

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-514802
(P2025-514802A)

(43)公表日 令和7年5月9日(2025.5.9)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 H	5/10 (2006.01)	C 0 7 H	5/10	C S P	4 C 0 5 7
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00		4 C 0 8 6
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04		
A 6 1 K	31/7004(2006.01)	A 6 1 K	31/7004		
A 6 1 K	31/403(2006.01)	A 6 1 K	31/403		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全306頁)
(21)出願番号	特願2024-562083(P2024-562083)	(71)出願人	507044516	(72)発明者 マイアーズ, アンドリュウ, ジー. アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 8、ケンブリッジ、マサチューセ ッツ アヴェニュー 1 3 5 0、ケア オブ ハーバード ユニバーシティ スミス セ ンターズスイート 7 2 7	
(86)(22)出願日	令和5年4月19日(2023.4.19)		プレジデント アンド フェローズ オブ ハーバード カレッジ		
(85)翻訳文提出日	令和6年12月23日(2024.12.23)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 8, ケンブリッジ, クインシー ストリート 1 7		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/019059		110003971		
(87)国際公開番号	WO2023/205206	(74)代理人	弁理士法人葛和国際特許事務所		
(87)国際公開日	令和5年10月26日(2023.10.26)	(72)発明者	マイアーズ, アンドリュウ, ジー. アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 8、ケンブリッジ、マサチューセ ッツ アヴェニュー 1 3 5 0、ケア オブ ハーバード ユニバーシティ スミス セ ンターズスイート 7 2 7	(72)発明者 ウー, ケルビン	
(31)優先権主張番号	63/332,993				
(32)優先日	令和4年4月20日(2022.4.20)			最終頁に続く	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES, FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 リンコサミドおよびその使用

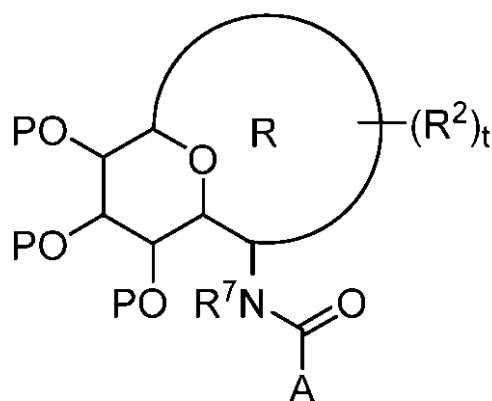
(57)【要約】
提供されるのは、感染性疾患の処置および予防のために有用な化合物である。化合物の構造は、アミノオクトース（ノーザン）およびアミノ酸（サザン）領域において修飾されたリンコサミド類似体である。また提供されるのは、リンコサミド化合物を調製するための方法、リンコサミド化合物を含む医薬組成物、および開示されたリンコサミド化合物を使用して感染性疾患を処置する方法である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

P の各出現は、独立して水素または保護基であり；

A は、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアラルキルであり；

R⁷ は、水素または非置換アルキルであり；

R は、ヘテロシクリルであり；

R² の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のカルボシクリルアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘトアラルキル、窒素原子に付着されている場合は窒素保護基、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、 $-NR^AC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AC(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AS(O)_2R^A$ 、 $-OS(O)_2R^A$ 、または $-S(O)_2R^A$ であるか；あるいは2つのR²基は、連結されて、置換もしくは非置換のカルボシクリル環、置換もしくは非置換のアリール環、置換もしくは非置換のヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し；

t は、0～12であり；ならびに

R^A の各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のカルボシクリルアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘトアラルキル、窒素原子に結合する場合は窒素保護基、酸素原子に結合する場合は酸素保護基、または硫黄原子に結合する場合は硫黄保護基であるか、または2つのR^A基は、連結されて、置換もしくは非置換のヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成する、

前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

A が、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

A が、置換もしくは非置換ヘテロシクリルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

A が、置換もしくは非置換の 4～8 員の単環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換の縮合二環式ヘテロシクリルである、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

10

【請求項 5】

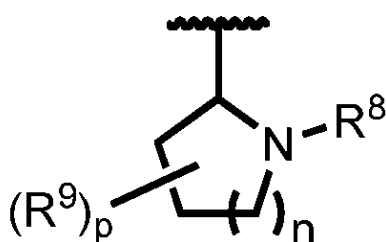
A が、置換もしくは非置換の 4～8 員の単環式ヘテロシクリルである、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、

A は、式：

【化 2】



20

のものであり、式中：

n は、1、2、または 3 であり；

R⁸ は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-S(O)_2R^A$ 、または窒素保護基であり；

30

R⁹ の各出現は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラールキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアラールキル、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、 $-NR^AC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AC(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AS(O)_2R^A$ 、 $-OS(O)_2R^A$ 、または $-S(O)_2R^A$ であり；ならびに

40

p は、0～4 である、

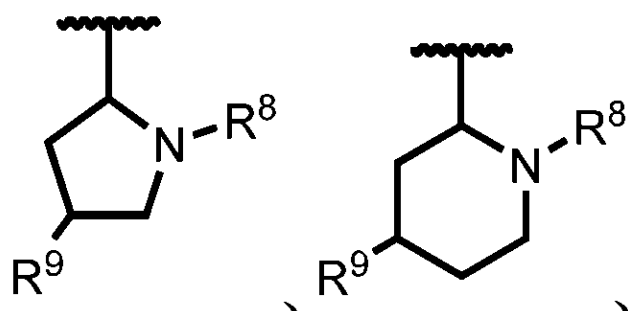
前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7】

A が、式：

50

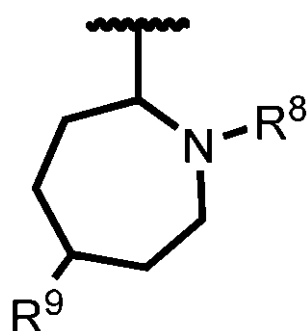
【化 3】



10

または

【化 4】



20

のものである、請求項 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8】

A が、置換もしくは非置換の縮合二環式ヘテロシクリルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

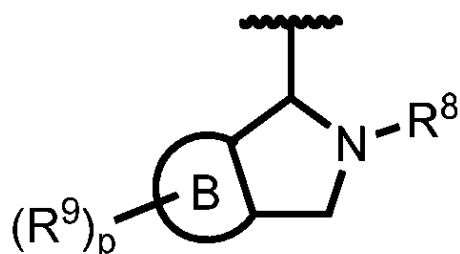
【請求項 9】

請求項 1 ～ 4 または 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、

30

A は、式：

【化 5】



40

のものであり、式中：

B は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり；

R⁸ は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-S(O)_2R^A$ 、または窒素保護基であり；

50

R^9 の各出現は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアラルキル、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、 $-NR^AC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AC(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AS(O)_2R^A$ 、 $-OS(O)_2R^A$ 、または $-S(O)_2R^A$ であるか；あるいは2つの R^9 基は、連結されて、置換もしくは非置換のヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換のカルボシクリル環を形成し；ならびに

10

p は、0～4である、

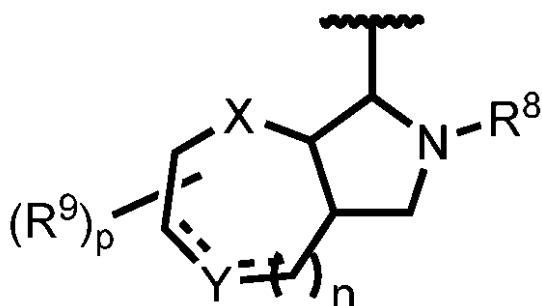
前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項10】

請求項9に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、

A は、式：

【化6】



20

のものであり、式中：

X は、 O 、 S 、 NR^9 または $C(R^9)_2$ であり；

Y は、 O 、 S 、 N 、 NR^9 、 $C(R^9)_2$ 、 CR^9 、 CH_2 、または CH であり；

n は、0 または 1 であり；

p は、0～4 であり；ならびに

【化7】

==

は、単結合または二重結合を表す、

前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項11】

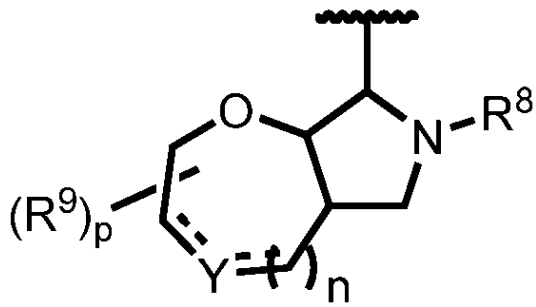
A が、式：

30

40

50

【化 8】



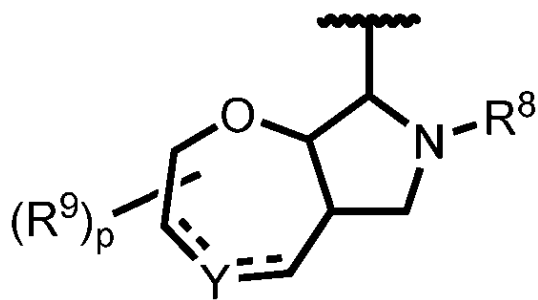
10

のものである、請求項 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 12】

A が、式：

【化 9】



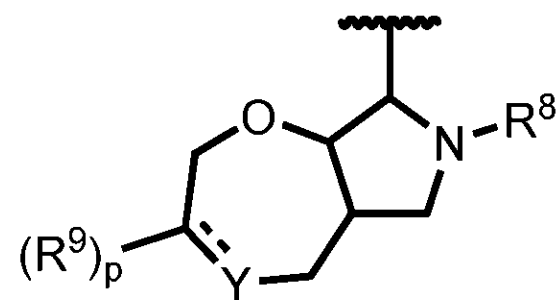
20

のものである、請求項 10 または 11 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 13】

A が、式：

【化 10】



40

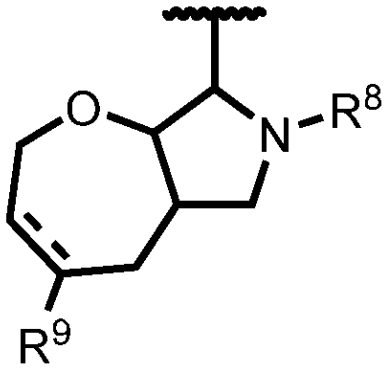
のものである、請求項 10 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 14】

A が、式：

50

【化 1 1】



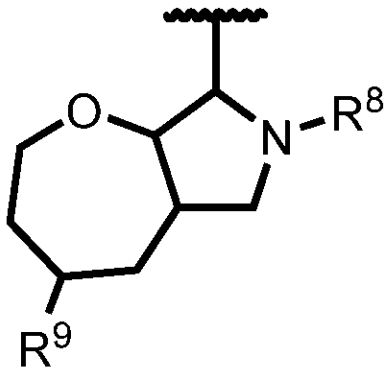
10

のものである、請求項 9 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 5】

A が、式：

【化 1 2】



20

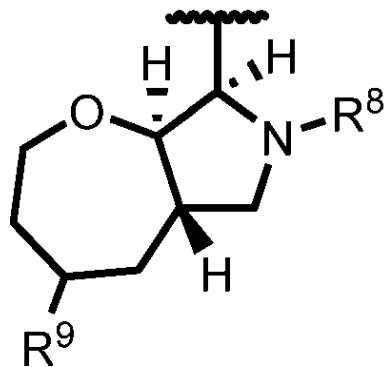
のものである、請求項 9 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

30

【請求項 1 6】

A が、式：

【化 1 3】



40

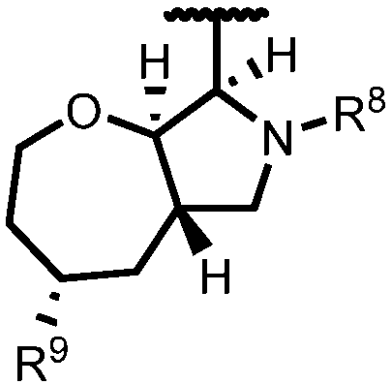
のものである、請求項 9 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 7】

A が、式：

50

【化 1 4】



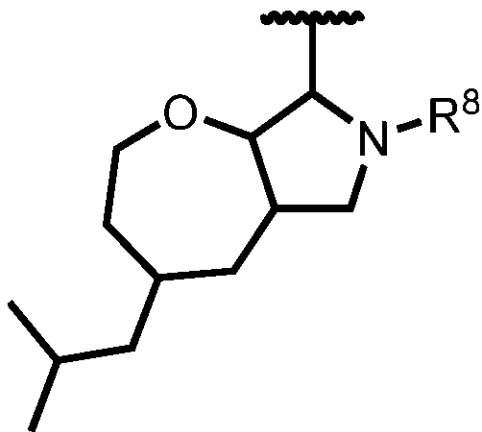
10

のものである、請求項 9 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 8】

A が、式：

【化 1 5】



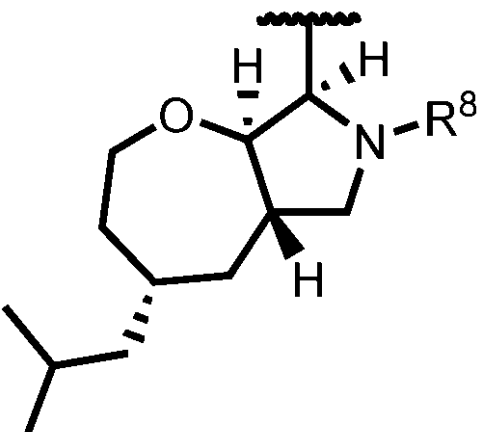
20

のものである、請求項 9 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 9】

A が、式：

【化 1 6】



40

50

のものである、請求項 1～4 または 8～18 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 20】

R⁷ が、水素である、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 21】

R⁸ が、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、または -C(=O)R^A である、請求項 6～20 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 22】

R⁸ が、水素または置換もしくは非置換アルキルである、請求項 6～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 23】

R⁸ が、水素またはメチルである、請求項 6～22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 24】

R⁸ が、水素である、請求項 6～23 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 25】

R⁸ が、メチルである、請求項 6～23 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 26】

R⁹ が、置換もしくは非置換アルキルである、請求項 6～25 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 27】

R⁹ が、置換もしくは非置換の C₁～6 アルキルである、請求項 6～26 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 28】

R⁹ が、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、または -CH(CH₃)₃ である、請求項 6～26 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 29】

R⁹ が、-CH₂CH(CH₃)₂ である、請求項 6～28 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 30】

各 P が、水素である、請求項 1～29 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 31】

R が、6～14 員のヘテロシクリルである、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 32】

R が、8～12 員のヘテロシクリルである、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 33】

R が、9～12 員のヘテロシクリルである、請求項 1～32 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 34】

R が、9～11 員のヘテロシクリルである、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 35】

R が、11員のヘテロシクリルである、請求項1～34のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項36】

R が、10員のヘテロシクリルである、請求項1～34のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項37】

R が、その環中に、少なくとも1つの不飽和結合を含む、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項38】

R が、その環中に、に少なくとも1つの不飽和炭素－炭素結合を含む、請求項1～37のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

10

【請求項39】

R が、その環中に、酸素に加えて少なくとも1つのヘテロ原子を含む、請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項40】

R が、その環中に、少なくとも1個の硫黄原子を含む、請求項1～39のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項41】

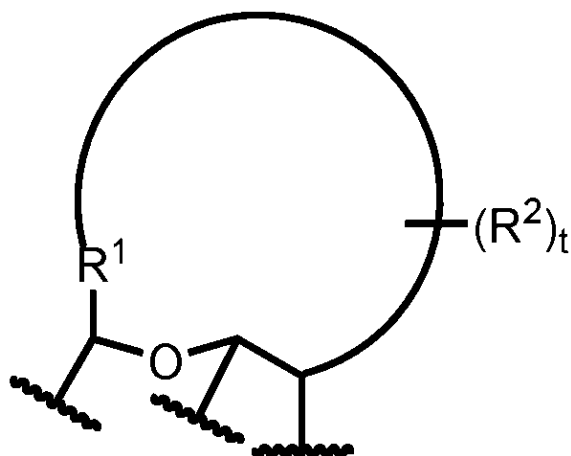
R が、その環中に、1つの硫黄原子を含む、請求項1～40のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

20

【請求項42】

R が、式：

【化17】



30

のヘテロシクリルであり、

式中、 R^1 は、 $-NR_2-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ である、

40

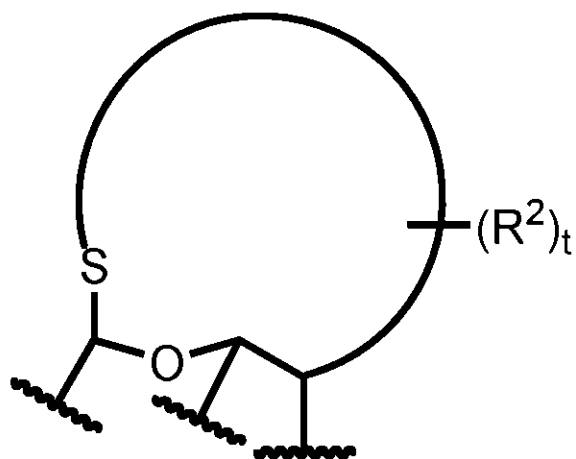
請求項1～40のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項43】

R が、式：

50

【化 1 8】



10

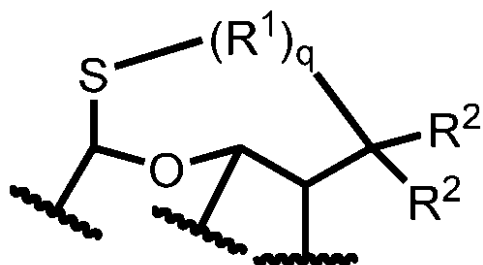
のヘテロシクリルである、
請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4 4】

R が、式：

【化 1 9】

20



のヘテロシクリルであり、

30

式中、各 R^1 は、独立して、結合、 $-CR_2R_2-$ 、 CR_2 、 C 、 N 、 $-NR_2-$ 、 $-O-$ 、または S であり； q は、3 ～ 6 である、

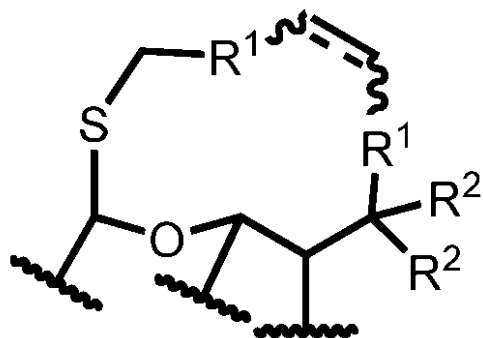
請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4 5】

R が、式：

【化 2 0】

40



のヘテロシクリルであり、

式中：

各 R^1 は、独立して、結合または $-CR^2R^2-$ であり；および

50

【化 2 1】

==

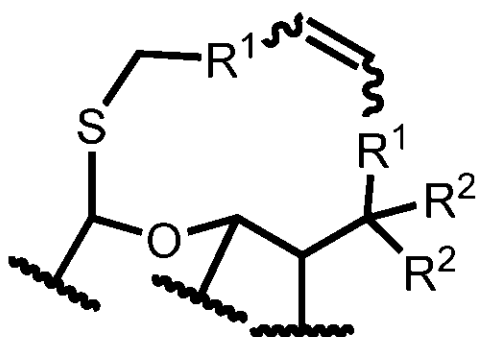
は、単結合または二重結合を表す、

請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4 6】

R が、式：

【化 2 2】



10

20

のヘテロシクリルであり、

式中：

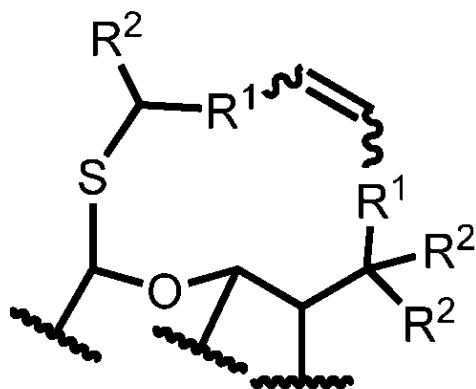
各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ である、

請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4 7】

R が、式：

【化 2 3】



30

40

のヘテロシクリルであり、

式中：

各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ である、

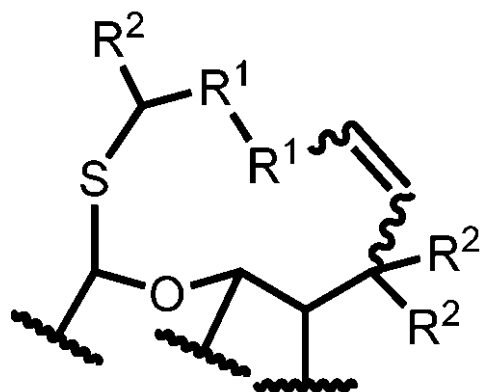
請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4 8】

R が、式：

50

【化 2 4】



10

のヘテロシクリルであり、

式中：

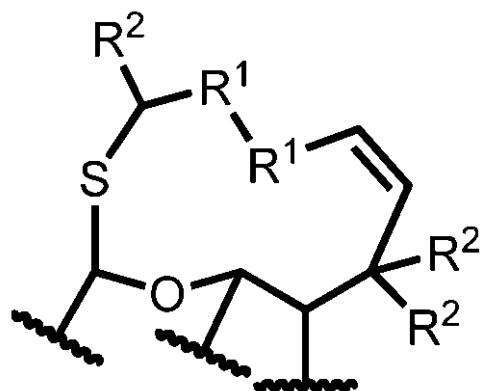
各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ である、

請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4 9】

R が、式：

【化 2 5】



20

30

のヘテロシクリルであり、

式中：

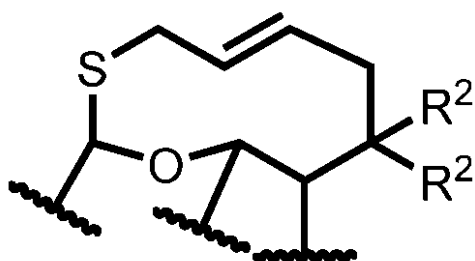
各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ である、

請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5 0】

R が式：

【化 2 6】



40

のヘテロシクリルである、

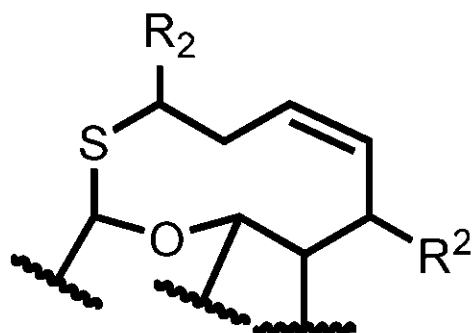
請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

50

【請求項 5 1】

R が式：

【化 2 7】



10

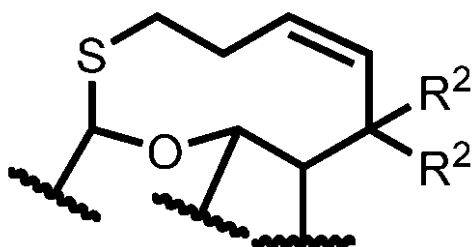
のヘテロシクリルである、

請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5 2】

R が式：

【化 2 8】



20

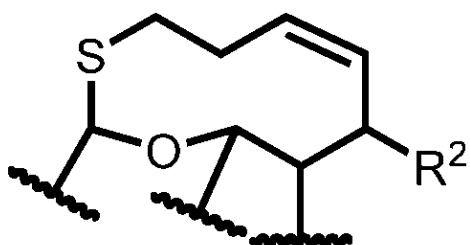
のヘテロシクリルである、

請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5 3】

R が式：

【化 2 9】



40

のヘテロシクリルである、

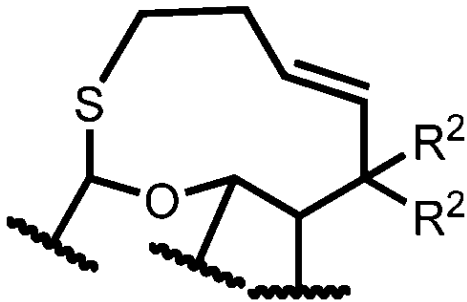
請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5 4】

R が式：

50

【化 3 0】



10

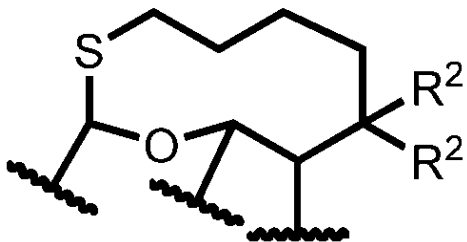
のヘテロシクリルである、

請求項 1～43 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 55】

R が式：

【化 3 1】



20

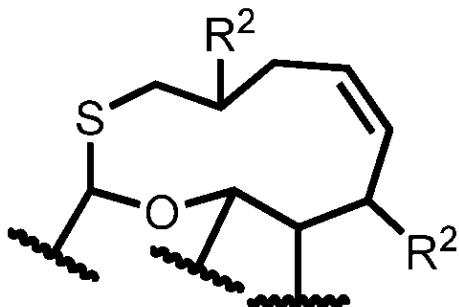
のヘテロシクリルである、

請求項 1～43 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 56】

R が式：

【化 3 2】



30

のヘテロシクリルである、

請求項 1～43 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 57】

請求項 1～56 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、ここで：

R² の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-OR^A、-N(R^A)₂、-SR^A、または-CNであるか；あるいは2つのR²基は、連結されて、置換もしくは非置換カルボシクリル環、置換もしくは非置換アリール環、置換もしくは

40

50

非置換ヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換ヘテロアリール環を形成する、前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 58】

請求項 1～57 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、ここで：

R^2 の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、窒素原子に結合している場合は窒素保護基、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SR^A$ 、または $-CN$ であるか；あるいは2つの R^2 基は、連結されて、置換もしくは非置換カルボシクリル環、置換もしくは非置換アリール環、置換もしくは非置換ヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換ヘテロアリール環を形成する、前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

10

【請求項 59】

請求項 1～58 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、ここで：

R^2 の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、または $-SR^A$ であるか、または2つの R^2 基は、連結されて、置換もしくは非置換カルボシクリル環、置換もしくは非置換アリール環、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル環を形成する、前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

20

【請求項 60】

請求項 1～59 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、ここで：

R^2 の各出現は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、または $-OR^A$ であるか；あるいは2つの R^2 基は、連結されて、置換もしくは非置換カルボシクリル環、置換もしくは非置換アリール環、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル環を形成する、前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 61】

R^2 の各出現が、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、または $-OR^A$ である、

30

請求項 1～60 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 62】

R^2 の各出現が、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、

請求項 1～57 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 63】

R^2 の各出現が、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、

40

請求項 1～57 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 64】

R^2 の各出現が、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、

請求項 1～57 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 65】

R^2 の各出現が、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、

請求項 1～57 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 66】

50

R^2 の各出現が、独立して、置換もしくは非置換アルキルである、請求項 1 ～ 65 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 67】

R^2 の各出現が、独立して、非置換アルキルである、請求項 1 ～ 66 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 68】

t が、0 ～ 4 である、請求項 1 ～ 67 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 69】

t が、0 ～ 2 である、請求項 1 ～ 68 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 70】

t が、0 または 1 である、請求項 1 ～ 69 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 71】

t が、0 である、請求項 1 ～ 70 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

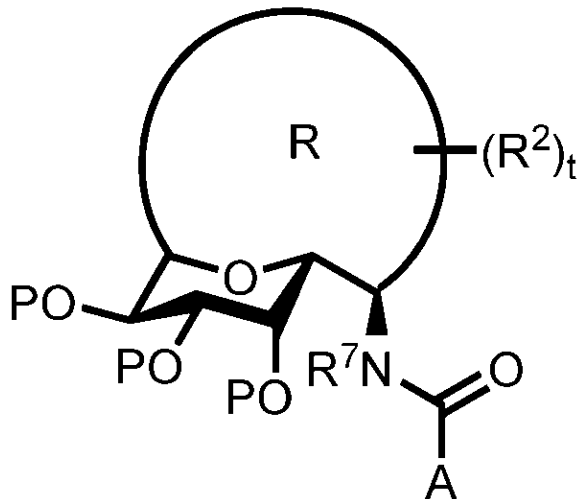
【請求項 72】

t が、1 または 2 である、請求項 1 ～ 69 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 73】

式 (I-a) :

【化 33】



(I-a)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 74】

式 (I-b) :

10

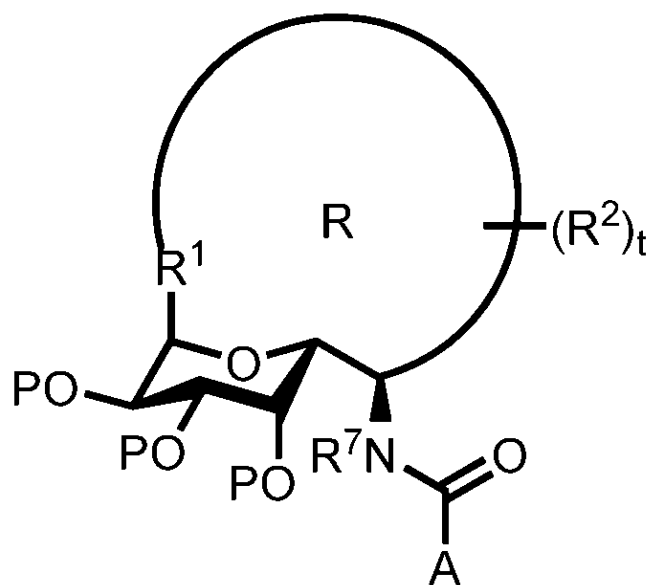
20

30

40

50

【化 3 4】



10

(I-b)

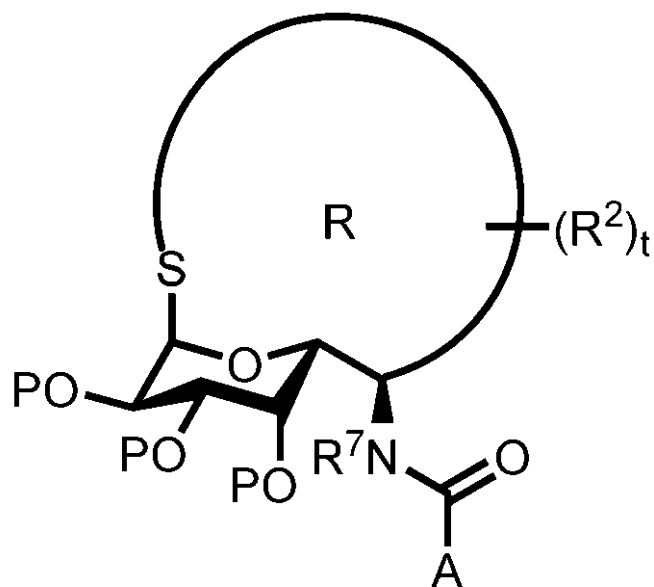
のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中 20

：
 R^1 は、 $-NR^2-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ である、
 前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7 5】

式 (I-c)：

【化 3 5】



30

40

(I-c)

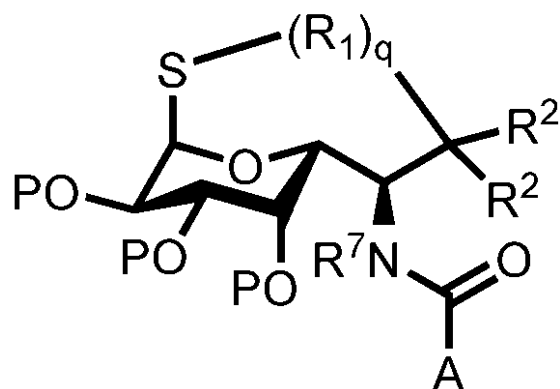
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7 6】

式 (I-d)：

50

【化 3 6】



10

(I - d)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

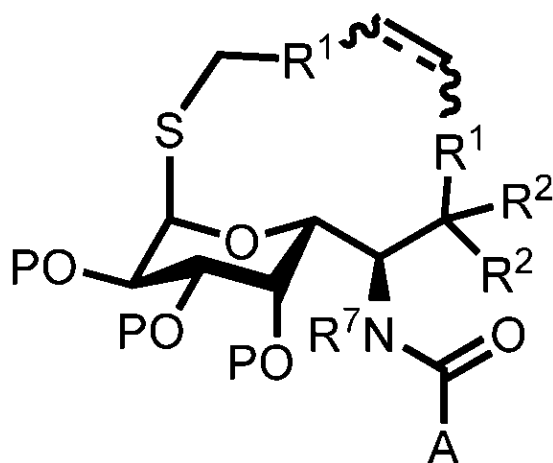
各 R^1 は、独立して、結合、 $-CR^2R^2-$ 、 CR^2 、 C 、 N 、 $-NR^2-$ 、 $-O-$ 、または S であり； q は、3 ~ 6 である、前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7 7】

20

式 (I - e) :

【化 3 7】



30

(I - e)

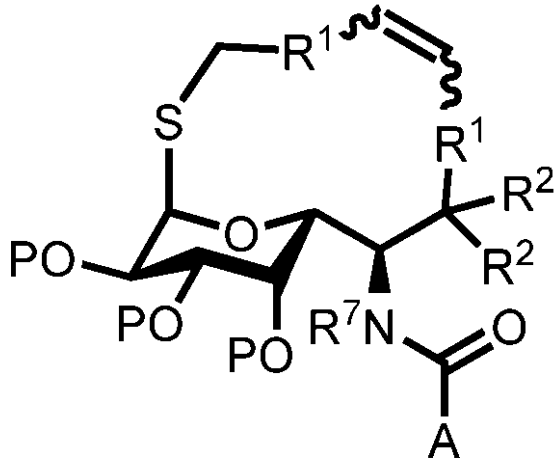
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

各 R^1 は、独立して、結合または $-CR^2R^2-$ であり；および

40

50

【化 3 8】



10

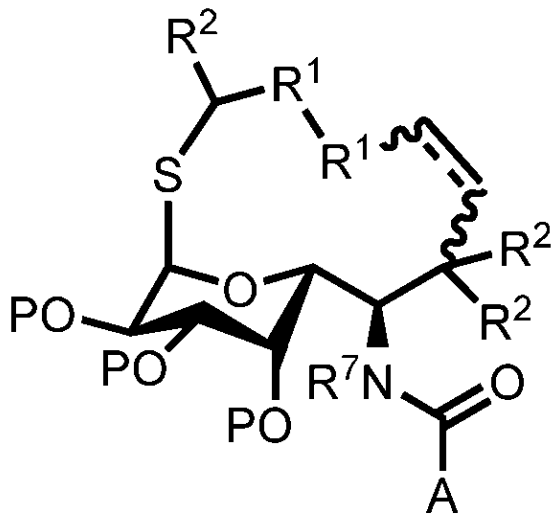
は、単結合または二重結合を表す、
前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7 8】

式 (I-e-1) :

【化 3 9】

20



30

(I-e-1)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

各 R¹ は、独立して、結合または -C R² R² - である、
前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

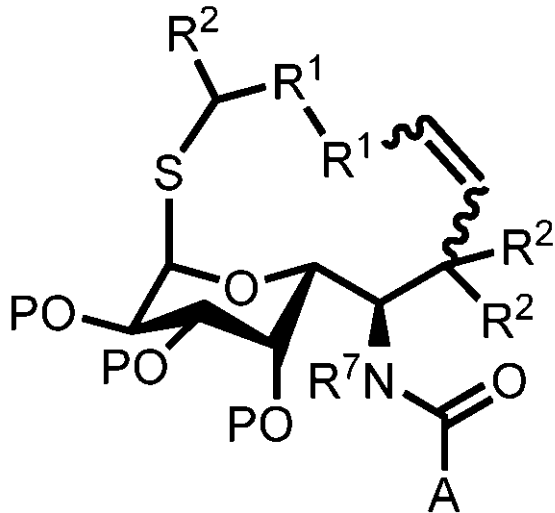
40

【請求項 7 9】

式 (I-f) :

50

【化 4 0】



10

(I-f)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

各 R¹ は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ であり；および

20

【化 4 1】

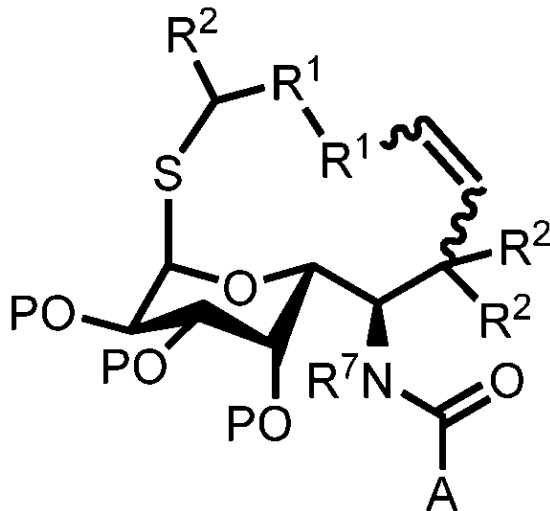


は、単結合または二重結合を表す、前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8 0】

式 (I-f-1)：

【化 4 2】



30

40

(I-f-1)

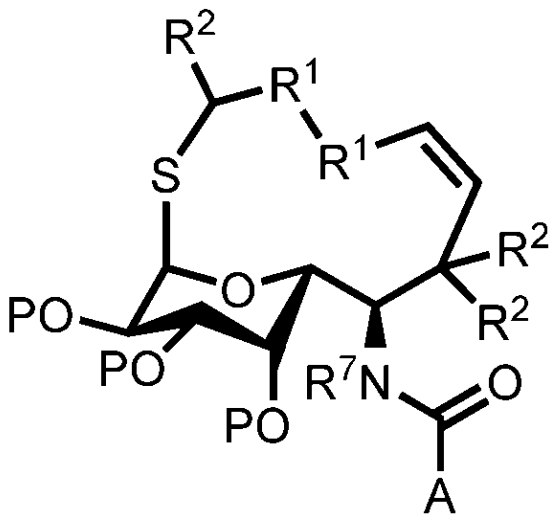
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

各 R¹ は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ である、前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8 1】

50

式 (I-f-2) :
【化 4 3】



10

(I-f-2)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

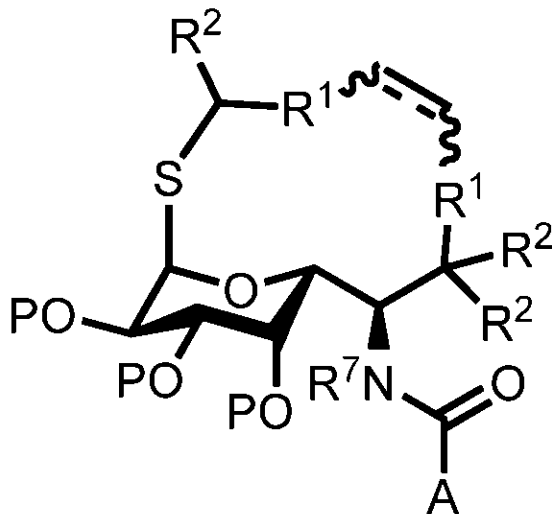
20

各 R^1 は、独立して、結合または $-CR^2R^2-$ である、
前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8 2】

式 (I-g) :

【化 4 4】



30

40

(I-g)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

各 R^1 は、独立して、結合または $-CR^2R^2-$ であり；および

【化 4 5】

==

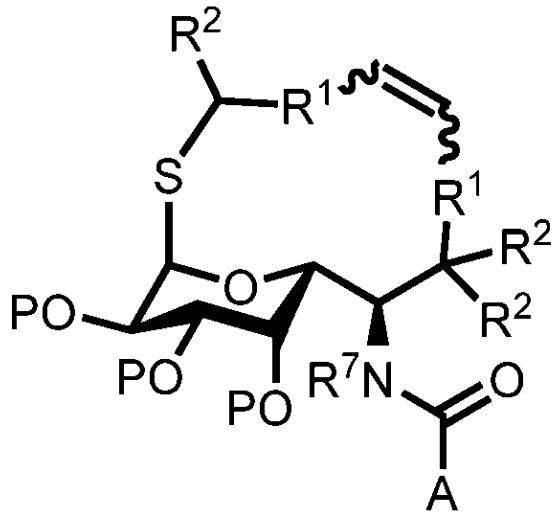
50

は、単結合または二重結合を表す、
前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8 3】

式 (I - g - 1) :

【化 4 6】



10

20

(I - g - 1)

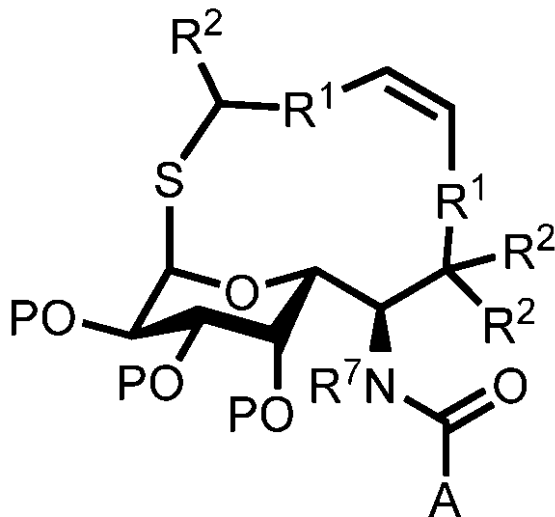
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ である、
前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8 4】

式 (I - g - 2) :

【化 4 7】



30

40

(I - g - 2)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

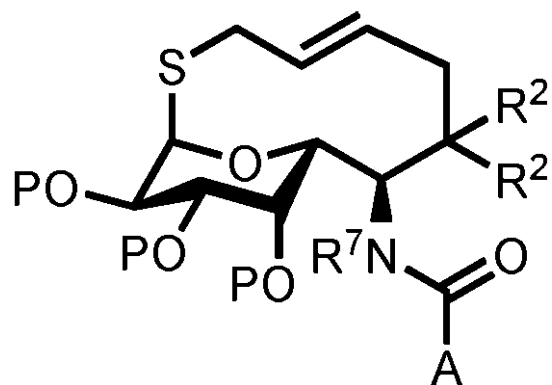
各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ である、
前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8 5】

式 (I - h) :

50

【化 4 8】



10

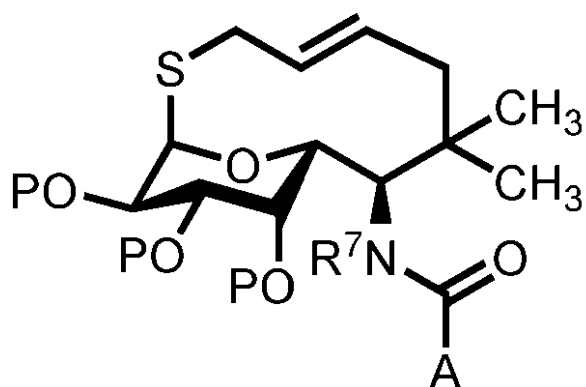
(I-h)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8 6】

式 (I-h-1) :

【化 4 9】



20

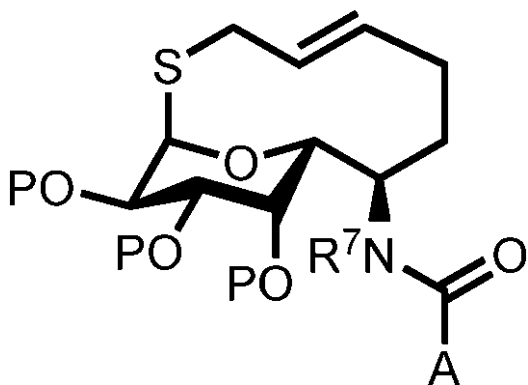
(I-h-1)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8 7】

式 (I-h-2) :

【化 5 0】



40

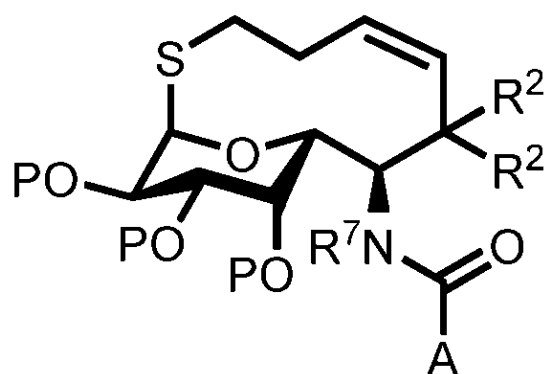
(I-h-2)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8 8】

50

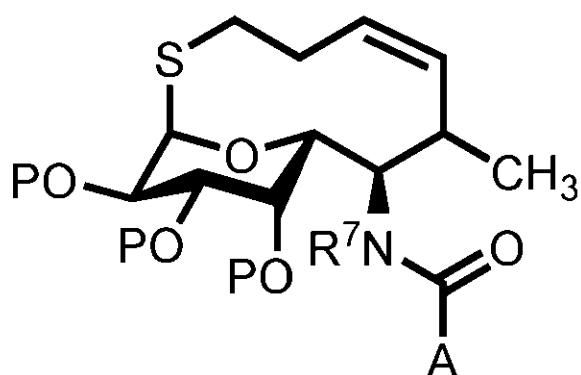
式 (I-i) :
【化 5 1】



10

(I-i)
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。
【請求項 8 9】

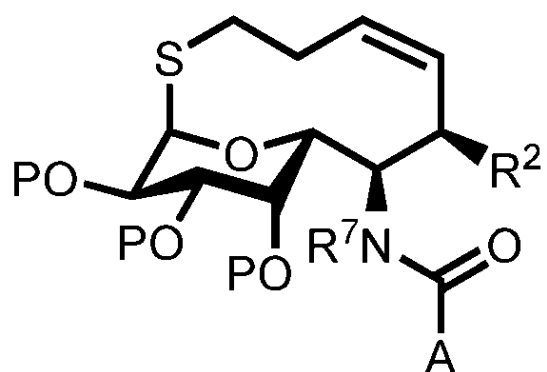
式 (I-i-1) :
【化 5 2】



20

(I-i-1)
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。
【請求項 9 0】

式 (I-i-2) :
【化 5 3】

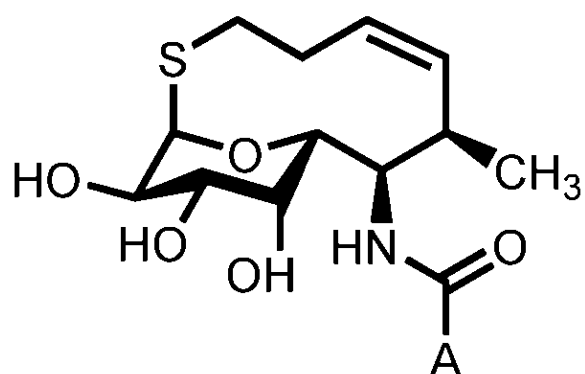


40

(I-i-2)
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。
【請求項 9 1】

50

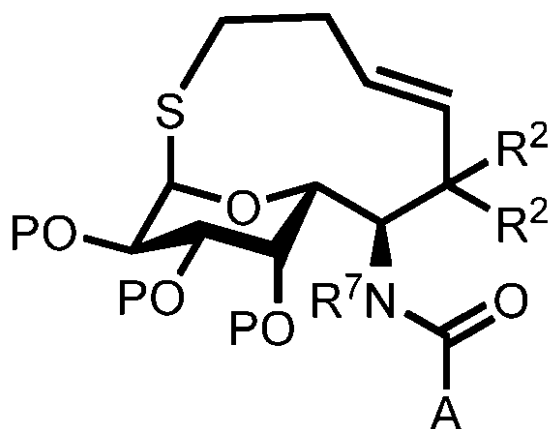
式 (I-i-8) :
【化 5 4】



10

(I-i-8)
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。
【請求項 9 2】
式 (I-j) :
【化 5 5】

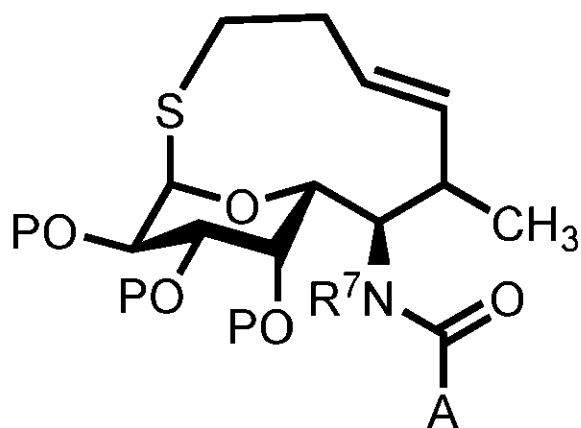
20



30

(I-j)
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。
【請求項 9 3】
式 (I-j-1) :
【化 5 6】

40



50

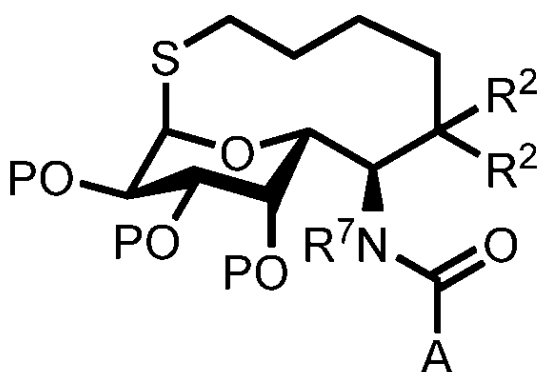
(I-j-1)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 9 4】

式 (I-k) :

【化 5 7】



10

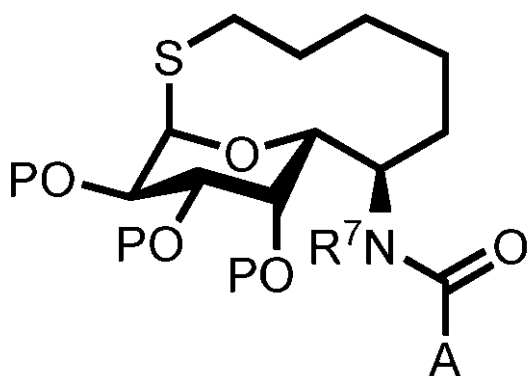
(I-k)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 9 5】

式 (I-k-1) :

【化 5 8】



30

(I-k-1)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

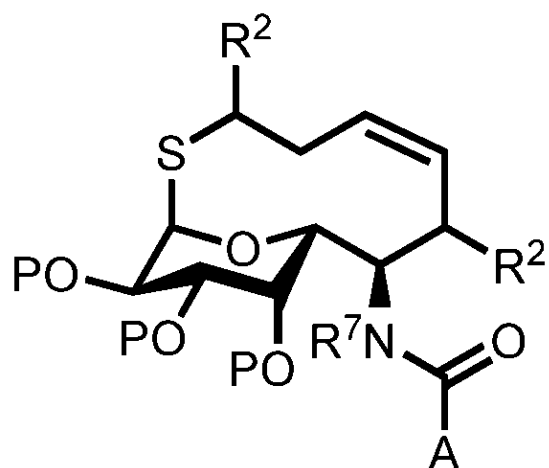
【請求項 9 6】

式 (I-l) :

40

50

【化 5 9】



10

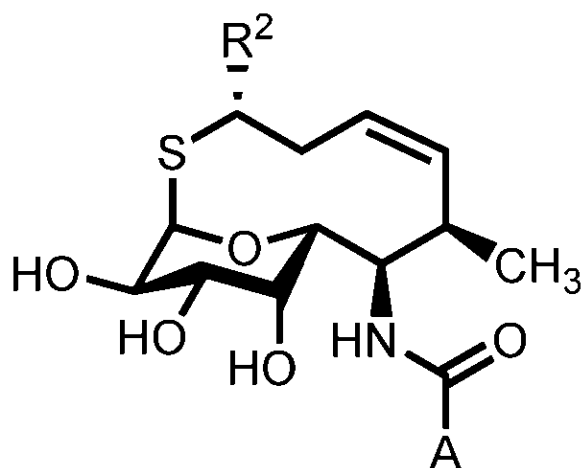
(I-l)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 9 7】

式 (I-l-4) :

【化 6 0】



20

30

(I-l-4)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

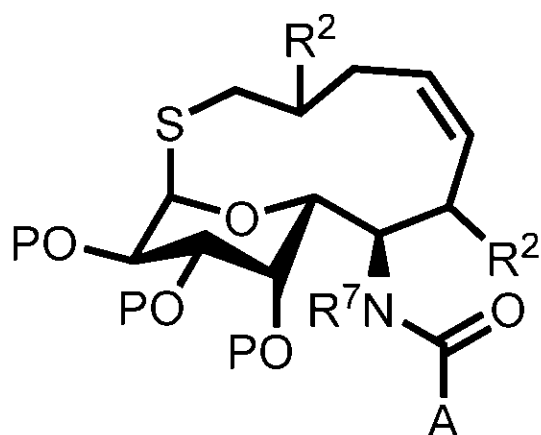
【請求項 9 8】

式 (I-m-1) :

40

50

【化 6 1】



10

(I-m-1)

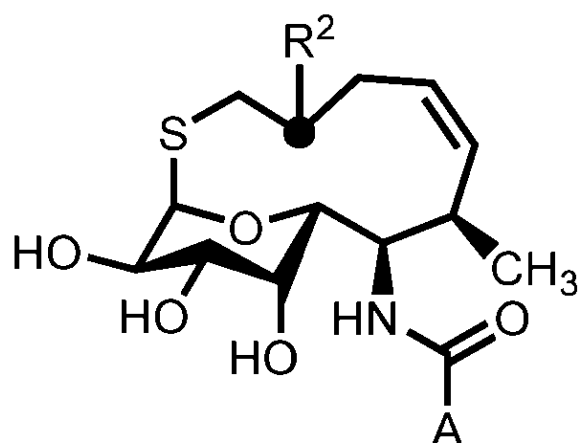
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 99】

式 (I-m-5) :

【化 6 2】

20



30

(I-m-5)

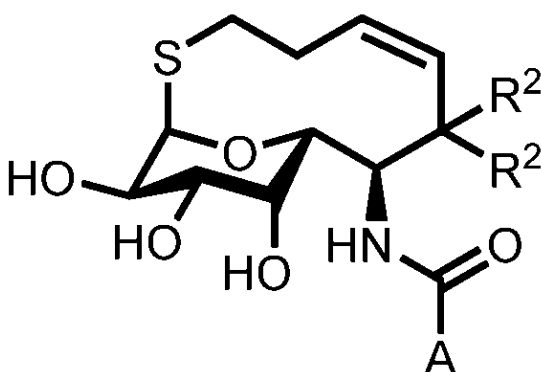
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 100】

式 (I-n-1) :

【化 6 3】

40



50

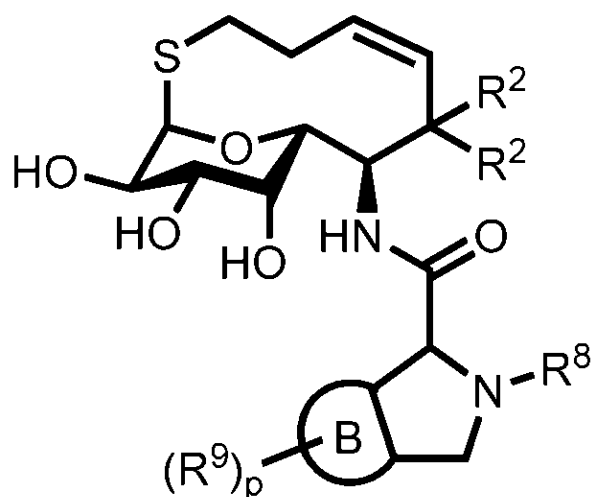
(I-n-1)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 101】

式 (I-n-2) :

【化 64】



10

20

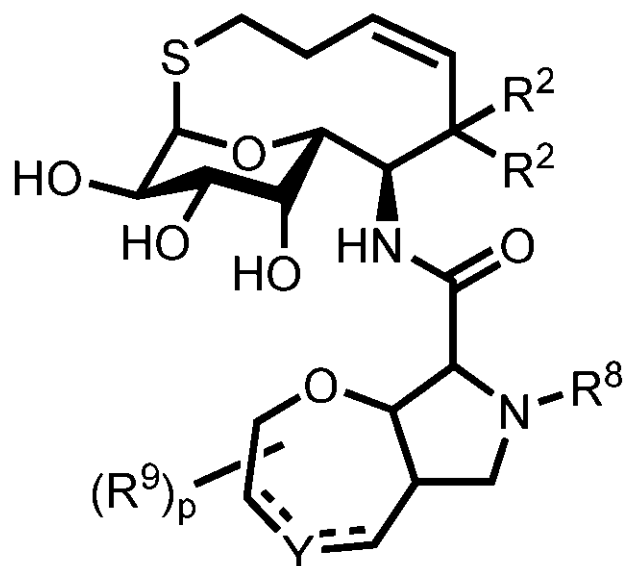
(I-n-2)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 102】

式 (I-n-4) :

【化 65】



30

40

(I-n-4)

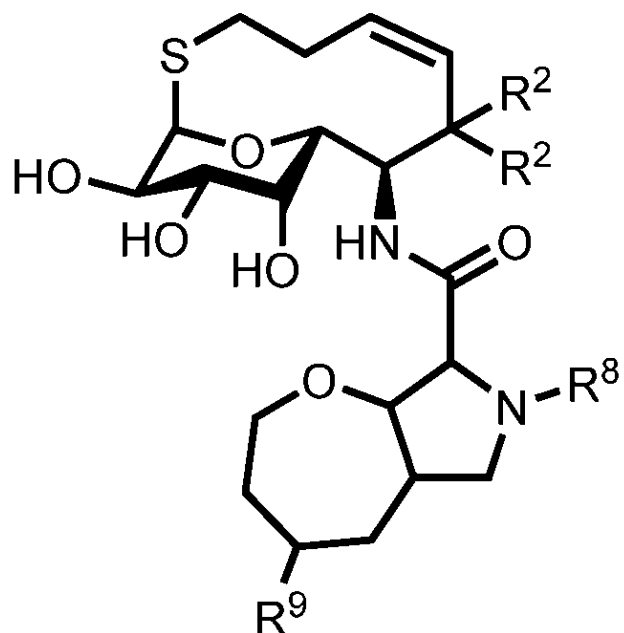
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 103】

式 (I-n-8) :

50

【化 6 6】



10

(I-n-8)

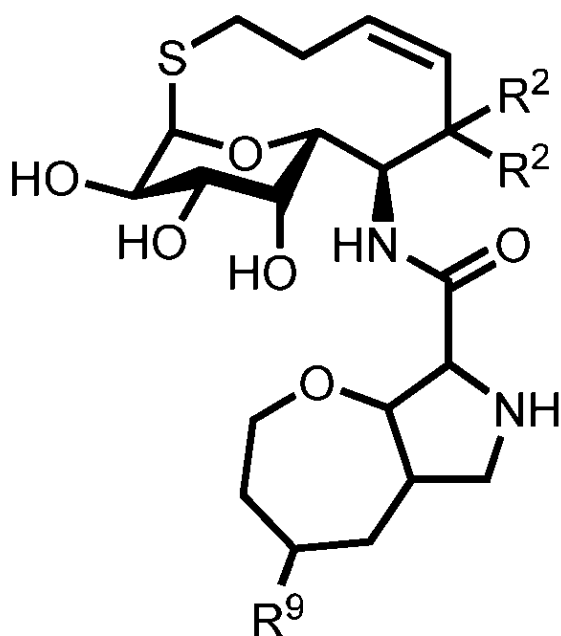
20

のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 104】

式 (I-n-11) :

【化 6 7】



30

(I-n-11)

40

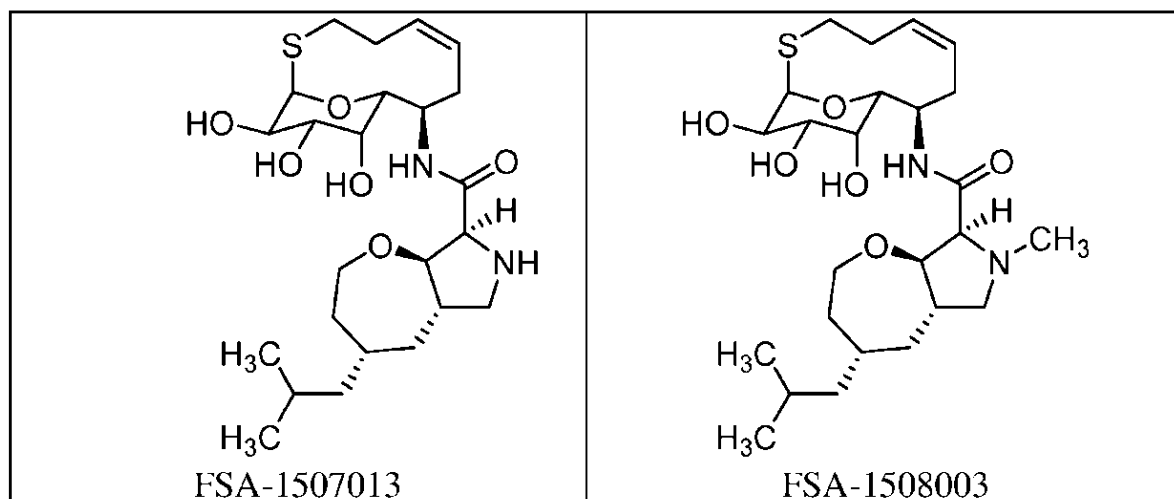
のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 105】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、化合物が、以下 :

50

【化 6 8 - 1】



10

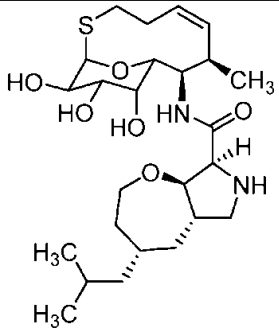
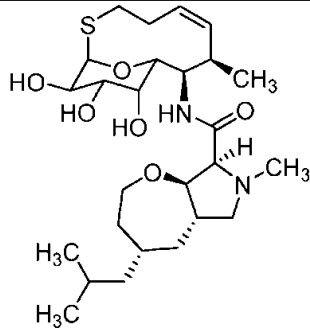
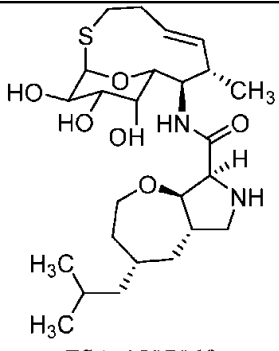
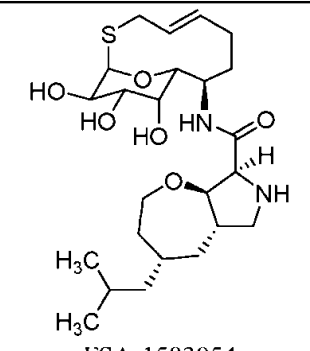
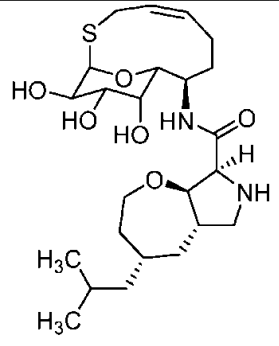
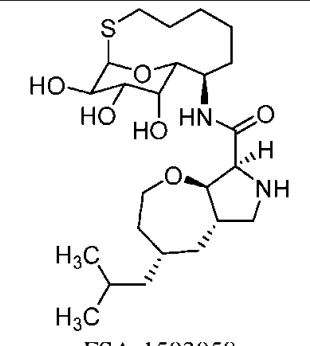
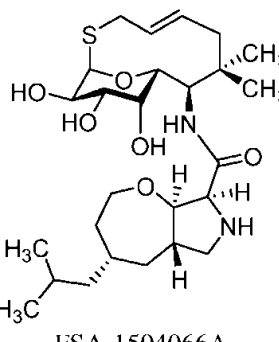
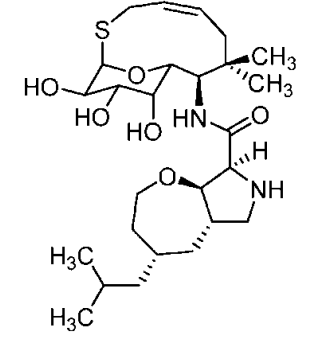
20

30

40

50

【化 6 8 - 2】

 FSA-1507066	 FSA-1508001
 FSA-1507068	 FSA-1503054
 FSA-1503055	 FSA-1503058
 FSA-1504066A	 FSA-1504066B

10

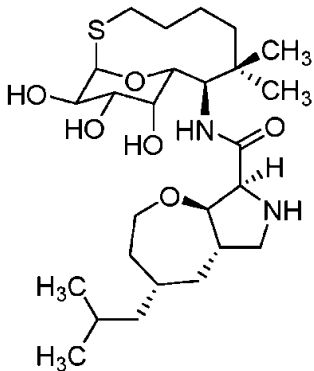
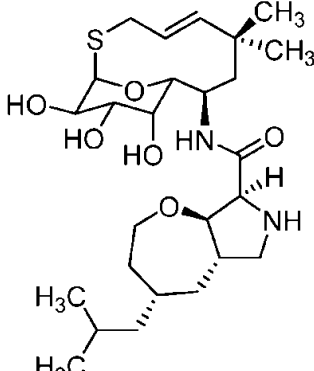
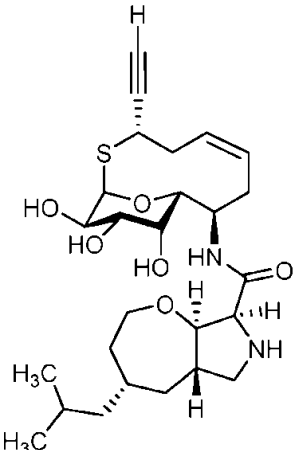
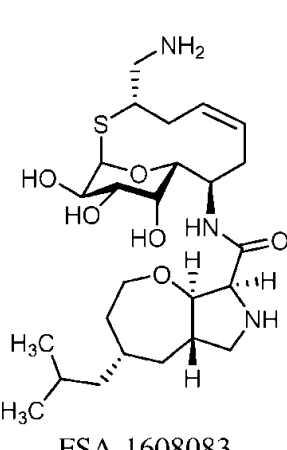
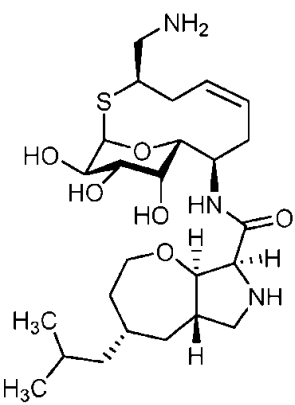
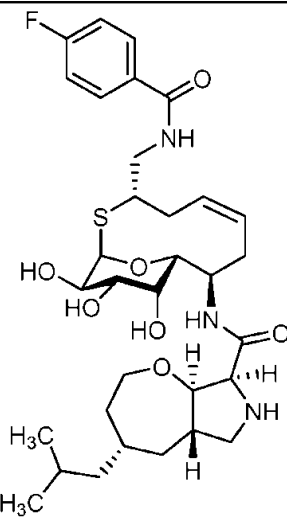
20

30

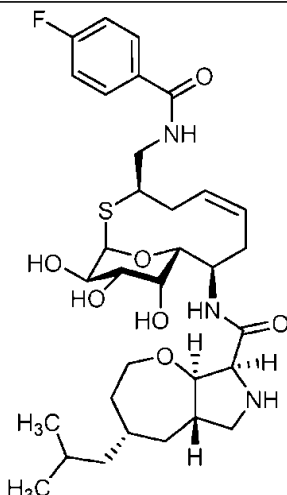
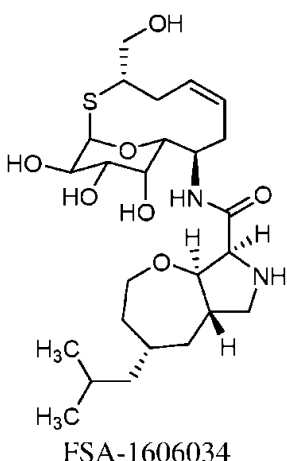
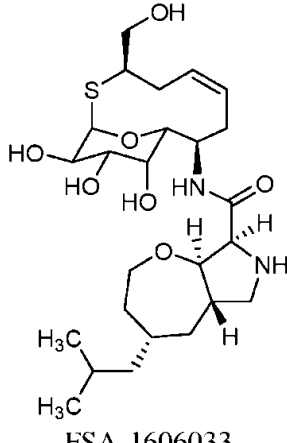
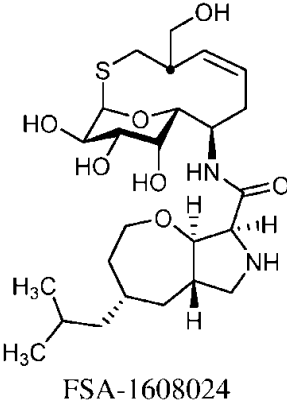
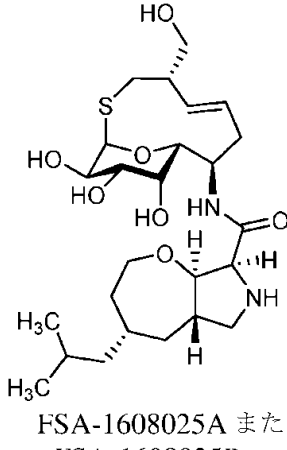
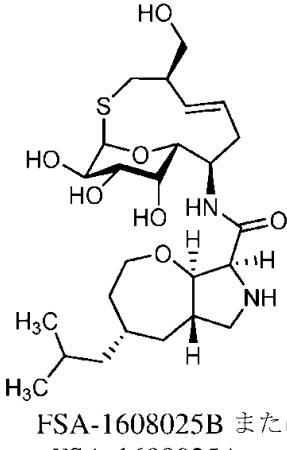
40

50

【化 6 8 - 3】

 FSA-1504068	 FSA-1503085	10
 FSA-1607077	 FSA-1608083	20
 FSA-1608082	 FSA-1608088	30 40

【化 6 8 - 4】

 FSA-1608089	 FSA-1606034
 FSA-1606033	 FSA-1608024
 FSA-1608025A または FSA-1608025B	 FSA-1608025B または FSA-1608025A

10

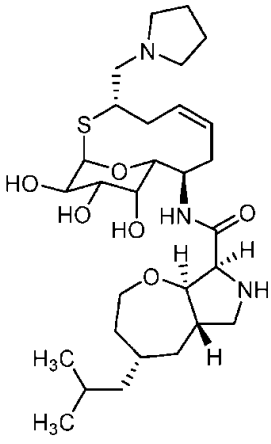
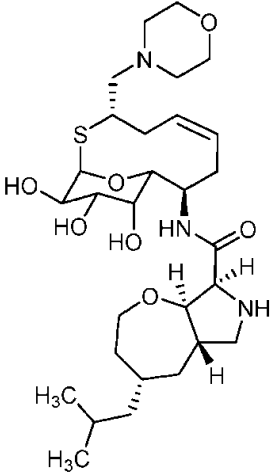
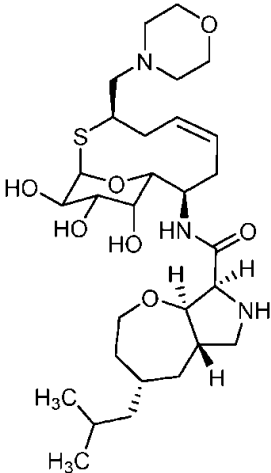
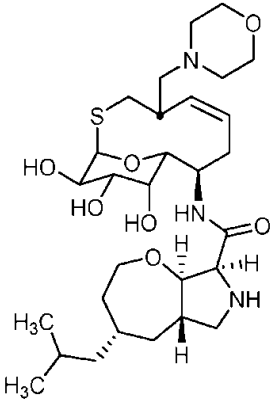
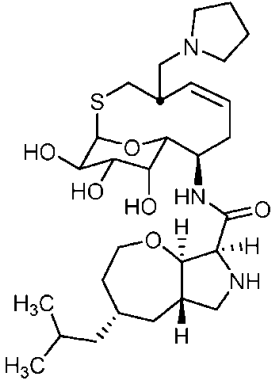
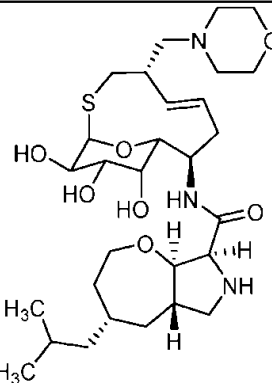
20

30

40

50

【化 6 8 - 5】

 FSA-1606086	 FSA-1607019
 FSA-1607020	 FSA-1608036
 FSA-1608037	 FSA-1608056 または FSA-1608057

10

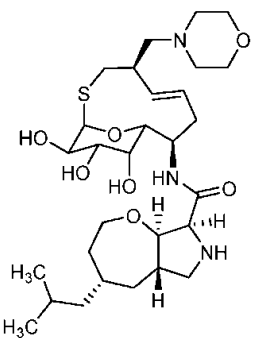
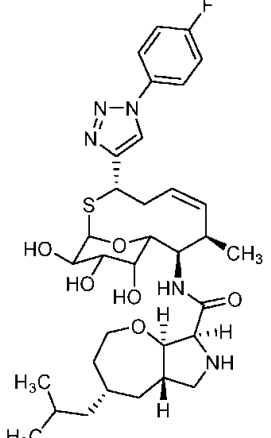
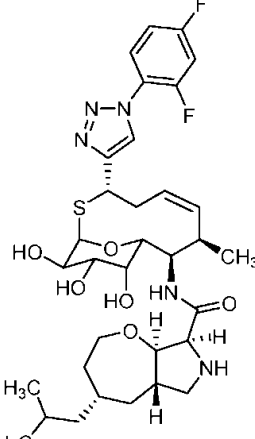
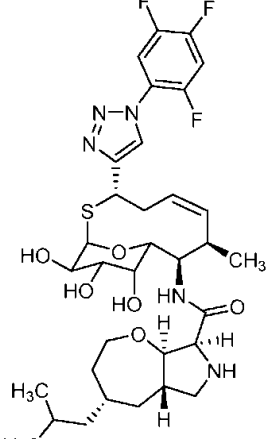
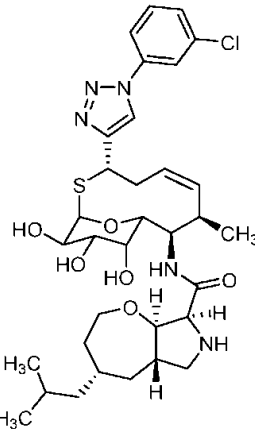
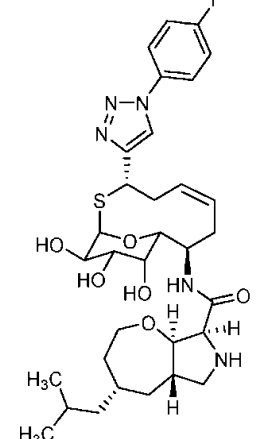
20

30

40

50

【化 6 8 - 6】

 FSA-1608057または FSA-1608056	 FSA-1609037
 FSA-1609052	 FSA-1609051
 FSA-1609015	 FSA-1608021

10

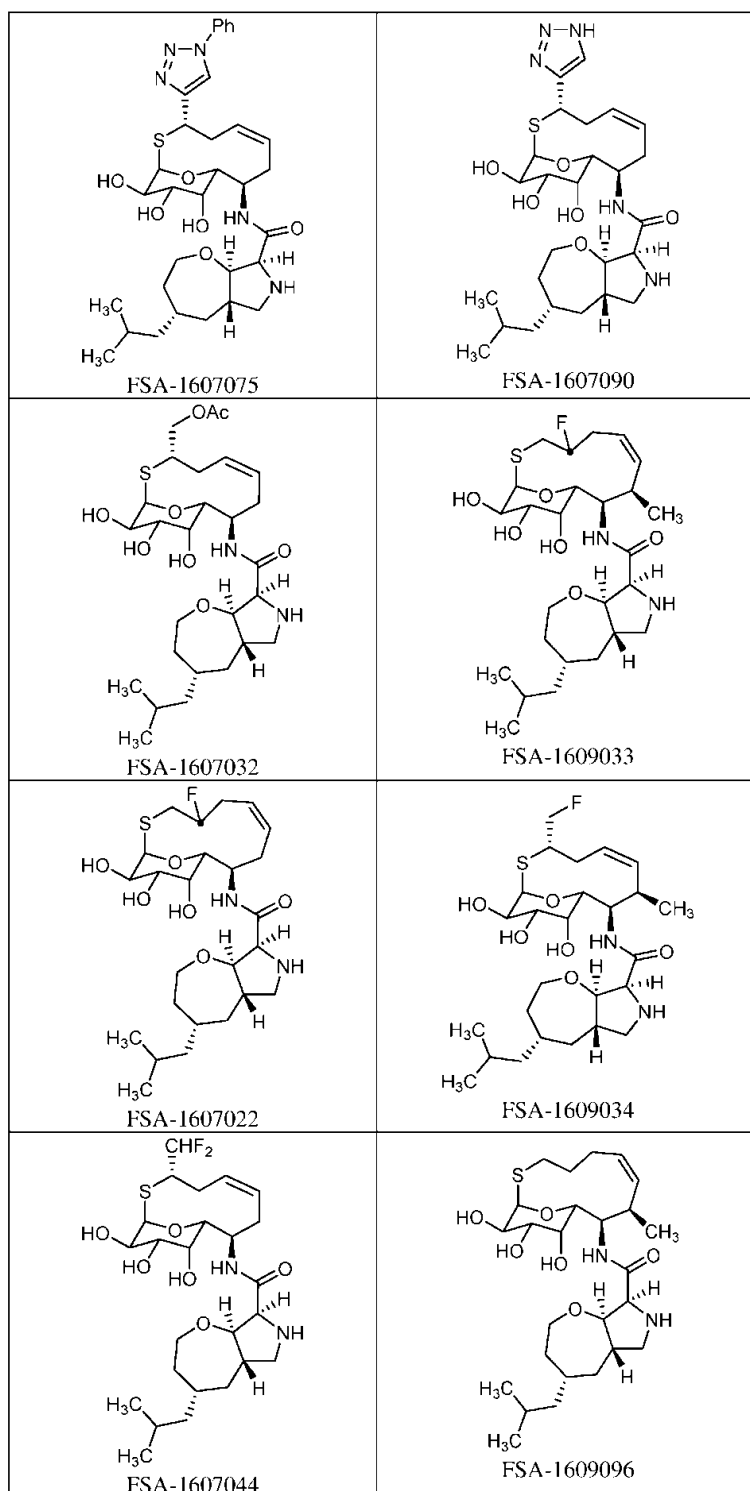
20

30

40

50

【化 6 8 - 7】



10

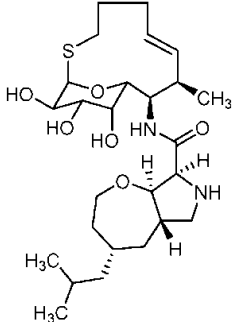
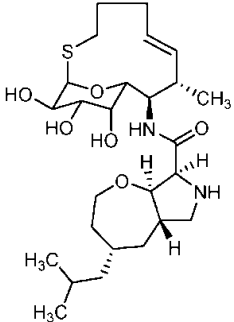
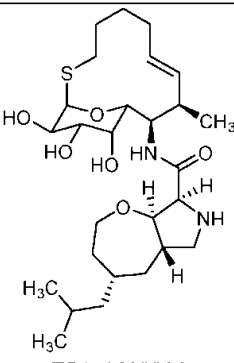
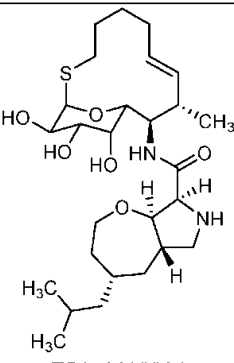
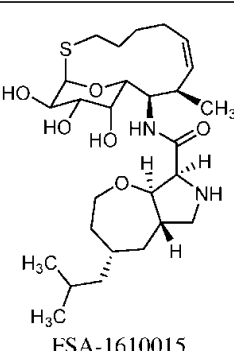
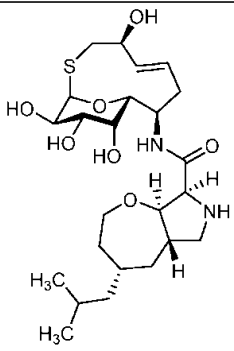
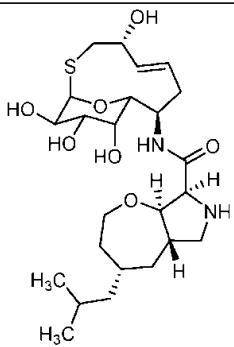
20

30

40

50

【化 6 8 - 8】

 FSA-1609095	 FSA-1609094
 FSA-1610016	 FSA-1610014
 FSA-1610015	 FSA-1608009
 FSA-1608016	

10

20

30

40

である、前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 0 6】

請求項 1 ～ 1 0 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、および薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 0 7】

治療有効量の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、請求項 1 0 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0 8】

請求項 1 ～ 1 0 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、

50

または請求項１０６もしくは１０７に記載の医薬組成物、およびその化合物または医薬組成物をそれを必要とする対象に投与するための説明書を含む、キット。

【請求項１０９】

請求項１～１０５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、または請求項１０６もしくは１０７に記載の医薬組成物、およびその化合物または医薬組成物をそれを必要とする対象に投与するための説明書を含む、キット。

【請求項１１０】

感染性疾患を処置する方法であって、請求項１～１０５のいずれか一項に記載の化合物の有効量、またはその薬学的に許容し得る塩、または請求項１０６または１０７に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

10

【請求項１１１】

感染性疾患が、細菌感染である、請求項１０９に記載の方法。

【請求項１１２】

細菌感染が、グラム陽性細菌により引き起こされる感染である、請求項１１０に記載の方法。

【請求項１１３】

細菌感染が、グラム陰性細菌により引き起こされる感染である、請求項１１０に記載の方法。

【請求項１１４】

細菌感染が、Staphylococcus感染、Streptococcus感染、Enterococcus感染、Acinetobacter感染、Clostridium感染、Bacteroides感染、Escherichia感染、Pseudomonas感染、Neisseria感染、Klebsiella感染、またはHaemophilus感染である、請求項１１０に記載の方法。

20

【請求項１１５】

細菌感染が、C. difficile感染またはB. fragilis感染である、請求項１１０に記載の方法。

【請求項１１６】

微生物を殺傷する方法であって、微生物を、請求項１～１０５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、または請求項１０６もしくは１０７に記載の医薬組成物の有効量と、それを必要とする対象において、接触させることを含む、前記方法。

30

【請求項１１７】

微生物の増殖を阻害する方法であって、微生物を、請求項１～１０５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、または請求項１０６もしくは１０７に記載の医薬組成物の有効量と、それを必要とする対象において、接触させることを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

40

本特許出願は、２０２２年４月２０日に出願された米国仮特許出願USSN 63/332,993に対する35 USC 119(e)に基づく優先権を主張し、当該仮出願は、その全体が参照されることによって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

背景

既存の抗生物質に対する耐性の出現は、特に薬剤耐性グラム陰性細菌に由来する感染症について、世界規模の危機として急速に発達している。病原性細菌は、抗生物質耐性をコードする遺伝子を、垂直（子孫へ）および水平（異なる系統の近隣の細菌へ）の両方に伝達することができ、結果として、特に院内（病院）のセッティングにおいて、抗生物質耐

50

性が急速に進化し得る。例えば、Wright, Chem. Commun. (2011) 47:4055-4061を参照。米国においては、毎年99,000人超が、医療関連感染症で死亡し、これは自動車事故、HIVおよび乳がんからの全死者を上回り、米国の医療費において最大450億ドルの推定される負荷を生じている。例えば、Klevens et al., Public Health Rep (2007) 122:160-166を参照。現在の危機は、ほとんどの主要な製薬会社による新たな抗生物質の開発の減少により、悪化している。例えば、Projan, Curr. Opin. Microbiol. (2003) 6:427-430を参照。新たな抗生物質の現在の導入率は、増大している耐性に適正に対応しておらず、国際旅行の容易化および人口密度の増加により、当該分野における革新についての必要性は、かつてなく高まっている。

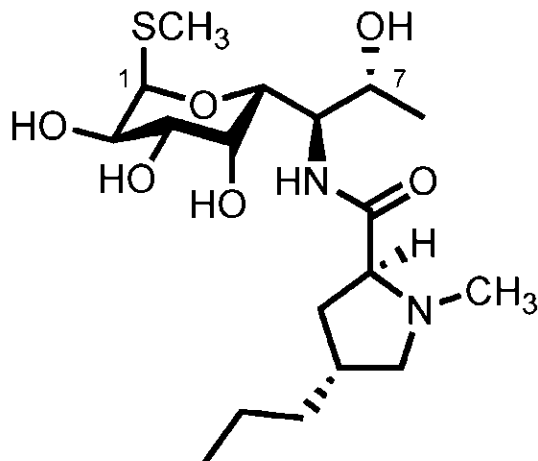
【0003】

リンコサミドは、タンパク質の合成を妨害することにより細菌の増殖を防止する抗生物質のクラスである。これらは、細菌リボソームの50Sサブユニットの23s部分に結合し、リボソームからのペプチジル転移RNAの早期解離を引き起こす。ヒトのリボソームは細菌のものとは構造的に異なるため、リンコサミドは、ヒト細胞におけるタンパク質合成（または他の真核生物細胞のもの）を妨害しない。

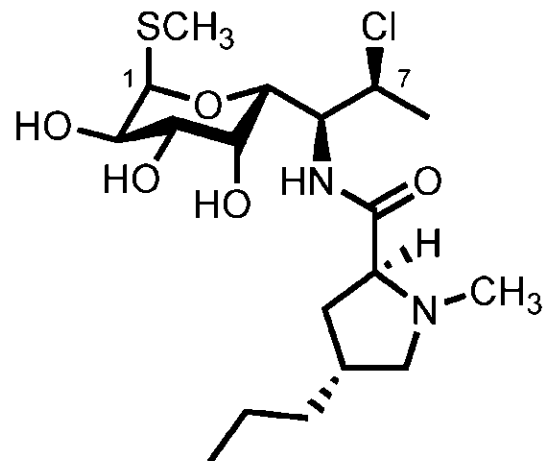
【0004】

最初に発見されたリンコサミドは、リンコマイシンであるが、抗生物質としてのリンコマイシンの使用は、改善された抗菌活性を示すクリンダマイシンによりほぼ取って代わられた。クリンダマイシンはまた、寄生性原生動物に対してもいくらかの効果を示し、トキソプラズマ症およびマラリアを処置するために使用されてきた。リンコサミドは、典型的には、StaphylococcusおよびStreptococcus感染症を処置するために使用されるが、また、Bacteroides fragilisおよび他の嫌気性菌の感染症を処置することにおいても有用であることが証明されている。これらは、毒素ショック症候群の処置において使用され、重篤な炎症性応答をもたらすMタンパク質の産生を直接的に遮断すると考えられている。

【化1】



リンコマイシン



クリンダマイシン

【0005】

標的細菌は、薬物の結合部位を変化させて耐性をもたらす場合がある（マクロライドおよびストレプトグラミンにより見出される耐性と同様である）。耐性の機序は、23s結合部位のメチル化である。これが起こる場合、次いで、細菌は、マクロライドおよびリンコサミドの両方に対して耐性となる。稀な実例においては、クリンダマイシンの酵素不活化もまた、報告されている。

【0006】

リンコサミド抗生物質はまた、*Clostridium difficile* (*C. difficile*) により引き起こされる偽膜性大腸炎にも関連する。偽膜性大腸炎は、*C. difficile*の過剰増殖に関連する結腸の炎症である。この*C. difficile*の過剰増殖は、ほとんどの場合、近い過去のリンコサミド抗生物質の使用に関係する。例えば、現在、臨床において使用されている唯一のリンコサミドであるクリンダマイシンは、*C. difficile*関連下痢症 (CDAD) を促進するその傾向についての黒枠警告を付帯する。

【0007】

したがって、薬剤耐性細菌に対して有効な新たな抗生物質、特に新たなリンコサミドの発見および開発は、現在のところ満たされていない医療ニーズを表す。

【発明の概要】

【0008】

概要

クリンダマイシンの*in vivo*での主な分解経路は、肝臓シトクロムP450酵素によるそのメチルチオグリコシドの「初回通過」酸化であり、これは、比較的不活性なクリンダマイシンスルホキシドジアステレオマーを形成する。一般的に、抗生物質の代謝分解を減少させることにより、より低い投与量により同じ阻害効果を達成することにより、その治療指数を向上させることができる。本開示は、ターゲティングされたグリコシド修飾により、*in vivo*でのMDR ESKAPE病原体に対するリンコサミドの治療効果を大幅に向上させる、重要な未実現の潜在能力が存在するという認識から発しており、この主張は予備データによって裏付けられている。特に、細菌リボソームに結合したリンコサミド類似体イボキサマイシンの結晶構造分析は、アミノオクトース (ノーザン (northern)) 領域を制約する大環状部分の形成が、類似体の、その好ましい結合立体構造への事前配置を促進し、それにより結合時のエントロピー損失を低下させ、標的との会合を増加させるであろうことを示唆した。

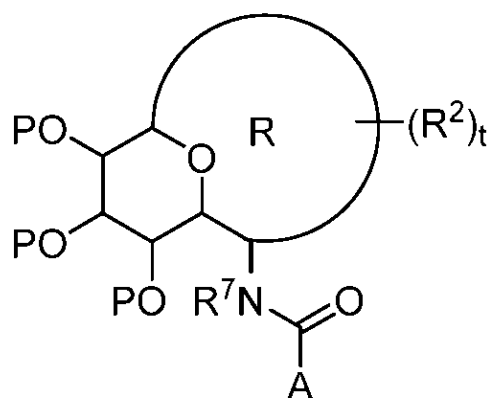
【0009】

よって、開示されるのは、リンコサミドの類似体である化合物である。化合物は、修飾されたノーザンおよびアミノ酸 (サザン (southern)) 領域を有する。化合物は、ノーザン領域を制約する新規の複素環式部分を含む。開示される合成リンコサミドは、グラム陽性およびグラム陰性の両方の病原体に対して強力な活性を示す。

【0010】

一側面において、本開示は、式 (I) :

【化2】



(I)

の化合物、およびその薬学的に許容し得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体、またはプロドラッグを提供し、
式中：

Pの各出現は、独立して、水素または保護基であり；

Aは、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロアラルキルであり；

R⁷は、水素または非置換アルキルであり；

Rは、ヘテロシクリルであり；

R²の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のカルボシクリルアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘトアラルキル (hetaralkyl)、窒素原子に付着されている場合は窒素保護基、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、 $-NR^AC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AC(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AS(O)_2R^A$ 、 $-OS(O)_2R^A$ 、または $-S(O)_2R^A$ であるか；あるいは2つのR²基は、連結されて、置換もしくは非置換のカルボシクリル環、置換もしくは非置換のアリール環、置換もしくは非置換のヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し；

tは、0～12であり；ならびに

R^Aの各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のカルボシクリルアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘトアラルキル、窒素原子に結合する場合は窒素保護基、酸素原子に結合する場合は酸素保護基、または硫黄原子に結合する場合は硫黄保護基であるか、または2つのR^A基は、連結されて、置換もしくは非置換のヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成する。

【0011】

開示される化合物は、抗微生物活性を有し、感染性疾患を処置および／または予防するために使用してもよい。化合物の医薬組成物、化合物および／または組成物を含むキット、ならびに化合物またはその組成物を使用する処置の方法が、本明細書において提供される。本発明の化合物により処置され得る感染性疾患は、Staphylococcus、Streptococcus、Enterococcus、Acinetobacter、Clostridium、Bacteroides、Klebsiella、Escherichia、Pseudomonas、およびHaemophilus種により引き起こされる細菌性感染を包含するが、これらに限定されない。

【0012】

開示される化合物を調製する方法もまた、本明細書において提供される。ある態様において、開示される化合物は、環閉環メタセシス反応により調製される（例えば、スキーム1を参照）。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明のある態様の詳細は、下に記載されるとおり、ある態様の詳細な記載において表されている。本発明の他の特色、目的および利点は、定義、例および請求の範囲から明らかであろう。

【0014】

ある態様の詳細な記載

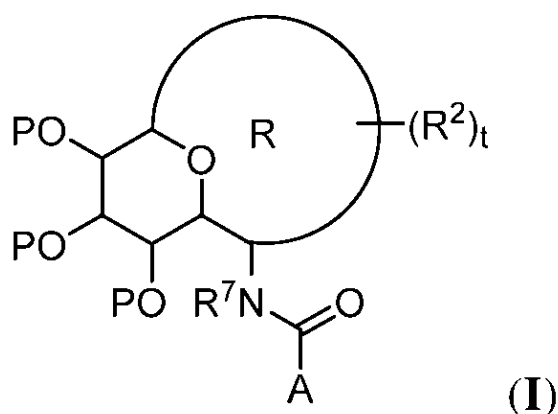
本明細書において開示される化合物は、リンコサミド類似体を包含する。開示される化合物は、リンコマイシンおよびクリンダマイシンなどの既知のリンコサミドと比較して増

大した構造的多様性を有する。化合物は、修飾されたノーザン領域およびアミノ酸（サザン）領域を有し、これらは、ノーザン領域を制約する新規の複素環式部分を包含する。開示される化合物は、グラム陰性細菌を包含する様々な微生物に対して、予想外かつ強力な活性を提供する。また開示されるのは、開示される化合物の調製のための方法、化合物を含む医薬組成物、化合物の使用、および化合物を使用する方法（例えば、感染性疾患の処置、感染性疾患の予防）である。

【0015】

一側面において、提供されるのは、式（I）：

【化3】



の化合物、およびその薬学的に許容し得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体、またはプロドラッグであって、式中：

Pの各出現は、独立して水素または保護基であり；

Aは、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアラルキルであり；

Rは、ヘテロシクリルであり；

R⁷は、水素または非置換アルキルであり；

R²の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のカルボシクリルアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘトアラルキル、窒素原子に付着されている場合は窒素保護基、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、 $-NR^AC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AC(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AS(O)_2R^A$ 、 $-OS(O)_2R^A$ 、または $-S(O)_2R^A$ であるか；あるいは2つのR²基は、連結されて、置換もしくは非置換のカルボシクリル環、置換もしくは非置換のアリール環、置換もしくは非置換のヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し；

tは、0～12であり；ならびに

R^Aの各出現は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のカルボシクリルアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリー

ル、置換もしくは非置換のヘトアルキル、窒素原子に結合する場合は窒素保護基、酸素原子に結合する場合は酸素保護基、または硫黄原子に結合する場合は硫黄保護基であるか、または2つのR^A基は、連結されて、置換もしくは非置換のヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成する。

【0016】

別段に述べられない限り、本明細書において記載される任意の式はまた、その塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、および同位体標識誘導体を包含することを意図される。ある態様において、提供される化合物は、本明細書において記載される式のうちのいずれかの塩である。ある態様において、提供される化合物は、本明細書において記載される式のうちのいずれかの薬学的に許容し得る塩である。ある態様において、提供される化合物は、本明細書において記載される式のうちのいずれかの溶媒和物である。ある態様において、提供される化合物は、本明細書において記載される式のうちのいずれかの水和物である。ある態様において、提供される化合物は、本明細書において記載される式のうちのいずれかの多形である。ある態様において、提供される化合物は、本明細書において記載される式のうちのいずれかの共結晶である。ある態様において、提供される化合物は、本明細書において記載される式のうちのいずれかの互変異性体である。ある態様において、提供される化合物は、本明細書において記載される式のうちのいずれかの立体異性体である。ある態様において、提供される化合物は、本明細書において記載される式のうちのいずれかの同位体標識された形態である。例えば、水素の重水素またはトリチウムによる置き換え、¹⁹Fの¹⁸Fによる置き換え、または¹²Cの¹³Cもしくは¹⁴Cによる置き換えを除いて、本発明の構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。ある態様において、提供される化合物は、本明細書において記載される式または化合物のいずれかの重水素化形態である。

10

20

【0017】

式(I)の化合物のある態様において、Pの各出現は、水素である。

【0018】

基R⁷

本明細書において一般的に定義されているとおり、R⁷は、水素または非置換アルキルである。

【0019】

ある態様において、R⁷は、水素または非置換アルキルである。ある態様において、R⁷は、非置換アルキルである。ある態様において、R⁷は、非置換C₁₋₆アルキルである。ある態様において、R⁷は、非置換C₁₋₄アルキルである。ある態様において、R⁷は、非置換C₁₋₃アルキルである。ある態様において、R⁷は、非置換C₁₋₂アルキルである。ある態様において、R⁷は、エチルである。ある態様において、R⁷は、メチルである。ある態様において、R⁷は、水素である。

30

【0020】

基A

本明細書において一般的に定義されているとおり、Aは、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアルキルである。

40

【0021】

ある態様において、Aは、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族である。

【0022】

ある態様において、Aは、置換もしくは非置換ヘテロシクリルである。

【0023】

ある態様において、Aは、置換もしくは非置換の4~8員の単環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換の縮合二環式ヘテロシクリルである。ある態様において、Aは、置換もしくは非置換の4~8員の単環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換の8~12員の縮合二環式ヘテロシクリルである。ある態様において、Aは、置換もしくは非

50

置換の 5～8 員の単環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換の 8～12 員の縮合二環式ヘテロシクリルである。ある態様において、A は、置換もしくは非置換の 5～8 員の環単環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換の 9～11 員の環縮合二環式ヘテロシクリルである。ある態様において、A は、置換もしくは非置換の 5～7 員の環単環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換の 9～11 員の環縮合二環式ヘテロシクリルである。ある態様において、A は、置換もしくは非置換の 5～7 員の環単環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換の 9～10 員の環縮合二環式ヘテロシクリルである。ある態様において、A は、置換もしくは非置換の 5～7 員の単環式ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換の 10 員の縮合二環式ヘテロシクリルである。

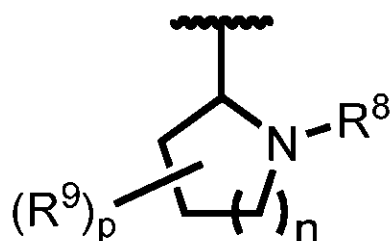
【0024】

ある態様において、A は、置換もしくは非置換の 4～8 員の単環式ヘテロシクリルである。ある態様において、A は、置換もしくは非置換の 5～8 員の単環式ヘテロシクリルである。ある態様において、A は、置換もしくは非置換の 5～7 員の単環式ヘテロシクリルである。ある態様において、A は、置換もしくは非置換の 5 員の単環式ヘテロシクリルである。ある態様において、A は、置換もしくは非置換の 6 員の単環式ヘテロシクリルである。ある態様において、A は、置換もしくは非置換の 7 員の単環式ヘテロシクリルである。

【0025】

ある態様において、A は、式：

【化 4】



のものであり、式中：

n は、1、2、または 3 であり；

R⁸ は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-S(O)_2R^A$ 、または窒素保護基であり；

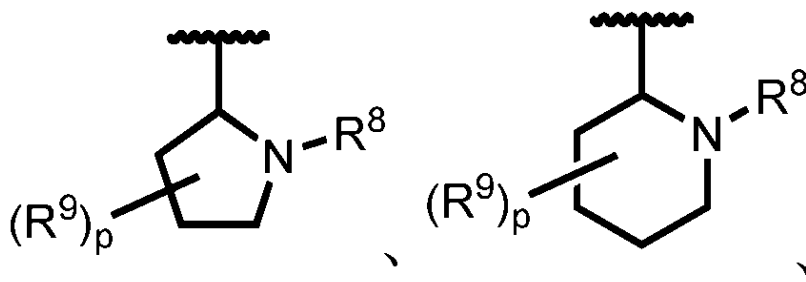
R⁹ の各出現は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラールキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアラールキル、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、 $-NR^AC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AC(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AS(O)_2R^A$ 、 $-OS(O)_2R^A$ 、または $-S(O)_2R^A$ であり；ならびに

p は、0～4 である。

【0026】

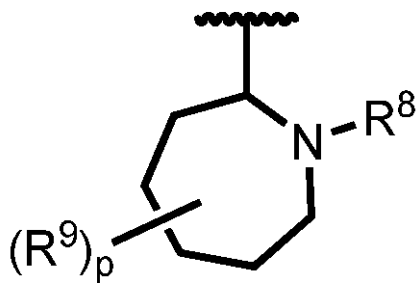
ある態様において、A は、式：

【化 5】



10

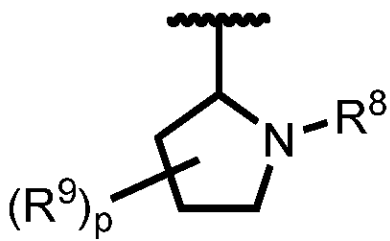
または
【化 6】



20

のものである。ある態様において、Aは、式：

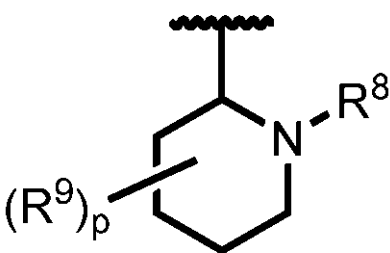
【化 7】



30

のものである。ある態様において、Aは、式：

【化 8】

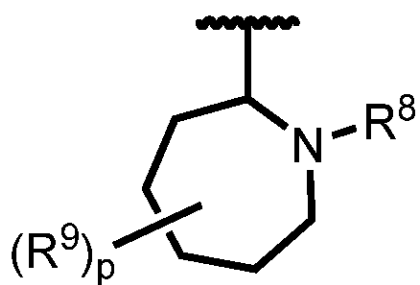


40

のものである。ある態様において、Aは、式：

50

【化 9】



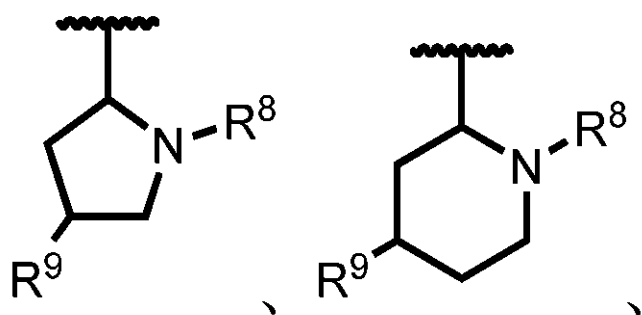
10

のものである。

【 0 0 2 7】

ある態様において、A は、式：

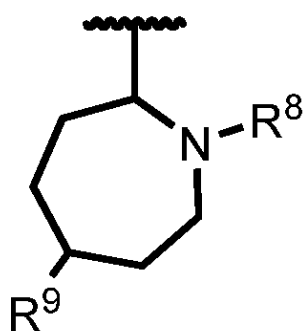
【化 1 0】



20

または

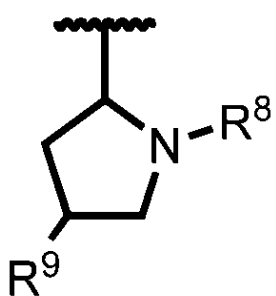
【化 1 1】



30

のものである。ある態様において、A は、式：

【化 1 2】

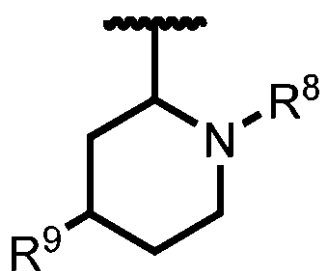


40

50

のものである。ある態様において、Aは、式：

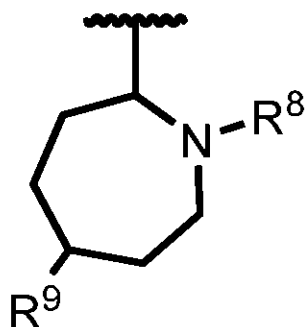
【化13】



10

のものである。ある態様において、Aは、式：

【化14】



20

のものである。

【0028】

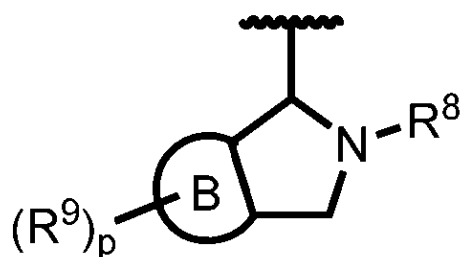
ある態様において、Aは、置換もしくは非置換の縮合二環式ヘテロシクリルである。ある態様において、Aは、置換もしくは非置換の8～12員の縮合二環式ヘテロシクリルである。ある態様において、Aは、置換もしくは非置換の9～11員の縮合二環式ヘテロシクリルである。ある態様において、Aは、置換もしくは非置換の9～10員の環縮合二環式ヘテロシクリルである。ある態様において、Aは、置換もしくは非置換の10員の環縮合二環式ヘテロシクリルである。

30

【0029】

ある態様において、Aは、式：

【化15】



40

のものであり、式中：

Bは、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり；

R⁸は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-S(O)_2R^A$ 、または窒素保護基であり；

50

R^9 の各出現は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアラルキル、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、 $-NR^AC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AC(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AS(O)_2R^A$ 、 $-OS(O)_2R^A$ 、または $-S(O)_2R^A$ であるか；あるいは2つの R^9 基は、連結されて、置換もしくは非置換のヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換のカルボシクリル環を形成し；ならびに

p は、0～4である。

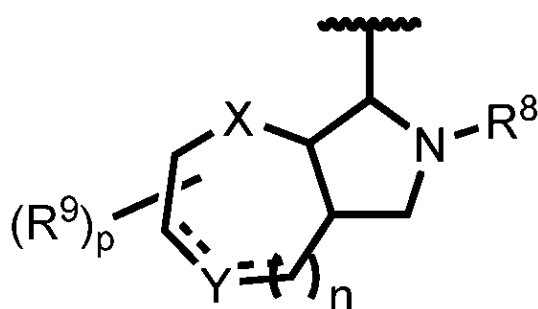
【0030】

ある態様において、 B は、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルである。ある態様において、 B は、ヘテロシクリルである。ある態様において、 B は、5～8員のシクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリル環である。ある態様において、 B は、5～8員のヘテロシクリル環である。ある態様において、 B は、5～7員のシクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリル環である。ある態様において、 B は、5～7員のヘテロシクリル環である。ある態様において、 B は、6～7員のシクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリル環である。ある態様において、 B は、6～7員のヘテロシクリル環である。ある態様において、 B は、6員のシクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリル環である。ある態様において、 B は、6員のヘテロシクリル環である。ある態様において、 B は、7員のシクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリル環である。ある態様において、 B は、7員のヘテロシクリル環である。

【0031】

ある態様において、 A は、式：

【化16】



のものであり、式中：

X は、 O 、 S 、 NR^9 または $C(R^9)_2$ であり；

Y は、 O 、 S 、 N 、 NR^9 、 $C(R^9)_2$ 、 CR^9 、 CH_2 、または CH であり；

n は、0または1であり；

p は、0～4であり；ならびに

【化17】

==

は、単結合または二重結合を表す。

【0032】

ある態様において、Xは、O、S、NR⁹またはC(R⁹)₂である。ある態様において、Xは、O、S、またはNR⁹である。ある態様において、Xは、OまたはSである。ある態様において、Xは、Oである。

【0033】

ある態様において、Yは、O、S、NR⁹、C(R⁹)₂、CR⁹、CHR⁹、CH₂、またはCHである。ある態様において、Yは、O、NR⁹、C(R⁹)₂、CR⁹、CHR⁹、CH₂、またはCHである。ある態様において、Yは、NR⁹、C(R⁹)₂、CR⁹、CHR⁹、CH₂、またはCHである。ある態様において、Yは、C(R⁹)₂、CR⁹、CHR⁹、CH₂、またはCHである。ある態様において、Yは、C(R⁹)₂、CR⁹、CHR⁹、CH₂、またはCHである。ある態様において、Yは、C(R⁹)₂、CHR⁹、またはCH₂である。ある態様において、Yは、C(R⁹)₂である。ある態様において、Yは、CHR⁹である。ある態様において、Yは、CH₂である。ある態様において、Yは、CR⁹またはCHである。ある態様において、Yは、CR⁹である。ある態様において、Yは、CHである。

10

【0034】

ある態様において、nは、0である。ある態様において、nは、1である。

【0035】

ある態様において、pは、0～3である。ある態様において、pは、0～2である。ある態様において、pは、0～1である。ある態様において、pは、1～2である。ある態様において、pは、0または2である。ある態様において、pは、0である。ある態様において、pは、1である。ある態様において、pは、2である。

20

【0036】

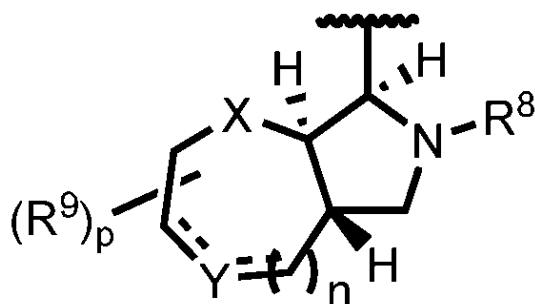
ある態様において、Xは、Oであり；Yは、NR⁹、C(R⁹)₂、CR⁹、CHR⁹、CH₂、またはCHであり；nは、1であり；およびpは、0～2である。ある態様において、Xは、Oであり；Yは、C(R⁹)₂、CR⁹、CHR⁹、CH₂、またはCHであり；nは、1であり；およびpは、0～2である。ある態様において、Xは、Oであり；Yは、CR⁹またはCHであり；nは、1であり；pは、1である。ある態様において、Xは、Oであり、Yは、C(R⁹)₂、CHR⁹、またはCH₂であり、nは1であり、pは、0～2である。

30

【0037】

ある態様において、Aは、式：

【化18】



40

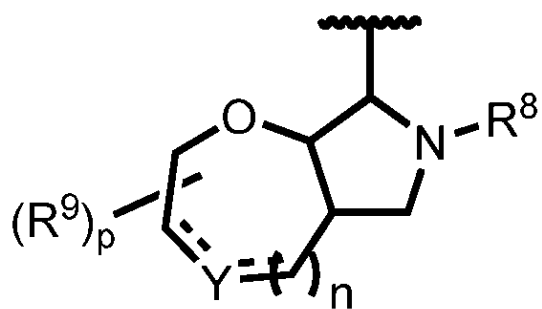
のものである。

【0038】

ある態様において、Aは、式：

50

【化 1 9】



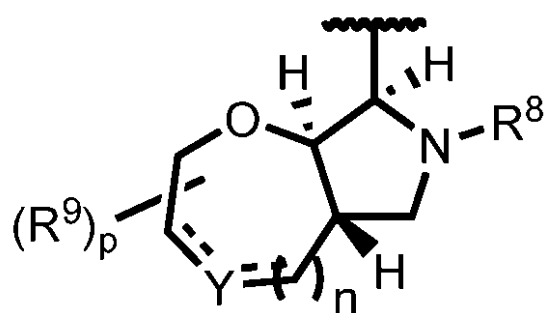
10

のものである。

【 0 0 3 9】

ある態様において、A は、式：

【化 2 0】



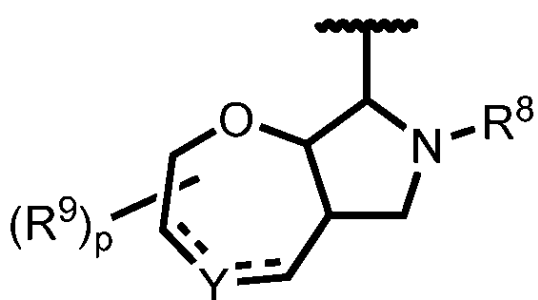
20

のものである。

【 0 0 4 0】

ある態様において、A は、式：

【化 2 1】



30

のものである。

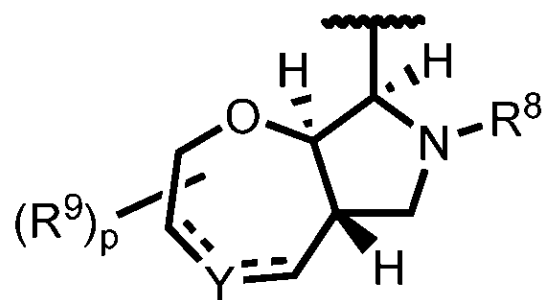
【 0 0 4 1】

ある態様において、A は、式：

40

50

【化 2 2】



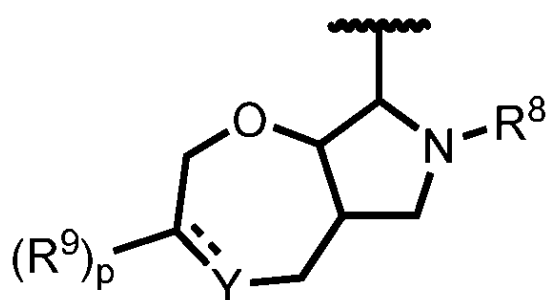
10

のものである。

【 0 0 4 2】

ある態様において、A は、式：

【化 2 3】



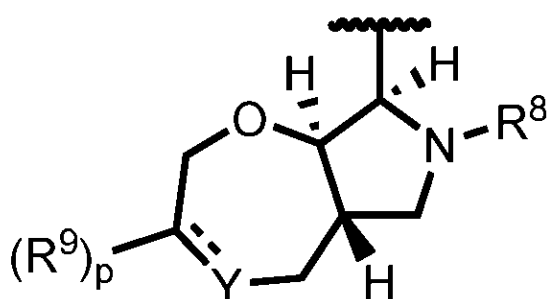
20

のものである。

【 0 0 4 3】

ある態様において、A は、式：

【化 2 4】



30

のものである。

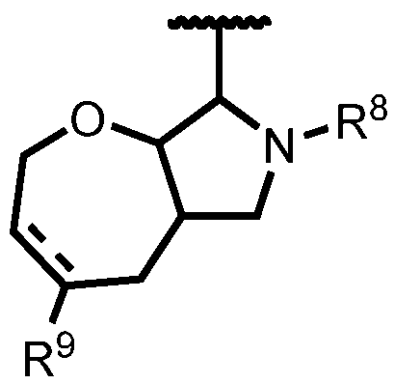
【 0 0 4 4】

ある態様において、A は、式：

40

50

【化 2 5】



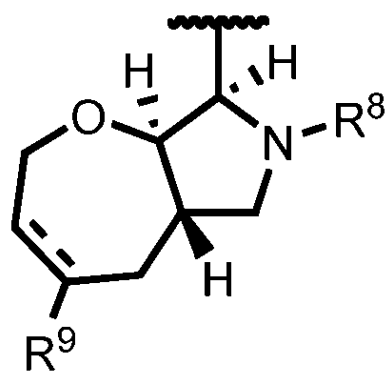
10

のものである。

【0045】

ある態様において、Aは、式：

【化 2 6】



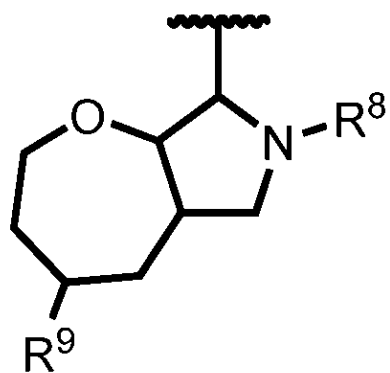
20

のものである。

【0046】

ある態様において、Aは、式：

【化 2 7】



40

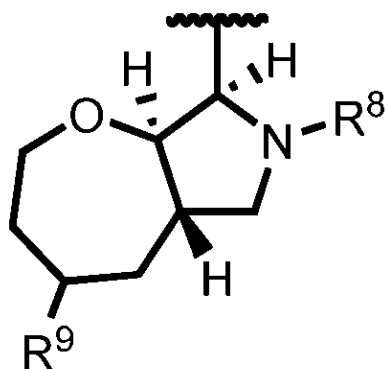
のものである。

【0047】

ある態様において、Aは、式：

50

【化 2 8】



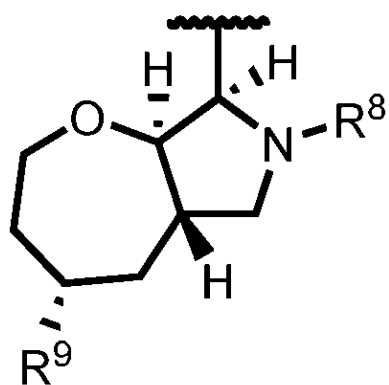
10

のものである。

【 0 0 4 8 】

ある態様において、 A は、式：

【化 2 9】



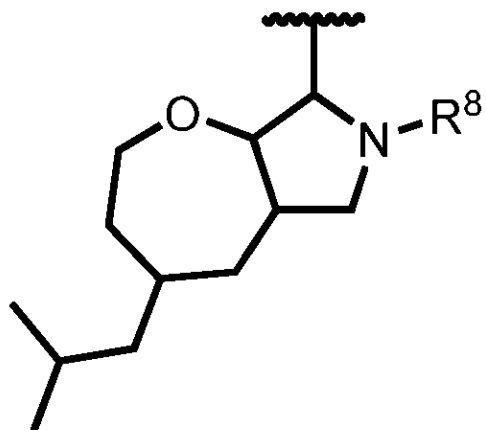
20

のものである。

【 0 0 4 9 】

ある態様において、 A は、式：

【化 3 0】



40

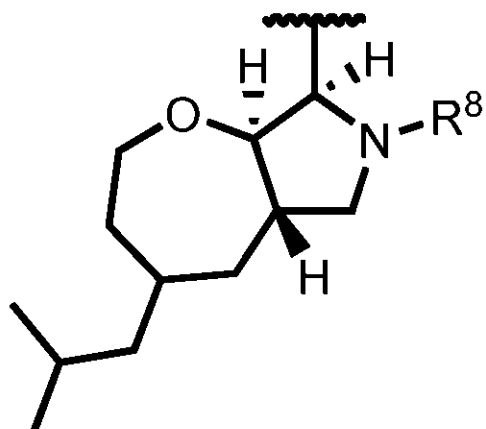
ものである。

【 0 0 5 0 】

ある態様において、 A は、式：

50

10

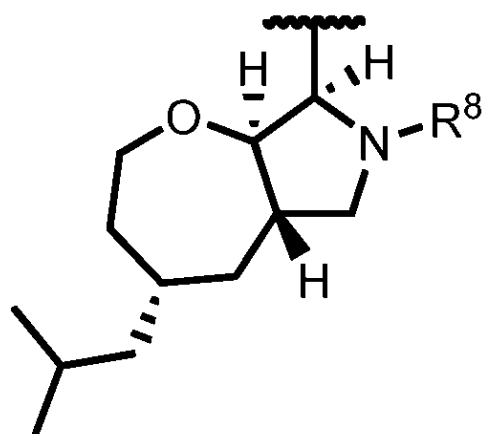


20

30

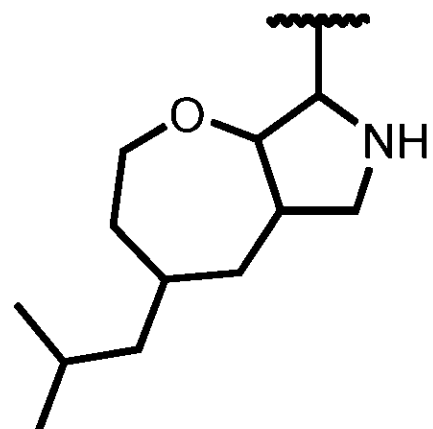
40

50



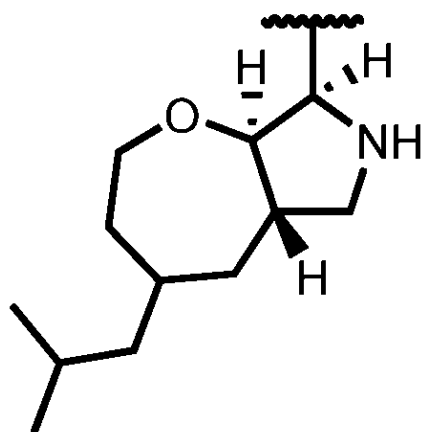
【 0 0 5 2 】

【化 3 3】



【 0 0 5 3 】

10



20

30

40

ある状態において、Aは、式：

化 3 6]

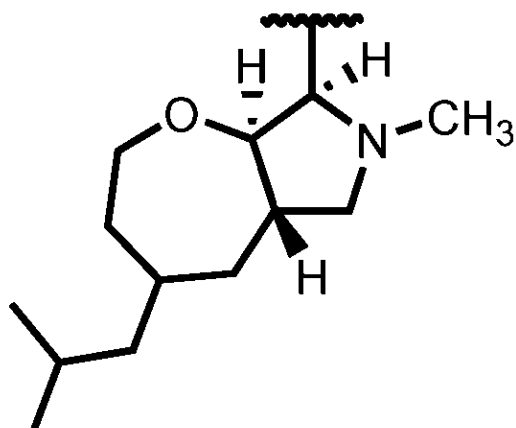
CC1CN(C2CC(C(C2)O)CC(C)C)C(=O)C1

50

【0056】

ある態様において、Aは、式：

【化37】



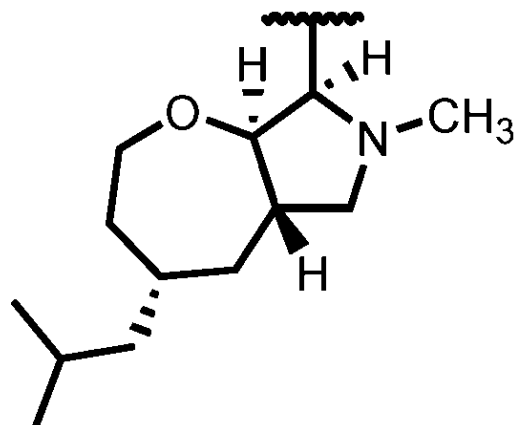
10

のものである。

【0057】

ある態様において、Aは、式：

【化38】



20

30

のものである。

【0058】

基 R^8

本明細書で一般的に定義されているとおり、 R^8 は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-S(O)_2R^A$ 、または窒素保護基である。

40

【0059】

ある態様において、 R^8 は、水素、置換もしくは非置換アルキル、または $-C(=O)R^A$ である。ある態様において、 R^8 は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある態様において、 R^8 は、水素または非置換 C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^8 は、水素または非置換 C_{1-4} アルキルである。ある態様において、 R^8 は、水素または非置換 C_{1-3} アルキルである。ある態様において、 R^8 は、水素または非置換 C_{1-2} アルキルである。ある態様において、 R^8 は、水素またはエチルである。ある態様において、 R^8 は、水

50

素またはメチルである。ある態様において、 R^8 は、水素である。

【0060】

ある態様において、 R^8 は、非置換 C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^8 は、非置換 C_{1-4} アルキルである。ある態様において、 R^8 は、非置換 C_{1-3} アルキルである。ある態様において、 R^8 は、非置換 C_{1-2} アルキルである。ある態様において、 R^8 は、エチルである。ある態様において、 R^8 は、メチルである。

【0061】

基 R^9

本明細書で一般的に定義されているとおり、 R^9 の各出現は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアラルキル、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、 $-NR^AC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AC(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AS(O)_2R^A$ 、 $-OS(O)_2R^A$ 、または $-S(O)_2R^A$ であるか；あるいは2つの R^9 基は、連結されて、置換もしくは非置換のヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換のカルボシクリル環を形成する。ある態様において、 R^9 置換基は、(S) 立体中心である（すなわち、それが付着している炭素は、(S) 立体配置のものである）。ある態様において、 R^9 置換基は、(R) 立体中心である（すなわち、それが付着している炭素は (R) 立体配置のものである）。

【0062】

ある態様において、 R^9 は、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアラルキル、 $-OR^A$ 、または $-N(R^A)_2$ であるか；あるいは2つの R^9 基は、連結されて、置換もしくは非置換ヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換カルボシクリル環を形成する。

【0063】

ある態様において、 R^9 は、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアラルキル、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-OR^A$ 、または $-N(R^A)_2$ であるか；あるいは2つの R^9 基は、連結されて、置換もしくは非置換ヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換カルボシクリル環を形成する。

【0064】

ある態様において、 R^9 は、ハロゲン、置換もしくは非置換アルケニル、置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アラルキルであるか；あるいは2つの R^9 基は、連結されて、置換もしくは非置換カルボシクリル環を形成する。

【0065】

ある態様において、 R^9 は、ハロゲン、非置換エテニル、置換もしくは非置換フェネチニル、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換ベンジル、または置換もしくは非置換フェネチルであるか；あるいは2つの R^9 基は、連結されて、非置換シクロアルキル環を形成する。

【0066】

ある態様において、 R^9 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリー

ル、または置換もしくは非置換アラルキルである。ある態様において、 R^9 は、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アラルキルである。ある態様において、 R^9 は、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換フェネチルである。

【0067】

ある態様において、 R^9 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである。ある態様において、 R^9 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、または非置換ヘテロアルキルである。ある態様において、 R^9 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換カルボシクリルである。

10

【0068】

ある態様において、 R^9 は、置換または非置換アルケニルである。ある態様において、 R^9 は、非置換アルケニルである。ある態様において、 R^9 は、 $-CH=CH_2$ である。

【0069】

ある態様において、 R^9 は、置換または非置換カルボシクリルである。ある態様において、 R^9 は、非置換カルボシクリルである。ある態様において、 R^9 は、非置換 C_{3-6} シクロアルキルである。ある態様において、 R^9 は、非置換 C_{5-6} シクロアルキルである。ある態様において、 R^9 は、非置換シクロペンチルである。ある態様において、 R^9 は、非置換シクロヘキシルである。

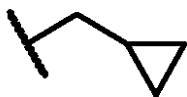
20

【0070】

ある態様において、 R^9 は、置換または非置換アルキルである。ある態様において、 R^9 は、置換または非置換の C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^9 は、置換 C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^9 は、ハロゲン、アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $-OR^A$ で置換された C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^9 は、ハロゲン、アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SO_2R^A$ 、または $-OR^A$ で置換された C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH=CH_2$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH_2F$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CHF_2$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH_2CH_2F$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH_2CF_2H$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH_2CH_2Cl$ である。ある態様において、 R^9 は、

30

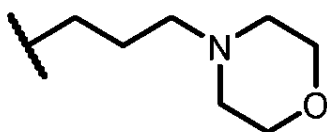
【化39】



である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$ である。ある態様において、 R^9 は、

40

【化40】

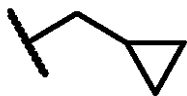


である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CF_2CH_3$

50

である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、

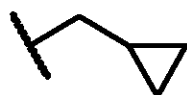
【化 4 1】



、または $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CF_2H$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Cl$ 、

10

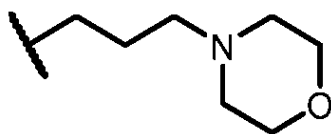
【化 4 2】



、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、または

20

【化 4 3】



である。

【0071】

ある態様において、 R^9 は、非置換 C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-C(CH_3)_3$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、または $-C(CH_3)_3$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_3$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH_3$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH_2CH_3$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH(CH_3)_2$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-C(CH_3)_3$ である。ある態様において、 R^9 は、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ である。

30

【0072】

環 R

40

本明細書において記載されるとおり、R は、ヘテロシクリルである。ある態様において、R は、6～14員のヘテロシクリルである。ある態様において、R は、8～12員のヘテロシクリルである。ある態様において、R は、9～12員のヘテロシクリルである。ある態様において、R は、9～11員のヘテロシクリルである。ある態様において、R は、11員のヘテロシクリルである。R は、10員のヘテロシクリルである。

【0073】

ある態様において、R は、その環中に、少なくとも1つの不飽和結合を含む。ある態様において、R は、少なくとも1つの二重結合（例えば、炭素-炭素または炭素-窒素）を含む。ある態様において、R は、その環中に、少なくとも1つの不飽和炭素-炭素結合を含む。ある態様において、不飽和炭素-炭素結合は、二重結合（すなわち、アルケニル結

50

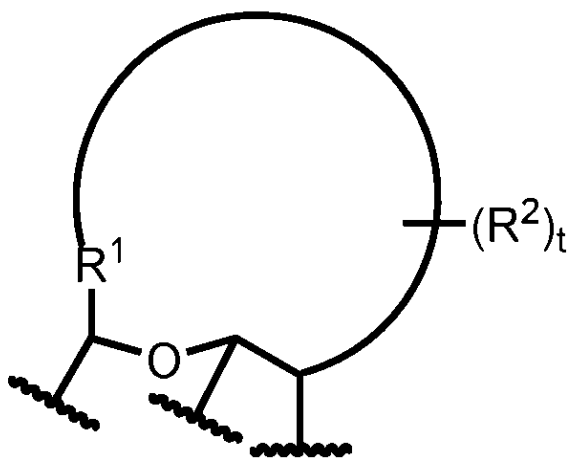
合)である。ある態様において、不飽和炭素－炭素結合は三重結合(すなわち、アルキニル結合)である。ある態様において、Rは、その環中に、酸素に加えて少なくとも1つのヘテロ原子を含む。ある態様において、Rは、その環中に、酸素に加えて少なくとも1つのヘテロ原子を含み、ここで、ヘテロ原子は、窒素、酸素、または硫黄である。ある態様において、Rは、その環中に、酸素に加えて少なくとも1つのヘテロ原子を含み、ここで、ヘテロ原子は、窒素である。ある態様において、Rは、その環中に、酸素に加えて少なくとも1つのヘテロ原子を含み、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。ある態様において、Rは、その環中に、酸素に加えて少なくとも1つのヘテロ原子を含み、ここで、ヘテロ原子は、硫黄である。ある態様において、Rは、その環中に、少なくとも1つの硫黄原子を含む。ある態様において、Rは、その環中に、1つの硫黄原子を含む。

10

【0074】

ある態様において、Rは、式：

【化44】



20

のヘテロシクリルであり、

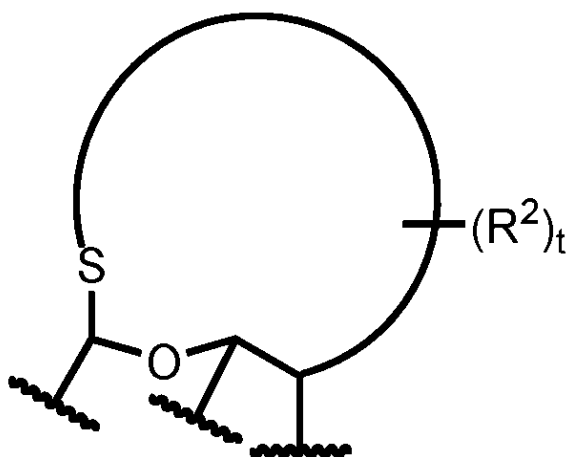
式中、R¹は、 $-NR^2-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ である。ある態様において、R¹は、 $-NR^2-$ である。ある態様において、R¹は、 $-O-$ である。ある態様において、R¹は、 $-S-$ である。

30

【0075】

ある態様において、Rは、式：

【化45】



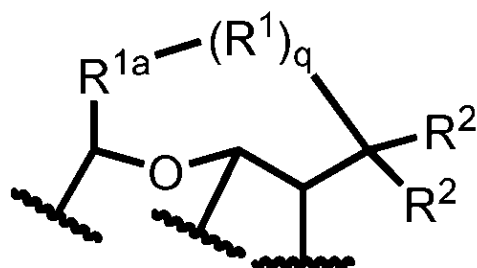
40

のヘテロシクリルである。

【0076】

50

ある態様において、Rは、式：
【化46】



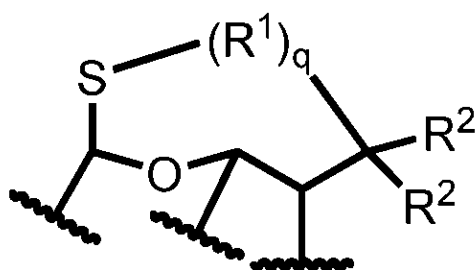
10

のヘテロシクリルであり、

式中、 R^{1a} は、 $-NR^2-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり；各 R^1 は、独立して、結合、 $-CR^2R^2-$ 、 CR^2 、 C 、 N 、 $-NR^2-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり； q は、3～6である。ある態様において、 R^1 は、 $-NR^2-$ である。ある態様において、 R^1 は、 $-O-$ である。ある態様において、 R^1 は、 $-S-$ である。ある態様において、 R^{1a} は、 $-NR^2-$ である。ある態様において、 R^{1a} は、 $-O-$ である。ある態様において、 R^{1a} は、 $-S-$ である。

【0077】

ある態様において、Rは、式：
【化47】



20

30

のヘテロシクリルであり、

式中、各 R^1 は、独立して結合、 $-CR^2R^2-$ 、 CR^2 、 C 、 N 、 $-NR^2-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり；および、 q は、3～6である。ある態様において、各 R^1 は、独立して、 $-CR^2R^2-$ 、 CR^2 、 C 、 N 、 $-NR^2-$ 、または $-O-$ である。ある態様において、各 R^1 は、独立して、 $-CR^2R^2-$ 、 CR^2 、 N 、 $-NR^2-$ 、または $-O-$ である。ある態様において、各 R^1 は、独立して、 $-CR^2R^2-$ 、 CR^2 、 C 、 N 、または $-NR^2-$ である。ある態様において、各 R^1 は、独立して、 $-CR^2R^2-$ 、 CR^2 、 N 、または $-NR^2-$ である。ある態様において、各 R^1 は、独立して、 $-CR^2R^2-$ 、 CR^2 、 C 、または $-O-$ である。ある態様において、各 R^1 は、独立して、 $-CR^2R^2-$ 、 CR^2 、または $-O-$ である。ある態様において、各 R^1 は、独立して、 $-CR^2R^2-$ 、 CR^2 、または C である。ある態様において、各 R^1 は、独立して、 $-CR^2R^2-$ または CR^2 である。ある態様において、各 R^1 は、独立して、 $-CR^2R^2-$ または CR^2 であり；および、 q は、3である。ある態様において、各 R^1 は、独立して、 $-CR^2R^2-$ または CR^2 であり；および、 q は、4である。ある態様において、各 R^1 は、独立して、 $-CR^2R^2-$ または CR^2 であり；および、 q は、5である。ある態様において、各 R^1 は、独立して、 $-CR^2R^2-$ または CR^2 であり；および、 q は、6である。

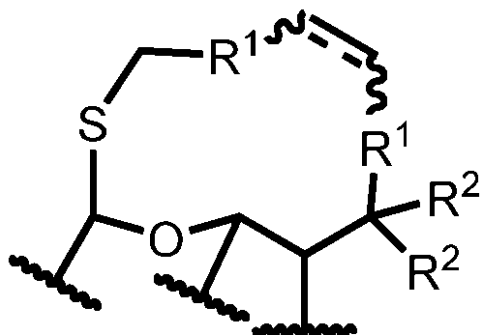
40

【0078】

ある態様において、Rは、式：

50

【化 4 8】



10

のヘテロシクリルであり、
 式中、各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ であり；
 【化 4 9】

==

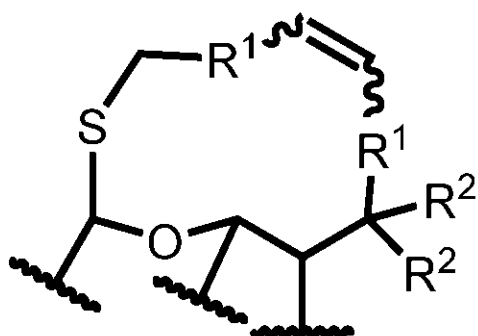
は、単結合または二重結合を表す。

【0079】

20

ある態様において、R は、式：

【化 5 0】



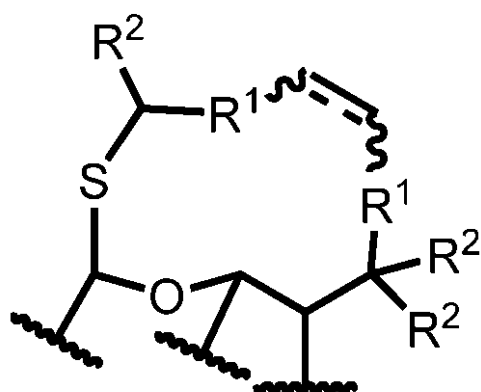
30

のヘテロシクリルであり、
 式中、各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ である。

【0080】

ある態様において、R は、式：

【化 5 1】



40

50

のヘテロシクリルであり、
 式中、各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ であり；
 【化 5 2】



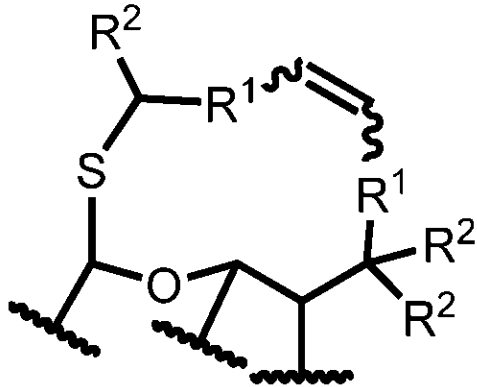
は、単結合または二重結合を表す。

【0081】

ある態様において、R は、式：

【化 5 3】

10



20

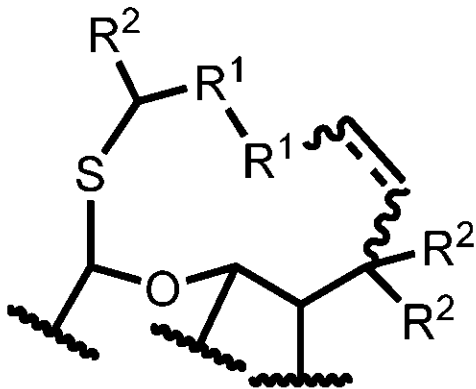
のヘテロシクリルであり、
 式中、各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ である。

【0082】

ある態様において、R は、式：

【化 5 4】

30



40

のヘテロシクリルであり、
 式中、各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ であり；
 【化 5 5】



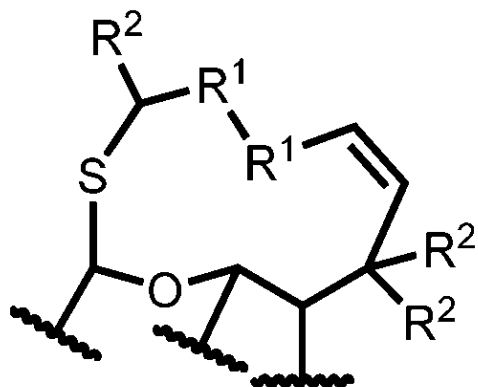
は、単結合または二重結合を表す。

【0083】

ある態様において、R は、式：

50

【化 5 6】



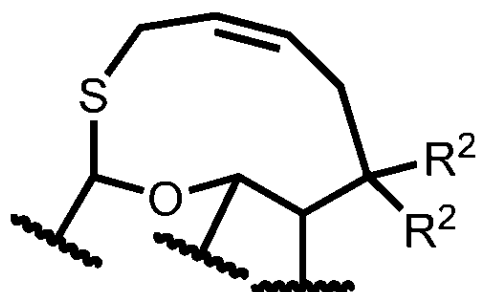
10

のヘテロシクリルであり、
 式中、各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ である。

【0084】

ある態様において、R は、式：

【化 5 7】



20

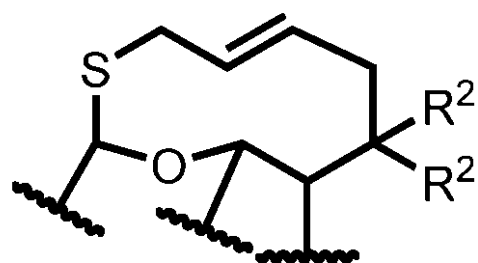
のヘテロシクリルである。

30

【0085】

ある態様において、R は、式：

【化 5 8】



40

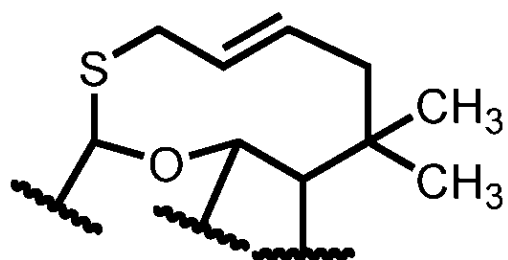
のヘテロシクリルである。

【0086】

ある態様において、R は、式：

50

【化 5 9】



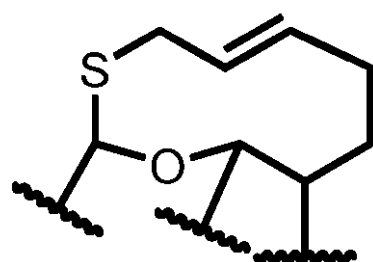
10

のヘテロシクリルである。

【0087】

ある態様において、R は、式：

【化 6 0】



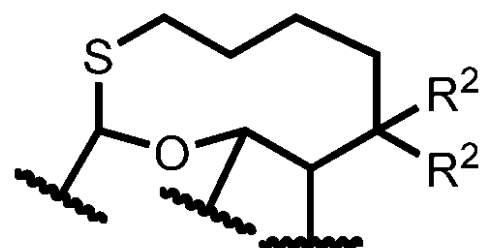
20

のヘテロシクリルである。

【0088】

ある態様において、R は、式：

【化 6 1】



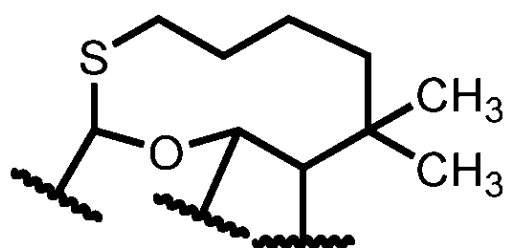
30

のヘテロシクリルである。

【0089】

ある態様において、R は、式：

【化 6 2】



40

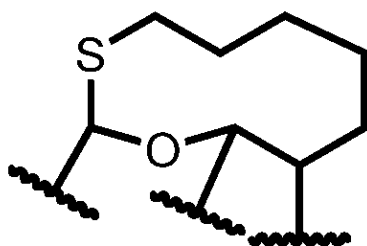
のヘテロシクリルである。

【0090】

ある態様において、R は、式：

50

【化 6 3】



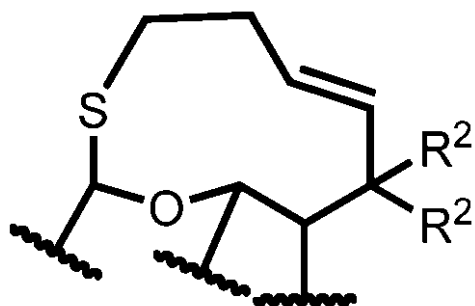
のヘテロシクリルである。

10

【0091】

ある態様において、R は、式：

【化 6 4】



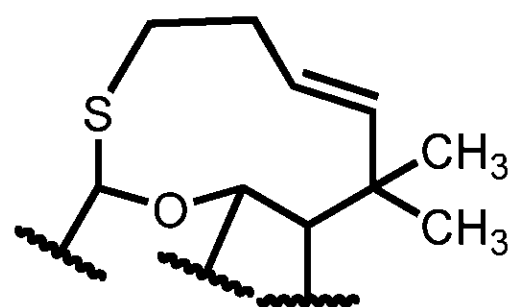
20

のヘテロシクリルである。

【0092】

ある態様において、R は、式：

【化 6 5】



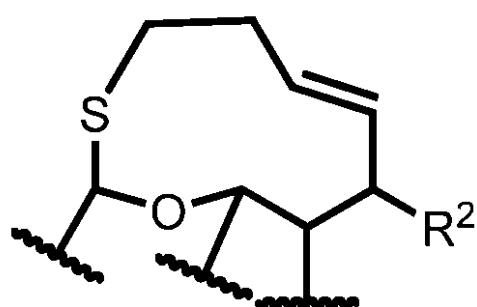
30

のヘテロシクリルである。

【0093】

ある態様において、R は、式：

【化 6 6】



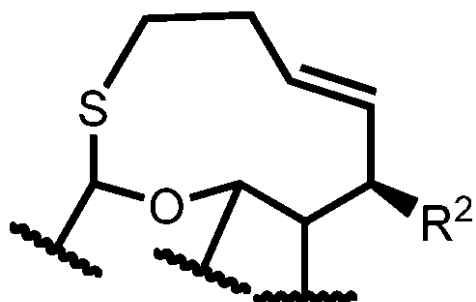
50

のヘテロシクリルである。

【0094】

ある態様において、R は、式：

【化67】



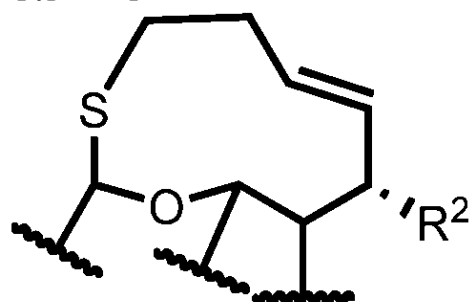
10

のヘテロシクリルである。

【0095】

ある態様において、R は、式：

【化68】



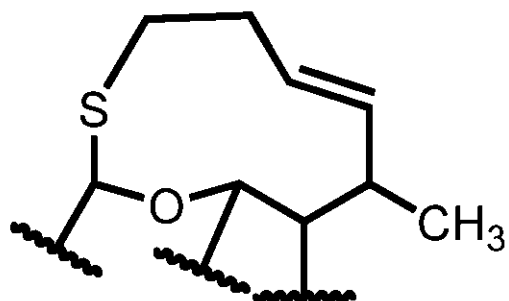
20

のヘテロシクリルである。

【0096】

ある態様において、R は、式：

【化69】



40

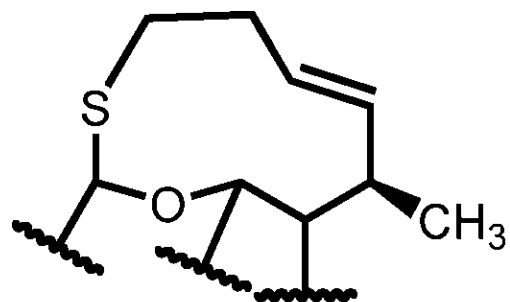
のヘテロシクリルである。

【0097】

ある態様において、R は、式：

50

【化 7 0】



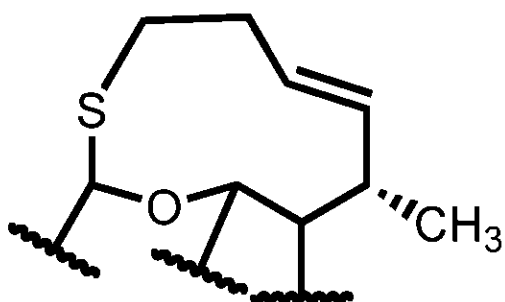
10

のヘテロシクリルである。

【0098】

ある態様において、R は、式：

【化 7 1】



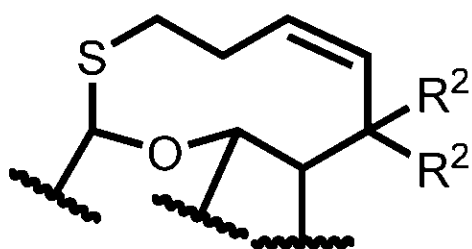
20

のヘテロシクリルである。

【0099】

ある態様において、R は、式：

【化 7 2】



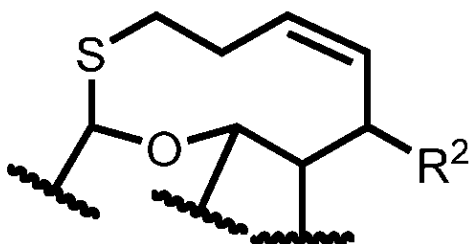
30

のヘテロシクリルである。

【0100】

ある態様において、R は、式：

【化 7 3】



40

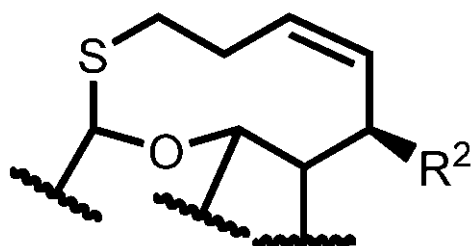
のヘテロシクリルである。

50

【 0 1 0 1 】

ある態様において、R は、式：

【 化 7 4 】



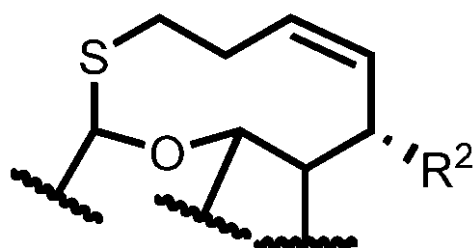
10

のヘテロシクリルである。

【 0 1 0 2 】

ある態様において、R は、式：

【 化 7 5 】



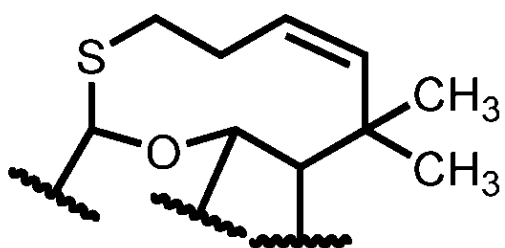
20

のヘテロシクリルである。

【 0 1 0 3 】

ある態様において、R は、式：

【 化 7 6 】



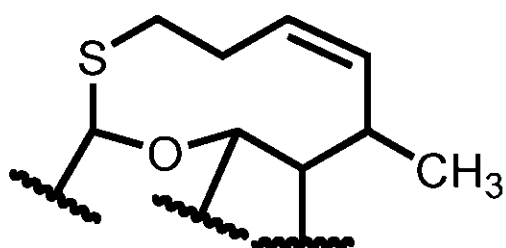
30

のヘテロシクリルである。

【 0 1 0 4 】

ある態様において、R は、式：

【 化 7 7 】



40

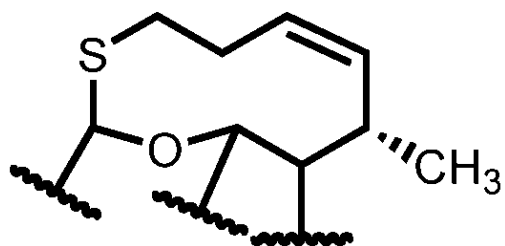
50

のヘテロシクリルである。

【0105】

ある態様において、Rは、式：

【化78】



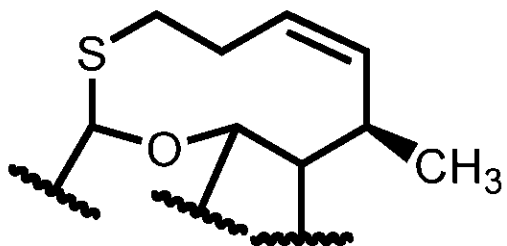
10

のヘテロシクリルである。

【0106】

ある態様において、Rは、式：

【化79】



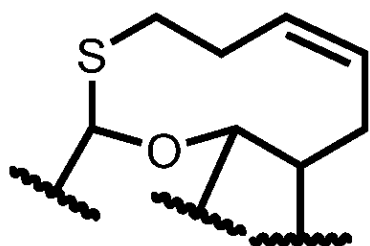
20

のヘテロシクリルである。

【0107】

ある態様において、Rは、式：

【化80】



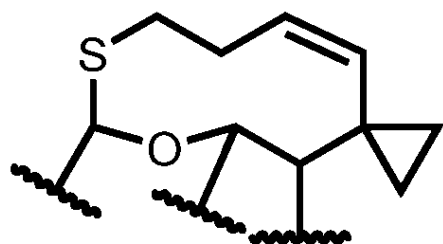
30

のヘテロシクリルである。

【0108】

ある態様において、Rは、式：

【化81】



40

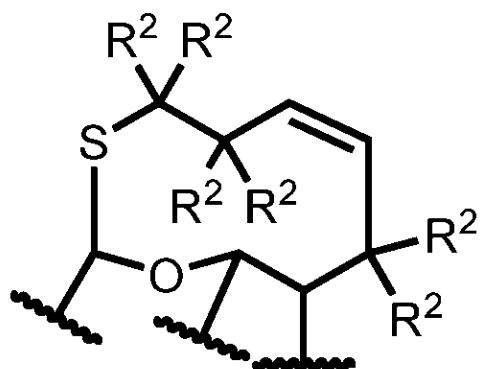
のヘテロシクリルである。

50

【 0 1 0 9 】

ある態様において、R は、式：

【 化 8 2 】



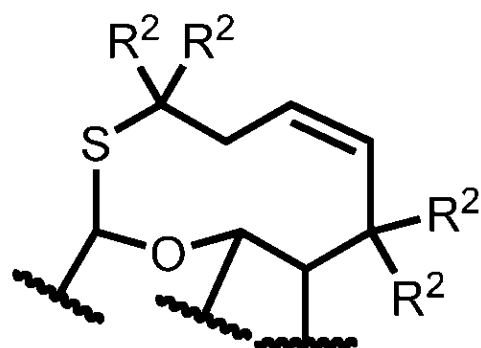
10

のヘテロシクリルである。

【 0 1 1 0 】

ある態様において、R は、式：

【 化 8 3 】



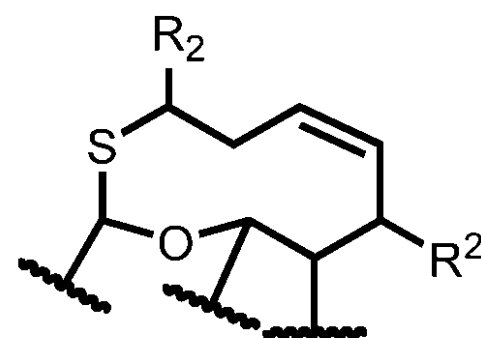
20

のヘテロシクリルである。

【 0 1 1 1 】

ある態様において、R は、式：

【 化 8 4 】



30

のヘテロシクリルである。

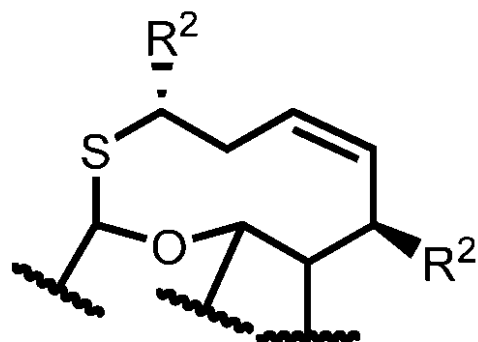
【 0 1 1 2 】

ある態様において、R は、式：

40

50

【化 8 5】



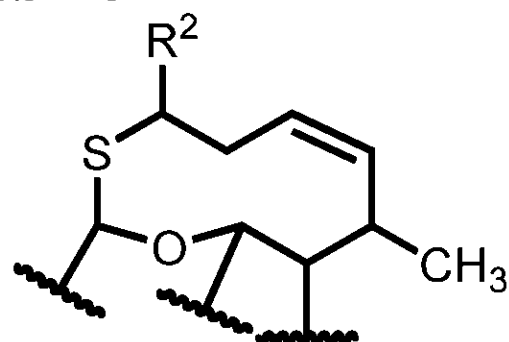
10

のヘテロシクリルである。

【0 1 1 3】

ある態様において、R は、式：

【化 8 6】



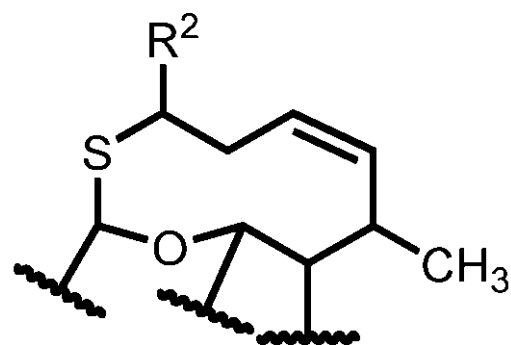
20

のヘテロシクリルである。

【0 1 1 4】

ある態様において、R は、式：

【化 8 7】



40

のヘテロシクリルであり、

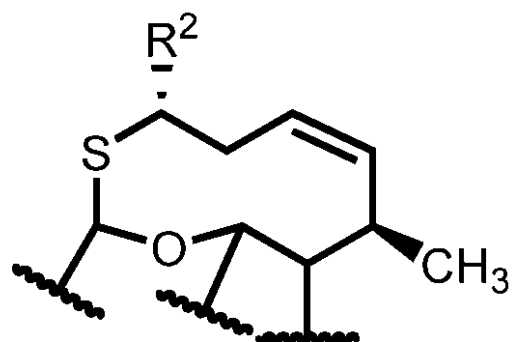
式中、 R^2 は、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 は、置換アルキルまたは置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 は、ハロアルキルまたは置換トリアゾリルである。ある態様において、 R^2 は、2, 4-ジフルオロフェニルで置換されたフルオロメチルまたはトリアゾリルである。

【0 1 1 5】

ある態様において、R は、式：

50

【化 8 8】



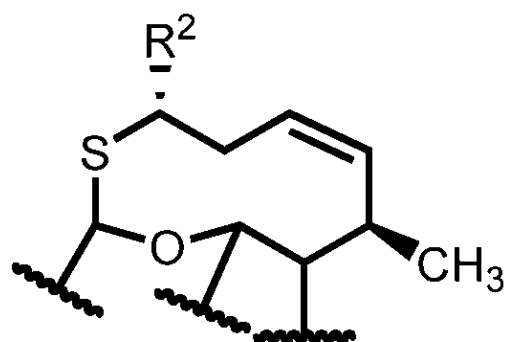
10

のヘテロシクリルである。

【0 1 1 6】

ある態様において、R は、式：

【化 8 9】



20

のヘテロシクリルであり、

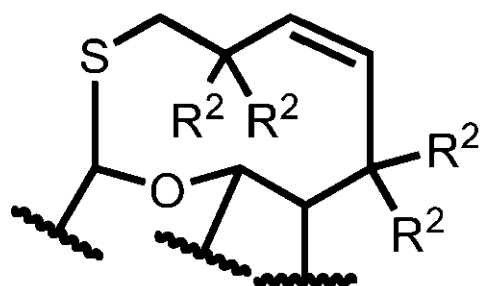
式中、 R^2 は、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 は、置換アルキルまたは置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 は、ハロアルキルまたは置換トリアゾリルである。ある態様において、 R^2 は、2, 4-ジフルオロフェニルで置換されたフルオロメチルまたはトリアゾリルである。

30

【0 1 1 7】

ある態様において、R は、式：

【化 9 0】



40

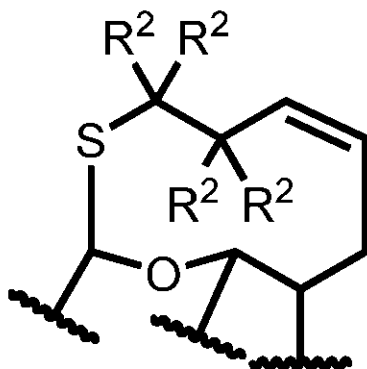
のヘテロシクリルである。

【0 1 1 8】

ある態様において、R は、式：

50

【化 9 1】



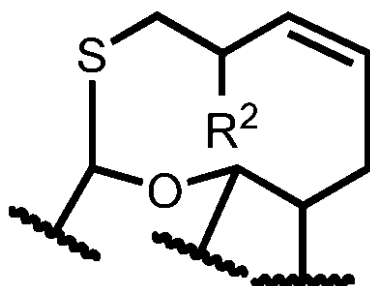
10

のヘテロシクリルである。

【0 1 1 9】

ある態様において、R は、式：

【化 9 2】



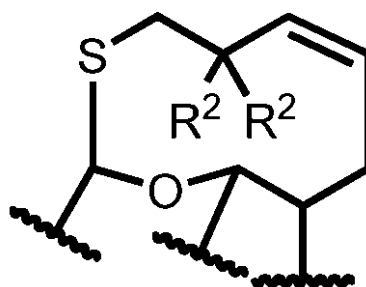
20

のヘテロシクリルである。

【0 1 2 0】

ある態様において、R は、式：

【化 9 3】



40

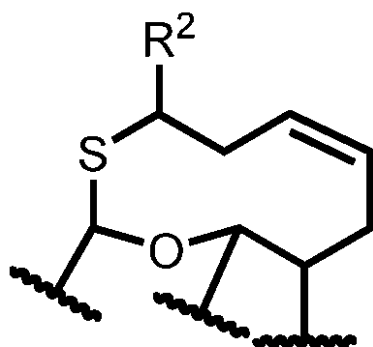
のヘテロシクリルである。

【0 1 2 1】

ある態様において、R は、式：

50

【化 9 4】



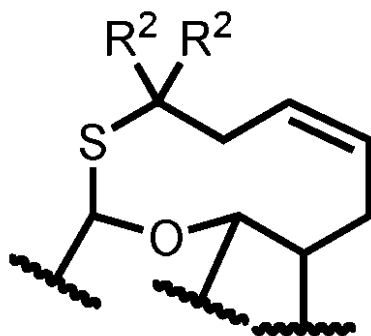
10

のヘテロシクリルである。

【0 1 2 2】

ある態様において、R は、式：

【化 9 5】



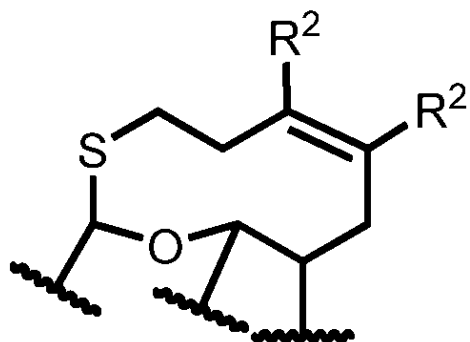
20

のヘテロシクリルである。

【0 1 2 3】

ある態様において、R は、式：

【化 9 6】



40

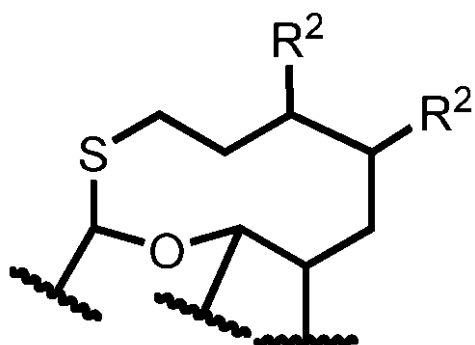
のヘテロシクリルである。

【0 1 2 4】

ある態様において、R は、式：

50

【化 9 7】



10

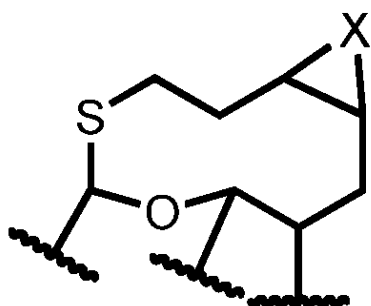
のヘテロシクリルである。

ある態様において、2つのR²基は、連結されて、置換もしくは非置換のカルボシクリル環、または置換もしくは非置換のヘテロシクリル環を形成する。ある態様において、2つのR²基は、各々、-OHである。

【0125】

ある態様において、Rは、式：

【化 9 8】



20

のヘテロシクリルであり、

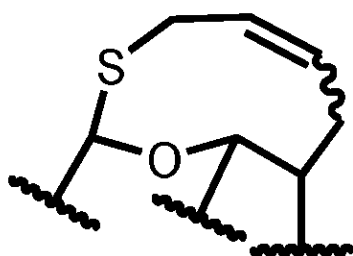
式中、Xは、-O-、-NR²-、または-CR²R²-である。

30

【0126】

ある態様において、Rは、式：

【化 9 9】



40

のヘテロシクリルであり、

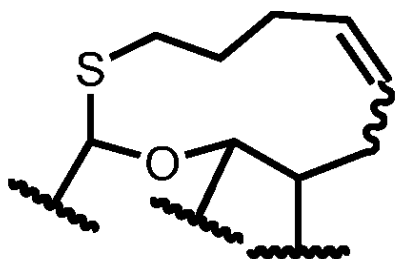
式中、Rは、1～4個の独立したR²基で任意に置換される。

【0127】

ある態様において、Rは、式：

50

【化 1 0 0】



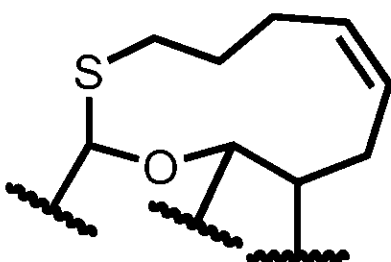
10

のヘテロシクリルであり、
 式中、R は、1～4 個の独立した R^2 基で任意に置換される。

【0 1 2 8】

ある態様において、R は、式：

【化 1 0 1】



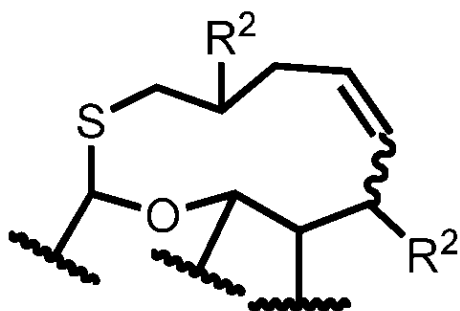
20

のヘテロシクリルであり、
 式中、R は、1～4 個の独立した R^2 基で任意に置換される。

【0 1 2 9】

ある態様において、R は、式：

【化 1 0 2】



30

のヘテロシクリルである。

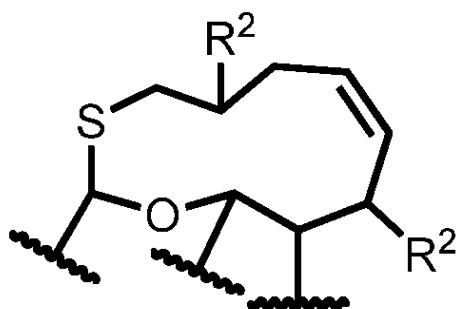
40

【0 1 3 0】

ある態様において、R は、式：

50

【化 1 0 3】



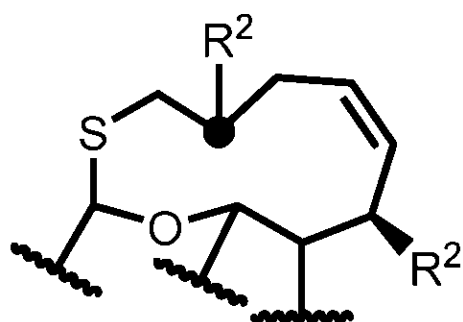
10

のヘテロシクリルである。

【0 1 3 1】

ある態様において、R は、式：

【化 1 0 4】



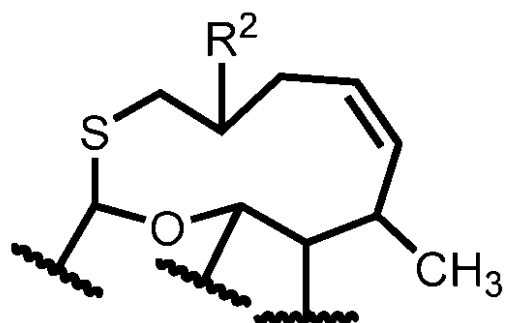
20

のヘテロシクリルである。

【0 1 3 2】

ある態様において、R は、式：

【化 1 0 5】



30

のヘテロシクリルである。

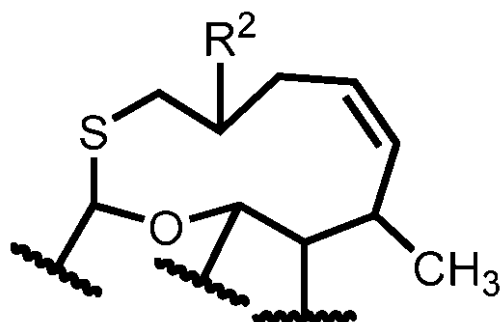
【0 1 3 3】

ある態様において、R は、式：

40

50

【化 1 0 6】



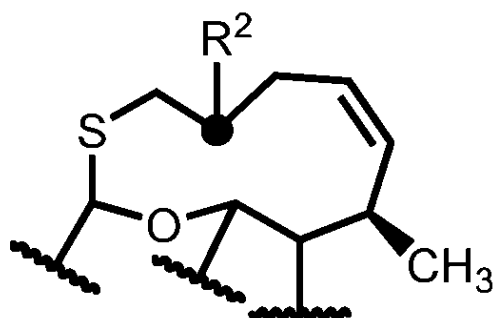
10

のヘテロシクリルであり、
 式中、 R^2 は、ハロゲンである。ある態様において、 R^2 は、フルオロである。

【0 1 3 4】

ある態様において、 R は、式：

【化 1 0 7】



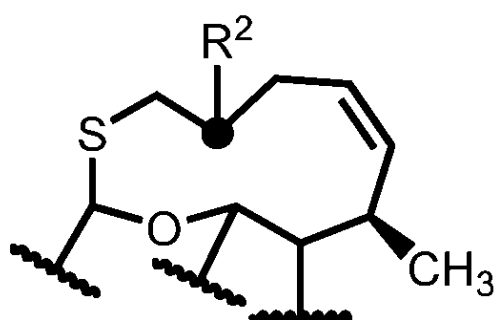
20

のヘテロシクリルである。

【0 1 3 5】

ある態様において、 R は、式：

【化 1 0 8】



30

のヘテロシクリルであり、
 式中、 R^2 は、ハロゲンである。ある態様において、 R^2 は、フルオロである。

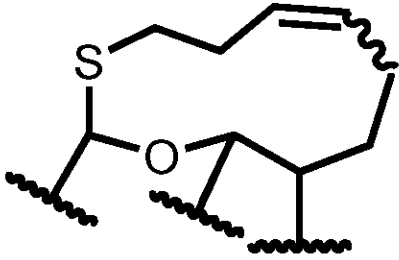
【0 1 3 6】

ある態様において、 R は、式：

40

50

【化 1 0 9】



10

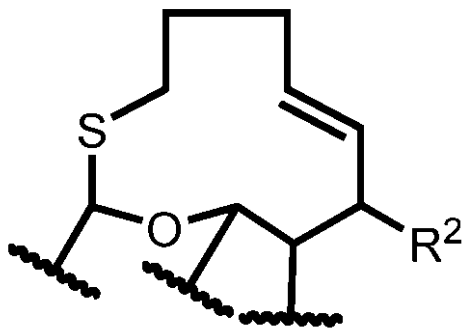
のヘテロシクリルであり、

式中、R は、1～4 個の独立した R^2 基で任意に置換される。

【0 1 3 7】

ある態様において、R は、式：

【化 1 1 0】



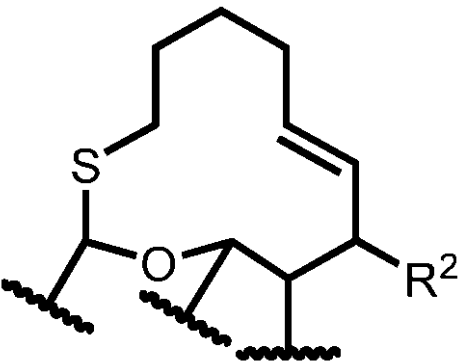
20

のヘテロシクリルである。

【0 1 3 8】

ある態様において、R は、式：

【化 1 1 1】



30

のヘテロシクリルである。

【0 1 3 9】

基 R^2 および

本明細書において記載されるとおり、 R^2 の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換カルボシクリルアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘトアラルキル、窒素原子に結合する場

40

50

合は窒素保護基、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=N R^A)R^A$ 、 $-C(=NR^A)OR^A$ 、 $-C(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、 $-NR^AC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AC(=NR^A)N(R^A)_2$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)N(R^A)_2$ 、 $-NR^AS(O)_2R^A$ 、 $-OS(O)_2R^A$ 、または $-S(O)_2R^A$ であるか；あるいは2つの R^2 基は、連結されて、置換もしくは非置換のカルボシクリル環、置換もしくは非置換のアリール環、置換もしくは非置換のヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成する。

【0140】

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、窒素原子に結合している場合は窒素保護基、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SR^A$ 、または $-CN$ であるか；あるいは2つの R^2 基は、連結されて、置換もしくは非置換カルボシクリル環、置換もしくは非置換アリール環、置換もしくは非置換ヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換ヘテロアリール環を形成する。

【0141】

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、 $-SR^A$ 、または $-CN$ であるか；あるいは2つの R^2 基は、連結されて、置換もしくは非置換カルボシクリル環、置換もしくは非置換アリール環、置換もしくは非置換ヘテロシクリル環、または置換もしくは非置換ヘテロアリール環を形成する。

【0142】

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、または $-SR^A$ であるか；あるいは2つの R^2 基は、連結されて、置換もしくは非置換カルボシクリル環、置換もしくは非置換アリール環、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル環を形成する。

【0143】

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、または $-OR^A$ であるか；あるいは2つの R^2 基は、連結されて、置換もしくは非置換カルボシクリル環、置換もしくは非置換アリール環、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル環を形成する。

【0144】

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルキニル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0145】

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、

10

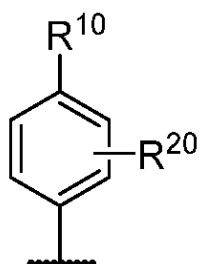
20

30

40

50

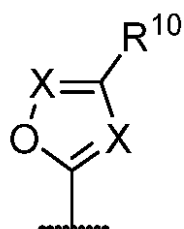
【化 1 1 2】



10

または

【化 1 1 3】



20

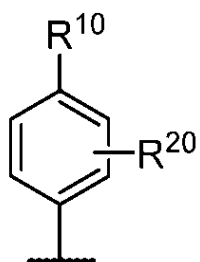
であり、ここで、 R^{20} は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、または $-SR^A$ であり； X は、 N または CH であり；および、 R^{10} は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0 1 4 6】

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、

【化 1 1 4】

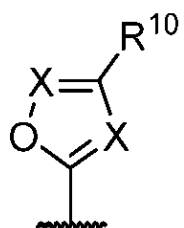
30



または

【化 1 1 5】

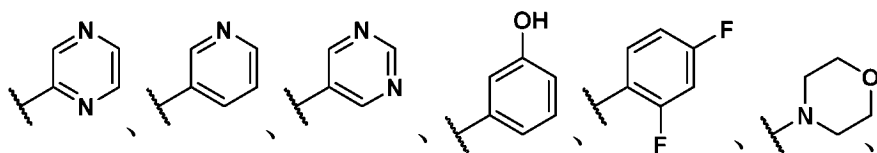
40



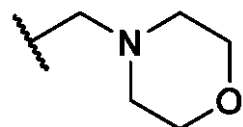
であり、ここで、 R^{20} は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、または $-SR^A$ であり、 X は N または CH であり；および、 R

50

10 は、水素、
【化116】



または
【化117】

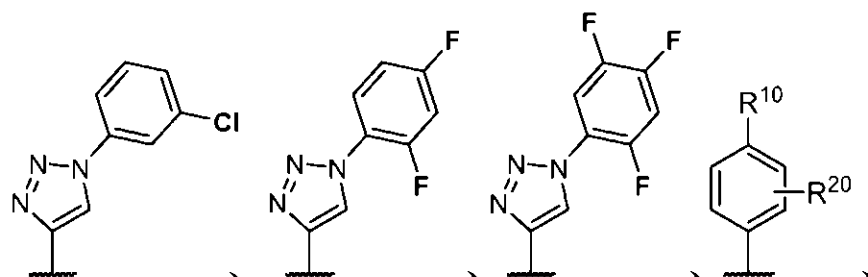
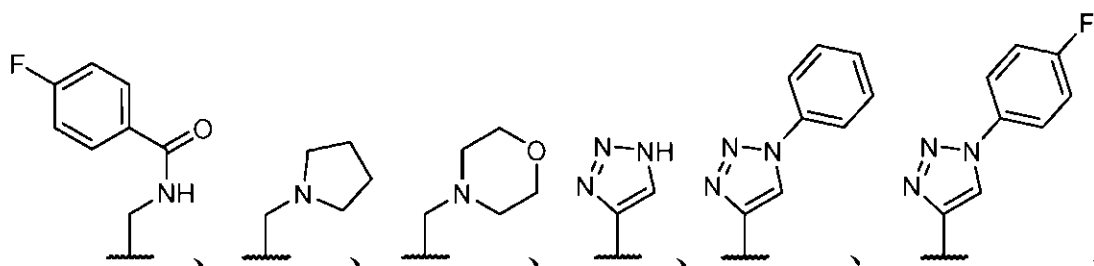


である。

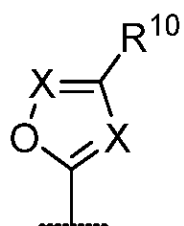
【0147】

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素、フルオロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、メチル、 $-OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OAc$ 、 $-C\equiv CH$ 、

【化118】



または
【化119】



10

20

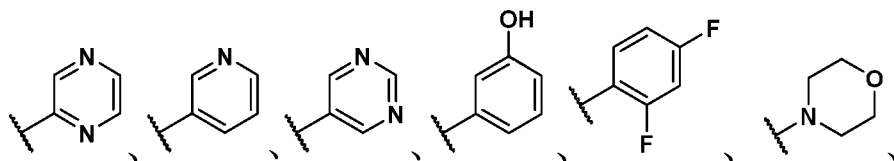
30

40

50

であり；ここで、 R^{20} は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、または $-SR^A$ であり、 X は N または CH であり；および、 R^{10} は、水素、

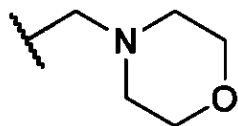
【化120】



10

または

【化121】



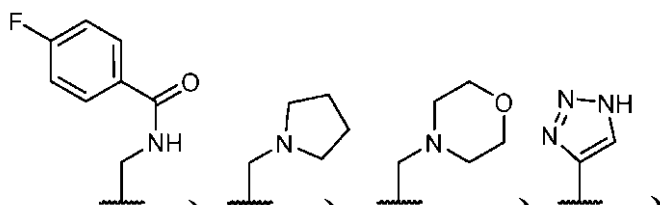
である。

【0148】

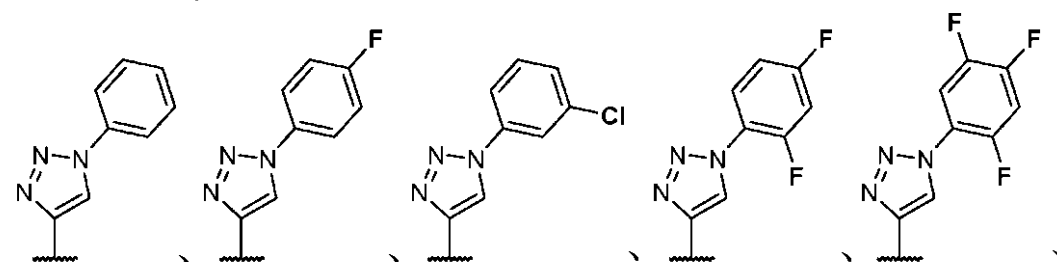
20

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OAc$ 、 $-C\equiv CH$ 、

【化122】



30



フルオロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはメチルである。

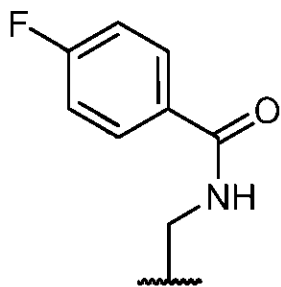
【0149】

40

ある態様において、 R^2 は、水素である。ある態様において、 R^2 は、 $-OH$ である。ある態様において、 R^2 は、 $-CH_2NH_2$ である。ある態様において、 R^2 は、 $-CH_2OH$ である。ある態様において、 R^2 は、 $-CH_2OAc$ である。ある態様において、 R^2 は、 $-C\equiv CH$ である。ある態様において、 R^2 は、

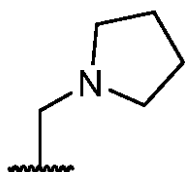
50

【化 1 2 3】



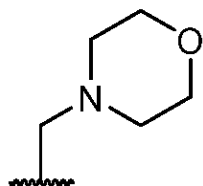
10

である。ある態様において、 R^2 は、
【化 1 2 4】



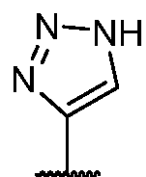
である。ある態様において、 R^2 は、
【化 1 2 5】

20



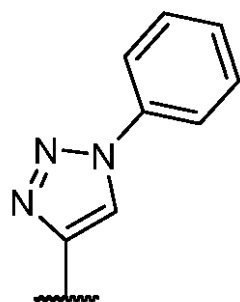
である。ある態様において、 R^2 は、
【化 1 2 6】

30



である。ある態様において、 R^2 は、
【化 1 2 7】

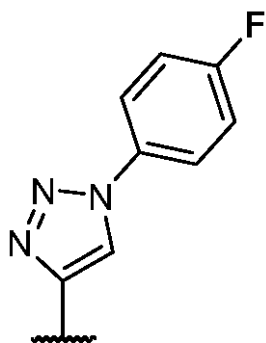
40



である。ある態様において、 R^2 は、

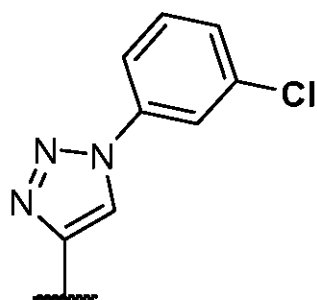
50

【化 1 2 8】



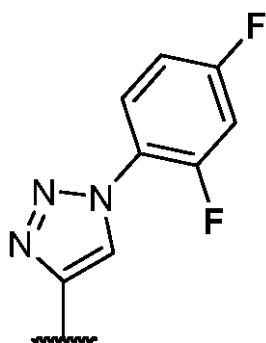
10

である。ある態様において、 R^2 は、
【化 1 2 9】



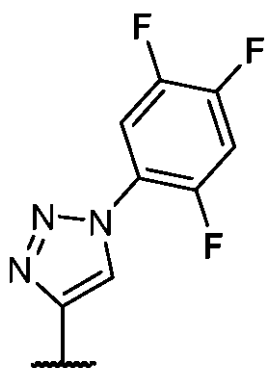
20

である。ある態様において、 R^2 は、
【化 1 3 0】



30

である。ある態様において、 R^2 は、
【化 1 3 1】



40

である。ある態様において、 R^2 は、フルオロである。ある態様において、 R^2 は、フル

50

オロメチルである。ある態様において、 R^2 は、ジフルオロメチルである。ある態様において、 R^2 は、メチルである。

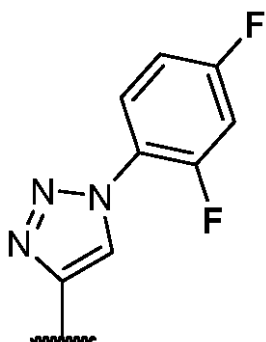
【0150】

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換の5員のヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、ハロアルキル、非置換アルキル、または置換もしくは非置換の5員のヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、 C_{1-6} ハロアルキル、非置換 C_{1-6} アルキル、または置換もしくは非置換の5員のヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、 C_{1-4} ハロアルキル、非置換 C_{1-4} アルキル、または置換もしくは非置換の5員のヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、 C_{1-3} ハロアルキル、非置換 C_{1-3} アルキル、または置換もしくは非置換の5員のヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、 C_{1-2} ハロアルキル、非置換 C_{1-2} アルキル、または置換もしくは非置換の5員のヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、フルオロメチル、メチル、または置換もしくは非置換のトリアゾリルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、フルオロメチル、メチル、または置換トリアゾリルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、フルオロメチル、メチル、または

10

20

【化132】



30

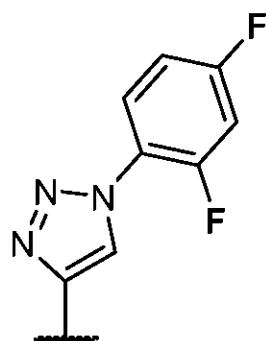
である。

【0151】

ある態様において、 R^2 の各出現は、フルオロまたはメチルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、フルオロメチルまたはメチルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、置換もしくは非置換のトリアゾリルまたはメチルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、置換トリアゾリルまたはメチルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、メチルまたは

40

【化133】



50

である。

【0152】

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、または $-OR^A$ である。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、置換もしくは非置換アルキル、または $-OR^A$ である。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、置換もしくは非置換アルキル、または $-OH$ である。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、非置換アルキル、または $-OH$ である。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、非置換 C_{1-6} アルキル、または $-OH$ である。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、非置換 C_{1-4} アルキル、または $-OH$ である。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、非置換 C_{1-3} アルキル、または $-OH$ である。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、非置換 C_{1-3} アルキル、または $-OH$ である。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、フルオロ、メチル、または $-OH$ である。

10

【0153】

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素または非置換アルキルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素または非置換 C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素または非置換 C_{1-4} アルキルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素または非置換 C_{1-3} アルキルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素または非置換 C_{1-2} アルキルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、水素またはメチルである。

20

【0154】

ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、置換もしくは非置換アルキルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、非置換アルキルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、非置換の C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、非置換の C_{1-4} アルキルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、非置換の C_{1-3} アルキルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、非置換の C_{1-2} アルキルである。ある態様において、 R^2 の各出現は、独立して、メチルである。

30

【0155】

本明細書において記載されるとおり、 t は、 $0 \sim 12$ の整数である。ある態様において、 t は、 $0 \sim 6$ である。ある態様において、 t は、 $1 \sim 6$ である。ある態様において、 t は、 $0 \sim 4$ である。ある態様において、 t は、 $1 \sim 4$ である。ある態様において、 t は、 $0 \sim 2$ である。ある態様において、 t は、 1 または 2 である。ある態様において、 t は、 0 または 1 である。ある態様において、 t は、 0 である。ある態様において、 t は、 1 である。ある態様において、 t は、 2 である。ある態様において、 t は、 3 である。ある態様において、 t は、 4 である。ある態様において、 t は、 5 である。ある態様において、 t は、 6 である。ある態様において、 t は、 7 である。ある態様において、 t は、 8 である。ある態様において、 t は 9 である。ある態様において、 t は、 10 である。ある態様において、 t は、 11 である。ある態様において、 t は、 12 である。

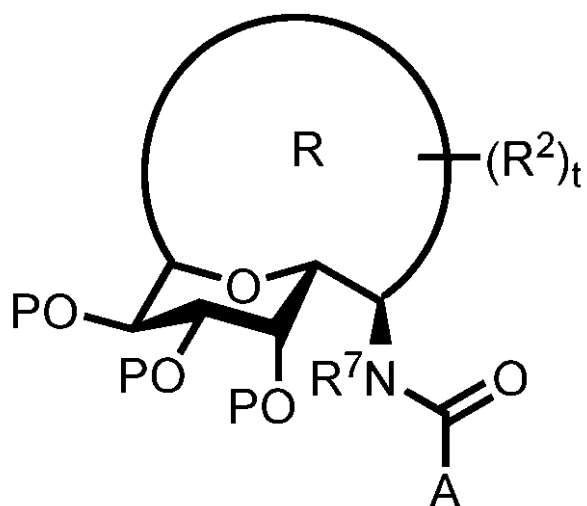
40

【0156】

式(I)の態様

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-a)：

【化 1 3 4】



10

(I-a)

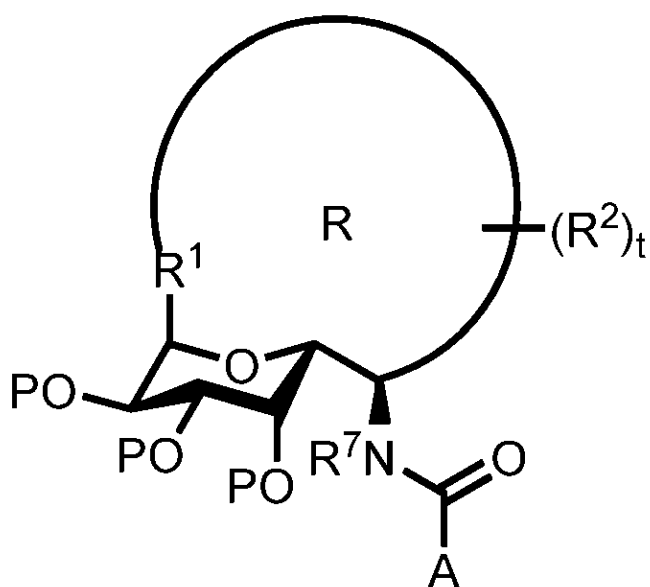
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、R、R²、R⁷、およびは、本明細書において定義されたとおりである。

20

【0157】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-b)：

【化 1 3 5】



30

(I-b)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、R¹は、-NR²-、-O-、または-S-であり；ならびに、A、P、R、R²、R⁷、およびは、本明細書において定義されたとおりである。

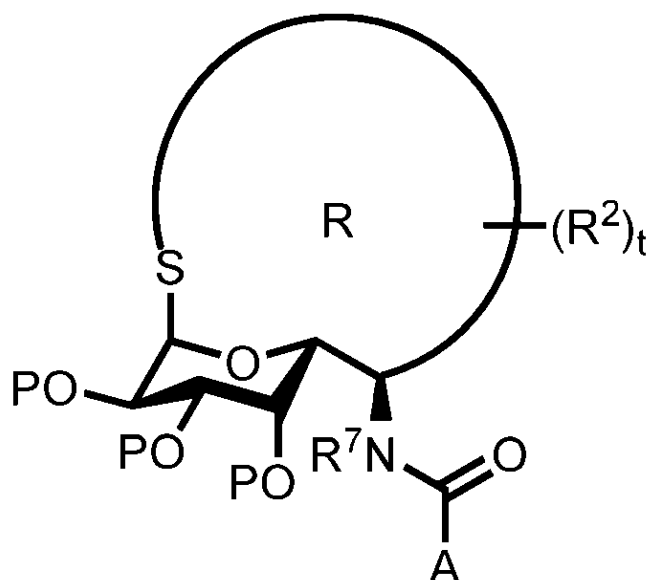
40

【0158】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-c)：

50

【化 1 3 6】



10

$$(\mathbf{I} - \mathbf{c})$$

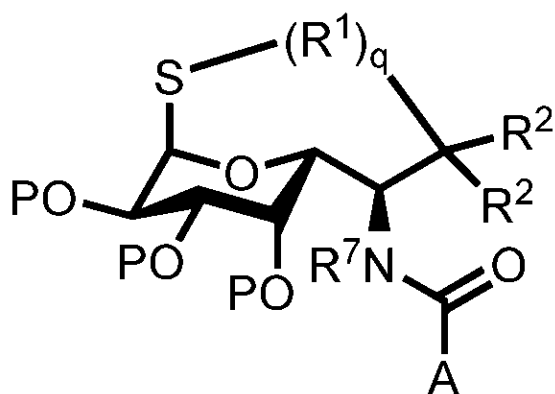
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、R²、R⁷、およびtは、本明細書において定義されるとおりである。

20

【 0 1 5 9 】

ある態様において、式（I）の化合物は、式（I-d）：

【化 1 3 7】



30

(I - d)

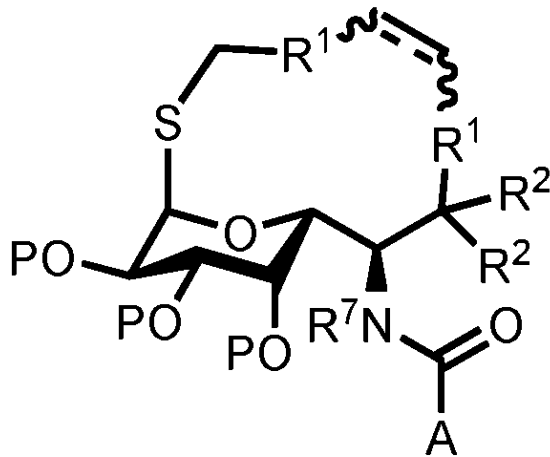
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、各 R^1 は、独立して結合、 $-CR^2$
 R^2- 、 CR^2 、 C 、 N 、 $-NR^2-$ 、 $-O-$ 、または S であり； q は、3～6 であり；
 ならびに、 A 、 P 、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されるとおりである。

40

【 0 1 6 0 】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I - e) :

【化 1 3 8】



10

(I-e)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ であり；

【化 1 3 9】

20

==

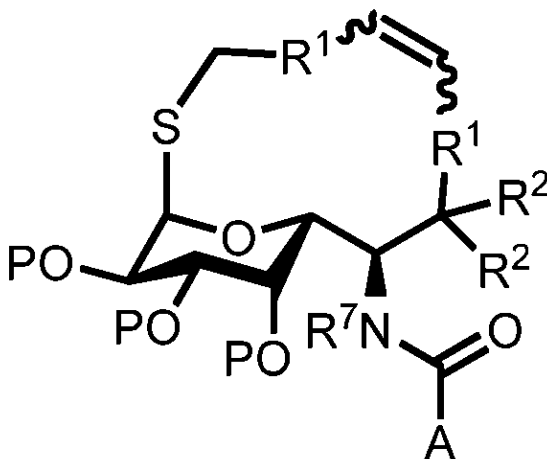
は、単結合または二重結合を表し；ならびに、A、P、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0 1 6 1】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-e-1)：

【化 1 4 0】

30



40

(I-e-1)

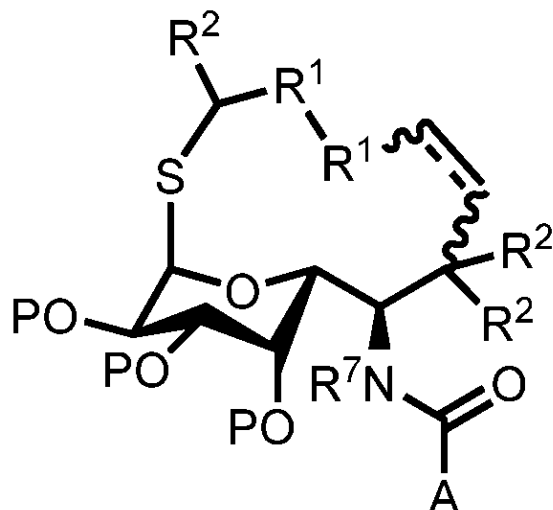
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R^1 は、独立して、結合または $-C R^2 R^2-$ であり；ならびに、A、P、 R^2 および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0 1 6 2】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-f)：

50

【化 1 4 1】



10

(I-f)

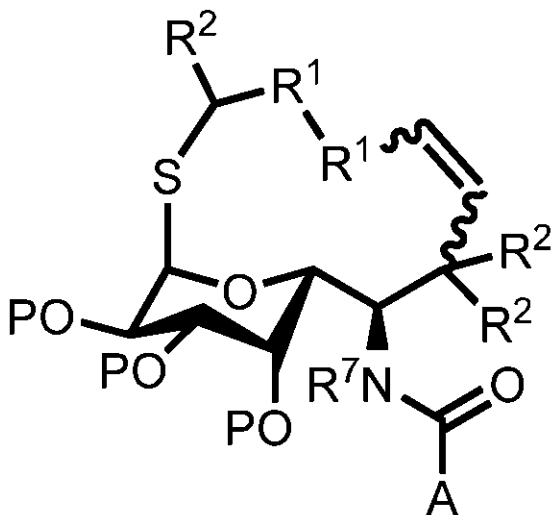
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R¹ は、独立して、結合または -C R² R² - であり；ならびに、A、P、R² および R⁷ は、本明細書において定義されたとおりである。

20

【0163】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-f-1)：

【化 1 4 2】



30

(I-f-1)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R¹ は、独立して、結合または -C R² R² - であり；ならびに、A、P、R² および R⁷ は、本明細書において定義されたとおりである。

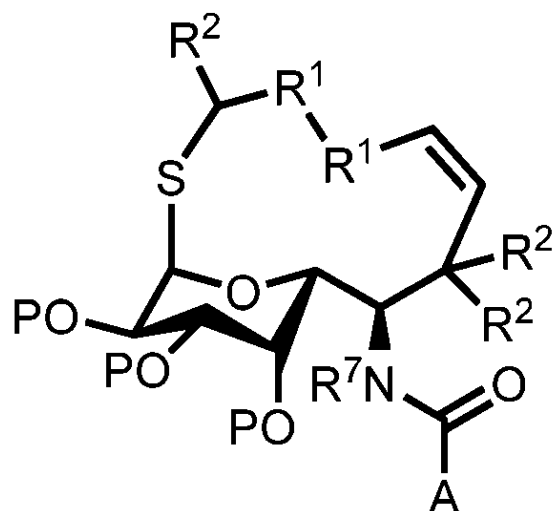
40

【0164】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-f-2)：

50

【化 1 4 3】



10

(I-f-2)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R^1 は、独立して、結合または $-CR^2R^2-$ であり；ならびに、 A 、 P 、 R^2 および R^7 は、本明細書において

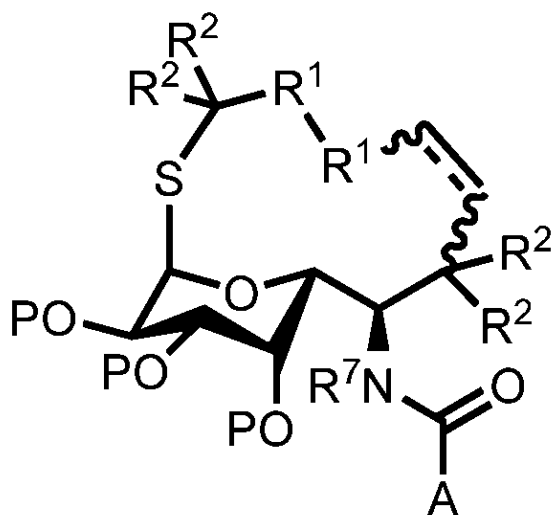
20

定義されるとおりである。

【0165】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-f-3)：

【化 1 4 4】



30

(I-f-3)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R^1 は、独立して、結合または $-CR^2R^2-$ であり；ならびに、 A 、 P 、 R^2 および R^7 は、本明細書において

40

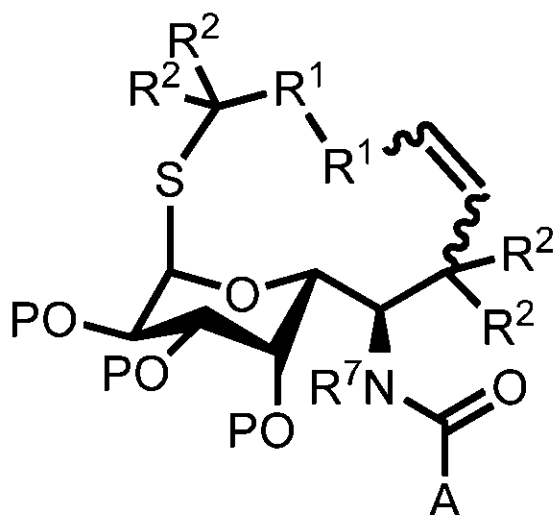
定義されるとおりである。

【0166】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-f-4)：

50

【化 1 4 5】



10

(I-f-4)

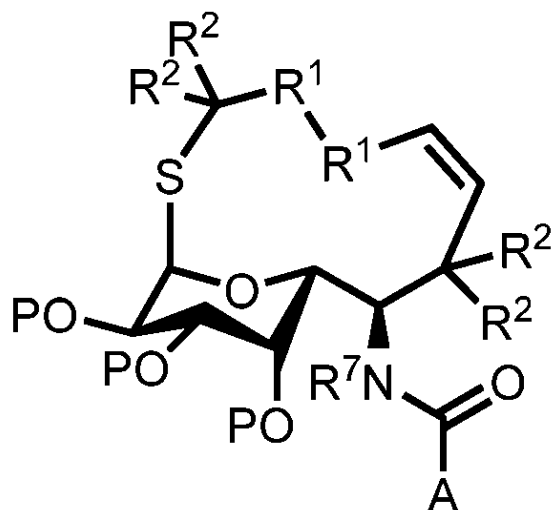
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R^1 は、独立して、結合または $-CR^2R^2-$ であり；ならびに、A、P、 R^2 および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

20

【0167】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-f-5)：

【化 1 4 6】



30

(I-f-5)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R^1 は、独立して、結合または $-CR^2R^2-$ であり；ならびに、A、P、 R^2 および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

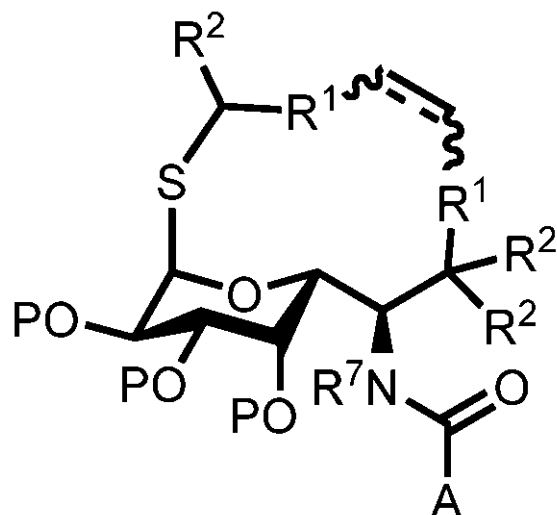
40

【0168】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-g)：

50

【化 1 4 7】



10

(I - g)

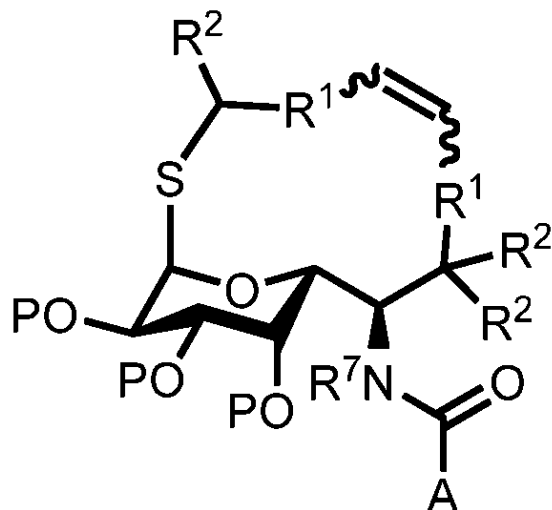
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R¹ は、独立して、結合または -C R² R² - であり；ならびに、A、P、R² および R⁷ は、本明細書において定義されたとおりである。

20

【0 1 6 9】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I - g - 1)：

【化 1 4 8】



30

(I - g - 1)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R¹ は、独立して、結合または -C R² R² - であり；ならびに、A、P、R² および R⁷ は、本明細書において定義されたとおりである。

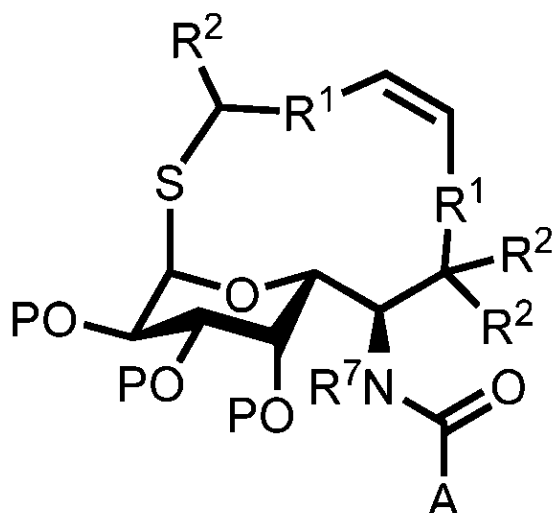
40

【0 1 7 0】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I - g - 2)：

50

【化 1 4 9】



10

(I - g - 2)

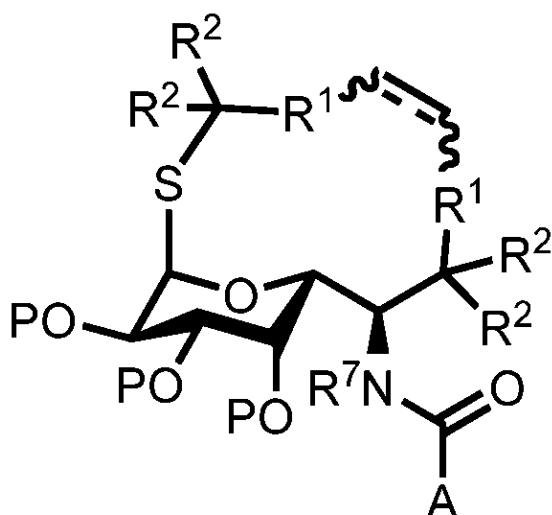
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R¹ は、独立して、結合または -C R² R²- であり；ならびに、A、P、R² および R⁷ は、本明細書において

20

【0 1 7 1】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I - g - 3) :

【化 1 5 0】



30

(I - g - 3)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R¹ は、独立して、結合または -C R² R²- であり；ならびに、A、P、R² および R⁷ は、本明細書において

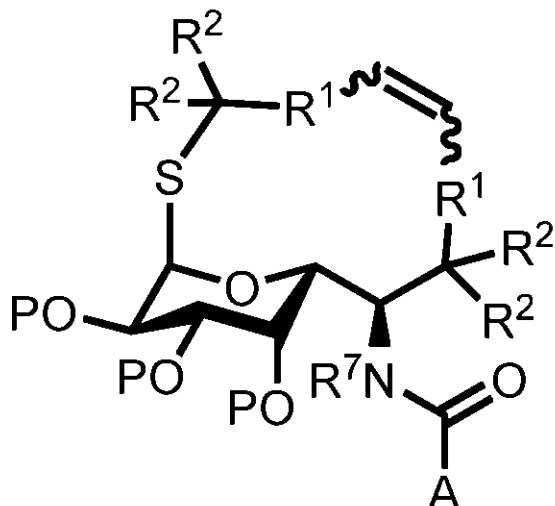
40

【0 1 7 2】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I - g - 4) :

50

【化 1 5 1】



10

(I-g-4)

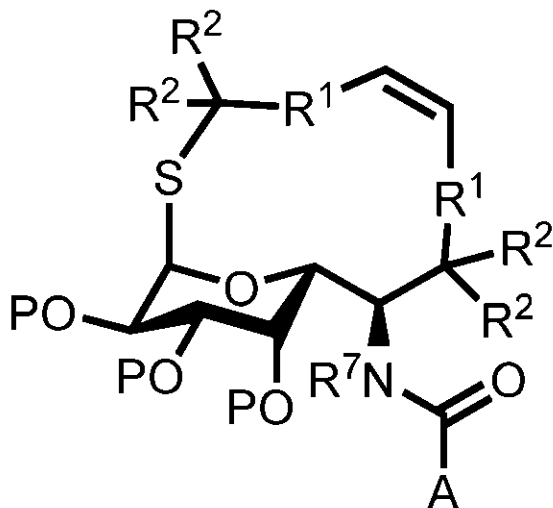
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R¹ は、独立して、結合または -C R² R² - であり；ならびに、A、P、R² および R⁷ は、本明細書において定義されたとおりである。

20

【0 1 7 3】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-g-5)：

【化 1 5 2】



30

(I-g-5)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R¹ は、独立して、結合または -C R² R² - であり；ならびに、A、P、R² および R⁷ は、本明細書において定義されたとおりである。

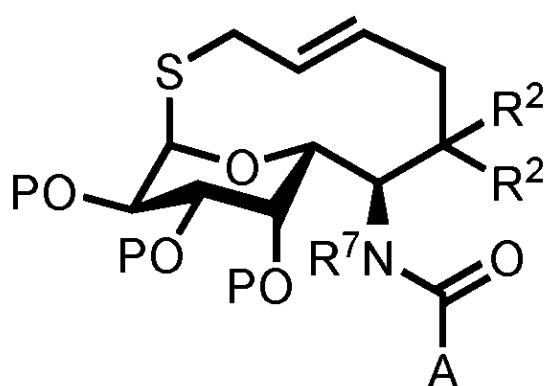
40

【0 1 7 4】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-h)：

50

【化 1 5 3】



10

(I-h)

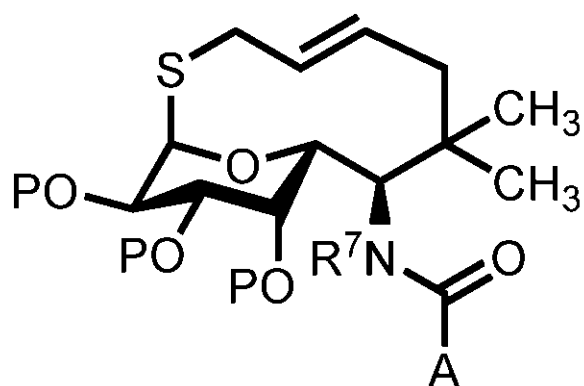
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、R²、およびR⁷は、本明細書において定義されるとおりである。

【0 1 7 5】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-h-1)：

【化 1 5 4】

20



30

(I-h-1)

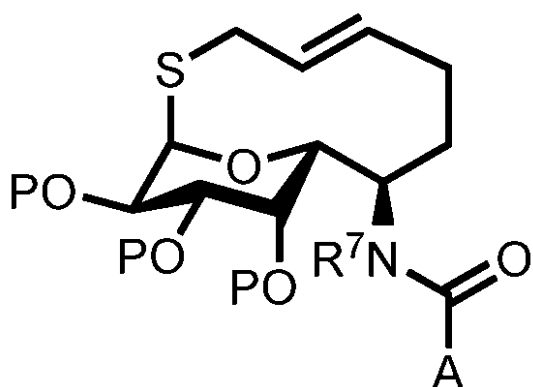
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、およびR⁷は、本明細書において定義されるとおりである。

【0 1 7 6】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-h-2)：

【化 1 5 5】

40



50

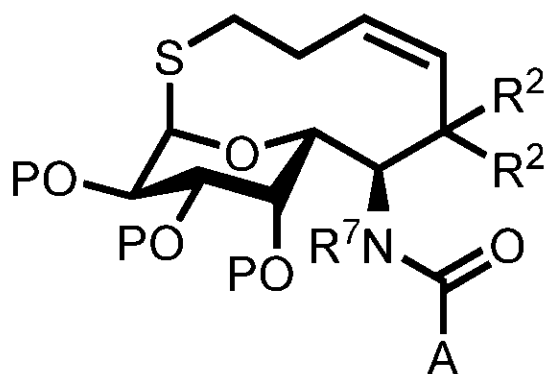
(I-h-2)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、およびR⁷は、本明細書において定義されたとおりである。

【0177】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-i)：

【化156】



10

(I-i)

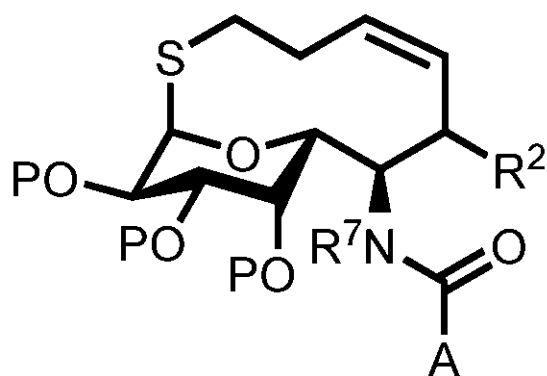
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、R²、およびR⁷は、本明細書において定義されたとおりである。

20

【0178】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-i-1)：

【化157】



30

(I-i-1)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、R²、およびR⁷は、本明細書において定義されたとおりである。

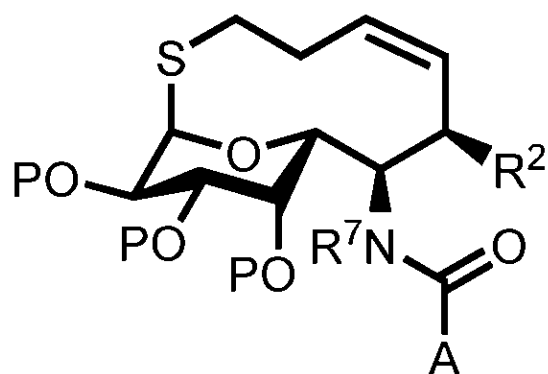
40

【0179】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-i-2)：

50

【化 1 5 8】



10

(I-i-2)

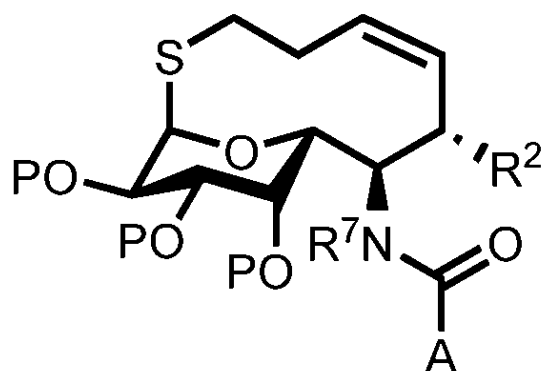
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、 A 、 P 、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されるとおりである。

【0180】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-i-3) :

【化 1 5 9】

20



30

(I-i-3)

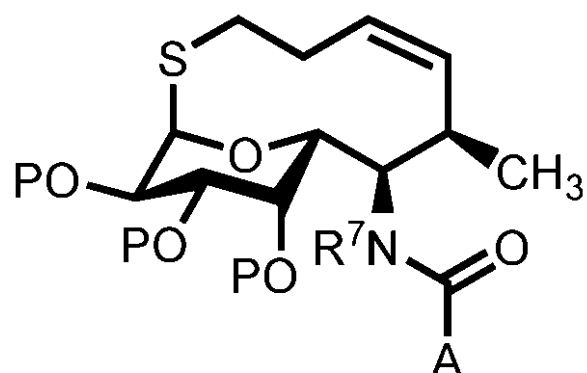
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、 A 、 P 、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されるとおりである。

【0181】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-i-4) :

【化 1 6 0】

40



50

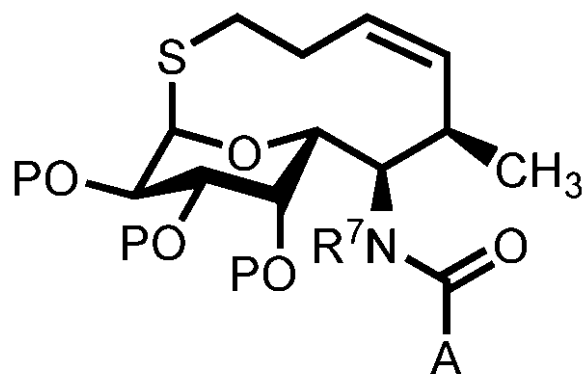
(I-i-4)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0182】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-i-5)：

【化161】



10

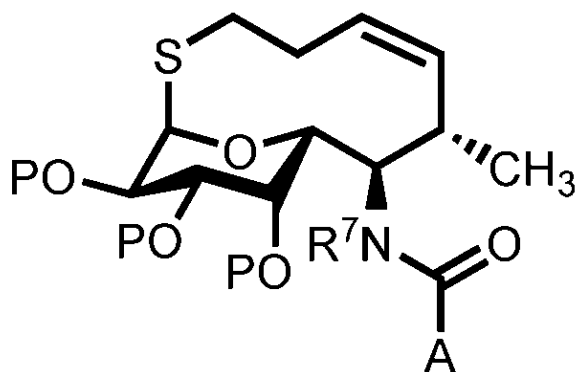
(I-i-5)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0183】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-i-6)：

【化162】



30

(I-i-6)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

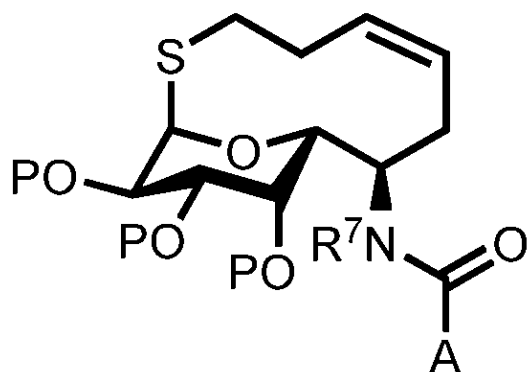
【0184】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-i-7)：

40

50

【化 1 6 3】



10

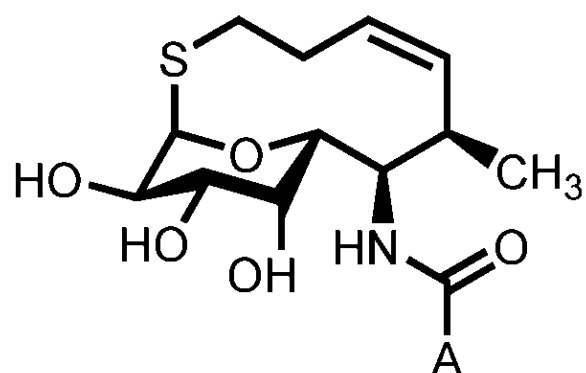
(I-i-7)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、および R^7 は、本明細書において定義されるとおりである。

【0185】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-i-8)：

【化 1 6 4】



20

30

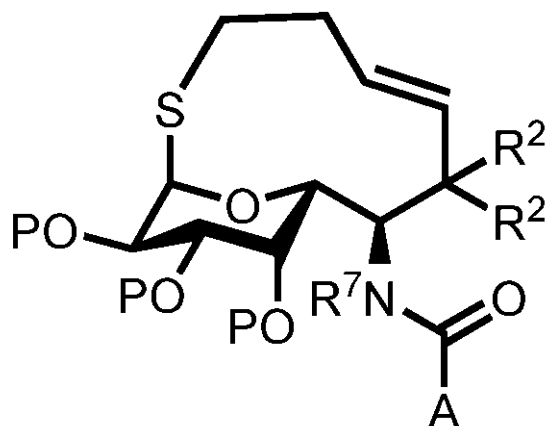
(I-i-8)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、Aは、本明細書において定義されるとおりである。

【0186】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-j)：

【化 1 6 5】



40

50

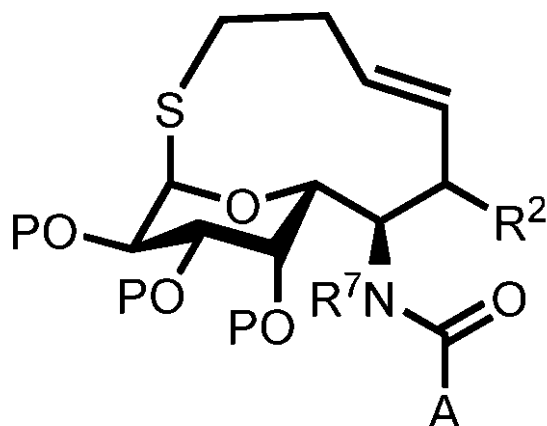
(I-j)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0187】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-j-1)：

【化166】



10

20

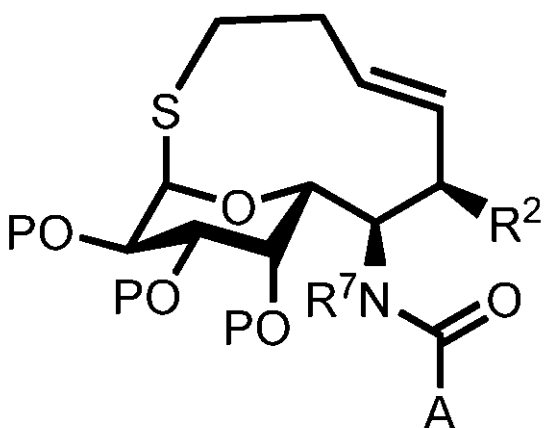
(I-j-1)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0188】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-j-2)：

【化167】



30

40

(I-j-2)

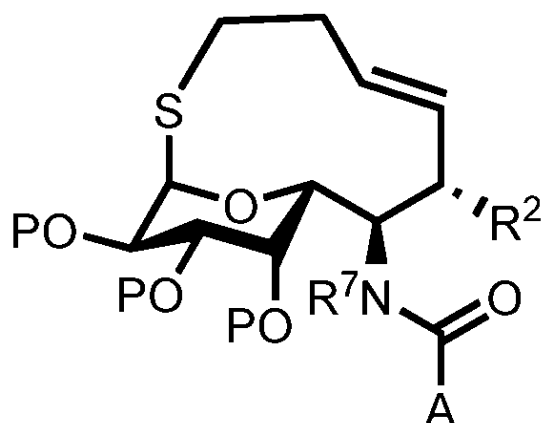
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0189】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-j-3)：

50

【化 1 6 8】



10

(I-j-3)

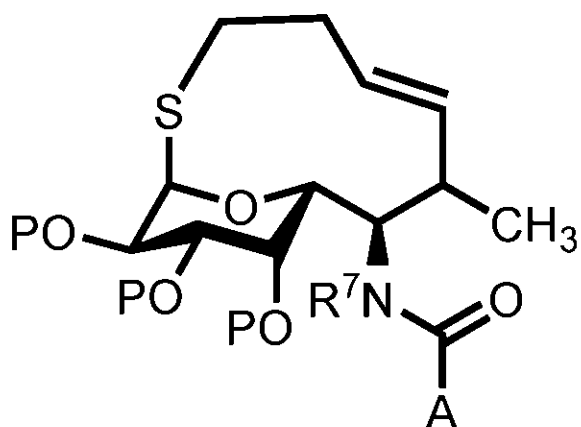
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0190】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-j-4)：

【化 1 6 9】

20



30

(I-j-4)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

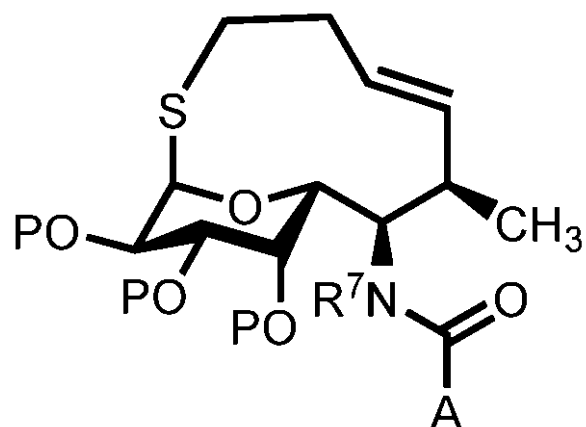
【0191】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-j-5)：

40

50

【化 1 7 0】



10

(I-j-5)

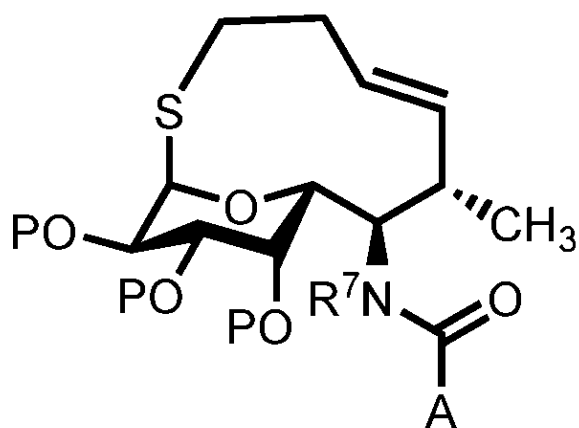
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、およびR⁷は、本明細書において定義されたとおりである。

【0192】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-j-6)：

20

【化 1 7 1】



30

(I-j-6)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、およびR⁷は、本明細書において定義されたとおりである。

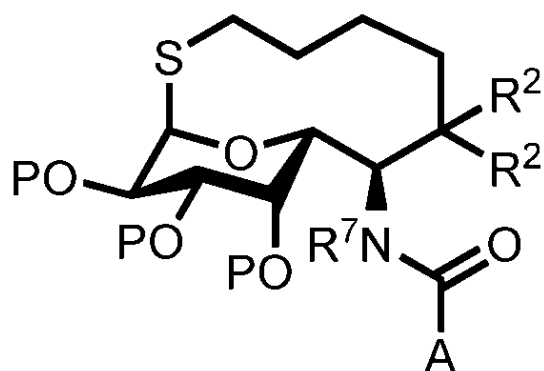
【0193】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-k)：

40

50

【化 1 7 2】



10

(I - k)

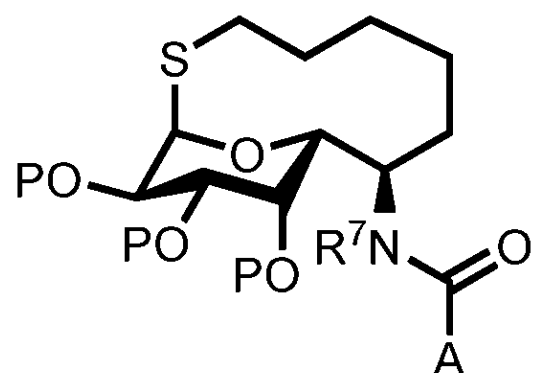
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0 1 9 4】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I - k - 1) :

【化 1 7 3】

20



30

(I - k - 1)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

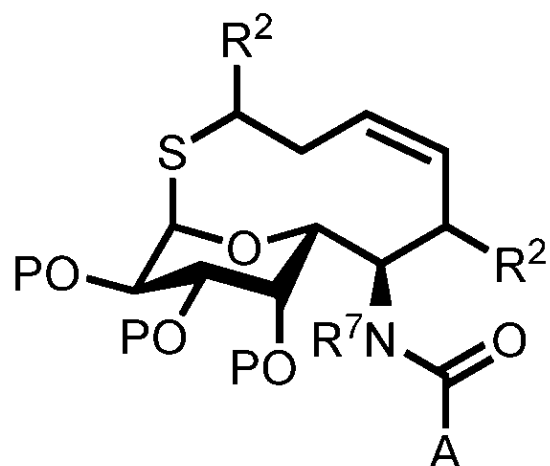
【0 1 9 5】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I - l) :

40

50

【化 1 7 4】



10

(I-1)

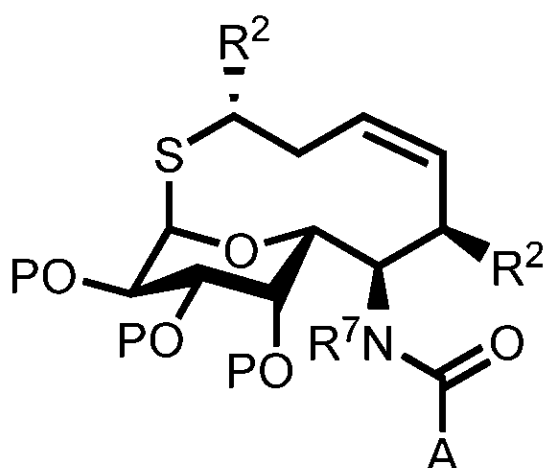
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0196】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-1-1)：

20

【化 1 7 5】



30

(I-1-1)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

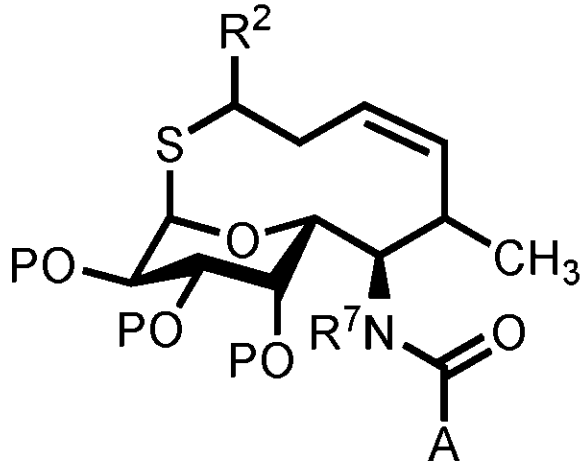
【0197】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-1-2)：

40

50

【化 1 7 6】



10

(I-1-2)

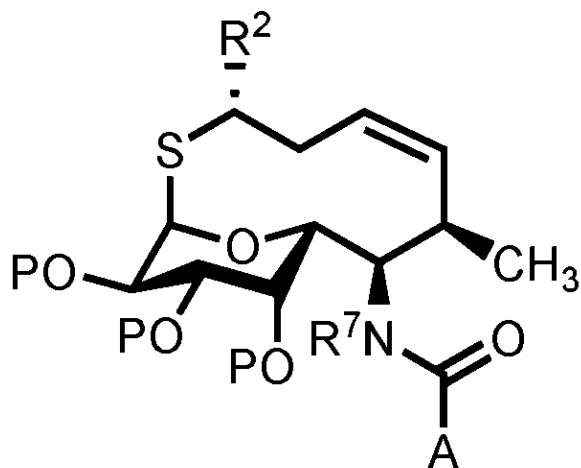
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。式(I-1-2)の化合物のある態様において、 R^2 は、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。式(I-1-2)の化合物のある態様において、 R^2 は、置換アルキルまたは置換ヘテロアリールである。式(I-1-2)の化合物のある態様において、 R^2 は、ハロアルキルまたは置換トリアゾリルである。式(I-1-2)の化合物のある態様において、 R^2 は、2, 4-ジフルオロフェニルで置換されたフルオロメチルまたはトリアゾリルである。

20

【0198】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-1-3)：

【化 1 7 7】



30

(I-1-3)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。式(I-1-3)の化合物のある態様において、 R^2 は、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。式(I-1-3)の化合物のある態様において、 R^2 は、置換アルキルまたは置換ヘテロアリールである。式(I-1-3)の化合物のある態様において、 R^2 は、ハロアルキルまたは置換トリアゾリルである。式(I-1-3)の化合物のある態様におい

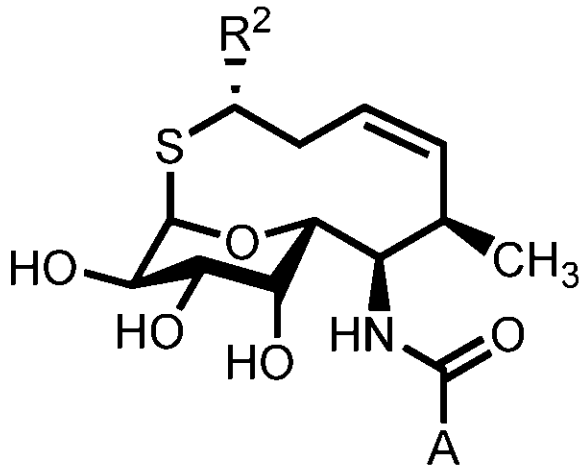
50

て、 R^2 は、2, 4-ジフルオロフェニルで置換されたフルオロメチルまたはトリアゾリルである。

【0199】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-l-4) :

【化178】



10

(I-l-4)

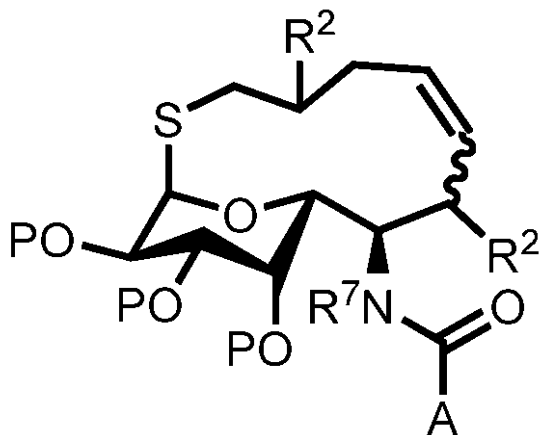
20

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A および R^2 は、本明細書において定義されたとおりである。式 (I-l-4) の化合物のある態様において、 R^2 は、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。式 (I-l-4) の化合物のある態様において、 R^2 は、置換アルキルまたは置換ヘテロアリールである。式 (I-l-4) の化合物のある態様において、 R^2 は、ハロアルキルまたは置換トリアゾリルである。式 (I-l-4) の化合物のある態様において、 R^2 は、2, 4-ジフルオロフェニルで置換されたフルオロメチルまたはトリアゾリルである。

【0200】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-m) :

【化179】



30

40

(I-m)

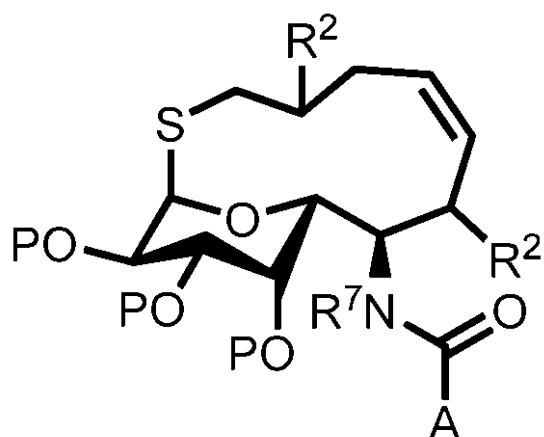
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、 R^2 、および R^7 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0201】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-m-1) :

50

【化 1 8 0】



10

(I-m-1)

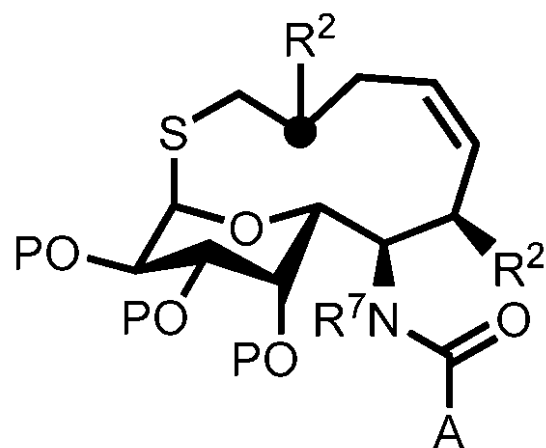
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、R²、およびR⁷は、本明細書において定義されたとおりである。

【0 2 0 2】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-m-2)：

【化 1 8 1】

20



30

(I-m-2)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、R²、およびR⁷は、本明細書において定義されたとおりである。

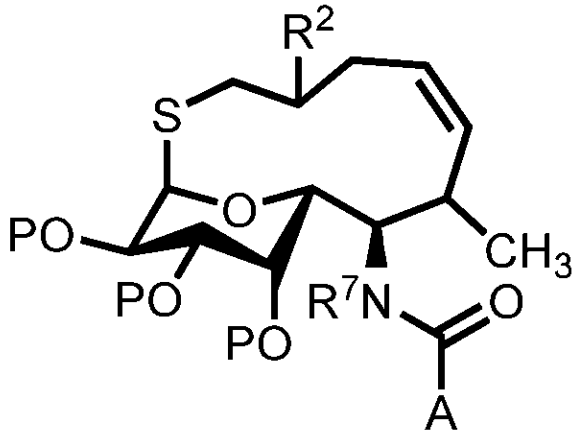
【0 2 0 3】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-m-3)：

40

50

【化 1 8 2】



10

(I-m-3)

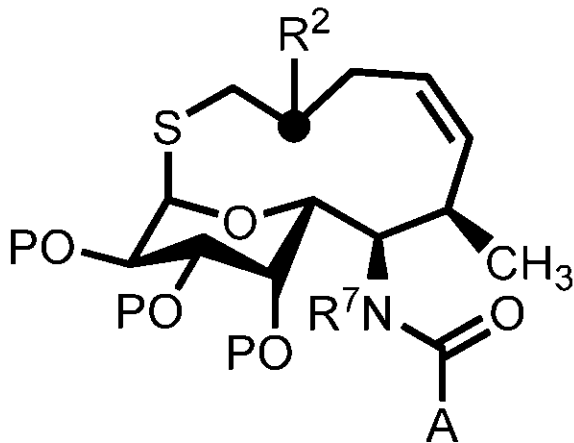
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、R²、およびR⁷は、本明細書において定義されるとおりである。式(I-m-3)の化合物のある態様において、R²は、ハロゲンである。式(I-m-3)の化合物のある態様において、R²は、フルオロである。

【0204】

20

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-m-4)：

【化 1 8 3】



30

(I-m-4)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、P、R²、およびR⁷は、本明細書において定義されるとおりである。式(I-m-4)の化合物のある態様において、R²は、ハロゲンである。式(I-m-4)の化合物のある態様において、R²は、フルオロである。

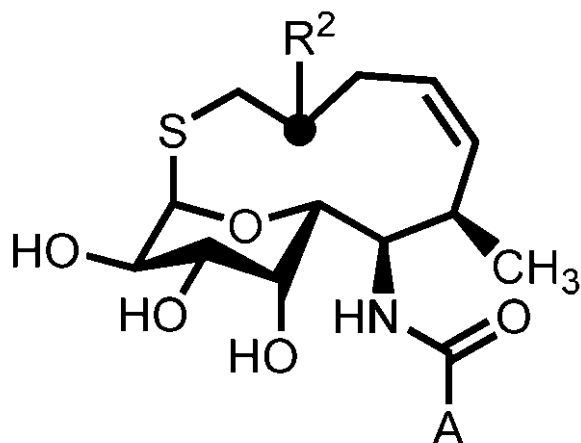
40

【0205】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-m-5)：

50

【化 1 8 4】



10

(I-m-5)

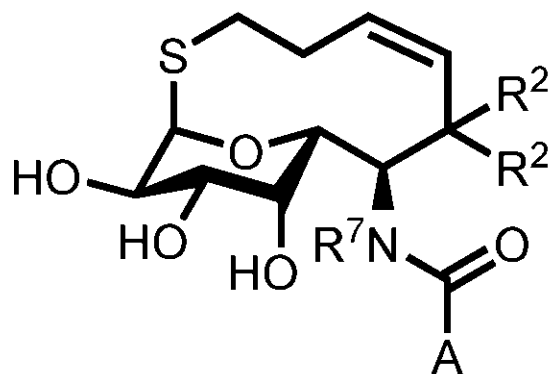
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、AおよびR²は、本明細書において定義されたとおりである。式(I-m-5)の化合物のある態様において、R²は、ハロゲンである。式(I-m-5)の化合物のある態様において、R²は、フルオロである。

20

【0206】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-n)：

【化 1 8 5】



30

(I-n)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A、R²、およびR⁷は、本明細書において定義されたとおりである。

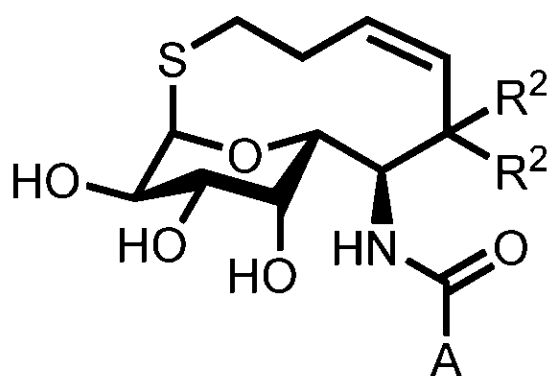
【0207】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-n-1)：

40

50

【化 1 8 6】



10

(I - n - 1)

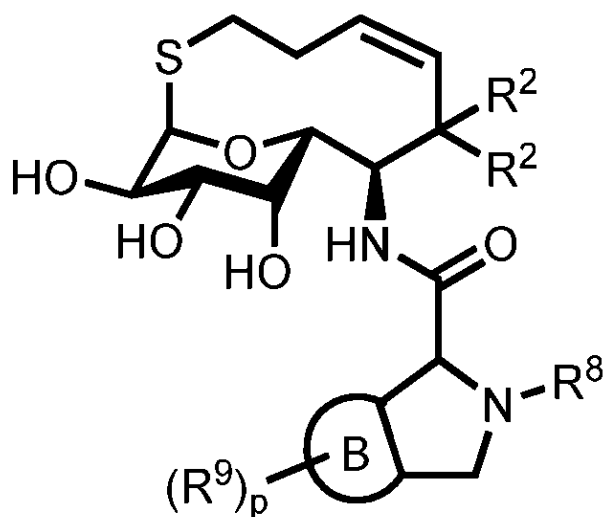
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、A および R^2 は、本明細書において定義されるとおりである。

【0 2 0 8】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I - n - 2) :

【化 1 8 7】

20



30

(I - n - 2)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここで、B、 R^2 、 R^8 、 R^9 、および p は、本明細書において定義されるとおりである。

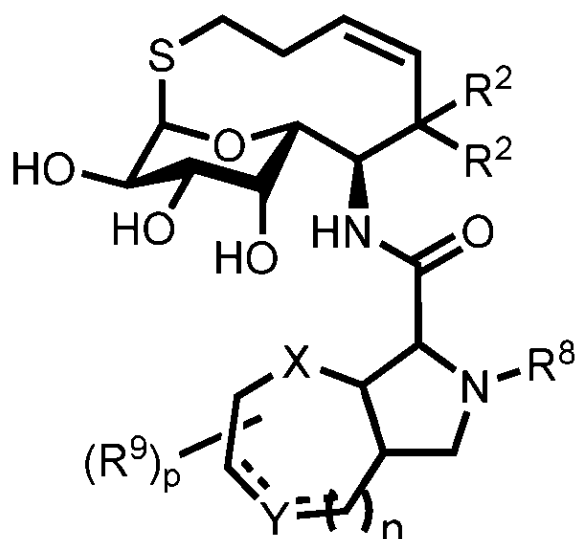
【0 2 0 9】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I - n - 3) :

40

50

【化 1 8 8】



10

(I-n-3)

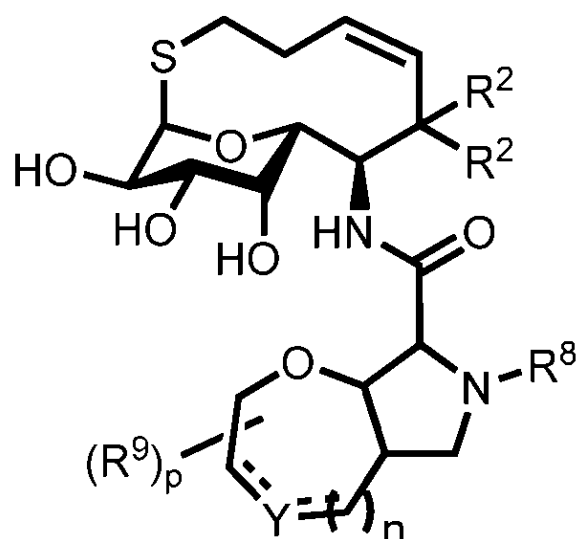
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここで、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 X 、 Y 、 n 、および p は、本明細書において定義されるとおりである。

20

【0 2 1 0】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-n-4) :

【化 1 8 9】



30

(I-n-4)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここで、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 Y 、および p は、本明細書において定義されるとおりである。

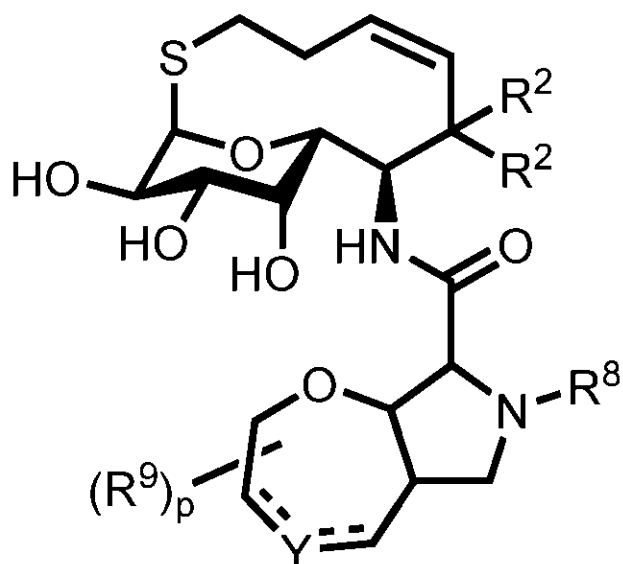
40

【0 2 1 1】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-n-5) :

50

【化 1 9 0】



10

(I-n-5)

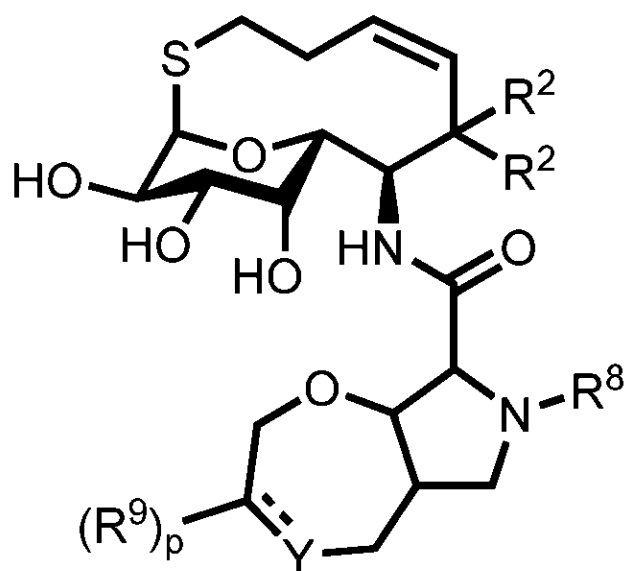
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここで、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 Y 、および P は、本明細書において定義されたとおりである。

20

【0 2 1 2】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-n-6) :

【化 1 9 1】



30

(I-n-6)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここで、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 Y 、および P は、本明細書において定義されたとおりである。

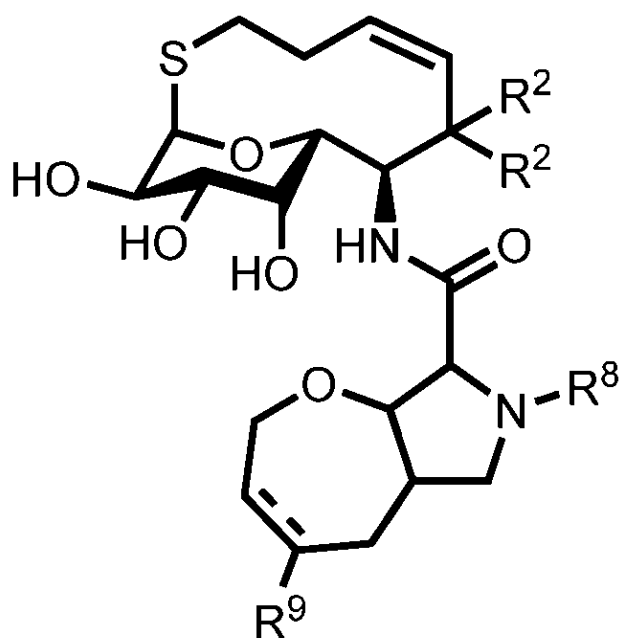
40

【0 2 1 3】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-n-7) :

50

【化 1 9 2】



10

(I-n-7)

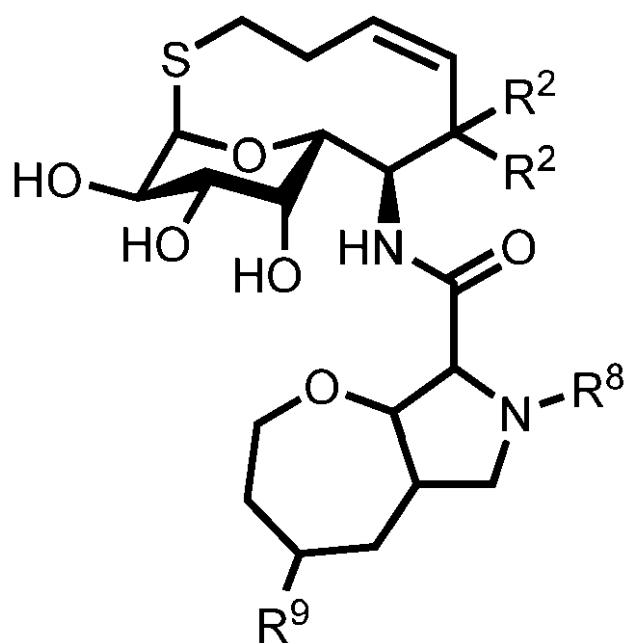
20

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここで、 R^2 、 R^8 、 R^9 は、本明細書において定義されるとおりである。

【0 2 1 4】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-n-8) :

【化 1 9 3】



30

40

(I-n-8)

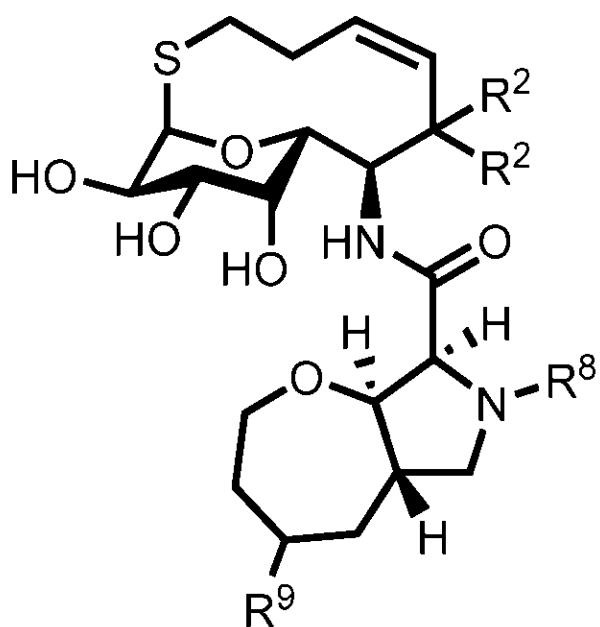
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここで、 R^2 、 R^8 、および R^9 は、本明細書において定義されるとおりである。

【0 2 1 5】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-n-9) :

50

【化 1 9 4】



10

20

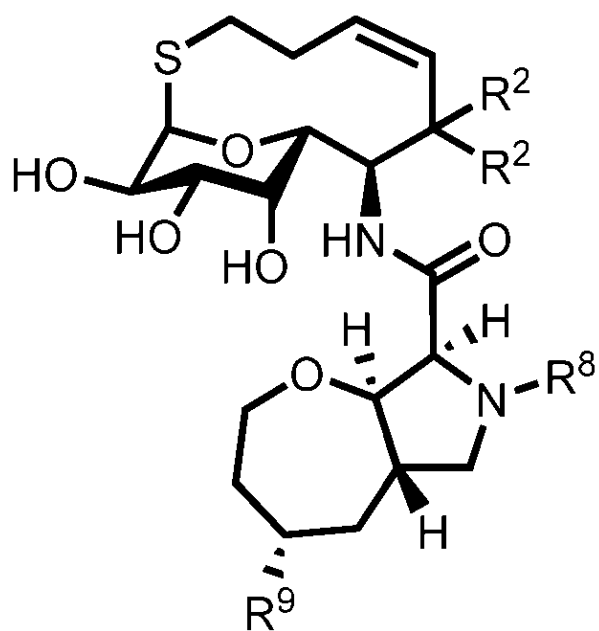
(I-n-9)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここで、 R^2 、 R^8 、および R^9 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0216】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-n-10) :

【化 1 9 5】



30

40

(I-n-10)

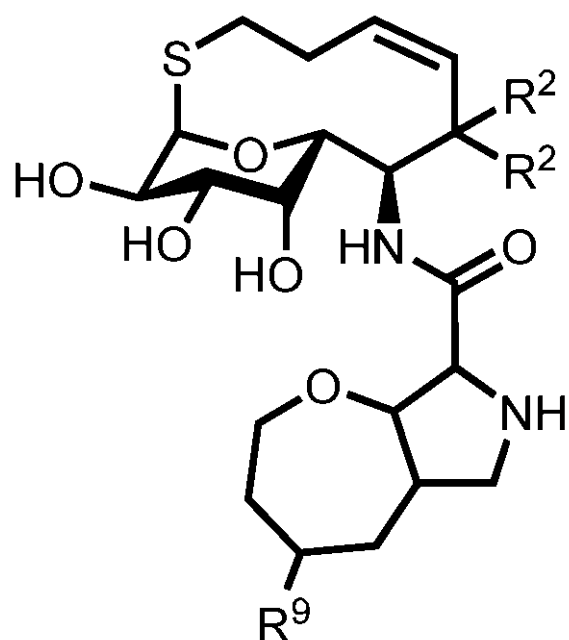
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここで、 R^2 、 R^8 、および R^9 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0217】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-n-11) :

50

【化 1 9 6】



10

20

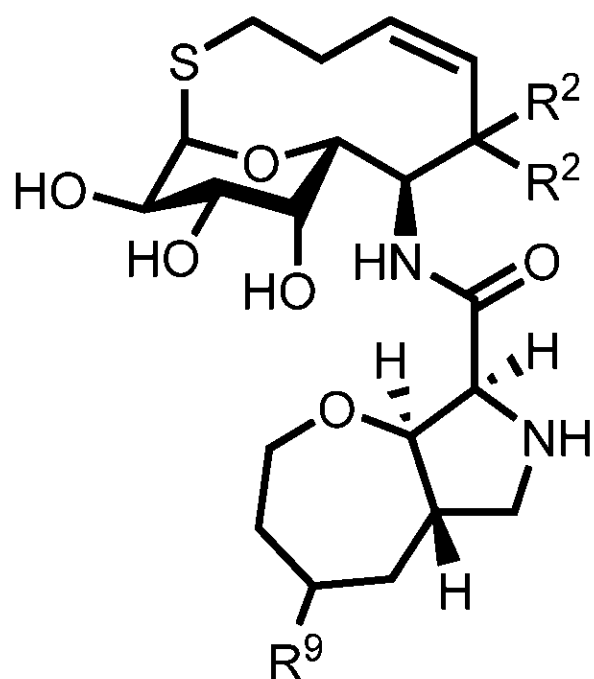
(I-n-11)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここで、R²およびR⁹は、本明細書において定義されたとおりである。

【0218】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(I-n-12)：

【化 1 9 7】



30

40

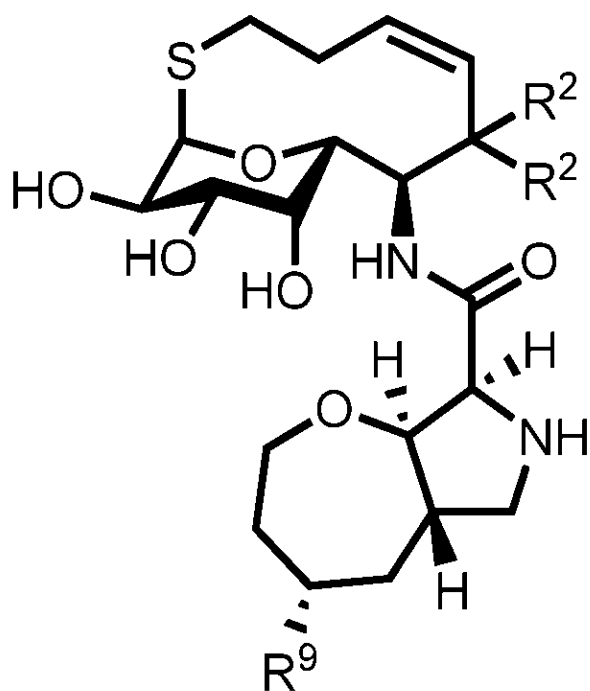
(I-n-12)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここで、R²およびR⁹は、本明細書において定義されたとおりである。

【0219】

50

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-n-13) :
【化198】



10

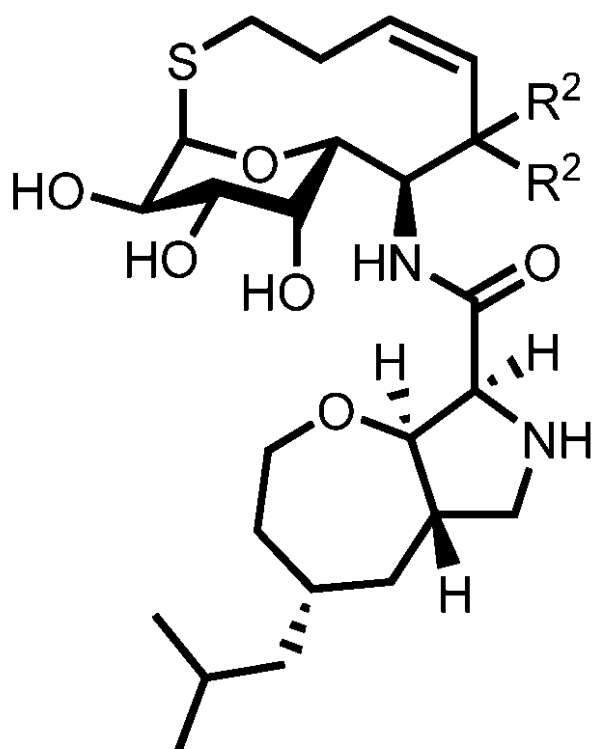
20

(I-n-13)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であり、ここで、R²およびR⁹は、本明細書において定義されるとおりである。

【0220】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-n-14) :
【化199】



30

40

50

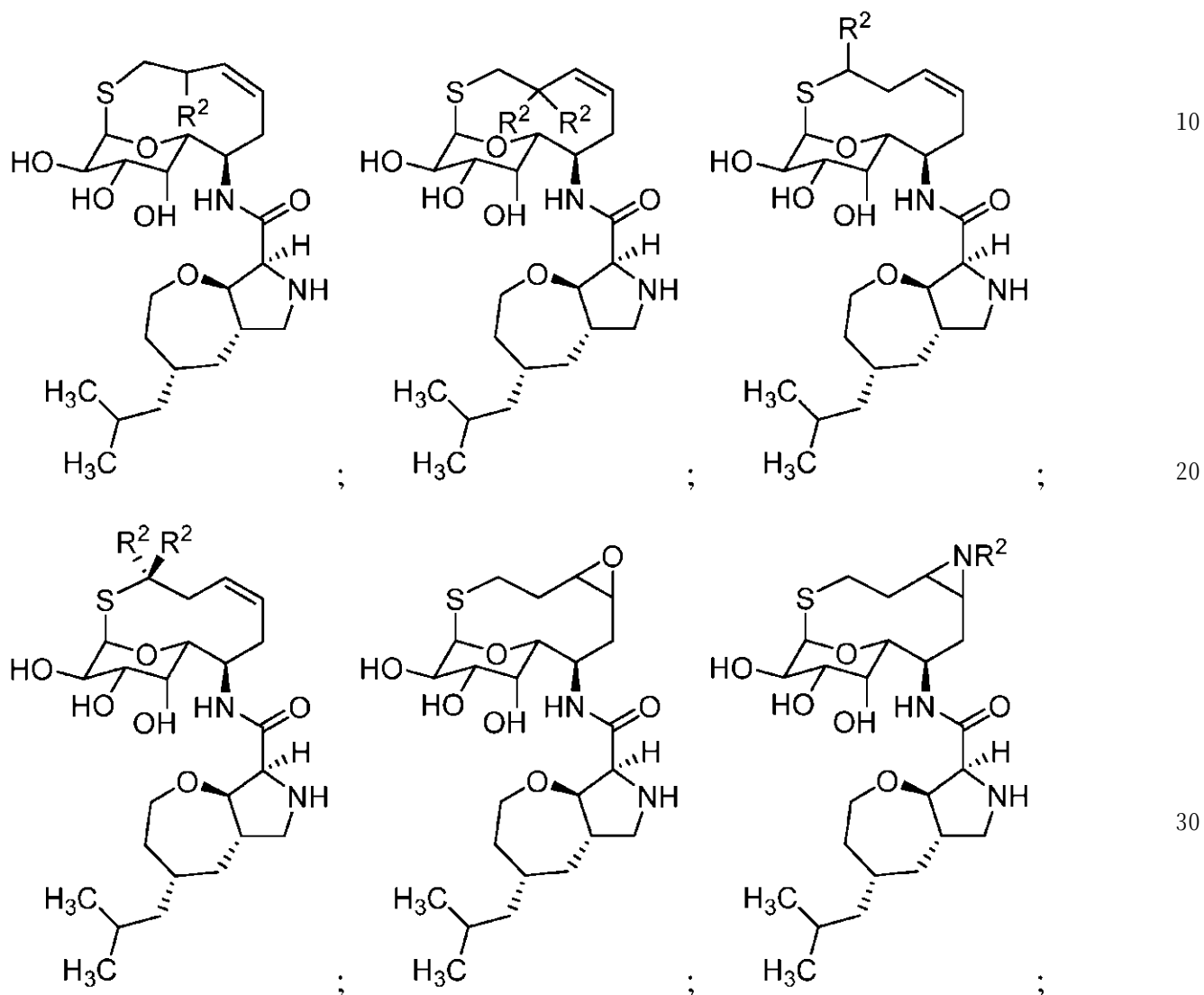
(I-n-14)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、 R^2 は、本明細書において定義されるとおりである。

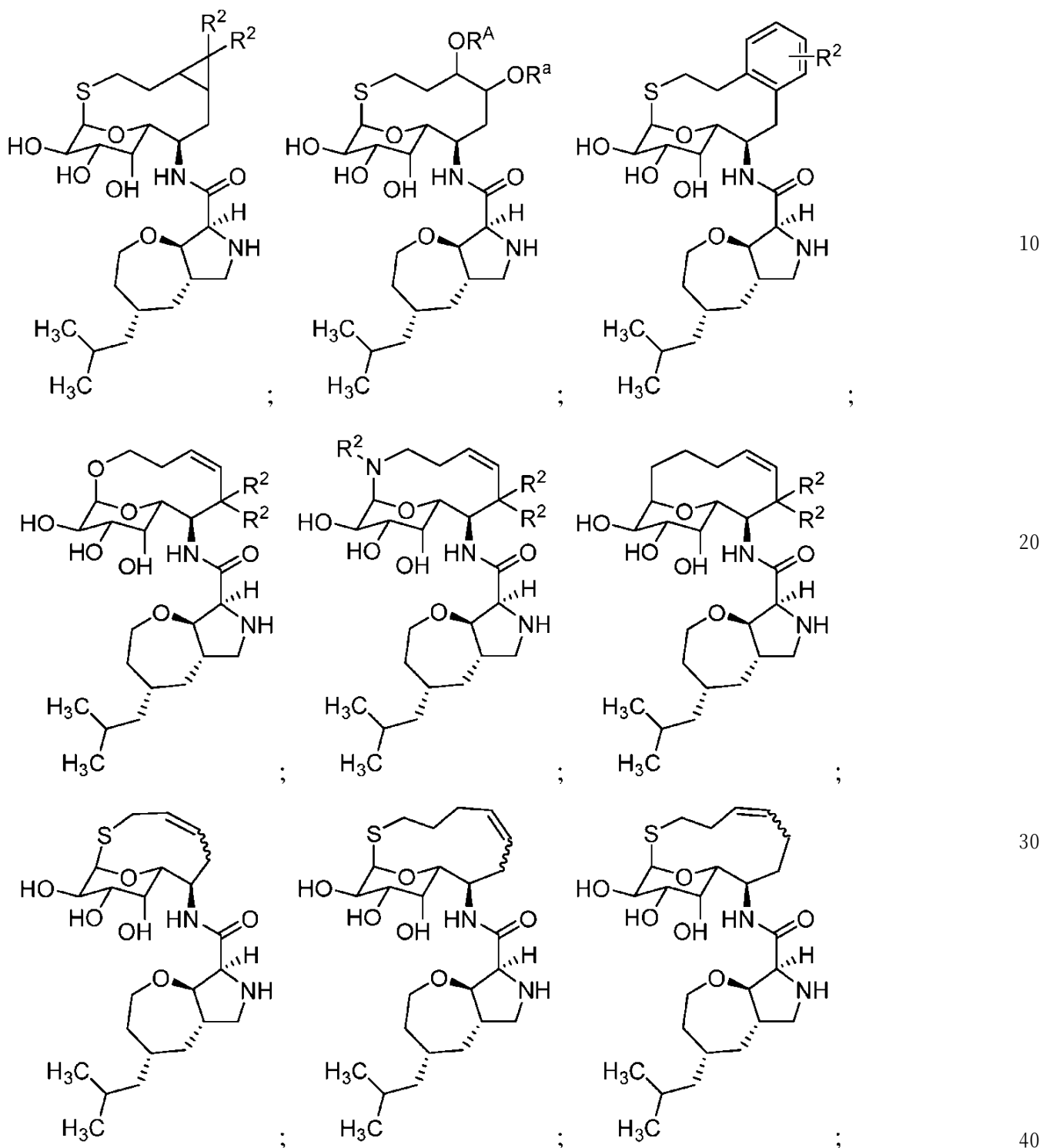
【0221】

ある態様において、式(I)の化合物は、以下の式：

【化200-1】



【化 2 0 0 - 2】

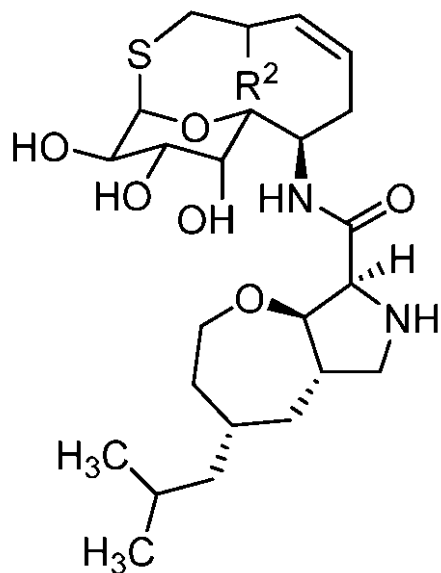


のいずれかの化合物、およびその薬学的に許容し得る塩である。

【0 2 2 2】

ある態様において、式 (I) の化合物は、以下の式：

【化 2 0 1】



10

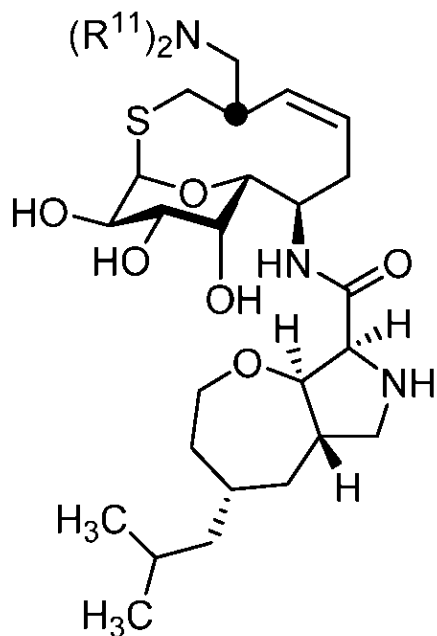
の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩である。

20

【 0 2 2 3】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式：

【化 2 0 2】



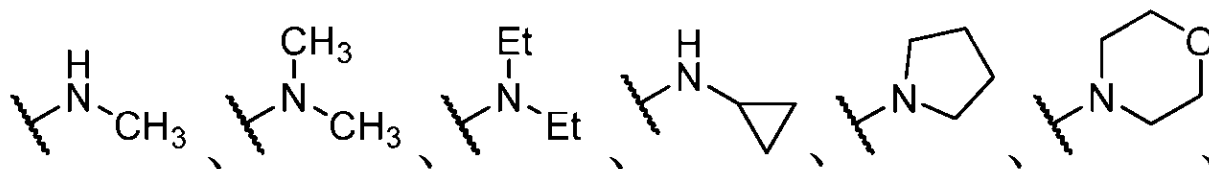
30

40

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、各 R^{11} は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または窒素保護基であるか；または、2つの R^{11} 基は、連結されて、置換もしくは非置換ヘテロシクリル環を形成する。ある態様において、 $-N(R^{11})_2$ は、

50

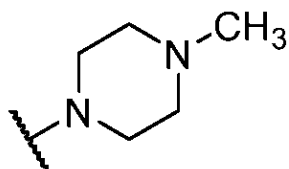
【化 2 0 3】



、または

【化 2 0 4】

10



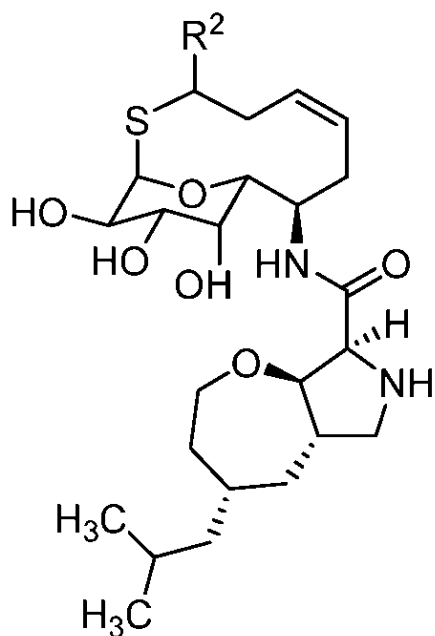
である。

【 0 2 2 4】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式：

20

【化 2 0 5】



30

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩である。

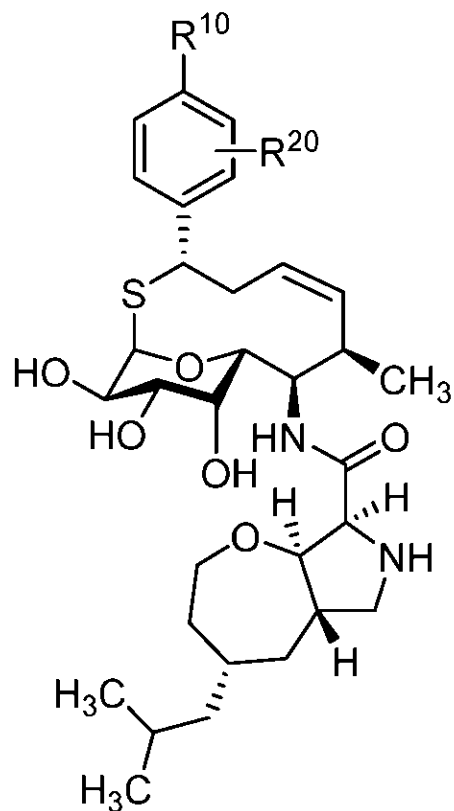
40

【 0 2 2 5】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式：

50

【化 2 0 9】



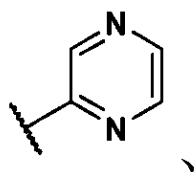
10

20

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中、 R^{20} は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^A)_2$ 、または $-SR^A$ であり；および、 R^{10} は、水素、

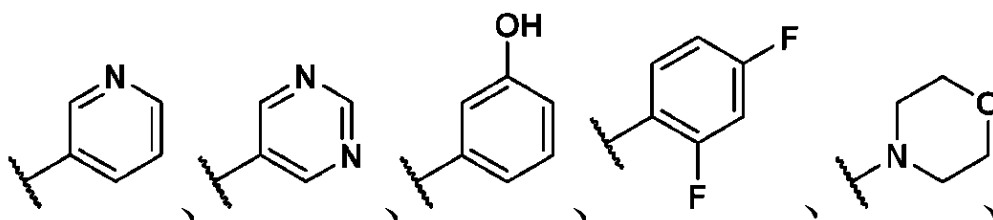
【化 2 1 0 - 1】

30



【化 2 1 0 - 2】

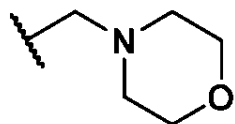
40



または

50

【化 2 1 4】



である。

【 0 2 2 8】

例示化合物

式 (I) の例示化合物は、表 1 において列挙した化合物を包含するが、これらに限定されない。

10

【表 1 - 1】

表 1. 式 (I) の例示化合物

FSA-1507013	FSA-1508003

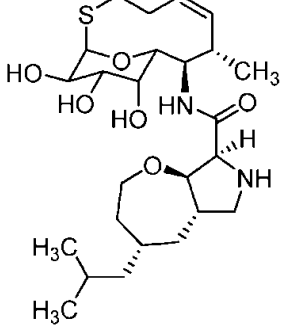
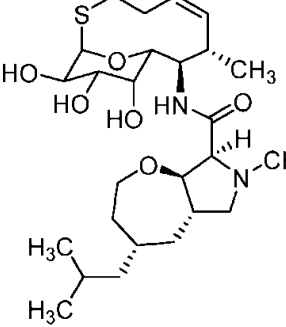
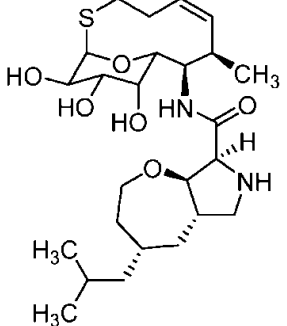
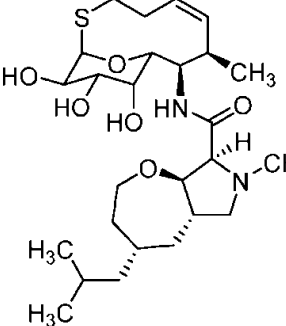
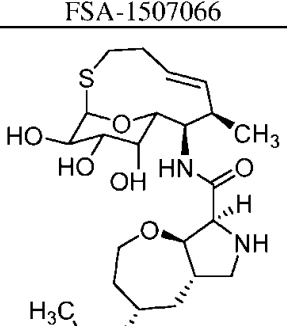
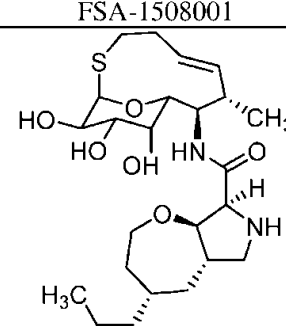
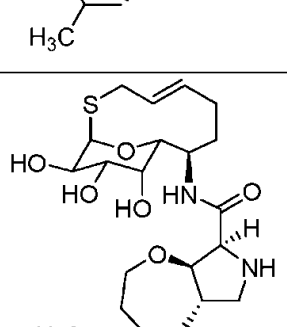
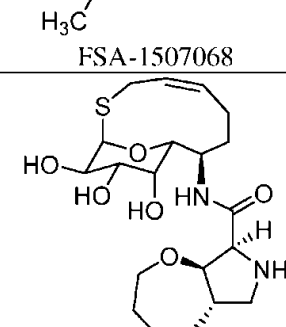
20

30

40

50

【表 1 - 2】

 FSA-1507065	 FSA-1508001
 FSA-1507066	 FSA-1508001
 FSA-1507067	 FSA-1507068
 FSA-1503054	 FSA-1503055

10

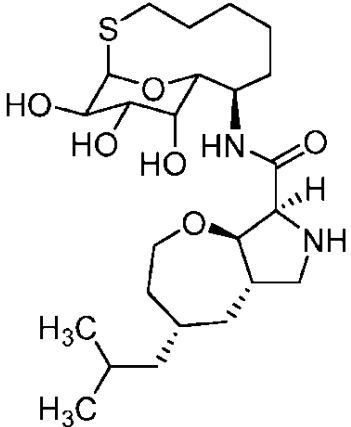
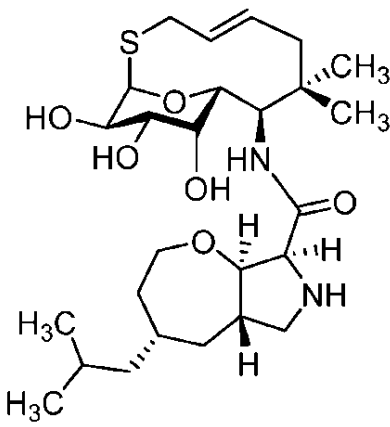
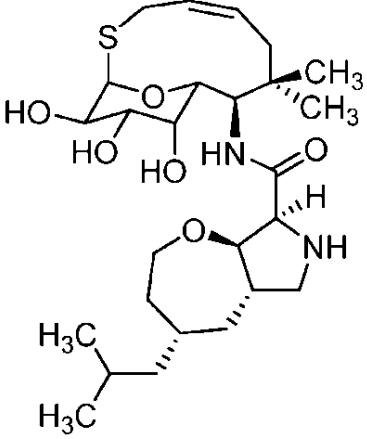
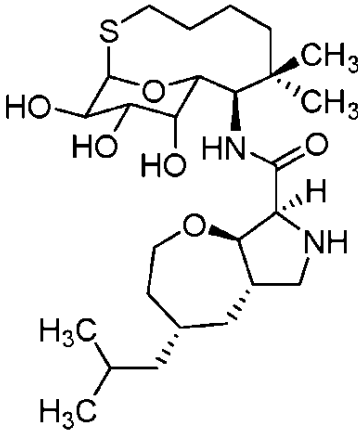
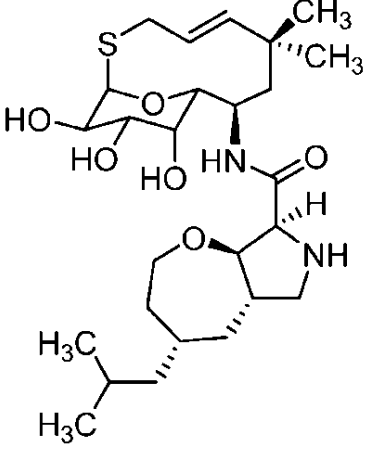
20

30

40

50

【表 1 - 3】

 FSA-1503058	 FSA-1504066A
 FSA-1504066B	 FSA-1504068
 FSA-1503085	

10

20

30

40

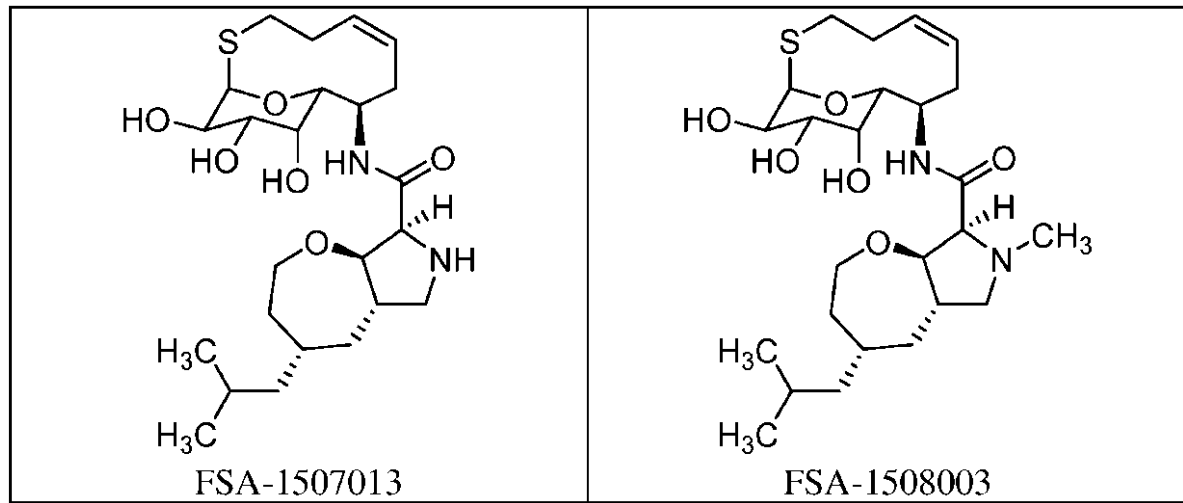
【0229】

式（Ⅰ）の例示化合物は、表 2 において列挙した化合物を包含するが、これらに限定されない。

50

【表 2 - 1】

表 2. 式 (I) の例示化合物



10

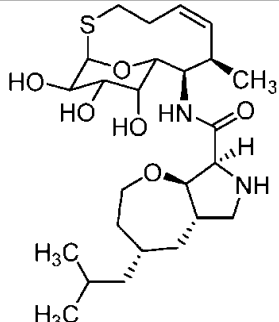
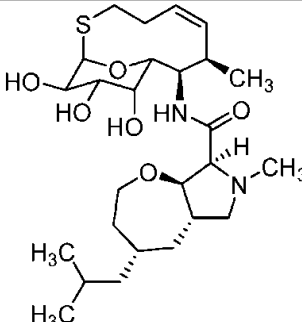
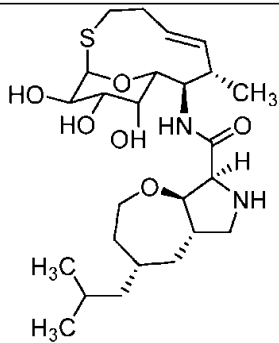
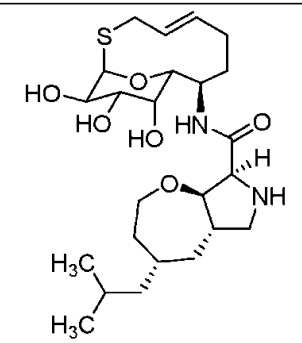
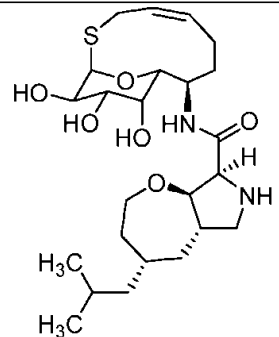
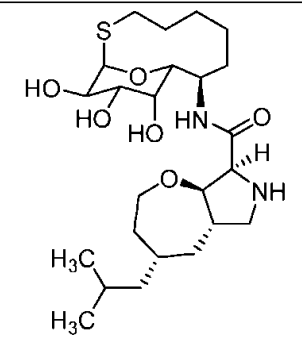
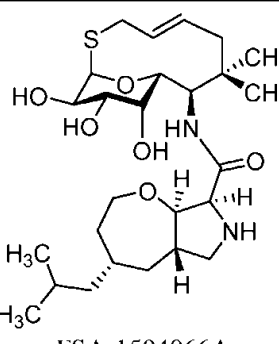
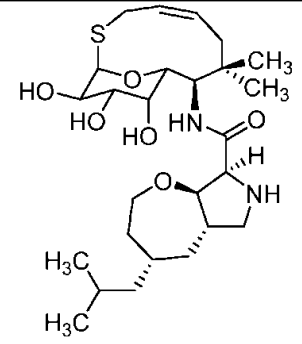
20

30

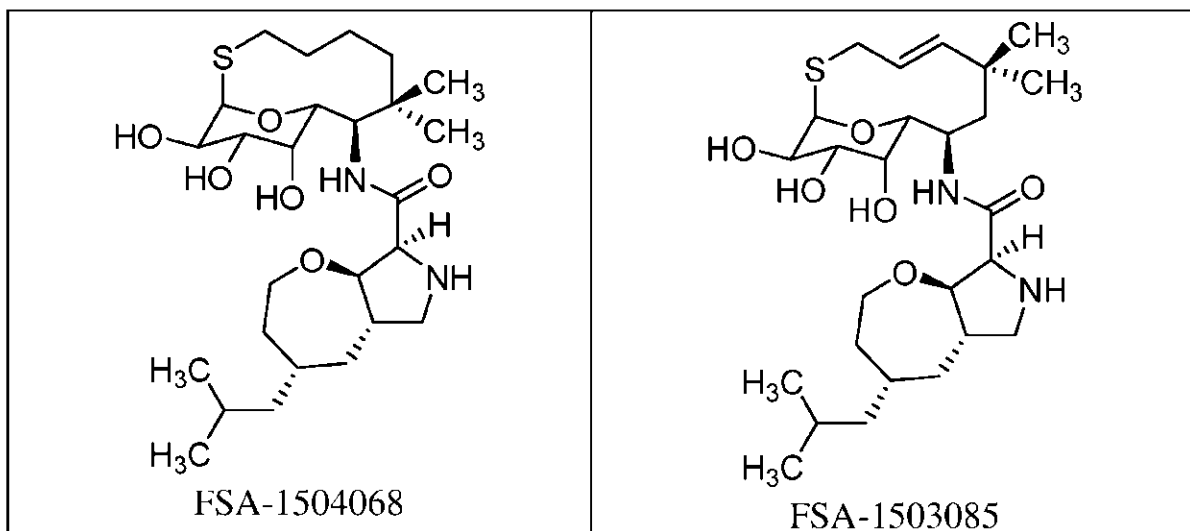
40

50

【表 2 - 2】

 FSA-1507066	 FSA-1508001	10
 FSA-1507068	 FSA-1503054	20
 FSA-1503055	 FSA-1503058	30
 FSA-1504066A	 FSA-1504066B	40

【表 2 - 3】



10

【0230】

式（I）の例示化合物は、表 3 において列挙した化合物を包含するが、これらに限定されない。

20

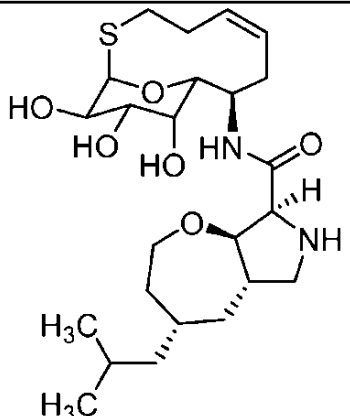
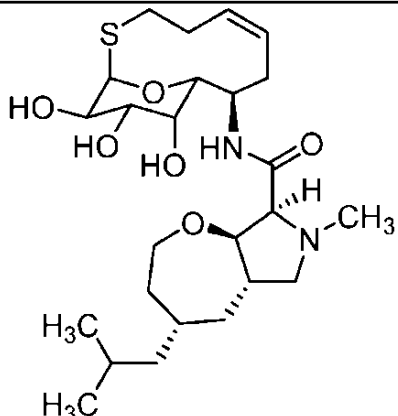
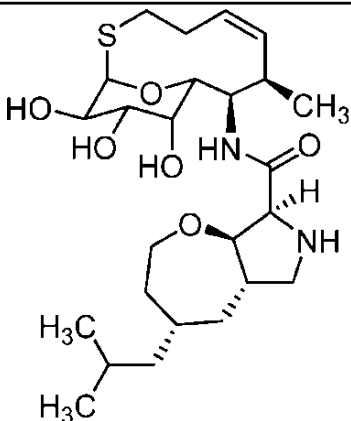
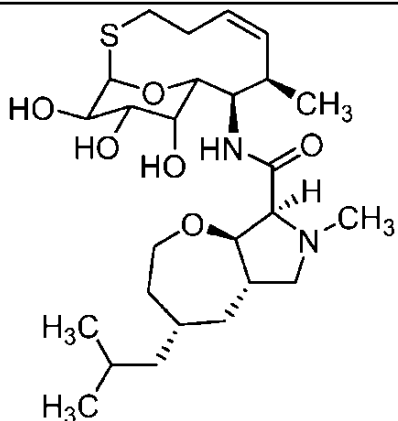
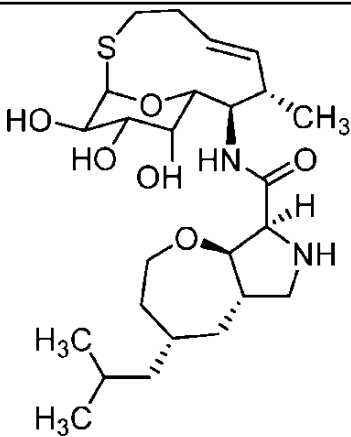
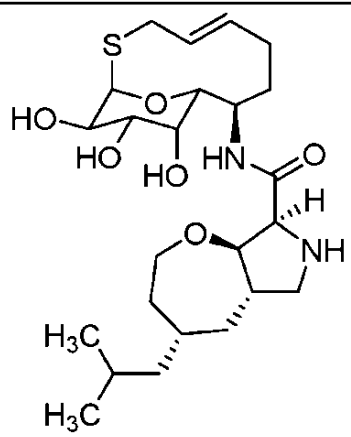
30

40

50

【表 3 - 1】

表 3. 式 (I) の例示化合物

 FSA-1507013	 FSA-1508003
 FSA-1507066	 FSA-1508001
 FSA-1507068	 FSA-1503054

10

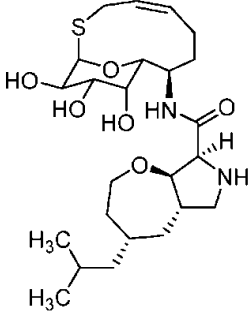
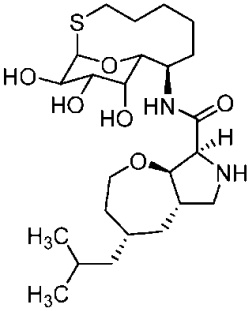
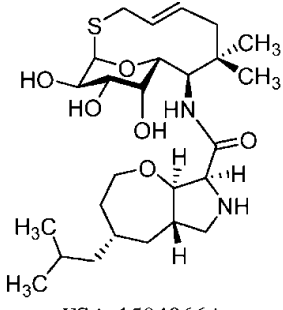
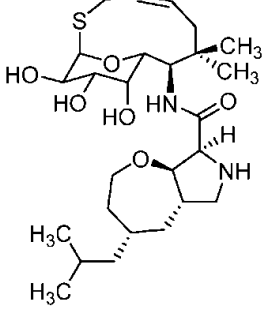
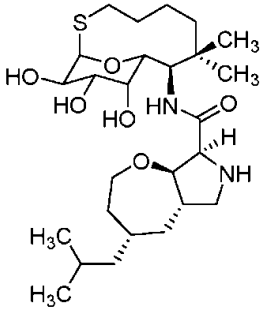
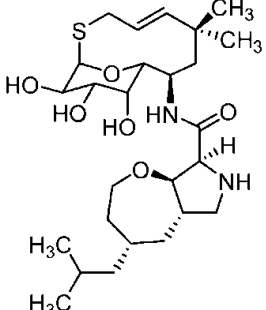
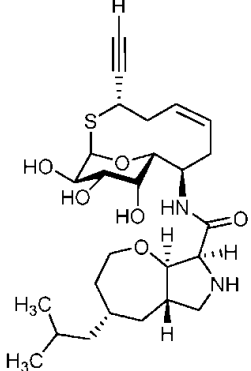
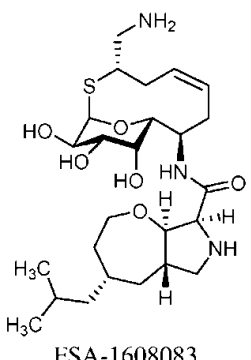
20

30

40

50

【表 3 - 2】

 FSA-1503055	 FSA-1503058
 FSA-1504066A	 FSA-1504066B
 FSA-1504068	 FSA-1503085
 FSA-1607077	 FSA-1608083

10

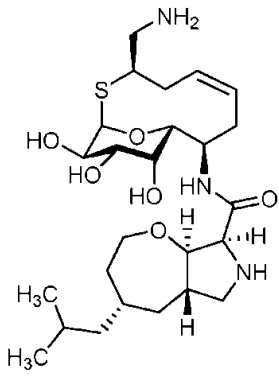
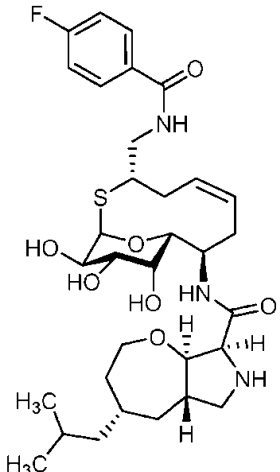
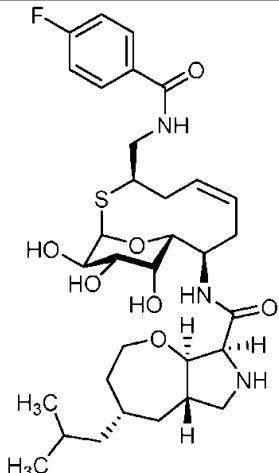
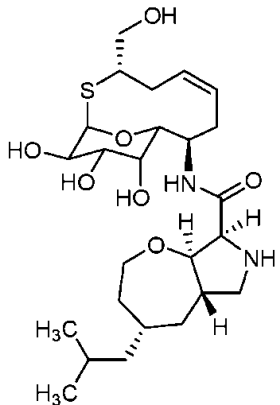
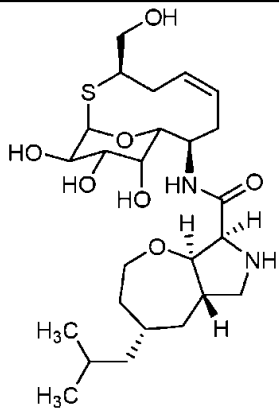
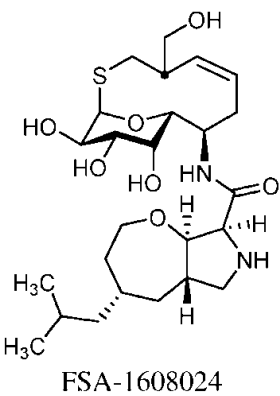
20

30

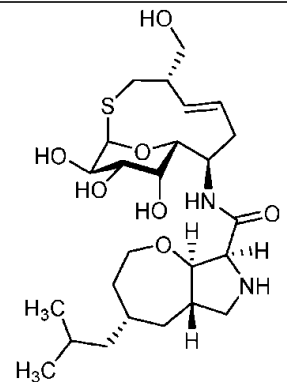
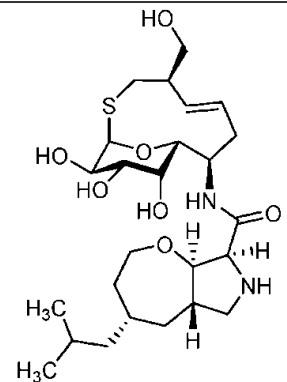
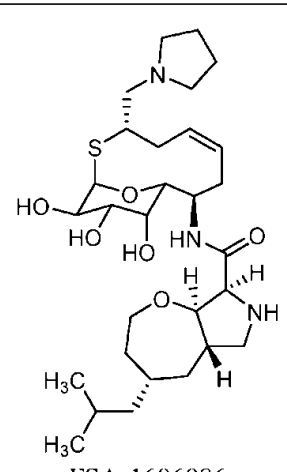
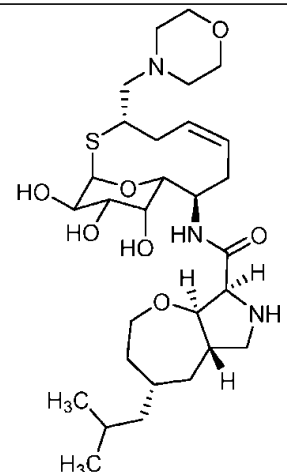
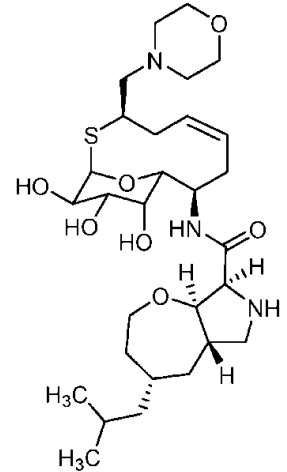
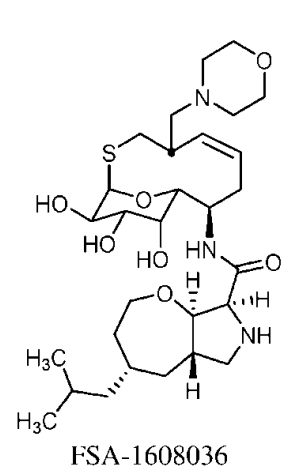
40

50

【表 3 - 3】

 FSA-1608082	 FSA-1608088	10
 FSA-1608089	 FSA-1606034	20
 FSA-1606033	 FSA-1608024	30 40

【表 3 - 4】

 FSA-1608025Aまたは FSA-1608025B	 FSA-1608025Bまたは FSA-1608025A
 FSA-1606086	 FSA-1607019
 FSA-1607020	 FSA-1608036

10

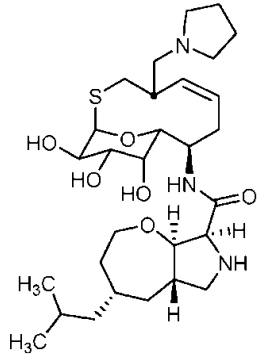
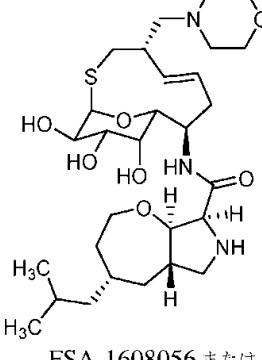
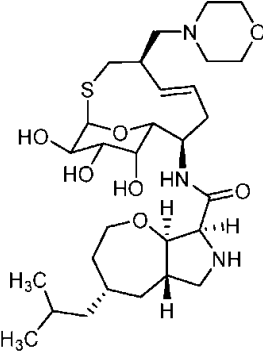
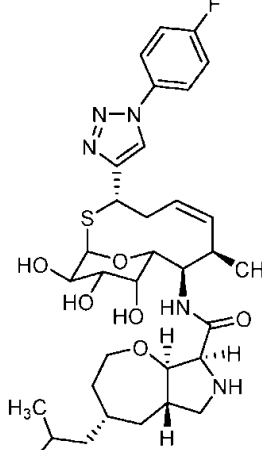
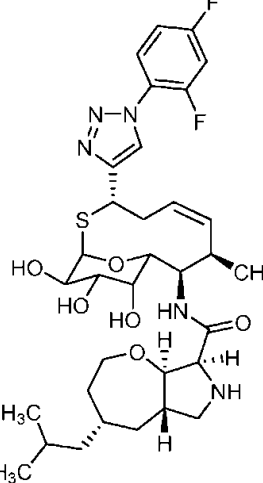
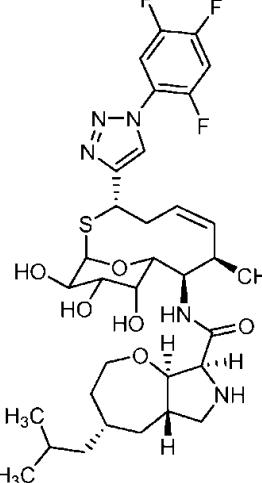
20

30

40

50

【表 3 - 5】

 FSA-1608037	 FSA-1608056 または FSA-1608057
 FSA-1608057 または FSA-1608056	 FSA-1609037
 FSA-1609052	 FSA-1609051

10

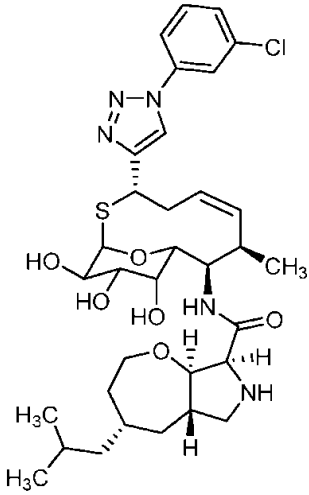
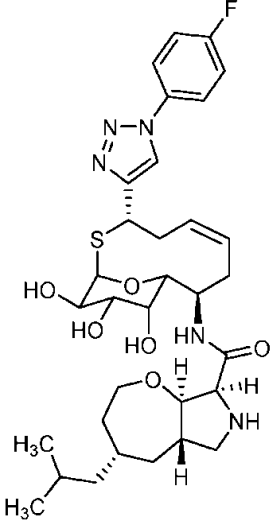
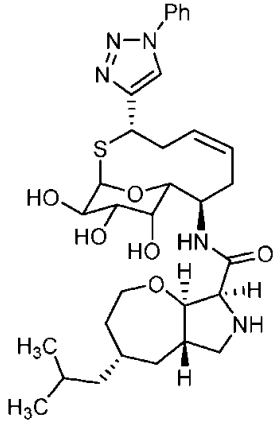
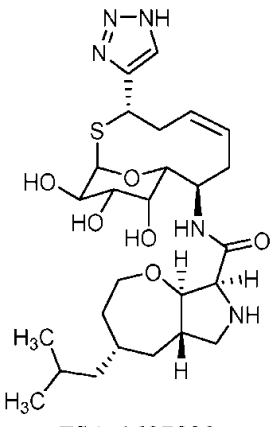
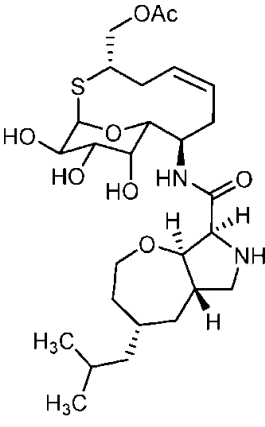
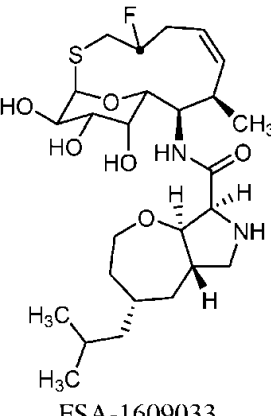
20

30

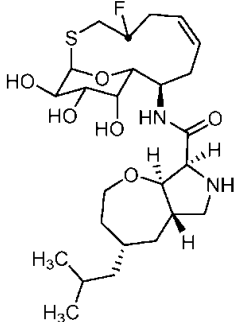
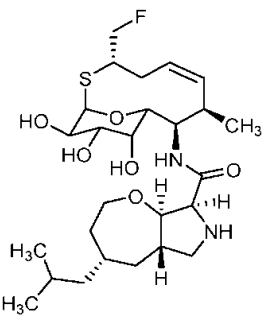
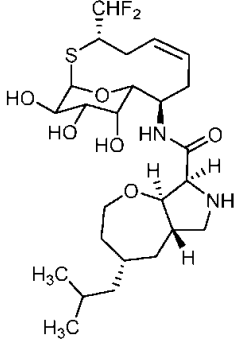
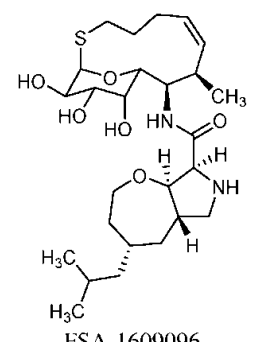
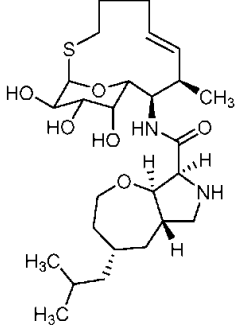
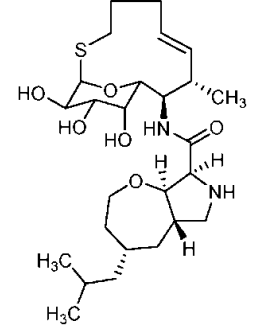
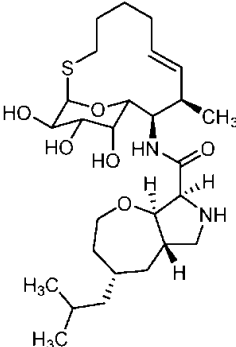
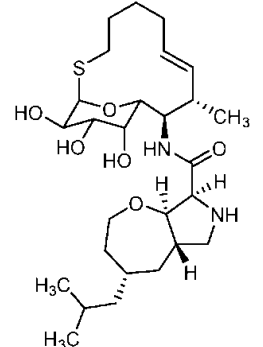
40

50

【表 3 - 6】

 FSA-1609015	 FSA-1608021	10
 FSA-1607075	 FSA-1607090	20
 FSA-1607032	 FSA-1609033	30
		40

【表 3 - 7】

 FSA-1607022	 FSA-1609034
 FSA-1607044	 FSA-1609096
 FSA-1609095	 FSA-1609094
 FSA-1610016	 FSA-1610014

10

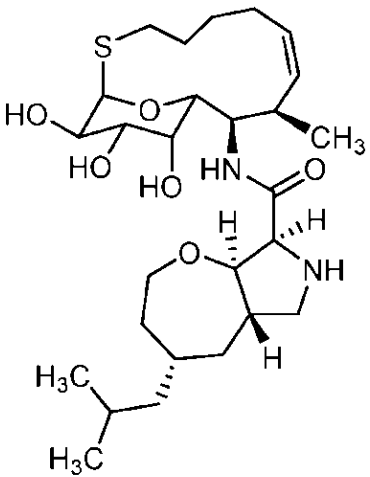
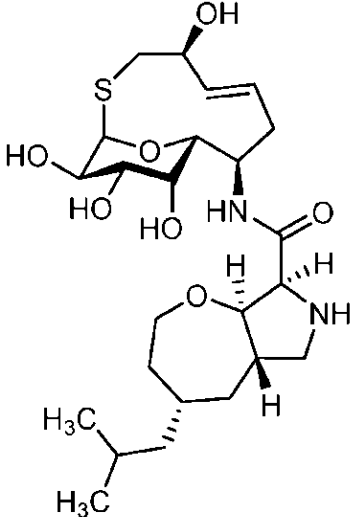
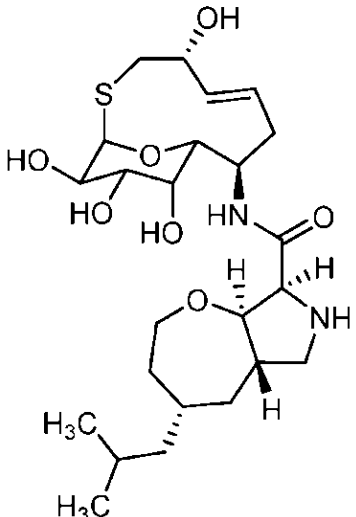
20

30

40

50

【表 3 - 8】

 FSA-1610015	 FSA-1608009
 FSA-1608016	

10

20

30

【0231】

式 (I) の化合物の調製

本開示の化合物の調製において使用されてもよい例示的な方法は、以下に記載され、限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書における化合物は、当該技術分野において公知の他の合成の方法によって調製してもよく、本明細書において記載される手順は、改変されるか、または他の公知の方法と組み合わせられてもよい。

【0232】

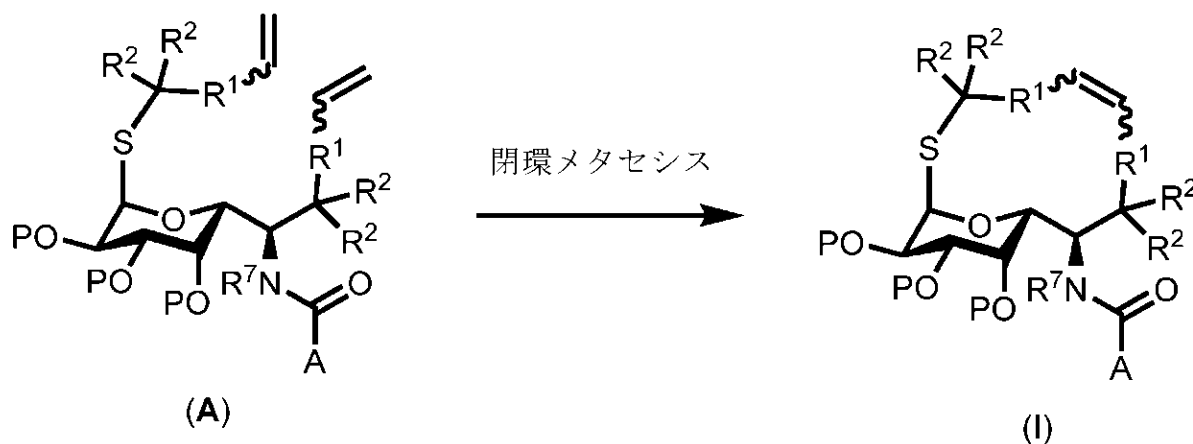
別の側面において、本開示の化合物は、スキーム 1 に示すとおり、式 (A) または (A 1) の化合物の閉環メタセシスを含む方法により調製される。

スキーム 1 .

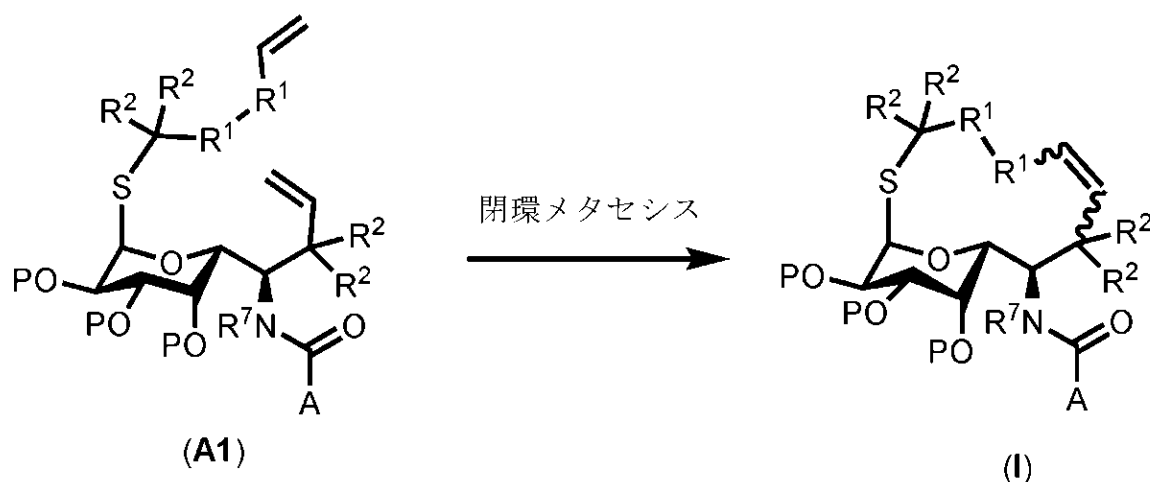
【数 1】

40

50



10



20

【0233】

すべての中間体について、A、P、R¹、R²、およびR⁷は、別段に述べられない限り、式(I)の化合物について本明細書において定義されるとおりである。

【0234】

ある態様において、閉環メタセシスは、遷移金属触媒の使用を通して達成される。ある態様において、遷移金属触媒は、タングステン(W)、モリブデン(Mo)、またはルテニウム(Ru)触媒である。ある態様において、触媒はルテニウム触媒である。

30

【0235】

本方法において有用なオレフィンメタセシス試薬、触媒、および反応条件の例については、例えば、以下を参照：Schrodi, Y.; Pederson, R. L. *Aldrichimica Acta* 2007, 40, 45; *Adv. Synth. Catal.* 2007, 349, 1-268; Grubbs, R. H. *Tetrahedron* 2004, 60, 7117; *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; Vols. 1-3; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 18; Fuerstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 3012; Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1997, 36, 2036; Ritter, T. et al. *Organometallics* 2006, 25, 5740; Chatterjee, A. K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 3783; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* 1999, 1, 1751; Murelli, R. P.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* 2007, 9, 1749; Stewart, I. C. et al. *Org. Lett.* 2007, 9, 1589; Ung, T. et al. *Organometallics* 2004, 23, 5399; Benitez, D.; Goddard, W. A., III. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 12218; Love, J. A. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 4035; Sanford, M. S. et al. *Organometallics* 2001, 20, 5314; Choi, T.-L.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem.* 2003, 115, 1785; Ritter, T. et al. *Organometallics* 2006, 25, 5740; およびこれらにおいて引用される参考文献; こ

40

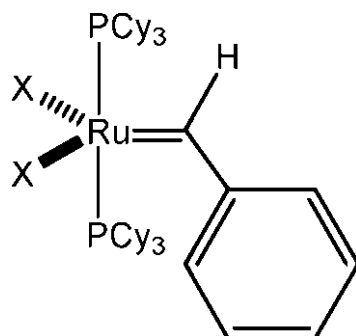
50

これらの各々は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0236】

ある態様において、メタセシス触媒は、グラブス触媒である。ある態様において、グラブス触媒は、式：

【化215】



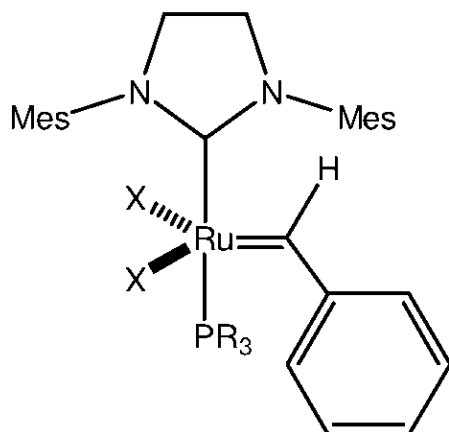
$X = \text{Cl}; \text{Br}; \text{I}$

Cy = シクロヘキシル

のもの、

ベンジリデンビス- (トリシクロヘキシルホスフィン) ジクロロルテニウム ($X = \text{Cl}$) ;
ベンジリデンビス- (トリシクロヘキシルホスフィン) ジブromoルテニウム ($X = \text{Br}$) ;
ベンジリデンビス- (トリシクロヘキシルホスフィン) ジヨードルテニウム ($X = \text{I}$) ;

【化216】

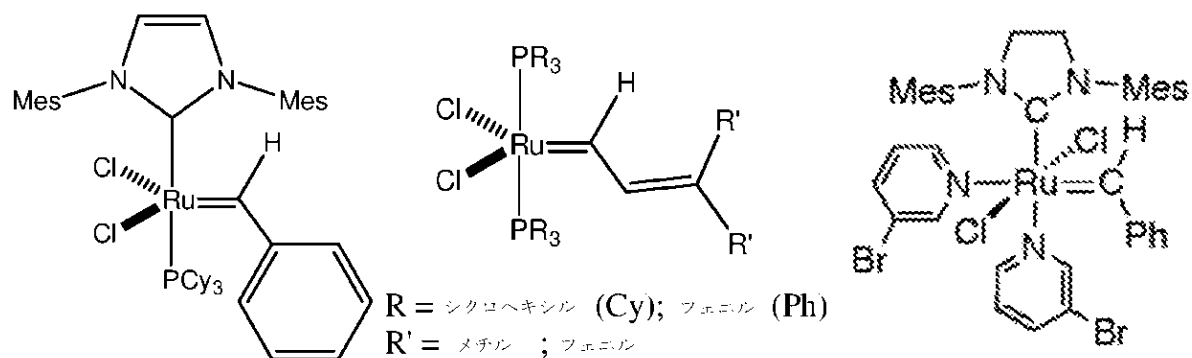


$X = \text{Cl}; \text{Br}; \text{I}$

R = シクロヘキシル (Cy); フェニル (Ph); ベンジル (Bn)

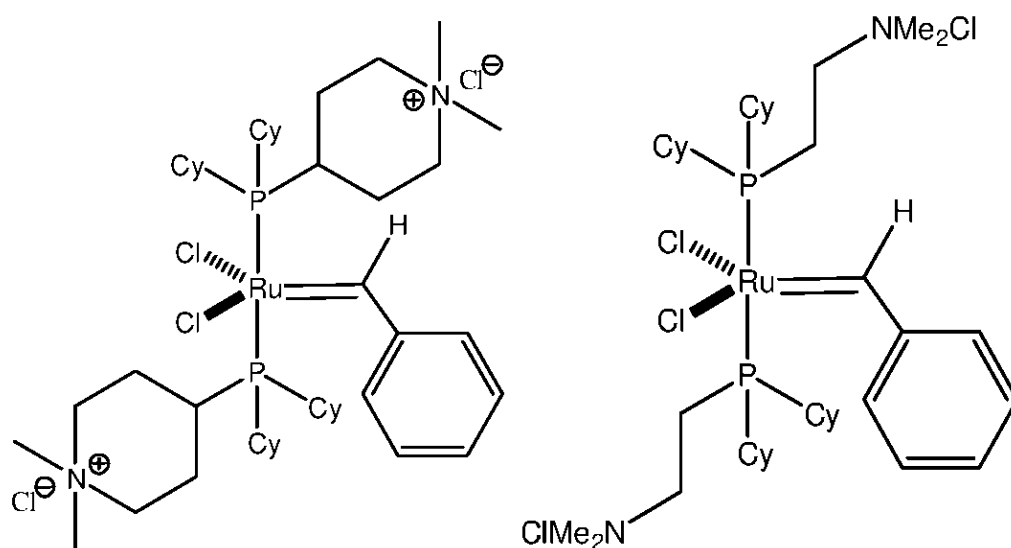
1, 3- (ビス (メシチル) - 2-イミダゾリジニリデン) ジクロロ- (フェニルメチレン) (トリシクロヘキシル-ホスフィン) ルテニウム ($X = \text{Cl}$; R = シクロヘキシル) ;
1, 3- (ビス (メシチル) - 2-イミダゾリジニリデン) ジブromo- (フェニルメチレン) (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム ($X = \text{Br}$; R = シクロヘキシル) ;
1, 3- (ビス (メシチル) - 2-イミダゾリジニリデン) ジヨード- (フェニルメチレン) (トリシクロヘキシル-ホスフィン) ルテニウム ($X = \text{I}$; R = シクロヘキシル) ;
1, 3- (ビス (メシチル) - 2-イミダゾリジニリデン) ジクロロ- (フェニルメチレン) (トリフェニルホスフィン) ルテニウム ($X = \text{Cl}$; R = フェニル) ; 1, 3- (ビス (メシチル) - 2-イミダゾリジニリデン) ジクロロ- (フェニルメチレン) (トリ

ベンジルホスフィン) ルテニウム (X = Cl; R = ベンジル) ;
【化 2 1 7】



10

【化 2 1 8】

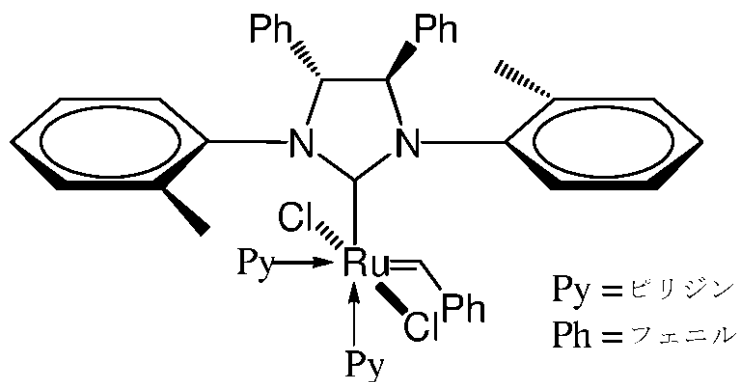


20

30

または

【化 2 1 9】



40

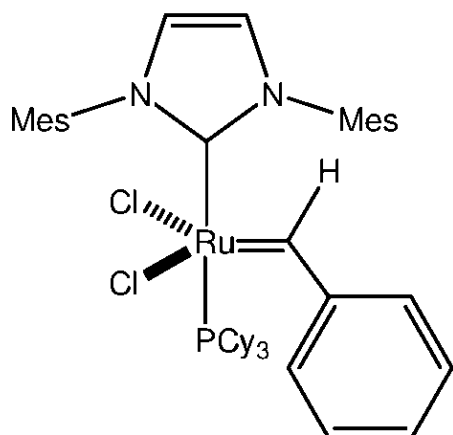
である。

【0 2 3 7】

ある態様において、メタセシス触媒は、式：

50

【化 2 2 0】



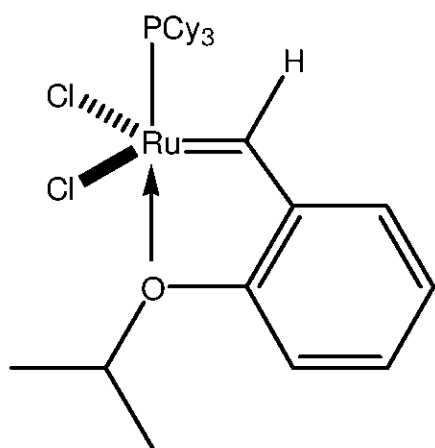
10

の第 2 世代グラブス触媒（グラブスⅡⅠ）である。

【0 2 3 8】

ある態様において、メタセシス触媒は、グラブス・ホベイダ触媒である。ある態様において、グラブス・ホベイダ触媒は、式：

【化 2 2 1】

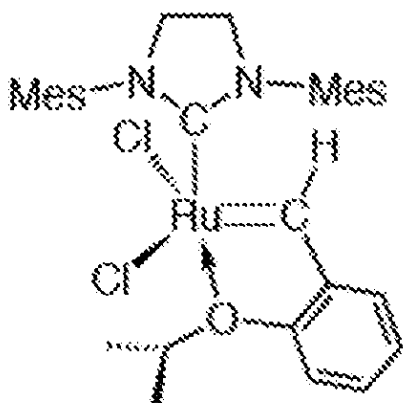


20

30

または

【化 2 2 2】



40

のものである。

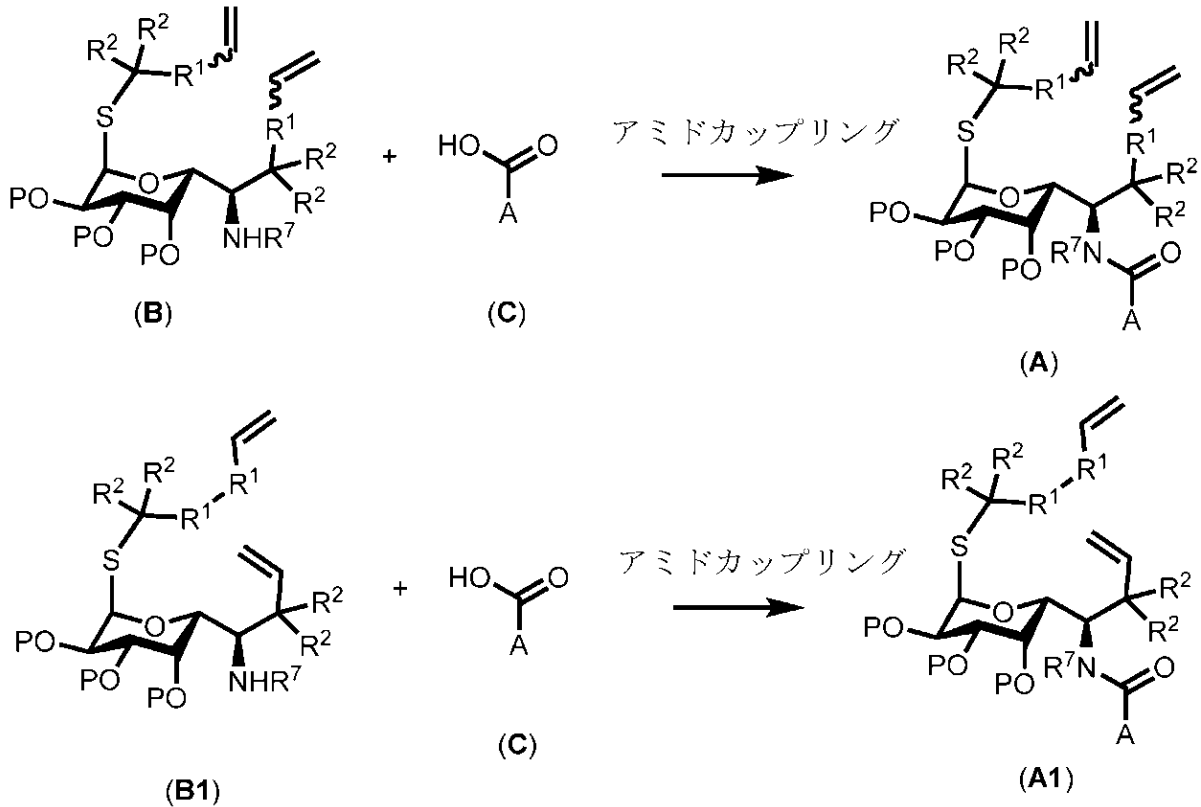
【0 2 3 9】

50

ある態様において、以下のスキーム 2 において表されるとおり、方法は、さらに、式 (B) の化合物と式 (C) の化合物とをカップリングして式 (A) の化合物を形成すること、または、式 (B1) の化合物と式 (C) の化合物とをカップリングして式 (A1) の化合物を形成することを含む。

スキーム 2 .

【数 2】



【0240】

ある態様において、アミド結合の形成は、アミドカップリング試薬（例えば、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) など、またはそれらの組み合わせ) によって促進される。ある態様において、アミドカップリング試薬（例えば、HATU、EDC、HOBT) を、式 (C) の化合物と反応させる。ある態様において、アミドカップリング試薬（例えば、HATU、EDC、HOBT) を、式 (B) または (B1) の化合物とのアミドカップリングの前に、式 (C) の化合物と反応させる。ある態様において、アミドカップリング試薬は、HATU である。

【0241】

ある態様において、方法は、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または2.0当量までのアミドカップリング試薬を添加することを含む。ある態様において、方法は、室温、周囲温度、または高温でカップリング反応を実施することを含む。ある態様において、方法は、20~60℃、20~50℃、20~40℃、20~30℃、20~25℃、または25~30℃で、カップリング反応を実施することを含む。

【0242】

ある態様において、アミド結合形成反応に追加の試薬を添加してもよい。ある態様において、追加の試薬は、式 (B) または (B1) の化合物の遊離ヒドロキシルを保護するこ

とにより、アミドカップリングを促進し得る。ある態様において、追加の試薬は、シリル化試薬である。ある態様において、シリル化試薬は、式 (B) または (B 1) の化合物の遊離ヒドロキシル基と反応して、反応の間に *in situ* でシリル保護基を形成する。ある態様において、追加の試薬は、アミドカップリングの前に、式 (B) または (B 1) の化合物に添加される。ある態様において、追加の試薬は、N, O-ビス (トリメチルシリル) トリフルオロアセタミドである。ある態様において、方法は、1. 0、1. 1、1. 2、1. 3、1. 4、1. 5、1. 6、1. 7、1. 8、1. 9、2. 0、2. 1、2. 2、2. 3、2. 4、2. 5、2. 6、2. 7、2. 8、2. 9、3. 0 当量まで、またはそれより多くのシリル化試薬を添加することを含む。

【0243】

10

別の側面において、本開示の化合物は、スキーム 3 において表されるとおり、式 (B) の化合物の閉環メタセシスにより式 (E) の化合物を形成すること、または式 (B 1) の化合物の閉環メタセシスにより式 (E 1) の化合物を形成することを含む方法により製造される。

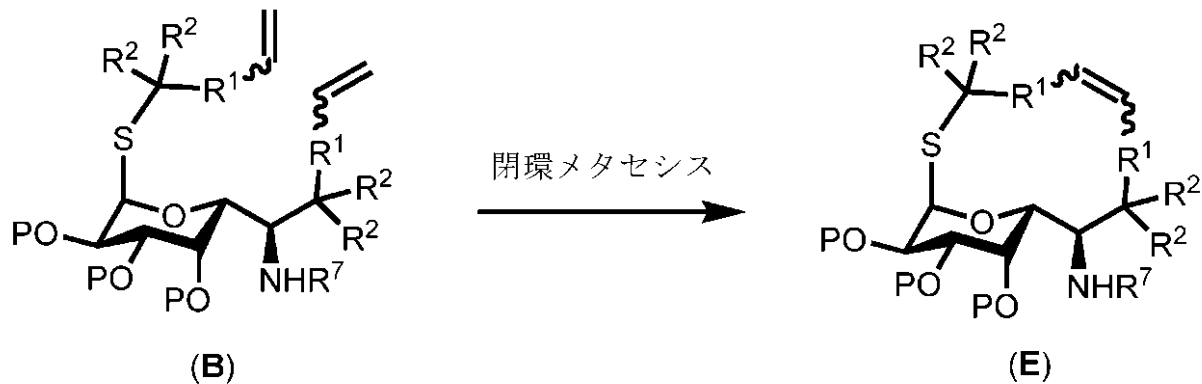
【0244】

ある態様において、閉環メタセシスは、本明細書において記載される触媒および条件のいずれかの使用を通して達成される。

スキーム 3 .

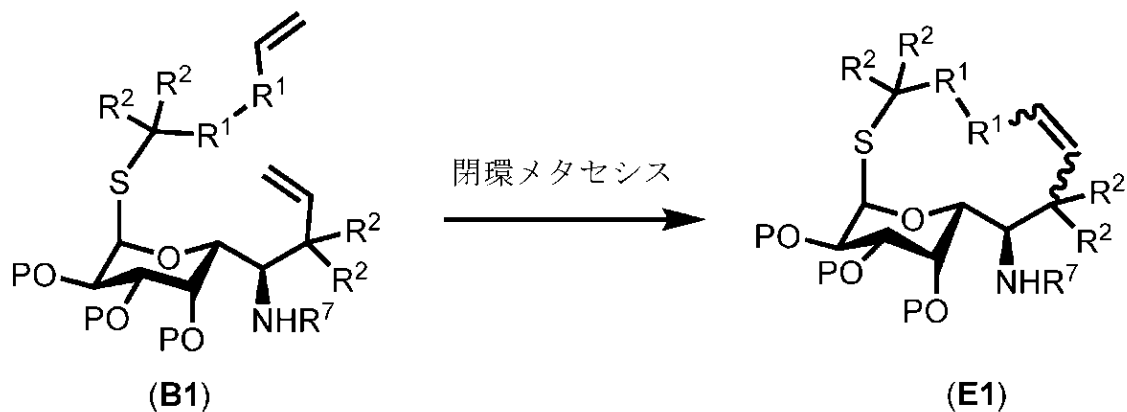
【数 3 - 1】

20



30

【数 3 - 2】



40

【0245】

すべての中間体について、A、P、R¹、R²、および R⁷ は、別段に述べられない限り、式 (I) の化合物について本明細書において定義されるとおりである。ある態様において、R⁷ は、置換もしくは非置換のアセチルである。ある態様において、R⁷ は、トリフルオロアセチルである。

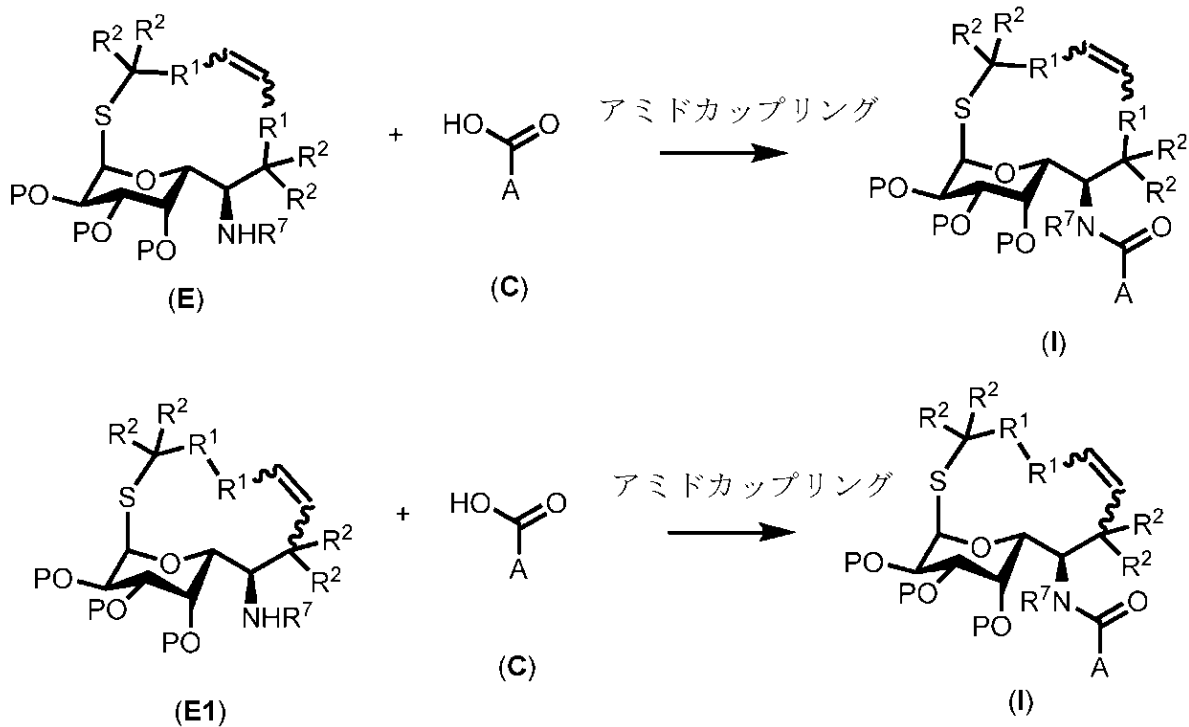
50

【0246】

ある態様において、以下のスキーム4において表されるように、方法は、さらに、式(E)の化合物と式(C)の化合物をカップリングして式(I)の化合物を形成すること、または式(E1)の化合物と式(C)の化合物をカップリングして式(I)の化合物を形成することを含む。

スキーム4.

【数4】



【0247】

ある態様において、アミド結合の形成は、アミドカップリング試薬（例えば、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)など、またはそれらの組み合わせ)によって促進される。ある態様において、アミドカップリング試薬（例えば、HATU、EDC、HOBT）を、式(C)の化合物と反応させる。ある態様において、アミドカップリング試薬（例えば、HATU、EDC、HOBT）を、式(E)または(E1)の化合物とのアミドカップリングの前に、式(C)の化合物と反応させる。ある態様において、アミドカップリング試薬は、HATUである。

【0248】

ある態様において、方法は、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または2.0当量までのアミドカップリング試薬を添加することを含む。ある態様において、方法は、室温、周囲温度、または高温でカップリング反応を実施することを含む。ある態様において、方法は、20~60℃、20~50℃、20~40℃、20~30℃、20~25℃、または25~30℃で、カップリング反応を実施することを含む。

【0249】

ある態様において、アミド結合形成反応に追加の試薬を添加してもよい。ある態様において、追加の試薬は、式(E)または(E1)の化合物の遊離ヒドロキシルを保護することにより、アミドカップリングを促進し得る。ある態様において、追加の試薬は、シリル

化試薬である。ある態様において、シリル化試薬は、式(E)または(E1)の化合物の遊離ヒドロキシル基と反応して、反応の間にin situでシリル保護基を形成する。ある態様において、追加の試薬は、アミドカップリングの前に、式(E)または(E1)の化合物に添加される。ある態様において、追加の試薬は、N, O-ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセタミドである。ある態様において、方法は、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0当量まで、またはそれより多くのシリル化試薬を添加することを含む。

【0250】

医薬組成物および投与

本開示は、本明細書において記載されたとおりの化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、および薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。

【0251】

本開示は、本明細書において記載されたとおりの化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、および薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。薬学的に許容し得る賦形剤は、所望される特定の剤形に適するように、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散、懸濁補助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存料、固体結合剤、潤滑剤などを包含する。医薬組成物剤の処方および／または製造における一般的な考慮事項は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980年)、およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版 (Lippincott Williams & Wilkins, 2005年)において見出すことができる。

【0252】

本明細書において記載される医薬組成物は、薬理学の分野において公知の任意の方法により調製することができる。

【0253】

一般に、かかる調製方法は、本発明の化合物を、担体および／または1つ以上の他の補助成分と関連させるステップ、および次いで、必要であるかおよび／または望ましい場合は、製品を所望される単回用量または複数回用量単位に成形および／または包装するステップを包含する。本明細書において、「単位用量」とは、本開示の化合物の予め決められた量を含む医薬組成物の個別の量である。化合物の量は、一般に、対象に投与されるであろう化合物の投与量、および／またはかかる投与量の便利な画分、例えば、かかる投与量の半分または3分の1に等しい。

【0254】

本発明の医薬組成物中の、化合物、薬学的に許容し得る賦形剤、および／または追加成分の相対量は、治療される対象のアイデンティティ、大きさ、および／または状態に依存して、およびさらに組成物が投与されるべき経路に依存して、変化するであろう。例として、組成物は、0.1%~100%(w/w)の化合物を含み得る。

【0255】

提供される医薬組成物の製造に使用される薬学的に許容し得る賦形剤は、不活性希釈剤、分散剤および／または造粒剤、界面活性剤および／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存料、緩衝剤、平滑剤、および／または油を包含する。カカオバターおよび坐薬ワックスなどの賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味料、風味剤、および香料もまた、組成物中に存在していてもよい。

【0256】

経口および非経口の投与のための液体剤形は、薬学的に許容し得るエマルション、マイクロエマルション、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を包含する。化合物に加えて、液体剤形は、例えば水または他の溶媒、可溶化剤、および乳化剤、ならびにこれらの混合物などの、当該分野において一般的に使用される不活性な希釈剤を含んでもよい。不活性な希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、および懸濁化剤などのア

10

20

30

40

50

ジュバント、甘味料、風味剤、および香料を包含し得る。非経口投与のためのある態様において、本発明のコンジュゲートは、可溶化剤およびそれらの混合物と混合される。

【0257】

注射可能な調製物、例えば、無菌の注射用の水性または油性の懸濁液は、公知の技術に従って、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、製剤化することができる。無菌の注射可能な調製物は、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒中の無菌の注射用溶液、懸濁液、またはエマルション、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液であり得る。許容し得るビヒクルおよび溶媒のうちで、採用され得るのは、水、リンガー溶液、U. S. P. および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の固定油は、従来、溶媒または懸濁媒体として採用されている。

10

【0258】

経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸薬、粉末、および顆粒を包含する。かかる固体剤形において、化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウムなどの少なくとも1つの不活性な、薬学的に許容し得る賦形剤もしくは担体、および／または、a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ、またはタピオカデンプン、アルギン酸、あるシリカート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤 (solution retarding agent)、f) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 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などの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレーなどの吸収剤、ならびに i) タルク、ステ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などの潤滑剤、およびこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、および丸薬の場合において、剤形は、緩衝剤を含んでいてもよい。

20

【0259】

本発明の化合物の局所および／または経皮投与のための剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤および／または貼付剤を包含してもよい。一般的に、化合物は、必要に応じて、無菌条件下において、薬学的に許容し得る担体ならびに／または任意の必要とされる保存料および／もしくは緩衝剤と混合される。

30

【0260】

本明細書において提供される医薬組成物の記載は、主に、ヒトへの投与のために好適である医薬組成物に向けられるが、かかる組成物が、一般に、全ての種類の動物への投与のために好適であることは、当業者によって理解されるであろう。様々な動物への投与のために好適な組成物にするための、ヒトへの投与のために好適な医薬組成物の修飾は、よく理解されており、通常の技術を有する獣医薬理学者は、通常の実験法により、かかる修飾を設計および／または実施することができる。

【0261】

本明細書において提供される化合物は、典型的には、投与の容易性および投薬量の均一性のために、投薬量単位の形態において製剤化される。しかしながら、化合物の1日の総量は、健全な医学的判断の範囲内において主治医により決定されることが、理解されるであろう。任意の特定の対象に対する具体的な治療有効用量レベルは、処置されている疾患、障害、もしくは状態、および疾患の重篤度；使用される具体的な化合物の活性；使用される具体的な組成物；対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別および食事；投与の時間、投与の経路、および使用される特定の化合物の排出の速度；処置の期間；使用される具体的な化合物との組み合わせにおいて、もしくはこれと同時に使用される薬物；ならびに医学の分野において周知の同様の要因を包含する多様な因子に依存するであろう。

40

【0262】

本明細書において提供される化合物および組成物は、経腸（例えば、経口）、非経口、

50

静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、皮内、直腸、膣内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、クリーム、および／もしくは液滴によるもの）、粘膜、経鼻、頬側、舌下を包含する、任意の経路により；気管内滴下注入、気管支滴下注入、および／もしくは吸入により；ならびに／または経口スプレー、鼻腔スプレー、および／またはエアロゾルとして、投与することができる。一般に、最も適切な投与経路は、剤の性質、治療レジメン、および／または対象の状態を包含する多様な因子に依存するであろう。経口投与は、好ましい投与の様式である。しかしながら、ある態様において、対象は、経口投与を耐容する状態にない場合があり、よって、静脈内、筋肉内、および／または直腸投与もまた、好ましい代替的な投与の様式である。

【0263】

有効量は、単回用量（例えば、単回経口用量）または複数回用量（例えば、複数回経口用量）において包含されてもよい。ある態様において、複数回用量が対象へ投与されるか、または組織もしくは細胞へ適用されるとき、複数回用量の任意の2つの用量は、本明細書において記載される化合物の、異なる量かまたは実質的に同じ量を包含する。ある態様において、複数回用量が対象へ投与されるか、または組織もしくは細胞へ適用されるとき、複数回用量を対象へ投与するか、または複数回用量を組織もしくは細胞へ適用する頻度は、1日につき3用量、1日につき2用量、1日につき1用量、1日おきに1用量、2日おきに1用量、毎週1用量、隔週1用量、3週毎に1用量、または4週毎に1用量である。ある態様において、本明細書において記載される用量（例えば、単回用量、または複数回用量のうちのいずれかの用量）は独立して、本明細書において記載される化合物の、0

【0264】

また、本明細書において記載されるとおりの化合物または組成物は、1つ以上の追加の治療活性剤と組み合わせて投与できることも理解されるであろう。化合物または組成物は、1つ以上の追加の治療活性剤と同時に、その前に、またはそれに続いて投与することができる。一般に、各剤は、その剤について決定された用量で、および／または時間スケジュールにおいて、投与されるであろう。さらに、この組み合わせにおいて利用される追加の治療活性剤は、単一の組成物中で一緒に投与することも、または異なる組成物中で別々に投与することもできることが、理解されるであろう。レジメンにおいて使用される具体的な組み合わせは、本発明の化合物と追加の治療活性剤との適合性および／または達成されるべき所望される治療効果を考慮に入れるであろう。一般に、組み合わせにおいて利用される追加の治療活性剤は、それらが個別に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが予想される。ある態様において、組み合わせにおいて利用されるレベルは、個別に利用されるものよりも低くなるであろう。

【0265】

例示的な追加の治療活性剤は、抗生物質、抗ウイルス剤、麻酔剤、抗凝固剤、酵素の阻害剤、ステロイド性の剤、ステロイド性または非ステロイド性の抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、免疫抑制剤、抗原、ワクチン、抗体、鬱血除去剤、鎮静剤、オピオイド、疼痛緩和剤、鎮痛剤、解熱剤、ホルモン、およびプロスタグランジンを包含するが、これらに限定されない。治療活性剤は、薬物化合物（例えば、米国連邦規則集（CFR）において提供されるとおり、米国食品医薬品局により、ヒトへの使用または獣医学的使用が承認された化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ペプチドまたはタンパク質、タンパク質に連結された小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、および細胞などの小有機分子を包含する。

【0266】

ある態様において、追加の治療活性剤は抗生物質である。抗生物質の例は、ペニシリン（例えば、ペニシリン、アモキシシリン）、セファロsporin（例えば、セファレキシン）、化合物（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、トロレandomycin）、フルオロキノロン（例えば、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、オフロキサシン）、スルホンアミド（例えば、コトリモキサゾール、トリメトプリム）、テトラサイクリン（例えば、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、デメクロサイクリン、メタサイクリン、サンサイクリン、ドキシクリン、オーレオマイシン、テラマイシン、ミノサイクリン、6-デオキシテトラサイクリン、ライメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ロリテトラサイクリン、およびグリシルサイクリン抗生物質（例えば、チゲサイクリン）、アミノグリコシド（例えば、ゲンタマイシン、 Tobramycin、パロモマイシン）、アミノシクリトール（例えば、スペクチノマイシン）、クロラムフェニコール、スパルソマイシン、ならびにキヌプリステン／ダルホプリステン（Syndercid（商標））を包含するが、これらに限定されない。

10

【0267】

また本発明により網羅されるのは、キット（例えば、医薬品パック）である。提供されるキットは、本発明の医薬組成物または化合物、ならびに容器（例えば、バイアル、アンブル、ボトル、シリンジ、および／またはディスペンサーパッケージ、または他の好適な容器）を含んでもよい。ある態様において、提供されるキットは、任意にさらに、本発明の医薬組成物または化合物の希釈または懸濁のための医薬賦形剤を含む、第2の容器を含んでもよい。ある態様において、容器中で提供される本発明の医薬組成物または化合物と、第2の容器とは、組み合わされて、1つの単位剤形を形成する。

20

【0268】

処置の方法および使用

本開示は、本発明の化合物を、感染性疾患、例えば、真菌、細菌、ウイルス、および／または寄生虫感染の処置のために使用することを企図する。リンコサミドは、一般に、抗菌作用を示すことが知られる。

【0269】

よって、本明細書において一般的に記載されるとおり、提供されるのは、感染性疾患を処置する方法であって、該方法は、本開示の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。かかる方法は、*in vivo*で（すなわち、対象への投与により）行うことができる。「処置すること」は、本明細書において用いられる場合、治療的処置および予防的処置を網羅する。

30

【0270】

ある態様において、有効量は、治療有効量である。例えば、ある態様において、方法は、対象における感染性疾患の進行を遅らせる。ある態様において、方法は、感染性疾患に罹患している対象の状態を改善する。ある態様において、対象は、感染性疾患を有することを疑われているか、または感染性疾患を有することが確認されている。

【0271】

ある態様において、有効量は、予防有効量である。例えば、ある態様において、方法は、感染性疾患の可能性を予防または低減し、例えば、ある態様において、方法は、感染性疾患の可能性を予防または低減するために十分な量において、本開示の化合物をそれを必要とする対象に投与することを含む。ある態様において、対象は、感染性疾患のリスクがある（例えば、感染性疾患を有することを疑われるかまたは感染性疾患を有することが確認されている別の対象に曝露されたか、または病原体に曝露されたか、もしくは病原体に曝露されたと考えられる）。

40

【0272】

一側面において、提供されるのは、微生物（例えば、真菌、細菌、ウイルス、寄生虫）を殺傷する方法であって、該方法は、微生物を、本開示の化合物の有効量と接触させることを含む。化合物は、*in vivo*で（例えば、それを必要とする対象の中で）または*in vitro*で、微生物と接触してもよい。

50

【0273】

別の側面において、提供されるのは、微生物（例えば、真菌、細菌、ウイルス、寄生虫）の増殖を阻害する方法であって、該方法は、微生物を、本開示の化合物の有効量と接触させることを含む。化合物は、*in vivo*で（例えば、それを必要とする対象の中で）または*in vitro*で、微生物と接触してもよい。

【0274】

別の側面において、提供されるのは、病原体の増殖を阻害する*in vitro*での方法であって、該方法は、本発明の化合物の有効量を、細胞培養物中の病原体（例えば、細菌、ウイルス、真菌、または寄生虫）と接触させることを含む。

【0275】

別の側面において、提供されるのは、病原体の増殖を阻害する*in vitro*での方法であって、該方法は、病原体（例えば、細菌、ウイルス、真菌、または寄生虫）を、本開示の化合物の有効量と接触させることを含む。別の側面において、提供されるのは、本開示の化合物の有効量によりタンパク質合成を阻害する（例えば、細菌リボソームの50Sサブユニットの23s部分に結合してタンパク質の合成を妨害し、リボソームからのペプチジル転移RNAの早期解離を引き起こすことによる）方法である。ある態様において、タンパク質合成を阻害することは、本開示の化合物の有効量により細菌のリボソームを阻害することを含む。タンパク質合成は、*in vivo*で阻害しても、または*in vitro*で阻害してもよい。

【0276】

本明細書において、「感染性疾患」および「微生物感染」は互換的に使用され、真菌、細菌、ウイルス、または寄生虫などの病原体による感染を指す。ある態様において、感染性疾患は、真菌、細菌、または寄生虫により引き起こされる。ある態様において、感染性疾患は、他の処置に対して耐性の病原体により引き起こされる。ある態様において、感染性疾患は、多剤耐性または多剤耐性の病原体により引き起こされ、例えば、感染性疾患は、他の処置の存在下においてまたは他の処置の結果として増殖も死滅もしない病原体により引き起こされる。

【0277】

ある態様において、感染性疾患は、細菌感染である。例えば、ある態様において、提供されるのは、細菌感染を処置する方法であって、該方法は、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0278】

ある態様において、化合物は、特定の細菌に関して、 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下、 $25\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下、 $20\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下、 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下、 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下、 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下、 $0.5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下、または $0.25\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下の平均阻害濃度（MIC）を有する。

【0279】

ある態様において、細菌は、アジスロマイシン、リンコマイシン、クリンダマイシン、テリトロマイシン、エリスロマイシン、スピラマイシンなどの既知の市販の化合物に対して感受性（例えば、これに対して応答する）または耐性である。ある態様において、細菌は、既知の化合物に対して耐性である。例えば、ある態様において、細菌は、リンコマイシン耐性またはクリンダマイシン耐性である。

【0280】

ある態様において、細菌感染は、他の抗生物質（例えば、非化合物）療法に対して耐性である。例えば、ある態様において、病原体は、バンコマイシン耐性（VR）である。ある態様において、病原体は、メチシリン耐性（MR）であり、例えば、ある態様において、細菌感染は、メチシリン耐性*S.aureus*感染（MRSA感染）である。ある態様において、病原体は、キノロン耐性（QR）である。ある態様において、病原体は、フルオロキノロン耐性（FR）である。

【0281】

例示的な細菌感染は、グラム陽性細菌（例えば、Actinobacteria門、Firmicutes門、またはTenericutes門のもの）；グラム陰性細菌（例えば、Aquificae門、Deinococcus-Thermus門、Fibrobacteres/Chlorobi/Bacteroides門（FCB）、Fusobacteria門、Gemmatimonadest門、Nitrospirae門、Planctomycetes/Verrucomicrobia/Chlamydiae門（PVC）、Proteobacteria門、Spirochaetes門もしくはSynergistetes門のもの）；または他の細菌（例えば、Acidobacteria門、Chloroflexi門、Chrysiogenetes門、Cyanobacteria門、Deferrubacteres門、Dictyoglomi門、Thermodesulfobacteria門、もしくはThermotogae門のもの）による感染を包含するが、これらに限定されない。

【0282】

ある態様において、細菌感染は、グラム陽性細菌による感染である。

【0283】

ある態様において、グラム陽性細菌は、Firmicutes門の細菌である。

【0284】

ある態様において、細菌は、Firmicutes門およびEnterococcus属のメンバーであり、すなわち、細菌感染は、Enterococcus感染である。例示的なEnterococcus細菌は、*E. avium*、*E. durans*、*E. faecalis*、*E. faecium*、*E. gallinarum*、*E. solitarius*、*E. casseliflavus*、および*E. raffinosus*を包含するが、これらに限定されない。

【0285】

ある態様において、細菌は、Firmicutes門およびStaphylococcus属のメンバーであり、すなわち、細菌感染は、Staphylococcus感染である。例示的なStaphylococcus細菌は、*S. arlettae*、*S. aureus*、*S. auricularis*、*S. capitis*、*S. caprae*、*S. carnosus*、*S. chromogenes*、*S. cohi*、*S. condimenti*、*S. croceolyticus*、*S. delphini*、*S. devriesei*、*S. epidermis*、*S. equorum*、*S. felis*、*S. fluroettii*、*S. gallinarum*、*S. haemolyticus*、*S. hominis*、*S. hyicus*、*S. intermedius*、*S. kloosii*、*S. leei*、*S. lenus*、*S. lugdunensis*、*S. lutrae*、*S. lyticans*、*S. massiliensis*、*S. microti*、*S. muscae*、*S. nepalensis*、*S. pasteurii*、*S. pentt enkoferi*、*S. piscifermentans*、*S. psuedointermedius*、*S. pseudolugdunensis*、*S. pulvereri*、*S. rostri*、*S. saccharolyticus*、*S. saprophyticus*、*S. schleiferi*、*S. sciuri*、*S. simiae*、*S. simulans*、*S. stepanovicii*、*S. succinus*、*S. vitulinus*、*S. warneri*、および*S. xylosus*を包含するが、これらに限定されない。

ある態様において、Staphylococcus感染は、*S. aureus*感染である。

【0286】

ある態様において、*S. aureus*は、排出型（例えば、*mef*、*msr*）の遺伝子型を有する。排出型の遺伝子型の細菌は、排出ポンプを介して、能動的に薬剤を細胞外に汲み出す。

【0287】

ある態様において、*S. aureus*は、メチラーゼ（例えば、*erm*）遺伝子型を有する。ある態様において、*erm*は、エリスロマイシンリボソームメチラーゼをコードする細菌の遺伝子クラスであり、それ自体が50S rRNAの構成要素である23S rRNA中の、単一のアデニンをメチル化する。

【0288】

ある態様において、細菌は、Firmicutes門 Bacillus属のメンバーであり、すなわち、細菌感染は、Bacillus感染である。例示的なBacillus細菌は、*B. alcalophilus*、*B. alvei*、*B. aminovorans*、*B. amyloliquefaciens*、*B. aneurinolyticus*、*B. anthracis*、*B. aquaemaris*、*B. atrophaeus*、*B. boroniphilus*、*B. brevis*、*B. caldolyticus*、*B. centrosporus*、*B. cereus*、*B. circulans*、*B. coagulans*、*B. firmus*、*B. flavothermus*、*B. fusiformis*、*B. globigii*、*B. infernus*、*B. larvae*、*B. laterosporus*、*B. lentus*、*B. licheniformis*、*B. megaterium*、*B. mesentericus*、*B. mucilaginosus*、*B. mycoides*、*B. natto*、*B. pantothenicus*、*B. polymyxa*、*B. pseudoanthracis*、*B. pumilus*、*B. schlegelii*、*B. sphaericu*

10

20

30

40

50

s、*B. sporothermodurans*、*B. stearothermophilus*、*B. subtilis*、*B. thermoglucosidasius*、*B. thuringiensis*、*B. vulgatis*、および*B. weihenstephanensis*を包含するが、これらに限定されない。ある態様において、*Bacillus*感染は、*B. subtilis*感染である。ある態様において、*B. subtilis*は、排出型（例えば、*mef*、*msr*）の遺伝子型を有する。ある態様において、*B. subtilis*は、メチラーゼ（例えば、*erm*）遺伝子型を有する。

【0289】

ある態様において、細菌は、Firmicutes門およびStreptococcus属のメンバーであり、すなわち、細菌感染は、Streptococcus感染である。例示的なStreptococcus細菌は、*S. agalactiae*、*S. anginosus*、*S. bovis*、*S. canis*、*S. constellatus*、*S. dysgalactiae*、*S. equinus*、*S. iniae*、*S. intermedius*、*S. mitis*、*S. mutans*、*S. oralis*、*S. parasanguinis*、*S. peroris*、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*S. rattii*、*S. salivarius*、*S. thermophilus*、*S. sanguinis*、*S. sobrinus*、*S. suis*、*S. uberis*、*S. vestibularis*、*S. viridans*、および*S. zooepidemicus*を包含するが、これらに限定されない。ある態様において、Streptococcus感染は、*S. pyogenes*感染である。ある態様において、Streptococcus感染は、*S. pneumoniae*感染である。ある態様において、*S. pneumoniae*は、排出型（例えば、*mef*、*msr*）の遺伝子型を有する。ある態様において、*S. pneumoniae*は、メチラーゼ（例えば、*erm*）遺伝子型を有する。

【0290】

ある態様において、細菌は、Firmicutes門およびClostridium属のメンバーであり、すなわち、細菌感染は、Clostridium感染である。例示的なClostridium細菌は、*C. botulinum*、*C. difficile*、*C. perfringens*、*C. tetani*、および*C. sordellii*を包含するが、これらに限定されない。

【0291】

ある態様において、本開示の化合物は、偽膜性大腸炎の発生率が低減されることに起因して、クリンダマイシンに対するより安全な代替品である。ある態様において、本開示の化合物は、クリンダマイシンと比較して、*Clostridium difficile* (*C. difficile*) に対して、増大した活性を有する。ある態様において、化合物は、*C. difficile*に関して、50 µg/mL以下、25 µg/mL以下、20 µg/mL以下、10 µg/mL以下、5 µg/mL以下、1 µg/mL以下、0.5 µg/mL以下、または0.25 µg/mL以下の平均阻害濃度 (MIC) を有する。

【0292】

ある態様において、細菌感染は、グラム陰性細菌による感染である。

【0293】

ある態様において、グラム陰性細菌は、Proteobacteria門およびEscherichia属の細菌であり、すなわち、細菌感染は、Escherichia感染である。例示的なEscherichia細菌は、*E. albertii*、*E. blattae*、*E. coli*、*E. fergusonii*、*E. hermannii*、および*E. vulneris*を包含するが、これらに限定されない。ある態様において、Escherichia感染は、*E. coli*感染である。

【0294】

ある態様において、グラム陰性細菌は、Proteobacteria門およびHaemophilus属の細菌であり、すなわち、細菌感染はHaemophilus感染である。例示的なHaemophilus細菌は、*H. aegyptius*、*H. aphrophilus*、*H. avium*、*H. ducreyi*、*H. felis*、*H. haemolyticus*、*H. influenzae*、*H. parainfluenzae*、*H. paracuniculus*、*H. parahaemolyticus*、*H. pittmaniae*、*Haemophilus segnis*、および*H. somnus*を包含するが、これらに限定されない。ある態様において、Haemophilus感染は、*H. influenzae*感染である。

【0295】

ある態様において、グラム陰性細菌は、Proteobacteria門およびAcinetobacter属

の細菌であり、すなわち、細菌感染は、*Acinetobacter*感染である。例示的な*Acinetobacter*細菌は、*A. baumannii*、*A. haemolyticus*、および*A. lwoffii*を包含するが、これらに限定されない。ある態様において、*Acinetobacter*感染は、*A. baumannii*感染である。

【0296】

ある態様において、グラム陰性細菌は、*Proteobacteria*門および*Klebsiella*属の細菌であり、すなわち、細菌感染は、*Klebsiella*感染である。例示的な*Klebsiella*細菌は、*K. granulomatis*、*K. oxytoca*、*K. michiganensis*、*K. pneumoniae*、*K. quasipneumoniae*、および*K. variicola*を包含するが、これらに限定されない。ある態様において、*Klebsiella*感染は、*K. pneumoniae*感染である。

10

【0297】

ある態様において、グラム陰性細菌は、*Proteobacteria*門および*Pseudomonas*属の細菌であり、すなわち、細菌感染は、*Pseudomonas*感染である。例示的な*Pseudomonas*細菌は、*P. aeruginosa*、*P. oryzae*、*P. plecoglossicida*、*P. syringae*、*P. putida*、および*P. fluorescens*を包含するが、これらに限定されない。ある態様において、*Pseudomonas*感染は、*P. aeruginosa*感染である。

【0298】

ある態様において、グラム陰性細菌は、*Bacteroides*門および*Bacteroides*属の細菌であり、すなわち、細菌感染は、*Bacteroides*感染である。例示的な*Bacteroides*細菌は、*B. fragilis*、*B. distasonis*、*B. ovatus*、*B. thetaiotaomicron*、および*B. vulgatus*を包含するが、これらに限定されない。ある態様において、*Bacteroides*感染は、*B. fragilis*感染である。

20

【0299】

ある態様において、処置されている細菌感染は、*Staphylococcus*感染、*Streptococcus*感染、*Enterococcus*感染、*Acinetobacter*感染、*Clostridium*感染、*Bacteroides*感染、*Escherichia*感染、*Pseudomonas*感染、*Neisseria*感染、*Klebsiella*感染、または*Haemophilus*感染である。ある態様において、処置されている細菌感染は、*Staphylococcus*感染、*Streptococcus*感染、*Enterococcus*感染、*Acinetobacter*感染、*Escherichia*感染、*Pseudomonas*感染、または*Klebsiella*感染である。

【0300】

ある態様において、細菌感染は、歯性感染、腹部感染、膿瘍、骨盤内炎症性疾患、または嫌気性菌感染である。

30

【0301】

ある態様において、化合物は、挫瘡、毒素性ショック症候群、マラリアを処置するため、および細菌性膣症を有する女性における早産のリスクを低減するために有用である。ある態様において、化合物は、メチシリン耐性*S. aureus*を処置するために有用である。

【0302】

ある態様において、細菌は、非典型細菌であり、すなわち、グラム陽性でもグラム陰性でもない。

【0303】

ある態様において、感染性疾患は、寄生虫感染による感染である。よって、ある態様において、提供されるのは、寄生虫感染を処置する方法であって、該方法は、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。

40

【0304】

ある態様において、化合物は、特定の寄生虫に関して、50 μ M未満、25 μ M未満、20 μ M未満、10 μ M未満、5 μ M未満、または1 μ M未満のIC₅₀ (μ M)を有する。

【0305】

例示的な寄生虫は、*Trypanosoma*属の種（例えば、*Trypanosoma cruzi*、*Trypa*

50

nsosoma brucei)、Leishmania属の種、Giardia属の種、Trichomonas属の種、Entamoeba属の種、Naegleria属の種、Acanthamoeba属の種、Schistosoma属の種、Plasmodium属の種（例えば、P. flaciparum）、Crytosporidium属の種、Isospora属の種、Balantidium属の種、Pneumocystis属の種、Babesia、Loa Loa、Ascaris lumbricoides、Dirofilaria immitis、およびToxoplasma属の種（例えば、T. gondii）を包含するが、これらに限定されない。

【0306】

本明細書において一般的に記載されるとおり、本開示は、さらに、炎症状態を処置する方法を提供し、該方法は、本開示の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。かかる方法は、in vivo（すなわち、対象への投与により）またはin vitro（例えば、病原体、組織、または細胞培養物との接触により）で行うことができる。「処置すること」は、本明細書において用いられる場合、治療的処置および予防的処置を網羅する。

10

【0307】

ある態様において、有効量は、治療有効量である。例えば、ある態様において、方法は、対象における炎症状態の進行を遅らせる。ある態様において、この方法は、炎症状態に罹患している対象の状態を改善する。ある態様において、対象は、炎症状態を有することが疑われるか、または炎症状態を有することが確認されている。

【0308】

ある態様において、有効量は、予防有効量である。例えば、ある態様において、方法は、炎症状態の可能性を予防または低減し、例えば、ある態様において、方法は、炎症状態の可能性を予防または低減するために十分な量において、本発明の化合物をそれを必要とする対象に投与することを含む。ある態様において、対象は、炎症状態に対してリスクがある。

20

【0309】

用語「炎症性疾患」とは、疼痛（pain）（痛み（dolor）、有害物質の生成および神経の刺激からのもの）、熱（heat）（熱（calor）、血管拡張からのもの）、発赤（redness）（発赤（rubor）、血管拡張および血流増加からのもの）、腫脹（腫瘍、液体の過剰な流入または制限された流出からのもの）、および／または機能の喪失（機能喪失（functio laesa）、これは、部分的または完全、一時的または永続的なものであり得る）の兆候により特徴づけられる疾患、障害、または状態を指す。炎症は、多くの形態をとり、急性、癒着性、萎縮性、カタル性、慢性、硬変性、びまん性、播種性、滲出性、フィブリン性、線維化性、局所性、肉芽腫性、過形成性、肥大性、間質性、転移性、壊死性、閉塞性、実質性、形成性、増殖性、増殖性（productive）、増殖性（proliferous）、偽膜性、化膿性（purulent）、硬化性、漿液形成性（seroplastic）、漿液性、単純性、特異的、亜急性、化膿性（suppurative）、中毒性、外傷性、および／または潰瘍性の炎症を包含するが、これらに限定されない。

30

【0310】

ある態様において、炎症状態は、急性炎症状態（例えば、感染の結果として生じる炎症）である。ある態様において、炎症状態は、慢性炎症状態である。ある態様において、炎症状態は、癌に関連する炎症である。

40

【0311】

定義

化学用語

具体的な官能基および化学用語の定義は、下により詳細に記載される。元素は、Handbook of Chemistry and Physics、第75版、内表紙のPeriodic Table of the Elements、CAS versionに従って同定され、具体的な官能基は、一般に、そこにおいて記載されるとおりに定義される。加えて、有機化学の一般原理、ならびに具体的な官能基および反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chem

50

istry、第5版、John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; およびCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis、第3版、Cambridge University Press, Cambridge, 1987において記載される。

【0312】

本明細書において記載されるペプチドは、1つ以上の不斉中心を含み得、よって、多様な立体異性体の形態、例えば鏡像異性体および／またはジアステレオマーにおいて存在し得る。例えば、本明細書において記載されるペプチドは、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態であり得るか、または立体異性体の混合物（ラセミ混合物および1つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を包含する）の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化を包含する当業者に公知の方法により、混合物から単離することができる；または、好ましい異性体を、不斉合成によって調製することができる。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); および Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照。本発明は、加えて、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての化合物、および代替的に、多様な異性体の混合物としての化合物を網羅する。

10

20

【0313】

式において、

【化223】

~~~~~

は、単結合であり、ここで、それに直接付着する部分の立体化学は指定されておらず（例えば、シスまたはトランスアルケン）、

【化224】

---

30

は、不在であるか、または単結合であり、

【化225】

====

または

【化226】

====

40

は、単結合または二重結合である。

【0314】

別段に述べられない限り、本明細書において表される構造はまた、1つ以上の同位体が濃縮された原子の存在においてのみ異なる化合物を包含することを意図される。例えば、水素の重水素またはトリチウムによる置き換え、 $^{19}\text{F}$  の  $^{18}\text{F}$  による置き換え、または  $^{12}\text{C}$  の  $^{13}\text{C}$  もしくは  $^{14}\text{C}$  による置き換えを除いて、本発明の構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。かかる化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【0315】

50

ある範囲の値が列挙されているとき、それは、当該範囲内の各々の値および部分範囲を網羅することを意図される。例えば、「 $C_1-6$ アルキル」は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_1-6$ 、 $C_1-5$ 、 $C_1-4$ 、 $C_1-3$ 、 $C_1-2$ 、 $C_2-6$ 、 $C_2-5$ 、 $C_2-4$ 、 $C_2-3$ 、 $C_3-6$ 、 $C_3-5$ 、 $C_3-4$ 、 $C_4-6$ 、 $C_4-5$ 、および $C_5-6$ アルキルを網羅することを意図される。

#### 【0316】

用語「脂肪族」とは、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、および炭素環式基を指す。同じく、用語「ヘテロ脂肪族」は、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、および複素環式基を指す。

#### 【0317】

用語「アルキル」は、1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の飽和炭化水素基のラジカルを指す（「 $C_1-10$ アルキル」）。ある態様において、アルキル基は、1～9個の炭素原子を有する（「 $C_1-9$ アルキル」）。ある態様において、アルキル基は、1～8個の炭素原子を有する（「 $C_1-8$ アルキル」）。ある態様において、アルキル基は、1～7個の炭素原子を有する（「 $C_1-7$ アルキル」）。ある態様において、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する（「 $C_1-6$ アルキル」）。ある態様において、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「 $C_1-5$ アルキル」）。ある態様において、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「 $C_1-4$ アルキル」）。ある態様において、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「 $C_1-3$ アルキル」）。ある態様において、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「 $C_1-2$ アルキル」）。ある態様において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（「 $C_1$ アルキル」）。ある態様において、アルキル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 $C_2-6$ アルキル」）。 $C_1-6$ アルキル基の例は、メチル（ $C_1$ ）、エチル（ $C_2$ ）、プロピル（ $C_3$ ）（例えば、*n*-プロピル、イソプロピル）、ブチル（ $C_4$ ）（例えば、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル）、ペンチル（ $C_5$ ）（例えば、*n*-ペンチル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、三級アミル）、およびヘキシル（ $C_6$ ）（例えば、*n*-ヘキシル）を包含する。アルキル基の追加の例は、*n*-ヘプチル（ $C_7$ ）、*n*-オクチル（ $C_8$ ）などを包含する。別段に特定されない限り、アルキル基の各場合は、独立して、非置換（「非置換アルキル」）であるか、または1つ以上の置換基（例えば、Fなどのハロゲン）で置換（「置換アルキル」）されている。ある態様において、アルキル基は、非置換 $C_1-10$ アルキル（例えば、非置換 $C_1-6$ アルキル、例えば、 $-CH_3$ （Me）、非置換エチル（Et）、非置換プロピル（Pr、例えば、非置換*n*-プロピル（*n*-Pr）、非置換イソプロピル（*i*-Pr）、非置換ブチル（Bu、例えば、非置換*n*-ブチル（*n*-Bu）、非置換*tert*-ブチル（*tert*-Buまたは*t*-Bu）、非置換*sec*-ブチル（*sec*-Bu）、非置換イソブチル（*i*-Bu））である。ある態様において、アルキル基は、置換 $C_1-10$ アルキル（例えば、置換 $C_1-6$ アルキル、例えば、 $-CF_3$ 、Bn）である。

#### 【0318】

用語「ハロアルキル」とは、水素原子のうちの1個以上が、独立して、ハロゲン、例えば、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードにより置き換えられている置換アルキル基である。ある態様において、ハロアルキル部分は、1～8個の炭素原子（「 $C_1-8$ ハロアルキル」）を有する。ある態様において、ハロアルキル部分は、1～6個の炭素原子（「 $C_1-6$ ハロアルキル」）を有する。ある態様において、ハロアルキル部分は、1～4個の炭素原子（「 $C_1-4$ ハロアルキル」）を有する。ある態様において、ハロアルキル部分は、1～3個の炭素原子（「 $C_1-3$ ハロアルキル」）を有する。ある態様において、ハロアルキル部分は1～2個の炭素原子（「 $C_1-2$ ハロアルキル」）を有する。ハロアルキル基の例は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CF_2Cl$ を包含する。

#### 【0319】

用語「ヘテロアルキル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個の

10

20

30

40

50



ヘテロ原子（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子）を、親鎖内に（すなわち、その隣接する炭素原子の間に挿入されて）、および／または親鎖の1つ以上の末端の位置（単数もしくは複数）に配置されて、さらに包含するアルキル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキル基は、1～10個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す（「ヘテロC<sub>1-10</sub>アルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～9個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC<sub>1-9</sub>アルキル」）である。ある態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～8個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-8</sub>アルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～7個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-7</sub>アルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～6個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-6</sub>アルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～5個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-5</sub>アルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～4個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-4</sub>アルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～3個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-3</sub>アルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～2個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-2</sub>アルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1</sub>アルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に2～6個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC<sub>2-6</sub>アルキル」）。別段に特定されない限り、ヘテロアルキル基の各場合は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロアルキル」）か、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロC<sub>1-10</sub>アルキルである。ある態様において、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロC<sub>1-10</sub>アルキルである。

#### 【0320】

用語「アルケニル」とは、2～10個の炭素原子および1つ以上の炭素-炭素二重結合（例えば、1、2、3または4つの二重結合）を有する、直鎖状または分枝状の炭化水素基のラジカルを指す。ある態様において、アルケニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「C<sub>2-9</sub>アルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「C<sub>2-8</sub>アルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「C<sub>2-7</sub>アルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C<sub>2-6</sub>アルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「C<sub>2-5</sub>アルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「C<sub>2-4</sub>アルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「C<sub>2-3</sub>アルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>アルケニル」）。1つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部のもの（例えば、2-ブテニルにおけるもの）または末端のもの（例えば、1-ブテニルにおけるもの）であり得る。C<sub>2-4</sub>アルケニル基の例は、エテニル（C<sub>2</sub>）、1-プロペニル（C<sub>3</sub>）、2-プロペニル（C<sub>3</sub>）、1-ブテニル（C<sub>4</sub>）、2-ブテニル（C<sub>4</sub>）、ブタジエニル（C<sub>4</sub>）などを包含する。C<sub>2-6</sub>アルケニル基の例は、前述のC<sub>2-4</sub>アルケニル基、ならびにペンテニル（C<sub>5</sub>）、ペンタジエニル（C<sub>5</sub>）、ヘキセニル（C<sub>6</sub>）などを包含する。アルケニルのさらなる例は、ヘプテニル（C<sub>7</sub>）、オクテニル（C<sub>8</sub>）、オクタトリエニル（C<sub>8</sub>）などを包含する。別段に特定されない限り、アルケニル基の各場合は、独立して、非置換である（「非置換アルケニル」）か、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換アルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は、非置換C<sub>2-10</sub>アルケニルである。ある態様において、アルケニル基は、置換C<sub>2-10</sub>アルケニルである。アルケニル基において、それ

10

20

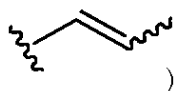
30

40

50

について立体化学が特定されていない  $C=C$  二重結合（例えば、 $-CH=CHCH_3$  または

【化 2 2 7】



は、(E) - または (Z) - 二重結合であってよい。

【0 3 2 1】

用語「ヘテロアルケニル」とは、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個のヘテロ原子）を、親鎖内に（すなわち、その隣接する炭素原子の間に挿入されて）、および／または親鎖の 1 つ以上の末端の位置（単数もしくは複数）に配置されて、さらに包含するアルケニル基を指す。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に、2～10 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を有する基を指す（「ヘテロ  $C_{2-10}$  アルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、2～9 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および親鎖内に 1 つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロ  $C_{2-9}$  アルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、2～8 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および親鎖内に 1 つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロ  $C_{2-8}$  アルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、2～7 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および親鎖内に 1 つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロ  $C_{2-7}$  アルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、2～6 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および親鎖内に 1 つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロ  $C_{2-6}$  アルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、2～5 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および親鎖内に 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する（「ヘテロ  $C_{2-5}$  アルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に 2～4 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する（「ヘテロ  $C_{2-4}$  アルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に 2～3 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および 1 個のヘテロ原子を有する（「ヘテロ  $C_{2-3}$  アルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、2～6 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および親鎖内に 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する（「ヘテロ  $C_{2-6}$  アルケニル」）。別段に特定されない限り、ヘテロアルケニル基の各場合は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロアルケニル」）か、または 1 つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、非置換ヘテロ  $C_{2-10}$  アルケニルである。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、置換ヘテロ  $C_{2-10}$  アルケニルである。

【0 3 2 2】

用語「アルキニル」は、2～10 の炭素原子および 1 つ以上の炭素-炭素三重結合（例えば、1、2、3 もしくは 4 つの三重結合）を有する、直鎖状または分枝状の炭化水素基ラジカルを指す（「 $C_{2-10}$  アルキニル」）。ある態様において、アルキニル基は、2～9 個の炭素原子を有する（「 $C_{2-9}$  アルキニル」）。ある態様において、アルキニル基は、2～8 個の炭素原子を有する（「 $C_{2-8}$  アルキニル」）。ある態様において、アルキニル基は、2～7 個の炭素原子を有する（「 $C_{2-7}$  アルキニル」）。ある態様において、アルキニル基は、2～6 個の炭素原子を有する（「 $C_{2-6}$  アルキニル」）。ある態様において、アルキニル基は、2～5 個の炭素原子を有する（「 $C_{2-5}$  アルキニル」）。ある態様において、アルキニル基は、2～4 個の炭素原子を有する（「 $C_{2-4}$  アルキニル」）。ある態様において、アルキニル基は、2～3 個の炭素原子を有する（「 $C_{2-3}$  アルキニル」）。ある態様において、アルキニル基は、2 個の炭素原子を有する（「 $C_2$  アルキニル」）。1 つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部のもの（例えば、2-ブチニルにおけるもの）または末端におけるもの（例えば、1-ブチニルにおけるもの）であ

り得る。 $C_2-4$ アルキニル基の例は、限定することなく、エチニル ( $C_2$ )、1-プロピニル ( $C_3$ )、2-プロピニル ( $C_3$ )、1-ブチニル ( $C_4$ )、2-ブチニル ( $C_4$ )などを包含する。 $C_2-6$ アルケニル基の例は、前述の $C_2-4$ アルキニル基、ならびにペンチニル ( $C_5$ )、ヘキシニル ( $C_6$ )などを包含する。アルキニルのさらなる例は、ヘプチニル ( $C_7$ )、オクチニル ( $C_8$ )などを包含する。別段に特定されない限り、アルキニル基の各場合は、独立して、非置換である(「非置換アルキニル」)か、または1つ以上の置換基で置換されている(「置換アルキニル」)。ある態様において、アルキニル基は、非置換の $C_2-10$ アルキニルである。ある態様において、アルキニル基は、置換 $C_2-10$ アルキニルである。

#### 【0323】

用語「ヘテロアルキニル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子)を、親鎖内に(すなわち、その隣接する炭素原子の間に挿入されて)、および／または親鎖の1つ以上の末端の位置(単数もしくは複数)に配置されて、さらに包含する、アルキニル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキニル基とは、2~10個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する基を指す(「ヘテロ $C_2-10$ アルキニル」)。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、2~9個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2-9$ アルキニル」)。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、2~8個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2-8$ アルキニル」)。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、2~7個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2-7$ アルキニル」)。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、2~6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および親鎖内に1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2-6$ アルキニル」)。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、2~5個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および親鎖内に1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2-5$ アルキニル」)。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、2~4個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および親鎖内に1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2-4$ アルキニル」)。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、2~3個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および親鎖内に1個のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2-3$ アルキニル」)。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、2~6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および親鎖内に1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2-6$ アルキニル」)。別段に特定されない限り、ヘテロアルキニル基の各場合は、独立して、非置換である(「非置換ヘテロアルキニル」)か、または1つ以上の置換基で置換されている(「置換ヘテロアルキニル」)。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、非置換ヘテロ $C_2-10$ アルキニルである。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、置換ヘテロ $C_2-10$ アルキニルである。

#### 【0324】

用語「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、非芳香族環系中に3~14個の環炭素原子(「 $C_3-14$ カルボシクリル」)およびゼロ個のヘテロ原子を有する、非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。ある態様において、カルボシクリル基は、3~10個の環炭素原子を有する(「 $C_3-10$ カルボシクリル」)。ある態様において、カルボシクリル基は、3~8個の環炭素原子を有する(「 $C_3-8$ カルボシクリル」)。ある態様において、カルボシクリル基は、3~7個の環炭素原子を有する(「 $C_3-7$ カルボシクリル」)。ある態様において、カルボシクリル基は、3~6個の環炭素原子を有する(「 $C_3-6$ カルボシクリル」)。ある態様において、カルボシクリル基は、4~6個の環炭素原子を有する(「 $C_4-6$ カルボシクリル」)。ある態様において、カルボシクリル基は、5~6個の環炭素原子を有する(「 $C_5-6$ カルボシクリル」)。ある態様において、カルボシクリル基は、5~10個の環炭素原子を有する(「 $C_5-10$ カルボシクリル」)。例示的な $C_3-6$ カルボシクリル基は、限定することなく、シクロプロピル ( $C_3$

10

20

30

40

50

)、シクロプロペニル(C<sub>3</sub>)、シクロブチル(C<sub>4</sub>)、シクロブテニル(C<sub>4</sub>)、シクロペンチル(C<sub>5</sub>)、シクロペンテニル(C<sub>5</sub>)、シクロヘキシル(C<sub>6</sub>)、シクロヘキセニル(C<sub>6</sub>)、シクロヘキサジエニル(C<sub>6</sub>)などを包含する。例示的なC<sub>3</sub>–8カルボシクリル基は、限定することなく、前述のC<sub>3</sub>–6カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル(C<sub>7</sub>)、シクロヘプテニル(C<sub>7</sub>)、シクロヘプタジエニル(C<sub>7</sub>)、シクロヘプタトリエニル(C<sub>7</sub>)、シクロオクチル(C<sub>8</sub>)、シクロオクテニル(C<sub>8</sub>)、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル(C<sub>7</sub>)、ビシクロ[2.2.2]オクタニル(C<sub>8</sub>)などを包含する。例示的なC<sub>3</sub>–10カルボシクリル基は、限定することなく、前述のC<sub>3</sub>–8カルボシクリル基、ならびにシクロノニル(C<sub>9</sub>)、シクロノネニル(C<sub>9</sub>)、シクロデシル(C<sub>10</sub>)、シクロデセニル(C<sub>10</sub>)、オクタヒドロ–1H–インデニル(C<sub>9</sub>)、デカヒドロナフタレニル(C<sub>10</sub>)、スピロ[4.5]デカニル(C<sub>10</sub>)などを包含する。上記の例が説明するとおり、ある態様において、カルボシクリル基は、単環式(「単環式カルボシクリル」)あるいは多環式(例えば、二環式の系(「二環式カルボシクリル」)もしくは三環式の系(「三環式カルボシクリル」)などの、縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系を含有する)のいずれかであって、かつ飽和でしていても、または1つ以上の炭素–炭素二重結合もしくは三重結合を含有していてもよい。「カルボシクリル」はまた、上に定義されるとおりのカルボシクリル環が、1つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合した環系であって、ここで、付着点が、カルボシクリル環上にある前記環系を包含し、かかる場合において、炭素の数は、継続して、カルボシクリル環系中の炭素の数を指定する。別段に特定されない限り、カルボシクリル基の各場合は、独立して、非置換である(「非置換カルボシクリル」)か、または1つ以上の置換基で置換されている(「置換カルボシクリル」)。ある態様において、カルボシクリル基は、非置換C<sub>3</sub>–14カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリル基は、置換C<sub>3</sub>–14カルボシクリルである。

10

20

#### 【0325】

ある態様において、「カルボシクリル」は、3～14個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基(「C<sub>3</sub>–14シクロアルキル」)である。ある態様において、シクロアルキル基は、3～10個の環炭素原子を有する(「C<sub>3</sub>–10シクロアルキル」)。ある態様において、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を有する(「C<sub>3</sub>–8シクロアルキル」)。ある態様において、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子を有する(「C<sub>3</sub>–6シクロアルキル」)。ある態様において、シクロアルキル基は、4～6個の環炭素原子を有する(「C<sub>4</sub>–6シクロアルキル」)。ある態様において、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する(「C<sub>5</sub>–6シクロアルキル」)。ある態様において、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する(「C<sub>5</sub>–10シクロアルキル」)。C<sub>5</sub>–6シクロアルキル基の例は、シクロペンチル(C<sub>5</sub>)およびシクロヘキシル(C<sub>6</sub>)を包含する。C<sub>3</sub>–6シクロアルキル基の例は、前述のC<sub>5</sub>–6シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル(C<sub>3</sub>)およびシクロブチル(C<sub>4</sub>)を包含する。C<sub>3</sub>–8シクロアルキル基の例は、前述のC<sub>3</sub>–6シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル(C<sub>7</sub>)およびシクロオクチル(C<sub>8</sub>)を包含する。別段に特定されない限り、シクロアルキル基の各場合は、独立して、非置換である(「非置換シクロアルキル」)か、または1つ以上の置換基で置換されている(「置換シクロアルキル」)。ある態様において、シクロアルキル基は、非置換C<sub>3</sub>–14シクロアルキルである。ある態様において、シクロアルキル基は、置換C<sub>3</sub>–14シクロアルキルである。

30

40

#### 【0326】

「カルボシクリルアルキル」とは、「アルキル」のサブセットであり、カルボシクリル基により置換されたアルキル基を指し、ここで、結合点は、アルキル部分上にある。

#### 【0327】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」とは、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する3～14員の非芳香族環系のラジカルを指し、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「3～14員のヘテロシクリル」)

50

。1個以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、原子価が許す限り、付着点は、炭素原子または窒素原子上にあり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）、あるいは多環式（例えば、二環式の系（「二環式ヘテロシクリル」）もしくは三環式の系（「三環式ヘテロシクリル」）などの、縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系）のいずれかであり得、かつ、飽和していても、または1つ以上の炭素-炭素二重結合もしくは三重結合を含有してもよい。ヘテロシクリル多環式の環系は、1個以上のヘテロ原子を、一方または両方の環中に包含し得る。「ヘテロシクリル」はまた、上に定義されるとおりのヘテロシクリル環が1つ以上のカルボシクリル基と縮合した環系（ここで、付着点は、カルボシクリル環上もしくはヘテロシクリル環上のいずれかにある）、または上に定義されるとおりのヘテロシクリル環が1つ以上のアリール基もしくはヘテロアリール基と縮合した環系（ここで、付着点は、ヘテロシクリル環上にある）を包含し、かかる場合において、環員の数、継続して、ヘテロシクリル環系中の環員数を指定する。別段に特定されない限り、ヘテロシクリルの各場合は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロシクリル」）か、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロシクリル」）。ある態様において、ヘテロシクリル基は、非置換の3～14員のヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリル基は、置換された3～14員のヘテロシクリルである。

10

#### 【0328】

ある態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員の非芳香族環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～10員のヘテロシクリル」）。ある態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員の非芳香族環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～8員のヘテロシクリル」）。ある態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員の非芳香族環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～6員のヘテロシクリル」）。ある態様において、5～6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。ある態様において、5～6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。ある態様において、5～6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

20

30

#### 【0329】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な3員のヘテロシクリル基は、限定することなく、アジリジニル、オキシラニル、およびチラニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示的な4員のヘテロシクリル基は、限定することなく、アゼチジニル、オキセタニル、およびチエタニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員のヘテロシクリル基は、限定することなく、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2, 5-ジオンを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員のヘテロシクリル基は、限定することなく、ジオキサニル、オキサチオラニル、およびジチオラニルを包含する。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員のヘテロシクリル基は、限定することなく、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアジアゾリニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員のヘテロシクリル基は、限定することなく、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員のヘテロシクリル基は、限定することなく、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、およびジオキサニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員のヘテロシクリル基は、限定することなく、トリアジナニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員のヘテロシクリル基は、限定することなく、アゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示的な8員のヘテロシクリル基は、限定することなく、アゾカニル、オキセカニ

40

50

ルおよびチオカニルを包含する。例示的な二環式ヘテロシクリル基は、限定することなく、以下を包含する：インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ-1, 8-ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピニル、1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]ピロリル、5, 6-ジヒドロ-4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、6, 7-ジヒドロ-5H-フロ[3, 2-b]ピラニル、5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラニル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニルなど。

10

### 【0330】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、「アルキル」のサブセットであり、ヘテロシクリル基により置換されたアルキル基を指し、ここで、結合点は、アルキル部分上にある。

### 【0331】

用語「アリール」とは、芳香族環系中に提供される6～14個の環炭素原子およびゼロ個のヘテロ原子を有する、単環式または多環式（例えば、二環式または三環式）の $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環アレイ中に共有される6個、10個、または14個の $\pi$ 電子を有する）のラジカルを指す（「 $C_{6-14}$ アリール」）。ある態様において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「 $C_6$ アリール」、例えばフェニル）。いくつかの態様において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「 $C_{10}$ アリール」；例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル）。ある態様において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「 $C_{14}$ アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」はまた、上に定義されたとおりのアリール環が、1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合した環系であって、ここで、ラジカルまたは付着点がアリール環上にある前記環系を包含し、かかる場合において、炭素原子の数は、継続して、アリール環系中の炭素原子の数を指定する。別段に特定されない限り、アリール基の各場合は、独立して、非置換である（「非置換アリール」）か、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換アリール」）。ある態様において、アリール基は、非置換 $C_{6-14}$ アリールである。ある態様において、アリール基は、置換 $C_{6-14}$ アリールである。

20

30

### 【0332】

「アラルキル」とは、「アルキル」のサブセットであり、アリール基により置換されたアルキル基を指し、ここで、結合点は、アルキル部分上にある。

### 【0333】

用語「ヘテロアリール」とは、芳香族環系中に提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～14員の単環式または多環式（例えば、二環式、三環式）の $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環式のアレイ中に共有される6個、10個、または14個の $\pi$ 電子を有する）のラジカルを指し、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～14員のヘテロアリール」）。1個以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、付着点は、原子価が許す限り、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロアリール多環式の環系は、1個以上のヘテロ原子を、一方または両方の環中に包含し得る。「ヘテロアリール」とは、上に定義されたとおりのヘテロアリール環が、1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合した環系であって、ここで、付着点がヘテロアリール環上にある前記環系を包含し、かかる場合において、環員の数は、継続して、ヘテロアリール環系中の環員の数を指定する。「ヘテロアリール」はまた、上に定義されたとおりのヘテロアリール環が、1つ以上のアリール基と縮合し

40

50

た環系であって、ここで、付着点が、アリールまたはヘテロアリールのいずれかの環上にある環系を包含し、かかる場合において、環員数は、縮合した多環式の（アリール／ヘテロアリール）環系中の環員数を指定する。1つの環がヘテロ原子を含有しない多環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）の場合、結合点は、いずれの環上にあってもよく、すなわち、ヘテロ原子を含む環（例えば2-インドリル）上にあっても、またはヘテロ原子を含まない環（例えば、5-インドリル）上にあってもよい。

#### 【0334】

ある態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員の芳香族環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。ある態様において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および芳香族環系中に提供される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～8員の芳香族環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～8員ヘテロアリール」）。ある態様において、ヘテロアリール基は、環炭素原子および芳香族環系中に提供される1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～6員の芳香族環系であり、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～6員ヘテロアリール」）。ある態様において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。ある態様において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。ある態様において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。別段に特定されない限り、ヘテロアリール基の各場合は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロアリール」）か、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアリール」）。ある態様において、ヘテロアリール基は、非置換5～14員ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリール基は、置換5～14員ヘテロアリールである。

#### 【0335】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員のヘテロアリール基は、限定することなく、ピロリル、フラニル、およびチオフエニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員のヘテロアリール基は、限定することなく、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルを包含する。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員のヘテロアリール基は、限定することなく、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルを包含する。4個のヘテロ原子を含有する例示的な5員のヘテロアリール基は、限定することなく、テトラゾリルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員のヘテロアリール基は、限定することなく、ピリジニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員のヘテロアリール基は、限定することなく、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルを包含する。3個または4個のヘテロ原子を含有する例示的な6員のヘテロアリール基は、限定することなく、それぞれ、トリアジニルおよびテトラジニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員のヘテロアリール基は、限定することなく、アゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルを包含する。例示的な5, 6-二環式ヘテロアリール基は、限定することなく、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルを包含する。例示的な6, 6-二環式ヘテロアリール基は、限定することなく、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルを包含する。例示的な三環式ヘテロアリール基は、限定することなく、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルおよびフェナジニルを包含する。

## 【0336】

「ヘテロアルキル」とは、「アルキル」のサブセットであり、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指し、ここで、付着点は、アルキル部分上にある。

## 【0337】

接尾辞「エン (-ene)」を基へ付することは、基が二価成分であることを指し示し、例えば、アルキレンはアルキルの二価成分であり、アルケニレンはアルケニルの二価成分であり、アルキニレンはアルキニルの二価成分であり、ヘテロアルキレンはヘテロアルキルの二価成分であり、ヘテロアルケニレンはヘテロアルケニルの二価成分であり、ヘテロアルキニレンはヘテロアルキニルの二価成分であり、カルボシクリレンはカルボシクリルの二価成分であり、ヘテロシクリレンはヘテロシクリルの二価成分であり、アリーレンはアリールの二価成分であり、ヘテロアリーレンはヘテロアリールの二価成分である。

10

## 【0338】

明示的に別段に規定されていない限り、基は、任意に置換される。用語「任意に置換された（されている）」とは、置換されていることまたは非置換であることを指す。ある態様において、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基は、任意に置換されている。「任意に置換された（されている）」とは、置換もしくは非置換であってもよい基を指す（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルキル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルケニル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルキニル、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリール、または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。一般に、用語「置換された（されている）」は、基上に存在する少なくとも1個の水素が、容認できる置換基、例えば、置換の際に安定した化合物、例として、転位、環化、脱離、または他の反応などによる転換を自発的に経ない化合物をもたらし置換基）で置き換えられることを意味する。別段に示されない限り、「置換された（されている）」基は、基の1つ以上の置換可能な位置において置換基を有し、任意の所定の構造において1つより多くの位置が置換される場合には、置換基は、各位置において、同じであるかまたは異なるかのいずれかである。用語「置換された（されている）」は、有機化合物の容認できるすべての置換基による置換を包含することを企図され、安定な化合物の形成をもたらし本明細書において記載される置換基のいずれかを包含する。本発明は、安定な化合物に到達するために、ありとあらゆるかかる組み合わせを企図する。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および／または本明細書において記載されるとおりの任意の好適な置換基であってヘテロ原子の原子価を満たし、安定な部分の形成をもたらしものを有していてもよい。本発明は、本明細書において記載される例示的な置換基により、いかなる形でも限定されることを意図されない。

20

30

## 【0339】

例示的な炭素原子置換基は、以下を包含するが、これらに限定されない：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=$

40

50



S) N (R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>a a</sup>、-C(=S)SR<sup>a a</sup>、-SC(=S)SR<sup>a a</sup>、-SC(=O)SR<sup>a a</sup>、-OC(=O)SR<sup>a a</sup>、-SC(=O)OR<sup>a a</sup>、-SC(=O)R<sup>a a</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-OP(=O)<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-P(=O)(R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(NR<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>b b</sup>P(=O)(OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>b b</sup>P(=O)(NR<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>c c</sup>)<sub>3</sub>、-OP(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-OP(R<sup>c c</sup>)<sub>3</sub>、-B(R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-B(OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-BR<sup>a a</sup>(OR<sup>c c</sup>)、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>パーハロアルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>アルキニル、ヘテロC<sub>1-10</sub>アルキル、ヘテロC<sub>2-10</sub>アルケニル、ヘテロC<sub>2-10</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C<sub>6-14</sub>アリール、および5~14員ヘテロアリール、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のR<sup>d d</sup>基で置換されており；

10

または、炭素原子上の2個のジェミナルな水素は、基=O、=S、=NN(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、=NNR<sup>b b</sup>C(=O)R<sup>a a</sup>、=NNR<sup>b b</sup>C(=O)OR<sup>a a</sup>、=NNR<sup>b b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、=NR<sup>b b</sup>、または=NR<sup>c c</sup>で置き換えられており；

R<sup>a a</sup>の各場合は、独立して、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>パーハロアルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>アルキニル、ヘテロC<sub>1-10</sub>アルキル、ヘテロC<sub>2-10</sub>アルケニル、ヘテロC<sub>2-10</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、3~14員のヘテロシクリル、C<sub>6-14</sub>アリール、および5~14員のヘテロアリールから選択されるか、または、2つのR<sup>a a</sup>基は、連結されて、3~14員のヘテロシクリルもしくは5~14員のヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のR<sup>d d</sup>基で置換されており；

20

R<sup>b b</sup>の各場合は、独立して、水素、-OH、-OR<sup>a a</sup>、-N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>a a</sup>、-C(=O)N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>c c</sup>)OR<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>c c</sup>)N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c c</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>c c</sup>、-SOR<sup>a a</sup>、-C(=S)N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>c c</sup>、-C(=S)SR<sup>c c</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-P(=O)(R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>パーハロアルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>アルキニル、ヘテロC<sub>1-10</sub>アルキル、ヘテロC<sub>2-10</sub>アルケニル、ヘテロC<sub>2-10</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、3~14員のヘテロシクリル、C<sub>6-14</sub>アリール、および5~14員のヘテロアリールから選択されるか、または2つのR<sup>b b</sup>基は、連結されて、3~14員のヘテロシクリルまたは5~14員のヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のR<sup>d d</sup>基で置換されており；

30

40

R<sup>c c</sup>の各場合は、独立して、水素、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>パーハロアルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>アルキニル、ヘテロC<sub>1-10</sub>アルキル、ヘテロC<sub>2-10</sub>アルケニル、ヘテロC<sub>2-10</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、3~14員のヘテロシクリル、C<sub>6-14</sub>アリール、および5~14員のヘテロアリールから選択されるか、または2つのR<sup>c c</sup>基は、連結されて、3~14員のヘテロシクリルまたは5~14員のヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のR<sup>d d</sup>基で置換されており；

50

$R^{dd}$  の各場合は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ パーハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2-6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $R^{gg}$ 基で置換されているか、または、2つのジェミナルな $R^{dd}$ 置換基は、連結されて、 $=O$ または $=S$ を形成することができ；

$R^{ee}$  の各場合は、独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ パーハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2-6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、3～10員のヘテロシクリル、および3～10員のヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $R^{gg}$ 基で置換されており；

$R^{ff}$  の各場合は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ パーハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2-6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3～10員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリールおよび5～10員のヘテロアリールから選択されるか、または2つの $R^{ff}$ 基は、連結されて、3～10員のヘテロシクリルまたは5～10員のヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $R^{gg}$ 基で置換されており；ならびに

$R^{gg}$  の各場合は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-ON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) $_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}$ アルキル) $^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_{1-6}$ アルキル) $(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(OH)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SS(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OCO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHCO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(=NH)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(=NH)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=NH)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(=$

NH) NH<sub>2</sub>、-OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-OC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>アルキル、-OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-SOC<sub>1-6</sub>アルキル、-Si(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>3</sub>、-OSi(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>3</sub>、-C(=S)N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C(=S)NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、C(=S)NH<sub>2</sub>、-C(=O)S(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(=S)SC<sub>1-6</sub>アルキル、-SC(=S)SC<sub>1-6</sub>アルキル、-P(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-P(=O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OP(=O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OC<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>パーハロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、ヘテロC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロC<sub>2-6</sub>アルケニル、ヘテロC<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、C<sub>6-10</sub>アリール、3~10員のヘテロシクリル、5~10員のヘテロアリールであるか；または、2つのジェミナルなR<sup>g</sup>置換基は、連結されて、=Oまたは=Sを形成することができ；ここで、X<sup>-</sup>は、対イオンである。

10

#### 【0340】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ、-F）、塩素（クロロ、-Cl）、臭素（ブロモ、-Br）またはヨウ素（ヨード、-I）を指す。

#### 【0341】

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、基-OHを指す。用語「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシ」とは、敷衍して、親分子に直接付着された酸素原子が、水素以外の基で置換されているヒドロキシル基を指し、-OR<sup>aa</sup>、-ON(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)SR<sup>aa</sup>、-OC(=O)R<sup>aa</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OC(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OS(=O)R<sup>aa</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OSi(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>、-OP(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OP(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>および-OP(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>から選択される基を包含するが、ここで、R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>、およびR<sup>cc</sup>は、本明細書において定義されるとおりである。

20

#### 【0342】

用語「アミノ」は、基-NH<sub>2</sub>を指す。用語「置換アミノ」は、敷衍して、単置換されたアミノ、二置換されたアミノ、または三置換されたアミノを指す。ある態様において、「置換アミノ」は、単置換されたアミノ基または二置換されたアミノ基である。

30

#### 【0343】

用語「単置換されたアミノ」とは、親分子に直接付着された窒素原子が、1個の水素および水素以外の1つの基で置換されたアミノ基を指し、-NH(R<sup>bb</sup>)、-NHC(=O)R<sup>aa</sup>、-NHCO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NHC(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NHP(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、および-NHP(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>から選択される基を包含するが、ここで、R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>、およびR<sup>cc</sup>は、本明細書において定義されるとおりであり、ならびにここで、-NH(R<sup>bb</sup>)基のR<sup>bb</sup>は、水素ではない。

40

#### 【0344】

用語「二置換されたアミノ」とは、親分子に直接付着された窒素原子が、水素以外の2つの基で置換されたアミノ基を指し、-N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、および-NR<sup>bb</sup>P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>から選択される基を包含するが、ここで、R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>、およびR<sup>cc</sup>は、本明細書において定義されるとおりであり、ただし、親分子に直接付着された窒素原子は、水素で置換されない。

#### 【0345】

50

用語「三置換されたアミノ」とは、親分子に直接付着された窒素原子が、3つの基で置換されたアミノ基を指し、 $-N(R^{bb})_3$  および  $-N(R^{bb})_3^+X^-$  から選択される基を包含するが、ここで、 $R^{bb}$  および  $X^-$  は、本明細書において定義されるとおりである。

#### 【0346】

用語「スルホニル」とは、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、および  $-SO_2OR^{aa}$  から選択される基を指し、ここで、 $R^{aa}$  および  $R^{bb}$  は、本明細書において定義されるとおりである。

#### 【0347】

用語「スルフィニル」とは、基  $-S(=O)R^{aa}$  を指し、ここで、 $R^{aa}$  は、本明細書において定義されるとおりである。

#### 【0348】

用語「アシル」とは、一般式  $-C(=O)R^{X1}$ 、 $-C(=O)OR^{X1}$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}$ 、 $-C(=O)SR^{X1}$ 、 $-C(=O)N(R^{X1})_2$ 、 $-C(=S)R^{X1}$ 、 $-C(=S)N(R^{X1})_2$ 、および  $-C(=S)S(R^{X1})$ 、 $-C(=NR^{X1})R^{X1}$ 、 $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$ 、 $-C(=NR^{X1})SR^{X1}$ 、および  $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$  を有する基を指し、ここで、 $R^{X1}$  は、非置換の、直鎖状もしくは分枝状の脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換の、直鎖状もしくは分枝状のヘテロ脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換の、直鎖状もしくは分枝状のアルキル；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換の、直鎖状もしくは分枝状のアルケニル；置換もしくは非置換アルキニル；置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノもしくはジ脂肪族アミノ、モノもしくはジヘテロ脂肪族アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジヘテロアルキルアミノ、モノもしくはジアリールアミノ、またはモノもしくはジヘテロアリールアミノであるか；あるいは、2つの  $R^{X1}$  基は、一緒になって、5～6員の複素環を形成する。例示のアシル基は、アルデヒド ( $-CHO$ )、カルボン酸 ( $-CO_2H$ )、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミド、イミン、カーボナート、カルバマート、および尿素を包含する。アシル置換基は、本明細書において記載される置換基のうちのいずれかであって、安定な部分の形成をもたらすもの（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキシ、イミノ、チオオキシ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなど；これらの各々は、さらに置換されていても置換されていなくともよい）を包含するが、これらに限定されない。

#### 【0349】

用語「シリル」とは、基  $-Si(R^{aa})_3$  を指し、ここで、 $R^{aa}$  は、本明細書において定義されるとおりである。

#### 【0350】

用語「オキシ」とは、基  $=O$  を指し、用語「チオオキシ」とは、基  $=S$  を指す。

#### 【0351】

窒素原子は、原子価に応じて置換されていても、非置換であってもよく、第一級、第二級、第三級、第四級の窒素原子を包含する。例示的な窒素原子置換基は、以下を包含するが、これらに限定されない：水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-$

$C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ パーハロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1-10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2-10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3～14員のヘテロシクリル、 $C_{6-14}$ アリール、および5～14員のヘテロアリール、またはN原子に付着した2つの $R^{cc}$ 基は、連結されて、3～14員のヘテロシクリルまたは5～14員のヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $R^{dd}$ 基で置換されており、ここで $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ および $R^{dd}$ は、上で定義したとおりである。

10

### 【0352】

ある態様において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基である（本明細書においてはまた、「アミノ保護基」とも称される）。窒素保護基は、以下を包含するが、これらに限定されない： $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $C_{1-10}$ アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1-10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2-10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3～14員のヘテロシクリル、 $C_{6-14}$ アリール、および5～14員ヘテロアリール基り、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $R^{dd}$ 基で置換されており、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ および $R^{dd}$ は、本明細書において定義されるとおりである。窒素保護基は、当技術分野において周知であり、参照により本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts、第3版、John Wiley & Sons, 1999において詳細に記載されるものを包含する。

20

30

### 【0353】

例えば、アミド基（例えば、 $-C(=O)R^{aa}$ ）などの窒素保護基は、以下を包含するが、これらに限定されない：ホルムアミド、アセタミド、クロロアセタミド、トリクロロアセタミド、トリフルオロアセタミド、フェニルアセタミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセタミド、o-ニトロフェノキシアセタミド、アセトアセタミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセタミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンアミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミドおよびo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミド。

40

### 【0354】

カルバマート基（例えば、 $-C(=O)OR^{aa}$ ）などの窒素保護基は、以下を包含するが、これらに限定されない：メチルカルバマート、エチルカルバマート、9-フルオレニルメチルカルバマート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバマ

50

ート、9-(2,7-ジブromo)フルオロエニルメチルカルバマート、2,7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバマート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバマート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバマート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバマート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバマート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバマート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニリル)エチルカルバマート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバマート(t-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバマート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバマート、*t*-ブチルカルバマート(BOCまたはBoc)、1-アダマンチルカルバマート(Adoc)、ビニルカルバマート(Voc)、アリルカルバマート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバマート(Ipao)、シナミルカルバマート(Coc)、4-ニトロシナミルカルバマート(Noc)、8-キノリルカルバマート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバマート、アルキルジチオカルバマート、ベンジルカルバマート(Cbz)、*p*-メトキシベンジルカルバマート(Moz)、*p*-ニトロベンジルカルバマート、*p*-ブromoベンジルカルバマート、*p*-クロロベンジルカルバマート、2,4-ジクロロベンジルカルバマート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバマート(Msz)、9-アントリルメチルカルバマート、ジフェニルメチルカルバマート、2-メチルチオエチルカルバマート、2-メチルスルホニルエチルカルバマート、2-(*p*-トルエンスルホニル)エチルカルバマート、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルカルバマート(Dmoc)、4-メチルチオフエニルカルバマート(Mtpc)、2,4-ジメチルチオフエニルカルバマート(Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバマート(Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバマート(Ppoc)、1,1-ジメチル-2-シアノエチルカルバマート、*m*-クロロ-*p*-アシルオキシベンジルカルバマート、*p*-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバマート、5-ベンズイソキサゾリルメチルカルバマート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバマート(Tcro)、*m*-ニトロフェニルカルバマート、3,5-ジメトキシベンジルカルバマート、*o*-ニトロベンジルカルバマート、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバマート、フェニル(*o*-ニトロフェニル)メチルカルバマート、*t*-アミルカルバマート、*S*-ベンジルチオカルバマート、*p*-シアノベンジルカルバマート、シクロブチルカルバマート、シクロヘキシルカルバマート、シクロペンチルカルバマート、シクロプロピルメチルカルバマート、*p*-デシルオキシベンジルカルバマート、2,2-ジメトキシシアシルビニルカルバマート、*o*-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバマート、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバマート、1,1-ジメチルプロピニルカルバマート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバマート、2-フラニルメチルカルバマート、2-ヨードエチルカルバマート、イソボリルカルバマート、イソブチルカルバマート、イソニコチニルカルバマート、*p*-(*p*'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバマート、1-メチルシクロブチルカルバマート、1-メチルシクロヘキシルカルバマート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバマート、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチルカルバマート、1-メチル-1-(*p*-フェニルアゾフェニル)エチルカルバマート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバマート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバマート、フェニルカルバマート、*p*-(フェニルアゾ)ベンジルカルバマート、2,4,6-トリ-*t*-ブチルフェニルカルバマート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバマート、および2,4,6-トリメチルベンジルカルバマート。

10

20

30

40

【0355】

スルホンアミド基(例えば、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>)などの窒素保護基は、以下を包含

50

するが、これらに限定されない：p-トルエンスルホンアミド（Ts）、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド（Mtr）、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Mtb）、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド（Pme）、2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド（Mte）、4-メトキシベンゼンスルホンアミド（Mbs）、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド（Mts）、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド（iMds）、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド（Pmc）、メタンスルホンアミド（Ms）、β-トリメチルシリルエタンスルホンアミド（SES）、9-アントラセンスルホンアミド、4-（4', 8'-ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（DNMBs）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミド。

#### 【0356】

その他の窒素保護基は、以下を包含するが、これらに限定されない：フェノチアジニル-（10）-アシル誘導体、N'-p-トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4, 5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジチアスクシンイミド（Dts）、N-2, 3-ジフェニルマレイミド、N-2, 5-ジメチルピロール、N-1, 1, 4, 4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体（STABASE）、5-置換1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1, 3-ジベンジル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3, 5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチルアミン（SEM）、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-（1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル）アミン、四級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ（4-メトキシフェニル）メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン（Tr）、N-〔（4-メトキシフェニル）ジフェニルメチル〕アミン（MMTr）、N-9-フェニルフルオレニルアミン（PhF）、N-2, 7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ（Fcm）、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1, 1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、Np-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-〔（2-ピリジル）メチル〕メチレンアミン、N-（N', N'-ジメチルアミノメチレン）アミン、N, N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-（5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-（5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル）アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-〔フェニル（ペンタアシルクロムまたはタングステン）アシル〕アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Dpp）、ジメチルチオホスフィンアミド（Mpt）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ppt）、ジアルキルホスホロアミダート、ジベンジルホスホロアミダート、ジフェニルホスホロアミダート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド（Nps）、2, 4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、および3-ニトロピリジンスルフェンアミド（Npys）。

#### 【0357】

ある態様において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基である（本明細書においてまた、「ヒドロキシル保護基」とも称される）。酸素保護基は、以下を包含するが、これらに限定されない：-R<sup>aa</sup>、-N（R<sup>bb</sup>）<sub>2</sub>、-C（=O）SR<sup>aa</sup>、-C（=O）R<sup>aa</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C（=O）N（R<sup>bb</sup>）<sub>2</sub>、-C（=NR<sup>bb</sup>）R<sup>aa</sup>、

$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ であり、ここで、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、および $R^{cc}$ は、本明細書において定義されるとおりである。酸素保護基は、当技術分野において周知であり、参照により本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts、第3版、John Wiley & Sons, 1999において詳細に記載されるものを包含する。

#### 【0358】

酸素保護基の例は、以下を包含するが、これらに限定されない：メチル、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、*t*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル (SMOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、*p*-メトキシベンジルオキシメチル (PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル (*p*-AOM)、グアイアコールメチル (GUM)、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル (MEM)、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3-ブromoテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS, S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル (CTMP)、1, 4-ジオキサ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、*t*-ブチル、アリル、*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジル (Bn)、*p*-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、*p*, *p*'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-ブromoフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4', 4''-ジメトキシフェニル)メチル、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサントニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1, 3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンズイソチアゾリルS, S-ジオキシド、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル (IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル (DEIPS)、ジメチルテキシルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル (DPMS)、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル (TBMPs)、ホルマート、ベンゾイルホルマート、アセタート、クロロアセタート、ジクロロアセタート、トリクロロアセタート、トリフルオロアセタート、メトキシアセタート、トリフェニルメトキシアセタート、フェノキシアセタート、*p*-クロロフェノキシアセタート、3-フェニルプロピオナート、4-オキソペンタノアート (レブリナート)

10

20

30

40

50



、4, 4- (エチレンジチオ) ペンタノアート (レブリノイルジチオアセタール)、ピバロアート、アダマントアート、クロトナート、4-メトキシクロトナート、ベンゾアート、p-フェニルベンゾアート、2, 4, 6-トリメチルベンゾアート (メシトアート)、メチルカーボナート、9-フルオレニルメチルカーボナート (Fmoc)、エチルカーボナート、2, 2, 2-トリクロロエチルカーボナート (Troc)、2- (トリメチルシリル) エチルカーボナート (TMSEC)、2- (フェニルスルホニル) エチルカーボナート (Psec)、2- (トリフェニルホスホニオ) エチルカーボナート (Peoc)、イソブチルカーボナート、ビニルカーボナート、アリルカーボナート、t-ブチルカーボナート (BOCまたはBoc)、p-ニトロフェニルカーボナート、ベンジルカーボナート、p-メトキシベンジルカーボナート、3, 4-ジメトキシベンジルカーボナート、o-ニトロベンジルカーボナート、p-ニトロベンジルカーボナート、S-ベンジルチオカーボナート、4-エトキシ-1-ナフチルカーボナート、メチルジチオカーボナート、2-ヨードベンゾアート、4-アジドブチラート、4-ニトロ-4-メチルペンタノアート、o- (ジブロモメチル) ベンゾアート、2-ホルミルベンゼンスルホナート、2- (メチルチオメトキシ) エチル、4- (メチルチオメトキシ) ブチラート、2- (メチルチオメトキシメチル) ベンゾアート、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセタート、2, 6-ジクロロ-4- (1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル) フェノキシアセタート、2, 4-ビス (1, 1-ジメチルプロピル) フェノキシアセタート、クロロジフェニルアセタート、イソブチラート、モノサクシナート、(E)-2-メチル-2-ブテノアート、o- (メトキシアシル) ベンゾアート、 $\alpha$ -ナフトアート、ナイトラート、アルキル N, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミダート、アルキル N-フェニルカルバマート、ボラート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル 2, 4-ジニトロフェニルスルフェナート、サルファート、メタンスルホナート (メシラート)、ベンジルスルホナート、およびトシラート (Ts)。

10

20

30

40

50

#### 【0359】

ある態様において、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基である (また、「チオール保護基」とも称される)。硫黄保護基は、以下を包含するが、これらに限定されない： $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および  $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、ここで、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、および  $R^{cc}$  は、本明細書において定義されるとおりである。硫黄保護基は、当技術分野において周知であり、参照により本明細書に組み込まれる Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts、第3版、John Wiley & Sons, 1999において詳細に記載されるものを包含する。

#### 【0360】

本明細書において使用される場合、「脱離基」(LG) とは、異方性結合切断において電子対を伴って離脱する分子フラグメントを指す、当該技術分野において理解される用語であり、ここで、分子フラグメントは、アニオンまたは中性分子である。本明細書において、脱離基は、求核剤により置き換えられることができる原子または基であり得る。例えば、Smith, March, Advanced Organic Chemistry、第6版 (501-502) を参照。例示的な脱離基は、以下を包含するが、これらに限定されない：ハロ (例えば、クロロ、ブromo、ヨード)、 $-OR^{aa}$  (O原子がカルボニル基に付着している場合、ここで、 $R^{aa}$  は、本明細書において定義されるとおりである)、 $-O(C=O)R^{LG}$ 、または  $-O(SO)_2R^{LG}$  (例えば、トシル、メシル、ベシル)、ここで、 $R^{LG}$  は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。ある態様において、脱離基は、ハロゲンである。ある態様において、脱離基は、I である。

## 【0361】

本明細書において用いられる場合、句「少なくとも1つの場合」の使用は、1、2、3、4つ、またはそれより多くの場合を指すが、範囲、例えば、1～4つ、1～3つ、1～2つ、2～4つ、2～3つ、または3～4つの場合（両端含む）もまた網羅する。

## 【0362】

「非水素基」とは、水素ではない特定の可変のもの（variable）について定義される任意の基を指す。

## 【0363】

「炭水化物」または「糖類」という用語は、多価アルコールのアルデヒドまたはケトンの誘導体を指します。炭水化物は、比較的小さな分子を有する化合物（例えば、糖）、ならびに高分子またはポリマー性物質（例えば、デンプン、グリコーゲン、セルロース多糖）を包含する。用語「糖」とは、単糖、二糖、または多糖を指す。単糖は、それらはより小さな炭水化物に加水分解されることができないという点において、最も単純な炭水化物である。ほとんどの単糖は、一般式  $C_y H_{2y} O_y$ （例えば、 $C_6 H_{12} O_6$ （グルコースなどの六炭糖））により表すことができ、ここで、 $y$  は、3以上の整数である。上記の一般式により表されない特定の多価アルコールもまた、単糖とみなされる場合がある。例えば、デオキシリボースは、化学式  $C_5 H_{10} O_4$  のものであり、単糖である。単糖は、通常5または6個の炭素原子からなり、それぞれ、五炭糖および六炭糖と称される。単糖がアルデヒドを含有する場合、それはアルドースと称され；それがケトンを含有する場合は、それはケトースと称される。単糖はまた、アルドースまたはケトースの形態において、3、4、または7個の炭素原子からなってもよく、それぞれ、トリオース、テトロース、およびヘプトースと称される。グリセルアルデヒドおよびジヒドロキシアセトン、それぞれ、アルドトリオース糖とケトトリオース糖であるとみなされる。アルドテトロース糖の例は、エリスロースおよびトレオースを包含し、ケトテトロース糖は、エリトルロースを包含する。アルドペントース糖は、リボース、アラビノース、キシロース、およびリキソースを包含し；ケトペントース糖は、リブロース、アラブロース、キシルロース、およびリキスロースを包含する。アルドヘキソース糖の例は、グルコース（例えば、デキストロース）、マンノース、ガラクトース、アロース、アルトロース、タロース、グロース、およびイドースを包含し；ケトヘキソース糖は、フルクトース、プシコース、ソルボース、およびタガトースを包含する。ケトヘプトース糖は、セドヘプツロースを包含する。最初および最後の炭素を例外として、ヒドロキシル基（ $-OH$ ）を持つ単糖の各炭素原子は、非対称であり、このことが炭素原子を、2つの可能な配置（RまたはS）を有する立体中心にする。この非対称性のため、任意の所与の単糖の式について、多数の異性体が存在する場合がある。例えば、アルドヘキソースであるd-グルコースは、式  $C_6 H_{12} O_6$  を有し、そのうち、6個の炭素原子のうちの2個を除くすべてが、不斉（stereogenic）であり、このことが、d-グルコースを、 $2^4$ （すなわち、 $2^4$ ）の可能な立体異性体のうちの1つにする。dまたはlの割り当ては、カルボニル基から最も遠い不斉炭素の配向に従って行われる：標準的なフィッシャー投影図において、ヒドロキシル基が右側にある場合、分子はd糖であり、そうでない場合は、それはl糖である。直鎖状の単糖のアルデヒドまたはケトン基は、異なる炭素原子上のヒドロキシル基と可逆的に反応して、ヘミアセタールまたはヘミケタールを形成し、2つの炭素原子の間に酸素の架橋を有する複素環を形成します。5個および6個の原子を有する環は、それぞれフラノースおよびピラノース形態と称され、直鎖状の形態との平衡状態において存在する。直鎖状形態から環状形態への変換中に、アノマー炭素と呼ばれるカルボニル酸素を含有する炭素原子は、2つの立体配置が可能な立体中心となる；酸素原子は、環の平面の上または下のいずれの位置を取ってもよい。その結果得られる可能な立体異性体のペアは、アノマーと称される。 $\alpha$ アノマーにおいては、アノマー炭素上の $-OH$ 置換基は、 $-CH_2OH$ 側鎖とは環の反対側に存在する（トランス）。 $-CH_2OH$ 置換基およびアノマーヒドロキシルが環の平面の同じ側にある（シス）代替的な形態は、 $\beta$ アノマーと称される。2つ以上の連結された単糖単位を包含する炭水化物は、それぞれ、二糖または多糖（例えば、三糖）と称される。

10

20

30

40

50

脱水反応により形成されたグリコシド連結として知られる共有結合により結合した2つ以上の単糖単位は、一方の単糖からの水素原子の、および他方の単糖からのヒドロキシル基の喪失をもたらす。例示的な二糖類は、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、イソマルトース、トレハロース、セロビオース、キシロビオース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、マンノビオース、メリビオース、ニゲロース、またはルチノースを包含する。例示的な三糖類は、以下を包含するが、これらに限定されない：イソマルトリオース、ニゲロトリオース、マルトリオース、メレジトース、マルトリウロース、ラフィノース、およびケストース。炭水化物という用語はまた、本明細書において記載される炭水化物の他の天然または合成の立体異性体を包含する。

#### 【0364】

これらの、および他の例示的な置換基は、詳細な記載、例および請求の範囲において、より詳細に記載されている。本発明は、上の置換基の例示的な列挙により、いかなる形においても限定されることを意図されない。

#### 【0365】

#### 他の定義

本明細書において使用される場合、用語「塩」とは、ありとあらゆる塩を指し、かつ薬学的に許容し得る塩を網羅する。

#### 【0366】

用語「薬学的に許容し得る塩」とは、健全な医学的判断の範囲内において、ヒトおよび下等動物の組織との接触における使用のために好適であって、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答などを伴わず、合理的なベネフィット／リスク比に見合う塩を指す。薬学的に許容し得る塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれるJ.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において、薬学的に許容し得る塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩は、好適な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものを包含する。薬学的に許容し得る非毒性の酸付加塩の例は、無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸など）で、または有機酸（酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸など）で、またはイオン交換などの当該技術分野において公知の他の方法を使用することにより形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容し得る塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを包含する。適切な塩基から誘導される塩は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4^-$ 塩を包含する。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを包含する。さらなる薬学的に許容し得る塩は、適切な場合、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、および対イオン（ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸、およびアリースルホン酸など）を使用して形成されたアミンカチオンを包含する。

#### 【0367】

用語「溶媒和物」とは、通常は加溶媒分解反応により、溶媒と会合した化合物またはその塩の形態を指す。この物理的会合は、水素結合を包含する場合がある。従来の溶媒は、

10

20

30

40

50

水、メタノール、エタノール、酢酸、DMSO、THF、ジエチルエーテルなどを包含する。本明細書において記載される化合物は、例えば結晶形態において調製してもよく、または、溶媒和してもよい。適切な溶媒和物は、薬学的に許容し得る溶媒和物を包含し、さらに、化学量論的溶媒和物と非化学量論的な溶媒和物の両方を包含する。ある場合において、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子中に組み込まれている場合、溶媒和物は単離することができるであろう。「溶媒和物」は、溶液相の溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方を網羅する。代表的な溶媒和物は、水和物、エタノール和物、およびメタノール和物を包含する。

#### 【0368】

用語「水和物」は、水と会合している化合物を指す。典型的には、化合物の水和物中に含有される水分子の数は、当該水和物中の化合物分子の数に対して一定の比率におけるものである。したがって、化合物の水和物は、例えば、一般式  $R \times H_2O$  で表され、式中、Rは、化合物であり、Xは、0より大きい数である。所与の化合物が、1つより多くの型の水和物を形成する場合があります、これは、例えば、一水和物（Xが、1）、低級水和物（Xが、0より大きく1より小さい数、例えば半水和物（ $RO.5H_2O$ ））、および多水和物（Xが1より大きい数、例えば二水和物（ $R2H_2O$ ）および六水和物（ $R6H_2O$ ））を包含する。

10

#### 【0369】

用語「互変異性体」または「互変異性体」とは、水素原子の少なくとも1回の形式的な移動、および少なくとも1回の原子価の変化（例えば、単結合から二重結合へ、三重結合から単結合へ、またはその逆）から生じる、2つ以上の相互変換可能な化合物を指す。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒およびpHを含むいくつかの因子に依存する。互変異性化（すなわち、互変異性体のペアを提供する反応）は、酸または塩基により触媒される場合がある。例示的な互変異性化は、ケトからエノール、アミドからイミド、ラクタムからラクチム、エナミンからイミン、およびエナミンから（異なるエナミン）の互変異性化を包含する。

20

#### 【0370】

また、同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは配列、またはそれらの原子の空間における配置が異なる化合物は、「異性体」と称されることも、理解されるべきである。空間における原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。

30

#### 【0371】

互いの鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と称され、重ね合わせることができない互いの鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」と称される。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、それが、4つの異なる基に結合している場合、一对のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置により特徴付けられ、カーンおよびプレローグのRおよびS配列規則により、または分子が偏光の平面を回転する様式により記載され、右旋性または左旋性（それぞれ（+）または（-）異性体）として指定される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、またはそれらの混合物として、存在することができる。等しい割合のエナンチオマーを含有する混合物は、「ラセミ混合物」と称される。

40

#### 【0372】

用語「多形」とは、化合物（またはその塩、水和物、もしくは溶媒和物）の結晶形態を指す。すべての多形は、同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は、通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性、ならびに溶解度を有する。再結晶溶媒、結晶化の速度、保管温度、および他の要因は、1つの結晶形態を優位にさせる場合がある。種々の条件下における結晶化により、化合物の様々な多形を調製することができる。

#### 【0373】

用語「プロドラッグ」は、切断可能な基を有し、加溶媒分解により、または生理学的条件下において、本明細書において記載される化合物（これは、in vivoで薬学的に活性と

50

なる)になる、化合物を指す。かかる例は、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどを包含するが、これらに限定されない。本明細書において記載される化合物の他の誘導体は、酸および酸誘導体の両方の形態において活性を有するが、酸感受性形態において、溶解度、組織適合性、または哺乳動物における遅延放出の利点をしばしば提供する (Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照)。プロドラッグは、当業者に周知の酸誘導体、例えば、親酸と好適なアルコールとの反応により調製されるエステル、または親酸化合物と置換もしくは非置換アミンとの反応により調製されるアミド、または酸無水物、または混合無水物を包含する。本明細書において記載される化合物上にペンダントした酸性基から誘導される単純な脂肪族または芳香族のエステル、アミドおよび無水物は、特定のプロドラッグである。いくつかの場合においては、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどの二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。本明細書において記載される化合物のC<sub>1</sub>-8アルキル、C<sub>2</sub>-8アルケニル、C<sub>2</sub>-8アルキニル、アリール、C<sub>7</sub>-12置換アリール、およびC<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>アリールアルキルエステルが好ましい場合がある。

10

【0374】

用語「組成物」および「製剤」は、互換的に使用される。

【0375】

投与が企図される「対象」とは、ヒト(すなわち、任意の年齢群の男性(male)または女性(female)、例えば、小児対象(例えば、幼児(infant)、子ども(child)、もしくは青年)、または成人対象(例えば、若年成人、中年成人、もしくは高齢成人))、あるいは非ヒト動物を指す。ある態様において、非ヒト動物は、哺乳動物(例えば、霊長目の動物(例えば、カニクイザルもしくはアカゲザル)、商業的に関係のある哺乳動物(例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、もしくはイヌ)、または鳥類(例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、もしくはシチメンチョウなどの、商業的に関係のある鳥類))である。ある態様において、非ヒト動物は、魚類、爬虫類、または両生類である。非ヒト動物は、任意の発生段階にあるオス(male)またはメス(female)であってよい。非ヒト動物は、トランスジェニック動物または遺伝子操作された動物であってもよい。「疾患」、「障害」、および「状態」は、本明細書において互換的に使用される。

20

【0376】

用語「投与する(administer)」、「投与すること(administering)」、または「投与(administration)」とは、本明細書において記載されるペプチドもしくはその組成物を、対象中にまたは対象上に、埋植すること、吸収させること、摂取させること、注射すること、吸入させること、あるいは別段に導入することを指す。

30

【0377】

本明細書において使用される場合、別段に特定されない限り、用語「処置する(treat)」、「処置すること(treating)」および「処置(treatment)」という用語は、対象が特定の感染性疾患もしくは炎症状態に罹患している間に生じる行為であって、当該感染性疾患もしくは炎症状態の重症度を低減するか、または感染性疾患もしくは炎症状態の進行を遅らせるかもしくはゆっくりにするもの(「治療的処置」)を企図し、およびまた、対象が特定の感染性疾患もしくは炎症状態に罹患し始める前に生じる行為(「予防的処置」)をも企図する。

40

【0378】

一般に、化合物の「有効量」とは、所望される生物学的応答を引き起こすために十分な量を指す。当業者により理解されるであろうとおり、本発明の化合物の有効量は、所望される生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置されている疾患、投与の様式、ならびに対象の年齢、健康および状態などの因子に依存して変化し得る。有効量は、治療的処置および予防的処置を網羅する。

【0379】

本明細書において用いられる場合、別段に特定されない限り、化合物の「治療有効量」

50

とは、感染性疾患もしくは炎症状態の処置において治療ベネフィットを提供するために、または、感染性疾患もしくは炎症状態に関連する1つ以上の症状を遅延させるかもしくはこれを最少化するために十分な量である。化合物の治療有効量とは、単独で、または他の治療と組み合わせての、治療剤の量であって、感染性疾患または炎症状態の処置において治療ベネフィットを提供するものを意味する。用語「治療有効量」は、全体的な治療を改善するか、感染性疾患もしくは炎症状態の症状もしくは原因を低減もしくは回避するか、または別の治療剤の治療効力を増強する量を網羅することができる。

#### 【0380】

本明細書において用いられる場合、別段に特定されない限り、化合物の「予防有効量」とは、感染性疾患もしくは炎症状態、または感染性疾患もしくは炎症状態に関連する1つ以上の症状を予防するか、あるいはその再発を予防するために十分な量である。化合物の予防有効量とは、単独で、または他の治療と組み合わせての、治療剤の量であって、感染性疾患または炎症状態の予防において予防ベネフィットを提供するものを意味する。用語「予防有効量」は、全体的な予防を改善するか、または別の予防剤の予防的効力を増強する量を網羅することができる。

10

#### 【0381】

例

本明細書において記載される発明がより完全に理解され得るために、以下の例が記載される。本願において記載される合成および生物学的な例は、本明細書において提供される化合物、医薬組成物、および方法を説明するために提供されるものであり、決して、それらの範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

20

#### 【0382】

リンコサミド類似体の合成

一般的な実験手順：別段に断りのない限り、すべての反応は、窒素正圧下において、ゴム隔壁を備えたフレイムドライした丸底フラスコ中で実施された。空気および湿気に敏感な液体は、シリンジまたはステンレススチールのカニュレを介して移された。有機溶液は、別段に断りのない限り、室温でロータリーエバポレーション（ハウスバキューム、約25～40 Torr）により濃縮された。分析用薄層クロマトグラフィー（TLC）は、蛍光指示薬（254 nm）を含浸させたシリカゲルが予めコーティングされたガラスプレート（0.25 mm、60 Åの孔径、230～400メッシュ、Merck KGA）を使用して実施した。TLCプレートを、紫外線への暴露により可視化し、次いで、モリブデン酸アンモニウムセリウム（CAM）の硫酸水溶液、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン（DNP）のエタノール硫酸水溶液、または過マンガン酸カリウム（KMnO<sub>4</sub>）の水酸化ナトリウム-炭酸カリウム水溶液のいずれかで染色し、次いで、ヒートガンを使用して短時間加熱した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Stillら（Still, W. C.; Khan, M.; Mitra A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925）により記載されるとおり、シリカゲル（60 Å、15～40 μM、EMD Millipore Corp.）を使用して行った。

30

#### 【0383】

材料：市販の試薬および溶媒は、受け取ったものをそのまま使用した。

#### 【0384】

計測機器：プロトン磁気共鳴（<sup>1</sup>H NMR）スペクトルは、Bruker 400（400 MHz）NMR分光計において、23℃で記録した。プロトン化学シフトは、百万分率（ppm、δスケール）において表され、NMR溶媒中の残留プロチウム（CHCl<sub>3</sub>、δ 7.26；CD<sub>3</sub>OD、δ 3.31）を参照する。データは、以下のとおり表される：化学シフト、多重度（s＝一重項、d＝二重項、t＝三重項、q＝四重項、pent＝ペンテント（pentent）、m＝多重項および／または多重共鳴、br＝ブロード、app＝見かけの）、積分、およびヘルツ（Hz）における結合定数（J）。炭素核磁気共鳴スペクトル（<sup>13</sup>C NMR）は、Bruker 400（101 MHz）NMR分光計において、23℃で記録した。炭素化学シフトは、百万分率（ppm、δスケール）において表され、NMR溶媒の炭素共鳴（CDCl<sub>3</sub>、δ 77.16、CD<sub>3</sub>OD、δ 49.00）を参照する。多重度

40

50

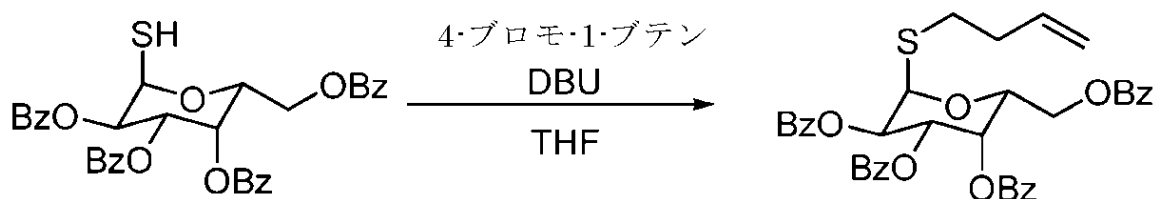
は、 $^{13}\text{C}$ シグナルが磁気活性核（例えば、 $^{19}\text{F}$ ）とカップリングした場合にのみ報告される。フッ素核磁気共鳴スペクトル（ $^{19}\text{F}$  NMR）は、Bruker 400（376 MHz）NMR分光計において、23℃で記録した。赤外線（IR）スペクトルは、Bruker ALPHA FT-IR分光計を使用して取得した。データは、以下のとおり表される：吸収の周波数（ $\text{cm}^{-1}$ ）、吸収の強度（s=強い、m=中、w=弱い、br=ブロード）。高解像度質量スペクトルは、ハーバード大学質量分析施設において、Thermo Q Exactive Plus Orbitrap 質量分析計を使用して、またはハーバードのLaukien-Purcell Instrumentation CenterにおいてBruker Compact qTOF 質量分析計を使用して、エレクトロスプレーイオン化（ESI）を介して取得した。高速液体クロマトグラフィーによる精製は、Agilent Technologies 1200シリーズ分取HPLCシステムを使用して実施した。

10

【0385】

FSA1507013、FSA1507066、FSA1507068、FSA1508001、FSA1508003の合成

【数5】



20

（2R，3S，4S，5R，6R）-2-（（ベンゾイルオキシ）メチル）-6-（ブター3-エン-1-イルチオ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3，4，5-トリイルトリベンゾアート：

4-ブロモ-1-ブテン（2.48 mL、24.5 mmol、1.5当量）を、THF（60 mL）中で溶解された（2R，3S，4S，5R，6R）-2-（（ベンゾイルオキシ）メチル）-6-メルカプトテトラヒドロ-2H-ピラン-3，4，5-トリイルトリベンゾアートの溶液（Doyle, et al., Org. Lett. 2017, 19, 5802-5805に従って調製した）（10.0 g、16.3 mmol、1.0当量）に添加した。溶液を0℃まで冷却し、DBU（3.65 mL、24.5 mmol、1.5当量）を添加すると、すぐに白色の沈殿の形成がもたらされた。反応混合物を、10分間にわたり攪拌し、減圧下において濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中10～20%の酢酸エチル）による精製は、生成物（3.0 g、4.50 mmol、28%の収率）を白色の泡として生じた。

30

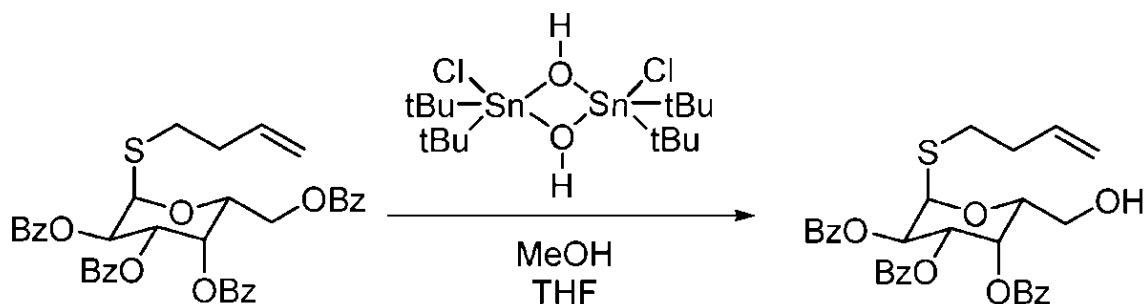
$^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.00 (ddd,  $J$  = 17.3, 8.3, 1.4 Hz, 4H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 4H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 6.09 - 5.97 (m, 2H), 5.90 - 5.84 (m, 2H), 5.69 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.11 - 4.90 (m, 3H), 4.61 (dd,  $J$  = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 4.46 (dd,  $J$  = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.53 (m, 2H), 2.53 - 2.19 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR（101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  166.16, 165.84, 165.66, 165.53, 136.19, 133.75, 133.61, 133.36, 133.35, 130.10, 130.07, 129.87, 129.85, 129.61, 129.24, 129.17, 129.14, 128.80, 128.60, 128.57, 128.40, 116.47, 82.78, 69.25, 69.08, 69.06, 67.54, 62.87, 33.78, 29.37. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{O}_9\text{S}$  についての $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 計算値、689.1816；測定値、689.1814。

40

【0386】

【数6】

50



10

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (ブタ-3-エン-1-イルチオ) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート :

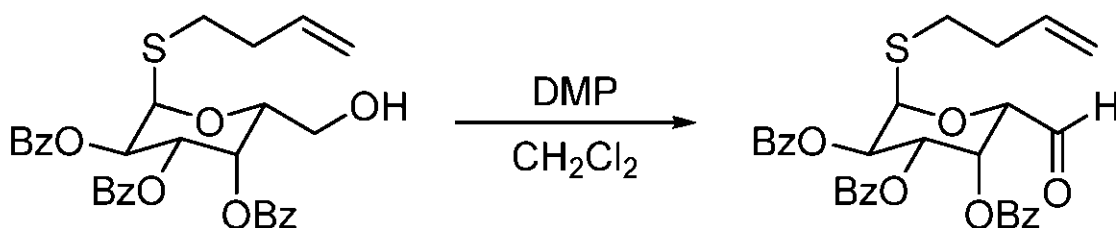
ジクロロテトラキス(1, 1-ジメチルエチル)ジ-μ-ヒドロキシニスズ(0.43 g、0.752 mmol、0.17 当量) (Ni, M. et al., Carb. Res. 2020, 498, 108172. に従って調製した) を、無水 MeOH (30 mL) および無水 THF (9 mL) の混合物中で溶解された (2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((ベンゾイルオキシ)メチル) - 6 - (ブタ-3-エン-1-イルチオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (2.95 g、4.42 mmol、1.0 当量) に添加した。反応混合物を、65℃で一晩(16時間)攪拌し、減圧下において濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中10~25%の酢酸エチル)による精製は、生成物(2.0 g、3.25 mmol、74%の収率)を白色の泡として生じた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 9.4, 7.5 Hz, 3H), 7.41 (dt, J = 15.6, 7.5 Hz, 3H), 7.23 (m, 2H), 5.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.93 - 5.72 (m, 4H), 5.17 - 4.98 (m, 2H), 4.73 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.73 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 11.7, 6.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.56 (m, 2H), 2.37 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.73, 165.81, 165.36, 136.18, 133.83, 133.51, 133.28, 130.05, 129.95, 129.70, 129.05, 128.90, 128.71, 128.50, 128.33, 116.46, 82.86, 69.85, 69.55, 69.18, 69.00, 60.78, 33.70, 29.46. HRMS (ESI+, m/z): C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>S についての [M+H]<sup>+</sup> 計算値、563.1734 ; 測定値、563.1728.

20

30

【0387】

【数7】



40

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (ブタ-3-エン-1-イルチオ) - 6 - ホルミルテトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート :

ジクロロメタン(25 mL)中で溶解された(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (ブタ-3-エン-1-イルチオ) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート(2.30 g、4.09 mmol、1.0 0 当量)の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン(2.61 g、6.14 mmol、

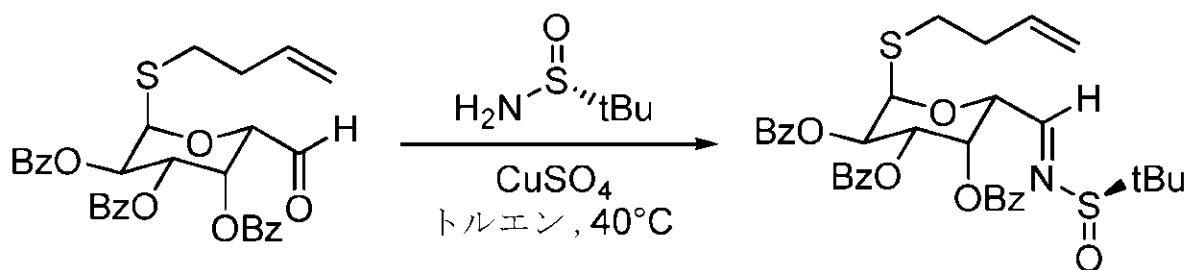
50



1.50当量)を添加し、生じた白色懸濁液を1時間にわたり攪拌した。反応混合物を、ジエチルエーテル(100mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(37.5mL)で処置し、続いてチオ硫酸ナトリウム水溶液(50wt%、37.5mL)で処置した。その結果得られた二層の混合物を、23℃で1時間にわたり激しく攪拌し、層を分離させた。水層を、ジエチルエーテル(3×15mL)で抽出し、組み合わせた有機抽出物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(37.5mL)およびブライン(37.5mL)で連続的に洗浄した。有機溶液を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物(2.27g、4.05mmol、収率99%)を白色の泡として得、これを、さらなる精製なしで、これに続くスルフィンイミン縮合のために使用した。

【0388】

【数8】



(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (ブター3-エン-1-イルチオ) - 6 - ( (E) - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート:

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (ブター3-エン-1-イルチオ) - 6 - ホルミルテトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート(2.27g、4.05mmol、1.00当量)、(R) - (+) - 2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド(983mg、8.10mmol、2.00当量)および無水硫酸銅(II)(970mg、6.08mmol、1.50当量)の混合物に、無水トルエン(13.5mL)を添加した。得られた懸濁液を、40℃まで加熱し、16時間にわたり攪拌した。反応混合物を、環境温度まで冷却し、洗浄しながらセライトを通して濾過した(3×30mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。組み合わせた有機抽出物を、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中10~50%の酢酸エチル)により精製して、生成物(1.88g、2.83mmol、収率70%)を白色の泡として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 3H), 7.78 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.39 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 6.30 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.89 - 5.71 (m, 3H), 5.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 0.99 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.68, 165.45, 165.30, 164.66, 135.93, 133.59, 133.54, 133.25, 129.95, 129.89, 129.75, 129.14, 129.00, 128.96, 128.61, 128.50, 128.28, 116.72, 83.46, 71.38, 69.45, 69.05, 68.59, 57.11, 33.69, 29.76, 22.08. HRMS (ESI+, m/z): C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>についての[M+H]<sup>+</sup>計算値、664.2033; 測定値664.2023.

【0389】

【数9】

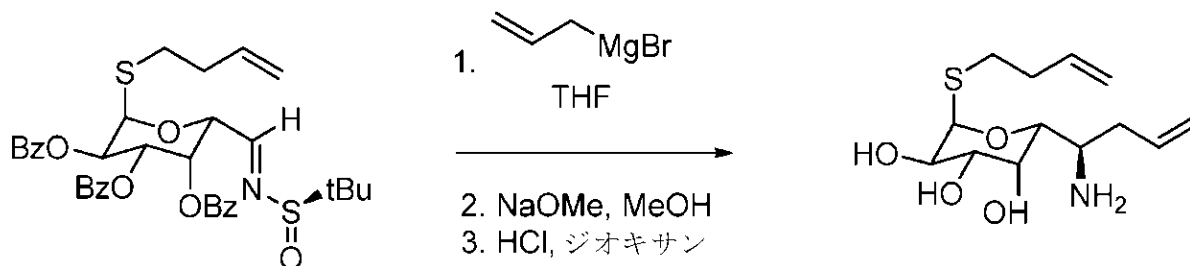
10

20

30

40

50



10

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((R) - 1 - アミノブタ - 3 - エン - 1 - イル) - 6 - (ブタ - 3 - エン - 1 - イルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール :

THF (4 mL) 中で溶解された (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (ブタ - 3 - エン - 1 - イルチオ) - 6 - ((E) - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (0.689 g, 1.04 mmol, 1.00 当量) の溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、アリルマグネシウムブロミド (THF 中 0.92 M, 3.39 mL, 3.12 mmol, 3.00 当量) を添加し、1 時間にわたり  $-78^{\circ}\text{C}$  で撹拌した。溶液を、室温まで温め、MeOH 中 0.5 M の NaOMe (10 mL, 5.00 mmol, 4.81 当量) を添加した。1 時間にわたり撹拌した後、1, 4 - ジオキサン中 4 M の HCl (2.5 mL, 10.0 mmol, 9.60 当量) を添加し、1 時間にわたり撹拌した。反応混合物を、減圧下において濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0.5% 飽和  $\text{NH}_4\text{OH}$  水溶液を含む DCM 中 10 ~ 20% のメタノール) により精製して、生成物 (0.20 g, 0.691 mmol, 3 段階にわたり 67% の収率) を黄色の油として得た。

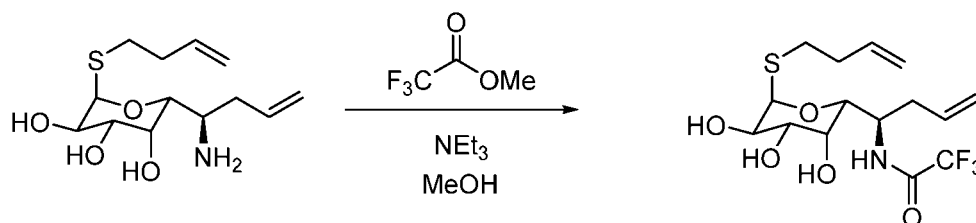
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  5.92 - 5.81 (m, 2H), 5.42 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.23 - 5.15 (m, 2H), 5.12 - 4.99 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.99 (dd,  $J = 6.9, 1.5$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 10.2, 3.4$  Hz, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.72 - 2.48 (m, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  136.69, 133.93, 117.70, 114.91, 86.67, 70.97, 70.52, 68.91, 67.98, 50.81, 36.18, 33.69, 29.34. HRMS (ESI+,  $m/z$ ) :  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$  についての  $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値、290.1421 ; 測定値、290.1423.

30

【0390】

【数10】



40

N - ((R) - 1 - ((2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (ブタ - 3 - エン - 1 - イルチオ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセタミド :

MeOH (15 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((R) - 1 - アミノブタ - 3 - エン - 1 - イル) - 6 - (ブタ - 3 - エン - 1 - イルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (0.20 g, 0.691 mmol, 1.00 当量) の溶液に、メチルトリフルオロアセタート (90  $\mu\text{L}$ , 0.898 mmol, 1.

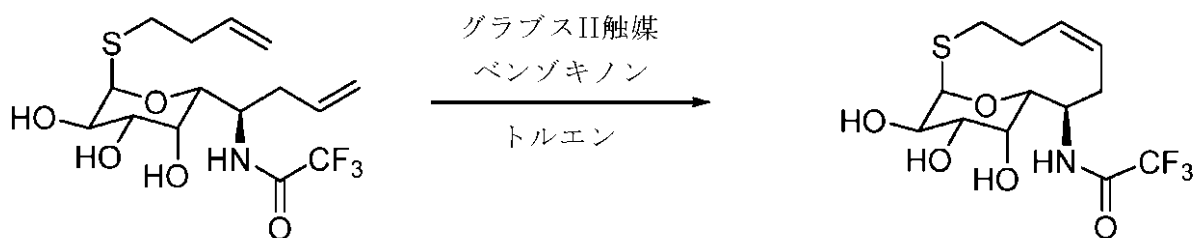
50

30当量) およびトリエチルアミン (289  $\mu$ L、2.07 mmol、3.00当量) を添加した。室温で一晩 (16時間) 攪拌した後、反応混合物を、減圧下において濃縮した。粗反応混合物を、酢酸エチル (20 mL) で抽出し、ブライン (3  $\times$  10 mL) で洗浄して、生成物 (0.21 g、0.545 mmol、79%の収率) を黄色の油として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  5.94 - 5.70 (m, 2H), 5.41 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 5.12 - 4.99 (m, 4H), 4.29 (td,  $J$  = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J$  = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J$  = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J$  = 3.3, 1.3 Hz, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 3H), 2.39 (tddt,  $J$  = 8.1, 6.6, 5.1, 1.4 Hz, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  157.53, 157.16, 136.68, 133.89, 116.91, 114.93, 86.66, 70.71, 70.13, 68.76, 67.95, 49.73, 35.35, 33.64, 29.20. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$  Sについての $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値、386.1244; 測定値、386.1244.

【0391】

【数11】



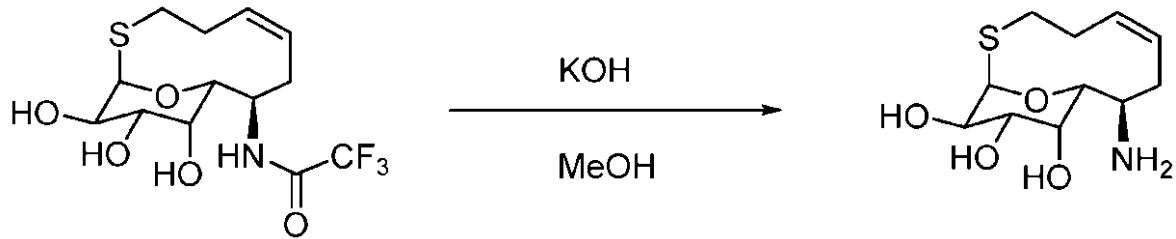
2, 2, 2-トリフルオロ-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)アセタミド:

N-((R)-1-((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-6-(ブタ-3-エン-1-イルチオ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ブタ-3-エン-1-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセタミド (0.21 g、0.545 mmol、1.00当量) を、トルエン (1360 mL) 中で溶解し、溶液を、加熱して還流した。新たに昇華したベンゾキノン (23.6 mg、0.218 mmol、0.40当量) およびトルエン (5 mL) 中で溶解されたグラブスII触媒 (92.6 mg、0.109 mmol、0.20当量) を、反応混合物に添加した。還流下における20分間の攪拌の後、反応混合物を、DMSO (0.77 mL、10.9 mmol、20.0当量) でクエンチし、室温まで冷却させた。反応混合物を、真空中で濃縮し、酢酸エチル (15 mL) およびブライン (15 mL) 中で再溶解し、層を分離した。水層を、酢酸エチル (3  $\times$  15 mL) で洗浄し、組み合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。減圧下における濃縮の後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中の5~10%メタノール) による精製は、生成物 (75 mg、0.21 mmol、39%の収率) を褐色の油として生じた。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  5.67 - 5.51 (m, 2H), 5.44 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J$  = 11.1, 1.0 Hz, 1H), 4.40 (dt,  $J$  = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J$  = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.77 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J$  = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.16 (dddd,  $J$  = 13.9, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 2.99 (tdd,  $J$  = 13.5, 11.4, 4.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.05 (dt,  $J$  = 13.5, 3.7 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  157.49, 157.12, 133.39, 124.10, 117.53, 114.67, 88.97, 71.64, 68.61, 68.51, 67.75, 47.96, 32.88, 27.13, 27.09. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$  Sについての $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値、358.0931; 測定値、358.0932.

【0392】

【数12】



10

(1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 8 - アミノ - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリオール :

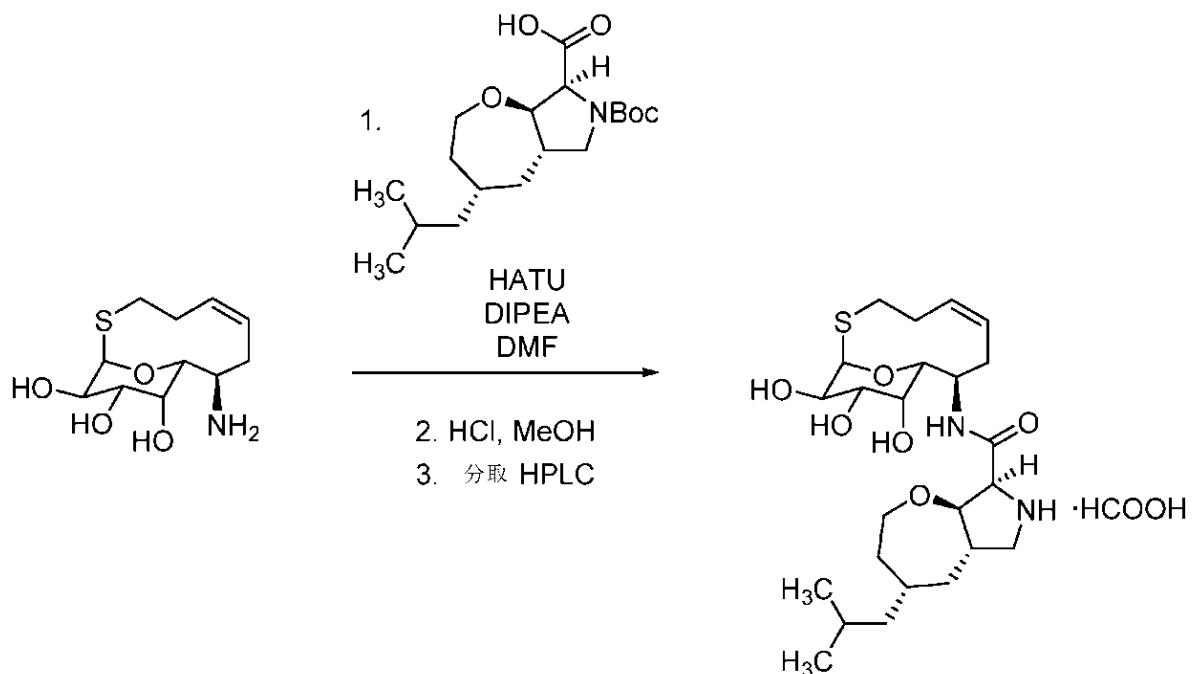
MeOH (5 mL) 中で溶解された 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - ((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) アセタミド (40 mg、0.112 mmol、1.00 当量) の溶液に、20% w/v の KOH 水溶液 (2 mL) を添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0.5% の NH<sub>3</sub> 水溶液を含む DCM 中 10 ~ 15% のメタノール) による精製は、生成物 (29 mg、0.112 mmol、99% の収率) を、黄色の油として生じた。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.69 (td, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 5.64 - 5.56 (m, 1H), 5.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 10.4, 1.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.73 (td, J = 13.7, 4.6 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 14.1 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD) δ 136.08, 123.68, 90.32, 72.74, 70.95, 69.68, 68.87, 49.81, 34.13, 28.56, 28.41. HRMS (ESI+, m/z): C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S についての [M+H]<sup>+</sup> 計算値、262.1108 ; 測定値、262.1107.

【0393】

【数13】



30

40

50

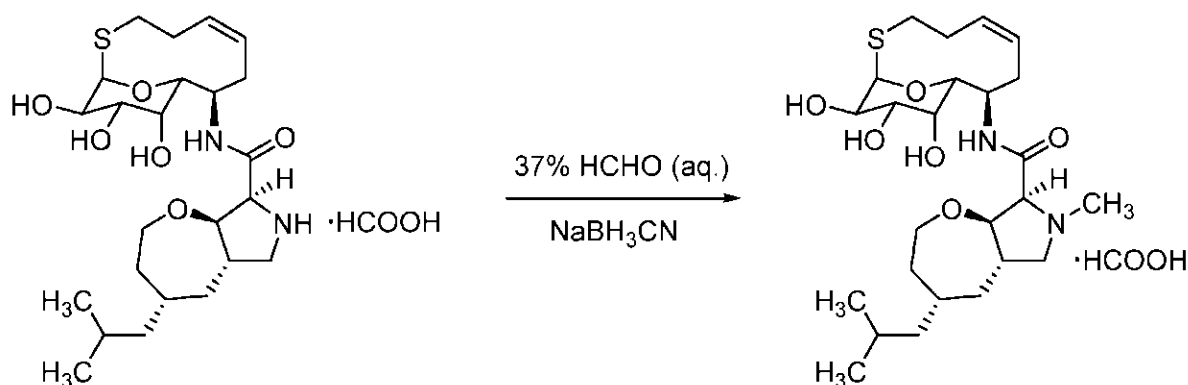
4 S, 5 a S, 8 S, 8 a R) - 4-イソブチル-8-((1 R, 8 R, 9 R, 10 R, 11 S, 12 R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)カルバモイル)オクタヒドロ-2 H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-7-イウムホルマート (FSA1507013・HCOOH) :

DMF (0.5 mL) 中で溶解した (1 R, 8 R, 9 R, 10 R, 11 S, 12 R, Z) - 8-アミノ-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリオール (8.4 mg、0.032 mmol、1.00 当量) の溶液に、(4 S, 5 a S, 8 S, 8 a R) - 7-(tert-ブトキシカルボニル)-4-イソブチルオクタヒドロ-2 H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-8-カルボン酸 (13.2 mg、0.039 mmol、1.20 当量)、HATU (14.7 mg、0.039 mmol、1.20 当量) および DIPEA (33.6  $\mu$ L、0.193 mmol、6.00 当量) を添加した。反応混合物を、室温で一晩 (16 時間) 撹拌した。減圧下における濃縮の後で、MeOH 中 1 M の HCl (3 mL、3.00 mmol、93.8 当量) を添加し、反応混合物を、1 時間にわたり撹拌した。減圧下における濃縮と、その後の分取 HPLC (30 分かけて 0.1% HCOOH を含む H<sub>2</sub>O 中の 5~50% MeCN) による精製は、生成物 FSA1507013・HCOOH (5.0 mg、0.0094 mmol、2 段階にわたり 29% の収率) を、薄い透明のフィルムとして生じた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.35 (s, 2H), 5.74 - 5.53 (m, 2H), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 4.01 (td, J = 10.3, 4.9 Hz, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 14.1, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 2H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 2.32 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 5H), 1.19 (td, J = 6.8, 3.6 Hz, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  166.62, 166.15, 133.07, 124.72, 88.93, 79.62, 71.62, 69.26, 68.54, 67.92, 67.81, 60.43, 46.68, 42.09, 35.66, 35.17, 34.74, 32.92, 27.14, 24.89, 21.77, 21.53. HRMS (ESI+, m/z): C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S についての [M+H]<sup>+</sup> 計算値、485.2680; 測定値、485.2687.

【0394】

【数14】



(4 S, 5 a S, 8 S, 8 a R) - 4-イソブチル-7-メチル-8-((1 R, 8 R, 9 R, 10 R, 11 S, 12 R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)カルバモイル)オクタヒドロ-2 H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-7-イウムホルマート (FSA1508003・HCOOH) :

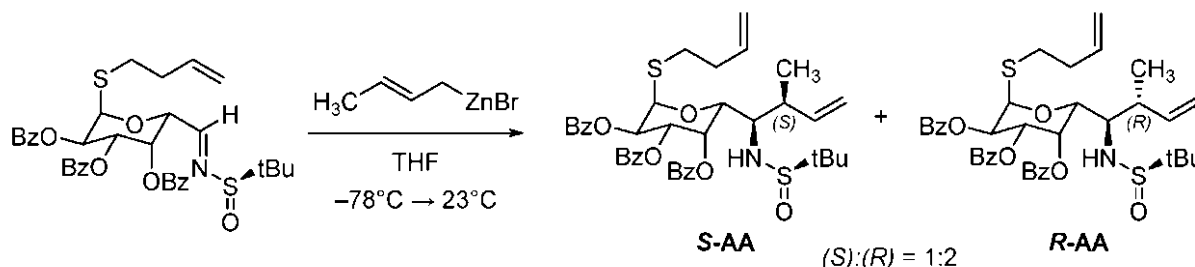
シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.4 mg、0.038 mmol、1.0 当量) を、3

7% w/w のホルムアルデヒド水溶液 (15.4 mg、0.114 mmol、50 当量) 中の FSA1507013・HCOOH (2.0 mg、0.0038 mmol、1.0 当量) の溶液に添加し、環境温度で 45 分間にわたり攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 mL) で抽出し、組み合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下における濃縮と、その後の分取 HPLC (30 分かけて 0.1% HCOOH を含む H<sub>2</sub>O 中の 5~50% MeCN) による精製は、生成物 FSA1508003・HCOOH (2.0 mg、0.0037 mmol、97% 収率) を、薄い透明フィルムとして生じた。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.30 (br s, 1H), 5.66 - 5.56 (m, 2H), 5.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.97 (m, 1H), 3.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.48 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 14.1, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 2.99 (qd, J = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 6H), 2.30 (qdd, J = 11.7, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 4H), 1.24 - 1.12 (m, 2H), 0.94 (q, J = 11.7, 11.0 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 1.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 134.78, 125.79, 90.32, 81.52, 72.95, 72.73, 71.00, 70.03, 69.23, 69.02, 59.60, 49.05, 48.09, 45.04, 41.27, 37.71, 37.12, 35.47, 34.27, 28.62, 28.55, 26.30, 23.21, 22.91. HRMS (ESI+, m/z): C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S についての [M+H]<sup>+</sup> 計算値、499.2836; 測定値、499.2834.

【0395】

【数15】



(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (ブター - 3 - エン - 1 - イルチオ) - 6 - ( (1R, 2S) - 1 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 2 - メチルブター - 3 - エン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (S-AA) および (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (ブター - 3 - エン - 1 - イルチオ) - 6 - ( (1R, 2R) - 1 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 2 - メチルブター - 3 - エン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (R-AA) :

THF (5 mL) 中に -78°C で溶解された (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (ブター - 3 - エン - 1 - イルチオ) - 6 - ( (E) - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (0.320 g、0.483 mmol、1.00 当量) の溶液に、臭化クロチル亜鉛 (Krasovskiy, A.; Knochel, P. Synthesis 2006, 890-891 に従って調製された) (THF 中 0.20 M、7.2 mL、1.44 mmol、3.00 当量) を添加し、一晩、室温まで温ませた。混合物を、酢酸エチル (10 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) でクエンチした。層を分離し、水層を、酢酸エチル (3 × 20 mL) でさらに抽出した。組み合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10~40% の酢酸エチル) を介する精製は、主要な第 1 に溶出する生成物として生成物 R-AA

(129.3 mg、0.180 mmol、収率37%)を、および微量な第2に溶出する生成物としてS-AA (64.7 mg、0.090 mmol、収率19%)を、いずれも白色の泡として生じた。

【0396】

R-AA:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 - 8.08 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.23 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.25 - 6.20 (m, 1H), 6.08 - 5.92 (m, 2H), 5.83 - 5.67 (m, 3H), 5.17 (dt,  $J = 10.5, 1.5$  Hz, 1H), 5.11 (dt,  $J = 17.3, 1.6$  Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 2H), 4.71 - 4.62 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 2.90 (pent,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.12 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.96, 165.44, 165.22, 138.72, 136.14, 133.56, 133.53, 133.16, 130.10, 130.07, 129.93, 129.72, 129.36, 129.24, 128.78, 128.56, 128.26, 116.68, 116.62, 83.97, 70.49, 69.70, 69.36, 69.10, 60.01, 57.12, 37.80, 33.88, 30.57, 23.03, 16.64. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{NO}_8\text{S}_2$  についての $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値、720.2659; 測定値、720.2655.

10

【0397】

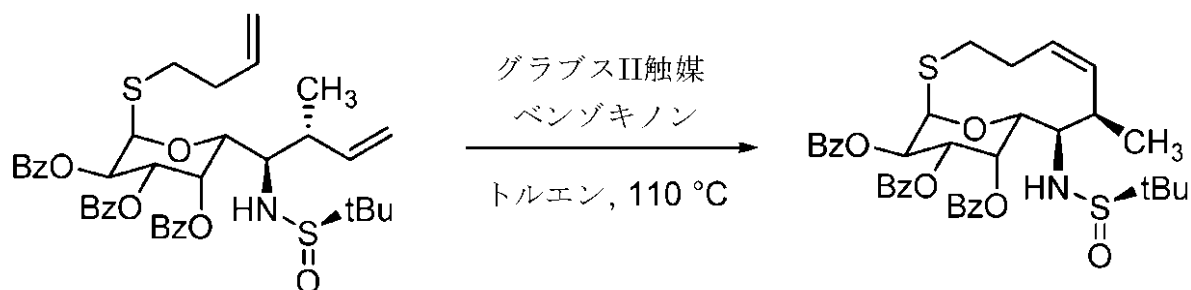
S-AA:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.20 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.04 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 5.89 - 5.71 (m, 3H), 5.67 (dd,  $J = 10.8, 3.2$  Hz, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 2H), 5.10 - 4.94 (m, 2H), 4.74 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 2.79 - 2.59 (m, 3H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 1.13 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.09 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.85, 165.44, 165.28, 140.70, 136.22, 133.73, 133.54, 133.22, 130.11, 130.07, 129.87, 129.51, 129.27, 129.24, 128.85, 128.57, 128.32, 116.70, 116.14, 83.91, 69.71, 69.13, 68.96, 68.92, 60.07, 56.82, 39.98, 33.90, 30.39, 22.94, 16.05. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{NO}_8\text{S}_2$  についての $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値、720.2659; 測定値、720.2653.

20

【0398】

30

【数16】



40

(1R, 7R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-(((R)-tert-butylthiophenyl)amino)-7-methyl-13-oxaspiro[2.7]undecan-2-one [7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイソトリベンゾアート:

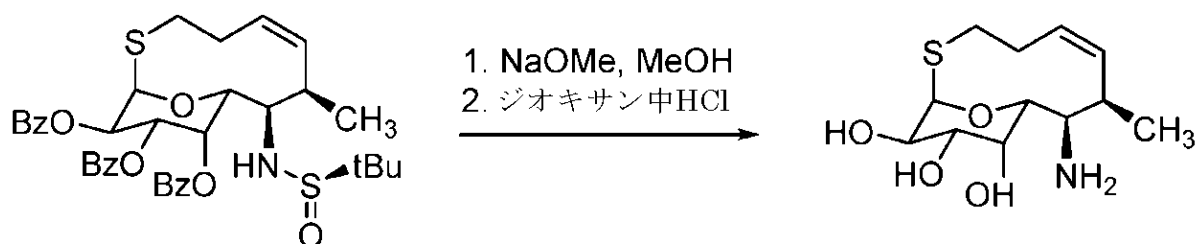
(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(ブタ-3-エン-1-イルチオ)-6-((1R, 2R)-1-(((R)-tert-butylthiophenyl)amino)-2-methylbuta-3-エン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイソトリベンゾアート (129.3 mg、0.180 mmol、1.00 当量)を、トルエン (895 mL) 中で溶解し、加熱して還流した。新たに昇華したベンゾキノン (7.8 mg、0.072 mmol、0.40 当量) およびトルエン (5 mL) 中で溶解されたグラブス

50

II 触媒 (30.6 mg、0.036 mmol、0.20 当量) を、反応混合物に添加した。還流下における 20 分間の攪拌の後、反応混合物を、DMSO (0.25 mL、3.6 mmol、20.0 当量) でクエンチし、室温まで冷却させた。反応混合物を、真空中で濃縮し、酢酸エチル (10 mL) およびブライン (10 mL) 中で再溶解し、層を分離した。水層を、酢酸エチル (3 × 10 mL) で洗浄し、組み合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 15 ~ 45 % の酢酸エチル) による精製は、生成物 (24 mg、0.0347 mmol、収率 19 %) を、明黄色のフィルムとして生じ、これは、アトロプ異性体の 74 : 26 の混合物として存在することが NMR により見出された。明確さのために、主要なアトロプ異性体に対応するピークのみが表される。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 - 8.03 (m, 2H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 3H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.21 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.04 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 5.75 - 5.61 (m, 3H), 5.52 (td,  $J$  = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 4.77 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 3.48 (ddd,  $J$  = 10.4, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 3.34 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 2.96 (qd,  $J$  = 13.5, 4.1 Hz, 1H), 2.67 (td,  $J$  = 13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.26 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.11 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.01, 165.54, 165.06, 133.55, 133.36, 133.06, 131.93, 130.86, 130.11, 130.08, 129.97, 129.87, 129.57, 129.29, 128.70, 128.60, 128.22, 85.39, 70.43, 70.33, 69.31, 68.67, 59.54, 57.49, 33.84, 32.28, 28.10, 23.12, 17.60. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{NO}_8\text{S}_2$  についての  $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値、692.2346; 測定値、692.2337. 【0399】

【数 17】



(1R, 7S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 8 - アミノ - 7 - メチル - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリオール :

MeOH 中の NaOMe (0.5 M、1.0 mL、0.5 mmol、14.4 当量) を、(1R, 7R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z) - 8 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ - 7 - メチル - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアート (24 mg、0.0347 mmol、1.00 当量) に添加し、その結果得られた溶液を、1 時間にわたり攪拌した。次いで、ジオキサン中の HCl (4.0 M、0.25 mL、1.0 mmol、28.8 当量) を混合物に添加し、その結果得られた白色の懸濁液を、1 時間にわたり攪拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、分取 HPLC (30 分かけて 0.1 %  $\text{HCOOH}$  を含む  $\text{H}_2\text{O}$  中の 5 ~ 50 % MeCN) を介して精製して、生成物 (7.3 mg、0.0265 mmol、2 段階にわたり 76 % の収率) を、明黄色のフィルムとして得た。NMR は、生成物がそのギ酸塩ではなく遊離塩基として単離されたことを示した。

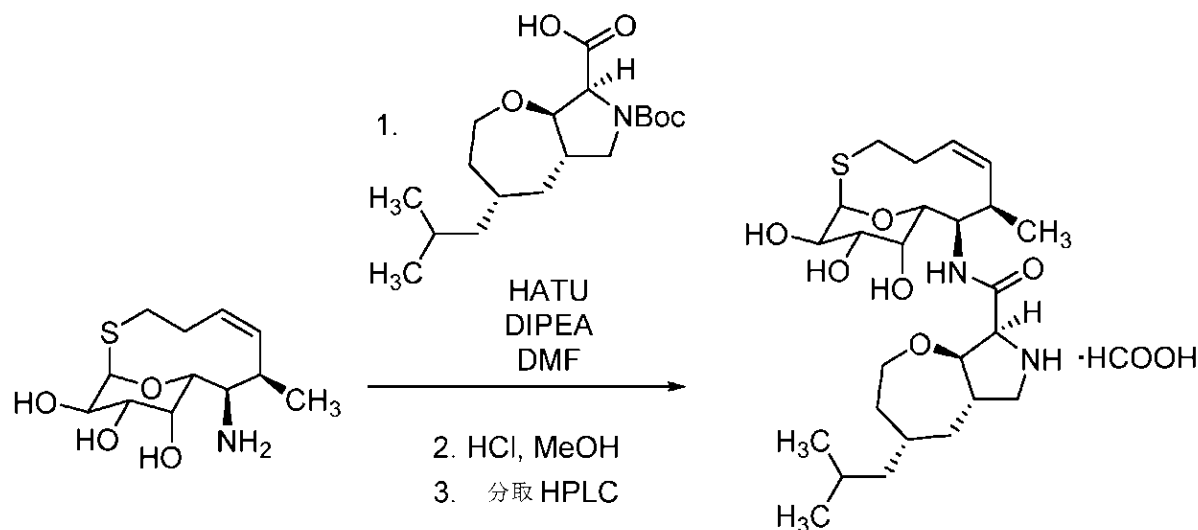
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  5.64 (td,  $J$  = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 5.47 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 5.31 (td,  $J$  = 11.1, 1.8 Hz, 1H), 4.45 (dd,  $J$  = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J$  = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.51 (dd,  $J$



= 10.4, 3.3 Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 10.2, 3.4$  Hz, 1H), 3.23 (ddd,  $J = 11.1, 7.1, 3.5$  Hz, 1H), 3.17 (ddd,  $J = 14.0, 4.1, 2.3$  Hz, 1H), 2.93 (qd,  $J = 13.2, 4.1$  Hz, 1H), 2.72 (td,  $J = 13.6, 4.5$  Hz, 1H), 2.33 - 2.12 (m, 1H), 1.16 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  134.66, 129.25, 90.23, 72.51, 70.68, 69.52, 68.78, 55.20, 33.88, 30.84, 29.06, 16.94. H RMS (ESI+,  $m/z$ ):  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$  についての  $[M+H]^+$  計算値、276.1264; 測定値、276.1263.

【0400】

【数18】



10

20

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-8-((1R, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-7-メチル-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)カルバモイル)オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-7-イウムホルマート (FSA1507066・HCOOH):

30

DMF (0.5 mL) 中で溶解された (1R, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 8-アミノ-7-メチル-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリオール (7.3 mg、0.0265 mmol、1.00 当量) に、(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 7-(tert-ブトキシカルボニル)-4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボン酸 (10.8 mg、0.032 mmol、1.20 当量)、HATU (12.0 mg、0.032 mmol、1.20 当量) および DIPEA (27.7  $\mu$ L、0.159 mmol、6.00 当量) を添加した。反応混合物を、室温で一晩 (16 時間) 攪拌した。減圧下における濃縮の後で、MeOH 中 1 M の HCl (1 mL、1.00 mmol、37.7 当量) を添加し、反応混合物を、1 時間にわたり攪拌した。減圧下における濃縮と、その後の分取 HPLC (30 分かけて 0.1% HCOOH を含む  $\text{H}_2\text{O}$  中の 5 ~ 50% MeCN) による精製は、生成物 FSA1507066・HCOOH (5.0 mg、0.0092 mmol、2 段階にわたり 35% の収率) を、薄い透明フィルムとして生じた。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.45 (br s, 1H), 5.50 (td,  $J = 11.6, 3.5$  Hz, 1H), 5.44 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 5.38 (td,  $J = 10.9, 1.7$  Hz, 1H), 4.43 - 4.20 (m, 4H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.81 (td,  $J = 11.6, 11.0, 3.7$  Hz, 1H), 3.75 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 11.3, 7.4$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 10.2, 3.4$  Hz, 1H), 3.15 (ddd,  $J = 13.9, 4.0, 2.2$  Hz, 1H), 3.06 (ddd,  $J = 10.7, 7.1, 3.3$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J = 12.6, 4.1$  Hz, 1H), 2.87 (t,  $J = 11.7$  Hz,

50

z, 1H), 2.69 (td,  $J = 13.6, 4.6$  Hz, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.00 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 1.90 - 1.58 (m, 4H), 1.19 (td,  $J = 6.8, 3.5$  Hz, 2H), 1.03 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.02 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  169.22, 168.65, 132.52, 132.20, 90.19, 80.95, 72.91, 72.14, 70.01, 69.50, 69.11, 62.27, 53.96, 49.50, 48.13, 43.67, 37.31, 36.43, 36.06, 34.11, 32.54, 29.03, 26.29, 23.17, 22.93, 17.45. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  についての  $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値、499.2836; 測定値、499.2834.

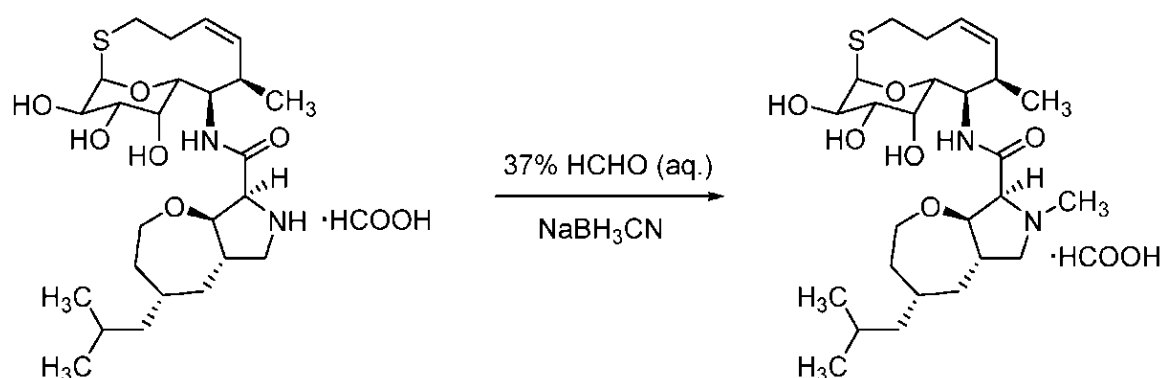
【0401】

FSA1507066・HCOOHは、単一のジアステレオマーとして調製され、単離された。C-7メチル基が、R立体中心として割り当てられた。その上、当業者は、本明細書において記載される合成経路により、C-7メチル基においてRまたはS立体中心を有する化合物を得ることができることを認識するであろう。

10

【0402】

【数19】



20

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-7-メチル-8-((1R, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-7-メチル-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)カルバモイル)オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-7-イウムホルマート (FSA1508001・HCOOH) :

30

シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.4 mg、0.038 mmol、10当量) を、37% w/w のホルムアルデヒド水溶液 (15.4 mg、0.114 mmol、50当量) 中の FSA1507066・HCOOH (2.1 mg、0.0038 mmol、1.0当量) に添加し、環境温度で45分間にわたり攪拌した。反応混合物を、炭酸ナトリウム飽和水溶液 (10 mL) でクエンチし、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×20 mL) で抽出し、組み合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下における濃縮と、その後の分取 HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含む $\text{H}_2\text{O}$ 中の5~50% MeCN) による精製は、生成物 FSA1508001・HCOOH (1.9 mg、0.0034 mmol、収率89%) を、薄い透明フィルムとして生じた。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.29 (br s, 1H), 5.52 (td,  $J = 11.6, 3.5$  Hz, 1H), 5.45 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 5.34 (td,  $J = 11.0, 1.9$  Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 11.0, 7.2$  Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 4.02 (dd,  $J = 10.2, 5.9$  Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.85 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 3.41 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 1H), 3.16 (ddd,  $J = 14.1, 4.2, 2.3$  Hz, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.97 (qd,  $J = 13.1, 4.1$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 13.7, 4.6$  Hz, 1H), 2.68 - 2.54 (m, f4H), 2.30 (dtt,  $J = 11.9, 5.9, 2.6$  Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.97 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 4H), 1.19 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.97

50

- 0.90 (m, 1H), 0.894 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.887 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  170.31, 166.89, 132.54, 132.22, 90.18, 81.54, 73.25, 72.88, 72.37, 70.06, 69.39, 68.85, 59.71, 53.49, 48.11, 45.13, 41.51, 37.73, 37.22, 35.36, 34.07, 32.26, 29.07, 26.29, 23.22, 22.91, 17.54. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  についての  $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値、513.2993; 測定値、513.2992.

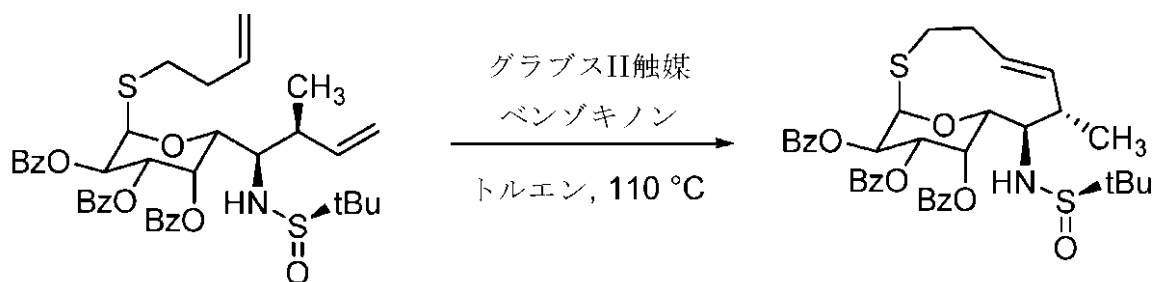
【0403】

FSA1508001・ $\text{HCOOH}$ は、単一のジアステレオマーとして調製され、単離された。C-7メチル基が、R立体中心として割り当てられた。その上、当業者は、本明細書において記載される合成経路により、C-7メチル基においてRまたはS立体中心を有する化合物を得ることができることを認識するであろう。

10

【0404】

【数20】



20

(1R, 7S, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, E)-8-((R)-tert-butylsulfonamido)-7-methyl-13-oxaspiro[7.3.1]trideca-5-en-10, 11, 12-triisobutylbenzoate:

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(but-3-en-1-ylthio)-6-((1R, 2S)-1-((R)-tert-butylsulfonamido)-2-methylbut-3-en-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3, 4, 5-triisobutylbenzoate (64.7 mg, 0.090 mmol, 1.00 equiv) を、トルエン (445 mL) 中で溶解し、溶液を、加熱して還流した。新たに昇華したベンゾキノン (3.9 mg, 0.036 mmol, 0.40 equiv) およびトルエン (5 mL) 中で溶解されたグラブスII触媒 (15.3 mg, 0.018 mmol, 0.20 equiv) を、反応混合物に添加した。還流下における20分間の攪拌の後、反応混合物を、DMSO (0.25 mL, 3.6 mmol, 40.0 equiv) でクエンチし、室温まで冷却させた。反応混合物を、真空中で濃縮し、酢酸エチル (5 mL) およびブライン (5 mL) 中で再溶解し、層を分離した。水層を酢酸エチル (3×5 mL) で洗浄し、組み合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中15~45%の酢酸エチル) による精製は、生成物 (4 mg, 0.0058 mmol, 6%の収率) を、明黄色のフィルムとして生じた。生成物は、NMRにより、アトロプ異性体の66:34の混合物として存在することが見出された明確さのために、主要なアトロプ異性体に対応するピークのみが表される。

30

40

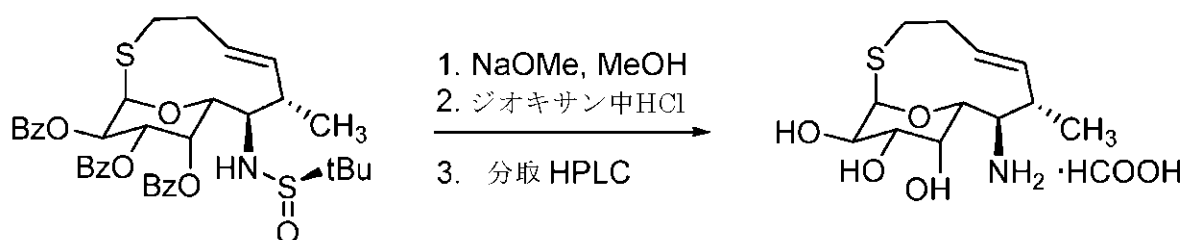
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 - 8.03 (m, 2H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.09 - 5.96 (m, 2H), 5.78 - 5.56 (m, 3H), 5.31 (t,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 4.87 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.34 - 3.18 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.68 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.43 (t,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 2.10 (q,  $J = 13.5, 12.5$  Hz, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.26 (d,  $J = 9.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.19, 165.94, 165.53, 133.71, 133.55, 133.28, 133.07, 131.90, 130.14, 130.11, 130.0

50

6, 129.97, 129.82, 129.26, 128.79, 128.60, 128.36, 88.29, 70.34, 69.82, 69.50, 69.45, 57.38, 56.61, 38.20, 37.95, 35.69, 22.89, 18.94. HRMS (ESI+, m/z):  $C_{37}H_{41}NO_8S_2$  についての  $[M+H]^+$  計算値、692.2346; 測定値、692.2338.

【0405】

【数21】



10

(1R, 7S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 7 - メチル - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - アミニウムホルマート:

MeOH中のNaOMe (0.5M、1.0mL、0.5mmol、86.2当量) を、(1R, 7S, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, E) - 8 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ - 7 - メチル - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアート (4mg、0.0058mmol、1.00当量) に添加し、その結果得られた溶液を、1時間にわたり攪拌した。次いで、ジオキサン中のHCl (4.0M、0.25mL、1.0mmol、172.4当量) を混合物に添加し、その結果得られた白色の懸濁液を、1時間にわたり攪拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の5~50% MeCN) を介して精製して、生成物 (1.5mg、0.0047mmol、2段階にわたり80%の収率) を、淡黄色のフィルムとして得た。

20

生成物は、NMRにより、アトロプ異性体の54:46の混合物として存在することが見出され、これは、Huらにより報告された方法により検証された (Hu, D. X.; Grice, P.; Ley, S. V. J. Org. Chem. 2012, 77, 5198-5202)。明確さのために、主要なアトロプ異性体に対応するピークのみが表される。

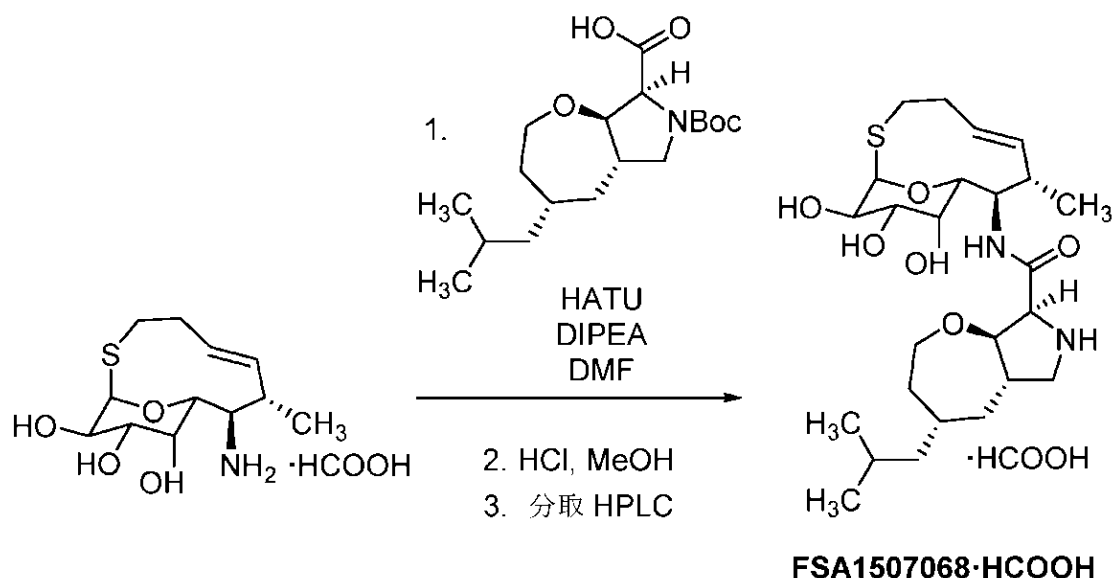
30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 15.8, 9.6 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.57 - 2.34 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD) δ 167.92, 135.36, 131.44, 89.91, 71.68, 70.38, 70.23, 69.63, 57.26, 43.88, 36.06, 29.03, 18.09. HRMS (ESI+, m/z):  $C_{12}H_{21}NO_4S$  についての  $[M+H]^+$  計算値、276.1264; 測定値、276.1264.

40

【0406】

【数22】



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 7S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-7-メチル-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1507068·HCOOH) :

20

DMF (0.1 mL) 中で溶解された ((1R, 7S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-7-メチル-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-アミニウムホルマート (1.5 mg、0.0047 mmol、1.00 当量) に、(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 7-(tert-ブトキシカルボニル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボン酸 (1.9 mg、0.0056 mmol、1.20 当量)、HATU (2.1 mg、0.0056 mmol、1.20 当量) および DIPEA (5.9  $\mu$ L、0.0336 mmol、6.00 当量) を添加した。反応混合物を、室温で一晩 (16 時間) 攪拌した。減圧下における濃縮の後で、MeOH 中 1 M の HCl (0.5 mL、0.50 mmol、106 当量) を添加し、反応混合物を、1 時間にわたり攪拌した。減圧下における濃縮と、その後の分取 HPLC (30 分かけて 0.1% HCOOH を含む H<sub>2</sub>O 中の 5~50% MeCN) による精製は、生成物 FSA1507068·HCOOH (0.737 mg、0.00135 mmol、2 段階にわたり 29% の収率) を、薄い透明フィルムとして生じた。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.38 (s, 1H), 5.40 - 5.26 (m, 2H), 5.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 3H), 4.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 11.3, 7.4 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 3.21 (dt, J = 14.6, 3.5 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.71 - 2.47 (m, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.85 - 1.57 (m, 4H), 1.31 - 1.11 (m, 2H), 1.03 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  168.17, 168.09, 136.37, 131.08, 93.81, 80.95, 72.81, 71.80, 70.59, 69.95, 69.05, 62.51, 52.01, 49.59, 48.11, 43.57, 40.93, 37.86, 37.28, 36.49, 36.20, 36.02, 26.29, 23.16, 22.93, 16.73. HRMS (ESI+, m/z): C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S についての [M+H]<sup>+</sup> 計算値、499.2836; 測定値、499.2836.

40

[0407]

FSA1507068·HCOOH は、単一のジアステレオマーとして調製され、単離された。

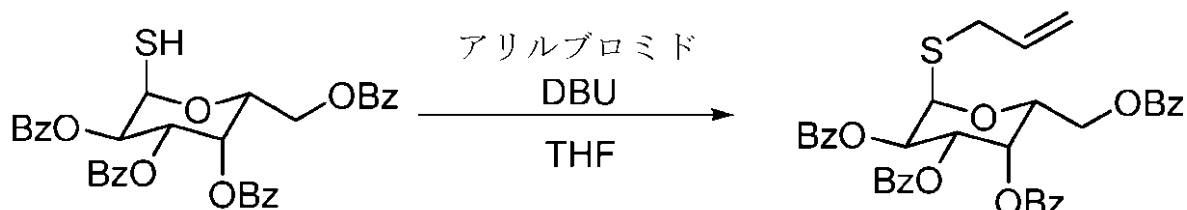
50

C-7メチル基が、S立体中心として割り当てられた。その上、当業者は、本明細書において記載される合成経路により、C-7メチル基においてRまたはS立体中心を有する化合物を得ることができることを認識するであろう。

【0408】

FSA1503054、FSA1503055、FSA1503058の合成

【数23】



10

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (アリルチオ) - 6 - ( (ベンゾイルオキシ)メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート:

蒸留THF (60 mL) 中で溶解された (2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ( (ベンゾイルオキシ)メチル) - 6 - メルカプトテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (10.0 g、16.3 mmol、1.0 当量) の溶液に、臭化アリル (2.12 mL、24.5 mmol、1.5 当量) を添加した。溶液を 0℃ まで冷却し、DBU (3.65 mL、24.5 mmol、1.5 当量) を添加すると、すぐに白色の沈殿の形成がもたらされた。反応混合物を、10 分間にわたり攪拌し、減圧下において濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 ~ 20 % の酢酸エチル) による精製は、生成物 (6.38 g、9.78 mmol、60 % の収率) を、白色の泡として生じた。

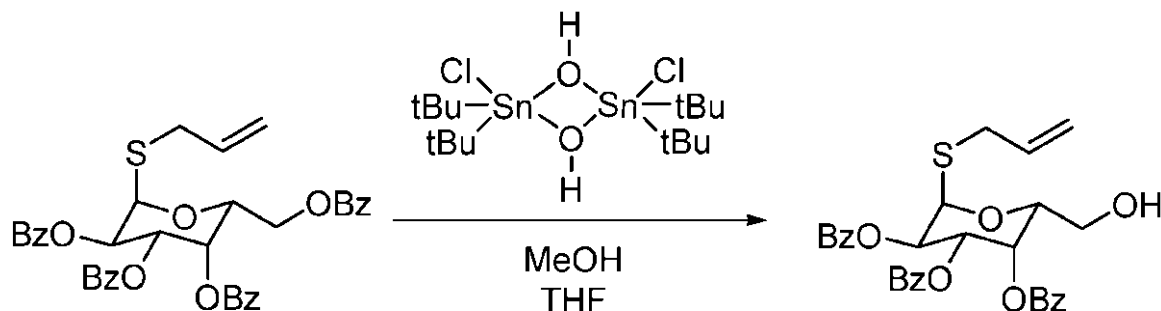
20

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 - 8.06 (m, 2H), 8.06 - 8.01 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.80 - 7.77 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.06 - 6.03 (m, 1H), 5.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.96 - 5.84 (m, 2H), 5.72 (dddd, J = 16.9, 9.9, 8.6, 5.6 Hz, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 2H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 11.5, 7.3 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 13.6, 8.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 13.7, 5.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.14, 165.71, 165.68, 165.55, 133.75, 133.61, 133.40, 133.36, 132.73, 130.11, 130.06, 129.86, 129.85, 129.63, 129.24, 129.17, 129.14, 128.79, 128.61, 128.60, 128.41, 118.45, 81.21, 69.32, 69.18, 68.81, 67.54, 62.76, 32.15. HRMS (ESI+, m/z): C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub>S についての [M+H]<sup>+</sup> 計算値、653.1840; 測定値、653.1832.

30

【0409】

【数24】



40

50

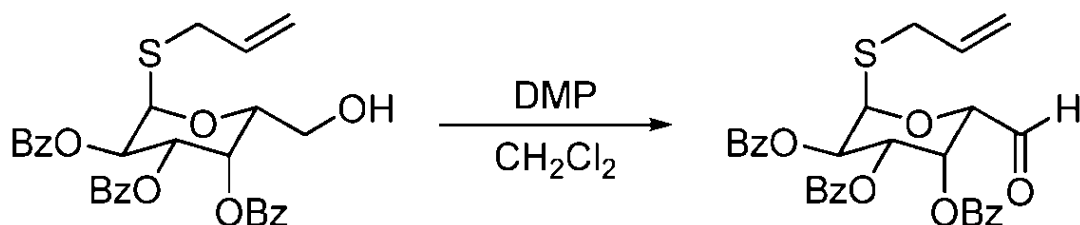
(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (アリルチオ) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート :

無水MeOH (20 mL) および無水THF (6 mL) の混合物中で溶解された (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (アリルチオ) - 6 - ( (ベンゾイルオキシ) メチル ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (2.00 g、3.06 mmol、1.0 当量) に、ジクロロテトラキス (1, 1 - ジメチルエチル) ジーμ - ヒドロキシニズ (0.30 g、0.521 mmol、0.17 当量) を添加した。反応混合物を、65℃で一晩 (16時間) 攪拌し、減圧下において濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中10~25%の酢酸エチル) による精製が、生成物 (1.37 g、2.50 mmol、82%の収率) を、白色の泡として生じた。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 - 8.09 (m, 2H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.57 - 7.35 (m, 6H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 5.99 - 5.84 (m, 4H), 5.77 (dddd,  $J = 16.9, 9.9, 8.4, 5.8$  Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J = 17.0, 1.4$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 9.9, 1.5$  Hz, 1H), 4.75 (td,  $J = 6.6, 1.2$  Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.29 (ddt,  $J = 13.8, 8.5, 1.0$  Hz, 1H), 3.19 (ddt,  $J = 13.8, 5.9, 1.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.81, 165.79, 165.49, 133.93, 133.62, 133.40, 133.12, 130.17, 130.06, 129.82, 129.16, 129.15, 129.02, 128.82, 128.62, 128.44, 118.27, 81.53, 69.91, 69.79, 69.39, 69.03, 60.93, 32.46. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{S}$  についての  $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値、549.1578; 測定値、549.1570.

【0410】

【数25】



(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (アリルチオ) - 6 - ホルミルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート :

ジクロロメタン (15 mL) 中で溶解した (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (アリルチオ) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (1.37 g、2.50 mmol、1.00 当量) の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (1.59 g、3.75 mmol、1.50 当量) を添加し、その結果得られた白色の懸濁液を、1時間にわたり攪拌した。反応混合物を、ジエチルエーテル (60 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (22.5 mL) で処置し、続いてチオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 wt%, 22.5 mL) で処置した。その結果得られた二層の混合物を、23℃で1時間にわたり激しく攪拌し、層を分離させた。水層を、ジエチルエーテル (3×10 mL) で抽出し、組み合わせた有機抽出物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (22.5 mL) およびブライン (22.5 mL) で連続的に洗浄した。有機溶液を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物 (1.37 g、2.49 mmol、100%の収率) を、白色の泡として得、これを、さらなる精製なしで、これに続くスルフィニミン縮合のために使用した。

【0411】

【数26】

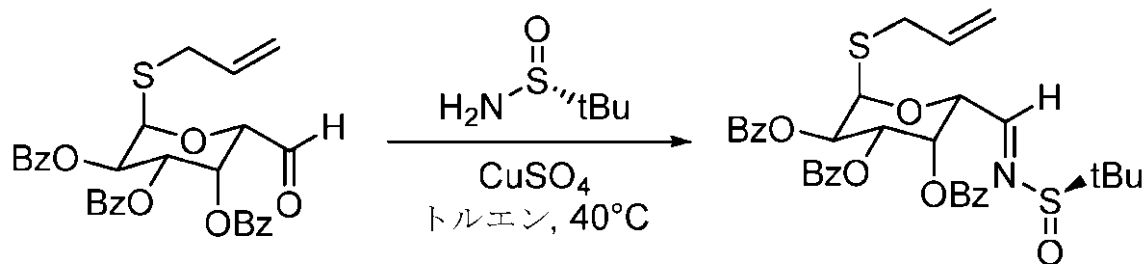
10

20

30

40

50



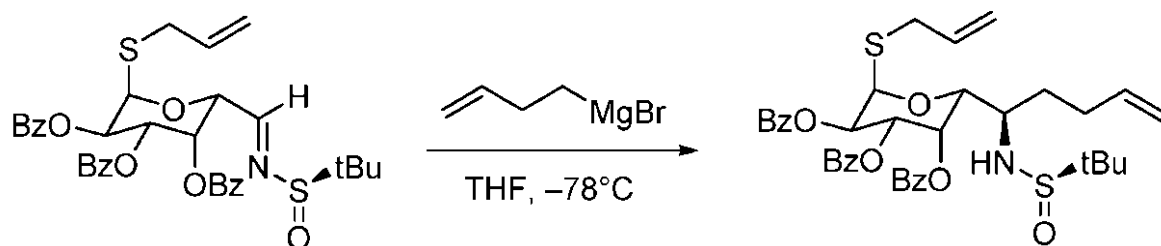
(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (アリルチオ) - 6 - ( (E) - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート :

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (アリルチオ) - 6 - ホルミルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (1.37 g、2.49 mmol、1.00 当量)、(R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィニルアミド (604 mg、4.98 mmol、2.00 当量) および無水硫酸銅 (II) (596 mg、3.74 mmol、1.50 当量) の混合物に、無水トルエン (8 mL) を添加した。その結果得られた白色の懸濁液を、40℃まで加熱し、16 時間にわたり攪拌したところ、その間に、懸濁液は、ジェイドグリーンに変化した。反応混合物を、環境温度まで冷却させ、洗浄しながらセライトを通して濾過し、洗浄した (3 × 15 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。組み合わせた有機抽出物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 ~ 50 % の酢酸エチル) により精製して、生成物 (1.05 g、1.62 mmol、65 % の収率) を、白色の泡として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 4H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 5H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.32 (dd, J = 3.1, 1.5 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 5.74 (dddd, J = 16.8, 9.8, 8.5, 5.7 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 17.0, 1.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 13.8, 8.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 13.8, 5.8 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.58, 165.51, 165.37, 133.66, 133.61, 133.32, 132.45, 129.99, 129.95, 129.80, 129.19, 129.03, 128.99, 128.66, 128.57, 128.34, 118.83, 81.81, 71.47, 69.49, 69.40, 68.34, 57.15, 32.46, 22.14. HRMS (ESI+, m/z): C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> についての [M+H]<sup>+</sup> 計算値、650.1877; 測定値、650.1867.

【0412】

【数27】



(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (アリルチオ) - 6 - ( (R) - 1 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) ペンター - 4 - エン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート :

- 78℃でTHF (3 mL) 中で溶解された (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 -

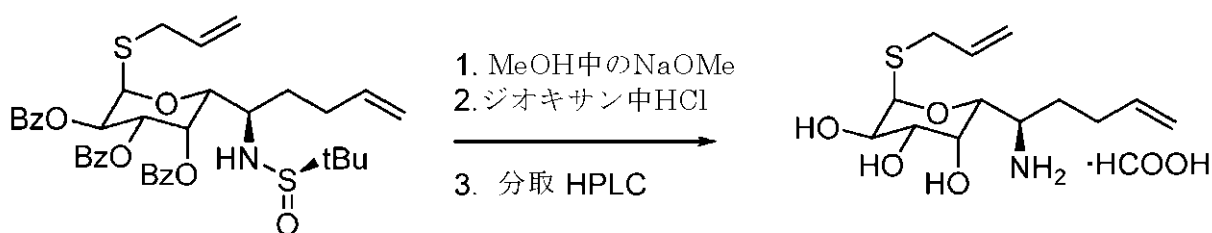


(アリルチオ) - 6 - ( (E) - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (0.200 g、0.309 mmol、1.00 当量) の溶液に、ブテニルマグネシウムブロミド (Wolleb, H.; Ogawa, S.; Schneider, M.; Shemet, A.; Muri, J.; Kopf, M.; Carreira, E. M. Org. Lett. 2018, 20, 10, 3014-3016に従って調製された) (THF中0.22 M、1.68 mL、0.370 mmol、1.20 当量) を添加し、-78 °Cで1時間にわたり攪拌した。混合物を、酢酸エチル (10 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) でクエンチした。層を分離し、水層を酢酸エチル (3 × 15 mL) でさらに抽出した。組み合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中10~40 %の酢酸エチル) による精製は、生成物 (0.188 g、0.266 mmol、86 %の収率) を、白色の泡として生じた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 - 8.04 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 5.82 - 5.66 (m, 3H), 5.20 (dd, J = 17.0, 1.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.04 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (dq, J = 10.1, 1.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 13.7, 8.4 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 2.35 (ddt, J = 14.6, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.83 (m, 2H), 1.19 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.78, 165.74, 165.49, 137.73, 133.81, 133.59, 133.31, 132.67, 130.11, 130.04, 129.80, 129.27, 129.17, 129.17, 128.83, 128.60, 128.38, 118.69, 115.54, 81.68, 70.47, 69.88, 68.91, 68.72, 56.33, 54.75, 32.58, 30.51, 29.76, 22.74. HRMS (ESI+, m/z): C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> についての[M+H]<sup>+</sup>計算値、706.2503; 測定値、706.2500.

【0413】

【数28】



(R) - 1 - ( (2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (アリルチオ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) ペンタ - 4 - エン - 1 - アミニウムホルマート:

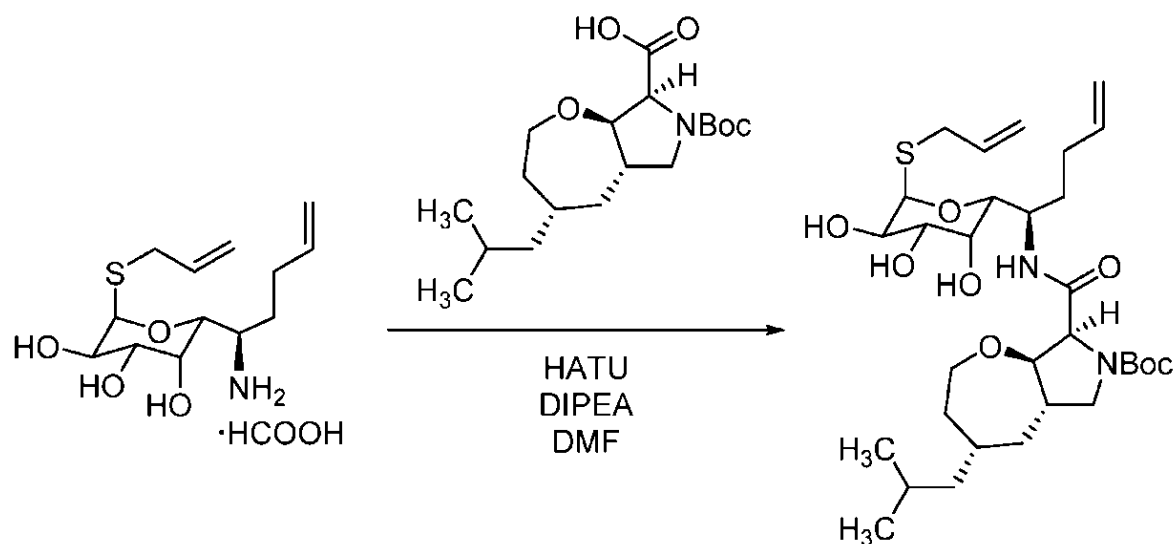
MeOH中のNaOMe (0.5 M、4.0 mL、2.0 mmol、14.1 当量) を、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (アリルチオ) - 6 - ( (R) - 1 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) ペンタ - 4 - エン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (100 mg、0.142 mmol、1.00 当量) に添加し、その結果得られた溶液を、1時間にわたり攪拌した。次いで、ジオキサン中のHCl (4.0 M、1.00 mL、4.0 mmol、28.2 当量) を、混合物に添加し、その結果得られた白色の懸濁液を、1時間にわたり攪拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、分取HPLC (30分かけて0.1 % HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の5~50 % MeCN) を介して精製して、生成物 (35 mg、0.104 mmol、2段階にわたり73 %の収率) を、淡黄色のフィルムとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.46 (br s, 1H), 5.93 - 5.78 (m, 2H), 5.43 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.24 - 5.03 (m, 4H), 4.30 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.63 (dd,  $J$  = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 3.43 (td,  $J$  = 7.1, 4.7 Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J$  = 13.9, 8.1 Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J$  = 13.8, 6.3 Hz, 1H), 2.35 - 2.16 (m,  $J$  = 6.8, 6.4 Hz, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  169.28, 137.74, 135.32, 117.73, 116.76, 86.74, 71.55, 70.47, 68.91, 68.70, 54.16, 33.36, 30.63, 29.50. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ についての $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値、290.1421; 測定値、290.1423.

【0414】

【数29】

10



20

tert-ブチル(4S, 5aS, 8S, 8aR)-8-(((R)-1-((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-6-(アリルチオ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ペンタ-4-エン-1-イル)カルバモイル)-4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-7-カルボキシレート

30

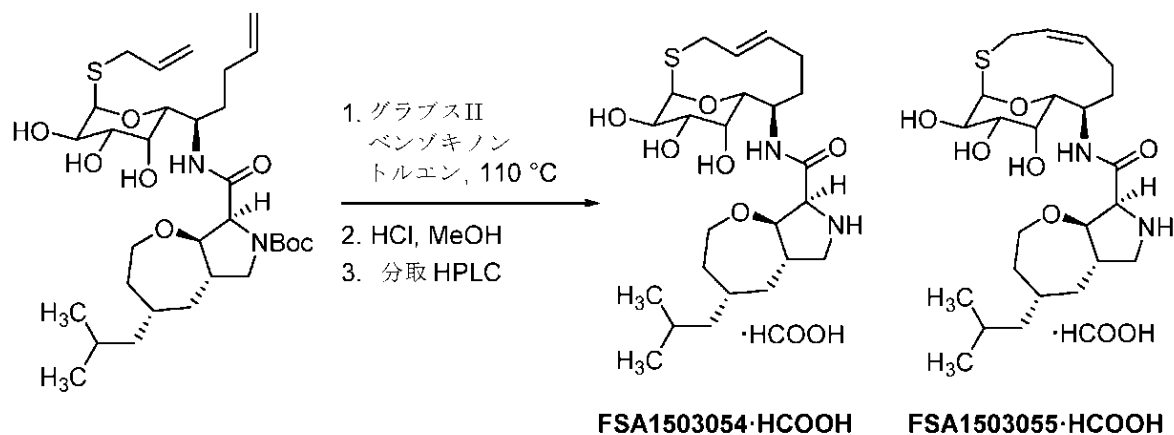
DMF (2.5 mL) 中で溶解された (R)-1-((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-6-(アリルチオ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ペンタ-4-エン-1-アミニウムホルマート (35 mg、0.104 mmol、1.00 当量) に、(4S, 5aS, 8S, 8aR)-7-(tert-ブトキシカルボニル)-4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-8-カルボン酸 (42.1 mg、0.125 mmol、1.20 当量)、HATU (46.8 mg、0.125 mmol、1.20 当量) および DIPEA (108  $\mu$ L、0.624 mmol、6.00 当量) を添加した。反応混合物を、室温で一晩 (16 時間) 攪拌し、真空中で濃縮し、酢酸エチル (25 mL) 中で再溶解し、1:1 のブライン: 飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (25 mL) で洗浄した。有機抽出物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、生成物 (41 mg、0.0669 mmol、64% の収率) を、黄色の油として得、これを、さらなる精製なしで、これに続くオレフィンメタセシスにおいて使用した。

40

【0415】

【数30】

50



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-4-エン-8-イル)オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1503054·HCOOH) および (4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-4-エン-8-イル)オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1503055·HCOOH) :

20

tert-ブチル(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 8 - ((R) - 1 - ((2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (アリルチオ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ペント-4-エン-1-イル)カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-7-カルボキシラート (41mg、0.0669mmol、1.00当量)を、トルエン(330mL)中で溶解し、加熱して還流した。新たに昇華したベンゾキノン(2.9mg、0.026mmol、0.40当量)およびトルエン(5mL)中で溶解されたグラブスII触媒(11.3mg、0.013mmol、0.20当量)を、反応混合物に添加した。還流下における20分間の攪拌の後、反応混合物を、DMSO(0.236mL、3.35mmol、50当量)でクエンチし、室温まで冷却させた。反応混合物を、真空中で濃縮し、酢酸エチル(10mL)およびブライン(10mL)中で再溶解し、層を分離した。水層を、酢酸エチル(3×10mL)で洗浄し、組み合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。

30

減圧下における濃縮の後で、MeOH中1MのHCl(1mL、1.00mmol、25.6当量)を添加し、反応混合物を、1時間にわたり攪拌した。減圧下における濃縮と、その後の分取HPLC(30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の5~50% MeCN)による精製は、微量な生成物として生成物FSA1503054·HCOOH(0.731mg、0.00138mmol、3段階にわたり1.3%の収率)を、主要な生成物としてFSA1503055·HCOOH(0.932mg、0.00176mmol、3段階にわたり1.7%の収率)を、いずれも薄い透明フィルムとして生じた。加えて、混合画分(0.666mg、0.00126mmol、3段階にわたり1.2%の収率)もまた得られ、これに続くオレフィン還元において使用された。

40

【0416】

FSA1503054·HCOOH: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (br s, 1H), δ 5.78 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.54 - 5.32 (m, 2H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 4.32 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 11.2, 7.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.16

50

(d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 2.85 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.60 (m, 6H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $C_{24}H_{40}N_2O_6S$ についての $[M+H]^+$ 計算値、485.2680; 測定値、485.2682.

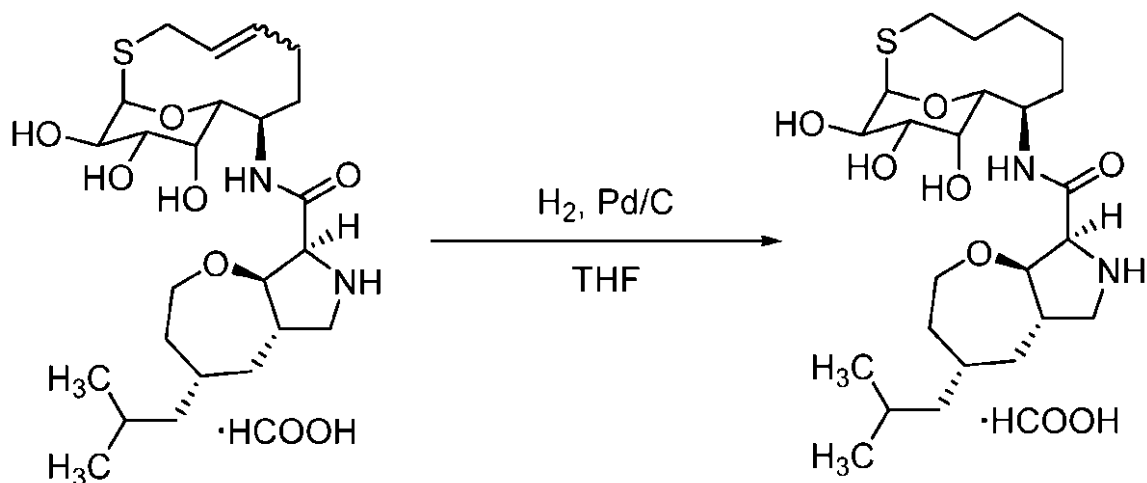
【0417】

FSA1503055 · HCOOH:  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.41 (br s, 1H), 5.56 (br s, 2H), 5.46 (q,  $J = 9.8, 9.3$  Hz, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 4H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.88 (br s, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.70 (dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 1.95 (m, 3H), 1.81 - 1.57 (m, 5H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 1.02 - 0.91 (m, 1H), 0.90 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $C_{24}H_{40}N_2O_6S$ についての $[M+H]^+$ 計算値、485.2680; 測定値、485.2684.

10

【0418】

【数31】



20

FSA1503058 · HCOOH

30

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカン-8-イル)オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1503058 · HCOOH):

FSA1503054 · HCOOHおよびFSA1503055 · HCOOHの混合物 (0.666 mg、1.26  $\mu$ mol、1.00当量)に、THF (1 mL)を添加し、攪拌しながらアルゴンをスパージ (sparge) した。スパージしながら、10 wt%のPd/C (1 mg、0.94  $\mu$ mol、0.75当量)を、混合物に添加した。スパージニードルを取り外し、水素バルーンに接続されたニードルに置き換えた。溶液に、水素ガスを5分間にわたりスパージし、次いで、ニードルを溶液の上に持ち上げて、溶液を5時間にわたり攪拌した。Pd/Cを、シリンジフィルターを用いて濾過除去し、濾液を、真空中で濃縮した。分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含む $H_2O$ 中の5~50% MeCN) による精製は、生成物FSA1503058 · HCOOH (0.577 mg、1.08  $\mu$ mol、収率86%)を、薄い透明フィルムとして生じた。

40

$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.49 (br s, 1H), 5.52 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 2H), 4.28 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J = 10.1, 5.9$  Hz, 1H), 3.97 (dt,  $J = 12.7, 3.6$  Hz, 1H), 3.80 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.55 (dd,  $J = 10.1, 3.3$  Hz, 1H), 3.52

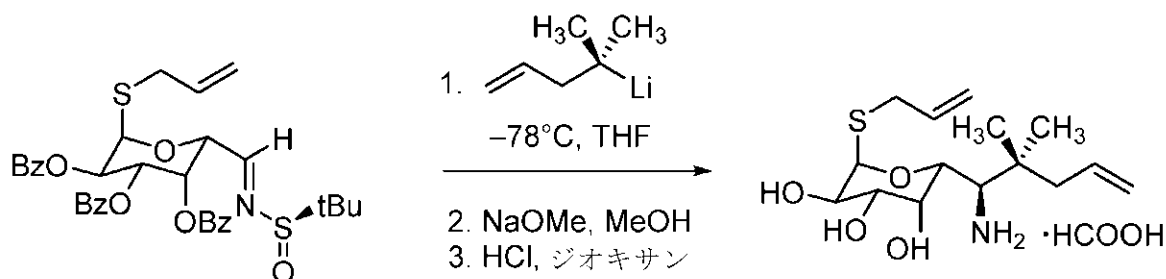
50

- 3.47 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.76 (t,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 2.46 (td,  $J = 13.7, 4.5$  Hz, 1H), 2.24 (dtd,  $J = 11.7, 9.8, 8.5, 2.9$  Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.51 (m, 6H), 1.48 - 1.33 (m, 2H), 1.25 - 1.10 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $C_{24}H_{42}N_2O_6S$ についての $[M+H]^+$ 計算値、487.2836; 測定値、487.2841.

【0419】

FSA1504066A、FSA1504066B、およびFSA1504068の合成

【数32】



10

(R)-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-(アリルチオ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2,2-ジメチルペント-4-エン-1-アミニウムホルマート:

20

-78℃でTHF (1 mL) 中で溶解された(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(アリルチオ)-6-((E)-((R)-tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリベンゾアート (0.100 g、0.154 mmol、1.00 当量) の溶液を、(2-メチルペント-4-エン-2-イル) リチウム (Mudryk, B.; Cohen, T. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 3855-3865.に従って調製された) (THF 中 0.15 M、3.08 mL、0.462 mmol、3.00 当量) に、-78℃で添加した。反応を、0℃まで温まらせ、2時間にわたり攪拌した。溶液を室温まで温まらせ、MeOH 中 0.5 M の NaOMe (2 mL、1.00 mmol、6.49 当量) を添加した。1時間にわたり攪拌した後、1,4-ジオキサン中 4 M の HCl (0.5 mL、2.0 mmol、12.99 当量) を添加し、その結果得られた白色の懸濁液を、1時間にわたり攪拌した。反応混合物を減圧下において濃縮し、分取 HPLC (30 分かけて 0.1% HCOOH を含む  $H_2O$  中の 5~50% MeCN) を介して精製して、生成物 (16 mg、0.044 mmol、3 段階にわたり 29% の収率) を、黄色の油として得た。

30

$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.52 (br s, 1H), 5.97 - 5.77 (m, 2H), 5.42 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.30 - 5.09 (m, 4H), 4.47 (dd,  $J = 3.9, 1.5$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 3.3, 1.6$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 10.1, 5.6$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 10.1, 3.3$  Hz, 1H), 3.24 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

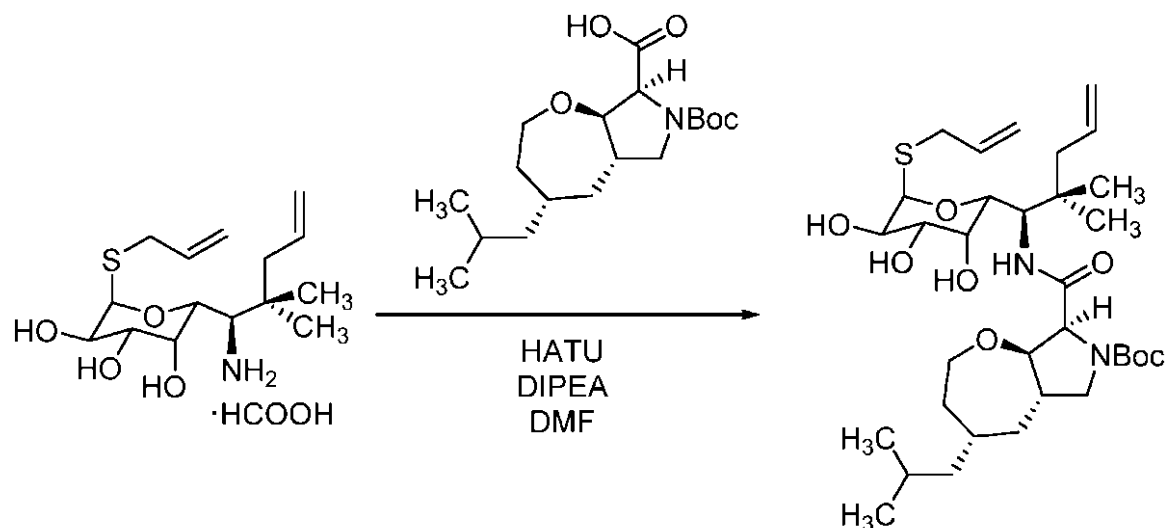
40

$^{13}C$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  169.95, 135.35, 134.28, 119.90, 117.78, 87.04, 72.17, 71.52, 68.74, 67.87, 62.77, 45.39, 36.51, 33.63, 24.85, 23.44. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $C_{15}H_{27}NO_4S$ についての $[M+H]^+$ 計算値、318.1734; 測定値、318.1738.

【0420】

【数33】

50



10

20

30

40

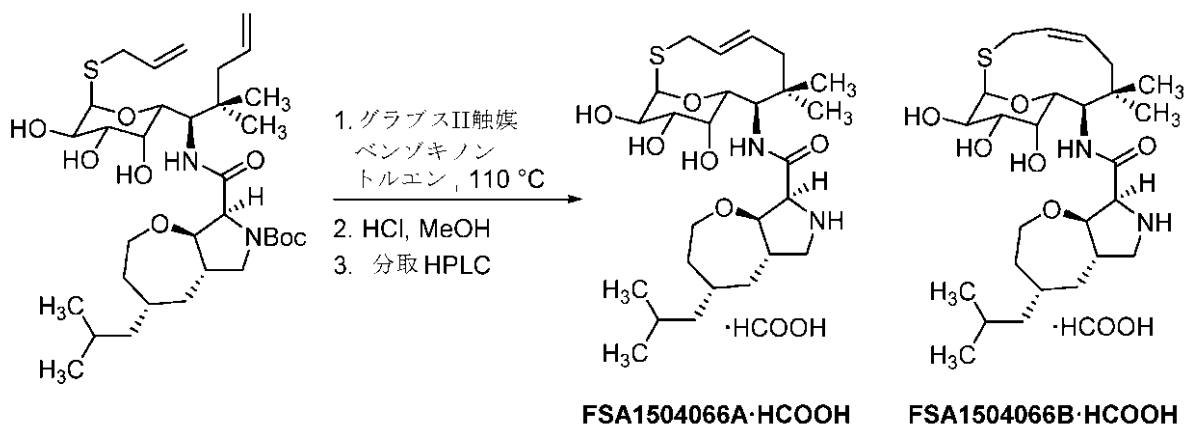
50

tert-ブチル (4S, 5aS, 8S, 8aR) - 8 - ( ( (R) - 1 - ( (2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (アリルチオ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 2, 2-ジメチルペント-4-エン-1-イル) カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-7-カルボキシレート:

DMF (1.0 mL) 中で溶解された (R) - 1 - ( (2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (アリルチオ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 2, 2-ジメチルペント-4-エン-1-アミニウムホルマート (16 mg、0.044 mmol、1.00 当量) に、(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-8-カルボン酸 (17.8 mg、0.053 mmol、1.20 当量)、HATU (19.8 mg、0.053 mmol、1.20 当量) および DIPEA (45.7  $\mu$ L、0.264 mmol、6.00 当量) を添加した。反応混合物を、室温で一晩 (16 時間) 攪拌し、真空中で濃縮し、酢酸エチル (10 mL) 中で再溶解し、1:1 のブライン: 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機抽出物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、生成物 (25 mg、0.039 mmol、89% の収率) を、黄色の油として得、これを、さらなる精製なしで、これに続くオレフィンメタセシスにおいて使用した。

【0421】

【数34】



FSA1504066A-HCOOH

FSA1504066B-HCOOH

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N - ( (1R, 8R, 9R, 10R

， 11 S， 12 R， E） - 10， 11， 12 - トリヒドロキシ - 7， 7 - ジメチル - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7. 3. 1] トリデカ - 4 - エン - 8 - イル） オクタヒドロ - 2 H - オキセピノ [2， 3 - c] ピロール - 8 - カルボキサミドギ酸塩（FSA1504066A・HCOOH） および（4 S， 5 a S， 8 S， 8 a R） - 4 - イソブチル - N - （（1 R， 8 R， 9 R， 10 R， 11 S， 12 R， Z） - 10， 11， 12 - トリヒドロキシ - 7， 7 - ジメチル - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7. 3. 1] トリデカ - 4 - エン - 8 - イル） オクタヒドロ - 2 H - オキセピノ [2， 3 - c] ピロール - 8 - カルボキサミドギ酸塩（FSA1504066B・HCOOH）：

tert-ブチル（4 S， 5 a S， 8 S， 8 a R） - 8 - （（（R） - 1 - （（2 R， 3 R， 4 S， 5 R， 6 R） - 6 - （アリルチオ） - 3， 4， 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル） - 2， 2 - ジメチルペント - 4 - エン - 1 - イル）カルバモイル） - 4 - イソブチルオクタヒドロ - 7 H - オキセピノ [2， 3 - c] ピロール - 7 - カルボキシラート（25 mg、0.039 mmol、1.00 当量）を、トルエン（190 mL）中で溶解し、加熱して還流した。新たに昇華したベンゾキノ（1.7 mg、0.015 mmol、0.40 当量）およびトルエン（5 mL）中で溶解されたグラブス II 触媒（6.6 mg、0.0078 mmol、0.20 当量）を、反応混合物に添加した。還流下における 20 分間の攪拌の後、反応混合物を、DMSO（0.275 mL、3.9 mmol、100 当量）でクエンチし、室温まで冷却させた。反応混合物を、真空中で濃縮し、酢酸エチル（5 mL）およびブライン（5 mL）中で再溶解し、層を分離した。水層を酢酸エチル（3 × 5 mL）で洗浄し、組み合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。減圧下における濃縮の後で、MeOH 中 1 M の HCl（1 mL、1.00 mmol、25.6 当量）を添加し、反応混合物を、1 時間にわたり攪拌した。減圧下における濃縮と、その後の分取 HPLC（30 分かけて 0.1% HCOOH を含む H<sub>2</sub>O 中の 5 ~ 50% MeCN）による精製は、主要な第 1 に溶出する生成物として生成物 FSA1504066A・HCOOH（1.911 mg、0.00342 mmol、3 段階にわたり 8% の収率）を、および微量な第 2 に溶出する生成物として FSA1504066B・HCOOH（1.492 mg、0.00267 mmol、3 段階にわたり 6% の収率）を、いずれも薄い透明フィルムとして生じた。加えて、混合画分（1.262 mg、0.00226 mmol、3 段階にわたり 5% の収率）もまた得られ、これに続くオレフィン還元において使用された。

【0422】

FSA1504066A・HCOOH: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (br s, 1H), 5.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 3H), 4.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.78 (td, J = 11.2, 10.7, 3.5 Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 11.3, 7.6 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.88 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.00 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.79 - 1.58 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.23 - 1.11 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 1H) 0.97 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD) δ 168.77, 167.97, 132.57, 126.77, 89.91, 81.31, 72.96, 72.20, 71.16, 70.15, 69.01, 62.47, 57.66, 49.28, 48.10, 43.63, 40.31, 37.33, 36.51, 35.99, 35.72, 32.58, 26.51, 26.29, 23.17, 22.92. HRMS (ESI+, m/z): C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S についての [M+H]<sup>+</sup> 計算値、513.2993；測定値、513.2992。

【0423】

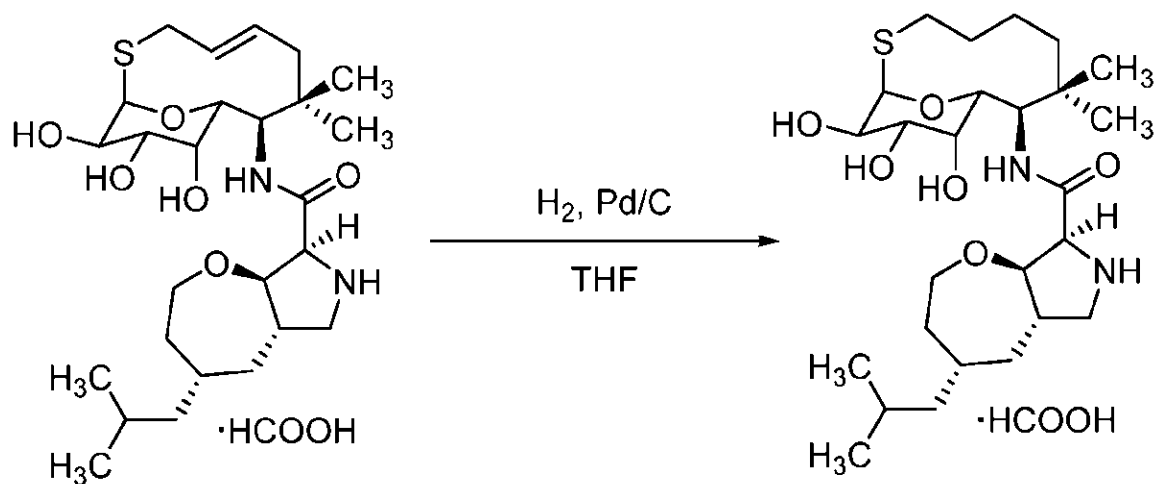
FSA1504066B・HCOOH は、NMR により、2 つの平衡状態にあるアトロプ異性体の混合物として存在することが見出され、これについてのコアレス（coalescence）温度は、環境温度に近かった。この結果、<sup>1</sup>H および <sup>13</sup>C の両方のスペクトルにおいて、アミノ糖部分に属するピークが著しく広がり、および／または視認性が低下した；これは、VT-NMR により -60 °C で分解することができる。比較の容易性のために、23 °C で得られたスペクトルに対応するピークが表される。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.31 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 5.53 (pent,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.46 - 4.26 (m, 3H), 4.15 (br s, 1H), 4.00 (dt,  $J = 12.2, 4.1$  Hz, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.64 (dd,  $J = 8.6, 2.8$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 2.88 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.00 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 4H), 1.29 - 1.16 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 - 0.90 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  167.42, 81.18, 71.03, 69.19, 62.00, 49.54, 48.11, 43.45, 38.82, 37.41, 36.16, 36.02, 26.29, 25.67, 23.15, 22.93. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ についての $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値、513.2993; 測定値、513.2991.

【0424】

【数35】



**FSA1504068·HCOOH**

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-7, 7-ジメチル-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカン-8-イル)オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩:

FSA1504066A·HCOOHおよびFSA1504066B·HCOOHの混合物(1.262 mg、2.26  $\mu\text{mol}$ 、1.00当量)に、THF(1 mL)を添加し、攪拌しながらアルゴンをスパージした。スパージしながら、10 wt %のPd/C(1 mg、0.94  $\mu\text{mol}$ 、0.42当量)を、混合物に添加した。スパージニードルを取り外し、水素バルーンに接続されたニードルに置き換えた。溶液に、水素ガスを5分間にわたりスパージし、次いで、ニードルを溶液の上に持ち上げて、溶液を5時間にわたり攪拌した。Pd/Cを、シリンジフィルターを用いて濾過除去し、濾液を、真空中で濃縮した。分取HPLC(30分かけて0.1% HCOOHを含む $\text{H}_2\text{O}$ 中の5~50% MeCN)による精製は、生成物FSA1504068·HCOOH(0.894 mg、1.59  $\mu\text{mol}$ 、71%の収率)を、薄い透明フィルムとして生じた。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.42 (br s, 1H), 5.39 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 4.06 (dd,  $J = 10.2, 6.2$  Hz, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.98 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.56 (dd,  $J = 10.1, 7.2$  Hz, 1H), 3.51 (dd,  $J = 10.3, 3.0$  Hz, 1H), 2.94 - 2.62 (m, 3H), 2.25 (s, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.84 - 1.61 (m, 6H), 1.54 (s, 1H), 1.49 - 1.30 (m, 2H), 1.24 - 1.11 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.98 - 0.86 (

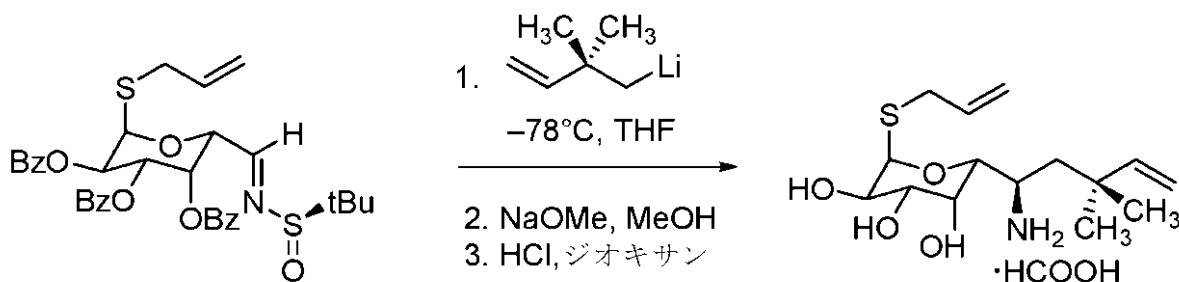


m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Sについての[M+H]<sup>+</sup>計算値、515.3149; 測定値、515.3156.

【0425】

# FSA1503085の合成

【数36】



10

20

30

40

(R)-1-((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-6-(アリルチオ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3, 3-ジメチルペンタ-4-エン-1-アミニウムホルマート:

-78℃でTHF (1 mL) 中で溶解された(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(アリルチオ)-6-((E)-((R)-tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート(0.100 g、0.154 mmol、1.00当量)の溶液を、(2, 2-ジメチルブタ-3-エン-1-イル)リチウム<sup>7</sup>(THF中0.15 M、3.08 mL、0.462 mmol、3.00当量)に-78℃で添加した。反応を、0℃まで温まらせ、2時間にわたり攪拌した。溶液を室温まで温まらせ、MeOH中0.5 MのNaOMe (2 mL、1.00 mmol、6.49当量)を添加した。1時間にわたり攪拌した後、1, 4-ジオキサン中4 MのHCl (0.5 mL、2.0 mmol、12.99当量)を添加し、その結果得られた白色の懸濁液を、1時間にわたり攪拌した。反応混合物を減圧下において濃縮し、分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の5~50% MeCN、30分)を介して精製して、生成物(12 mg、0.033 mmol、3段階にわたり22%の収率)を、黄色の油として得た。

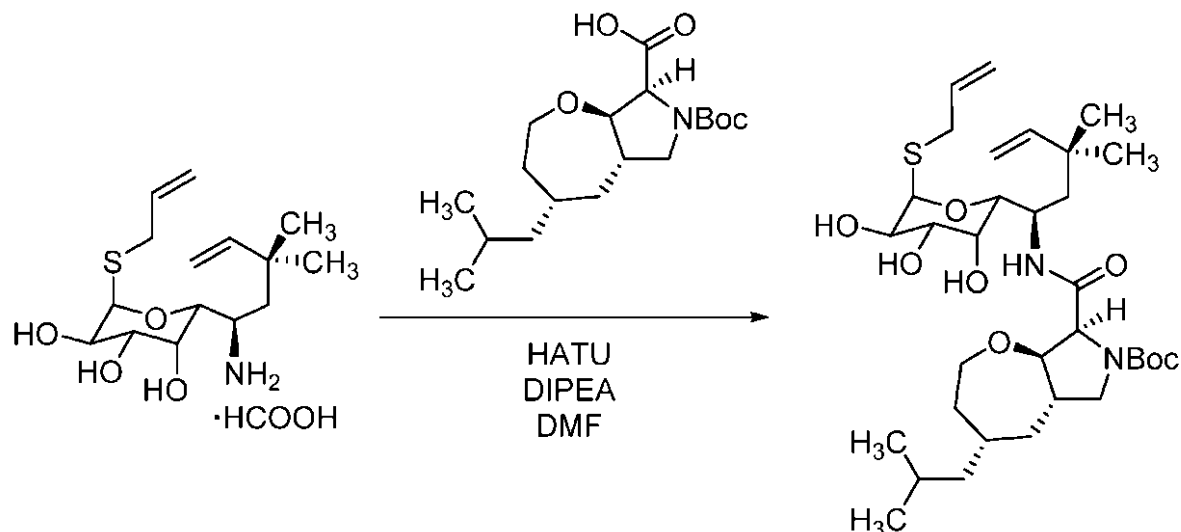
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.39 (s, 1H), 5.93 - 5.77 (m, 2H), 5.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.17 (dq, J = 16.9, 1.5 Hz, 1H), 5.13 - 5.05 (m, 3H), 4.27 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.36 (dt, J = 7.1, 4.7 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 13.9, 8.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 14.8, 7.0 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 14.8, 4.9 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD) δ 168.35, 147.67, 135.50, 117.66, 113.40, 86.97, 71.51, 70.36, 69.27, 68.92, 52.73, 42.21, 37.25, 33.49, 28.18, 26.41.

HRMS (ESI+, m/z): C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Sについての[M+H]<sup>+</sup>計算値、318.1734; 測定値、318.1735.

【0426】

【数37】

50



10

20

30

40

50

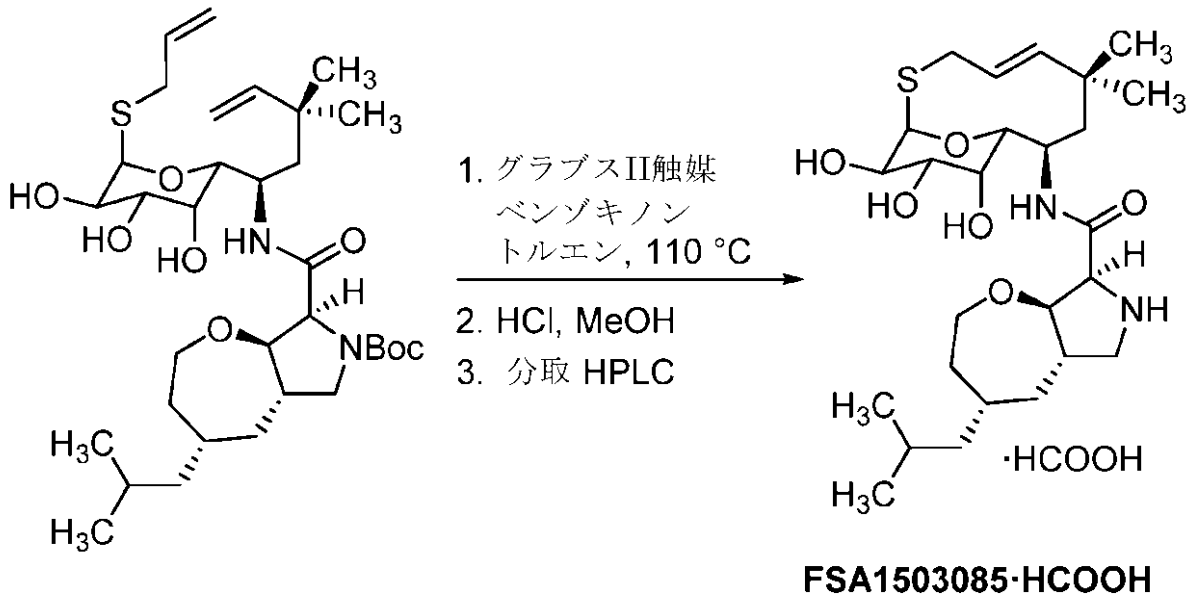
tert-ブチル (4S, 5aS, 8S, 8aR) - 8 - ( ( (R) - 1 - ( (2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (アリルチオ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 3, 3-ジメチルペント-4-エン-1-イル) カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-7-カルボキシレート :

DMF (1.0 mL) 中で溶解された (R) - 1 - ( (2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (アリルチオ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 3, 3-ジメチルペント-4-エン-1-アミニウムホルマート (12 mg、0.033 mmol、1.00 当量) に、(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-8-カルボン酸 (13.4 mg、0.040 mmol、1.20 当量)、HATU (14.9 mg、0.040 mmol、1.20 当量) および DIPEA (34.3  $\mu$ L、0.198 mmol、6.00 当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩 (16 時間) 攪拌し、真空中で濃縮し、酢酸エチル (10 mL) 中で再溶解し、1:1 のブライン: 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機抽出物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、生成物 (12 mg、0.019 mmol、57% の収率) を、薄い明黄色のフィルムとして得、これを、さらなる精製なしで、これに続くオレフィンメタセシスにおいて使用した。

HRMS (ESI+, m/z): C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S についての [M+H]<sup>+</sup> 計算値、641.3830 ; 測定値 641.3829.

【0427】

【数38】



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-6, 6-ジメチル-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-4-エン-8-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1503085 · HCOOH) :

20

tert-ブチル(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 8 - ((R) - 1 - ((2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (アリルチオ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 2, 2-ジメチルペント-4-エン-1-イル) カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-7-カルボキシラート (12 mg、0.019 mmol、1.00 当量) を、トルエン (90 mL) 中で溶解し、加熱して還流した。新たに昇華したベンゾキノン (0.83 mg、0.0076 mmol、0.40 当量) およびトルエン (5 mL) 中で溶解されたグラブスII触媒 (3.2 mg、0.0038 mmol、0.20 当量) を、反応混合物に添加した。還流下における20分間の攪拌の後、反応混合物を、DMSO (0.134 mL、1.9 mmol、100 当量) でクエンチし、室温まで冷却させた。反応混合物を、真空中で濃縮し、酢酸エチル (2.5 mL) およびブライン (2.5 mL) 中で再溶解し、層を分離した。水層を、酢酸エチル (3 × 2.5 mL) で洗浄し、組み合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。

30

【0428】

減圧下における濃縮の後で、MeOH中1MのHCl (1 mL、1.00 mmol、52.6 当量) を添加し、反応混合物を、1時間にわたり攪拌した。減圧下における濃縮と、その後の分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の5~50% MeCN) による精製は、生成物FSA1503085 · HCOOH (0.633 mg、0.00119 mmol、3段階にわたり6%の収率) を、薄い透明フィルムとして生じた。

40

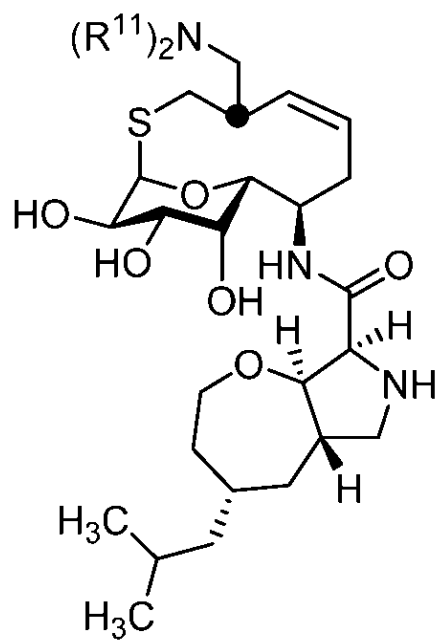
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (br s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.58 - 5.33 (m, 2H), 4.43 (br s, 1H), 4.27 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.76 (m, 5H), 3.70 (s, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 19.2, 10.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.60 (m, 6H), 1.31 - 1.11 (m, 5H), 0.97 (s, 3H), 0.95 - 0.86 (m, 7H). HRMS (ESI+, m/z): C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Sについての[M+H]<sup>+</sup>計算値、513.2993; 測定値、513.2995.

50

【 0 4 2 9 】

式：

【 数 3 9 】



10

20

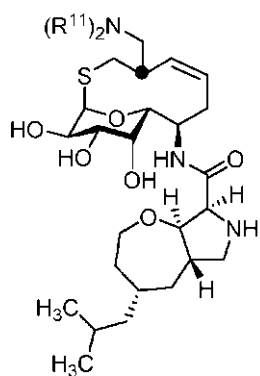
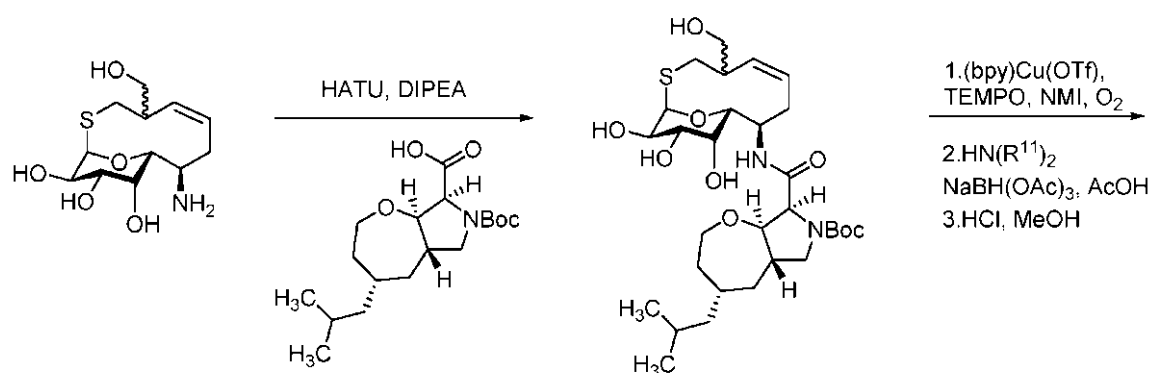
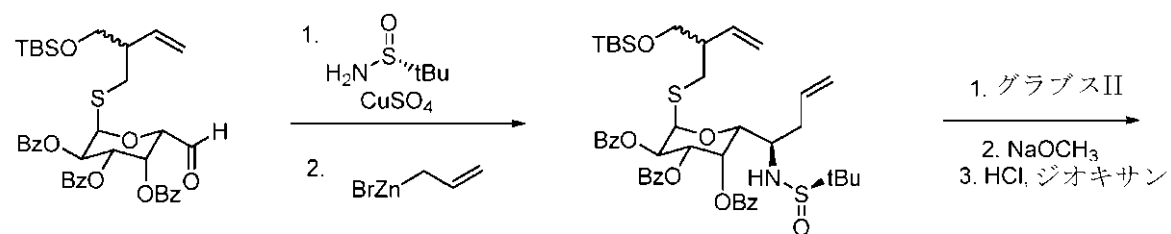
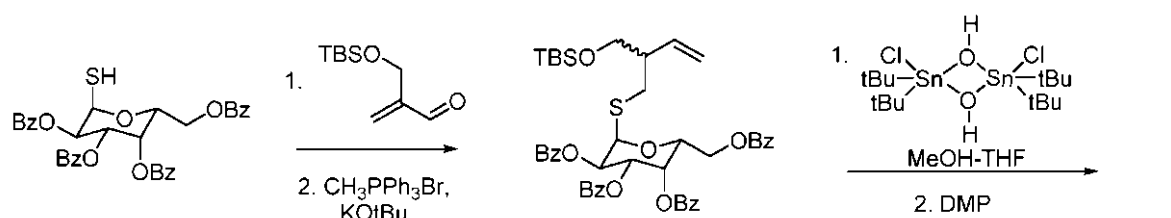
の化合物の調製は、以下のスキームに従って調製してもよい：

【 数 4 0 】

30

40

50



【 0 4 3 0 】

式：

【 数 4 1 】

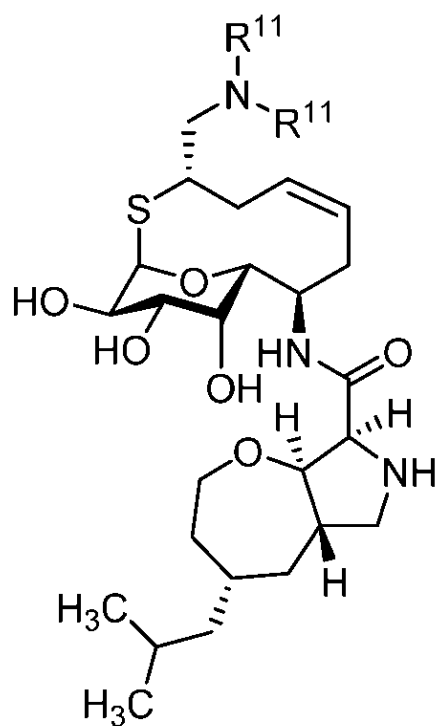
10

20

30

40

50

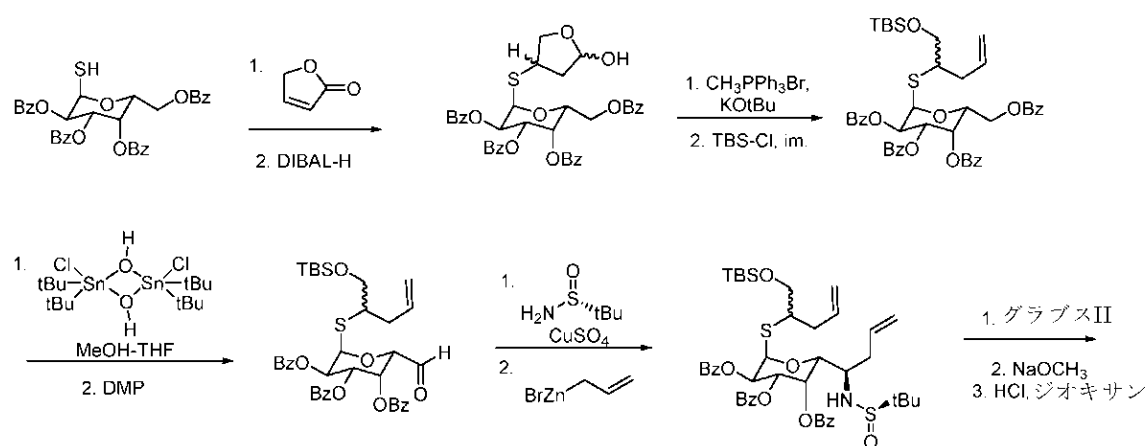


10

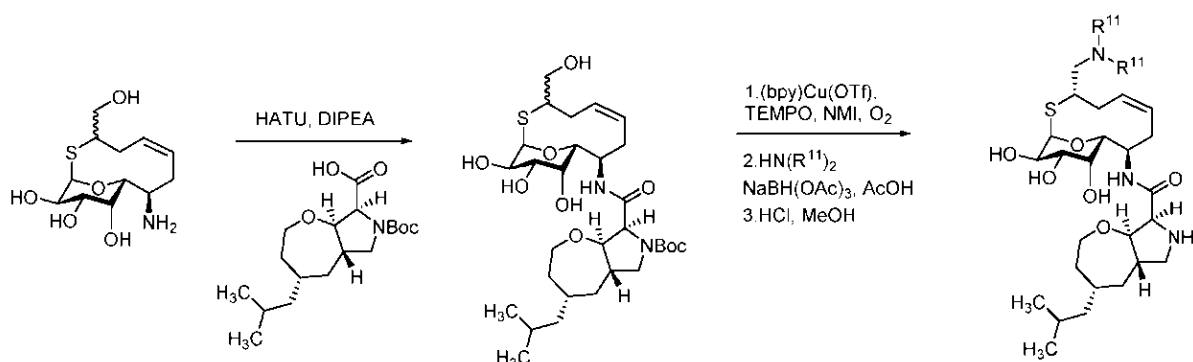
20

の化合物の調製は、以下のスキームに従って調製してもよい：

【数 4 2】



30



40

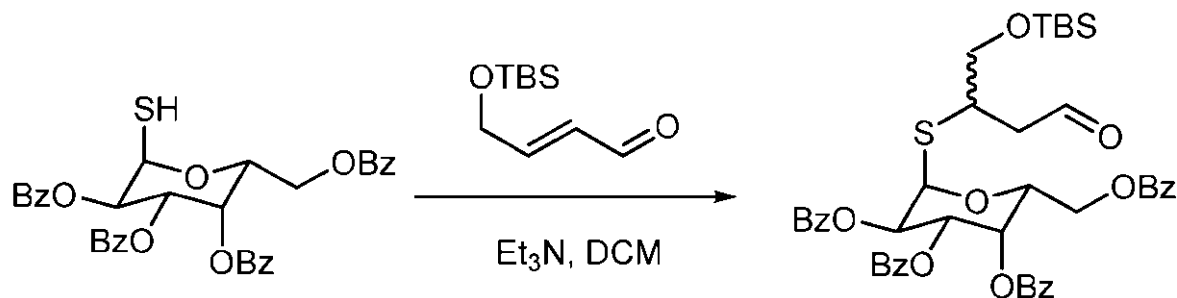
【 0 4 3 1 】

50

追加の例示的な化合物は、以下に記載されるとおり調製された。

【0432】

【数43】



10

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((ベンゾイルオキシ)メチル) - 6 - ((1 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 4 - オキソブタン - 2 - イル)チオ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (ジアステレオマーの1:1混合物) (A1) :

1000 mL の3口丸底フラスコに、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) 中のEt<sub>3</sub>N (0.626 mL、4.49 mmol) の溶液を充填し、2つの漏斗を取り付けた。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) 中の(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((ベンゾイルオキシ)メチル) - 6 - メルカプトテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアートの溶液 (Doyle, L. M. et. al.; Org. Lett. 2017, 19, 5802-5805) (2.5 g、4.08 mmol) およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) 中の(Z) - 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタ - 2 - エナール (Ding, P. et al.; Org. Lett. 2004, 6, 11, 1805-1808) (0.818 g、4.08 mmol) を、同時に、45分間かけて、23℃で、反応混合物に滴加した。添加が完了した後、反応混合物を、23℃で、追加の60分間にわたり攪拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の5~40% EtOAc) により精製して、生成物A1 (2.35 g、4.08 mmol、71%の収率) を、白色固体として得た。

20

30

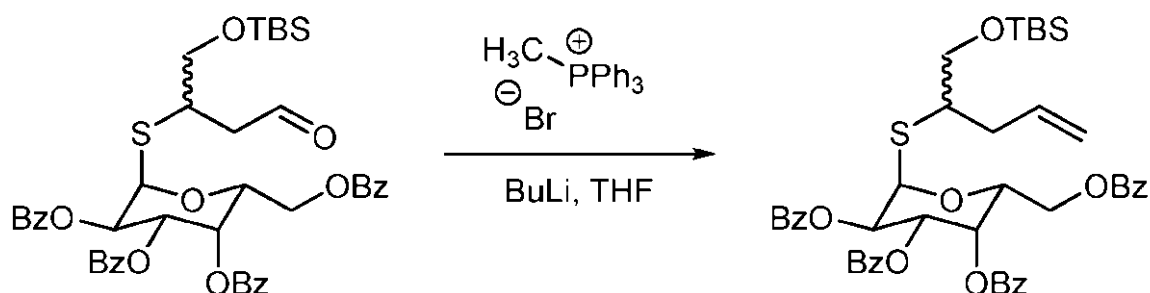
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.62 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 4H), 7.47 - 7.33 (m, 5H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.19 (d, J = 5.4 Hz, 0.5H), 6.14 (d, J = 4.6 Hz, 0.5H), 6.05 (dt, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 5.91 - 5.76 (m, 2H), 5.04 (t, J = 6.2 Hz, 0.5H), 4.98 (t, J = 6.4 Hz, 0.5H), 4.67 (dd, J = 11.5, 7.0 Hz, 0.5H), 4.60 (dd, J = 11.4, 6.7 Hz, 1H), 4.46 (td, J = 10.7, 5.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.2, 4.4 Hz, 0.5H), 3.75 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 0.5H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 1H), 2.92 - 2.75 (m, 1H), 2.69 (ddd, J = 17.6, 6.5, 1.6 Hz, 0.5H), 2.62 (ddd, J = 17.5, 7.3, 1.8 Hz, 0.5H), 0.85 (s, 4.5H), 0.80 (s, 4.5H), 0.01 (d, J = 7.1 Hz, 3H), -0.05 (d, J = 3.4 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>O<sub>11</sub>SSi + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>についての計算値: 830.3025; 測定値: 830.3019.

40

【0433】

【数44】

50



10

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ( (ベンゾイルオキシ) メチル ) - 6 - ( (1 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンタ-4-エン-2-イル) チオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (A2、ジアステレオマーの1:1混合物) :

0℃におけるTHF (18.45 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (0.395 g、1.107 mmol) の懸濁液に、BuLi (0.410 mL、ヘキサン中2.7 M、1.107 mmol) を滴加した。得られた懸濁液を、反応がカナリアイエローの溶液になってメチレントリフェニルホスホランの形成を示すまで、30分間にわたり攪拌した。この溶液を、カニユーレを介して、-78℃まで冷却されたTHF (10 mL) 中の(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ( (ベンゾイルオキシ) メチル ) - 6 - ( (1 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 4-オキソブタン-2-イル) チオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (0.75 g、0.923 mmol) の溶液中に滴加した。反応を、この温度で追加の5分間にわたり維持し、次いで、反応を、エチルエーテル (40 mL) で希釈し、-78℃で追加の5分間にわたり攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中5~40%のEtOAc) により精製して、生成物A2 (0.59 g、0.74 mmol、80%の収率) を、白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 - 8.06 (m, 2H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.98 (ddd, J = 8.5, 3.5, 1.3 Hz, 2H), 7.79 (ddd, J = 8.4, 2.5, 1.3 Hz, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.25 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 6.11 (t, J = 2.6 Hz, 0.5H), 6.08 (t, J = 2.6 Hz, 0.5H), 6.06 - 6.02 (m, 1H), 5.90 - 5.87 (m, 1H), 5.87 - 5.83 (m, 1H), 5.83 - 5.72 (m, 0.5H), 5.72 - 5.61 (m, 0.5H), 5.12 - 4.98 (m, 2H), 4.99 - 4.87 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 0.5H), 4.58 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 0.5H), 4.43 (td, J = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.2, 4.9 Hz, 0.5H), 3.66 (dd, J = 10.3, 5.2 Hz, 0.5H), 3.59 (app ddd, J = 12.9, 10.3, 6.8 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 10.9, 6.4, 4.4 Hz, 0.5H), 2.97 - 2.91 (m, 0.5H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 0.87 (s, 4.5H), 0.81 (s, 4.5H), 0.03 (d, J = 2.2 Hz, 3H), -0.04 (d, J = 1.8 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>45</sub>H<sub>50</sub>O<sub>10</sub>SSi + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>についての計算値: 829.3232; 測定値: 828.3222.

30

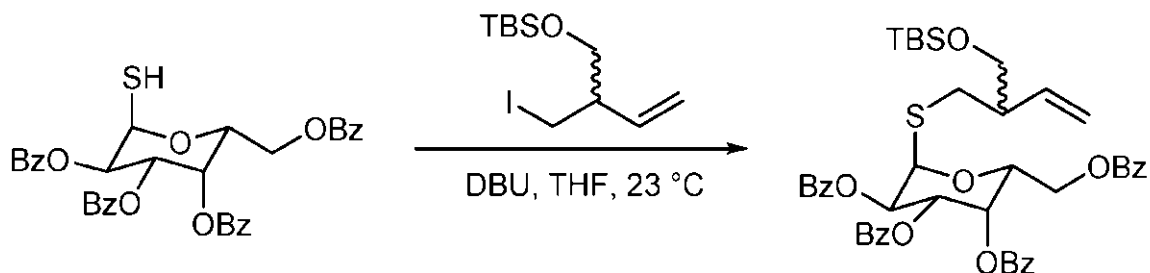
40

【0434】

【数45】

50





10

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ( (ベンゾイルオキシ) メチル ) - 6 - ( (2 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ブター-3-エン-1-イル) チオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート A3 (ジアステレオマーの1:1混合物) :

23 °CにおけるTHF (3.4 mL) 中のtert-ブチル ( (2 - (ヨードメチル) ブター-3-エン-1-イル) オキシ) ジメチルシラン (1.57 g、1.75当量、4.80 mmol) の溶液に、(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ( (ベンゾイルオキシ) メチル) - 6 -メルカプトテトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (2.80 g、60% Wt、1当量、2.74 mmol) と、続いてDBU (417 mg、0.41 mL、1当量、2.74 mmol) を添加した。反応混合物を、5分間にわたり攪拌し、次いで真空中で濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中0~50%のEtOAc) により精製して、生成物A3 (1.1 g、1.4 mmol、49%) を得た。

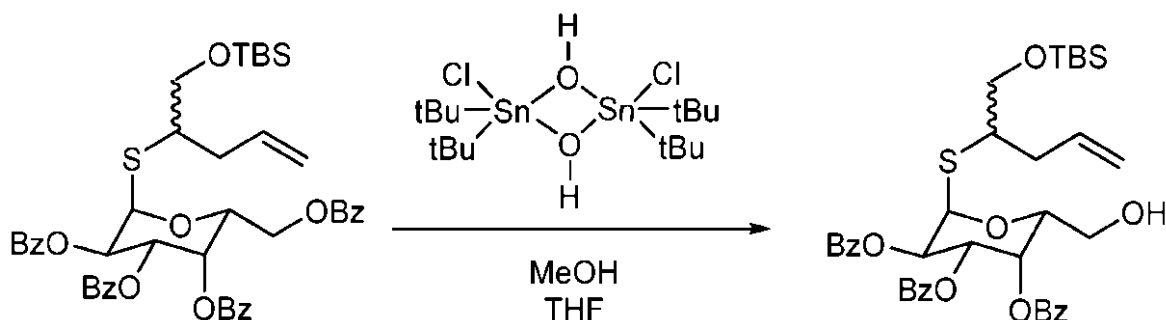
20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.02 (dt,  $J = 8.4$ , 1.3 Hz, 2H), 7.98 (dt,  $J = 8.3$ , 1.2 Hz, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 5H), 7.45 - 7.35 (m, 6H), 7.28 - 7.21 (m, 4H), 6.06 - 5.98 (m, 2H), 5.91 - 5.82 (m, 2H), 5.73 - 5.56 (m, 1H), 5.09 - 4.93 (m, 3H), 4.60 (ddd,  $J = 11.5$ , 7.2, 2.3 Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J = 11.4$ , 5.6 Hz, 1H), 3.57 (ddd,  $J = 13.3$ , 9.9, 5.0 Hz, 1H), 3.45 (ddd,  $J = 13.2$ , 9.9, 5.9 Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 12.7$ , 6.2 Hz, 0.5H), 2.73 (qd,  $J = 13.0$ , 6.8 Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 12.6$ , 7.8 Hz, 0.5H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 0.84 (d,  $J = 4.8$  Hz, 9H), -0.05 (s, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{SSi} + \text{NH}_4]^+$  についての計算値: 828.3238; 測定値: 828.3238.

30

【0435】

【数46】



40

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( (1 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンター-4-エン-2-イル) チオ) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (ジアステレオマーの3:2混合物) (A4) :

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ( (ベンゾイルオキシ) メチル) - 6 - ( (

50

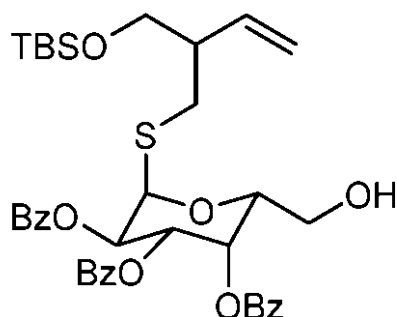
1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ペンタ-4-エン-2-イル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリベンゾアート(940mg、1.159mmol)をMeOH(8.6mL)およびTHF(2.9mL)中で溶解した。ジクロロテトラキス(1,1-ジメチルエチル)ジ-μ-ヒドロキシニズ(112mg、0.197mmol)を添加し、反応を、66℃で2日間にわたり攪拌した。反応を、23℃まで冷却し、真空中で濃縮し、粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中10~60%のEtOAc)により精製して、生成物A4(0.55g、0.78mmol、67%の収率)および再生された出発材料(120mg、12%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.81 (ddd, J = 8.5, 2.1, 1.3 Hz, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.06 (d, J = 5.5 Hz, 0.4H), 6.02 (d, J = 5.6 Hz, 0.6H), 5.93 - 5.67 (m, 4H), 5.17 - 5.05 (m, 1H), 5.02 - 4.89 (m, 1H), 4.76 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 2.92 (app dddd, J = 12.7, 10.3, 7.5, 5.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.27 (app dtd, J = 14.8, 7.4, 4.5 Hz, 1H), 0.89 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.06 (d, J = 4.0 Hz, 4H), -0.03 (d, J = 4.8 Hz, 2H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>O<sub>9</sub>SSi + Na]<sup>+</sup>についての計算値: 729.2524; 測定値: 729.2512.

10

【0436】

【数47】

20



30

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ブタ-3-エン-1-イル)チオ)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリベンゾアート(A5)(ジアステレオマーの1:1混合物):

生成物A5は、生成物A4と類似の様式において、(2R,3S,4S,5R,6R)-2-((ベンゾイルオキシ)メチル)-6-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ブタ-3-エン-1-イル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリベンゾアートから調製された。

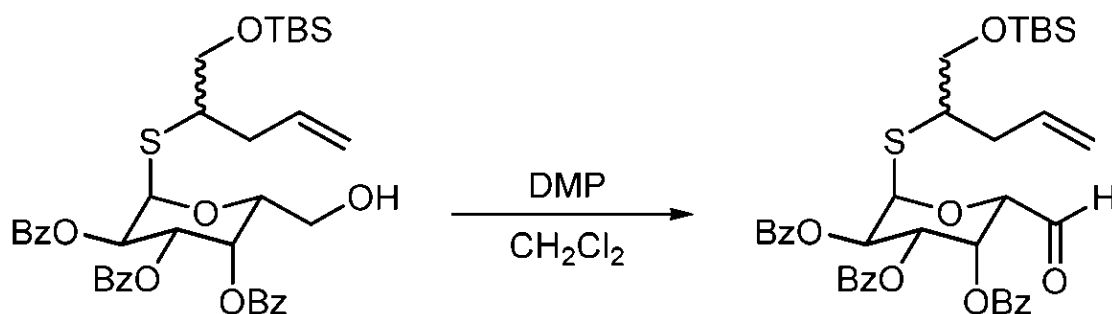
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 - 8.08 (m, 2H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 5.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.92 - 5.81 (m, 3H), 5.69 (dddd, J = 17.1, 15.1, 10.5, 8.1 Hz, 1H), 5.15 - 4.98 (m, 2H), 4.72 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.64 (ddd, J = 11.2, 10.0, 5.0 Hz, 2H), 3.56 (dd, J = 10.0, 6.2 Hz, 0.5H), 3.49 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 0.5H), 2.85 (ddd, J = 15.0, 12.9, 5.9 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 13.0, 7.4 Hz, 0.5H), 2.58 (dd, J = 12.8, 7.8 Hz, 0.5H), 2.53 - 2.40 (m, 2H), 0.87 (d, J = 4.6 Hz, 9H), 0.07 - -0.06 (m, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>O<sub>9</sub>SSi + H]<sup>+</sup>についての計算値: 707.2705; 測定値: 707.2699.

40

【0437】

50

10



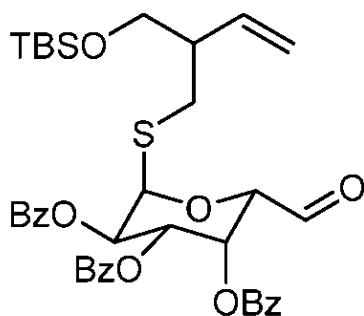
20

30

40

【数 4 9】

— 254 —



10

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - ( ( 2 - ( ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ブター-3-エン-1-イル) チオ) - 6 - ホルミルテトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (A7、ジアステレオマーの1:1混合物) :

生成物A7は、生成物A6と類似の様式において、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( ( 2 - ( ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ブター-3-エン-1-イル) チオ) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアートから調製された。

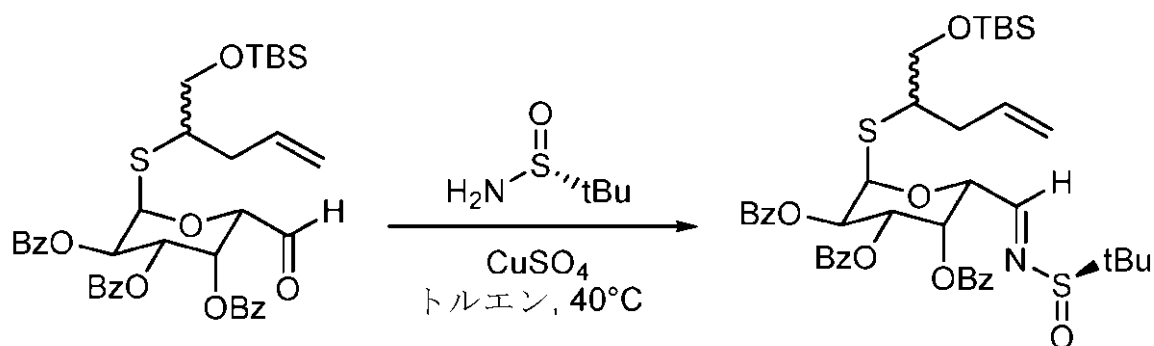
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.64 (s, 1H), 7.98 (ddt,  $J = 8.5, 6.9, 1.7$  Hz, 3H), 7.78 (dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.38 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 6.26 (dd,  $J = 2.9, 1.5$  Hz, 1H), 6.09 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 5.83 - 5.76 (m, 2H), 5.77 - 5.56 (m, 1H), 5.13 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.12 - 4.97 (m, 3H), 3.62 (ddd,  $J = 9.9, 6.2, 4.8$  Hz, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 2.92 (dd,  $J = 12.8, 5.5$  Hz, 0.5H), 2.86 (dd,  $J = 13.0, 6.1$  Hz, 0.5H), 2.70 (dd,  $J = 13.0, 7.6$  Hz, 0.5H), 2.61 (dd,  $J = 12.8, 8.1$  Hz, 0.5H), 2.44 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 0.85 (d,  $J = 7.1$  Hz, 9H), 0.02 - -0.05 (m, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{O}_9\text{SSi} + \text{H}]^+$  についての計算値: 705.2548; 測定値: 705.2558.

20

【0439】

30

【数50】



40

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( ( 1 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンター-4-エン-2-イル) チオ) - 6 - ( (E) - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (A8、ジアステレオマーの9:1混合物として特徴付けられる) :

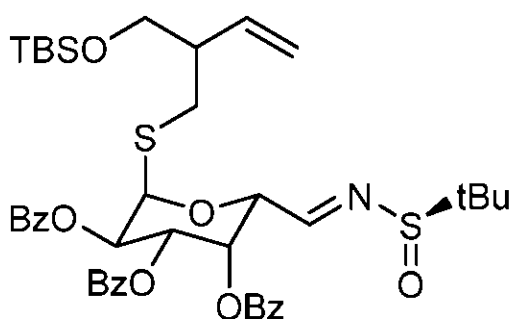
$\text{PhCH}_3$  (0.6 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - ( ( 1 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンター-4-エン-2-イル) チオ) - 6 - ホルミルテトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (540

50

mg、1当量、0.76 mmol)の溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニド(186 mg、2当量、1.53 mmol)およびCuSO<sub>4</sub>(183 mg、1.5当量、1.15 mmol)を添加した。反応を、40℃で2日間にわたり攪拌した。反応を、23℃まで冷却し、セライトパッドを通して濾過した。セライトパッドを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×25 mL)で洗浄し、組み合わせた有機物を、真空中で濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中10~60%のEtOAc)により精製して、生成物A8(511 mg、0.63 mmol、82.5%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (app ddd, J = 8.4, 2.8, 1.3 Hz, 4H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 6.29 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.2 Hz, 0.1H), 6.18 (d, J = 5.1 Hz, 0.9H), 5.89 - 5.67 (m, 3H), 5.58 (t, J = 1.9 Hz, 0.1H), 5.57 (t, J = 1.9 Hz, 0.9H), 5.11 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 0.1H), 5.08 - 5.04 (m, 0.1H), 5.00 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 0.9H), 4.98 - 4.92 (m, 0.9H), 3.76 (dd, J = 10.3, 5.2 Hz, 0.9H), 3.70 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 0.1H), 3.64 (dd, J = 10.2, 6.9 Hz, 1H), 2.96 (app tt, J = 7.1, 5.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 0.99 (s, 0.9H) 0.98 (s, 8.1H), 0.89 (s, 8.1H), 0.83 (s, 0.9H), 0.05 (s, 5.4H), -0.02 (d, J = 5.0 Hz, 0.6H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>32</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Si + H]<sup>+</sup>についての計算値: 808.3004; 測定値: 808.2986. [0440]

【数51】



(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-((2-((tert-butylジメチルシリル)オキシ)メチル)ブター-3-エン-1-イル)チオ)-6-((E)-((R)-tert-butylスルフィニル)イミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート(A9、ジアステレオマーの1:1混合物):

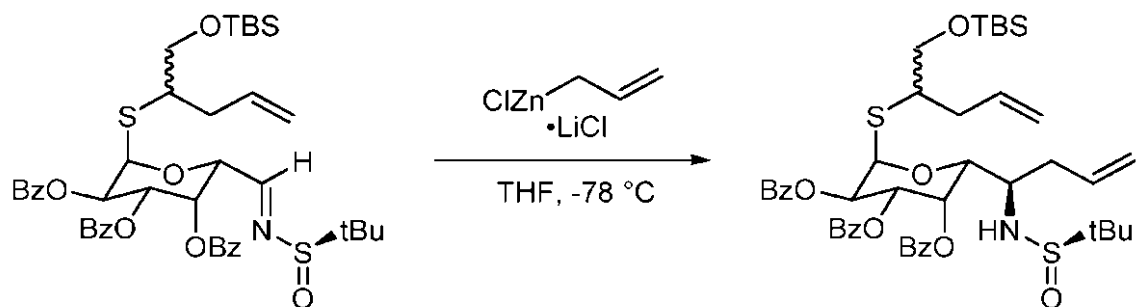
生成物A9は、生成物A8と類似の様式において、(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-((2-((tert-butylジメチルシリル)オキシ)メチル)ブター-3-エン-1-イル)チオ)-6-ホルミルテトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアートから調製された。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 4H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.30 (dt, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 6.14 - 6.05 (m, 1H), 5.89 - 5.78 (m, 2H), 5.77 - 5.59 (m, 1H), 5.52 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 5.13 - 4.98 (m, 2H), 3.64 (td, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 3.53 (ddd, J = 14.7, 10.0, 6.2 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 12.8, 5.7 Hz, 0.5H), 2.84 (dd, J = 13.1, 6.3 Hz, 0.5H), 2.70 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 0.5H), 2.61 (dd, J = 12.8, 8.0 Hz, 0.5H), 2.45 (dh, J = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.87 (d, J = 7.6 Hz, 9H), 0.10 - -0.35 (m, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>42</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Si + H]<sup>+</sup>についての計算値: 808.3004; 測定値

: 808.3069.

【0441】

【数52】



10

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( (1 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンタ-4-エン-2-イル) チオ) - 6 - ( (R) - 1 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) ブタ-3-エン-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (A10、ジアステレオマーの3:2混合物) :

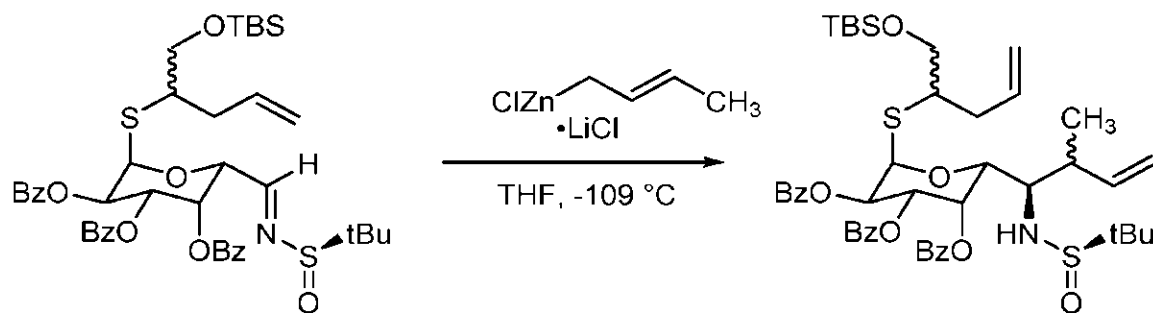
-78 °CにおけるTHF (6.3 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( (1 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンタ-4-エン-2-イル) チオ) - 6 - ( (E) - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (511 mg、1当量、632 μmol) の溶液に、アリル亜鉛塩化リチウム (256 mg、6.62 mL、THF中0.21 Mの溶液、2.2当量、1.39 mmol) を15分かけて滴加した。アリル亜鉛の完全な添加の後で、反応を、NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液 (10 mL) でクエンチした。反応を、23 °Cまで加温し、EtOAc (30 mL) およびH<sub>2</sub>O (10 mL) で希釈した。結果として生じた二相混合物の層を分離し、水層を、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中0~70%のEtOAc) により精製して、生成物A10 (472 mg、555 μmol、87.8%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.13 - 6.08 (m, 1.4H), 6.07 (d, J = 5.7 Hz, 0.6H), 5.95 - 5.62 (m, 4H), 5.27 - 5.07 (m, 2.8H), 4.97 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 0.6H), 4.92 - 4.86 (m, 0.6H), 4.75 (d, J = 7.3 Hz, 0.4H), 4.69 (d, J = 7.6 Hz, 0.6H), 3.83 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 0.6H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.3, 5.2 Hz, 0.4H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.48 (m, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 1.11 (s, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.07 (d, J = 4.1 Hz, 4H), -0.03 (d, J = 10.2 Hz, 2H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>45</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Si + H]<sup>+</sup>についての計算値: 850.3473; 測定値: 850.3465.

【0442】

【数53】

50



10

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( (1 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンタ-4-エン-2-イル) チオ) - 6 - ( (1R) - 1 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 2-メチルブタ-3-エン-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイソトリベンゾアート (A11、ジアステレオマーの6:3:4:2混合物) :

-109 °CにおけるTHF (8.04 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( (1 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンタ-4-エン-2-イル) チオ) - 6 - ( (E) - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイソトリベンゾアート (650 mg、1 当量、804 μmol) の溶液に、クロチル亜鉛塩化リチウム (191 mg、3.22 mL、0.30 モル、1.2 当量、965 μmol) を15分かけて滴加した。アリル亜鉛の完全な添加の後で、反応を、NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液 (10 mL) でクエンチした。反応を、23 °Cまで加温し、EtOAc (30 mL) およびH<sub>2</sub>O (10 mL) で希釈した。結果として生じた二相混合物の層を分離し、水層を、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。生成物A11 (650 mg、0.75 mmol、94%) を含む粗残渣は、追加の精製なしで、次のステップにおいて直接使用された。

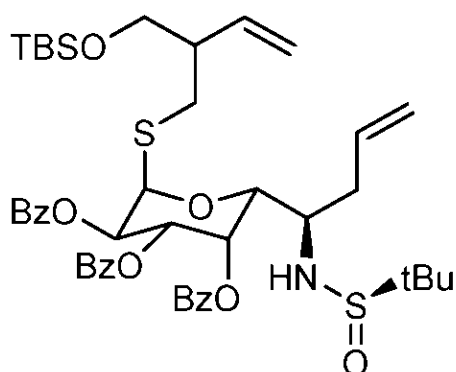
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 - 8.05 (m, 2H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 6.14 - 5.93 (m, 1.6H), 5.89 - 5.59 (m, 3.4H), 5.25 - 5.04 (m, 2.6H), 5.02 - 4.81 (m, 1.4H), 4.75 (d, J = 6.4 Hz, 0.2H), 4.69 - 4.61 (m, 0.4H), 4.58 (d, J = 7.3 Hz, 0.4H), 3.83 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 0.6H), 3.73 - 3.43 (m, 3.4H), 3.04 - 2.84 (m, 1.6H), 2.70 - 2.47 (m, 1.4H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 1.13 - 1.11 (m, 6H), 1.08 (s, 1.8H), 1.07 (s, 1.2H), 0.90 (s, 2H), 0.89 (s, 4H), 0.81 (s, 3H), 0.10 - 0.03 (m, 4H), -0.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), -0.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

30

【0443】

【数54】



40

50

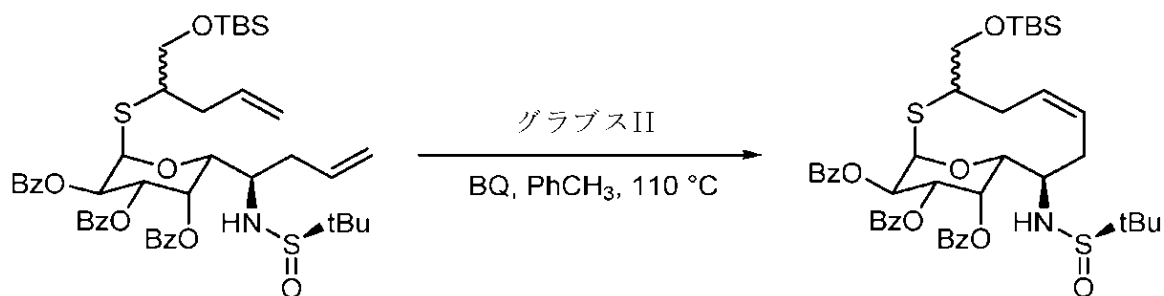
(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( ( 2 - ( ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) チオ) - 6 - ( (R) - 1 - ( ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) ブター - 3 - エン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (A12、ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) :

生成物 A12 は、生成物 A11 と類似の様式において、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( ( 2 - ( ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) チオ) - 6 - ( (E) - ( ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアートおよびアリル亜鉛塩化リチウムから調製された。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.97 (dt,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 2H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.40 (dt,  $J = 13.7, 7.6$  Hz, 3H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.09 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.00 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.94 - 5.78 (m, 2H), 5.77 - 5.58 (m, 2H), 5.26 - 5.12 (m, 2H), 5.12 - 4.98 (m, 2H), 4.72 (dd,  $J = 7.6, 5.1$  Hz, 1H), 3.80 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.52 (ddd,  $J = 9.9, 7.6, 6.1$  Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 12.8, 5.7$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 13.1, 6.5$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 13.1, 6.8$  Hz, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 2.43 (dh,  $J = 12.8, 6.1$  Hz, 1H), 1.14 (d,  $J = 2.9$  Hz, 9H), 0.87 (s, 5H), 0.85 (s, 4H), 0.01 (s, 3H), -0.03 (s, 3H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{45}\text{H}_{59}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Si}+\text{H}]^+$  についての計算値 : 850.3473 ; 測定値 : 850.3496.

【0444】

【数55】



(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z) - 3 - ( ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 8 - ( ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアート (A13、ジアステレオマーの 7 : 3 混合物) :

$\text{PhCH}_3$  (529 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( ( 1 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンタ - 4 - エン - 2 - イル) チオ) - 6 - ( (R) - 1 - ( ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) ブター - 3 - エン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアート (450 mg、1 当量、529  $\mu\text{mol}$ ) の脱気された溶液を、加熱して還流した。 $\text{PhCH}_3$  (1 mL) 中のグラブスII (89.9 mg、0.2 当量、106  $\mu\text{mol}$ ) およびベンゾキノン (22.9 mg、0.4 当量、212  $\mu\text{mol}$ ) の溶液を添加し、反応混合物を、15 分間にわたり還流した。反応を、DMSO (0.75 mL、20 当量、10.6 mmol) の添加によりクエンチし、反応を、0 °C まで冷却した。反応を、真空中で濃縮し、EtOAc (100 mL) 中で溶解した。EtOAc を、NaCl 飽和水溶液 (1 × 50 mL) で洗浄した。組み合わせた水層を、EtOAc (50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 70 % の EtOAc) により精製し、生成物 A1



3 (370 mg、0.45 mmol、85.0%) を、オフホワイトの固体として得た。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.21 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 6.47 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 0.7H), 6.07 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 0.3H), 5.86 - 5.60 (m, 5H), 4.66 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 0.7H), 4.63 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 0.3H), 4.22 (t,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 3.87 (app qd,  $J$  = 10.2, 5.5 Hz, 1.4H), 3.79 - 3.65 (m, 0.6H), 3.61 - 3.51 (m, 0.7H), 3.45 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 0.3H), 3.05 - 2.74 (m, 3H), 2.62 (app d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 2.39 (t,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 1.31 (br. s, 9H), 0.84 (s, 6.3H), 0.83 (s, 2.7H), 0.03 (s, 1H), 0.02 (s, 2H), 0.02 (s, 1H), -0.01 (s, 2H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Si} + \text{H}]^+$  についての計算値: 823.3160; 測定値: 822.3146

【0445】

【数56】



(1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 8 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル)アミノ) - 7 - メチル - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカー - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイソトリベンゾアート (A14、他のジアステレオマーから分離不可能、微量構成要素は報告されず:

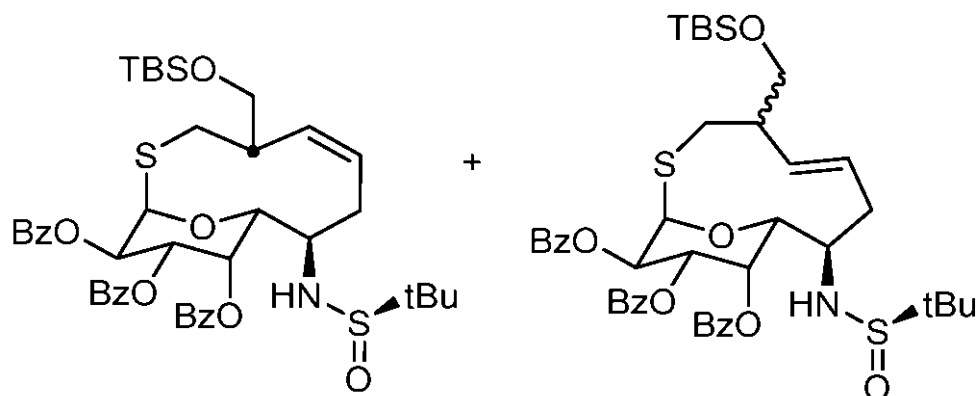
$\text{PhCH}_3$  (375 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ((1 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ペンター - 4 - エン - 2 - イル)チオ) - 6 - ((1R) - 1 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル)アミノ) - 2 - メチルブター - 3 - エン - 1 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイソトリベンゾアート (650 mg、1 当量、752  $\mu\text{mol}$ ) の脱気された溶液を、加熱して還流した。 $\text{PhCH}_3$  (1 mL) 中のグラブスII (128 mg、0.2 当量、150  $\mu\text{mol}$ ) およびベンゾキノン (32.5 mg、0.4 当量、301  $\mu\text{mol}$ ) の溶液を添加し、反応混合物を、15 分間にわたり還流した。反応を、DMSO (1.0 mL、20 当量、15 mmol) を添加してクエンチし、反応を、0 °C まで冷却した。反応を、真空中で濃縮し、EtOAc (100 mL) 中で溶解した。EtOAc を、NaCl 飽和水溶液 (1 × 50 mL) で洗浄した。水層を、EtOAc (50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 70% の EtOAc) により精製し、生成物 A14 (370 mg、0.45 mmol、85.0%) を、オフホワイトの固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 - 8.01 (m, 2H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.46 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.20 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.13 - 5.51 (m, 4H), 4.75 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.66 (m, 2H), 3.48 (ddd,  $J$  = 10.5, 7.2, 3.2 Hz, 1H), 3.31 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 3.14 (ddd,  $J$  = 10.4, 6.9, 3.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.67 (m, 2H), 2.50 - 2.33 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.11 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.01 (s, 3H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Si} + \text{H}]^+$  についての計算値

: 836.3317 ; 測定値 : 836.3365 .

【 0 4 4 6 】

【 数 5 7 】



10

(1R, 4S, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z) - 4 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 8 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアートおよび (1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, E) - 4 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 8 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアート (A15、分離不可能な異性体の混合物として) :

20

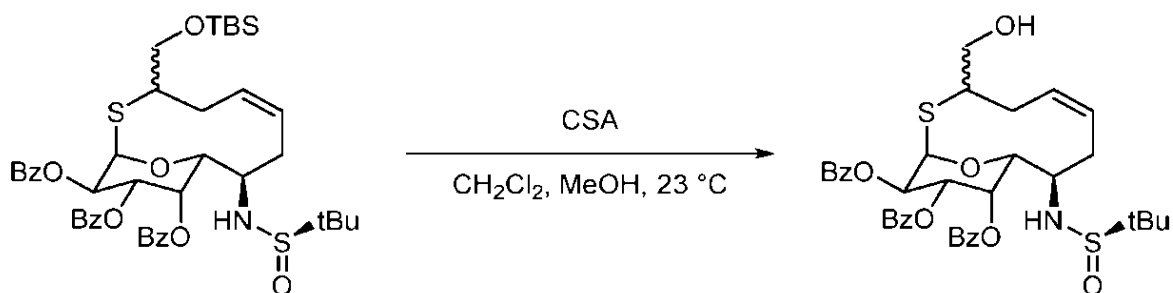
生成物 A15 は、生成物 A12 と類似の様式において、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( (2 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ブター 3 - エン - 1 - イル) チオ) - 6 - ( (R) - 1 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) ブター 3 - エン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリベンゾアートから調製された。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.85 - 7.70 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.11 - 5.93 (m, 1H), 5.89 - 5.06 (m, 5H), 4.83 - 4.43 (m, 1H), 4.28 - 3.10 (m, 5H), 2.95 - 2.09 (m, 4H), 1.36 - 1.26 (m, 9H), 1.00 - 0.79 (m, 9H), 0.17 - -0.06 (m, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>43</sub>H<sub>56</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>Si+H]<sup>+</sup> についての計算値 : 822.3160 ; 測定値 : 822.3169 .

30

【 0 4 4 7 】

【 数 5 8 】



40

(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z) - 8 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ

50

ロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアート (A16、ジアステレオマーの7:3混合物) :

23℃におけるMeOH(0.64mL)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.65mL)中の(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-8-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアート(106mg、1当量、129μmol)の溶液に、カンファースルホン酸(15.0mg、0.5当量、64.5μmol)を添加した。反応を、23℃で30分間にわたり攪拌した。反応混合物を、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(10mL)で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×10mL)で抽出した。組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~70%のEtOAc)により精製して、生成物A16(72mg、0.10mmol、79%)を、白色固体として得た。

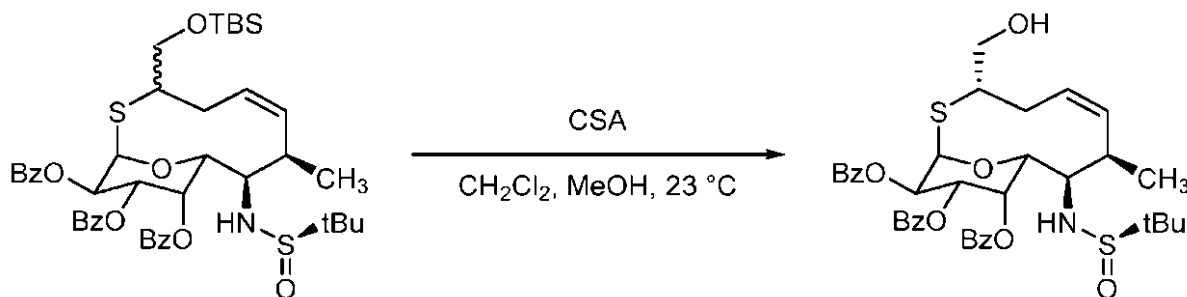
10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.18 - 8.06 (m, 2H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 6.44 (d, J = 6.0 Hz, 0.7H), 6.09 (d, J = 5.8 Hz, 0.3H), 5.87 - 5.56 (m, 5H), 4.63 (t, J = 9.5 Hz, 0.3H), 4.61 (t, J = 9.7 Hz, 0.7H), 4.25 (t, J = 4.9 Hz, 0.3H), 4.23 (d, J = 4.4 Hz, 0.7H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.50 (q, J = 5.8 Hz, 0.3H), 3.19 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 1.7H), 2.71 - 2.52 (m, 1H), 2.34 (d, J = 14.3 Hz, 0.3H), 2.18 (d, J = 13.9 Hz, 0.7H), 1.31 (d, J = 1.6 Hz, 9H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>についての計算値: 708.2295; 測定値: 708.318.

20

【0448】

【数59】



30

(1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-(ヒドロキシメチル)-7-メチル-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアート、A17:

23℃におけるMeOH(2.0mL)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.0mL)中の(1R, 7R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-8-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-7-メチル-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアート(350mg、1当量、0.41mmol)の溶液に、カンファースルホン酸(48.6.0mg、0.5当量、0.2mmol)を添加した。反応を、23℃で30分間にわたり攪拌し、反応混合物を、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(10mL)で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×10mL)で抽出した。組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~70%のEtOAc)により精製して、生成物A17(117mg、0.16mmol、39%)を、白色固体として得た。

40

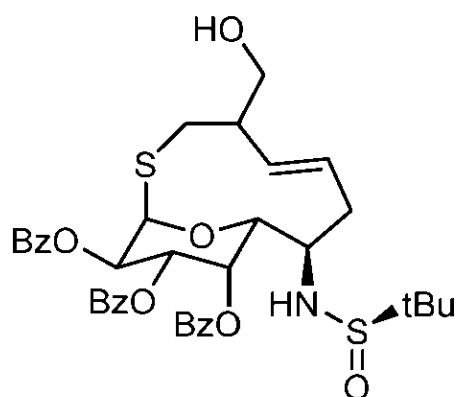
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 - 8.01 (m, 2H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.47 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 5.77 - 5.62 (m, 2H), 5.62 - 5.45 (m, 2H), 4.71 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.76 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.48 (ddd,  $J = 10.6, 7.3, 3.3$  Hz, 1H), 3.32 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.09 (ddt,  $J = 11.7, 8.1, 4.1$  Hz, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.94 - 2.77 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.10 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{NO}_9\text{S}_2 + \text{H}]^+$  についての計算値: 722.2452; 測定値: 722.2465.

【0449】

10

【数60】



20

(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, E) - 8 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアート (A18、単一ジアステレオマー、未割り当て) :

生成物 A18 は、生成物 A17 と類似の様式において、(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, E) - 4 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 8 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアートから調製された。

30

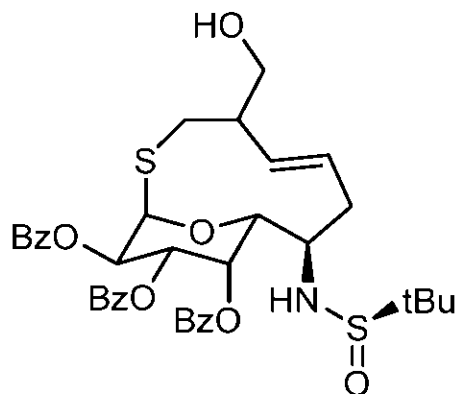
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.22 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.00 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.90 (td,  $J = 14.9, 3.3$  Hz, 2H), 5.83 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.74 (dd,  $J = 10.8, 5.6$  Hz, 1H), 5.65 (dd,  $J = 10.8, 3.4$  Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J = 14.9, 10.4$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.62 (dt,  $J = 11.5, 6.1$  Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.22 (dd,  $J = 14.6, 3.0$  Hz, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.61 - 2.42 (m, 2H), 2.32 (dd,  $J = 14.6, 11.7$  Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_9\text{S}_2 + \text{H}]^+$  についての計算値: 708.2995; 測定値: 708.2302.

40

【0450】

【数61】

50



10

(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, E) - 8 - ( ( (R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [ 7 . 3 . 1 ] トリデカ - 5 - エン - 10 , 11 , 12 - トリイルトリベンゾアート ( A 19、単一ジアステレオマー、未割り当て、回転異性体の 4 : 1 混合物) :

生成物 A 19 は、生成物 A 17 と類似の様式において、(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, E) - 4 - ( ( (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 8 - ( ( (R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [ 7 . 3 . 1 ] トリデカ - 5 - エン - 10 , 11 , 12 - トリイルトリベンゾアートから調製された。

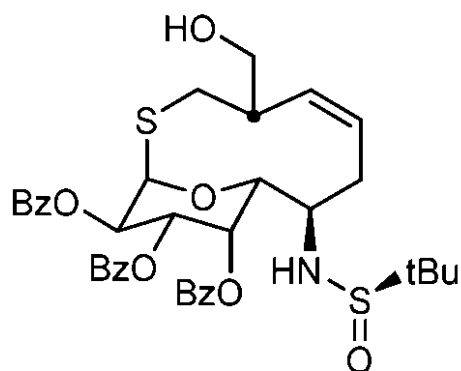
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 6.02 - 5.40 (m, 5H), 4.73 - 4.49 (m, 1H), 4.31 - 4.12 (m, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 0.8H), 3.84 (dd,  $J = 10.4, 8.3$  Hz, 0.8H), 3.64 - 3.08 (m, 2.6H), 3.02 - 2.43 (m, 3.8H), 1.33 - 1.28 (m, 9H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_9\text{S}_2 + \text{H}]^+$  についての計算値: 708.2995; 測定値: 708.2302

【 0 4 5 1 】

30

【 数 6 2 】



40

(1R, 4S, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z) - 8 - ( ( (R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [ 7 . 3 . 1 ] トリデカ - 5 - エン - 10 , 11 , 12 - トリイルトリベンゾアート ( A 20 ) :

生成物 A 20 は、生成物 A 17 と類似の様式において、(1R, 4S, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z) - 4 - ( ( (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 8 - ( ( (R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 13 - オキサ - 2

50

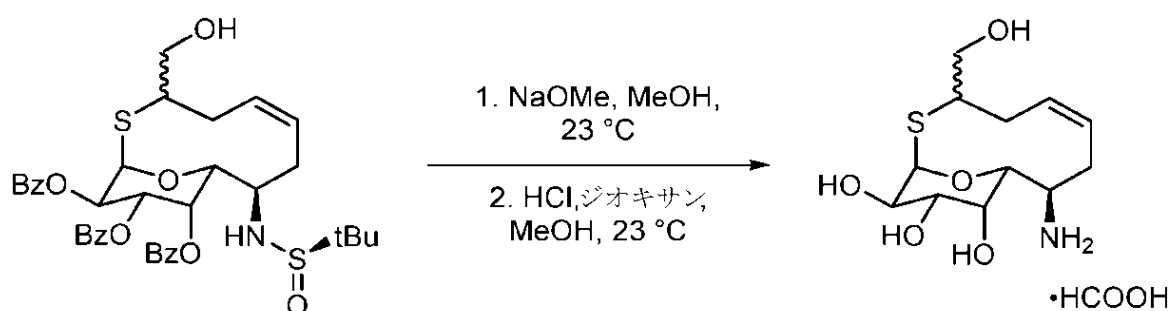
ーチアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアートから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 - 8.09 (m, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 6.05 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 5.90 (td,  $J$  = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 5.83 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 5.80 (dd,  $J$  = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 5.72 (dd,  $J$  = 10.8, 3.5 Hz, 2H), 5.45 (t,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 4.64 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 4.28 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.53 (dd,  $J$  = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J$  = 10.6, 7.1 Hz, 1H), 3.33 (dt,  $J$  = 11.4, 5.4 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J$  = 14.1, 4.0 Hz, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.44 (dd,  $J$  = 14.2, 12.3 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_9\text{S}_2+\text{H}]^+$  についての計算値: 708.2995; 測定値: 708.2308.

10

【0452】

【数63】



20

(1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 8-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリオールギ酸塩 (A21、ジアステレオマーの7:3混合物):

30

MeOH中のNaOMe (0.5M、0.65mL、0.35mmol、1.0当量) を、(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z) - 8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(ヒドロキシメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアート (29mg、0.035mmol、1.00当量) に添加し、その結果得られた溶液を、1時間にわたり攪拌した。次いで、ジオキサン中のHCl (4.0M、0.25mL、1.0mmol、28.8当量) を、混合物に添加し、その結果得られた白色の懸濁液を、1時間にわたり攪拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含む $\text{H}_2\text{O}$ 中の1~30% MeCN、30分かけて) により精製して、生成物A21 (9.5mg、0.033mmol、2段階にわたり93%) を、白色固体として得た。

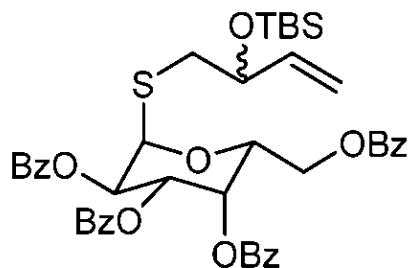
40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 5.92 - 5.73 (m, 1H), 5.79 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 5.64 - 5.49 (m, 1H), 5.53 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J$  = 10.5, 1.2 Hz, 0.7H), 4.43 (dd,  $J$  = 10.5, 1.1 Hz, 0.3H), 4.05 (app dt,  $J$  = 10.1, 6.1 Hz, 2H), 3.90 (dd,  $J$  = 11.6, 6.7 Hz, 0.7H), 3.85 (dd,  $J$  = 3.4, 1.3 Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J$  = 11.5, 6.3 Hz, 0.7H), 3.76 - 3.69 (m, 0.6H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.52 (dd,  $J$  = 10.2, 3.4 Hz, 0.7H), 3.47 (dd,  $J$  = 10.2, 3.4 Hz, 0.3H), 3.08 - 2.77 (m, 3H), 2.39 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 0.3H), 2.31 - 2.24 (m, 0.7H), 2.23 - 2.08 (m, 1H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}+\text{H}]^+$  についての計算値: 292.1213; 測定値: 292.1210.

【0453】

50

【数 6 4】



10

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((ベンゾイルオキシ)メチル) - 6 - ((2 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタ-3-エン-1-イル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (A22; ジアステレオマーの1:1混合物) :

生成物 A22 は、生成物 A3 と類似の様式において、(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((ベンゾイルオキシ)メチル) - 6 -メルカプトテトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアートおよび((1-ブロモブタ-3-エン-2-イル)オキシ)((tert-ブチル)ジメチルシラン)から調製された。

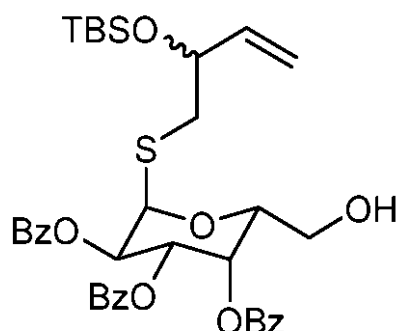
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.05 - 7.95 (m, 4H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.33 (m, 5H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 6.06 - 5.99 (m, 1H), 5.95 - 5.85 (m, 2H), 5.79 - 5.63 (m, 1H), 5.13 (app tt,  $J = 17.4, 1.4$  Hz, 1H), 5.08 - 4.95 (m, 2H), 4.60 (app ddd,  $J = 11.5, 7.4, 5.3$  Hz, 1H), 4.45 (app ddd,  $J = 11.5, 10.2, 5.4$  Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 2.78 (app ddd,  $J = 13.4, 10.7, 6.1$  Hz, 1H), 2.64 (dt,  $J = 12.9, 6.6$  Hz, 1H), 0.83 (d,  $J = 2.8$  Hz, 9H), 0.00 (app d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), -0.03 (s, 3H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{O}_{10}\text{SSi} + \text{NH}_4]^+$  についての計算値: 814.3070; 測定値: 814.3094

20

【0 4 5 4】

【数 6 5】

30



40

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ((2 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタ-3-エン-1-イル)チオ) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (A23、ジアステレオマーの1:1混合物) :

生成物 A23 は、生成物 A4 と類似の様式において、(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((ベンゾイルオキシ)メチル) - 6 - ((2 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ブタ-3-エン-1-イル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアートから調製された。

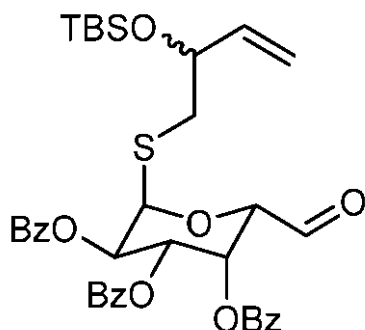
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.14 - 8.09 (m, 2H), 8.05 - 7.96 (m, 3H), 7.8

50

4 - 7.75 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H) 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.06 - 5.64 (m, 5H), 5.26 - 4.99 (m, 2H), 4.72 (app td, J = 6.8, 3.9 Hz, 1H), 4.25 (app dq, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 3.77 (app ddd, J = 11.2, 6.6, 4.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 2.84 - 2.58 (m, 2H), 0.85 (app d, J = 5.4 Hz, 9H), 0.06 (app d, J = 4.9 Hz, 3H), -0.00 (s, 3H). HRMS (ESI+, m/z):  $[C_{37}H_{44}O_9SSi + H]^+$  についての計算値: 710.2803; 測定値: 710.2811.

【0455】

【数66】



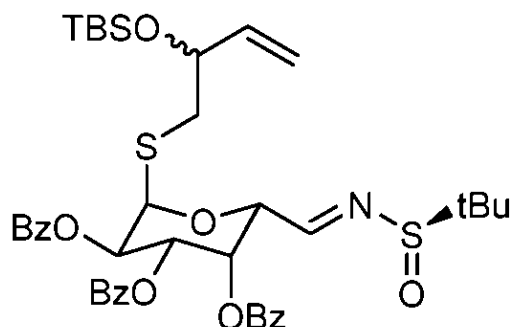
(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - ( ( 2 - ( ( tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ブター-3-エン-1-イル) チオ) - 6 - ホルミルテトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (A25、ジアステレオマーの1:1混合物) :

生成物A25は、生成物A6と類似の様式において、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( ( 2 - ( ( tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ブター-3-エン-1-イル) チオ) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアートから調製された。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 4H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.35 (m, 5H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 3.2, 1.7 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 5.92 - 5.72 (m, 3H), 5.24 - 4.97 (m, 3H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 2.83 (app ddd, J = 14.4, 13.2, 6.2 Hz, 1H), 2.69 (app ddd, J = 16.3, 13.1, 6.1 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 3.6 Hz, 9H), 0.03 (app d, J = 6.5 Hz, 3H), -0.00 (app d, J = 1.8 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z):  $[C_{37}H_{42}O_9SSi + H]^+$  についての計算値: 691.2391; 測定値: 691.2402

【0456】

【数67】



10

20

30

40

50



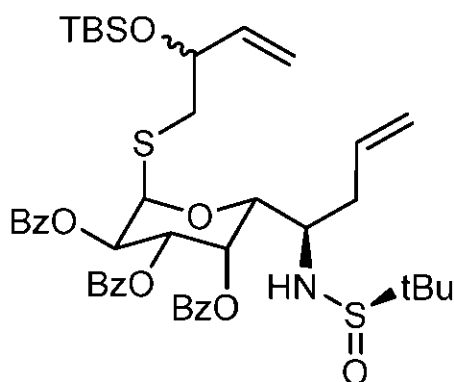
(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( (2 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ブター-3-エン-1-イル) チオ) - 6 - ( (E) - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (A26、ジアステレオマーの1:1混合物) :

生成物A26は、生成物A8と類似の様式において、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( (2 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ブター-3-エン-1-イル) チオ) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアートから調製された。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (dd,  $J = 3.4, 2.3$  Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 4H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 7.38 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.25 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.30 (td,  $J = 3.7, 1.5$  Hz, 1H), 6.11 (dd,  $J = 11.4, 5.3$  Hz, 1H), 5.92 - 5.75 (m, 3H), 5.51 (dt,  $J = 5.3, 1.9$  Hz, 1H), 5.18 (ddt,  $J = 17.1, 10.1, 1.4$  Hz, 1H), 5.08 (ddt,  $J = 17.0, 10.4, 1.3$  Hz, 1H), 4.25 (p,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.81 (ddd,  $J = 14.9, 13.1, 6.3$  Hz, 1H), 2.67 (ddd,  $J = 14.2, 13.1, 6.1$  Hz, 1H), 0.98 (d,  $J = 0.9$  Hz, 9H), 0.85 (d,  $J = 6.3$  Hz, 9H), 0.06 (d,  $J = 3.3$  Hz, 3H), -0.01 (s, 3H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Si}+\text{H}]^+$  についての計算値: 794.2842; 測定値: 794.2852.

【0457】

【数68】



(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( (2 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ブター-3-エン-1-イル) チオ) - 6 - ( (R) - 1 - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) ブター-3-エン-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアート (A27、ジアステレオマーの1:1混合物) :

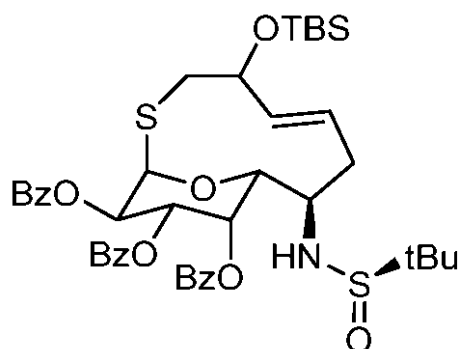
生成物A27は、生成物A10と類似の様式において、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ( (2 - ( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ブター-3-エン-1-イル) チオ) - 6 - ( (E) - ( (R) - tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリベンゾアートおよびアリル亜鉛塩化リチウムから調製された。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 - 8.04 (m, 2H), 8.03 - 7.90 (m, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.22 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.10 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.02 (app dd,  $J = 15.7, 5.7$  Hz, 1H), 5.94 - 5.69 (m, 4H), 5.26 - 5.14 (m, 2H), 5.14 - 5.00 (m, 2H), 4.73 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.24 (dq,  $J = 12.1, 6.2$  Hz, 1H), 3.82 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 2.84 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 1.13 (d,  $J = 7.0$  Hz, 9H), 0.84 (d,  $J = 4.8$  Hz, 10H), 0.03

(app d,  $J = 10.1$  Hz, 3H),  $-0.02$  (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[C_{44}H_{57}NO_9S_2Si+H]^+$  についての計算値: 836.3317; 測定値: 836.3362.

【0458】

【数69】



10

(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, E) - 4 - ((tert-butylジメチルシリル) オキシ) - 8 - ((R) - tert-butylスルフィニル) アミノ - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリルトリベンゾアート (A28、単一の異性体が報告されている):

20

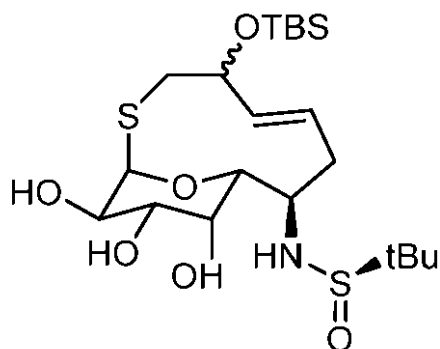
生成物 A28 は、生成物 A12 と類似の様式において、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - ((2 - ((tert-butylジメチルシリル) オキシ) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) チオ) - 6 - ((R) - 1 - ((R) - tert-butylスルフィニル) アミノ) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリルトリベンゾアートから調製された。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.13 - 8.07 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.01 - 5.85 (m, 2H), 5.83 - 5.64 (m, 3H), 5.42 - 5.27 (m, 1H), 4.66 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.58 (dd,  $J = 4.4, 2.6$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.56 (dt,  $J = 10.9, 5.7$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.8, 3.9$  Hz, 1H), 2.96 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 14.8, 1.6$  Hz, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

30

【0459】

【数70】



40

N - ((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 4 - ((tert-butylジメチルシリル) オキシ) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 -

50

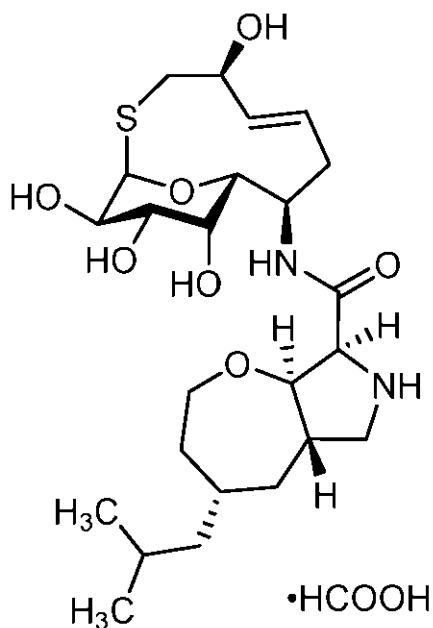
スルフィンアミド (A 29、ジアステレオマーの 3 : 2 混合物) :

(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z) - 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 8 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7. 3. 1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアート (110 mg、1 当量、136  $\mu\text{mol}$ ) を含有する粗残渣を、MeOH 中のナトリウムメトキシド (1.36 mL、0.5 モル、5 当量、681  $\mu\text{mol}$ ) 中で溶解した。反応を、23°C で 1 時間にわたり維持し、ギ酸 (77  $\mu\text{L}$ 、15 当量、2.0 mmol) の添加により中和した。反応混合物を、濾過し (0.2  $\mu\text{M}$  シリンジフィルター)、分取 HPLC (30 分かけて 0.1% HCOOH を含む H<sub>2</sub>O 中の 5 ~ 50% MeCN、30 分以上) により精製して、生成物 A 29 (45 mg、67%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.83 (dddd, J = 15.0, 11.5, 3.6, 1.9 Hz, 0.6H), 5.57 (dd, J = 16.3, 4.9 Hz, 0.4H), 5.37 (dd, J = 14.9, 2.3 Hz, 0.6H), 5.33 - 5.27 (m, 0.4H), 5.17 (app dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 0.4H), 4.65 (hept, J = 1.8 Hz, 0.6H), 4.32 (dd, J = 10.7, 1.0 Hz, 0.6H), 4.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.12 - 4.09 (m, 0.4H), 4.06 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 0.4H), 4.00 (dd, J = 10.3, 5.7 Hz, 0.6H), 3.75 (ddd, J = 10.7, 5.8, 1.5 Hz, 0.6H), 3.50 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 0.4H), 3.43 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 0.6H), 3.30 - 3.28 (m, 0.4H), 3.28 - 3.22 (m, 0.4H), 3.15 (dd, J = 14.9, 3.7 Hz, 0.6H), 2.75 (dd, J = 14.8, 1.8 Hz, 0.6H), 2.69 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 0.4H), 2.55 (dd, J = 13.8, 3.5 Hz, 0.4H), 2.47 (ddd, J = 13.3, 11.5, 5.8 Hz, 0.6H), 2.42 - 2.34 (m, 0.6H), 1.98 (q, J = 11.0 Hz, 0.4H), 1.26 (s, 9H), 0.91 (d, J = 15.2 Hz, 9H), 0.12 - -0.01 (m, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>21</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Si+H]<sup>+</sup> についての計算値: 496.2217; 測定値: 496.2222.

【0460】

【数71】



(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4 - イソブチル - N - ((1R, 4S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 4, 10, 11, 12 - テトラヒドロキシー - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7. 3. 1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) オクタヒドロ - 2

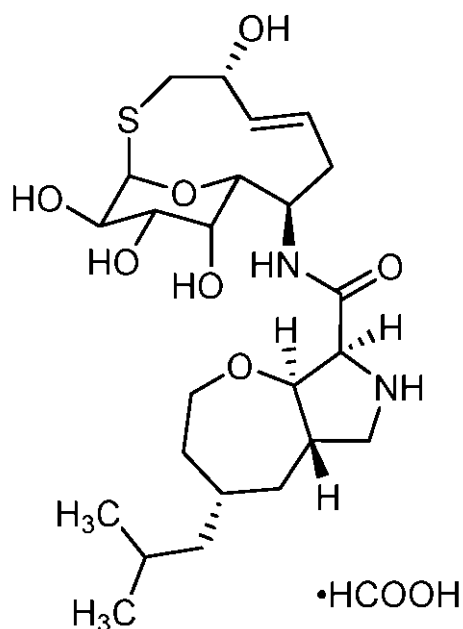
H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1608009、  
回転異性体の 4 : 1 混合物) :

生成物 FSA1608009 は、FSA1609033 と類似の様式において、(R)-N-( (1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E)-4-( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィン  
アミドから調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.47 (s, 2H), 5.73 (dddd,  $J = 12.7, 10.5, 4.6, 1.9$  Hz, 0.8H), 5.59 (dd,  $J = 16.2, 5.1$  Hz, 0.2H), 5.42 (dd,  $J = 15.3, 2.2$  Hz, 0.8H), 5.0 - 5.32 (m, 0.2H), 5.21 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.69 (br. s, 0.2H), 4.58 (dt,  $J = 4.0, 2.0$  Hz, 0.8H), 4.40 - 4.29 (m, 2.8H), 4.26 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 0.2H), 4.10 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.56 (dd,  $J = 11.3, 7.4$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 10.3, 3.4$  Hz, 1H), 3.38 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.2H), 3.23 (dd,  $J = 15.0, 3.8$  Hz, 0.8H), 2.87 (t,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 14.9, 1.8$  Hz, 0.8H), 2.58 (dd,  $J = 14.3, 3.9$  Hz, 0.4H), 2.48 - 2.32 (m, 1.6H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 0.2H), 1.99 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 1.81 - 1.60 (m, H), 1.18 (td,  $J = 6.8, 4.2$  Hz, 2H), 1.03 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (appt. d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  
HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}+\text{H}]^+$  についての計算値: 501.2629; 測定  
値: 501.2717.

【0461】

【数72】



(4S, 5aS, 8S, 8aR)-4-イソブチル-N-( (1R, 4R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E)-4, 10, 11, 12-テトラヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル) オクタヒドロ-2  
H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1608016)  
:

生成物 FSA1608016 は、FSA1609033 と類似の様式において、(R)-N-( (1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E)-4-( (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィン

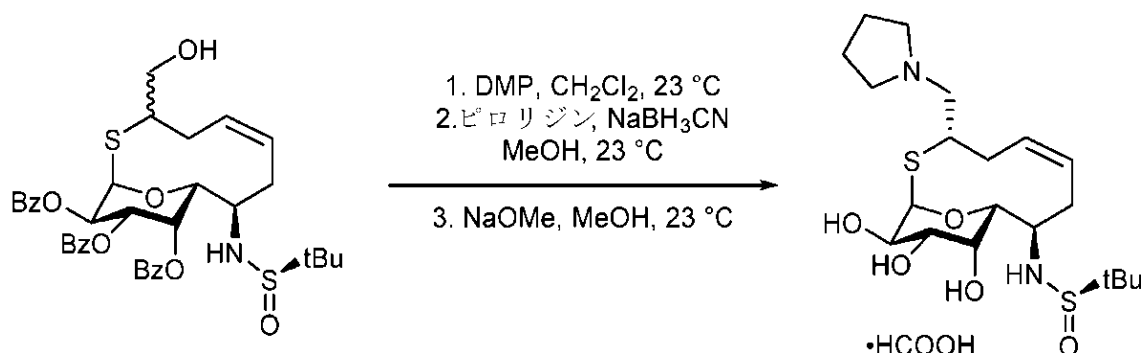
アミドから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.57 (s, 1H), 5.71 (td,  $J = 14.7, 4.0$  Hz, 1H), 5.33 (dd,  $J = 14.8, 9.7$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.17 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 3H), 3.82 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.37 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 14.3, 3.9$  Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.51 (dd,  $J = 14.3, 10.8$  Hz, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.99 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.82 - 1.58 (m, 4H), 1.18 (h,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 0.95 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 0.89 (appt. d,  $J = 6.6$  Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 501.2629; 測定値: 501.2635

10

【0462】

【数73】



20

(R)-2-メチル-N-((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)プロパン-2-スルフィナムジ酸塩 (B1):

23 °Cにおける $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 mL) 中の(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(ヒドロキシメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアート (6 mg、1当量、 $8 \mu\text{mol}$ ) の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (4 mg、1.1当量、 $9 \mu\text{mol}$ ) を添加した。反応を、1時間にわたり攪拌した。反応混合物を、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液 (0.5 mL)、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  飽和水溶液 (0.5 mL)、および $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) の添加によりクエンチした。二相の反応混合物を、30分間にわたり激しく攪拌し、層を分離した。水層を、DCM (2×0.5 mL) で抽出し、組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-ホルミル-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアート (6 mg、1当量、 $9 \mu\text{mol}$ ) を得た。

30

40

【0463】

23 °Cにおける $\text{MeOH}$  (0.2 mL) 中の(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-ホルミル-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアート (6 mg、1当量、 $9 \mu\text{mol}$ ) の溶液に、ピロリジン (0.6 mg、0.7  $\mu\text{L}$ 、1当量、 $9 \mu\text{mol}$ ) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.5 mg、1当量、 $9 \mu\text{mol}$ ) を添加した。結果として生じた反応混合物を、23 °Cで16時間にわたり維持した。反応混合物を、真空中で濃縮し、(1R, 8R, 9R, 1

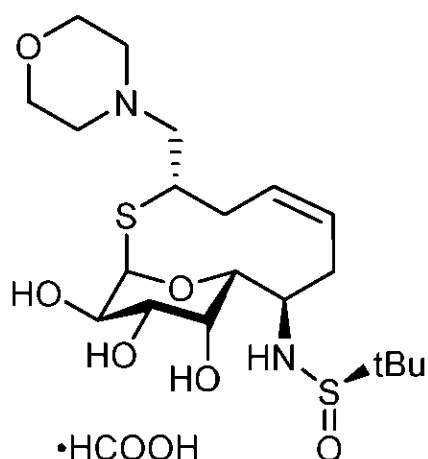
50

0 S, 11 S, 12 R, Z) - 8 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアートを含む粗残渣を、MeOH中のナトリウムメトキシド (95  $\mu$ L、0.5モル、6当量、47  $\mu$ mol) 中で溶解した。反応を、23℃で1時間にわたり維持し、ギ酸 (1.1mg、0.89  $\mu$ L、3当量、24  $\mu$ mol) の添加により中和した。反応混合物を、濾過し (0.2  $\mu$ Mシリンジフィルター)、分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の5~50% MeCN) により精製して、生成物B1 (3段階にわたり2.0mg、4.5  $\mu$ mol、57%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.36 (s, 1H), 5.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.65 (app tdd, J = 14.1, 11.3, 6.5 Hz, 2H), 5.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 14.2, 12.9 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.32 (m, 5H), 3.47 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.94 (dt, J = 13.5, 11.2 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 14.6, 11.1, 3.7 Hz, 1H), 2.14 (br. s, 4H), 2.09 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 13.3, 3.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H). LRMS (ESI+, m/z): [C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>についての計算値: 449.2; 測定値: 449.2.

【0464】

【数74】



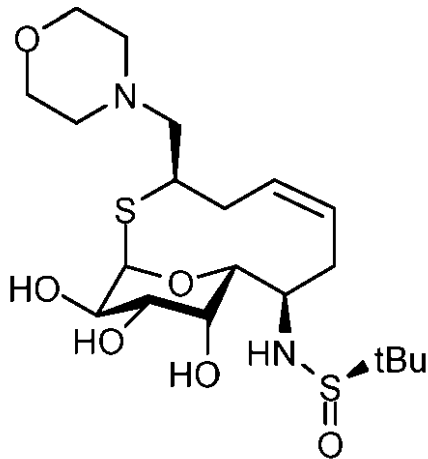
(R) - 2 - メチル - N - ((1 R, 3 S, 8 R, 9 R, 10 R, 11 S, 12 R, Z) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 3 - (モルホリノメチル) - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) プロパン - 2 - スルフィンアミドギ酸塩 (B2) :

生成物B2は、生成物B1と同様の様式において、(1 R, 8 R, 9 R, 10 S, 11 S, 12 R, Z) - 8 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアートおよびモルホリンから調製された。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.27 (s, 1H), 5.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.66 - 5.57 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.28 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 3.00 (dt, J = 10.0, 4.9 Hz, 4H), 2.88 (dt, J = 13.7, 11.1 Hz, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.21 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.96 (dt, J = 14.3, 3.3 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H). LRMS (ESI+, m/z): [C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>についての計算値: 464.2; 測定値: 464.2

【 0 4 6 5 】

【 数 7 5 】



10

(S) - 2 - メチル - N - ( ( 1 R , 3 S , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 R , Z ) - 1 0 , 1 1 , 1 2 - トリヒドロキシ - 3 - ( モルホリノメチル ) - 1 3 - オキサ - 2 - チアピシクロ [ 7 . 3 . 1 ] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル ) プロパン - 2 - スルフィン

20

アミドギ酸塩 ( B 3 ) :  
生成物 B 3 は、A 1 と同様の様式において、( 1 R , 8 R , 9 R , 1 0 S , 1 1 S , 1 2 R , Z ) - 8 - ( ( ( R ) - t e r t - ブチルスルフィニル ) アミノ ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 3 - オキサ - 2 - チアピシクロ [ 7 . 3 . 1 ] トリデカ - 5 - エン - 1 0 , 1 1 , 1 2 - トリイルトリベンゾアートおよびモルホリンから調製された。

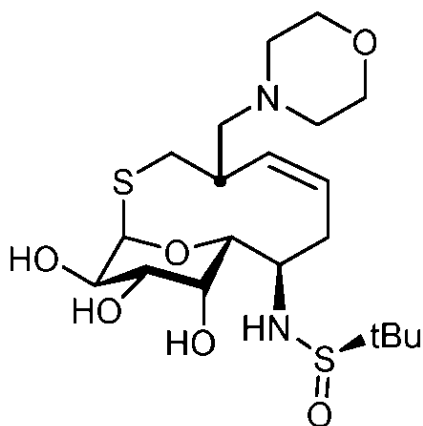
$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, MeOD )  $\delta$  8.27 ( s , 1 H ) , 5.74 - 5.59 ( m , 2 H ) , 5.47 ( d ,  $J$  = 5.9 Hz , 1 H ) , 5.32 ( d ,  $J$  = 8.6 Hz , 1 H ) , 4.27 ( d ,  $J$  = 10.6 Hz , 1 H ) , 4.12 ( d ,  $J$  = 3.3 Hz , 1 H ) , 4.04 ( dd ,  $J$  = 10.2 , 5.9 Hz , 1 H ) , 3.83 - 3.75 ( m , 1 H ) , 3.72 ( t ,  $J$  = 4.7 Hz , 4 H ) , 3.54 ( d ,  $J$  = 6.3 Hz , 1 H ) , 3.42 ( dd ,  $J$  = 10.2 , 3.3 Hz , 1 H ) , 3.12 - 3.01 ( m , 1 H ) , 2.85 - 2.73 ( m , 1 H ) , 2.69 - 2.50 ( m , 6 H ) , 2.28 ( d ,  $J$  = 13.8 Hz , 1 H ) , 1.95 ( d ,  $J$  = 13.3 Hz , 1 H ) , 1.25 ( s , 9 H ) . LRMS ( ESI+ ,  $m/z$  ) :  $[\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2+\text{H}]^+$  について

30

の計算値 : 464.2 ; 測定値 : 464.2 .

【 0 4 6 6 】

【 数 7 6 】



40

( R ) - 2 - メチル - N - ( ( 1 R , 4 S , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 R , Z )

50

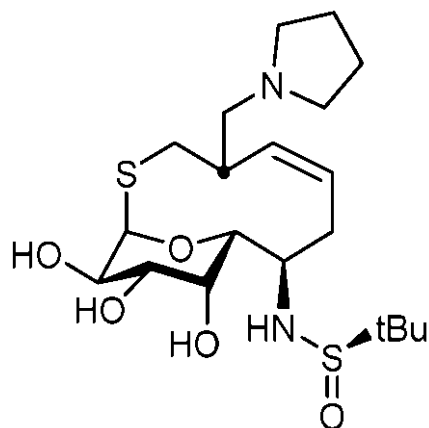
－10, 11, 12-トリヒドロキシ－4－（モルホリノメチル）－13-オキサ－2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ－5-エン－8-イル）プロパン－2-スルフィンアミドギ酸塩（B4）：

生成物B4は、生成物B1と同様の様式において、（1R, 4S, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z）－8－（（R）-tert-ブチルスルフィニル）アミノ）－4－（ヒドロキシメチル）－13-オキサ－2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ－5-エン－10, 11, 12-トリイルトリベンゾアートおよびモルホリンから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.30 (s, 2H), 5.72 (td,  $J = 11.6, 5.0$  Hz, 1H), 5.40 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 4.30 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 10.2, 5.9$  Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 5H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.41 (dd,  $J = 10.2, 3.3$  Hz, 2H), 3.18 (dd,  $J = 14.1, 4.1$  Hz, 1H), 2.82 - 2.62 (m, 5H), 2.58 (dd,  $J = 12.6, 6.3$  Hz, 1H), 2.47 (dd,  $J = 12.6, 7.7$  Hz, 1H), 2.40 (dd,  $J = 14.0, 11.9$  Hz, 1H), 2.02 (dt,  $J = 13.3, 4.1$  Hz, 1H), 1.26 (s, 9H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2 + \text{H}]^+$  についての計算値：465.2088；測定値：465.2103.

【0467】

【数77】



（（R）-2-メチル-N-（（1R, 4S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z）－10, 11, 12-トリヒドロキシ－4－（ピロリジン-1-イルメチル）－13-オキサ－2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ－5-エン－8-イル）プロパン－2-スルフィンアミドギ酸塩（B5）：

生成物B5は、生成物B1と同様の様式において、（1R, 4S, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z）－8－（（R）-tert-ブチルスルフィニル）アミノ）－4－（ヒドロキシメチル）－13-オキサ－2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ－5-エン－10, 11, 12-トリイルトリベンゾアートおよびピロリジンから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H), 5.92 (td,  $J = 11.6, 5.0$  Hz, 1H), 5.46 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.44 - 5.37 (m, 1H), 4.26 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 10.2, 5.9$  Hz, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.40 (dd,  $J = 10.2, 3.3$  Hz, 1H), 3.37 - 3.02 (m, 7H), 2.74 (td,  $J = 12.7, 3.7$  Hz, 1H), 2.47 (dd,  $J = 13.7, 11.9$  Hz, 1H), 2.19 - 1.94 (m, 5H), 1.26 (s, 9H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$  についての計算値：449.2138；測定値：449.2138

【0468】

10

20

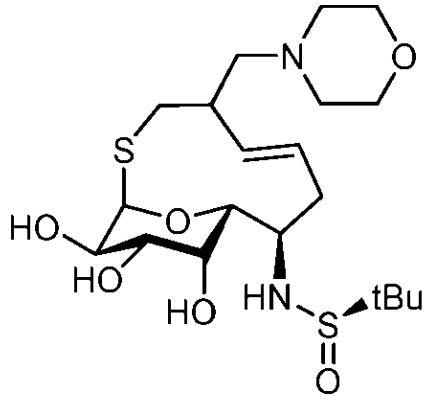
30

40

50



【数 7 8】



10

(R)-2-メチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(モルホリノメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)プロパン-2-スルフィンアミドギ酸塩 (B6、単一ジアステレオマー、未割り当て) :

生成物 B6 は、生成物 B1 と同様の様式において、(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, E)-8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-4-(ヒドロキシメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアートおよびモルホリンから調製された。

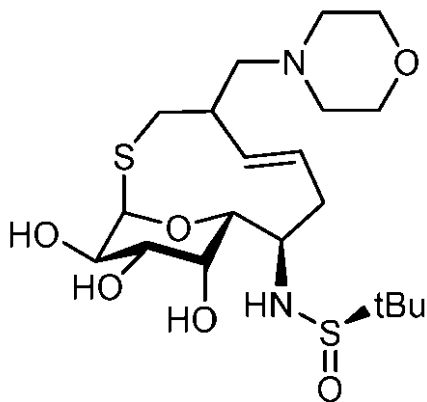
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.29 (s, 1H), 5.75 (td,  $J = 13.3, 2.8$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 14.9, 10.3$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 10.3, 5.7$  Hz, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 5H), 3.39 (dd,  $J = 10.3, 3.4$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 14.5, 2.9$  Hz, 1H), 2.82 (br. s, 4H), 2.70 (br. s, 2H), 2.60 - 2.46 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 1.25 (s, 9H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ): [ $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2 + \text{H}$ ] $^+$  についての計算値: 465.2088; 測定値: 465.2094.

30

【0469】

【数 7 9】



40

(R)-2-メチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(モルホリノメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)プロパン-2-スルフィンアミドギ酸塩 (B6、単一ジアステレオマー、回転異性体の 1:1 混合物) :

生成物 B7 は、生成物 B1 と同様の様式において、(1R, 8R, 9R, 10S, 11

50

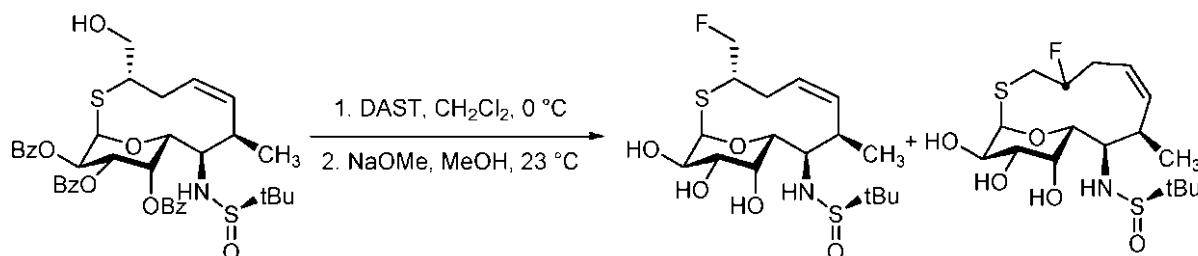
S, 12R, E) - 8 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアートおよびモルホリンから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 5.60 - 5.35 (m, 2H), 5.20 (app t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 10.7$  Hz, 0.5H), 4.17 (d,  $J = 2.2$ , 0.5H), 4.13 - 4.06 (m, 1.5H), 4.01 (dd,  $J = 10.2$ , 5.7 Hz, 0.5H), 3.72 (s, 5H), 3.51 - 3.37 (m, 1.5H), 2.95 (s, 0.5H), 2.83 (s, 1H), 2.79 - 2.39 (m, 8H), 2.33 (d,  $J = 14.0$  Hz, 0.5H), 2.08 - 1.95 (m, 0.5H), 1.26 (s, 9H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2 + \text{H}]^+$  についての計算値: 465.2088; 測定値: 465.2106.

10

【0470】

【数80】



20

(R) - N - ((1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (フルオロメチル) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 7 - メチル - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニアミド (C1);

(R) - N - ((1R, 4R, 8R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, Z) - 4 - フルオロ - 11, 12, 13 - トリヒドロキシ - 8 - メチル - 14 - オキサ - 2 - チアピシクロ [8.3.1] テトラデカ - 6 - エン - 9 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニアミド (C2);

(1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z) - 8 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - メチル - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアート (50 mg、1 当量、69  $\mu\text{mol}$ ) を、0 °C で  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.35 mL) 中で溶解し、DAST (13 mg、11  $\mu\text{L}$ 、1.2 当量、83  $\mu\text{mol}$ ) を添加した。得られた反応を、ゆっくりと 23 °C まで加温し、4 時間にわたり攪拌した。反応を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) による希釈および  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) の添加によりクエンチした。その結果得られた二相混合物の層を分離し、有機層を、NaCl (1 × 3 mL) 飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を、真空中で濃縮し、粗残渣を、追加の精製なしで、次のステップに進めた。

30

【0471】

(1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z) - 8 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (フルオロメチル) - 7 - メチル - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリイルトリベンゾアートおよび (1R, 4R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12S, 13R, Z) - 9 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 4 - フルオロ - 8 - メチル - 14 - オキサ - 2 - チアピシクロ [8.3.1] テトラデカ - 6 - エン - 11, 12, 13 - トリイルトリベンゾアートを含有する粗残渣を、MeOH 中のナトリウムメトキシド (15 mg、0.55 mL、0.5 モル、10 当量、0.28 mmol) 中で 23 °C で添加した。反応を、この温度で 1 時間にわたり攪拌し、ギ酸 (19 mg、16  $\mu\text{L}$ 、15 当量、0.41 mmol) の添加により中和した。反応混合物を、濾過し (

40

50

0.2 μM シリンジフィルター)、分取 HPLC (30 分かけて 0.1% HCOOH を含む H<sub>2</sub>O 中の 5~50% MeCN) により精製して、生成物 C1 (4.0 mg、9.7 μmol、2 段階にわたり 20%) および生成物 C2 (9.0 mg、21 μmol、2 段階にわたり 40%) を、無色のフィルムとして別々に得た。

【0472】

生成物 C1: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.78 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.50 (td, J = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 5.30 (td, J = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 4.76 (ddd, J = 47.8, 9.3, 4.6 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 47.9, 9.3, 6.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 3.14 - 2.91 (m, 3H), 2.30 (dq, J = 13.4, 2.7 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, MeOD) δ -215.29. HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> についての計算値: 412.1622; 測定値: 412.1644.

10

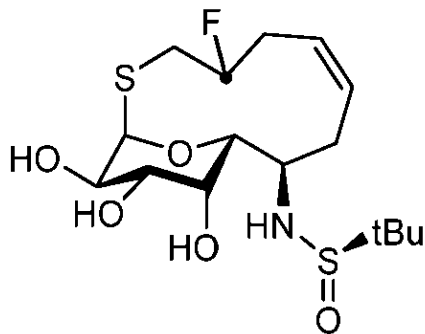
【0473】

生成物 C2: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.59 (td, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.19 (tt, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.47 (dddd, J = 46.4, 11.1, 8.0, 3.2, 1.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 3.14 - 2.88 (m, 2H), 2.65 (ddd, J = 13.7, 11.1, 4.3 Hz, 1H), 2.39 (app ddhept, J = 31.7, 15.4, 1.6 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, MeOD) δ -150.69. HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> についての計算値: 412.1622; 測定値: 412.1621

20

【0474】

【数 81】



30

(R)-N-((1R, 4R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, Z)-4-フルオロ-11, 12, 13-トリヒドロキシ-14-オキサ-2-チアビシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (C3):

40

生成物 C3 は、C2 と同様の様式において、(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(ヒドロキシメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアートから調製された。

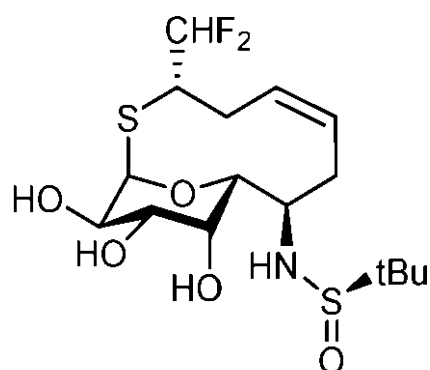
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.62 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.66 - 4.36 (m, 1H), 4.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.71 (br. s, 1H), 3.42 (app t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 10.5, 3.3 Hz, 1H), 2.91 (br. s, 1H), 2.71 (br. s, 1H), 2.63 (ddd, J = 13.4, 11.2, 5.1 Hz, 1H), 2.52 (br. s, 1H), 2.12 (br. s, 1H), 1.25 (s, 9H). LRMS (ESI+, m/z):

50

[C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>についての計算値：398.1；測定値：398.1

【0475】

【数82】



10

(R)-N-((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z)-3-(ジフルオロメチル)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(C4:ジアステレオマーの4:1混合物):

生成物C4は、C1と同様の様式において、(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-ホルミル-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアートから調製された。

20

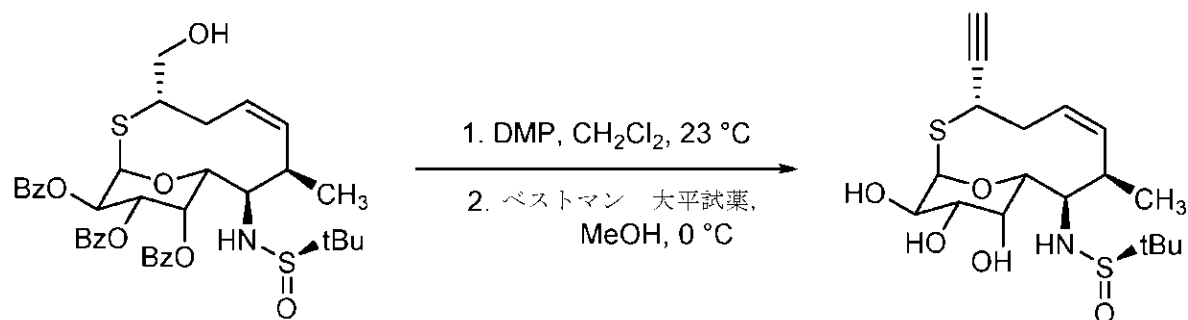
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.20 (td, J = 56.4, 1.8 Hz, 0.8H), 6.06 (td, J = 56.2, 3.6 Hz, 0.2H), 5.83 (d, J = 6.0 Hz, 0.8H), 5.67 (tdd, J = 11.3, 5.2, 2.0 Hz, 1.2H), 5.58 (td, J = 11.2, 2.9 Hz, 0.8H), 5.52 (d, J = 5.9 Hz, 0.2H), 5.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 10.6 Hz, 0.8H), 4.25 (d, J = 10.4 Hz, 0.2H), 4.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 0.2H), 4.03 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 0.8H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 0.8H), 3.43 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 0.2H), 3.21 - 3.01 (m, 2H), 2.76 (ddd, J = 13.2, 11.4, 3.6 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 14.7 Hz, 0.2H), 2.32 (d, J = 11.4 Hz, 0.8H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.26 (s, 9H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -110.83 (d, J = 277.9 Hz), \*-118.17 (d, J = 281.0 Hz), \*-119.55 (d, J = 281.0 Hz), -123.82 (d, J = 277.9 Hz).

30

LRMS (ESI+, m/z): [C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H]<sup>+</sup>についての計算値：416.1；測定値：416.1.

【0476】

【数83】



40

(R)-N-((1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z)-3-

50

エチニル-10, 11, 12-トリヒドロキシ-7-メチル-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(D1、ジアステレオマーの4:1混合物、主要なものを示す):

23℃におけるCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.35 mL)中の(1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-(ヒドロキシメチル)-7-メチル-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアート(50 mg、1当量、69 μmol)の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン(32 mg、1.1当量、76 μmol)を添加した。その結果得られた反応を、23℃で1時間にわたり攪拌した。反応混合物を、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(0.2 mL)およびNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>飽和水溶液(0.2 mL)の添加によりクエンチし、その結果得られた二相混合物を、30分間にわたり激しく攪拌した。層を分離し、水層を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×1 mL)で抽出し、組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、(1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-ホルミル-7-メチル-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアートを得た。粗残渣を、追加の精製なしで、次のステップにおいて使用した。

10

【0477】

0℃におけるMeOH(1.4 mL)中の粗(1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-ホルミル-7-メチル-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアート(50 mg、1当量、69 μmol)の溶液に、ベストマン-大平試薬(17 μL、1.2当量、83 μmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(29 mg、3当量、0.21 mmol)を添加した。反応を、23℃まで加温し、3時間にわたり攪拌した。反応混合物を、濾過し(0.2 μmシリンジフィルター)、分取HPLC(30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の30~70% MeCN)により精製して、生成物D1(2段階にわたり17.6 mg、44 μmol、63%)を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.87 (d, J = 5.9 Hz, 0.8H), 5.78 (td, J = 1.8, 3.3 Hz, 0.2H), 5.48 (d, J = 5.9 Hz, 0.2H), 5.49 - 5.33 (m, 1.1H), 5.31 (td, J = 11.0, 1.9 Hz, 0.8H), 4.32 (dd, J = 10.5, 1.1 Hz, 0.2H), 4.27 (dd, J = 10.5, 1.0 Hz, 0.8H), 4.21 (app td, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 4.08 (0.8 J = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 0.2H), 3.79 (ddd, J = 12.4, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.3, 3.5 Hz, 1H), 3.18 - 3.00 (m, 1H), 2.97 (dp, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 2.4 Hz, 0.8H), 2.77 (d, J = 2.5 Hz, 0.2H), 2.47 - 2.37 (m, 0.8H), 2.33 - 2.23 (m, 0.2H), 1.30 (d, J = 1.8 Hz, 9H), 1.02 (app dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>についての計算値: 404.1560; 測定値: 404.1562.

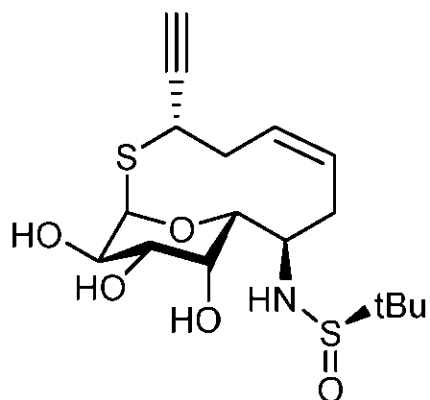
30

【0478】

40

【数84】

50



10

(R)-N-((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z)-3-エチニル-10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(D2、ジアステレオマーの4:1混合物):

生成物D2は、生成物D1と類似の様式において、(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(ヒドロキシメチル)-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアートから調製された。

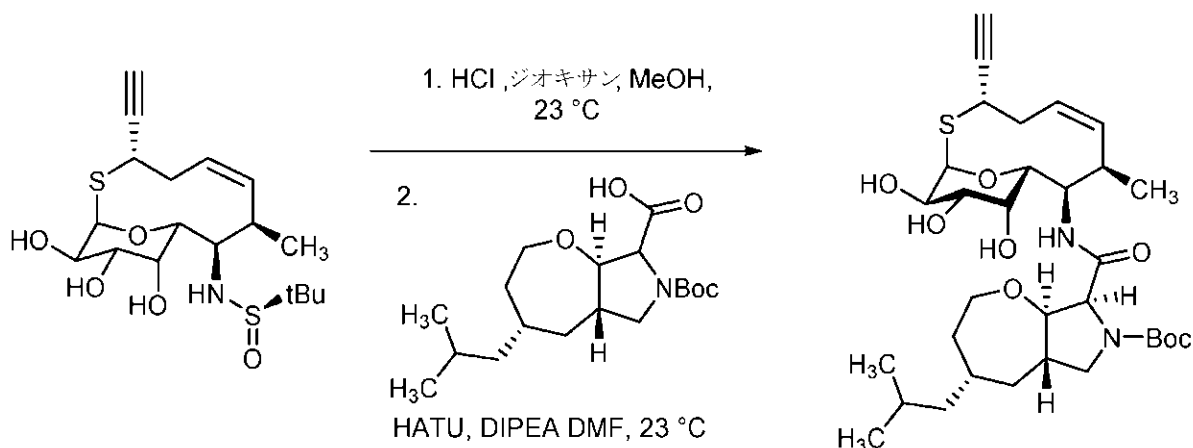
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.93 - 5.89 (m, 0.2H), 5.88 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 0.8H), 5.74 - 5.67 (m, 0.2H), 5.64 (tdd,  $J$  = 11.4, 5.0, 1.9 Hz, 0.8H), 5.54 (td,  $J$  = 11.5, 3.2 Hz, 0.8H), 5.47 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 0.2H), 4.27 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 0.2H), 4.22 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 0.8H), 4.14 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J$  = 10.3, 6.0 Hz, 0.8H), 4.04 (dd,  $J$  = 10.3, 5.9 Hz, 0.2H), 3.80 (ddd,  $J$  = 12.4, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 3.74 (dt,  $J$  = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J$  = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 0.2H), 3.08 (dt,  $J$  = 13.8, 12.2 Hz, 0.8H), 2.83 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 0.8H), 2.78 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 0.2H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 0.8H), 2.26 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 0.2H), 1.95 (dt,  $J$  = 13.4, 4.3 Hz, 1H), 1.26 (s, , 9H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$  についての計算値: 390.1403; 測定値: 390.1305.

30

【0479】

【数85】



40

tert-ブチル(4S, 5aS, 8S, 8aR)-8-(((1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z)-3-エチニル-10, 11, 12-トリヒドロキシ-7-メチル-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン

50

－8－イル)カルバモイル)－4－イソブチルオクタヒドロ－7H－オキセピノ[2,3－c]ピロール－7－カルボキシラート(D3、ジアステレオマーの4:1混合物、回転異性体の1:1混合物):

(R)－N－((1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)－3－エチニル－10,11,12－トリヒドロキシ－7－メチル－13－オキサ－2－チアピシクロ[7.3.1]トリデカ－5－エン－8－イル)－2－メチルプロパン－2－スルフィニアミド(17.6mg、1当量、43.6 $\mu$ mol)を、MeOH(0.3mL)中で溶解し、ジオキサン中の塩化水素溶液(200 $\mu$ L、4.0M、18.3当量)を添加した。反応混合物を、室温で45分間にわたり維持した。反応を、真空中で濃縮して、(1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)－8－アミノ－3－エチニル－7－メチル－13－オキサ－2－チアピシクロ[7.3.1]トリデカ－5－エン－10,11,12－トリオールヒドロクロリドを、無色のフィルムとして得た。

10

【0480】

DMF(0.6mL)中の(4S,5aS,8aR)－7－(tert－ブトキシカルボニル)－4－イソブチルオクタヒドロ－2H－オキセピノ[2,3－c]ピロール－8－カルボン酸(20.1mg、1.4当量、58.8 $\mu$ mol)およびHATU(22mg、1.4当量、59 $\mu$ mol)の溶液に、DIPEA(19.0mg、25.6 $\mu$ L、3.5当量、147 $\mu$ mol)を添加した。反応を、15分間にわたり攪拌し、(1R,3S,7R,8R,9R,10R,11S,12R,Z)－8－アミノ－3－エチニル－7－メチル－13－オキサ－2－チアピシクロ[7.3.1]トリデカ－5－エン－10,11,12－トリオールヒドロクロリド(14.6mg、1当量、43 $\mu$ mol)に添加した。反応を、16時間にわたり攪拌した。反応混合物を、濾過し(0.2 $\mu$ Mシリンジフィルター)、分取HPLC(30分かけて0.1%HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の30～70%MeCN)により精製して、生成物D3(22mg、2段階にわたり60%の収率)を、白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.01 - 7.47 (m, 1H), 5.89 (app dd, J = 6.0, 1.9 Hz, 0.8H), 5.81 (tt, J = 12.1, 3.5 Hz, 0.2H), 5.63 - 5.39 (m, 2H), 4.50 (app dd, J = 7.0, 6.5 Hz, 0.5H), 4.39 (app dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 0.5H), 4.25 - 3.98 (m, 4.2H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 3.64 (m, 2.8H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.23 - 2.95 (m, 2H), 2.89 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.83 (app t, J = 2.5 Hz, 0.8H), 2.79 (app t, J = 2.5 Hz, 0.2H), 2.59 - 2.35 (m, 1.8H), 2.34 - 2.25 (m, 0.2H), 2.05 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.54 (m, 4H), 1.45 (d, J = 1.9 Hz, 9H), 1.15 (hept, J = 7.0 Hz, 2H), 1.04 (app q, J = 4.6 Hz, 3H), 0.99 - 0.91 (m, 1H), 0.88 (app d, J = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ESI+) m/z: [C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S + H]<sup>+</sup>についての計算値: 623.3361; 測定値: 623.3363

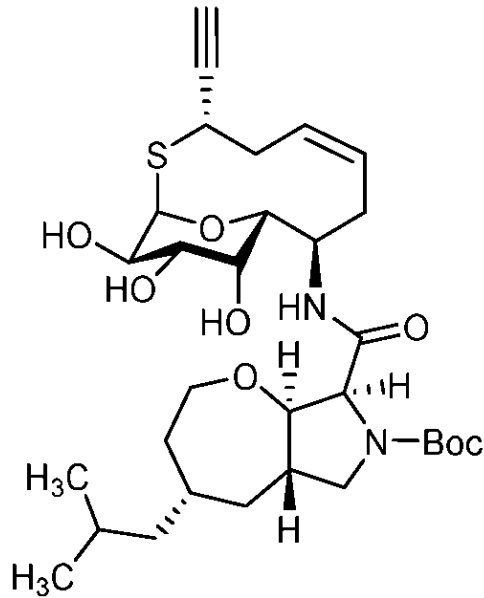
30

【0481】

【数86】

40

50



10

tert-ブチル (4S, 5aS, 8S, 8aR) - 8 - ( ( (1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3-エチニル-10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル) カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-7-カルボキシラート (D4、ジアステレオマーの4:1混合物、回転異性体の1:1混合物) :

20

生成物D4は、生成物D3と類似の様式において、(R)-N-( (1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3-エチニル-10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィナムドから調製された。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.00 (app dd, J = 13.4, 8.0 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 0.8H), 5.89 - 5.65 (m, 1H), 5.59 - 5.45 (m, 1H), 5.30 (d, J = 5.2 Hz, 0.2H), 4.50 - 3.98 (m, 5H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.85 - 3.69 (m, 3H), 3.38 (app ddd, J = 13.0, 6.8, 2.9 Hz, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 0.2H), 3.10 (q, J = 12.8 Hz, 0.8H), 2.89 (q, J = 10.8 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 2.2 Hz, 0.8H), 2.78 (t, J = 2.5 Hz, 0.2H), 2.71 - 2.53 (m, 1H), 2.50 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 13.9 Hz, 0.8H), 2.26 (d, J = 13.9 Hz, 0.2H), 2.08 (t, J = 15.8 Hz, 1H), 1.94 (t, J = 14.5 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.64 (td, J = 13.7, 8.1 Hz, 3H), 1.44 (app d, J = 9.9 Hz, 9H), 1.15 (h, J = 6.8 Hz, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 1H), 0.88 (app d, J = 6.5 Hz, 6H). LRMS (ESI+) m/z: [C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S + H]<sup>+</sup>についての計算値: 609.3; 測定値: 609.3

30

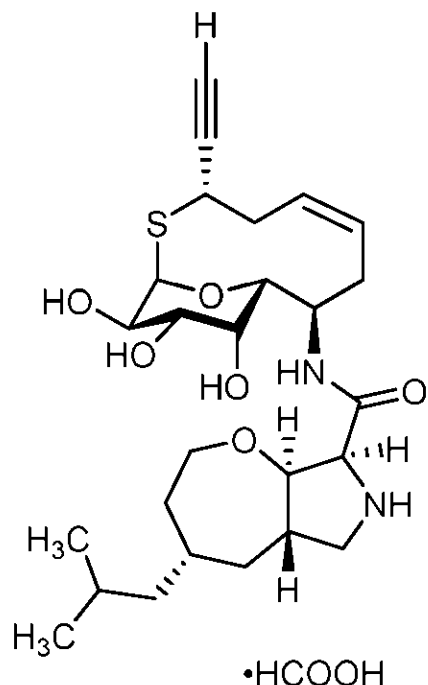
40

【0482】

【数87】

50





10

20

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - N - ((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3-エチニル-10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1607077; ジアステレオマーの4:1混合物、主要なものを示す):

tert-ブチル(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 8 - (((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3-エチニル-10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-7-カルボキシレート (1.0 mg、1.6 μmol) を、23℃で、MeOH中1NのHCl (1 mL) 中で溶解し、この温度で2時間にわたり保持した。反応混合物を、真空中で濃縮し、分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の5~40% MeCN) により精製して、FSA1607077を得た。

30

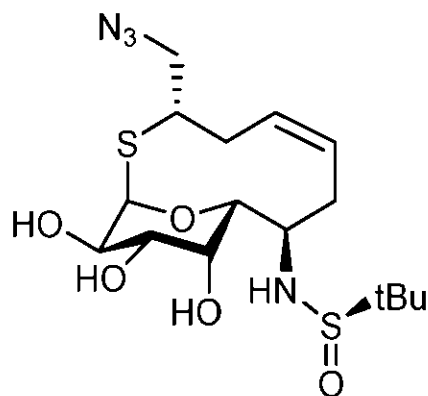
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.35 (s, 1H), 5.95 - 5.87 (m, 0.2H), 5.91 (d, J = 6.1 Hz, 0.8H), 5.78 - 5.62 (m, 1H), 5.57 (td, J = 11.5, 3.2 Hz, 0.8H), 5.50 (d, J = 6.0 Hz, 0.2H), 4.39 - 4.28 (m, 3H), 4.26 - 4.19 (m, 0.2H), 4.22 (d, J = 11.0 Hz, 0.8H), 4.10 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 0.8H), 4.04 (dd, J = 10.9, 6.5 Hz, 0.2H), 3.99 (dd, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 3H), 3.59 (dd, J = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 0.2H), 3.10 (q, J = 12.4 Hz, 0.8H), 2.89 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 2.4 Hz, 0.8H), 2.80 (d, J = 2.6 Hz, 0.2H), 2.65 (td, J = 12.5, 3.8 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.01 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.9, 3.8 Hz, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S+H]<sup>+</sup>についての計算値: 509.2680.; 測定値: 509.2700.

40

【0483】

【数88】

50



10

(R)-N-((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z)-3-(アジドメチル)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(E1、ジアステレオマーの3:2混合物):

23℃におけるCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.65mL)中の(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(ヒドロキシメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアート(45mg、1当量、0.06mmol)の溶液に、Et<sub>3</sub>N(11μL、1.2当量、0.07mmol)と、続いてメタンスルホニルクロリド(5.9μL、1.2当量、0.07mmol)を添加した。結果として生じた反応を、23℃で1時間にわたり攪拌し、その後CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)で希釈した。反応混合物を、NaCl飽和水溶液(2mL)で洗浄し、有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアートを得た。粗残渣を、追加の精製なしで、次のステップにおいて直接使用した。

20

30

【0484】

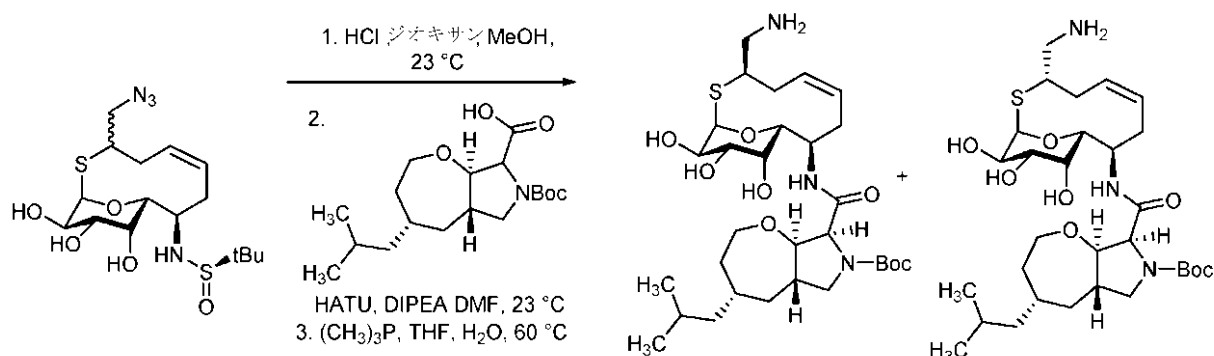
(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z)-8-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアート(50mg、1当量、64μmol)を、DMF(0.32mL)中で溶解し、アジ化ナトリウム(21mg、5当量、0.32mmol)を添加し、反応混合物を、50℃で16時間にわたり加熱した。反応を、23℃まで冷却し、ナトリウムメトキシド(MeOH中0.5N、0.64mL)で処置した。反応を、30分間にわたり攪拌し、減圧下において濃縮した。反応混合物を、濾過し(0.2μmシリンジフィルター)、分取HPLC(30分かけて0.1%HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の30~70%MeCN)により精製して、生成物E1(19mg、50μmol、2段階にわたり78%の収率)を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.76(d, J = 6.0 Hz, 0.6H), 5.71 - 5.55(m, 2H), 5.52(d, J = 5.9 Hz, 0.4H), 5.33(app dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.29(d, J = 10.5 Hz, 0.6H), 4.25(d, J = 10.7 Hz, 0.4H), 4.13(d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.05(app ddd, J = 10.3, 7.1, 5.9 Hz, 1H), 3.81(dd, J = 12.5, 6.3 Hz, 0.6H), 3.78 - 3.69(m, 1H), 3.65(dd, J = 12.6, 7.1 Hz, 0.6H), 3.60 - 3.39(m, 1.8H), 3.14(td, J = 13.2, 6.7 Hz, 0.4H), 3.06 - 2.84(m, 1.6H), 2.76(app ddt, J = 14.0, 10.6, 7.9 Hz, 1H), 2.22(app dt, J = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 1.95(app dt, J = 14.1, 3.4 Hz, 1H), 1.25(s, 9H). HRMS(ESI+, m

50

/z):  $[C_{16}H_{28}N_4O_5S_2+H]^+$  についての計算値: 421.1574; 測定値: 421.1580.  
 【0485】  
 【数89】



10

tert-ブチル (4S, 5aS, 8S, 8aR) - 8 - ( ( (1R, 3R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (アミノメチル) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル) カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-7-カルボキシラートギ酸塩 (E2、回転異性体の1:1混合物);

20

tert-ブチル (4S, 5aS, 8S, 8aR) - 8 - ( ( (1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (アミノメチル) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル) カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-7-カルボキシラートギ酸塩 (E3、回転異性体の1:1混合物);

(R) - N - ( (1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (アジドメチル) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド (24mg、1当量、63  $\mu$ mol) を、MeOH (0.3mL) 中で溶解し、ジオキサン中の塩化水素溶液 (200  $\mu$ L、4.0M、18.3) を、23°Cで添加した。反応混合物を、室温で45分間にわたり維持し、その時点において、LCMSにより、反応が完了したことを確認した。反応を、真空中で濃縮して、(1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 8-アミノ-3-(アジドメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリオールヒドロクロリドを、無色のフィルムとして得た。

30

【0486】

23°CにおけるDMF (0.63mL) 中の (4S, 5aS, 8aR) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-8-カルボン酸 (22mg、1当量、63  $\mu$ mol) およびHATU (24mg、1.0当量、63  $\mu$ mol) の溶液に、DIPEA (28  $\mu$ L、2.5当量、0.16mmol) を添加した。反応を、この温度で15分間にわたり攪拌し、次いで (1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 8-アミノ-3-(アジドメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリオールヒドロクロリド (20mg、1当量、63  $\mu$ mol) に添加した。反応を、23°Cで16時間わたり攪拌した。アルゴンの気流下においてDMFを除去し、粗残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 中で溶解し、H<sub>2</sub>O (1mL) で洗浄した。水層を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) で抽出し、組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗tert-ブチル (4S, 5aS, 8aR) - 8 - ( ( (1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (アジドメチル) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-

40

50

イル) カルバモイル) - 4 - イソブチルオクタヒドロ - 7 H - オキセピノ [ 2 , 3 - c ]  
ピロール - 7 - カルボキシラートを得た。この粗残渣を、さらなる精製なしで、次のステップにおいて使用した。

【 0 4 8 7 】

T H F ( 0 . 7 0 m L ) および H <sub>2</sub> O ( 0 . 2 3 m L ) 中の t e r t - ブチル ( 4 S ,  
5 a S , 8 a R ) - 8 - ( ( ( 1 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 R , Z ) - 3 -  
( アジドメチル ) - 1 0 , 1 1 , 1 2 - トリヒドロキシ - 1 3 - オキサ - 2 - チアピシク  
ロ [ 7 . 3 . 1 ] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) カルバモイル) - 4 - イソブチルオク  
タヒドロ - 7 H - オキセピノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 7 - カルボキシラート ( 3 0 m g  
、 1 当量、 4 7 μ m o l ) の溶液に、トリメチルホスフィン ( 5 9 μ L、 T H F 中 1 M、  
1 . 2 5 当量、 5 9 μ m o l ) を添加した。その結果得られた反応混合物を、 6 6 ° C で 2  
時間にわたり加熱した。反応混合物を、真空下で濃縮した。粗残渣を、メタノール中で溶  
解し、濾過し ( 0 . 2 μ M シリンジフィルター )、分取 H P L C ( 3 0 分かけて 0 . 1 %  
H C O O H を含む H <sub>2</sub> O 中の 3 0 ~ 7 0 % M e C N ) により精製して、生成物 E 2 および  
生成物 E 3 を別々に得た。

10

【 0 4 8 8 】

生成物 E 2 : <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) δ 9.74 ( s , 1 H ) , 7.20 ( d d , J = 14.2 ,  
9.2 H z , 1 H ) , 7.00 ( t , J = 12.0 H z , 1 H ) , 6.91 ( d , J = 5.5 H z , 1 H ) , 5.77 ( d ,  
J = 8.1 H z , 0.5 H ) , 5.71 ( d , J = 8.2 H z , 0.5 H ) , 5.69 - 5.52 ( m , 3 H ) , 5.48  
( t d , J = 10.2 , 5.7 H z , 1 H ) , 5.37 - 5.25 ( m , 2 H ) , 5.20 - 5.09 ( m , 2 H ) , 4.9  
4 ( s , 1 H ) , 4.80 ( d d d , J = 10.6 , 7.5 , 3.4 H z , 1 H ) , 4.66 ( d , J = 14.1 H z , 1  
H ) , 4.53 ( t , J = 11.1 H z , 1 H ) , 4.28 ( q , J = 10.8 H z , 1 H ) , 4.15 - 3.99 ( m ,  
1 H ) , 3.98 - 3.83 ( m , 1 H ) , 3.63 - 3.44 ( m , 2 H ) , 3.34 ( t , J = 13.8 H z , 1 H ) ,  
3.21 - 2.96 ( m , 4 H ) , 2.85 ( d , J = 10.3 H z , 10 H ) , 2.55 ( h e p t , J = 7.0 H z ,  
2 H ) , 2.35 ( d , J = 19.7 H z , 1 H ) , 2.29 ( a p p d d , J = 6.5 , 1.0 H z , 6 H ) . H R M S  
( E S I + , m / z ) : [ C <sub>30</sub> H <sub>51</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> S + H ] <sup>+</sup> についての計算値 : 614.3470 ; 測定値 : 614.3  
482 .

20

【 0 4 8 9 】

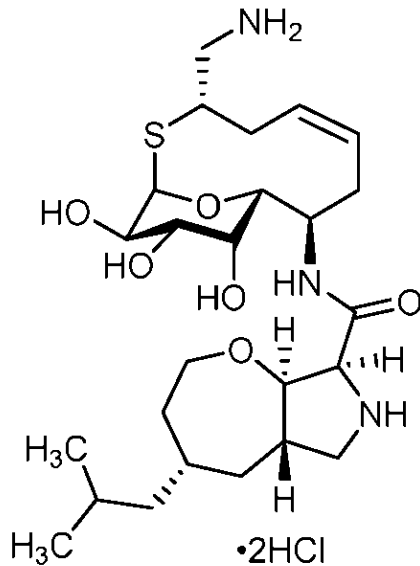
生成物 E 3 : <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) δ 8.31 ( s , 1 H ) , 5.84 - 5.66 ( m , 2 H  
) , 5.59 ( t , J = 11.3 H z , 1 H ) , 4.37 ( d , J = 8.1 H z , 0.5 H ) , 4.30 ( d , J = 8.2  
H z , 0.5 H ) , 4.28 - 4.03 ( m , 4 H ) , 3.98 - 3.83 ( m , 2 H ) , 3.75 ( d d t , J = 12.3 ,  
8.7 , 4.1 H z , 2 H ) , 3.45 ( d t , J = 7.1 , 3.2 H z , 1 H ) , 3.35 - 3.22 ( m , 2 H ) , 3.  
09 ( d , J = 11.9 H z , 1 H ) , 2.97 ( q , J = 11.8 H z , 1 H ) , 2.87 ( q , J = 10.6 H z ,  
1 H ) , 2.69 - 2.56 ( m , 1 H ) , 2.50 ( p , J = 10.8 H z , 1 H ) , 2.21 - 2.03 ( m , 2 H ) ,  
1.98 - 1.88 ( m , 1 H ) , 1.81 - 1.55 ( m , 4 H ) , 1.45 ( a p p d , J = 9.5 H z , 9 H ) ,  
1.15 ( h , J = 6.8 H z , 2 H ) , 0.99 - 0.91 ( m , 1 H ) , 0.91 - 0.84 ( m , 6 H ) . H R M S  
( E S I + , m / z ) : [ C <sub>30</sub> H <sub>51</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> S + H ] <sup>+</sup> についての計算値 : 614.3470 ; 測定値 : 614.3  
474 .

30

【 0 4 9 0 】

【 数 9 0 】

40



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - N - ( (1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (アミノメチル) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) - 4 - イソブチルオクタヒドロ - 2H - オキセピノ [2, 3 - c] ピロール - 8 - カルボキサミド塩酸塩 (FSA1608083) :

20

tert - ブチル (4S, 5aS, 8aR) - 8 - ( ( (1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (アミノメチル) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) カルバモイル) - 4 - イソブチルオクタヒドロ - 7H - オキセピノ [2, 3 - c] ピロール - 7 - カルボキシラート (1.4 mg、1 当量、2.3 μmol) のギ酸塩を、MeOH 中 1 N の HCl (1 mL) 中で 23 °C で溶解し、この温度で 2 時間にわたり保持した。反応混合物を、真空中で濃縮して、FSA1608083 を得た。

30

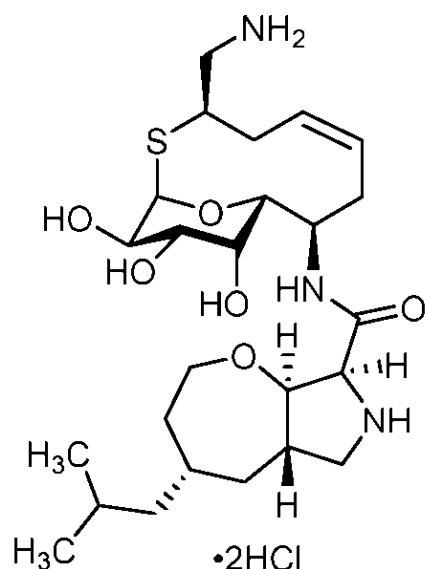
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1δ 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.73 - 5.66 (m, 1H), 5.62 (td, J = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 11.0, 7.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.91 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.50 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.58 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.7, 4.2 Hz, 2H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + H]<sup>+</sup> についての計算値 : 514.2945 ; 測定値 : 514.2953.

40

【0491】

【数91】

50



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - N - ( (1R, 3R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (アミノメチル) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) - 4 - イソブチルオクタヒドロ - 2H - オキセピノ [2, 3 - c] ピロール - 8 - カルボキサミド塩酸塩 (FSA1608082) :

20

tert - ブチル (4S, 5aS, 8aR) - 8 - ( ( (1R, 3R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (アミノメチル) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) カルバモイル) - 4 - イソブチルオクタヒドロ - 7H - オキセピノ [2, 3 - c] ピロール - 7 - カルボキシラート (1.4 mg、1 当量、2.3 μmol) のギ酸塩を、MeOH 中 1 N の HCl (1 mL) に、23 °C で溶解し、この温度で 2 時間にわたり保持した。反応混合物を、真空中で濃縮して、FSA1608082 を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.77 (td,  $J$  = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 5.63 (td,  $J$  = 12.5, 2.7 Hz, 1H), 5.53 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 3H), 4.27 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J$  = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 4.01 (dt,  $J$  = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 3.41 (dd,  $J$  = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 3.13 (dd,  $J$  = 13.5, 10.4 Hz, 1H), 2.92 (t,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 2.68 (td,  $J$  = 13.5, 3.7 Hz, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 2.02 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 1.83 - 1.57 (m, 4H), 1.19 (td,  $J$  = 6.8, 4.4 Hz, 2H), 1.05 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値 : 514.2945 ; 測定値 : 514.2950

40

【0492】

【数92】

50



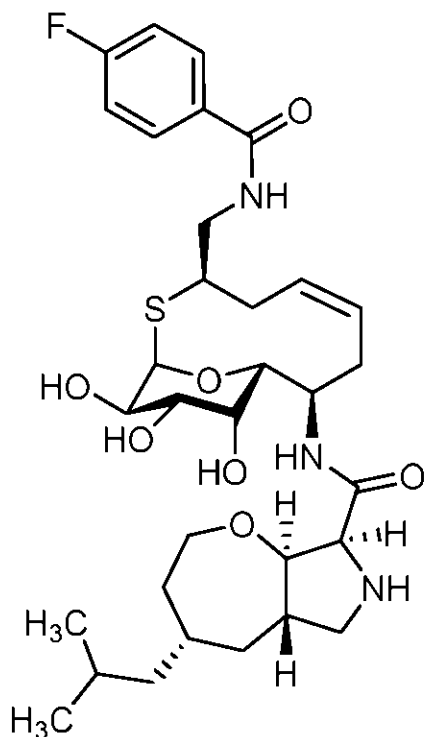
40

50

(m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.67 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.19 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.59 (m, 4H), 1.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (app d, J = 6.6 Hz, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD)  $\delta$  -110.64. HRMS (ESI+, m/z):  $[\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 636.3113; 測定値: 636.3112

【0493】

【数93】



•HCOOH

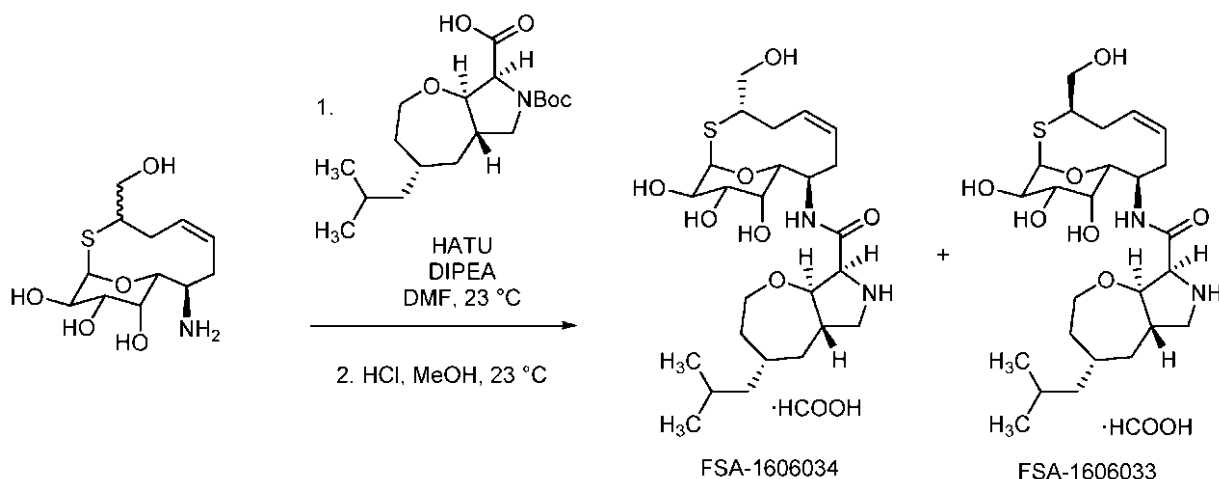
(4S, 5aS, 8S, 8aR) - N - ((1R, 3R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - ((4-フルオロベンズアミド) メチル) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1608089) :

生成物FSA1608089は、FSA1608088と類似の様式において、(4S, 5aS, 8aR) - 8 - ((1R, 3R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (アミノメチル) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル) カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-7-カルボキシラートから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.81 (td, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 5.72 (td, J = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 4H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 11.1, 5.0 Hz, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 3H), 3.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.84 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.70 (td, J = 12.3, 2.9 Hz, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.21 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.83



- 1.61 (m, 4H), 1.19 (h,  $J = 7.8, 4.0$  Hz, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD)  $\delta$  -110.57. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 636.3113; 測定値: 636.3114  
【0494】  
【数94】



(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 3R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミド塩酸塩 (FSA1606033);

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミド塩酸塩 (FSA1606034);

23 °CにおけるDMF (0.44 mL) 中の (1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 8-アミノ-3-(ヒドロキシメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリオールホルマート (15 mg、1当量、44  $\mu\text{mol}$ ) およびHATU (17 mg、1.0当量、44  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、DIPEA (14 mg、19  $\mu\text{L}$ 、2.5当量、0.11 mmol) を添加した。反応を、15分間にわたり攪拌し、結果として生じた溶液を、固体の (1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 8-アミノ-3-(ヒドロキシメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリオール (15 mg、1.2当量、51  $\mu\text{mol}$ ) に添加した。反応を、23 °Cで16時間にわたり攪拌し、分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の30 ~ 70% MeCN) により直接精製して、tert-ブチル (4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-8-((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) カルバモイル) オクタヒドロ-7H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-7-カルボキシラートおよびtert-ブチル (4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-8-((1R, 3R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) カルバモイル) オクタヒドロ-7H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-7-カルボキシラートを得た。これらの生成物を、別々に、23 °CでMeOH中のHC

l (1 N) に溶解した。反応を、2 時間にわたり攪拌し、次いで真空中で濃縮して、FSA 1606033 および FSA1606034 を得た。

【0495】

FSA1606033:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.77 - 5.60 (m, 2H), 5.51 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.35 (q,  $J = 2.9$  Hz, 3H), 4.31 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 10.2, 5.9$  Hz, 1H), 4.00 (dt,  $J = 11.9, 3.8$  Hz, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.75 - 3.58 (m, 3H), 3.43 (dd,  $J = 10.3, 3.4$  Hz, 1H), 3.38 (qd,  $J = 6.8, 1.9$  Hz, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.91 (t,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 1H), 2.43 - 2.24 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.60 (m, 5H), 1.19 (td,  $J = 6.9, 3.4$  Hz, 2H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (dd,  $J = 6.6, 1.1$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}+\text{H}]^+$  についての計算値: 515.2785; 測定値: 515.2789.

10

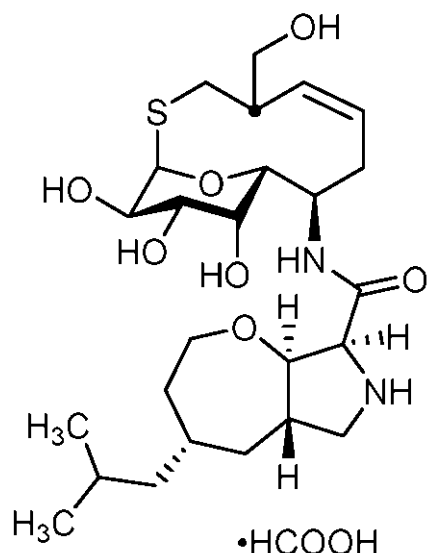
【0496】

FSA1606034:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.36 - 8.25 (m, 1H), 5.76 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 3H), 4.40 - 4.29 (m, 5H), 4.02 (td,  $J = 10.3, 5.0$  Hz, 2H), 3.89 (dd,  $J = 11.6, 6.5$  Hz, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 3H), 3.62 (dd,  $J = 11.3, 7.3$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 10.3, 3.4$  Hz, 1H), 2.96 - 2.79 (m, 3H), 2.65 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.22 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 2.08 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 4H), 1.19 (td,  $J = 6.7, 3.5$  Hz, 2H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (dd,  $J = 6.6, 0.9$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}+\text{H}]^+$  についての計算値: 515.2785; 測定値: 515.2789.

20

【0497】

【数95】



30

40

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 4S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1608024):

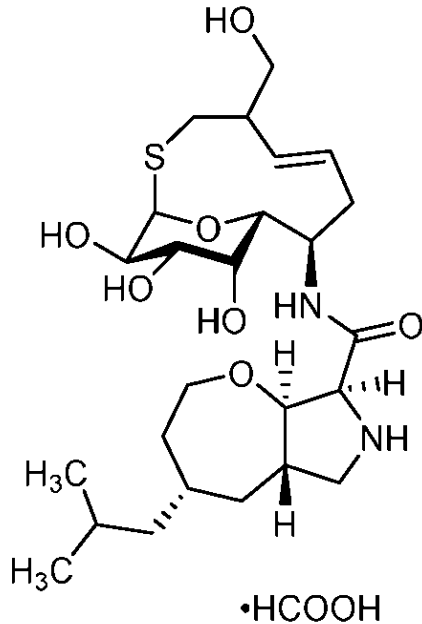
FSA1608024は、FSA1606033と類似の様式において、(1R, 4S, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, Z) - 8-((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ - 4-(ヒドロキシメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアートから調製された。

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 5.73 (td,  $J = 11.4, 5.1$  Hz, 1H), 5.44 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 5.41 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 3H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.58 (dd,  $J = 11.3, 7.1$  Hz, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.16 (dd,  $J = 14.0, 4.1$  Hz, 1H), 2.87 (t,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.68 (t,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 2.45 (dd,  $J = 13.8, 12.2$  Hz, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 1H), 2.13 (dd,  $J = 13.3, 5.1$  Hz, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 4H), 1.19 (td,  $J = 6.9, 3.5$  Hz, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 1H), 0.90 (app d,  $J = 6.6$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 515.2785; 測定値: 515.2792.

【0498】

【数96】



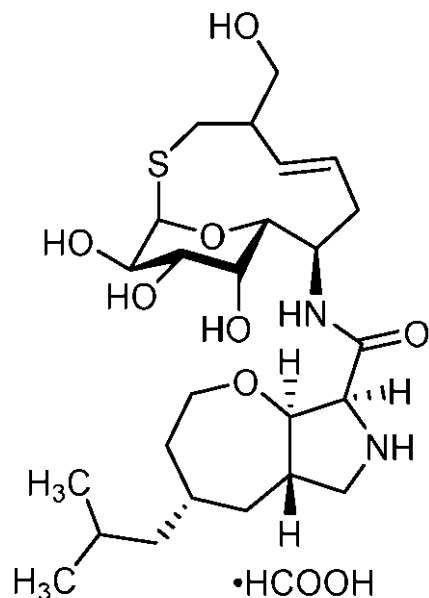
(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル) - 13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1608025A、単一のジアステレオマー、未割り当て) :

FSA1608025Aは、FSA1606033と類似の様式において、(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, E) - 8-((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 4-(ヒドロキシメチル) - 13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアートから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H), 5.67 - 5.53 (m, 1H), 5.24 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J = 14.9, 9.7$  Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 4H), 4.08 - 3.92 (m, 3H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.58 (dd,  $J = 11.3, 7.4$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 10.8, 5.4$  Hz, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.89 (t,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 2.44 - 2.21 (m, 4H), 2.00 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 4H), 1.18 (td,  $J = 6.7, 3.7$  Hz, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (app d,  $J = 6.5$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 515.2785; 測定値: 515.2790.

【0499】

【数97】



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1608025B、単一のジアステレオマー、未割り当て) :

20

FSA1608025Bは、FSA1606033と類似の様式において、(1R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, E) - 8-((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 4-(ヒドロキシメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-10, 11, 12-トリイルトリベンゾアートから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.29 (s, 1H), 5.47 (dd,  $J$  = 15.7, 3.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.26 (m, 1H), 5.22 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 3H), 4.21 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.12 - 3.87 (m, 3H), 3.85 - 3.69 (m, 3H), 3.59 (dd,  $J$  = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 2H), 2.89 (t,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 2.67 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 3H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.00 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 1H), 1.86 - 1.57 (m, 4H), 1.19 (td,  $J$  = 6.9, 3.7 Hz, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (app d,  $J$  = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ): [ $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + \text{H}$ ] $^+$ についての計算値 : 515.2785 ; 測定値 : 515.2792.

30

【0500】

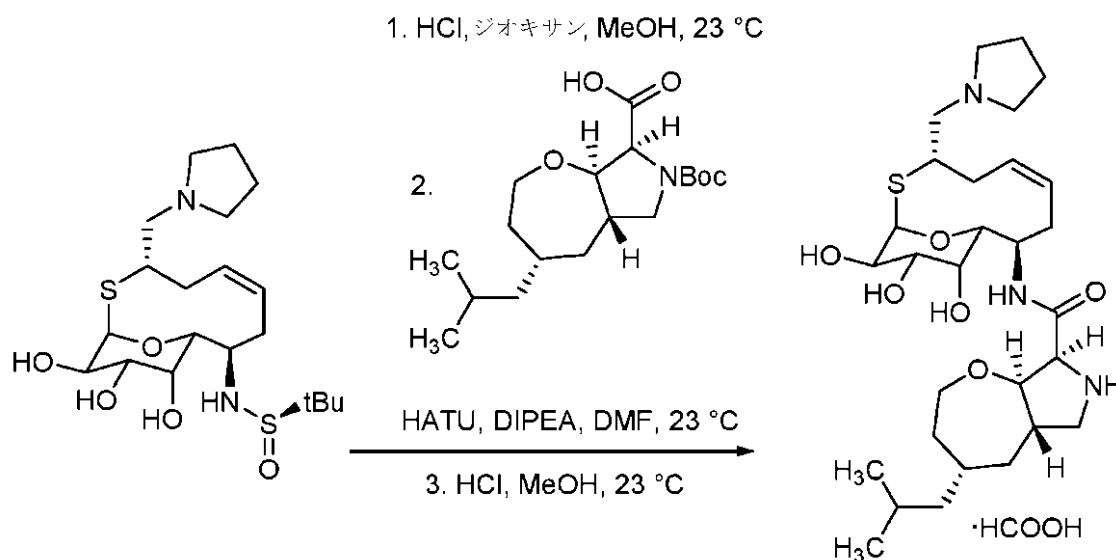
FSA1608025AおよびFSA1608025Bは、各々、単一のジアステレオマーとして調製された。C-4ヒドロキシメチル基の立体中心は、割り当てられなかった。しかしながら、FSA1608025AおよびFSA1608025Bのうち的一方は、C-4部位においてS立体中心を有し、他方は、C-4部位においてR立体中心を有する。

40

【0501】

【数98】

50



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4 - イソブチル - N - ((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7. 3. 1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) オクタヒドロ - 2H - オキセピノ [2, 3 - c] ピロール - 8 - カルボキサミドギ酸塩 (FSA1606086) :

20

(R) - 2 - メチル - N - ((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7. 3. 1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (2. 0 mg、1 当量、4. 5  $\mu$ mol) を、MeOH (300  $\mu$ L) 中で溶解し、1, 4 - ジオキサン中 4 M の HCl (75. 0  $\mu$ L) を、23 °C で添加した。反応を、23 °C で 2 時間にわたり維持し、真空中で濃縮して、粗 (1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 8 - アミノ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7. 3. 1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリオールジヒドロクロリドを得た。

30

【0502】

23 °C における DMF (60  $\mu$ L) 中の (4S, 5aS, 8aR) - 7 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - イソブチルオクタヒドロ - 2H - オキセピノ [2, 3 - c] ピロール - 8 - カルボン酸 (2. 0 mg、1. 3 当量、6. 0  $\mu$ mol) および HATU (2. 3 mg、1. 3 当量、6. 0  $\mu$ mol) の溶液に、DIPEA (2. 7 mg、3. 7  $\mu$ L、4. 5 当量、21  $\mu$ mol) を添加した。反応を、15 分間にわたり攪拌し、固体の (1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 8 - アミノ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7. 3. 1] トリデカ - 5 - エン - 10, 11, 12 - トリオールジヒドロクロリド (2. 0 mg、1 当量、4. 5  $\mu$ mol) に添加した。反応を、23 °C で 16 時間にわたり攪拌した。アルゴンの気流下において DMF を除去し、粗残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 中で溶解し、H<sub>2</sub>O (1 mL) で洗浄した。水層を、ジクロロメタン (1 mL) で抽出し、組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、23 °C で MeOH 中の HCl (1 N) 中で溶解した。反応を、2 時間にわたり攪拌した。反応を、真空中で濃縮し、分取 HPLC (30 分かけて 0. 1 % HCOOH を含む H<sub>2</sub>O 中の 1 ~ 40 % MeCN) により精製して、FSA1606086 を得た。

40

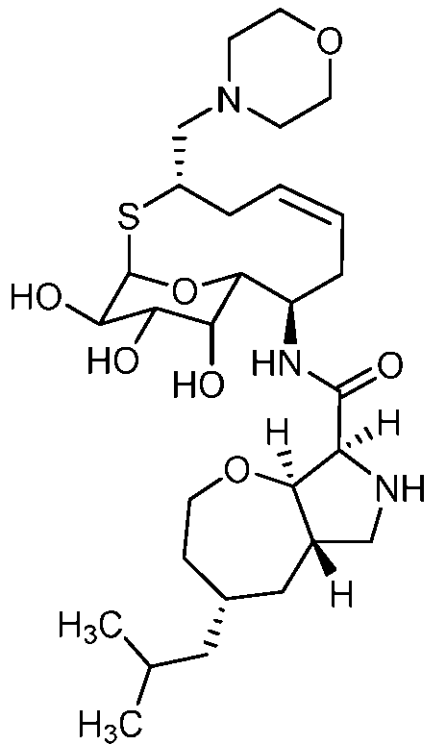
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.34 (app d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.77 - 5.57 (m, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 4.27 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H),

50

3.88 - 3.75 (m, 5H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.61 (dd,  $J = 11.3, 7.3$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 10.1, 3.3$  Hz, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 01), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.94 (q,  $J = 13.4$  Hz, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 3H), 2.01 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 4H), 1.19 (td,  $J = 6.9, 3.9$  Hz, 2H), 1.06 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (app d,  $J = 6.6$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[C_{29}H_{49}N_3O_6S + H]^+$ についての計算値: 568.3415; 測定値: 568.3415.

【0503】

【数99】



•HCOOH

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-3-(モルホリノメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1607019) :

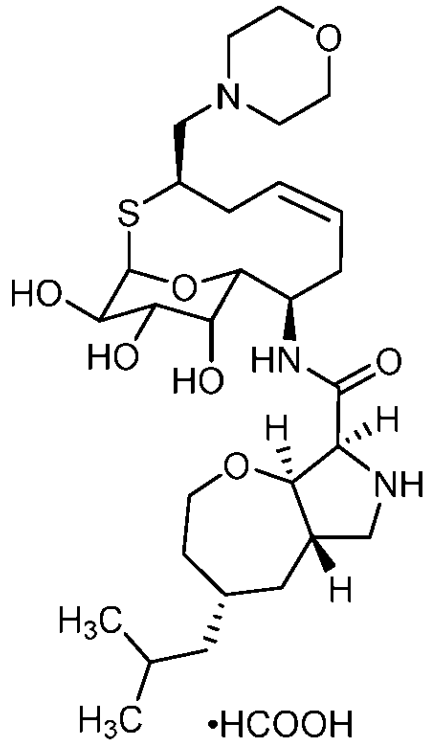
FSA1607019は、FSA1606086と類似の様式において、(R) - 2-メチル-N-((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-3-(モルホリノメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) プロパン-2-スルフィンアミドギ酸塩から調製された。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.42 (s, 2H), 5.71 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.71 - 5.56 (m, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 4H), 4.05 (dd,  $J = 10.2, 6.0$  Hz, 1H), 4.00 (dt,  $J = 12.1, 3.8$  Hz, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.74 (t,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 3.57 (dd,  $J = 11.2, 7.3$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 10.2, 3.3$  Hz, 1H), 3.11 (dtt,  $J = 11.2, 7.0, 3.5$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 12.9, 6.9$  Hz, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 3H), 2.75 (dt,  $J = 9.8, 4.5$  Hz, 2H), 2.64 (dt,  $J = 12.5, 4.7$  Hz, 3H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.08 (dd,  $J = 13.1, 3.1$  Hz, 1H), 2.00 (d,  $J =$

13.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 5H), 1.19 (td,  $J = 6.8, 3.9$  Hz, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 0.9$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[C_{29}H_{49}N_3O_7S + H]^+$  についての計算値: 584.3364; 測定値: 584.3364.

【0504】

【数100】



10

20

(4S, 5aS, 8S, 8aR)-4-イソブチル-N-((1R, 3R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-3-(モルホリノメチル)-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1607020):

30

FSA1607020は、FSA1606086と類似の様式において、(S)-2-メチル-N-((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-3-(モルホリノメチル)-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)プロパン-2-スルフィンアミドギ酸塩から調製された。

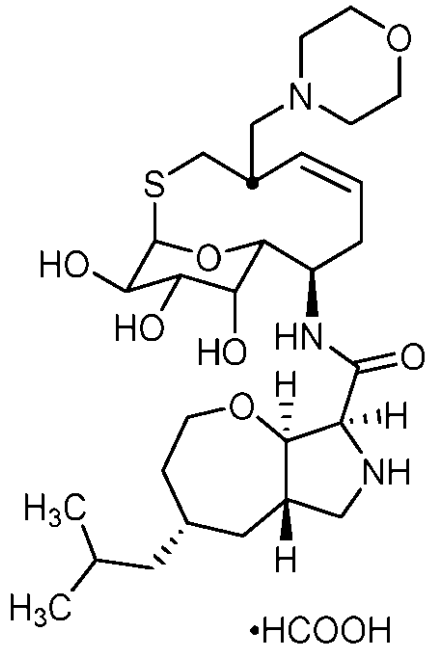
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 5.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.49 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 3H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.96 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.69 (t,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 3.52 (s, 1H), 3.41 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 2H), 2.31 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 2.21 (t,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 2.06 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 1.98 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 4H), 1.16 (p,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 0.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 7H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[C_{29}H_{49}N_3O_7S + H]^+$  についての計算値: 584.3364; 測定値: 584.3364

40

【0505】

【数101】

50



10

20

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 4S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(モルホリノメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1608036) :

FSA1608036は、FSA1606086と類似の様式において、(R) - 2-メチル-N-((1R, 4S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(モルホリノメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) プロパン-2-スルフィンアミドギ酸塩から調製された。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.36 (s, 2H), 5.71 (td,  $J$  = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 5.42 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 5.38 (t,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.03 (dd,  $J$  = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 4H), 3.58 (dd,  $J$  = 11.2, 7.3 Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J$  = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 3.36 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J$  = 14.1, 4.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.68 - 2.25 (m, 9H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.85 - 1.56 (m, 4H), 1.19 (td,  $J$  = 6.8, 3.7 Hz, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 1H), 0.90 (app d,  $J$  = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$ についての計算値: 584.3364; 測定値: 584.3390

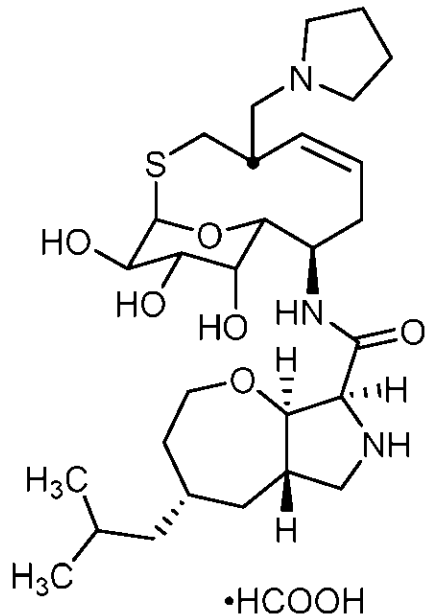
【0506】

【数102】

40

50





10

(4S, 5aS, 8S, 8aR)-4-イソブチル-N-((1R, 4S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1608037) :

20

FSA1608037は、FSA1606086と類似の様式において、((R)-2-メチル-N-((1R, 4S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z)-10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)プロパン-2-スルフィンアミドギ酸塩から調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.15 (s, 2H), 5.90 (td,  $J = 11.6, 5.0$  Hz, 1H), 5.44 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 5.39 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.25 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 10.2, 5.9$  Hz, 1H), 3.96 (dt,  $J = 12.2, 3.8$  Hz, 1H), 3.84 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 3.75 (td,  $J = 10.8, 4.0$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 11.1, 7.3$  Hz, 1H), 3.48 (d,  $J = 10.8$  Hz, 6H), 3.38 (dd,  $J = 10.2, 3.1$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 12.6, 4.2$  Hz, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.96 (t,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 2.61 (td,  $J = 12.7, 3.6$  Hz, 1H), 2.47 (dd,  $J = 13.9, 11.8$  Hz, 1H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.06 (s, 4H), 2.00 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.79 - 1.56 (m, 4H), 1.18 (h,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.05 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (app dd,  $J = 6.5, 1.4$  Hz, 6H). HR MS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$ についての計算値 : 568.3415 ; 測定値 : 568.3418.

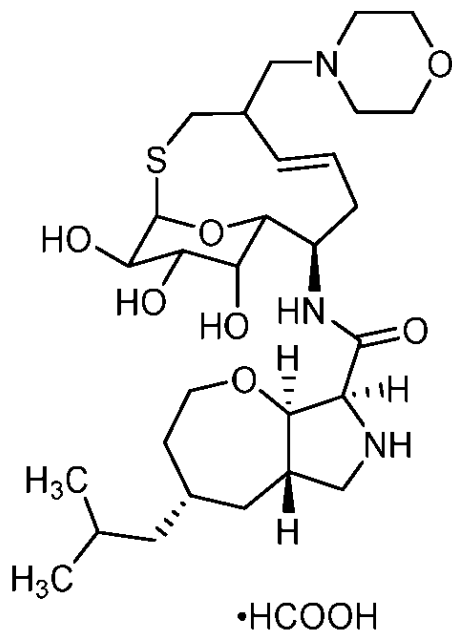
30

40

【0507】

【数103】

50



10

20

30

40

50

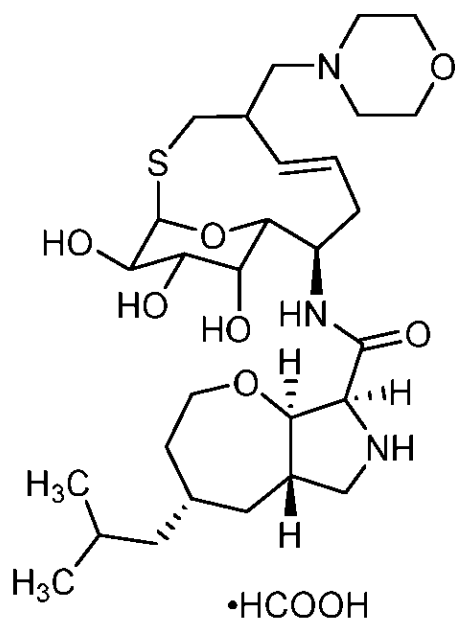
(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(モルホリノメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1608056、単一のジアステレオマー、未割り当て) :

FSA1608056は、FSA1606086と類似の様式において、(R) - 2-メチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(モルホリノメチル) - 13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) プロパン-2-スルフィンアミドギ酸塩から調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.30 (s, 2H), 5.64 (td,  $J = 12.3, 3.2$  Hz, 1H), 5.22 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 14.8, 10.2$  Hz, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 4H), 4.01 (dd,  $J = 10.3, 5.8$  Hz, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.83 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 6H), 3.60 (dd,  $J = 11.2, 7.4$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 10.2, 2.7$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 14.5, 2.7$  Hz, 1H), 2.92 (t,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.83 - 2.66 (m, 4H), 2.63 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.55 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.25 (m, 4H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.82 - 1.58 (m, 4H), 1.18 (td,  $J = 6.8, 3.9$  Hz, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (app d,  $J = 6.4$ , Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 584.3364; 測定値: 584.3364.

【0508】

【数104】



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(モルホリノメチル) - 13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1608057、単一のジアステレオマー、未割り当て) :

20

FSA1608057は、FSA1606086と類似の様式において、(R) - 2-メチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, E) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-4-(モルホリノメチル) - 13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) プロパン-2-スルフィンアミドギ酸塩から調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.36 (s, 2H), 5.60 - 5.33 (m, 2H), 5.22 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.21 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 2H), 3.79 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 2H), 2.75 - 2.19 (m, 9H), 2.02 (s, 1H), 1.86 - 1.55 (m, 4H), 1.19 (s, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 1H), 0.90 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値 : 584.3364 ; 測定値 : 584.3364.

30

【0509】

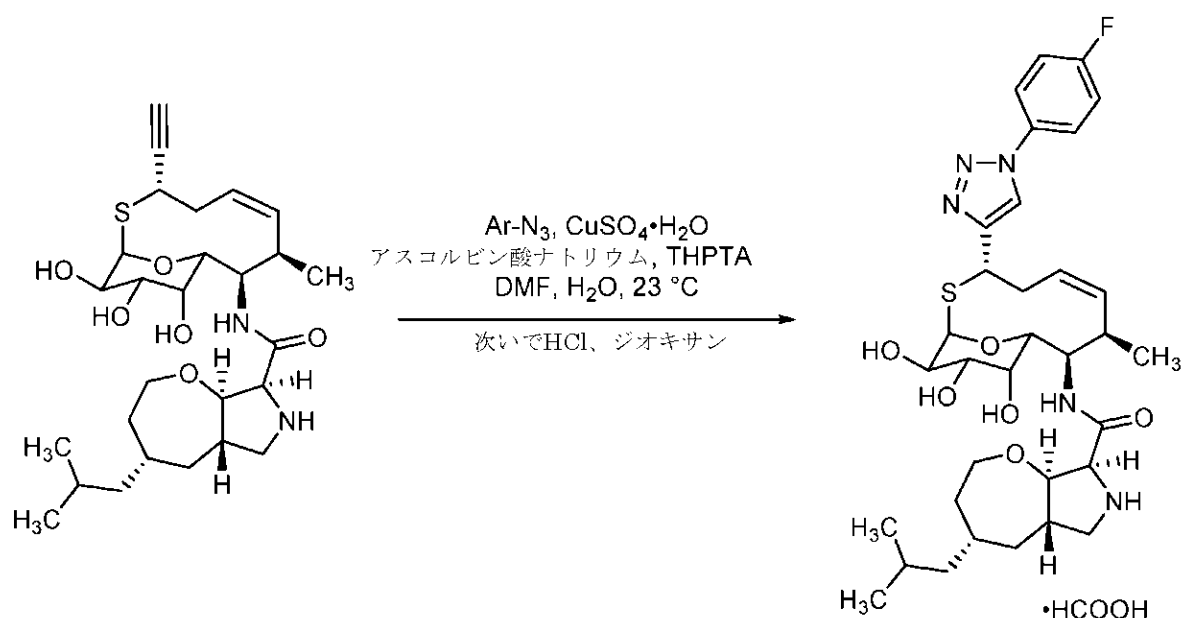
FSA1608056およびFSA1608057は、各々、単一のジアステレオマーとして調製された。C-4モルホリノメチル基の立体中心は、割り当てられなかった。しかしながら、FSA1608025AおよびFSA1608025Bのうちの一方は、C-4部位においてS立体中心を有し、他方は、C-4部位においてR立体中心を有する。

【0510】

40

【数105】

50



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - N - ( (1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (1 - (4-フルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール - 4-イル) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ - 7-メチル - 13-オキサ - 2-チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5-エン - 8-イル) - 4-イソブチルオクタヒドロ - 2H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール - 8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA 1609037) :

20

23 °Cにおけるアスコルビン酸ナトリウム (96  $\mu\text{L}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 中0.1 M、1.5当量、9.6  $\mu\text{mol}$ ) の脱気された溶液に、硫酸銅 (II) (0.21 mg、13  $\mu\text{L}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 中0.1 M、0.2当量、1.3  $\mu\text{mol}$ ) の脱気された溶液を添加した。結果として生じた懸濁液を、23 °Cで5分間にわたり維持した。トリスヒドロキシプロピルトリアゾリルメチルアミン (32  $\mu\text{L}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 中0.1 M、0.5当量、3.2  $\mu\text{mol}$ ) の脱気された溶液を、次いで、懸濁液に添加した。結果として生じた溶液を、DMF (0.13 mL) 中のtert-ブチル (4S, 5aS, 8aR) - 8 - ( (1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - エチニル - 10, 11, 12-トリヒドロキシ - 7-メチル - 13-オキサ - 2-チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5-エン - 8-イル) カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ - 7H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール - 7-カルボキシラート (4.0 mg、1当量、6.4  $\mu\text{mol}$ ) および1-アジド-4-フルオロベンゼン (0.97 mg、1.1当量、7.1  $\mu\text{mol}$ ) の脱気された溶液に添加した。その結果得られた反応混合物を、23 °Cで16時間にわたり攪拌した。反応を、ジオキサン (0.2 mL) 中4 NのHClの添加によりクエンチし、23 °Cで追加の2時間にわたり攪拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、MeOH (0.5 mL) で希釈し、濾過し (0.2  $\mu\text{M}$  シリンジフィルター)、分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含む $\text{H}_2\text{O}$ 中の5~50% MeCN) により精製して、FSA1609037を得た。

30

40

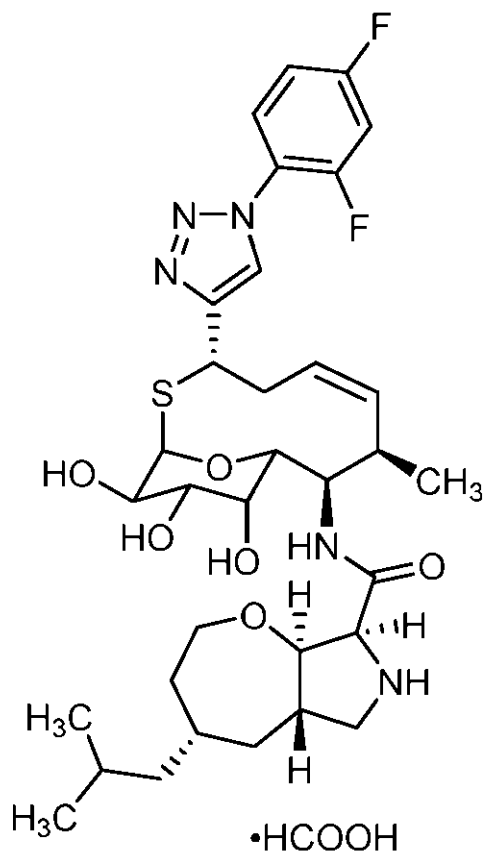
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 - 7.82 (m, 2H), 7.42 - 7.21 (m, 2H), 5.67 (td,  $J$  = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 5.50 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 5.46 (td,  $J$  = 10.9, 1.2 Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J$  = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J$  = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 3H), 3.99 (dq,  $J$  = 9.9, 4.8 Hz, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.79 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 3.54 (p,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J$  = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J$  = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.19 (ddd,  $J$  = 10.7, 6.9, 3.6 Hz, 1H), 2.73 (t,  $J$  = 11.4 Hz, 1H),

50

2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.99 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 4H), 1.19 (h,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.99 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD)  $\delta$  - 114.69. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{FN}_5\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 660.3226; 測定値: 660.3221.

【0511】

【数106】



(4S, 5aS, 8S, 8aR) - N - ((1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-7-メチル-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩、FSA1609052 (ジアステレオマーの4:1混合物) :

生成物FSA1609052は、FSA1609037と類似の様式において、tert-ブチル(4S, 5aS, 8aR) - 8 - ((1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - エチニル-10, 11, 12-トリヒドロキシ-7-メチル-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-7-カルボキシレートおよび1-アジド-2, 4-ジフルオロベンゼンから調製された。

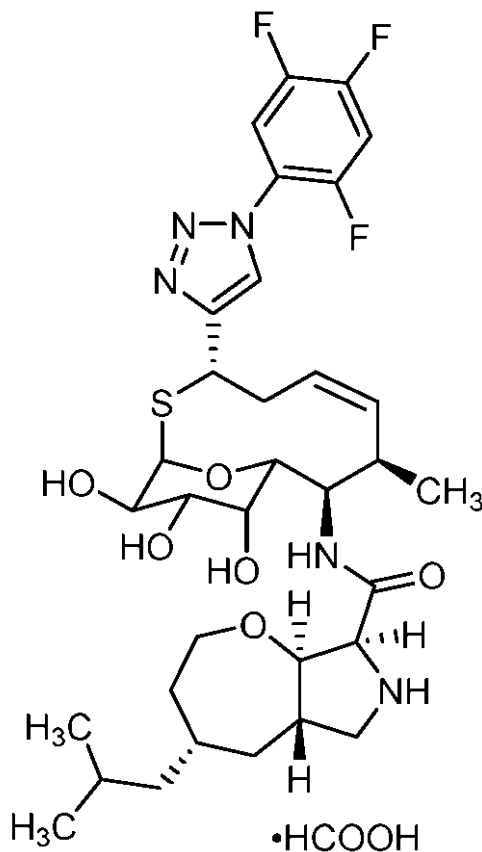
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 2.2$  Hz, 0.8H), 8.31 (d,  $J = 2.2$  Hz, 0.2H), 7.89 (tt,  $J = 8.8, 6.0$  Hz, 1H), 7.36 (ddt,  $J = 11.8, 8.7, 3.0$  Hz, 1H), 7.24 (dddd,  $J = 9.1, 7.8, 2.8, 1.5$  Hz, 1H), 5.74 - 5.60 (m, 1.2H), 5.53 (d,  $J = 6.0$  Hz, 0.8H), 5.47 (td,  $J = 11.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 0.2H), 4.43 (dd,  $J = 12.8, 4.1$  Hz, 0.8H), 4.35 - 4.16 (m, 4H), 4.11 (dd,  $J = 10.3, 5.8$  Hz, 0.2H), 4.05 - 3.92 (m, 1.8H), 3.87 -

3.75 (m, 2H), 3.54 (q,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.41 (dd,  $J = 10.3, 3.4$  Hz, 1H), 3.18 (ddd,  $J = 10.8, 7.1, 3.7$  Hz, 1H), 2.74 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 2.65 (d,  $J = 13.3$  Hz, 0.2H), 2.63 - 2.54 (m, 0.8H), 2.31 - 2.10 (m, 1H), 1.99 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 1.87 - 1.54 (m, 4H), 1.19 (td,  $J = 6.8, 4.0$  Hz, 2H), 1.06 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.00 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (app d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD, \*は、微量なジアステレオマーが分解された場合にはそれを表す)  $\delta^*$  -108.97 (d,  $J = 7.6$  Hz), -109.13 (d,  $J = 7.7$  Hz), -120.58 (d,  $J = 7.7$  Hz), \*-120.91 (d,  $J = 8.2$  Hz). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 678.3131; 測定値: 678.3134.

10

【0512】

【数107】



20

30

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-7-メチル-3-(1-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1609051; ジアステレオマーの4:1混合物):

40

生成物FSA1609051は、FSA1609037と類似の様式において、tert-ブチル(4S, 5aS, 8aR) - 8-(((1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3-エチニル-10, 11, 12-トリヒドロキシ-7-メチル-13-オキサ-2-チアビシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)カルバモイル)-4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-7-カルボキシレートおよび1-アジド-2, 4, 5-トリフルオロベンゼンから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.8H), 8

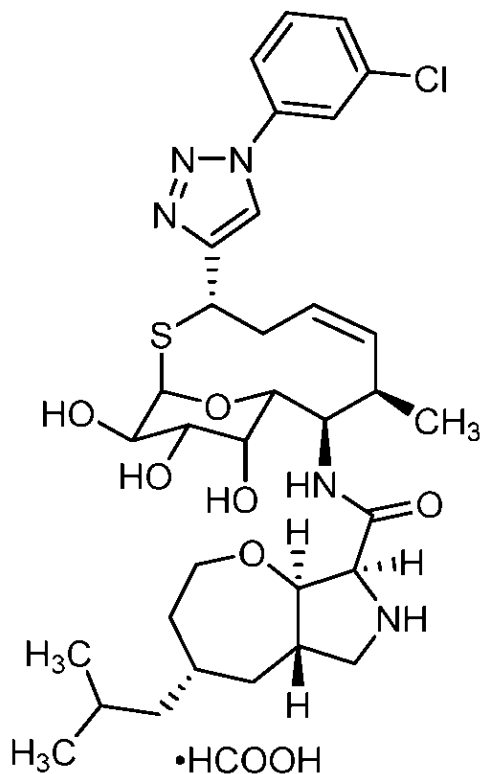
50

.35 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.8H), 8.01 - 7.88 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 5.74 - 5.62 (m, 1.2H), 5.52 (d,  $J = 6.0$  Hz, 0.8H), 5.51 - 5.40 (m, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 0.2H), 4.42 (dd,  $J = 12.9, 4.1$  Hz, 0.8H), 4.34 - 4.20 (m, 3H), 4.16 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 10.2, 5.9$  Hz, 0.2H), 4.05 - 3.93 (m, 1.8H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.55 (q,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 2.71 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 0.2H), 2.62 - 2.50 (m, 0.8H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 1.99 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 4H), 1.19 (dt,  $J = 11.4, 7.1$  Hz, 2H), 1.06 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.91 (app d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD, \*は、微量なジアステレオマーが分解された場合にはそれを表す)  $\delta$  -125.58 (dd,  $J = 14.3, 4.4$  Hz), \*-125.92 (dd,  $J = 14.5, 4.2$  Hz), \*-133.51 (dd,  $J = 21.1, 4.4$  Hz), -133.64 (dd,  $J = 21.2, 4.3$  Hz), \*-141.90 (d,  $J = 20.9$  Hz), -141.96 (dd,  $J = 21.4, 14.6$  Hz). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値：696.3037；測定値：696.3047

10

【0513】

【数108】



20

30

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - N - ( (1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (1 - (3-クロロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-7-メチル-13-オキサ-2-チアピシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1609015；異性体の7：2：1混合物)：

40

生成物FSA1609015は、FSA1609037と類似の様式において、tert-ブチル (4S, 5aS, 8aR) - 8 - ( (1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - エチニル-10, 11, 12-トリヒドロキシ-7-メチル-13-オキサ-2-チアピシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル) カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-7-カル

50

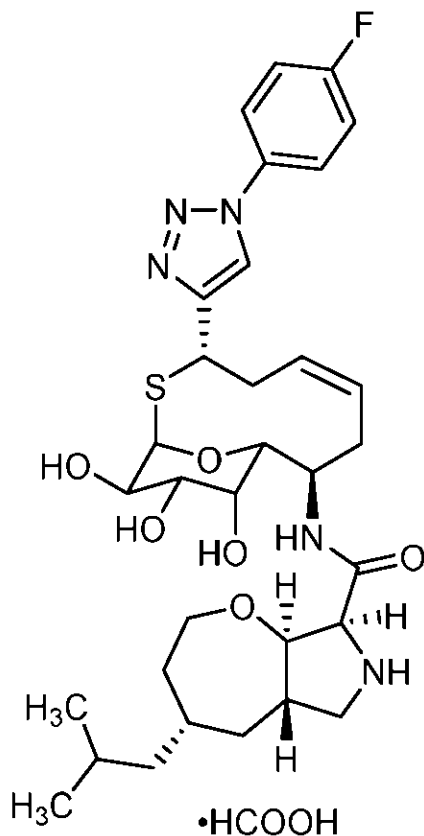
ボキシラートおよび 1-アジド-3-クロロベンゼンから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.64 (s, 0.7H), 8.58 (s, 0.2H), 8.53 (s, 0.1H), 8.51 (s, 1H), 7.99 (t,  $J = 2.1$  Hz, 0.7H), 7.97 (t,  $J = 2.0$  Hz, 0.1H), 7.95 (t,  $J = 2.0$  Hz, 0.2H), 7.86 (ddd,  $J = 8.2, 2.2, 1.1$  Hz, 0.7H), 7.84 - 7.81 (m, 0.3H), 7.58 (td,  $J = 8.1, 3.0$  Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J = 8.1, 2.1, 1.1$  Hz, 1H), 5.89 - 5.61 (m, 1H), 5.59 - 5.38 (m, 2H), 4.85 - 4.77 (m, 0.2H), 4.41 (dd,  $J = 12.9, 4.1$  Hz, 0.7H), 4.35 - 3.91 (m, 6.1H), 3.87 - 3.75 (m, 1.8H), 3.65 (t,  $J = 9.1$  Hz, 0.2H), 3.52 (q,  $J = 13.3$  Hz, 0.7H), 3.49 - 3.35 (m, 2.3H), 3.19 (ddd,  $J = 10.8, 6.9, 3.6$  Hz, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 0.2H), 2.71 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 0.8H), 2.49 - 2.38 (m, 0.2H), 2.35 - 2.15 (m, 1H), 1.98 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 4H), 1.25 - 1.12 (m, 2H), 1.13 (d,  $J = 6.5$  Hz, 0.6H), 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2.1H), 1.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 0.2H), 0.99 - 0.83 (m, 7H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ): [ $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S} + \text{H}$ ] $^+$ についての計算値: 676.2930; 測定値: 676.2936

10

【0514】

【数109】



20

30

40

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - N - ((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (1 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール - 4-イル) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ [2, 3-c] ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1608021; ジアステレオマーの 4:1 混合物) :

生成物 FSA1608021 は、FSA1609037 と類似の様式において、tert-ブチル (4S, 5aS, 8S, 8aR) - 8 - ((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - エチニル - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアビシクロ [7.3.1] トリデカ-5-エン-8-イル) カルバモイル) - 4-イソ

50



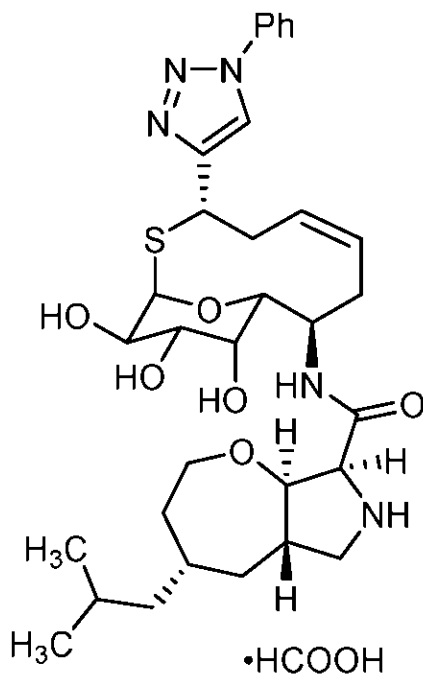
ブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-7-カルボキシラートおよび1-アジド-4-フルオロベンゼンから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.90 (tdd,  $J$  = 9.1, 4.6, 2.2 Hz, 2H), 7.34 (ddd,  $J$  = 10.0, 8.2, 3.1 Hz, 2H), 5.87 - 5.72 (m, 2H), 5.70 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 0.2H), 5.50 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 0.8H), 4.50 - 4.23 (m, 5H), 4.12 (dd,  $J$  = 10.3, 5.9 Hz, 0.2H), 4.08 - 3.93 (m, 1.8H), 3.90 - 3.74 (m, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.44 (dd,  $J$  = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 2H), 2.64 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 0.2H), 2.57 (dd,  $J$  = 13.6, 3.9 Hz, 0.2H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.14 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 2.01 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 1.87 - 1.57 (m, 4H), 1.19 (tt,  $J$  = 10.6, 5.1 Hz, 2H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.92 - 0.85 (m, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD, \*は、微量なジアステレオマーが分解された場合にはそれを表す)  $\delta$  \*-114.55, -114.66. HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{FN}_5\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 646.3069; 測定値: 646.3070.

10

【0515】

【数110】



20

30

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-3-(1-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) - 13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1607075) :

40

生成物FSA1607075は、FSA1609037と類似の様式において、tert-ブチル(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 8-(((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3-エチニル-10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル)カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-7-カルボキシラートおよびアジドベンゼンから調製された。

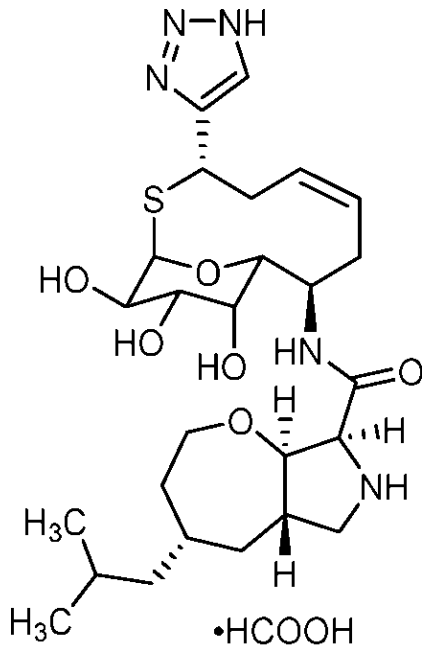
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.88 (dd,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 7.59 (dd,  $J$  = 8.7, 7.0 Hz, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 5.76 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 2H), 5.50 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J$  = 12.8, 4.1

50

Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 3H), 4.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.44 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.58 (dd,  $J = 13.3, 3.4$  Hz, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.14 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 2.01 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 1.85 - 1.60 (m, 4H), 1.19 (td,  $J = 6.7, 3.7$  Hz, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[C_{32}H_{45}N_5O_6S + H]^+$  についての計算値: 628.3163; 測定値: 628.3103.

【0516】

【数111】



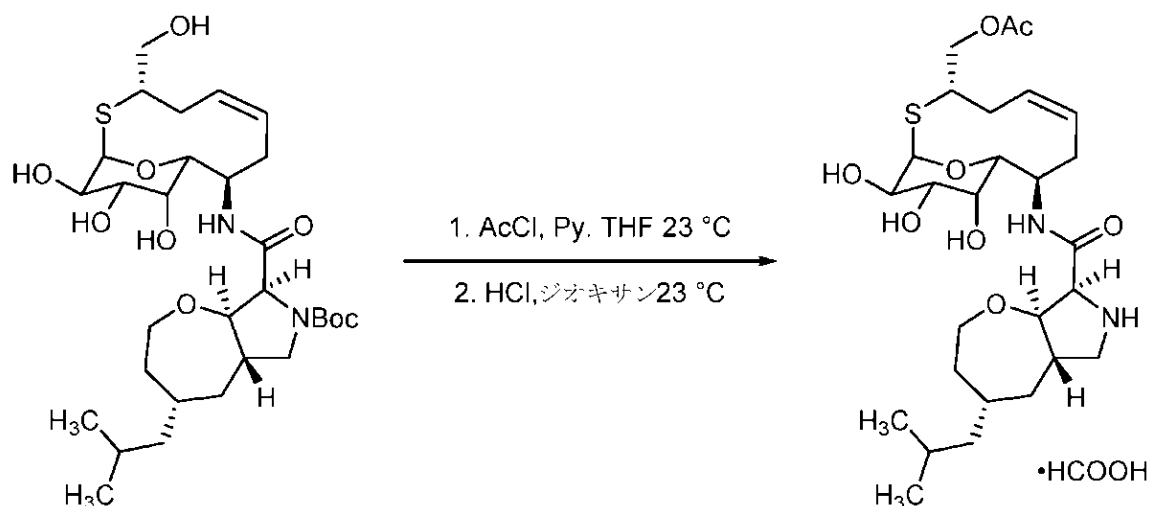
(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 10, 11, 12-トリヒドロキシ-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) - 13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1607090):

生成物FSA1607090は、FSA1609037と類似の様式において、tert-ブチル(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 8-((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3-エチニル-10, 11, 12-トリヒドロキシ-13-オキサ-2-チアピシクロ[7.3.1]トリデカ-5-エン-8-イル) カルバモイル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-7H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-7-カルボキシラートおよびトリメチルシリルアジドから調製された。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.55 - 8.34 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.73 (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H), 5.37 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.39 (dd,  $J = 12.9, 4.0$  Hz, 2H), 4.32 (t,  $J = 10.5$  Hz, 2H), 4.25 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.01 (dt,  $J = 11.9, 3.6$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 10.3, 6.1$  Hz, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.41 (dd,  $J = 10.3, 3.2$  Hz, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.50 (dd,  $J = 13.3, 4.1$  Hz, 0H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.12 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 2.00 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 4H), 1.19 (td,  $J = 6.7, 3.8$  Hz, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 1H), 0.90 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[C_{26}H_{41}N_5O_6S + H]^+$  についての計算値: 552.2850; 測定値: 552.2846

【 0 5 1 7 】

【 数 1 1 2 】



10

( ( 1 R , 3 S , 8 R , 9 R , 10 R , 11 S , 12 R , Z ) - 10 , 11 , 12 - トリヒドロキシ - 8 - ( ( 4 S , 5 a S , 8 S , 8 a R ) - 4 - イソブチルオクタヒドロ - 2 H - オキセピノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 8 - カルボキサミド ) - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [ 7 . 3 . 1 ] トリデカ - 5 - エン - 3 - イル ) メチルアセタートギ酸塩 ( FSA1607032 ) :

20

23 °CにおけるTHF ( 0 . 05 mL ) 中のtert-ブチル ( 4 S , 5 a S , 8 a R ) - 4 - イソブチル - 8 - ( ( ( 1 R , 3 S , 8 R , 9 R , 10 R , 11 S , 12 R , Z ) - 10 , 11 , 12 - トリヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [ 7 . 3 . 1 ] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル ) カルバモイル ) オクタヒドロ - 7 H - オキセピノ [ 2 , 3 - c ] ピロール - 7 - カルボキシラート ( 2 . 2 mg 、 1 当量、3 . 6 μmol ) の溶液に、ピリジン ( 0 . 29 μL 、 1 当量、3 . 6 μmol ) および塩化アセチル ( 0 . 25 μL 、 1 当量、3 . 6 μmol ) を添加した。反応混合物を、23 °Cで3時間にわたり維持し、真空中で濃縮して、アシル化生成物の粗混合物を得た。粗残渣を、ジオキサン中のHCl ( 4 N 、 1 mL ) に溶解し、23 °Cで2時間にわたり維持した。反応混合物を、真空中で濃縮し、分取HPLC ( 30分かけて0 . 1 % HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の5 ~ 40 % MeCN ) により精製して、FSA1607032を得た。

30

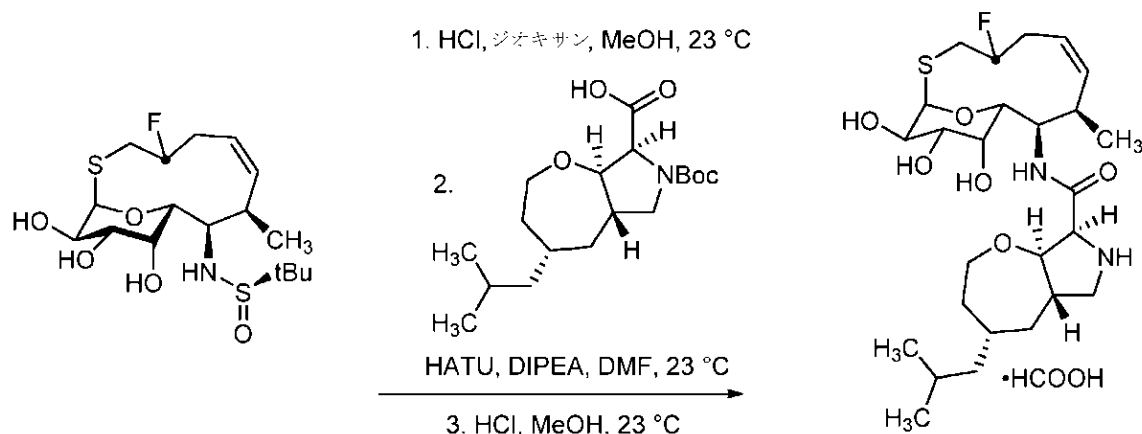
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) δ 8.53 ( s , 1 H ) , 5.78 ( d , J = 6.0 Hz , 1 H ) , 5.73 - 5.55 ( m , 2 H ) , 4.55 ( dd , J = 11.6 , 6.8 Hz , 1 H ) , 4.39 - 4.19 ( m , 4 H ) , 4.03 ( dd , J = 10.0 , 5.6 Hz , 2 H ) , 3.96 ( d , J = 11.8 Hz , 1 H ) , 3.86 - 3.72 ( m , 2 H ) , 3.45 ( dd , J = 10.2 , 3.2 Hz , 1 H ) , 3.39 ( dd , J = 10.9 , 7.3 Hz , 1 H ) , 3.20 - 3.05 ( m , 1 H ) , 2.93 ( q , J = 12.5 Hz , 1 H ) , 2.65 ( q , J = 10.8 Hz , 2 H ) , 2.20 ( d , J = 12.9 Hz , 2 H ) , 2.10 - 2.03 ( m , 1 H ) , 2.08 ( s , 3 H ) , 1.98 ( d , J = 13.3 Hz , 1 H ) , 1.83 - 1.56 ( m , 4 H ) , 1.17 ( q , J = 6.2 Hz , 2 H ) , 0.89 ( app d , J = 6.5 Hz , 6 H ) . HRMS ( ESI+ , m/z ) : [ C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H ]<sup>+</sup>についての計算値 : 557.2891 ; 測定値 : 557.2908 .

40

【 0 5 1 8 】

【 数 1 1 3 】

50



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - N - ((1R, 4R, 8R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, Z) - 4-フルオロ-11, 12, 13-トリヒドロキシ-8-メチル-14-オキサ-2-チアビシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1609033) :

23 °CにおけるMeOH (0.3 mL) 中の (R) - N - ((1R, 4R, 8R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, Z) - 4-フルオロ-11, 12, 13-トリヒドロキシ-8-メチル-14-オキサ-2-チアビシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (9 mg、1当量、0.02 mmol) の溶液に、HCl (ジオキサン中4N、200 μL) を添加した。反応を、23 °Cで45分間にわたり維持し、次いで、真空中で濃縮して、粗 (1R, 4R, 8R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, Z) - 9-アミノ-4-フルオロ-8-メチル-14-オキサ-2-チアビシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-11, 12, 13-トリオールヒドロクロリド (8 mg、0.02 mmol) を、無色のフィルムとして得た。

20

【0519】

23 °CにおけるDMF (0.23 mL) 中の (4S, 5aS, 8aR) - 7- (tert-ブトキシカルボニル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボン酸 (7.9 mg、1当量、23 μmol) およびHATU (8.8 mg、1.0当量、23 μmol) の溶液に、DIPEA (7.5 mg、10 μL、2.5当量、58 μmol) を添加した。結果として生じた反応を、15分間にわたり攪拌し、固体の (1R, 4R, 8R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, Z) - 9-アミノ-4-フルオロ-8-メチル-14-オキサ-2-チアビシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-11, 12, 13-トリオールヒドロクロリド (8 mg、1当量、23 μmol) に添加した。その結果得られた反応混合物を、23 °Cで16時間にわたり攪拌した。反応を、MeOH (0.4 mL) およびジオキサン中4NのHCl (0.2 mL) の添加によりクエンチした。反応を、23 °Cで追加の2時間にわたり攪拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、MeOH (0.5 mL) で希釈し、濾過し (0.2 μmシリンジフィルター)、分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の5~50% MeCN) により精製して、FSA1609033を得た。

30

40

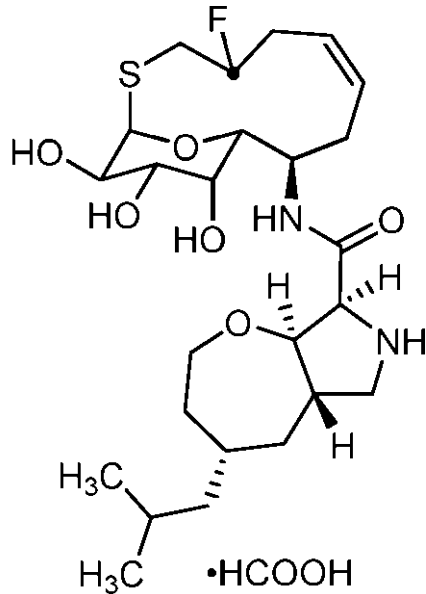
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.40 (s, 1H), 5.64 (td, J = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.28 (tt, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.39 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 3H), 4.04 (dd, J = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 3.99 (dt, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.68 (m, 3H), 3.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 13.8, 9.8, 3.3 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.87 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 13.7, 11.1, 4.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 1H), 2.29 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 13.2 Hz,

50

1H), 1.86 - 1.59 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.8, 3.4 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 0.89 (app d, J = 6.6 Hz, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOD)  $\delta$  -150.99. HRMS (ESI+, m/z):  $[\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{FNO}_6\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 531.2899; 測定値: 531.2904

【0520】

【数114】



10

20

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - N - ((1R, 4R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, Z) - 4-フルオロ-11, 12, 13-トリヒドロキシ-14-オキサ-2-チアピシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル) - 4-イソブチルオクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA 1607022):

生成物FSA1607022は、FSA1609033と類似の様式において、(R) - N - ((1R, 4R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, Z) - 4-フルオロ-11, 12, 13-トリヒドロキシ-14-オキサ-2-チアピシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 5.72 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 1H), 5.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.44 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.30 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 3.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 13.6, 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 2.97 (br. s, 1H), 2.80 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 13.5, 11.2, 5.3 Hz, 1H), 2.70 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 2.10 (m, 2H), 1.99 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.82 - 1.58 (m, 4H), 1.18 (td, J = 6.8, 4.0 Hz, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (app d, J = 5.6 Hz, 6H). HRMS (ESI+, m/z):  $[\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 517.2742; 測定値: 517.2744

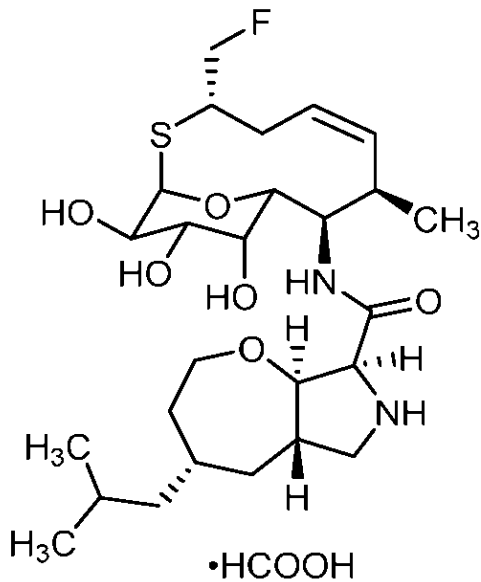
【0521】

【数115】

30

40

50



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - N - ( (1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (フルオロメチル) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 7 - メチル - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) - 4 - イソブチルオクタヒドロ - 2H - オキセピノ [2,3-c] ピロール - 8 - カルボキサミドギ酸塩 (FSA1609034) :

20

生成物FSA1609034は、FSA1609033と類似の様式において、(R) - N - ( (1R, 3S, 7R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (フルオロメチル) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 7 - メチル - 13 - オキサ - 2 - チアビシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドから調製された。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.41 (s, 1H), 5.81 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.55 (td, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 5.39 (td, J = 11.1, 1.9 Hz, 1H), 4.78 (ddd, J = 47.8, 9.1, 4.7 Hz, 1H), 4.70 (ddd, J = 47.9, 9.3, 6.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.82 (ddd, J = 11.5, 10.1, 3.7 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.3, 7.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.16 - 2.94 (m, 3H), 2.89 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 2.00 (dt, J = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 4H), 1.19 (td, J = 6.8, 3.4 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 - 0.91 (m, 1H), 0.90 (app d, J = 6.6 Hz, 7H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, MeOD) δ -215.48 (d, J = 6.2 Hz). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S+ H]<sup>+</sup>についての計算値: 531.2899; 測定値: 531.2894

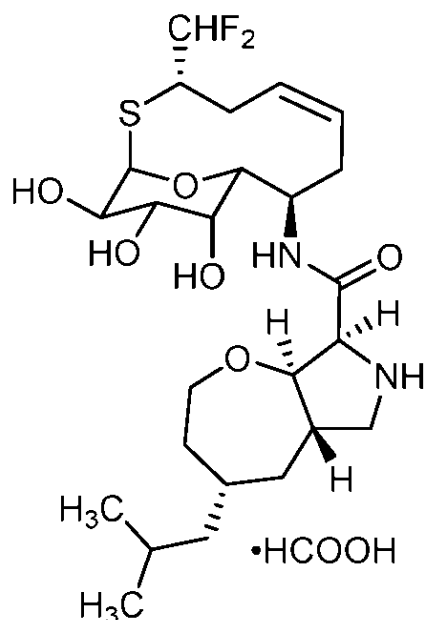
30

【0522】

【数116】

40

50



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - N - ((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (ジフルオロメチル) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) - 4 - イソブチルオクタヒドロ - 2H - オキセピノ [2, 3 - c] ピロール - 8 - カルボキサミドギ酸塩 (FSA1607044、ジアステレオマーの4:1混合物) :

20

生成物FSA1607044は、FSA1609033と類似の様式において、(R) - N - ((1R, 3S, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, Z) - 3 - (ジフルオロメチル) - 10, 11, 12 - トリヒドロキシ - 13 - オキサ - 2 - チアピシクロ [7.3.1] トリデカ - 5 - エン - 8 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.19 (td,  $J = 56.7, 1.4$  Hz, 0.8H) 6.07 (td,  $J = 55.7, 3.6$  Hz, 0.2H), 5.86 (d,  $J = 6.0$  Hz, 0.8H), 5.72 (tdd,  $J = 11.4, 5.3, 1.9$  Hz, 1.2H), 5.61 (td,  $J = 10.7, 3.2$  Hz, 0.8H), 5.55 (d,  $J = 5.9$  Hz, 0.2H), 4.40 - 4.21 (m, 4H), 4.08 (dd,  $J = 10.3, 5.8$  Hz, 0.2H), 4.03 (dd,  $J = 10.4, 6.1$  Hz, 0.8H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.82 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.55 (dd,  $J = 11.2, 7.3$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 0.8H), 3.43 (dd,  $J = 10.2, 3.4$  Hz, 0.2H), 3.24 - 3.01 (m, 2H), 2.84 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 2.66 (td,  $J = 12.5, 3.5$  Hz, 1H), 2.43 (d,  $J = 14.4$  Hz, 0.2H), 2.34 (d,  $J = 12.0$  Hz, 0.8H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.00 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 1.84 - 1.58 (m, 4H), 1.19 (td,  $J = 6.8, 3.8$  Hz, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.90 (app d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , \*は、微量なジアステレオマーが分解された場合にはそれを表す)  $\delta$  -110.97 (d,  $J = 278.0$  Hz), \*-118.16 (d,  $J = 281.2$  Hz), \*-119.45 (d,  $J = 281.4$  Hz), -123.69 (d,  $J = 278.1$  Hz). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2 + \text{H}]^+$  についての計算値: 535.2648; 測定値: 535.2637.

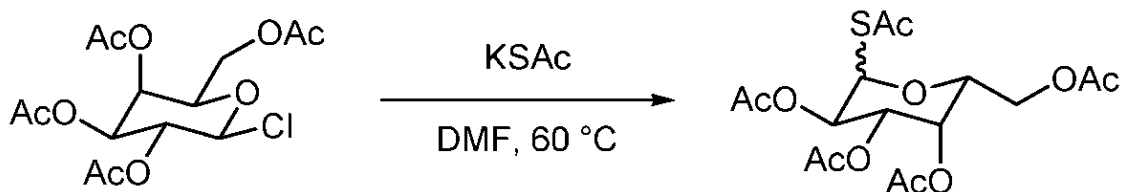
30

40

【0523】

【数117】

50



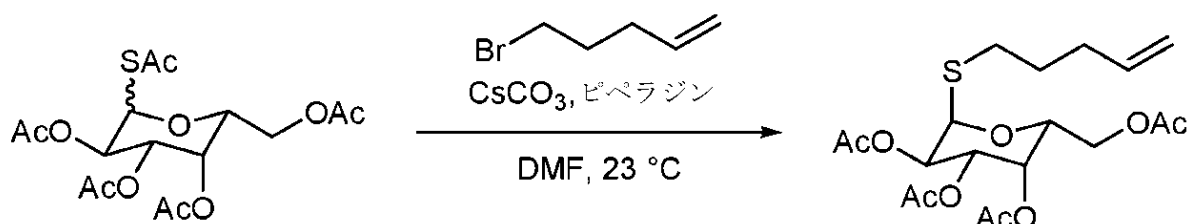
(R) - N - ( (1R, 4R, 8R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, Z) - 4-フルオロ-11, 12, 13-トリヒドロキシ-8-メチル-14-オキサ-2-チアピシクロ [8. 3. 1] テトラデカ-6-エン-9-イル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド (F1) :

DMF (24. 3 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2- (アセトキシメチル) - 6-クロロテトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセタート (4. 45 g、1 当量、12. 1 mmol) の溶液を脱気し、60 °C まで加熱した。チオ酢酸カリウム (4. 16 g、3. 0 当量、36. 4 mmol) を添加し、反応を、この温度で30分間維持した。反応を、23 °C まで冷却し、EtOAc (125 mL) で希釈し、NaCl 飽和水溶液 (3 × 100 mL) で洗浄した。組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中5~20%のEtOAc) により精製して、生成物 F1 (4 g、約60%の純度、約50%の収率、ベータアノマーとの分離できない混合物) を、明橙色の油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 11. 0, 5.5 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 3.4, 1.3 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 4.15 (td, J = 6.5, 1.3 Hz, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>S+ NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> についての計算値: 424.1272; 測定値: 424.1272

【0524】

【数118】



(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2- (アセトキシメチル) - 6- (ペンター4-エン-1-イルチオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセタート (F2) :

23 °C における DMF (9. 8 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 2- (アセトキシメチル) - 6- (アセチルチオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセタート (1. 2 g、1 当量、3. 0 mmol) および 5-ブロモペンター1-エン (1. 3 g、3 当量、8. 9 mmol) の脱気された溶液に、ピペラジン (0. 31 g、1. 2 当量、3. 5 mmol) および炭酸セシウム (1. 9 g、2 当量、5. 9 mmol) を添加した。得られた反応を、23 °C で10分間にわたり攪拌し、次いでH<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を、2 M の HCl (100 mL)、H<sub>2</sub>O (100 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (100 mL)、および NaCl 飽和水溶液 (100 mL) で、連続的に洗浄した。組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中5~20%のEtOAc) により精製して、生成物 F2

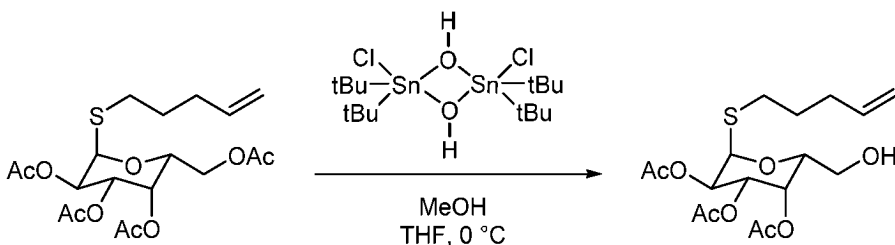


(365 mg、0.84 mmol、28%の収率)を、黄色の油として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.83 - 5.73 (m, 1H), 5.72 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.44 (dd,  $J = 3.2, 1.3$  Hz, 1H), 5.23 (qd,  $J = 10.9, 4.2$  Hz, 2H), 5.08 - 4.89 (m, 2H), 4.58 (td,  $J = 6.6, 1.4$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 6.5, 1.9$  Hz, 2H), 2.64 - 2.45 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 5H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.77 - 1.64 (m, 2H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{S} + \text{NH}_4]^+$  についての計算値: 450.1792; 測定値: 450.1797.

【0525】

【数119】



10

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (ペンター 4 - エン - 1 - イルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (F3):

20

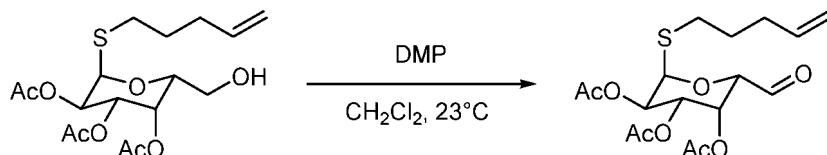
0 °CにおけるMeOH (6.75 mL) およびTHF (1.69 mL) 中の(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (ペンター 4 - エン - 1 - イルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (365 mg、1当量、844  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、ジクロロテトラキス(1, 1 - ジメチルエチル) ジー ユー ヒドロキシニズ (43.4 mg、0.09当量、76.0  $\mu\text{mol}$ ) を添加した。反応を、0 °Cで6時間にわたり維持し、減圧下において濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中0 ~ 60%のEtOAc) により精製して、F3 (127 mg、325  $\mu\text{mol}$ 、38.5%) を、無色の油として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.81 - 5.72 (m, 1H), 5.71 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 5.42 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 2H), 5.07 - 4.92 (m, 2H), 4.42 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 11.7, 6.8$  Hz, 1H), 3.51 (dd,  $J = 11.7, 6.2$  Hz, 1H), 2.63 - 2.40 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.67 (ddp,  $J = 10.8, 7.1, 3.6$  Hz, 2H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S} + \text{NH}_4]^+$  についての計算値: 408.1687; 測定値: 408.1686

30

【0526】

【数120】



40

(2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - ホルミル - 6 - (ペンター 4 - エン - 1 - イルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (F4):

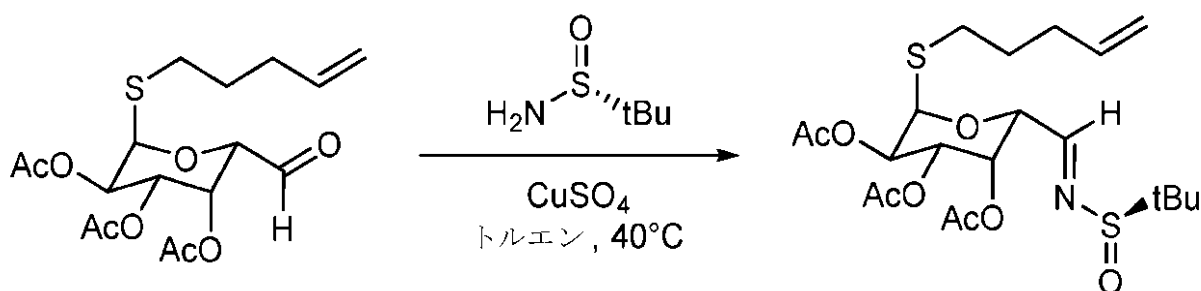
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.25 mL) 中の(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (ペンター 4 - エン - 1 - イルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (127 mg、1当量、0.325 mmol) の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (221 mg、1.6当量、0.52 mmol) を添加した。反応を、1時間にわたり攪拌した。反応混合物を、NaHCO飽和水溶液 (

50

7.5 mL)、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  飽和水溶液 (7.5 mL)、および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) の添加によりクエンチした。二相の混合物を、30 分間にわたり激しく攪拌し、次いで、層を分離した。水層を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×10 mL) で抽出し、組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物 F4 (104 mg、0.27 mmol、82% の収率) を、無色の油として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.52 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.81 (dd,  $J = 3.4, 1.7$  Hz, 1H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 5.20 (dd,  $J = 10.8, 3.3$  Hz, 1H), 5.10 - 4.96 (m, 2H), 4.83 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 2.72 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.71 (ddq,  $J = 14.2, 7.2, 3.1$  Hz, 2H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 389.1265; 測定値: 389.1275 [0527]

10



20

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((E) - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル - 6 - (ペンタ-4-エン-1-イルチオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイソプロパノール (F5):

$\text{PhCH}_3$  (660  $\mu\text{L}$ ) 中の (2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2-ホルミル-6-(ペンタ-4-エン-1-イルチオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイソプロパノール (104 mg、1 当量、0.18 mmol) の溶液に、(R) - 2-メチルプロパン-2-スルフィニルアミド (43.9 mg、2 当量、0.36 mmol) および硫酸銅 (43.3 mg、1.5 当量、0.27 mmol) を添加した。反応を、40°C で 16 時間にわたり攪拌し、セライのトパッドを通して濾過した。セライトを、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×25 mL) で洗浄し、組み合わせた有機物を、減圧下において濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~60% の  $\text{EtOAc}$ ) により精製して、F5 (78 mg、0.12 mmol、64%) を、無色の油として得た。

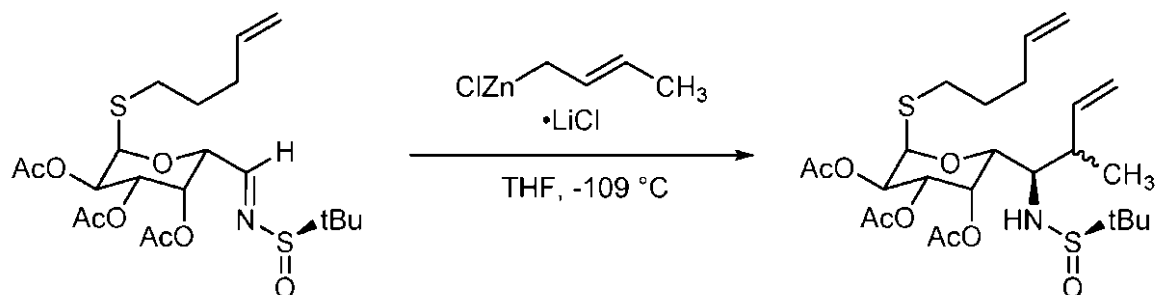
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.87 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.81 (dt,  $J = 2.6, 1.3$  Hz, 1H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 5.33 (dd,  $J = 10.8, 5.5$  Hz, 1H), 5.29 - 5.23 (m, 2H), 5.09 - 4.98 (m, 2H), 2.68 - 2.46 (m, 2H), 2.15 (qd,  $J = 7.0, 1.6$  Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.18 (s, 9H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_8\text{S}_2 + \text{H}]^+$  についての計算値: 492.1720; 測定値: 492.1719.

40

[0528]

[数122]



10

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((1R, 2R) - 1 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 2 - メチルプター - 3 - エン - 1 - イル) - 6 - (ペンター - 4 - エン - 1 - イルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (F6、ジアステレオマーの7:3混合物) :

-109 °CにおけるTHF (1.6 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((E) - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル - 6 - (ペンター - 4 - エン - 1 - イルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (78 mg、1 当量、0.16 mmol) の溶液に、クロチル亜鉛塩化リチウム (0.71 mL、THF 中 0.27 M、1.2 当量、0.19 mmol) を添加し、これを、-109 °Cまで冷却した。反応を、-109 °Cで55分間にわたり維持し、NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液で (10 mL) を添加した。反応を、23 °Cまで加温し、EtOAc (30 mL) および水H<sub>2</sub>O (10 mL) で希釈した。層を分離し、水層を、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物F6 (83 mg、0.15 mmol、96%) を得た。

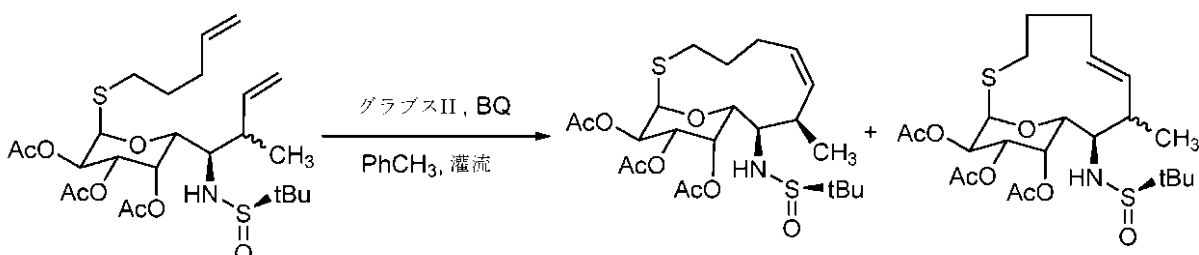
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.90 - 5.69 (m, 3H), 5.63 (ddd, J = 4.4, 3.0, 1.1 Hz, 1H), 5.21 (app ddd, J = 11.1, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 5.14 (dt, J = 10.6, 1.5 Hz, 0.7H), 5.12 - 4.95 (m, 4.3H), 4.36 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H), 4.29 (d, J = 8.6 Hz, 0.7H), 3.49 (ddd, J = 8.1, 6.0, 4.4 Hz, 0.3H), 3.41 (dd, J = 8.5, 7.4, 2.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 7.4 Hz, 0.7H), 2.74 (ddd, J = 9.7, 4.8, 2.0 Hz, 0.7H), 2.64 - 2.46 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>についての計算値: 548.2346; 測定値: 548.2351.

30

【0529】

【数123】



40

(1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12S, 13R, Z) - 9 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 8 - メチル - 14 - オキサ - 2 - チアビシクロ [8.3.1] テトラデカ - 6 - エン - 11, 12, 13 - トリイルトリアセタートおよび (1R, 9R, 10R, 11S, 12S, 13R, E) - 9 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 8 - メチル - 14 - オキサ - 2 - チアビシクロ [8.3.1

50

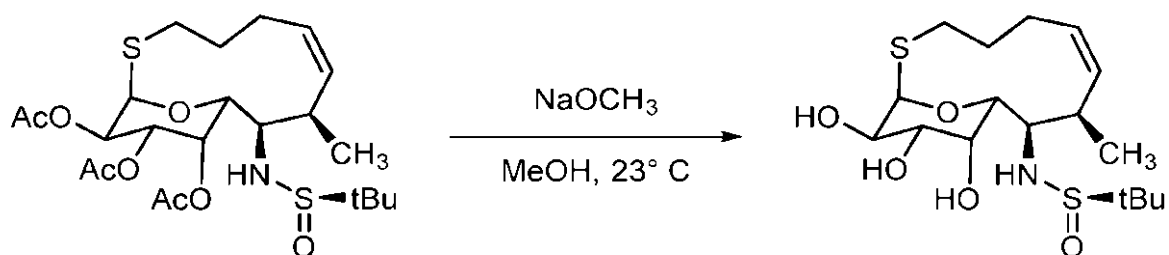
〕テトラデカ-6-エン-11, 12, 13-トリイルトリアセタート (F7、分離不可能な3:6:1の異性体混合物) :

PhCH<sub>3</sub> (76 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-((1R, 2R)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-2-メチルブタ-3-エン-1-イル)-6-(ペンタ-4-エン-1-イルチオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセタート (83 mg、1当量、0.15 mmol) の脱気された溶液を、加熱して還流した。PhCH<sub>3</sub> (1 mL) 中のグラブスII (26 mg、0.2当量、30 μmol) およびベンゾキノン (6.6 mg、0.4当量、61 μmol) の溶液を添加し、溶液を、15分間にわたり還流した。DMSO (0.24 g、0.22 mL、20当量、3.0 mmol) の添加により反応をクエンチし、反応を、0℃

まで冷却した。反応を、真空中の圧力で濃縮し、粗残渣を、EtOAc (15 mL) 中で溶解した。有機層を、NaCl飽和水溶液 (15 mL) で洗浄し、層を分離し、水性画分を、EtOAc (15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中5~20%のEtOAc) により精製して、生成物F7 (67 mg、0.13 mmol、85%) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.68 - 5.35 (m, 4H), 5.15 (dd, J = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 4.97 (ddd, J = 12.8, 11.1, 3.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.0 Hz, 0.3H), 4.39 (d, J = 7.1 Hz, 0.6H), 4.04 (d, J = 9.8 Hz, 0.1H), 3.57 - 3.48 (m, 0.6H), 3.42 (d, J = 4.8 Hz, 0.3H), 3.37 (ddd, J = 14.0, 4.8, 2.5 Hz, 0.1H), 3.28 (d, J = 4.9 Hz, 0.6H), 3.22 - 3.00 (m, 1.4H), 2.77 - 2.64 (m, 0.9H), 2.45 - 2.21 (m, 2.4H), 2.18 (s, 1.8H), 2.17 (s, 0.9H), 2.16 (s, 0.3H), 2.18 - 2.06 (m, 0.6H), 2.07 (s, 0.9H), 2.06 (s, 1.8H), 2.04 (s, 0.3H), 1.98 (s, 1.2H), 1.97 (s, 1.8H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 9H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 0.9H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 1.8H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 0.3H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>についての計算値: 520.2033; 測定値: 520.2042.

【0530】

【数124】



(R)-2-メチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, Z)-11, 12, 13-トリヒドロキシ-8-メチル-14-オキサ-2-チアビシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル)プロパン-2-スルフィニアミド (F8) :

(1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12S, 13R, Z)-9-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-8-メチル-14-オキサ-2-チアビシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-11, 12, 13-トリイルトリアセタート (59 mg、1当量、0.11 mmol) を含有する混合物を、23℃で、メトキシドナトリウム (1.1 mL、MeOH中0.5 M、5当量、0.57 mmol) 中で溶解した。反応を、23℃で1時間にわたり維持し、ギ酸 (64 μL、15当量、1.7 mmol) の添加により中和した。反応混合物を、濾過し (0.2 μm シリンジフィルター)、分取HP

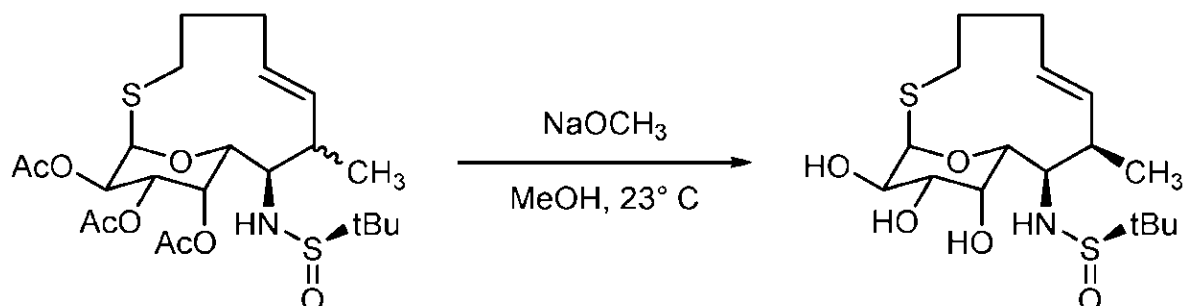
LC (30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の40~100% MeCN) により精製して、生成物F8 (6mg、20 μM、10%の収率) を無色のフィルムとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.47 (td, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.12 (td, J = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 3.50 (td, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.35 (dd, J = 10.5, 3.6 Hz, 1H), 3.11 (dqd, J = 9.8, 6.8, 2.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.28 (m, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>についての計算値: 394.1716; 測定値: 394.1725.

10

【0531】

【数125】



20

(R)-2-メチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, E)-11, 12, 13-トリヒドロキシ-8-メチル-14-オキサ-2-チアビシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル)プロパン-2-スルフィンアミド (F9、異性体の>10:1の混合物として単離、主なものを報告):

(1R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12S, 13R, Z)-9-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-8-メチル-14-オキサ-2-チアビシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-11, 12, 13-トリイソトリアセタート (59mg、1当量、0.11mmol) を含有する混合物を、23℃で、ナトリウムメトキシド (1.1mL、MeOH中0.5M、5当量、0.57mmol) 中で溶解した。反応を、23℃で1時間にわたり維持し、ギ酸 (64 μL、15当量、1.7mmol) の添加により中和した。反応混合物を、濾過し (0.2 μMシリンジフィルター)、分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の40~100% MeCN) により精製して、生成物F9 (20mg、51 μM、44%の収率) を、無色のフィルムとして得た。

30

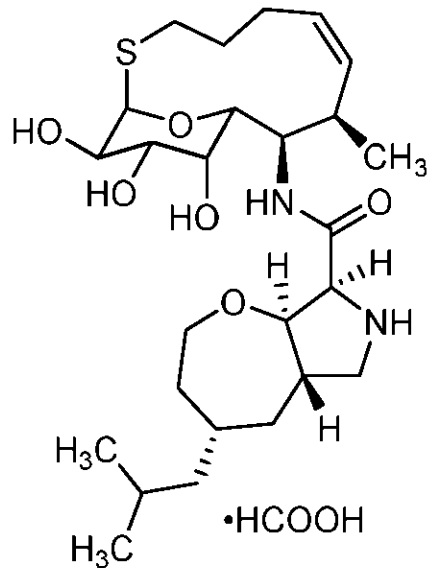
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.54 - 5.50 (m, 2H), 5.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.06 - 4.03 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 10.3, 5.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 7.6, 4.1 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 3.09 (ddd, J = 12.3, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.46 (ddt, J = 12.2, 8.2, 2.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>についての計算値: 394.1716; 測定値: 394.1729

40

【0532】

【数126】

50



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR)-4-イソブチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, Z)-11, 12, 13-トリヒドロキシ-8-メチル-14-オキサ-2-チアビスクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル)オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1609096) :

20

生成物FSA1609096は、FSA1609033と類似の様式において、(R)-2-メチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, Z)-11, 12, 13-トリヒドロキシ-8-メチル-14-オキサ-2-チアビスクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル)プロパン-2-スルフィンアミドから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 5.50 (td,  $J = 10.8, 2.8$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.19 (td,  $J = 11.0, 1.7$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 10.6, 3.0$  Hz, 1H), 4.24 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J = 10.4, 5.7$  Hz, 1H), 3.96 (dt,  $J = 12.1, 3.8$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 10.6, 1.0$  Hz, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.78 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 10.9, 7.5$  Hz, 1H), 3.38 (dt,  $J = 14.4, 3.5$  Hz, 1H), 3.18 (ddd,  $J = 10.6, 7.0, 3.2$  Hz, 1H), 2.70 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.36 (t,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 2.29 - 2.09 (m, 3H), 1.97 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 1.83 - 1.59 (m, 4H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 2H), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.05 - 0.88 (m, 2H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_6\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値 : 513.2993 ; 測定値 : 513.2993

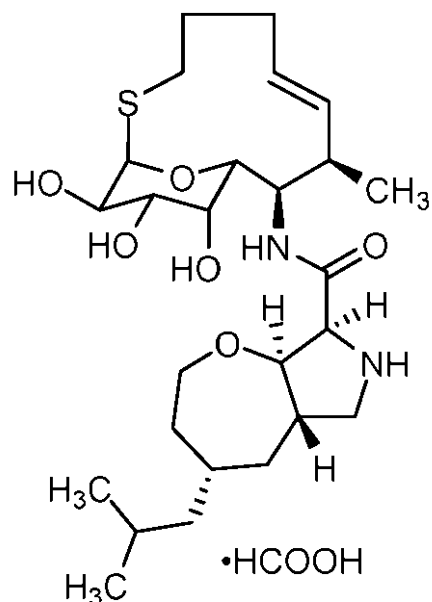
30

【0533】

40

【数127】

50



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, E) - 11, 12, 13-トリヒドロキシ-8-メチル-14-オキサ-2-チアビシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1609095) :

20

生成物FSA1609095は、FSA1609033と類似の様式において、(R) - 2-メチル-N-((1R, 8R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, E) - 11, 12, 13-トリヒドロキシ-8-メチル-14-オキサ-2-チアビシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル) プロパン-2-スルフィンアミドから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.60 - 5.45 (m, 2H), 5.24 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.07 (dd,  $J$  = 10.2, 1.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.63 (dd,  $J$  = 11.3, 7.4 Hz, 1H), 3.34 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 2H), 3.17 (dt,  $J$  = 12.3, 4.0 Hz, 1H), 2.93 (t,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.57 (td,  $J$  = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.82 - 1.58 (m, 5H), 1.19 (td,  $J$  = 6.8, 3.5 Hz, 2H), 1.04 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.01 - 0.93 (m, 1H), 0.89 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_6\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値 : 513.2993 ; 測定値 : 513.2996.

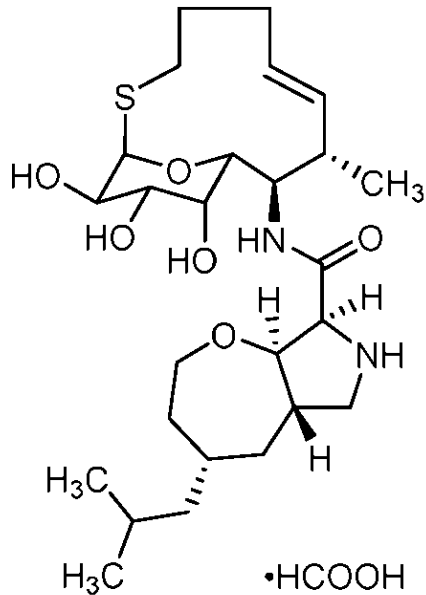
30

【0534】

【数128】

40

50



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 8S, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, E) - 11, 12, 13-トリヒドロキシ-8-メチル-14-オキサ-2-チアピシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-8-カルボキサミドギ酸塩 (FSA1609094) :

20

生成物FSA1609094は、FSA1609033と類似の様式において、(R) - 2-メチル-N-((1R, 8S, 9R, 10R, 11R, 12S, 13R, E) - 11, 12, 13-トリヒドロキシ-8-メチル-14-オキサ-2-チアピシクロ[8.3.1]テトラデカ-6-エン-9-イル) プロパン-2-スルフィンアミドから調製された。

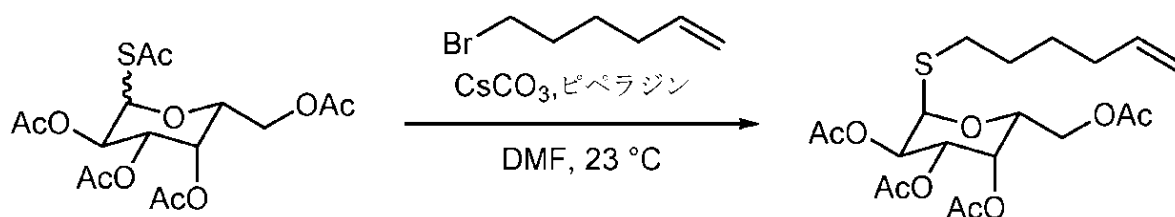
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H), 5.54 (ddd,  $J = 14.6, 9.2, 5.2$  Hz, 1H), 5.29 (dd,  $J = 15.1, 9.4$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.29 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J = 11.0, 8.5$  Hz, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.85 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.71 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.16 (ddd,  $J = 12.7, 8.0, 1.4$  Hz, 1H), 2.80 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 2.44 (ddd,  $J = 12.9, 8.8, 1.5$  Hz, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 2.11 (q,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.82 - 1.59 (m, 4H), 1.52 (q,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 1.18 (td,  $J = 6.8, 4.5$  Hz, 2H), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.99 - 0.91 (m, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_6\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 513.2993 ; 測定値: 513.2996

30

【0535】

【数129】

40



(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2-(アセトキシメチル) - 6-(ヘキサ-5-エン-1-イルチオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセタート

50



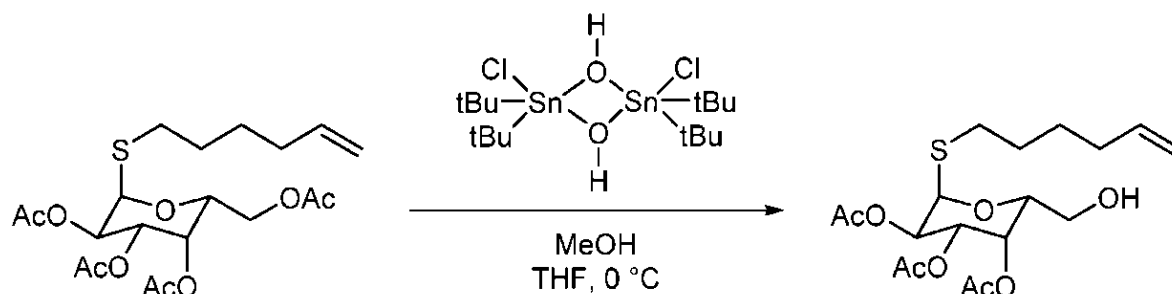
(G1) :

23℃におけるDMF (9.6 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (アセチルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (F1, 0.90 g, 1 当量, 2.2 mmol) および 6 - ブロモヘキサ - 1 - エン (720 mg, 2 当量, 4.4 mmol) の脱気された溶液に、ピペラジン (0.23 g, 1.2 当量, 2.7 mmol) および炭酸セシウム (1.44 g, 2 当量, 4.4 mmol) を添加した。得られた反応を、23℃で10分間にわたり攪拌し、次いでH<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を、2 MのHCl (100 mL)、H<sub>2</sub>O (100 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (100 mL)、およびNaCl 飽和水溶液 (100 mL) で、洗浄した。組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中5~20%のEtOAc) により精製して、生成物 G1 (350 mg, 0.78 mmol, 35% の収率) を、橙色の油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.77 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 3.1, 1.3 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 5.03 - 4.89 (m, 2H), 4.57 (td, J = 6.5, 1.3 Hz, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 2.68 - 2.36 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub>S + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> についての計算値: 464.1949; 測定値: 464.1966.

[0536]

[数130]



(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - イルチオ) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (G2) :

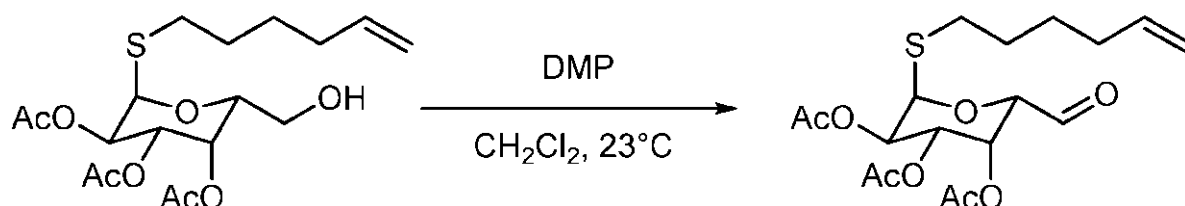
0℃におけるMeOH (1.49 mL) およびTHF (0.75 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - イルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (250 mg, 1 当量, 560 μmol) の溶液に、ジクロロテトラキス (1, 1 - ジメチルエチル) ジーμ - ヒドロキシニスズ (38.4 mg, 0.12 当量, 67.2 μmol) を添加した。反応混合物を、この温度で7時間にわたり維持した。反応混合物を、真空中で濃縮し、粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中0~60%のEtOAc) により精製して、G2 (200 mg, 0.49 mmol, 88%) を、明橙色の油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.76 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.6 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 10.9, 5.2 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 4.98 (dq, J = 17.6, 2.0 Hz, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 4.42 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 11.6, 6.2 Hz, 1H), 2.61 - 2.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.65 - 1.52 (

m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 2H). HRMS (ESI+, m/z):  $[C_{18}H_{18}O_8S + NH_4]^+$  についての計算値: 422.1834; 測定値: 422.1841.

【0537】

【数131】



10

(2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2-ホルミル-6-(ヘキサ-5-エン-1-イルチオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセタート (G3):

$CH_2Cl_2$  (6.0 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2-(ヘキサ-5-エン-1-イルチオ)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセタート (240 mg、1当量、0.59 mmol) の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (277 mg、1.1当量、0.65 mmol) を添加した。反応を、1時間にわたり攪拌した。反応混合物を、 $NaHCO_3$  飽和水溶液 (7.5 mL)、 $Na_2S_2O_3$  飽和水溶液 (7.5 mL)、および  $CH_2Cl_2$  (10 mL) の添加によりクエンチした。二相の混合物を、30分間にわたり激しく攪拌し、次いで、層を分離した。水層を、 $CH_2Cl_2$  (2×10 mL) で抽出し、組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物 G3 (230 mg、0.57 mmol、96%の収率) を、無色の油として得た。

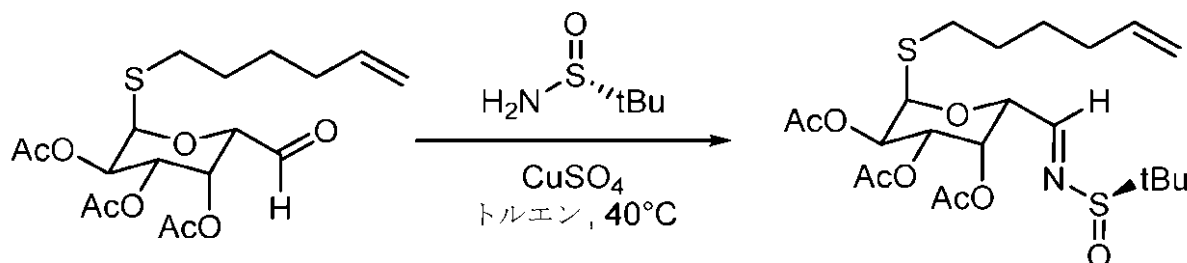
20

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.50 (s, 1H), 5.84 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.80 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 5.27 (dd,  $J = 10.8, 5.5$  Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J = 10.8, 3.3$  Hz, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 2H), 4.82 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 2.67 - 2.46 (m, 2H), 2.07 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.99 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.45 (pd,  $J = 7.4, 2.7$  Hz, 2H). HRMS (ESI+, m/z):  $[C_{18}H_{26}O_8S + H]^+$  についての計算値: 403.1421; 測定値: 403.1421

30

【0538】

【数132】



40

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2-((E)-((R)-tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル-6-(ヘキサ-5-エン-1-イルチオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセタート (G4):

$PhCH_3$  (1.25 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2-ホルミル-6-(ヘキサ-5-エン-1-イルチオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセタート (220 mg、1当量、0.37 mmol) の溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (90.6 mg、2当量、0.75 mmol)

50

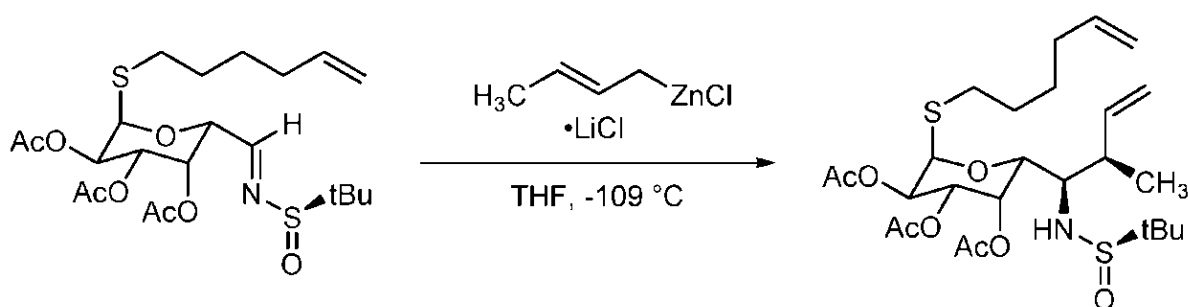
）および  $\text{CuSO}_4$  (89.5 mg、1.5 当量、0.56 mmol) を添加した。反応を、40℃で12時間にわたり攪拌し、セライトのパッドを通して濾過した。セライトを、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×25 mL) で洗浄し、組み合わせた有機物を、減圧下において濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中0～100%の  $\text{EtOAc}$ ) により精製して、G4 (230 mg、0.33 mmol、89%の収率) を、無色の油として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 5.83 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 5.77 (dd,  $J$  = 3.1, 1.4 Hz, 1H), 5.81 - 5.70 (m, 1H), 5.30 (dd,  $J$  = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 5.26 - 5.19 (m, 2H), 5.03 - 4.91 (m, 2H), 2.63 - 2.46 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.45 (dtd,  $J$  = 15.1, 7.5, 2.8 Hz, 2H), 1.14 (s, 9H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_8\text{S}_2 + \text{H}]^+$  についての計算値: 506.1877; 測定値: 506.1879.

10

【0539】

【数133】



20

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((1R, 2R) - 1 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 2 - メチルブタ - 3 - エン - 1 - イル) - 6 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - イルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (G5、ジアステレオマーの7:3混合物として):

-109℃における  $\text{THF}$  (4.55 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((E) - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) - 6 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - イルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (230 mg、1 当量、455  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、これもまた -109℃まで冷却された (E) - ブタ - 2 - エン - 1 - イル垂鉛 (II) 塩化リチウム (180 mg、3.37 mL、0.27 モル、2 当量、910  $\mu\text{mol}$ ) を添加した。反応を、この温度で10分間にわたり維持し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液 (5 mL) を添加した。反応を、23℃まで加温し、30 mL の  $\text{EtOAc}$  および15 mL の水で希釈した。層を分離し、水層を、 $\text{EtOAc}$  (2×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、G5 (250 mg、0.45 mmol、97%の収率) を、無色の油として得た。

30

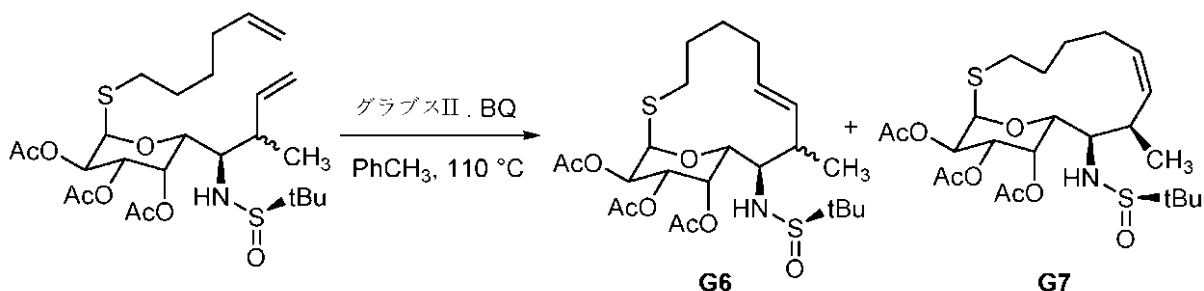
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.95 - 5.67 (m, 3H), 5.63 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 5.21 (app ddd,  $J$  = 11.1, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.14 (dt,  $J$  = 10.7, 1.4 Hz, 0.7H), 5.11 - 5.04 (m, 2.3H), 5.03 - 4.92 (m, 2H), 4.37 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 0.3H), 4.29 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 0.7H), 3.48 (ddd,  $J$  = 7.9, 5.9, 4.4 Hz, 0.3H), 3.40 (app ddd,  $J$  = 8.6, 6.6, 2.8 Hz, 1H), 3.23 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 0.7H), 2.80 - 2.69 (m, 0.7H), 2.64 - 2.48 (m, 2.3H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.19 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 9H), 1.09 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2.1H), 1.03 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 0.9H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_8\text{S}_2 + \text{H}]^+$  についての計算値: 562.2503; 測定値: 562.2502

40

50

【 0 5 4 0 】

【 数 1 3 4 】



10

(1R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R, E) - 10 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 9 - メチル - 15 - オキサ - 2 - チアピシクロ [9. 3. 1] ペンタデカ - 7 - エン - 12, 13, 14 - トリイルトリアセタート (G6、ジアステレオマーの3 : 1混合物) ;

(1R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R, Z) - 10 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 9 - メチル - 15 - オキサ - 2 - チアピシクロ [9. 3. 1] ペンタデカ - 7 - エン - 12, 13, 14 - トリイルトリアセタート (G7) :

PhCH<sub>3</sub> (223 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((1R, 2R) - 1 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 2 - メチルブター3 - エン - 1 - イル) - 6 - (ヘキサ - 5 - エン - 1 - イルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (250 mg、1当量、445 μmol) の脱気された溶液を、加熱して還流した。PhCH<sub>3</sub> (1 mL) 中のグラブスII (77. 7 mg、0. 2当量、89. 0 μmol) およびベンゾキノン (19. 2 mg、0. 4当量、178 μmol) の溶液を添加し、さらなる15分間にわたり還流した。DMSO (632 μL、20当量、8. 90 mmol) の添加により反応をクエンチし、反応を、0 °Cまで冷却した。反応を、真空中で濃縮し、粗残渣を、EtOAc (100 mL) 中で溶解した。有機層を、NaCl飽和水溶液 (1×50 mL) で洗浄した。有機画分を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗残渣を得、それを、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中0 % ~ 80 %のEtOAc) により精製して、G6 (154 mg、289 μmol、64. 8 %) およびG7 (15 mg、28 μmol、6. 3 %) を得た。

20

30

【 0 5 4 1 】

生成物G6: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.71 - 5.46 (m, 4H), 5.30 - 5.18 (m, 1.25H), 5.14 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 0.75H), 4.40 (d, J = 9.2 Hz, 0.25H), 4.31 (d, J = 9.8 Hz, 0.75H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 9.5, 4.1 Hz, 0.25H), 3.18 (d, J = 6.2 Hz, 0.75H), 2.83 (s, 0.25H), 2.76 - 2.63 (m, 2.75H), 2.18 (s, 0.75H), 2.16 (s, 2.25H), 2.10 (app dq, J = 7.4, 3.3 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 1.39 (app. dp, J = 10.3, 6.9 Hz, 2H), 1.23 (s, 6.75H), 1.21 (s, 2.25H), 1.21 - 1.18 (m, 0.75H), 1.06 (d, J = 7.1 Hz, 2.25H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>についての計算値 : 534.2190 ; 測定値 : 534.2186

40

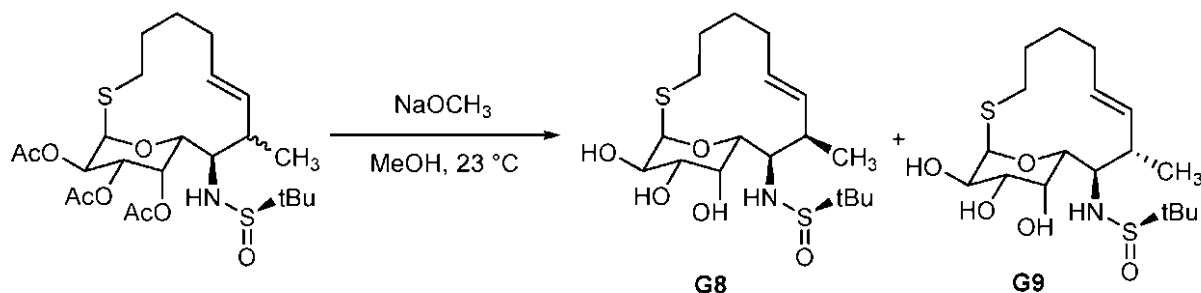
【 0 5 4 2 】

生成物G7: HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>についての計算値 : 534.2190 ; 測定値 : 534.2213.

【 0 5 4 3 】

【 数 1 3 5 】

50



10

(R)-2-メチル-N-((1R, 9R, 10R, 11R, 12R, 13S, 14R, E)-12, 13, 14-トリヒドロキシ-9-メチル-15-オキサ-2-チアビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-7-エン-10-イル)プロパン-2-スルフィンアミド (G8);

(R)-2-メチル-N-((1R, 9S, 10R, 11R, 12R, 13S, 14R, E)-12, 13, 14-トリヒドロキシ-9-メチル-15-オキサ-2-チアビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-7-エン-10-イル)プロパン-2-スルフィンアミド (G9);

(1R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R, E)-10-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-9-メチル-15-オキサ-2-チアビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-7-エン-12, 13, 14-トリイソトリアセタート (150 mg、1当量、281  $\mu\text{mol}$ ) を、MeOH中のメトキシドナトリウム (60.7 mg、2.25 mL、0.5モル濃度、4当量、1.12 mmol) の溶液に、23°Cで溶解した。反応混合物を、23°Cで30分間にわたり維持した。反応を、次いで、MeOH (0.5 mL) で希釈し、濾過し (0.2  $\mu\text{M}$  シリンジフィルター)、分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の5~50% MeCN) により精製して、生成物G8 (65 mg、0.16 mmol、57%の収率) およびG9 (8.5 mg、21  $\mu\text{mol}$ 、7.2%の収率) を別々に得た。

20

【0544】

G8: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  5.61 (ddd, J = 15.0, 10.3, 4.6 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 15.1, 9.1 Hz, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 2H), 4.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 11.3, 1.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 2.84 (ddd, J = 11.1, 9.5, 6.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.74 (m, 2H), 1.49 - 1.34 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.02 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

30

【0545】

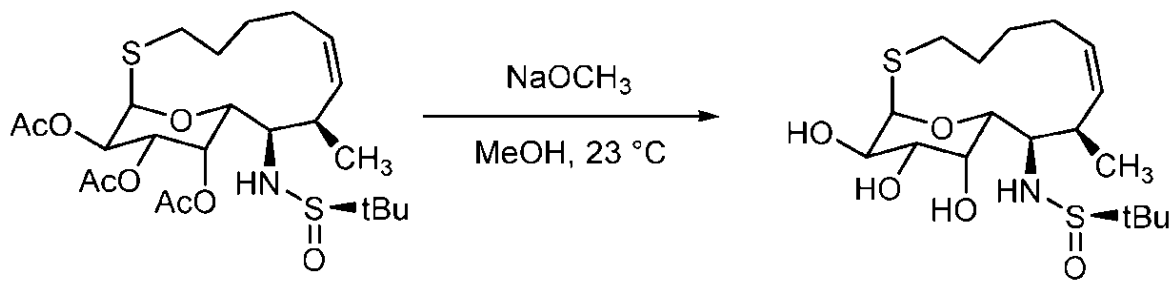
G9: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  5.68 (dd, J = 15.5, 5.8 Hz, 1H), 5.46 (dtd, J = 15.1, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 2.34 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.79 (dtd, J = 17.1, 9.2, 4.4 Hz, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>についての計算値: 408.1873; 測定値: 408.1873. HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>についての計算値: 408.1873; 測定値: 408.1873.

40

【0546】

【数136】

50



10

(R)-2-メチル-N-((1R, 9R, 10R, 11R, 12R, 13S, 14R, Z)-12, 13, 14-トリヒドロキシ-9-メチル-15-オキサ-2-チアビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-7-エン-10-イル)プロパン-2-スルフィンアミド (G10) :

(1R, 9R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R, Z)-10-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-9-メチル-15-オキサ-2-チアビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-7-エン-12, 13, 14-トリイソトリアセタート (7.5 mg、1当量、14  $\mu\text{mol}$ ) を、23°Cで、MeOH中のナトリウムメタノレート (0.76 mg、1当量、14  $\mu\text{mol}$ ) の溶液中で溶解した。反応混合物を、23°Cで30分間にわたり維持した。反応を、MeOH (0.5 mL) で希釈し、濾過し (0.2  $\mu\text{m}$  シリンジフィルター)、分取HPLC (30分かけて0.1% HCOOHを含むH<sub>2</sub>O中の5~50% MeCN) により精製して、G10 (2.5 mg、6.1  $\mu\text{mol}$ 、44%) を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  5.47 - 5.37 (m, 2H), 5.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 3.09 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.36 (m, 3H), 1.89 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.75 - 1.56 (m, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS (ESI+, m/z): [C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> についての計算値: 408.1873 ; 測定値: 408.1885

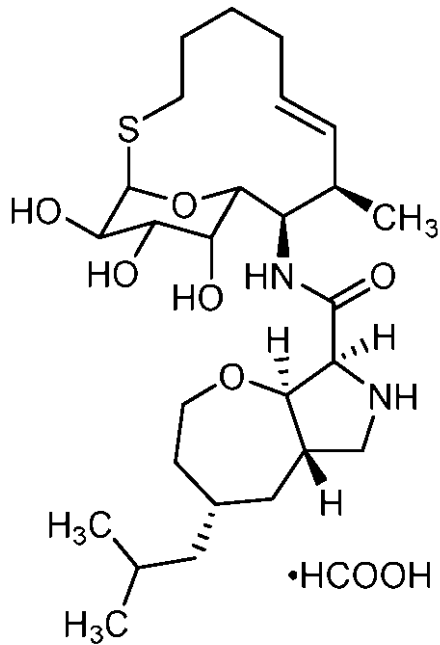
30

【0547】

【数137】

40

50



10

20

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 9R, 10R, 11R, 12R, 13S, 14R, E) - 12, 13, 14-トリヒドロキシ-9-メチル-15-オキサ-2-チアビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-7-エン-10-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミド (FSA1610016) :

生成物FSA1610016は、FSA1609033と類似の様式において、(R) - 2-メチル-N-((1R, 9R, 10R, 11R, 12R, 13S, 14R, E) - 12, 13, 14-トリヒドロキシ-9-メチル-15-オキサ-2-チアビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-7-エン-10-イル) プロパン-2-スルフィンアミドから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 5.67 (ddd,  $J = 14.9, 10.4, 4.5$  Hz, 1H), 5.52 (dd,  $J = 15.2, 9.6$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.35 (dd,  $J = 10.6, 3.5$  Hz, 1H), 4.21 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 3H), 3.94 (dt,  $J = 12.2, 3.8$  Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.58 (dd,  $J = 10.2, 3.6$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 10.7, 7.2$  Hz, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.72 (ddd,  $J = 9.9, 7.0, 3.4$  Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.08 (td,  $J = 9.7, 3.7$  Hz, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.59 (m, 4H), 1.41 (q,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 1.17 (h,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 527.3149; 測定値: 527.3161.

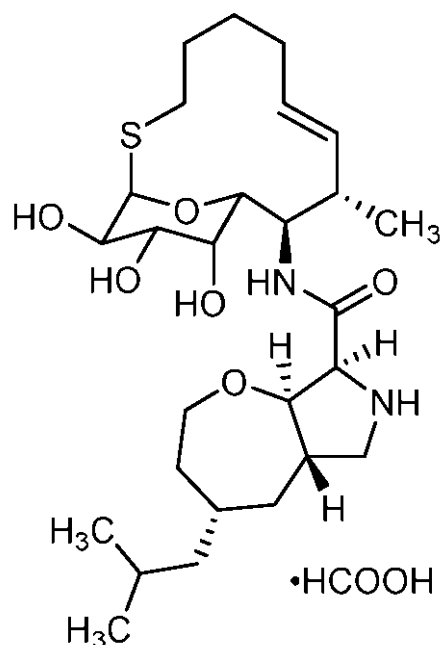
30

40

【0548】

【数138】

50



10

(4S, 5aS, 8S, 8aR)-4-イソブチル-N-((1R, 9S, 10R, 11R, 12R, 13S, 14R, E)-12, 13, 14-トリヒドロキシ-9-メチル-15-オキサ-2-チアビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-7-エン-10-イル)オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2,3-c]ピロール-8-カルボキサミド (FSA1610014):

20

生成物FSA1610014は、FSA1609033と類似の様式において、(R)-2-メチル-N-((1R, 9S, 10R, 11R, 12R, 13S, 14R, E)-12, 13, 14-トリヒドロキシ-9-メチル-15-オキサ-2-チアビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-7-エン-10-イル)プロパン-2-スルフィンアミドから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 5.63 (dd,  $J = 15.3, 6.8$  Hz, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.33 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.26 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 4.07 - 3.90 (m, 3H), 3.87 (dd,  $J = 3.3, 1.1$  Hz, 1H), 3.77 (ddd,  $J = 11.9, 10.0, 3.1$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 10.2, 3.3$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 10.7, 7.3$  Hz, 1H), 2.72 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.42 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.32 - 2.13 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 5H), 1.61 - 1.50 (m, 3H), 1.17 (td,  $J = 6.8, 4.7$  Hz, 2H), 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値: 527.3149; 測定値: 527.3154

30

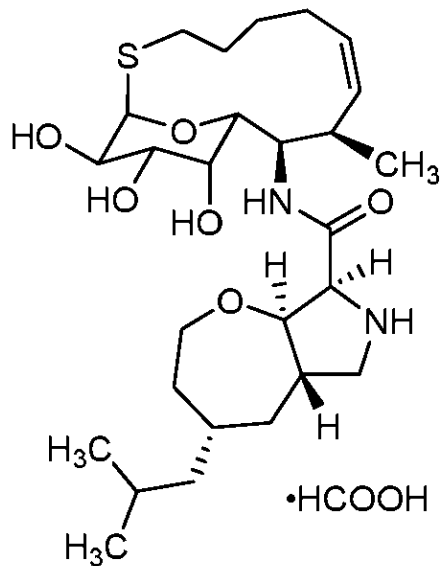
【0549】

【数139】

40

50





10

(4S, 5aS, 8S, 8aR) - 4-イソブチル-N-((1R, 9R, 10R, 11R, 12R, 13S, 14R, Z) - 12, 13, 14-トリヒドロキシ-9-メチル-15-オキサ-2-チアビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-7-エン-10-イル) オクタヒドロ-2H-オキセピノ[2, 3-c]ピロール-8-カルボキサミド (FSA1610015) :

20

生成物FSA1610015は、FSA1609033と類似の様式において、(R) - 2-メチル-N-((1R, 9R, 10R, 11R, 12R, 13S, 14R, Z) - 12, 13, 14-トリヒドロキシ-9-メチル-15-オキサ-2-チアビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-7-エン-10-イル) プロパン-2-スルフィンアミドから調製された。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.51 - 5.39 (m, 2H), 5.37 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J$  = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.25 (t,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 4.16 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J$  = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.97 (dt,  $J$  = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 3.90 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.61 (dd,  $J$  = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J$  = 10.8, 7.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 2.73 (t,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.24 (p,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.46 (m, 8H), 1.26 - 1.12 (m, 2H), 1.01 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 1H), 0.89 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$  についての計算値 : 527.3149 ; 測定値 : 527.3156.

30

【0550】

#### 生物学的アッセイ

最小阻止濃度 (MIC) は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のガイドラインに従って、液体微量希釈 (broth microdilution) 法により決定された。試験生物は、American Type Culture Collection (ATCC; Manassas, VA, USA) の標準参照株、およびJMI Laboratories Inc. (North Liberty, IA, USA)、Micromyxレポジトリ (MMX; Kalamazoo, MI, USA)、およびMassachusetts Eye and Ear Hospital (Boston, USA) から得られた臨床分離株からなった。MIC実験の開始の前に、標準および試験化合物のストック溶液を、ジメチルスルホキシド (DMSO、Aldrich D2650) 中で、2, 560  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のストック濃度で調製した。各実験のために典型的に採用される化合物の濃度範囲は、64 ~ 0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (2.5%の最終DMSO濃度) であった。すべての実験において、イボキサマイシンを比較物として使用した。すべての細菌株を、血液寒天培地 (5%の羊血液を含むトリプシン

40

50

消化大豆寒天 (tryptic soy agar)、Hardy Diagnostics) 上で継代培養され、35℃で一晩インキュベートした。生物は、カチオン補正 Mueller-Hinton ブロス (CaMH B、BD 212322) 中で懸濁され、光学密度は、0.5 マクファーランド 標準に調整された。懸濁液を、さらに希釈して、液体微量希釈実験のための  $5 \times 10^5$  CFU/mL の最終接種物を得た。24 時間のインキュベーションの後に視認可能な細菌の増殖を阻害するために必要とされる化合物の最小濃度を、MIC として、 $\mu\text{g/mL}$  において記録した。P. aeruginosa の MIC は、Ito et al. Antimicrob Agents Chemother (2016) 60(12), 7396-7401 において報告された手順に従って、Chelex 100 イオン交換樹脂で前処理されたカチオン補正 Mueller-Hinton ブロスにおいて記録された。以下の表は、本開示の化合物が、グラム陽性およびグラム陰性の両方の株に対して強力な抗菌活性を示すことを示す。

10

【表 4-1】

グラム陽性およびグラム陰性株に対する化合物の MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )

| 種    | 株の説明                                        | FSA1503054  | FSA1503055 | FSA1503058  |
|------|---------------------------------------------|-------------|------------|-------------|
| グラム+ | <i>S. aureus</i> HAV#001, ATCC 29213        | 0.125       | 0.5        | 0.125       |
|      | <i>S. aureus</i> HAV#031, <i>c-ermA</i>     | NT          | NT         | NT          |
|      | <i>S. aureus</i> HAV#016, MRSA              | 0.125       | 0.5        | 0.125       |
|      | <i>S. aureus</i> HAV#202, ATCC 700699       | 8           | 32         | 4           |
|      | <i>S. pneumoniae</i> HAV#003, ATCC 49619    | $\leq 0.03$ | 0.25       | $\leq 0.03$ |
|      | <i>S. pyogenes</i> HAV#004, ATCC 19615      | $\leq 0.03$ | 0.125      | $\leq 0.03$ |
| グラム- | <i>E. faecium</i> HAV#318, VRE; 臨床          | 16          | 4          | 2           |
|      | <i>E. coli</i> HAV#006, ATCC 25922          | 16          | >64        | 16          |
|      | <i>E. coli</i> HAV#038, $\Delta\text{TolC}$ | 1           | 16         | 1           |
|      | <i>E. coli</i> HAV#040, LptD                | 4           | 64         | 4           |
|      | <i>K. oxytoca</i> HAV#450; 臨床               | 32          | >64        | 32          |

20

30

【表 4-2】

| 種    | 株の説明                                        | FSA1507013 | FSA1508003 | FSA1507066  | FSA1508001 | FSA1507068  |
|------|---------------------------------------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|
| グラム+ | <i>S. aureus</i> HAV#001, ATCC 29213        | 0.125      | 0.125      | $\leq 0.06$ | 0.25       | $\leq 0.06$ |
|      | <i>S. aureus</i> HAV#031, <i>c-ermA</i>     | 4          | 2          | 0.5         | 0.5        | 0.5         |
|      | <i>S. aureus</i> HAV#216, <i>cfr</i>        | NT         | 8          | 0.5         | 1          | 2           |
|      | <i>S. pyogenes</i> HAV#033, <i>c-ermB</i>   | 0.5        | 2          | 0.125       | 0.25       | 0.25        |
|      | <i>E. faecalis</i> HAV#005, ATCC 29212      | 0.125      | 0.125      | $\leq 0.06$ | 0.125      | 0.125       |
|      | <i>E. faecium</i> HAV#318, VRE; 臨床          | NT         | 1          | 0.25        | 0.25       | 0.5         |
| グラム- | <i>E. coli</i> HAV#006, ATCC 25922          | 2          | 4          | 4           | 8          | 4           |
|      | <i>E. coli</i> HAV#038, $\Delta\text{TolC}$ | 0.125      | 0.25       | 0.125       | 0.25       | 0.5         |
|      | <i>E. coli</i> HAV#040, LptD                | 0.5        | 0.25       | 0.25        | 0.25       | 0.5         |
|      | <i>K. pneumoniae</i> HAV#402, FQ-R          | 8          | 16         | 16          | 64         | 8           |
|      | <i>K. oxytoca</i> HAV#450; 臨床               | 2          | 8          | 4           | 16         | 8           |
|      | <i>A. baumannii</i> HAV#010, ATCC 19606     | 2          | 2          | 2           | 2          | 4           |
|      | <i>P. aeruginosa</i> HAV#009, ATCC 27853    | 64         | NT         | NT          | NT         | NT          |

40

50

【表 4 - 3】

|      | 種                    | 株の説明                   | FSA1504066A | FSA1504066B | FSA1504068 | FSA1503085 |
|------|----------------------|------------------------|-------------|-------------|------------|------------|
| グラム+ | <i>S. aureus</i>     | HAV#001, ATCC 29213    | ≤0.06       | 0.5         | 0.5        | 0.25       |
|      | <i>S. aureus</i>     | HAV#031, <i>c-ermA</i> | 4           | 32          | >64        | 32         |
|      | <i>S. aureus</i>     | HAV#216, <i>cfr</i>    | >64         | >64         | >64        | 8          |
|      | <i>S. pyogenes</i>   | HAV#033, <i>c-ermB</i> | NT          | NT          | NT         | NT         |
|      | <i>E. faecalis</i>   | HAV#005, ATCC 29212    | NT          | NT          | 2          | 0.25       |
|      | <i>E. faecium</i>    | HAV#318, VRE; 臨床       | 1           | 4           | NT         | NT         |
| グラム- | <i>E. coli</i>       | HAV#006, ATCC 25922    | 32          | 64          | 64         | 64         |
|      | <i>E. coli</i>       | HAV#038, ΔTolC         | 1           | 32          | 32         | 4          |
|      | <i>E. coli</i>       | HAV#040, LptD          | 2           | 64          | 64         | 8          |
|      | <i>K. pneumoniae</i> | HAV#402, FQ-R          | 32          | 64          | >64        | >64        |
|      | <i>K. oxytoca</i>    | HAV#450; 臨床            | NT          | NT          | NT         | NT         |
|      | <i>A. baumannii</i>  | HAV#010, ATCC 19606    | 8           | 64          | >64        | 64         |
|      | <i>P. aeruginosa</i> | HAV#009, ATCC 27853    | NT          | NT          | NT         | NT         |

10

【表 4 - 4】

| 種                    | 株の説明       | FSA16<br>07077 | FSA16<br>07090 | FSA16<br>07075 | FSA16<br>08021 | FSA16<br>09015 | FSA16<br>09037 |
|----------------------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <i>S. aureus</i>     | ATCC 29213 | ≤0.125         | 8              | 2              | 0.5            | 1              | 0.5            |
| <i>S. aureus</i>     | MMX 3035   | 4              | 32             | 4              | 2              | 2              | 0.5            |
| <i>S. aureus</i>     | 臨床 (cfr)   | 16             | >64            | 8              | 4              | 2              | 1              |
| <i>S. pneumoniae</i> | c-ermB     | ND             | ND             | ND             | ND             | 0.25           | ND             |
| <i>E. faecalis</i>   | ATCC 29212 | ≤0.125         | 32             | 2              | 0.5            | 2              | 0.25           |
| <i>E. faecium</i>    | JMI-990536 | 2              | 16             | 2              | 0.5            | 0.5            | ND             |
| <i>E. coli</i>       | ATCC 25922 | 4              | >64            | 4              | 1              | 8              | 1              |
| <i>E. coli</i>       | ΔtolC      | 1              | 4              | 2              | 1              | 2              | 0.5            |
| <i>E. coli</i>       | lptD 変異体   | 1              | 8              | 2              | 0.25           | 2              | 0.5            |
| <i>K. pneumoniae</i> | JMI-991193 | 16             | >64            | 32             | 4              | 32             | 16             |
| <i>P. aeruginosa</i> | ATCC 27853 | ND             | ND             | ND             | ND             | 16             | ND             |
| <i>A. baumannii</i>  | ATCC 19606 | 8              | >64            | 8              | 4              | 8              | ND             |

20

30

40

50

【表 4 - 5】

| 種                    | 株の説明              | FSA16<br>09052 | FSA16<br>09051 | FSA16<br>06033 | FSA16<br>06034 | FSA16<br>08082 | FSA16<br>08083 |
|----------------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <i>S. aureus</i>     | ATCC 29213        | 0.25           | 0.25           | 1              | 1              | 1              | 1              |
| <i>S. aureus</i>     | MMX 3035          | 0.5            | 0.5            | 16             | 64             | 16             | 16             |
| <i>S. aureus</i>     | 臨床 (cfr)          | 0.5            | 0.5            | 32             | >64            | 16             | 32             |
| <i>S. pneumoniae</i> | c-ermB            | ND             | ND             | 4              | 16             | ND             | ND             |
| <i>E. faecalis</i>   | ATCC 29212        | 0.25           | 0.25           | 1              | 2              | 2              | 1              |
| <i>E. faecium</i>    | JMI-990536        | 0.5            | 0.5            | 16             | >64            | ND             | ND             |
| <i>E. coli</i>       | ATCC 25922        | 2              | 4              | 16             | 64             | 32             | 16             |
| <i>E. coli</i>       | 臨床 (armA)         | ND             | ND             | ND             | ND             | 64             | 64             |
| <i>E. coli</i>       | $\Delta$ tolC     | 0.125          | 0.25           | 1              | 2              | 2              | 2              |
| <i>E. coli</i>       | $\Delta$ lptD 変異体 | 0.125          | 0.5            | 4              | 8              | 1              | 1              |
| <i>K. pneumoniae</i> | JMI-991193        | 4              | 8              | >64            | >64            | >64            | >64            |
| <i>P. aeruginosa</i> | ATCC 27853        | ND             | ND             | ND             | ND             | 16             | 8              |
| <i>A. baumannii</i>  | ATCC 19606        | 1              | 2              | 64             | >64            | ND             | ND             |

10

20

【表 4 - 6】

| 種                    | 株の説明          | FSA16<br>08088 | FSA16<br>08089 | FSA16<br>07032 | FSA16<br>07044 | FSA16<br>09034 | FSA16<br>06086 |
|----------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <i>S. aureus</i>     | ATCC 29213    | 1              | 2              | 0.5            | 0.125          | $\leq 0.06$    | 16             |
| <i>S. aureus</i>     | MMX 3035      | 8              | 8              | 4              | 2              | 0.25           | 64             |
| <i>S. aureus</i>     | 臨床 (cfr)      | 8              | 8              | 16             | 16             | 0.25           | >64            |
| <i>E. faecalis</i>   | ATCC 29212    | 1              | 1              | 0.5            | 0.125          | $\leq 0.06$    | 16             |
| <i>E. faecium</i>    | JMI-990536    | ND             | ND             | 2              | 1              | ND             | 16             |
| <i>E. coli</i>       | ATCC 25922    | 8              | 16             | 8              | 8              | 1              | 64             |
| <i>E. coli</i>       | 臨床 (armA)     | 16             | 64             | ND             | ND             | 2              | ND             |
| <i>E. coli</i>       | $\Delta$ tolC | 2              | 2              | 0.25           | 0.5            | $\leq 0.06$    | 2              |
| <i>E. coli</i>       | lptD 変異体      | 0.5            | 1              | 2              | 2              | 0.25           | 4              |
| <i>K. pneumoniae</i> | JMI-991193    | 32             | >64            | 64             | 16             | 2              | >64            |
| <i>P. aeruginosa</i> | ATCC 27853    | 32             | 32             | ND             | ND             | 2              |                |
| <i>A. baumannii</i>  | ATCC 19606    | ND             | ND             | 32             | 8              | ND             | >64            |

30

40

【表 4－7】

| 種                    | 株の説明       | FSA16<br>07019 | FSA16<br>07020 | FSA16<br>08009 | FSA16<br>08016 | FSA16<br>08024 | FSA16<br>08025A |
|----------------------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| <i>S. aureus</i>     | ATCC 29213 | 4              | 4              | 32             | 8              | 4              | 4               |
| <i>S. aureus</i>     | MMX 3035   | 8              | 16             | >64            | >64            | 64             | 64              |
| <i>S. aureus</i>     | 臨床 (cfr)   | 16             | 16             | >64            | >64            | 64             | 64              |
| <i>E. faecalis</i>   | ATCC 29212 | 2              | 4              | >64            | 8              | 2              | 4               |
| <i>E. faecium</i>    | JMI-990536 | 4              | 16             | >64            | 8              | 2              | 8               |
| <i>E. coli</i>       | ATCC 25922 | 4              | 8              | >64            | 64             | 16             | 32              |
| <i>E. coli</i>       | ΔtolC      | 0.25           | 0.25           | >64            | ND             | ND             | ND              |
| <i>E. coli</i>       | ΔlptD 変異体  | 0.5            | 1              | >64            | 8              | 4              | 8               |
| <i>K. pneumoniae</i> | JMI-991193 | >64            | >64            | >64            | >64            | >64            | >64             |
| <i>A. baumannii</i>  | ATCC 19606 | 32             | 32             | >64            | >64            | >64            | >64             |

10

【表 4－8】

| 種                    | 株の説明       | FSA16<br>08025B | FSA16<br>08057 | FSA16<br>08056 | FSA16<br>08037 | FSA16<br>08036 | FSA16<br>09094 |
|----------------------|------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <i>S. aureus</i>     | ATCC 29213 | 32              | 4              | 4              | 32             | 0.5            | 0.25           |
| <i>S. aureus</i>     | MMX 3035   | >64             | >64            | >64            | >64            | 16             | >32            |
| <i>S. aureus</i>     | 臨床 (cfr)   | >64             | >64            | >64            | >64            | 8              | >32            |
| <i>E. faecalis</i>   | ATCC 29212 | 32              | 2              | 4              | 16             | 1              | 2              |
| <i>E. faecium</i>    | JMI-990536 | 32              | ND             | ND             | 16             | 1              | >32            |
| <i>E. coli</i>       | ATCC 25922 | >64             | >64            | 64             | >64            | 1              | >32            |
| <i>E. coli</i>       | 臨床 (armA)  | ND              | >64            | 64             | ND             | ND             | ND             |
| <i>E. coli</i>       | ΔtolC      | >64             | 16             | 16             | ND             | 0.25           | 32             |
| <i>E. coli</i>       | ΔlptD 変異体  | >64             | 32             | 4              | 4              | ND             | 32             |
| <i>K. pneumoniae</i> | JMI-991193 | >64             | >64            | >64            | >64            | 8              | >32            |
| <i>P. aeruginosa</i> | ATCC 27853 | ND              | 32             | 32             | ND             | ND             | ND             |
| <i>A. baumannii</i>  | ATCC 19606 | >64             | ND             | ND             | >64            | 16             | >32            |

20

30

40

50

【表 4 - 9】

| 種                     | 株の説明       | FSA16<br>09033 | FSA16<br>07022 | FSA16<br>09096 | FSA16<br>09095 | FSA16<br>10015 | FSA16<br>10016 | FSA16<br>10014 |
|-----------------------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <i>S. aureus</i>      | ATCC 29213 | ≤0.06          | ≤0.06          | ≤0.06          | ≤0.06          | 0.125          | 0.125          | 0.5            |
| <i>S. aureus</i>      | MMX 3035   | 0.25           | 4              | 0.25           | 2              | 8              | 16             | 32             |
| <i>S. aureus</i>      | 臨床 (cfr)   | 0.25           | 4              | 0.25           | 8              | 2              | 16             | 32             |
| <i>S. pneumoniae</i>  | c-ermB     | ≤0.03          | ND             | ND             | ND             | 4              | 8              | 16             |
| <i>E. faecalis</i>    | ATCC 29212 | ≤0.06          | ≤0.06          | ≤0.06          | 0.125          | 0.25           | 0.25           | 2              |
| <i>E. faecium</i>     | JMI-990536 | ≤0.06          | 1              | 0.125          | 2              | 1              | 4              | 32             |
| <i>E. coli</i>        | ATCC 25922 | 1              | 2              | 2              | 8              | 8              | 16             | >32            |
| <i>E. coli</i>        | 臨床 (armA)  | 4              | ND             | ND             | ND             | ND             | ND             | ND             |
| <i>E. coli</i>        | ΔtolC      | ≤0.06          | 0.25           | 0.25           | 4              | ND             | ND             | ND             |
| <i>E. coli</i>        | ΔlptD 変異体  | 0.125          | 0.25           | 0.125          | 0.5            | 1              | 2              | 16             |
| <i>K. pneumoniae</i>  | JMI-991193 | 2              | 8              | 8              | 16             | 32             | 32             | >32            |
| <i>P. aeruginosa</i>  | ATCC 27853 | 1              | ND             | ND             | ND             | 4              | 4              | 32             |
| <i>A. baumannii</i>   | ATCC 19606 | 1              | 2              | 1              | 4              | ND             | ND             | ND             |
| <i>H. influenzae</i>  | ATCC 49247 | <0.06          | ND             | ND             | ND             | <0.06          | <0.06          | 0.25           |
| <i>M. catarrhalis</i> | ATCC 25238 | ND             | ND             | ND             | ND             | 1              | 2              | 16             |

10

20

## 【0551】

## 均等物および範囲

反対であることが指示されるかまたは文脈から別段に明らかでない限り、請求項において、「a」、「an」、および「the」などの冠詞は1つまたは1つよりも多くを意味し得る。反対であることが指示されるかまたは文脈から別段に明らかでない限り、ある群の1つ以上のメンバーの間に「または」を包含する請求項または記載は、群のメンバーの1つ、1つよりも多く、または全てが所与の産物またはプロセスにおいて存在するか、それにおいて使用されるか、またはそれに別段に関係する場合に、満たされるとみなされる。本発明は、その群の正確に1つのメンバーが、所与の産物もしくはプロセスにおいて存在するか、それにおいて使用されるか、またはそれに別段に関係する態様を包含する。本発明は、その群の1つより多いかまたは全てのメンバーが、所与の産物もしくはプロセスにおいて存在するか、それにおいて使用されるか、またはそれに別段に関係する態様を包含する。

30

## 【0552】

さらにまた、本発明は、列挙される請求項のうちの1つ以上からの1つ以上の限定、要素、節、および記述用語 (descriptive term) が別の請求項へ導入される、全てのバリエーション、組合せ、および順列を網羅する。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項は、同じ基礎請求項に従属する任意の他の請求項において見出される1つ以上の限定を包含するように修飾され得る。要素がリストとして、例えばマーカッシュ群形式において提示される場合、要素の各サブグループもまた開示され、任意の要素 (単数または複数) を群から取り除くことができる。一般に、本発明、または本発明の側面が、特定の要素および／または特色を含むものとして言及される場合、本発明のある態様または本発明のある側面は、かかる要素および／または特色からなるか、またはそれらから本質的になると理解されるべきである。平易さの目的のために、それらの態様は、本明細書において文言として具体的に記載されてはいない。また、用語「含む」および「含有する」は、オープンであることを意図され、追加の要素またはステップの包含を許容するということに注意する。範囲が与えられている場合は、エンドポイントが包含される。さらにまた、別段

40

50

に指示されるかまたは文脈および当業者の理解から別段に明らかでない限り、範囲として表わされた値は、任意の具体的な値、または本発明の種々の態様において述べられた範囲内の部分範囲を、文脈が明確に別段に規定しない限り、当該範囲の下限の単位の10分の1まで、推定することができる。

【0553】

本願は、様々な交付済み特許、公開された特許出願、学術文献、および他の刊行物を参照し、それらの全ては、参照により本明細書に組み込まれる。組み込まれた参考文献のうちのいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合には、本明細書が優先されるべきである。加えて、先行技術に該当する本発明の任意の特定の態様を、請求項の任意の1つ以上から明示的に除外してもよい。かかる態様は当業者に既知であるとみなされるため、それらは、除外が本明細書において明示的に記載されていない場合であっても、除外されてよい。本発明の任意の特定の態様は、先行技術の存在に関するか否かにかかわらず、任意の請求項から、任意の理由のために、除外することができる。

10

【0554】

当業者は、本明細書において記載される具体的な態様に対する多くの均等物を、認識するか、または慣用的な実験法のみを用いてこれらを確認することができるであろう。本明細書において記載される本態様の範囲は、上の明細書に限定されることを意図されず、むしろ添付の特許請求の範囲において記載される。当業者は、以下の特許請求の範囲に定義されるとおり、本発明の精神または範囲から逸脱することなく、この説明に対する様々な変更および改変が行われ得ることを理解するであろう。

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | International application No.<br>PCT/US23/19059                                |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                            |                      |   |                                                                                                              |                      |   |                                                                              |                      |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC - INV. A61K 31/7056; A61P 31/04; C07D 411/02; C07H 15/16; C07H 19/01 (2023.01)<br>ADD.<br>CPC - INV. A61K 31/7056; A61P 31/04; C07D 411/02; C07H 15/16; C07H 19/01<br>ADD.<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                            |                      |   |                                                                                                              |                      |   |                                                                              |                      |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>See Search History document<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>See Search History document<br>Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)<br>See Search History document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                            |                      |   |                                                                                                              |                      |   |                                                                              |                      |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021/236911 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 25 November 2021; paragraph [00276], see compound FSA-513018b</td> <td>1-3, 73-100, 104-105</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2020/0017537 A1 (MIKROBIOLOGICKY USTAV AV CR, V. V. I.) 16 January 2020; paragraph [0056], see compound 2</td> <td>1-3, 73-100, 104-105</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2006/0148722 A1 (LEWIS, JG) 06 July 2006; paragraph [0890], see Example 7</td> <td>1-3, 73-100, 104-105</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>(National Center for Biotechnology Information) "13-Oxabicyclo[7.3.1]tridecane: PUBCHEM CID 135289683" Pubchem entry (online), pages 1-12, 15 December 2018; Retrieved on 19 June 2023 from the Internet: [URL: <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135289683">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135289683</a>]; page 2, see 2D structure</td> <td>1-3, 73-100, 104-105</td> </tr> </tbody> </table>                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | A | WO 2021/236911 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 25 November 2021; paragraph [00276], see compound FSA-513018b | 1-3, 73-100, 104-105 | A | US 2020/0017537 A1 (MIKROBIOLOGICKY USTAV AV CR, V. V. I.) 16 January 2020; paragraph [0056], see compound 2 | 1-3, 73-100, 104-105 | A | US 2006/0148722 A1 (LEWIS, JG) 06 July 2006; paragraph [0890], see Example 7 | 1-3, 73-100, 104-105 | A | (National Center for Biotechnology Information) "13-Oxabicyclo[7.3.1]tridecane: PUBCHEM CID 135289683" Pubchem entry (online), pages 1-12, 15 December 2018; Retrieved on 19 June 2023 from the Internet: [URL: <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135289683">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135289683</a> ]; page 2, see 2D structure | 1-3, 73-100, 104-105 |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                | Relevant to claim No.                                                          |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                            |                      |   |                                                                                                              |                      |   |                                                                              |                      |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO 2021/236911 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 25 November 2021; paragraph [00276], see compound FSA-513018b                                                                                                                                                                                                                                        | 1-3, 73-100, 104-105                                                           |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                            |                      |   |                                                                                                              |                      |   |                                                                              |                      |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 2020/0017537 A1 (MIKROBIOLOGICKY USTAV AV CR, V. V. I.) 16 January 2020; paragraph [0056], see compound 2                                                                                                                                                                                                                                                      | 1-3, 73-100, 104-105                                                           |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                            |                      |   |                                                                                                              |                      |   |                                                                              |                      |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 2006/0148722 A1 (LEWIS, JG) 06 July 2006; paragraph [0890], see Example 7                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1-3, 73-100, 104-105                                                           |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                            |                      |   |                                                                                                              |                      |   |                                                                              |                      |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | (National Center for Biotechnology Information) "13-Oxabicyclo[7.3.1]tridecane: PUBCHEM CID 135289683" Pubchem entry (online), pages 1-12, 15 December 2018; Retrieved on 19 June 2023 from the Internet: [URL: <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135289683">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135289683</a> ]; page 2, see 2D structure | 1-3, 73-100, 104-105                                                           |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                            |                      |   |                                                                                                              |                      |   |                                                                              |                      |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                            |                      |   |                                                                                                              |                      |   |                                                                              |                      |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                            |                      |   |                                                                                                              |                      |   |                                                                              |                      |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |
| Date of the actual completion of the international search<br>22 June 2023 (22.06.2023)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Date of mailing of the international search report<br><b>JUL 28 2023</b>       |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                            |                      |   |                                                                                                              |                      |   |                                                                              |                      |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Authorized officer<br>Shane Thomas<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                            |                      |   |                                                                                                              |                      |   |                                                                              |                      |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US23/19059

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-72, 101-103, 106-117  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,  
ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C  
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I  
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW  
,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL  
,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138、ケンブリッジ、マサチューセッツ アヴェニュー  
1350、ケア オブ ハーバード ユニバーシティ スミス センター—スイート 727

(72)発明者 トレスコ、ベン カルフーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138、ケンブリッジ、マサチューセッツ アヴェニュー  
1350、ケア オブ ハーバード ユニバーシティ スミス センター—スイート 727

F ターム (参考) 4C057 BB02 CC05

4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 EA02 MA01 MA04 NA14 ZB35