

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7525493号

(P7525493)

(45)発行日 令和6年7月30日(2024.7.30)

(24)登録日 令和6年7月22日(2024.7.22)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/12

C S P

A 6 1 K 31/422 (2006.01)

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 24 (全240頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-534773(P2021-534773)

(86)(22)出願日 令和1年12月17日(2019.12.17)

(65)公表番号 特表2022-513268(P2022-513268
A)

(43)公表日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(86)国際出願番号 PCT/EP2019/085544

(87)国際公開番号 WO2020/127194

(87)国際公開日 令和2年6月25日(2020.6.25)

審査請求日 令和4年12月16日(2022.12.16)

(31)優先権主張番号 18382934.0

(32)優先日 平成30年12月17日(2018.12.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 505404208

ファルマ、マール、ソシエダード、アノ
ニマ

PHARMA MAR, S. A.

スペイン・E-28770・マドリッド

・コルメナール・ヴィエホ・アヴェニー

ダ・デ・ロス・レジェス・1・ポリゴノ

・インダストリアル・ラ・ミナ

Poligono Industrial

La Mina, Avda. de los

Reyes, 1, Colmenar V

iejo, E-28770 Madri

d, SPAIN

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

最終頁に続く

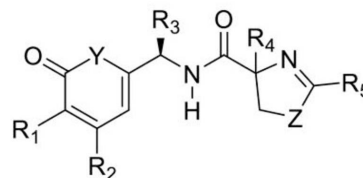
(54)【発明の名称】 抗がん化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩

【化1】



I

(式中、

R₁は、水素、ハロゲン、置換又は非置換C₁~C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂~C₁₂アルケニル及び置換又は非置換C₂~C₁₂アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択され、

R₂は、水素、ハロゲン、置換又は非置換C₁~C₂₄アルキル、置換又は非置換C₂~C₂₄アルケニル、置換又は非置換C₂~C₂₄アルキニル、-OR_a、-OSO₂R_b、-NR_cR_d、-NR_c(C=O)R_f及び-NR_cSO₂R_b(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択され、

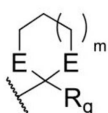
R₃は、ハロゲン置換又は非置換C₁~C₁₂アルキル、ハロゲン置換又は非置換C₂~C₁₂ア

ルケニル、ハロゲン置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル及び置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x であり、前記ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択され、

R_4 は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、

R_5 は、 $-C(OR_e)_2R_g$ 、 $-C(SR_e)_2R_g$ 、 $-CH(OR_a)R_g$ 、 $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$ 、 $-CH(NR_cR_d)R_g$ 、 $-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g$ 、 $-CH(NR_c-OR_h)R_g$ 、 $-(C=O)R_g$ 、 $-(C=NR_c)R_g$ 、 $-(C=N-OR_h)R_g$ 、 $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$ 、 $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$ 、 $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$ 、 $-(C=N-NR_cR_d)R_g$ 、 $-(C=O)OR_a$ 、 $-(C=O)NR_c-OR_h$ 、 $-(C=O)NR_cR_d$ 、 $-(C=CH_2)R_g$ 及び $-(C=CH_2)OR_a$ から選択され、又は R_5 は、

【化2】



基(式中、 m は、0、1又は2であり、各 E 基は、O及びSから独立して選択される)であり、 Y は、-O-であり、 Z は、-O-及び-S-から選択され、

各 R_a 基は、水素、OHの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 及び $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1~25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

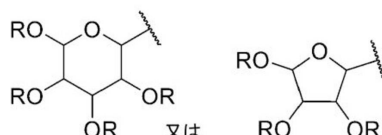
各 R_b 基は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換アリール及び置換又は非置換複素環式基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_c 基及び R_d 基は、水素、アミノの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は R_c 及び R_d 並びにこれらが結合している窒素原子は複素環式基を形成し、

各 R_e 基は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

各 R_f 基は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1~25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)及び式:

【化3】



(式中、各 R 基は、各存在において、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換又は非置換 $-(C=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル及び置換又は非置換 $-(C=O)NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は2つの隣接するOR基は、イソプロピリデンケタール又はメチレン-、メトキシメチレン-、エトキシメチレン-、エチリデン-、ベンジリデン-及びp-メトキシベンジリデン-アセタールから選択されるアセタール基を形成する)

の基から独立して選択され、

各 R_g 基は、水素、置換又は非置換 $C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2\sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2\sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_h 基は、水素、OHの保護基、置換又は非置換 $C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2\sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2\sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル- $C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換ヘテロシクロ- $C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1~25である)及び置換又は非置換単糖残基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

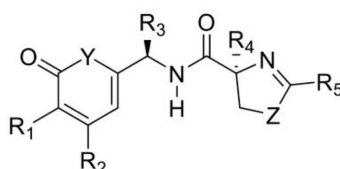
置換基 R_x は、少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_1\sim C_{12}$ アルキル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2\sim C_{12}$ アルケニル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2\sim C_{12}$ アルキニル基;ハロゲン原子;オキソ基;チオ基;シアノ基;ニトロ基; OR_y ; $OCOR_y$; $OCOOR_y$; COR_y ; $COOR_y$; $CONR_yR_z$; $CONR_yR_z$; SR_y ; $S(=O)R_y$; SO_2R_y ; OSO_2OR_y ; SSR_y ; $P(=O)(R_y)OR_z$; $OP(=O)(OR_y)_2$; NR_yR_z ; $NR_yC(=O)R_z$; $NR_yC(=O)OR_z$; $NR_yC(=O)NR_yR_z$; $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$; R_y 、 OR_y 、 $OCOR_y$ 、 $OCOOR_y$ 、 NR_yR_z 、 NR_yCOR_z 及び $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$ からなる群から選択される同じでも異なってもよい1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてよい1つ又は複数の環内に6~18個の炭素原子を有するアリール基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1~12個の炭素原子を有するアルキル基を含むアラルキル基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1~12個の炭素原子を有するアルコキシ基を含むアラルキルオキシ基;及び1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5~14員複素環式基であって、1つ又は複数の置換基 R_y で任意選択で置換されている複素環式基からなる群から選択され、1つを超える任意選択の置換基が任意の所与の基上に存在する場合、前記任意選択の置換基 R_y は同じでも異なってもよく、

各 R_y 及び R_z は、水素、 $C_1\sim C_{12}$ アルキル基、少なくとも1個のハロゲン原子で置換されている $C_1\sim C_{12}$ アルキル基、1つ又は複数の環内に6~18個の炭素原子を有するアリール基で置換されている $C_1\sim C_{12}$ アルキル基を含むアラルキル基、及び1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5~14員複素環式基で置換されている $C_1\sim C_{12}$ アルキル基を含むヘテロシクロアルキル基からなる群から独立して選択される)。

【請求項2】

式

【化4】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y 及び Z は、請求項1に規定の通りである)も有する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R_1 が、水素、ハロゲン及び置換又は非置換 $C_2\sim C_6$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式Ia:

10

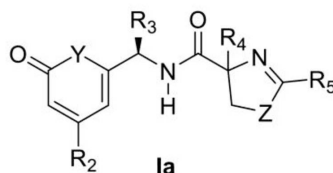
20

30

40

50

【化 5】

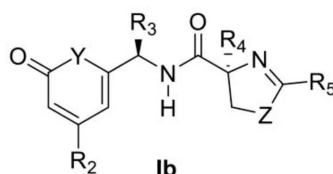


(式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y 及び Z は、請求項1に規定の通りである)も有する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

式1b:

【化 6】



(式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y 及び Z は、請求項1に規定の通りである)も有する、請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R_2 が、水素、置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル、置換又は非置換 $C_2\sim C_6$ アルケニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)、 $-OR_a$ 及び $-NR_cR_d$ (式中、 R_a は、水素、OHのシリルエーテル保護基、置換又は非置換 $C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2\sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2\sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル- $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ (式中、 p は、1~15であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、 R_c 及び R_d は、置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択される)から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R_2 が、水素、メチル、ビニル、アリル、 NEt_2 及び OR_a (式中、 R_a は、水素、メチル、エチル、 n -ブチル、 n -ヘプチル、アリル、プロパルギル、シクロプロピルメチル、 $-(CH_2)_3NHBoc$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 及び $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$ から選択される)から選択される、請求項6に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R_3 が、ハロゲン置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル及び置換又は非置換 $C_3\sim C_4$ シクロアルキル- $C_1\sim C_4$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x であり、前記ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R_3 が、 n -プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル及びイソブチルから選択される、請求項8に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R_4 が、水素及び置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R_4 が、水素又はメチルである、請求項10に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

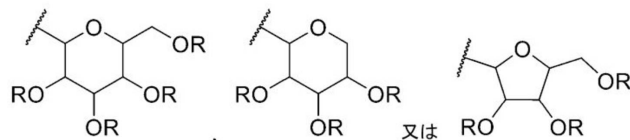
【請求項 1 2】

R_5 が、 $-(OR_e)_2R_g$ 、 $-(CH(NR_cR_d)R_g)$ 、 $-(C=O)R_g$ 、 $-(C=NR_c)R_g$ 、 $-(C=N-OR_h)R_g$ 、 $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$ 、 $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$ 、 $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$ 、 $-(C=N-NR_cR_d)R_g$ 、 $-(C=CH_2)R_g$ 及び $-(C=CH_2)OR_a$

(式中、

R_h は、水素、OHの保護基、置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル、置換又は非置換 $C_2\sim C_6$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2\sim C_6$ アルキニル、置換又は非置換ヘテロシクロ- $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ (式中、 p は、 $1\sim 15$ である)及び式:

【化 7】



10

(式中、各R基は、各存在において、水素、置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル基、置換又は非置換 $-(C=O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル及び置換又は非置換 $-(C=O)NH(C_1\sim C_6)$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は2つの隣接するOR基は、イソプロピリデンケタール又はメチレン-、メトキシメチレン-、エトキシメチレン-、エチリデン-、ベンジリデン-及びp-メトキシベンジリデン-アセタールから選択されるアセタール基を形成する)

20

の置換又は非置換単糖残基から選択され、

R_g は、置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

R_c 及び R_d は、水素及び置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

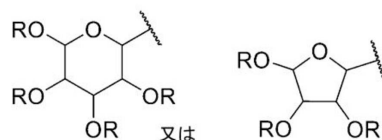
R_a は、置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

R_e は、置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

R_f は、置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、 $1\sim 15$ であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)及び式:

30

【化 8】



(式中、各R基は、各存在において、水素、置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル基、置換又は非置換 $-(C=O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル及び置換又は非置換 $-(C=O)NH(C_1\sim C_6)$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は2つの隣接するOR基は、イソプロピリデンケタール又はメチレン-、メトキシメチレン-、エトキシメチレン-、エチリデン-、ベンジリデン-及びp-メトキシベンジリデン-アセタールから選択されるアセタール基を形成する)

40

の基から選択される)から選択される、請求項1に記載の化合物

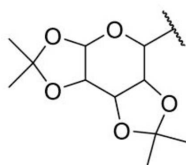
又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

R_5 が、 $-(CH(NH_2)Me)$ 、 $-(C=O)Me$ 、 $-(C=NR_c)Me$ 、 $-(C=N-OR_h)Me$ 、 $-(C=N-O-(C=O)R_f)Me$ 、 $-(C=N-NH_2)Me$ 、 $-(C=N-O-(C=O)OR_a)Me$ 、 $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])Me$ 、 $-(C=CH_2)Me$ 又は $-(C=CH_2)OR_a$ (式中、 R_a は、エチル又はベンジルであり、 R_c は $-(CH_2)_3NHBo$ cであり、 R_f は、 $-(CH_2)_5-NHBoc$ 、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_2Me$ 又は式:

50

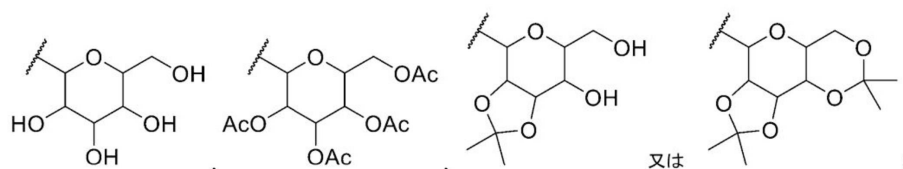
【化 9】



の基であり、 R_h は、水素、メチル、アリル、プロパルギル、 $-(CH_2)_3NHBoc$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $-(CH_2)_3SH$ 、 $-(CH_2)_4OH$ 、 $-(CH_2)_4OP(=O)(OH)_2$ 、 $-(CH_2)_4OP(=O)(O^t-Bu)_2$ 、 $-(CH_2)_4-[4\lambda^2\text{-モルホリン}]$ 、 $-(CH_2)_3-[1\text{-メチル-}4\lambda^2\text{-ピペラジン}]$ 、 $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$ 及び式：

10

【化 10】



の単糖残基から選択される)から選択される、請求項12に記載の化合物
又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 14】

Zが-S-である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

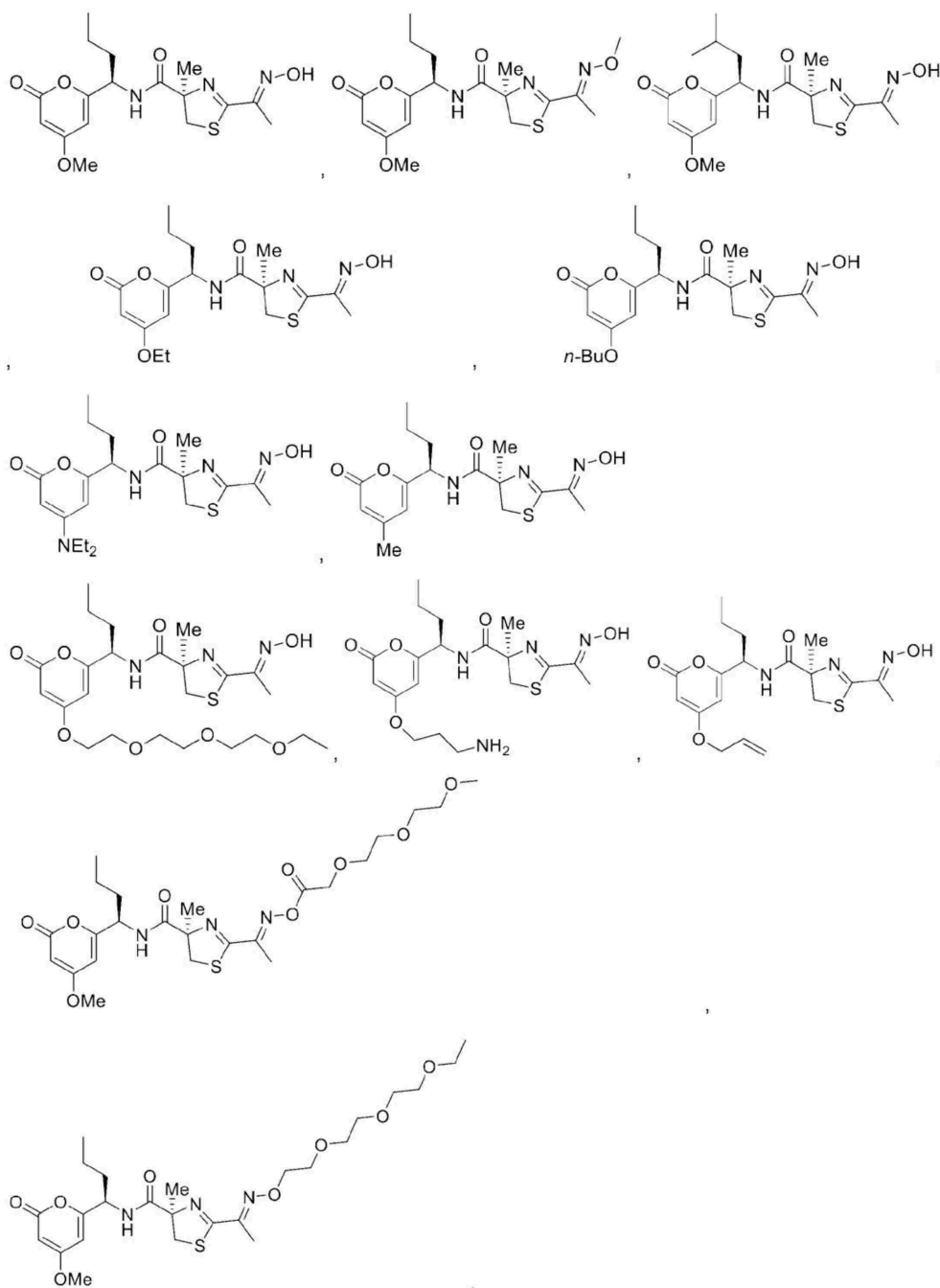
【請求項 15】

30

40

50

【化 1 1 A】



10

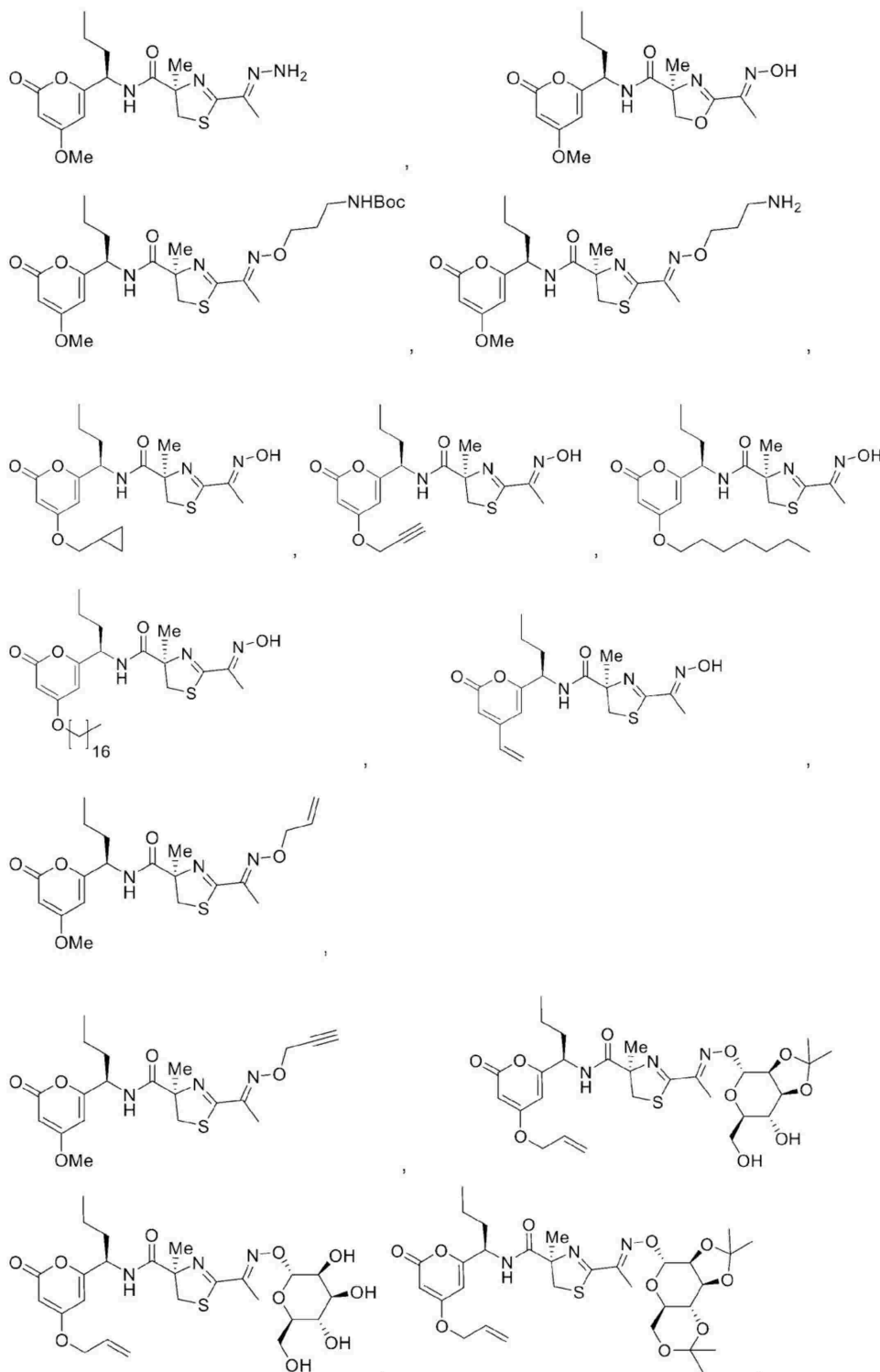
20

30

40

50

【化 1 1 B】



10

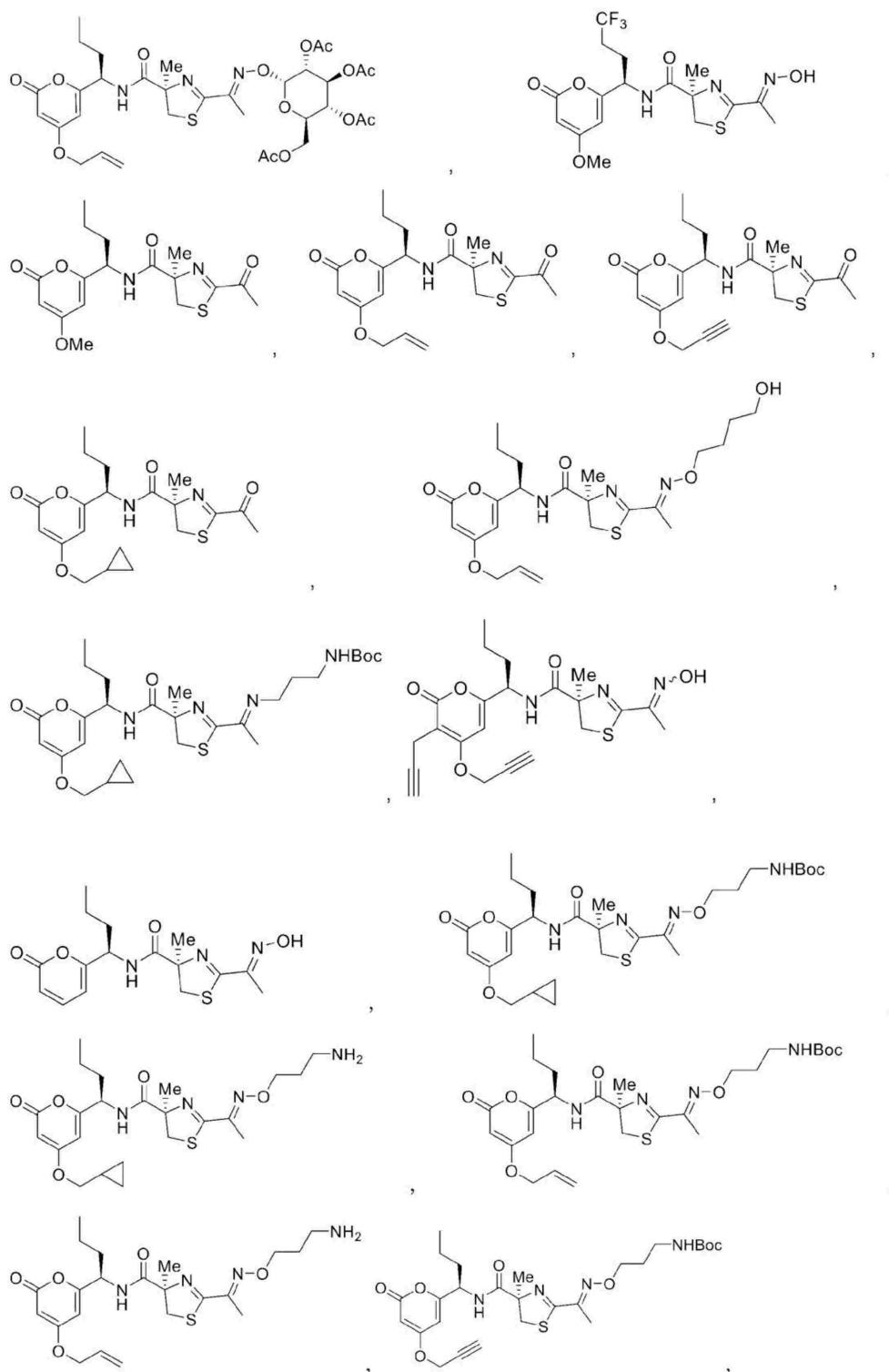
20

30

40

50

【化 1 1 C】



10

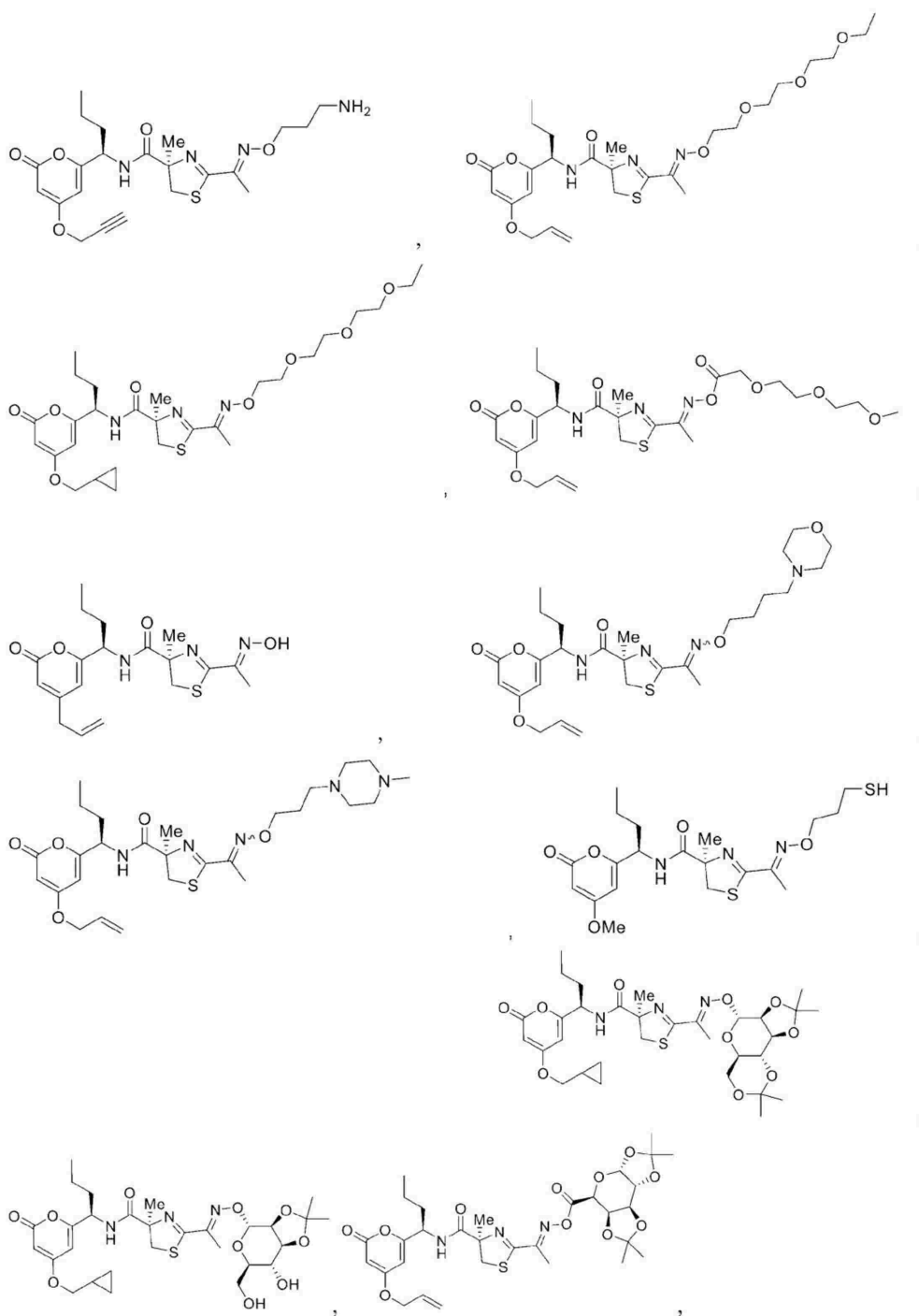
20

30

40

50

【化 1 1 D】



10

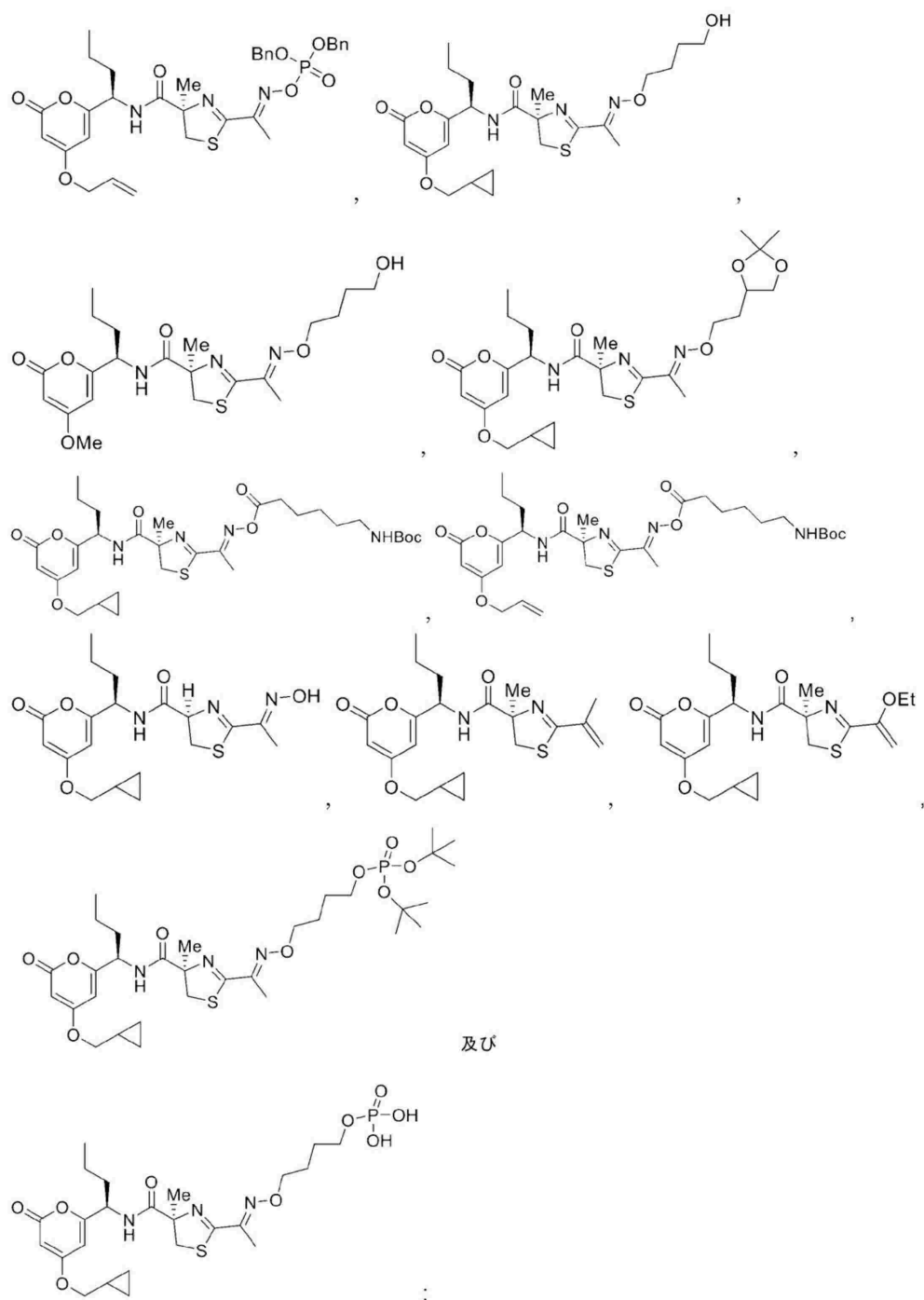
20

30

40

50

【化 1 1 E】

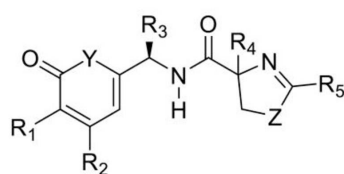


から選択される、請求項1に記載の化合物
又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

請求項1に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩

【化 1 2】



I

10

20

30

40

50

(式中、

R_1 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、

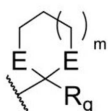
R_2 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、 $-OR_a$ 、 $-OSO_2R_b$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_c(C=O)R_f$ 及び $-NR_cSO_2R_b$ (式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、

R_3 は、ハロゲン置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、ハロゲン置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、ハロゲン置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル及び置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x であり、前記ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択され、

R_4 は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、

R_5 は、 $-C(OR_e)_2R_g$ 、 $-C(SR_e)_2R_g$ 、 $-CH(OR_a)R_g$ 、 $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$ 、 $-CH(NR_cR_d)R_g$ 、 $-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g$ 、 $-CH(NR_c-OR_h)R_g$ 、 $-(C=O)R_g$ 、 $-(C=NR_c)R_g$ 、 $-(C=N-OR_h)R_g$ 、 $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$ 、 $-(C=N-NR_cR_d)R_g$ 、 $-(C=O)OR_a$ 、 $-(C=O)NR_c-OR_h$ 及び $-(C=O)NR_cR_d$ から選択され、又は R_5 は、

【化13】



基(式中、 m は、0、1又は2であり、各 E 基は、O及びSから独立して選択される)であり、 Y は、 $-O-$ であり、 Z は、 $-O-$ 及び $-S-$ から選択され、

各 R_a 基は、水素、OHの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 及び $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1~25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_b 基は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換アリール及び置換又は非置換複素環式基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_c 基及び R_d 基は、水素、アミノの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は R_c 及び R_d 並びにこれらが結合している窒素原子は複素環式基を形成し、

各 R_e 基は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

各 R_f 基は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 及び $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1~25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_g 基は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_h 基は、水素、OHの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロア

10

20

30

40

50

ルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、 $1 \sim 25$ である)及び置換又は非置換単糖残基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

置換基 R_x は、少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル基;ハロゲン原子;オキソ基;チオ基;シアノ基;ニトロ基; OR_y ; $OCOR_y$; $OCOOR_y$; COR_y ; $COOR_y$; $CONR_yR_z$; $CONR_yR_z$; SR_y ; $S(=O)R_y$; SO_2R_y ; SSR_y ; $P(=O)(R_y)OR_z$; NR_yR_z ; NR_yCOR_z ; $NR_yC(=O)NR_yR_z$; $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$; R_y 、 OR_y 、 $OCOR_y$ 、 $OCOOR_y$ 、 NR_yR_z 、 NR_yCOR_z 及び $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$ からなる群から選択される同じでも異なってもよい1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてよい1つ又は複数の環内に6~18個の炭素原子を有するアリール基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1~12個の炭素原子を有するアルキル基を含むアラルキル基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1~12個の炭素原子を有するアルコキシ基を含むアラルキルオキシ基;及び1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5~14員複素環式基であって、1つ又は複数の置換基 R_y で任意選択で置換されている複素環式基からなる群から選択され、1つを超える任意選択の置換基が任意の所与の基上に存在する場合、前記任意選択の置換基 R_y は同じでも異なってもよく、

各 R_y 及び R_z は、水素、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、少なくとも1個のハロゲン原子で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、1つ又は複数の環内に6~18個の炭素原子を有するアリール基で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基を含むアラルキル基、及び1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5~14員複素環式基で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基を含むヘテロシクロアルキル基からなる群から独立して選択される)。

【請求項17】

請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項18】

請求項17に記載の医薬組成物を含む製剤。

【請求項19】

請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物又は請求項17に記載の医薬組成物又は請求項18に記載の製剤を含む医薬。

【請求項20】

がんの処置における使用のための請求項19に記載の医薬。

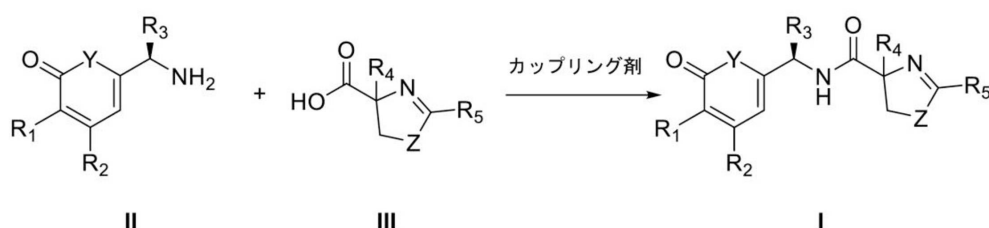
【請求項21】

前記がんが、固形腫瘍、肺がん、結腸がん、乳がん及び膵臓がんから選択される、請求項20に記載の医薬。

【請求項22】

スキームI

【化14】



(式中、 R_1 は、請求項1又は3に式Iの前記化合物のために規定された通りであり、又は必要に応じて適切に保護された基であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y 及び Z は、請求項1又は請求

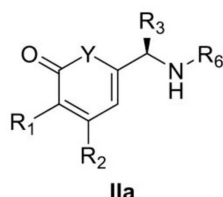
項6から14のいずれか一項に式Iの前記化合物のために規定された通りであり、又は必要に応じて適切に保護された基である)

による式IIIの化合物との式IIの化合物のカップリングを含む、請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物を得るための方法。

【請求項23】

式IIa

【化15】



10

(式中、

R_1 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、

R_2 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、 $-OR_a$ 、 OSO_2R_b 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_c(C=O)R_f$ 及び $-NR_cSO_2R_b$ (式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、

20

R_3 は、ハロゲン置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、ハロゲン置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、ハロゲン置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル及び置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x であり、前記ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択され、

R_6 は、水素及びアミノのカルバメート保護基から選択され、

Yは、-O-であり、

R_a は、水素、OHの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 及び $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、pは、1~25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、

30

各 R_b 基は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換アリール及び置換又は非置換複素環式基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_c 基及び R_d 基は、水素、アミノの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は R_c 及び R_d 並びにこれらが結合している窒素原子は複素環式基を形成し、

40

R_f は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 及び $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、pは、1~25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

置換基 R_x は、少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル基;ハロゲン原子;オキソ基;チオ基;シアノ基;ニトロ基; OR_y ; $OCOR_y$; $OCOOR_y$; COR_y ; $COOR_y$; $OCONR_yR_z$; $CONR_yR_z$; SR_y ; $S(=O)R_y$; SO_2R_y ; OSO_2OR_y ; SSR_y ; $P(=O)(R_y)OR_z$; $OP(=O)(OR_y)_2$; NR_yR_z ; $NR_yC(=O)R_z$; $NR_yC(=$

50

O)OR_z;NR_yC(=O)NR_yR_z;NR_yC(=NR_y)NR_yR_z;R_y、OR_y、OCOR_y、OCOOR_y、NR_yR_z、NR_yCOR_z及びNR_yC(=NR_y)NR_yR_zからなる群から選択される同じでも異なってもよい1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてよい1つ又は複数の環内に6～18個の炭素原子を有するアリール基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1～12個の炭素原子を有するアルキル基を含むアラルキル基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1～12個の炭素原子を有するアルコキシ基を含むアラルキルオキシ基;及び1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5～14員複素環式基であって、1つ又は複数の置換基R_yで任意選択で置換されている複素環式基からなる群から選択され、1つを超える任意選択の置換基が任意の所与の基上に存在する場合、前記任意選択の置換基R_yは同じでも異なってもよく、

10

各R_y及びR_zは、水素、C₁～C₁₂アルキル基、少なくとも1個のハロゲン原子で置換されているC₁～C₁₂アルキル基、1つ又は複数の環内に6～18個の炭素原子を有するアリール基で置換されているC₁～C₁₂アルキル基を含むアラルキル基、及び1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5～14員複素環式基で置換されているC₁～C₁₂アルキル基を含むヘテロシクロアルキル基からなる群から独立して選択される)の中間化合物

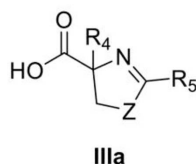
又はその塩。

【請求項24】

式IIIa

20

【化16】

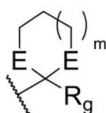


(式中、R₄は、非置換C₁～C₁₂アルキル、非置換C₂～C₁₂アルケニル及び非置換C₂～C₁₂アルキニルから選択され、

R₅は、-C(OR_e)₂R_g、-C(SR_e)₂R_g、-CH(OR_a)R_g、-CH(O-(C=O)R_f)R_g、-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g、-CH(NR_c-OR_h)R_g、-(C=O)R_g、-(C=NR_c)R_g、-(C=N-OR_h)R_g、-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g、-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g、-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)₂])R_g、-(C=N-NR_cR_d)R_g、-(C=O)OR_a、-(C=O)NR_c-OR_h、-(C=O)NR_cR_d、-(C=CH₂)R_g及び-(C=CH₂)OR_aから選択され、又はR₅は、

30

【化17】



基(式中、mは、0、1又は2であり、各E基は、O及びSから独立して選択される)であり、Zは、-O-及び-S-から選択され、

40

各R_a基は、水素、OHの保護基、置換又は非置換C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルケニル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルキニル、置換又は非置換C₃～C₆シクロアルキル-C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、-(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃及び-(CH₂CH₂O)_pCH₃(式中、pは、1～25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から独立して選択され、

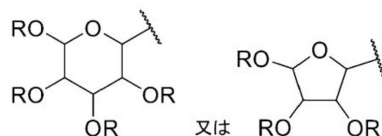
各R_c基及びR_d基は、水素、アミノの保護基、置換又は非置換C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルケニル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から独立して選択され、又はR_c及びR_d並びにこれらが結合している窒素原子は複素環式基を形成し、

50

各 R_e 基は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

各 R_f 基は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1~25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)及び式:

【化18】



10

(式中、各 R 基は、各存在において、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換又は非置換 $-(C=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル及び置換又は非置換 $-(C=O)NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は2つの隣接するOR基は、イソプロピリデンケタール又はメチレン-、メトキシメチレン-、エトキシメチレン-、エチリデン-、ベンジリデン-及び p -メトキシベンジリデン-アセタールから選択されるアセタール基を形成する)

の基から独立して選択され、

各 R_g 基は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

20

各 R_h 基は、水素、OHの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換ヘテロシクロ- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1~25である)及び置換又は非置換単糖残基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

置換基 R_x は、少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル基;ハロゲン原子;オキソ基;チオ基;シアノ基;ニトロ基; OR_y ; $OCOR_y$; $OCOOR_y$; COR_y ; $COOR_y$; $CONR_yR_z$; $CONR_yR_z$; SR_y ; $S(=O)R_y$; SO_2R_y ; OSO_2OR_y ; SSR_y ; $P(=O)(R_y)OR_z$; $OP(=O)(OR_y)_2$; NR_yR_z ; $NR_yC(=O)R_z$; $NR_yC(=O)OR_z$; $NR_yC(=O)NR_yR_z$; $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$; R_y ; OR_y ; $OCOR_y$; $OCOOR_y$; NR_yR_z ; NR_yCOR_z 及び $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$ からなる群から選択される同じでも異なってもよい1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてよい1つ又は複数の環内に6~18個の炭素原子を有するアリール基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1~12個の炭素原子を有するアルキル基を含むアラルキル基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1~12個の炭素原子を有するアルコキシ基を含むアラルキルオキシ基;及び1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5~14員複素環式基であって、1つ又は複数の置換基 R_y で任意選択で置換されている複素環式基からなる群から選択され、1つを超える任意選択の置換基が任意の所与の基上に存在する場合、前記任意選択の置換基 R_y は同じでも異なってもよく、

30

40

各 R_y 及び R_z は、水素、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、少なくとも1個のハロゲン原子で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、1つ又は複数の環内に6~18個の炭素原子を有するアリール基で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基を含むアラルキル基、及び1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5~14員複素環式基で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基を含むヘテロシクロアルキル基からなる群から独立して選択される)の中間化合物

50

又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新しい抗がん化合物、抗がん剤としてのその使用、その医薬組成物及びその合成のための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

1957年、Yamaguchi等は、ストレプトマイセス・アルチオティカス, n. sp(*Streptomyces althioticus*, n. sp)と命名されたストレプトマイセスからのアルチオマイシンの単離を報告した(Yamaguchi, H等、J. of Antibiotics A、1957年、10巻、195～200頁)。この論文には、グラム陽性細菌及びグラム陰性細菌の両方に対するその抗菌活性も開示されている。

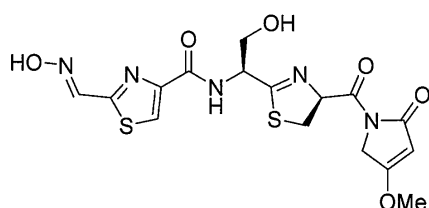
10

【0003】

その構造は、1974年にUmezawa等(J. of Antibiotics 1974年、27巻、897～899頁)によって解明された。

【0004】

【化1】



アルチオマイシン

20

【0005】

いくつかの胃及び肝臓がん細胞株に対するアルチオマイシンの細胞障害活性が国際特許出願公開第2002/066046号に記載された。特にアルチオマイシンは、胃がん細胞株SNU-638、SNU-216及びAGS(それぞれ0.77 μ M、0.77 μ M及び0.85 μ M)並びに肝臓がん細胞株HepG2、Hep3B及びSK-HEP-1(それぞれ1.43 μ M、0.88 μ M及び0.81 μ M)に対してマイクロモル範囲内のIC₅₀値を有していた。

30

【0006】

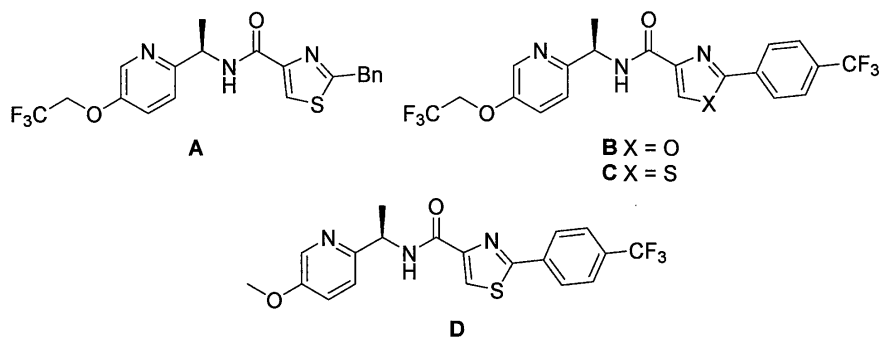
国際特許出願公開第2010/137351号には化合物A～Dが開示されており、これらは、マイクロモル範囲内のIC₅₀値を有する、Nav1.3及びNav1.7等のテトロドトキシン感受性(TTX-S)遮断薬としてのT型カルシウムチャネル又は電位型ナトリウムチャネルの遮断活性を有する。この特許出願には、がんを含むいくつかの疾患の処置におけるこれらの化合物の使用も開示されている。

40

【0007】

50

【化2】



10

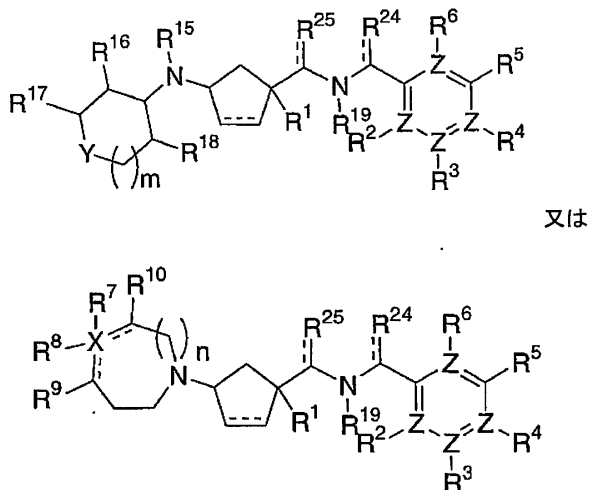
【0008】

国際特許出願公開第2005/014537号には、ケモカイン受容体活性のモジュレーターである一般式:

【0009】

【化3】

20



30

【0010】

(式中、 $R^1 \sim R^{10}$ 、 $R^{15} \sim R^{19}$ 、 $R^{24} \sim R^{25}$ 、 X 、 Y 、 Z 、 m 及び n はいくつかの意味を取る)の化合物並びに炎症性及び免疫調節の障害及び疾患の予防又は処置におけるその使用が開示されている。

40

【0011】

がんは動物及びヒトにおける主な死因であるので、活性があり且つがんを患う患者への投与が安全である更なる抗がん治療を得るために取組みが行われてきており、行われ続ける。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【文献】国際特許出願公開第2002/066046号

【文献】国際特許出願公開第2010/137351号

50

【文献】国際特許出願公開第2005/014537号

【非特許文献】

【0013】

【文献】Yamaguchi, H等、J. of Antibiotics A、1957年、10巻、195～200頁

【文献】Umezawa等、J. of Antibiotics 1974年、27巻、897～899頁

【文献】Wuts, P.G.M.及びGreene T.W.、Protecting Groups in Organic Synthesis、第4版、Wiley-Interscience

【文献】Kocienski P.J.、Protecting Groups、第3版、Georg Thieme Verlag

【文献】March's Advanced Organic Chemistry、第6版、2007年、Wiley Interscience

10

【文献】Marfey, P.、Carlsberg Res. Commun.、1984年、49巻、591～596頁

【文献】Singh等、J. Org. Chem.、2004年、69巻、4551～4554頁

【文献】Recent Res. Devel. Organic Chem.、2004年、8巻、323～339頁

【文献】Bioorg. Med. Chem.、2013年、21巻、4839～4845頁

【文献】Yamada, T.等(1986)、Establishment of a human pancreatic adenocarcinoma cell line (PSN-1) with amplifications of both c-myc and activated c-Ki-ras by a point mutation、Biochem. Biophys. Res. Commun.、140巻、167～173頁

【文献】V. Vichai及びK. Kirtikara (2006)、Nature Protoc.、1巻、1112～1116頁

【文献】Boyd MR及びPaull KD.、Drug Dev. Res.、1995年、34巻、91～104頁

【発明の概要】

20

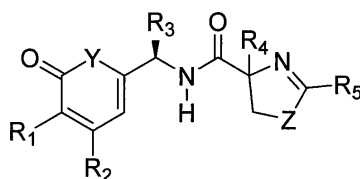
【課題を解決するための手段】

【0014】

第1の態様において、本発明は、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルを対象とする

【0015】

【化4】



I

30

【0016】

(式中、

R₁は、水素、ハロゲン、置換又は非置換C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルケニル及び置換又は非置換C₂～C₁₂アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択され、

40

R₂は、水素、ハロゲン、置換又は非置換C₁～C₂₄アルキル、置換又は非置換C₂～C₂₄アルケニル、置換又は非置換C₂～C₂₄アルキニル、-OR_a、-OSO₂R_b、-NR_cR_d、-NR_c(C=O)R_f及び-NR_cSO₂R_b(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択され、

R₃は、ハロゲン置換又は非置換C₁～C₁₂アルキル、ハロゲン置換又は非置換C₂～C₁₂アルケニル、ハロゲン置換又は非置換C₂～C₁₂アルキニル及び置換又は非置換C₃～C₆シクロアルキル-C₁～C₁₂アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xであり、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択され、

50

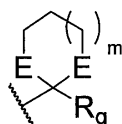
R₄は、水素、置換又は非置換C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルケニル及び置換又は非置換C₂～C₁₂アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択され、

R₅は、-C(OR_e)₂R_g、-C(SR_e)₂R_g、-CH(OR_a)R_g、-CH(O-(C=O)R_f)R_g、-CH(NR_cR_d)R_g、-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g、-CH(NR_c-OR_h)R_g、-(C=O)R_g、-(C=NR_c)R_g、-(C=N-OR_h)R_g、-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g、-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g、-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)₂])R_g、-(C=N-NR_cR_d)R_g、-(C=O)OR_a、-(C=O)NR_c-OR_h、-(C=O)NR_cR_d、-(C=CH₂)R_g及び-(C=CH₂)OR_aから選択され、又はR₅は、

【0017】

【化5】

10



【0018】

基(式中、mは、0、1又は2であり、各E基は、O及びSから独立して選択される)であり、Y及びZは、-O-、-S-、-(NH)-及び-(NProt^{NH})-(式中、Prot^{NH}は、アミノの保護基である)から独立して選択され、

20

各R_a基は、水素、OHの保護基、置換又は非置換C₁～C₂₄アルキル、置換又は非置換C₂～C₂₄アルケニル、置換又は非置換C₂～C₂₄アルキニル、置換又は非置換C₃～C₆シクロアルキル-C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、-(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃及び-(CH₂CH₂O)_pCH₃(式中、pは、1～約25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から独立して選択され、

各R_b基は、置換又は非置換C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルケニル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルキニル、置換又は非置換アリール及び置換又は非置換複素環式基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から独立して選択され、

30

各R_c基及びR_d基は、水素、アミノの保護基、置換又は非置換C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルケニル及び置換又は非置換C₂～C₁₂アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から独立して選択され、又はR_c及びR_d並びにこれらが結合している窒素原子は複素環式基を形成し、

各R_e基は、置換又は非置換C₁～C₁₂アルキル基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)であり、

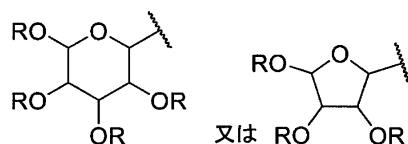
各R_f基は、水素、置換又は非置換C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルケニル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルキニル、-CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃、-CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₃(式中、pは、1～約25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)及び式:

40

【0019】

50

【化6】



【0020】

(式中、各R基は、各存在において、水素、置換又は非置換C₁～C₆アルキル基、置換又は非置換-(C=O)-(C₁～C₆)アルキル及び置換又は非置換-(C=O)NH(C₁～C₆)アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から独立して選択され、又は2つの隣接するOR基は、イソプロピリデンケタール又はメチレン-、メトキシメチレン-、エトキシメチレン-、エチリデン-、ベンジリデン-及びp-メトキシベンジリデン-アセタールから選択されるアセタール基を形成する)

の基から独立して選択され、

各R_g基は、水素、置換又は非置換C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルケニル及び置換又は非置換C₂～C₁₂アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から独立して選択され、

各R_h基は、水素、OHの保護基、置換又は非置換C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルケニル、置換又は非置換C₂～C₁₂アルキニル、置換又は非置換C₃～C₆シクロアルキル-C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換ヘテロシクロ-C₁～C₁₂アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、-(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃、-(CH₂CH₂O)_pCH₃(式中、pは、1～約25である)及び置換又は非置換単糖残基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から独立して選択され、

置換基R_xは、少なくとも1つのR_y基で任意選択で置換されてよいC₁～C₁₂アルキル基;少なくとも1つのR_y基で任意選択で置換されてよいC₂～C₁₂アルケニル基;少なくとも1つのR_y基で任意選択で置換されてよいC₂～C₁₂アルキニル基;ハロゲン原子;オキソ基;チオ基;シアノ基;ニトロ基;OR_y;OCOR_y;OCOOR_y;COR_y;COOR_y;OCONR_yR_z;CONR_yR_z;SR_y;S(=O)R_y;SO₂R_y;OSO₂OR_y;SSR_y;P(=O)(R_y)OR_z;OP(=O)(OR_y)₂;NR_yR_z;NR_yC(=O)R_z;NR_yC(=O)OR_z;NR_yC(=O)NR_yR_z;NR_yC(=NR_y)NR_yR_z;R_y、OR_y、OCOR_y、OCOOR_y、NR_yR_z、NR_yCOR_z及びNR_yC(=NR_y)NR_yR_zからなる群から選択される同じでも異なってもよい1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてよい1つ又は複数の環内に6～18個の炭素原子を有するアリール基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1～12個の炭素原子を有するアルキル基を含むアラルキル基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1～12個の炭素原子を有するアルコキシ基を含むアラルキルオキシ基;及び1つ又は複数の置換基R_yで任意選択で置換されており、1つを超える任意選択の置換基が任意の所与の基上に存在する場合、任意選択の置換基R_yは同じでも異なってもよい、1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5～14員複素環式基からなる群から選択され、

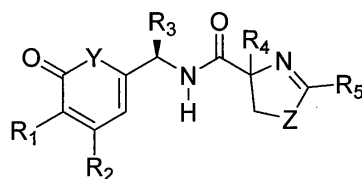
各R_y及びR_zは、水素、C₁～C₁₂アルキル基、少なくとも1個のハロゲン原子で置換されているC₁～C₁₂アルキル基、1つ又は複数の環内に6～18個の炭素原子を有するアリール基で置換されているC₁～C₁₂アルキル基を含むアラルキル基、及び1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5～14員複素環式基で置換されているC₁～C₁₂アルキル基を含むヘテロシクロアルキル基からなる群から独立して選択される)。

【0021】

更なる態様において、本発明は、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルを対象とする

【0022】

【化7】



I

【0023】

(式中、

R₁は、水素、ハロゲン、置換又は非置換C₁~C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂~C₁₂アルケニル及び置換又は非置換C₂~C₁₂アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択され、

R₂は、水素、ハロゲン、置換又は非置換C₁~C₂₄アルキル、置換又は非置換C₂~C₂₄アルケニル、置換又は非置換C₂~C₂₄アルキニル、-OR_a、-OSO₂R_b、-NR_cR_d、-NR_c(C=O)R_f及び-NR_cSO₂R_b(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択され、

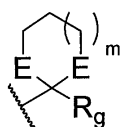
R₃は、ハロゲン置換又は非置換C₁~C₁₂アルキル、ハロゲン置換又は非置換C₂~C₁₂アルケニル、ハロゲン置換又は非置換C₂~C₁₂アルキニル及び置換又は非置換C₃~C₆シクロアルキル-C₁~C₁₂アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xであり、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択され、

R₄は、水素、置換又は非置換C₁~C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂~C₁₂アルケニル及び置換又は非置換C₂~C₁₂アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択され、

R₅は、-C(OR_e)₂R_g、-C(SR_e)₂R_g、-CH(OR_a)R_g、-CH(O-(C=O)R_f)R_g、-CH(NR_cR_d)R_g、-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g、-CH(NR_c-OR_h)R_g、-(C=O)R_g、-(C=NR_c)R_g、-(C=N-OR_h)R_g、-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g、-(C=N-NR_cR_d)R_g、-(C=O)OR_a、-(C=O)NR_c-OR_h及び-(C=O)NR_cR_dから選択され、又はR₅は、

【0024】

【化8】



【0025】

基(式中、mは、0、1又は2であり、各E基は、O及びSから独立して選択される)であり、Y及びZは、-O-、-S-、-(NH)-及び-(NProt^{NH})-(式中、Prot^{NH}は、アミノの保護基である)から独立して選択され、

各R_a基は、水素、OHの保護基、置換又は非置換C₁~C₂₄アルキル、置換又は非置換C₂~C₂₄アルケニル、置換又は非置換C₂~C₂₄アルキニル、置換又は非置換C₃~C₆シクロア

ルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 及び $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1～約25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_b 基は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換アリール及び置換又は非置換複素環式基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_c 基及び R_d 基は、水素、アミノの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は R_c 及び R_d 並びにこれらが結合している窒素原子は複素環式基を形成し、

各 R_e 基は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

各 R_f 基は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 及び $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1～約25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_g 基は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_h 基は、水素、OHの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1～約25である)及び置換又は非置換単糖残基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

置換基 R_x は、少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル基;ハロゲン原子;オキソ基;チオ基;シアノ基;ニトロ基; OR_y ; $OCOR_y$; $OCOOR_y$; COR_y ; $COOR_y$; $CONR_yR_z$; $CONR_yR_z$; SR_y ; $S(=O)R_y$; SO_2R_y ; SSR_y ; $P(=O)(R_y)OR_z$; NR_yR_z ; NR_yCOR_z ; $NR_yC(=O)NR_yR_z$; $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$; R_y ; OR_y ; $OCOR_y$; $OCOOR_y$; NR_yR_z ; NR_yCOR_z 及び $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$ からなる群から選択される同じでも異なってもよい1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてよい1つ又は複数の環内に6～18個の炭素原子を有するアリール基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1～12個の炭素原子を有するアルキル基を含むアラルキル基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1～12個の炭素原子を有するアルコキシ基を含むアラルキルオキシ基;及び1つ又は複数の置換基 R_y で任意選択で置換されており、1つを超える任意選択の置換基が任意の所与の基上に存在する場合、任意選択の置換基 R_y は同じでも異なってもよい、1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5～14員複素環式基からなる群から選択され、

各 R_y 及び R_z は、水素、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、少なくとも1個のハロゲン原子で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、1つ又は複数の環内に6～18個の炭素原子を有するアリール基で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基を含むアラルキル基、及び1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5～14員複素環式基で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基を含むヘテロシクロアルキル基からなる群から独立して選択される)。

[0026]

本発明の更なる態様において、本発明による化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が提供される。

[0027]

10

20

30

40

50

本発明のその上更なる態様において、本発明による医薬組成物を含む投与形態が提供される。

【0028】

本発明のその上更なる態様において、医薬としての使用のための本発明による化合物、医薬組成物又は投与形態が提供される。

【0029】

本発明のその上更なる態様において、がんの処置における使用のための本発明による化合物、医薬組成物又は投与形態が提供される。

【0030】

本発明のその上更なる態様において、医薬、好ましくはがんの処置のための医薬の製造のための、本発明による化合物、医薬組成物又は投与形態の使用が提供される。

10

【0031】

本発明のその上更なる態様において、それを必要とする患者に、特にヒトに有効量の本発明による化合物を投与する工程、有効量の本発明による医薬組成物を投与する工程又は有効量の本発明による投与形態を投与する工程を含む、がんの予防又は処置のための方法が提供される。

【0032】

本発明のその上更なる態様において、がんの処置のための、本発明による化合物の使用が提供される。

【0033】

20

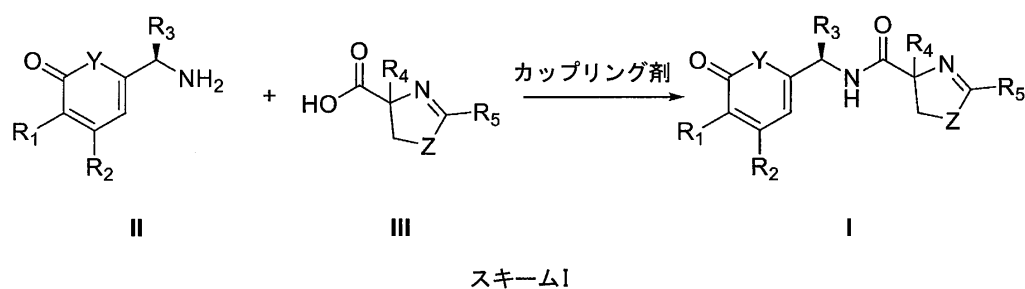
本発明のその上更なる態様において、治療上有効な量の本発明による化合物と、薬学的に許容される担体とを含むキットが提供される。キットは、好ましくは、がんの処置における使用のためのものである。

【0034】

本発明のその上更なる態様において、スキームI:

【0035】

【化9】



30

【0036】

40

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y 及び Z は、式Iの化合物において定義された通りであり、又は必要に応じて適切に保護された基である)

による式IIIの化合物との式IIの化合物のカップリングを含む、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルを得るための方法が提供される。

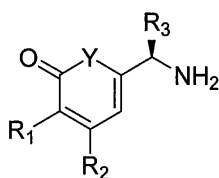
【0037】

本発明のその上更なる態様において、本明細書において定義される式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの製造における式IIの中間化合物又はその塩の使用が提供される:

【0038】

50

【化 1 0】



II

10

【0 0 3 9】

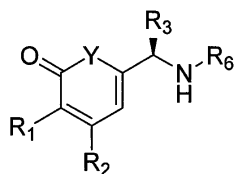
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び Y は、式Iの化合物のために定義された通りであり、又は必要に応じて適切に保護された基である)。

【0 0 4 0】

本発明のその上更なる態様において、式IIa:

【0 0 4 1】

【化 1 1】



IIa

20

【0 0 4 2】

(式中、

R_1 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、

R_2 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、 $-OR_a$ 、 $-OSO_2R_b$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_c(C=O)R_f$ 及び $-NR_cSO_2R_b$ (式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、

R_3 は、ハロゲン置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、ハロゲン置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、ハロゲン置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル及び置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x であり、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択され、

R_6 は、水素及びアミノのカルバメート保護基から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(NH)-$ 及び $-(NProt^{NH})-$ (式中、 $Prot^{NH}$ は、アミノの保護基である)から選択され、但し、 R_2 が水素であるときは、 Y は、 $-O-$ 及び $-S-$ から選択され、

R_a は、水素、OHの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 及び $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1～約25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、

30

40

50

各 R_b 基は、置換又は非置換 $C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2\sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2\sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換アリール及び置換又は非置換複素環式基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_c 基及び R_d 基は、水素、アミノの保護基、置換又は非置換 $C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2\sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2\sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は R_c 及び R_d 並びにこれらが結合している窒素原子は複素環式基を形成し、

R_f は、水素、置換又は非置換 $C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2\sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2\sim C_{12}$ アルキニル、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ (式中、 p は、1～約25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

置換基 R_x は、少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_1\sim C_{12}$ アルキル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2\sim C_{12}$ アルケニル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2\sim C_{12}$ アルキニル基;ハロゲン原子;オキソ基;チオ基;シアノ基;ニトロ基; OR_y ; OCOR_y ; OCOOR_y ; COR_y ; COOR_y ; CONR_yR_z ; CONR_yR_z ; SR_y ; $\text{S}(=\text{O})\text{R}_y$; SO_2R_y ; OSO_2OR_y ; SSR_y ; $\text{P}(=\text{O})(\text{R}_y)\text{OR}_z$; $\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}_y)_2$; NR_yR_z ; $\text{NR}_y\text{C}(=\text{O})\text{R}_z$; $\text{NR}_y\text{C}(=\text{O})\text{OR}_z$; $\text{NR}_y\text{C}(=\text{O})\text{NR}_y\text{R}_z$; $\text{NR}_y\text{C}(=\text{NR}_y)\text{NR}_y\text{R}_z$; R_y 、 OR_y 、 OCOR_y 、 OCOOR_y 、 NR_yR_z 、 NR_yCOR_z 及び $\text{NR}_y\text{C}(=\text{NR}_y)\text{NR}_y\text{R}_z$ からなる群から選択される同じでも異なってもよい1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてよい1つ又は複数の環内に6～18個の炭素原子を有するアリール基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1～12個の炭素原子を有するアルキル基を含むアラルキル基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1～12個の炭素原子を有するアルコキシ基を含むアラルキルオキシ基;及び1つ又は複数の置換基 R_y で任意選択で置換されており、1つを超える任意選択の置換基が任意の所与の基上に存在する場合、任意選択の置換基 R_y は同じでも異なってもよい、1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5～14員複素環式基からなる群から選択され、

各 R_y 及び R_z は、水素、 $C_1\sim C_{12}$ アルキル基、少なくとも1個のハロゲン原子で置換されている $C_1\sim C_{12}$ アルキル基、1つ又は複数の環内に6～18個の炭素原子を有するアリール基で置換されている $C_1\sim C_{12}$ アルキル基を含むアラルキル基、及び1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5～14員複素環式基で置換されている $C_1\sim C_{12}$ アルキル基を含むヘテロシクロアルキル基からなる群から独立して選択される)の中間化合物

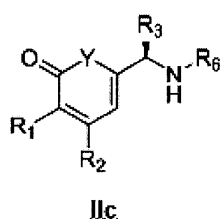
又はその塩が提供される。

【0043】

本発明のその上更なる態様において、本明細書において定義される式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの製造における式IIcの中間化合物又はその塩の使用が提供される:

【0044】

【化12】



10

20

30

40

50

【0045】

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び Y は、式Iの化合物のために定義された通りであり、又は必要に応じて適切に保護された基であり、 R_6 は、水素及びアミノのカルバメート保護基から選択される)。

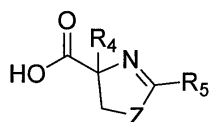
【0046】

本発明のその上更なる態様において、本明細書において定義される式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの製造における式IIIの中間化合物又はその塩の使用が提供される：

【0047】

【化13】

10



III

20

【0048】

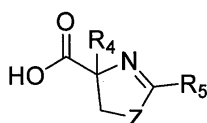
(式中、 R_4 、 R_5 及び Z は、式Iの化合物のために定義された通りであり、又は必要に応じて適切に保護された基である)。

【0049】

本発明のその上更なる態様において、式IIIa:

【0050】

【化14】



IIIa

30

【0051】

(式中、 R_4 は、非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニルから選択され、

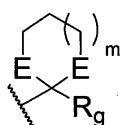
40

R_5 は、 $-C(OR_e)_2R_g$ 、 $-C(SR_e)_2R_g$ 、 $-CH(OR_a)R_g$ 、 $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$ 、 $-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g$ 、 $-CH(NR_c-OR_h)R_g$ 、 $-(C=O)R_g$ 、 $-(C=NR_c)R_g$ 、 $-(C=N-OR_h)R_g$ 、 $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$ 、 $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$ 、 $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$ 、 $-(C=N-NR_cR_d)R_g$ 、 $-(C=O)OR_a$ 、 $-(C=O)NR_c-OR_h$ 、 $-(C=O)NR_cR_d$ 、 $-(C=CH_2)R_g$ 及び $-(C=CH_2)OR_a$ から選択され、又は R_5 は、

【0052】

50

【化 1 5】



【0053】

基(式中、 m は、0、1又は2であり、各 E 基は、 O 及び S から独立して選択される)であり、 Z は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(NH)-$ 及び $-(N\text{Prot}^{\text{NH}})-$ (式中、 Prot^{NH} は、アミノの保護基である)から選択され、

各 R_a 基は、水素、 OH の保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 及び $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1～約25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

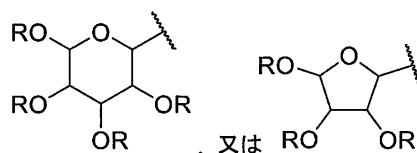
各 R_c 基及び R_d 基は、水素、アミノの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は R_c 及び R_d 並びにこれらが結合している窒素原子は複素環式基を形成し、

各 R_e 基は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

各 R_f 基は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1～約25であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)及び式:

【0054】

【化 1 6】



【0055】

(式中、各 R 基は、各存在において、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換又は非置換 $-(C=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル及び置換又は非置換 $-(C=O)NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は2つの隣接する OR 基は、イソプロピリデンケタール又はメチレン-、メトキシメチレン-、エトキシメチレン-、エチリデン-、ベンジリデン-及び p -メトキシベンジリデン-アセタールから選択されるアセタール基を形成する)

の基から独立して選択され、

各 R_g 基は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

各 R_h 基は、水素、OHの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換ヘテロシクロ- $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換複素環式基、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1～約25である)及び置換又は非置換単糖残基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

置換基 R_x は、少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル基;少なくとも1つの R_y 基で任意選択で置換されてよい $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル基;ハロゲン原子;オキソ基;チオ基;シアノ基;ニトロ基; OR_y ; $OCOR_y$; $OCOOR_y$; COR_y ; $COOR_y$; $CONR_yR_z$; $CONR_yR_z$; SR_y ; $S(=O)R_y$; SO_2R_y ; OSO_2OR_y ; SSR_y ; $P(=O)(R_y)OR_z$; $OP(=O)(OR_y)_2$; NR_yR_z ; $NR_yC(=O)R_z$; $NR_yC(=O)OR_z$; $NR_yC(=O)NR_yR_z$; $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$; R_y 、 OR_y 、 $OCOR_y$ 、 $OCOOR_y$ 、 NR_yR_z 、 NR_yCOR_z 及び $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$ からなる群から選択される同じでも異なってもよい1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されてよい1つ又は複数の環内に6～18個の炭素原子を有するアリール基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1～12個の炭素原子を有するアルキル基を含むアラルキル基;上記で定義された任意選択で置換されたアリール基で置換された1～12個の炭素原子を有するアルコキシ基を含むアラルキルオキシ基;及び1つ又は複数の置換基 R_y で任意選択で置換されており、1つを超える任意選択の置換基が任意の所与の基上に存在する場合、任意選択の置換基 R_y は同じでも異なってもよい、1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5～14員複素環式基からなる群から選択され、

各 R_y 及び R_z は、水素、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、少なくとも1個のハロゲン原子で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、1つ又は複数の環内に6～18個の炭素原子を有するアリール基で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基を含むアラルキル基、及び1つ又は複数の環を有し、且つ前記環内に少なくとも1個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む飽和又は不飽和の5～14員複素環式基で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基を含むヘテロシクロアルキル基からなる群から独立して選択される)の中間化合物又はその塩が提供される。

【0056】

本発明のその上更なる態様において、イシカイメン(Lithistida)目テオネラ(Theonellidae)科ディスコデルミア(Discodermia)属の海綿(du Bocage 1869)からの化合物1の単離及び単離化合物からの誘導体の生成が提供される。

【0057】

本発明のその上更なる態様において、精製化合物1が提供される。

【0058】

本発明のその上更なる態様において、単離化合物1が提供される。

【0059】

本発明のその上更なる態様において、約80%超、約90%超、約95%超、約98%超、約99%超、約99.5%超又は約99.9%超の純度の化合物1が提供される。

【0060】

本発明のその上更なる態様において、非晶形の化合物1が提供される。

【0061】

本発明のその上更なる態様において、結晶形の化合物1が提供される。

【0062】

更なる態様において、結晶形の化合物1を含む組成物が提供される。その上更なる実施形態において、組成物は、少なくとも30%結晶形の、少なくとも50%結晶形の、少なくとも75%結晶形の、少なくとも90%結晶形の、少なくとも95%結晶形の、少なくとも99%結晶形の、又は約100%結晶形の化合物1を含んでよい。

【0063】

本発明のその上更なる態様において、化合物1の薬学的に許容される塩又はエステルが提供される。

【0064】

本発明のその上更なる態様において、化合物1の溶媒和物、例えば水和物が提供される。

【0065】

本発明のその上更なる態様において、化合物1の安定な組成物が提供される。

【0066】

本発明のその上更なる態様において、化合物1又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの固体医薬組成物(錠剤、丸剤、カプセル剤又は顆粒剤を含む)又は液体組成物(溶液、懸濁液又は乳濁液を含む)が提供される。

【0067】

本発明のその上更なる態様において、化合物1又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの経口、局所又は非経口投与のために適合された医薬組成物が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0068】

以下の実施形態は、本発明のすべての態様に当てはまる。

【0069】

本明細書においてマーカッシュ式により定義された化合物において、基は以下のガイダンスに従って選択することができる。

【0070】

アルキル基は分岐又は非分岐でよく、好ましくは1～約24個の炭素原子を有してよい。アルキル基の1つの好ましいクラスは、1～約12個の炭素原子を有する。アルキル基の1つのより好ましいクラスは、1～約8個の炭素原子又は1～約6個の炭素原子を有する。更により好ましいのは、1個、2個、3個又は4個の炭素原子を有するアルキル基である。メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、sec-ブチル及びイソブチルが、本発明の化合物中の特に好ましいアルキル基である。本明細書において使用されるとき、アルキルという用語は、他に記載されていない限り、環式基は少なくとも3個の炭素環員を含むことになるが、環式基及び非環式基の両方を指す。

【0071】

シクロアルキルアルキル基は、シクロアルキル基で置換された非環式アルキル基である。シクロアルキルアルキル基の好ましいクラスは、3～約6個の炭素環原子を有するシクロアルキル部分及び1～約12個の炭素原子を有するアルキル部分を有する。シクロアルキルアルキル基の1つのより好ましいクラスは、3～約4個の炭素環原子を有するシクロアルキル部分及び1～約6個の炭素原子を有するアルキル部分を有する。シクロプロピルメチルが、本発明の化合物中の特に好ましいシクロアルキル基である。

【0072】

本発明の化合物中の好ましいアルケニル基及びアルキニル基は分岐又は非分岐でよく、1個又は複数の不飽和結合及び2～約12個の炭素原子を有してよい。アルケニル基及びアルキニル基の1つのより好ましいクラスは、2～約8個の炭素原子又は2～約6個の炭素原子を有する。更により好ましいのは、2個、3個又は4個の炭素原子を有するアルケニル基及びアルキニル基である。本明細書において使用されるアルケニル及びアルキニルという用語は、環式基は少なくとも3個の炭素環員を含むことになるが、環式基及び非環式基の両方を指す。

【0073】

本発明の化合物中の適したアリール基には、分離及び/又は縮合アリール基を含む多環化合物を含む単環及び多環化合物が含まれる。典型的なアリール基は、1～3個の分離環及び/又は縮合環並びに6～約18個の炭素環原子を含む。好ましくはアリール基は、6～約14個の炭素環原子を含む。特別に好ましいアリール基には、置換又は非置換フェニル、置換又は非置換ナフチル、置換又は非置換ビフェニル、置換又は非置換フェナントリル及び置換又は非置換アントリルが含まれる。最も好ましいアリール基は置換又は非置換フェニルで

10

20

30

40

50

ある。

【0074】

適した複素環式基は、飽和又は不飽和でよく、且つヘテロ芳香族基及びヘテロ脂環式基が含まれてよく、これらのうちの後者は部分不飽和でよく、これらの芳香族基及び脂環式複素環式基の両方が、1～3個の分離環及び/又は縮合環並びに5～約18個の環原子を含む。好ましくはヘテロ芳香族基及びヘテロ脂環式基は、5～約10個の環原子、より好ましくは5個、6個又は7個の環原子を含む。本発明の化合物中の適した複素環式芳香族基は、N、O又はS原子から選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含み、例えば、8-クマリニルを含むクマリニル、8-キノリル、イソキノリルを含むキノリル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ピリダジニル、トリアジニル、シンノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル及びフロピリジルが含まれる。本発明の化合物中の適したヘテロ脂環式基は、N、O又はS原子から選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含み、例えば、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプチル、3H-インドリル及びキノリジニルが含まれる。

【0075】

ヘテロシクロアルキル基は、複素環式基で置換された非環式アルキル基である。ヘテロシクロアルキル基の好ましいクラスは、5～約10個の環原子と、O、N及びSから独立して選択された1個又は2個のヘテロ原子とを有する複素環式部分、並びに1～約6個の炭素原子を有するアルキル部分を有する。シクロアルキルアルキル基の1つのより好ましいクラスは、5～6個の環原子と、O及びNから独立して選択された1個又は2個のヘテロ原子とを有する複素環式部分、並びに1～約6個の炭素原子を有するアルキル部分を有する。更により好ましいのは、置換又は非置換モルホリノ-C₃～C₅アルキル及び置換又は非置換ピペラジニル-C₃～C₅アルキルである。[4λ²-モルホリン]-(CH₂)₄-及び[1-メチル-4λ²-ピペラジン]-(CH₂)₃が、本発明の化合物中の最も好ましいヘテロシクロアルキル基である。

【0076】

適した単糖には、末端位にアルデヒド官能基を持つ糖であるアルドース、とりわけ6個の炭素原子を有する糖であるアルドヘキソース、又は5個の炭素原子を有する糖であるアルドペントース、好ましくはアルドヘキソースが含まれる。したがって、適した単糖は、特にD型若しくはL型のアロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、リボース、アラビノース、キシロース又はリキソースになる。単糖は、好ましくは環化型、特に6員環であるピラノース型又は5員環であるフラノース型になる。これらの場合、糖が持つアルデヒド官能基は、擬アルデヒド(pseudoaldehyde)官能基とも呼ばれるヘミアセタール型である。特に好ましいのはピラノース型である。

【0077】

「単糖残基」により、本発明の文脈において、単糖の官能基であるアルデヒド又は擬アルデヒドとヒドロキシ(OH)官能基との間の縮合反応の後、その炭素原子1を介して分子の残りの部分に結合されている上記で定義された単糖の部分を意味する。

【0078】

本発明の化合物中の適したハロゲン基又はハロゲン置換基には、F、Cl、Br及びIが含まれる。フッ素が、本発明の化合物中の最も好ましいハロゲン基である。

【0079】

ハロゲン置換基という用語は、1つ又は複数の適した位置において1個又は複数のハロゲン原子で置換された基を指し、ここで、各ハロゲン置換基におけるハロゲン原子は同じでも異なってもよい。

【0080】

「薬学的に許容される塩」及び「エステル」という用語は、患者に投与すると本明細書に記載されるような化合物を(直接的又は間接的に)提供することができる任意の薬学的に許容される塩又はエステルを指す。しかし、薬学的に許容されない塩は薬学的に許容される塩の調製において有用であり得るので、薬学的に許容されない塩も本発明の範囲内に入ることを理解されたい。塩の調製は、当技術分野において既知の方法により行うことができる。

10

【0081】

例えば、本明細書において提供される化合物の薬学的に許容される塩は、塩基性又は酸性部分を含む親化合物から従来の化学的方法により合成される。一般に、このような塩は、例えば、水中又は有機溶媒中又は両方の混合物中で遊離酸又は遊離塩基の形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な塩基又は酸と反応させることにより調製される。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、2-プロパノール又はアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。酸付加塩の例には、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸付加塩、並びに例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩等の有機酸付加塩が含まれる。アルカリ付加塩の例には、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩及びアンモニウム塩等の無機塩、並びに例えばエチレンジアミン塩、エタノールアミン塩、N,N-ジアルキレンエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩及び塩基性アミノ酸塩等の有機アルカリ塩が含まれる。

20

【0082】

本発明の化合物は、遊離化合物又は溶媒和物(例えば水和物)としての非晶形又は結晶形でよく、すべての形態が本発明の範囲内であることが意図される。溶媒和の方法は、当技術分野内で一般に既知である。

30

【0083】

未指定の立体化学を有する不斉炭素周りの立体異性が可能であり、したがってこのような場合、不斉炭素は(R)配置又は(S)配置を有することができる。分子中に存在する他の不斉炭素と共にこのような不斉炭素の特定の配置により生成されたすべてのジアステレオマー及びそれらの混合物が本発明の範囲内とみなされる。二重結合周りの立体異性(幾何異性)も可能であり、したがっていくつかの場合において分子は(E)-異性体又は(Z)-異性体として存在し得る。分子がいくつかの二重結合を含む場合、二重結合は、分子の他の二重結合の立体異性と同じか又は異なり得るそれ自体の立体異性を有することになる。更に、本明細書において言及される化合物はアトロプ異性体として存在してよい。本明細書において言及される化合物のジアステレオ異性体、幾何異性体及びアトロプ異性体を含む単一の立体異性体並びにそれらの混合物が本発明の範囲内に入る。

40

【0084】

加えて、本明細書において言及される化合物は、同位体標識された形態で存在してよい。本明細書において言及される化合物のすべての薬学的に許容される塩、エステル及び同位体標識された形態並びにそれらの混合物が本発明の範囲内とみなされる。

【0085】

本明細書において開示される化合物の保護された形態が本発明の範囲内とみなされる。適した保護基は当業者に周知である。有機化学における保護基の一般的な総説が Wuts, P.

50

G.M.及びGreene T.W.によりProtecting Groups in Organic Synthesis、第4版、Wiley-Interscienceに、及びKocienski P.J.によりProtecting Groups、第3版、Georg Thieme Verlagに記載されている。これらの参考文献には、OH基及びアミノ基の保護基に関するセクションが記載されている。これらすべての参考文献は、その全体が参照により組み込まれている。

【0086】

本発明の範囲内で、OHの保護基は、適した保護されたOH基の形成を通じたOH基の保護の結果生じるO結合した部分と定義される。このような保護されたOH基の例には、エーテル、シリルエーテル、エステル、スルホネート、スルフェネート及びスルフィネート、カーボネート並びにカルバメートが含まれる。エーテルの場合、OHの保護基は、メチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、p-メトキシベンジルオキシメチル、[(3,4-ジメトキシベンジル)オキシ]メチル、p-ニトロベンジルオキシメチル、o-ニトロベンジルオキシメチル、[(R)-1-(2-ニトロフェニル)エトキシ]メチル、(4-メトキシフェノキシ)メチル、グアイアコールメチル、[(p-フェニルフェニル)オキシ]メチル、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル、シクロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-シアノエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、メントキシメチル、O-ビス(2-アセトキシエトキシ)メチル、テトラヒドロピラニル、フルオラステトラヒドロピラニル、3-ブromoテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS,S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル、1-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-4-イル、1-(4-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン-4-イル、1,4-ジオキササン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ-7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、2-ヒドロキシエチル、2-ブromoエチル、1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、1-メチル-1-フェノキシエチル、2,2,2-トリクロロエチル、1,1-ジアニル-2,2,2-トリクロロエチル、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-フェニルイソプロピル、1-(2-シアノエトキシ)エチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(ベンジルチオ)エチル、2-フェニルセレニルエチル、t-ブチル、シクロヘキシル、1-メチル-1'-シクロプロピルメチル、アリル、プレニル、シンナミル、2-フェナリル(phenallyl)、プロパルギル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、p-ニトロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,6-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、ペンタジエニルニトロベンジル、ペンタジエニル-ニトロピペロニル、ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、2,6-ジフルオロベンジル、p-シアノベンジル、フルオラスベンジル、4-フルオラスアルコキシベンジル、トリメチルシリルキシリル、p-フェニルベンジル、2-フェニル-2-プロピル、p-アシルアミノベンジル、p-アジドベンジル、4-アジド-3-クロロベンジル、2-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、p-(メチルスルフィニル)ベンジル、p-シレタニルベンジル(siletanylbenzyl)、4-アセトキシベンジル、4-(2-トリメチルシリル)エトキシメトキシベンジル、2-ナフチルメチル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、2-キノリニルメチル、6-メトキシ-2-(4-メチルフェニル-4-キノリンメチル、1-ピレニルメチル、ジフェニルメチル、4-メトキシジフェニルメチル、4-フェニルジフェニルメチル、p,p'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、トリス(4-t-ブチルフェニル)メチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、p-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(p-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(p-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-ブromoフェナシルオキシ)フェニルジフェニルメチル、4,4',4''-トリス(4,5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4,4',4''-トリス(レブリノイルオキシフェ

10

20

30

40

50

ニル)メチル、4,4',4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、4,4'-ジメトキシ-3''-[N-(イミダゾリルメチル)]トリチル、4,4'-ジメトキシ-3''-[N-(イミダゾリエチル)カルバモイル]トリチル、ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、4-(17-テトラベンゾ[a,c,g,i]フルオレニルメチル)-4,4''-ジメトキシトリチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサンテニル、9-フェニルチオキサントニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1,3-ベンゾジチオラン-2-イル及び4,5-ビス(エトキシカルボニル)-[1,3]-ジオキソラン-2-イル、ベンゾイソチアゾリルS,S-ジオキソドから選択することができる。シリルエーテルの場合、OHの保護基は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルテキシルシリル、2-ノルボルニルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジ-t-ブチルメチルシリル、ビス(t-ブチル)-1-ピレニルメトキシシリル、トリス(トリメチルシリル)シリル、(2-ヒドロキシステチル)ジメチルシリル、(2-ヒドロキシステチル)ジイソプロピルシリル、t-ブチルメトキシフェニルシリル、t-ブトキシジフェニルシリル、1,1,3,3-テトライソプロピル-3-[2-(トリフェニルメトキシ)エトキシ]ジシロキサン-1-イル及びフルオラスシリルから選択することができる。エステルの場合、OHの保護基並びにこれが結合している保護されていないOH基の酸素原子は、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリクロロアセトアミデート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、p-クロロフェノキシアセテート、フェニルアセテート、ジフェニルアセテート、3-フェニルプロピオネート、ビスフルオラス鎖型プロパノイル、4-ペンテノエート、4-オキソペンタノエート、4,4-(エチレンジチオ)ペンタノエート、5-[3-ビス(4-メトキシフェニル)ヒドロキシメチルフェノキシ]レプリネート、ピバロエート、1-アダマントエート、クロトネート、4-メトキシクロトネート、ベンゾエート、p-フェニルベンゾエート、2,4,6-トリメチルベンゾエート、4-ブromoベンゾエート、2,5-ジフルオロベンゾエート、p-ニトロベンゾエート、ピコリネート、ニコチネート、2-(アジドメチル)ベンゾエート、4-アジドブチレート、(2-アジドメチル)フェニルアセテート、2-[[[(トリチルチオ)オキシ]メチル]ベンゾエート、2-[[[(4-メトキシトリチルチオ)オキシ]メチル]ベンゾエート、2-[[メチル(トリチルチオ)アミノ]メチル]ベンゾエート、2-[[[(4-メトキシトリチル)チオ]メチルアミノ]メチル]ベンゾエート、2-(アリルオキシ)フェニルアセテート、2-(プレニルオキシメチル)ベンゾエート、6-(レプリニルオキシメチル)-3-メトキシ-2-ニトロベンゾエート、6-(レプリニルオキシメチル)-3-メトキシ-4-ニトロベンゾエート、4-ベンジルオキシブチレート、4-トリアルキルシリルオキシブチレート、4-アセトキシ-2,2-ジメチルブチレート、2,2-ジメチル-4-ペンテノエート、2-ヨードベンゾエート、4-ニトロ-4-メチルペンタノエート、o-(ジブromoメチル)ベンゾエート、2-ホルミルベンゼンスルホネート、4-(メチルチオメトキシ)ブチレート、2-(メチルチオメトキシメチル)ベンゾエート、2-(クロロアセトキシメチル)ベンゾエート、2-[(2-クロロアセトキシ)エチル]ベンゾエート、2-[2-(ベンジルオキシ)エチル]ベンゾエート、2-[2-(4-メトキシベンジルオキシ)エチル]ベンゾエート、2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセテート、2,6-ジクロロ-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシアセテート、2,4-ビス(1,1-ジメチルプロピル)フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、(E)-2-メチル-2-ブテノエート、o-(メトキシカルボニル)ベンゾエート、 α -ナフトエート、ナイトレート、アルキルN,N,N',N'-テトラメチルホスホロジアミデート及び2-クロロベンゾエートから選択することができるエステルを形成する。スルホネート、スルフェネート及びスルフィネートの場合、OHの保護基並びにこれが結合している保護されていないOH基の酸素原子は、サルフェート、アリルスルホネート、メタンスルホネート、ベンジルスルホネート、トシレート、2-[(4-ニトロフェニル)エチル]スルホネート、2-トリフルオロメチルベンゼンスルホネート、4-モノメトキシトリチルスルフェネート、アルキル2,4-ジニトロフェニルスルフェネート及び2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-3-オン-1-スルフィネートから選択することができる基を形成する。カーボネートの場合、OH

10

20

30

40

50

の保護基並びにこれが結合している保護されていないOH基の酸素原子は、メチルカーボネート、メトキシメチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート、エチルカーボネート、ブromoエチルカーボネート、2-(メチルチオメトキシ)エチルカーボネート、2,2,2-トリクロロエチルカーボネート、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカーボネート、2-(トリメチルシリル)エチルカーボネート、2-[ジメチル(2-ナフチルメチル)シリル]エチルカーボネート、2-(フェニルスルホニル)エチルカーボネート、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカーボネート、cis-[4-[(メトキシトリチル)スルフェニル]オキシ]テトラヒドロフラン-3-イル]オキシカーボネート、イソブチルカーボネート、t-ブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、シンナミルカーボネート、プロパルギルカーボネート、p-クロロフェニルカーボネート、p-ニトロフェニルカーボネート、4-エトキシ-1-ナフチルカーボネート、6-ブromo-7-ヒドロキシクマリン-4-イルメチルカーボネート、ベンジルカーボネート、o-ニトロベンジルカーボネート、p-ニトロベンジルカーボネート、p-メトキシベンジルカーボネート、3,4-ジメトキシベンジルカーボネート、アントラキノン-2-イルメチルカーボネート、2-ダンシルエチルカーボネート、2-(4-ニトロフェニル)エチルカーボネート、2-(2,4-ジニトロフェニル)エチルカーボネート、2-(2-ニトロフェニル)プロピルカーボネート、アルキル2-(3,4-メチレンジオキシ-6-ニトロフェニル)プロピルカーボネート、2-シアノ-1-フェニルエチルカーボネート、2-(2-ピリジル)アミノ-1-フェニルエチルカーボネート、2-[N-メチル-N-(2-ピリジル)]アミノ-1-フェニルエチルカーボネート、フェナシルカーボネート、3',5'-ジメトキシベンゾインカーボネート、メチルジチオカーボネート及びS-ベンジルチオカーボネートから選択することができるカーボネート基を形成する。更にカルバメートの場合、OHの保護基並びにこれが結合している保護されていないOH基の酸素原子は、ジメチルチオカルバメート、N-フェニルカルバメート、N-メチル-N-(o-ニトロフェニル)カルバメートから選択することができるカルバメートを形成する。

【0087】

本発明の範囲内で、アミノ保護基は、適した保護されたアミノ基の形成を通じたアミノ基の保護の結果生じるN結合した部分と定義される。このような保護されたアミノ基の例には、カルバメート、尿素類、アミド、複素環式系、N-アルキルアミン、N-アルケニルアミン、N-アルキニルアミン、N-アリールアミン、イミン、エナミン、N-金属誘導体、N-N誘導体、N-P誘導体、N-Si誘導体及びN-S誘導体が含まれる。カルバメートの場合、アミノ基の保護基並びにこれが結合している保護されていないアミノ基の窒素原子は、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート、2,6-ジ-t-ブチル-9-フルオレニルメチルカルバメート、2,7-ビス(トリメチルシリル)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2,7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバメート、17-テトラベンゾ[a,c,g,i]フルオレニルメチルカルバメート、2-クロロ-3-インデニルメチルカルバメート、ベンゾ[f]インデン-3-イルメチルカルバメート、1,1-ジオキソベンゾ[b]チオフエン-2-イルメチルカルバメート、2-メチルスルホニル-3-フェニル-1-プロパ-2-エニルカルバメート、2,7-ジ-t-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10-テトラヒドロチオキサントール)]メチルカルバメート、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート、2-トリメチルシリルエチルカルバメート、(2-フェニル-2-トリメチルシリル)エチルカルバメート、2-フェニルエチルカルバメート、2-クロロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート、2-(2'-ピリジル)エチルカルバメート、2-(4'-ピリジル)エチルカルバメート、2,2-ビス(4'-ニトロフェニル)エチルカルバメート、2-[(2-ニトロフェニル)ジチオ]-1-フェニルエチルカルバメート、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、t-ブチルカルバメート、C₈F₁₉CH₂CH₂C(CH₃)₂-カルバメート、1-アダマンチルカルバメート、2-アダマンチルカルバメート、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エチルカルバメート、1-(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート、トリイソプロピルシリルカルバメート、ビニルカルバメート、アリルカルバメート、プレニルカ

ルバメート、1-イソプロピルアリルカルバメート、シンナミルカルバメート、4-ニトロシンナミルカルバメート、3-(3'-ピリジル)プロパ-2-エニルカルバメート、ヘキサジエニルカルバメート、プロパルギルカルバメート、ブタ-2-イニルビスカルバメート、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート、3,5-ジ-t-ブチルベンジルカルバメート、p-メトキシベンジルカルバメート、p-ニトロベンジルカルバメート、p-ブロモベンジルカルバメート、p-クロロベンジルカルバメート、2,4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート、4-トリフルオロメチルベンジルカルバメート、 $C_8F_{17}CH_2CH_2-C_6H_4-CH_2$ -カルバメート、 $(C_8F_{17}CH_2CH_2)_3Si-C_6H_4-CH_2$ -カルバメート、2-ナフチルメチルカルバメート、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、4-フェニルアセトキシベンジルカルバメート、4-アジドベンジルカルバメート、4-アジド-メトキシベンジルカルバメート、m-クロロ-p-アシルオキシベンジルカルバメート、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニル(chromonyl)メチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(p-トルエンスルホニル)エチルカルバメート、2-(4-ニトロフェニルスルホニル)エチルカルバメート、2-(2,4-ジニトロフェニルスルホニル)エチルカルバメート、2-(4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)エチルカルバメート、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルカルバメート、2-ホスホニオエチルカルバメート、2-[フェニル(メチル)スルホニオ]エチルカルバメート、1-メチル-2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカルバメート、1,1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、2-ダンシルエチルカルバメート、2-(4-ニトロフェニル)エチルカルバメート、4-メチルチオフェニルカルバメート、2,4-ジメチルチオフェニルカルバメート、m-ニトロフェニルカルバメート、3,5-ジメトキシベンジルカルバメート、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、 α -メチルニトロピペロニルカルバメート、o-ニトロベンジルカルバメート、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバメート、2-ニトロフェニルエチルカルバメート、6-ニトロベラトリルカルバメート、4-メトキシフェナシルカルバメート、3',5'-ジメトキシベンゾインカルバメート、9-キサンテニルメチルカルバメート、t-アミルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p-デシルオキシベンジルカルバメート、ジイソプロピルメチルカルバメート、2,2-ジメトキシカルボニルビニルカルバメート、o-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、ブチニルカルバメート、1,1-ジメチルプロピニルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、1-メチル-1-(4'-ピリジル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2,4,6-トリメチルベンジルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、p-シアノベンジルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、フェニルカルバメート、2,4,6-トリ-t-ブチルフェニルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート及びS-ベンジルチオカルバメートから選択することができるカルバメートを形成する。尿素類の場合、アミノ基の保護基は、フェノチアジニル-(10)-カルボニル、N'-p-トルエンスルホニルアミノカルボニル、N'-フェニルアミノチオカルボニル、4-ヒドロキシフェニルアミノカルボニル、3-ヒドロキシトリプトアミノカルボニル及びN'-フェニルアミノチオカルボニルから選択することができる。アミドの場合、アミノ基の保護基並びにこれが結合している保護されていないアミノ基の窒素原子は、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ペンタ-4-エナミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル、ベンズアミ

10

20

30

40

50

ド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、2,2-ジメチル-2-(o-ニトロフェニル)アセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンアミド(nitrocinnamide)、o-ニトロベンズアミド、3-(4-t-ブチル-2,6-ジニトロフェニル)-2,2-ジメチルプロパンアミド、o-ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミド、2-(アセトキシメチル)ベンズアミド、2-[(t-ブチルジフェニルシロキシ)メチル]ベンズアミド、3-(3',6'-ジオキソ-2',4',5'-トリメチルシクロヘキサ-1',4'-ジエン)-3,3-ジメチルプロピオンアミド、o-ヒドロキシ-trans-シンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、アセトアセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、(N'-ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ)アセトアミド及びN-アセチルメチオニンアミドから選択することができるアミド基を形成する。複素環式系の場合、アミノ基の保護基並びにこれが結合している保護されていないアミノ基の窒素基は、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジクロロフタルイミド、N-テトラクロロフタルイミド、N-4-ニトロフタルイミド、N-チオジグリコイル、N-ジチアスクシンイミド、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,3-ジメチルマレイミド、N-2,5-ジメチルピロール、N-2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物、N-1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン、N-ジフェニルシリルジエチレン、N-5-置換-1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、N-5-置換-1,3-ベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン及び1,3,5-ジオキサジンから選択することができる複素環式系を形成する。N-アルキルアミン、N-アルケニルアミン、N-アルキニルアミン又はN-アリールアミンの場合、アミノ基の保護基は、N-メチル、N-t-ブチル、N-アリル、N-プレニル、N-シンナミル、N-フェニルアリル、N-プロパルギル、N-メトキシメチル、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル、N-3-アセトキシプロピル、N-シアノメチル、N-2-アザノルボルネン類、N-2,4-ジニトロフェニル、o-メトキシフェニル、p-メトキシフェニル、N-ベンジル、N-4-メトキシベンジル、N-2,4-ジメトキシベンジル、N-2-ヒドロキシベンジル、N-9-フェニルフルオレニル、N-フルオレニル、N-フェロセニルメチル、N-2-ピコリルアミンN'-オキシド、N-7-メトキシクマール(methoxycoumar)-4-イルメチル、N-ジフェニルメチル、N-ビス(4-メトキシフェニル)メチル、N-5-ジベンゾスベリル、N-トリフェニルメチル、N-(4-メチルフェニル)ジフェニルメチル及びN-(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチルから選択することができる。イミンの場合、アミノ基の保護基は、N-1,1-ジメチルチオメチレン、N-ベンジリデン、N-p-メトキシベンジリデン、N-ジフェニルメチレン、N-[2-ピリジル]メチル]メチレン、N-(N',N'-ジメチルアミノメチレン)、N-(N',N'-ジベンジルアミノメチレン)、N-(N'-t-ブチルアミノメチレン)、N,N'-イソプロピリデン、N-p-ニトロベンジリデン、N-サリチリデン、N-5-クロロサリチリデン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレン、N-シクロヘキシリデン及びN-t-ブチリデンから選択することができる。エナミンの場合、アミノ基の保護基は、N-(5,5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)、N-2,7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレン、N-1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリデン)エチル、N-(1,3-ジメチル-2,4,6-(1H,3H,5H)-トリオキソピリミジン-5-イリデン)メチル、N-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ-1-ブテニル及びN-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)から選択することができる。N-金属誘導体の場合、アミノ基の保護基並びに保護されていないアミノ基の窒素原子は、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-ジエチルボリン酸誘導体、N-9-ボラビシクロノナン誘導体、N-ジフルオロボリン酸誘導体及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボリン酸誘導体から選択することができ、更にN-[フェニル(ペンタカルボニルクロム)]カルベニル、N-[フェニル(ペンタカルボニルタングステン)]カルベニル、N-[メチル(ペンタカルボニルクロム)]カルベニル、N-[メチル(ペンタカルボニルタングステン)]カルベニル、N-銅キレート、N-亜鉛キレート及び18-クラウン-6-誘導体も含む誘導体を形成する。N-N誘導体の場合、アミノ基の保護基並びにこれが結合している保護されていないアミノ基の窒素原子は、N-ニトロ誘導体、N-ニトロソ誘導体、N-オキシド誘導体、ア

10

20

30

40

50

ジド誘導体、トリアゼ

ン誘導体及びN-トリメチルシリルメチル-N-ベンジルヒドラジン誘導体から選択することができる誘導体を形成する。N-P誘導体の場合、アミノ基の保護基並びにこれが結合している保護されていないアミノ基の窒素基は、N-ジフェニルホスフィンアミド、ジメチルチオホスフィンアミド、ジフェニルチオホスフィンアミド、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート及びイミノトリフェニルホスホランから選択することができるN-P誘導体を形成する。N-Si誘導体の場合、アミノ基の保護基は、t-ブチルジフェニルシリル及びトリフェニルシリルから選択することができる。N-S誘導体の場合、アミノ基の保護基並びにこれが結合している保護されていないアミノ基の窒素原子は、N-スルフェニル誘導体又はN-スルホニル誘導体から選択することができるN-S誘導体を形成する。N-スルフェニル誘導体は、ベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロベンゼンスルフェンアミド、2,4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、1-(2,2,2)-トリフルオロ-1,1-ジフェニル)エチルスルフェンアミド及びN-3-ニトロ-2-ピリジンスルフェンアミドから選択することができる。N-スルホニル誘導体は、メタンスルホンアミド、トリフルオロメタンスルホンアミド、t-ブチルスルホンアミド、ベンジルスルホンアミド、2-(トリメチルシリル)エタンスルホンアミド、p-トルエンスルホンアミド、ベンゼンスルホンアミド、o-アニシルスルホンアミド、2-ニトロベンゼンスルホンアミド、4-ニトロベンゼンスルホンアミド、2,4-ジニトロベンゼンスルホンアミド、2-ナフタレンスルホンアミド、4-(4',8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド、2-(4-メチルフェニル)-6-メトキシ-4-メチルスルホンアミド、9-アントラセンスルホンアミド、ピリジン-2-スルホンアミド、ベンゾチアゾール-2-スルホンアミド、フェナシルスルホンアミド、2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド、2,6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド、ペンタメチルベンゼンスルホンアミド、2,3,5,6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド、4-メトキシベンゼンスルホンアミド、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホンアミド、2,6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド、3-メトキシ-4-t-ブチルベンゼンスルホンアミド及び2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミドから選択することができる。

【0088】

これらの基の言及は、本発明の範囲の限定と解釈されるべきではない。その理由は、これらの基はOH及びアミノの保護基の単なる例示として言及されているが、前記機能を有する更なる基が当業者には既知であろうし、本発明により同じく包含されると理解されるべきであるからである。

【0089】

適したカップリング剤は当業者に周知である。カップリング剤の例は、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(EDC)及びその塩、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドメチオジド(EDCメチオジド)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-t-ブチル-3-エチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(2-モルホリノエチル)カルボジイミドメト-p-トルエンスルホネート(CMC)、N,N'-ジ-t-ブチルカルボジイミド、1,3-ジ-p-トリルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、1,1'-カルボニルジ(1,2,4-トリアゾール)(CDT)、シュウ酸ジイミダゾリド、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリジニウムクロリド(DMC)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリジニウムテトラフルオロボレート(CIB)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリジニウムヘキサフルオロホスフェート(CIP)、2-フルオロ-1,3-ジメチルイミダゾリジニウムヘキサフルオロホスフェート(DFIH)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyAOP)、プロモトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェ

ート(BRoP)、クロロトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyClOP)、
 ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、3-(ジエトキシホスホ
 リルオキシ)-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン(DEPBT)、O-(ベンゾトリアゾール-1-
 イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、O-(ベン
 ゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TB
 TU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサ
 フルオロホスフェート(HATU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-ビス(テトラ
 メチレン)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBPyU)、O-ベンゾトリアゾール-1-イ
 ル-N,N,N',N'-ビス(ペンタメチレン)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBPipU)、(
 ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)ジピペリジノカルベニウムテトラフルオロボレート(T
 BPipU)、O-(6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘ
 キサフルオロホスフェート(HCTU)、O-(6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'
 -テトラメチルウロニウム(TCTU)、O-(3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン-
 3-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TDBTU)、O-(2-オ
 キソ-1(2H)ピリジル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TPTU
)、O-[(エトキシカルボニル)シアノメチレンアミノ]-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム
 ヘキサフルオロホスフェート(HOTU)、O-[(エトキシカルボニル)シアノメチレンアミノ]-
 N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TOTU)、N,N,N',N'-テトラ
 メチル-O-(N-スクシンイミジル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HSTU)、N,N,N',
 N'-テトラメチル-O-(N-スクシンイミジル)ウロニウムテトラフルオロボレート(TSTU)、
 ジピロリジノ(N-スクシンイミジルオキシ)カルベニウム(HSPyU)及びS-(1-オキシド-2-ピ
 リジル)-N,N,N',N'-テトラメチルチオウロニウムテトラフルオロボレート(TOTT)である。

【0090】

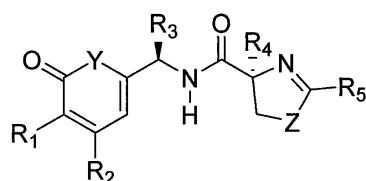
より簡潔に説明するために、本明細書に記載される量的表現のいくつかは「約」という
 用語で修飾されていない。「約」という用語が明示的に使用されているか否かに関わらず
 、本明細書に記載されるあらゆる量は、実際の所与の値を指すことを意図し、このような
 所与の値の実験条件及び/又は測定条件に起因する同値及び近似値を含む当技術分野の通常
 の技能に基づいて合理的に推測されるであろうこのような所与の値の近似値を指すことも
 意図することが理解される。

【0091】

式Iの前記化合物の特に好ましい立体化学は以下の通りである。

【0092】

【化17】



【0093】

別の実施形態において、式Iの特に好ましい化合物は、式Iaも有する化合物又はその薬学
 的に許容される塩若しくはエステルである。

【0094】

10

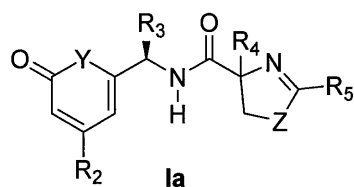
20

30

40

50

【化 1 8】



10

【 0 0 9 5】

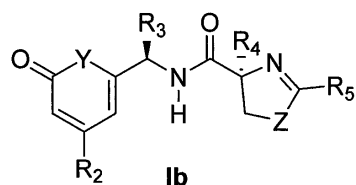
(式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y 及び Z は、上記の同じ意味を有する)。

【 0 0 9 6】

式Iaの前記化合物の特に好ましい立体化学は以下の通りである。

【 0 0 9 7】

【化 1 9】



20

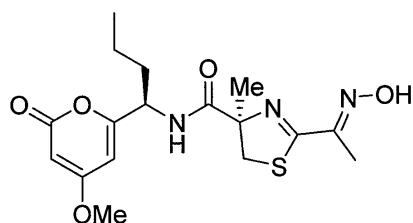
【 0 0 9 8】

別の実施形態において、式I、Ia又はIbの化合物は天然物ではなく、より好ましくは式I、Ia又はIbの化合物は、式

【 0 0 9 9】

【化 2 0】

30



40

【 0 1 0 0】

の化合物1ではない。

【 0 1 0 1】

式Iの化合物において、特に好ましい R_1 は、水素、ハロゲン及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニルから選択され、より好ましい R_1 は、水素及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、水素が最も好ましい R_1 基である。

【 0 1 0 2】

式I、Ia及びIbの化合物において、特に好ましい R_2 は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、 $-OR_a$ 及び $-NR_cR_d$ (式中、任意選択の置換

50

基は、1つ又は複数の置換基 R_x であり、 R_a 、 R_c 及び R_d は、本明細書において定義されている)である。更なる特に好ましい R_2 は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)、 $-OR_a$ 及び $-NR_cR_d$ (式中、 R_a は、水素、OHのシリルエーテル保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ (式中、 p は、1～約15であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、 R_c 及び R_d は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択される)である。特に好ましい R_a は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ (式中、 p は、1～約10であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)、並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルヘキシルシリル、2-ノルボルニルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル(TBS)、*t*-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジ-*t*-ブチルメチルシリル、ビス(*t*-ブチル)-1-ピレニルメトキシシリル、トリス(トリメチルシリル)シリル、(2-ヒドロキシステチリル)ジメチルシリル、(2-ヒドロキシステチリル)ジイソプロピルシリル、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル、*t*-ブトキシジフェニルシリル、1,1,3,3-テトライソプロピル-3-[2-(トリフェニルメトキシ)エトキシ]ジシロキサン-1-イル及びフルオラスシリルから選択されるOHのシリルエーテル保護基である。特に好ましい R_c 及び R_d は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択される。より好ましい R_2 は、水素、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換*n*-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換*n*-ブチル、置換又は非置換*t*-ブチル、置換又は非置換イソブチル、置換又は非置換*sec*-ブチル、置換又は非置換ビニル、置換又は非置換アリル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)、 $-OR_a$ 及び $-NR_cR_d$ (式中、 R_a は、水素、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換*n*-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換*n*-ブチル、置換又は非置換*t*-ブチル、置換又は非置換イソブチル、置換又は非置換*sec*-ブチル、置換又は非置換*n*-ヘプチル、置換又は非置換アリル、置換又は非置換1-メチル-2-プロペニル、置換又は非置換2-メチル-2-プロペニル、置換又は非置換2-ブテニル、置換又は非置換3-ブテニル、置換又は非置換プロパルギル、置換又は非置換1-メチル-2-プロピニル、置換又は非置換2-ブチニル、置換又は非置換3-ブチニル、置換又は非置換シクロプロピルメチル、置換又は非置換2-シクロプロピルエチル及び $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ (式中、 p は、1～約5であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、 R_c 及び R_d は、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換*n*-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換*n*-ブチル、置換又は非置換*t*-ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換*sec*-ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択される)である。最も好ましい R_2 は、水素、メチル、ビニル、アリル、 NEt_2 及び OR_a (式中、 R_a は、水素、メチル、エチル、*n*-ブチル、*n*-ヘプチル、アリル、プロパルギル、シクロプロピルメチル、 $-(CH_2)_3NHBoc$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 及び $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$ から選択される)である。

【0103】

別の実施形態において、式I、Ia及びIbの化合物において、特に好ましい R_2 は、 R_2 が $-OR_a$ であり、 R_a が非置換メチルではないとき以外、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、 $-OR_a$ 及び $-NR_cR_d$ (式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x であり、 R_a 、 R_c 及び R_d は、本明細書において定義されている)である。更なる特に好ましい R_2 は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)、 $-OR_a$ 及び $-NR_cR_d$ (式中、 R_a は、水素、OHのシリルエーテル保護基、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、非

10

20

30

40

50

置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ (式中、 p は、1～約15であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、 R_c 及び R_d は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択される)である。特に好ましい R_a は、水素、置換又は非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換又は非置換 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ (式中、 p は、1～約10であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)、並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルヘキシルシリル、2-ノルボルニルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル(TBS)、*t*-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジ-*t*-ブチルメチルシリル、ビス(*t*-ブチル)-1-ピレニルメトキシシリル、トリス(トリメチルシリル)シリル、(2-ヒドロキシステリル)ジメチルシリル、(2-ヒドロキシステリル)ジイソプロピルシリル、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル、*t*-ブトキシジフェニルシリル、1,1,3,3-テトライソプロピル-3-[2-(トリフェニルメトキシ)エトキシ]ジシロキサン-1-イル及びフルオラスシリルから選択されるOHのシリルエーテル保護基である。特に好ましい R_c 及び R_d は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択される。より好ましい R_2 は、水素、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換*n*-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換*n*-ブチル、置換又は非置換*t*-ブチル、置換又は非置換イソブチル、置換又は非置換*sec*-ブチル、置換又は非置換ビニル、置換又は非置換アリル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)、 $-OR_a$ 及び $-NR_cR_d$ (式中、 R_a は、水素、置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換*n*-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換*n*-ブチル、置換又は非置換*t*-ブチル、置換又は非置換イソブチル、置換又は非置換*sec*-ブチル、置換又は非置換*n*-ヘプチル、置換又は非置換アリル、置換又は非置換1-メチル-2-プロペニル、置換又は非置換2-メチル-2-プロペニル、置換又は非置換2-ブテニル、置換又は非置換3-ブテニル、置換又は非置換プロパルギル、置換又は非置換1-メチル-2-プロピニル、置換又は非置換2-ブチニル、置換又は非置換3-ブチニル、置換又は非置換シクロプロピルメチル、置換又は非置換2-シクロプロピルエチル及び $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ (式中、 p は、1～約5であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、 R_c 及び R_d は、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換*n*-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換*n*-ブチル、置換又は非置換*t*-ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換*sec*-ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択される)である。最も好ましい R_2 は、水素、メチル、ビニル、アリル、 NEt_2 及び OR_a (式中、 R_a は、水素、エチル、*n*-ブチル、*n*-ヘプチル、アリル、プロパルギル、シクロプロピルメチル、 $-(CH_2)_3NHBoc$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 及び $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$ から選択される)である。

【0104】

式I、Ia及びIbの化合物において、特に好ましい R_3 は、ハロゲン置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び置換又は非置換 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x であり、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択される。より好ましい R_3 は、ハロゲン置換又は非置換メチル、ハロゲン置換又は非置換エチル、ハロゲン置換又は非置換*n*-プロピル、ハロゲン置換又は非置換イソプロピル、ハロゲン置換又は非置換*n*-ブチル、ハロゲン置換又は非置換*t*-ブチル、ハロゲン置換又は非置換イソブチル及びハロゲン置換又は非置換*sec*-ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x であり、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)である。最も好ましい R_3 は、*n*-プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル及びイソブチルである。

【0105】

式I、Ia及びIbの化合物において、特に好ましい R_4 は、水素及び置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)である。より好ましい R_4 は、水素、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換sec-ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)である。最も好ましい R_4 は、水素及びメチルである。

【0106】

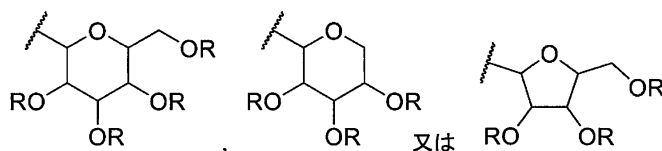
式I、Ia及びIbの化合物において、特に好ましい R_5 は、 $-C(OR_e)_2R_g$ 、 $-CH(NR_cR_d)R_g$ 、 $-(C=O)R_g$ 、 $-(C=NR_c)R_g$ 、 $-(C=N-OR_h)R_g$ 、 $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$ 、 $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$ 、 $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$ 、 $-(C=N-NR_cR_d)R_g$ 、 $-(C=CH_2)R_g$ 及び $-(C=CH_2)OR_a$ から選択され、又は R_5 は、 $-CH(OR_a)R_g$ 、 $-CH(NR_cR_d)R_g$ 、 $-(C=NR_c)R_g$ 、 $-(C=N-OR_h)R_g$ 、 $-(C=N-NR_cR_d)R_g$ から選択され、又は R_5 は、 $-CH(OR_a)R_g$ 、 $-(C=NR_c)R_g$ 、 $-(C=N-OR_h)R_g$ 、 R_g

(式中、

R_h は、水素、OHの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換又は非置換ヘテロシクロ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ (式中、 p は、1～約15である)及び式:

【0107】

【化21】



【0108】

(式中、各 R 基は、各存在において、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換又は非置換 $-(C=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル及び置換又は非置換 $-(C=O)NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は2つの隣接するOR基は、イソプロピリデンケタール又はメチレン-、メトキシメチレン-、エトキシメチレン-、エチリデン-、ベンジリデン-及びp-メトキシベンジリデン-アセタールから選択されるアセタール基を形成する)

の置換又は非置換単糖残基から選択され、

R_g は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

R_c 及び R_d は、水素及び置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

R_a は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

R_e は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

R_f は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1～約15であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)及び式:

【0109】

10

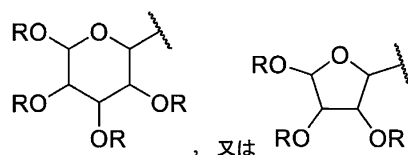
20

30

40

50

【化 2 2】



10

【0 1 1 0】

(式中、各R基は、各存在において、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換又は非置換 $-(C=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル及び置換又は非置換 $-(C=O)NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は2つの隣接するOR基は、イソプロピリデンケタール又はメチレン-、メトキシメチレン-、エトキシメチレン-、エチリデン-、ベンジリデン-及びp-メトキシベンジリデン-アセタールから選択されるアセタール基を形成する)

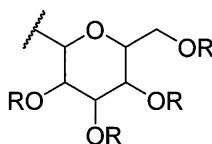
の基から選択される。

より好ましい R_h は、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換又は非置換ヘテロシクロ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ (式中、pは、1～約10である)及び式

20

【0 1 1 1】

【化 2 3】



30

【0 1 1 2】

(式中、各R基は、各存在において、水素及び置換又は非置換 $-(C=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は2つの隣接するOR基は、イソプロピリデンケタール又はメチレン-、メトキシメチレン-、エトキシメチレン-、エチリデン-、ベンジリデン-及びp-メトキシベンジリデン-アセタールから選択されるアセタール基を形成する)

の置換又は非置換単糖残基である。

より好ましい R_g は、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換sec-ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)である。

40

より好ましい R_a は、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換sec-ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択される。

より好ましい R_c 及び R_d は、水素並びに置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換sec-ブチル(式中、

50

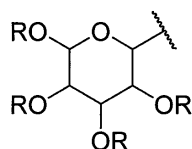
任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択される。

より好ましい R_e は、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換 n -プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換 n -ブチル、置換又は非置換 t -ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換 sec -ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)である。

より好ましい R_f は、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換 n -プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換 n -ブチル、置換又は非置換 t -ブチル、置換又は非置換イソブチル、置換又は非置換 sec -ブチル、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ (式中、 p は、1～約10であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)及び式:

【0113】

【化24】



【0114】

(式中、各 R 基は、各存在において、水素及び置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基から独立して選択され、又は2つの隣接するOR基は、イソプロピリデンケタール又はメチレン-、メトキシメチレン-、エトキシメチレン-、エチリデン-、ベンジリデン-及び p -メトキシベンジリデン-アセタールから選択されるアセタール基を形成する)

の基である)から選択される。

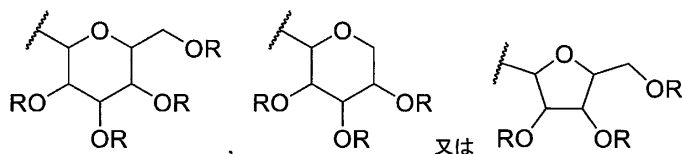
【0115】

より好ましい R_5 は、 $-CH(NR_cR_d)R_g$ 、 $-(C=O)R_g$ 、 $-(C=NR_c)R_g$ 、 $-(C=N-OR_h)R_g$ 、 $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$ 、 $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$ 、 $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$ 、 $-(C=N-NR_cR_d)R_g$ 、 $-(C=CH_2)R_g$ 及び $-(C=CH_2)OR_a$ (式中、

R_h は、水素、OHの保護基、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換又は非置換ヘテロシクロ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ (式中、 p は、1～約15である)及び式:

【0116】

【化25】



【0117】

(式中、各 R 基は、各存在において、水素、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換又は非置換 $-(C=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル及び置換又は非置換 $-(C=O)NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は2つの隣接するOR基は、イソプロピリデンケタール又はメチレン-、メトキシメチレン-、エトキ

シメチレン-、エチリデン-、ベンジリデン-及びp-メトキシベンジリデン-アセタールから選択されるアセタール基を形成する)

の置換又は非置換単糖残基から選択され、

R_g は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

R_a は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、

R_c 及び R_d は、水素及び置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

R_f は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ (式中、 p は、1～約15であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択される)から選択される。

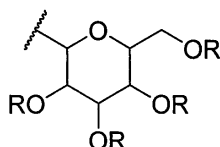
【0118】

更により好ましい R_5 は、 $-\text{CH}(\text{NR}_c\text{R}_d)\text{R}_g$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}_g$ 、 $-(\text{C}=\text{NR}_c)\text{R}_g$ 、 $-(\text{C}=\text{N}-\text{OR}_h)\text{R}_g$ 、 $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{R}_f)\text{R}_g$ 、 $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_a)\text{R}_g$ 、 $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-[(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_a)_2])\text{R}_g$ 、 $-(\text{C}=\text{N}-\text{NR}_c\text{R}_d)\text{R}_g$ 、 $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{R}_g$ 及び $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{OR}_a$ (式中、

R_h は、水素、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル、置換又は非置換sec-ブチル、置換又は非置換アリル、置換又は非置換プロパルギル、置換又は非置換モルホリノ-n-ブチル、置換又は非置換ピペラジニル-n-プロピル、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$ (式中、 p は、1～約5である)及び式:

【0119】

【化26】



【0120】

(式中、各R基は、各存在において、水素及び置換又は非置換 $-(\text{C}=\text{O})-(C_1 \sim C_6)$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、又は2つの隣接するOR基は、イソプロピリデンケタールを形成してよい)

の置換又は非置換単糖残基から選択され、

各 R_g 基は、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換sec-ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

R_a は、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換sec-ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、

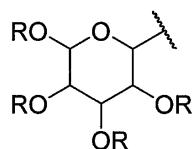
R_c 及び R_d は、水素、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換sec-ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択され、

R_f は、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置

換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル、置換又は非置換sec-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ (式中、pは、1～約5であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)及び式:

【0121】

【化27】



10

【0122】

(式中、各R基は、各存在において、水素であり、又は2つの隣接するOR基は、イソプロピリデンケタルを形成する)

の基である)である。

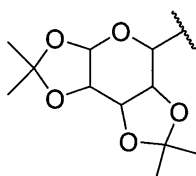
【0123】

最も好ましい R_5 は、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{Me}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{Me}$ 、 $-(\text{C}=\text{NR}_c)\text{Me}$ 、 $-(\text{C}=\text{N}-\text{OR}_h)\text{Me}$ 、 $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}_f)\text{Me}$ 、 $-(\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2)\text{Me}$ 、 $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_a)\text{Me}$ 、 $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-[(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_a)_2])\text{Me}$ 、 $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{Me}$ 又は $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{OR}_a$ (式中、 R_a は、エチル又はベンジルであり、 R_c は $-(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$ であり、 R_f は、 $-(\text{CH}_2)_5\text{NHBoc}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{Me}$ 又は式:

20

【0124】

【化28】



30

【0125】

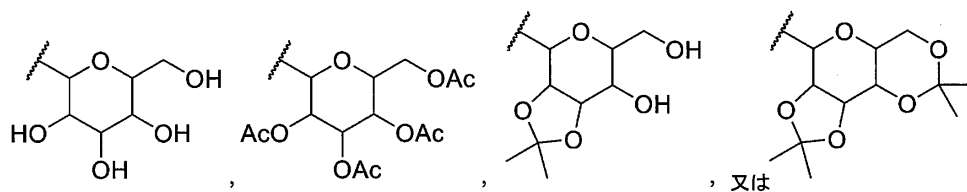
の基であり、 R_h は、水素、メチル、アリル、プロパルギル、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OP}(\text{O})(\text{O}^t\text{-Bu})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{-[4}\lambda^2\text{-モルホリン]}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{-[1-メチル-4}\lambda^2\text{-ピペラジン]}$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及び式:

【0126】

40

50

【化 2 9】



10

【 0 1 2 7】

の単糖残基から選択される)である。

【 0 1 2 8】

式I、Ia及びIbの化合物中、特に好ましいYは、-O-又は-NH-である。最も好ましいYは-O-である。

【 0 1 2 9】

式I、Ia及びIbの化合物中、特に好ましいZは、-S-又は-O-である。最も好ましいZは-S-である。

20

【 0 1 3 0】

追加の好ましい実施形態では、異なる置換基に対する上記の選好が組み合わせられる。本発明は、上記の式I、Ia又はIbにおける好ましい置換のこのような組合せも対象とする。

【 0 1 3 1】

式I、Ia又はIbの特に好ましい化合物は、化合物:

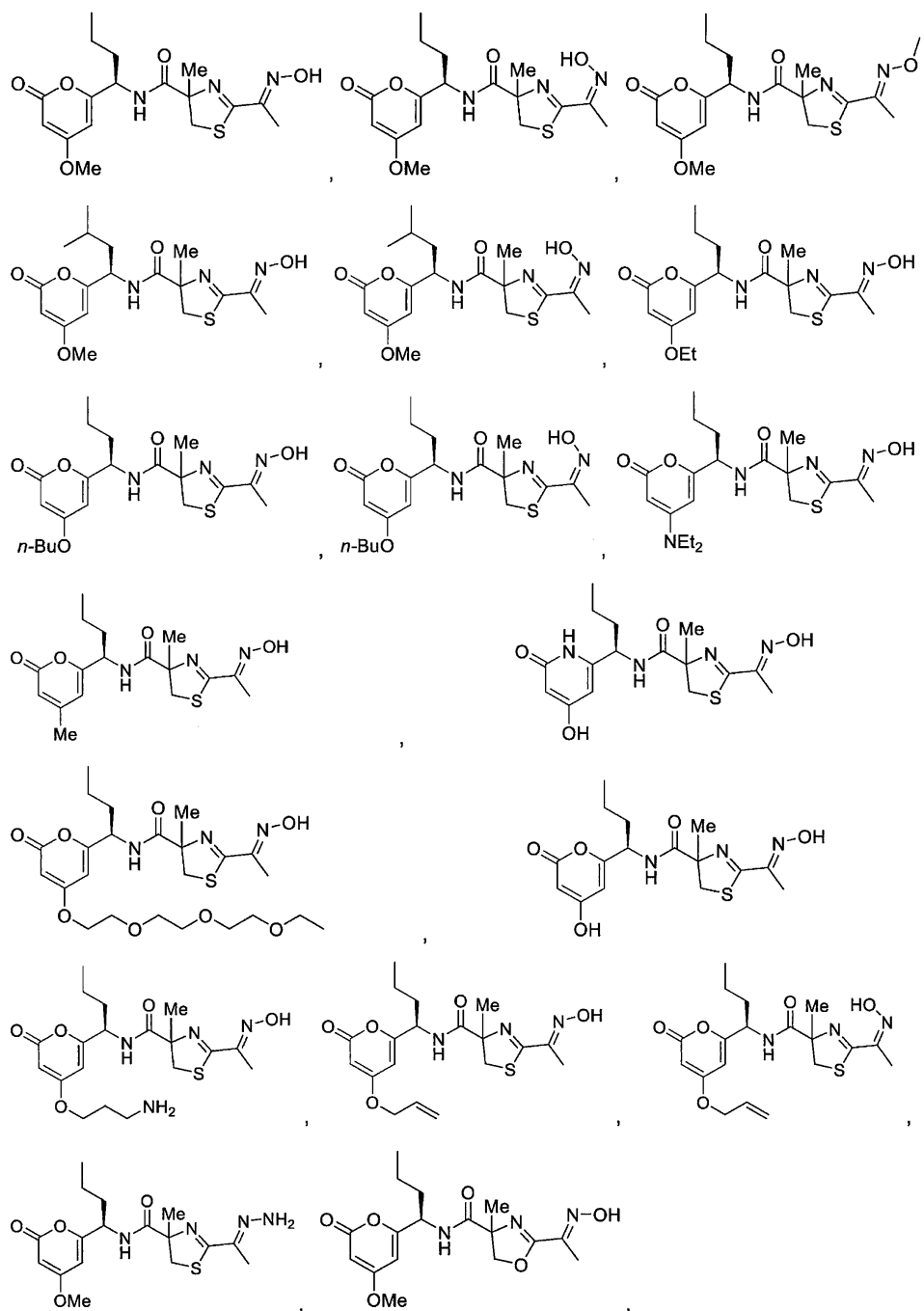
【 0 1 3 2】

30

40

50

【化 3 0 A】



【 0 1 3 3】

10

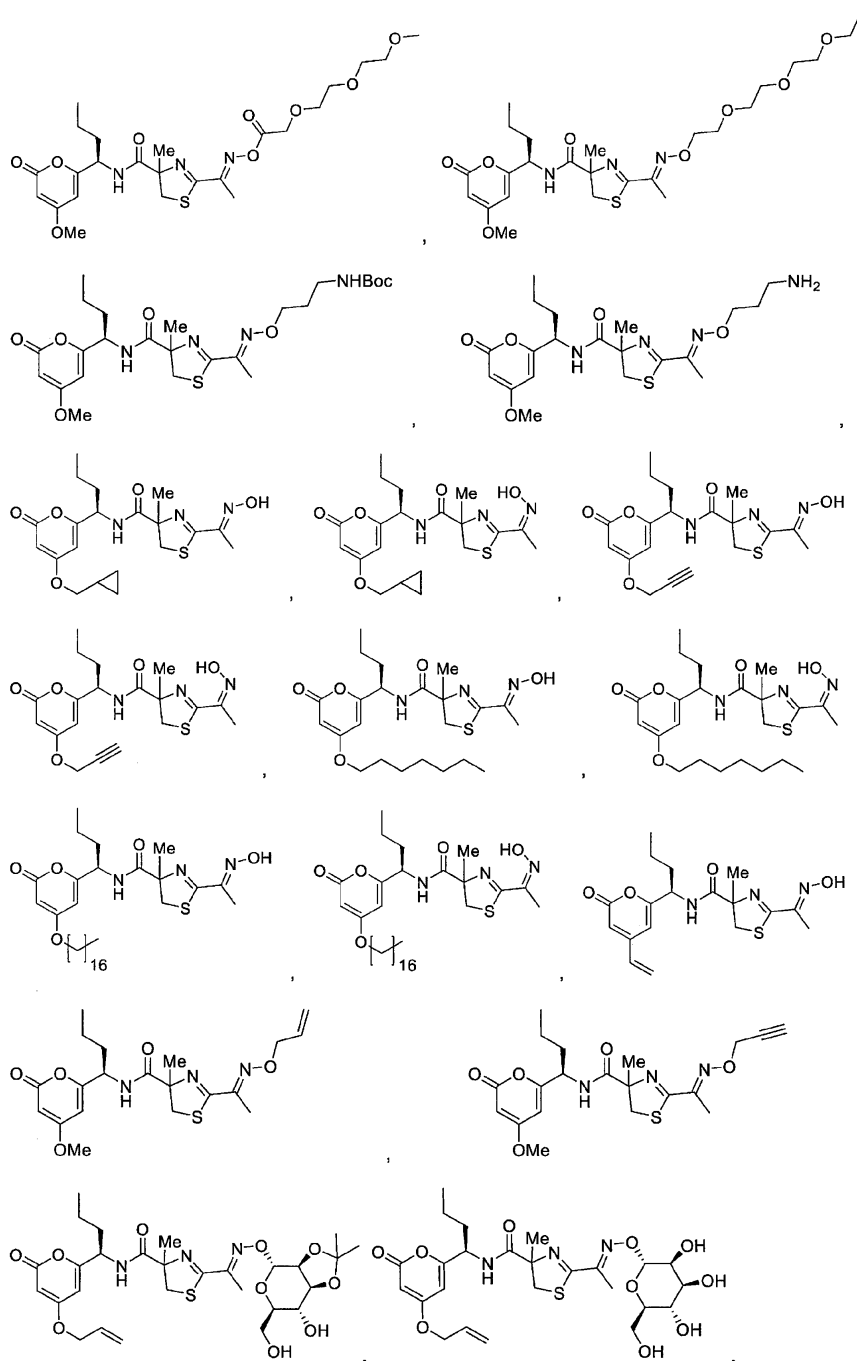
20

30

40

50

【化 3 0 B】



10

20

30

40

【 0 1 3 4】

50

Figure 1 displays 18 chemical structures, labeled 1 through 18, which are derivatives of a core molecule. The structures are arranged in a grid, showing various modifications to the core molecule, including different protecting groups, linkers, and functional groups.

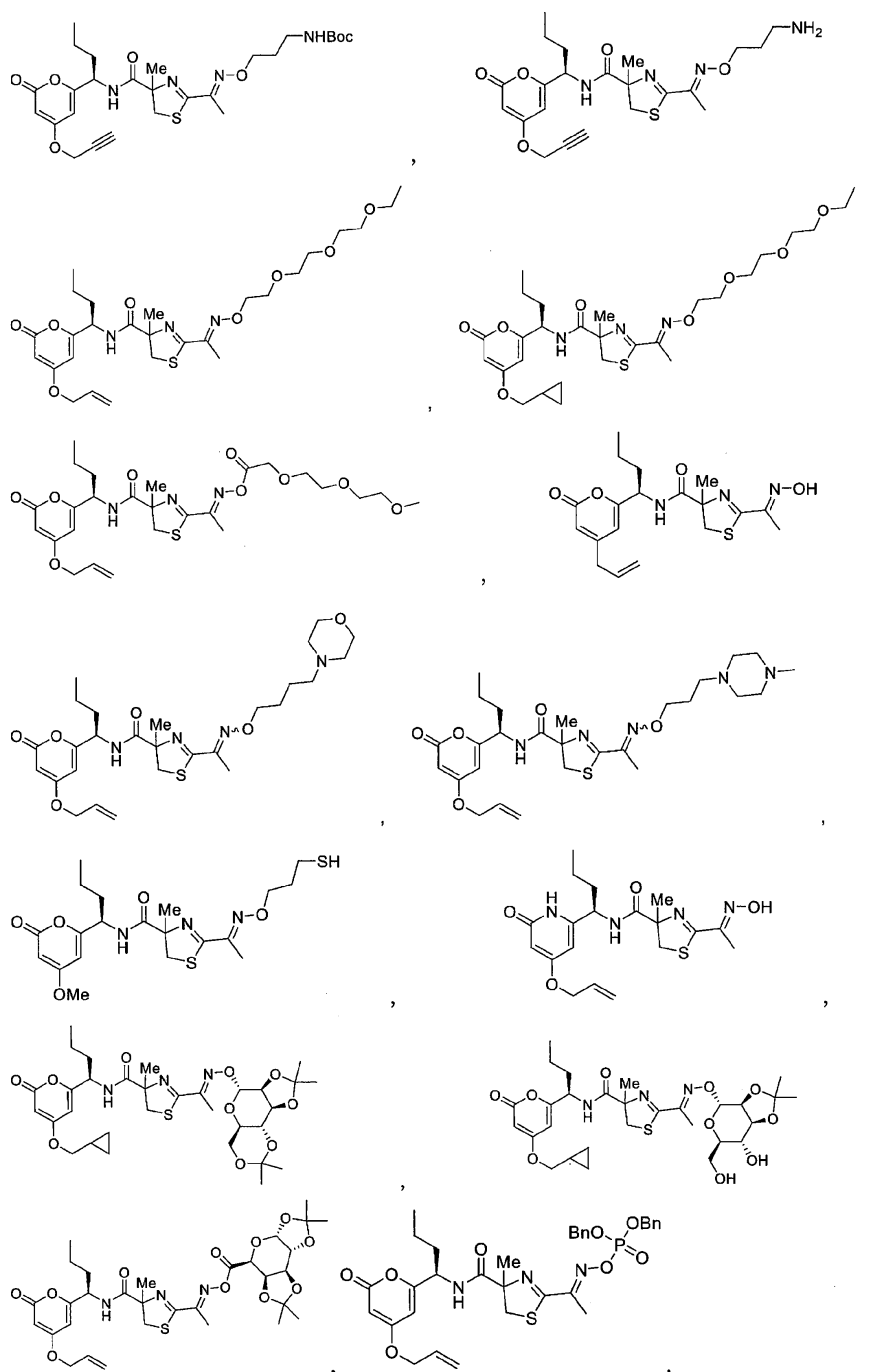
The structures are as follows:

- 1:** Core molecule with a 4-allyloxyphenyl group, a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group, and a 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-thiazol-5-ylidene group.
- 2:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 3:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 4:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 5:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 6:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 7:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 8:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 9:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 10:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 11:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 12:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 13:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 14:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 15:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 16:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 17:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.
- 18:** Similar to 1, but with a 4-allyloxyphenyl group and a 2-ethyl-1-oxo-2-(prop-1-en-1-ylamino)ethyl group.

【 0 1 3 5 】

50

【化 3 0 D】



【 0 1 3 6】

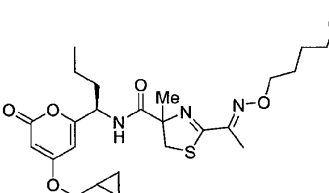
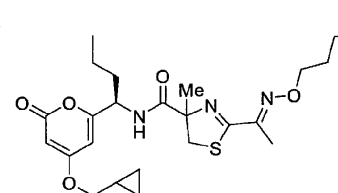
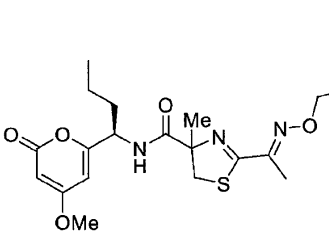
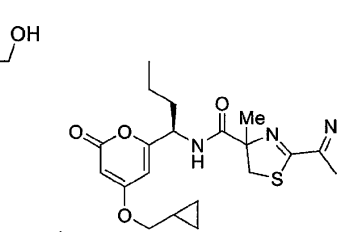
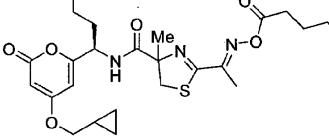
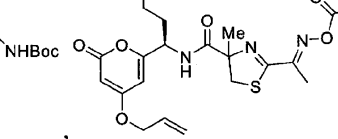
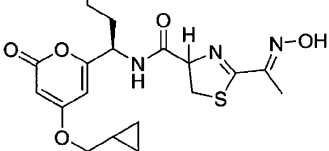
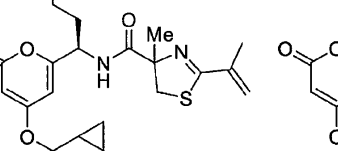
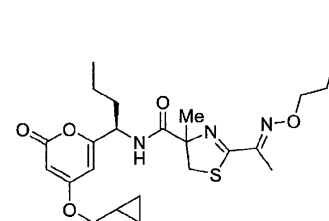
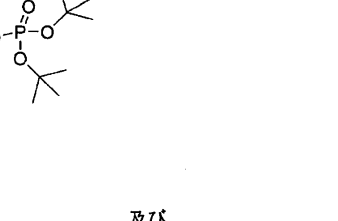
10

20

30

40

50

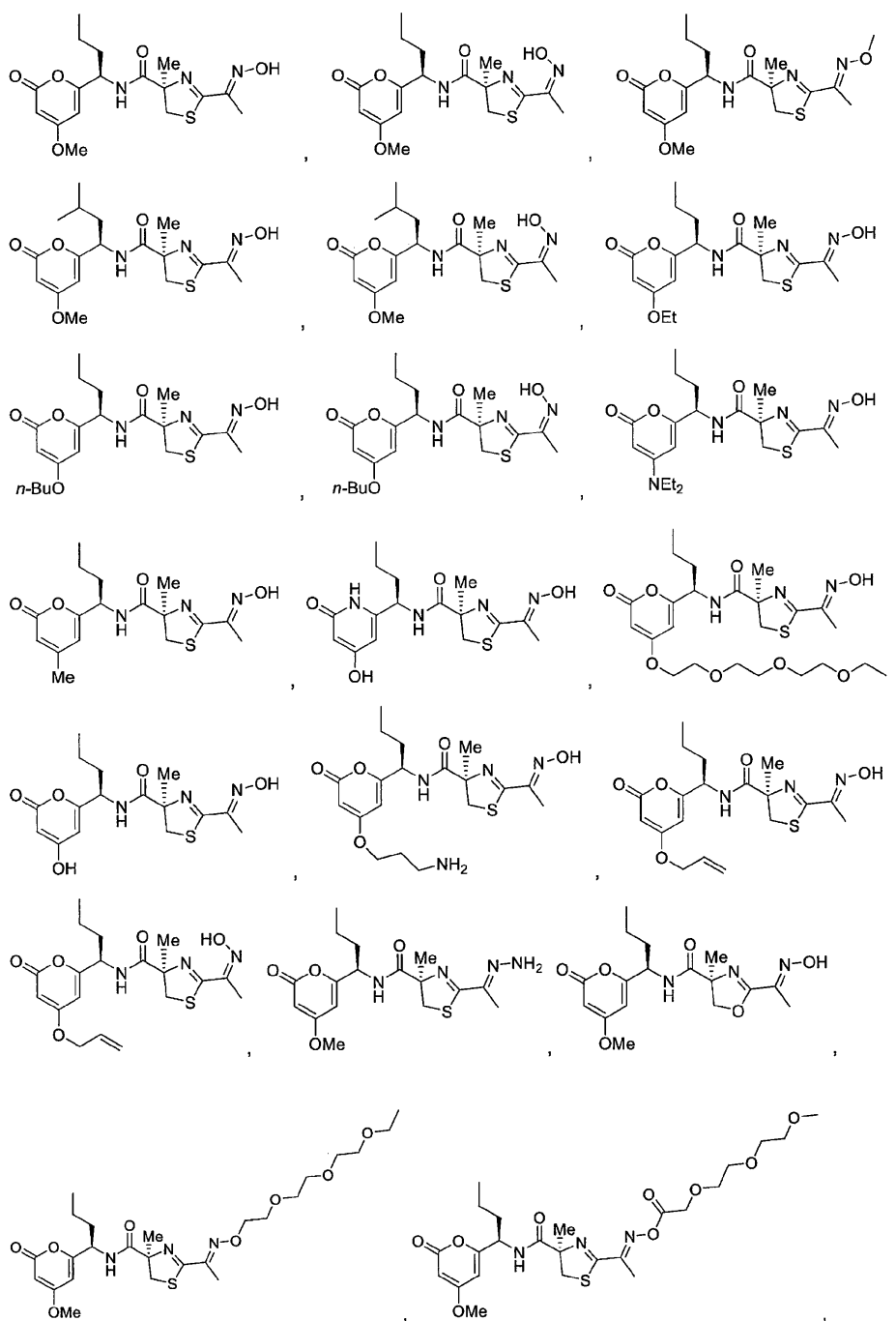











及び

【 0 1 3 9 】

50

【化 3 1 A】



【 0 1 4 0 】

10

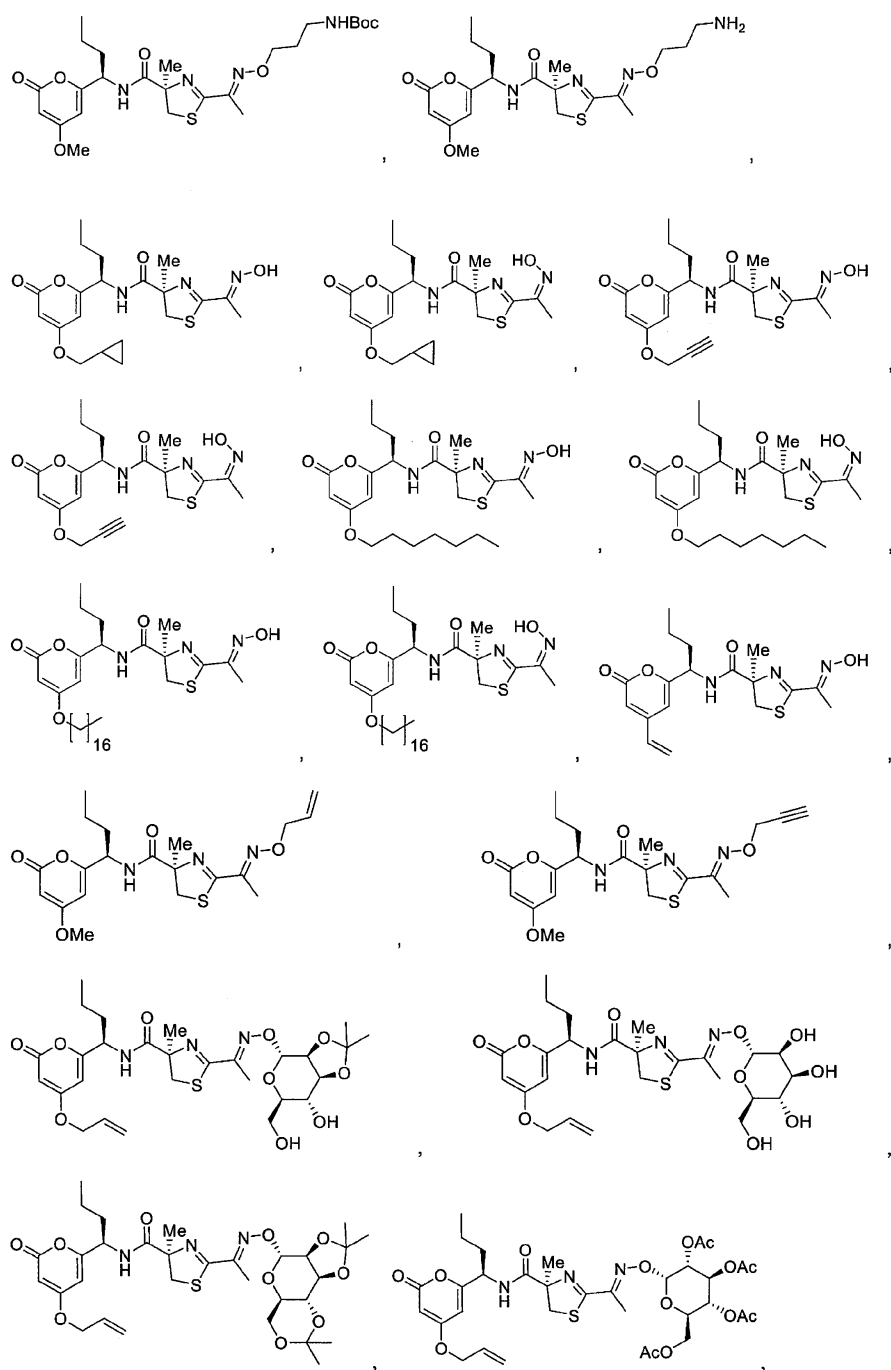
20

30

40

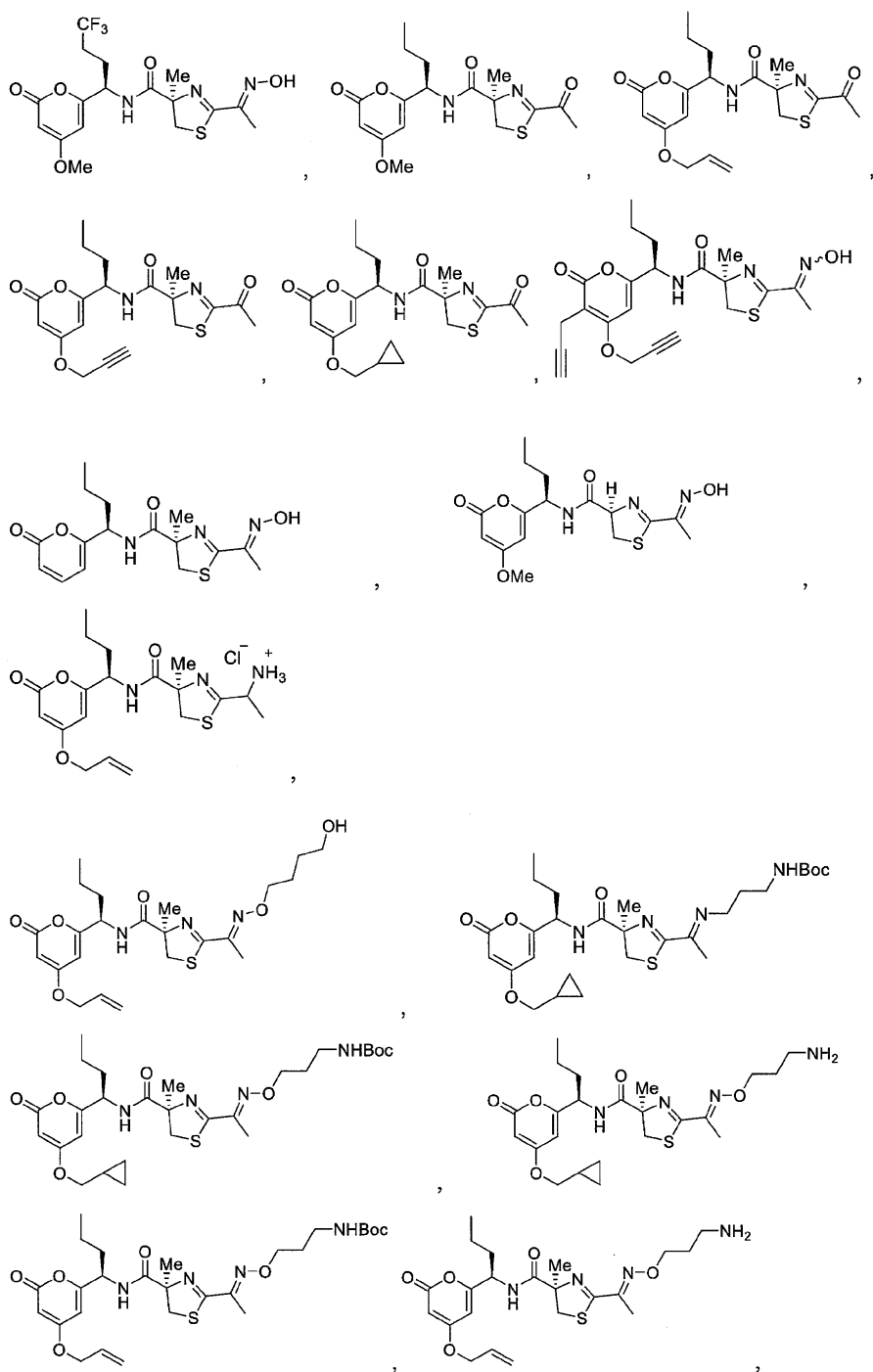
50

【化 3 1 B】



【 0 1 4 1】

【化 3 1 C】



10

20

30

40

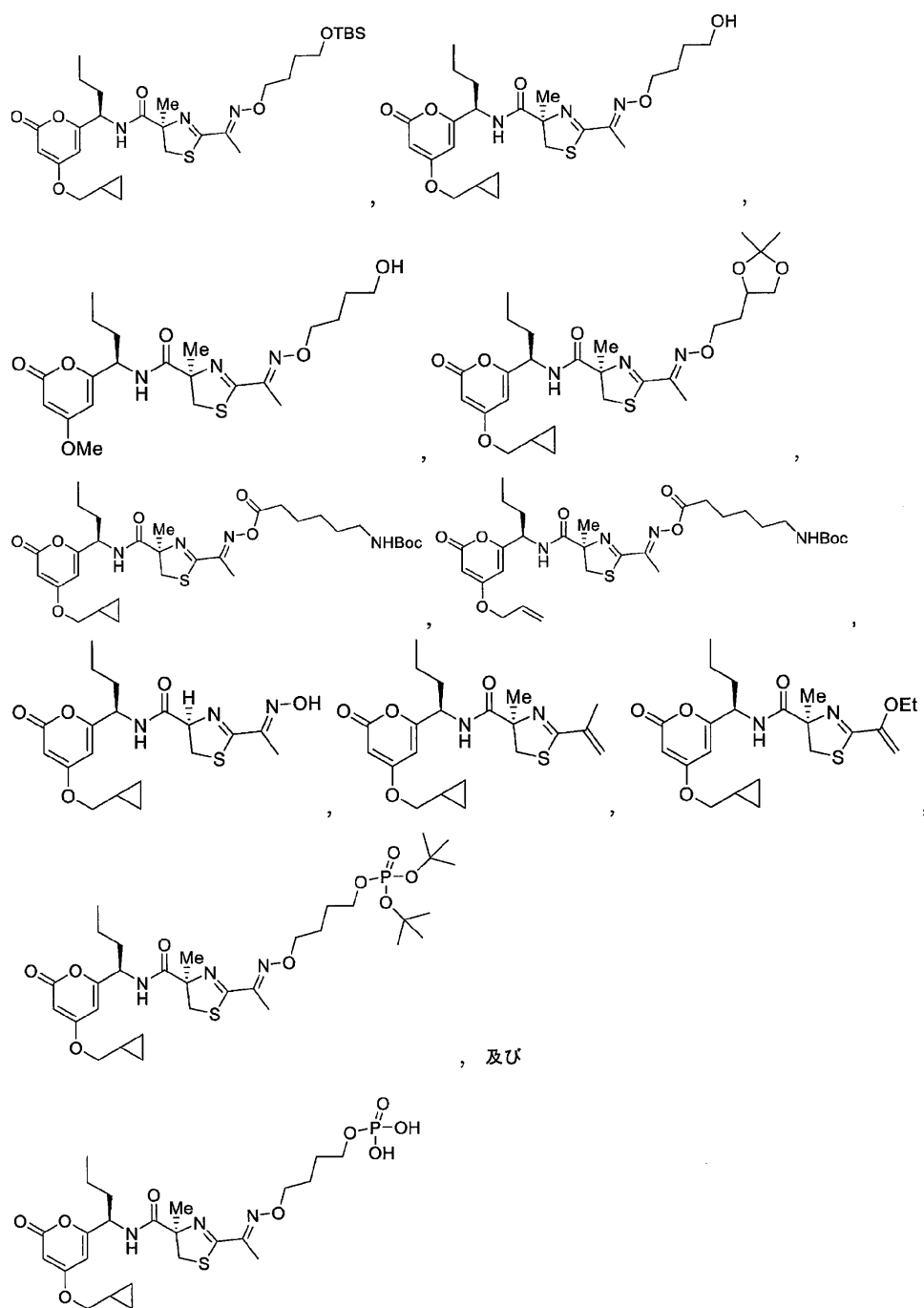
【 0 1 4 2 】

[illegible]

40

50

【化 3 1 E】



10

20

30

40

【 0 1 4 4 】

又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルである。

【 0 1 4 5 】

本発明の更により好ましい化合物は、

【 0 1 4 6 】

50

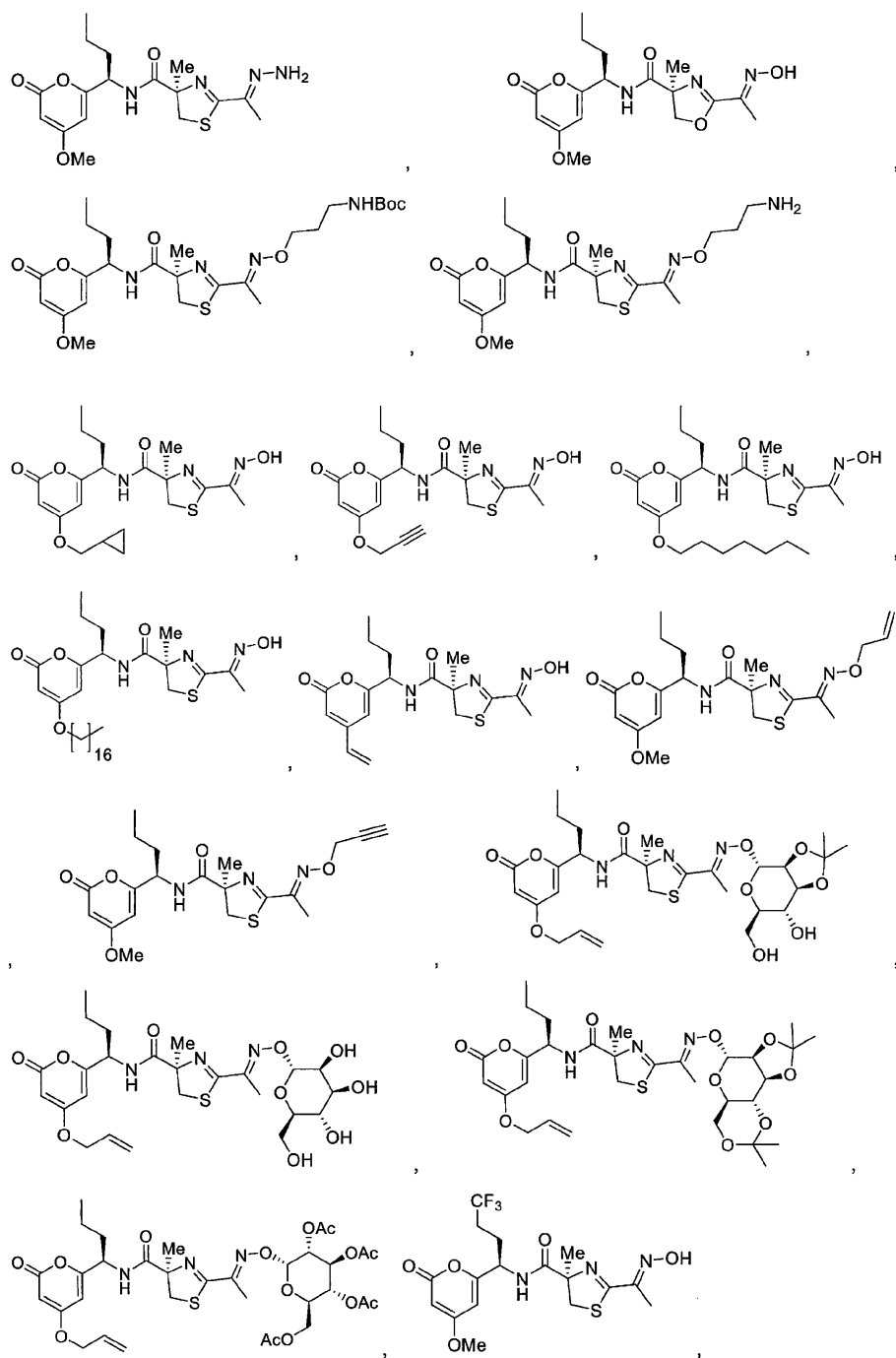
Chemical structures of 15 thiazolidine derivatives (1a-1o) are shown, arranged in a grid. Each structure features a pyridine ring substituted with a 2-ethyl-1-((4-methyl-5-(hydroxyimino)-1,3,4-thiazolidin-2-yl)amino)propan-1-yl group. The thiazolidine ring is substituted with a methyl group and a hydroxyimino group. The pyridine ring is substituted with various groups at the 4-position:

- 1a: 4-methoxy (OMe)
- 1b: 4-methoxy (OMe)
- 1c: 4-methoxy (OMe)
- 1d: 4-ethoxy (OEt)
- 1e: 4-n-butoxy (n-BuO)
- 1f: 4-diethylamino (NEt₂)
- 1g: 4-methyl (Me)
- 1h: 4-hydroxy (OH)
- 1i: 4-(2,2,6,6-tetraethyl-1,3-dioxane-5-yloxy)
- 1j: 4-(3-aminopropoxy) (NH₂)
- 1k: 4-(3-allyloxy)
- 1l: 4-methoxy (OMe) and 4-(3-methoxypropoxy) (OMe)
- 1m: 4-methoxy (OMe) and 4-(3-ethoxypropoxy) (OEt)

【 0 1 4 7 】

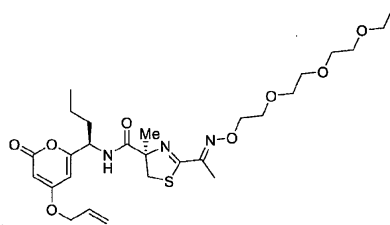
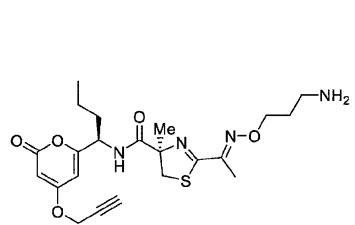
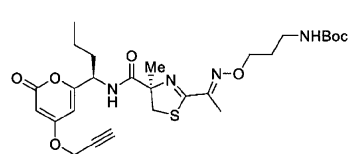
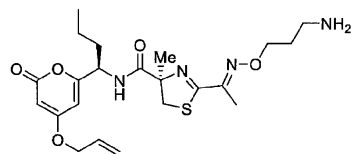
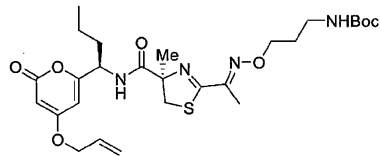
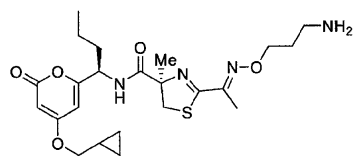
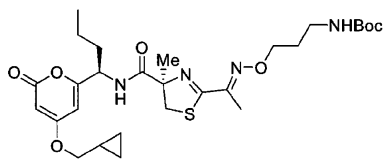
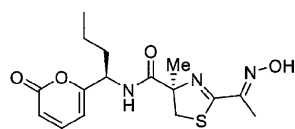
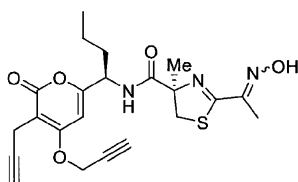
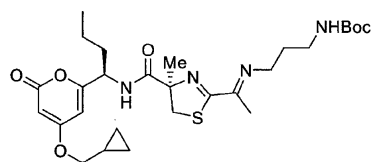
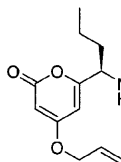
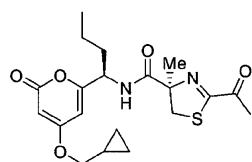
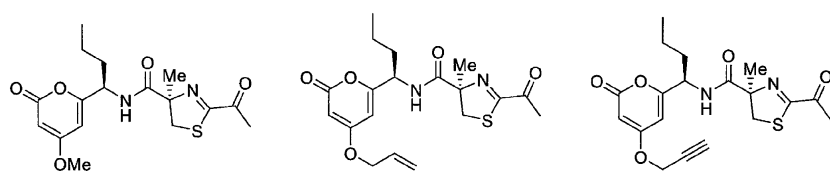
50

【化 3 2 B】



【 0 1 4 8】

【化 3 2 C】



【 0 1 4 9 】

10

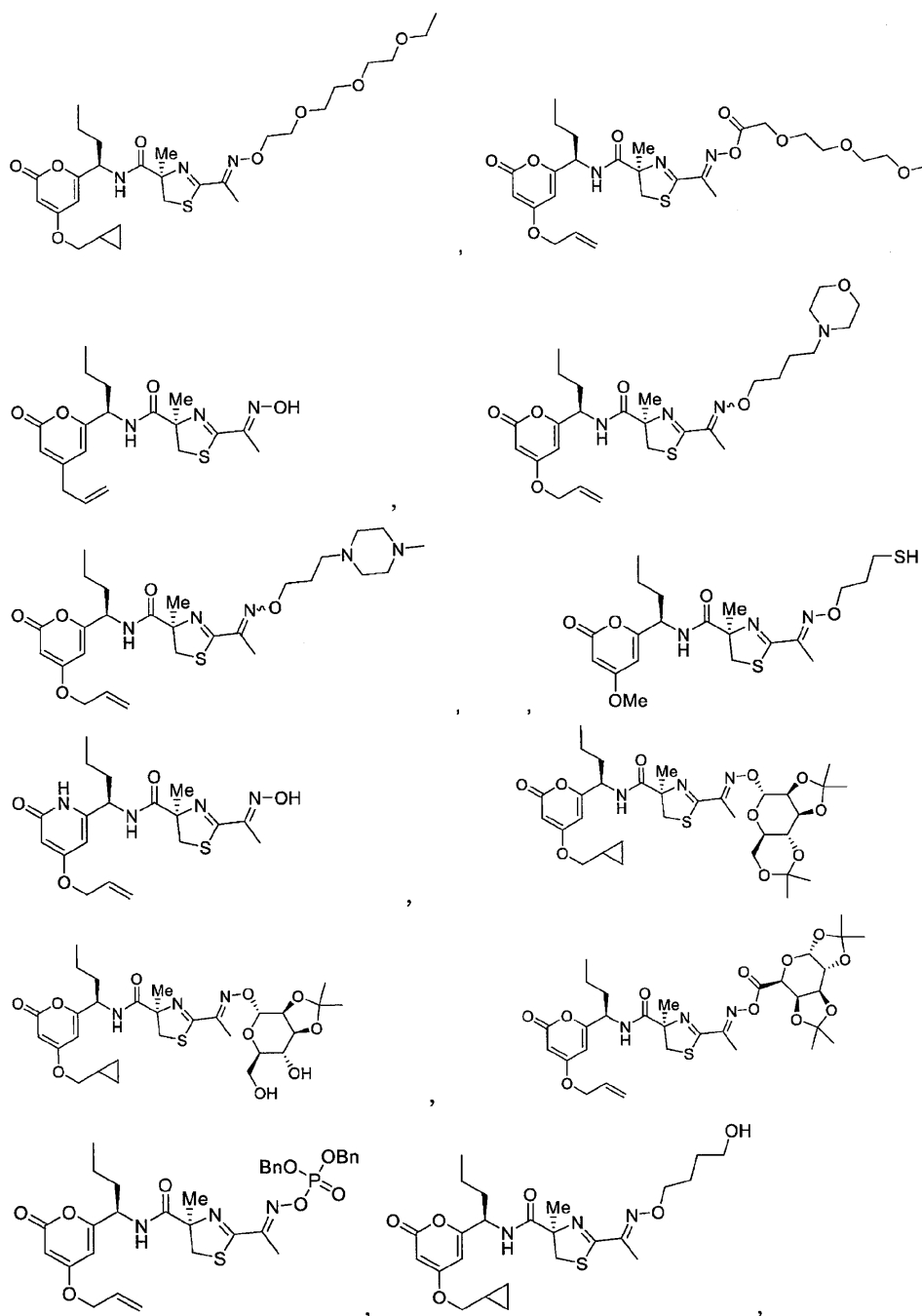
20

30

40

50

【化 3 2 D】



【 0 1 5 0 】

10

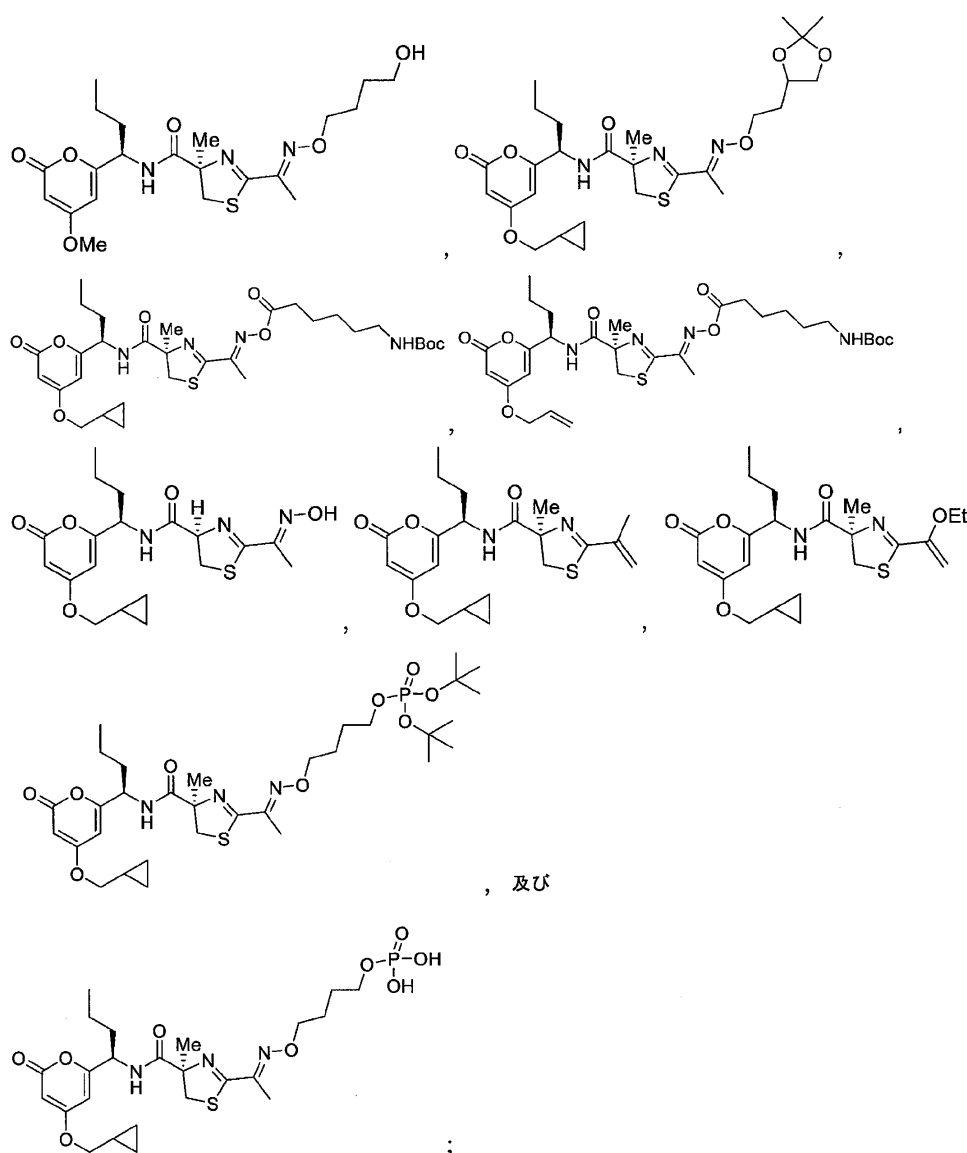
20

30

40

50

【化 3 2 E】



【 0 1 5 1 】

又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルから選択される。

【 0 1 5 2 】

特に好ましい化合物には、化合物1、2、64、70、71、71a、72、72a、73a、74、74a、75、75a、76、76a、78、93、94、95、98、107、110、111、113、115、116、128、136、137、141、144、145、147、148、149、152、153、154、155、156、157、158、159、161、163、164、165、166、170、172、175、178、179、182、183、185、191及び192又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルが含まれる。更なる好ましい化合物には、化合物71、74、74a、75、75a、76、76a、113、115、149、153、154、156、158、161、163、170、179及び192又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルが含まれる。

【 0 1 5 3 】

式Iの好ましい化合物には、化合物(式中、

R₁は、水素及び置換又は非置換C₂～C₆アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又

は複数の置換基 R_X である)から選択され、水素が最も好ましい R_1 基であり、

R_3 は、ハロゲン置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び置換又は非置換 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_X であり、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択され、最も好ましいのは、n-プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル及びイソブチルであり、

R_2 、 R_4 、 R_5 、Y及びZは、本明細書において定義されている)が更に含まれる。

【0154】

式Iの更なる好ましい化合物には、化合物(式中、

R_1 は、水素及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_X である)から選択され、水素が最も好ましい R_1 基であり、

10

R_3 は、ハロゲン置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び置換又は非置換 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_X であり、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択され、最も好ましいのは、n-プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル及びイソブチルであり、

R_4 は、水素及び置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、最も好ましいのは、水素及びメチルであり、

R_2 、 R_5 、Y及びZは、本明細書において定義されている)が含まれる。

【0155】

20

式Iの更なる好ましい化合物には、化合物(式中、

R_1 は、水素及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_X である)から選択され、水素が最も好ましい R_1 基であり、

R_3 は、ハロゲン置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び置換又は非置換 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_X であり、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択され、最も好ましいのは、n-プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル及びイソブチルであり、

R_4 は、水素及び置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、最も好ましいのは、水素及びメチルであり、

30

YはOであり、

R_2 、 R_5 及びZは、本明細書において定義されている)が含まれる。

【0156】

式Iの更なる好ましい化合物には、化合物(式中、

R_1 は、水素及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_X である)から選択され、水素が最も好ましい R_1 基であり、

R_3 は、ハロゲン置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び置換又は非置換 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_X であり、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択され、最も好ましいのは、n-プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル及びイソブチルであり、

40

R_4 は、水素及び置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、最も好ましいのは、水素及びメチルであり、

YはOであり、

ZはSであり、

R_2 及び R_5 は、本明細書において定義されている)が含まれる。

【0157】

式Iの更なる好ましい化合物には、化合物(式中、

R_1 は、水素及び置換又は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_X である)から選択され、水素が最も好ましい R_1 基であり、

50

R₃は、ハロゲン置換又は非置換C₁～C₆アルキル及び置換又は非置換C₃～C₄シクロアルキル-C₁～C₄アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xであり、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択され、最も好ましいのは、n-プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル及びイソブチルであり、

R₄は、水素及び置換又は非置換C₁～C₆アルキルから選択され、最も好ましいのは、水素及びメチルであり、

YはOであり、

ZはSであり、

R₂は、水素、メチル、ビニル、アリル、NEt₂及びOR_a(式中、R_aは、水素、メチル、エチル、n-ブチル、n-ヘプチル、アリル、プロパルギル、シクロプロピルメチル、-(CH₂)₃NHBoc、-(CH₂)₃NH₂及び-(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₃から選択される)から選択され、

R₅は、本明細書において定義されている)が含まれる。

【0158】

式Iの更なる好ましい化合物には、化合物(式中、

R₁は、水素及び置換又は非置換C₂～C₆アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択され、水素が最も好ましいR₁基であり、

R₃は、ハロゲン置換又は非置換C₁～C₆アルキル及び置換又は非置換C₃～C₄シクロアルキル-C₁～C₄アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xであり、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択され、最も好ましいのは、n-プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル及びイソブチルであり、

R₄は、水素及び置換又は非置換C₁～C₆アルキルから選択され、最も好ましいのは、水素及びメチルであり、

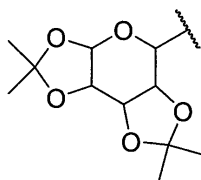
YはOであり、

ZはSであり、

R₅は、-CH(NH₂)Me、-(C=O)Me、-(C=NR_c)Me、-(C=N-OR_h)Me、-(C=N-O(C=O)R_f)Me、-(C=N-NH₂)Me、-(C=N-O-(C=O)OR_a)Me、-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)₂])Me、-(C=CH₂)Me又は-(C=CH₂)OR_a(式中、R_aは、エチル又はベンジルであり、R_cは-(CH₂)₃NHBocであり、R_fは、-(CH₂)₅-NHBoc、-CH₂O(CH₂CH₂O)₂Me又は式:

【0159】

【化33】



【0160】

の基であり、R_hは、水素、メチル、アリル、プロパルギル、-(CH₂)₃NHBoc、-(CH₂)₃NH₂、-(CH₂)₃SH、-(CH₂)₄OH、-(CH₂)₄OP(=O)(OH)₂、-(CH₂)₄OP(=O)(O^t-Bu)₂、-(CH₂)₄-[4λ²-モルホリン]、-(CH₂)₃-[1-メチル-4λ²-ピペラジン]、-(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₃及び式:

【0161】

10

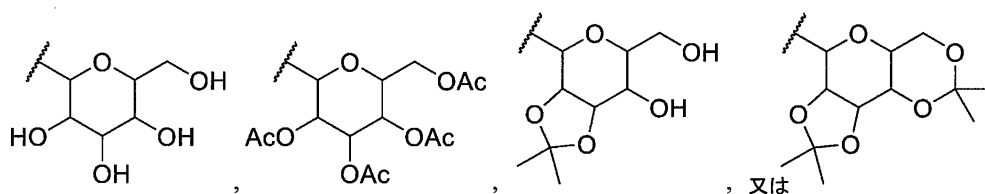
20

30

40

50

【化 3 4】



10

【 0 1 6 2】

の単糖残基から選択される)から選択され、

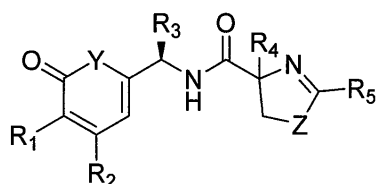
R₂は、本明細書において定義されている)が含まれる。

【 0 1 6 3】

式Iの化合物

【 0 1 6 4】

【化 3 5】



I

20

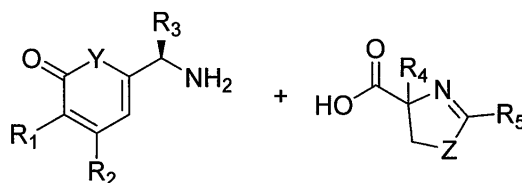
【 0 1 6 5】

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、Y及びZは、上記で定義された通りである)は、式IIのアミンを式IIIのカルボン酸とカップリングすることにより合成的に得ることができる

30

【 0 1 6 6】

【化 3 6】



II

III

40

【 0 1 6 7】

(式中、式II及びIIIの化合物中のR₁、R₂、R₃、R₄、R₅、Y及びZは、式Iの化合物において上記で定義された通りであり、又は必要に応じて適切に保護された基である)。

【 0 1 6 8】

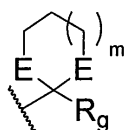
式Iの化合物の製造のための方法において、式IIの中間体中の特に好ましいR₁、R₂、R₃及びY並びに式IIIの中間体中の特に好ましいR₄、R₅及びZは、式Iの化合物の好ましい実施形態において上記で定義された通りであり、又は必要に応じて適切に保護された基であり

50

、特に好ましい R_5 は、 $-C(OR_e)_2R_g$ 及び

【0169】

【化37】



10

【0170】

基(式中、 m は、0、1又は2であり、各 E 基は、 O 及び S から独立して選択され、 R_e は、置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)であり、 R_g は、水素及び置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択される)から選択される。より好ましい R_5 は $-C(OR_e)_2R_g$ 基(式中、 R_g 及び R_e は、独立して置換又は非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)である)である。より好ましい R_g 及び R_e は、独立して置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換 n -プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換 n -ブチル、置換又は非置換 t -ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換 sec -ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)である。最も好ましい R_5 は $-C(OEt)_2Me$ である。

20

【0171】

更に、式Iの化合物が式 $-C(OR_e)_2R_g$ の R_5 基を有するとき、この方法は、式Iの化合物(式中、 R_5 は $-(C=O)R_g$ である)を与える脱保護ステップを更に含むことができる。

【0172】

更に、式Iの化合物が式 $-(C=O)R_g$ の R_5 基を有するとき、この方法は、それぞれ式 $-(C=N-OH)R_g$ 又は $-(C=N-NR_cR_d)R_g$ 、 $-(C=NR_c)R_g$ 、 $-(C=CH_2)Me$ 又は $-(C=CH_2)OR_a$ の化合物を与えるヒドロキシルアミン、ヒドラジン、一級アミン、メチレン化試薬又はオルトエステルとの反応を更に含むことができる。

30

【0173】

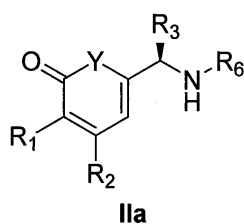
更に、式Iの化合物が式 $-(C=N-OH)R_g$ の R_5 基を有するとき、この方法は、対応するエーテル、エステル又はホスフェートを与えるオキシムのOH基のアルキル化、アシル化又はリン酸化を更に含むことができる。

【0174】

加えて、本発明により式IIa:

【0175】

【化38】



40

【0176】

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 及び Y は、式IIaの中間体の先の開示において上記で定義された通りである)の新規な中間体が提供される。

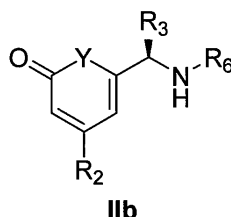
50

【0177】

別の実施形態において、式IIaの特に好ましい中間体は、式IIbも有する中間体又はその塩である。

【0178】

【化39】



10

【0179】

式IIaの中間体において、特に好ましいR₁は、水素、ハロゲン及び置換又は非置換C₂~C₆アルキニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択され、水素が最も好ましいR₁基である。

【0180】

20

式IIa、IIb又はIIcの中間体において、特に好ましいR₂は、水素、置換又は非置換C₁~C₆アルキル、置換又は非置換C₂~C₆アルケニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)、-OR_a、-OSO₂R_b及び-NR_cR_d(式中、R_aは、水素、OHのシリルエーテル保護基、置換又は非置換C₁~C₁₂アルキル、置換又は非置換C₂~C₁₂アルケニル、置換又は非置換C₂~C₁₂アルキニル、置換又は非置換C₃~C₆シクロアルキル-C₁~C₆アルキル及び-(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃(式中、pは、1~約15であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択され、R_bは、置換又は非置換C₁~C₆アルキル及び置換又は非置換アリール(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択され、R_c及びR_dは、置換又は非置換C₁~C₆アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から独立して選択される)から選択される。特に好ましいR_aは、水素、置換又は非置換C₁~C₈アルキル、置換又は非置換C₂~C₈アルケニル、置換又は非置換C₂~C₈アルキニル、置換又は非置換C₃~C₄シクロアルキル-C₁~C₄アルキル、-(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃(式中、pは、1~約10であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)、並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルヘキシルシリル、2-ノルボルニルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル(TBS)、t-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジ-t-ブチルメチルシリル、ビス(t-ブチル)-1-ピレニルメトキシシリル、トリス(トリメチルシリル)シリル、(2-ヒドロキシステリル)ジメチルシリル、(2-ヒドロキシステリル)ジイソプロピルシリル、t-ブチルメトキシフェニルシリル、t-ブトキシジフェニルシリル、1,1,3,3-テトライソプロピル-3-[2-(トリフェニルメトキシ)エトキシ]ジシロキサン-1-イル及びフルオラスシリルから選択されるOHのシリルエーテル保護基から選択される。特に好ましいR_bは、置換又は非置換C₁~C₆アルキル及び置換又は非置換フェニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から選択される。特に好ましいR_c及びR_dは、置換又は非置換C₁~C₄アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)から独立して選択される。より好ましいR₂は、水素、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル、置換又は非置換sec-ブチル、置換又は非置換ビニル、置換又は非置換アリル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基R_xである)、-OR_a、-OSO₂R_b及び-NR_cR_d(式中、R_aは

30

40

50

、水素、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル、置換又は非置換sec-ブチル、置換又は非置換n-ヘプチル、置換又は非置換アリル、置換又は非置換1-メチル-2-プロペニル、置換又は非置換2-メチル-2-プロペニル、置換又は非置換2-ブテニル、置換又は非置換3-ブテニル、置換又は非置換プロパルギル、置換又は非置換1-メチル-2-プロピニル、置換又は非置換2-ブチニル、置換又は非置換3-ブチニル、置換又は非置換シクロプロピルメチル、置換又は非置換2-シクロプロピルエチル及び $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ (式中、pは、1～約5であり、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、 R_b は、置換又は非置換メチル及び置換又は非置換フェニル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から選択され、 R_c 及び R_d は、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換sec-ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択される)から選択される。最も好ましい R_2 は、水素、メチル、ビニル、アリル、オトシル、ONs、OTf、 NEt_2 及び OR_a (式中、 R_a は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ヘプチル、アリル、プロパルギル、シクロプロピルメチル、 $-(CH_2)_3NHBoc$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 及び $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$ である)から選択される。

10

【0181】

式IIa、IIb又はIIcの中間体において、特に好ましい R_3 は、ハロゲン置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び置換又は非置換 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x であり、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択される。特に好ましい R_3 は、ハロゲン置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル(式中、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)である。より好ましい R_3 は、ハロゲン置換又は非置換メチル、ハロゲン置換又は非置換エチル、ハロゲン置換又は非置換n-プロピル、ハロゲン置換又は非置換イソプロピル、ハロゲン置換又は非置換n-ブチル、ハロゲン置換又は非置換t-ブチル、ハロゲン置換又は非置換イソブチル及びハロゲン置換又は非置換sec-ブチル(式中、ハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIから独立して選択された1つ又は複数の置換基である)から選択される。最も好ましい R_3 は、n-プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル及びイソブチルである。

20

30

【0182】

式IIa、IIb又はIIcの中間体において、特に好ましい R_6 は、水素又はt-ブトキシカルボニルである。

【0183】

式IIa、IIb又はIIcの中間体において、特に好ましい-Y-は、-O-又は-NH-であり、但し、 R_2 が水素であるときは、Yは-O-である。最も好ましいYは-O-である。

【0184】

追加の好ましい実施形態では、異なる置換基に対する上記の選好が組み合わせられる。本発明は、上記の式IIa、IIb又はIIcにおける好ましい置換のこのような組合せも対象とする。

40

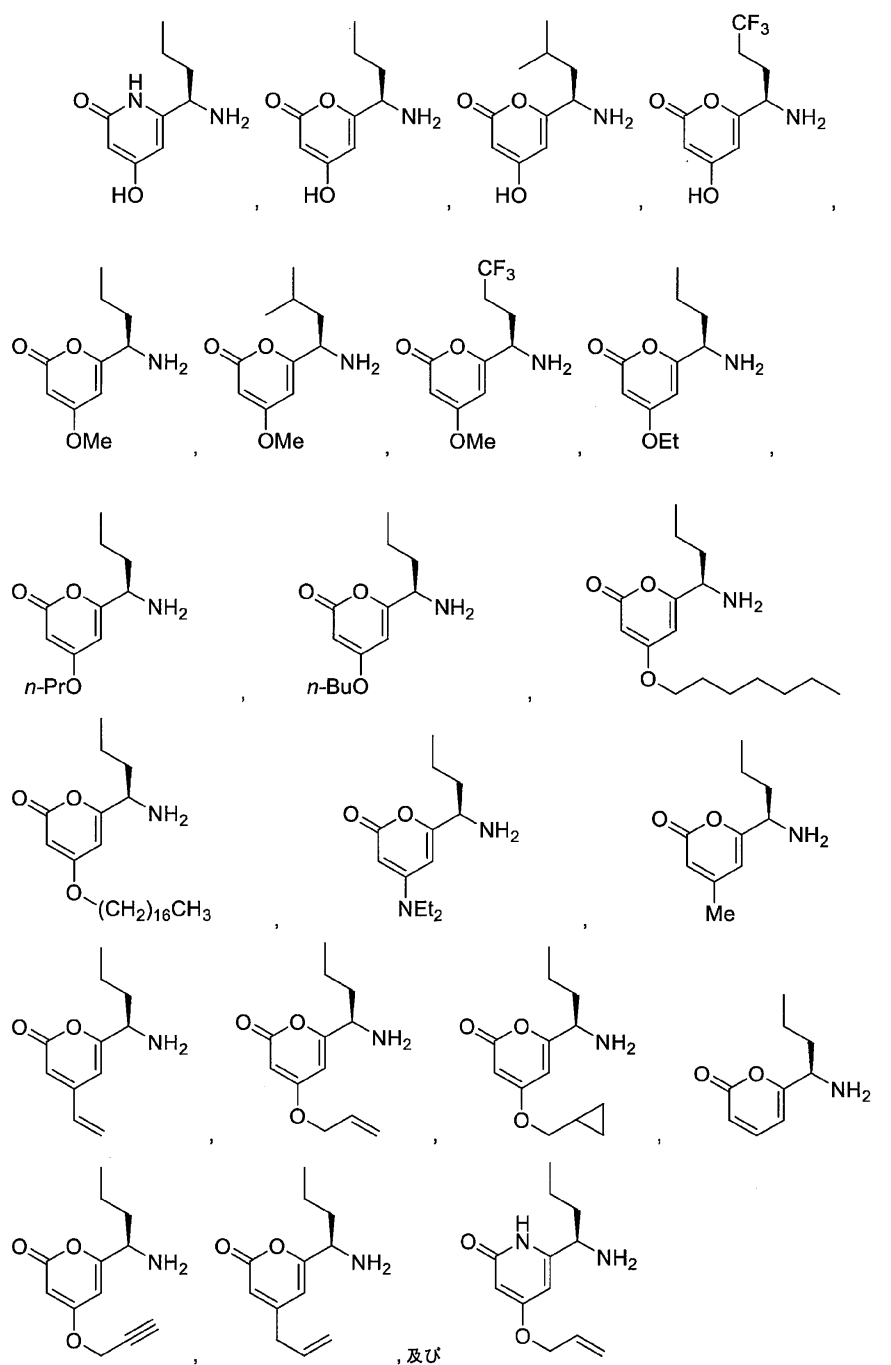
【0185】

式IIa、IIb又はIIcの特に好ましい中間体は、

【0186】

50

【化 4 0】



【0187】

又はその塩から選択される。

【0188】

加えて、本発明により本発明者らは、式IIIa

【0189】

10

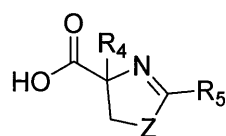
20

30

40

50

【化 4 1】



IIIa

10

【0190】

(式中、 R_4 、 R_5 及び Z は、式IIIaの中間体の先の開示において上記で定義された通りである)の新規な中間体を提供する。

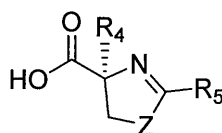
【0191】

式IIIaの前記中間体の特に好ましい立体化学は以下の通りである。

【0192】

【化 4 2】

20



IIIb

【0193】

式IIIa又はIIIbの中間体において、特に好ましい R_4 は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。より好ましい R_4 は、非置換メチル、非置換エチル、非置換 n -プロピル、非置換イソプロピル、非置換 n -ブチル、非置換 t -ブチル、非置換イソブチル及び非置換 sec -ブチルから選択される。最も好ましい R_4 はメチルである。

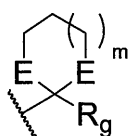
30

【0194】

式IIIa又はIIIbの中間体において、特に好ましい R_5 は、 $-C(OR_e)_2R_g$ 及び

【0195】

【化 4 3】



40

【0196】

基(式中、 m は、0、1又は2であり、各 E 基は、 $-O-$ 及び $-S-$ から独立して選択され、各 R_g 基及び R_e 基は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)である)から選択される。特に好ましい R_g 及び R_e は、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換 n -プロピル、置換又は非置

50

換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換sec-ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)である。特に好ましいmは、0又は1であり、特に好ましいEは-O-である。より好ましい R_5 は $-C(OR_e)_2R_g$ (式中、 R_e 及び R_g は、置換又は非置換メチル、置換又は非置換エチル、置換又は非置換n-プロピル、置換又は非置換イソプロピル、置換又は非置換n-ブチル、置換又は非置換t-ブチル、置換又は非置換イソブチル及び置換又は非置換sec-ブチル(式中、任意選択の置換基は、1つ又は複数の置換基 R_x である)から独立して選択される)である。最も好ましい R_5 は $-C(OEt)_2Me$ である。

【0197】

式IIIa又はIIIbの中間体において、特に好ましいZ基は、-O-又は-S-である。最も好ましいZ基は-S-である。

10

【0198】

追加の好ましい実施形態では、異なる置換基に対する上記の選好が組み合わせられる。本発明は、上記の式IIIa及びIIIbにおけるこのような組合せ又は好ましい置換も対象とする。

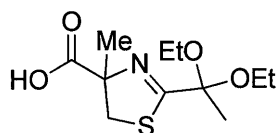
【0199】

式IIIaの特に好ましい中間体は

【0200】

【化44】

20



【0201】

である。

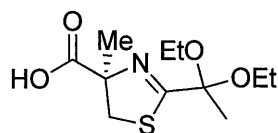
【0202】

式IIIbの更により好ましい中間体は

【0203】

【化45】

30



40

【0204】

である。

【0205】

本明細書及び定義において、本発明の化合物中に存在するいくつかのR基、 R_a 基、 R_c 基、 R_d 基、 R_e 基、 R_f 基、R基、 R_x 基、 R_y 基又は R_z 基が存在するとき、そのように明示的に記載されていない限り、これらは、所与の定義内でそれぞれ独立して異なり得ること、すなわち、 R_a は、本発明の所与の化合物中で同時に同じ基を必ずしも表さないことが理解されるべきである。

【0206】

50

化合物1は、イシカイメン目テオネラ科ディスコデルミア属の海綿(du Bocage 1869)から最初に単離された。この海綿は、インドネシアのハルマヘラ(2° 16.307' N/127° 44.466' E)において6~73mの間の範囲の深さでリブリーザー潜水システムを使用して手作業で採取された。標本のサンプルは、スペインのジローナにあるCentre for Advanced Studies of Blanesで参照コードHALM-706で保管された。

【0207】

説明:多くの汚損生物を伴う、おおよそ平均厚さ5cm、直径12×6cmの赤色の大型で不規則な海綿。遠く離れ、且つ不規則に分布した大孔(これは長円形であり、直径0.5~0.8mmである)。表面全体にわたって遠く離れ、且つ不規則に分布した直径0.20~0.25mmのより小さい円孔を有する。

【0208】

主大骨片:

-円板状三叉体(discotriaene)(直径250~350μm、長さ87~108μmの短円錐棒状体(short conical rhabd)を伴う)。

-四射出形針骨(desmas tetracane)は、大きさ約300~450μm及び厚さ100~110μmである。

【0209】

微小骨片:

-棘棒状体(acanthorhabd)(より小さいものは、紡錘状で大きく、長さ15~22μm及び厚さ2~4.5μmである)。

【0210】

骨格配列:

表面は滑らかであり、体外面の円形から長円形の円板状三叉体の密な殻で覆われている。

【0211】

針骨は、幅約500~600μmの網目を有する比較的密な骨格を形成する。

【0212】

加えて、本発明の化合物は、全合成により、又は天然源から既に得られた化合物1を改変することにより、又は様々な化学反応を使用することにより既に改変された化合物を更に改変することにより得ることができる。したがって、ヒドロキシル基は、標準的なカップリング又はアシル化法により、例えばピリジン中等の酢酸、塩化アセチル又は無水酢酸を使用することによりアシル化することができる。ホルメート基は、ヒドロキシル前駆体をイソシアネートと共に加熱することにより得ることができる。ヒドロキシル基は、ヨウ化物、臭化物若しくは塩化物についてはスルホネート中間体を經由して、又はフッ化物については三フッ化硫黄を直接使用してハロゲン基に変換することができ、或いはスルホネート中間体の還元により水素に還元することができる。ヒドロキシル基は、臭化アルキル、ヨウ化アルキル又はアルキルスルホネートを使用するアルキル化によりアルコキシ基に、又は例えば保護された2-ブロモエチルアミンを使用することにより、アミノ低級アルコキシ基に変換することもできる。アミド基は、標準的なアルキル化法又はアシル化法により、例えばピリジン中等のKH及びヨウ化メチル又は塩化アセチルをそれぞれ使用することによりアルキル化又はアシル化することができる。エステル基は、カルボン酸に加水分解したり、アルデヒド又はアルコールに還元したりすることができる。カルボン酸は、標準的なカップリング又はアシル化法によりアミンと結合させてアミドを与えることができる。必要な場合、適切な保護基を置換基上で使用して、反応性基が影響されないようにすることができる。これらの誘導体を調製するために必要な手順及び試薬は当業者に既知であり、March's Advanced Organic Chemistry、第6版、2007年、Wiley Interscience等の一般的な教科書に見出すことができる。

【0213】

式I、Ia又はIbの上記の化合物の重要な特徴は、それらの生物活性、特に腫瘍細胞に対するそれらの細胞障害活性である。したがって、本発明により本発明者らは、細胞障害活性を持つ式I、Ia若しくはIbの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの医薬

10

20

30

40

50

組成物及び抗がん剤としてのその使用を提供する。本発明は、式I、Ia若しくはIbの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルを薬学的に許容される担体又は希釈剤と共に含む医薬組成物を更に提供する。

【0214】

医薬組成物の例には、経口、局所又は非経口投与のための任意の固体(錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤等)又は液体(溶液、懸濁液又は乳濁液)組成物が含まれる。

【0215】

本発明の式I、Ia若しくはIbの化合物又は組成物の投与は、静脈内注入、経口製剤並びに腹腔内及び静脈内投与等、任意の適した方法によってよい。

【0216】

化合物の正確な投与量は、特定の処方、適用のモード、並びに特定の位置、宿主及び処置されている腫瘍に従って変わる。年齢、体重、性別、食事、投与の時間、排泄速度、宿主の状態、薬物の組合せ、反応感度及び疾患の重症度のような他の因子が考慮されるものとする。投与は、最大耐量内で連続的又は周期的に行うことができる。

【0217】

本発明の化合物は、固形腫瘍、肺がん、結腸がん、乳がん及び膵臓がんが含まれるがこれらに限定されないいくつかのがん型に対して抗がん活性を有する。

【0218】

したがって、本発明の代替の実施形態において、上記で定義された式Iの化合物とキットとを含む医薬組成物は、固形腫瘍、肺がん、結腸がん、乳がん及び膵臓がんの処置のためのものである。

【0219】

本出願において、「がん」により、腫瘍、新生物、及び原因として悪性組織又は細胞を有する他の任意の悪性疾患を含むことが意図される。

【0220】

本明細書において使用される「処置する」という用語は、特に記載のない限り、このような用語が適用される疾患若しくは状態又はこのような障害若しくは状態の1つ若しくは複数の症状の進行を反転、減弱、軽減又は阻害することを意味する。本明細書において使用される「処置」という用語は、特に記載のない限り、「処置する」がすぐ上で定義された通り処置する行為を指す。

【0221】

本発明による化合物及び組成物は、がんの処置として外科手術も受けた動物に投与することができる。本発明の1つの実施形態において、追加の処置方法は放射線治療である。

【0222】

本発明の特定の実施形態において、本発明による化合物又は組成物は、放射線治療と同時に投与される。別の特定の実施形態において、放射線治療は、本発明の化合物又は組成物の投与の前又は後に、好ましくは本発明の化合物又は組成物の投与の少なくとも1時間、3時間、5時間、12時間、1日、1週間、1カ月、より好ましくは数カ月(例えば最長3カ月)前又は後に投与される。

【0223】

処置されるがん型に応じて任意の放射線治療プロトコールを使用することができる。例えば、これらに限定されないが、X線照射を投与することができ、特に、高エネルギー超高压(1 MeV超のエネルギーの放射線)を深部腫瘍に使用することができ、電子線及び常用電圧X線照射を皮膚がんを使用することができる。ラジウム、コバルト及び他の元素の放射性同位体等、ガンマ線を放出する放射性同位元素も投与することができる。

【実施例】

【0224】

(実施例1)

海洋生物及び採取場所の説明

ディスコデルミア属の海綿(du Bocage, 1869)をインドネシアのハルマヘラ(2° 16.

10

20

30

40

50

307' N/127° 44.466' E)において6~73mの間の範囲の深さでリブリーザー潜水システムを使用して手作業で採取した。動物材料はMaria Jesus Uriz博士(Centre for Advanced Studies of Blanes)により同定された。標本のサンプルをスペインのジローナにあるCentre for Advanced Studies of Blanesで参照コードHALM-706で保管した。

【0225】

説明:多くの汚損生物を伴う、おおよそ平均厚さ5cm、直径12×6cmの赤色の大型で不規則な海綿。遠く離れ、且つ不規則に分布した大孔(これは長円形であり、直径0.5~0.8mmである)。表面全体にわたって遠く離れ、且つ不規則に分布した直径0.20~0.25mmのより小さい円孔を有する。

【0226】

主大骨片:

-円板状三叉体(直径250~350μm、長さ87~108μmの短円錐棒状体を伴う)。

-四射出形針骨は、大きさ約300~450μm及び厚さ100~110μmである。

【0227】

微小骨片:

-棘棒状体(より小さいものは、紡錘状で大きく、長さ15~22μm、厚さ2~4.5μmである)。

【0228】

骨格配列:

表面は滑らかであり、体外面の円形から長円形の円板状三叉体の密な殻で覆われている。

【0229】

針骨は、幅約500~600μmの網目を有する比較的密な骨格を形成する。

【0230】

(実施例2)

化合物1の単離

実施例1の凍結標本を角切りにし、マグネチックスターラーで攪拌下、最初に1:1 CH₂Cl₂/CH₃OHの混合物(3×500mL)で、後にH₂O(1×300mL)で室温で抽出した。有機抽出物及び水性抽出物を蒸発させて、それぞれ5.3g及び213mgの乾燥残留物を得た。

【0231】

有機抽出物をLichroprep RP-18でH₂O→CH₃OH、続いてCH₃OH→CH₂Cl₂の段階勾配VLCにかけた。H₂O/CH₃OH 1:3で溶出された分画(80.4mg)をセミ分取逆相HPLC(XB ridge C18、5μm、10×150mm、3分間のアイソクラティックなH₂O + 0.04% TFA/CH₃CN + 0.04% TFA(65:35)、19分で35→60% CH₃CN + 0.04% TFA及び3分で65→100% CH₃CN + 0.04% TFAの勾配、UV検出、流量3mL/min)にかけた。

【0232】

14.2分の保持時間を有する分画H5を続いてセミ分取逆相HPLC(SymmetryPrep C18、7μm、7.8×150mm、3分間のアイソクラティックなH₂O + 0.04% TFA/CH₃CN + 0.04% TFA(75:25)、18分で25→80% CH₃CN + 0.04% TFAの勾配、UV検出、流量2.8mL/min)により精製して、化合物1(14.1mg、保持時間11.3分)を得た。

【0233】

化合物1:白色粉末。(+)ESIMS m/z 382.3 [M+H]⁺, 404.1 [M+Na]⁺, 785.2 [2M+Na]⁺, 157.2 [C₆H₉N₂OS]⁺, 181.2 [C₁₀H₁₃O₃]⁺; (+)HRESIMS m/z 382.1430 [M+H]⁺ (C₁₇H₂₄N₃O₅Sの計算値 382.1431, Δ = 0.36ppm); ¹H (500MHz)及び¹³C NMR (125MHz) Table 1(表1)参照。

【0234】

10

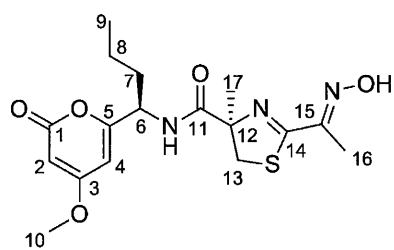
20

30

40

50

【化 4 6】



化合物1

10

【 0 2 3 5】

20

30

40

50

【表 1】

Table 1. CD₃OD 及び CD₃CN 中の化合物 1 の ¹H 及び ¹³C NMR データ

N°	CD ₃ OD		CD ₃ CN	
	δ ¹³ C	δ ¹ H, m, J (Hz)	δ ¹³ C	δ ¹ H, m, J (Hz)
1	166.7	-	164.5	-
2	88.9	5.54, d (2.2)	88.7	5.41, d (2.3)
3	173.4	-	172.1	-
4	100.8	6.04, d (2.1)	99.7	5.89, dd (2.3, 0.5)
5	165.2	-	165.1	-
6	52.2	4.75, m	51.6	4.66, m
7	35.3	1.85, m	35.0	1.78, m
8	20.2	1.47, m	19.8	1.42, m
		1.39, m		1.34, m
9	13.8	0.99, t (7.4)	13.8	0.94, t (7.4)
10	57.0	3.84, s	57.1	3.78, s
11	176.6	-	174.8	-
12	85.6	-	85.3	-
13	40.6	3.54, d (11.5)	40.7	3.54, d (11.6)
		3.18, d (11.5)		3.17, d (11.6)
14	170.3	-	168.6	-
15	152.8	-	153.7	-
16	11.0	2.18, s	11.3	2.17, s
17	25.0	1.53, s	25.1	1.48, s
NH	-	7.84, d (8.7)	-	7.07, d (85)
OH	-	11.82, s*	-	9.73, s
* CD ₃ OH 中で得られたスペクトルから帰属。				

【0236】

化合物1中のアミノ酸残基の絶対配置をMarfeyの分析(Marfey, P., Carlsberg Res. Commun., 1984年、49巻、591～596頁)により決定した。

【0237】

密封されたバイアル内の0.5mLの6N HClに0.3mgの化合物1を溶解し、110℃で16時間加熱した。溶媒をN₂流下で蒸発させ、残留物を50μLの水に溶解し、100μLのアセトン中の0.7mgのフルオロジニトロフェニル-5-L-アラニンアミド(L-FDAA、Marfey試薬)及び40μLの1N水性NaHCO₃を加えた。生じた混合物を40℃で1時間加熱し、室温で冷却後、100μLの2N HClで中和した。最後に、HPLC-MS分析の前に混合物を700μLの水で

希釈し、濾過した(45 μ m フィルター)。

【0238】

化合物1中に存在するアミノ酸残基のすべての立体異性体の標準を、加水分解された化合物と同じように誘導体化した。Singh等によりJ. Org. Chem.、2004年、69巻、4551~4554頁に記載された手順に従ってラセミのメチル4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロチアゾール-4-カルボキシレートを調製した。

【0239】

加水分解された誘導体及びアミノ酸標準誘導体の両方の未反応のL-FDAAに対する相対保持時間を逆相HPLC-MS(Symmetry C18、5 μ m、4.6 $\times$ 150mm、勾配H₂O + 0.04% TFA/CH₃CN + 0.04% TFA 30分で20%→50% CH₃CN + 0.04% TFA、UV(215及び350nm)及び(+)-ESIMS検出、流量0.8mL/min)により決定した。

10

【0240】

これらの保持時間の比較により、化合物1中の2-メチル-L-システインの存在が疑いなく確認された。

【0241】

ノルバリン残基は、化合物1の単純な加水分解により得ることができなかったため、この化合物に酸化的オゾン分解手順をまず施した。これを行うため、O₂中のオゾン流をCH₂Cl₂(3mL)中の化合物1(0.3mg)の溶液に5分間通気した。溶媒をN₂流下で蒸発させ、残留物を0℃の2mLの過酸化水素(35%):ギ酸(1:9)に溶解し、2時間保った。次いで、溶媒をN₂流下で除去し、得られた残留物を酸性条件で加水分解し、上記の通りMarfeyの誘導体化をすぐに行った。最後に、これを、非酸化サンプルに関して先に示された同じ条件でHPLC-MSにより分析した。

20

【0242】

同じ手順に従って誘導体化されたL-及びD-ノルバリンの基準標準の相対保持時間を天然サンプルのアミノ酸残基と比較することにより、化合物1中のD-ノルバリンの存在が確認された。

【0243】

これらの結果は、実施例7に記載される化合物1の全合成により確認された。

【0244】

(実施例3)

30

化合物1の単離のスケールアップ

実施例1の標本の第2の群のサンプル(926g)を角切りにし、マグネチックスターラーで攪拌下、最初に1:1 CH₂Cl₂/CH₃OHの混合物(6 $\times$ 500mL)で、後にH₂O(2 $\times$ 300mL)で室温で抽出した。有機抽出物を蒸発させて、3種の乾燥残留物A(19.5g)、B(16.8g)及びC(10.7g)を得る一方、水性抽出物は、2.4gの残留物を与えた。

【0245】

残留物A、B及びCをLichroprep RP-18でH₂O→CH₃OH、続いてCH₃OH→CH₂Cl₂の段階勾配VLCにかけた。残留物Aについては、H₂O/CH₃OH 1:3(172.0mg)、CH₃OH(800.0mg)及びCH₃OH/CH₂Cl₂ 1:1(619.8mg)で溶出された分画が化合物1を含んでいた。残留物B及びCについては、CH₃OH/H₂O 1:1(445.6mg B、225.1mg C)、CH₃OH/H₂O 3:1(286.3mg B、149.5mg C)、CH₃OH(2.1g B、962.5mg C)及びCH₃OH/CH₂Cl₂ 1:1(3.26g B、618.8mg C)で溶出された分画が、化合物1を含む分画であった。これらすべての分画を順相フラッシュクロマトグラフィー(12gシリカカラム、8~9分間のアイソクラティックなn-Hex/EtOAc 70:30、27~29分間の30→70% EtOAc、6~8分間のアイソクラティックな70% EtOAc及び4~7分で70→100% EtOAc、波長254及び280nm、流量30mL/min)にかけて化合物1(196mg、保持時間8~13分)を得た。

40

【0246】

(実施例4)

化合物1のメチル化

無水DMF(1.5mL)中の化合物1(1.4mg)の溶液にCs₂CO₃(5mg)及びヨウ化メチル(40 μ

50

L)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液を分析用HPLC(Symmetry C18、5 μ m、4.6 $\times$ 150mm、3分間のアイソクラティックなH₂O + 0.04% TFA/CH₃CN + 0.04% TFA(75:25)、18分で25 $\rightarrow$ 80% CH₃CN + 0.04% TFAの勾配、UV検出、流量1mL/min)にかけて化合物2(0.5mg)を得た。

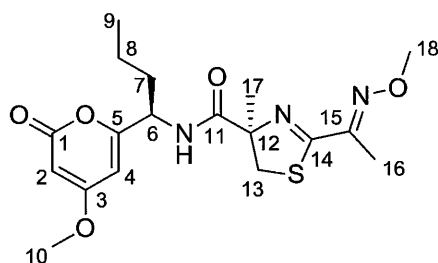
【0247】

化合物2:白色粉末。(+)ESIMS m/z 396.2 [M+H]⁺, 418.1 [M+Na]⁺; (+)HRESIMS m/z 396.1582 [M+H]⁺ (C₁₈H₂₆N₃O₅Sの計算値 396.1588, Δ = 1.5ppm); ¹H (500MHz) Table 2(表2)参照。

【0248】

【化47】

10



化合物2

20

【0249】

30

40

50

【表 2】

Table 2. CD₃OH 及び CDCl₃ 中の化合物 2 の ¹H NMR データ

N°	CD ₃ OH δ ¹ H, m, J (Hz)	CDCl ₃ δ ¹ H, m, J (Hz)
1	-	-
2	5.54, d (2.2)	5.43, d (2.2)
3	-	-
4	6.03, dd (2.2, 0.7)	5.89, d (2.2)
5	-	-
6	*	4.73, q (7.94)
7	1.84, m	1.88, m
8	1.47, m 1.38 m	1.37, m
9	0.98, t (7.4)	0.96, t (7.3)
10	3.84, s	3.79, s
11	-	-
12	-	-
13	3.56, d (11.7) 3.19, d (11.7)	3.53, d (11.6) 3.21, d (11.6)
14	-	-
15	-	-
16	2.18, s	2.18, s
17	1.52, s	1.52, s
18	3.99, s	4.03, s
NH	7.84, d (8.8)	7.11, d (8.8)
* CH ₃ OH 中の H ₂ O 信号と重なった		

【 0 2 5 0 】

(実施例5)

式IIの中間体の合成

スキーム2は、式IIの中間体の合成及び化合物1の立体化学を確認するために使用されたいくつかの(S)-アナログの合成のいくつかの例を示す。

【 0 2 5 1 】

10

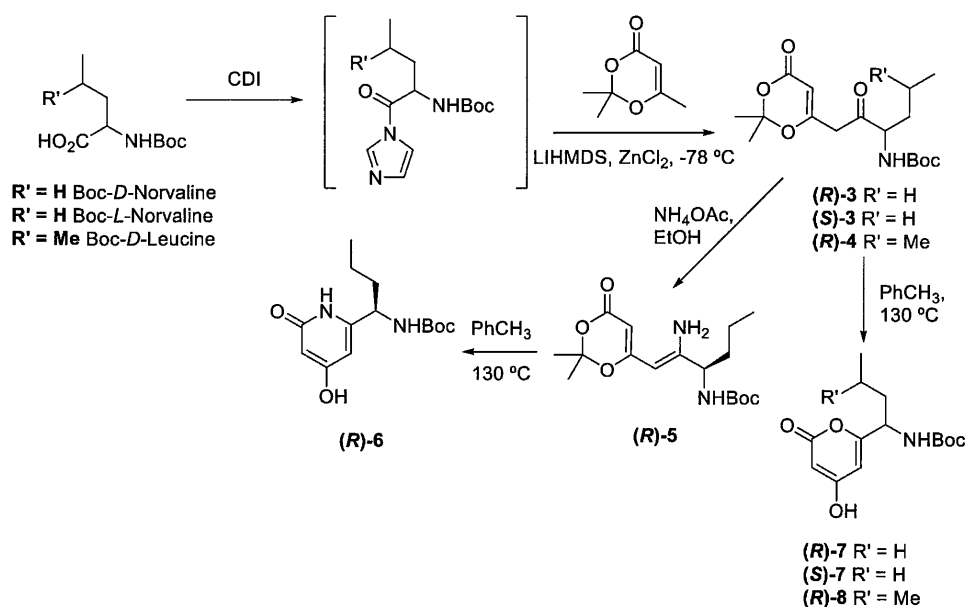
20

30

40

50

【化 4 8】



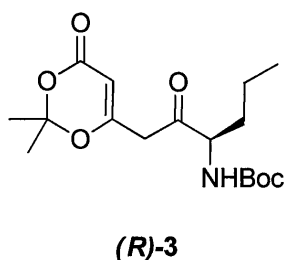
スキーム2

【 0 2 5 2】

中間体(R)-3の合成

【 0 2 5 3】

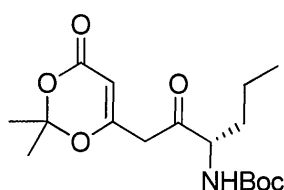
【化 4 9】



【 0 2 5 4】

窒素雰囲気下23℃の2-Me-THF(368mL、4mL/mmol)中のBoc-D-ノルバリン(20g、9.2.0mmol、Chem-impex社製の市販の化学薬品)の溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)(15.7g、96.6mmol、1.05当量)を加えた。反応混合は23℃で2時間であった。2-Me-THF(368mL、4mL/mmol)中の2,2,6-トリメチル-4H-1,3-ジオキシン-4-オン(30.55mL、230mmol、2.5当量)の溶液を2-Me-THF(368mL、4mL/mmol)中の-78℃で予冷したLiHMDSの希釈液(368mL、THF中1.0M、368mmol、4.0当量)にゆっくり加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。ZnCl₂(31.3g、230mmol、2.5当量)を1回で加え、反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。最後に、あらかじめ調製された中間体の溶液をカニューレにより-78℃で加えた。反応混合物を-78℃で4時間攪拌した。NH₄Clの水性飽和溶液を加え、水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水NaSO₄で乾燥し、濾過

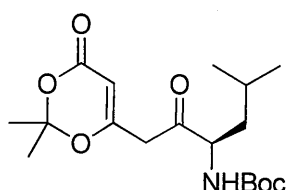
【化 5 0】



(S)-3

【 0 2 5 9 】

【化 5 1】



(R)-4

10

【 0 2 6 0】

第1のフラスコ内で、CDI(1.66g、10.29mmol)をEt₂O(40mL)中のBoc-D-ロイシン(2.27g、9.8mmol)の溶液に、ガスの発生を伴いながら分けて加えた。この混合物を2時間攪拌した。別のフラスコ内で、-78℃で、Et₂O(30mL)中の2,2,6-トリメチル-4H-1,3-ジオキシン-4-オン(4.2mL、29.4mmol)の溶液をEt₂O(29.4mL)中のLiHMDSの溶液(29.4mL、THF中1.0M、29.4mmol)にゆっくり加えた。同じ温度で1時間攪拌した後、ZnCl₂(2.67g、29.4mmol)を1回で加えた。30分後、第1の混合物をカニューレを介して加えた。反応物を-78℃で4時間攪拌し、次いで、NH₄Clの飽和水性溶液でクエンチした。EtOAcによる抽出及びNa₂SO₄による有機層の乾燥により粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/EtOAc 9/1)により精製して、純粋な(R)-4(0.42g、収率12%)を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.35 (s, 1H), 4.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38-4.21 (m, 1H), 3.44 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

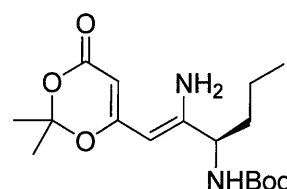
【 0 2 6 1】

中間体(R)-5の合成

【 0 2 6 2】

【化 5 2】

30



(R)-5

40

【 0 2 6 3】

エタノール(4mL)中の(R)-3(330mg、0.97mmol)、NH₄OAc(373mg、4.85mmol)の溶液を23℃で24時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、粗製物をEtOAcと研和して、濾過により固体を除去した。溶媒を蒸発させて(R)-5(329mg、収率100%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.53 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.73-1.53 (m, 1H), 1.44 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.49-1.31 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 168.0, 162.9, 157.5, 155.9, 105.7, 86.6, 28.4, 25.7, 25.5, 19.5, 13.8.

50

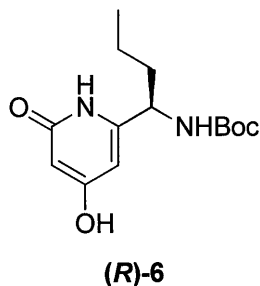
MS (ES): m/z 341.3 $[M+H]^+$.

【0264】

中間体(R)-6の合成

【0265】

【化53】



10

【0266】

トルエン(100mL)中の(R)-5(329mg、0.96mmol)の溶液を130℃の浴中で2時間攪拌した。真空下で溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2)により精製して、(R)-6(93mg、収率34%)を得た。

20

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 5.95 (d, $J = 2.21$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.43 (s, 12H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 171.1, 168.0, 157.8, 153.4, 99.2, 80.7, 53.5, 37.7, 32.8, 28.7, 23.7, 20.5, 14.4, 13.9.

MS (ES): m/z 283.3 $[M+H]^+$.

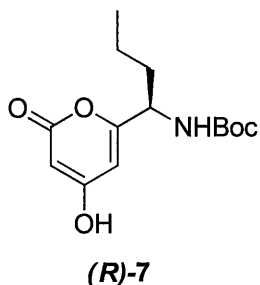
R_f : 0.26 (CH_2Cl_2 :MeOH 9:1).

【0267】

中間体(R)-7の合成

【0268】

【化54】



40

【0269】

(R)-3(10.74g、31.5mmol)をトルエン(315mL、10mL/mmol)に溶解し、130℃の浴中で30分間加熱した。真空下で溶媒を蒸発させることにより粗製物(R)-7(8.91g)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.50 (s, 1H), 6.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.6, 166.9, 165.2, 155.8, 129.2, 128.4, 125.

50

5, 100.9, 90.9, 80.9, 53.0, 35.3, 28.5, 19.3, 13.8.

MS (ES): m/z 306.1 $[M+Na]^+$.

R_f : 0.35 (CH_2Cl_2 :MeOH 9:1).

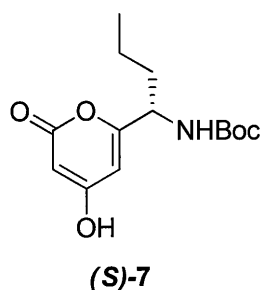
旋光度: $[\alpha_D] +101.6$ (c 0.018, MeOH).

【0270】

アナログ(S)-7の合成

【0271】

【化55】



10

【0272】

トルエン(12mL)中の(S)-3(700mg、2.05mmol)の溶液を130℃の浴中で30分間攪拌した。真空下で溶媒を蒸発させることにより(S)-7の粗製物を得、これを精製せずに次のステップで使用した。

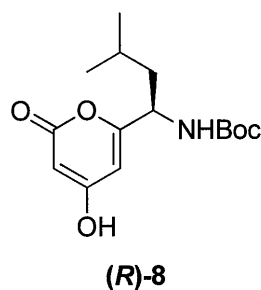
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.50-4.27 (m, 1H), 1.90-1.57 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 10H), 1.00-0.81 (m, 3H).

【0273】

中間体(R)-8の合成

【0274】

【化56】



30

【0275】

トルエン(120mL)中の(R)-4(400mg、1.12mmol)の溶液を130℃の浴中で30分間攪拌した。真空下で溶媒を蒸発させることにより粗製物(R)-8を得、これを精製せずに次のステップで使用した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.09 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 4.41 (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.91 (m, 6H).

MS (ES): m/z 320.3 $[M+Na]^+$.

【0276】

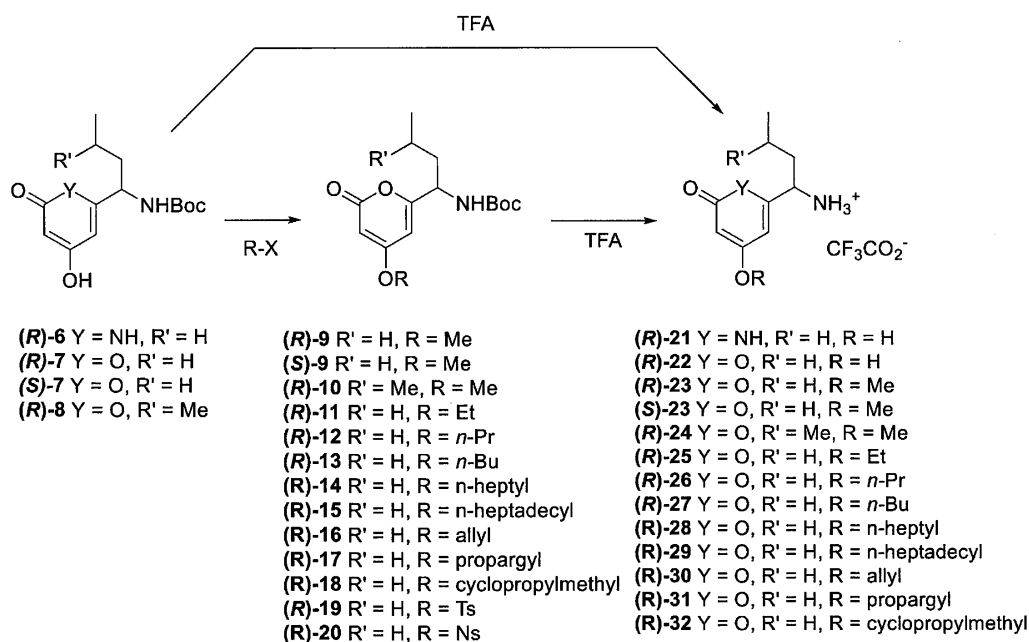
40

50

スキーム3は、式IIの中間体の合成及び化合物1の立体化学を確認するために使用されたいくつかの(S)-アナログの合成の更なる例を示す。

【0277】

【化57】



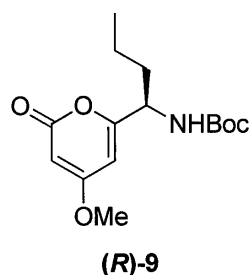
スキーム3

【0278】

中間体(R)-9の合成

【0279】

【化58】



【0280】

窒素雰囲気下23℃のアセトン(314.6mL、10mL/mmol)中の(R)-7(8.92g、31.46mmol)の溶液に K_2CO_3 (21.74g、157.3mmol、5.0当量)及び硫酸ジメチル(14.9mL、157.3mmol、5.0当量)を加えた。反応混合物を23℃で2時間攪拌し、Celite(登録商標)で濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄し、溶媒を真空下で除去した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc、9:1→7:3)により精製して、純粋な(R)-9(5.39g、2ステップにわたる収率60%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 2.2$ Hz, 1

H), 5.30 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.79 (ddt, $J = 13.3, 9.3, 6.5$ Hz, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.42-1.21 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171.3, 164.6, 163.7, 155.1, 103.3, 100.0, 88.5, 56.2, 53.6, 52.7, 35.4, 29.9, 28.5, 19.3, 13.8.

MS (ES): m/z 320.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0.3 (Hex:EtOAc 6:4).

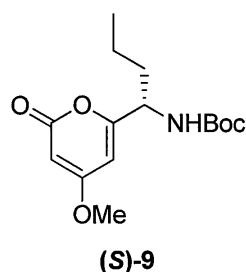
【0281】

アナログ(S)-9の合成

【0282】

【化59】

10



20

【0283】

(S)-7(560mg、1.98mmol)、アセトン(20mL)、 K_2CO_3 (1.37g、9.88mmol)及び硫酸ジメチル(0.94mL、9.88mmol)の混合物を23℃で2時間攪拌した。Celite(登録商標)による濾過及び CH_2Cl_2 による洗浄により粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 8/2→6/4)により精製して、(S)-9(268mg、2ステップにわたる収率48%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 2.2, 0.6$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.43-4.24 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 1.75 (ddd, $J = 13.4, 9.4, 6.8$ Hz, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 0.6$ Hz, 10H), 1.31 (ddd, $J = 8.7, 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 0.89 (dd, $J = 7.7, 7.0$ Hz, 3H).

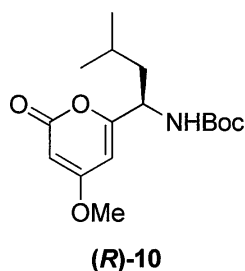
30

【0284】

中間体(R)-10の合成

【0285】

【化60】



40

【0286】

(R)-8(79mg、0.26mmol)、アセトン(2.6mL)、 K_2CO_3 (183g、1.33mmol)及び硫酸ジメチル(0.13mL、1.33mmol)の混合物を23℃で2時間攪拌した。Celite(登録商標)に

50

よる濾過及びCH₂Cl₂による洗浄により粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 8/2→6/4)により精製して、(R)-10(74mg、2ステップにわたる収率89%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.97-0.85 (m, 6H).

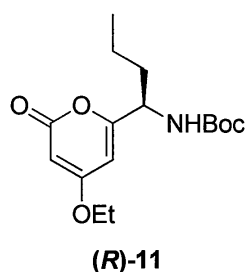
【0287】

中間体(R)-11の合成

【0288】

【化61】

10



20

【0289】

(R)-7(80mg、0.28mmol)、CH₂Cl₂(5.6mL)、Ag₂O(130mg、0.56mmol)及びヨードエタン(0.67mL、8.4mmol)の混合物を23℃で24時間攪拌した。Celite(登録商標)による濾過及びCH₂Cl₂による洗浄により粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 8/2→6/4)により精製して、(R)-11(37mg、2ステップにわたる収率42%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.76 (dq, J = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 1.62 (td, J = 8.3, 7.4, 3.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.45-1.17 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

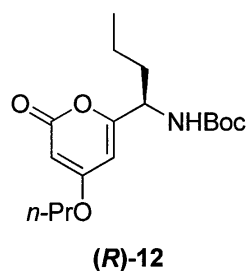
30

【0290】

中間体(R)-12の合成

【0291】

【化62】



40

【0292】

(R)-7(50mg、0.176mmol)、アセトン(1.8mL)、K₂CO₃(121mg、0.88mmol)及びヨードプロパン(0.2mL、1.76mmol)の混合物を23℃で5時間攪拌した。Celite(登録商標)による濾過及びCH₂Cl₂による洗浄により粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュ

50

ュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 8/2→6/4)により精製して、(R)-12(35mg、2ステップにわたる収率100%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.98-4.81 (m, 1H), 4.37 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.40-1.19 (m, 2H), 1.01 (td, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 3H), 0.92 (td, $J = 7.3, 0.8$ Hz, 3H).

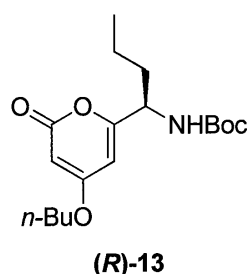
【0293】

中間体(R)-13の合成

【0294】

【化63】

10



20

【0295】

(R)-7(50mg、0.176mmol)、アセトン(1.8mL)、 K_2CO_3 (121mg、0.88mmol)及びヨードブタン(0.16mL、1.76mmol)の混合物を23℃で5時間攪拌した。Celite(登録商標)による濾過及び CH_2Cl_2 による洗浄により粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 8/2→6/4)により精製して、(R)-13(34mg、2ステップにわたる収率100%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.86-1.66 (m, 3H), 1.62 (s, 1H), 1.54-1.27 (m, 11H), 0.94 (dt, $J = 13.8, 7.4$ Hz, 6H).
MS (ES): m/z 362.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 701.5 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

30

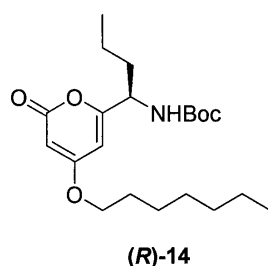
R_f : 0.37 (Hex:EtOAc 7:3).

【0296】

中間体(R)-14の合成

【0297】

【化64】



40

【0298】

50

(R)-7(69mg)をアセトン(2.4mL)に溶解し、次いで、Cs₂CO₃(119mg)及び1-ブromoヘプタン(57 µL)を加えた。この懸濁液を2時間還流させた。次いで、反応混合物を23℃まで徐冷し、Celite(登録商標)のプラグに通して濾過し、EtOAc(3×10mL)で洗浄し、蒸発乾固した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/EtOAc 100/0→95/5)による精製により(R)-14(78mg、2ステップにわたる収率84%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.85-1.68 (m, 3H), 1.71-1.55 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.41-1.21 (m, 10H), 0.98-0.83 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.4, 164.6, 163.3, 154.9, 100.0, 88.6, 80.0, 69.0, 52.5, 35.2, 31.6, 28.8, 28.4, 28.3, 25.7, 22.5, 19.0, 14.0, 13.5.

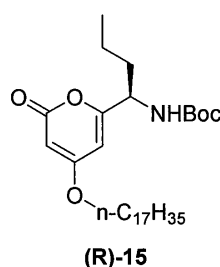
10

【0299】

中間体(R)-15の合成

【0300】

【化65】



20

【0301】

アセトン(2.2mL)中の(R)-7(63mg、0.222mmol)の溶液にCs₂CO₃(109mg、0.334mmol)及び1-ブromoヘプタデカン(106mg、0.334mmol)を23℃で加えた。反応混合物を4時間還流させた。反応混合物を23℃まで冷却し、Celite(登録商標)で濾過し、EtOAcで洗浄した。得られた粗製物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:EtOAc 100:0→95:5)により精製して、(R)-15(93mg、収率80%)を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.83-1.72 (m, 3H), 1.76-1.55 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.47-1.22 (m, 30H), 0.96-0.80 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.4, 164.5, 163.3, 154.9, 100.0, 88.6, 80.0, 69.1, 52.5, 35.2, 31.9, 29.7, 29.6 (x2), 29.5 (x2), 29.3, 29.2 (x2), 28.4, 28.3, 25.8, 22.7, 19.0, 14.1, 13.6.

40

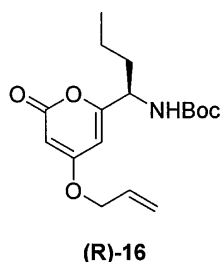
【0302】

中間体(R)-16の合成

【0303】

50

【化 6 6】



10

【0304】

アセトン(250mL)中の(R)-7(7.05g、24.88mmol)の溶液に Cs_2CO_3 (12.16g、37.32mmol)及び臭化アリル(3.23mL、37.32mmol)を23℃で加えた。反応混合物を1時間還流させた。Celite(登録商標)による濾過及びEtOAcによる洗浄により粗製物を得、これを(SiO_2 、Hex:EtOAc 70:30)によるフラッシュクロマトグラフィー用自動システム内で精製して、(R)-16(5.0g、収率62%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.03-5.91 (m, 2H), 5.46-5.27 (m, 3H), 4.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 1.79 (ddt, $J = 13.4, 9.5, 6.6$ Hz, 2H), 1.43 (d, $J = 0.5$ Hz, 9H), 1.33 (td, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 2H), 1.00-0.81 (m, 3H).

20

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.8, 164.3, 163.7, 154.9, 130.6, 119.4, 99.8, 89.1, 80.0, 69.5, 52.5, 35.1, 28.3, 19.0, 13.5.

MS (ES⁺): m/z 346.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

旋光度: $[\alpha_D] +82.1$ (c 0.045, MeOH).

R_f : 0.31 (Hex:EtOAc 7:3).

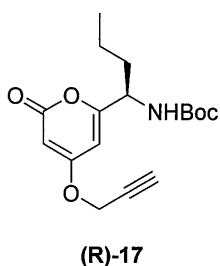
【0305】

中間体(R)-17の合成

30

【0306】

【化 6 7】



40

【0307】

アセトン(102mL)中の(R)-7(2.88g、10.16mmol)の溶液に Cs_2CO_3 (4.97g、15.25mmol)及び臭化プロパルギル(1.7mL、15.25mmol)を23℃で加えた。反応混合物を2時間還流させた。反応混合物を23℃まで冷却し、Celite(登録商標)で濾過し、EtOAcで洗浄した。得られた粗製物を(SiO_2 、 CH_2Cl_2 :EtOAc 99:1→95:5)によるフラッシュクロマトグラフィー用自動システム内で精製して、(R)-17(2.31g、収率71%)を得た。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.42 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.62 (td, $J = 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 1.87-1.71 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.40-1.21 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.9, 164.0, 154.9, 99.5, 89.8, 80.1, 77.6, 75.7, 56.4, 52.5, 35.1, 28.3, 19.0, 13.5.

MS (ES⁺): m/z 344.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

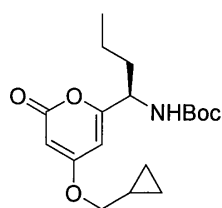
R_f : 0.37 (Hex:EtOAc 7:3).

【0308】

中間体(R)-18の合成

【0309】

【化68】



(R)-18

【0310】

DMF(800mL)中の(R)-7(9.9g、34.94mmol)の溶液に K_2CO_3 (9.66g、69.89mmol)を23°Cで加えた。反応混合物を23°Cで30分間攪拌し、シクロプロピルメチルプロミド(3.7mL、38.44mmol)を23°Cで加えた。反応混合物を60°Cで一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、EtOAcで希釈し、Celite(登録商標)で濾過し、EtOAcで洗浄した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc 70:30)用自動システム内で精製して、(R)-18(10.13g、収率86%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 2H), 1.77 (ddt, $J = 13.3, 9.5, 6.5$ Hz, 1H), 1.69-1.53 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.46-1.13 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.72-0.59 (m, 2H), 0.39-0.26 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.2, 164.5, 163.5, 154.9, 99.9, 88.5, 80.0, 73.7, 52.5, 35.1, 28.3, 19.0, 13.5, 9.4, 3.3 (x2).

MS (ES⁺): m/z 360.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

旋光度: $[\alpha_D] +82.1$ (c 0.046, MeOH).

R_f : 0.32 (Hex:EtOAc 7:3).

【0311】

中間体(R)-19の合成

【0312】

10

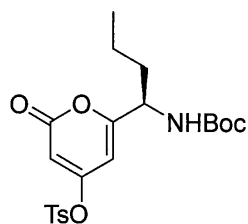
20

30

40

50

【化 6 9】



(R)-19

10

【 0 3 1 3 】

CH₂Cl₂(2mL)中の(R)-7(37mg、0.124mmol)、p-トルエンスルホニルクロリド(24mg、0.124mmol)及びトリエチルアミン(0.017mL、0.124mmol)の溶液を23℃で2時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾別して、(R)-19(54mg、収率100%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85- 7.77 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.75 (ddt, J = 13.7, 9.6, 6.3 Hz, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.36-1.18 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

20

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.0, 162.3, 161.7, 154.8, 146.7, 131.5, 130.3, 128.4, 101.3, 99.5, 80.3, 52.6, 35.0, 28.2, 21.8, 18.9, 13.5.

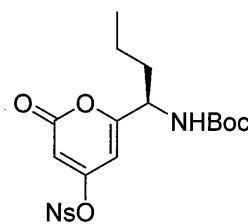
【 0 3 1 4 】

中間体(R)-20の合成

【 0 3 1 5 】

【化 7 0】

30



(R)-20

40

【 0 3 1 6 】

CH₂Cl₂(6mL)中の(R)-7(600mg、2.12mmol)の溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.44mL、2.54mmol)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で10分間攪拌し、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(469mg、2.12mmol)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で24時間攪拌し、1N HClで希釈した。層を分離し、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂)用自動システム内で精製して、(R)-20(791mg、収率80%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.60-8.38 (m, 2H), 8.31-8.06 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 2.0, 1.3 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.47-1.38 (m, 9H), 1.25 (s, 2H), 0

50

.98-0.89 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 161.3, 151.7, 140.3, 130.0, 125.0, 102.0, 99.3, 80.7, 77.4, 52.9, 35.0, 29.9, 28.4, 19.2, 13.7, 1.2.

MS (ES⁺): m/z 491.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

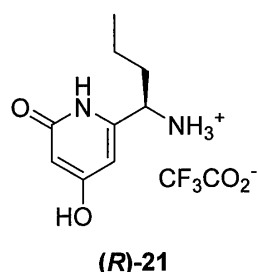
R_f : 0.55 (Hex:EtOAc 7:3).

【0317】

中間体(R)-21の合成

【0318】

【化71】



10

20

【0319】

(R)-6 (31mg, 0.11mmol)、 CH_2Cl_2 (1.2mL) 及びトリフルオロ酢酸 (0.34mL) の溶液を 23°C で2時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に3回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(R)-21 (収率100%) を含んだ粗製物を更に精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 6.38 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.21 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 2.06-1.80 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 3H), 0.98 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 3H).

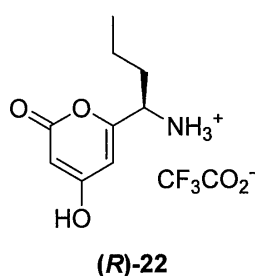
MS (ES): m/z 387.2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0320】

中間体(R)-22の合成

【0321】

【化72】



30

40

【0322】

(R)-7 (19mg, 0.067mmol)、 CH_2Cl_2 (0.7mL) 及びトリフルオロ酢酸 (0.2mL) の溶液を 23°C で2時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に3回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去して粗製物(R)-22 (13mg, 収率100%) を得、これを更に精製する

50

ことなく次のステップで使用した。

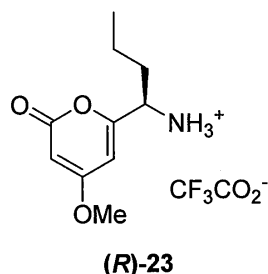
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 6.33 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.36-3.98 (m, 1H), 2.02-1.74 (m, 2H), 1.54-1.18 (m, 2H), 0.99 (td, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 3H).

【0323】

中間体(R)-23の合成

【0324】

【化73】



10

【0325】

23°Cの CH_2Cl_2 (202 mL、37.5 mL/g)中の(R)-9 (5.39 g、18.1 mmol)の溶液にトリフルオロ酢酸 (59.3 mL、11 mL/g)を加えた。反応混合物を23°Cで1.5時間攪拌した。真空中で溶媒を蒸発させることにより粗製物(R)-23を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.16 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.92 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.87 (m, 2H).

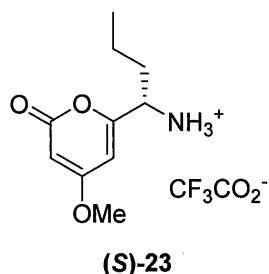
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171.5, 165.4, 157.5, 141.6, 117.7, 104.0, 103.3, 89.8, 56.7, 53.1, 33.2, 29.9, 18.8, 13.3.

【0326】

アナログ(S)-23の合成

【0327】

【化74】



40

【0328】

(S)-9 (253 mg、0.85 mmol)、 CH_2Cl_2 (9.5 mL)及びトリフルオロ酢酸 (2.8 mL)の溶液を23°Cで1時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に3回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(S)-23 (収率100%)を含んだ粗製物を更に精製することなく次のステップで使用した。

50

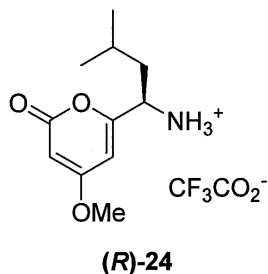
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 6.35 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.26-4.10 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.04-1.76 (m, 2H), 1.47-1.23 (m, 2H), 1.03-0.89 (m, 3H).

【0329】

中間体(R)-24の合成

【0330】

【化75】



10

【0331】

(R)-10 (74 mg, 0.24 mmol)、 CH_2Cl_2 (9 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (2.6 mL) の溶液を 23°C で 1 時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に 3 回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(R)-24 (収率 100%) を含んだ粗製物を更に精製することなく次のステップで使用した。

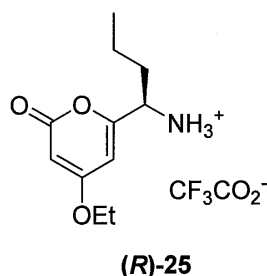
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 9.7, 5.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.82 (dd, $J = 9.3, 5.2$ Hz, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

【0332】

中間体(R)-25の合成

【0333】

【化76】



30

40

【0334】

(R)-11 (37 mg, 0.112 mmol)、 CH_2Cl_2 (4 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1.23 mL) の溶液を 23°C で 1 時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に 3 回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(R)-25 (収率 100%) を含んだ粗製物を更に精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.33 (dd, $J = 2.3, 1.2$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 3H), 2.04-1.76 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 4H),

50

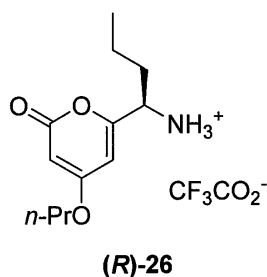
0.98 (td, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 3H).

【0335】

中間体(R)-26の合成

【0336】

【化77】



10

【0337】

(R)-12 (35g, 0.1mmol)、 CH_2Cl_2 (1.3mL) 及びトリフルオロ酢酸 (0.37mL) の溶液を 23°C で1時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に3回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(R)-26 (100%) を含んだ粗製物を更に精製することなく次のステップで使用した。

20

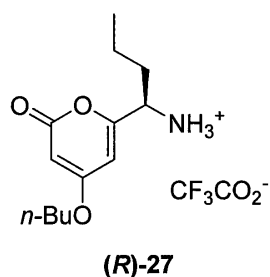
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.06 (dd, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.90-1.55 (m, 4H), 1.44 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

【0338】

中間体(R)-27の合成

【0339】

【化78】



30

【0340】

(R)-13 (34mg, 0.14mmol)、 CH_2Cl_2 (1.3mL) 及びトリフルオロ酢酸 (0.37mL) の溶液を 23°C で1時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に3回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(R)-27 (100%) を含んだ粗製物を更に精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.35 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 4.16 (ddd, $J = 9.1, 6.3, 1.0$ Hz, 1H), 4.07 (td, $J = 6.4, 0.9$ Hz, 2H), 2.04-1.67 (m, 4H), 1.59-1.22 (m, 4H), 0.98 (tdd, $J = 7.4, 2.2, 0.8$ Hz, 6H).

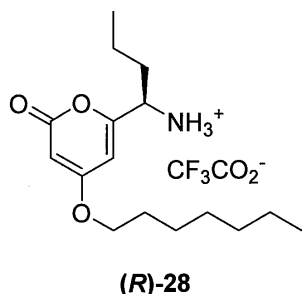
【0341】

40

中間体(R)-28の合成

【0342】

【化79】



10

【0343】

CH₂Cl₂(2.85mL)中の(R)-14(76mg)の溶液にトリフルオロ酢酸(0.84mL)を加えた。2時間攪拌した後、混合物を蒸発乾固し、次いで、トルエンと共に蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去して(R)-28を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.91 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.46-1.19 (m, 10H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

20

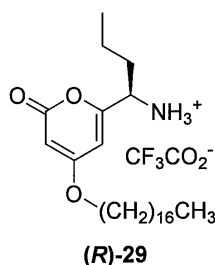
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.7, 165.4, 157.2, 104.0, 89.8, 69.9, 52.9, 32.9, 31.6, 28.8, 28.2, 25.6, 22.5, 18.5, 14.0, 13.1.

【0344】

中間体(R)-29の合成

【0345】

【化80】



30

【0346】

CH₂Cl₂(3.5mL)中の(R)-15(91mg、0.174mmol)及びトリフルオロ酢酸(1.0mL)の溶液を23℃で1時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に3回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(R)-29(116mg、> 100%)を含む粗製物を更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.92 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.77 (dd, J = 8.3, 6.2 Hz, 2H), 1.44-1.21 (m, 32H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

50

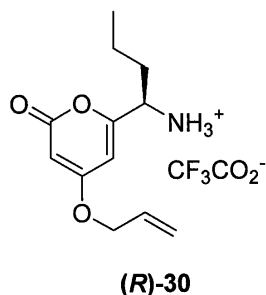
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.9, 165.7, 157.1, 104.2, 89.8, 70.0, 53.0, 32.9, 31.9, 29.7 (x2), 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 28.3, 25.6, 22.7, 18.6, 14.1, 13.1.

【0347】

中間体(R)-30の合成

【0348】

【化81】



10

【0349】

CH_2Cl_2 (180 mL) 中の (R)-16 (5.0 g、15.46 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (55 mL) の溶液を 23°C で 2 時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に 3 回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(R)-30 (5.21 g、100%) を含む粗製物を更に精製することなく次のステップで使用した。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.38 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.97–6.07 (m, 1H), 5.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.32–5.46 (m, 2H), 4.63 (td, $J = 5.5, 1.5$ Hz, 2H), 4.18 (dd, $J = 8.9, 6.1$ Hz, 1H), 1.99–1.82 (m, 2H), 1.45–1.28 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.8, 163.9, 157.7, 130.9, 118.2, 103.2, 89.9, 69.8, 52.0, 32.7, 18.2, 12.3.

MS (ES $^+$): m/z 224.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

旋光度: $[\alpha_D] -14.3$ (c 0.015, MeOH).

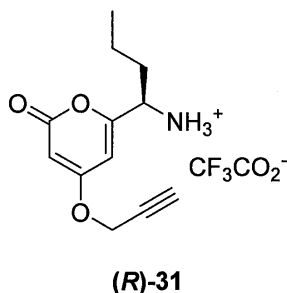
30

【0350】

中間体(R)-31の合成

【0351】

【化82】



40

【0352】

CH_2Cl_2 (87 mL) 中の (R)-17 (2.31 g、7.18 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (25.4 mL) の溶液を 23°C で 2 時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に 3 回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(R)-31 を含む粗製物を更に精製することなく次のステップ

50

で使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.48 (br s, 2H), 6.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.92 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.0, 164.6, 157.7, 103.6, 91.2, 78.2, 75.1, 57.0, 52.8, 32.9, 18.5, 13.1.

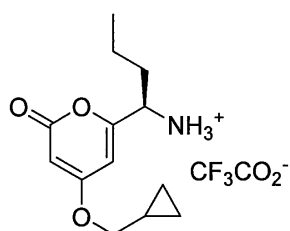
【0353】

中間体(R)-32の合成

【0354】

【化83】

10



(R)-32

20

【0355】

CH_2Cl_2 (334 mL) 中の (R)-18 (8.9 g、26.44 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (98 mL) の溶液を 23°C で 2 時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に 3 回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(R)-32 (13.9 g、 $> 100\%$) を含む粗製物を更に精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.51 (s, 2H), 6.18 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.38-1.18 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.72-0.62 (m, 2H), 0.39-0.30 (m, 2H).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.6, 157.2, 104.2, 89.8, 74.7, 52.9, 32.8, 18.5, 13.1, 9.2, 3.4, 3.3.

30

旋光度: $[\alpha_D] -89$ (c 0.037, MeOH).

【0356】

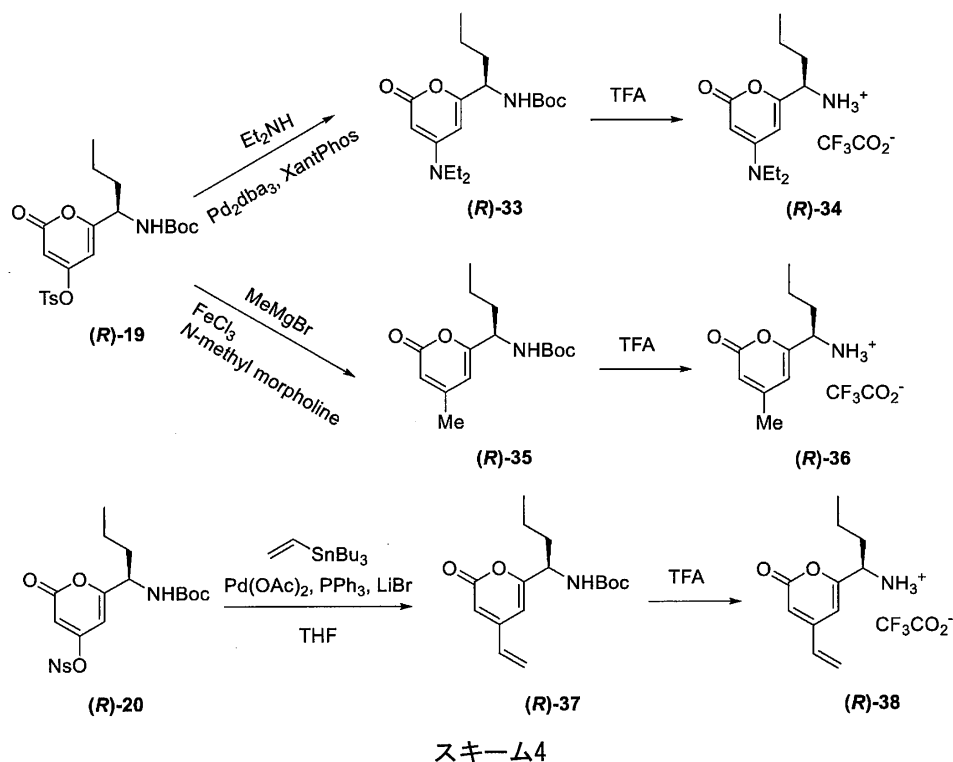
スキーム4は、式IIの中間体の合成の更なる例を示す。

【0357】

40

50

【化 8 4】

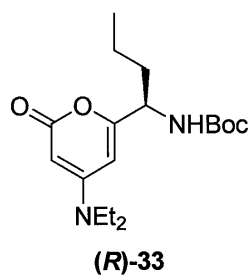


【 0 3 5 8】

中間体(R)-33の合成

【 0 3 5 9】

【化 8 5】



【 0 3 6 0】

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg、0.115mmol)、XantPhos (13mg、0.023mmol) 及び NaOtBu (33mg、0.34mmol) の混合物に 1,4-ジオキサン (2mL) 及び ジエチルアミン (0.034mL、0.69mmol) 中の (R)-19 (100mg、0.23mmol) を加えた。反応物を 105℃ まで 4 時間加温し、次いで、23℃ まで冷却し、水でクエンチした。 CH_2Cl_2 による抽出により粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2) により精製して、(R)-33 (36mg、収率 47%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.32 (dt, $J = 12.0, 7.2$ Hz, 4H), 1.89-1.55 (m, 6H),

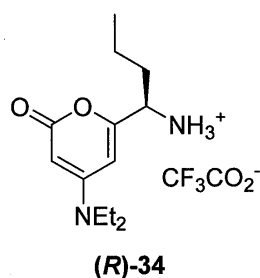
1.42 (s, 9H), 1.19 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0361】

中間体(R)-34の合成

【0362】

【化86】



10

【0363】

(R)-33(44mg、0.13mmol)、CH₂Cl₂(1.65mL)及びトリフルオロ酢酸(0.5mL)の溶液を23℃で2時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に3回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(R)-34(収率100%)を含んだ粗製物を更に精製することなく次のステップで使用した。

20

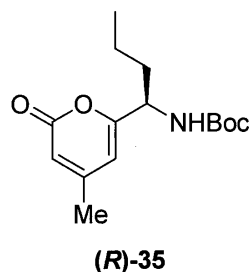
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 6.55 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.17 (dd, J = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 3.46 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.06-1.74 (m, 2H), 1.49-1.25 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0364】

中間体(R)-35の合成

【0365】

【化87】



30

【0366】

-15℃の(R)-19(20mg、0.046mmol)、THF(0.2mL)及びFeCl₃(0.4mg、0.0023mmol)の溶液にN-メチルモルホリン(0.04mL、0.41mmol)及びTHF/tol中の1.4Mメチルマグネシウムブロミドを加えた。反応物を3時間で23℃まで到達させ、次いで、塩化アンモニウムの飽和水性溶液でクエンチした。EtOAcによる抽出により粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 8/2)により精製して、(R)-35(13mg、収率100%)を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.99 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.84-1.54 (m, 4H), 1.42 (

50

s, 9H), 0.92 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 3H).

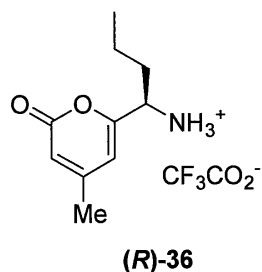
MS (ES): m/z 304.1 $[M+Na]^+$.

【0367】

中間体(R)-36の合成

【0368】

【化88】



10

【0369】

(R)-35 (15mg、0.053mmol)、 CH_2Cl_2 (1.8mL) 及びトリフルオロ酢酸 (0.36mL) の溶液を $23^\circ C$ で2時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に3回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(R)-36 (収率100%) を含んだ粗製物を更に精製することなく次のステップで使用した。

20

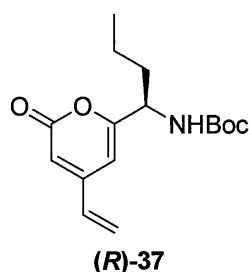
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.19 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.19-3.99 (m, 1H), 2.16 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.89 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.46-1.07 (m, 2H), 1.00-0.74 (m, 3H).

【0370】

中間体(R)-37の合成

【0371】

【化89】



30

40

【0372】

THF (18mL) 中の(R)-20 (491mg、1.05mmol) の溶液に酢酸パラジウム(II) (12mg、0.05mmol)、トリフェニルホスフィン (28mg、0.10mmol) 及び臭化リチウム (273mg、3.15mmol) を $23^\circ C$ で加えた。反応混合物は黄色～オレンジ色に変わり、これを $23^\circ C$ で10分間攪拌し、これにトリ-*n*-ブチル(ビニル)スズ (0.52mL、3.15mmol) を $23^\circ C$ で加えた。反応混合物を1時間還流させ、真空下で濃縮した。KFの2M水性溶液を粗製物に加え、混合物を $23^\circ C$ で30分間攪拌した。Celite (登録商標) による濾過及び Et_2O による洗浄により粗製物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2) 用自動システム内で精製して、(R)-

50

37(158mg、収率51%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.53-6.41 (m, 1H), 6.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (dt, J = 15.8, 8.1 Hz, 2H), 0.94 (td, J = 7.3, 2.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 163.1, 162.9, 155.1, 151.6, 133.5, 130.5, 128.7, 128.6, 122.9, 111.3, 110.1, 99.9, 80.3, 77.5, 77.4, 77.2, 76.8, 67.6, 52.9, 35.5, 29.8, 29.6, 28.5, 27.0, 24.0, 22.3, 19.3, 13.7, 1.2.

MS (ES⁺): m/z 316.3 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

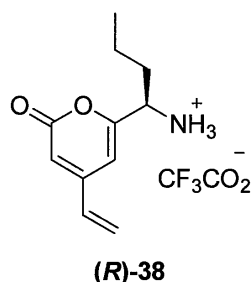
R_f : 0.25 (Hex:EtOAc 4:1).

【0373】

中間体(R)-38の合成

【0374】

【化90】



【0375】

CH_2Cl_2 (37mL)中の(R)-37(1.01g、3.44mmol)及びトリフルオロ酢酸(11mL)の溶液を23°Cで2時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に3回蒸発させてトリフルオロ酢酸を除去した。(R)-38(1.06g、収率100%)を含む粗製物を更に精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.79 (s, 3H), 6.62-6.44 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.01 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.98 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.46-1.28 (m, 2H), 0.98-0.81 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 163.9, 160.9, 160.5, 160.1, 159.7, 156.4, 152.6, 132.5, 125.0, 116.6, 113.7, 112.3, 104.1, 53.6, 33.2, 29.9, 18.8, 17.7, 13.3.

MS (ES⁺): m/z 194.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

【0376】

(実施例6)

式IIIの中間体の合成

スキーム5は、式IIIの中間体の合成のいくつかの例を示す。

【0377】

10

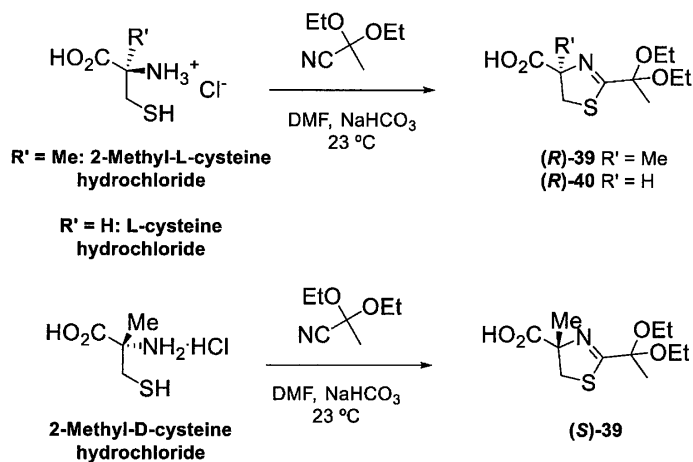
20

30

40

50

【化 9 1】



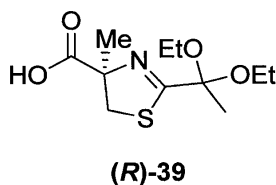
スキーム5

【 0 3 7 8 】

中間体(R)-39の合成

【 0 3 7 9 】

【化 9 2】



【 0 3 8 0 】

2-メチル-L-システイン塩酸塩(Recent Res. Devel. Organic Chem., 2004年、8巻、323~339頁に記載された手順に従って得られた)(13g、75.74mmol)を最少量の H_2O に溶解し、 0°C で冷却し、 NaHCO_3 の水性飽和溶液でpH 8まで塩基性化した。真空下で溶媒を蒸発させることにより対応するナトリウム塩を得、これを NaHCO_3 の水性飽和溶液(151mL、2mL/mmol)に溶解した。水性溶液を 0°C まで冷却し、これにDMF(151mL、2mL/mmol)及び2,2-ジエトキシプロパンニトリル(20mL、128mmol、1.7当量)を加えた。反応混合物を 23°C で一晩攪拌した。 0°C で冷却後、0.5M HClをpH 2まで加えた。水性層をHex:EtOAcの50:50混合物で抽出(3回)した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して粗製物(R)-39(11.39g、収率57%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.72 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.60-3.47 (m, 4H), 3.16 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 6H), 1.20 (t, $J = 7.1$, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 175.6, 163.3, 100.5, 84.5, 57.9, 57.9, 40.7, 24.2, 23.9, 15.4.

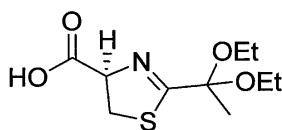
旋光度: $[\alpha_D] -4.4$ (c 0.098, MeOH).

【 0 3 8 1 】

中間体(R)-40の合成

【0382】

【化93】



(R)-40

10

【0383】

0℃の水(27mL)及びNaHCO₃(2g)中のL-システイン(250mg、2.06mmol)の溶液にDMF(27mL)及び2,2-ジエトキシプロピオニトリル(0.42mL、2.7mmol)を加えた。反応物を23℃で24時間攪拌し、0℃まで冷却した後、1M HClをpH=2まで加えた。水性層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、(R)-40(191mg、収率37%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.31 (dd, J = 10.1, 7.5 Hz, 1H), 3.74-3.40 (m, 5H), 2.94 (d, J = 26.1 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.20 (q, J = 7.0 Hz, 6H).

20

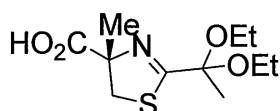
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 182.2, 175.2, 165.8, 103.0, 80.1, 60.3, 60.0, 39.3, 37.1, 34.2, 26.2, 17.7.

【0384】

中間体(S)-39の合成

【0385】

【化94】



(S)-39

30

【0386】

2-メチル-D-システイン塩酸塩(3.1g、17.9mmol)を最少量のH₂Oに溶解し、0℃で冷却し、NaHCO₃の水性飽和溶液でpH 8まで塩基性化した。真空下で溶媒を蒸発させることにより対応するナトリウム塩を得、これをNaHCO₃の飽和水性溶液(35.8mL、2mL/mmol)に溶解した。水性溶液を0℃まで冷却し、これにDMF(35.8mL、2mL/mmol)及び2,2-ジエトキシプロピオニトリル(4.7mL、30.4mmol、1.7当量)を加えた。反応混合物を23℃で一晩攪拌した。0℃で冷却後、0.5M HClをpH 2まで加えた。水性層をHex:EtOAcの50:50混合物で抽出(3回)した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して粗製物(S)-39(3.34g、収率71%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.69 (dd, J = 11.5, 0.7 Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.12 (dd, J = 11.6, 0.7 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.19 (tt, J = 7.1, 0.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.3, 164.0, 101.5, 85.7, 58.9, 58.8, 37.8, 32

50

.7, 24.9, 16.5, 16.4.

MS (ES⁺): m/z 262.3 [M+H]⁺.

旋光度: $[\alpha_D] +4.6$ (c 0.096, MeOH).

【0387】

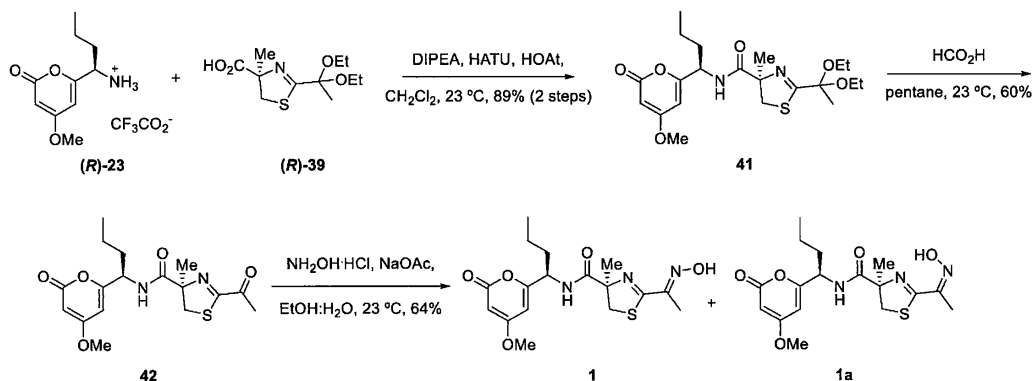
(実施例7)

化合物1及び1aの合成

スキーム6は、化合物1及び1aの合成の一例を示す。

【0388】

【化95】

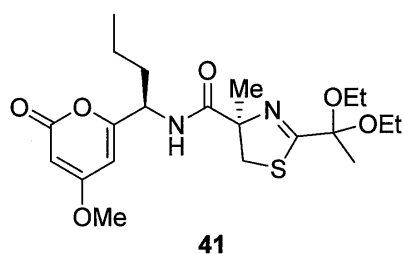


【0389】

中間体41の合成

【0390】

【化96】



【0391】

CH₂Cl₂(152mL)中の(R)-23(6.76g、21.7mmol)及び(R)-39(5.68g、21.7mmol)の溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)(17.02g、44.7mmol、2.06当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)(6.2g、45.1mmol、2.08当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(16.24mL、93mmol、4.29当量)を23℃で順次加えた。反応混合物を23℃で15時間攪拌し、CH₂Cl₂で希釈し、NaHCO₃の水性飽和溶液、0.5M HCl及びNaClの水性飽和溶液で洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc、8:2→6:4)により精製して

、純粋な41(8.5g、2ステップにわたって89%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.96-5.70 (m, 1H), 5.45-5.33 (m, 1H), 4.72 (td, $J = 8.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67-3.43 (m, 5H), 3.15 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.87 (ddt, $J = 13.1, 9.7, 6.4$ Hz, 1H), 1.71 (ddd, $J = 9.6, 8.3, 5.5$ Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.44-1.28 (m, 2H), 1.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 177.1, 174.7, 171.0, 164.1, 163.2, 100.5, 99.8, 88.6, 85.4, 58.0, 56.1, 51.0, 40.6, 34.9, 25.5, 24.0, 19.3, 15.4, 13.8.

MS (ES⁺): m/z 463.3 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

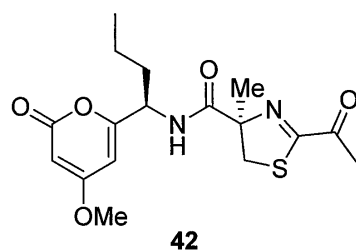
R_f: 0.29 (Hex:EtOAc 1:1).

【0392】

中間体42の合成

【0393】

【化97】



【0394】

41(4.25g、9.6mmol)にペンタン(255mL、60mL/g)及びギ酸(170mL、40mL/g)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で2時間激しく攪拌した。溶媒を真空下で除去した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :EtOAc、9:1→8:2)により精製して、純粋な42(4.25g、収率60%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 2.2, 0.4$ Hz, 1H), 5.42 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.74 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.63 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 11.9, 0.9$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.95-1.73 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.46-1.29 (m, 1H), 0.96 (td, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 193.1, 173.2, 170.8, 170.4, 164.0, 162.0, 100.3, 88.6, 86.1, 56.0, 51.1, 40.1, 34.8, 26.3, 24.5, 19.0, 13.5.

MS (ES⁺): m/z 367.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, 389.1 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

【0395】

化合物1及び1aの合成

【0396】

10

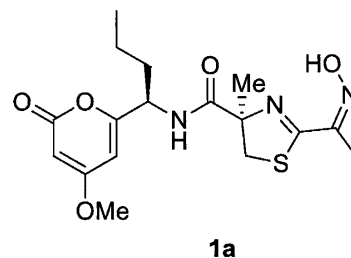
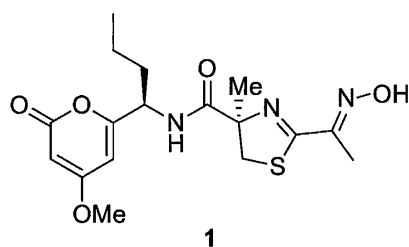
20

30

40

50

【化 9 8】



【0 3 9 7】

エタノール(127.6mL、11mL/mmol)及びH₂O(127.6mL、11mL/mmol)中の42(4.2g、11.6mmol)の溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(5.96g、84.7mmol、7.4当量)及び酢酸ナトリウム(4.28g、52.2mmol、4.5当量)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で24時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた残留物をH₂Oに溶解し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をセミ分取HPLC(X-Bridge Prep C18、5μm、19×150mm、アイソクラティックなH₂O:CH₃CN(62:38)、流量:15mL/min、UV検出)により精製して、1a(320mg、収率7%、保持時間:6.0min)及び1(2.72g、収率64%、保持時間:9.3min)を得た。合成1は、実施例2において報告されたものと同等の物理学的、分光学的(¹H、¹³C NMR及びMS)及び生物学的特徴を示した。

【0 3 9 8】

化合物1

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.08 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.87 (dddd, J = 13.7, 9.6, 6.6, 5.4 Hz, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53-1.32 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 176.5, 173.4, 170.3, 166.7, 165.2, 152.9, 100.8, 88.9, 85.6, 57.0, 52.1, 40.6, 35.2, 25.0, 20.2, 13.8, 11.0.
 MS (ES⁺): m/z 382.3 [M+H]⁺, 404.1 [M+Na]⁺.

R_f: 0.36 (Hex:EtOAc 1:1).

【0 3 9 9】

化合物1a

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.08 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.87 (dddd, J = 13.7, 9.6, 6.6, 5.4 Hz, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53-1.32 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 171.0, 164.6, 164.5, 162.4, 147.2, 100.1, 88.5, 83.6, 56.0, 51.0, 40.9, 35.0, 24.8, 19.2, 19.0, 13.5.

【0 4 0 0】

(実施例8)

化合物epi-1及びepi-1aの合成

スキーム7は、化合物epi-1及びepi-1aの合成の比較例を示す。

【0 4 0 1】

10

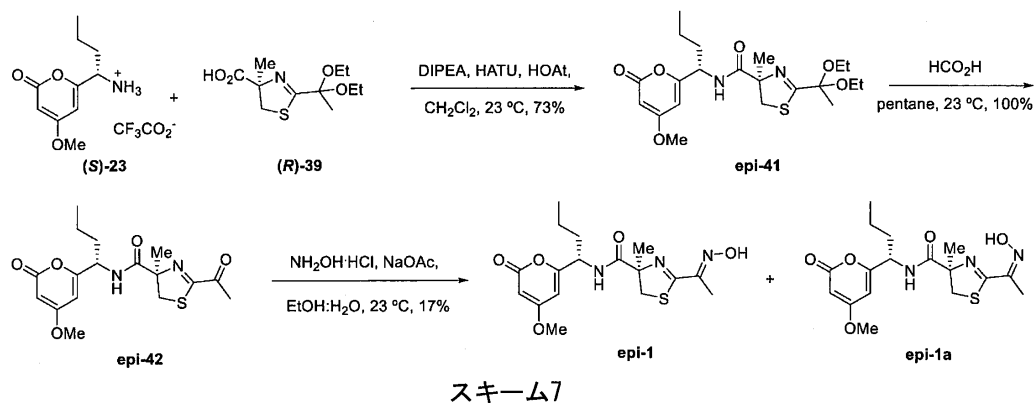
20

30

40

50

【化 9 9】

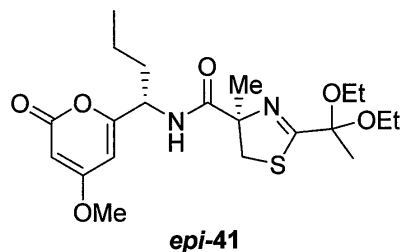


【 0 4 0 2】

アナログ epi-41 の合成

【 0 4 0 3】

【化 1 0 0】



【 0 4 0 4】

CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中の (S)-23 (24 mg、0.076 mmol) 及び (R)-39 (19 mg、0.076 mmol) の懸濁液に HATU (60 mg、0.16 mmol)、HOAt (22 mg、0.16 mmol) 及び DIPEA (0.057 mL、0.33 mmol) を加え、混合物を 23 °C で一晩攪拌した。CH₂Cl₂ による希釈、0.5 M HCl、ブラインによる有機層の洗浄、次いで、無水 Na₂SO₄ で乾燥される。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 9/1 → 7/3) により精製して、epi-41 (33 mg、収率 73%) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.66-3.47 (m, 4H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42-1.26 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 178.0, 176.6, 173.4, 166.6, 165.3, 111.4, 101.6, 100.8, 88.9, 86.2, 58.8, 58.8, 57.0, 52.3, 41.2, 35.3, 25.1, 24.2, 20.2, 15.5 (x2), 13.8.

【 0 4 0 5】

アナログ epi-42 の合成

【 0 4 0 6】

10

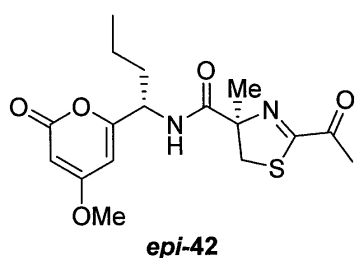
20

30

40

50

【化101】



10

【0407】

epi-41(10mg、0.023mmol)及びペンタン(0.6mL)の混合物にギ酸(0.4mL)を加えた。反応物を23℃で2時間激しく攪拌し、次いで、ギ酸を効率的に除去するためにトルエンと共に蒸発乾固してepi-42(100%)を得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6.15 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.96-1.67 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.47-1.27 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 194.9, 175.6, 173.5, 171.7, 166.8, 165.3, 100.9, 88.9, 87.4, 57.1, 52.4, 41.3, 35.0, 24.5, 20.3, 20.2, 13.8.

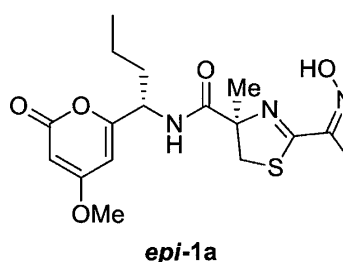
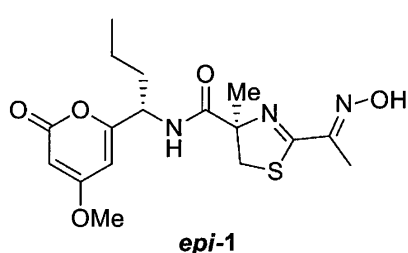
20

【0408】

アナログepi-1及びepi-1aの合成

【0409】

【化102】



30

【0410】

エタノール(0.5mL)及び水(0.5mL)中のepi-44(8mg、0.023mmol)の溶液に $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (11mg、0.16mmol)及び NaOAc (8mg、0.10mmol)を加えた。23℃で24時間攪拌した後、エタノールを真空下で蒸発させ、水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた後、得られた粗製物を、XBridge C18 $5 \mu\text{m}$ $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ を使用したHPLC法により精製して、epi-1a(0.6mg)及びepi-1(1.5mg、収率17%)を得た。

40

【0411】

アナログepi-1a

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6.16 (dq, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.61-5.56 (m, 1H), 4.69 (dd, $J = 9.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 0.8$ Hz, 3H), 3.57 (dt, $J = 11.5, 0.8$ Hz, 1H), 3.19 (dt, $J = 11.5, 0.8$ Hz, 1H), 2.19 (t, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.93-1.68 (m, 2H), 1.51 (t, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 176.5, 173.4, 170.1, 166.6, 165.2, 152.8, 100.7, 88.7, 85.4, 56.9, 52.2, 40.5, 35.0, 24.8, 20.1, 13.7, 10.8.

50

【 0 4 1 2 】

アナログ epi-1

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.68 (td, $J = 8.9, 5.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.82 (dd, $J = 9.3, 6.0$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, 1H), 1.52 (s, 4H), 1.46-1.26 (m, 1H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

【 0 4 1 3 】

(実施例9)

式Iの更なる化合物の合成

スキーム8は、式Iの更なる化合物の合成の別の例を示す。

10

【 0 4 1 4 】

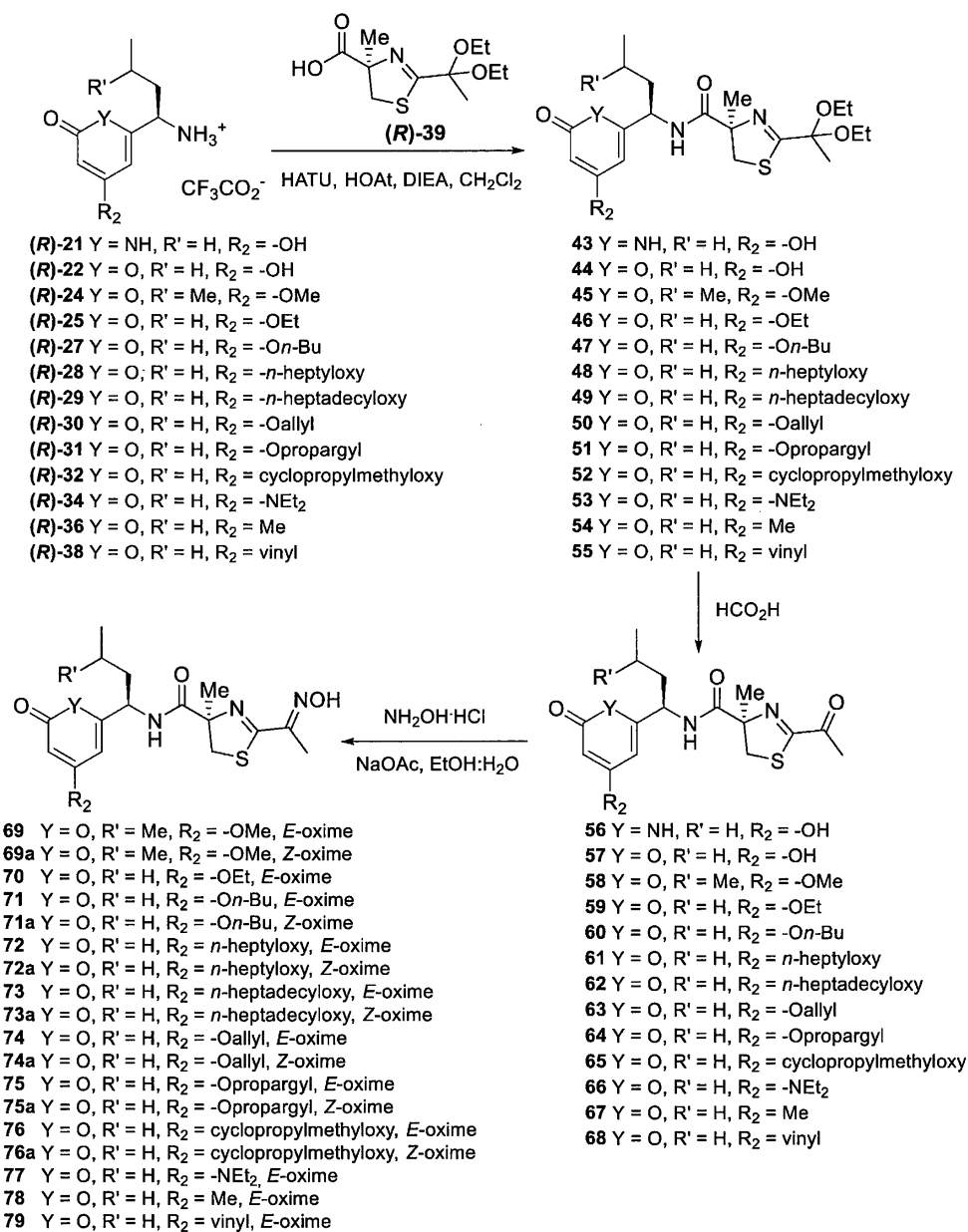
20

30

40

50

【化 1 0 3】



スキーム8

【 0 4 1 5】

化合物43

【 0 4 1 6】

10

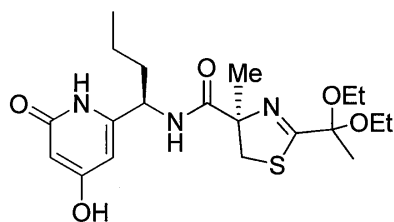
20

30

40

50

【化104】



43

10

【0417】

CH₂Cl₂(1.3mL)中の(R)-21(20mg、0.11mmol)及び(R)-39(27mg、0.11mmol)の懸濁液にHATU(43mg、0.11mmol)、HOAt(16mg、0.11mmol)及びDIPEA(0.082mL、0.47mmol)を加え、混合物を23℃で一晩攪拌した。CH₂Cl₂による希釈、0.5M HCl、ブラインによる有機層の洗浄、次いで、無水Na₂SO₄で乾燥される。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/C H₃OH 98/2)により精製して、43(46mg、収率100%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 5.90 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.76 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.71-3.45 (m, 5H), 3.26-3.17 (m, 1H), 1.79 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.28-1.14 (m, 6H), 1.06-0.89 (m, 3H).

20

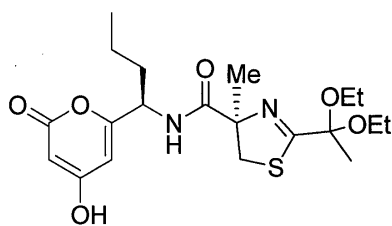
MS (ES): m/z 448.3 [M+Na]⁺, 851.4 [2M+H]⁺.

【0418】

化合物44

【0419】

【化105】



44

30

【0420】

CH₂Cl₂(0.8mL)中の(R)-22(12mg、0.067mmol)及び(R)-39(16mg、0.067mmol)の懸濁液にHATU(26mg、0.067mmol)、HOAt(10mg、0.067mmol)及びDIPEA(0.05 mL、0.29mmol)を加え、混合物を23℃で一晩攪拌した。CH₂Cl₂による希釈、0.5M HCl、ブラインによる有機層の洗浄、次いで、無水Na₂SO₄で乾燥される。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2)により精製して、44(31mg、収率100%)を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.04-5.98 (m, 1H), 5.51 (dd, J = 2.2, 0.5 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 3.65-3.43 (m, 5H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.80 (dddd, J = 51.2, 17.5, 9.1, 5.1 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.51-1.25 (m, 3H), 1.22 (dtd, J = 7.8, 7.1, 0.6 Hz, 4H), 0.94 (t, J

50

= 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 177.6, 175.2, 170.7, 170.6, 165.9, 165.4, 163.3, 100.8, 100.4, 91.0, 85.1, 57.9 (x2), 55.7, 51.4, 43.7, 40.5, 38.8, 34.7, 25.2, 23.9, 19.2, 18.8, 17.4, 15.4, 13.7, 12.7.

MS (ES): m/z 449.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

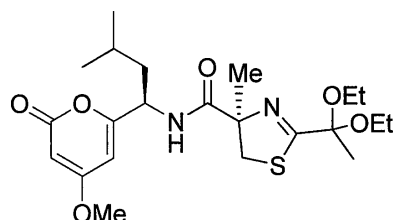
【0421】

化合物45

【0422】

【化106】

10



45

20

【0423】

CH_2Cl_2 (2.2 mL) 中の (R)-39 (63 mg, 0.24 mmol) 及び (R)-24 (74 mg, 0.24 mmol) の懸濁液に HATU (188 mg, 0.49 mmol)、HOAt (69 mg, 0.49 mmol) 及び DIPEA (0.18 mL, 1.03 mmol) を加え、混合物を 23°C で一晩撹拌した。 CH_2Cl_2 による希釈、0.5 M HCl 及びブラインによる有機層の洗浄、最後に、無水 Na_2SO_4 で乾燥される。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 9/1 $\rightarrow$ 7/3) により精製して、45 (50 mg、収率 47%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.78 (td, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67-3.41 (m, 5H), 3.14 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.60 (s, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.29-1.14 (m, 6H), 0.93 (dd, J = 6.2, 3.5 Hz, 6H).

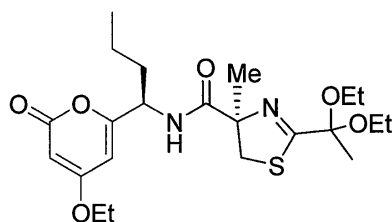
30

【0424】

化合物46

【0425】

【化107】



46

40

【0426】

CH_2Cl_2 (1 mL) 中の (R)-25 (24 mg, 0.112 mmol) 及び (R)-39 (29 mg, 0.112 mmol) の懸濁液に HATU (88 mg, 0.23 mmol)、HOAt (32 mg, 0.23 mmol) 及び DIPEA (0.083 mL, 0.48 mmol) を加え、混合物を 23°C で一晩撹拌した。 CH_2Cl_2 による希釈、0.5 M HCl、

50

ブラインによる有機層の洗浄、次いで、無水 Na_2SO_4 で乾燥される。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/ EtOAc 9/1 $\rightarrow$ 7/3)により精製して、46(38mg、収率73%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.64-3.42 (m, 5H), 3.13 (dd, J = 11.7, 0.9 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.59 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.54-1.48 (m, 3H), 1.37 (td, J = 7.0, 0.9 Hz, 3H), 1.24-1.14 (m, 6H), 0.97-0.88 (m, 3H).

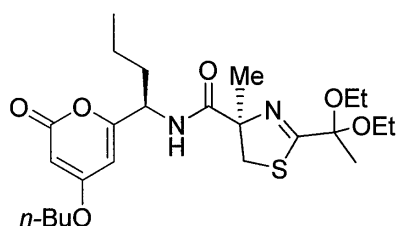
MS (ES): m/z 477.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

【0427】

化合物47

【0428】

【化108】



47

【0429】

CH_2Cl_2 (1mL)中の(R)-27(24mg、0.1mmol)及び(R)-39(26mg、0.11mmol)の懸濁液にHATU(39mg、0.103mmol)、HOAt(14mg、0.104mmol)及びDIPEA(0.075mL、0.43mmol)を加え、混合物を23℃で一晩攪拌した。 CH_2Cl_2 による希釈、0.5M HCl、ブラインによる有機層の洗浄、次いで、無水 Na_2SO_4 で乾燥される。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 / EtOAc 9/1)により精製して、47(48mg、収率100%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.82 (dt, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.67-3.45 (m, 5H), 3.15 (dd, J = 11.7, 0.6 Hz, 1H), 1.97-1.62 (m, 4H), 1.60 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.51-1.30 (m, 4H), 1.26-1.13 (m, 6H), 1.00-0.85 (m, 6H).

MS (ES): m/z 505.3 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

R_f : 0.62 (Hex: EtOAc 1:1).

【0430】

化合物48

【0431】

10

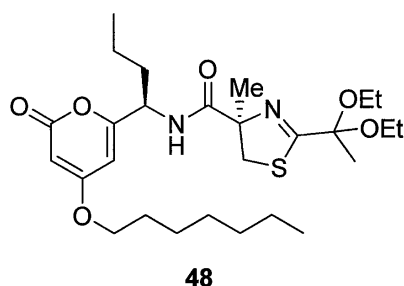
20

30

40

50

【化 1 0 9】



10

【 0 4 3 2】

(R)-28(0.199mmol)及び(R)-39(55mg)の混合物をトルエンと共に同時蒸発させ、次いで、HATU(82mg)及びHOAt(30mg)を加えた。反応フラスコを排気し、N₂で充填した。CH₂Cl₂(2mL)及びDIPEA(156μL)をシリンジを介して導入した。混合物を23℃で16時間攪拌した。次いで、これをCH₂Cl₂で希釈した後、0.5N HClで2回及びブラインで1回洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。粗残留物を、SiO₂カラムを用いたフラッシュクロマトグラフィー用システムでヘキサン/EtOAc 100:0→50:50の混合物で15分で溶離しながら精製して、48(71mg、収率68%)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 3.88 (td, J = 6.5, 1.1 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.60-3.44 (m, 4H), 3.14 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.85 (ddt, J = 13.6, 9.6, 6.3 Hz, 1H), 1.78-1.61 (m, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.44-1.24 (m, 10H), 1.24-1.17 (m, 6H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.7, 174.4, 170.1, 164.0, 162.8, 100.2, 99.8, 88.6, 85.2, 69.0, 57.7, 57.6, 50.7, 40.3, 34.7, 31.6, 28.8, 28.3, 25.7, 25.3, 23.7, 22.5, 19.0, 15.2, 14.0, 13.5.

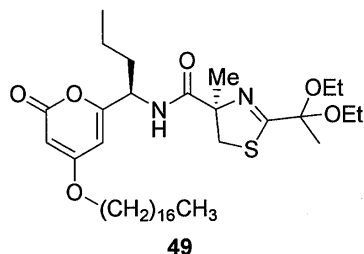
30

【 0 4 3 3】

化合物49

【 0 4 3 4】

【化 1 1 0】



40

【 0 4 3 5】

CH₂Cl₂(1.2mL)中の(R)-29(93mg、0.174mmol)及び(R)-39(48mg、0.183mmol)の溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)(72mg、0.188mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾト

50

リアゾール(HOAt)(26mg、0.190mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(137 μ L、0.785mmol)を23°Cで順次加えた。反応混合物を23°Cで一晩攪拌し、CH₂Cl₂で希釈し、0.5M HClで洗浄した。水性層をCH₂Cl₂で抽出(2回)した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc)用自動システム内で精製して、49(91mg、2ステップにわたる収率78%)を得た。

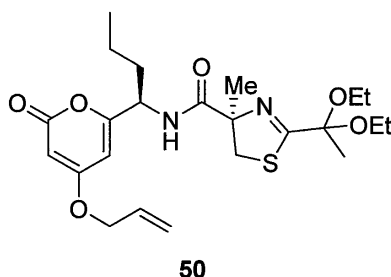
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 3.89 (td, J = 6.6, 1.1 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.61-3.45 (m, 4H), 3.15 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.79-1.62 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.44-1.23 (m, 32H), 1.24-1.18 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8, 174.4, 170.1, 164.0, 162.8, 100.2, 99.9, 88.6, 85.2, 69.0, 57.7, 57.6, 50.8, 40.3, 34.7, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5 (x2), 29.3, 29.2, 28.4, 25.8, 25.3, 23.7, 22.7, 19.0, 15.2, 14.1, 13.5.

【0436】

化合物50

【0437】

【化111】



【0438】

CH₂Cl₂(110mL)中の(R)-30(5.20g、15.42mmol)及び(R)-39(4.03g、15.42mmol)の溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)(5.86g、15.42mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)(2.11g、15.42mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.74mL、61.66mmol)を23°Cで順次加えた。反応混合物を23°Cで一晩攪拌し、CH₂Cl₂で希釈し、0.5M HClで洗浄した。水性層をCH₂Cl₂で抽出(2回)した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc 50:50)用自動システム内で精製して、50(6.08g、収率85%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.01-5.88 (m, 1H), 5.86 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 5.46-5.24 (m, 3H), 4.72 (td, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 4.46 (dt, J = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 3.70-3.39 (m, 5H), 3.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 6H), 0.93 (td, J = 7.4, 2.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8, 174.5, 169.6, 163.8, 163.1, 130.6, 119.5, 100.2, 99.7, 89.2, 85.2, 69.5, 57.8, 57.7, 50.8, 40.4, 34.7, 25.3, 23.7, 19.0, 15.2, 13.5.

MS (ES⁺): 489.2 [M+Na]⁺.

旋光度: [α _D] +51.5 (c 0.037, MeOH).

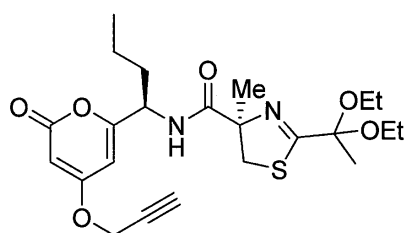
R_f: 0.25 (Hex:EtOAc 7:3).

【0439】

化合物51

【0440】

【化112】



51

【0441】

CH₂Cl₂(53mL)中の(R)-31(2.41g、7.18mmol)及び(R)-39(1.98g、7.56mmol)の溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)(2.96g、7.79mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)(1.08g、7.87mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.6mL、32.46mmol)を23℃で順次加えた。反応混合物を23℃で一晩攪拌し、CH₂Cl₂で希釈し、0.5M HClで洗浄した。水性層をCH₂Cl₂で抽出(2回)した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc 10:0→50:50)用自動システム内で精製して、51(3.37g、2ステップにわたる収率100%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.63-3.43 (m, 4H), 3.15 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.86 (ddt, J = 13.6, 9.6, 6.3 Hz, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.45-1.28 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.9, 174.5, 168.6, 163.4 (2x), 100.2, 99.3, 89.9, 85.1, 77.7, 75.6, 57.7, 57.6, 56.4, 50.8, 40.3, 34.6, 25.3, 23.7, 19.0, 15.2, 13.5.

MS (ES⁺): 487.3 [M+Na]⁺.

R_f: 0.35 (Hex:EtOAc 50:50).

【0442】

化合物52

【0443】

10

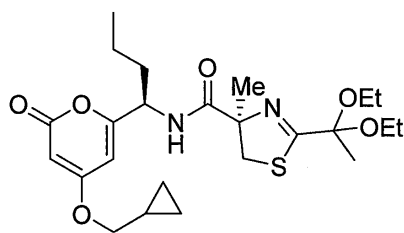
20

30

40

50

【化 1 1 3】



52

10

【0 4 4 4】

CH₂Cl₂(180mL)中の(R)-32(9.28g、26.41mmol)及び(R)-39(6.90g、26.41mmol)の溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)(10.04g、26.41mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)(3.62g、26.41mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(18.4mL、105.66mmol)を23℃で順次加えた。反応混合物を23℃で一晩攪拌し、CH₂Cl₂で希釈し、0.5M HClで洗浄した。水性層をCH₂Cl₂で抽出(2回)した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc 50:50)用自動システム内で精製して、52(12.1g、収率95%)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 2.2, 0.5 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.61 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.61-3.42 (m, 4H), 3.14 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.86 (ddt, J = 13.7, 9.5, 6.3 Hz, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.45-1.15 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.74-0.58 (m, 2H), 0.38-0.27 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8, 174.4, 170.0, 163.9, 162.9, 100.2, 99.8, 88.6, 85.2, 73.7, 57.7, 57.6, 50.8, 40.3, 34.7, 25.3, 23.7, 19.0, 15.2, 13.5, 9.4, 3.3 (x2).

30

MS (ES⁺): 503.3 [M+Na]⁺.

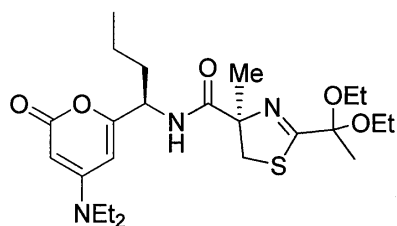
R_f: 0.49 (Hex:EtOAc 1:1).

【0 4 4 5】

化合物53

【0 4 4 6】

【化 1 1 4】



53

40

50

【0447】

CH₂Cl₂(1.5mL)中の(R)-34(31mg、0.13mmol)及び(R)-39(34mg、0.13mmol)の懸濁液にHATU(51mg、0.13mmol)、HOAt(19mg、0.13mmol)及びDIPEA(0.1mL、0.56mmol)を加え、混合物を23℃で一晩攪拌した。CH₂Cl₂による希釈、0.5M HCl、ブラインによる有機層の洗浄、次いで、無水Na₂SO₄で乾燥される。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2)により精製して、53(38mg、収率60%)を得た。

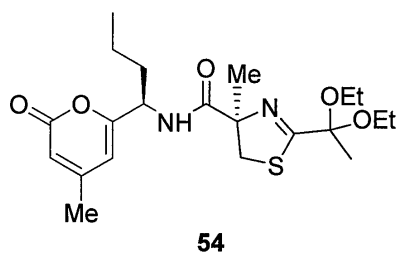
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 3.68-3.42 (m, 5H), 3.29 (qd, J = 7.3, 3.5 Hz, 4H), 3.14 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.95-1.64 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (dd, J = 9.8, 6.8 Hz, 2H), 1.28-1.08 (m, 12H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0448】

化合物54

【0449】

【化115】



【0450】

CH₂Cl₂(0.4mL)中の(R)-36(10mg、0.053mmol)及び(R)-39(14mg、0.053mmol)の懸濁液にHATU(42mg、0.10mmol)、HOAt(15mg、0.10mmol)及びDIPEA(0.040mL、0.22mmol)を加え、混合物を23℃で一晩攪拌した。CH₂Cl₂による希釈、0.5M HCl、ブラインによる有機層の洗浄、次いで、無水Na₂SO₄で乾燥される。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/EtOAc 6/4)により精製して、54(7mg、収率100%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.96 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 3.75-3.45 (m, 5H), 3.36 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.89-1.68 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.46-1.27 (m, 8H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

MS (ES): m/z 447.2 [M+Na]⁺.

R_f: 0.33 (Hex:EtOAc 1:1).

【0451】

化合物55

【0452】

10

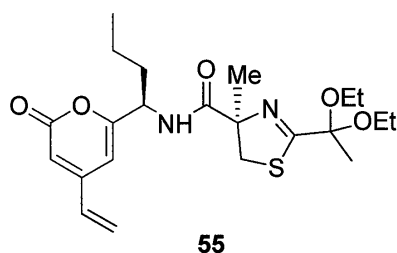
20

30

40

50

【化 1 1 6】



10

【 0 4 5 3】

CH₂Cl₂ (24 mL) 中の (R)-38 (1.06 g、3.45 mmol) 及び (R)-39 (1.1 g、3.45 mmol) の懸濁液に O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (1.3 g、3.45 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) (473 mg、3.45 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.4 mL、13.79 mmol) を 23°C で順次加えた。反応混合物を 23°C で一晩攪拌し、Celite (登録商標) に通して濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Hex:EtOAc) 用自動システム内で精製して、55 (1.35 g、収率 90%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.45 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.04-5.99 (m, 1H), 5.94 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.79 (td, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.64-3.45 (m, 4H), 3.19 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.45-1.29 (m, 2H), 1.23 (td, J = 7.1, 2.6 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.6, 151.4, 133.5, 123.1, 111.4, 100.4, 99.7, 58.2, 58.1, 51.6, 40.5, 35.1, 25.5, 24.0, 19.3, 15.3, 13.7.

MS (ES⁺): m/z 459.2 [M+Na]⁺.

R_f: 0.43 (Hex:EtOAc 1:1).

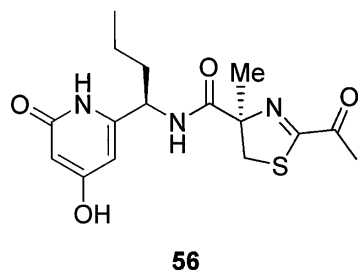
30

【 0 4 5 4】

化合物 56

【 0 4 5 5】

【化 1 1 7】



40

【 0 4 5 6】

43 (46 mg、0.11 mmol) 及び ペンタン (3.4 mL) の混合物にギ酸 (2.3 mL) を加えた。反応物を 23°C で 1.5 時間激しく攪拌し、次いで、ギ酸を効率的に除去するためにトルエンと共に蒸発乾固して粗製物 56 (100%) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用

50

した。

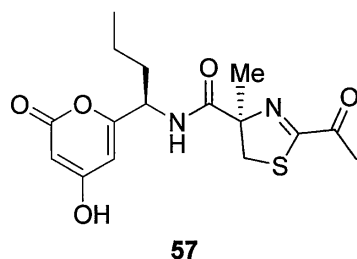
MS (ES): m/z 352.2 $[M+H]^+$, 703.2 $[2M+H]^+$ 。

【0457】

化合物57

【0458】

【化118】



10

【0459】

44(16mg、0.034mmol)及びペンタン(0.96mL)の混合物にギ酸(0.64mL)を加えた。反応物を23℃で1.5時間激しく攪拌し、次いで、ギ酸を効率的に除去するためにトルエンと共に蒸発乾固して粗製物57(13mg、収率100%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

20

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.75 (td, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.98-1.76 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.51-1.31 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

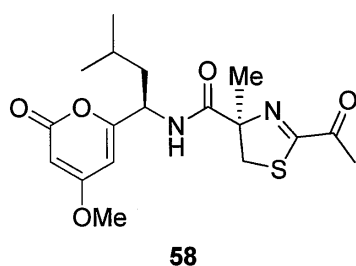
MS (ES): m/z 375.1 $[M+\text{Na}]^+$, 727.1 $[2M+\text{Na}]^+$ 。

【0460】

化合物58

【0461】

【化119】



40

【0462】

45(57mg、0.13mmol)及びペンタン(3.4mL)の混合物にギ酸(2.3mL)を加えた。反応物を23℃で2時間激しく攪拌し、次いで、ギ酸を効率的に除去するためにトルエンと共に蒸発乾固した。粗製物をシリカゲルでクロマトグラフ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9/1→8/2)にかけて58(47mg、収率100%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H)

50

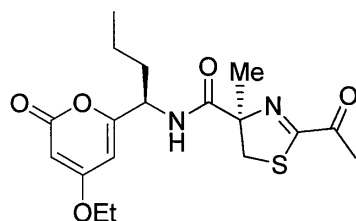
), 5.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.81 (td, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.85-3.70 (m, 3H), 3.62 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.82-1.56 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H).

【0463】

化合物59

【0464】

【化120】



59

10

【0465】

46(35mg、0.077mmol)及びペンタン(2.1mL)の混合物にギ酸(1.4mL)を加えた。反応物を23℃で2時間激しく攪拌し、次いで、ギ酸を効率的に除去するためにトルエンと共に蒸発乾固して粗製物59(30mg、収率100%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 2.06 (s, 0H), 1.93-1.59 (m, 12H), 1.53 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 1.49-1.29 (m, 16H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 5H).

MS (ES): m/z 381.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 403.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

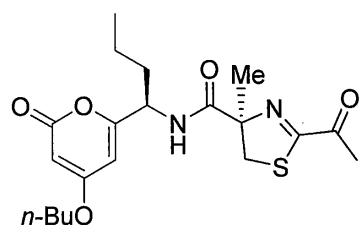
R_f: 0.2 (Hex:EtOAc 6:4).

【0466】

化合物60

【0467】

【化121】



60

40

【0468】

47(48mg、0.1mmol)及びペンタン(3.2mL)の混合物にギ酸(2.2mL)を加えた。反応物を23℃で2時間激しく攪拌し、次いで、ギ酸を効率的に除去するためにトルエンと共に蒸発乾固して粗製物60(収率100%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用

50

した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.74 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.95-1.65 (m, 4H), 1.64-1.17 (m, 7H), 1.05-0.87 (m, 6H).

MS (ES): m/z 409.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 431.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0.27 (Hex:EtOAc 6:4).

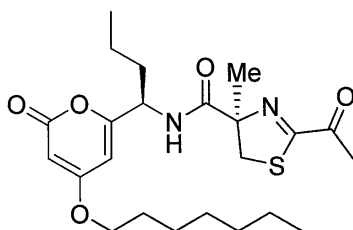
【0469】

化合物61

【0470】

【化122】

10



61

20

【0471】

48(69mg)及びペンタン(3.6mL)及びギ酸(2.4mL)の混合物を2時間激しく攪拌し、揮発物を蒸発乾固した。粗製物を CH_2Cl_2 /トルエンの混合物と共に数回同時蒸発させて酸を除去し、粗製物61(59mg、収率100%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.73 (dt, $J = 8.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.91 (td, $J = 6.5, 1.7$ Hz, 2H), 3.61 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.93-1.67 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.47-1.18 (m, 10H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 193.2, 173.2, 170.4, 170.3, 164.3, 161.7, 100.8, 88.9, 86.0, 69.2, 51.0, 40.1, 34.8, 31.6, 29.6, 28.8, 28.3, 26.3, 25.7, 24.5, 22.5, 19.0, 14.0, 13.5.

【0472】

化合物62

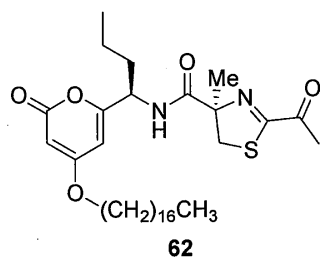
【0473】

30

40

50

【化 1 2 3】



10

【 0 4 7 4】

49(89mg、0.134mmol)にペンタン(4.6mL)及びギ酸(3.1mL)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で2時間激しく攪拌し、揮発物を真空中で蒸発させた。得られた粗製物をCH₂Cl₂:トルエンの混合物と共に数回蒸発させてギ酸を除去して粗製物62を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.73 (dt, J = 8.8, 7.6 Hz, 1H), 3.90 (td, J = 6.5, 1.7 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.93-1.66 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.46-1.18 (m, 32H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

20

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 193.1, 173.2, 170.4, 170.2, 164.2, 161.7, 100.8, 88.9, 86.0, 69.2, 51.0, 40.1, 34.9, 31.9, 29.6 (x3), 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 28.3, 26.3, 25.7, 24.5, 22.6, 19.0, 14.1, 13.5.

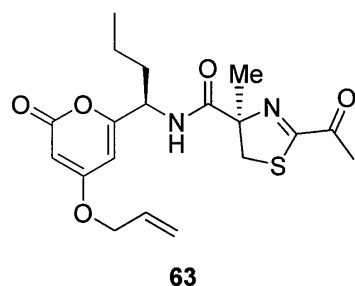
【 0 4 7 5】

化合物63

【 0 4 7 6】

【化 1 2 4】

30



40

【 0 4 7 7】

50(6.0g、12.92mmol)にペンタン(314mL)及びギ酸(212mL)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で2時間激しく攪拌し、揮発物を真空中で蒸発させた。得られた粗製物をCH₂Cl₂:トルエンの混合物と共に数回蒸発させてギ酸を除去して粗製物63(6.0g、収率>100%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.99-5.89 (m, 1H), 5.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.44-5.28 (m, 2H), 4.75 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.49 (td, J = 5.5, 1.5 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.27 (d,

50

$J = 11.9$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.03-1.67 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.45-1.26 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 193.3, 173.3, 170.6, 169.8, 164.1, 162.2, 130.7, 119.9, 100.8, 89.6, 86.3, 69.8, 51.2, 40.3, 35.1, 26.5, 24.8, 24.7, 19.3 ($\times 2$), 13.7.

MS (ES⁺): 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 415.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

旋光度: $[\alpha_D] +51.0$ (c 0.014, MeOH).

R_f : 0.39 (Hex:EtOAc 1:1).

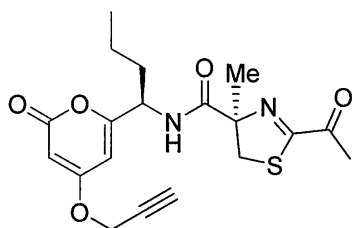
【0478】

化合物64

【0479】

【化125】

10



64

20

【0480】

51(3.57g、7.68mmol)にペンタン(186mL)及びギ酸(125mL)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で2時間激しく攪拌し、揮発物を真空下で蒸発させた。得られた粗製物を CH_2Cl_2 :トルエンの混合物と共に数回蒸発させてギ酸を除去して粗製物64を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.75 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.47-1.28 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 193.2, 173.3, 168.7, 163.8, 163.1, 162.3, 100.3, 90.1, 86.0, 77.8, 75.5, 56.5, 51.0, 40.1, 34.8, 26.3, 24.5, 19.0, 13.5.

MS (ES⁺): 391.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 413.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0.26 (Hex:EtOAc 60:40).

【0481】

化合物65

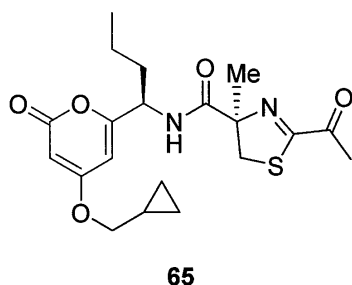
【0482】

30

40

50

【化 1 2 6】



10

【 0 4 8 3】

52(9.0g、18.73mmol)にペンタン(460mL)及びギ酸(315mL)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で2時間激しく攪拌し、揮発物を真空下で蒸発させた。得られた粗製物をCH₂Cl₂:トルエンの混合物と共に数回蒸発させてギ酸を除去して粗製物65(7.61g、収率100%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.94-1.73 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.52-1.16 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.70-0.61 (m, 2H), 0.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H).

20

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.2, 173.2, 170.4, 164.3, 163.0, 161.8, 100.8, 88.9, 86.0, 73.9, 51.0, 40.1, 34.8, 26.3, 24.5, 19.0, 13.5, 9.3, 3.4, 3.3.

MS (ES⁺): 407.1 [M+H]⁺, 429.2 [M+Na]⁺.

旋光度: [α_D] +56.2 (c 0.019, MeOH).

R_f: 0.47 (Hex:EtOAc 1:1).

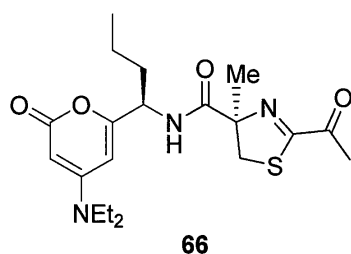
【 0 4 8 4】

化合物66

30

【 0 4 8 5】

【化 1 2 7】



40

【 0 4 8 6】

53(30mg、0.062mmol)及びペンタン(1.8mL)の混合物にギ酸(1.2mL)を加えた。反応物を23℃で1.5時間激しく攪拌し、次いで、ギ酸を効率的に除去するためにトルエンと共に蒸発乾固して粗製物66(収率100%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 4.80-4.60 (m, 1H), 3.63 (d, J = 11.9 Hz, 1H),

50

3.38-3.18 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 1.95-1.63 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.37-1.05 (m, 8H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

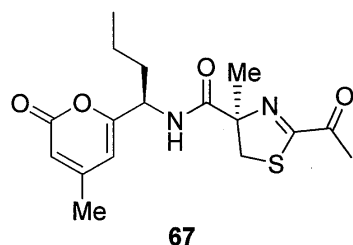
MS (ES): m/z 408.2 $[M+H]^+$.

【0487】

化合物67

【0488】

【化128】



10

【0489】

54(16mg、0.037mmol)及びペンタン(0.96mL)の混合物にギ酸(0.64mL)を加えた。反応物を23℃で2時間激しく攪拌し、次いで、ギ酸を効率的に除去するためにトルエンと共に蒸発乾固して粗製物67(収率100%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.04-5.93 (m, 2H), 4.75 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.68-3.60 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.94-1.74 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.46-1.27 (m, 2H), 1.04-0.90 (m, 3H).

MS (ES): m/z 351.2 $[M+H]^+$, 373.1 $[M+Na]^+$.

R_f: 0.42 (Hex:EtOAc 1:1).

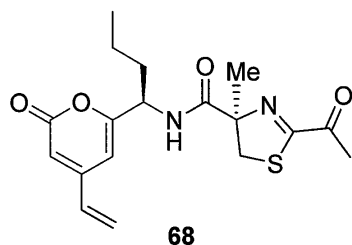
【0490】

30

化合物68

【0491】

【化129】



40

【0492】

55(1.35g、3.1mmol)にペンタン(70mL)及びギ酸(47mL)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で2時間激しく攪拌し、揮発物を真空中で蒸発させた。得られた粗製物を CH_2Cl_2 :トルエンの混合物と共に数回蒸発させてギ酸を除去した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2)用自動システム内で精製して、68(454mg、収率40%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 17.5, 10.$

50

8 Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 1.5, 0.8$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J = 17.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 10.8, 0.8$ Hz, 1H), 4.84-4.68 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.9, 0.9$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 11.9, 0.9$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.94-1.72 (m, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.53-1.20 (m, 2H), 0.99-0.80 (m, 3H).

MS (ES⁺): m/z 363.2 [M+H]⁺, 385.1 [M+Na]⁺.

R_f: 0.50 (Hex:EtOAc 1:1).

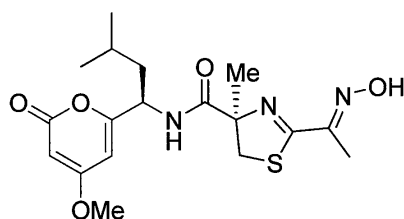
【0493】

化合物69及び69a

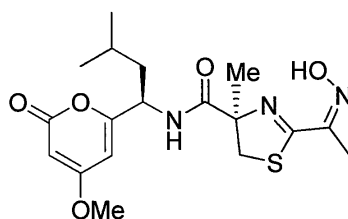
【0494】

【化130】

10



69



69a

20

【0495】

エタノール(1.32mL)及び水(1.32mL)中の58(47mg、0.13mmol)の溶液にNH₂OH·HCl(61mg、0.95mmol)及びNaOAc(44mg、0.58mmol)を加えた。23℃で24時間攪拌した後、エタノールを真空下で蒸発させ、水性層をEtOAcで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、得られた粗製物を、XBridge C18 5μm H₂O/CH₃CNを使用したHPLC法により精製して、69a(1.6mg)及び69(16.7mg、収率35%)を得た。

【0496】

化合物69a

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J = 2.2, 0.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.81 (td, $J = 8.7, 6.5$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 3.69 (dd, $J = 11.7, 0.7$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 11.7, 0.7$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.82-1.51 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 0.96 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 6H).

【0497】

化合物69

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.81 (td, $J = 8.7, 6.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.84-1.56 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 0.97 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 6H).

【0498】

化合物70

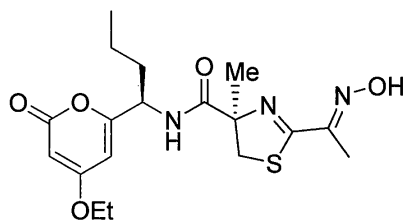
【0499】

30

40

50

【化 1 3 1】



70

10

【0 5 0 0】

エタノール(0.85mL)及び水(0.85mL)中の59(35mg、0.077mmol)の溶液に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (40mg、0.57mmol)及び NaOAc (28mg、0.35mmol)を加えた。24時間攪拌した後、エタノールを真空中で蒸発させ、水性層を EtOAc で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、得られた粗製物を、XBridge C18 5 μm $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ を使用したHPLC法により精製して、70(8mg、収率22%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.02 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 9.1, 5.8$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

20

MS (ES $^+$): m/z 396.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 418.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0.17 (Hex:EtOAc 6:4).

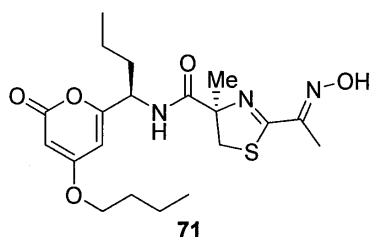
【0 5 0 1】

化合物71及び71a

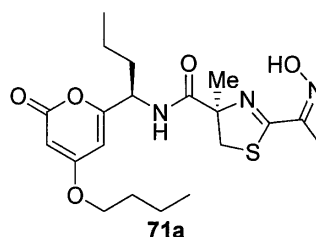
【0 5 0 2】

【化 1 3 2】

30



71



71a

【0 5 0 3】

40

エタノール(1.2mL)及び水(1.2mL)中の60(45mg、0.11mmol)の溶液に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (56mg、0.81mmol)及び NaOAc (41mg、0.5mmol)を加えた。23℃で24時間攪拌した後、エタノールを真空中で蒸発させ、水性層を EtOAc で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、得られた粗製物を、XBridge C18 5 μm $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ を使用したHPLC法により精製して、71a(2.5mg)及び71(15.9mg、収率34%)を得た。

【0 5 0 4】

化合物71

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.92-1.70 (m, 4H),

50

1.53 (s, 3H), 1.49-1.35 (m, 3H), 0.98 (q, J = 7.5 Hz, 6H).

MS (ES⁺): m/z 424.3 [M+H]⁺, 446.1 [M+Na]⁺.

R_f: 0.53 (Hex:EtOAc 6:4).

【0505】

化合物71a

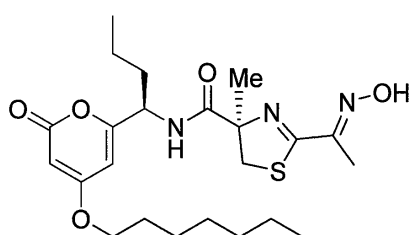
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.80-4.59 (m, 1H), 3.94 (td, J = 6.5, 1.1 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.56-1.29 (m, 4H), 0.96 (dt, J = 8.1, 7.4 Hz, 6H).

【0506】

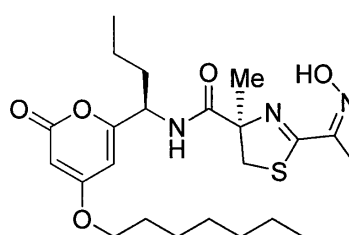
化合物72及び72a

【0507】

【化133】



72



72a

【0508】

化合物61(0.131mmol)をエタノール(1.4mL)に溶解した後、水(1.4mL)、NH₂OH HCl(67mg、0.963mmol)及びNaOAc(48mg、0.591mmol)を加えた。この混合物を16時間攪拌し、次いで、エタノールを蒸発させた。水性の残留物をブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固し、粗製物を、SiO₂カラムを用いたフラッシュクロマトグラフィー用システムでヘキサン/EtOAc 100:0→60:40の混合物で40分で溶離しながらクロマトグラフにかけた。この精製により、両方の立体異性体を分離することができた。

【0509】

化合物72

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.31 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 11.6, 0.5 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.95-1.66 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.45-1.17 (m, 10H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.2, 170.4, 167.9, 164.5, 162.1, 153.0, 100.7, 88.9, 84.3, 69.2, 51.0, 39.9, 34.7, 31.6, 28.8, 28.4, 25.7, 24.6, 22.5, 19.0, 14.0, 13.6, 11.2.

【0510】

化合物72a

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.89-1.66 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.43-1.17 (m, 10H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

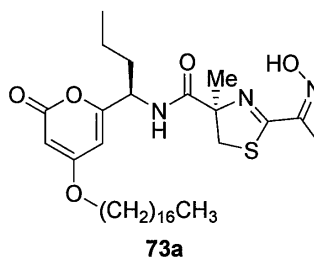
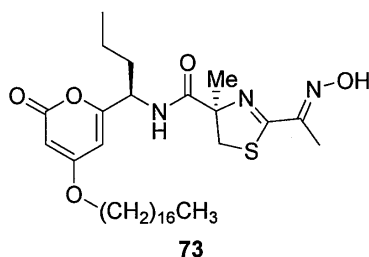
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 173.3, 172.4, 170.5, 164.7, 163.7, 162.1, 100.5, 88.9, 83.9, 69.2, 51.1, 40.9, 35.1, 31.6, 28.8, 28.4, 25.7, 24.9, 22.5, 19.1, 14.0, 13.6, 11.8.

【0511】

化合物73及び73a

【0512】

【化134】



10

【0513】

EtOH(1.5 mL)及びH₂O(1.5 mL)中の粗製物62(79 mg、0.134 mmol)の溶液にNH₂OH·HCl(69 mg、0.992 mmol)及びNaOAc(49 mg、0.603 mmol)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残留物をNaClの水性飽和溶液で希釈し、EtOAcで抽出(3回)した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc)用自動システム内で精製して、73(33 mg、2ステップにわたる収率41%)及び73a(7 mg、2ステップにわたる収率8%)を得た。

20

【0514】

化合物73

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.32 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.95-1.66 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.46-1.15 (m, 30H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

30

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.2, 170.3, 167.9, 164.5, 162.0, 153.0, 100.7, 88.9, 84.3, 69.2, 51.0, 39.9, 34.8, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5 (x2), 29.3, 29.2, 28.4, 25.8, 24.6, 22.7, 19.1, 14.1, 13.6, 11.2.

【0515】

化合物73a

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.29 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (td, J = 6.6, 1.9 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.94-1.68 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.45-1.18 (m, 32H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.9, 170.3, 167.9, 164.4, 162.2, 153.4, 100.6, 88.9, 84.3, 69.2, 51.0, 39.9, 34.8, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5 (x2), 29.3, 29.2, 28.4, 25.8, 24.7, 22.7, 19.1, 14.1, 13.6, 11.3.

40

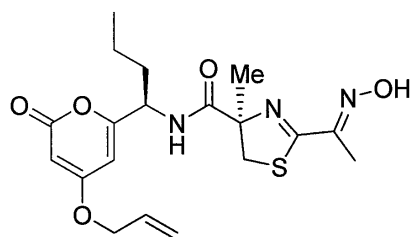
【0516】

化合物74及び74a

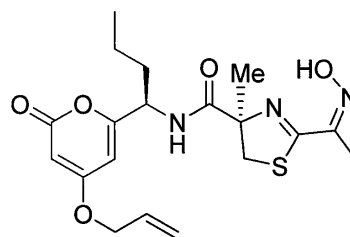
【0517】

50

【化 1 3 5】



74



74a

10

【0 5 1 8】

EtOH(20mL)及びH₂O(20mL)中の粗製物63(700mg、1.78mmol)の溶液にNH₂OH・HCl(920mg、13.23mmol)及びNaOAc(660mg、8.04mmol)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で24時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残留物をNaClの水性飽和溶液で希釈し、EtOAcで抽出(3回)した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:EtOAc、90:10→70:30)により精製して、74(387mg、収率53%)及び74a(45mg、収率6%)を得た。

20

【0 5 1 9】

化合物74

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.04-5.94 (m, 1H), 5.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.43-5.29 (m, 2H), 4.74 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 5.5, 1.5 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.50-1.34 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.4, 169.8, 168.2, 164.4, 162.3, 152.9, 130.6, 119.5, 100.5, 89.5, 84.3, 69.6, 51.0, 39.9, 34.7, 24.6, 19.0, 13.6, 11.2.

30

MS (ES⁺): m/z 408.2 [M+H]⁺, 430.1 [M+Na]⁺.

旋光度: [α_D] +53.7 (c 0.071, MeOH).

R_f: 0.29 (Hex:EtOAc 6:4).

【0 5 2 0】

化合物74a

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.44 (br s, 1H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.01-5.88 (m, 1H), 5.42 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 5.39-5.31 (m, 2H), 4.73 (td, J = 8.3, 6.7 Hz, 1H), 4.48 (dt, J = 5.5, 1.5 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.89-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.41-1.28 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

40

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 169.9, 164.6, 164.5, 162.5, 147.2, 130.5, 119.6, 100.3, 89.4, 83.6, 69.6, 51.0, 40.8, 35.0, 24.7, 19.2, 19.0, 13.5.

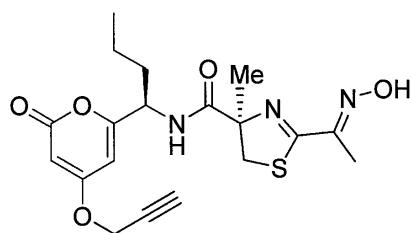
【0 5 2 1】

化合物75及び75a

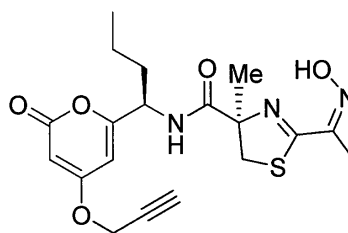
【0 5 2 2】

50

【化 1 3 6】



75



75a

10

【0 5 2 3】

EtOH(85mL)及びH₂O(85mL)中の粗製物64(3.0g、7.68mmol)の溶液にNH₂OH·HCl(3.95g、56.86mmol)及びNaOAc(2.84g、34.58mmol)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残留物をNaClの水性飽和溶液で希釈し、EtOAcで抽出(3回)した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(Hex:EtOAc、100:0→40:60)により精製して、75(1.44mg、2ステップにわたる収率46%)及び75a(392mg、2ステップにわたる収率12%)を得た。

20

【0 5 2 4】

化合物75

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.78-4.69 (m, 1H), 3.54 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.49-1.35 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 174.3, 168.7, 168.0, 163.8, 162.7, 153.1, 100.1, 90.1, 84.3, 77.8, 75.6, 56.5, 51.0, 39.9, 34.8, 24.7, 19.0, 13.6, 11.3.

MS (ES⁺): m/z 406.1 [M+H]⁺.

R_f: 0.29 (Hex:EtOAc 6:4).

30

【0 5 2 5】

化合物75a

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 4.66 (dt, J = 2.4, 1.2 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 11.7, 0.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.7, 0.9 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.91-1.64 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.46-1.32 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.9, 168.7, 167.5, 163.7, 162.8, 153.3, 100.0, 90.1, 84.2, 77.7, 75.6, 56.5, 51.0, 39.9, 34.8, 24.7, 19.1, 13.6, 11.3.

40

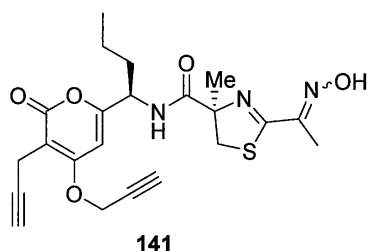
【0 5 2 6】

化合物141

【0 5 2 7】

50

【化 1 3 7】



10

【 0 5 2 8】

分取逆相HPLC(Sunfire C18、30分でCH₃CN:H₂O 40%→60% CH₃CN、UV検出、流量:15mL/min)による化合物75(1.44g、HPLC:78.8%)の1つのスケールアップバッチの精製中、141(*t_R* 16.8min、201mg)及び75(*t_R* 14.6min、718mg)が得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.85-4.71 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.62 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.99-1.72 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.48-1.25 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.92- 0.80 (m, 1H).

20

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 174.3, 168.6, 164.5, 162.5, 153.2, 102.9, 95.7, 84.4, 80.8, 77.9, 76.8, 67.6, 57.1, 51.6, 40.1, 34.9, 25.0, 19.2, 13.7, 13.3, 11.5.

MS (ES⁺): *m/z* 444.1 [M+H]⁺.

R_f: 0.29 (Hex:EtOAc 6:4).

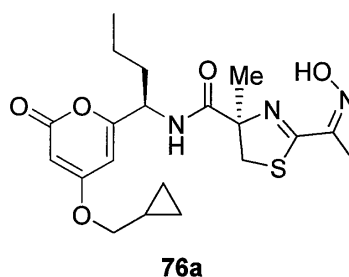
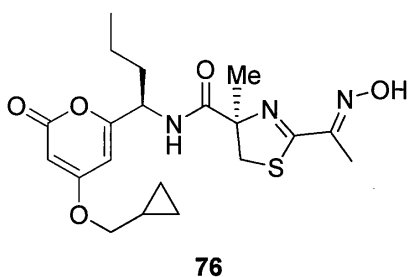
【 0 5 2 9】

化合物76及び76a

【 0 5 3 0】

【化 1 3 8】

30



40

【 0 5 3 1】

EtOH(0.9mL)及びH₂O(0.9mL)中の粗製物65(33mg、0.08mmol)の溶液にNH₂OH·HCl(42mg、0.6mmol)及びNaOAc(30mg、0.36mmol)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で24時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残留物をNaClの水性飽和溶液で希釈し、EtOAcで抽出(3回)した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(Hex:EtOAc、100:0→40:60)により精製して、76(15mg、収率44%)及び76a(3mg、収率9%)を得た。

【 0 5 3 2】

50

化合物76

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.74 (q, J = 6.8, 5.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96-1.72 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.43 (ddd, J = 29.8, 14.7, 7.4 Hz, 4H), 1.31-1.16 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.35 (d, J = 5.0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 175.1, 171.2, 168.8, 165.3, 163.8, 151.5, 126.4, 99.7, 87.9, 84.2, 74.0, 50.7, 39.1, 33.9, 23.6, 18.8, 12.5, 9.6, 9.0, 2.3.

MS (ES⁺): m/z 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 444.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

旋光度: $[\alpha_D] +55$ (c 0.022, MeOH).

R_f: 0.42 (ヘキサン:EtOAc 1:1).

【0533】

化合物76a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.94 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.41-5.33 (m, 1H), 4.73 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 3H), 3.57 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 11.7, 1.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.95-1.65 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.54 (s, 2H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.23 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 0.95 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 0.83 (s, 1H), 0.67 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 3H), 0.38-0.29 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 170.1, 168.4, 164.3, 162.3, 153.3, 100.5, 88.9, 84.2, 73.8, 51.1, 39.9, 34.8, 24.7, 19.1, 13.6, 11.3, 9.4, 3.4 (x2).

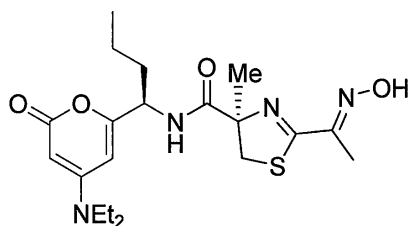
MS (ES⁺): m/z 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0534】

化合物77

【0535】

【化139】



77

【0536】

エタノール(0.7mL)及び水(0.7mL)中の66(25mg、0.062mmol)の溶液に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (31mg、0.45mmol)及び NaOAc (23mg、0.28mmol)を加えた。23℃で24時間攪拌した後、エタノールを真空下で蒸発させ、水性層をEtOAcで抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、得られた粗製物を、XBridge C18 5 μm $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ を使用したHPLC法により精製して、77(2.9mg、収率12%)を得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.10 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.75 (dt, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.43-3.34 (m, 4H), 3.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.54-1.34 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

MS (ES): m/z 423.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 445.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0537】

化合物78

10

20

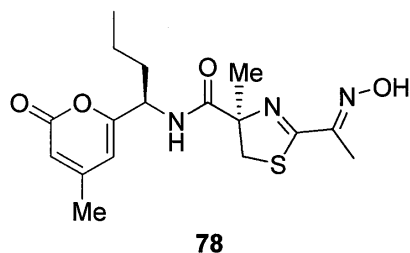
30

40

50

【0538】

【化140】



10

【0539】

エタノール(0.4mL)及び水(0.4mL)中の67(16mg、0.045mmol)の溶液に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (19mg、0.33mmol)及び NaOAc (14mg、0.18mmol)を加えた。23℃で24時間攪拌した後、エタノールを真空下で蒸発させ、水性層を EtOAc で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、得られた粗製物を、XBridge C18 5 μm $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ を使用したHPLC法により精製して、78(2.9mg、収率18%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.75 (ddd, J = 8.9, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.49-1.36 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

MS (ES): m/z 366.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 388.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

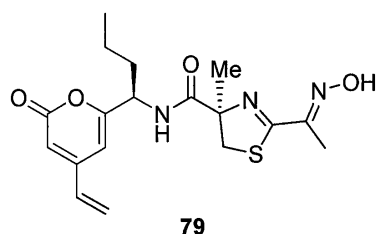
R_f : 0.35 (ヘキサン: EtOAc 6:4).

【0540】

化合物79

【0541】

【化141】



30

【0542】

エタノール(5mL)中の粗製物68(453mg、1.25mmol)の溶液に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (131mg、1.88mmol)を23℃に加えた。反応混合物を70℃で3時間攪拌し、 H_2O で希釈した。生じた沈殿物を真空下で濃縮した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2)用自動システム内で精製して、79(217mg、46%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.58 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.85-4.72 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 1H), 3.37-3.22 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 11.5, 0.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.90-1.69 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.57-1.33 (m, 2H), 0.99 (td, J = 7.4, 2.9 Hz, 3H).

50

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 176.6, 170.3, 164.9, 164.5, 153.9, 152.9, 134.5, 124.0, 111.5, 100.5, 85.6, 52.3, 40.8, 35.4, 25.2, 20.2, 13.8, 11.0.

MS (ES⁺): m/z 378.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 400.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

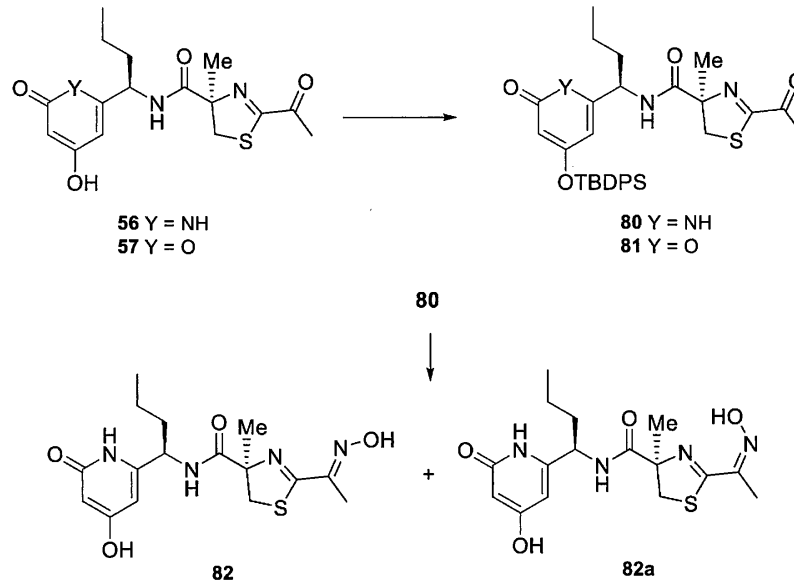
R_f : 0.39 (ヘキサン:EtOAc 1:1).

【0543】

スキーム9は、式Iの更なる化合物の合成の更なる例を示す。

【0544】

【化142】



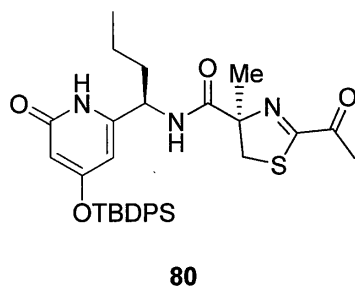
スキーム9

【0545】

化合物80

【0546】

【化143】



【0547】

アセトニトリル(1.0mL)中の56(38mg、0.11mmol)、イミダゾール(16mg、2.2mmol)、ClTBDPS(0.066mL、2.2mmol)の溶液を23℃で2時間攪拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 NH_4Cl の飽和水性溶液で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥

し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1/1)により精製して、80(36mg、収率56%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (m, 4H), 7.52-7.29 (m, 6H), 5.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.79-4.62 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.34-1.07 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 0.93-0.74 (m, 3H).

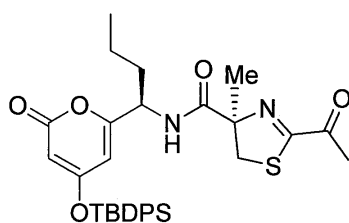
MS (ES): m/z 590.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0548】

化合物81

【0549】

【化144】



81

【0550】

アセトニトリル(1.0mL)中の57(42mg、0.12mmol)、イミダゾール(10mg、0.14mmol)及びCITBDPS(0.034mL、0.13mmol)の溶液を23℃で2時間攪拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 NH_4Cl の飽和水性溶液で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1/1)により精製して、81(32mg、収率46%)を得た。

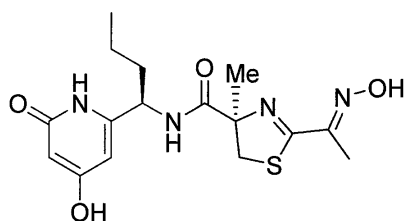
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.74-7.57 (m, 4H), 7.56-7.29 (m, 6H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.67 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 1.91-1.64 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). MS (ES): m/z 591.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 613.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0551】

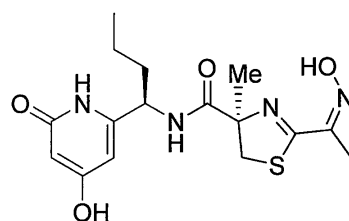
化合物82及び82a

【0552】

【化145】



82



82a

【0553】

エタノール(0.7mL)及び水(0.7mL)中の80(35mg、0.059mmol)の溶液に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$

(30mg、0.45mmol)及びNaOAc(22mg、0.28mmol)を加えた。23℃で24時間撹拌した後、エタノールを真空下で蒸発させ、水性層をEtOAcで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、得られた粗製物を、XBridge C18 5 μm H₂O/CH₃CNを使用したHPLC法により精製して、82a(1.5mg)及び82(5.6mg、収率26%)を得た。

【0554】

化合物82

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.87 (s, 1H), 5.28 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.77 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.35 (ddd, J = 41.7, 14.0, 7.0 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0555】

化合物82a

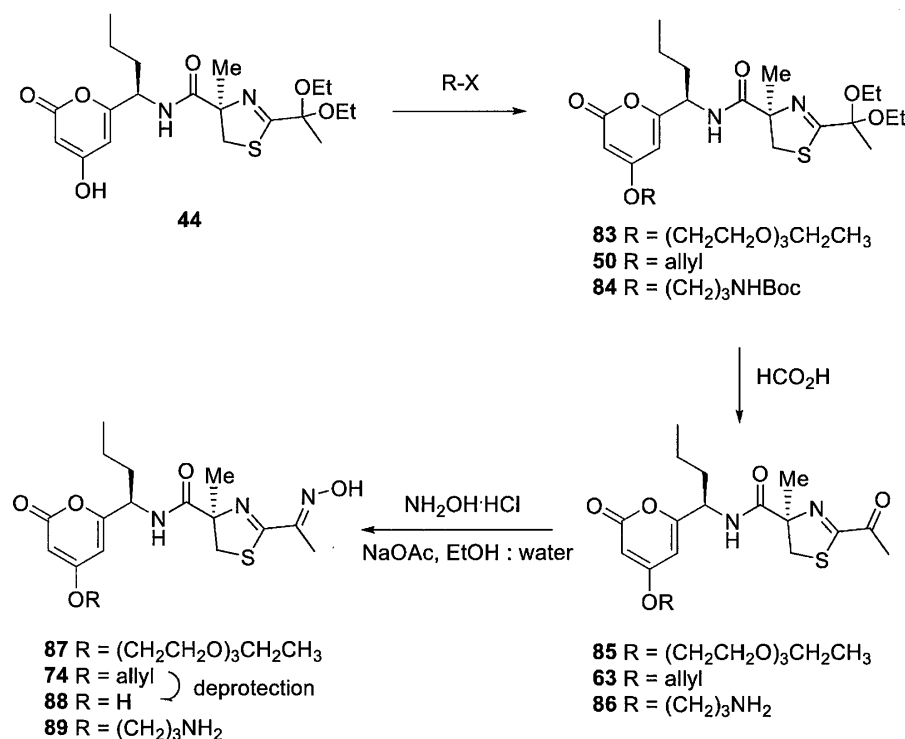
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45-1.22 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0556】

スキーム10は、式Iの更なる化合物の合成の更なる例を示す。

【0557】

【化146】



スキーム10

【0558】

化合物83

【0559】

10

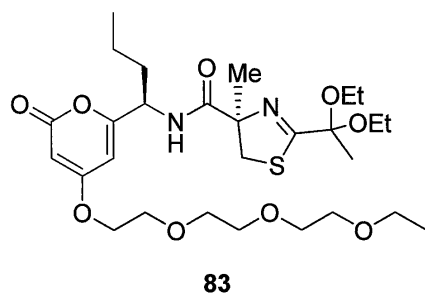
20

30

40

50

【化 1 4 7】



10

【 0 5 6 0】

アセトン(0.85mL)中の44(31mg、0.085mmol)、 K_2CO_3 (59mg、0.42mmol)及び1-エトキシ-2-(2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ)エタン(122mg、0.42mmol)の混合物を23℃で24時間攪拌し、次いで、Celite(登録商標)で濾過した。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルでクロマトグラフ(CH_2Cl_2 /EtOAc 7/3)にかけて83(11mg、収率83%)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.74-3.41 (m, 11H), 3.15 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.93-1.61 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.46-1.16 (m, 9H), 0.90 (dt, J = 17.4, 7.2 Hz, 3H).

20

MS (ES): m/z 609.3 $[M+Na]^+$.

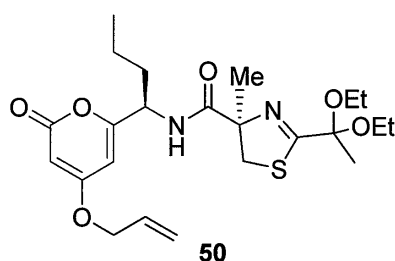
【 0 5 6 1】

化合物50

【 0 5 6 2】

【化 1 4 8】

30



40

【 0 5 6 3】

DMF(0.6mL)中の44(30mg、0.07mmol)、 K_2CO_3 (29mg、0.21mmol)及び臭化アリル(0.18mL、2.1mmol)の混合物を23℃で5時間攪拌し、次いで、Celite(登録商標)で濾過した。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルでクロマトグラフ(CH_2Cl_2 /EtOAc 8/1)にかけて50(18mg、収率55%)を得た。

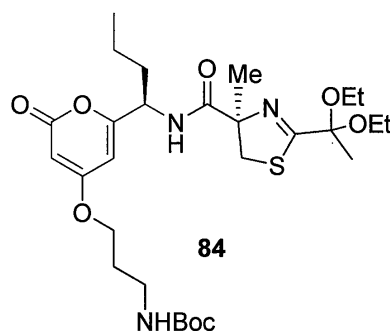
【 0 5 6 4】

化合物84

【 0 5 6 5】

50

【化 1 4 9】



【 0 5 6 6】

アセトン(1mL)中の44(50mg、0.12mmol)、 K_2CO_3 (83mg、0.6mmol)及びt-ブチル-(3-ヨードプロピル)カルバメート(171mg、0.6mmol)の混合物を23℃で24時間攪拌し、次いで、Celite(登録商標)で濾過した。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルでクロマトグラフ(CH_2Cl_2 /EtOAc)にかけて84(40mg、収率57%)を得た。
 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (s, 1H), 7.56-7.45 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 15.6, 7.8 Hz, 2H), 4.40-4.22 (m, 1H), 3.96 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.68-3.36 (m, 5H), 3.24 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 1.98-1.67 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.26-1.15 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

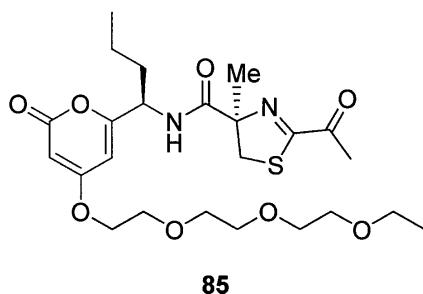
MS (ES): m/z 539.2 $[M+H]^+$, 606.2 $[M+Na]^+$.

【 0 5 6 7】

化合物85

【 0 5 6 8】

【化 1 5 0】



【 0 5 6 9】

83(30mg、0.05mmol)及びペンタン(1.8mL)の混合物にギ酸(1.2mL)を加えた。反応物を23℃で1.5時間激しく攪拌し、次いで、ギ酸を効率的に除去するためにトルエンと共に蒸発乾固して、85(100%)を得た。

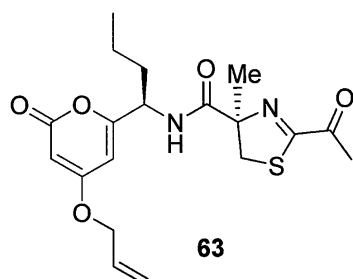
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.74-3.48 (m, 11H), 3.28 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.90-1.61 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.30-1.13 (m, 6H), 0.99 (t, 3H).

【 0 5 7 0】

化合物63

【0571】

【化151】



10

【0572】

50(58mg、0.1mmol)及びペンタン(2.9mL)の混合物にギ酸(2mL)を加えた。反応物を23℃で1.5時間激しく攪拌し、次いで、ギ酸を効率的に除去するためにトルエンと共に蒸発乾固して粗製物63(100%)を得、これを次のステップですぐに使用した。

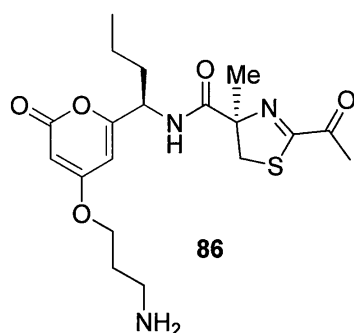
【0573】

化合物86

20

【0574】

【化152】



30

【0575】

84(40mg、0.068mmol)及びペンタン(2mL)の混合物にギ酸(1.4mL)を加えた。反応物を23℃で1.5時間激しく攪拌し、次いで、ギ酸を効率的に除去するためにトルエンと共に蒸発乾固して粗製物86(100%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

40

MS (ES): m/z 410.1 $[M+H]^+$, 433.3 $[M+Na]^+$.

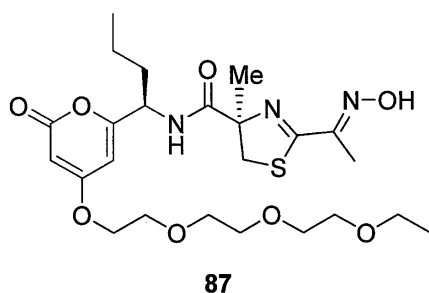
【0576】

化合物87

【0577】

50

【化 1 5 3】



10

【 0 5 7 8】

エタノール(0.6mL)及び水(0.6mL)中の85(26mg、0.051mmol)の溶液に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (26mg、0.45mmol)及び NaOAc (19mg、0.28mmol)を加えた。23℃で24時間攪拌した後、エタノールを真空下で蒸発させ、水性層を EtOAc で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、得られた粗製物を、XBridge C18 5 μm $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ を使用したHPLC法により精製して、87(12.2mg、収率46%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.45 (s, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.72-3.47 (m, 7H), 3.15 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 0.4 Hz, 3H), 1.99-1.65 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.47-1.27 (m, 2H), 1.21 (td, J = 7.0, 0.5 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

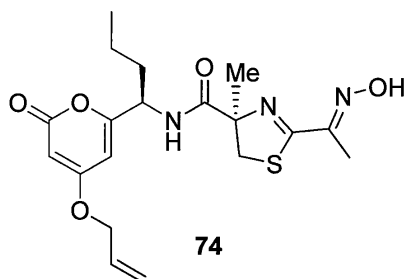
MS (ES): m/z 528.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 550.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【 0 5 7 9】

化合物74

【 0 5 8 0】

【化 1 5 4】



30

【 0 5 8 1】

エタノール(1.1mL)及び水(1.1mL)中の粗製物63の溶液に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (51mg、0.45mmol)及び NaOAc (19mg、0.45mmol)を加えた。23℃で24時間攪拌した後、エタノールを真空下で蒸発させ、水性層を EtOAc で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、得られた粗製物をシリカゲルによるクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1/1)により精製して、74(17mg、収率34%)を得た。

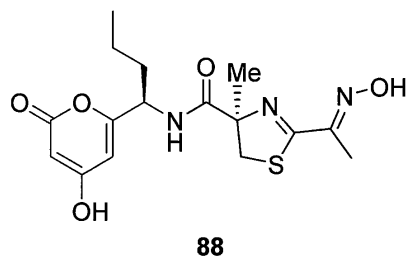
【 0 5 8 2】

化合物88

【 0 5 8 3】

50

【化 1 5 5】



10

【0 5 8 4】

CH₂Cl₂(1mL)中の74(15mg、0.04mmol)の溶液にPhSiH₃(0.09mL、0.74mmol)を加え、続いてPd(PPh₃)₄を1回で加えた。出発材料が消失するまで(TLCにより反応を追跡)、混合物を23℃で20分間攪拌した。揮発物を除去した後、残留物をシリカゲルによるクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:EtOAc 1/1)により精製して、88(4.2mg、収率34%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.74 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.30 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.83 (tt, J = 15.1, 6.1 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.45-1.23 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

20

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 175.9, 172.3, 169.5, 167.4, 162.1, 152.1, 103.2, 92.5, 84.1, 50.6, 40.3, 34.0, 24.6, 19.1, 13.5, 11.2.

MS (ES): m/z 368.1 [M+H]⁺, 390.0 [M+Na]⁺.

R_f: 0.12 (CH₂Cl₂:CH₃OH 9:1).

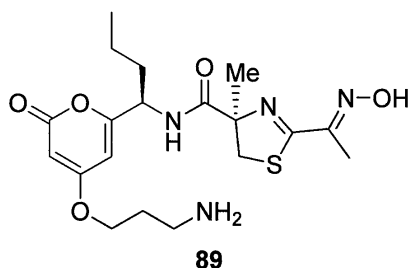
【0 5 8 5】

化合物89

【0 5 8 6】

【化 1 5 6】

30



40

【0 5 8 7】

エタノール(0.75mL)及び水(0.75mL)中の86(28mg、0.068mmol)の混合物にNH₂OH·HCl(34mg、0.50mmol)及びNaOAc(25mg、0.31mmol)を加えた。23℃で24時間攪拌した後、エタノールを真空下で蒸発させ、水性層をEtOAcで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、得られた粗製物をSunfire C18 5 μm、10×150 mm;アイソクラティックなCH₃CN/H₂O、28%を使用したHPLC法により精製して、89(0.7mg)を得た。

50

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.54 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.51-1.36 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

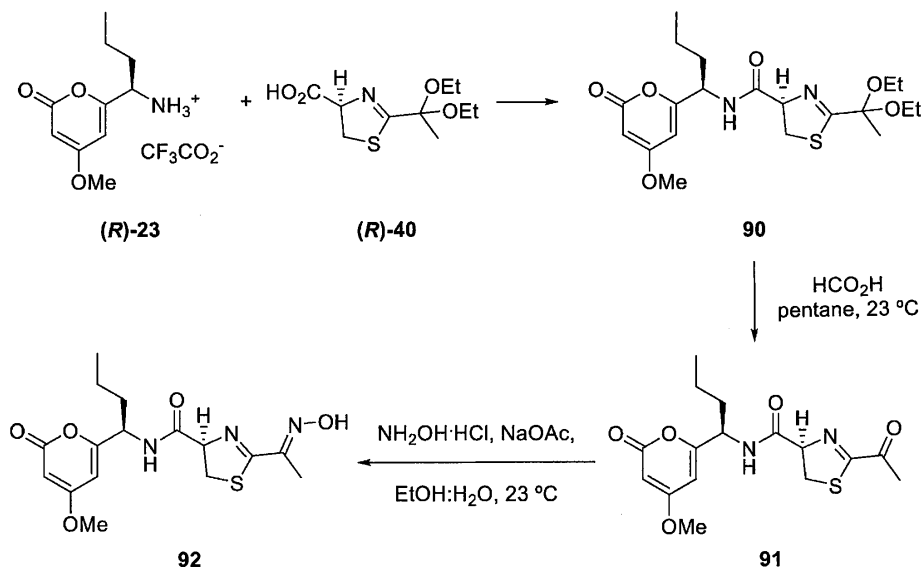
MS (ES): m/z 425.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 447.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0588】

スキーム11は、式Iの更なる化合物の合成の更なる例を示す。

【0589】

【化157】



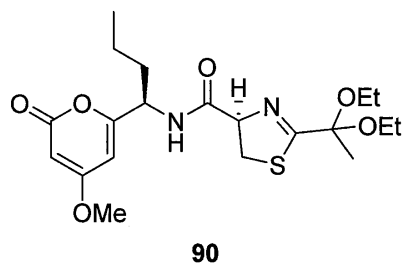
スキーム11

【0590】

化合物90

【0591】

【化158】



【0592】

CH_2Cl_2 (1.3 mL) 中の (R)-40 (30 mg、0.19 mmol) 及び (R)-23 (37 mg、0.19 mmol) の懸濁液に HATU (149 mg、0.39 mmol)、HOAt (54 mg、0.39 mmol) 及び DIPEA (0.14 mL、0.81 mmol) を加え、混合物を 23°C で一晩攪拌した。 CH_2Cl_2 による希釈、0.5 M HCl 及びブラインによる有機層の洗浄、最後に、無水 Na_2SO_4 で乾燥される。溶媒を蒸発させる

ことにより粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 6/4)により精製して、90(26mg、収率33%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.84 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.72 (td, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 3.66-3.38 (m, 6H), 1.90-1.69 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 1.39-1.29 (m, 2H), 1.27-1.12 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 180.6, 172.1, 172.0, 165.2, 164.0, 101.6, 101.0, 89.6, 80.2, 59.1, 57.2, 52.2, 39.8, 35.8, 35.5, 25.0, 20.3, 16.4, 16.4, 14.8.

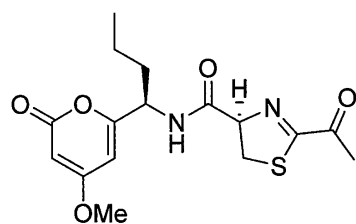
【0593】

化合物91

【0594】

【化159】

10



91

20

【0595】

90(82mg、0.19mmol)にペンタン(4.3mL)及びギ酸(2.9mL)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で1.5時間激しく攪拌した。溶媒を真空下で除去して粗製物91(75mg)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

MS (ES⁺): m/z 353.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

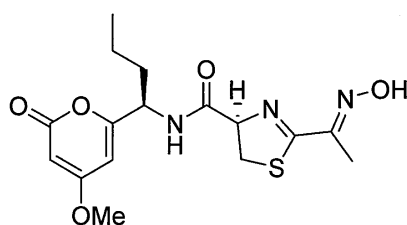
【0596】

化合物92

【0597】

【化160】

30



92

40

【0598】

91(75mg)、エタノール(2.3mL)、水(2.3mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(108mg、1.55mmol)及びNaOAc(77mg、0.94mmol)の混合物を23℃で一晩攪拌した。次いで、エタノールを蒸発させ、ブラインを加え、水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をシリカゲルでクロマトグラフィー(Hex:EtOAc、100:0→50:50)して、92(4.5mg)を得た。

^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 11.25 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.03

50

び臭化アリル(4 μ L、0.043mmol)を23°Cで加えた。反応混合物を23°Cで2.5時間攪拌し、Celite(登録商標)で濾過し、EtOAcで洗浄した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc 95:5→50:50)用自動システム内で精製して、93(7mg、収率58%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.01 (dddd, J = 17.3, 10.5, 6.1, 5.7 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.38-5.22 (m, 2H), 4.78-4.67 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 11.6, 0.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.89 (ddt, J = 13.4, 9.5, 6.5 Hz, 1H), 1.76 (dddd, J = 13.6, 9.7, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47-1.22 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

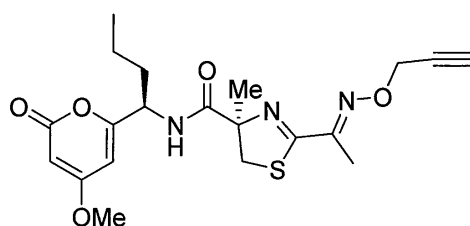
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.1, 170.8, 167.8, 164.1, 162.4, 151.9, 133.3, 118.4, 100.1, 88.5, 84.3, 76.3, 55.9, 50.9, 39.8, 34.7, 24.7, 19.0, 13.6, 12.0.

【0604】

化合物94

【0605】

【化163】



94

【0606】

アセトン(2.2mL)中の1(11.6mg、0.03mmol)の溶液に Cs_2CO_3 (15mg、0.046mmol)及び臭化プロパルギル(5 μ L、0.046mmol)を23°Cで加えた。反応混合物を23°Cで2.5時間攪拌し、Celite(登録商標)で濾過し、EtOAcで洗浄した。得られた粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc 98:2→50:50)用自動システム内で精製して、94(11.7mg、収率91%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.72 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46-1.28 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 174.0, 170.8, 167.4, 164.0, 162.4, 153.0, 100.1, 88.5, 84.3, 78.7, 75.2, 62.8, 55.9, 50.9, 39.9, 34.7, 24.7, 19.0, 13.6, 12.1.

【0607】

化合物95

【0608】

10

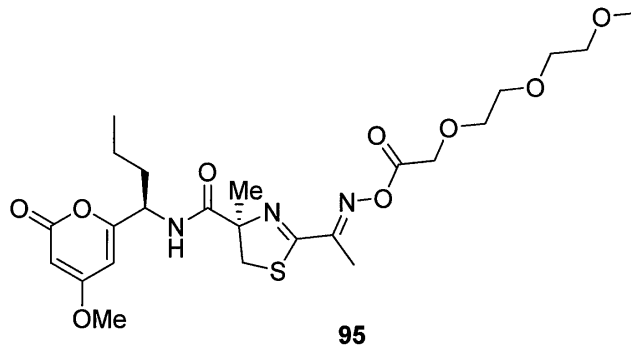
20

30

40

50

【化 1 6 4】



10

【0 6 0 9】

1 (12mg、0.031mmol)、CH₂Cl₂(0.5mL)、EDC·HCl(12mg、0.062mmol)及びDIP EA(11 μL、0.062mmol)の溶液に2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]酢酸(9 μL、0.062mmol)及び触媒のDMAPを加えた。反応混合物を24時間攪拌し、CH₂Cl₂で希釈し、有機層を0.5M HCl及びHNaCO₃の水性飽和溶液で洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄で乾燥して粗製物を得、これを、XBridge C18 5 μm H₂O/CH₃CNを使用したHPLC法により精製して、95(9mg、収率53%)を得た。

20

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.81-4.68 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.83-3.77 (m, 5H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.63 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.27 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.93-1.71 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.46-1.28 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 176.6, 173.5, 170.3, 166.7, 165.2, 152.9, 100.8, 88.9, 85.6, 72.9, 71.8, 71.6, 71.3, 69.1, 59.1, 57.0, 54.8, 52.1, 49.7, 40.6, 35.2, 34.8, 26.8, 26.1, 25.0, 20.2, 13.8, 11.0.

30

MS (ES): m/z 542.3 [M+H]⁺, 564.2 [M+Na]⁺.

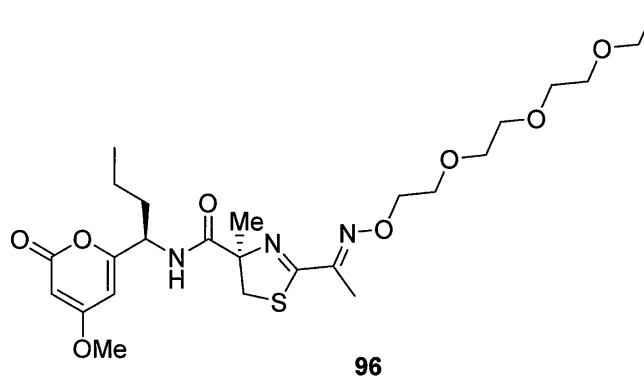
R_f: 0.25 (ヘキサン:EtOAc 1:1).

【0 6 1 0】

化合物96

【0 6 1 1】

【化 1 6 5】



40

50

【0612】

アセトン(0.24mL)中の1(9.3mg、0.024mmol)、 K_2CO_3 (16mg、0.12mmol)及び1-エトキシ-2-(2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ)エタン(34mg、0.12mmol)の混合物を23℃で24時間攪拌し、次いで、Celite(登録商標)で濾過した。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルでクロマトグラフ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 1/1)にかけて96(11mg、収率83%)を得た。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.73 (td, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 3.79 (s, 5H), 3.69-3.63 (m, 6H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 3H), 3.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.95-1.73 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.44-1.28 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

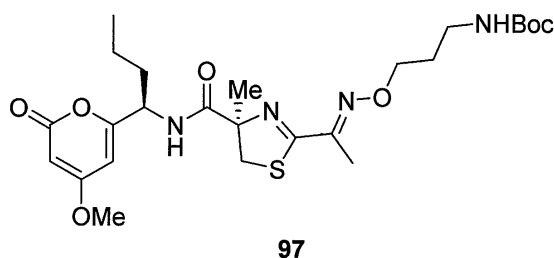
MS (ES): m/z 542.3 $[M+H]^+$, 564.3 $[M+Na]^+$.

【0613】

化合物97

【0614】

【化166】



【0615】

アセトン(0.4mL)中の1(16mg、0.042mmol)、炭酸カリウム(29mg、0.21mmol)及びt-ブチル-(3-ヨードプロピル)カルバメート(60mg、0.21mmol)の混合物を23℃で18時間攪拌し、次いで、Celite(登録商標)で濾過した。溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルでクロマトグラフ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 9/1)にかけて97(22mg、収率100%)を得た。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.83-4.58 (m, 1H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.30-3.11 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.98-1.61 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.41-1.15 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

MS (ES): m/z 539.3 $[M+H]^+$, 561.2 $[M+Na]^+$.

【0616】

化合物98

【0617】

10

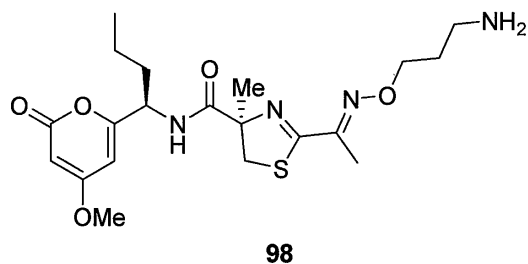
20

30

40

50

【化 1 6 7】



10

【 0 6 1 8】

CH₂Cl₂(0.6mL)中の97(30mg、0.055mmol)の溶液にTFA(0.26mL)を滴加した。混合物を23℃で2時間攪拌し、次いで、すべての揮発物を蒸発させた(トルエンによる同時蒸発3回)。粗油をシリカゲルによるクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/CH₃OH 15/1)により精製して、98(12.5mg、収率55%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.35 (dt, J = 7.5, 4.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.24-3.01 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.47-1.29 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

MS (ES): m/z 439.2 [M+H]⁺, 461.1 [M+Na]⁺.

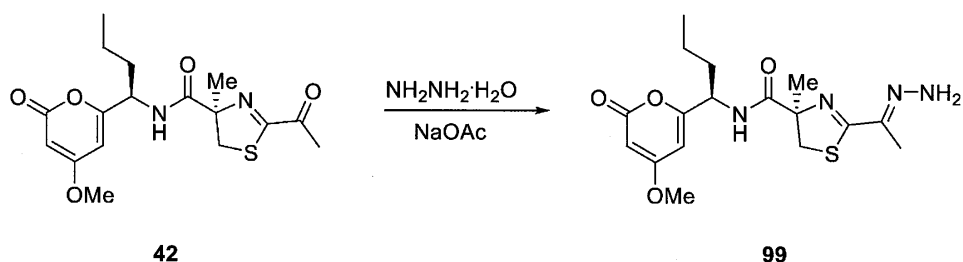
【 0 6 1 9】

スキーム13は、式Iの更なる化合物の合成の更なる例を示す。

【 0 6 2 0】

【化 1 6 8】

30



スキーム13

40

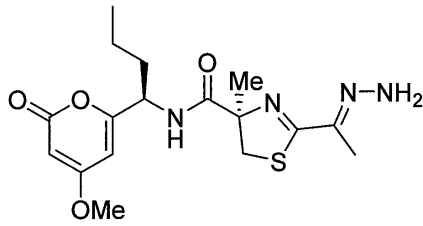
【 0 6 2 1】

化合物99

【 0 6 2 2】

50

【化 1 6 9】



99

10

【 0 6 2 3】

エタノール(0.3mL)及び水(0.3mL)中の42(11.6mg、0.032mmol)の溶液に50%ヒド
ラジン水和物(0.015mL)及びNaOAc(12mg、0.14mmol)を加えた。23℃で24時間攪拌
した後、溶媒を真空下で蒸発乾固した。得られた粗製物をシリカゲルによるクロマトグラ
フィー(CH₂Cl₂/EtOAc 1/1)により精製して、99(10mg、収率83%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.82-4.62 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.48-1.21 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

MS (ES): m/z 381.2 [M+H]⁺, 403.1 [M+Na]⁺.

【 0 6 2 4】

(実施例10)

式Iの追加の化合物の合成

スキーム14は、式Iの追加の化合物の合成の一例を示す。

【 0 6 2 5】

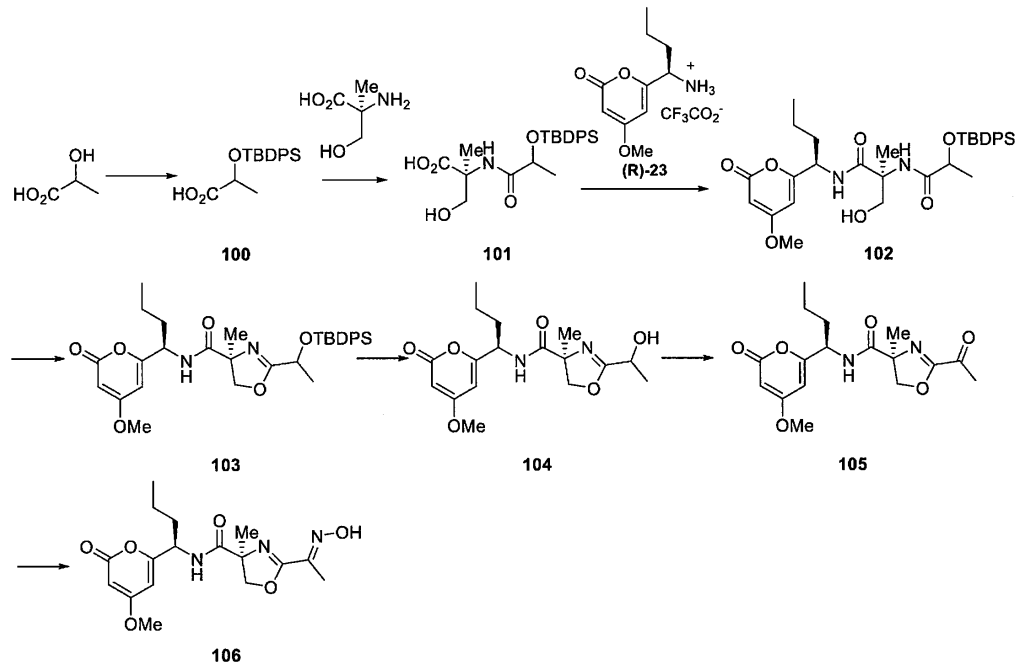
20

30

40

50

【化 1 7 0】



10

20

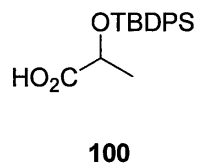
スキーム14

【 0 6 2 6】

化合物100

【 0 6 2 7】

【化 1 7 1】



30

【 0 6 2 8】

無水DMF(33mL)中の乳酸(1.0g、11.1mmol)及びイミダゾール(1.13g、16.6mmol)の攪拌溶液にtert-ブチルジメチルシリルクロリド(2.8mL;11.1mmol)を分けて加えた。23℃で48時間後、溶液をヘキサンで希釈し、水で1回、飽和NaHCO₃で1回及びブラインで1回洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去して、100(3.1g、収率85%)を無色油として得た。

40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (m, 4H), 7.40 (m, 6H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 207.1, 135.7, 130.2, 130.1, 127.9, 127.8, 69.1, 30.9, 30.8, 26.8, 26.7, 21.0, 19.1.

MS (ES): m/z 351.2 [M+Na]⁺.

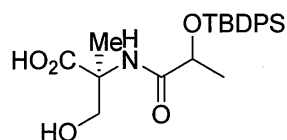
【 0 6 2 9】

化合物101

50

【0630】

【化172】



101

10

【0631】

無水 CH_2Cl_2 (3 mL) 中の100 (140 mg、0.43 mmol) の攪拌溶液にN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl) (89 mg、0.47 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT) (63 mg、0.47 mmol) を0℃で加えた。0℃で10分後、(L)- α -メチルセリン(Across Organics社) (50 mg、0.43 mmol) 及び Et_3N (0.06 mL) を加えた。粗混合物を23℃で18時間攪拌し、 CH_2Cl_2 で希釈し、水性HCl (0.5 M) でpH 約2まで酸性化し、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して101 (170 mg; 収率92%) を得、これを更に精製することなく2種のジアステレオマーの混合物として使用した。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (m, 8H), 7.61 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 11.4, 1.7 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 18H).

MS (ES): m/z 452.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

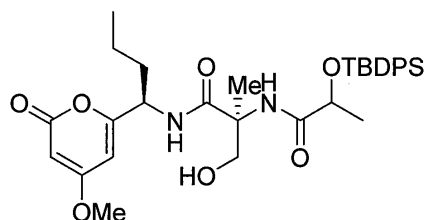
【0632】

化合物102

【0633】

【化173】

30



102

【0634】

40

無水 CH_2Cl_2 (3 mL) 中の101 (170 mg、0.40 mmol) 及び(R)-23 (84 mg、0.40 mmol) の攪拌溶液に1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU) (212 mg、0.56 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt) (76 mg、0.56 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン(DIPEA) (0.29 mL、1.68 mmol) 加え、混合物を23℃で一晩攪拌した。 CH_2Cl_2 で希釈した後、有機層を0.5 M HCl、ブラインで洗浄し、最後に、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過し、溶媒を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/ EtOAc)により精製して、102 (102 mg、収率46%) を2種のジアステレオマーの混合物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.66 (m,

50

8H), 7.40 (m, 12 H), 5.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.28 (m, 6H), 4.0 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.89-1.62 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (m, 4H), 1.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.12 (s, 9H), 1.09 (s, 9H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H).

MS (ES): m/z 609.2 $[M+H]^+$.

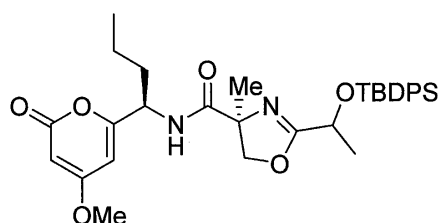
【0635】

化合物103

【0636】

【化174】

10



103

20

【0637】

無水 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 中の102 (100 mg, 0.16 mmol) の攪拌溶液にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST) (0.02 mL, 0.18 mmol) を -78°C で滴加した。1.5 時間後、 K_2CO_3 (34 mg, 0.25 mmol) を -78°C で1回で加えることにより反応混合物をクエンチした。23 $^\circ\text{C}$ まで加温した後、混合物を飽和水性重炭酸ナトリウムで更に希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して103 (96 mg; 収率100%) を得、これを更に精製することなく2種のジアステレオマーの混合物として使用した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (m, 8H), 7.38 (m, 12 H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.50-4.25 (m, 4H), 3.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.90-1.57 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (m, 10H), 1.06 (s, 18H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H).

MS (ES): m/z 591.2 $[M+H]^+$.

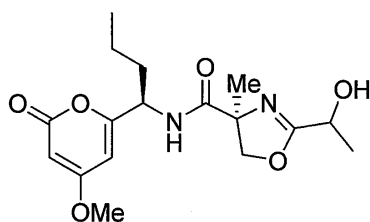
【0638】

化合物104

【0639】

【化175】

40



104

50

【0640】

無水THF(1.5ml)中の103(96mg、0.16mmol)の攪拌溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)(0.25mL、0.25mmol)を滴加した。23℃で1時間後、反応混合物を飽和水性塩化アンモニウムでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して粗製物104(55mg;収率99%)を得、これを更に精製することなく2種のジアステレオマーの混合物として使用した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 5.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.58-4.22 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 1.86-1.60 (m, 4H), 1.5 (s, 6H), 1.46-1.30 (m, 10H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 6H).

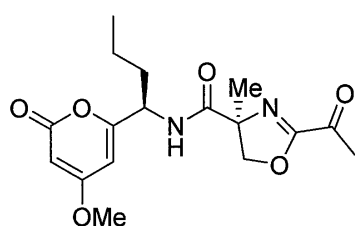
MS (ES): m/z 353.1 [M+H]⁺.

【0641】

化合物105

【0642】

【化176】



105

【0643】

23℃の無水CH₂Cl₂(1.6mL)中の104(57mg、0.16mmol)の溶液にNaHCO₃(41mg、0.49mmol)及びDess-Martinペルヨージナン(DMP)(139mg、0.33mmol)を分けて次々に加えた。23℃で1時間後(TLC(Hex:EtOAc 1:1)により反応を追跡)、反応混合物をNaHCO₃の水性飽和溶液及びNa₂S₂O₃の10%溶液の1:1混合物でクエンチした。混合物を23℃で1時間攪拌し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して油を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)により精製して、105(9mg、収率18%)を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.63 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.92-1.71 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.44-1.30 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0644】

化合物106

【0645】

10

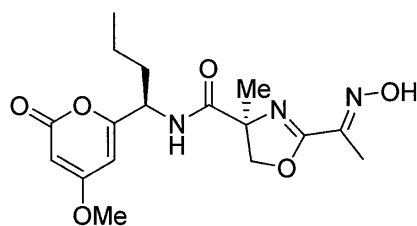
20

30

40

50

【化 1 7 7】



106

10

【0 6 4 6】

エタノール(0.22mL)及び水(0.22mL)中の105(7mg、0.02mmol)の溶液に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (10mg、0.146mmol)及び NaOAc (7mg、0.09mmol)を加えた。23℃で24時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して粗製物を得、これをシリカゲルによるクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1/1)により精製して、106(1.6mg、収率23%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.85 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H), 5.81 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 5.35 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H), 3.92 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H).

MS (ES): m/z 366.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【0 6 4 7】

(実施例11)

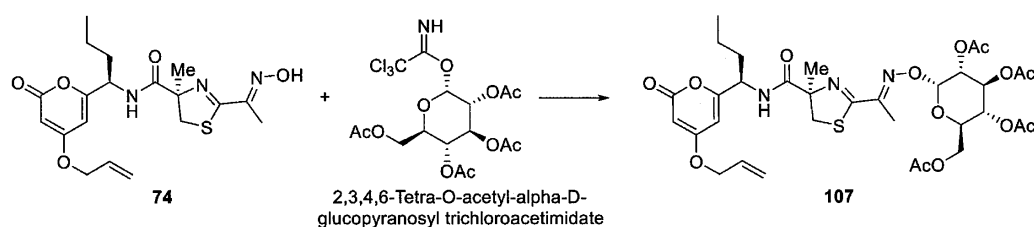
式Iの追加の化合物の合成

スキーム15は、式Iの追加の化合物の合成の一例を示す。

【0 6 4 8】

【化 1 7 8】

30



スキーム15

40

【0 6 4 9】

74(37mg;0.091mmol)、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルトリクロロアセトイミデート(30mg、0.061mmol)及び新たに活性化させた4 Å MS(244mg)の混合物を CH_2Cl_2 (1.0mL)に溶解/懸濁させ、23℃で1時間攪拌した。次いで、温度を-20℃まで下げ、 TMSOTf (12 μL ;0.064mmol)をゆっくり加えた。反応物を23℃まで到達させ、次いで一晩攪拌した。続いて、 Et_3N を加えて反応混合物をクエンチし、得られた懸濁液をCelite(登録商標)(上層)及び Na_2SO_4 (下層)の二層パッドに通して濾過した。固体を CH_2Cl_2 で十分に洗浄し、全濾液を真空中で濃縮して黄橙色のゲルを得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(Hex: EtOAc 70:30→0:100)により精製して、純

50

粋な107(23mg、収率51%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.98-5.92 (m, 1H), 5.41-5.36 (m, 3H), 5.15 (dd, $J = 2.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1H), 4.73 (q, $J = 7.8$, 1H), 4.65 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.49 (dt, $J = 5.6, 1.2$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J = 4.0, 2.7$, 2H), 3.93 (ddd, $J = 8.8, 5.0, 3.4$, 1H), 3.53 (d, $J = 11.6$, 1H), 3.21 (d, $J = 11.6$, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (bs, 9H), 1.92-1.70 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49-1.28 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.9, 170.8, 169.8, 169.8, 169.3, 167.5, 164.1, 162.4, 153.4, 130.7, 123.4, 119.8, 100.6, 98.7, 89.6, 84.88, 74.9, 70.2, 69.8, 67.9, 67.4, 63.3, 51.1, 40.0, 35.0, 24.9, 21.4, 21.0, 20.9, 20.9, 19.2, 13.7, 12.2.

MS (ES⁺): m/z 738 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 760 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

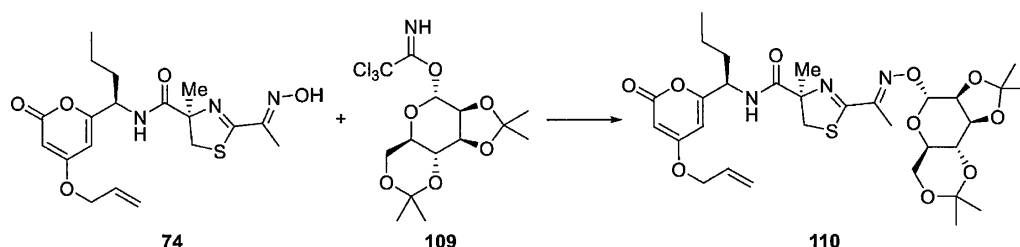
R_f: 0.21 (Hex:EtOAc 50:50).

【0650】

スキーム16は、式Iの追加の化合物の合成の一例を示す。

【0651】

【化179】



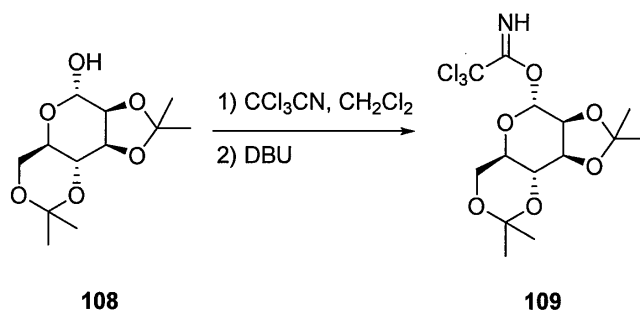
スキーム16

【0652】

a)109の合成

【0653】

【化180】



【0654】

無水 CH_2Cl_2 (11mL)中の108(570mg、2.190mmol)[Bioorg. Med. Chem.、2013年

、21巻、4839～4845頁に記載の通り得られた]の溶液に CCl_3CN (2.20mL、21.90mmol)及びDBU(66 μL 、0.44mmol)をこの順序で23℃で滴加した。反応物を1時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。得られた暗赤色の粗製物をクロマトグラフィーカラム(SiO_2 、ヘキサン + 1% $\text{Et}_3\text{N}:\text{EtOAc}$ + 1% Et_3N 80:20→50:50)にかけて、109(827mg;収率93%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz): δ 8.59 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.92 (dd, J = 5.9, 3.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 8.3, 6.2, 4.2 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz): δ 160.8, 113.6, 109.6, 104.9, 84.9, 83.0, 79.4, 72.8, 67.2, 27.1, 26.1, 25.3, 24.9.

MS (ES): m/z 426-428 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0.64 (Hex:EtOAc 2:1).

【0655】

b)110の合成

23℃の CH_2Cl_2 (3.5mL)中で $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (10mg;0.026mmol)及び AgOTf (14mg;0.052mmol)を5分間攪拌することにより調製された CH_2Cl_2 中の $\text{Pd}(\text{PhCN})(\text{OTf})_2$ 触媒の新たに調製した原液(840 μL ;5% mol)を23℃の CH_2Cl_2 (700 μL)中の109(50mg;0.124mmol)及び74(61mg;0.161mmol)の溶液に加えた。反応混合物を23℃で一晩攪拌し、次いで、ベンゼン(1mL)で処理し、クロマトグラフィーカラム(SiO_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 98.2:1.8)に直接注いだ。この手順に従って、化合物110(27.5mg、収率34%)が泡状白色固体として(主に α アノマーとして)得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.25 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.00-5.91 (m, 1H), 5.69 (bs, 1H), 5.42-5.30 (m, 3H), 4.93-4.91 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.49 (bd, J = 6.6 Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 4.08 (bd, J = 5.2 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.93-1.72 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49-1.28 (m, 11H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 169.8, 167.5, 164.1, 162.5, 153.8, 130.8, 119.8, 113.0, 109.3, 109.0, 100.6, 89.6, 84.8, 84.7, 83.3, 80.0, 73.5, 69.7, 66.8, 51.1, 40.0, 35.0, 27.1, 26.1, 25.3, 24.9, 24.6, 19.2, 13.7, 12.2.

MS (ES $^+$): m/z 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 672 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

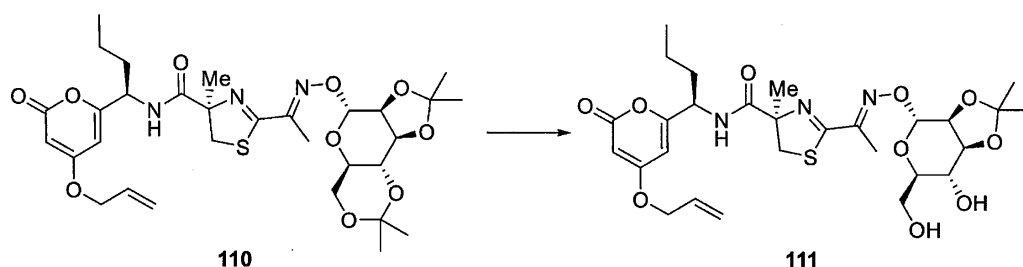
R_f : 0.39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 50:1).

【0656】

スキーム17は、式Iの追加の化合物の合成の一例を示す。

【0657】

【化181】



スキーム17

10

20

30

40

50

【0658】

化合物110(31mg、0.048mmol)を水性AcOH(80%、1.0mL)に溶解し、65℃で4時間撹拌した。次いで、溶液をトルエン(1.5mL)で希釈し、揮発物を真空蒸発させて、ベージュ色の油状粗製物を得た。トルエンとの水性AcOHの同時蒸発を更に2回繰り返した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 10:1)により精製して、化合物111(18mg、収率62%)をワックス状の白色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.99-5.92 (m, 1H), 5.72 (bs, 1H), 5.42-5.34 (m, 3H), 5.01 (dd, J = 6.0, 4.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (bd, J = 5.5 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 3.97 (bd, J = 8.3, 5.8, 3.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.42-1.31 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 169.9, 167.6, 164.2, 162.4, 153.9, 130.7, 119.8, 113.0, 108.7, 100.7, 89.6, 84.7, 84.6, 82.7, 80.7, 71.0, 69.8, 64.5, 51.2, 40.1, 35.0, 26.1, 25.0, 24.7, 19.2, 13.7, 12.2.

MS (ES⁺): m/z 610 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 632 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

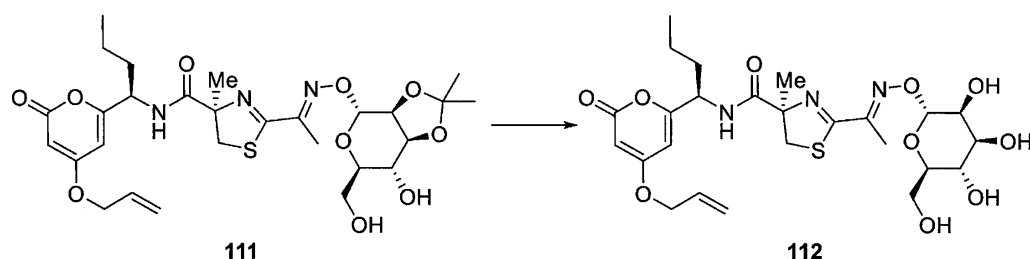
R_f: 0.12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 50:1).

【0659】

スキーム18は、式Iの追加の化合物の合成の一例を示す。

【0660】

【化182】



スキーム18

【0661】

水性AcOH(80%、10mL)中の111(180mg、0.29mmol)の溶液を100℃で4時間加熱した。次いで、溶液をトルエン(10mL)で希釈し、揮発物を真空蒸発させて、ベージュ色の油状粗製物を得た。トルエンとの水性AcOHの同時蒸発を繰り返して(5回)、ベージュ色の粗製物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 90:10)により精製した。C18 Symmetry分取カラム、流量15mL/min、 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ 混合物によるHPLCにより最終精製を行い、化合物112(60mg、収率36%)を得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.00-5.92 (m, 1H), 5.72 (d, J = 2.5, 1H), 5.44-5.34 (m, 3H), 4.72 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.50 (bd, J = 5.6, 2H), 4.41 (dd, J = 5.3, 2.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 4.09 (td, J = 6.4, 3.5 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.42-1.28 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.2, 170.1, 167.9, 164.6, 162.5, 154.0, 130

.7, 119.8, 110.5, 100.8, 89.6, 84.6, 80.8, 75.6, 71.9, 71.6, 69.9, 63.7, 51.2, 40.3, 34.9, 25.0, 19.2, 13.7, 12.5.

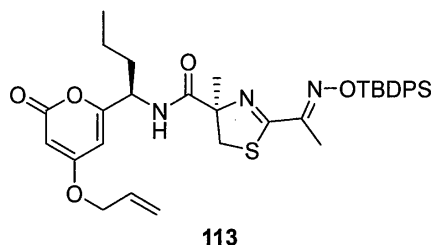
MS (ES⁺): m/z 570 [M+H]⁺, 592 [M+Na]⁺.

【0662】

化合物113

【0663】

【化183】



10

【0664】

乾燥DMF(3mL)中の74(121mg)の溶液にイミダゾール(47mg)、DMAP(1mg)及びTBDPSCI(85 μ L)を加え、反応混合物を23℃で一晩攪拌した。反応物をクエンチするためにNH₄Clの水性飽和溶液(10mL)を加え、混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機相を水(3×10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗残留物を、SiO₂カラムを用いたCombiFlashでヘキサン/EtOAc 100:0→0:100で30分で溶離しながら精製して、化合物113(108mg、収率56%)を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.66 (m, 2H), 7.48-7.33 (m, 8H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.03-5.87 (m, 1H), 5.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.43-5.36 (m, 1H), 5.34 (dq, J = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.48 (dt, J = 5.6, 1.5 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.89 (dq, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 1.78 (dddd, J = 13.6, 9.6, 7.9, 5.7 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.49-1.20 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

20

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.2, 169.7, 168.5, 164.1, 162.4, 157.2, 135.5, 132.8, 130.6, 129.9, 127.6, 119.6, 100.4, 89.4, 84.3, 69.6, 51.0, 39.7, 34.7, 27.1, 24.8, 19.6, 19.1, 13.6, 11.8.

30

【0665】

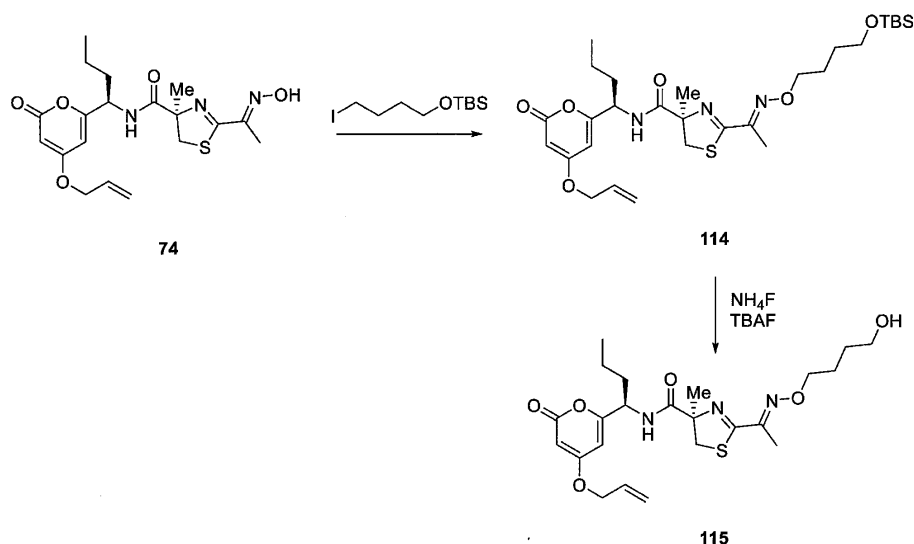
スキーム19は、式Iの追加の化合物の合成の一例を示す。

【0666】

40

50

【化184】



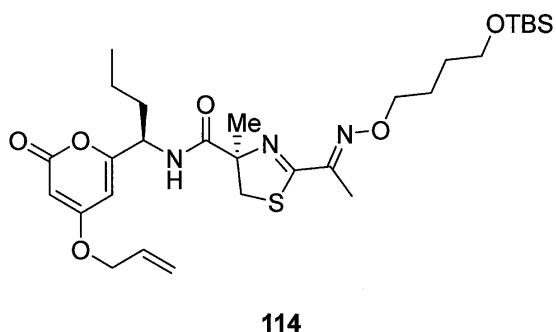
スキーム19

【0667】

化合物114

【0668】

【化185】



【0669】

アセトン(2mL)中の74(77mg、0.190mmol)の溶液に Cs_2CO_3 (310mg、0.952mmol)及びtert-ブチル(4-ヨードブトキシ)ジメチルシラン(0.25mL、0.952mmol)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で一晩攪拌し、濾過し、EtOAcで洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をCombiFlashにより SiO_2 (CH_2Cl_2 :EtOAc 100:0→90:10)中で精製して、114(80mg、収率71%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.05-5.92 (m, 1H), 5.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.46-5.27 (m, 2H), 4.75 (ddd, J = 8.8, 7.3, 4.3 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 5.6, 1.5 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.97-1.70 (m, 4H), 1.60 (dd, J = 8.7, 6.1 Hz,

2H), 1.52 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.49-1.34 (m, 4H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 175.0, 170.7, 168.0, 165.1, 163.9, 151.4, 131.1, 118.0, 99.5, 88.4, 84.2, 74.9, 69.6, 62.5, 50.8, 39.3, 33.9, 28.8, 25.4, 25.0, 23.5, 18.8, 17.7, 12.5, 10.4, -6.5.

MS (ES⁺): m/z 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 616 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

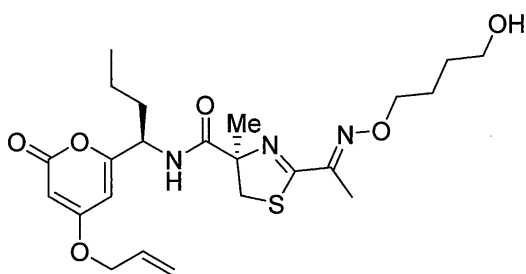
【0670】

化合物115

【0671】

【化186】

10



115

20

【0672】

無水THF(1mL)中の114(70mg、0.118mmol)の溶液にフッ化アンモニウム(22mg、0.589mmol)及びTBAF(0.60mL、THF中1.0M、0.589mmol)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で4時間攪拌し、NaClの飽和水性溶液でクエンチし、 CH_2Cl_2 (2×10mL)で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をCombiFlashにより SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 1:1)中で精製して、115(40mg、収率71%)を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.05-5.91 (m, 1H), 5.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.46-5.29 (m, 2H), 4.74 (dd, $J = 9.1, 5.8$ Hz, 1H), 4.59 (dt, $J = 5.5, 1.6$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.19 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.62 (dd, $J = 8.9, 6.2$ Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.45-1.32 (m, 1H), 0.99 (q, $J = 8.1, 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 174.9, 170.7, 168.0, 165.1, 163.9, 151.5, 131.1, 118.0, 99.5, 88.4, 84.2, 74.9, 69.6, 61.2, 50.7, 39.3, 33.8, 28.6, 25.3, 23.5, 18.8, 12.4, 10.3.

MS (ES⁻): m/z 478 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0673】

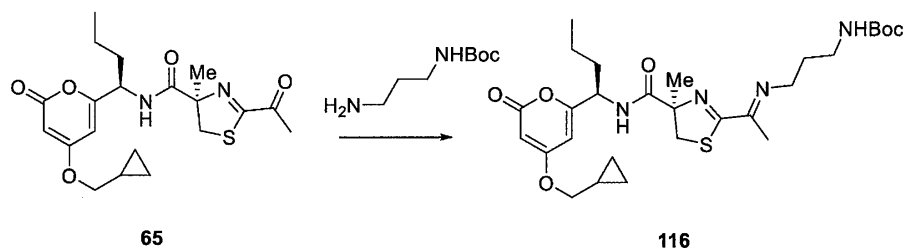
40

スキーム20は、式Iの追加の化合物の合成の一例を示す。

【0674】

50

【化187】



スキーム20

【0675】

化合物116

無水トルエン(1mL)中の65(42mg、0.103mmol)の溶液にN-Boc-1,3-プロパンジアミン(19mg、0.107mmol)、pTsOH(1mg、0.005mmol)及びモレキュラーシーブを加え、2時間還流させた。次いで、反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾液を蒸発させた。得られた残留物をCombiFlashによりSiO₂(ヘキサン + 1% Et₃N→Hex:EtOAc:Et₃N 1:1:0.01)中で精製して、116(29mg、収率50%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.75-4.70 (m 1H), 3.76 (dd, J = 7.1, 2.8 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.16 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.914-1.84 (m, 3H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 1H), 0.98-0.94 (m, 4H), 0.68-0.64 (m, 2H), 0.34-0.31 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 174.1, 173.7, 170.1, 170.0, 164.1, 162.3, 156.0, 100.5, 88.9, 88.8, 85.6, 73.8, 50.9, 30.6, 34.9, 30.1, 28.4, 28.3, 24.9, 19.0, 14.78, 13.6, 9.4, 3.4, 3.3.

MS (ES⁺): m/z 563 [M+H]⁺.

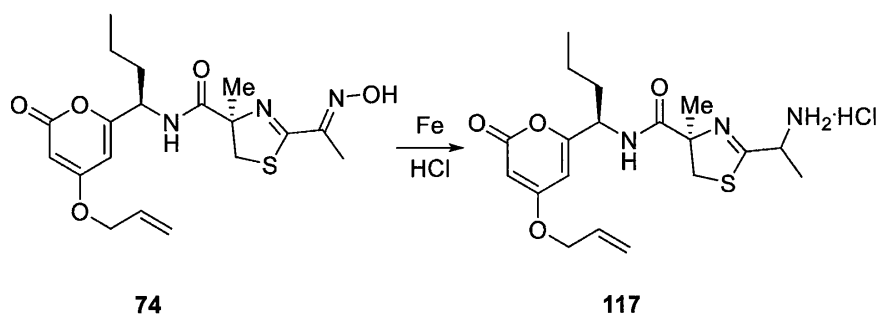
R_f: 0.55 (Hex:EtOAc:Et₃N 9:1:0.01).

【0676】

スキーム21は、式Iの追加の化合物の合成の一例を示す。

【0677】

【化188】



スキーム21

10

20

30

40

50

【0678】

化合物117

MeOH(1mL)中の74(50mg、0.123mmol)の溶液に鉄粉(14mg、0.24mmol)及び濃HClを加え、反応混合物を23℃で3時間攪拌した。次いで、反応混合物をNa₂CO₃の飽和水性溶液でクエンチし、CH₂Cl₂中の10% MeOHで抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH)により精製して、117(23mg、収率48%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.32-5.91 (m, 1H), 5.64-5.50 (m, 1H), 5.49-5.25 (m, 1H), 4.73 (dt, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 3.90-3.36 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.59-1.33 (m, 5H), 0.96 (ddd, J = 8.6, 5.7, 1.8 Hz, 3H).

10

【0679】

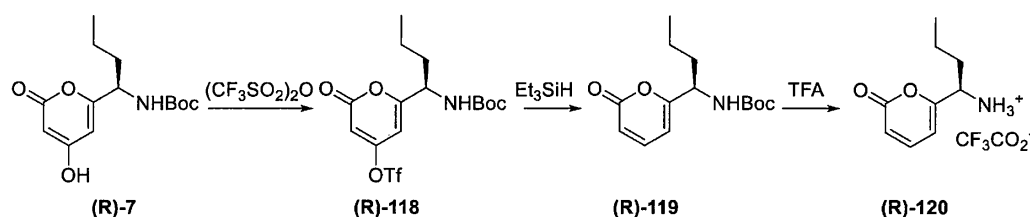
(実施例12)

式IIの更なる中間体の合成

スキーム22は、式IIの中間体の合成の更なる例を示す。

【0680】

【化189】



20

スキーム22

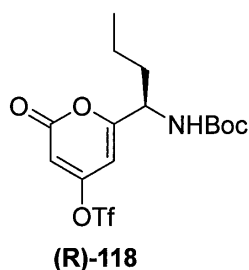
【0681】

化合物(R)-118

30

【0682】

【化190】



40

【0683】

CH₂Cl₂(14mL)中のトリフルリン酸無水物(2.88mL、2.88mmol)の溶液を(R)-7(681mg、2.4mmol)及びトリエチルアミン(0.4mL、2.88mmol)の攪拌溶液に-20℃でゆっくり加えた。添加が完了したら、冷却浴を取り外し、攪拌を23℃で2.5時間続けた。ワークアップのために、混合物をHCl(1M)で洗浄し、水性層をCH₂Cl₂で抽出(3回)した。合わせた有機相を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)により精製して、(R)-118(730mg、収率73%)を淡黄色油と

50

して得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.83 (ddt, $J = 12.8, 9.6, 6.2$ Hz, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.42-1.24 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.7, 161.3, 161.0, 154.9, 118.5 (q, $k = 321.1$ Hz), 103.4, 98.6, 80.9, 53.0, 35.1, 31.1, 28.4, 19.2, 13.7.

MS (ES⁺): m/z 438.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

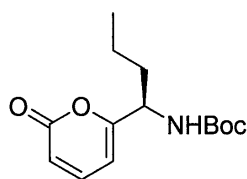
R_f : 0.27 (Hex:EtOAc 9:1).

【0684】

化合物(R)-119

【0685】

【化191】



(R)-119

【0686】

脱気したDMF(10.5mL)中の(R)-118(660mg、1.59mmol)の溶液に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.367mL、0.32mmol)及びトリエチルシラン(0.5mL、3.18mmol)を次々に加え、生じた混合物を60℃まで2時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc)を使用して精製して、(R)-119(90mg、収率23%)を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.26 (m, 1H), 6.20 (dd, $J = 9.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.79 (ddt, $J = 13.3, 9.5, 6.5$ Hz, 1H), 1.66 (dq, $J = 13.9, 7.7$ Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.38-1.24 (m, 1H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.3, 162.3, 155.1, 143.7, 132.2, 129.7, 128.8, 128.6, 127.2, 123.5, 114.6, 102.7, 80.3, 52.8, 35.4, 29.8, 28.4, 19.2, 13.7.

MS (ES⁺): m/z 290.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0.13 (Hex:EtOAc 4:1).

【0687】

化合物(R)-120

【0688】

10

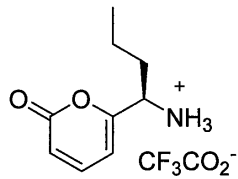
20

30

40

50

【化 1 9 2】



(R)-120

10

【0 6 8 9】

CH₂Cl₂(11.3mL)中の(R)-119(84mg、0.31mmol)の溶液にTFA(3.46mL)を23℃で加えた。2時間攪拌した後、混合物を濃縮乾固して粗製物(R)-120を得、これを更に精製することなく次に使用した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.51 (ddd, J = 9.6, 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.27-6.99 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 6.6, 1.0 Hz, 1H), 6.35 (dt, J = 9.4, 1.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 2.08-1.72 (m, 2H), 1.49-1.17 (m, 3H), 1.02-0.88 (m, 3H).
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 162.6, 159.2, 145.1, 129.9, 129.2, 126.3, 117.2, 107.1, 53.5, 34.3, 19.6, 13.7.

20

【0 6 9 0】

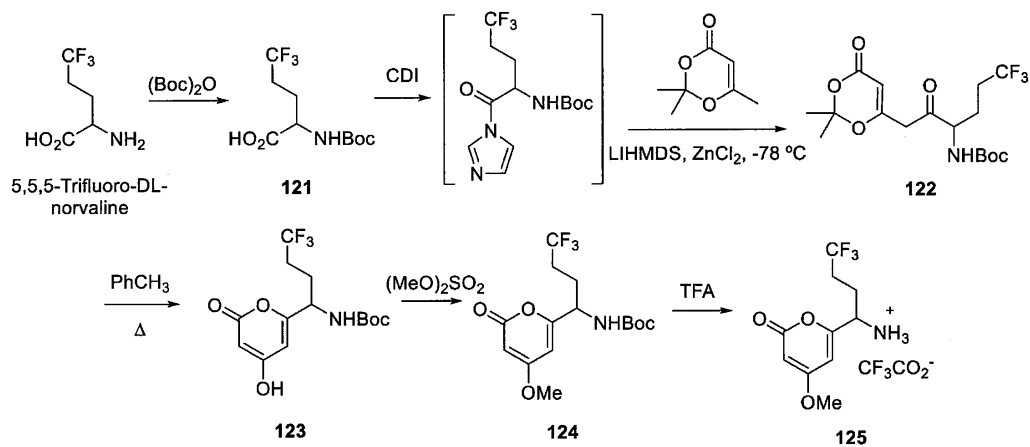
(実施例13)

中間体125の合成

スキーム23は、中間体125の合成の一例を示す。

【0 6 9 1】

【化 1 9 3】



30

スキーム23

40

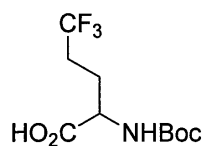
【0 6 9 2】

化合物121

【0 6 9 3】

50

【化194】



121

10

【0694】

H₂O(2.4mL)中の5,5,5-トリフルオロ-DL-ノルバリン(206mg、1.2mmol)及びNa₂CO₃(383mg、3.6mmol)の溶液に、1,4-ジオキサン(2.4mL)に溶解したBoc無水物(276mg、1.2mmol)を0℃で滴加した。反応混合物を23℃で5時間攪拌し、次いで、EtOAcで希釈し、0.5N HCl(2回)及びNaClの飽和水性溶液(1回)で洗浄した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して粗製物121(326mg、収率100%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4.17 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 2.36-2.14 (m, 2H), 2.08 (ddt, J = 16.2, 10.8, 5.4 Hz, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

20

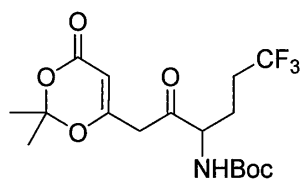
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 174.9, 158.0, 129.8 (q, J_{C-F} = 275 Hz, CF₃), 80.7, 53.7, 31.2 (q, J_{C-F} = 29 Hz, CH₂CF₃), 28.7, 25.4.

【0695】

化合物122

【0696】

【化195】



122

30

【0697】

第1のフラスコ内で、CDI(203mg、1.25mmol)を2-Me-THF(94.8mL)中の121(324mg、1.2mmol)の溶液に、ガスの発生を伴いながら分けて加えた。この混合物を23℃で2時間攪拌した。別のフラスコ内で、-78℃で、2-Me-THF(3.6mL)中の2,2,6-トリメチル-4H-1,3-ジオキシン-4-オン(0.53mL、3.6mmol)を2-Me-THF(4.8mL)中のLiHMDSの溶液(3.6mL、THF中1.0M、3.6mmol)にゆっくり加えた。同じ温度で1時間攪拌した後、ZnCl₂(488mg、3.6mmol)を-78℃に加え、反応混合物を-78℃で30分攪拌した。第1の混合物をカニューレを介して加えた。反応物を-78℃で4時間攪拌し、次いで、NH₄Clの飽和水性溶液でクエンチした。EtOAcによる抽出及びNa₂SO₄による有機層の乾燥により粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 9/1→7/3)により精製して、122(256mg、収率54%)を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.28 (t, J

50

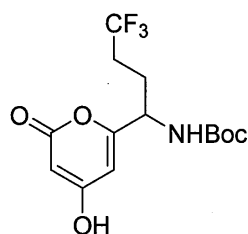
= 7.2 Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 2.29-2.01 (m, 4H), 1.65 (s, 6H), 1.41 (s, 9H).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 201.7, 164.05, 160.6, 155.4, 126.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 276$ Hz, CF_3), 107.3, 96.9, 80.7, 58.3, 43.6, 29.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 29$ Hz, CH_2CF_3), 28.1, 24.9, 24.7, 23.1.

【0698】

化合物123

【0699】

【化196】



123

10

【0700】

トルエン(6.4mL)中の122(253mg、0.640mmol)の溶液を30分間還流させた。23℃まで冷却した後、これを蒸発乾固し、粗残留物をCombiFlash内でヘキサン/EtOAc 60/40→40/60で20分で精製した。123(121mg、収率56%)が透明な油として得られた。

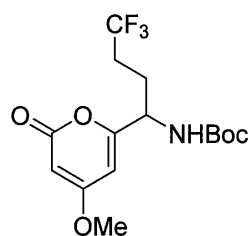
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.05 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 2.30-1.75 (m, 4H), 1.36 (s, 9H).

【0701】

化合物124

【0702】

【化197】



124

20

30

【0703】

123(119mg、0.353mmol)、アセトン(3.5mL)、 K_2CO_3 (244mg、1.76mmol)及び硫酸ジメチル(0.17mL、0.475mmol)の混合物を23℃で2時間攪拌した。Celite(登録商標)による濾過及びEtOAcによる洗浄により粗製物を得、これをCombiFlash内でシリカゲルによりヘキサン/EtOAc混合物100:0→0:100で20分で精製して、124(111mg、収率90%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.24-1.79

40

50

(m, 4H), 1.41 (s, 9H).

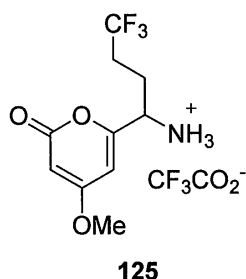
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.8, 163.8, 161.7, 154.8, 126.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 276$ Hz, CF_3), 100.3, 88.7, 80.6, 56.0, 51.5, 30.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 29$ Hz, CH_2CF_3), 28.2, 25.8.

【0704】

化合物125

【0705】

【化198】



10

【0706】

CH_2Cl_2 (4 mL) 中の124 (109 mg, 0.310 mmol) の溶液に TFA (1.2 mL) を加えた。23℃で1時間攪拌した後、混合物を蒸発乾固し、次いで、トルエンと共に蒸発させて TFA を除去して粗製物125 (113 mg) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): d 6.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44-2.11 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): d 172.2, 165.1, 157.8, 127.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF_3), 105.3, 90.8, 57.3, 52.4, 30.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 30$ Hz, CH_2CF_3), 24.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$).

【0707】

(実施例14)

式Iの追加の化合物の合成

スキーム24は、式Iの追加の化合物の合成の更なる例を示す。

【0708】

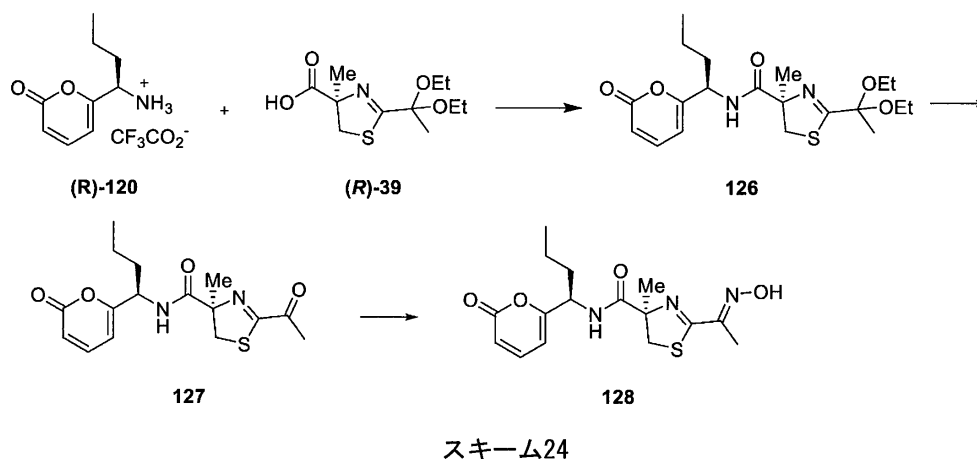
20

30

40

50

【化199】

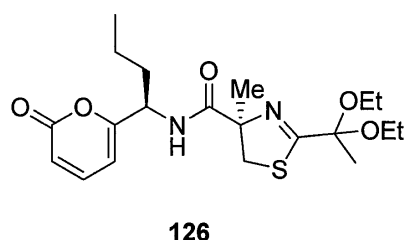


【0709】

化合物126

【0710】

【化200】



【0711】

水を除去するために(R)-120(90mg、0.32mmol)及び(R)-39(84mg、0.32mmol)の懸濁液をトルエンと共に3回同時蒸発させ、次いで、混合物をCH₂Cl₂(2.2mL)に溶解し、HATU(122mg、0.32mmol)、HOAt(44mg、0.32mmol)及びDIPEA(0.22mL、1.28mmol)を加え、混合物を23℃で一晩攪拌した。CH₂Cl₂による希釈、0.5M HCl及びNaClの飽和水性溶液による有機層の洗浄、最後に、無水Na₂SO₄で乾燥され、濾過され、減圧下で濃縮される。得られた粗製物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 6/4)により精製して、126(100mg、収率77%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.20 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 9.4, 1.0 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.65-3.37 (m, 4H), 3.15 (dd, J = 11.7, 1.0 Hz, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.60 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.44-1.28 (m, 2H), 1.21 (qd, J = 7.2, 1.0 Hz, 6H), 0.93 (td, J = 7.3, 0.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.2, 174.4, 163.5, 161.5, 143.2, 114.7, 102.4, 100.2, 85.1, 57.8, 57.7, 51.0, 40.4, 34.8, 25.3, 23.7, 19.1, 15.2 (x2), 13.5.

MS (ES⁺): m/z 433.3 [M+Na]⁺.

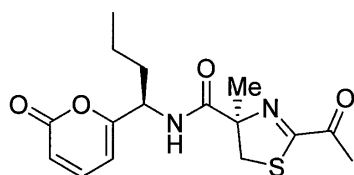
R_f: 0.33 (Hex:EtOAc 1:3).

【 0 7 1 2 】

化合物127

【 0 7 1 3 】

【化 2 0 1】



127

10

【 0 7 1 4 】

126(100mg、0.24mmol)、ペンタン(7.3mL)及びギ酸(4.87mL)の混合物を23℃で2時間激しく攪拌した。揮発物をトルエンと共に真空下で濃縮乾固して粗製物127(73mg、収率90%)を得、これを精製せずに次のステップで使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.17 (m, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.30-6.07 (m, 2H), 4.79 (q, J = 7.1, 6.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 1.97-1.77 (m, 1H), 1.55 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.46-1.17 (m, 2H), 0.97 (q, J = 5.7, 4.2 Hz, 3H).

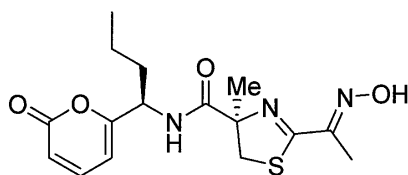
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 193.2, 173.2, 170.4, 162.7, 161.7, 143.4, 114.9, 103.0, 86.1, 51.1, 40.1, 35.0, 26.3, 24.6, 19.1, 13.6.

【 0 7 1 5 】

化合物128

【 0 7 1 6 】

【化 2 0 2】



128

30

【 0 7 1 7 】

127(70mg、0.21mmol)、エタノール(2.3mL)、水(2.3mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(38mg、7.3mmol)及びNaOAc(77mg、0.94mmol)の混合物を24時間攪拌した。次いで、エタノールを真空下で濃縮し、NaClの飽和水性溶液を加え、水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルでクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 95/5→8/2)して、128(29mg、収率40%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 6.31-6.16 (m, 2H), 4.77 (ddd, J = 8.8, 7.3, 4.3 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.52

40

50

(s, 3H), 1.49-1.34 (m, 1H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

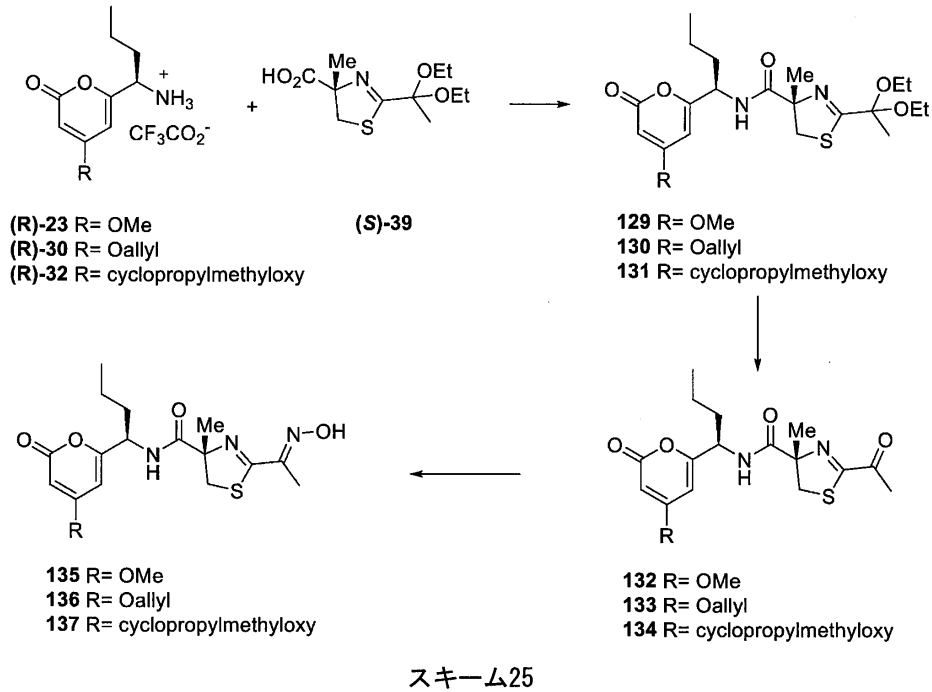
MS (ES⁺): m/z 352.3 [M+H]⁺, 374.1 [M+Na]⁺.

【0718】

スキーム25は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【0719】

【化203】

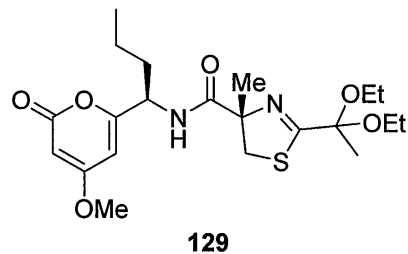


【0720】

化合物129

【0721】

【化204】



【0722】

(S)-39(410mg、1.6mmol)及び(R)-23(488mg、1.6mmol)の混合物をトルエンと共に同時蒸発させる。次いで、HATU(597mg、1.6mmol)及びHOAt(215mg、1.6mmol)を加えた。反応フラスコを排気し、N₂で充填する。CH₂Cl₂(11mL)及びDIPEA(1.1mL、6.4mmol)をシリンジを介して導入した。反応混合物を23℃で16時間攪拌する。次いで、これをCH₂Cl₂で希釈した後、0.5N HCl(2回)及びNaClの飽和水性溶液で洗浄する。合わ

せた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。粗残留物を、 SiO_2 カラムを用いたフラッシュクロマトグラフィー用システムでヘキサン/ EtOAc 100:0→50:50の混合物で15分で溶離しながら精製して、129(458mg、収率66%)を得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.15 (dd, J = 11.7, 0.7 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J = 13.4, 9.4, 6.7 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.21 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

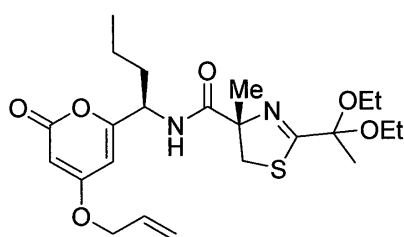
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 177.7, 175.8, 172.2, 165.4, 164.2, 101.4, 101.0, 89.7, 86.4, 58.9, 58.8, 57.2, 52.1, 41.6, 35.8, 26.3, 24.9, 20.2, 16.5 (x2), 14.8. MS (ES⁺): m/z 463.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0723】

化合物130

【0724】

【化205】



130

【0725】

(S)-39(269mg、1.0mmol)及び(R)-30(337mg、1.0mmol)の混合物をトルエンと共に同時蒸発させる。次いで、HATU(392mg、1.0mmol)及びHOAt(141mg、1.0mmol)を加えた。反応フラスコを排気し、 N_2 で充填する。 CH_2Cl_2 (7.2mL)及びDIPEA(0.7mL、4.0mmol)をシリンジを介して導入した。反応混合物を23℃で16時間攪拌する。次いで、これを CH_2Cl_2 で希釈した後、0.5N HCl(2回)及びNaClの飽和水性溶液で洗浄する。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。粗残留物を、 SiO_2 カラムを用いたフラッシュクロマトグラフィー用システムでヘキサン/ EtOAc 100:0→50:50の混合物で15分で溶離しながら精製して、130(240mg、収率50%)を得る。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.94 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 5.80 (m, 2H), 5.22 (m, 3H), 4.51 (dq, J = 11.6, 5.4, 4.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.38 (m, 5H), 2.99 (dd, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 1.68 (dtd, J = 11.2, 8.0, 7.4, 3.9 Hz, 1H), 1.50 (tq, J = 8.4, 4.6, 3.9 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.04 (ddt, J = 11.0, 6.9, 3.0 Hz, 6H), 0.73 (td, J = 7.5, 3.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.2, 174.3, 169.6, 163.8, 162.9, 130.6, 119.2, 100.0, 99.7, 89.1, 85.0, 69.4, 57.5, 57.4, 50.7, 40.2, 34.4, 24.9, 23.5, 18.8, 15.1, 13.4.

MS (ES⁺): m/z 489.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0726】

化合物131

【0727】

10

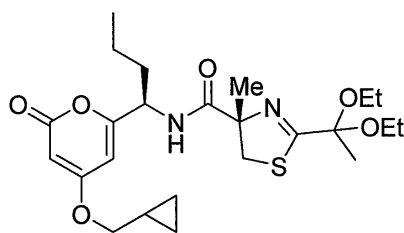
20

30

40

50

【化 2 0 6】



131

10

【 0 7 2 8】

(S)-39(408mg、1.6mmol)及び(R)-32(548mg、1.6mmol)の混合物をトルエンと共に同時蒸発させる。次いで、HATU(593mg、1.6mmol)及びHOAt(214mg、1.6mmol)を加えた。反応フラスコを排気し、N₂で充填する。CH₂Cl₂(11mL)及びDIPEA(1.1mL、6.4mmol)をシリンジを介して導入した。反応混合物を23℃で16時間攪拌する。次いで、これをCH₂Cl₂で希釈した後、0.5N HCl(2回)及びNaClの飽和水性溶液で洗浄する。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。粗残留物を、SiO₂カラムを用いたフラッシュクロマトグラフィー用システムでヘキサン/EtOAc 100:0→50:50の混合物で15分で溶離しながら精製して、131(343mg、収率46%)を得る。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.81 (dt, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 4.51 (td, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 3.93 (qd, J = 7.2, 0.6 Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.38 (m, 5H), 3.00 (dd, J = 11.7, 0.7 Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.42 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.05 (m, 7H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.49 (m, 2H), 0.18 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.1, 174.3, 170.0, 163.9, 162.7, 100.0, 99.8, 88.5, 85.0, 73.6, 57.5, 57.3, 50.7, 40.2, 34.4, 24.9, 23.5, 18.8, 15.1, 13.4, 9.3, 3.2 (x2).

MS (ES⁺): m/z 503.3 [M+Na]⁺.

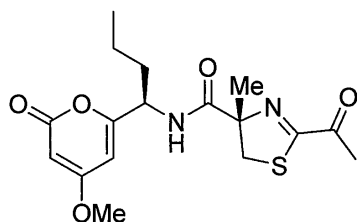
30

【 0 7 2 9】

化合物132

【 0 7 3 0】

【化 2 0 7】



132

40

【 0 7 3 1】

129(458mg、1.07mmol)、ペンタン(24mL)及びギ酸(16mL)の混合物を23℃で2時間激しく攪拌した。揮発物をトルエンと共に真空中で濃縮乾固して粗製物132(398mg、収率100%)を得、これを精製せずに次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 2.4, 1.1

50

Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.68 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 3.67 (dd, $J = 12.0, 1.3$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 11.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 0.92 (td, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 194.4, 174.5, 172.2, 171.5, 165.5, 163.3, 101.8, 89.9, 87.4, 57.3, 52.4, 41.5, 35.8, 27.6, 25.7, 20.3, 14.8.

MS (ES⁺): m/z 367.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

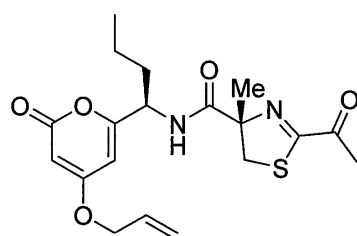
【0732】

化合物133

【0733】

【化208】

10



133

20

【0734】

130(240mg、0.6mmol)、ペンタン(12.5mL)及びギ酸(8.4mL)の混合物を23℃で2時間激しく攪拌した。揮発物をトルエンと共に真空下で濃縮乾固して粗製物133(252mg、収率100%)を得、これを精製せずに次のステップで使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.99 (m, 3H), 5.41 (m, 4H), 4.69 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.51 (dq, $J = 5.8, 1.4$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 12.0, 1.1$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 11.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.30 (tt, $J = 14.3, 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 194.4, 174.5, 171.0, 166.2, 163.4, 159.6, 131.8, 120.9, 102.0, 90.7, 87.4, 70.9, 52.4, 41.5, 35.8, 27.6, 25.7, 20.3, 14.8.

MS (ES⁺): m/z 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

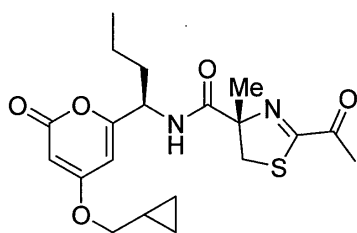
【0735】

化合物134

【0736】

【化209】

40



134

【0737】

50

131(343mg、1.07mmol)、ペンタン(18mL)及びギ酸(12mL)の混合物を23℃で2時間激しく攪拌した。揮発物をトルエンと共に真空下で濃縮乾固して粗製物134(360mg、収率100%)を得、これを精製せずに次のステップで使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 11.9, 0.6 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.86 (ddt, J = 14.0, 9.1, 7.1 Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.29 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 0.68 (m, 3H), 0.35 (dt, J = 6.2, 4.9 Hz, 3H).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 194.4, 174.5, 173.6, 171.4, 165.5, 163.2, 102.1, 90.1, 87.4, 75.1, 52.4, 41.5, 35.8, 27.6, 25.7, 20.3, 14.8, 10.6, 4.7, 4.6.
 MS (ES⁺): m/z 407.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

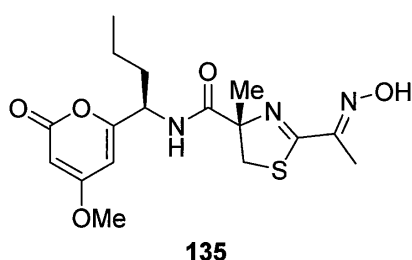
10

【0738】

化合物135

【0739】

【化210】



20

【0740】

132(392mg、1.07mmol)、エタノール(12mL)、水(12mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(550mg、7.9mmol)及びNaOAc(395mg、4.8mmol)の混合物を23℃で一晩攪拌した。次いで、エタノールを真空下で濃縮し、NaClの飽和水性溶液を加え、水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 100:0→50:50)して、135(231mg、収率57%)を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.10 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.92 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.61 (qd, J = 7.4, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.45 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 2.10 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.62 (dddt, J = 13.6, 9.6, 5.7, 2.0 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.19 (m, 2H), 0.81 (td, J = 7.3, 1.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.4, 170.9, 168.4, 164.4, 162.3, 151.8, 100.0, 88.3, 84.0, 55.8, 50.7, 39.6, 34.2, 24.3, 18.7, 13.3, 10.8.

40

MS (ES⁺): m/z 382.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

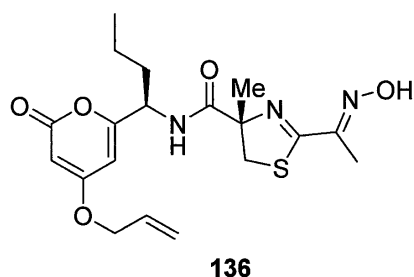
【0741】

化合物136

【0742】

50

【化 2 1 1】



10

【0 7 4 3】

133(239mg、0.61mmol)、エタノール(6.7mL)、水(6.7mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(314mg、4.5mmol)及びNaOAc(225mg、2.7mmol)の混合物を23℃で一晩攪拌した。次いで、エタノールを真空下で濃縮し、NaClの飽和水性溶液を加え、水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 100:0→50:50)して、136(131mg、収率53%)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.14 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.01 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.94 (dddd, J = 16.0, 9.7, 6.3, 5.1 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.39 (dq, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.33 (dp, J = 10.5, 1.1 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.49 (dt, J = 5.6, 1.5 Hz, 2H), 3.54 (dt, J = 11.6, 1.0 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 11.6, 1.3 Hz, 1H), 2.19 (m, 3H), 1.83 (dtd, J = 9.8, 7.7, 6.1 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.25 (m, 3H), 0.88 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.5, 169.9, 168.1, 164.6, 162.3, 152.6, 130.5, 119.6, 100.6, 89.4, 84.3, 69.6, 51.0, 40.0, 34.5, 24.4, 18.9, 13.5, 11.2.

MS (ES⁺): m/z 408.2 [M+H]⁺.

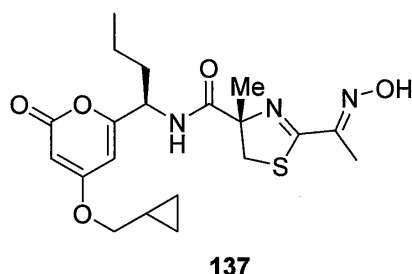
【0 7 4 4】

化合物137

30

【0 7 4 5】

【化 2 1 2】



40

【0 7 4 6】

134(341mg、0.84mmol)、エタノール(9.2mL)、水(9.2mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(432mg、6.2mmol)及びNaOAc(310mg、3.8mmol)の混合物を23℃で一晩攪拌した。次いで、エタノールを真空下で濃縮し、NaClの飽和水性溶液を加え、水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 100:0→50:50)して、137(178mg、収率50%)を得た。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.45 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H), 4.67 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.51 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 11.5, 0.7$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.82 (ddt, $J = 13.7, 9.2, 6.8$ Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (m, 2H), 0.86 (m, 3H), 0.62 (m, 2H), 0.30 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.5, 170.3, 168.2, 164.8, 162.2, 152.4, 100.6, 88.8, 84.2, 73.8, 50.9, 39.9, 34.4, 24.3, 18.9, 13.4, 11.1, 9.3, 3.3 (x2).

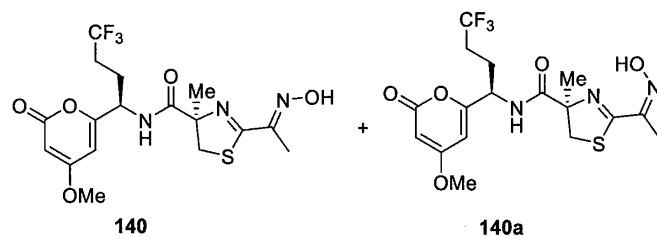
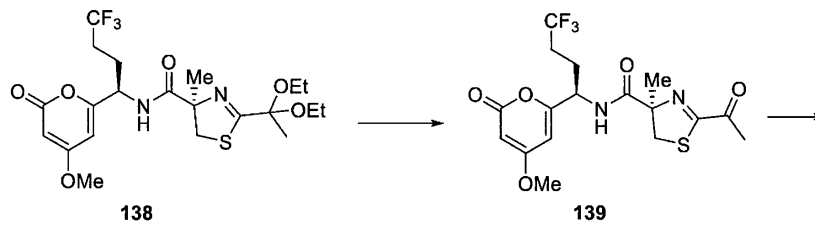
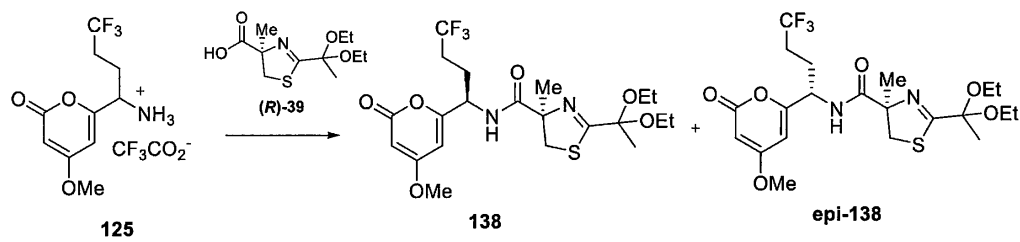
MS (ES⁺): m/z 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0747】

スキーム26は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【0748】

【化213】



スキーム26

【0749】

化合物138

【0750】

10

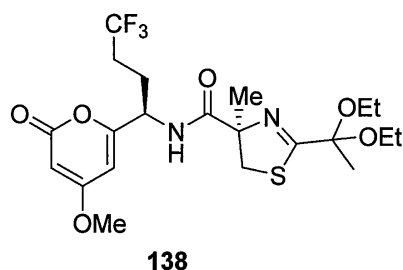
20

30

40

50

【化 2 1 4】



10

【0 7 5 1】

125(113mg、0.310mmol)及び(R)-39(85mg)の混合物をトルエンと共に同時蒸発させる。次いで、HATU(128mg)及びHOAt(47mg)を加えた。反応フラスコを排気し、N₂で充填する。CH₂Cl₂(2.2mL)及びDIPEA(0.24mL)をシリンジを介して導入した。反応混合物を23℃で16時間攪拌する。次いで、これをCH₂Cl₂で希釈した後、0.5N HCl(2回)及びNaClの飽和水性溶液で洗浄する。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。粗残留物を、SiO₂カラムを用いたフラッシュクロマトグラフィー用システムでヘキサン/EtOAc 80:20→50:50の混合物で30分で溶離しながら精製して、138(47mg、収率31%)を得る。化合物epi-138も同様の収率で単離した。

20

【0 7 5 2】

化合物138

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.82 (td, J = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.42 (m, 5H), 3.17 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.24-2.07 (m, 3H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.2, 174.7, 170.5, 163.2, 161.0, 126.4 (q, J_{C-F} = 276 Hz, CF₃), 100.3, 100.2, 88.8, 85.1, 57.8, 57.6, 56.0, 49.8, 40.2, 30.5 (q, J_{C-F} = 30 Hz, CH₂CF₃), 25.5, 25.3, 23.7, 15.12.

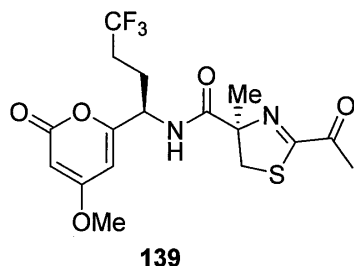
30

【0 7 5 3】

化合物139

【0 7 5 4】

【化 2 1 5】



40

【0 7 5 5】

138(47mg、0.095mmol)、ペンタン(2.4mL)及びギ酸(1.6mL)の混合物を23℃で2時間激しく攪拌した。揮発物をトルエンと共に真空下で濃縮乾固して139を得た。粗製物を精製せずに次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.2 Hz, 1

50

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.1, 173.6, 170.6, 163.5, 162.6, 160.0, 126.4 (q, J_{C-F} = 276 Hz, CF₃), 101.2, 89.1, 86.0, 56.2, 50.0, 40.0, 30.5 (q, J_{C-F} = 30 Hz, CH₂CF₃), 26.3, 25.8, 24.6.

化合物140及び140a

【化 2 1 6】



139(40mg、0.095mmol)、エタノール(1.0mL)、水(1.0mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(49mg、0.7mmol)及びNaOAc(35mg、0.43mmol)の混合物を23℃で16時間攪拌した。次いで、エタノールを真空下で濃縮し、NaClの飽和水性溶液を加え、水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、SiO₂カラムを用いたフラッシュクロマトグラフィー用システムでヘキサン/EtOAc 100:0→50:50の混合物で50分で溶離しながらクロマトグラフにかけた。この精製により、両方の立体異性体140(21.8mg、2ステップにわたる収率53%)及び140a(4.8mg、収率12%)を分離することができた。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.82 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.22-2.02 (m, 4H), 1.53 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.5, 170.6, 168.2, 163.7, 160.4, 153.2, 126.4 (q, J_{C-F} = 276 Hz, CF₃), 101.0, 89.1, 84.3, 56.1, 50.0, 39.8, 30.5 (q, J_{C-F} = 30 Hz, CH₂CF₃), 25.7, 24.8, 11.2.

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.12 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.20-1.96 (m, 4H), 1.48 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.4, 170.7, 168.3, 163.9, 160.5, 153.1, 126.4 (q, J(C-F) = 277 Hz, CF₃), 101.1, 93.3, 89.0, 84.3, 56.2, 50.1, 40.1, 30.5 (q, J(C-F) = 30 Hz, CH₂CF₃), 25.4, 24.4, 11.2.

(实施例 15)

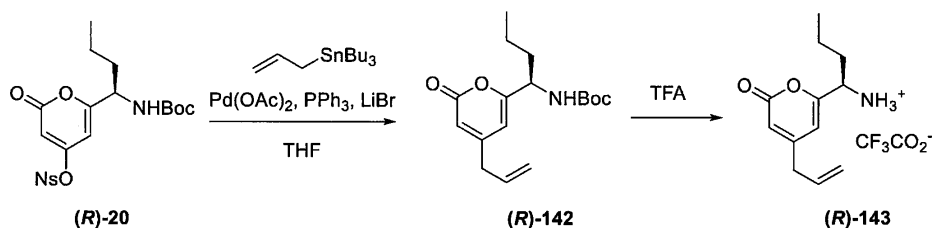
50

式IIの追加の中間体の合成

スキーム27は、式IIの中間体の合成の更なる例を示す。

【0762】

【化217】



10

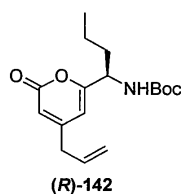
スキーム27

【0763】

(R)-142の合成

【0764】

【化218】



20

30

【0765】

THF(11mL)中の(R)-20(30mg、0.64mmol)の溶液に酢酸パラジウム(II)(7mg、0.032mmol)、トリフェニルホスフィン(17mg、0.064mmol)及び臭化リチウム(167mg、1.92mmol)を23℃で加えた。反応混合物は黄色～オレンジ色に変わり、これを23℃で10分間攪拌し、これにアリルトリブチルスタナン(0.34mL、1.088mmol)を23℃で加えた。反応混合物を2時間還流させ、真空下で濃縮した。KFの2M水性溶液を粗製物に加え、混合物を23℃で30分間攪拌した。Celite(登録商標)による濾過及びEt₂Oによる洗浄により粗製物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂)用自動システム内で精製して、(R)-142(46.8mg、収率24%)を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.48 (dq, J = 15.7, 6.7 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.18 (dd, J = 16.3, 1.8 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.46-4.31 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 1.86-1.63 (m, 2H), 1.39-1.23 (m, 2H), 0.98-0.86 (m, 3H).

MS (ES⁺): m/z 330.3 [M+Na]⁺.

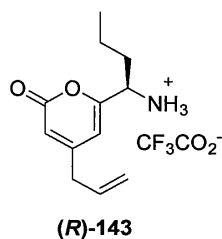
【0766】

(R)-143の合成

【0767】

50

【化 2 1 9】



10

【 0 7 6 8】

CH₂Cl₂(1.7mL)中の(R)-142(46.8mg、0.15mmol)の溶液にTFA(0.5mL)を加えた。2時間攪拌した後、反応混合物を蒸発乾固して粗製物(R)-143(48.9mg、収率100%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (dd, J = 12.9, 8.5 Hz, 2H), 5.81 (td, J = 17.3, 7.3 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.07-1.83 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 2H), 1.04-0.78 (m, 3H).

MS (ES⁺): m/z 230.3 [M+Na]⁺, 208.3 [M+H]⁺.

20

【 0 7 6 9】

(実施例16)

式Iの追加の化合物の合成

スキーム28は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【 0 7 7 0】

30

40

50

【0773】

アセトン(2mL)中の74(75mg、0.184mmol)の溶液にK₂CO₃(127mg、0.920mmol)及び2-[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ]ヨウ化エチル(233mg、0.920mmol)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、EtOAcで洗浄し、蒸発させた。得られた残留物をCombiFlashによりSiO₂(CH₂Cl₂→CH₂Cl₂:EtOAc 4:4)中で精製して、144(60mg、収率58%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.04-5.95 (m, 1H), 5.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.48-5.23 (m, 2H), 4.75 (dt, J = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.67-3.58 (m, 7H), 3.59-3.50 (m, 4H), 3.20 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.50-1.31 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 174.9, 170.7, 167.8, 165.1, 164.0, 152.1, 131.2, 118.0, 99.5, 88.4, 84.3, 74.3, 70.3, 70.2, 70.1, 69.6, 69.5, 69.0, 66.1, 50.8, 39.3, 33.8, 23.5, 18.8, 14.1, 12.5, 10.5.

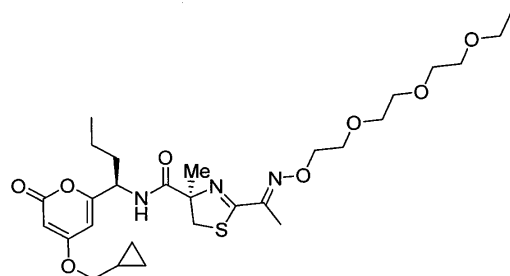
MS (ES⁺): m/z 568.2 [M+H]⁺, 590.2 [M+Na]⁺.

【0774】

145の合成

【0775】

【化222】



145

【0776】

アセトン(2mL)中の76(74mg、0.176mmol)の溶液にK₂CO₃(121mg、0.879mmol)及び2-[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ]ヨウ化エチル(223mg、0.879mmol)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、EtOAcで洗浄し、蒸発させた。得られた残留物をCombiFlashによりSiO₂(CH₂Cl₂→CH₂Cl₂:EtOAc 6:4)中で精製して、145(79mg、収率79%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.75 (td, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.66-3.59 (m, 7H), 3.59-3.44 (m, 4H), 3.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.90-0.76 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.49-1.34 (m, 3H), 1.25-1.21 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.67-0.57 (m, 2H), 0.37-0.33 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 176.3, 176.2, 172.5, 169.1, 166.6, 165.2 (x2), 153.5, 101.0, 89.3, 85.7 (x2), 75.7, 75.3, 71.6 (x2), 71.5, 70.9, 70.4, 67.5, 52.2, 52.1, 40.7, 35.3, 35.2, 24.9, 20.2, 15.5, 13.9, 11.9, 10.4, 3.7.

MS (ES⁺): m/z 582.2 [M+H]⁺, 604.2 [M+Na]⁺.

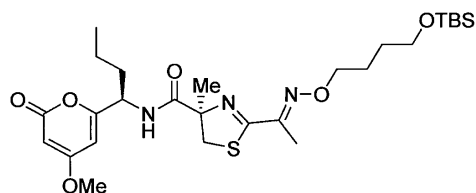
R_f: 0.43 (CH₂Cl₂:EtOAc 6:4).

【 0 7 7 7 】

146の合成

【 0 7 7 8 】

【 化 2 2 3 】



146

10

【 0 7 7 9 】

アセトン(2mL)中の1(85mg、0.22mmol)の溶液に Cs_2CO_3 (363mg、1.1mmol)及びtert-ブチル(4-ヨードブトキシ)ジメチルシラン(0.3mL、1.1mmol)を加え、反応物を23℃で一晩攪拌した。反応混合物の蒸発乾固とその後のシリカゲルによるフラッシュクロマト

グラフィー(CH_2Cl_2 :EtOAc)による精製により146(100mg、収率30%)を得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.48 (dd, J = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 14.5, 9.4 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.96-1.50 (m, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.42-1.26 (m, 2H), 0.94 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.02 (s, 3H).

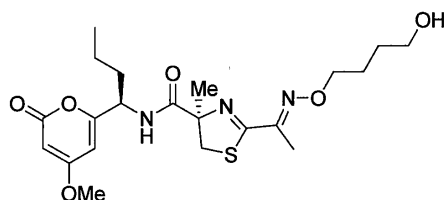
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.2, 170.8, 167.9, 164.0, 162.5, 162.4, 151.4, 100.1, 100.0, 88.5, 84.3, 75.4, 74.1, 62.7, 55.9, 50.9, 39.8, 34.7, 30.0 (x 2), 29.1, 25.9, 25.6, 24.7, 19.0, 18.3, 13.6, 11.8, 6.3, -5.3.

【 0 7 8 0 】

147の合成

【 0 7 8 1 】

【 化 2 2 4 】



147

40

【 0 7 8 2 】

THF(16mL)中の146(100mg、0.18mmol)及び NH_4F (34mg、0.9mmol)の混合物にTBAF(0.9mL、THF中1.0M、0.9mmol)を23℃で加えた。4時間攪拌した後、0.3mLのTBAFを加えて反応を完了させた。2時間後、反応物をNaClの水性飽和溶液でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、揮発物を蒸発させることにより粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :EtOAc)により精製して、147(54mg、収率37%)を得た。

50

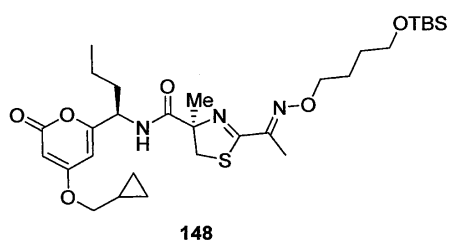
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 2.2, 0.5 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 4.25 (td, J = 6.4, 1.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.41-3.27 (m, 3H), 3.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.92-1.62 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.48-1.29 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.1, 170.9, 167.9, 164.1, 162.4, 151.6, 100.1, 88.5, 84.3, 75.2, 62.5, 59.3, 55.9, 50.9, 39.9, 34.8, 29.7, 29.1, 25.6, 24.8, 24.3, 19.8, 19.0, 13.7, 13.6, 11.9.

【0783】

148の合成

【0784】

【化225】



【0785】

アセトン(11mL)中の76(458mg、1.08mmol)の溶液に Cs_2CO_3 (1.77g、5.43mmol)及びtert-ブチル(4-ヨードブトキシ)ジメチルシラン(1.41mL、5.43mmol)を加え、23°Cで一晩攪拌した。反応混合物をEtOAcで洗浄しながら濾過し、蒸発させた。得られた残留物をCombiFlashにより SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 9:1)中で精製して、148(587mg、収率89%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.74 (td, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.94-1.71 (m, 4H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.51-1.32 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.72-0.57 (m, 2H), 0.37-0.33 (m, 2H), 0.05 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 175.0, 171.2, 168.0, 165.3, 163.8, 151.5, 99.7, 87.9, 84.3, 74.9, 73.9, 62.5, 50.8, 39.2, 33.9, 28.8, 25.4, 25.0, 23.5, 18.8, 12.5, 10.4, 9.0, 2.3, -6.6.

MS (ES⁺): m/z 608.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 630.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0.53 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 9:1).

【0786】

149の合成

【0787】

10

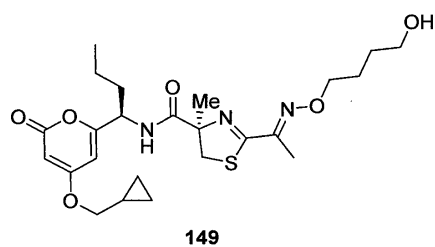
20

30

40

50

【化 2 2 6】



10

【0 7 8 8】

無水MeOH(1mL)中の148(95mg、0.156mmol)の溶液にPPTS(14mg、0.054mmol)を加え、23℃で3時間攪拌した。次いで、溶媒を加圧下で除去し、得られた油をEtOAcに溶解し、NaHCO₃の水性飽和溶液及びH₂Oで洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させた。得られた残留物をCombiFlashによりSiO₂(CH₂Cl₂→CH₂Cl₂:EtOAc 1:1)中で精製して、149(0.59g、収率77%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.74 (td, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70-3.49 (m, 3H), 3.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.50-1.32 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.70-0.54 (m, 2H), 0.37-0.33 (m, 2H).

20

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 176.4, 172.6, 169.3, 166.7, 165.2, 152.9, 101.1, 89.2, 85.7, 76.3, 75.3, 62.6, 52.2, 40.7, 35.2, 30.0, 26.8, 24.9, 20.3, 13.9, 11.8, 10.4, 3.7.

MS (ES⁺): m/z 494.2 [M+H]⁺, 516.2 [M+Na]⁺.

R_f: 0.46 (CH₂Cl₂:EtOAc 1:1).

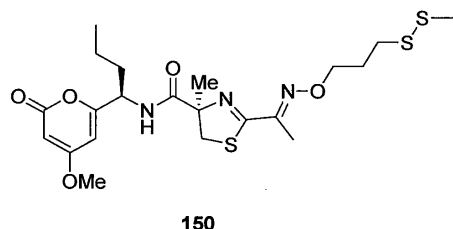
【0 7 8 9】

30

150の合成

【0 7 9 0】

【化 2 2 7】



40

【0 7 9 1】

アセトン(1.6mL)中の1(60mg、0.16mmol)の溶液にK₂CO₃(110mg、0.8mmol)及び1-(3-ヨードプロピル)-2-メチルジスルファン(200mg、0.8mmol)を23℃で加えた。一晚攪拌した後、反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、H₂Oを加えた。CH₂Cl₂による抽出、無水Na₂SO₄での乾燥、濾過及び有機層の蒸発により粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、150(15mg、収率19%)を得た。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.93-5.86 (m, 1H), 5.42 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.73 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.79 (td, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 3H), 2.19 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 2.13 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

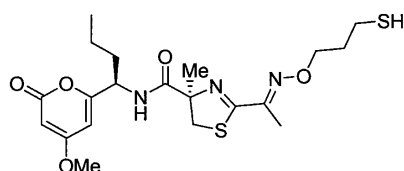
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.1, 170.9, 167.7, 164.1, 162.4, 152.0, 100.2, 88.6, 84.4, 73.4, 56.0, 50.9, 39.9, 38.7, 35.1, 34.8, 32.3, 29.7, 28.8, 24.8, 19.1, 13.6, 12.0, 4.6.

【0792】

151の合成

【0793】

【化228】



151

【0794】

EtOAc(1.8mL)及びMeOH(2.7mL)中の150(15mg、0.03mmol)の溶液に23°CのEDTA(1.8mL)中の0.05M NaH_2PO_4 中のDL-ジチオトレイトール(DTT)(0.075mL、 H_2O 中の1.0M、0.075mmol)の混合物を加えた。反応混合物を7時間攪拌し、反応物を H_2O でクエンチした。 CH_2Cl_2 による抽出、無水 Na_2SO_4 での乾燥、濾過及び有機層の蒸発により粗製物を得、これをシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、151(7mg、収率26%)を得た。

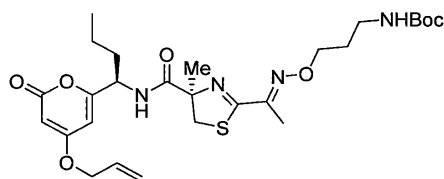
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.79-4.63 (m, 1H), 4.32 (dt, $J = 10.3, 6.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.83-2.57 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.08-1.66 (m, 4H), 1.56-1.48 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

【0795】

152の合成

【0796】

【化229】



152

【0797】

アセトン(25mL)中の74(1.03g、2.53mmol)の溶液にCs₂CO₃(1.24g、3.79mmol)及びtert-ブチル(3-ヨードプロピル)カルバメート(1.08g、3.79mmol)を加えた。反応混合物を30分間還流させ、23℃まで徐冷した後、Celite(登録商標)プラグに通して濾過し、これをEtOAcで洗浄した。有機濾液を蒸発させ、粗残留物をフラッシュクロマトグラフィーシステム内でヘキサン:EtOAc 80:20→60:40混合物で20分で溶離しながらシリカゲルで精製して、純粋な152(1.47g、収率100%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.01-5.88 (m, 1H), 5.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.42-5.30 (m, 3H), 4.78-4.65 (m, 2H), 4.47 (dt, J = 5.6, 1.5 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.22 (q, J = 7.9, 6.9 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.94-1.68 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.39-1.29 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.0, 169.6, 167.7, 164.0, 162.4, 155.9, 151.8, 130.6, 119.5, 100.3, 89.3, 84.3, 79.1, 73.0, 69.5, 50.9, 39.8, 37.6, 34.7, 29.4, 28.3, 24.7, 19.0, 13.5, 11.8.

MS (ES⁺): m/z 587.3 [M+Na]⁺, 565.3 [M+H]⁺.

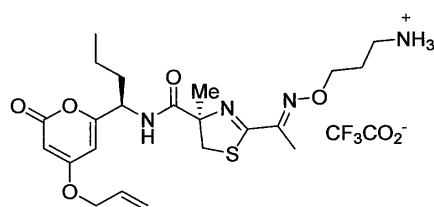
R_f: 0.16 (ヘキサン:EtOAc 7:3).

【0798】

153の合成

【0799】

【化230】



153

【0800】

CH₂Cl₂(55mL)中の152(1.47g、2.6mmol)の溶液にTFA(16mL)を加えた。2.5時間攪拌した後、反応混合物を蒸発乾固した。粗残留物をCombiFlash内でCH₂Cl₂:MeOH混合物100:0→90:10で20分で精製して、純粋な153(1.4g、収率100%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.01-5.86 (m, 1H), 5.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.41-5.28 (m, 2H), 4.69 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 2H), 4.28 (td, J = 8.1, 7.3, 4.0 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.48-1.21 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.0, 170.1, 167.7, 164.7, 162.4, 152.7, 130.5, 119.5, 100.7, 89.3, 84.3, 71.7, 69.7, 50.9, 40.1, 37.4, 34.6, 27.2, 24.7, 19.0, 13.5, 11.8.

MS (ES⁺): m/z 465.2 [M+H]⁺.

R_f: 0.8 (CH₂Cl₂:MeOH 9:1).

【0801】

154の合成

【0802】

10

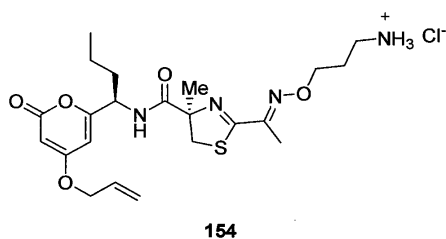
20

30

40

50

【化 2 3 1】



【0 8 0 3】

153(424mg)を2M NaOHで処理し、CH₂Cl₂で抽出(2回)した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、揮発物を蒸発させた。2-プロパノール中の5~6NのHClを粗製物に加え、次いで蒸発乾固して、154(135mg、収率37%)を泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.10 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.61 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.53-1.31 (m, 2H), 0.99 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 174.6, 170.8, 168.1, 165.2, 163.7, 152.5, 131.1, 118.0, 99.8, 88.5, 88.4, 84.1, 71.6, 69.6, 50.8, 39.3, 36.8, 33.8, 27.1, 23.4, 18.8, 12.4, 10.4.

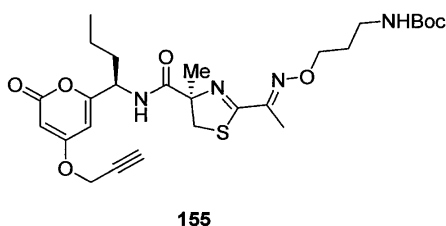
MS (ES⁺): m/z 465.2 [M+H]⁺.

【0 8 0 4】

155の合成

【0 8 0 5】

【化 2 3 2】



【0 8 0 6】

アセトン(5mL)中の75(53mg、0.131mmol)の溶液にCs₂CO₃(64mg、0.196mmol)及びtert-ブチル(3-ヨードプロピル)カルバメート(56mg、0.196mmol)を加えた。反応混合物を30分間還流させ、23℃まで徐冷した後、Celite(登録商標)プラグに通して濾過し、これをEtOAcで洗浄した。有機濾液を蒸発させ、粗残留物をフラッシュクロマトグラフィシステム内でヘキサン:EtOAc 80:20→60:40混合物で20分で溶離しながらシリカゲルで精製して、純粋な155(67mg、収率91%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.76 (tt, J = 3.8, 2.0 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (q, J = 9.6, 8.0 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 2

.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 3H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.46-1.25 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 168.6, 167.7, 163.6, 162.8, 155.9, 151.8, 99.9, 90.0, 84.3, 79.1, 77.7, 75.6, 73.0, 56.4, 50.9, 39.8, 37.6, 34.7, 29.4, 28.3, 24.7, 19.0, 13.5, 11.8.

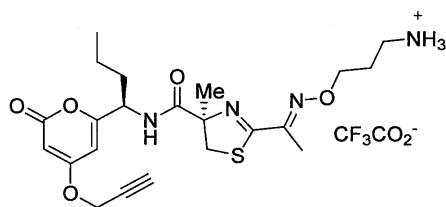
【0807】

156の合成

【0808】

【化233】

10



156

20

【0809】

CH_2Cl_2 (2.5 mL) 中の155 (67 mg、0.119 mmol) の溶液にTFA (0.7 mL) を加えた。30分間攪拌した後、反応混合物を蒸発乾固した。粗残留物をCombiFlash内で CH_2Cl_2 :MeOH混合物100:0→90:1で精製して、純粋な156 (55 mg、収率80%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.37-4.23 (m, 2H), 3.56 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.49-1.26 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.2, 169.2, 167.8, 164.5, 162.8, 152.8, 100.5, 90.1, 84.3, 77.8, 75.6, 71.8, 56.6, 50.9, 40.1, 37.6, 34.6, 27.2, 24.7, 19.0, 13.5, 11.8.

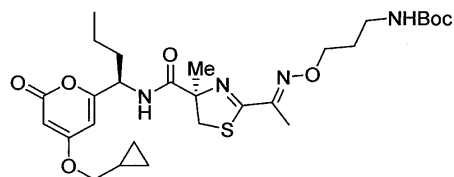
30

【0810】

157の合成

【0811】

【化234】



157

40

【0812】

アセトン (5 mL) 中の76 (9 mg、0.021 mmol) の溶液に Cs_2CO_3 (10 mg、0.031 mmol) 及びtert-ブチル(3-ヨードプロピル)カルバメート (9 mg、0.031 mmol) を加えた。反応混合

50

物を30分間還流させ、23℃まで徐冷した後、Celite(登録商標)プラグに通して濾過し、これをEtOAcで洗浄した。有機濾液を蒸発させて粗製物157(10mg、収率81%)を得、これを更に精製することなく次に使用した。

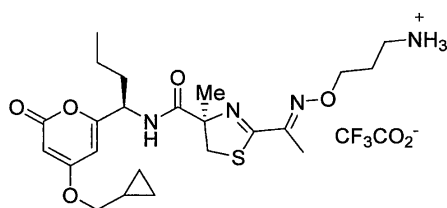
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 3.52 (dd, J = 11.6, 8.6 Hz, 1H), 3.28-3.14 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.90 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.51 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 0.96 (td, J = 7.3, 1.5 Hz, 3H), 0.66 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 0.33 (dt, J = 6.1, 4.7 Hz, 1H).

【0813】

158の合成

【0814】

【化235】



158

【0815】

CH_2Cl_2 (0.4mL)中の157(12mg、0.021mmol)の溶液にTFA(0.1mL)を加えた。30分間攪拌した後、反応混合物を蒸発乾固した。粗残留物をCombiFlash内で CH_2Cl_2 :MeOH混合物100:0→85:15で精製して、純粋な158(4.9mg、収率49%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 12.0, 5.9 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (q, J = 5.3, 4.3 Hz, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.27-1.15 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.38-0.25 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.2, 170.9, 167.9, 165.6, 162.2, 152.9, 101.4, 89.0, 84.3, 74.2, 72.0, 50.9, 40.2, 37.8, 34.5, 27.2, 24.7, 19.1, 13.5, 11.8, 9.3, 3.3 (x2).

【0816】

159の合成

【0817】

10

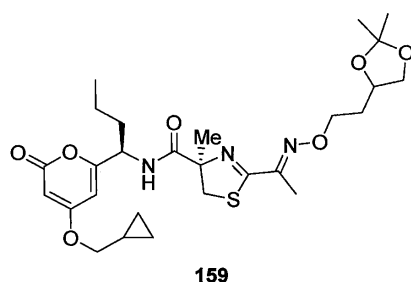
20

30

40

50

【化 2 3 6】



10

【0 8 1 8】

アセトン(1.5mL)中の76(50mg、0.121mmol)の溶液にCs₂CO₃(196mg、0.604mmol)及び4-(2-ヨードエチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン(155mg、0.604mmol)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で一晩攪拌した。次いで、これをEtOAcで洗浄しながら濾過し、蒸発させた。得られた残留物をCombiFlashによりSiO₂(CH₂Cl₂→CH₂Cl₂:EtOAc 8:2)中で精製して、159(60mg、収率91%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.75 (td, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.21 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.08 (dt, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70-3.48 (m, 2H), 3.20 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.28-1.14 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.71-0.50 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H).

20

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 174.9, 171.2, 167.8, 165.3, 163.8, 151.9, 108.5, 99.7, 87.9, 84.3, 73.9, 73.3, 71.9, 69.1, 50.8, 39.3, 33.9, 32.9, 25.9, 24.6, 23.5, 18.9, 12.5, 10.5, 8.98, 2.3.

MS (ES⁺): m/z 550.3 [M+H]⁺, 572.3 [M+Na]⁺.

R_f: 0.5 (CH₂Cl₂:EtOAc 8:2).

30

【0 8 1 9】

(実施例17)

式Iの追加の化合物の合成

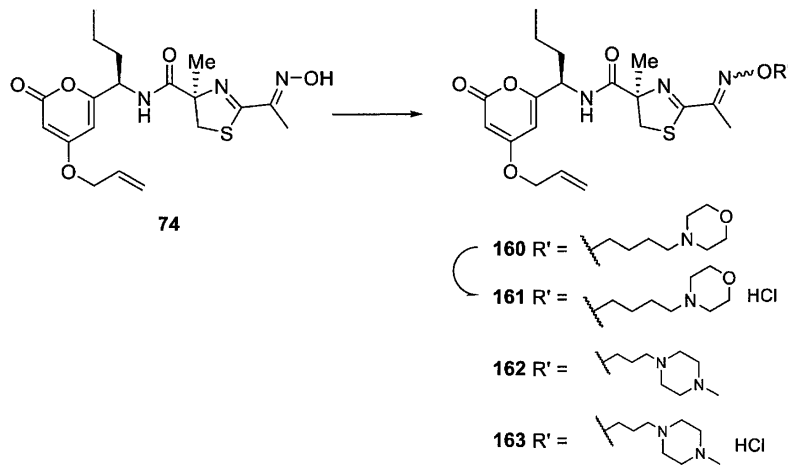
スキーム29は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【0 8 2 0】

40

50

【化 2 3 7】



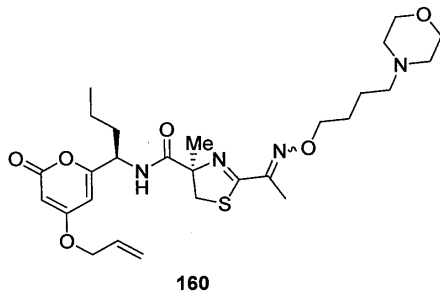
スキーム29

【 0 8 2 1】

160の合成

【 0 8 2 2】

【化 2 3 8】



【 0 8 2 3】

シュレンク管に無水 Cs_2CO_3 (88mg、0.269mmol)、74 (43mg、0.105mmol) 及び 4-(4-クロロブチル) モルホリン塩酸塩 (23mg、0.108mol) を注いだ。次いで、これらの固体をアセトン (1.4mL) に懸濁させ、混合物を一晩還流させた。冷却したら、懸濁液を Celite (登録商標) に通して濾過し、EtOAc で洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。得られた茶色の油状粗製物をクロマトグラフィー精製 (SiO_2 、Hex:EtOAc 50:50 $\rightarrow$ 0:100、続いて EtOAc:MeOH 95:5) にかけて、160 (28mg、収率 48%) を幾何学的エステレオ異性体の約 (50:50) 混合物として、且つオレンジがかった薄い色の油として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H) 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.98-5.91 (m, 2H), 5.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.43-5.38 (m, 6H), 4.71 (q, J = 7.8, 6.9 Hz, 1H), 4.67 (q, J = 7.8, 6.9 Hz, 1H), 4.49 (m, 4H), 4.23 (td, J = 6.4, 5.3 Hz, 4H), 3.71 (t, J = 4.9 Hz, 8H), 3.54 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H).

.3 Hz, 1H), 2.45 (bs, 8H), 2.39-2.36 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 6H), 1.59 (pd, J = 6.8, 6.1, 3.4 Hz, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43-1.25 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

MS (ES⁺): m/z 571.3 [M+Na]⁺, 549.2 [M+H]⁺.

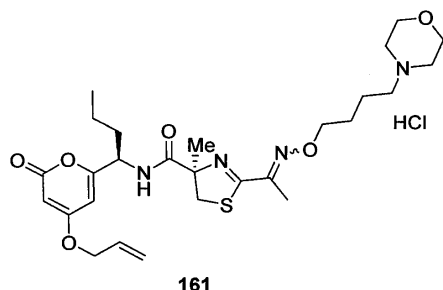
R_f: 0.15 (EtOAc).

【0824】

161の合成

【0825】

【化239】



【0826】

160(160mg、0.292mmol)を2-プロパノール(15mL、6M)中のHClの溶液に溶解し、10分間攪拌した。次いで、揮発物を真空蒸発させ、茶色残留物を同じ条件下で更に2回処理した。出発化合物が完全に変換されたら、得られた茶色で密な残留物を真空補助オープン内で一晩にわたって乾燥し、161(146mg、収率85%)を薄茶色の固体及び幾何学的エステレオ異性体の約(50:50)混合物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (brs, 1H), 8.58 (brs, 1H), 6.10-5.87 (m, 4H), 5.48-5.30 (m, 6H), 4.75-4.59 (m, 2H), 4.49 (brt, J = 6.4 Hz, 4H), 4.44-3.40 (m, 16H), 2.38 (brs, 6H), 1.97-1.72 (m, 12H), 1.70-1.23 (m, 16H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.4Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

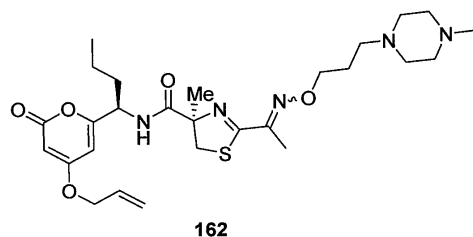
MS (ES⁺): m/z 549.3 [M+H]⁺.

【0827】

162の合成

【0828】

【化240】



【0829】

シュレンク管に無水K₂CO₃(36mg、0.258mmol)、74(35mg、0.086mmol)及び3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピルメタンスルホネート(26mg、0.086mol)を注いだ。

次いで、これらの固体をアセトン(1.4mL)に懸濁させ、混合物を一晩還流させた。冷却したら、懸濁液を $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{:NaHCO}_3$ 緩衝溶液(pH = 9.51)(20mL)で処理し、攪拌し、 CH_2Cl_2 (4×25mL)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。得られた茶色の油状粗製物をクロマトグラフィー精製(SiO_2 、 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 90:0→0:100)にかけて、162(42mg、収率97%)を幾何学的エステレオ異性体の約(50:50)混合物として、且つワックス状固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 7.87 (m, 2H), 6.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.04-5.93 (m, 2H), 5.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.42 (ddd, J = 12.4, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 5.38 (ddd, J = 12.3, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 5.36-5.25 (m, 2H), 4.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.58-4.51 (m, 2H), 4.19 (td, J = 6.4, 2.3 Hz, 4H), 3.60-3.52 (ddd, J = 11.4, 7.9, 0.7 Hz, 2H), 3.19 (ddd, J = 11.4, 7.9, 0.7 Hz, 2H), 2.45-2.20 (m, 20H), 2.15 (s, 6H), 2.13 (s, 6H), 1.82-1.70 (m, 10H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.42-1.16 (m, 16H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

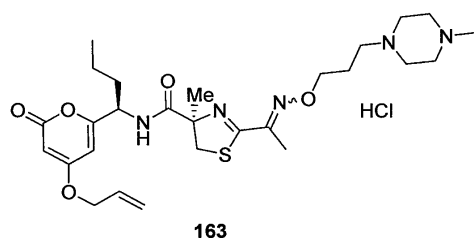
MS (ES⁺): m/z 570.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 548.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0830】

163の合成

【0831】

【化241】



【0832】

162(77mg、0.14mmol)を2-プロパノール(7mL、6M)中のHClの溶液に溶解し、10分間攪拌した。次いで、揮発物を真空蒸発させ、茶色残留物を同じ条件下で更に2回処理した。出発化合物が完全に変換されたら、得られた茶色で密な残留物を真空補助オープン内で一晩にわたって乾燥し、163(75mg、収率91%)を薄茶色の固体及び幾何学的エステレオ異性体の約(50:50)混合物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.30-8.50 (m, 1H), 6.07-5.88 (m, 4H), 5.48-5.30 (m, 6H), 4.75-4.60 (m, 2H), 4.49 (brt, J = 6.4 Hz, 4H), 4.44-2.63 (m, 16H), 2.94 (brs, 6H), 2.51-2.15 (m, 3H), 2.33 (brs, 6H), 2.10-1.54 (m, 14H), 1.52-1.17 (m, 11H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

MS (ES⁺): m/z 548.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0833】

(実施例18)

式Iの追加の化合物の合成

スキーム30は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【0834】

10

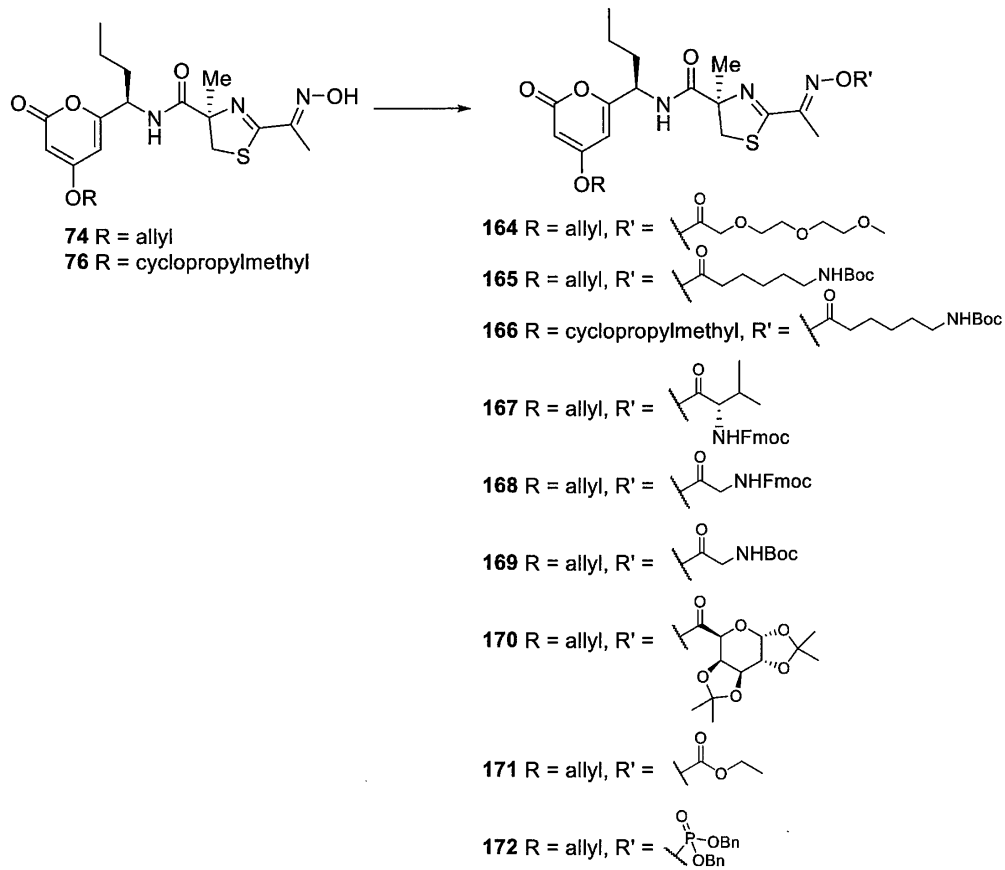
20

30

40

50

【化 2 4 2】



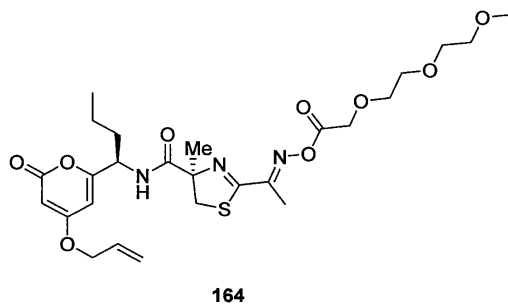
スキーム30

【 0 8 3 5】

164の合成

【 0 8 3 6】

【化 2 4 3】



【 0 8 3 7】

CH₂Cl₂(2mL)中の74(51.1mg、0.125mmol)の溶液にEDC HCl(48mg、0.25mmol)、DIPEA(43.5 μL、0.25mmol)、2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)酢酸(38.37 μL、0.25mmol)及びDMAP(触媒)を順次加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。反応

が完了したら、溶液を0.5N HCl(あらかじめ冷却)及びNaHCO₃の水性飽和溶液で洗浄した。最後に、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、油粗製物を得た。粗製物を、CombiFlashで逆相カラムを使用して、この勾配(10% CH₃CN 5分、50% CH₃CN 20分及び50% CH₃CN 15分)で精製して、164(22mg、収率31%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.10-8.03 (m, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.13-5.95 (m, 2H), 5.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.33 (dt, J = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.75 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 4.63-4.56 (m, 2H), 3.69-3.51 (m, 4H), 3.40-3.28 (m, 11H), 3.18 (dd, J = 11.5, 0.8 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.19 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.94-1.75 (m, 1H), 1.53 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.47-1.32 (m, 1H), 1.29 (s, 1H), 1.04-0.95 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 152.9, 132.6, 119.4, 107.9, 100.9, 89.8, 85.6, 71.0, 52.2, 49.5, 49.0, 48.9, 40.6, 39.3, 35.2, 25.0, 20.3, 13.8, 11.0.

MS (ES⁺): m/z 590.2 [M+Na]⁺, 568.3 [M+H]⁺.

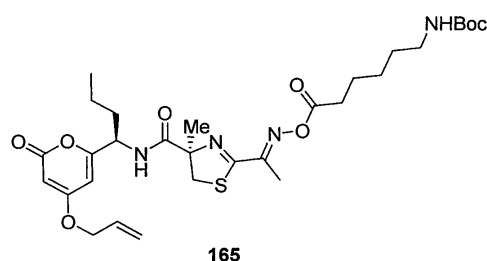
R_f: 0.27 (CH₂Cl₂:EtOAc 6:4).

【0838】

165の合成

【0839】

【化244】



【0840】

CH₂Cl₂(1mL)中の74(20mg、0.048mmol)の溶液にN-(tert-ブトキシカルボニル)-6-アミノヘキサン酸(12mg、0.053mmol)、DMAP(0.5mg、0.005mmol)、及びCH₂Cl₂(0.5mL)中のDCC(11mg、0.053mmol)の溶液を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間及び23℃で一晩攪拌した。次いで、これを濾過し、蒸発させて粗製物165(30mg、収率99%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 8.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.09-5.85 (m, 2H), 5.48-5.38 (m, 2H), 5.31 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.89-4.68 (m, 1H), 4.61 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.08 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.90-1.62 (m, 4H), 1.55 (s, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.12 (dd, J = 21.1, 11.4 Hz, 1H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

MS (ES⁺): m/z 621.2 [M+H]⁺, 643.2 [M+Na]⁺.

【0841】

166の合成

【0842】

10

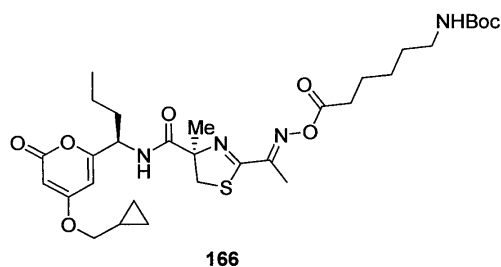
20

30

40

50

【化 2 4 5】



10

【0 8 4 3】

CH₂Cl₂(2mL)中の76(50mg、0.118mmol)の溶液にN-(tert-ブトキシカルボニル)-6-アミノヘキサン酸(30mg、0.130mmol)、DMAP(1.4mg、0.012mmol)、及びCH₂Cl₂(0.5mL)中のDCC(27mg、0.130mmol)の溶液を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間及び23℃で一晩攪拌した。次いで、これを濾過し、蒸発させて粗製物166(75mg、収率99%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 8.17-8.00 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.62-6.51 (m, 1H), 6.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.83-4.68 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.07 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.81 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.33-1.18 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.64-0.56 (m, 2H), 0.36 (dt, J = 6.1, 4.4 Hz, 2H).

20

MS (ES⁺): m/z 657.2 [M+Na]⁺.

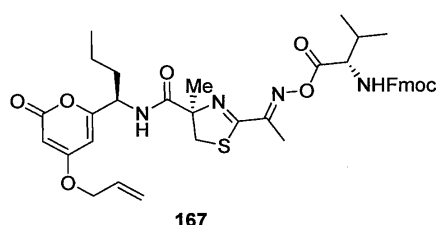
【0 8 4 4】

167の合成

【0 8 4 5】

【化 2 4 6】

30



40

【0 8 4 6】

CH₂Cl₂(1mL)中の74(43mg、0.106mmol)の溶液にFmoc-L-Val(40mg、0.117mmol)、DMAP(1mg、0.0106mmol)、及びCH₂Cl₂(0.5mL)中のDCC(24mg、0.117mmol)の溶液を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間及び23℃で一晩攪拌した。次いで、これを濾過し、蒸発させて粗製物167(76mg、収率99%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.97-5.87 (m, 1H), 5.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.39-5.18 (m, 2H), 4.75 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 4.50 (d, J =

50

5.5 Hz, 2H), 4.41-4.32 (m, 2H), 4.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.51-1.17 (m, 2H), 1.07-0.89 (m, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 174.3, 170.7, 168.7, 165.1, 164.0, 163.4, 160.4, 157.4, 143.8, 141.2, 131.1, 127.2, 126.8, 124.8, 119.6, 118.0, 99.6, 88.6, 84.5, 69.6, 66.6, 59.1, 50.8, 39.9, 35.5, 33.8, 30.3, 23.4, 18.9, 18.2, 17.3, 12.5, 12.3.

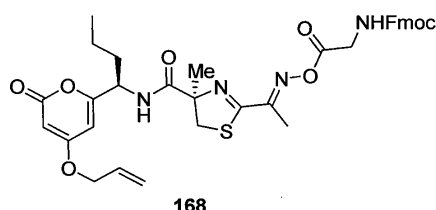
MS (ES⁺): m/z 729.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 751.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0847】

168の合成

【0848】

【化247】



【0849】

CH_2Cl_2 (1 mL) 中の 74 (42 mg、0.102 mmol) の溶液に Fmoc-Gly (33 mg、0.112 mmol)、DMAP (1 mg、0.0102 mmol)、及び CH_2Cl_2 (0.5 mL) 中の DCC (23 mg、0.112 mmol) の溶液を 0°C で加えた。反応混合物を 0°C で 1 時間及び 23°C で一晩攪拌した。次いで、これを濾過し、蒸発させて粗製物 168 (69 mg、収率 99%) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04-8.03 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.98-5.91 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.42-5.19 (m, 2H), 4.75 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.50-1.27 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 174.3, 170.7, 168.7, 165.1, 164.0, 163.4, 160.4, 157.3, 143.8, 141.2, 131.1, 127.4, 126.8 (x2), 124.8, 119.6, 118.0, 99.5, 88.5, 84.5, 69.6, 66.6, 59.1, 50.8, 39.9, 35.6, 33.8, 30.3, 23.4, 18.9, 18.2, 17.3, 12.5, 12.3.

MS (ES⁺): m/z 687.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 709.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0850】

169の合成

【0851】

10

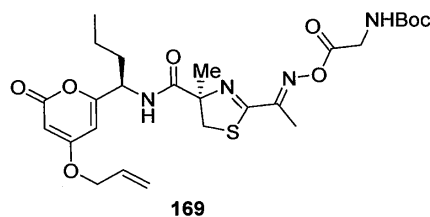
20

30

40

50

【化 2 4 8】



10

【0 8 5 2】

CH₂Cl₂(1mL)中の74(25mg、0.062mmol)の溶液にBoc-Gly(12mg、0.068mmol)、DMAP(0.7mg、0.061mmol)、及びCH₂Cl₂(0.5mL)中のDCC(14mg、0.068mmol)の溶液を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間及び23℃で一晩攪拌した。次いで、これを濾過し、蒸発させて粗製物169(35mg、収率99%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 8.24-8.09 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71-6.51 (m, 2H), 6.13-5.93 (m, 2H), 5.42 (dd, J = 15.1, 2.0 Hz, 2H), 5.36-5.24 (m, 1H), 4.75 (dt, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 4.67-4.55 (m, 2H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96-1.69 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.23 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂CO): δ 172.9, 169.7, 167.5, 164.3, 162.7, 159.6, 147.2, 131.7, 118.3, 106.6, 98.8, 88.5, 84.7, 78.7, 69.4, 50.8, 41.3, 40.1, 38.4, 34.2, 27.7 (x2), 24.0, 19.0, 13.0, 12.4.

MS (ES⁺): m/z 565.2 [M+H]⁺, 587.3 [M+Na]⁺.

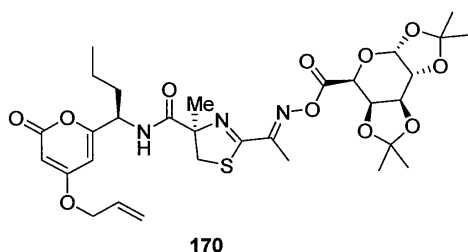
【0 8 5 3】

170の合成

30

【0 8 5 4】

【化 2 4 9】



40

【0 8 5 5】

CH₂Cl₂(1mL)中の74(32mg、0.079mmol)の溶液に1,2:3,4-ジ-O-イソプロピリデン-α-D-ガラクトロニド(18mg、0.066mmol)、DMAP(1.6mg、0.0131mmol)、及びCH₂Cl₂(0.5mL)中のDCC(27mg、0.131mmol)の溶液を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間及び23℃で一晩攪拌した。次いで、これを濾過し、蒸発させた。得られた残留物を分取HPLC内で精製して、170(25mg、収率57%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.05-5.99 (m, 1H),

50

6.02 (s, 1H), 5.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.52-5.36 (m, 2H), 5.31 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.85-4.67 (m, 4H), 4.61 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.50 (dd, $J = 5.1, 2.6$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.95-1.69 (m, 2H), 1.56-1.29 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 173.8, 170.6, 167.1, 165.2, 163.6, 161.1, 132.7, 119.2, 109.7, 99.8, 97.4, 89.5, 85.7, 73.0, 71.9, 71.1, 70.3, 69.0, 51.8, 41.1, 35.2, 26.4, 26.2, 25.1, 25.0, 24.9, 20.0, 13.9, 13.5.

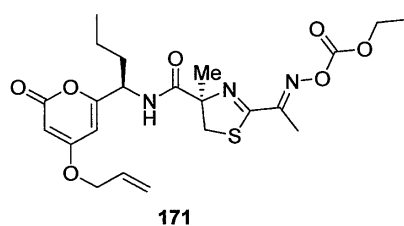
MS (ES⁺): m/z 664.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 686.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0856】

171の合成

【0857】

【化250】



【0858】

THF(1mL)中の74(50mg、0.124mmol)の溶液にクロロギ酸エチル(24 μL 、0.248mmol)及び Et_3N (52 μL 、0.373mmol)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。次いで、これを H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発させて粗製物171(58mg、収率99%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.08-5.98 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.52-5.37 (m, 2H), 5.31 (d, $J = 10.6$, 1H), 4.75 (td, $J = 8.9, 5.7$ Hz, 1H), 4.61 (dt, $J = 5.5, 1.6$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.96-1.68 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.68-1.16 (m, 5H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

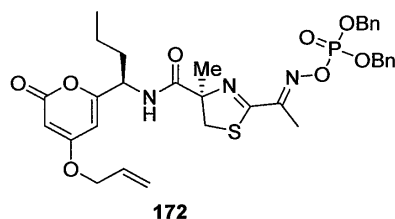
MS (ES⁺): m/z 480.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 502.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0859】

172の合成

【0860】

【化251】



10

20

30

40

50

【0861】

THF(1.50mL)中の74(50mg、0.124mmol)の溶液にジベンジルジイソプロピルホスホルアミダイト(62 μ L、0.185mmol)及びテトラゾール(1.24mL、0.557mmol)を23℃で加えた。反応混合物を23℃で2時間攪拌した。反応混合物を-45℃まで冷却し、続いてCH₂Cl₂(1.5mL)中のmCPBA(0.106g、0.618mmol)の溶液を滴加した。反応混合物を23℃まで加温し、1時間攪拌した。反応物をNa₂S₂O₃の水性飽和溶液で希釈し、EtOAcで抽出し、Na₂S₂O₃の水性飽和溶液及びNaHCO₃の水性飽和溶液で洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させた。得られた残留物をCombiFlashによりSiO₂(ヘキサン:EtOAc 100:0→50:50)中で精製して、172(26mg、収率32%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 10H), 6.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.05-5.89 (m, 1H), 5.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.54 (dt, J = 5.6, 1.5 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.36-3.17 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.97-1.71 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.55-1.21 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 175.6, 172.1, 167.2, 166.0, 165.3, 162.9, 162.8, 136.8, 136.7, 132.5, 129.8, 129.7, 129.6 (x3), 129.7, 129.3 (x3), 129.2, 119.5, 101.0, 89.8, 85.9, 72.1 (x2), 72.0 (x2), 71.0, 52.2, 41.2, 35.2, 24.7, 20.3, 13.8, 12.7.

MS (ES⁺): m/z 668.3 [M+H]⁺, 690.2 [M+Na]⁺.

【0862】

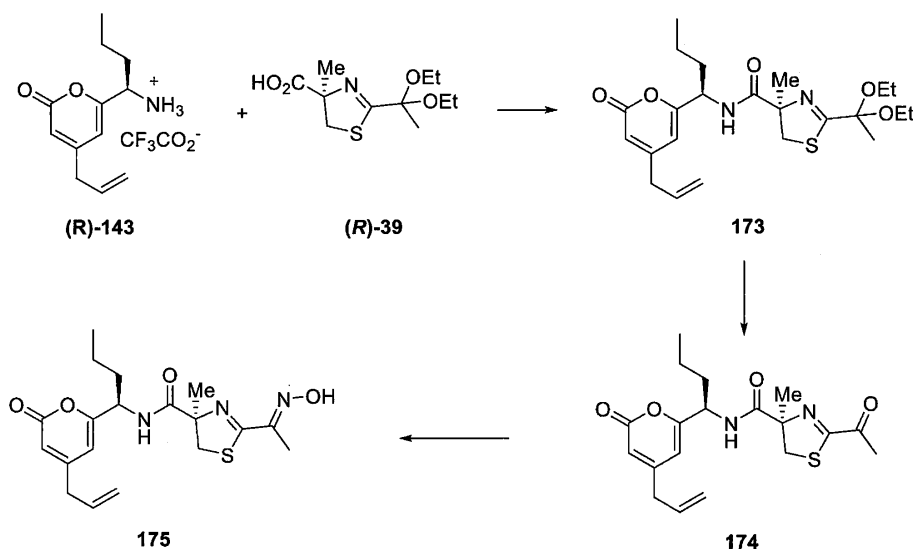
(実施例19)

式Iの追加の化合物の合成

スキーム31は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【0863】

【化252】



スキーム31

【0864】

173の合成

【0865】

10

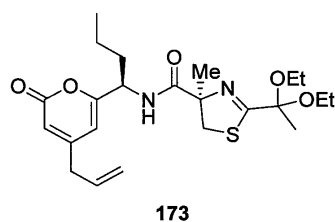
20

30

40

50

【化 2 5 3】



10

【0 8 6 6】

(R)-143(48mg、0.15mmol)及び(R)-39(47mg、0.15mmol)の混合物をトルエンと共に蒸発させ、次いで、HATU(58mg、0.15mmol)及びHOAt(21mg、0.15mmol)を加えた。反応フラスコを排気し、N₂で充填し、CH₂Cl₂(1.1mL)及びDIPEA(0.1mL、0.6mmol)をシリンジを介して23℃で加えた。反応混合物を23℃で16時間攪拌した。次いで、これをCH₂Cl₂で希釈した後、0.5N HClで2回及びNaClの水性飽和溶液で1回洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残留物をシリカゲル(Hex:EtOAc)によるフラッシュクロマトグラフィー用システムで精製して、173(20mg、収率68%)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.12-7.04 (m, 1H), 6.45 (dq, J = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.18-6.10 (m, 1H), 5.92-5.88 (m, 1H), 4.75 (td, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.60-3.44 (m, 4H), 3.15 (dd, J = 11.7, 0.8 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 2H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.46-1.27 (m, 2H), 1.21 (m, 6H), 0.96-0.90 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.3, 174.1, 162.9, 161.8, 151.8, 136.2, 128.1, 109.5, 100.4, 100.3, 85.0, 58.0, 57.9, 51.3, 40.6, 35.0, 28.0, 27.0, 25.5, 23.9, 19.3, 19.0, 18.9, 17.7, 15.4, 15.3, 13.7 (x2).

MS (ES⁺): m/z 473.1 [M+Na]⁺.

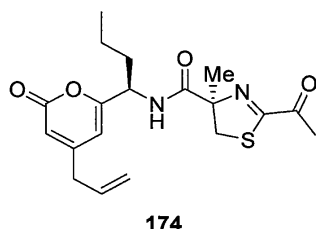
【0 8 6 7】

30

174の合成

【0 8 6 8】

【化 2 5 4】



40

【0 8 6 9】

173(20mg、0.044mmol)、ペンタン(1mL)及びギ酸(0.7mL)の混合物を2時間激しく攪拌し、揮発物を蒸発させた。粗製物をCH₂Cl₂/トルエンの混合物と共に数回蒸発させて酸を除去した。得られた粗製物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(hex:EtOAc)により精製して、174(6mg、収率17%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.46 (dq, J = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 6.31-6.08 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 3.64 (d, J = 11.9

50

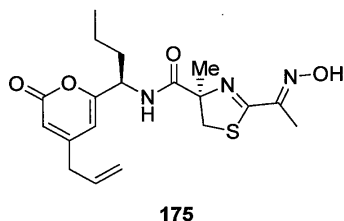
Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.93 (dd, $J = 6.7, 1.6$ Hz, 3H), 1.90-1.59 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.49-1.23 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). MS (ES⁺): m/z 399.2 [M+Na]⁺, 377.1 [M+H]⁺.

【0870】

175の合成

【0871】

【化255】



10

【0872】

174(6mg、0.015mmol)、EtOH(0.2mL)、H₂O(0.2mL)、NH₂OH·HCl(7mg、0.11mmol)及びNaOAc(5mg、0.06mmol)の混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで、エタノールを蒸発させ、NaClの水性飽和溶液を加え、水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。粗製物をシリカゲルでクロマトグラフィー(hex:EtOAc)して、175(2mg、収率34%)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.66-6.52 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 11.5, 1.1$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 11.5, 1.1$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.92 (dt, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.34-1.13 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 176.5, 170.4, 165.3, 164.1, 154.5, 152.9, 138.4, 128.9, 109.5, 101.0, 85.7, 40.7, 35.4, 30.4, 25.3, 20.3, 19.0, 13.9, 11.0. MS (ES⁺): m/z 399.2 [M+Na]⁺, 377.1 [M+H]⁺.

30

【0873】

(実施例20)

式Iの追加の化合物の合成

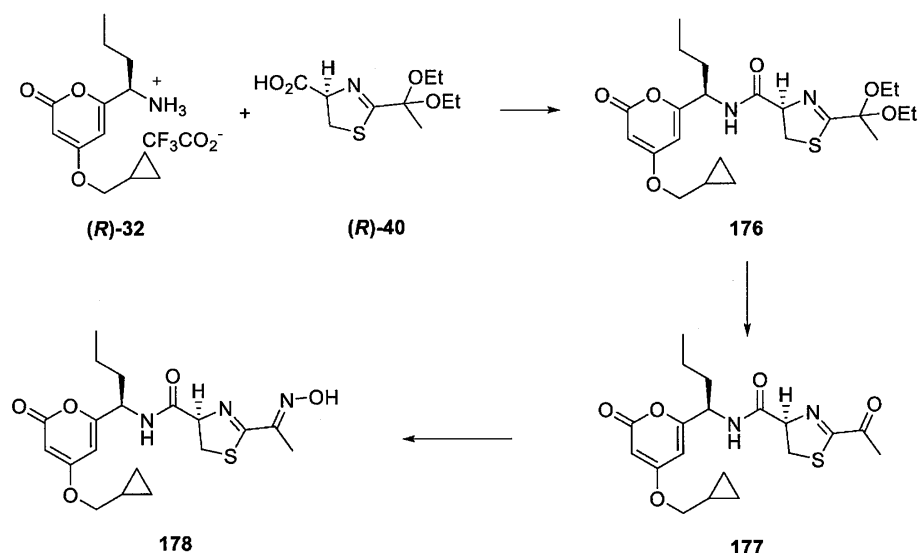
スキーム32は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【0874】

40

50

【化 2 5 6】



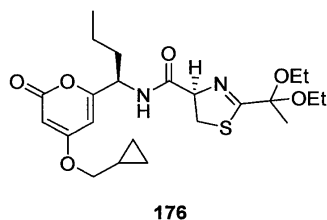
スキーム32

【 0 8 7 5】

176の合成

【 0 8 7 6】

【化 2 5 7】



【 0 8 7 7】

(R)-32(600mg、1.71mmol)及び(R)-40(422mg、1.71mmol)の混合物をトルエンと共に蒸発させ、次いで、HATU(649mg、1.71mmol)及びHOAt(234mg、1.71mmol)を加えた。反応フラスコを排気し、N₂で充填し、CH₂Cl₂(12mL)及びDIPEA(1.2mL、6.84mmol)をシリンジを介して23℃で加えた。反応混合物を23℃で16時間攪拌した。次いで、これをCH₂Cl₂で希釈した後、0.5N HClで2回及びNaClの水性飽和溶液で1回洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残留物をシリカゲル(CH₂Cl₂:EtOAc)によるフラッシュクロマトグラフィー用システムで精製して、176(660mg、収率63%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.90-5.73 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (ddd, J = 10.1, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J = 7.2, 3.2, 1.1 Hz, 2H), 3.61-3.38 (m, 5H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.57 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.42-1.25 (m, 2H), 1.24-1.11 (m, 6H), 0.89 (td, J = 7.3, 1.3 Hz, 3H), 0.61 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H)

), 0.28 (dt, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.8, 170.0, 164.0, 162.7, 88.7, 78.8, 77.4, 77.1, 76.8, 73.7, 57.8, 50.9, 34.6, 34.2, 23.8, 19.0, 15.2, 15.1, 13.5, 9.4, 3.3 (x2).

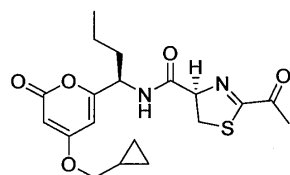
MS (ES⁺): m/z 489.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0878】

177の合成

【0879】

【化258】



177

【0880】

176(75mg、0.16mmol)にペンタン(8.4mL)及びギ酸(5.6mL)を加えた。混合物を1時間攪拌し、次いで、トルエンを加えて反応物をクエンチした。揮発物を真空下で蒸発させ、粗製物をトルエンと共に2回同時蒸発させた。粗製物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :EtOAc)により精製して、177(23mg、収率40%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 10.9, 10.2$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.77 (td, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 2H), 3.68-3.48 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.95-1.69 (m, 2H), 1.48-1.17 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.66 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 2H), 0.33 (td, $J = 4.7, 2.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 192.9, 172.8, 170.1, 169.4, 164.1, 161.8, 100.8, 88.9, 80.1, 73.9, 51.3, 34.8, 34.2, 26.3, 19.1, 13.6, 9.4, 3.4 (x2).

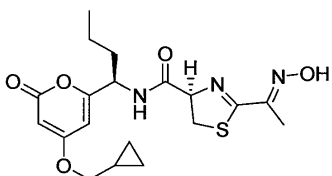
MS (ES⁺): m/z 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 415.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0881】

178の合成

【0882】

【化259】



178

【0883】

EtOH(0.6mL)及び H_2O (0.6mL)中の177(22mg、0.056mmol)の溶液に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (10mg、0.14mmol)及び NaOAc (20mg、0.24mmol)を23℃で加え、23℃で一晩攪拌した。次いで、エタノールを蒸発させた。水性の残留物をブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発させた。得られた残留物をC

ombiFlashによりシリカゲル($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$)で精製して、178(14mg、収率61%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.17 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 9.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 2H), 3.54-3.35 (m, 2H), 2.16 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 1.96-1.70 (m, 2H), 1.59-1.34 (m, 2H), 0.98 (dt, $J = 10.4, 7.3$ Hz, 3H), 0.71-0.60 (m, 2H), 0.44-0.30 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 171.4, 171.3, 170.9, 165.5, 164.0, 151.5, 99.7, 87.7, 78.7, 74.0, 73.9, 50.9, 33.8, 32.7, 18.8, 12.4, 9.6, 9.0, 2.2.

MS (ES⁺): m/z 408.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 430.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0884】

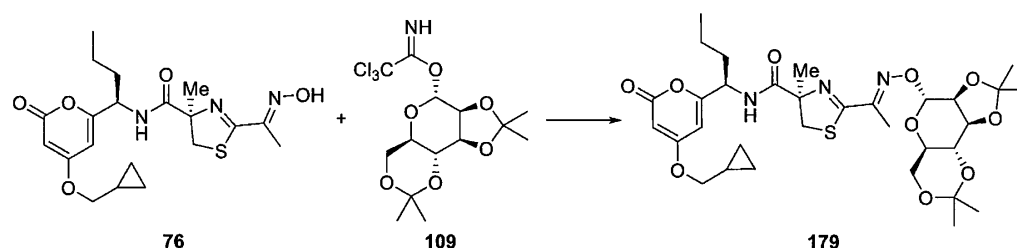
(実施例21)

式Iの追加の化合物の合成

スキーム33は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【0885】

【化260】



スキーム33

【0886】

179の合成

23°Cの CH_2Cl_2 (3.5mL)中で $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (9mg;0.024mmol)及び AgOTf (12mg;0.047mmol)を5分間攪拌することにより調製された CH_2Cl_2 中の $\text{Pd}(\text{PhCN})(\text{OTf})_2$ 触媒の新たに調製した原液(700 μL ;5% mol)を23°Cの CH_2Cl_2 (500 μL)中の109(37mg;0.0091mmol)及び76(50mg;0.139mmol)の溶液に加えた。反応混合物を23°Cで一晩攪拌し、次いで、ベンゼン(1mL)で処理し、クロマトグラフィーカラム(SiO_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 10:0→98.2:1.8)に直接注いだ。この手順に従って、179(31mg、収率51%)が泡状白色固体として(主に α アノマーとして)得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.38 (s, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J = 4.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.37 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 6.0, 3.9$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.73 (q, $J = 8.5, 7.9$ Hz, 1H), 4.38 (dt, $J = 7.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.08 (brs, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.84-3.69 (m, 2H), 3.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 11.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.93-1.71 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.30-1.12 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.66 (m, 2H), 0.33 (dt, $J = 6.0, 4.7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.3, 174.1, 170.3, 170.2, 168.2, 167.5, 164.5, 164.4, 162.4, 162.2, 153.8, 153.1, 112.9, 109.3, 109.0, 108.9, 100.9, 100.7 (x2), 100.6, 89.1 (x2), 89.0 (x2), 84.8, 84.6 (x2), 84.4, 83.3, 83.2, 80.1, 79.8, 74.1, 74.0, 73.8, 73.5, 66.8, 51.2, 51.1, 40.0, 39.9 (x2), 35.0, 34.9, 27

.1, 27.0, 26.1, 26.0, 25.3, 25.2, 24.9, 24.8, 24.7, 24.6, 24.5, 19.2, 13.7 (x2), 12.2 (x2), 11.4, 11.3, 9.6, 9.5, 3.5 (x2).

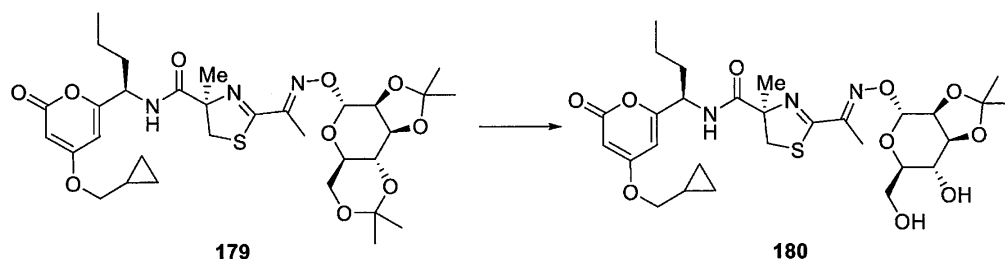
MS (ES⁺): m/z 664.2 [M+H]⁺, 686.3 [M+Na]⁺.

【0887】

スキーム34は、式Iの追加の化合物の合成の一例を示す。

【0888】

【化261】



スキーム34

【0889】

180の合成

179(30mg;0.045mmol)をTFA:CHCl₃:H₂O(2.5:100:1、1.1mL)の混合物に溶解し、23℃で5時間撹拌した。次いで、溶液をトルエン(1.5mL)で希釈し、揮発物を真空同時蒸発させて、ベージュ色の油状粗製物を得た。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH 100:0→90:10)で精製することにより180(18mg、収率66%)をワックス状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 5.9, 4.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.86 (d, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.54 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.64 (m, 2H), 0.34 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.8, 170.1, 167.5, 164.3, 162.1, 153.8, 112.8, 108.6, 100.7, 88.9, 84.5, 84.4, 82.5, 80.5, 73.8, 70.7, 64.3, 51.0, 39.9, 34.8, 29.7, 25.9, 24.8, 24.5, 19.0, 13.6, 12.1, 9.4, 3.4 (x2).

MS (ES⁺): m/z 624.2 [M+H]⁺, 646.3 [M+Na]⁺.

R_f: 0.39 (CH₂Cl₂:MeOH 15:1).

【0890】

スキーム35は、式Iの追加の化合物の合成の一例を示す。

【0891】

10

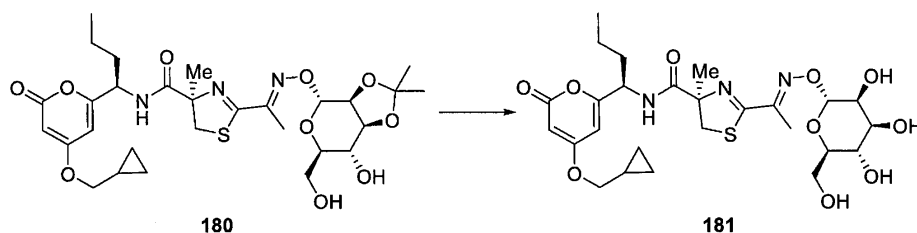
20

30

40

50

【化 2 6 2】



スキーム35

【 0 8 9 2】

181の合成

水性AcOH(80%、1.0mL)中の180(17mg;0.027mmol)の溶液を80℃で4.5時間加熱した。次いで、冷却したら、トルエン(1.5mL)で希釈し、揮発物を真空蒸発させて、ベージュ色の油状粗製物を得た。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH 100:0→90:10)で精製することにより181(14.6mg、収率92%)を薄黄色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO): δ 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.26 (bd, J = 5.3 Hz, 1H), 4.98 (bs, OH), 4.65 (bs, OH), 4.60 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.41 (bs, OH), 4.16 (m, 1H), 4.07 (bs, 1H), 3.92 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.43-1.24 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.57 (dt, J = 9.7, 3.1 Hz, 2H), 0.30 (dt, J = 6.0, 4.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO): δ 172.6, 170.0, 165.9, 164.7, 163.1, 153.2, 111.0, 98.6, 88.0, 84.2, 81.0, 75.4, 73.5, 70.9, 69.1, 63.1, 50.3, 39.6, 33.5, 24.0, 18.8, 13.4, 12.3, 9.4, 3.1.

MS (ES⁺): m/z 584.2 [M+H]⁺, 606.3 [M+Na]⁺.

R_f: 0.16 (CH₂Cl₂:MeOH 15:1).

【 0 8 9 3】

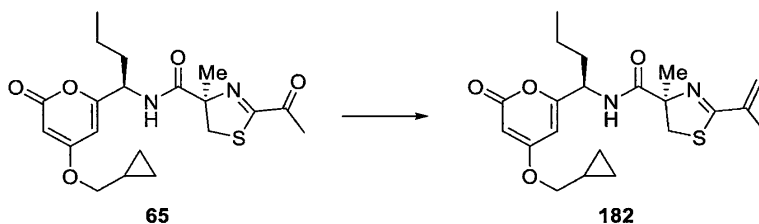
(実施例22)

式Iの追加の化合物の合成

スキーム36は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【 0 8 9 4】

【化 2 6 3】



スキーム36

10

20

30

40

50

【0895】

THF(0.7mL)中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド(58mg、0.28mmol)の溶液にnBuLi(0.175mL、1.6M、0.28mmol)を23℃で滴加した。黄色懸濁液を2.5時間攪拌し、THF(0.4mL)中の65(55mg、0.14mmol)の溶液を加えた。2時間後、反応物を3時間還流させ、次いで23℃で一晩攪拌した。反応物をNH₄Clの水性飽和溶液でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。粗製物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:EtOAc)により精製して、182を含む分画(7mg)を得た。次いで、この分画をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc)により精製して、182(4mg、収率7%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.91 (dt, J = 2.2, 0.5 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.71 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.83-3.68 (m, 2H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 11.5, 0.6 Hz, 1H), 2.09 (dt, J = 1.5, 0.7 Hz, 3H), 1.95-1.66 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.44-1.18 (m, 3H), 1.00-0.90 (m, 3H), 0.73-0.57 (m, 2H), 0.33 (q, J = 5.2 Hz, 2H).

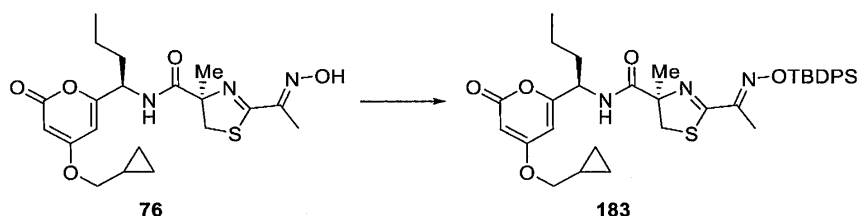
MS (ES⁺): m/z 405.2 [M+H]⁺, 427.3 [M+Na]⁺.

【0896】

スキーム37は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【0897】

【化264】



スキーム37

【0898】

DMF(0.2mL)中の76(80mg、0.19mmol)の溶液にClTBBDPS(52μL、0.199mmol)をゆっくり加え、次いで、DMAPの結晶を23℃に加えた。反応混合物を23℃で一晩攪拌した。次いで、これをCH₂Cl₂で希釈することによりクエンチし、0.5M HCl及びNaClの水性飽和溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗製物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:EtOAc)により精製して、183(119mg、収率91%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.73-7.64 (m, 4H), 7.46-7.30 (m, 6H), 6.06 (d, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 7.2, 3.0 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.51-1.16 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.72-0.39 (m, 2H), 0.30 (dt, J = 4.7, 1.3 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 176.2, 172.6, 166.7, 165.3, 159.1, 136.5, 134.1, 131.1, 128.8, 101.1, 89.3, 85.8, 75.3, 61.5, 52.3, 40.7, 35.3, 27.6, 25.0, 20.4, 20.3, 14.5, 13.9, 12.0, 10.4, 3.7.

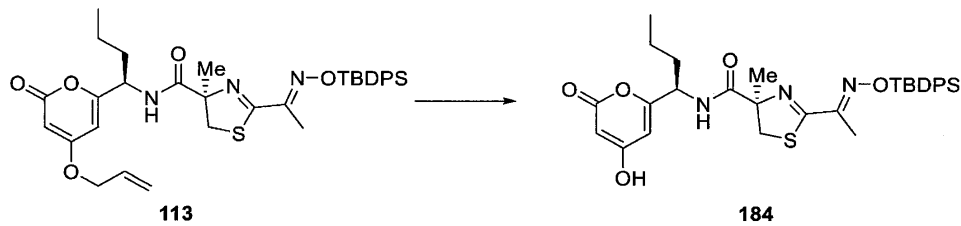
MS (ES⁺): m/z 660.3 [M+H]⁺, 682.3 [M+Na]⁺.

【0899】

スキーム38は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【0900】

【化265】



スキーム38

10

【0901】

CH₂Cl₂(4.1mL)中の113(106mg)の溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(9mg)、酢酸(47μL)及び水素化トリブチルスズ(265μL)を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、シリカゲルカラムに注いで精製した。ヘキサン:EtOAc 100:0→0:100で溶離して、184(収率>100%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76-7.67 (m, 4H), 7.45-7.32 (m, 6H), 6.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.99-1.77 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.45-1.27 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

20

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 175.4, 170.5, 169.1, 165.7, 162.5, 157.1, 135.5, 132.8, 132.7, 129.9, 127.6 (x2), 101.4, 91.3, 83.9, 51.6, 39.5, 34.3, 27.1, 24.5, 19.5, 19.1, 13.6, 11.8.

【0902】

(実施例23)

式Iの追加の化合物の合成

スキーム39は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

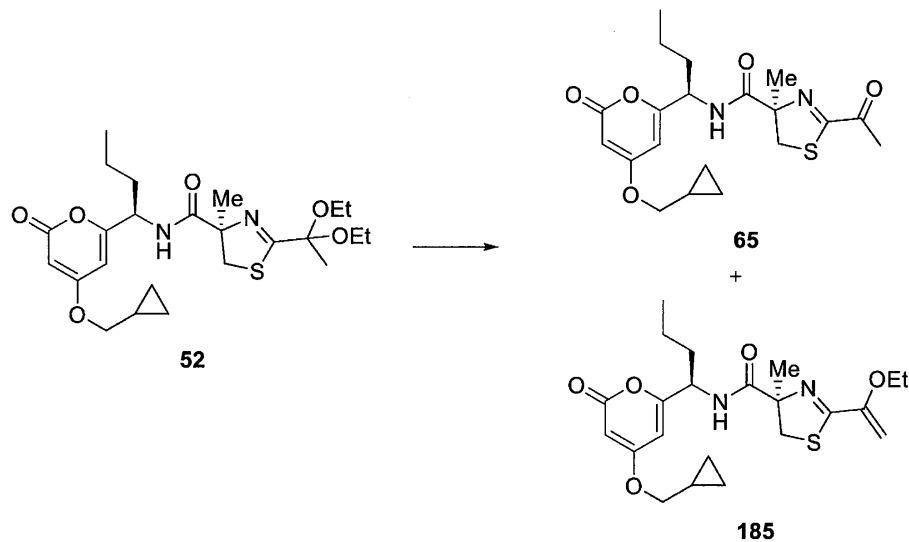
30

【0903】

40

50

【化 2 6 6】



スキーム39

【0904】

185の合成

1,4-ジオキサン(4mL、4M、16mmol)中の52(138mg、0.29mmol)及びHClの混合物を23°Cで60分間攪拌し、揮発物を蒸発乾固した。粗製物をトルエンと共に数回同時蒸発させて酸を除去した。得られた残留物を分取HPLC内で精製して65(30mg、25%)及び185(15mg、12%)を得る一方、50mgの出発材料を回収した。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.72 (td, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.90 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.27-1.19 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.75-0.51 (m, 2H), 0.37-0.22 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.4, 170.1, 167.2, 164.3, 162.8, 153.5, 100.2, 90.4, 88.8, 84.8, 73.7, 64.5, 51.0, 40.7, 34.6, 29.7, 24.6, 19.0, 14.7, 13.6, 9.4, 3.4.

MS (ES⁺): m/z 435.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 457.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

【0905】

(実施例24)

式IIの追加の中間体の合成

スキーム40は、式IIの中間体の合成の更なる例を示す。

【0906】

10

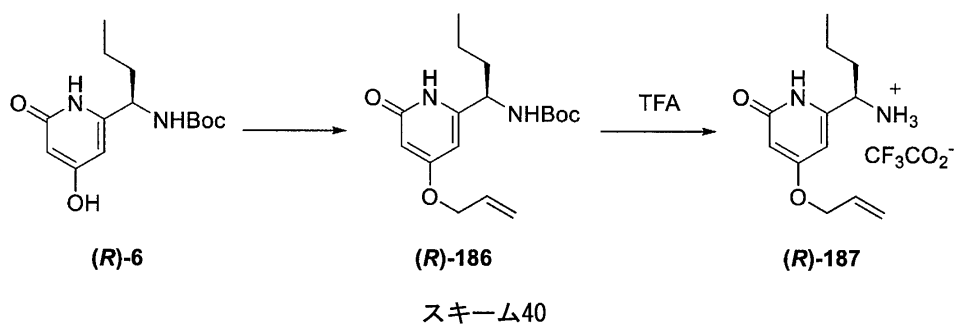
20

30

40

50

【化 2 6 7】



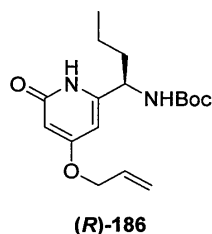
10

【0907】

(R)-186の合成

【0908】

【化 2 6 8】



20

【0909】

アセトン(4mL)中の(R)-6(50mg、0.2mmol)及び K_2CO_3 (37mg、0.3mmol)の懸濁液に3-ブロモプロパ-1-エン(15 μ L、0.2mmol)を23℃で滴加した。反応混合物を40℃で23時間攪拌し、23℃まで冷却し、濾過した。濾液を蒸発乾固し、残留物をEtOAcに溶解し、 H_2O (2 $\times$ 100mL)及びNaClの水性飽和溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、EtOAc)して、(R)-186(16mg、収率29%)を得た。

30

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.10-5.95 (m, 2H), 5.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.41 (dq, J = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 5.30 (dq, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 5.04-4.94 (m, 2H), 4.56 (dt, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 1.62 (tt, J = 13.7, 6.2 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.32-1.20 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
 ^{13}C NMR (10 MHz, CD_3OD): δ 170.9, 167.9, 152.9, 136.6, 133.3, 118.6, 99.0, 96.6, 80.8, 70.2, 53.4, 37.7, 28.7, 20.5, 13.9.

40

MS (ES $^+$): m/z 323.3 [$M+H$] $^+$.

R_f: 0.18 (EtOAc).

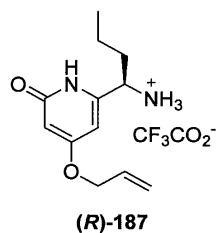
【0910】

(R)-187の合成

【0911】

50

【化 2 6 9】



10

【 0 9 1 2 】

CH₂Cl₂(7.2mL)中の(R)-146(658mg、2.04mmol)の溶液にTFA(24.5mL)を加えた。23°Cで2時間攪拌した後、反応混合物を蒸発乾固して粗製物(R)-187(652mg、収率95%)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.53 (s, 1H), 6.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.11-5.93 (m, 3H), 5.48-5.37 (m, 2H), 5.36-5.26 (m, 2H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.68 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 3H), 4.16 (dt, J = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 3.37-3.25 (m, 7H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.43 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.29 (s, 1H), 1.25-1.13 (m, 0H), 1.05-0.84 (m, 7H).

20

【 0 9 1 3 】

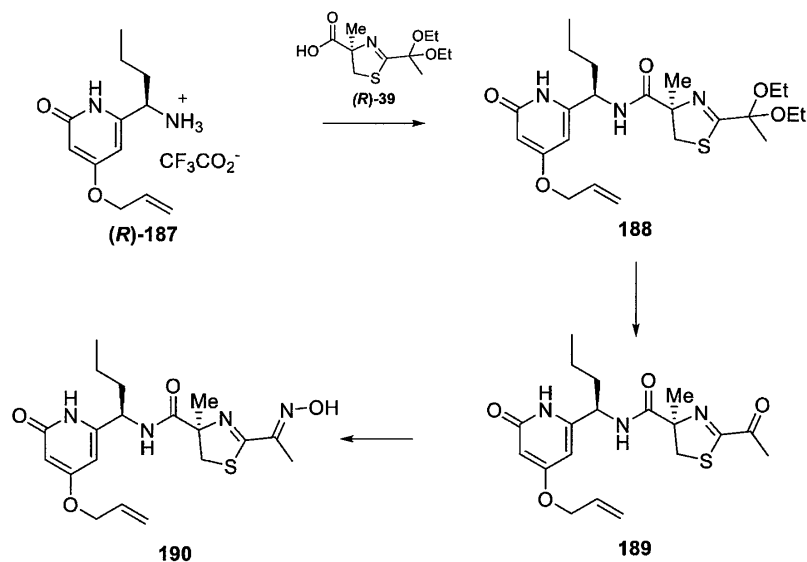
(实施例 25)

式Iの追加の化合物の合成

スキーム41は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【 0 9 1 4 】

【化 2 7 0】



30

40

スキーム41

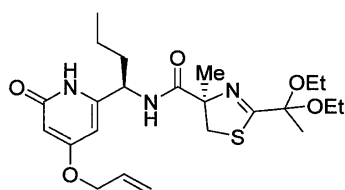
【 0 9 1 5 】

188の合成

【 0 9 1 6 】

50

【化 2 7 1】



188

10

【0 9 1 7】

(R)-187(552mg、1.7mmol)及び(R)-39(452mg、1.7mmol)の混合物をトルエンと共に蒸発させ、次いで、HATU(657mg、1.7mmol)及びHOAt(237mg、1.7mmol)を加えた。反応フラスコを排気し、N₂で充填し、CH₂Cl₂(12mL)及びDIPEA(1.2mL、6.9mmol)をシリンジを介して加えた。混合物を23℃で16時間攪拌した。次いで、これをCH₂Cl₂で希釈した後、0.5N HClで2回及びNaClの水性飽和溶液で1回洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残留物をシリカゲル(CH₂Cl₂:EtOAc)によるフラッシュクロマトグラフィー用システムで精製して、188(517mg、収率64%)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.09 (dd, J = 2.4, 0.5 Hz, 1H), 6.08-5.96 (m, 1H), 5.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.45-5.35 (m, 1H), 5.33-5.25 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.69-3.46 (m, 4H), 3.23 (d, J = 11.8, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.48-1.32 (m, 2H), 1.20 (m, 6H), (0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

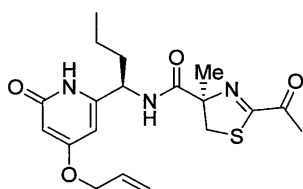
【0 9 1 8】

189の合成

【0 9 1 9】

【化 2 7 2】

30



189

40

【0 9 2 0】

188(517mg、1.11mmol)、ペンタン(27mL)及びギ酸(18mL)の混合物を2時間激しく攪拌し、揮発物を蒸発させた。粗製物をCH₂Cl₂/トルエンの混合物と共に数回蒸発させてギ酸を除去した。粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:EtOAc)により精製して、189(350mg、収率80%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.08-5.93 (m, 2H), 5.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.45-5.34 (m, 1H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.54 (dt, J = 5.5, 1.6 Hz, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.49-1.25 (m, 2H), 1.01-0.96 (m, 3H).

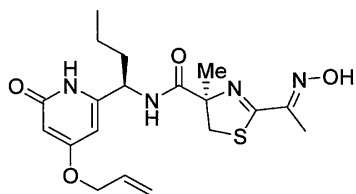
50

【 0 9 2 1 】

190の合成

【 0 9 2 2 】

【化 2 7 3】



190

【 0 9 2 3 】

189(346mg、0.88mmol)、エタノール(9.7mL)、H₂O(9.7mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(430mg、6.2mmol)及びNaOAc(290mg、3.5mmol)の混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで、エタノールを蒸発させ、NaClの水性飽和溶液を加え、水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。粗製物をシリカゲルでクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:メタノール)して、190(242mg、収率67%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6.13-5.94 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.39 (dp, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dp, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 5.3, 1.5 Hz, 2H), 3.48 (dd, J = 11.5, 1.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.5, 1.1 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.52 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.52-1.36 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 2H), 0.99 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.7, 170.7, 170.5, 167.9, 152.9, 151.1, 133.3, 118.6, 99.9, 97.0, 85.5, 70.2, 52.3, 40.7, 36.7, 24.8, 20.5, 13.8, 11.0.

MS (ES⁺): m/z 407.1 [M+H]⁺.

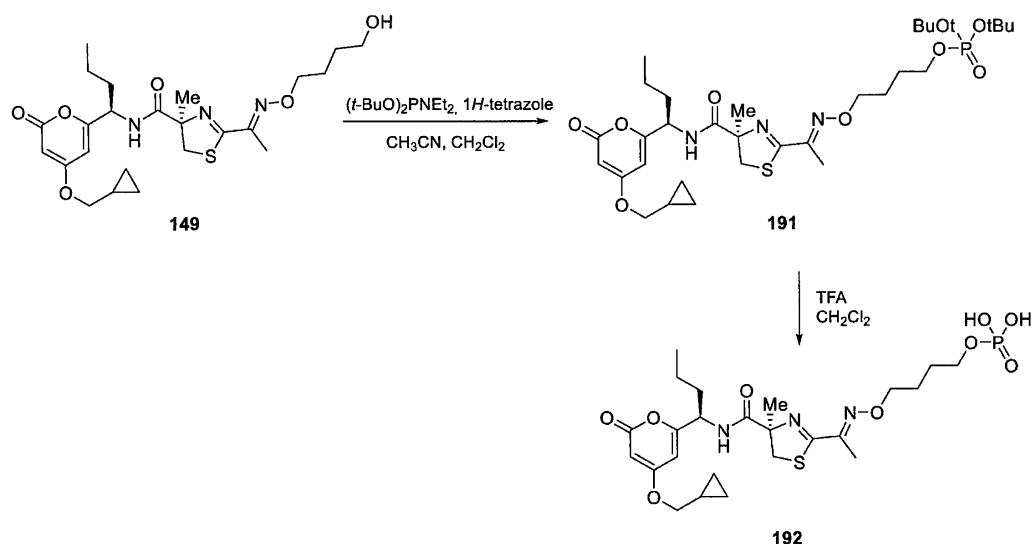
R_f: 0.33 (CH₂Cl₂:MeOH 9:1).

【 0 9 2 4 】

スキーム42は、式Iの化合物の合成の更なる例を示す。

【 0 9 2 5 】

【化 2 7 4】



【0926】

191の合成

無水 CH_3CN (4.50 mL) 及び無水 CH_2Cl_2 (4.50 mL) 中の149 (54 mg、0.110 mmol) の溶液に1H-テトラゾール (3 mL、1.317 mmol) 及び $(t\text{-BuO})_2\text{PNEt}_2$ (0.150 mL、0.550 mmol) を23℃で加えた。反応混合物を23℃で1時間攪拌し、次いで、70% $t\text{BuOOH}$ 溶液 (2.20 mL、15.37 mmol) を加え、混合物を23℃で一晩攪拌した。NaHSO₃ の10% 水性溶液 (5 mL) を加え、混合物を15分間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (3×10 mL) で抽出し、 H_2O (1×10 mL) で洗浄した。有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発させた。得られた残留物をCombiFlashにより SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 1:1) 中で精製して、191 (50 mg、収率67%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.01 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.47 (s, 18H), 1.44-1.10 (m, 3H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.76-0.50 (m, 2H), 0.44-0.27 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 174.8, 171.2, 168.0, 165.3, 163.8, 151.6, 99.7, 87.9, 84.2, 82.8, 82.7, 74.5, 73.9, 66.7, 66.7, 50.7, 39.2, 33.9, 28.8 (x2), 26.5, 26.4, 25.3, 23.5, 18.9, 12.5, 10.4, 9.0, 2.3.

MS (ES⁺): m/z 686.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0927】

192の合成

CH_2Cl_2 (13 mL) 中の191 (150 mg、0.219 mmol) の溶液にTFA (0.385 mL、5.03 mmol) を加えた。反応混合物を23℃で1時間攪拌した。混合物を蒸発乾固し、トルエンと共に数回同時蒸発させた。得られた残留物を分取HPLC (SunFire 5% $\rightarrow$ 100% CH_3CN + 0.04% TFA) 内で精製して、192 (110 mg、収率88%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.26 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.59 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.94-1.71 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.52-1.46 (m, 1H)

), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.41-0.32 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 174.9, 171.3, 168.0, 165.4, 163.8, 151.7, 99.7, 87.8, 84.3, 74.5, 73.9, 65.9 (x2), 50.7, 39.3, 33.8, 26.7, 26.6, 25.1, 23.5, 18.8, 12.4, 10.3, 8.9, 2.2.

MS (ES⁺): m/z 574.2 [M+H]⁺, 596.2 [M+Na]⁺.

【0928】

(実施例26)

抗腫瘍活性の検出のためのバイオアッセイ

このアッセイの狙いは、試験されているサンプルのin vitroの細胞増殖抑制(腫瘍細胞増殖を遅延又は停止させる能力)又は細胞障害(腫瘍細胞を死滅させる能力)活性を評価することである。

【0929】

【表3】

細胞株

名称	ATCC 番号 (該当する場合)	種	組織	特徴
A549	CCL-185	ヒト	肺	肺癌(NSCLC)
HT29	HTB-38	ヒト	結腸	結腸直腸腺癌
MDA-MB-231	HTB-26	ヒト	乳房	乳腺癌
PSN-1	参照 1	ヒト	膵臓	膵臓腺癌

参照 1 Yamada, T.等(1986)、Establishment of a human pancreatic adenocarcinoma cell line (PSN-1) with amplifications of both c-myc and activated c-Ki-ras by a point mutation、Biochem. Biophys. Res. Commun.、140 巻、167～173 頁。

【0930】

SRB比色アッセイを使用した細胞障害活性の評価

細胞増殖及び細胞生存率を定量的に測定できるように、スルホローダミンB(SRB)反応を使用した比色アッセイを適合させた(V. Vichai及びK. Kirtikara (2006)、Nature Protoc.、1巻、1112～1116頁により記載された技法に従う。)

【0931】

この形態のアッセイでは96ウェル細胞培養マイクロプレートを使用する。この研究において使用されたすべての細胞株は、特に記載のない限りアメリカンタイプカルチャーコレクション(ATCC)から得ており、異なる型のヒトがん由来する。

【0932】

10%ウシ胎児血清(FBS)、2mM L-グルタミン、100U/mLペニシリン及び100U/mLストレプトマイシンを追加したダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)(A549、HT-29及びMDA-MB-231の場合)又はRPMI(PSN-1の場合)中で37℃、CO₂ 5%及び湿度98%で細胞を維持した。実験のために、トリプシン処理を使用してサブコンフルエントな培養から細胞を回収し、計数及びプレーティングの前に新鮮な培地に再懸濁した。

【0933】

細胞を150 μL のアリコートで 5×10^3 細胞/ウェルで96ウェルマイクロタイタープレー

トに播種し、無薬物培地中でプレート表面に18時間(一晚)付着させた。その後、各細胞株の1枚の対照(未処理)プレートを(以下で説明する通り)固定し、時間ゼロ基準値に使用した。次いで、10段階希釈(10~0.00262 $\mu\text{g/mL}$ の範囲の濃度)及び三つ組の培養(DMSOの最終濃度が1%)を使用して試験化合物(完全培養培地で調製された4倍濃縮化合物原液の50 μL アリコート)で培養プレートを処理した。72時間の処理後、SRB手法を使用することにより抗腫瘍効果を測定した。簡潔には、細胞をPBSで2回洗浄し、室温の1%グルタルアルデヒド溶液中で15分間固定し、PBS中で2回すすぎ、0.4% SRB溶液中で室温で30分間染色した。次いで、細胞を1%酢酸溶液で数回すすぎ、室温で空気乾燥した。次いで、SRBを10mMトリズマ塩基溶液中で抽出し、自動分光光度プレートリーダーで490nmで吸光度を測定した。NCIアルゴリズム(Boyd MR及びPaull KD., Drug Dev. Res., 1995年、34巻、91~104頁)を適用することにより、細胞増殖及び細胞生存に対する効果を推定した。

10

【0934】

三つ組の平均 $\pm$ SDを使用して、4パラメータロジスティック曲線に対して非線形回帰分析を使用して用量-反応曲線を自動的に作成した。自動補間により3つの参照パラメータを計算した(NCIアルゴリズム):GI₅₀=対照培養と比べて50%の細胞増殖阻害を生じる化合物濃度;TGI=対照培養と比べた総細胞増殖阻害(細胞増殖抑制効果)、及びLC₅₀=50%の正味細胞死滅(細胞障害効果)を生じる化合物濃度。

【0935】

Table 3(表4)は、本発明の化合物の生物活性(GI₅₀)に関するデータ(GI₅₀値)を示す。

20

【0936】

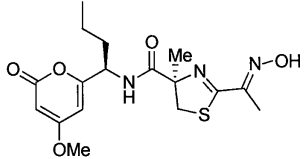
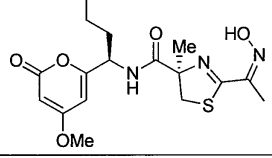
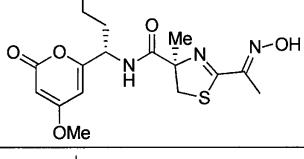
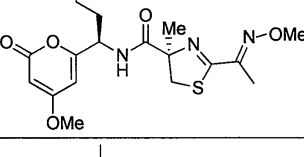
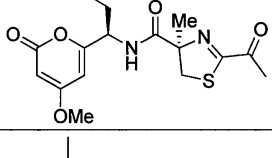
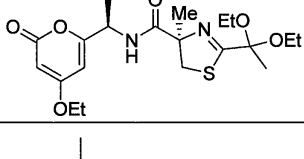
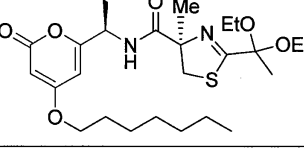
30

40

50

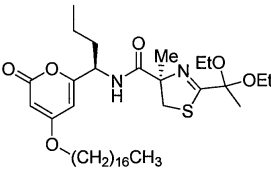
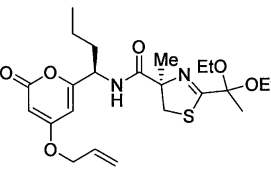
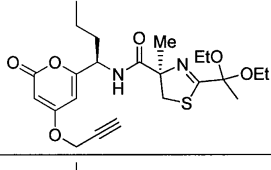
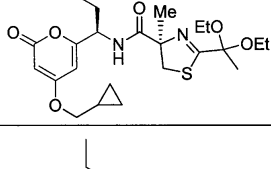
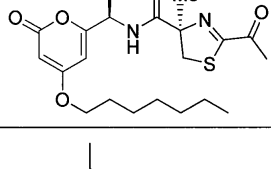
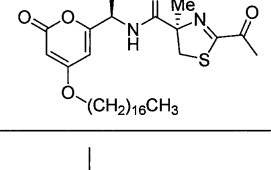
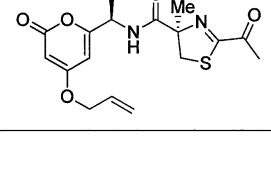
【表 4 A】

Table 3. 細胞障害性アッセイ-活性データ (GI₅₀ モル濃度)

化合物	GI ₅₀ (M)			
	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
1 	1.15E-08	1.44E-08	3.41E-08	2.88E-08
1a 	1.44E-07	1.52E-07	2.04E-07	3.41E-07
epi-1 	2.88E-06	3.41E-06	3.93E-06	5.77E-06
2 	2.53E-07	2.12E-07	4.30E-07	3.29E-07
42 	2.46E-05	8.73E-06	4.64E-06	5.19E-06
46 	2.42E-06	2.18E-06	1.52E-06	4.62E-06
48 	3.43E-06	2.29E-06	2.29E-06	2.10E-06

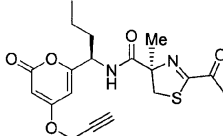
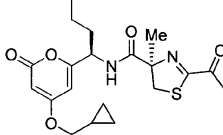
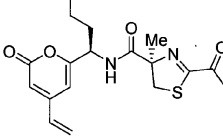
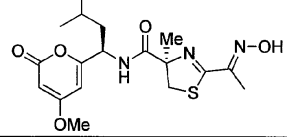
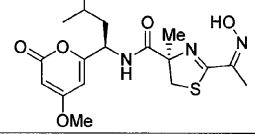
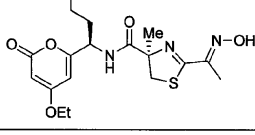
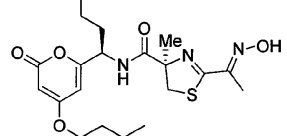
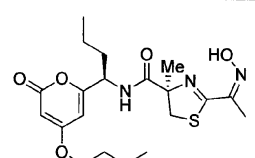
【 0 9 3 7 】

【表 4 B】

化合物		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
49		1.34E-06	9.32E-07	1.50E-06	1.46E-06
50		6.43E-07	5.14E-07	5.36E-07	8.14E-07
51		3.44E-07	2.15E-07	3.23E-07	3.66E-07
52		1.27E-06	1.21E-06	1.29E-06	1.77E-06
61		1.84E-06	1.40E-06	1.44E-06	1.73E-06
62		1.61E-06	1.10E-06	1.69E-06	1.64E-06
63		8.15 E-07	5.10 E-07	4.84 E-07	4.08 E-07

【 0 9 3 8 】

【表 4 C】

化合物		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
64		9.99E-08	6.15E-08	5.38E-08	7.17E-08
65		1.89E-06	1.08E-06	1.03E-06	1.25E-06
68		1.10E-05	9.10E-06	6.62E-06	4.69E-06
69		2.20E-06	1.59E-06	1.62E-06	1.52E-06
69a		5.06E-06	3.79E-06	4.55E-06	6.32E-06
70		1.44E-08	1.49E-08	2.38E-08	1.49E-08
71		7.08E-09	7.56E-09	1.44E-08	1.04E-08
71a		1.65E-08	1.70E-08	3.54E-08	3.07E-08

【 0 9 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 4 D】

化合物		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
72		2.58E-08	3.01E-08	3.01E-08	2.15E-08
72a		1.10E-07	1.83E-07	1.03E-07	1.25E-07
73		3.80E-07	3.96E-07	3.30E-07	3.47E-07
73a		6.44E-08	6.27E-08	6.60E-08	5.94E-08
74		4.17E-09	2.94E-09	4.91E-09	3.19E-09
74a		8.10E-09	7.61E-09	9.82E-09	1.25E-08
75		1.01E-09	9.62E-10	1.38E-09	1.18E-09

10

20

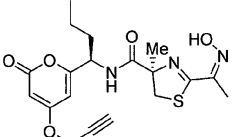
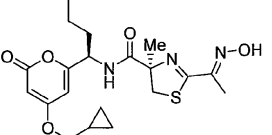
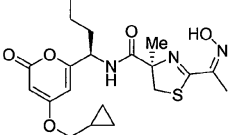
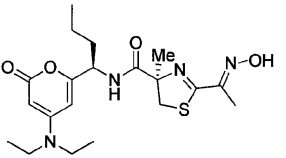
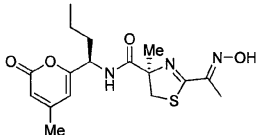
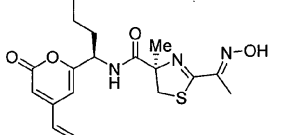
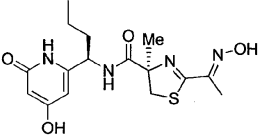
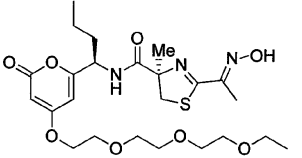
30

40

【 0 9 4 0 】

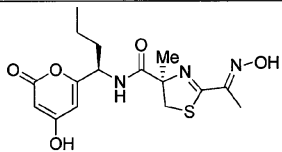
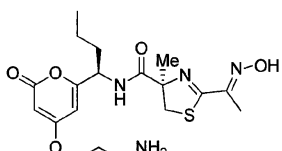
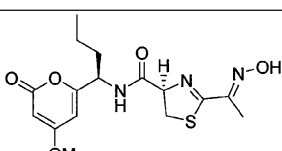
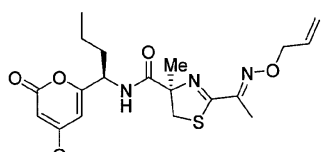
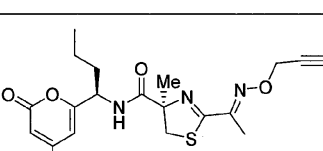
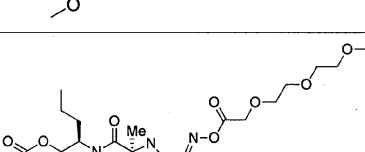
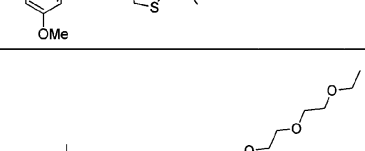
50

【表 4 E】

化合物		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
75a		2.12E-09	1.18E-09	2.71E-09	2.00E-09
76		3.56E-09	3.80E-09	3.80E-09	3.08E-09
76a		3.80E-09	4.27E-09	4.51E-09	4.51E-09
77		2.15E-06	1.18E-06	1.96E-06	2.37E-06
78		2.49E-08	4.38E-08	4.38E-08	3.28E-08
79		4.24E-07	3.97E-07	3.44E-07	4.77E-07
82		1.64E-06	4.91E-07	1.12E-06	3.55E-07
87		5.69E-06	5.50E-06	6.82E-06	7.01E-06

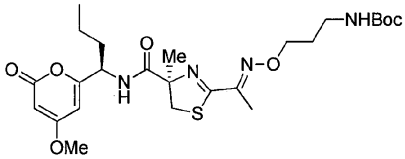
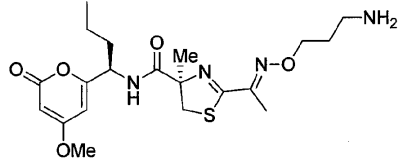
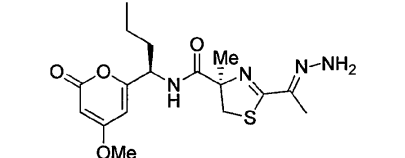
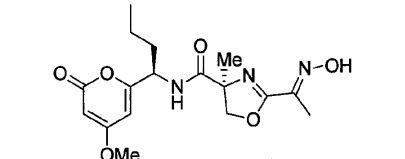
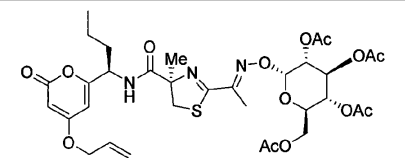
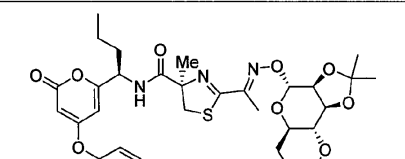
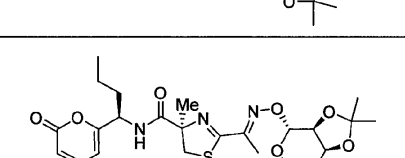
【 0 9 4 1 】

【表 4 F】

化合物		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
88		2.04E-05	1.14E-05	2.18E-05	1.88E-05
89		1.65E-05	8.95E-06	5.89E-06	6.36E-06
92		1.55E-06	1.28E-06	9.53E-07	9.53E-07
93		2.14E-08	2.35E-08	3.80E-08	2.85E-08
94		3.58E-08	2.26E-08	3.58E-08	3.58E-08
95		2.03E-08	4.06E-08	4.43E-08	3.32E-08
96		1.77E-06	1.51E-06	2.95E-06	2.22E-06

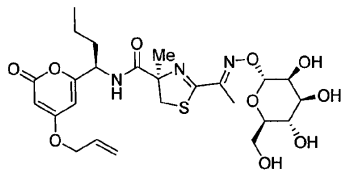
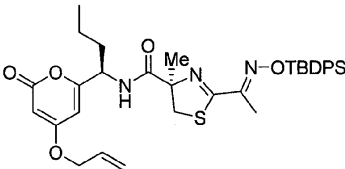
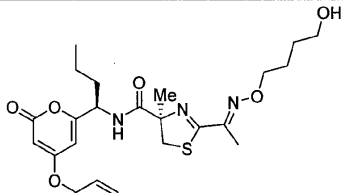
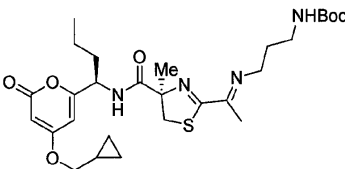
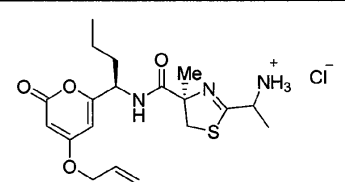
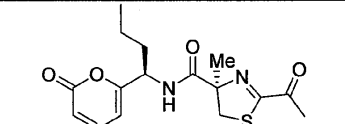
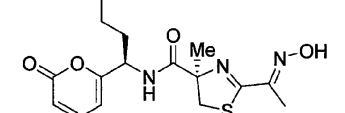
【 0 9 4 2 】

【表 4 G】

化合物	GI ₅₀ (M)			
	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
97 	6.31 E-07	5.94E-07	1.15E-06	8.35 E-07
98 	2.21E-08	2.51E-08	3.42E-08	2.74E-08
99 	5.78E-07	4.47E-07	6.57E-07	9.20E-07
106 	1.01E-06	7.12E-07	8.76E-07	1.56E-06
107 	5.29E-08	5.29E-08	7.86E-08	6.10E-08
110 	4.31E-08	3.69E-08	7.85E-08	5.69E-08
111 	2.62E-08	2.46E-08	2.95E-08	3.77E-08

【 0 9 4 3 】

【表 4 H】

化合物		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
112		4.04E-06	1.11E-06	2.11E-06	1.23E-06
113		1.52E-08	5.57E-09	8.36E-09	1.47E-08
115		1.11E-08	5.84E-09	1.19E-08	1.36E-08
116		3.02E-07	2.49E-07	1.95E-07	3.02E-07
117		3.02E-06	3.49E-06	4.65E-06	4.88E-06
127		>2.97E-05	1.40E-05	8.62E-06	1.87E-05
128		9.11E-08	1.05E-07	2.85E-07	8.82E-08

【 0 9 4 4 】

10

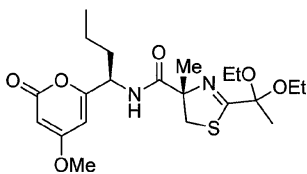
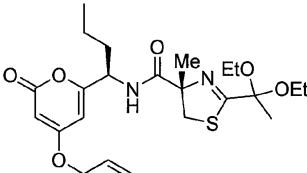
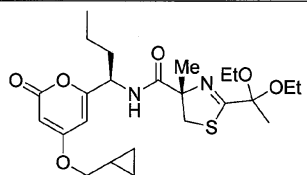
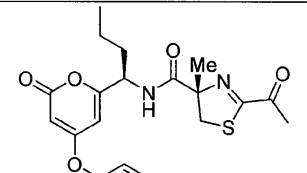
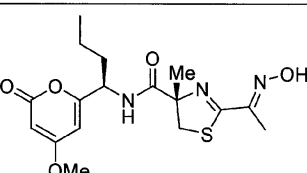
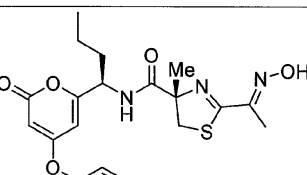
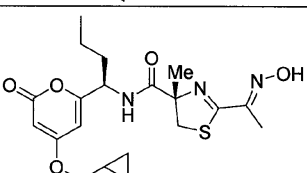
20

30

40

50

【表 4 I】

化合物		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
129		6.13E-06	3.63E-06	3.86E-06	5.45E-06
130		2.14E-07	2.06E-07	3.64E-07	3.64E-07
131		2.08E-07	1.96E-07	3.33E-07	3.12E-07
133		9.43E-06	4.59E-06	3.82E-06	5.61E-06
135		2.46E-06	1.26E-06	2.33E-06	1.26E-06
136		7.12E-08	8.59E-08	7.85E-08	8.10E-08
137		1.26E-07	1.09E-07	1.49E-07	1.45E-07

【 0 9 4 5 】

10

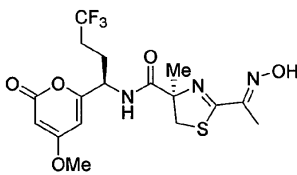
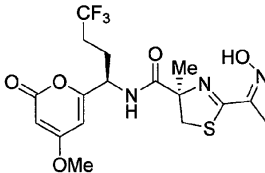
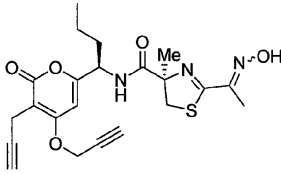
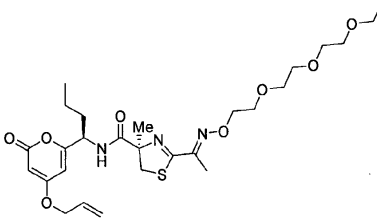
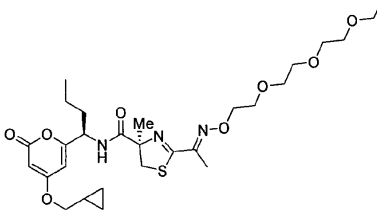
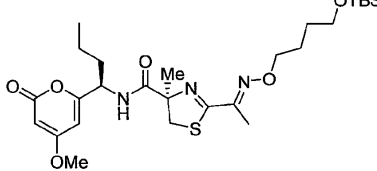
20

30

40

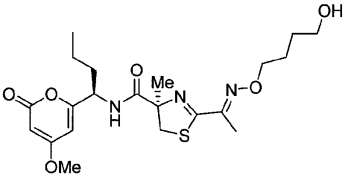
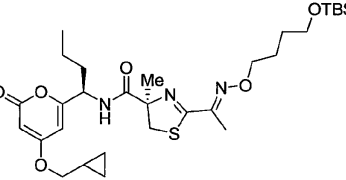
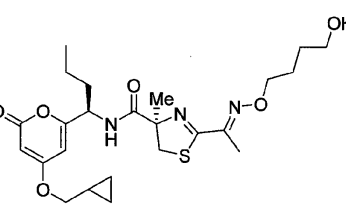
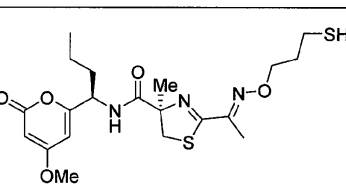
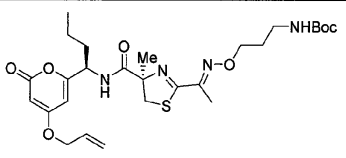
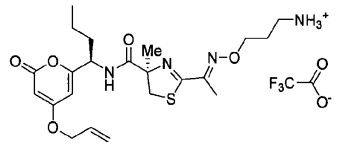
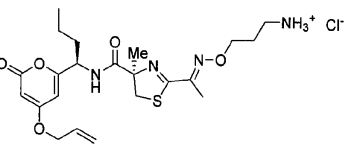
50

【表 4 J】

化合物		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
140		6.66E-07	3.44E-07	4.59E-07	6.43E-07
140a		2.53E-06	1.52E-06	2.27E-06	2.76E-06
141		2.25E-07	1.78E-07	2.48E-07	3.38E-07
144		7.22E-08	6.52E-08	1.62E-07	1.25E-07
145		4.81E-08	6.19E-08	1.22E-07	1.12E-07
146		1.94E-06	1.02E-06	2.82E-06	2.11E-06

【 0 9 4 6 】

【表 4 K】

化合物		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
147		1.48E-07	1.37E-07	2.87E-07	2.43E-07
148		2.63E-07	5.92E-08	2.47E-07	2.96E-07
149		6.69E-09	6.28E-09	8.91E-09	1.36E-08
151		8.56E-07	5.05E-07	1.34E-06	1.21E-06
152		1.95E-08	1.95E-08	2.66E-08	2.13E-08
153		3.98E-09	3.380E-09	4.32E-09	3.98E-09
154		4.79E-09	5.59E-09	6.79E-09	7.78E-09

【 0 9 4 7 】

10

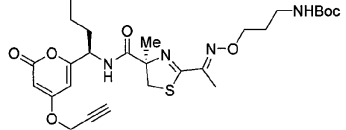
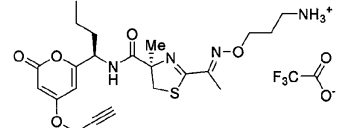
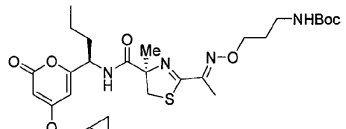
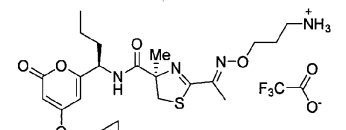
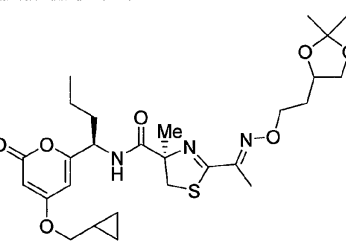
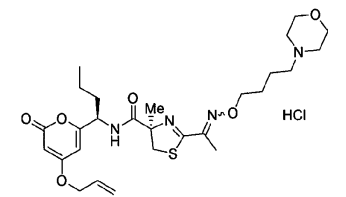
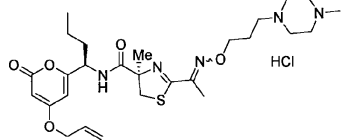
20

30

40

50

【表 4 L】

化合物	GI ₅₀ (M)			
	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
155 	3.74E-08	4.09E-08	7.48E-08	7.30E-08
156 	1.28E-09	2.43E-09	2.60E-09	2.43E-09
157 	5.37E-09	5.02E-09	5.37E-09	5.54E-09
158 	5.43E-09	6.06E-09	1.21E-08	6.27E-09
159 	4.91E-08	6.37E-08	6.73E-08	5.09E-08
161 	4.96E-09	5.47E-09	6.49E-09	5.13E-09
163 	1.61E-08	1.56E-08	1.66E-08	1.64E-08

【 0 9 4 8 】

10

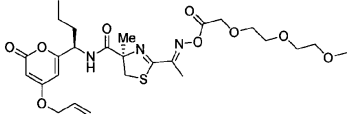
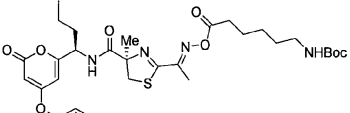
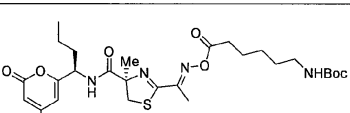
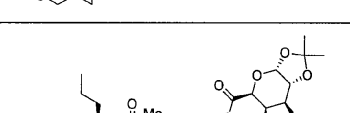
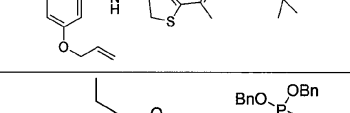
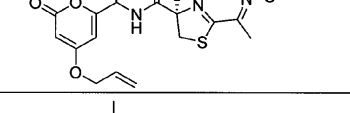
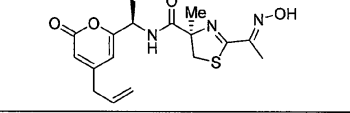
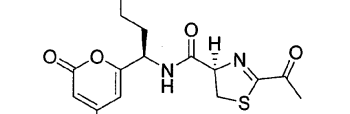
20

30

40

50

【表 4 M】

化合物		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
164		6.52E-09	4.58E-09	7.22E-09	6.52E-09
165		5.48E-09	5.32E-09	7.41E-09	6.44E-09
166		4.73E-09	4.57E-09	7.09E-09	6.30E-09
170		3.01E-09	2.41E-09	5.57E-09	2.71E-09
172		8.09E-08	5.69E-08	1.08E-07	1.00E-07
175		5.36E-08	1.10E-07	2.55E-07	3.83E-07
177		2.27E-06	1.55E-06	1.61E-06	> 2.55E-05
178		4.17E-08	7.61E-08	4.91E-08	3.68E-08

【 0 9 4 9 】

10

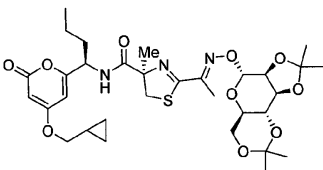
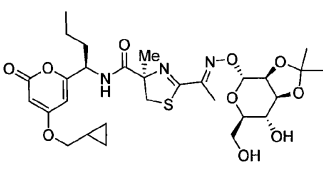
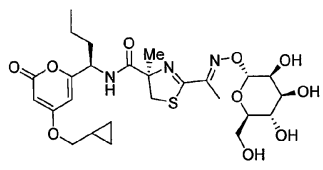
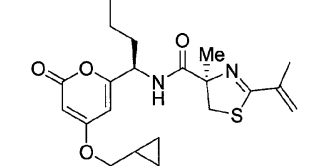
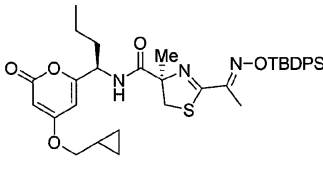
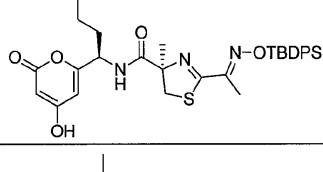
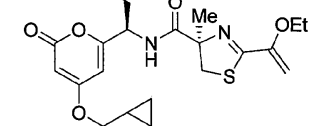
20

30

40

50

【表 4 N】

化合物		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
179		9.04E-09	6.48E-09	1.37E-08	1.43E-08
180		5.93E-07	3.69E-07	4.17E-07	5.29E-07
181		>1.71E-05	4.97E-06	6.34E-06	6.85E-06
182		6.18E-08	7.42E-08	9.15E-08	8.16E-08
183		5.76E-09	5.46E-09	5.00E-09	8.18E-09
184		4.79E-06	2.97E-06	4.46E-06	4.13E-06
185		1.61E-07	2.07E-07	2.28E-07	1.40E-07

【 0 9 5 0 】

10

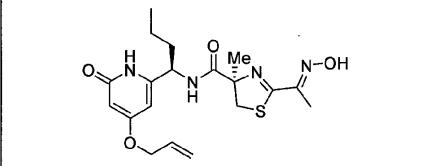
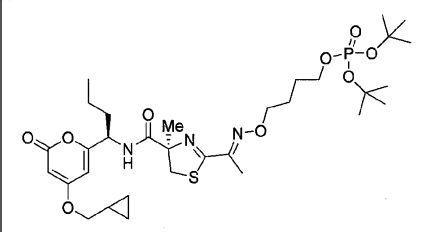
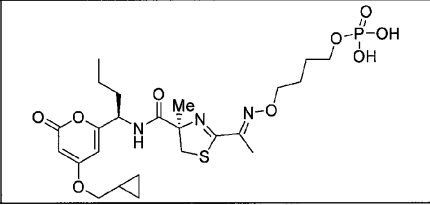
20

30

40

50

【表 40】

化合物		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
190		5.90E-07	2.44E-07	2.39E-07	3.44E-07
191		4.96E-07	5.54E-07	6.12E-07	8.75E-07
192		9.07E-09	7.15E-09	1.64E-08	2.79E-08

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/7056(2006.01)	A 6 1 K	31/7056
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
C 0 7 D	277/12 (2006.01)	C 0 7 D	277/12
C 0 7 D	309/38 (2006.01)	C 0 7 D	309/38
C 0 7 H	9/04 (2006.01)	C 0 7 H	9/04
C 0 7 H	99/00 (2006.01)	C 0 7 H	99/00

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 マリア・ヘスース・マルティン・ロペス

スペイン・E-28770・マドリッド・コルメナル・ヴィエホ・アヴェニータ・デ・ロス・レジエス・1・ポリゴノ・インダストリアル・ラ・ミナ・ファルマ・マール・ソシエダード・アノニマ

(72)発明者 ラケル・ロドリゲス・アセベス

スペイン・E-28770・マドリッド・コルメナル・ヴィエホ・アヴェニータ・デ・ロス・レジエス・1・ポリゴノ・インダストリアル・ラ・ミナ・ファルマ・マール・ソシエダード・アノニマ

(72)発明者 バトリシア・ヘマ・クルス・ロペス

スペイン・E-28770・マドリッド・コルメナル・ヴィエホ・アヴェニータ・デ・ロス・レジエス・1・ポリゴノ・インダストリアル・ラ・ミナ・ファルマ・マール・ソシエダード・アノニマ

(72)発明者 アンドレス・エム・フランセシュ・ソロッソ

スペイン・E-28770・マドリッド・コルメナル・ヴィエホ・アヴェニータ・デ・ロス・レジエス・1・ポリゴノ・インダストリアル・ラ・ミナ・ファルマ・マール・ソシエダード・アノニマ

(72)発明者 マリア・デル・カルメン・クエバス・マルチャンテ

スペイン・E-28770・マドリッド・コルメナル・ヴィエホ・アヴェニータ・デ・ロス・レジエス・1・ポリゴノ・インダストリアル・ラ・ミナ・ファルマ・マール・ソシエダード・アノニマ

審査官 藤代 亮

(56)参考文献 Journal of Natural Products, 81(2), 2018年, 292-297

Journal of Heterocyclic Chemistry, 1985年, 22(2), 265-72

REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 2171482-38-3, 2018年01月30日, [検索日 2023.11.15]

REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 2091625-99-7, 2017年04月18日, [検索日 2023.11.15]

REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1213526-02-3, 2010年03月23日, [検索日 2023.11.15]

REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1213491-46-3, 2010年03月23日, [検索日 2023.11.15]

REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1259813-57-4, 2011年01月19日, [検索日 2023.11.15]

REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1259809-62-5, 2011年01月19日, [検索日 2023.11.15]

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 1 7 / 1 2

A 6 1 K 3 1 / 4 2 2

A 6 1 K 3 1 / 4 2 7

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 7 0 5 6

A 6 1 P 3 5 / 0 0
C 0 7 D 2 7 7 / 1 2
C 0 7 D 3 0 9 / 3 8
C 0 7 H 9 / 0 4
C 0 7 H 9 9 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)