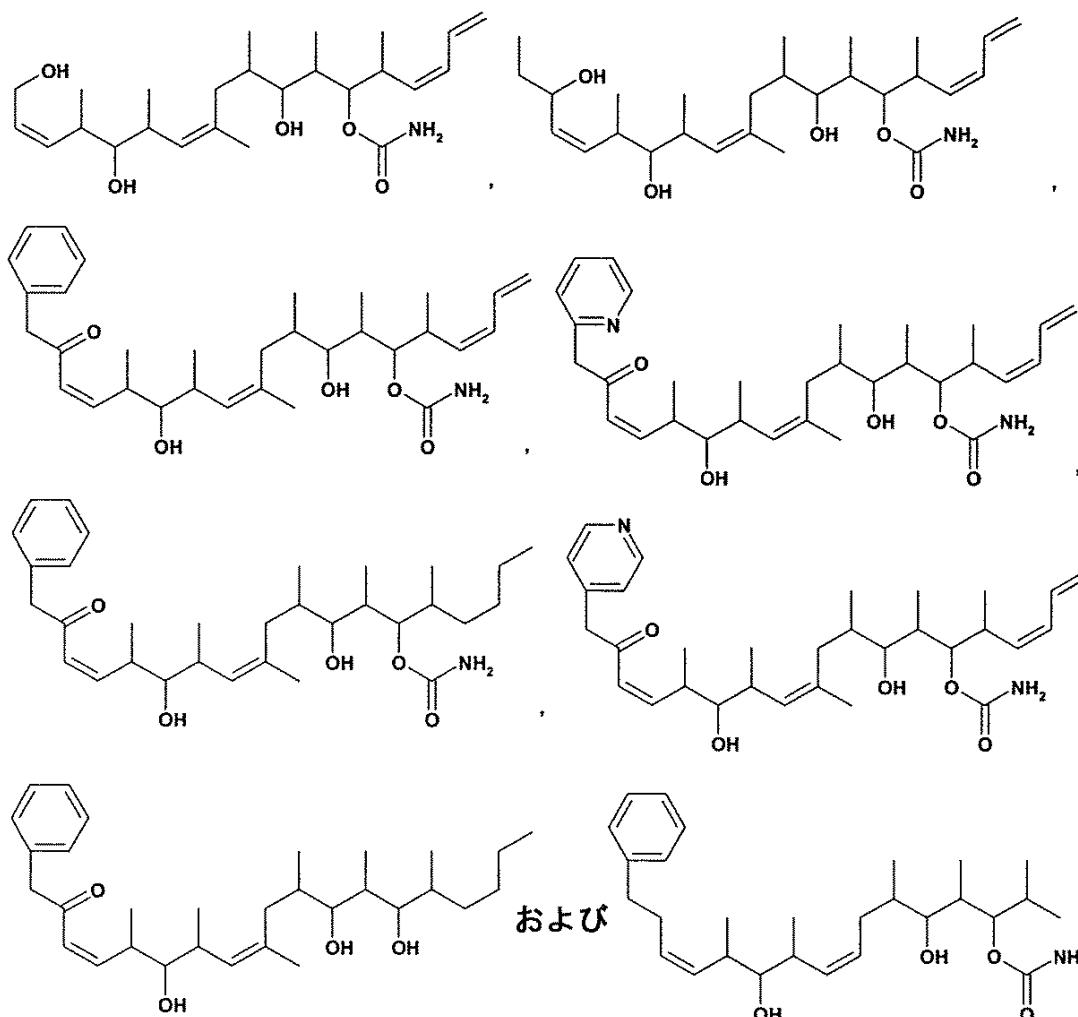
C'' は、 $-OCH_2-$ 、 $-N(R_1'')CH_2-$ または $-N(R_1'')C(O)-$ ではなく、

そしてさらに、式 I b の化合物は、式

10

20

【化 3 6】



の化合物ではない。】

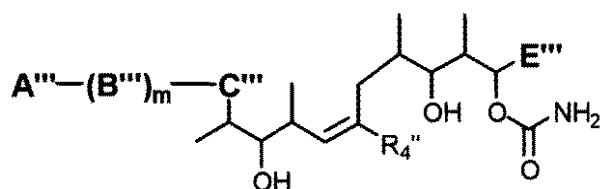
30

の請求項 4 に記載の化合物、または可能な場合にはその酸もしくは塩基付加塩。

【請求項 7】

式 I c

【化 3 7】

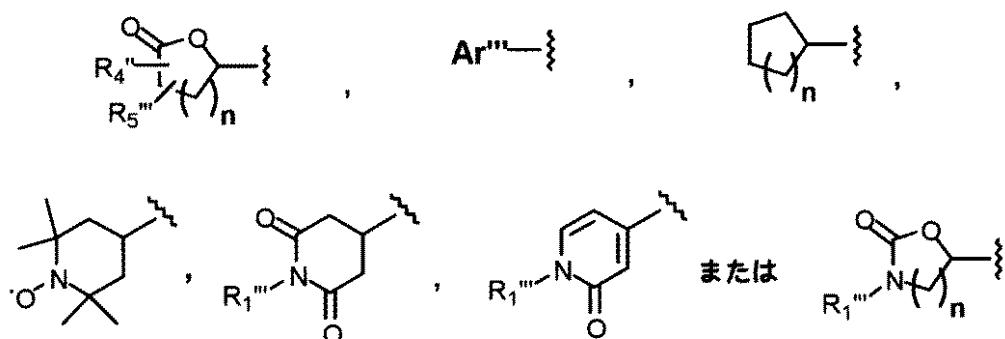


40

Ic

〔式中、 A''' は、

【化38】



10

であり；

B''' は、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}_1\dots)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC(O)R}_1\dots)-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_1\dots)\text{C(O)}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)}$ - または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；

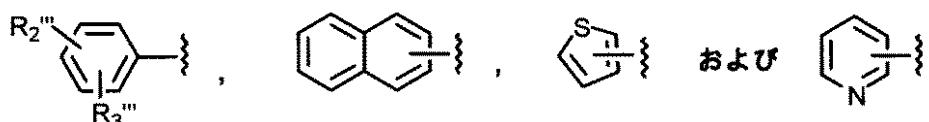
C''' は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_1\dots)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_1\dots)\text{C(O)}$ - または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；

E''' は、 $-\text{CH}(\text{R}_4\dots)\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_4\dots)\text{R}_5\dots$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_4\dots)\text{CH}=\text{CH}\text{C(O)OR}_5\dots$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_4\dots)\text{CH}=\text{CHC(O)N(R}_4\dots)\text{R}_1\dots$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_4\dots)\text{CH}_2\text{O}$ $\text{R}_5\dots$ または Ar''' であり；

$\text{R}_1\dots$ は、 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2-\text{Ar}'''$ または Ar''' であり；

Ar''' は、

【化39】



30

から選択され；

R_2''' および R_3''' は、独立して、 H 、 $(\text{C}_1 \sim 4)$ アルキル、 OH 、 OCH_3 、 $\text{OC(H}_2\text{CO}_2\text{H)}$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n-4-$ モルホリノ、 F 、 Cl 、 Br または CF_3 であり；

$\text{R}_4\dots$ は、上で定義したとおりであり；

$\text{R}_5\dots$ は、 $(\text{C}_1 \sim 6)$ アルキル、 $-\text{CH}_2-\text{Ar}'''$ または Ar''' であり；

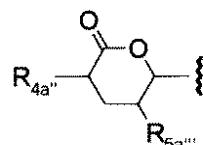
m は、 0 または 1 であり；そして

n は、 1 または 2 であり；

ただし、 A''' が Ar''' または

40

【化40】



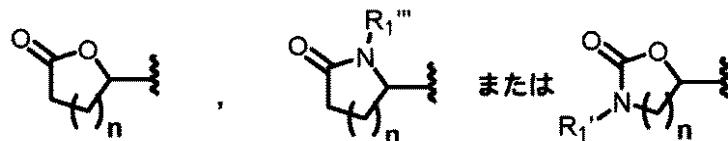
[式中、 R_{4a}'' は請求項5において定義したとおりであり、そして R_{5a}''' は $(\text{C}_1 \sim 6)$ アルキルである。]

である場合には、

50

B'''は、-CH₂CH(OH)-または-CH₂C(=O)-ではなく、
 またはC'''は、-CH=CH-ではなく、
 またはD'''は、-CH=CH(CH₃)CH₂-ではなく、
 またはE'''は、-CH(CH₃)CH=CHCH=CH₂ではなく、
 またはF'''は、-C(=O)NH₂ではないものとし；
 そして、ただし、A'''が

【化41】



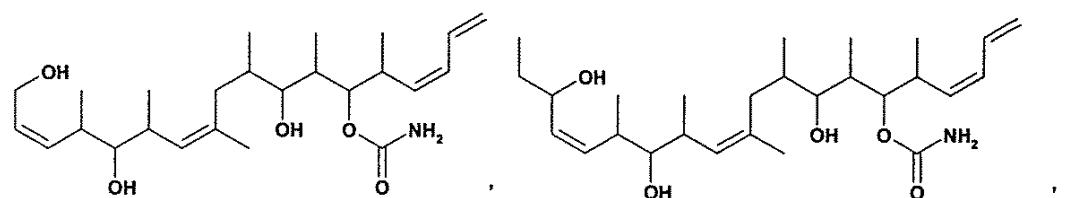
10

である場合、

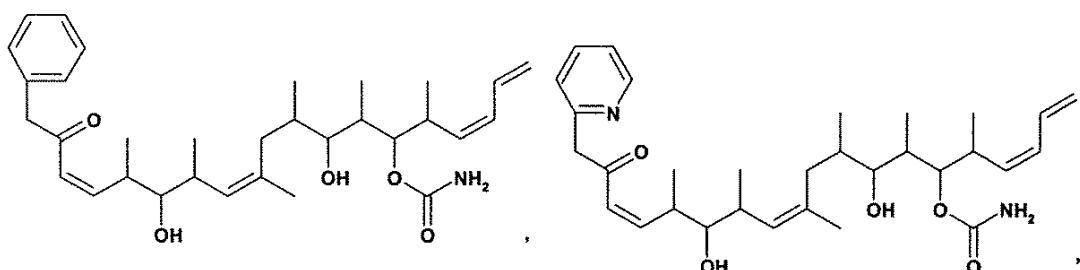
B'''は、-OCH₂-または-N(R₁''')C(=O)-ではなく、
 そしてB'''が-CH₂CH(OH)-または-OCH₂-である場合には、
 C'''は、-OCH₂-、-N(R₁''')CH₂-または-N(R₁''')C(=O)-で
 なく、

そしてさらに、式Icの化合物は、式

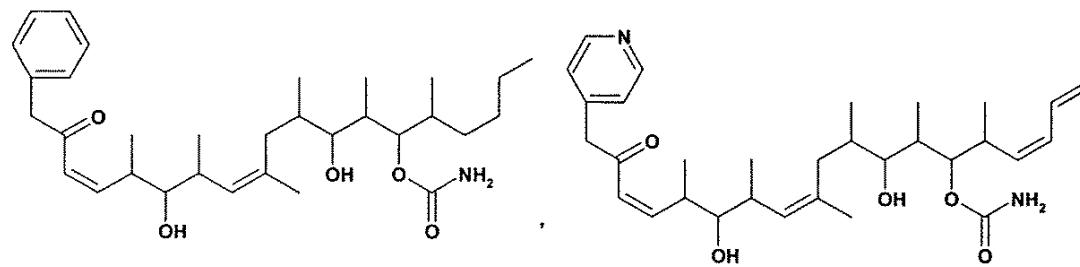
【化42】



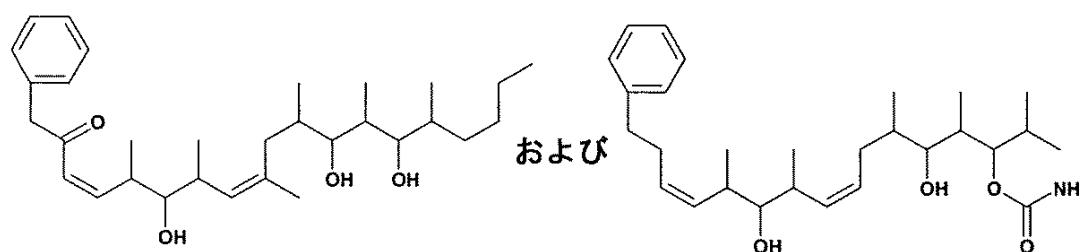
20



30



40



の化合物ではない。】

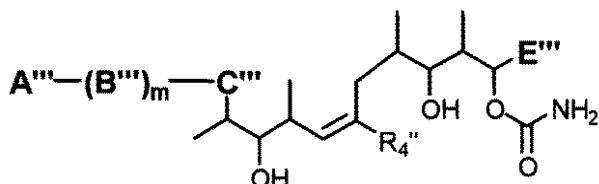
の請求項5に記載の化合物、または可能な場合には、その酸もしくは塩基付加塩。

50

【請求項 8】

式 I c

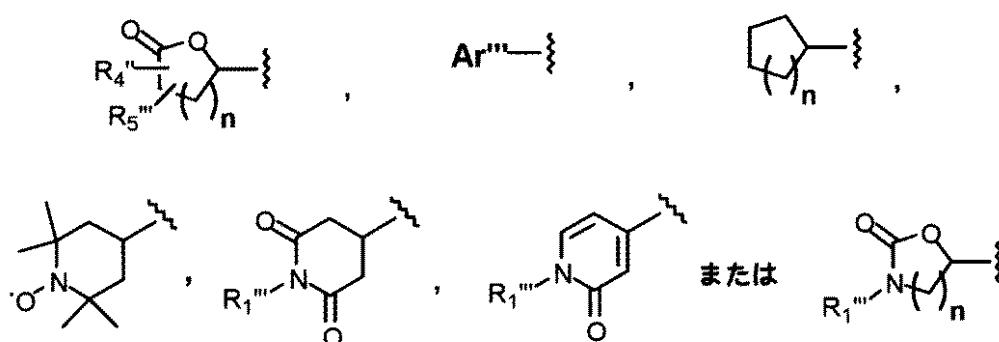
【化 4 3】



10

〔式中、A'''は、H、(C₁~₆)アルキル、

【化 4 4】

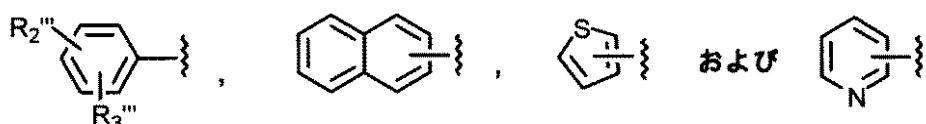


であり；

B'''は、-CH₂CH(O R₁...) -、-CH₂CH(O C(O)R₁...) -、-OCH₂-、-N(R₁...)C(O)-、-CH₂C(O)-または-CH₂CH₂-で
あり；C'''は、-CH=CH-、-OCH₂-、-N(R₁...)CH₂-、-N(R₁...)C(O)-または-CH₂CH₂-であり；E'''は、-CH(R₄...)CH=CHCH=CH₂、-CH(R₄...)R₅...、-CH(R₄...)CH=CHR₁...、-CH(R₄...)CH=CHC(O)OR₅...、-CH(R₄...)CH=CHC(O)N(R₄...)R₁...、-CH(R₄...)CH₂O R₅...またはAr'''であり；R₁...は、H、-CH₃、CH₂-Ar'''またはAr'''であり；

Ar'''は、

【化 4 5】



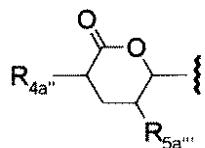
から選択され；

R₂'''およびR₃'''は、独立して、H、(C₁~₄)アルキル、OH、OCH₃、OC H₂CO₂H、OCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂、OCH₂(CH₂)_n-4-モル
ホリノ、F、Cl、BrまたはCF₃であり；R₄...は、上で定義したとおりであり；R₅...は、(C₁~₆)アルキル、-CH₂-Ar'''またはAr'''であり；

mは0または1であり；そして

50

n は、1 または 2 であり；
ただし、 A''' が A_r''' または
【化 4 6】

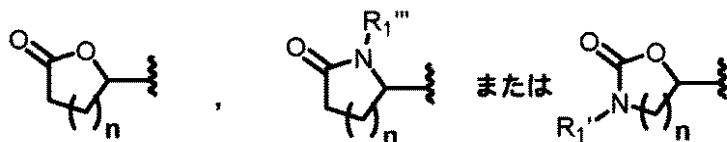


[式中、 $R_{4a''}$ は請求項 5において定義したとおりであり、そして $R_{5a'''}$ は ($C_1 \sim 10$) アルキルである。]

である場合には、

B''' は、 $-CH_2CH(OH)-$ または $-CH_2C(O)-$ ではなく、
または C''' は、 $-CH=CH-$ ではなく、
または D''' は、 $-CH=CC(CH_3)CH_2-$ ではなく、
または E''' は、 $-CH(CH_3)CH=CHCH=CH_2$ ではなく、
または F''' は、 $-C(O)NH_2$ ではないものとし；
そして、ただし、 A''' が

【化 4 7】

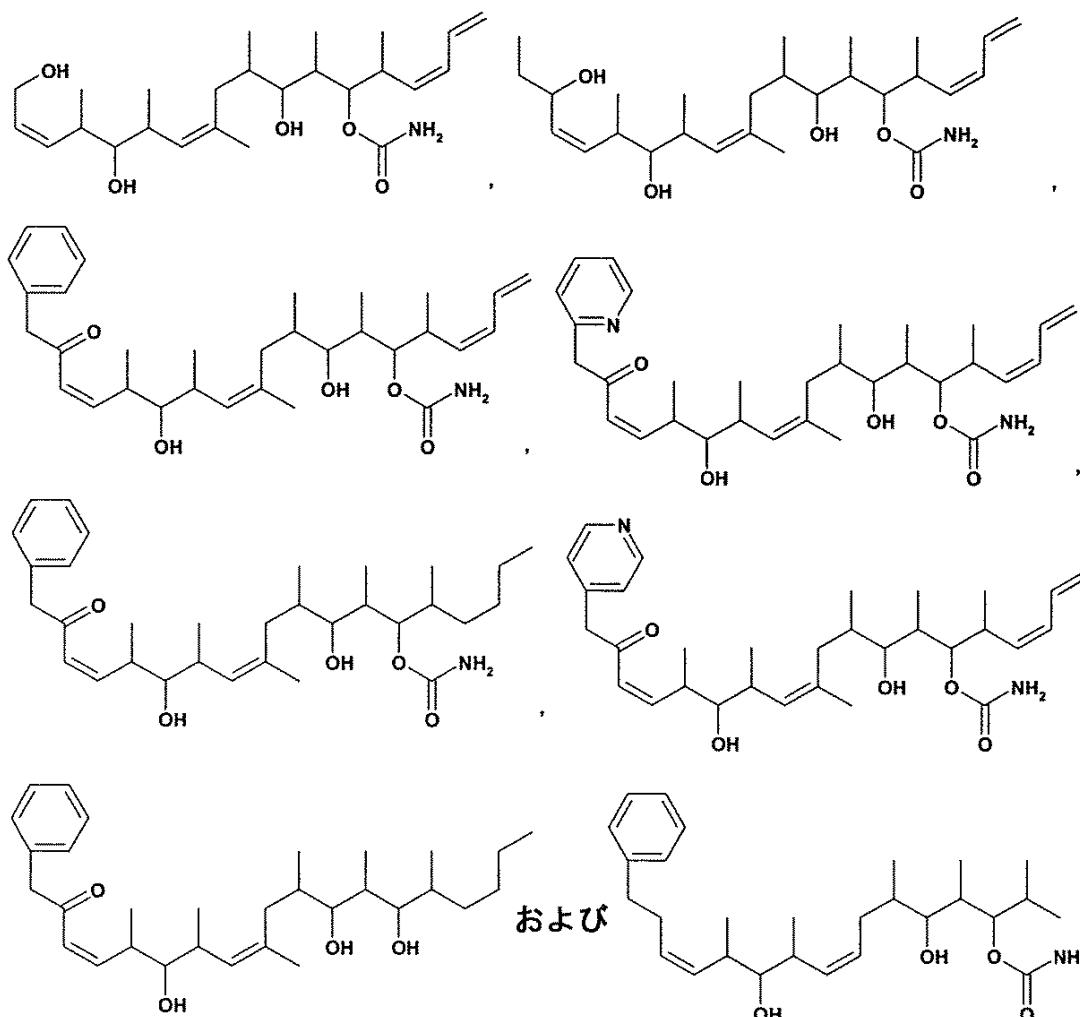


である場合、

B''' は、 $-OCH_2-$ または $-N(R_1''')C(O)-$ ではなく、
そして B''' が $-CH_2CH(OH)-$ または $-OCH_2-$ である場合には、
 C''' は、 $-OCH_2-$ 、 $-N(R_1''')CH_2-$ または $-N(R_1''')C(O)-$ で
はなく、

そしてさらに、式 I c の化合物は、式

【化48】



の化合物ではない。】

の請求項6に記載の化合物、または可能な場合には、その酸もしくは塩基付加塩。

【請求項9】

6 - [1 4 - [(アミノカルボニル) オキシ] - 2 , 6 , 1 2 - トリヒドロキシ - 5 , 7 , 9 ,
 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 3 , 8 , 1 6 , 1 8 - ノナデカテトラエニル] テトラヒドロ
 - (6 R) - 2 H - ピラン - 2 - オン、

1 1 - [(アミノカルボニル) オキシ] - 3 , 9 - ジヒドロキシ - 2 , 4 , 6 , 8 , 1 0 , 1 2
 - ヘキサメチル - 5 , 1 3 , 1 5 - ヘキサデカトリエニルエステル シクロヘキシルカルバ
 ミン酸、

4 , 6 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 4 - ヘキサメチル - 1 - フェノキシ - 2 , 7 , 1 5 , 1 7 - オクタ
 デカテトラエン - 5 , 1 1 , 1 3 - トリオール - 1 3 - カルバメート、

1 3 - [(アミノカルボニル) オキシ] - 5 , 1 1 - ジヒドロキシ - N , 4 , 6 , 8 , 1 0 , 1
 2 , 1 4 - ヘプタメチル - N - フェニル 2 , 7 , 1 5 , 1 7 - オクタデカテトラエンアミド
 、

N - 1 1 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 3 , 9 - ジヒドロキシ - 2 , 4 , 6 , 8 ,
 1 0 , 1 2 - ヘキサメチル - 5 , 1 3 , 1 5 - ヘキサデカトリエニル] - N - メチル - シクロ
 ヘキサンアセトアミド、

1 - シクロペンチル - 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 3 , 8 , 1 6 , 1 8 - ノ
 ナデカテトラエン - 2 , 6 , 1 2 , 1 4 - テトラオール - 1 4 - カルバメート、および

1 - イソプロピル - 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 3 , 8 , 1 6 , 1 8 - ノ
 ナデカテトラエン - 2 , 6 , 1 2 , 1 4 - テトラオール - 1 4 - カルバメート、

10

20

30

40

50

から選択される化合物、または薬学的に許容されるその酸もしくは塩基付加塩。

【請求項 10】

6 - [(2 S , 3 Z , 8 Z , 1 1 S , 1 2 R , 1 3 S , 1 4 S , 1 5 S , 1 6 Z) - 1 4 - [(アミノカルボニル) オキシ] - 2 , 6 , 1 2 - トリヒドロキシ - 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 3 , 8 , 1 6 , 1 8 - ノナデカテトラエニル] テトラヒドロ - (6 R) - 2 H - ピラン - 2 - オン、

(5 Z , 8 S , 9 R , 1 0 S , 1 1 S , 1 2 S , 1 3 Z) - 1 1 - [(アミノカルボニル) オキシ] - 3 , 9 - ジヒドロキシ - 2 , 4 , 6 , 8 , 1 0 , 1 2 - ヘキサメチル - 5 , 1 3 , 1 5 - ヘキサデカトリエニルエステル シクロヘキシリカルバミン酸、

(2 Z , 7 Z , 1 0 S , 1 1 R , 1 2 S , 1 3 S , 1 4 S , 1 5 Z) - 4 , 6 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 10
4 - ヘキサメチル - 1 - フェノキシ - 2 , 7 , 1 5 , 1 7 - オクタデカテトラエン - 5 , 1 1
, 1 3 - トリオール - 1 3 - カルバメート、

(2 Z , 7 Z , 1 0 S , 1 1 R , 1 2 S , 1 3 S , 1 4 S , 1 5 Z) - 1 3 - [(アミノカルボニル) オキシ] - 5 , 1 1 - ジヒドロキシ - N , 4 , 6 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 4 - ヘプタメチル - N - フェニル 2 , 7 , 1 5 , 1 7 - オクタデカテトラエンアミド、

N - [(5 Z , 8 S , 9 R , 1 0 S , 1 1 S , 1 2 S , 1 3 Z) - 1 1 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 3 , 9 - ジヒドロキシ - 2 , 4 , 6 , 8 , 1 0 , 1 2 - ヘキサメチル - 5 , 1 13 , 1 5 - ヘキサデカトリエニル] - N - メチル - シクロヘキサンアセトアミド、

(2 S , 3 Z , 5 S , 6 S , 7 S , 8 Z , 1 1 S , 1 2 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 5 S , 1 6 Z) - 1 - シクロペンチル - 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 3 , 8 , 1 6 , 1 8 - ノナデカテトラエン - 2 , 6 , 1 2 , 1 4 - テトラオール - 1 4 - カルバメート、および

(2 S , 3 Z , 5 S , 6 S , 7 S , 8 Z , 1 1 S , 1 2 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 5 S , 1 6 Z) - 1 - イソプロピル - 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 3 , 8 , 1 6 , 1 8 - ノナデカテトラエン - 2 , 6 , 1 2 , 1 4 - テトラオール - 1 4 - カルバメート、

から選択される化合物、または薬学的に許容されるその酸もしくは塩基付加塩。

【請求項 11】

薬学的に許容される担体または希釈剤および治療上有効量の請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物、または可能な場合には、薬学的に許容されるその酸もしくは塩基付加塩を含んでなる医薬組成物。

【請求項 12】

30

ヒトまたは動物の処置方法において使用するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物、あるいは可能な場合には、薬学的に許容されるその塩または薬学的に許容される酸もしくは塩基付加塩。

【請求項 13】

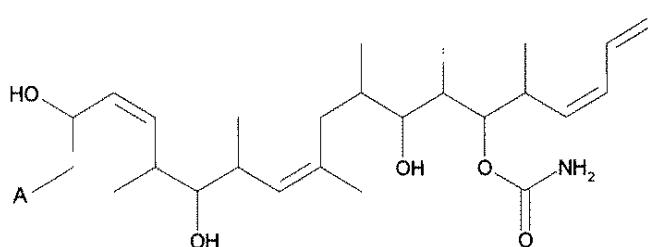
腫瘍疾患の処置用医薬製剤の製造のための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物、あるいは可能な場合には、薬学的に許容されるその塩または薬学的に許容される酸もしくは塩基付加塩の使用。

【請求項 14】

式 I d

【化 4 9】

40



(Id)

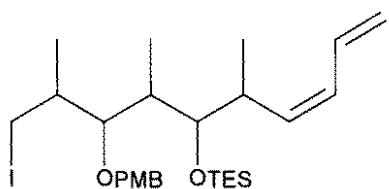
[式中、 A は式 I の化合物について請求項 1 または請求項 2 において定義した意義を有す

50

る。】

の化合物、または可能な場合には、その酸もしくは塩基付加塩の製造方法であって、式 I
I

【化 5 0】



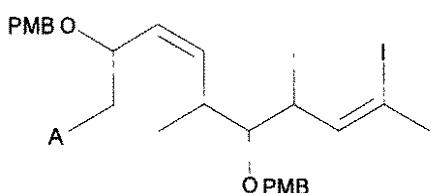
(II)

10

[式中、PMBはp-メトキシベンジルを表し、TESはトリエチルシリルを意味する。]

のヨウ化物を、第一段階において、式(III)

【化 5 1】



(III)

20

[式中、PMBはp-メトキシベンジルを表し、そしてAは式Iの化合物について請求項1または請求項2において定義した意味を有する。]

のビニルヨウ化物でのPd-介在性カップリング反応において反応させ、

第二段階において、TES保護基は、得られたカップリング生成物から、プロトン酸の存在下で加水分解されて、1つの遊離のヒドロキシ基を含んでなる中間体が提供され、

第三段階において、遊離のヒドロキシ基が、イソシアネートでの反応によりカルバモイル基へと変換され、そして

最終段階において、PMB保護基が酸化的加水分解により除去されて、式I dの化合物が提供されることを特徴とする、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、化学療法剤の領域に関し、さらに詳しくは、一定の置換ポリケチド、および腫瘍処置における当該ポリケチドの使用に関する。

【0002】

発明の背景

化学療法の分野において、研究が、さまざまなタイプの癌に対して有効な抗腫瘍剤を開発するために行われてきた。しばしば、開発されそして癌細胞に対して有効であると見出された抗腫瘍剤は、残念ながら、正常細胞に対しても毒性である。この毒性は、癌化学療法を必要とする患者に抗腫瘍剤を投与した場合に、体重減少、吐き気、嘔吐、毛髪喪失、疲労、そう痒、幻覚、食欲の喪失などとなって現れる。さらに、慣用的に使用される化学療法剤は、所望の効果を有していないか、または所望のように種々のタイプの癌に対して広く効果的であるわけではない。結果として、すべてのタイプの癌に対してさらに効果的であるだけでなく、通常の健康な細胞に対して効果が全くないかまたは最小であり、癌細胞の殺傷についてより高い程度の選択性を有する化学療法剤に対する大きな要求が存在する。さらに、高い有効性および選択性の抗腫瘍剤、特に、結腸、膀胱、前立腺、胃、膵臓、乳房、肺、肝臓、脳、精巣、卵巣、子宮頸管、皮膚、陰門および小腸に対するものが望ましい。さらに、結腸、乳房、肺および前立腺癌ならびにメラノーマに対する抗腫瘍活性

40

50

は、現在のところ特に効果的な治療法がないので、特に望ましい。

【 0 0 0 3 】

(+) - ディスコデルモリド(Discodermolide)は、カイメン*Discodermia dissoluta*の抽出液から、ハーバーブランチ海洋学研究所(Harbor Branch Oceanographic Institution; HBOI)にて、研究者らにより単離された新規ポリケチド天然物である(Gunasekera SP, Gunasekera M, Longley RE, Schulte GK. Discodermolide : a new bioactive polyhydroxylated lactone from the marine sponge *Discodermia dissoluta*. [J. Org. Chem. 1991; 56 : 1346においては、誤植が見られる。]. J. Org. Chem. 1990;55 : 4912-15.). ディスコデルモリドは、パクリタキセルと明白な構造類似点はないが、微小管を安定化する能力はパクリタキセル(タキソールなる薬物中の活性物質)と共通である。メカニズムに基づくアッセイにおいて、ディスコデルモリドはパクリタキセルより効果的である。パクリタキセルがいくつかの癌において有用であることが証明されているので、同一のメカニズムの他の化合物は過増殖性障害に対する有用性を有し得る。

〔 0 0 0 4 〕

ディスコデルモリドまたは構造的に関連するアナログの開発は、該化合物の信頼できる天然供給源または実行可能な合成経路の欠如により妨げられている。天然起源のディスコデルモリドは少なく、産生生物の採集は、運搬の問題を提起する。グラムスケール(multi-gram)量のディスコデルモリドおよび構造的に関連するアナログの製造を可能にする改良された合成法に対する要求は、増え続けている。

[0 0 0 5]

発明の要約

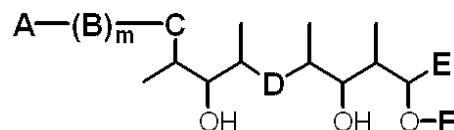
本発明は、さまざまな癌細胞に対して有効な新規抗腫瘍剤を提供する。さらに特に、本発明は、癌細胞の殺傷においてより高い選択性を示す、一定の置換ポリケチドに関する。さらに、本発明は、治療上有効量の一定の置換ポリケチドを含んでなる、腫瘍処置において有用な医薬組成物を提供する。さらに、本発明は、腫瘍の処置方法であって、それに苦しむ哺乳動物に、単独または1もしくはそれ以上の他の治療薬と組み合せて、治療上有効量の一定の置換ポリケチドを投与することを含んでなる方法を提供する。

[0 0 0 6]

発明の詳細な記載

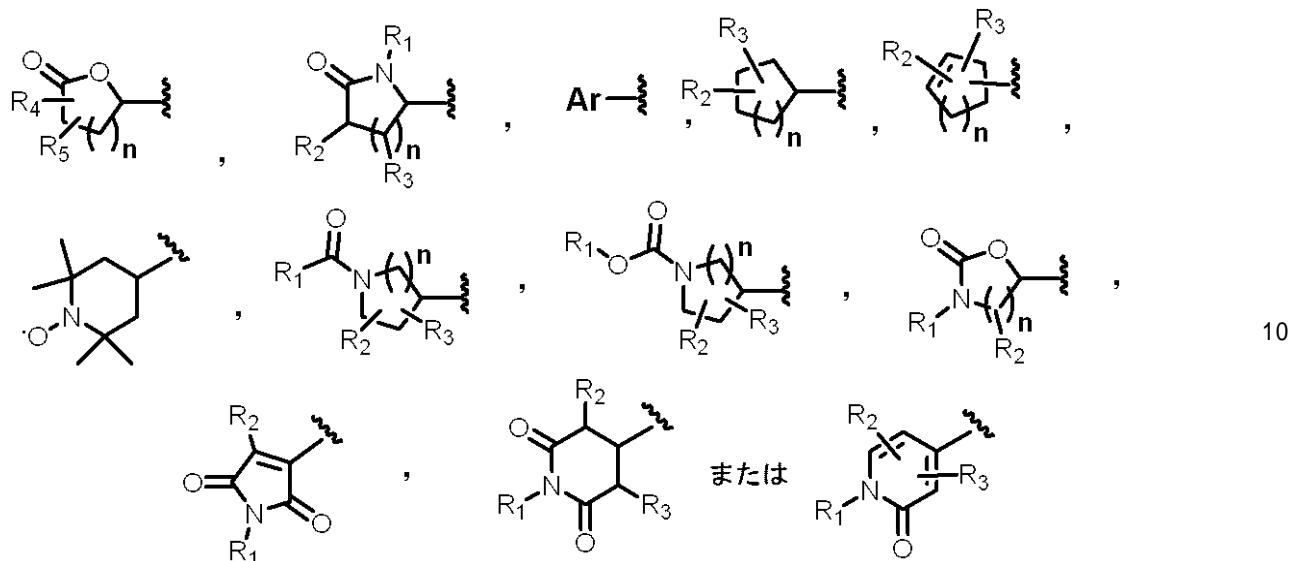
本発明の本質は、一定の置換ポリケチドが腫瘍の処置において有用であることの発見である。1つの実施態様において、本発明は、式 I :

【化 1】



[式中、Aは、H、(C₁~₆)アルキル、(C₁~₆)ヒドロキシアルキル、-(CH₂)_qCH(CO₂R₁)R₄、]

【化2】



であり；

Bは、-CH₂CH(OR₁)-、-CH₂CH(O₂C(O)R₁)-、-OCH(R₄)-、-N(R₁)C(O)-、-CH₂C(O)-または-CH₂CH₂-であり；

Cは、-C(R₄)=C(R₄)-、-OCH(R₄)-、-N(R₁)CH₂-、-N(R₁)C(O)-または-CH₂CH₂-であり；

Dは、-CH=C(R₄)CH₂-であり；

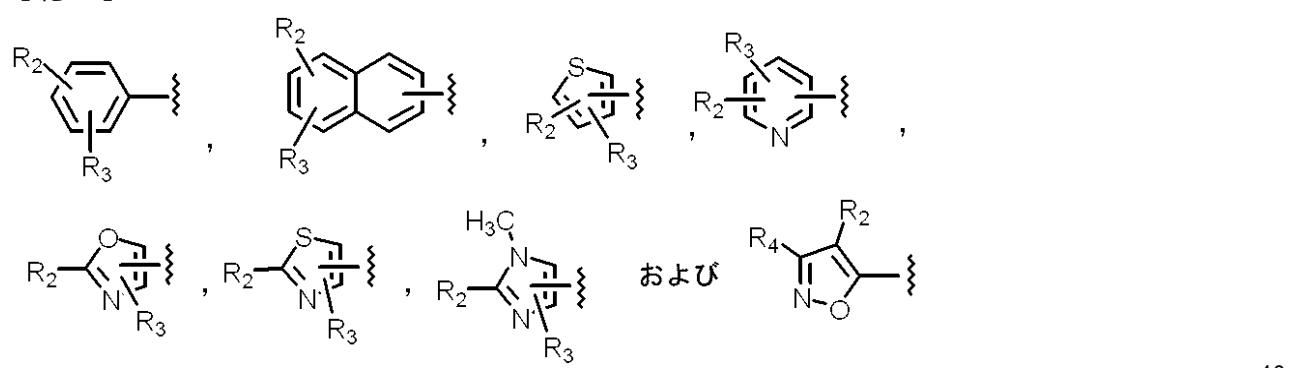
Eは、-CH(R₄)CH=CHCH=CH₂、-CH(R₄)R₅、-CH(R₄)CH=C(HR₁)、-CH(R₄)CH=CHC(O)OR₅、-CH(R₄)CH=CHC(O)N(R₄)R₁、-CH(R₄)CH₂OR₅またはArであり；

Fは、H、-C(O)N(R₁)₂、-C(O)NHCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂、または-C(O)NHC(H₂)_n-4-モルホリノであり；

R₁は、H、(C₁~₆)アルキル、(C₁~₆)アルキル-ArまたはArであり；

Arは、

【化3】



から選択される芳香環またはヘテロ芳香環であり；

R₂およびR₃は、独立して、H、(C₁~₆)アルキル、OH、O(C₁~₆)アルキル、OCH₂(CH₂)_nOH、O(CH₂)_nCO₂H、OCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂、OCH₂(CH₂)_n-4-モルホリノ、F、Cl、BrまたはCF₃であり；

R₄は、Hまたは(C₁~₆)アルキルであり；

R₅は、(C₁~₆)アルキル、(C₁~₆)アルキル-ArまたはArであり；

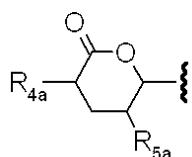
mは、0または1であり；

nは、1または2であり；そして

qは、0~6であり；

ただし、AがArまたは

【化4】



[式中、R_{4a}およびR_{5a}は、それぞれ、(C_{1~6})アルキルである。] である場合には、

Bは、-CH₂CH(OH)-または-CH₂C(O)-ではなく、

またはCは、-CH=CH-ではなく、

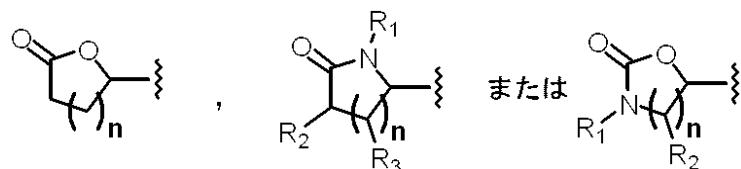
またはDは、-CH=C(CH₃)CH₂-ではなく、

またはEは、-CH(CH₃)CH=CHCH=CH₂ではなく、

またはFは、-C(O)NH₂ではないものとし；

そして、ただし、Aが

【化5】



である場合、

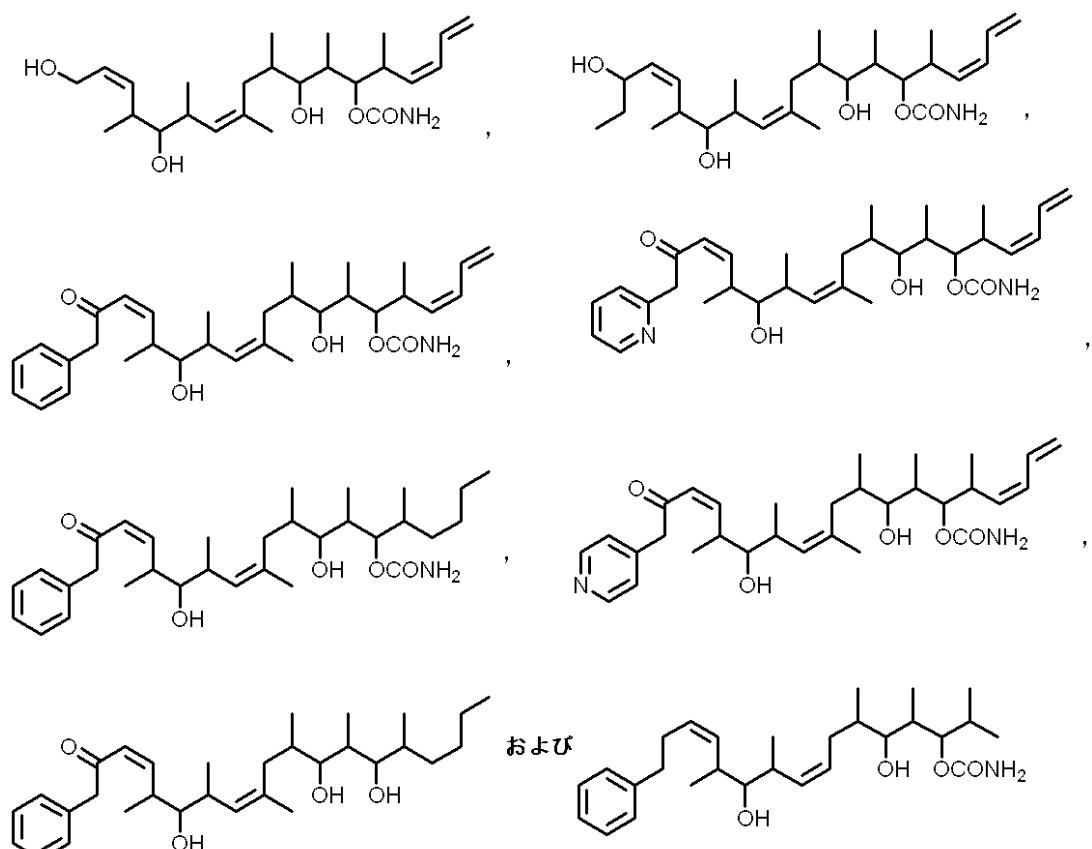
Bは、-OCH(R₄)-または-N(R₁)C(O)-であり得ず、

そしてBが-CH₂CH(OH)-または-OCH(R₄)-である場合には、

Cは、-OCH(R₄)-、-N(R₁)CH₂-または-N(R₁)C(O)-であり得ず、

そしてさらに、式Iの化合物は、式

【化6】



の化合物ではない。]

10

20

30

40

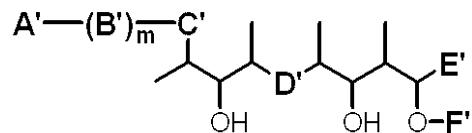
50

の新規抗腫瘍剤または、可能な場合には、その酸または塩基付加塩を提供する。

〔 0 0 0 7 〕

好適な化合物は、式 I a :

【化 7】



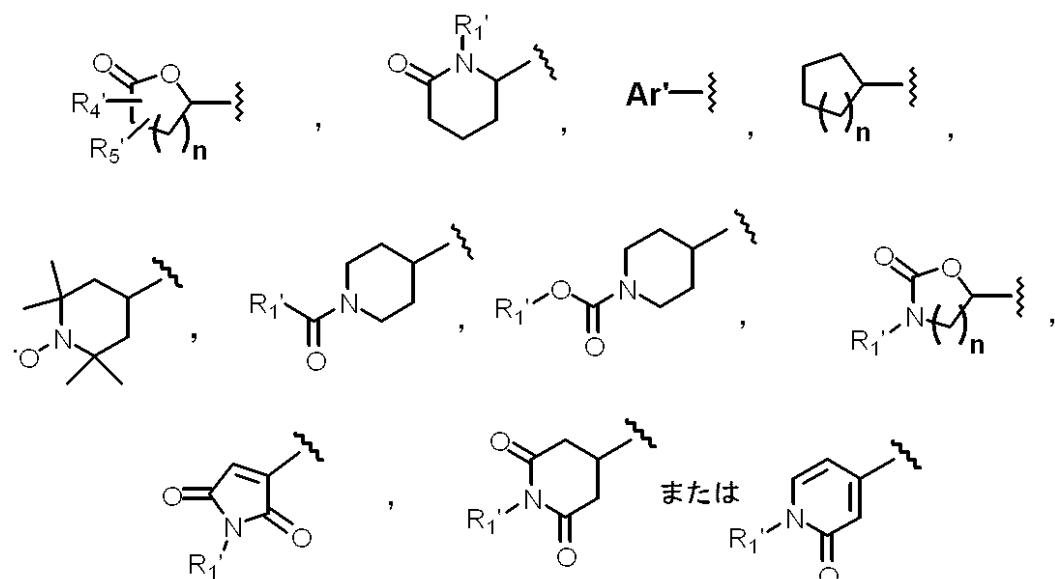
13

10

〔式中、

A' は、 H、 (C₁~₆) アルキル、

【化 8】



であり、

B'は、-CH₂CH(OR₁)-、-CH₂CH(OOC(O)R₁)-、-OCH₂-、-NR₁'C(O)-、-CH₂C(O)-または-CH₂CH₂-であり：

C' は、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-N(R_1)CH_2-$ 、 $-N(R_1)C(O)-$ または $-CH_2CH_2-$ であり：

P' は、 $= C_2H_5C(B_{4,1})C_2H_5 =$ であり：

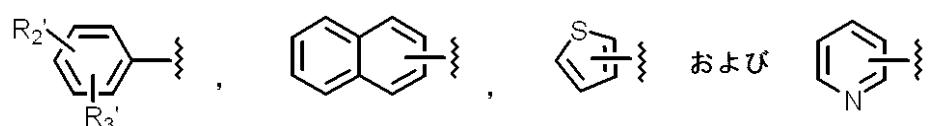
E' は、 $-CH(R_{4'})CH=CHCH_2$ 、 $-CH(R_{4'})R_5$ 、 $-CH(R_{4'})CH=CHR_1$ 、 $-CH(R_{4'})CH=CHC(O)OR_5$ 、 $-CH(R_{4'})CH=CHC(O)N(R_{4'})R_1$ 、 $-CH(R_{4'})CH_2OR_5$ またはAr'であり；

F' は、 H 、 $-C(O)N(R_1)_2$ 、 $-C(O)NHCH_2(CH_2)_nNH(CH_3)_2$ または $-C(O)NHCH_2(CH_2)_n-4-$ モルホリノであり：

R₁ は、H、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₃)アルキル-A上に重なってA上にあり、

Ar'は

【化 9】



から選択され；

R_2' および R_3' は、独立して、H、(C_{1~6})アルキル、OH、O(C_{1~3})アルキル、OCH₂(CH₂)_nOH、O(CH₂)_nCO₂H、OCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂、OCH₂(CH₂)_n-4-モルホリノ、F、Cl、Br または CF₃ であり；

50

n は、1 または 2 であり；

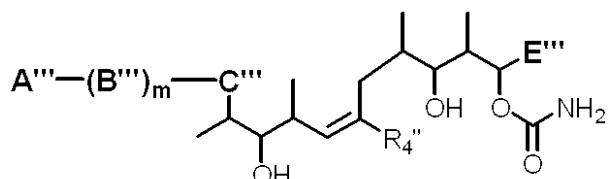
そして前記の但し書きが適用される。】

の化合物、または可能な場合にはその酸もしくは塩基付加塩である。

【0009】

いっそうさらに好ましい化合物は、式 I c：

【化13】

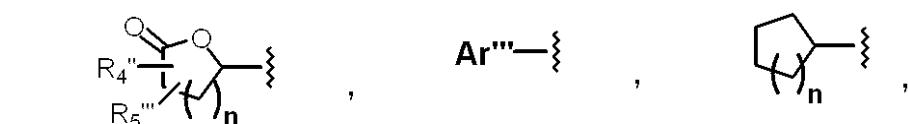


10

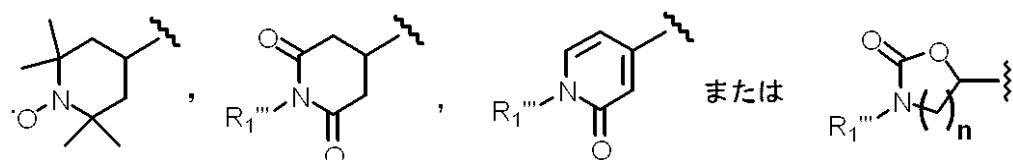
Ic

[式中、 A''' は、H、(C₁ ~ 6)アルキル、

【化14】



20



であり；

B''' は、-CH₂CH(OR₁...) -、-CH₂CH(O₂C(O)R₁...) -、-OCH₂-、-N(R₁...)C(O)-、-CH₂C(O)- または -CH₂CH₂- であり；

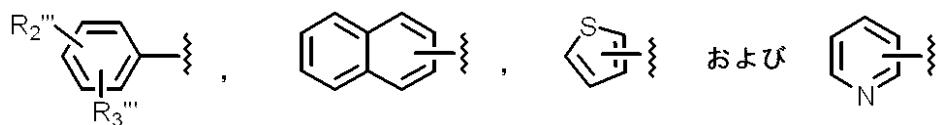
C''' は、-CH=CH-、-OCH₂-、-N(R₁...)CH₂-、-N(R₁...)C(O)- または -CH₂CH₂- であり；

E''' は、-CH(R₄...)CH=CHCH=CH₂、-CH(R₄...)R₅...、-CH(R₄...)CH=CHR₁...、-CH(R₄...)CH=CHC(O)OR₅...、-CH(R₄...)CH=CHC(O)N(R₄...)R₁...、-CH(R₄...)CH₂OR₅... または Ar''' であり；

R_1 ... は、H、-CH₃、CH₂-Ar''' または Ar''' であり；

Ar''' は、

【化15】



40

から選択され；

R_2''' および R_3''' は、独立して、H、(C₁ ~ 4)アルキル、OH、OCH₃、OCH₂CO₂H、OCH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂、OCH₂(CH₂)_n-4-モルホリノ、F、Cl、Br または CF₃ であり；

R_4 ... は、上で定義したとおりであり；

R_5 ... は、(C₁ ~ 6)アルキル、-CH₂-Ar''' または Ar''' であり；

m は、0 または 1 であり；そして

n は、1 または 2 であり；

そして前記の但し書きが適用される。】

の化合物、または可能な場合には、その酸もしくは塩基付加塩である。

50

【0010】

別の実施態様において、本発明は、薬学的に許容される担体または希釈剤ならびに治療上有効量の上記の式Iの化合物、または可能な場合には薬学的に許容されるその酸もしくは塩基付加塩、好ましくは上記の式Iaの化合物、または可能な場合には薬学的に許容されるその酸もしくは塩基付加塩、さらに好ましくは上記の式Ibの化合物、または可能な場合には薬学的に許容されるその酸もしくは塩基付加塩、およびいっそうさらに好ましくは上記の式Icの化合物、または可能な場合には薬学的に許容されるその酸もしくは塩基付加塩を含んでなる、腫瘍の処置において有用な医薬組成物を提供する。

【0011】

さらに別の実施態様において、本発明は、腫瘍の処置方法であって、かかる処置を必要とする哺乳動物に、単独または1もしくはそれ以上の他の治療剤と組み合せて、治療上有効量の上記の式Iの化合物、または可能な場合には薬学的に許容されるその酸もしくは塩基付加塩、好ましくは上記の式Iaの化合物、または可能な場合には薬学的に許容されるその酸もしくは塩基付加塩、さらに好ましくは上記の式Ibの化合物、または可能な場合には薬学的に許容されるその酸もしくは塩基付加塩、いっそうさらに好ましくは上記の式Icの化合物、または可能な場合には薬学的に許容されるその酸もしくは塩基付加塩を投与することを含んでなる方法を提供する。 10

【0012】

上記の定義において：1) 1～6個の炭素原子を含有するアルキルは、直鎖または分枝鎖またはシクロアルカンのいずれかであり、例としてはイソプロピル、イソブチル、t-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、イソヘキシリル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,1,2,2-テトラメチルエチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシリルが挙げられる。 20

【0013】

薬学的に許容される酸または塩基付加塩が好ましいが、すべての式Iの化合物の酸または塩基付加塩は、本発明の範囲内に含まれることを意図されていると理解されるべきである。

【0014】

式Iの化合物の酸付加塩は、薬学的に許容される有機または無機塩のもので得る。好適な酸付加塩は、塩酸およびメタノスルホン酸の塩、硫酸、リン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、酒石酸、乳酸および酢酸の塩も使用され得る。 30

【0015】

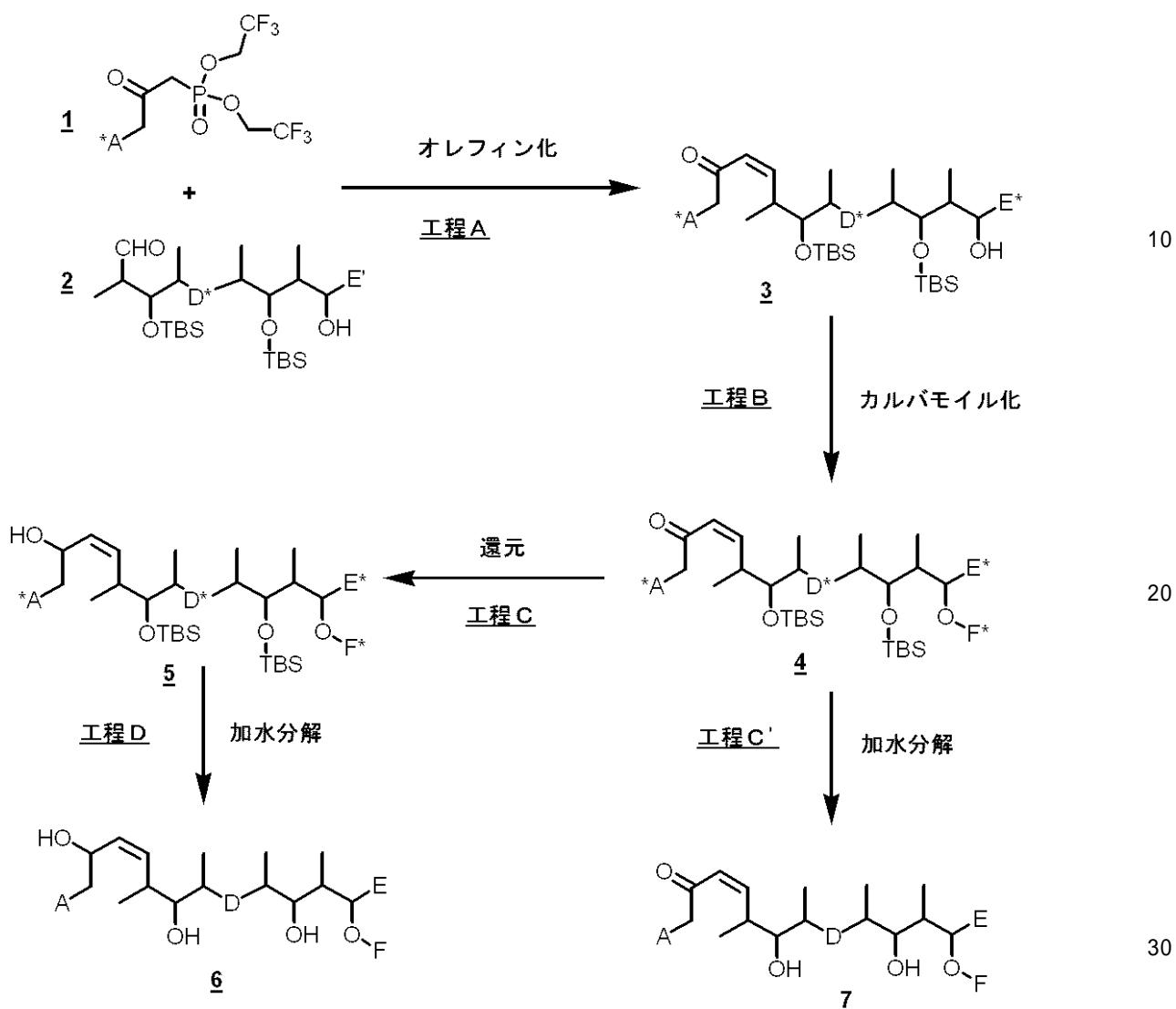
同様に、式Iの化合物の塩基付加塩は、薬学的に許容される有機または無機塩基の塩である。好適な塩基付加塩は、薬学的に許容される無機塩、さらに好ましくは水酸化アンモニウムまたは水酸化アルカリもしくはアルカリ土類金属、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムおよび水酸化マンガンに由来するものである。

【0016】

式Iの置換ポリケチドは、以下に示したように製造され得る。A～Fの基が遊離のヒドロキシ基を含有する場合には、アスタリスクの表示(例えばA*)は、これらの基が酸に不安定な保護基(例えばTBS)で保護されていることを示す。アスタリスクをつけたすべての酸不安定保護基は、最終工程(HCl)において除去される。 40

【0017】

【化16】
スキーム1



【0018】

スキーム1における個々の工程に関して、工程Aは、式1のホスフィンで式2のアルデヒドをオレフィン化して式3のオレフィンを得ることを含む。該オレフィン化は：1)強塩基、好ましくは、カリウムヘキサメチルジシラジドのようなカリウム塩；2)18-クラウン-6のようなクラウンエーテル；および3)不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素の存在下で、-78～25、好ましくは0の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。

【0019】

工程Bは、式 F^*NCO または $Cl_3C(O)NCO$ のいずれかのイソシアネートで式3のオレフィンをカルバモイル化し、式4のカルバメートを得ることに関する。 F^*NCO を用いる場合において、カルバモイル化は、 $Bu_2Sn(OAc)_2$ のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20～100、好ましくは0～50の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～24時間行われる。 $F = H$ の式Iの置換ポリケチドが生成する、 $Cl_3C(O)NCO$ を用いる場合において、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶

40

50

50

媒の存在下で、-20～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば、炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる。

【0020】

工程Cは、カルバメート4の、式5のヒドロキシ化合物への還元に関する。該還元は：1)ハイドライド、好ましくはカテコールボランのようなボラン；2)触媒、好ましくは(R)-テトラヒドロ-1-ブチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキシアザボロールのようなキラルアルキルボロン触媒；および3)不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素の存在下で、-78～25、好ましくは-20の温度にて、10時間～7日、好ましくは1～4日間行われる。
10

【0021】

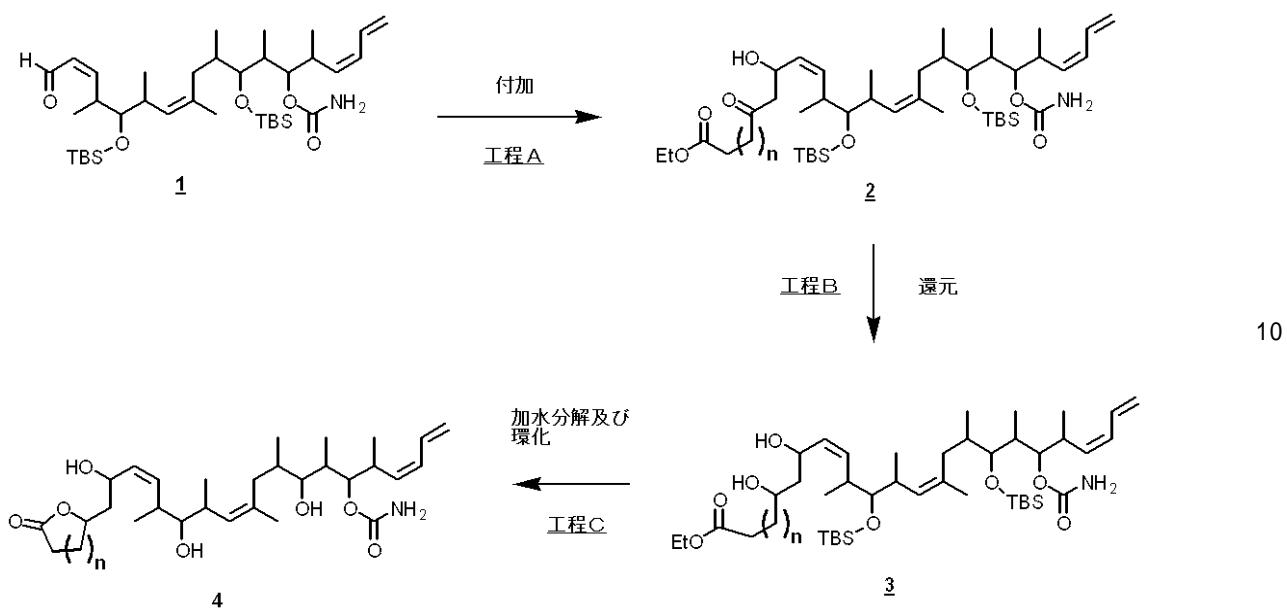
工程Dは、式6の置換ポリケチドへの、ヒドロキシ化合物5の加水分解に関する。該加水分解反応は、1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性塩化水素のような水性ハロゲン化水素溶液；ならびに2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくはメタノールおよびテトラヒドロフランのような、脂肪族アルコールおよびエーテルの混合物の存在下で、-20～40、好ましくは20～25の温度にて、8時間～7日、好ましくは16～72時間、さらに好ましくは24～48時間行われる。
20

【0022】

還元の代わりに、工程C'は、式7の異なる置換ポリケチドへの、カルバメート4の加水分解に関する。該加水分解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランの混合液の存在下で、-20～40、好ましくは20～25の温度にて、8時間および7日、好ましくは16～72時間、さらに好ましくは24～48時間行われる。

【0023】

【化17】



【0024】

スキーム2における個々の工程に関して、工程Aは、式 $\text{EtO}_2\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{C(O)CH}_3$ 〔式中、nは、上で定義したとおりである。〕のケトンを、式1のアルデヒドと付加して、式2のヒドロキシケトンを得ることに関する。該付加は、アルデヒド1に対して1~20当量のケトン $\text{EtO}_2\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{C(O)CH}_3$ 、好ましくはアルデヒド1に対して5~15当量のケトン $\text{EtO}_2\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{C(O)CH}_3$ を要求する。カップリングを：1)ジアルキルボロンハライドまたはトリフレート、好ましくはキラルボロンクロライドまたはトリフレート、さらに好ましくはB-クロロジイソピノカンフェイルボラン；2)塩基、好ましくはアミン、さらに好ましくはトリエチルアミン；および3)極性有機溶媒、好ましくはエーテル、さらに好ましくはジエチルエーテルの存在下で、-100~-200、好ましくは-78~-200の温度にて、2~72時間、好ましくは16時間行われる。

【0025】

工程Bは、式2のヒドロキシケトンに共通したケトン基を還元して、式3の1,3-ジオール化合物を得ることに関する。該還元は、1)ケトン還元剤、好ましくはテトラメチルアンモニウムトリアセトキシ水素化ホウ素のような水素化ホウ素；2)極性有機溶媒、好ましくはアセトニトリル；および3)プロトン性溶媒、好ましくはカルボン酸、例えば酢酸の存在下にて、-78~-200、好ましくは-40~-100の温度にて、2~72時間、好ましくは16時間行われる。

【0026】

工程Cは、式4の置換ポリケチドへの、1,3-ジオール化合物3の加水分解および環化に関する。該加水分解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランの混合物の存在下で、-20~-400、好ましくは200~-250の温度にて、8時間~7日、好ましくは16~72時間、さらに好ましくは24~48時間行われる。

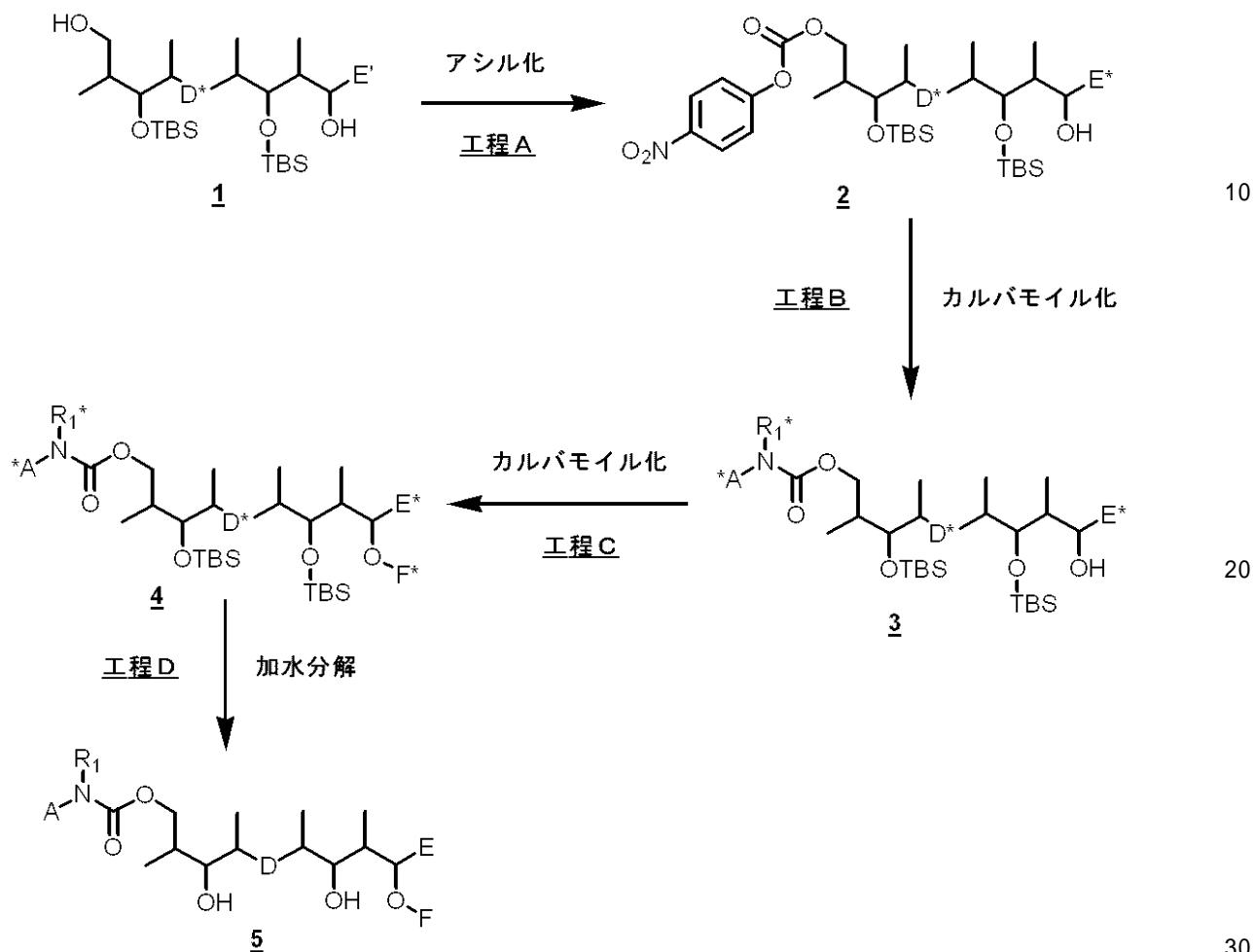
【0027】

30

40

50

【化18】
スキーム3



【0028】

スキーム3における個々の工程に関して、工程Aは、アシリ化化合物、好ましくはクロロギ酸4-ニトロフェニルのようなクロロホルムで式1のアルコールをアシリ化し、式2の炭酸エステルを得ることを含む。このアシリ化は：1)弱塩基、好ましくはアミン、さらに好ましくはトリエチルアミン；2)アシリ化触媒、好ましくは4-ジメチルアミノピリジンのようなピリジン；および3)極性有機溶媒、例えば塩化メチレンまたは酢酸エチルの存在下で、-10～50、好ましくは-5～20の温度で、10分～24時間、好ましくは2時間行われる。

【0029】

工程Bは、式2の炭酸エステルをカルバモイル化して、式3のカルバメート化合物を得ることに関する。このカルバモイル化は：1)式 $A^*NH R_1^*$ 〔式中、 A^* および R_1^* は上で定義したとおりである。〕のアミン；および2)極性有機溶媒、例えば塩化メチレンまたは酢酸エチルの存在下で、-78～50、好ましくは-20～25の温度で、2～72時間、好ましくは16時間行われる。

【0030】

工程Cは、式 $F^*NC\equiv O$ または $C_1C(O)NC\equiv O$ のいずれかのイソシアネートで式3のカルバメートをカルバモイル化して、式4のビス(カルバメート)を得ることに関する。 $F^*NC\equiv O$ を用いる場合において、カルバモイル化は、 $Bu_2Sn(OAc)_2$ のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20～100、好まし

40

50

くは0～50の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～24時間行われる。F = Hである式Iの置換ポリケチドを生成する、C₁₃C(O)NC(O)を用いる場合において、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒の存在下で、-20～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる。

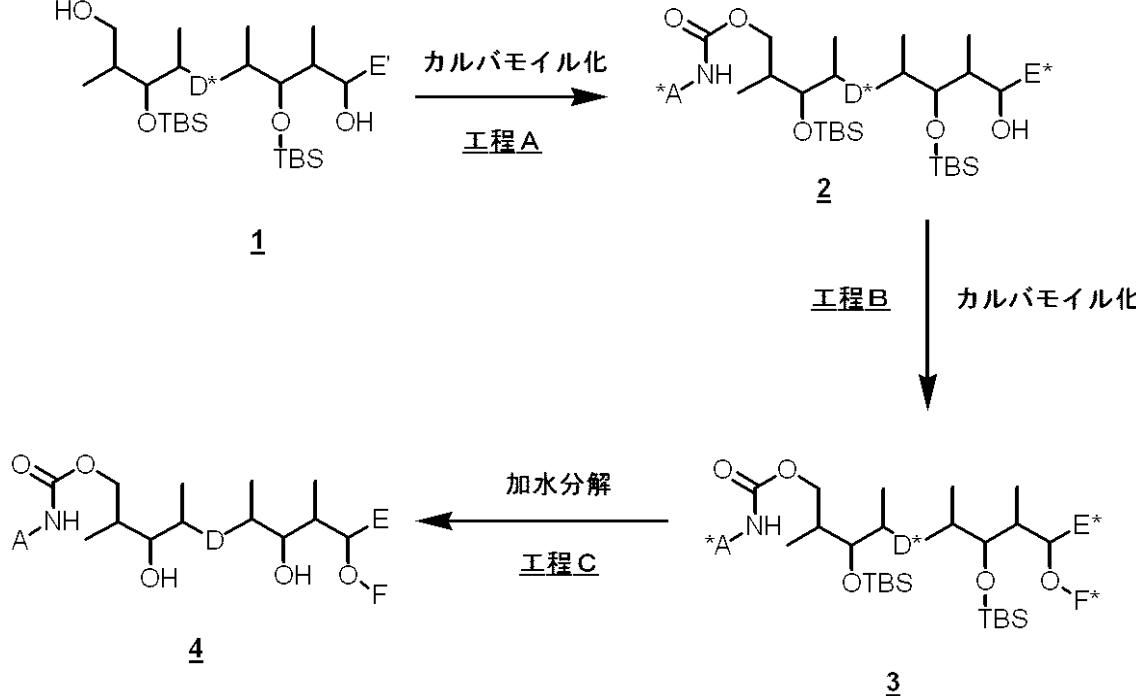
【0031】

工程Dは、式5の置換ポリケチドへの、式4のビス(カルバメート)の加水分解に関する。該加水分解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランの混合物の存在下で、-20～40、好ましくは20～25の温度にて、8時間～7日、好ましくは16～72時間、さらに好ましくは24～48時間行われる。

【0032】

【化19】

スキーム4



【0033】

スキーム4における個々の工程に関して、工程Aは、式1のジオールをカルバモイル化して、式2のカルバメート化合物を得ることに関する。該カルバモイル化は：1)式A^{*}NC(O)〔式中、A^{*}は上に記載したとおりである。〕のイソシアネート；2)極性有機溶媒、例えば塩化メチレンまたは酢酸エチル；および3)ジブチルチニジアセテートのようなルイス酸触媒またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、-78～60、好ましくは0～40の温度にて、2～72時間、好ましくは16時間行われる。

【0034】

工程Bは、式F^{*}NC(O)またはC₁₃C(O)NC(O)のいずれかのイソシアネートで式2のカルバメートをカルバモイル化し、式3のビス(カルバメート)を得ることに関する。F

10

30

40

50

* NCOを用いる場合において、カルバモイル化は、Bu₂Sn(OAc)₂のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20～100、好ましくは0～50の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～24時間行われる。F=Hである式Iの置換ポリケチドを生成する、Cl₃C(O)NCOを用いる場合において、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒の存在下で、-20～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば、炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0～100、好ましくは25の温度で、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる。
10

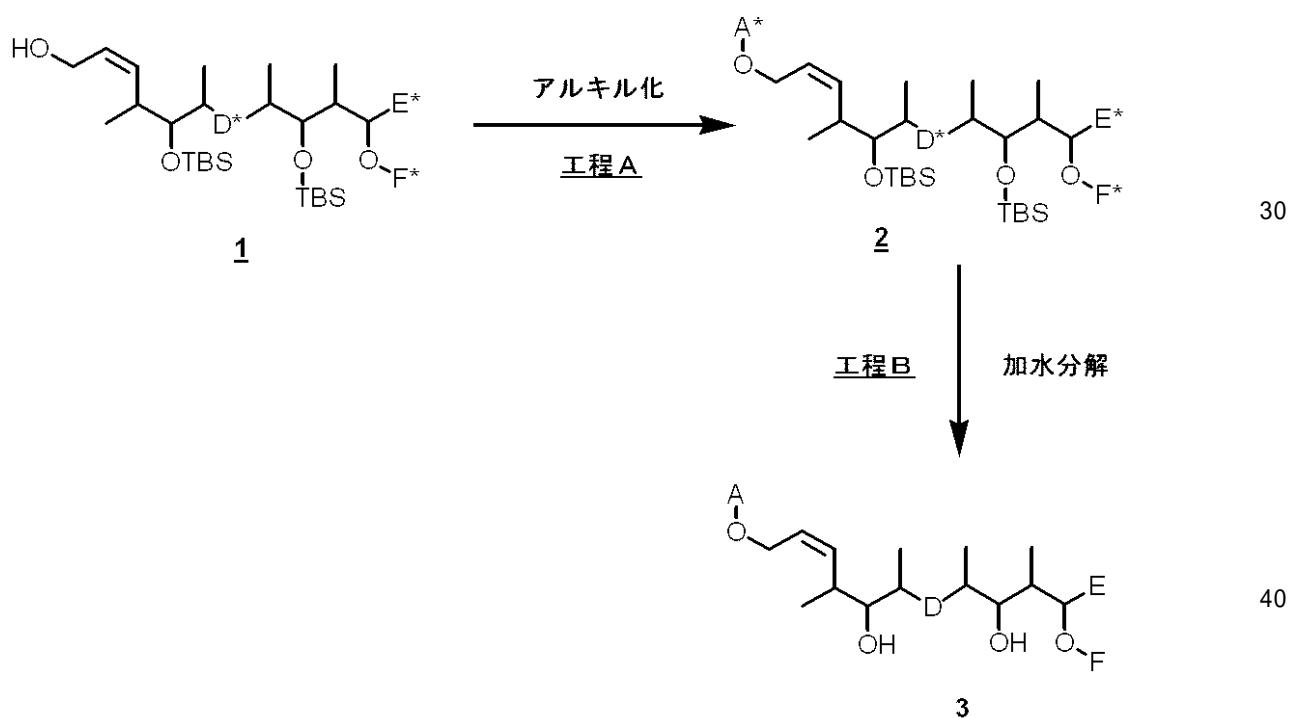
【0035】

工程Cは、式4の置換ポリケチドへの、式3のビス(カルバメート)の加水分解に関する。該加水分解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランの混合物の存在下で、-20～40、好ましくは20～25の温度にて、8時間～7日、好ましくは16～72時間、さらに好ましくは24～48時間行われる。

【0036】

【化20】

スキーム5



【0037】

スキーム5における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアルコールをアルキル化して、式2のエーテル化合物を得ることに関する。このアルキル化は：1)式A*OH〔式中、A*は上に記載したとおりである。〕のアルコール；2)ジエチルアゾジカルボキシレートのようなカップリング試薬；3)トリフェニルホスフィンのようなホスフィン；および4)極性有機溶媒、例えばテトラヒドロフランの存在下で、-78～60、好ましくは-20～40の温度にて、2～72時間、好ましくは16時間行われる。
50

【0038】

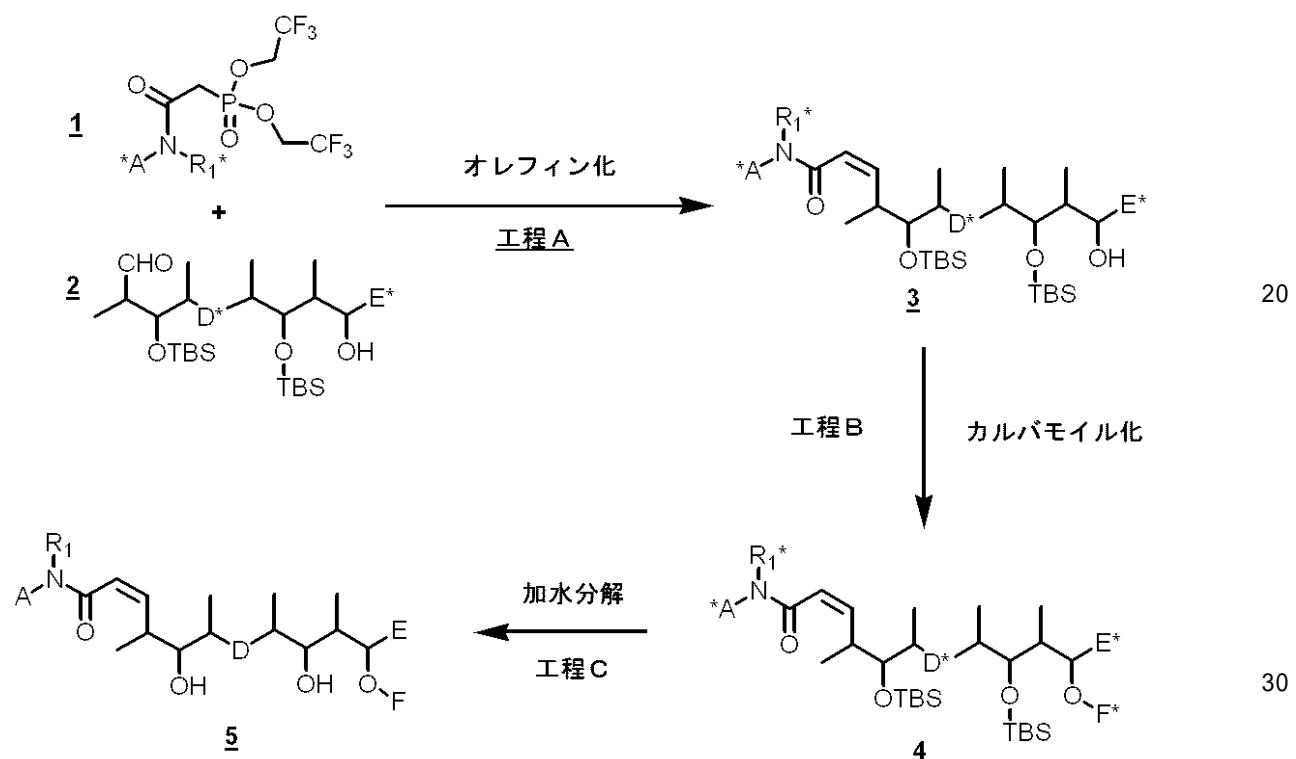
工程Bは、式3の置換ポリケチドへの、式2のエーテルの加水分解に関する。該加水分解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランの混合物の存在下で、-20～40、好ましくは20～25の温度にて、8時間および7日、好ましくは16～72時間、さらに好ましくは24～48時間行われる。

【0039】

【化21】

10

スキーム6



【0040】

スキーム6における個々の工程に関して、工程Aは、式1のホスホネートで式2のアルデヒドをオレフィン化し、式3のオレフィンを得ることに関する。該オレフィン化は：1)強塩基、好ましくはカリウムヘキサメチルジシラジドのようなカリウム塩；2)18-クラウン-6のようなクラウンエーテル；および3)不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素の存在下で、-78～25、好ましくは0の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。

【0041】

40

工程Bは、式F^{*}NCOまたはC_{1,3}C(O)NCOのいずれかのイソシアネートで式3のオレフィンをカルバモイル化し、式4のカルバメートを得ることに関する。F^{*}NCOを用いる場合において、カルバモイル化は、Bu₂Sn(OAc)₂のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20～100、好ましくは0～50の温度で、5分～72時間、好ましくは1時間～24時間行われる。F=Hである式Iの置換ポリケチドを生成する、C_{1,3}C(O)NCOを用いる場合において、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒の存在下で、-20～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好まし

50

くはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0 ~ 100、好ましくは25の温度で、5分~72時間、好ましくは1時間~8時間行われる。

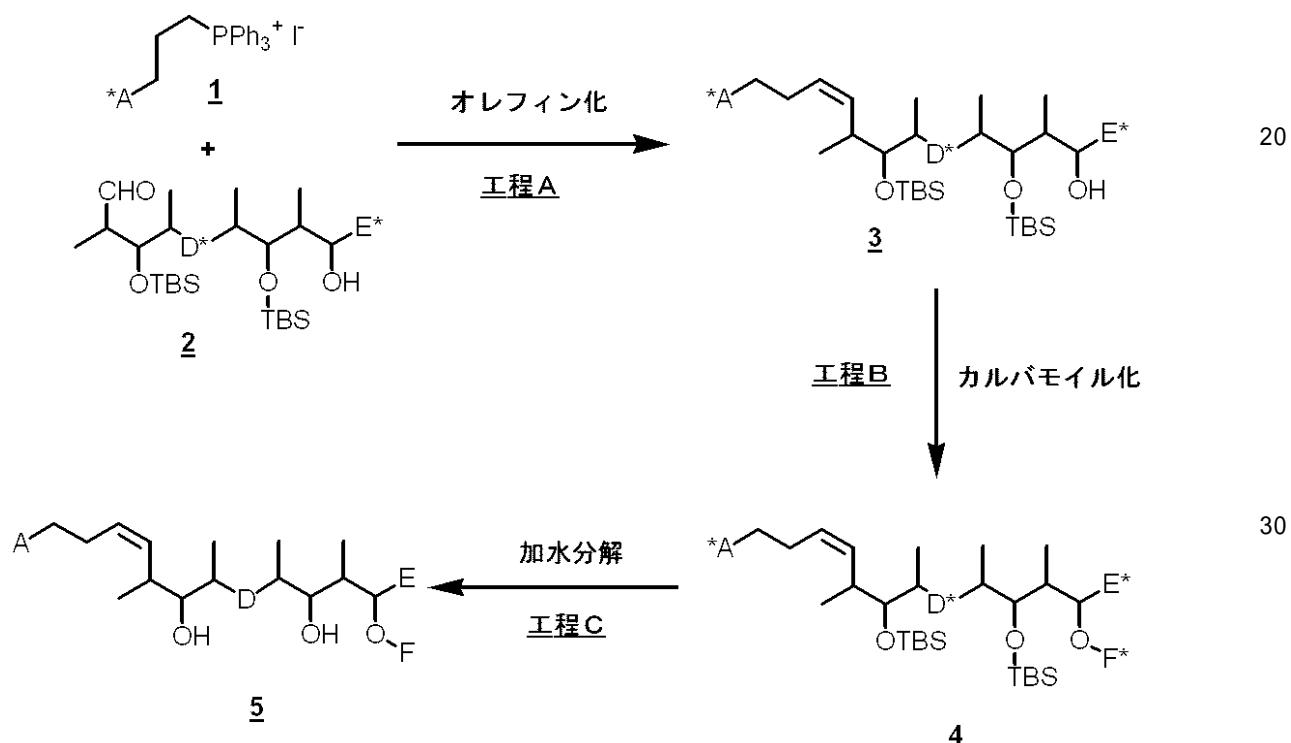
【0042】

工程Cは、式5の置換ポリケチドへの、式4のカルバメートの加水分解に関する。該加水分解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランの混合物の存在下で、-20 ~ 40、好ましくは20 ~ 25の温度にて、8時間~7日、好ましくは16~72時間、さらに好ましくは24~48時間行われる。

【0043】

【化22】

スキーム7



【0044】

スキーム7における個々の工程に関して、工程Aは、式1のホスホニウム塩で式2のアルデヒドをオレフィン化し、式3のオレフィンを得ることに関する。該オレフィン化は：1)強塩基、好ましくはカリウムヘキサメチルジシラジドまたはブチルリチウムのようなアルカリ金属塩；および2)不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素、またはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-78 ~ 25、好ましくは0の温度にて、10分~48時間、好ましくは3時間行われる。

【0045】

工程Bは、式 F^*NCO または $C_{13}C(O)NCO$ のいずれかのイソシアネートで式3のオレフィンをカルバモイル化し、式4のカルバメートを得ることに関する。 F^*NCO を用いる場合において、カルバモイル化は、 $Bu_2Sn(OAc)_2$ のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20 ~ 100、好ましくは0 ~ 50の温度にて、5分~72時間、好ましくは1時間~24時間行われる。 $F = H$ であ

る式 I の置換ポリケチドを生成する、 $\text{Cl}_3\text{C}(\text{O})\text{NCO}$ を用いる場合において、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒の存在下で、 -20 ~ 100 、好ましくは 25 の温度にて、 5 分 ~ 72 時間、好ましくは 1 時間 ~ 8 時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、 0 ~ 100 、好ましくは 25 の温度にて、 5 分 ~ 72 時間、好ましくは 1 時間 ~ 8 時間行われる。

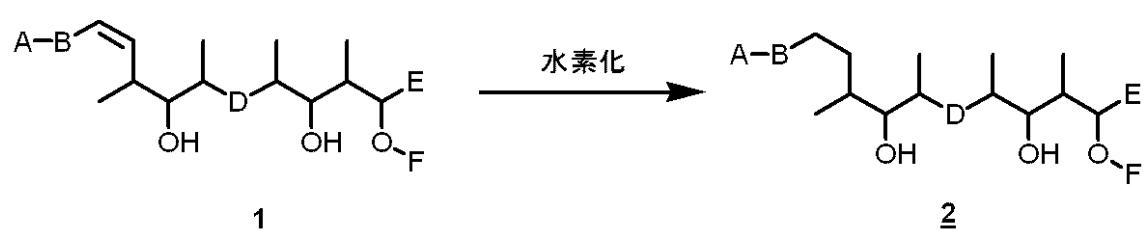
【0046】

工程 C は、式 5 の置換ポリケチドへの、式 4 のカルバメートの加水分解に関する。該加水分解反応は： 1) プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および 2) 極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランの混合物の存在下で、 -20 ~ 40 、好ましくは 20 ~ 25 の温度にて、 8 時間 ~ 7 日、好ましくは 16 ~ 72 時間、さらに好ましくは 24 ~ 48 時間行われる。

【0047】

【化 23】

スキーム 8

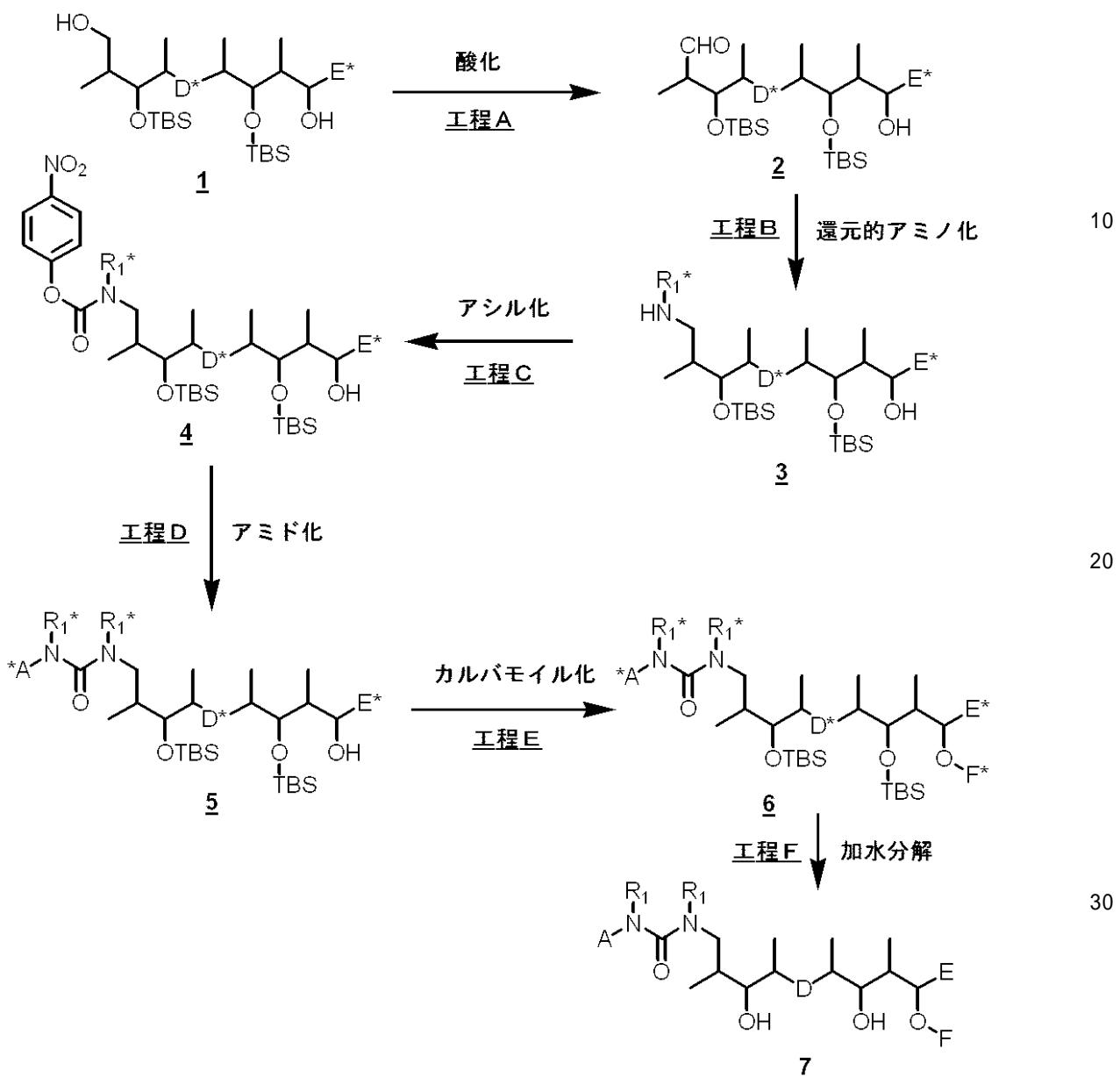


【0048】

スキーム 8 における個々の工程に関して、該工程は式 1 の置換ポリケチドを水素化して、式 2 の置換ポリケチドを得ることを含む。該水素化は： 1) 水素； 2) 酸化パラジウムまたはプラチナのような遷移金属触媒；および 3) 有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールまたは酢酸エチルのようなエステルの存在下で、 0 ~ 35 、好ましくは 25 の温度にて、 1 時間 ~ 72 時間、好ましくは 24 時間行われる。

【0049】

【化24】
スキーム9



【0050】

スキーム9における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアルコールを酸化して、式2のアルデヒドを得ることを含む。該酸化は：1)酸化剤、好ましくは塩化オキサリル、DMSOおよびトリエチルアミン；三酸化硫黄-ピリジン複合体、DMSOおよびトリエチルアミン；ならびに2,2,6,6-テトラメチル-1-ピベリジニルオキシフリーラジカルおよびジアセトキシヨードベンゼンの組合せのような温和な酸化剤；ならびに2)不活性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのような極性有機溶媒の存在下で、-78～40、好ましくは-20～25の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。

【0051】

工程Bは、式2のアルデヒドを還元的アミノ化し、式3のアミンを得ることを含む。該還元的アミノ化は：1)式R₁*NH₂〔式中、R₁*は上で定義したとおりである。〕のアミン；2)還元剤、好ましくはハイドライド、さらに好ましくは水素化ホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素塩；および3)極性有機溶媒、好ましくはエタノールのようなプロトン性有機溶媒の存在下で、0～40、好ましくは5～25の温度で、10

分～48時間、好ましくは16時間行われる。

【0052】

工程Cは、アシル化化合物、好ましくはクロロギ酸4-ニトロフェニルのようなクロロホルメートで式3のアミンをアシル化し、式4の炭酸エステルを得ることを含む。該アシル化は：1)弱塩基、好ましくはアミン、さらに好ましくはトリエチルアミン；2)アシル化触媒、好ましくは4-ジメチルアミノピリジンのようなピリジン；および3)極性有機溶媒、例えば塩化メチレンまたは酢酸エチルの存在下で、-10～50、好ましくは-5～20の温度にて、10分～24時間、好ましくは2時間行われる。

【0053】

工程Dは、式4のカルバメートをアミド化し、式5のウレア化合物を得ることに関する10。該カルバモイル化は：1)式 A^*NH_2 、 R_1^* 〔式中、 A^* および R_1^* は、上で定義したとおりである。〕のアミン；および2)極性有機溶媒、例えば塩化メチレンまたは酢酸エチルの存在下で、-78～50、好ましくは-20～25の温度にて、2～72時間、好ましくは16時間行われる。

【0054】

工程Eは、式5のウレアを式 F^*NCO または $C_1C(O)NCO$ のいずれかのイソシアネートでカルバモイル化し、式6のカルバメートを得ることに関する。 F^*NCO を用いる場合において、カルバモイル化は、 $Bu_2Sn(OAc)_2$ のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20～100、好ましくは0～50

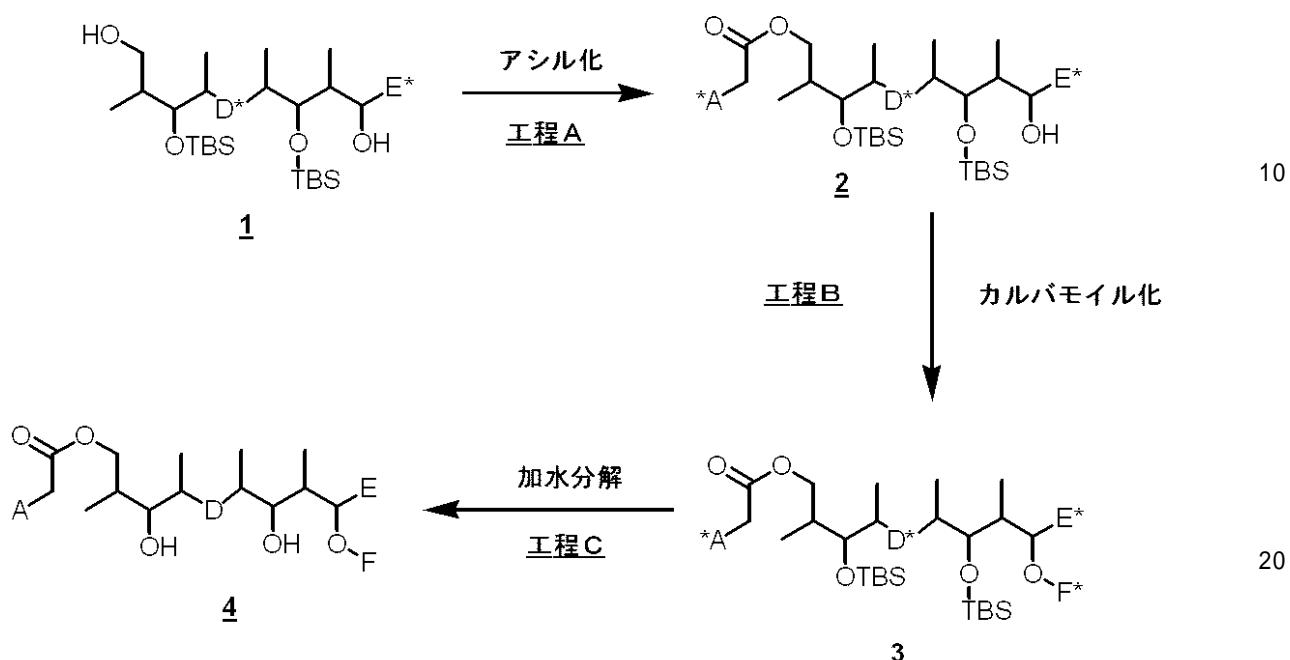
の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～24時間行われる。 $F = H$ である式Iの置換ポリケチドを生成する、 $C_1C(O)NCO$ を用いる場合において、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒の存在下で、-20～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば、炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる。

【0055】

工程Fは、式7の置換ポリケチドへの、式6のカルバメートの加水分解に関する。該加水分解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランの混合物の存在下で、-20～40、好ましくは20～25の温度にて、8時間～7日、好ましくは16～72時間、さらに好ましくは24～48時間行われる。

【0056】

【化25】
スキーム10



【0057】

スキーム10における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアルコールをアシル化して式2のエステルを得ることに関する。該アシル化は：1) A^* が上で定義したものである、式 $A^*CH_2CO_2H$ のカルボン酸；2) カルボン酸カップリング試薬、好ましくは 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩のようなジイミド、およびジイミドカップリング試薬によくある適当な活性剤、好ましくは4-ジメチルアミノピリジンのような置換ピリジン；および3) 不活性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのような塩化アルカンの存在下で、-78 ~ 25 の温度で1~24時間行われる。

【0058】

工程Bは、式 $F^*NC\equiv O$ または $C_1_3C(O)NC\equiv O$ のいずれかのイソシアネートで式2のエステルをカルバモイル化し、式3のカルバメートを得ることに関する。 $F^*NC\equiv O$ を用いる場合において、カルバモイル化は、 $Bu_2Sn(OAc)_2$ のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20 ~ 100 、好ましくは0 ~ 50 の温度にて、5分~72時間、好ましくは1時間~24時間行われる。 $F = H$ である式Iの置換ポリケチドを生成する、 $C_1_3C(O)NC\equiv O$ を用いる場合において、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒の存在下で、-20 ~ 100 、好ましくは25 の温度にて、5分~72時間、好ましくは1時間~8時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば、炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0 ~ 100 、好ましくは25 の温度にて、5分~72時間、好ましくは1時間~8時間行われる。

【0059】

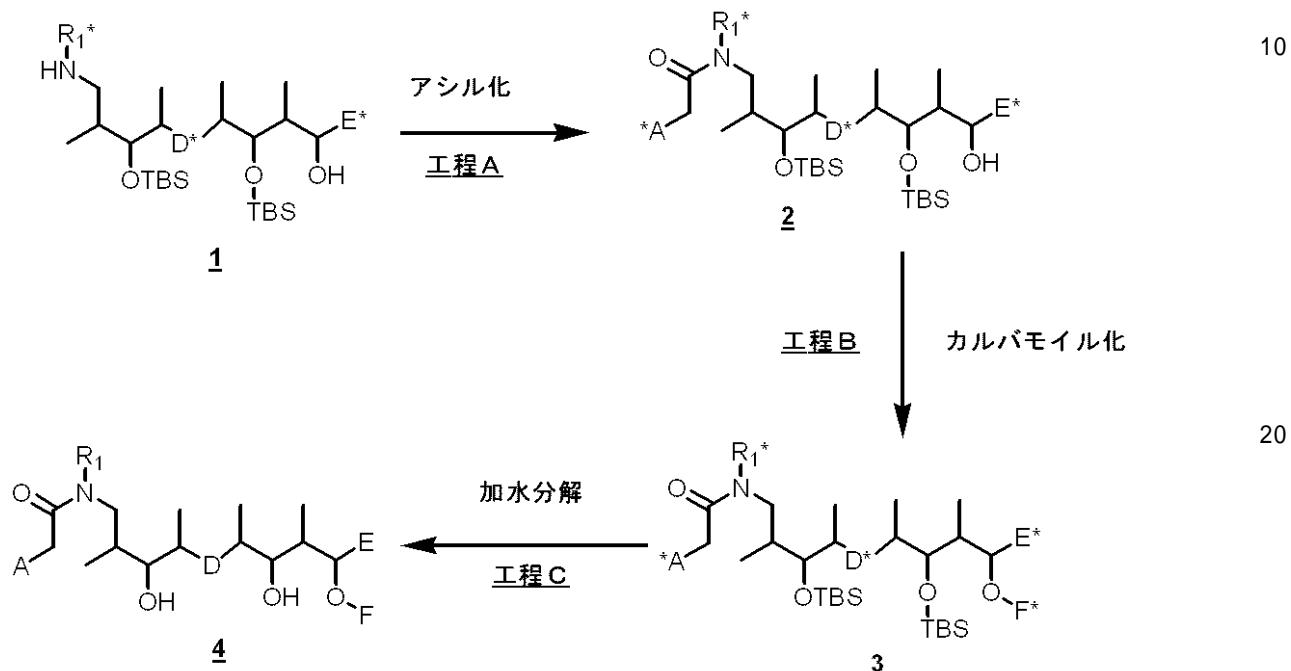
工程Cは、式4の置換ポリケチドへの、式3のカルバメートへの加水分解に関する。該加水分解反応は：1) プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および2) 極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテト

ラビドロフランの混合物の存在下で、-20～40、好ましくは20～25の温度で、8時間～7日、好ましくは16～72時間、さらに好ましくは24～48時間行われる。

【0060】

【化26】

スキーム11



【0061】

スキーム11における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアミンをアシル化して式2のアミドを得ることに関する。該アシル化は：1) A^* が上で定義したとおりである、式 $A^* CH_2 CO_2 H$ のカルボン酸；2) カルボン酸カップリング試薬、好ましくは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩のようなジイミド、およびジイミドカップリング反応によくある適当な活性剤、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；および3) 極性有機溶媒、好ましくはDMFのような低分子量アミドの存在下で、0～40、好ましくは25の温度で、1～24時間行われる。

【0062】

工程Bは、式 $F^* NCO$ または $C_{1-3}C(O)NCO$ のいずれかのイソシアネートで式2のアミドをカルバモイル化し、式3のカルバメートを得ることに関する。 $F^* NCO$ を用いる場合において、カルバモイル化は、 $Bu_2Sn(OAc)_2$ のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20～100、好ましくは0～50

の温度にて、5分～72時間、好ましくは1～24時間行われる。 $F = H$ である式Iの置換ポリケチドを生成する、 $C_{1-3}C(O)NCO$ を用いる場合において、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒の存在下で、-20～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば、炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる。

【0063】

工程Cは、式4のポリケチドへの、式3のカルバメートの加水分解に関する。該加水分

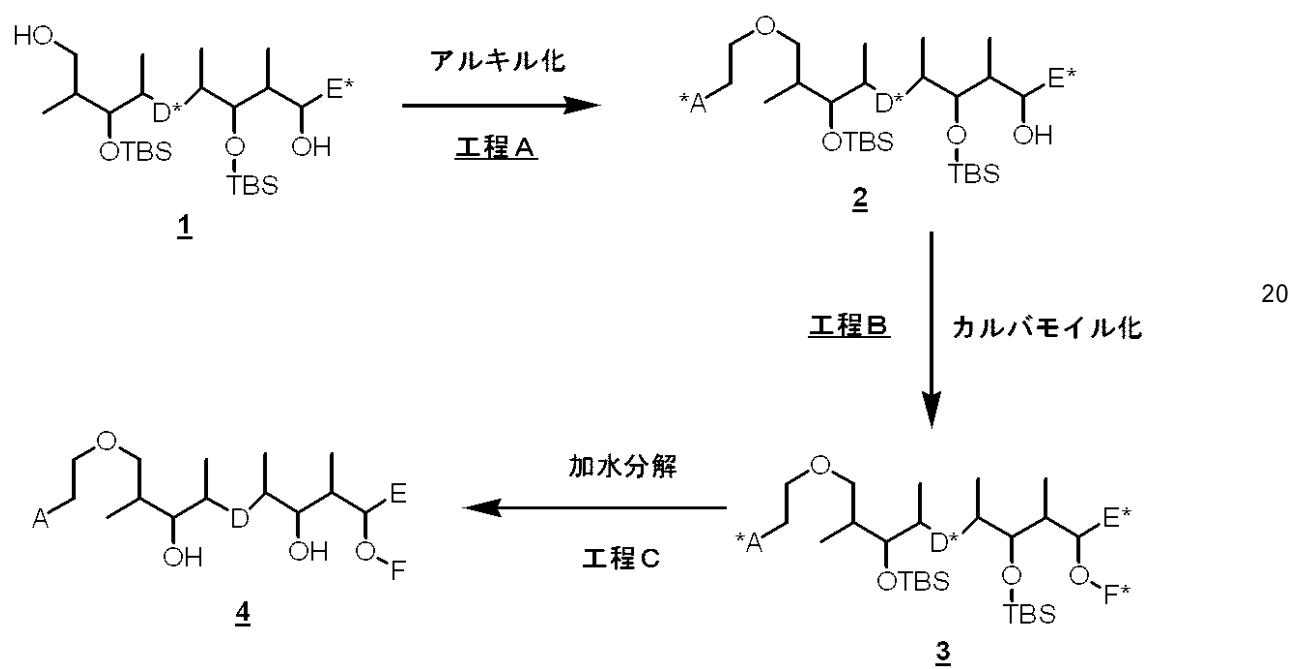
解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランの混合物の存在下で、-20～40、好ましくは20～25の温度にて、8時間～7日、好ましくは16～72時間、さらに好ましくは24～48時間行われる。

【0064】

【化27】

スキーム12

10



【0065】

スキーム12における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアルコールをアルキル化して式2のエーテルを得ることを含む。該アルキル化は：1) A^* が上で定義したとおりである、式 $A^* CH_2 CH_2 I$ のヨウ化アルキル；2) 強塩基、例えば水素化ナトリウム、LDAまたは酸化銀；および3) 極性有機溶媒、例えばDMFまたはテトラヒドロフランの存在下で、-78～40、好ましくは-20～25の温度にて、1～24時間行われる。

【0066】

工程Bは、式 $F^* NCO$ または $C_1_3 C(O)NCO$ のいずれかのイソシアネートで式2のエーテルをカルバモイル化し、式3のカルバメートを得ることに関する。 $F^* NCO$ を用いる場合において、カルバモイル化は、 $Bu_2Sn(OAc)_2$ のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20～100、好ましくは0～50の温度にて、5分～72時間、好ましくは1～24時間行われる。 $F = H$ である式Iの置換ポリケチドを生成する、 $C_1_3 C(O)NCO$ を用いる場合において、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒の存在下で、-20～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば、炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましく

40

50

は1時間～8時間行われる。

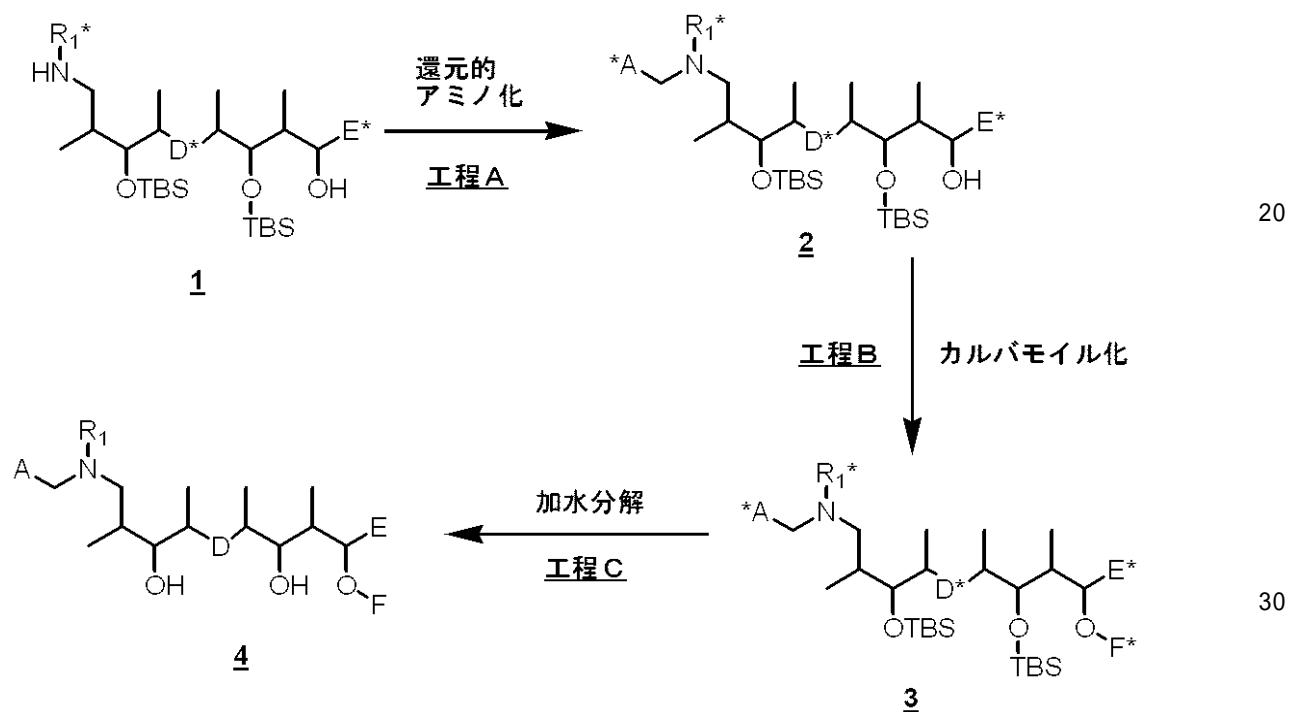
【0067】

工程Cは、式4の置換ポリケチドへの、式3のカルバメートの加水分解に関する。該加水分解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えは水性塩化水素；2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えはメタノールおよびテトラヒドロフランの混合物の存在下で、-20～40、好ましくは20～25の温度にて、8時間～7日、好ましくは16～72時間、さらに好ましくは24～48時間行われる。

【0068】

【化28】

スキーム13



【0069】

スキーム13における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアミンで還元的アミノ化して式2のアミンを得ることに関する。該還元的アミノ化は：1) A^* が上で定義したとおりである、式 A^*CHO のアルデヒド；2) 還元剤、好ましくはハイドライド、さらに好ましくは水素化ホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素塩；および3) 極性有機溶媒、好ましくはエタノールのようなプロトン性有機溶媒の存在下で、0～40、好ましくは5～25の温度にて、10分～48時間、好ましくは16時間行われる。

【0070】

工程Bは、式 F^*NCO または $C_{13}C(O)NCO$ のいずれかのイソシアネートで式2のアミンをカルバモイル化し、式3のカルバメートを得ることに関する。 F^*NCO を用いる場合において、カルバモイル化は、 $Bu_2Sn(OAc)_2$ のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20～100、好ましくは0～50の温度にて、5分～72時間、好ましくは1～24時間行われる。 $C_{13}C(O)NCO$ を用いる場合において、 $F = H$ である式Iの置換ポリケチドを生成する、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒の存在下で、-20～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好まし

10

20

30

40

50

くは1時間～8時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば、炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる。

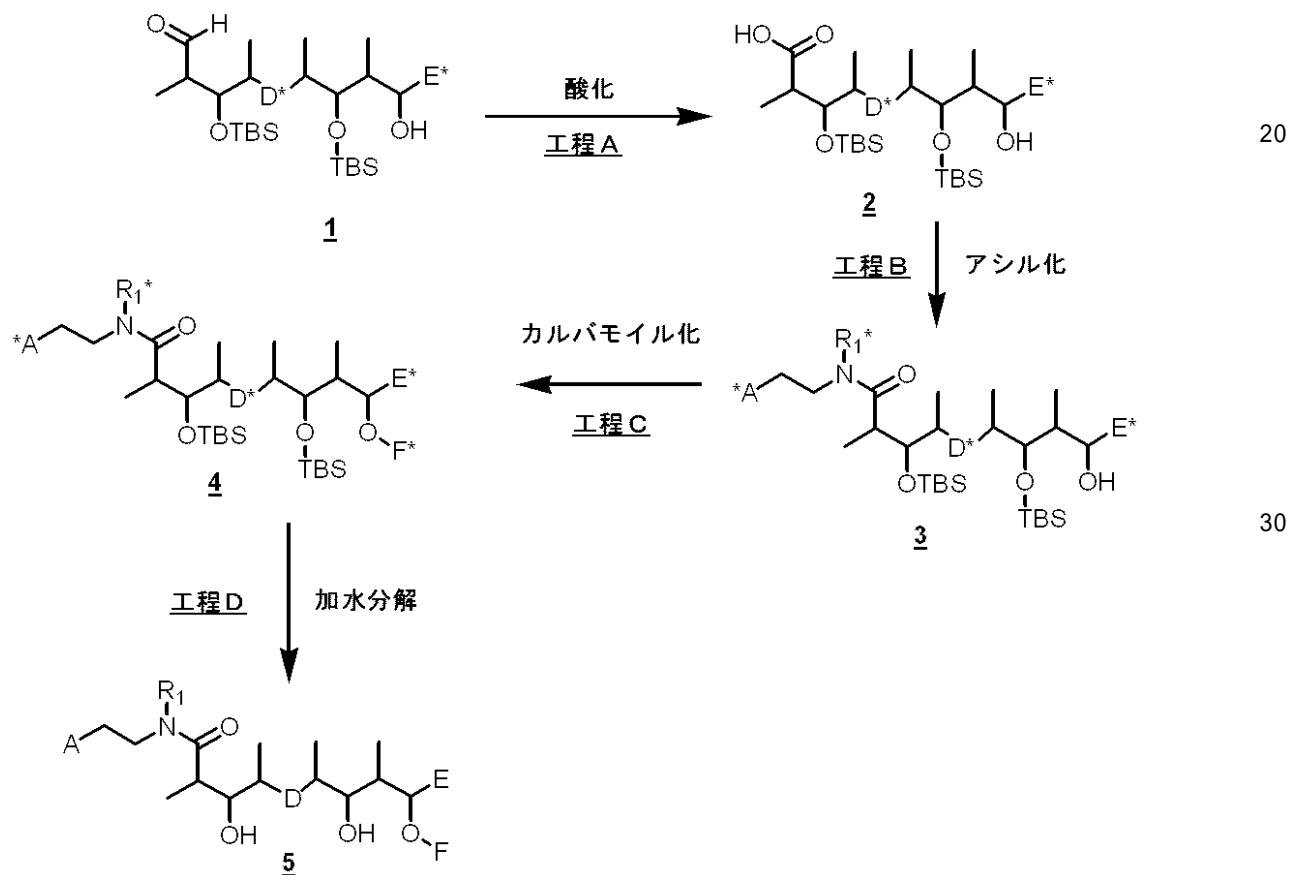
【0071】

工程Cは、式4の置換ポリケチドへの、式3のカルバメートの加水分解に関する。該加水分解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランの混合物の存在下で、-20および40、好ましくは20～25の温度にて、8時間～7日、好ましくは16～72時間、さらに好ましくは24～48時間行われる。
10

【0072】

【化29】

スキーム14



【0073】

スキーム14における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアルデヒドを酸化して式2のカルボン酸を得ることに関する。該酸化は：1)亜塩素酸ナトリウムのような酸化剤；2)リン酸塩、好ましくはリン酸二水素ナトリウム；3)プロトン性有機溶媒、好ましくはt-ブタノールのようなアルコール；および4)アルケン、好ましくは2-メチルプロパンの存在下で、0～40、好ましくは25の温度にて、10分～8時間、好ましくは1時間行われる。
40

【0074】

工程Bは、式2のカルボン酸をアシル化して式3のアミドを得ることに関する。該アシル化は：1)A^{*}およびR₁^{*}は上で定義したとおりである、式A^{*}CH₂CH₂NHR₁^{*}のアミン；2)カルボン酸カップリング試薬、好ましくは1-(3-ジメチルアミノブ
50

ロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩のようなジイミド、およびジイミドカップリング反応によくある適当な活性剤、例えば 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール；および 3) 極性有機溶媒、好ましくは DMF のような低分子量アミドの存在下で、0 ~ 40 、好ましくは 25 の温度にて、1 ~ 24 時間行われる。

【0075】

工程 C は、式 $F^*NC\equiv O$ または $C_1C(O)NC\equiv O$ のいずれかのイソシアネートで式 3 のアミドをカルバモイル化し、式 4 のカルバメートを得ることに関する。 $F^*NC\equiv O$ を用いる場合において、カルバモイル化は、 $Bu_2Sn(OAc)_2$ のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20 ~ 100 、好ましくは 0 ~ 50 10 の温度にて、5 分 ~ 72 時間、好ましくは 1 ~ 24 時間行われる。 $F = H$ である式 I の置換ポリケチドを生成する、 $C_1C(O)NC\equiv O$ を用いる場合において、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒の存在下において、-20 ~ 100 、好ましくは 25 の温度にて、5 分 ~ 72 時間、好ましくは 1 時間 ~ 8 時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば、炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0 ~ 100 、好ましくは 25 の温度にて、5 分 ~ 72 時間、好ましくは 1 時間 ~ 8 時間行われる。

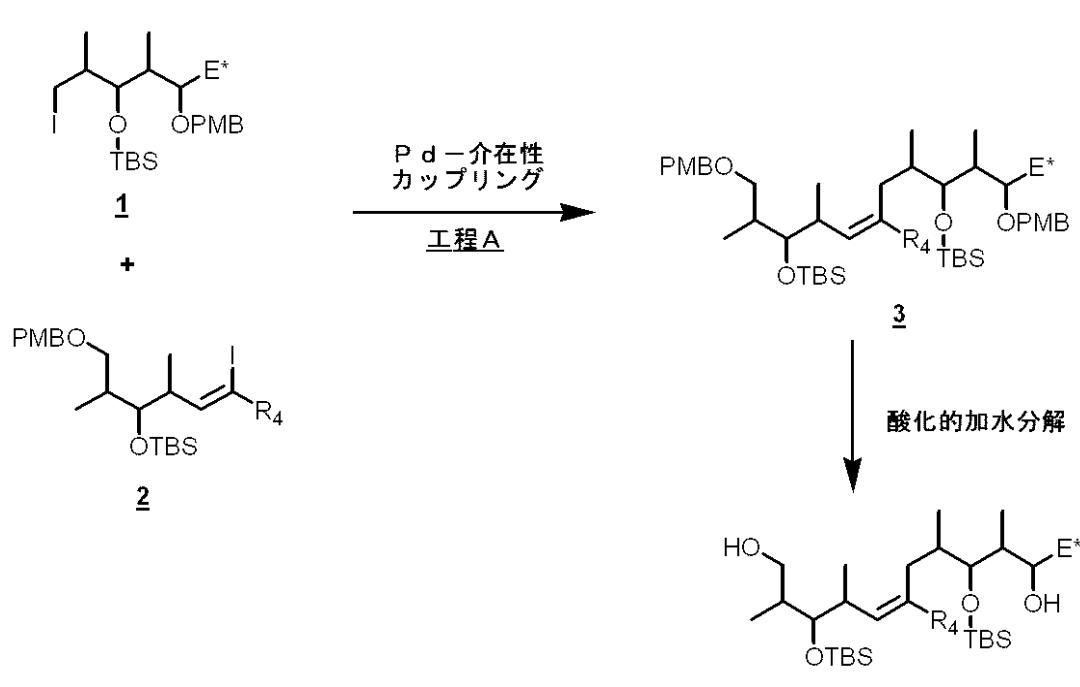
【0076】

工程 D は、式 5 の置換ポリケチドへの、式 4 のカルバメートの加水分解に関する。該加水分解反応は：1) プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および 2) 極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランの混合物の存在下で、-20 ~ 40 、好ましくは 20 ~ 25 の温度にて、8 時間 ~ 7 日、好ましくは 16 ~ 72 時間、さらに好ましくは 24 ~ 48 時間行われる。 20

【0077】

【化 30】

スキーム 15



【0078】

50

スキーム 15 における個々の工程に関して、工程 A は、式 1 のヨウ化アルキルと式 2 のヨウ化ビニルをパラジウム介在性カップリングし、式 3 のアルケンを得ることを含む。該パラジウム介在性カップリングは：1)かさだかい有機金属試薬(hindered organometallic reagent)、好ましくは t - ブチルリチウムのようななかさだかい有機リチウム試薬；2)塩化亜鉛のようなハロゲン化亜鉛または 9 - メトキシ - 9 - ボラビシクロ[3.3.1]ノナンのようななかさだかいホウ素試薬；3)テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)または[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)のようなパラジウム試薬；および 4)極性有機溶媒、好ましくはジエチルエーテルのようなエーテルの存在下で、-78 ~ 25 の温度にて、1 時間 ~ 72 時間行われる。

【0079】

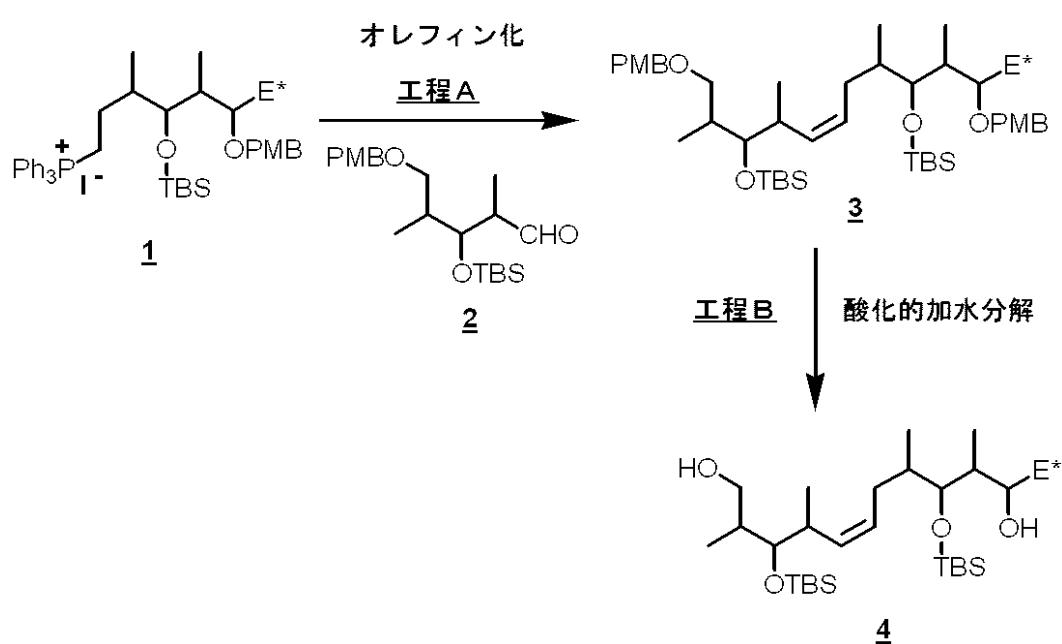
10

工程 B は、式 4 のジオールへの、式 3 のアルケンの酸化的加水分解を含む。該酸化的加水分解は、1)酸化剤、好ましくは 2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノンのようなキノン；2)水；および 3)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-20 ~ 40 、好ましくは 25 の温度にて、1 時間 ~ 72 時間、好ましくは 1 時間行われる。

【0080】

【化31】

スキーム 16



【0081】

スキーム 16 における個々の工程に関して、工程 A は、式 1 のホスホニウム塩で式 2 のアルデヒドをオレフィン化し、式 3 のアルケンを得ることを含む。該オレフィン化は：1)強塩基、好ましくはカリウムヘキサメチルジシラジドまたはブチルリチウムのようなアルカリ金属塩；および 2)不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素、またはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-78 ~ 25 、好ましくは 0 の温度にて、10 分 ~ 48 時間、好ましくは 3 時間行われる。

【0082】

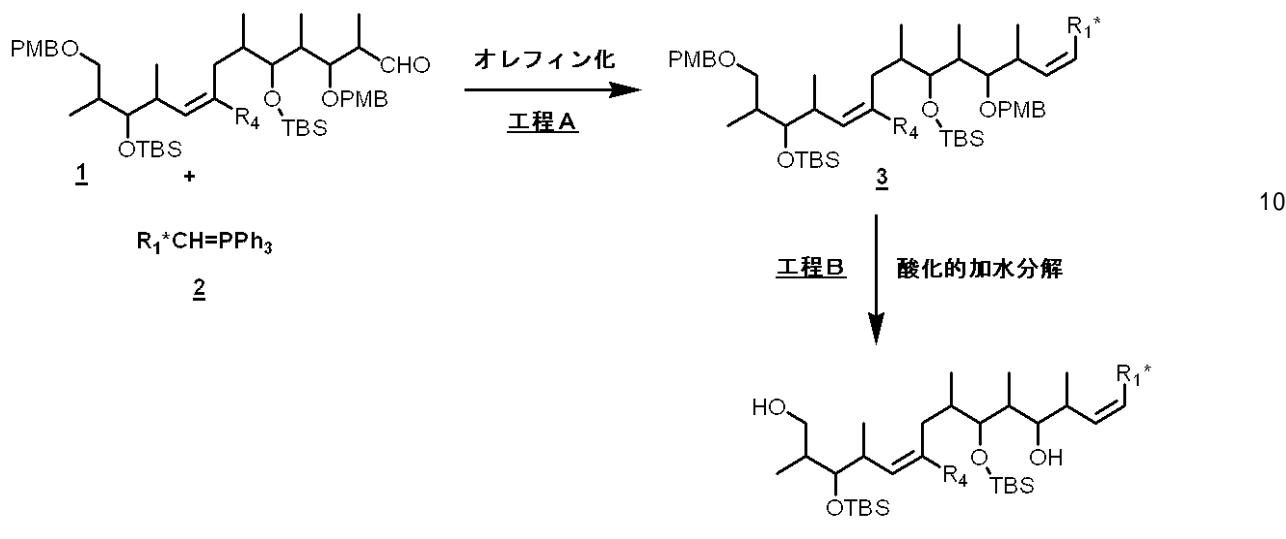
工程 B は、式 4 のジオールへの、式 3 のアルケンの酸化的加水分解を含む。該酸化的加水分解は、1)酸化剤、好ましくは 2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノンのようなキノン；2)水；および 3)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素、-20 ~ 40 、好ましくは 25 の温度にて、1 時間 ~ 72 時間、好ましくは 1 時間行われる。

50

【0083】

【化32】

スキーム17



【0084】

スキーム17における個々の工程に関して、工程Aは、式2のホスホニウム塩で式1のアルデヒドをオレフィン化し、式3のアルケンを得ることを含む。該オレフィン化は：1)強塩基、好ましくはカリウムヘキサメチルジシラジドまたはブチルリチウムのようなアルカリ金属塩；および2)不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素、またはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-78 ~ -25、好ましくは0の温度にて、10分~48時間、好ましくは3時間行われる。

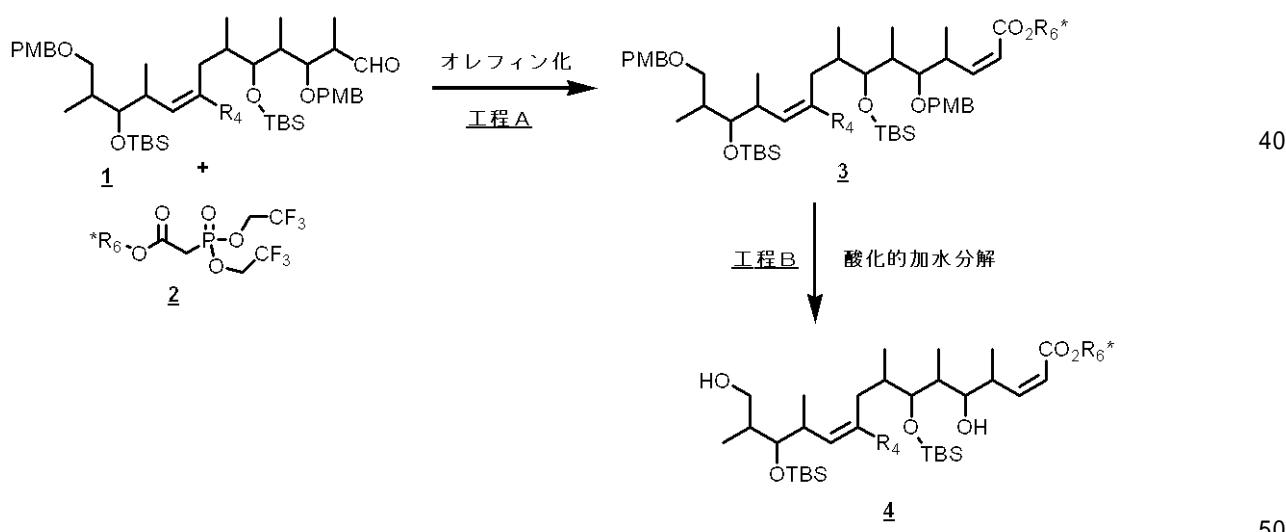
【0085】

工程Bは、式4のジオールへの、式3のアルケンの酸化的加水分解を含む。該酸化的加水分解は、1)酸化剤、好ましくは2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンのようなキノン；2)水；および3)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-20 ~ -40、好ましくは25の温度にて、1時間~72時間、好ましくは1時間行われる。

【0086】

【化33】

スキーム18



【0087】

スキーム 18 における個々の工程に関して、工程 A は、式 2 のホスホネートで式 1 のアルデヒドをオレフィン化して、式 3 のオレフィンを得ることを含む。該オレフィン化は：1)強塩基、好ましくはカリウム ヘキサメチルジシラジドのようなカリウム塩；2)18-クラウン-6 のようなクラウンエーテル；および 3)不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素の存在下で、-78 ~ -25、好ましくは 0 の温度にて、10 分～48 時間、好ましくは 3 時間行われる。

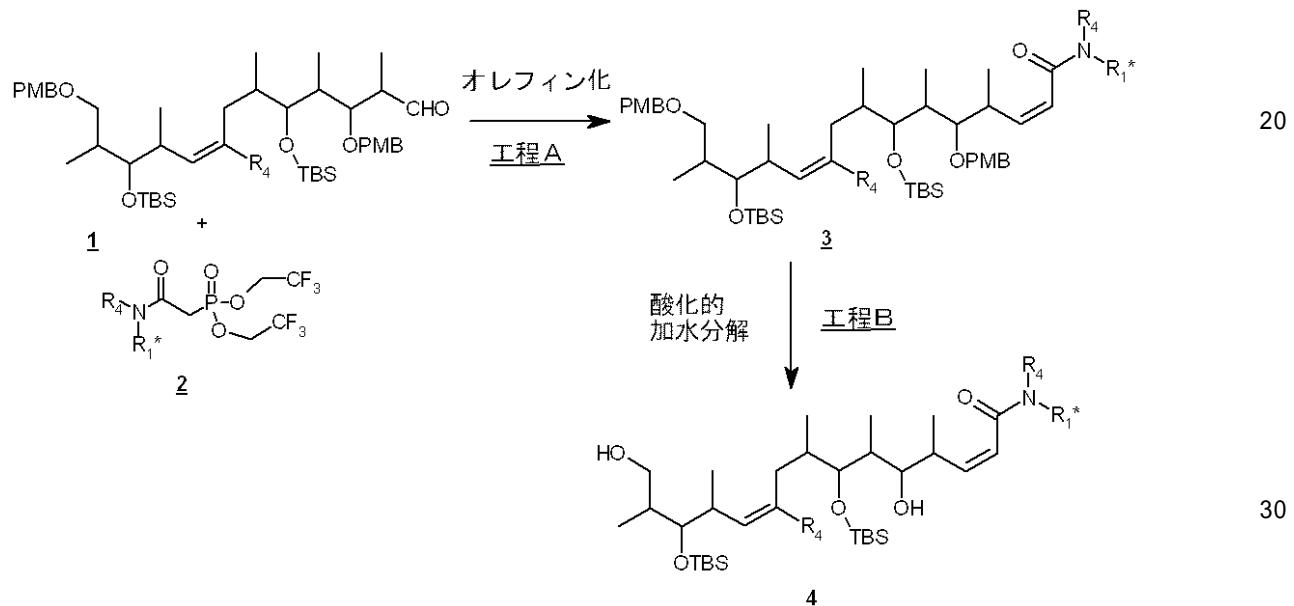
【0088】

工程 B は、式 4 のジオールへの、式 3 のアルケンの酸化的加水分解を含む。酸化的加水分解は：1)酸化剤、好ましくは 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンのようなキノン；2)水；および 3)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-20 ~ -40、好ましくは 25 の温度にて、1 時間～72 時間、好ましくは 1 時間行われる。

【0089】

【化34】

スキーム 19



【0090】

スキーム 19 における個々の工程に関して、工程 A は、式 2 のホスホネートで式 1 のアルデヒドをオレフィン化して、式 3 のオレフィンを得ることを含む。該オレフィン化は：1)強塩基、好ましくはカリウム ヘキサメチルジシラジドのようなカリウム塩；2)18-クラウン-6 のようなクラウンエーテル；および 3)不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素の存在下で、-78 ~ -25、好ましくは 0 の温度にて、10 分～48 時間、好ましくは 3 時間行われる。

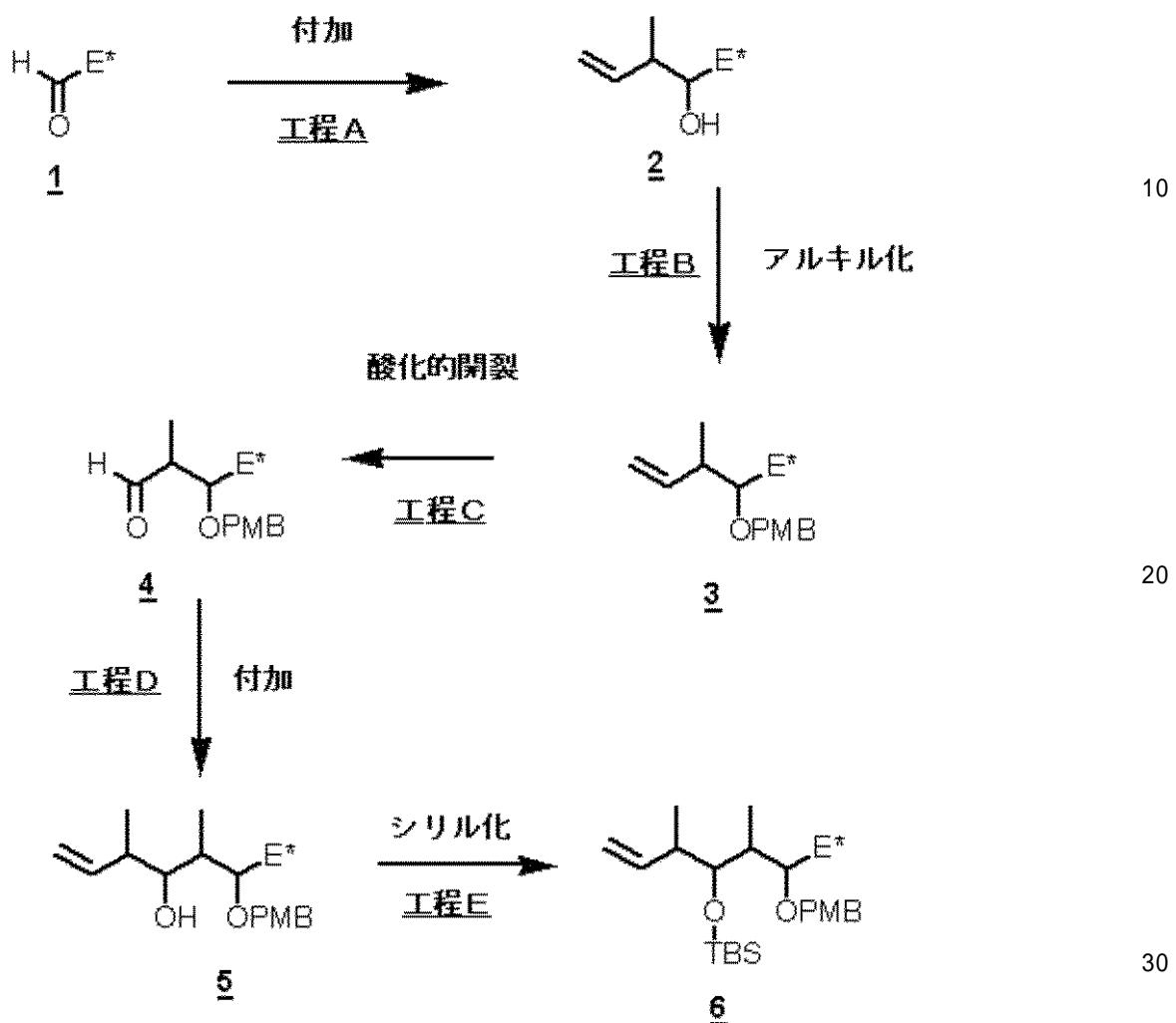
【0091】

工程 B は、式 4 のジオールへの式 3 のアルケンの酸化的加水分解を含む。酸化的加水分解は：1)酸化剤、好ましくは 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンのようなキノン；2)水；および 3)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-20 ~ -40、好ましくは 25 の温度にて、1 時間～72 時間、好ましくは 1 時間行われる。

【0092】

【化35】

スキーム20



【0093】

スキーム20に記載された合成は、 E^* が $-CH(R_7)CH=CH-CH=CH_2$ または $-CH(R_7)CH=CH_2$ でない場合に適用され得る。スキーム20における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアルデヒドにブテン基を付加して、式2のアルコールを得ることを含む。該付加は：1)クロチルボロン試薬、好ましくはキラルクロチルボロン試薬、さらに好ましくは酒石酸ジイソプロピル由来のZ-クロチルボロネート；2)モレキュラー・シーブスのようなオプションの乾燥試薬；および3)不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素の存在下で、-100～-5、好ましくは-78の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。

【0094】

工程Bは、式2のアルコールをアルキル化して、式3のアルコールを得ることに関する。該アルキル化は：1)反応性ベンジル化試薬、好ましくはp-メトキシベンジル-2,2',2-トリクロロアセトイミデートのような反応性パラ-メトキシベンジル化試薬；2)ブロトン供給源、好ましくはピリジニウムp-トルエンスルホネートのようなスルホン酸；および3)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-78～-25、好ましくは0の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。

【0095】

工程 C は、式 3 のアルコールを 2 段階酸化的開裂させ、式 4 のアルデヒドを得ることを含む。酸化的開裂の第一段階は：1)ジヒドロキシリ化試薬、好ましくは四酸化オスミウムのようなオスミウム試薬；2)N - モルホリン - N - オキシドのような共酸化剤(cooxidant)；および 3)アセトン、水、および t - ブタノールの混合物のような非プロトン性極性およびプロトン性溶媒の混合物の存在下で、- 20 ~ 40 、好ましくは 25 の温度にて、10 分 ~ 48 時間、好ましくは 3 時間行われる。酸化的開裂の第二段階は：1)過ヨウ素酸ナトリウムのような過ヨウ素酸塩；および 2)テトラヒドロフランおよび水の混合物のような非プロトン性極性溶媒およびプロトン性溶媒の混合物の存在下で、- 20 ~ 40 、好ましくは 25 の温度にて、10 分 ~ 48 時間、好ましくは 3 時間行われる。

10

【 0096 】

工程 D は、式 4 のアルデヒドにブテン基を付加し、式 5 のアルコールを得ることを含む。該付加は：1)クロチル付加試薬、好ましくはトリブチルスズクロチルのようなクロチルスズ試薬；2)三フッ化ホウ素・エーテル錯体のようなルイス酸；および 3)不活性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、- 100 ~ 5 、好ましくは - 78 の温度にて、10 分 ~ 48 時間、好ましくは 2 時間行われる。

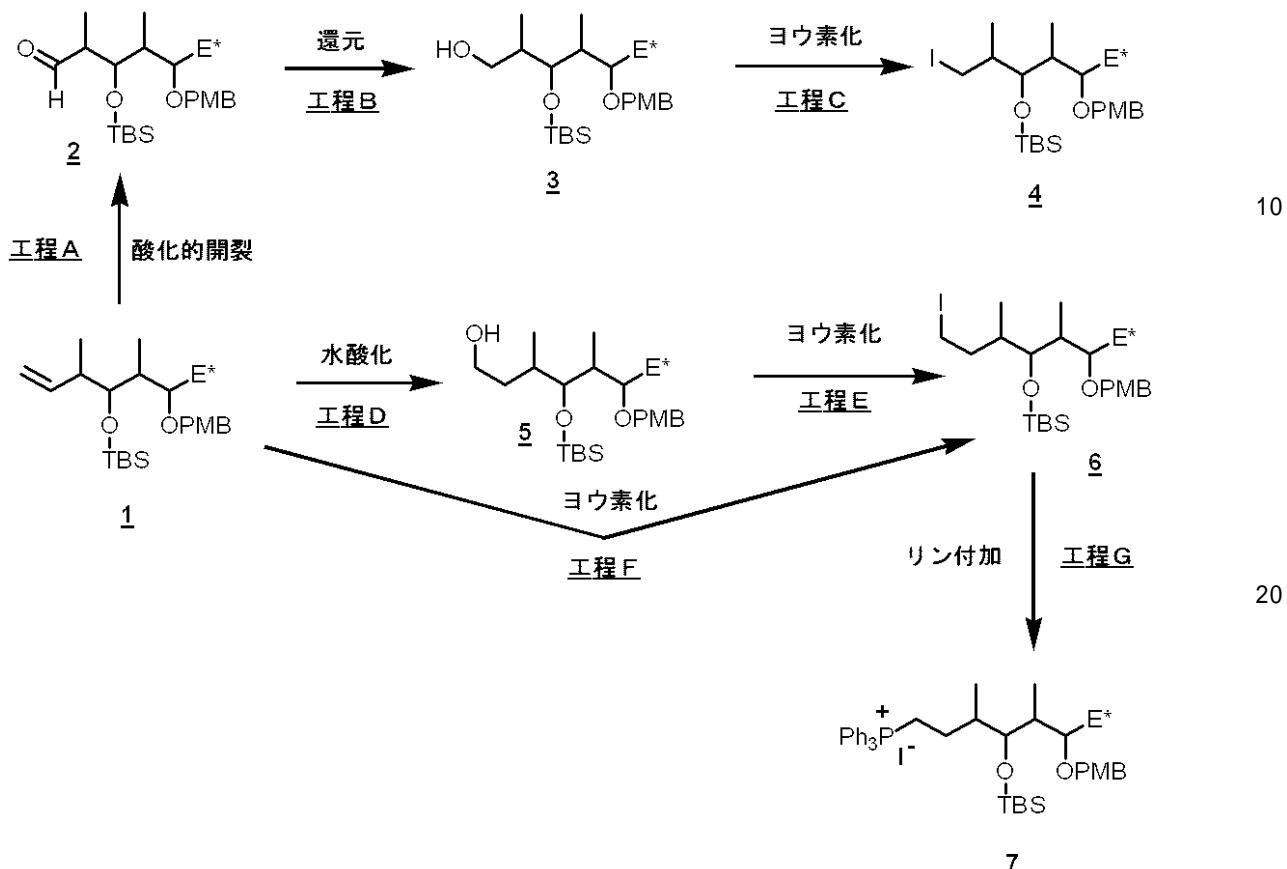
【 0097 】

工程 E は、式 5 のアルコールをシリル化し、式 6 のシリルエーテルを得ることを含む。該シリル化は：1)シリル化試薬、好ましくは t - ブチルジメチルシリルトリフレートのような t - ブチルジメチルシリル化試薬；2)弱塩基、好ましくは窒素含有塩基、さらに好ましくは 2,6 - ルチジンのようなピリジン塩基；および 3)不活性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、- 100 ~ 5 、好ましくは - 20 の温度にて、10 分 ~ 48 時間、好ましくは 2 時間行われる。

20

【 0098 】

【化36】
スキーム21



【0099】

スキーム21に記載された合成は、 E^* が $-CH(R_7)CH=CH-CH=CH_2$ または $-CH(R_7)CH=CH_2$ でない場合に適用され得る。スキーム21における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアルケンを2段階酸化的開裂させ、式2のアルデヒドを得ることを含む。酸化的開裂の第一段階は：1)ジヒドロキシリ化試薬、好ましくは四酸化オスミウムのようなオスミウム試薬；2)N-モルホリン-N-オキシドのような共酸化剤；および3)アセトン、水、およびt-ブタノールの混合物のような非プロトン性極性およびプロトン性溶媒の存在下で、-20～40、好ましくは25の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。酸化的開裂の第二段階は：1)過ヨウ素酸ナトリウムのような過ヨウ素酸塩；2)テトラヒドロフランおよび水の混合物のような非プロトン性極性およびプロトン性溶媒の混合物の存在下で、-20～40、好ましくは25の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。

【0100】

工程Bは、式2のアルデヒドを還元し、式3のアルコールを得ることを含む。該還元は：1)ヒドリド還元剤、好ましくは水素化リチウムアルミニウムまたは水素化ジイソブチルアルミニウムのような水素化アルミニウム、あるいは水素化ホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素；および2)極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-100～40、好ましくは-20～25の温度にて、10分～48時間、好ましくは2時間行われる。

【0101】

工程Cは、式3のアルコールをヨウ素化して、式4のヨウ化物を得ることを含む。該ヨウ素化は：1) I_2 のようなヨウ素化試薬；2)トリフェニルホスフィンのようなリン含有化合物；3)弱塩基、好ましくはイミダゾールのような含窒素弱塩基；および4)極性有機

溶媒、好ましくは酢酸エチルのようなエステルの存在下で、-10 ~ 40、好ましくは25の温度にて、10分~48時間、好ましくは2時間行われる。

【0102】

工程Dは、アルケン式1のアルケンを2段階ヒドロキシル化し、式5のアルコールを得ることを含む。該ヒドロキシル化の第一段階は：1)9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンのようなボラン；および2)極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-10 ~ 40、好ましくは0の温度にて、1時間~48時間、好ましくは24時間行われる。該ヒドロキシル化の第二段階は：1)酸化剤、好ましくは過酸化水素のような過酸化物；2)強アルカリ塩基、好ましくは水酸化ナトリウムのような水酸化物塩基；および3)極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-10 ~ 40、好ましくは0の温度にて、10分~8時間、好ましくは1時間行われる。
10

【0103】

工程Eは、式5のアルコールをヨウ素化して式6のヨウ化物を得ることを含む。該ヨウ素化は：1)I₂のようなヨウ素化試薬；2)トリフェニルホスフィンのようなリン含有化合物；3)弱塩基、好ましくはイミダゾールのような含窒素弱塩基；および4)極性有機溶媒、好ましくは酢酸エチルのようなエステルの存在下で、-10 ~ 40、好ましくは25の温度にて、10分~48時間、好ましくは2時間行われる。

【0104】

工程Fは、式1のアルケンを2段階ヨウ素化して式6のヨウ化物を得ることを含む。該ヨウ素化の第一段階は：1)9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンのようなボランおよび2)極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-10 ~ 40、好ましくは0の温度にて、1時間~48時間、好ましくは24時間行われる。該ヨウ素化の第二段階は、I₂；および2)極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-10 ~ 40、好ましくは0の温度にて、10分~8時間行われる。
20

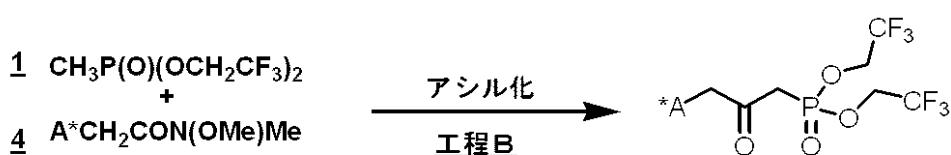
【0105】

工程Gは、式7のヨウ化ホスホニウム塩を得るために、式6のヨウ素のホスフィン付加反応を含む。該ホスフィン付加反応は：1)トリフェニルホスフィンのようなリン試薬；2)塩基、好ましくはジイソプロピルエチルアミンのようなアミン塩基；および3)有機溶媒、好ましくはアセトニトリルのような極性の非プロトン性溶媒の存在下で、25 ~ 150、好ましくは90の温度にて、1時間~72時間、好ましくは18時間行われる。
30

【0106】

【化37】

スキーム22



【0107】

スキーム22における個々の工程に関して、工程Aは、式2の酸クロライドで式1のホスホネートをアシル化し、式3のケトホスホネートを得ることを含む。該アシル化は：1)強塩基、好ましくはアミン塩、さらに好ましくはリチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムヘキサメチルジシラジドのようなジ置換アミン塩；および2)極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-100～0、好ましくは-100～-40の温度にて、10分～8時間、好ましくは2時間行われる。

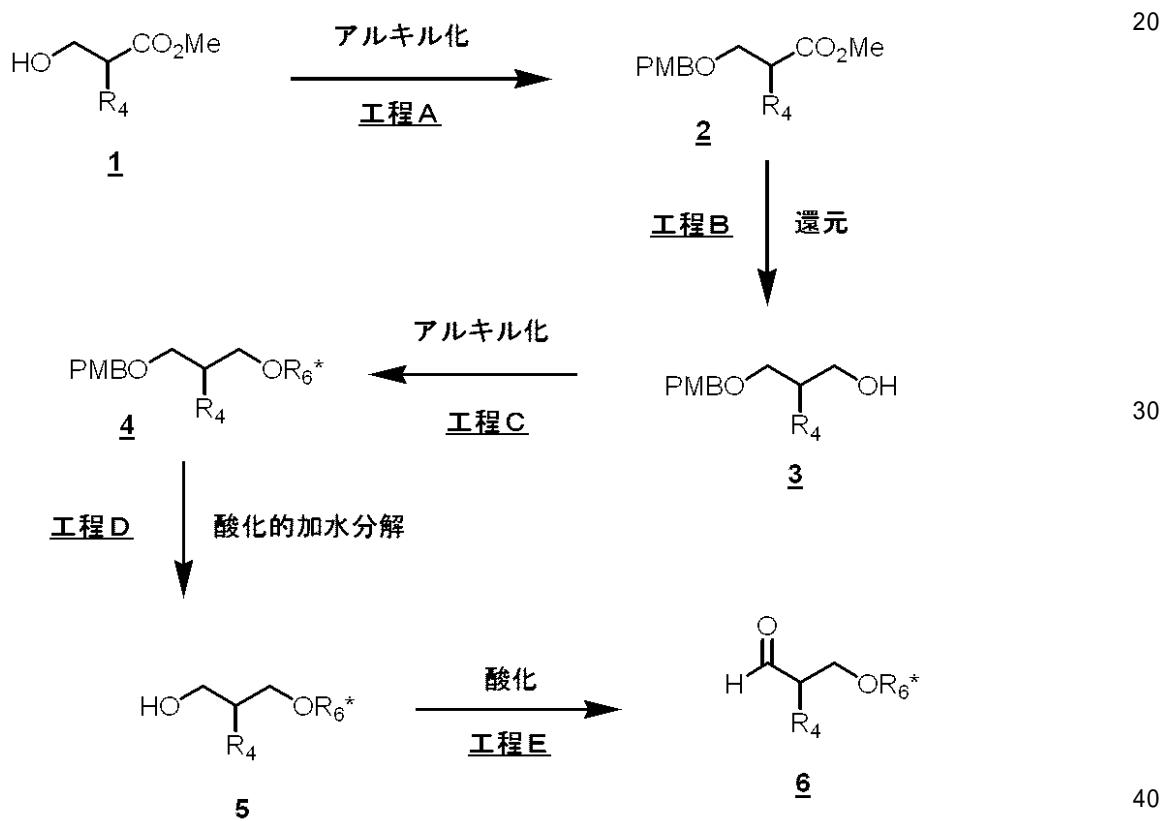
【0108】

工程Bは、式4のアミドで式1のホスホネートをアシル化し、式3のケトホスホネートを得ることを含む。該アシル化は：1)強塩基、好ましくはアミン塩、さらに好ましくはリチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムヘキサメチルジシラジドのようなジ置換アミン塩；および2)極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-100～20、好ましくは-78～0の温度にて、10分～8時間、好ましくは2時間行われる。

【0109】

【化38】

スキーム23



【0110】

スキーム23における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアルコールをアルキル化し、式2のエーテルを得ることを含む。該アルキル化は：1)反応性ベンジル化試薬、好ましくはp-メトキシベンジル-2,2,2-トリクロロアセトイミデートのような反応性パラ-メトキシベンジル化試薬；2)プロトン供給源、好ましくはピリジニウムp-トルエンスルホネートのようなスルホン酸；および3)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-78～25、好ましくは0の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。

【0111】

工程 B は、式 2 のエーテルを還元して、式 3 のアルコールを得ることを含む。該還元は：1) 金属ヒドリド、好ましくは水素化リチウムアルミニウムまたは水素化ジイソブチルアルミニウムのような水素化アルミニウム；および2) 極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-100 ~ 10、好ましくは-78 ~ 0 の温度にて、10分～8時間、好ましくは2時間行われる。

【0112】

工程 C は、式 3 のアルコールをアルキル化して、式 4 のエーテルを得ることを含む。該アルキル化は：1) A^{*} は上で記載したとおりである、式 A^{*}OH のアルコール；2) ジエチル アゾジカルボキシレートのようなカップリング試薬；3) トリフェニルホスフィンのようなホスフィン；および4) 極性有機溶媒、例えばテトラヒドロフランの存在下で、-78 ~ 60、好ましくは-20 ~ 40 の温度で、2 ~ 72 時間、好ましくは 16 時間行われる。

10

【0113】

工程 D は、式 4 のエーテルを酸化的加水分解して、式 5 のアルコールを得ることを含む。該酸化的加水分解は：1) 酸化剤、好ましくは 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンズキノンのようなキノン；2) 水；および3) 極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-20 ~ 40、好ましくは 25 の温度にて、1時間～72時間、好ましくは 1 時間行われる。

【0114】

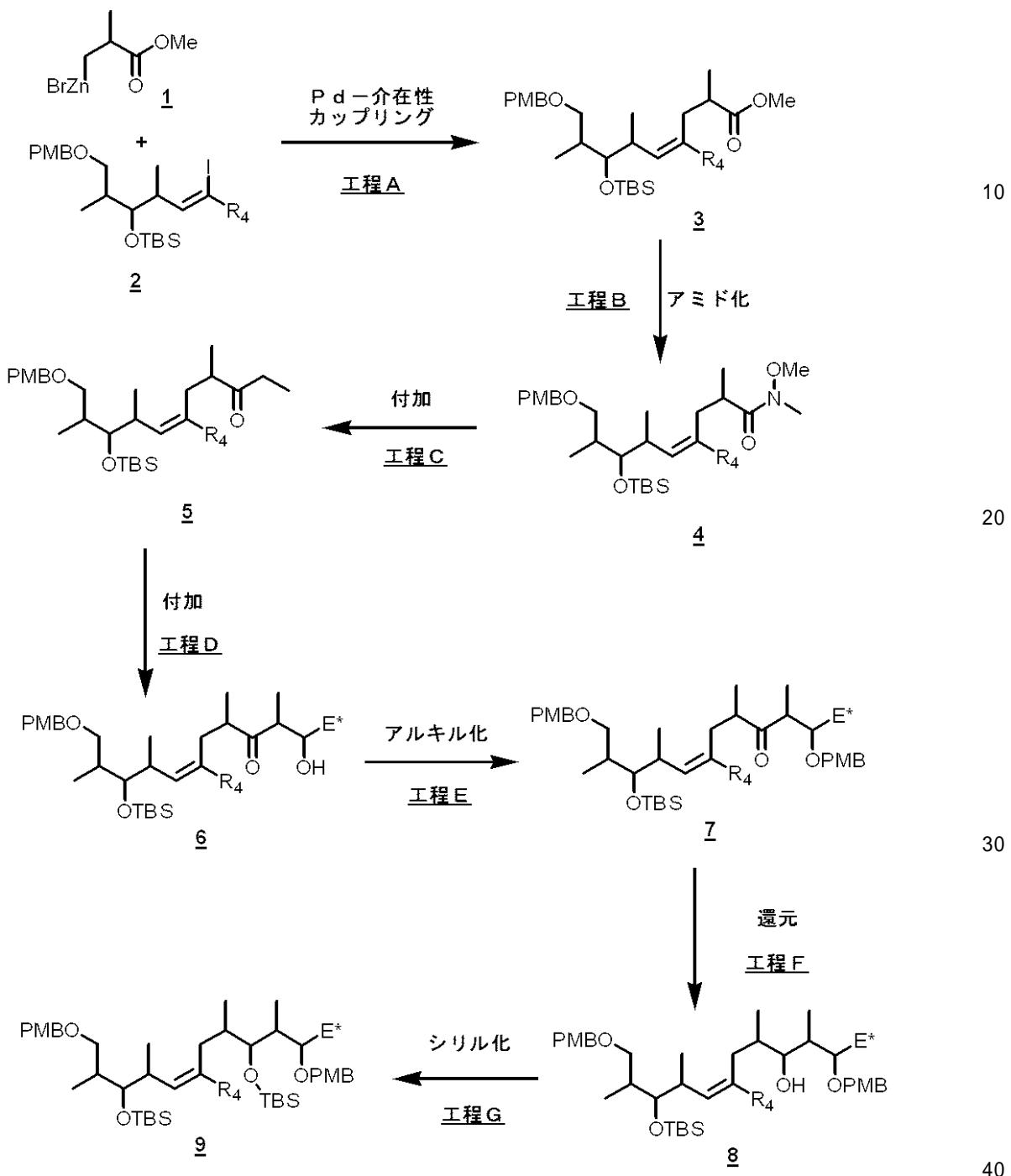
工程 E は、式 5 のアルコールを酸化して、式 6 のアルデヒドを得ることを含む。該酸化は：1) 酸化剤、好ましくは塩化オキサリル、DMSO およびトリエチルアミン；三酸化硫黄 - ピリジン錯体、DMSO およびトリエチルアミン；ならびに 2,2,6,6-テトラメチル-1-ペリジニルオキシ フリーラジカルおよびジアセトキシヨードベンゼンの組合せのような温和な酸化剤；ならびに2) 不活性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのような極性有機溶媒の存在下で、-78 ~ 40、好ましくは-20 ~ 25 の温度にて、10分～48時間、好ましくは 3 時間行われる。

20

【0115】

【化 3 9】

スキーム24



【 0 1 1 6 】

スキーム24における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアルキルジンクプロミドおよび式2のビニルヨウ化物をパラジウム介在的にカップリングし、式3のアルケンを得ることを含む。該パラジウム介在性カップリングは：1)テトラキス(トリフェニルホスフオリン)パラジウム(0)のようなパラジウム試薬；および2)極性有機溶媒、好ましくはジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-78～-25の温度にて、1時間～72時間行われる。

[0 1 1 7]

工程 B は、式 3 のアルケンをアミド化し、式 4 のアミドを得ることを含む。該アミド化は：1) N,N-ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩のような、O,N-ジアルキル化ヒド

ロキシリアミン；2)有機金属試薬、好ましくはアルキルマグネシウムハライドまたはトリメチルアルミニウムのようなトリアルキルアルミニウム試薬；および3)有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素またはヘキサン、あるいはこれら2つの混合物の存在下で、-20～40、好ましくは25の温度にて、1時間～72時間、好ましくは1時間行われる。

【0118】

工程Cは、式5のケトンを得るための、メタロアルカン、好ましくはアルキルリチウムまたはエチルマグネシウムプロミドのようなアルキルマグネシウムハライド試薬での、式4のアミドの付加反応を含む。該付加反応は、テトラヒドロフランのような極性有機溶媒の存在下で、-100～0、好ましくは-78の温度にて、1時間～72時間、好ましくは4時間行われる。
10

【0119】

工程Dは、式E^{*} CHOのアルデヒドで式5のケトンを付加反応に付し、式6のヒドロキシケトンを得ることを含む。該付加反応は：1)ルイス酸、好ましくはホウ素試薬またはトリイソプロポキシチタニウムクロライドのようなチタニウム試薬；および2)極性有機溶媒、好ましくはジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-100～0、好ましくは-78の温度にて、1時間～72時間、好ましくは16時間行われる。

【0120】

工程Eは、式6のヒドロキシケトンをアルキル化し、式7のエーテルを得ることを含む。該アルキル化は：1)反応性ベンジル化試薬、好ましくはp-メトキシベンジル-2,2,2-トリクロロアセトイミデートのような反応性パラ-メトキシベンジル化試薬；2)プロトン供給源、好ましくはピリジニウム p-トルエンスルホネットのようなスルホン酸；および3)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-78～25、好ましくは0の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。
20

【0121】

工程Fは、式7のエーテルを還元して、式8のアルコールを得ることを含む。該還元は：1)還元剤、好ましくは水素化アルミニウムまたは水素化ホウ素、例えばリチウムトリ-t-ブтокシアルミニウムヒドリド；2)極性有機溶媒、好ましくはジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-100～0、好ましくは-78の温度にて、1時間～72時間、好ましくは16時間行われる。
30

【0122】

工程Gは、式8のアルコールをシリル化し、式9のエーテルを得ることを含む。該シリル化は：1)シリル化試薬、好ましくはt-ブチルジメチルシリルトリフレートのようなt-ブチルジメチルシリル化剤；2)弱塩基、好ましくは窒素含有塩基、さらに好ましくは2,6-ルチジンのようなピリジン塩基；および3)不活性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-100～5、好ましくは-20の温度にて、10分～48時間、好ましくは2時間行われる。

【0123】

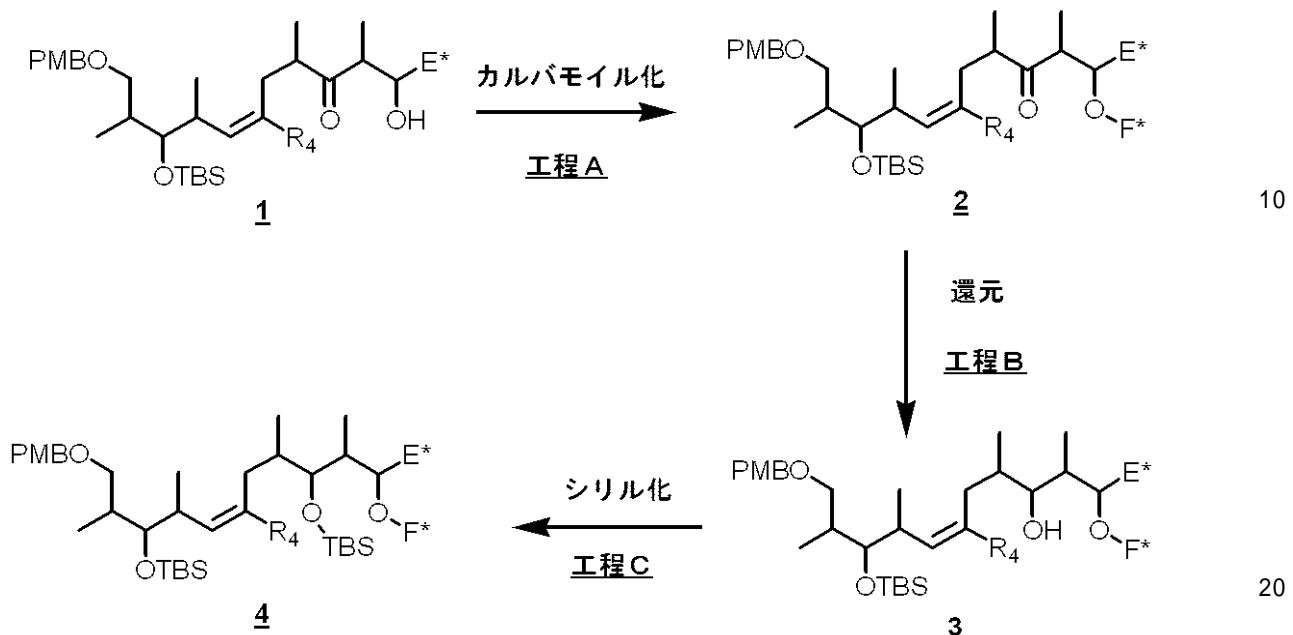
10

20

30

40

【化40】
スキーム25



【0124】

スキーム25における個々の工程に関して、工程Aは、式F^{*}NCOまたはC1₃C(O)NCOのいずれかのイソシアネートで式1のオレフィンをカルバモイル化し、式2のカルバメートを得ることを含む。F^{*}NCOを用いる場合において、該カルバモイル化は、Bu₂Sn(OAc)₂のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20～100、好ましくは0～50の温度にて、5分～72時間、好ましくは1～24時間行われる。F=Hである式Iの置換ポリケチドを生成する、C1₃C(O)NCOを用いる場合において、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒の存在下で、-20～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば、炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる。

【0125】

工程Bは、式2のカルバメートを還元して、式3のアルコールを得ることを含む。該還元は：1)還元剤、好ましくは水素化アルミニウムまたは水素化ホウ素、例えばリチウムトリ-t-ブトキシアルミニウムヒドリド；および2)極性有機溶媒、好ましくはジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-100～0、好ましくは-78の温度にて、1時間～72時間、好ましくは16時間行われる。

【0126】

工程Cは、式3のアルコールをシリル化して、式4のエーテルを得ることを含む。該シリル化は：1)シリル化試薬、好ましくはt-ブチルジメチルシリルトリフラートのようなt-ブチルジメチルシリル化試薬；2)弱塩基、好ましくは窒素含有塩基、さらに好ましくは2,6-ルチジンのようなピリジン塩基；および3)不活性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-100～5、好ましくは-20の温度にて、10分～48時間、好ましくは2時間行われる。

【0127】

10

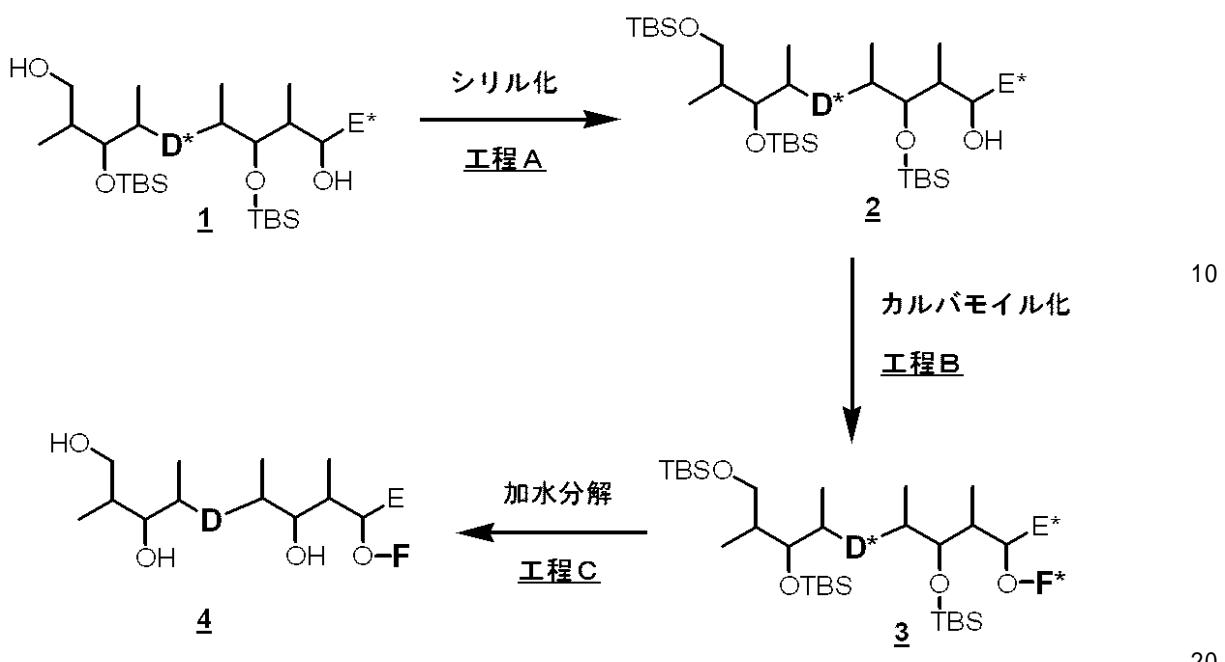
20

30

40

50

【化41】
スキーム26



【0128】

スキーム26における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアルコールをシリル化し、式2のエーテルを得ることに関する。該シリル化は：1)シリル化試薬、好ましくはt-ブチルジメチルシリルトリフラートのようなt-ブチルジメチルシリル化試薬；2)弱塩基、好ましくは窒素含有塩基、さらに好ましくは2,6-ルチジンのようなピリジン塩基；および3)不活性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-100～5、好ましくは-20の温度にて、10分～48時間、好ましくは2時間行われる。

【0129】

工程Bは、式F^{*}NCOまたはCl₃C(O)NCOのいずれかのイソシアネートで式2のエーテルをカルバモイル化し、式3のカルバメートを得ることに関する。F^{*}NCOを用いる場合において、カルバモイル化は、Bu₂Sn(OAc)₂のようなルイス酸またはトリエチルアミンのような弱塩基の存在下で、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒中で、-20～100、好ましくは0～50の温度にて、5分～72時間、好ましくは1～24時間行われる。F=Hである式Iの置換ポリケチドを生成する、Cl₃C(O)NCOを用いる場合において、カルバモイル化は、極性の非プロトン性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化された溶媒の存在下で、-20～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコールの存在下で、塩基、例えば、炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる。

【0130】

工程Cは、式4の置換ポリケチドへの、式3のカルバメートの加水分解に関する。該加水分解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性ハロゲン化水素溶液、例えば水性塩化水素；および2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、好ましくは脂肪族アルコールおよびエーテル、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランの混合物の存在下で、-20～40、好ましくは20～25の温度にて、8時間～7日、好ましくは16～72時間、さらに好ましくは24～48時間行われる。

10

20

30

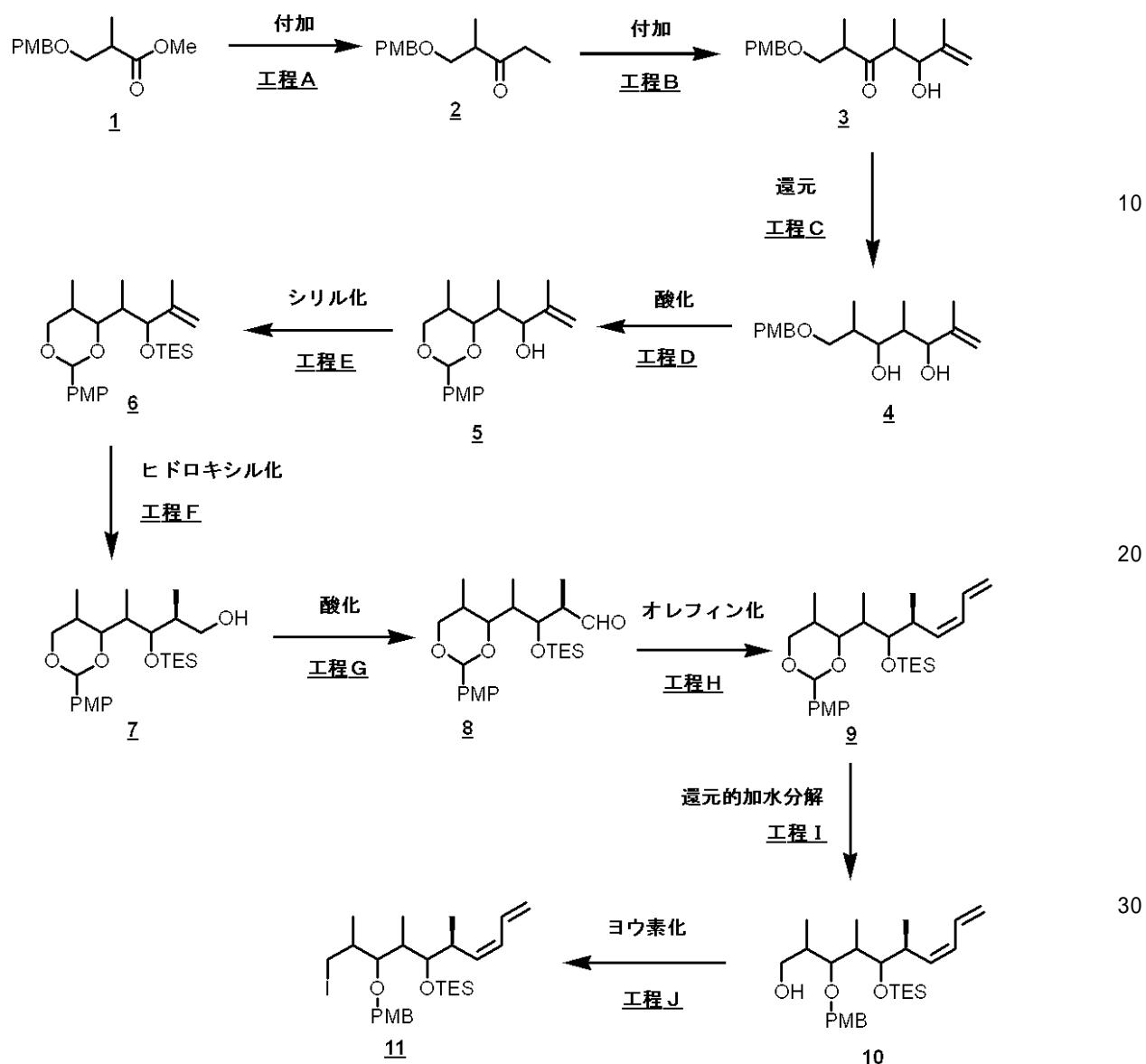
40

50

【0131】

【化42】

スキーム27



【0132】

スキーム27における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアルケンを付加反応に付して、式2のケトンを得ることを含む。該付加は：1)N,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩のようなO,N-ジアルキル化ヒドロキシルアミン；2)有機金属試薬、好ましくはエチルマグネシウムプロミド；および3)有機溶媒、例えばトルエン、ヘキサンまたはテトラヒドロフランの存在下で、-20～40、好ましくは25の温度にて、1時間～72時間、好ましくは1時間行われる。

【0133】

工程Bは、メタクロレインで式2のケトンを付加反応に付し、式3のヒドロキシケトンを得ることを含む。該付加反応は：1)ルイス酸、好ましくはスズ(II)トリフラートのようなスズ試薬；および2)極性有機溶媒、好ましくはジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-100～0、好ましくは-78の温度にて、1時間～72時間、好ましくは16時間行われる。

【0134】

工程Cは、式3のヒドロキシケトンを還元して、式4のアルコールを得ることを含む。

10

20

30

40

50

該還元は：1)還元剤、好ましくは水素化アルミニウム、例えばジイソブチルアルミニウムヒドリド；および2)極性有機溶媒、好ましくはジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-100～0、好ましくは-78の温度にて、1時間～72時間、好ましくは16時間行われる。

【0135】

工程Dは、式4のアルコールを酸化して、式5の環状エーテルを得ることを含む。該酸化は：1)酸化剤、好ましくは2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンのようなキノン；および2)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-40～20、好ましくは0の温度にて、1時間～72時間、好ましくは16時間行われる。

10

【0136】

工程Eは、式5のアルコールをシリル化して、式6のシリルエーテルを得ることを含む。該シリル化は：1)シリル化試薬、好ましくはトリエチルシリルトリフラートのようなトリエチルシリル化試薬；2)弱塩基、好ましくは含窒素塩基、さらには好ましくは2,6-ルチジンのようなピリジン塩基；および3)不活性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-100～5、好ましくは-20の温度にて、10分～48時間、好ましくは2時間行われる。

【0137】

工程Fは、式6のシリルエーテルを2段階ヒドロキシル化して、式7のアルコールを得ることを含む。該ヒドロキシル化の第一段階は：1)9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンのようなボラン；および2)極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-10～40、好ましくは0の温度にて、1時間～48時間、好ましくは24時間行われる。該ヒドロキシ化の第二段階は：1)酸化剤、好ましくは過酸化水素のような過酸化物；2)強アルカリ塩基、好ましくは水酸化ナトリウムのような水酸化物塩基；および3)極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-10～40、好ましくは0の温度にて、10分～8時間、好ましくは1時間行われる。

20

【0138】

工程Gは、式7のアルコールを酸化して、式8のアルデヒドを得ることを含む。該酸化は：1)酸化剤、好ましくは塩化オキサリル、DMSOおよびトリエチルアミン；三酸化硫黄-ピリジン錯体、DMSOおよびトリエチルアミン；ならびに2,2,6,6-テトラメチル-1-ペリジニルオキシフリーラジカルおよびジアセトキシヨードベンゼンの組合せのような温和な酸化剤；ならびに2)不活性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのような極性有機溶媒の存在下で、-78～40、好ましくは-20～25の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。

30

【0139】

工程Hは、式8のアルデヒドをオレフィン化し、式9のジエンを得ることを含む。該オレフィン化は：1)1-ブロモ-1-トリメチルシリル-2-プロパンのようなハロゲン化されたシリルプロパン；2)塩化クロム(II)のようなクロム(II)試薬；および3)極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-100～40、好ましくは20の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。

40

【0140】

工程Iは、式9のジエンを還元的に加水分解し、式10のアルコールを得ることを含む。該還元的加水分解は：1)水素化ルイス酸、好ましくはジイソブチルアルミニウムヒドリドのような水素化アルミニウム；および2)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-100～5、好ましくは-78の温度にて、10分～48時間、好ましくは1時間行われる。

【0141】

工程Jは、式10のアルコールをヨウ素化し、式11のヨウ化物を得ることを含む。該ヨウ素化は：1)ヨウ素のようなヨウ素化試薬；2)トリフェニルホスフィンのようなリン

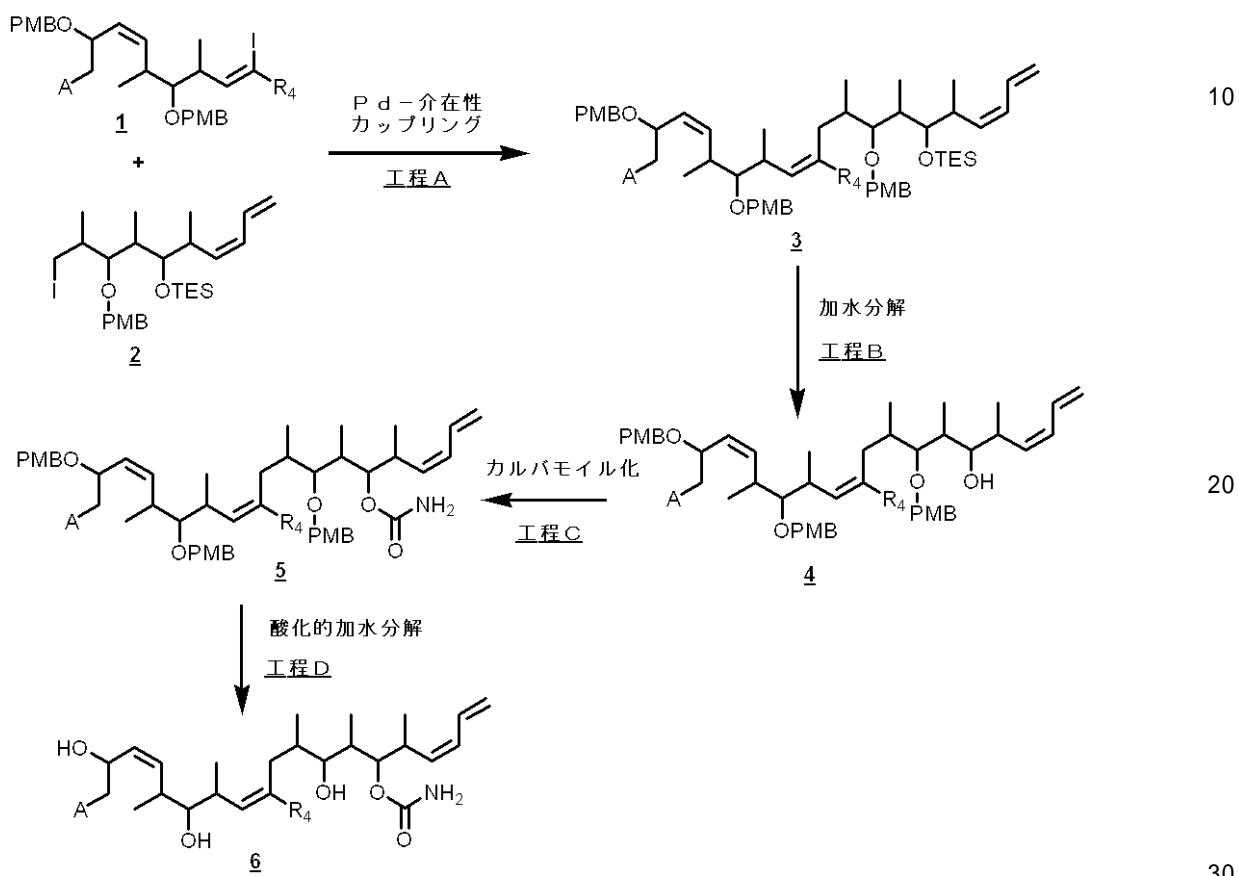
50

含有化合物；3)弱塩基、好ましくはイミダゾールのような含窒素弱塩基；および4)極性有機溶媒、好ましくは酢酸エチルのようなエスセルの存在下で、-10～40、好ましくは25の温度にて、10分～48時間、好ましくは2時間行われる。

【0142】

【化43】

スキーム28



【0143】

スキーム28における個々の工程に関して、工程Aは、式1のビニルヨウ化物および式2のヨウ化アルキルをパラジウム介在的にカップリングし、式3のアルケンを得ることを含む。該パラジウム介在性カップリングは：1)かさだかい有機金属試薬、好ましくはt-ブチルリチウムのようなかさだかい有機リチウム試薬；2)塩化亜鉛のようなハロゲン化亜鉛または9-メトキシ-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンのようなかさだかいホウ素試薬のいずれか；3)テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)または[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(I I)のようなパラジウム試薬；および4)極性有機溶媒、好ましくはジエチルエーテルのようなエーテルの存在下で、-78～25の温度にて、1時間～72時間行われる。

【0144】

工程Bは、式4のアルコールへの、式3のアルケンの加水分解に関する。該加水分解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、さらに好ましくは水性塩化水素のような水性ハロゲン化水素溶液；および2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、さらに好ましくはメタノールおよびテトラヒドロフランのような脂肪族アルコールおよびエーテルの混合物の存在下で、-20～40、好ましくは20～25の温度にて、5分～24時間、好ましくは0.5～12時間行われる。

【0145】

工程Cは、式C₁₃C(O)NCOのイソシアネートで式4のアルコールをカルバモイル化し、式5のカルバメートを得ることに関する。該カルバモイル化は、極性の非プロトン

10

20

30

40

50

性溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-20～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる；この工程の後処理は、プロトン性有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコール、および塩基、例えば、炭酸カリウムのような炭酸塩の存在下で、0～100、好ましくは25の温度にて、5分～72時間、好ましくは1時間～8時間行われる。

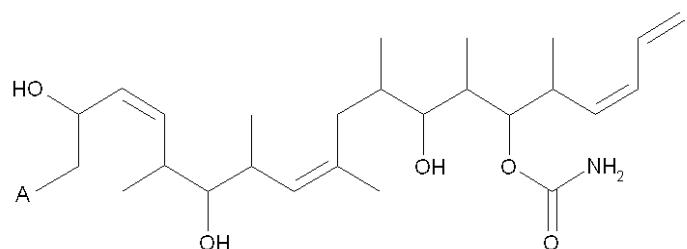
【0146】

工程Dは、式6の置換ポリケチドへの、式5のカルバメートの酸化的加水分解を含む。該酸化的加水分解は：1)酸化剤、好ましくは2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンのようなキノン；2)水；および3)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-20～40、好ましくは25の温度にて、1時間～72時間、好ましくは1時間行われる。
10

【0147】

本発明は、とりわけ、式I d

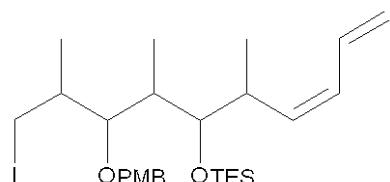
【化44】



20

[式中、Aは式Iの化合物の化合物について上で定義した意義を有する。]の化合物、または可能な場合には、その酸もしくは塩基付加塩の製造方法であって、式I
I

【化45】

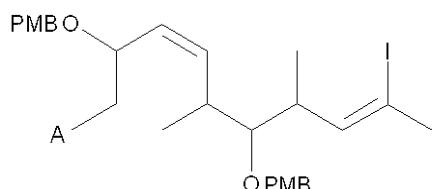


30

[式中、PMBはp-メトキシベンジルを表し、TESはトリエチルシリルを意味する。]

のヨウ化物を、第一段階において、式(I II)

【化46】



40

[式中、PMBはp-メトキシベンジルを表し、そしてAは式Iの化合物について請求項1において定義した意味を有する。]

のビニルヨウ化物でのPd-介在性カップリング反応において反応させ、第二段階において、TES保護基は、得られたカップリング生成物から、プロトン酸の存在下で加水分解されて、1つの遊離のヒドロキシ基を含んでなる中間体が提供され、第三段階において、遊離のヒドロキシ基が、イソシアネートでの反応によりカルバモイル基へと変換され、そして

最終段階において、PMB保護基が酸化的加水分解により除去されて、式I dの化合物が

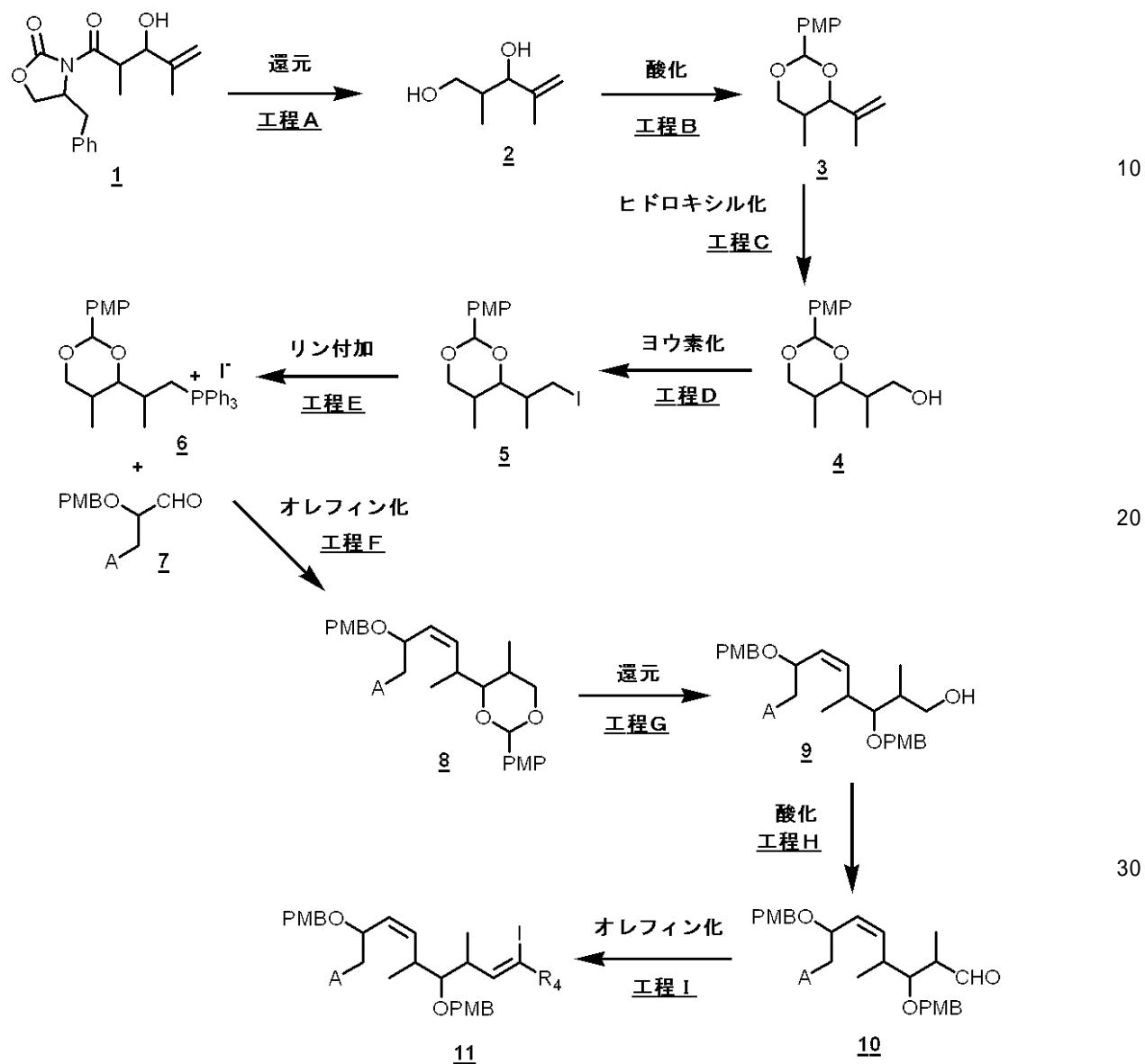
50

提供されること、を特徴とする方法に関する。

【0148】

【化47】

スキーム29



【0149】

スキーム29における個々の工程に関して、工程Aは、式1のイミドを還元して、式2のアルコールを得ることを含む。該還元は：1)水素化ホウ素リチウムのようなヒドリド還元剤；2)プロトン性有機溶媒、好ましくはエタノールのような低級アルカノール；および3)極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-20～40、好ましくは25の温度にて、10分～48時間、好ましくは18時間行われる。

【0150】

工程Bは、式2のアルコールを酸化して、式3の環状エーテルを得ることを含む。該酸化は：1)酸化剤、好ましくは2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンのようなキノン；および2)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-40～20、好ましくは0の温度にて、1時間～72時間、好ましくは16時間行われる。

【0151】

工程 C は、式 3 の環状エーテルを 2 段階ヒドロキシル化し、式 4 のアルコールを得ることを含む。該ヒドロキシル化の第一段階は：1) 9 - ボラビシクロ[3.3.1]ノナンのようなボラン；および 2) 極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-10 ~ 40 、好ましくは 0 の温度にて、1時間 ~ 48 時間、好ましくは 24 時間行われる。該ヒドロキシル化の第二段階は：1) 酸化剤、好ましくは過酸化水素のような過酸化物；2) 強アルカリ塩基、好ましくは水酸化ナトリウムのような水酸化物塩基；および 3) 極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-10 ~ 40 、好ましくは 0 の温度にて、10 分 ~ 8 時間、好ましくは 1 時間行われる。

【0152】

10

工程 D は、式 4 のアルコールをヨウ素化して、式 5 のヨウ化物を得ることを含む。該ヨウ素化は：1) ヨウ素のようなヨウ素化試薬；2) トリフェニルホスフィンのようなリン含有化合物；3) 弱塩基、好ましくはイミダゾールのような含窒素弱塩基；および 4) 極性有機溶媒、好ましくは酢酸エチルのようなエステルの存在下で、-10 ~ 40 、好ましくは 25 の温度にて、10 分 ~ 48 時間、好ましくは 2 時間行われる。

【0153】

工程 E は、式 5 のヨウ化物にリンを付加し、式 6 のヨウ化ホスホニウムを得ることを含む。該リン付加反応は：1) トリフェニルホスフィンのようなリン試薬；2) 塩基、好ましくはジイソプロピルエチルアミンのようなアミン塩基；および 3) 有機溶媒、好ましくはアセトニトリルのような極性の非プロトン性溶媒の存在下で、25 ~ 150 、好ましくは 90 の温度にて、1時間 ~ 72 時間、好ましくは 18 時間行われる。

20

【0154】

工程 F は、式 6 のヨウ化ホスホニウムで式 7 のアルデヒドをオレフィン化し、式 8 のアルケンを得ることを含む。該オレフィン化は：1) 強塩基、好ましくはカリウムヘキサメチルジシラジドまたはブチルリチウムのようなアルカリ金属塩；および 2) 不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素、またはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-78 ~ 25 、好ましくは 0 の温度にて、10 分 ~ 48 時間、好ましくは 3 時間行われる。

【0155】

30

工程 G は、式 8 のアルケンを還元的加水分解し、式 9 のアルコールを得ることを含む。該還元的加水分解は：1) 水素化ルイス酸、好ましくはジイソブチルアルミニウムヒドリドのような水素化アルミニウム；および 2) 極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-100 ~ 5 、好ましくは -78 の温度にて、10 分 ~ 48 時間、好ましくは 1 時間行われる。

【0156】

工程 H は、式 9 のアルコールを酸化して、式 10 のアルデヒドを得ることを含む。該酸化は：1) 酸化剤、好ましくは塩化オキサリル、DMSO およびトリエチルアミン；三酸化硫黄 - ピリジン錯体、DMSO およびトリエチルアミン；および 2,2,6,6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシフリーラジカルおよびジアセトキショードベンゼンの組合せのような温和な酸化剤；および 2) 不活性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのような極性有機溶媒の存在下で、-78 ~ 40 、好ましくは -20 ~ 25 の温度にて、10 分 ~ 48 時間、好ましくは 3 時間行われる。

40

【0157】

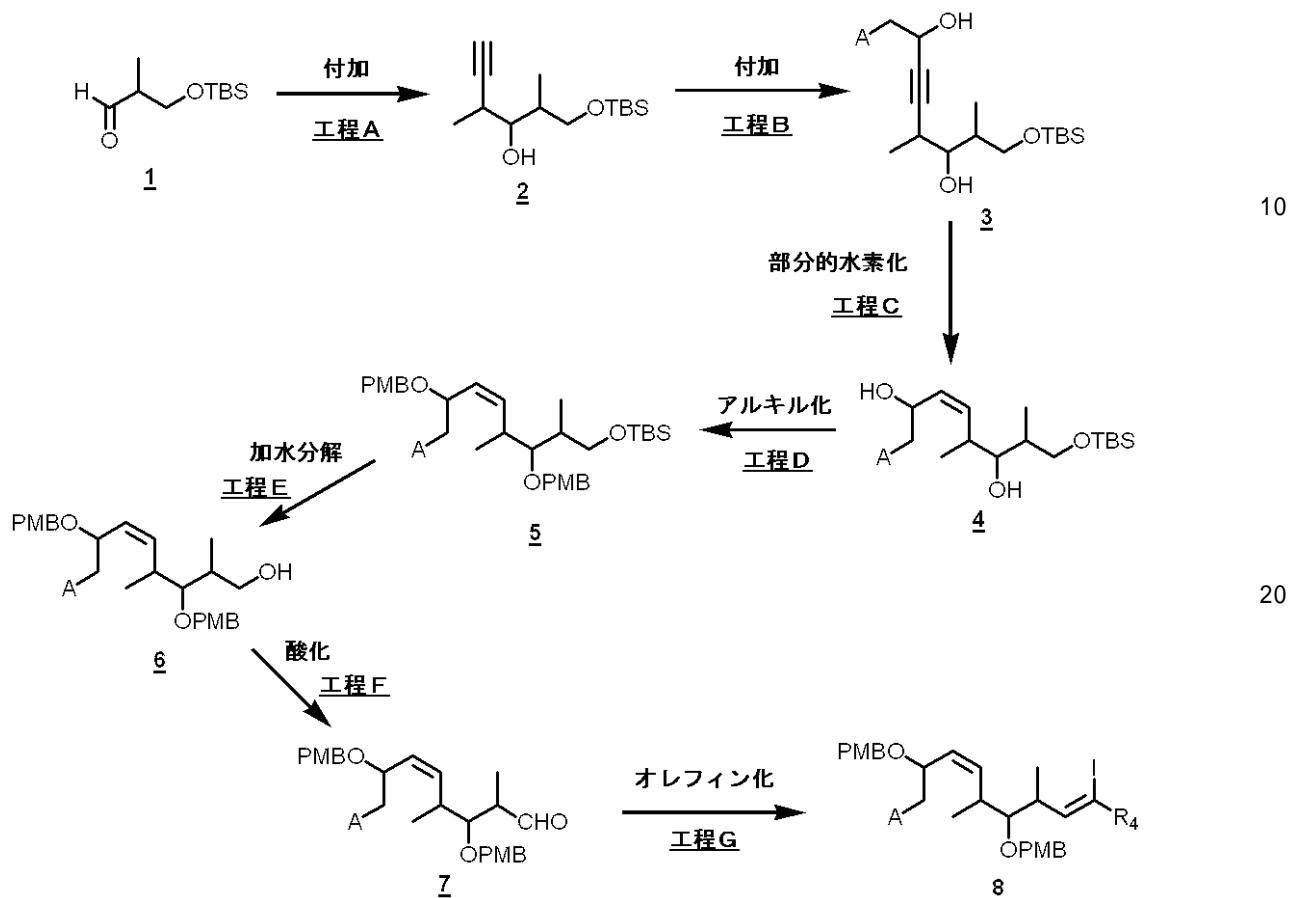
工程 I は、式 10 のアルデヒドをオレフィン化し、式 11 のヨウ化アルケンを得ることを含む。該オレフィン化は：1) ヨウ化エチルトリフェニルホスホニウムのようなアルキルトリフェニルホスホニウム塩；2) 強塩基、好ましくはカリウムヘキサメチルジシラジドまたはブチルリチウムのようなアルカリ金属塩；3) ヨウ素のようなヨウ素化剤；および 4) 不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素、またはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-78 ~ 25 、好ましくは -20 の温度にて、10 分 ~ 48 時間、好ましくは 1 時間行われる。

50

【0158】

【化48】

スキーム30



【0159】

スキーム30における個々の工程に関して、工程Aは、式1のアルデヒドを付加反応に付し、式2のアルキンを得ることを含む。該付加は：1)プロパルギルアルコール、3 - ブチニ - 2 - オールのようなメシル酸塩、メタンスルホネート；2)[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)のようなパラジウム試薬；3)ヨウ化インジウム(I)のようなインジウム試薬；および4)テトラヒドロフランおよびヘキサメチルリン酸トリアミドのような溶媒の極性有機混合物の存在下で、-10 ~ 20 °C、好ましくは0 °Cの温度にて、10分～48時間、好ましくは2時間行われる。

【0160】

工程Bは、式 $\text{A}-\text{CH}_2-\text{CHO}$ を有するアルデヒドに、式2のアルキンを付加し、式3のプロパルギルアルコールを得ることを含む。該アルキン付加は：1)ルイス酸、好ましくは亜鉛トリフラートのような亜鉛ルイス酸；2)ヒドロキシリルアミン、好ましくはN - メチル - エフェドリンのようなエタノールアミン；3)塩基、好ましくはトリエチルアミンのようなアミン塩基；および4)不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素の存在下で、0 ~ 50 °C、好ましくは25 °Cの温度にて、10分～48時間、好ましくは1時間行われる。

【0161】

工程Cは、式3のプロパルギルアルコールを部分的に水素化し、式4のアルケンを得ることを含む。該水素化は：1)水素；2)パラジウムのような遷移金属触媒；3)所望によりキノリンのようなパラジウム毒(palladium poison)；および4)有機溶媒、好ましくはメタノールのようなアルコール、または酢酸エチルのようなエステルの存在下で、0 ~ 35 °C、好ましくは25 °Cの温度にて、1分～12時間、好ましくは30分行われる。

【0162】

工程Dは、式4のアルケンをアルキル化し、式5のエーテルを得ることを含む。該アルキル化は：1)反応性ベンジル化試薬、好ましくはp-メトキシベンジル-2,2,2-トリクロロアセトイミデートのような反応性パラ-メトキシベンジル化試薬；2)プロトン供給源、好ましくはピリジニウムp-トルエンスルホネートのようなスルホン酸；および3)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-78～25、好ましくは0の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。

【0163】

工程Eは、式5のエーテルを加水分解し、式6のアルコールを得ることに関する。該加水分解反応は：1)プロトン酸、好ましくは水性プロトン酸溶液、好ましくは水性塩化水素のような水性ハロゲン化水素溶液；および2)極性有機溶媒、好ましくは極性有機溶媒の混合物、さらに好ましくはメタノールおよびテトラヒドロフランのような脂肪族アルコールおよびエーテルの混合物の存在下で、-20～40、好ましくは20～25の温度にて、5分～24時間、好ましくは0.5～12時間行われる。

【0164】

工程Fは、式6のアルコールを酸化し、式7のアルデヒドを得ることを含む。該酸化は：1)酸化剤、好ましくは塩化オキサリル、DMSOおよびトリエチルアミン；三酸化硫黄-ピリジン錯体、DMSOおよびトリエチルアミン；ならびに2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシフリーラジカルおよびジアセトキシードベンゼンの組合せのような温和な酸化剤；および2)不活性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのような極性有機溶媒の存在下で、-78～40、好ましくは-20～25の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。

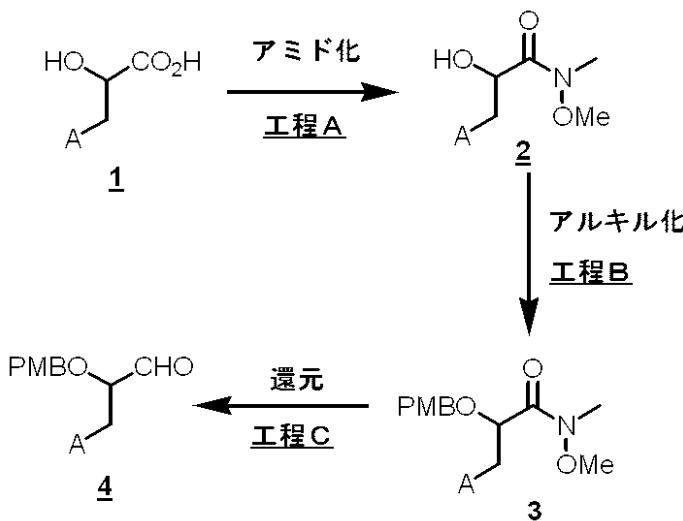
【0165】

工程Gは、式7のアルデヒドをオレフィン化し、式8のヨウ化アルケンを得ることを含む。該オレフィン化は：1)ヨウ化エチルトリフェニルホスホニウムのようなアルキルトリフェニルホスホニウム塩；2)強塩基、好ましくはカリウムヘキサメチルジシラジドまたはブチルリチウムのようなアルカリ金属塩；3)ヨウ素のようなヨウ素化剤；および4)不活性有機溶媒、好ましくはトルエンのような炭化水素、またはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-78～25、好ましくは-20の温度にて、10分～48時間、好ましくは1時間行われる。

【0166】

【化49】

スキーム31



【0167】

10

20

30

40

50

スキーム31における個々の工程に関して、工程Aは、式1のカルボン酸をアミド化し、式2のアミドを得ることを含む。該アミド化は：1)N,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩のようなO,N-ジアルキル化ヒドロキシルアミン；2)カルボン酸カップリング試薬、好ましくは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩のようなジイミド、およびジイミドカップリング反応によくある適当な活性化剤、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；および3)極性有機溶媒、好ましくはDMFのような低分子量アミドの存在下で、0～40、好ましくは25の温度にて、1～24時間行われる。

【0168】

工程Bは、式2のアミドをアルキル化し、式3のエーテルを得ることを含む。該アルキル化は：1)反応性ベンジル化試薬、好ましくはp-メトキシベンジル-2,2,2-トリクロロアセトイミデートのような反応性パラ-メトキシベンジル化試薬；2)プロトン供給源、好ましくはピリジニウムp-トルエンスルホネートのようなスルホン酸；および3)極性有機溶媒、好ましくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素の存在下で、-78～-25、好ましくは0の温度にて、10分～48時間、好ましくは3時間行われる。

【0169】

工程Cは、式3のエーテルを還元し、式4のアルデヒドを得ることを含む。該還元は：1)金属ヒドリド、好ましくはジイソブチルアルミニウムヒドリドのような水素化アルミニウム；および2)極性有機溶媒、好ましくはテトラヒドロフランのようなエーテルの存在下で、-100～-10、好ましくは-78～0の温度にて、10分～8時間、好ましくは2時間行われる。

【0170】

上記のそれぞれの反応の生成物は、所望により、クロマトグラフィーまたは(固体の場合には)再結晶のような慣用的技術により精製され得るが、1つの反応の粗生成物は、有利には、精製なしに次の反応において使用される。

【0171】

当業者にとって明らかなことであるが、式Iの化合物は不斉炭素原子を含む。したがって、個々の立体異性体が本発明の範囲内に含まれると理解されるべきである。

【0172】

上で示したように、すべての式Iの化合物は抗腫瘍剤であり、したがって、さまざまにリンパ腫、肉腫、癌腫、骨髄腫、および白血病細胞株の増殖の阻害において有用である。式Iの化合物の抗腫瘍活性は、接着細胞単層の増殖に対する試験化合物の増殖阻害効果を測定する、Anchorage Dependent Growth Monolayer Assay (ADGMA)を使用して例証され得る。該アッセイを、下記の修正を伴って、National Cancer Institute (NCI)により使用される60細胞株アッセイに適合させる：

1)主要な腫瘍タイプの4つの代表的な細胞株、すなわち、MIP 101結腸癌腫、HCT 116結腸癌腫、1A9卵巣癌腫および1A9PTX22卵巣癌腫が使用された；そして2)テトラゾリウム誘導体、すなわちMTTを使用して細胞密度を測定した。

【0173】

ADGMAは、試験化合物が添加されたときに存在する細胞数に対する、試験化合物での3日間の曝露後の生存細胞数を比較する。細胞生存度は、水溶性ホルマザン誘導体に対して生存細胞により電子捕獲剤(PMS；フェナジンメソサルフェート)の存在下で代謝的に還元される、テトラゾリウム誘導体、すなわち、3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニル-テトラゾリウムプロミド(MTT)を用いて測定される。ホルマザン誘導体の540nmでの吸収(A540)は、生存細胞数に比例する。試験化合物のIC₅₀は、最終対照細胞数の50%まで最終細胞数を減少させるのに必要とされる化合物の濃度である。細胞増殖が阻害される場合、該アッセイは、さらに、化合物を細胞増殖抑制性(3日間の化合物インキュベーション後の細胞数 > 化合物添加時の細胞数)

10

20

30

40

50

または細胞毒性(3日間の化合物インキュベーション後の細胞数 < 化合物添加時の細胞数)と定義する。

【0174】

HCT 116 結腸癌腫細胞株を、American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD)から入手した。MIP 101 結腸癌腫を、Dr. Robert Kramer (Bristol Meyers Squibb)から入手し、そしてこれは、以前に記載された(Niles RM, Wilhelm SA, Steele GD JR, Burke B, Christensen T, Dexter D, O'Brien MJ, Thomas P, Zamcheck N. Isolation and characterization of an undifferentiated human colon carcinoma cell line (MIP 101). Cancer Invest. 1987; 5(6): 545-52.)。1A9 および 1A9PTX22 卵巣腫瘍細胞株を、Dr. Tito Fojo, Medicine Branch, Division of Clinical Sciences, National Cancer Institute, National Institutes of Health、Bethesda、MD 20892 から入手した。1A9 は、卵巣癌腫細胞株、A2780 のクローンである(Giannakakou P, Sackett, DL, Kang Y-K, Zhan Z, Buters JTM, Fojo T, Poruchynsky MS. Paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells have mutant β -tubulins that impaired paclitaxel-driven polymerization. J. Biol. Chem. 1997, 272(4):17118-17125)。1A9PTX22 亜系統は、5 μ g / mL のベラパミル存在下の 5 ng / mL のパクリタキセルへの曝露により単工程選別法における 1A9 細胞株から個々のクローンとして単離された。すべての細胞株を、解凍した後 4 ~ 20 繼代(passages)の間で使用した。MIP 101 結腸癌腫、HCT 116 結腸癌腫、1A9 卵巣癌腫および 1A9PTX22 卵巣癌腫を、10% ウシ胎児血清を含有する RPMI 1640 培地中で維持し、培養する。

【0175】

細胞をトリプシン処理し、そして細胞濃度を測定するために血球計を用いて計数する。次いで、細胞を、次の濃度で 96 ウェルプレートに、それぞれの維持培地(200 μ L / ウェル)中で培養した：MIP 101、2000 細胞 / ウェル、HCT 116、2000 細胞 / ウェル、1A9、10000 細胞 / ウェル、および 1A9PTX22、10000 細胞 / ウェル。細胞 / ウェルの数を予備実験で測定し、そして培養 4 日後に 75 ~ 90 % のコンフルエンシーとなる。培養 1 日後に測定された、最初の細胞密度は、ブランクの培地よりもおよそ 0.10 ~ 0.20 A540 吸収単位大きい。96 ウェルプレートを 0 日目に播種し、試験化合物を 1 日目に添加する。列 A において培地のみ、そして列 B ~ E において 1 細胞株 / 列を入れて「時間 0」のプレートを作成した。「時間 0」のプレートを、培養(薬物を実験プレートに加えた時点)24 時間後に、次のように処理した：各ウェルに、5 マイクロリットルの MTT ストック溶液(PBS 中、0.5 mg / mL)を加え、次いで、37 °C、5% CO₂、加湿環境下で、3 時間培養した。次いで、培地を注意深くそして完全に除去する。プレートを、暗所にて乾燥した。ジメチルスルホキシド(DMSO)を各ウェル(100 μ L / ウェル)に加え、そしてプレートをオービタルシェイカー(orbital shaker)上で 2 時間培養した。プレートを、ブランクとして DMSO を用いて、吸収モード - 終点 L - 1 で、Softmax Version 2.35 を用いる Molecular Devices プレートリーダーで、540 nm にて、96 ウェルプレートリーダーにおいて読み取った。培養 1 日後に、試験化合物を、(1 : 10 の最終希釈で)試験プレートに加え、そして続いて連続的に 10 回希釈した。対照のプレートには、溶媒の 1 : 10 希釈物(10% DMSO / 90% RPMI 1640)のみを加えた。試験化合物の添加の 3 日後に、すべての実験プレートおよび対照プレートを、「時間 0」プレートに関して上記したように処理した。IC₅₀ 値を、正味の増殖パーセントから、化合物濃度の関数として測定する。正味の増殖パーセントは、(細胞 + 薬物 A₅₄₀ - 最初の 540 / 細胞 + 薬物ビヒクル 540 - 最初の 540)として計算される。

【0176】

μ M 表記での次の IC₅₀ 値(平均 ± 標準誤差)が得られた：

【表1】

化合物	MIP 101	HCT116	1A9	1A9PTX22
実施例1	0.06±0.01	0.007±0.005	0.006±0.002	0.007±0.002
実施例2	3.2*	0.4*	0.5*	0.4*
実施例3	0.4±0.1	0.2±0.1	0.3±0.09	0.1±0.04
実施例4	3.2*	0.8*	0.5*	0.4*
実施例5	0.6*	0.3*	0.4*	0.08*
パクリタキセル(既知の抗新生物化合物)	0.2±0.06	0.0003±0.0002	0.047±0.007	0.001±0.001

* 2つの独立した実験の平均

【0177】

腫瘍を阻害するために使用される式Iの化合物の正確な投与量は、宿主、処置される病状の性質および重症度、投与様式ならびに使用される特定の化合物を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、一般に、腫瘍の満足な阻害は、式Iの化合物が非経腸的、例えば、腹腔内、静脈内、筋肉内、皮下、腫瘍内、または直腸内、あるいは経腸的、例えば、経口、好ましくは静脈内または経口、さらに好ましくはサイクル(サイクル=3~6週)あたり1~300mg/kg(体重)の単回投与量で静脈内に、あるいはたいていの大型靈長類に、処置サイクルあたり50~5000mgの単回投与量で投与された場合に、達成される。3~6週の処置サイクルあたりの好適な静脈内単回投与量は、1~75mg/kg(体重)であるか、または、たいていの大型靈長類に、50~1500mgの1日投与量である。適当な静脈内投与量は、3週間に1回、45mg/kgである。

【0178】

通常、最初は少ない投与量で投与され、そして処置される宿主に最適の投与量が決定されるまで、該投与量を徐々に増加させる。投与量の上限は、副作用により設定されるものであり、そして処置される宿主についての臨床試験により決定され得る。

【0179】

式Iの化合物は、1もしくはそれ以上の薬学的に許容される担体および、所望により、1もしくはそれ以上の慣用的な薬学的アジュバントと組み合せられ、そして経腸的、例えば錠剤、カプセル剤、カプレットなどの形態で経口的に、または非経腸的、例えば、滅菌された注射可能な溶液または懸濁液の形態で腹腔内または静脈内に投与され得る。経腸および非経腸組成物は、慣用的手段により調製され得る。

【0180】

式Iの化合物は、腫瘍を阻害するのに有効な量の活性物質を含有する経腸的および非経腸的医薬組成物に製剤化され得る。かかる組成物は単位投与形態であり、そして薬学的に許容される担体を含んでなる。

【0181】

本発明の化合物は、単独で、または1もしくはそれ以上の他の治療剤と組み合せて投与され得る。可能な併用療法は、固定された組合せ剤または本発明の化合物の投与の形態をとり、そして1もしくはそれ以上の他の治療剤は、時間をずらして、または互いに独立して、固定された組合せ剤および1もしくはそれ以上の他の治療剤の組合せ投与で投与される。特に、式Iの化合物は、例えば化学療法、放射線療法、免疫療法、外科的介入または

10

20

30

40

50

これらを組み合せたものと組み合せた腫瘍治療の場合において投与され得る。長期治療が、上記の他の処置戦略の文脈におけるアジュvant療法と同様に可能である。他の可能性のある処置は、腫瘍の緩解後の患者の状態を維持するための治療、または例えばリスクのある患者における、化学予防療法である。

【0182】

可能性のある組合せ剤のための治療剤は、とりわけ、1もしくはそれ以上の抗増殖、細胞増殖抑制性または細胞毒性化合物、例えば化学療法剤、またはポリアミン生合成のインヒビター、プロテインキナーゼ、とりわけセリン/トレオニンプロテインキナーゼ、例えばプロテインキナーゼC、もしくはチロシンプロテインキナーゼ、例えばEGFレセプターチロシンキナーゼのインヒビター、例えばPKI166、VEGFレセプターチロシンキナーゼ、例えばPTK787、もしくはPDGFレセプターチロシンキナーゼ、例えばST1571、サイトカイン、陰性増殖制御因子(negative growth regulator)、例えばTGF- β もしくはIFN- γ 、アロマターゼインヒビター、例えばレトロゾールもしくはアナストロゾール、リン酸化されたタンパク質とのSH2ドメインの相互作用のインヒビター、抗エストロゲン剤、トポイソメラーゼⅠインヒビター、例えばイリノテカン、トポイソメラーゼⅡインヒビター、微小管活性化剤、例えばパクリタキセル、ディスコデルモライドもしくはエポチロン、アルキル化剤、抗新生物代謝拮抗薬、例えばゲムシタピンまたはカペシタピン、プラチナ化合物、例えばカルボプラチニンもしくはシスプラチニン、抗血管新生化合物、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン剤、ビスホスホネート、例えばAREDIA(登録商標)もしくはZOMEТА(登録商標)、およびトランスツズマブを含むが、これらに限定されない群から選択されたいくつかの剤である。コード番号、一般名または商品名により同定される活性剤の構造は、標準的概論「メルク・インデックス」の現行版から、またはデータベース、例えばPatents International a1(例えば、IMS World Publications)から、得られ得る。これらの対応する内容を、参考により、本明細書の一部とする。10 20

【0183】

さらに、本発明は、ヒトもしくは動物の処置のための、または腫瘍疾患の処置用医薬製剤の製造のための、方法において使用するための、本明細書に記載された化合物、および可能な場合にはそれらの薬学的に許容される酸もしくは塩基付加塩の使用に関する。

【0184】

下記の実施例は、本発明に包含される代表的な化合物およびそれらの合成を示す。しかしながら、実施例は例示のみを目的とすることが明確に理解されるべきである。30

【0185】

実施例1：6-[[(2S,3Z,8Z,11S,12R,13S,14S,15S,16Z)-14-[(アミノカルボニル)オキシ]-2,6,12-トリヒドロキシ-5,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-3,8,16,18-ノナデカテトラエニル]テトラヒドロ-(6R)-2H-ピラン-2-オン。

【0186】

a)(7S,8Z,10S,11S,12S,13Z,16S,17R,18R,19S,20S,21Z)-19-[(アミノカルボニル)オキシ]-11,17-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-7-ヒドロキシ-10,12,14,16,18,20-ヘキサメチル-5-オキソ-8,13,21,23-テトラコサテトラエン酸 エチルエステルの製造。40

【0187】

E_t₂O(2.0mL)中の(+)-DIPC1(484mg、10当量、1.51mmol)の攪拌溶液に、0℃にて、蒸留したトリエチルアミン(0.23mL、11当量)、続いてエチル5-オキサヘキサノエート(239mg、1.51mmol、10当量)をシリンジで加える。0℃にて120分間攪拌後、混合物を-78℃に冷却する。E_t₂O(1.0mL)中の(2R,3S,4R)-3-[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-N-メトキシ-N,2,4-トリメチル-5-オキソ-ヘキサンアミド(100mg、0.1550

1 mmol)を、カニューレを介して加える。-78 °C にて3時間後、混合物をフリーザー(-27 °C)に移し、そしてこの温度で16時間静置する。該反応を、0 °C にて、MeOH(1mL)、pH=7 バッファー溶液(2mL)および過酸化水素溶液(50%水溶液、1mL)を添加することにより終了させる。室温(25 °C)で2時間攪拌後、層を分離し、水層をジクロロメタン(3×10mL)で抽出する。合わせた有機層を(MgSO₄)乾燥し、真空中で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィー(biotage、シリカゲル、グラジエント10~30% EtOAc/ヘキサン)により精製すると、無色の非常に粘度の高い油状物質として所望の化合物を得る。

【0188】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 6.61 (1H, ddd, J = 16.6, 10.6, 10.5 Hz), 6.03 (1H, t, J = 11.0), 5.58 (1H, t, J = 10.1 Hz), 5.37 (1H, dd, J = 10.6, 11.2 Hz), 5.35 (2H, m), 5.22 (1H, d, J = 17.0 Hz), 5.13 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.98 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.70 (3H, m), 3.40 (1H, dd, J = 5.7, 3.8 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 6.8, 3.8 Hz), 2.99 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.60-2.51 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.13 (1H, t, J = 12.4 Hz), 1.90-1.87 (2H, m), 1.59 (1H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz, Me), 0.94-0.83 (21H, m), 0.70 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.10-0.01 (4x3H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ: 173.6, 157.3, 135.6, 133.9, 132.4, 132.2, 131.2, 129.2, 128.8, 118.2, 80.79, 80.9, 78.6, 77.2, 64.5, 60.7, 49.5, 42.5, 38.1, 37.2, 36.8, 36.7, 34.9, 34.6, 33.4, 26.4 (6C), 23.1, 19.3, 18.8, 18.7, 18.6, 17.8, 17.6, 14.4, 13.5, 10.3, -2.9, -3.1, -3.2, -3.6.

【0189】

b) (5R, 7S, 8Z, 10S, 11S, 12S, 13Z, 16S, 17R, 18R, 19S, 20S, 21Z)-19-[(アミノカルボニル)オキシ]-11,17-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-5,7-ジヒドロキシ-10,12,14,16,18,20-ヘキサメチル-8,13,21,23-テトラコサテトラエン酸 エチルエステルの製造。

【0190】

0.52mLの無水アセトニトリル中の250mg(0.95mmol)のテトラメチルアンモニウムトリアセトキシ水素化ホウ素の溶液に、0.52mLの水不含有酢酸を加え、そして混合物を環境温度で30分間攪拌する。混合物を-29 °C に冷却し、そして0.5mLの無水アセトニトリル中の50mg(0.453mmol)の(7S, 8Z, 10S, 11S, 12S, 13Z, 16S, 17R, 18R, 19S, 20S, 21Z)-19-[(アミノカルボニル)オキシ]-11,17-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-7-ヒドロキシ-10,12,14,16,18,20-ヘキサメチル-5-オキソ-8,13,21,23-テトラコサテトラエン酸 エチルエステルの溶液を加える。混合物を、-29 °C で18時間攪拌する。該反応を、1mLの0.5N水性酒石酸ナトリウムカリウムでクエンチし、混合物を環境温度までゆっくりと加温する。混合物をCH₂Cl₂で希釈し、そして水性飽和NaHCO₃で乾燥する。水層をCH₂Cl₂で4回逆抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして真空中で濃縮すると、白色の固体として粗生成物を得る;m/z(ESI+): 846 (100(M+Na⁺)).

【0191】

c) 6-[(2S, 3Z, 8Z, 11S, 12R, 13S, 14S, 15S, 16Z)-14-[(アミノカルボニル)オキシ]-2,6,12-トリヒドロキシ-5,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-3,8,16,18-ノナデカテトラエニル]テトラヒドロ-(6R)-2H-ピラン-2-オンの製造。

【0192】

THF(56mL)中の、(5R, 7S, 8Z, 10S, 11S, 12S, 13Z, 16S, 17R, 18R, 19S, 20S, 21Z)-19-[(アミノカルボニル)オキシ]-11,17-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-5,7-ジヒドロキシ-10,12,14,16,18,20-ヘキサメチル-8,13,21,23-テトラコサテトラエン酸

エチルエステル(上記b)からの粗生成物)(5.0 mg、0.452 mmol)の溶液に、4 N HCl(5.6 mL)の水溶液を加える。得られる溶液を室温で24時間攪拌し、そしてMeOH(1.0 mL)を加え、そして混合物をさらに24時間攪拌する。EtOAc(5.0 mL)を、該溶液に加え、続いて0℃にてNaHCO₃を加えてpH=8とする。有機溶液を食塩水で洗浄する。水層をEtOAc(3×3.0 mL)で抽出し、合わせた抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、HPLC(50% CH₂Cl₂-EtOAc、次いで100% EtOAc)により精製すると、所望の化合物を得る。

【0193】

¹H NMR (499 MHz, CD₃CN), 6.68 (ddd, J = 16.7, 10.9, 10.5 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 11.0, Hz, 1H), 5.54 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 10.6, 1H), 5.38 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 16.8, Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.07 (br, CONH₂ 2H), 4.98 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (124.75 MHz, CD₃CN), 72.9, 158.7, 134.7, 134.6, 134.4, 134.1, 133.6, 131.5, 130.9, 118.9, 80.2, 79.7, 77.8, 76.4, 63.9, 45.2, 38.9, 37.4, 36.7, 36.5, 35.1, 34.7, 30.5, 29.5, 23.7, 20.1, 19.6, 18.6, 17.8, 15.9, 9.5; HRMS 572.3564 (M+Na⁺)、計算値 572.3565。

【0194】

実施例2:(5Z,8S,9R,10S,11S,12S,13Z)-11-[(アミノカルボニル)オキシ]-3,9-ジヒドロキシ-2,4,6,8、10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエニルエステル シクロヘキシリカルバミン酸。

【0195】

a)(2S,3R,4S,5Z,8S,9R,10R,11S,12S,13Z)-3,9-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-11-ヒドロキシ-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエニルエステル シクロヘキシリカルバミン酸の製造。

【0196】

(2S,3R,4S,5Z,8S,9R,10R,11S,12S,13Z)-3,9-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエン-1,11-ジオール(215 mg、0.36 mmol)を、ジクロロメタン(5 mL)中に溶解させる。ジブチルスズジアセテート(113 mg、0.90 mmol)を、反応混合物に加え、そして5分間攪拌する。次いで、シクロヘキシリソシアネットを反応混合物に滴下する。得られる混合物を一夜攪拌する。溶媒を除去する。粗生成物をクロマトグラフ(ヘキサンから、ヘキサン中10% EtOAc)にかけると、無色の油状物質として所望の化合物a)を得る。

【0197】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), 6.60 (m, 1H), 6.09 (t, J = 7, 1H), 5.29-4.94 (m, 4H), 3.99-3.98 (bs, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.52-3.24 (m, 3H), 2.76-2.53 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.15 (t, J = 8, 1H), 1.85-1.51 (m, 6H), 1.27-1.00 (m, 6H), 0.89-0.62 (m, 34H), -0.01--0.11 (m, 12H); マススペクトル(ESI)、m/z 722、739 (m+NH₃)。

【0198】

b)(2S,3R,4S,5Z,8S,9R,10R,11S,12S,13Z)-11-[(アミノカルボニル)オキシ]-3,9-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエニルエステル シクロヘキシリカルバミン酸の製造。

10

20

30

40

50

【0199】

(2S,3R,4S,5Z,8S,9R,10R,11S,12S,13Z)-3,9-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-11-ヒドロキシ-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエニルエステル シクロヘキシルカルバミン酸(100mg、0.14mmol)を、ジクロロメタン(3ml)中に溶解させる。トリクロロアセチル イソシアネート(40mg、0.21mmol)を反応混合物に滴下し、そして30分間攪拌する。溶媒を真空中で除去し、メタノールを加え(3mL)、次いで、炭酸カリウムを加える(50mg)。この混合物を2時間攪拌する。次いで、溶媒を除去する。粗生成物をクロマトグラフ(ヘキサンから、ヘキサン中10%EtOAc)にかけると、無色の油状物質として所望の化合物を得る。

10

【0200】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)， 6.63 (m, 1H), 6.04 (t, J = 7, 1H), 5.38 (m, 4H), 4.71 (m, 3H), 4.05-3.75 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.13 (m, 6H), 1.72 (m, 8H), 1.39-1.07 (m, 6H), 0.98 (m, 34H), 0.07 (m, 12H); マススペクトル(ESI)、m/z 765、782 (m + NH₃)。

【0201】

c)(5Z,8S,9R,10S,11S,12S,13Z)-11-[(アミノカルボニル)オキシ]-3,9-ジヒドロキシ-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエニルエステル シクロヘキシルカルバミン酸の製造。

20

【0202】

(2S,3R,4S,5Z,8S,9R,10R,11S,12S,13Z)-11-[(アミノカルボニル)オキシ]-3,9-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエニルエステル シクロヘキシルカルバミン酸(32mg、0.04mmol)を、イソプロパノール(1mL)中に溶解させる。4N HCl(0.75ml)を、5分かけて、反応混合液に加える。混合溶液を48時間攪拌する。溶媒を蒸発乾固させる。粗生成物をHPLCにより精製すると、白色の粉末として所望の化合物を得る。

【0203】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)， 6.59 (m, 1H), 5.98 (t, J = 10.8, 1H), 5.30 (t, J = 10.4, 1H), 5.16 (d, J=16.7, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.80 (bs, 1H), 4.65 (m, 3H), 4.07 (bs, 2H), 3.39 (m, 6H), 2.97 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.97 (m, 7H), 1.65 (m, 5H), 1.30 (m, 2H), 1.12 (m, 3H), 0.97 (m, 12H), 0.83 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)， 157.65, 156.73, 134.27, 134.01, 132.58, 130.36, 130.18, 118.27, 79.24, 78.41, 75.85, 67.31, 50.39, 37.72, 36.67, 36.22, 35.92, 35.22, 33.79, 33.17, 25.87, 25.21, 23.64, 17.71, 16.51, 15.59, 13.73, 9.51。HRMS : C₃₀H₅₂N₂O₆Naについての計算値(M + Na)⁺ 559.3723、実測値 559.3723。

30

【0204】

実施例3：(2Z,7Z,10S,11R,12S,13S,14S,15Z)-4,6,8,10,12,14-ヘキサメチル-1-フェノキシ-2,7,15,17-オクタデカテトラエン-5,11,13-トリオール-13-カルバメート。

40

【0205】

a)(3Z,5S,6S,7R,8R,9S,11Z,13S,14S,15S,16Z)-8,14-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-5,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-18-フェノキシ-1,3,11,16-オクタデカテトラエン-6-オール カルバメートの製造。

【0206】

Ph₃P(118mg、0.452mmol)のTHF溶液を、-78にてN₂下で、DEAD(78mg、0.452mmol)を用いて処理する。10分後、PhOHおよび(2Z,4S,5S,6S,7Z,10S,11R,12R,13S,14S,15Z)-5,11-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-4,6,8,10,12,14-ヘ

50

キサメチル - 2 , 7 , 1 5 , 1 7 - オクタデカテトラエン - 1 , 1 3 - ジオール - 1 3 - カルバメートを加える。該溶液を 2 時間以内に 2 3 に加温し、そして 1 2 時間攪拌する。T H F を真空中で除去し、E t O A c (2 0 m l)を加える。有機溶液を、H ₂ O (1 × 1 0 m L)および食塩水 (1 × 1 0 m L)で洗浄する。水層を E t ₂ O (3 × 2 0 m l)で抽出し、合わせた抽出液を (N a ₂ S O ₄)乾燥し、そして濃縮する。クロマトグラフィー (S i O ₂ 、 0 ~ 3 0 % E t O A c - ヘキサン グラジエント溶出)により、所望の化合物を得る。

【 0 2 0 7 】

¹³C NMR (75 MHz, C D C I ₃), 159.0, 157.2, 136.3, 133.6, 132.9, 132.2, 130.8, 130.0, 129.8, 129.6, 124.5, 120.8, 115.5, 114.8, 81.1, 79.1, 77.4, 64.4, 38.2, 37.4, 37.2, 36.3, 35.1, 34.6, 26.4, 23.1, 19.2, 18.8, 18.7, 18.4, 17.7, 14.0, 10.3, -3.0, -3.1, -3.3, -3.4 ; H R M S E S I m / z 5 3 6 . 3 3 5 4 (M + N a ⁺ 、 C ₃ ₁ H ₄ ₇ O ₅ N N a の計算値 5 3 6 . 3 3 5 1)。

【 0 2 0 8 】

b) (2 Z , 7 Z , 1 0 S , 1 1 R , 1 2 S , 1 3 S , 1 4 S , 1 5 Z) - 4 , 6 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 4 - ヘキサメチル - 1 - フエノキシ - 2 , 7 , 1 5 , 1 7 - オクタデカテトラエン - 5 , 1 1 , 1 3 - トリオール - 1 3 - カルバメートの製造。

【 0 2 0 9 】

M e O H (1 0 m L)中の(3 Z , 5 S , 6 S , 7 R , 8 R , 9 S , 1 1 Z , 1 3 S , 1 4 S , 1 5 S , 1 6 Z) - 8 , 1 4 - ビス [[(1 , 1 - ジメチルエチル) ジメチルシリル] オキシ] - 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 1 8 - フエノキシ - 1 , 3 , 1 1 , 1 6 - オクタデカテトラエン - 6 - オール カルバメート (1 4 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 1 当量)の溶液に、H C l の M e O H 溶液 (1 5 . 5 m L 、 1 5 m L M e O H + 0 . 5 m L 1 2 N H C l)を加える。得られる溶液を、2 3 にて 3 6 時間攪拌する。次いで、0 にて固体の N a H C O ₃ を添加して、p H を 8 に調節する。該溶液を真空中で乾燥し、残渣を C H ₂ C l ₂ (1 0 m l)中に溶解させ、そしてセライトを通して濾過する。クロマトグラフィー (S i O ₂ 、 5 0 % C H ₂ C l ₂ - E t O A c 、 次いで 1 0 0 % E t O A c)により、白色の固体として所望の化合物を得る : R _f = 0 . 6 (S i O ₂ 、 E t O A c) ; [] ² _D + 6 6 . 2 1 5 ° (c 1 . 1 、 C H ₂ C l ₂) ; H R M S E S I m / z 5 3 6 . 3 3 5 4 (M + N a ⁺ 、 C ₃ ₁ H ₄ ₇ O ₅ N N a の計算値 5 3 6 . 3 3 5 1)。

【 0 2 1 0 】

¹H NMR (300 MHz, C D C I ₃), 7.28 (m , 2H), 6.95 (t , J = 7.32 Hz , 1H), 6.90 (m , 3H), 6.60 (ddd , J = 16.8 , 10.6 , 10.6 Hz , 1H), 6.03 (t , J = 10.92 Hz , 1H), 5.70 (m , 1H), 5.69 (t , J = 11.1 Hz , 1H), 5.35 (t , J = 10.2 Hz , 1H), 5.22 (d , J = 16.9 Hz , 1H), 5.12 (dd , J = 12.1 , 10.1 Hz , 2H), 4.72 (dd , J = 7.17 , 4.73 Hz , 1H), 4.51 (d , J = 5.95 Hz , 2H), 4.48 (br s , 2H), 3.23 (m , 2H), 3.04-2.95 (m , 1H), 2.67 (m , 1H), 2.51 (m , 1H), 1.99-1.84 (m , 3H), 1.80 (dd , J = 12.21 , 8.24 Hz , 1H), 1.75 (m , 1H), 1.61 (s , 3H), 1.03 (d , J = 6.8 Hz , 3H), 1.00 (d , J = 6.5 Hz , 3H), 0.97 (d , J = 2.14 Hz , 3H), 0.96 (d , J = 2.14 Hz , 3H), 0.80 (d , J = 2.14 Hz , 3H); ¹³C NMR (125 MHz, C D C I ₃), 158.7, 156.9, 135.3, 133.7, 132.2, 129.9, 129.5, 125.6, 120.8, 117.9, 114.7, 79.4, 78.9, 76.4, 64.1, 37.0, 36.0, 35.8, 34.7, 33.0, 23.1, 18.4, 17.4, 16.5, 13.84, 8.7 。

【 0 2 1 1 】

実施例 4 : (2 Z , 7 Z , 1 0 S , 1 1 R , 1 2 S , 1 3 S , 1 4 S , 1 5 Z) - 1 3 - [(アミノカルボニル) オキシ] - 5 , 1 1 - ジヒドロキシ - N , 4 , 6 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 4 - ヘプタメチル - N - フェニル - 2 , 7 , 1 5 , 1 7 - オクタデカテトラエンアミド。

【 0 2 1 2 】

a) (2 Z , 4 S , 5 S , 6 S , 7 Z , 1 0 S , 1 1 R , 1 2 R , 1 3 S , 1 4 S , 1 5 Z) - 5 , 1 1 - ビス [[(1 , 1 - ジメチルエチル) ジメチルシリル] オキシ] - 1 3 - ヒドロキシ - N , 4 , 6 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 4 - ヘプタメチル - N - フェニル - 2 , 7 , 1 5 , 1 7 - オクタデカ

10

20

30

40

50

テトラエンアミドの製造。

【0213】

トルエン(10mL)中のビス(2,2,2-トリフルオロエチル)(N-メチル-N-フェニルアミンカルボニルメチル)ホスホネート(269mg、0.674mmol、2.67当量)および18-クラウン-6(134mg、0.506mmol、2当量)の-20溶液に、KHMDS(1.35mL、トルエン中0.5M、0.674mmol、2.67当量)を2分かけて加える。該溶液を0(10分)に加温し、そして-20まで再冷却する。この溶液に、(2R,3R,4S,5Z,8S,9R,10R,11S,12S,13Z)-3,9-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-11-ヒドロキシ-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエナール(150mg、0.253mmol、1当量)のトルエン溶液を滴下する。該溶液を0にて搅拌し(3時間)、飽和NH₄Cl(10mL)でクエンチし、そして水層をEtOAc(3×10mL)で抽出する。有機抽出液を合わせ、(MgSO₄)乾燥し、そして濃縮すると油状物質を得る。クロマトグラフィー(SiO₂、10% EtOAc-ヘキサン)にかけると、無色の油状物質として所望の化合物を得る。

【0214】

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), 166.3, 148.6, 144.4, 135.0, 132.34, 132.27, 131.11, 131.06, 129.58, 127.38, 127.31, 119.25, 118.52, 80.85, 78.87, 76.37, 60.53, 38.05, 37.59, 37.53, 37.14, 36.48, 36.06, 35.15, 26.34, 23.44, 18.59, 18.39, 17.53, 17.31, 13.66, 9.67, -3.26, -3.42(2C), -3.71。 20

【0215】

b)(2Z,4S,5S,6S,7Z,10S,11R,12R,13S,14S,15Z)-13-[(アミノカルボニル)オキシ]-5,11-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-N,4,6,8,10,12,14-ヘプタメチル-N-フェニル-2,7,15,17-オクタデカテトラエンアミドの製造。

【0216】

CH₂Cl₂(2mL)中の(2Z,4S,5S,6S,7Z,10S,11R,12R,13S,14S,15Z)-5,11-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-13-ヒドロキシ-N,4,6,8,10,12,14-ヘプタメチル-N-フェニル-2,7,15,17-オクタデカテトラエンアミド(110mg、0.152mmol、1当量)の溶液を、トリクロロアセチルイソシアネート(43mg、0.228mmol、1.5当量)で23(20分)にて処理する。該溶液を濃縮し、そして残渣をCH₃OH(2mL)中に溶解させる。この溶液に、K₂CO₃(0.1g)を加え、そして混合物を23(2時間)にて搅拌する。反応混合物を濃縮し、そして残渣をEt₂O(5mL)中に溶解させる。有機溶液をH₂O(1×20mL)および食塩水(1×20mL)で洗浄する。水層をEt₂O(3×5mL)で抽出し、そして合わせた抽出液を(Na₂SO₄)乾燥し、濃縮する。クロマトグラフィー(SiO₂、30-50% EtOAc-ヘキサングラジエント溶出)により所望の化合物を得る。 30

【0217】

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), 166.3, 157.2, 148.6, 144.4, 135.8, 132.21, 132.15, 130.92, 129.89, 129.50, 127.30, 127.21, 119.24, 118.04, 80.67, 78.88, 76.81, 60.49, 37.92, 37.58, 37.15, 37.07, 35.92, 35.34, 34.59, 26.28, 23.02, 18.58, 18.52, 17.98, 17.63, 17.55, 13.79, 10.32, -3.37, -3.45, -3.52, -3.84。 40

【0218】

c)(2Z,7Z,10S,11R,12S,13S,14S,15Z)-13-[(アミノカルボニル)オキシ]-5,11-ジヒドロキシ-N,4,6,8,10,12,14-ヘプタメチル-N-フェニル-2,7,15,17-オクタデカテトラエンアミドの製造。

【0219】

MeOH(10mL)中の(2Z,4S,5S,6S,7Z,10S,11R,12R,13S,14S,15Z)-13-[(アミノカルボニル)オキシ]-5,11-ビス[[(1,1-ジメチル

エチル)ジメチルシリル]オキシ] - N , 4 , 6 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 4 - ヘプタメチル - N - フエニル - 2 , 7 , 1 5 , 1 7 - オクタデカテトラエンアミド(70 mg、0.091 mmol、1当量)の溶液に、HClのMeOH溶液(15.5 mL、15 mL MeOH + 0.5 mL 12N HCl)を加える。得られる溶液を23にて(36時間)攪拌する。0にて、固体のNaHCO₃を添加することにより、pHを8に調節する。溶液を真空中で乾燥し、残渣をCH₂Cl₂(10 mL)中に溶解させ、セライトを通して濾過する。HPLC精製により、白色の固体として所望の化合物を得る:[]^{25D} = +225.738°(c 0.25、CH₂Cl₂)；HRMS ESI m/z 541.3588 (M + H⁺、C₃₂H₅₀O₅N₂の計算値 541.3641)。

【0220】

10

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)，7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.62 (ddd, J = 17.0, 10.6, 10.4 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.38 (m, 2H), 5.18 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.70 (m, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 12.7, 6.9 Hz, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 12.9, 7.8 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.02 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0221】

20

実施例5：N - [(5Z, 8S, 9R, 10S, 11S, 12S, 13Z) - 11 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 3, 9 - ジヒドロキシ - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサメチル - 5, 13, 15 - ヘキサデカトリエニル] - N - メチル - シクロヘキサンアセトアミドの合成。

【0222】

a) (3Z, 5S, 6S, 7R, 8R, 9S, 11Z, 13S, 14R, 15S) - 8, 14 - ビス[(1, 1 - ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ] - 5, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 16 - (メチルアミノ) - 1, 3, 11 - ヘキサデカトリエン - 6 - オールの製造。

【0223】

メチルアミン(2 M、1.01 mL、4当量、2.02 mmol)の搅拌THF溶液に、(2R, 3R, 4S, 5Z, 8S, 9R, 10R, 11S, 12S, 13Z) - 3, 9 - ビス[(1, 1 - ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサメチル - 5, 13, 15 - ヘキサデカトリエナール(300 mg、0.505 mmol、1当量)のTHF(10 mL)溶液を23にて加える。20分搅拌後、NaBHA_{C3}を加え、続いて1滴のAcOHを加える。該溶液をさらに2時間搅拌し、そしてEtOAc(10 mL)で希釈し、水性飽和Na₂CO₃(2 × 5 mL)、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして真空中で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、グラジエント10 - 30% MeOH / EtOAc)により精製すると、無色の油状物質として所望の化合物を得る。

30

【0224】

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)，135.31, 132.56, 132.5, 131.49, 131.27, 118.74, 80.54, 79.25, 76.45, 55.03, 38.52, 38.29, 37.06, 36.85, 36.75, 36.67, 35.32, 26.64 (3C), 26.58 (3C), 23.89, 18.90, 18.81, 17.91, 17.65, 13.83, 9.97, 9.92, -2.87, -3.09, -3.26, -3.46；HRMS : ESI m/z 610.5070 (M + H⁺)、計算値 610.5051。

40

【0225】

b) N - [(2S, 3R, 4S, 5Z, 8S, 9R, 10R, 11S, 12S, 13Z) - 3, 9 - ビス[(1, 1 - ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサメチル - 5, 13, 15 - ヘキサデカトリエニル] - N - メチル - シクロヘキサンアセトアミドの製造。

【0226】

50

シクロヘキサン酢酸(30.2 mg、0.222 mmol)およびBOP(131 mg、0.296 mmol)のDMF(2 ml)溶液を、(3Z,5S,6S,7R,8R,9S,11Z,13S,14R,15S)-8,14-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-5,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-16-(メチルアミノ)-1,3,11-ヘキサデカトリエン-6-オール(90 mg、0.148 mmol)およびDIEA(77 μL、0.444 mmol)の攪拌DMF(3 ml)溶液に、0℃にて滴下する。該溶液を、23℃に加温し、そしてさらに1時間攪拌する。DMFを真空中で除去し、そして残渣をEtOAc(10 ml)中に溶解させる。有機溶液をH₂O(1×10 mL)および食塩水(1×10 mL)で洗浄する。水層をEt₂O(3×20 ml)で抽出し、そして合わせた抽出液を(Na₂SO₄)乾燥し、そして濃縮する。クロマトグラフィー(SiO₂、0-30% EtOAc-ヘキサン グラジェント溶出)により、所望の化合物を得る。HRMS: ESI m/z 734.5906 (M+H⁺)、計算値 734.5939。

【0227】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)， 6.62 (ddd, J = 16.7, 10.9, 10.5 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 16.9, Hz, 1H), 5.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.65-1.95 (m, 9H); 1.59 (m, 4H), 1.15 (m, 5H), 1.05 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.74 (d, J = 6.7, 3H), 0.10-0.00 (m, 12H)。

【0228】

c) N-[(2S,3R,4S,5Z,8S,9R,10R,11S,12S,13Z)-11-[(アミノカルボニル)オキシ]-3,9-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエニル]-N-メチル-シクロヘキサンアセトアミドの製造。

【0229】

CH₂Cl₂(2.0 mL)中のN-[(2S,3R,4S,5Z,8S,9R,10R,11S,12S,13Z)-3,9-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-11-ヒドロキシ-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエニル]-N-メチル-シクロヘキサンアセトアミド(70 mg、0.096 mmol、1当量)の溶液を、トリクロロアセチルイソシアネート(27.2 g、0.145 mmol、1.5当量)で、23℃(20分)にて処理する。該溶液を濃縮し、そして残渣をCH₃OH(2.0 ml)中に溶解させる。この溶液に、K₂CO₃(10 mg)を加え、そして混合物を23℃(2時間)にて攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣をEt₂O(10 ml)中に溶解させる。有機溶液をセライト濾過し、そして濃縮する。クロマトグラフィー(SiO₂、0-30% EtOAc-ヘキサン グラジェント溶出)により、所望の化合物を得る：HRMS ESI m/z 777.5984 (M+H⁺、C₄₄H₈₅O₅N₂Si₂の計算値 777.5997)。

【0230】

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)， 173.04, 157.15, 133.86, 133.00, 132.23, 130.11, 129.83, 118.16, 80.58, 78.57, 77.16, 50.50, 40.92, 38.28, 37.03, 36.97, 36.14, 35.38, 34.75, 34.54 33.63, 33.54, 33.11, 26.49, 26.38(6C), 23.13, 19.24, 18.71, 18.68, 18.62, 18.58, 17.59, 15.23, 13.66, 10.26, -3.22, -3.26, -3.44, -3.61。

【0231】

d) N-[(5Z,8S,9R,10S,11S,12S,13Z)-11-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3,9-ジヒドロキシ-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエニル]-N-メチル-シクロヘキサンアセトアミドの製造。

【0232】

MeOH(10 mL)中のN-[(2S,3R,4S,5Z,8S,9R,10R,11S,12S,13Z)-11-[(アミノカルボニル)オキシ]-3,9-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)

10

20

30

40

50

ジメチルシリル]オキシ]-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエニル]-N-メチル-シクロヘキサンアセトアミド(70mg、0.452mmol、1当量)の溶液に、HClのMeOH溶液(15.5mL、15mL MeOH + 0.5mL 12N HCl)を加える。得られる溶液を23にて(36時間)攪拌する。0にて固体のNaHCO₃を添加することによりpHを8に調節する。該溶液を濃縮し、そして残渣をCH₂Cl₂(10mL)中に溶解させ、セライトを通して濾過する。クロマトグラフィー(SiO₂、50% CH₂Cl₂-EtOAc、次いで100% EtOAc)により、白色の固体として所望の化合物を得る:[]^{25D} + 35.93°(c 1.88、CH₂Cl₂)。

【0233】

10

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), 6.62 (ddd, J = 15.9, 10.7, 10.4 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.0, 1H), 5.20 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 10.1, Hz, 1H), 4.72 (m, 3H), 3.91 (br, 1H), 3.74 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 14.1, 4.9 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 2.20 (dd, J = 6.8, 3.3 Hz, 1H), 2.01-1.60 (m, 15H), 1.26 (m, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.02-0.8 (m, 18H); HRMS ESIM/z 549.4282 (M + H⁺)、計算値 549.4267。

【0234】

実施例6:(2S,3Z,5S,6S,7S,8Z,11S,12R,13R,14S,15S,16Z)-1-シクロペンチル-5,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-3,8,16,18-ノナデカテトラエン-2,6,12,14-テトラオール-14-カルバメートの合成。

20

【0235】

a)(3-シクロペンチル-2-オキソプロピル)-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホン酸エステルの製造。

【0236】

ヘキサメチルジシラザン(13.24mL、62.74mmol、2.3当量)を、n-BuLi(37.5mL、60mmol、1.6M、2.2当量)およびTHF(50mL)の溶液に、-20にて5分かけて加える。該溶液を0に加温し、20分間攪拌する。次いで、該溶液を-100に冷却し、そしてシクロペンチル塩化アセチル(4g、27.28mmol、1当量)およびビス(2,2,2-トリフルオロエチル)メチルホスフェート(7.09g、27.28mmol、1当量)の予め冷却した(-78)THF(20mL)溶液を10分かけて滴下する。反応混合物を-100にてさらに20分間攪拌し、そして-30で一夜保存する。冷却した反応混合物を、50mLのNHC1および同容量の水、および100mLのCH₂Cl₂の攪拌混合物中に注ぐ。有機層を分離し、そして水層をCH₂Cl₂(2×20mL)で抽出する。有機層を合わせ、(Na₂SO₄)乾燥し、そして油状物質になるまで濃縮する。クロマトグラフィー(SiO₂、5% EtOAc-ヘキサン)により、無色の油状物質として(3-シクロペンチル-2-オキソプロピル)-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホン酸エステルを得る。

30

【0237】

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), 4.26 (m, 4H), 3.18 (d, J = 21.5 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.65 (m, 9H), 1.40 (m, 4H), 0.90 (m, 2H).

【0238】

b)(3Z,5S,6S,7S,8Z,11S,12R,13R,14S,15S,16Z)-1-シクロペンチル-6,12-ビス[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-14-ヒドロキシ-5,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-3,8,16,18-ノナデカテトラエン-2-オンの製造。

【0239】

トルエン(10mL)中の(3-シクロペンチル-2-オキソプロピル)-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホン酸エステル(0.654g、1.768mmol、2.1当

50

量)および18-クラウン-6(0.445g、1.684mmol、2当量)の-20℃溶液に、KHMDS(3.54mL、トルエン中0.5M、1.768mmol、2.1当量)を2分かけて加える。該溶液を0℃(10分)まで加温し、そして-20℃まで再冷却する。この溶液に、(2R,3R,4S,5Z,8S,9R,10R,11S,12S,13Z)-3,9-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-11-ヒドロキシ-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-5,13,15-ヘキサデカトリエナール(0.5g、0.842mmol、1当量)のトルエン溶液を滴下する。該溶液を0℃にて(3時間)攪拌し、飽和NH₄Cl(10mL)でクエンチし、水層をEtOAc(3×10mL)で抽出する。有機抽出液を合わせ、(MgSO₄)乾燥し、油状物質になるまで濃縮する。クロマトグラフィー(SiO₂、10%EtOAc-ヘキサン)により、無色の油状物質として(3Z,5S,6S,7S,8Z,11S,12R,13R,14S,15S,16Z)-1-シクロペンチル-6,12-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-14-ヒドロキシ-5,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-3,8,16,18-ノナデカテトラエン-2-オンを得る。

【0240】

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)， 201.05, 150.59, 134.80, 132.77, 132.23, 131.13, 130.67, 125.85, 118.61, 80.78, 78.90, 76.53, 50.72, 38.15, 37.86, 36.40, 36.30, 35.96, 35.00, 32.81, 32.77, 26.38 (6C), 25.11, 23.28, 18.63, 18.20, 18.15, 17.42, 13.78, 9.61, -3.22, -3.26, -3.36, -3.55; HRMS ESI m/z 703.5664 (M+H⁺、C₄₂H₇₉O₄Si₂の計算値 704.2675)。

【0241】

c)(3Z,5S,6S,7S,8Z,11S,12R,13R,14S,15S,16Z)-14-[(アミノカルボニル)オキシ]-1-シクロペンチル-6,12-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-5,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-3,8,16,18-ノナデカテトラエン-2-オンの製造。

【0242】

CH₂Cl₂(10mL)中の(3Z,5S,6S,7S,8Z,11S,12R,13R,14S,15S,16Z)-1-シクロペンチル-6,12-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-14-ヒドロキシ-5,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-3,8,16,18-ノナデカテトラエン-2-オン(420mg、0.60mmol、1当量)の溶液を、トリクロロアセチルイソシアネート(135mg、0.72mmol、1.2当量)で23℃(20分)にて処理する。該溶液を濃縮し、そして残渣をCH₃OH(10mL)中に溶解させる。この溶液に、K₂CO₃(0.2g)を加え、そして混合物を23℃にて(3時間)攪拌する。反応混合物を濃縮し、そして残渣をEt₂O(20mL)中に溶解させる。該有機溶液をH₂O(1×10mL)および食塩水(1×20mL)で洗浄する。水層をEt₂O(3×10mL)抽出し、そして合わせた抽出物を(Na₂SO₄)乾燥し、そして濃縮する。クロマトグラフィー(SiO₂、30-50%EtOAc-ヘキサン グラジエント溶出)により、(3Z,5S,6S,7S,8Z,11S,12R,13R,14S,15S,16Z)-14-[(アミノカルボニル)オキシ]-1-シクロペンチル-6,12-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-5,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-3,8,16,18-ノナデカテトラエン-2-オンを得る。

【0243】

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)， 201.04, 157.16, 150.66, 133.64, 132.66, 132.22, 130.63, 130.12, 125.84, 118.23, 80.67, 79.08, 76.97, 50.74, 38.03, 37.94, 37.77, 35.99, 35.41, 34.55, 32.84, 32.81, 26.40 (6C), 25.15, 23.04, 18.71, 18.65, 18.24, 18.07, 17.73, 14.24, 10.27, -3.26, -3.55; HRMS ESI m/z 746.5555 (M+H⁺、C₄₃H₈₀O₅NSi₂の計算値 746.5575)。

【0244】

d)(2S,3Z,5S,6S,7S,8Z,11S,12R,13R,14S,15S,16Z)-1-シクロペンチル-6,12-ビス[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]

- 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 3 , 8 , 1 6 , 1 8 - ノナデカテトラエン - 2 , 1 4 - ジオール - 1 4 - カルバメートの製造。

【 0 2 4 5 】

トルエン (2 . 0 m l) 中の (3 Z , 5 S , 6 S , 7 S , 8 Z , 1 1 S , 1 2 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 5 S , 1 6 Z) - 1 4 - [(アミノカルボニル) オキシ] - 1 - シクロペンチル - 6 , 1 2 - ビス [[(1 , 1 - ジメチルエチル) ジメチルシリル] オキシ] - 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 3 , 8 , 1 6 , 1 8 - ノナデカテトラエン - 2 - オン (1 9 0 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l 、 1 当量) の溶液を、 (R) - 1 - プチルテトラヒドロ - 3 , 3 - ジフェニル - 1 H , 3 H - ピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキシアザボロール (1 . 2 7 m L 、 0 . 2 5 5 m m o l 、 1 . 0 当量) およびカテコールボラン (2 1 5 m g 、 1 . 7 9 m m o 1 、 7 当量) で、 - 7 8 (2 0 分) にて処理する。該溶液を - 2 0 まで 3 時間加温した後、 C H 2 C l 2 (5 m l) および 1 N H C l (5 m l) を 0 にて加え、次いで、室温でさらに 3 0 分間攪拌する。有機溶液を N a 2 C O 3 (1 × 5 m l) および食塩水 (1 × 1 0 m L) で洗浄し、 (N a 2 S O 4) 乾燥し、そして濃縮する。クロマトグラフィー - (S i O 2 、 3 0 - 5 0 % E t O A c - ヘキサン グラジエント溶出) により、 (2 S , 3 Z , 5 S , 6 S , 7 S , 8 Z , 1 1 S , 1 2 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 5 S , 1 6 Z) - 1 - シクロペンチル - 6 , 1 2 - ビス [[(1 , 1 - ジメチルエチル) ジメチルシリル] オキシ] - 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 3 , 8 , 1 6 , 1 8 - ノナデカテトラエン - 2 , 1 4 - ジオール - 1 4 - カルバメートを得る。

【 0 2 4 6 】

¹³C NMR (1 2 5 M H z , MeOD₃), 157.5, 1345.5, 133.8, 132.5, 131.6, 130.3, 121.1, 118.4, 115.7, 80.9, 79.3, 77.3, 68.0, 44.4, 38.3, 37.5, 36.8, 36.6, 35.4, 34.8, 33.7, 32.9 26.6 (1 8 H), 25.5, 23.3, 19.6, 18.9, 17.8, 17.5, 14.3, 10.4, -2.7, -3.0, -3.5 ; H R M S E S I m / z 7 7 0 . 5 4 5 6 (M + N a + 、 C₄₃H₈₁O₅NSi₂ の計算値 7 7 0 . 5 5 5 1) 。

【 0 2 4 7 】

e) (2 S , 3 Z , 5 S , 6 S , 7 S , 8 Z , 1 1 S , 1 2 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 5 S , 1 6 Z) - 1 - シクロペンチル - 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 3 , 8 , 1 6 , 1 8 - ノナデカテトラエン - 2 , 6 , 1 2 , 1 4 - テトラオール - 1 4 - カルバメートの製造。

【 0 2 4 8 】

M e O H (1 2 0 m l) 中の (2 S , 3 Z , 5 S , 6 S , 7 S , 8 Z , 1 1 S , 1 2 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 5 S , 1 6 Z) - 1 - シクロペンチル - 6 , 1 2 - ビス [[(1 , 1 - ジメチルエチル) ジメチルシリル] オキシ] - 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 3 , 8 , 1 6 , 1 8 - ノナデカテトラエン - 2 , 1 4 - ジオール - 1 4 - カルバメート (5 0 0 m g 、 0 . 6 7 m m o l) の溶液を、 4 N H C l (2 0 m l) で、室温にて 2 0 分かけて処理する。該溶液を 1 6 時間攪拌した後、 E t O A c (2 0 0 m L) および N a 2 C O 3 を 0 にて p H = 7 まで添加する。有機溶液を (N a 2 S O 4) 乾燥し、そして濃縮する。H P L C 精製 (シンメトリ - C 1 8 、 3 0 - 9 5 % H₂O - M e C N グラジエント溶出) により、 (2 S , 3 Z , 5 S , 6 S , 7 S , 8 Z , 1 1 S , 1 2 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 5 S , 1 6 Z) - 1 - シクロペンチル - 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 3 , 8 , 1 6 , 1 8 - ノナデカテトラエン - 2 , 6 , 1 2 , 1 4 - テトラオール - 1 4 - カルバメートを得る : [] + 3 5 . 8 0 8 C = 1 . 4 / M e O H 。

【 0 2 4 9 】

¹H NMR (5 0 0 M H z , MeOD₃), 6.69 (ddd, J = 16.7, 10.8, 10.6 H z , 1 H), 6.03 (t , J = 11.2 H z , 1 H), 5.44 (t , J = 10.6 H z , 1 H), 5.38 (d , J = 8.4 H z , 2 H), 5.21 (d , J = 16.8 H z , 1 H), 5.12 (d , J = 10.0 H z , 2 H), 4.77 (t , J = 6.6 H z , 1 H), 4.57 (br , 2 H), 4.31 (m , 1 H), 3.23 (t , J = 6.0 H z , 1 H), 3.16 (m , 1 H), 3.09 (t , J = 5.7 H z , 1 H), 2.62 (m , 1 H), 2.50 (m , 1 H), 2.00 (t , J = 12.6 H z , 1 H), 1.89-1.73 (m , 3 H), 1.65 (s , 3 H), 1.60-1.52 (m , 2 H), 1.36 (m , 1 H), 1.12 (m , 1 H), 0.99 (d , J = 6.8 H z , 3 H), 0.97 (d , J = 3.7 H z , 3 H), 0.96 (d , J = 3.6 H z , 3 H), 0.93 (d , J = 6.6 H z , 3 H)

H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H); H R M S E S I m / z 520.4008 (M + H⁺、C₃₁H₅₄O₅Nの計算値 520.4002)。

【0250】

実施例7:(2S,3Z,5S,6S,7S,8Z,11S,12R,13R,14S,15S,16Z)-1-イソプロピル-5,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-3,8,16,18-ノナデカテトラエン-2,6,12,14-テトラオール-14-カルバメートの合成。

【0251】

(2S,3Z,5S,6S,7S,8Z,11S,12R,13R,14S,15S,16Z)-1-イソプロピル-5,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-3,8,16,18-ノナデカテトラエン-2,6,12,14-テトラオール-14-カルバメートを、(3-シクロペンチル-2-オキソプロピル)-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホン酸エステルを用いる代わりに、(3-イソプロピル-2-オキソプロピル)-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホン酸エステルが使用されることを除いて、実施例6において2S,3Z,5S,6S,7S,8Z,11S,12R,13R,14S,15S,16Z)-1-シクロペンチル-5,7,9,11,13、15-ヘキサメチル-3,8,16,18-ノナデカテトラエン-2,6,12,14-テトラオール-14-カルバメートに関して記載されたのと同様の方法で製造する。

【0252】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), 6.62 (ddd, J = 16.7, 10.8, 10.6 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 5.53-5.32 (m, 3H), 5.23 (d, J = 15 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 4.61 (br, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.29 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 5.8, 4.9 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 5H), 1.64 (s, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95(s, 3H), 0.93(s, 1H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), 157.3, 134.4, 134.0, 133.7, 133.5, 132.3, 130.1, 129.9, 118.2, 79.2, 79.0, 76.2, 66.6, 47.0, 37.3, 35.9, 35.8, 35.1, 34.9, 33.3, 24.6, 23.8, 23.7, 23.4, 22.3, 18.7, 17.6, 15.6, 14.3, 8.8; H R M S E S I m / z 516.3654 (M + Na⁺、C₂₉H₅₁O₅NNaの計算値 516.3665)。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27
A 6 1 K 31/366 (2006.01)	A 6 1 K 31/366
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02

(31)優先権主張番号 60/341,189
 (32)優先日 平成13年12月13日(2001.12.13)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/349,047
 (32)優先日 平成14年1月16日(2002.1.16)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/358,997
 (32)優先日 平成14年2月22日(2002.2.22)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 フレデリック・レイ・カインダー・ジュニア
 アメリカ合衆国07960ニュージャージー州モリスタウン、オリファント・ドライブ37番
 (72)発明者 ケネス・ウォルター・ペアー
 アメリカ合衆国94612カリフォルニア州オークランド、ワン・レイクサイド・ドライブ、アパートメント1102
 (72)発明者 ティモシー・マイケル・ラムジー
 アメリカ合衆国07871ニュージャージー州スパート、ウエスト・ショア・トレイル699番
 (72)発明者 マイケル・ロイド・サビオ
 アメリカ合衆国07869ニュージャージー州ランドルフ、アパートメント・ユー-414、センター・グローブ・ロード46番

審査官 藤森 知郎

(56)参考文献 國際公開第01/042179 (WO , A1)
 HUNG, D. T. et al., JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY , 1996年, Vol.118, No. 45 , p.11054-p.11080
 MARSHALL, J. A. et al., JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 1998年, Vol.63, No.22 , p.788 5-p.7892

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)