(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515002
(P2025-515002A)
(43)公表日　令和7年5月13日(2025.5.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 291/08	*(2006.01)*	C07D	291/08	CSP　4C086
C07D 285/00	*(2006.01)*	C07D	285/00	
C07D 498/08	*(2006.01)*	C07D	498/08	
C07D 273/02	*(2006.01)*	C07D	273/02	
C07D 515/08	*(2006.01)*	C07D	515/08	

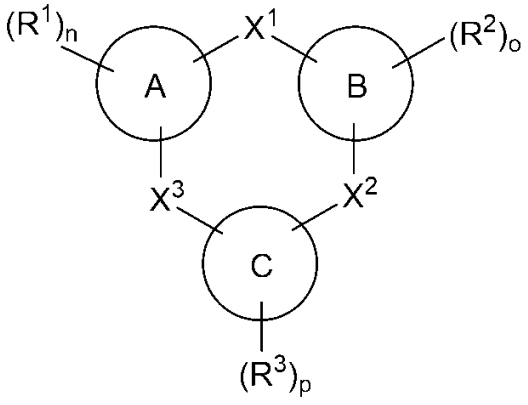
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全467頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-564484(P2024-564484)
(86)(22)出願日　令和5年5月1日(2023.5.1)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月26日(2024.12.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/020546
(87)国際公開番号　WO2023/215220
(87)国際公開日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　63/337,344
(32)優先日　令和4年5月2日(2022.5.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/481,045
(32)優先日　令和5年1月23日(2023.1.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

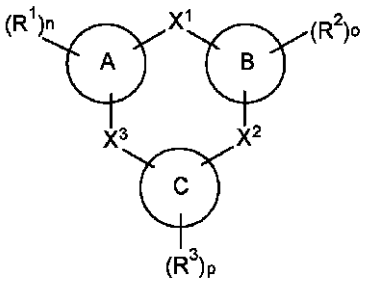
(71)出願人　516281436
エスペリオン・セラピューティクス・インコーポレイテッド
Ｅｓｐｅｒｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国４８１０８ミシガン州アナーバー、ランチェロ・ドライブ３８９　１番、スウィート１５０
(74)代理人　110000202
弁理士法人新樹グローバル・アイピー
(72)発明者　ピンコスキー，スティーブン ローレンス
アメリカ合衆国，ミシガン州　４８１７０，プリマス，ハートサフ ストリート　１３５１
(72)発明者　ダベンポート，アダム ジェイムズ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＡＴＰクエン酸リアーゼのマクロ環式阻害剤

(57)【要約】
本開示は、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩、該化合物を含む医薬組成物ならびに脂質レベルの異常に関連する症状、疾患および障害を処置するために該化合物を使用する方法を提供する。ここでの各符号の定義は明細書に記載のとおりである。

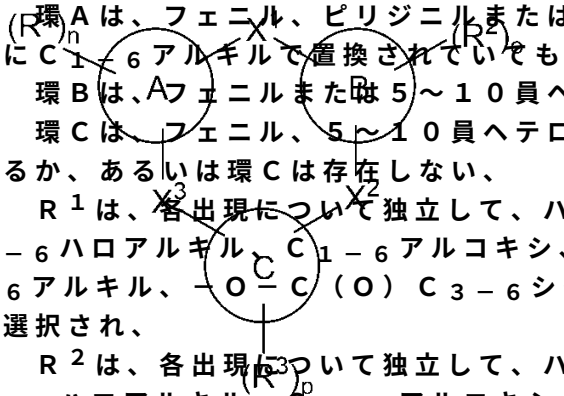


(I)



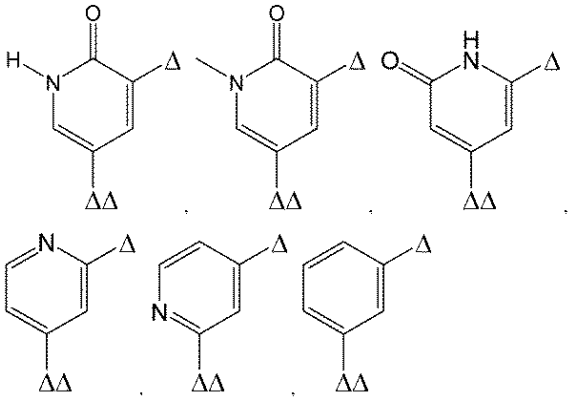
(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／または薬学的に許容される塩。

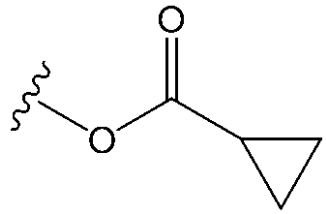


［式中、
環Ａは、フェニル、ピリジニルまたはピリドニルであり、ピリドニルの窒素原子は任意にＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよく、
環Ｂは、フェニルまたは５～１０員ヘテロシクリルであり、
環Ｃは、フェニル、５～１０員ヘテロシクリル、または５～１０員ヘテロアリールであるか、あるいは環Ｃは存在しない、
Ｒ^{1}は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルおよびＮ（Ｒ^{E}）$_{2}$からなる群より選択され、
Ｒ^{2}は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルおよびＣＯＯＨからなる群より選択され、
Ｒ^{3}は、シアノ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキルからなる群より選択され、
Ｘ^{1}は、＊－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{A}）－＊＊、－Ｃ（Ｏ）－、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{A}）－＊＊、＊－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{A}）－＊＊および＊－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は環Ａへの結合点を示し、＊＊は環Ｂへの結合点を示し、
Ｘ^{2}は結合または－Ｏ－であり、
Ｘ^{3}は、＃－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－Ｌ^{3}－＃＃であり、ここで、＃は環Ａへの結合点を示し、＃＃は環Ｃまたは環Ｃが存在しない場合の環Ｂへの結合点を示し、
Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{B}）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{B}）Ｃ（Ｏ）－および５～６員ヘテロアリールからなる群より選択され、
Ｌ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは４～６員ヘテロシクリルであり、ここで、４～６員ヘテロシクリルは、オキソで任意選択的に置換されていてもよく、あるいはＬ^{2}は存在しない、
Ｌ^{3}は、結合、－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－および４～６員ヘテロシクリルからなる群より選択され、
Ｒ^{A}は、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ^{B}は、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ^{E}は、各出現について独立して、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり、
ｎは、０、１または２であり、
ｏは、１または２であり、
ｐは、０または１である。］

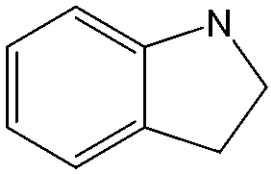
【請求項２】
環Ａが、フェニル、ピリジニルまたは２－ピリドニルであり、２－ピリドニルの窒素原子は、C_{1-6}アルキルによって任意に置換されていてもよい請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
環Ａが、フェニル、ピリジニルまたは２－ピリドニルであり、２－ピリドニルの窒素原子は、CH_3によって任意に置換されていてもよい請求項１または２に記載の化合物。
【請求項４】
環Ａが以下からなる群より選択される請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。



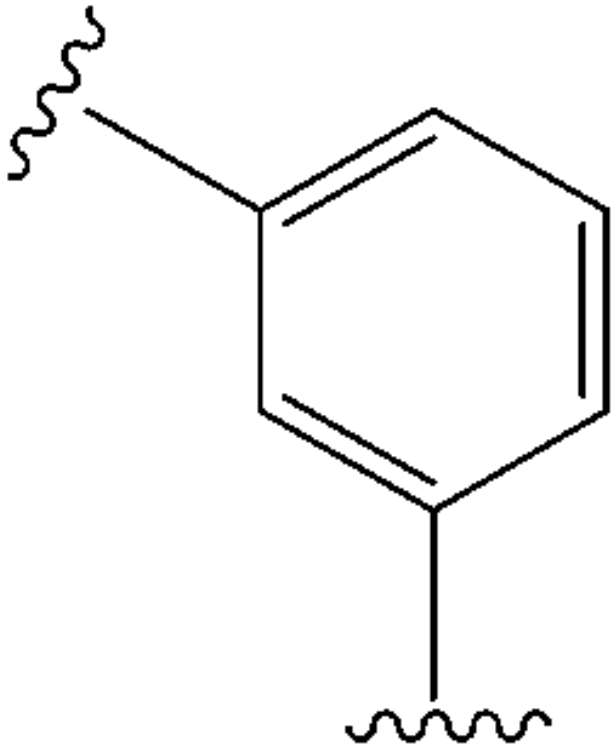
［式中、ΔはX^{1}への結合点、ΔΔはX^{3}への結合点を示す。］
【請求項５】
ｎが０である請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
ｎが１である請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
R^{1}が、クロロ、ヒドロキシル、CH_3、CHF_2およびNH_2からなる群より選択される請求項６に記載の化合物。
【請求項８】
ｎが２である請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
R^{1}が、各出現について独立して、クロロ、フルオロ、ヒドロキシル、CH_3、CHF_2、－Ｏ－CH_3、－Ｏ－CHF_2、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）CH_3および以下からなる群より選択される請求項８に記載の化合物。



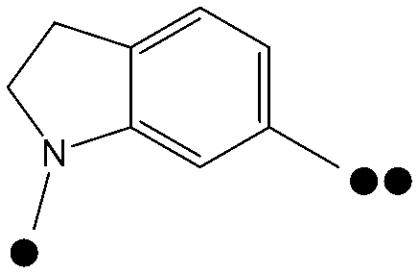
【請求項１０】
環Ｂがフェニルまたは９員ヘテロシクリルである請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
環Ｂがフェニルまたは以下である請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物。



【請求項１２】
環Ｂが以下である請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物。



または



［式中、●はＸ^{1}への結合点、●●はＸ^{2}への結合点を示す。］
【請求項１３】
ｏが１である請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｒ^{2}が、フルオロ、ヒドロキシル、シクロプロピル、ＣＦ$_{3}$、－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－Ｏ－ＣＨＦ$_{2}$、－Ｏ－ＣＦ$_{3}$およびＣ（Ｏ）ＯＨからなる群より選択される請求項１３に記載の化合物。
【請求項１５】
ｏが２である請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】

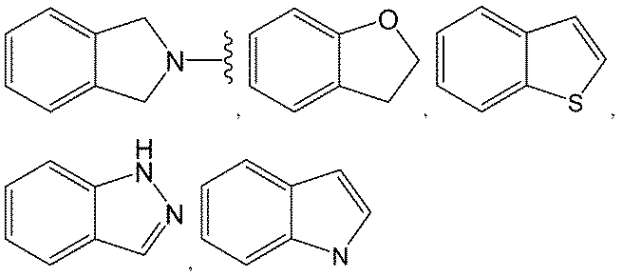
Ｒ^{2}が、各出現について独立して、クロロ、フルオロ、ＣＨ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$および－Ｏ－ＣＨ$_{3}$からなる群より選択される請求項１５に記載の化合物。

【請求項１７】

環Ｃが存在しない請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。

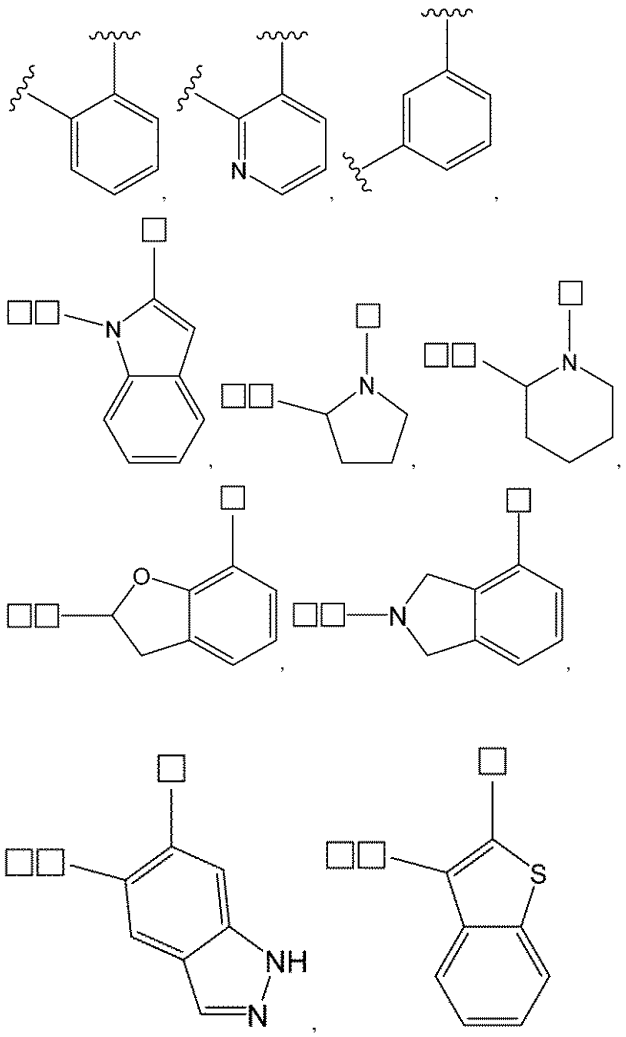
【請求項１８】

環Ｃが、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピリジニルおよび以下からなる群より選択される請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。



【請求項１９】

環Ｃが、以下からなる群より選択される請求項１～１６および１８のいずれか一項に記載の化合物。

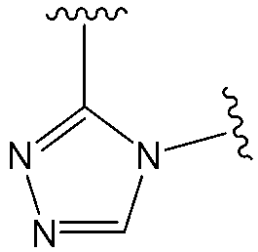


［式中、□はＸ^{2}への結合点、□□はＸ^{3}への結合点を示す。］

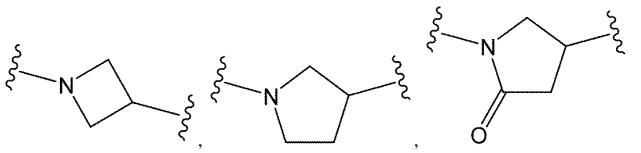
【請求項２０】

ｐが１である請求項１～１６、１８および１９のいずれか一項に記載の化合物。

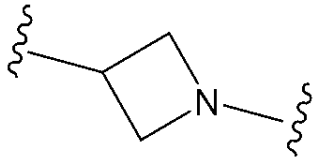
【請求項２１】
R^3が、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、CH_3およびシクロプロピルからなる群より選択される請求項２０に記載の化合物。
【請求項２２】
ｐが０である請求項１～１６、１８および１９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
X^1が、＊－$S(O)_2N(H)$－＊＊、＊－$S(O)_2N(CH_3)$－＊＊、－C（O）－、＊－C（O）N（H）－＊＊、＊－$CH_2N(H)$－＊＊および＊－$S(O)_2CH_2$－＊＊からなる群より選択され、＊は環Ａへの結合点を示し、＊＊は環Ｂへの結合点を示す請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２４】
X^2は、結合である請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２５】
X^2は、－Ｏ－である請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２６】
L^1は、－C（O）N（H）－、－C（O）$N(CH_3)$－、－C（O）Ｏ－、$-CH_2-$、$-CH_2-O-$、－C（O）－、$-CH_2-C(O)O-$、$-CH_2-N(CH_3)C(O)-$、－Ｏ－および以下からなる群より選択される請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物。



【請求項２７】
L^2は、$-CH_2CH_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-CH_2-$、$-(CH_2)_4-$、$-CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH_2C(H)(CH_3)-$および以下からなる群より選択される請求項１～２６のいずれか一項に記載の化合物。

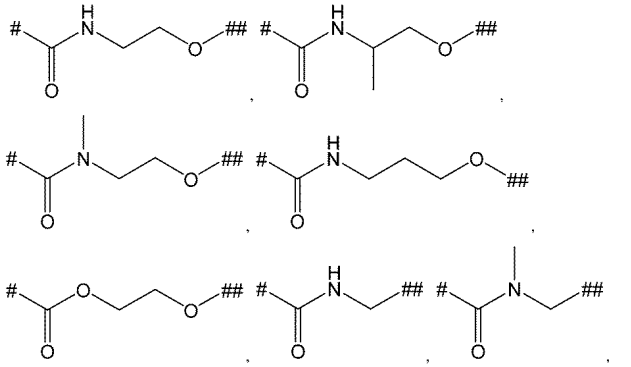


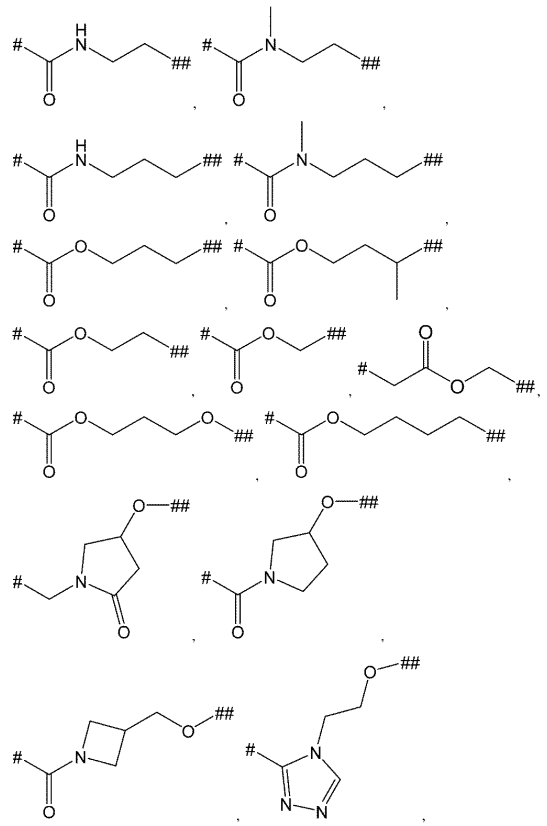
【請求項２８】
L^2は存在しない請求項１～２６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２９】
L^3は結合である請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３０】
L^3は、－Ｏ－、$-CH_2-O-$または以下である請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

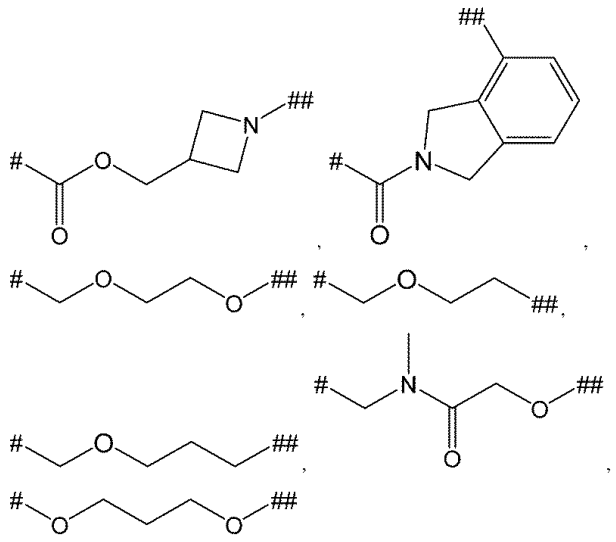


【請求項３１】

Ｘ^{3}は以下からなる群より選択される請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物。



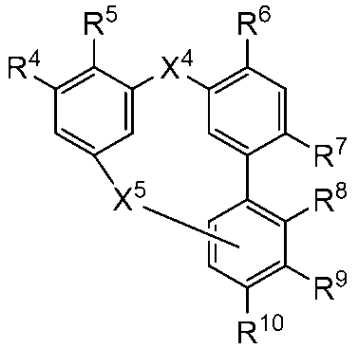




［式中、＃は環Ａへの結合点であり、＃＃は環Ｃへの結合点である。］

【請求項３２】

式（Ｉａ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩。



(Ia)

［式中、Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシル、ハロゲンおよびＣ$_{1-6}$アルキルからなる群より選択され、

Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-6}$アルキルおよびＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1-6}$シクロアルキルからなる群より選択され、

Ｒ^{6}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルおよびＣ（Ｏ）ＯＨからなる群より選択され、

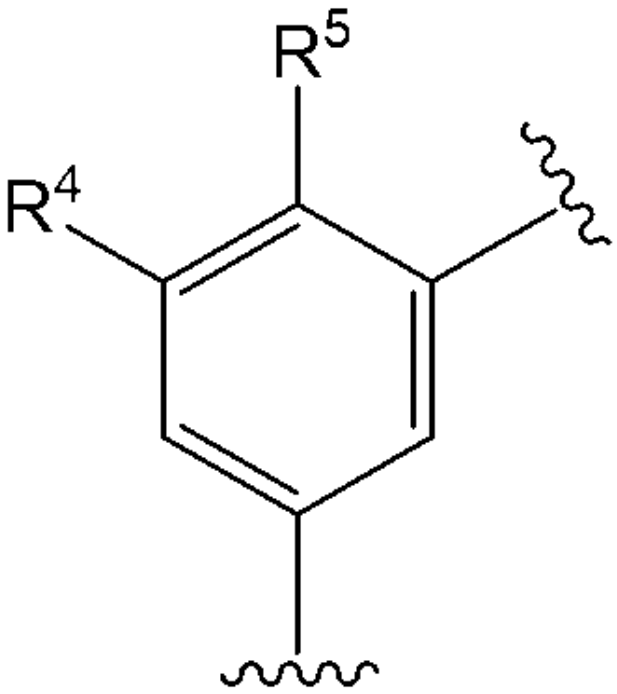
Ｒ^{7}は、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシからなる群より選択され、

Ｒ^{8}は、水素、ハロゲンまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、

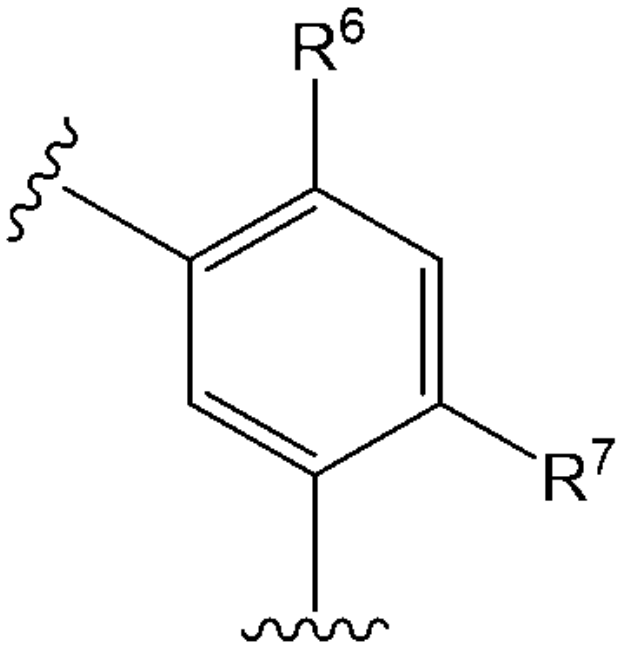
Ｒ^{9}は、水素、シアノ、ハロゲンおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキルからなる群より選択され、

Ｒ^{10}は、水素、シアノまたはハロゲンであり、

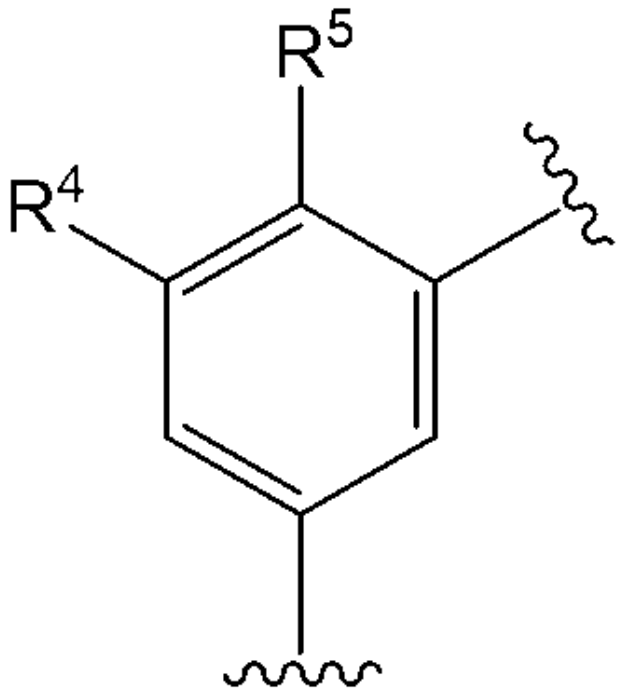
Ｘ^{4}は、＊－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{C}）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{C}）－＊＊、＊－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{C}）－＊＊および＊－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は、



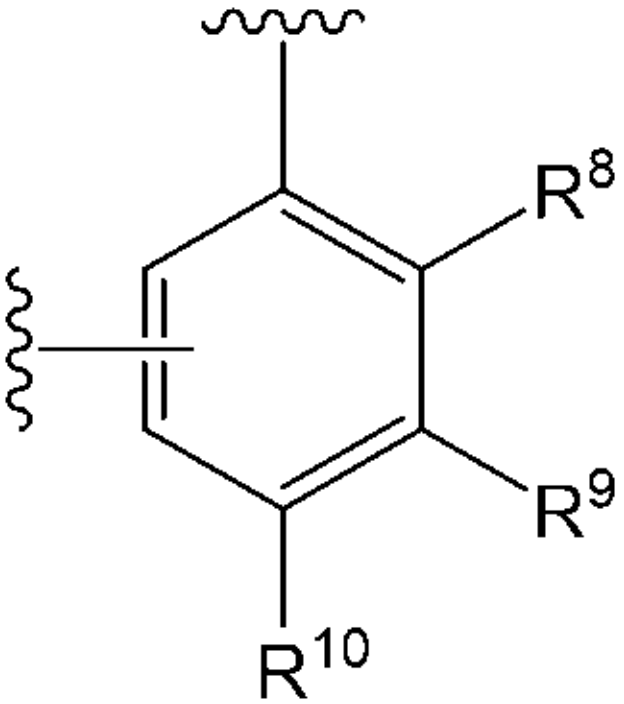
との結合点を示し、＊＊は、



との結合点を示す、
X^5は、＃－L^4－L^5－L^6－＃＃であり、ここで、＃は、



との結合点を示し、＃＃は、



との結合点を示す、

L^4は、CH_2、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、　－CH_2－Ｎ（R^D）Ｃ（Ｏ）－および５～６員のヘテロアリールからなる群より選択され、

L^5は、C_{1-6}アルキルまたは４～６員のヘテロシクリルであり、４～６員のヘテロシクリルは、任意選択でオキソによって置換されている、

L^6は、結合、－Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－および４～６員のヘテロシクリルからなる群より選択され、

R^Cは、水素またはC_{1-6}アルキルであり、

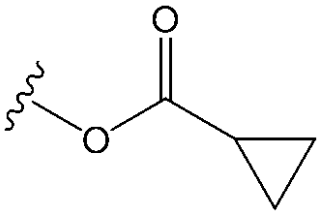
R^Dは、水素またはC_{1-6}アルキルである。]

【請求項３３】

R^4が、水素、ヒドロキシル、クロロおよびCH_3からなる群より選択される請求項３２に記載の化合物。

【請求項３４】

R^5が、水素、フルオロ、ヒドロキシル、CHF_2、－Ｏ－CH_3、－Ｏ－CHF_2、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）CH_3および以下からなる群より選択される請求項３２または３３に記載の化合物。



【請求項３５】

R^6が、水素、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、シクロプロピル、CF_3、－Ｏ－CH_3、－Ｏ－CHF_2、－Ｏ－CF_3および$C(O)OH$からなる群より選択される請求項３２～３４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３６】

R^7が、水素、クロロ、フルオロ、－Ｏ－CH_3、CH_3およびCF_3からなる群より選択される請求項３２～３５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３７】

R^8が、水素、CH_3またはクロロである請求項３２～３６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３８】

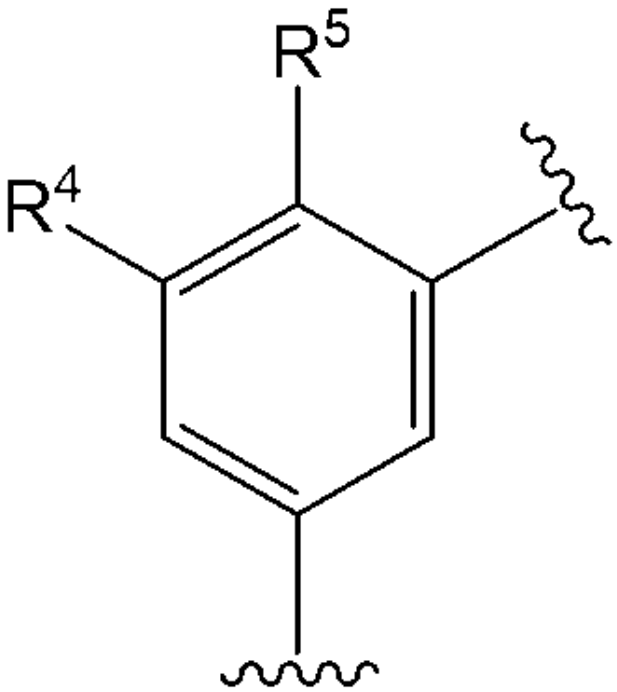
R^9が、水素、シアノ、クロロ、ブロモ、フルオロまたはシクロプロピルからなる群より選択される請求項３２～３７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３９】

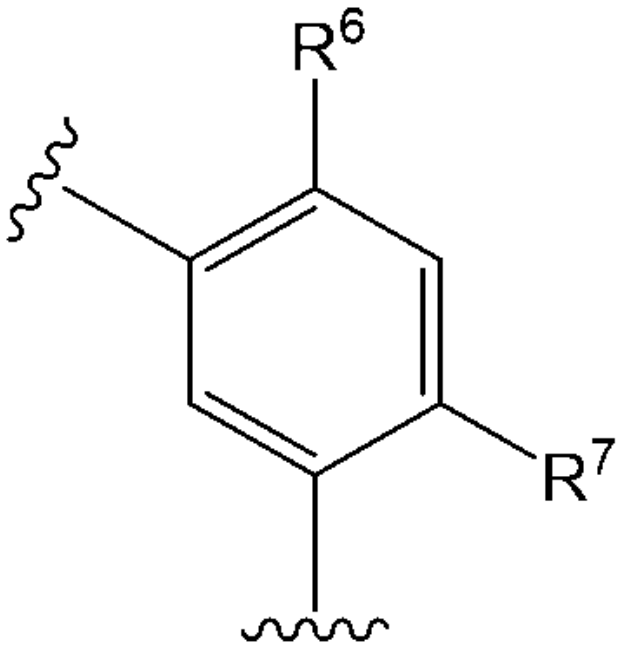
R^{10}が、水素、シアノ、クロロおよびフルオロからなる群より選択される請求項３２～３８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４０】

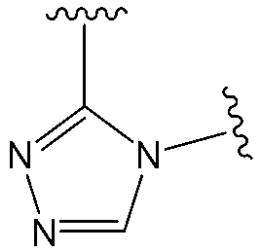
X^4が、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｈ）－＊＊、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（CH_3）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－＊＊、＊－CH_2Ｎ（Ｈ）－＊＊および＊－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群より選択され、＊は以下への結合点を示し、



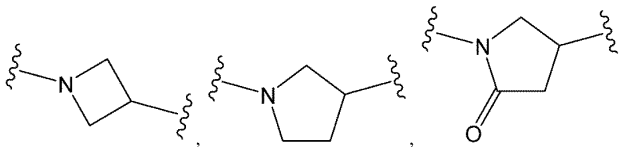
＊＊は以下への結合点を示す請求項３２～３９のいずれか一項に記載の化合物。



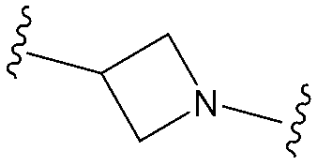
【請求項４１】
Ｌ^{4}が、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－および以下からなる群より選択される請求項３２～４０のいずれか一項に記載の化合物。



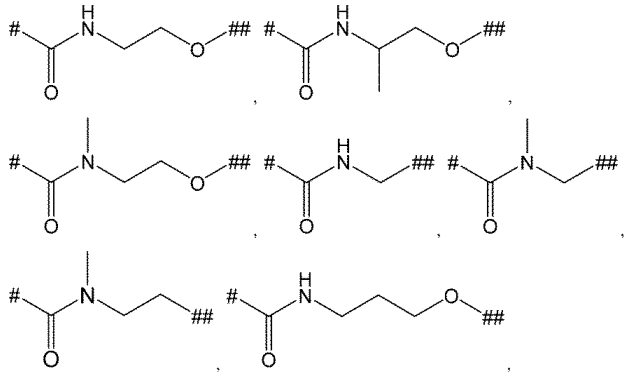
【請求項４２】
Ｌ^{5}が、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－、－Ｃ（Ｈ）（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｈ）（ＣＨ$_{3}$）－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$－および以下からなる群より選択される請求項３２～４１のいずれか一項に記載の化合物。

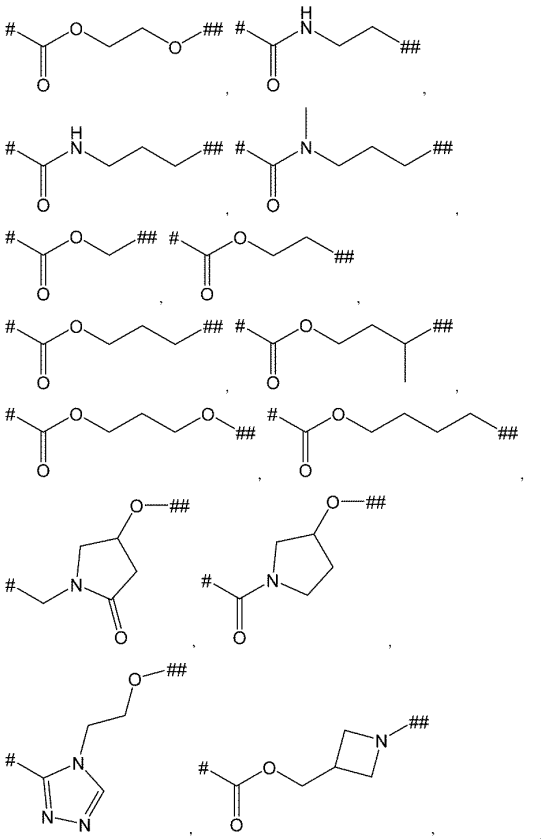


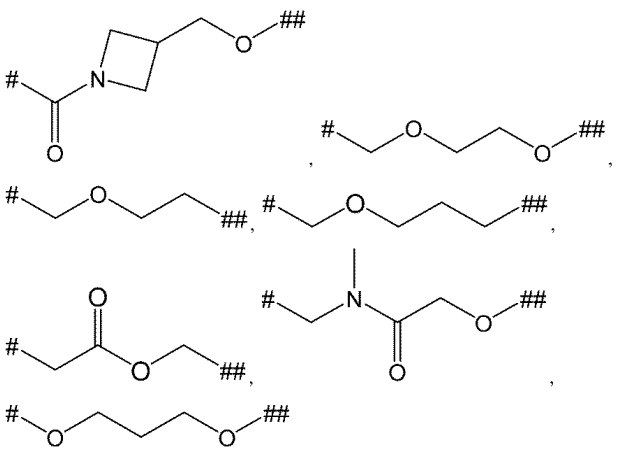
【請求項４３】
Ｌ^{6}が結合である請求項３２～４２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４４】
Ｌ^{6}が、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－または以下である請求項３２～４２のいずれか一項に記載の化合物。



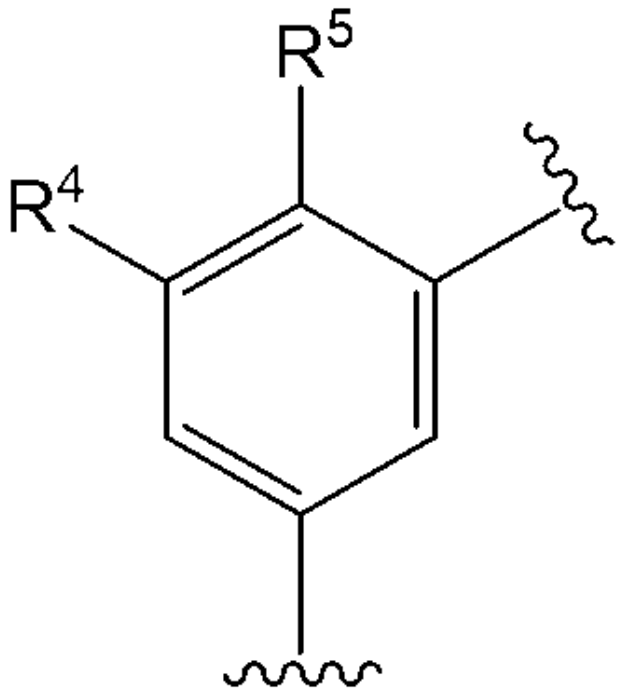
【請求項４５】
Ｘ^{5}が、以下からなる群より選択される請求項３２～４０のいずれか一項に記載の化合物。



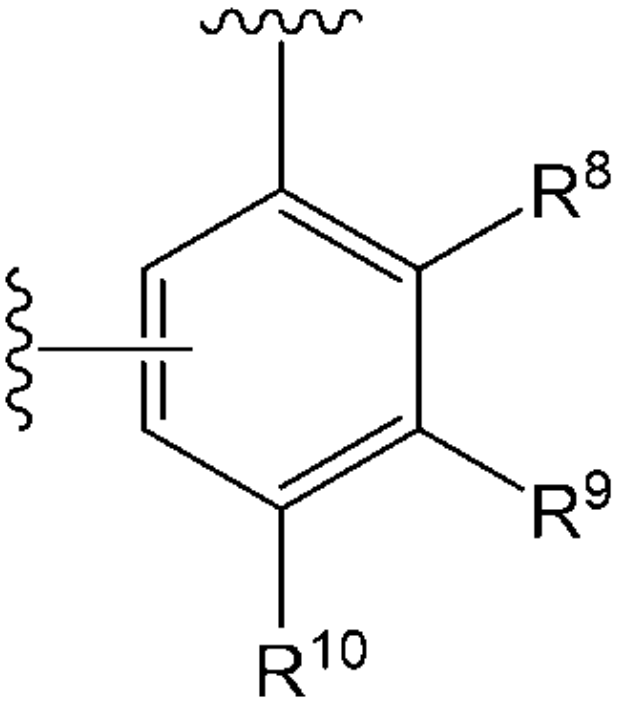




ここで、＃は、以下への結合点であり、



＃＃は以下への結合点である。



【請求項４６】
表１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩から選択される化合物。
【請求項４７】
請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項４８】
それを必要とする被験体においてＡＣＬＹを阻害する方法であって、治療有効量の請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物または請求項４７に記載の医薬組成物を被験体に投与することを含む方法。

【請求項４９】
被験体が、肝臓の症状、疾患または障害を有する請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
肝臓の症状、疾患または障害がＮＡＦＬＤまたはＮＡＳＨである請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
被験体が、２型糖尿病である請求項４８に記載の方法。
【請求項５２】
被験体が、炎症を有する請求項４８に記載の方法。
【請求項５３】
被験体が、慢性腎臓病である請求項４８に記載の方法。
【請求項５４】
被験体が、自己免疫を有する請求項４８に記載の方法。
【請求項５５】
被験体が、癌を有する請求項４８に記載の方法。
【請求項５６】
それを必要とする被験体においてＮＡＦＬＤを治療する方法であって、治療有効量の請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物または請求項４７に記載の医薬組成物を被験体に投与することを含む方法。
【請求項５７】
それを必要とする被験体においてＮＡＳＨを治療する方法であって、治療有効量の請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物または請求項４７に記載の医薬組成物を被験体に投与することを含む方法。
【請求項５８】
それを必要とする被験体において２型糖尿病を治療する方法であって、治療有効量の請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物または請求項４７に記載の医薬組成物を被験体に投与することを含む方法。
【請求項５９】
それを必要とする被験体において炎症を治療する方法であって、治療有効量の請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物または請求項４７に記載の医薬組成物を被験体に投与することを含む方法。
【請求項６０】
それを必要とする被験体において慢性腎臓病を治療する方法であって、治療有効量の請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物または請求項４７に記載の医薬組成物を被験体に投与することを含む方法。
【請求項６１】
それを必要とする被験体において自己免疫を治療する方法であって、治療有効量の請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物または請求項４７に記載の医薬組成物を被験体に投与することを含む方法。
【請求項６２】
それを必要とする被験体において癌を治療する方法であって、治療有効量の請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物または請求項４７に記載の医薬組成物を被験体に投与することを含む方法。
【請求項６３】
本明細書に記載の症状、疾患または障害を、それを必要とする被験体において治療する方法であって、治療有効量の請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物または請求項４７に記載の医薬組成物を被験体に投与することを含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年５月２日に出願された米国仮特許出願第６３／３３７，３４４号及び２０２３年１月２３日に出願された米国仮特許出願第６３／４８１，０４５号の優先権および利益を享有し、全趣旨を参照することによりここに取り込む。
【背景技術】
【０００２】
ヒトの遺伝的要因、栄養過多、座りっぱなしのライフスタイルが組み合わさると、コレステロールやトリグリセリドの代謝異常が促進される。これらの異常は、多くの生命を脅かす代謝性疾患や心血管系疾患の発症確率の上昇に関連する１つ以上の危険因子として現れる可能性がある。ヒトにおけるコレステロールの恒常性維持の重要性は、疫学的コホート研究と、血漿中の低比重リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）レベルの上昇（高コレステロール血症）とアテローム性動脈硬化性心血管疾患（ＡＳＣＶＤ）リスクとの関連を明確に示す複数のメンデル試験およびスタチン無作為化試験のメタ解析の両方によって強く支持されている(Ference et al. (2017) Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel., Eur. Heart J., 38, 2459-2472; Silverman et al., (2016) Association between lowering LDL- C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis., JAMA, 316, 1289-1297)。
【０００３】
ＡＳＣＶＤと循環トリグリセリド値との関連はそれほど明確ではないが（Helgadottirら, (2016), Variants with large effects on blood lipids and the role of cholesterol and triglycerides in coronary disease., Nat. Genet., 48, 634-639; Miller et al., (2011), Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association., Circulation, 123, 2292-2333)、トリグリセリド代謝異常は、インスリン抵抗性、２型糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）を含む他の代謝性ＡＳＣＶＤ危険因子としても現れる(Cohen et al., (2011), Human fatty liver disease: old questions and new insights., Science, 332, 1519-1523; Armstrong et al., (2014), Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease., Hepatology 59, 11741197)。さらに、ＮＡＦＬＤは慢性肝疾患および肝細胞癌の最も一般的な原因の１つであり、欧米諸国における肝臓関連の罹患率および死亡率の主要な原因であることから、独立した健康上の課題となっている (Loomba and Sanyal, (2013), The global NAFLD epidemic., Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 10, 686-690)。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
ＡＳＣＶＤもＮＡＦＬＤも、現在利用可能な治療法では十分に対処できない。多くの被験体は現在の標準治療では脂質異常症の効果的な治療を受けておらず、ＡＳＣＶＤは依然として欧米諸国における死亡と身体障害の主な原因となっている(Mendis, (2010), The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective., Prog. Cardiovasc. Dis.、53、10-14）。そのため、コレステロールとトリグリセリドの代謝を標的とした新しい治療戦略が必要とされている。ＡＴＰ－クエン酸リアーゼ（ＡＣＬＹ）は、栄養素の異化とコレステロールおよび脂肪酸の生合成の交差点に位置するユニークな酵素であり、この代謝の結びつきは、複数の疾病症状において調節不全に陥ることが示されている。ＡＣＬＹ由来のアセチル－コエンザイムＡ（ＣｏＡ）は、コレステロールと脂肪酸の生合成のための炭素前駆体としてだけでなく、複数の細胞種が栄養の利用可能性を感知し、代謝適応を複数のエフェクター機能で調整するために用いる重要な代謝チェックポイントとしても機能する

ことが、重要な証拠によって裏付けられている。従って、代謝性疾患及び／又は心血管疾患を治療するために、ＡＣＬＹ活性を調節（例えば阻害）する新しい治療薬を開発する必要性が未だ満たされていない。

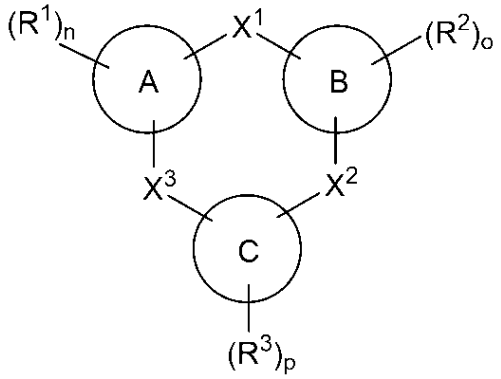
【課題を解決するための手段】

【０００５】

本明細書に提供されるのは、ＡＴＰクエン酸リアーゼ（ＡＣＬＹ）のモジュレーター（例えば、阻害剤）として機能するように設計された化合物である。このような化合物は、ＮＡＦＬＤ、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、２型糖尿病、慢性腎臓病、炎症、自己免疫および癌などの異常代謝に関連する症状、疾患および障害を治療するための治療剤として有用である。

【０００６】

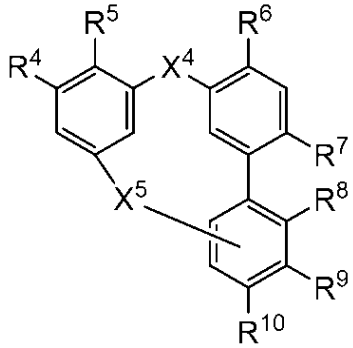
一態様において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩であり、ここで変数は本明細書で定義される通りである。



(I)

【０００７】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉａ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩であり、ここで変数は本明細書で定義される通りである。



(Ia)

【０００８】

特定の実施形態において、式（Ｉ）または式（Ｉａ）の化合物は、表１の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩から選択される。

【０００９】

別の態様において、本明細書において提供されるのは、本明細書において開示される化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩ならびに１つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。

【００１０】

式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩または本

発明の医薬組成物は、本明細書に記載される種々の症状、疾患および障害の治療に使用することができる。例えば、治療方法は、ＡＣＬＹを阻害すること、コレステロール合成を阻害することおよび／または脂肪酸生合成を抑制することを含み得る。いくつかの実施形態において、症状、疾患または障害は、ＮＡＦＬＤまたはＮＡＳＨなどの肝臓の症状、疾患または障害であり得、方法は、ＮＡＦＬＤまたはＮＡＳＨなどの肝臓の症状、疾患、または障害を治療することを含む。いくつかの実施形態において、症状、疾患または障害は、２型糖尿病であり得、方法は、２型糖尿病を治療することを含む。いくつかの実施形態において、症状、疾患、または障害は炎症であり得、方法は炎症を治療することを含む。いくつかの実施形態において、症状、疾患または障害は慢性腎臓病であり得、方法は慢性腎臓病を治療することを含む。いくつかの実施形態において、症状、疾患または障害は自己免疫であり、方法は自己免疫を治療することを含む。いくつかの実施形態において、症状、疾患または障害は癌であり、方法は癌を治療することを含む。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

本明細書において一般的に記載されるように、本開示は、式（Ｉ）の化合物、例えば、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩、ならびにこれらを含む医薬組成物を提供する。本明細書に記載の化合物および組成物は、ＡＣＬＹのモジュレーター（例えば、阻害剤）として機能する。本開示はまた、代謝異常と関連する様々な症状、疾患および障害を治療するために、本明細書に開示される化合物および組成物を使用する方法を提供する。このような症状、疾患および障害としては、ＮＡＦＬＤ、ＮＡＳＨ、２型糖尿病、慢性腎臓病、炎症、自己免疫および癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【００１２】

定義

本発明の理解を容易にするため、以下に多くの用語および語句を定義する。

【００１３】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で使用される略語は、化学および生物学的技術分野における従来の意味を有する。 本明細書に記載される化学構造および化学式は、化学技術分野で公知の化学価数の標準規則に従って構築される。

【００１４】

本明細書を通じて、組成物およびキットが特定の成分を有する、含むまたはそれからなるものとして記載される場合、または工程および方法が特定の工程を有する、含む、またはそれからなるものとして記載される場合、さらに、本質的に引用された成分からなる、またはそれからなる本発明の組成物およびキットが存在すること、および本質的に引用された処理工程からなる、またはそれからなる本発明による工程および方法が存在することが企図される。

【００１５】

本出願において、ある要素または成分が、引用された要素または成分のリストに含まれる、および／または引用された要素または成分のリストから選択されると言われる場合、その要素または成分は、引用された要素または成分のいずれか1つであり得ること、またはその要素または成分は、引用された要素または成分の2つ以上からなる群から選択され得ることが理解されるべきである。

【００１６】

さらに、本明細書に記載される組成物または方法の要素および／または特徴は、本明細書において明示的であろうと暗黙的であろうと、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な方法で組み合わせることができることが理解されるべきである。 例えば、特定の化合物について言及する場合、その化合物は、文脈から別段理解されない限り、本発明の組成物の種々の実施形態において、および／または本発明の方法において使用する

ことができる。言い換えれば、本出願内において、実施形態は、明確かつ簡潔な本出願が書かれ、描かれることを可能にする方法で記載され、描かれてきたが、実施形態は、本教示および発明（複数可）から離れることなく、様々に組み合わされ、または分離され得ることが意図され、理解されるであろう。例えば、本明細書に記載され、描かれた全ての特徴は、本明細書に記載され、描かれた本発明の全ての態様に適用可能であることが理解されるであろう。

【００１７】

冠詞「ａ」および「ａｎ」は、文脈が不適切でない限り、冠詞の文法的目的語の１つ以上（すなわち、少なくとも１つ）を指すために本開示で使用される。一例として、「ある要素」は、１つの要素または２つ以上の要素を意味する。さらに例示すると、「類似体」とは、一つの類似体または二つ以上の類似体を意味する。

【００１８】

本開示において「および／または」という用語は、特に断りのない限り、「および」または「または」のいずれかを意味する。

【００１９】

少なくとも1つの」という表現は、文脈および使用法から別段理解されない限り、表現以降の引用された被験体物各々、および２つ以上の引用された被験体物の様々な組み合わせを個別に含むと理解されるべきである。また、３つ以上の引用被験体に関連する「および／または」という表現は、文脈から他に理解されない限り、同じ意味を有すると理解されるべきである。

【００２０】

「include」、「includes」、「including」、「have」、「has」、「having」、「contain」、「contains」または「containing」という用語の使用は、その文法的等価物を含め、特に明記されていない限り、または文脈から理解されない限り、例えば、追加の非再述要素またはステップを除外しない、オープンエンドかつ非限定的なものとして一般的に理解されるべきである。

【００２１】

「約」という用語が定量値の前に使用されている場合、特に断りのない限り、本発明は特定の定量値自体も含む。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、文脈から特に指示または推論されない限り、公称値からの±１０％、±５％、±３％、±２％または±１％の変動を指す。

【００２２】

例えば、ポリマーの、分子量が記載されている場合、絶対値ではなく、特に記載がない限り、または文脈から理解されない限り、分子量は平均分子量であると理解されるべきである。

【００２３】

本発明が作動可能である限り、ステップの順序や特定の動作を行う順序は重要ではないことを理解されたい。さらに、２つ以上のステップや動作を同時に行ってもよい。

【００２４】

本明細書の様々な箇所で、変数またはパラメータがグループまたは範囲で開示されている。本明細書では、このようなグループや範囲のメンバーの個々のサブコンビネーションが含まれることを特に意図している。例えば、「C_{1-6}アルキル」は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}及びC_{5-6}アルキルを包含することが意図される。別の例として、０から４０の範囲の整数は、具体的には、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９および４０を個々に開示することを意図しており、ならびに１から２０の範囲の整数は、特に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９および２０を

個別に開示することを意図している。追加の例としては、「１～５個の置換基で任意に置換された」という語句がは０、１、２、３、４、５、０～５、０～４、０～３、０～２、０～１、１～５、１～４、１～３、１～２、２～５、２～４、２～３、３～５、３～４および４～５個の置換基を含み得る化学基を個々に開示することを特に意図していることが挙げられる。

【００２５】

本明細書におけるあらゆる例、または例示的な表現、例えば「～のような」または「～を含む」の使用は、単に本発明をより良く説明することを意図したものであり、クレームされない限り、本発明の範囲を限定するものではない。本明細書中のいかなる文言も、請求されていない要素が本発明の実施に必須であることを示すものとして解釈されるべきではない。

【００２６】

化学用語の定義

特定の官能基および化学用語の定義を、以下に詳述する。化学元素は元素周期表、CAS版、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside coverに従って同定され、特定の官能基は一般にそこに記載されているように定義される。さらに、有機化学の一般原理、ならびに特定の官能基および反応性は、トーマス・ソレル（Thomas Sorrell）著、「有機化学」、ユニバーシティ・サイエンス・ブックス（University Science Books）、サウサリート（Sausalito）、1999年；スミス（Smith）およびマーチ（March）著、「マーチの高度有機化学」、第5版、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ（John Wiley & Sons）社、ニューヨーク（New York）、2001年；ラロック（Larock）著、「包括的有機変換」、VCHパブリッシャーズ（VCH Publishers）社、ニューヨーク（New York）、1989年；およびカラザーズ（Carruthers）著、「有機合成のいくつかの現代的方法」、第3版、ケンブリッジ大学出版局（Cambridge University Press）、ケンブリッジ（Cambridge）、1987年に記載されている。

【００２７】

本開示の化合物は、１つ以上のキラル中心および／または二重結合を含み得、したがって、幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在し得る。本明細書で使用する場合、用語「立体異性体」は、化合物のすべての幾何異性体、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーからなる。例えば、化合物が特定のキラル中心（単数または複数）で示されている場合、その化合物のそのキラル中心および他のキラル中心でそのようなキラリティを有さずに描かれている化合物は、本開示の範囲内であり、すなわち、例えば、実線または破線のくさび結合を有する三次元ではなく、「平坦」または「直線」結合を有する二次元で描かれている化合物である。

【００２８】

より具体的には、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物））は、１つ以上の不斉中心を含み得、従って、種々の異性体の形態、例えば、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であり得るか、またはラセミ混合物および１つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）およびキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に公知の方法によって混合物から単離することができ、または好ましい異性体は、不斉合成によって製造することができる。例えば、Carreira and Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, (Wiley-VCH: Weinheim, 2009); Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al、 Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962);及びWilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)に記載されている。本開示は、さらに、実質的に他の異

性体を含まない個々の異性体として、および代替的に、種々の異性体の混合物として本明細書に記載される化合物を包含する。

【００２９】

本明細書で使用される純粋なエナンチオマー化合物は、化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体から実質的に遊離している（すなわち、エナンチオマー過剰である）。言い換えると、化合物の「Ｓ」形態は、化合物の「Ｒ」形態から実質的に遊離し、従って、「Ｒ」形態のエナンチオマー過剰である。用語「エナンチオマー的に純粋な」または「純粋なエナンチオマー」は、化合物が７５重量％以上、８０重量％以上、８５重量％以上、９０重量％以上、９１重量％以上、９２重量％以上、９３重量％以上、９４重量％以上、９５重量％以上、９６重量％以上、９７重量％以上、９８重量％以上、９８．５重量％以上、９９重量％以上、９９．２重量％以上、９９．５重量％以上、９９．６重量％以上、９９．７重量％以上、９９．８重量％以上または９９．９重量％以上のエナンチオマーを含む。特定の実施形態において、重量は、化合物のすべてのエナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づいている。

【００３０】

炭素－炭素二重結合の周りの置換基の配置、またはシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルの周りの置換基の配置から生じる幾何異性体も、本開示の化合物中に存在し得る。記号は、本明細書に記載されるように、単結合、二重結合または三重結合であり得る結合を示す。炭素－炭素二重結合の周りの置換基は、「Ｚ」または「Ｅ」配置であると指定され、ここで、用語「Ｚ」および「Ｅ」は、ＩＵＰＡＣ標準に従って使用される。特に指定がない限り、二重結合を示す構造は、「Ｅ」および「Ｚ」異性体の両方を包含する。

【００３１】

炭素－炭素二重結合の周りの置換基は、「シス」または「トランス」と呼ぶことができ、「シス」は二重結合の同じ側の置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対側の置換基を表す。炭素環の周りの置換基の配置も「シス」または「トランス」と指定することができる。用語「シス」は、環の平面の同じ側にある置換基を表し、用語「トランス」は、環の平面の反対側にある置換基を表す。置換基が環の平面の同じ側と反対側の両方に配置されている化合物の混合物は、「シス／トランス」と呼ばれる。

【００３２】

本明細書に記載の化合物は、１つ以上の同位体置換を含んでいてもよい。例えば、Ｈは、^{1}Ｈ、^{2}Ｈ（Ｄまたは重水素）および^{3}Ｈ（Ｔまたはトリチウム）を含む任意の同位体形態であってもよく、Ｃは、^{12}Ｃ、^{13}Ｃおよび^{14}Ｃを含む任意の同位体形態であってもよく、Ｏは、^{16}Ｏおよび^{18}Ｏを含む任意の同位体形態であってもよく、Ｆは、^{18}Ｆおよび^{19}Ｆを含む任意の同位体形態であってもよい。本明細書に記載の化合物に組み込むことができる同位体の他の例としては、窒素、リンおよび塩素の同位体、例えばそれぞれ^{15}Ｎ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓおよび^{36}Ｃｌが挙げられる。同位体化合物の例として、本明細書に記載の化合物は、１つ以上のＨ原子を重水素で置換することができる。

【００３３】

本明細書に記載される用語は、提示される意味を有することが意図され、本開示の説明および意図される範囲を理解する上で有用であり得る。本明細書に開示される化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩、そのような化合物を含有する医薬組成物、ならびにそのような化合物および組成物を使用する方法を含み得る本開示を記載する場合、定義された用語が存在する場合、別段の指示がない限り、それらの付与された意味を有する。

【００３４】

特に断らない限り、「置換された」という用語は、本明細書で規定するように定義される。本明細書で使用する場合、「基」および「ラジカル」という用語は交換可能であると考えられることをさらに理解されたい。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、例えば、１から２０個の炭素原子を有する

直鎖状または分枝状の飽和炭化水素基（「Ｃ１－２０アルキル」）のラジカルを指し、例えば、１－６個、１－４個または１－３個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の基であり、本明細書ではそれぞれＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ１－Ｃ３アルキルと呼ばれる。例えば、「Ｃ１－Ｃ６アルキル」は、１－６個の炭素原子を含む直鎖状または分枝状の飽和炭化水素を指す。Ｃ１－Ｃ６アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、ネオペンチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。別の例では、「Ｃ１－Ｃ４アルキル」は、１－４個の炭素原子を含む直鎖状または分枝状の飽和炭化水素を指す。Ｃ１－Ｃ４アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルおよびｔｅｒｔ－ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、２－メチル－１－プロピル、２－メチル－２－プロピル、２－メチル－１－ブチル、３－メチル－１－ブチル、３－メチル－２－ブチル、２，２－ジメチル－１－プロピル、２－メチル－１－ペンチル、３－メチル－１－ペンチル、４－メチル－１－ペンチル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、２，２－ジメチル－１－ブチル、３，３－ジメチル－１－ブチル、２－エチル－１－ブチル、ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及びヘキシルが挙げられる。

【００３６】

本明細書で使用される、炭素環（carbocyclyl又はcarbocyclic）は、３～１０個の環炭素原子（「Ｃ３－１０カルボシクリル」）を有し、非芳香族環系においてヘテロ原子がゼロである非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、３～８個の環炭素原子（「Ｃ３－８カルボシクリル」）、３～７個の環炭素原子（「Ｃ３－７カルボシクリル」）、３～６個の環炭素原子（「Ｃ３－６カルボシクリル」）または５～１０個の環炭素原子（「Ｃ５－１０カルボシクリル」）を有する。例示的なＣ３－６カルボシクリル基としては、これらに限定されないが、シクロプロピル（Ｃ３）、シクロブチル（Ｃ４）、シクロブテニル（Ｃ４）、シクロペンチル（Ｃ５）、シクロペンテニル（Ｃ５）、シクロヘキシル（Ｃ６）、シクロヘキセニル（Ｃ６）、シクロヘキサジエニル（Ｃ６）などが挙げられる。例示的なＣ３－８カルボシクリル基としては、これらに限定されないが、前述のＣ３－６カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（Ｃ７）、シクロヘプテニル（Ｃ７）、シクロヘプタジエニル（Ｃ７）、シクロヘプタトリエニル（Ｃ７）、シクロオクチル（Ｃ８）、シクロオクテニル（Ｃ８）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（Ｃ７）、ビシクロ［２．２．２］オクタニル（Ｃ８）などが挙げられる。例示的なＣ３－１０カルボシクリル基としては、これらに限定されないが、前述のＣ３－８カルボシクリル基のほか、シクロノニル（Ｃ９）、シクロノネニル（Ｃ９）、シクロデシル（Ｃ１０）、シクロデセニル（Ｃ１０）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル（Ｃ９）、デカヒドロナフタレニル（Ｃ１０）、スピロ［４．５］などが挙げられる。前述の例が示すように、特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または二環式（「二環式カルボシクリル」）のような縮合環系、橋かけ環系もしくはスピロ環系を含み、飽和であり得るか、または部分的に不飽和であり得る。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、炭素数３～１２、３～８、３～６、４～８または４～６の一価の飽和環式、二環式または橋かけ環式（例えば、アダマンチル）炭化水素基を指し、本明細書では、例えば、「Ｃ３－６シクロアルキル」と呼ばれ、シクロアルカンから誘導される。例示的なシクロアルキル基としては、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルのようなシクロヘキサン類、シクロペンチルおよびシクロペンテニルのようなシクロペンタン類、シクロブチルのようなシクロブタン類ならびにシクロプロピルのようなシクロプロパン類が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３８】

本明細書で使用する「ヘテロ原子」とは、炭素または水素以外の元素の原子を指し、例えば、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、ケイ素（Ｓｉ）、硫黄（Ｓ）、リン（Ｐ）、セレン（Ｓｅ）が含まれる。

【００３９】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環炭素原子および１から４個の環ヘテロ原子を有する３から１０員の非芳香族環系のラジカルを指し、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リンおよびケイ素から選択される（「３から１０員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、５員から１０員である（「５員～１０員ヘテロシクリル」）。１つ以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基では、原子価が許す限り、結合点は炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）であっても、二環式（「二環式ヘテロシクリル」）のような縮合、架橋またはスピロ環系であってもよく、飽和であっても、部分的に不飽和であってもよい。ヘテロシクリル二環式環系は、一方または両方の環に１つ以上のヘテロ原子を含むことができる。また、「ヘテロシクリル」には、上記で定義したヘテロシクリル環が１つ以上のカルボシクリル基と縮合した環系も含まれ、この場合、結合点はカルボシクリル環上またはヘテロシクリル環上のいずれかであるか、または上記で定義したヘテロシクリル環が１つ以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合した環系も含まれ、ヘテロシクリル環は、上記で定義したように、１つ以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合しており、ここで、結合点はヘテロシクリル環上にあり、このような場合、環員の数は、ヘテロシクリル環系における環員の数を示す。用語「複素環heterocycle」、「ヘテロシクリルheterocyclyl」、「ヘテロシクリル環heterocyclyl ring」、「複素環基heterocyclic group」、「複素環部分heterocyclic moiety」および「複素環ラジカルheterocyclic radical」は、互換的に使用され得る。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、芳香族環系に示された環炭素原子および１から４個の環ヘテロ原子を有する、５から１４員単環式または二環式４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環状配列で共有される６個または１０個の電子を有する）のラジカルを指す（「５から１０員ヘテロアリール」）。特定の実施形態において、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される。つ以上の窒素原子を含むヘテロアリール基では、原子価が許す限り、結合点は炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、１つまたは両方の環に１つまたは複数のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロアリール」には、上記で定義したヘテロアリール環が１つ以上のアリール基と縮合した環系も含まれ、この場合、結合点はアリール環上またはヘテロアリール環上のいずれかであり、このような場合、環員数は縮合（アリール／ヘテロアリール）環系における環員数を示す。一方の環がヘテロ原子を含まない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）は、結合点がいずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を有する環（例えば、２－インドリル）またはヘテロ原子を含まない環（例えば、５－インドリル）のいずれかにあることができる。ヘテロアリール基の他の非限定的な例としては、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【００４１】

本明細書において、「＝ヘテロ」は、化合物または化合物上に存在する基のうち、１つ以上の炭素原子がヘテロ原子に置き換えられているものを表すために使用することができる。ヘテロは、１から５個、特に１から３個のヘテロ原子を有するアルキル（例えばヘテロアルキル）、カルボシクリル（例えばヘテロシクリル）、アリール（例えばヘテロアリール）などの上記のヒドロカルビル基のいずれかに適用することができる。

【００４２】

本明細書において、「カルボニル」とは、ラジカル－Ｃ（Ｏ）－またはＣ＝Ｏを指す。

【００４３】
本明細書において、「シアノ」とは、－ＣＮを指す。
【００４４】
本明細書において、「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」とは、ラジカル－ＯＨを指す。
【００４５】
本明細書において、「オキソ」とは、ラジカル＝Ｏ（二重結合酸素）を指す。
【００４６】
本明細書で使用される場合、「ハロ」および「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ、－Ｆ）、塩素（クロロ、－Ｃｌ）、臭素（ブロモ、－Ｂｒ）およびヨウ素（ヨード、－Ｉ）から選択される原子を指す。特定の実施形態において、ハロ基はフルオロまたはクロロのいずれかである。
【００４７】
本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、酸素原子（－Ｏ（アルキル））を介して別の部位に結合しているアルキル基を指す。アルコキシ基は、１から６個または２から６個の炭素原子を有することができ、本明細書中では、それぞれC_1－C_6アルコキシおよびC_2 C_6アルコキシと称される。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロポキシ、およびtert-ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。
【００４８】
本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン原子で置換されたモノ、ポリおよびペルハロアルキル基を指し、ここでハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から独立して選択される。いくつかの実施形態において、ハロアルキルは１から６個の炭素原子を有する（「C_{1-6}ハロアルキル」）。
【００４９】
本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、例えば－ＯＣＨＣＦ$_2$又は－ＯＣＦ$_3$のような酸素原子を介して別の部位に結合しているハロアルキル基を指すが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、ハロアルコキシは１から６個の炭素原子を有する（「C_{1-6}ハロアルコキシ」）。
【００５０】
本明細書において一般的に使用される場合、「置換されている」とは、「任意に」という用語が先行するか否かにかかわらず、基（例えば、炭素原子または窒素原子）上に存在する少なくとも１つの水素が、許容される置換基、例えば、置換時に安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離または他の反応によるような変換を自発的に受けない化合物をもたらす置換基で置換されていることを意味する。特に断りのない限り、「置換された」基は、その基の１つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の構造中の２つ以上の位置が置換されている場合、置換基は各位置で同じか異なるかのいずれかである。
【００５１】
窒素原子は、原子価が許す限り、置換または非置換であり得、第一級、第二級、第三級および第四級窒素原子を含む。 例示的な窒素原子置換基としては、水素、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{cc}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{cc}、－ＳＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{cc}、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＮＲ^{cc}）$_2$、C_{1-10}アルキル、C_{1-10}ペルハロアルキル、C_{2-10}アルケニル、C_{2-10}アルキニル、C_{3-10}カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、C_{6-14}アリールおよび５～１４員ヘテロアリール、または窒素原子に結合した２つのＲ^{cc}基が結合して、３～１４員ヘテロシクリルまたは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル

、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のR^{dd}基で置換されており、R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及びR^{dd}は、上記で定義した通りである。

【００５２】

これらおよび他の例示的な置換基は、「詳細な説明」、「実施例」および「特許請求の範囲」にさらに詳細に記載されている。本発明は、上記の例示的な置換基のリストによっていかなる方法においても限定されることを意図するものではない。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「化合物」とは、本明細書の文脈から理解されるか、または化合物の１つの特定の形態、すなわち化合物自体、特定の立体異性体および／もしくは同位体標識化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、エステルもしくはＮ－オキシドに明示的に限定されない限り、化合物自体、およびその様々な立体異性体および同位体標識形態を含むその薬学的に許容される塩、水和物、エステルおよびＮ－オキシドを指す。 化合物は、薬学的に許容される塩、または化合物および／もしくは同位体標識化合物の立体異性体の水和物、エステルもしくはN-オキシドを指すことができることを理解すべきである。

【００５４】

さらに、変数に定義が付されていない場合、文脈から異なると理解されない限り、変数は本開示の他の箇所で見られるように定義される。 加えて、各変数および／または置換基、例えば、C_1－C_6アルキル、R^2、R^b、ｗなどの定義は、それが任意の構造または化合物中に複数回出現する場合、同じ構造または化合物中の他の場所での定義とは独立し得る。

【００５５】

本明細書における式および／または化合物中の変数および／または置換基の定義は、複数の化学基を包含する。 本開示は、例えば、ｉ）変数および／または置換基の定義が、本明細書で規定される化学基から選択される単一の化学基である、ｉｉ）定義が、本明細書で規定される化学基から選択される２つ以上の化学基の集合である、ｉｉｉ）化合物が、変数および／または置換基が（ｉ）または（ｉｉ）によって定義される変数および／または置換基の組み合わせによって定義される実施形態を含む。

【００５６】

他の定義

本明細書において、「薬学的に許容される」および「薬理学的に許容される」とは、動物またはヒトに投与した場合に、有害反応、アレルギー反応またはその他の有害反応を引き起こさない化合物、分子実体、組成物、材料および／または剤形を指す。ヒトに投与する場合、製剤はＦＤＡ生物製剤局が要求する無菌性、発熱原性、一般的な安全性及び純度の基準を満たすべきである。

【００５７】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」および「薬学的に許容される賦形剤」は、薬学的投与に適合する任意のおよびすべての溶媒、分散媒体、コーティング、等張剤および吸収遅延剤などを指す。 医薬的に許容される担体としては、リン酸緩衝生理食塩水、水、エマルション（例えば、油／水エマルションまたは水／油エマルションなど）および種々のタイプの湿潤剤を挙げることができる。 組成物はまた、安定剤および保存剤を含み得る。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」とは、本開示の化合物中に存在し得る酸性基または塩基性基の任意の塩を指し、この塩は薬学的投与に適合する。 当業者に知られているように、本開示の化合物の「塩」は、無機または有機の酸および塩基に由来し得る。 薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。 例えば、Bergeらは、薬学的に許容される塩について、J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19で詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、適切な無機および有

機酸および塩基に由来するものが含まれる。薬学的に許容される無毒の酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、過塩素酸のような無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、マロン酸のような有機酸、またはイオン交換のような当該技術分野で使用される他の方法を用いて形成されるアミノ基の塩が挙げられる。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩 ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、バレレート塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される薬学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩およびN^+（C_{1-4}アルキル）$_4$塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらに薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて形成される非毒性のアンモニウム塩、第４級アンモニウム塩、アミンカチオン塩が挙げられる。

【００５９】

本明細書で使用される場合、投与が企図される「被験体」には、ヒト（すなわち、任意の年齢層の男性または女性、例えば、小児被験体（例えば、乳児、小児、思春期）または成人被験体（例えば、若年成人、中年成人、または高齢成人））、および／または非ヒト動物、例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、げっ歯類、ネコ、および／またはイヌなどの哺乳動物である。特定の実施形態において、被験体はヒトである。特定の実施形態において、被験体は非ヒト動物である。用語「ヒト」、「被験体」および「被験体」は、本明細書において互換的に使用される。

【００６０】

本明細書で使用される場合、特に指定がない限り、「治療treat」、「治療treating」および「治療treatment」という用語は、被験体が特定の疾患、障害または症状に罹患している間に起こる作用であって、疾患、障害または症状の重症度を軽減するか、疾患、障害または症状の進行を遅延させるか、または遅らせる作用（「治療的処置therapeutic treatment」）を企図し、また、被験体が特定の疾患、障害または症状に罹患し始める前に起こる作用（「予防的処置prophylactic treatment」）も企図する。

【００６１】

本明細書において、化合物の「有効量」とは、所望の生物学的応答を惹起するのに十分な量をいう。当業者には理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療される疾患、投与様式、並びに被験体の年齢、健康および症状などの因子によって変化し得る。有効量は、治療的および予防的処置を包含する。

【００６２】

本明細書で使用される場合、および別段の規定がない限り、化合物（例えば、本発明の化合物）の「治療上有効な量」とは、疾患、障害もしくは症状の治療において治療上の利益を提供する、または疾患、障害もしくは症状に関連する１つもしくは複数の症状を遅延もしくは最小化するのに十分な量をいう。治療上有効な量の化合物（例えば、本発明の化

合物）とは、単独でまたは他の療法と組み合わせて、疾患、障害または症状の治療において治療上の利益を提供する治療剤の量を意味する。 治療上有効な量」という用語は、治療全体を改善し、疾患もしくは症状の症状もしくは原因を軽減もしくは回避し、または別の治療剤の治療効力を増強する量を包含し得る。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「疾患disease」、「障害disorder」、「症状condition」または「病気illness」は、特に作用しない限り、または文脈から理解されない限り、互換的に使用され得、本明細書で提供される化合物、医薬組成物、または方法で治療されることが可能な被験体または被験体の状態または健康状態を指す。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物および方法は、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩の投与により、疾患、障害、もしくは状態、または病気などの１つ以上の症状の軽減または除去することを含む。

【００６４】

本明細書において「投与する」とは、経口投与、坐薬としての投与、局所接触、静脈内投与、非経口投与、腹腔内投与、筋肉内投与、関節内投与、髄腔内投与、頭蓋内投与、鼻腔内投与、または皮下投与、あるいは徐放性デバイス、例えばミニ浸透圧ポンプの被験体への移植を意味する。投与は、非経口および経粘膜（例えば、頬側、舌下、口蓋、歯肉、鼻腔、膣、直腸または経皮）を含む任意の経路によるものである。 非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内および頭蓋内が含まれる。他の送達様式としては、リポソーム製剤の使用、静脈内注入、経皮パッチなどが挙げられるが、これらに限定されない。「共投与」とは、本明細書に記載の組成物を、１つまたは複数の追加の療法（例えば、抗癌剤、化学療法剤、または神経変性疾患の治療剤）の投与と同時に、投与の直前に、または投与の直後に投与することを意味する。本発明の化合物は、単独で投与することもできるし、被験体に共投与することもできる。共投与とは、化合物を単独で、または組み合わせて（複数の化合物または薬剤）同時または逐次投与することを意味する。従って、製剤は、所望により、他の活性物質と組み合わせることもできる（例えば、代謝分解を抑えるため）。

【００６５】

本明細書で使用する「肝障害」とは、一般に、肝臓に影響を及ぼす疾患、障害、および／または症状を指し、例えば、肝細胞内の脂肪の単純な蓄積（脂肪症）、巨小胞性脂肪症、肝周囲および小葉の炎症（脂肪肝炎）、肝硬変、線維症、肝癌および肝不全を包含する幅広い重症度を有する可能性がある。

【００６６】

本明細書において、「脂肪肝」とも呼ばれる「脂肪性肝疾患」（「ＦＬＤ」）は、肝細胞における異常な脂肪蓄積によって引き起こされる肝障害につながる疾患を指す。ＦＬＤは、過度のアルコール摂取や、インスリン抵抗性、肥満、高血圧に関連する代謝障害など、多くの原因から生じる可能性がある。

【００６７】

本明細書において、「非アルコール性脂肪性肝疾患」(「ＮＡＦＬＤ」）とは、過度のアルコール摂取歴のない個体において、肝細胞に脂肪が蓄積することによって生じる障害のスペクトルを指す。最も軽症の場合、ＮＡＦＬＤは肝脂肪症を指す。

【００６８】

本明細書において、「薬剤性肝疾患」または「中毒性肝障害」とは、活性薬剤が肝臓に傷害を引き起こした疾患または症状を指す。

【００６９】

本明細書で使用する「アルコール性肝疾患」は、「アルコール性肝障害」とも呼ばれ、アルコール摂取によって少なくとも部分的に引き起こされる、肝細胞内の脂肪蓄積によって引き起こされる疾患を指す。例えば、アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎（「ＡＳＨ」）、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、アルコール性脂肪性肝疾患などの疾患が挙げられるが、これらに限定されない。 なお、アルコール性脂肪肝炎

はアルコール性脂肪肝炎とも呼ばれ、アルコール性肝線維症も含まれる。

【００７０】

本明細書で使用する「妊娠脂肪肝」とは、妊娠中に生じ、生命を脅かす可能性のある急性の脂肪肝の症状を指す。

【００７１】

本明細書において「脂質代謝を変化させる」とは、血中総脂質量、血中ＨＤＬコレステロール、血中ＬＤＬコレステロール、血中ＶＬＤＬコレステロール、血中トリグリセリド、血中Ｌｐ（ａ）、血中アポＡ－Ｉ、血中アポＥおよび血中非エステル化脂肪酸を含むがこれらに限定されない、脂質代謝の少なくとも１つの側面における観察可能な（測定可能な）変化を指す。

【００７２】

本明細書において、「グルコース代謝を変化させる」とは、グルコース代謝の少なくとも1つの側面における観察可能な（測定可能な）変化を意味し、これには、総血中グルコース含量、血中インスリン、血中インスリン／血中グルコース比、インスリン感受性、および酸素消費が含まれるが、これらに限定されない。

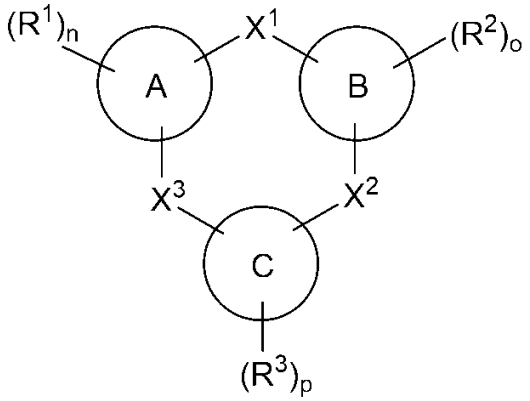
【００７３】

本開示の様々な態様は、本明細書において、明確にするために、見出しの下および／または節に記載されているが、１つの特定の節に記載された本開示の全ての態様、実施形態、または特徴は、その特定の節に限定されるものではなく、むしろ、本開示の任意の態様、実施形態、または特徴に適用され得ることが理解される。

【００７４】

化合物

本明細書に開示されるのは、１つの局面において、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



(I)

式中、

環Ａは、フェニルまたはピリドニルであり、ピリドニルの窒素原子は任意にＣ１－６アルキルで置換されていてもよく、

環Ｂは、フェニルまたは５～１０員ヘテロシクリルであり、

環Ｃは、フェニル、５～１０員ヘテロシクリル、または５～１０員ヘテロアリールであるか、あるいは環Ｃは存在しない、

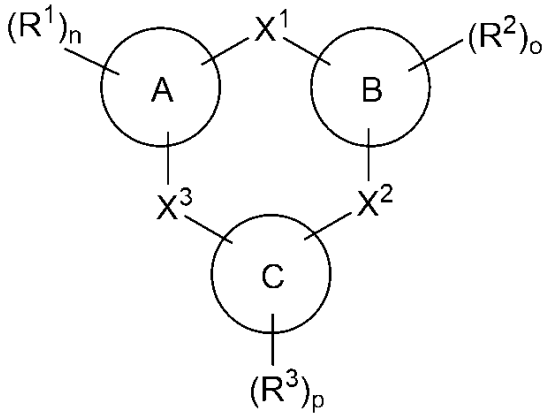
Ｒ１は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキルおよび－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｃ３－６シクロアルキルからなる群より選択され、

Ｒ２は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６アルコキシおよびＣＯＯＨからなる群より選択され、

Ｒ３は、シアノ、ハロゲンまたはＣ３－６シクロアルキルであり、

Ｘ１は、＊－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ Ａ）－＊＊、－Ｃ（Ｏ）－、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ Ａ）－＊＊、＊－ＣＨ２Ｎ（Ｒ Ａ）－＊＊および＊－Ｓ（Ｏ）２ＣＨ２－＊＊からなる群より選択

され、ここで、＊は環Ａへの結合点を示し、＊＊は環Ｂへの結合点を示し、
X^2は結合または－Ｏ－であり、
X^3は、＃－L^1－L^2－L^3－＃＃であり、ここで、＃は環Ａへの結合点を示し、＃＃は環Ｃまたは環Ｃが存在しない場合の環Ｂへの結合点を示し、
L^1は、－CH_2－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^B）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、および５～６員ヘテロアリールからなる群より選択され、
L^2は、C_{1-6}アルキルまたは４～６員ヘテロシクリルであり、ここで、４～６員ヘテロシクリルは、オキソで任意選択的に置換されていてもよく、
L^3は、結合、－Ｏ－、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－Ｏ－および４～６員ヘテロシクリルからなる群より選択され、
R^Aは、水素またはC_{1-6}アルキルであり、
R^Bは、水素またはC_{1-6}アルキルであり、
ｎは、０、１または２であり、
ｏは、１または２であり、
ｐは、０または１である。
【００７５】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



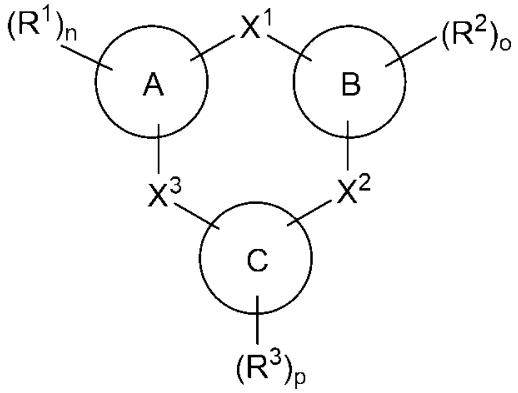
(I)

式中、
環Ａは、フェニル、ピリジニルまたはピリドニルであり、ここでピリドニルの窒素原子は任意にC_{1-6}アルキルで置換されていてもよく、
環Ｂは、フェニルまたは５～１０員ヘテロシクリルであり、
環Ｃは、フェニル、５～１０員ヘテロシクリルまたは５～１０員ヘテロアリールであるか、あるいは環Ｃは存在しない、
R^1は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）C_{3-6}シクロアルキルおよびＮ（R^E）$_2$からなる群より選択され、
R^2は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{3-6}シクロアルキルおよびＣＯＯＨからなる群より選択され、
R^3は、シアノ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキルからなる群より選択され、
X^1は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^A）－＊＊、－Ｃ（Ｏ）－、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^A）－＊＊、＊－CH_2Ｎ（R^A）－＊＊および＊－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は環Ａへの結合点を示し、＊＊は環Ｂへの結合点を示す、
X^2は、結合または－Ｏ－であり、

X^3は、＃－L^1－L^2－L^3－＃＃であり、ここで、＃は、環Ａへの結合点を示し、＃＃は、環Ｃまたは環Ｃが存在しない場合の環Ｂへの結合点を示す、
L^1は、－CH_2－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^B）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｎ（R^B）Ｃ（Ｏ）－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－および５～６員ヘテロアリールからなる群より選択され、
L^2は、C_{1-6}アルキルまたは４～６員ヘテロシクリルであり、ここで、４～６員ヘテロシクリルは、オキソで任意選択的に置換されていてもよい；あるいはL^2は存在しない、
L^3は、結合、－Ｏ－、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－Ｏ－および４～６員ヘテロシクリルからなる群より選択され、
R^Aは、水素またはC_{1-6}アルキルであり、
R^Bは、水素またはC_{1-6}アルキルであり、
R^Eは、各出現について独立して、水素またはC_{1-6}アルキルであり、
ｎは、０、１または２であり、
ｏは、１、または２であり、
ｐは、０または１である。

【００７６】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



(I)

式中、
環Ａは、フェニル、ピリジニルまたはピリドニルであり、ここでピリドニルの窒素原子は任意にC_{1-6}アルキルで置換されていてもよく、
環Ｂは、フェニルまたは５～１０員ヘテロシクリルであり、
環Ｃは、フェニル、５～１０員ヘテロシクリルまたは５～１０員ヘテロアリールであるか、あるいは環Ｃは存在しない、
R^1は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）C_{3-6}シクロアルキルおよびＮ（R^E）$_2$からなる群より選択され、
R^2は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{3-6}シクロアルキルおよびＣＯＯＨからなる群より選択され、
R^3は、シアノ、ハロゲン、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルからなる群より選択され、
X^1は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^A）－＊＊、－Ｃ（Ｏ）－、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^A）－＊＊、＊－CH_2Ｎ（R^A）－＊＊および＊－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は環Ａへの結合点を示し、＊＊は環Ｂへの結合点を示す、
X^2は、結合または－Ｏ－であり、

X^3は、＃－L^1－L^2－L^3－＃＃であり、ここで、＃は、環Ａへの結合点を示し、＃＃は、環Ｃまたは環Ｃが存在しない場合の環Ｂへの結合点を示す、
L^1は、－CH_2－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｎ（R^B）Ｃ（Ｏ）－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－および５～６員ヘテロアリールからなる群より選択され、
L^2は、C_{1-6}アルキルまたは４～６員ヘテロシクリルであり、ここで、４～６員ヘテロシクリルは、オキソで任意選択的に置換されていてもよい；あるいはL^2は存在しない、
L^3は、結合、－Ｏ－、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキル－Ｏ－および４～６員ヘテロシクリルからなる群より選択され、
R^Aは、水素またはC_{1-6}アルキルであり、
R^Bは、水素またはC_{1-6}アルキルであり、
R^Eは、各出現について独立して、水素またはC_{1-6}アルキルであり、
ｎは、０、１または２であり、
ｏは、１または２であり、
ｐは、０または１である。

【００７７】

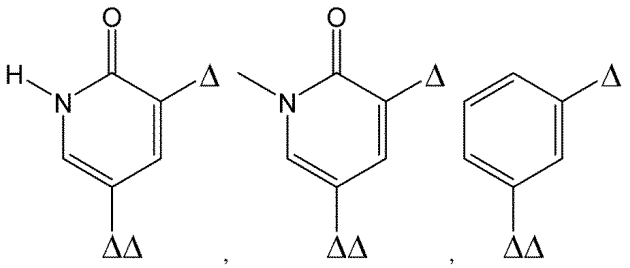
いくつかの実施形態において、環Ａは、フェニルまたは２－ピリドニルであり、ここで、２－ピリドニルの窒素原子は、任意選択で、C_{1-6}アルキルにより置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、環Ａは、フェニル、ピリジニルまたは２－ピリドニルであり、ここで、２－ピリドニルの窒素原子は、任意選択で、C_{1-6}アルキルにより置換されていてもよい。

【００７８】

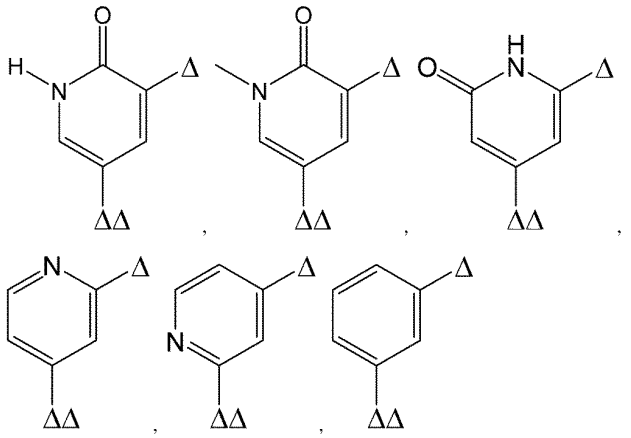
いくつかの実施形態において、環Ａは、フェニルまたは２－ピリドニルであり、ここで、２－ピリドニルの窒素原子は、任意選択的にCH_3で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、環Ａは、フェニル、ピリジニルまたは２－ピリドニルであり、ここで、２－ピリドニルの窒素原子は、CH_3によって任意選択的に置換されていてもよい。

【００７９】

いくつかの実施形態において、環Ａは、以下であり、



ここで、三角はX^1への結合点を示し、２つの三角はX^3への結合点を示す。 いくつかの実施形態において、環Ａは、以下からなる群より選択される。



ここで、三角はX^1への結合点を示し、２つの三角はX^3への結合点を示す。

【００８０】

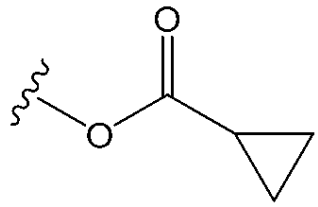
いくつかの実施形態において、ｎは０である。いくつかの実施形態において、ｎは１である。いくつかの実施形態において、ｎは２である。

【００８１】

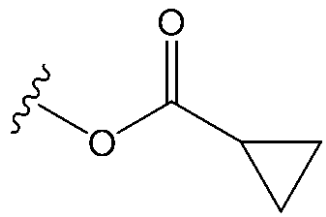
いくつかの実施形態において、R^1は、クロロ又はヒドロキシルである。いくつかの実施形態において、R^1は、クロロ、ヒドロキシル、CH_3、CHF_2及びNH_2からなる群から選択される。

【００８２】

いくつかの実施形態において、R^1は、各出現について独立して、クロロ、ヒドロキシル、CH_3、$-O-CH_3$、$-O-CHF_2$、$-O-C(O)CH_3$及び以下からなる群から選択される。



いくつかの実施形態において、R^1は、各出現について独立して、クロロ、フルオロ、ヒドロキシル、CH_3、CHF_2、$-O-CH_3$、$-O-CHF_2$、$-O-C(O)CH_3$及び以下からなる群から選択される。

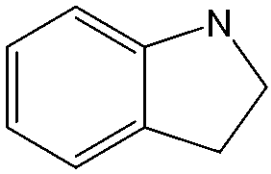


【００８３】

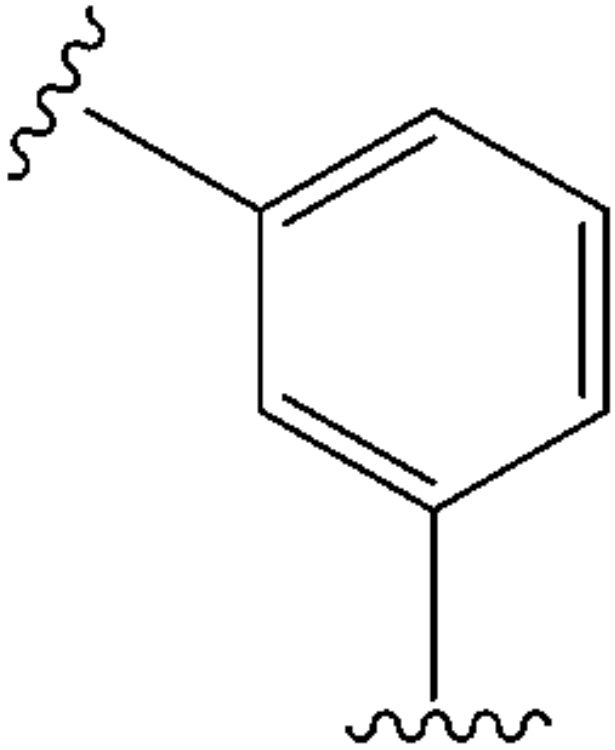
いくつかの実施形態において、環Ｂは、フェニル又は９員環のヘテロシクリルである。

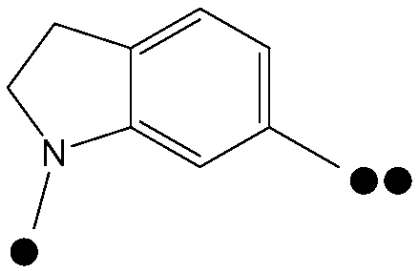
【００８４】

いくつかの実施形態において、環Ｂは、フェニル又は以下である。



【００８５】
いくつかの実施形態において、環Ｂは、以下である。





ここで、黒丸は、X^1との結合点を示し、２つの黒丸は、X^2との結合点を示す。
【００８６】
いくつかの実施形態において、ｏは１である。いくつかの実施形態において、ｏは２である。
【００８７】
いくつかの実施形態において、R^2は、フルオロ、ヒドロキシ、－Ｏ－CH_3及びＣ（Ｏ）ＯＨからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R^2は、フルオロ、ヒドロキシ、シクロプロピル、CF_3、－Ｏ－CH_3、－Ｏ－CHF_2、－Ｏ－CF_3及びＣ（Ｏ）ＯＨからなる群から選択される。
【００８８】
いくつかの実施形態において、R^2は、各出現について独立して、クロロ、フルオロ、Ｃ

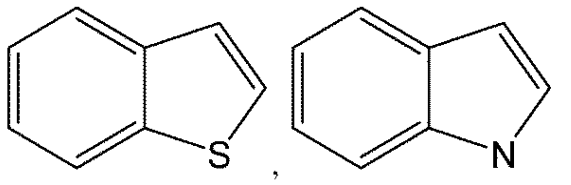
Ｆ$_3$、－Ｏ－ＣＨ$_3$からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、各出現について独立して、クロロ、フルオロ、ＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$及び－Ｏ－ＣＨ$_3$からなる群から選択される。

【００８９】

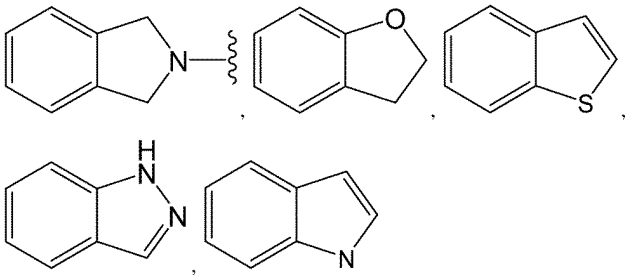
いくつかの実施形態において、環Ｃは存在しない。

【００９０】

いくつかの実施形態において、環Ｃは、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピリジニル、以下からなる群より選択される。

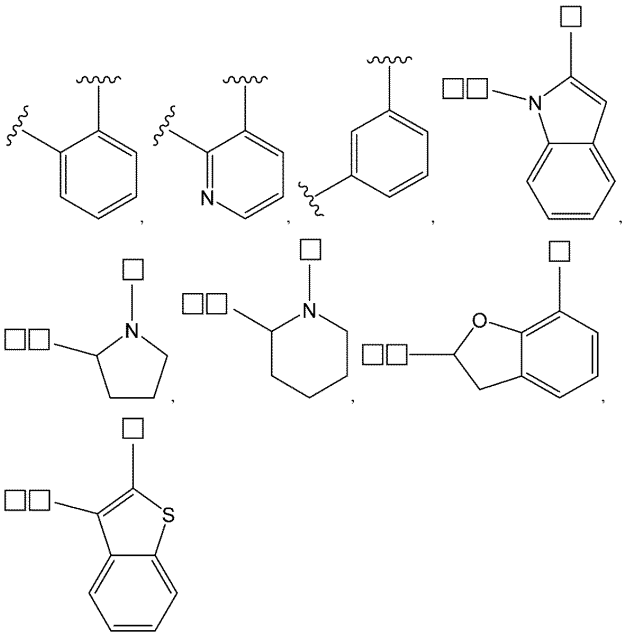


いくつかの実施形態において、環Ｃは、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピリジニル、以下からなる群より選択される。



【００９１】

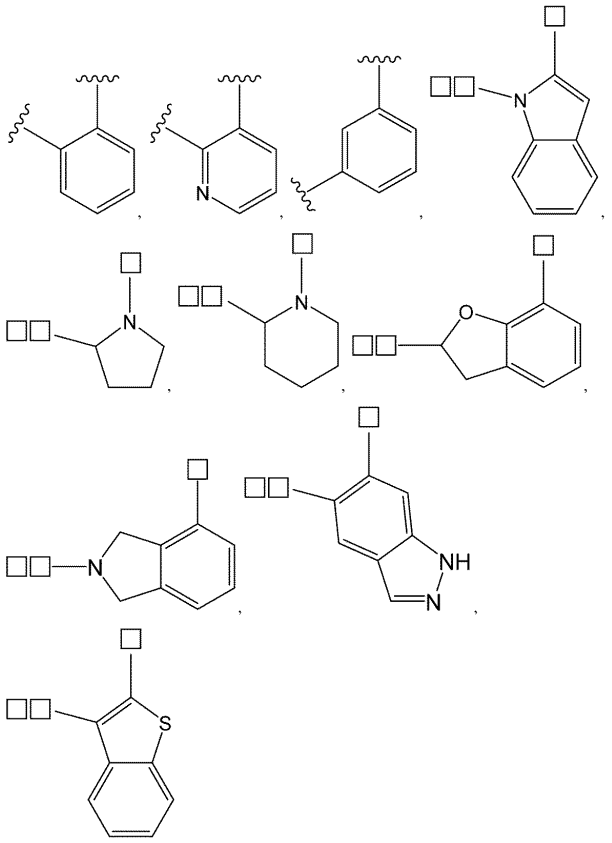
いくつかの実施形態において、環Ｃは、以下からなる群から選択される。



ここで、四角は、Ｘ^{2}への結合点を示し、２つの四角は、Ｘ^{3}への結合点を示す。

【００９２】

いくつかの実施形態において、環Ｃは、以下からなる群から選択される。



ここで、四角は、X^2への結合点を示し、２つの四角は、X^3への結合点を示す。

【００９３】

いくつかの実施形態において、ｐは１であるる。いくつかの実施形態において、ｐは０である。

【００９４】

いくつかの実施形態において、R^3は、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノおよびシクロプロピルからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、R^3は、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、CH_3およびシクロプロピルからなる群より選択される。

【００９５】

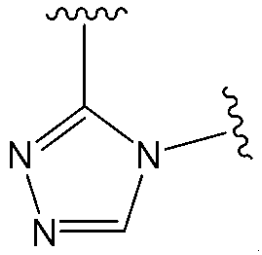
いくつかの実施形態において、X^1は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｈ）－＊＊、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（CH_3）－＊＊、－Ｃ（Ｏ）－、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－＊＊、＊－CH_2Ｎ（Ｈ）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_2$－＊＊及び以下からなる群から選択される。ここで、＊は、環Ａへの結合点を示し、＊＊は環Ｂへの結合点を示す。

【００９６】

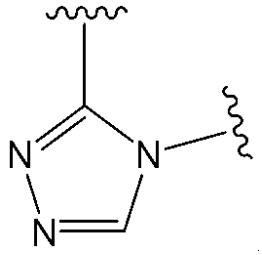
いくつかの実施形態において、X^2は結合である。いくつかの実施形態において、X^2は－Ｏ－である。

【００９７】

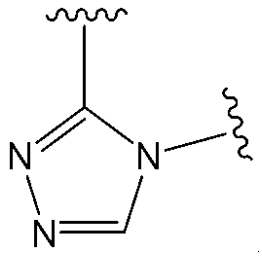
いくつかの実施形態において、L^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－、－CH_2－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－及び以下からなる群から選択される。



いくつかの実施形態において、L^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－、－CH_2－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｎ（CH_3）Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－及び以下からなる群から選択される。

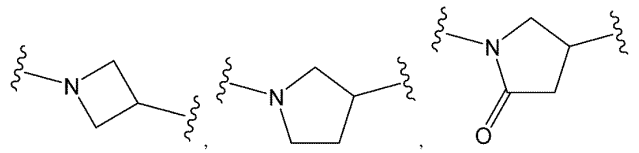


いくつかの実施形態において、L^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－、－CH_2－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｎ（CH_3）Ｃ（Ｏ）－及び以下からなる群から選択される。

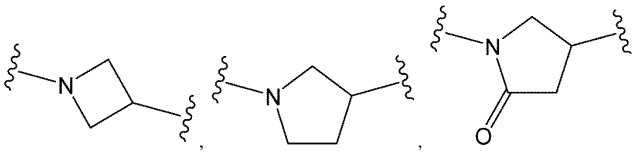


【００９８】

いくつかの実施形態において、L^2は、－CH_2CH_2－、－（CH_2）$_3$－、－CH_2－、－（CH_2）$_4$－、－ＣＨ（CH_3）CH_2－、以下からなる群から選択される。



いくつかの実施形態において、L^2は、－CH_2CH_2－、－（CH_2）$_3$－、－CH_2－、－（CH_2）$_4$－、－ＣＨ（CH_3）CH_2－、－CH_2CH_2Ｃ（Ｈ）（CH_3）－、以下からなる群から選択される。



【００９９】

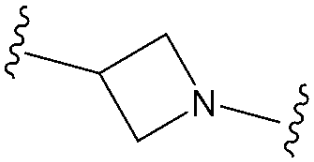
いくつかの実施形態において、L^2は、存在しない。

【０１００】

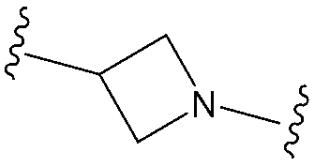
いくつかの実施形態において、L^3は、結合である。

【０１０１】

いくつかの実施形態において、L^3は、－Ｏ－又は以下である。

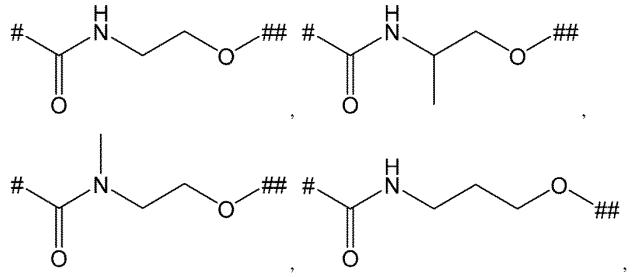


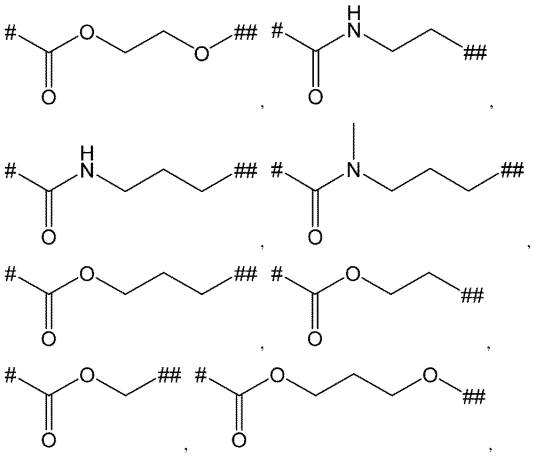
いくつかの実施形態において、L^3は、－Ｏ－、－CH_2－Ｏ－又は以下である。

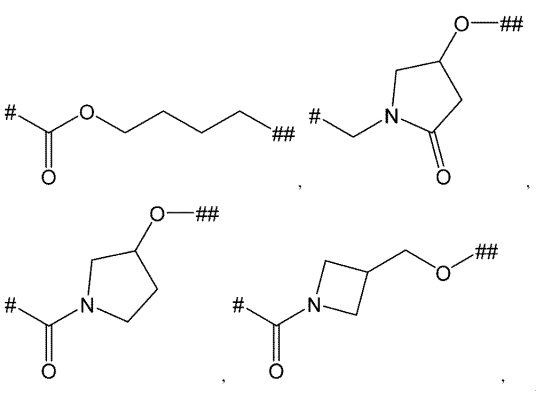


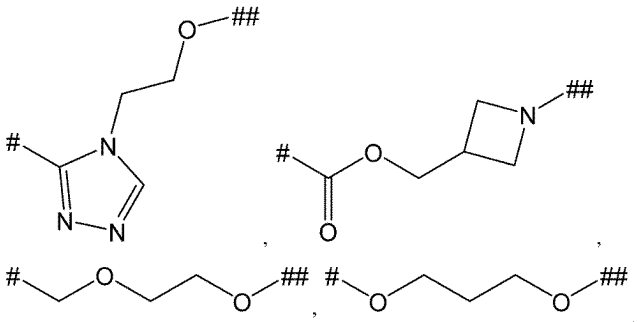
【０１０２】

いくつかの実施形態において、X^3は、以下からなる群から選択される。





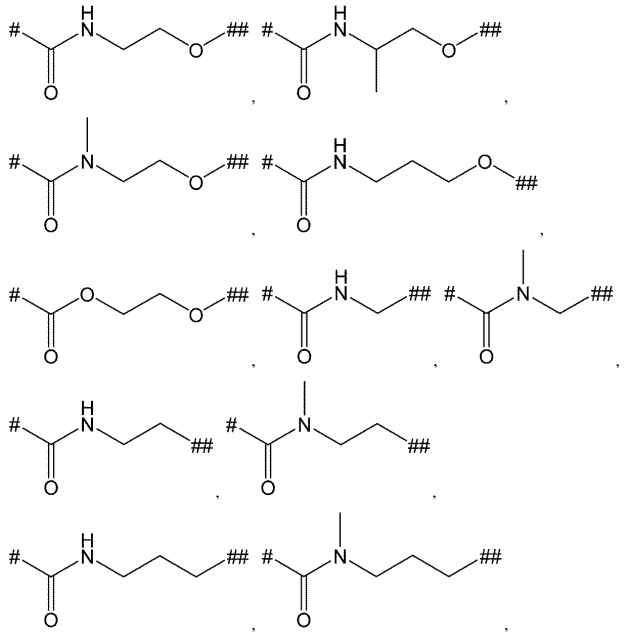


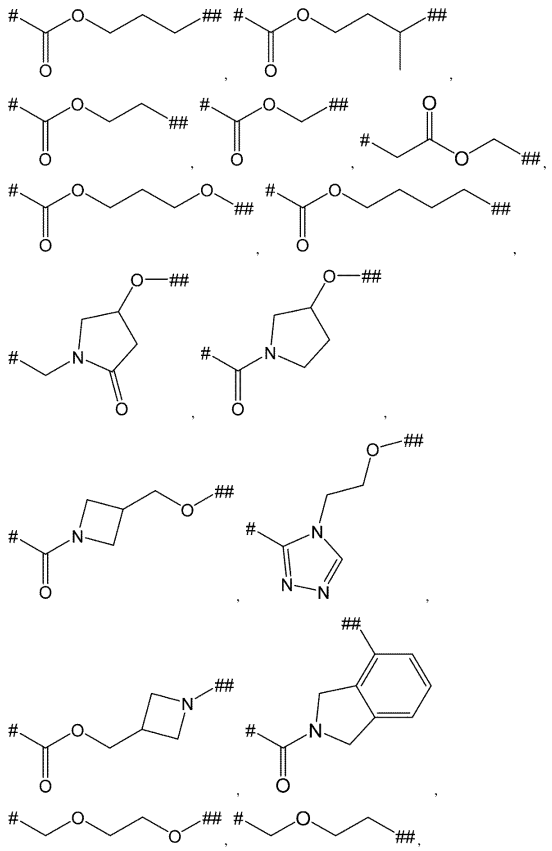


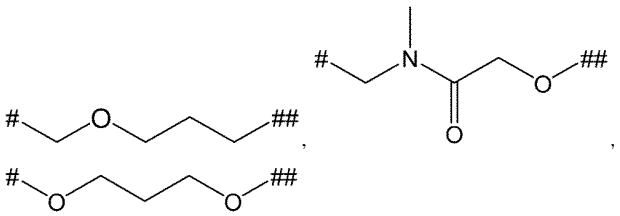
ここで、＃は、環Ａへの結合点を示し、＃＃は環Ｃへの結合点を示す。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、、Ｘ^{3}は、以下からなる群から選択される。



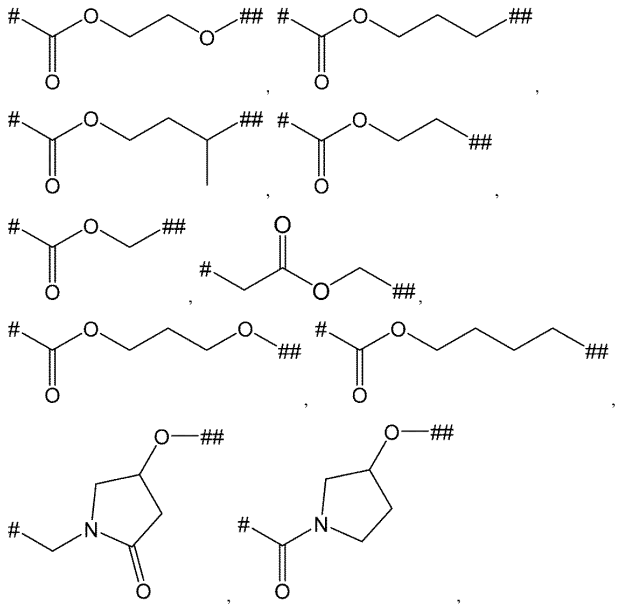


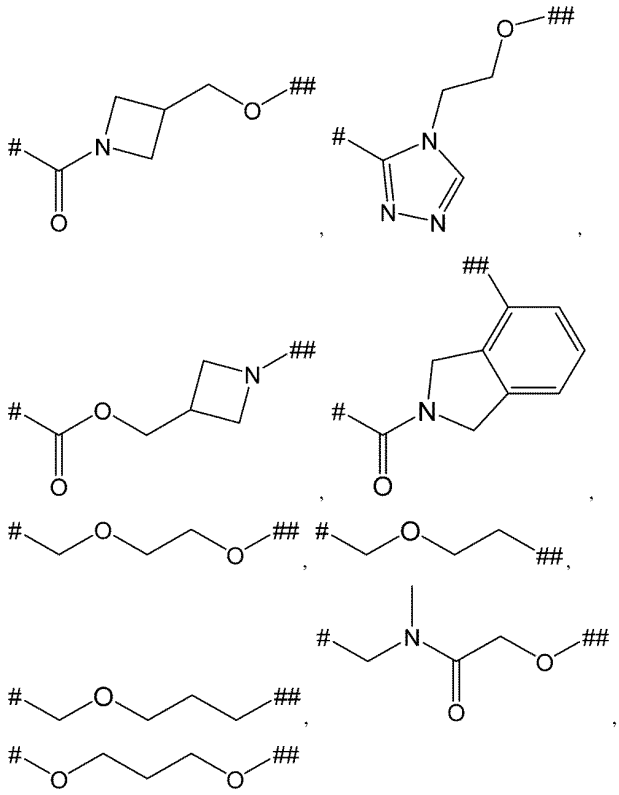


ここで、＃は、環Ａへの結合点を示し、＃＃は環Ｃへの結合点を示す。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、X^3は、以下からなる群から選択される。

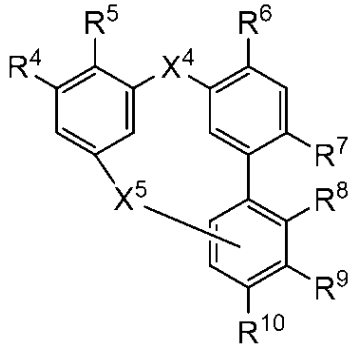




ここで、＃は、環Ａへの結合点を示し、＃＃は環Ｃへの結合点を示す。

【０１０５】

また、様々な実施形態において、本明細書に開示されるのは、式（Ｉａ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



(Ia)

式中、

R^4は、水素、ハロゲン又はC_{1-6}アルキルであり、

R^5は、水素、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-6}アルキル及び－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-6}シクロアルキルからなる群から選択され、

R^6は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル及びＣ（Ｏ）ＯＨからなる群から選択され、

R^7は、水素、ハロゲン、C_{1-6}ハロアルキル及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選択され、

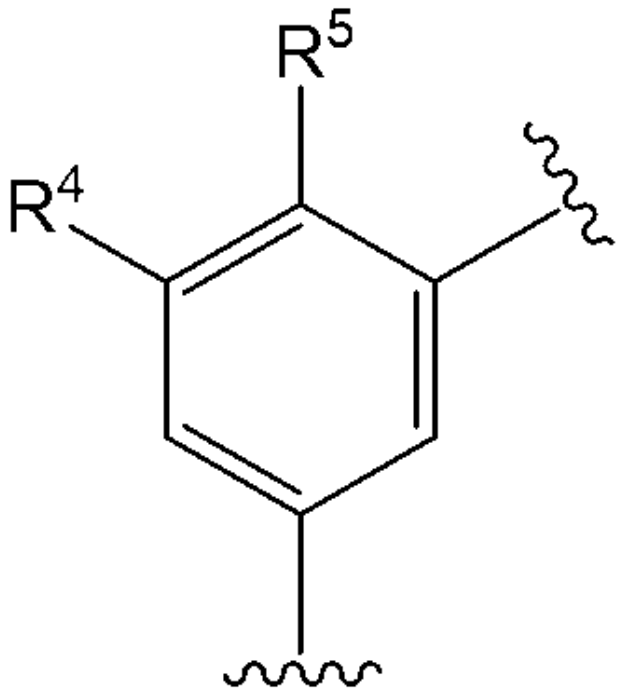
R^8は、水素又はハロゲンであり、

R^9は、水素、シアノ、ハロゲン及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群から選択され、

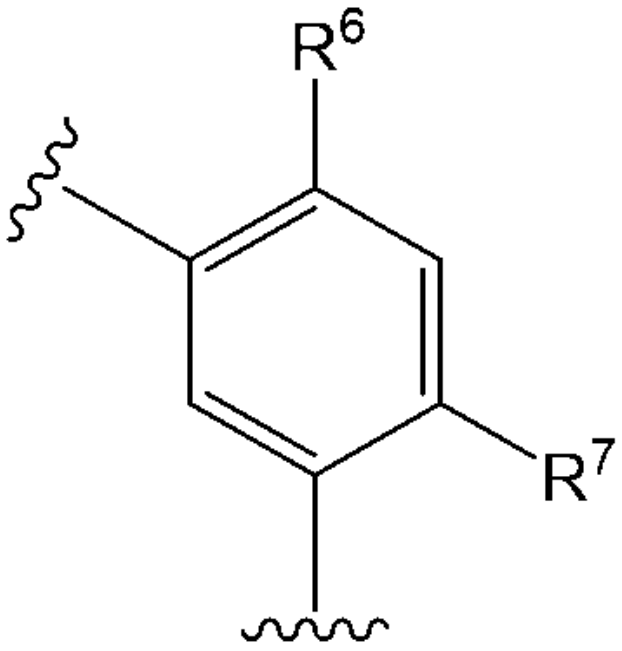
R^{10}は、水素又はハロゲンであり、

X^4は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^C）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^C）－＊＊、＊－CH_2Ｎ（R^C）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群から選択され、ここで、＊

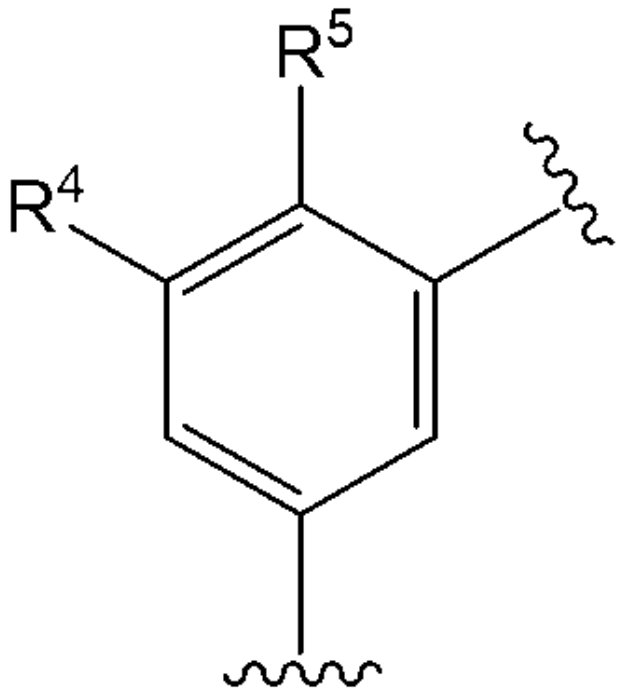
は、



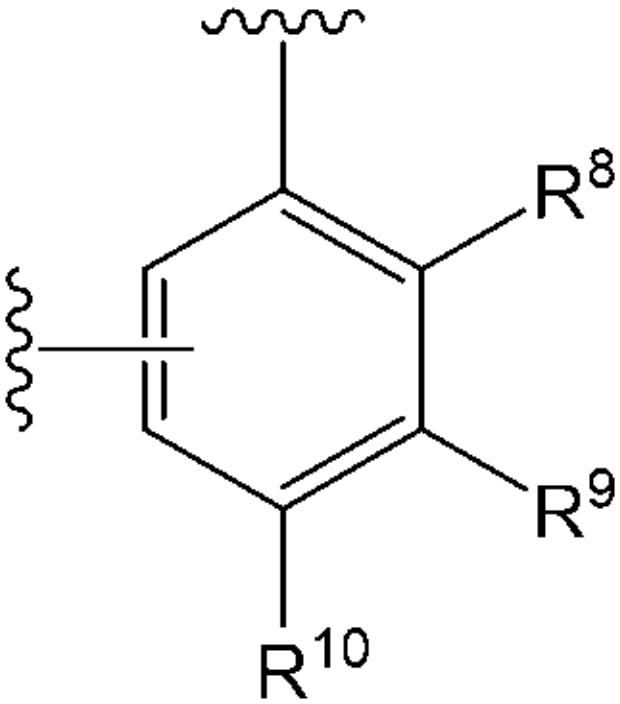
との結合点を示し、＊＊は、



との結合点を示す、
X^5は、＃－L^4－L^5－L^6－＃＃であり、＃は、



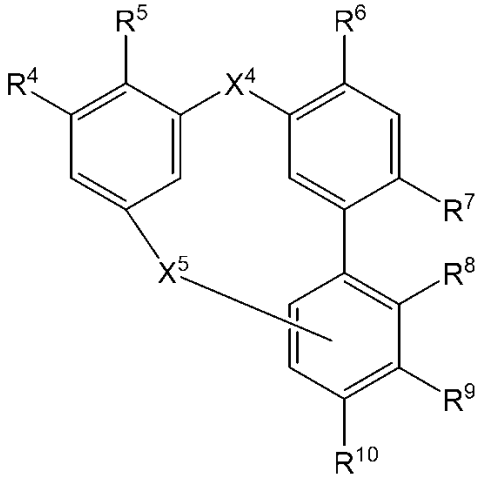
との結合点を示し、＃＃は、



との結合点を示す、
L^4は、CH_2、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び５－６員のヘテロアリールからなる群から選択され、
L^5は、４－６員のヘテロシクリルであり、４－６員のヘテロシクリルは、任意選択でオキソによって置換されている、
L^6は、結合、－Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－及び４－６員のヘテロシクリルからなる群から選択され、
R^Cは、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
R^Dは、水素又はC_{1-6}アルキルである。

【０１０６】

種々の実施形態において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉａ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



(Ia)

式中、

R^4は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択され、

R^5は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{16}ハロアルキル、C_{16}ハロアルコキシ、－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-6}アルキル及び－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-6}シクロアルキルからなる群から選択され、

R^6は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{16}ハロアルコキシ、C_{16}アルキル、C_{16}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル及びＣ（Ｏ）ＯＨからなる群から選択され、

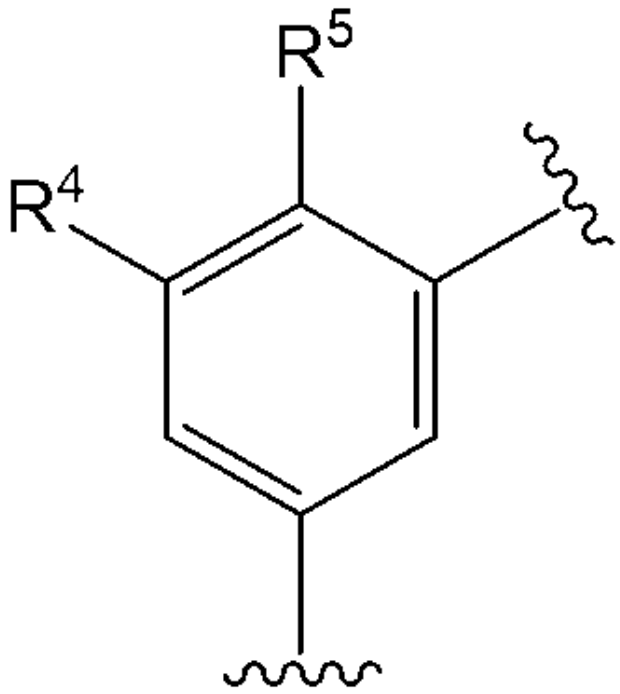
R^7は、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル及びC_{16}アルコキシからなる群から選択され、

R^8は、水素、ハロゲン又はC_{1-6}アルキルであり、

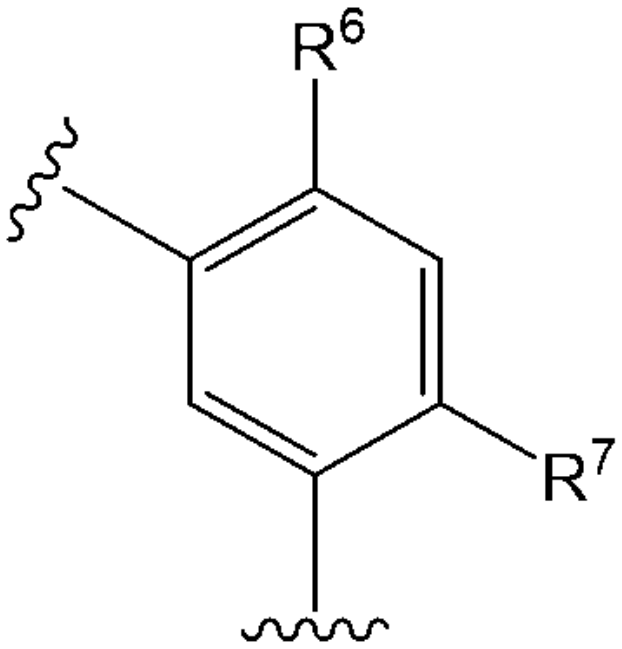
R^9は、水素、シアノ、ハロゲン及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{10}は、水素、シアノ又はハロゲンであり、

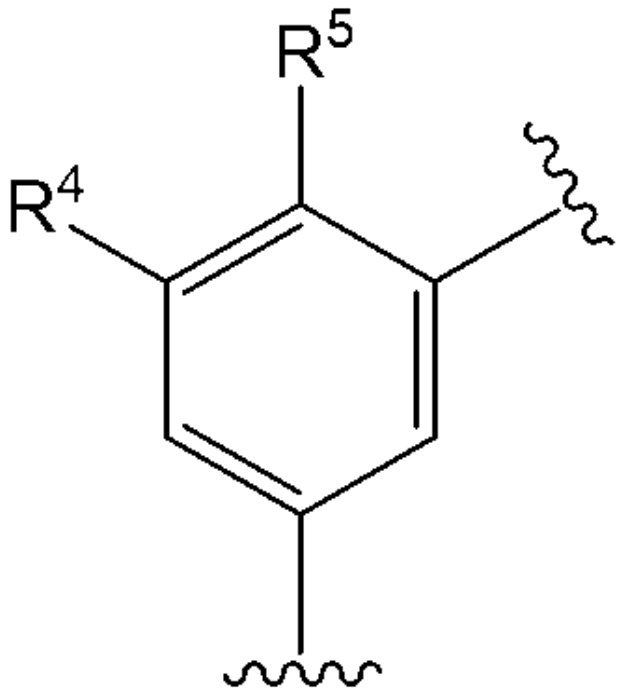
X^4は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^C）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^C）－＊＊、＊－CH_2Ｎ（R^C）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群から選択され、ここで、＊は、



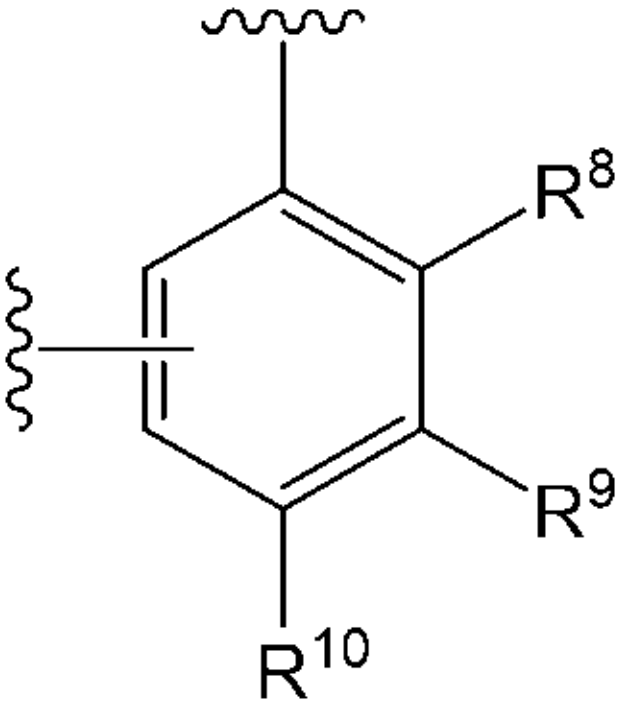
との結合点を示し、＊＊は、



との結合点を示す、
X^5は、＃－L^4－L^5－L^6－＃＃であり、＃は、



との結合点を示し、＃＃は、

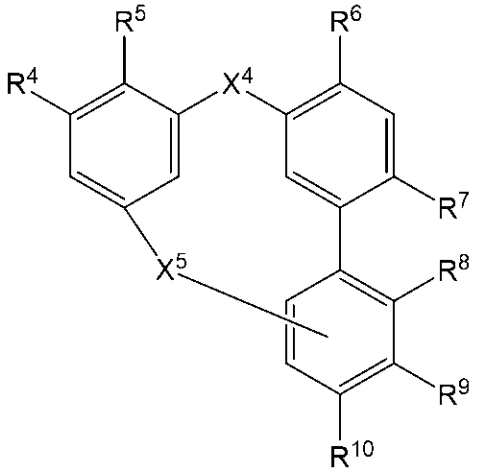


との結合点を示す、
L^4は、CH_2、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｎ（R^D）Ｃ（Ｏ）－及び５－６員ヘテロアリールからなる群から選択され、
L^5は、C_{1-6}アルキル又は４－６員のヘテロシクリルであり、４－６員のヘテロシクリルは、任意選択でオキソによって置換されている、
L^6は、結合、－Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－及び４－６員のヘテロシクリルからなる群から選択され、
R^Cは、水素又はC_{1-6}アルキルであり、

R^Dは、水素又はC_{1-6}アルキルである。

【０１０７】

種々の実施形態において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉａ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



(Ia)

式中、

R^4は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択され、

R^5は、水素、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{16}ハロアルキル及びC_{16}ハロアルコキシからなる群から選択され、

R^6は、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{16}ハロアルコキシ、C_{16}ハロアルキル及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群から選択され、

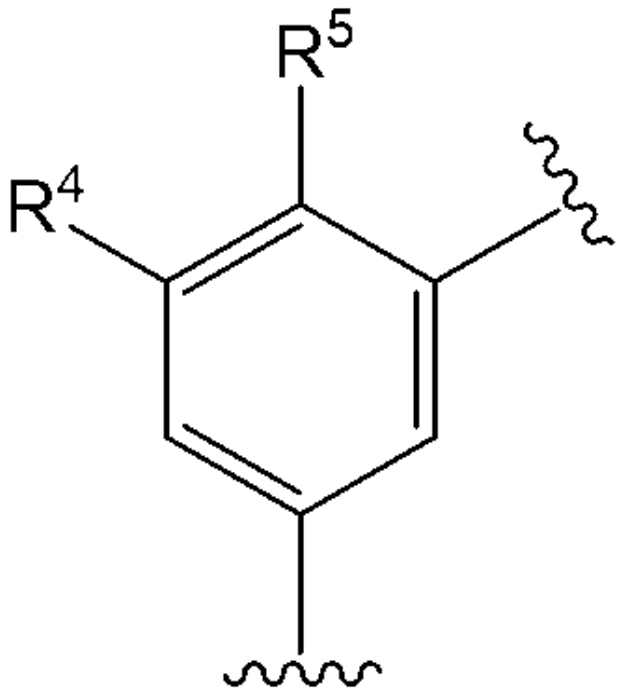
R^7は、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル及びC_{16}アルコキシからなる群から選択され、

R^8は、水素又はC_{1-6}アルキルであり、

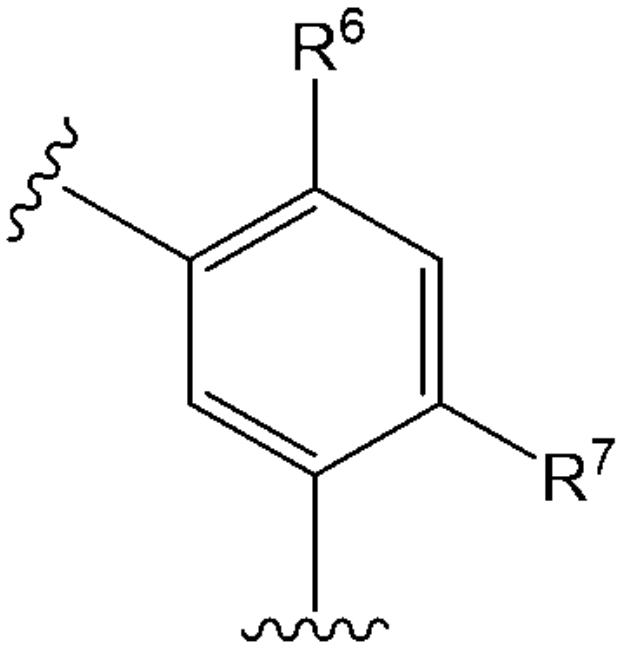
R^9は、水素、シアノ、ハロゲン及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{10}は、水素、シアノ又はハロゲンであり、

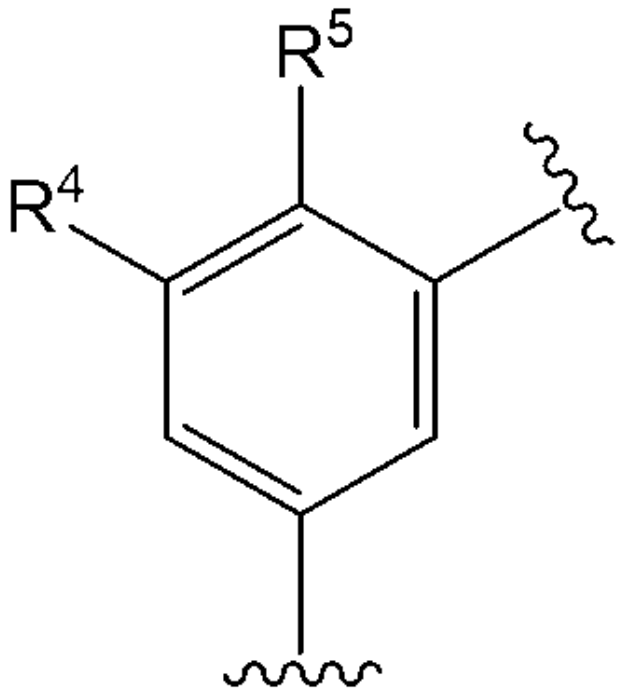
X^4は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^C）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^C）－＊＊、＊－CH_2Ｎ（R^C）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群から選択され、ここで、＊は、



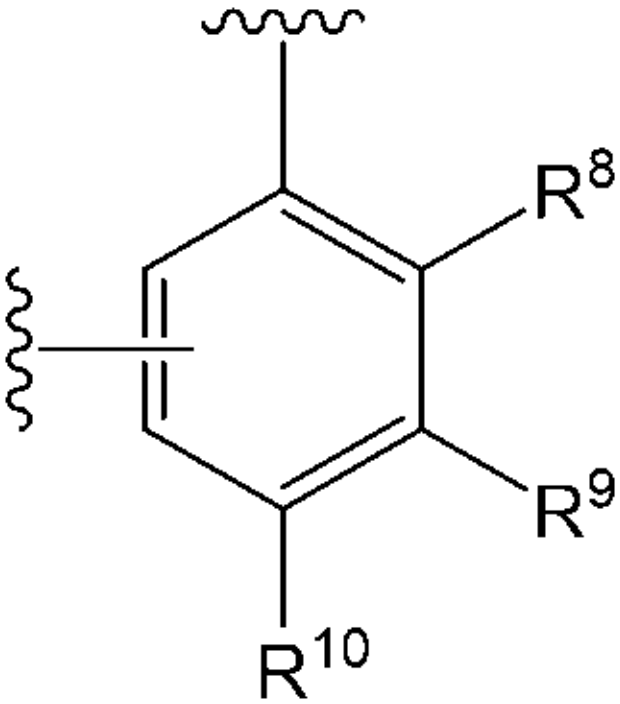
との結合点を示し、＊＊は、



との結合点を示す、
X^5は、＃－L^4－L^5－L^6－＃＃であり、＃は、



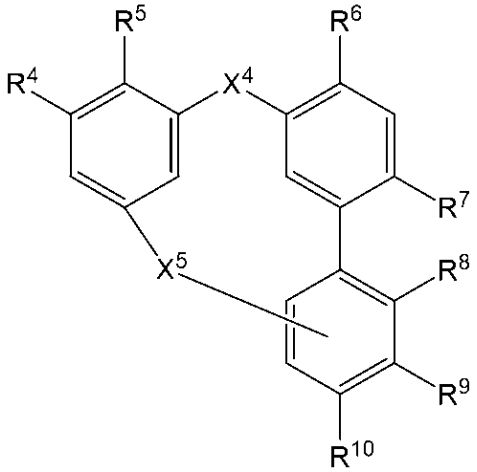
との結合点を示し、＃＃は、



との結合点を示す、
L^4は、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｎ（R^D）Ｃ（Ｏ）－及び５－６員ヘテロアリールからなる群から選択され、
L^5は、C_{1-6}アルキル又は４－６員のヘテロシクリルであり、
L^6は、結合、－Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－及び４－６員のヘテロシクリルからなる群から選択され、
R^Cは、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
R^Dは、水素又はC_{1-6}アルキルである。

【０１０８】

種々の実施形態において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉａ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



(Ia)

式中、

R^4は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択され、

R^5は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{16}ハロアルキル及びC_{16}ハロアルコキシからなる群から選択され、

R^6は、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{16}ハロアルコキシ、C_{16}ハロアルキル及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群から選択され、

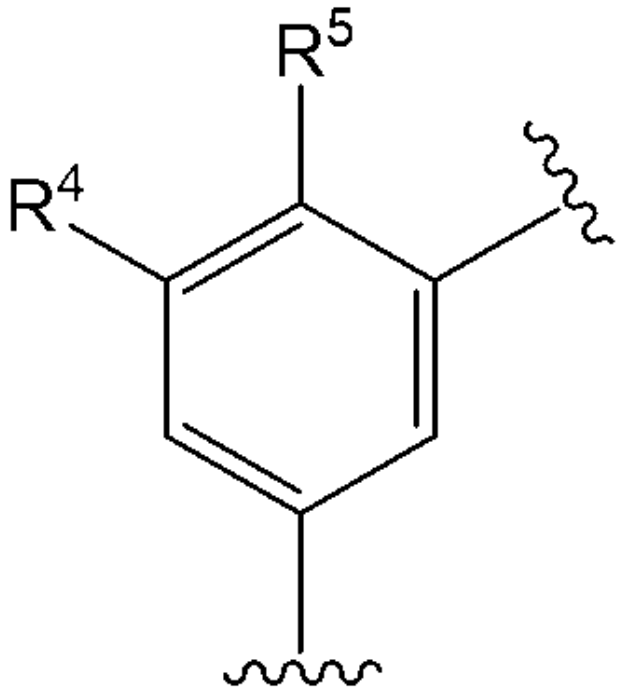
R^7は、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル及びC_{16}アルコキシからなる群から選択され、

R^8は、水素又はC_{1-6}アルキルであり、

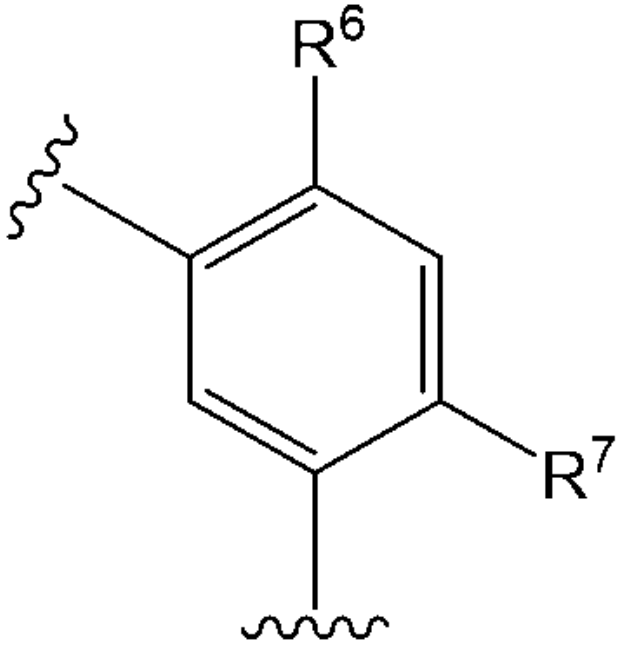
R^9は、水素、シアノ、ハロゲン及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{10}は、水素、シアノ又はハロゲンであり、

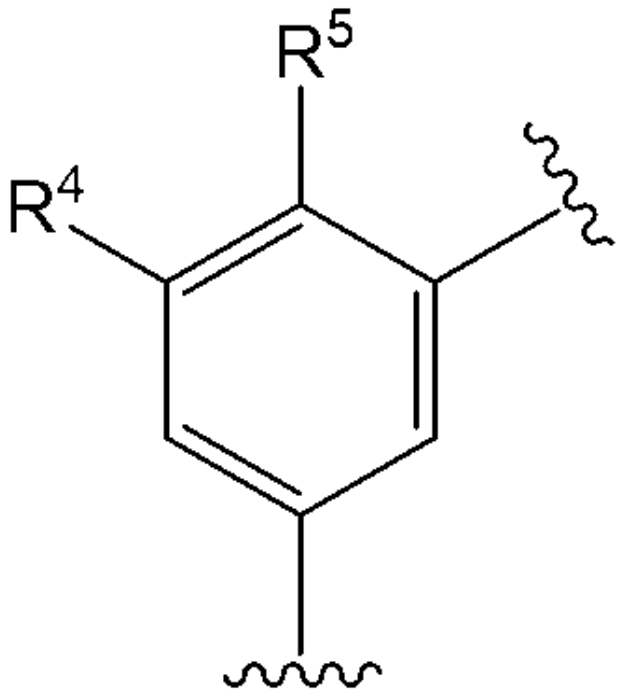
X^4は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^C）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^C）－＊＊、＊－CH_2Ｎ（R^C）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群から選択され、ここで、＊は、



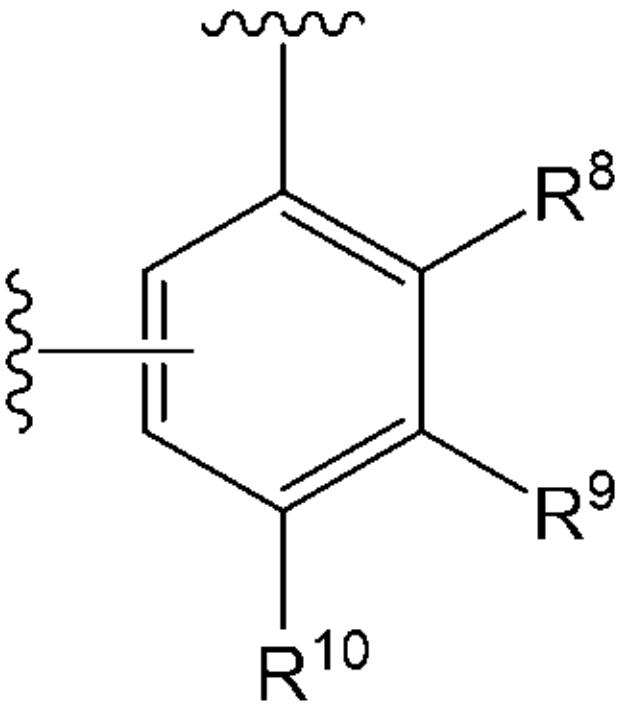
との結合点を示し、＊＊は、



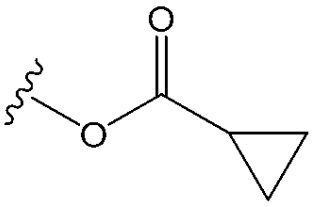
との結合点を示す、
X^5は、＃－L^4－L^5－L^6－＃＃であり、＃は、



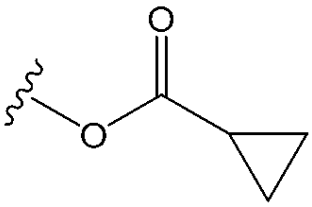
との結合点を示し、＃＃は、



との結合点を示す、
L^4は、CH_2、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｎ（R^D）Ｃ（Ｏ）－及び５－６員ヘテロアリールからなる群から選択され、
L^5は、C_{1-6}アルキル又は４－６員のヘテロシクリルであり、
L^6は、結合、－Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－及び４－６員のヘテロシクリルからなる群から選択され、
R^Cは、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
R^Dは、水素又はC_{1-6}アルキルである。
【０１０９】
いくつかの実施形態において、R^4は、水素、クロロ又はCH_3である。いくつかの実施形態において、R^4は、水素、ヒドロキシ、クロロ又はCH_3である。
【０１１０】
いくつかの実施形態において、R^5は、水素、ヒドロキシ、－Ｏ－CH_3、－Ｏ－CHF_2、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）CH_3及び以下からなる群から選択される。



いくつかの実施形態において、R^5は、水素、フルオロ、ヒドロキシ、CHF_2、－Ｏ－CH_3、－Ｏ－CHF_2、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）CH_3及び以下からなる群から選択される。



いくつかの実施形態において、R^5は、水素、フルオロ、ヒドロキシ、CHF_2、－O－CH_3及び－O－CHF_2からなる群から選択される。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、R^6は、水素、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、　－O－CH_3及びC（O）OHからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R^6は、水素、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、シクロプロピル、CF_3、－O－CH_3、－O－CHF_2、－O－CF_3及びC（O）OHからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R^6はヒドロキシル、フルオロ、シクロプロピル、CF_3、－O－CH_3、－O－CHF_2及び－O－CF_3からなる群から選択される。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、R^7は、水素、クロロ、フルオロ、－O－CH_3及びCF_3からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R^7は、水素、フルオロ、－O－CH_3及びCH_3からなる群から選択される。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、R^8は、水素又はクロロである。いくつかの実施形態において、R^8は、水素、CH_3又はクロロである。いくつかの実施形態において、R^8は、水素又はCH_3である。

【０１１４】

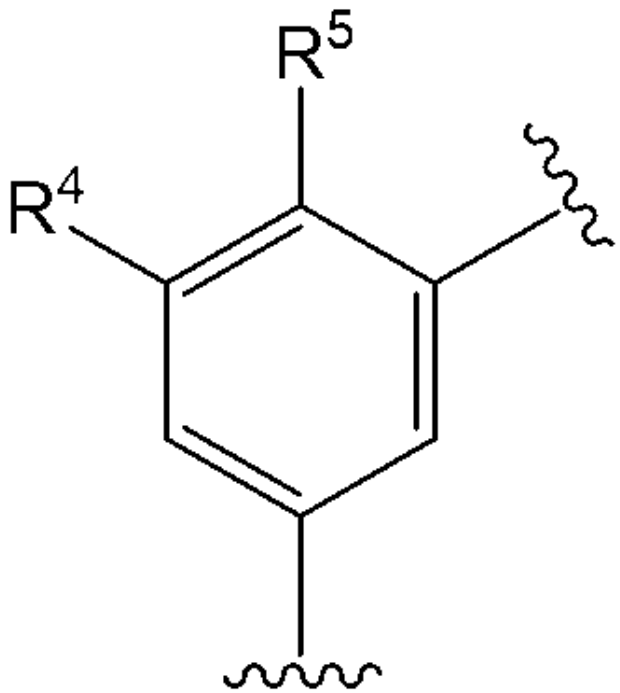
いくつかの実施形態において、R^9は、水素、シアノ、クロロ、ブロモ、フルオロ及びシクロプロピルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R^9は、水素、シアノ、クロロ、ブロモ、フルオロ及びシクロプロピルからなる群から選択される。

【０１１５】

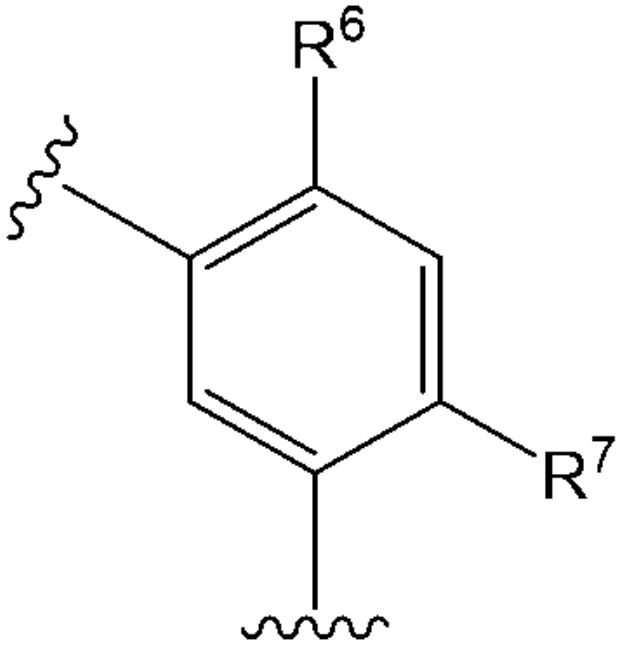
いくつかの実施形態において、R^{10}は、水素、クロロ又はフルオロである。いくつかの実施形態において、R^{10}は、水素、シアノ、クロロ及びフルオロからなる群から選択される。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、X^4は、＊－S（O）$_2$N（H）－＊＊、＊－S（O）$_2$N（CH_3）－＊＊、＊－C（O）N（H）－＊＊、＊－CH_2N（H）－＊＊及び＊－S（O）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群から選択される。ここで、＊は、



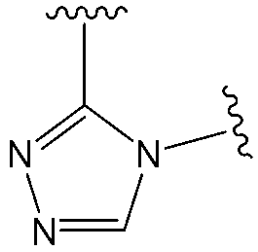
との結合点を示し、＊＊は、



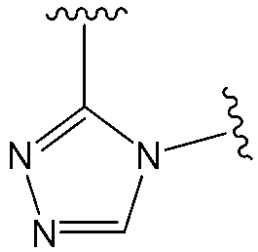
との結合点を示す。

【０１１７】

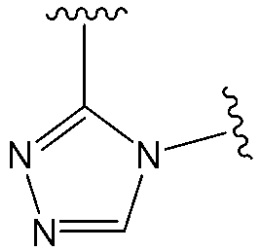
いくつかの実施形態において、Ｌ^{4}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－及び以下からなる群から選択される。



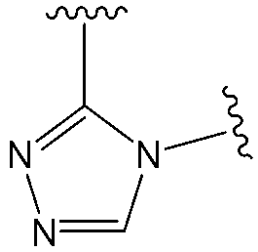
いくつかの実施形態において、Ｌ^{4}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－及び以下からなる群から選択される。



いくつかの実施形態において、Ｌ^{4}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－及び以下からなる群から選択される。

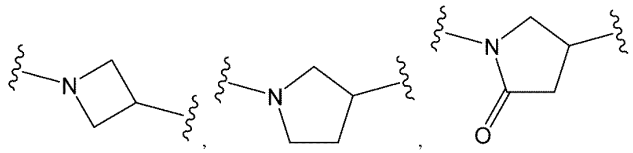


いくつかの実施形態において、L^4は、－CH_2－、－C（O）－、－C（O）O－、－CH_2－C（O）O－、－CH_2－N（CH_3）C（O）－、－CH_2－O－及び以下からなる群から選択される。

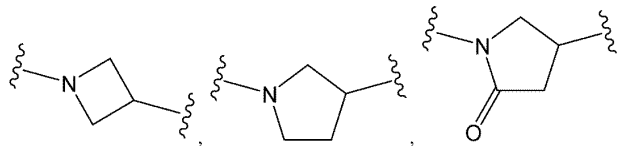


【０１１８】

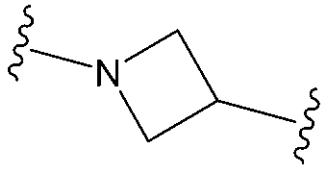
いくつかの実施形態において、L^5は、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－（CH_2）$_3$－、－CH（CH_3）CH_2－、－（CH_2）$_4$－及び以下からなる群から選択される。



いくつかの実施形態において、L^5は、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－（CH_2）$_3$－、－C（H）（CH_3）CH_2－、－CH_2CH_2C（H）（CH_3）－、－（CH_2）$_4$－及び以下からなる群から選択される。

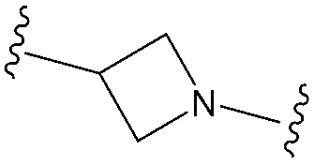


いくつかの実施形態において、L^5は、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－（CH_2）$_3$－、－C（H）（CH_3）CH_2－、－CH_2CH_2C（H）（CH_3）－及び以下からなる群から選択される。

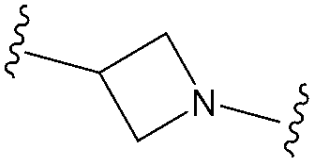


【０１１９】

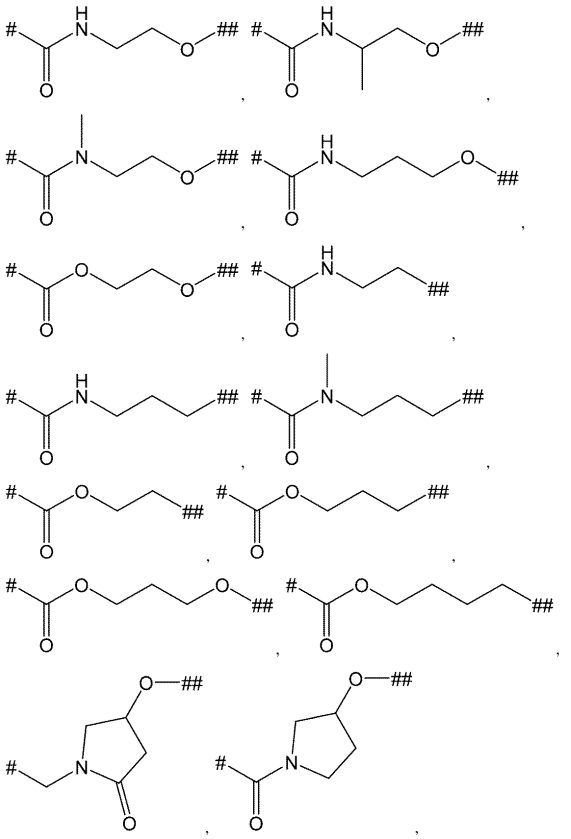
いくつかの実施形態において、L^6は、結合である。いくつかの実施形態において、L^6は、－O－又は以下である。

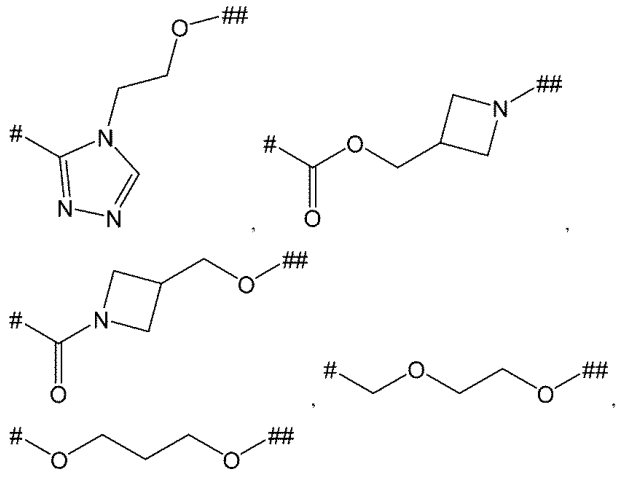


【０１２０】
いくつかの実施形態において、Ｌ^{6}は、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－又は以下である。

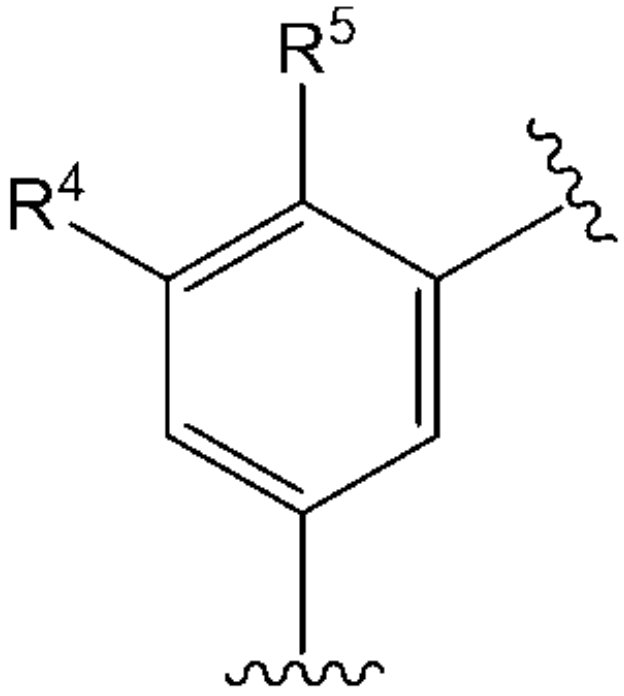


【０１２１】
いくつかの実施形態において、Ｘ^{5}は、以下からなる群から選択される。

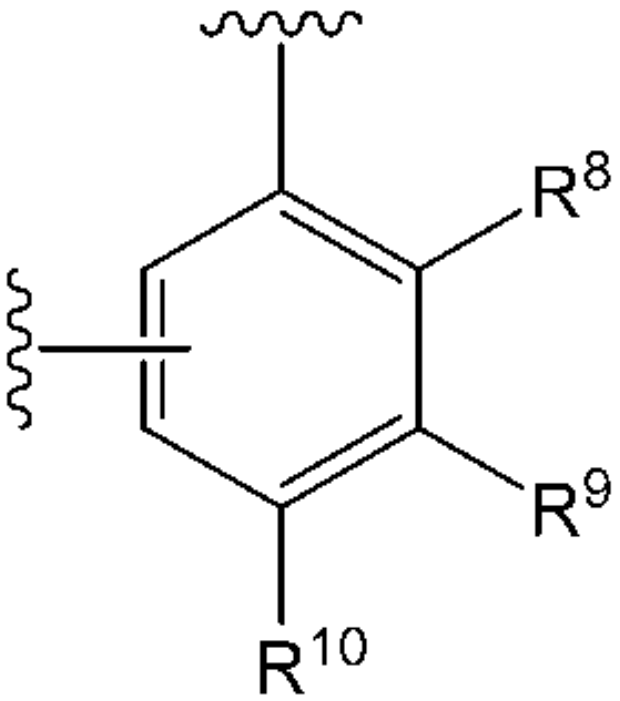




ここで、＊は、



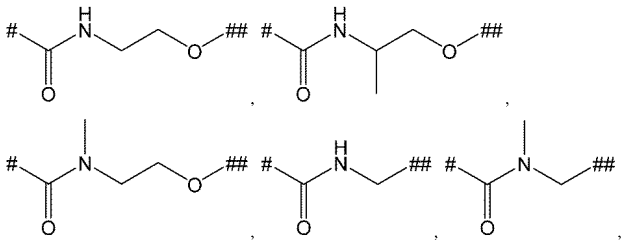
との結合点を示し、＊＊は、

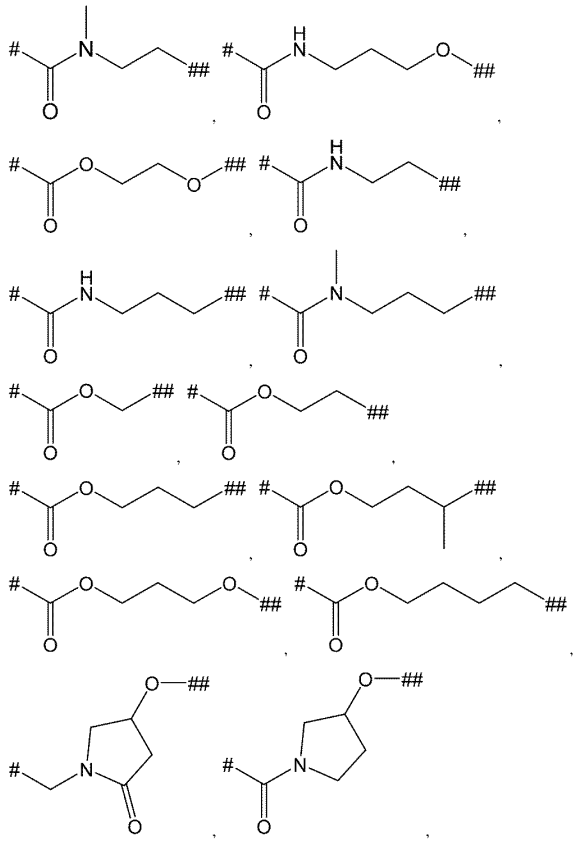


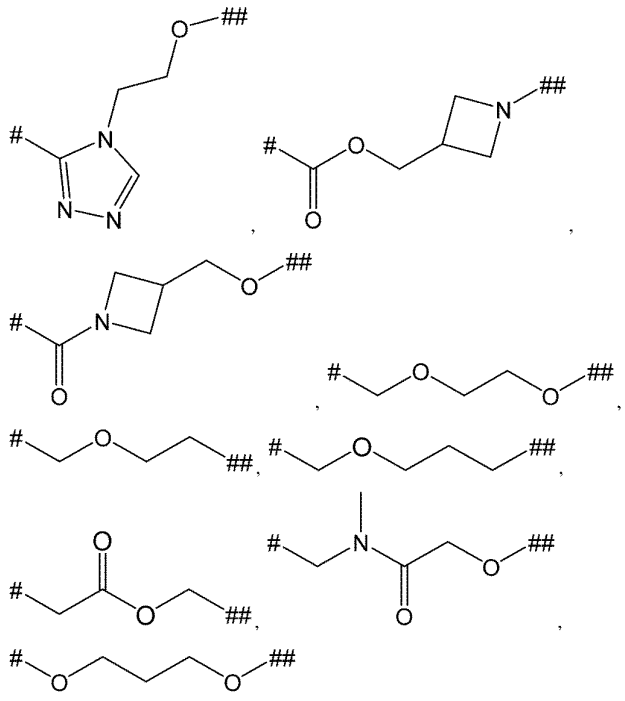
との結合点を示す。

【０１２２】

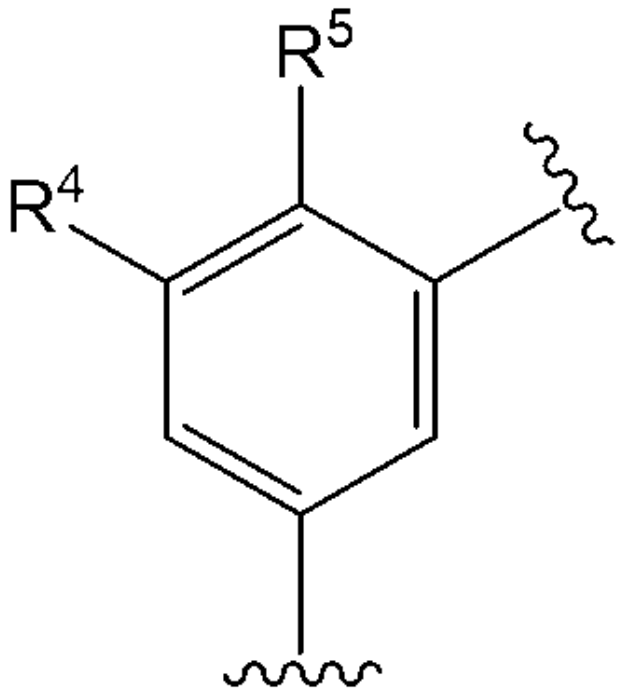
いくつかの実施形態において、X^5は、以下からなる群から選択される。



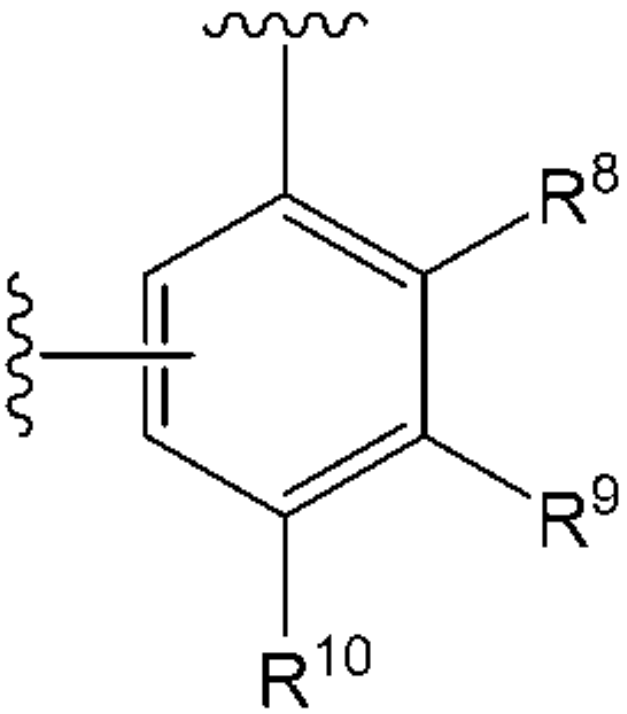




ここで、＃は、



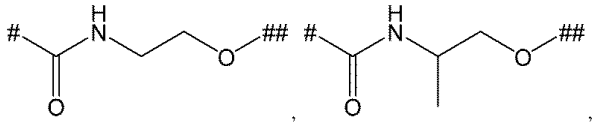
との結合点を示し、＃＃は、

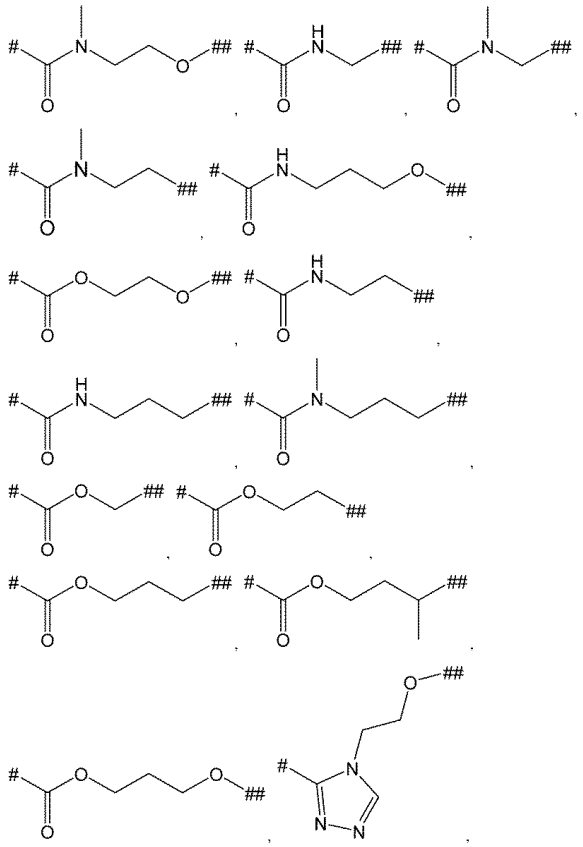


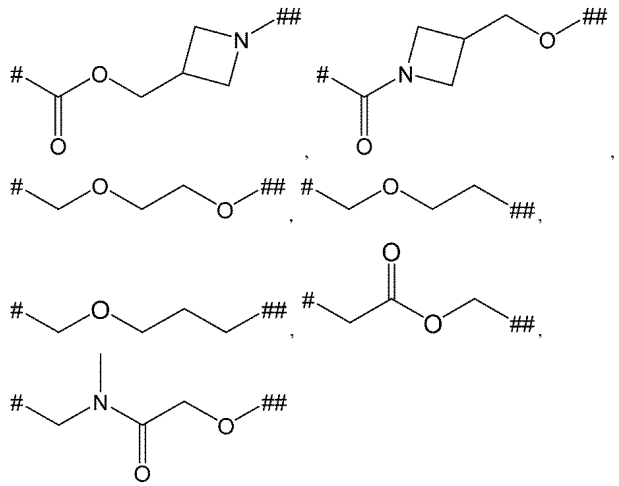
との結合点を示す。

【０１２３】

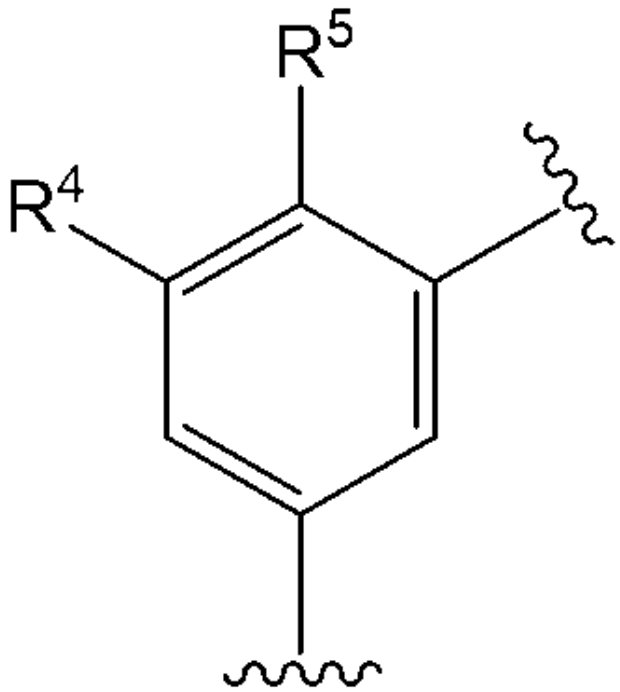
いくつかの実施形態において、X^5は、以下からなる群から選択される。



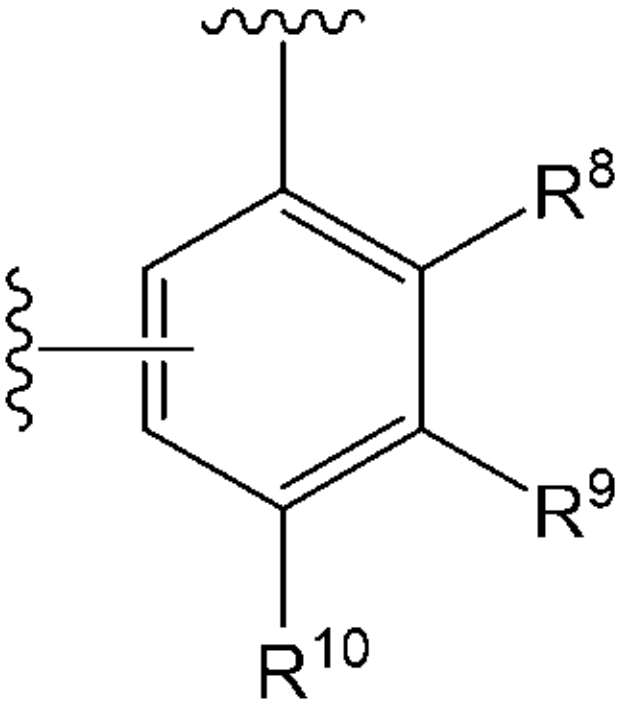




ここで、＃は、



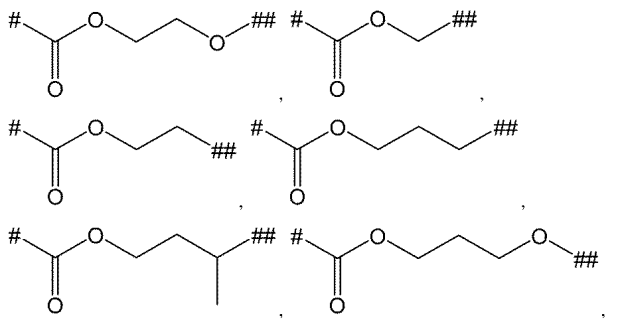
との結合点を示し、＃＃は、

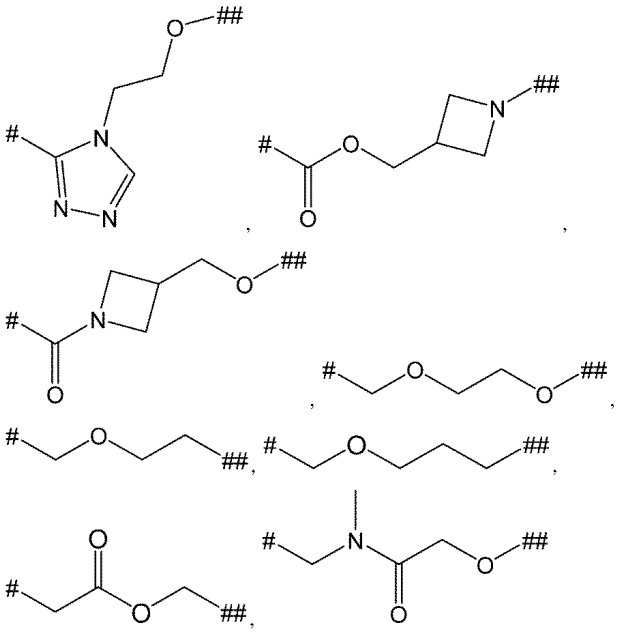


との結合点を示す。

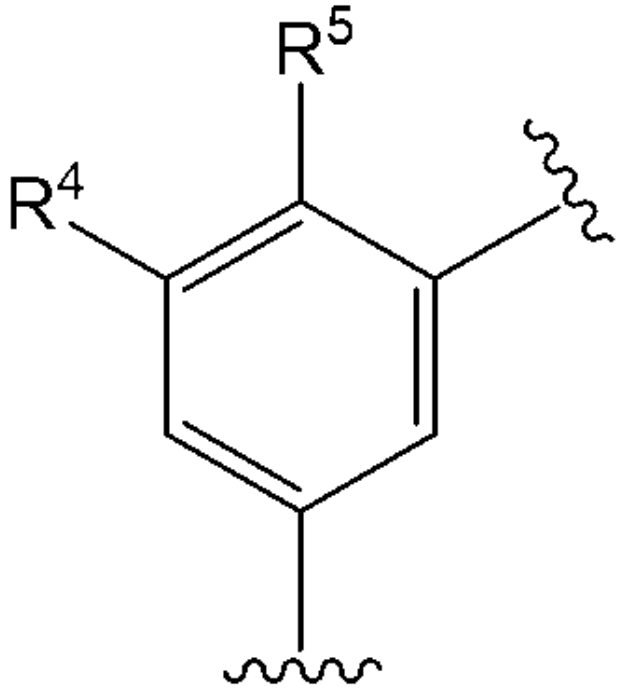
【０１２４】

いくつかの実施形態において、X^5は、以下からなる群から選択される。

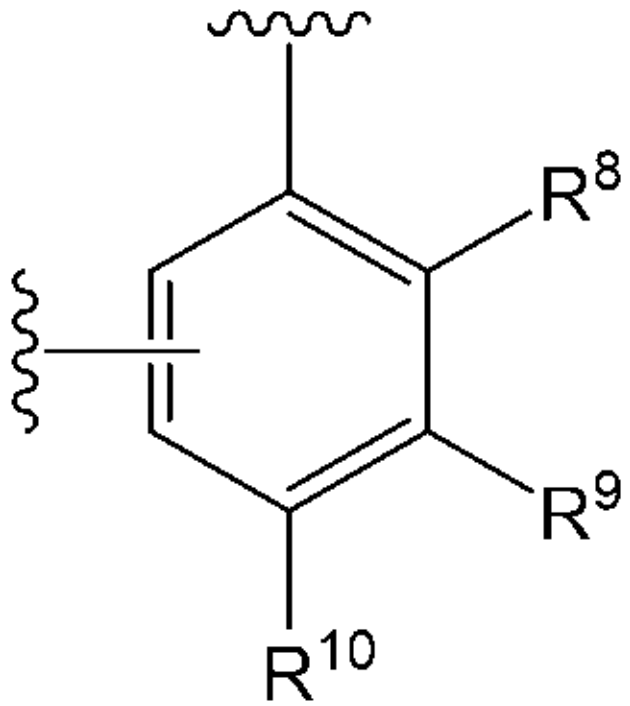




ここで、＃は、



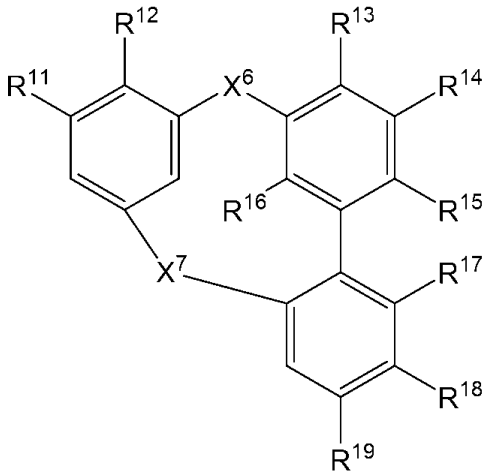
との結合点を示し、＃＃は、



との結合点を示す。

【０１２５】

種々の実施形態において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉｂ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



(Ib)

式中、

Ｒ１１は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン及びＣ１－６アルキルからなる群から選択され、

Ｒ１２は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１６ハロアルキル及びＣ１６ハロアルコキシからなる群から選択され、

Ｒ１３は、水素、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１６ハロアルコキシ、Ｃ１６ハロアルキル及びＣ３６シクロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ１４は、水素又はハロゲンであり、

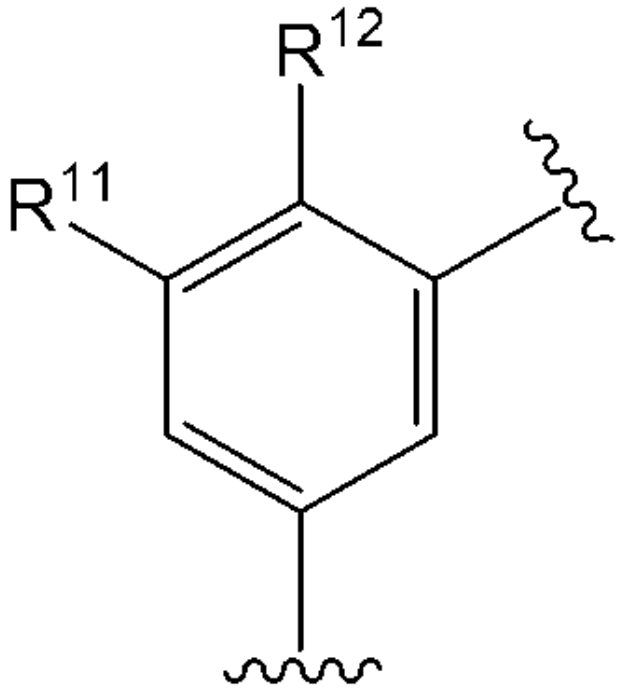
Ｒ１５は、水素、ハロゲン、Ｃ１６アルキル及び及びＣ１－６アルコキシからなる群から選択され、

Ｒ１６は、水素又はハロゲンであり、

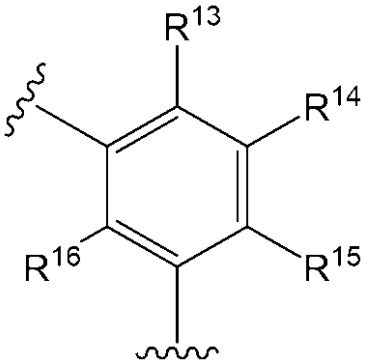
Ｒ１７は、水素又はＣ１６アルキルであり、

Ｒ１８は、水素、シアノ、ハロゲン及びＣ３６シクロアルキルからなる群から選択され、

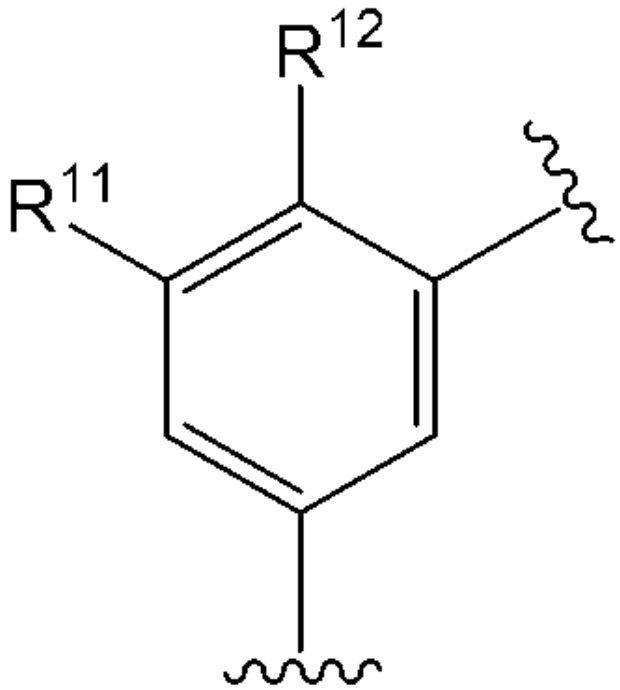
R^{19}は、水素、シアノ、ハロゲンであり、
X^{6}は、＊－S（O）$_2$N（R^{E}）－＊＊、＊－C（O）N（R^{E}）－＊＊、＊－CH_2N（R^{E}）－＊＊及び＊－S（O）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群から選択され、ここで、＊は、



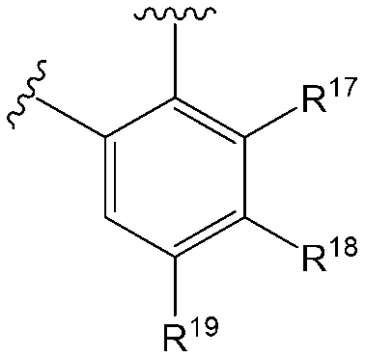
との結合点を示し、＊＊は、



との結合点を示す、
X^{7}は、＃－L^{7}－L^{8}－L^{9}－＃＃であり、＃は、



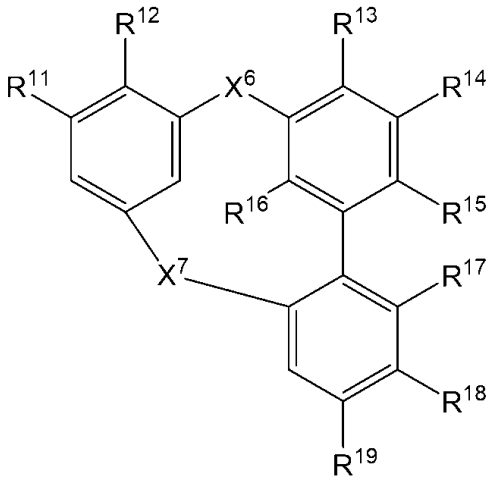
との結合点を示し、＃＃は、



との結合点を示す。
L^7は、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^F）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｎ（R^F）Ｃ（Ｏ）－及び５－６員ヘテロアリールからなる群から選択され、
L^8は、C_{1-6}アルキル又は４－６員ヘテロシクリルであり、
L^9は、結合、－Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－及び４－６員ヘテロシクリルからなる群から選択され、
R^Eは、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
R^Fは、水素又はC_{1-6}アルキルである。

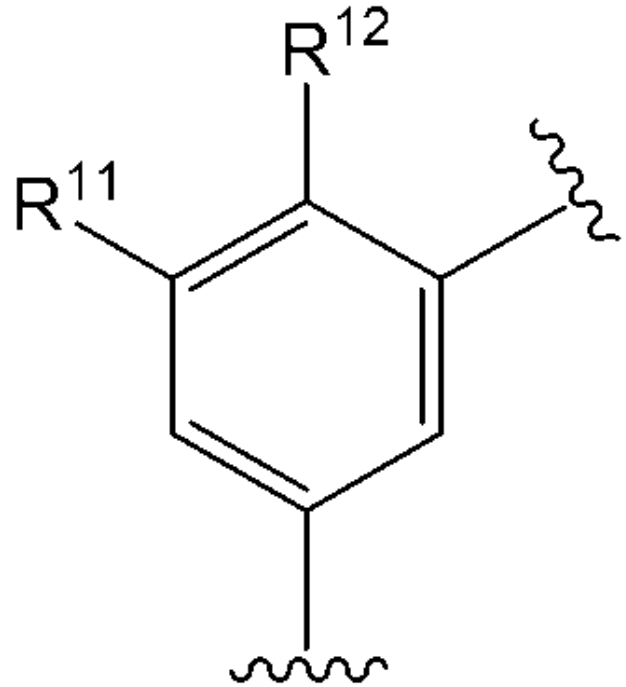
【０１２６】

種々の実施形態において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉｂ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。

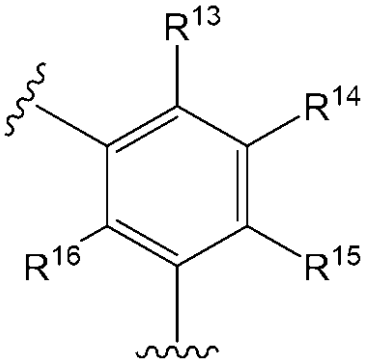


(Ib)

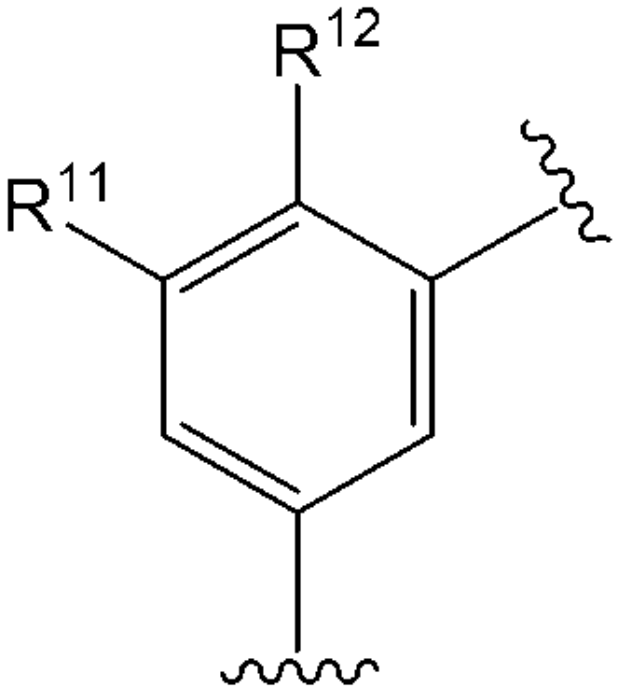
式中、
R^{11}は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択され、
R^{12}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{16}ハロアルキル及びC_{16}ハロアルコキシからなる群から選択され、
R^{13}は、水素、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{16}ハロアルコキシ、C_{16}ハロアルキル及びC_{36}シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{14}は、水素又はハロゲンであり、
R^{15}は、水素、ハロゲン、C_{16}アルキル及び及びC_{1-6}アルコキシからなる群から選択され、
R^{16}は、水素又はハロゲンであり、
R^{17}は、水素又はC_{16}アルキルであり、
R^{18}は、水素、シアノ、ハロゲン及びC_{36}シクロアルキルからなる群から選択され、
R^{19}は、水素、シアノ、ハロゲンであり、
X^{6}は、＊－S（O）$_2$N（R^{E}）－＊＊、＊－C（O）N（R^{E}）－＊＊、＊－CH_2N（R^{E}）－＊＊及び＊－S（O）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群から選択され、ここで、＊は、



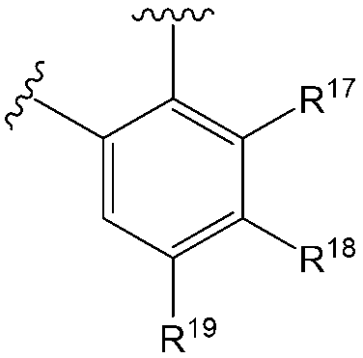
との結合点を示し、＊＊は、



との結合点を示す、
X^7は、＃－L^7－L^8－L^9－＃＃であり、＃は、

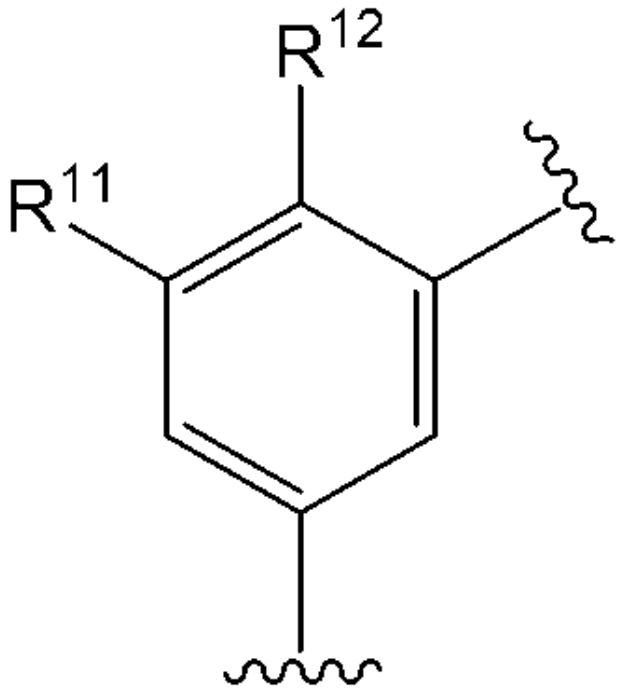


との結合点を示し、＃＃は、

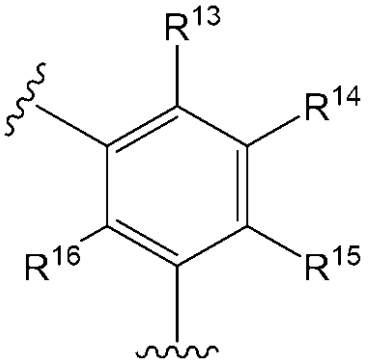


との結合点を示す。
L^7は、C_{1-6}アルキル－O－、－C（O）－、－C（O）O－、－CH_2－C（O）O－、－CH_2－N（R^F）C（O）－及び５－６員ヘテロアリールからなる群から選択され、

L^8は、C_{1-6}アルキル又は４－６員ヘテロシクリルであり、
L^9は、結合、－Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－及び４－６員ヘテロシクリルからなる群から選択され、
R^Eは、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
R^Fは、水素又はC_{1-6}アルキルである。
【０１２７】
ある実施形態において、R^{11}は、水素、ヒドロキシ、クロロ及びCH_3からなる群から選択される。
【０１２８】
いくつかの実施形態において、R^{12}は、水素、フルオロ、ヒドロキシ、CHF_2、－Ｏ－CH_3及び－Ｏ－CHF_2からなる群から選択される。
【０１２９】
いくつかの実施形態において、R^{13}は、ヒドロキシ、フルオロ、シクロプロピル、CF_3、－Ｏ－CH_3、－Ｏ－CHF_2及び－Ｏ－CF_3からなる群から選択される。
【０１３０】
いくつかの実施形態において、R^{14}は、水素又はフルオロである。
【０１３１】
いくつかの実施形態において、R^{15}は、水素、クロロ、フルオロ、－Ｏ－CH_3、CH_3及びCF_3からなる群から選択される。
【０１３２】
いくつかの実施形態において、R^{16}は、水素又はフルオロである。
【０１３３】
いくつかの実施形態において、R^{17}は、水素又はCH_3である。
【０１３４】
いくつかの実施形態において、R^{18}は、水素、市ａｒの、クロロ、ブロモ、フルオロ及びシクロプロピルからなる群から選択される。
【０１３５】
いくつかの実施形態において、R^{19}は、水素、シアノ、クロロ及びフルオロからなる群から選択される。
【０１３６】
いくつかの実施形態において、X^6は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｈ）－＊＊、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（CH_3）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－＊＊、＊－CH_2Ｎ（Ｈ）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群から選択され、＊は、



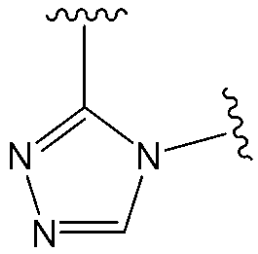
との結合点を示し、＊＊は、



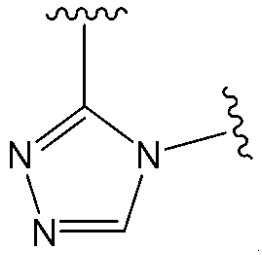
との結合点を示す。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、Ｌ^{7}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－及び以下からなる群から選択される。



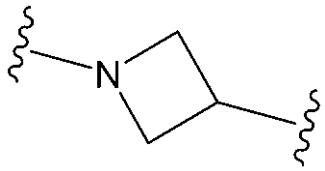
いくつかの実施形態において、Ｌ^{7}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－及び



からなる群から選択される。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、Ｌ^{8}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－、－Ｃ（Ｈ）（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｈ）（ＣＨ$_{3}$）－及び以下からなる群から選択される。

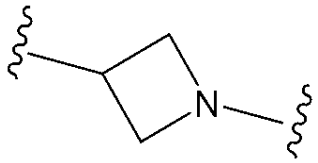


【０１３９】

いくつかの実施形態において、Ｌ^{9}は、結合である。

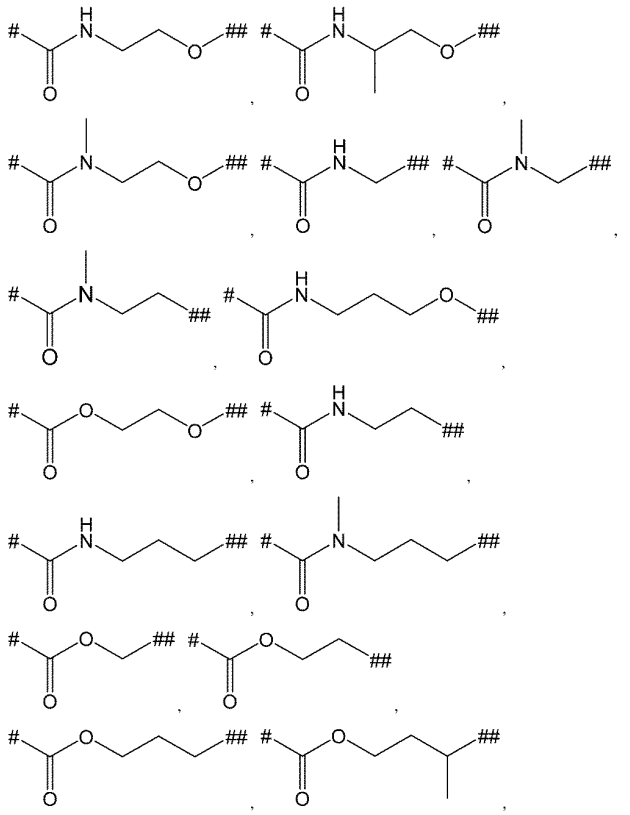
【０１４０】

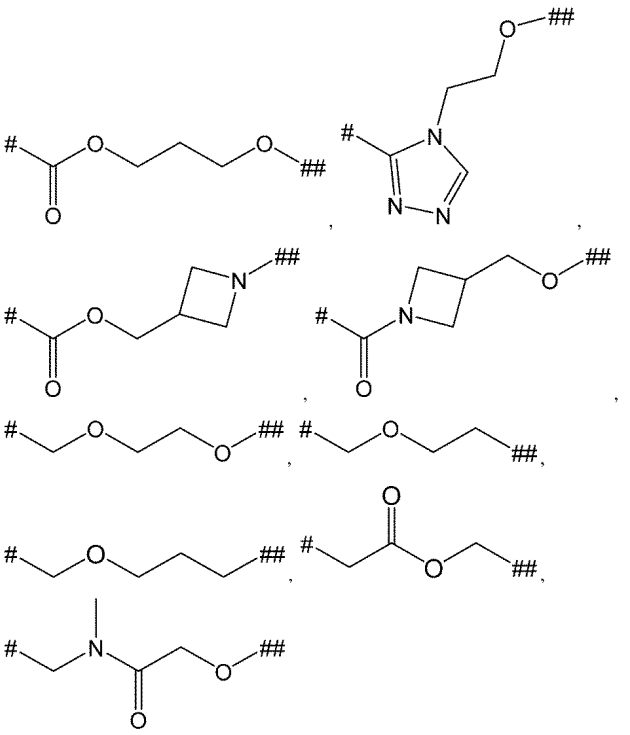
いくつかの実施形態において、Ｌ^{9}は、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－又は以下である。



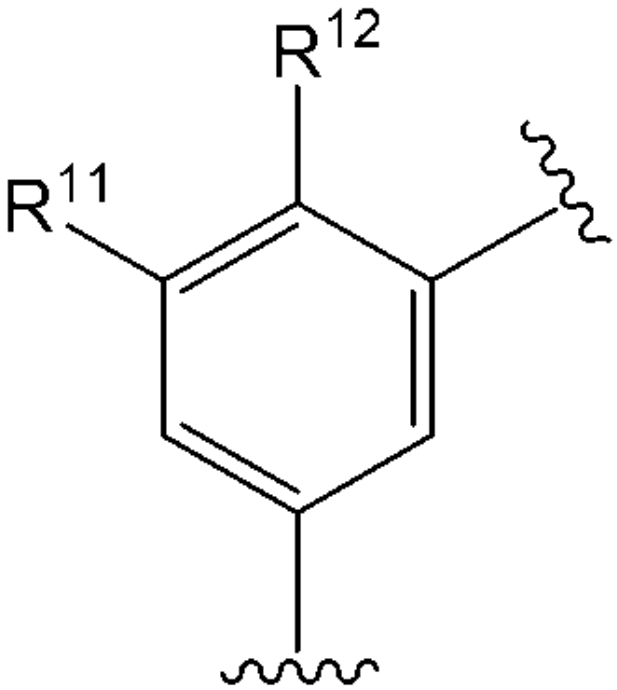
【０１４１】

いくつかの実施形態において、Ｘ^{7}は、以下からなる群から選択される。

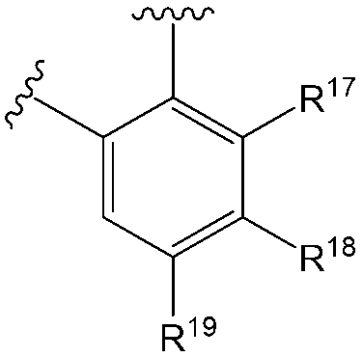




は、



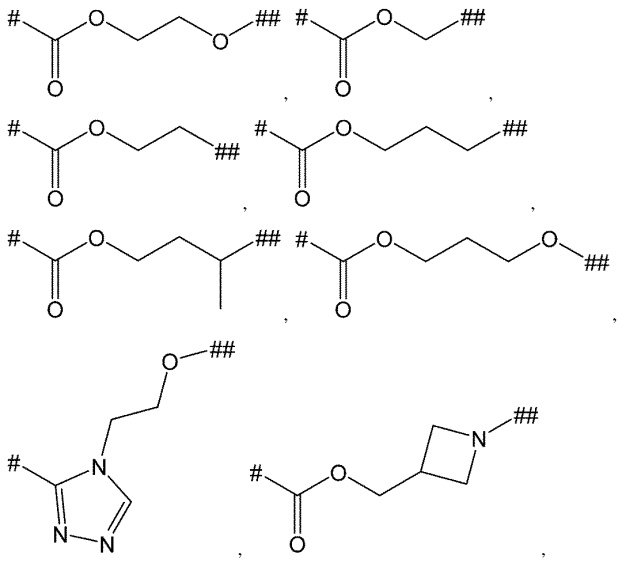
との結合点を示し、＃＃は、

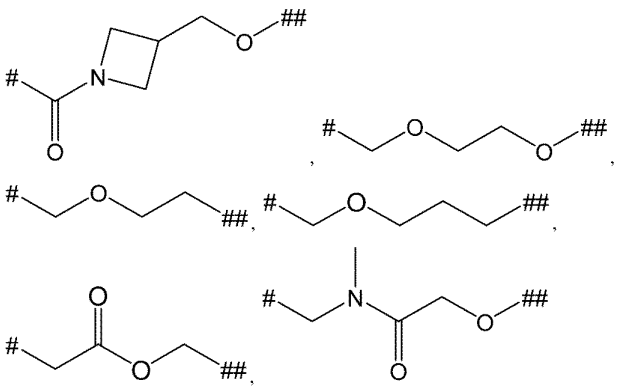


との結合点を示す。

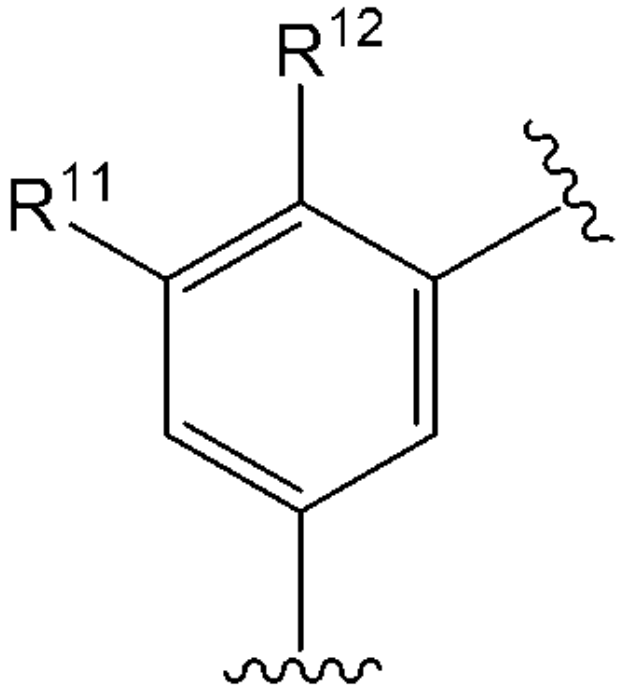
【０１４２】

いくつかの実施形態において、X^7は以下からなる群から選択される。

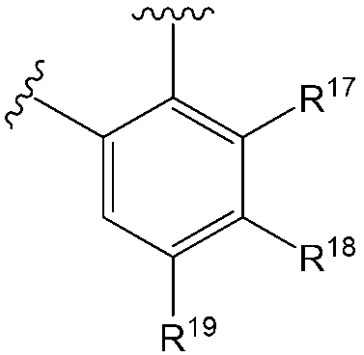




＃は、



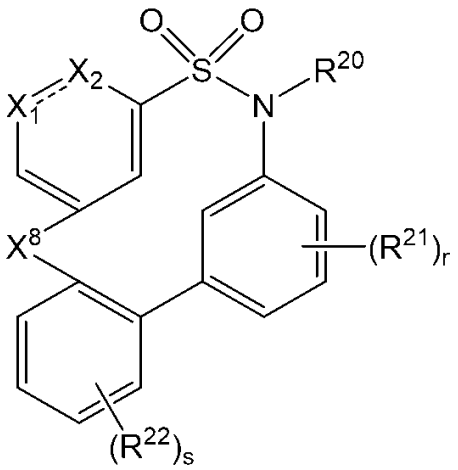
との結合点を示し、＃＃は、



との結合点を示す。

【０１４３】

種々の実施形態において、本明細書で提供されるのは、式（ＩＩ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



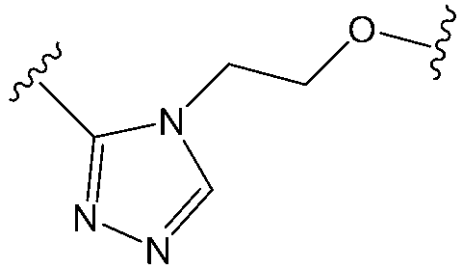
(II)

式中、
X_1及びX_2は、C（R^G）、又は
X_1は、C＝Oであり、X_2は、N（R^H）である、又は
X_1は、N（R^H）であり、X_2は、C＝Oである。

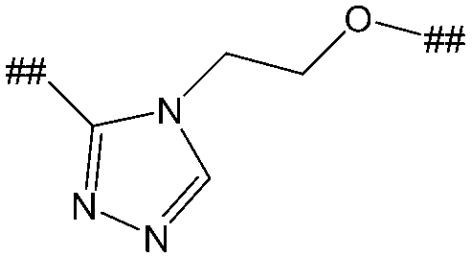
は、X_1がC＝Oであり、X_2がN（R^H）であるとき、単結合であり、

は、X_1がC（R^G）であるとき、二重結合である。
R^{20}は、H又はC_{1-3}アルキルであり、
R^{21}は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{3-6}シクロアルキルおよびCOOHからなる群より選択され、
R^{22}は、シアノ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群から選択され、
X^8は、－C（O）C_{1-6}アルキル－、－C（O）－（C_{1-6}アルキル）－O－又は（5－6員ヘテロアリール）－（C_{1-6}アルキル）－O－からなる群から選択され、
R^Gは、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、－O－C（O）C_{1-6}アルキル及び－O－C（O）C_{3-6}シクロアルキルからなる群から選択され、
R^Hは、H又はC_{1-3}アルキルであり、
rは、0、1又は2であり、
sは、0又は1である。
【0144】
いくつかの実施形態において、X_1及びX_2は、C（R^G）である。いくつかの実施形態において、R^Gは、各出現について独立して、ハロゲン又はヒドロキシである。いくつかの実施形態において、R^Gは、各出現について独立して、クロロ又はヒドロキシである。
【0145】
いくつかの実施形態において、X_1は、C＝Oであり、X_2は、N（R^H）である。いくつかの実施形態において、R^Hは、水素である。
【0146】
いくつかの実施形態において、R^Hは、C_{1-3}アルキルである。
【0147】
いくつかの実施形態において、X_1は、N（R^H）であり、X_2は、C＝Oである。いくつかの実施形態において、R^Hは、水素である。

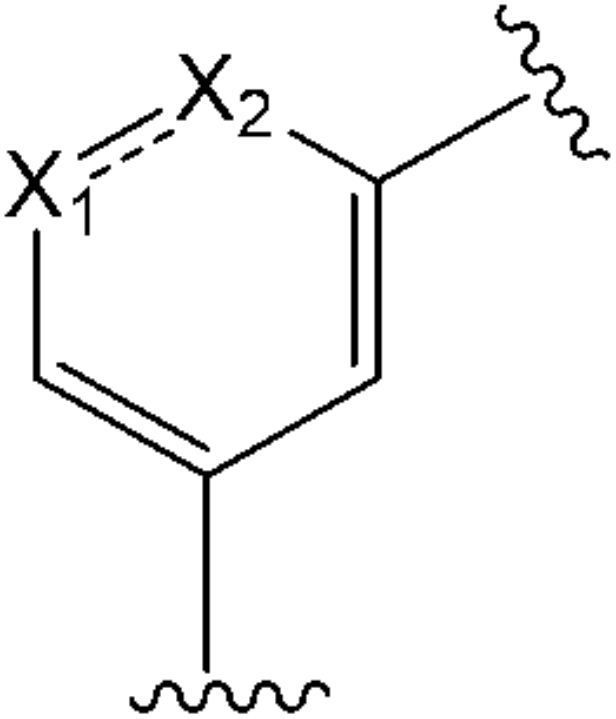
【０１４８】
いくつかの実施形態において、R^Hは、C_{1-3}ａアルキルである。
【０１４９】
いくつかの実施形態において、R^{20}は、水素である。いくつかの実施形態において、R^{20}は、C_{1-3}アルキルである。
【０１５０】
いくつかの実施形態において、ｒは０である。
いくつかの実施形態において、ｒは１である。いくつかの実施形態において、R^{21}は、C_{1-6}ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{21}は、CF_3である。
【０１５１】
いくつかの実施形態において、ｒは２である。いくつかの実施形態において、R^{21}は各出現について独立して、ハロゲンである。いくつかの実施形態において、R^{21}は、各出現について独立して、フルオロである。
【０１５２】
いくつかの実施形態において、ｓは０である。
いくつかの実施形態において、ｓは１である。いくつかの実施形態において、R^{22}はハロゲンである。いくつかの実施形態において、R^{22}はフルオロである。
【０１５３】
いくつかの実施形態において、X^8は、－Ｃ（Ｏ）CH_2－、－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_2$Ｏ－又は以下である。



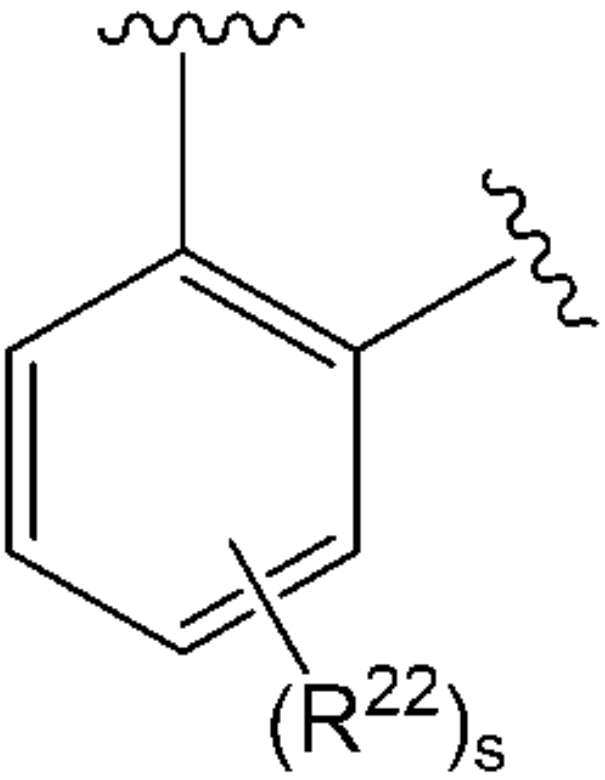
【０１５４】
いくつかの実施形態において、X^8は、＃－Ｃ（Ｏ）CH_2－＃＃、＃－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_2$Ｏ－＃＃又は以下である。



ここで、＃は以下との結合点であり、



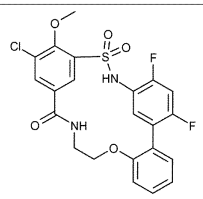
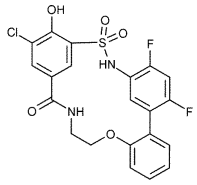
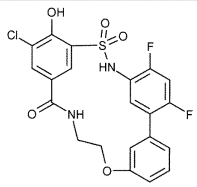
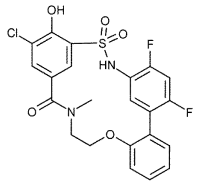
##は、以下との結合点である。

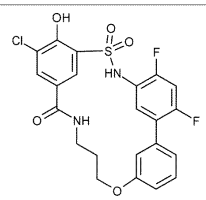
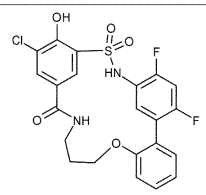
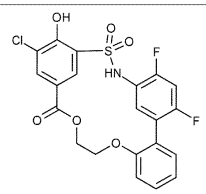
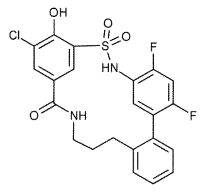


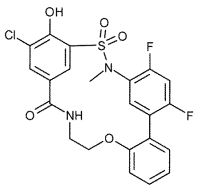
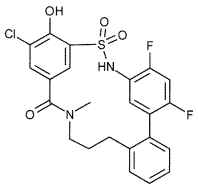
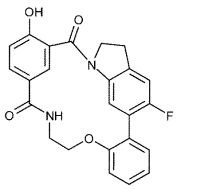
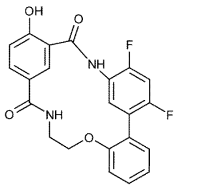
【０１５５】
いくつかの実施形態において、化合物は、表１から選択される。

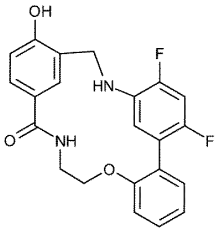
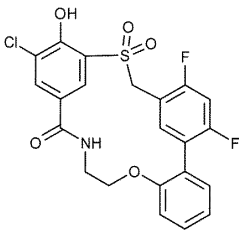
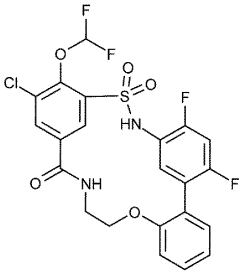
【表１】

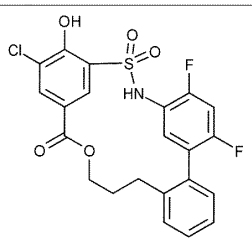
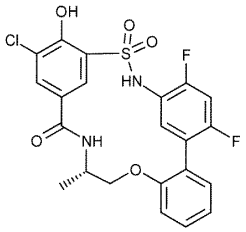
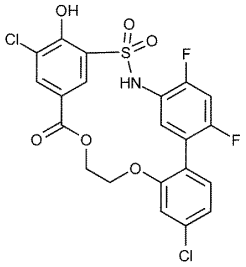
表１．化合物リスト

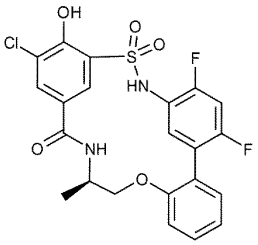
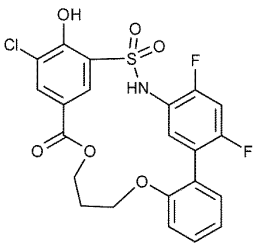
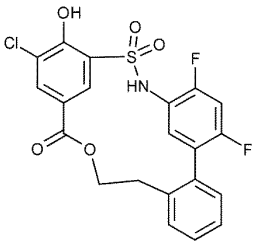
化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	

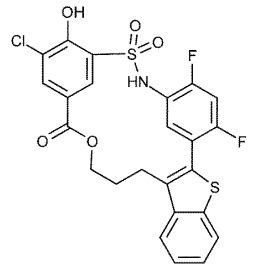
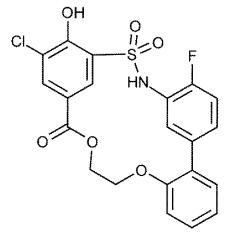
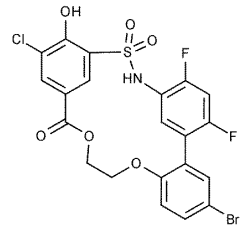
化合物番号	構造
5	
6	
7	
8	

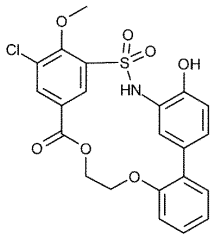
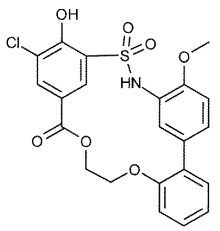
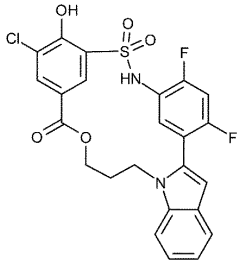
化合物番号	構造
9	
10	
11	
12	

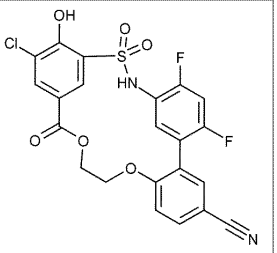
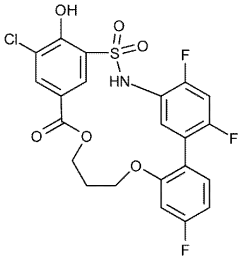
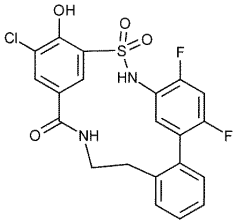
化合物番号	構造
13	
14	
15	

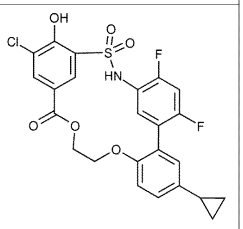
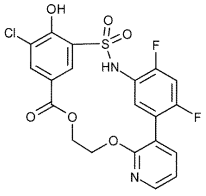
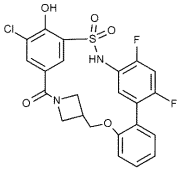
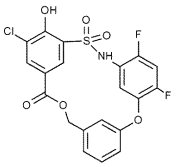
化合物番号	構造
16	
17	
18	

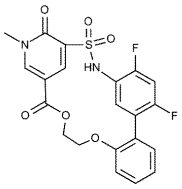
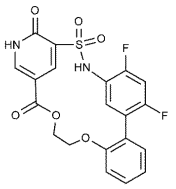
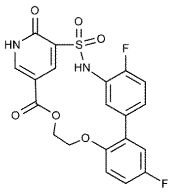
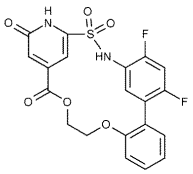
化合物番号	構造
19	
20	
21	

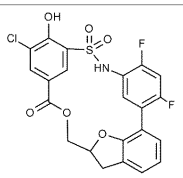
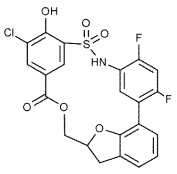
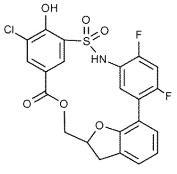
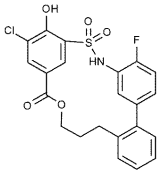
化合物番号	構造
22	
23	
24	

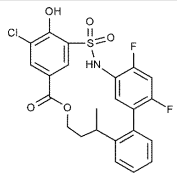
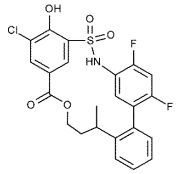
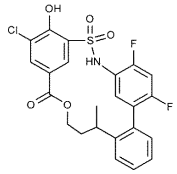
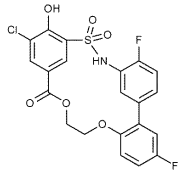
化合物番号	構造
25	
26	
27	

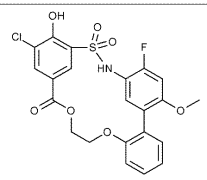
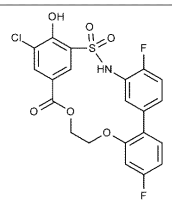
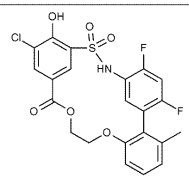
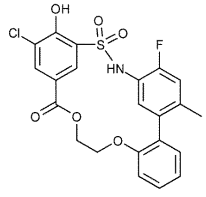
化合物番号	構造
28	
29	
30	

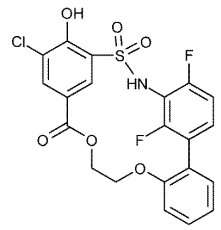
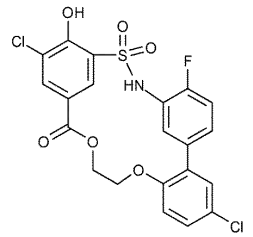
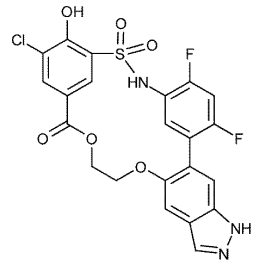
化合物番号	構造
31	
32	
33	
34	

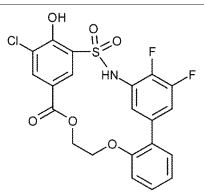
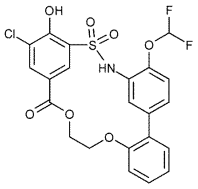
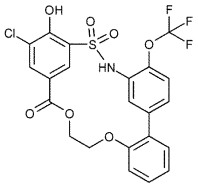
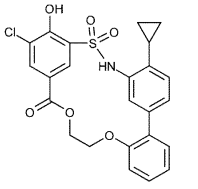
化合物番号	構造
35	
36	
37	
38	

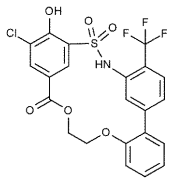
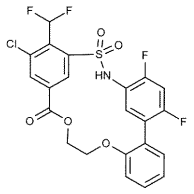
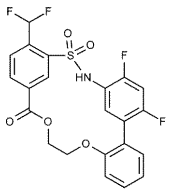
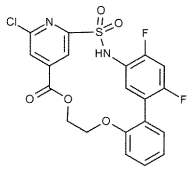
化合物番号	構造
39	
40	 （光学異性体）
41	 （光学異性体）
42	

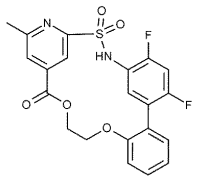
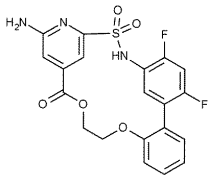
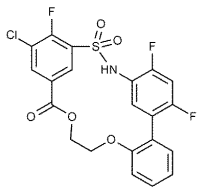
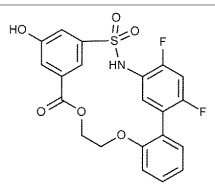
化合物番号	構造
43	
44	 （光学異性体）
45	 （光学異性体）
46	

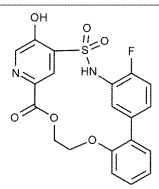
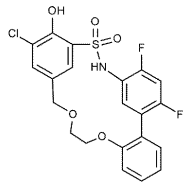
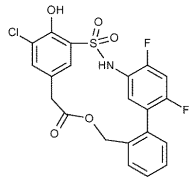
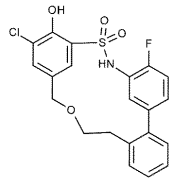
化合物番号	構造
47	
48	
49	
50	

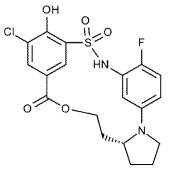
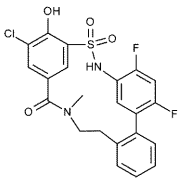
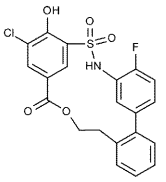
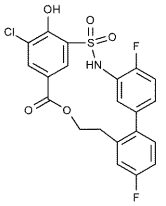
化合物番号	構造
51	
52	
53	

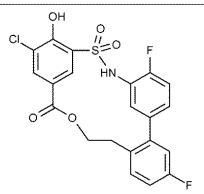
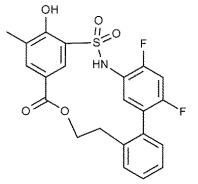
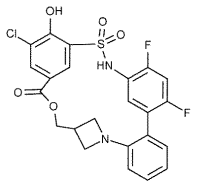
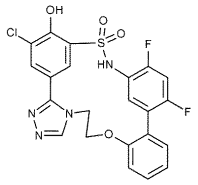
化合物番号	構造
54	
55	
56	
57	

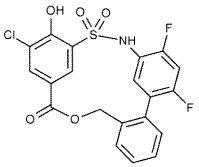
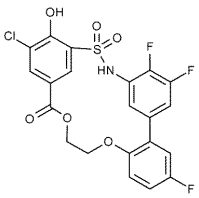
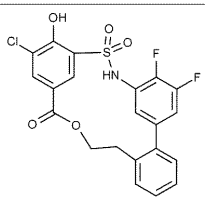
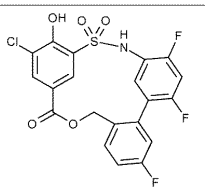
化合物番号	構造
58	
59	
60	
61	

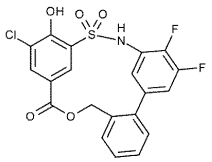
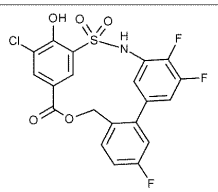
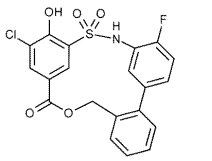
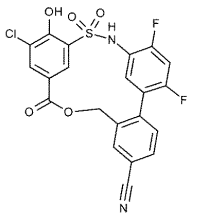
化合物番号	構造
62	
63	
64	
65	

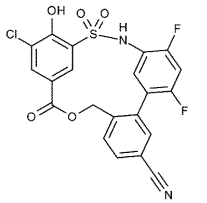
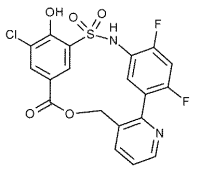
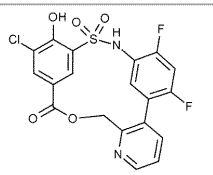
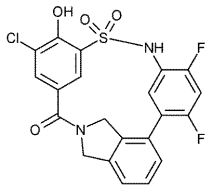
化合物番号	構造
66	
67	
68	
69	

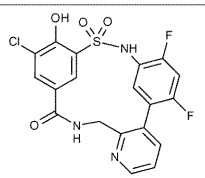
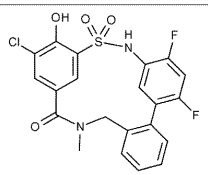
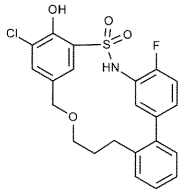
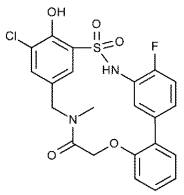
化合物番号	構造
70	
71	
72	
73	

化合物番号	構造
74	
75	
76	
77	

化合物番号	構造
78	
79	
80	
81	

化合物番号	構造
82	
83	
84	
85	

化合物番号	構造
86	
87	
88	
89	

化合物番号	構造
90	
91	
92	
93	

【０１５６】
医薬組成物および投与経路
本開示に従って提供される化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。したがって、本発明は、有効成分として、本明細書に記載の化合物の１つ以上、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩、ならびに１つ以上の薬学的に許容される賦形剤、不活性固体希釈剤および充填剤を含む担体、滅菌水溶液および種々の有機溶媒を含む希釈剤、浸透促進剤、可溶化剤およびアジュバントを含む医薬組成物を提供する。本明細書に記載の医薬組成物は、単独でまたは他の治療剤と組み合わせて投与することができる。このような組成物は、製薬技術分野で周知の方法（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985)及びModern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.）参照）で調製される。
【０１５７】
本明細書に記載される医薬組成物は、例えば、参照により組み込まれる特許および特許出願に記載されるような、同様の有用性を有する薬剤の許容される投与様式のいずれかにより、単回投与または複数回投与のいずれかで投与され得るが、これには、直腸経路、頬内経路、経皮経路、動脈内注射経路、静脈内経路、腹腔内経路、非経口経路、筋肉内経路、皮下経路、経口、経鼻および経皮経路、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所、吸入剤として、または例えばステント、動脈挿入円筒状ポリマーなどの含浸またはコーティングされたデバイスを介するものが挙げられる。
【０１５８】
投与のための１つの様式は、非経口投与、特に注射による投与である。注射による投与のために本開示の新規組成物が組み込まれ得る形態としては、ゴマ油、コーン油、綿実油、またはピーナッツ油、ならびにエリキシル、マンニトール、デキストロース、または滅菌水溶液、および類似の薬学的ビヒクルとの水性または油性の懸濁液、または乳濁液が挙げられる。生理食塩水の水溶液も注射に従来から使用されているが、本開示の文脈ではあま

り好ましくない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど（およびそれらの適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油もまた採用され得る。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用、分散液の場合の必要な粒子径の維持、界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによってもたらされ得る。

【０１５９】

無菌注射液は、本開示による化合物を適切な溶媒中に必要量、必要に応じて上に列挙したような様々な他の成分とともに取り込み、次いで濾過滅菌することによって調製される。一般に、分散液は、様々な滅菌された活性成分を、基本的な分散媒と上記に列挙した成分の中から必要な他の成分を含む無菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。無菌注射液調製用の無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、この技術により、活性成分の粉末に加え、あらかじめ無菌濾過した溶液から所望の追加成分を得ることができる。

【０１６０】

経口投与は、本開示に従う化合物の投与のための別の経路である。投与は、カプセルまたは腸溶性コーティング錠剤などを介して行うことができる。本明細書に記載の少なくとも１つの化合物を含む医薬組成物を製造する場合、活性成分は、通常、賦形剤によって希釈され、および／またはカプセル、小袋、紙、もしくは他の容器の形態であり得るそのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として機能する固体、半固体または液体材料（上記の通り）の形態であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸薬、粉末、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶液、シロップ剤、エアロゾル剤（固体または液体媒体中）、例えば活性化合物を１０重量％まで含有する軟膏剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、無菌注射液、および無菌包装粉末剤の形態とすることができる。

【０１６１】

適切な賦形剤の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油などの潤滑剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、メチルヒドロキシ安息香酸エステルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸エステルなどの保存剤、甘味剤および香料を含むことができる。

【０１６２】

本開示の組成物は、当該技術分野で公知の手順を採用することにより、被験体への投与後に活性成分の迅速放出、持続放出または遅延放出を提供するように処方することができる。経口投与のための制御放出薬物送達系には、浸透圧ポンプ系およびポリマー被覆リザーバーまたは薬物-ポリマーマトリックス製剤を含む溶解系が含まれる。放出制御システムの例は、米国特許第３，８４５，７７０号、第４，３２６，５２５号、第４，９０２，５１４号および第５，６１６，３４５号に記載されている。本開示の方法において使用するための別の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。このような経皮パッチは、制御された量の本開示の化合物の連続注入または不連続注入を提供するために使用され得る。医薬剤の送達のための経皮パッチの構造および使用は、当該技術分野において周知である。例えば、米国特許第５，０２３，２５２号、第４，９９２，４４５号および第５，００１，１３９号を参照のこと。このようなパッチは、医薬剤を連続的、脈動的またはオンデマンドで送達するように構成することができる。

【０１６３】

組成物は、好ましくは単位剤形に製剤化される。「単位剤形」という用語は、ヒト被験者および他の哺乳動物に対する単位用量として適切な物理的に離散した単位を指し、各単位は、適切な医薬賦形剤（例えば、錠剤、カプセル、アンプル）と関連して、所望の治療効

果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含む。化合物は一般に薬学的に有効な量で投与される。しかし、通常、実際に投与される化合物の量は、治療される状態、選択された投与経路、実際に投与される化合物およびその相対的活性、個々の被験体の年齢、体重および反応、被験体の症状の重症度などを含む関連する状況に照らして、医師によって決定されることが理解されるであろう。

【０１６４】

錠剤のような固形組成物を調製するために、主要な活性成分を医薬賦形剤と混合して、本開示の化合物の均質な混合物を含む固形製剤前組成物を形成する。このような製剤前組成物を均質と呼ぶ場合、有効成分が組成物全体に均一に分散しており、組成物を錠剤、ピル、およびカプセルのような均等に有効な単位剤形に容易に小分けできることを意味する。

【０１６５】

本開示の錠剤または丸薬は、長時間作用の利点をもたらす剤形を提供するために、または胃の酸条件から保護するために、コーティングまたは他の方法で配合することができる。例えば、錠剤または丸薬は、内側投与成分および外側投与成分からなることができ、後者は前者を覆う包囲体の形態である。この２つの成分は、胃での崩壊に抵抗し、内側成分がそのまま十二指腸に通過するか、または放出を遅延させる役割を果たす腸溶層によって分離することができる。このような腸溶層またはコーティングには、様々な材料を使用することができ、このような材料には、多数の重合体酸、および重合体酸とシェラック、セチルアルコール、酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

【０１６６】

吸入または散布ための組成物には、薬学的に許容される、水性または有機溶媒中の溶液および懸濁液、またはそれらの混合物、ならびに粉末が含まれる。液体または固体の組成物は、前述のように、適切な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。 好ましくは、組成物は、局所的または全身的効果のために経口または鼻呼吸経路により投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によりネブライズされてもよい。ネブライザーで噴霧した溶液は、ネブライザーから直接吸入してもよいし、ネブライザーはフェイスマスクテントや間欠的陽圧呼吸器に取り付けてもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、製剤を適切な方法で送達する装置から、好ましくは経口的または経鼻的に投与することができる。

【０１６７】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、開示された化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩、ならびに薬学的に許容される担体を含む。

【０１６８】

治療方法

様々な実施形態において、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体、および／もしくは薬学的に許容される塩（薬学的組成物を含む）は、様々な症状、疾患、および障害の治療または予防のために使用され得る。本明細書に記載の症状、疾患、または障害を治療する方法は、一般に、それを必要とする被験体に、治療有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）、または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩を投与して、症状、疾患、または障害を治療することを含む。

【０１６９】

典型的な実施形態において、本開示は、本明細書に開示される化合物またはその立体異性体、および／もしくはその薬学的に許容される塩を包含することが意図される。いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に記載される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）のエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、立体異性体、または立体異性体の混合物（純粋な、またはラセミもしくは非ラセミ混合物として）を含む。

【０１７０】
症状、疾患、障害としては、これらに限定されないが、心血管疾患、心房細動、血液凝固、冠状動脈性心疾患、凝固亢進症状、虚血、心筋梗塞、ミオパシー、筋炎、肺塞栓症、脳卒中、末梢血管疾患、肺高血圧症、肺動脈性高血圧症、脂質異常症、異リポタンパク血症、糖代謝障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム障害（例えば、シンドロームＸ）、ガラクトース血症、ＨＩＶ感染、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体関連障害、敗血症、血栓性疾患、肥満、膵炎、高血圧、腎疾患、癌、炎症（例：肝炎症）、炎症性筋疾患（例：リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、線維筋炎）、インポテンス、胃腸疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、炎症性疾患（例えば、喘息、血管炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、川崎病、ウェゲナー肉芽腫症（ＲＡ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、多発性硬化症（ＭＳ）、自己免疫性慢性肝炎）、関節炎（例えば、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症）、骨粗鬆症、軟部組織リウマチ（例えば、腱炎）、滑液包炎、自己免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデス）、強皮症、強直性脊椎炎、痛風、偽痛風、インスリン非依存型糖尿病、糖尿病（例えば、２型など）、多嚢胞性卵巣疾患、高脂血症（例えば、原発性高脂血症、家族性高コレステロール血症（ＦＨ）、フレデリクソン型高コレステロール血症ＩＩａ型、フレデリクソン型高コレステロール血症ＩＩｂ型、家族性混合型高脂血症（ＦＣＨ））、リポタンパク質リパーゼ欠損症（例えば、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、高コレステロール血症）、糖尿病に関連するリポタンパク質異常、肥満に関連するリポタンパク質異常、アルツハイマー病に関連するリポタンパク質異常が挙げられる。特定の実施形態において、方法は、原発性高脂血症などの高脂血症を治療および／または予防することを含む。いくつかの実施形態において、方法は、心血管疾患を治療および／または予防することを含む。
【０１７１】
特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／または薬学的に許容される塩（医薬組成物を含む）は、高レベルの低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）、高レベルのアポリポタンパク質Ｂ（ａｐｏＢ）、高レベルのリポタンパク質（ａ）（Ｌｐ（ａ））、高レベルの超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）、高レベルの非高密度脂質コレステロール（非ＨＤＬ－Ｃ）、高レベルの総血清コレステロール（ＴＣ）、高レベルの高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）、高レベルのフィブリノーゲン、高レベルのインスリン、高レベルのグルコース、および低レベルの高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）のうちの１つ以上の治療または予防に使用することができる。言い換えれば、本開示の方法には、ＬＤＬ－Ｃを低下させること、ａｐｏＢを低下させること、Ｌｐ（ａ）を低下させること、ＶＬＤＬを低下させること、非ＨＤＬ－Ｃを低下させること、ＴＣを低下させることおよび／またはｈｓＣＲＰを低下させることが含まれ得る。本開示の方法には、ＡＣＬＹを阻害すること、コレステロール合成を阻害することおよび／または脂肪酸生合成を抑制することが含まれ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／またはその薬学的に許容される塩、または本開示の医薬組成物の有効量は、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症または確立されたアテローム性動脈硬化性心血管疾患を有する成人のＬＤＬ－Ｃを低下させるための食事療法および最大限許容されるスタチン療法の補助として使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）またはその立体異性体および／または薬学的に許容される塩、または本開示の医薬組成物の有効量は、体重増加を増加させることなく、インスリン非依存性糖尿病の治療に使用することができる。
【０１７２】
特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／または薬学的に許

容される塩、ならびに医薬組成物を、老化、アルツハイマー病、癌、心血管疾患、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、グルコース代謝障害、脂質異常症、脂質異常症、胆汁産生増強、高血圧、インポテンス、炎症、インスリン抵抗性、胆汁中脂質排泄、Ｃ反応性タンパク質の調節、肥満、胆汁中オキシステロール排泄、膵炎、膵炎、パーキンソン病、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体関連疾患、胆汁中リン脂質排泄、腎疾患、横紋筋融解症、敗血症、睡眠時無呼吸、シンドロームX、血栓性疾患を含む種々の疾患及び症状の治療又は予防に使用することができる。

【０１７３】

特定の実施形態において、本明細書で提供されるのは、脂肪性肝炎、アルコール性肝疾患、脂肪肝、肝脂肪症、肝硬変、肝線維症、および妊娠急性脂肪肝からなる群から選択される肝障害を治療する方法である。いくつかの実施形態において、障害は、脂肪肝炎である。いくつかの実施形態において、脂肪肝炎はＮＡＳＨである。 いくつかの実施形態において、脂肪肝炎はＮＡＳＨである。いくつかの実施形態において、障害はアルコール性肝疾患である。いくつかの実施形態において、障害は脂肪肝である。いくつかの実施形態において、障害は、肝脂肪症、肝硬変または肝線維症である。いくつかの実施形態において、障害は、妊娠急性脂肪肝である。いくつかの実施形態において、被験体は成人ヒトである。

【０１７４】

特定の実施形態において、本開示は、老化、アルツハイマー病、癌、心血管疾患、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、グルコース代謝障害、脂質異常症、脂質タンパク質異常症、胆汁産生増強、逆脂質輸送増強、高血圧、インポテンス、炎症、インスリン抵抗性、胆汁中脂質除去、Ｃ反応性タンパク質調節、肥満、胆汁中オキシステロール除去、膵炎、膵臓炎、膵臓炎、パーキンソン病、膵臓炎、パーキンソン病性網膜症、グルコース代謝障害、脂質異常症、脂質タンパク質異常症、胆汁産生増強、逆脂質輸送増強、高血圧、インポテンス 炎症、インスリン抵抗性、胆汁中脂質排除、Ｃ反応性タンパク質の調節、肥満、胆汁中オキシステロール排除、膵炎、膵臓炎、パーキンソン病、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体関連障害、胆汁中リン脂質排除、腎疾患、敗血症、メタボリックシンドローム障害（例えば、シンドロームＸ）または血栓性障害である。特定の実施形態において、障害は、リポジストロフィー、リソソーム酸性リパーゼ欠損症、およびグリコーゲン貯蔵疾患からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、被験体は成人ヒトである。

【０１７５】

特定の実施形態において、障害は、リポジストロフィー、リソソーム酸性リパーゼ欠損症およびグリコーゲン貯蔵疾患からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、被験体は成人ヒトである。

【０１７６】

特定の実施形態において、障害は、Ｃ型肝炎、ヒト免疫不全ウイルスによる感染、α１－アンチトリプシン欠損症、バッセン－コーンズヴァイク症候群、低ベタリポタンパク血症、セリアック病、ウィルソン病およびウェーバー－クリスチャン症候群からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、障害はＢ型肝炎である。いくつかの実施形態において、障害はＣ型肝炎である。いくつかの実施形態において、障害はヒト免疫不全ウイルスによる感染である。いくつかの実施形態において、障害は、α１－アンチトリプシン欠損症である。いくつかの実施形態において、障害は、バッセン－コルツヴァイク症候群である。いくつかの実施形態において、障害は、低ベタリポタンパク血症である。いくつかの実施形態において、障害は、セリアック病またはウィルソン病である。いくつかの実施形態において、障害は、ウェーバー・クリスチャン症候群である。いくつかの実施形態において、被験体は成人ヒトである。

【０１７７】

特定の実施形態において、症状は、中毒性肝障害、完全非経口栄養、重度の外科的体重減少、環境毒性、栄養失調および飢餓からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、症状は、中毒性肝障害である。いくつかの実施形態において、症状は、完全非経口栄養または重度の外科的体重減少である。いくつかの実施形態において、症状は、環境毒

性である。いくつかの実施形態において、症状は、栄養失調または飢餓である。いくつかの実施形態において、被験体は成人ヒトである。

【０１７８】

様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、それを必要とする被験体においてＮＡＦＬＤを治療する方法であり、その方法は、一般に、本明細書で開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物の治療有効量を被験体に投与することを含む。

【０１７９】

様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、それを必要とする被験体においてＮＡＳＨを処置する方法であり、その方法は、一般に、治療有効量の本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される医薬組成物を被験体に投与することを含む。

【０１８０】

様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、それを必要とする被験体において２型糖尿病を治療する方法であり、該方法は一般に、治療有効量の本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される医薬組成物を被験体に投与することを含む。

【０１８１】

様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、それを必要とする被験体において炎症を治療する方法であり、該方法は一般に、治療有効量の本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される医薬組成物を被験体に投与することを含む。

【０１８２】

様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、それを必要とする被験体において慢性腎臓病を治療する方法であり、その方法は、一般に、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量、または本明細書に開示される薬学的組成物を被験体に投与することを含む。

【０１８３】

様々な実施形態において、本明細書において提供されるのは、それを必要とする被験体において自己免疫を治療する方法であり、該方法は、一般に、本明細書において開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書において開示される薬学的組成物の治療有効量を被験体に投与することを含む。

【０１８４】

様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、それを必要とする被験体において癌（例えば、肝臓癌）を治療する方法であり、該方法は、一般に、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される薬学的組成物の治療有効量を被験体に投与することを含む。

【０１８５】

特定の実施形態において、薬物の効果を延長するために、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩を、皮下注射または筋肉内注射により、あるいは薬物をオイルビヒクル中に溶解または懸濁させることにより投与する。

【０１８６】

特定の実施形態において、本開示の薬学的組成物中の、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩の実際の投与量レベルは、化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩は、特定の被験体、組成物、および投与様式に対して所望の治療応答を達成するのに有効であり、被験体に毒性であることはない。

【０１８７】

特定の実施形態において、選択される投与量は、投与経路、投与時間、採用される特定の化合物の排泄速度または代謝速度、吸収速度および吸収の程度、治療の期間、採用される特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および／または材料、治療される被験体の年齢、性別、体重、症状、一般的な健康状態および以前の病歴、ならびに医療技術において周知のような因子を含む種々の因子に依存する。

【０１８８】

特定の実施形態において、当技術分野における通常の技術を有する医師または獣医師は、必要に応じて、医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

【０１８９】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩の好適な１日用量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量に相当する量となる。特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩が、別の治療剤と共投与される場合、有効量は、化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩が、単独で使用される場合よりも少なくなり得る。

【０１９０】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩の１日有効量は、２回、３回、４回、５回、６回またはそれ以上のサブ用量として投与され得る。特定の実施形態において、２回、３回、４回、５回、６回またはそれ以上のサブ用量は、１日を通して適切な間隔で別々に投与され、任意選択で、単位剤形で投与される。いくつかの実施形態において、投与は１日１回である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩を、１日、５日、１０日、２０日、３０日、１週間、２週間、３週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、１年、２年、３年、４年、または５年間、被験体に投与する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩は、被験体の寿命の間、被験体に投与される。

【０１９１】

併用療法

様々な実施形態において、本開示の薬学的組成物を含む、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩は、併用療法の一部であり得る。特定の実施形態において、併用療法は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩ならびに第２の治療剤を含む。特定の実施形態において、併用療法は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩な

らびに第２の治療剤を含む薬学的組成物を含む。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、第２の治療薬は、ロバスタチン、チアゾリジンジオンまたはフィブラート、胆汁酸結合樹脂、ナイアシン、抗肥満薬、ホルモン、抗ウイルス薬（例えば、被験体において肝疾患を引き起こすＣ型肝炎の基礎感染を治療するため）、抗癌剤（例えば、肝細胞癌または肝疾患もしくは脂肪肝の原因となる他の癌を治療するため）、抗酸化剤、インスリン抵抗性を低下させる薬物、または脂質代謝を改善する薬物（例えば、高脂血症の治療薬）、チロホスチン、スルホニル尿素ベースの薬剤、ビグアナイド、α－グルコシダーゼ阻害剤、アポリポ蛋白質Ａ－Ｉアゴニスト、アポリポ蛋白質Ｅ、心臓血管薬、ＨＤＬ上昇薬、ＨＤＬ増強剤、またはアポリポ蛋白質Ａ－Ｉ、アポリポ蛋白質Ａ－ＩＶおよび／もしくはアポリポ蛋白質遺伝子の調節因子を含む群から選択される。

【０１９３】

様々な実施形態において、第２の治療薬は、ベンペド酸、スタチンおよび／またはエゼチミブであり得る。

【０１９４】

特定の実施形態において、第２の治療薬は、ベンペド酸である。特定の実施形態において、第２の治療剤はエゼチミブである。特定の実施形態において、第２の治療剤はスタチンである。スタチンの例としては、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびシンバスタチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９５】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩と、第２の治療薬とを含む本開示の医薬組成物を投与することは、化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩と、第２の治療薬との共作用から有益な効果を提供することを意図する。いくつかの実施形態において、併用療法の有益な効果は、化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩と、第２の治療薬との組み合わせに起因する薬物動態学的または薬学的共作用を含み得る。

【０１９６】

キット

種々な実施形態において、本開示は、本明細書に記載の症状、疾患または障害を治療するためのキットを提供する。いくつかの実施形態において、キットは、ｉ）例えば本明細書に記載の症状、疾患または障害を治療するための説明書、およびｉｉ）本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／または薬学的に許容される塩（例えば、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／または薬学的に許容される塩の有効量を含む医薬組成物）を含む。いくつかの実施形態において、キットは、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩）の、症状、疾患、または障害を治療するのに有効な量を含む１つ以上の単位剤形を含み得る。

【０１９７】

本明細書の説明には、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／または薬学的に許容される塩の製造方法、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／または薬学的に許容される塩の使用方法、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／または薬学的に許容される

塩の有効量を含む組成物、およびキットを含む、本開示の複数の側面および実施形態が含まれる。本開示には、本明細書に記載の側面および実施形態のあらゆる組み合わせおよび順列が具体的に含まれる。

【実施例】

【０１９８】

以下の代表的な例は、開示内容を説明することを目的としており、開示内容の範囲を制限することを意図したものではなく、またそのように解釈されるべきでもない。

【０１９９】

本明細書で提供される化合物は、以下の一般的な方法および手順を用いて、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。典型的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、特に断らない限り、他のプロセス条件も使用できることが理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒によって変化し得るが、そのような条件は、日常的な最適化によって当業者によって決定され得る。

【０２００】

さらに、当業者には明らかなように、特定の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐために、従来の保護基が必要な場合がある。特定の官能基に対する適切な保護基の選択、ならびに保護および脱保護のための適切な条件は、当技術分野において周知である。例えば、多数の保護基、およびそれらの導入と除去は、以下の文献、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991に記載されており、参照することによりここに取り込む。

【０２０１】

本明細書で提供される化合物は、公知の標準的手順によって単離精製することができる。このような手順としては、再結晶、濾過、フラッシュクロマトグラフィー、トリチュレーション、高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）または超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）が挙げられる。フラッシュクロマトグラフィーは、手動または自動化システムを介して実施され得ることに留意されたい。本明細書で提供される化合物は、核磁気共鳴分光法（ＮＭＲ）または液体クロマトグラフィー質量分析法（ＬＣＭＳ）のような公知の標準的手順によって特徴付けることができる。ＮＭＲ化学シフトは、百万分の一（ｐｐｍ）で報告され、当業者に周知の方法を用いて生成される。

【０２０２】

分析法

方法Ａ：超高速液体クロマトグラフィー質量分析（ＵＨＰＬＣ－ＭＳ）は、Phenomenex Kinetex-XB C18カラム（２．１ｍｍ×１００ｍｍ、１．７μｍ、温度４０℃）を用い、注入量１μＬ、流速０．６ｍＬ／ｍｉｎ、グラジエントは５－１００％Ｂで５．３０分間、その後１００％Ｂで０．５０分間行った。１００－５％Ｂの２回目のグラジエントを０．０２分かけて行い、１．１８分間保持した。ＵＶスペクトルは２１５ｎｍで記録した。スペクトル範囲：２００－４００　ｎｍ。ＥＬＳデータは、報告されている場合、Waters ELS検出器で収集した。質量スペクトルはWaters SQD、SQD2またはQDA検出器を用いて取得した。データはWaters MassLynxおよびOpenLynxソフトウェアを用いて統合され、報告された。

【０２０３】

方法Ｂ：　ＵＨＰＬＣ－ＭＳは、UPLC™ CORTECS™ C8カラム（２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ、温度：４０℃）を用い、逆相系で、注入量１μＬ、流速０．９ｍＬ／分、１．１０分間かけて５－１００％のＢをグラジエントし、その後０．２５分間１００％のＢを保持した。１００－５％Ｂの２回目のグラジエントを０．０５分かけて行い、０．１０分間保持した。ＵＶスペクトルは２１５　ｎｍで記録した。スペクトル範囲：２００－４００ｎｍ。質量スペクトルはWaters SQD、SQD2またはQDA検出器を用いて得られた。データはWaters MassLynxおよびOpenLynxソフトウェアを用いて統合し、報告した。

【０２０４】
方法Ｃ：ＵＨＰＬＣ－ＭＳは、Ｗａｔｅｒｓ製カラム（２．１ｍｍ×１００ｍｍ、１．６μｍ、温度４０℃）を用いて逆相で行い、注入量は１μＬ、流速は０．６ｍＬ／ｍｉｎ、グラジエントは５－１００％Ｂを５．３０分かけて行い、その後１００％Ｂを０．５０分かけて行った（ここで、Ａ＝０．１％ギ酸水溶液、Ｂ＝０．１％ギ酸アセトニトリル）。１００－５％Ｂの２回目のグラジエントを０．０２分かけて行い、１．１８分間保持した。ＵＶスペクトルは２１５ｎｍで記録した。スペクトル範囲：２００－４００ｎｍ。ＥＬＳデータは、報告されている場合、Waters ELS検出器を使用して収集した。質量スペクトルはWaters SQD、QD2、またはQDAを用いて取得した。データはWaters Mass LynxおよびOpenLynxソフトウェアを用いて統合され、報告された。

【０２０５】
分取ＨＰＬＣ法
方法P1：液体クロマトグラフィー（LC）は、Waters Sunfire™ C18カラム（３０ｍｍ×１００ｍｍ、５μｍ、温度：室温）を用い、注入量１５００μＬ、流速４０ｍＬ／ｍｉｎで、３０％Ｂで１．９０分間、続いて３０～９５％Ｂのグラジエントを９．６０分間かけて行い、１．９７分間保持した。その後、９５～３０％のＢを０．３３分かけて１．６５分間保持する２回目のグラジエントを行った。ＵＶスペクトルは２１５ｎｍで記録した。

【０２０６】
方法P2：Waters Sunfire™ C18カラム（３０ｍｍ×１００ｍｍ、５μｍ、温度：室温）を用いて逆相でＬＣを行い、注入量１５００μＬ、流速４０ｍＬ／ｍｉｎで、１０％Ｂを１．９０分間、続いて１０－９５％Ｂのグラジエントを１４．１０分間かけて行い、２．０分間保持した（ここで、Ａ＝水中０．１％ギ酸、Ｂ＝アセトニトリル中０．１％ギ酸）。９５－１０％Ｂの２回目のグラジエントを０．２０分間かけて行い、さらに１．２５分間保持した。ＵＶスペクトルは２１５ｎｍで記録した。

【０２０７】
方法P3：Waters Sunfire™ C18カラム（３０ｍｍ×１００ｍｍ、５μｍ、温度：室温）を用いて逆相でＬＣを行い、注入量１５００μＬ、流速４０ｍＬ／ｍｉｎで、１０％Ｂで２．００分間、続いて１０－９５％Ｂのグラジエントを１４．００分間かけて行い、２．００分間保持した（ここで、Ａ＝水中０．２％水酸化アンモニウム、Ｂ＝アセトニトリル中０．２％水酸化アンモニウム）。その後、９５～１０％のＢを０．２０分間かけて２回目のグラジエントを行い、１．２５分間保持した。２１５ｎｍでＵＶスペクトルを記録した。

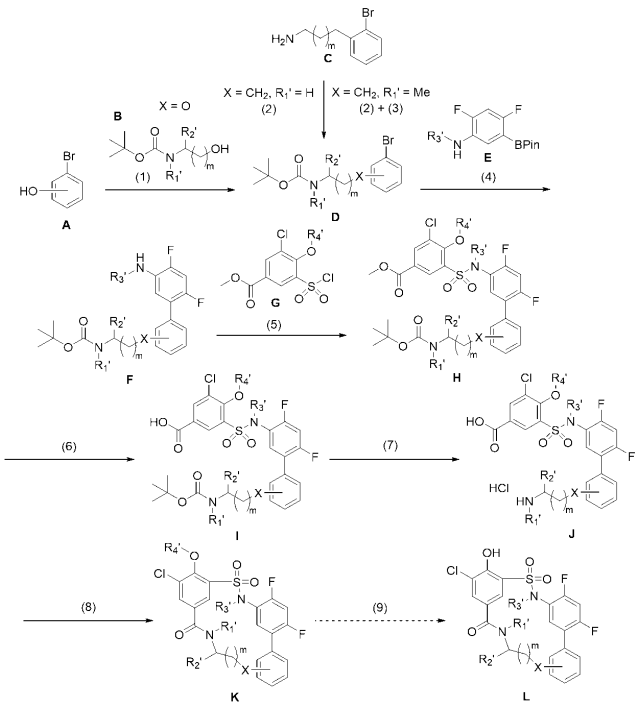
略語
Aq.：水
Boc：tert-ブチルカルバモイル
Boc_2O：ジ-tert-ブチルカーボネート
$CDCl_3$：重水素化クロロホルム
$CHCl_3$：クロロホルム
CO_2：二酸化炭素
CV：カラム容量
DAST：ジエチルアミノサルファ　トリフルオリド
DCC：N,N'-ジクロロヘキシルカルボジイミド
DCE：ジクロロエタン
DCM：ジクロロメタン
DIAD：アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIBAL：ジイソブチルアルミニウムハイドライド
DIPEA　：N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP　：4-（ジメチルアミノ）ピリジン
DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO：　　ジメチルスルホキシド
dppf：1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ESI：エレクトロスプレーイオン化
Et_2O：ジエチルエーテル
EtOH：エタノール
EtOAc：酢酸エチル
FCC：フラッシュカラムクロマトグラフィー
HCl：塩化水素
H_2O：水
HPLC：高速液体クロマトグラフィー
IPA：イソプロパノール
K_2CO_3：炭酸カリウム
LCMS：液体クロマトグラフィー質量分析計
$LiAlH_4$：水素化アルミニウムリチウム
LiHMDS：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド
M　　：モル
mCPBA：メタクロロ過安息香酸
MeCN：アセトニトリル
MeOH：メタノール
$MgSO_4$：硫酸マグネシウム
MnO_2：酸化マンガン(IV)
$NaHCO_3$：炭酸水素ナトリウム
Na_2SO_4：硫酸ナトリウム
$Na_2S_2O_3$：チオ硫酸ナトリウム
NH_3：アンモニア
NH_4Cl：塩酸アンモニウム
NMR：核磁気共鳴
$Pd_2(dba)_3$：トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
$Pd(dppf)Cl_2$：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）
RT：保持時間
r.t.：　　室温
sat.：飽和
SCX：強カチオン交換カートリッジ（ベンゼンスルホン酸官能基化シリカ）
SFC：超臨界流体クロマトグラフィー
SiO_2：二酸化ケイ素（FCC用シリカゲル）
T3P：プロピルホスホン酸無水物
TBAF：テトラブチルアンモニウムフルオリド
TBME：tert-ブチルメチルエーテル
TBS：tert-ブチルジメチルシリル
THF：テトラヒドロフラン
UV：紫外線
wt%：重量パーセント

【０２０８】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、一般スキーム1に概説される手順を使用して合成することができる。

一般スキーム1



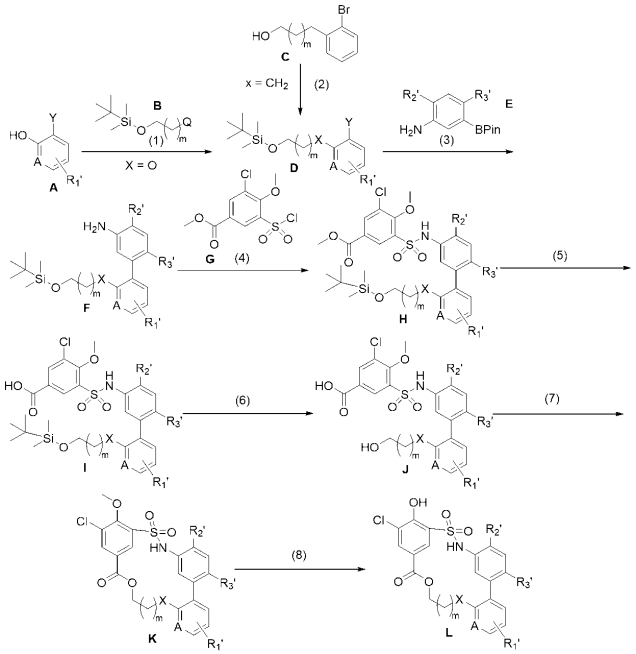
【０２０９】
一般スキーム1では、出発物質Aを、例えば、Mitsunobu反応条件（例えば、ＰＰｈ$_3$、ＤＩＡＤ、ＴＨＦ、３０から４０℃、１から３時間）を用いて、Ｒ$_1$’－およびR$_2$’－を有するアルコール出発物質Ｂと反応させて、中間体Ｄを得る。ここで、Ｘは酸素である。いくつかの実施形態において、Ｒ$_1$’およびR$_2$’は、水素および低級アルキル、例えば、メチルから選択される。いくつかの実施形態において、ｍは１から３である。
【０２１０】
あるいは、アミン出発物質Ｃは、Ｂｏｃ保護条件（例えば、Ｂｏｃ$_2$Ｏ、ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）、ＴＨＦ、室温、１時間）を用いてアミン保護を受け、中間体Ｄを得る。ここで、Ｒ１’およびＲ２’は両方とも水素であり、ＸはＣ$_2$Ｈであり、ｍは０から１である。あるいは、出発物質Ｃは、Ｂｏｃ保護条件（例えば、Ｂｏｃ$_2$Ｏ、ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）、ＴＨＦ、室温、１時間）を用いてアミン保護を受け、次いで、アルキル化条件（例えば、ＮａＨ、ＭｅＩ、ＤＭＦ、１時間）を用いてカルバメート窒素のメチル化を受け、中間体Ｄが得られる。ここで、Ｒ１’はメチルであり、Ｒ２’は水素であり、ＸはＣ$_2$Ｈであり、そしてｍは０から１である。
【０２１１】
中間体Ｄは、パラジウム触媒クロスカップリング条件（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ジオキサン／水、１００℃、約１８時間）を使用して、Ｒ３’含有ピナコールボロン酸エステル中間体Ｅと反応して中間体Ｆを生成する。いくつかの実施形態では、Ｒ３’はＨまたは低級アルキル（例えば、メチル）から選択される。中間体Ｆは、塩基性条件（例えば、ピリジン、５０℃、１から２．５時間）下でＲ４’含有スルホニルクロリド中間体Ｇと反応して中間体Ｈを生成する。いくつかの実施形態では、Ｒ４’は低級アルキル（例えば、メチル）またはハロアルキル（例えば、－ＣＨＦ$_2$）から選択される。中間体Ｈは、塩基性条件下（例えば、ＮａＯＨ（水溶液）、ＴＨＦまたはＴＨＦ／ＭｅＯＨ、室温、２～１８時間）でエステル加水分解され、中間体Ｉが得られる。中間体Ｉは、酸性条件下（ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、室温、１から２．５時間）でＢｏｃ脱保護され、中間体Ｊが得られる。中間体Ｊは、次に、アミドカップリング条件（例えば、Ｔ３Ｐ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、室温、約０．５から１時間）を使用して環化され、生成物Ｋが得られる。任意で、Ｒ４’がメチルである場合、中間体Ｋは、例えば、ＤＣＭ、ＤＭＦ中の１ＭＢＢｒ$_3$、８０℃、通常１８から２４時間、またはＤＣＭ中の１ＭＢＢｒ$_3$、室温、

通常１８時間を使用してエーテル分解され、最終生成物Ｌが得られる。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、一般スキーム２に概説されている手順を使用して合成される。

一般スキーム２



【０２１３】

一般スキーム２では、出発物質Ａを出発物質Ｂと反応させて中間体Ｄを生成する。ここで、Ｘは酸素である。いくつかの実施形態では、ＡはＣＨまたはＮから選択され、ＹはＢｒまたはＩから選択され、Ｒ１’はハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ）、アルキル（例えば、メチル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）または－ＣＮから選択される。いくつかの実施形態では、Ｑはヒドロキシルまたは Ｂｒから選択され、ｍは１から２である。Ｑがヒドロキシルの場合、出発物質Ａは、Ｍitsunobu反応条件（例えば、ＰＰｈ３、ＤＩＡＤ、ＴＨＦ、４０℃、１から３時間）を使用して出発物質Ｂと反応し、中間体Ｄを生成する。ＱがＢｒの場合、出発物質Ａは、アルキル化条件（例えば、塩基（K_2CO_3）、アセトニトリル、～７０℃、～１８時間）を使用して出発物質Ｂと反応し、中間体Ｄを生成する。あるいは、ｍが０から１であるアルコール出発物質Ｃは、シルイルエーテル保護条件（例えば、ＴＢＳ－Ｃｌ、イミダゾール、ＤＭＦ、ＲＴ、４時間）を使用してアルコール保護を受け、ＸがCH_2である中間体Ｄを生成する。

【０２１４】

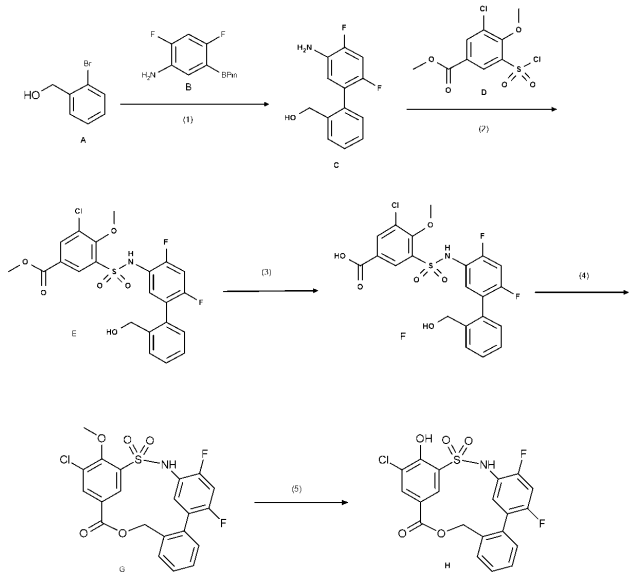
中間体Ｄは、パラジウム触媒クロスカップリング条件（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2、塩基（K_2CO_3）、ジオキサン、１００℃、１８時間）を使用して、Ｒ２’およびＲ３’を有するピナコールボロン酸エステル中間体Ｅと反応して中間体Ｆを生成する。いくつかの実施形態では、Ｒ２’はＦまたはメトキシから選択され、Ｒ３’はＨ、Ｆ、メチル、またはメトキシから選択されえう。中間体Ｆは、塩基性条件下（例えば、ピリジン、５０℃、１から２．５時間）でスルホニルクロリド中間体Ｇと反応して中間体Ｈを生成します。中間体Ｈは、塩基性条件下（例えば、ＮａＯＨ水溶液、ＴＨＦ、室温、４時間）でエステル加水分解を受けて中間体Ｉを生成する。中間体Ｉは、フッ化物源（例えば、ＴＢＡＦ、ＴＨＦ、室温、１８から７２時間）を使用してシルイルエーテル脱保護を受けて中間体Ｊを生成する。中間体Ｊは、次に、エステルカップリング条件、例えば、山口エステル化条件（例えば、２，４，６－トリクロロベンゾイルクロリド、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＡＰ、室温１時間、その後６５℃、３から１８時間。酸性逆相分取ＨＰＬＣで精製）を使用して環

化を受けて中間体Ｋを生成する。最後に、中間体Ｋは、例えば、ＤＣＭ、ＤＭＦ中の１ＭBBr_3を使用して８０℃で２０時間エーテル分解し、最終生成物Ｌを得る。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、一般スキーム３に概説された手順を使用して合成され得る。

一般スキーム３



【０２１６】

一般的なスキーム３では、出発物質Ａを、パラジウム触媒クロスカップリング条件（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2、塩基（K_2CO_3）、ジオキサン、１００℃、１８時間）を用いてピナコールボロン酸エステル中間体Ｂと反応させ、中間体Ｃを得る。中間体Ｃを、塩基性条件下（例えば、ピリジン、５０℃、１時間）でスルホニルクロリド中間体Ｄと反応させ、中間体Ｅを得る。中間体Ｅは、塩基性条件下（例えば、ＮａＯＨ水溶液、ＴＨＦ、ｒ．ｔ．、３時間）でエステル加水分解を受け、中間体Ｆを得る。中間体Ｆは、エステルカップリング条件（例えば、ＤＣＣ、ＤＭＡＰ、ＤＣＭ、ｒ．ｔ．、２４時間）を用いて環化を受け、中間体Ｇを得る。最後に、中間体Ｇはエーテル開裂を受け（例えば、ヨードシクロヘキサン、無水ＤＭＦ、１２０℃、１－３時間、またはヨウ化リチウム、無水ピリジン、８０℃、６－１８時間を使用）、最終生成物Ｈを得る。

【０２１７】

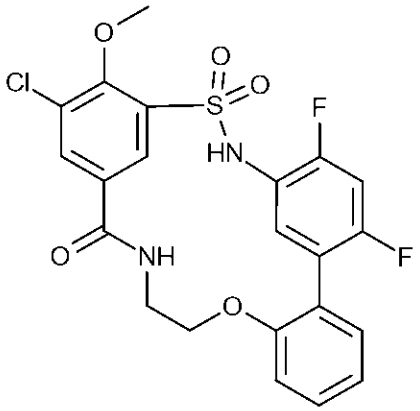
中間体Ａは、追加の置換基を有していてもよいし、アリール環にヘテロ原子を組み込んでもよい。

【０２１８】

中間体Ｂは、異なる置換基を有していてもよいし、付加的な置換基を有していてもよいし、ヘテロ原子をアリール環に組み込んでもよい。

【０２１９】

実施例１：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８－オキサ－１８－ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン－１２，１８，１８－トリオン（化合物１）の合成



酢酸エチル（５０ｍＬ）中のＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７４０ｍｍｏｌ）およびＴ３Ｐの酢酸エチル溶液（５０ｗｔ％、０．４４ｍＬ、０．７４０ｍｍｏｌ）に、中間体６（２５３ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液を１．５時間かけて加えた。無色の溶液を室温で２３時間撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル中のＴ３Ｐ（５０ｗｔ％、０．４４ｍＬ、０．７４０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７４０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４ｘ２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水（４ｘ２００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して黄色の残留物（５３０ｍｇ）を得た。残留物をＤＣＭ／ＭｅＯＨで粉砕し、超音波処理し、得られた白色懸濁液を吸引濾過で集めた。フィルターケーキをＤＣＭで洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を白色固体（１８０ｍｇ、収率７２％、純度９８％）として得た。

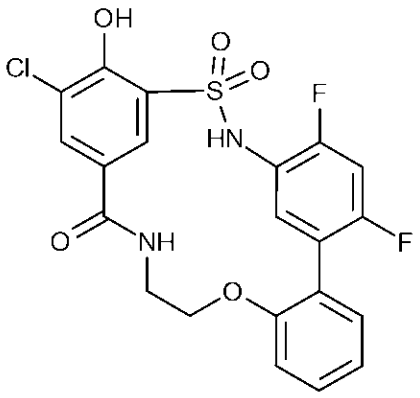
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 8.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 4.21 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -109.21, -120.11.

LCMS: m/z = 494.9 / 496.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.44, 方法Ａ

【０２２０】

実施例２：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－オキサ－１８－ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン－１２，１８，１８－トリオン（化合物２）の合成



化合物１（１４０ｍｇ、０．２８３ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２．０ｍＬ）および無水トルエン（２．０ｍＬ）中の懸濁液に、０℃で、ＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（０．８５ｍＬ，０．８４９ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた白色懸濁液を６０℃で２２時間加熱した。反応

混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、大きめのバイアルに移し、無水ＤＣＭ（６ｍＬ）および無水トルエン（６ｍＬ）で希釈した。反応混合物にＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（０．８５ｍＬ，０．８４９ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応混合物を７０℃で０．５時間、次いで８０℃で６時間加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、０℃でＮａＨＣＯ$_3$の飽和水溶液にゆっくりと加えた。層を分離し、有機物をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。ＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ＤＣＭ中０－２０％ＭｅＯＨ）による精製により、表題化合物をオフホワイトの固体として得た（７６ｍｇ、収率５４％、純度９６％）。

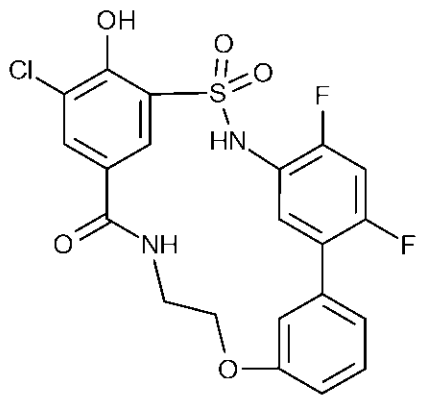
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.39 (broad s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 4.20 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 2H). １Ｈは観察されなかった。

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -109.64, -120.02.

LCMS: m/z = 480.9 / 482.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.22, 方法Ａ

【０２２１】

実施例３：１１－クロロ－３，５－ジフルオロ－１０－ヒドロキシ－１８－オキサ－８－ラムダ６－チア－７，１５－ジアザテトラシクロ［１７．３．１．１２，６．１９，１３］ペンタコサ－１（２２），２（２５），３，５，９（２４），１０，１２，１９（２３），２０－ノネン－８，８，１４－トリオン（化合物３）の合成



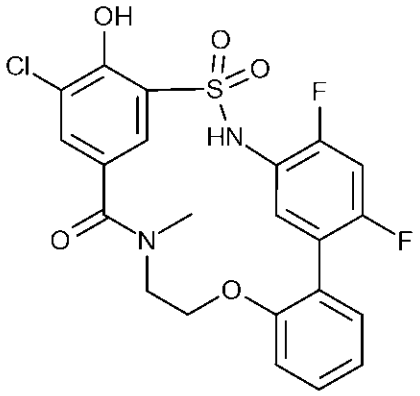
１１－クロロ－３，５－ジフルオロ－１０－メトキシ－８，８－ジオキソ－１８－オキサ－８λ６－チア－７，１５－ジアザテトラシクロ［１７．３．１．１２，６．１９，１３］ペンタコサ－１（２２），２（２５），３，５，９（２４），１０，１２，１９（２３），２０－ノネン－１４－オン（一般スキーム１に従って合成、９４％、１００ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）を無水ＤＣＥ（２．５ｍＬ）および無水ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中、ｒ．ｔ．で滴下し、ＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（０．１９ｍＬ，０．１９０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を８０℃で１８時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。反応混合物にＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（０．７６ｍＬ，０．７６０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で５時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。混合物を水と１：３のＩＰＡ／ＣＨＣｌ$_3$で希釈した。層を分離し、水溶液を１：３のＩＰＡ／ＣＨＣｌ$_3$で抽出した。有機物を合わせ、疎水性フリットを通過させた。ＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ中０～３０％のＭｅＯＨ）による精製後、ＭｅＣＮでトリチュレーションすると、標題化合物がオフホワイトの固体として得られた（４７ｍｇ、純度９８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.72 (broad s, 1H), 8.36 (apparent s, 1H), 7.80 (apparent s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.73 (apparent s, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 2H), 3.62 - 3.46 (m, 2H). ２Ｈは観察されなかった。

LCMS: m/z = 481.2 / 483.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.98, 方法Ａ

【０２２２】

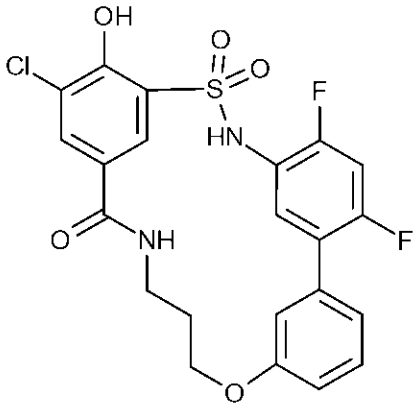
実施例４：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１１－メチル－８－オキサ－１８－ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン－１２，１８，１８－トリオン（化合物４）の合成



Ｔｏ ａ ｓｕｓｐｅｎｓｉｏｎ ｏｆ
の無水ＤＣＥ（６．０ｍＬ）および無水ＤＭＦ（３．０ｍＬ）中の１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１１－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム１に従って合成、９２％、２５０ｍｇ、０．４５２ｍｍｏｌ）懸濁液に、０℃で、ＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（２．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。得られた淡黄色の懸濁液を８０℃で５時間加熱した。反応混合物を０℃に冷却し、ＤＣＭ中の追加の１ＭＢＢｒ$_3$（２．０ｍＬ，２．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１７時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。反応混合物を０℃でＮａＨＣＯ$_3$の飽和水溶液（３０ｍＬ）にゆっくりと加えた。水溶液をＤＣＭ（２ｘ２０ ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。ＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ中０から４０％のＭｅＯＨ）による精製で生成物が得られ、ＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$、１００％ＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０から３０％のＭｅＯＨ）でさらに精製すると、黄褐色の固体（１１０ｍｇ）が得られた。この固体を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物を白色固体として得た（３４ｍｇ、収率１５％、純度９９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.21 (broad s, 1H), 10.29 (broad s, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 5H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 2.90 (broad s, 3H). 2H not observed
LCMS: m/z = 495.2 / 497.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.11, 方法Ａ

【０２２３】

実施例５：１１－クロロ－３，５－ジフルオロ－１０－ヒドロキシ－１９－オキサ－８－ラムダ６－チア－７，１５－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１２，６．１９，１３］ヘキサコサ－１（２３），２（２６），３，５，９（２５），１０，１２，２０（２４），２１－ノネン－８，８，１４－トリオン（化合物５）の合成



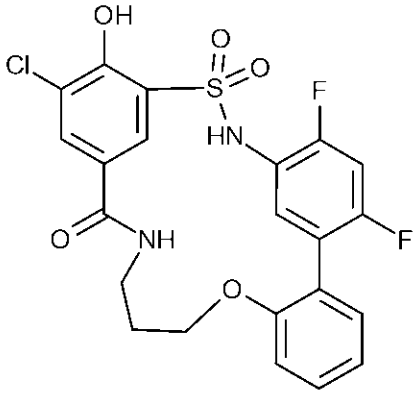
１１－クロロ－３，５－ジフルオロ－１０－メトキシ－８，８－ジオキソ－１９－オキサ－８λ６－チア－７，１５－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１２，６．１９，１３］ヘキサコサ－１（２３），２（２６），３，５，９（２５），１０，１２，２０（２４），２１－ノネン－１４－オン（一般スキーム１に従って合成、９０％、２００ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（４．０ｍＬ）中の溶液に、ｒ．ｔ．で、ＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（０．７１ｍＬ、０．７１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で６時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。反応混合物にＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（１．４２ｍＬ，１．４２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１６時間加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却した後、ＮａＨＣＯ$_3$の飽和水溶液をゆっくりと加えた。混合物をＤＣＭで抽出し（３倍）、合わせた有機物を疎水性フリットに通した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製し、表題化合物をオフホワイト固体として得た（９３ｍｇ、収率５３％、純度１００％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.78 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.19 - 6.18 (m, 1H), 4.13 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 2H). 2H not observed

LCMS: m/z = 495.0 / 496.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.24, 方法Ａ

【０２２４】

実施例６：１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－ヒドロキシ－８－オキサ－１９－ラムダ６－チア－１２，２０－ジアザテトラシクロ［１９．３．１．１１４，１８．０２，７］ヘキサコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノネン－１３，１９，１９－トリオン（化合物６）の合成



１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－メトキシ－１９，１９－ジオキソ－８－オキサ－１９λ６－チア－１２，２０－ジアザテトラシクロ［１９．３．１．１１４，１

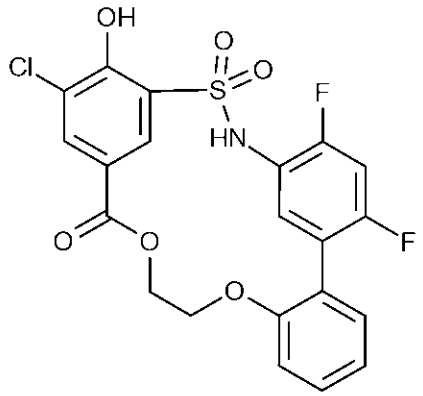
８．０２，７］ヘキサコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３－オン（一般スキーム１に従って合成、９３％、１４０ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（３．８ｍＬ）中、ｒ．ｔ．で、ＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（１．００ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を８０℃で１８時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$の飽和水溶液にゆっくりと加え、混合物をＤＣＭ（３ｘ）で抽出した。合わせた有機物を相分離器に通し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製し、表題化合物をオフホワイト固体として得た（１４ｍｇ、収率１１％、純度９９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 4H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.10 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H). 5H not observed

LCMS: m/z = 495.2 / 497.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.36, 方法Ａ

【０２２５】

実施例７：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８，１１－ジオキサ－１８－ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン－１２，１８，１８－トリオン（化合物７）の合成



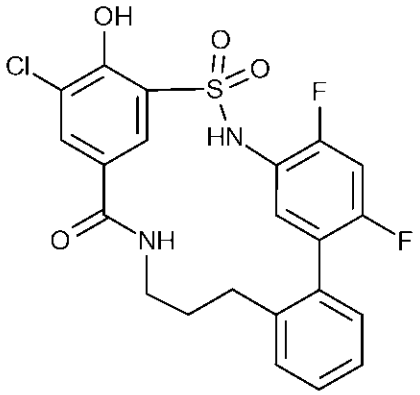
無水ＤＭＦ（３．０ｍＬ）中の中間体１２（９８％、６０ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃で、ＤＣＭ（２．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）中の１ＭＢＢｒ$_3$を滴下添加した。得られた淡黄色溶液を８０℃で２０時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$の飽和水溶液（３０ｍＬ）に加え、水溶液をＤＣＭ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機物を合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）を用いて精製し、表題化合物を白色固体として得た（４２ｍｇ、収率７４％、純度１００％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.53 - 9.83 (m, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 4.31 - 4.27 (m, 2H). 1H not observed.

LCMS: m/z = 480.2 / 482.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.79, 方法Ａ

【０２２６】

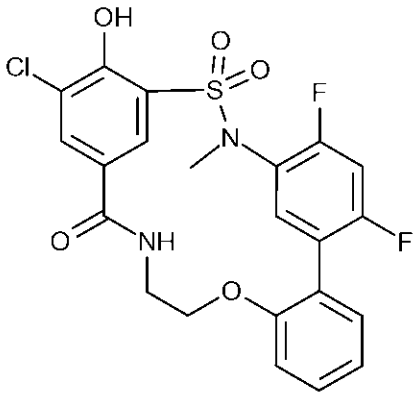
実施例８：１５‐クロロ‐２１，２３‐ジフルオロ‐１６‐ヒドロキシ‐１８ラムダ６‐チア‐１１，１９‐ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ‐１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２‐ノナエン‐１２，１８，１８‐トリオン（化合物８）の合成



１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン－１２－オン（一般スキーム１に従って合成、８０％、１７０ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に、ｒ．ｔ．で、ＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（１．１ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。反応混合物にＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（１．１ｍＬ，１．１０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１６時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。水溶液をＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮した。精製はＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ中０－３０％のＭｅＯＨ）で行った。生成物を含むフラクションを合わせ、真空中で濃縮し、得られた固体を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物を白色固体として得た（５５ｍｇ、収率４１％、純度９８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.07 - 9.88 (m, 2H), 8.30 - 8.18 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 1H).
LCMS: m/z = 479.0 / 480.8 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.34, 方法Ａ

【０２２７】

実施例９：１５‐クロロ‐２１，２３‐ジフルオロ‐１６‐ヒドロキシ‐１９‐メチル‐８‐オキサ‐１８ラムダ６‐チア‐１１，１９‐ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ‐１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２‐ノナエン‐１２，１８，１８‐トリオン（化合物９）の合成



１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１９－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム１に従って合成、８０％、

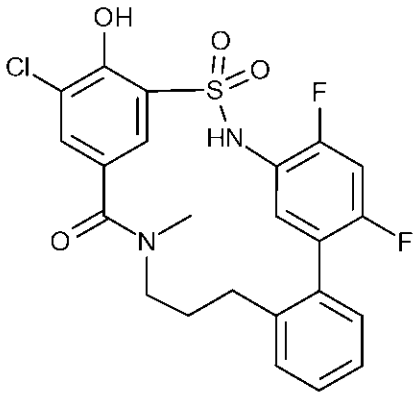
２００ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５．０ｍＬ）溶液に、０℃で１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ溶液（３．０ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた溶液を８０℃で２０時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物を０℃でＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液（３０ｍＬ）に加えた。有機物をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機物を合わせ、塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（６６ｍｇ、収率４０％、純度９５％）として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.59 (broad s, 1H), 8.24 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 3H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 4.21 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.19 (s, 3H).

LCMS: m/z = 495.2 / 497.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.60, 方法Ａ

【０２２８】

実施例１０：１５‐クロロ‐２１，２３‐ジフルオロ‐１６‐ヒドロキシ‐１１‐メチル‐１８ラムダ６‐チア‐１１，１９‐ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ‐１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２‐ノナエン‐１２，１８，１８‐トリオン（化合物１０）の合成



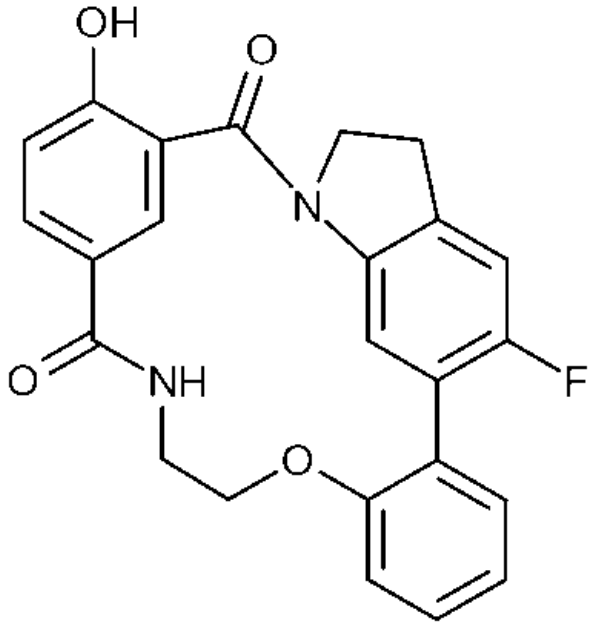
１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１１－メチル－１８，１８－ジオキソ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム１に従って合成、９１％、１５３ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（４．０ｍＬ）溶液に、１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ溶液（１．１ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１８時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（４０ｍＬ）に加え、有機物をＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットに通した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（７８ｍｇ、収率５６％、純度９７％）として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.46 (broad s, 1H), 10.28 (broad s, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 6H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.85 - 2.61 (m, 2H), 2.42 - 2.24 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 1H), 1.72 - 1.54 (m, 1H), 1.38 - 1.16 (m, 1H).

LCMS: m/z = 493.2 / 495.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.17, 方法Ａ

【０２２９】

実施例１１：２４‐フルオロ‐１６‐ヒドロキシ‐８‐オキサ‐１１，１９‐ジアザペンタシクロ［１７．５．２．１１３，１７．０２，７．０２２，２６］ヘプタコサ‐１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２７），２２，２５‐ノナエン‐１２，１８‐ジオン（化合物１１）の合成



ステップ１
中間体２（９２％、５００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（４０６ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（４２８ｍｇ、４．３６ｍｍｏｌ）の無水１，４－ジオキサン（４．６ｍＬ）混合物に窒素を２０分間散布した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１０７ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）を加え、溶液をさらに５分間散布した。反応混合物を１００℃で合計約２０分間加熱した。次に、混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液に水を加え、層を分離した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を水、次いで塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）、濾過、濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エチル］カルバメート（７５．０％、４５８ｍｇ、収率６５％、純度７５％）を淡黄色油状物として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.52 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.31 (s, 12H).
【０２３０】
ステップ２
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エチル］カルバメート（７５％、４４４ｍｇ、０．９１６ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－５－フルオロ－インドリン（９０％、２００ｍｇ、０．８３３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．５ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（２３０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素で５分間スパージした。次に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６１ｍｇ、０．０８３３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をさらに５分間スパージした。容器を密閉し、反応混合物を１００℃で一晩加熱した。混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－（５－フルオロインドリン－６－イル）フェノキシ］エチル］カルバメート（２８３ｍｇ、収率６７％、純度７４％）を淡褐色油状物として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1

H), 6.89 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.43 (td, J = 8.5, 2.2 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).
LCMS: m/z = 373.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.74, 方法B

【０２３１】

ステップ３

２－メトキシ－５－メトキシカルボニル安息香酸（９６％、９４ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－（５－フルオロインドリン－６－イル）フェノキシ］エチル］カルバメート（７４％、１８０ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２４９μＬ、１．４３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（６．３ｍＬ）溶液に、Ｔ３Ｐ（酢酸エチル中５０％）（０．６４ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を水（３０ｍＬ）および塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、白色固体としてメチル３－［６－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－フルオロインドリン－１－カルボニル］－４－メトキシベンゾエート（９５．０％、１５５ｍｇ、収率７３％、純度９５％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.7, 8.8 Hz, 2H), 7.05 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 - 3.76 (m, 5H), 3.20 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).
LCMS: m/z = 587.3 [M+Na]+, (ESI+), RT = 1.05, 方法 B

【０２３２】

ステップ４

メチル３－［６－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－フルオロ－インドリン－１－カルボニル］－４－メトキシベンゾエート（９５％、１５５ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．０ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４５分間撹拌した。次に６Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．０ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２．５時間撹拌した。次にＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）を加え、混合物を室温で４５分間撹拌した。次に混合物を４０℃に３時間温めた。混合物を真空下で濃縮し、残った水性物を水（２０ｍＬ）で希釈し、１ＭＨＣｌ水溶液で酸性化した。混合物をＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を相分離器に通し、濃縮して、３－［６－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－フルオロインドリン－１－カルボニル］－４－メトキシ安息香酸（１４４ｍｇ、収率９２％、純度９２％）を淡黄色の固体として得た。

LCMS: m/z = 549.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.05, 方法 B

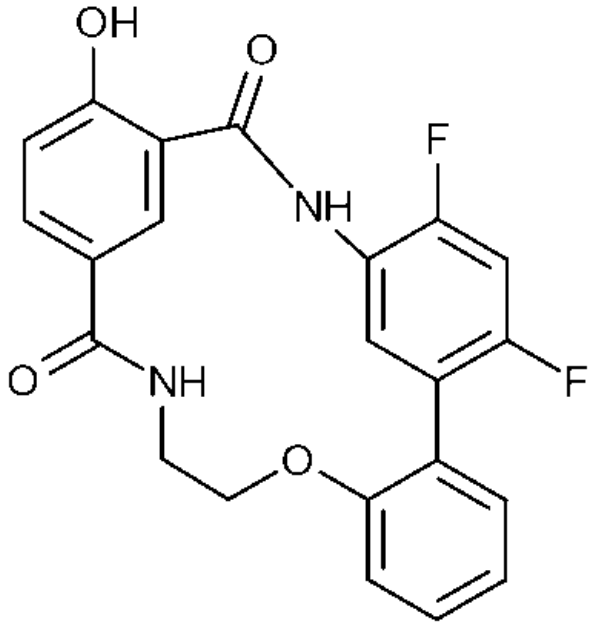
【０２３３】

ステップ５

３－［６－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－フルオロ－インドリン－１－カルボニル］－４－メトキシ安息香酸（９２％、１４０ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）に、ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（１．８ｍＬ、７．２３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＤＣＭに取り、濃縮（３回）して、淡黄色の固体として３－［６－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－５－フルオロ－インドリン－１－カルボニル］－４－メトキシ安息香酸・ＨＣｌ（１２０ｍｇ、収率９５％、純度９０％）を得た。

LCMS: m/z = 451.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.66, 方法 B

【０２３４】
ステップ６
Ｔ３Ｐ（５０％酢酸エチル溶液）（３３０μＬ、０．５５５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１２８μＬ、０．７３９ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（８ｍＬ）溶液に、３－［６－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－５－フルオロ－インドリン－１－カルボニル］－４－メトキシ安息香酸・ＨＣｌ（９０％、１００ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（８ｍＬ）溶液を５分かけて滴下した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に溶解し、層を分離した。水相をさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を水と塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相ＦＣＣ（１２ｇＣ１８カラム、１０－１００％ＭｅＣＮ（０．１％ギ酸）水溶液（０．１％ギ酸））で精製し、２４－フルオロ－１６－メトキシ－８－オキサ－１１，１９－ジアザペンタシクロ［１７．５．２．１１３，１７．０２，７．０２２，２６］ヘプタコサ－１（２４）、２，４，６，１３，１５，１７（２７）、２２，２５－ノナエン－１２，１８－ジオン（１７ｍｇ、収率２４％、純度１００％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 5.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 3H), 3.87 - 3.70 (m, 4H), 3.27 - 3.02 (m, 3H).
LCMS: m/z = 433.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.78, 方法 B
【０２３５】
ステップ７
２４－フルオロ－１６－メトキシ－８－オキサ－１１，１９－ジアザペンタシクロ［１７．５．２．１１３，１７．０２，７．０２２，２６］ヘプタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２７），２２，２５－ノナエン－１２，１８－ジオン（１８ｍｇ、純度９５％）を２，４，６－トリメチルピリジン（１．３ｍＬ、９．７１ｍｏｌ）に溶解した。反応混合物にヨウ化リチウム（２６ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１８時間加熱した後、室温まで冷却した。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液を加えて酸性化した。有機物をＤＣＭ（３回）で抽出し、合わせ、疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。酸性逆相ＦＣＣ（６ｇＣ１８　SiO_2、１０－１００％アセトニトリル（０．１％ギ酸）水溶液（０．１％ギ酸））で精製し、表題化合物をオフホワイトの固体（８ｍｇ、収率４８％、純度９９％）として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.07 (broad s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.29 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.78 (m, 3H), 6.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.26 - 3.02 (m, 3H).
LCMS: m/z = 419.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.20, 方法A
【０２３６】
実施例１２：２１，２３‐ジフルオロ‐１６‐ヒドロキシ‐８‐オキサ‐１１，１９‐ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ‐１（２３），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１‐ノナエン‐１２，１８‐ジオン（化合物１２）の合成



ステップ１
４－メトキシ－３－メトキシカルボニル安息香酸（３８７ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）、２－（２－ブロモフェノキシ）エタナミン塩酸塩（９６％、４４０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１１６５μＬ、６．６９ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、Ｔ３Ｐ（酢酸エチル中５０％）（２．５ｍＬ、４．１８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１．５時間撹拌した。さらにＴ３Ｐ（酢酸エチル中５０％）（１．５ｍＬ、２．５１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層は水（３０ｍＬ）および塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、５－［２－（２－ブロモフェノキシ）エチルカルバモイル］－２－メトキシ安息香酸（５６５ｍｇ、収率７１％、純度８６％）を黄色の油として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (q, J = 5.9 Hz, 2H).
LCMS: m/z = 407.9 / 409.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.84, 方法 B

【０２３７】
ステップ２
４－ジオキサン（５ｍＬ）中のメチル５－［２－（２－ブロモフェノキシ）エチルカルバモイル］－２－メトキシベンゾエート（８６％、５５０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）および２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（９５％、３７３ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の溶液に炭酸カリウム（３２０ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５分間窒素でスパージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８５ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をさらに５分間スパージした。容器を密閉し、反応混合物を１００℃で一晩加熱した。混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル５－［２－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロフェニル）フェノキシ］エチルカルバモイル］－２－メトキシベンゾエート（４２５ｍｇ、収率７６％、純度９５％）を黄色の固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 9.0, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 11.3, 9.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 10.1, 7.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (q, J = 6.1 Hz, 2H).
LCMS: m/z = 457.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.83, 方法 B

【０２３８】

ステップ３

メチル５－［２－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェノキシ］エチルカルバモイル］－２－メトキシ安息香酸（９５％、２００ｍｇ、０．４２１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（４．５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１．８ｍＬ）の混合物に、４Ｍ水酸化ナトリウム（０．５３ｍＬ、２．１０ｍｍｏｌ）を加え、混合物をｒ．ｔ．で３．５時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残りの水溶液を水（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ塩酸水で酸性化した。混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を相分離器に通し、濃縮して、５－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェノキシ］エチルカルバモイル］－２－メトキシ安息香酸（１９５ｍｇ、定量的収率、純度１００％）を淡黄色固体として得た。

LCMS: m/z = 443.1 [M+Na]+, (ESI+), RT = 0.74, 方法 B

【０２３９】

ステップ４

Ｔ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中５０％）（６９０μＬ、１．１６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２６９μＬ、１．５５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３５ｍＬ）溶液に、５－［２－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェノキシ］エチルカルバモイル］－２－メトキシ安息香酸（９５％、１８０ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を１０分かけて滴下添加した。混合物を一晩ｒ．ｔ．で撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃと水で希釈し、層を分離した。水溶液をさらにＥｔＯＡｃで抽出した（３倍）。合わせた有機を０．５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液、次いでブラインで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、濃縮して、２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８－オキサ－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２，１８－ジオン（１５ｍｇ，収率６．４％，純度７０％）を淡褐色固体として得た。

LCMS: m/z = 425.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.73, 方法 B

【０２４０】

ステップ５

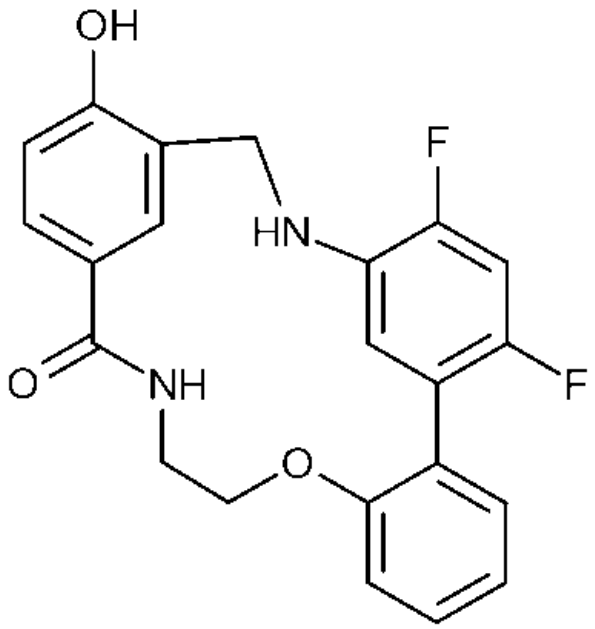
２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８－オキサ－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２，１８－ジオン（７０％、１５ｍｇ、０．０２４７ｍｍｏｌ）およびヨウ化リチウム（３３ｍｇ，０．２４７ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（１．１ｍＬ）中、８５℃で１８時間加熱した後、ｒ．ｔ．まで冷却した。反応混合物にヨウ化リチウム（３３ｍｇ，０．２４７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８５℃で３時間、次いで１００℃で１８時間、次いで１１０℃で２２．５時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。有機物をＤＣＭで抽出し（３倍）、合わせ、疎水性フリットを通過させ、真空中で濃縮した。精製は、酸性逆相ＦＣＣ（６ｇＣ１８　SiO_2、水（０．１％ギ酸）中１０－１００％ＭｅＣＮ）、続いて凍結乾燥で行い、表題化合物を褐色固体として得た（２ｍｇ、収率１８％、純度９０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.33 (broad s, 1H), 10.03 (broad s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.32 - 3.92 (m, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 2H).

LCMS: m/z = 411.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.86, 方法A

【０２４１】

実施例１３：２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－オキサ－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（化合物１３）の合成



ステップ１

５－ブロモ－２，４－ジフルオロアニリン（５００ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）および４－ベンジルオキシ－３－ホルミル－安息香酸メチル（７８０ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（３０ｍＬ）溶液に酢酸（６８８μＬ、１２．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８５℃で５時間撹拌した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、ＳＴＡＢ（１５２８ｍｇ，７．２１ｍｍｏｌ）を加え、混合物をｒ．ｔ．で１時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）および飽和水性$NaHCO_3$（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を２０分間撹拌し、層を分離した。水溶液をさらにＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を相分離器に通し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、４－ベンジルオキシ－３－［（５－ブロモ－２，４－ジフルオロアニリノ）メチル］安息香酸メチル（８８５ｍｇ、収率７９％、純度９９％）を白色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 6.32 (td, J = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.35 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H).

LCMS: m/z = 461.9 / 463.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.19, 方法B

【０２４２】

ステップ２

２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール（１．５０ｇ，６．８２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（１．６ｍＬ，１０．２ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（２．６８ｇ，１０．２ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解し、ＤＩＡＤ（２．１ｍＬ，１０．９ｍｍｏｌ）を加え、反応物をｒ．ｔ．で１時間撹拌した後、３時間撹拌しながら３５℃に温めた。さらにトリフェニルホスフィン（１．７９ｇ，６．８２ｍｍｏｌ）を加

え、混合物を３５℃で３０分間撹拌した。さらにＤＩＡＤ（１．３ｍＬ，６．８２ｍｍｏｌ）をｒ．ｔ．で加え、混合物を３５℃で２５分間撹拌した。さらにｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（１．１ｍＬ，６．８２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３５℃で１時間撹拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＦＣＣ（１００ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エチル］カルバメート（６８０ｍｇ、収率２５％、純度９２％）を淡褐色油として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 2H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.31 (s, 12H).

【０２４３】

ステップ３

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エチル］カルバメート（９２％、２８２ｍｇ、０．７１４ｍｍｏｌ）および４－ベンジルオキシ－３－［（５－ブロモ－２，４－ジフルオロアニリノ）メチル］ベンゾエートメチル（３００ｍｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（４ｍＬ）および水（０．４ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（１７９ｍｇ，１．３０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素で５分間スパージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４８ｍｇ，０．０６４９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をさらに５分間脱気した。容器を密閉し、反応混合物を１００℃で一晩加熱した。混合物をセライトで濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル４－ベンジルオキシ－３－［［５－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリノ］メチル］ベンゾエート（３５６ｍｇ、収率７２％、純度８１％）を淡黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 6H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 3H), 6.95 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 6.00 (td, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.34 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.06 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

LCMS: m/z = 619.4 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.22, 方法 B

【０２４４】

ステップ４

メチル４－ベンジルオキシ－３－［［５－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリノ］メチル］ベンゾエート（８１％、３５６ｍｇ、０．４６６ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（４．４３６７ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１．４７８９ｍＬ）の混合物に、４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．５８ｍＬ、２．３３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をｒ．ｔ．で１時間撹拌し、次いで５０℃に温め、４．５時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残った水相を水（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ塩酸水で酸性化した。混合物をＤＣＭ（４×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮して、５－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェノキシ］エチルカルバモイル］－２－メトキシ安息香酸（２０１ｍｇ、収率９４％、純度９５％）を淡黄色オイルとして得た。

LCMS: m/z = 605.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.10, 方法 B

【０２４５】

ステップ５

４－ベンジルオキシ－３－［［５－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリノ］メチル］安息香酸（９１％、２７４

ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）にジオキサン中の４Ｍ塩酸（２．１ｍＬ、８．２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をｒ．ｔ．で１時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣をＤＣＭ中で超音波処理した後、濃縮し（３ｘ）、３－［［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリノ］メチル］－４－ベンジルオキシ安息香酸二塩酸塩（２９４ｍｇ、収率９９％、純度８０％）を淡褐色固体として得た。

LCMS: m/z = 505.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.78, 方法 B

【０２４６】

ステップ６

Ｔ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中５０％）（８０７μＬ、１．３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３９４μＬ、２．２６ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２６ｍＬ）溶液に、３－［［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリノ］メチル］－４－ベンジルオキシ安息香酸二塩酸塩（８０％、２９０ｍｇ、０．４５２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（４ｍＬ）溶液を５分かけて滴下添加した。混合物を３０分間ｒ．ｔ．で撹拌した後、ＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ）およびH_2O（７０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水層をさらにＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をH_2O（７０ｍＬ）、次いでブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、相分離器に通した後、濃縮して、１６－ベンジルオキシ－２１，２３－ジフルオロ－８－オキサ－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（２０８ｍｇ，収率７９％，純度８４％）を淡褐色固体として得た。

LCMS: m/z = 487.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.06, 方法 B

【０２４７】

ステップ７

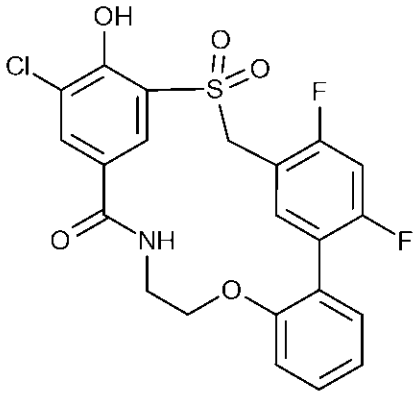
１６－ベンジルオキシ－２１，２３－ジフルオロ－８－オキサ－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（８４％，６０ｍｇ，０．１０４ｍｍｏｌ）に、ｒ．ｔ．でＤＣＭ中の１ＭＢＢｒ$_3$（１．０ｍＬ，１．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、H_2O（４０ｍＬ）に注ぎ、層を分離した。水層をＤＣＭ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、疎水性フリットを通し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）でさらに精製して、表題化合物を白色固体として得た（２０ｍｇ、収率４９％、純度１００％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 9.8, 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.56 (td, J = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.57 - 3.40 (m, 2H).

LCMS: m/z = 397.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.97, 方法A

【０２４８】

実施例１４：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－オキサ－１８－ラムダ６－チア－１１－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン－１２，１８，１８－トリオン（化合物１４）の合成



ステップ１
中間体２（９８％、６５０ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）および［２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メタノール（５８％、１．００ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）の４－ジオキサン（１２ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（５５０ｍｇ、３．９８ｍｍｏｌ）および水（３ｍＬ）を加え、混合物を１０分間窒素でスパージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１５０ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をさらに5分間再度脱気した後、容器を密閉し、反応混合物を還流で２０時間撹拌した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、セライトで濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄し、濾液を水（５０ｍＬ）に加えた。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃで抽出した（２ｘ５０ｍＬ）。有機層を合わせ、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２，４－ジフルオロ－５－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（７９２ｍｇ、収率９８％、純度９５％）を粘稠な黄色オイルとして得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H).
LCMS: m/z = 402.0 [M+Na]+, (ESI+), RT = 0.94, 方法 B
【０２４９】
ステップ２
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２，４－ジフルオロ－５－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（９５％、６２０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（８００ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）の０℃の無水ＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液に、トリフェニルホスフィン（６２０ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素下で４時間撹拌しながら、ｒ．ｔ．まで温めた。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＦＣＣ（２５ｇＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［５－（ブロモメチル）－２，４－ジフルオロ－フェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（６３０ｍｇ、収率９０％、純度９８％）を淡黄色オイルとして得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.98 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).
LCMS: m/z = 342.0 / 343.9 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.13, 方法 B
【０２５０】
ステップ３

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［５－（ブロモメチル）－２，４－ジフルオロ－フェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（９８％、６００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）およびチオ酢酸（１２０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（６０ｍＬ）の撹拌溶液に、炭酸カリウム（２２０ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を加えた。ｒ．ｔ．で３０分間撹拌した後、さらに炭酸カリウム（２２０ｍｇ，１．５９ｍｍｏｌ）を加え、反応物をｒ．ｔ．でさらに３０分間撹拌した。反応混合物を１ＭのＨＣｌ水溶液で酸性化（ｐＨ～４／５）した後、溶液を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２，４－ジフルオロ－５－（スルファニルメチル）フェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（３１６ｍｇ、収率６０％、純度９９％）を粘稠な無色油として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.47 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.20 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 1.36 (s, 9H).

LCMS: m/z = 296.0 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.11, 方法 B

【０２５１】

ステップ４

３－ブロモ－５－クロロ－４－メトキシ－安息香酸メチル（９５％，２００ｍｇ，０．６８０ｍｍｏｌ）の無水１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（１１０ｍｇ，０．８５１ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２，４－ジフルオロ－５－（スルファニルメチル）フェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（９９％，３１０ｍｇ，０．７７６ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を窒素で５分間バブリングした後、$Pd_2(dba)_3$（２０ｍｇ，０．０２１８ｍｍｏｌ）とXantphos（３０ｍｇ，０．０５１８ｍｍｏｌ）を加え、密閉管を１００℃で３時間加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却した後、水（５０ｍＬ）に加え、ＥｔＯＡｃ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル３－［［５－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルファニル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート（３５７ｍｇ、収率８８％、純度９９％）を粘稠な淡黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 6H), 3.16 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

LCMS: m/z = 494.0 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.25, 方法 B

【０２５２】

ステップ５

メチル３－［［５－［２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルファニル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（９９％、３００ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ｍＣＰＢＡ（７０％、３７０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（５０ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液をｒ．ｔ．で１６時間撹拌した。反応液をＤＣＭ（２０ｍＬ）と亜硫酸ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）の二相混合液に加え、分離漏斗で十分に混合した。その後、層を分離し、水相をさらにＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。次に、合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、水相を追加のＤＣＭ（２０ｍＬ）で２回目に抽出した。有機相を合わせ、最後にブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦ

ＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製して、メチル３－［［５－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルホニル］－５－クロロ－４－メトキシ－安息香酸（２７２ｍｇ、収率７８％、純度９０％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.27 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.95 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).
LCMS: m/z = 526.0 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.15, 方法 B

【０２５３】
ステップ６
メチル３－［［５－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルホニル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（９０％、２６５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５ｍＬ）に溶解し、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（３．０ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液をｒ．ｔ．で３時間撹拌した。ＴＨＦを減圧下で除去し、残りの水溶液をＤＣＭ（３０ｍＬ）に加え、１ＭのＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）で酸性化した。層を分離し、水相を追加のＤＣＭ（２ｘ１５ｍＬ）で抽出した後、合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた、濾過し、減圧下で濃縮して、３－［［５－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルホニル］－５－クロロ－４－メトキシ安息香酸（２４５ｍｇ、収率９１％、純度９３％）を褐色固体として得た。
LCMS: m/z = 512.0 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.07, 方法 B

【０２５４】
ステップ７
３－［［５－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルホニル］－５－クロロ－４－メトキシ安息香酸（９３％、２４０ｍｇ、０．３６５ｍｍｏｌ）に、４Ｍの塩酸（６．０ｍＬ、２４．０ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液を加えた。溶液をｒ．ｔ．で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残った残渣をＤＣＭに取り込み（超音波処理）、濃縮して（３ｘ２０ｍＬ）、３－［［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルホニル］－５－クロロ－４－メトキシ安息香酸－ＨＣｌ（２３６ｍｇ、収率９４％、純度８０％）を金色の固体として得た。
LCMS: m/z = 512.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.74, 方法 B

【０２５５】
ステップ８
ＤＩＰＥＡ（０．３０ｍＬ、１．７２ｍｍｏｌ）およびＴ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中５０％）（０．７０ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ポンプシリンジを介して、３－［［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルホニル］－５－クロロ－４－メトキシ安息香酸及び塩酸塩（８０％、２３０ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液を１時間かけて添加した。この添加後、混合物をｒ．ｔ．で３時間撹拌した。Ｔ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中５０％）（０．７０ｍＬ，１．１８ｍｍｏｌ）の２番目のアリコートを滴下添加し、混合物をさらに１６時間撹拌した。その後、追加のＤＩＰＥＡ（０．３０ｍＬ，１．７２ｍｍｏｌ）を加え、反応を最終的に１時間撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３

，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（１５０ｍｇ，８１％収率，９０％純度）を淡褐色固体として得た。
(150 mg, 81% yield, 90% purity) as a pale brown solid.
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.14 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

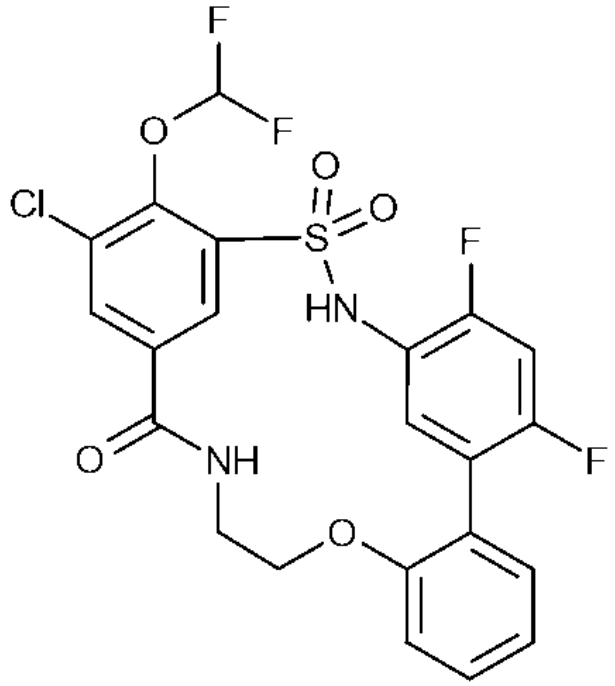
【０２５６】

ステップ９

１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（９０％，１２０ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（４ｍＬ）中０℃で、ＤＣＭ（２．４ｍＬ，２．４０ｍｍｏｌ）中１ＭＢＢｒ$_3$を滴下添加した。得られた溶液を８０℃で２０時間加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、氷中に置いた後、ＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（０．６０ｍＬ，０．６ｍｍｏｌ）を追加添加した。反応混合物を８０℃に再加熱し、さらに４時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に加えてクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬ）に希釈した。水相をＤＣＭ（２０ｍＬ）で再度抽出し、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物を白色固体として得た（４８ｍｇ、収率４１％、純度９９％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.20 (broad s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.2, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.20 (broad s, 2H). 2H not observed
LCMS: m/z = 480.0 / 481.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.28, 方法Ａ

【０２５７】

実施例１５：１５－クロロ－１６－（ジフルオロメトキシ）－２１，２３－ジフルオロ－８－オキサ－１８－ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン－１２，１８，１８－トリオン（化合物１５）の合成



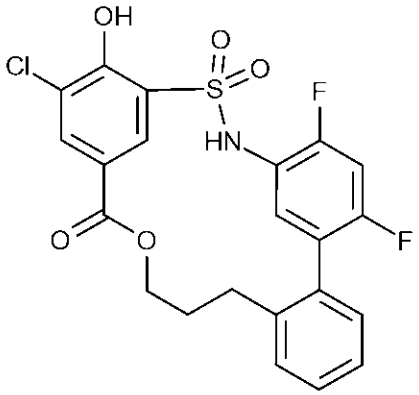
Ｔ３Ｐ（５０ｗｔ％、０．５２ｍＬ、０．８７１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ溶液およびＤＩＰＥＡ（０．２５ｍＬ、１．４５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１２．０ｍＬ）溶液に、ｒ．ｔ．で、３－［［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－（ジフルオロメトキシ）安息香酸－ＨＣｌ（一般スキーム１に従って合成、１７０ｍｇ，０．２９０ｍｍｏｌ）無水ＤＭＦ（４．０ｍＬ）溶液を５分かけて滴下添加した。反応混合物をｒ．ｔ．で０．５時間撹拌し、H_2O（４０ｍＬ）で希釈した。有機物をＥｔＯＡｃ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出し、合わせ、水（２ｘ３０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物を白色固体として得た（８４ｍｇ、収率４８％、純度９９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.09 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H).

LCMS: m/z = 531.0 / 532.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.61, 方法Ａ

【０２５８】

実施例１６：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１１－オキサ－１８－ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン－１２，１８，１８－トリオン（化合物１６）の合成



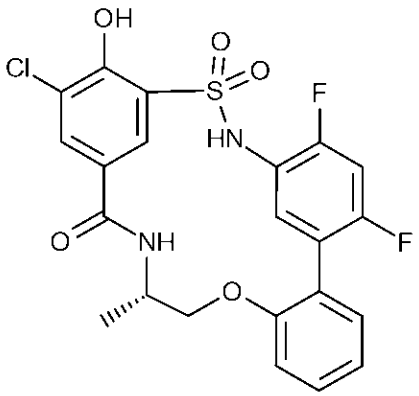
１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、１００％、２４ｍｇ、０．０４８６ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中０℃で、ＤＣＭ中の１ＭＢＢｒ$_3$（０．６０ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。得られた溶液を８０℃で１６時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。反応混合物を０℃でＮａＨＣＯ$_3$の飽和水溶液（３０ｍＬ）に加えた。有機物をＤＣＭ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物を白色固体として得た（１０ｍｇ、収率４４％、純度９９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H).

LCMS: m/z = 478.2 / 480.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.05, 方法Ａ

【０２５９】

実施例１７：（１０Ｓ）－１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１０－メチル－８－オキサ－１８ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物１７）の合成



（１０Ｓ）－１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１０－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３

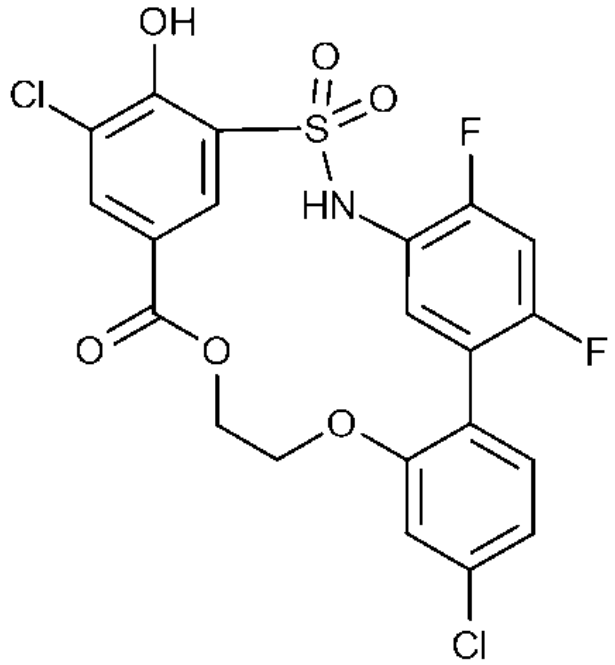
，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム１に従って合成、７５％、１２０ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）に室温で１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ溶液（２．２ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物にＨ$_2$Ｏ（１２０ｍＬ）を加えた。有機物をＤＣＭ（３ｘ１２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（４５ｍｇ、収率４９％、純度９７％）として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.59 - 10.12 (m, 2H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

LCMS: m/z = 495.0 / 497.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.62, 方法Ａ

【０２６０】

実施例１８：５，１５‐ジクロロ‐２１，２３‐ジフルオロ‐１６‐ヒドロキシ‐８，１１‐ジオキサ‐１８ラムダ６‐チア‐１９‐アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ‐１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２‐ノナエン‐１２，１８，１８‐トリオン（化合物１８）の合成



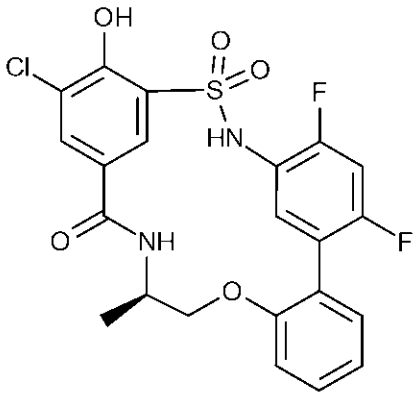
５，１５－ジクロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、９２％、６０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）に１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ溶液（８．０ｍＬ、８．０ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応物をＮａＨＣＯ$_3$の飽和水溶液（３０ｍＬ）に加えた。有機物をＤＣＭ（２０ｍＬ、その後２ｘ３０ｍＬ）で抽出し、合わせ、塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物をオフホワイトの固体（３０ｍｇ、収率５５％、純度９９％）として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.33 (m, 4H). 2H not observed

LCMS: m/z = 514.0 / 516.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.30, 方法A

【０２６１】

実施例１９：（１０Ｒ）‐１５‐クロロ‐２１，２３‐ジフルオロ‐１６‐ヒドロキシ‐１０‐メチル‐８‐オキサ‐１８ラムダ６‐チア‐１１，１９‐ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ‐１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２‐ノナエン‐１２，１８，１８‐トリオン（化合物１９）の合成



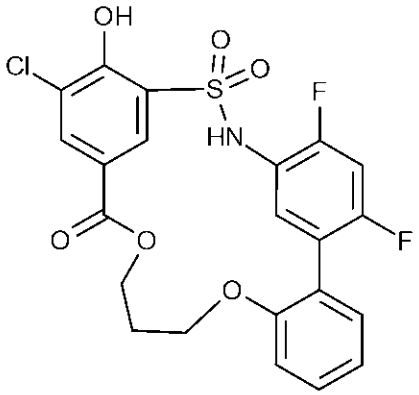
（１０Ｒ）－１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１０－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム１に従って合成、８５％、１２３ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）に室温で１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ溶液（２．６ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で撹拌した。３．５時間撹拌した後、１ＭＢＢｒ$_3$／ＤＣＭ溶液（１．００ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１４時間撹拌した。反応混合物にＨ$_2$Ｏ（１４０ｍＬ）を加えた。有機物をＤＣＭ（３ｘ１４０ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットに通し、真空濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（５０ｍｇ、収率４８％、純度９７％）として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.77 - 9.91 (m, 2H), 8.08 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

LCMS: m/z = 495.0 / 497.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.68, 方法A

【０２６２】

実施例２０：１６‐クロロ‐２２，２４‐ジフルオロ‐１７‐ヒドロキシ‐８，１２‐ジオキサ‐１９ラムダ６‐チア‐２０‐アザテトラシクロ［１９．３．１．１１４，１８．０２，７］ヘキサコサ‐１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３‐ノナエン‐１３，１９，１９‐トリオン（化合物２０）の合成



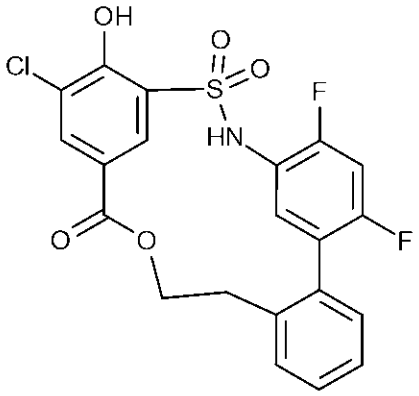
１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－メトキシ－１９，１９－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－１９λ６－チア－２０－アザテトラシクロ［１９．３．１．１１４，１８．０２，７］ヘキサコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３－オン（一般スキーム２に従って合成、７０ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）に室温で１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ溶液（１．４ｍＬ、１．４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次にＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、５ｗｔ％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（４０ｍＬ）に注いだ。層を分離し、有機物を、ＤＣＭ（２ｘ３０ｍＬ）を使用して水から抽出した。有機物を合わせ、疎水性フリットに通し、真空濃縮しました。酸性逆相ＦＣＣ（３０ｇＣ１８　ＳｉＯ$_2$、１０－１００％ＭｅＣＮ（０．１％ギ酸）、水（０．１％ギ酸））で精製し、続いて凍結乾燥して、表題化合物をオフホワイトの固体（２７ｍｇ、収率３９％、純度９８％）として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.95 - 9.45 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 4.09 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H).

LCMS: m/z = 494.0 / 496.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.18, 方法Ａ

【０２６３】

実施例２１：１４‐クロロ‐２０，２２‐ジフルオロ‐１５‐ヒドロキシ‐１０‐オキサ‐１７ラムダ６‐チア‐１８‐アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ‐１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１‐ノナエン‐１１，１７，１７‐トリオン（化合物２１）の合成



１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、６０％、３０ｍｇ、０．０３６４ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（０．６ｍＬ）溶液に、０℃で１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ溶液（０

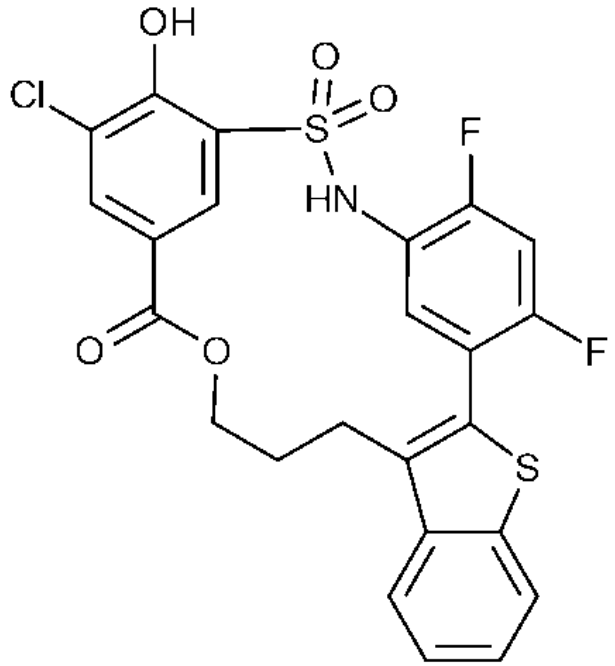
．３０ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で１時間撹拌した後、５ｗｔ％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に注いだ。有機物をＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。精製は、塩基性逆相ＦＣＣ（３０ｇＣ１８　ＳｉＯ$_2$、１０－１００％ＭｅＣＮ（０．１％ＮＨ$_3$）水溶液（０．１％ＮＨ$_3$））で行い、続いて凍結乾燥して、標題化合物を白色固体（６４ｍｇ、収率４０％、純度９７％）として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 - 9.63 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 4.62 - 4.43 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H).

LCMS: m/z = 464.0 / 466.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.06, 方法A

【０２６４】

実施例２２：１８‐クロロ‐２４，２６‐ジフルオロ‐１９‐ヒドロキシ‐１４‐オキサ‐３，２１ラムダ６‐ジチア‐２２‐アザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，９］オクタコサ‐１（２７），２（１０），４，６，８，１６，１８，２０（２８），２３，２５‐デカエン‐１５，２１，２１‐トリオン（化合物２２）の合成



ステップ１

メチル３－（ベンゾチオフェン－３－イル）プロパノエート（９８％、１．５５ｇ、６．９０ｍｍｏｌ）の０℃のＤＣＭ（２１ｍＬ）溶液に、臭素（０．３７ｍＬ、７．２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．５ｍＬ）溶液を５分かけて滴下した。反応混合物を０℃で１．７５時間撹拌し、次に反応混合物に飽和水性Ｎａ$_2$ＳＯ$_3$（２０ｍＬ）、ＮａＨＣＯ$_3$（飽和水溶液２０ｍＬ）および水（５ｍＬ）を加えた。有機物を分離し、水性物をＤＣＭ（３ｘ１５ｍＬ）で抽出した。有機物を合わせ、疎水性フリットに通し、真空濃縮して、淡黄色の油状物としてメチル３－（２－ブロモベンゾチオフェン－３－イル）プロパノエート（９７．０％）（２．０９ｇ、９８％収率、９７％純度）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 2H).

【０２６５】

ステップ２

メチル３－（２－ブロモベンゾチオフェン－３－イル）プロパノエート（９７％、１．８９ｇ、６．１３ｍｍｏｌ）の０℃の無水ＴＨＦ（４４ｍＬ）および無水ＭｅＯＨ（５．８ｍＬ）溶液に、テトラヒドロホウ酸リチウム（４３０ｍｇ、１９．７ｍｍｏｌ）を１分かけて少しずつ加えた。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した後、さらにテトラヒドロホウ酸リチウム（５０ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１０分間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、１ＭＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）をゆっくりと加えて反応を停止した。有機物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈し、分離した。有機物を$NaHCO_3$飽和水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、次に食塩水で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル（７０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して、淡黄色油状物として３－（２－ブロモベンゾチオフェン－３－イル）プロパン－１－オール（１．９７ｇ、収率９７％、純度９０％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 4.59 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H).

【０２６６】

ステップ３

３－（２－ブロモベンゾチオフェン－３－イル）プロパン－１－オール（９０％、１．９７ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、イミダゾール（９００ｍｇ、１３．２ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（クロロ）ジメチルシラン（１．３３ｇ、８．８２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１．５時間撹拌した。次に、ＴＢＳＣｌ（２００ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１２０ｍＬ）で希釈し、水（１５０ｍＬ）、次に塩水（２ｘ１５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０～１０％の酢酸エチル）で精製し、３－（２－ブロモベンゾチオフェン－３－イル）プロポキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシラン（２．２２ｇ、５．４７ｍｍｏｌ、収率８４％、純度９５％）を無色油として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 3.69 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

【０２６７】

ステップ４

２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（８８％、１．０４ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）および３－（２－ブロモベンゾチオフェン－３－イル）プロポキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシラン（９５％、１．６５ｇ、４．０７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）および水（３ｍＬ）の溶液を窒素で１０分間スパージした。反応混合物に炭酸カリウム（１．０８ｇ、７．８１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（２６２ｍｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。次いで、シリカを載せたセライトパッドで濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、残渣をＦＣＣ（５０ｇのSiO_2カラム、ヘプタン中０－２５％アセトン）で精製して、５－［３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］ベンゾチオフェン－２－イル］－２，４－ジフルオロアニリン（１．５０ｇ、収率７３％、純度７５％）を黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 11.2, 9.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.03 (s, 6H).

【０２６８】

ステップ５

中間体１（５０％、１．５６ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）および５－［３－［３－［ｔｅｒｔ

－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］ベンゾチオフェン－２－イル］－２，４－ジフルオロアニリン（７５％、１．５０ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（１４ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、１ＭＨＣｌ水溶液（２３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水（７０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－８０％ＴＢＭＥ）で精製し、３－［［５－［３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］ベンゾチオフェン－２－イル］－２，４－ジフルオロフェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ安息香酸メチル（１．１２ｇ、収率４６％、純度７５％）を黄色の油として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), -0.06 (s, 6H).

LCMS: m/z = 694.3 / 696.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02, 方法 B

【０２６９】

ステップ６

３－［［５－［３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］ベンゾチオフェン－２－イル］－２，４－ジフルオロフェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ安息香酸メチル（７５％、１．１２ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（７ｍＬ）溶液に、室温で４－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（２６ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、その後真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中の０－１００％酢酸エチル、続いて酢酸エチル中の０－３０％メタノール）で精製し、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（３－ヒドロキシプロピル）ベンゾチオフェン－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸メチル（７５８ｍｇ、収率１００％、純度９３％）を白色固体として得た。

Suteppu 6 3 - [[5 - [3 - [3 - [tert - buchiru (jimechiru) Shiriru] okishipuropiru] benzochiofen

LCMS: m/z = 580.0 / 582.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.09, 方法 B

【０２７０】

ステップ７

３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（３－ヒドロキシプロピル）ベンゾチオフェン－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸メチル（９３％、４２１ｍｇ、０．６７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６．５ｍＬ）溶液に、室温で２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．０ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１５．５時間撹拌し、次に有機物を真空下で濃縮した。フラスコに１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を加えた。ＨＣｌ（１５ｍＬ）で抽出し、有機物をＤＣＭ（４×１５ｍＬ）で抽出し、疎水性フリットに通し、真空濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（３－ヒドロキシプロピル）ベンゾチオフェン－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（５０８ｍｇ、収率１００％、純度７５％）を黄色の油として得た。

LCMS: m/z = 566.0 / 568.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.97, 方法 B

【０２７１】

ステップ８

３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（３－ヒドロキシプロピル）ベンゾチオフェン－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（７５％、５０８ｍｇ、０．６７１ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２２ｍＬ）溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（１７ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカル

ボジイミド（２８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、その後真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－６０％酢酸エチル）、続いてＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％エタノール）で精製し、１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－メトキシ－２１，２１－ジオキソ－１４－オキサ－３，２１λ６－ジチア－２２－アザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，９］オクタコサ－１（２７），２（１０），４，６，８，１６，１８，２０（２８），２３，２５－デカエン－１５－オン（２５３ｍｇ、収率６０％、純度８８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H).

LCMS: m/z = 548.0 / 550.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.19, 方法 B

【０２７２】

ステップ９

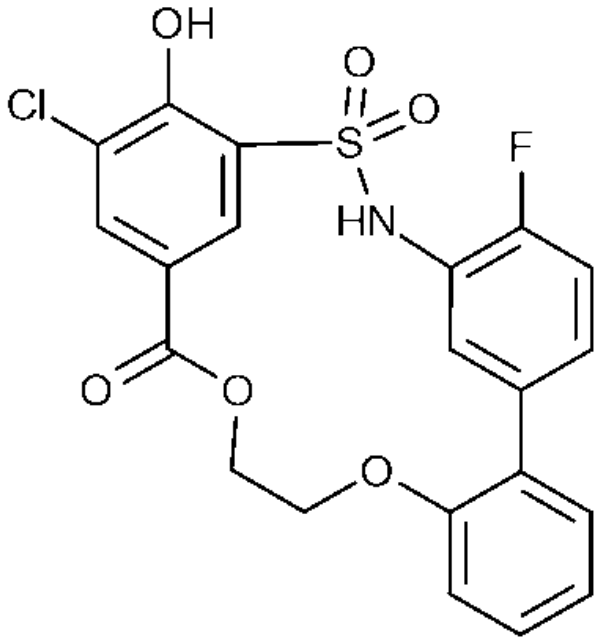
１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－メトキシ－２１，２１－ジオキソ－１４－オキサ－３，２１λ６－ジチア－２２－アザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，９］オクタコサ－１（２７），２（１０），４，６，８，１６，１８，２０（２８），２３，２５－デカエン－１５－オン（８７％、８０ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（４．０ｍＬ）溶液に、－１６℃で１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ溶液（０．７０ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４時間かけて徐々に１０℃まで温めた。反応混合物に飽和$NaHCO_3$水溶液（４ｍＬ）を加えた。水相をＤＣＭ（３ｘ４ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせて疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（７ｍｇ、収率１０％、純度９９％）として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.03 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H). 2H not observed.

LCMS: m/z = 534.0 / 536.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.63, 方法A

【０２７３】

実施例２３：１５‐クロロ‐２１‐フルオロ‐１６‐ヒドロキシ‐８，１１‐ジオキサ‐１８ラムダ６‐チア‐１９‐アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ‐１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２‐ノナエン‐１２，１８，１８‐トリオン（化合物２３）の合成



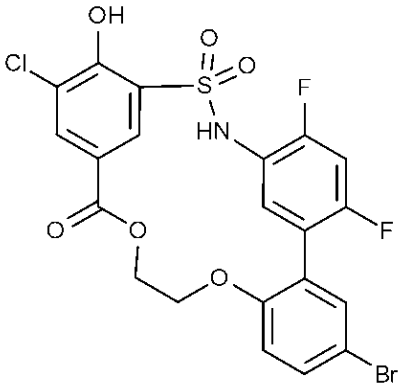
１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、９２％、１８０ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（３．０ｍＬ）溶液に、０℃で１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ溶液（１．５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を０℃で５ｗｔ％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に注いだ。有機物をＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（２６ｍｇ、収率１６％、純度９９％）として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.64 - 9.76 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H).

LCMS: m/z = 462.0 / 464.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.04, 方法Ａ

【０２７４】

実施例２４：４‐ブロモ‐１５‐クロロ‐２１，２３‐ジフルオロ‐１６‐ヒドロキシ‐８，１１‐ジオキサ‐１８ラムダ６‐チア‐１９‐アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ‐１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２‐ノナエン‐１２，１８，１８‐トリオン（化合物２４）の合成



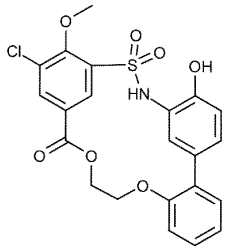
４－ブロモ－１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、９５％、１００ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液に、０℃で１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ溶液（０．８０ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を０℃で５ｗｔ％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に注いだ。有機物をＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（２６ｍｇ、収率２５％、純度９０％）として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.67 - 9.84 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 4H).

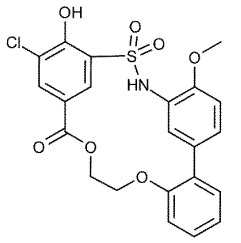
LCMS: m/z = 557.9 / 559.9 / 561.9 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.29, 方法Ａ

【０２７５】

実施例２５：１５－クロロ－２１－ヒドロキシ－１６－メトキシ－８，１１－ジオキサ－１８ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物２５）の合成



25:



26:

１５－クロロ－１６，２１－ジメトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、９５％、１３０ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１３．０ｍＬ）溶液に、ＤＣＭ中の１ＭＢＢｒ$_3$（０．２６ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で４０分間撹拌した。反応混合物に１ＭＢＢｒ$_3$（０．１３ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物にＨ$_2$Ｏ（６５ｍＬ）を加え、有機物をＤＣＭ（３ｘ７０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、以下の生成物を得た。

化合物２５：白色固体（２６ｍｇ、収率２１％、純度９８％）

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 4.03 (s, 3H).

LCMS: m/z = 474.0/476.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.69, 方法Ａ

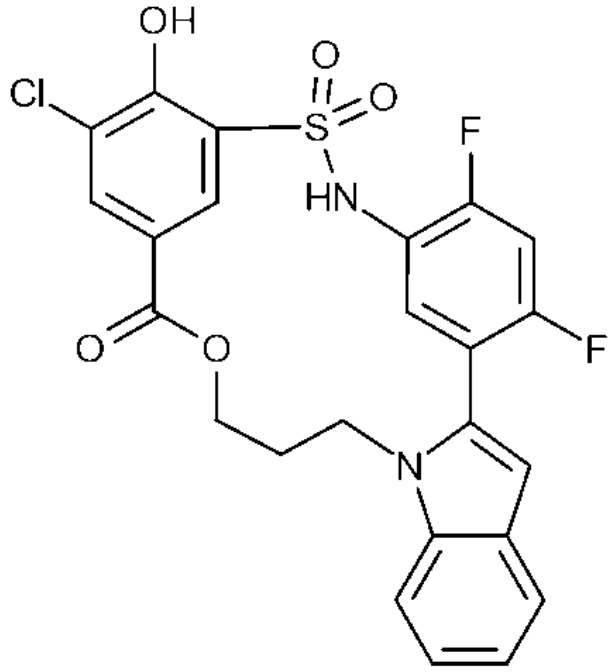
化合物２６：白色固体（３１ｍｇ、収率２５％、純度９８％）

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.89 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 4.27 - 4.23 (m, 2H), 3.40 (s, 3H).

LCMS: m/z = 474.0 / 476.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.08, 方法A

【０２７６】

実施例２７：１８‐クロロ‐２４，２６‐ジフルオロ‐１９‐ヒドロキシ‐１４‐オキサ‐２１ラムダ６‐チア‐１０，２２‐ジアザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，９］オクタコサ‐１（２７），２，４，６，８，１６，１８，２０（２８），２３，２５‐デカエン‐１５，２１，２１‐トリオン（化合物２７）の合成



ステップ１

２－ヨード－１Ｈ－インドール（９５％、７７５ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３０．２ｍＬ）溶液に、鉱油中のＮａＨ（６０％、１４０ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ）を加え、続いて３－ブロモプロポキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシラン（９６％、８２２μＬ、３．１９ｍｍｏｌ）を０℃で加えました。反応混合物を室温まで温め、３時間撹拌しました。反応混合物を０℃で飽和$NaHCO_3$水溶液（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－５％酢酸エチル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル－［３－（２－ヨードインドール－１－イル）プロポキシ］ジメチルシラン（９３３ｍｇ、収率７０％、純度９５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

【０２７７】

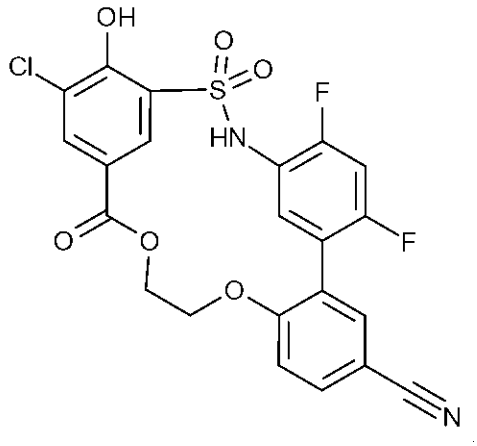
ステップ２

ｔｅｒｔ－ブチル－［３－（２－ヨードインドール－１－イル）プロポキシ］－ジメチルシラン（９５％、４１３ｍｇ、０．９４５ｍｍｏｌ）と２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（８５％、３００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）の溶液を窒素で１０分間スパージし、次にK_2CO_3（２６０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）と$Pd(dppf)Cl_2$（７０ｍｇ、０．０９５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素下で１００℃にて１８時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空濃縮し、残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、

ヘプタン中０－２０％酢酸エチル）で精製して、５－［１－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］インドール－２－イル］－２，４－ジフルオロアニリン（１８８ｍｇ、収率４５％、純度９５％）を茶色のガム状物質として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 9.9, 7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.06 (s, 6H).
【０２７８】
ステップ３
中間体１（５０％，２６３ｍｇ，０．４４０ｍｍｏｌ）と５－［１－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］インドール－２－イル］－２，４－ジフルオロ－アニリン（９５％，１８８ｍｇ，０．４２９ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（２．３ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃で１時間加熱した。反応混合物を１ＭＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－２０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル３－［［５－［１－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］インドール－２－イル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（１６１ｍｇ、収率５０％、純度９０％）を褐色ガムとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.55 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.56 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 0.76 (s, 9H), -0.10 (s, 6H).
LCMS: m/z = 679.2 / 681.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.99, 方法 B
【０２７９】
ステップ４
メチル３－［［５－［１－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］インドール－２－イル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（９０％、３１５ｍｇ、０．４１３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（３．３ｍＬ）溶液に、ｒ．ｔ．で、ＴＨＦ中の１ＭＴＢＡＦ（１．５ｍＬ，１．５０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をｒ．ｔ．で６０時間撹拌した。反応混合物を１ＭＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［１－（３－ヒドロキシプロピル）インドール－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（８５．０％）（１６７ｍｇ、収率６１％、純度８８％）を淡黄色ガムとして得た。
LCMS: m/z = 563.1 / 565.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.06, 方法 B
【０２８０】
ステップ５
メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［１－（３－ヒドロキシプロピル）インドール－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（８８％、１６５ｍｇ、０．２５７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５．４ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．５２ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．２ｍＬ、２．４０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液をｒ．ｔ．で１時間撹拌した。６．０ＭＮａＯＨ水溶液（０．５ｍＬ）を加え、反応物をｒ．ｔ．でさらに１時間撹拌した。ＴＨＦを減圧下留去し、残った水溶液を１ＭＨＣｌ水溶液（１５ｍＬ）でｐＨ＝１まで酸性化し、ＤＣＭ（３ｘ１５ｍＬ

）で抽出した後、合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄した、相分離器に通し、減圧下で濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［１－（３－ヒドロキシプロピル）インドール－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（１４５ｍｇ、収率９９％、純度９７％）を淡黄色固体として得た。
LCMS: m/z = 549.0 / 551.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 方法 B
【０２８１】
ステップ６
３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［１－（３－ヒドロキシプロピル）インドール－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（９７％、１５０ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（８．８ｍＬ）溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（７．０ｍｇ、０．０５７３ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（１２５ｍｇ、０．６０６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で２０時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－メトキシ－２１，２１－ジオキソ－１４－オキサ－２１λ６－チア－１０，２２－ジアザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，９］オクタコサ－１（２７），２，４，６，８，１６，１８，２０（２８），２３，２５－デカエン－１５－オン（１０７ｍｇ，収率６８％，純度９０％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 2H).
LCMS: m/z = 531.1 / 533.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 方法 B
【０２８２】
ステップ７
１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－メトキシ－２１，２１－ジオキソ－１４－オキサ－２１λ６－チア－１０，２２－ジアザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，９］オクタコサ－１（２７），２，４，６，８，１６，１８，２０（２８），２３，２５－デカエン－１５－オン（９０％、９５ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（９．５ｍＬ）溶液に、ＤＣＭ中の１ＭＢＢｒ$_3$（１．０ｍＬ，１．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物にＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（０．５０ｍＬ，０．５０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物にH_2O（５０ｍＬ）を加えた。水相をＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、疎水性フリットを通し、真空中で濃縮した。２０ｗｔ％の粗原料を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製した。残りの８０ｗｔ％の粗原料を逆相ＦＣＣ（１２ｇの$C18SiO_2$、ＭｅＣＮ中０．１％NH_3、H_2O中０．１％NH_3、１０－１００％で溶出）で精製した。得られた生成物を合わせ、大部分のＭｅＣＮを真空中で除去した。残った水相からＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）を用いて有機物を抽出し、合わせ、疎水性フリットを通過させ、真空中で濃縮し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た（１４ｍｇ、収率１６％、純度９６％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H).
LCMS: m/z = 517.0 / 519.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.34, 方法A
【０２８３】
実施例２８：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１２，１８，１８－トリオキソ－８，１１－ジオキサ－１８－ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン－４－カルボニトリル（化合物２８）の合

成

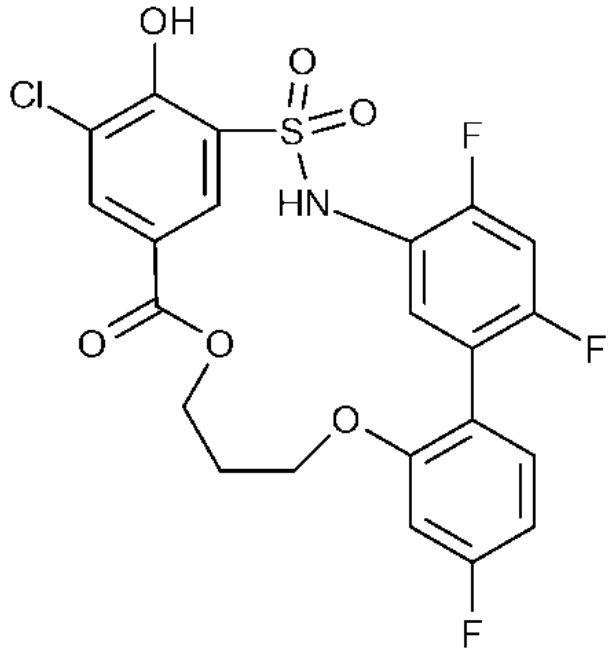


１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１２，１８，１８－トリオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン－４－カルボニトリル（一般スキーム２に従って合成、９２％、１００ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）の０℃の無水ＤＣＭ溶液（１．６ｍＬ）に、ＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（０．８０ｍＬ，０．８００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$の飽和水溶液（３０ｍＬ）に注いだ。有機物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。酸性前処理ＨＰＬＣ（標準法）により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、真空中で濃縮し、真空オーブン（４０℃）で乾燥させ、表題化合物を白色固体として得た（３５ｍｇ、収率３９％、純度１００％）。

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7. 47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 2H), 4.37 - 4.34 (m, 2H).LCMS: m/z = 505.0 / 507.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.81, 方法Ａ

【０２８４】

実施例２９－１６－クロロ－５，２２，２４－トリフルオロ－１７－ヒドロキシ－８，１２－ジオキサ－１９－ラムダ６－チア－２０－アザテトラシクロ［１９．３．１．１１４，１８．０２，７］ヘキサコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノネン－１３，１９，１９－トリオン（化合物２９）の合成



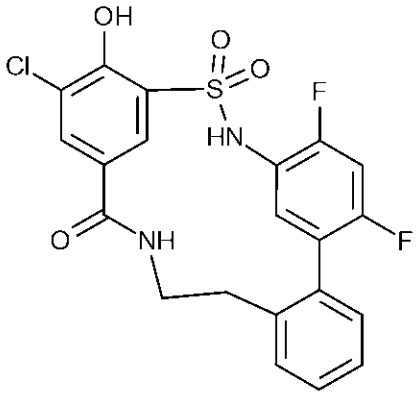
１６－クロロ－５，２２，２４－トリフルオロ－１７－メトキシ－１９，１９－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－１９λ６－チア－２０－アザテトラシクロ［１９．３．１．１１４，１８．０２，７］ヘキサコサ－１（２４），２（７），３，５，１４，１６，１８（２６），２１（２５），２２－ノネン－１３－オン（一般スキーム２に従って合成、９３％、２３０ｍｇ、０．４０５ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（４．３ｍＬ）溶液に、０℃で、ＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（２．０ｍＬ，２．０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をｒ．ｔ．で１時間撹拌した。有機物をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットを通し、真空中で濃縮した。粗物質を逆相カラムクロマトグラフィー（１２ｇＣ１８シリカ、水中１０－１００％ＭｅＣＮ（０．１％ＮＨ$_3$））で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ３）で精製し、表題化合物（１１ｍｇ、収率５％、純度９８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (br s, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H). 2H not observed

LCMS: m/z = 512.1/514.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.93, 方法Ａ

【０２８５】

実施例３０：１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１７－ラムダ６－チア－１０，１８－ジアザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノネン－１１，１７，１７－トリオン（化合物３０）の合成



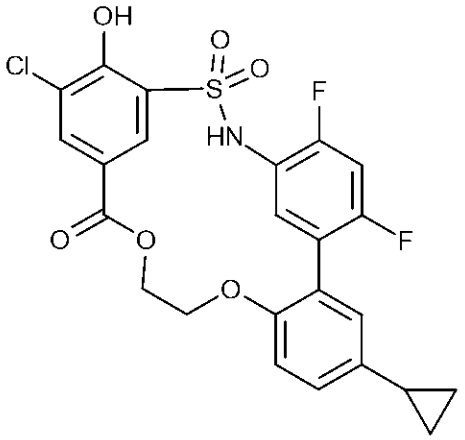
１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－１７λ６－チア－１０，１８－ジアザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノネン－１１－オン（一般スキーム１に従って合成、７５％、２７０ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ）を無水ＤＣＭ（４ｍＬ）中０℃で、ＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（２．１ｍＬ，２．１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で５分間、次いでｒ．ｔ．で２０時間撹拌した。０℃の反応混合物にＤＣＭ中１ＭＢＢｒ$_3$（０．８５ｍＬ，０．８５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をｒ．ｔ．で１時間撹拌した。反応混合物を氷水（６０ｍＬ）に注いだ。水相をＤＣＭ（３ｘ４０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、疎水性フリットを通し、真空中で濃縮した。精製は、分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）、続いてＦＣＣ（１０ｇＳｉＯ$_2$カラム、ＤＣＭ中０－２０％ＭｅＯＨ）で行い、表題化合物（３２ｍｇ、収率１６％、純度９９％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.48 - 6.32 (m, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H).

LCMS: m/z = 463.0/465.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.46, 方法Ａ

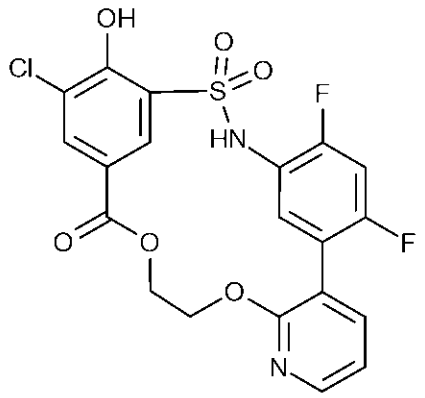
【０２８６】

実施例３１：１５‐クロロ‐４‐シクロプロピル‐２１，２３‐ジフルオロ‐１６‐ヒドロキシ‐８，１１‐ジオキサ‐１８ラムダ６‐チア‐１９‐アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ‐１（２３），２，４，６，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１‐ノナエン‐１２，１８，１８‐トリオン（化合物３１）の合成



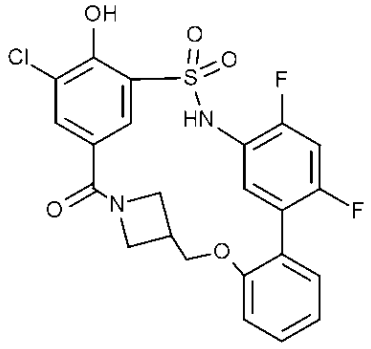
１５－クロロ－４－シクロプロピル－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，

１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、１００％、１００ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、ヨードシクロヘキサン（４００ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）および無水ＤＭＦ（３ｍＬ）の密封された混合物を１５０℃で３時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次に水（５０ｍＬ）に加えた。有機物を酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出し、合わせ、塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。
分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、白色固体として標題化合物（２７ｍｇ、収率２７％、純度９６％）を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 1.92 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.74 - 0.62 (m, 2H).
LCMS: m/z = 520.2/522.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.39, 方法Ａ
【０２８７】
実施例３２：１５‐クロロ‐２１，２３‐ジフルオロ‐１６‐ヒドロキシ‐８，１１‐ジオキサ‐１８ラムダ６‐チア‐６，１９‐ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ‐１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２‐ノナエン‐１２，１８，１８‐トリオン（化合物３２）の合成



１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－６，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、９５％、１１０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に、０℃でＤＣＭ中の１ＭＢＢｒ$_3$（１．１ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、次に室温で３時間撹拌した。反応混合物を飽和水性溶液に注ぎ、ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３０ｍＬ）で希釈した。水相をＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせて疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（２２ｍｇ、収率１７％、純度９９％）をオフホワイトの固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.27 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 2H).
LCMS: m/z = 481.0/483.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.85, 方法Ａ
【０２８８】
実施例３３：１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－ヒドロキシ－１９，１９－ジオキソ－８－オキサ－１９λ６－チア－１２，２０－ジアザペンタシクロ［１９．３．

１．１１０，１２．１１４，１８．０２，７］ヘプタコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３－オン（化合物３３）の合成



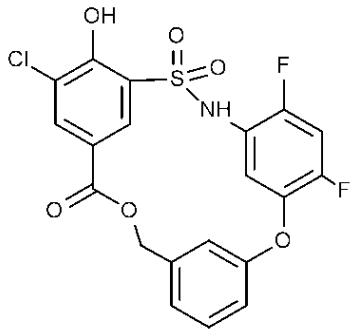
１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－メトキシ－１９，１９－ジオキソ－８－オキサ－１９λ６－チア－１２，２０－ジアザペンタシクロ［１９．３．１．１１０，１２．１１４，１８．０２，７］ヘプタコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３－オン（実施例１と同様の方法を使用して合成、純度９５％、５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、ＤＣＭ中の１ＭＢＢｒ$_3$（０．４０ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４０℃で２０時間撹拌した。混合物を氷冷したＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ）およびＤＣＭ（３０ｍＬ）飽和水溶液に加えた。層を分離し、水相をＤＣＭ（４ｘ３０ｍＬ）で抽出した。水相を２ＭＨＣｌ水溶液でｐＨ約１－２に酸性化し、その後ＤＣＭ（２ｘ３０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体として得た（１４ｍｇ、収率３０％、純度９９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.77 (br. s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 4.44 - 4.27 (m, 1H), 4.15 - 3.85 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 3.23 - 3.02 (m, 1H), 2.95 - 2.72 (m, 1H).

LCMS: m/z = 507.0/509.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.40, 方法Ａ

【０２８９】

実施例３４：１２－クロロ－４，６－ジフルオロ－１１－ヒドロキシ－９，９－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－９λ６－チア－８－アザテトラシクロ［１６．３．１．１３，７．１１０，１４］テトラコサ－１（２２），３，５，７（２４），１０（２３），１１，１３，１８，２０－ノナエン－１５－オン（化合物３４）の合成



ステップ１

メチル３－ヨードベンゾエート（５００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）、５－アミノ－２，４－ジフルオロフェノール（３２６ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）、ピリジン－２－カルボン酸（２３ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、

リン酸三カリウム（７９４ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに入れた。バイアルを窒素下に置き、真空／窒素サイクルを３回繰り返した。無水ＤＭＳＯ（４ｍＬ）を加え、バイアルを８０℃で２４時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、シリカパッドで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液にH_2O（２０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をさらに酢酸エチル（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）、濾過、濃縮した。残留物をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、淡黄色の油状物としてメチル３－（５－アミノ－２，４－ジフルオロフェノキシ）ベンゾエート（２６５ｍｇ、収率４８％、純度９４％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

【０２９０】

ステップ２

無水ＴＨＦ（６ｍＬ）中の３－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェノキシ）安息香酸メチル（純度９４％、２６０ｍｇ、０．８７５ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素リチウム（９５ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６６℃で１時間撹拌した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）および$NaHCO_3$飽和水溶液（３０ｍＬ）を加え、層を分離した。水溶液をさらにＤＣＭ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を相分離器に通し、濃縮して［３－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェノキシ）フェニル］メタノール（２１４ｍｇ、収率９０％、純度９２％）を淡黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 5.22 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.4 Hz, 2H).

【０２９１】

ステップ３

中間体１（純度５０％、５５２ｍｇ、０．９２３ｍｍｏｌ）および［３－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェノキシ）フェニル］メタノール（純度９２％、２１０ｍｇ、０．７６９ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（４ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃で１時間撹拌した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、１ＭＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（ヒドロキシメチル）フェノキシ］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－ベンゾエート（２７０ｍｇ、収率６５％、純度９５％）を淡黄色オイルとして得た。

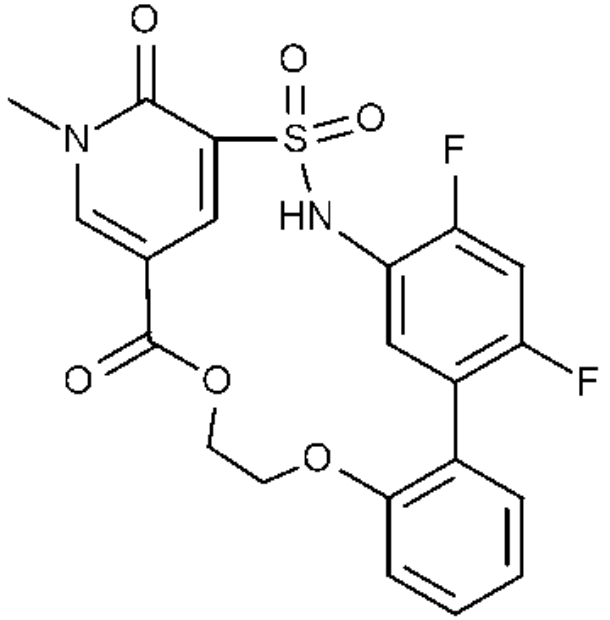
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 5.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

【０２９２】

ステップ４

メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（ヒドロキシメチル）フェノキシ］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－ベンゾエート（純度９５％、２７０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．２ｍＬ、２．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を一晩ｒ．ｔ．で撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残った水相を水（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭＨＣｌ水溶液で酸性化した。混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（ヒドロキシメチル）

フェノキシ］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸（２４０ｍｇ、収率８７％、純度９４％）をオフホワイトの固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.66 (br. s, 1H), 10.40 (br. s, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).
LCMS: m/z = 498.0/500.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.87, 方法 B
【０２９３】
ステップ５
無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（ヒドロキシメチル）フェノキシ］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸（純度９４％、２１０ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（１０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（１６３ｍｇ、０．７９０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をｒ．ｔ．で３時間撹拌し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）および水（４０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水溶液をＤＣＭ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、１２－クロロ－４，６－ジフルオロ－１１－メトキシ－９，９－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－９λ６－チア－８－アザテトラシクロ［１６．３．１．１３，７．１１０，１４］テトラコサ－１（２２），３，５，７（２４），１０（２３），１１，１３，１８，２０－ノネン－１５－オン（１４５ｍｇ，収率７２％，純度９５％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 6.44 - 6.29 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.08 (s, 3H).
LCMS: m/z = 480.0/482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 方法 B
【０２９４】
ステップ６
１２－クロロ－４，６－ジフルオロ－１１－メトキシ－９，９－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－９λ６－チア－８－アザテトラシクロ［１６．３．１．１３，７．１１０，１４］テトラコサ－１（２２），３，５，７（２４），１０（２３），１１，１３，１８，２０－ノナエン－１５－オン（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（４ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（２６８μＬ、２．０８ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密封し、１００℃で３時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和水性$NaHCO_3$（５０ｍＬ）を加え、続いて酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２ｘ１００ｍＬ）で洗浄し、次に塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、ＤＣＭ中０－２０％ＭｅＯＨ）で精製し、標題化合物（４２ｍｇ、収率４２％、純度９８％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 - 6.25 (m, 1H), 5.27 (s, 2H).
LCMS: m/z = 466.0/468.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.36, 方法A
【０２９５】
実施例３５：２１，２３－ジフルオロ－１５－メチル－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１５，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１７（２５），２０（２４），２１－オクタエン－１２，１６－ジオン（化合物３５）の合成



ステップ１
無水１，４－ジオキサン（７５ｍＬ）中のメチル５－ブロモ－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（２．０ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（１．７ｍＬ、９．９７ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で１０分間スパージした。フェニルメタンチオール（１．１ｍＬ、９．４４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２３４ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）およびキサントホス（２８１ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中の０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル５－ベンジルスルファニル－１－メチル－６－オキソピリジン－３－カルボキシレート（１．９０ｇ、収率８２％、純度１００％）を黄色の固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).
LCMS: m/z = 290.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.78, 方法Ｂ
【０２９６】
ステップ２
メチル５－ベンジルスルファニル－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（５００ｍｇ，１．６８ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（１０ｍＬ）、酢酸（０．５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）の混合溶媒に溶解した。得られた懸濁液を氷浴で０℃に冷却した。次いで、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（６７３ｍｇ，３．４２ｍｍｏｌ）を部分的に（約１５分かけて）添加し、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。ＭｅＣＮを減圧下で除去し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えた。溶液を０℃に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）をゆっくりと加えた。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、５－クロロスルホニル－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボン酸メチル（８００ｍｇ、収率９０％、純度５０％）を白色固体として得た。
LCMS: Does not ionize, RT = 0.63, 方法 B
【０２９７】
ステップ３

メチル５－クロロスルホニル－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度５０％、６００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を、中間体８（純度９５％、４５０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（１０ｍＬ）撹拌溶液に室温で加え、混合物を５０℃で１時間加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、１ＭＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル５－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（５２０ｍｇ，０．８３７ｍｍｏｌ，収率７４％，純度９８％）を黄色ガラスとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.9, 7.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.7, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 10.1, 9.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.07 (s, 6H).

【０２９８】

ステップ４

ｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１６ｍｇ，０．０８３７ｍｍｏｌ）を、メチル５－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度９８％、５２０ｍｇ，０．８３７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）撹拌溶液に添加し、混合物を１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を水（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をＦＣＣ（ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（３５０ｍｇ、収率８２％、純度９７％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.9, 7.6 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 2.49 (td, J = 6.6, 1.5 Hz, 1H).

LCMS: m/z = 495.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.75, 方法 B

【０２９９】

ステップ５

メチル５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度９７％、３２０ｍｇ、０．６２８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．６ｍＬ、３．１４ｍｍｏｌ）をｒ．ｔ．で加え、混合物を２時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残りの水相を水（３０ｍＬ）で希釈した。希釈した水相を１ＭのＨＣｌで酸性化した。混合物をＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボン酸（２５０ｍｇ、収率８３％、純度１００％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (br s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.98 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 5H).

LCMS: m/z = 481.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.66, 方法 B

【０３００】

ステップ６

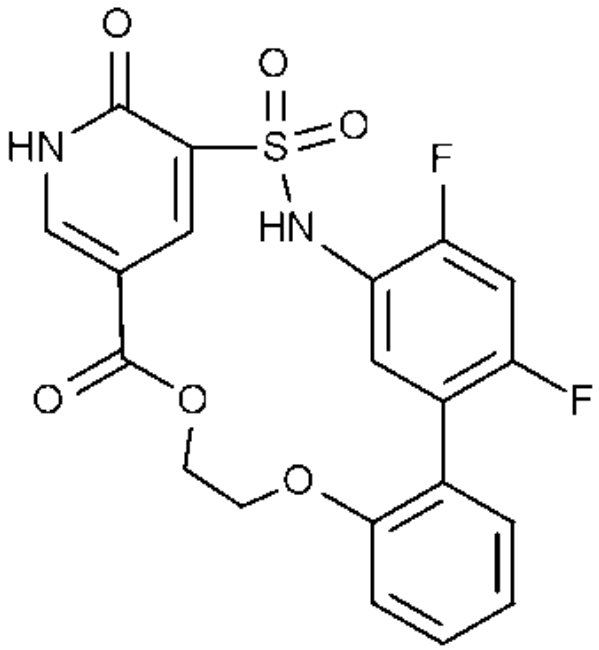
ＤＣＣ（８６ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）を、５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（５．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に室温で添加し、混合物を５時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈し、二相混合物を得た。二相混合物を分離し、水層をＤＣＭ（２ｘ１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ３）で精製し、目的化合物を含む画分を合わせて真空中で濃縮し、得られた固体をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、１ＭＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を相分離器に通し、濃縮して表題化合物（３０ｍｇ、収率３１％、純度９８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (br s, 1H), 8.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 4.40 - 4.19 (m, 4H), 3.58 (s, 3H).

LCMS: m/z = 463.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.93, 方法A

【０３０１】

実施例３６：２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１５，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１７（２５），２０（２４），２１－オクタエン－１２，１６－ジオン（化合物３６）の合成



ステップ１

５－ブロモ－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボン酸メチル（１．３０ｇ，５．２８ｍｍｏｌ）の無水１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）溶液にＤＩＰＥＡ（１．２ｍＬ，６．８９ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で１０分間スパージした。フェニルメタンチオール（０．７５ｍＬ，６．４０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１４５ｍｇ，０．１５８ｍｍｏｌ）およびＸａｎｔｐｈｏｓ（１８３ｍｇ，０．３１７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、H_2O（１００ｍＬ）で希釈し

、ＥｔＯＡｃ（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、５－ベンジルスルファニル－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボン酸メチル（１．４５ｇ，収率８５％，純度９０％）をオレンジ色の固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

LCMS: m/z = 290.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.00, 方法 B

【０３０２】

ステップ２

メチル５－ベンジルスルファニル－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度９０％、５００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（９ｍＬ）、酢酸（０．４５ｍＬ）および水（０．４５ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた懸濁液を氷浴で０℃に冷却した。次いで、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（６１３ｍｇ，３．１１ｍｍｏｌ）を部分的に（約１５分かけて）加え、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。ＭｅＣＮを減圧下で除去し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えた。溶液を０℃に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）をゆっくりと加えた。有機層を分離し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、５－クロロスルホニル－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボン酸メチル（６２０ｍｇ、収率９９％、純度６６％）を白色固体として得た。

LCMS: Does not ionize, RT = 0.85, 方法 B

【０３０３】

ステップ３

メチル５－クロロスルホニル－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度６６％、６００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を、中間体８（純度９５％、４００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（１０ｍＬ）撹拌溶液にｒ．ｔ．で加え、混合物を５０℃で１時間加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル５－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（５１０ｍｇ、収率７０％、純度８４％）を黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.0, 7.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 10.3, 8.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.09 (s, 6H).

【０３０４】

ステップ４

ｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１３ｍｇ，０．０６９０ｍｍｏｌ）を、メチル５－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度８４％、５００ｍｇ，０．６９０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（８ｍＬ）撹拌溶液に添加し、混合物を１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（３４０ｍｇ、収率９３％、純度９３％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2

Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 10.2, 9.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 - 3.87 (m, 2H), 2.46 (t, J = 6.5 Hz, 1H).
LCMS: m/z = 495.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.85, 方法 B

【０３０５】

ステップ５

メチル５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度９３％、３５０ｍｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．７ｍＬ、３．４０ｍｍｏｌ）をｒ．ｔ．で加え、混合物を１時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残った水溶液を水（３０ｍＬ）で希釈し、ｐＨ３になるまで１ＭＨＣｌ水溶液で注意深く酸性化した。混合物をＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボン酸（２２７ｍｇ、収率６８％、純度９５％）を得た。）

LCMS: m/z = 481.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.73, 方法 B

【０３０６】

ステップ６

ＤＣＣ（１８０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）を、５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボン酸（純度９５％、２２０ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１１ｍｇ、０．０８７０ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）撹拌溶液にｒ．ｔ．で添加し、混合物を３時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈し、二相混合物を分離した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１５，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（１５８ｍｇ，収率６９％，純度８８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.11 (s, 3H).
LCMS: m/z = 463.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.89, 方法 B

【０３０７】

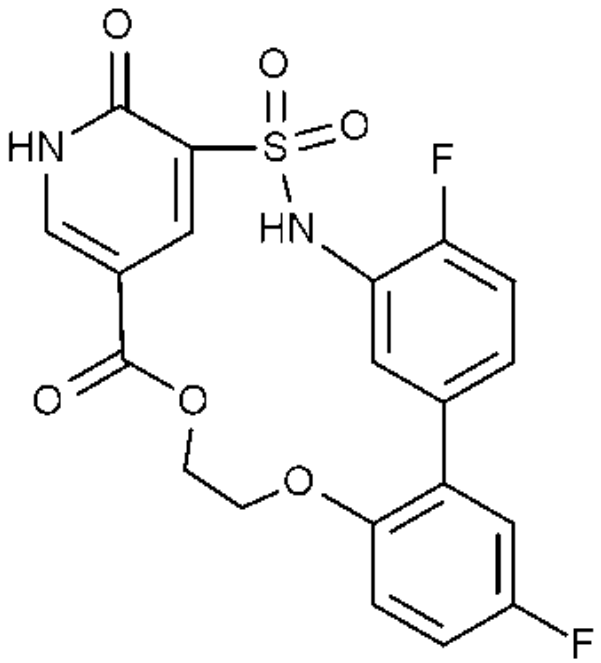
ステップ７

ヨードシクロヘキサン（３２０μＬ、２．４７ｍｍｏｌ）を、２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１５，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（純度８８％、１３０ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）無水ＤＭＦ（５ｍＬ）の攪拌溶液にｒ．ｔ．で滴下し、混合物を１００℃で３時間加熱した。反応物をｒ．ｔ．まで冷却し、水（１０ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、得られた二相混合物を分離した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を塩基性逆相ＦＣＣ（$C18SiO_2$カラム、水中の１０－１００％ＭｅＣＮ（０．１％NH_3））で精製し、表題化合物（８４ｍｇ，０．１８２ｍｍｏｌ，収率７３％，純度９７％）を白色固体と

して得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.03 (br s, 1H), 10.33 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 4H).
LCMS: m/z = 449.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.77, 方法A

【０３０８】

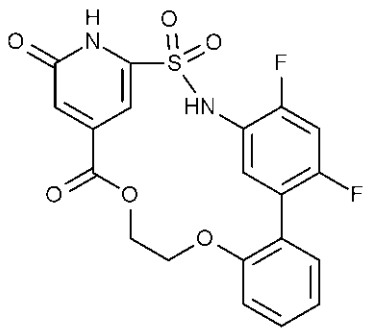
実施例３７：４，２１－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１５，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１７（２５），２０（２４），２１－オクタエン－１２，１６－ジオン（化合物３７）の合成



実施例３６について記載したのと同様の合成経路を用いて表題化合物を合成した。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.98 (br. s, 1H), 10.30 (br. s, 1H), 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.06 (m, 5H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 2H).
LCMS: m/z = 449.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.93, 方法A

【０３０９】

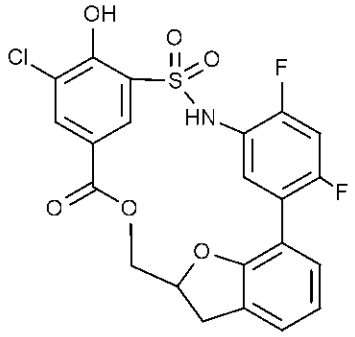
実施例３８：２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１６，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１７（２５），２０（２４），２１－オクタ



実施例４８について記載したのと同様の合成経路を用いて表題化合物を合成した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 2H).
LCMS: m/z = 447.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.17, 方法 A

【０３１０】

実施例３９：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（化合物３９）の合成



ステップ１

１－アリルオキシ－２－ブロモベンゼン（３．１０ｇ，１４．５ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジエチルアニリン（５．０ｍＬ，３１．２ｍｍｏｌ）の混合物を２２０℃で４．５時間加熱還流した。ｒ．ｔ．まで冷却した、１ＭＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）とＥｔ$_2$Ｏ（４０ｍＬ）を加え、二相混合物を分離した。水層をさらにＥｔ$_2$Ｏ（４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を１ＭＮａＯＨ水溶液（２ｘ６０ｍＬ）で抽出した。塩基性水性抽出物を合わせ、６ＭＨＣｌ水溶液で酸性化した。この水相をＥｔ$_2$Ｏ（２ｘ８０ｍＬ）で抽出した。得られた有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、濃縮して、２－アリル－６－ブロモフェノール（２．７４ｇ，８４％収率；純度９５％）を褐色油として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.01 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.65 (m, 1H), 5.93 (ddt, J = 18.0, 9.1, 6.6 Hz, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 2H), 3.38 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

【０３１１】

ステップ２

２－アリル－６－ブロモフェノール（純度９５％、２．７４ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ$_3$（１２０ｍＬ）溶液に、ｍＣＰＢＡ（純度７０％、４．５２ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（０．０９３ｍＬ、１．２２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を還流下６５℃で２．５時間撹拌した。さらにトリフルオロ酢酸（０．０９３ｍＬ，１．２２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を還流下６５℃で２時間撹拌した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、ＮａＨＣＯ$_3$（２ｘ７０ｍＬ）、次いでブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、（７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール（１．７３ｇ、収率５７％、純度９３％）を淡黄色オイルとして得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.77 - 6.57 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 4.93 - 4.77 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.12

(dd, J = 15.8, 7.6 Hz, 1H).
【０３１２】
ステップ３
２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（純度８５％、６７０ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）、（７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール（純度９３％、５００ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（５６１ｍｇ，４．０６ｍｍｏｌ）、水（１ｍＬ）および無水１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を窒素で５分間スパージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４９ｍｇ，０．２０３ｍｍｏｌ）を加え、混合物をさらに５分間スパージした。容器を密閉し、反応混合物を１００℃で６時間加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、セライトで濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、［７－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル］メタノール（７６１ｍｇ、収率９５％、純度７０％）を黄色オイルとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.91 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.30 - 3.16 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H).
LCMS: m/z = 278.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.78, 方法Ｂ
【０３１３】
ステップ４
中間体１（純度５０％、１．２５ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）および［７－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル］メタノール（純度７０％、７５０ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（８ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃で１時間撹拌した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、１ＭＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－ベンゾエート（７９０ｍｇ、収率６６％、純度８５％）を淡黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 1H).
LCMS: m/z = 538.1/540.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.00, 方法 Ｂ
【０３１４】
ステップ５
メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－ベンゾエート（純度８５％、７８５ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（９ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．０ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で４時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残った水溶液を水（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭＨＣｌ水曜的で酸性化した。混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機を相分離器に通し、濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸（７８４ｍｇ、定量的収率、純度８６％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.66 (br. s, 1H), 10.34 (br. s, 1H), 8.22 (

d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.51 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 15.9, 9.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 1H).
LCMS: m/z = 524.0/526.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.87, 方法 B

【０３１５】

ステップ６

３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸（純度８６％、７２０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２９ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）および無水ＤＣＭ（４０ｍＬ）の混合物に、ＤＣＣ（４８６ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で２時間撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、二相混合物を分離した。水溶液をさらにＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を相分離器に通し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中２０～１００％ＤＣＭ）で精製し、１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（４５１ｍｇ，収率７０％，純度９３％）を白色固体として得た。

【０３１６】

ステップ７

１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（純度９３％、１５０ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（４ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（１７８μＬ、１．３７ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で１時間４５分加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、飽和水溶液$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）を加え、二相混合物を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（４０ｍＬ）、１ＭＨＣｌ水溶液（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、次いでブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、ＤＣＭ中０－２０％ＭｅＯＨ）で精製し、表題化合物（１０５ｍｇ、収率７７％、純度９９％）を白色固体として得た。

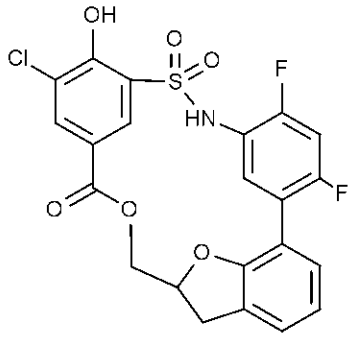
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.43 - 8.33 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 10.3, 10.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 15.9, 9.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 15.9, 7.3 Hz, 1H).
LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.05, 方法A

【０３１７】

実施例４０：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン、エナンチオマー１（化合物４０）の合成

実施例４１：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン、エナンチオマ

ー２（化合物４１）の合成



（７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール（実施例３９、ステップ２で合成したもの；９７７ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）をキラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＧカラム、２１×２５０ｍｍ、５μｍ；流速５０ｍＬ／分；２０％ＭｅＯＨ／８０％CO_2、０．２％ｖ／ｖNH_3移動相）で精製し、２成分を得た。

【０３１８】

７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール、エナンチオマー１（３５５ｍｇ、褐色オイル）

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.88 (dddd, J = 9.3, 7.7, 5.0, 4.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H).

キラル分析ＳＦＣ：ＲＴ＝２．０２分（ＣｈｉｒａｌｐａｋＩＧカラム、４．６ｘ２５０ｍｍ、５μｍ；流速４ｍＬ／分；２０％ＭｅＯＨ／８０％CO_2、０．１％ｖ／ｖNH_3移動相）。

【０３１９】

７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール、エナンチオマー２（３６６ｍｇ、褐色オイル）

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.88 (dddd, J = 9.3, 7.7, 5.0, 4.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H).

キラル分析ＳＦＣ：ＲＴ＝２．７５分（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＧカラム、４．６ｘ２５０ｍｍ、５μｍ；流速４ｍＬ／分；２０％ＭｅＯＨ／８０％CO_2、０．１％ｖ／ｖNH_3移動相）。

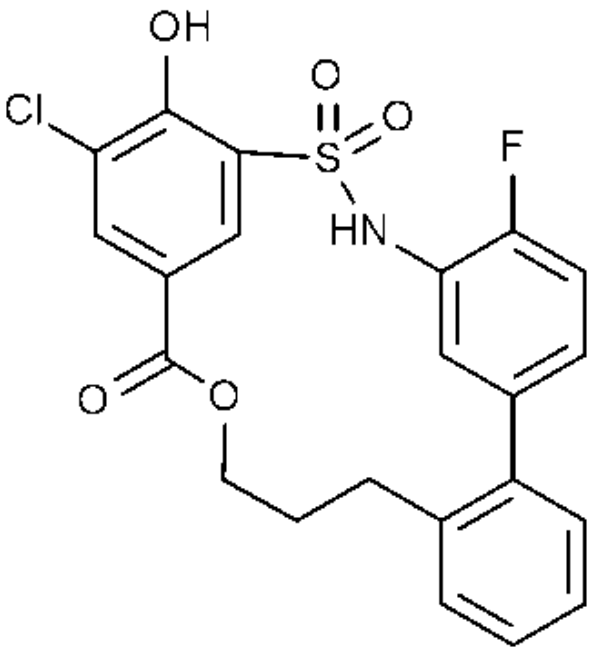
【０３２０】

７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール、エナンチオマー１（３５５ｍｇ）を実施例３９について記載したのと同様の合成順序で使用し、実施例４０：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン、エナンチオマー１（６０ｍｇ，純度９９％）をピンク色の固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.7, 10.7 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 16.0, 9.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.0, 6.2 Hz, 1H).

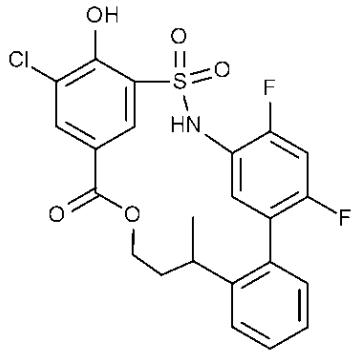
LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.97, 方法Ａ

【０３２１】
７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール、エナンチオマー２（３６６ｍｇ）を実施例３９について記載したのと同様の合成順序で使用し、実施例４１：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン、エナンチオマー２（３７ｍｇ，純度１００％）を淡褐色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.7, 10.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 16.2, 9.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.0, 6.2 Hz, 1H).
LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.98, 方法A
【０３２２】
実施例４２：１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物４２）の合成



１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９５％、１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（２１０ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）を合わせ、混合物を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解した。混合物を１２０℃に加熱し、２時間撹拌した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（５０ｍＬ）を加えた。二相混合物を分離し、水相をＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を１ＭＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）、次いでブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（６０ｍｇ、収率６４％、純度９９％）をオフホワイトの固体として得た

。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.4, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H).
LCMS: m/z = 460.1/462.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.25, 方法A
【０３２３】
実施例４３：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－メチル－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物４３）の合成



ステップ１
チオニルジクロリド（１．８ｍＬ，２４．８ｍｍｏｌ）を、－１５℃で、ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の３－（２－ブロモフェニル）ブタン酸（５００ｍｇ，２．０６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に注意深く滴下し、混合物をｒ．ｔ．で１６時間撹拌した。水層をさらにＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、３－（２－ブロモフェニル）ブタン酸メチル（４７０ｍｇ、収率８４％、純度９５％）を無色オイルとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
LCMS: m/z = 257.0/259.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.96, 方法 B
【０３２４】
ステップ２
３－（２－ブロモフェニル）ブタン酸メチル（純度９５％、４５０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（９．５ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、ＤＩＢＡＬ（ＴＨＦ中１Ｍ）（３．７ｍＬ、３．７０ｍｍｏｌ）を反応液に滴下添加した。混合物を２時間撹拌した。飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液（２０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を反応液に加え、得られた混合物をｒ．ｔ．で１時間撹拌した。混合物を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、３－（２－ブロモフェニル）ブタン－１－オール（３６０ｍｇ、収率９２％、純度９７％）を無色オイルとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.06 (m, 1H), 4.40 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.42 - 3.18 (m, 3H), 1.85 - 1.61 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
【０３２５】
ステップ３

塩化ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（４９０ｍｇ，３．２５ｍｍｏｌ）を、３－（２－ブロモフェニル）ブタン－１－オール（純度９７％，３５０ｍｇ，１．４８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタノールアミン（０．４５ｍＬ，３．２３ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１８ｍｇ，０．１４７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）の撹拌溶液にｒ．ｔ．で加え、混合物を１６時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（SiO_2、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、３－（２－ブロモフェニル）ブトキシ－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン（３１０ｍｇ、収率６０％、純度９８％）を、無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), -0.01 - -0.06 (m, 6H).

【０３２６】

ステップ４

２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（純度９０％、２９８ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、３－（２－ブロモフェニル）ブトキシ－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン（純度９７％、３１０ｍｇ、０．８７６ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２４２ｍｇ，１．７５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中、窒素で１０分間スパージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６４ｍｇ，０．０８７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で４時間加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（SiO_2、ヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－メチル－プロピル］フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリン（３０１ｍｇ、収率８５％、純度９７％）を無色オイルとして得た。

LCMS: m/z = 392.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.20, 方法Ｃ

【０３２７】

ステップ５

中間体１（純度５０％、４４４ｍｇ、０．７４２ｍｍｏｌ）を、５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－メチル－プロピル］フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリン（純度９７％、３００ｍｇ、０．７４３ｍｍｏｌ）のピリジン（１０ｍＬ）撹拌溶液にｒ．ｔ．で加え、混合物を５０℃で１時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＦＣＣ（SiO_2、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製して、メチル３－［［５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－メチル－プロピル］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート（４２０ｍｇ、０．５７８ｍｍｏｌ、収率７８％、純度９０％）を無色オイルとして得た。

LCMS: m/z = 654.2/656.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.25, 方法Ｃ

【０３２８】

ステップ６

ｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１０ｍｇ，０．０５５０ｍｍｏｌ）を、メチル３－［［５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－メチル－プロピル］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート（純度９０％、４００ｍｇ，０．５５０ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）中、ｒ．ｔ．で加え、混合物を１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を水（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をＦＣＣ（SiO_2、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メ

チル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－ベンゾエート（３１０ｍｇ、収率７９％、純度７６％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.29 - 8.11 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 6.92 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 2H), 1.10 - 0.98 (m, 3H). OH 観察されず
LCMS: m/z = 540.1/541.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.99, 方法Ｂ
【０３２９】
ステップ７
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸メチル（純度７６％、３１０ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．６５ｍＬ、１．３１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、水（１０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ塩酸（１０ｍＬ）で酸性化し、ＤＣＭ（３ｘ１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、３－クロロ－５－［２，４－ジフルオロ－５－［２－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸（２１０ｍｇ、収率７１％、純度７８％）を白色固体として得た。
LCMS (MSQ_2, Acidic 2 min): [M+H]+ m/z 526.0/528.0, RT 0.86 minutes.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 7.12 - 6.95 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 2H), 1.18 - 0.94 (m, 3H). NH 及び酸性プロトンは観察されず
LCMS: m/z = 526.0/528.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.86, 方法Ｂ
【０３３０】
ステップ８
ＤＣＣ（１２２ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ）を、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（７８％、２０５ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（７．２ｍｇ，０．０５９３ｍｍｏｌ）を無水ＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、混合物をｒ．ｔ．で２時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、二相混合物を分離した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO_2、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）で精製して、１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８－メチル－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（１２０ｍｇ，７２％収率，９０％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 4.51 - 4.34 (m, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 4H), 2.56 - 2.39 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
LCMS: m/z = 506.1/508.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.10, 方法 B
【０３３１】
ステップ９
ヨードシクロヘキサン（２７５μＬ、２．１３ｍｍｏｌ）を、１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８－メチル－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１

８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（純度９０％、１２０ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、混合物を１２０℃で３時間加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、H_2O（２０ｍＬ）およびＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、分離した。水層をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（Ｃ１８－SiO_2、H_2O中１０－１００％ＭｅＣＮ（０．１％ＮＨ３））で精製し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、１Ｍ塩酸水溶液（３×１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、真空オーブンで乾燥して、表題化合物（６５ｍｇ、収率６１％、純度９９％）を白色固体として得た。

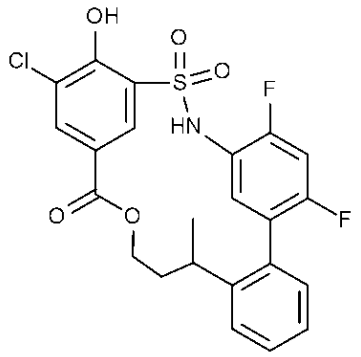
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 3H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.41, 方法Ａ

【０３３２】

実施例４４－１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－メチル－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン、エナンチオマー１（化合物４４）の合成

実施例４５－１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－メチル－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン、エナンチオマー２（化合物４５）の合成



実施例４３（４５ｍｇ）をキラルＳＦＣ（ＣｈｉｒａｌｃｅｌＯＪ－Ｈカラム、１０×２５０ｍｍ、５μｍ；流速１５ｍＬ／ｍｉｎ；１０％ＭｅＯＨ／９０％CO_2移動相）で精製し、２成分を得た。

実施例４４：１３．２ｍｇ，純度９９％，＞９９％ｅ．ｅ

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

LCMS: m/z = 492.1/494.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.38, 方法Ａ

キラル分析ＳＦＣ：ＲＴ＝３．１８分（ＣｈｉｒａｌｃｅｌＯＪ－Ｈカラム、４．６ｘ２５０ｍｍ、５μｍ；流速４ｍＬ／分；２０％ＭｅＯＨ／８０％CO_2移動相）

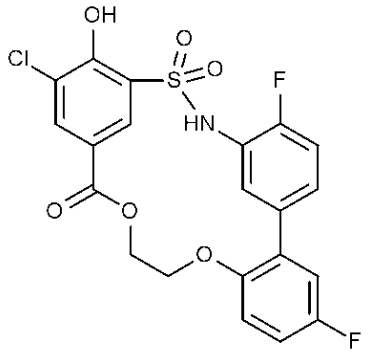
実施例４５：１４．８ｍｇ，純度９８％，９２％ｅ．ｅ

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7

.49 - 7.38 (m, 3H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
LCMS: m/z = 492.1/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.39、方法A
キラル分析ＳＦＣ：ＲＴ＝３．８７分（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈカラム、４．６ｘ２５０ｍｍ、５μｍ、流速４ｍＬ／分、移動相２０％ＭｅＯＨ／８０％CO_2）

【０３３３】

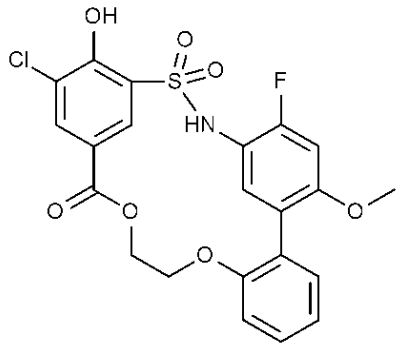
実施例４６：１５－クロロ－４，２１－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（化合物４６）の合成



１５－クロロ－４，２１－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９８％、１．７０ｇ，３．３６ｍｍｏｌ）とヨードシクロヘキサン（３．５０ｇ，１６．７ｍｍｏｌ）を合わせ、混合物を無水ＤＭＦ（５０ｍＬ）に溶解した。混合物を１２０℃に加熱し、３時間撹拌した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（１００ｍＬ）を反応混合物に添加した。二相混合物を分離し、水相をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を１ＭＨＣｌ水溶液（１００ｍＬ）、次いでブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇのＳｉO_2カラム、ヘプタン中ＤＣＭで溶出、０－１００％勾配、次いでＤＣＭ中ＭｅＯＨで溶出、０－４０％）で精製し、表題化合物（８２０ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ、収率５０％、純度９９％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.63 - 9.75 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.28 - 4.23 (m, 2H).
LCMS: m/z = 480.0/482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.04, 方法A

【０３３４】

実施例４７-１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２３－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物４７）の合成



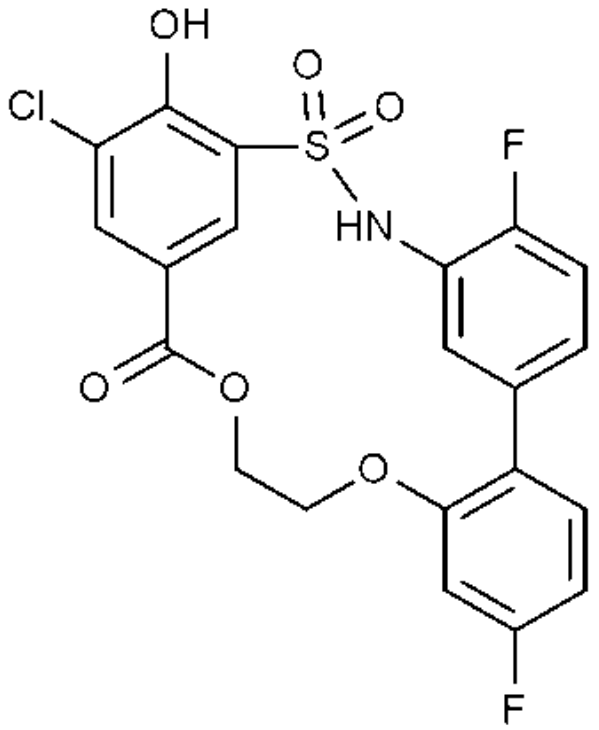
ヨードシクロヘキサン（１３０μＬ、１．００ｍｍｏｌ）を、１５－クロロ－２１－フルオロ－１６，２３－ジメトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度１００％、１００ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２．５ｍＬ）に溶解した。反応物を８０℃に４０時間加熱した。反応物を冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。二相混合物を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ１０ｍＬ）に抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣクロマトグラフィー（１０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中５０－１００％ＥｔＯＡｃ）、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（２０ｍｇ、収率２０％、純度９６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.85 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 4.25 - 4.21 (m, 2H), 3.60 (s, 3H).

LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.88、方法Ａ

【０３３５】

実施例４８：１５－クロロ－５，２１－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（化合物４８）の合成



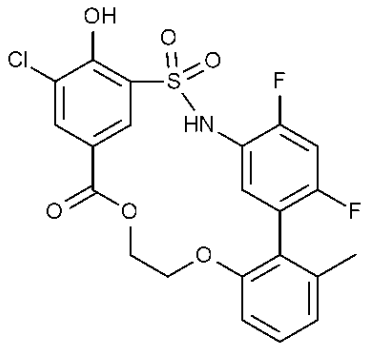
１５－クロロ－５，２１－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９９％、１１５ｍｇ、０．２３０ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（４ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（１４８μＬ、１．１５ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密閉し、１２０℃で１．５時間加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）を加え、二相混合物を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（４０ｍＬ）、１ＭＨＣｌ水溶液（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、次いでブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、ＤＣＭ中０－２０％ＭｅＯＨ）で精製し、表題化合物（６７ｍｇ、収率６０％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.24 - 9.38 (m, 2H), 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 3H), 6.88 (ddd, J = 8.4, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 4.19 (m, 2H)

LCMS: m/z = 480.0/482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.07,方法Ａ

【０３３６】

実施例４９：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－３－メチル－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物４９）の合成

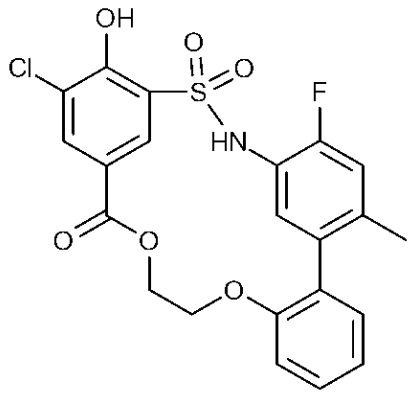


１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－３－メチル－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法を用いて合成、純度９５％、１００ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（２．５ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（１２０μＬ、０．９２８ｍｍｏｌ）を圧力バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で１．２５時間加熱し、室温まで冷却した。混合物を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、黄色の固体を得た。これをEt_2O（約５ｍＬ）で粉砕し、濾過して、標題化合物（６１ｍｇ、収率６５％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 2.02 (s, 3H). OH and NH not observed.
LCMS: m/z = 494.0 / 496.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.12, 方法Ａ

【０３３７】

実施例５０：１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２３－メチル－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５０）の合成



１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－２３－メチル－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－ｔｈｉａ－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノネン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９５％、１５０ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（３．９ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（０．１９ｍＬ、１．４７ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイ

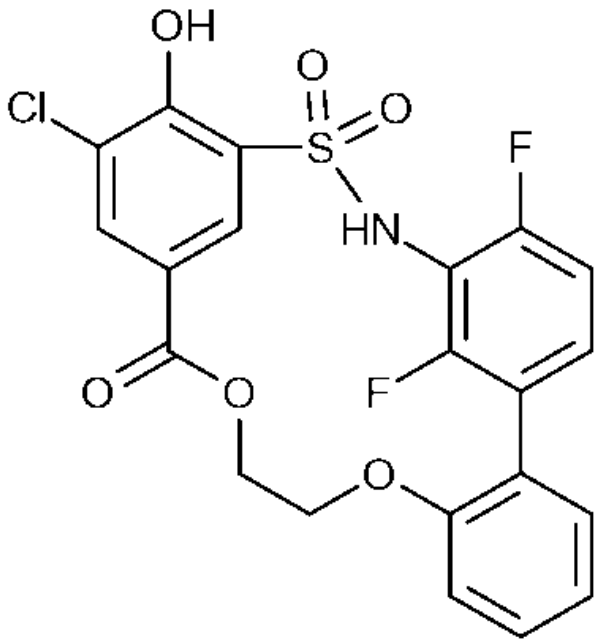
アルを密封し、１２０℃で２時間加熱した後、ｒ．ｔ．まで冷却した。有機物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、Na_2SO飽和水溶液（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、ＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨ）で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（５３ｍｇ、収率３８％、純度１００％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.99 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 1.98 (s, 3H).

LCMS: m/z = 476.1 / 478.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.19, 方法Ａ

【０３３８】

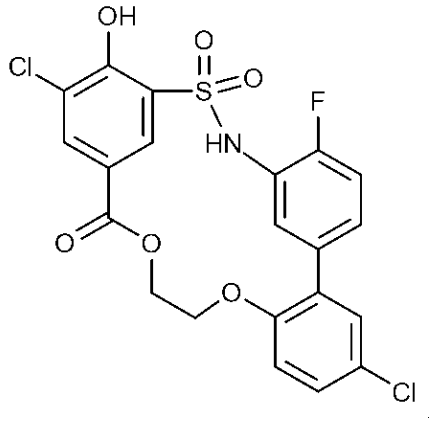
実施例５１：１５－クロロ－２１，２４－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５１）の合成



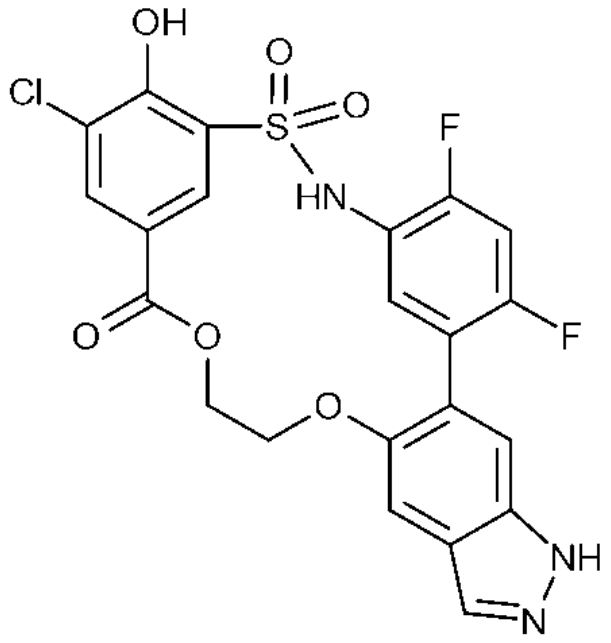
１５－クロロ－２１，２４－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９５％、９５ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（２．４ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（０．１２ｍＬ，０．９２８ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で２時間加熱した後、ｒ．ｔ．まで冷却した。有機物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、Na_2SO_3飽和水溶液（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、ＤＣＭ中０－６０％ＭｅＯＨ）、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（５３ｍｇ、収率６０％、純度１００％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 2H), 4.22 - 4.

09 (m, 1H).
LCMS: m/z = 480.0 / 482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.91, 方法A
【０３３９】
実施例５２：４，１５－ジクロロ－２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５２）の合成



４，１５－ジクロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９５％、５５ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（６８μＬ、０．５２４ｍｍｏｌ）を圧力バイアルに加え、混合物を無水ＤＭＦ（２．５ｍＬ）で希釈した。バイアルを密封し、１２０℃に加熱し、３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）に加え、ＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、ＤＣＭ中０－１００％ＭｅＯＨ）で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製して、標題化合物（２３ｍｇ、収率４５％、純度９９％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 - 9.79 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 2H).
LCMS: m/z = 496.0/498.0/500.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.29, 方法A
【０３４０】
実施例５３：１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－ヒドロキシ－２１，２１－ジオキソ－１１，１４－ジオキサ－２１λ６－チア－５，６，２２－トリアザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，８］オクタコサ－１（２７），２（１０），３，６，８，１６（２８），１７，１９，２３，２５－デカエン－１５－オン（化合物５３）の合成



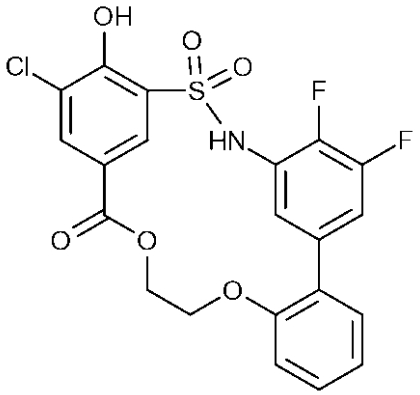
１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－メトキシ－２１，２１－ジオキソ－１１，１４－ジオキサ－２１λ６－チア－５，６，２２－トリアザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，８］オクタコサ－１（２７），２（１０），３，６，８，１６（２８），１７，１９，２３，２５－デカエン－１５－オン（中間体１２と同様の方法を用いて合成、７５ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（５ｍＬ）溶液に、ヨウ化リチウム（１３０ｍｇ、０．９７１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で一晩加熱した。混合物を１０％水溶液で希釈した。クエン酸（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を１０％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）および塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）、濾過、濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、０－２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製して、標題化合物（３２ｍｇ、収率４３％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.09 (s, 1H), 11.75 - 9.80 (m, 2H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 4H).

LCMS: m/z = 520.2/522.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.44, 方法A

【０３４１】

実施例５４：１５－クロロ－２１，２２－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５４）の合成



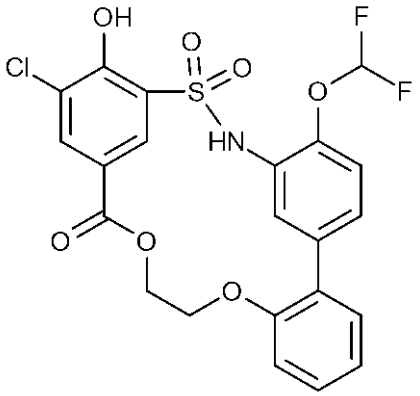
１５－クロロ－２１，２２－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９２％、１０３ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２．５ｍＬ）溶液に、ヨードシクロヘキサン（１２４μＬ、０．９５５ｍｍｏｌ）を加え、圧力バイアル中で１２０℃に１．５時間加熱した。反応混合物の体積を約５０％減らし、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製して、標題化合物（６８ｍｇ、収率７３％、純度９９％）を黄色の固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 2H).

LCMS: m/z = 480.2/482.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.20, 方法A

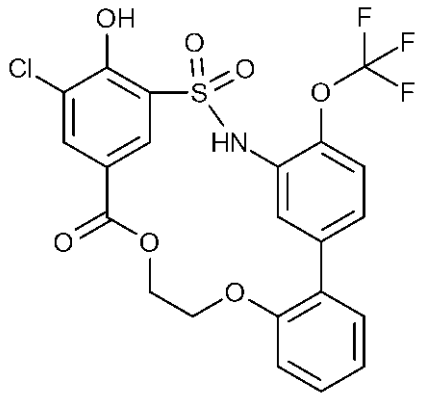
【０３４２】

実施例５５：１５－クロロ－２１－（ジフルオロメトキシ）－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５５）の合成

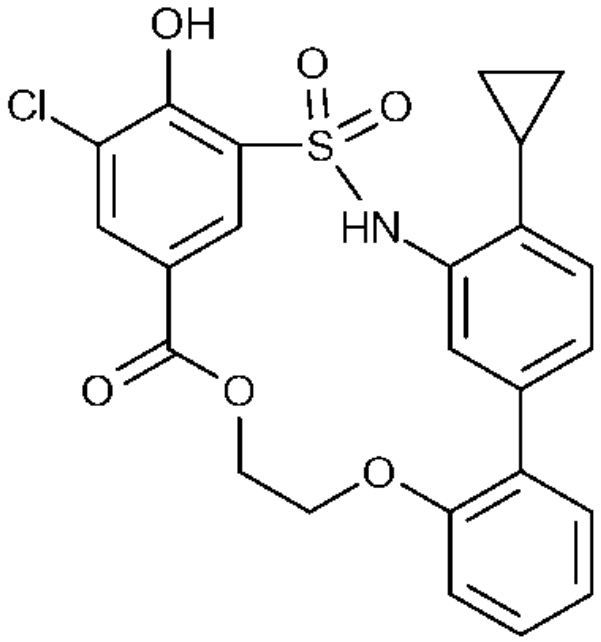


１５－クロロ－２１－（ジフルオロメトキシ）－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度１００％、１２３ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ヨードシクロヘキサン（１５１μＬ、１．１７ｍｍｏｌ）を加え、圧力バイアル中で１２０℃に１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精

製して、標題化合物（７５ｍｇ、収率６０％、純度９５％）をベージュ色の固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.17 - 7.94 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 6.69 (m, 3H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H).
LCMS: m/z = 510.3/512.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.20, 方法Ａ
【０３４３】
実施例５６：１５－クロロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－２１－（トリフルオロメトキシ）－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５６）の合成



１５－クロロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－２１－（トリフルオロメトキシ）－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法を使用して合成、純度９５％、３７ｍｇ、０．０６４６ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（１ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（７０μＬ、０．５４１ｍｍｏｌ）を圧力バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で２時間加熱した後、室温まで冷却した。有機物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ水溶液で洗浄した。ＨＣｌ（１０ｍＬ）、Na_2S_3飽和水溶液（１０ｍＬ）、次に塩水（１０ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物（２１ｍｇ、収率６１％、純度９９％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 2H). OH and NH not observed.
LCMS: m/z = 528.1 / 530.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.35, 方法Ａ
【０３４４】
実施例５７：１５－クロロ－２１－シクロプロピル－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５７）



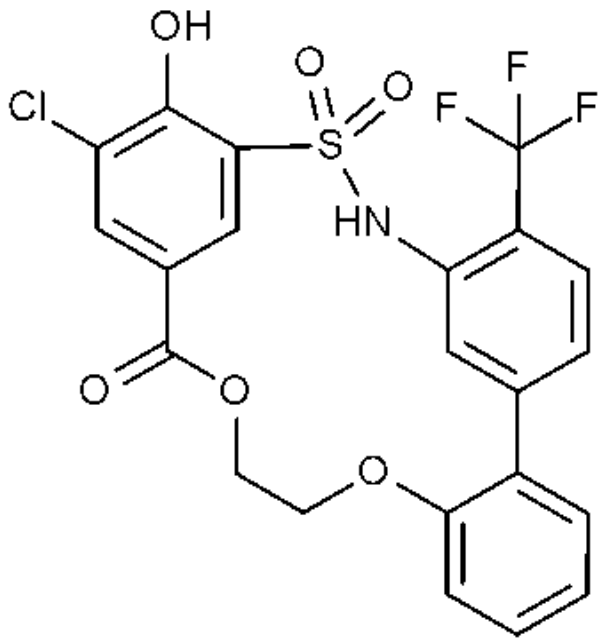
１５－クロロ－２１－シクロプロピル－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９３％、１０４ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（２ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（２０８μＬ、１．６１ｍｍｏｌ）を圧力バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で２時間加熱した後、室温まで冷却した。有機物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）、Na_2SO_3（１Ｍ水溶液２０ｍＬ）、塩水（２０ｍＬ）の順で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（５１ｍｇ、収率５２％、純度９７％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (br. S, 1H), 10.04 (br. S, 1H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 0.76 - 0.66 (m, 2H), 0.26 - 0.16 (m, 2H).

LCMS: m/z = 484.1/486.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.34, 方法Ａ

【０３４５】

実施例５８：１５－クロロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－２１－（トリフルオロメチル）－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０，２２－ノナエン－１２－オン（化合物５８）の合成



ステップ１
５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２－（トリフルオロメチル）アニリン（中間体８と同様の方法で合成、純度９６％、３４４ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（８．３ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、ＴＨＦ中の１ＭＬｉＨＭＤＳ（１．２ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）で処理した。その後、反応物を１０分間撹拌した後、無水ＴＨＦ（８．３ｍＬ）中の中間体１（純度５０％、５５０ｍｇ、０．９１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃でさらに１５分間撹拌した後、室温まで温め、５時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ安息香酸（１４０ｍｇ、収率２２％、純度８４％）を無色のガム状物として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (br. s, J = 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 5H), 0.82 (s, 9H), -0.04 (s, 6H).
【０３４６】
ステップ２
メチル３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（純度８４％、１４０ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）と４－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（３．３ｍｇ、０．０１７４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した。混合物を真空濃縮し、残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製して、白色ガム状物としてメチル３－クロロ－５－［［５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（１１１ｍｇ、収率１００％、純度８７％）を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.

18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H).
LCMS: m/z = 558.1/560.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.05, 方法 B

【０３４７】

ステップ３

ＴＨＦ（３ｍＬ）中のメチル３－クロロ－５－［［５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（純度８７％、１１１ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）および２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（４３３μＬ、０．８６５ｍｍｏｌ）を室温で４時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水層を１ＭＨＣｌ水溶液でｐＨ２まで酸性化し、酢酸エチル（３ｘ１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層は相分離濾紙で濾過し、真空下で濃縮して、３－クロロ－５－［［５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（１０２ｍｇ、収率９７％、純度９０％）を白色粉末として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 - 7.42 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.98 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (t, J = 5.1 Hz, 2H).
LCMS: m/z = 544.0/546.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 方法 B

【０３４８】

ステップ４

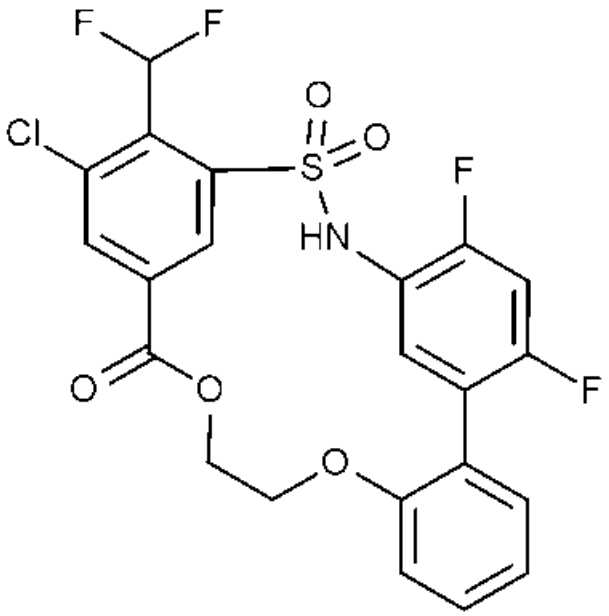
３－クロロ－５－［［５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（純度９０％、１０２ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４．１ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（７６ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液を室温で１時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を相分離カートリッジで濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中のＤＣＭ（０－１００％）、続いてＤＣＭ中の酢酸エチル（０－１００％））で精製し、１５－クロロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－２１－（トリフルオロメチル）－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４）、２（７）、３，５，１３（２５）、１４，１６，２０，２２－ノナエン－１２－オン（４０ｍｇ、収率４２％、純度９３％）を白色粉末として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.29 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H).
LCMS: m/z = 526.3/528.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.14, 方法 B

【０３４９】

ステップ５

１５－クロロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－２１－（トリフルオロメチル）－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０，２２－ノナエン－１２－オン（純度９３％、４０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（４６μＬ、０．３５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液を密封バイアル中で１２０℃に２時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製して、標題化合物を白色粉末（１９ｍｇ、収率５３％、純度１０

０％）として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H).
LCMS: m/z = 512.1/514.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.15, 方法A
【０３５０】
実施例５９：１５－クロロ－１６－（ジフルオロメチル）－２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（化合物５９）の合成



ステップ１
乾燥したフラスコに無水ＴＨＦ（３ｍＬ）と無水ジイソプロピルアミン（１．０ｍＬ、７．１４ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を－７８℃に冷却し、ヘキサン中の２．５Ｍｎ－ブチルリチウム（３．２ｍＬ、８．００ｍｍｏｌ）を２分かけて滴下した。溶液を－７８℃で１時間撹拌した。温度計を取り付けた乾燥した２口フラスコに、メチル３－クロロ－５－フルオロベンゾエート（０．８０ｍＬ、５．６２ｍｍｏｌ）と無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）を加えた。溶液を－７８℃に冷却し、最初のステップで調製した溶液をカニューレで加えた。反応混合物を－７８℃で４０分間撹拌した後、無水ＤＭＦ（１．３ｍＬ、１６．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を－７８℃で１時間保持した後、－２０℃まで温め、飽和塩化アンモニウム溶液（１２ｍＬ）を加え、二相混合物を１０分間撹拌した。二相混合物に水（２０ｍＬ）を加えた。有機物を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－２０％酢酸エチル）で精製し、淡オレンジ色の固体としてメチル３－クロロ－５－フルオロ－４－ホルミルベンゾエート（４６３ｍｇ、収率３６％、純度９５％）を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 - 10.29 (m, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).
【０３５１】
ステップ２
０℃で、無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２４０ｍｇ、２．

１４ｍｍｏｌ）の懸濁液にフェニルメタンチオール（０．２２ｍＬ、１．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で５分間撹拌した後、無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中の冷却した（０℃）メチル３－クロロ－５－フルオロ－４－ホルミルベンゾエート（９５％純度、４３５ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）溶液を加えた。反応混合物を０℃で１分間保持した後、室温まで温めてさらに２．５時間撹拌した。混合物を真空濃縮し、ＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－４０％の酢酸エチル）、続いてＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－２０％のEt_2O）で精製して、黄色の固体としてメチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－ホルミルベンゾエート（３９２ｍｇ、６３％の収率、９８％の純度）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 - 10.46 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

LCMS: m/z = 319.0/321.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 方法 B

【０３５２】

ステップ３

室温でＤＣＭ（１１ｍＬ）中のメチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－ホルミルベンゾエート（純度９８％、３８７ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の溶液にＤＡＳＴ（０．５３ｍＬ、４．０１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１８．５時間撹拌し、次にＤＡＳＴ（０．２ｍＬ、１．５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温でさらに２時間撹拌した。反応混合物に室温で飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）を慎重に加えた。二相性混合物を５分間素早く撹拌し、次にガスの発生が止まるまで十分に振とうした。層を分離し、有機物をＤＣＭ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機物を合わせ、疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－１０％酢酸エチル）で精製し、黄色の油状物としてメチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（３５０ｍｇ、収率８６％、純度１００％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.43 (t, J = 52.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 4H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

LCMS: m/z = 341.1/343.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.17, 方法 B

【０３５３】

ステップ４

メチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（３５０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（４．５ｍＬ）、酢酸（０．２３ｍＬ）、水（０．２３ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた懸濁液を氷浴で０℃まで冷却した。次に、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（２５０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、反応混合物を０℃で１時間撹拌しました。有機物を真空濃縮し（室温のウォーターバス）、次にＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。有機物を飽和水性$NaHCO_3$（２０ｍＬ）で洗浄し、分離し、相分離器に通し、次に減圧下で濃縮した（室温のウォーターバス）。中間体８（純度９０％、３１９ｍｇ、０．７５６ｍｍｏｌ）のピリジン（３．６ｍＬ）溶液を加え、混合物を５０℃で５０分間撹拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－２０％の酢酸エチル）で精製して、メチル３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロフェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（４５３ｍｇ、収率６８％、純度７５％）を黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.13 (br. s, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 2H), 7.78 (t, J = 51.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.18 (s, 6H).

LCMS: m/z = 660.2/662.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.33, 方法 B

【０３５４】

ステップ５

３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロフェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－（ジフルオロメチル）安息香酸メチル（純度７５％、４４７ｍｇ、０．５０６ｍｍｏｌ）のメタノール（１２ｍＬ）溶液に室温でｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（２０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、その後真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、白色固体としてメチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（２４１ｍｇ、収率７８％、純度９０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 51.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 4.67 (br. s, 1H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.5 Hz, 2H).

LCMS: m/z = 546.1/548.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02, 方法 B

【０３５５】

ステップ６

ＴＨＦ（４．５ｍＬ）中のメチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（純度９０％、２３５ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）の溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．５ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１５．５時間撹拌し、その後、有機物を真空下で除去した。残った水溶液に１ＭＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）を加えた。混合物をＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットに通し、真空濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－（ジフルオロメチル）安息香酸（２２６ｍｇ、収率９１％、純度８３％）を黄色の油／ガムとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (br. s, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 2H), 7.76 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 4.00 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H). COOH and OH not observed.

LCMS: m/z = 532.0/534.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.90, 方法 B

【０３５６】

ステップ７

３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－（ジフルオロメチル）安息香酸（純度８３％、２２３ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１０．５ｍＬ）溶液に、ＤＭＡＰ（９．０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（１４０ｍｇ、０．６７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌し、その後真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中２０－１００％ＤＣＭ）で精製し、標題化合物を白色固体（９６ｍｇ、収率５３％、純度９９％）として得た。

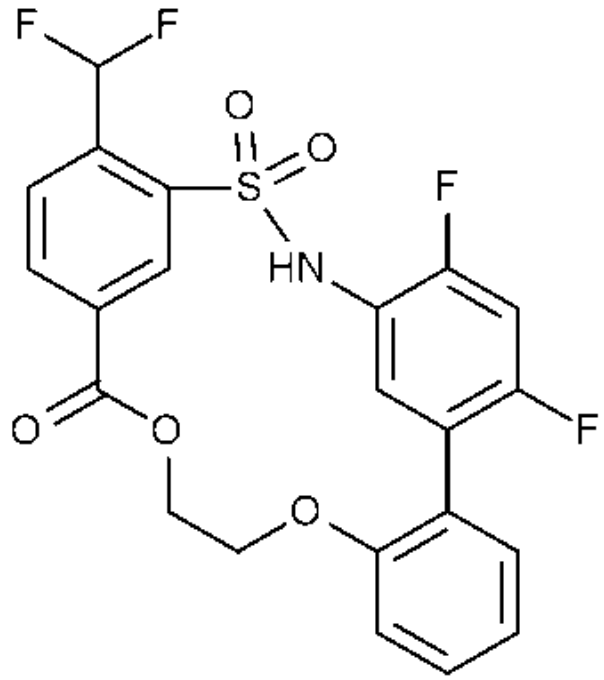
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 51.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 2H), 4.35 - 4.29 (m, 2H).

LCMS: m/z = 514.2 / 516.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.24, 方法A

【０３５７】

実施例６０：１６－（ジフルオロメチル）－２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオ

キソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－ワン（化合物６０）の合成



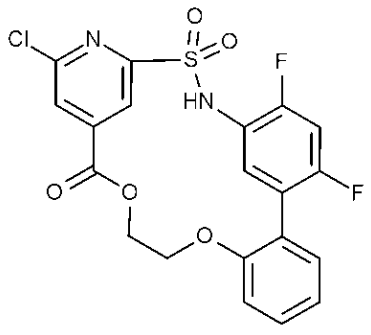
ＤＭＦ（０．６ｍＬ）および水（０．０６ｍＬ）中の実施例５９（純度９９％、６０ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４８ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）およびｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３触媒（５．０ｍｇ、６．２９μｍｏｌ）の懸濁液を窒素で２分間スパージし、次いで１１５℃のマイクロ波で４０分間加熱した。混合物を綿毛パッドで濾過し、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、凍結乾燥して表題化合物（８．７ｍｇ、収率１５％、純度９６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.01 - 7.73 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 4.43 - 4.39 (m, 2H), 4.33 - 4.28 (m, 2H). ＮＨは観測されなかった。

LCMS: m/z = 480.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.91, 方法Ａ

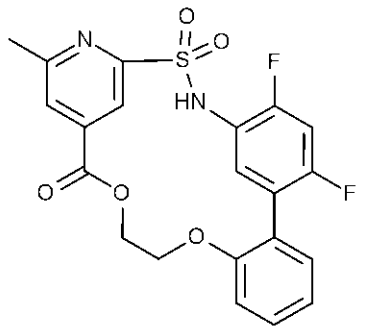
【０３５８】

実施例６１：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１６，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－ワン（化合物６１）の合成



ステップ１
無水ＴＨＦ（９０ｍＬ）中のカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．２７ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）の懸濁液に０℃でフェニルメタンチオール（１．１ｍＬ、９．３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１０分間撹拌した後、無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２，６－ジクロロピリジン－４－カルボン酸メチル（２．５０ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を０℃で１分間保持した後、ｒ．ｔ．まで温め、さらに１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＦＣＣ（１００ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０－５％のＥｔＯＡｃ）で精製して、２－ベンジルスルファニル－６－クロロピリジン－４－カルボン酸メチル（２．５５ｇ、収率６８％、純度７４％）をピンク色の油として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).
LCMS: m/z = 294.0/296.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.17, 方法Ｂ
【０３５９】
ステップ２
メチル２－ベンジルスルファニル－６－クロロピリジン－４－カルボキシレート（純度７４％、２．５５ｇ、６．４２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（２４ｍＬ）、酢酸（１．２ｍＬ）及び水（１．２ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた懸濁液を氷浴中で０℃に冷却した。次に１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（１．４０ｇ、７．１１ｍｍｏｌ）を部分的に加え、反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。有機物を減圧下で濃縮し（室温で水浴）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。有機物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、分離し、相分離器に通し、そして減圧下（室温で水浴）で濃縮し、黄色オイルを得た。ピリジン（１８ｍＬ）中の中間体８（純度８８％、１．７０ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）の溶液を加え、混合物を３５℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＦＣＣ（５０ｇＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０－４０％ＥｔＯＡｃ）で精製して、メチル２－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－６－クロロピリジン－４－カルボキシレート（１．５６ｇ、収率５５％、純度８５％）を黄色オイルとして得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 - 3.75 (m, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.17 (s, 6H).
LCMS: m/z = 611.2/613.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.27, 方法Ｂ
【０３６０】
ステップ３
メタノール（２５ｍＬ）中のメチル２－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－６－クロロピリジン－４－カルボキシレート（純度８５％、１．５６ｇ、２．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ｒ．ｔ．でｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（５０ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で１７．５時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中０－２０％ＭｅＯＨ）で精製し、メチル２－クロロ－６－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］ピリジン－４－カルボキシレート（９６０ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ、収率８３％、純度９６％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.74 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 - 3.56 (m, 2H).

LCMS: m/z = 497.1/499.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 方法B
【０３６１】
ステップ４
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のメチル２－クロロ－６－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］ピリジン－４－カルボキシレート（９６％純度、９４５ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）の溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（７．０ｍＬ、１４．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で１．２５時間撹拌した後、有機物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈し、１ＭＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空中で濃縮して、２－クロロ－６－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］ピリジン－４－カルボン酸（１．２５ｇ、収率９９％、純度７０％）を黄色オイルとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.34 (br. s, 1H). ＣＯＯＨは観測されなかった。
LCMS: m/z = 483.1/485.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.77, 方法B
【０３６２】
ステップ５
２－クロロ－６－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］ピリジン－４－カルボン酸（純度７０％、１．２５ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５７ｍＬ）中の溶液に、ＤＭＡＰ（４７ｍｇ、０．３８５ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（７３０ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で１．５時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ＥｔＯＡｃ中４０－１００％ＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０－２０％　ｔＯＡｃ）で精製し、表題化合物（６３ｍｇ、収率７．４％、純度９９％）を白色固体として得た。さらなる生成物を低純度で単離し、以降の反応に使用した（４３３ｍｇ）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 2H).
LCMS: m/z = 465.3 / 467.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.83, 方法A
【０３６３】
実施例６２：２１，２３－ジフルオロ－１５－メチル－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１６，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－ワン（化合物６２）の合成



トルエン中の２Ｍトリメチルアルミニウム溶液（０．１１ｍＬ、０．２２０ｍｍｏｌ）を、無水１，４－ジオキサン（０．６ｍＬ）中の実施例６１（純度８７％、２０ｍｇ、０．

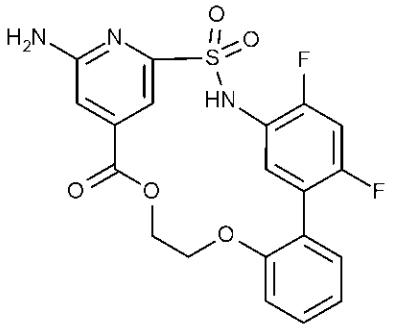
０３７３ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５．０ｍｇ、４．３３μｍｏｌ）のスパージ溶液に添加した。バイアルを密封し、マイクロ波照射下１２０℃で０．７５時間加熱した。反応混合物に慎重に水（０．５ｍＬ）を加えた。混合物をＤＣＭ（３ｘ５ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットを通し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、凍結乾燥して表題化合物（７．８ｍｇ、収率４５％、純度９６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.01 - 7.80 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

LCMS: m/z = 445.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.42, 方法Ａ

【０３６４】

実施例６３：１５－アミノ－２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１６，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－ワン（化合物６３）の合成



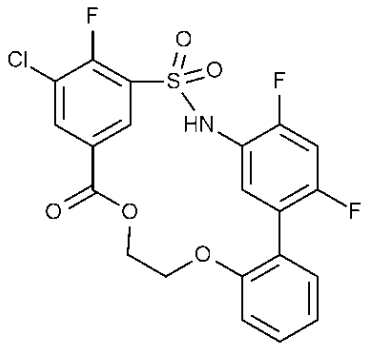
１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）中の実施例６１（純度９５％、７０ｍｇ、０．１４２ｍｍｏｌ）、二酢酸パラジウム（ＩＩ）（４．０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）およびキサントホス（１４ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）の懸濁液を窒素で２分間スパージし、炭酸セシウム（９５ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ）および１，１－ジフェニルメタニミン（４０μＬ、０．２３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で３時間加熱した後、ｒ．ｔ．まで冷却し、セライトでろ過した。有機物を真空中で濃縮し、ＴＨＦ（１．５ｍＬ）に再溶解した後、２Ｍ塩化水素水溶液（０．１８ｍＬ，０．３６０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をｒ．ｔ．で１５分間撹拌した後、飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）および水（５ｍＬ）を加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ３）で精製した後、凍結乾燥し、表題化合物（６．７ｍｇ、収率８．７％、純度８３％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.39 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 4.27 (m, 2H).

LCMS: m/z = 448.0 [M+H]+, (ESI-), RT = 3.16, 方法Ａ

【０３６５】

実施例６４：１５－クロロ－１６，２１，２３－トリフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノネン－１２－ワン（化合物６４）の合成



ステップ１

３－ブロモ－５－クロロ－４－フルオロ安息香酸メチル（純度７０％、２．００ｇ、５．２３ｍｍｏｌ）、ベンジルメルカプタン（７２５μＬ、６．１９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．２ｍＬ，６．８９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１６０ｍｇ，０．１７５ｍｍｏｌ）およびキサントホス（２００ｍｇ，０．３４６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中、窒素でスパージして脱気した。反応物を１００℃に１時間加熱した後、８０℃で１８時間撹拌した。反応物を冷却し、固形物を濾過により除去し、ＥｔＯＡｃで洗浄した（固形物は廃棄）。ろ液を水とＥｔＯＡｃで分配した。水層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－２０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－フルオロ安息香酸メチル（２．２０ｇ、収率９２％、純度６８％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.92 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

LCMS: m/z = 309.1/311.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.19, 方法Ｂ

【０３６６】

ステップ２

１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（４５０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（９ｍＬ）、水（１ｍＬ）および酢酸（１ｍＬ）中の３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－フルオロ安息香酸メチル（純度６８％、５００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に添加した。反応物を１時間撹拌した後、溶媒を減圧留去し、ＤＣＭ（～１５ｍＬ）で希釈した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、水層をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。ピリジン（４．５ｍＬ）中の中間体８（３１５ｍｇ，０．８３０ｍｍｏｌ）の溶液を加え、混合物を２時間撹拌した。混合物を１ＭＨＣｌ水溶液でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ１０ｍＬ）に抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル３－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－フルオロベンゾエート（２４３ｍｇ、収率３９％、純度８４％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 4.00 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.18 (s, 6H).

LCMS: m/z = 628.2/630.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.29, 方法Ｂ

【０３６７】

ステップ３

ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（７．０ｍｇ，０．０３７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のメチル３－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－フルオロベンゾエート（純度８４％、２５０ｍｇ，０．３３３ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を１時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇ、SiO_2カラム、ヘプタン中２０－８０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］－４－フルオロベンゾエート（１４３ｍｇ、収率７２％、純度８６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 0H), 7.13 (ddd, J = 9.7, 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 4.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (q, J = 5.4 Hz, 2H).

LCMS: m/z = 514.1/516.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.97, 方法Ｂ

【０３６８】

ステップ４

ＴＨＦ（２ｍＬ）中のメチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－フルオロベンゾエート（８６％純度、１４３ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）の溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．５０ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌した後、水／ＥｔＯＡｃでクエンチした。層を分離し、有機物を廃棄した。水層をＨＣｌ水溶液でｐＨ４に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）に抽出した。合わせた有機物をブライン／塩酸で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空中で濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］－４－フルオロ安息香酸（１１５ｍｇ、収率８５％、純度８８％）を無色オイルとして得た。

LCMS: m/z = 500.1/502.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.86, 方法Ｂ

【０３６９】

ステップ５

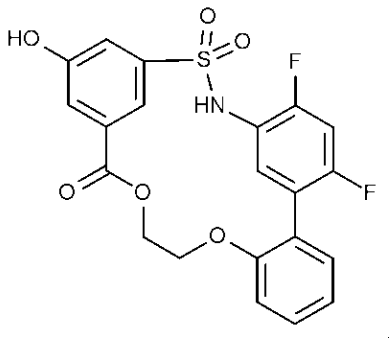
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］－４－フルオロ安息香酸（純度８８％、１０５ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（８５ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）の溶液にＤＭＡＰ（２．０ｍｇ、０．０１６４ｍｍｏｌ）を加えた。）混合物を１時間撹拌した後、水ｆｒクエンチした。水層をＤＣＭ（３ｘ５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（３０ｍｇ、収率３３％、純度９８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.93 (s, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 2H).

LCMS: m/z = 482.0,484.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.97, 方法Ａ

【０３７０】

実施例６５：２１，２３－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－ワン（化合物６５）の合成



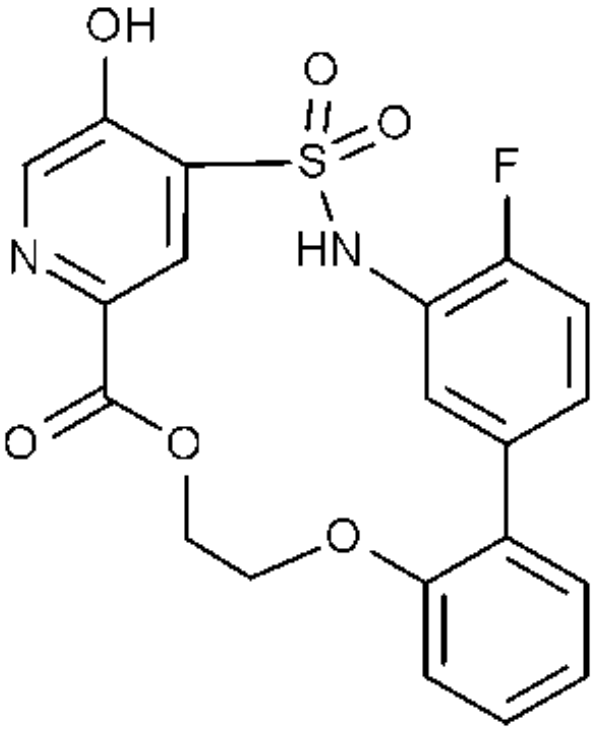
２１，２３－ジフルオロ－１５－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－ワン（中間体１２と同様の方法を用いて合成、純度９０％、９０ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）に、１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ溶液（９．０ｍＬ、９．００ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた溶液をｒ．ｔ．で２時間撹拌した。反応混合物を撹拌しながら氷冷したＮａＨＣＯ$_3$の飽和水溶液（５０ｍＬ）にゆっくりと加え、ＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層はブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（２０ｍｇ、収率２５％、純度９９％）として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 2H).

LCMS: m/z = 446.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.32, 方法A

【０３７１】

実施例６６：２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１４，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－ワン（化合物６６）の合成



ステップ１

無水１，４－ジオキサン（２２ｍＬ）中の４－クロロ－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボン酸メチル（８６０ｍｇ，４．２７ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（０．９０ｍＬ，５．１７ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で１０分間スパージした。フェニルメタンチオール（０．４５ｍＬ，３．８４ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１１５ｍｇ，０．１２６ｍｍｏｌ）およびキサントホス（１５０ｍｇ，０．２５９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を密封し、１００℃で１６時間加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－５０％アセトン）で精製し、４－ベンジルスルファニル－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボン酸メチル（４６５ｍｇ、収率４０％、純度９５％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

【０３７２】

ステップ２

メチル４－ベンジルスルファニル－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（純度９５％、２３０ｍｇ、０．７５５ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（３．６ｍＬ）、酢酸（０．２８ｍＬ）および水（０．２８ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた懸濁液を氷浴中で０℃に冷却した。次いで、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（２９５ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）を部分的に加え、反応混合物を０℃で１分間撹拌した後、ピリジン（４ｍＬ）中の５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２－フルオロアニリン（中間体８と同様の方法で合成、純度９５％、２００ｍｇ，０．５２６ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈し、１ＭＨＣｌ水溶液（４０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣO_3水溶液（３０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇSO_4上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－７０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル４－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２－フルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート

（１７５ｍｇ）をオフホワイト固体として得た。
LCMS: m/z = 589.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.21, 方法Ｂ
【０３７３】
ステップ３
ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のメチル４－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２－フルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（純度３０％、１７０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）の溶液に、ｒ．ｔ．でｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（３．０ｍｇ、０．０１５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で１．２５時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中２０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル４－［［２－フルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（４６ｍｇ、収率７３％、純度６５％）を黄色オイルとして得た。
LCMS: m/z = 475.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.79, 方法Ｂ
【０３７４】
ステップ４
ＴＨＦ（１ｍＬ）中のメチル４－［［２－フルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（純度６５％、４３ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）の溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．２５ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で２．２５時間撹拌した後、反応混合物に１ＭＨＣｌ水溶液（８ｍＬ）を加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出し、有機層を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮して、４－［［２－フルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボン酸（２７ｍｇ、定量的収率）を黄色オイルとして得た。
LCMS: m/z = 461.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.70, 方法Ｂ
【０３７５】
ステップ５
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－［［２－フルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボン酸（２７ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（３．０ｍｇ、０．０２４６ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（３０ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）を加えた。）反応混合物をｒ．ｔ．で１．５時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ３）、続いてＦＣＣ（１０ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－１００％アセトン）で精製し、２１－フルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１４，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン－１２－ワン（１０ｍｇ，収率３５％，純度９０％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.4, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.98 - 6.83 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 4.21 (s, 3H).
LCMS: m/z = 445.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.87, 方法Ｂ
【０３７６】
ステップ６
２１－フルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１４，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－ワン（純度９０％，１０ｍｇ，０．０２０３ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（１．

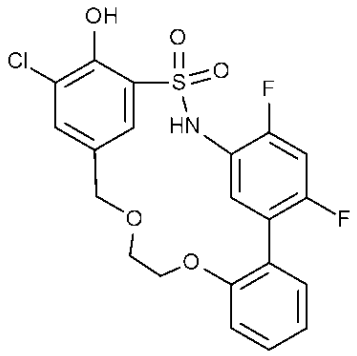
２ｍＬ）に溶解し、ヨウ化リチウム（３０ｍｇ，０．２２４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で５０時間加熱した後、ｒ．ｔ．まで冷却した。混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭＨＣｌ水溶液（２ｘ３０ｍＬ）、飽和Na_2SO_3水溶液（１０ｍＬ）、ブライン（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（５．５ｍｇ，収率５６％，純度８９％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.07 - 7.92 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 2H).

LCMS: m/z = 431.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.04, 方法Ａ

【０３７７】

実施例６７：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１６－オール（化合物６７）の合成



ステップ１

ＭｅＯＨ（１５．５ｍＬ）中の中間体９（純度９０％、１．９０ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ｒ．ｔ．でｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（５０ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で１時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－４０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（１．２０ｇ、収率８１％、純度９５％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.60 - 3.55 (m, 2H).

LCMS: m/z = 526.1/528.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.99, 方法Ｂ

【０３７８】

ステップ２

無水ＤＣＭ（４ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸メチル（純度９５％、４００ｍｇ、０．７２０ｍｍｏｌ）およびテトラブロモメタン（２６４ｍｇ、０．７９６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でトリフェニルホスフィン（２１６ｍｇ、０．８２４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．まで温め、３時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－２２％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル３－［［５－［２－（２－ブロモエトキシ）フェニル］－

２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（４０５ｍｇ、収率９０％、純度９５％）を無色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.65 - 3.61 (m, 2H).
LCMS: m/z = 588.0/590.0/591.9 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 方法Ｂ
【０３７９】
ステップ３
乾燥Ｅｔ$_2$Ｏ（７ｍＬ）中のメチル３－［［５－［２－（２－ブロモエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート（純度９５％、４００ｍｇ、０．６４３ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃で、ＤＣＭ中の１ＭＤＩＢＡＬ（１．９ｍＬ、１．９０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を－７８℃で３時間４５分撹拌し、次いで０℃で１時間撹拌した後、ＤＣＭ中の１ＭＤＩＢＡＬ（３．０ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で４０分間撹拌した。反応混合物に水（２０ｍＬ）、飽和ロッシェル塩水溶液（５０ｍＬ）および飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（２０ｍＬ）を加えた。混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機物をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、Ｎ－［５－［２－（２－ブロモエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシ－ベンゼンスルホンアミド（３５０ｍｇ、収率８２％、純度８５％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H).
LCMS: m/z = 560.0/562.0/564.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 方法Ｂ
【０３８０】
ステップ４
無水ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のＮ－［５－［２－（２－ブロモエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシ－ベンゼンスルホンアミド（純度８５％、３４０ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、鉱油中水素化ナトリウム（６０％、７０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で４５分間加熱し、次いで反応混合物に鉱油中水素化ナトリウム（６０％，４５ｍｇ，１．１３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を５０℃で４時間加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却した後、反応混合物に水（１０ｍＬ）および１ＭＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）を慎重に加えた。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、有機層を分離し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬの飽和水溶液）、次いでブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０－１００％アセトン、次いでアセトン中３０％ＭｅＯＨ）で精製し、１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０，２２－ノネン１８，１８－ジオキシド（４４ｍｇ，純度８０％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.10 - 4.06 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 2H).
LCMS: m/z = 480.0/482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.06, 方法Ｂ
【０３８１】

ステップ５

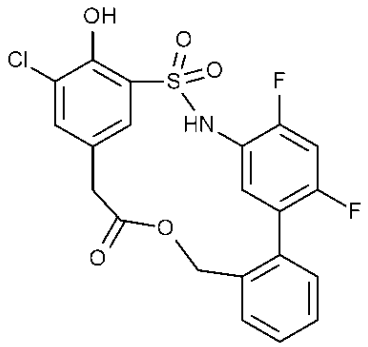
ヨードシクロヘキサン（７７μＬ、０．５９５ｍｍｏｌ）を、１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン１８，１８－ジオキシド（純度８０％，３５ｍｇ，０．０５８１ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（１．２ｍＬ）にｒ．ｔ．で溶解し、混合物を１００℃で１８時間加熱した。反応物をｒ．ｔ．まで冷却し、ＦＣＣ（１２ｇＣ１８－ＳｉＯ$_2$カートリッジ、水（０．１％ギ酸）中１０－１００％ＭｅＣＮ（０．１％ギ酸））、次いで分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、次いで凍結乾燥して、表題化合物（６．３ｍｇ、収率２２％、純度９３％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H). ＯＨ及びＮＨは観測されなかった。

LCMS: m/z = 466.0 / 468.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.73, 方法Ａ

【０３８２】

実施例６８：１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１７，１７－ジオキソ－９－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２（２４），１３，１５，１９（２３），２０－ノネン－１０－ワン（化合物６８）の合成



ステップ１

ＤＣＥ（２５ｍＬ）中の臭素（６４１μＬ、１２．５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＣＥ（５０ｍＬ）中の２－（３－クロロ－４－ヒドロキシ－フェニル）酢酸メチル（２．５０ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に１５分かけてゆっくりと加えた。混合物を２０時間撹拌した後、水にクエンチした。混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）に抽出し、合わせた有機物を飽和チオ硫酸ナトリウム（３０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０－７０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、２－（３－ブロモ－５－クロロ－４－ヒドロキシ－フェニル）酢酸メチル（２．４８ｇ、収率７１％）を白色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 5H).

LCMS: m/z = 276.7/278.9/280.7 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.79, 方法Ｂ

【０３８３】

ステップ２

ヨードメタン（６００μＬ、９．６４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３８ｍＬ）中のメチル２－（３－ブロモ－５－クロロ－４－ヒドロキシフェニル）アセテート（９７％純度、２．４８ｇ、８．６１ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２．３０ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。混合物を５０℃で１時間加熱し、冷却し、水でクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾

燥させ、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル２－（３－ブロモ－５－クロロ－４－メトキシフェニル）アセテート（２．４１ｇ、収率８９％、純度９０％）を無色油状物として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.63 (s, 3H).
【０３８４】
ステップ３
１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中のメチル２－（３－ブロモ－５－クロロ－４－メトキシフェニル）アセテート（純度９０％、１．２０ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）、ベンジルメルカプタン（５００μＬ、４．２７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１００ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、キサントホス（１２５ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７７５μＬ、４．４５ｍｍｏｌ）の混合物を窒素でスパージした。混合物を１００℃で１８時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。混合物を濾過し、濾液をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）に分配した。二相性混合物を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－２０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、黄色の油状物としてメチル２－（３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシフェニル）アセテート（９４０ｍｇ、収率６８％、純度９０％）を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).
【０３８５】
ステップ４
１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（６１５ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１２ｍＬ）、水（１．５ｍＬ）、酢酸（１．５ｍＬ）中のメチル　２－（３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシフェニル）アセテート（５００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に少しずつ加えた。混合物を１時間撹拌し、溶媒の体積を真空中で減らした。残渣をＤＣＭ（～２０ｍＬ）に取り、氷水中で冷却した。飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$を加え、相を分離した。水層をＤＣＭ（３ｘ１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、真空濃縮して、メチル２－（３－クロロ－５－クロロスルホニル－４－メトキシフェニル）アセテート（８５０ｍｇ、収率９１％、純度５０％）を白色固体として得た。
【０３８６】
ステップ５
ピリジン（６ｍＬ）中の中間体８（４２９ｍｇ，１．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、２－（３－クロロ－５－クロロスルホニル－４－メトキシ－フェニル）酢酸メチル（純度５０％，８５０ｍｇ，１．３６ｍｍｏｌ）に加え、混合物を１時間撹拌した後、１ＭＨＣｌ水溶液でクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（３ｘ１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中５０－１００％ＤＣＭ）で精製し、メチル２－［３－［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－フェニル］アセテート（６５１ｍｇ、収率８０％、純度９５％）を無色オイルとして得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.09 (s, 6H).
LCMS: m/z = 624.2/626.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.31, 方法Ｂ
【０３８７】

ステップ６

ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２０ｍｇ，０．１０５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中のメチル２－［３－［［５－［［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－フェニル］アセテート（純度９５％、６５１ｍｇ，０．９８８ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を１時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－８０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル２－［３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－フェニル］アセテート（３６３ｍｇ、収率６９％、純度９６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 5.09 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

LCMS: m/z = 510.1/512.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.95, 方法Ｂ

【０３８８】

ステップ７

ＴＨＦ（６．５ｍＬ）中のメチル２－［３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－フェニル］アセテート（９６％純度、３６３ｍｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）の溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム（１．５ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２時間撹拌した後、１ＭＨＣｌ水溶液でクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（３ｘ５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、真空中で濃縮して、２－［３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－フェニル］酢酸（３５０ｍｇ，収率９９％，純度９６％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.15 (br s, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 5.09 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 2H).

LCMS: m/z = 496.1/498.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.83, 方法Ｂ

【０３８９】

ステップ８

ＤＭＡＰ（１０ｍｇ、０．０８１９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２－［３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－フェニル］酢酸（９６％、３３０ｍｇ、０．６３６ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（２８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。）混合物を３時間撹拌した後、水でクエンチした。混合物をＤＣＭ（３ｘ５ｍＬ）に抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、ＦＣＣ（５ｇＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中５０－１００％ＤＣＭ）でさらに精製して、１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－９－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２（２４），１３，１５，１９（２３），２０－ノネン－１０－ワン（６０ｍｇ，収率１９％，純度９８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.72 - 6.57 (m, 1H), 5.23 - 4.40 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H).

LCMS: m/z = 478.1/480.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02, 方法Ｂ

【０３９０】

ステップ９

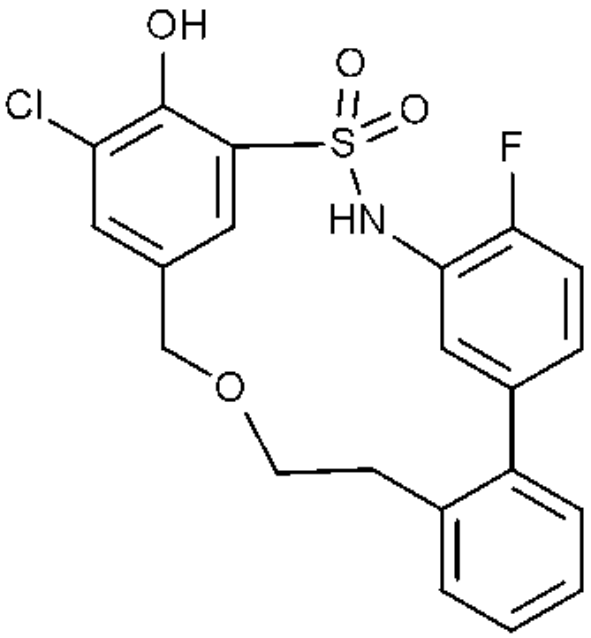
ヨードシクロヘキサン（１５０μＬ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－９－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２（２４），１３，１５，１９（２３），２０－ノナエン－１０－ワン（純度９８％，６０ｍｇ，０．１２３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、混合物を１００℃に１８時間加熱した。混合物を冷却し、飽和$NaHCO_3$でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ５ｍＬ）に抽出し、合わせた有機物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、次いでブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（１９ｍｇ、収率３３％、純度９８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 8.7, 7.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.56 (s, 2H).

LCMS: m/z = 464.0,466.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.50, 方法Ａ

【０３９１】

実施例６９：１４－クロロ－２０－フルオロ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノネン－１５－オール（化合物６９）の合成



ステップ１

ＴＨＦ（６ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中のメチル３－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］フェニル］－２－フルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（中間体９と同様の方法で合成、６００ｍｇ、０．９８７ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に水素化ホウ素リチウム（１００ｍｇ、４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌した後、さらに水素化ホウ素リチウム（１００ｍｇ，４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間撹拌した後、追加の水素化ホウ素リチウム（１００ｍｇ，４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応を１時間撹拌した後、追加の水素化ホウ素リチウム（１００ｍｇ，４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。追加のＴＨＦ（６ｍＬ）を加えた。反応を１時間撹拌した後、追加の水素化ホウ素リチウム（１００ｍｇ，４．５９ｍｍｏｌ）を添加した。反応を１時間撹拌した後、追加の水素化ホウ素リチウム（１００ｍｇ，４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間撹拌した後、慎重に

水を加えてクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（３ｘ５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、Ｎ－［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（５００ｍｇ、収率７６％、純度８７％）を無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.18 (s, 6H).

LCMS: m/z = 578.2/580.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.28, 方法Ｂ

【０３９２】

ステップ２

トリフェニルホスフィン（１４５ｍｇ，０．５５３ｍｍｏｌ）を、Ｎ－［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（純度８７％，３００ｍｇ，０．４５０ｍｍｏｌ）、イミダゾール（７５ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（１７５ｍｇ、０．５２８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解した。反応物をｒ．ｔ．で２０分間撹拌した後、反応混合物に１Ｈ－イミダゾール（４０ｍｇ）、四臭化炭素（８０ｍｇ）およびトリフェニルホスフィン（７５ｍｇ）を順次加えた。反応混合物を４５分間ｒ．ｔ．で撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－４０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、５－（ブロモメチル）－Ｎ－［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（２６７ｍｇ、収率７４％、純度８０％）を無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.17 (s, 6H).

LCMS: m/z = 640.2/642.1/644.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.29, 方法Ｂ

【０３９３】

ステップ３

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－Ｎ－［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（純度８０％、２６２ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ｒ．ｔ．でｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（１５ｍｇ、０．０７８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で３０分間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－４０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、５－（ブロモメチル）－３－クロロ－Ｎ－［２－フルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］フェニル］－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（１８９ｍｇ、収率９６％、純度８８％）を白色ガム／固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.63 - 4.43 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.3 Hz, 2H).

LCMS: m/z = 526.0/528.0/530.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.03, 方法Ｂ

【０３９４】

ステップ４

５－（ブロモメチル）－３－クロロ－Ｎ－［２－フルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］フェニル］－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（純度８８％、１７５ｍｇ、０．２９１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２３ｍＬ）中０℃溶液に、鉱油中水素化ナトリウム（６０％、３５ｍｇ、０．８７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で２．５時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。反応混合物に１ＭＨＣｌ水溶液（１Ｍ水溶液１０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、二相混合物を分離した。有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中２０－１００％ＤＣＭ）で精製し、１４－クロロ－２０－フルオロ－１５－メトキシ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２（７），３，５，１２（２４），１３，１５，１９，２１－ノネン１７，１７－ジオキシド（１０７ｍｇ、収率７８％、純度９５％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 4H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 2H).

LCMS: m/z = 446.1/448.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.09, 方法Ｂ

【０３９５】

ステップ５

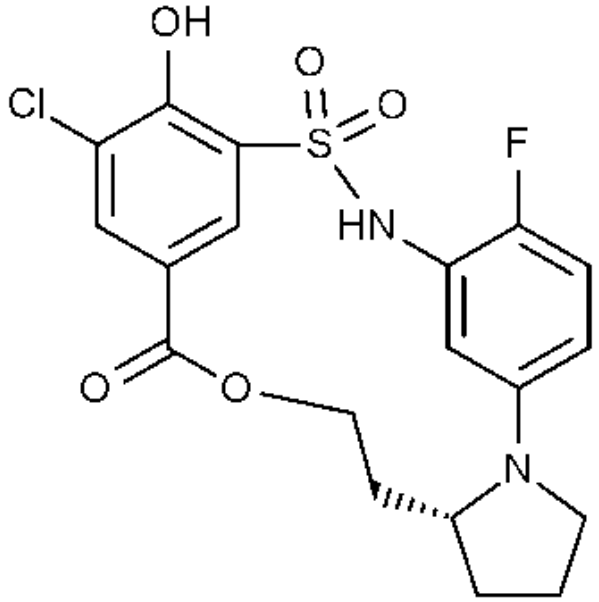
無水ピリジン（５ｍＬ）中の１４－クロロ－２０－フルオロ－１５－メトキシ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノネン１７，１７－ジオキシド（純度９５％、１０７ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化リチウム（２００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、有機相を１ＭＨＣｌ水溶液（２ｘ２０ｍＬ）、Na_2SO_3（２０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で順次洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（４６ｍｇ、収率４６％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.59 - 9.91 (m, 2H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H).

LCMS: m/z = 432.2 / 434.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.88, 方法Ａ

【０３９６】

実施例７０：（６Ｒ）－１３－クロロ－１９－フルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－２，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，６］トリコサ－１（２１），１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ヘキサエン－１０－ワン（化合物７０）の合成



ステップ１

ＭｅＣＮ（１２ｍＬ）中の１－ブロモ－２，５－ジフルオロ－４－ニトロベンゼン（９００ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル２－［（２Ｒ）－ピロリジン－２－イル］アセテート塩酸塩（６００ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．２０ｇ、８．６８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃で２２時間加熱し、濾過した。ろ液を真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－２０％Et_2O）で精製し、メチル２－［（２Ｒ）－１－（５－ブロモ－４－フルオロ－２－ニトロフェニル）ピロリジン－２－イル］アセテート（１．１５ｇ、３．０２ｍｍｏｌ、収率９１％、純度９５％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.38 (dd, J = 15.4, 8.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 2H).

LCMS: m/z = 360.9/362.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.05, 方法Ｂ

【０３９７】

ステップ２

メチル２－［（２Ｒ）－１－（５－ブロモ－４－フルオロ－２－ニトロフェニル）ピロリジン－２－イル］アセテート（純度９５％、１．１５ｇ、３．０２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の溶液に、鉄粉（１．７０ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）および飽和NH_4Cl水溶液（６．７ｍＬ、３．０２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５５℃で１．３時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。混合物をセライトでろ過し、ＥｔＯＨで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で処理した。混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－３０％のEt_2O）で精製し、メチル２－［（２Ｒ）－１－（２－アミノ－５－ブロモ－４－フルオロフェニル）イロリジン－２－イル］アセテート（７０３ｍｇ、収率６７％、純度９５％）を橙褐色油として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 1H).

LCMS: m/z = 330.9/332.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.00, 方法Ｂ

【０３９８】

ステップ３

１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）および水（７．２ｍＬ）を０℃で加え、亜硝酸ナトリウム（３６０ｍｇ，５．２２ｍｍｏｌ）を１分かけて部分的に加える前に、あらかじめ冷却（０℃）した水中５０％ホスフィン酸（９．０ｍＬ，６８．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で４５分間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２００ｍＬ）、水（３０ｍＬ）および$TBME$（１５０ｍＬ）の予め冷却した（０℃）二相撹拌混合物上に注意深く注いだ。有機物を分離した。水溶液を$TBME$（１００ｍＬ）で抽出した。有機物を合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をFCC（２５ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－４０％Et_2O）で精製し、メチル２－［（２Ｒ）－１－（３－ブロモ－４－フルオロフェニル）イロリジン－２－イル］アセテート（３１５ｍｇ、収率５０％、純度１００％）を黄色オイルとして得た。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.44 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 15.1, 3.1 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 15.1, 10.3 Hz, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 1H).

LCMS: m/z = 315.9/317.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.10, 方法Ｂ

【０３９９】

ステップ４

１，４－ジオキサン（４．８ｍＬ）中のメチル２－［（２Ｒ）－１－（３－ブロモ－４－フルオロフェニル）イロリジン－２－イル］アセテート（３０５ｍｇ、０．９６５ｍｍｏｌ）、パラジウム（ＩＩ）ジアセテート（２２ｍｇ、０．０９８０ｍｍｏｌ）およびキサントホス（８４ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）の懸濁液を２分間窒素でスパージし、炭酸セシウム（６３０ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）および１，１－ジフェニルメタンイミン（０．２４ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１０時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却し、セライトで濾過した。濾液を真空濃縮し、THF（２．４ｍＬ）に再溶解した後、２ＭＨＣｌ水溶液（１．２ｍＬ、２．４０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をｒ．ｔ．で１５分間撹拌した後、飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）および水（５ｍＬ）を加えた。有機物を$EtOAc$（４０ｍＬ）で抽出し、分離し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した後、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をFCC（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－７０％Et_2O）で精製し、黄色油状物としてメチル　２－［（２Ｒ）－１－（３－アミノ－４－フルオロフェニル）イロリジン－２－イル］アセテート（２２５ｍｇ、収率６５％、純度７０％）を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 6.79 (dd, J = 11.3, 8.8 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 5.71 - 5.66 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 15.3, 3.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 15.3, 10.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 1H).

LCMS: m/z = 253.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.70, 方法Ｂ

【０４００】

ステップ５

乾燥Et_2O（５．７ｍＬ）中のメチル２－［（２Ｒ）－１－（３－アミノ－４－フルオロフェニル）イロリジン－２－イル］アセテート（純度７０％、２２５ｍｇ、０．６２４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、THF中の２．４　Ｍ　$LiAlH_4$　（０．４０ｍＬ、０．９６０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１５分間撹拌した後、Et_2O（２０ｍＬ）を加え、続いて水（４０ｍＬ）、１５ｗｔ％$NaOH$水溶液（４０ｍＬ）、水（０．１ｍＬ）を加え、混合物をｒ．ｔ．まで温め、２０分間撹拌した。次いで、$MgSO_4$を加え、混合物をｒ．ｔ．で３０分間撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをEt_2O（２×１０ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機濾液を真空中で濃縮した。残渣をFCC（１０ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－３０％アセトン）で精製し、２－［（２Ｒ

）－１－（３－アミノ－４－フルオロフェニル）イロリジン－２－イル］エタノール（１４０ｍｇ、収率９０％、純度９０％）を黄色オイルとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.74 (dd, J = 11.3, 8.8 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.48 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 1H).
LCMS: m/z = 225.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.35, 方法Ｂ
【０４０１】
ステップ６
ピリジン（３．８ｍＬ）中の２－［（２Ｒ）－１－（３－アミノ－４－フルオロフェニル）イロリジン－２－イル］エタノール（純度９０％、１８０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、中間体１（純度５０％、５００ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５０℃で１時間２０分加熱し、その後１６時間ｒ．ｔ．で静置した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、１ＭＨＣｌ水溶液（８０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。水性に飽和$NaHCO_3$水溶液（８０ｍＬ）を加え、有機物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出し、次いで$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。合わせた残渣をＦＣＣ（SiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－３０％アセトン）で精製し、続いてさらにＦＣＣ精製（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－１００％Et_2O）して、メチル３－クロロ－５－［［２－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（２３７ｍｇ、収率５５％、純度８１％）を黄色オイルとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 10.2, 9.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.32 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 4H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H).
LCMS: m/z = 485.1/487.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.96, 方法Ｂ
【０４０２】
ステップ７
ＴＨＦ（４ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［２－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸メチル（純度８１％、２３０ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）の溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．３ｍＬ、２．６０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で９０時間撹拌した後、有機物を真空中で除去した。水性に１ＭＨＣｌ水溶液（２．１ｍＬ）を加えた（得られたＰｈは６－７）。混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。水相に１ＭのＨＣｌ（０．５ｍＬ）を加えた（水相のＰｈは２～３であった）。水相をＤＣＭ（４×２０ｍＬ）でさらに抽出した。すべての有機相を合わせ、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－クロロ－５－［［２－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（２０８ｍｇ、収率９２％、純度８０％）を灰色の固体として得た。
【０４０３】
ステップ８
無水ＤＣＭ（１３ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［２－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（純度８０％、２００ｍｇ、０．３３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（８．０ｍｇ、０．０６５５ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（１５０ｍｇ、０．７２７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をｒ．ｔ．で２時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２

５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中３０－１００％ＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０－２０％ＥｔＯＡｃ）で精製して、（６Ｒ）－１３－クロロ－１９－フルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－２，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，６］トリコサ－１（２２），１１，１３，１５（２３），１８，２０－ヘキサエン－１０－ワン（１２５ｍｇ，収率７７％，純度９５％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.10 - 1.73 (m, 6H).

LCMS: m/z = 453.1/455.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.02, 方法Ｂ

【０４０４】

ステップ９

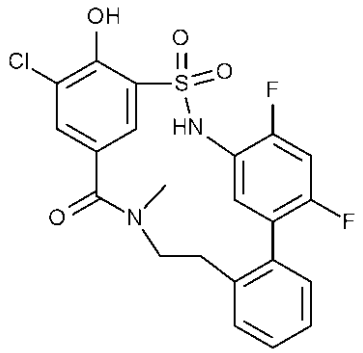
（６Ｒ）－１３－クロロ－１９－フルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－２，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，６］トリコサ－１（２１），１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ヘキサエン－１０－ワン（純度９５％、１２０ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（３．６ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（１６２ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で１．２５時間加熱した。混合物を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、続いてＭｅＣＮ（２ｍＬ）で粉砕して、標題化合物（６１ｍｇ、収率５３％、純度９６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.41 (br. S, 1H), 10.04 (br. S, 1H), 8.85 - 8.68 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.02 - 1.72 (m, 6H).

LCMS: m/z = 439.0 / 441.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.65, 方法Ａ

【０４０５】

実施例７１：１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１０－メチル－１７，１７－ジオキソ－１７λ６－チア－１０，１８－ジアザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２，１４，１６（２４），１９（２３），２０－ノネン－１１－ワン（化合物７１）の合成



１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１０－メチル－１７，１７－ジオキソ－１７λ６－チア－１０，１８－ジアザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２，１４，１６（２４），１９（２３），２０－ノネン－１１－ワン（実施例８と同様の方法で合成、純度９８％、１００ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）、ヨードシクロヘキサン（１３９μＬ、１．０７ｍｍｏｌ）および無水ＤＭＦ（５ｍＬ）を加圧バイアルに加え、バイアルを密封し、３時間撹拌しながら１２０℃に加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、水（５０ｍＬ）に加

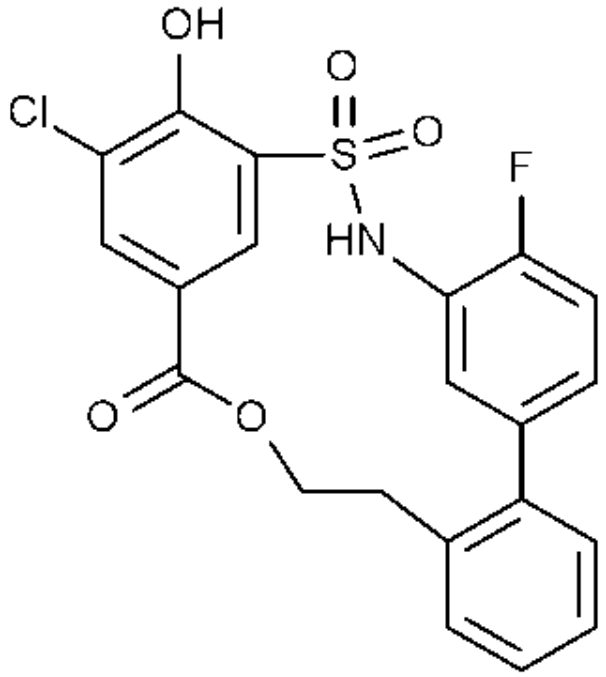
え、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（４２ｍｇ、収率４４％、純度１００％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.93 (br. s, 1H), 10.11 (br. s, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 6.76 - 6.53 (m, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 5H), 2.27 - 2.13 (m, 1H).

LCMS: m/z = 479.0/480.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.19, 方法Ａ

【０４０６】

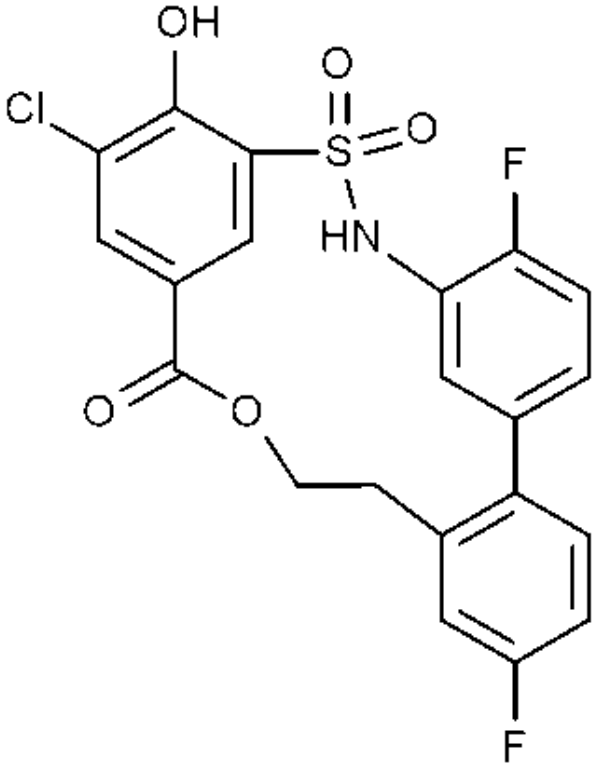
実施例７２：１４－クロロ－２０－フルオロ－１５－ヒドロキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２，１４，１６（２４），１９（２３），２０－ノネン－１１－ワン（化合物７２）の合成



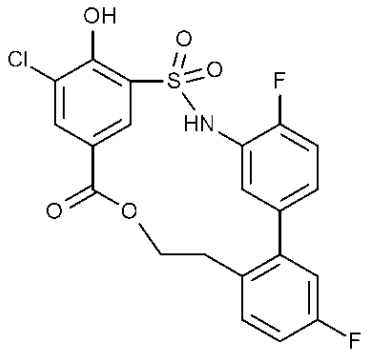
１４－クロロ－２０－フルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２，１４，１６（２４），１９（２３），２０－ノネン－１１－ワン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９７％、８５ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ）、ヨードシクロヘキサン（１２３μＬ、０．９５２ｍｍｏｌ）および無水ＤＭＦ（５ｍＬ）を加圧バイアルに加え、バイアルを密封し、３時間撹拌しながら１２０℃に加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、水（５０ｍＬ）に加え、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物（６５ｍｇ、収率７９％、純度９７％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.31 (br. s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.09 - 6.87 (m, 1H), 6.74 - 6.51 (m, 1H), 4.52 - 4.20 (m, 2H), 3.06 - 2.86 (m, 2H).

LCMS: m/z = 446.0/448.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.99, 方法A
【０４０７】
実施例７３：１４－クロロ－５，２０－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２，１４，１６（２４），１９（２３），２０－ノネン－１１－ワン（化合物７３）の合成



１４－クロロ－５，２０－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２，１４，１６（２４），１９（２３），２０－ノネン－１１－ワン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９９％、１００ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）、ヨードシクロヘキサン（１３５μＬ、１．０５ｍｍｏｌ）および無水ＤＭＦ（５ｍＬ）を加圧バイアルに加え、バイアルを密封し、３時間撹拌しながら１２０℃に加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、水（５０ｍＬ）に加え、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（７１ｍｇ、収率７３％、純度９９％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 - 9.71 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.05 (m, 2H), 3.20 - 2.83 (m, 2H).
LCMS: m/z = 464.0/466.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.04, 方法A
【０４０８】
実施例７４：１４－クロロ－４，２０－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２（２４），１３，１５，１９（２３），２０－ノネン－１１－ワン（化合物７４）の合成



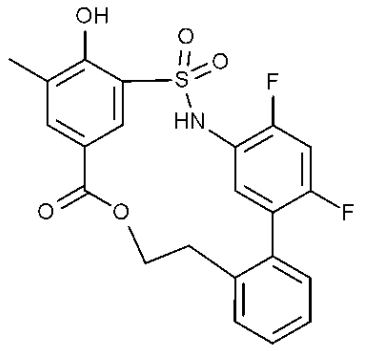
ＤＣＭ中の１ＭＢＢｒ$_3$（１．３ｍＬ，１．２５ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、１４－クロロ－４，２０－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２（２４），１３，１５，１９（２３），２０－ノネン－１１－ワン（中間体１２と同様の方法で合成、純度８９％、１４０ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３．５ｍＬ）に溶解した。混合物を３時間撹拌した後、飽和水溶液ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチした。水層をＤＣＭ（４ｘ５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（２３ｍｇ、収率１８％、純度９５％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.9, 8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 2H), 3.08 - 2.86 (m, 2H).

LCMS: m/z = 464.0,466.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.00, 方法Ａ

【０４０９】

実施例７５：２０，２２－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１４－メチル－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナエン－１１－ワン（化合物７５）の合成



<u>ステップ１</u>

１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノネン－１１－ワン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９５％、１１０ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）およびメチルトリフルオロホウ酸カリウム（８０ｍｇ，０．６５６ｍｍｏｌ）をトルエン（１．５ｍＬ）および水（０．１５ｍＬ）中で窒素で２分間スパージした後、炭酸カリウム（１７０ｍｇ，１．２３ｍｍｏｌ）およびＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３

（６．０ｍｇ，７．１７μｍｏｌ）を加えた。混合物を密封し、８０℃で１９．５時間加熱した。さらにＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６．０ｍｇ，７．１７μｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で２時間加熱した。混合物をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－１００％ＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０－３０％ＭｅＯＨ）で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）により、２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１４－メチル－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノネン－１１－ワン（３５ｍｇ，収率３３％，純度９４％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.40 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

LCMS: m/z = 458.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 方法Ｂ

【０４１０】

ステップ２

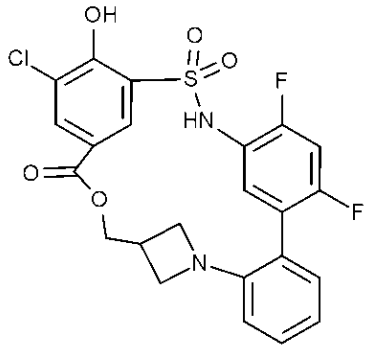
ヨードシクロヘキサン（９３μＬ、０．７１６ｍｍｏｌ）の溶液に、２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１４－メチル－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノネン－１１－ワン（純度９４％，３５ｍｇ，０．０７２ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（１．９ｍＬ）に溶解し、混合物を１２５℃で２時間加熱した後、１３０℃で５時間加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$水溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。水層をさらにＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、相分離器に通して濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇＳｉＯ$_2$カラム、ＤＣＭ中０－３０％　ＭｅＯＨ）で精製し、表題化合物（２３ｍｇ、収率６５％、純度９０％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.16 (br s, 1H), 9.75 (br s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.61 - 6.50 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.21 (s, 3H).

LCMS: m/z = 444.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.98, 方法Ａ

【０４１１】

実施例７６：１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－ヒドロキシ－１９，１９－ジオキソ－１２－オキサ－１９λ６－チア－８，２０－ジアザペンタシクロ［１９．３．１．１８，１０．１１４，１８．０２，７］ヘプタコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノネン－１３－ワン（化合物７６）の合成



ステップ１

密閉バイアルにゼチジン－３－イルメタノール塩酸塩（１：１）（４８１ｍｇ，３．８９ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタンジブロモニッケル（１：１）（４６ｍｇ，０．１４９ｍｍｏｌ）および（４，４’－ジ－ｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン）ビス［３，５－ジフルオロ－２－［５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－Ｋｎ）フェニル－Ｋｃ］イリジウム（ＩＩＩ）ヘキサフルオロホスフェート（４．０ｍｇ，３．５７μｍｏｌ）を窒素下で添加した。バイアル瓶に乾燥ＤＭＡ（１２ｍＬ）、１－ブロモ－２－クロロベンゼン（０．３５ｍＬ，２．９９ｍｍｏｌ）および１－メチル－１，３，４，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリミド［１，２－ａ］ピリミジン（ＭＴＢＤ）（１．１ｍＬ，７．６６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素で１５分間スパージした後、Ｐｅｎｎフォトリアクター（波長４５０ｎｍ、攪拌速度＝１０００ｒｐｍ、ファン回転数＝２８００ｒｐｍ、ＬＥＤ強度＝１００％）に１６時間入れた。混合物をＥｔＯＡｃ（１２０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×１２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－３０％アセトン）で精製し、［１－（２－クロロフェニル）アゼチジン－３－イル］メタノール（８２ｍｇ、収率１４％、純度９９％）を無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.20 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 7.5, 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 1H).

【０４１２】

ステップ２

［１－（２－クロロフェニル）アゼチジン－３－イル］メタノール（純度９９％、８２ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ）および２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（純度９５％、１５０ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．７ｍＬ）および水（１ｍＬ）を窒素で５分間スパージした。混合物に炭酸カリウム（１７０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）およびＸｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２０ｍｇ、０．０２３６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を９０℃で１時間２０分加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、２層を形成した。有機相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ４ｍＬ）で抽出した。有機物を合わせて真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇ　SiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－３０％アセトン）で精製し、［１－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロフェニル）フェニル］アゼチジン－３－イル］メタノール（１１４ｍｇ、収率９６％、純度１００％）をオレンジ色の油状物として得た。

LCMS: m/z = 291.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.74, 方法Ｂ

【０４１３】

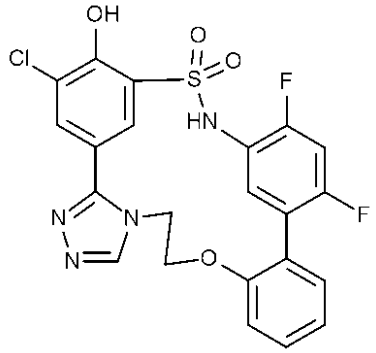
ステップ３

中間体１（５０％、４４０ｍｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）および［１－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロフェニル）フェニル］アゼチジン－３－イル］メタノール（２０２ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（３．６ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃で４５分間加熱した。混合物を真空濃縮し、残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－３０％アセトン）で精製し、さらにＦＣＣ（１０ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中３０－１００％Et_2O）で精製して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－［３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル］フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸メチル（２４０ｍｇ、収率４８％、純度７５％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.9, 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.78 - 3.7

3 (m, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 1.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H).
LCMS: m/z = 551.1/553.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 方法B
【０４１４】
ステップ４
メチル　３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－［３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル］フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（純度７５％、２３４ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．３ｍＬ）溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．１ｍＬ、２．２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をｒ．ｔ．で１７時間撹拌し、次に有機物を真空下で除去した。残った水溶液に１ＭＨＣｌ水溶液（６ｍＬ）を加えた。混合物をＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を疎水性フリットに通し、真空濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－［３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル］フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（２２９ｍｇ、収率８０％、収率６０％）を無色のガム状物として得た。
LCMS: m/z = 537.2/539.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.88, 方法B
【０４１５】
ステップ５
３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－［３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル］フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（純度６０％、２２５ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に、ＤＭＡＰ（８．０ｍｇ、０．０６５５ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（１３５ｍｇ、０．６５４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をｒ．ｔ．で１．５時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中２０－１００％ＤＣＭ）で精製し、１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－メトキシ－１９，１９－ジオキソ－１２－オキサ－１９λ６－チア－８，２０－ジアザペンタシクロ［１９．３．１．１８，１０．１１４，１８．０２，７］ヘプタコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３－ワン（９５．０％）（ＥＶ－ＩＣＤ００１－６５３－００２）（８３ｍｇ、収率６０％、純度９５％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (br. S, 1H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 5.07 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H).
LCMS: m/z = 519.1/521.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.24, 方法A
【０４１６】
ステップ６
１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－メトキシ－１９，１９－ジオキソ－１２－オキサ－１９λ６－チア－８，２０－ジアザペンタシクロ［１９．３．１．１８，１０．１１４，１８．０２，７］ヘプタコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３－ワン（純度９５％、８０ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（５ｍＬ）溶液に、ヨウ化リチウム（１２０ｍｇ、０．８９７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で６時間加熱し、次いでｒ．ｔ．まで冷却した。混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、１０％水溶液で洗浄した。クエン酸（３ｘ２０ｍＬ）、次にブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カートリッジ、ＤＣＭ中の０－１５％ＭｅＯＨ）で精製した。得られた固体をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）に溶解し、１０％クエン酸水溶液（２ｘ２０ｍＬ）、次にブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をＭｅＣＮ（０．３ｍＬ）で粉砕し、表題化合物（２６ｍｇ、収率３３％、純

度９２％）をオフホワイトの固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 1H). ＯＨ及びＮＨは観測されなかった。ＨＳＱＣで観測された水中２Ｘｃｈピーク。
LCMS: m/z = 505.1 / 507.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.15, 方法Ａ
【０４１７】
実施例７７：２５－クロロ－１７，１９－ジフルオロ－２２，２２－ジオキソ－９－オキサ－２２λ６－チア－３，４，６，２１－テトラザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，６．０１０，１５］オクタコサ－１（２６），２，４，１０，１２，１４，１６（２８），１７，１９，２３（２７），２４－ウンデカエン－２４－オール（化合物７７）の合成



ステップ１
ヒドラジン一水和物（０．５０ｍＬ、９．９９ｍｍｏｌ）を中間体４（純度９７％、３１５ｍｇ、０．４８７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に加え、混合物を６０℃で６時間加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、真空濃縮した後、アセトン（３０ｍＬ）を加え、混合物を真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０－５０％アセトン）で精製した。得られた白色固体をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解した後、１ＭＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）を加えた。混合物を１０分間急速に撹拌した後、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）を加えた。有機物をＥｔＯＡｃ（２ｘ４０ｍＬ）で抽出し、合わせ、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた固体をＭｅＣＮ（３０ｍＬ）に溶解し、水（１０ｍＬ）および１ＭＨＣｌ水溶液（１Ｍ水溶液１ｍＬ）を加えた。溶液をｒ．ｔ．で３０分間撹拌し、次いで真空濃縮して、Ｎ－［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロフェニル］－３－クロロ－５－（ヒドラジンカルボニル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩を黄色の固体（２７３ｍｇ、純度８０％）として得た。
LCMS: m/z = 527.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.64, 方法Ｂ
【０４１８】
ステップ２
Ｎ－［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロフェニル］－３－クロロ－５－（ヒドラジンカルボニル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（純度８０％、２７３ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（８５ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）懸濁液に、ｒ．ｔ．でＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．８０４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をｒ．ｔ．で１５分間撹拌した後、１ＭＨＣｌ水溶液（４ｍＬ）を加えた。二相性混合物を分離し、水相をＤＣＭ（２ｘ５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を疎水性フリットに通し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１．５ｍＬ）で洗浄した。ＮａＨＣＯ$_3$（５ｍＬ）およびブライン（２ｍＬ）を疎水性フリットに通し、真空濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［５－［

［３－クロロ－５－（ヒドラジンカルボニル）－２－メトキシフェニル］スルホニルアミノ］－２，４－ジフルオロフェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（３２６ｍｇ、収率７４％、純度５５％）をオレンジ色の油として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 1.34 (d, J = 2.9 Hz, 9H). ヒドラゾンのＮＨは観察せず
LCMS: m/z = 625.2/627.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.95, 方法Ｂ

【０４１９】

ステップ３

無水ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［５－［［３－クロロ－５－（ヒドラジンカルボニル）－２－メトキシフェニル］スルホニルアミノ］－２，４－ジフルオロフェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（純度５５％、２６０ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（６０μＬ、０．４５２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で４０分間加熱し、次いで真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－７０％アセトン）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［５－［［３－クロロ－５－［［（Ｅ）－ジメチルアミノメチレンアミノ］カルバモイル］－２－メトキシフェニル］スルホニルアミノ］－２，４－ジフルオロフェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（１２６ｍｇ、収率６３％、純度７８％）を黄色オイルとして得た。
LCMS: m/z = 680.3/682.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.85, 方法Ｂ

【０４２０】

ステップ４

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［５－［［３－クロロ－５－［［（Ｅ）－ジメチルアミノメチレンアミノ］カルバモイル］－２－メトキシフェニル］スルホニルアミノ］－２，４－ジフルオロフェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（純度７８％、１２６ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）および酢酸（８ｍＬ）中のトリフルオロ酢酸（１５μＬ、０．１９６ｍｍｏｌ）を、密閉バイアル中で１３０℃にて１．２５時間加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却した後、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）と飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１５０ｍＬ）の急速に撹拌する二相混合物に部分的に加えた。二相混合物をｒ．ｔ．で１０分間撹拌した後、分離した。有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（４０ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カートリッジ、ＤＣＭ中０－１００％アセトン）、次いで分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ３）で精製し、２５－クロロ－１７，１９－ジフルオロ－２４－メトキシ－９－オキサ－２２λ６－チア－３，４，６，２１－テトラザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，６．０１０，１５］オクタコサ－１（２７），２，４，１０（１５），１１，１３，１６，１８，２０（２８），２３，２５－ウンデカエン２２，２２－ジオキシド（１９ｍｇ、収率２３％、純度９０％）を無色オイルとして得た。
^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.40 - 8.32 (m, 1H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 4.19 (s, 3H). １Ｈは観測されなかった。

【０４２１】

ステップ５

２５－クロロ－１７，１９－ジフルオロ－２４－メトキシ－９－オキサ－２２λ６－チア－３，４，６，２１－テトラザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，６．

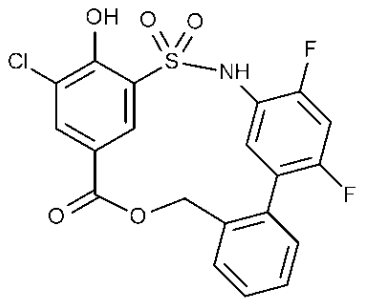
０１０，１５］オクタコサ－１（２６），２，４，１０，１２，１４，１６（２８），１７，１９，２３（２７），２４－ウンデカエン２２，２２－ジオキシド（純度９０％，１９ｍｇ，０．０３３０ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（０．８ｍＬ）に溶解し、ヨウ化リチウム（３５ｍｇ，０．２６１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で４．５時間加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却した。混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、１ＭＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）とブライン（５ｍＬ）の混合液で洗浄し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（２０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（１２ｍｇ、収率７６％、純度９７％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 4H). ＮＨ及びＯＨは観測されなかった。

LCMS: m/z = 503.1 / 505.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 2.77, 方法Ａ

【０４２２】

実施例７８：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン（化合物７８）の合成



ステップ１

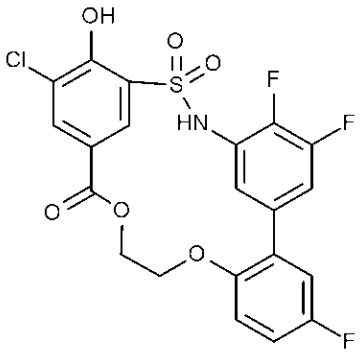
無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体１５（８８ｍｇ，０．１８９ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（０．１２ｍＬ，０．９４７ｍｍｏｌ）の溶液を、密閉バイアル中で１２０℃に３時間加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、真空中で濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製し、凍結乾燥して表題化合物（２７ｍｇ、収率３０％、純度９５％）を黄色粉末として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 12.7 Hz, 1H).

LCMS: m/z = 449.9/451.8 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.00, 方法Ａ

【０４２３】

実施例７９：１５－クロロ－４，２１，２２－トリフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－ワン（化合物７９）の合成



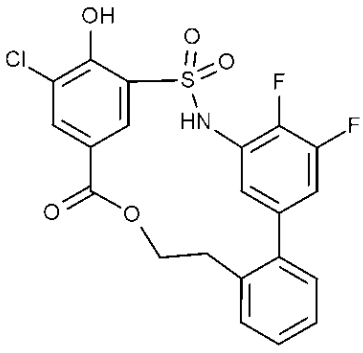
１５－クロロ－４，２１，２２－トリフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－ワン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９８％、１１０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（０．１４ｍＬ，１．０８ｍｍｏｌ）を合わせ、混合物を無水ＤＭＦ（３．３ｍＬ）に溶解した。混合物を１２０℃に加熱し、１時間撹拌した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（５０ｍＬ）を加え、二相混合物を分離した。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を１ＭＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）、次いでブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（６１ｍｇ、収率５８％、純度９９％）を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 5H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H). ＮＨ及びＯＨプロトンは観測されなかった。

LCMS: m/z = 498.0 / 500.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.07, 方法Ａ

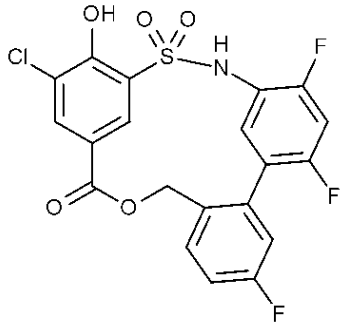
【０４２４】

実施例８０：１４－クロロ－２０，２１－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナエン－１１－ワン（化合物８０）の合成

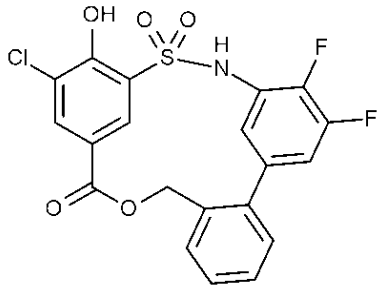


１４－クロロ－２０，２１－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノネン－１１－ワン（中間体１２と同様の方法で合成、２１４．０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（０．２３ｍＬ，１．７４ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加え、無水ＤＭＦ（５ｍＬ）を加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈し、１ＭＨＣｌ水溶液（１００ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$水溶液（４０ｍＬ）、ブライン（４０

ｍＬ）で洗浄した。ＥｔＯＡｃ層を相分離紙に通し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－８０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、次いで凍結乾燥し、表題化合物（１４４ｍｇ、収率８３％、純度９６％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H).
LCMS: m/z = 464.0 & 466.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 4.07, 方法Ａ
【０４２５】
実施例８１：１３－クロロ－４，１９，２１－トリフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン（化合物８１）の合成



１３－クロロ－４，１９，２１－トリフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン（中間体１５と同様の方法で合成、純度９９％、４５ｍｇ、０．０９３０ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（６０μＬ，０．４６５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．１３ｍＬ）溶液を１００℃に１時間加熱し、さらに１２０℃に１時間加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$水溶液（３０ｍＬ）、１ＭＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機相をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（２５ｍｇ、収率５５％、純度９７％）をオフホワイトの固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.02 - 7.73 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.6, 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 5.57 - 5.31 (m, 1H), 5.05 (d, J = 12.7 Hz, 1H). ＯＨとＮＨは統合されていない。
LCMS: m/z = 468.1, 470.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.01, 方法Ａ
【０４２６】
実施例８２：１３－クロロ－１９，２０－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノナエン－１０－ワン（化合物８２）の合成



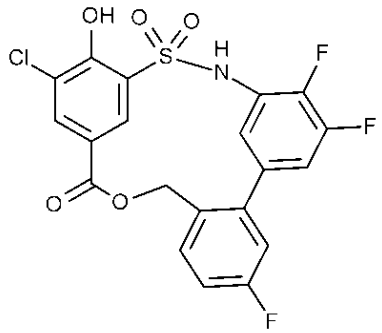
１３－クロロ－１９，２０－ジフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン（中間体１５と同様の方法で合成、９５ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（０．１３ｍＬ、１．０２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を、密閉バイアル中で１００℃、３．２５時間加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機を飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（３０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、１ＭＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）、次いでブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機相を相分離器に通し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製した後、凍結乾燥し、標題化合物（４６ｍｇ、収率４９％、純度９９％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (br. s, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 10.8, 6.8, 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 6.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.63 - 5.19 (m, 2H).

LCMS: m/z = 450.0/452.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.02, 方法Ａ

【０４２７】

実施例８３：１３－クロロ－４，１９，２０－トリフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン（化合物８３）の合成



１３－クロロ－４，１９，２０－トリフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン（中間体１５と同様の方法で合成、純度９９％、７０ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（１５０ｍｇ，０．７１６ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加え、無水ＤＭＦ（２ｍＬ）を加えた。混合物を１２０℃に置き、１時間撹拌した後、ｒ．ｔ．まで冷却した。飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（２５ｍＬ）を加え、二相混合物を分離した。水相をＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。合わせた

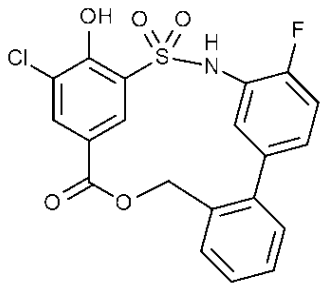
有機抽出物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２５ｍＬ）、次いでブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、凍結乾燥して表題化合物（１６ｍｇ、収率２２％、純度９４％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 8.6, 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.49 - 5.24 (m, 2H). ＮＨ及びＯＨは観測されなかった。

LCMS: m/z = 468.0, 470.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.04, 方法Ａ

【０４２８】

実施例８４：１３－クロロ－１９－フルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノナエン－１０－ワン（化合物８４）の合成



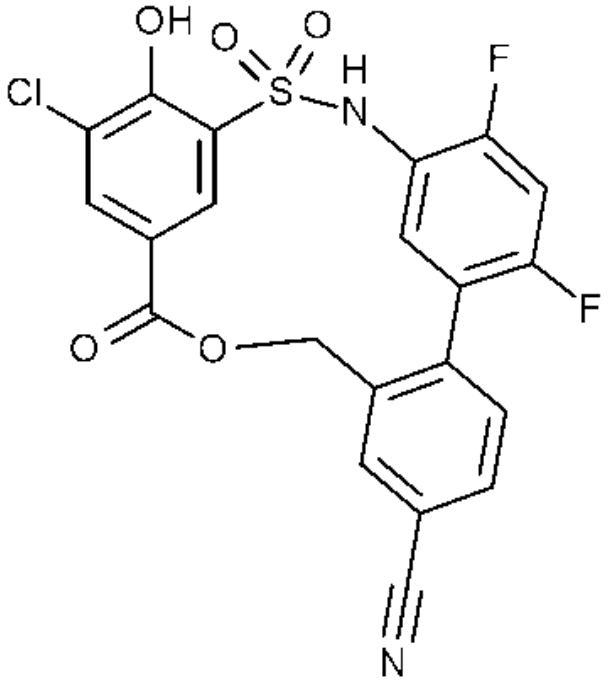
１３－クロロ－１９－フルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン（中間体１５と同様の方法で合成、純度９５％、２３０ｍｇ、０．４８８ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（５ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（０．５０ｍＬ，３．８７ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密閉し、１２０℃で１時間２０分加熱し、その後ｒ．ｔ．まで冷却し、さらに１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１００ｍＬ）、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（４０ｍＬ）、次いでブライン（２×４０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。混合物を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で２回精製し、次いでＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、ＤＣＭ中０－５０％ＭｅＯＨ）し、凍結乾燥して表題化合物（３４ｍｇ、収率１６％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.31 - 5.20 (m, 1H). １Ｈは観測されず。

LCMS: m/z = 432.0 / 434.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.91, 方法Ａ

【０４２９】

実施例８５：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１０，１６，１６－トリオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノナエン－５－カルボニトリル（化合物８５）の合成



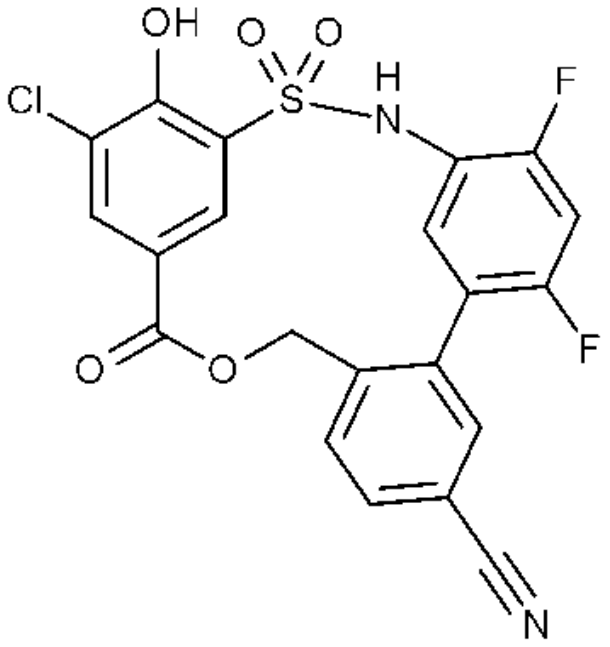
１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１０，１６，１６－トリオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノネン－５－カルボニトリル（中間体１５と同様の方法で合成、純度８７％、３２ｍｇ、０．０５６７ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（４ｍＬ）溶液に、ヨウ化リチウム（７３ｍｇ、０．５４５ｍｍｏｌ）をを加えた。混合物を８０℃で６時間加熱した後、ｒ．ｔ．まで冷却し、ｒ．ｔ．で８時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製した後、凍結乾燥し、標題化合物（２１ｍｇ、収率７５％、純度９８％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.14 (br. s, 1H), 8.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 5.50 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 13.0 Hz, 1H). 1Hは観測されず。

LCMS: m/z = 475.0 / 477.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.81, 方法

【０４３０】

実施例８６：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１０，１６，１６－トリオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノネン－４－カルボニトリル（化合物８６）の合成

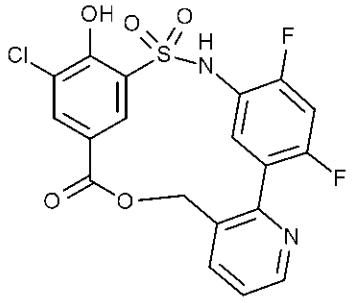


１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１０，１６，１６－トリオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノネン－４－カルボニトリル（中間体１５と同様の方法で合成、純度９６％、１１０ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（２３０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、混合物を２時間撹拌しながら１２０℃に加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（５０ｍＬ）を加えた。二相混合物を分離し、水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）、次いでブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物（６７ｍｇ、収率６３％、純度９７％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.15 (br. s, 1H), 7.97 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 5.51 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 13.1 Hz, 1H).

【０４３１】

実施例８７：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－３，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン（化合物８７）の合成



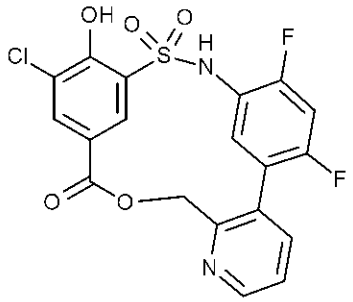
１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－３，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン（中間体１５と同様の方法で合成、純度８０％、１０５ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（６ｍＬ）溶液に、ヨウ化リチウム（１９０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で６時間加熱した後、ｒ．ｔ．まで冷却し、ｒ．ｔ．で８時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製した後、凍結乾燥し、標題化合物（６７ｍｇ，収率８１％，収率９９％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 1H), 5.48 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 13.0 Hz, 1H). １Ｈは観測されず。

LCMS: m/z = 451.1 / 453.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.33, 方法Ａ

【０４３２】

実施例８８：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－６，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン（化合物８８）の合成



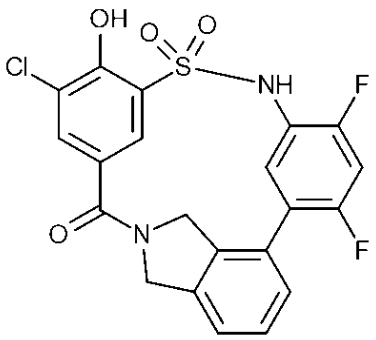
１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－６，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン（中間体１５と同様の方法で合成、純度６５％、３３ｍｇ、０．０４５９ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（４ｍＬ）溶液に、ヨウ化リチウム（６５ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１８時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、凍結乾燥して、標題化合物（１５ｍｇ，収率６９％，純度９９％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.62 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.42 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H). 交換可能なプロトンは観測されなかった。

LCMS: m/z = 451.0 / 453.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.37, 方法Ａ

【０４３３】

実施例８９：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－１６λ６－チア－９，１７－ジアザペンタシクロ［１６．３．１．１６，９．１１１，１５．０２，７］テトラコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン（化合物８９）の合成



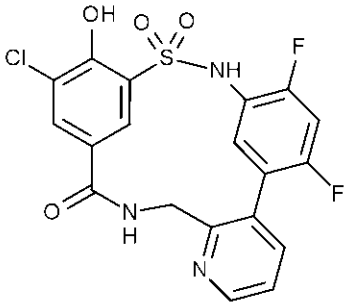
中間体１９（純度８３％、６０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（６．６ｍＬ）溶液に、ヨウ化リチウム（１５６ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で２４時間加熱した後、ｒ．ｔ．まで冷却した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭＨＣｌ水溶液（２ｘ３０ｍＬ）で洗浄し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（１０ｍＬ）、ブライン（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（１７ｍｇ、収率３５％、純度９９％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.17 - 4.37 (m, 2H), 4.01 - 3.78 (m, 2H). １Ｈは観測されず。

LCMS: m/z = 461.1 / 463.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.15, 方法Ａ

【０４３４】

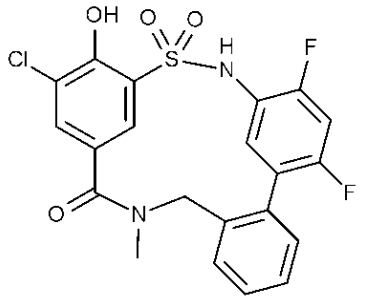
実施例９０：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－１６λ６－チア－６，９，１７－トリアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２２），２，４，６，１１，１３，１５（２３），１８，２０－ノネン－１０－ワン（化合物９０）の合成



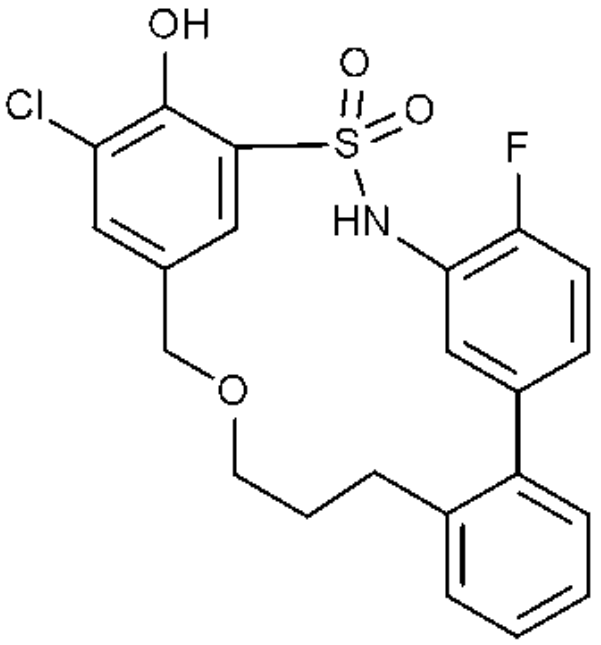
１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－１６λ６－チア－６，９，１７－トリアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２２），２，４，６，１１，１３，１５（２３），１８，２０－ノナエン－１０－ワン（中間体１９と同様の方法で合成、純度８０％、８５ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（６．４ｍＬ）溶液に、ヨウ化リチウム（２１６ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で２時間加熱した後、ｒ．ｔ．まで冷却し、一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭＨＣｌ水溶液（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製し、表題化合物（１６ｍｇ、収率２４％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (353 K, 400 MHz, DMSO) δ 8.61 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.17 - 7.99 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.33

(m, 2H), 7.28 (dd, J = 9.9, 9.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 2H). ２Ｈは観測されず。
LCMS: m/z = 452.0, 453.7 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.38, 方法Ａ
【０４３５】
実施例９１：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－９－メチル－１６，１６－ジオキソ－１６λ６－チア－９，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２２），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８，２０－ノネン－１０－ワン（化合物９１）の合成



４，２１－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１５，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノネン－１２－ワン（中間体１９と同様の方法で合成、純度７６％、９０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ヨードシクロヘキサン（１９１μL、１．４８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２０℃で２時間加熱した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、ＤＣＭ（５ｍＬ）および飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（３ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水層をさらにＤＣＭ（３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を相分離器に通した後、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製し、表題化合物（４．４ｍｇ、収率１９％、純度９８％）をオフホワイトの固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.33 - 7.10 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.33 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H).
LCMS: m/z = 465.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.11, 方法Ａ
【０４３６】
実施例９２：１５－クロロ－２１－フルオロ－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１６－オール（化合物９２）の合成



ステップ１

中間体２０（純度５０％、５５０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）および５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］フェニル］－２－フルオロ－アニリン（中間体８と同様の方法で合成、純度９０％、４０５ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（６ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃に加熱し、１時間撹拌した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、１ＭＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、Ｎ－［５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（４４４ｍｇ、収率７０％、純度９５％）を粘稠な無色油として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.07 (s, 6H).

LCMS: m/z = 594.2/596.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.21, 方法Ｃ

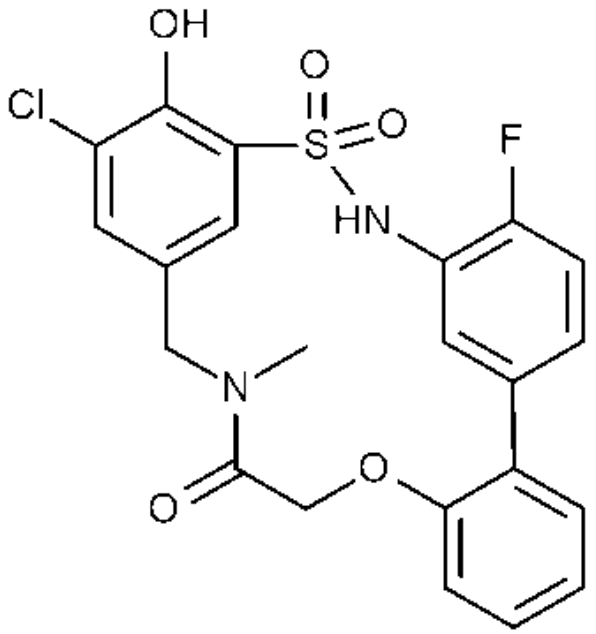
【０４３７】

ステップ２

トリフェニルホスフィン（４００ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（４８０ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に加え、白色懸濁液が形成されるまで１０分間撹拌した。ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のＮ－［５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（純度９５％、４００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の別の溶液を調製し、２つの成分を合わせた。得られた混合物をｒ．ｔ．で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－３０％ＥｔＯＡｃ）で精製して、５－（ブロモメチル）－Ｎ－［５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（１０５

ｍｇ、収率３０％、純度９０％）を無色オイルとして得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 4H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 1.47 (p, J = 6.0 Hz, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.06 (s, 6H).
LCMS: m/z = 654.0/656.3/658.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.31, 方法Ｃ
【０４３８】
ステップ３
５－（ブロモメチル）－Ｎ－［５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－２－メトキシ－ベンゼンスルホンアミド（純度９０％、１００ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（３．０ｍｇ、０．０１５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で１時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、５－（ブロモメチル）－３－クロロ－Ｎ－［２－フルオロ－５－［２－（３－ヒドロキシプロピル）フェニル］フェニル］－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（７７ｍｇ、収率９３％、純度９０％）を粘着性の白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.24 - 3.19 (m, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H).
LCMS: m/z = 540.0/542.1/544.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02, 方法Ｂ
【０４３９】
ステップ４
５－（ブロモメチル）－３－クロロ－Ｎ－［２－フルオロ－５－［２－（３－ヒドロキシプロピル）フェニル］フェニル］－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（純度９０％、７５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）の０℃溶液に、鉱油中水素化ナトリウム（６０％、１６ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で２時間加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却した後、１ＭＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）を加えた。二相混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、得られた二相混合物を分離した。有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中２０－１００％ＤＣＭ）で精製し、１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン１８，１８－ジオキシド（２９ｍｇ、収率４６％、純度９７％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.51 (p, J = 6.5 Hz, 2H).
LCMS: m/z = 460.1/462.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 方法Ｂ
【０４４０】
ステップ５
１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン１８，１８－ジオキシド（純度９７％，２７ｍｇ，０．０５５ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（１．５ｍＬ）溶液にヨウ化リチウム（５０ｍｇ，０．３７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に加え、溶液を１ＭＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）、Na_2SO_3（３０ｍＬ）、ブ

ライン（２０ｍＬ）で順次洗浄した。有機相をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（１９ｍｇ、収率７４％、純度９９％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H).
LCMS: m/z = 446.1/448.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.94, 方法A
【０４４１】
実施例９３：１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－１１－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３（２５），１４，１６，２０，２２－ノネン－１０－ワン（化合物９３）の合成



ステップ１
中間体２０（４ｍｍｏｌ、純度５０％）および２－［２－（３－アミノ－４－フルオロ－フェニル）フェノキシ］酢酸メチル（中間体８と同様の方法で合成、純度８５％、１．０７ｇ、３．２９ｍｍｏｌ）のピリジン（８ｍＬ）溶液を５０℃で１時間撹拌した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）および１ＭＨＣｌ水溶液（４０ｍＬ）で希釈し、二相層を分離した。水相をさらにＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機を水（４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル２－［２－［３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシ－フェニル］スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］アセテート（８９８ｍｇ、収率５３％、純度９５％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 5.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).
LCMS: m/z = 508.1/510.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 方法B
【０４４２】
ステップ２

メチル２－［２－［３－［［３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシ－フェニル］スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］アセテート（純度９５％、１８０ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２．７ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．９０ｍＬ、１．８０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間ｒ．ｔ．で撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残りの水性混合物を１ＭＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）で希釈した。混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、次いで濃縮して、３－クロロ－５－［［２－フルオロ－５－［４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（１６４ｍｇ、収率９３％、純度９５％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.00 (br. s, 1H), 10.11 (br. s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 8.5, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.5, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 5.72 - 5.06 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

LCMS: m/z = 494.1/496.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.83, 方法Ｂ

【０４４３】

ステップ３

２－［２－［［３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシフェニル］スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］酢酸（純度９５％、５０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、MnO_2（８２ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）および$CHCl_3$（３ｍＬ）の混合物をｒ．ｔ．で６．５時間、次いで３５℃で一晩撹拌した。さらにMnO_2（８２ｍｇ，０．９４５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃で４時間撹拌した。混合物をセライトでろ過し、ＤＣＭで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、２－［２－［３－［（３－クロロ－５－ホルミル－２－メトキシフェニル）スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］酢酸（４１ｍｇ，収率８５％，純度９７％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.00 (br. s, 1H), 10.39 (br. s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

LCMS: m/z = 492.1/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.88, 方法Ｂ

【０４４４】

ステップ４

２－［２－［３－［（３－クロロ－５－ホルミル－２－メトキシフェニル）スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］酢酸（純度９７％、４１ｍｇ、０．０８０５ｍｍｏｌ）とＤＣＭ（４ｍＬ）の混合物に、ＥｔＯＨ中のメチルアミン（３３％、１５μＬ、０．１２１ｍｍｏｌ）を加え、次いでトリアセトキシ水素化ナトリウム（３４ｍｇ、０．１６１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩ｒ．ｔ．で撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、１：３　ＩＰＡ：$CHCl_3$（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮して、２－［２－［３－［３－クロロ－２－メトキシ－５－（メチルアミノメチル）フェニル］スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］酢酸（３７ｍｇ、収率８１％、純度９０％）をオフホワイトの固体として得た。

LCMS: m/z = 509.1/511.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.68, 方法Ｂ

【０４４５】

ステップ５

２－［２－［３－［３－クロロ－２－メトキシ－５－（メチルアミノメチル）フェニル］スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］酢酸（純度９０％、４９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１３４μＬ、０．７７ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（８ｍＬ）に溶解し、Ｔ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中５０％）（１３７μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、混合物をｒ．ｔ．で３０分間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水相をさらにＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出し

た。合わせた有機相を水（４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、相分離器に通し、濃縮して、１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１１－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノネン－１０－ワン（３５ｍｇ，収率７５％，純度９２％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 6.97 - 6.83 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.62 - 4.26 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 3H).

LCMS: m/z = 489.1/491.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 方法Ｂ

【０４４６】

ステップ６

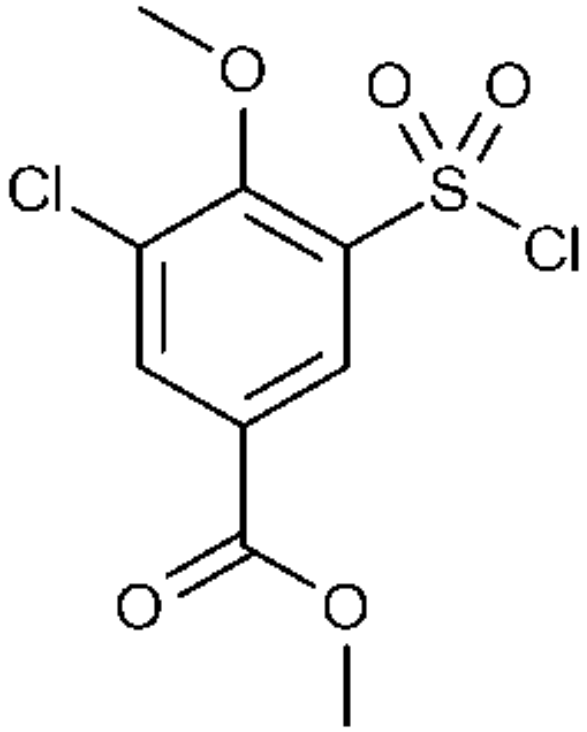
１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１１－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３（２５），１４，１６，２０，２２－ノナエン－１０－ワン（９２％、３５ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（１ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（４３μＬ、０．３３２ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加え、バイアルを密封し、１２０℃で４時間加熱した。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（３０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、１ＭＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を相分離器に通し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（８．０ｍｇ，収率２５％，純度９７％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.00 (m, 4H), 6.96 - 6.83 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.65 - 4.01 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

LCMS: m/z = 475.1/477.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.21, 方法Ａ

【０４４７】

実施例９４：中間体１の合成：３－クロロ－５－クロロスルホニル－４－メトキシ－安息香酸メチル



ステップ１

３－ブロモ－５－クロロ－４－メトキシ－安息香酸メチル（９５％，１０．０ｇ，３４．０ｍｍｏｌ）の無水１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（５．５０ｇ，４２．６ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を窒素で５分間バブリングした後、フェニルメタンチオール（５．００ｇ，４０．３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１．００ｇ，１．０９ｍｍｏｌ）およびキサントホス（１．２０ｇ，２．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１８時間加熱した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却した後、水（１００ｍＬ）に加え、ＥｔＯＡｃ（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（３５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中酢酸エチル、ヘプタン中０－６０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシ－安息香酸メチル（１１．９０ｇ、収率９８％、純度９０％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

【０４４８】

ステップ２

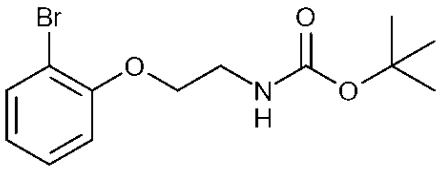
メチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート（９５％、１１．００ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２００ｍＬ）、酢酸（１０ｍＬ）および水（７ｍＬ）の混合物に懸濁し、得られた混合物を氷浴で０℃に冷却した。次いで、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（１３．００ｇ，６６．０ｍｍｏｌ）を部分的に（約１５分かけて）添加し、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。ＭｅＣＮを減圧下で除去し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えた。溶液を０℃に冷却し、５％$NaHCO_3$（２０ｍＬ）水溶液をゆっくりと加えた。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、３－クロロ－５－クロロスルホニル－４－メトキシ－安息香酸メチル（５０．０％）（１７．７０ｇ，２９．６ｍｍｏｌ，収率９１％）を透明な油として得た。

LCMS: m/z = 278.9 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02 min, 方法Ｂ（スルホン酸として

イオン化する）

【０４４９】

実施例９５：中間体２の合成：Ｎ－［２－（２－ブロモフェノキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル



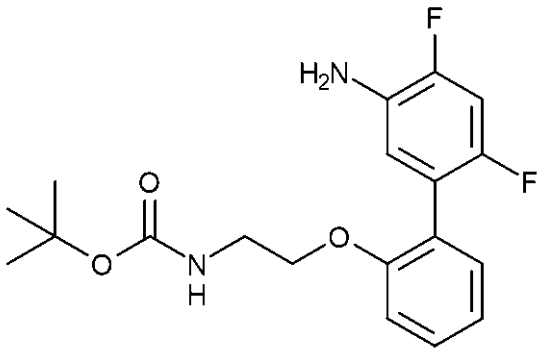
２－ブロモフェノール（０．４１ｍＬ，３．５７ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（０．４８ｍＬ，３．１０ｍｍｏｌ）をトリフェニルホスファン（１３９９ｍｇ，５．３３ｍｍｏｌ）とともに無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）中に入れ、混合物を０℃に冷却した。ＤＩＡＤ（１．１ｍＬ，５．３３ｍｍｏｌ）を３０分かけて部分的に加えた。混合物をｒ．ｔ．に温め、５６時間撹拌した。さらにｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（０．１４ｍＬ，０．９３１ｍｍｏｌ）、ＤＩＡＤ（０．６１ｍＬ，３．１０ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスファン（８１４ｍｇ，３．１０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、Et_2O（２ｘ３０ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をＥｔＯＨ（２７．５ｍＬ）に溶解し、二塩化亜鉛（６８２ｍｇ、５．００ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。溶液を濾過し、ＥｔＯＨで洗浄し、濾液を真空下で濃縮し、ＥｔＯＨ（１１ｍＬ）に溶解し、再度濾過した。残渣をＦＣＣ（３５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中５－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、表題化合物（７７２ｍｇ、収率６１％、純度８０％）を黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

LCMS: m/z = 217.8 / 219.8 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.01 min, 方法Ｂ

【０４５０】

実施例９６：中間体３の合成：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェノキシ］エチル］カルバメート



中間体２（８０％，８４０ｍｇ，２．１３ｍｍｏｌ）と２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（８０％，８１３ｍｇ，２．５５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０．２ｍＬ）に溶解し、ｒ．ｔ．で撹拌した。これに炭酸カリウム（０．６８ｇ，４．９０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素で５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９０ｍｇ，０．１２３ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、さらに５分間脱気した。さらに２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（８０％，６０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７７ｍｇ，０．１０６ｍ

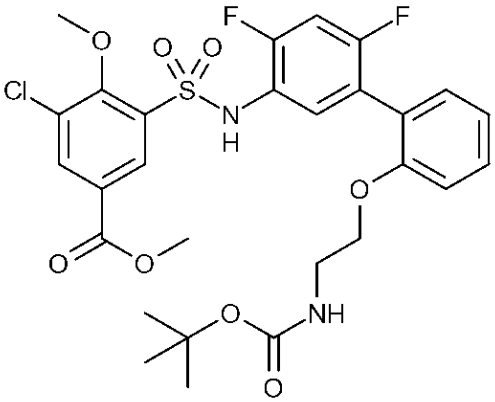
ｍｏｌ）および炭酸カリウム（０．３５ｇ，２．２７ｍｍｏｌ）を加え、５分間脱気した。その後、反応混合物を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、セライトで濾過し、ＥｔＯＡｃと水で洗浄した。水（１５ｍＬ）を濾液に加え、ＥｔＯＡｃ（３ｘ１５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇSiO_2カラム、ヘプタン中５－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、表題化合物（０．６５ｇ、収率７６％、純度９０％）を透明なオイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

LCMS: m/z = 264.9 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 0.99 min, 方法Ｂ

【０４５１】

実施例９７：中間体４の合成：メチル３－［［５－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート



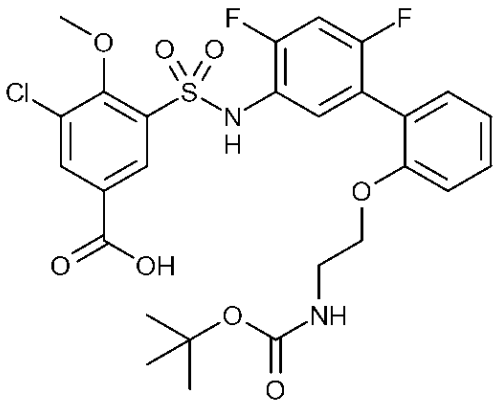
中間体１（７０％，６８６ｍｇ，１．６１ｍｍｏｌ）と中間体３（９０％，６５０ｍｇ，１．６１ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（９ｍＬ）に溶解し、５０℃に２．５時間加熱した。さらに中間体１（７０％，６９ｍｇ，０．１６１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却した。混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１４ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－３０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、表題化合物をオフホワイト固体として得た（５９５ｍｇ、収率５３％、純度９０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

LCMS: m/z = 625.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.13, 方法Ｂ

【０４５２】

実施例９８：中間体５の合成：３－［［５－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－安息香酸



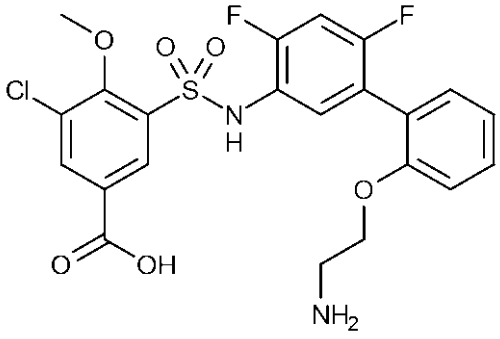
中間体４（５９５ｍｇ，０．９４９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、１Ｍ水酸化ナトリウム（０．４７ｍＬ，０．４７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で４時間撹拌した。さらに１Ｍ水酸化ナトリウム（０．４７ｍＬ，０．４７４ｍｍｏｌ）を加え、混合物をｒ．ｔ．で２時間撹拌した。さらに１Ｍ水酸化ナトリウム（０．４７ｍＬ，０．４７４ｍｍｏｌ）を加え、混合物をｒ．ｔ．で一晩（約１６時間）撹拌した。ＴＨＦを窒素気流下で留去し、水層を２ＭＨＣｌ水溶液でｐＨ１に酸性化したところ、沈殿物が生成した。これを濾過し、２ＭＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、真空オーブンで乾燥して、表題化合物を白色固体として得た（４９５ｍｇ、収率７９％、純度９３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 5H), 3.16 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

LCMS: m/z = 611.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 方法Ｂ

【０４５３】

実施例９９：中間体６の合成：３－［［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－安息香酸



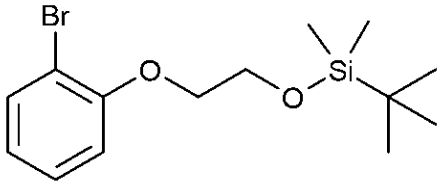
中間体５（９３％，４９５ｍｇ，０．７５１ｍｍｏｌ）を無水１，４－ジオキサン（４ｍＬ）に懸濁し、ジオキサン中４Ｍ塩化水素（５．１ｍＬ，２０．４ｍｍｏｌ）を加え、混合物をｒ．ｔ．で２．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＭｅＯＨに溶解し、ＳＣＸカートリッジ（５ｇ）を用いて精製した；最初にＭｅＯＨ（２ＣＶ）で溶出し、続いてＭｅＯＨ中７Ｍアンモニア（２ＣＶ）で溶出した。アンモニア画分を合わせて濃縮し、表題化合物（３３３ｍｇ、収率７８％、純度９０％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 H

z, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.11 (t, J = 5.5 Hz, 2H). ４Ｈは観測されず。
LCMS: m/z = 513.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.71, 方法Ｂ

【０４５４】

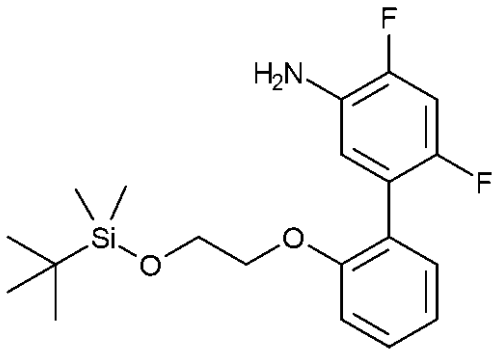
実施例１００：中間体７の合成：２－（２－ブロモフェノキシ）エトキシ－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン



２－ブロモフェノール（１．００ｇ，５．７８ｍｍｏｌ）、２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エタノール（１．２０ｇ，６．８１ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１．８０ｇ，６．８６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、ＤＩＡＤ（１．４０ｇ，６．９２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を４０℃で３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで洗浄したセライトのパッドに通し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－５０％酢酸エチル）で精製し、表題化合物（１．９１ｇ、収率１００％）を無色オイルとして得た。
^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.53 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).
LCMS: m/z = no clear mass ion (ESI+), RT = 1.34, 方法Ｂ

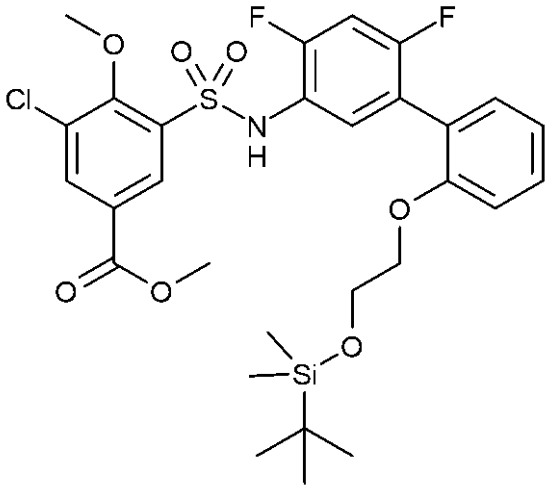
【０４５５】

実施例１０１：中間体８の合成：５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリン

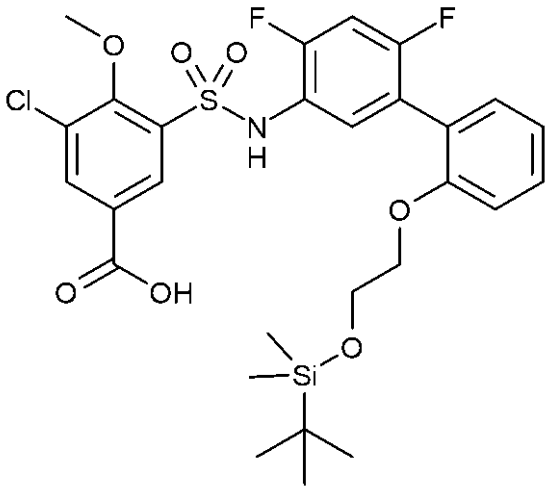


中間体７（７００ｍｇ，２．１１ｍｍｏｌ）と２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（９９％，６５０ｍｇ，２．５２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（６００ｍｇ，４．３４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１０分間N_2で脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１６０ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をさらに５分間脱気した後、容器を密閉し、反応混合物を１００℃に加熱し、還流下で１８時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）で洗浄した。二相の濾液を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－５０％酢酸エチル）で精製し、表題化合物（６３５ｍｇ、収率７１％、純度９０％）を淡黄色オイルとし

て得た。
^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.32 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 10.8, 9.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 0.85 (s, 9H), -0.02 (s, 6H). ２Ｈは観測されず。
LCMS: m/z = 380.1 [M+H]+, (ESI-), RT = 1.20, 方法Ｂ
【０４５６】
実施例１０２：中間体９の合成：メチル　３－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート



中間体１（５０％，６００ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）と中間体８（９０％，３５０ｍｇ，０．８３０ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（６ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃に加熱し、１．５時間撹拌した。さらに中間体１（５０％，３００ｍｇ，０．５０１ｍｍｏｌ）を加え、反応を５０℃で１時間撹拌した。反応混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、１Ｍ水性塩酸（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、表題化合物（５６０ｍｇ、収率８３％、純度８０％）を粘稠な黄色オイルとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 10.0, 9.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.03 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.08 (s, 6H).
LCMS: m/z = 640.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.28, 方法Ｂ
【０４５７】
実施例１０３：中間体１０の合成：３－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－安息香酸



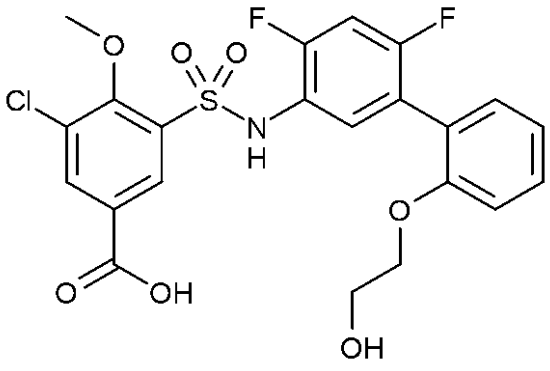
中間体９（８０％、５６０ｍｇ、０．６９８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（７ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．２ｍＬ、２．４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で４時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残った水溶液を１ＭＨＣｌ水溶液で酸性化した。ＤＣＭ（３０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相を追加のＤＣＭ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－６０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、標題化合物（４２８ｍｇ、収率９７％、純度９９％）を粘性のあるオレンジ色の油として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.64 (broad s, 1H), 10.35 (broad s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.9, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.18 (s, 6H).

LCMS: m/z = 626.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.17, 方法Ｂ

【０４５８】

実施例１０４：中間体１１の合成：３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸

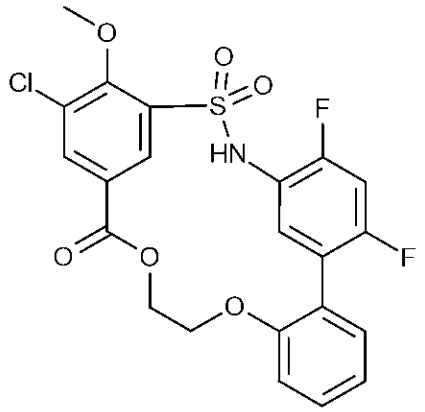


中間体１０（４２５ｍｇ，０．６７０ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（９ｍＬ）に溶解し、撹拌溶液に１ＭＴＢＡＦ（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液）（０．８０ｍＬ，０．８００ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物をｒ．ｔ．で３時間撹拌した後、追加の１Ｍ　ＴＢＡＦ（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液）（０．４０ｍＬ，０．４００ｍｍｏｌ）を加え、撹拌溶液をさらに１５時間放置した。ＴＨＦを減圧下で除去し、残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）の混合物に取

った。混合物を分離し、水相を再度ＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮して、標題化合物（４２９ｍｇ、収率１００％、純度８０％）を粘性の無色油として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.5 Hz, 2H). ３Ｈは観測されず。
LCMS: m/z = 512.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.82, 方法Ｂ

【０４５９】

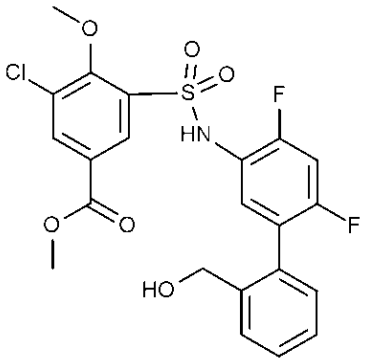
実施例１０５：中間体１２の合成：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－ワン



中間体１１（８０％、４２０ｍｇ、０．６５４ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、２，４，６－トリクロロベンゾイルクロリド（２００ｍｇ、０．８２０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３０ｍＬ、１．７２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。次に、４－ジメチルアミノピリジン（１０ｍｇ、０．０８１９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６５℃でさらに３時間撹拌した。溶媒の容積を真空下で減らし、残渣を１ＭＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）の混合物に取った。層を分離し、水相を追加のＥｔＯＡｃ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、ＤＣＭ中０－２０％ＭｅＯＨ）で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製して、標題化合物（６１ｍｇ、収率１８％、純度９８％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.59 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (broad s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.03 (s, 3H).
LCMS: m/z = 494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 方法Ｂ

【０４６０】

実施例１０６：中間体１３の合成：３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸メチル



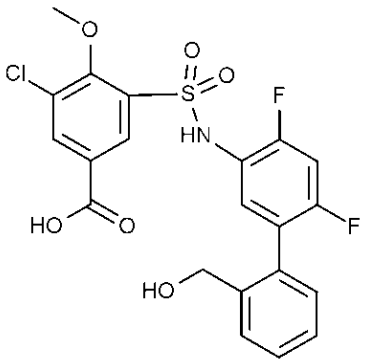
［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェニル］メタノール（中間体８と同様の方法で合成、純度８８％、２６８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（５ｍＬ）溶液に、中間体１（純度５０％、７２０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を圧力管中５０℃で１時間撹拌し、１ＭＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（３ｘ１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃ）で精製し、表題化合物（３５６ｍｇ、収率４４％、純度６１％）を黄色のガムとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.26 (m, 5H), 5.06 (s, 1H), 4.20 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

LCMS: m/z = 496.2/498.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.99, 方法Ｂ

【０４６１】

実施例１０７：中間体１４の合成：３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸



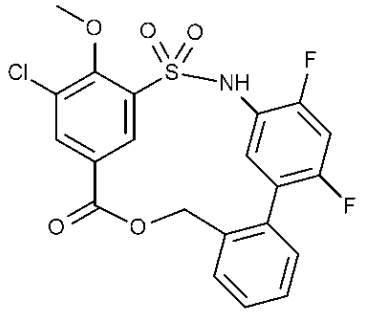
中間体１３（純度６１％、３５６ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．１ｍＬ、２．１８ｍｍｏｌ）を加え、混合物をｒ．ｔ．で３時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で洗浄し、有機層を捨てた。水層を１ＭＨＣｌ水溶液の添加により約ｐＨ６に酸性化した。混合物をＥｔＯＡｃ（３ｘ２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物（２４８ｍｇ、定量収率、純度８５％）を黄色の泡として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.20 - 8.14 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

LCMS: m/z = 482.2/484.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.86, 方法Ｂ

【０４６２】

実施例１０８：中間体１５の合成：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン



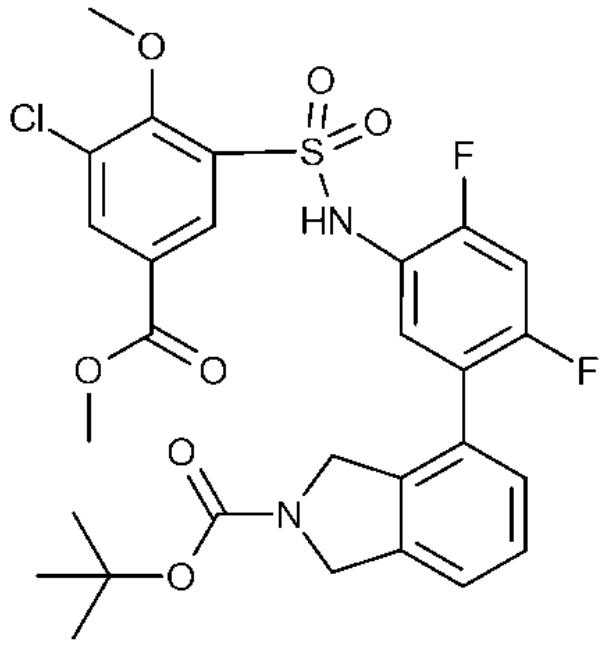
ＤＭＡＰ（１１ｍｇ、０．０８７１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の中間体１４（純度８５％、２４８ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（１９８ｍｇ、０．９５８ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物をｒ．ｔ．で４．５時間撹拌した。さらにＤＣＣ（４５ｍｇ，０．２１８ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（２．７ｍｇ，０．０２１８ｍｍｏｌ）を加え、混合物をｒ．ｔ．で２２時間撹拌した。混合物を水（１５ｍＬ）で洗浄し、相分離器を用いて分離した。水層をＤＣＭ（２ｘｍＬ）でさらに抽出し、その都度相分離器で層を分離した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－１００％ＤＣＭ）で精製し、表題化合物（８８ｍｇ、収率４３％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 5.42 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

LCMS: m/z = 464.2/466.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.07, 方法Ｂ

【０４６３】

実施例１０９：中間体１６の合成：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（３－クロロ－２－メトキシ－５－メトキシカルボニル－フェニル）スルホニルアミノ］－２，４－ジフルオロ－フェニル］イソインドリン－２－カルボキシレート



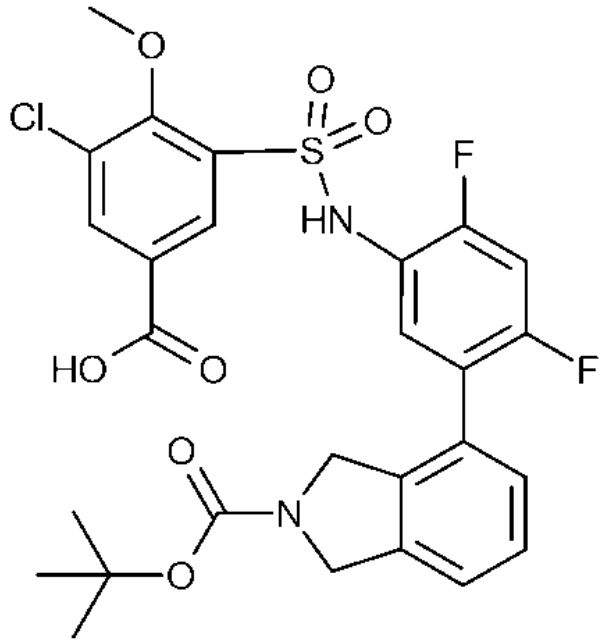
中間体１（５０％，７００ｍｇ，１．１７ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）イソインドリン－２－カルボキシレート（中間体３と同様の方法で合成，純度９９％，３００ｍｇ，０．８５７ｍｍｏｌ）をピリジン（７．８７５ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃に加熱し、１時間２０分間撹拌した。混合物をｒ．ｔ．まで冷却し、１ＭＨＣｌ水溶液（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－３０％ＥｔＯＡｃ）で精製し、標題化合物をオフホワイト固体として得た（１６８ｍｇ、収率２６％、純度８１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.48 - 7.10 (m, 5H), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.94 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.85 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 19.7 Hz, 9H).

LCMS: m/z = 607.2/609.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.17, 方法Ｂ

【０４６４】

実施例１１０：中間体１７の合成－３－［［５－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルイソインドリン－４－イル）－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－安息香酸



中間体１６（１６６ｍｇ、純度８１％、０．２２ｍｍｏｌおよび１３５ｍｇ、純度９３％、０．２０１ｍｍｏｌ）の２つのバッチをＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．３３ｍＬ、６．６６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をｒ．ｔ．で２６時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残渣を１ＭＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）およびＤＣＭ（２０ｍＬ）に取り込み、層を分離した。水層をさらにＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮して表題化合物（２５０ｍｇ、収率９１％、純度９２％）を淡橙色固体として得た。

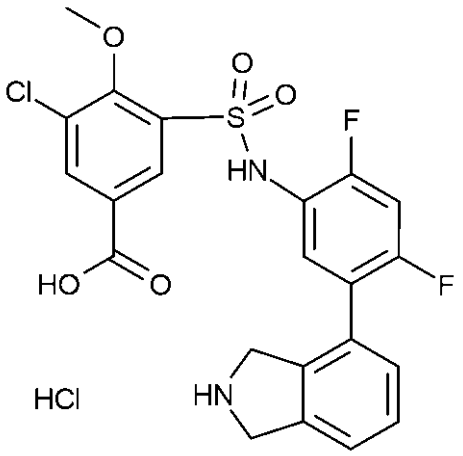
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.43 - 7.06 (m, 5H), 4.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.47 - 1.37 (m, 9H). ＮＨは観測されず。

LCMS: m/z = 593.2/595.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.04, 方法Ｂ

【０４６５】

実施例１１１：中間体１８の合成：３－クロロ－５－［（２，４－ジフルオロ－５－イソ

インドリン－４－イル－フェニル）スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸塩酸塩



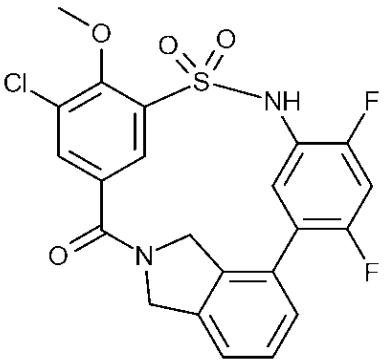
中間体１７（純度９１％、２４８ｍｇ、０．３７９ｍｍｏｌ）をジオキサン中の４ＭＨＣｌ（４．０ｍＬ、１６．０ｍｍｏｌ）に溶解し、混合物をｒ．ｔ．で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を超音波処理しながらＤＣＭ（２０ｍＬ）に取り込み、濃縮した。これを３回繰り返し、表題化合物（２３２ｍｇ、定量的収率、純度９０％）を紫色の固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.59 (br. s, 2H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

LCMS: m/z = 493.1/495.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.64, 方法Ｂ

【０４６６】

実施例１１２：中間体１９の合成：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－１６λ６－チア－９，１７－ジアザペンタシクロ［１６．３．１．１６，９．１１１，１５．０２，７］テトラコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノネン－１０－ワン

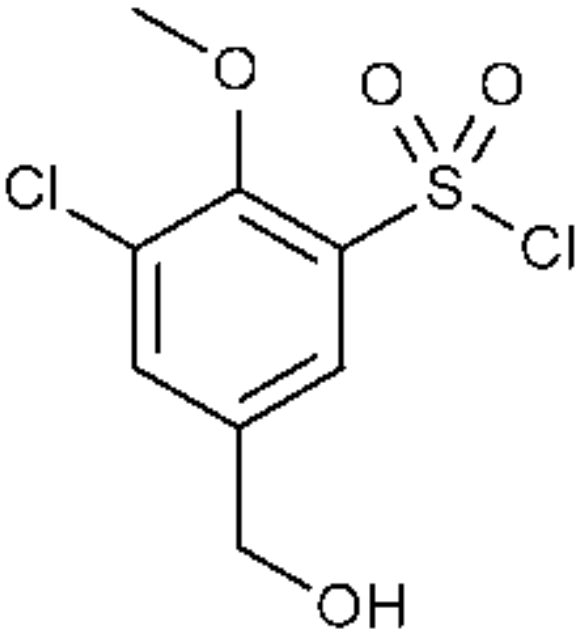


無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のＴ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中５０％）（０．６０ｍＬ、１．０１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３２ｍＬ、１．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の中間体１８（純度９０％、２０８ｍｇ、０．３５２ｍｍｏｌ）の溶液を滴下添加した。混合物をｒ．ｔ．で１０分間撹拌した。混合物を直ちに水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－１００％のＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０－１００％のＥｔＯＡｃ）で精製し、表題化合物（１１２ｍｇ、収率５５％、純度８３％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.28 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 4H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.80 (s, 2H).
LCMS: m/z = 475.0/477.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.92, 方法B

【０４６７】

実施例１１３：中間体２０の合成：３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシ－ベンゼンスルホニルクロリド



ステップ１

３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシ－安息香酸メチル（２．０ｇ、６．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に、水素化ホウ素リチウム（６７５ｍｇ、３１．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物をｒ．ｔ．で４時間撹拌した。混合物に水（２０ｍＬ）をゆっくり加えて慎重にクエンチし、濃縮してＴＨＦとＭｅＯＨを除去した。水性残渣をＥｔＯＡｃ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、（３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシ－フェニル）メタノール（１．９０ｇ、収率９９％、純度９５％）を緑色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).
LCMS: m/z = 293.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.98, 方法B

【０４６８】

ステップ２

（３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシフェニル）メタノール（純度９５％、１．９０ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（３５ｍＬ）、酢酸（１．８ｍＬ）、水（１．２ｍＬ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を氷浴で０℃まで冷却した。次に、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（２．４５ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）を約１５分かけて少しずつ加え、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。ＭｅＣＮを減圧下で除去し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えた。溶液を０℃まで冷却し、５％$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）をゆっくりと加えた。有機層は分離され、Na_2SO_4で乾燥され、濾過され、減圧下で濃縮されて、無色の油として表題化合物（２．７０ｇ、収率８１％、純度５０％）が得られ、これは精製することなくその後の反応に使用された。

LCMS: m/z = 251.2/253.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.83, 方法B

【０４６９】

実施例１１４：ヒトＡＣＬＹ（ｈＡＣＬＹ）ＲＦ／ＭＳ活性アッセイ

本開示の化合物を、ラピッドファイア質量分析（ＲＦ／ＭＳ）を使用してｈＡＣＬＹを阻害する効能について評価した。

各化合物の最終反応容量は２０μｌで、Ｇｒｅｉｎｅｒの３８４ウェル小容量ディープウェルプレート（カタログ番号７８４２０１）を使用して、バッファー（５０ｍＭヘペスｐＨ８．０、１０ｍＭＭｇＣｌ２、０．００３％ＢＳＡ、０．０１％Ｂｒｉｊ３５、５０ｍＭＮａＣｌ、４ｍＭＤＴＴ）および１ｎＭｈＡＣＬＹ、ＥＶ１２９９２、ＰＰ６６９２）で構成された。最高濃度１０μＭの２倍希釈系列を使用して、濃度応答曲線を記録した。基質（ＣｏＡ）と生成物（アセチルＣｏＡ）の両方が定量化され、比率が示された。阻害率を決定するために、陰性（０％阻害）および陽性（１００％阻害）コントロールの両方を使用して比率を正規化した。最終ＤＭＳＯ濃度は１％（ｖ／ｖ）であった。化合物は、ＲＴ（２０℃）で緩衝酵素溶液とともに３０分間プレインキュベートされ、基質溶液（最終濃度：１５μＭコエンザイムＡ、５０μＭＡＴＰ、５０μＭクエン酸）が添加されて酵素反応が開始された。酵素反応は、ＲＴでさらに３０分間インキュベートされた。反応は、H_2O中の５％ギ酸４０μｌを添加してクエンチし、遠心分離（２０℃で１０分間、４３５０ｒｐｍ）した。

生成物の形成は、ＣｏＡ（基質）からアセチルＣｏＡ（生成物）への質量変化に基づくＲＦ／ＭＳベースの方法を使用して定量化した。結果を表２に示す。

表２．Ａは２０ｎＭ未満、Ｂは２０ｎＭ以上１００ｎＭ未満、Ｃは１００ｎＭ以上１０００ｎＭ未満、Ｄは１００００ｎＭ以上である。

【表２】

表２．ｈＡＣＬＹRM／ＭＳ活性アッセイデータ

化合物番号	RPMS IC_{50} G 平均
2	B
3	C
4	B
5	C
6	C
7	A
8	B
9	D
10	B
11	D
12	D
13	D
14	D
15	D
16	B
17	C
18	B
19	C
20	A
21	A
22	B
23	A
24	B
25	D
26	A
27	B
28	B
29	B
30	B
31	C
32	A
33	B
34	C
35	D
36	B
37	C
38	B
39	A
40	C
41	A
42	B
43	B
44	C
45	B
46	A

化合物番号	RFMS IC_{80} G 平均
47	B
48	A
49	D
50	A
51	C
52	B
53	C
54	A
55	A
56	A
57	B
58	B
59	D
60	D
61	D
62	D
63	D
64	D
65	D
66	B
67	A
68	A
69	C
70	B
71	A
72	A
73	B
74	B
75	C
76	B
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	C
85	A
86	C
87	B
88	C
89	C
90	C
91	C
92	C
93	B

【０４７０】
実施例１１５：ｈＡＣＬＹＡＤＰ－Ｇｌｏ^{TM}（トレードマーク）活性アッセイ
本開示の化合物を、ｈＡＣＬＹの酵素活性から形成されるＡＤＰを測定するＡＤＰ－Ｇｌｏ^{TM}（トレードマーク）アッセイを使用して、ｈＡＣＬＹを阻害する効能について評価した。
試験化合物を、１１ポイントの濃度範囲にわたってＤＭＳＯで３倍連続希釈され、３８４ウェルプレートに分配した。組み換えヒトＡＣＬＹ全長タンパク質が精製されました。反応中のＡＣＬＹタンパク質、クエン酸ナトリウム、補酵素ＡおよびＡＴＰの濃度を、ＡＤＰ－Ｇｌｏ^{TM}キナーゼ（ＰｒｏｍｅｇａＩｎｃ．）を使用した標準化された均一酵素アッセイ用に最適化した。アッセイでは、酵素反応から形成されるＡＤＰを測定した。
反応バッファーは、アッセイバッファー（５０ｍＭＨＥＰＥＳｐＨ８．０、１０ｍＭＭｇＣｌ２、４ｍＭ１，４－ジチオトレイトール、０．０１％Ｂｒｉｊ（登録商標）３５）で構成した。
ＡＣＬＹタンパク質（０．５ｎＭ）を調製した反応緩衝液に加え、混合物をアッセイプレートに分注し、室温で３０分間インキュベートした。次に、１５μＭクエン酸ナトリウム、１μＭコエンザイムＡ、および８０μＭＡＴＰをアッセイプレートに加え、室温で６０分間インキュベートした。各ウェルの最終反応容量は５μＬであった。
５μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ^{TM}試薬を加え、混合物を室温で４０分間インキュベートした。１０μｌのＡＤＰ－Ｇｌｏ^{TM}検出試薬を加え、混合物を室温で３０分間インキュベートした。発光は、超発光モジュールを備えたＥｎＶｉｓｉｏｎマイクロプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒＩｎｃ）を使用して測定した。濃度反応曲線フィッティングおよびＩＣ５０の決定は、４パラメータロジスティック回帰適合モデルを備えたＸｌｆｉｔソフトウェア（バージョン５．５．０）を使用して実施した。結果は表３に示されています。
表３．Ａは１ｎＭ未満、Ｂは１ｎＭ以上１０ｎＭ未満、Ｃは１０ｎＭ以上１０００ｎＭ未満、Ｄは１０００ｎＭ以上である。

【表３】
表３．ｈＡＣＬＹＡＤＰ－Ｇｌｏ™活性アッセイデータ

化合物番号	ADP-Glo IC50 G平均
1	D
2	B
3	C
4	B
5	C
6	C
7	A
8	B
9	D
10	B
15	D
16	A
17	C
18	B
19	C
20	A

【０４７１】
実施例１１６：ＩｎＣｅｌｌパルスアッセイ
このアッセイは、本明細書に記載の例示化合物がＨＥＫ２９３細胞を透過し、ＡＣＬＹに結合して安定化する能力を示す。ＦｕＧｅｎｅＨＤ（ＰｒｏｍｅｇａＣｏｒｐ．）を用い、ｐＩＣＰ－ＡＣＬＹ（ＦＬ）－ｅＰＬ（Ｔ２５フラスコあたり３μｇＤＮＡ）を２４時間トランスフェクトしたＨＥＫ２９３細胞を回収し、凍結保存した。アッセイ当日、凍結保存したトランスフェクト細胞を３７℃で融解し、保存培地（２ｍＭＬ－グルタミン、１０％ＦＢＳ、最終濃度ＤＭＳＯ１０％を含むＤＭＥＭ）をアッセイ培地（ＯｐｔｉＭＥＭ；ＧｉｂｃｏＴＭ，ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｃｈｅｒＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）と交換した。化合物をＤＭＳＯで３倍に連続希釈し、１１段階の濃度範囲とした。対応する希釈液１００ｎＬをアッセイプレート（GreinerAG;384Well,PP,SmallVolume,DeepWell,Natural,cat.No.784201）にスポットし、続いてアッセイ培地で７．５×10^4ｃｅｌｌｓ／ｍＬに調整した細胞懸濁液２０μＬを加えた。その後、プレートを密封し、３７℃で１時間インキュベートした。その後、プレートを逆さまにしてラックに固定し、５５℃のウォーターバスで１０分間インキュベートした。このヒートパルス工程の後、プレートを１０分間室温に戻し、１０００ｒｐｍ、室温で数秒間遠心した。２５μＬＥＡ検出溶液（作業溶液：0.0167xInCellEA Reagent、0.15x InCell Dilution Buffer、0.167x InCell Lysis Buffer、0.667x InCell Substrate Reagent; InCell Hunter Detection kit; Eurofins DiscoverX; cat.no. 96-0079）を各ウェルに添加した。その後、４２μＬをアッセイプレートから検出プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｉｎｃ．３５７５）に移し、室温で１時間インキュベートした後、１０００ｒｐｍで１分間遠心分離し、ＥｎＶｉｓｉｏｎマイクロプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｉｎｃ．）を用いた、発光シグナルの検出をした。濃度反応曲線フィッティングとＩＣ５０の決定を、Ｅｖｏｔｅｃ社内の評価ソフトウェアＡＰｌｕｓを用いて、４パラメータ非線形回帰フィットモデルで行った。データは、低／負の対照として０．５％（最終濃度）ＤＭＳＯ、高／正の対照として１μＭ（最終濃度）ＮＤＩ－０９４３１１で正規化した。結果を表４に示す。
表４．Ａは０．３μＭ未満、Ｂは０．３μＭ以上１μＭ未満、Ｃは１μＭ以上５０μＭ未満、Ｄは５０μＭ以上。

【表４】

表４．InCell Pulseアッセイデータ

化合物番号	InCell Pulse IC50 G平均
2	C
3	D
4	C
5	D
6	D
7	A
8	B
9	D
10	A
12	D
13	D
14	D
15	D
16	A
17	D
18	B
19	D
20	B
21	A
22	D
23	A
24	A
26	B
27	D
28	B
29	B
30	C
31	C
32	A
33	B
34	D
35	D
36	D
37	D
38	D
39	A
40	B
41	A
42	A
43	B
44	C
45	A
46	A
47	A
48	A

化合物番号	InCell Pulse IC50 G平均
49	D
50	A
51	D
52	B
53	D
54	A
55	B
56	C
57	C
58	A
59	D
60	D
61	D
62	D
63	D
64	D
65	D
66	
67	B
68	A
69	A
70	D
71	D
72	A
73	A
74	A
75	B
76	C
77	C
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	D
86	B
87	D
88	D
89	D
90	D
91	D
92	C
93	D

【０４７２】

実施例１１７：ＨｅｐＧ２細胞における脂肪酸合成（ＦＡＳ）アッセイ

このアッセイは、本明細書に記載の例示化合物が脂肪酸合成を阻害する能力を実証する。ＨｅｐＧ２細胞を、コラーゲンでコーティングした白色透明底９６ウェルプレート（５０，０００／ウェル）に播種し、３７℃で１６～２４時間インキュベートした。その後、プレートを１００μＬＰＢＳ（＋ＣａＣｌ２＋ＭｇＣｌ２）で１回洗浄し、ウェルあたり５０μＬのアッセイ培地（１１ｍＭグルコース、１０ｍＭＨＥＰＥＳ、１ｎＭインスリンを含むＲＰＭＩ１８６０）を加えた。アッセイ培地中の試験物質（１０μＬ、０．５％ＤＭＳＯ）を加え、３７℃で２０分間インキュベートした。その後、１４Ｃ－クエン酸（最終濃度５０μＭ）およびＰｒｅｓｔｏＢｌｕｅ試薬（最終濃度の１倍、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を含む１０μＬのアッセイ培地を加え、９０分間（３７℃、５％ＣＯ２）インキュベートした。細胞生存率を測定した（ＭｕｌｔｉｓｋａｎＦＣ、マイクロプレートリーダー、吸光度５７０ｎｍ）。プレートを反転して培地を除去し、細胞を１００μＬの氷冷ＰＢＳで１回洗浄した。細胞を５０μＬの溶解バッファー（０．１ＮＮａＯＨ、０．１％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００）で溶解し、プレートをテープパッドで密封してボルテックスした。鹸化反応では、プレートを８０℃で１６～２４時間インキュベートした。シールを取り外し、ｐＨを中和するために２００μＬの０．１ＮＨＣｌを加えた。各ウェルから１５０μＬを９６ウェルフラッシュプレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）の対応するウェルに移し、ＴｏｐＳｅａｌＡ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で密封した。プレートを７０℃で４時間、暗所で室温にて１時間インキュベートした。１４Ｃ放射能のシグナルを測定した（ＴｏｐＣｏｕｎｔ）。陽性対照として、５ｍＭの非標識クエン酸またはＣ７５（Ｓｉｇｍａ、Ｃ５４９０）を適用した。結果を表５に示す。

表。．Ａは２μＭ未満、Ｂは２μＭ以上１０μＭ未満、Ｃは１０μＭ以上５０μＭ未満、Ｄは５０μＭ以上。

【表５】

表５.脂肪酸合成（FAS）アッセイデータ

化合物番号	FAS IC50 G平均
2	D
4	C
6	C
7	A
8	C
9	D
10	B
15	B
16	A
17	D
18	B

【０４７３】

参照による組み込み

ここで言及されている各特許文書および科学論文の開示内容全体は、あらゆる目的のために参照により組み込まれる。

均等物

開示内容は、その精神または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形式で具体化することができる。よって、前述の実施形態は、あらゆる点で、ここで説明されている開示内容を制限するものではなく、例示的なものとみなされる。したがって、開示内容の範囲は、前述の説明ではなく、添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の意味および均等の範囲内にあるすべての変更は、特許請求の範囲に含まれることが意図される。

【誤訳訂正書】
【提出日】令和7年3月14日(2025.3.14)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年５月２日に出願された米国仮特許出願第６３／３３７，３４４号及び２０２３年１月２３日に出願された米国仮特許出願第６３／４８１，０４５号の優先権及び利益を主張するものであり、それぞれの内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
ヒトの遺伝的要因、栄養過多、座りっぱなしのライフスタイルが組み合わさると、コレステロールやトリグリセリドの代謝異常が促進される。これらの異常は、多くの生命を脅かす代謝性疾患や心血管系疾患の発症確率の上昇に関連する１つ以上の危険因子として現れる可能性がある。ヒトにおけるコレステロールの恒常性維持の重要性は、疫学的コホート研究と、血漿中の低比重リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）レベルの上昇（高コレステロール血症）とアテローム性動脈硬化性心血管疾患（ＡＳＣＶＤ）リスクとの関連を明確に示す複数のメンデル試験およびスタチン無作為化試験のメタ解析の両方によって強く支持されている(Ference et al. (2017) Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel., Eur. Heart J., 38, 2459-2472; Silverman et al., (2016) Association between lowering LDL- C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis., JAMA, 316, 1289-1297)。
【０００３】
ＡＳＣＶＤと循環トリグリセリド値との関連はそれほど明確ではないが（Helgadottir et al., (2016), Variants with large effects on blood lipids and the role of cholesterol and triglycerides in coronary disease., Nat. Genet., 48, 634-639; Miller et al., (2011), Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association., Circulation, 123, 2292-2333)、トリグリセリド代謝異常は、インスリン抵抗性、２型糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）を含む他の代謝性ＡＳＣＶＤ危険因子としても現れる(Cohen et al., (2011), Human fatty liver disease: old questions and new insights., Science, 332, 1519-1523; Armstrong et al., (2014), Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease., Hepatology 59, 1174-1197)。さらに、ＮＡＦＬＤは慢性肝疾患および肝細胞癌の最も一般的な原因の１つであり、欧米諸国における肝臓関連の罹患率および死亡率の主要な原因であることから、独立した健康上の課題となっている (Loomba and Sanyal, (2013), The global NAFLD epidemic., Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 10, 686-690)。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
ＡＳＣＶＤもＮＡＦＬＤも、現在利用可能な治療法では十分に対処できない。多くの被験

体は現在の標準治療では脂質異常症の効果的な治療を受けておらず、ＡＳＣＶＤは依然として欧米諸国における死亡と身体障害の主な原因となっている(Mendis, (2010), The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective., Prog. Cardiovasc. Dis.、53、10-14）。そのため、コレステロールとトリグリセリドの代謝を標的とした新しい治療戦略が必要とされている。ＡＴＰ－クエン酸リアーゼ（ＡＣＬＹ）は、栄養素の異化とコレステロールおよび脂肪酸の生合成の交差点に位置するユニークな酵素であり、この代謝の結びつきは、複数の疾病症状において調節不全に陥ることが示されている。ＡＣＬＹ由来のアセチル－コエンザイムＡ（ＣｏＡ）は、コレステロールと脂肪酸の生合成のための炭素前駆体としてだけでなく、複数の細胞種が栄養の利用可能性を感知し、代謝適応を複数のエフェクター機能で調整するために用いる重要な代謝チェックポイントとしても機能することが、重要な証拠によって裏付けられている。従って、代謝性疾患および／または心血管疾患を治療するために、ＡＣＬＹ活性を調節（例えば阻害）する新しい治療薬を開発する必要性が未だ満たされていない。

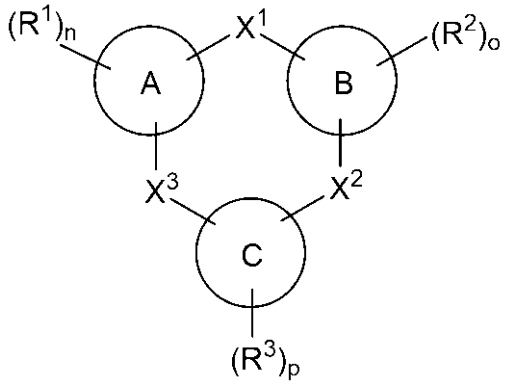
【課題を解決するための手段】

【０００５】

本明細書に提供されるのは、ＡＴＰクエン酸リアーゼ（ＡＣＬＹ）のモジュレーター（例えば、阻害剤）として機能するように設計された化合物である。このような化合物は、ＮＡＦＬＤ、非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）、２型糖尿病、慢性腎臓病、炎症、自己免疫および癌などの異常代謝に関連する症状、疾患および障害を治療するための治療剤として有用である。

【０００６】

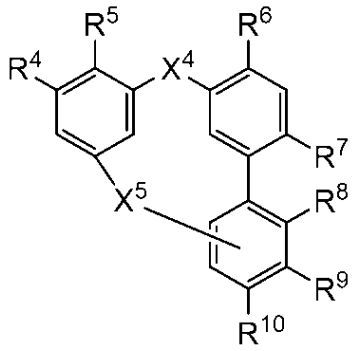
一態様において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩であり、ここで変数は本明細書で定義される通りである。



(I)

【０００７】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉａ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩であり、ここで変数は本明細書で定義される通りである。



(Ia)

【０００８】
特定の実施形態において、式（Ｉ）または式（Ｉａ）の化合物は、表１の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩から選択される。
【０００９】
別の態様において、本明細書において提供されるのは、本明細書において開示される化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩ならびに１つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。
【００１０】
式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩または本発明の医薬組成物は、本明細書に記載される種々の症状、疾患および障害の治療に使用することができる。例えば、治療方法は、ＡＣＬＹを阻害すること、コレステロール合成を阻害することおよび／または脂肪酸生合成を抑制することを含み得る。いくつかの実施形態において、症状、疾患または障害は、ＮＡＦＬＤまたはＮＡＳＨなどの肝臓の症状、疾患または障害であり得、方法は、ＮＡＦＬＤまたはＮＡＳＨなどの肝臓の症状、疾患、または障害を治療することを含む。いくつかの実施形態において、症状、疾患または障害は、２型糖尿病であり得、方法は、２型糖尿病を治療することを含む。いくつかの実施形態において、症状、疾患、または障害は炎症であり得、方法は炎症を治療することを含む。いくつかの実施形態において、症状、疾患または障害は慢性腎臓病であり得、方法は慢性腎臓病を治療することを含む。いくつかの実施形態において、症状、疾患または障害は自己免疫であり、方法は自己免疫を治療することを含む。いくつかの実施形態において、症状、疾患または障害は癌であり、方法は癌を治療することを含む。
【発明を実施するための形態】
【００１１】
本明細書において一般的に記載されるように、本開示は、式（Ｉ）の化合物、例えば、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩、ならびにこれらを含む医薬組成物を提供する。本明細書に記載の化合物および組成物は、ＡＣＬＹのモジュレーター（例えば、阻害剤）として機能する。本開示はまた、代謝異常と関連する様々な症状、疾患および障害を治療するために、本明細書に開示される化合物および組成物を使用する方法を提供する。このような症状、疾患および障害としては、ＮＡＦＬＤ、ＮＡＳＨ、２型糖尿病、慢性腎臓病、炎症、自己免疫および癌が挙げられるが、これらに限定されない。
【００１２】
定義
本発明の理解を容易にするため、以下に多くの用語および語句を定義する。
【００１３】
別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。
本明細書で使用される略語は、化学および生物学的技術分野における従来の意味を有する。 本明細書に記載される化学構造および化学式は、化学技術分野で公知の化学価数の標

準規則に従って構築される。

【００１４】

本明細書を通じて、組成物およびキットが特定の成分を有する、含むまたはそれからなるものとして記載される場合、または工程および方法が特定の工程を有する、含む、またはそれからなるものとして記載される場合、さらに、本質的に引用された成分からなる、またはそれからなる本発明の組成物およびキットが存在すること、および本質的に引用された処理工程からなる、またはそれからなる本発明による工程および方法が存在することが企図される。

【００１５】

本出願において、ある要素または成分が、引用された要素または成分のリストに含まれる、および／または引用された要素または成分のリストから選択されると言われる場合、その要素または成分は、引用された要素または成分のいずれか1つであり得ること、またはその要素または成分は、引用された要素または成分の２つ以上からなる群より選択され得ることが理解されるべきである。

【００１６】

さらに、本明細書に記載される組成物または方法の要素および／または特徴は、本明細書において明示的であろうと暗黙的であろうと、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な方法で組み合わせることができることが理解されるべきである。 例えば、特定の化合物について言及する場合、その化合物は、文脈から別段理解されない限り、本発明の組成物の種々の実施形態において、および／または本発明の方法において使用することができる。 言い換えれば、本出願内において、実施形態は、明確かつ簡潔な本出願が書かれ、描かれることを可能にする方法で記載され、描かれてきたが、実施形態は、本教示および発明（複数可）から離れることなく、様々に組み合わされ、または分離され得ることが意図され、理解されるであろう。 例えば、本明細書に記載され、描かれた全ての特徴は、本明細書に記載され、描かれた本発明の全ての態様に適用可能であることが理解されるであろう。

【００１７】

冠詞「ａ」および「ａｎ」は、文脈が不適切でない限り、冠詞の文法的目的語の１つ以上（すなわち、少なくとも１つ）を指すために本開示で使用される。一例として、「ある要素」は、１つの要素または２つ以上の要素を意味する。さらに例示すると、「類似体」とは、１つの類似体または２つ以上の類似体を意味する。

【００１８】

本開示において「および／または」という用語は、特に断りのない限り、「および」または「または」のいずれかを意味する。

【００１９】

「少なくとも１つの」という表現は、文脈および使用法から別段理解されない限り、表現以降の引用された各対象、および２つ以上の引用された対象の様々な組み合わせを個別に含むと理解されるべきである。また、３つ以上の引用された対象に関連する「および／または」という表現は、文脈から他に理解されない限り、同じ意味を有すると理解されるべきである。

【００２０】

「include」、「includes」、「including」、「have」、「has」、「having」、「contain」、「contains」または「containing」という用語の使用は、その文法的等価物を含め、特に明記されていない限り、または文脈から理解されない限り、例えば、追加の非記載の要素またはステップを除外しない、オープンエンドかつ非限定的なものとして一般的に理解されるべきである。

【００２１】

「約」という用語が定量値の前に使用されている場合、特に断りのない限り、本発明は特定の定量値自体も含む。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、文脈から特に指示または推論されない限り、公称値からの±１０％、±５％、±３％、±２％または±

１％の変動を指す。
【００２２】
例えば、ポリマーの分子量が記載されている場合、絶対値ではなく、特に記載がない限り、または文脈から理解されない限り、分子量は平均分子量であると理解されるべきである。
【００２３】
本発明が作動可能である限り、ステップの順序や特定の動作を行う順序は重要ではないことを理解されたい。 さらに、２つ以上のステップや動作を同時に行ってもよい。
【００２４】
本明細書の様々な箇所で、変数またはパラメータがグループまたは範囲で開示されている。本明細書では、このようなグループや範囲のメンバーの個々のサブコンビネーションが含まれることを特に意図している。例えば、「C_{1-6}アルキル」は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}及びC_{5-6}アルキルを包含することが意図される。別の例として、０から４０の範囲の整数は、具体的には、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９および４０を個々に開示することを意図しており、ならびに１から２０の範囲の整数は、特に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９および２０を個別に開示することを意図している。追加の例としては、「１～５個の置換基で任意に置換された」という語句がは０、１、２、３、４、５、０～５、０～４、０～３、０～２、０～１、１～５、１～４、１～３、１～２、２～５、２～４、２～３、３～５、３～４および４～５個の置換基を含み得る化学基を個々に開示することを特に意図していることが挙げられる。
【００２５】
本明細書におけるあらゆる例、または例示的な表現、例えば「～のような」または「～を含む」の使用は、単に本発明をより良く説明することを意図したものであり、請求されない限り、本発明の範囲を限定するものではない。本明細書中のいかなる文言も、請求されていない要素が本発明の実施に必須であることを示すものとして解釈されるべきではない。
【００２６】
化学用語の定義
特定の官能基および化学用語の定義を、以下に詳述する。化学元素は元素周期表、CAS版、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside coverに従って同定され、特定の官能基は一般にそこに記載されているように定義される。さらに、有機化学の一般原理、ならびに特定の官能基および反応性は、トーマス・ソレル（Thomas Sorrell）著、「有機化学（Organic Chemistry）」、ユニバーシティ・サイエンス・ブックス（University Science Books）、サウサリート（Sausalito）、1999年；スミス（Smith）およびマーチ（March）著、「マーチの高度有機化学（March’s Advanced Organic Chemistry）」、第5版、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ（John Wiley & Sons）社、ニューヨーク（New York）、2001年；ラロック（Larock）著、「包括的有機変換（Comprehensive Organic Transformations）」、VCHパブリッシャーズ（VCH Publishers）社、ニューヨーク（New York）、1989年；およびカラザーズ（Carruthers）著、「有機合成のいくつかの現代的方法（Some Modern Methods of Organic Synthesis）」、第3版、ケンブリッジ大学出版局（Cambridge University Press）、ケンブリッジ（Cambridge）、1987年に記載されている。
【００２７】
本開示の化合物は、１つ以上のキラル中心および／または二重結合を含み得、したがって、幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在し得

る。本明細書で使用する場合、用語「立体異性体」は、化合物のすべての幾何異性体、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーからなる。例えば、化合物が特定のキラル中心（単数または複数）で示されている場合、その化合物のそのキラル中心および他のキラル中心でそのようなキラリティを有さずに描かれている化合物は、本開示の範囲内であり、すなわち、例えば、実線または破線のくさび結合を有する三次元ではなく、「平坦」または「直線」結合を有する二次元で描かれている化合物である。

【００２８】

より具体的には、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物））は、１つ以上の不斉中心を含み得、従って、種々の異性体の形態、例えば、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であり得るか、またはラセミ混合物および１つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）およびキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に公知の方法によって混合物から単離することができ、または好ましい異性体は、不斉合成によって製造することができる。例えば、Carreira and Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, (Wiley-VCH: Weinheim, 2009); Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al、 Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962);及びWilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)に記載されている。本開示は、さらに、実質的に他の異性体を含まない個々の異性体として、および代替的に、種々の異性体の混合物として本明細書に記載される化合物を包含する。

【００２９】

本明細書で使用される純粋なエナンチオマー化合物は、化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体から実質的に遊離している（すなわち、エナンチオマー過剰である）。言い換えると、化合物の「Ｓ」形態は、化合物の「Ｒ」形態から実質的に遊離し、従って、「Ｒ」形態のエナンチオマー過剰である。用語「エナンチオマー的に純粋な」または「純粋なエナンチオマー」は、化合物が７５重量％以上、８０重量％以上、８５重量％以上、９０重量％以上、９１重量％以上、９２重量％以上、９３重量％以上、９４重量％以上、９５重量％以上、９６重量％以上、９７重量％以上、９８重量％以上、９８．５重量％以上、９９重量％以上、９９．２重量％以上、９９．５重量％以上、９９．６重量％以上、９９．７重量％以上、９９．８重量％以上または９９．９重量％以上のエナンチオマーを含む。特定の実施形態において、重量は、化合物のすべてのエナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づいている。

【００３０】

炭素－炭素二重結合の周りの置換基の配置、またはシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルの周りの置換基の配置から生じる幾何異性体も、本開示の化合物中に存在し得る。記号は、本明細書に記載されるように、単結合、二重結合または三重結合であり得る結合を示す。炭素－炭素二重結合の周りの置換基は、「Ｚ」または「Ｅ」配置であると指定され、ここで、用語「Ｚ」および「Ｅ」は、ＩＵＰＡＣ標準に従って使用される。特に指定がない限り、二重結合を示す構造は、「Ｅ」および「Ｚ」異性体の両方を包含する。

【００３１】

炭素－炭素二重結合の周りの置換基は、「シス」または「トランス」と呼ぶことができ、「シス」は二重結合の同じ側の置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対側の置換基を表す。炭素環の周りの置換基の配置も「シス」または「トランス」と指定することができる。用語「シス」は、環の平面の同じ側にある置換基を表し、用語「トランス」は、環の平面の反対側にある置換基を表す。置換基が環の平面の同じ側と反対側の両方に配置されている化合物の混合物は、「シス／トランス」と呼ばれる。

【００３２】
本明細書に記載の化合物は、１つ以上の同位体置換を含んでいてもよい。例えば、Ｈは、^{1}Ｈ、^{2}Ｈ（Ｄまたは重水素）および^{3}Ｈ（Ｔまたはトリチウム）を含む任意の同位体形態であってもよく、Ｃは、^{12}Ｃ、^{13}Ｃおよび^{14}Ｃを含む任意の同位体形態であってもよく、Ｏは、^{16}Ｏおよび^{18}Ｏを含む任意の同位体形態であってもよく、Ｆは、^{18}Ｆおよび^{19}Ｆを含む任意の同位体形態であってもよい。本明細書に記載の化合物に組み込むことができる同位体の他の例としては、窒素、リンおよび塩素の同位体、例えばそれぞれ^{15}Ｎ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓおよび^{36}Ｃｌが挙げられる。同位体化合物の例として、本明細書に記載の化合物は、１つ以上のＨ原子を重水素で置換することができる。
【００３３】
本明細書に記載される用語は、提示される意味を有することが意図され、本開示の説明および意図される範囲を理解する上で有用であり得る。本明細書に開示される化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩、そのような化合物を含有する医薬組成物、ならびにそのような化合物および組成物を使用する方法を含み得る本開示を記載する場合、定義された用語が存在する場合、別段の指示がない限り、それらの付与された意味を有する。
【００３４】
特に断らない限り、「置換された」という用語は、本明細書で規定するように定義される。本明細書で使用する場合、「基」および「ラジカル」という用語は交換可能であると考えられることをさらに理解されたい。
【００３５】
本明細書で使用される場合、「アルキル」は、例えば、１から２０個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の飽和炭化水素基（「Ｃ$_{1-20}$アルキル」）のラジカルを指し、例えば、１－６個、１－４個または１－３個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の基であり、本明細書ではそれぞれＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルと呼ばれる。例えば、「Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル」は、１－６個の炭素原子を含む直鎖状または分枝状の飽和炭化水素を指す。Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、ネオペンチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。別の例では、「Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル」は、１－４個の炭素原子を含む直鎖状または分枝状の飽和炭化水素を指す。Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルおよびｔｅｒｔ－ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、２－メチル－１－プロピル、２－メチル－２－プロピル、２－メチル－１－ブチル、３－メチル－１－ブチル、３－メチル－２－ブチル、２，２－ジメチル－１－プロピル、２－メチル－１－ペンチル、３－メチル－１－ペンチル、４－メチル－１－ペンチル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、２，２－ジメチル－１－ブチル、３，３－ジメチル－１－ブチル、２－エチル－１－ブチル、ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及びヘキシルが挙げられる。
【００３６】
本明細書で使用される、炭素環（carbocyclyl又はcarbocyclic）は、３～１０個の環炭素原子（「Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル」）を有し、非芳香族環系においてヘテロ原子がゼロである非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、３～８個の環炭素原子（「Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル」）、３～７個の環炭素原子（「Ｃ$_{3-7}$カルボシクリル」）、３～６個の環炭素原子（「Ｃ$_{3-6}$カルボシクリル」）または５～１０個の環炭素原子（「Ｃ$_{5-10}$カルボシクリル」）を有する。例示的なＣ$_{3-6}$カルボシクリル基としては、これらに限定されないが、シクロプロピル（Ｃ$_{3}$）、シクロブチル（Ｃ$_{4}$）、シクロブテニル（Ｃ$_{4}$）、シクロペンチル（Ｃ$_{5}$）、シクロペンテニル（Ｃ$_{5}$）、シクロヘキシル（Ｃ$_{6}$）、シクロヘキセニル（Ｃ$_{6}$）、シ

クロヘキサジエニル（C_6）などが挙げられる。例示的なC_{3-8}カルボシクリル基としては、これらに限定されないが、前述のC_{3-6}カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（C_7）、シクロヘプテニル（C_7）、シクロヘプタジエニル（C_7）、シクロヘプタトリエニル（C_7）、シクロオクチル（C_8）、シクロオクテニル（C_8）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（C_7）、ビシクロ［２．２．２］オクタニル（C_8）などが挙げられる。例示的なC_{3-10}カルボシクリル基としては、これらに限定されないが、前述のC_{3-8}カルボシクリル基のほか、シクロノニル（C_9）、シクロノネニル（C_9）、シクロデシル（C_{10}）、シクロデセニル（C_{10}）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル（C_9）、デカヒドロナフタレニル（C_{10}）、スピロ［４．５］デカニル（C_{10}）などが挙げられる。前述の例が示すように、特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または二環式（「二環式カルボシクリル」）のような縮合環系、橋かけ環系もしくはスピロ環系を含み、飽和であり得るか、または部分的に不飽和であり得る。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、炭素数３～１２、３～８、３～６、４～８または４～６の一価の飽和環式、二環式または橋かけ環式（例えば、アダマンチル）炭化水素基を指し、本明細書では、例えば、「C_{3-6}シクロアルキル」と呼ばれ、シクロアルカンから誘導される。例示的なシクロアルキル基としては、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルのようなシクロヘキサン類、シクロペンチルおよびシクロペンテニルのようなシクロペンタン類、シクロブチルのようなシクロブタン類ならびにシクロプロピルのようなシクロプロパン類が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３８】

本明細書で使用する「ヘテロ原子」とは、炭素または水素以外の元素の原子を指し、例えば、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、ケイ素（Ｓｉ）、硫黄（Ｓ）、リン（Ｐ）、セレン（Ｓｅ）が含まれる。

【００３９】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環炭素原子および１から４個の環ヘテロ原子を有する３から１０員の非芳香族環系のラジカルを指し、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リンおよびケイ素から選択される（「３から１０員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、５員から１０員である（「５員～１０員ヘテロシクリル」）。１つ以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基では、原子価が許す限り、結合点は炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）であっても、二環式（「二環式ヘテロシクリル」）のような縮合、架橋またはスピロ環系であってもよく、飽和であっても、部分的に不飽和であってもよい。ヘテロシクリル二環式環系は、一方または両方の環に１つ以上のヘテロ原子を含むことができる。また、「ヘテロシクリル」には、上記で定義したヘテロシクリル環が１つ以上のカルボシクリル基と縮合した環系も含まれ、この場合、結合点はカルボシクリル環上またはヘテロシクリル環上のいずれかであるか、または上記で定義したヘテロシクリル環が１つ以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合した環系も含まれ、ヘテロシクリル環は、上記で定義したように、１つ以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合しており、ここで、結合点はヘテロシクリル環上にあり、このような場合、環員の数は、ヘテロシクリル環系における環員の数を示す。用語「複素環heterocycle」、「ヘテロシクリルheterocyclyl」、「ヘテロシクリル環heterocyclyl ring」、「複素環基heterocyclic group」、「複素環部分heterocyclic moiety」および「複素環ラジカルheterocyclic radical」は、互換的に使用され得る。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、芳香族環系に示された環炭素原子および１から４個の環ヘテロ原子を有する、５から１４員単環式または二環式４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環状配列で共有される６個または１０個の電子を有する）のラジカルを

指す（「５から１０員ヘテロアリール」）。特定の実施形態において、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される。１つ以上の窒素原子を含むヘテロアリール基では、原子価が許す限り、結合点は炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、１つまたは両方の環に１つまたは複数のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロアリール」には、上記で定義したヘテロアリール環が１つ以上のアリール基と縮合した環系も含まれ、この場合、結合点はアリール環上またはヘテロアリール環上のいずれかであり、このような場合、環員数は縮合（アリール／ヘテロアリール）環系における環員数を示す。一方の環がヘテロ原子を含まない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）は、結合点がいずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を有する環（例えば、２－インドリル）またはヘテロ原子を含まない環（例えば、５－インドリル）のいずれかにあることができる。ヘテロアリール基の他の非限定的な例としては、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【００４１】

本明細書において、「＝ヘテロ」は、化合物または化合物上に存在する基のうち、１つ以上の炭素原子がヘテロ原子に置き換えられているものを表すために使用することができる。ヘテロは、１から５個、特に１から３個のヘテロ原子を有するアルキル（例えばヘテロアルキル）、カルボシクリル（例えばヘテロシクリル）、アリール（例えばヘテロアリール）などの上記のヒドロカルビル基のいずれかに適用することができる。

【００４２】

本明細書において、「カルボニル」とは、ラジカル－Ｃ（Ｏ）－またはＣ＝Ｏを指す。

【００４３】

本明細書において、「シアノ」とは、－ＣＮを指す。

【００４４】

本明細書において、「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」とは、ラジカル－ＯＨを指す。

【００４５】

本明細書において、「オキソ」とは、ラジカル＝Ｏ（二重結合酸素）を指す。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「ハロ」および「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ、－Ｆ）、塩素（クロロ、－Ｃｌ）、臭素（ブロモ、－Ｂｒ）およびヨウ素（ヨード、－Ｉ）から選択される原子を指す。特定の実施形態において、ハロ基はフルオロまたはクロロのいずれかである。

【００４７】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、酸素原子（－Ｏ（アルキル））を介して別の部位に結合しているアルキル基を指す。アルコキシ基は、１から６個または２から６個の炭素原子を有することができ、本明細書中では、それぞれC_1－C_6アルコキシおよび$C_2$$C_6$アルコキシと称される。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロポキシ、およびtert-ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４８】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン原子で置換されたモノ、ポリおよびペルハロアルキル基を指し、ここでハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から独立して選択される。いくつかの実施形態において、ハロアルキルは１から６個の炭素原子を有する（「C_{1-6}ハロアルキル」）。

【００４９】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、例えば－ＯＣＨＣＦ$_2$又は－ＯＣＦ$_3$のような酸素原子を介して別の部位に結合しているハロアルキル基を指すが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、ハロアルコキシは１から６個の炭素原子を

有する（「C_{1-6}ハロアルコキシ」）。

【００５０】

本明細書において一般的に使用される場合、「置換されている」とは、「任意に」という用語が先行するか否かにかかわらず、基（例えば、炭素原子または窒素原子）上に存在する少なくとも１つの水素が、許容される置換基、例えば、置換時に安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離または他の反応によるような変換を自発的に受けない化合物をもたらす置換基で置換されていることを意味する。特に断りのない限り、「置換された」基は、その基の１つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の構造中の２つ以上の位置が置換されている場合、置換基は各位置で同じか異なるかのいずれかである。

【００５１】

窒素原子は、原子価が許す限り、置換または非置換であり得、第一級、第二級、第三級および第四級窒素原子を含む。 例示的な窒素原子置換基としては、水素、－ＯＨ、－OR^{aa}、－Ｎ（R^{cc}）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）R^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－CO_2R^{aa}、－SO_2R^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{bb}）R^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{cc}）OR^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{cc}）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－SO_2Ｎ（R^{cc}）$_2$、－SO_2R^{cc}、－SO_2OR^{cc}、－SOR^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）SR^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）SR^{cc}、－Ｐ（＝Ｏ）$_2R^{aa}$、－Ｐ（＝Ｏ）（R^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（R^{cc}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＮR^{cc}）$_2$、C_{1-10}アルキル、C_{1-10}ペルハロアルキル、C_{2-10}アルケニル、C_{2-10}アルキニル、C_{3-10}カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、C_{6-14}アリールおよび５～１４員ヘテロアリール、または窒素原子に結合した２つのR^{cc}基が結合して、３～１４員ヘテロシクリルまたは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のR^{dd}基で置換されており、R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及びR^{dd}は、上記で定義した通りである。

【００５２】

これらおよび他の例示的な置換基は、「詳細な説明」、「実施例」および「特許請求の範囲」にさらに詳細に記載されている。本発明は、上記の例示的な置換基のリストによっていかなる方法においても限定されることを意図するものではない。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「化合物」とは、本明細書の文脈から理解されるか、または化合物の１つの特定の形態、すなわち化合物自体、特定の立体異性体および／もしくは同位体標識化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、エステルもしくはＮ－オキシドに明示的に限定されない限り、化合物自体、およびその様々な立体異性体および同位体標識形態を含むその薬学的に許容される塩、水和物、エステルおよびＮ－オキシドを指す。 化合物は、薬学的に許容される塩、または化合物および／もしくは同位体標識化合物の立体異性体の水和物、エステルもしくはN-オキシドを指すことができることを理解すべきである。

【００５４】

さらに、変数に定義が付されていない場合、文脈から異なると理解されない限り、変数は本開示の他の箇所で見られるように定義される。 加えて、各変数および／または置換基、例えば、C_1－C_6アルキル、R^2、R^b、ｗなどの定義は、それが任意の構造または化合物中に複数回出現する場合、同じ構造または化合物中の他の場所での定義とは独立し得る。

【００５５】

本明細書における式および／または化合物中の変数および／または置換基の定義は、複数の化学基を包含する。 本開示は、例えば、ｉ）変数および／または置換基の定義が、本明細書で規定される化学基から選択される単一の化学基である、ｉｉ）定義が、本明細書で規定される化学基から選択される２つ以上の化学基の集合である、ｉｉｉ）化合物が、変数および／または置換基が（ｉ）または（ｉｉ）によって定義される変数および／また

は置換基の組み合わせによって定義される実施形態を含む。
【００５６】
他の定義
本明細書において、「薬学的に許容される」および「薬理学的に許容される」とは、動物またはヒトに投与した場合に、有害反応、アレルギー反応またはその他の有害反応を引き起こさない化合物、分子実体、組成物、材料および／または剤形を指す。ヒトに投与する場合、製剤はＦＤＡ生物製剤局が要求する無菌性、発熱原性、一般的な安全性及び純度の基準を満たすべきである。
【００５７】
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」および「薬学的に許容される賦形剤」は、薬学的投与に適合する任意のおよびすべての溶媒、分散媒体、コーティング、等張剤および吸収遅延剤などを指す。 医薬的に許容される担体としては、リン酸緩衝生理食塩水、水、エマルション（例えば、油／水エマルションまたは水／油エマルションなど）および種々のタイプの湿潤剤を挙げることができる。 組成物はまた、安定剤および保存剤を含み得る。
【００５８】
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」とは、本開示の化合物中に存在し得る酸性基または塩基性基の任意の塩を指し、この塩は薬学的投与に適合する。 当業者に知られているように、本開示の化合物の「塩」は、無機または有機の酸および塩基に由来し得る。 薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。 例えば、Bergeらは、薬学的に許容される塩について、J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19で詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、適切な無機および有機酸および塩基に由来するものが含まれる。 薬学的に許容される無毒の酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、過塩素酸のような無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、マロン酸のような有機酸、またはイオン交換のような当該技術分野で使用される他の方法を用いて形成されるアミノ基の塩が挙げられる。 他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩 ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、バレレート塩などが挙げられる。 適切な塩基から誘導される薬学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩およびＮ$^{+}$（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_4$塩が挙げられる。 代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらに薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて形成される非毒性のアンモニウム塩、第４級アンモニウム塩、アミンカチオン塩が挙げられる。
【００５９】
本明細書で使用される場合、投与が企図される「被験体」には、ヒト（すなわち、任意の年齢層の男性または女性、例えば、小児被験体（例えば、乳児、小児、思春期）または成人被験体（例えば、 若年成人、中年成人、または高齢成人））、および／または非ヒト動物、例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツ

ジ、ヤギ、げっ歯類、ネコ、および／またはイヌなどの哺乳動物であるが、これらに限定されない。 特定の実施形態において、被験体はヒトである。 特定の実施形態において、被験体は非ヒト動物である。 用語「ヒト」、「患者」および「被験体」は、本明細書において互換的に使用される。

【００６０】

本明細書で使用される場合、特に指定がない限り、「治療treat」、「治療treating」および「治療treatment」という用語は、被験体が特定の疾患、障害または症状に罹患している間に起こる作用であって、疾患、障害または症状の重症度を軽減するか、疾患、障害または症状の進行を遅延させるか、または遅らせる作用（「治療的処置therapeutic treatment」）を企図し、また、被験体が特定の疾患、障害または症状に罹患し始める前に起こる作用（「予防的処置prophylactic treatment」）も企図する。

【００６１】

本明細書において、化合物の「有効量」とは、所望の生物学的応答を惹起するのに十分な量をいう。 当業者には理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療される疾患、投与様式、並びに被験体の年齢、健康および症状などの因子によって変化し得る。有効量は、治療的および予防的処置を包含する。

【００６２】

本明細書で使用される場合、および別段の規定がない限り、化合物（例えば、本発明の化合物）の「治療上有効な量」とは、疾患、障害もしくは症状の治療において治療上の利益を提供する、または疾患、障害もしくは症状に関連する１つもしくは複数の症状を遅延もしくは最小化するのに十分な量をいう。治療上有効な量の化合物（例えば、本発明の化合物）とは、単独でまたは他の療法と組み合わせて、疾患、障害または症状の治療において治療上の利益を提供する治療剤の量を意味する。「治療上有効な量」という用語は、治療全体を改善し、疾患もしくは症状の兆候もしくは原因を軽減もしくは回避し、または別の治療剤の治療効力を増強する量を包含し得る。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「疾患disease」、「障害disorder」、「症状condition」または「病気illness」は、特に作用しない限り、または文脈から理解されない限り、互換的に使用され得、本明細書で提供される化合物、医薬組成物、または方法で治療されることが可能な被験体または被験体の状態または健康状態を指す。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物および方法は、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩の投与により、疾患、障害、もしくは状態、または病気などの１つ以上の症状の軽減または除去することを含む。

【００６４】

本明細書において「投与する」とは、経口投与、坐薬としての投与、局所接触、静脈内投与、非経口投与、腹腔内投与、筋肉内投与、関節内投与、髄腔内投与、頭蓋内投与、鼻腔内投与、または皮下投与、あるいは徐放性デバイス、例えばミニ浸透圧ポンプの被験体への移植を意味する。投与は、非経口および経粘膜（例えば、頬側、舌下、口蓋、歯肉、鼻腔、膣、直腸または経皮）を含む任意の経路によるものである。 非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内および頭蓋内が含まれる。他の送達様式としては、リポソーム製剤の使用、静脈内注入、経皮パッチなどが挙げられるが、これらに限定されない。「共投与」とは、本明細書に記載の組成物を、１つまたは複数の追加の療法（例えば、抗癌剤、化学療法剤、または神経変性疾患の治療剤）の投与と同時に、投与の直前に、または投与の直後に投与することを意味する。本発明の化合物は、単独で投与することもできるし、被験体に共投与することもできる。共投与とは、化合物を単独で、または組み合わせて（複数の化合物または薬剤）同時または逐次投与することを意味する。従って、製剤は、所望により、他の活性物質と組み合わせることもできる（例えば、代謝分解を抑えるため）。

【００６５】

本明細書で使用する「肝障害」とは、一般に、肝臓に影響を及ぼす疾患、障害、および／または症状を指し、例えば、肝細胞内の脂肪の単純な蓄積（脂肪症）、巨小胞性脂肪症、肝周囲および小葉の炎症（脂肪肝炎）、肝硬変、線維症、肝癌および肝不全を包含する幅広い重症度を有する可能性がある。

【００６６】

本明細書において、「脂肪肝」とも呼ばれる「脂肪性肝疾患」（「ＦＬＤ」）は、肝細胞における異常な脂肪蓄積によって引き起こされる肝障害につながる疾患を指す。ＦＬＤは、過度のアルコール摂取や、インスリン抵抗性、肥満、高血圧に関連する代謝障害など、多くの原因から生じる可能性がある。

【００６７】

本明細書において、「非アルコール性脂肪性肝疾患」(「ＮＡＦＬＤ」）とは、過度のアルコール摂取歴のない個体において、肝細胞に脂肪が蓄積することによって生じる障害のスペクトルを指す。最も軽症の場合、ＮＡＦＬＤは肝脂肪症を指す。

【００６８】

本明細書において、「薬剤性肝疾患」または「中毒性肝障害」とは、活性薬剤が肝臓に傷害を引き起こした疾患または症状を指す。

【００６９】

本明細書で使用する「アルコール性肝疾患」は、「アルコール性肝障害」とも呼ばれ、アルコール摂取によって少なくとも部分的に引き起こされる、肝細胞内の脂肪蓄積によって引き起こされる疾患を指す。例えば、アルコール性単純性脂肪肝、アルコール性脂肪性肝炎（「ＡＳＨ」）、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変、アルコール性脂肪性肝疾患などの疾患が挙げられるが、これらに限定されない。 なお、アルコール性脂肪肝炎はアルコール性脂肪肝炎とも呼ばれ、アルコール性肝線維症も含まれる。

【００７０】

本明細書で使用する「妊娠脂肪肝」とは、妊娠中に生じ、生命を脅かす可能性のある急性の脂肪肝の症状を指す。

【００７１】

本明細書において「脂質代謝を変化させる」とは、血中総脂質量、血中ＨＤＬコレステロール、血中ＬＤＬコレステロール、血中ＶＬＤＬコレステロール、血中トリグリセリド、血中Ｌｐ（ａ）、血中アポＡ－Ｉ、血中アポＥおよび血中非エステル化脂肪酸を含むがこれらに限定されない、脂質代謝の少なくとも１つの側面における観察可能な（測定可能な）変化を指す。

【００７２】

本明細書において、「グルコース代謝を変化させる」とは、グルコース代謝の少なくとも1つの側面における観察可能な（測定可能な）変化を意味し、これには、総血中グルコース含量、血中インスリン、血中インスリン／血中グルコース比、インスリン感受性、および酸素消費が含まれるが、これらに限定されない。

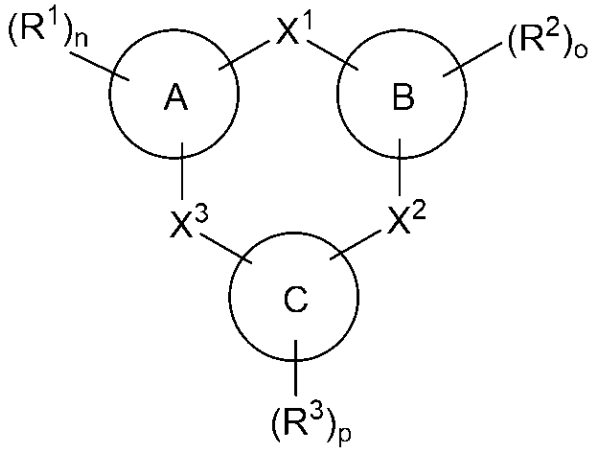
【００７３】

本開示の様々な態様は、本明細書において、明確にするために、見出しの下および／または節に記載されているが、１つの特定の節に記載された本開示の全ての態様、実施形態、または特徴は、その特定の節に限定されるものではなく、むしろ、本開示の任意の態様、実施形態、または特徴に適用され得ることが理解される。

【００７４】

化合物

本明細書に開示されるのは、１つの局面において、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。

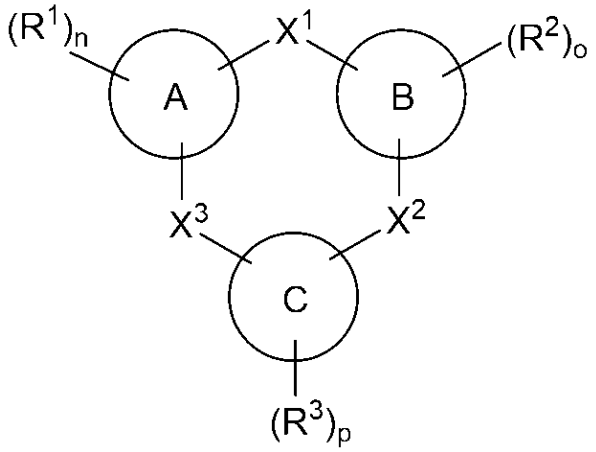


(I)

［式中、
環Ａは、フェニルまたはピリドニルであり、ピリドニルの窒素原子は任意にＣ１－６アルキルで置換されていてもよく、
環Ｂは、フェニルまたは５～１０員ヘテロシクリルであり、
環Ｃは、フェニル、５～１０員ヘテロシクリル、または５～１０員ヘテロアリールであるか、あるいは環Ｃは存在しない、
Ｒ１は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキルおよび－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｃ３－６シクロアルキルからなる群より選択され、
Ｒ２は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６アルコキシおよびＣＯＯＨからなる群より選択され、
Ｒ３は、シアノ、ハロゲンまたはＣ３－６シクロアルキルであり、
Ｘ１は、＊－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ Ａ）－＊＊、－Ｃ（Ｏ）－、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ Ａ）－＊＊、＊－ＣＨ２Ｎ（Ｒ Ａ）－＊＊および＊－Ｓ（Ｏ）２ＣＨ２－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は環Ａへの結合点を示し、＊＊は環Ｂへの結合点を示し、
Ｘ２は結合または－Ｏ－であり、
Ｘ３は、＃－Ｌ１－Ｌ２－Ｌ３－＃＃であり、ここで、＃は環Ａへの結合点を示し、＃＃は環Ｃまたは環Ｃが存在しない場合の環Ｂへの結合点を示し、
Ｌ１は、－ＣＨ２－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ Ｂ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、Ｃ１－６アルキル－Ｏ－、および５～６員ヘテロアリールからなる群より選択され、
Ｌ２は、Ｃ１－６アルキルまたは４～６員ヘテロシクリルであり、ここで、４～６員ヘテロシクリルは、オキソで任意選択的に置換されていてもよく、
Ｌ３は、結合、－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキル－Ｏ－および４～６員ヘテロシクリルからなる群より選択され、
Ｒ Ａは、水素またはＣ１－６アルキルであり、
Ｒ Ｂは、水素またはＣ１－６アルキルであり、
ｎは、０、１または２であり、
ｏは、１または２であり、
ｐは、０または１である。］

【００７５】

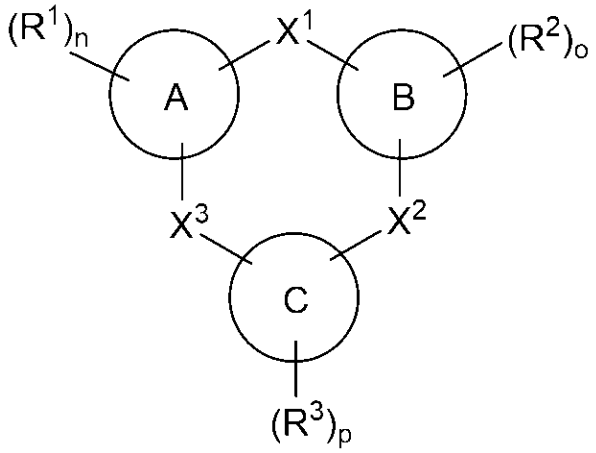
別の態様において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



(I)

［式中、
環Ａは、フェニル、ピリジニルまたはピリドニルであり、ここでピリドニルの窒素原子は任意にＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよく、
環Ｂは、フェニルまたは５～１０員ヘテロシクリルであり、
環Ｃは、フェニル、５～１０員ヘテロシクリルまたは５～１０員ヘテロアリールであるか、あるいは環Ｃは存在しない、
Ｒ^{1}は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルおよびＮ（Ｒ^{E}）$_{2}$からなる群より選択され、
Ｒ^{2}は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルおよびＣＯＯＨからなる群より選択され、
Ｒ^{3}は、シアノ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、およびＣ$_{3-6}$シクロアルキルからなる群より選択され、
Ｘ^{1}は、＊－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{A}）－＊＊、－Ｃ（Ｏ）－、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{A}）－＊＊、＊－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{A}）－＊＊および＊－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は環Ａへの結合点を示し、＊＊は環Ｂへの結合点を示し、
Ｘ^{2}は、結合または－Ｏ－であり、
Ｘ^{3}は、＃－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－Ｌ^{3}－＃＃であり、ここで、＃は、環Ａへの結合点を示し、＃＃は、環Ｃまたは環Ｃが存在しない場合の環Ｂへの結合点を示し、
Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{B}）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{B}）Ｃ（Ｏ）－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－および５～６員ヘテロアリールからなる群より選択され、
Ｌ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは４～６員ヘテロシクリルであり、ここで、４～６員ヘテロシクリルは、オキソで任意選択的に置換されていてもよい；あるいはＬ^{2}は存在しない、
Ｌ^{3}は、結合、－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－および４～６員ヘテロシクリルからなる群より選択され、
Ｒ^{A}は、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ^{B}は、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ^{E}は、各出現について独立して、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり、
ｎは、０、１または２であり、
ｏは、１、または２であり、
ｐは、０または１である。］
【００７６】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



(I)

［式中、
環Ａは、フェニル、ピリジニルまたはピリドニルであり、ここでピリドニルの窒素原子は任意にＣ１－６アルキルで置換されていてもよく、
環Ｂは、フェニルまたは５～１０員ヘテロシクリルであり、
環Ｃは、フェニル、５～１０員ヘテロシクリルまたは５～１０員ヘテロアリールであるか、あるいは環Ｃは存在しない、
Ｒ１は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｃ３－６シクロアルキルおよびＮ（Ｒ^{E}）２からなる群より選択され、
Ｒ２は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、Ｃ３－６シクロアルキルおよびＣＯＯＨからなる群より選択され、
Ｒ３は、シアノ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキルおよびＣ３－６シクロアルキルからなる群より選択され、
Ｘ１は、＊－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ^{A}）－＊＊、－Ｃ（Ｏ）－、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{A}）－＊＊、＊－ＣＨ２Ｎ（Ｒ^{A}）－＊＊および＊－Ｓ（Ｏ）２ＣＨ２－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は環Ａへの結合点を示し、＊＊は環Ｂへの結合点を示し、
Ｘ２は、結合または－Ｏ－であり、
Ｘ３は、＃－Ｌ１－Ｌ２－Ｌ３－＃＃であり、ここで、＃は、環Ａへの結合点を示し、＃＃は、環Ｃまたは環Ｃが存在しない場合の環Ｂへの結合点を示し、
Ｌ１は、－ＣＨ２－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ２－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ２－Ｎ（Ｒ^{B}）Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１－６アルキル－Ｏ－および５～６員ヘテロアリールからなる群より選択され、
Ｌ２は、Ｃ１－６アルキルまたは４～６員ヘテロシクリルであり、ここで、４～６員ヘテロシクリルは、オキソで任意選択的に置換されていてもよい；あるいはＬ２は存在しない、
Ｌ３は、結合、－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキル－Ｏ－および４～６員ヘテロシクリルからなる群より選択され、
Ｒ^{A}は、水素またはＣ１－６アルキルであり、
Ｒ^{B}は、水素またはＣ１－６アルキルであり、
Ｒ^{E}は、各出現について独立して、水素またはＣ１－６アルキルであり、
ｎは、０、１または２であり、
ｏは、１または２であり、

ｐは、０または１である。］

【００７７】

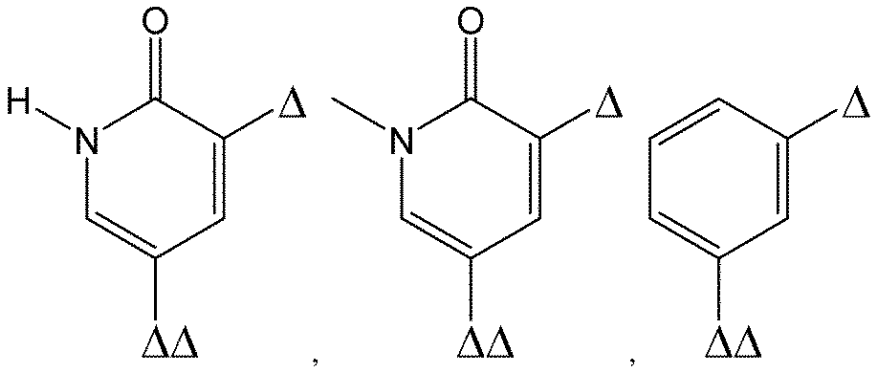
いくつかの実施形態において、環Ａは、フェニルまたは２－ピリドニルであり、ここで、２－ピリドニルの窒素原子は、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルにより置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、環Ａは、フェニル、ピリジニルまたは２－ピリドニルであり、ここで、２－ピリドニルの窒素原子は、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルにより置換されていてもよい。

【００７８】

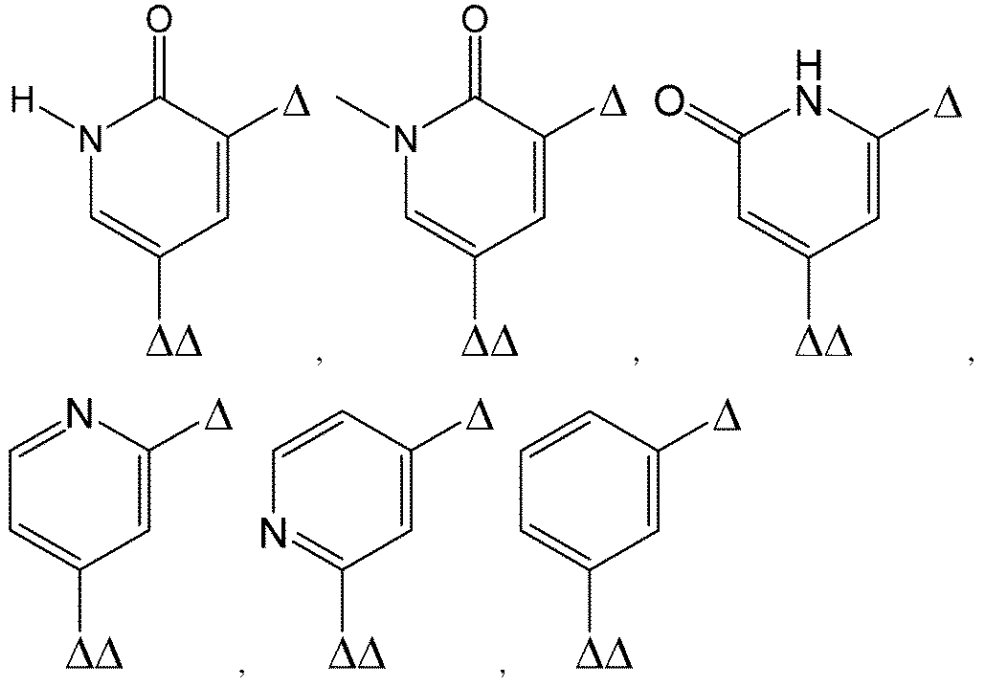
いくつかの実施形態において、環Ａは、フェニルまたは２－ピリドニルであり、ここで、２－ピリドニルの窒素原子は、任意選択的にＣＨ$_3$で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、環Ａは、フェニル、ピリジニルまたは２－ピリドニルであり、ここで、２－ピリドニルの窒素原子は、ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されていてもよい。

【００７９】

いくつかの実施形態において、環Ａは、以下であり、



ここで、ΔはＸ^{1}への結合点を示し、ΔΔはＸ^{3}への結合点を示す。いくつかの実施形態において、環Ａは、以下からなる群より選択される。

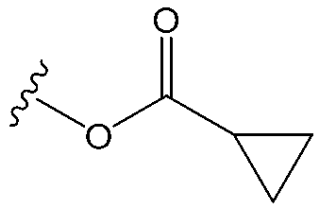


ここで、ΔはＸ^{1}への結合点を示し、ΔΔはＸ^{3}への結合点を示す。

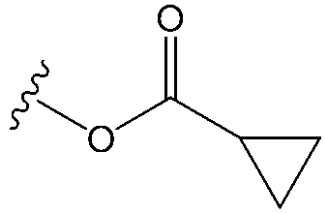
【００８０】

いくつかの実施形態において、ｎは０である。いくつかの実施形態において、ｎは１であ

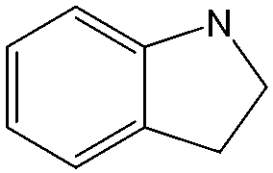
る。いくつかの実施形態において、ｎは２である。
【００８１】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、クロロ又はヒドロキシルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、クロロ、ヒドロキシル、ＣＨ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$及びＮＨ$_{2}$からなる群より選択される。
【００８２】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、各出現について独立して、クロロ、ヒドロキシル、ＣＨ$_{3}$、－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－Ｏ－ＣＨＦ$_{2}$、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$及び以下からなる群より選択される。



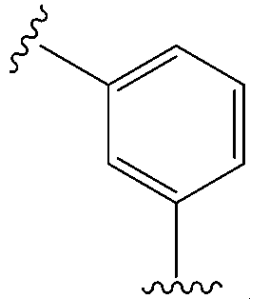
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、各出現について独立して、クロロ、フルオロ、ヒドロキシル、ＣＨ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－Ｏ－ＣＨＦ$_{2}$、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$及び以下からなる群より選択される。

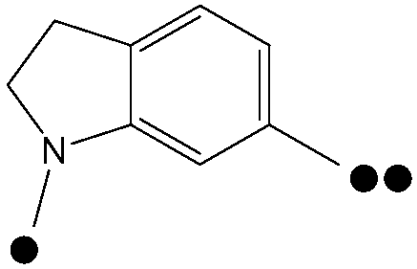


【００８３】
いくつかの実施形態において、環Ｂは、フェニル又は９員環のヘテロシクリルである。
【００８４】
いくつかの実施形態において、環Ｂは、フェニル又は以下である。



【００８５】
いくつかの実施形態において、環Ｂは、以下である。





ここで、●は、X^1への結合点を示し、●●は、X^2への結合点を示す。

【００８６】

いくつかの実施形態において、ｏは１である。いくつかの実施形態において、ｏは２である。

【００８７】

いくつかの実施形態において、R^2は、フルオロ、ヒドロキシル、－Ｏ－ＣＨ$_3$及びＣ（Ｏ）ＯＨからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、R^2は、フルオロ、ヒドロキシ、シクロプロピル、ＣＦ$_3$、－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｏ－ＣＨＦ$_2$、－Ｏ－ＣＦ$_3$及びＣ（Ｏ）ＯＨからなる群より選択される。

【００８８】

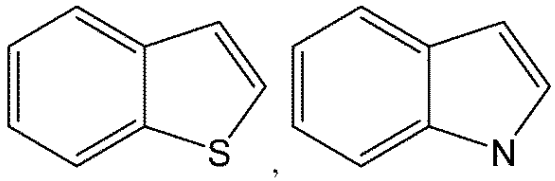
いくつかの実施形態において、R^2は、各出現について独立して、クロロ、フルオロ、ＣＦ$_3$、－Ｏ－ＣＨ$_3$からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、R^2は、各出現について独立して、クロロ、フルオロ、ＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$及び－Ｏ－ＣＨ$_3$からなる群より選択される。

【００８９】

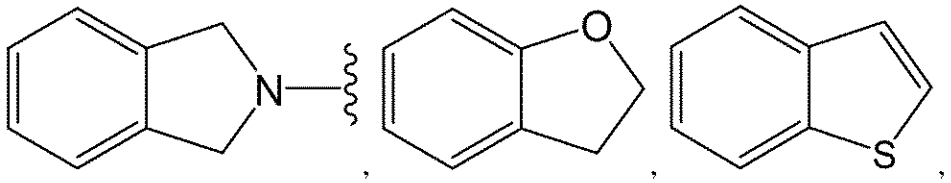
いくつかの実施形態において、環Ｃは存在しない。

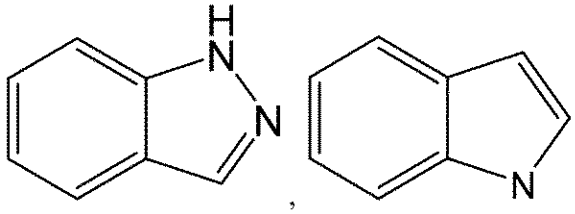
【００９０】

いくつかの実施形態において、環Ｃは、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピリジニルおよび以下からなる群より選択される。



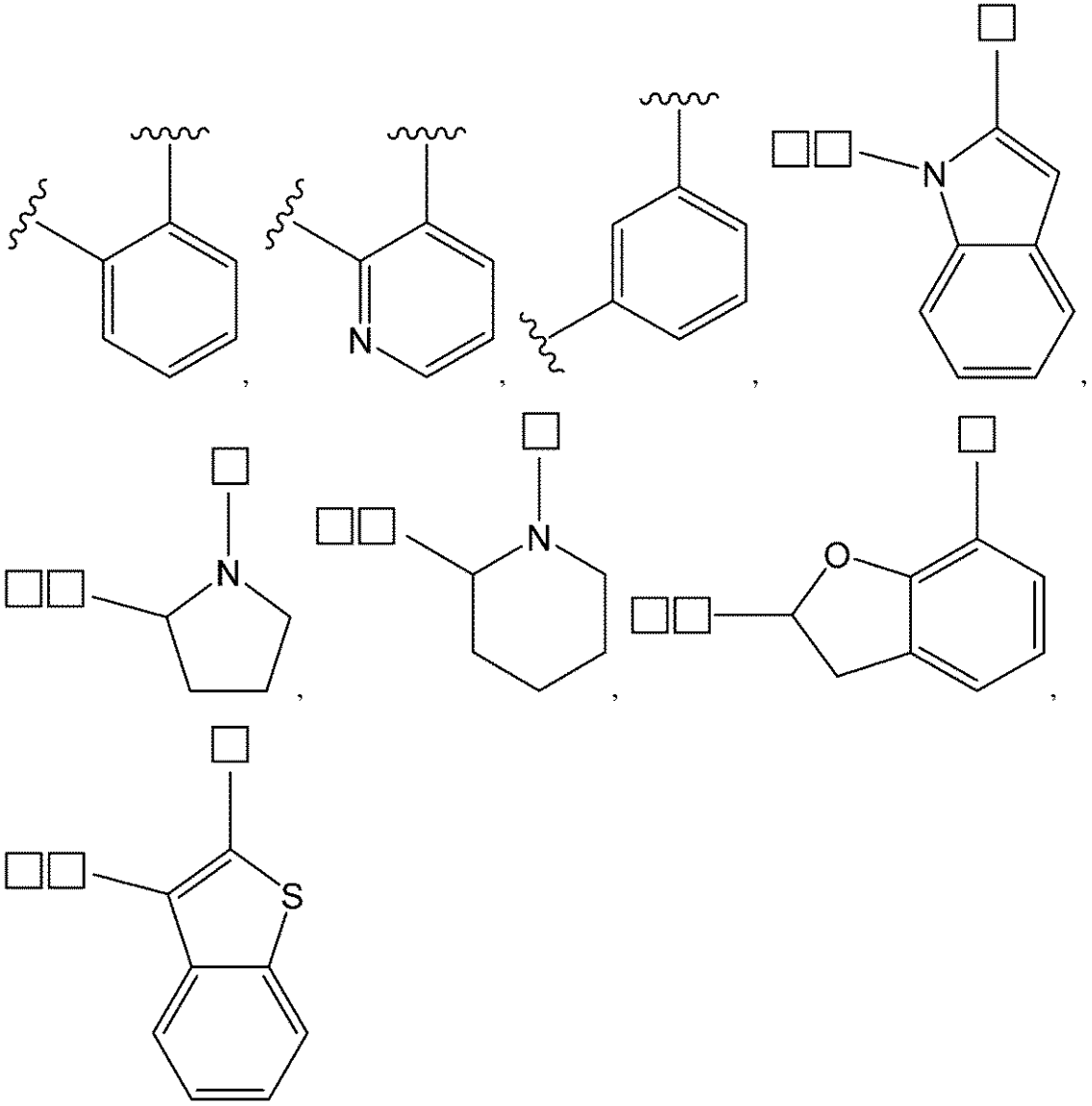
いくつかの実施形態において、環Ｃは、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピリジニルおよび以下からなる群より選択される。





【００９１】

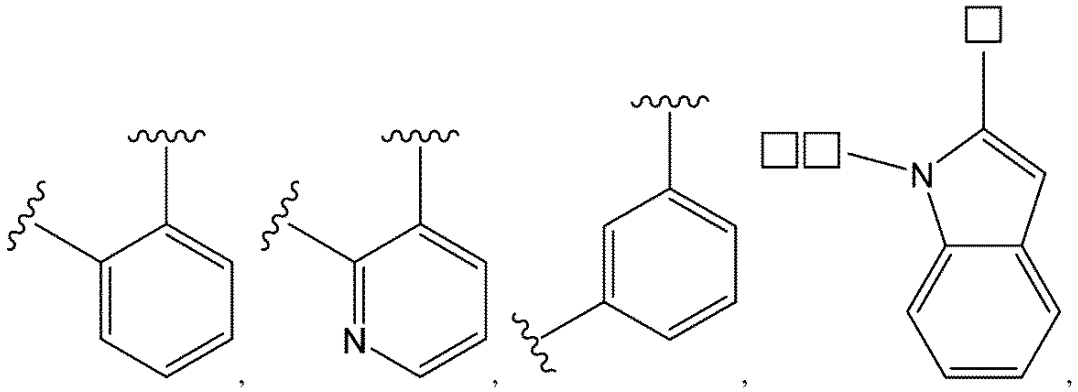
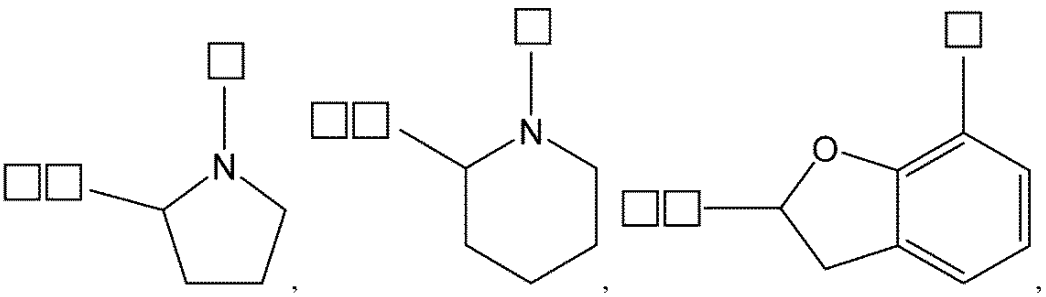
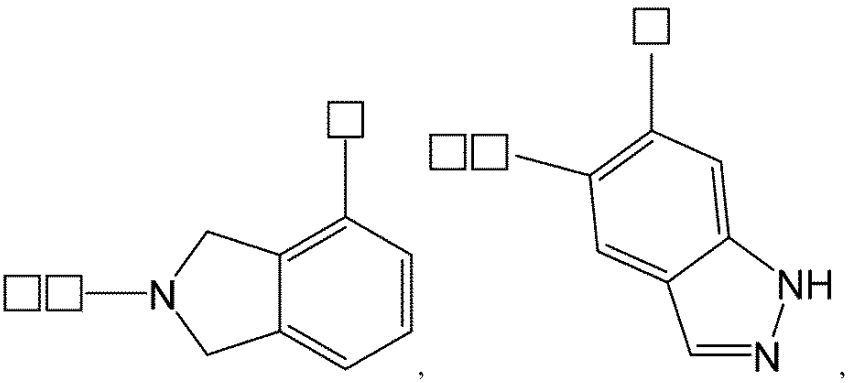
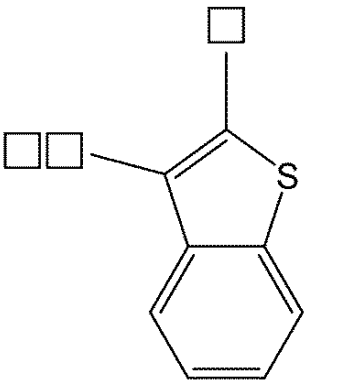
いくつかの実施形態において、環Ｃは、以下からなる群より選択される。



ここで、□は、X^2への結合点を示し、□□は、X^3への結合点を示す。

【００９２】

いくつかの実施形態において、環Ｃは、以下からなる群より選択される。

ここで、□は、X^2への結合点を示し、□□は、X^3への結合点を示す。

【００９３】

いくつかの実施形態において、ｐは１である。いくつかの実施形態において、ｐは０である。

【００９４】

いくつかの実施形態において、R^3は、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノおよびシクロプロピルからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、R^3は、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、CH_3およびシクロプロピルからなる群より選択される。

【００９５】

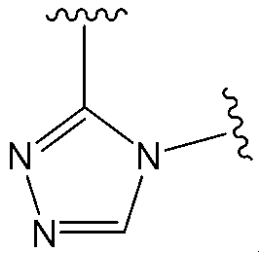
いくつかの実施形態において、X^1は、＊－S（O）$_2$N（H）－＊＊、＊－S（O）$_2$N（CH_3）－＊＊、－C（O）－、＊－C（O）N（H）－＊＊、＊－CH_2N（H）－＊＊及び＊－S（O）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群より選択される。ここで、＊は、環Aへの結合点を示し、＊＊は環Bへの結合点を示す。

【００９６】

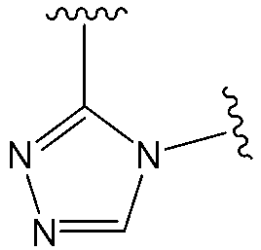
いくつかの実施形態において、X^2は結合である。いくつかの実施形態において、X^2は－O－である。

【００９７】

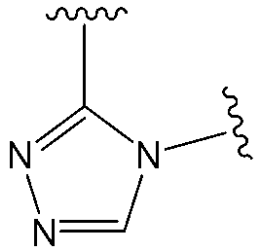
いくつかの実施形態において、L^1は、－C（O）N（H）－、－C（O）N（CH_3）－、－C（O）O－、－CH_2－、－CH_2－O－、－C（O）－、－O－及び以下からなる群より選択される。



いくつかの実施形態において、L^1は、－C（O）N（H）－、－C（O）N（CH_3）－、－C（O）O－、－CH_2－、－CH_2－O－、－C（O）－、－CH_2－C（O）O－、－CH_2－N（CH_3）C（O）－、－O－及び以下からなる群より選択される。

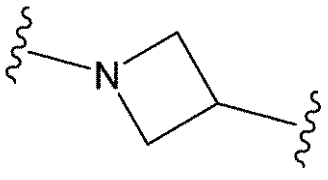
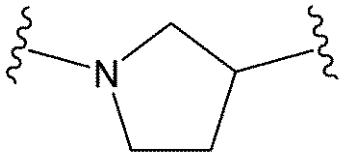
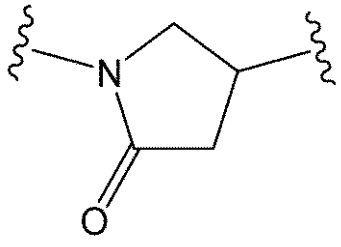


いくつかの実施形態において、L^1は、－C（O）O－、－CH_2－、－CH_2－O－、－C（O）－、－CH_2－C（O）O－、－CH_2－N（CH_3）C（O）－及び以下からなる群より選択される。

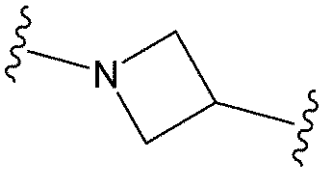
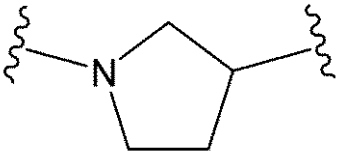
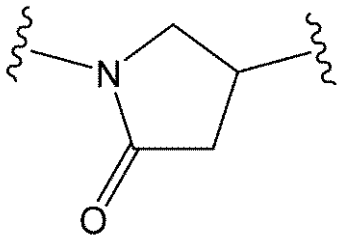


【００９８】

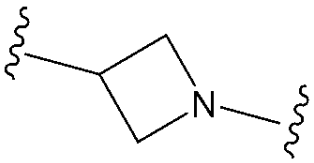
いくつかの実施形態において、L^2は、－CH_2CH_2－、－（CH_2）$_3$－、－CH_2－、－（CH_2）$_4$－、－CH（CH_3）CH_2－および以下からなる群より選択される。

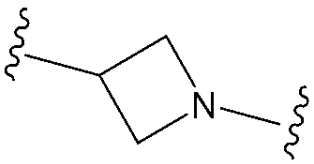
いくつかの実施形態において、L^2は、－CH_2CH_2－、－$(CH_2)_3$－、－CH_2－、－$(CH_2)_4$－、－CH（CH_3）CH_2－、－CH_2CH_2C（H）（CH_3）－および以下からなる群より選択される。

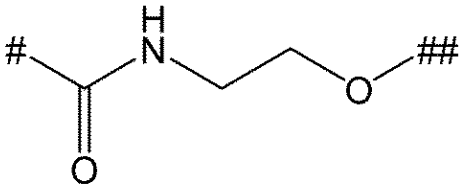
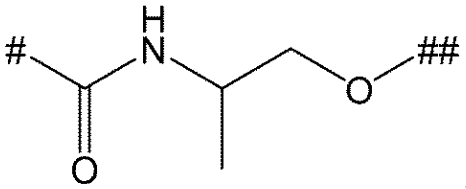
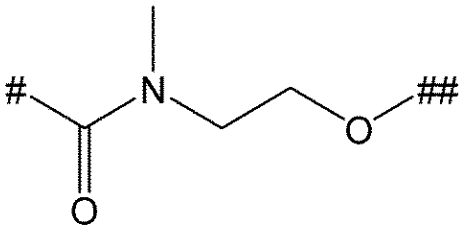
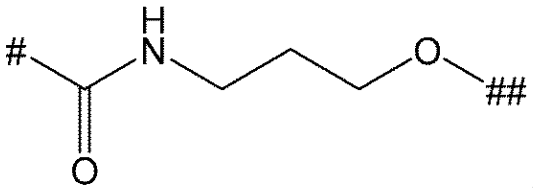
【００９９】
いくつかの実施形態において、L^2は、存在しない。
【０１００】
いくつかの実施形態において、L^3は、結合である。
【０１０１】
いくつかの実施形態において、L^3は、－Ｏ－又は以下である。

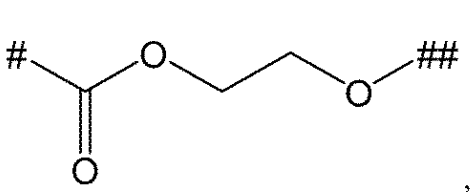
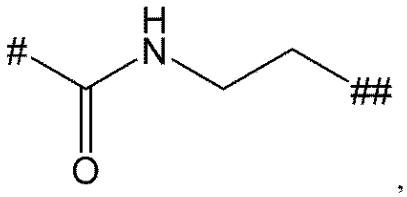
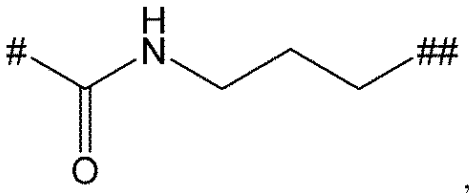
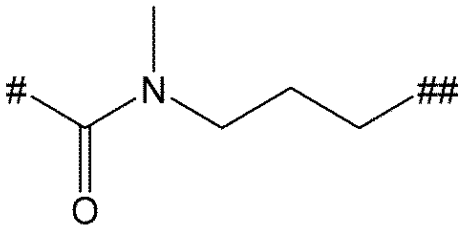
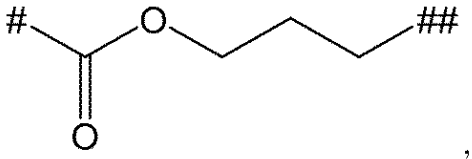
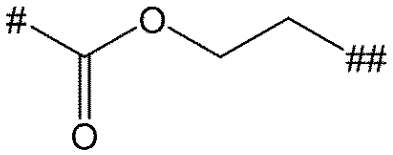
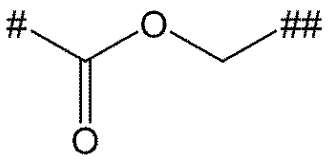
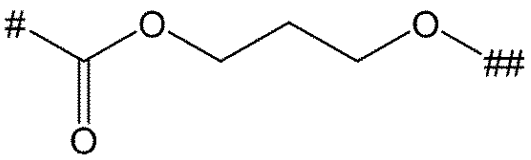
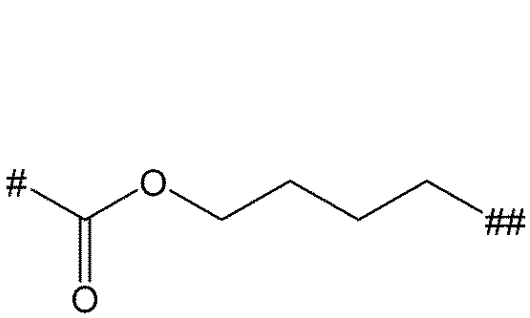
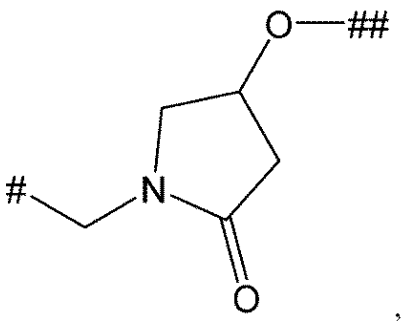
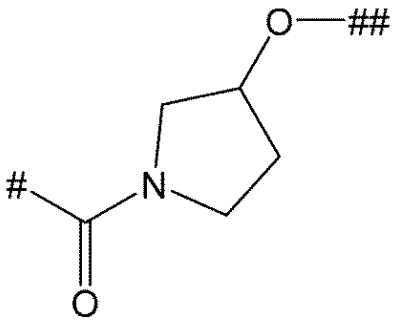
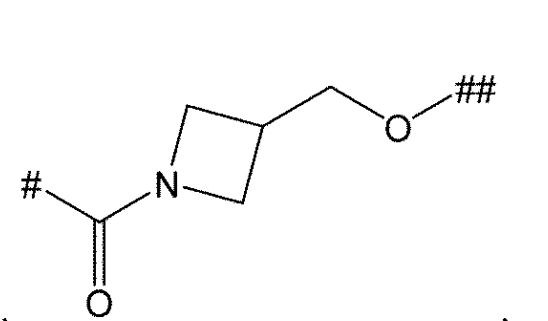


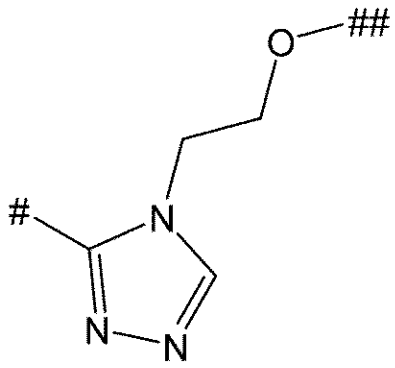
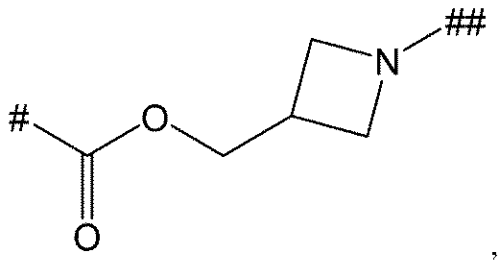
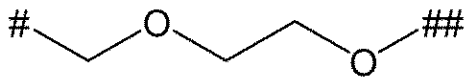
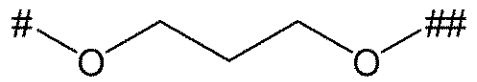
いくつかの実施形態において、L^3は、－Ｏ－、－CH_2－Ｏ－又は以下である。



【０１０２】
いくつかの実施形態において、X^3は、以下からなる群より選択される。


#
H
N
O
##
O
,

#
H
N
O
##
O
,

#
N
O
##
O
,

#
H
N
O
##
O
,

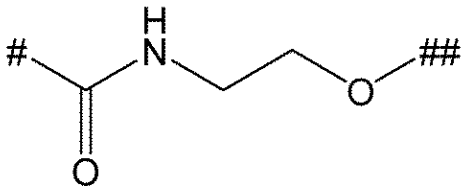
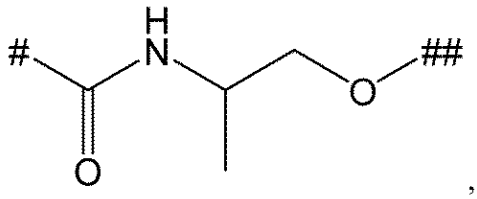
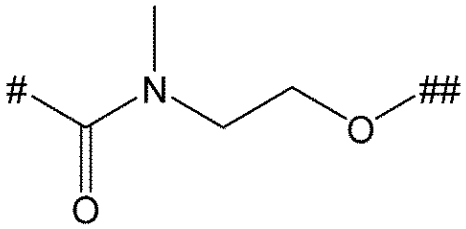
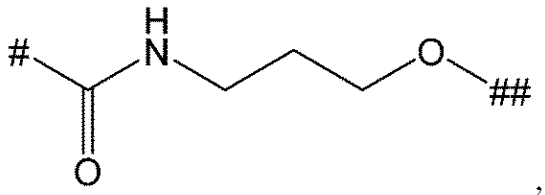
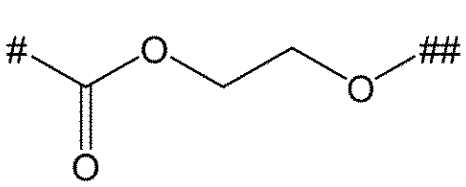
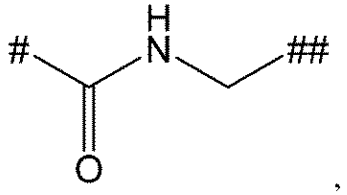
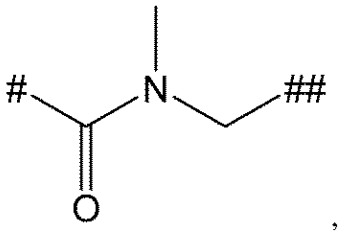
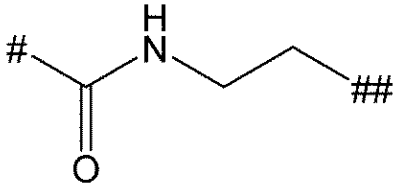
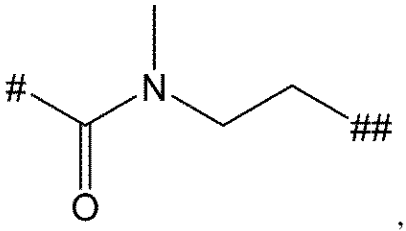
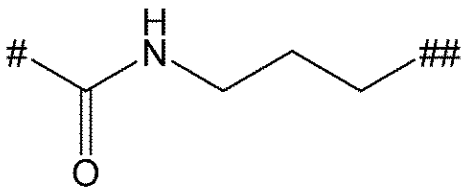
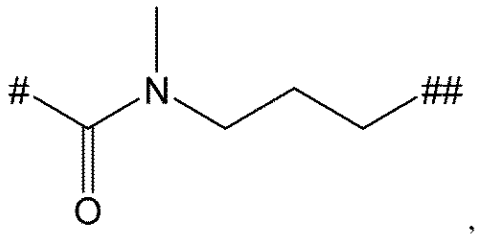













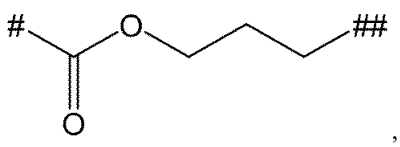
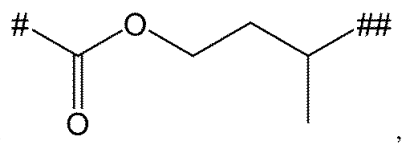
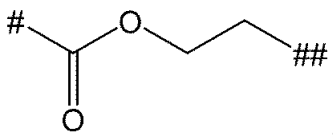
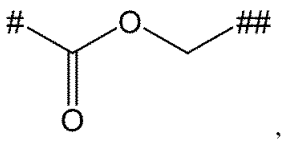
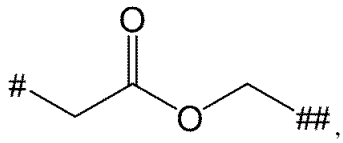
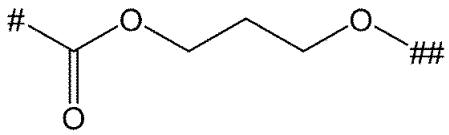
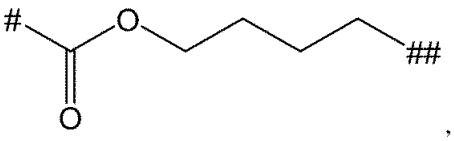
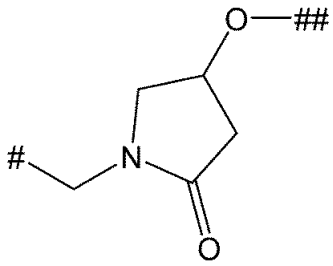
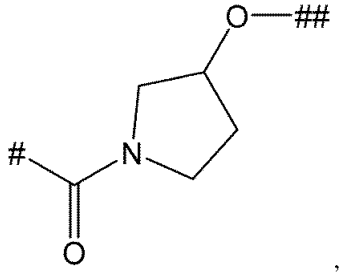
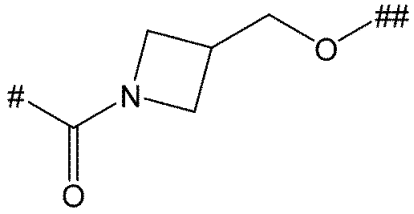
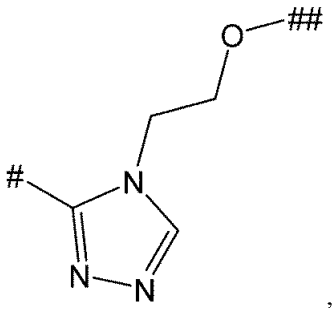
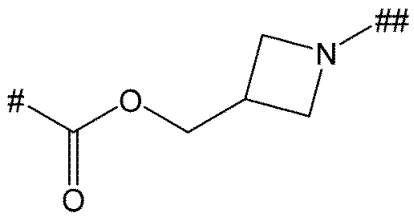
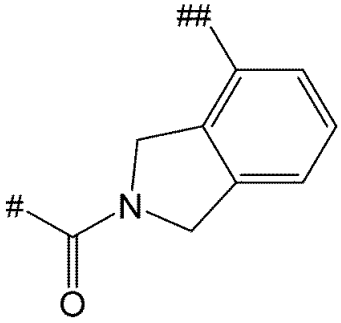
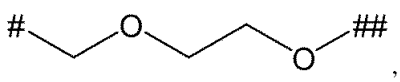
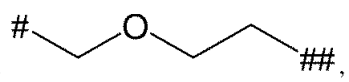
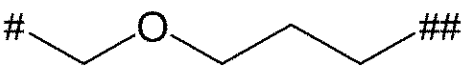
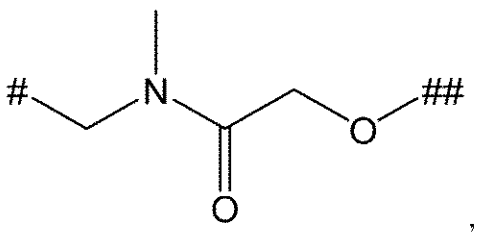
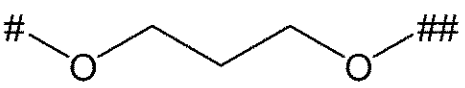





ここで、＃は、環Ａへの結合点を示し、＃＃は環Ｃへの結合点を示す。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、X^3は、以下からなる群より選択される。

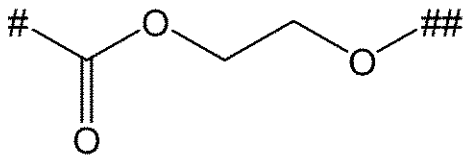
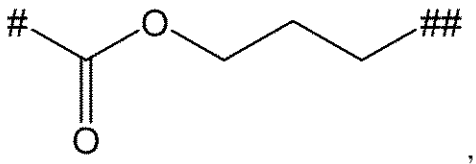
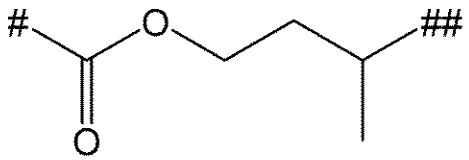
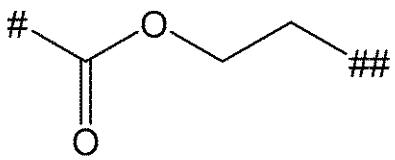
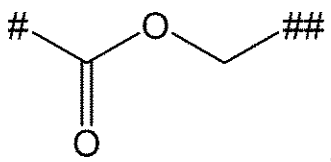
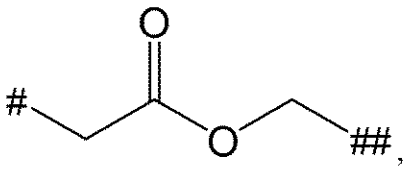
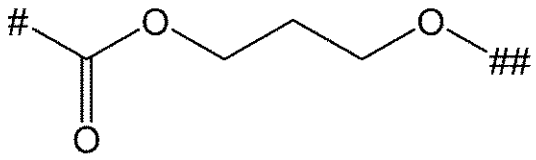
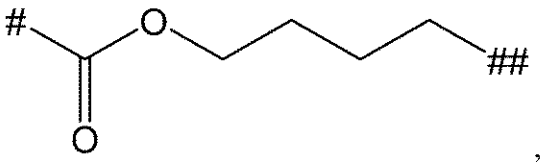
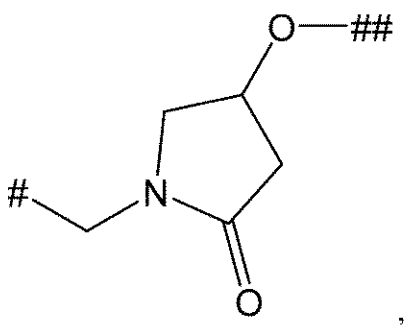
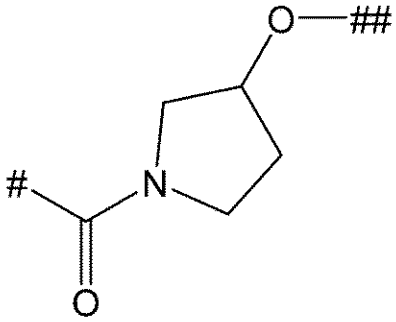













,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


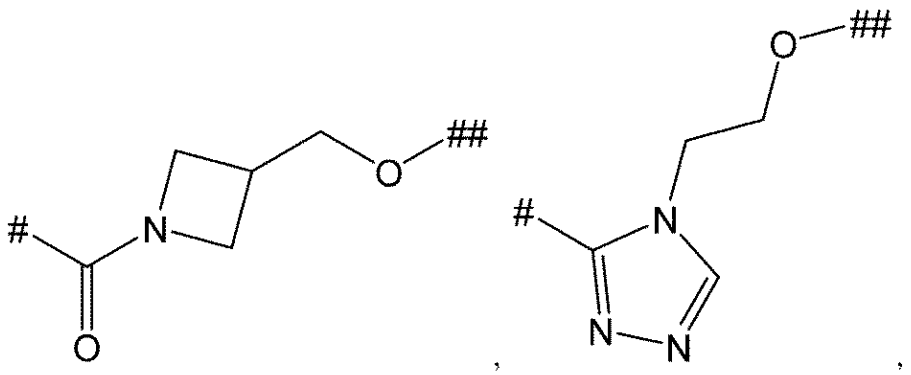
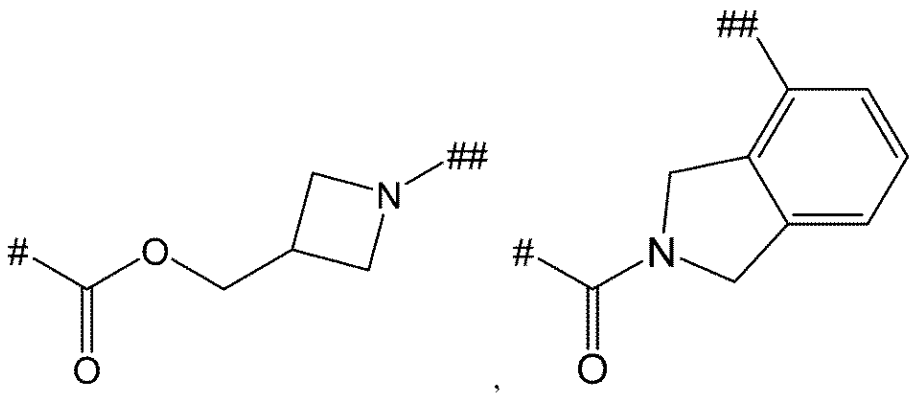
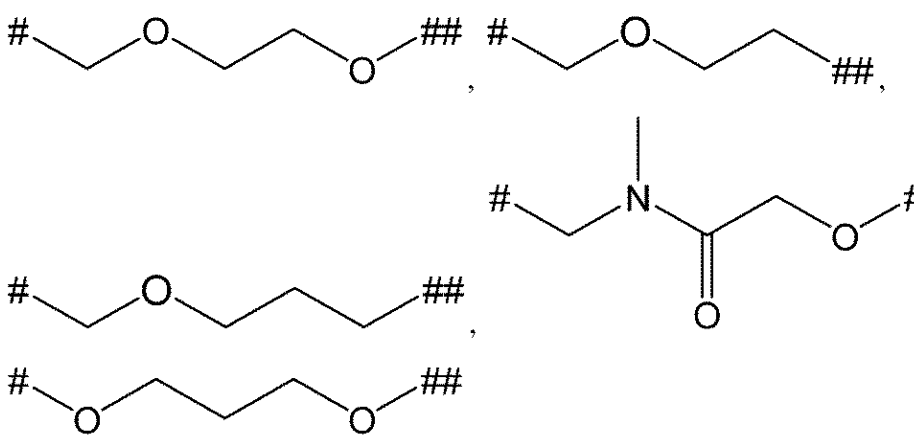
ここで、＃は、環Ａへの結合点を示し、＃＃は環Ｃへの結合点を示す。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、X^3は、以下からなる群より選択される。


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

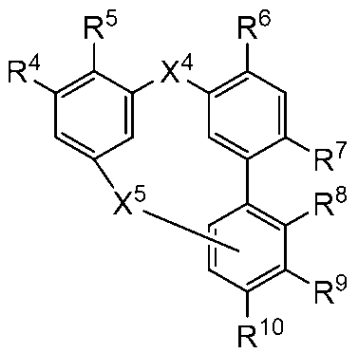
＃＃＃

ここで、＃は、環Ａへの結合点を示し、＃＃は環Ｃへの結合点を示す。

【０１０５】

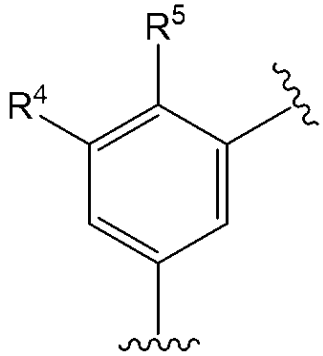
また、様々な実施形態において、本明細書に開示されるのは、式（Ｉａ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



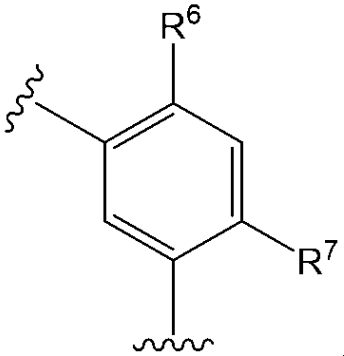
(Ia)

[式中、

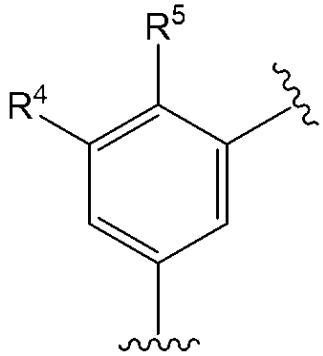
R^4は、水素、ハロゲン又はC_{1-6}アルキルであり、
R^5は、水素、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-6}アルキル及び－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-6}シクロアルキルからなる群より選択され、
R^6は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル及びＣ（Ｏ）ＯＨからなる群より選択され、
R^7は、水素、ハロゲン、C_{1-6}ハロアルキル及びC_{1-6}アルコキシからなる群より選択され、
R^8は、水素又はハロゲンであり、
R^9は、水素、シアノ、ハロゲン及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群より選択され、
R^{10}は、水素又はハロゲンであり、
X^4は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^C）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^C）－＊＊、＊－CH_2Ｎ（R^C）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は、



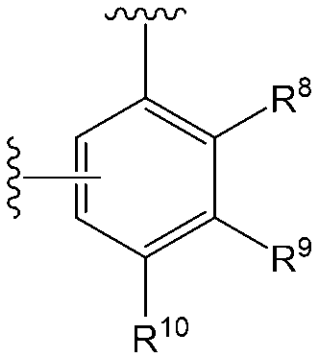
への結合点を示し、＊＊は、



への結合点を示し、
X^5は、＃－L^4－L^5－L^6－＃＃であり、ここで、＃は、

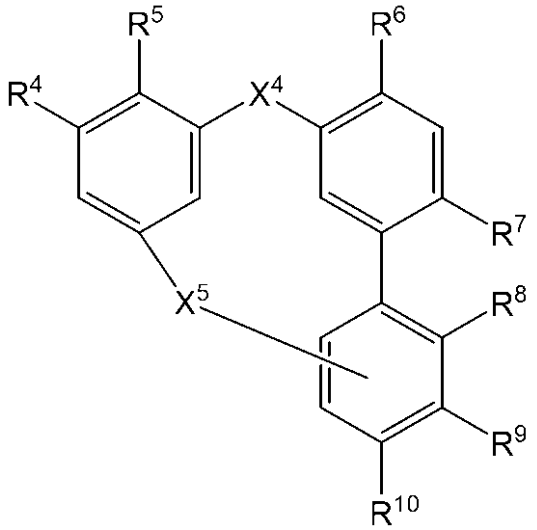


への結合点を示し、＃＃は、



への結合点を示し、
L^4は、CH_2、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及び５～６員のヘテロアリールからなる群より選択され、
L^5は、４～６員のヘテロシクリルであり、４～６員のヘテロシクリルは、任意選択でオキソによって置換されており、
L^6は、結合、－Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－及び４～６員のヘテロシクリルからなる群より選択され、
R^Cは、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
R^Dは、水素又はC_{1-6}アルキルである。］

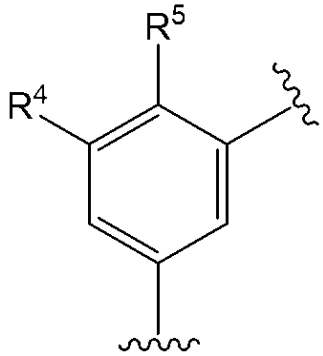
【０１０６】
種々の実施形態において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉａ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



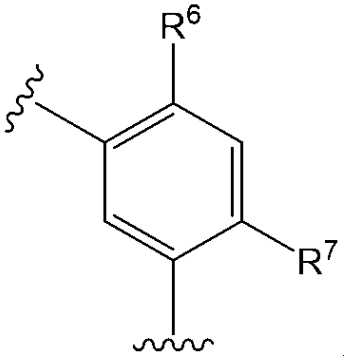
(Ia)

［式中、
R^4は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン及びC_{1-6}アルキルからなる群より選択され、
R^5は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-6}アルキル及び－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-6}シクロアルキルからなる群より選択され、
R^6は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル及びＣ（Ｏ）ＯＨからなる群より選択され、
R^7は、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル及びC_{1-6}アルコキシからなる群より選択され、
R^8は、水素、ハロゲン又はC_{1-6}アルキルであり、

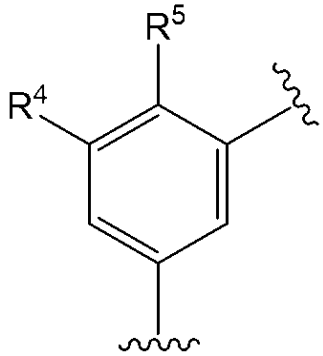
R^9は、水素、シアノ、ハロゲン及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群より選択され、
R^{10}は、水素、シアノ又はハロゲンであり、
X^4は、＊－S（O）$_2$N（R^C）－＊＊、＊－C（O）N（R^C）－＊＊、＊－CH_2N（R^C）－＊＊及び＊－S（O）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は、



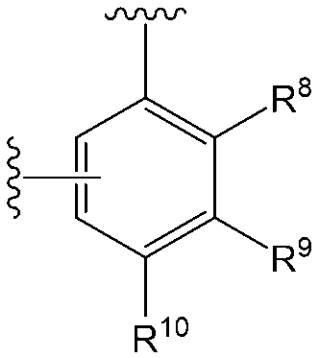
への結合点を示し、＊＊は、



への結合点を示し、
X^5は、＃－L^4－L^5－L^6－＃＃であり、ここで、＃は、



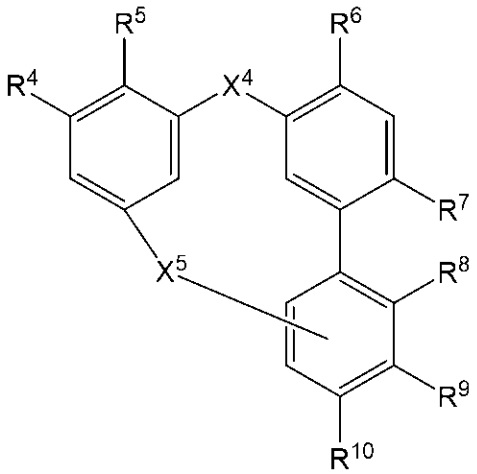
への結合点を示し、＃＃は、



への結合点を示し、
L^4は、CH_2、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｎ（R^D）Ｃ（Ｏ）－及び５～６員ヘテロアリールからなる群より選択され、
L^5は、C_{1-6}アルキル又は４～６員のヘテロシクリルであり、４～６員のヘテロシクリルは、任意選択でオキソによって置換されており、
L^6は、結合、－Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－及び４～６員のヘテロシクリルからなる群より選択され、
R^Cは、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
R^Dは、水素又はC_{1-6}アルキルである。］

【０１０７】

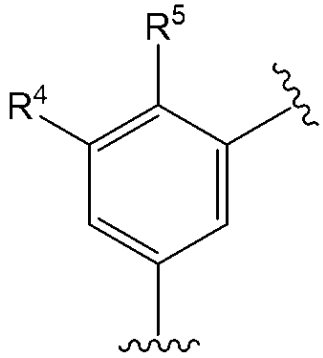
種々の実施形態において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉａ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



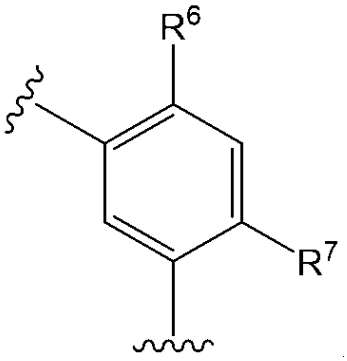
(Ia)

［式中、
R^4は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン及びC_{1-6}アルキルからなる群より選択され、
R^5は、水素、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル及びC_{1-6}ハロアルコキシからなる群より選択され、
R^6は、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群より選択され、
R^7は、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}アルコキシからなる群より選択され、
R^8は、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
R^9は、水素、シアノ、ハロゲン及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群より選択され、
R^{10}は、水素、シアノ又はハロゲンであり、
X^4は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^C）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^C）－＊＊、＊－CH_2

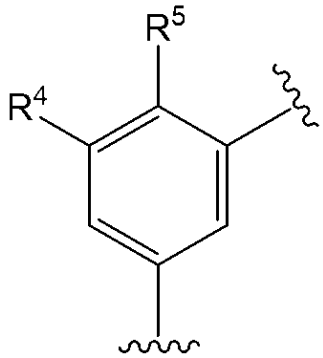
Ｎ（Ｒ^{C}）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は、



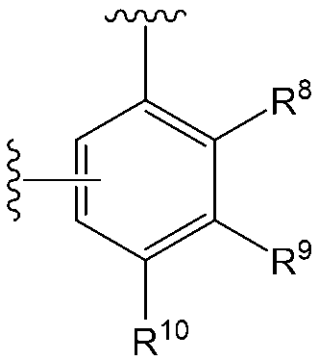
への結合点を示し、＊＊は、



への結合点を示し、
Ｘ^{5}は、＃－Ｌ^{4}－Ｌ^{5}－Ｌ^{6}－＃＃であり、ここで、＃は、

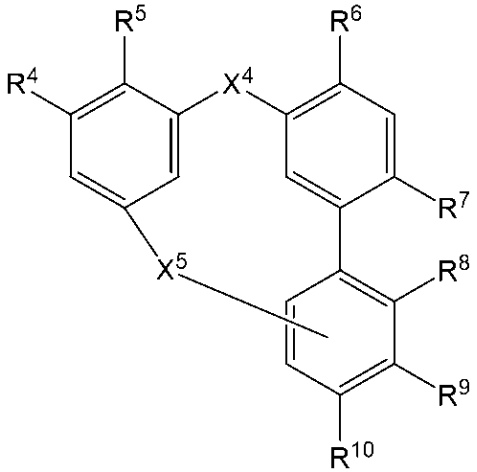


への結合点を示し、＃＃は、



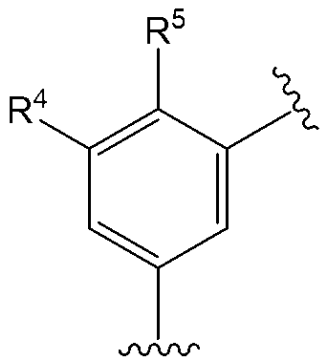
への結合点を示し、
L^4は、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｎ（R^D）Ｃ（Ｏ）－及び５～６員ヘテロアリールからなる群より選択され、
L^5は、C_{1-6}アルキル又は４～６員のヘテロシクリルであり、
L^6は、結合、－Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－及び４～６員のヘテロシクリルからなる群より選択され、
R^Cは、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
R^Dは、水素又はC_{1-6}アルキルである。］

【０１０８】
種々の実施形態において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉａ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。

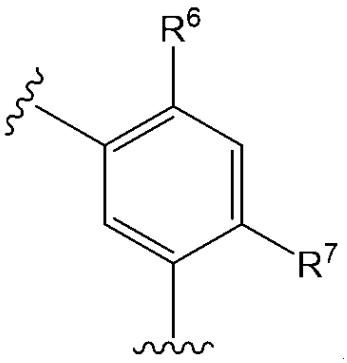


(Ia)

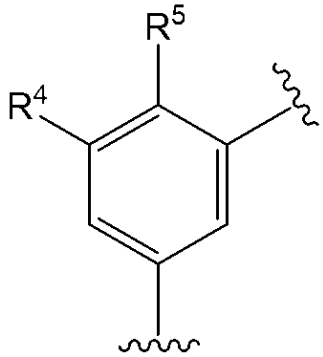
［式中、
R^4は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン及びC_{1-6}アルキルからなる群より選択され、
R^5は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル及びC_{1-6}ハロアルコキシからなる群より選択され、
R^6は、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群より選択され、
R^7は、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}アルコキシからなる群より選択され、
R^8は、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
R^9は、水素、シアノ、ハロゲン及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群より選択され、
R^{10}は、水素、シアノ又はハロゲンであり、
X^4は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^C）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^C）－＊＊、＊－CH_2Ｎ（R^C）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は、



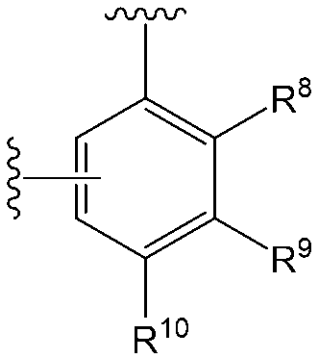
への結合点を示し、＊＊は、



への結合点を示し、
X^5は、＃－L^4－L^5－L^6－＃＃であり、ここで、＃は、



への結合点を示し、＃＃は、



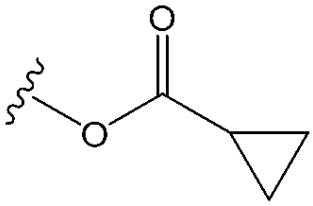
への結合点を示し、
L^4は、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｎ（R^D）Ｃ（Ｏ）－及び５～６員ヘテロアリールからなる群より選択され、
L^5は、C_{1-6}アルキル又は４～６員のヘテロシクリルであり、
L^6は、結合、－Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｏ－及び４～６員のヘテロシクリルからなる群より選択され、
R^Cは、水素又はC_{1-6}アルキルであり、
R^Dは、水素又はC_{1-6}アルキルである。］

【０１０９】

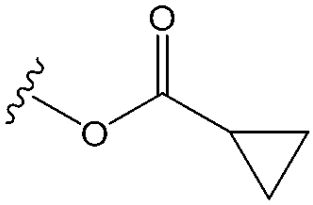
いくつかの実施形態において、R^4は、水素、クロロ又はCH_3である。いくつかの実施形態において、R^4は、水素、ヒドロキシル、クロロ又はCH_3である。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、R^5は、水素、ヒドロキシル、－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｏ－ＣＨＦ$_2$、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$及び以下からなる群より選択される。



いくつかの実施形態において、R^5は、水素、フルオロ、ヒドロキシル、ＣＨＦ$_2$、－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｏ－ＣＨＦ$_2$、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$及び以下からなる群より選択される。



いくつかの実施形態において、R^5は、水素、フルオロ、ヒドロキシル、ＣＨＦ$_2$、－Ｏ－ＣＨ$_3$及び－Ｏ－ＣＨＦ$_2$からなる群より選択される。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、R^6は、水素、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、　－Ｏ－ＣＨ$_3$及びＣ（Ｏ）ＯＨからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、R^6は、水素、ヒドロキシル、フルオロ、クロロ、シクロプロピル、ＣＦ$_3$、－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｏ－ＣＨＦ$_2$、－Ｏ－ＣＦ$_3$及びＣ（Ｏ）ＯＨからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、R^6はヒドロキシル、フルオロ、シクロプロピル、ＣＦ$_3$、－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｏ－ＣＨＦ$_2$及び－Ｏ－ＣＦ$_3$からなる群より選択される。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、R^7は、水素、クロロ、フルオロ、－Ｏ－ＣＨ$_3$及びＣＦ$_3$からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、R^7は、水素、フルオロ、－Ｏ－ＣＨ$_3$及びＣＨ$_3$からなる群より選択される。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、R^8は、水素又はクロロである。いくつかの実施形態において、R^8は、水素、ＣＨ$_3$又はクロロである。いくつかの実施形態において、R^8は、水素又はＣＨ$_3$である。

【０１１４】

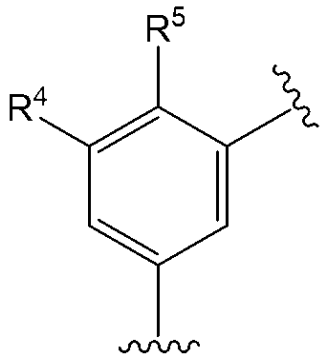
いくつかの実施形態において、R^9は、水素、シアノ、クロロ、ブロモ、フルオロ及びシクロプロピルからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、R^9は、水素、シアノ、クロロ、ブロモ、フルオロ及びシクロプロピルからなる群より選択される。

【０１１５】

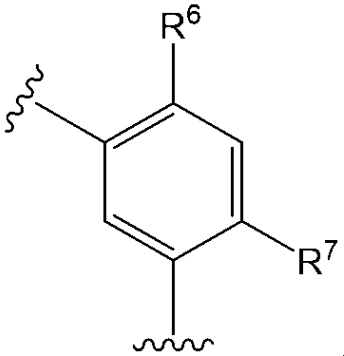
いくつかの実施形態において、R^{10}は、水素、クロロ又はフルオロである。いくつかの実施形態において、R^{10}は、水素、シアノ、クロロ及びフルオロからなる群より選択される。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、X^4は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｈ）－＊＊、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－＊＊、＊－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$－＊＊からなる群より選択される。ここで、＊は、



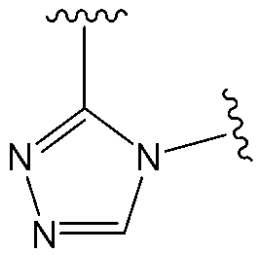
への結合点を示し、＊＊は、



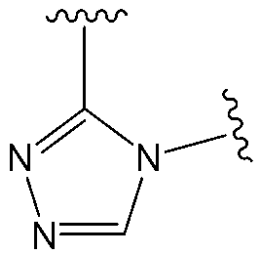
への結合点を示す。

【０１１７】

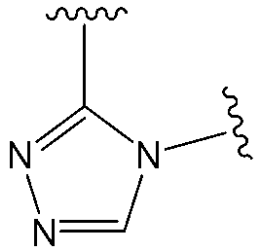
いくつかの実施形態において、Ｌ^{4}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－及び以下からなる群より選択される。



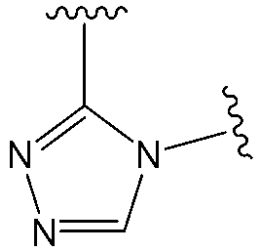
いくつかの実施形態において、Ｌ^{4}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－及び以下からなる群より選択される。



いくつかの実施形態において、Ｌ^{4}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－及び以下からなる群より選択される。

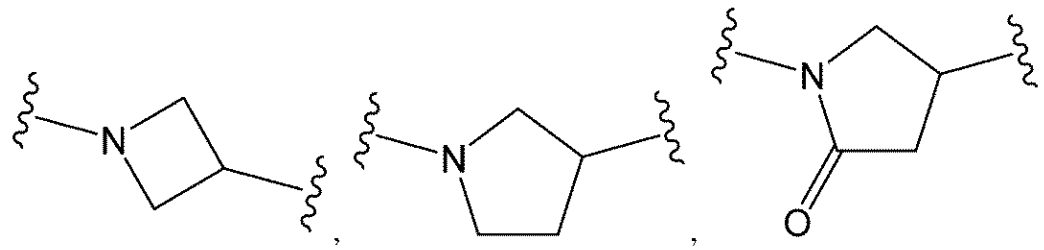


いくつかの実施形態において、L^4は、－CH_2－、－C（O）－、－C（O）O－、－CH_2－C（O）O－、－CH_2－N（CH_3）C（O）－、－CH_2－O－及び以下からなる群より選択される。

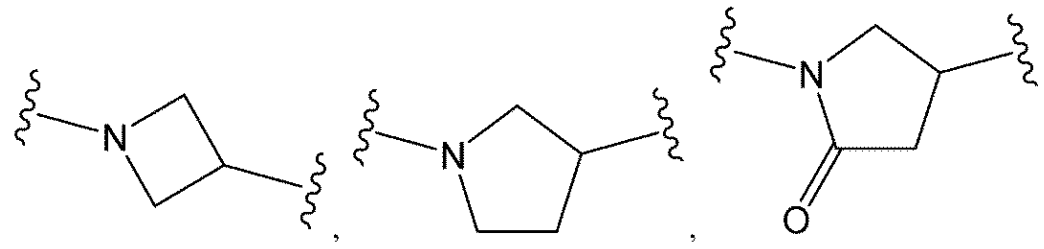


【０１１８】

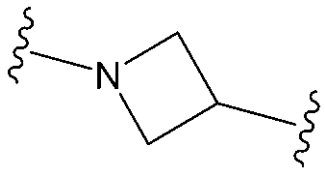
いくつかの実施形態において、L^5は、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－（CH_2）$_3$－、－CH（CH_3）CH_2－、－（CH_2）$_4$－及び以下からなる群より選択される。



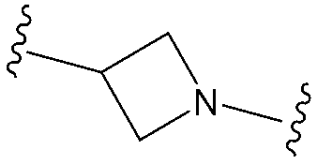
いくつかの実施形態において、L^5は、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－（CH_2）$_3$－、－C（H）（CH_3）CH_2－、－CH_2CH_2C（H）（CH_3）－、－（CH_2）$_4$－及び以下からなる群より選択される。



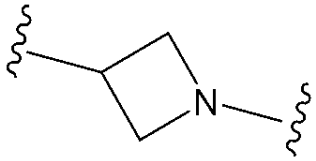
いくつかの実施形態において、L^5は、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－（CH_2）$_3$－、－C（H）（CH_3）CH_2－、－CH_2CH_2C（H）（CH_3）－及び以下からなる群より選択される。



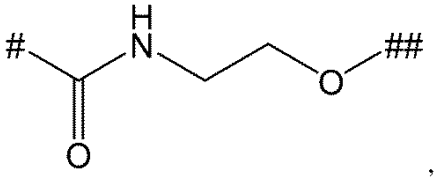
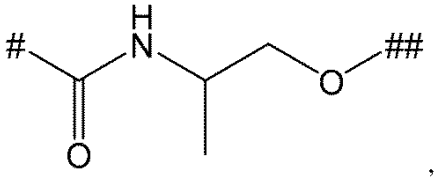
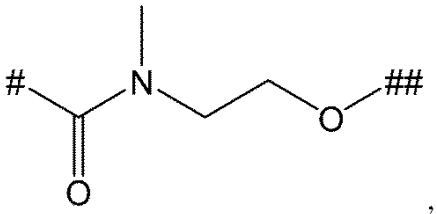
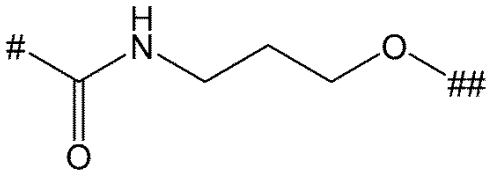
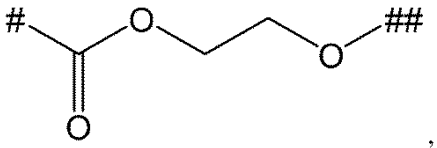
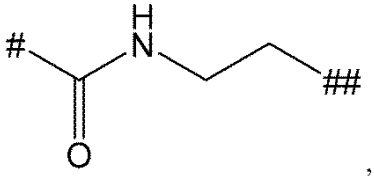
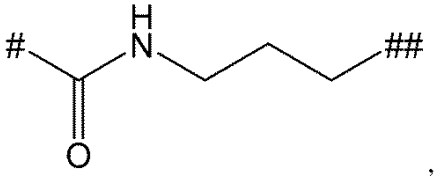
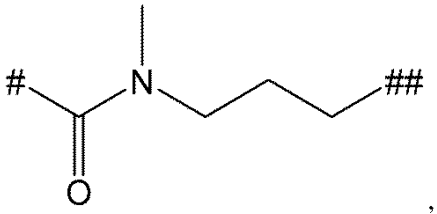
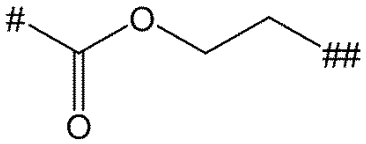
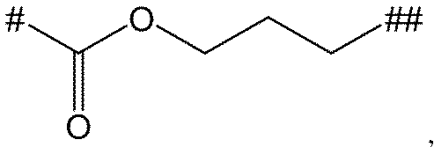
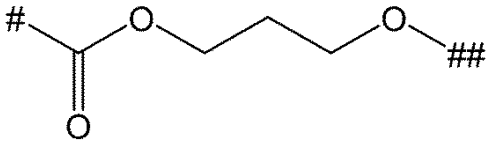
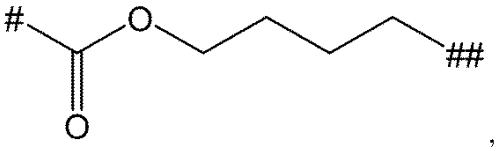
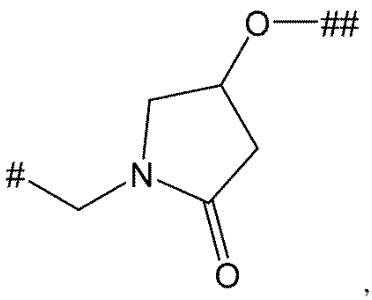
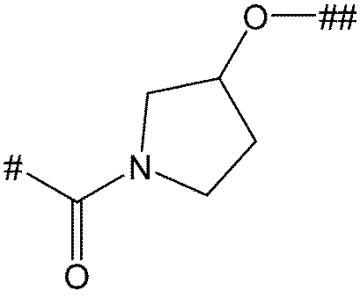
【０１１９】
いくつかの実施形態において、L^6は、結合である。
【０１２０】
いくつかの実施形態において、L^6は、－Ｏ－又は以下である。

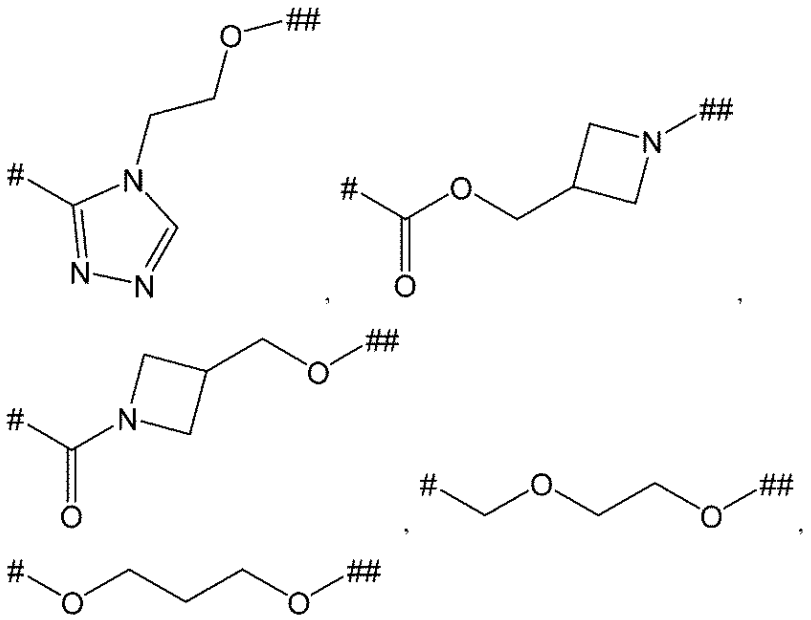


いくつかの実施形態において、L^6は、－Ｏ－、－CH_2－Ｏ－又は以下である。

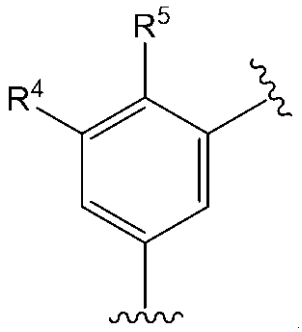


【０１２１】
いくつかの実施形態において、X^5は、以下からなる群より選択される。

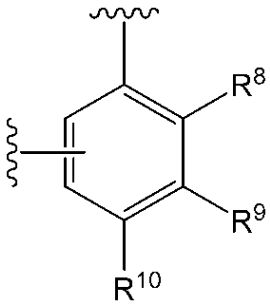

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



ここで、＃は、



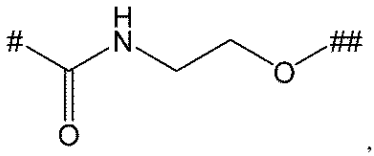
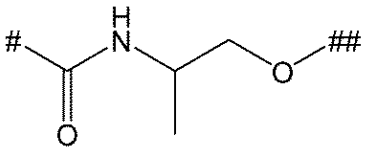
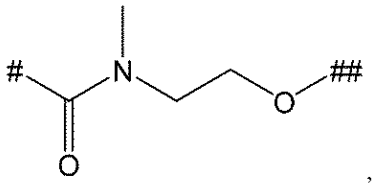
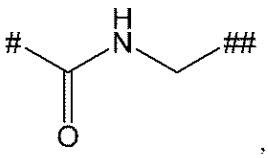
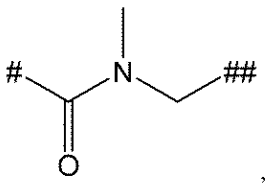
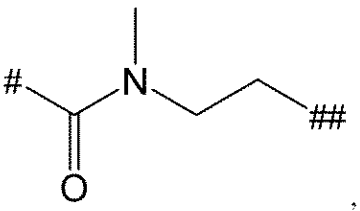
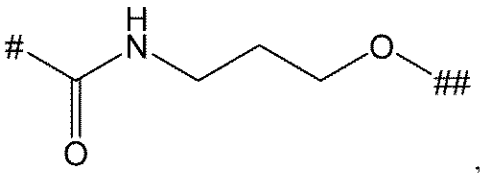
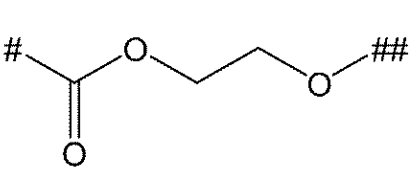
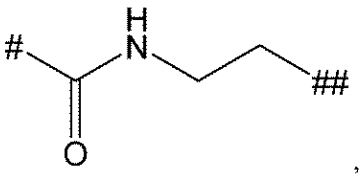
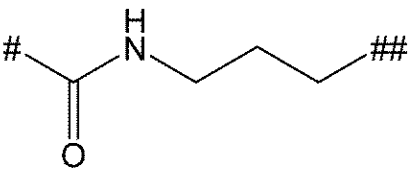
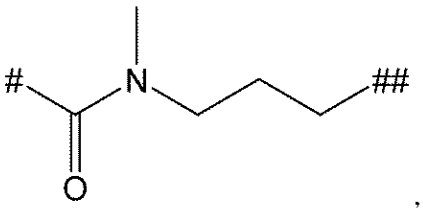
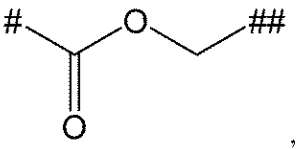
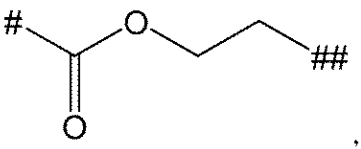
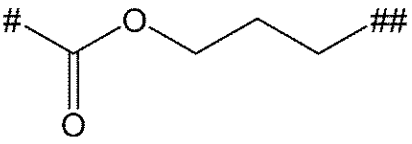
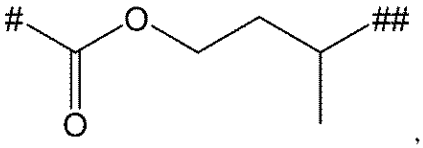
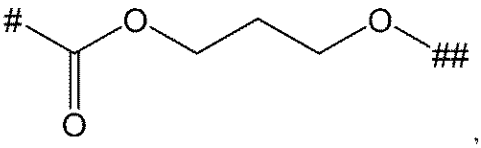
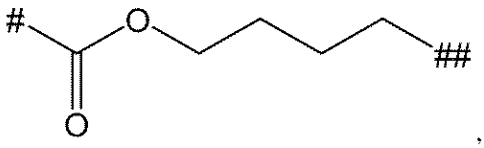
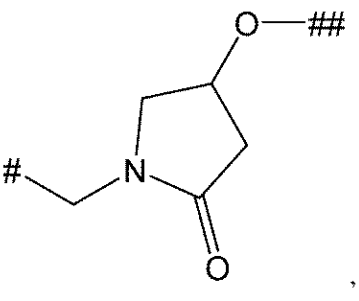
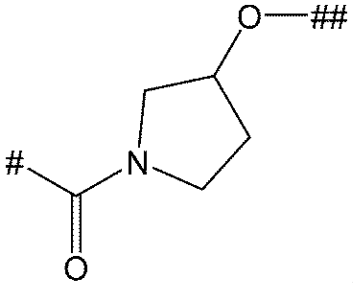
への結合点を示し、＃＃は、

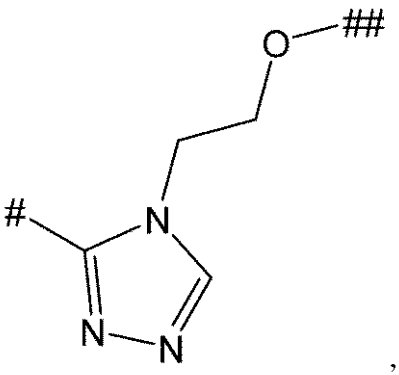


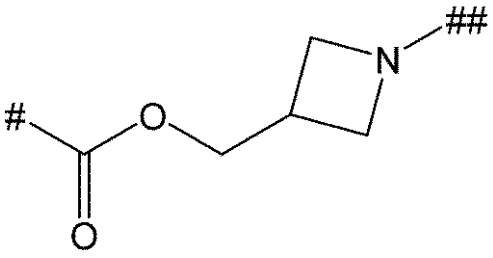
への結合点を示す。

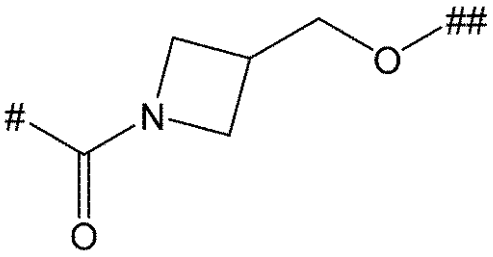
【０１２２】

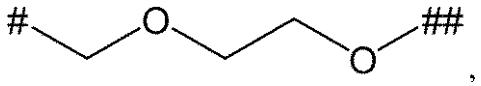
いくつかの実施形態において、X^5は、以下からなる群より選択される。

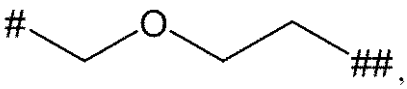

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

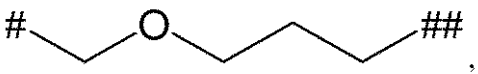


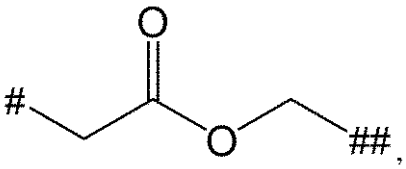
,


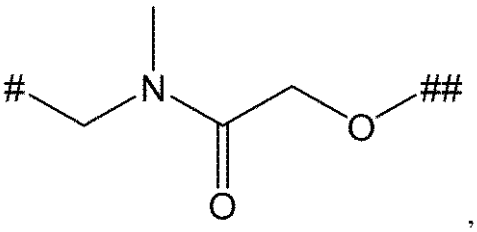
,


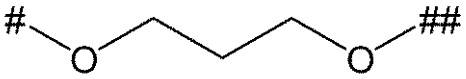
,


,


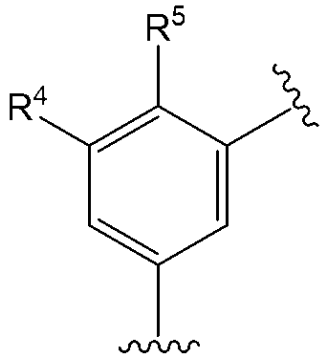
,


,


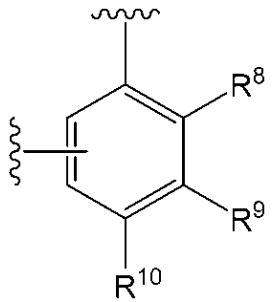
,


,


ここで、＃は、



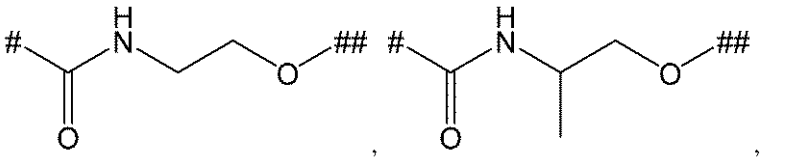
への結合点を示し、＃＃は、

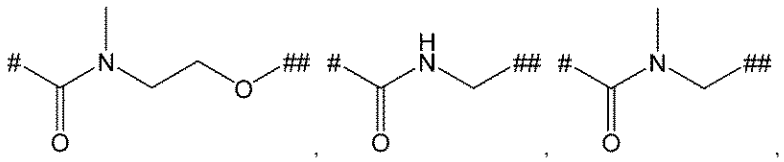


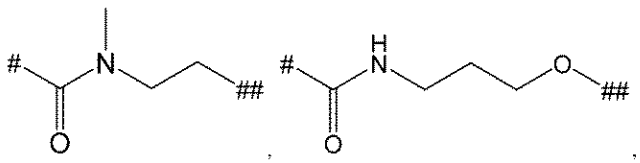
への結合点を示す。

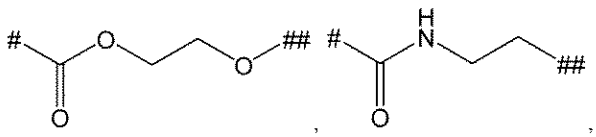
【０１２３】

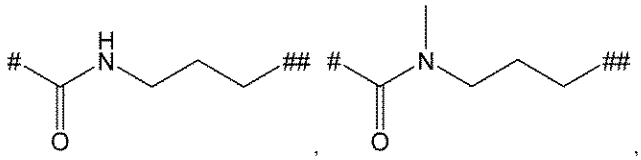
いくつかの実施形態において、X^5は、以下からなる群より選択される。

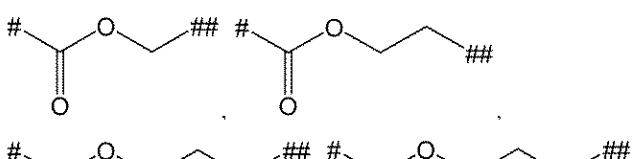


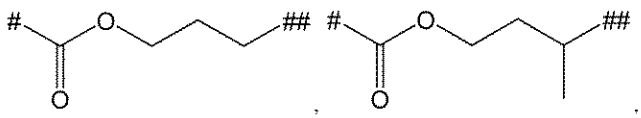


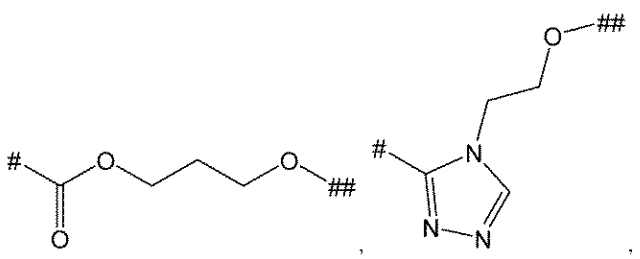


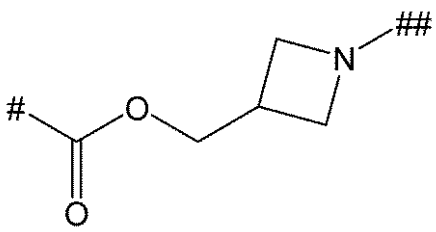
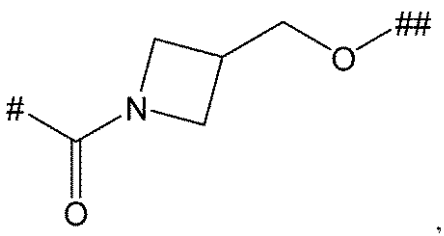
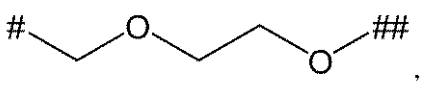
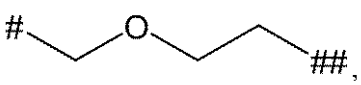
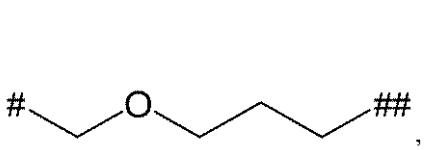
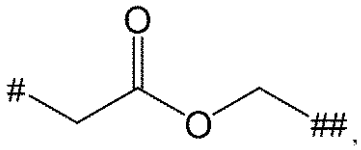
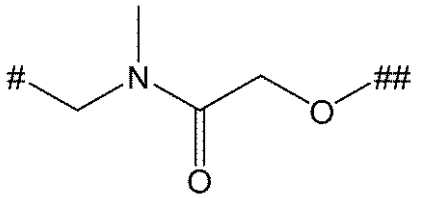




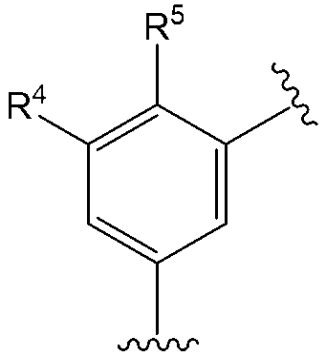




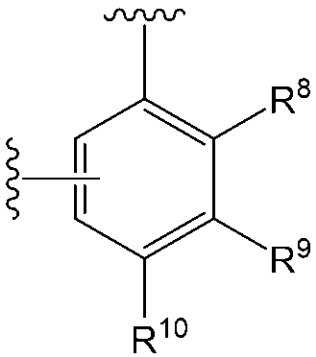


ここで、＃は、



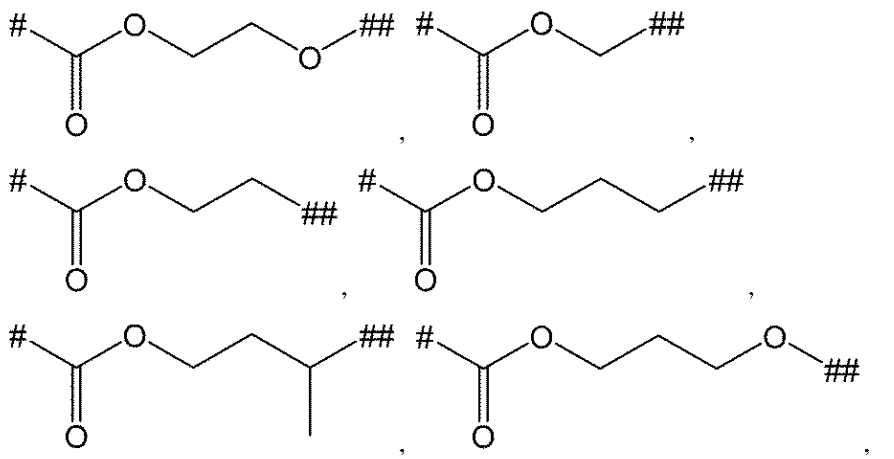
への結合点を示し、＃＃は、

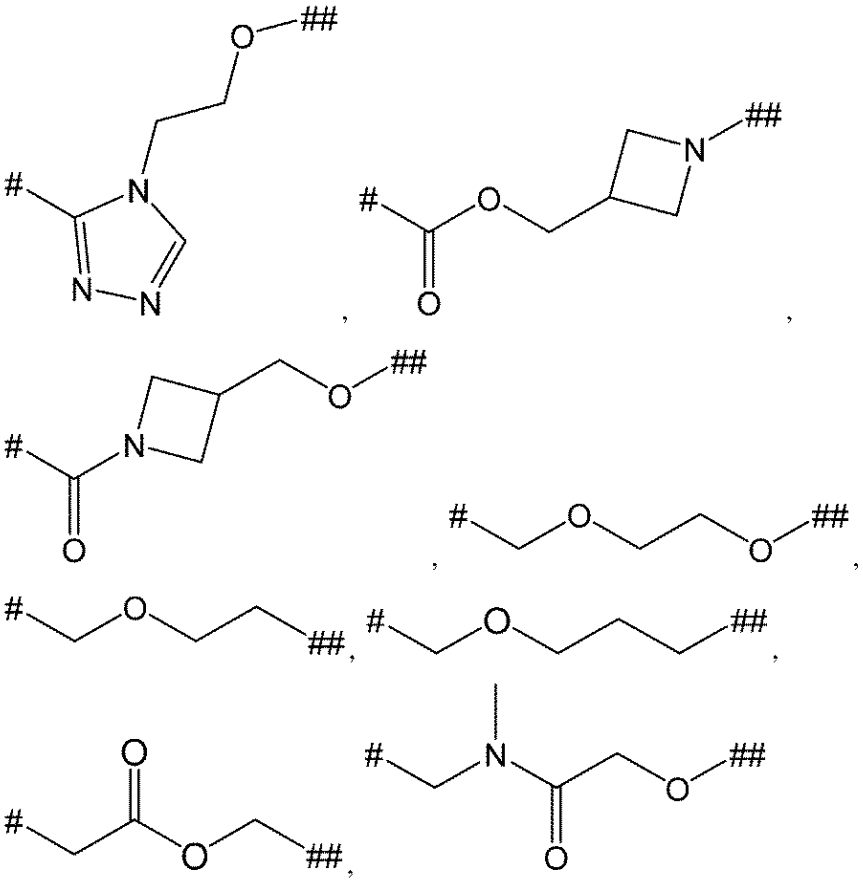


への結合点を示す。

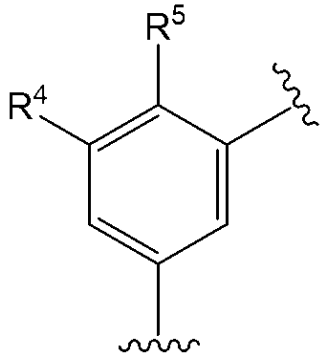
【０１２４】

いくつかの実施形態において、X^5は、以下からなる群より選択される。

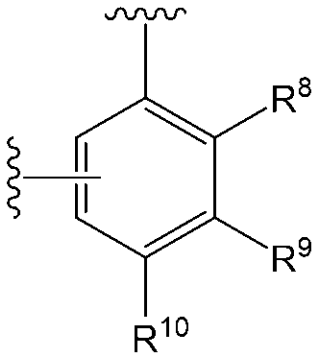




ここで、＃は、



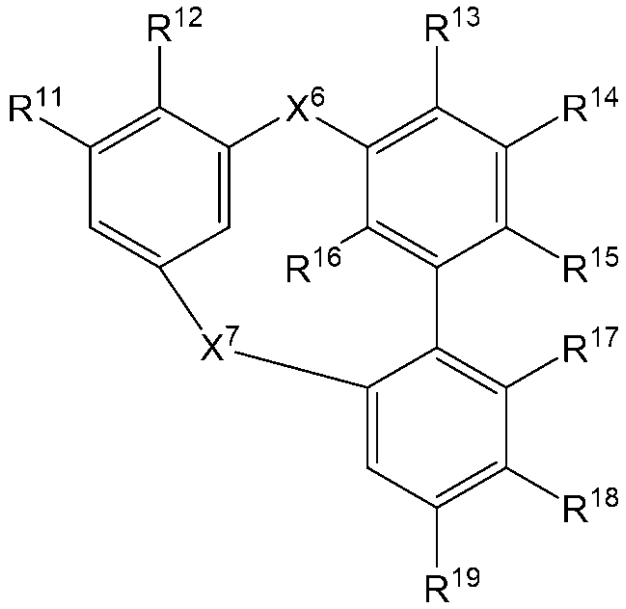
への結合点を示し、＃＃は、



への結合点を示す。

【０１２５】

種々の実施形態において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉｂ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



(Ib)

［式中、

R^{11}は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン及びC_{1-6}アルキルからなる群より選択され、

R^{12}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル及びC_{1-6}ハロアルコキシからなる群より選択され、

R^{13}は、水素、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群より選択され、

R^{14}は、水素又はハロゲンであり、

R^{15}は、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル及び及びC_{1-6}アルコキシからなる群より選択され、

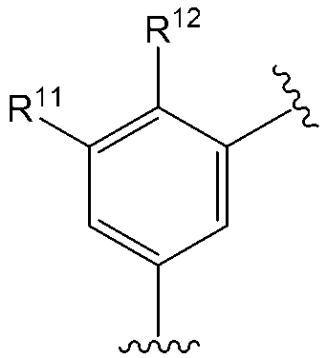
R^{16}は、水素又はハロゲンであり、

R^{17}は、水素又はC_{1-6}アルキルであり、

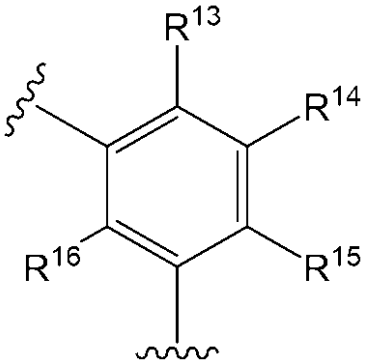
R^{18}は、水素、シアノ、ハロゲン及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群より選択され、

R^{19}は、水素、シアノ、ハロゲンであり、

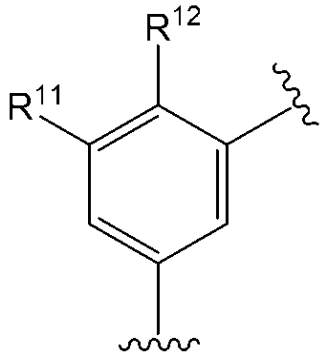
X^{6}は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{E}）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{E}）－＊＊、＊－CH_2Ｎ（R^{E}）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_2$$CH_2$－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は、



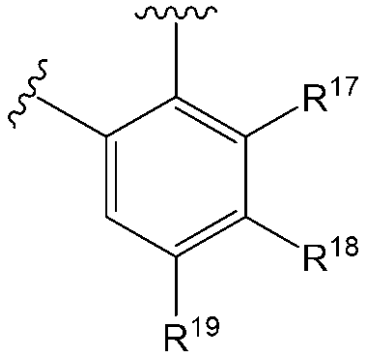
への結合点を示し、＊＊は、



への結合点を示し、
X^7は、＃－L^7－L^8－L^9－＃＃であり、ここで、＃は、



への結合点を示し、＃＃は、

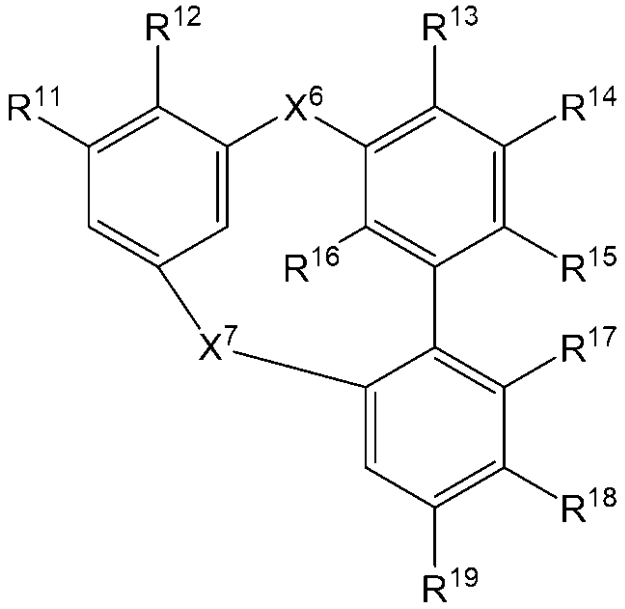


への結合点を示す。
L^7は、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^F）－、－Ｃ（Ｏ）

Ｏ－、－ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ^F）Ｃ（Ｏ）－及び５～６員ヘテロアリールからなる群より選択され、
Ｌ^{8}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル又は４～６員ヘテロシクリルであり、
Ｌ^{9}は、結合、－Ｏ－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－及び４～６員ヘテロシクリルからなる群より選択され、
Ｒ^{E}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ^{F}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルである。］

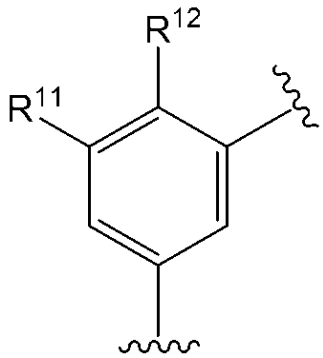
【０１２６】

種々の実施形態において、本明細書で提供されるのは、式（Ｉｂ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。

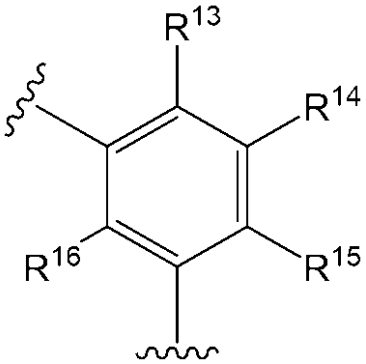


(Ib)

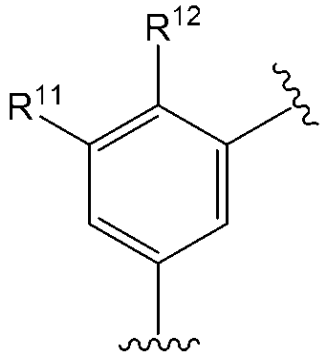
［式中、
Ｒ^{11}は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン及びＣ$_{1-6}$アルキルからなる群より選択され、
Ｒ^{12}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル及びＣ$_{1-6}$ハロアルコキシからなる群より選択され、
Ｒ^{13}は、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル及びＣ$_{3-6}$シクロアルキルからなる群より選択され、
Ｒ^{14}は、水素又はハロゲンであり、
Ｒ^{15}は、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル及び及びＣ$_{1-6}$アルコキシからなる群より選択され、
Ｒ^{16}は、水素又はハロゲンであり、
Ｒ^{17}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ^{18}は、水素、シアノ、ハロゲン及びＣ$_{3-6}$シクロアルキルからなる群より選択され、
Ｒ^{19}は、水素、シアノ、ハロゲンであり、
Ｘ^{6}は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^E）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^E）－＊＊、＊－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ^E）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$－＊＊からなる群より選択され、ここで、＊は、



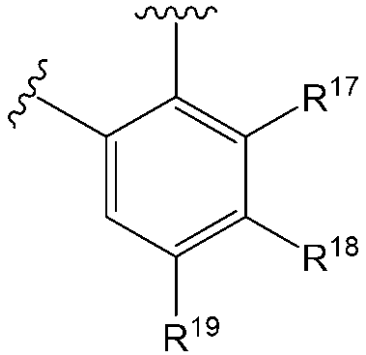
への結合点を示し、＊＊は、



への結合点を示し、
X^7は、＃－L^7－L^8－L^9－＃＃であり、ここで、＃は、



への結合点を示し、＃＃は、



への結合点を示す。
L^7は、C_{1-6}アルキル－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－CH_2－Ｃ（Ｏ）

Ｏ－、－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ^F）Ｃ（Ｏ）－及び５～６員ヘテロアリールからなる群より選択され、
Ｌ^{8}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル又は４～６員ヘテロシクリルであり、
Ｌ^{9}は、結合、－Ｏ－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－及び４～６員ヘテロシクリルからなる群より選択され、
Ｒ^{E}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ^{F}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルである。］

【０１２７】

ある実施形態において、Ｒ^{11}は、水素、ヒドロキシル、クロロ及びＣＨ$_3$からなる群より選択される。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{12}は、水素、フルオロ、ヒドロキシル、ＣＨＦ$_2$、－Ｏ－ＣＨ$_3$及び－Ｏ－ＣＨＦ$_2$からなる群より選択される。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{13}は、ヒドロキシル、フルオロ、シクロプロピル、ＣＦ$_3$、－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｏ－ＣＨＦ$_2$及び－Ｏ－ＣＦ$_3$からなる群より選択される。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{14}は、水素又はフルオロである。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{15}は、水素、クロロ、フルオロ、－Ｏ－ＣＨ$_3$、ＣＨ$_3$及びＣＦ$_3$からなる群より選択される。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{16}は、水素又はフルオロである。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{17}は、水素又はＣＨ$_3$である。

【０１３４】

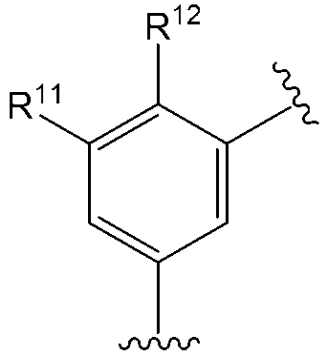
いくつかの実施形態において、Ｒ^{18}は、水素、シアノ、クロロ、ブロモ、フルオロ及びシクロプロピルからなる群より選択される。

【０１３５】

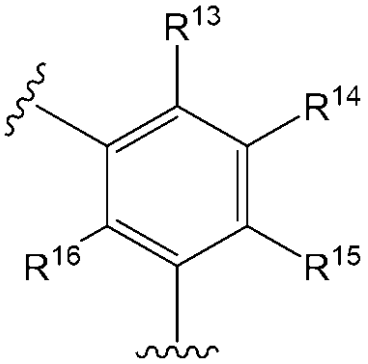
いくつかの実施形態において、Ｒ^{19}は、水素、シアノ、クロロ及びフルオロからなる群より選択される。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、Ｘ^{6}は、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｈ）－＊＊、＊－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－＊＊、＊－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）－＊＊及び＊－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$－＊＊からなる群より選択され、＊は、



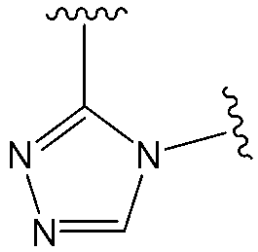
への結合点を示し、＊＊は、



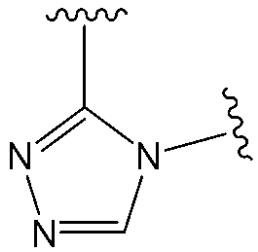
への結合点を示す。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、Ｌ^{7}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－及び以下からなる群より選択される。



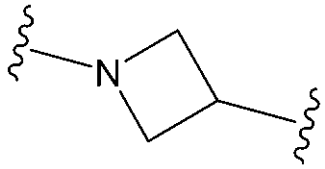
いくつかの実施形態において、Ｌ^{7}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－及び



からなる群より選択される。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、Ｌ^{8}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－、－Ｃ（Ｈ）（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｈ）（ＣＨ$_{3}$）－及び以下からなる群より選択される。

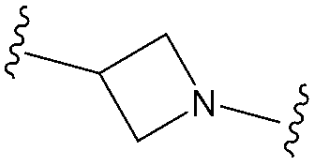


【０１３９】

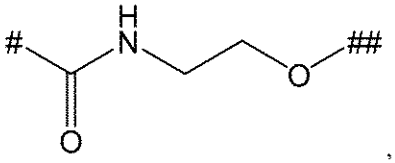
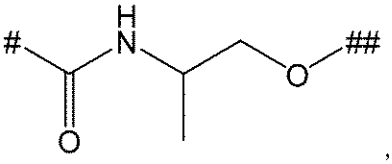
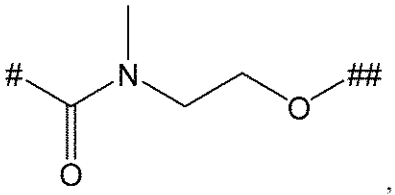
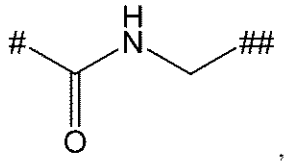
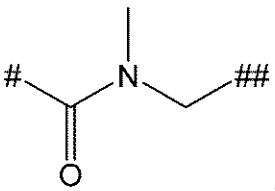
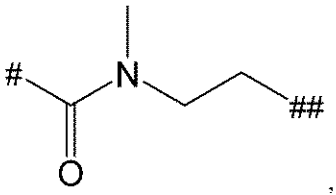
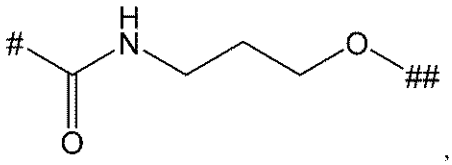
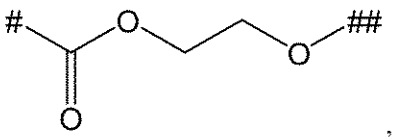
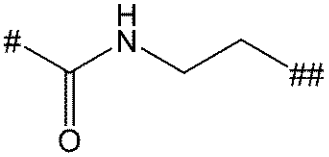
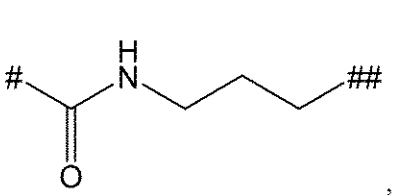
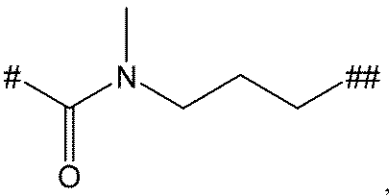
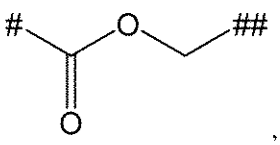
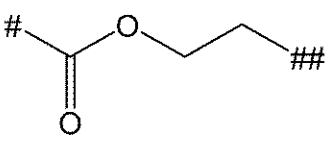
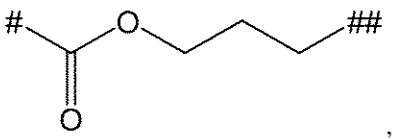
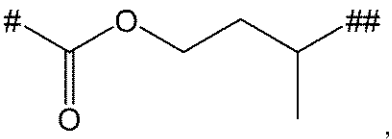
いくつかの実施形態において、Ｌ^{9}は、結合である。

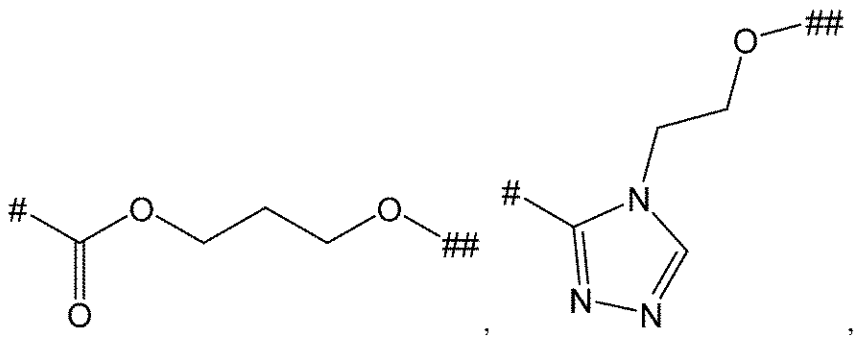
【０１４０】

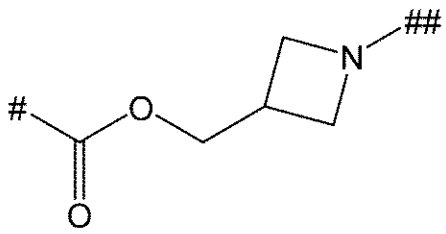
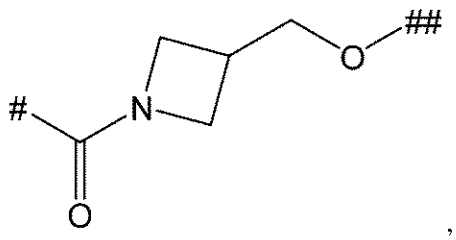
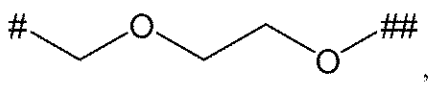
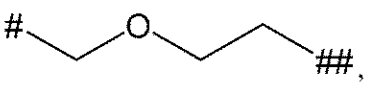
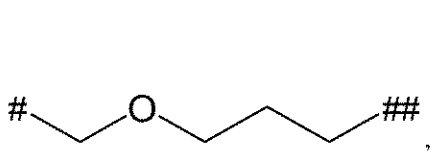
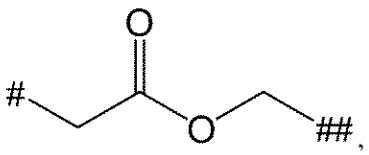
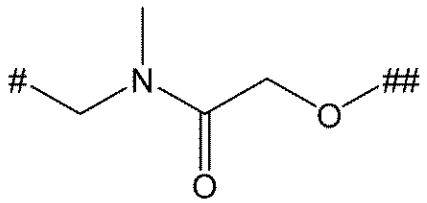
いくつかの実施形態において、Ｌ^{9}は、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－又は以下である。



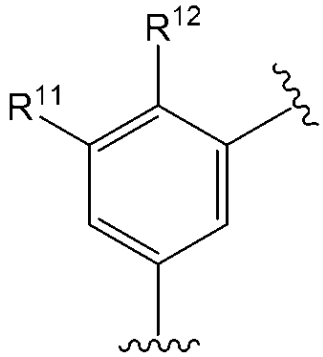
【０１４１】
いくつかの実施形態において、X^7は、以下からなる群より選択される。


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

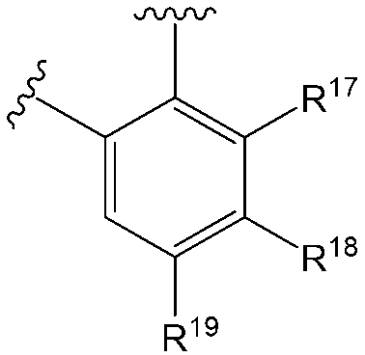


ここで、＃は、



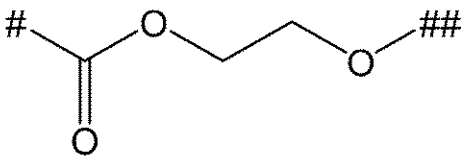
への結合点を示し、＃＃は、

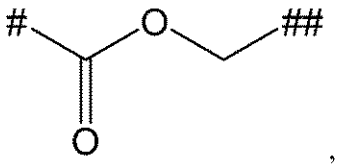


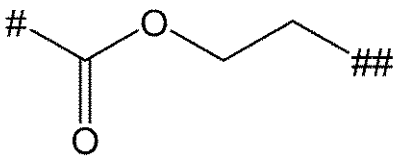
への結合点を示す。

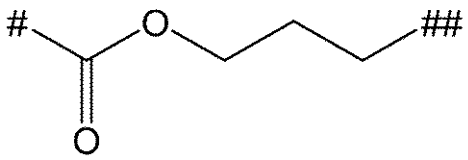
【０１４２】

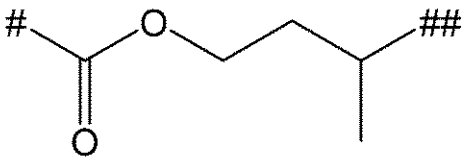
いくつかの実施形態において、X^7は以下からなる群より選択される。

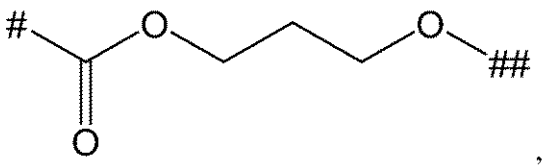


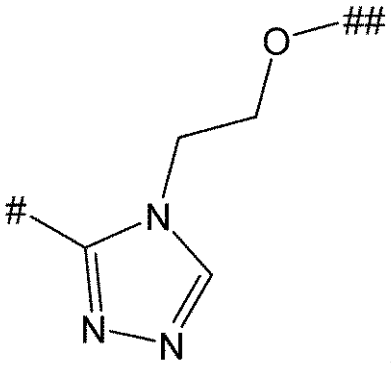
、


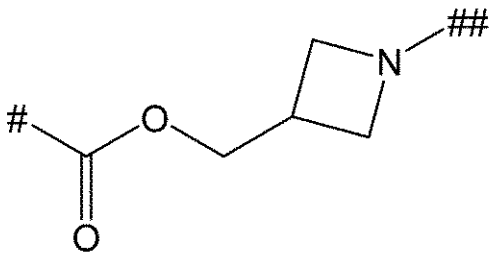
、


、


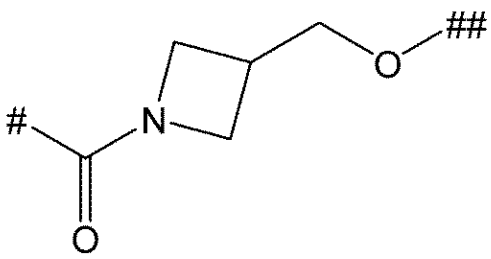
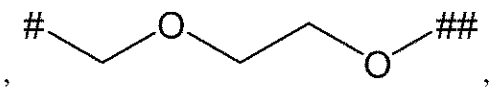
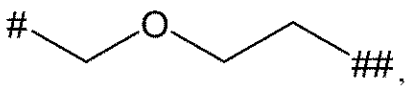
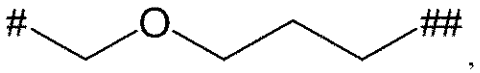
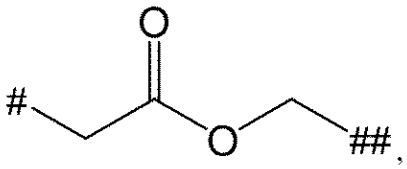
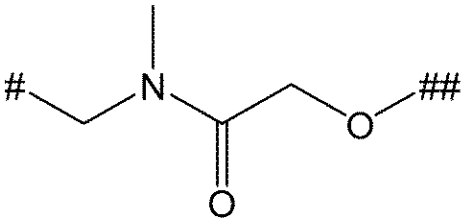
、


、


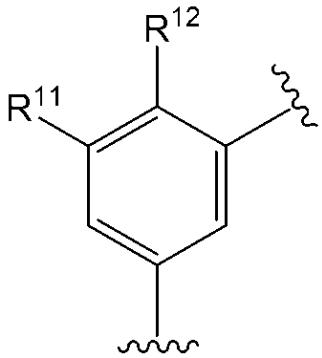
、


、


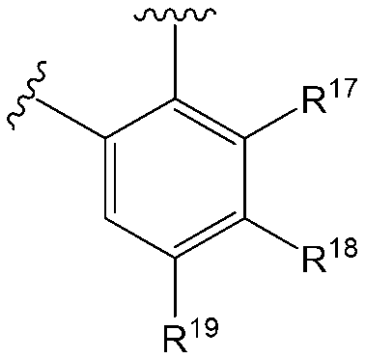
、

ここで、＃は、



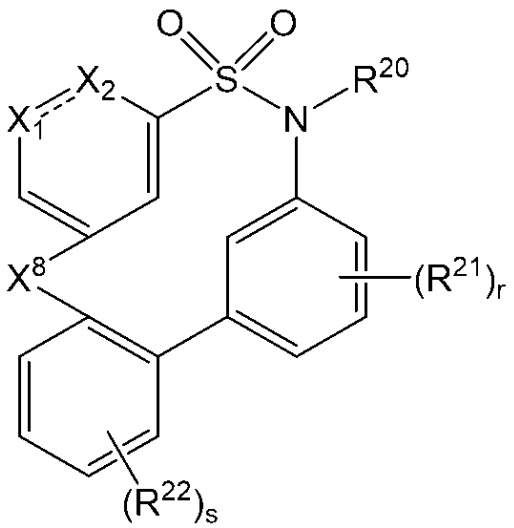
への結合点を示し、＃＃は、



への結合点を示す。

【０１４３】

種々の実施形態において、本明細書で提供されるのは、式（ＩＩ）の化合物またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩である。



(II)

［式中、
X_1及びX_2は、C（R^G）、又は
X_1は、C＝Oであり、X_2は、N（R^H）である、又は
X_1は、N（R^H）であり、X_2は、C＝Oである。

は、X_1がC＝Oであり、X_2がN（R^H）であるとき、単結合であり、

は、X_1がC（R^G）であるとき、二重結合である。
R^{20}は、H又はC_{1-3}アルキルであり、
R^{21}は、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{3-6}シクロアルキルおよびCOOHからなる群より選択され、
R^{22}は、シアノ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群より選択され、
X^8は、－C（O）C_{1-6}アルキル－、－C（O）－（C_{1-6}アルキル）－O－又は（5－6員ヘテロアリール）－（C_{1-6}アルキル）－O－からなる群より選択され、
R^Gは、各出現について独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、－O－C（O）C_{1-6}アルキル及び－O－C（O）C_{3-6}シクロアルキルからなる群より選択され、
R^Hは、H又はC_{1-3}アルキルであり、
rは、0、1又は2であり、
sは、0又は1である。］

【0144】
いくつかの実施形態において、X_1及びX_2は、C（R^G）である。いくつかの実施形態において、R^Gは、各出現について独立して、ハロゲン又はヒドロキシルである。いくつかの実施形態において、R^Gは、各出現について独立して、クロロ又はヒドロキシルである。

【0145】
いくつかの実施形態において、X_1は、C＝Oであり、X_2は、N（R^H）である。いくつかの実施形態において、R^Hは、水素である。いくつかの実施形態において、R^Hは、C_{1-3}アルキルである。

【0146】
いくつかの実施形態において、X_1は、N（R^H）であり、X_2は、C＝Oである。いく

つかの実施形態において、R^Hは、水素である。いくつかの実施形態において、R^Hは、C_{1-3}アルキルである。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、R^{20}は、水素である。いくつかの実施形態において、R^{20}は、C_{1-3}アルキルである。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、ｒは０である。

【０１４９】

いくつかの実施形態において、ｒは１である。いくつかの実施形態において、R^{21}は、C_{1-6}ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{21}は、CF_3である。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、ｒは２である。いくつかの実施形態において、R^{21}は各出現について独立して、ハロゲンである。いくつかの実施形態において、R^{21}は、各出現について独立して、フルオロである。

【０１５１】

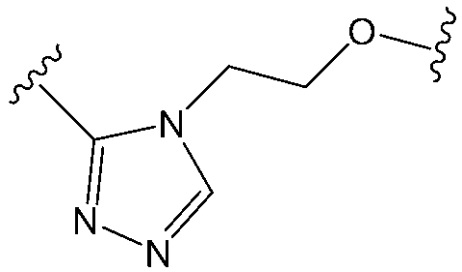
いくつかの実施形態において、ｓは０である。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、ｓは１である。いくつかの実施形態において、R^{22}はハロゲンである。いくつかの実施形態において、R^{22}はフルオロである。

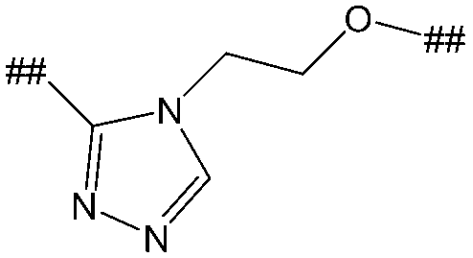
【０１５３】

いくつかの実施形態において、X^8は、－Ｃ（Ｏ）CH_2－、－Ｃ（Ｏ）（CH_2）$_2$Ｏ－又は以下である。

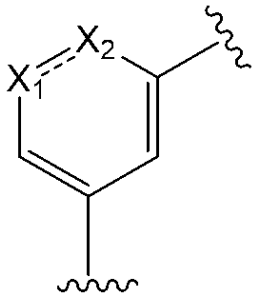


【０１５４】

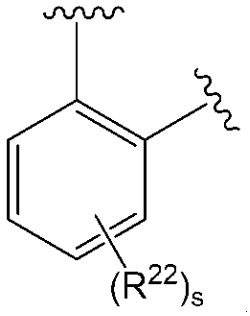
いくつかの実施形態において、X^8は、＃－Ｃ（Ｏ）CH_2－＃＃、＃－Ｃ（Ｏ）（CH_2）$_2$Ｏ－＃＃又は以下である。



ここで、＃は以下への結合点であり、



＃＃は、以下への結合点である。

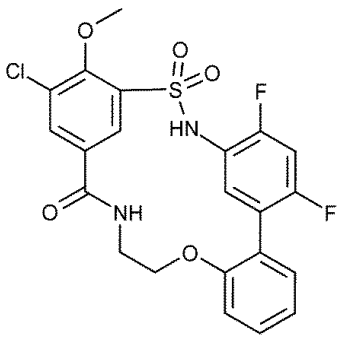
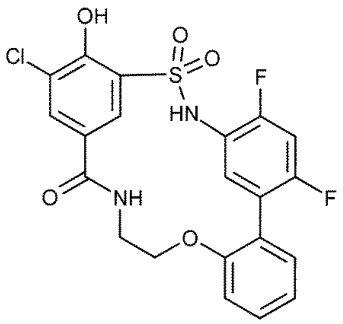
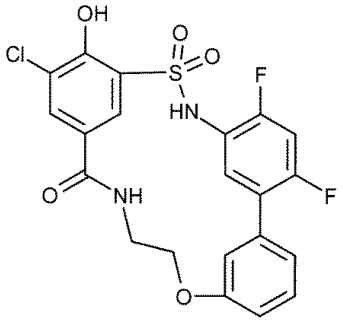
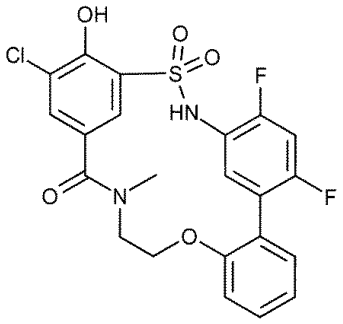


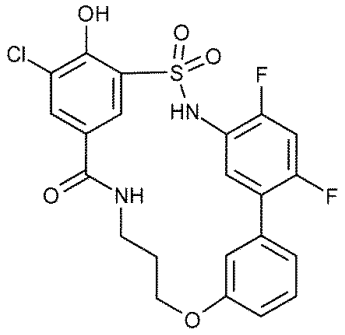
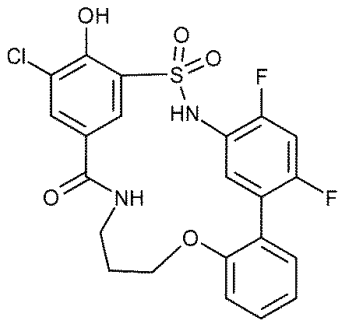
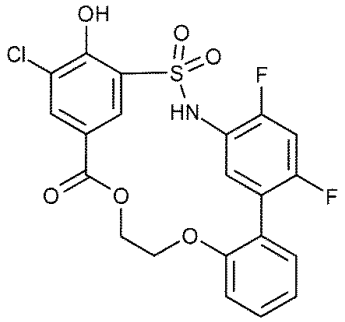
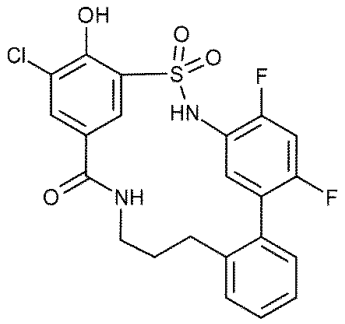
【０１５５】

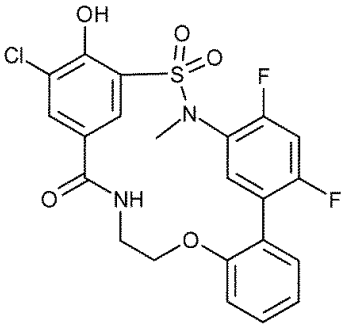
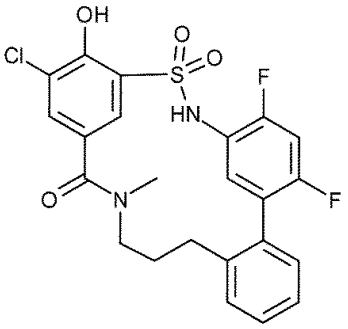
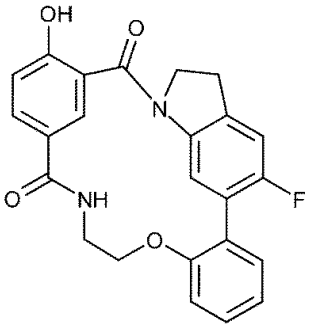
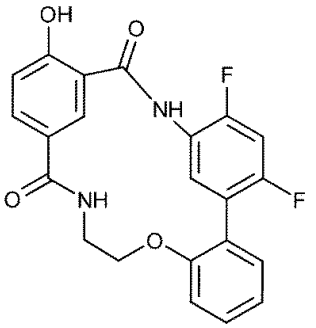
いくつかの実施形態において、化合物は、表１から選択される。

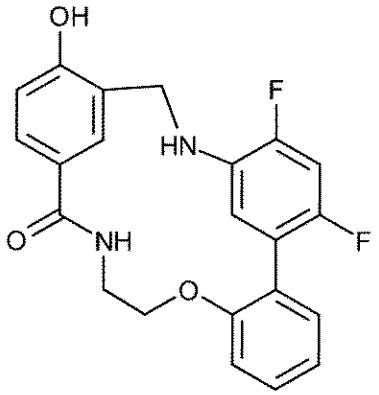
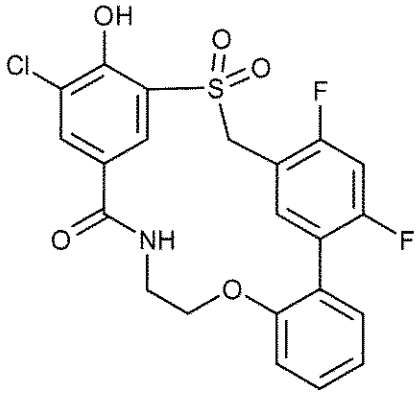
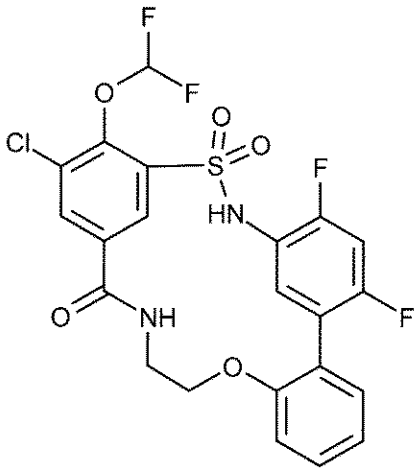
【表１】

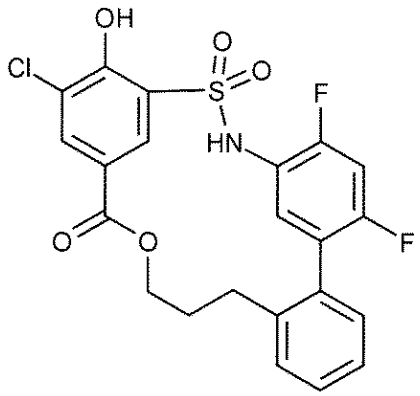
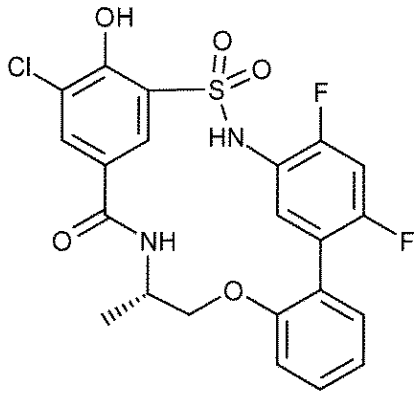
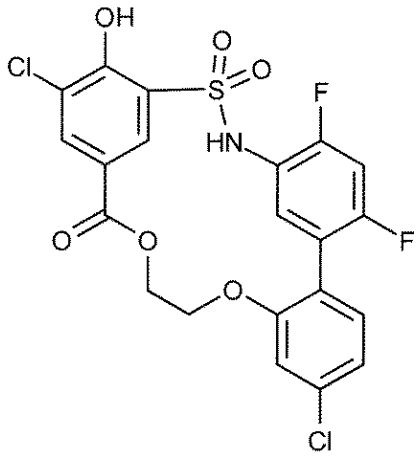
表１．化合物リスト

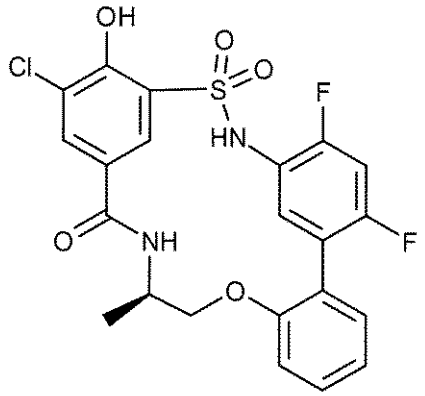
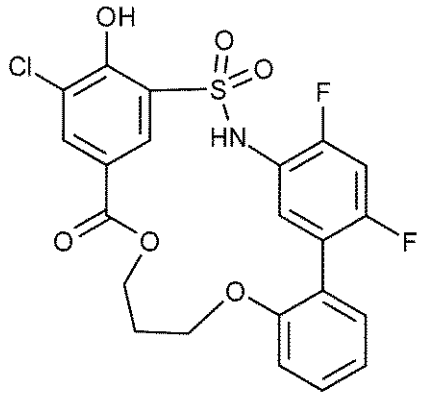
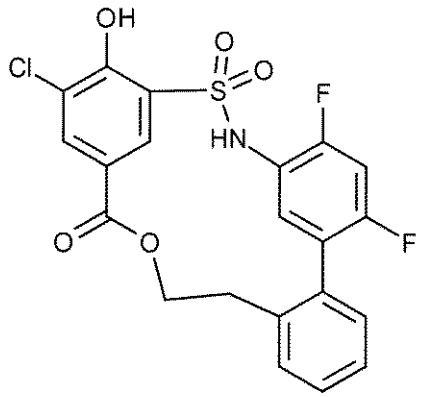
化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	

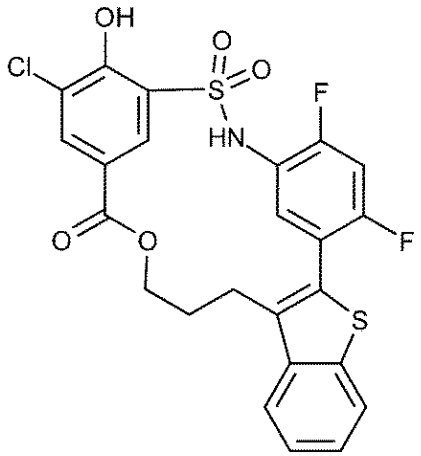
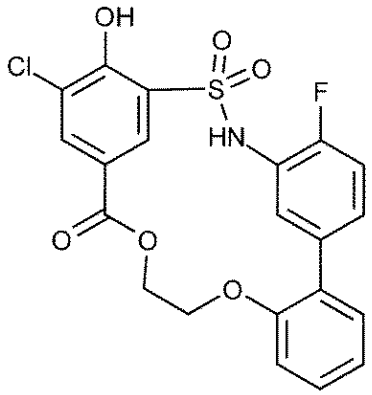
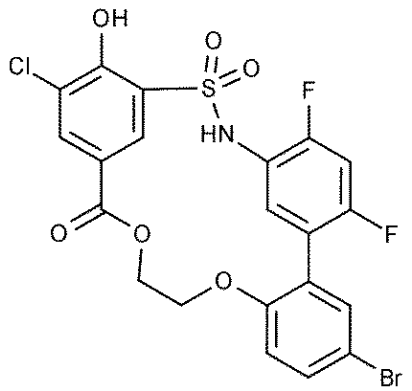
化合物番号	構造
5	
6	
7	
8	

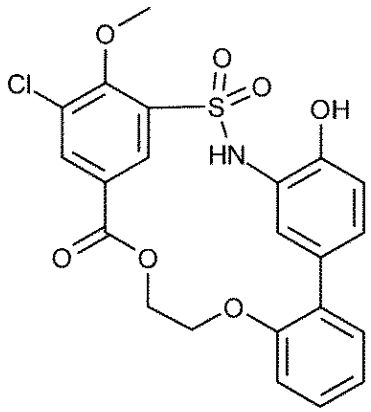
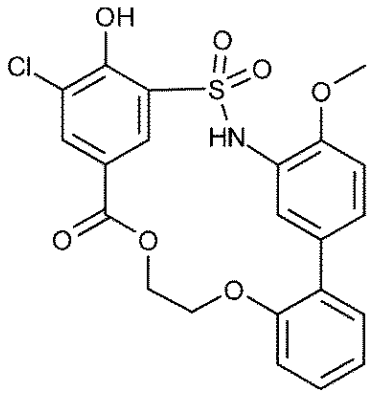
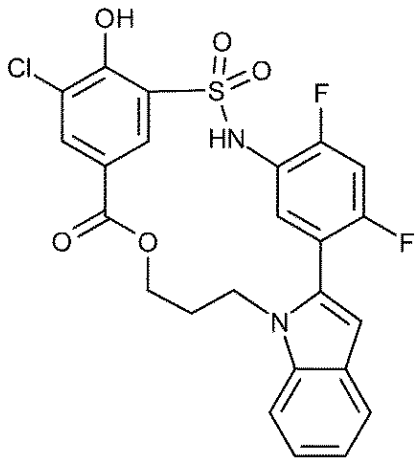
化合物番号	構造
9	
10	
11	
12	

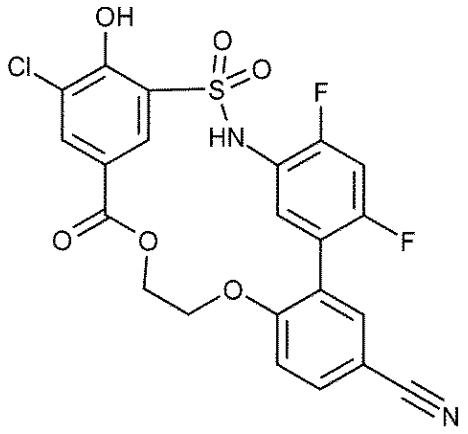
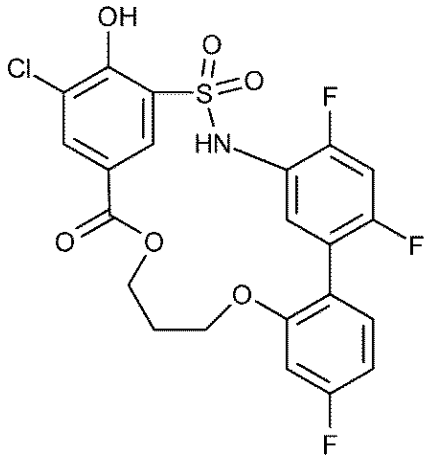
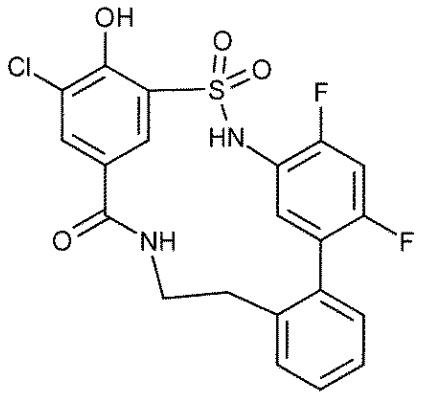
化合物番号	構造
13	
14	
15	

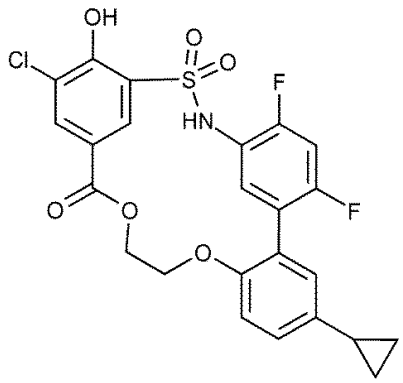
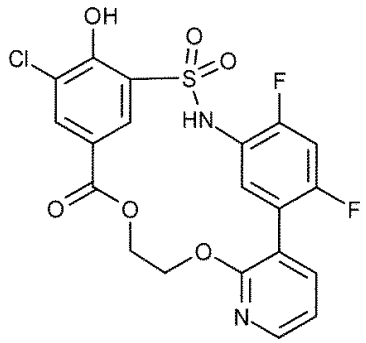
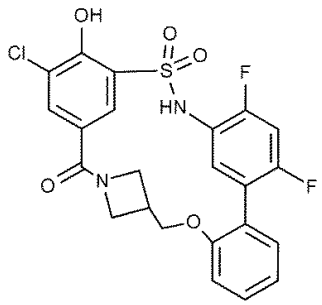
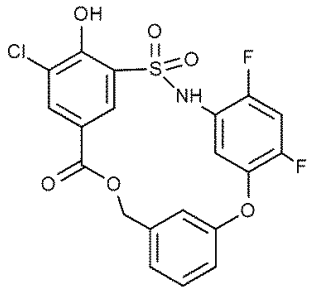
化合物番号	構造
16	
17	
18	

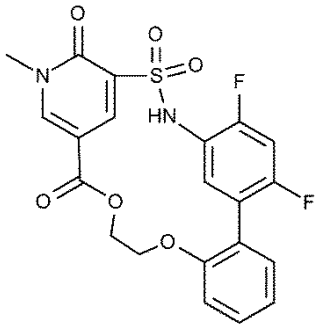
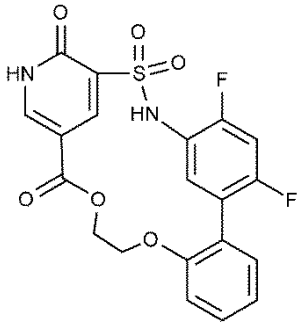
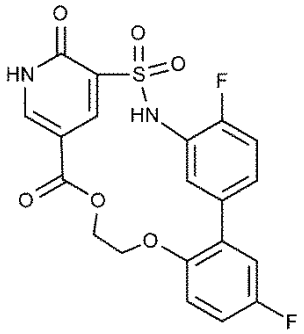
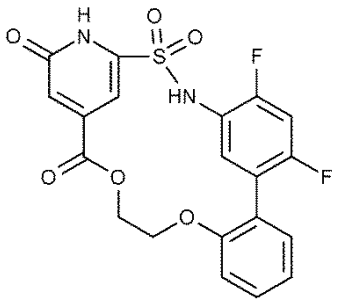
化合物番号	構造
19	
20	
21	

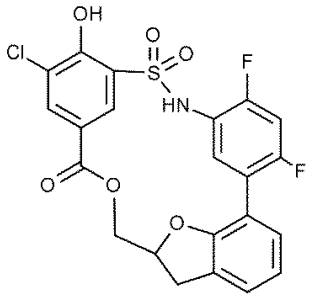
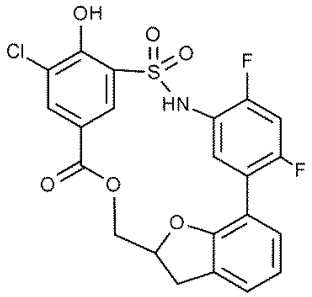
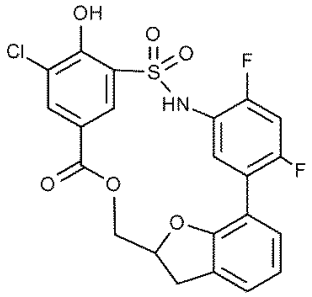
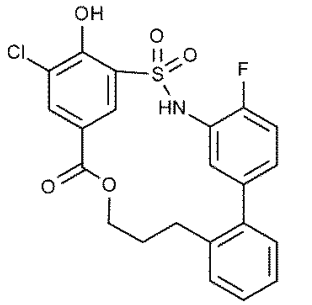
化合物番号	構造
22	
23	
24	

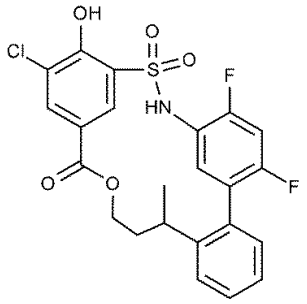
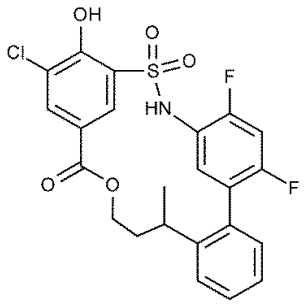
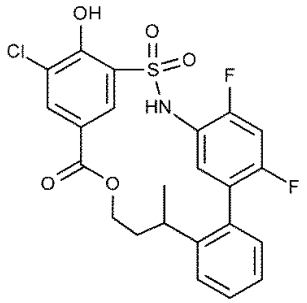
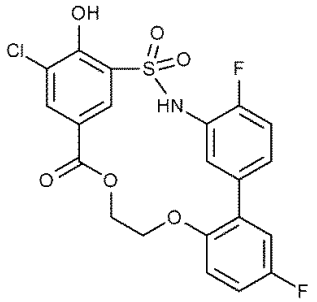
化合物番号	構造
25	
26	
27	

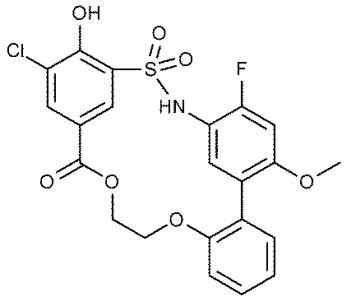
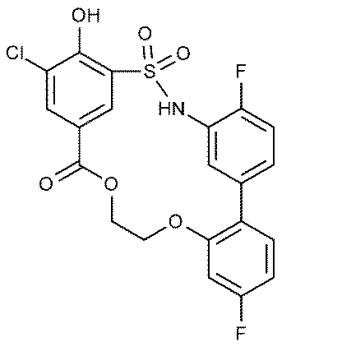
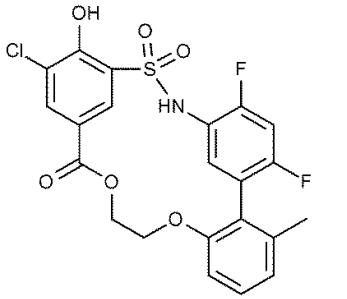
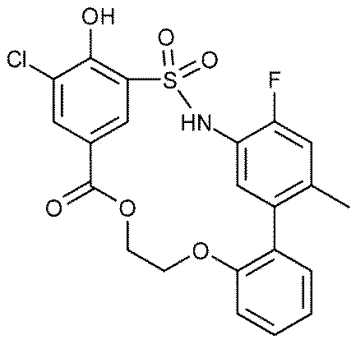
化合物番号	構造
28	
29	
30	

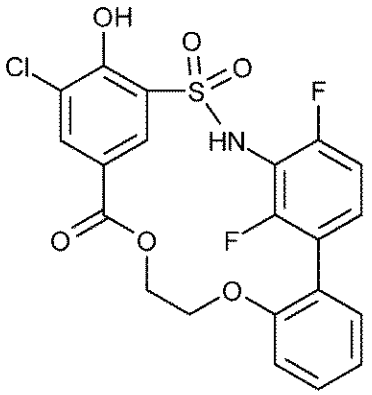
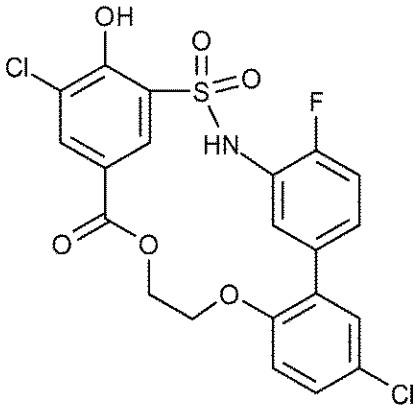
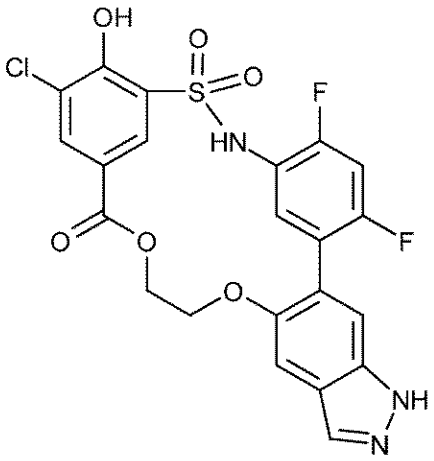
化合物番号	構造
31	
32	
33	
34	

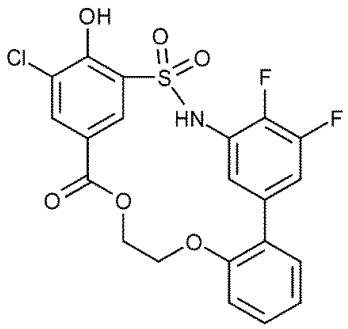
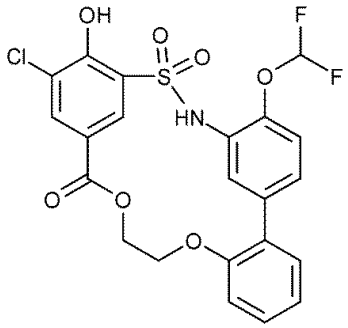
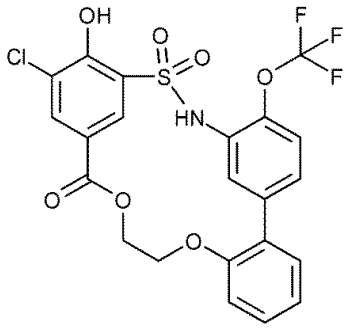
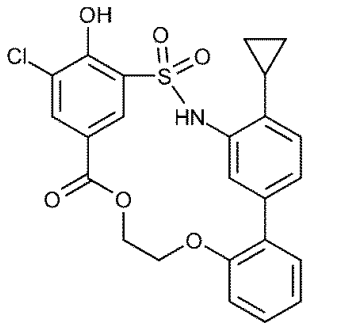
化合物番号	構造
35	
36	
37	
38	

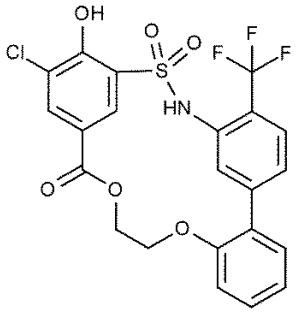
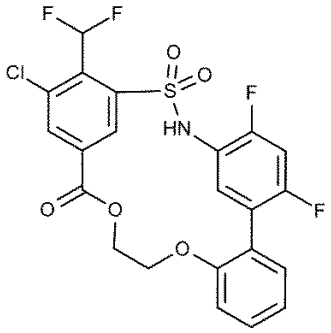
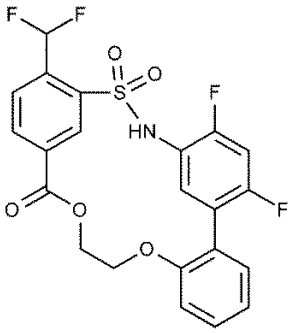
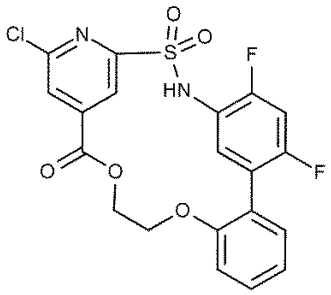
化合物番号	構造
39	
40	 （光学異性体）
41	 （光学異性体）
42	

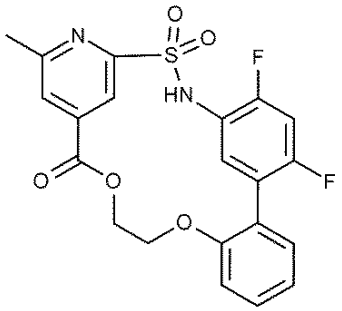
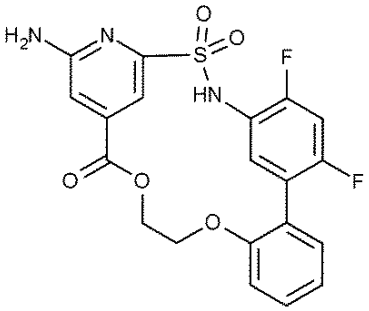
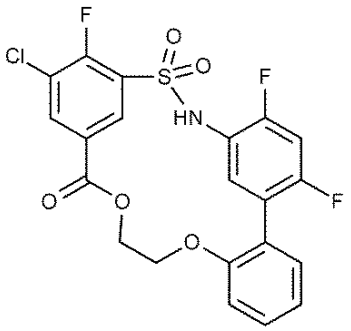
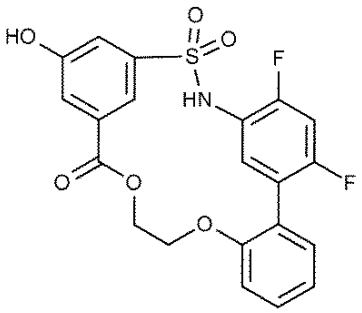
化合物番号	構造
43	
44	 （光学異性体）
45	 （光学異性体）
46	

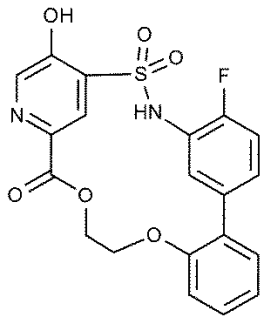
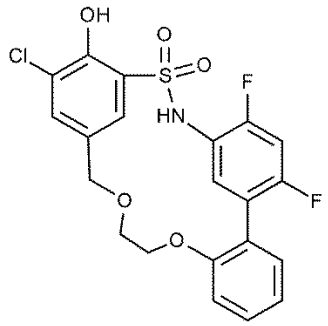
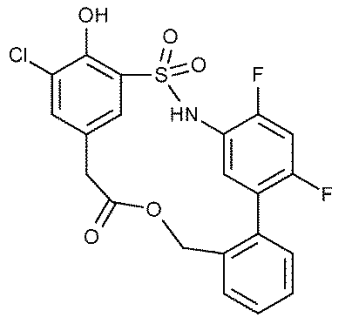
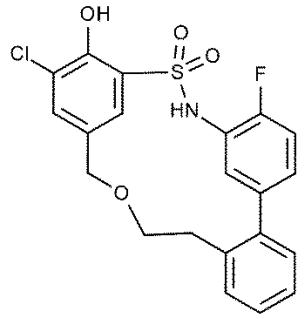
化合物番号	構造
47	
48	
49	
50	

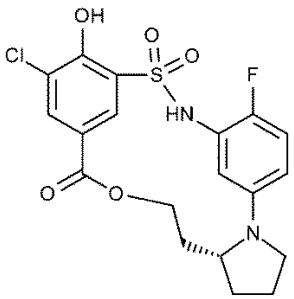
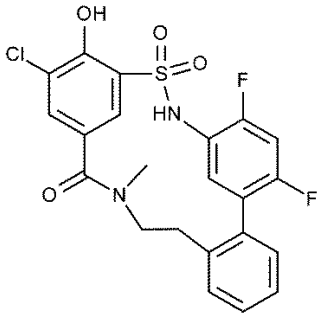
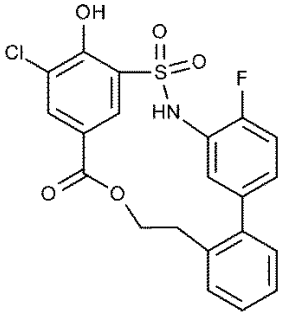
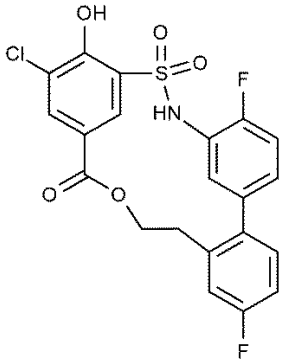
化合物番号	構造
51	
52	
53	

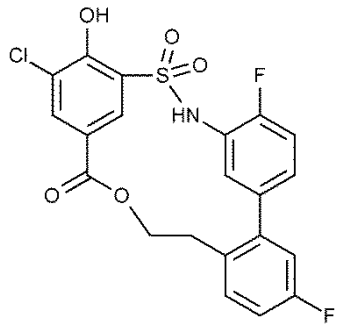
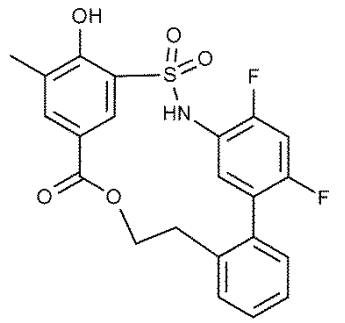
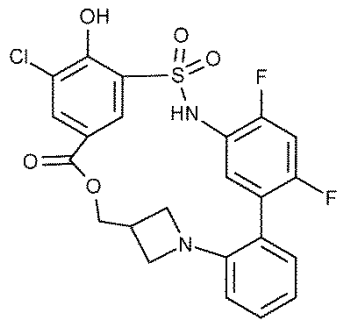
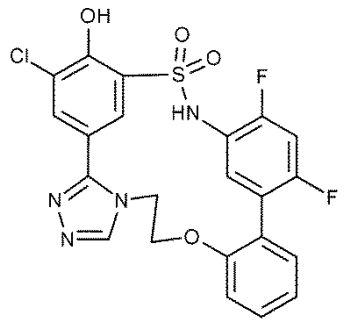
化合物番号	構造
54	
55	
56	
57	

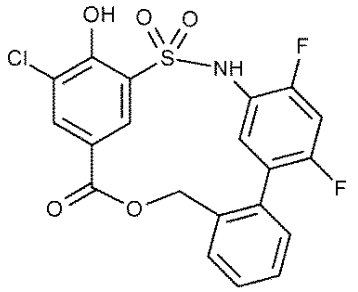
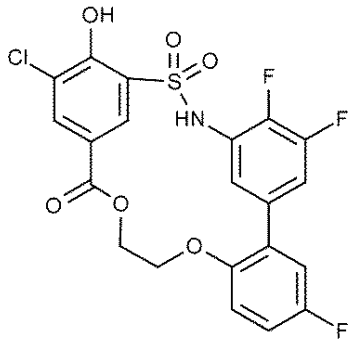
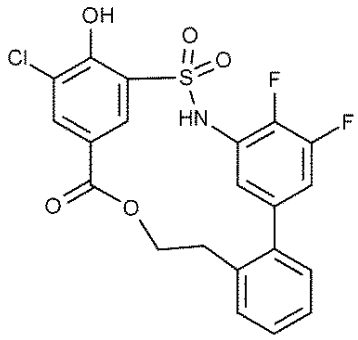
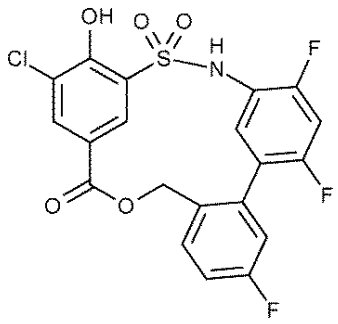
化合物番号	構造
58	
59	
60	
61	

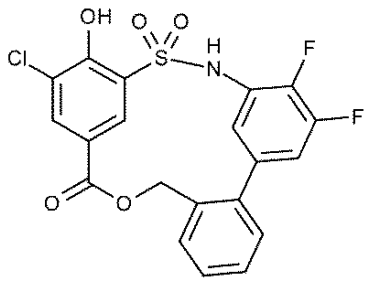
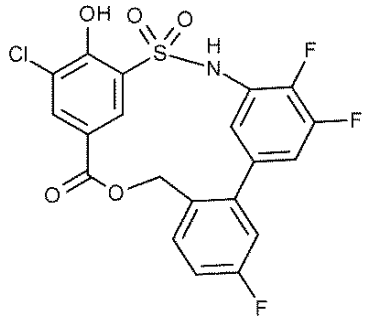
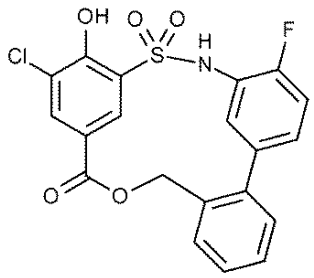
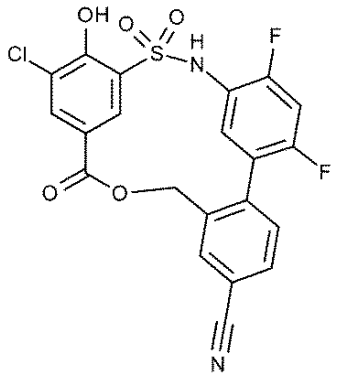
化合物番号	構造
62	
63	
64	
65	

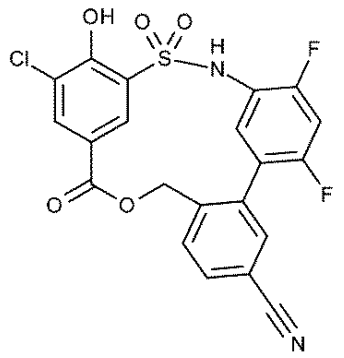
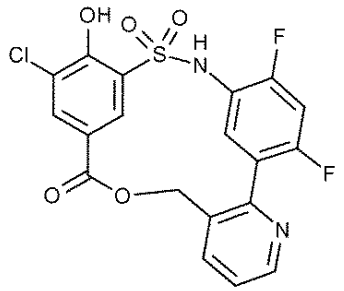
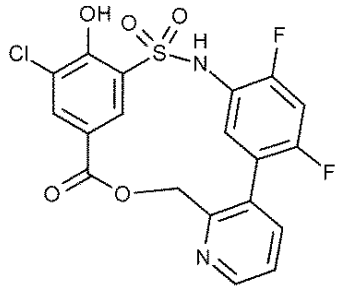
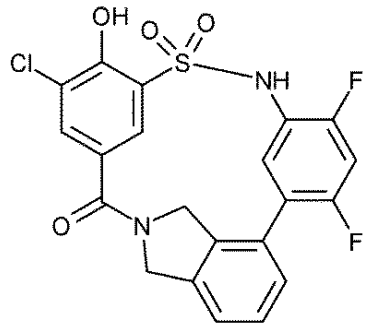
化合物番号	構造
66	
67	
68	
69	

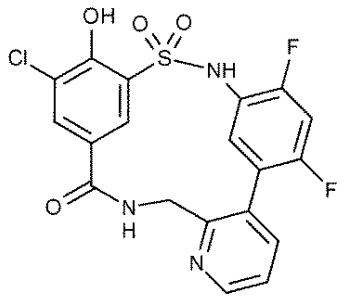
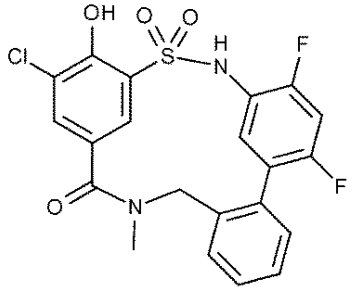
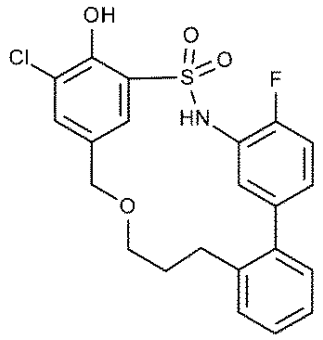
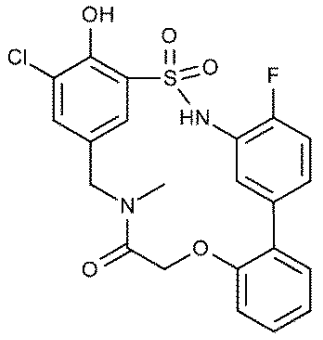
化合物番号	構造
70	
71	
72	
73	

化合物番号	構造
74	
75	
76	
77	

化合物番号	構造
78	
79	
80	
81	

化合物番号	構造
82	
83	
84	
85	

化合物番号	構造
86	
87	
88	
89	

化合物番号	構造
90	
91	
92	
93	

【０１５６】

医薬組成物および投与経路

本開示に従って提供される化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。したがって、本発明は、有効成分として、本明細書に記載の化合物の１つ以上、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩、ならびに１つ以上の薬学的に許容される賦形剤、不活性固体希釈剤および充填剤を含む担体、滅菌水溶液および種々の有機溶媒を含む希釈剤、浸透促進剤、可溶化剤およびアジュバントを含む医薬組成物を提供する。本明細書に記載の医薬組成物は、単独でまたは他の治療剤と組み合わせて投与することができる。このような組成物は、製薬技術分野で周知の方法（例えば、Remington's Pharm

aceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985)及びModern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.) 参照）で調製される。

【０１５７】

本明細書に記載される医薬組成物は、例えば、参照により組み込まれる特許および特許出願に記載されるような、同様の有用性を有する薬剤の許容される投与様式のいずれかにより、単回投与または複数回投与のいずれかで投与され得るが、これには、直腸経路、頬内経路、経皮経路、動脈内注射経路、静脈内経路、腹腔内経路、非経口経路、筋肉内経路、皮下経路、経口、経鼻および経皮経路、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所、吸入剤として、または例えばステント、動脈挿入円筒状ポリマーなどの含浸またはコーティングされたデバイスを介するものが挙げられる。

【０１５８】

投与のための１つの様式は、非経口投与、特に注射による投与である。注射による投与のために本開示の新規組成物が組み込まれ得る形態としては、ゴマ油、コーン油、綿実油、またはピーナッツ油、ならびにエリキシル、マンニトール、デキストロース、または滅菌水溶液、および類似の薬学的ビヒクルとの水性または油性の懸濁液、または乳濁液が挙げられる。生理食塩水の水溶液も注射に従来から使用されているが、本開示の文脈ではあまり好ましくない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど（およびそれらの適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油もまた採用され得る。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用、分散液の場合の必要な粒子径の維持、界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによってもたらされ得る。

【０１５９】

無菌注射液は、本開示による化合物を適切な溶媒中に必要量、必要に応じて上に列挙したような様々な他の成分とともに取り込み、次いで濾過滅菌することによって調製される。一般に、分散液は、様々な滅菌された活性成分を、基本的な分散媒と上記に列挙した成分の中から必要な他の成分を含む無菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。無菌注射液調製用の無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、この技術により、活性成分の粉末に加え、あらかじめ無菌濾過した溶液から所望の追加成分を得ることができる。

【０１６０】

経口投与は、本開示に従う化合物の投与のための別の経路である。投与は、カプセルまたは腸溶性コーティング錠剤などを介して行うことができる。本明細書に記載の少なくとも１つの化合物を含む医薬組成物を製造する場合、活性成分は、通常、賦形剤によって希釈され、および／またはカプセル、小袋、紙、もしくは他の容器の形態であり得るそのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として機能する固体、半固体または液体材料（上記の通り）の形態であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸薬、粉末、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶液、シロップ剤、エアロゾル剤（固体または液体媒体中）、例えば活性化合物を１０重量％まで含有する軟膏剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、無菌注射液、および無菌包装粉末剤の形態とすることができる。

【０１６１】

適切な賦形剤の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油などの潤滑剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、メチルヒドロキシ安息香酸エステルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸エステルなどの保存剤、甘味剤および香料を含むことができる。

【０１６２】
本開示の組成物は、当該技術分野で公知の手順を採用することにより、被験体への投与後に活性成分の迅速放出、持続放出または遅延放出を提供するように処方することができる。経口投与のための制御放出薬物送達系には、浸透圧ポンプ系およびポリマー被覆リザーバーまたは薬物－ポリマーマトリックス製剤を含む溶解系が含まれる。放出制御システムの例は、米国特許第３，８４５，７７０号、第４，３２６，５２５号、第４，９０２，５１４号および第５，６１６，３４５号に記載されている。本開示の方法において使用するための別の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。このような経皮パッチは、制御された量の本開示の化合物の連続注入または不連続注入を提供するために使用され得る。医薬剤の送達のための経皮パッチの構造および使用は、当該技術分野において周知である。例えば、米国特許第５，０２３，２５２号、第４，９９２，４４５号および第５，００１，１３９号を参照のこと。このようなパッチは、医薬剤を連続的、脈動的またはオンデマンドで送達するように構成することができる。
【０１６３】
組成物は、好ましくは単位剤形に製剤化される。「単位剤形」という用語は、ヒト被験者および他の哺乳動物に対する単位用量として適切な物理的に離散した単位を指し、各単位は、適切な医薬賦形剤（例えば、錠剤、カプセル、アンプル）と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含む。化合物は一般に薬学的に有効な量で投与される。しかし、通常、実際に投与される化合物の量は、治療される状態、選択された投与経路、実際に投与される化合物およびその相対的活性、個々の被験体の年齢、体重および反応、被験体の症状の重症度などを含む関連する状況に照らして、医師によって決定されることが理解されるであろう。
【０１６４】
錠剤のような固形組成物を調製するために、主要な活性成分を医薬賦形剤と混合して、本開示の化合物の均質な混合物を含む固形製剤前組成物を形成する。このような製剤前組成物を均質と呼ぶ場合、有効成分が組成物全体に均一に分散しており、組成物を錠剤、ピル、およびカプセルのような均等に有効な単位剤形に容易に小分けできることを意味する。
【０１６５】
本開示の錠剤または丸薬は、長時間作用の利点をもたらす剤形を提供するために、または胃の酸条件から保護するために、コーティングまたは他の方法で配合することができる。例えば、錠剤または丸薬は、内側投与成分および外側投与成分からなることができ、後者は前者を覆う包囲体の形態である。この２つの成分は、胃での崩壊に抵抗し、内側成分がそのまま十二指腸に通過するか、または放出を遅延させる役割を果たす腸溶層によって分離することができる。このような腸溶層またはコーティングには、様々な材料を使用することができ、このような材料には、多数の重合体酸、および重合体酸とシェラック、セチルアルコール、酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。
【０１６６】
吸入または散布ための組成物には、薬学的に許容される、水性または有機溶媒中の溶液および懸濁液、またはそれらの混合物、ならびに粉末が含まれる。液体または固体の組成物は、前述のように、適切な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。 好ましくは、組成物は、局所的または全身的効果のために経口または鼻呼吸経路により投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によりネブライズされてもよい。ネブライザーで噴霧した溶液は、ネブライザーから直接吸入してもよいし、ネブライザーはフェイスマスクテントや間欠的陽圧呼吸器に取り付けてもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、製剤を適切な方法で送達する装置から、好ましくは経口的または経鼻的に投与することができる。
【０１６７】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、開示された化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩、ならびに薬学的に許容される担体を含む。

【０１６８】
治療方法
様々な実施形態において、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体、および／もしくは薬学的に許容される塩（医薬組成物を含む）は、様々な症状、疾患、および障害の治療または予防のために使用され得る。本明細書に記載の症状、疾患、または障害を治療する方法は、一般に、それを必要とする被験体に、治療有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）、または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩を投与して、症状、疾患、または障害を治療することを含む。

【０１６９】
典型的な実施形態において、本開示は、本明細書に開示される化合物またはその立体異性体、および／もしくはその薬学的に許容される塩を包含することが意図される。いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に記載される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）のエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、立体異性体、または立体異性体の混合物（純粋な、またはラセミもしくは非ラセミ混合物として）を含む。

【０１７０】
症状、疾患、障害としては、これらに限定されないが、心血管疾患、心房細動、血液凝固、冠状動脈性心疾患、凝固亢進症状、虚血、心筋梗塞、ミオパシー、筋炎、肺塞栓症、脳卒中、末梢血管疾患、肺高血圧症、肺動脈性高血圧症、脂質異常症、異リポタンパク血症、糖代謝障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム障害（例えば、シンドロームＸ）、ガラクトース血症、ＨＩＶ感染、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体関連障害、敗血症、血栓性疾患、肥満、膵炎、高血圧、腎疾患、癌、炎症（例：肝炎症）、炎症性筋疾患（例：リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、線維筋炎）、インポテンス、胃腸疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、炎症性疾患（例えば、喘息、血管炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、川崎病、ウェゲナー肉芽腫症（ＲＡ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、多発性硬化症（ＭＳ）、自己免疫性慢性肝炎）、関節炎（例えば、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症）、骨粗鬆症、軟部組織リウマチ（例えば、腱炎）、滑液包炎、自己免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデス）、強皮症、強直性脊椎炎、痛風、偽痛風、インスリン非依存型糖尿病、糖尿病（例えば、２型など）、多嚢胞性卵巣疾患、高脂血症（例えば、原発性高脂血症、家族性高コレステロール血症（ＦＨ）、フレデリクソン型高コレステロール血症ＩＩａ型、フレデリクソン型高コレステロール血症ＩＩｂ型、家族性混合型高脂血症（ＦＣＨ））、リポタンパク質リパーゼ欠損症（例えば、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク質血症、高コレステロール血症）、糖尿病に関連するリポタンパク質異常、肥満に関連するリポタンパク質異常、アルツハイマー病に関連するリポタンパク質異常が挙げられる。特定の実施形態において、方法は、原発性高脂血症などの高脂血症を治療および／または予防することを含む。いくつかの実施形態において、方法は、心血管疾患を治療および／または予防することを含む。

【０１７１】
特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩（医薬組成物を含む）は、高レベルの低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）、高レベルのアポリポタンパク質Ｂ（ａｐｏＢ）、高レベルのリポタンパク質（ａ）（Ｌｐ（ａ））、高レベルの超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）、高レベルの非高密度脂質コレステロール（非ＨＤＬ－Ｃ）、高レベルの総血清コレステロール（ＴＣ）、高レベルの高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）、高レベルのフィブリノーゲン、高レベルのインスリン、高レベルのグルコース、および低レベルの高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）のうちの１つ以上の治療または予防に使用することが

できる。言い換えれば、本開示の方法には、ＬＤＬ－Ｃを低下させること、ａｐｏＢを低下させること、Ｌｐ（ａ）を低下させること、ＶＬＤＬを低下させること、非ＨＤＬ－Ｃを低下させること、ＴＣを低下させることおよび／またはｈｓＣＲＰを低下させることが含まれ得る。本開示の方法には、ＡＣＬＹを阻害すること、コレステロール合成を阻害することおよび／または脂肪酸生合成を抑制することが含まれ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の医薬組成物の有効量は、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症または確立されたアテローム性動脈硬化性心血管疾患を有する成人のＬＤＬ－Ｃを低下させるための食事療法および最大限許容されるスタチン療法の補助として使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩、または本開示の医薬組成物の有効量は、体重増加を増加させることなく、インスリン非依存性糖尿病の治療に使用することができる。

【０１７２】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩、ならびに医薬組成物を、老化、アルツハイマー病、癌、心血管疾患、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、グルコース代謝障害、脂質異常症、脂質異常症、胆汁産生増強、高血圧、インポテンス、炎症、インスリン抵抗性、胆汁中脂質排泄、Ｃ反応性タンパク質の調節、肥満、胆汁中オキシステロール排泄、膵炎（pancreatitis）、膵炎（pancreatitius）、パーキンソン病、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体関連疾患、胆汁中リン脂質排泄、腎疾患、横紋筋融解症、敗血症、睡眠時無呼吸、シンドロームＸ、血栓性疾患を含む種々の疾患及び症状の治療又は予防に使用することができる。

【０１７３】

特定の実施形態において、本明細書で提供されるのは、脂肪性肝炎、アルコール性肝疾患、脂肪肝、肝脂肪症、肝硬変、肝線維症、および妊娠急性脂肪肝からなる群より選択される肝障害を治療する方法である。いくつかの実施形態において、障害は、脂肪肝炎である。いくつかの実施形態において、脂肪肝炎はＮＡＳＨである。 いくつかの実施形態において、脂肪肝炎はＮＡＳＨである。いくつかの実施形態において、障害はアルコール性肝疾患である。いくつかの実施形態において、障害は脂肪肝である。いくつかの実施形態において、障害は、肝脂肪症、肝硬変または肝線維症である。いくつかの実施形態において、障害は、妊娠急性脂肪肝である。いくつかの実施形態において、被験体は成人ヒトである。

【０１７４】

特定の実施形態において、本開示は、老化、アルツハイマー病、癌、心血管疾患、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、グルコース代謝障害、脂質異常症、脂質タンパク質異常症、胆汁産生増強、逆脂質輸送増強、高血圧、インポテンス、炎症、インスリン抵抗性、胆汁中脂質除去、Ｃ反応性タンパク質調節、肥満、胆汁中オキシステロール除去、膵炎（pancreatitis）、膵炎（pancreatitius）、パーキンソン病、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体関連障害、胆汁中リン脂質排除、腎疾患、敗血症、メタボリックシンドローム障害（例えば、シンドロームＸ）または血栓性障害である。

【０１７５】

特定の実施形態において、障害は、リポジストロフィー、リソソーム酸性リパーゼ欠損症およびグリコーゲン貯蔵疾患からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、被験体は成人ヒトである。

【０１７６】

特定の実施形態において、障害は、Ｃ型肝炎、ヒト免疫不全ウイルスによる感染、α１－アンチトリプシン欠損症、バッセン－コーンズヴァイク症候群、低ベタリポタンパク血症、セリアック病、ウィルソン病およびウェーバー－クリスチャン症候群からなる群より選

択される。いくつかの実施形態において、障害はＢ型肝炎である。いくつかの実施形態において、障害はＣ型肝炎である。いくつかの実施形態において、障害はヒト免疫不全ウイルスによる感染である。いくつかの実施形態において、障害は、α１－アンチトリプシン欠損症である。いくつかの実施形態において、障害は、バッセン－コルツヴァイク症候群である。いくつかの実施形態において、障害は、低ベタリポタンパク血症である。いくつかの実施形態において、障害は、セリアック病またはウィルソン病である。いくつかの実施形態において、障害は、ウェーバー・クリスチャン症候群である。いくつかの実施形態において、被験体は成人ヒトである。

【０１７７】

特定の実施形態において、症状は、中毒性肝障害、完全非経口栄養、重度の外科的体重減少、環境毒性、栄養失調および飢餓からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、症状は、中毒性肝障害である。いくつかの実施形態において、症状は、完全非経口栄養または重度の外科的体重減少である。いくつかの実施形態において、症状は、環境毒性である。いくつかの実施形態において、症状は、栄養失調または飢餓である。いくつかの実施形態において、被験体は成人ヒトである。

【０１７８】

様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、それを必要とする被験体においてＮＡＦＬＤを治療する方法であり、その方法は、一般に、本明細書で開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物の治療有効量を被験体に投与することを含む。

【０１７９】

様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、それを必要とする被験体においてＮＡＳＨを処置する方法であり、その方法は、一般に、治療有効量の本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される医薬組成物を被験体に投与することを含む。

【０１８０】

様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、それを必要とする被験体において２型糖尿病を治療する方法であり、該方法は一般に、治療有効量の本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される医薬組成物を被験体に投与することを含む。

【０１８１】

様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、それを必要とする被験体において炎症を治療する方法であり、該方法は一般に、治療有効量の本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される医薬組成物を被験体に投与することを含む。

【０１８２】

様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、それを必要とする被験体において慢性腎臓病を治療する方法であり、その方法は、一般に、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量、または本明細書に開示される医薬組成物を被験体に投与することを含む。

【０１８３】

様々な実施形態において、本明細書において提供されるのは、それを必要とする被験体において自己免疫を治療する方法であり、該方法は、一般に、本明細書において開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書において

開示される医薬組成物の治療有効量を被験体に投与することを含む。
【０１８４】
様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、それを必要とする被験体において癌（例えば、肝臓癌）を治療する方法であり、該方法は、一般に、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される医薬組成物の治療有効量を被験体に投与することを含む。
【０１８５】
特定の実施形態において、薬物の効果を延長するために、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩を、皮下注射または筋肉内注射により、あるいは薬物をオイルビヒクル中に溶解または懸濁させることにより投与する。
【０１８６】
特定の実施形態において、本開示の医薬組成物中の、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩の実際の投与量レベルは、化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩は、特定の被験体、組成物、および投与様式に対して所望の治療応答を達成するのに有効であり、被験体に毒性であることはない。
【０１８７】
特定の実施形態において、選択される投与量は、投与経路、投与時間、採用される特定の化合物の排泄速度または代謝速度、吸収速度および吸収の程度、治療の期間、採用される特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および／または材料、治療される被験体の年齢、性別、体重、症状、一般的な健康状態および以前の病歴、ならびに医療技術において周知のような因子を含む種々の因子に依存する。
【０１８８】
特定の実施形態において、当技術分野における通常の技術を有する医師または獣医師は、必要に応じて、医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができる。
【０１８９】
特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩の好適な１日用量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量に相当する量となる。特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩が、別の治療剤と共投与される場合、有効量は、化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩が、単独で使用される場合よりも少なくなり得る。
【０１９０】
特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩の１日有効量は、２回、３回、４回、５回、６回またはそれ以上のサブ用量として投与され得る。特定の実施形態において、２回、３回、４回、５回、６回またはそれ以上のサブ用量は、１日を通して適切な間隔で別々に投与され、任意選択で、単位剤形で投与される。いくつかの実施形態において、投与は１日１回である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩を、１日、５日、１０日、２０日、３０日、１週間、２週間、３週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、１年、２年、３年、４年、または５年間、被験体に投与する。いくつかの実施

形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩は、被験体の寿命の間、被験体に投与される。

【０１９１】

併用療法

様々な実施形態において、本開示の医薬組成物を含む、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩は、併用療法の一部であり得る。特定の実施形態において、併用療法は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩ならびに第２の治療剤を含む。特定の実施形態において、併用療法は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩ならびに第２の治療剤を含む医薬組成物を含む。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、第２の治療薬は、ロバスタチン、チアゾリジンジオンまたはフィブラート、胆汁酸結合樹脂、ナイアシン、抗肥満薬、ホルモン、抗ウイルス薬（例えば、被験体において肝疾患を引き起こすＣ型肝炎の基礎感染を治療するため）、抗癌剤（例えば、肝細胞癌または肝疾患もしくは脂肪肝の原因となる他の癌を治療するため）、抗酸化剤、インスリン抵抗性を低下させる薬物、または脂質代謝を改善する薬物（例えば、高脂血症の治療薬）、チロホスチン、スルホニル尿素ベースの薬剤、ビグアナイド、α－グルコシダーゼ阻害剤、アポリポ蛋白質Ａ－Ｉアゴニスト、アポリポ蛋白質Ｅ、心臓血管薬、ＨＤＬ上昇薬、ＨＤＬ増強剤、またはアポリポ蛋白質Ａ－Ｉ、アポリポ蛋白質Ａ－ＩＶおよび／もしくはアポリポ蛋白質遺伝子の調節因子を含む群から選択される。

【０１９３】

様々な実施形態において、第２の治療薬は、ベンペド酸、スタチンおよび／またはエゼチミブであり得る。

【０１９４】

特定の実施形態において、第２の治療薬は、ベンペド酸である。特定の実施形態において、第２の治療剤はエゼチミブである。特定の実施形態において、第２の治療剤はスタチンである。スタチンの例としては、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびシンバスタチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９５】

特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩と、第２の治療薬とを含む本開示の医薬組成物を投与することは、化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩と、第２の治療薬との共作用から有益な効果を提供することを意図する。いくつかの実施形態において、併用療法の有益な効果は、化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩と、第２の治療薬との組み合わせに起因する薬物動態学的または薬学的共作用を含み得る。

【０１９６】

キット

種々な実施形態において、本開示は、本明細書に記載の症状、疾患または障害を治療するためのキットを提供する。いくつかの実施形態において、キットは、ｉ）例えば本明細書に記載の症状、疾患または障害を治療するための説明書、およびｉｉ）本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩（例えば、本明細書に記載の化

合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩の有効量を含む医薬組成物）を含む。いくつかの実施形態において、キットは、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩）の、症状、疾患、または障害を治療するのに有効な量を含む１つ以上の単位剤形を含み得る。

【０１９７】

本明細書の説明には、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩の製造方法、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩の使用方法、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその立体異性体および／もしくは薬学的に許容される塩の有効量を含む組成物、およびキットを含む、本開示の複数の側面および実施形態が含まれる。本開示には、本明細書に記載の側面および実施形態のあらゆる組み合わせおよび順列が具体的に含まれる。

【実施例】

【０１９８】

以下の代表的な例は、開示内容を説明することを目的としており、開示内容の範囲を制限することを意図したものではなく、またそのように解釈されるべきでもない。

【０１９９】

本明細書で提供される化合物は、以下の一般的な方法および手順を用いて、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。典型的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、特に断らない限り、他のプロセス条件も使用できることが理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒によって変化し得るが、そのような条件は、日常的な最適化によって当業者によって決定され得る。

【０２００】

さらに、当業者には明らかなように、特定の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐために、従来の保護基が必要な場合がある。特定の官能基に対する適切な保護基の選択、ならびに保護および脱保護のための適切な条件は、当技術分野において周知である。例えば、多数の保護基、およびそれらの導入と除去は、以下の文献、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991および同文献で引用された文献に記載されている。

【０２０１】

本明細書で提供される化合物は、公知の標準的手順によって単離精製することができる。このような手順としては、再結晶、濾過、フラッシュクロマトグラフィー、トリチュレーション、高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）または超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）が挙げられる。フラッシュクロマトグラフィーは、手動または自動化システムを介して実施され得ることに留意されたい。本明細書で提供される化合物は、核磁気共鳴分光法（ＮＭＲ）または液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣＭＳ）のような公知の標準的手順によって特徴付けることができる。ＮＭＲ化学シフトは、百万分の一（ｐｐｍ）で報告され、当業者に周知の方法を用いて生成される。

【０２０２】

分析法

方法Ａ：超高速液体クロマトグラフィー質量分析（ＵＨＰＬＣ－ＭＳ）は、Phenomenex Kinetex-XB C18カラム（２．１ｍｍ×１００ｍｍ、１．７μｍ、温度４０℃）を用い、注入量１μＬ、流速０．６ｍＬ／分、グラジエントは５－１００％Ｂで５．３０分間、その後１００％Ｂで０．５０分間逆相で行った（ここで、Ａ＝水中０．１％ギ酸、Ｂ＝アセトニトリル中０．１％ギ酸）。１００－５％Ｂの２回目のグラジエントを０．０２

分かけて行い、１．１８分間保持した。ＵＶスペクトルは２１５ｎｍで記録した。スペクトル範囲：２００－４００ｎｍ。ＥＬＳデータは、報告されている場合、Waters ELS検出器で収集した。質量スペクトルはWaters SQD、SQD2またはQDA検出器を用いて取得した。イオン化モード: エレクトロスプレー 正または負。データはWaters MassLynxおよびOpenLynxソフトウェアを用いて統合され、報告された。

【０２０３】

方法Ｂ： ＵＨＰＬＣ－ＭＳは、Waters UPLC（登録商標） BEH（登録商標） C18カラム（２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ、温度：４０℃）を用い、逆相系で、注入量１μＬ、流速０．９ｍＬ／分、１．１０分間かけて５－１００％Ｂのグラジエントを行い、その後０．２５分間１００％Ｂを保持した（ここで、Ａ＝水中０．１％ギ酸、Ｂ＝アセトニトリル中０．１％ギ酸）。１００－５％Ｂの２回目のグラジエントを０．０５分かけて行い、０．１０分間保持した。ＵＶスペクトルは２１５ｎｍで記録した。スペクトル範囲：２００－４００ｎｍ。質量スペクトルはWaters SQD、SQD2またはQDA検出器を用いて得られた。イオン化モード: エレクトロスプレー 正または負。データはWaters MassLynxおよびOpenLynxソフトウェアを用いて統合し、報告した。

【０２０４】

方法Ｃ：ＵＨＰＬＣ－ＭＳは、Waters UPLC（登録商標） CORTECS（登録商標） C8カラム（２．１ｍｍ×１００ｍｍ、１．６μｍ、温度４０℃）を用いて逆相で行い、注入量は１μＬ、流速は０．６ｍＬ／分、グラジエントは５－１００％Ｂを５．３０分かけて行い、その後１００％Ｂを０．５０分かけて行った（ここで、Ａ＝水中０．１％ギ酸、Ｂ＝アセトニトリル中０．１％ギ酸）。１００－５％Ｂの２回目のグラジエントを０．０２分かけて行い、１．１８分間保持した。ＵＶスペクトルは２１５ｎｍで記録した。スペクトル範囲：２００－４００ｎｍ。ＥＬＳデータは、報告されている場合、Waters ELS検出器を使用して収集した。質量スペクトルはWaters SQD、QD2、またはQDAを用いて取得した。イオン化モード: エレクトロスプレー 正または負。データはWaters MassLynxおよびOpenLynxソフトウェアを用いて統合され、報告された。

【０２０５】

分取ＨＰＬＣ法

方法Ｐ１：液体クロマトグラフィー（ＬＣ）は、Waters Sunfire（登録商標） C18カラム（３０ｍｍ×１００ｍｍ、５μｍ、温度：室温）を用い、注入量１５００μＬ、流速４０ｍＬ／分で、３０％Ｂで１．９０分間、続いて３０～９５％Ｂのグラジエントを９．６０分間かけて行い、１．９７分間保持した（ここで、Ａ＝水中０．１％ギ酸、Ｂ＝アセトニトリル中０．１％ギ酸）。その後、９５～３０％のＢを０．３３分かけて１．６５分間保持する２回目のグラジエントを行った。ＵＶスペクトルは２１５ｎｍで記録した。

【０２０６】

方法Ｐ２：Waters Sunfire（登録商標） C18カラム（３０ｍｍ×１００ｍｍ、５μｍ、温度：室温）を用いて逆相でＬＣを行い、注入量１５００μＬ、流速４０ｍＬ／分で、１０％Ｂを１．９０分間、続いて１０－９５％Ｂのグラジエントを１４．１０分間かけて行い、２．０分間保持した（ここで、Ａ＝水中０．１％ギ酸、Ｂ＝アセトニトリル中０．１％ギ酸）。９５－１０％Ｂの２回目のグラジエントを０．２０分間かけて行い、さらに１．２５分間保持した。ＵＶスペクトルは２１５ｎｍで記録した。

【０２０７】

方法Ｐ３：Waters XBridge（登録商標）（登録商標） C18カラム（３０ｍｍ×１００ｍｍ、５μｍ、温度：室温）を用いて逆相でＬＣを行い、注入量１５００μＬ、流速４０ｍＬ／分で、１０％Ｂで２．００分間、続いて１０－９５％Ｂのグラジエントを１４．００分間かけて行い、２．００分間保持した（ここで、Ａ＝水中０．２％水酸化アンモニウム、Ｂ＝アセトニトリル中０．２％水酸化アンモニウム）。その後、９５～１０％のＢを０．２０分間かけて２回目のグラジエントを行い、１．２５分間保持した。２１５ｎｍでＵＶスペクトルを記録した。

略語

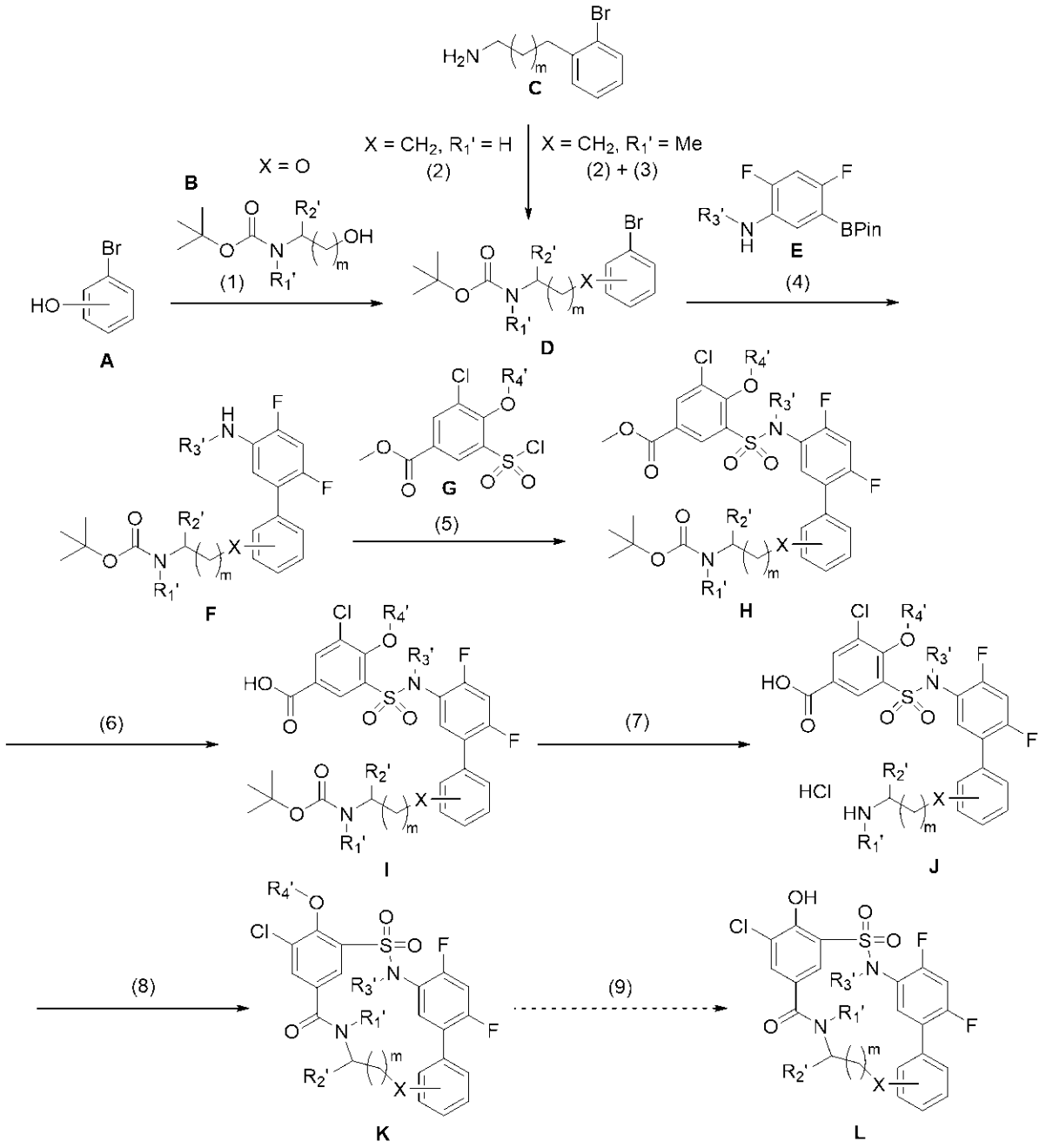
Aq.：水溶液
Boc：tert-ブチルカルバモイル
Boc_2O：ジ-tert-ブチルカーボネート
$CDCl_3$：重水素化クロロホルム
$CHCl_3$：クロロホルム
CO_2：二酸化炭素
CV：カラム容量
DAST：ジエチルアミノサルファ　トリフルオリド
DCC：N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCE：ジクロロエタン
DCM：ジクロロメタン
DIAD：アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIBAL：ジイソブチルアルミニウムハイドライド
DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP：4-（ジメチルアミノ）ピリジン
DMF：N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO：ジメチルスルホキシド
dppf：1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ESI：エレクトロスプレーイオン化
Et_2O：ジエチルエーテル
EtOH：エタノール
EtOAc：酢酸エチル
FCC：フラッシュカラムクロマトグラフィー
HCl：塩化水素
H_2O：水
HPLC：高速液体クロマトグラフィー
IPA：イソプロパノール
K_2CO_3：炭酸カリウム
LCMS：液体クロマトグラフィー質量分析
$LiAlH_4$：水素化アルミニウムリチウム
LiHMDS：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド
M：モル
mCPBA：メタクロロ過安息香酸
MeCN：アセトニトリル
MeOH：メタノール
$MgSO_4$：硫酸マグネシウム
MnO_2：酸化マンガン(IV)
$NaHCO_3$：炭酸水素ナトリウム
Na_2SO_4：硫酸ナトリウム
$Na_2S_2O_3$：チオ硫酸ナトリウム
NH_3：アンモニア
NH_4Cl：塩酸アンモニウム
NMR：核磁気共鳴
$Pd_2(dba)_3$：トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
$Pd(dppf)Cl_2$：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）
RT：保持時間
r.t.：室温
sat.：飽和
SCX：強カチオン交換カートリッジ（ベンゼンスルホン酸官能基化シリカ）

SFC：超臨界流体クロマトグラフィー
SiO_2：二酸化ケイ素（FCC用シリカゲル）
T3P：プロピルホスホン酸無水物
TBAF：テトラブチルアンモニウムフルオリド
TBME：tert-ブチルメチルエーテル
TBS：tert-ブチルジメチルシリル
THF：テトラヒドロフラン
UV：紫外線
wt%：重量パーセント

【０２０８】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、一般スキーム１に概説される手順を使用して合成することができる。

一般スキーム１



【０２０９】

一般スキーム１では、出発物質Aを、例えば、Mitsunobu反応条件（例えば、PPh_3、ＤＩＡＤ、ＴＨＦ、３０から４０℃、１から３時間）を用いて、R_1’－およびR_2’－を有するアルコール出発物質Ｂと反応させて、中間体Ｄを得る。ここで、Ｘは酸素である。いくつかの実施形態において、R_1’およびR_2’は、水素および低級アルキル、例えば、メチルから選択される。いくつかの実施形態において、ｍは１から３である。

【０２１０】

あるいは、アミン出発物質Ｃは、Ｂｏｃ保護条件（例えば、Boc_2O、炭酸水素ナトリウム（水溶液）、ＴＨＦ、室温、１時間）を用いてアミン保護を受け、中間体Ｄを得る。ここで、R_1’およびR_2’は両方とも水素であり、ＸはCH_2であり、ｍは０から１である。あるいは、出発物質Ｃは、Ｂｏｃ保護条件（例えば、Boc_2O、炭酸水素ナトリウム（水溶液）、ＴＨＦ、室温、１時間）を用いてアミン保護を受け、次いで、アルキル化条件（例えば、ＮａＨ、ＭｅＩ、ＤＭＦ、１時間）を用いてカルバメート窒素のメチル化を受け、中間体Ｄが得られる。ここで、R_1’はメチルであり、R_2’は水素であり、ＸはCH_2であり、そしてｍは０から１である。

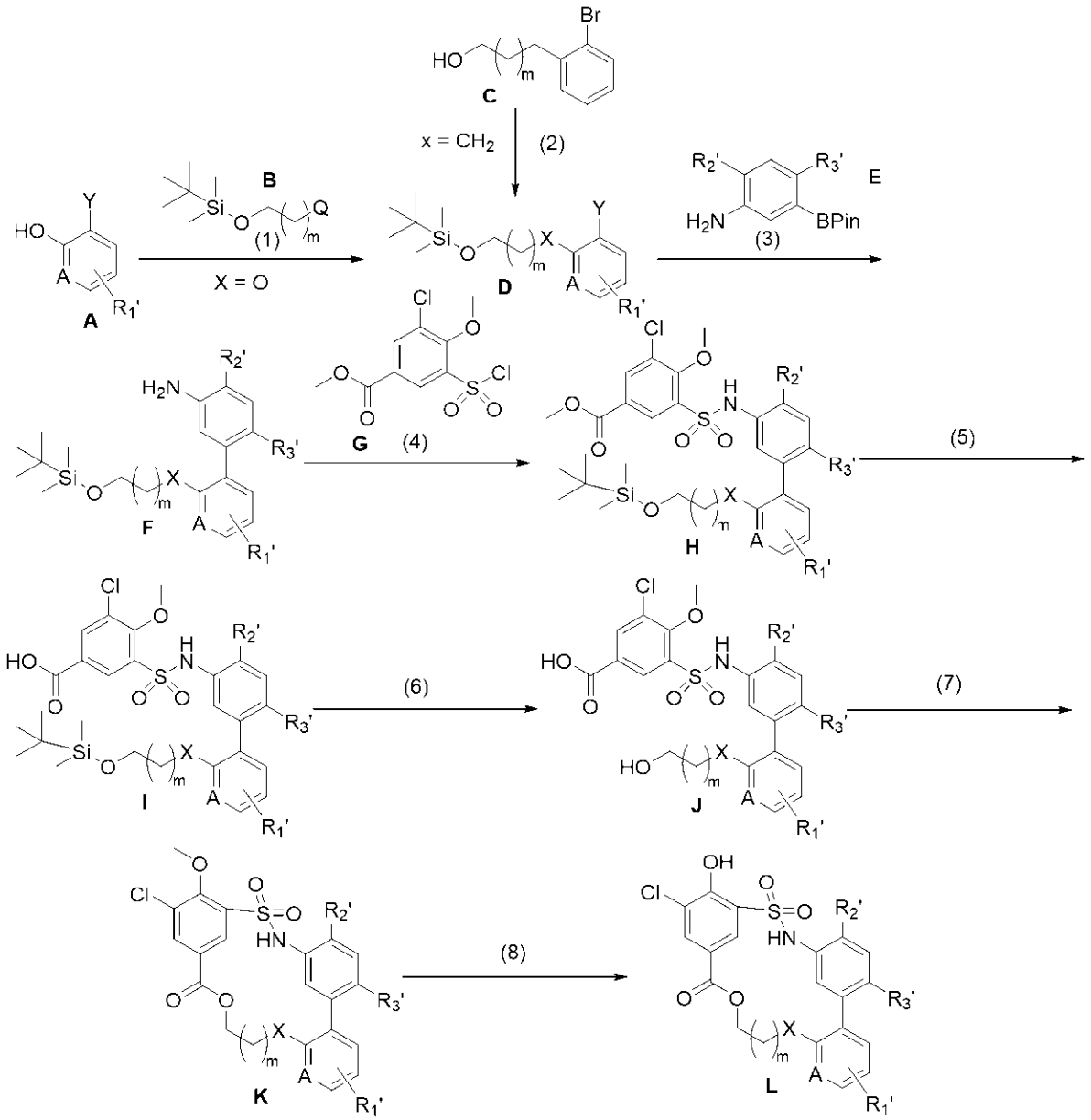
【０２１１】

中間体Ｄは、パラジウム触媒クロスカップリング条件（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2、炭酸カリウム、ジオキサン／水、１００℃、約１８時間）を使用して、R_3’含有ピナコールボロン酸エステル中間体Ｅと反応して中間体Ｆを生成する。いくつかの実施形態では、R_3’はＨまたは低級アルキル（例えば、メチル）から選択される。中間体Ｆは、塩基性条件（例えば、ピリジン、５０℃、１から２．５時間）下でR_4’含有スルホニルクロリド中間体Ｇと反応して中間体Ｈを生成する。いくつかの実施形態では、R_4’は低級アルキル（例えば、メチル）またはハロアルキル（例えば、－CHF_2）から選択される。中間体Ｈは、塩基性条件下（例えば、水酸化ナトリウム（水溶液）、ＴＨＦまたはＴＨＦ／メタノール、室温、２～１８時間）でエステル加水分解され、中間体Ｉが得られる。中間体Ｉは、酸性条件下（ジオキサン中の４Ｍ　塩酸、室温、１から２．５時間）でＢｏｃ脱保護され、中間体Ｊが得られる。中間体Ｊは、次に、アミドカップリング条件（例えば、Ｔ３Ｐ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、室温、約０．５から１時間）を使用して環化され、生成物Ｋが得られる。任意で、R_4’がメチルである場合、中間体Ｋは、例えば、ＤＣＭ、ＤＭＦ中の１ＭＢＢr_3、８０℃、通常１８から２４時間、またはＤＣＭ中の１Ｍ　ＢＢr_3、室温、通常１８時間を使用してエーテル分解され、最終生成物Ｌが得られる。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、一般スキーム２に概説されている手順を使用して合成される。

一般スキーム２



【０２１３】

一般スキーム２では、出発物質Ａを出発物質Ｂと反応させて中間体Ｄを生成する。ここで、Ｘは酸素である。いくつかの実施形態では、ＡはＣＨまたはＮから選択され、ＹはＢｒまたはＩから選択され、Ｒ１’はハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ）、アルキル（例えば、メチル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）または－ＣＮから選択される。いくつかの実施形態では、ＱはヒドロキシルまたはＢｒから選択され、ｍは１から２である。Ｑがヒドロキシルの場合、出発物質Ａは、Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ反応条件（例えば、ＰＰｈ３、ＤＩＡＤ、ＴＨＦ、４０℃、１から３時間）を使用して出発物質Ｂと反応し、中間体Ｄを生成する。ＱがＢｒの場合、出発物質Ａは、アルキル化条件（例えば、塩基（Ｋ２ＣＯ３）、アセトニトリル、～７０℃、～１８時間）を使用して出発物質Ｂと反応し、中間体Ｄを生成する。あるいは、ｍが０から１であるアルコール出発物質Ｃは、シルイルエーテル保護条件（例えば、ＴＢＳ－Ｃｌ、イミダゾール、ＤＭＦ、保持時間、４時間）を使用してアルコール保護を受け、ＸがＣＨ２である中間体Ｄを生成する。

【０２１４】

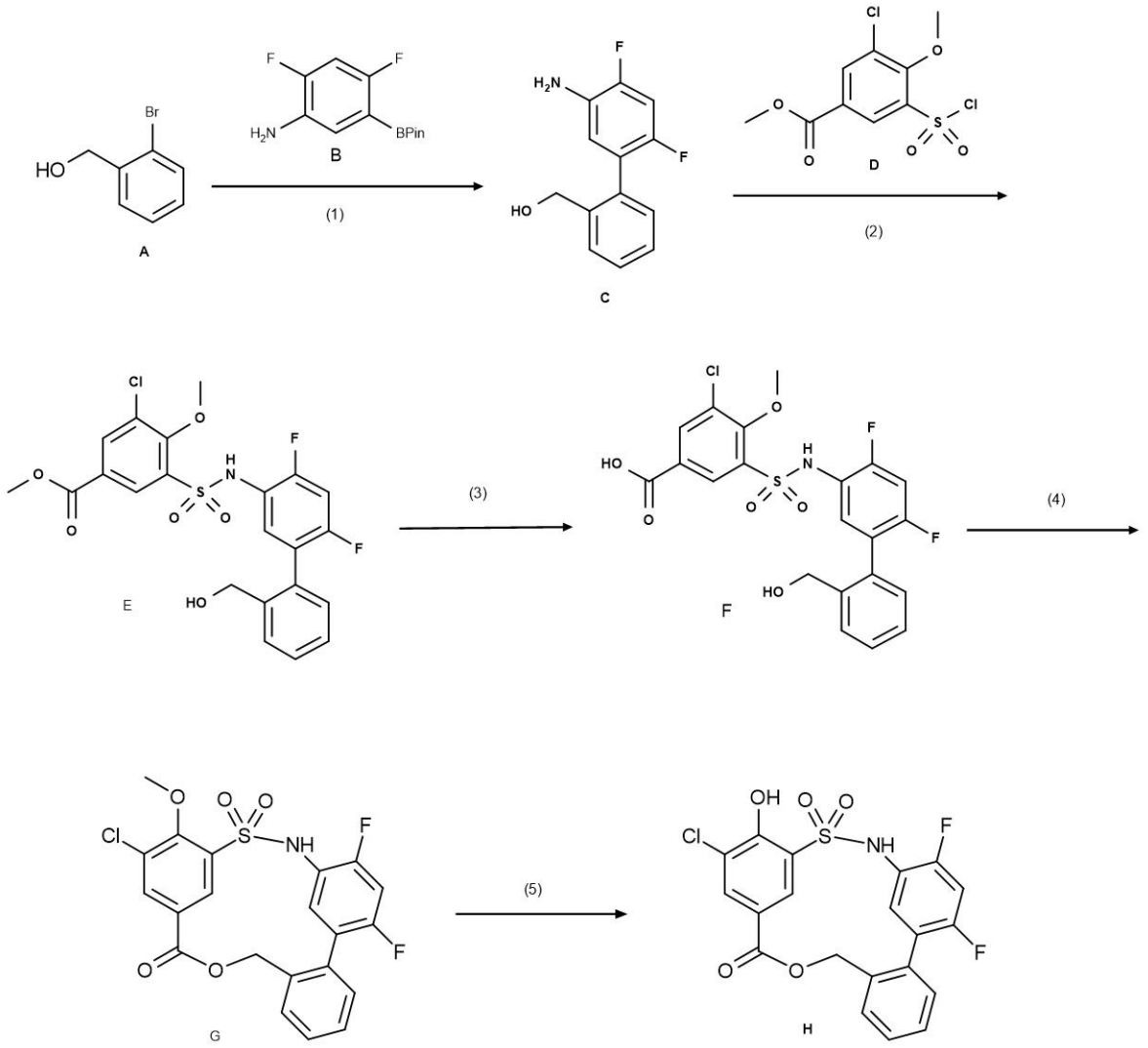
中間体Ｄは、パラジウム触媒クロスカップリング条件（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２、塩基（Ｋ２ＣＯ３）、ジオキサン、１００℃、１８時間）を使用して、Ｒ２’およびＲ3

’を有するピナコールボロン酸エステル中間体Ｅと反応して中間体Ｆを生成する。いくつかの実施形態では、R_2’はＦまたはメトキシから選択され、R_3’はＨ、Ｆ、メチル、またはメトキシから選択される。中間体Ｆは、塩基性条件下（例えば、ピリジン、５０℃、１から２．５時間）でスルホニルクロリド中間体Ｇと反応して中間体Ｈを生成する。中間体Ｈは、塩基性条件下（例えば、水酸化ナトリウム水溶液、ＴＨＦ、保持時間、４時間）でエステル加水分解を受けて中間体Ｉを生成する。中間体Ｉは、フッ化物源（例えば、ＴＢＡＦ、ＴＨＦ、保持時間、１８から７２時間）を使用してシルイルエーテル脱保護を受けて中間体Ｊを生成する。中間体Ｊは、次に、エステルカップリング条件、例えば、Yamaguchiエステル化条件（例えば、２，４，６－トリクロロベンゾイルクロリド、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＡＰ、室温１時間、その後６５℃、３から１８時間、酸性逆相分取ＨＰＬＣで精製）を使用して環化を受けて中間体Ｋを生成する。最後に、中間体Ｋは、例えば、ＤＣＭ、ＤＭＦ中の$1MBBr_3$を使用して８０℃で２０時間エーテル分解し、最終生成物Ｌを得る。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、一般スキーム３に概説された手順を使用して合成され得る。

一般スキーム３



【０２１６】

一般スキーム３では、出発物質Ａを、パラジウム触媒クロスカップリング条件（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2、塩基（K_2CO_3）、ジオキサン、１００℃、１８時間）を用

いてピナコールボロン酸エステル中間体Ｂと反応させ、中間体Ｃを得る。中間体Ｃを、塩基性条件下（例えば、ピリジン、５０℃、１時間）でスルホニルクロリド中間体Ｄと反応させ、中間体Ｅを得る。中間体Ｅは、塩基性条件下（例えば、水酸化ナトリウム水溶液、ＴＨＦ、室温、３時間）でエステル加水分解を受け、中間体Ｆを得る。中間体Ｆは、エステルカップリング条件（例えば、ＤＣＣ、ＤＭＡＰ、ＤＣＭ、室温、２４時間）を用いて環化を受け、中間体Ｇを得る。最後に、中間体Ｇはエーテル開裂を受け（例えば、ヨードシクロヘキサン、無水ＤＭＦ、１２０℃、１－３時間、またはヨウ化リチウム、無水ピリジン、８０℃、６－１８時間を使用）、最終生成物Ｈを得る。

【０２１７】

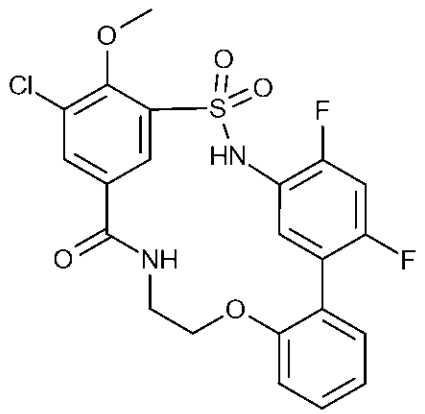
中間体Ａは、追加の置換基を有していてもよいし、アリール環にヘテロ原子を組み込んでもよい。

【０２１８】

中間体Ｂは、異なる置換基を有していてもよいし、付加的な置換基を有していてもよいし、ヘテロ原子をアリール環に組み込んでもよい。

【０２１９】

実施例１：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８－オキサ－１８ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物１）の合成



酢酸エチル（５０ｍＬ）中のＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７４０ｍｍｏｌ）およびＴ３Ｐの酢酸エチル溶液（５０ｗｔ％、０．４４ｍＬ、０．７４０ｍｍｏｌ）に、中間体６（２５３ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液を１．５時間かけて加えた。無色の溶液を室温で２３時間撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル中のＴ３Ｐ（５０ｗｔ％、０．４４ｍＬ、０．７４０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７４０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（４×２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して黄色の残渣（５３０ｍｇ）を得た。残渣をＤＣＭ／メタノールで粉砕し、超音波処理し、得られた白色懸濁液を吸引濾過で集めた。フィルターケーキをＤＣＭで洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を白色固体（１８０ｍｇ、収率７２％、純度９８％）として得た。

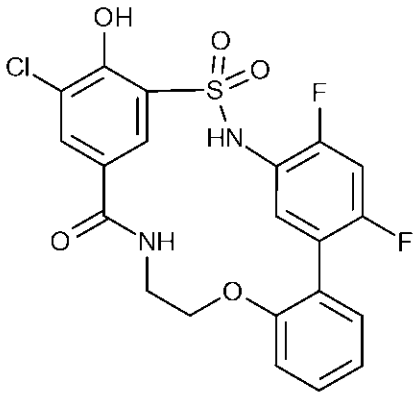
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 8.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 4.21 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -109.21, -120.11.

LCMS: m/z = 494.9 / 496.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.44, 方法Ａ

【０２２０】

実施例２：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－オキサ－１８ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物２）の合成



化合物１（１４０ｍｇ、０．２８３ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２．０ｍＬ）および無水トルエン（２．０ｍＬ）中の懸濁液に、０℃で、ＤＣＭ中１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（０．８５ｍＬ，０．８４９ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた白色懸濁液を６０℃で２２時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、大きめのバイアルに移し、無水ＤＣＭ（６ｍＬ）および無水トルエン（６ｍＬ）で希釈した。反応混合物にＤＣＭ中１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（０．８５ｍＬ，０．８４９ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を７０℃で０．５時間、次いで８０℃で６時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、０℃で炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液にゆっくりと加えた。層を分離し、有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。ＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ＤＣＭ中０－２０％メタノール）による精製により、表題化合物をオフホワイトの固体として得た（７６ｍｇ、収率５４％、純度９６％）。

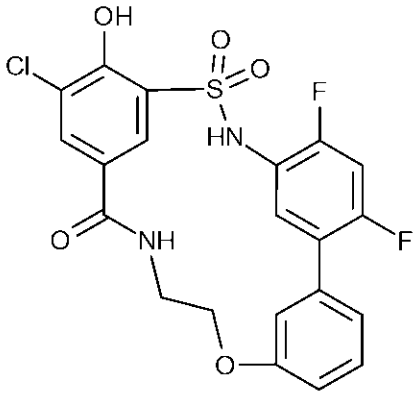
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.39 (broad s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 4.20 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 2H). １Ｈは観察されなかった。

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -109.64, -120.02.

LCMS: m/z = 480.9 / 482.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.22, 方法Ａ

【０２２１】

実施例３：１１－クロロ－３，５－ジフルオロ－１０－ヒドロキシ－１８－オキサ－８ラムダ６－チア－７，１５－ジアザテトラシクロ［１７．３．１．１^{2,6}．１^{9,13}］ペンタコサ－１（２２），２（２５），３，５，９（２４），１０，１２，１９（２３），２０－ノナエン－８，８，１４－トリオン（化合物３）の合成



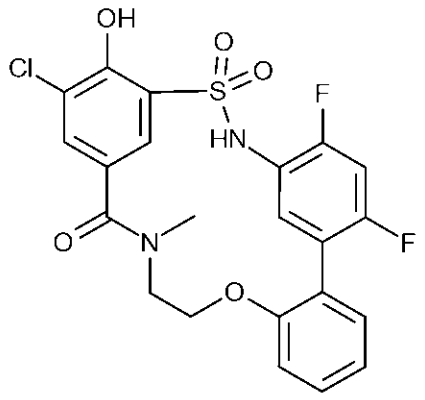
１１－クロロ－３，５－ジフルオロ－１０－メトキシ－８，８－ジオキソ－１８－オキサ－８λ６－チア－７，１５－ジアザテトラシクロ［１７．３．１．１２，６．１９，１３］ペンタコサ－１（２２），２（２５），３，５，９（２４），１０，１２，１９（２３），２０－ノナエン－１４－オン（一般スキーム１に従って合成、９４％、１００ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）の溶液に無水ＤＣＥ（２．５ｍＬ）および無水ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中、室温で、ＤＣＭ中１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（０．１９ｍＬ，０．１９０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。得られた溶液を８０℃で１８時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物にＤＣＭ中１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（０．７６ｍＬ，０．７６０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で５時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液にゆっくりと加えた。混合物を水と１：３のＩＰＡ／ＣＨＣｌ$_3$で希釈した。層を分離し、水溶液を１：３のＩＰＡ／ＣＨＣｌ$_3$で抽出した。有機物を合わせ、疎水性フリットを通過させた。ＦＣＣ（１０ｇの二酸化ケイ素、ＤＣＭ中０～３０％のメタノール）による精製後、アセトニトリルでトリチュレーションすると、標題化合物がオフホワイトの固体として得られた（４７ｍｇ、純度９８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.72 (broad s, 1H), 8.36 (apparent s, 1H), 7.80 (apparent s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.73 (apparent s, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 2H), 3.62 - 3.46 (m, 2H). ２Ｈは観察されなかった。

LCMS: m/z = 481.2 / 483.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.98, 方法Ａ

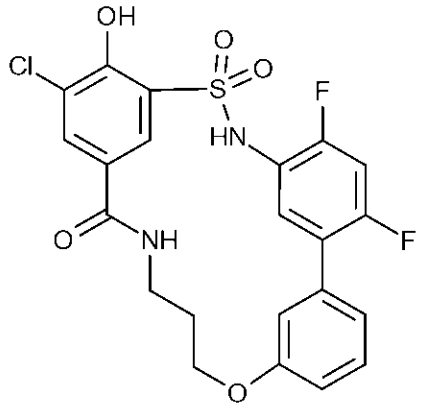
【０２２２】

実施例４：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１１－メチル－８－オキサ－１８ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物４）の合成

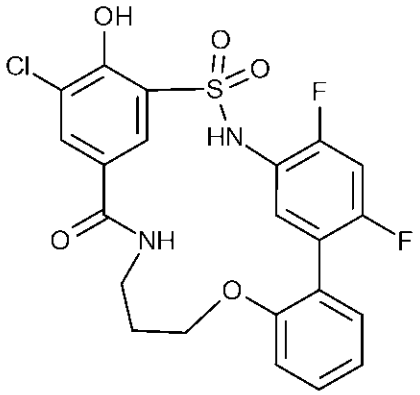


無水ＤＣＥ（６．０ｍＬ）および無水ＤＭＦ（３．０ｍＬ）中の１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１１－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム１に従って合成、９２％、２５０ｍｇ、０．４５２ｍｍｏｌ）懸濁液に、０℃で、ＤＣＭ中１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（２．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。得られた淡黄色の懸濁液を８０℃で５時間加熱した。反応混合物を０℃まで冷却し、ＤＣＭ中の追加の１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（２．０ｍＬ，２．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１７時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物を０℃で炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（３０ｍＬ）にゆっくりと加えた。水溶液をＤＣＭ（２×２０　ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。ＦＣＣ（１０ｇの二酸化ケイ素、ＤＣＭ中０から４０％のメタノール）による精製で生成物が得られ、ＦＣＣ（１０ｇの二酸化ケイ素、１００％ＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０から３０％のメタノール）でさらに精製する

と、黄褐色の固体（１１０ｍｇ）が得られた。この固体を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物を白色固体として得た（３４ｍｇ、収率１５％、純度９９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.21 (broad s, 1H), 10.29 (broad s, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 5H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 2.90 (broad s, 3H). ２Ｈは観察されなかった。
LCMS: m/z = 495.2 / 497.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.11, 方法Ａ
【０２２３】
実施例５：１１－クロロ－３，５－ジフルオロ－１０－ヒドロキシ－１９－オキサ－８ラムダ６－チア－７，１５－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１^{2,6}．１^{9,13}］ヘキサコサ－１（２３），２（２６），３，５，９（２５），１０，１２，２０（２４），２１－ノナエン－８，８，１４－トリオン（化合物５）の合成



１１－クロロ－３，５－ジフルオロ－１０－メトキシ－８，８－ジオキソ－１９－オキサ－８λ６－チア－７，１５－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１２，６．１９，１３］ヘキサコサ－１（２３），２（２６），３，５，９（２５），１０，１２，２０（２４），２１－ノナエン－１４－オン（一般スキーム１に従って合成、９０％、２００ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（４．０ｍＬ）中の溶液に、室温で、ＤＣＭ中１Ｍ BBr_3（０．７１ｍＬ、０．７１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で６時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物にＤＣＭ中１Ｍ BBr_3（１．４２ｍＬ，１．４２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和$NaHCO_3$水溶液にゆっくりと加えた。混合物をＤＣＭで抽出し（３回）、合わせた有機物を疎水性フリットに通した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製し、表題化合物をオフホワイト固体として得た（９３ｍｇ、収率５３％、純度１００％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.78 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.19 - 6.18 (m, 1H), 4.13 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 2H). ２Ｈは観察されなかった。
LCMS: m/z = 495.0 / 496.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.24, 方法Ａ
【０２２４】
実施例６：１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－ヒドロキシ－８－オキサ－１９ラムダ６－チア－１２，２０－ジアザテトラシクロ［１９．３．１．１^{14,18}．０^{2,7}］ヘキサコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３，１９，１９－トリオン（化合物６）の合成



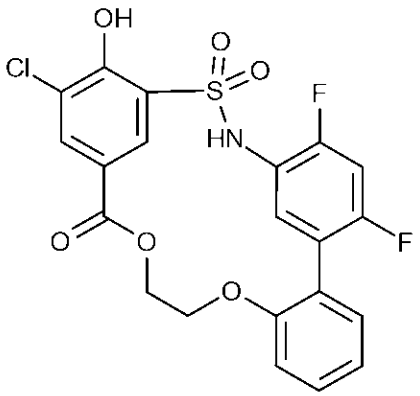
１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－メトキシ－１９，１９－ジオキソ－８－オキサ－１９λ６－チア－１２，２０－ジアザテトラシクロ［１９．３．１．１１４，１８．０２，７］ヘキサコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３－オン（一般スキーム１に従って合成、９３％、１４０ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（３．８ｍＬ）中の溶液に、室温で、ＤＣＭ中１Ｍ　BBr_3（１．００ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を８０℃で１８時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液にゆっくりと加え、混合物をＤＣＭ（３回）で抽出した。合わせた有機物を相分離器に通し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製し、表題化合物をオフホワイト固体として得た（１４ｍｇ、収率１１％、純度９９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 4H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.10 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H). ５Ｈは観察されなかった。

LCMS: m/z = 495.2 / 497.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.36, 方法Ａ

【０２２５】

実施例７：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８，１１－ジオキサ－１８ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．$1^{13,17}$．$0^{2,7}$］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物７）の合成

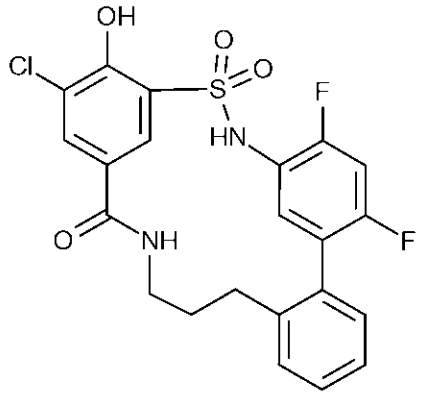


無水ＤＭＦ（３．０ｍＬ）中の中間体１２（９８％、６０ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃で、ＤＣＭ（２．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）中の１ＭＢＢｒ$_3$を滴下した。得られた淡黄色溶液を８０℃で２０時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）に加え、水溶液をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機物を合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）を用いて精製し、表題化合物を白色固体として得た（４２ｍｇ、収率７４％、純度１００％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.53 - 9.83 (m, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 4.31 - 4.27 (m, 2H). １Ｈは観察されなかった。
LCMS: m/z = 480.2 / 482.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.79, 方法Ａ

【０２２６】

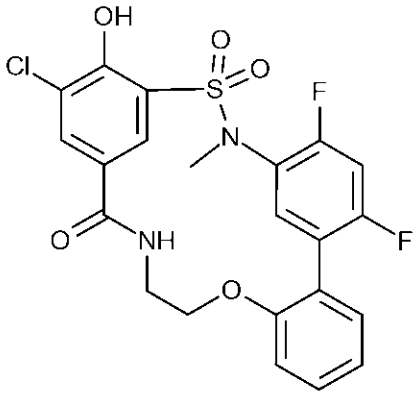
実施例８：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物８）の合成



１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム１に従って合成、８０％、１７０ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に、室温で、ＤＣＭ中１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（１．１ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物にＤＣＭ中１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（１．１ｍＬ，１．１０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１６時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物に水（４０ｍＬ）を加えた。水溶液をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮した。精製はＦＣＣ（１０ｇの二酸化ケイ素、ＤＣＭ中０－３０％のメタノール）で行った。生成物を含むフラクションを合わせ、真空中で濃縮し、得られた固体を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物を白色固体として得た（５５ｍｇ、収率４１％、純度９８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.07 - 9.88 (m, 2H), 8.30 - 8.18 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 1H).
LCMS: m/z = 479.0 / 480.8 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.34, 方法Ａ

【０２２７】

実施例９：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１９－メチル－８－オキサ－１８ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物９）の合成



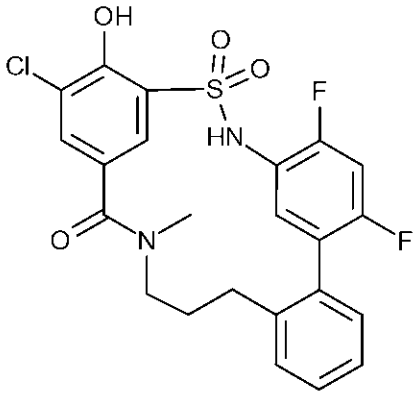
１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１９－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム１に従って合成、８０％、２００ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５．０ｍＬ）溶液に、０℃で１Ｍ　ＢＢｒ$_3$のＤＣＭ（３．０ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた溶液を８０℃で２０時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物を０℃で飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に加えた。有機物をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機物を合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（６６ｍｇ、収率４０％、純度９５％）として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.59 (broad s, 1H), 8.24 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 3H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 4.21 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.19 (s, 3H).

LCMS: m/z = 495.2 / 497.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.60, 方法Ａ

【０２２８】

実施例１０：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１１－メチル－１８ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物１０）の合成



１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１１－メチル－１８，１８－ジオキソ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム１に従って合成、９１％、１５３ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（４．０ｍＬ）溶液に、１Ｍ　ＢＢｒ$_3$のＤＣＭ（１

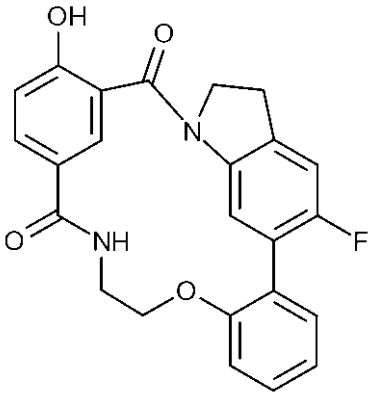
．１ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１８時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物を水（４０ｍＬ）に加え、有機物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットに通した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（７８ｍｇ、収率５６％、純度９７％）として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.46 (broad s, 1H), 10.28 (broad s, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 6H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.85 - 2.61 (m, 2H), 2.42 - 2.24 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 1H), 1.72 - 1.54 (m, 1H), 1.38 - 1.16 (m, 1H).

LCMS: m/z = 493.2 / 495.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.17, 方法Ａ

【０２２９】

実施例１１：２４－フルオロ－１６－ヒドロキシ－８－オキサ－１１，１９－ジアザペンタシクロ［１７．５．２．１^{13,17}．０^{2,7}．０^{22,26}］ヘプタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２７），２２，２５‐ノナエン－１２，１８－ジオン（化合物１１）の合成



ステップ１

中間体２（９２％、５００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（４０６ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（４２８ｍｇ、４．３６ｍｍｏｌ）の無水１，４－ジオキサン（４．６ｍＬ）混合物に窒素を２０分間スパージした後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１０７ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）を加え、溶液をさらに５分間散布した。反応混合物を１００℃で合計約２０分間加熱した。次に、混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液に水を加え、層を分離した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を水、次いでブラインで洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）、濾過、濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇ　SiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エチル］カルバメート（７５．０％）（４５８ｍｇ、収率６５％、純度７５％）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.52 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.31 (s, 12H).

【０２３０】

ステップ２

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エチル］カルバメート（７５％、４４４ｍｇ、０．９１６ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－５－フルオロ－インドリン（９０％、２００ｍｇ、０．８３３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．５ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（２３０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）を加え、混合物に窒素を５分間スパージした。次に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６１ｍｇ、０．０８３３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物にさらに５分

間スパージした。容器を密閉し、反応混合物を１００℃で一晩加熱した。混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－（５－フルオロインドリン－６－イル）フェノキシ］エチル］カルバメート（２８３ｍｇ、収率６７％、純度７４％）を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.43 (td, J = 8.5, 2.2 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

LCMS: m/z = 373.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.74, 方法Ｂ

【０２３１】

ステップ３

２－メトキシ－５－メトキシカルボニル安息香酸（９６％、９４ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－（５－フルオロインドリン－６－イル）フェノキシ］エチル］カルバメート（７４％、１８０ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２４９μＬ、１．４３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（６．３ｍＬ）溶液に、Ｔ３Ｐ（酢酸エチル中５０％）（０．６４ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を水（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、白色固体としてメチル３－［６－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－フルオロインドリン－１－カルボニル］－４－メトキシベンゾエート（９５．０％）（１５５ｍｇ、収率７３％、純度９５％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.7, 8.8 Hz, 2H), 7.05 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 - 3.76 (m, 5H), 3.20 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

LCMS: m/z = 587.3 [M+Na]+, (ESI+), RT = 1.05, 方法Ｂ

【０２３２】

ステップ４

メチル３－［６－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－フルオロ－インドリン－１－カルボニル］－４－メトキシベンゾエート（９５％、１５５ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．０ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４５分間撹拌した。次に６Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．０ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２．５時間撹拌した。次にメタノール（１．５ｍＬ）を加え、混合物を室温で４５分間撹拌した。次に混合物を４０℃まで３時間温めた。混合物を真空下で濃縮し、残った水性物を水（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で酸性化した。混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を相分離器に通し、濃縮して、３－［６－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－フルオロインドリン－１－カルボニル］－４－メトキシ安息香酸（１４４ｍｇ、収率９２％、純度９２％）を淡黄色の固体として得た。

LCMS: m/z = 549.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.05, 方法Ｂ

【０２３３】

ステップ５

３－［６－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］

－５－フルオロ－インドリン－１－カルボニル］－４－メトキシ安息香酸（９２％、１４０ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）に、ジオキサン中の４Ｍ　塩酸（１．８ｍＬ、７．２３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＤＣＭに取り、濃縮（３回）して、淡黄色の固体として３－［６－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－５－フルオロ－インドリン－１－カルボニル］－４－メトキシ安息香酸・塩酸（１２０ｍｇ、収率９５％、純度９０％）を得た。

LCMS: m/z = 451.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.66, 方法Ｂ

【０２３４】

ステップ６

Ｔ３Ｐ（５０％酢酸エチル溶液）（３３０μＬ、０．５５５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１２８μＬ、０．７３９ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（８ｍＬ）溶液に、３－［６－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－５－フルオロ－インドリン－１－カルボニル］－４－メトキシ安息香酸・塩酸（９０％、１００ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（８ｍＬ）溶液を５分かけて滴下した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に取り、層を分離した。水相をさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を水とブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相ＦＣＣ（１２ｇ　Ｃ１８カラム、１０－１００％アセトニトリル（０．１％ギ酸）水溶液（０．１％ギ酸））で精製し、２４－フルオロ－１６－メトキシ－８－オキサ－１１，１９－ジアザペンタシクロ［１７．５．２．１１３，１７．０２，７．０２２，２６］ヘプタコサ－１（２４）、２，４，６，１３，１５，１７（２７）、２２，２５－ノナエン－１２，１８－ジオン（１７ｍｇ、収率２４％、純度１００％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 5.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 3H), 3.87 - 3.70 (m, 4H), 3.27 - 3.02 (m, 3H).

LCMS: m/z = 433.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.78, 方法Ｂ

【０２３５】

ステップ７

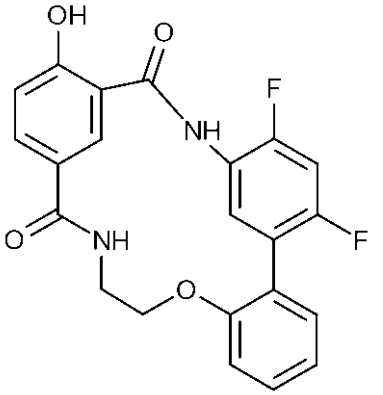
２４－フルオロ－１６－メトキシ－８－オキサ－１１，１９－ジアザペンタシクロ［１７．５．２．１１３，１７．０２，７．０２２，２６］ヘプタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２７），２２，２５－ノナエン－１２，１８－ジオン（１８ｍｇ、純度９５％）を２，４，６－トリメチルピリジン（１．３ｍＬ、９．７１ｍｏｌ）に溶解した。反応混合物にヨウ化リチウム（２６ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１８時間加熱した後、室温まで冷却した。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液を加えて酸性化した。有機物をＤＣＭ（３回）で抽出し、合わせ、疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。酸性逆相ＦＣＣ（６ｇＣ１８　二酸化ケイ素、１０－１００％アセトニトリル（０．１％ギ酸）水溶液（０．１％ギ酸））で精製し、表題化合物をオフホワイトの固体（８ｍｇ、収率４８％、純度９９％）として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.07 (broad s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.29 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.78 (m, 3H), 6.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.26 - 3.02 (m, 3H).

LCMS: m/z = 419.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.20, 方法Ａ

【０２３６】

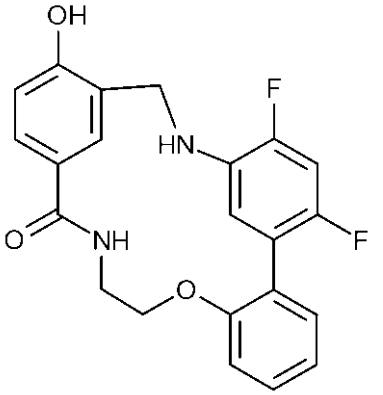
実施例１２：２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－オキサ－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２３），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２，１８－ジオン（化合物１２）の合成



ステップ１
４－メトキシ－３－メトキシカルボニル安息香酸（３８７ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）、２－（２－ブロモフェノキシ）エタナミン塩酸塩（９６％、４４０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１１６５μＬ、６．６９ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、Ｔ３Ｐ（酢酸エチル中５０％）（２．５ｍＬ、４．１８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１．５時間撹拌した。さらにＴ３Ｐ（酢酸エチル中５０％）（１．５ｍＬ、２．５１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層は水（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、５－［２－（２－ブロモフェノキシ）エチルカルバモイル］－２－メトキシベンゾエート（５６５ｍｇ、収率７１％、純度８６％）を黄色の油として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (q, J = 5.9 Hz, 2H).
LCMS: m/z = 407.9 / 409.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.84, 方法Ｂ

【０２３７】
ステップ２
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のメチル５－［２－（２－ブロモフェノキシ）エチルカルバモイル］－２－メトキシベンゾエート（８６％、５５０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）および２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（９５％、３７３ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の溶液に炭酸カリウム（３２０ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５分間窒素でスパージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８５ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をさらに５分間スパージした。容器を密閉し、反応混合物を１００℃で一晩加熱した。混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル５－［２－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロフェニル）フェノキシ］エチルカルバモイル］－２－メトキシベンゾエート（４２５ｍｇ、収率７６％、純度９５％）を黄色の固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 9.0, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 11.3, 9.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 10.1, 7.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (q, J = 6.1 Hz, 2H).
LCMS: m/z = 457.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.83, 方法Ｂ

【０２３８】
ステップ３
メチル５－［２－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェノキシ］エチルカルバモイル］－２－メトキシベンゾエート（９５％、２００ｍｇ、０．４２１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（４．５ｍＬ）およびメタノール（１．８ｍＬ）の混合物に、４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．５３ｍＬ、２．１０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３．５時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残りの水溶液を水（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ塩酸水で酸性化した。混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を相分離器に通し、濃縮して、５－［２－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェノキシ］エチルカルバモイル］－２－メトキシ安息香酸（１９５ｍｇ、定量的収率、純度１００％）を淡黄色固体として得た。
LCMS: m/z = 443.1 [M+Na]+, (ESI+), RT = 0.74, 方法Ｂ
【０２３９】
ステップ４
Ｔ３Ｐ（酢酸エチル中５０％）（６９０μＬ、１．１６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２６９μＬ、１．５５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３５ｍＬ）溶液に、５－［２－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェノキシ］エチルカルバモイル］－２－メトキシ安息香酸（９５％、１８０ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を１０分かけて滴下した。混合物を一晩室温で撹拌した。混合物を酢酸エチルと水で希釈し、層を分離した。水溶液をさらに酢酸エチルで抽出した（３回）。合わせた有機物を０．５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液、次いでブラインで洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、濾過し、濃縮して、２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８－オキサ－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２，１８－ジオン（１５ｍｇ，収率６．４％，純度７０％）を淡褐色固体として得た。
LCMS: m/z = 425.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.73, 方法Ｂ
【０２４０】
ステップ５
２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８－オキサ－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２，１８－ジオン（７０％、１５ｍｇ、０．０２４７ｍｍｏｌ）およびヨウ化リチウム（３３ｍｇ，０．２４７ｍｍｏｌ）の懸濁液を無水ピリジン（１．１ｍＬ）中、８５℃で１８時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物にヨウ化リチウム（３３ｍｇ，０．２４７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８５℃で３時間、次いで１００℃で１８時間、次いで１１０℃で２２．５時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で酸性化した。有機物をＤＣＭで抽出し（３回）、合わせ、疎水性フリットを通過させ、真空中で濃縮した。精製は、酸性逆相ＦＣＣ（６ｇＣ１８　二酸化ケイ素、水（０．１％ギ酸）中１０－１００％アセトニトリル（０．１％ギ酸））、続いて凍結乾燥で行い、表題化合物を褐色固体として得た（２ｍｇ、収率１８％、純度９０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.33 (broad s, 1H), 10.03 (broad s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.32 - 3.92 (m, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 2H).
LCMS: m/z = 411.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.86, 方法Ａ
【０２４１】
実施例１３：２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－オキサ－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２３），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（化合物１３）の合成



ステップ１
５－ブロモ－２，４－ジフルオロアニリン（５００ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）およびメチル４－ベンジルオキシ－３－ホルミル－ベンゾエート（７８０ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（３０ｍＬ）溶液に酢酸（６８８μＬ、１２．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８５℃で５時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、ＳＴＡＢ（１５２８ｍｇ，７．２１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）および飽和水性炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を２０分間撹拌し、層を分離した。水溶液をさらにＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を相分離器に通し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇＳｉO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル４－ベンジルオキシ－３－［（５－ブロモ－２，４－ジフルオロアニリノ）メチル］ベンゾエート（８８５ｍｇ、収率７９％、純度９９％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 6.32 (td, J = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.35 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H).
LCMS: m/z = 461.9 / 463.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.19, 方法Ｂ

【０２４２】
ステップ２
２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール（１．５０ｇ，６．８２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（１．６ｍＬ，１０．２ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（２．６８ｇ，１０．２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、ＤＩＡＤ（２．１ｍＬ，１０．９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１時間撹拌した後、３時間撹拌しながら３５℃まで温めた。さらにトリフェニルホスフィン（１．７９ｇ，６．８２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３５℃で３０分間撹拌した。さらにＤＩＡＤ（１．３ｍＬ，６．８２ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を３５℃で２５分間撹拌した。さらにｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（１．１ｍＬ，６．８２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３５℃で１時間撹拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＦＣＣ（１００ｇＳｉO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［２－［２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エチル］カルバメート（６８０ｍｇ、収率２５％、純度９２％）を淡褐色油として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 2H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.31 (s, 12H).

【０２４３】
ステップ３

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エチル］カルバメート（９２％、２８２ｍｇ、０．７１４ｍｍｏｌ）およびメチル４－ベンジルオキシ－３－［（５－ブロモ－２，４－ジフルオロアニリノ）メチル］ベンゾエート（３００ｍｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）および水（０．４ｍＬ）の溶液に、炭酸カリウム（１７９ｍｇ，１．３０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素で５分間スパージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（４８ｍｇ，０．０６４９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をさらに５分間脱気した。容器を密閉し、反応混合物を１００℃で一晩加熱した。混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル４－ベンジルオキシ－３－［［５－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリノ］メチル］ベンゾエート（３５６ｍｇ、収率７２％、純度８１％）を淡黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 6H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 3H), 6.95 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 6.00 (td, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.34 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.06 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

LCMS: m/z = 619.4 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.22, 方法Ｂ

【０２４４】

ステップ４

メチル４－ベンジルオキシ－３－［［５－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリノ］メチル］ベンゾエート（８１％、３５６ｍｇ、０．４６６ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（４．４３６７ｍＬ）およびメタノール（１．４７８９ｍＬ）の混合物に、４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．５８ｍＬ、２．３３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、次いで５０℃まで温め、４．５時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残った水相を水（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ塩酸水で酸性化した。混合物をＤＣＭ（４×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮して、５－［２－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェノキシ］エチルカルバモイル］－２－メトキシ安息香酸（２０１ｍｇ、収率９４％、純度９５％）を淡黄色オイルとして得た。

LCMS: m/z = 605.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.10, 方法Ｂ

【０２４５】

ステップ５

４－ベンジルオキシ－３－［［５－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリノ］メチル］安息香酸（９１％、２７４ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）にジオキサン中の４Ｍ塩酸（２．１ｍＬ、８．２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣をＤＣＭ中で超音波処理した後、濃縮し（３回）、３－［［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリノ］メチル］－４－ベンジルオキシ安息香酸二塩酸塩（２９４ｍｇ、収率９９％、純度８０％）を淡褐色固体として得た。

LCMS: m/z = 505.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.78, 方法Ｂ

【０２４６】

ステップ６

Ｔ３Ｐ（酢酸エチル中５０％）（８０７μＬ、１．３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３９４μＬ、２．２６ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２６ｍＬ）溶液に、３－［［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリノ］メチル］－４－ベンジルオキシ安息香酸二塩酸塩（８０％、２９０ｍｇ、０．４５２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（４ｍＬ）溶液を５分かけて滴下した。混合物を３０分間室温で撹拌した後、酢酸エチル

（７０ｍＬ）および水（７０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水層をさらに酢酸エチル（７０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を水（７０ｍＬ）、次いでブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、相分離器に通した後、濃縮して、１６－ベンジルオキシ－２１，２３－ジフルオロ－８－オキサ－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（２０８ｍｇ，収率７９％，純度８４％）を淡褐色固体として得た。

LCMS: m/z = 487.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.06, 方法Ｂ

【０２４７】

ステップ７

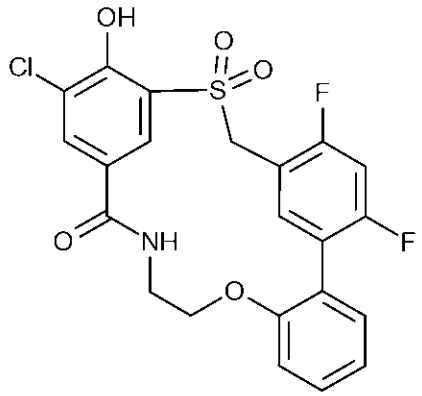
１６－ベンジルオキシ－２１，２３－ジフルオロ－８－オキサ－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（８４％，６０ｍｇ，０．１０４ｍｍｏｌ）に、室温でＤＣＭ中の１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（１．０ｍＬ，１．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４５分間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、水（４０ｍＬ）に注ぎ、層を分離した。水層をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、疎水性フリットを通し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）でさらに精製して、表題化合物を白色固体として得た（２０ｍｇ、収率４９％、純度１００％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 9.8, 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.56 (td, J = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.57 - 3.40 (m, 2H).

LCMS: m/z = 397.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.97, 方法Ａ

【０２４８】

実施例１４：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－オキサ－１８ラムダ６－チア－１１－アザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン１２，１８，１８－トリオン（化合物１４）の合成



ステップ１

中間体２（９８％、６５０ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）および［２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メタノール（５８％、１．００ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）の４－ジオキサン（１２ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（５５０ｍｇ、３．９８ｍｍｏｌ）および水（３ｍＬ）を加え、混合物を１０分間窒素でスパージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１５０ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をさらに５分間再度脱気した後、容器を密閉し、反応混合物を還流で２０時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、酢酸エ

チルで洗浄し、濾液を水（５０ｍＬ）に加えた。層を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した（２×５０ｍＬ）。有機層を合わせ、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［２，４－ジフルオロ－５－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（７９２ｍｇ、収率９８％、純度９５％）を粘稠な黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H).

LCMS: m/z = 402.0 [M+Na]+, (ESI+), RT = 0.94, 方法Ｂ

【０２４９】

ステップ２

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［２，４－ジフルオロ－５－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（９５％、６２０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（８００ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）の０℃の無水ＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液に、トリフェニルホスフィン（６２０ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素下で４時間撹拌しながら、室温まで温めた。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［５－（ブロモメチル）－２，４－ジフルオロ－フェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（６３０ｍｇ、収率９０％、純度９８％）を淡黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.98 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

LCMS: m/z = 342.0 / 343.9 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.13, 方法Ｂ

【０２５０】

ステップ３

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［５－（ブロモメチル）－２，４－ジフルオロ－フェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（９８％、６００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）およびチオ酢酸（１２０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）のメタノール（６０ｍＬ）の撹拌溶液に、炭酸カリウム（２２０ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３０分間撹拌した後、さらに炭酸カリウム（２２０ｍｇ，１．５９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温でさらに３０分間撹拌した。反応混合物を１ＭのＨＣｌ水溶液で酸性化（ｐＨ～４／５）した後、溶液を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２，４－ジフルオロ－５－（スルファニルメチル）フェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（３１６ｍｇ、収率６０％、純度９９％）を粘稠な無色油として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.47 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.20 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 1.36 (s, 9H).

LCMS: m/z = 296.0 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.11, 方法Ｂ

【０２５１】

ステップ４

メチル３－ブロモ－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（９５％，２００ｍｇ，０．６８０ｍｍｏｌ）の無水１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（１１０ｍｇ

，０．８５１ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［２，４－ジフルオロ－５－（スルファニルメチル）フェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（９９％，３１０ｍｇ，０．７７６ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を窒素で５分間バブリングした後、$Pd_2(dba)_3$（２０ｍｇ，０．０２１８ｍｍｏｌ）とXantphos（３０ｍｇ，０．０５１８ｍｍｏｌ）を加え、密閉管を１００℃で３時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、水（５０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル３－［［５－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルファニル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（３５７ｍｇ、収率８８％、純度９９％）を粘稠な淡黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 6H), 3.16 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

LCMS: m/z = 494.0 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.25, 方法Ｂ

【０２５２】

ステップ５

メチル３－［［５－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルファニル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（９９％、３００ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ｍＣＰＢＡ（７０％、３７０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（５０ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。反応液をＤＣＭ（２０ｍＬ）と亜硫酸ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）の二相混合液に加え、分離漏斗で十分に混合した。その後、層を分離し、水相をさらにＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。次に、合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、水相を追加のＤＣＭ（２０ｍＬ）で２回目に抽出した。有機相を合わせ、最後にブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製して、メチル３－［［５－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルホニル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（２７２ｍｇ、収率７８％、純度９０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.27 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.95 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

LCMS: m/z = 526.0 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.15, 方法Ｂ

【０２５３】

ステップ６

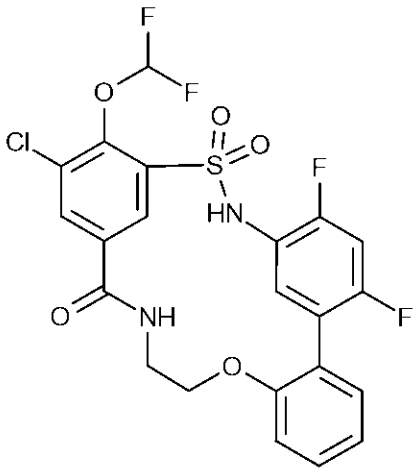
メチル３－［［５－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルホニル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（９０％、２６５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５ｍＬ）に溶解し、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（３．０ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。ＴＨＦを減圧下で除去し、残りの水溶液をＤＣＭ（３０ｍＬ）に加え、１ＭのＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）で酸性化した。層を分離し、水相を追加のＤＣＭ（２×１５ｍＬ）で抽出した後、合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－［［５－［２－［

２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルホニル］－５－クロロ－４－メトキシ安息香酸（２４５ｍｇ、収率９１％、純度９３％）を褐色固体として得た。
LCMS: m/z = 512.0 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.07, 方法Ｂ
【０２５４】
ステップ７
３－［［５－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルホニル］－５－クロロ－４－メトキシ安息香酸（９３％、２４０ｍｇ、０．３６５ｍｍｏｌ）に、４Ｍの塩酸（６．０ｍＬ、２４．０ｍｍｏｌ）のジオキサンを加えた。溶液を室温で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残った残渣をＤＣＭに取り込み（超音波処理）、濃縮して（３×２０ｍＬ）、３－［［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルホニル］－５－クロロ－４－メトキシ安息香酸・塩酸（２３６ｍｇ、収率９４％、純度８０％）を金色の固体として得た。
LCMS: m/z = 512.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.74, 方法Ｂ
【０２５５】
ステップ８
ＤＩＰＥＡ（０．３０ｍＬ、１．７２ｍｍｏｌ）およびＴ３Ｐ（酢酸エチル中５０％）（０．７０ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ポンプシリンジを介して、３－［［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］メチルスルホニル］－５－クロロ－４－メトキシ安息香酸及び塩酸塩（８０％、２３０ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液を１時間かけて添加した。この添加後、混合物を室温で３時間撹拌した。Ｔ３Ｐ（酢酸エチル中５０％）（０．７０ｍＬ，１．１８ｍｍｏｌ）の２番目のアリコートを滴下し、混合物をさらに１６時間撹拌した。その後、追加のＤＩＰＥＡ（０．３０ｍＬ，１．７２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を最終的に１時間撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（１５０ｍｇ，８１％収率，９０％純度）を淡褐色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.14 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).
【０２５６】
ステップ９
１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（９０％，１２０ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に無水ＤＭＦ（４ｍＬ）中０℃で、ＤＣＭ（２．４ｍＬ，２．４０ｍｍｏｌ）中１Ｍ　ＢＢｒ$_3$を滴下した。得られた溶液を８０℃で２０時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、氷中に置いた後、ＤＣＭ中１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（０．６０ｍＬ，０．６ｍｍｏｌ）を追加添加した。反応混合物を８０℃まで再加熱し、さらに４時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に加えてクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬ）に希釈した。水相をＤＣＭ（２０ｍＬ）で再度抽出し、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物を白色固体として得た（４８ｍｇ、収率４１％、純度９９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.20 (broad s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.2, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.20 (broad s, 2H). ２Ｈは観察されなかった。
LCMS: m/z = 480.0 / 481.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.28, 方法Ａ

【０２５７】

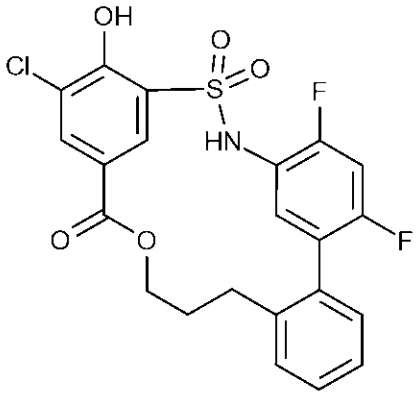
実施例１５：１５－クロロ－１６－（ジフルオロメトキシ）－２１，２３－ジフルオロ－８－オキサ－１８ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン１２，１８，１８－トリオン（化合物１５）の合成



Ｔ３Ｐ（５０ｗｔ％、０．５２ｍＬ、０．８７１ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液およびＤＩＰＥＡ（０．２５ｍＬ、１．４５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１２．０ｍＬ）溶液に、室温で、３－［［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－（ジフルオロメトキシ）安息香酸・塩酸（一般スキーム１に従って合成、１７０ｍｇ，０．２９０ｍｍｏｌ）無水ＤＭＦ（４．０ｍＬ）溶液を５分かけて滴下した。反応混合物を室温で０．５時間撹拌し、水（４０ｍＬ）で希釈した。有機物を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出し、合わせ、水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物を白色固体として得た（８４ｍｇ、収率４８％、純度９９％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.09 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H).
LCMS: m/z = 531.0 / 532.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.61, 方法Ａ

【０２５８】

実施例１６：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１１－オキサ－１８－ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン１２，１８，１８－トリオン（化合物１６）の合成



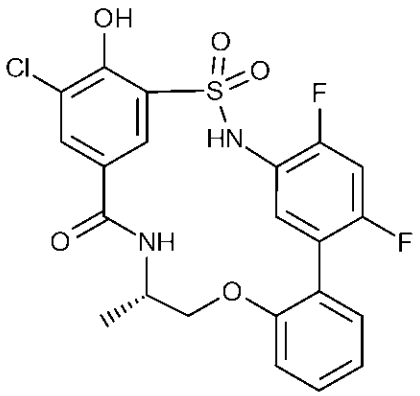
１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、１００％、２４ｍｇ、０．０４８６ｍｍｏｌ）の溶液に無水ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中０℃で、ＤＣＭ中の１Ｍ　BBr_3（０．６０ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。得られた溶液を８０℃で１６時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物を０℃で飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）に加えた。有機物をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物を白色固体として得た（１０ｍｇ、収率４４％、純度９９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H).

LCMS: m/z = 478.2 / 480.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.05, 方法Ａ

【０２５９】

実施例１７：（１０Ｓ）－１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１０－メチル－８－オキサ－１８ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．$1^{13,17}$．$0^{2,7}$］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物１７）の合成



（１０Ｓ）－１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１０－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３

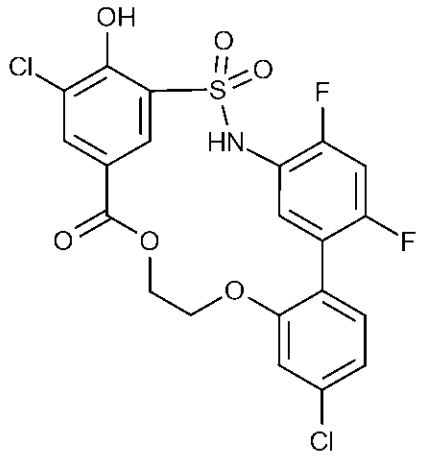
，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム１に従って合成、７５％、１２０ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）に室温で１Ｍ　ＢＢｒ$_3$のＤＣＭ（２．２ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物に水（１２０ｍＬ）を加えた。有機物をＤＣＭ（３×１２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（４５ｍｇ、収率４９％、純度９７％）として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.59 - 10.12 (m, 2H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

LCMS: m/z = 495.0 / 497.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.62, 方法Ａ

【０２６０】

実施例１８：５，１５－ジクロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８，１１－ジオキサ－１８ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物１８）の合成



５，１５－ジクロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13}，１７．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、９２％、６０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）に１Ｍ　ＢＢｒ$_3$のＤＣＭ（８．０ｍＬ、８．０ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に加えた。有機物をＤＣＭ（２０ｍＬ、その後２×３０ｍＬ）で抽出し、合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物をオフホワイトの固体（３０ｍｇ、収率５５％、純度９９％）として得た。

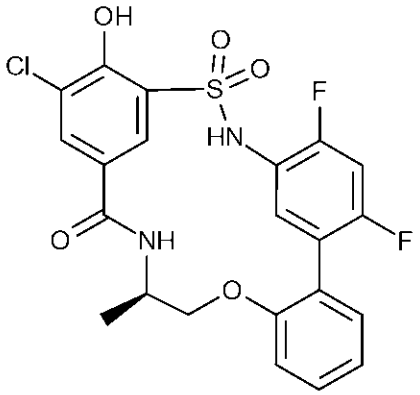
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.33 (m, 4H). ２Ｈは観察されなかった。

LCMS: m/z = 514.0 / 516.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.30, 方法Ａ

【０２６１】

実施例１９：（１０Ｒ）－１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１０－メチル－８－オキサ－１８ラムダ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物１９）の

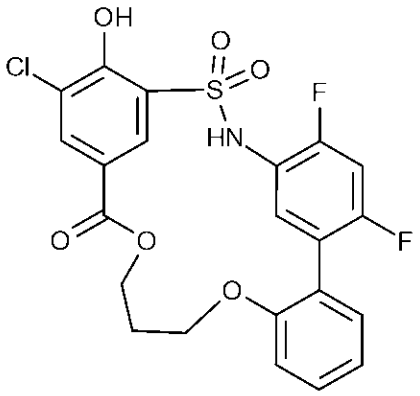
合成



（１０Ｒ）－１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１０－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム１に従って合成、８５％、１２３ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）に室温で１Ｍ　ＢＢｒ３のＤＣＭ（２．６ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３．５時間撹拌した後、１ＭＢＢｒ３のＤＣＭ（１．００ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１４時間撹拌した。反応混合物に水（１４０ｍＬ）を加えた。有機物をＤＣＭ（３×１４０ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットに通し、真空濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（５０ｍｇ、収率４８％、純度９７％）として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.77 - 9.91 (m, 2H), 8.08 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
LCMS: m/z = 495.0 / 497.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.68, 方法Ａ

【０２６２】

実施例２０：１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－ヒドロキシ－８，１２－ジオキサ－１９ラムダ６－チア－２０－アザテトラシクロ［１９．３．１．１^{14,18}．０^{2,7}］ヘキサコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３，１９，１９－トリオン（化合物２０）の合成



１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－メトキシ－１９，１９－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－１９λ６－チア－２０－アザテトラシクロ［１９．３．１．１１４，１８．０２，７］ヘキサコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３－オン（一般スキーム２に従って合成、７０ｍｇ、０．１３７ｍ

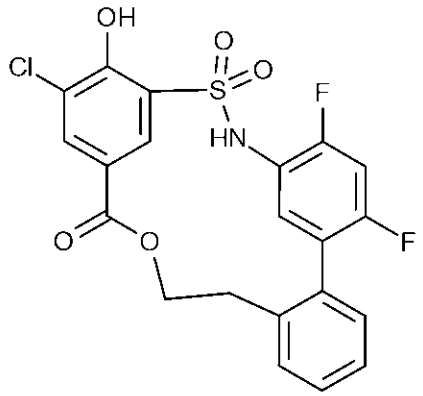
ｍｏｌ）に室温で１Ｍ　ＢＢｒ$_3$のＤＣＭ（１．４ｍＬ、１．４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次にＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、５ｗｔ％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（４０ｍＬ）に注いだ。層を分離し、有機物を、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）を使用して水溶液から抽出した。有機物を合わせ、疎水性フリットに通し、真空濃縮した。酸性逆相ＦＣＣ（３０ｇＣ１８　二酸化ケイ素、１０－１００％アセトニトリル（０．１％ギ酸）、水（０．１％ギ酸））で精製し、続いて凍結乾燥して、表題化合物をオフホワイトの固体（２７ｍｇ、収率３９％、純度９８％）として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.95 - 9.45 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 4.09 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H).

LCMS: m/z = 494.0 / 496.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.18, 方法Ａ

【０２６３】

実施例２１：１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１０－オキサ－１７ラムダ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１^{12,16}．０^{2,7}］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナエン－１１，１７，１７－トリオン（化合物２１）の合成



１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、６０％、３０ｍｇ、０．０３６４ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（０．６ｍＬ）に、０℃で１Ｍ　ＢＢｒ$_3$のＤＣＭ（０．３０ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で１時間撹拌した後、５ｗｔ％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に注いだ。有機物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。精製は、塩基性逆相ＦＣＣ（３０ｇＣ１８　二酸化ケイ素、１０－１００％アセトニトリル（０．１％ＮＨ$_3$）水溶液（０．１％ＮＨ$_3$））で行い、続いて凍結乾燥して、標題化合物を白色固体（６４ｍｇ、収率４０％、純度９７％）として得た。

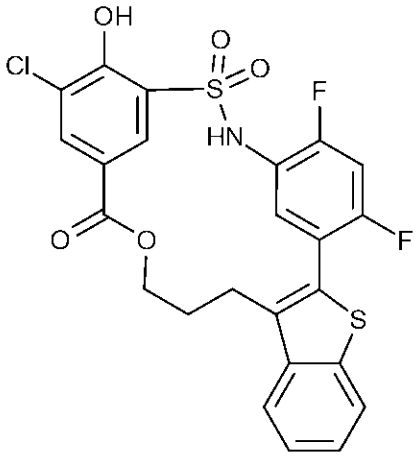
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 - 9.63 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 4.62 - 4.43 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H).

LCMS: m/z = 464.0 / 466.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.06, 方法Ａ

【０２６４】

実施例２２：１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－ヒドロキシ－１４－オキサ－３，２１ラムダ６－ジチア－２２－アザペンタシクロ［２１．３．１．１^{16,20}．０^{2,10}．０^{4,9}］オクタコサ－１（２７），２（１０），４，６，８，１６，１８，２０（２８），２３，２５－デカエン－１５，２１，２１－トリオン（化合物２２）の

合成



ステップ１
メチル３－（ベンゾチオフェン－３－イル）プロパノエート（９８％、１．５５ｇ、６．９０ｍｍｏｌ）の０℃のＤＣＭ（２１ｍＬ）溶液に、臭素（０．３７ｍＬ、７．２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．５ｍＬ）溶液を５分かけて滴下した。反応混合物を０℃で１．７５時間撹拌し、次に反応混合物に飽和Na_2SO_3水溶液（２０ｍＬ）、炭酸水素ナトリウム（飽和水溶液２０ｍＬ）および水（５ｍＬ）を加えた。有機物を分離し、水性物をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機物を合わせ、疎水性フリットに通し、真空濃縮して、淡黄色の油状物としてメチル３－（２－ブロモベンゾチオフェン－３－イル）プロパノエート（９７．０％）（２．０９ｇ、収率９８％、純度９７％）を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 2H).
【０２６５】
ステップ２
メチル３－（２－ブロモベンゾチオフェン－３－イル）プロパノエート（９７％、１．８９ｇ、６．１３ｍｍｏｌ）の０℃の無水ＴＨＦ（４４ｍＬ）および無水メタノール（５．８ｍＬ）溶液に、テトラヒドロホウ酸リチウム（４３０ｍｇ、１９．７ｍｍｏｌ）を１分かけて少しずつ加えた。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した後、さらにテトラヒドロホウ酸リチウム（５０ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１０分間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、塩酸（２０ｍＬの１Ｍ　水溶液）をゆっくりと加えてクエンチした。有機物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈し、分離した。有機物を炭酸水素ナトリウム（飽和水溶液５０ｍＬ）で洗浄し、次にブラインで洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル（７０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、淡黄色油状物として３－（２－ブロモベンゾチオフェン－３－イル）プロパン－１－オール（１．９７ｇ、収率９７％、純度９０％）を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 4.59 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H).
【０２６６】
ステップ３
３－（２－ブロモベンゾチオフェン－３－イル）プロパン－１－オール（９０％、１．９７ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、イミダゾール（９００ｍｇ、１３．２ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（クロロ）ジメチルシラン（１．３３ｇ、８．８２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１．５時間撹拌した。次に、ＴＢＳＣｌ（２００ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１２０ｍＬ）で希釈し、水（１５０ｍＬ）、次にブライン（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、硫

酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０～１０％の酢酸エチル）で精製し、３－（２－ブロモベンゾチオフェン－３－イル）プロポキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシラン（２．２２ｇ、５．４７ｍｍｏｌ、収率８４％、純度９５％）を無色油として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 3.69 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).
【０２６７】
ステップ４
２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（８８％、１．０４ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）および３－（２－ブロモベンゾチオフェン－３－イル）プロポキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシラン（９５％、１．６５ｇ、４．０７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）および水（３ｍＬ）の溶液を窒素で１０分間スパージした。反応混合物に炭酸カリウム（１．０８ｇ、７．８１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（２６２ｍｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。次いで、シリカを載せたセライトパッドで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、残渣をＦＣＣ（５０ｇのSiO_2カラム、ヘプタン中０－２５％アセトン）で精製して、５－［３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］ベンゾチオフェン－２－イル］－２，４－ジフルオロアニリン（１．５０ｇ、収率７３％、純度７５％）を黄色の油状物として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 11.2, 9.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.03 (s, 6H).
【０２６８】
ステップ５
中間体１（５０％、１．５６ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）および５－［３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］ベンゾチオフェン－２－イル］－２，４－ジフルオロアニリン（７５％、１．５０ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（１４ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、１ＭＨＣｌ水溶液（２３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇ　SiO_2カラム、ヘプタン中０－８０％ＴＢＭＥ）で精製し、メチル３－［［５－［３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］ベンゾチオフェン－２－イル］－２，４－ジフルオロフェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（１．１２ｇ、収率４６％、純度７５％）を黄色の油として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), -0.06 (s, 6H).
LCMS: m/z = 694.3 / 696.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02, 方法Ｂ
【０２６９】
ステップ６
メチル３－［［５－［３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］ベンゾチオフェン－２－イル］－２，４－ジフルオロフェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（７５％、１．１２ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）のメタノール（７ｍＬ）溶液に、室温で４－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（２

６ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、その後真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中の０－１００％酢酸エチル、続いて酢酸エチル中の０－３０％メタノール）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（３－ヒドロキシプロピル）ベンゾチオフェン－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（７５８ｍｇ、収率１００％、純度９３％）を白色固体として得た。

LCMS: m/z = 580.0 / 582.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.09, 方法Ｂ

【０２７０】

ステップ７

メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（３－ヒドロキシプロピル）ベンゾチオフェン－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（９３％、４２１ｍｇ、０．６７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６．５ｍＬ）溶液に、室温で２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．０ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１５．５時間撹拌し、次に有機物を真空下で濃縮した。フラスコに１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１５ｍＬ）を加え、有機物をＤＣＭ（４×１５ｍＬ）で抽出し、疎水性フリットに通し、真空濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（３－ヒドロキシプロピル）ベンゾチオフェン－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（５０８ｍｇ、収率１００％、純度７５％）を黄色の油として得た。

LCMS: m/z = 566.0 / 568.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.97, 方法Ｂ

【０２７１】

ステップ８

３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（３－ヒドロキシプロピル）ベンゾチオフェン－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（７５％、５０８ｍｇ、０．６７１ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２２ｍＬ）溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（１７ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（２８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、その後真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇ　SiO_2カラム、ヘプタン中０－６０％酢酸エチル）、続いてＦＣＣ（２５ｇ　SiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％エタノール）で精製し、１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－メトキシ－２１，２１－ジオキソ－１４－オキサ－３，２１λ６－ジチア－２２－アザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，９］オクタコサ－１（２７），２（１０），４，６，８，１６，１８，２０（２８），２３，２５－デカエン－１５－オン（２５３ｍｇ、収率６０％、純度８８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H).

LCMS: m/z = 548.0 / 550.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.19, 方法Ｂ

【０２７２】

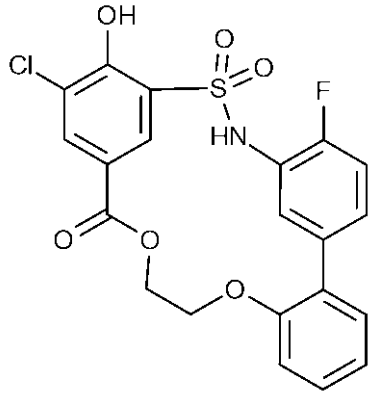
ステップ９

１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－メトキシ－２１，２１－ジオキソ－１４－オキサ－３，２１λ６－ジチア－２２－アザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，９］オクタコサ－１（２７），２（１０），４，６，８，１６，１８，２０（２８），２３，２５－デカエン－１５－オン（８７％、８０ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（４．０ｍＬ）溶液に、－１６℃で１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ（０．７０ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４時間かけて徐々に１０℃まで温めた。反応混合物に飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（４ｍＬ）を加えた。水相をＤＣＭ（３×４ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせて疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（７ｍｇ、収率１０％、純度９９％）として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.03 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H). ２Ｈは観察されなかった。
LCMS: m/z = 534.0 / 536.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.63, 方法Ａ

【０２７３】

実施例２３：１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－８，１１－ジオキサ－１８ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物２３）の合成

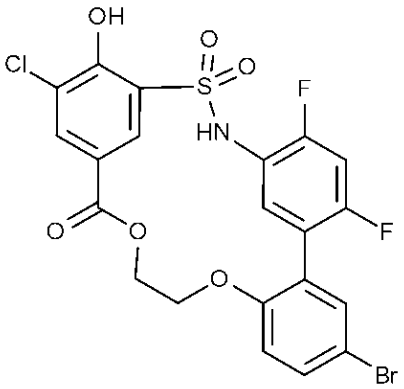


１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、９２％、１８０ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（３．０ｍＬ）溶液に、０℃で１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ（１．５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を０℃で５ｗｔ％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に注いだ。有機物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（２６ｍｇ、収率１６％、純度９９％）として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.64 - 9.76 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H).
LCMS: m/z = 462.0 / 464.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.04, 方法Ａ

【０２７４】

実施例２４：４－ブロモ－１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８，１１－ジオキサ－１８ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物２４）の合成



４－ブロモ－１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、９５％、１００ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１．５ｍＬ）に、０℃で１ＭＢＢｒ$_3$のＤＣＭ（０．８０ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を０℃で５ｗｔ％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に注いだ。有機物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体（２６ｍｇ、収率２５％、純度９０％）として得た。

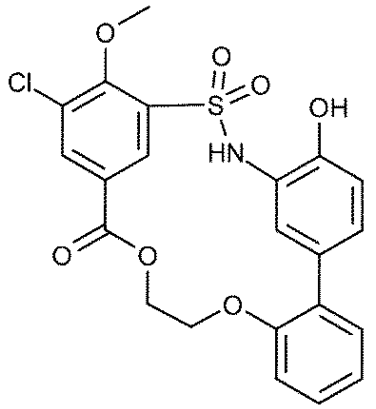
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.67 - 9.84 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 4H).

LCMS: m/z = 557.9 / 559.9 / 561.9 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.29, 方法Ａ

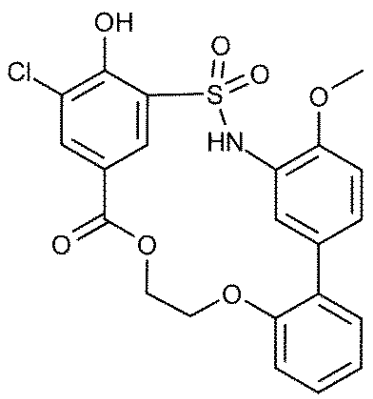
【０２７５】

実施例２５：１５－クロロ－２１－ヒドロキシ－１６－メトキシ－８，１１－ジオキサ－１８ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物２５）の合成

実施例２６：１５－クロロ－１６－ヒドロキシ－２１－メトキシ－８，１１－ジオキサ－１８ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物２６）の合成



25:



26:

１５－クロロ－１６，２１－ジメトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－

１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、９５％、１３０ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１３．０ｍＬ）溶液に、ＤＣＭ中の１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（０．２６ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で４０分間撹拌した。反応混合物に１ＭＢＢｒ$_3$（０．１３ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物に水（６５ｍＬ）を加え、有機物をＤＣＭ（３×７０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、以下の生成物を得た。

化合物２５：白色固体（２６ｍｇ、収率２１％、純度９８％）

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 4.03 (s, 3H).

LCMS: m/z = 474.0/476.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.69, 方法Ａ

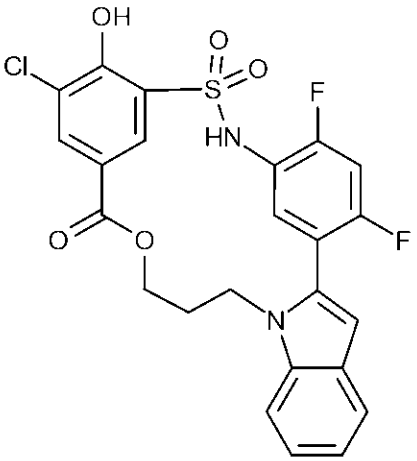
化合物２６：白色固体（３１ｍｇ、収率２５％、純度９８％）

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.89 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 4.27 - 4.23 (m, 2H), 3.40 (s, 3H).

LCMS: m/z = 474.0 / 476.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.08, 方法Ａ

【０２７６】

実施例２７：１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－ヒドロキシ－１４－オキサ－２１ラムダ６－チア－１０，２２－ジアザペンタシクロ［２１．３．１．１^{16,20}．０^{2,10}．０^{4,9}］オクタコサ－１（２７），２，４，６，８，１６，１８，２０（２８），２３，２５－デカエン－１５，２１，２１－トリオン（化合物２７）の合成



ステップ１

２－ヨード－１Ｈ－インドール（９５％、７７５ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３０．２ｍＬ）溶液に、鉱油中のＮａＨ（６０％、１４０ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ）を加え、続いて３－ブロモプロポキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシラン（９６％、８２２μＬ、３．１９ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温まで温め、３時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇ　ＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－５％酢酸エチル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル－［３－（２－ヨード

インドール－１－イル）プロポキシ］ジメチルシラン（９３３ｍｇ、収率７０％、純度９５％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).
【０２７７】
ステップ２
ｔｅｒｔ－ブチル－［３－（２－ヨードインドール－１－イル）プロポキシ］－ジメチルシラン（９５％、４１３ｍｇ、０．９４５ｍｍｏｌ）と２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（８５％、３００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）の溶液を窒素で１０分間スパージし、次に炭酸カリウム（２６０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）とＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７０ｍｇ、０．０９５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素下で１００℃にて１８時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空濃縮し、残渣をＦＣＣ（２５ｇ SiO_2カラム、ヘプタン中０－２０％酢酸エチル）で精製して、５－［１－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］インドール－２－イル］－２，４－ジフルオロアニリン（１８８ｍｇ、収率４５％、純度９５％）を茶色のガム状物質として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 9.9, 7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.06 (s, 6H).
【０２７８】
ステップ３
中間体１（５０％，２６３ｍｇ，０．４４０ｍｍｏｌ）と５－［１－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］インドール－２－イル］－２，４－ジフルオロ－アニリン（９５％，１８８ｍｇ，０．４２９ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（２．３ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃で１時間加熱した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇ SiO_2カラム、ヘプタン中０－２０％酢酸エチル）で精製し、メチル３－［［５－［１－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］インドール－２－イル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（１６１ｍｇ、収率５０％、純度９０％）を褐色ガムとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.55 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.56 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 0.76 (s, 9H), -0.10 (s, 6H).
LCMS: m/z = 679.2 / 681.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.99, 方法Ｂ
【０２７９】
ステップ４
メチル３－［［５－［１－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］インドール－２－イル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（９０％、３１５ｍｇ、０．４１３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（３．３ｍＬ）溶液に、室温で、ＴＨＦ中の１ＭＴＢＡＦ（１．５ｍＬ，１．５０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で６０時間撹拌した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物

をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［１－（３－ヒドロキシプロピル）インドール－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（８５．０％）（１６７ｍｇ、収率６１％、純度８８％）を淡黄色ガムとして得た。
LCMS: m/z = 563.1 / 565.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.06, 方法Ｂ
【０２８０】
ステップ５
メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［１－（３－ヒドロキシプロピル）インドール－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（８８％、１６５ｍｇ、０．２５７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５．４ｍＬ）およびメタノール（０．５２ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．２ｍＬ、２．４０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で１時間撹拌した。６．０Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（０．５ｍＬ）を加え、反応物を室温でさらに１時間撹拌した。ＴＨＦを減圧下留去し、残った水溶液を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１５ｍＬ）でｐＨ＝１まで酸性化し、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した後、合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、相分離器に通し、減圧下で濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［１－（３－ヒドロキシプロピル）インドール－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（１４５ｍｇ、収率９９％、純度９７％）を淡黄色固体として得た。
LCMS: m/z = 549.0 / 551.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 方法Ｂ
【０２８１】
ステップ６
３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［１－（３－ヒドロキシプロピル）インドール－２－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（９７％、１５０ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（８．８ｍＬ）溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（７．０ｍｇ、０．０５７３ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（１２５ｍｇ、０．６０６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２０時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇ　SiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－メトキシ－２１，２１－ジオキソ－１４－オキサ－２１λ６－チア－１０，２２－ジアザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，９］オクタコサ－１（２７），２，４，６，８，１６，１８，２０（２８），２３，２５－デカエン－１５－オン（１０７ｍｇ，収率６８％，純度９０％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 2H).
LCMS: m/z = 531.1 / 533.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 方法Ｂ
【０２８２】
ステップ７
１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－メトキシ－２１，２１－ジオキソ－１４－オキサ－２１λ６－チア－１０，２２－ジアザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，９］オクタコサ－１（２７），２，４，６，８，１６，１８，２０（２８），２３，２５－デカエン－１５－オン（９０％、９５ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（９．５ｍＬ）溶液に、ＤＣＭ中の１Ｍ　BBr_3（１．０ｍＬ，１．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物にＤＣＭ中１Ｍ　BBr_3（０．５０ｍＬ，０．５０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を加えた。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、疎水性フリットを通し、真空中で濃縮した。２０ｗｔ％の粗原料を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製した。残りの８０ｗｔ％の粗原料を逆相ＦＣＣ（１２ｇの

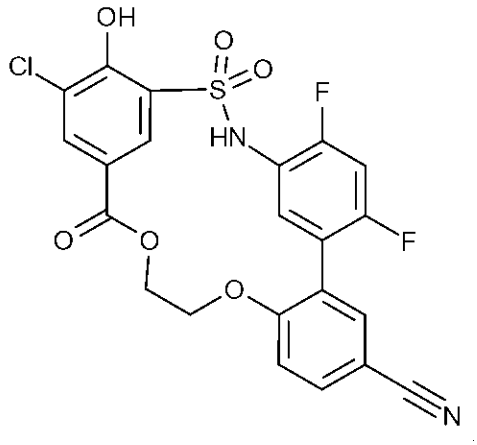
Ｃ１８二酸化ケイ素、アセトニトリル中０．１％ＮＨ$_3$、水中０．１％ＮＨ$_3$、１０－１００％で溶出）で精製した。得られた生成物を合わせ、大部分のアセトニトリルを真空中で除去した。残った水相からＤＣＭ（３×５０ｍＬ）を用いて有機物を抽出し、合わせ、疎水性フリットを通過させ、真空中で濃縮し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た（１４ｍｇ、収率１６％、純度９６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H).

LCMS: m/z = 517.0 / 519.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.34, 方法Ａ

【０２８３】

実施例２８：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１２，１８，１８－トリオキソ－８，１１－ジオキサ－１８－ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン４－カルボニトリル（化合物２８）の合成



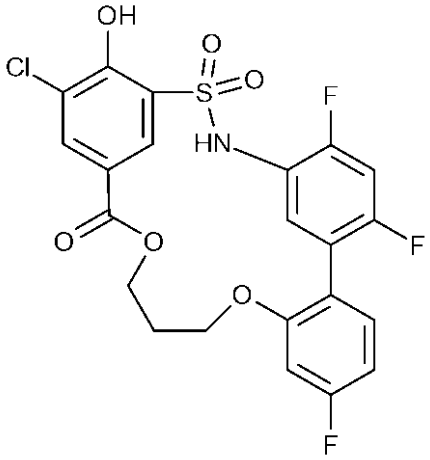
１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１２，１８，１８－トリオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン４－カルボニトリル（一般スキーム２に従って合成、９２％、１００ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）の０℃の無水ＤＣＭ溶液（１．６ｍＬ）に、ＤＣＭ中１Ｍ ＢＢｒ$_3$（０．８０ｍＬ，０．８００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で３時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に注いだ。有機物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。酸性前処理ＨＰＬＣ（標準法）により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、真空中で濃縮し、真空オーブン（４０℃）で乾燥させ、表題化合物を白色固体として得た（３５ｍｇ、収率３９％、純度１００％）。

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7. 47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 2H), 4.37 - 4.34 (m, 2H).

LCMS: m/z = 505.0 / 507.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.81, 方法Ａ

【０２８４】

実施例２９：１６－クロロ－５，２２，２４－トリフルオロ－１７－ヒドロキシ－８，１２－ジオキサ－１９ラムダ６－チア－２０－アザテトラシクロ［１９．３．１．１^{14,18}．０^{2,7}］ヘキサコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン１３，１９，１９－トリオン（化合物２９）の合成



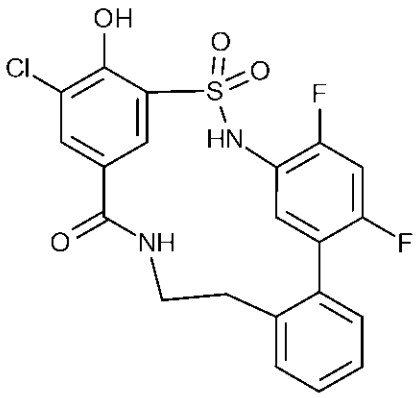
１６－クロロ－５，２２，２４－トリフルオロ－１７－メトキシ－１９，１９－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－１９λ６－チア－２０－アザテトラシクロ［１９．３．１．１１４，１８．０２，７］ヘキサコサ－１（２４），２（７），３，５，１４，１６，１８（２６），２１（２５），２２－ノナエン１３－オン（一般スキーム２に従って合成、９３％、２３０ｍｇ、０．４０５ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（４．３ｍＬ）溶液に、０℃で、ＤＣＭ中１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（２．０ｍＬ，２．０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を氷冷した飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液に滴下した。有機物をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットを通し、真空中で濃縮した。粗物質を逆相カラムクロマトグラフィー（１２ｇＣ１８シリカ、水中１０－１００％アセトニトリル（０．１％ＮＨ$_3$））で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ３）で精製し、表題化合物（１１ｍｇ、収率５％、純度９８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (br s, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H). ２Ｈは観察されなかった。

LCMS: m/z = 512.1/514.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.93, 方法Ａ

【０２８５】

実施例３０：１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１７－ラムダ６－チア－１０，１８－ジアザテトラシクロ［１７．３．１．１^{12,16}．０^{2,7}］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナエン１１，１７，１７－トリオン（化合物３０）の合成



１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－１７λ６－チア－１０，１８－ジアザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナ

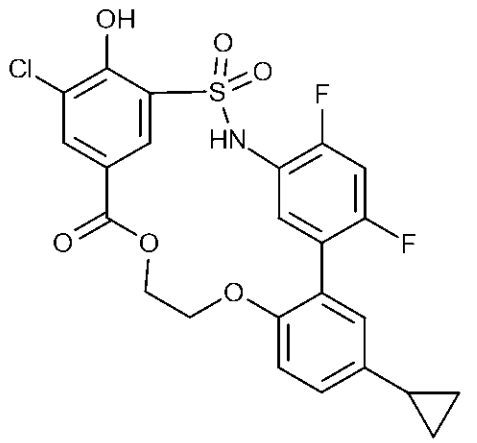
エン１１－オン（一般スキーム１に従って合成、７５％、２７０ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ）を無水ＤＣＭ（４ｍＬ）の溶液に、０℃で、ＤＣＭ中１Ｍ　BBr_3（２．１ｍＬ，２．１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃で５分間、次いで室温で２０時間撹拌した。０℃で反応混合物にＤＣＭ中１Ｍ　BBr_3（０．８５ｍＬ，０．８５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を氷水（６０ｍＬ）に注いだ。水相をＤＣＭ（３×４０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、疎水性フリットを通し、真空中で濃縮した。精製は、分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）、続いてＦＣＣ（１０ｇ　SiO_2カラム、ＤＣＭ中０－２０％メタノール）で行い、表題化合物（３２ｍｇ、収率１６％、純度９９％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.48 - 6.32 (m, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H).

LCMS: m/z = 463.0/465.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.46, 方法Ａ

【０２８６】

実施例３１：１５－クロロ－４－シクロプロピル－２１，２３－ジフルオロ－１６‐ヒドロキシ‐８，１１－ジオキサ－１８ラムダ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．$1^{13,17}$．$0^{2,7}$］ペンタコサ－１（２３），２，４，６，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物３１）の合成



１５－クロロ－４－シクロプロピル－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、１００％、１００ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、ヨードシクロヘキサン（４００ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）および無水ＤＭＦ（３ｍＬ）の密封された混合物を１５０℃で３時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次に水（５０ｍＬ）に加えた。有機物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせ、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。

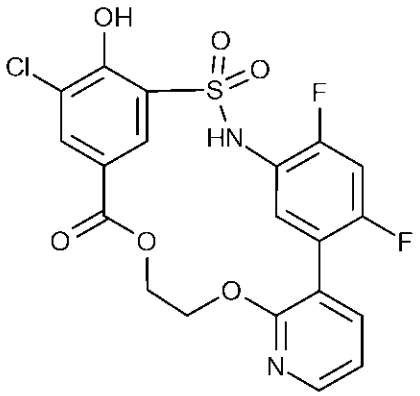
分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、白色固体として標題化合物（２７ｍｇ、収率２７％、純度９６％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 1.92 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.74 - 0.62 (m, 2H).

LCMS: m/z = 520.2/522.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.39, 方法Ａ

【０２８７】

実施例３２：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８，１１－ジオキサ－１８ラムダ６－チア－６，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１^{13,17}．０^{2,7}］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２，１８，１８－トリオン（化合物３２）の合成



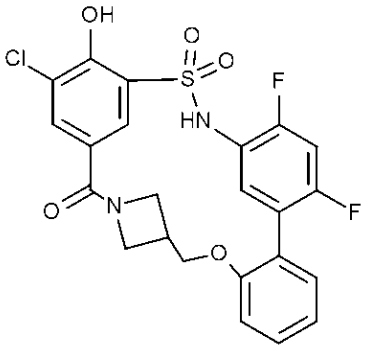
１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－６，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（一般スキーム２に従って合成、９５％、１１０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に、０℃でＤＣＭ中の１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（１．１ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、次に室温で３時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に注いだ。水相をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせて疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（２２ｍｇ、収率１７％、純度９９％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.27 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 2H).

LCMS: m/z = 481.0/483.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.85, 方法Ａ

【０２８８】

実施例３３：１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－ヒドロキシ－１９，１９－ジオキソ－８－オキサ－１９λ６－チア－１２，２０－ジアザペンタシクロ［１９．３．１．１１０，１２．１１４，１８．０２，７］ヘプタコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３－オン（化合物３３）の合成



１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－メトキシ－１９，１９－ジオキソ－８－オキサ－１９λ６－チア－１２，２０－ジアザペンタシクロ［１９．３．１．１１０，１

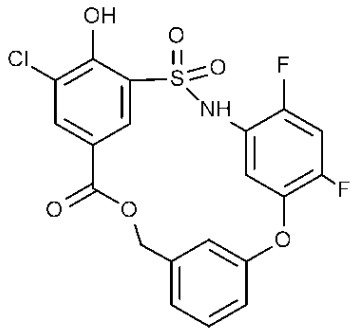
２．１１４，１８．０２，７］ヘプタコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３－オン（実施例１と同様の方法を使用して合成、純度９５％、５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２ｍＬ）溶液を０℃まで冷却し、ＤＣＭ中の１Ｍ　ＢＢｒ$_3$（０．４０ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４０℃で２０時間撹拌した。混合物を氷冷した飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（３０ｍＬ）を加えた。層を分離し、水相をＤＣＭ（４×３０ｍＬ）で抽出した。水相を２Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約１－２に酸性化し、その後ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、標題化合物を白色固体として得た（１４ｍｇ、収率３０％、純度９９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.77 (br. s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 4.44 - 4.27 (m, 1H), 4.15 - 3.85 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 3.23 - 3.02 (m, 1H), 2.95 - 2.72 (m, 1H).

LCMS: m/z = 507.0/509.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.40, 方法Ａ

【０２８９】

実施例３４：１２－クロロ－４，６－ジフルオロ－１１－ヒドロキシ－９，９－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－９λ６－チア－８－アザテトラシクロ［１６．３．１．１３，７．１１０，１４］テトラコサ－１（２２），３，５，７（２４），１０（２３），１１，１３，１８，２０－ノナエン－１５－オン（化合物３４）の合成



ステップ１

メチル３－ヨードベンゾエート（５００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）、５－アミノ－２，４－ジフルオロフェノール（３２６ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）、ピリジン－２－カルボン酸（２３ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（７９４ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに入れた。バイアルを窒素下に置き、真空／窒素サイクルを３回繰り返した。無水ＤＭＳＯ（４ｍＬ）を加え、バイアルを８０℃で２４時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、シリカパッドで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液に水（２０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をさらに酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）、濾過、濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇ　ＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、淡黄色の油状物としてメチル３－（５－アミノ－２，４－ジフルオロフェノキシ）ベンゾエート（２６５ｍｇ、収率４８％、純度９４％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

【０２９０】

ステップ２

無水ＴＨＦ（６ｍＬ）中のメチル３－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェノキシ）

ベンゾエート（純度９４％、２６０ｍｇ、０．８７５ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素リチウム（９５ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６６℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）を加え、層を分離した。水溶液をさらにＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を相分離器に通し、濃縮して［３－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェノキシ）フェニル］メタノール（２１４ｍｇ、収率９０％、純度９２％）を淡黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 5.22 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.4 Hz, 2H).

【０２９１】

ステップ３

中間体１（純度５０％、５５２ｍｇ、０．９２３ｍｍｏｌ）および［３－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェノキシ）フェニル］メタノール（純度９２％、２１０ｍｇ、０．７６９ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（４ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇ　SiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（ヒドロキシメチル）フェノキシ］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（２７０ｍｇ、収率６５％、純度９５％）を淡黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 5.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

【０２９２】

ステップ４

メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（ヒドロキシメチル）フェノキシ］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（純度９５％、２７０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．２ｍＬ、２．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を一晩室温で撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残った水相を水（３０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で酸性化した。混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（ヒドロキシメチル）フェノキシ］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸（２４０ｍｇ、収率８７％、純度９４％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.66 (br. s, 1H), 10.40 (br. s, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).
LCMS: m/z = 498.0/500.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.87, 方法Ｂ

【０２９３】

ステップ５

無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［３－（ヒドロキシメチル）フェノキシ］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸（純度９４％、２１０ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（１０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（１６３ｍｇ、０．７９０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３時間撹拌し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）および水（４０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水溶液をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮した

。残渣をＦＣＣ（２５ｇ　SiO_2カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、１２－クロロ－４，６－ジフルオロ－１１－メトキシ－９，９－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－９λ６－チア－８－アザテトラシクロ［１６．３．１．１３，７．１１０，１４］テトラコサ－１（２２），３，５，７（２４），１０（２３），１１，１３，１８，２０－ノナエン１５－オン（１４５ｍｇ，収率７２％，純度９５％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 6.44 - 6.29 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.08 (s, 3H).

LCMS: m/z = 480.0/482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 方法Ｂ

【０２９４】

ステップ６

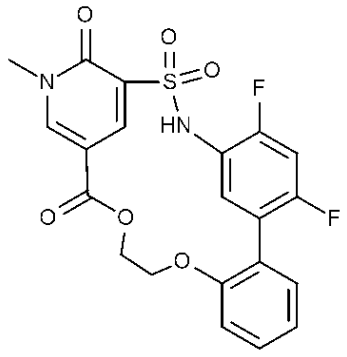
１２－クロロ－４，６－ジフルオロ－１１－メトキシ－９，９－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－９λ６－チア－８－アザテトラシクロ［１６．３．１．１３，７．１１０，１４］テトラコサ－１（２２），３，５，７（２４），１０（２３），１１，１３，１８，２０－ノナエン－１５－オン（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（４ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（２６８μＬ、２．０８ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密封し、１００℃で３時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）を加え、続いて酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、次にブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇ　SiO_2カラム、ＤＣＭ中０－２０％メタノール）で精製し、標題化合物（４２ｍｇ、収率４２％、純度９８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 - 6.25 (m, 1H), 5.27 (s, 2H).

LCMS: m/z = 466.0/468.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.36, 方法Ａ

【０２９５】

実施例３５：２１，２３－ジフルオロ－１５－メチル－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１５，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１７（２５），２０（２４），２１－オクタエン－１２，１６－ジオン（化合物３５）の合成



ステップ１

無水１，４－ジオキサン（７５ｍＬ）中のメチル５－ブロモ－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（２．０ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（１．７ｍＬ、９．９７ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で１０分間スパージした。フェニルメタンチオール（１．１ｍＬ、９．４４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２３４ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）およびキサントホス（２８１ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）を加え、

反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中の０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル５－ベンジルスルファニル－１－メチル－６－オキソピリジン－３－カルボキシレート（１．９０ｇ、収率８２％、純度１００％）を黄色の固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).

LCMS: m/z = 290.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.78, 方法Ｂ

【０２９６】

ステップ２

メチル５－ベンジルスルファニル－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（５００ｍｇ，１．６８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１０ｍＬ）、酢酸（０．５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）の混合溶媒に溶解した。得られた懸濁液を氷浴で０℃まで冷却した。次いで、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（６７３ｍｇ，３．４２ｍｍｏｌ）を部分的に（約１５分かけて）添加し、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。アセトニトリルを減圧下で除去し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えた。溶液を０℃まで冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）をゆっくりと加えた。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル５－クロロスルホニル－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（８００ｍｇ、収率９０％、純度５０％）を白色固体として得た。

LCMS: イオン化しない, RT = 0.63, 方法Ｂ

【０２９７】

ステップ３

メチル５－クロロスルホニル－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度５０％、６００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を、中間体８（純度９５％、４５０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（１０ｍＬ）撹拌溶液に室温で加え、混合物を５０℃で１時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル５－［［５－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（５２０ｍｇ，０．８３７ｍｍｏｌ，収率７４％，純度９８％）を黄色ガラスとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.9, 7.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.7, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 10.1, 9.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.07 (s, 6H).

【０２９８】

ステップ４

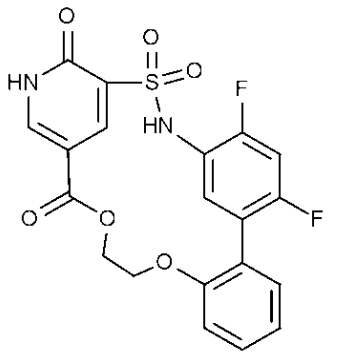
ｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１６ｍｇ，０．０８３７ｍｍｏｌ）を、メチル５－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度９８％、５２０ｍｇ，０．８３７ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）撹拌溶液に添加し、混合物を１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、

真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（３５０ｍｇ、収率８２％、純度９７％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.9, 7.6 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 2.49 (td, J = 6.6, 1.5 Hz, 1H).
LCMS: m/z = 495.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.75, 方法Ｂ

【０２９９】
ステップ５
メチル５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度９７％、３２０ｍｇ、０．６２８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．６ｍＬ、３．１４ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を２時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残りの水相を水（３０ｍＬ）で希釈した。希釈した水相を１ＭのＨＣｌ水溶液で酸性化した。混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボン酸（２５０ｍｇ、収率８３％、純度１００％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (br s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.98 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 5H).
LCMS: m/z = 481.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.66, 方法Ｂ

【０３００】
ステップ６
ＤＣＣ（８６ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）を、５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－１－メチル－６－オキソ－ピリジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（５．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に室温で添加し、混合物を５時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈し、二相混合物を得た。二相混合物を分離し、水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ３）で精製し、目的化合物を含む画分を合わせて真空中で濃縮し、得られた固体をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を相分離器に通し、濃縮して表題化合物（３０ｍｇ、収率３１％、純度９８％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (br s, 1H), 8.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 4.40 - 4.19 (m, 4H), 3.58 (s, 3H).
LCMS: m/z = 463.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.93, 方法Ａ

【０３０１】
実施例３６：２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１５，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１７（２５），２０（２４），２１－オクタエン－１２，１６－ジオン（化合物３６）の合成



ステップ１
メチル５－ブロモ－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（１．３０ｇ，５．２８ｍｍｏｌ）の無水１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）溶液にＤＩＰＥＡ（１．２ｍＬ，６．８９ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で１０分間スパージした。フェニルメタンチオール（０．７５ｍＬ，６．４０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１４５ｍｇ，０．１５８ｍｍｏｌ）およびＸａｎｔｐｈｏｓ（１８３ｍｇ，０．３１７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル５－ベンジルスルファニル－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（１．４５ｇ，収率８５％，純度９０％）をオレンジ色の固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).
LCMS: m/z = 290.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.00, 方法Ｂ

【０３０２】
ステップ２
メチル５－ベンジルスルファニル－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度９０％、５００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（９ｍＬ）、酢酸（０．４５ｍＬ）および水（０．４５ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた懸濁液を氷浴で０℃まで冷却した。次いで、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（６１３ｍｇ，３．１１ｍｍｏｌ）を部分的に（約１５分かけて）加え、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。アセトニトリルを減圧下で除去し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えた。溶液を０℃まで冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）をゆっくりと加えた。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル５－クロロスルホニル－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（６２０ｍｇ、収率９９％、純度６６％）を白色固体として得た。
LCMS: イオン化しない, RT = 0.85, 方法Ｂ

【０３０３】
ステップ３
メチル５－クロロスルホニル－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度６６％、６００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を、中間体８（純度９５％、４００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（１０ｍＬ）撹拌溶液に室温で加え、混合物を５０℃で１時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル５－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（５１０ｍｇ、収率７０％、純度８４％）を黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.0, 7.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 10.3, 8.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.09 (s, 6H).

【０３０４】

ステップ４

ｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１３ｍｇ，０．０６９０ｍｍｏｌ）を、メチル５－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度８４％、５００ｍｇ，０．６９０ｍｍｏｌ）のメタノール（８ｍＬ）撹拌溶液に添加し、混合物を１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（３４０ｍｇ、収率９３％、純度９３％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 10.2, 9.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 - 3.87 (m, 2H), 2.46 (t, J = 6.5 Hz, 1H).

LCMS: m/z = 495.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.85, 方法Ｂ

【０３０５】

ステップ５

メチル５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（純度９３％、３５０ｍｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．７ｍＬ、３．４０ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を１時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残った水溶液を水（３０ｍＬ）で希釈し、ｐＨ３になるまで１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で注意深く酸性化した。混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボン酸（２２７ｍｇ、収率６８％、純度９５％）を得た。

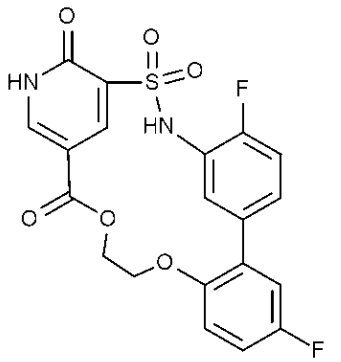
LCMS: m/z = 481.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.73, 方法Ｂ

【０３０６】

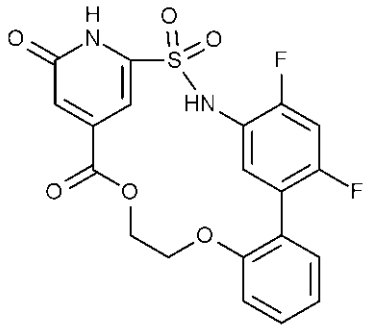
ステップ６

ＤＣＣ（１８０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）を、５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－６－メトキシ－ピリジン－３－カルボン酸（純度９５％、２２０ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１１ｍｇ、０．０８７０ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）撹拌溶液に室温で添加し、混合物を３時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈し、二相混合物を分離した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１５，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（

１５８ｍｇ，収率６９％，純度８８％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.11 (s, 3H).
LCMS: m/z = 463.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.89, 方法Ｂ
【０３０７】
ステップ７
ヨードシクロヘキサン（３２０μＬ、２．４７ｍｍｏｌ）を、２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１５，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（純度８８％、１３０ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５ｍＬ）の撹拌溶液に室温で滴下し、混合物を１００℃で３時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水（１０ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、得られた二相混合物を分離した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を塩基性逆相ＦＣＣ（$C_{18}SiO_2$カラム、水中の１０－１００％アセトニトリル（０．１％NH_3））で精製し、表題化合物（８４ｍｇ，０．１８２ｍｍｏｌ，収率７３％，純度９７％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.03 (br s, 1H), 10.33 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 4H).
LCMS: m/z = 449.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.77, 方法Ａ
【０３０８】
実施例３７：４，２１－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１５，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１７（２５），２０（２４），２１－オクタエン－１２，１６－ジオン（化合物３７）の合成



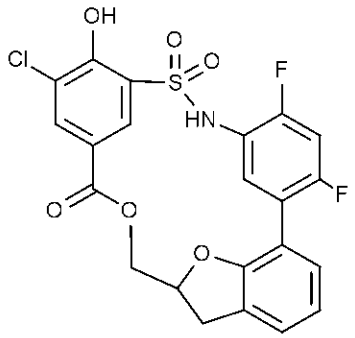
実施例３６について記載したのと同様の合成経路を用いて表題化合物を合成した。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.98 (br. s, 1H), 10.30 (br. s, 1H), 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.06 (m, 5H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 2H).
LCMS: m/z = 449.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.93, 方法Ａ
【０３０９】
実施例３８：２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１６，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１７（２５），２０（２４），２１－オクタエン－１２，１５－ジオン（化合物３８）の合成



実施例４８について記載したのと同様の合成経路を用いて表題化合物を合成した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 2H).
LCMS: m/z = 447.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.17, 方法A

【０３１０】

実施例３９：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（化合物３９）の合成



ステップ１

１－アリルオキシ－２－ブロモベンゼン（３．１０ｇ，１４．５ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジエチルアニリン（５．０ｍＬ，３１．２ｍｍｏｌ）の混合物を２２０℃で４．５時間加熱還流した。室温まで冷却した、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）とジエチルエーテル（４０ｍＬ）を加え、二相混合物を分離した。水層をさらにジエチルエーテル（４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を１Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（２×６０ｍＬ）で抽出した。塩基性水性抽出物を合わせ、６Ｍ　ＨＣｌ水溶液で酸性化した。この水相をジエチルエーテル（２×８０ｍＬ）で抽出した。得られた有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、２－アリル－６－ブロモフェノール（２．７４ｇ，８４％収率；純度９５％）を褐色油として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.01 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.65 (m, 1H), 5.93 (ddt, J = 18.0, 9.1, 6.6 Hz, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 2H), 3.38 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

【０３１１】

ステップ２

２－アリル－６－ブロモフェノール（純度９５％、２．７４ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）のＣ

ＨＣｌ$_3$（１２０ｍＬ）溶液に、ｍＣＰＢＡ（純度７０％、４．５２ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（０．０９３ｍＬ、１．２２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を還流下６５℃で２．５時間撹拌した。さらにトリフルオロ酢酸（０．０９３ｍＬ，１．２２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を還流下６５℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム（２×７０ｍＬ）、次いでブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇエンＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、（７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール（１．７３ｇ、収率５７％、純度９３％）を淡黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.77 - 6.57 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 4.93 - 4.77 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 15.8, 7.6 Hz, 1H).

【０３１２】

ステップ３

２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（純度８５％、６７０ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）、（７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール（純度９３％、５００ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（５６１ｍｇ，４．０６ｍｍｏｌ）、水（１ｍＬ）および無水１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）の混合物を窒素で５分間スパージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１４９ｍｇ，０．２０３ｍｍｏｌ）を加え、混合物をさらに５分間スパージした。容器を密閉し、反応混合物を１００℃で６時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇ　ＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、［７－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル］メタノール（７６１ｍｇ、収率９５％、純度７０％）を黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.91 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.30 - 3.16 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H).

LCMS: m/z = 278.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.78, 方法Ｂ

【０３１３】

ステップ４

中間体１（純度５０％、１．２５ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）および［７－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル］メタノール（純度７０％、７５０ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（８ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇ　ＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（７９０ｍｇ、収率６６％、純度８５％）を淡黄色固体として得た。

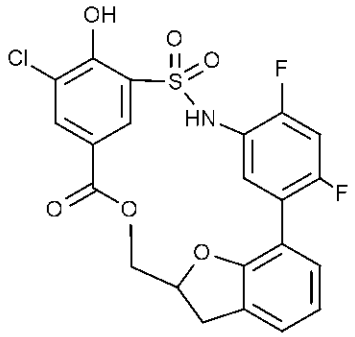
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 1H).

LCMS: m/z = 538.1/540.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.00, 方法Ｂ

【０３１４】

ステップ５
メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（純度８５％、７８５ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（９ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．０ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残った水溶液を水（３０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で酸性化した。混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を相分離器に通し、濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸（７８４ｍｇ、定量的収率、純度８６％）をオフホワイトの固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.66 (br. s, 1H), 10.34 (br. s, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.51 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 15.9, 9.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 1H).
LCMS: m/z = 524.0/526.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.87, 方法Ｂ
【０３１５】
ステップ６
３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸（純度８６％、７２０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２９ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）および無水ＤＣＭ（４０ｍＬ）の混合物に、ＤＣＣ（４８６ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、二相混合物を分離した。水溶液をさらにＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を相分離器に通し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇSiO_2カラム、ヘプタン中２０－１００％ＤＣＭ）で精製し、１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（４５１ｍｇ，収率７０％，純度９３％）を白色固体として得た。
【０３１６】
ステップ７
１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（純度９３％、１５０ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（４ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（１７８μＬ、１．３７ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で１時間４５分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）を加え、二相混合物を分離した。水相を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、次いでブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇ　SiO_2カラム、ＤＣＭ中０－２０％メタノール）で精製し、表題化合物（１０５ｍｇ、収率７７％、純度９９％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.43 - 8.33 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 10.3, 10.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 3.36 (dd, J =

15.9, 9.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 15.9, 7.3 Hz, 1H).
LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.05, 方法A
【０３１７】
実施例４０：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン、エナンチオマー１（化合物４０）の合成
実施例４１：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン、エナンチオマー２（化合物４１）の合成



（７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール（実施例３９、ステップ２で合成したもの；９７７ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）をキラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＧカラム、２１×２５０ｍｍ、５μｍ；流速５０ｍＬ／分；２０％メタノール／８０％CO_2、０．２％　ｖ／ｖ　NH_3移動相）で精製し、２成分を得た。
【０３１８】
７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール、エナンチオマー１（３５５ｍｇ、褐色オイル）
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.88 (dddd, J = 9.3, 7.7, 5.0, 4.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H).
キラル分析ＳＦＣ：ＲＴ＝２．０２分（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＧカラム、４．６ｘ２５０ｍｍ、５μｍ；流速４ｍＬ／分；２０％メタノール／８０％CO_2、０．１％　ｖ／ｖ　NH_3移動相）
【０３１９】
７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール、エナンチオマー２（３６６ｍｇ、褐色オイル）
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.88 (dddd, J = 9.3, 7.7, 5.0, 4.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H).
キラル分析ＳＦＣ：ＲＴ＝２．７５分（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＧカラム、４．６ｘ２５０ｍｍ、５μｍ；流速４ｍＬ／分；２０％メタノール／８０％CO_2、０．１％　ｖ／ｖ　NH_3移動相）
【０３２０】
７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール、エナンチオマー１

（３５５ｍｇ）を実施例３９について記載したのと同様の合成順序で使用し、実施例４０：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン、エナンチオマー１（６０ｍｇ，純度９９％）をピンク色の固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.7, 10.7 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 16.0, 9.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.0, 6.2 Hz, 1H).

LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.97, 方法Ａ

【０３２１】

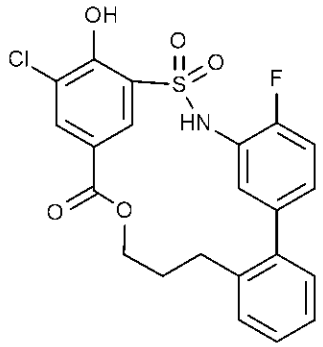
７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メタノール、エナンチオマー２（３６６ｍｇ）を実施例３９について記載したのと同様の合成順序で使用し、実施例４１：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザペンタシクロ［１８．３．１．１６，９．１１３，１７．０２，７］ヘキサコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン、エナンチオマー２（３７ｍｇ，純度１００％）を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.7, 10.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 16.2, 9.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.0, 6.2 Hz, 1H).

LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.98, 方法Ａ

【０３２２】

実施例４２：１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物４２）の合成



１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９５％、１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（２１０ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）を合わせ、混合物を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解した。混合物を１２０℃まで加熱し、２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（５０ｍＬ）を加えた。二相混合物を分離し、水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽

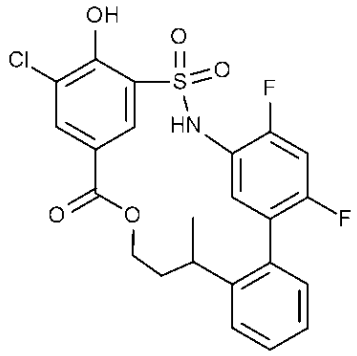
出物を１ＭＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）、次いでブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（６０ｍｇ、収率６４％、純度９９％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.4, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H).

LCMS: m/z = 460.1/462.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.25, 方法Ａ

【０３２３】

実施例４３：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－メチル－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物４３）の合成



ステップ１

チオニルジクロリド（１．８ｍＬ，２４．８ｍｍｏｌ）を、－１５℃で、メタノール（１５ｍＬ）中の３－（２－ブロモフェニル）ブタン酸（５００ｍｇ，２．０６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に注意深く滴下し、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、結果物を水（１０ｍＬ）及び酢酸エチル（１０ｍＬ）で溶解し、分離した。水層をさらに酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（二酸化ケイ素、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル３－（２－ブロモフェニル）ブタン酸（４７０ｍｇ、収率８４％、純度９５％）を無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

LCMS: m/z = 257.0/259.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.96, 方法Ｂ

【０３２４】

ステップ２

メチル３－（２－ブロモフェニル）ブタン酸（純度９５％、４５０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（９．５ｍＬ）溶液を０℃まで冷却し、ＤＩＢＡＬ（ＴＨＦ中１Ｍ）（３．７ｍＬ、３．７０ｍｍｏｌ）を反応液に滴下した。そして、混合物を２時間撹拌した。飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液（２０ｍＬ）および酢酸エチル（２０ｍＬ）を反応液に加え、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を分離し、水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、３－（２－ブロモフェニル）ブタン－１－オール（３６０ｍｇ、収率９２％、純度９７％）を無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.06 (m, 1H), 4.40 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.42 - 3.18 (m, 3H), 1.85 - 1.61 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

【０３２５】

ステップ３

塩化ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（４９０ｍｇ，３．２５ｍｍｏｌ）を、３－（２－ブロモフェニル）ブタン－１－オール（純度９７％，３５０ｍｇ，１．４８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタノールアミン（０．４５ｍＬ，３．２３ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１８ｍｇ，０．１４７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）の撹拌溶液に室温で加え、混合物を１６時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（二酸化ケイ素、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、３－（２－ブロモフェニル）ブトキシ－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン（３１０ｍｇ、収率６０％、純度９８％）を、無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), -0.01 - -0.06 (m, 6H).

【０３２６】

ステップ４

２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（純度９０％、２９８ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、３－（２－ブロモフェニル）ブトキシ－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン（純度９７％、３１０ｍｇ、０．８７６ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２４２ｍｇ，１．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中、窒素で１０分間スパージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６４ｍｇ，０．０８７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で４時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（二酸化ケイ素、ヘプタン中０－５０％酢酸エチル）で精製し、５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－メチル－プロピル］フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリン（３０１ｍｇ、収率８５％、純度９７％）を無色オイルとして得た。

LCMS: m/z = 392.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.20, 方法Ｃ

【０３２７】

ステップ５

中間体１（純度５０％、４４４ｍｇ、０．７４２ｍｍｏｌ）を、５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－メチル－プロピル］フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリン（純度９７％、３００ｍｇ、０．７４３ｍｍｏｌ）のピリジン（１０ｍＬ）撹拌溶液に室温で加え、混合物を５０℃で１時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＦＣＣ（二酸化ケイ素、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製して、メチル３－［［５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－メチル－プロピル］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（４２０ｍｇ、０．５７８ｍｍｏｌ、収率７８％、純度９０％）を無色オイルとして得た。

LCMS: m/z = 654.2/656.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.25, 方法Ｃ

【０３２８】

ステップ６

ｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１０ｍｇ，０．０５５０ｍｍｏｌ）を、メチル３－［［５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－メチル－プロピル］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ

－４－メトキシベンゾエート（純度９０％、４００ｍｇ，０．５５０ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）中、室温で加え、混合物を１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（二酸化ケイ素、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（３１０ｍｇ、収率７９％、純度７６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.29 - 8.11 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 6.92 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 2H), 1.10 - 0.98 (m, 3H). OH 観察されず

LCMS: m/z = 540.1/541.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.99, 方法Ｂ

【０３２９】

ステップ７

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のメチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（純度７６％、３１０ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．６５ｍＬ、１．３１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、水（１０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ塩酸（１０ｍＬ）で酸性化し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、３－クロロ－５－［２，４－ジフルオロ－５－［２－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－安息香酸（２１０ｍｇ、収率７１％、純度７８％）を白色固体として得た。

LCMS (MSQ_2, 酸性 2 分): [M+H]+ m/z 526.0/528.0, RT 0.86 分.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 7.12 - 6.95 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 2H), 1.18 - 0.94 (m, 3H). ＮＨ及び酸性プロトンは観察されず。

LCMS: m/z = 526.0/528.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.86, 方法Ｂ

【０３３０】

ステップ８

ＤＣＣ（１２２ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（７８％、２０５ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（７．２ｍｇ，０．０５９３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、二相混合物を分離した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（二酸化ケイ素、ヘプタン中０－１００％酢酸エチル）で精製して、１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８－メチル－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（１２０ｍｇ，７２％収率，９０％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 4.51 - 4.34 (m, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 4H), 2.56 - 2.39 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

LCMS: m/z = 506.1/508.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.10, 方法B

【０３３１】

ステップ９

ヨードシクロヘキサン（２７５μＬ、２．１３ｍｍｏｌ）を、１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８－メチル－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（純度９０％、１２０ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）溶液の無水ＤＭＦ（５ｍＬ）に加え、混合物を１２０℃で３時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水（２０ｍＬ）およびＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、分離した。水層をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（Ｃ１８－二酸化ケイ素、水中１０－１００％アセトニトリル（０．１％ＮＨ３））で精製し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（３×１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、真空オーブンで乾燥して、表題化合物（６５ｍｇ、収率６１％、純度９９％）を白色固体として得た。

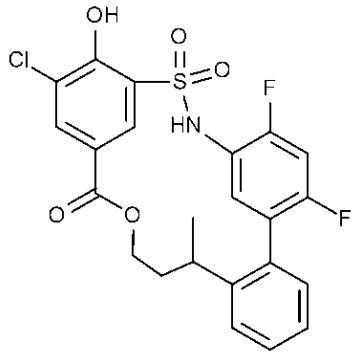
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 3H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.41, 方法A

【０３３２】

実施例４４：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－メチル－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン、エナンチオマー１（化合物４４）の合成

実施例４５：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－８－メチル－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン、エナンチオマー２（化合物４５）の合成



実施例４３（４５ｍｇ）をキラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈカラム、１０×２５０ｍｍ、５μｍ；流速１５ｍＬ／分；１０％メタノール／９０％CO_2移動相）で精製し、２成分を得た。

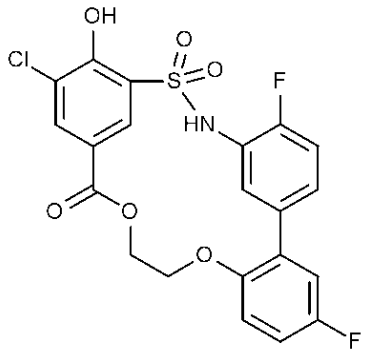
実施例４４：１３．２ｍｇ，純度９９％，＞９９％ｅ．ｅ

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

LCMS: m/z = 492.1/494.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.38, 方法A
キラル分析ＳＦＣ：ＲＴ＝３．１８分（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈカラム、４．６ｘ２５０ｍｍ、５μｍ；流速４ｍＬ／分；２０％メタノール／８０％CO_2移動相）
実施例４５：１４．８ｍｇ，純度９８％，９２％ｅ．ｅ
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
LCMS: m/z = 492.1/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.39、方法A
キラル分析ＳＦＣ：ＲＴ＝３．８７分（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈカラム、４．６ｘ２５０ｍｍ、５μｍ、流速４ｍＬ／分、２０％メタノール／８０％CO_2移動相）

【０３３３】

実施例４６：１５－クロロ－４，２１－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（化合物４６）の合成

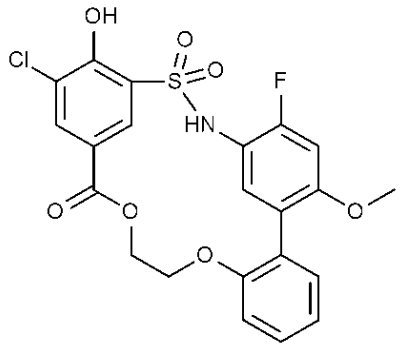


１５－クロロ－４，２１－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９８％、１．７０ｇ，３．３６ｍｍｏｌ）とヨードシクロヘキサン（３．５０ｇ，１６．７ｍｍｏｌ）を合わせ、混合物を無水ＤＭＦ（５０ｍＬ）に溶解した。混合物を１２０℃まで加熱し、３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（１００ｍＬ）を反応混合物に添加した。二相混合物を分離し、水相をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を１ＭＨＣｌ水溶液（１００ｍＬ）、次いでブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇのSiO_2カラム、ヘプタン中ＤＣＭで溶出、０－１００％勾配、次いでＤＣＭ中メタノールで溶出、０－４０％）で精製し、表題化合物（８２０ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ、収率５０％、純度９９％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.63 - 9.75 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.28 - 4.23 (m, 2H).
LCMS: m/z = 480.0/482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.04, 方法A

【０３３４】

実施例４７：１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２３－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物４７）の

合成



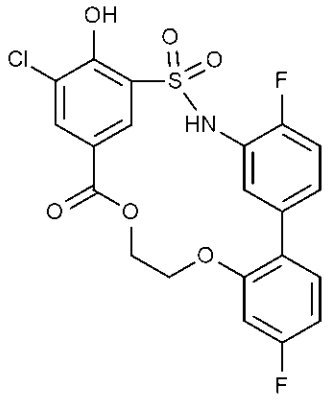
ヨードシクロヘキサン（１３０μＬ、１．００ｍｍｏｌ）を、１５－クロロ－２１－フルオロ－１６，２３－ジメトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度１００％、１００ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）の懸濁液にＤＭＦ（２．５ｍＬ）中で加えた。反応物を８０℃まで４０時間加熱した。反応物を冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。二相混合物を分離し、水層を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）に抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣクロマトグラフィー（１０ｇ　SiO_2カラム、ヘプタン中５０－１００％酢酸エチル）、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（２０ｍｇ、収率２０％、純度９６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.85 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 4.25 - 4.21 (m, 2H), 3.60 (s, 3H).

LCMS: m/z = 492.0/494.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.88、方法Ａ

【０３３５】

実施例４８：１５－クロロ－５，２１－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（化合物４８）の合成



１５－クロロ－５，２１－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９９

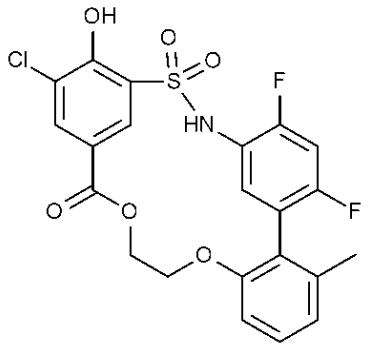
％、１１５ｍｇ、０．２３０ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（４ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（１４８μＬ、１．１５ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密閉し、１２０℃で１．５時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）を加え、二相混合物を分離した。水相を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（４０ｍＬ）、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、次いでブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇ　SiO_2カラム、ＤＣＭ中０－２０％メタノール）で精製し、表題化合物（６７ｍｇ、収率６０％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.24 - 9.38 (m, 2H), 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 3H), 6.88 (ddd, J = 8.4, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 4.19 (m, 2H)

LCMS: m/z = 480.0/482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.07,方法Ａ

【０３３６】

実施例４９：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－３－メチル－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物４９）の合成



１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－３－メチル－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法を用いて合成、純度９５％、１００ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（２．５ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（１２０μＬ、０．９２８ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で１．２５時間加熱し、室温まで冷却した。混合物を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、黄色の固体を得た。これをジエチルエーテル（～約５ｍＬ）で粉砕し、濾過して、標題化合物（６１ｍｇ、収率６５％、純度９９％）を白色固体として得た。

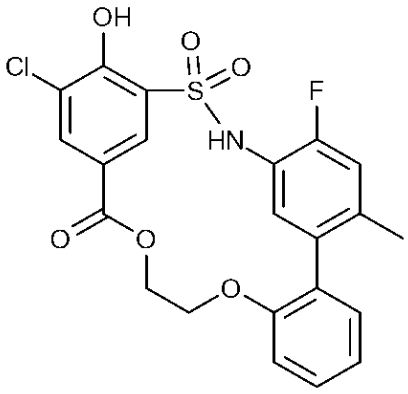
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 2.02 (s, 3H). ＯＨ及びＮＨは観察されなかった。

LCMS: m/z = 494.0 / 496.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.12, 方法Ａ

【０３３７】

実施例５０：１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－２３－メチル－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８

．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５０）の合成



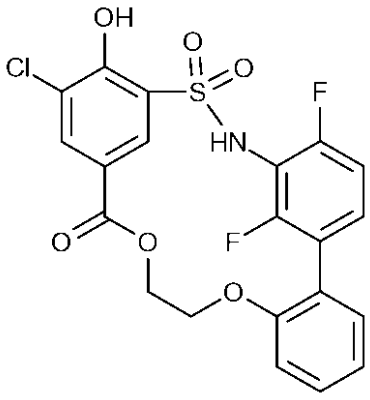
１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－２３－メチル－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－ｔｈｉａ－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９５％、１５０ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（３．９ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（０．１９ｍＬ、１．４７ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で２時間加熱した後、室温まで冷却した。有機物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、亜硫酸ナトリウム（２×２０ｍＬの飽和水溶液）、次いでブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇ　SiO_2カラム、ＤＣＭ中０－１０％メタノール）で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（５３ｍｇ、収率３８％、純度１００％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.99 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 1.98 (s, 3H).

LCMS: m/z = 476.1 / 478.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.19, 方法Ａ

【０３３８】

実施例５１：１５－クロロ－２１，２４－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５１）の合成



１５－クロロ－２１，２４－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，

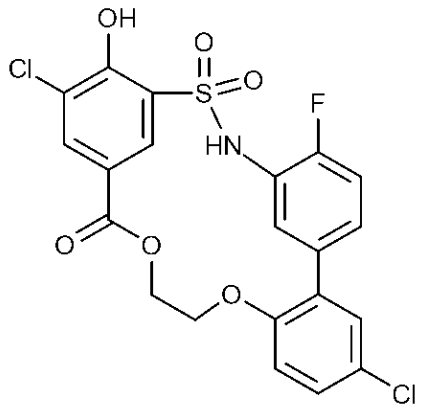
１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９５％、９５ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（２．４ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（０．１２ｍＬ，０．９２８ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で２時間加熱した後、室温まで冷却した。有機物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、亜硫酸ナトリウム（２×２０ｍＬの飽和水溶液）、次いでブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇ　SiO_2カラム、ＤＣＭ中０－６０％メタノール）、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（５３ｍｇ、収率６０％、純度１００％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 1H).

LCMS: m/z = 480.0 / 482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.91, 方法Ａ

【０３３９】

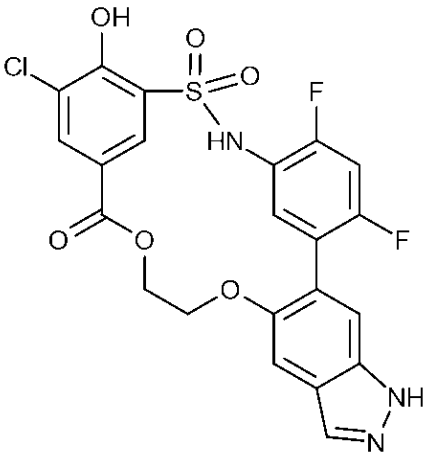
実施例５２：４，１５－ジクロロ－２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５２）の合成



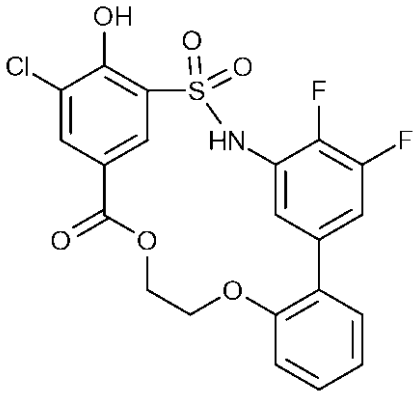
４，１５－ジクロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９５％、５５ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（６８μＬ、０．５２４ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加え、混合物を無水ＤＭＦ（２．５ｍＬ）で希釈した。バイアルを密封し、１２０℃まで加熱し、３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）に加え、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇ　SiO_2カラム、ＤＣＭ中０－１００％メタノール）で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製して、標題化合物（２３ｍｇ、収率４５％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 - 9.79 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (

dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 2H).
LCMS: m/z = 496.0/498.0/500.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.29, 方法A
【０３４０】
実施例５３：１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－ヒドロキシ－２１，２１－ジオキソ－１１，１４－ジオキサ－２１λ６－チア－５，６，２２－トリアザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，８］オクタコサ－１（２７），２（１０），３，６，８，１６（２８），１７，１９，２３，２５－デカエン－１５－オン（化合物５３）の合成



１８－クロロ－２４，２６－ジフルオロ－１９－メトキシ－２１，２１－ジオキソ－１１，１４－ジオキサ－２１λ６－チア－５，６，２２－トリアザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，１０．０４，８］オクタコサ－１（２７），２（１０），３，６，８，１６（２８），１７，１９，２３，２５－デカエン－１５－オン（中間体１２と同様の方法を用いて合成、７５ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）の無水ピリジン（５ｍＬ）溶液に、ヨウ化リチウム（１３０ｍｇ、０．９７１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で一晩加熱した。混合物を１０％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を１０％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）、濾過、濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇ　SiO_2カラム、ＤＣＭ中０－２０％メタノール）で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製して、標題化合物（３２ｍｇ、収率４３％、純度９９％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.09 (s, 1H), 11.75 - 9.80 (m, 2H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 4H).
LCMS: m/z = 520.2/522.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.44, 方法A
【０３４１】
実施例５４：１５－クロロ－２１，２２－ジフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５４）の合成



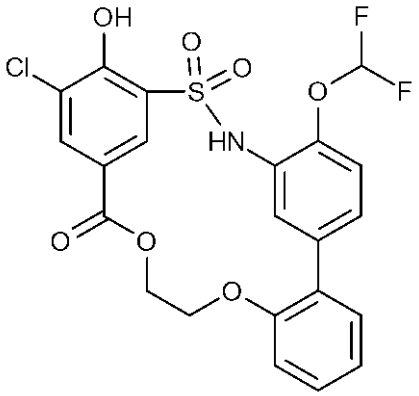
１５－クロロ－２１，２２－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９２％、１０３ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２．５ｍＬ）溶液に、ヨードシクロヘキサン（１２４μＬ、０．９５５ｍｍｏｌ）を加え、加圧バイアル中で１２０℃まで１．５時間加熱した。反応混合物の体積を約５０％減らし、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製して、標題化合物（６８ｍｇ、収率７３％、純度９９％）を黄色の固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 2H).

LCMS: m/z = 480.2/482.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.20, 方法A

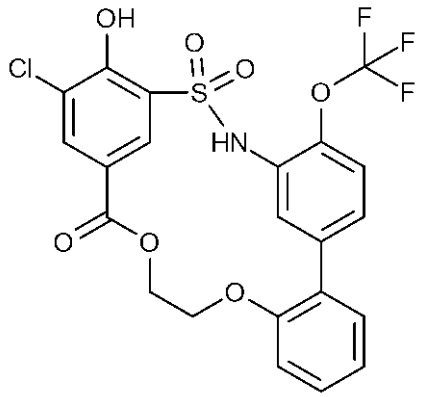
【０３４２】

実施例５５：１５－クロロ－２１－（ジフルオロメトキシ）－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５５）の合成

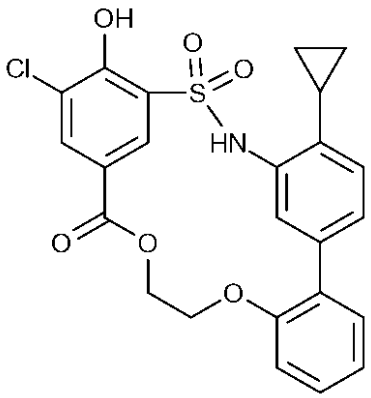


１５－クロロ－２１－（ジフルオロメトキシ）－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度１００％、１２３ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ヨードシクロヘキサン（１５１μＬ、１．１７ｍｍｏｌ）を加え、加圧バイアル中で１２０℃まで１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で

精製して、標題化合物（７５ｍｇ、収率６０％、純度９５％）をベージュ色の固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.17 - 7.94 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 6.69 (m, 3H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H).
LCMS: m/z = 510.3/512.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.20, 方法Ａ
【０３４３】
実施例５６：１５－クロロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－２１－（トリフルオロメトキシ）－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５６）の合成



１５－クロロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－２１－（トリフルオロメトキシ）－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法を使用して合成、純度９５％、３７ｍｇ、０．０６４６ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（１ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（７０μＬ、０．５４１ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で２時間加熱した後、室温まで冷却した。有機物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）、亜硫酸ナトリウム（飽和水溶液１０ｍＬ）、次にブライン（１０ｍＬ）の順で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（２１ｍｇ、収率６１％、純度９９％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 2H). ＯＨ及びＮＨは観測されず。
LCMS: m/z = 528.1 / 530.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.35, 方法Ａ
【０３４４】
実施例５７：１５－クロロ－２１－シクロプロピル－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物５７）



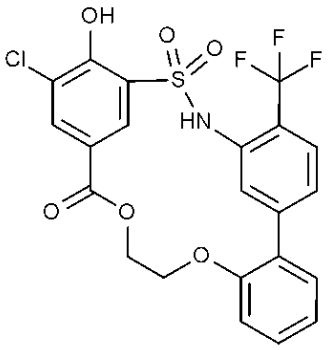
１５－クロロ－２１－シクロプロピル－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９３％、１０４ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（２ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（２０８μＬ、１．６１ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で２時間加熱した後、室温まで冷却した。有機物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）、亜硫酸ナトリウム（１Ｍの水溶液２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）の順で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（５１ｍｇ、収率５２％、純度９７％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (br. S, 1H), 10.04 (br. S, 1H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 0.76 - 0.66 (m, 2H), 0.26 - 0.16 (m, 2H).

LCMS: m/z = 484.1/486.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.34, 方法Ａ

【０３４５】

実施例５８：１５－クロロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－２１－（トリフルオロメチル）－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０，２２－ノナエン－１２－オン（化合物５８）の合成



ステップ１

無水ＴＨＦ（８．３ｍＬ）中の５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２－（トリフルオロメチル）アニリン（中間体８と同様の方法で合成、純度９６％、３４４ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）溶液を－７８℃に冷却し、

ＴＨＦ（１．２ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）中の１ＭのＬｉＨＭＤＳで処理した。その後、反応物を１０分間撹拌した後、無水ＴＨＦ（８．３ｍＬ）中の中間体１（純度５０％、５５０ｍｇ、０．９１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃でさらに１５分間撹拌した後、室温まで温め、５時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カラム、ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）で精製し、３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート（１４０ｍｇ、収率２２％、純度８４％）を無色のガムとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (br. s, J = 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 5H), 0.82 (s, 9H), -0.04 (s, 6H).

【０３４６】

ステップ２

メタノール（２ｍＬ）中のメチル３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（純度８４％、１４０ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）と４－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（３．３ｍｇ、０．０１７４ｍｍｏｌ）メタノール溶液を室温で２時間撹拌した。混合物を真空濃縮し、残渣をＦＣＣ（１０ｇのSiO_2カラム、ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）で精製して、メチル３－クロロ－５－［［５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－ベンゾエート（１１１ｍｇ、収率１００％、純度８７％）を白色ガムとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

LCMS: m/z = 558.1/560.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.05, 方法Ｂ

【０３４７】

ステップ３

ＴＨＦ（３ｍＬ）中のメチル３－クロロ－５－［［５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（純度８７％、１１１ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）溶液および２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（４３３μＬ、０．８６５ｍｍｏｌ）を室温で４時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水層を１ＭのＨＣｌ水溶液でｐＨ２まで酸性化し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層は相分離濾紙で濾過し、真空下で濃縮して、３－クロロ－５－［［５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－ベンゾエート（１０２ｍｇ、収率９７％、純度９０％）を白色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 - 7.42 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.98 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (t, J = 5.1 Hz, 2H).

LCMS: m/z = 544.0/546.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 方法Ｂ

【０３４８】

ステップ４

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（純度９０％、１０２ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４．１ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（７６ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ）溶液を室温で１時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を相分離カートリッジで濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中ＤＣＭ（０～１００％）、続いてＤＣＭ中の酢酸エチル（０～１００％））で精製し、１５－クロロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－２１－（トリフルオロメチル）－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４）、２（７）、３，５，１３（２５），１４，１６，２０，２２－ノナエン－１２－オン（４０ｍｇ、収率４２％、純度９３％）を白色粉末として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.29 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H).

LCMS: m/z = 526.3/528.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.14, 方法Ｂ

【０３４９】

ステップ５

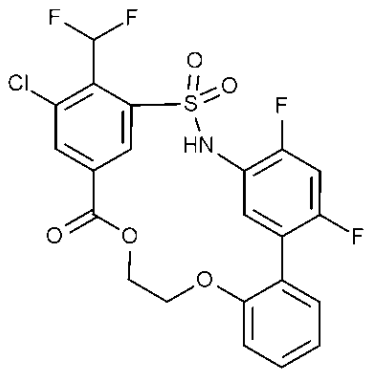
ＤＭＦ（１ｍＬ）の１５－クロロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－２１－（トリフルオロメチル）－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０，２２－ノナエン－１２－オン（純度９３％、４０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（４６μＬ、０．３５２ｍｍｏｌ）溶液を密封バイアル中で１２０℃まで２時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製して、表題化合物を白色粉末（１９ｍｇ、収率５３％、純度１００％）として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H).

LCMS: m/z = 512.1/514.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.15, 方法Ａ

【０３５０】

実施例５９：１５－クロロ－１６－（ジフルオロメチル）－２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（化合物５９）の合成



ステップ１

乾燥したフラスコに無水ＴＨＦ（３ｍＬ）と無水ジイソプロピルアミン（１．０ｍＬ、７．１４ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を－７８℃まで冷却し、ヘキサン（３．２ｍＬ、８．００ｍｍｏｌ）中の２．５Ｍのｎ－ブチルリチウムを２分かけて滴下した。溶液を－７８℃で１時間撹拌した。温度計を取り付けた乾燥した２口フラスコに、メチル３－クロロ－５－フルオロベンゾエート（０．８０ｍＬ、５．６２ｍｍｏｌ）と無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）を加えた。溶液を－７８℃まで冷却し、最初のステップで調製した溶液をカニューレで加えた。反応混合物を－７８℃で４０分間撹拌した後、無水ＤＭＦ（１．３ｍＬ、１６．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を－７８℃で１時間保持した後、－２０℃まで温め、飽和塩化アンモニウム溶液（１２ｍＬ）を加え、二相混合物を１０分間撹拌した。二相混合物に水（２０ｍＬ）を加えた。有機物を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～２０％酢酸エチル）で精製し、メチル３－クロロ－５－フルオロ－４－ホルミルベンゾエート（４６３ｍｇ、収率３６％、純度９５％）を淡オレンジ固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 - 10.29 (m, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

【０３５１】

ステップ２

０℃で、無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２４０ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）の懸濁液にフェニルメタンチオール（０．２２ｍＬ、１．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で５分間撹拌した後、無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中の冷却した（０℃）メチル３－クロロ－５－フルオロ－４－ホルミルベンゾエート（純度９５％、４３５ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）溶液を加えた。反応混合物を０℃で１分間保持した後、室温まで温めてさらに２．５時間撹拌した。混合物を真空濃縮し、ＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～４０％の酢酸エチル）、続いてＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～２０％のジエチルエーテル）で精製して、メチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－ホルミルベンゾエート（３９２ｍｇ、収率６３％、純度９８％）を黄色の固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 - 10.46 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

LCMS: m/z = 319.0/321.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 方法Ｂ

【０３５２】

ステップ３

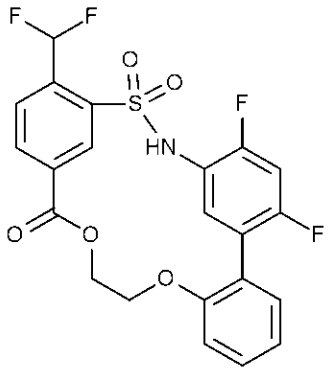
室温でＤＣＭ（１１ｍＬ）中のメチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－ホルミルベンゾエート（純度９８％、３８７ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）溶液にＤＡＳＴ（０．５３ｍＬ、４．０１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１８．５時間撹拌し、次にＤＡＳＴ（０．２ｍＬ、１．５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温でさらに２時間撹拌した。反応混合物に室温で飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）を慎重に加えた。二相性混合物を５分間素早く撹拌し、次にガスの発生が止まるまで十分に振とうした。層を分離し、有機物をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機物を合わせ、疎水性フリットに通し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～１０％酢酸エチル）で精製し、メチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（３５０ｍｇ、収率８６％、純度１００％）を黄色のオイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.43 (t, J = 52.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 4H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

LCMS: m/z = 341.1/343.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.17, 方法Ｂ

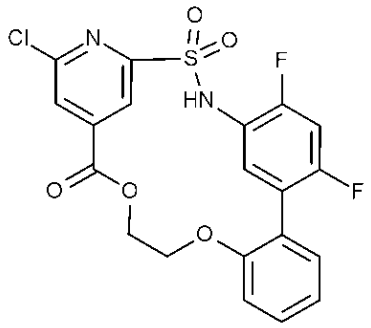
【０３５３】
ステップ４
メチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（３５０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（４．５ｍＬ）、酢酸（０．２３ｍＬ）、水（０．２３ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた懸濁液を氷浴で０℃まで冷却した。次に、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（２５０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。有機物を真空濃縮し（室温の水浴）、次にＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。有機物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、分離し、相分離器に通し、次に減圧下で濃縮した（室温の水浴）。ピリジン（３．６ｍＬ）中の中間体８（純度９０％、３１９ｍｇ、０．７５６ｍｍｏｌ）の溶液を加え、混合物を５０℃で５０分間撹拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０～２０％の酢酸エチル）で精製して、メチル３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（４５３ｍｇ、収率６８％、純度７５％）を黄色のオイルとして得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.13 (br. s, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 2H), 7.78 (t, J = 51.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.18 (s, 6H).
LCMS: m/z = 660.2/662.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.33, 方法Ｂ
【０３５４】
ステップ５
メタノール（１２ｍＬ）中のメチル３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（純度７５％、４４７ｍｇ、０．５０６ｍｍｏｌ）溶液に室温でｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（２０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、その後真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（２４１ｍｇ、収率７８％、純度９０％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 51.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 4.67 (br. s, 1H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.5 Hz, 2H).
LCMS: m/z = 546.1/548.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02, 方法Ｂ
【０３５５】
ステップ６
ＴＨＦ（４．５ｍＬ）中のメチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（純度９０％、２３５ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）溶液に、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（１．５ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１５．５時間撹拌し、その後、有機物を真空下で除去した。残った水溶液に１ＭのＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）を加えた。混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットに通し、真空濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（２２６ｍｇ、収率９１％、純度８３％）を黄色のオイル／ガムとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (br. s, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 2H), 7.76 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 4.00 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H). COOH及びOHは観測されず。
LCMS: m/z = 532.0/534.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.90, 方法B
【０３５６】
ステップ７
無水ＤＣＭ（１０．５ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－（ジフルオロメチル）ベンゾエート（純度８３％、２２３ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）溶液に、ＤＭＡＰ（９．０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（１４０ｍｇ、０．６７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌し、その後真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中２０～１００％ＤＣＭ）で精製し、表題化合物を白色固体（９６ｍｇ、収率５３％、純度９９％）として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 51.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 2H), 4.35 - 4.29 (m, 2H).
LCMS: m/z = 514.2/516.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.24, 方法A
【０３５７】
実施例６０：１６－（ジフルオロメチル）－２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物６０）の合成



ＤＭＦ（０．６ｍＬ）および水（０．０６ｍＬ）中の実施例５９（純度９９％、６０ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４８ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）およびｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３触媒（５．０ｍｇ、６．２９μｍｏｌ）の懸濁液を窒素で２分間スパージし、次いで１１５℃のマイクロ波で４０分間加熱した。混合物を綿毛パッドで濾過し、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、凍結乾燥して表題化合物（８．７ｍｇ、収率１５％、純度９６％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.01 - 7.73 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 4.43 - 4.39 (m, 2H), 4.33 - 4.28 (m, 2H). ＮＨは観測されなかった。
LCMS: m/z = 480.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.91, 方法A
【０３５８】
実施例６１：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１６，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３

，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（化合物６１）の合成



ステップ１

無水ＴＨＦ（９０ｍＬ）中のカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．２７ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）の懸濁液に０℃でフェニルメタンチオール（１．１ｍＬ、９．３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１０分間撹拌した後、無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のメチル２，６－ジクロロピリジン－４－カルボキシレート（２．５０ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）溶液を加えた。反応混合物を０℃で１分間保持した後、室温まで温め、さらに１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＦＣＣ（１００ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～５％の酢酸エチル）で精製して、メチル２－ベンジルスルファニル－６－クロロピリジン－４－カルボキシレート（２．５５ｇ、収率６８％、純度７４％）をピンク色のオイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

LCMS: m/z = 294.0/296.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.17, 方法Ｂ

【０３５９】

ステップ２

メチル２－ベンジルスルファニル－６－クロロピリジン－４－カルボキシレート（純度７４％、２．５５ｇ、６．４２ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（２４ｍＬ）、酢酸（１．２ｍＬ）及び水（１．２ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた懸濁液を氷浴で０℃まで冷却した。次に１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（１．４０ｇ、７．１１ｍｍｏｌ）を部分的に加え、反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。有機物を減圧下で濃縮し（室温で水浴）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。有機物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、分離し、相分離器に通し、そして減圧下（室温で水浴）で濃縮し、黄色のオイルを得た。ピリジン（１８ｍＬ）中の中間体８（純度８８％、１．７０ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）溶液を加え、混合物を３５℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＦＣＣ（５０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～４０％酢酸エチル）で精製して、メチル２－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－６－クロロピリジン－４－カルボキシレート（１．５６ｇ、収率５５％、純度８５％）を黄色のオイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 - 3.75 (m, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.17 (s, 6H).

LCMS: m/z = 611.2/613.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.27, 方法Ｂ

【０３６０】

ステップ３

メタノール（２５ｍＬ）中のメチル２－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメ

チル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－６－クロロピリジン－４－カルボキシレート（純度８５％、１．５６ｇ、２．２ｍｍｏｌ）溶液に、室温でｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（５０ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１７．５時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～１００％酢酸エチル、次いで酢酸エチル中０～２０％メタノール）で精製し、メチル２－クロロ－６－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］ピリジン－４－カルボキシレート（９６０ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ、収率８３％、純度９６％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.74 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 - 3.56 (m, 2H).

LCMS: m/z = 497.1/499.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 方法Ｂ

【０３６１】

ステップ４

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のメチル２－クロロ－６－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］ピリジン－４－カルボキシレート（純度９６％、９４５ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）溶液に、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（７．０ｍＬ、１４．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１．２５時間撹拌した後、有機物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。水層を酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮して、２－クロロ－６－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］ピリジン－４－カルボン酸（１．２５ｇ、収率９９％、純度７０％）を黄色のオイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.34 (br. s, 1H). ＣＯＯＨは観測されなかった。

LCMS: m/z = 483.1/485.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.77, 方法Ｂ

【０３６２】

ステップ５

無水ＤＣＭ（５７ｍＬ）中の２－クロロ－６－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］ピリジン－４－カルボン酸（純度７０％、１．２５ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）溶液に、ＤＭＡＰ（４７ｍｇ、０．３８５ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（７３０ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、酢酸エチル中４０～１００％ＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～２０％酢酸エチル）で精製し、表題化合物（６３ｍｇ、収率７．４％、純度９９％）を白色固体として得た。さらなる生成物を低純度で単離し、以降の反応に使用した（４３３ｍｇ）。

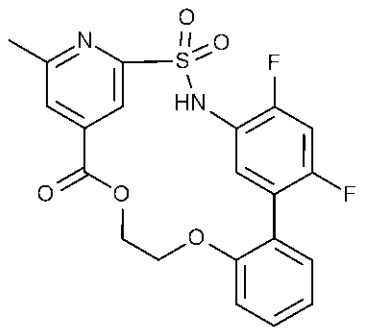
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 2H).

LCMS: m/z = 465.3 / 467.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.83, 方法Ａ

【０３６３】

実施例６２：２１，２３－ジフルオロ－１５－メチル－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１６，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），

２０，２２－ノナエン－１２－オン（化合物６２）の合成



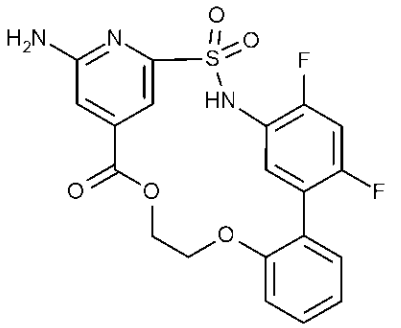
トルエン中の２Ｍのトリメチルアルミニウム溶液（０．１１ｍＬ、０．２２０ｍｍｏｌ）を、無水１，４－ジオキサン（０．６ｍＬ）中の実施例６１（純度８７％、２０ｍｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５．０ｍｇ、４．３３μｍｏｌ）のスパージ溶液に添加した。バイアルを密封し、マイクロ波照射下１２０℃で０．７５時間加熱した。反応混合物に慎重に水（０．５ｍＬ）を加えた。混合物をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出し、合わせ、疎水性フリットを通し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、凍結乾燥して表題化合物（７．８ｍｇ、収率４５％、純度９６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.01 - 7.80 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

LCMS: m/z = 445.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.42, 方法Ａ

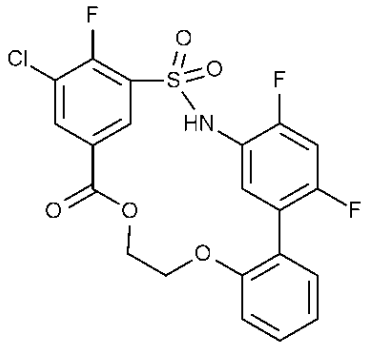
【０３６４】

実施例６３：１５－アミノ－２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１６，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン １２－オン（化合物６３）の合成



１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）中の実施例６１（純度９５％、７０ｍｇ、０．１４２ｍｍｏｌ）、パラジウム（ＩＩ）ジアセテート（４．０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）およびキサントホス（１４ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）の懸濁液を窒素で２分間スパージし、炭酸セシウム（９５ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ）および１，１－ジフェニルメタニミン（４０μＬ、０．２３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で３時間加熱した後、室温まで冷却し、セライトでろ過した。有機物を真空中で濃縮し、ＴＨＦ（１．５ｍＬ）に再溶解した後、２Ｍの塩化水素水溶液（０．１８ｍＬ，０．３６０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１５分間撹拌した後、飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）および水（５ｍＬ）を加えた。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した

。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ３）で精製した後、凍結乾燥し、表題化合物（６．７ｍｇ、収率８．７％、純度８３％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.39 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 4.27 (m, 2H).
LCMS: m/z = 448.0 [M+H]+, (ESI-), RT = 3.16, 方法Ａ
【０３６５】
実施例６４：１５－クロロ－１６，２１，２３－トリフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン １２－オン（化合物６４）の合成



ステップ１
１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中のメチル３－ブロモ－５－クロロ－４－フルオロベンゾエート（純度７０％、２．００ｇ、５．２３ｍｍｏｌ）、ベンジルメルカプタン（７２５μＬ、６．１９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．２ｍＬ，６．８９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１６０ｍｇ，０．１７５ｍｍｏｌ）およびキサントホス（２００ｍｇ，０．３４６ｍｍｏｌ）溶液を、窒素でスパージして脱気した。反応物を１００℃まで１時間加熱した後、８０℃で１８時間撹拌した。反応物を冷却し、固形物を濾過により除去し、酢酸エチルで洗浄した（固形物は廃棄）。ろ液を水と酢酸エチルで分配した。水層を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇのSiO_2カラム、ヘプタン中０～２０％酢酸エチル）で精製し、メチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－フルオロベンゾエート（２．２０ｇ、収率９２％、純度６８％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.92 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).
LCMS: m/z = 309.1/311.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.19, 方法Ｂ
【０３６６】
ステップ２
１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（４５０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（９ｍＬ）、水（１ｍＬ）および酢酸（１ｍＬ）中のメチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－フルオロベンゾエート（純度６８％、５００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に添加した。反応物を１時間撹拌した後、溶媒の体積を真空中で減らし、ＤＣＭ（～１５ｍＬ）で希釈した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、水層をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。ピリジン（４．５ｍＬ）中の中間体８（３１５ｍｇ，０．８３０ｍｍｏｌ）溶液を加え、混合物を２時間撹拌した。混合物を１ＭのＨＣｌ水溶液でクエンチし、水層を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）に抽出し、合わ

せた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）で精製し、メチル３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－フルオロベンゾエート（２４３ｍｇ、収率３９％、純度８４％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 4.00 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.18 (s, 6H).

LCMS: m/z = 628.2/630.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.29, 方法Ｂ

【０３６７】

ステップ３

ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（７．０ｍｇ，０．０３７ｍｍｏｌ）を、メタノール（１０ｍＬ）中のメチル３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－フルオロベンゾエート（純度８４％、２５０ｍｇ，０．３３３ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を１時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇ、ＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中２０～８０％酢酸エチル）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－フルオロベンゾエート（１４３ｍｇ、収率７２％、純度８６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 0H), 7.13 (ddd, J = 9.7, 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 4.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (q, J = 5.4 Hz, 2H).

LCMS: m/z = 514.1/516.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.97, 方法Ｂ

【０３６８】

ステップ４

ＴＨＦ（２ｍＬ）中のメチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－フルオロベンゾエート（８６％純度、１４３ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）の溶液に、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（０．５０ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌した後、水／酢酸エチルでクエンチした。層を分離し、有機物を廃棄した。水層をＨＣｌ水溶液でｐＨ４に酸性化し、酢酸エチル（３×５ｍＬ）に抽出した。合わせた有機物をブライン／塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－フルオロベンゾエート（１１５ｍｇ、収率８５％、純度８８％）を無色オイルとして得た。

LCMS: m/z = 500.1/502.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.86, 方法Ｂ

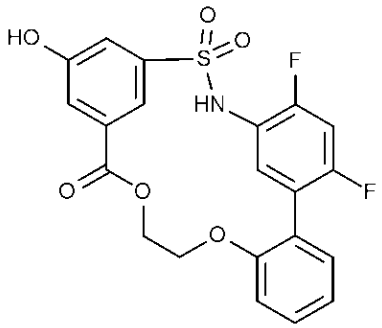
【０３６９】

ステップ５

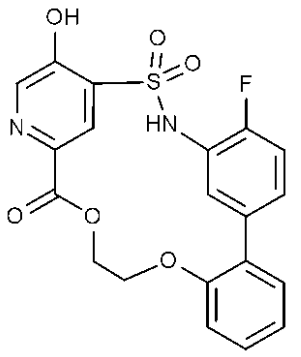
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－フルオロベンゾエート（純度８８％、１０５ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（８５ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）の溶液にＤＭＡＰ（２．０ｍｇ、０．０１６４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌した後、水にクエンチした。水層をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（３０ｍｇ、収率３３％、純度９８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.93 (s, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 7.52 -

7.42 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 2H).
LCMS: m/z = 482.0,484.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.97, 方法A
【０３７０】
実施例６５：２１，２３－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（化合物６５）の合成



２１，２３－ジフルオロ－１５－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法を用いて合成、純度９０％、９０ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）に、ＤＣＭ（９．０ｍＬ、９．００ｍｍｏｌ）中の１ＭのＢＢｒ$_3$を滴下で加えた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物を撹拌しながら氷冷した飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）にゆっくりと加え、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層はブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物を白色固体（２０ｍｇ、収率２５％、純度９９％）として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 2H).
LCMS: m/z = 446.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.32, 方法A
【０３７１】
実施例６６：２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１４，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（化合物６６）の合成



ステップ１

無水１，４－ジオキサン（２２ｍＬ）中のメチル４－クロロ－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボン酸（８６０ｍｇ，４．２７ｍｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．９０ｍＬ，５．１７ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で１０分間スパージした。フェニルメタンチオール（０．４５ｍＬ，３．８４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１５ｍｇ，０．１２６ｍｍｏｌ）およびキサントホス（１５０ｍｇ，０．２５９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を密封し、１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０～５０％アセトン）で精製し、メチル４－ベンジルスルファニル－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボン酸（４６５ｍｇ、収率４０％、純度９５％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

【０３７２】

ステップ２

メチル４－ベンジルスルファニル－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（純度９５％、２３０ｍｇ、０．７５５ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３．６ｍＬ）、酢酸（０．２８ｍＬ）および水（０．２８ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた懸濁液を氷浴で０℃まで冷却した。次いで、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（２９５ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）を部分的に加え、反応混合物を０℃で１分間撹拌した後、ピリジン（４ｍＬ）中の５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２－フルオロアニリン（中間体８と同様の方法で合成、純度９５％、２００ｍｇ，０．５２６ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を５０℃で２０分間加熱し、その後室温まで冷却した。混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ水溶液（４０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０～７０％酢酸エチル）で精製し、メチル４－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２－フルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（１７５ｍｇ）をオフホワイト固体として得た。

LCMS: m/z = 589.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.21, 方法Ｂ

【０３７３】

ステップ３

メタノール（１ｍＬ）中のメチル４－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２－フルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（純度３０％、１７０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）溶液に、室温でｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（３．０ｍｇ、０．０１５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１．２５時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中２０～１００％酢酸エチル）で精製し、メチル４－［［２－フルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（４６ｍｇ、収率７３％、純度６５％）を黄色オイルとして得た。

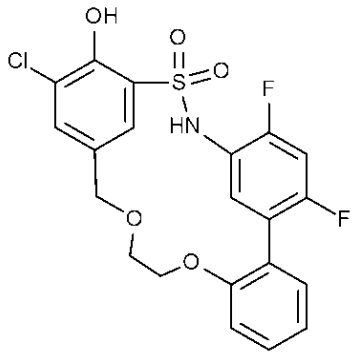
LCMS: m/z = 475.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.79, 方法Ｂ

【０３７４】

ステップ４

ＴＨＦ（１ｍＬ）中のメチル４－［［２－フルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（純度６５％、４３ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）の溶液に、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（０．２５ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２．２５時間撹拌した後、反応混合物に１ＭのＨＣｌ水溶液（８ｍＬ）を加えた。混合物を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出し、有機層を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮して、４－

［［２－フルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボン酸（２７ｍｇ、定量的収率）を黄色オイルとして得た。
LCMS: m/z = 461.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.70, 方法Ｂ
【０３７５】
ステップ５
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－［［２－フルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－５－メトキシ－ピリジン－２－カルボン酸（２７ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）溶液に、ＤＭＡＰ（３．０ｍｇ、０．０２４６ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（３０ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ３）、続いてＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～１００％アセトン）で精製し、２１－フルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１４，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン １２－オン（１０ｍｇ，収率３５％，純度９０％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.4, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.98 - 6.83 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 4.21 (s, 3H).
LCMS: m/z = 445.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.87, 方法Ｂ
【０３７６】
ステップ６
無水ピリジン（１．２ｍＬ）中の２１－フルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１４，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１２－オン（純度９０％，１０ｍｇ，０．０２０３ｍｍｏｌ）を溶液に、ヨウ化リチウム（３０ｍｇ，０．２２４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で５０時間加熱した後、室温まで冷却した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ水溶液（２×３０ｍＬ）、飽和Ｎａ$_2$ＳＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（５．５ｍｇ，収率５６％，純度８９％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.07 - 7.92 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 2H).
LCMS: m/z = 431.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.04, 方法Ａ
【０３７７】
実施例６７：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１６－オール（化合物６７）の合成



ステップ１

メタノール（１５．５ｍＬ）中の中間体９（純度９０％、１．９０ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（５０ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～４０％酢酸エチル）で精製し、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（１．２０ｇ、収率８１％、純度９５％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.60 - 3.55 (m, 2H).

LCMS: m/z = 526.1/528.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.99, 方法Ｂ

【０３７８】

ステップ２

無水ＤＣＭ（４ｍＬ）中のメチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－ベンゾエート（純度９５％、４００ｍｇ、０．７２０ｍｍｏｌ）およびテトラブロモメタン（２６４ｍｇ、０．７９６ｍｍｏｌ）溶液に、０℃でトリフェニルホスフィン（２１６ｍｇ、０．８２４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温まで温め、３時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～２２％酢酸エチル）で精製し、メチル３－［［５－［２－（２－ブロモエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（４０５ｍｇ、収率９０％、純度９５％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.65 - 3.61 (m, 2H).

LCMS: m/z = 588.0/590.0/591.9 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 方法Ｂ

【０３７９】

ステップ３

乾燥ジエチルエーテル（７ｍＬ）中のメチル３－［［５－［２－（２－ブロモエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート（純度９５％、４００ｍｇ、０．６４３ｍｍｏｌ）溶液に、－７８℃で、ＤＣＭ（１．９ｍＬ、１．９０ｍｍｏｌ）中の１ＭのＤＩＢＡＬを加えた。反応混合物を－７８℃で３時間４５分撹拌し、次いで０℃で１時間撹拌した後、ＤＣＭ（３．０ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）中の１ＭのＤＩＢＡＬを添加した。反応混合物を０℃で４０分間撹拌した。反応混合物に水（２０ｍＬ）、飽和ロッシェル塩水溶液（５０ｍＬ）および飽

和NH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）を加えた。混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、Ｎ－［５－［２－（２－ブロモエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシ－ベンゼンスルホンアミド（３５０ｍｇ、収率８２％、純度８５％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H).

LCMS: m/z = 560.0/562.0/564.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 方法Ｂ

【０３８０】

ステップ４

無水ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のＮ－［５－［２－（２－ブロモエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシ－ベンゼンスルホンアミド（純度８５％、３４０ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ）溶液に、０℃で、鉱油（６０％、７０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）中の水素化ナトリウムを加えた。反応混合物を５０℃で４５分間加熱し、次いで反応混合物に鉱油（６０％，４５ｍｇ，１．１３ｍｍｏｌ）中の水素化ナトリウムを加え、反応混合物を５０℃で４時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物に水（１０ｍＬ）および１ＭのＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）を慎重に加えた。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離し、飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬの飽和水溶液）、次いでブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０～１００％アセトン、次いでアセトン中３０％メタノール）で精製し、１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０，２２－ノナエン １８，１８－ジオキシド（４４ｍｇ，純度８０％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.10 - 4.06 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 2H).

LCMS: m/z = 480.0/482.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.06, 方法Ｂ

【０３８１】

ステップ５

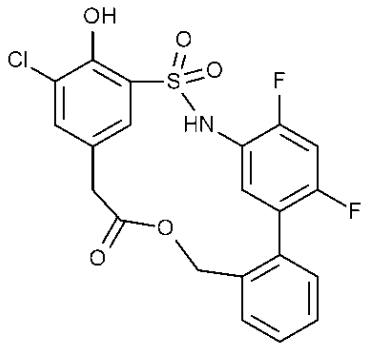
ヨードシクロヘキサン（７７μＬ、０．５９５ｍｍｏｌ）を、無水ＤＭＦ（１．２ｍＬ）中の１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン １８，１８－ジオキシド（純度８０％，３５ｍｇ，０．０５８１ｍｍｏｌ）撹拌溶液に室温で加え、混合物を１００℃で１８時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、ＦＣＣ（１２ｇのＣ１８－SiO_2カートリッジ、水（０．１％ギ酸）中１０～１００％アセトニトリル（０．１％ギ酸））、次いで分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、次いで凍結乾燥して、表題化合物（６．３ｍｇ、収率２２％、純度９３％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H). ＯＨ及びＮＨは観測されなかった。

LCMS: m/z = 466.0/468.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.73, 方法Ａ

【０３８２】

実施例６８：１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１７，１７－ジオキソ－９－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２（２４），１３，１５，１９（２３），２０－ノナエン １０－オン（化合物６８）の合成



ステップ１

ＤＣＥ（２５ｍＬ）中の臭素（６４１μＬ、１２．５ｍｍｏｌ）溶液を、ＤＣＥ（５０ｍＬ）中の２メチル－（３－クロロ－４－ヒドロキシ－フェニル）アセテート（２．５０ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に１５分かけてゆっくりと加えた。混合物を２０時間撹拌した後、水にクエンチした。混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）に抽出し、合わせた有機物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～７０％酢酸エチル）で精製し、メチル２－（３－ブロモ－５－クロロ－４－ヒドロキシ－フェニル）アセテート（２．４８ｇ、収率７１％）を白色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 5H).

LCMS: m/z = 276.7/278.9/280.7 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.79, 方法Ｂ

【０３８３】

ステップ２

ヨードメタン（６００μＬ、９．６４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３８ｍＬ）中のメチル２－（３－ブロモ－５－クロロ－４－ヒドロキシ－フェニル）アセテート（純度９７％、２．４８ｇ、８．６１ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２．３０ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。混合物を５０℃まで１時間加熱し、冷却し、水でクエンチした。混合物を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０～５０％酢酸エチル）で精製し、メチル２－（３－ブロモ－５－クロロ－４－メトキシ－フェニル）アセテート（２．４１ｇ、収率８９％、純度９０％）を無色のオイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.63 (s, 3H).

【０３８４】

ステップ３

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中のメチル２－（３－ブロモ－５－クロロ－４－メトキシ－フェニル）アセテート（純度９０％、１．２０ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）、ベンジルメルカプタン（５００μＬ、４．２７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１００ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、キサントホス（１２５ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７７５μＬ、４．４５ｍｍｏｌ）の混合物を窒素でスパージした。混合物を１００℃まで１８時間加熱し、その後室温まで冷却した。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル（２０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）に分配した。二相性混合物を分離し、水層を酢酸エチル（３×１

０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０～２０％酢酸エチル）で精製し、メチル２－（３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシ－フェニル）アセテート（９４０ｍｇ、収率６８％、純度９０％）を黄色のオイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).

【０３８５】

ステップ４

１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（６１５ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（１２ｍＬ）、水（１．５ｍＬ）、酢酸（１．５ｍＬ）中のメチル２－（３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシ－フェニル）アセテート（５００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に少しずつ加えた。混合物を１時間撹拌し、溶媒の体積を真空中で減らした。残渣をＤＣＭ（～２０ｍＬ）に取り、氷水中で冷却した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を加え、相を分離した。水層をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空濃縮して、メチル２－（３－クロロ－５－クロロスルホニル－４－メトキシ－フェニル）アセテート（８５０ｍｇ、収率９１％、純度５０％）を白色固体として得た。

【０３８６】

ステップ５

ピリジン（６ｍＬ）中の中間体８（４２９ｍｇ，１．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、メチル２－（３－クロロ－５－クロロスルホニル－４－メトキシ－フェニル）アセテート（純度５０％，８５０ｍｇ，１．３６ｍｍｏｌ）に加え、混合物を１時間撹拌した後、１ＭのＨＣｌ水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中５０～１００％ＤＣＭ）で精製し、メチル２－［３－［［５－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－フェニル］アセテート（６５１ｍｇ、収率８０％、純度９５％）を無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.09 (s, 6H).

LCMS: m/z = 624.2/626.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.31, 方法Ｂ

【０３８７】

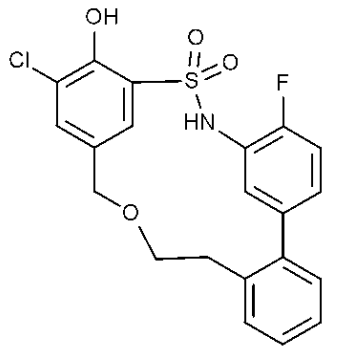
ステップ６

ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２０ｍｇ，０．１０５ｍｍｏｌ）を、メタノール（２５ｍＬ）中のメチル２－［３－［［５－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－フェニル］アセテート（純度９５％、６５１ｍｇ，０．９８８ｍｍｏｌ）溶液に添加した。混合物を１時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０～８０％酢酸エチル）で精製し、メチル２－［３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－フェニル］アセテート（３６３ｍｇ、収率６９％、純度９６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 5.09 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4

.21 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).
LCMS: m/z = 510.1/512.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.95, 方法B
【０３８８】
ステップ７
ＴＨＦ（６．５ｍＬ）中のメチル２－［３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－フェニル］アセテート（純度９６％、３６３ｍｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）溶液に、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（１．５ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２時間撹拌した後、１ＭのＨＣｌ水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮して、２－［３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－フェニル］酢酸（３５０ｍｇ，収率９９％，純度９６％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.15 (br s, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 5.09 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 2H).
LCMS: m/z = 496.1/498.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.83, 方法B
【０３８９】
ステップ８
ＤＭＡＰ（１０ｍｇ、０．０８１９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２－［３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－フェニル］酢酸（９６％、３３０ｍｇ、０．６３６ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（２８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）溶液に添加した。混合物を３時間撹拌した後、水でクエンチした。混合物をＤＣＭ（３×５ｍＬ）に抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）で精製し、ＦＣＣ（５ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中５０～１００％ＤＣＭ）でさらに精製して、１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－９－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２（２４），１３，１５，１９（２３），２０－ノナエン １０－オン（６０ｍｇ，収率１９％，純度９８％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.72 - 6.57 (m, 1H), 5.23 - 4.40 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H).
LCMS: m/z = 478.1/480.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02, 方法B
【０３９０】
ステップ９
ヨードシクロヘキサン（１５０μＬ、１．１６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－９－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２（２４），１３，１５，１９（２３），２０－ノナエン－１０－オン（純度９８％，６０ｍｇ，０．１２３ｍｍｏｌ）溶液に加え、混合物を１００℃まで１８時間加熱した。混合物を冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でクエンチした。水層を酢酸エチル（３×５ｍＬ）に抽出し、合わせた有機物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、次いでブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（１９ｍｇ、収率３３％、純度９８％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 8.7, 7.7 Hz, 1H),

4.84 (s, 2H), 3.56 (s, 2H).
LCMS: m/z = 464.0,466.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.50, 方法A
【０３９１】
実施例６９：１４－クロロ－２０－フルオロ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナエン－１５－オール（化合物６９）の合成



ステップ１
ＴＨＦ（６ｍＬ）およびメタノール（１．２ｍＬ）中のメチル３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］フェニル］－２－フルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシベンゾエート（中間体９と同様の方法で合成、６００ｍｇ、０．９８７ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に水素化ホウ素リチウム（１００ｍｇ、４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌した後、さらに水素化ホウ素リチウム（１００ｍｇ，４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間撹拌した後、追加の水素化ホウ素リチウム（１００ｍｇ，４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間撹拌した後、追加の水素化ホウ素リチウム（１００ｍｇ，４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。追加のＴＨＦ（６ｍＬ）を加えた。反応物を１時間撹拌した後、追加の水素化ホウ素リチウム（１００ｍｇ，４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間撹拌した後、追加の水素化ホウ素リチウム（１００ｍｇ，４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間撹拌した後、慎重に水を加えてクエンチした。混合物を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０～５０％酢酸エチル）で精製し、Ｎ－［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（５００ｍｇ、収率７６％、純度８７％）を無色オイルとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.18 (s, 6H).
LCMS: m/z = 578.2/580.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.28, 方法B
【０３９２】
ステップ２
トリフェニルホスフィン（１４５ｍｇ，０．５５３ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＮ－［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（純度８７％，３００ｍｇ，０．４５０ｍｍｏｌ）、イミダゾール（７５ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（１７５ｍｇ、０．５２８ｍｍｏｌ）を溶液に加えた。反応物を室温で２０分間撹拌した後、反応混合物に１Ｈ－イミダゾ

ール（４０ｍｇ）、四臭化炭素（８０ｍｇ）およびトリフェニルホスフィン（７５ｍｇ）を順次加えた。反応混合物を４５分間室温で撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～４０％酢酸エチル）で精製し、５－（ブロモメチル）－Ｎ－［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（２６７ｍｇ、収率７４％、純度８０％）を無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.17 (s, 6H).

LCMS: m/z = 640.2/642.1/644.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.29, 方法Ｂ

【０３９３】

ステップ３

メタノール（５ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－Ｎ－［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（純度８０％、２６２ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でｐ－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１：１）（１５ｍｇ、０．０７８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をｒ．ｔ．で３０分間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～４０％酢酸エチル）で精製し、５－（ブロモメチル）－３－クロロ－Ｎ－［２－フルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］フェニル］－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（１８９ｍｇ、収率９６％、純度８８％）を白色ガム／固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.63 - 4.43 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.3 Hz, 2H).

LCMS: m/z = 526.0/528.0/530.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.03, 方法Ｂ

【０３９４】

ステップ４

無水ＴＨＦ（２３ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－３－クロロ－Ｎ－［２－フルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］フェニル］－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（純度８８％、１７５ｍｇ、０．２９１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、鉱油中（６０％、３５ｍｇ、０．８７５ｍｍｏｌ）の水素化ナトリウムを加えた。反応混合物を５０℃で２．５時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物に１ＭのＨＣｌ水溶液（１Ｍの水溶液１０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加えた。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、二相混合物を分離した。有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中２０～１００％ＤＣＭ）で精製し、１４－クロロ－２０－フルオロ－１５－メトキシ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２（７），３，５，１２（２４），１３，１５，１９，２１－ノナエン １７，１７－ジオキシド（１０７ｍｇ、収率７８％、純度９５％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 4H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 2H).

LCMS: m/z = 446.1/448.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.09, 方法Ｂ

【０３９５】

ステップ５

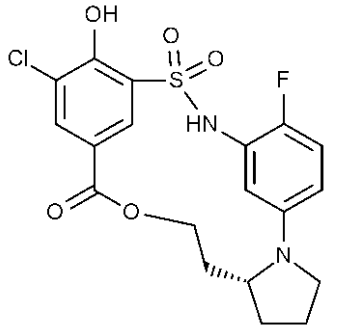
無水ピリジン（５ｍＬ）中の１４－クロロ－２０－フルオロ－１５－メトキシ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナエン １７，１７－ジオキシド（純度９５％、１０７ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）溶液に、ヨウ化リチウム（２００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１８．５時間加熱し、その後、室温まで冷却した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、有機相を１ＭのＨＣｌ水溶液（２×２０ｍＬ）、亜硫酸ナトリウム（２０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（４６ｍｇ、収率４６％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.59 - 9.91 (m, 2H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H).

LCMS: m/z = 432.2/434.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.88, 方法Ａ

【０３９６】

実施例７０：（６Ｒ）－１３－クロロ－１９－フルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－２，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，６］トリコサ－１（２１），１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ヘキサエン－１０－オン（化合物７０）の合成



ステップ１

アセトニトリル（１２ｍＬ）中の１－ブロモ－２，５－ジフルオロ－４－ニトロベンゼン（９００ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）溶液に、メチル２－［（２Ｒ）－ピロリジン－２－イル］アセテート塩酸塩（６００ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．２０ｇ、８．６８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃で２２時間加熱し、濾過した。ろ液を真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～２０％ジエチルエーテル）で精製し、メチル２－［（２Ｒ）－１－（５－ブロモ－４－フルオロ－２－ニトロフェニル）２１８ピロリジン－２－イル］アセテート（１．１５ｇ、３．０２ｍｍｏｌ、収率９１％、純度９５％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.38 (dd, J = 15.4, 8.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 2H).

LCMS: m/z = 360.9/362.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.05, 方法Ｂ

【０３９７】

ステップ２

エタノール（３０ｍＬ）中のメチル２－［（２Ｒ）－１－（５－ブロモ－４－フルオロ－２－ニトロフェニル）２１８ピロリジン－２－イル］アセテート（純度９５％、１．１５

ｇ、３．０２ｍｍｏｌ）エタノール溶液に、鉄粉（１．７０ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）および飽和NH_4Cl水溶液（６．７ｍＬ、３．０２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５５℃で１．３時間加熱し、その後室温まで冷却した。混合物をセライトでろ過し、エタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で処理した。混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０～３０％のジエチルエーテル）で精製し、メチル２－［（２Ｒ）－１－（２－アミノ－５－ブロモ－４－フルオロフェニル）２１８イロリジン－２－イル］アセテート（７０３ｍｇ、収率６７％、純度９５％）を橙褐色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 1H).
LCMS: m/z = 330.9/332.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.00, 方法Ｂ

【０３９８】

ステップ３

１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）および水（７．２ｍＬ）中のメチル２－［（２Ｒ）－１－（２－アミノ－５－ブロモ－４－フルオロフェニル）２１９ピロリジン－２－イル］アセテート（純度９５％、７００ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）溶液に、０℃で、水（９．０ｍＬ，６８．２ｍｍｏｌ）中のあらかじめ冷却（０℃）した５０％ホスフィン酸を加え、その後亜硝酸ナトリウム（３６０ｍｇ，５．２２ｍｍｏｌ）を１分かけて部分的に加えた。混合物を０℃で４５分間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２００ｍＬ）、水（３０ｍＬ）およびＴＢＭＥ（１５０ｍＬ）のあらかじめ冷却（０℃）した二相撹拌混合物上に注意深く注いだ。有機物を分離した。水溶液をＴＢＭＥ（１００ｍＬ）で抽出した。有機物を合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０～４０％ジエチルエーテル）で精製し、メチル２－［（２Ｒ）－１－（３－ブロモ－４－フルオロフェニル）２１９イロリジン－２－イル］アセテート（３１５ｍｇ、収率５０％、純度１００％）を黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.44 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 15.1, 3.1 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 15.1, 10.3 Hz, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 1H).
LCMS: m/z = 315.9/317.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.10, 方法Ｂ

【０３９９】

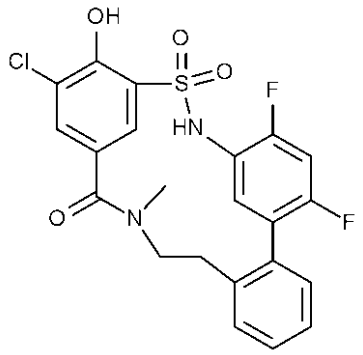
ステップ４

１，４－ジオキサン（４．８ｍＬ）中のメチル２－［（２Ｒ）－１－（３－ブロモ－４－フルオロフェニル）２１９イロリジン－２－イル］アセテート（３０５ｍｇ、０．９６５ｍｍｏｌ）、パラジウム（ＩＩ）ジアセテート（２２ｍｇ、０．０９８０ｍｍｏｌ）およびキサントホス（８４ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）の懸濁液を２分間窒素でスパージし、炭酸セシウム（６３０ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）および１，１－ジフェニルメタンイミン（０．２４ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１０時間加熱し、その後室温まで冷却し、セライトで濾過した。濾液を真空濃縮し、ＴＨＦ（２．４ｍＬ）に再溶解した後、２ＭのＨＣｌ水溶液（１．２ｍＬ、２．４０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１５分間撹拌した後、飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）および水（５ｍＬ）を加えた。有機物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で抽出し、分離し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０から７０％ジエチルエーテル）で精製し、メチル２－［（２Ｒ）－１－（３－アミノ－４－フルオロフェニル）２２０イロリジ

ン－２－イル］アセテート（２２５ｍｇ、収率６５％、純度７０％）を黄色のオイルとして得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 6.79 (dd, J = 11.3, 8.8 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 5.71 - 5.66 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 15.3, 3.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 15.3, 10.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 1H).
LCMS: m/z = 253.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.70, 方法Ｂ
【０４００】
ステップ５
乾燥ジエチルエーテル（５．７ｍＬ）中のメチル２－［（２Ｒ）－１－（３－アミノ－４－フルオロフェニル）２２０イロリジン－２－イル］アセテート（純度７０％、２２５ｍｇ、０．６２４ｍｍｏｌ）溶液に、０℃で、ＴＨＦ（０．４０ｍＬ、０．９６０ｍｍｏｌ）中の２．４Ｍの水素化アルミニウムリチウムを加えた。混合物を０℃で１５分間撹拌した後、ジエチルエーテル（２０ｍＬ）を加え、続いて水（４０ｍＬ）、１５重量％のＮａＯＨ水溶液（４０ｍＬ）、水（０．１ｍＬ）を加え、混合物を室温まで温め、２０分間撹拌した。次いで、硫酸マグネシウムを加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをジエチルエーテル（２×１０ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機濾液を真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～３０％アセトン）で精製し、２－［（２Ｒ）－１－（３－アミノ－４－フルオロフェニル）２２０イロリジン－２－イル］エタノール（１４０ｍｇ、収率９０％、純度９０％）を黄色のオイルとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.74 (dd, J = 11.3, 8.8 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.48 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 1H).
LCMS: m/z = 225.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.35, 方法Ｂ
【０４０１】
ステップ６
ピリジン（３．８ｍＬ）中の２－［（２Ｒ）－１－（３－アミノ－４－フルオロフェニル）２２０イロリジン－２－イル］エタノール（純度９０％、１８０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）溶液に、中間体１（純度５０％、５００ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５０℃で１時間２０分加熱し、その後１６時間室温で静置した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ水溶液（８０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（８０ｍＬ）を加え、有機物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。合わせた残渣をＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～３０％アセトン）で精製し、続いてさらにＦＣＣ精製（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～１００％ジエチルエーテル）して、メチル３－クロロ－５－［［２－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（２－ヒドロキシエチル）２２１ピロリジン－１－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（２３７ｍｇ、収率５５％、純度８１％）を黄色のオイルとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 10.2, 9.0 Hz, 1H), 6.39 - 6.32 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 4H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H).
LCMS: m/z = 485.1/487.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.96, 方法Ｂ

【０４０２】
ステップ７
ＴＨＦ（４ｍＬ）中のメチル３－クロロ－５－［［２－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（２－ヒドロキシエチル）２２１ピロリジン－１－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（純度８１％、２３０ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）溶液に、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（１．３ｍＬ、２．６０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で９０時間撹拌した後、有機物を真空中で除去した。１ＭのＨＣｌ水溶液（２．１ｍＬ）を加えた（得られたＰｈは６～７）。混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。１ＭのＨＣｌ水溶液（０．５ｍＬ）を加えた（水相のＰｈは２～３であった）。水相をＤＣＭ（４×２０ｍＬ）でさらに抽出した。すべての有機相を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－クロロ－５－［［２－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（２－ヒドロキシエチル）２２１ピロリジン－１－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（２０８ｍｇ、収率９２％、純度８０％）を灰色の固体として得た。
【０４０３】
ステップ８
無水ＤＣＭ（１３ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［２－フルオロ－５－［（２Ｒ）－２－（２－ヒドロキシエチル）２２１ピロリジン－１－イル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（純度８０％、２００ｍｇ、０．３３８ｍｍｏｌ）溶液に、ＤＭＡＰ（８．０ｍｇ、０．０６５５ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（１５０ｍｇ、０．７２７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中３０～１００％ＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～２０％酢酸エチル）で精製して、（６Ｒ）－１３－クロロ－１９－フルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－２，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，６］トリコサ－１（２２），１１，１３，１５（２３），１８，２０－ヘキサエン－１０－オン（１２５ｍｇ，収率７７％，純度９５％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.10 - 1.73 (m, 6H).
LCMS: m/z = 453.1/455.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.02, 方法Ｂ
【０４０４】
ステップ９
（６Ｒ）－１３－クロロ－１９－フルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－２，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，６］トリコサ－１（２１），１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ヘキサエン－１０－オン（純度９５％、１２０ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（３．６ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（１６２ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密封し、１２０℃で１．２５時間加熱した。混合物を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、続いてアセトニトリル（２ｍＬ）で粉砕して、表題化合物（６１ｍｇ、収率５３％、純度９６％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.41 (br. S, 1H), 10.04 (br. S, 1H), 8.85 - 8.68 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.02 - 1.72 (m, 6H).
LCMS: m/z = 439.0/441.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.65, 方法Ａ
【０４０５】
実施例７１：１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１０－メチル

－１７，１７－ジオキソ－１７λ６－チア－１０，１８－ジアザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２，１４，１６（２４），１９（２３），２０－ノナエン １１－オン（化合物７１）の合成



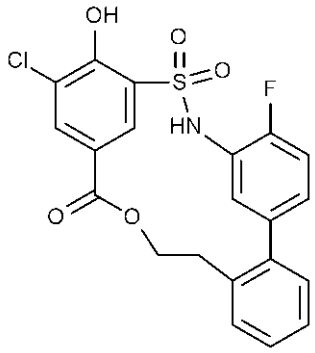
１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１０－メチル－１７，１７－ジオキソ－１７λ６－チア－１０，１８－ジアザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２，１４，１６（２４），１９（２３），２０－ノナエン １１－オン（実施例８と同様の方法で合成、純度９８％、１００ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）、ヨードシクロヘキサン（１３９μＬ、１．０７ｍｍｏｌ）および無水ＤＭＦ（５ｍＬ）を加圧バイアルに加え、バイアルを密封し、３時間撹拌しながら１２０℃まで加熱した。混合物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）に加え、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（４２ｍｇ、収率４４％、純度１００％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.93 (br. s, 1H), 10.11 (br. s, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 6.76 - 6.53 (m, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 5H), 2.27 - 2.13 (m, 1H).

LCMS: m/z = 479.0/480.9 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.19, 方法Ａ

【０４０６】

実施例７２：１４－クロロ－２０－フルオロ－１５－ヒドロキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２，１４，１６（２４），１９（２３），２０－ノナエン １１－オン（化合物７２）の合成



１４－クロロ－２０－フルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２，１４，１６（２４），１９（２３），２０－ノナエン １１－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９７％、８５ｍｇ

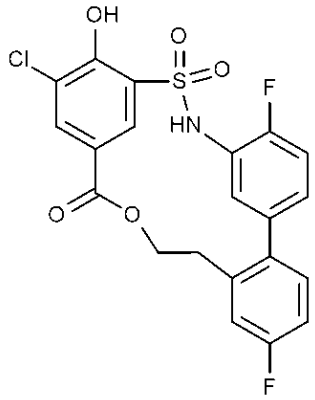
、０．１７９ｍｍｏｌ）、ヨードシクロヘキサン（１２３μＬ、０．９５２ｍｍｏｌ）および無水ＤＭＦ（５ｍＬ）を加圧バイアルに加え、バイアルを密封し、３時間撹拌しながら１２０℃まで加熱した。混合物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）に加え、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（６５ｍｇ、収率７９％、純度９７％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.31 (br. s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.09 - 6.87 (m, 1H), 6.74 - 6.51 (m, 1H), 4.52 - 4.20 (m, 2H), 3.06 - 2.86 (m, 2H).

LCMS: m/z = 446.0/448.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.99, 方法Ａ

【０４０７】

実施例７３：１４－クロロ－５，２０－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２，１４，１６（２４），１９（２３），２０－ノナエン １１－オン（化合物７３）の合成



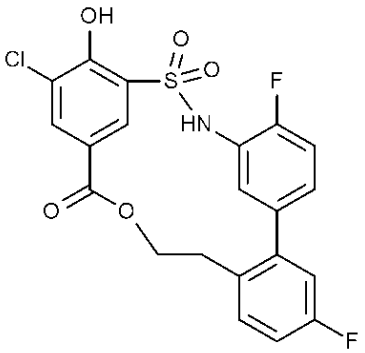
１４－クロロ－５，２０－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２，１４，１６（２４），１９（２３），２０－ノナエン １１－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９９％、１００ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）、ヨードシクロヘキサン（１３５μＬ、１．０５ｍｍｏｌ）および無水ＤＭＦ（５ｍＬ）を加圧バイアルに加え、バイアルを密封し、３時間撹拌しながら１２０℃まで加熱した。混合物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）に加え、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（７１ｍｇ、収率７３％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.86 - 9.71 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.05 (m, 2H), 3.20 - 2.83 (m, 2H).

LCMS: m/z = 464.0/466.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.04, 方法Ａ

【０４０８】

実施例７４：１４－クロロ－４，２０－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２（２４），１３，１５，１９（２３），２０－ノナエン １１－オン（化合物７４）の合成



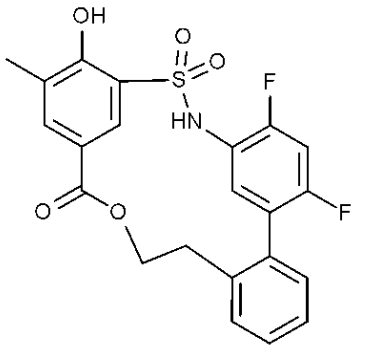
ＤＣＭ（１．３ｍＬ，１．２５ｍｍｏｌ）中の１ＭのＢＢｒ$_3$を、ＤＣＭ（３．５ｍＬ）中の１４－クロロ－４，２０－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２２），２（７），３，５，１２（２４），１３，１５，１９（２３），２０－ノナエン １１－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度８９％、１４０ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）の氷冷溶液にに加えた。混合物を３時間撹拌した後、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でクエンチした。水層をＤＣＭ（４×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（２３ｍｇ、収率１８％、純度９５％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.9, 8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 2H), 3.08 - 2.86 (m, 2H).

LCMS: m/z = 464.0,466.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.00, 方法Ａ

【０４０９】

実施例７５：２０，２２－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１４－メチル－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナエン－１１－オン（化合物７５）の合成



ステップ１

トルエン（１．５ｍＬ）および水（０．１５ｍＬ）中の１４－クロロ－２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナエン １１－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９５％、１１０ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）およびメチルトリフルオロホウ酸カリウム（８０ｍｇ，０．６５６ｍｍｏｌ）溶液を、窒素で２分間スパージした後、炭酸カリウム（１７０ｍｇ，１．２３ｍｍｏｌ）およびＲｕＰｈｏｓ　Ｐ

ｄ　Ｇ３（６．０ｍｇ，７．１７μｍｏｌ）を加えた。混合物を密封し、８０℃で１９．５時間加熱した。さらにＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６．０ｍｇ，７．１７μｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で２時間加熱した。混合物をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０～１００％ＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～３０％メタノール）で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）により、２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１４－メチル－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナエン　１１－オン（３５ｍｇ，収率３３％，純度９４％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.40 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

LCMS: m/z = 458.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 方法Ｂ

【０４１０】

ステップ２

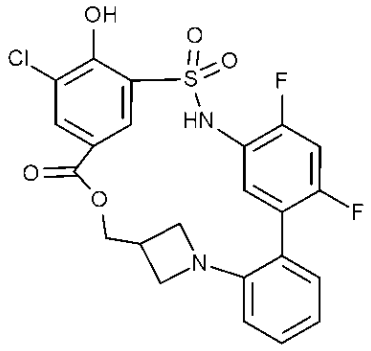
ヨードシクロヘキサン（９３μＬ、０．７１６ｍｍｏｌ）を、無水ＤＭＦ（１．９ｍＬ）中の２０，２２－ジフルオロ－１５－メトキシ－１４－メチル－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナエン　１１－オン（純度９４％，３５ｍｇ，０．０７２ｍｍｏｌ）溶液に加え、混合物を１２５℃で２時間加熱した後、１３０℃まで５時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$水溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。水層をさらに酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を１ＭのＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、相分離器に通して濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ＤＣＭ中０～３０％メタノール）で精製し、表題化合物（２３ｍｇ、収率６５％、純度９０％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.16 (br s, 1H), 9.75 (br s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.61 - 6.50 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.21 (s, 3H).

LCMS: m/z = 444.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.98, 方法Ａ

【０４１１】

実施例７６：１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－ヒドロキシ－１９，１９－ジオキソ－１２－オキサ－１９λ６－チア－８，２０－ジアザペンタシクロ［１９．３．１．１８，１０．１１４，１８．０２，７］ヘプタコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン　１３－オン（化合物７６）の合成



ステップ１

密閉バイアルに２２７ゼチジン－３－イルメタノール塩酸塩（１：１）（４８１ｍｇ，３．８９ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン－ジブロモニッケル（１：１）（４６ｍｇ，０．１４９ｍｍｏｌ）および（４，４’－ジ－ｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン）ビス［３，５－ジフルオロ－２－［５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－Ｋｎ）フェニル－Ｋｃ］イリジウム（ＩＩＩ）ヘキサフルオロホスフェート（４．０ｍｇ，３．５７μｍｏｌ）を窒素下で添加した。バイアルに乾燥ＤＭＡ（１２ｍＬ）、１－ブロモ－２－クロロベンゼン（０．３５ｍＬ，２．９９ｍｍｏｌ）および１－メチル－１，３，４，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリミド［１，２－ａ］ピリミジン（ＭＴＢＤ）（１．１ｍＬ，７．６６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素で１５分間スパージした後、Ｐｅｎｎフォトリアクター（４５０ｎｍ、撹拌速度＝１０００ｒｐｍ、ファン回転数＝２８００ｒｐｍ、ＬＥＤ強度＝１００％）に１６時間入れた。混合物を酢酸エチル（１２０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×１２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～３０％アセトン）で精製し、［１－（２－クロロフェニル）２２８アゼチジン－３－イル］メタノール（８２ｍｇ、収率１４％、純度９９％）を無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.20 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 7.5, 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 1H).

【０４１２】

ステップ２

１，４－ジオキサン（２．７ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の［１－（２－クロロフェニル）２２８アゼチジン－３－イル］メタノール（純度９９％、８２ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ）および２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（純度９５％、１５０ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ）溶液を窒素で５分間スパージした。混合物に炭酸カリウム（１７０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）およびＸｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２０ｍｇ、０．０２３６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を９０℃で１時間２０分加熱した。混合物を室温まで冷却し、２層を形成した。有機相を分離し、水層を酢酸エチル（３×４ｍＬ）で抽出した。有機物を合わせて真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～３０％アセトン）で精製し、［１－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロフェニル）フェニル］２２８アゼチジン－３－イル］メタノール（１１４ｍｇ、収率９６％、純度１００％）をオレンジ色のオイルとして得た。

LCMS: m/z = 291.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.74, 方法Ｂ

【０４１３】

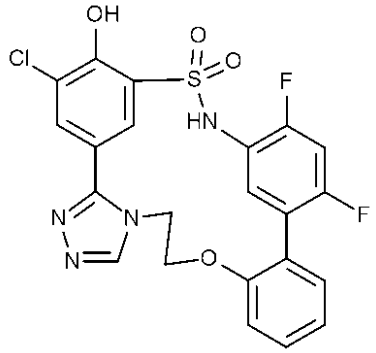
ステップ３

中間体１（５０％、４４０ｍｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）および［１－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェニル］２２８アゼチジン－３－イル］メタノール（２０２ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（３．６ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃で４５分間加熱した。混合物を真空濃縮し、残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～３０％アセトン）で精製し、さらにＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中３０～１００％ジエチルエーテル）で精製して、メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－［３－（ヒドロキシメチル）２２８アゼチジン－１－イル］フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（２４０ｍｇ、収率４８％、純度７５％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.9, 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.78 - 3.7

3 (m, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 1.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H).
LCMS: m/z = 551.1/553.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 方法B
【０４１４】
ステップ４
ＴＨＦ（３．３ｍＬ）中のメチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－［３－（ヒドロキシメチル）２２９アゼチジン－１－イル］フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシベンゾエート（純度７５％、２３４ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ）溶液に、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（１．１ｍＬ、２．２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１７時間撹拌し、次に有機物を真空下で除去した。残った水溶液に１ＭのＨＣｌ水溶液（６ｍＬ）を加えた。混合物をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、疎水性フリットに通し、真空濃縮して、３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－［３－（ヒドロキシメチル）２２９アゼチジン－１－イル］フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（２２９ｍｇ、収率８０％、収率６０％）を無色のガムとして得た。
LCMS: m/z = 537.2/539.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.88, 方法B
【０４１５】
ステップ５
無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－［３－（ヒドロキシメチル）２２９アゼチジン－１－イル］フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（純度６０％、２２５ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）溶液に、ＤＭＡＰ（８．０ｍｇ、０．０６５５ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（１３５ｍｇ、０．６５４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１．５時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中２０～１００％ＤＣＭ）で精製し、１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－メトキシ－１９，１９－ジオキソ－１２－オキサ－１９λ６－チア－８，２０－ジアザペンタシクロ［１９．３．１．１８，１０．１１４，１８．０２，７］ヘプタコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３－オン（９５．０％）（ＥＶ－ＩＣＤ００１－６５３－００２）（８３ｍｇ、収率６０％、純度９５％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (br. S, 1H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 5.07 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H).
LCMS: m/z = 519.1/521.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.24, 方法A
【０４１６】
ステップ６
無水ピリジン（５ｍＬ）中の１６－クロロ－２２，２４－ジフルオロ－１７－メトキシ－１９，１９－ジオキソ－１２－オキサ－１９λ６－チア－８，２０－ジアザペンタシクロ［１９．３．１．１８，１０．１１４，１８．０２，７］ヘプタコサ－１（２５），２，４，６，１４，１６，１８（２６），２１，２３－ノナエン－１３－オン（純度９５％、８０ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）溶液に、ヨウ化リチウム（１２０ｍｇ、０．８９７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で６時間加熱し、次いで室温まで冷却した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、１０％のクエン酸水溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、次にブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ＤＣＭ中０～１５％メタノール）で精製した。得られた固体を酢酸エチル（３０ｍＬ）に溶解し、１０％のクエン酸水溶液（２×２０ｍＬ）、次にブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をアセトニトリル（０．３ｍＬ）で粉砕し、表題化合物（２

６ｍｇ、収率３３％、純度９２％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 1H). ＯＨ及びＮＨは観測されなかった。ＨＳＱＣで観測された水中２×ｃｈピーク。
LCMS: m/z = 505.1/507.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.15, 方法Ａ
【０４１７】
実施例７７：２５－クロロ－１７，１９－ジフルオロ－２２，２２－ジオキソ－９－オキサ－２２λ６－チア－３，４，６，２１－テトラザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，６．０１０，１５］オクタコサ－１（２６），２，４，１０，１２，１４，１６（２８），１７，１９，２３（２７），２４－ウンデカエン－２４－オール（化合物７７）の合成



ステップ１
ヒドラジン一水和物（０．５０ｍＬ、９．９９ｍｍｏｌ）をメタノール（５ｍＬ）中の中間体４（純度９７％、３１５ｍｇ、０．４８７ｍｍｏｌ）メタノール溶液に加え、混合物を６０℃で６時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、真空濃縮した後、アセトン（３０ｍＬ）を加え、混合物を真空濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～５０％アセトン）で精製した。得られた白色固体をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解した後、１ＭのＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）を加えた。混合物を１０分間急速に撹拌した後、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）を加えた。有機物を酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出し、合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた固体をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、水（１０ｍＬ）および１ＭのＨＣｌ水溶液（１Ｍの水溶液１ｍＬ）を加えた。溶液を室温で３０分間撹拌し、次いで真空濃縮して、Ｎ－［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロフェニル］－３－クロロ－５－（ヒドラジンカルボニル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩を黄色の固体（２７３ｍｇ、純度８０％）として得た。
LCMS: m/z = 527.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.64, 方法Ｂ
【０４１８】
ステップ２
ＤＣＭ（４ｍＬ）中のＮ－［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロフェニル］－３－クロロ－５－（ヒドラジンカルボニル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩（純度８０％、２７３ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（８５ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）懸濁液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．８０４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１５分間撹拌した後、１ＭのＨＣｌ水溶液（４ｍＬ）を加えた。二相性混合物を分離し、水相をＤＣＭ（２×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を疎水性フリットに通し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５ｍＬ）およびブライン（２ｍＬ）で洗浄し、を疎水性フリットに通し、真空濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［５－［［３－クロロ－５－（ヒドラジンカル

ボニル）－２－メトキシフェニル］スルホニルアミノ］－２，４－ジフルオロフェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（３２６ｍｇ、収率７４％、純度５５％）をオレンジ色のオイルとして得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 1.34 (d, J = 2.9 Hz, 9H). ヒドラゾンのＮＨは観察せず
LCMS: m/z = 625.2/627.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.95, 方法Ｂ
【０４１９】
ステップ３
無水アセトニトリル（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［５－［［３－クロロ－５－（ヒドラジンカルボニル）－２－メトキシフェニル］スルホニルアミノ］－２，４－ジフルオロフェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（純度５５％、２６０ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）溶液に、１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（６０μＬ、０．４５２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で４０分間加熱し、次いで真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～７０％アセトン）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［５－［［３－クロロ－５－［［（Ｅ）－ジメチルアミノメチレンアミノ］カルバモイル］－２－メトキシフェニル］スルホニルアミノ］－２，４－ジフルオロフェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（１２６ｍｇ、収率６３％、純度７８％）を黄色のオイルとして得た。
LCMS: m/z = 680.3/682.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.85, 方法Ｂ
【０４２０】
ステップ４
酢酸（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［５－［［３－クロロ－５－［［（Ｅ）－ジメチルアミノメチレンアミノ］カルバモイル］－２－メトキシフェニル］スルホニルアミノ］－２，４－ジフルオロフェニル］フェノキシ］エチル］カルバメート（純度７８％、１２６ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（１５μＬ、０．１９６ｍｍｏｌ）溶液を、密閉バイアル中で１３０℃にて１．２５時間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル（６０ｍＬ）と飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１５０ｍＬ）の急速に攪拌する二相混合物に部分的に加えた。二相混合物を室温で１０分間撹拌した後、分離した。有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（４０ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ＤＣＭ中０～１００％アセトン）、次いで分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ３）で精製し、２５－クロロ－１７，１９－ジフルオロ－２４－メトキシ－９－オキサ－２２λ６－チア－３，４，６，２１－テトラザペンタシクロ［２１．３．１．１１６，２０．０２，６．０１０，１５］オクタコサ－１（２７），２，４，１０（１５），１１，１３，１６，１８，２０（２８），２３，２５－ウンデカエン２２，２２－ジオキシド（１９ｍｇ、収率２３％、純度９０％）を無色オイルとして得た。
^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.40 - 8.32 (m, 1H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 4.19 (s, 3H). １Ｈは観測されなかった。
【０４２１】
ステップ５
無水ピリジン（０．８ｍＬ）中の２５－クロロ－１７，１９－ジフルオロ－２４－メトキシ－９－オキサ－２２λ６－チア－３，４，６，２１－テトラザペンタシクロ［２１．３

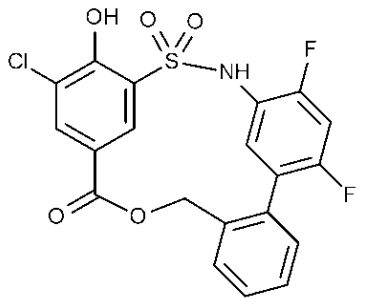
．１．１１６，２０．０２，６．０１０，１５］オクタコサ－１（２６），２，４，１０，１２，１４，１６（２８），１７，１９，２３（２７），２４－ウンデカエン２２，２２－ジオキシド（純度９０％，１９ｍｇ，０．０３３０ｍｍｏｌ）を溶液に、ヨウ化リチウム（３５ｍｇ，０．２６１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で４．５時間加熱し、その後室温まで冷却した。混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）とブライン（５ｍＬ）の混合液で洗浄し、その後、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（２０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（１２ｍｇ、収率７６％、純度９７％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 4H). ＮＨ及びＯＨは観測されなかった。

LCMS: m/z = 503.1/505.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 2.77, 方法Ａ

【０４２２】

実施例７８：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノナエン １０－オン（化合物７８）の合成



ステップ１

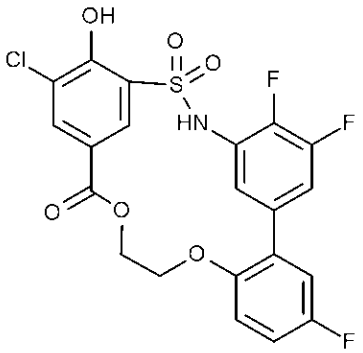
無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体１５（８８ｍｇ，０．１８９ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（０．１２ｍＬ，０．９４７ｍｍｏｌ）の溶液を、密閉バイアル中で１２０℃まで３時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製し、凍結乾燥して表題化合物（２７ｍｇ、収率３０％、純度９５％）を黄色粉末として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 12.7 Hz, 1H).

LCMS: m/z = 449.9/451.8 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.00, 方法Ａ

【０４２３】

実施例７９：１５－クロロ－４，２１，２２－トリフルオロ－１６－ヒドロキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（化合物７９）の合成



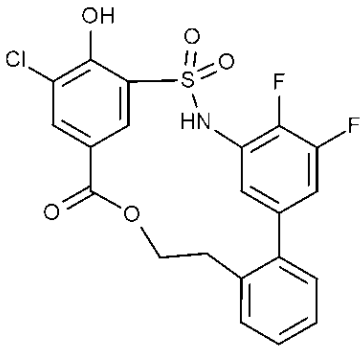
１５－クロロ－４，２１，２２－トリフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン（中間体１２と同様の方法で合成、純度９８％、１１０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（０．１４ｍＬ，１．０８ｍｍｏｌ）を合わせ、混合物を無水ＤＭＦ（３．３ｍＬ）に溶解した。混合物を１２０℃まで加熱し、１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（５０ｍＬ）を加え、二相混合物を分離した。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を１ＭのＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）、次いでブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（６１ｍｇ、収率５８％、純度９９％）を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 5H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H). ＮＨ及びＯＨプロトンは観測されなかった。

LCMS: m/z = 498.0/500.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.07, 方法Ａ

【０４２４】

実施例８０：１４－クロロ－２０，２１－ジフルオロ－１５－ヒドロキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナエン－１１－オン（化合物８０）の合成



１４－クロロ－２０，２１－ジフルオロ－１５－メトキシ－１７，１７－ジオキソ－１０－オキサ－１７λ６－チア－１８－アザテトラシクロ［１７．３．１．１１２，１６．０２，７］テトラコサ－１（２３），２，４，６，１２，１４，１６（２４），１９，２１－ノナエン １１－オン（中間体１２と同様の方法で合成、２１４．０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（０．２３ｍＬ，１．７４ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加え、無水ＤＭＦ（５ｍＬ）を加えた。混合物を１２０℃まで加熱し、１時間撹拌し、その後室温まで冷却した。混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ水

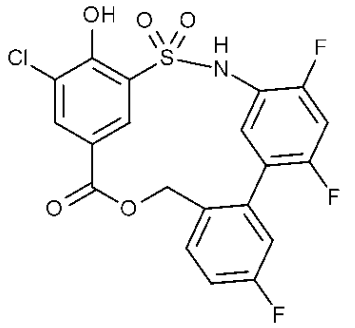
溶液（１００ｍＬ）、飽和Na_2SO_3水溶液（４０ｍＬ）、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。酢酸エチル層を相分離紙に通し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのSiO_2カラム、ヘプタン中０～８０％酢酸エチル）で精製し、次いで凍結乾燥し、表題化合物（１４４ｍｇ、収率８３％、純度９６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H).

LCMS: m/z = 464.0 & 466.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 4.07, 方法Ａ

【０４２５】

実施例８１：１３－クロロ－４，１９，２１－トリフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノナエン １０－オン（化合物８１）の合成



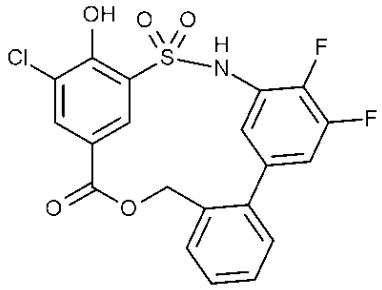
無水ＤＭＦ（１．１３ｍＬ）中の１３－クロロ－４，１９，２１－トリフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノナエン １０－オン（中間体１５と同様の方法で合成、純度９９％、４５ｍｇ、０．０９３０ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（６０μＬ，０．４６５ｍｍｏｌ）の溶液を１００℃まで１時間加熱し、さらに１２０℃まで１時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（３０ｍＬ）、１ＭのＨＣｌ水溶液１Ｍ（３０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（２５ｍｇ、収率５５％、純度９７％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.02 - 7.73 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.6, 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 5.57 - 5.31 (m, 1H), 5.05 (d, J = 12.7 Hz, 1H). ＯＨとＮＨは統合されていない。

LCMS: m/z = 468.1, 470.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.01, 方法Ａ

【０４２６】

実施例８２：１３－クロロ－１９，２０－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノナエン－１０－オン（化合物８２）の合成

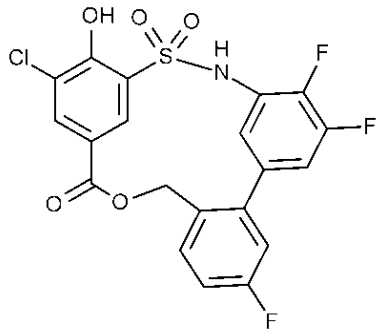


無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１３－クロロ－１９，２０－ジフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノナエン １０－オン（中間体１５と同様の方法で合成、９５ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（０．１３ｍＬ、１．０２ｍｍｏｌ）の溶液を、密閉バイアル中で１００℃で、３．２５時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（３０ｍＬ）および飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水相を酢酸エチル（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を飽和Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$水溶液（３０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、１ＭのＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）、次いでブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機相を相分離器に通し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製した後、凍結乾燥し、表題化合物（４６ｍｇ、収率４９％、純度９９％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (br. s, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 10.8, 6.8, 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 6.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.63 - 5.19 (m, 2H).
LCMS: m/z = 450.0/452.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.02, 方法Ａ

【０４２７】

実施例８３：１３－クロロ－４，１９，２０－トリフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノナエン １０－オン（化合物８３）の合成



１３－クロロ－４，１９，２０－トリフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノナエン １０－オン（中間体１５と同様の方法で合成、純度９９％、７０ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（１５０ｍｇ，０．７１６ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加え、無水ＤＭＦ（２ｍＬ）を加えた。混合物を１２０℃に置き、１時間撹拌した後、室温まで冷却した。飽和Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$水溶液（２５ｍＬ）を加え、二相混合物を分離した。水相をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有

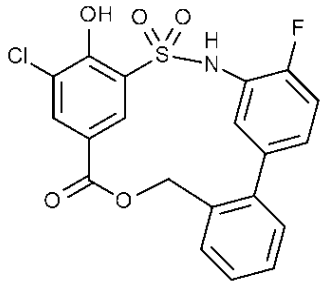
機抽出物を１ＭのＨＣｌ水溶液（２５ｍＬ）、次いでブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、凍結乾燥して表題化合物（１６ｍｇ、収率２２％、純度９４％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 8.6, 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.49 - 5.24 (m, 2H). ＮＨ及びＯＨは観測されなかった。

LCMS: m/z = 468.0, 470.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 4.04, 方法Ａ

【０４２８】

実施例８４：１３－クロロ－１９－フルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノナエン－１０－オン（化合物８４）の合成



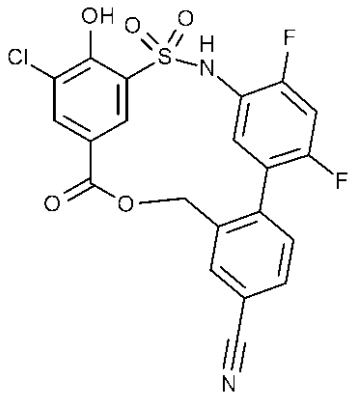
１３－クロロ－１９－フルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノナエン １０－オン（中間体１５と同様の方法で合成、純度９５％、２３０ｍｇ、０．４８８ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（５ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（０．５０ｍＬ，３．８７ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加えた。バイアルを密閉し、１２０℃で１時間２０分加熱し、その後室温まで冷却し、さらに１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ水溶液（１００ｍＬ）、飽和Na_2SO_3水溶液（４０ｍＬ）、次いでブライン（２×４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。混合物を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で２回精製し、次いでＦＣＣ（１０ｇのSiO_2カラム、ＤＣＭ中０～５０％メタノール）で精製し、凍結乾燥して表題化合物（３４ｍｇ、収率１６％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.07 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.31 - 5.20 (m, 1H). １Ｈは観測されず。

LCMS: m/z = 432.0/434.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.91, 方法Ａ

【０４２９】

実施例８５：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１０，１６，１６－トリオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノナエン－５－カルボニトリル（化合物８５）の合成



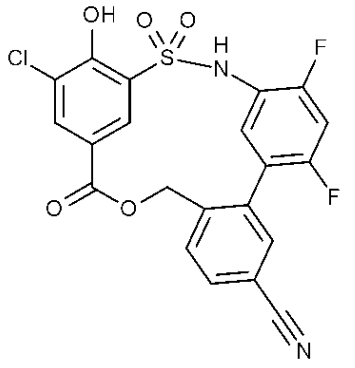
無水ピリジン（４ｍＬ）中の１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１０，１６，１６－トリオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノナエン ５－カルボニトリル（中間体１５と同様の方法で合成、純度８７％、３２ｍｇ、０．０５６７ｍｍｏｌ）溶液に、ヨウ化リチウム（７３ｍｇ、０．５４５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で６時間加熱した後、室温まで冷却し、室温で８時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製した後、凍結乾燥し、表題化合物（２１ｍｇ、収率７５％、純度９８％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.14 (br. s, 1H), 8.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 5.50 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 13.0 Hz, 1H). 1Hは観測されず。

LCMS: m/z = 475.0/477.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.81, 方法

【０４３０】

実施例８６：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１０，１６，１６－トリオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノナエン ４－カルボニトリル（化合物８６）の合成



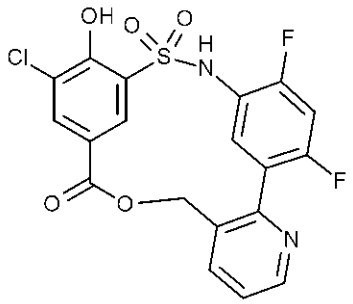
１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１０，１６，１６－トリオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノナエン ４－カルボニトリル（中間体１５と同様の方法で合成、純度９６％、１１０ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）およびヨードシクロヘキサン（２３０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、混合物を２時間撹拌しながら１２０℃まで加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（５０ｍＬ）

を加えた。二相混合物を分離し、水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を１ＭのＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）、次いでブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（６７ｍｇ、収率６３％、純度９７％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.15 (br. s, 1H), 7.97 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 5.51 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 13.1 Hz, 1H).

【０４３１】

実施例８７：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－３，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノナエン １０－オン（化合物８７）の合成



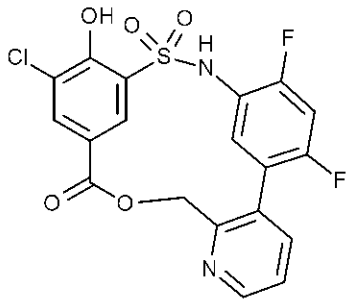
無水ピリジン（６ｍＬ）中の１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－３，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノナエン １０－オン（中間体１５と同様の方法で合成、純度８０％、１０５ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）溶液に、ヨウ化リチウム（１９０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で６時間加熱した後、室温まで冷却し、室温で８時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製した後、凍結乾燥し、表題化合物（６７ｍｇ，収率８１％，収率９９％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 1H), 5.48 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 13.0 Hz, 1H). １Ｈは観測されず。

LCMS: m/z = 451.1/453.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.33, 方法Ａ

【０４３２】

実施例８８：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－６，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノナエン １０－オン（化合物８８）の合成



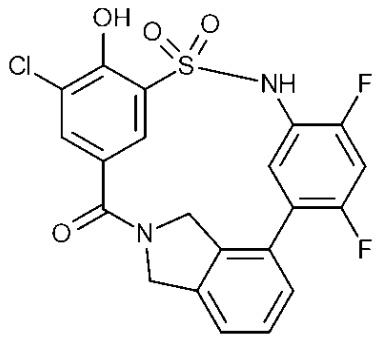
無水ピリジン（４ｍＬ）中の１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－６，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノナエン １０－オン（中間体１５と同様の方法で合成、純度６５％、３３ｍｇ、０．０４５９ｍｍｏｌ）溶液に、ヨウ化リチウム（６５ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１８時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、凍結乾燥して、表題化合物（１５ｍｇ，収率６９％，純度９９％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.62 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.42 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H). 交換可能なプロトンは観測されなかった。

LCMS: m/z = 451.0/453.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.37, 方法Ａ

【０４３３】

実施例８９：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－１６λ６－チア－９，１７－ジアザペンタシクロ［１６．３．１．１６，９．１１１，１５．０２，７］テトラコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノナエン １０－オン（化合物８９）の合成



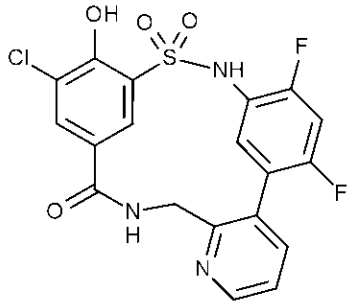
無水ピリジン（６．６ｍＬ）中の中間体１９（純度８３％、６０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）溶液に、ヨウ化リチウム（１５６ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で２４時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ水溶液（２×３０ｍＬ）で洗浄し、飽和Na_2SO_3水溶液（１０ｍＬ）、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（１７ｍｇ、収率３５％、純度９９％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.17 - 4.37 (m, 2H), 4.01 - 3.78 (m, 2H). １Ｈは観測されず。

LCMS: m/z = 461.1/463.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.15, 方法A

【０４３４】

実施例９０：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－１６，１６－ジオキソ－１６λ６－チア－６，９，１７－トリアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２２），２，４，６，１１，１３，１５（２３），１８，２０－ノナエン １０－オン（化合物９０）の合成



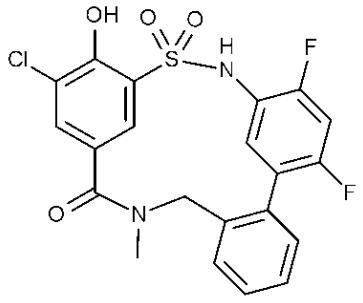
無水ピリジン（６．４ｍＬ）中の１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－１６λ６－チア－６，９，１７－トリアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２２），２，４，６，１１，１３，１５（２３），１８，２０－ノナエン－１０－オン（中間体１９と同様の方法で合成、純度８０％、８５ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）溶液に、ヨウ化リチウム（２１６ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で２時間加熱した後、室温まで冷却し、一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ水溶液（２×２０ｍＬ）で洗浄し、飽和Na_2SO_3水溶液（１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製し、表題化合物（１６ｍｇ、収率２４％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (353 K, 400 MHz, DMSO) δ 8.61 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.17 - 7.99 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 9.9, 9.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 2H). ２Ｈは観測されず。

LCMS: m/z = 452.0, 453.7 [M+H]+, (ESI+), RT = 2.38, 方法A

【０４３５】

実施例９１：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－ヒドロキシ－９－メチル－１６，１６－ジオキソ－１６λ６－チア－９，１７－ジアザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２２），２，４，６，１１（２３），１２，１４，１８，２０－ノナエン １０－オン（化合物９１）の合成



無水ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４，２１－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１５，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３，１

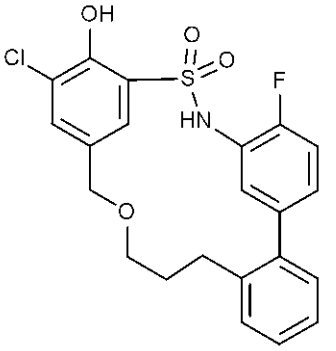
５，１７（２５），２０（２４），２１－ノナエン １２－オン（中間体１９と同様の方法で合成、純度７６％、９０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）溶液に、ヨードシクロヘキサン（１９１μＬ、１．４８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２０℃で２時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（５ｍＬ）および飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（３ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水層をさらにＤＣＭ（３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を相分離器に通した後、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ２）で精製し、表題化合物（４．４ｍｇ、収率１９％、純度９８％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.33 - 7.10 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.33 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H).

LCMS: m/z = 465.3 [M+H]+, (ESI+), RT = 3.11, 方法Ａ

【０４３６】

実施例９２：１５－クロロ－２１－フルオロ－１８，１８－ジオキソ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン－１６－オール（化合物９２）の合成



ステップ１

中間体２０（純度５０％、５５０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）および５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］フェニル］－２－フルオロ－アニリン（中間体８と同様の方法で合成、純度９０％、４０５ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（６ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃まで加熱し、１時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、１ＭのＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）で精製し、Ｎ－［５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（４４４ｍｇ、収率７０％、純度９５％）を粘稠な無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.07 (s, 6H).

LCMS: m/z = 594.2/596.2 [M+H]+, (ESI+), RT = 1.21, 方法Ｃ

【０４３７】

ステップ２

トリフェニルホスフィン（４００ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（４８０ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に加え、白色懸濁液が形成されるまで１０分間撹拌した。ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のＮ－［５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－５－（

ヒドロキシメチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（純度９５％、４００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の分離した溶液を調製し、２つの成分を合わせた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～３０％酢酸エチル）で精製して、５－（ブロモメチル）－Ｎ－［５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（１０５ｍｇ、収率３０％、純度９０％）を無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 4H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 1.47 (p, J = 6.0 Hz, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.06 (s, 6H).

LCMS: m/z = 654.0/656.3/658.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.31, 方法Ｃ

【０４３８】

ステップ３

メタノール（２ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－Ｎ－［５－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］フェニル］－２－フルオロフェニル］－３－クロロ－２－メトキシ－ベンゼンスルホンアミド（純度９０％、１００ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（３．０ｍｇ、０．０１５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）で精製し、５－（ブロモメチル）－３－クロロ－Ｎ－［２－フルオロ－５－［２－（３－ヒドロキシプロピル）フェニル］フェニル］－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（７７ｍｇ、収率９３％、純度９０％）を粘着性の白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.24 - 3.19 (m, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H).

LCMS: m/z = 540.0/542.1/544.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02, 方法Ｂ

【０４３９】

ステップ４

無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－３－クロロ－Ｎ－［２－フルオロ－５－［２－（３－ヒドロキシプロピル）フェニル］フェニル］－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（純度９０％、７５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で鉱油（６０％、１６ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ）中の水素化ナトリウムを加えた。反応混合物を５０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、１ＭのＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）を加えた。二相混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、得られた二相混合物を分離した。有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中２０～１００％ＤＣＭ）で精製し、１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２（７），３，５，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン １８，１８－ジオキシド（２９ｍｇ、収率４６％、純度９７％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.51 (p, J = 6.5 Hz, 2H).

LCMS: m/z = 460.1/462.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.12, 方法Ｂ

【０４４０】

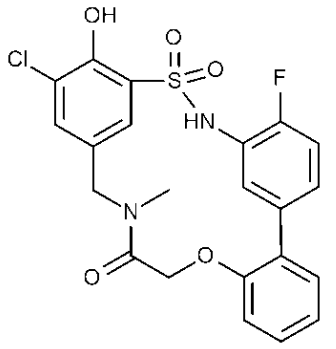
ステップ５

無水ピリジン（１．５ｍＬ）中の１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１１－オキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン １８，１８－ジオキシド（純度９７％，２７ｍｇ，０．０５５ｍｍｏｌ）溶液にヨウ化リチウム（５０ｍｇ，０．３７４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で７２時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）に加え、溶液を１ＭのＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）、亜硫酸ナトリウム（３０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（１９ｍｇ、収率７４％、純度９９％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H).
LCMS: m/z = 446.1/448.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.94, 方法Ａ

【０４４１】

実施例９３：１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－ヒドロキシ－１１－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３（２５），１４，１６，２０，２２－ノナエン １０－オン（化合物９３）の合成



ステップ１

ピリジン（８ｍＬ）中の中間体２０（４ｍｍｏｌ、純度５０％）およびメチル２－［２－（３－アミノ－４－フルオロ－フェニル）フェノキシ］アセテート（中間体８と同様の方法で合成、純度８５％、１．０７ｇ、３．２９ｍｍｏｌ）の溶液を５０℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（４０ｍＬ）および１ＭのＨＣｌ水溶液（４０ｍＬ）で希釈し、二相層を分離した。水相をさらに酢酸エチル（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を水（４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）で精製し、メチル２－［２－［３－［［３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシ－フェニル］スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］アセテート（８９８ｍｇ、収率５３％、純度９５％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 5.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).
LCMS: m/z = 508.1/510.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 方法Ｂ

【０４４２】

ステップ２

メチル２－［２－［３－［［３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシ－フェニル］スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］アセテート（純度９５％、１８０ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２．７ｍＬ）に溶解し、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（０．９０ｍＬ、１．８０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間室温で撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残りの水性混合物を１ＭのＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）で希釈した。混合物をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、次いで濃縮して、３－クロロ－５－［［２－フルオロ－５－［４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ安息香酸（１６４ｍｇ、収率９３％、純度９５％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.00 (br. s, 1H), 10.11 (br. s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 8.5, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.5, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 5.72 - 5.06 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

LCMS: m/z = 494.1/496.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.83, 方法Ｂ

【０４４３】

ステップ３

２－［２－［３－［［３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシフェニル］スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］酢酸（純度９５％、５０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、二酸化マンガン（８２ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）およびＣＨＣｌ$_3$（３ｍＬ）の混合物を室温で６．５時間撹拌し、次いで３５℃で一晩撹拌した。さらに二酸化マンガン（８２ｍｇ，０．９４５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃で４時間撹拌した。混合物をセライトでろ過し、ＤＣＭで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、２－［２－［３－［（３－クロロ－５－ホルミル－２－メトキシフェニル）スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］酢酸（４１ｍｇ，収率８５％，純度９７％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.00 (br. s, 1H), 10.39 (br. s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

LCMS: m/z = 492.1/494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.88, 方法Ｂ

【０４４４】

ステップ４

２－［２－［３－［（３－クロロ－５－ホルミル－２－メトキシフェニル）スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］酢酸（純度９７％、４１ｍｇ、０．０８０５ｍｍｏｌ）とＤＣＭ（４ｍＬ）の混合物に、エタノール（３３％、１５μＬ、０．１２１ｍｍｏｌ）中のメチルアミンを加え、次いでトリアセトキシ水素化ナトリウム（３４ｍｇ、０．１６１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩室温で撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、１：３、ＩＰＡ：ＣＨＣｌ$_3$（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮して、２－［２－［３－［［３－クロロ－２－メトキシ－５－（メチルアミノメチル）フェニル］スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］酢酸（３７ｍｇ、収率８１％、純度９０％）をオフホワイト固体として得た。

LCMS: m/z = 509.1/511.1 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.68, 方法Ｂ

【０４４５】

ステップ５

無水ＤＭＦ（８ｍＬ）中の２－［２－［３－［［３－クロロ－２－メトキシ－５－（メチルアミノメチル）フェニル］スルホニルアミノ］－４－フルオロフェニル］フェノキシ］酢酸（純度９０％、４９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１３４μＬ、０．７７ｍｍｏｌ）溶液に、Ｔ３Ｐ（酢酸エチル中５０％）（１３７μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）および酢酸エチル

（３０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水相をさらに酢酸エチル（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、相分離器に通し、濃縮して、１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１１－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３，１５，１７（２５），２０，２２－ノナエン １０－オン（３５ｍｇ，収率７５％，純度９２％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 6.97 - 6.83 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.62 - 4.26 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 3H).

LCMS: m/z = 489.1/491.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.93, 方法Ｂ

【０４４６】

ステップ６

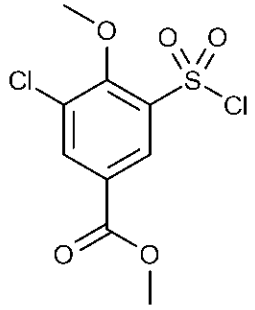
１５－クロロ－２１－フルオロ－１６－メトキシ－１１－メチル－１８，１８－ジオキソ－８－オキサ－１８λ６－チア－１１，１９－ジアザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２４），２，４，６，１３（２５），１４，１６，２０，２２－ノナエン－１０－オン（９２％、３５ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＦ（１ｍＬ）およびヨードシクロヘキサン（４３μＬ、０．３３２ｍｍｏｌ）を加圧バイアルに加え、バイアルを密封し、１２０℃で４時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（３０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、１ＭのＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を相分離器に通し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製し、表題化合物（８．０ｍｇ，収率２５％，純度９７％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.00 (m, 4H), 6.96 - 6.83 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.65 - 4.01 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

LCMS: m/z = 475.1/477.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 3.21, 方法Ａ

【０４４７】

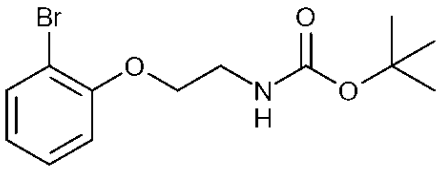
実施例９４：中間体１の合成：メチル３－クロロ－５－クロロスルホニル－４－メトキシ－ベンゾエート



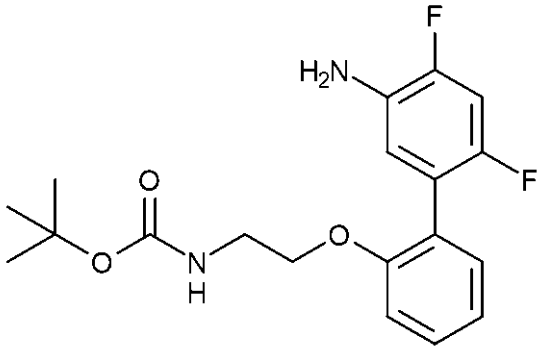
ステップ１

無水１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中のメチル３－ブロモ－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート（９５％，１０．０ｇ，３４．０ｍｍｏｌ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（５．５０ｇ，４２．６ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を窒素で５分間バブリングした後、フェニルメタンチオール（５．００ｇ，４０．３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１．００ｇ，１．０９ｍｍｏｌ）およびキサントホス（１．２０ｇ，２．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１８時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、水（１００ｍＬ）に加え、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（

３５０ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中酢酸エチル、ヘプタン中０～６０％酢酸エチル）で精製し、メチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート（１１．９０ｇ、収率９８％、純度９０％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).
【０４４８】
<u>ステップ２</u>
メチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート（９５％、１１．００ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２００ｍＬ）、酢酸（１０ｍＬ）および水（７ｍＬ）の混合物に懸濁し、得られた混合物を氷浴で０℃まで冷却した。次いで、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（１３．００ｇ，６６．０ｍｍｏｌ）を部分的に（約１５分かけて）添加し、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。アセトニトリルを減圧下で除去し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えた。溶液を０℃まで冷却し、５％のＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）をゆっくりと加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル３－クロロ－５－クロロスルホニル－４－メトキシ－ベンゾエート（５０．０％）（１７．７０ｇ，２９．６ｍｍｏｌ，収率９１％）を透明なオイルとして得た。
LCMS: m/z = 278.9 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.02 min, 方法Ｂ（スルホン酸としてイオン化する）
【０４４９】
実施例９５：中間体２の合成：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（２－ブロモフェノキシ）エチル］カルバメート



２－ブロモフェノール（０．４１ｍＬ，３．５７ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（０．４８ｍＬ，３．１０ｍｍｏｌ）をトリフェニルホスファン（１３９９ｍｇ，５．３３ｍｍｏｌ）とともに無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）中に入れ、混合物を０℃まで冷却した。ＤＩＡＤ（１．１ｍＬ，５．３３ｍｍｏｌ）を３０分かけて部分的に加えた。混合物を室温まで温め、５６時間撹拌した。さらにｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（０．１４ｍＬ，０．９３１ｍｍｏｌ）、ＤＩＡＤ（０．６１ｍＬ，３．１０ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスファン（８１４ｍｇ，３．１０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ジエチルエーテル（２×３０ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をエタノール（２７．５ｍＬ）に溶解し、二塩化亜鉛（６８２ｍｇ、５．００ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。溶液を濾過し、エタノールで洗浄し、濾液を真空下で濃縮し、エタノール（１１ｍＬ）に溶解し、再度濾過した。残渣をＦＣＣ（３５０ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中５～１００％酢酸エチル）で精製し、表題化合物（７７２ｍｇ、収率６１％、純度８０％）を黄色オイルとして得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).
LCMS: m/z = 217.8/219.8 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 1.01 min, 方法Ｂ
【０４５０】
実施例９６：中間体３の合成：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェノキシ］エチル］カルバメート



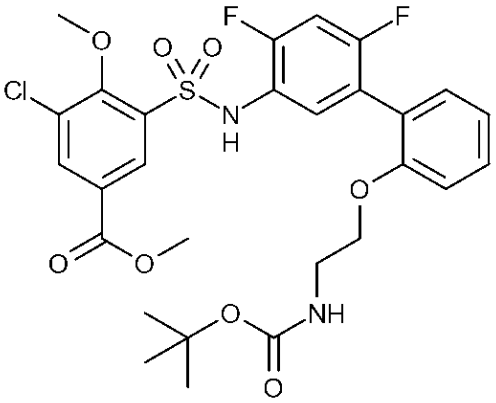
中間体２（８０％，８４０ｍｇ，２．１３ｍｍｏｌ）と２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（８０％，８１３ｍｇ，２．５５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０．２ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。これに炭酸カリウム（０．６８ｇ，４．９０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素で５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（９０ｍｇ，０．１２３ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、さらに５分間脱気した。反応混合物を１００℃まで加熱し、還流下で３時間撹拌した。さらに２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（８０％，６０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（７７ｍｇ，０．１０６ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（０．３５ｇ，２．２７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５分間脱気した。その後、反応混合物を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチルと水で洗浄した。水（１５ｍＬ）を濾液に加え、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中５～１００％酢酸エチル）で精製し、表題化合物（０．６５ｇ、収率７６％、純度９０％）を透明なオイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

LCMS: m/z = 264.9 [M-Boc+H]+, (ESI+), RT = 0.99 min, 方法Ｂ

【０４５１】

実施例９７：中間体４の合成：メチル３－［［５－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート



中間体１（７０％，６８６ｍｇ，１．６１ｍｍｏｌ）と中間体３（９０％，６５０ｍｇ，１．６１ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（９ｍＬ）に溶解し、５０℃まで２．５時間加熱した

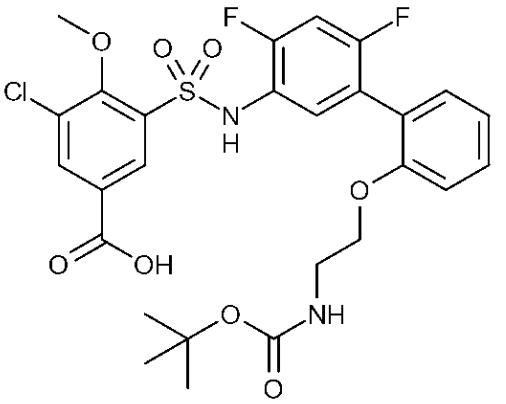
。さらに中間体１（７０％，６９ｍｇ，０．１６１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。混合物を１ＭのＨＣｌ水溶液（１４ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇのＳｉO_2カラム、ヘプタン中０～３０％酢酸エチル）で精製し、表題化合物をオフホワイト固体として得た（５９５ｍｇ、収率５３％、純度９０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

LCMS: m/z = 625.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.13, 方法Ｂ

【０４５２】

実施例９８：中間体５の合成：３－［［５－［２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート



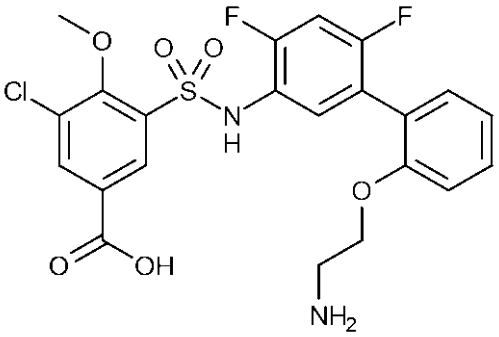
中間体４（５９５ｍｇ，０．９４９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（０．４７ｍＬ，０．４７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。さらに１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（０．４７ｍＬ，０．４７４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。さらに１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（０．４７ｍＬ，０．４７４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩（約１６時間）撹拌した。ＴＨＦを窒素気流下で除去し、水層を２ＭのＨＣｌ水溶液でｐＨ１に酸性化したところ、沈殿物が生成した。これを濾過し、２ＭのＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、真空オーブンで乾燥して、表題化合物を白色固体（４９５ｍｇ、収率７９％、純度９３％）として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 5H), 3.16 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

LCMS: m/z = 611.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 方法Ｂ

【０４５３】

実施例９９：中間体６の合成：３－［［５－［２－（２－アミノエトキシ）フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート



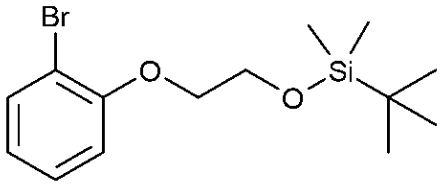
中間体５（９３％，４９５ｍｇ，０．７５１ｍｍｏｌ）を無水１，４－ジオキサン（４ｍＬ）に懸濁し、ジオキサン（５．１ｍＬ，２０．４ｍｍｏｌ）中の４Ｍの塩化水素を加え、混合物を室温で２．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、ＳＣＸカートリッジ（５ｇ）を用いて精製した；最初にメタノール（２ＣＶ）で溶出し、続いてメタノール（２ＣＶ）中の７Ｍのアンモニアで溶出した。アンモニア画分を合わせて濃縮し、表題化合物（３３３ｍｇ、収率７８％、純度９０％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.11 (t, J = 5.5 Hz, 2H). ４Ｈは観測されず。

LCMS: m/z = 513.0 [M+H]+, (ESI+), RT = 0.71, 方法Ｂ

【０４５４】

実施例１００：中間体７の合成：２－（２－ブロモフェノキシ）エトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン



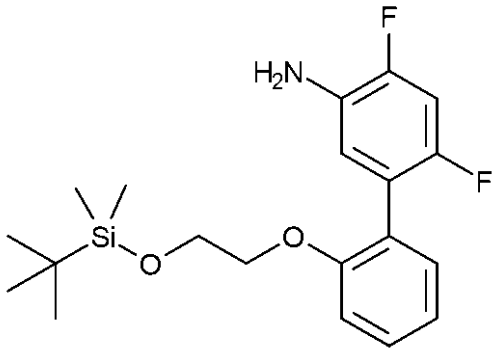
無水ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の２－ブロモフェノール（１．００ｇ，５．７８ｍｍｏｌ）、２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エタノール（１．２０ｇ，６．８１ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１．８０ｇ，６．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＡＤ（１．４０ｇ，６．９２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を４０℃で３時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、塩化銅（Ｉ）（６００ｍｇ、６．００ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温でさらに５分間撹拌した。混合物を酢酸エチルで洗浄したセライトのパッドに通し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ヘプタン中０～５０％酢酸エチル）で精製し、表題化合物（１．９１ｇ、収率１００％）を、放置すると固化して白色個体となった無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.53 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

LCMS: m/z = no clear mass ion (ESI+), RT = 1.34, 方法Ｂ

【０４５５】

実施例１０１：中間体８の合成：５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－アニリン



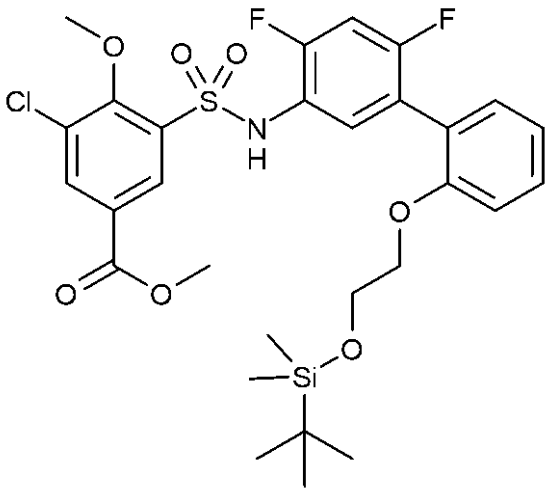
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の中間体７（７００ｍｇ，２．１１ｍｍｏｌ）と２，４－ジフルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（９９％，６５０ｍｇ，２．５２ｍｍｏｌ）の溶液に炭酸カリウム（６００ｍｇ，４．３４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１０分間窒素で脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１６０ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をさらに５分間脱気した後、容器を密閉し、反応混合物を１００℃まで加熱し、還流下で１８時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）で洗浄した。二相の濾液を分離し、水相を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１００ｇのSiO_2カラム、ヘプタン中０～５０％酢酸エチル）で精製し、表題化合物（６３５ｍｇ、収率７１％、純度９０％）を淡黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.32 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 10.8, 9.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 0.85 (s, 9H), -0.02 (s, 6H). ２Ｈは観測されず。

LCMS: m/z = 380.1 [M+H]+, (ESI-), RT = 1.20, 方法Ｂ

【０４５６】

実施例１０２：中間体９の合成：メチル３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート



中間体１（５０％，６００ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）と中間体８（９０％，３５０ｍｇ，０．８３０ｍｍｏｌ）を無水ピリジン（６ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃まで加熱し、１．５時間撹拌した。さらに中間体１（５０％，３００ｍｇ，０．５０１ｍｍｏｌ）を加

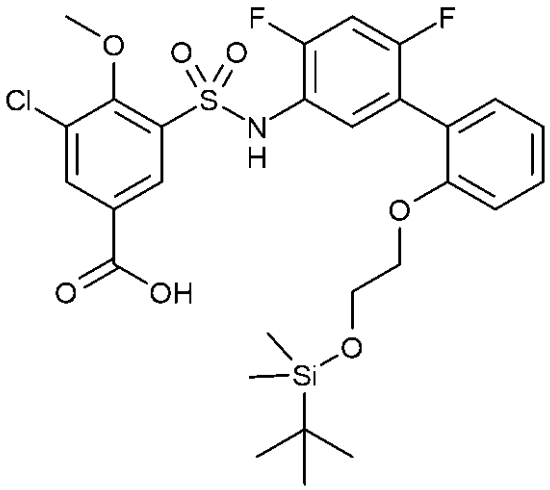
え、反応物を５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、１ＭのＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（５０ｇのＳｉO_2カラム、ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）で精製し、表題化合物（５６０ｍｇ、収率８３％、純度８０％）を粘稠な黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 10.0, 9.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.03 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.08 (s, 6H).

LCMS: m/z = 640.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.28, 方法Ｂ

【０４５７】

実施例１０３：中間体１０の合成：３－［［５－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエトキシ］フェニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート



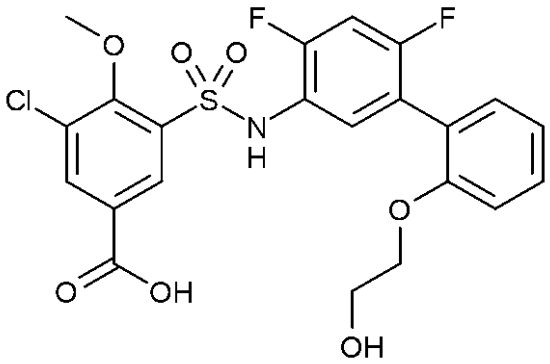
中間体９（８０％、５６０ｍｇ、０．６９８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（７ｍＬ）に溶解し、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（１．２ｍＬ、２．４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残った水溶液を１ＭのＨＣｌ水溶液で酸性化した。ＤＣＭ（３０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相を追加のＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉO_2カラム、ヘプタン中０～６０％酢酸エチル）で精製し、表題化合物（４２８ｍｇ、収率９７％、純度９９％）を粘稠なオレンジ色のオイルとして得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.64 (broad s, 1H), 10.35 (broad s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.9, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.18 (s, 6H).

LCMS: m/z = 626.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.17, 方法Ｂ

【０４５８】

実施例１０４：中間体１１の合成：３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－ベンゾエート



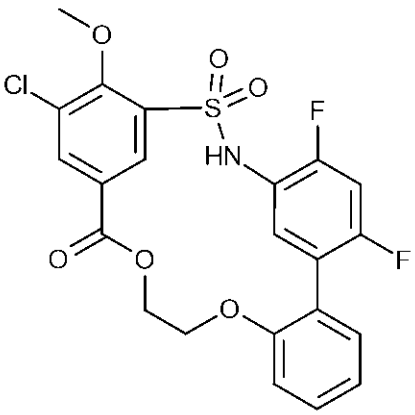
中間体１０（４２５ｍｇ，０．６７０ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（９ｍＬ）に溶解し、撹拌溶液に１ＭのＴＢＡＦ（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液）（０．８０ｍＬ，０．８００ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で３時間撹拌した後、追加の１ＭのＴＢＡＦ（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液）（０．４０ｍＬ，０．４００ｍｍｏｌ）を加え、撹拌溶液をさらに１５時間放置した。ＴＨＦを減圧下で除去し、残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）の混合物に取った。混合物を分離し、水相を再度ＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物（４２９ｍｇ、収率１００％、純度８０％）を粘稠な無色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.5 Hz, 2H). ３Ｈは観測されず。

LCMS: m/z = 512.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.82, 方法Ｂ

【０４５９】

実施例１０５：中間体１２の合成：１５－クロロ－２１，２３－ジフルオロ－１６－メトキシ－１８，１８－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－１８λ６－チア－１９－アザテトラシクロ［１８．３．１．１１３，１７．０２，７］ペンタコサ－１（２３），２（７），３，５，１３（２５），１４，１６，２０（２４），２１－ノナエン－１２－オン



無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の中間体１１（８０％、４２０ｍｇ、０．６５４ｍｍｏｌ）溶液に、２，４，６－トリクロロベンゾイルクロリド（２００ｍｇ、０．８２０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３０ｍＬ、１．７２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。次に、４－ジメチルアミノピリジン（１０ｍｇ、０．０８１９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６５℃でさらに３時間撹拌した。溶媒の体積を真空中で減らし、残渣を１ＭのＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）の混合物に取った。層を分離し、水相を追加の酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分をブライン（１０

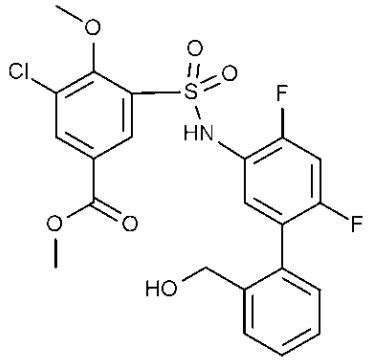
０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カラム、ＤＣＭ中０～２０％メタノール）で精製し、続いて分取ＨＰＬＣ（方法Ｐ１）で精製して、表題化合物（６１ｍｇ、収率１８％、純度９８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.59 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (broad s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.03 (s, 3H).

LCMS: m/z = 494.0 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.01, 方法Ｂ

【０４６０】

実施例１０６：中間体１３の合成：メチル３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－ベンゾエート



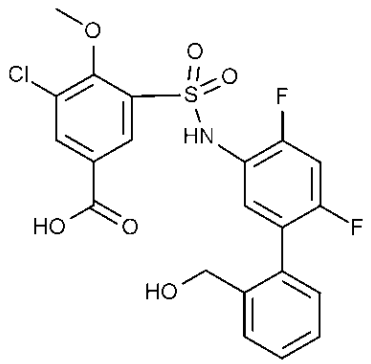
無水ピリジン（５ｍＬ）中の［２－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）フェニル］メタノール（中間体８と同様の方法で合成、純度８８％、２６８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）溶液に、中間体１（純度５０％、７２０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を圧力管中５０℃で１時間撹拌し、１ＭのＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）を加え、混合物を酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（１０ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）で精製し、表題化合物（３５６ｍｇ、収率４４％、純度６１％）を黄色のガムとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.26 (m, 5H), 5.06 (s, 1H), 4.20 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

LCMS: m/z = 496.2/498.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.99, 方法Ｂ

【０４６１】

実施例１０７：中間体１４の合成：３－クロロ－５－［［２，４－ジフルオロ－５－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フェニル］スルファモイル］－４－メトキシ－ベンゾエート



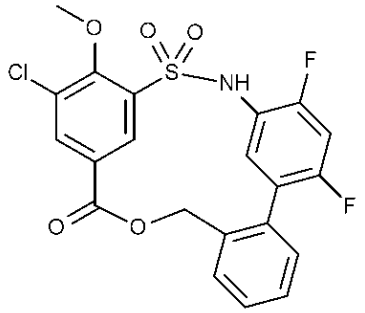
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の中間体１３（純度６１％、３５６ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ）溶液に、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（１．１ｍＬ、２．１８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ）で洗浄し、有機層を捨てた。水層を１ＭのＨＣｌ水溶液の添加により約ｐＨ６に酸性化した。混合物を酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物（２４８ｍｇ、定量収率、純度８５％）を黄色の泡として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.20 - 8.14 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

LCMS: m/z = 482.2/484.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.86, 方法Ｂ

【０４６２】

実施例１０８：中間体１５の合成：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－９－オキサ－１６λ６－チア－１７－アザテトラシクロ［１６．３．１．１１１，１５．０２，７］トリコサ－１（２１），２（７），３，５，１１（２３），１２，１４，１８（２２），１９－ノナエン １０－オン



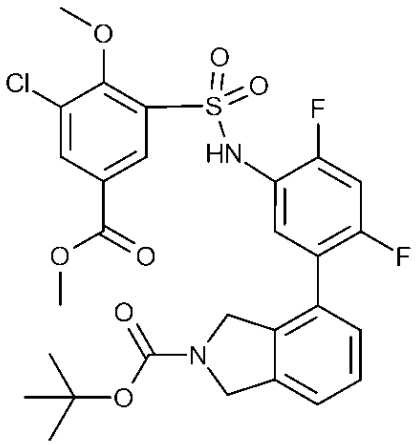
ＤＭＡＰ（１１ｍｇ、０．０８７１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の中間体１４（純度８５％、２４８ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ）およびＤＣＣ（１９８ｍｇ、０．９５８ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を室温で４．５時間撹拌した。さらにＤＣＣ（４５ｍｇ，０．２１８ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（２．７ｍｇ，０．０２１８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２２時間撹拌した。混合物を水（１５ｍＬ）で洗浄し、相分離器を用いて分離した。水層をＤＣＭ（２×ｍＬ）でさらに抽出し、その都度相分離器で層を分離した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～１００％ＤＣＭ）で精製し、表題化合物（８８ｍｇ、収率４３％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 5.42 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

LCMS: m/z = 464.2/466.3 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.07, 方法Ｂ

【０４６３】

実施例１０９：中間体１６の合成：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（３－クロロ－２－メトキシ－５－メトキシカルボニル－フェニル）スルホニルアミノ］－２，４－ジフルオロ－フェニル］イソインドリン－２－カルボキシレート



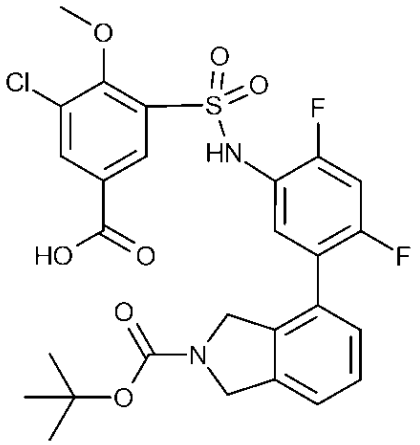
中間体１（５０％，７００ｍｇ，１．１７ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノ－２，４－ジフルオロ－フェニル）イソインドリン－２－カルボキシレート（中間体３と同様の方法で合成，純度９９％，３００ｍｇ，０．８５７ｍｍｏｌ）をピリジン（７．８７５ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃まで加熱し、１時間２０分間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、１ＭのＨＣｌ水溶液（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～３０％酢酸エチル）で精製し、表題化合物をオフホワイト固体（１６８ｍｇ、収率２６％、純度８１％）として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.48 - 7.10 (m, 5H), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.94 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.85 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 19.7 Hz, 9H).

LCMS: m/z = 607.2/609.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.17, 方法Ｂ

【０４６４】

実施例１１０：中間体１７の合成－３－［［５－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルイソインドリン－４－イル）－２，４－ジフルオロ－フェニル］スルファモイル］－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート



中間体１６（１６６ｍｇ、純度８１％、０．２２ｍｍｏｌおよび１３５ｍｇ、純度９３％、０．２０１ｍｍｏｌ）の２つのバッチをＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解し、２Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（３．３３ｍＬ、６．６６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２６時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去し、残渣を１ＭのＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）およびＤＣＭ

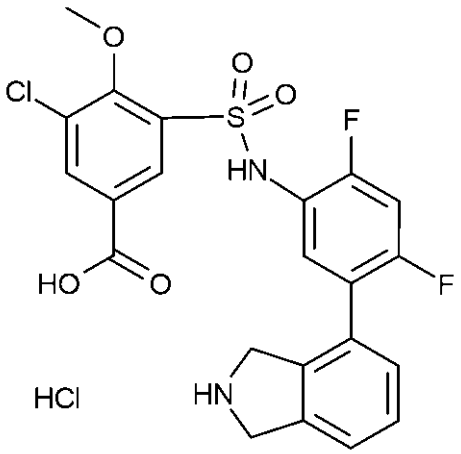
（２０ｍＬ）に取り込み、層を分離した。水層をさらにＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮して表題化合物（２５０ｍｇ、収率９１％、純度９２％）を淡オレンジ固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.43 - 7.06 (m, 5H), 4.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.47 - 1.37 (m, 9H). ＮＨは観測されず。

LCMS: m/z = 593.2/595.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 1.04, 方法Ｂ

【０４６５】

実施例１１１：中間体１８の合成：３－クロロ－５－［（２，４－ジフルオロ－５－イソインドリン－４－イル－フェニル）スルファモイル］－４－メトキシ－ベンゾエート塩酸塩



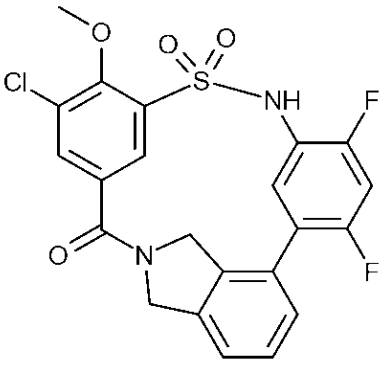
中間体１７（純度９１％、２４８ｍｇ、０．３７９ｍｍｏｌ）をジオキサン（４．０ｍＬ、１６．０ｍｍｏｌ）中の４Ｍの塩酸に溶解し、混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を超音波処理しながらＤＣＭ（２０ｍＬ）に取り込み、濃縮した。これを３回繰り返し、表題化合物（２３２ｍｇ、定量的収率、純度９０％）を紫色の固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.59 (br. s, 2H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

LCMS: m/z = 493.1/495.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.64, 方法Ｂ

【０４６６】

実施例１１２：中間体１９の合成：１３－クロロ－１９，２１－ジフルオロ－１４－メトキシ－１６，１６－ジオキソ－１６λ６－チア－９，１７－ジアザペンタシクロ［１６．３．１．１６，９．１１１，１５．０２，７］テトラコサ－１（２１），２（７），３，５，１１，１３，１５（２３），１８（２２），１９－ノナエン １０－オン



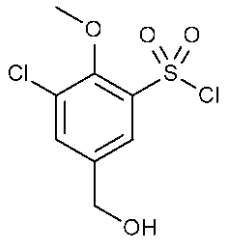
無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のＴ３Ｐ（酢酸エチル中５０％）（０．６０ｍＬ、１．０１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３２ｍＬ、１．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の中間体１８（純度９０％、２０８ｍｇ、０．３５２ｍｍｏｌ）の溶液を滴下添加した。混合物を室温で１０分間撹拌した。混合物を直ちに水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をＦＣＣ（２５ｇのＳｉＯ$_2$カートリッジ、ヘプタン中０～１００％のＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～１００％の酢酸エチル）で精製し、表題化合物（１１２ｍｇ、収率５５％、純度８３％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.28 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 4H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.80 (s, 2H).

LCMS: m/z = 475.0/477.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.92, 方法Ｂ

【０４６７】

実施例１１３：中間体２０の合成：３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシ－ベンゼンスルホニルクロリド



ステップ１

ＴＨＦ（３０ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）中のメチル３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシ－ベンゾエート（２．０ｇ、６．２ｍｍｏｌ）メタノール溶液に、水素化ホウ素リチウム（６７５ｍｇ、３１．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で４時間撹拌した。混合物に水（２０ｍＬ）をゆっくり加えて慎重にクエンチし、濃縮してＴＨＦとメタノールを除去した。水性残渣を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、（３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシ－フェニル）メタノール（１．９０ｇ、収率９９％、純度９５％）を緑色オイルとして得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

LCMS: m/z = 293.2 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.98, 方法Ｂ

【０４６８】

ステップ２

（３－ベンジルスルファニル－５－クロロ－４－メトキシ－フェニル）メタノール（純度９５％、１．９０ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３５ｍＬ）、酢酸（１．８ｍＬ）、水（１．２ｍＬ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を氷浴で０℃まで冷却した。次に、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（２．４５ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）を約１５分かけて少しずつ加え、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。アセトニトリルを減圧下で除去し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えた。溶液を０℃まで冷却し、５％のＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）をゆっくりと加えた。有機層は分離され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濾過され、減圧下で濃縮されて、無色のオイルとして表題化合物（２．７０ｇ、収率８１％、純度５０％）が得られ、これは精製することなくその後の反応に使用された。

LCMS: m/z = 251.2/253.1 [M-H]-, (ESI-), RT = 0.83, 方法Ｂ

【０４６９】

実施例１１４：ヒトＡＣＬＹ（ｈＡＣＬＹ）ＲＦ／ＭＳ活性アッセイ
本開示の化合物を、ラピッドファイア質量分析法（ＲＦ／ＭＳ）を使用してｈＡＣＬＹを阻害する効能について評価した。
【０４７０】
各化合物の最終反応容量は２０μｌで、Ｇｒｅｉｎｅｒの３８４ウェル小容量ディープウェルプレート（カタログ番号７８４２０１）を使用して、バッファー（５０ｍＭのＨＥＰＥＳｐＨ８．０、１０ｍＭの塩化マグネシウム、０．００３％ＢＳＡ、０．０１％Ｂｒｉｊ３５、５０ｍＭの塩化ナトリウム、４ｍＭのＤＴＴ）および１ｎＭのｈＡＣＬＹ、ＥＶ１２９９２、ＰＰ６６９２）で構成された。最高濃度１０μＭの２倍希釈系列を使用して、濃度応答曲線を記録した。基質（ＣｏＡ）と生成物（アセチルＣｏＡ）の両方が定量化され、比率が示された。阻害率を決定するために、陰性（０％阻害）および陽性（１００％阻害）対照の両方を使用して比率を正規化した。最終ＤＭＳＯ濃度は１％（ｖ／ｖ）であった。化合物は、室温（２０℃）で緩衝酵素溶液とともに３０分間プレインキュベートされ、基質溶液が添加され（最終濃度：１５μＭのコエンザイムＡ、５０μＭのＡＴＰ及び５０μＭのクエン酸）、酵素反応が開始された。酵素反応は、室温でさらに３０分間インキュベートされた。反応物は、H_2O中の５％ギ酸４０μｌを添加してクエンチし、遠心分離した（２０℃で１０分間、４３５０ｒｐｍ）。
【０４７１】
生成物の形成は、ＣｏＡ（基質）からアセチルＣｏＡ（生成物）への質量変化に基づくＲＦ／ＭＳベースの方法を使用して定量化した。結果を表２に示す。
【０４７２】
表２において、Ａは２０ｎＭ未満、Ｂは２０ｎＭ以上１００ｎＭ未満、Ｃは１００ｎＭ以上１００００ｎＭ未満、Ｄは１００００ｎＭ以上である。

【表２】

表２．ｈＡＣＬＹＲＭ／ＭＳ活性アッセイデータ

化合物番号	RFMS IC50 G 平均
2	B
3	C
4	B
5	C
6	C
7	A
8	B
9	D
10	B
11	D
12	D
13	D
14	D
15	D
16	B
17	C
18	B
19	C
20	A
21	A
22	B
23	A
24	B
25	D
26	A
27	B
28	B
29	B
30	B
31	C
32	A
33	B
34	C
35	D
36	B
37	C
38	B
39	A
40	C
41	A
42	B
43	B
44	C
45	B
46	A

化合物番号	RFMS IC50 G 平均
47	B
48	A
49	D
50	A
51	C
52	B
53	C
54	A
55	A
56	A
57	B
58	B
59	D
60	D
61	D
62	D
63	D
64	D
65	D
66	B
67	A
68	A
69	C
70	B
71	A
72	A
73	B
74	B
75	C
76	B
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	C
85	A
86	C
87	B
88	C
89	C
90	C
91	C
92	C
93	B

【０４７３】

実施例１１５：ｈＡＣＬＹ　ＡＤＰ－Ｇｌｏ（登録商標）活性アッセイ

本開示の化合物を、ｈＡＣＬＹの酵素活性から形成されるＡＤＰを測定するＡＤＰ－Ｇｌｏ（登録商標）アッセイを使用して、ｈＡＣＬＹを阻害する効能について評価した。

【０４７４】

試験化合物を、１１ポイントの濃度範囲にわたってＤＭＳＯで３倍連続希釈され、３８４ウェルプレートに分配した。組み換えヒトＡＣＬＹ全長タンパク質が精製された。反応物中のＡＣＬＹタンパク質、クエン酸ナトリウム、補酵素ＡおよびＡＴＰの濃度を、ＡＤＰ－Ｇｌｏ（登録商標）キナーゼ（プロメガ社）を使用した標準化された均一酵素アッセイ

用に最適化した。アッセイでは、酵素反応から形成されるＡＤＰを測定した。
【０４７５】
反応バッファーは、アッセイバッファー（５０ｍＭのＨＥＰＥＳｐＨ８．０、１０ｍＭの塩化マグネシウム、４ｍＭの１，４－ジチオトレイトール、０．０１％Ｂｒｉｊ（登録商標）３５）で構成した。
【０４７６】
ＡＣＬＹタンパク質（０．５ｎＭ）を調製した反応緩衝液に加え、混合物をアッセイプレートに分注し、室温で３０分間インキュベートした。次に、１５μＭのクエン酸ナトリウム、１μＭのコエンザイムＡ、および８０μＭのＡＴＰをアッセイプレートに加え、室温で６０分間インキュベートした。各ウェルの最終反応容量は５μＬであった。
【０４７７】
５μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ（登録商標）試薬を加え、混合物を室温で４０分間インキュベートした。１０μｌのＡＤＰ－Ｇｌｏ（登録商標）検出試薬を加え、混合物を室温で３０分間インキュベートした。発光は、超発光モジュールを備えたＥｎＶｉｓｉｏｎマイクロプレートリーダー（パーキンエルマー社）を使用して測定した。濃度反応曲線フィッティングおよびＩＣ５０の決定は、４パラメータロジスティック回帰適合モデルを備えたＸｌｆｉｔソフトウェア（バージョン５．５．０）を使用して実施した。結果は表３に示す。
【０４７８】
表３において、Ａは１ｎＭ未満、Ｂは１ｎＭ以上１０ｎＭ未満、Ｃは１０ｎＭ以上１０００ｎＭ未満、Ｄは１０００ｎＭ以上である。
【表３】
表３．ｈＡＣＬＹＡＤＰ－Ｇｌｏ（登録商標）活性アッセイデータ

化合物番号	ADP-Glo IC50 G 平均
1	D
2	B
3	C
4	B
5	C
6	C
7	A
8	B
9	D
10	B
15	D
16	A
17	C
18	B
19	C
20	A

【０４７９】
実施例１１６：ＩｎＣｅｌｌパルスアッセイ
このアッセイは、本明細書に記載の例示化合物がＨＥＫ２９３細胞を透過し、ＡＣＬＹに結合して安定化する能力を示す。ＦｕＧｅｎｅＨＤ（プロメガ社）を用い、ｐＩＣＰ－ＡＣＬＹ（ＦＬ）－ｅＰＬ（Ｔ２５フラスコあたり３μｇのＤＮＡ）を２４時間トランスフェクトしたＨＥＫ２９３細胞を回収し、凍結保存した。アッセイ当日、凍結保存したトランスフェクト細胞を３７℃で融解し、保存培地（２ｍＭのＬ－グルタミン、１０％ＦＢＳ、最終濃度ＤＭＳＯ１０％を含むＤＭＥＭ）をアッセイ培地（ＯｐｔｉＭＥＭ；Ｇｉｂｃｏ（登録商標），サーモフィッシャーサイエンティフィック社）と交換した。化合物をＤ

ＭＳＯで３倍に連続希釈し、１１段階の濃度範囲とした。対応する希釈液１００ｎＬをアッセイプレート（ＧｒｅｉｎｅｒＡＧ；３８４ウェル、ＰＰ、小容量、ディープウェル、ナチュラル、カタログ番号７８４２０１）にスポットし、続いてアッセイ培地で７．５Ｅ４ｃｅｌｌｓ／ｍＬに調整した細胞懸濁液２０μＬを加えた。その後、プレートを密封し、３７℃で１時間インキュベートした。その後、プレートを逆さまにしてラックに固定し、５５℃の水浴で１０分間インキュベートした。このヒートパルス工程の後、プレートを１０分間室温に戻し、１０００ｒｐｍ、室温で数秒間遠心した。２５μＬのＥＡ検出溶液（作業溶液：０．０１６７×ＩｎＣｅｌｌのＥＡ試薬、０．１５×ＩｎＣｅｌｌの希釈バッファー、０．１６７×ＩｎＣｅｌｌの溶解バッファー、０．６６７×ＩｎＣｅｌｌの基質試薬；ＩｎＣｅｌｌのＨｕｎｔｅｒ検出キット；ユーロフィンＤｉｓｃｏｖｅｒＸ；カタログ番号９６－００７９）を各ウェルに添加した。その後、４２μＬをアッセイプレートから検出プレート（コーニング社、３８４ウェル、ローフランジ黒平底ポリスチレンＮＢＳマイクロプレート、カタログ番号３５７５）に移し、室温で１時間インキュベートした後、１０００ｒｐｍで１分間遠心分離し、ＥｎＶｉｓｉｏｎマイクロプレートリーダー（パーキンエルマー社）を用いて、発光シグナルの検出をした。濃度反応曲線フィッティングとＩＣ５０の決定を、エヴォルテック社内の評価ソフトウェアＡＰｌｕｓを用いて、４パラメータ非線形回帰フィットモデルで行った。データは、低／負の対照として０．５％（最終濃度）ＤＭＳＯ、高／正の対照として１μＭ（最終濃度）ＮＤＩ－０９４３１１で正規化した。結果を表４に示す。

【０４８０】

表４において、Ａは０．３μＭ未満、Ｂは０．３μＭ以上１μＭ未満、Ｃは１μＭ以上５０μＭ未満、Ｄは５０μＭ以上である。

【表４】

表４．InCell Pulse アッセイデータ

化合物番号	InCell Pulse IC50 G 平均
2	C
3	D
4	C
5	D
6	D
7	A
8	B
9	D
10	A
12	D
13	D
14	D
15	D
16	A
17	D
18	B
19	D
20	B
21	A
22	D
23	A
24	A
26	B
27	D
28	B
29	B
30	C
31	C
32	A
33	B
34	D
35	D
36	D
37	D
38	D
39	A
40	B
41	A
42	A
43	B
44	C
45	A
46	A
47	A
48	A

化合物番号	InCell Pulse IC50 G 平均
49	D
50	A
51	D
52	B
53	D
54	A
55	B
56	C
57	C
58	A
59	D
60	D
61	D
62	D
63	D
64	D
65	D
66	
67	B
68	A
69	A
70	D
71	D
72	A
73	A
74	A
75	B
76	C
77	C
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	D
86	B
87	D
88	D
89	D
90	D
91	D
92	C
93	D

【０４８１】

実施例１１７：ＨｅｐＧ２細胞における脂肪酸合成（ＦＡＳ）アッセイ

このアッセイは、本明細書に記載の例示化合物が脂肪酸合成を阻害する能力を実証する。ＨｅｐＧ２細胞を、コラーゲンでコーティングした白色透明底９６ウェルプレート（５０，０００／ウェル）に播種し、３７℃で１６～２４時間インキュベートした。その後、プレートを１００μＬのＰＢＳ（＋ＣａＣｌ$_2$＋ＭｇＣｌ$_2$）で１回洗浄し、ウェルあたり５０μＬのアッセイ培地（１１ｍＭのグルコース、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、１ｎＭのインスリンを含むＲＰＭＩ１８６０）を加えた。アッセイ培地中の試験物質（１０μＬ、０．５％ＤＭＳＯ）を加え、３７℃で２０分間インキュベートした。その後、^{14}Ｃ－クエン

酸（最終濃度５０μＭ）およびＰｒｅｓｔｏＢｌｕｅ試薬（最終濃度の１倍、サーモフィッシャー社）を含む１０μＬのアッセイ培地を加え、９０分間（３７℃、５％CO_2）インキュベートした。細胞生存率を測定した（ＭｕｌｔｉｓｋａｎＦＣ、マイクロプレートリーダー、吸光度５７０ｎｍ）。プレートを反転して培地を除去し、細胞を１００μＬの氷冷ＰＢＳで１回洗浄した。細胞を５０μＬの溶解バッファー（０．１Ｎの水酸化ナトリウム、０．１％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００）で溶解し、プレートをテープパッドで密封してボルテックスした。鹸化反応では、プレートを８０℃で１６～２４時間インキュベートした。シールを取り外し、ｐＨを中和するために２００μＬの０．１Ｎの塩酸を加えた。各ウェルから１５０μＬを９６ウェルのフラッシュプレート（パーキンエルマー社）の対応するウェルに移し、ＴｏｐＳｅａｌＡ（パーキンエルマー社）で密封した。プレートを７０℃で４時間、暗所で室温にて１時間インキュベートした。^{14}C放射能のシグナルを測定した（ＴｏｐＣｏｕｎｔ）。陽性対照として、５ｍＭの非標識クエン酸またはＣ７５（シグマ社、Ｃ５４９０）を適用した。結果を表５に示す。

【０４８２】

表５において、Ａは２μＭ未満、Ｂは２μＭ以上１０μＭ未満、Ｃは１０μＭ以上５０μＭ未満、Ｄは５０μＭ以上である。

【表５】

表５.脂肪酸合成（FAS）アッセイデータ

化合物番号	FAS IC50 G平均
2	D
4	C
6	C
7	A
8	C
9	D
10	B
15	B
16	A
17	D
18	B

【０４８３】

参照による組み込み

ここで言及されている各特許文書および科学論文の開示内容全体は、あらゆる目的のために参照により組み込まれる。

【０４８４】

均等物

開示内容は、その精神または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形式で具体化することができる。よって、前述の実施形態は、あらゆる点で、ここで説明されている開示内容を制限するものではなく、例示的なものとみなされる。したがって、開示内容の範囲は、前述の説明ではなく、添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の意味および均等の範囲内にあるすべての変更は、特許請求の範囲に含まれることが意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/020546

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D285/00 C07D291/08 C07D498/08 C07D513/08 A61P1/16
C07D515/04 C07D515/08 A61K31/395
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRANCHI CARLOTTA: "ATP-citrate lyase (ACLY) inhibitors as therapeutic agents: a patenting perspective", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 32, no. 7, 25 April 2022 (2022-04-25) , pages 731-742, XP093061693, GB ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1080/13543776.2022.2067478 point 5;; figure 4; compounds 7-11 ----- -/--	1-63

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 July 2023	08/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Johnson, Claire

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/020546

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WEI JIA ET AL: "An allosteric mechanism for potent inhibition of human ATP-citrate lyase", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 568, no. 7753, 1 April 2019 (2019-04-01), pages 566-570, XP036953689, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/S41586-019-1094-6 [retrieved on 2019-04-03] figure 1b -----	1-63
A	WO 2020/097408 A1 (NIMBUS ARTEMIS INC [US]) 14 May 2020 (2020-05-14) examples; claims 3, 4 -----	1-63
X,P	CN 115 677 616 A (UNIV CHINA PHARMA [CN]) 3 February 2023 (2023-02-03) claims 1, 4, 6 -----	1-63
X,P	ZANG YONGJUN ET AL: "Discovery of a Novel Macrocyclic ATP Citrate Lyase Inhibitor", JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND MODELING, vol. 62, no. 12, 9 June 2022 (2022-06-09), pages 3123-3132, XP093061249, US ISSN: 1549-9596, DOI: 10.1021/acs.jcim.2c00345 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jcim.2c00345> table 1; compound 2 -----	1-63

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/020546

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-31, 47-63 (all partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2023/020546

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-31, 47-63(all partially)

Present claims 1-31 relate to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, see the compounds of Table 1 (pp. 63-87) and their obvious equivalents.

The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

The search was performed for those claims which are supported by the exemplified compounds and a generalisation of their structural formulae, i.e. for claims 32-46 as well as for claims 47-63 in so far as they refer to claims 32-46.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/020546

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020097408 A1	14-05-2020	US 2020148634 A1	14-05-2020
		WO 2020097408 A1	14-05-2020
CN 115677616 A	03-02-2023	CN 115677616 A	03-02-2023
		WO 2023078127 A1	11-05-2023

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 513/08	*(2006.01)*	C07D	513/08	
A61K 31/395	*(2006.01)*	A61K	31/395	
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P	37/02	

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

イギリス国，オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット アビンドン，ミルトンパーク，イノベーション ドライブ １１４

(72)発明者 グリーブ，ローラ ジェイン
イギリス国，オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット アビンドン，ミルトンパーク，イノベーション ドライブ １１４

(72)発明者 サウジー，ミシェル ウィン ヤン
イギリス国，オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット アビンドン，ミルトンパーク，イノベーション ドライブ １１４

(72)発明者 ウルシニョバ，ニーナ コネリー
イギリス国，オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット アビンドン，ミルトンパーク，イノベーション ドライブ １１４

(72)発明者 ウォーカー，パトリック ロス
イギリス国，オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット アビンドン，ミルトンパーク，イノベーション ドライブ １１４

(72)発明者 ヤーノルド，クリストファー ジョン
イギリス国，オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット アビンドン，ミルトンパーク，イノベーション ドライブ １１４

Fターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC76 BC93 BC94 CB22 CB26 CB31 MA01
MA04 NA14 ZA75 ZA81 ZB07 ZB11 ZB26 ZC20 ZC35 ZC41