

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-150391

(P2008-150391A)

(43) 公開日 平成20年7月3日 (2008. 7. 3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 9 8 / 1 8 (2006. 01)	C 0 7 D 4 9 8 / 1 8 3 0 1	4 C 0 7 2
A 6 1 K 3 1 / 4 3 9 (2006. 01)	C 0 7 D 4 9 8 / 1 8 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3 7 / 0 2 (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 3 9	
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7 (2006. 01)	A 6 1 P 3 7 / 0 2	
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5 (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7	
審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 107 頁) 最終頁に続く		

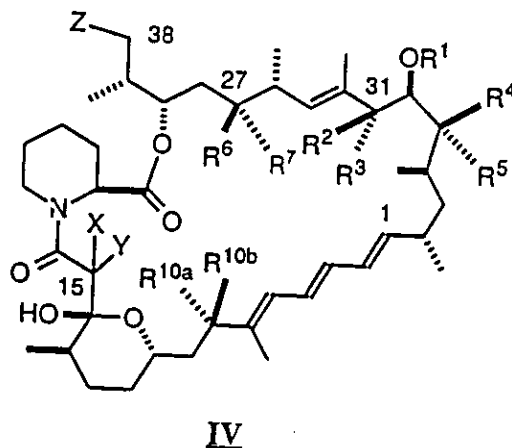
(21) 出願番号	特願2008-25066 (P2008-25066)	(71) 出願人	391008788
(22) 出願日	平成20年2月5日 (2008. 2. 5)		アボット・ラボラトリーズ
(62) 分割の表示	特願平7-514482の分割		ABBOTT LABORATORIES
原出願日	平成6年11月7日 (1994. 11. 7)		アメリカ合衆国、イリノイ州 60064
(31) 優先権主張番号	08/155, 064		、アボット・パーク、アボット・パーク・
(32) 優先日	平成5年11月19日 (1993. 11. 19)		ロード 100、エービー6エー1 0
(33) 優先権主張国	米国 (US)		377
(31) 優先権主張番号	08/327, 391	(74) 代理人	100062007
(32) 優先日	平成6年10月26日 (1994. 10. 26)		弁理士 川口 義雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ラパミシン (マクロライド) の半合成類似体免疫調節剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 新規なマクロライド化合物、ラパマイシンの半合成類似体、およびそれらの薬学的に許容し得る塩、エステル、アミドおよびプロドラッグの提供。

【解決手段】 式 (I V) で示される、化合物の製造方法、これらの方法に有用な中間体、薬剤組成物、および免疫調節疾患の治療方法を提供する。



10

【選択図】 なし

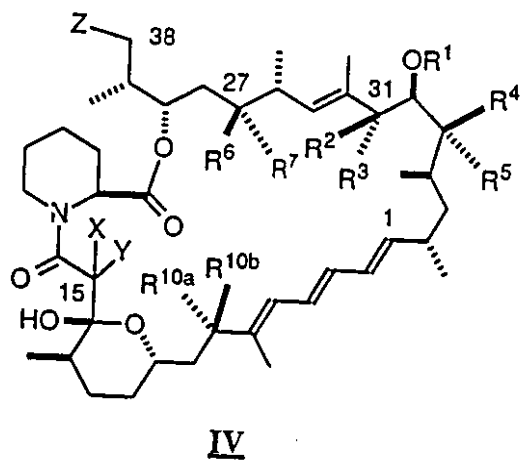
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

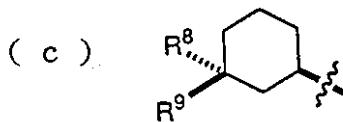
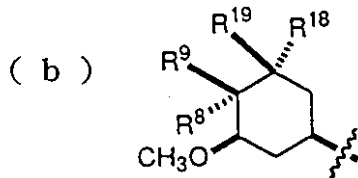
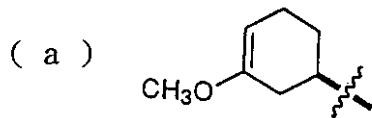
式：

【化 1】

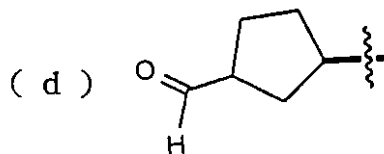


〔式中、Zは

【化 2】



または



であり、

R^1 は水素、ヒドロキシ保護基、低級アルキルまたはフェニル置換低級アルキルであり

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシまたは R^2 と R^3 は一緒になってオキシを表し、

R^4 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^5 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R^5 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^4 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R^4 と R^5 は一緒になってオキシを表し、

R^6 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^7 は水素、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R^7 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^6 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R^6 と R^7 は一緒になって

(1) オキシ、

(2) ジアゾ、

(3) $=CH_2$ 、

(4) $-O-(CH_2)_2-O-$ 、

(5) $-S-(CH_2)_2-S-$ 、

10

20

30

40

50

(6) - O - (CH₂)₃ - O - 、

(7) - S - (CH₂)₃ - S - 、

(8) = N - OR^{2 0} (ここでR^{2 0}は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される)、または

(9) = N - N(R^{2 1})(R^{2 2}) (ここでR^{2 1}およびR^{2 2}は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される)

を表し、

10

R⁸、R⁹、R^{1 8}、R^{1 9}は、R⁸およびR⁹の一方は水素であり他方は水素でなくR^{1 8}およびR^{1 9}の一方は水素であり他方は水素でないという条件下に、独立して、

(1) 水素、

(2) - OS(O)₂CF₃、

(3) - OS(O)₂F、

(4) - OS(O)₂R^{2 1 a} (ここで、R^{2 1 a}は低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルである)、

(5) - OC(O)R^{2 3} (ここで、R^{2 3}は - O - アリール、 - O - (N - サクシニミジル)、 - O - ベンゾトリアゾリル、 - O - 2' - ピリジルまたは5 - テトラゾリルである)、

20

(6) - OC(O) - N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここで、R^{2 4}およびR^{2 5}は、独立して、

(a) 水素、

(b) 低級アルキル、

(c) アルケニル、

(d) アルキニル、

(e) シクロアルキル、

(f) 置換低級アルキル、置換アルケニル、置換アルキニルまたは置換シクロアルキル (ここで、その低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は、独立して、

30

(i) ヒドロキシ、

(ii) - COOH、

(iii) - CN、

(iv) - Q - 低級アルキル、 - Q - アリール、 - Q - (アリールアルキル)、 - Q - ヘテロ環または - Q - (ヘテロ環式アルキル) (ここでQは - O - 、 - S - 、 - S(O) - 、 - S(O)₂ - 、 - C(O) - 、 - OC(O) - 、 - C(O)O - 、 - C(O)C(O) - O - 、 - O - C(O)C(O) - 、 - C(O)NH - 、 - NHC(O) - 、 - OC(O)NH - 、 - NHC(O)O - 、 - NH - C(O) - NH - 、 - S(O)₂NH - 、 - NHS(O)₂ - 、 - N(R^{2 7}) - 、 - C(NR^{2 7})NHNH - および - NHNHC(NR^{2 7}) - (ここでR^{2 7}は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環である)を表す)、

40

(v) シクロアルキル、

(vi) アリール、

(vii) ヘテロ環、

(viii) - N(R^{2 8})(R^{2 9}) (ここでR^{2 8}およびR^{2 9}は、独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される)

、

(ix) グアニジノ、

(x) - S(O)₂R^{1 1} (ここでR^{1 1}は低級アルキル、アリールまたはアリールアルキルである)、

50

(x i) - OS(O)₂R^{1 1} (ここでR^{1 1}は前記定義と同じ)、
 (x i i) - SO₃H、
 (x i i i) - S(O)₂NH₂、
 (x i v) - SR^{2 8} (ここでR^{2 8}は前記定義と同じ)、
 (x v) ハロゲン、
 (x v i) オキソ、および
 (x v i i) エポキシ

から選択される一または二の置換基により置換されている)、

(g) アリール、
 (h) ヘテロ環、
 (i) - NHC(O) - O - 低級アルキル、
 (j) - NHC(O) - アリール、
 (k) - NHC(O) - ヘテロ環、および
 (l) - OC(O) - R^f (ここでR^fはカルボキシアルキルである)により置換さ

れた低級アルキル

から選択される、または - N(R^{2 4})(R^{2 5})は一緒になって窒素含有ヘテロ環式基を形成する)、

(7) - OR^{2 5} (ここでR^{2 5}は前記定義と同じ)、
 (8) 保護ヒドロキシ基、

(9) - OC(O)N(OR^{2 4})(R^{2 5}) (ここでR^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同じ)、

(10) - O(CH₂)_iC(O)OR^{2 0} (ここでiは1または2であり、R^{2 0}は独立して前記定義と同じであり)、

(11) - O(CH(Si(CH₃)₃))_jC(O)OR^{2 0} (ここでjは0または1であり、R^{2 0}は独立して前記定義と同じである)、

(12) - O(CH₂)_iC(O)N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここでi、R^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同じ)、

(13) - O(CH₂)_iC(O)N(OR^{2 4})(R^{2 5}) (ここでi、R^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同じ)、

(14) - O(CH₂)_iC(O)N(R^{2 4})(N(R^{2 4})(R^{2 5})) (ここでi、R^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同じ)、

(15) - O(CH₂)_iNHC(O)N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここでi、R^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同じ)、

(16) - O(CH₂)_iNHC(O)N(OR^{2 4})(R^{2 5}) (ここでi、R^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同じ)、

(17) - O(CH₂)_iNHC(O)N(R^{2 4})(N(R^{2 4})(R^{2 5})) (ここでi、R^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同じ)、

(18) - OS(O)₂N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここでR^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同じ)、

(19) - O(CH₂)_i - NHC(O)R^{2 4} (ここでR^{2 4}は前記定義と同じ)、

(20) - OCH(R^{2 4}) - SH (ここでR^{2 4}は前記定義と同じ)、

(21) - OCH(R^{2 4}) - S - 低級アルキル (ここでR^{2 4}は前記定義と同じ)、

(22) - OCH(R^{2 4}) - S - アリール (ここでR^{2 4}は前記定義と同じ)、

(23) - N₃、

(24) - N = C = O、

(25) - N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここでR^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同じ)、

(26) - NHC(O) - R^{2 4} (ここでR^{2 4}は前記定義と同じ)、

(27) - NHC(O) - N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここでR^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同じ)、

(28) - S - R^{2 4} (ここでR^{2 4}は前記定義と同じ)、および

10

20

30

40

50

(29) - S - q - R^{2 4} (ここで q は - S - 、 - C (O) - 、 - C (O) - O - 、 - C (O) - NH - および - C (N (R^{2 7})) - NHNH - からなる群より選択される 2 価基であり、R^{2 4} および R^{2 7} は前記定義と同じ)

から選択される、または

R⁸ と R⁹ は一緒になって

(1) オキシ、

(2) = N - O - R^{2 4} (ここで R^{2 4} は前記定義と同じ)、または

(3) = N - N (R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同じ)

、

を表し、または

R^{1 8} と R^{1 9} は一緒になって

(1) オキシ、

(2) = N - O - R^{2 4} (ここで R^{2 4} は独立して前記定義と同じ)、または

(3) = N - N (R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで R^{2 4} および R^{2 5} は独立して前記定義

と同じ)、

を表し、または

R⁸ および R⁹ の一つは R^{1 8} および R^{1 9} の一つと一緒にってヘテロ環式環を形成し、R⁸、R⁹、R^{1 8} および R^{1 9} の他方は水素または一緒になって結合を形成する、または

R⁸ および R^{1 8} は水素および R⁸ ' および R^{1 9} は結合を形成する、

R^{1 0 a} は水素および R^{1 0 b} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは - S R^{2 8} (ここで R^{2 8} は、独立して前記定義と同じ)、または R^{1 0 b} は水素および R^{1 0 a} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニロキシ、ハロゲンまたは - S R^{2 8} (ここで R^{2 8} は、独立して前記定義と同じ)、または R^{1 0 a} および R^{1 0 b} はいずれもアルコキシまたは - S R^{2 8 a} (ここで - R^{2 8 a} は低級アルキル、アリールまたはヘテロ環であり)、あるいは R^{1 0 a} と R^{1 0 b} は一緒になってオキシを表し、

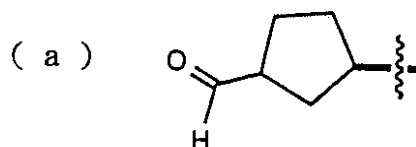
X は水素および Y は水素、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、または Y は水素および X はヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、あるいは X と Y は一緒になってオキシを表す]

で示される化合物、または薬学的に許容し得るそれらの塩、エステル、アミドまたはプロ

【請求項 2】

Z は

【化 3】

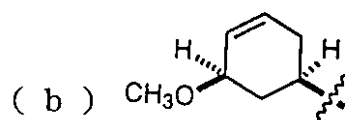


10

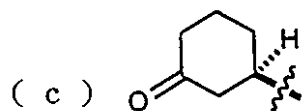
20

30

40



または



10

であり、

R^1 はメチルであり、

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシであり、

R^4 は水素および R^5 はヒドロキシ、または R^5 は水素および R^4 はヒドロキシ、ある
いは R^4 と R^5 は一緒になってオキソを表し、 20

R^6 と R^7 は前記定義と同じ、

R^{10a} は水素、メトキシまたはフルオロおよび R^{10b} は水素であり、

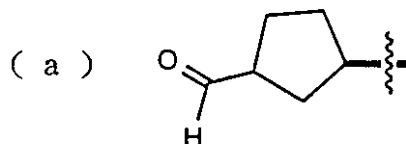
X と Y は一緒になってオキソを表す

請求項 1 に記載の化合物。

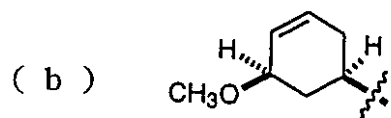
【請求項 3】

Z は

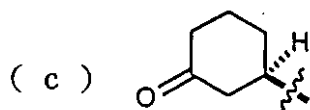
【化 4】



10



または



20

であり、

R¹ はメチルであり、R² は水素および R³ はヒドロキシであり、

R⁴ は水素および R⁵ はヒドロキシ、または R⁵ は水素および R⁴ はヒドロキシ、あるいは R⁴ と R⁵ は一緒になってオキシを表し、

R⁶ と R⁷ は一緒になって

30

(1) オキシ、

(2) = N - O R^{2 0} (ここで R^{2 0} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される)、または

(3) = N - N (R^{2 1}) (R^{2 2}) (ここで R^{2 1} および R^{2 2} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される)

を表し、

R^{1 0 a} は水素、メトキシまたはフルオロおよび R^{1 0 b} は水素であり、

40

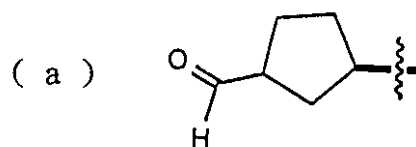
X と Y は一緒になってオキシを表す

請求項 1 に記載の化合物。

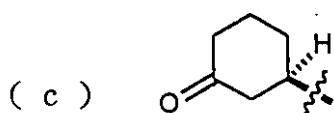
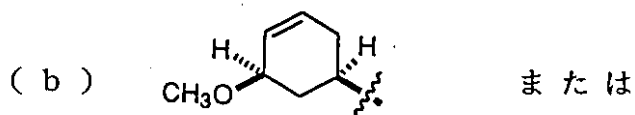
【請求項 4】

Z は

【化 5】



10



20

であり、

 R^1 はメチルであり、 R^2 は水素および R^3 はヒドロキシであり、 R^4 と R^5 は一緒になってオキソを表し、 R^6 と R^7 は一緒になって

30

(1) オキソ、

(2) = N - O R^{20} (ここで R^{20} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される)、または

(3) = N - N (R^{21}) (R^{22}) (ここで R^{21} および R^{22} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される)

を表し、

 R^{10a} はメトキシおよび R^{10b} は水素であり、

40

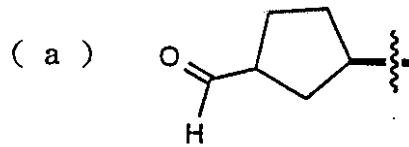
X と Y は一緒になってオキソを表す

請求項 1 に記載の化合物。

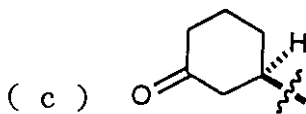
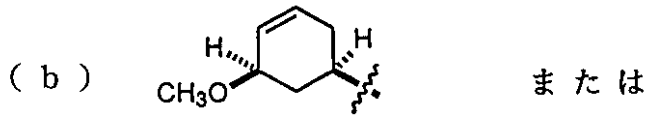
【請求項 5】

Z は

【化 6】



10



20

であり、

R¹ はメチルであり、R² は水素および R³ はヒドロキシであり、R⁴ と R⁵ は一緒になってオキシを表し、R⁶ と R⁷ は一緒になってオキシを表し、R^{10a} はメトキシおよび R^{10b} は水素であり、

X と Y は一緒になってオキシを表す

30

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

請求項 1 の化合物と薬学的に許容し得るキャリアを有する免疫調節用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、免疫調節活性を有する新規な化合物およびその新規化合物の製造に有用な合成中間体、および特にマクロライド免疫調節剤に関するものである。より詳しくは、本発明はラパミシン (rapamycin) の半合成類似体、それらの製造方法、そのような化合物を含む薬剤組成物、およびそれらを用いる治療方法に関するものである。

40

【背景技術】

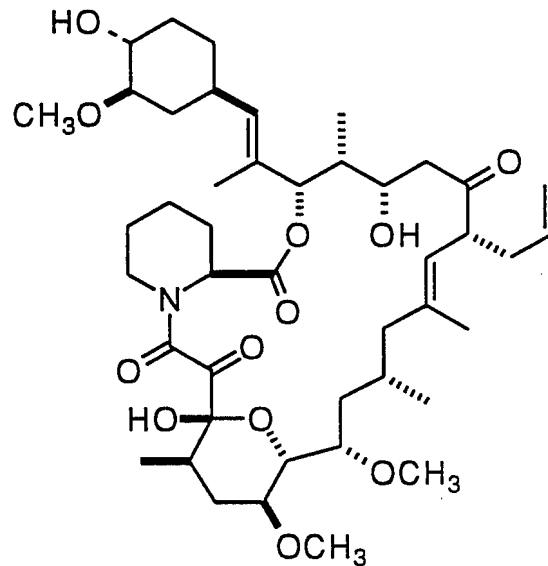
【0002】

化合物シクロスポリン A は、臓器移植および免疫調節の分野に導入され、移植処置の成功率を大きく増加させたことから、広範囲に使用されるようになった。近年、潜在的免疫調節活性を有する数種類の大環式化合物が発見された。オクハラらは、1986年6月11日に出願された欧州特許出願 No. 184,162 号において、ストレプトミセス属から単離された多くの大環式化合物を開示している。ツクバエンシス (S. tsukubaeensis) の菌から単離された免疫抑制剤 FK-506 は、次記式により示される 23 員大環状ラクトンである。

【0003】

50

【化 7】



FK-506

【 0 0 0 4 】

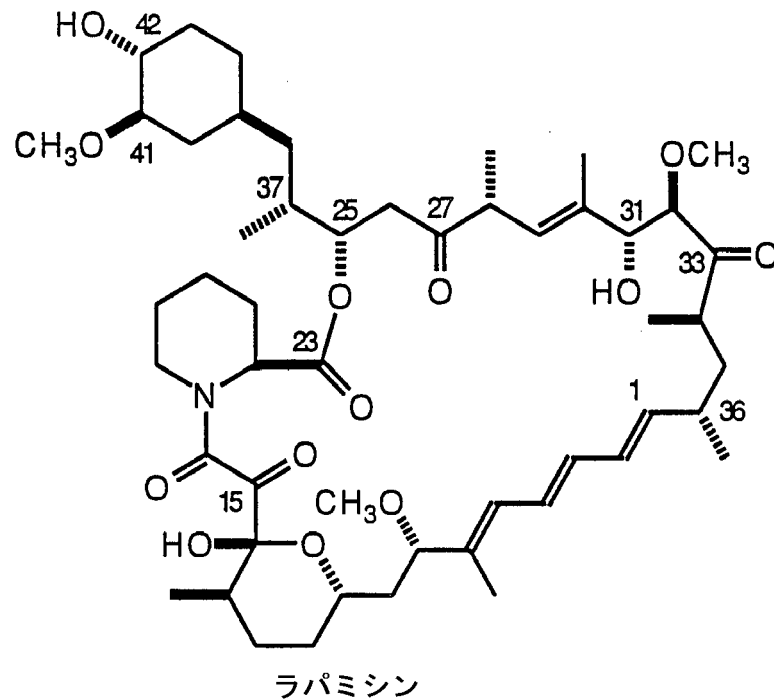
C - 2 1 におけるアルキル置換基の点で F K 5 0 6 と異なる F R - 9 0 0 5 2 0 および F R - 9 0 0 5 2 3 のような他の関連する天然産物が、ハイグロスコピクス・ヤクシムナエンス (*S. hygroscopicus yakushimnaensis*) から単離された。ツクバエンスにより製造された更に別の類似体 F R - 9 0 0 5 2 5 は、ピペコリン酸部分がプロリン基で置換されている点で F K - 5 0 6 と異なる。腎毒性のようなシクロスポリンと F K - 5 0 6 に係わる満足できない副作用のために、向上した効能と安全性を有する免疫抑制化合物が求め続けられてきた。

【 0 0 0 5 】

ラパミシンは、特にカンジダ・アルビカンズに対して生体内と生体外の両方において抗真菌活性を有することが発見されたストレプトミセス・ハイグロスコピクスにより製造される大環状トリエン抗生物質である (ヴェーチナ (C. Vezina) らの *J. Anti* 30
biot., 1975, 28, 721; セーガル (S. N. Sehgal) らの *J. Anti*
biot., 1975, 28, 727; ベイカー (H. A. Baker) らの *J. A*
ntibiot., 1978, 31, 539; 米国特許 No. 3, 929, 992 号および米国特許 No. 3, 993, 749 号)。

【 0 0 0 6 】

【化 8】



【0007】

ラパミシンは単独で（米国特許 No. 4, 885, 171 号）またはピシバニル（picibanil）と共に（米国特許 No. 4, 401, 653 号）、抗腫瘍活性を有することが示されている。1977 年には、ラパミシンは、多発性硬化症のモデルである実験的なアレルギー性脳脊髄炎モデル、リウマチ性関節炎のモデルである補助薬の関節炎モデルにおいても有効であることが示され、免疫グロブリン E 様抗体の形成を効果的に抑制することが示された（マーテル（R. Martel）らの Can. J. Physiol. Pharmacol., 1977, 55, 48）。

【0008】

ラパミシンの免疫抑制効果は、また、組織不適合齧歯類動物の臓器移植における生存期間を延長し得ることが FASEB（1989 年、3, 3411）において開示されている（モーリス（R. Morris）の Med. Sci. Res., 1989, 17, 877）。ラパミシンの T 細胞活性阻害能がシュトラウフ（M. Strauch）により開示された（FASEB, 1989, 3, 3411）。ラパミシンのこれらおよび他の生物学効果は、トランスプランテーション・レビューズ（Transplantation Reviews）において再検討されている。

【0009】

ラパミシンのモノエステルおよびジエステル誘導体（31 および 42 の位置におけるエステル化）は抗真菌剤として有用であり（米国特許 No. 4, 316, 885 号）、ラパミシンの水溶性プロドラッグとして有用である（米国特許 No. 4, 650, 803 号）ことが示されている。

【0010】

ラパミシンおよび 30 - 脱メトキシラパミシンの発酵および精製が文献に開示されている（ヴェーチーナ（C. Vezina）らの J. Antibiot.（東京）, 1975, 28（10）, 721；セーガル（S. N. Sehgal）らの J. Antibiot.（東京）, 1975, 28（10）, 727；1983, 36（4）, 351；パビア（N. L. Pavia）らの J. Natural Products, 1991, 54（1）, 167～177）。

【0011】

ラパミシンに数多くの化学的修飾が試みられた。これらは、ラパミシンのモノおよびジエステル誘導体 (WO 92/05179)、ラパミシンの27-オキシム (EPO 467606)、ラパミシンの42-オキソ類似体 (米国特許No. 5,023,262)、二環式ラパミシン (米国特許No. 5,120,725)、ラパミシン二量体 (米国特許No. 5,120,727)、ラパミシンのシリルエーテル (米国特許No. 5,120,842)、およびアリアルスルホネートおよびスルファメート (米国特許No. 5,177,203)の製造を含む。最近、ラパミシンが天然に存在する鏡像体形で合成された (ニコラウ (K. C. Nicolaou) らの J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 4419~4420; シュライバー (S. L. Schreiber) らの J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 7906~7907; ダニシェフスキー (Danishefsky) らの J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 9345~9346)。

10

【0012】

ラパミシンは、FK-506のようにFKBP-12に結合することが知られている (ジーキールカ (Siekierka, J. J.); フング (Hung, S. H. Y.); ポー (Poe, M.); リン (Lin, C. S.); サイガル (Sigal, N. H.) のネイチャー, 1989, 341, 755~757; ハーディング (Harding, M. W.); ガラート (Galat, A.); ウーリング (Ueling, D. E.); シュライバー (Schreiber, S. L.) のネイチャー, 1989, 341, 758~760; デュモン (Dumont, F. J.); メリノ (Melino, M. R.); シュタルーフ (Staruch, M. J.); コブラーク (Koprak, S. L.); フィッシャー (Fischer, P. A.); サイガル (Sigal, N. H.) の J. Immunol., 1990, 144, 1418~1424; ビエラー (Bierer, B. E.); シュライバー (Schreiber, S. L.); ブラコフ (Burakoff, S. J.) の Eur. J. Immunol. 1991, 21, 439~445; フレッツ (Fretz, H.); アルベルス (Albers, M. W.); ガラート (Galat, A.); シュタンデルト (Standaert, R. F.); レイン (Lane, W. S.); ブラコフ (Burakoff, S. J.); ビエラー (Bierer, B. E.); シュライバー (Schreiber, S. L.) の J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 1409~1411)。近年、ラパミシン/FKBP-12錯体が、FK-506/FKBP-12錯体が抑制するタンパク質、カルシノイリン (calcineurin) と異なるさらに別のタンパク質に結合することが発見された (ブラウン (Brown, E. J.); アルベルス (Albers, M. W.); シン (Shin, T. B.); イチカワ (Ichikawa, K.); ケイス (Keith, C. T.); レイン (Lane, W. S.); シュライバー (Schreiber, S. L.) のネイチャー, 1994, 369, 756~758; サバチニ (Sabatini, D. M.); エルジュメント-ブロマージュ (Erdjument-Bromage, H.); ルイ (Lui, M.); テンペスト (Tempest, P.); シュナイダー (Snyder, S. H.) の Cell, 1994, 78, 35~43)。

20

30

【0013】

これらの修飾化合物の幾つかは免疫抑制活性を示すが、高頻度で免疫抑制治療に係わる重大な副作用を示さない大環状免疫抑制剤がなお要求されている。従って、本発明の目的は、所望の免疫調節活性を有するが不利な副作用を最少限にすることが見い出され得る新規半合成マクロライドを提供することにある。

本発明のもう一つの目的は、発酵により得られる出発材料からそのような化合物を製造する合成方法、およびそのような合成方法において有用な中間体化学物を提供することにある。

【0014】

本発明のさらなる目的は、活性成分として、前記化合物の少なくとも一種を含む薬剤組成物を提供することにある。本発明のさらにもう一つの目的は、移植後の組織拒絶反応お

40

50

よび自己免疫機能障害を含む種々の病状を治療する方法を提供することにある。

【発明の開示】

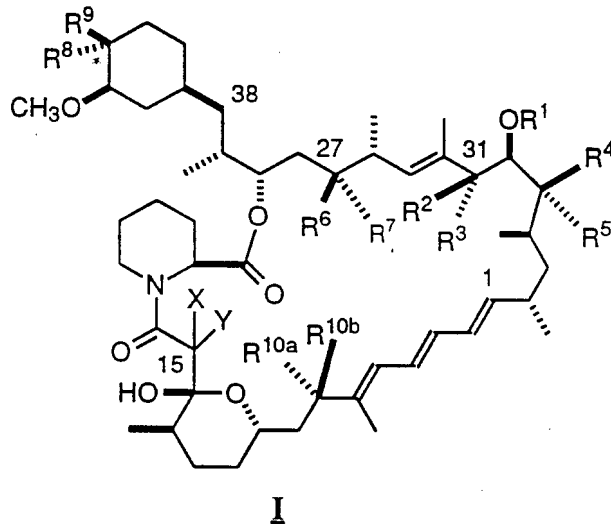
【0015】

本発明の一つの要旨において、

式 I :

【0016】

【化9】



10

20

〔式中、

R¹ は水素、ヒドロキシ保護基、低級アルキルまたはフェニル置換低級アルキル、

R² は水素および R³ はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシまたは R² と R³ は一緒になってオキソ、

R⁴ は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R⁵ はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R⁵ は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R⁴ はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R⁴ と R⁵ は一緒になってオキソ、

R⁶ は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R⁷ は水素、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R⁷ は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R⁶ はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R⁶ と R⁷ は一緒になって

30

(1) オキソ、

(2) ジアゾ、

(3) =CH₂、

(4) -O-(CH₂)₂-O-、

(5) -S-(CH₂)₂-S-、

(6) -O-(CH₂)₃-O-、

(7) -S-(CH₂)₃-S-、

(8) =N-OR²⁰ (ここで R²⁰ は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

40

(9) =N-N(R²¹)(R²²) (ここで R²¹ および R²² は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

R⁸ は水素、

R⁹ は

(1) -OS(O)₂CF₃、

(2) -OS(O)₂F、

50

(3) - OS(O)₂R^{2 1 a} (ここで、R^{2 1 a}は低級アルキル、アリール、アリー
ルアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキル)、

(4) - OC(O)R^{2 3} (ここで、R^{2 3}は低級アルキル、シクロアルキル、シクロ
アルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロ環式アルキル、アル
コキシ、-O-シクロアルキル、-O-アリール、-O-ヘテロ環、-O-(N-サクシ
ンイミジル)または5-テトラゾリル)、

(5) - OC(O)-N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここで、R^{2 4}およびR^{2 5}は、独立
して、

(a) 水素、

(b) 低級アルキル、

(c) アルケニル、

(d) アルキニル、

(e) シクロアルキル、

(f) 置換低級アルキル、置換アルケニル、置換アルキニルまたは置換シクロアルキ
ル (ここで、その低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基
は、独立して、

(i) ヒドロキシ、

(ii) -COOH、

(iii) -CN、

(iv) -Q-低級アルキル、-Q-アリール、-Q-(アリールアルキル)、-
Q-ヘテロ環または-Q-(ヘテロ環式アルキル) (ここでQは-O-、-S-、-S(
O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)
C(O)-O-、-O-C(O)C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-
OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NH-C(O)-NH-、-S(O)₂NH
-、-NHS(O)₂-、-N(R^{2 7})-、-C(NR^{2 7})NHNH-および-NH
NHC(NR^{2 7})- (ここでR^{2 7}は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)
)、

(v) シクロアルキル、

(vi) アリール、

(vii) ヘテロ環、

(viii) -N(R^{2 8})(R^{2 9}) (ここでR^{2 8}およびR^{2 9}は、独立して
、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される。
)、

(ix) グアニジノ、

(x) -S(O)₂R^{1 1} (ここでR^{1 1}は低級アルキル、アリールまたはアリー
ルアルキル)、

(xi) -OS(O)₂R^{1 1} (ここでR^{1 1}は前記定義と同意義)、

(xii) -SO₃H、

(xiii) -S(O)₂NH₂、

(xiv) -SR^{2 8} (ここでR^{2 8}は前記定義と同意義)、

(xv) ハロゲン、

(xvi) オキソ、および

(xvii) エボキシ

から選択される一または二の置換基により置換される。)、

(g) アリール、

(h) ヘテロ環、

(i) -NHC(O)-O-低級アルキル、

(j) -NHC(O)-アリール、

(k) -NHC(O)-ヘテロ環式、および

(l) -OC(O)-R_f (ここでR_fはカルボキシアルキル)により置換された低

10

20

30

40

50

級アルキル

から選択される、または - N (R ^{2 4}) (R ^{2 5}) は一緒になって窒素含有ヘテロ環式基を形成する。)、

(6) - O R ^{2 5} (ここで R ^{2 5} は前記定義と同意義)、

(7) 保護ヒドロキシ基、

(8) - O C (O) N (O R ^{2 4}) (R ^{2 5}) (ここで R ^{2 4} および R ^{2 5} は前記定義と同意義)、

(9) - O (C H ₂)_i C (O) O R ^{2 0} (ここで i は 1 または 2、R ^{2 0} は独立して前記定義と同意義)、

(10) - O (C H (S i (C H ₃)₃)) - (C H ₂)_j C (O) O R ^{2 0} (ここで j は 0 または 1、R ^{2 0} は独立して前記定義と同意義)、

(11) - O (C H ₂)_i C (O) N (R ^{2 4}) (R ^{2 5}) (ここで i、R ^{2 4} および R ^{2 5} は前記定義と同意義)、

(12) - O (C H ₂) C (O) N (O R ^{2 4}) (R ^{2 5}) (ここで i、R ^{2 4} および R ^{2 5} は前記定義と同意義)、

(13) - O (C H ₂)_i C (O) N (R ^{2 4}) (N (R ^{2 4}) (R ^{2 5})) (ここで i、R ^{2 4} および R ^{2 5} は前記定義と同意義)、

(14) - O (C H ₂)_i N H C (O) N (R ^{2 4}) (R ^{2 5}) (ここで i、R ^{2 4} および R ^{2 5} は前記定義と同意義)、

(15) - O (C H ₂)_i N H C (O) N (O R ^{2 4}) (R ^{2 5}) (ここで i、R ^{2 4} および R ^{2 5} は前記定義と同意義)、

(16) - O (C H ₂)_i N H C (O) N (R ^{2 4}) (N (R ^{2 4}) (R ^{2 5})) (ここで i、R ^{2 4} および R ^{2 5} は前記定義と同意義)、

(17) - O S (O)₂ N (R ^{2 4}) (R ^{2 5}) (ここで R ^{2 4} および R ^{2 5} は前記定義と同意義)、

(18) - O (C H ₂)_i - N H C (O) R ^{2 4} (ここで R ^{2 4} は前記定義と同意義)

、
(19) - O C H (R ^{2 4}) - S H (ここで R ^{2 4} は前記定義と同意義)、

(20) - O C H (R ^{2 4}) - S - 低級アルキル (ここで R ^{2 4} は前記定義と同意義)

、

(21) - O C H (R ^{2 4}) - S - アリール (ここで R ^{2 4} は前記定義と同意義)、および

(22) - N₃、

R ^{1 0 a} は水素および R ^{1 0 b} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは - S R ^{2 8} (ここで R ^{2 8} は、独立して前記定義と同意義)、または R ^{1 0 b} は水素および R ^{1 0 a} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは - S R ^{2 8} (ここで R ^{2 8} は、独立して前記定義と同意義)、または R ^{1 0 a} および R ^{1 0 b} はいずれもアルコキシまたは - S R ^{2 8 a} (ここで R ^{2 8 a} は低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)、あるいは R ^{1 0 a} と R ^{1 0 b} は一緒になってオキソ、および

X は水素および Y は水素、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、または Y は水素および X はヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、あるいは X と Y は一緒になってオキソを表す。]

で示される化合物、または薬学的に許容し得るそれらの塩、エステル、アミドまたはプロドラッグがある。

【 0 0 1 7 】

式 i で示される好ましい化合物は、

R ¹ はメチル、

R ² は水素および R ³ はヒドロキシ、

R ⁴ は水素および R ⁵ はヒドロキシ、または R ⁵ は水素および R ⁴ はヒドロキシ、あるいは R ⁴ と R ⁵ は一緒になってオキソ、

10

20

30

40

50

R^6 と R^7 は前記定義と同意義、

R^8 は水素、

R^9 は前記定義と同意義、

R^{10a} は水素、メトキシまたはフルオロおよび R^{10b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキソ

を表す化合物である。

【0018】

式 I で示されるさらに好ましい化合物は、

R^1 はメチル、

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシ、

R^4 は水素および R^5 はヒドロキシ、または R^5 は水素および R^4 はヒドロキシ、あるいは R^4 と R^5 は一緒になってオキソ、

R^6 と R^7 は一緒になって

(1) オキソ、

(2) $=N-OR^{20}$ (ここで R^{20} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(3) $=N-N(R^{21})(R^{22})$ (ここで R^{21} および R^{22} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

R^8 は水素、

R^9 は

(1) $-OH$ 、

(2) $-OC(O)R^{23}$ (ここで、 R^{23} は $-O-$ アリール、 $-O-(N-$ サクシニミジル)、 $-O-$ ベンゾトリアゾリル、 $-O-2'$ -ピリジルまたは 5 -テトラゾリル)、

(3) $-OC(O)-N(R^{24})(R^{25})$ (ここで、 R^{24} および R^{25} は、独立して、

(a) 水素、

(b) 低級アルキル、

(c) アルケニル、

(d) アルキニル、

(e) シクロアルキル、

(f) 置換低級アルキル、置換アルケニル、置換アルキニルまたは置換シクロアルキル (ここで、その低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は、独立して、

(i) ヒドロキシ、

(ii) $-COOH$ 、

(iii) $-CN$ 、

(iv) $-Q-$ 低級アルキル、 $-Q-$ アリール、 $-Q-($ アリールアルキル)、 $-Q-$ ヘテロ環または $-Q-($ ヘテロ環式アルキル) (ここで Q は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NH-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{27})-$ 、 $-C(NR^{27})NHNH-$ および $-NHNHC(NR^{27})-$ (ここで R^{27} は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環))、

(v) シクロアルキル、

(vi) アリール、

10

20

30

40

50

(v i i) ヘテロ環、
(v i i i) - N (R^{2 8}) (R^{2 9}) (ここで R^{2 8} および R^{2 9} は、独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される。)、

(i x) グアニジノ、
(x) - S (O)₂ R^{1 1} (ここで R^{1 1} は低級アルキル、アリールまたはアリー
ルアルキル)、

(x i) - O S (O)₂ R^{1 1} (ここで R^{1 1} は前記定義と同意義)、

(x i i) - S O₃ H、

(x i i i) - S (O)₂ N H₂、

(x i v) - S R^{2 8} (ここで R^{2 8} は前記定義と同意義)、

(x v) ハロゲン、

(x v i) オキソ、および

(x v i i) エポキシ

から選択される一または二の置換基により置換される。)、

(g) アリール、

(h) ヘテロ環、

(i) - N H C (O) - O - 低級アルキル、

(j) - N H C (O) - アリール、

(k) - N H C (O) - ヘテロ環式、および

(l) - O C (O) - R_f (ここで R_f はカルボキシアルキル) により置換された低
級アルキル

から選択される、または - N (R^{2 4}) (R^{2 5}) は一緒になって窒素含有ヘテロ環式基
を形成する。)、

(4) - O C (O) N (O R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義
と同意義)、

(5) - O (C H₂)_i C (O) N (R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで i は 1 または 2、R^{2 4}
および R^{2 5} は前記定義と同意義)、

(6) - O (C H₂)_i C (O) N (O R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで i、R^{2 4} および
R^{2 5} は前記定義と同意義)、

(7) - O (C H₂)_i N H C (O) N (R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで i、R^{2 4} およ
び R^{2 5} は前記定義と同意義)、または

(8) - O (C H₂)_i N H C (O) N (O R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで i、R^{2 4} お
よび R^{2 5} は前記定義と同意義)、

R^{1 0 a} は水素、メトキシまたはフルオロおよび R^{1 0 b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキソ

を表す化合物である。

【0019】

式 I で示されるより一層好ましい化合物は、

R¹ はメチル、

R² は水素および R³ はヒドロキシ、

R⁴ と R⁵ は一緒になってオキソ、

R⁶ と R⁷ は一緒になって

(1) オキソ、

(2) = N - O R^{2 0} (ここで R^{2 0} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアル
キル、シクロアルケニル、ピシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環
またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキ
シ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(3) = N - N (R^{2 1}) (R^{2 2}) (ここで R^{2 1} および R^{2 2} は、独立して、水素
、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから

10

20

30

40

50

選択される。)、

R^8 は水素、

R^9 は

(1) - OH、

(2) - OC(O) R^{23} (ここで、 R^{23} は - O - アリール、 - O - (N - サクシンイミジル)、 - O - ベンゾトリアゾリル、 - O - 2' - ピリジルまたは5 - テトラゾリル)、

(3) - OC(O) - N(R^{24}) (R^{25}) (ここで、 R^{24} および R^{25} は、独立して、

(a) 水素、

(b) 低級アルキル、

(c) アルケニル、

(d) アルキニル、

(e) シクロアルキル、

(f) 置換低級アルキル、置換アルケニル、置換アルキニルまたは置換シクロアルキル (ここで、その低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は、独立して、

(i) ヒドロキシ、

(ii) - COOH、

(iii) - CN、

(iv) - Q - 低級アルキル、 - Q - アリール、 - Q - (アリールアルキル)、 - Q - ヘテロ環または - Q - (ヘテロ環式アルキル) (ここで Q は - O - 、 - S - 、 - S(O) - 、 - S(O)₂ - 、 - C(O) - 、 - OC(O) - 、 - C(O)O - 、 - C(O)C(O) - O - 、 - O - C(O)C(O) - 、 - C(O)NH - 、 - NHC(O) - 、 - OC(O)NH - 、 - NHC(O)O - 、 - NH - C(O) - NH - 、 - S(O)₂NH - 、 - NHS(O)₂ - 、 - N(R^{27}) - 、 - C(N R^{27})NHNH - および - NHNHC(N R^{27}) - (ここで R^{27} は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環))、

(v) シクロアルキル、

(vi) アリール、

(vii) ヘテロ環、

(viii) - N(R^{28}) (R^{29}) (ここで R^{28} および R^{29} は、独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される。)

(ix) グアニジノ、

(x) - S(O)₂ R^{11} (ここで R^{11} は低級アルキル、アリールまたはアリールアルキル)、

(xi) - OS(O)₂ R^{11} (ここで R^{11} は前記定義と同意義)、

(xii) - SO₃H、

(xiii) - S(O)₂NH₂、

(xiv) - SR²⁸ (ここで R^{28} は前記定義と同意義)、

(xv) ハロゲン、

(xvi) オキソ、および

(xvii) エポキシ

から選択される一または二の置換基により置換されている。)、

(g) アリール、

(h) ヘテロ環、

(i) - NHC(O) - O - 低級アルキル、

(j) - NHC(O) - アリール、

(k) - NHC(O) - ヘテロ環式、および

(1) -OC(O)-R_f (ここでR_fはカルボキシアルキル)により置換された低級アルキルから選択される、または-N(R^{2 4})(R^{2 5})は一緒になって窒素含有ヘテロ環式基を形成する。)、

(4) -OC(O)N(OR^{2 4})(R^{2 5}) (ここでR^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同意義)、

(5) -O(CH₂)_iC(O)N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここでiは1または2、R^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同意義)、

(6) -O(CH₂)_iC(O)N(OR^{2 4})(R^{2 5}) (ここでi、R^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同意義)、

(7) -O(CH₂)_iNHC(O)N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここでi、R^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同意義)、または

(8) -O(CH₂)_iNHC(O)N(OR^{2 4})(R^{2 5}) (ここでi、R^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同意義)、

R^{1 0 a}はメトキシおよびR^{1 0 b}は水素、および

XとYは一緒になってオキソ

を表す化合物である。

【0020】

式Iで示される最も好ましい化合物は、

R¹はメチル、

R²は水素およびR³はヒドロキシ、

R⁴とR⁵は一緒になってオキソ、

R⁶とR⁷は一緒になってオキソ、

R⁸は水素、

R⁹は-OH、-O-低級アルキルまたは-OC(O)N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここでR^{2 4}およびR^{2 5}は前記定義と同意義)、

R^{1 0 a}はメトキシおよびR^{1 0 b}は水素、および

XとYは一緒になってオキソ

を表す化合物である。

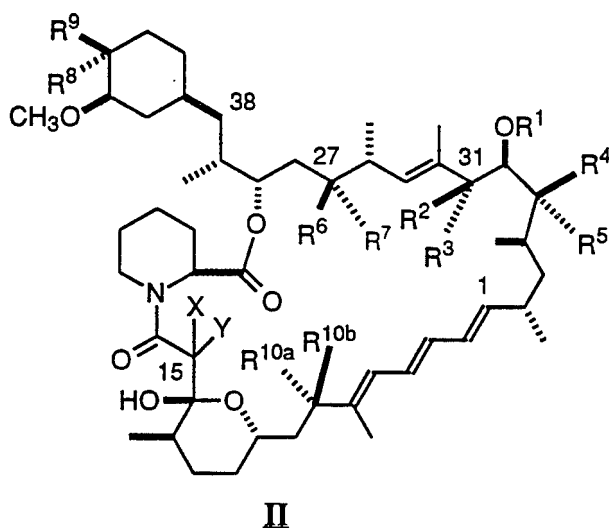
【0021】

本発明のもう一つの要旨において、

式II:

【0022】

【化10】



〔式中、

R^1 は水素、ヒドロキシ保護基、低級アルキルまたはフェニル置換低級アルキル、

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシまたは R^2 と R^3 は一緒になってオキソ、

R^4 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^5 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R^5 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^4 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R^4 と R^5 は一緒になってオキソ、

R^6 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^7 は水素、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R^7 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^6 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R^6 と R^7 は一緒になって

(1) オキソ、

(2) ジアゾ、

(3) $=CH_2$ 、

(4) $-O-(CH_2)_2-O-$ 、

(5) $-S-(CH_2)_2-S-$ 、

(6) $-O-(CH_2)_3-O-$ 、

(7) $-S-(CH_2)_3-S-$ 、

(8) $=N-OR^{20}$ (ここで R^{20} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(9) $=N-N(R^{21})(R^{22})$ (ここで R^{21} および R^{22} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

R^8 は水素、

R^9 は

(1) $-SR^{24}$ (ここで、 R^{24} は、

(a) 水素、

(b) 低級アルキル、

(c) アルケニル、

(d) アルキニル、

(e) シクロアルキル、

(f) 置換低級アルキル、置換アルケニル、置換アルキニルまたは置換シクロアルキル (ここで、その低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は、独立して、

(i) ヒドロキシ、

(ii) $-COOH$ 、

(iii) $-CN$ 、

(iv) $-Q$ - 低級アルキル、 $-Q$ - アリール、 $-Q$ - (アリールアルキル)、 $-Q$ - ヘテロ環または $-Q$ - (ヘテロ環式アルキル) (ここで Q は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^{27})-$ 、 $-C(NR^{27})NHNH-$ および $-NHNHC(NR^{27})-$ (ここで R^{27} は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環))、

(v) シクロアルキル、

(vi) アリール、

(vii) ヘテロ環、

(viii) $-N(R^{28})(R^{29})$ (ここで R^{28} および R^{29} は、独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される。)

10

20

30

40

50

)、

(i x) グアニジノ、

(x) - S (O) ₂ R ^{1 1} (ここで R ^{1 1} は低級アルキル、アリールまたはアリー
ルアルキル)、

(x i) - O S (O) ₂ R ^{1 1} (ここで R ^{1 1} は前記定義と同意義)、

(x i i) - S O ₃ H、

(x i i i) - S (O) ₂ N H ₂、

(x i v) - S R ^{2 8} (ここで R ^{2 8} は前記定義と同意義)、

(x v) ハロゲン、

(x v i) オキソ、および

(x v i i) エポキシ

10

から選択される一または二の置換基により置換されている。)、

(g) アリール、

(h) ヘテロ環、

(i) - C (O) - O - 低級アルキル、

(j) - C (O) - アリール、

(k) - C (O) - ヘテロ環式、または

(l) - O C (O) - R _f (ここで R _f はカルボキシアルキル) により置換された低
級アルキル、

(2) - S C (= N H) - N H ₂、

(3) - S C (= N - N H ₂) - N H ₂、

(4) - S e - フェニル、または

(5) - S e (O) - フェニル、

20

R ^{1 0 a} は水素および R ^{1 0 b} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、ア
ルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは - S R ^{2 8} (ここで R ^{2 8} は、独立して前
記定義と同意義)、または R ^{1 0 b} は水素および R ^{1 0 a} は水素、ヒドロキシ、保護ヒド
ロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは - S R ^{2 8} (こ
こで R ^{2 8} は、独立して前記定義と同意義)、または R ^{1 0 a} および R ^{1 0 b} はいずれもア
ルコキシまたは - S R ^{2 8 a} (ここで - S R ^{2 8 a} は低級アルキル、アリールまたはヘテ
ロ環)、あるいは R ^{1 0 a} と R ^{1 0 b} は一緒になってオキソ、および

30

X は水素および Y は水素、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、または Y は水素および X
はヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、あるいは X と Y は一緒になってオキソを表す。]
で示される化合物、または薬学的に許容し得るそれらの塩、エステル、アミドまたはプロ
ドラッグがある。

【 0 0 2 3 】

式 I I で示される好ましい化合物は、

R ¹ はメチル、

R ² は水素および R ³ はヒドロキシ、

R ⁴ は水素および R ⁵ はヒドロキシ、または R ⁵ は水素および R ⁴ はヒドロキシ、ある
いは R ⁴ と R ⁵ は一緒になってオキソ、

40

R ⁶ と R ⁷ は前記定義と同意義、

R ⁸ は水素、

R ⁹ は - S R ^{2 4} (ここで R ^{2 4} は前記定義と同意義)、

R ^{1 0 a} は水素、メトキシまたはフルオロおよび R ^{1 0 b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキソ

を表す化合物である。

【 0 0 2 4 】

式 I I で示されるより好ましい化合物は、

R ¹ はメチル、

R ² は水素および R ³ はヒドロキシ、

50

R^4 は水素および R^5 はヒドロキシ、または R^5 は水素および R^4 はヒドロキシ、あるいは R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、

R^6 と R^7 は一緒になって

(1) オキシ、

(2) = N - OR²⁰ (ここで R^{20} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(3) = N - N(R^{21})(R^{22}) (ここで R^{21} および R^{22} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

R^8 は水素、

R^9 は - SR²⁴ (ここで R^{24} は水素、低級アルキル、前記定義した置換低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)、

R^{10a} は水素、メトキシまたはフルオロおよび R^{10b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【0025】

式 I I で示されるより一層好ましい化合物は、

R^1 はメチル、

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシ、

R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、

R^6 と R^7 は一緒になってオキシ、

R^8 は水素、

R^9 は - SR²⁴ (ここで R^{24} は水素、低級アルキル、前記定義した置換低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)、

R^{10a} はメトキシおよび R^{10b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【0026】

式 I I で示される最も好ましい化合物は、

R^1 はメチル、

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシ、

R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、

R^6 と R^7 は一緒になってオキシ、

R^8 は水素、

R^9 は - SR²⁴ (ここで R^{24} は水素、イミダゾール - 2 - イルまたは N - メチル - イミダゾール - 2 - イル)、

R^{10a} はメトキシおよび R^{10b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【0027】

本発明のもう一つの要旨において、

式 I I I :

【0028】

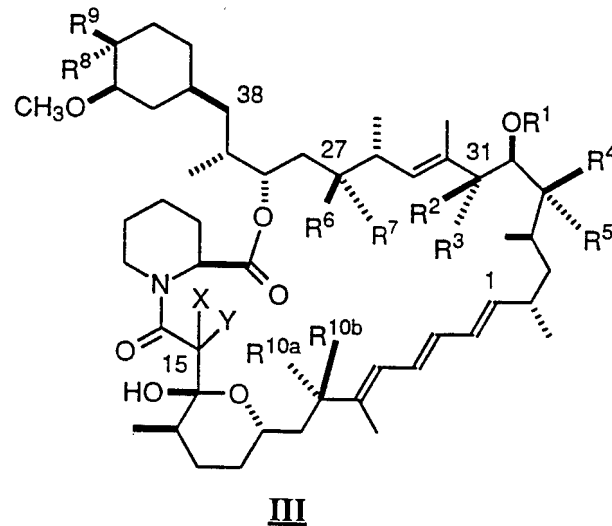
10

20

30

40

【化 1 1】



10

〔式中、

R¹ は水素、ヒドロキシ保護基、低級アルキルまたはフェニル置換低級アルキル、

20

R² は水素および R³ はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシまたは R² と R³ は一緒になってオキソ、R⁴ は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R⁵ はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R⁵ は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R⁴ はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R⁴ と R⁵ は一緒になってオキソ、R⁶ は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R⁷ は水素、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R⁷ は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R⁶ はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R⁶ と R⁷ は一緒になって

(1) オキソ、

(2) ジアゾ、

(3) =CH₂、(4) -O-(CH₂)₂-O-

30

(5) -S-(CH₂)₂-S-(6) -O-(CH₂)₃-O-(7) -S-(CH₂)₃-S-(8) =N-OR²⁰ (ここで R²⁰ は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または(9) =N-N(R²¹)(R²²) (ここで R²¹ および R²² は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

40

R⁸ は水素、R⁹ は(1) -N(R²⁴)(R²⁵) (ここで、R²⁴ および R²⁵ は、独立して、

(a) 水素、

(b) 低級アルキル、

(c) アルケニル、

(d) アルキニル、

(e) シクロアルキル、

(f) 置換低級アルキル、置換アルケニル、置換アルキニルまたは置換シクロアルキル (ここで、その低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基

50

は、独立して、

(i) ヒドロキシ、
 (i i) - C O O H、
 (i i i) - C N、
 (i v) - Q - 低級アルキル、 - Q - アリール、 - Q - (アリールアルキル)、 - Q - ヘテロ環または - Q - (ヘテロ環式アルキル) (ここで Q は - O - 、 - S - 、 - S (O) - 、 - S (O) ₂ - 、 - C (O) - 、 - O C (O) - 、 - C (O) O - 、 - C (O) C (O) - O - 、 - O - C (O) C (O) - 、 - C (O) N H - 、 - N H C (O) - 、 - O C (O) N H - 、 - N H C (O) O - 、 - N H - C (O) - N H - 、 - S (O) ₂ N H - 、 - N H S (O) ₂ - 、 - N (R ^{2 7}) - 、 - C (N R ^{2 7}) N H N H - および - N H N H C (N R ^{2 7}) - (ここで R ^{2 7} は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環) 、

(v) シクロアルキル、
 (v i) アリール、
 (v i i) ヘテロ環、
 (v i i i) - N (R ^{2 8}) (R ^{2 9}) (ここで R ^{2 8} および R ^{2 9} は、独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される。) 、

(i x) グアニジノ、
 (x) - S (O) ₂ R ^{1 1} (ここで R ^{1 1} は低級アルキル、アリールまたはアリールアルキル) 、

(x i) - O S (O) ₂ R ^{1 1} (ここで R ^{1 1} は前記定義と同意義) 、
 (x i i) - S O ₃ H、
 (x i i i) - S (O) ₂ N H ₂、
 (x i v) - S R ^{2 8} (ここで R ^{2 8} は前記定義と同意義) 、
 (x v) ハロゲン、
 (x v i) オキソ、および
 (x v i i) エポキシ

から選択される一または二の置換基により置換されている。) 、

(g) アリール、
 (h) ヘテロ環、
 (i) - N H C (O) - O - 低級アルキル、
 (j) - N H C (O) - アリール、
 (k) - N H C (O) - ヘテロ環、および
 (l) - O C (O) - R _f (ここで R _f はカルボキシアルキル) により置換された低

級アルキル

から選択される。) 、

(2) - N = C = O、
 (3) - N H C (O) - R ^{*}、または
 (4) - N H S (O) ₂ - R ^{*} (ここで R ^{*} は

(a) 低級アルキル、
 (b) シクロアルキル、
 (c) アリール、
 (d) ヘテロ環、
 (e) 独立して、

(i) ヒドロキシ、
 (i i) - C O O H、
 (i i i) - C N、

(i v) - Q - 低級アルキル、 - Q - アリール、 - Q - (アリールアルキル)、 - Q - ヘテロ環または - Q - (ヘテロ環式アルキル) (ここで Q は - O - 、 - S - 、 - S (

O) -、- S(O)₂ -、- C(O) -、- OC(O) -、- C(O)O -、- C(O)C(O) - O -、- O - C(O)C(O) -、- C(O)NH -、- NHC(O) -、- OC(O)NH -、- NHC(O)O -、- NH - C(O) - NH -、- S(O)₂NH -、- NHS(O)₂ -、- N(R^{2 7}) -、- C(NR^{2 7})NHNH - および - NHNHC(NR^{2 7}) - (ここで R^{2 7} は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)

(v) シクロアルキル、

(vi) アリール、

(vii) ヘテロ環、

(viii) - N(R^{2 8})(R^{2 9}) (ここで R^{2 8} および R^{2 9} は、独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される。)

10

(ix) グアニジノ、

(x) - S(O)₂R^{1 1} (ここで R^{1 1} は低級アルキル、アリールまたはアリールアルキル)、

(xi) - OS(O)₂R^{1 1} (ここで R^{1 1} は前記定義と同意義)、

(xii) - SO₃H、

(xiii) - S(O)₂NH₂、

(xiv) - SR^{2 8} (ここで R^{2 8} は前記定義と同意義)、

(xv) ハロゲン、

(xvi) オキソ、および

(xvii) エポキシ

20

から選択される—または二の置換基により置換された低級アルキル、

(f) - N(R^a)(R^b) (ここで R^a および R^b は、独立して、水素、低級アルキルおよび - N(R^c)(R^d) (ここで R^c および R^d は、独立して、水素および低級アルキルから選択される。) から選択される。) または

(g) - OR^{*} (ここで R は前記定義と同意義)、

R^{1 0 a} は水素および R^{1 0 b} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは - SR^{2 8} (ここで R^{2 8} は、独立して前記定義と同意義)、または R^{1 0 b} は水素および R^{1 0 a} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは - SR^{2 8} (ここで R^{2 8} は、独立して前記定義と同意義)、または R^{1 0 a} および R^{1 0 b} はいずれもアルコキシまたは - SR^{2 8 a} (ここで R^{2 8 a} は低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)、あるいは R^{1 0 a} と R^{1 0 b} は一緒になってオキソ、および

30

X は水素および Y は水素、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、または Y は水素および X はヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、あるいは X と Y は一緒になってオキソを表す。) で示される化合物、または薬学的に許容し得るそれらの塩、エステル、アミドまたはプロドラッグがある。

【0029】

式 III で示される好ましい化合物は、

R¹ はメチル

R² は水素および R³ はヒドロキシ、

R⁴ は水素および R⁵ はヒドロキシ、または R⁵ は水素および R⁴ はヒドロキシ、あるいは R⁴ と R⁵ は一緒になってオキソ、

R⁶ と R⁷ は前記定義と同意義、

R⁸ は水素、

R⁹ は - N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここで R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同意義)、

R^{1 0 a} は水素、メトキシまたはフルオロおよび R^{1 0 b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキソ

を表す化合物である。

40

50

【 0 0 3 0 】

式 I I I で示されるより好ましい化合物は、

R^1 はメチル、

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシ、

R^4 は水素および R^5 はヒドロキシ、または R^5 は水素および R^4 はヒドロキシ、あるいは R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、

R^6 と R^7 は一緒になって

(1) オキシ、

(2) = N - O R^{20} (ここで R^{20} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(3) = N - N (R^{21}) (R^{22}) (ここで R^{21} および R^{22} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

R^8 は水素、

R^9 は - N (R^{24}) (R^{25}) (ここで、 R^{24} および R^{25} は、独立して、水素、低級アルキル、前記定義した置換低級アルキル、- NHC (O) - O - 低級アルキル、- NHC (O) - アリールおよび - NHC (O) - ヘテロ環、または R^{24} と R^{25} は一緒になってヘテロ環式環を形成する。)、

R^{10a} は水素、メトキシまたはフルオロおよび R^{10b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【 0 0 3 1 】

式 I I I で示されるより一層好ましい化合物は、

R^1 はメチル、

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシ、

R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、

R^6 と R^7 は一緒になってオキシ、

R^8 は水素、

R^9 は - N (R^{24}) (R^{25}) (ここで、 R^{24} および R^{25} は、独立して、水素、低級アルキル、前記定義した置換低級アルキル、- NHC (O) - O - 低級アルキル、- NHC (O) - アリールおよび - NHC (O) - ヘテロ環、または R^{24} と R^{25} は一緒になってヘテロ環式環を形成する。)、

R^{10a} はメトキシおよび R^{10b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【 0 0 3 2 】

式 I I I で示される最も好ましい化合物は、

R^1 はメチル、

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシ、

R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、

R^6 と R^7 は一緒になってオキシ、

R^8 は水素、

R^9 は - NH₂、2 - ピリドン - 1 - イルまたは 4 - ピリドン - 1 - イル、

R^{10a} はメトキシおよび R^{10b} は水素、および

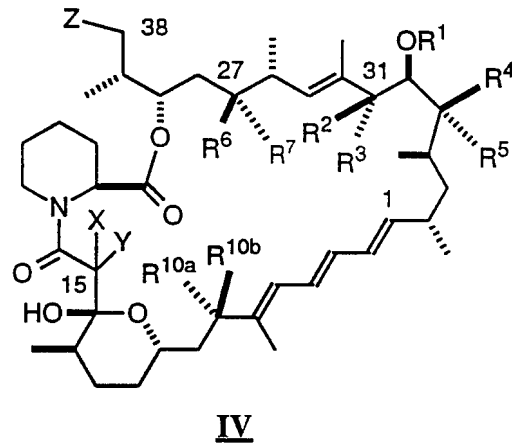
X と Y は一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【 0 0 3 3 】

本発明のもう一つの要旨において、

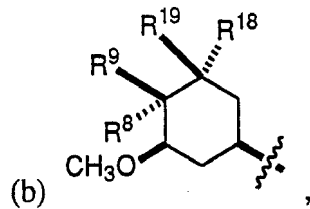
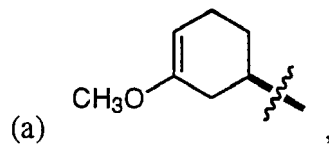
式 I V :
 【 0 0 3 4 】
 【 化 1 2 】



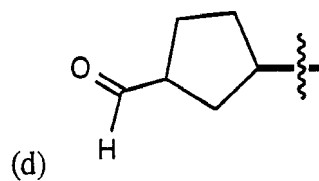
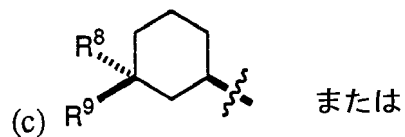
10

〔 式中、 Z は
 【 0 0 3 5 】
 【 化 1 3 】

20



30



40

R¹ は水素、ヒドロキシ保護基、低級アルキルまたはフェニル置換低級アルキル、
 R² は水素および R³ はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシまたは R² と R³ は一緒にな
 ってオキシ、
 R⁴ は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R⁵ はヒドロキシもしくは保護ヒ
 ドロキシ、または R⁵ は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R⁴ はヒドロキシ

50

もしくは保護ヒドロキシ、あるいは R^4 と R^5 は一緒になってオキソ、

R^6 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^7 は水素、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R^7 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^6 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R^6 と R^7 は一緒になって

(1) オキソ、

(2) ジアゾ、

(3) $=CH_2$ 、

(4) $-O-(CH_2)_2-O-$ 、

(5) $-S-(CH_2)_2-S-$ 、

(6) $-O-(CH_2)_3-O-$ 、

(7) $-S-(CH_2)_3-S-$ 、

(8) $=N-OR^{20}$ (ここで R^{20} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(9) $=N-N(R^{21})(R^{22})$ (ここで R^{21} および R^{22} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

R^8 、 R^9 、 R^{18} 、 R^{19} は、 R^8 および R^9 の一方は水素であり他方は水素でなく R^{18} および R^{19} の一方は水素であり他方は水素でないという条件下に、独立して、

(1) 水素、

(2) $-OS(O)_2CF_3$ 、

(3) $-OS(O)_2F$ 、

(4) $-OS(O)_2R^{21a}$ (ここで、 R^{21a} は低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキル)、

(5) $-OC(O)R^{23}$ (ここで、 R^{23} は $-O-$ アリール、 $-O-(N-$ サクシニミジル)、 $-O-$ ベンゾトリアゾリル、 $-O-2'$ -ピリジルまたは5-テトラゾリル)、

(6) $-OC(O)-N(R^{24})(R^{25})$ (ここで、 R^{24} および R^{25} は、独立して、

(a) 水素、

(b) 低級アルキル、

(c) アルケニル、

(d) アルキニル、

(e) シクロアルキル、

(f) 置換低級アルキル、置換アルケニル、置換アルキニルまたは置換シクロアルキル (ここで、その低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は、独立して、

(i) ヒドロキシ、

(ii) $-COOH$ 、

(iii) $-CN$ 、

(iv) $-Q-$ 低級アルキル、 $-Q-$ アリール、 $-Q-($ アリールアルキル)、 $-Q-$ ヘテロ環または $-Q-($ ヘテロ環式アルキル) (ここで Q は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^{27})-$ 、 $-C(NR^{27})NHNH-$ および $-NHNHC(NR^{27})-$ (ここで R^{27} は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環))、

(v) シクロアルキル、

10

20

30

40

50

(v i) アリール、
 (v i i) ヘテロ環、
 (v i i i) - N (R^{2 8}) (R^{2 9}) (ここで R^{2 8} および R^{2 9} は、独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される。)、

(i x) グアニジノ、
 (x) - S (O)₂ R^{1 1} (ここで R^{1 1} は低級アルキル、アリールまたはアリールアルキル)、

(x i) - O S (O)₂ R^{1 1} (ここで R^{1 1} は前記定義と同意義)、

(x i i) - S O₃ H、

(x i i i) - S (O)₂ N H₂、

(x i v) - S R^{2 8} (ここで R^{2 8} は前記定義と同意義)、

(x v) ハロゲン、

(x v i) オキソ、および

(x v i i) エポキシ

から選択される—または二の置換基により置換されている。)、

(g) アリール、

(h) ヘテロ環、

(i) - N H C (O) - O - 低級アルキル、

(j) - N H C (O) - アリール、

(k) - N H C (O) - ヘテロ環式、および

(l) - O C (O) - R_f (ここで R_f はカルボキシアルキル) により置換された低級アルキル

から選択される、または - N (R^{2 4}) (R^{2 5}) は一緒になって窒素含有ヘテロ環式基を形成する。)、

(7) - O R^{2 5} (ここで R^{2 5} は前記定義と同意義)、

(8) 保護ヒドロキシ基、

(9) - O C (O) N (O R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同意義)、

(10) - O (C H₂)_i C (O) O R^{2 0} (ここで i は 1 または 2、R^{2 0} は独立して前記定義と同意義)、

(11) - O (C H (S i (C H₃)₃)) - (C H₂)_j C (O) O R^{2 0} (ここで j は 0 または 1、R^{2 0} は独立して前記定義と同意義)、

(12) - O (C H₂)_i C (O) N (R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで i、R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同意義)、

(13) - O (C H₂)_i C (O) N (O R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで i、R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同意義)、

(14) - O (C H₂)_i C (O) N (R^{2 4}) (N (R^{2 4}) (R^{2 5})) (ここで i、R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同意義)、

(15) - O (C H₂)_i N H C (O) N (R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで i、R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同意義)、

(16) - O (C H₂)_i N H C (O) N (O R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで i、R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同意義)、

(17) - O (C H₂)_i N H C (O) N (R^{2 4}) (N (R^{2 4}) (R^{2 5})) (ここで i、R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同意義)、

(18) - O S (O)₂ N (R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同意義)、

(19) - O (C H₂)_i - N H C (O) R^{2 4} (ここで R^{2 4} は前記定義と同意義)

、

(20) - O C H (R^{2 4}) - S H (ここで R^{2 4} は前記定義と同意義)、

10

20

30

40

50

(21) - OCH(R^{2 4}) - S - 低級アルキル (ここで R^{2 4} は前記定義と同意義)、
 (22) - OCH(R^{2 4}) - S - アリール (ここで R^{2 4} は前記定義と同意義)、
 (23) - N₃、
 (24) - N = C = O、
 (25) - N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここで R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同意義)

(26) - NHC(O) - R^{2 4} (ここで R^{2 4} は前記定義と同意義)、
 (27) - NHC(O) - N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここで R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同意義)、

(28) - S - R^{2 4} (ここで R^{2 4} は前記定義と同意義)、および
 (29) - S - q - R^{2 4} (ここで q は - S - 、 - C(O) - 、 - C(O) - O - 、 - C(O) - NH - および - C(N(R^{2 7})) - NHNH - からなる群より選択される 2 価基であり、R^{2 4} および R^{2 7} は前記定義と同意義)

から選択される、または

R⁸ と R⁹ は一緒になって

(1) オキソ、
 (2) = N - O - R^{2 4} (ここで R^{2 4} は前記定義と同意義)、
 (3) = N - N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここで R^{2 4} および R^{2 5} は前記定義と同意義)、または

R^{1 8} と R^{1 9} は一緒になって

(1) オキソ、
 (2) = N - O - R^{2 4} (ここで R^{2 4} は独立して前記定義と同意義)、
 (3) = N - N(R^{2 4})(R^{2 5}) (ここで R^{2 4} および R^{2 5} は独立して前記定義と同意義)、または

R⁸ および R⁹ の一方は R^{1 8} および R^{1 9} の一方と一緒にヘテロ環式環を形成し R⁸、R⁹、R^{1 8} および R^{1 9} の他方は水素または一緒になって結合を形成する、または

R⁸ および R^{1 8} は水素および R⁸ ' および R^{1 9} は結合を形成する、

R^{1 0 a} は水素および R^{1 0 b} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは - SR^{2 8} (ここで R^{2 8} は、独立して前記定義と同意義)、または R^{1 0 b} は水素および R^{1 0 a} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは - SR^{2 8} (ここで R^{2 8} は、独立して前記定義と同意義)、または R^{1 0 a} および R^{1 0 b} はいずれもアルコキシまたは - SR^{2 8 a} (ここで R^{2 8 a} は低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)、あるいは R^{1 0 a} と R^{1 0 b} は一緒になってオキソ、および

X は水素および Y は水素、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、または Y は水素および X はヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、あるいは X と Y は一緒になってオキソを表す。]

で示される化合物、または薬学的に許容し得るそれらの塩、エステル、アミドまたはプロドラッグがある。

【0036】

式 I V で示される好ましい化合物は、

Z は

【0037】

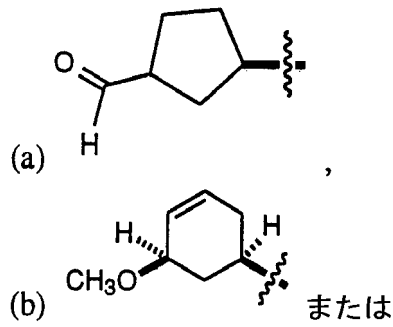
10

20

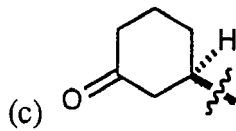
30

40

【化 1 4】



10



R^1 はメチル、
 R^2 は水素および R^3 はヒドロキシ、
 R^4 は水素および R^5 はヒドロキシ、または R^5 は水素および R^4 はヒドロキシ、ある
 いは R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、
 R^6 と R^7 は前記定義と同意義、
 R^{10a} は水素、メトキシまたはフルオロおよび R^{10b} は水素、および
 X と Y は一緒になってオキシ
 を表す化合物である。

20

【0038】

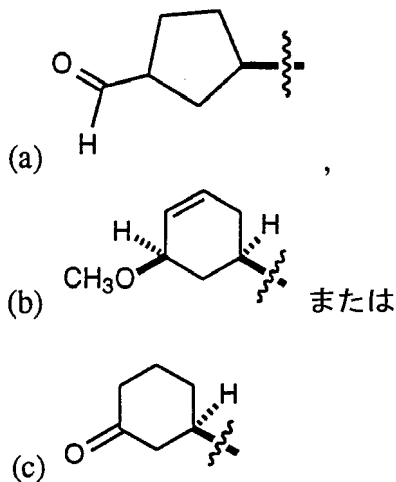
式 I V で示されるより好ましい化合物は、

Z は

【0039】

【化 1 5】

30



40

R^1 はメチル、
 R^2 は水素および R^3 はヒドロキシ、
 R^4 は水素および R^5 はヒドロキシ、または R^5 は水素および R^4 はヒドロキシ、ある
 いは R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、
 R^6 と R^7 は一緒になって
 (1) オキシ、

50

(2) = N - OR^{2 0} (ここでR^{2 0}は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(3) = N - N(R^{2 1})(R^{2 2}) (ここでR^{2 1}およびR^{2 2}は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

R^{1 0 a}は水素、メトキシまたはフルオロおよびR^{1 0 b}は水素、および

XとYは一緒になってオキソ

を表す化合物である。

10

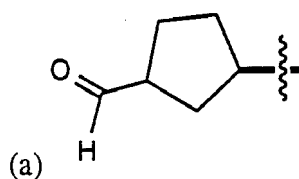
【0040】

式IVで示されるより一層好ましい化合物は、

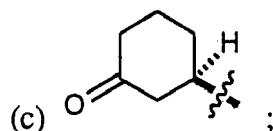
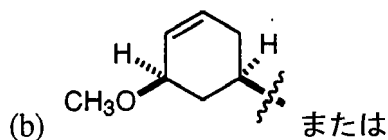
Zは

【0041】

【化16】



20



30

R¹はメチル、

R²は水素およびR³はヒドロキシ、

R⁴とR⁵は一緒になってオキソ、

R⁶とR⁷は一緒になって

(1) オキソ、

(2) = N - OR^{2 0} (ここでR^{2 0}は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(3) = N - N(R^{2 1})(R^{2 2}) (ここでR^{2 1}およびR^{2 2}は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

40

R^{1 0 a}はメトキシおよびR^{1 0 b}は水素、および

XとYは一緒になってオキソ

を表す化合物である。

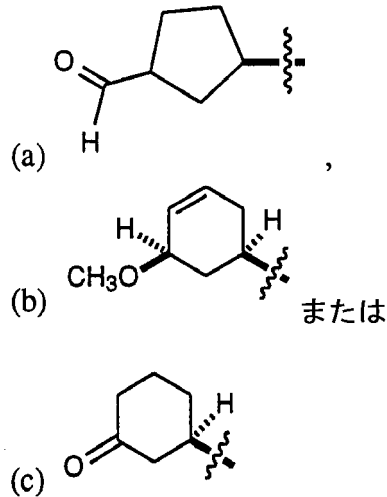
【0042】

式IVで示される最も好ましい化合物は、

Zは

【0043】

【化 17】



または

10

R¹ はメチル、
 R² は水素および R³ はヒドロキシ、
 R⁴ と R⁵ は一緒になってオキシ、
 R⁶ と R⁷ は一緒になってオキシ、
 R^{10a} はメトキシおよび R^{10b} は水素、および
 X と Y は一緒になってオキシ

20

を表す化合物である。

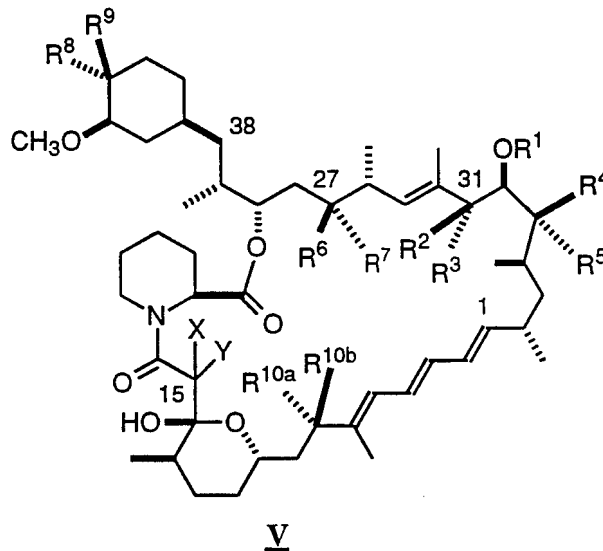
【0044】

本発明のもう一つの要旨において、

式 V :

【0045】

【化 18】



30

40

〔式中、

R¹ は水素、ヒドロキシ保護基、低級アルキルまたはフェニル置換低級アルキル、R² は水素および R³ はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシまたは R² と R³ は一緒になってオキシ、R⁴ は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R⁵ はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R⁵ は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R⁴ はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R⁴ と R⁵ は一緒になってオキシ、

50

R^6 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^7 は水素、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R^7 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^6 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R^6 と R^7 は一緒になって

(1) オキソ、

(2) ジアゾ、

(3) $=CH_2$ 、

(4) $-O-(CH_2)_2-O-$ 、

(5) $-S-(CH_2)_2-S-$ 、

(6) $-O-(CH_2)_3-O-$ 、

(7) $-S-(CH_2)_3-S-$ 、

(8) $=N-OR^{20}$ (ここで R^{20} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(9) $=N-N(R^{21})(R^{22})$ (ここで R^{21} および R^{22} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

R^8 は

(1) $-OC(O)N(OR^{20})(R^{24})$ または

(2) $-O-C(O)-NHN(R^{24})(R^{25})$ (ここで R^{20} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリールまたはヘテロ環であり、それぞれ要すれば低級アルキル、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換されており、 R^{24} および R^{25} は、独立して、

(a) 水素、

(b) 低級アルキル、

(c) アルケニル、

(d) アルキニル、

(e) シクロアルキル、

(f) 置換低級アルキル、置換アルケニル、置換アルキニルまたは置換シクロアルキル (ここで、その低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は、独立して、

(i) ヒドロキシ、

(ii) $-COOH$ 、

(iii) $-CN$ 、

(iv) $-Q$ - 低級アルキル、 $-Q$ - アリール、 $-Q$ - (アリールアルキル)、 $-Q$ - ヘテロ環または $-Q$ - (ヘテロ環式アルキル) (ここで Q は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-S$

$(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^{27})-$ 、 $-C(NR^{27})NHNH-$ および $-NHNHC(NR^{27})-$ (ここで R^{27} は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環))、

(v) シクロアルキル、

(vi) アリール、

(vii) ヘテロ環、

(viii) $-N(R^{28})(R^{29})$ (ここで R^{28} および R^{29} は、独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される。)、

(ix) グアニジノ、

(x) $-S(O)_2R^{11}$ (ここで R^{11} は低級アルキル、アリールまたはアリー

10

20

30

40

50

ルアルキル)、

(x i) - OS(O)₂R^{1 1} (ここでR^{1 1}は前記定義と同意義)、

(x i i) - SO₃H、

(x i i i) - S(O)₂NH₂、

(x i v) - SR^{2 8} (ここでR^{2 8}は前記定義と同意義)、

(x v) ハロゲン、

(x v i) オキソ、および

(x v i i) エポキシ

から選択される一または二の置換基により置換されている。)、

(g) アリール、

(h) ヘテロ環、

(i) - NHC(O) - O - 低級アルキル、

(j) - NHC(O) - アリール、

(k) - NHC(O) - ヘテロ環、および

(l) - OC(O) - R_f (ここでR_fはカルボキシアリール)により置換された低

級アルキル

から選択される、または

- N(R^{2 4})(R^{2 5})は一緒になって窒素含有ヘテロ環式基を形成する、

R⁹は水素、

R^{1 0 a}は水素およびR^{1 0 b}は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは-SR^{2 8} (ここでR^{2 8}は、独立して前記定義と同意義)、またはR^{1 0 b}は水素およびR^{1 0 a}は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは-SR^{2 8} (ここでR^{2 8}は、独立して前記定義と同意義)、またはR^{1 0 a}およびR^{1 0 b}はいずれもアルコキシまたは-SR^{2 8 a} (ここでR^{2 8 a}は低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)、あるいはR^{1 0 a}とR^{1 0 b}は一緒になってオキソ、および

Xは水素およびYは水素、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、またはYは水素およびXはヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、あるいはXとYは一緒になってオキソを表す。]

で示される化合物、または薬学的に許容し得るそれらの塩、エステル、アミドまたはプロドラッグがある。

【0046】

式Vで示される好ましい化合物は、

R¹はメチル

R²は水素およびR³はヒドロキシ、

R⁴は水素およびR⁵はヒドロキシ、またはR⁵は水素およびR⁴はヒドロキシ、あるいはR⁴とR⁵は一緒になってオキソ、

R⁶とR⁷は前記定義と同意義、

R⁸は前記定義と同意義、

R⁹は水素、

R^{1 0 a}は水素、メトキシまたはフルオロおよびR^{1 0 b}は水素、

R^{2 0}は前記定義と同意義、

R^{2 4}は前記定義と同意義、および

XとYは一緒になってオキソ

を表す化合物である。

【0047】

式Vで示されるより好ましい化合物は、

R¹はメチル、

R²は水素およびR³はヒドロキシ、

R⁴は水素およびR⁵はヒドロキシ、またはR⁵は水素およびR⁴はヒドロキシ、あるいはR⁴とR⁵は一緒になってオキソ、

R^6 と R^7 は一緒になって

(1) オキシ、

(2) = $N - OR^{20}$ (ここで R^{20} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(3) = $N - N(R^{21})(R^{22})$ (ここで R^{21} および R^{22} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

R^8 は $-OC(O)N(OR^{20})(R^{24})$ (ここで R^{20} および R^{24} は前記定義と同意義)、

R^{10a} は水素、メトキシまたはフルオロおよび R^{10b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【0048】

式 V で示されるより一層好ましい化合物は、

R^1 はメチル、

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシ、

R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、

R^6 と R^7 は一緒になってオキシ、

R^8 は $-OC(O)N(OR^{20})(R^{24})$ (ここで R^{20} は水素、低級アルキルまたはアリールアルキル、および R^{24} は水素、低級アルキルまたはシクロアルキル)、

R^{10a} はメトキシおよび R^{10b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【0049】

式 V で示される最も好ましい化合物は、

R^1 はメチル、

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシ、

R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、

R^6 と R^7 は一緒になってオキシ、

R^8 は $-OC(O)N(OR^{20})(R^{24})$ (ここで R^{20} は水素、メチルまたはベンジル、および R^{24} は水素またはメチル)、

R^{10a} はメトキシおよび R^{10b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【0050】

本発明のもう一つの要旨において、

式 VI :

【0051】

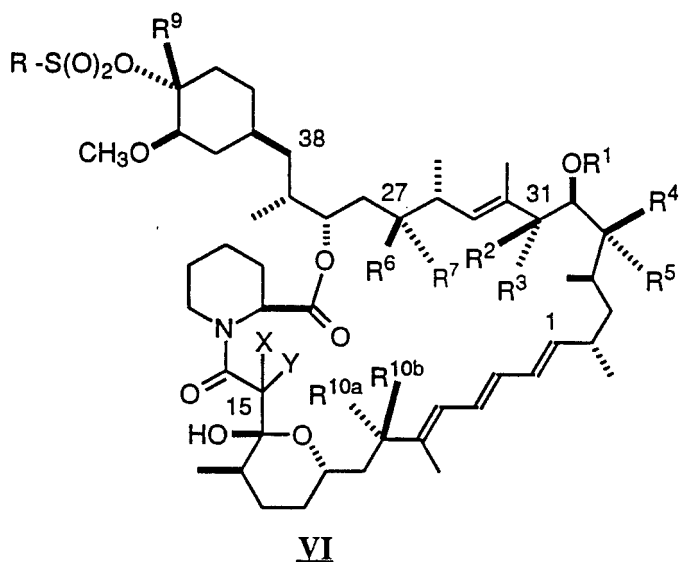
10

20

30

40

【化 19】



10

〔式中、

 R は F 、 R^1 は水素、ヒドロキシ保護基、低級アルキルまたはフェニル置換低級アルキル、

20

 R^2 は水素および R^3 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシまたは R^2 と R^3 は一緒になってオキシ、 R^4 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^5 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R^5 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^4 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、 R^6 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^7 は水素、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、または R^7 は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよび R^6 はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいは R^6 と R^7 は一緒になって

(1) オキシ、

(2) ジアゾ、

30

(3) $=CH_2$ 、(4) $-O-(CH_2)_2-O-$ 、(5) $-S-(CH_2)_2-S-$ 、(6) $-O-(CH_2)_3-O-$ 、(7) $-S-(CH_2)_3-S-$ 、(8) $=N-OR^{20}$ (ここで R^{20} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または(9) $=N-N(R^{21})(R^{22})$ (ここで R^{21} および R^{22} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

40

 R^9 は水素、 R^{10a} は水素および R^{10b} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは $-SR^{28}$ (ここで R^{28} は、独立して前記定義と同意義)、または R^{10b} は水素および R^{10a} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは $-SR^{28}$ (ここで R^{28} は、独立して前記定義と同意義)、または R^{10a} および R^{10b} はいずれもアルコキシまたは $-SR^{28a}$ (ここで R^{28a} は低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)、あるいは R^{10a} と R^{10b} は一緒になってオキシ、および

50

Xは水素およびYは水素、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、またはYは水素およびXはヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、あるいはXとYは一緒になってオキシを表す。)で示される化合物、または薬学的に許容し得るそれらの塩、エステル、アミドまたはプロドラッグがある。

【0052】

式VIで示される好ましい化合物は、

RはF、

R¹はメチル

R²は水素およびR³はヒドロキシ、

R⁴は水素およびR⁵はヒドロキシ、またはR⁵は水素およびR⁴はヒドロキシ、あるいはR⁴とR⁵は一緒になってオキシ、 10

R⁶とR⁷は前記定義と同意義、

R^{10a}は水素、メトキシまたはフルオロおよびR^{10b}は水素、および

XとYは一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【0053】

式VIで示されるより好ましい化合物は、

RはF、

R¹はメチル、

R²は水素およびR³はヒドロキシ、 20

R⁴は水素およびR⁵はヒドロキシ、またはR⁵は水素およびR⁴はヒドロキシ、あるいはR⁴とR⁵は一緒になってオキシ、

R⁶とR⁷は一緒になって

(1)オキシ、

(2) = N - OR²⁰ (ここでR²⁰は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(3) = N - N(R²¹)(R²²) (ここでR²¹およびR²²は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから 30

R^{10a}は水素、メトキシまたはフルオロおよびR^{10b}は水素、および

XとYは一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【0054】

式VIで示されるより好ましい化合物は、

RはF、

R¹はメチル、

R²は水素およびR³はヒドロキシ、

R⁴とR⁵は一緒になってオキシ、 40

R⁶とR⁷は一緒になって

(1)オキシ、

(2) = N - OR²⁰ (ここでR²⁰は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(3) = N - N(R²¹)(R²²) (ここでR²¹およびR²²は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから 50

R^{10a}はメトキシおよびR^{10b}は水素、および

XとYは一緒になってオキシ
を表す化合物である。

【0055】

式VIで示される最も好ましい化合物は、

RはF、

R¹はメチル、

R²は水素およびR³はヒドロキシ、

R⁴とR⁵は一緒になってオキシ、

R⁶とR⁷は一緒になってオキシ、

R^{10a}はメトキシおよびR^{10b}は水素、および

XとYは一緒になってオキシ

10

を表す化合物である。

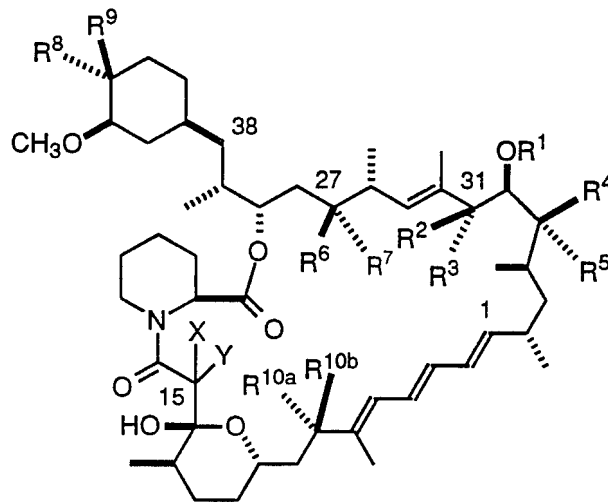
【0056】

本発明のもう一つの要旨において、

式VII:

【0057】

【化20】



20

VII

30

〔式中、

R¹は水素、ヒドロキシ保護基、低級アルキルまたはフェニル置換低級アルキル、

R²は水素およびR³はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシまたはR²とR³は一緒になってオキシ、

R⁴は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよびR⁵はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、またはR⁵は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよびR⁴はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいはR⁴とR⁵は一緒になってオキシ、

R⁶は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよびR⁷は水素、ヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、またはR⁷は水素もしくはフェニル置換低級アルキルおよびR⁶はヒドロキシもしくは保護ヒドロキシ、あるいはR⁶とR⁷は一緒になって

40

(1) オキシ、

(2) ジアゾ、

(3) =CH₂、

(4) -O-(CH₂)₂-O-

(5) -S-(CH₂)₂-S-

(6) -O-(CH₂)₃-O-

(7) -S-(CH₂)₃-S-

(8) =N-OR²⁰ (ここでR²⁰は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアル

50

キル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(9) = N - N(R^{2 1})(R^{2 2})(ここでR^{2 1}およびR^{2 2}は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

R⁸は

(1) - O(CH₂)_iC(O)OR^{2 0}(ここでiは1または2、R^{2 0}は独立して前記定義と同意義)、

(2) - O(CH₂)_iC(O)N(R^{2 4})(R^{2 5})(ここでiは1または2、R^{2 4}およびR^{2 5}は、独立して、

(a) 水素、

(b) 低級アルキル、

(c) アルケニル、

(d) アルキニル、

(e) シクロアルキル、

(f) 置換低級アルキル、置換アルケニル、置換アルキニルまたは置換シクロアルキル(ここで、その低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は、独立して、

(i) ヒドロキシ、

(ii) - COOH、

(iii) - CN、

(iv) - Q - 低級アルキル、- Q - アリール、- Q - (アリールアルキル)、- Q - ヘテロ環または- Q - (ヘテロ環式アルキル)(ここでQは- O -、- S -、- S(O) -、- S(O)₂ -、- C(O) -、- OC(O) -、- C(O)O -、- C(O)C(O) -、- O - C(O)C(O) -、- C(O)NH -、- NHC(O) -、- OC(O)NH -、- NHC(O)O -、- NH - C(O) - NH -、- S(O)₂NH -、- NHS(O)₂ -、- N(R^{2 7}) -、- C(NR^{2 7})NHNH - および - NHNHC(NR^{2 7}) - (ここでR^{2 7}は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)

)、

(v) シクロアルキル、

(vi) アリール、

(vii) ヘテロ環、

(viii) - N(R^{2 8})(R^{2 9})(ここでR^{2 8}およびR^{2 9}は、独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される。)

(ix) グアニジノ、

(x) - S(O)₂R^{1 1}(ここでR^{1 1}は低級アルキル、アリールまたはアリールアルキル)、

(xi) - OS(O)₂R^{1 1}(ここでR^{1 1}は前記定義と同意義)、

(xii) - SO₃H、

(xiii) - S(O)₂NH₂、

(xiv) - SR^{2 8}(ここでR^{2 8}は前記定義と同意義)、

(xv) ハロゲン、

(xvi) オキソ、および

(xvii) エボキシ

から選択される一または二の置換基により置換されている。)、

(g) アリール、

(h) ヘテロ環、

(i) - NHC(O) - O - 低級アルキル、

10

20

30

40

50

(j) - $\text{NHC}(\text{O})$ - アリール、

(k) - $\text{NHC}(\text{O})$ - ヘテロ環、および

(l) - $\text{OC}(\text{O}) - \text{R}_f$ (ここで R_f はカルボキシアルキル) により置換された低級アルキル

から選択される、または

- $\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$ は一緒になって窒素含有ヘテロ環式基を形成する、

(3) - $\text{O}(\text{CH}_2)_i \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^{24})(\text{R}^{25})$ (ここで i 、 R^{24} および R^{25} は前記定義と同意義)、

(4) - $\text{O}(\text{CH}_2)_i \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25}))$ (ここで i 、 R^{24} および R^{25} は前記定義と同意義)、

(5) - $\text{O}(\text{CH}_2)_i \text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$ (ここで i 、 R^{24} および R^{25} は前記定義と同意義)、

(6) - $(\text{CH}_2)_i \text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^{24})(\text{R}^{25})$ (ここで i 、 R^{24} および R^{25} は前記定義と同意義)、または

(7) - $(\text{CH}_2)_i \text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25}))$ (ここで i 、 R^{24} および R^{25} は前記定義と同意義)、

R^9 は水素、

R^{10a} は水素および R^{10b} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは - SR^{28} (ここで R^{28} は、独立して前記定義と同意義)、または R^{10b} は水素および R^{10a} は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、ハロゲンまたは - SR^{28} (ここで R^{28} は、独立して前記定義と同意義)、または R^{10a} および R^{10b} はいずれもアルコキシまたは - SR^{28a} (ここで R^{28a} は低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)、あるいは R^{10a} と R^{10b} は一緒になってオキシ、および

X は水素および Y は水素、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、または Y は水素および X はヒドロキシまたは保護ヒドロキシ、あるいは X と Y は一緒になってオキシを表す。) で示される化合物、または薬学的に許容し得るそれらの塩、エステル、アミドまたはプロドラッグがある。

【0058】

式 VII で示される好ましい化合物は、

R^1 はメチル

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシ、

R^4 は水素および R^5 はヒドロキシ、または R^5 は水素および R^4 はヒドロキシ、あるいは R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、

R^6 と R^7 は前記定義と同意義、

R^8 は前記定義と同意義、

R^9 は水素、

R^{10a} は水素、メトキシまたはフルオロおよび R^{10b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【0059】

式 VII で示されるより好ましい化合物は、

R^1 はメチル、

R^2 は水素および R^3 はヒドロキシ、

R^4 は水素および R^5 はヒドロキシ、または R^5 は水素および R^4 はヒドロキシ、あるいは R^4 と R^5 は一緒になってオキシ、

R^6 と R^7 は一緒になって

(1) オキシ、

(2) = $\text{N} - \text{OR}^{20}$ (ここで R^{20} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環

またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(3) = N - N (R^{2 1}) (R^{2 2}) (ここで R^{2 1} および R^{2 2} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

R⁸ は

(1) - O (CH₂)_i C (O) N (R^{2 4}) (R^{2 5}) (ここで i は 1 または 2、R^{2 4} および R^{2 5} は、独立して、

(a) 水素、

(b) 低級アルキル、

(c) アルケニル、

(d) アルキニル、

(e) シクロアルキル、

(f) 置換低級アルキル、置換アルケニル、置換アルキニルまたは置換シクロアルキル (ここで、その低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は、独立して、

(i) ヒドロキシ、

(ii) - COOH、

(iii) - CN、

(iv) - Q - 低級アルキル、- Q - アリール、- Q - (アリールアルキル)、- Q - ヘテロ環または - Q - (ヘテロ環式アルキル) (ここで Q は - O - 、- S - 、- S (O) - 、- S (O)₂ - 、- C (O) - 、- OC (O) - 、- C (O) O - 、- C (O) C (O) - O - 、- O - C (O) C (O) - 、- C (O) NH - 、- NHC (O) - 、- OC (O) NH - 、- NHC (O) O - 、- NH - C (O) - NH - 、- S (O)₂ NH - 、- NHS (O)₂ - 、- N (R^{2 7}) - 、- C (NR^{2 7}) NHNH - および - NH NHC (NR^{2 7}) - (ここで R^{2 7} は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)

(v) シクロアルキル、

(vi) アリール、

(vii) ヘテロ環、

(viii) - N (R^{2 8}) (R^{2 9}) (ここで R^{2 8} および R^{2 9} は、独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される。)、

(ix) グアニジノ、

(x) - S (O)₂ R^{1 1} (ここで R^{1 1} は低級アルキル、アリールまたはアリールアルキル)、

(xi) - OS (O)₂ R^{1 1} (ここで R^{1 1} は前記定義と同意義)、

(xii) - SO₃ H、

(xiii) - S (O)₂ NH₂、

(xiv) - SR^{2 8} (ここで R^{2 8} は前記定義と同意義)、

(xv) ハロゲン、

(xvi) オキソ、および

(xvii) エポキシ

から選択される一または二の置換基により置換されている。)、

(g) アリール、

(h) ヘテロ環、

(i) - NHC (O) - O - 低級アルキル、

(j) - NHC (O) - アリール、

(k) - NHC (O) - ヘテロ環、および

(l) - OC (O) - R_f (ここで R_f はカルボキシアルキル) により置換された低

10

20

30

40

50

級アルキル

から選択される、または - N (R ^{2 4}) (R ^{2 5}) は一緒になって窒素含有ヘテロ環式基を形成する。)、または

(2) - O (C H ₂)_i C (O) N (O R ^{2 4}) (R ^{2 5}) (ここで i、R ^{2 4} および R ^{2 5} は前記定義と同意義)、

R ⁹ は水素、

R ^{1 0 a} は水素、メトキシまたはフルオロおよび R ^{1 0 b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキシ

を表す化合物である。

【 0 0 6 0 】

式 V I I で示されるより一層好ましい化合物は、

R ¹ はメチル、

R ² は水素および R ³ はヒドロキシ、

R ⁴ と R ⁵ は一緒になってオキシ、

R ⁶ と R ⁷ は一緒になって

(1) オキシ、

(2) = N - O R ^{2 0} (ここで R ^{2 0} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

(3) = N - N (R ^{2 1}) (R ^{2 2}) (ここで R ^{2 1} および R ^{2 2} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから選択される。)、

R ⁸ は - O (C H ₂)_i C (O) N (R ^{2 4}) (R ^{2 5}) (ここで i は 1 または 2、R ^{2 4} および R ^{2 5} は、独立して、

(a) 水素、

(b) 低級アルキル、

(c) アルケニル、

(d) アルキニル、

(e) シクロアルキル、

(f) 置換低級アルキル、置換アルケニル、置換アルキニルまたは置換シクロアルキル (ここで、その低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は、独立して、

(i) ヒドロキシ、

(i i) - C O O H、

(i i i) - C N、

(i v) - Q - 低級アルキル、- Q - アリール、- Q - (アリールアルキル)、- Q - ヘテロ環または - Q - (ヘテロ環式アルキル) (ここで Q は - O -、- S -、- S (O) -、- S (O)₂ -、- C (O) -、- O C (O) -、- C (O) O -、- C (O) C (O) - O -、- O - C (O) C (O) -、- C (O) N H -、- N H C (O) -、- O C (O) N H -、- N H C (O) O -、- N H - C (O) - N H -、- S (O)₂ N H -、- N H S (O)₂ -、- N (R ^{2 7}) -、- C (N R ^{2 7}) N H N H - および - N H N H C (N R ^{2 7}) - (ここで R ^{2 7} は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環)、

(v) シクロアルキル、

(v i) アリール、

(v i i) ヘテロ環、

(v i i i) - N (R ^{2 8}) (R ^{2 9}) (ここで R ^{2 8} および R ^{2 9} は、独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される。)、

10

20

30

40

50

(i x) グアニジノ、
 (x) - S (O) ₂ R ^{1 1} (ここで R ^{1 1} は低級アルキル、アリールまたはアリー
 ルアルキル)、
 (x i) - O S (O) ₂ R ^{1 1} (ここで R ^{1 1} は前記定義と同意義)、
 (x i i) - S O ₃ H、
 (x i i i) - S (O) ₂ N H ₂、
 (x i v) - S R ^{2 8} (ここで R ^{2 8} は前記定義と同意義)、
 (x v) ハロゲン、
 (x v i) オキソ、および
 (x v i i) エポキシ

10

から選択される—または二の置換基により置換されている。)、

(g) アリール、
 (h) ヘテロ環、
 (i) - N H C (O) - O - 低級アルキル、
 (j) - N H C (O) - アリール、
 (k) - N H C (O) - ヘテロ環、および
 (l) - O C (O) - R _f (ここで R _f はカルボキシアルキル) により置換された低
 級アルキル

から選択される、または - N (R ^{2 4}) (R ^{2 5}) は一緒になって窒素含有ヘテロ環式基
 を形成する。)、

20

R ⁹ は水素、
 R ^{1 0 a} はメトキシおよび R ^{1 0 b} は水素、および
 X と Y は一緒になってオキソ
 を表す化合物である。

【 0 0 6 1 】

式 V I I で示されるより一層好ましい化合物は、

R ¹ はメチル、
 R ² は水素および R ³ はヒドロキシ、
 R ⁴ と R ⁵ は一緒になってオキソ、
 R ⁶ と R ⁷ は一緒になって
 (1) オキソ、
 (2) = N - O R ^{2 0} (ここで R ^{2 0} は水素、低級アルキル、アルケニル、シクロアル
 キル、シクロアルケニル、ビスシクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環
 またはヘテロ環式アルキルであり、それぞれ要すれば低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキ
 シ、アリールまたはヘテロ環で置換される。)、または

30

(3) = N - N (R ^{2 1}) (R ^{2 2}) (ここで R ^{2 1} および R ^{2 2} は、独立して、水素
 、低級アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環およびヘテロ環式アルキルから
 選択される。)、

R ⁸ は - O (C H ₂) _i C (O) N (R ^{2 4}) (R ^{2 5}) (ここで i は 1 または 2、R
^{2 4} および R ^{2 5} は、独立して、

40

(a) 水素、
 (b) 低級アルキル、
 (c) アルケニル、
 (d) アルキニル、
 (e) シクロアルキル、
 (f) 置換低級アルキル、置換アルケニル、置換アルキニルまたは置換シクロアルキ
 ル (ここで、その低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基
 は、独立して、

(i) ヒドロキシ、
 (i i) - C O O H、

50

(i i i) - C N、
 (i v) - Q - 低級アルキル、 - Q - アリール、 - Q - (アリールアルキル)、 -
 Q - ヘテロ環または - Q - (ヘテロ環式アルキル) (ここで Q は - O - 、 - S - 、 - S (O) - 、 - S (O) ₂ - 、 - C (O) - 、 - O C (O) - 、 - C (O) O - 、 - C (O) C (O) - O - 、 - O - C (O) C (O) - 、 - C (O) N H - 、 - N H C (O) - 、 - O C (O) N H - 、 - N H C (O) O - 、 - N H - C (O) - N H - 、 - S (O) ₂ N H - 、 - N H S (O) ₂ - 、 - N (R ^{2 7}) - 、 - C (N R ^{2 7}) N H N H - および - N H N H C (N R ^{2 7}) - (ここで R ^{2 7} は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロ環))、

(v) シクロアルキル、
 (v i) アリール、
 (v i i) ヘテロ環、
 (v i i i) - N (R ^{2 8}) (R ^{2 9}) (ここで R ^{2 8} および R ^{2 9} は、独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールおよびヘテロ環から選択される。)、

(i x) グアニジノ、
 (x) - S (O) ₂ R ^{1 1} (ここで R ^{1 1} は低級アルキル、アリールまたはアリールアルキル)、

(x i) - O S (O) ₂ R ^{1 1} (ここで R ^{1 1} は前記定義と同意義)、
 (x i i) - S O ₃ H、
 (x i i i) - S (O) ₂ N H ₂、
 (x i v) - S R ^{2 8} (ここで R ^{2 8} は前記定義と同意義)、
 (x v) ハロゲン、
 (x v i) オキソ、および
 (x v i i) エポキシ

から選択される一または二の置換基により置換されている。)、

(g) アリール、
 (h) ヘテロ環、
 (i) - N H C (O) - O - 低級アルキル、
 (j) - N H C (O) - アリール、
 (k) - N H C (O) - ヘテロ環、および
 (l) - O C (O) - R _f (ここで R _f はカルボキシアルキル) により置換された低級アルキル

から選択される、または - N (R ^{2 4}) (R ^{2 5}) は一緒になって窒素含有ヘテロ環式基を形成する。)、

R ⁹ は水素、

R ^{1 0 a} はメトキシおよび R ^{1 0 b} は水素、および

X と Y は一緒になってオキソ

を表す化合物である。

【 0 0 6 2 】

式 V I I で示される最も好ましい化合物は、

R ¹ はメチル、

R ² は水素および R ³ はヒドロキシ、

R ⁴ と R ⁵ は一緒になってオキソ、

R ⁶ と R ⁷ は一緒になってオキソ、

R ⁸ は - O (C H ₂) _i C (O) N (O R ^{2 4}) (R ^{2 5}) (ここで i は 1 または 2、R ^{2 4} は水素、低級アルキルまたはアリールアルキルおよび R ^{2 5} は水素、低級アルキルまたはシクロアルキル)、

R ⁹ は水素、

R ^{1 0 a} はメトキシおよび R ^{1 0 b} は水素、および

10

20

30

40

50

XとYは一緒になってオキシ
を表す化合物である。

【0063】

一般的な *in vitro* の生物学的分析（アッセイ）を用いて免疫調節活性について試験すると、本発明の化合物は優れた免疫抑制剤であることが認められる。本発明の化合物は、免疫抑制性、抗菌性、抗真菌性、抗ウィルス性、抗炎症性および抗増殖性活性を有する。さらに、本発明の化合物は化学療法の薬剤抵抗性を回復させる能力を有する。HIV細胞増殖の必須要件であるT細胞活性化を防止する薬剤として、前記化合物はHIVの複製を防止するための予防薬として有用である。本発明の化合物は他の薬剤と独立して用いる場合に有用であるが、他の免疫抑制剤との併用療法においても同様に有用である。これら他の免疫抑制剤は例えば、FK-506、ラパミシン、シクロスポリンA、マイコフェノール酸、アザチオプリン、プレドニゾロン、シクロホスファミド、ブレキナーおよびレフルノミドである。

10

【0064】

従って、本発明のもう一つの要旨において、本発明の化合物を薬学的に許容されるキャリアと組み合わせて含む薬剤組成物が開示されている。適当なキャリアおよび調製方法も開示されている。

【0065】

本発明のさらなる要旨において、前記化合物の製造方法、免疫調節作用を有するラパミシンのこれらおよび他の誘導体の製造において有用な合成中間体が開示されている。

20

【0066】

本発明のさらにもう一つの要旨において、本発明の化合物の少なくとも一種の治療有効量を患者に投与することを含んでなる、ヒトまたはより下等な哺乳類の免疫調節療法が開示されている。

【0067】

この明細書および添付の請求の範囲の全体において、次の用語は所定の意味を有する。

【0068】

ここで用いられる「アルカノイルアミノ」という用語は、 $-NHC(O)R^{108}$ （ここで R^{108} は低級アルキル基である。）を意味する。

【0069】

ここで用いられる「アルケニル」という用語は、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する炭素原子数2～10の直鎖状または分岐鎖状基を意味し、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル等を含む。

30

【0070】

ここで用いられる「アルケニルオキシ」という用語は、 $-OR^{100}$ （ここで R^{100} はアルケニル基である。）を意味し、例えば、2-プロペニル-オキシ等を含む。

【0071】

ここで用いられる「アルコキシ」という用語は、 $-OR^{101}$ （ここで R^{101} は低級アルキル基である。）を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、第二級-ブトキシ、第三級-ブトキシ等を含む。

40

【0072】

ここで用いられる「アルコキシアルコキシ」という用語は、 $-OR^{102}OR^{103}$ （ここで R^{103} は低級アルキル基および

R^{102} はアルキレン基である。）を意味し、例えば、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ等を含む。

【0073】

ここで用いられる「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基が付加しているアルキル基を意味する。

【0074】

50

ここで用いられる「アルコシカルボニル」という用語は、 $-C(O)OR^{104}$ (ここで R^{104} は低級アルキル基である。) を意味し、例えば、メトシカルボニル、エトシカルボニル等を含む。

【0075】

ここで用いられる「アルコシカルボニルアルケニル」という用語は、アルコシカルボニル基が付加しているアルケニル基を意味する。

【0076】

ここで用いられる「アルコシカルボニルチオアルコシ」という用語は、 $-S-R^{105}-R^{106}$ (ここで R^{105} はアルキレン基および R^{106} はアルコシカルボニル基である。) を意味する。

10

【0077】

ここで用いられる「アルキレン」という用語は、炭素原子数 1 ~ 10 の直鎖状または分岐鎖状飽和炭化水素から 2 個の水素原子を除去することにより誘導される二価基であり、例えばメチレン、1, 2 - エチレン、1, 1 - エチレン、1, 3 - プロピレン、2, 2 - プロピレン等である。

【0078】

ここで用いられる「アルキルアミノ」という用語は、 $-NHR^{107}$ (ここで R^{107} は低級アルキル基である。) を意味する。

【0079】

ここで用いられる「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、 $-NHS(O)_2R^{110}$ (ここで R^{110} は低級アルキル基である。) を意味する。

20

【0080】

ここで用いられる「アルキニル」という用語は、少なくとも一つの炭素 - 炭素三重結合を有する炭素原子数 2 ~ 10 の直鎖状または分岐鎖状基を意味し、例えば、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル等を含む。

【0081】

ここで用いられる「アミノカルボニル」という用語は、 $-C(O)NH_2$ を意味する。

【0082】

ここで用いられる「アミノカルボニルアルコシ」という用語は、 $-O-R^{109}-C(O)NH_2$ (ここで R^{109} はアルキレン基である。) を意味する。

30

【0083】

ここで用いられる「アリール」という用語は、一つまたは二つの芳香環を有する一、二または三環式炭素環式環系を意味し、例えば、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル、フルオレニル等を含む。アリール基は、非置換であっても、または、独立して低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコシ、アルケニルオキシ、アルコシ、アルコシアルコシ、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルケニル、(アルコシカルボニル)チオアルコシ、チオアルコシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルコシ、アルカノイルアミノ、アリールアルコシ、アリールオキシ、メルカプト、ニトロ、カルボキサルデヒド、カルボキシ、カルボキシアルケニル、カルボキシアルコシ、アルキルスルホニルアミノ、シアノアルコシ、(ヘテロ環式)アルコシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルコシ、フェニル、フェニル - 置換アルケニル、フェニル置換アルキニル、ヘテロ環、 $-S(O)_2NH_2$ およびテトラゾリルアルコシから選択される一つ、二つまたは三つの置換基により置換されていてもよい。さらに、置換アリール基はテトラフルオロフェニルおよびペンタフルオロフェニルを含む。

40

【0084】

ここで用いられる「アリールアルコシ」という用語は、 $-OR^{113}$ (ここで R^{113} はアリールアルキル基である。) を意味する。

【0085】

ここで用いられる「アリールアルキル」という用語は、アリール基が付加したアルキル

50

基を意味する。アリアルアルキルの例は、ベンジル、2 - フェネチル等を含む。

【0086】

ここで用いられる「アリアルオキシ」という用語は、 $-OR^{114}$ （ここで R^{114} はアリアル基である。）を意味する。

【0087】

ここで用いられる「ビシクロアルケニル」という用語は、少なくとも一つの二重結合を有する二環式炭素環式基を意味する。二環式アルケニルの例は、1, 2 - ジヒドロナフト - 4 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト - 1 - イル等を含む。

【0088】

ここで用いられる「カルボキシアルケニル」という用語は、カルボキシ基が付加しているアルケニル基を意味する。

10

【0089】

ここで用いられる「カルボキシアルコキシ」という用語は、 $-OR^{111}$ （ここで R^{111} はカルボキシアルキル基である。）を意味する。

【0090】

ここで用いられる「カルボキシアルキル」という用語は、カルボキシ（ $-C(O)OH$ ）基が付加しているアルキル基を意味する。カルボキシアルキルの例はカルボキシメチル、2 - カルボキシメチル等を含む。

【0091】

ここで用いられる「シアノアルコキシ」という用語は、 $-O-R^{112}-CN$ （ここで R^{112} はアルキレン基である。）を意味する。

20

【0092】

ここで用いられる「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも一つの二重結合を有するシクロアルキル基を意味する。シクロアルケニルの例は1 - シクロヘキセニル、シクロヘキス - 1 - エン - 3 - イル等を含む。

【0093】

ここで用いられる「シクロアルキル」という用語は、炭素数3 ~ 10の環式基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を含む。

【0094】

ここで用いられる「シクロアルキルアルキル」という用語は、シクロアルキル基が付加しているアルキル基を意味する。シクロアルキルアルキルの例はシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル等を含む。

30

【0095】

ここで用いられる「ジアルキルアミノ」という用語は、 $-NR^{115}R^{116}$ （ここで R^{115} および R^{116} は独立して低級アルキルから選択される。）を意味する。

【0096】

ここで用いられる「ジアゾ」という用語は、 $-N=N-$ を意味する。

【0097】

ここで用いられる「エポキシ」という用語は、

【0098】

40

【化21】



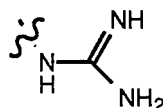
を意味する。

【0099】

ここで用いられる「グアニジノ」という用語は、

【0100】

【化 2 2】



を意味する。

【0101】

ここで用いられる「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ または $-I$ を意味する。

【0102】

ここで用いられる「ハロアルコキシ」という用語は、 $-OR^{117}$ （ここで R^{117} はハロアルキル基である。）を意味する。

【0103】

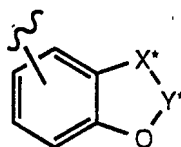
ここで用いられる「ハロアルキル」という用語は、少なくとも一つのハロゲン置換基を有する低級アルキル基、例えば、クロロメチル、フルオロメチルまたはトリフルオロメチル等を意味する。

【0104】

ここで用いられる「ヘテロ環式環」または「ヘテロ環式」または「ヘテロ環」という用語は、酸素、窒素およびイオウから選択されるヘテロ原子を含む任意の3 - または4 - 員環、あるいは、一つ、二つまたは三つの窒素原子、一つの酸素原子、一つのイオウ原子、一つの窒素原子と一つのイオウ原子、一つの窒素原子と一つの酸素原子、隣接しない位置にある二つの酸素原子、隣接しない位置にある一つの酸素原子と一つのイオウ原子、または隣接しない位置にある二つのイオウ原子を含む5 - 、6 - または7 - 員環を意味する。5 - 員環は0 - 2二重結合を有し、6 - および7 - 員環は0 - 3二重結合を有する。窒素ヘテロ原子は要すれば四級化していてもよい。「ヘテロ環式」という用語は、また、任意の前記ヘテロ環式環がベンゼン環もしくはシクロヘキサン環または他のヘテロ環式環（例えば、インドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリルまたはベンゾチエニル等）に縮合されている二環式基を含む。ヘテロ環は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、チエニル、チアゾリジニル、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、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、ピリミジニルおよびベンゾチエニルを含む。ヘテロ環は、また、式：

【0105】

【化 2 3】



（式中、 X^* は $-CH_2-$ または $-O-$ 、および Y^* は $-C(O)-$ または $[-C(R'')_2-]_v$ （ここで R'' は水素または $C_1 - C_4$ -アルキル、および v は1、2または3である。）を表す。）

で示される化合物、例えばベンゾジオキサソリル、1,4-ベンゾジオキサニル等も含む。

【0106】

10

20

30

40

50

ヘテロ環は、また、ピリジン - 2 - オン - 1 - イルのエチレンケタール、ピリジン - 4 - オン - 1 - イルのエチレンケタール等のような二環式スピロ環式ヘテロ環も含む。

【0107】

ヘテロ環は、また、ヘキソースモノサッカリド（例えば、D - アロース、D - アルトロース、D - グルコース、D - マンノース、D - グロース、D - イドース、D - ガラクトース、D - タロース等）およびペントースモノサッカリド（D - リボース、D - アラビノース、D - キシロース、D - リキソース等）も含む。

【0108】

ヘテロ環は、非置換であっても、または、独立してヒドロキシ、ハロ、オキソ（= O）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、アリアル、アリアルアルキル、- COOH、- SO₃H、- C(O)NH₂ および低級アルキルから選択される置換基により一置換または二置換されていてもよい。さらに、窒素含有ヘテロ環が N - 保護されていてもよい。

10

【0109】

ここで用いられる「（ヘテロ環式）アルキル」という用語は、前記定義された低級アルキル基に付加した前記定義されたヘテロ環式基を意味する。

【0110】

ここで用いられる「ヘテロ環式アルコキシ」という用語は、- OR¹¹⁸（ここで R¹¹⁸ はヘテロ環式アルキル基である。）を意味する。

20

【0111】

ここで用いられる「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヒドロキシ基が付加したアルキル基を意味する。ヒドロキシアルキル基の例は、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル等を含む。

【0112】

ここで用いられる「ヒドロキシアルコキシ」という用語は、- O - R¹¹⁹ - OH（ここで R¹¹⁹ はアルキレン基である。）を意味する。

【0113】

ここで用いられる「ヒドロキシ保護基」という用語は、有機合成の分野において、合成処理中に望ましくない反応に対してヒドロキシ基を保護すること、および選択的に除去し得ることが知られている基を意味し、例えば、グリーン（T. W. Greene）およびウツ（P. G. M. Wuts）の有機合成の保護基（Protective Groups in Organic Synthesis），第2版，ジョン・ウィリー・アンド・サン社（John Wiley & Son, Inc.），1991（これを参照のためにここに組み入れる。）に開示されているヒドロキシ保護基である。この例は、置換メチルエーテル、例えば、メトキシメチル、メチルチオメチル、2 - メトキシエトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2 - （トリメチルシリル）エトキシメチル、t - ブチル、ベンジルおよびトリフェニルメチル；テトラヒドロピラニルエーテル；置換エチルエーテル、例えば、2, 2, 2 - トリクロロエチル；シリルエーテル、例えば、ジメチルヘキシルシリル、トリス（低級アルキル）シリルのような三置換シリル（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリブチルシリル、トリイソプロピルシリル、第3級 - ブチルジメチルシリル、トリ - 第3級 - ブチルシリル、トリフェニルシリル、トリフェニルメチルジメチルシリル等）、低級アルキルジアリアルシリル（例えば、メチルジフェニルシリル、エチルジフェニルシリル、プロピルジフェニルシリル、第3級ブチルジフェニルシリル等）、トリアリアルシリル（例えば、トリフェニルシリル、トリキシリルシリル等）およびトリアリアルアルキルシリル（例えば、トリベンジルシリル等）；- C(O)H、- C(O) - 低級アルキル（例えば、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t - ブチルアセチル等）；- C(O) - アリアル（例えば、ベンゾイル等）；アルコキシカルボニル（例えば、エトキシカルボニル等）；- SO₂ - （低級アルキル）；- S(O)₂ - （アリアル）等を含む。

30

40

50

【 0 1 1 4 】

ここで用いられる「低級アルキル」という用語は、炭素原子数 1 ~ 10 の一価の直鎖または分岐鎖状基を意味し、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、第 2 級ブチル、イソブチル、第 3 級ブチル、デシル等を含む。

【 0 1 1 5 】

ここで用いられる「オキソ」という用語は、(= O) を意味する。

【 0 1 1 6 】

ここで用いられる「テトラゾリルアルコキシ」という用語は、- O - R^{1 2 0} - テトラゾリル (ここで R^{1 2 0} はアルキレン基である。) を意味する。

【 0 1 1 7 】

ここで用いられる「薬学的に許容される塩、エステル、アミドおよびプロドラッグ」という用語は、本発明の化合物のカルボキシレート塩、アミノ酸付加塩、エステル、アミドおよびプロドラッグを意味する。これらは、健全な医学的判断の範囲において、過度の毒性、炎症、アレルギー性応答等を有するヒトおよび下等動物の組織に接触して用いることに適しており、合理的な利益 / 危険率に相当し、意図する用途に効果的であると共に、可能な場合には本発明の化合物の両性イオン性状のものである。「塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機および有機酸付加塩を意味する。これらの塩は、前記化合物の最終的単離および精製中にその場で調製することができ、または、別々に、遊離塩基形態の精製化合物を適当な有機または無機酸と反応させ、そのように形成された塩を単離することにより製造することができる。代表的塩は、ヒドロプロミド、ヒドロクロリド、スルフェート、ビスルフェート、フォスフェート、ニトレート、アセテート、オキサレート、バレレート、オレエート、パルミテート、ステアレート、ラウレート、ボレート、ベンゾエート、ラクテート、ホスフェート、トシレート、シトレート、マレエート、フマレート、サクシネート、タルトレート、ナフチレート、メシレート、グルコヘプトネート、ラクチオビオネートおよびラウリルスルホネート等を含む。これらは、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等のようなアルカリおよびアルカリ土類金属をベースにしたカチオン、また非毒性アンモニウム、4 級アンモニウムおよびアミンカチオン (例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン等を含む) を含み得る。(例えば、ベルゲ (S . M . B e r g e) らの「ファーマスーティカル・ソールツ (P h a r m a c e u t i c a l S a l t s) 」, J . P h a r m . S c i . , 66 : 1 ~ 19 (1977)、これを参照のために本明細書に組み入れる。)

本発明の化合物の薬学的に許容される非毒性エステルの例は、C₁ ~ C₆ アルキルエステル (ここでアルキル基は直鎖または分岐鎖である。) を含む。許容されるエステルは、C₅ ~ C₇ シクロアルキルエステルおよび、ベンジルのようなアリールアルキルエステルも含む。C₁ ~ C₄ アルキルエステルが好ましい。本発明の化合物のエステルは、従来の方法により調製することができる。

【 0 1 1 8 】

本発明の化合物の薬学的に許容される非毒性アミドの例は、アンモニア、第 1 級 C₁ ~ C₆ アルキルアミドおよび第 2 級 C₁ ~ C₆ ジアルキルアミン (ここでアルキル基は直鎖または分岐鎖である。) から誘導されるアミドを含む。第 2 級アミンの場合、アミンは、一つの第 2 級窒素原子を含む 5 または 6 員ヘテロ環の形態であってもよい。アンモニア、C₁ ~ C₃ アルキル第 1 級アミドおよびジ (C₁ ~ C₂ アルキル) 第 2 級アミドから誘導されるアミドが好ましい。本発明の化合物のアミドは、従来の方法により調製することができる。

【 0 1 1 9 】

「プロドラッグ」という用語は、生体内で、例えば血液中における加水分解により迅速に変態して前記式で示される親化合物を形成する化合物を意味する。ヒグチ (T . H i g u c h i) およびステラ (V . S t e l l a) の「プロドラッグス アズノベル デリバリー システムズ (P r o - d r u g s a s N o v e l D e l i v e r y S y s

10

20

30

40

50

tems)」, A. C. S. Symposium Series の第 14 巻、およびバイオリバーシブル・キャリアーズ・イン・ドラッグ・デザイン (Bioreversible Carriers in Drug Design), ロッシェ (Edward B. Roche) 編集、アメリカン・ファーマスーティル・アソシエーション・アンド・パーガモン・プレス (American Pharmaceutical Association and Pergamon Press), 1987, において十分な論議がなされており、これらをいずれも参照のために本明細書に組み入れる。

【0120】

適当な場合には、本発明の化合物の誘導体のプロドラッグは任意の適当な方法により調製することができる。プロドラッグ部分がアミノ酸またはペプチド官能基である化合物の場合、アミノ基とアミノ酸およびペプチドとの縮合を、アジド法、混合酸無水物法、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) 法、活性エステル法 (p-ニトロフェニルエステル法、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル法、シアノメチルエステル法等)、ウッドワード (Woodward) 試薬 K 法、DCC-HOBT (1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール) 法等の通常の縮合方法により行うことができる。アミノ酸縮合反応のための古典的方法が「ペプタイド・シンセシス (Peptide Synthesis)」, 第 2 版, ボダンスキー (M. Bodansky), クラウスナー (Y. S. Klausner) およびオンデッティ (M. A. Ondetti) (1976) に記載されている。

10

【0121】

従来のペプチド合成におけるように、アミノ酸におけるアルファおよびオメガ位の分岐鎖アミノ基およびカルボキシ基を保護し、要すれば脱保護してよい。用いることのできるアミノ基のための保護基は、例えば、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、o-クロロベンジルオキシカルボニル ((2-Cl)Cbz)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル (Cbz(NO₂))、p-メトキシベンジルオキシカルボニル (Cbz(OMe))、t-アミルオキシカルボニル (Aoc)、イソボルニアロキシカルボニル、アダマンチロキシカルボニル (Adoc)、2-(4-ビフェニル)-2-プロピルオキシカルボニル (Bpoc)、9-フルオレニル-メトキシカルボニル (Fmoc)、メチルスルホニルエトキシカルボニル (Msc)、トリフルオロアセチル、フタリル、ホルミル、2-ニトロフェニルスルホニル (Nps)、ジフェニルホスフィノチオイル (Ppt) およびジメチルホスフィノ-チオイル (Mpt) を含む。

20

30

【0122】

カルボキシル基のための保護基の例は、例えば、ベンジルエステール (OBzl)、シクロヘキシルエステル、4-ニトロベンジルエステル (OBzlNO₂)、t-ブチルエステル (OtBu)、4-ピリジルメチルエステル (OPic) 等を含む。

【0123】

本発明のある化合物の合成中において、アルギニン、システイン、セリン等のような分岐鎖中にアミノおよびカルボキシル基以外の官能基を有する特定のアミノ酸を、要すれば、適当な保護基により保護してよい。例えば、アルギニン中のグアニジノ基 (NG) をニトロ、p-トルエンスルホニル (Tos)、ベンジルオキシカルボニル (Z)、アダマンチルオキシカルボニル (Adoc)、p-メトキシベンゼンスルホニル、4-メトキシ-2,6-ジメチル-ベンゼンスルホニル (Mts) 等で保護し、システイン中のチオニル基をベンジル、p-メトキシベンジル、トリフェニルメチル、アセトアミドメチル、エチルカルバミル、4-メチルベンジル (4-MeBzl)、2,4,6-トリメチルベンジル (Tmb) 等で保護し、セリン中のヒドロキシ基をベンジル (Bzl)、t-ブチル、アセチル、テトラヒドロフラニル (THP) 等で保護することが好ましい。

40

【0124】

ここで用いられる「保護ヒドロキシ」という用語は、前記定義した「ヒドロキシ保護基」が付加しているヒドロキシ基の酸素原子を意味する。

【0125】

本発明の化合物は、以下の方法の一またはそれ以上を用いて製造することができる。こ

50

れらの方法に用いられる出発物質は、好ましくは、既知の方法（米国特許 Nos. 3, 929, 992 および 3, 993, 749; ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (Journal of Antibiotics), 1975, 28(10), 721~726, 727~732 および ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス, 1978, 31(6), 539~545 に開示されている。)に従ってストレプトマイセス・ハイドロスコピクス (Streptomyces hydropiscus) を発酵させることにより得られる培地から単離されるマクロライドの一つである。次に、以下に示す方法の一つまたはそれ以上を用いて、本発明の所望の化合物を製造する。

【0126】

そのような方法は、

10

(a) R^8 および R^9 の一方が水素および他方がヒドロキシである対応する前駆体を、所望の生成物の製造に適当な条件下に適当な量のフルオロスルホニル無水物と反応させることを含んで、式 I または VI で示される化合物を選択的に活性化させることにより製造すること、

(b) R^8 および R^9 の一方が水素および他方がヒドロキシである対応する前駆体を、所望の生成物の製造に適当な条件下に適当な量のトリフルオメタンスルホニル無水物と反応させることを含んで、式 I または VI で示される化合物を選択的に活性化させることにより製造すること、

(c) R^8 が水素で R^9 がヒドロキシの対応する前駆体を適当なクロロホルメートまたは活性化カルボニル化合物と反応させることにより、 R^8 が水素で R^9 が $-OC(=O)-O-$ アリール、 $-OC(=O)-O-(N-$ サクシンイミジル)、 $-OC(=O)-$ トリアゾール、 $-OC(=O)-$ イミダゾリル、または $-OC(=O)-O-$ ベンゾトリアゾリルである式 I で示される化合物を製造すること、

20

(d) R^8 が水素で R^9 が $-OC(=O)-O-$ アリール、 $-OC(=O)-O-(N-$ サクシンイミジル)、 $-OC(=O)-$ トリアゾリル、 $-OC(=O)-$ イミダゾリル、 $-OC(=O)-$ (ヒドロキシベンゾトリアゾリル) である対応する前駆体を適当なアミン ($HNR^{24}R^{25}$) と反応させることにより、 R^8 が水素で R^9 が $-OC(=O)-NR^{24}R^{25}$ である式 I で示される化合物を製造すること、

(e) R^9 が水素で R^8 が $-OS(O)_2F$ または $-O-S(O)_2CF_3$ である対応する前駆体を適当な溶媒と反応させることにより、 R^8 が水素で R^9 がヒドロキシである式 I で示される化合物を製造すること、

30

(f) R^9 が水素で R^8 が $-OS(O)_2F$ または $-OS(O)_2CF_3$ である対応する前駆体を N, N -ジメチルホルムアミドおよび水と反応させることにより、 R^8 が水素で R^9 が $-O-$ ホルミルである式 I で示される化合物を製造すること、

(g) R^9 が水素で R^8 が $-OS(O)_2F$ または $-OS(O)_2CF_3$ である対応する前駆体を $H-SR^{24}$, $H_2NC(S)NH_2$ 、または $H-NR^{24}R^{25}$ と反応させることにより、 R^8 が水素で R^9 が $-SR^{24}$ または $-NR^{24}R^{25}$ である式 I または III で示される化合物を製造すること、

(h) 対応するヒドロキシ化合物をエーテル化することにより、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2C(O)OR^{20}$ (ここで R^{20} は前記定義と同意義) である式 I または VII で示される化合物を製造すること、

40

(i) 対応するヒドロキシ化合物をエーテル化することにより、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}$ (ここで $NR^{24}R^{25}$ は前記定義と同意義) である式 I または VII で示される化合物を製造すること、

(j) 対応するヒドロキシ化合物をエーテル化することにより、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2C(O)N(OR^{24})R^{25}$ (ここで R^{24} および R^{25} は前記定義と同意義) である式 I または VII で示される化合物を製造すること、

(k) 対応するヒドロキシ化合物をエーテル化することにより、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2C(O)NR^{24}NR^{24}R^{25}$ (ここで R^{24} および R^{25} は前記定義と同意義) である式 I または VII で示される化合物を製造すること、

50

(l) 対応するヒドロキシ化合物をエーテル化することにより、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2-NHC(O)R^{2,4}$ (ここで $R^{2,4}$ は前記定義と同意義) である式 I または V I I で示される化合物を製造すること、

(m) 対応するヒドロキシ化合物をエーテル化することにより、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2-NHC(O)NR^{2,4}R^{2,5}$ (ここで $-NR^{2,4}R^{2,5}$ は前記定義と同意義) である式 I または V I I で示される化合物を製造すること、

(n) 対応するヒドロキシ化合物をエーテル化することにより、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2-NHC(O)N(OR^{2,4})R^{2,5}$ (ここで $-NR^{2,4}R^{2,5}$ は前記定義と同意義) である式 I または V I I で示される化合物を製造すること、

(o) 対応するヒドロキシ化合物をエーテル化することにより、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2-NHC(O)NR^{2,4}NR^{2,4}R^{2,5}$ (ここで $-NR^{2,4}R^{2,5}$ は前記定義と同意義) である式 I または V I I で示される化合物を製造すること、

(p) (i) 対応する $-OCH_2C(O)OH$ 官能基を活性化し、(i i) そこから直接または続く合成工程において $-OCH_2C(O)N_3$ 官能基を生成し、(i i i) クルチウス転移を行い、(i v) 式 $R^{2,4}CO_2H$ で示されるカルボン酸で捕捉し、(v) 所望の $-OCH_2-NHC(O)R^{2,4}$ 部分を発生させるために加熱することにより、 R^8 および R^9 の一方が $-OCH_2-NHC(O)R^{2,4}$ で他方が水素である式 I または V I I で示される化合物を製造すること、

(q) $-OCH_2-N=C=O$ イソシアネート基を形成し、次にアミン $HNR^{1,4}R^{1,5}$ を添加することにより、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2-NHC(O)NR^{2,4}R^{2,5}$ (ここで $-NR^{2,4}R^{2,5}$ は前記定義と同意義) である式 I または V I I で示される化合物を製造すること、

(r) $NHR^{2,4}R^{2,5}$ と対応する化合物中の $-OCH_2C(O)OR^{2,0}$ との縮合により、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$ (ここで $R^{2,4}$ および $R^{2,5}$ は前記定義と同意義) である式 I または V I I で示される化合物を製造すること、

(s) $NH(OR^{2,4})R^{2,5}$ と対応する化合物中の $-OCH_2C(O)OR^{2,0}$ との縮合により、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2C(O)N(OR^{2,4})R^{2,5}$ (ここで $R^{2,4}$ および $R^{2,5}$ は前記定義と同意義) である式 I または V I I で示される化合物を製造すること、

(t) $NHR^{2,4}NR^{2,4}R^{2,5}$ と対応する化合物中の $-OCH_2C(O)OR^{2,0}$ との縮合により、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2C(O)NR^{2,4}NR^{2,4}R^{2,5}$ (ここで $R^{2,4}$ および $R^{2,5}$ は前記定義と同意義) である式 I または V I I で示される化合物を製造すること、

(u) $-OCH_2-N=C=O$ イソシアネート基を形成し、次に $HN(OR^{2,4})R^{2,5}$ を付加することにより、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2-NHC(O)N(OR^{2,4})R^{2,5}$ (ここで $R^{2,4}$ および $R^{2,5}$ は前記定義と同意義) である式 I または V I I で示される化合物を製造すること、

(v) $-OCH_2-N=C=O$ イソシアネート基を形成し、次に $HNR^{2,4}NR^{2,4}R^{2,5}$ を付加することにより、 R^8 および R^9 の一方が水素で他方が $-OCH_2-NHC(O)NR^{2,4}NR^{2,4}R^{2,5}$ (ここで $-NR^{2,4}R^{2,5}$ および $R^{2,4}$ は前記定義と同意義) である式 I または V I I で示される化合物を製造すること、

(w) 対応する化合物中の $-OS(O)_2F$ または $-OS(O)_2CF_3$ 基を置換することにより、 R^9 が $-N_3$ である式 I で示される化合物を製造すること、

(x) 対応する化合物中の $-N_3$ 基を還元することにより、 R^9 が $-NH_2$ である式 I I I で示される化合物を製造すること、

(y) 対応するアミンをアシル化することにより、 R^9 が $-NHCOR^*$ である式 I I I で示される化合物を製造すること、

(z) 対応するアミンをアシル化することにより、 R^9 が $-NHC(O)NR^aR^b$ である式 I I I で示される化合物を製造すること、

10

20

30

40

50

(a a) 対応するアミンを選択的にスルホニル化することにより、 R^9 が $-NH-SO_2R^*$ 基である式 I I I で示される化合物を製造すること、

(b b) 対応するアミンをアシル化することにより、 R^9 が $-NH-C(=O)OR$ である式 I I I で示される化合物を製造すること、

(c c) 対応するアミンをスルフェニル化することにより、 R^9 が $-NH-SR^*$ である式 I I I で示される化合物を製造すること、

(d d) 対応するアミンからイソシアネートを形成することにより、 R^9 が $-N=C=O$ である式 I I I で示される化合物を製造すること、

(e e) 対応する $-OS(O)_2F$ または $-OS(O)_2CF_3$ 基を置換することにより、 R^9 が $-Se-Ph$ である式 I I I で示される化合物を製造すること、

(f f) 対応する $-SePh$ 基を酸化することにより、 R^9 が $-Se(O)-Ph$ である式 I I で示される化合物を製造すること、

(g g) $-Se(O)Ph$ 基を含む対応する化合物中の $H-OSePh$ 基を選択的に 1, 2 - 除去することにより、 R^8 および R^9 の一方と R^{18} および R^{19} の一方とが一緒になり結合を形成し、 R^8 、 R^9 、 R^{18} および R^{19} の他方が水素である式 I V で示される化合物を製造すること、

(h h) 対応する化合物中のオレフィンを選択的に 1, 2 - ジヒドロキシ化することにより、 R^8 および R^9 の一方が OH で、 R^{18} および R^{19} の一方が OH で、 R^8 、 R^9 、 R^{18} および R^{19} の他方が水素である式 I V で示される化合物を製造すること、

(i i) 対応する化合物中の 1, 2 - ジヒドロキシ基を選択的に官能化することにより、 R^8 または R^9 と R^{18} または R^{19} が一緒になって $-OC(=O)O-$ 、 $-OS(=O)O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-O(CH_2)O-$ または $-CO(CH_2)mCO-$ (ここで m は 0 ~ 6) を形成し、 R^8 、 R^9 、 R^{18} および R^{19} の他方が水素である式 I V で示される化合物を製造すること、

(j j) 対応する化合物から $R^{10a} = R^{10b} = H$ である式 I - V I I で示される化合物を製造すること、

(k k) 対応する化合物から $R^{10a} = H$ 、 $R^{10b} = OCH_3$ または $R^{10a} =$ アリル、 $R^{10b} = H$ である式 I - V I I で示される化合物を製造すること、

(l l) R^8 が水素および R^9 が $-OH$ または R^8 が OH および R^9 が水素である式 I で示される化合物をフルオロスルホニル無水物またはトリフルオロメチルスルホニル無水物と反応させ、次に得られるスルホネートをシリカゲルまたは適当な塩基と反応させることによりエノールエーテルを形成し、次にエノールエーテルを加水分解することにより、 R^8 と R^9 が一緒になってオキソを形成する式 I V c で示される化合物を製造すること、

(m m) 所望の生成物の製造に適当な条件においてシリカゲルまたは適当な穏やかな酸の存在下に、 R^8 が $-OSO_2F$ または $-OSO_2CF_3$ であり R^9 が水素である式 I で示される化合物を転移し、エノールエーテルを加水分解することにより式 I V で示される化合物を製造することを含む。

【 0 1 2 7 】

方法 (a) において、アルコールの活性化のための適当な試薬はフルオロスルホニル無水物 (コングリチャ (S . K o n g p r i c h a , W . G .) , プロイゼ (W . G . P r e u s s e) およびシュバーラー (R . S c h w a r e r) によりインオーガニック・シンセシス (I n o r g a n i c S y n t h e s i s) , 1 9 6 8 , 1 1 , p p 1 5 1 ~ 1 5 5 において記載された手順により調製される) である。活性化は、反応に悪影響を与えない溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、クロロホルムもしくは N - メチルピロリドンまたはそれらの混合物) 中で行うことができる。反応は、用いられる方法により冷却または加熱を要する場合がある。さらに、反応は、好ましくは、重炭酸セシウム、ピリジン、ルチジン、ピコリン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン等のような有機または無機塩基の存在下に行われる。反応温度は、好ましくは、 $-100 \sim 30$ 、より好ましくは $-78 \sim 0$ である。反応は、選択する試薬に

10

20

30

40

50

より、完了するのに20分～24時間を要する場合がある。

【0128】

方法(b)において、アルコールの活性化に適当な試薬はトリフルオロメタンスルホン無水物(Alrich)である。活性化は反応に悪影響を与えない溶媒(例えば、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、クロロホルムもしくはN-メチルピロリドンまたはそれらの混合物)中で行うことができる。反応は、用いられる方法により冷却または加熱を要する場合がある。さらに、反応は、好ましくは、重炭酸セシウム、ピリジン、ルチジン、ピコリン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン等のような有機または無機塩基の存在下に行われる。反応温度は、好ましくは、-100～30、より好ましくは-78～0である。反応は、選択する試薬により、完了するのに20分～24時間を要する場合がある。

10

【0129】

方法(c)において、活性化アルコール誘導体の形成に適当な試薬はアリアルクロロホルメート、ヘテロ環式クロロホルメート、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ジ-(N-サクシンイミジル)カーボネート、またはカルボニルジ(ヒドロキシベンゾトリアゾール)である。活性化は反応に悪影響を与えない溶媒(例えば、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、クロロホルムもしくはN-メチルピロリドン、ピリジンまたはそれらの混合物)中で行うことができる。反応は、用いられる方法により冷却または加熱を要する場合がある。さらに、反応は、好ましくは、重炭酸セシウム、ピリジン、ルチジン、ピコリン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン等のような有機または無機塩基の存在下に行われる。反応温度は、好ましくは、0～100である。反応は、選択する試薬により、完了するのに20分～24時間を要する場合がある。

20

【0130】

方法(d)において、カルバメートの形成に適当な試薬は任意の適当なアミンである。反応は反応に悪影響を与えない溶媒(例えば、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、クロロホルムもしくはN-メチルピロリドン、ピリジンまたはそれらの混合物)中で行うことができる。反応は、用いられる方法により冷却または加熱を要する場合がある。さらに、反応は、好ましくは、重炭酸セシウム、ピリジン、ルチジン、ピコリン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン等のような有機または無機塩基の存在下に行われる。反応温度は、好ましくは、0～100である。反応は、選択する試薬により、完了するのに20分～24時間を要する場合がある。

30

【0131】

方法(e)において、転化に適当な試薬は水である。反応は反応に悪影響を与えない溶媒(例えば、ジオキサン、DMSO、アセトニトリル、テトラヒドロフランN-メチルピロリドン、ピリジンまたはそれらの混合物)中で行うことができる。反応は、用いられる方法により冷却または加熱を要する場合がある。反応温度は、好ましくは、0～100である。反応は、選択する試薬により、完了するのに20分～24時間を要する場合がある。

【0132】

方法(f)において、転化に適当な試薬および溶媒はN,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は、好ましくは、0～100である。反応は、完了するのに20分～24時間を要する場合がある。

40

【0133】

方法(g)において、適当な試薬はH-SR^{2 1}、H-NR^{2 4}R^{2 5}またはH₂NC(S)NH₂およびモルホリンまたはフーニッヒ(Hunig's)塩基のような第2級または第3級アミン塩基である。反応は反応に悪影響を与えない溶媒(例えば、塩化メチレン、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N,N,N'-テトラアルキルウレアまたはN-メチルピロリドン、ピリジンまたはそれらの混合物)中で行うことができる。反応温度は、好ましくは、0～100である。反応は、完了するのに20分～24時間を要する場合がある。

50

【0134】

方法(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)および(o)において、エーテル形成を、例えば、適当な置換アルキルハライドを用いて、KY-ゼオライト(オオナカ(Onaka, M.); カワイ(Kawai, M.); イズミ(Izumi, Y.)のChem. Lett. 1983, 1101)、ポリマー物質(キムラ(Kimura, Y.); キルゼンスタイン(Kirszensztejn, P.); レーゲン(Regen, S. L.)のJ. Org. Chem. 1983, 48, 385)、ニッケル触媒(カンブス(Camps, F.); コル(Coll, J.); モレット(Moretto, J. M.)のSynthesis 1982, 186; ヤマシタ(Yamashita)のSynthesis 1977, 803)、アリー
 アルキル-O-p-トルエンスルホネート(デヴィック(Dewick, P. M.)の
 Synth. Commun. 1981, 11, 853)、カリウムまたはナトリウムアル
 コキシド(ベイツ(Bates, R. B.); ヤンダ(Janda, K. D.)のJ.
 Org. Chem. 1982, 47, 4374)、ピリジンまたは他の塩基(Chem.
 Lett. 1978, 57)、テトラアルキルアンモニウムハライド(ミラー(Miller,
 J. M.); ソー(So, K. H.); クラーク(Clark, J. H.)のCan.
 J. Chem. 1979, 1887)、過塩素酸水銀(マキロップ(McKillop,
 A.); フォード(Ford, M. E.)のTetrahedron 1974, 30,
 2467)、シルバートリフラートまたは酸化銀(クーン(Kuhn, R.); レウ
 (Loew, I.); トリシュマン(Trischmann, H.)のChem. Ber.
 1957, 90, 203; クルーン(Croon, I.); リンドバーグ(Lindberg,
 B.)のActa. Chem. Scand., 1959, 13, 593)または相
 間移動触媒(マキロップ(McKillop, A.); フィオード(Fiaud, J.-
 C.); ハグ(Hug, R. P.)のTetrahedron 1974, 30, 1379)の存在下に行うことができる。エーテル形成は、また、p-トルエンスルホン酸の存在
 下にジアルキルまたはジアリアルリン酸を用いて(カシュマン(Kashman, Y.
 J.)のOrg. Chem. 1972, 37, 912)、塩化錫(II)の存在下にジア
 ザゾ化合物を用いて(クリステンセン(Christensen, L. F.); ブルーム(Broom,
 A. D.)のJ. Org. Chem. 1972, 37, 3398)、または
 塩基の存在下に2, 2, 2-トリクロロアルカノールを用いて(コレイ(Corey, E.
 J.); リンク(Link, J. O.)のJ. Am. Chem. Soc. 1992, 114,
 1906; コレイ(Corey, E. J.); リンク(Link, J. O.)のTetrahedron Lett. 1992, 33, 3431)行うこともできる。さら
 に、エーテル形成は、酸触媒の存在下に適当なトリクロロアセトイミデートを用いて完了
 することができる(ヴェッセル(Wessel, H. P.); イヴァーセン(Iversen, T.); ブンドル(Bundle, D. R. J.)のChem. Soc. Perk
 Trans. 1985, 1, 2247)。エーテル形成は反応に悪影響を与えない溶媒
 (例えば、アセトン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ピリジン、N, N-ジメチ
 ルホルムアミド、エーテル、アセトニトリル、シクロヘキサン等、またはそれらの混合物)
 中で行うことができる。反応は室温より高温、室温、室温より低温で行うことができる。

10

20

30

40

【0135】

O-アルキル化は、トリエチルアミン、フッ化カリウム、炭酸銀、銀トリフラート、または酸化銀(I)のような適当な塩基の存在下に、置換アルキルハライド、置換アルキルトリフルオロメタンスルホネート、置換フルオロスルホネート等を用いて行うことができる。反応は、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルまたはジクロロメタンのような不活性溶媒中で、好ましくは-78 ~ 80で行われる。また、アルキル化は、ジアゾメタン、エチルジアゾアセレート等のような置換ジアゾアルカンを用いて、金属触媒、例えばRh(OAc)₂の存在下、ジクロロメタンのような不活性溶媒中において好ましくは-20 ~ 80の温度で行うことができる。

50

【0136】

方法(p)において、 $-OCH_2-NHC(O)R^{24}$ の形成は、分子中の $-OCH_2-C(O)OH$ を、N-メチルモルホリンまたはN-メチルピペリジンのような第3級アミンの存在下にイソブチルクロロホルメートのようなクロロホルメートで活性化し、ナトリウムアジド、ヒドラゾ酸、トリメチルシリルアジドまたはテトラメチルグアニジニウムアジドのようなアジド源で処理することにより最初に $-OCH_2-C(O)N_3$ を形成することにより行うことができる。第3級アミンの存在下にジフェニルホスホリルアジドを用いて直接アシルアジドを形成することもできる。次に、反応混合物を40～100で0.5～6時間加熱し、そこで $R^{24}CO_2H$ を添加し、不活性溶媒中、反応物を40～120に加熱し $-OCH_2-NHC(O)R^{24}$ を形成する。

10

【0137】

方法(q)において、 $-OCH_2-NHC(O)NR^{24}R^{25}$ の形成は、分子中の $-OCH_2-C(O)OH$ を、N-メチルモルホリンまたはN-メチルピペリジンのような第3級アミンの存在下にイソブチルクロロホルメートのようなクロロホルメートで活性化し、ナトリウムアジド、ヒドラゾ酸、トリメチルシリルアジドまたはテトラメチルグアニジニウムアジドのようなアジド源で処理することにより最初に $-OCH_2-C(O)N_3$ を形成することにより行うことができる。第3級アミンの存在下にジフェニルホスホリルアジドを用いて直接アシルアジドを形成することもできる。次に、反応混合物を40～100で0.5～6時間加熱し、そこでアミン $HNR^{24}R^{25}$ を23～100の温度で添加する。反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼンまたはトルエンのような不活性有機溶媒中で行われ、あるいは、 $-OCH_2-NHC(O)NR^{24}R^{25}$ 部分は C_4H_2 ヒドロキシル基を $LG-CH_2-NHC(O)NR^{24}R^{25}$ （ここでLGはハロゲンまたは活性化ヒドロキシル、例えばメシラート、トリフラート、フルオロスルホネート等である。）でアルキル化することにより形成することができる。

20

【0138】

方法(r)において、アミンと式 $-O-(CH_2)_iC(O)OH$ で示される基との縮合は、前記酸の混合または対称無水物、そのカルボン酸のアシルシアニド、またはそのカルボン酸のアシルアジドを用いて行うことができる。また、 $-O-(CH_2)_iC(O)OR^{20a}$ （ここで R^{20a} は水素を除いて R^{20} と同様に定義される。）で示される基において、 OR^{20a} が $NR^{24}R^{25}$ と置換され、ここで置換はジクロロメタンのような不活性溶媒中で行われ、 $Al(CH_3)_3$ 、 $Sn[N(Si(CH_3)_3)_2]_2$ 、グリニヤール試薬等により促進され得る。

30

【0139】

方法(s)において、 $NH(OR^{24})R^{25}$ （ここで R^{24} および R^{25} は前記定義と同意義）と式 $-O-(CH_2)_iC(O)OH$ で示される基との縮合は、前記酸の混合または対称無水物、そのカルボン酸のアシルシアニド、またはそのカルボン酸のアシルアジドを用いて行うことができる。また、 $-O-(CH_2)_iC(O)OR^{20a}$ （ここで R^{20a} は水素を除いて R^{20} と同様に定義される。）で示される基において、 OR^{20a} が $N(OR^{24})R^{25}$ と置換され、ここで置換はジクロロメタンのような不活性溶媒中で行われ、 $Al(CH_3)_3$ 、 $Sn[N(Si(CH_3)_3)_2]_2$ 、グリニヤール試薬等により促進され得る。

40

【0140】

方法(t)において、 $NHR^{24}NR^{24}R^{25}$ （ここで R^{24} および R^{25} は前記定義と同意義）と式 $-O-(CH_2)_iC(O)OH$ で示される基との縮合は、前記酸の混合または対称無水物、そのカルボン酸のアシルシアニド、またはそのカルボン酸のアシルアジドを用いて行うことができる。また、式 $-O-(CH_2)_iC(O)OR^{20a}$ （ここで R^{20a} は水素を除いて R^{20} と同様に定義される。）で示される基において、 OR^{20a} が $NR^{24}NR^{24}R^{25}$ と置換され、ここで置換はジクロロメタンのような不活性溶媒中で行われ、 $Al(CH_3)_3$ 、 $Sn[N(Si(CH_3)_3)_2]_2$ 、グリニヤ

50

ール試薬等により促進され得る。

【0141】

方法(u)において、 $-O-CH_2-NHC(O)N(OR^{24})R^{25}$ の形成は、分子中の $-O-CH_2-C(O)OH$ を、N-メチルモルホリンまたはN-メチルピペリジンのような第3級アミンの存在下にイソブチルクロロホルメートのようなクロロホルメートで活性化し、ナトリウムアジド、ヒドラゾ酸、トリメチルシリルアジドまたはテトラメチルグアニジニウムアジドのようなアジド源で処理することにより最初に $-OCH_2-C(O)N_3$ を形成することにより行うことができる。第3級アミンの存在下にジフェニルホスホリルアジドを用いて直接アシルアジドを形成することもできる。次に、反応混合物を40 ~ 100 で0.5 ~ 6時間加熱し、そこでアミン $HN(OR^{24})R^{25}$ を23 ~ 100 の温度で添加する。反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼンまたはトルエンのような不活性有機溶媒中で行われ、また、 $-OCH_2-NHC(O)N(OR^{24})R^{25}$ 部分はC42ヒドロキシル基を $LG-CH_2-NHC(O)N(OR^{24})R^{25}$ (ここでLGはハロゲンまたは活性化ヒドロキシル、例えばメシラート、トリフラート、フルオロスルホネート等である。)でアルキル化することにより形成することができる。

10

【0142】

方法(v)において、 $-O-CH_2-NHC(O)NR^{24}NR^{24}R^{25}$ の形成は、分子中の $-O-CH_2-C(O)OH$ を、N-メチルモルホリンまたはN-メチルピペリジンのような第3級アミンの存在下にイソブチルクロロホルメートのようなクロロホルメートで活性化し、ナトリウムアジド、ヒドラゾ酸、トリメチルシリルアジドまたはテトラメチルグアニジニウムアジドのようなアジド源で処理することにより最初に $-OCH_2-C(O)N_3$ を形成することにより行うことができる。第3級アミンの存在下にジフェニルホスホリルアジドを用いて直接アシルアジドを形成することもできる。次に、反応混合物を40 ~ 100 で0.5 ~ 6時間加熱し、そこでアミン $HNR^{24}NR^{24}R^{25}$ を23 ~ 100 の温度で添加する。反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼンまたはトルエンのような不活性有機溶媒中で行われ、また、 $-OCH_2-NHC(O)NR^{24}NR^{24}R^{25}$ 部分はC42ヒドロキシル基を $LG-CH_2-NHC(O)NR^{24}NR^{24}R^{25}$ (ここでLGはハロゲンまたは活性化ヒドロキシル、例えばメシラート、トリフラート、フルオロスルホネート等である。)でアルキル化することにより形成することができる。

20

30

【0143】

方法(w)において、適当なアジド試薬は、クラウンエーテルの存在または不存在下におけるナトリウムおよびリチウムアジド(NaN_3 または LiN_3)のようなアルカリ金属アジド、より反応性の高いテトラアルキルアンモニウムアジド(ダニシェフスキー(Danishewski, S. J.)); デニノ(DeNinno, M. P.); チェン(Chen, S.-H.)のJ. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 3929)、銅補助アジド反応(ヤマモト(Yamamoto, Y.); アサオ(Asao, N.)のJ. Org. Chem. 1990, 55, 5303)および水素アジド-アミン系(サイトー(Saito, S.); ヨコヤマ(Yokoyama, H.); イシカワ(Ishikawa, T.); ニワ(Niwa, N.); モリワケ(Moriwake, T.)のTetrahedron Lett. 1991, 32, 663; サイトー(Saito, S.); タカハシ(Takahashi, N.); イシカワ(Ishikawa, T.); モリワケ(Moriwake, T.)のTetrahedron Lett. 1991, 32, 667)を含む。アジド置換反応は反応に悪影響を与えない溶媒(例えば、クロロホルム、アセトン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホラミド等、またはそれらの混合物)中で行うことができる。反応は室温より高温、室温、室温より低温で行うことができる。

40

【0144】

方法(x)において、還元は水素を用いて触媒の存在下に行うことができる。適当な触

50

媒は、例えば、白金触媒（酸化白金、白金黒）、パラジウム触媒（例えば、酸化パラジウム、炭担持パラジウム、パラジウム黒、炭担持水酸化パラジウム、鉛で無力化された炭酸カルシウム担持パラジウム、キノリン含有炭酸バリウム担持パラジウム）、ニッケル触媒（例えば、酸化ニッケル、ラネーニッケル）、ロジウム触媒（例えばアルミナ担持ロジウム）を含む。還元は、相間移動条件下のホウ水素化ナトリウム、イオン交換樹脂に担持されたホウ水素化物、水素化アルミニウムリチウム等、さらに、1, 3 - プロパンジチオール - トリエチルアミン法（ベイリー（Bayley, H）; シュタウドリング（Staudring, D. N.）; ノウレス（Knowles, J. R.）のTetrahedron Lett. 1978, 3633）、トリフェニルホスフィン（ヴァウルティール（Vaultier, M）; ノウヂ（Knouzi, N.）; カーリー（Carrie, R.）のTetrahedron Lett. 1983, 24, 763）および水素化テルルナトリウム（スズキ（Suzuki, H.）; タカオカ（Takaoka, K.）のChem Lett. 1984, 1733）のような金属還元試薬を用いて行うこともできる（再検討版を参照、スクライブン（Scriven, E. F. V.）; ターンブル（Turnbull, K.）のChem Rev. 1988, 88, 321; パタイ（Patay, S.）編集「ザ・ケミストリー・オブ・ジ・アジド・グループ（The Chemistry of the Azide Group）」、インターサイエンス・パブリッシャーズ（Interscience Publishers）, ニューヨーク, 1971; スクライブン（Scriven, E. F. V.）編集「アジズ・アンド・ニトレンズ・リアクティビティー・アンド・ユーティリティ（Azides and Nitrenes Reactivity and Utility）」、アカデミック・プレス社（Academic Press, Inc.）, ニューヨーク, 1984）。

10

20

【0145】

還元は反応に悪影響を与えない溶媒（例えば、アルコール、水、アセトン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ピリジンもしくはN, N - ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物）中で行うことができる。反応は室温より高温、室温、室温より低温で行うことができる。

【0146】

方法（y）において、適当なN - アシル化は、DCC（N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびそれに関連する縮合剤）、DCC - HOBt（N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド - 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール）、ウッドワード試薬K法、N, N - カルボニルジイミダゾールおよびホスホニウム含有試薬（例えば、ベンゾトリアゾリルオキシトリス〔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、N, N - ビス〔2 - オキソ - 3 - オキス - アゾリジニル〕ホスホロジアミジッククロライド、ジエチルホスホロプロミデート、ジフェニルホスホリルアジド、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等）のような適当な縮合剤を用いて、対称カルボン酸無水物、カルボン酸ハライド、混合炭酸 - カルボン酸無水物、活性エステル（p - ニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、N - ヒドロキシサクシニイミド、シアノエチル等）およびカルボン酸の方法を利用して行うことができる。アミド形成のための適当な試薬は、例えば、ホルミル誘導体、アセチルハライド（クロロアセチル、トリクロロアセチル、o - ニトロフェニルアセチル、o - ニトロフェノキシアセチル、アセトアセチル、[N' - ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ]アセチル等）、および置換プロピオニル誘導体（3 - フェニルプロピオニル、イソブチリル、ピコリノイル等）を含む。他の基は、ザ・ペプチズ（The Peptides）, グロス（Gross, E.）およびマインホファー（Meinhof, J.）, Academic Press, 1981の第3巻およびプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）, グリーン（Greene, T. W.）, ジョン・ワイリー・アンド・サンズ（John Wiley and Sons）, ニューヨーク, 第7章, 1981に見出し得る。典型的に用いられるカップリング条件はクロ

30

40

50

ス (Gross, E); マインホファー (E. Meinhof, J) の「ザ・ペプチズ (The Peptides)」, 第3巻, アカデミック・プレス (Academic Press), 1981に記載されている。N - アシル化は反応に悪影響を与えない溶媒 (例えば、アセトン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル等、またはそれらの混合物) 中で行うことができる。反応は室温より高温、室温、室温より低温で行うことができる。

【0147】

方法 (z) において、尿素形成は以下の反応により行うことができる; ケイ素テトライソシアネートまたはケイ素テトライソチオシアネートとの反応 (ネヴィル (Neville, R. G.); マクギー (McGee, J. J.) の Can. J. Chem. 1963, 41, 2123)、N, N - カルボニルジイミダゾールまたはN, N - チオカルボニルジイミダゾールと反応させた後、N - 置換第1級または第2級アミンまたはアンモニアと反応 (シュターブ (Staab, H. A.); ヴェンデル (Wendel, K.) の Org. Synth. 1968, 48, 44)、および第3級アミンの存在下においてホスゲンまたはチオホスゲンと反応させた後、N - 置換第1級または第2級アミンまたはアンモニアと反応。ウレイド形成は反応に悪影響を与えない溶媒 (例えば、アセトン、トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ピリジン、N, N - ジメチルホルムアミド等、またはそれらの混合物) 中で行うことができる。反応は室温より高温、室温、室温より低温で行うことができる。

10

20

【0148】

方法 (aa) において、N - スルホニル化は、トリアルキルアミン、ピリジン等の適当な第3級アミンの存在下に置換スルホニルハライドを用いて行うことができる (レマーズ (Remers, W. A.); ロス (Roth, R. H.); ギブス (Gibbs, G. J.); ヴェイス (Weiss, M. J.) の J. Org. Chem. 1971, 36, 1232)。適当な試薬は、例えば、ベンゼンスルホニルハライド、p - メトキシベンゼンスルホニルハライド、2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホニルハライド、トルエンスルホニルハライド、ベンゼンスルホニルハライド、p - メトキシベンゼンスルホニルハライド、トリフルオロメチルスルホニルハライド、フェナシルスルホニルハライド等を含む。幾つかの他の代表的基が、ザ・ペプチズ (The Peptides), グロス (Gross, E.) およびマインホファー (Meinhof, J.), Academic Press, 1981の第3巻およびプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), グリーン (Greene, T. W.), ジョン・ワイリー・アンド・サンズ (John Wiley and Sons), ニューヨーク、第7章、1981に見出し得る。N - アリールまたはアルキルスルホニル化は反応に悪影響を与えない溶媒 (例えば、アセトン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ピリジンまたはN, N - ジメチルホルムアミド等、またはそれらの混合物) 中で行うことができる。反応は室温より高温、室温、室温より低温で行うことができる。

30

【0149】

方法 (bb) において、N - カルバメート形成は、例えば、メチルカルバメート (シクロプロピルメチル、9 - フルオレニルメチル等)、置換エチルカルバメート (2, 2, 2 - トリクロロエチル、2 - ホスホノエチル、2 - メチルチオエチル等)、置換プロピルおよびイソプロピルカルバメート (1, 1 - ジメチルプロピル、1 - メチル - 1 - (4 - ビフェニル) エチル、第3級ブチル、フェニル、p - ニトロベンジル、8 - キノリル、N - ヒドロキシピペリジニル、ベンジル、ジメトキシベンジル、9 - アンスリルメチル、1 - アダマンチル、シクロヘキシル、第3級アミル、シンナモイル、イソブチル、N' - p - フェニルアミノチオカルボニル、N' - ピペリジニルカルボニル、ジフェニルメチル等) のような一般的なアミノ基のための保護基を用いて行うことができる。N - カルバメートおよび他の基の調製が、ザ・ペプチズ (The Peptides), グロス (Gross

40

50

s, E.) およびマインホファー (Meinhof er, J.), Academic Press, 1981 の第3巻およびプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), グリーン (Greene, T. W.), ジョン・ワイリー・アンド・サンズ (John Wiley and Sons), ニューヨーク、第7章, 1981 に見出し得る。N - カルバメート形成は反応に悪影響を与えない溶媒 (例えば、アセトン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ピリジンまたは N, N - ジメチルホルムアミド等、またはそれらの混合物) 中で行うことができる。反応は室温より高温、室温、室温より低温で行うことができる。

【0150】

方法 (cc) において、N - スルフェンアミドはアミンとスルフェニルハライドから調製することができる (デイビス (Davis, F. A.); ナディル (Nadir, U. K.) の Org. Prep. Proc. Int. 1979, 11, 33; コバヤシ (Kobayashi, T.); イイノ (Iino, K.); ヒラオカ (Hiraoka, T.) の J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 5505; Zervas, L., Borovas, D., Gazis, E. の J. Am. Chem. 1963, 85, 3660)。適当な試薬は、例えば、ベンゼンスルフェニルハライド、o - ニトロベンゼンスルフェニルハライド、2, 4 - ジニトロスルフェニルハライド、ペンタクロロベンゼンスルフェニルハライド、2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェニルハライド、トリフェニルメチルスルフェニルハライド等を含む。他の基が、ザ・ペプチズ (The Peptides), グロス (Gross, E.) およびマインホファー (Meinhof er, J.), Academic Press, 1981 の第3巻およびプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), グリーン (Greene, T. W.), ジョン・ワイリー・アンド・サンズ (John Wiley and Sons), ニューヨーク、第7章, 1981 に見出し得る。N - スルフェニル化は反応に悪影響を与えない溶媒 (例えば、アセトン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ピリジンまたは N, N - ジメチルホルムアミド等、またはそれらの混合物) 中で行うことができる。反応は室温より高温、室温、室温より低温で行うことができる。

【0151】

方法 (dd) において、- N = C = O はアミンとオキサリルクロライド、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンから、塩基の存在または不存在下に調製することができる (ヴァイセンフェルト (Weisenfeld, R. B.) の J. Org. Chem., 51 (13): 2434 ~ 2436, 1986; エケルト (Eckert, H.); フォルスター (Forster, B.) の Angew. Chemie, IE, 26 (9): 894 ~ 895, 1987; アーノルド - スタントン (Arnold - Atanton, R.); レマール (Lemal, D. J.) の J. Org. Chem., 56 (1), 146 ~ 151, 1991; ダンダ (Danda, H.); チノ (Chino, K.); ワケ (Wake, S.) の Chem. Exp., 6 (4), 261 ~ 264, 1991)。反応のための適当な塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2, 6 - ルチジン等である。

【0152】

反応は反応に悪影響を与えない溶媒 (例えば、アセトン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等) 中で行うことができる。反応は室温より高温、室温、室温より低温で行うことができる。

【0153】

方法 (ee) において、- SePh 基は、塩基の存在下に、- OS (O)₂F または - OS (O)₂CF₃ のベンゼンセレノールによる選択的置換により調製することができる。

【0154】

反応のための適当な塩基はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2, 6 - ルチジン等である。反応は反応に悪影響を与えない溶媒（例えば、エーテル、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等）中で行うことができる。反応は室温より高温、室温、室温より低温で行うことができる。

【0155】

方法（ff）において、-Se（O）Ph基は、塩基の存在下に、-Se-Ph基の適当な過酸化物による選択的酸化により調製することができる。

【0156】

適当な過酸化物は過酸化水素、トリフルオロ過酢酸、過酢酸、またはm-クロル過安息香酸等である。反応のための適当な塩基は、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、または重炭酸セシウム等である。反応は反応に悪影響を与えない溶媒（例えば、エーテル、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等）中で行うことができる。反応は室温より高温、室温、室温より低温で行うことができる。

10

【0157】

方法（gg）において、式IVで示される化合物（ここでR⁸およびR⁹の一方とR¹⁸およびR¹⁹の一方が一緒になって結合を形成し、R⁸、R⁹、R¹⁸およびR¹⁹の他方が水素である。）は、塩基の存在または不存在下において-Se（O）Ph基を含む対応する化合物中のH-OSePh基の選択的1, 2-除去により調製される。

【0158】

反応のための適当な塩基は、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、または重炭酸セシウム等である。反応は反応に悪影響を与えない溶媒（例えば、エーテル、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等）中で行うことができる。反応は室温より高温、室温、室温より低温で行うことができる。方法（hh）において、1, 2-ジオールを形成するための二重結合の選択的酸化は、第3級アミンN-オキシド-オスミウムテトラオキシド（ヴァンレーネン（VanRheenen, V.）；ケリー（Kelly, R. C.）およびチャ（Cha, D. Y.）のTetrahedron Lett., 1976, 25, 1973~1976；フレイザー-レイド（Fraser-Reid, B.）；モリノ（Molino, B. F.）；マグチンスキー（Magdzinski, L.）およびムートウ（Mootoo, D. R.）のJ. Org. Chem., 1987, 52, 4505~4511）、ピリジン-オスミウムテトラオキシド（チミノ（Cimino, G.）；ガバニン（Gavagnin, M.）；ソダノ（Sodano, G.）；スピネラ（Spinella, A.）；ストラツロ（Strazzullo, G.）；シュミッツ（Schmitz, F. J.）およびヤラマンチリ（Yalamanchili, G.）のJ. Org. Chem., 1987, 52, 2301~2303.）、キラルアミン-オスミウムテトラオキシド（ヤマダ（Yamada, T.）およびナラサカ（Narasaka, K.）のChem. Lett., 1986, 131；トクレス（Tokles, M.）およびシュナイダー（Snyder, J. K.）のTetrahedron Lett., 1986, 27, 3957）を用いて行うことができる。

20

30

【0159】

反応は反応に悪影響を与えない溶媒（例えば、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルムまたはN, N-ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合物）中で行うことができる。反応は、選択される方法により冷却または加熱を要する場合がある。

40

【0160】

方法（ii）において、1, 2-ジオールの保護および誘導体形成は、環式アセタール、環式ケタール、環式オルトエステル、環式ボロネート、環式カーボネート、または環式シリル誘導体として行われる。適当な環式アセタールおよび環式ケタールの形成は、酸触媒の存在下にジオールとカルボニル化合物の反応を用いて行うことができる（フレッチャー（Fletcher, Jr. H. G.）のMethods Carbohydr. Chem., 1963, II, 307；アマルナス（Amar Nath, V.）およびブルーム

50

(Broom, A. D.) の Chem. Rev., 1977, 77, 183; レーゼ (Reese, C. B.) の Tetrahedron, 1978, 34, 3143; クロード (Clode, D. M.) の Chem. Rev. 1979, 79, 491; ハネシアン (Hanesian, S.); チャン (Chung, G. Y.); ラバリー (Lavallee, P.) およびパーネット (Pernet, A. G.) の J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 8929; ユシール (Yuceer, L.) の Carbohydr. Res., 1977, 56, 87. 環式オルトホルメートを含む環式オルトエステル形成は、広く種々の試薬を用いて、例えば、テトラメチルオルトカーボネート - p - トルエンスルホン酸法 (ニアズ (Niaz, G. R.) およびレーゼ (Reese, C. B.) の J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1969, 552) または酸触媒したトランスケタール化 (レーゼ (Reese, C. B.) の Tetrahedron, 1978, 34, 3143; アマルナス (Amar Nath, V.) およびブルーム (Broom, A. D.) の Chem. Rev., 1977, 77, 183; アーマド (Ahmad, M.); ベルグストロム (Bergstrom, R. G.); カッシュン (Cashen, M. J.); マクレランド (MacLelland, R. A.) およびポーウェル (Powell, M. F.) の J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 4827) により行うことができる。環式カーボネートは、1, 2 - ジオールとホスゲンまたはクロロホルメートから調製することができる (ハウ (Hough, L.); プリドル (Priddle, J. E.) およびテオバルト (Theobald, R. S.) の Adv. Carbohydr. Chem., 1960, 15, 91 ~ 158; アマルナス (Amar Nath, V.) およびブルーム (Broom, A. D.) の Chem. Rev., 1977, 77, 183; レツィンガー (Letsinger, R. L.) およびオギルビー (Ogilvie, K. K.) の J. Org. Chem., 1967, 32, 296; クトニー (Kutney, J. P.) およびラートクリフ (Ratcliffe, A. H.) の Synth. Commun., 1975, 5, 47. 1, 2 - ジオールノ環式シリル誘導体は、ビス - (第3級ブチル) ジクロロシラン - トリエチルアミン (Tetrahedron Lett., 1981, 22, 4999) またはジイソプロピルシリルビス (トリフルオロメタンスルホネート) - 第3級アミン (Tetrahedron Lett., 1982, 23, 4871) 等を用いる反応により調製することができる。環式ボレート形成は、次の参考文献を利用して行うことができる (フェリエール (Ferrier, R. J.) の Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1978, 35, 31 ~ 80; フレヒト (Frechet, J. M. J.); ヌイエンズ (Nuyens, L. J.) およびセイマー (Seymour, E.) の J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 432)。

10

20

30

【0161】

反応は反応に悪影響を与えない溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルムまたは N, N - ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合物) 中で行うことができる。反応は、選択される方法により冷却または加熱を要する場合がある。

40

【0162】

方法 (jj) において、適当な還元剤はトリアルキルシランである。適当な酸は、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ボロトリフルオリドエーテレート等である。反応は反応に悪影響を与えない溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフランもしくはクロロホルム、またはそれらの混合物) 中で行うことができる。反応は、- 50 ~ 0 で行うことができる。

【0163】

方法 (kk) において、適当なアルキル化剤はアリルトリメチルシランまたはアルキルアルコールである。適当な酸は、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ボロトリフルオリドエーテレート等である。反応は反応に悪影響を与えない溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフランもしくはクロロホルムまたはそれらの混

50

合物)中で行うことができる。反応は、 $-50 \sim 0$ で行うことができる。

【0164】

方法(11)において、式で示されるアルコールの活性化のための適当な試薬はフルオロスルホニル無水物(コングプリチャ(S. Kongpricha);プロイセ(W. G. Preusse)およびシュバーラー(R. Schwarzer)のインオーガニック・シンセシス(Inorganic Synthesis), 1968, 11, p151~155に記載された手順により調製される。)またはトリフルオロメタンスルホニル無水物である。反応は反応に悪影響を与えない溶媒(例えば、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、クロロホルムもしくはN-メチルピロリドン、またはそれらの混合物)中で行うことができる。反応は使用される方法により冷却または加熱を要する
10
場合がある。さらに、反応は、好ましくは、重炭酸セシウム、ピリジン、ルチジン、ピコリン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン等のような有機または無機塩基の存在下に行われる。反応温度は好ましくは $-100 \sim 30$ 、より好ましくは $-78 \sim 0$ である。反応は、選択される試薬により20分~24時間を要する場合がある。

【0165】

活性化アルコールの脱水に適当な試薬はシリカゲルまたはトリエチルアミンである。反応は反応に悪影響を与えない溶媒(例えば、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、クロロホルムもしくはトルエン、またはそれらの混合物)中で行うことができる。反応は使用される方法により冷却または加熱を要する場合がある。反応温度は好ましくは $-100 \sim 30$ 、より好ましくは $-20 \sim 0$ である。反応は、選択される
20
条件により完了するのに20分~24時間を要する場合がある。脱水されたエノールエーテルの加水分解は希釈された水性酸中にて室温で行うことができる。

【0166】

方法(mm)において、活性化アルコールの転移に適当な酸はシリカゲルである。反応は反応に悪影響を与えない溶媒(例えば、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、クロロホルムもしくはトルエン、またはそれらの混合物)中で行うことができる。反応は使用される方法により冷却または加熱を要する場合がある。反応温度は好ましくは $-100 \sim 30$ 、より好ましくは $-20 \sim 0$ である。反応は、条件により完了
30
するのに20分~24時間を要する場合がある。

【0167】

本発明の化合物中には多くの対称中心があることに注目すべきである。特記した場合を除いて、本発明は種々のステレオ異性体およびそれらの混合物を包含している。基 R^{11} 、 R^{20} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} および R^{27} または下付きの整数mおよびsのような構造式の種々の要素は、特定の式において一回以上現れることに注目すべきである。そのような例において、一つの式において、これらの変数の値は各場合において同じまたは異なり得る。

【0168】

本発明を以下の限定しない代表的実施例により説明する。以下の実施例において、特記しない限り $R^{10a} = -OCH_3$ および $R^{10b} = H$ である。

【0169】

次の省略形が用いられる:DDQ;2,3-ジクロロ-5,6-シアノ-1,4-ベンゾキノ、EDAC;1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノ)-プロピルカルボジイミド、EtOAc;酢酸エチル、EtOH;エタノール、HOBt;1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、およびMeOH;メタノール。

【実施例1】

【0170】

式VI: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; XとYは一緒になって $=O$; $R = F$; $R^9 = H$

乾燥ジクロロメタン(5mL)中にラパミシン(0.457g)と2,6-ルチジン(0.22g)を含む溶液に、 -70 において攪拌下、フルオロスルホニル無水物(0.

10

20

30

40

50

17 g、1 mLの乾燥CH₂Cl₂中)を添加した。-70 で1時間攪拌した後、反応混合物をエーテルと0.1 Nの氷冷塩酸とに分配した。有機相を飽和ブラインで一度洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲル(2 g)を通してエーテルで溶離して濾過した。溶媒を減圧下に除去し、生成物を冷蔵庫に貯蔵した。

【実施例2】

【0171】

式VII: R¹ = メチル; R² = -H; R³ = -OH; R⁴ と R⁵ は一緒になって = O; R⁶ と R⁷ は一緒になって = O; XとYは一緒になって = O; R⁸ = -OC(=O)-O(p-ニトロ-フェニル); R⁹ = H

乾燥ピリジン(2 mL)中にラバミシン(0.9 g)を含む溶液に、室温で攪拌下、4-ニトロフェニルクロロホルメート(0.5 g)を添加した。40~50 で0.5時間攪拌した後、反応液を0 に冷却し、エーテルと0.4 Nの氷冷塩酸とに分配した。有機相をブラインで一回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(20 g)により20%アセトン/ヘキサンで溶離して精製し、表記化合物を0.72 g得た。MS(FAB)m/z: M+K=1117。

10

【実施例3】

【0172】

式VII: R¹ = メチル; R² = -H; R³ = -OH; R⁴ と R⁵ は一緒になって = O; R⁶ と R⁷ は一緒になって = O; XとYは一緒になって = O; R⁸ = -OC(=O)-モルホリン; R⁹ = H

3.5 mLの無水ジクロロメタン中の実施例2で得られた化合物(514.5 mg)の溶液へ、モルホリン(250 μL)を添加した。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(70 g)により25%アセトン/ヘキサンで溶離して精製し、表記化合物を343.2 mg得た。融点115~199。MS(FAB)m/z: M+K=1065。

20

【実施例4】

【0173】

式VII: R¹ = メチル; R² = -H; R³ = -OH; R⁴ と R⁵ は一緒になって = O; R⁶ と R⁷ は一緒になって = O; XとYは一緒になって = O; R⁸ = -OC(=O)-O(N-サクシンイミジル); R⁹ = H

実施例2に記載の手順に従って、ピリジン中のラバミシンとジ-(N-サクシンイミジル)-カーボネートとから表記化合物を調製する。

30

【実施例5】

【0174】

式VII: R¹ = メチル; R² = -H; R³ = -OH; R⁴ と R⁵ は一緒になって = O; R⁶ と R⁷ は一緒になって = O; XとYは一緒になって = O; R⁸ = -OC(=O)-(N-トリアゾール); R⁹ = H

実施例2に記載の手順に従って、ピリジン中のラバミシンと1,1'-カルボニルジ(1,2,4-トリアゾール)とから表記化合物を調製する。

40

【実施例6】

【0175】

式VII: R¹ = メチル; R² = -H; R³ = -OH; R⁴ と R⁵ は一緒になって = O; R⁶ と R⁷ は一緒になって = O; XとYは一緒になって = O; R⁸ = -OC(=O)-(N-イミダゾール); R⁹ = H

実施例2に記載の手順に従って、ピリジン中のラバミシンと1,1'-カルボニルジイミダゾールとから表記化合物を調製する。

【実施例7】

【0176】

式VII: R¹ = メチル; R² = -H; R³ = -OH; R⁴ と R⁵ は一緒になって = O; R⁶ と R⁷ は一緒になって = O; XとYは一緒になって = O; R⁸ = -OC(=O)-

50

O (ヒドロキシ - ベンゾトリアゾール) ; $R^9 = H$

実施例 2 に記載の手順に従って、ピリジン中のラパミシンと 1, 1' - カルボニルジ (ヒドロキシベンゾトリアゾール) とから表記化合物を調製する。

【実施例 8】

【0177】

式 V I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OC(=O)-$ ピペリジン ; $R^9 = H$

実施例 3 に記載の手順に従って、実施例 2 から得られる化合物とピペリジンとから表記化合物を調製する。

10

【実施例 9】

【0178】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -H$; $R^9 = -O-$ ホルミル

実施例 1 の表記化合物を N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、室温で一晩攪拌する。反応混合物をエーテルと水とに分配した。有機相をブラインで一回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去する。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより 30 % アセトン / ヘキサンで溶離して精製する。

20

【実施例 10】

【0179】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -H$; $R^9 = -OH$

4 mL の塩化メチレンにラパミシン (505.4 mg) を含み - 78 に冷却された溶液に、140 μ L の 2, 6 - ルチジンを添加し、次に 1 mL の塩化メチレンに 100 μ L の (F S O₂)₂ O を含む溶液を添加した。添加完了後、反応混合物を - 78 で 15 分間攪拌した。反応混合物をエーテルと 0.1 N の H C l とに分配した。有機相を 20 mL の水および 20 mL の飽和 N a C l 溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルプラグに通し冷エーテルで溶離した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を T H F と D M S O との 1 : 1 混合物 10 mL に溶解した。室温で 10 分間攪拌した後、反応混合物を冷蔵庫に 2 日間貯蔵した。水 (2 mL) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。水 (50 mL) 中に 500 mg の N a H C O₃ を含む溶液を添加し、混合物を E t₂ O (3 $\times$ 70 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を希 N a H C O₃ 溶液 50 mL、水 50 mL、および飽和 N a C l 溶液 50 mL で洗い、M g S O₄ で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲル (15 g) カラムにてクロマトグラフィーにかけジクロロメタン中 4 % イソプロパノールにより溶離して、271 mg の表記化合物を得た。融点 90 ~ 93。MS (F A B) m / z : M + K = 952。選択された C M R (C D C l₃) :

30

215.2, 208.1, 192.8, 169.7, 169.3, 166.7, 140.5, 140.1, 136.0, 135.7, 133.6, 133.3, 130.2, 129.5, 129.0, 126.7, 126.4, 98.7, 98.5, 86.4, 84.9, 84.3, 80.6, 77.2, 75.6, 67.8, 67.2, 65.5, 59.3, 59.0, 56.4, 55.9, 51.3, 46.5, 46.0, 44.2, 41.4, 40.7, 40.2, 39.0, 38.7, 35.6, 35.2, 34.4, 33.8, 33.1, 32.9, 32.4, 31.4, 30.9, 29.6, 27.2, 27.1, 25.3, 24.4, 21.5, 20.7, 16.3, 16.2, 16.0, 15.9, 13.7, 13.2 および 10.2。

40

【実施例 11】

【0180】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -H$; $R^9 = -OC(=O)-$

50

= O) - O (p - ニトロ - フェニル)

実施例 2 に記載の手順に従って、実施例 10 から得られる化合物と 4 - ニトロフェニルクロロホルメートから表記化合物を調製する。

【実施例 12】

【0181】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -H$; $R^9 = -OC(=O) - \text{モルホリン}$

実施例 3 に記載の手順に従って、実施例 11 から得られる化合物とモルホリンから表記化合物を調製する。

【実施例 13】

【0182】

式 VI : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^9 = H$; $R = -CF_3$

乾燥ジクロロメタン (5 mL) 中にラパミシン (0 . 457 g) と 2 , 6 - ルチジン (0 . 22 g) を含む溶液に、 - 70 において攪拌下、トリフルオロメタンスルホニル無水物 (0 . 2 g) を 1 mL の乾燥 CH_2Cl_2 中に含む溶液を添加した。その温度で 1 時間攪拌した後、反応混合物をエーテルと 0 . 1 N の氷冷塩酸とに分配した。有機相を飽和ブラインで一度洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲル (2 g) を通してエーテルで溶離して濾過した。溶媒を減圧下に除去し、生成物を冷蔵庫に貯蔵した。

【実施例 14】

【0183】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -H$; $R^9 = -OS(O)_2F$

実施例 1 に記載の手順に従って、実施例 10 から得られる化合物とフルオロスルホニル無水物から表記化合物を調製する。

【実施例 15】

【0184】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -H$; $R^9 = -OS(O)_2CF_3$

実施例 1 に記載の手順に従って、実施例 10 から得られる化合物とトリフルオロメタンスルホニル無水物から表記化合物を調製する。

【実施例 16】

【0185】

式 V : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OC(=O) - NMe(OH)$; $R^9 = -H$

実施例 3 に記載の手順に従って、実施例 2 から得られる化合物と N - メチルヒドロキシシルアミンから表記化合物を調製する。

【実施例 17】

【0186】

式 V : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OC(=O) - NMe(OMe)$; $R^9 = -H$

N , O - ジメチルヒドロキシシルアミン塩酸塩 449 . 8 mg (4 . 6 mmol) にピリジン (5 mL) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。この溶液に、実施例 2 で得られる化合物 (826 . 2 mg 、 0 . 701 mmol) を 0 で窒素雰囲気下に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0 . 5 N の HCl と Et_2O とに分配し

10

20

30

40

50

た。有機相を、飽和NaCl溶液で洗い、MgSO₄で乾燥し、シリカゲル(10g)の短いカラムに通した。部分的に精製された化合物を、さらに、HPLC(ライニン・マイクロソルブ(Rainin Microsorb)シリカ・ゲル)によりヘキサン中75%アセトンで溶離して精製し、表記化合物を得た。融点105~109。MS(FAB)m/z: M+K=1039。選択されたCMR(CDCl₃): 215.5, 208.1, 207.6, 192.5, 169.8, 169.2, 166.8, 156.9, 140.8, 140.2, 136.1, 135.5, 133.7, 133.4, 130.1, 130.0, 129.6, 129.3, 126.7, 126.4, 98.5, 86.5, 84.9, 84.4, 81.1, 78.1, 77.2, 75.5, 67.8, 67.2, 61.5, 59.3, 57.6, 56.2, 55.9, 51.3, 46.6, 46.1, 44.2, 41.4, 40.7, 40.2, 38.9, 38.3, 36.1, 35.6, 35.1, 34.6, 33.8, 33.3, 33.0, 32.9, 31.6, 31.3, 30.1, 27.9, 27.3, 27.0, 25.3, 24.3, 22.6, 21.7, 21.5, 20.7, 16.2, 16.1, 15.9, 15.0, 14.1, 13.8, 13.1および10.2。

【実施例18】

【0187】

式V: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; XとYは一緒になって $=O$; $R^8 = -OC(=O)-NH(OBn)$; $R^9 = -H$

実施例3に記載の手順に従って、実施例2から得られる化合物とO-ベンジルヒドロキシルアミンから表記化合物を調製する。

【実施例19】

【0188】

式VII: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; XとYは一緒になって $=O$; $R^8 = -OC(=O)-(N-\text{メチルピペラジン})$; $R^9 = -H$

実施例3に記載の手順に従って、実施例2から得られる化合物とN-メチルピペラジンから表記化合物を調製する。

【実施例20】

【0189】

式I: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OAc$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; XとYは一緒になって $=O$; $R^8 = -OH$; $R^9 = -H$

EP 0507556(実施例4)に従って表記化合物を調製する。

【実施例21】

【0190】

式I: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -O-(\text{第3級ブチルジメチルシリル})$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; XとYは一緒になって $=O$; $R^8 = -O-(\text{第3級ブチルジメチルシリル})$; $R^9 = -H$

EP 0507556(実施例4)に従ってラパミシンから表記化合物を調製する。

【実施例22】

【0191】

式I: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=NNMe_2$; XとYは一緒になって $=O$; $R^8 = -OH$; $R^9 = -H$

EP 0507556(実施例1)に従ってラパミシンから表記化合物を調製する。

【実施例23】

【0192】

式I: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=NNMe_2$; XとYは一緒になって $=O$; $R^8 = -H$; $R^9 =$

- O H

米国特許 No. 5, 120, 726 の実施例 5 に記載の手順（これを参照として本明細書に組み入れる。）に従って、実施例 10 から得られる化合物（42 - エピ - ラパミシン）と N, N - ジメチルヒドラジンから表記化合物を調製する。

【実施例 24】

【0193】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=N-O\text{Me}$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -H$; $R^9 = -OH$

米国特許 No. 5, 120, 726 の実施例 5 および英国特許 GB 2, 247, 017 A に記載の手順（これを参照として本明細書に組み入れる。）に従って、ラパミシンと O - メチルヒドロキシルアミンから表記化合物を調製する。

【実施例 25】

【0194】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -O - (\text{第3級ブチルジメチルシリル})$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OH$; $R^9 = -H$

実施例 21 から得られる化合物をアセトニトリル中に含む溶液に、0 において攪拌下、アセトニトリル中 48% 水性 HF の 2 当量を滴下して加える。その温度で 1 時間攪拌後、粉末状重炭酸ナトリウムを添加し、さらに 0.5 時間攪拌する。固形分を濾去し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。

【実施例 26】

【0195】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=N-O\text{Me}$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -H$; $R^9 = -OS(O)_2F$

実施例 1 に記載の手順に従って、実施例 24 から得られる化合物とフルオロスルホニル無水物から表記化合物を調製する。

【実施例 27】

【0196】

式 VI : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = \text{第3級ブチルジメチルシリル}$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R = F$; $R^9 = H$

実施例 1 に記載の手順に従って、実施例 25 から得られる化合物とフルオロスルホニル無水物から表記化合物を調製する。

【実施例 28】

【0197】

式 VI : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OAc$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R = F$; $R^9 = H$

実施例 1 に記載の手順に従って、実施例 20 から得られる化合物とフルオロスルホニル無水物から表記化合物を調製する。

【実施例 29】

【0198】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=N-O\text{Me}$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -H$; $R^9 = -OC(=O)-O(p\text{-ニトロフェニル})$

実施例 2 に記載の手順に従って、実施例 24 から得られる化合物と 4 - ニトロフェニルクロロホルメートから表記化合物を調製する。

【実施例 30】

【0199】

10

20

30

40

50

式VII: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -O-$ (第3級ブチルジメチルシリル); R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OC(=O)-O-$ (p-ニトロフェニル); $R^9 = -H$

実施例2に記載の手順に従って、実施例25から得られる化合物と4-ニトロフェニルクロロホルメートから表記化合物を調製する。

【実施例31】

【0200】

式VII: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OAc$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OC(=O)-O-$ (p-ニトロフェニル); $R^9 = -H$

実施例2に記載の手順に従って、実施例20から得られる化合物と4-ニトロフェニルクロロホルメートから表記化合物を調製する。

【実施例32】

【0201】

式VII: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=N-Ome$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OC(=O)-$ モルホリン; $R^9 = -H$

実施例3に記載の手順に従って、実施例29から得られる化合物とモルホリンから表記化合物を調製する。

【実施例33】

【0202】

式VII: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -O-$ (第3級ブチルジメチルシリル); R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OC(=O)-$ モルホリン; $R^9 = -H$

実施例3に記載の手順に従って、実施例30から得られる化合物とモルホリンから表記化合物を調製する。

【実施例34】

【0203】

式VII: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OAc$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OC(=O)-$ モルホリン; $R^9 = -H$

実施例3に記載の手順に従って、実施例31から得られ化合物とモルホリンから表記化合物を調製する。

【実施例35】

【0204】

式IVc: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; R^8 と R^9 は一緒になって $=O$

エーテル中に実施例13から得られる化合物(0.53gのラパミシンから調製される。)を含む溶液に、0においてシリカゲル(25g)を添加した。溶媒を減圧下に除去し、得られた粉末を8で8日間凍結した。シリカゲルに担持された生成物をアセトンで溶離し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物をHPLC(ライニン・ミクロソルブ(Rainin Microsorb)シリカ・ゲル)により30%アセトン/ヘキサンで溶離して精製した。MS(FAB)m/z: $M+K=920$ 。

【実施例36】

【0205】

式IVa: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$

エーテル中に実施例13から得られる化合物(0.53gのラパミシンから調製される。)を含む溶液に、0においてシリカゲル(25g)を添加した。次に溶媒を減圧下に

10

20

30

40

50

除去し、得られた粉末を 8 で 8 日間凍結した。シリカゲルに担持された生成物をアセトンで溶離し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を H P L C (ライニン・マイクロソルブ (Rainin Microsorb) シリカ・ゲル) により 30 % アセトン / ヘキサンで溶離して精製した。MS (F A B) m / z : M + K = 934。

【実施例 37】

【0206】

式 I V b : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = R^{18} = -H$; R^9 と R^{19} は一緒になって結合を形成する

実施例 36 のシリカゲルに担持された反応混合物から表記化合物を単離した。MS (F A B) m / z : M + K = 934。

10

【実施例 38】

【0207】

式 I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -H$; $R^9 = -S-$ (2' - イミダゾール)

ラパミシン (838 mg , 0.917 mmol) を 5 mL の塩化メチレン中に含む溶液に、450 μ L の 2, 6 - ルチジジンを - 78 で添加し、次に (F S O ₂) ₂ O (200 μ L) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下に 20 分間攪拌し、次に 204 mg の 2 - メルカプトイミダゾールを 5 mL の T H F 中に含む溶液を添加した。反応混合物を室温まで温め、窒素雰囲気下に一晚攪拌した。反応混合物を、150 mL の水と、E t O A c と E t ₂ O との 2 : 1 混合物とに分配した。水相を有機溶媒混合物 100 mL で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水で 2 回洗い、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗い、M g S O ₄ で乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにおいて 1 : 1 アセトン - ヘキサンで溶離することにより精製し、380 mg の部分的に精製した物質を得、それを更に、H P L C において塩化メチレン中 5 % イソプロパノールで溶離することにより精製した。融点 122 ~ 126 。MS (F A B)

20

m / z : M + K = 1034。

【実施例 39】

【0208】

式 I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -H$; $R^9 = -S-$ (2' - N - メチルイミダゾール)

30

ラパミシン (639 mg , 0.699 mmol) を 10 mL の塩化メチレン中に含む溶液に、250 μ L の 2, 6 - ルチジジンを - 78 で添加し、次に (F S O ₂) ₂ O (160 μ L) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下に 20 分間攪拌し、次にエーテルと 0.1 N の H C l とに分配した。有機相をシリカゲルプラグに通して E t ₂ O で溶離した。この活性化された中間体を塩化メチレン (8 mL) に溶解し、- 78 に冷却し、2, 6 - ルチジン (250 μ L) で処理し続いて 1 - メチル - 2 - メルカプトイミダール (171.4 mg) で処理した。反応混合物を窒素雰囲気下に一晚攪拌し、E t ₂ O と 0.1 N の H C l とに分配した。有機相を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにおいて塩化メチレン中 4 % イソプロパノールにより溶離することにより精製して、159 mg の表記化合物を得た。融点 111 ~ 116 。MS (F A B) m / z : M + K = 148

40

。

【実施例 40】

【0209】

式 V I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = R^9 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になってオキソ ; R^6 と R^7 は一緒になってオキソ ; X と Y は一緒になってオキソ ; $R^8 = O C H_2 C (O) N H P h$

酢酸ロジウム (I I) 2 量体 (3 mg) を含んでいるジクロロメタン (10 mL) 中の

50

ラパミシン (0 . 5 8 g , 0 . 6 3 m m o l) の溶液を還流しつつ、ジクロロメタン (1 m L) 中 N - フェニルジアゾアセトアミド (1 0 1 m g , 0 . 6 3 m m o l) を滴下して加える。添加完了後、反応液を 3 0 分間還流し、さらにジクロロメタン (1 . 5 m L) 中 N - フェニルジアゾアセトアミド (2 0 2 m g , 1 . 2 6 m m o l) を滴下して加え、添加完了後、還流を 3 0 分間続けた。溶媒を減圧下に除去し、残渣を H P L C においてシリカゲルにより精製した。所望の生成物を含むフラクションを溜め、高減圧下に一定重量になるまで濃縮し、所望の生成物を得た。

【実施例 4 1】

【0 2 1 0】

式 V I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = R^9 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になってオキソ; R^6 と R^7 は一緒になってオキソ; X と Y は一緒になってオキソ; $R^8 = OC$
 $H_2C(O)N(CH_2CH_2)_2O$

酢酸ロジウム (I I) 2 量体 (3 m g) を含んでいるジクロロメタン (1 0 m L) 中のラパミシン (0 . 5 8 g , 0 . 6 3 m m o l) の溶液を還流しつつ、ジクロロメタン (1 m L) 中モルホリノジアゾアセテート (9 8 m g , 0 . 6 3 m m o l) を滴下して加える。添加完了後、反応液を 3 0 分間還流し、さらにジクロロメタン (1 . 5 m L) 中モルホリノジアゾアセテート (1 9 6 m g , 1 . 2 6 m m o l) を滴下して加え、添加完了後、還流を 3 0 分間続けた。溶媒を減圧下に除去し、残渣を H P L C においてシリカゲルにより精製した。所望の生成物を含むフラクションを溜め、高減圧下に一定重量になるまで濃縮し、所望の生成物を得た。

【実施例 4 2】

【0 2 1 1】

式 V I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = R^9 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OCH_2$
 $C(O)NH(4-Cl-Ph)$

酢酸ロジウム (I I) 2 量体 (3 m g) を含んでいるジクロロメタン (1 0 m L) 中のラパミシン (0 . 5 8 g , 0 . 6 3 m m o l) の溶液を 0 で攪拌しつつ、ジクロロメタン (1 m L) 中 N - p - Cl - フェニルジアゾアセトアミド (1 0 1 m g , 0 . 6 3 m m o l) を滴下して加える (2 4 時間) 。添加完了後、反応液を 0 でさらに 2 4 時間維持する。溶媒を減圧下に除去し、残渣をクロマトグラフィーにおいてシリカゲルにより精製して表記化合物を提供する。

【実施例 4 3】

【0 2 1 2】

式 V I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = R^9 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OCH_2$
 $C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$ ($R^{2,4}R^{2,5}$ は一緒になって $(CH_2CH_2)_2O$)

実施例 4 2 に記載の手順を用い、N - フェニルジアゾアセトアミドを 4 - (2 - ジアゾ - 1 - オキソエチル) モルホリンに代えて、表記化合物を調製する。

【実施例 4 4】

【0 2 1 3】

式 V I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = R^9 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OCH_2$
 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OC(O)CH_3$

実施例 4 2 に記載の手順を用い、N - フェニルジアゾアセトアミドを N - (3 - アセチルオキシプロピル) ジアゾアセトアミドに代えて、表記化合物を調製する。

【実施例 4 5】

【0 2 1 4】

式 V I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = R^9 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OCH_2$
 $C(O)NH(4-ピリジル)$

実施例 4 2 に記載の手順を用い、N - フェニルジアゾアセトアミドを N - (4 - ピリジル) ジアゾアセトアミドに代えて、表記化合物を調製する。

【実施例 4 6】

【0 2 1 5】

式 V I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = R^9 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OCH_2$
 $C(O)NHCH_2C(O)O(\text{フルオレニルメチル})$

実施例 4 2 に記載の手順を用い、N - フェニルジアゾアセトアミドを N - (2 - (フルオレニルメチルオキシ) - 2 - オキソエチル) ジアゾアセトアミドに代えて、表記化合物を調製する。

10

【実施例 4 7】

【0 2 1 6】

式 V I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = R^9 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OCH_2$
 $C(O)NHCH_2C(O)OH$

実施例 4 6 より得られる化合物をジクロロメタンに溶解し、1 当量のピペリジンで処理する。TLC により出発物質が完全に消費されたことが確認された後、物質をクロマトグラフィーにおいてシリカゲルにより精製して表記化合物を得る。

【実施例 4 8】

【0 2 1 7】

式 V I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OC(=O) -$
 $N(2' - \text{ピリジルメチル})(N, N - \text{ジメチルアミノプロピル})$; $R^9 = -H$

実施例 3 に記載の手順に従って、実施例 2 から得られる化合物と N - (2' - ピリジルメチル) , N - (N , N - ジメチルアミノプロピル) アミンから表記化合物を調製する。

20

【実施例 4 9】

【0 2 1 8】

式 V I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = -H$; $R^3 = -OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = -OC(=O) -$
 $N(\text{フェニル}) - (N, N - \text{ジメチルアミノプロピル})$; $R^9 = -H$

実施例 3 に記載の手順に従って、実施例 2 から得られる化合物と N - (フェニル) - N - (N , N - ジメチルアミノプロピル) アミンから表記化合物を調製する。

30

【実施例 5 0】

【0 2 1 9】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = H$; $R^9 = N_3$; $R^{10a} = OCH_3$; $R^{10b} = H$

実施例 1 3 により得られる化合物 (9 3 7 . 2 m g , 1 . 0 2 m m o l) を 5 m L のアセトン中に含む溶液に、水 0 . 5 m L 中アジ化ナトリウム (3 5 5 . 6 m g , 5 . 4 7 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。さらに水 (1 m L) を添加し、反応混合物を室温でさらに一日攪拌した。無水硫酸ナトリウム (2 g) を添加し、攪拌を 3 0 分間続けた。粗混合物をシリカゲルカラムに通した。この部分的に精製された物質を、シリカゲルによるクロマトグラフィーに再度かけヘキサン中 3 5 % アセトンで溶離することにより表記化合物 (3 8 0 m g , 4 0 %) を得、それをエーテルから再結晶させた。融点 1 4 1 ~ 1 4 6 分解)。MS (F A B)

40

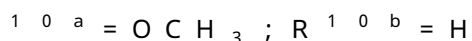
m / z : M + K = 9 7 7 。

【実施例 5 1】

【0 2 2 0】

式 I I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $=O$; R^6 と R^7 は一緒になって $=O$; X と Y は一緒になって $=O$; $R^8 = H$; $R^9 = NH_2$; $R^{10} =$

50



実施例 50 から得られる化合物 (100 mg, 0.107 mmol) を水 0.2 mL を含んでなる 1 mL の THF 中の溶液に、トリフェニルホスフィン (0.25 g, 0.954 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。残渣を Et₂O と水とに分配した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表記化合物を得た。MS (FAB) m/z: M + K = 951。

【実施例 52】

【0221】

式 III: $R^1 = \text{メチル}; R^2 = H; R^3 = OH; R^4 \text{ と } R^5 \text{ は一緒になって } = O; R^6 \text{ と } R^7 \text{ は一緒になって } = O; X \text{ と } Y \text{ は一緒になって } = O; R^8 = H; R^9 = NHAc;$
 $R^{10a} = OCH_3; R^{10b} = H$

実施例 51 から得られる化合物 (1 g) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液に、0 で、無水酢酸 (0.15 mL) を添加し続いて N - メチルホルホルリン (0.5 mL) を添加する。その温度で 30 分間攪拌後、反応混合物をエーテルと 0.1 N 塩酸とに分配する。有機相をブラインで一回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧除去する。シリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサン中 50 % アセトンで溶離することにより粗生成物を得た。

【実施例 53】

【0222】

式 III: $R^1 = \text{メチル}; R^2 = H; R^3 = OH; R^4 \text{ と } R^5 \text{ は一緒になって } = O; R^6 \text{ と } R^7 \text{ は一緒になって } = O; X \text{ と } Y \text{ は一緒になって } = O; R^8 = H; R^9 = NCO;$
 $R^{10a} = OCH_3; R^{10b} = H$

トリホスゲン (0.15 g) の乾燥ジクロロメタン (2 mL) 中溶液を、攪拌下、0 で、実施例 51 から得られる化合物 (1 g) のピリジン (10 mL) 中溶液に添加する。その温度で 3 時間攪拌後、反応液をエーテルと 0.1 N 塩酸とに分配する。有機相をブラインで一回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去する。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサン中 50 % アセトンで溶離することにより精製する。

【実施例 54】

【0223】

式 III: $R^1 = \text{メチル}; R^2 = H; R^3 = OH; R^4 \text{ と } R^5 \text{ は一緒になって } = O; R^6 \text{ と } R^7 \text{ は一緒になって } = O; X \text{ と } Y \text{ は一緒になって } = O; R^8 = H; R^9 = NHSO_2Ph;$
 $R^{10a} = OCH_3; R^{10b} = H$

実施例 52 から得られる化合物、ベンゼンスルホニルクロライドおよび N - メチルホルホルリンをジクロロメタン中に含む溶液から実施例 52 の記載の手順に従って表記化合物を調製する。

【実施例 55】

【0224】

式 III: $R^1 = \text{メチル}; R^2 = H; R^3 = OH; R^4 \text{ と } R^5 \text{ は一緒になって } = O; R^6 \text{ と } R^7 \text{ は一緒になって } = O; X \text{ と } Y \text{ は一緒になって } = O; R^8 = H; R^9 = NHC(O)NHPh;$
 $R^{10a} = OCH_3; R^{10b} = H$

実施例 51 から得られる化合物 (1 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液に、50 で、フェニルイソシアネート (0.15 mL) を添加し続いて N - メチルホルホルリン (0.3 mL) を添加する。その温度で 30 分間攪拌後、反応混合物をエーテルと 0.1 N 塩酸とに分配する。有機相をブラインで一回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧除去する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけヘキサン中 50 % アセトンで溶離することにより精製する。

【実施例 56】

【0225】

式 I I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = \text{NH C (= O) NH - NMe}_2$; $R^{10a} = \text{OCH}_3$; $R^{10b} = \text{H}$

実施例 54 から得られる化合物 (1 g) のピリジン (5 mL) 中溶液に、0 で、1 , 1 - ジメチルヒドラジン (0 . 07 g) を添加し、一晚冷凍する。ピリジンを減圧下に除去し、粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけヘキサン中 65 % アセトンで溶離することにより精製する。

【実施例 57】

【0226】

式 I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = \text{Se - Ph}$; $R^{10a} = \text{OCH}_3$; $R^{10b} = \text{H}$

実施例 1 の表記化合物 (1 g) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 mL) を乾燥テトラヒドロフラン (5 mL) 中に含む溶液に、攪拌下、0 で、ベンゼンセレノール (0 . 2 mL) を添加する。その温度で 2 時間攪拌後、反応混合物をエーテルと 0 . 1 N 塩酸とに分配する。有機相をブラインで一回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去する。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけヘキサン中 40 % アセトンで溶離することにより精製する。

【実施例 58】

【0227】

式 I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = \text{Se (O) - Ph}$; $R^{10a} = \text{OCH}_3$; $R^{10b} = \text{H}$

実施例 56 から得られる化合物 (1 g) および粉末状炭酸セシウム (1 g) のジクロロメタン (10 mL) 中懸濁液に、攪拌下、0 で、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (50 ~ 60 %、0 . 5 g) を添加する。その温度で 1 時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルと 0 . 1 N 重炭酸ナトリウムとに分配する。有機相を、ブラインで一回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去する。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけヘキサン中 50 % アセトンで溶離することにより精製する。

【実施例 59】

【0228】

I V b : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^{10a} = \text{OCH}_3$; $R^{10b} = \text{H}$; $R^8 = R^{18} = \text{OH}$, $R^9 = R^{19} = \text{H}$

実施例 37 から得られる化合物 (0 . 9 g) および四酸化オスミウム (0 . 03 mL , 4 % 水溶液) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中混合物に、攪拌下 7 日間、室温で、N - メチルモルホリン N - オキシド (0 . 26 g) を添加する。反応混合物をエーテルと 1 N 亜硫酸水素ナトリウムとに分配する。有機相をブラインで一回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去する。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけヘキサン中 50 % アセトンで溶離することにより精製する。

【実施例 60】

【0229】

式 I V b : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^{10a} = \text{OCH}_3$; $R^{10b} = \text{H}$; $R^8 = R^{18} = \text{H}$, R^9 と R^{19} は一緒になって環状炭酸塩を形成する

実施例 58 から得られる化合物 (1 g) のピリジン (10 mL) 中溶液に、攪拌下、0 で、トリホスゲン (0 . 15 g) の乾燥ジクロロメタン (2 mL) 中溶液を添加する。その温度で 3 時間攪拌後、反応混合物をエーテルと 0 . 1 N 塩酸とに分配する。有機相をブラインで一回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去する。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけヘキサン中 50 % アセトンで溶離することにより精製

10

20

30

40

50

する。

【実施例 6 1】

【0 2 3 0】

式 I V b : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^{10a} = \text{OCH}_3$; $R^{10b} = \text{H}$; $R^8 = R^{18} = \text{H}$, R^9 と R^{19} は一緒になって環状硫酸塩を形成する

実施例 5 8 から得られる化合物および塩化スルフリルのピリジン中溶液から、実施例 5 9 に記載の手順に従って表記化合物を調製する。

【実施例 6 2】

【0 2 3 1】

式 I V b : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^{10a} = \text{OCH}_3$; $R^{10b} = \text{H}$; $R^8 = R^{18} = \text{H}$, R^9 と R^{19} は一緒になって環状亜硫酸塩を形成する

実施例 5 8 から得られる化合物および塩化チオニルのピリジン中溶液から、実施例 5 9 に記載の手順に従って表記化合物を調製する。

【実施例 6 3】

【0 2 3 2】

式 I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = - \text{SC} (= \text{N} \text{H}) \text{NH}_2$; $R^{10a} = \text{OCH}_3$; $R^{10b} = \text{H}$

実施例 1 3 から得られる化合物 (0 . 9 4 g) と 2 , 6 - ルチジン (0 . 3 m L) の溶液に、攪拌下、- 7 8 で、粉末状チオ尿素 (0 . 1 0 6 g) を添加し、室温まで温めた。室温で 1 6 時間攪拌後、溶媒を減圧下に除去し、生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。

【実施例 6 4】

【0 2 3 3】

式 I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = \text{SH}$; $R^{10a} = \text{OCH}_3$; $R^{10b} = \text{H}$

実施例 6 3 から得られる化合物を、室温で、8 5 μL (1 当量) のモルホリンに添加した。2 時間攪拌した後、さらに 2 0 μL のモルホリンを添加し、さらに 1 時間攪拌を続けた。さらにモルホリン (6 0 μL) を添加し、攪拌をさらに 3 0 分間続けた。反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表記化合物 (1 8 9 m g) を得た。融点 1 0 5 ~ 1 1 1 。MS (F A B) m / z : M + K = 9 6 8 。

【実施例 6 5】

【0 2 3 4】

式 I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = - \text{SC} (= \text{N} \text{NH}_2) \text{NH}_2$; $R^{10a} = \text{OCH}_3$; $R^{10b} = \text{H}$

実施例 1 3 から得られる化合物 (0 . 9 4 g) と 2 , 6 - ルチジン (0 . 3 m L) の溶液に、攪拌下、- 7 8 で、粉末状チオセミカルバジド (0 . 1 0 6 g) を添加し、室温まで温める。室温で 1 6 時間攪拌後、溶媒を減圧下に除去し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけジクロロメタン中 5 % イソプロパノールで溶離することにより精製する。

【実施例 6 6】

【0 2 3 5】

式 I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = - \text{SCH}_2 \text{CO}_2 \text{Et}$; $R^{10a} = \text{OCH}_3$; $R^{10b} = \text{H}$

実施例 64 から得られる化合物 (1 g) および 2, 6 - ルチジン (0.2 g) のアセトアニリル中溶液に、窒素雰囲気下で攪拌下、室温で、エチルプロモアセテート (0.2 mL) を添加する。室温で 5 時間攪拌後、溶媒を減圧下に除去し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけヘキサン中 40 % アセトンで溶離することにより精製する。

【実施例 67】

【0236】

式 I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = H$; $R^9 = 4' - \text{ピリジ}$
 $\text{ル}CH_2S -$; $R^{10a} = OCH_3$; $R^{10b} = H$

実施例 64 から得られる化合物、4 - ピコリルクロライド塩酸塩および 2, 6 - ルチジンのアセトニトリル中溶液から、実施例 66 に記載の手順に従って、60 で、表記化合物を調製する。

10

【実施例 68】

【0237】

式 I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = H$; $R^9 = 3' - \text{ピリジ}$
 $\text{ル}CH_2S -$; $R^{10a} = OCH_3$; $R^{10b} = H$

実施例 64 から得られる化合物、3 - ピコリルクロライド塩酸塩および 2, 6 - ルチジンのアセトニトリル中溶液から、実施例 66 に記載の手順に従って、60 で、表記化合物を調製する。

20

【実施例 69】

【0238】

式 I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = H$; $R^9 = 2' - \text{ピリジ}$
 $\text{ル}CH_2S -$; $R^{10a} = OCH_3$; $R^{10b} = H$

実施例 64 から得られる化合物、2 - ピコリルクロライド塩酸塩および 2, 6 - ルチジンのアセトニトリル中溶液から、実施例 66 に記載の手順に従って、60 で、表記化合物を調製する。

【実施例 70】

【0239】

式 I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = H$; $R^9 = -SCH_2C$
 OCO_2Et ; $R^{10a} = OCH_3$; $R^{10b} = H$

実施例 64 から得られる化合物、エチルプロモピルベートおよび 2, 6 - ルチジンのアセトニトリル中溶液から、実施例 66 に記載の手順に従って、60 で、表記化合物を調製する。

30

【実施例 71】

【0240】

式 I I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = H$; $R^9 = -(\text{ピリジ}$
 $\text{ン} - 4 - \text{オン} - 1 - \text{イル})$; $R^{10a} = OCH_3$; $R^{10b} = H$

実施例 13 から得られる化合物 (1.01 mmol) および 2, 6 - ルチジン (0.2 mL) の塩化メチレン (2 mL) 中溶液に、0.5 mL のメタノールを含む THF (2 mL) 中の 4 - ヒドロキシピリジン (0.5132 g) の溶液を添加した。反応混合物を室温で 36 時間攪拌し、次にシリカゲルによるクロマトグラフィーにかけヘキサン中 50 % アセトンで溶離することにより 0.277 g の表記化合物を得た。融点 126 ~ 131。MS (FAB) m/z : M + K = 1029。

40

【実施例 72】

【0241】

式 I I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R

50

R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = H$; $R^9 = -$ (ピリジン - 2 - オン - 1 - イル) ; $R^{10a} = OCH_3$; $R^{10b} = H$

実施例 13 から得られる化合物 (924 mg , 0.88 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、0.25 mL の 2,6-ルチジンを添加し、続いて 2-ヒドロキシピリジン (0.5112 g) のジクロロメタン-テトラヒドロフラン (1 : 1 , 4 mL) 中溶液の 511.2 g を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次にシリカゲルによるクロマトグラフィーにかけヘキサン中 50 % アセトンで溶離することにより 0.45 g の表記化合物を得た。融点 101 ~ 106 。MS (FAB) m / z : M + K = 1029。

【実施例 73】

【0242】

式 III : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = H$; $R^9 = \text{ピリジン - 4 - オン - 1 - イルのエチレンケタール}$; $R^{10a} = OCH_3$; $R^{10b} = H$

実施例 13 から得られる化合物 (0.95 g) および 2,6-ルチジン (0.2 mL) の乾燥テトラヒドロフラン中溶液に、攪拌下、室温で、4-(ヒドロキシエトキシ)ピリジン (0.51 g) のジクロロメタン-テトラヒドロフラン (1 : 1 , 4 mL) 中懸濁液を添加する。室温で 36 時間攪拌後、反応混合物をシリカゲルによるクロマトグラフィーにかけヘキサン中 50 % アセトンで溶離することにより表記化合物を得る。

【実施例 74】

【0243】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = H$; $R^9 = OCH_3$; $R^{10a} = OCH_3$; $R^{10b} = H$

実施例 13 から得られる化合物 (1.21 g , 1.11 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、0.25 mL の 2,6-ルチジンを添加し、続いて 0.87 g (6.26 mmol) の 4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジンおよび 0.5 mL のメタノールを添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌し、シリカゲルカラムに注いでヘキサン中 35 % アセトンで溶離して部分的に精製された物質を得た。この物質をシリカゲルによるクロマトグラフィーにかけヘキサン中 25 % アセトンで溶離することにより物質 462 mg を得た。この物質をシリカゲルによるクロマトグラフィーに再度かけ酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) で溶離することにより純粋な表記化合物 108 mg を得た。融点 102 ~ 106 。MS (FAB) m / z : M + K = 966。

【実施例 75】

【0244】

式 VII : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = OCH_2SCH_3$; $R^9 = H$; $R^{10a} = OCH_3$; $R^{10b} = H$

ラパミシン (1.0349 g) の DMSO (3 mL) 中溶液に、無水酢酸 (3 mL) および 0.5 mL の塩化メチレンを添加した。反応混合物を室温で一日攪拌し、次にエーテルと水とに分配した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけヘキサン中 25 % アセトンで溶離することにより精製して部分的に精製された化合物を得、それをシリカゲルによるクロマトグラフィーに再度かけ塩化メチレン中 2 % イソプロパノールで溶離することにより純粋な表記化合物 (270.7 mg) を得た。融点 94 ~ 98 。MS (FAB) m / z : M + K = 1012。

【実施例 76】

【0245】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = H$; $R^9 = OCH_2SCH_3$; $R^{10a} = OCH_3$; $R^{10b} = H$

実施例 1 から得られる化合物 (1 g) を無水ジメチルスルホキシド (1.5 mL) に溶

10

20

30

40

50

解し、混合物を室温で14時間攪拌する。反応混合物をエーテルと水とに分配する。有機相をラインで一回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去する。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけヘキサン中40%アセトンで溶離することにより精製する。

【実施例77】

【0246】

式VII: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{OH}$; $R^9 = \text{H}$; $R^{10a} = -\text{O}-n-\text{ブチル}$; $R^{10b} = \text{H}$

塩化メチレン(20mL)とn-ブタノール(20mL)との溶液中にラパミシン(1.13g)を含む溶液に、攪拌下、0 で、トルエンスルホン酸(0.256g)を添加した。0 で2時間攪拌した後、反応混合物を室温で一晩攪拌した。それをエーテルと水とに分配した。有機相をラインで一回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけヘキサン中40%アセトンで溶離することにより精製して0.41gの表記化合物を得た。MS(FAB) m/z : $M + K = 994$ 。

10

【実施例78】

【0247】

式I: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = \text{OH}$; $R^{10a} = -\text{O}-n-\text{ブチル}$; $R^{10b} = \text{H}$

20

実施例10から得られる化合物、n-ブタノールおよびトルエンスルホン酸から、実施例77に記載の手順に従って表記化合物を調製する。

【実施例79】

【0248】

式I: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = \text{OH}$; $R^{10a} = -\text{H}$; $R^{10b} = \text{OCH}_3$

実施例10から得られる化合物、メタノールおよびトルエンスルホン酸から、実施例77に記載の手順に従って表記化合物を調製する。

30

【実施例80】

【0249】

式I: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = \text{OH}$; $R^{10a} = -\text{H}$; $R^{10b} = \text{H}$

実施例10から得られる化合物(1g)およびトリフルオロ酢酸(1.2g)のジクロロメタン中溶液に、攪拌下、-45 で、トリエチルシラン(0.2g)を添加する。室温で1時間攪拌後、反応混合物をエーテルと重炭酸ナトリウムとに分配する。有機相をラインで一回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去する。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけヘキサン中40%アセトンで溶離することにより精製する。

40

【実施例81】

【0250】

式I: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = \text{OH}$; $R^{10a} = -\text{アリル}$; $R^{10b} = \text{H}$

実施例10から得られる化合物、アリルトリメチルシランおよびトリフルオロ酢酸から、実施例77に記載の手順により表記化合物を調製する。

【実施例82】

【0251】

50

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = H$; $R^9 = OH$; R^{10a} と R^{10b} は一緒になって $= O$

実施例 10 から得られる化合物 (1 g) と D D Q (当量) の溶液を湿潤ジクロロメタン中、室温で一晩攪拌する。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにおいてヘキサン中 40 % アセトンで溶離することにより精製する。

【実施例 83】

【0252】

式 I V b : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^{10a} = OCH_3$; $R^{10b} = H$; $R^8 = R^{18} = H$; R^9 と R^{19} は一緒になって結合を形成する：の化合物の別の調製

実施例 58 から得られる化合物 (1 g) のクロロホルム中溶液を 50 ~ 60 で 4 時間攪拌する。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにおいてヘキサン中 40 % アセトンにより精製する。

【実施例 84】

【0253】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = H$; $R^9 = -O-C(O)-CH_3$

メチレンクロライド中のヒューニック (H u e n i g ' s) 塩基と酢酸で、実施例 1 から得られる化合物を処理して表記化合物を得る。

【実施例 85】

【0254】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = H$; $R^9 = -O-C(O)-フェニル$

メチレンクロライド中のヒューニック塩基と安息香酸で、実施例 1 から得られる化合物を処理して表記化合物を得る。

【実施例 86】

【0255】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = H$; $R^9 = -O-C(O)-(4-ピリジル)$

メチレンクロライド中のヒューニック塩基とイソニコチン酸で、実施例 1 から得られる化合物を処理して表記化合物を得る。

【実施例 87】

【0256】

式 I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = H$; $R^9 = -O-C(O)-N(OCH_3)(CH_3)$

実施例 11 から得られる化合物と N , O - ジメチルヒドロキシルアミンから、実施例 3 に記載の手順により表記化合物を調製する。

【実施例 88】

【0257】

式 I I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = H$; $R^9 = -NH-C(O)-フェニル$

実施例 52 に記載の手順に従って、ジクロロメタン中、N - メチルモルホリンの存在下、塩化ベンゾイルと実施例 51 から得られる化合物とから、表記化合物を調製する。

【実施例 89】

【0258】

式 I I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = -\text{NH} - \text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{CO}_2\text{H}$

実施例 52 に記載の手順に従って、ジクロロメタン中、N - メチルモルホリンの存在下、塩化マロニルと実施例 51 から得られる化合物とから、表記化合物を調製する。

【実施例 90】

【0259】

式 I I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = -\text{NH} - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_2 - \text{CO}_2\text{H}$

実施例 52 に記載の手順に従って、ジクロロメタン中、N - メチルモルホリンの存在下、無水コハク酸と実施例 51 から得られる化合物とから、表記化合物を調製する。

【実施例 91】

【0260】

式 I I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = -\text{NH} - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_3 - \text{CO}_2\text{H}$

実施例 52 に記載の手順に従って、ジクロロメタン中、N - メチルモルホリンの存在下、無水グルタル酸と実施例 51 から得られる化合物とから、表記化合物を調製する。

【実施例 92】

【0261】

式 I I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = -\text{NH} - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO}_2\text{H}$

実施例 52 に記載の手順に従って、ジクロロメタン中、N - メチルモルホリンの存在下、無水アジピン酸と実施例 51 から得られる化合物とから、表記化合物を調製する。

【実施例 93】

【0262】

式 I I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = \text{ピリジン} - 2 - \text{オン} - 1 - \text{イルのエチレンケタール}$

実施例 72 に記載の手順に従って、ジクロロメタン中、N - メチルモルホリンの存在下、2 - (2' - ヒドロキシエトキシ)ピリジンと実施例 1 から得られる化合物とから、表記化合物を調製する。

【実施例 94】

【0263】

式 I I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = \text{ピペリジン} - 4 - \text{オン} - 1 - \text{イルのエチレンケタール}$

実施例 72 に記載の手順に従って、ジクロロメタン中、N - メチルモルホリンの存在下、ピペリジン - 4 - オンのエチレンケタールと実施例 1 から得られる化合物とから、表記化合物を調製する。

【実施例 95】

【0264】

式 I I I : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって $= \text{O}$; R^6 と R^7 は一緒になって $= \text{O}$; X と Y は一緒になって $= \text{O}$; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = -(\text{ピペリジン} - 4 - \text{オン} - 1 - \text{イル})$

実施例 72 に記載の手順に従って、ジクロロメタン中、N - メチルモルホリンの存在下

10

20

30

40

50

、4 - ヒドロキシピペリジンと実施例 1 から得られる化合物とから、表記化合物を調製する。

【実施例 96】

【0265】

式 III : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = -$ (ピペリジン - 4 - オン - 1 - イル)

実施例 72 に記載の手順に従って、ジクロロメタン中、N - メチルモルホリンの存在下、ピペリジン - 4 - オンと実施例 1 から得られる化合物とから、表記化合物を調製する。

10

【実施例 97】

【0266】

式 III : $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = \text{H}$; $R^9 = -$ (ピペリジン - 2 - オン - 1 - イル)

実施例 72 から得られる化合物から、エタノール中、炭素担持パラジウム触媒を用いる接触水素化により表記化合物を調製する。

【実施例 98】

【0267】

式 VII : $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^9 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$

20

ラパミシン (304 mg , 0.33 mmol) とエチルヨードアセテート (276 μL , 2.33 mmol) のアセトニトリル (300 μL) 中溶液を、0 で、 Ag_2O (308 mg , 1.33 mmol) により、5 分間かけて少しずつ処理した。次に反応液を室温まで温め、5 日間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (5 mL) で希釈し、シリカゲル (70 ~ 230 メッシュ , 60 A , 5 mL) を加え、溶媒を蒸発させることにより混合物をシリカゲル上に吸着させた。吸着したシリカ床をシリカの新しいパッド上に置いて、 CH_2Cl_2 : CH_3CN (9 : 1 , 4 : 1 , 2 : 1 , 1 : 1) 混合物で溶離した。生成物を含むフラクションを溜め、濃縮し、YMC15 ミクロン球形 60 A シリカによる HPLC において、ヘキサン : アセトン (3 : 1) 混合物により溶離することによりさらに精製して所望の生成物 (112 mg) を提供する。MS (FAB) m/z : $M + K = 1038$ 。分析 : $\text{C}_{55}\text{H}_{85}\text{NO}_{15}$ についての計算値 : C , 66.04 ; H , 8.56 ; N , 1.40 : 実測値 : C , 65.83 ; H , 8.51 ; N , 1.36

30

【実施例 99】

【0268】

式 VII : $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^9 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph} (4 - \text{OMe})$

実施例 98 の手順を用いエチルヨードアセテートを p - メトキシベンジルヨードアセテートに代えて表記化合物を調製する。

40

【実施例 100】

【0269】

式 VII : $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^9 = \text{H}$; $R^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$

実施例 99 で得られる生成物を、温ベンゼン中のジクロロジシアノベンゾキノンで処理する。混合物を濃縮し、クロマトグラフィーにかけシリカゲルにより精製して純粋な表記化合物を提供する。

【実施例 101】

50

【0270】

式VII: $R^1 = \text{メチル}$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = OCH_3$; $R^{2,5} = \text{ベンジル}$

実施例100から得られる生成物(912mg, 0.94mmol)をTHF(3mL)に溶解し、0に冷却してから、N-メチルモルホリン(103.4μL, 0.94mmol)を添加し続いてイソブチルククロホルメート(122.2μL, 0.94mmol)を添加する。得られる懸濁液を0で20分間攪拌し、その後、N-ベンジル、O-メチルヒドロキシルアミン(257mg, 1.88mmol)を添加し、攪拌を一晩続ける。反応混合物をクロマトグラフィーにおいてシリカゲルにより精製して表記化合物を得る。

10

【実施例102】

【0271】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = CH_3$; $R^{2,5} = O\text{-ベンジル}$

実施例101の手順を用い、N-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンをN-メチル-O-ベンジルヒドロキシルアミンに代えて表記化合物を調製する。

【実施例103】

【0272】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NHOCH_3$

実施例101の手順を用い、N-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンをO-メチルヒドロキシルアミンに代えて表記化合物を調製する。

20

【実施例104】

【0273】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = OCH_3$; $R^{2,5} = CH_3$

実施例101の手順を用い、N-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンをN-メチル-O-メチルヒドロキシルアミンに代えて表記化合物を調製する。

30

【実施例105】

【0274】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = \text{シクロプロピル}$

実施例101の手順を用い、N-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンをシクロプロピルアミンに代えて表記化合物を調製する。

40

【実施例106】

【0275】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = OCH_3$; $R^{2,5} = \text{シクロプロピル}$

実施例101の手順を用い、N-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンをN-シクロプロピル-O-メチルヒドロキシルアミンに代えて表記化合物を調製する。

【実施例107】

【0276】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)$

50

$O) NR^{24}R^{25}; R^{24} = OCH_3; R^{25} = \text{シクロヘキシル}$

実施例 101 の手順を用い、N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンを N - シクロヘキシル - O - メチルヒドロキシルアミンに代えて表記化合物を調製する。

【実施例 108】

【0277】

式 VII : $R^1 = CH_3; R^2 = R^9 = H; R^3 = OH; R^4 \text{ と } R^5 \text{ は一緒になって} = O; R^6 \text{ と } R^7 \text{ は一緒になって} = O; X \text{ と } Y \text{ は一緒になって} = O; R^8 = -OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}; R^{24} = OCH_3; R^{25} = -CH_2CH_2OH$

実施例 101 の手順を用い、N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンを N - (2 - ヒドロキシエチル) - O - メチルヒドロキシルアミンに代えて表記化合物を調製する。

10

【実施例 109】

【0278】

式 VII : $R^1 = CH_3; R^2 = R^9 = H; R^3 = OH; R^4 \text{ と } R^5 \text{ は一緒になって} = O; R^6 \text{ と } R^7 \text{ は一緒になって} = O; X \text{ と } Y \text{ は一緒になって} = O; R^8 = -OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}; R^{24} = H; R^{25} = -CH_2CO_2CH_2Ph(4 - OMe)$

実施例 101 の手順を用い、N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンをグリシン p - メトキシベンジルエステルに代えて表記化合物を調製する。

【実施例 110】

【0279】

式 VII : $R^1 = CH_3; R^2 = R^9 = H; R^3 = OH; R^4 \text{ と } R^5 \text{ は一緒になって} = O; R^6 \text{ と } R^7 \text{ は一緒になって} = O; X \text{ と } Y \text{ は一緒になって} = O; R^8 = -OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}; R^{24} = H; R^{25} = -CH_2CO_2H$

実施例 100 に記載の手順を用い、実施例 99 から得られる生成物を実施例 109 から得られる生成物に代えて表記化合物を調製する。

20

【実施例 111】

【0280】

式 VII : $R^1 = CH_3; R^2 = R^9 = H; R^3 = OH; R^4 \text{ と } R^5 \text{ は一緒になって} = O; R^6 \text{ と } R^7 \text{ は一緒になって} = O; X \text{ と } Y \text{ は一緒になって} = O; R^8 = -OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}; R^{24} = H; R^{25} = 3 - \text{ピフェニル}$

実施例 101 の手順を用い、N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンを 3 - ピフェニルアミンに代えて表記化合物を調製する。

30

【実施例 112】

【0281】

式 VII : $R^1 = CH_3; R^2 = R^9 = H; R^3 = OH; R^4 \text{ と } R^5 \text{ は一緒になって} = O; R^6 \text{ と } R^7 \text{ は一緒になって} = O; X \text{ と } Y \text{ は一緒になって} = O; R^8 = -OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}; R^{24} = CH_2CH_2OH; R^{25} = 3 - \text{ピフェニル}$

実施例 101 の手順を用い、N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンを N , N - (エタノール - 2 - イル) - (3 - ピフェニル) アミンに代えて表記化合物を調製する。

【実施例 113】

【0282】

式 VII : $R^1 = CH_3; R^2 = R^9 = H; R^3 = OH; R^4 \text{ と } R^5 \text{ は一緒になって} = O; R^6 \text{ と } R^7 \text{ は一緒になって} = O; X \text{ と } Y \text{ は一緒になって} = O; R^8 = -OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}; R^{24} = CH_2CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OH); R^{25} = \text{フェニル}$

実施例 101 の手順を用い、N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンを N - フェニル - N' - メチル - N' - (エタノール - 2 - イル) エチルジアミンに代えて表記化合物を調製する。

40

【実施例 114】

【0283】

式 VII : $R^1 = CH_3; R^2 = R^9 = H; R^3 = OH; R^4 \text{ と } R^5 \text{ は一緒になって} =$

50

O ; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = CH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R^{2,5} = \text{フェニル}$

実施例 101 の手順を用い、 N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンを N - フェニル - N' , N' - ジメチルエチルジアミンに代えて表記化合物を調製する。

【実施例 115】

【0284】

式 VII : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = CH_2(3\text{-ピリジル})$; $R^{2,5} = CH_2(3\text{-ピリジル})$

10

実施例 101 の手順を用い、 N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンを 3,3'-ジピピコリルアミンに代えて表記化合物を調製する。

【実施例 116】

【0285】

式 VII : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = -OCH_2C(O)NH-(4\text{-モルホリニル})$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 1 当量の 4 - アミノモルホリンと 0.1 当量の 4 - ジメチルアミノピリジンで処理して表記化合物を得る。

20

【実施例 117】

【0286】

式 VII : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$ ($R^{2,4}$ と $R^{2,5}$ は一緒になって $-CH_2CH_2SCH_2CH_2-$ となり、結合している窒素を組み込んで 6 員環を形成する)

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりにチオモルホリンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 118】

【0287】

式 VII : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 4\text{-CF}_3\text{-フェニル}$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 4 - アミノベンゾトリフルオライドで処理して表記化合物を得る。

30

【実施例 119】

【0288】

式 VII : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 4\text{-F-フェニル}$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 4 - フルオロアニリンで処理して表記化合物を得る。

40

【実施例 120】

【0289】

式 VII : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって $= O$; R^6 と R^7 は一緒になって $= O$; X と Y は一緒になって $= O$; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 4\text{-(4-モルホリノ)-フェニル}$

50

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 4 - モルホリノアニリンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 121】

【0290】

式 VII : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 4 - HO - フェニル$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに p - アミノフェノールで処理して表記化合物を得る。

10

【実施例 122】

【0291】

式 VII : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 3 - ピリジル$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 3 - アミノピリジンで処理して表記化合物を得る。

20

【実施例 123】

【0292】

式 VII : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 4 - ピリジル$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル , O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 4 - アミノピリジンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 124】

【0293】

式 VII : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 2 - ピリジル$

30

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 2 - アミノピリジンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 125】

【0294】

式 VII : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = -NHCO_2CH_3$

40

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりにメチルカルバゼートで処理して表記化合物を得る。

【実施例 126】

【0295】

式 VII : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O) - (L - プロリンカルボキサミド)$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに L - プロリンカルボキサミドで処理して表記

50

化合物を得る。

【実施例 127】

【0296】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O) - (D - \text{プロリンカルボキサミド})$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに D - プロリンカルボキサミドで処理して表記化合物を得る。

【実施例 128】

【0297】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O) - (L - \text{プロリノール})$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに L - プロリノールで処理して表記化合物を得る。

【実施例 129】

【0298】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O) - (D - \text{プロリノール})$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに D - プロリノールで処理して表記化合物を得る。

【実施例 130】

【0299】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)N(CH_2CH_2OH)NH(CO_2CH_3)$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに N - (エタノール - 2 - イル) - N' - カルボメトキシヒドラジンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 131】

【0300】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 3 - (\text{フェニルエチニル})\text{フェニル}$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 3 - フェニルエチニルアニリンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 132】

【0301】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = CH_2CH_2CH_2OH$; $R^{2,5} = 4 - \text{フルオロフェニル}$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに (4 - フルオロアニリノ) - 1 - プロパノールで処理して表記化合物を得る。

【実施例 133】

10

20

30

40

50

【0302】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = CH_2CH_2CH_2OCOCH_2CH_2CO_2H$; $R^{2,5} = 4\text{-フルオロフェニル}$

実施例132から得られる化合物を、テトラヘドロネターズ (Tetrahedron Letters), 30:5045~48 (1989) に記載の手順により無水コハク酸で処理して表記化合物を得る。

【実施例134】

【0303】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4}$ と $R^{2,5}$ は一緒になって次の2価基 $-CH_2CH_2C(OCH_2CH_2O)CH_2CH_2-$ を形成する

実施例100から得られる化合物を実施例101と同様に活性化し、次にN-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりに1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,6]デカンで処理して表記化合物を得る。

【実施例135】

【0304】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NHNH-CO-(4\text{-ピリジル})$

実施例100から得られる化合物を実施例101と同様に活性化し、次にN-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりにイソニコチン酸ヒドラジドで処理して表記化合物を得る。

【実施例136】

【0305】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 3\text{-フルオロフェニル}$

実施例100から得られる化合物を実施例101と同様に活性化し、次にN-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりにm-フルオロアニリンで処理して表記化合物を得る。

【実施例137】

【0306】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 3\text{-ヒドロキシフェニル}$

実施例100から得られる化合物を実施例101と同様に活性化し、次にN-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりにm-アミノフェノールで処理して表記化合物を得る。

【実施例138】

【0307】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4}$ と $R^{2,5}$ は一緒になって次の2価基 $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2-$ を形成する

実施例100から得られる化合物を実施例101と同様に活性化し、次にN-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりにN-メチルピペラジンで処理して表記化合物を得る。

10

20

30

40

50

【実施例 139】

【0308】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 1$, 4-ベンゾジオキサン-6-イル

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりに 1, 4-ベンゾジオキサン-6-アミンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 140】

【0309】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 1$, 3-ベンゾジオキサール-5-イル

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりに 3, 4-(メチレンジオキシ)-アニリンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 141】

【0310】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 1$ -ナフタレニル

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりに 1-ナフチルアミンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 142】

【0311】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)-(1-ピロリジニル)$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりにピロリジンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 143】

【0312】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)-(1-ピペリジニル)$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりにピペリジンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 144】

【0313】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)OCH_2-(9-フルオレニル)$

ラパミシン (11.0 g, 0.12 mol) を蒸留 CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解する。酢酸ロジウム (II) 2 量体 (100 mg) を添加し、混合物を 0 に冷却する。9-フルオレニルメチルジアゾアセテート (3.35 g, 0.12 mol) を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解し、溶液をシリンジポンプを用いて約 0.5 mL / 時間の速度で反応液に加える。約 24 時間で添加を完了する。反応液を 0 でさらに 24 時間攪拌し、次にシリカ (230 ~ 400 メッシュ, 400 g) 上に注ぎ、溶媒をフード内において空気流により蒸発させる。吸着したシリカを、1 リッター焼結ガラス漏斗内において新しいシリ

10

20

30

40

50

カ (8 0 0 g) 上に層状に乗せ、 CH_2Cl_2 と CH_3CN との混合物により溶離する。生成物を含むフラクションを併せ、濃縮して表記化合物を得る。

【実施例 1 4 5】

【0 3 1 4】

式 V I I : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{R}^9 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $\text{R}^8 = -\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$

実施例 1 4 4 から得られる生成物を CH_2Cl_2 に溶解し、ここにピペリジンを添加する。溶液を室温で 2 時間攪拌し、次に分液漏斗に移し、さらなる CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) で溶離し、次に 1 N H C l (2 × 1 0 0 m L) およびブライン (2 × 1 0 0 m L) で洗う。有機相を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して表記粗化合物を得、それをシリカゲルによるクロマトグラフィーにかけて精製する。

10

【実施例 1 4 6】

【0 3 1 5】

式 V I I : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{R}^9 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $\text{R}^8 = -\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2,4}\text{R}^{2,5}$; $\text{R}^{2,4} = \text{H}$; $\text{R}^{2,5} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

実施例 1 4 5 から得られる生成物をジクロロメタンに溶解し、溶液を 0 に冷却する。H O B T · H₂O を添加し、続いて E D A C を添加し、フェネチルアミンを添加する。反応液を室温まで温め、一晚攪拌する。ジクロロメタンを添加し、有機相を 1 N H C l 、飽和重炭酸ナトリウム溶液および次にブラインで洗う。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して粗生成物を得る。これを H P L C (2 0 × 3 0 0 m m シリカカラム) においてヘキサン : アセトン (3 : 1) で溶離することにより精製する。生成物を含むフラクションを併せ、溶媒を減圧下に除去して表記化合物を得る。

20

【実施例 1 4 7】

【0 3 1 6】

式 V I I : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{R}^9 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $\text{R}^8 = -\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2,4}\text{R}^{2,5}$; $\text{R}^{2,4} = \text{OCH}_3$; $\text{R}^{2,5} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

実施例 1 4 6 に記載の手順を用い、2 - フェニルエチルアミンを N , N - メチルオキシ , 2 - フェニルエチルアミンに代えて表記化合物を調製する。

30

【実施例 1 4 8】

【0 3 1 7】

式 V I I : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{R}^9 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $\text{R}^8 = -\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NH}$ - ダンシル

実施例 1 4 6 に記載の手順を用い、2 - フェニルエチルアミンをダンシルカダベリンに代えて表記化合物を調製する。

【実施例 1 4 9】

【0 3 1 8】

式 V I I : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{R}^9 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = X と Y は一緒になって = O ; $\text{R}^8 = -\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2,4}\text{R}^{2,5}$; $\text{R}^{2,4} = \text{H}$; $\text{R}^{2,5} = -\text{C}_6\text{H}_5$

実施例 1 4 6 に記載の手順を用い、2 - フェニルエチルアミンをアニリンに代えて表記化合物を調製する。

40

【実施例 1 5 0】

【0 3 1 9】

式 V I I : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{R}^9 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $\text{R}^8 = -\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$

50

実施例 101 に記載の方法において、N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンを 2 - (4 - モルホリノ) エチルアミンに代えて表記化合物を合成する。

【実施例 151】

【0320】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NH(CH_2)_3N(CH_2CH_2)_2O$

実施例 146 に記載の手順を用い、2 - フェニルエチルアミンを 3 - (4 - モルホリノ) プロピルアミンに代えて表記化合物を調製する。

【実施例 152】

【0321】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$

実施例 101 に記載の方法において、N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンを 2 - ジメチルアミノエチルアミンに代えて表記化合物を合成する。

【実施例 153】

【0322】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}$; $R^{24} = H$; $R^{25} = -(CH_2)_3N(CH_3)_2$

実施例 146 に記載の手順を用い、2 - フェニルエチルアミンを 3 - ジメチルアミノプロピルアミンに代えて表記化合物を合成する。

【実施例 154】

【0323】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O) - [(S) - HNCH(CH_2C_6H_5)CO_2CH_2Ph(4 - OMe)]$

実施例 146 に記載の手順を用い、2 - フェニルエチルアミンを L - フェニルアラニンに代えて表記化合物を合成する。

【実施例 155】

【0324】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O) - [(S) - HNCH(CH_2C_6H_5)CO_2H]$

実施例 100 に記載の方法において、実施例 99 からの生成物を実施例 154 からの生成物に代えて表記化合物を合成する。

【実施例 156】

【0325】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O) - [(R) - HNCH(CH_2C_6H_5)CO_2CH_2Ph(4 - OMe)]$

実施例 146 に記載の方法において、2 - フェニルエチルアミンを D - フェニルアラニン p - メトキシベンジルエステルに代えて表記化合物を合成する。

【実施例 157】

【0326】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = I ; $R^8 = -OCH_2C(O) - [(R) - HNCH(CH_2C_6H_5)CO_2H]$

実施例 100 に記載の方法において、実施例 99 からの生成物を実施例 156 からの生

10

20

30

40

50

成物に代えて表記化合物を合成する。

【実施例 158】

【0327】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = -(CH_2)_2SH$

実施例 100 の生成物 (1.4 g, 1.4 mmol) を THF (4.5 mL) に溶解し、溶液を 0 に冷却してから、N-メチルモルホリン (155.1 μ L, 1.4 mmol) を添加し続いてイソブチルクロロホルメート (122.2 μ L, 1.4 mmol) を添加する。得られる懸濁液を 0 で 20 分間攪拌し、次に 2-アミノエタンチオール塩酸塩 (320.8 mg, 2.8 mmol) を添加する。混合物を室温で 3 時間攪拌してから、さらに N-メチルモルホリン (387.8 μ L, 3.5 mmol) を加える。反応液を一晚攪拌し、焼結漏斗内のシリカ (40 mL) に注ぎ、次に、ジクロロメタン (100 mL)、ヘキサン:アセトン (1:1, 200 mL) 続いてアセトン (100 mL) で溶離する。生成物を含むフラクションを合せ、溶媒を減圧下に除去し粗生成物を得る。この物質をさらに HPLC (30 $\times$ 300 mm シリカカラム) にてヘキサン:アセトン (2:1) で溶離することにより精製して表記化合物を得る。

【実施例 159】

【0328】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = -(CH_2)_3SH$

実施例 158 に記載の方法において、2-アミノエタンチオールを 3-アミノプロパンチオールに代えて表記化合物を合成する。

【実施例 160】

【0329】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)O(t\text{-ブチル})$

アセトニトリル (0.8 mL) と t-ブチルヨードアセテート (828 μ L, 7.0 mmol) とに溶解しているラパミシン (791 mg, 1.0 mmol) に、酸化銀 (I) (926 mg, 4.0 mmol) を添加する。混合物を室温で 5 日間攪拌し、揮発分を減圧下に除去する。生成物を実施例 98 に記載のようにシリカゲルによるクロマトグラフィーにより単離する。

【実施例 161】

【0330】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 2\text{-ナフチル}$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 に記載の手順により活性化し、次に N-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりに 2-ナフチルアミンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 162】

【0331】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 4\text{-(H}_2\text{NSO}_2\text{)}\text{フェニル}$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 に記載の手順により活性化し、次に N-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりにスルファニルアミドで処理して表記化合物を得る。

【実施例 163】

【0332】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O) - (4 - (2 - \text{ヒドロキシエチル}) \text{ピペリジン} - 1 - \text{イル})$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 に記載の手順により活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 164】

【0333】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}$; $R^{24} = CH_3$; $R^{25} = \text{フェニル}$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 に記載の手順により活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに N - メチルアニリンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 165】

【0334】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}$; $R^{24} = R^{25} = CH_2CH_2OH$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 に記載の手順により活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに N, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル) アミンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 166】

【0335】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}$; $R^{24} = CH_3$, $R^{25} = CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 に記載の手順により活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに N, N' - メチル(3 - ジメチルアミノプロピル) アミンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 167】

【0336】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}$; $R^{24} = \text{フェニル}$, $R^{25} = CH_2CH_2CH_2OH$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 に記載の手順により活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに N, N - フェニル(3 - ヒドロキシプロピル) アミンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 168】

【0337】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{24}R^{25}$; $R^{24} = H$, $R^{25} = -CH(CH_2OH)_2$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 に記載の手順により活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりにセリノールで処理して表記化合物を得る。

【実施例 169】

【0338】

10

20

30

40

50

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$, $R^{2,5} = 3-(CF_3)$ フェニル

実施例100から得られる化合物を実施例101に記載の手順により活性化し、次にN-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりに3-トリフルオロメチルアニリンで処理して表記化合物を得る。

【実施例170】

【0339】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = R^{2,5} = -CH_2CN$

実施例100から得られる化合物を実施例101に記載の手順により活性化し、次にN-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりにイミノジアセトニトリルで処理して表記化合物を得る。

【実施例171】

【0340】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2C(O)-(1-アジリジニル)$

実施例100から得られる化合物を実施例101に記載の手順により活性化し、次にN-ベンジル-O-メチルヒドロキシルアミンの代わりにアジリジンで処理して表記化合物を得る。

【実施例172】

【0341】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2NH C(O)-(4-モルホリニル)$

実施例100から得られる化合物(564 mg, 0.58 mmol)をTHF(6 mL)中においてN-メチルピペリジン(73 μ L, 0.58 mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(73 μ L, 0.58 mmol)と共に、室温で5分間攪拌し、次に還流温度で3時間攪拌する。攪拌溶液を室温まで冷却し、モルホリン(157 μ L, 1.8 mmol)で処理する。混合液を20 $\times$ 300 mmのカラム(YMC15 μ , 60 $\cdot$ 球状SiO₂)によるHPLCにて、ヘキサン:アセトン(1:1)、次にヘキサン:アセトン(2:3)により段階的に溶離して表記化合物を得る。

【実施例173】

【0342】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2NH C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} =$ フェニル

実施例100から得られる化合物を実施例172と同様に活性化し、次にモルホリンの代わりにアニリンで処理して表記化合物を得る。

【実施例174】

【0343】

式VII: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O; R^6 と R^7 は一緒になって = O; X と Y は一緒になって = O; $R^8 = -OCH_2NH C(O)$ フェニル

実施例100から得られる化合物を実施例172と同様に活性化し、次にモルホリンの代わりに安息香酸で処理し、混合物を加熱する。シリカゲルによるクロマトグラフィーによって精製して表記化合物を得る。

【実施例175】

10

20

30

40

50

【 0 3 4 4 】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2NH$
 $C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = CH_2CH_2CH_2OH$

実施例 1 0 0 から得られる化合物を実施例 1 7 2 と同様に活性化し、次にモルホリンの代わりに 3 - アミノプロパノールで処理して表記化合物を得る。

【 実施例 1 7 6 】

【 0 3 4 5 】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 6$ - カルボメトキシメチルメルカプトプリン
 ヒドラジド - イル

実施例 1 0 0 から得られる化合物を実施例 1 0 1 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 6 - カルボメトキシメチルメルカプトプリンヒドラジドで処理して表記化合物を得る。

【 実施例 1 7 7 】

【 0 3 4 6 】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4}$ と $R^{2,5}$ は一緒になって次の基 : $-CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2-$ を形成する

実施例 1 0 0 から得られる化合物を実施例 1 0 1 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりにチオモルホリンで処理して表記化合物を得る。

【 実施例 1 7 8 】

【 0 3 4 7 】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = CH_2CH_2-(4-F-フェニル)$

実施例 1 0 0 から得られる化合物を実施例 1 0 1 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 4 - フルオロフェネチルアミンで処理して表記化合物を得る。

【 実施例 1 7 9 】

【 0 3 4 8 】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 4-Cl-フェニル$

実施例 1 0 0 から得られる化合物を実施例 1 0 1 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 4 - クロロアニリンで処理して表記化合物を得る。

【 実施例 1 8 0 】

【 0 3 4 9 】

式 V I I : $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = OH$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$; $R^{2,4} = H$; $R^{2,5} = 4-(OCH_3)-フェニル$

実施例 1 0 0 から得られる化合物を実施例 1 0 1 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 4 - メトキシアニリンで処理して表記化合物を得る。

【 実施例 1 8 1 】

【 0 3 5 0 】

10

20

30

40

50

式ⅤⅠⅠ： $R^1 = CH_3$ ； $R^2 = R^9 = H$ ； $R^3 = OH$ ； R^4 と R^5 は一緒になって＝
 O ； R^6 と R^7 は一緒になって＝ O ； X と Y は一緒になって＝ O ； $R^8 = -OCH_2C(O)NR^{2,4}R^{2,5}$ ； $R^{2,4} = H$ ； $R^{2,5} = 3-I-フェニル$

実施例 100 から得られる化合物を実施例 101 と同様に活性化し、次に N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンの代わりに 3 - ヨードアニリンで処理して表記化合物を得る。

【実施例 182】

【0351】

式ⅤⅠⅠ： $R^1 = CH_3$ ； $R^2 = R^9 = H$ ； $R^3 = OH$ ； R^4 と R^5 は一緒になって＝
 O ； R^6 と R^7 は一緒になって＝ O ； X と Y は一緒になって＝ O ； $R^8 = -OCH_2C(O)O-CH_2-[(1R)-(+) - アルファピネン - 10 - イル]$

(a) 頭上攪拌機を備える 2 リットル三口丸底フラスコにジエチルエーテル (800 mL)、クロロアセチルクロライド (40 mL, 0.5 mol) および (1R) - (-) - ノポール (85.3 mL, 0.5 mol) を仕込んだ。0 において、トリエチルアミン (69.5 mL, 0.5 mol) を 15 分間で滴下して加えた。0 で 1 時間攪拌後、混合物を室温まで温め、18 時間攪拌した。混合物をブフナー漏斗を通して減圧濾過し、白色ケーキをエーテル (2 × 200 mL) で抽出した。濾過物を 0.5 N HCl (500 mL)、水 (500 mL) およびブライン (500 mL) で続けて洗った。有機物を乾燥 (Na₂SO₄) 後、混合物を濾過し、濃縮して淡黄褐色油状物 (104 g) を得た。得られたノポールクロロアセテートは次の工程で用いるのに十分に純粋であった。

【0352】

(b) ヨー化ナトリウム (20.1 g, 134 mmol) をアセトン (55 mL) 中で 5 分間還流し、室温まで冷却した。工程 (a) からのノポールクロロアセテート (5.85 g, 24.17 mmol) を添加し、反応液を 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られたスラリーを水 (30 mL) と酢酸エチル (20 mL) とに分配した。水性部分を、さらなる酢酸エチル (20 mL) で抽出した。合せた有機分を飽和重炭酸ナトリウム (30 mL) および 10 % 重亜硫酸ナトリウム (30 mL) で続けて洗い、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下に濃縮して琥珀油 (7 g) を得た。得られるノポールヨードアセテートは次の工程で使用するのに十分に純粋であった。

【0353】

(c) ラパミシン (2.9 g, 3.16 mmol) および工程 (b) からのノポールヨードアセテート (5.70 g, 17.1 mmol, 5.4 当量) をアセトニトリル (1.5 mL) に溶解する。均質溶液が得られた後、それを 0 に冷却し酸化銀 (I) (3.13 g, 13.4 mmol) を少しずつ (15 分間で) 添加する。氷を少しずつ溶かすことにより溶液を室温まで昇温し、5 日間攪拌する。反応液をジエチルエーテルで希釈し、シリカゲル (70 ~ 230 メッシュ、20 mL) 上に注ぎ、自然乾燥する。吸着したシリカを新しいシリカ (70 ~ 230 メッシュ、100 mL) 上に層状にのせ、塩化メチレン (150 mL)、塩化メチレン：アセトニトリル (9 : 1, 450 mL ; 3 : 1, 300 mL ; 1 : 1, 200 mL) およびアセトン (200 mL) で溶離する。フラクション 50 mL を収集する。生成物を含むフラクションを溜め、濃縮し、シリカによる HPLC においてヘキサン：アセトン (3 : 1) で溶離することにより更に精製し純粋な表記化合物を得る。

【実施例 183】

【0354】

式ⅤⅠⅠ： $R^1 = CH_3$ ； $R^2 = R^9 = H$ ； $R^3 = OH$ ； R^4 と R^5 は一緒になって＝
 O ； R^6 と R^7 は一緒になって＝ O ； X と Y は一緒になって＝ O ； $R^8 = -OCH_2C(O)O-CH_2-[4-ニトロフェニル]$

(a) 頭上攪拌機を備える 2 リットル三口丸底フラスコにジエチルエーテル (800 mL)、クロロアセチルクロライド (40 mL, 0.5 mol) および 4 - ニトロベンジルアルコール (76.5 g, 0.5 mol) を仕込み、0 に冷却した。トリエチルアミ

10

20

30

40

50

ン (69 . 5 m L , 0 . 5 m o l) を 15 分間 で 滴下 し て 加 え た。0 で 1 時 間 攪 拌 後、混合物を室温まで温め、18時間攪拌した。混合物をブフナー漏斗を通して減圧濾過し、白色ケーキをエーテル (2 × 200 m L) で抽出した。濾過物を 0 . 5 N H C l (500 m L)、水 (500 m L) およびブライン (500 m L) で続けて洗った。有機物を乾燥 (N a₂ S O₄) 後、混合物を濾過し、濃縮して淡黄褐色油状物 (74 . 8 g) を得た。粗生成物をジエチルエーテルから再結晶した。融点 71 ~ 72 。

【 0355 】

(b) ヨウ化ナトリウム (39 . 5 g , 260 m m o l) をアセトン (104 m L) 中で3分間還流し、室温まで冷却した。工程 (a) からの 4 - ニトロベンジルクロロアセテート (10 . 7 g , 47 m m o l) を添加し、反応液を30分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られたスラリーを水 (50 m L) と酢酸エチル (50 m L) とに分配した。水相を、さらなる酢酸エチル (50 m L) で抽出し、合せた有機分を飽和重炭酸ナトリウム (2 × 50 m L) およびブライン (50 m L) で続けて洗った。有機分を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下に濃縮して純粋な生成物 (15 . 6 g) を得た。

10

【 0356 】

(c) ラパミシン (5 . 8 g , 6 . 3 m m o l) および工程 (b) からの 4 - ニトロベンジルヨードアセテート (15 . 6 g , 48 . 6 m m o l , 7 . 7 当量) をアセトニトリル (2 . 5 m L) に溶解する。均質溶液が得られた後、それを 0 に冷却し酸化銀 (I) (5 . 9 g , 25 . 6 m m o l) を少しずつ (15 分間 で) 添加する。氷を少しずつ溶かすことにより溶液を室温まで昇温し、5日間攪拌する。反応液をジエチルエーテル (25 m L) で希釈し、シリカゲル (70 ~ 230 メッシュ、40 m L) 上に注ぎ、自然乾燥する。吸着したシリカを新しいシリカ (70 ~ 230 メッシュ、200 m L) 上に層状にのせ、塩化メチレン (500 m L)、塩化メチレン : アセトニトリル (9 : 1 , 400 m L ; 6 : 1 , 300 m L ; 3 : 1 , 1000 m L ; 1 : 1 , 500 m L ; 1 : 2 , 300 m L) で続けて溶離する。フラクション 100 m L を収集する。所望の生成物を含むフラクション (C H₂ C l₂ : C H₃ C N = 3 : 1) を溜め、減圧下に濃縮して表記化合物を得る。

20

【 実施例 184 】

【 0357 】

式 V I I : $R^1 = C H_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = O H$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = - O C H_2 C (O) N R^{24} R^{25}$; $R^{24} = - (C H_2)_2 N (C H_2 C H_2)_2 O$; $R^{25} = - C H_2 C H_2 O H$

30

実施例 101 に記載の手順により、N - ベンジル - O - メチルヒドロキシルアミンを N , N - [2 - ヒドロキシエチル] [2 - (4 - モルホリノ) - エチル] アミンに代えて表記化合物を合成する。

【 実施例 185 】

【 0358 】

式 V I I : $R^1 = C H_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = O H$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = 2 , 3 , 4 , 6$ - テトラ - O - アセチル - ベータ - D - グルコピラノシロキシ

40

アセトニトリル (1 m L) 中のアルファ - D - グルコピラノシルプロミドテトラアセテート (2 . 46 g , 6 m m o l) およびラパミシン (913 m g , 1 . 0 m m o l) を、0 で、A g₂ O (928 m g , 4 m m o l) で処理する。混合液を室温まで温め、5日間攪拌する。シリカゲルによるクロマトグラフィーにより混合液を精製して表記化合物を得る。

【 実施例 186 】

【 0359 】

式 V I I : $R^1 = C H_3$; $R^2 = R^9 = H$; $R^3 = O H$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $R^8 = 2 , 3 , 4 , 6$

50

- テトラ - O - アセチル - ベータ - D - グルコピラノシロキシ

無水塩化メチレン (1 5 0 m L) 中のアルファ - D - グルコピラノシルプロミドテトラアセテート (1 . 2 3 g , 3 m m o l) 、ラバミシン (9 1 3 m g , 1 . 0 m m o l) および粉碎 4 分子篩 (2 g) を、 - 7 8 で、 AgCO_3 (1 . 7 g , 1 0 m m o l) および続いて $\text{Ag}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)$ (2 5 7 m g , 1 . 0 m m o l) で処理する。混合液を 8 時間で室温まで温め、さらに 5 時間攪拌する。シリカゲルによるクロマトグラフィーにより混合液を精製して表記化合物を得る。

【実施例 1 8 7】

【0 3 6 0】

式 V I I : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{R}^9 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{OH}$; R^4 と R^5 は一緒になって = O ; R^6 と R^7 は一緒になって = O ; X と Y は一緒になって = O ; $\text{R}^8 = -\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CCl}_3$

10

実施例 1 8 3 に記載の手順により、p - ニトロベンジルアルコールを 2 , 2 , 2 - トリクロロエタノールに代えて表記化合物を調製する。

【実施例 1 8 8】

【0 3 6 1】

生物学的活性の生体外検定

本発明の化合物の免疫抑制活性を、キノ (K i n o , T .) らのトランスプランテーション・プロシーディングス (T r a n s p l a n t a t i o n P r o c e e d i n g s) , X I V (5) : 3 6 ~ 3 9 , 補遺 6 (1 9 8 7) に記載のヒトの混合リンパ球反応 (M L R) 検定を用いて決めた。本発明の化合物の *i n v i t r o* 免疫抑制活性は、ラットのリンパ節および脾臓細胞を用いて一方向同種異系混合白血球反応 (M L R) 検定により、次のように決めた：免疫応答細胞をブラウンノーウェイラット (B r o w n N o r w a y r a t s) (ハーラン・スプリング・ドーリー社 (H a r l a n S p r a g u e D a w l e y , I n c .) 、インジアナ州インディアナポリス在) のリンパ節から得、刺激細胞はルイスラット (L e w i s r a t s) (ハーラン・スプリング・ドーリー社 (H a r l a n S p r a g u e D a w l e y , I n c .) の脾臓から単離した。2 0 0 ~ 2 5 0 g のラットを CO_2 で窒息死させ、膝窩および腸間膜リンパ節または脾臓を滅菌解剖により取り出した。組織を、1 0 % の加熱不活性化牛胎児血清、2 m M の L - グルタミン、5 0 μ M の 2 - メルカプトエタノール、5 0 単位 / m L のペニシリン G および 5 0 μ g / m L のストレプトマイシン (完全 R P M I 培地) を加えた R P M I 1 6 4 0 中に置いた。組織を機械的に破壊し、破片を 1 $\times$ g で沈降させ、懸濁細胞を吸い出した。細胞懸濁液を 4 0 0 $\times$ g で 1 0 分間遠心分離し、免疫応答細胞を完全 R P M I 培地に 2 $\times$ 1 0 ⁶ 細胞 / m L の割合で再度懸濁させた。赤血球を除去するために、脾臓細胞を、p H 7 . 4 の 0 . 1 4 M NH_4Cl / 0 . 0 1 7 M トリス - H C l 溶解緩衝液に 2 分間懸濁させ、R P M I 1 6 4 0 と混合し、前述のように遠心分離した。次に、脾臓細胞を R P M I 1 6 4 0 中での遠心分離により 3 回洗った。その増殖能を抑制するために、脾臓細胞を、完全 R P M I 培地において 1 $\times$ 1 0 ⁷ 細胞 / m L の割合で懸濁させ、2 5 μ g / m L のマイトマイシン C の存在下に 3 7 で 3 0 分間培養した。マイトマイシン C で処理した脾臓細胞を R P M I 1 6 4 0 中での遠心分離により 3 回洗ってから、完全 R P M I 培地に 4 $\times$ 1 0 ⁶ 細胞 / m L の割合で懸濁させた。

20

30

40

【0 3 6 2】

M L R のために、1 $\times$ 1 0 ⁵ のリンパ節細胞を 5 $\times$ 1 0 ⁵ のマイトマイシン C 処理脾臓細胞と 0 . 2 m L の完全 R P M I 1 6 4 0 中で混合し、9 5 % 空気 / 5 % CO_2 雰囲気中、3 7 で 1 2 0 時間培養した。試験化合物をジメチルスルホキシドに 1 0 m L 溶解し、完全 R P M I 培地中に希釈し、2 5 μ L の試験化合物をリンパ節細胞に加えから、脾臓細胞を加えた。最後の 6 時間において、ウェル当たり 0 . 5 マイクロキュリーのトリチウム化チミジン (³ H - T d R ; デュポン・エヌイーエヌ・リサーチ・プロダクツ社 (D u P o n t N E N R e s e a r c h P r o d u c t s) 、マサチューセッツ州ボストン在) で細胞を標識した。細胞を減圧濾過によりガラス繊維フィルター上に捕捉し、フィ

50

ルターの放射能を M A T R I X 9600 ディレクトベータカウンタ (d i r e c t b e t a c o u n t e r) (パッカード・インストルメント社 (P a c k a R d I n s t r u m e n t C o m p a n y) 、コネチカット州メリデン在) で測定した。検定において 50 % 抑制 (I C ₅₀) を示す化合物濃度を計算するために、抑制データを対数計算一次関数にあてはめた。

【 0 3 6 3 】

以下の表 1 に示す検定の結果は、試験した化合物がナノモル濃度で効果的な免疫調節剤であることを示している。

【 0 3 6 4 】

【表 1】

10

表 1

混合リンパ球反応

実施例	ラットの M L R	I C ₅₀ (n M)
3	0 . 1 3	
1 0	0 . 0 3	
1 7	0 . 1 5	
3 8	0 . 0 3	
5 0	0 . 9 6	
3 9	0 . 1 4	
7 1	0 . 1 2	
7 2	0 . 9 9	
7 4	1 . 8 1	

20

30

【 0 3 6 5 】

本発明の化合物は、実施例に特定されているものを含むがそれらに限定されることはなく、哺乳類（特に人）において免疫抑制活性を有する。免疫抑制剤としては、本発明の化合物は、心臓、腎臓、肝臓、骨髄、皮膚、角膜、肺、脾臓、小腸 (i n t e s t i n u m t e n u e , s m a l l - b o w e l) 、肢、筋肉、神経、十二指腸、脾島細胞等のような臓器または組織の移植による拒否反応のような免疫仲介疾患；骨髄移植により引き起こされる移植片対宿主疾患；慢性間接リウマチ、全身エリテマトーデス、慢性リンパ球性甲状腺炎（橋本病）、多発性硬化症、重症筋無力症、I 型糖尿病、ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎等の自己免疫疾患；およびさらに H I V のような病原性微生物により引き起こされる伝染性疾患の治療および予防に有用である。H I V - 1、H I V - 2 および関連するレトロウイルス菌の特別の場合において、ウイルスの複製は T - 細胞の増殖機能に阻害するので、T - 細胞の増殖禁止はウイルスの複製を抑制する。更なる用途は、炎症性および過剰増殖性の皮膚病および免疫媒介疾患による皮膚への発現、例えば、乾せん、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎および更なる湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔せん、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じんましん、血管性水腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼そう、にきび、および円形脱毛症；種々の目の疾患（自己免疫性およびその他）、例えば、角結膜炎、春季結膜炎、ベーチェット病に係わるぶどう膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼球天疱瘡 (o c u l a r p e m p h i g u s) 、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブズ病

40

50

(Grave's ophthalmopathy)、フォークト - コヤナギ - ハラダ症候群、サルコイドーシス、等；喘息（例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃性喘息（dust asthma））、特に慢性または難治性喘息（例えば、末期喘息および気道過敏症）および気管支炎等のような疾患を含む可逆性閉塞性気道病；胃潰瘍および、虚血病および血栓症起因血管損傷のような粘膜および血管の炎症、の治療と予防を含む。さらに、過剰増殖性の血管疾患、例えば、内膜平滑筋細胞過形成、再狭窄および血管閉塞、特にその後の生物学的または機械的血管損傷を本発明の化合物により治療または予防することができる。他の治療し得る疾患は、限定されないが、腸虚血疾患、腸炎症疾患、壊死性腸炎、熱焼による腸損傷およびリユーコトリエン B₄ による疾患；腸の炎症 / アレルギー、例えば、セリアック病、直腸炎、好酸性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎；胃腸管から離れた症状を発現する食品性アレルギー性疾患（例えば、偏頭痛、鼻炎および湿疹）；腎臓疾患、例えば、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群および糖尿病性ネフロパシー；神経疾患、例えば、多発性筋炎、ギラン - バレー症候群、メニエール病、多発性神経炎（polyneuritis, multiple neuritis）、単神経炎および神経根障害；内分泌疾患、例えば、甲状腺機能亢進およびパセドウ病；血液疾患、例えば、赤芽球ろう、再生不良性貧血、低形成貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、顆粒球減少、悪性貧血、巨赤芽球性貧血および赤血球形成不全；骨疾患、例えば、骨粗しょう症；呼吸疾患、例えば、サルコイドーシス、肺線維症および特発性間質性肺炎；皮膚疾患、例えば、皮膚筋炎、尋常白斑、尋常魚鱗せん、光アレルギー感受性および皮膚 T 細胞リンパ腫；循環器疾患、例えば、動脈硬化、アテローム硬化、大動脈炎症候群、結接性多発動脈炎および心筋症；膠原病、例えば、強皮症、ヴェーゲナー肉芽腫症およびシェーグレン症候群；脂肪症；好酸球性筋膜炎；歯周疾患、例えば、歯肉、歯周、歯槽骨およびセメント質の疾患；ネフローゼ症候群、例えば、糸球体腎炎；脱毛予防または毛髪生長の提供および / または毛髪発生および毛髪成長の促進による男性型脱毛症または老人性脱毛症；筋ジストロフィー；膿皮症およびセザリー症候群；アディソン病；活性酸素に係わる疾患、例えば、保存または移植の際に生じる（心臓、肝臓、腎臓および消化管のような）臓器の虚血時再灌流損傷のような臓器損傷、または虚血疾患（例えば、血栓症および心臓損傷（cardiac infraction））；腸疾患、例えば、薬剤または照射による内毒素性ショック、偽膜性腸炎および大腸炎；腎臓疾患、例えば、虚血性急性腎不全および慢性腎不全；肺疾患、例えば、肺への酸素または薬剤（例えば、パラコートおよびブレオマイシン）により起こる中毒、肺ガンおよび肺気腫；目疾患、例えば、白内障、鉄症、網膜炎、色素沈着（pigmentosa）、老年黄斑変性、ガラス体瘢痕および角膜のアルカリ焼け；皮膚炎、例えば、多形紅斑、線状皮膚炎（linear IgA bullous dermatitis）およびセメント皮膚炎（cement dermatitis）；他の疾患、例えば、歯肉炎、歯周炎、敗血症、脾炎、環境汚染（例えば、空気汚染）により引き起こされる病気、老化、発癌、癌の転移および高山病；ヒスタミンまたはリユーコトリエン C₄ の放出により起こる疾患；ベーチェット病、例えば、腸、血管または神経のベーチェット病、また、口腔、皮膚、目、外陰、関節、精巣上体、肺、腎臓等に影響を与えるベーチェット病、を含む。さらに、本発明の化合物は、肝臓疾患、例えば、免疫原疾患（例えば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変および硬化性胆管炎のような慢性自己免疫性肝臓疾患）、部分肝臓切除、急性肝臓壊死（例えば、毒素、ウイルス性肝炎、ショックまたは窒息による壊死）、B 型ウイルス性肝炎、非 A・非 B 型肝炎、肝硬変（例えばアルコール性肝硬変）、および劇症肝不全、末期発症肝不全および「急性 - 慢性」肝不全（急性肝不全から慢性肝臓疾患に移行するもの）のような肝不全の治療および予防に有用であり、さらに、化学療法効果の増大、サイトメガロウイルス感染、特に HCMV 感染、抗炎症活性等のように有用な活性故に種々の疾患に有用である。

【0366】

さらに、本発明の化合物は、FK-506 対抗特性を有する。本発明の化合物は、このように免疫抑制の治療すなわち免疫抑制を含む疾患に用いることができる。免疫抑制を含

む疾患の例はA I D S、癌、老人性痴呆症、外傷（傷治癒、手術およびショックを含む）、慢性細菌感染、および特定の中央神経系疾患を含む。治療すべき免疫抑制は、免疫抑制性大環状化合物、例えば、F K - 5 0 6 のような12 - (2 - シクロヘキシル - 1 - メチルビニル) - 13, 19, 21, 27 - テトラメチル - 11、28 - ジオキサ - 4 - アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコス - 18 - エン、またはラバミシンの過剰投与により引き起こすことができる。そのような薬剤の摂取を忘れたことを分かったときにその薬剤を患者が過剰に投与することは極めてよくあることであり、激しい副作用を導き得る。

【0367】

本発明の化合物が増殖性疾患を治療する能力は、バンチマン (Bunchman E T) とブルックシャー (C A Brookshire) の Transplantation Proceed. 23 967 ~ 968 (1991); ヤマギシ (Yamagishi) らの Biochem. Biophys. Res. Comm. 191 840 ~ 846 (1993); およびシチリ (Shichiri) らの J. Clin. Invest. 87 1867 ~ 1871 (1991) に記載された方法により示すことができる。増殖性疾患は、平滑筋増殖、全身性硬化、肝硬変、成人呼吸促進症候群、特発性心筋症、紅斑性狼瘡、糖尿病網膜症または他の網膜症、乾癬、強皮症、前立腺肥大、心臓肥厚、動脈損傷または他の血管の病的狭窄に続いて起こる再狭窄、を含む。

【0368】

本発明の水性液状組成物は、自己免疫疾患（例えば、円錐角膜、角膜炎、角膜上皮ジストロフィー、白斑、モーレン潰瘍、スクレヴィティス (scleritis) およびグレーブス眼障害を含む）および角膜移植の拒否反応のような種々の目の疾患の治療および予防に特に有用である。

【0369】

前記のまたは他の治療に用いるとき、治療有効量の本発明の化合物の一つを、純粋な形で、またはそのような形状が存在する場合には薬学的に許容される塩、エステルまたはプロドラッグの形で用いることができる。また、その化合物は、所望の化合物を一種またはそれ以上の薬学的に許容される添加剤と組み合わせて含む薬剤組成物として投与することができる。本発明の化合物の「治療有効量」という表現は、いかなる医療的治療にも適用し得る合理的な利益/危険比で疾患を治療するために十分な量の化合物を意味する。しかしながら、本発明の化合物および組成物の合計の一日の使用量は、しっかりした医学的判断のできる担当医師により決められる。特定の患者に対する特定の治療有効量水準は、治療すべき疾患およびその疾患の重篤度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全身状態、性別および食事；投与の時間、投与の経路、用いられる特定の化合物の排出速度；治療期間；用いられる特定の化合物と組み合わせてまたは一緒に用いられる薬剤；および医学分野において良く知られている要因を含む種々の要因に依存する。例えば、所望の治療効果を達成するのに要求されるよりも少ない水準で化合物の投与を始め、所望の効果が達せられるまで投与量を次第に増やすことは当業者の技術範囲に充分収まるものである。

【0370】

ヒトまたは下等動物に投与される本発明の化合物の一日の合計投与量は、約0.001 ~ 約3 mg / kg / 日であってよい。経口投与のためには、より好ましい投与量は約0.005 ~ 約1.5 mg / kg / 日であってよい。要すれば、一日の有効投与量は、投与のために複数回に分けてよく、従って、投与一回分の組成物は一日の投与量とする量またはその約数量を含み得る。

【0371】

本発明の薬剤組成物は、本発明の化合物および薬学的に許容されるキャリアまたは添加剤を含み、それは、経口的に、直腸から、非経口的に、槽内に、腔内に、腹腔内に、（粉末、軟膏、ドロップまたは経皮パッチとして）局部に、ほおに含んで、または口腔もしくは鼻孔用スプレーとして投与することができる。「薬学的に許容されるキャリア」という

表現は、非毒性の固形、半固形または液状の充填剤、希釈剤、カプセル化材料または任意のタイプの調製助剤を意味する。ここで用いられる「非経口」という用語は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下および関節内への注射および注入を含む投与様式を意味する。

【0372】

非経口注射のための本発明の薬剤組成物は、薬学的に許容される滅菌水性または非水性溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン、および使用直前に滅菌注射可能溶液または分散液に再構成される滅菌粉末を含む。適当な水性および非水性のキャリア、希釈剤、溶媒またはビヒクルは、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、ポリレングリコール、ポリエチレングリコール等）、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの適当な混合物、植物油（オリーブ油のような）、オレイン酸エチルのような注射可能な有機エステルを含む。例えば、レシチンのようなコーティング材料の使用、分散液の場合には要求される粒子寸法の維持、および界面活性剤の使用により、適当な流動性を維持することができる。

10

【0373】

これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤のような補助剤を含むこともできる。微生物の影響は、種々の抗菌性および抗真菌性薬剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等を含めることにより防止される。糖類、塩化ナトリウム等の等張剤を含むことが好ましい場合もある。注射可能薬剤の吸収は、アルミニウムモノステアレートおよびゼラチンのような吸収を遅延させる薬剤を含めることにより遅延させることができる。

20

【0374】

ある場合には、薬剤の効果を遅延させるために、皮下または筋肉内注射の薬剤の吸収を遅くすることが望ましい。これは、水溶性が乏しい結晶性またはアモルファス材料の液状懸濁液を用いることにより達成することができる。薬剤の吸収速度は、結晶寸法および結晶形に従う溶解速度に依存する。また、非経口投与された薬剤の吸収は、薬剤を油ビヒクル中に溶解または懸濁させることにより遅延する。

【0375】

注射可能な貯蔵物（depot form）は、ポリラクチド-ポリグリコシドのような生物分解性ポリマー中の薬剤のマイクロカプセル化マトリクスを形成することによりつくられる。薬剤とポリマーとの比および用いる特定のポリマーの種類により、薬剤の放出速度を制御することができる。他の生物分解性ポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）を含む。注射可能な貯蔵組成物は、体の細胞と相溶性のあるリポソームまたは微細エマルジョンに薬剤を捕捉することによっても調製される。

30

【0376】

注射可能組成物は、細菌保持フィルターを通す濾過により、または、使用直前に滅菌水または他の滅菌注射可能媒体中に溶解または分散することのできる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み入れることにより滅菌することができる。

【0377】

経口投与のための固体投与形状はカプセル、錠剤、丸剤、粉末および顆粒を含む。そのような固体投与形状において、活性化合物は少なくとも一種の不活性な薬学的に許容される添加剤またはキャリア、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ジカルシウム、および/または、a) 充填剤または増量剤、例えば、澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアラビアゴム、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカの澱粉、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、第4級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、h) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ、およびi) 滑剤、例えば、タルク、ステ

40

50

アリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物、と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、投与形状において緩衝剤も含み得る。

【0378】

類似の固形組成物は、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコール等を用いる軟充填または硬充填ゼラチンカプセル中において充填剤として用いることもできる。

【0379】

錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒の固形投与剤は、薬剤調製分野において良く知られている腸溶性コーティングおよび他のコーティングのようなコーティングおよび外殻を用いて調製することができる。それらは要すれば乳白剤を含んでよく、腸管の特定の部分において、要すれば遅延して、活性成分のみをまたは選択的に放出するような組成物とすることもできる。使用することのできる埋封組成物の例はポリマー材料およびワックスを含む。

10

【0380】

活性化合物は、適当な場合には前述の添加剤の一種またはそれ以上を用いてマイクロカプセル化された状態とすることもできる。

【0381】

経口投与のための液状投与形状は、薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、エリキシル剤を含む。活性化合物に加えて、液状投与剤は、当分野において一般的に用いられる不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、たとえばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実油、アメリカホドイモ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタン脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含んでよい。

20

【0382】

不活性希釈剤以外に、経口組成物は補助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤および沈殿防止剤、甘味、風味および芳香付与剤を含むこともできる。

30

【0383】

懸濁液は、活性化合物に加えて沈殿防止剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルローズ、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物を含んでよい。

【0384】

局部投与は、皮膚または、肺および目の表面を含む粘膜への投与を含む。吸入用を含む局部投与のための組成物は、加圧または非加圧乾燥粉末として調製することができる。非加圧粉末組成物において、細かく粉碎した状態の活性成分は、例えば直径100ミクロンまでの寸法の粒子を含むより寸法の大きな薬学的に許容される不活性キャリアと混合して用いることができる。適当な不活性キャリアはラクトースのような糖類を含む。望ましくは、活性成分の少なくとも95重量%の粒子が0.01~10μmの範囲の有効粒子寸法を有する。

40

【0385】

また、組成物は加圧し、窒素または液化ガス噴射剤のような加圧ガスを含んでよい。液化噴射剤媒体および実際の全体の組成物は、活性成分が実質的な程度にそこに溶解しないようなものであることを好ましい。加圧組成物は界面活性剤を含んでもよい。界面活性剤は液状または固形の非イオン性界面活性剤、または固形のアニオン性界面活性剤であってよい。固形のアニオン性界面活性剤をナトリウム塩の状態で用いることが好ましい。

【0386】

50

局部投与のさらなる形態は目への、自己免疫疾患、アレルギー性または炎症性疾患、および角膜移植のような免疫に係わる疾患の治療のためのものである。本発明の化合物は、化合物が角膜および目の内部領域、例えば、前眼房、後眼房、ガラス体、房水、ガラス体液、角膜、虹彩／毛様体、レンズ、脈絡膜／網膜、および強膜を貫通するように化合物の目の表面への接触が十分な時間維持されるように、薬学的に許容される眼球用ビヒクルに分散される。

【0387】

直腸または膣投与のための組成物は、好ましくは、室温で固形であるが体温では液状であり従って直腸または膣腔において溶解し活性成分を放出するような力カオ脂、ポリエチレングリコールまたは座薬ワックスのような好適な非刺激性補助剤またはキャリアと本発明の化合物を混合することにより調製することができる座薬である。

10

【0388】

本発明の化合物は、リボソームの形状で投与することもできる。当分野において知られているように、リボソームは通常、リン脂質または他の脂質物質から誘導される。リボソームは、水性媒体中に分散されている単層または複層水和液状結晶により形成される。リボソームを形成することのできる任意の非毒性の生理学的に許容される且つ代謝可能な脂質を用いることができる。リボソーム形状の本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、防腐剤、補助剤等を含み得る。好ましい脂質は、いずれも天然または合成のリン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）である。リボソームを形成するための方法は当分野において知られている。例えば、プレスコット（Prescott）編、メソズ・イン・セル・バイオロジー（Methods in Cell Biology）、第XIV巻、アカデミック・プレス（Academic Press）、ニューヨーク州ニューヨーク在、（1976）、p33以下を参照されたい。

20

【0389】

前述の前記詳細な記載および添付の実施例は単に説明のためであって本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の範囲は添付の請求の範囲およびその同等内容と定義されたと解される。開示された態様への種々の変化および修正は当業者に明白である。そのような変化および修正は、化学構造、置換基、誘導體、中間体、合成物、製剤および／または本発明の使用方法を限定することなく、本発明の精神および範囲から離れることなく設けることができる。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
	A 6 1 K 31/444	
(74)代理人 100103920 弁理士 大崎 勝真		
(74)代理人 100124855 弁理士 坪倉 道明		
(72)発明者 ヤット・サン・オアー アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティビル、ウエリントン・アベニュー・1 1 0 7		
(72)発明者 ジエイ・アール・ラリー アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティビル、メイフェア・1 0 2 1		
(72)発明者 ロルフ・ワグナー アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 3 1、ガーニー、オールド・ファーム・レイン・6 2 9 3		
F ターム(参考) 4C072 AA03 BB03 CC01 CC12 DD08 EE09 FF07 GG01 GG07 HH01 UU01 4C086 AA01 AA02 AA03 CB25 MA01 MA04 NA14 ZB07		