

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5149001号
(P5149001)

(45) 発行日 平成25年2月20日 (2013. 2. 20)

(24) 登録日 平成24年12月7日 (2012. 12. 7)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/365 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/335 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/122 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/395 (2006. 01)
 A 6 1 P 35/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/365
 A 6 1 K 31/335
 A 6 1 K 31/122
 A 6 1 K 31/395
 A 6 1 P 35/04

請求項の数 32 (全 172 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-515355 (P2007-515355)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月25日 (2005. 5. 25)
 (65) 公表番号 特表2008-500366 (P2008-500366A)
 (43) 公表日 平成20年1月10日 (2008. 1. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/018603
 (87) 国際公開番号 W02006/001967
 (87) 国際公開日 平成18年1月5日 (2006. 1. 5)
 審査請求日 平成20年5月23日 (2008. 5. 23)
 (31) 優先権主張番号 60/574, 114
 (32) 優先日 平成16年5月25日 (2004. 5. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 593079070
 スローン-ケッタリング・インスティテュート・フォー・キャンサー・リサーチ
 SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH
 アメリカ合衆国10021ニューヨーク州
 ニューヨーク、ヨーク・アベニュー127
 5番
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

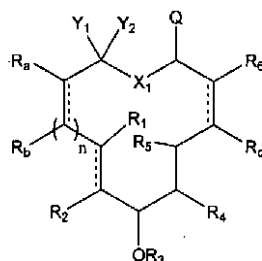
(54) 【発明の名称】 癌の処置におけるマイグラストチンアナログ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験体において転移性の結腸癌および／もしくは卵巣癌を処置するか、または予防するための組成物であって、該組成物は、構造：

【化 1】



(I)

を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩の治療有効量を含み；

R₁ および R₂ は、水素であり；

R₃ は、水素またはメチルであり；

R₄ は、-OH、OAc、NH₂ または F であるか、または R₄ は、R₄ が結合される炭素原子と一緒にあって、構造：

【化 3 6】



を有する部分を形成し；

R_5 は、水素またはメチルであり；

R_6 は、水素またはメチルであり；

R_a 、および R_b は、水素であり；

R_c は、水素であり；

n は、3 であり；

X_1 は、O、 NR^{X1} または $CR^{X1}R^{X2}$ であり；ここで R^{X1} および R^{X2} は、水素であり；

Q は、水素であり；そして

Y^1 および Y^2 は、水素であるか；または Y_1 および Y_2 は、 Y_1 および Y_2 が結合される炭素原子と一緒に、構造：

【化 2】



を有する部分を形成し；

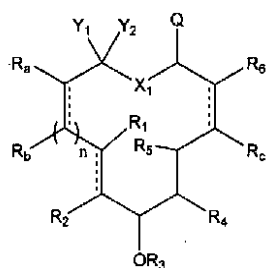
該化合物は、結腸腫瘍および／または卵巣腫瘍の転移を阻害するのに有効な量で存在する、

ただし、該組成物が転移性の結腸癌を処置または予防するためのものである場合、 X_1 は O である、
組成物。

【請求項 2】

被験体において結腸癌および／もしくは卵巣癌を処置するか、または予防するための組成物であって、該組成物は、構造：

【化 3】



(I)

を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩の治療有効量を含み；

R_1 および R_2 は、水素であり；

R_3 は、水素またはメチルであり；

R_4 は、 $-OH$ 、 OAc 、 NH_2 または F であるか、または R_4 は、 R_4 が結合される炭素原子と一緒に、構造：

【化 3 6】



を有する部分を形成し；

R_5 は、水素またはメチルであり；

R_6 は、水素またはメチルであり；

R_a 、および R_b は、水素であり；
 R_c は、水素であり；
 n は、3であり；
 X_1 は、O、 NR^{X1} または $CR^{X1}R^{X2}$ であり；ここで R^{X1} および R^{X2} は、水素であり；

Q は、水素であり；そして

Y_1 および Y_2 は、水素であるか；または Y_1 および Y_2 は、 Y_1 および Y_2 が結合される炭素原子と一緒に、構造：

【化4】



10

を有する部分を形成し；

該化合物は、結腸腫瘍および／または卵巣腫瘍細胞転移を阻害するのに有効な量で存在する、

ただし、該組成物が結腸癌を処置または予防するためのものである場合、 X_1 はOである、
 組成物。

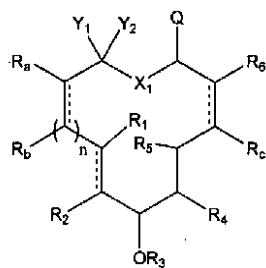
【請求項3】

被験体において結腸癌および／または卵巣癌を処置するか、または予防するための組成物であって、該組成物は、以下：

20

薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクル；および
 構造：

【化5】



30

(I)

を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩の治療有効量、
 を含み；

R_1 および R_2 は、水素であり；

R_3 は、水素またはメチルであり；

R_4 は、 $-OH$ 、 OAc 、 NH_2 または F であるか、または R_4 は、 R_4 が結合される炭素原子と一緒に、構造：

【化36】

40



を有する部分を形成し；

R_5 は、水素またはメチルであり；

R_6 は、水素またはメチルであり；

R_a 、および R_b は、水素であり；

R_c は、水素であり；

n は、3であり；

X_1 は、O、 NR^{X1} または $CR^{X1}R^{X2}$ であり；ここで R^{X1} および R^{X2} は、独

50

立して、水素であり；

Qは、水素であり；そして

Y^1 および Y^2 は、水素であるか；または Y_1 および Y_2 は、 Y_1 および Y_2 が結合される炭素原子と一緒に、構造：

【化 6】



を有する部分を形成し；

該組成物は、体重 1 k g あたり約 0. 0 1 m g ～約 2 0 0 m g の間の投薬量での被験体
に対する投与のために処方される、

10

ただし、該組成物が結腸癌を処置または予防するためのものである場合、 X_1 は O であ
る、

組成物。

【請求項 4】

前記投薬量は、体重 1 k g あたり約 2 0 m g ～約 6 0 m g の間である、請求項 3 に記載の
組成物。

【請求項 5】

前記投薬量は、体重 1 k g あたり約 5 m g ～約 2 0 m g の間である、請求項 3 に記載の組
成物。

20

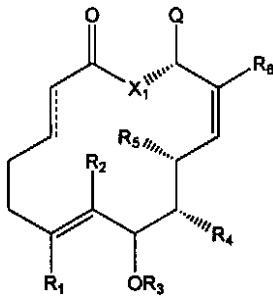
【請求項 6】

前記投薬量は、体重 1 k g あたり約 1 5 0 m g ～約 2 5 0 m g の間である、請求項 3 に記
載の組成物。

【請求項 7】

前記化合物において、 R_a 、 R_b および R_c は、それぞれ水素であり、 n は、3 であり、
そして該化合物は、以下の構造：

【化 1 5】



30

を有し；

$R_1 \sim R_6$ 、Q および X_1 は、請求項 1 において定義されるものである、
請求項 1、2、または 3 に記載の組成物。

【請求項 8】

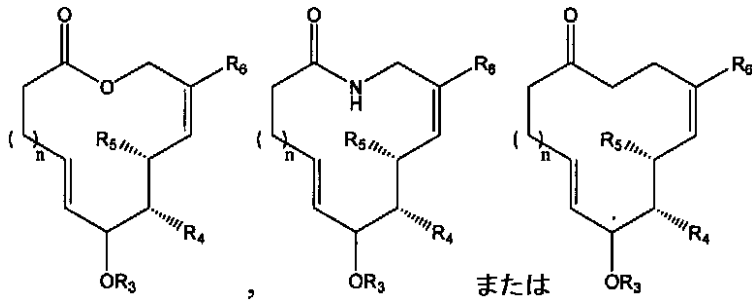
前記化合物において、 R_3 は、メチルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項 に記載の組成
物。

40

【請求項 9】

前記化合物は、構造：

【化 3 1】



を有し；

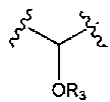
10

$R_3 \sim R_6$ および n は、請求項 1 に定義されるものである、
請求項 1、2 または 3 に記載の組成物。

【請求項 10】

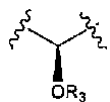
前記化合物において、立体中心：

【化 3 7】



は、以下の立体化学：

【化 3 8】



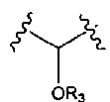
20

を有する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記化合物において、立体中心：

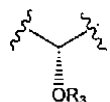
【化 3 9】



30

は、以下の立体化学：

【化 4 0】

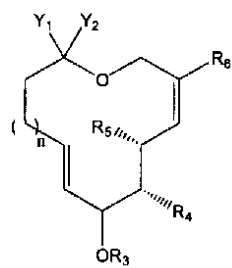


を有する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記化合物は、構造：

【化 4 8】



40

を有し；

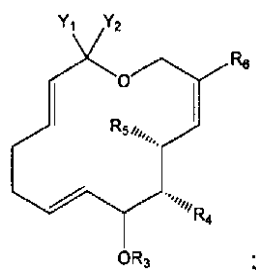
n は、3 であり；そして Y_1 および Y_2 は、独立して、水素である、請求項 1、2、3
または 8 に記載の組成物。

50

【請求項 13】

前記化合物は、構造：

【化 49】



10

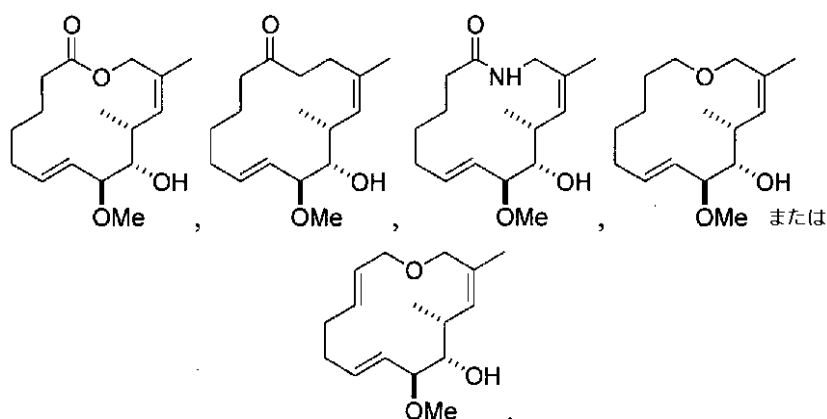
を有し；

Y₁ および Y₂ は、独立して、水素である、請求項 1、2、3 または 8 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記化合物は、以下の構造：

【化 51】



20

のうちの 1 つを有する、請求項 1、2、または 3 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記化合物は、結腸腫瘍細胞の転移を阻害するのに有効な量で存在する、請求項 1、2 または 3 に記載の組成物。

30

【請求項 16】

前記化合物は、卵巣腫瘍細胞の転移を阻害するのに有効な量で存在する、請求項 1、2 または 3 に記載の組成物。

【請求項 17】

細胞傷害性薬剤をさらに含む、請求項 1、2 または 3 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記細胞傷害性薬剤は、抗癌剤である、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

緩和療法用薬剤をさらに含む、請求項 1、2 または 3 に記載の組成物。

40

【請求項 20】

前記組成物は、体重 1 kg あたり約 20 mg ～ 約 60 mg の間の投薬量で投与される、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 21】

細胞傷害性薬剤をさらに含む、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記細胞傷害性薬剤は、抗癌剤である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

緩和療法用薬剤をさらに含む、請求項 14 に記載の組成物。

50

【請求項 2 4】

前記被験体は、哺乳動物である、請求項 1、2、または 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記被験体は、ヒトである、請求項 2 4 に記載の組成物。

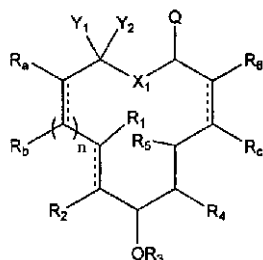
【請求項 2 6】

結腸癌および／または卵巣癌を処置するか、または予防するための薬学的組成物であって、該組成物は、以下：

薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクル；および
構造：

【化 5 2】

10



(I)

を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩の治療有効量、
を含有し；

20

R_1 および R_2 は、水素であり；

R_3 は、水素またはメチルであり；

R_4 は、 $-OH$ 、 OAc 、 NH_2 または F であるか、または R_4 は、 R_4 が結合される炭素原子と一緒に、構造：

【化 5 2 - 2】



を有する部分を形成し；

30

R_5 は、水素またはメチルであり；

R_6 は、水素またはメチルであり；

R_a 、および R_b の各出現は、水素であり；

R_c は、水素であり；

n は、3 であり；

X_1 は、 O 、 NR^{X1} または $CR^{X1}R^{X2}$ であり；ここで R^{X1} および R^{X2} は、水素であり；

Q は、水素であり；そして

Y_1 および Y_2 は、水素であるか；または Y_1 および Y_2 は、 Y_1 および Y_2 が結合される炭素原子と一緒に、構造：

40

【化 5 3】



を有する部分を形成し；

該組成物は、体重 1 kg あたり約 0.01 mg ～ 約 200 mg の間の投薬量での被験体に対する投与のために処方される、

ただし、該組成物が結腸癌を処置または予防するためのものである場合、 X_1 は O である、

薬学的組成物。

50

【請求項 27】

前記投薬量は、体重 1 k g あたり約 2 0 m g ～約 6 0 m g の間である、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記投薬量は、体重 1 k g あたり約 5 m g ～約 2 0 m g の間である、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記投薬量は、体重 1 k g あたり約 1 5 0 m g ～約 2 5 0 m g の間である、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記化合物は、腫瘍細胞の一次結腸腫瘍位置から二次転移位置への遊走を阻害するのに有効な量で存在する、請求項 1、2 または 3 に記載の組成物。

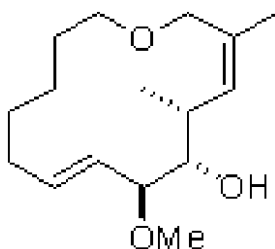
【請求項 31】

前記化合物は、腫瘍細胞の一次卵巣腫瘍位置から二次転移位置への遊走を阻害するのに有効な量で存在する、請求項 1、2 または 3 に記載の組成物。

【請求項 32】

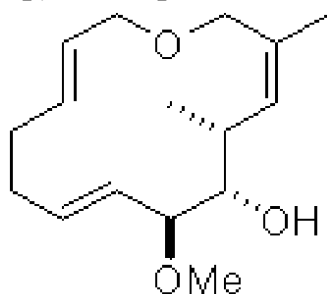
以下の式の化合物：

【化 5 3 A】



もしくは

【化 5 3 B】



またはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(優先権)

本願は、米国仮特許出願番号 60 / 574, 114 (2004 年 5 月 25 日出願；これは、その全体が本明細書によって参考として援用される) に基づく優先権を主張する。

【0002】

(政府の支援)

本発明は、部分的には、National Cancer Institute からの補助金番号：08748；National Cancer Institute からの補助金番号：AI-16943；National Institutes of Health からの補助金番号：AI-16943 および GM056904 によって；および Postdoctoral Fellowships for Christoph Gaul (Deutscher Akademischer Austauschdienst

10

20

30

40

50

t, Daad) および Jon Tryggvi Njardarson (General Motors Cancer Research Program) によって支援された。米国政府は、本発明においてある種の権利を有することができる。

【背景技術】

【0003】

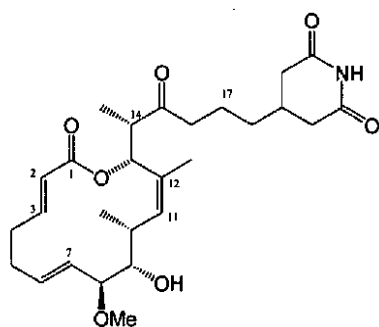
(発明の背景)

マイグラスチン (1) は Imoto et al. によって *Streptomyces* sp. MK929-43F1 の培養されたブロスから最初に単離された新規な 14 員環マクロライド天然産物である (非特許文献 1 ; および非特許文献 2 参照)。 *Streptomyces platensis* の培養もまたマイグラスチンを生産することが最近報告された (Woo et al., J. Antibiot., 2002, 55, 141-146)。

10

【0004】

【化 54】



20

(1)

マイグラスチンは、ヒト腫瘍細胞の遊走および足場独立増殖を共に阻害することが示されており (非特許文献 3)、癌の研究の領域で大いに注目されている。具体的には、腫瘍細胞の遊走は、癌患者の死亡の主な原因である転移の複雑なプロセスの一部である。従って、マイグラスチンおよびその誘導体は、癌の治療のための治療剤としての大きな潜在能力を保有する。

【0005】

30

この化合物の最初の単離および報告の後に、いくつかのグループが、誘導体を調製し、および／またはそれらの生物学的活性を更に探索する可能性を探求した。しかしながら、これらのグループはそれぞれ、発酵技術、および／または天然産物に対する修飾によってマイグラスチンおよびその誘導体を得ることができたに過ぎず、かくして、調製でき、かつ／または生物学的活性につき評価できる誘導体の数およびタイプは制限されていた。

【非特許文献 1】 Nakae et al., J. Antibiot., 2000, 53, p. 1130-1136

【非特許文献 2】 Nakae et al., J. Antibiot., 2000, 53, p. 1228-1230

【非特許文献 3】 Nakae et al., J. Antibiot., 2001, 54, p. 1104-1107

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

明らかに、マイグラスチンに関連する化合物に対する要望が依然として存在する。従って、マイグラスチンの種々の新規なアナログ、特に、天然産物に対して修飾をなすことによって実現できないものにアクセスするための合成方法を開発する必要がある。また、インビボで好都合な治療プロファイルを呈する (例えば、安全かつ効果的である) 新規な化合物を開発することも、特に興味深い。

【課題を解決するための手段】

50

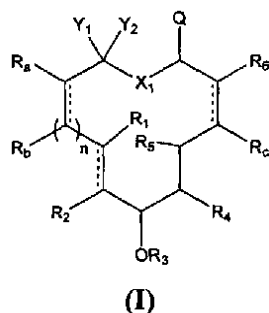
【0007】

(発明の要旨)

1つの局面において、本発明は、被験体において転移性の結腸癌および／もしくは卵巣癌を処置するか、または予防するための方法を提供し、この方法は、その必要がある被験体に、構造：

【0008】

【化55】



10

を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩の治療有効量を投与する工程を包含し；

ここで、 n 、 $R_1 \sim R_6$ 、 R_a 、 R_b 、 Q 、 Y_1 、 Y_2 および X_1 が、本明細書中において分類および下位分類で定義され；

ここで、この化合物が、結腸腫瘍および／または卵巣腫瘍の転移を阻害するのに有効な量で存在する。

20

【0009】

別の局面において、本発明は、被験体において結腸癌および／もしくは卵巣癌を処置するか、または予防するための方法を提供し、この方法は、その必要がある被験体に、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の治療有効量を投与する工程を包含し、ここで、この化合物は、結腸腫瘍および／または卵巣腫瘍の細胞増殖を阻害するのに有効な量で存在する。

【0010】

別の局面において、本発明は、被験体において結腸癌および／もしくは卵巣癌を処置するか、または予防するための方法を提供し、この方法は、その必要がある被験体に、以下：

30

薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクル；および

式 I の化合物の治療有効量

を含有する薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を包含し、この組成物は、体重 1 kg あたり約 0.01 mg ～ 約 200 mg の間の投薬量での被験体に対する投与のために処方される。

【0011】

別の局面において、本発明は、被験体において創傷の治癒を促進することで創傷を処置するための方法を提供し、この方法は、その必要がある被験体に、式 I の化合物の治療有効量を投与する工程を包含し、この化合物は、細胞遊走を増強するのに有効な量で存在する。

40

【0012】

別の局面において、本発明は、被験体において腹水を処置するか、または予防するための方法を提供し、この方法は、その必要がある被験体に、式 I の化合物の治療有効量を投与する工程を包含し、この化合物は、腹水を処置するか、または予防するのに有効な量で存在する。

【0013】

別の局面において、本発明は、被験体において結腸癌および／または卵巣癌を処置するか、または予防するための薬学的組成物を提供し、この組成物は、以下：

薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクル；および

50

式 I の化合物の治療有効量、
含有し、この組成物は、体重 1 k g あたり約 0 . 0 1 m g ～ 約 2 0 0 m g の間の投薬量
での被験体に対する投与のために処方される。

【0014】

(定義)

本明細書中に記載されるような化合物は任意の数の置換基または官能基部分によって置換され得ることが、理解される。一般的に、用語「置換される」とは、用語「必要に応じて」が先に存在するか否か、および本発明の式に含まれる置換基であるか否かにかかわらず、所定の構造中の水素ラジカルの、特定の置換基のラジカルによる置換をいう。任意の所定の構造中の 1 つより多い位置が、特定の群から選択される 1 種より多い置換基によって置換され得る場合、その置換基は、全ての位置において、同じであっても異なってもよい。本明細書中で使用される場合、用語「置換される」は、有機化合物の全ての許容可能な置換基を含むことが企図される。広範な局面において、これらの許容可能な置換基としては、非環式置換基および環式置換基、分枝状置換基および非分枝状置換基、炭素環式置換基および複素環式置換基、芳香族置換基および非芳香族置換基、炭素置換基およびヘテロ原子置換基が挙げられる。本発明の目的のために、ヘテロ原子（例えば、窒素）は、ヘテロ原子の原子価を満たす水素置換基および／または本明細書中に記載される有機化合物の任意の許容可能な置換基を有し得る。さらに、本発明は、有機化合物の許容可能な置換基による任意の様式に限定されることを意図しない。本発明によって想起される置換基と可変物との組み合わせは、好ましくは、上に一般的に記載されるような、例えば、障害の処置および予防において有用である安定な化合物の形成を生じるものである。置換基の例としては、脂肪族；ヘテロ脂肪族；脂環式；複素環式；芳香族、複素環式芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；アルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{CF}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ； $-\text{CHCl}_2$ ； $-\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ； $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ；または $-\text{GR}^{\text{G}1}$ が挙げられるが、これらに限定されず、G は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})-$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{G}2})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{G}2})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{G}2})\text{NR}^{\text{G}3}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{G}2})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{G}3})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{G}3}-$ 、または $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{G}2}-$ であり、 $\text{R}^{\text{G}1}$ 、 $\text{R}^{\text{G}2}$ および $\text{R}^{\text{G}3}$ の各出現としては、独立して、水素、ハロゲン、または必要に応じて置換される脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、脂環式部分、複素環式部分、芳香族部分、複素環式芳香族部分、アリール部分、ヘテロアリール部分、アルキルアリール部分、もしくはアルキルヘテロアリール部分が挙げられるが、これらに限定されない。一般に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例に示される特定の実施形態によって示される。

【0015】

本明細書中で使用される場合、用語「安定な」とは、好ましくは、製造を可能にするのに十分な安定性を有する化合物、ならびに検出されるのに十分な時間、および好ましくは本明細書中で詳述される目的のために有用であるのに十分な時間、その化合物の完全性を維持する化合物をいう。

【0016】

本明細書中で用いる用語「脂肪族」は、必要に応じて、1 以上の官能基で置換されている飽和および不飽和の双方の直鎖（すなわち、非分岐未分岐）または分岐脂肪族炭化水素を含む。当業者によって認識されるように、「脂肪族」は、本明細書中においては、アルキル、アルケニル、アルキニル基を含むことを意図するが、これらに限定されない。従っ

て、本明細書中で用いるように、用語「アルキル」は直鎖および分岐アルキル基を含む。類似の慣例は、「アルケニル」、「アルケニル」等のような他の一般的な用語に適用される。更に、本明細書中で用いるように、用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」等は置換および非置換の基両方を包含する。ある実施形態においては、本明細書中で用いるように、「低級アルキル」は、約1～6個の炭素原子を有するアルキル基（環式、非環式、置換された、非置換の、分岐または非分岐）を示すために用いられる。

【0017】

ある実施形態においては、本発明で使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は約1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。ある他の実施形態においては、本発明で使用されるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は約1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。更に他の実施形態において、本発明で使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は約1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。なお他の実施形態において、本発明で使用するアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は約1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。更に他の実施形態において、本発明で使用するアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、約1～4個の炭素原子を含有する。このように、例示的な脂肪族基としては、限定されるものではないが、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、アリル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*sec*-ヘキシル基などが挙げられ、これらは再度1以上の置換基を保持し得る。アルケニル基としては、限定されるものではないが、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル等が挙げられる。代表的なアルキニル基としては、限定されるものではないが、エチニル、2-プロピニル（プロパルギル）、1-プロピニルなどが挙げられる。

【0018】

本明細書中で用いるように、用語「脂環式」は、脂肪族および環状化合物の特性を合わせ持つ化合物をいい、限定されるものではないが、環式または多環脂肪族炭化水素および橋架シクロアルキル化合物を含み、これらは必要に応じて、1以上の官能基で置換されていてもよい。当業者によって認識されるように「脂環式」は、本明細書中においては、限定されるものではないが、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニル基を含むことを意図し、これらは、必要に応じて、1以上の官能基で置換されていてもよい。このように、例示的な脂環式基は、限定されるものではないが、例えば、シクロプロピル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、シクロブチル、 $-CH_2-$ シクロブチル、シクロペンチル、 $-CH_2-$ シクロペンチル-*n*、シクロヘキシル、 $-CH_2-$ シクロヘキシル、シクロヘキセニルエチル、シクロヘキサニルエチル、ノルボルビル基等を含み、これらは、再度1以上の置換基を保持し得る。

【0019】

本明細書中で用いる用語「シクロアルキル」とは、具体的には、3～7個の、好ましくは3～10個の炭素原子を有する基をいう。適当なシクロアルキルとしては、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルなどが挙げられ、脂肪族、ヘテロ脂肪族またはヘテロ環式基の場合のように、これらは、必要に応じて置換されている。類似の慣習が、他の総称（例えば、「シクロアルケニル」、「シクロアルキニル」など）に適用される。

【0020】

本明細書中で用いる用語「ヘテロ脂肪族」とは、主鎖中の1以上の炭素原子がヘテロ原子で置換された脂肪族基をいう。従って、ヘテロ脂肪族基としては、例えば、炭素原子の代わりに1以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素原子を含む脂肪族鎖をいう。ヘテロ脂肪族基は、分岐であっても直鎖非分岐であってもよい。ある実施形態においては、ヘテロ脂肪族基としては、限定されるものではないが、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ脂環式；芳香族、複素環式芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；アルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリー

ルオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；または-GR^{G1}が挙げられるが、これらに限定されず、Gは、-O-、-S-、-NR^{G2}-、-C(=O)-、-S(=O)-、-SO₂-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-、-OC(=O)O-、-OC(=O)NR^{G2}-、-NR^{G2}C(=O)O-、-NR^{G2}C(=O)NR^{G2}-、-C(=S)-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=S)S-、-C(=NR^{G2})-、-C(=NR^{G2})O-、-C(=NR^{G2})NR^{G3}-、-OC(=NR^{G2})-、-NR^{G2}C(=NR^{G3})-、-NR^{G2}SO₂-、-NR^{G2}SO₂NR^{G3}-、または-SO₂NR^{G2}-であり、R^{G1}、R^{G2}およびR^{G3}の各出現としては、独立して、水素、ハロゲン、または必要に応じて置換される脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、脂環式部分、複素環式部分、芳香族部分、複素環式芳香族部分、アリール部分、ヘテロアリール部分、アルキルアリール部分、もしくはアルキルヘテロアリール部分が挙げられるが、これらに限定されない。一般に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例に示される特定の実施形態によって例示される。

【0021】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロ脂環式」、「ヘテロシクロアルキル」または「複素環式」とは、ヘテロ脂肪族化合物の特性と環式化合物の特性とを合わせ持つ化合物をいい、そしてこれらとしては、本明細書中で定義されるような1種以上の官能基によって必要に応じて置換される、飽和および不飽和の単環式複素環または多環式複素環（例えば、モルホリノ、ピロリジニル、フラニル、チオフラニル、ピロリルなど）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、用語「複素環式」とは、非芳香族の5員環、6員環もしくは7員環または多環式基をいい、これらとしては酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1個と3個との間のヘテロ原子を有する融合した六員環を含む二環式基または三環式基が挙げられるが、これらに限定されず、ここで(i)各5員環は、0~2個の二重結合を有し、そして各6員環は、0~2個の二重結合を有し、(ii)窒素ヘテロ原子および硫黄ヘテロ原子は、必要に応じて酸化され得、(iii)窒素ヘテロ原子は、必要に応じて四級化され得、そして(iv)上記複素環式環のいずれかは、アリール環またはヘテロアリール環に融合され得る。代表的な複素環としては、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、およびテトラヒドロフリルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態においては、「置換されたヘテロシクロアルキルまたは複素環」基が利用され、本明細書中で用いるように、脂肪族；ヘテロ脂肪族；芳香族、複素環式芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；アルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；またはGR^{G1}が挙げられ、ここでGは、-O-、-S-、-NR^{G2}-、-C(=O)-、-S(=O)-、-SO₂-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-、-OC(=O)O-、-OC(=O)NR^{G2}-、-NR^{G2}C(=O)O-、-NR^{G2}C(=O)NR^{G2}-、-C(=S)-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=S)S-、-C(=NR^{G2})-、-C(=NR^{G2})O-、-C(=NR^{G2})NR^{G3}-、-OC(=NR^{G2})-、-NR^{G2}C(=NR^{G3})-、-NR^{G2}SO₂-、-NR^{G2}SO₂NR^{G3}-、または-SO₂NR^{G2}-であり、R^{G1}、R^{G2}およびR^{G3}の各出現としては、独立して、水素、ハロゲン、または必要に応じて置換される脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、脂環式部分、複素環式部分、芳香族部分、複素環式芳香族部分、アリール部分、ヘテロアリール部分、アルキルアリール部分、もしくは

10

20

30

40

50

はアルキルヘテロアリール部分が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる例または一般的に適用可能な置換基は、本明細書中に記載される実施例に示される特定の実施形態によって例示される。

【0022】

加えて、上および本明細書中に記載した脂環式またはヘテロ脂環式基のいずれも、それに縮合したアリールまたはヘテロアリール基を含み得ることが理解される。一般に適用可能な置換基の更なる例は、本明細書中に記載された実施例に示した特別な実施形態によって説明される。

【0023】

一般的に、本明細書中で使用される場合、用語「芳香族部分」とは、好ましくは3個～14個の炭素原子を有する、安定な、置換もしくは非置換の不飽和単環式炭化水素部分または不飽和多環式炭化水素部分をいい、これらの部分は、芳香族性に関してHuckel則を満たす少なくとも1つの環を含む。芳香族部分の例としては、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、フェナントリルおよびアントラシルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0024】

一般的に、本明細書中で使用される場合、用語「複素環式芳香族部分」とは、好ましくは3個～14個の炭素原子を有する、安定な置換もしくは非置換の単複素環式部分または多複素環式部分をいい、これらの部分は、芳香族性に関してHuckel則を満たす少なくとも1つの環を含む。複素環式芳香族部分の例としては、ピリジル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、イソキノリニル、キナゾリル、ジヒドロキナゾリル、およびテトラヒドロキナゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0025】

本明細書中で定義されるような芳香族部分および複素環式芳香族部分は、脂肪族（例えば、アルキル）部分またはヘテロ脂肪族（例えば、ヘテロアルキル）部分を介して結合され得ることがまた理解され、したがって、これらの部分としてはまた、－（脂肪族）芳香族部分、－（ヘテロ脂肪族）芳香族部分、－（脂肪族）複素環式芳香族部分、－（ヘテロ脂肪族）複素環式芳香族部分、－（アルキル）芳香族部分、－（ヘテロアルキル）芳香族部分、－（アルキル）複素環式芳香族部分、および－（ヘテロアルキル）複素環式芳香族部分のような部分が挙げられる。したがって、本明細書中で使用される場合、語句「芳香族部分または複素環式芳香族部分」と「芳香族、複素環式芳香族、－（アルキル）芳香族、－（ヘテロアルキル）芳香族、－（ヘテロアルキル）複素環式芳香族、および（ヘテロアルキル）複素環式芳香族」とは、交換可能である。置換基としては、上述の置換基（すなわち、脂肪族部分または本明細書中で開示されるような他の部分について列挙される置換基）のいずれかが挙げられるが、これらに限定されず、これらの置換基は、安定な化合物の形成を生じる。

30

【0026】

一般的に、用語「アリール」とは、脂肪族（例えば、アルキル）部分またはヘテロ脂肪族（例えば、ヘテロアルキル）部分を介して結合されるものを除いて、上に記載されるような芳香族部分をいう。本発明の特定の実施形態において、「アリール」とは、芳香族性に関してHuckel則を満たす1つ以上の環を有する、単環式または二環式の環状炭素系をいい、これらの環状炭素系としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0027】

同様に、用語「ヘテロアリール」とは、脂肪族（例えば、アルキル）部分またはヘテロ脂肪族（例えば、ヘテロアルキル）部分を介して結合されるものを除いて、上に記載されるような複素環式芳香族部分をいう。本発明の特定の実施形態において、本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロアリール」とは、1つの環原子がS、OおよびNから選択される約5個～約10個の環原子を有し；0、1個または2個の環原子は、S、OおよびNから独立して選択されるさらなるヘテロ原子であり；そして残りの環原子は、炭素、これ

50

らの環原子のいずれかを介して他の分子に連結されるラジカルである、環式の不飽和ラジカル（例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニルなど）をいう。

【0028】

アリール部分およびヘテロアリール部分に対する置換基としては、上述の置換基（すなわち、脂肪族部分または本明細書中で開示されるような他の部分について列挙される置換基）のいずれかが挙げられるが、これらに限定されず、これらの置換基は、安定な化合物の形成を生じる。例えば、アリール基およびヘテロアリール基（二環式のアリール基が挙げられる）は、置換されなくても置換されてもよく、置換としては、以下の部分の任意の1種以上による、それらの基の上にある1個、2個または3個の水素原子の独立した置き換えが挙げられ、これら部分としては、脂肪族；ヘテロ脂肪族；脂環式；複素環式；芳香族、複素環式芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；アルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{CF}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ； $-\text{CHCl}_2$ ； $-\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ； $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ；—または $-\text{GR}^{\text{G}1}$ が挙げられるが、これらに限定されず、ここでGは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})-$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{G}2})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{G}2})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{G}2})\text{NR}^{\text{G}3}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{G}2})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{G}3})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{G}3}-$ 、または $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{G}2}-$ であり、 $\text{R}^{\text{G}1}$ 、 $\text{R}^{\text{G}2}$ および $\text{R}^{\text{G}3}$ の各出現としては、独立して、水素、ハロゲン、または必要に応じて置換される脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、脂環式部分、複素環式部分、芳香族部分、複素環式芳香族部分、アリール部分、ヘテロアリール部分、アルキルアリール部分、もしくはアルキルヘテロアリール部分が挙げられるが、これらに限定されない。一般的に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例に示される特定の実施形態によって例示される。

【0029】

本明細書中で用いられる用語「アルコキシ」（または「アルキルオキシ」）および「チオアルキル」は、酸素原子を介して（「アルコキシ」）または硫黄原子を介して（「チオアルキル」）親分子基に結合した前記定義のアルキル基をいう。ある実施形態においては、アルキル基は約1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。ある他の実施形態において、アルキル基は、約1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。更に他の実施形態において、アルキル基は、約1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。なお他の実施形態において、アルキル基は、約1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。更に他の実施形態において、アルキル基は、約1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。アルコキシ基の例としては、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ネオペントキシおよび*n*-ヘキソキシが挙げられる。チオアルキル基の例としては、限定されるものではないが、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ等が挙げられる。

【0030】

用語「アミン」とは、構造 $-\text{N}(\text{R})_2$ を有する基をいい、Rの各出現は、独立して、水素、または脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、芳香族部分もしくは複素環式芳香族部分であるか、またはこのR基は、一緒になって、複素環式部分を形成し得る。

【0031】

用語「アルキルアミノ」とは、本明細書中に定義されるように、 R' がアルキルである構造 $-\text{NHR}'$ を有する基をいう。用語「アミノアルキル」とは、本明細書中に定義され

10

20

30

40

50

るように、 R' がアルキルである構造 $NH_2 R'$ を有する基をいう。ある実施形態においては、アルキル基は、約 1 ～ 20 個の脂肪族炭素原子を含有する。ある他の実施形態において、アルキル基は、約 1 ～ 10 個の脂肪族炭素原子を含有する。更に他の実施形態において、本発明で使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、約 1 ～ 8 個の脂肪族炭素原子を含有する。更に他の実施形態において、アルキル基は、約 1 ～ 6 個の脂肪族炭素原子を含有する。なお他の実施形態において、アルキル基は、約 1 ～ 4 個の脂肪族炭素原子を含有する。アルキルアミノの例としては、限定されるものではないが、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノなどが挙げられる。

【0032】

本明細書中で用いる用語「ハロ」および「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子をいう。

10

【0033】

用語「ハロゲン化される」は、1 つ、2 つ、または 3 つのハロゲン原子が結合される部分を意味する。

【0034】

用語「ハロアルキル」は、それに結合した 1, 2 または 3 個のハロゲン原子を有する前記定義のアルキル基を示し、クロロメチル、ブロモエチル、トリフルオロメチルなどのような基によって例示される。

【0035】

本明細書中で用いる用語「アシルオキシ」は、当該分野におけるこの用語の通常の意味と実質的に異ならず、構造 $-OC(O)R_x$ の基をいい、ここで R_x は、置換または非置換の環式または非環式、直鎖または分岐鎖、飽和または不飽和の脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリールまたはヘテロアリール基である。

20

【0036】

本明細書中で用いる用語「アシル」は、当該分野におけるこの用語の普通の意味と実質的に異ならず、構造 $-C(O)R_x$ の基をいい、ここで、 R_x は置換または非置換の環式または非環式、直鎖または分岐鎖、飽和または不飽和の脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリールまたはヘテロアリール基である。

【0037】

本明細書中で使用される場合、用語「イミノ」は、当該分野におけるこの用語の一般的な意味と実質的に異ならず、そして「イミノ」とは、構造 $-C(=NR_x)R_y$ の部分をいい、ここで R_x は、水素または必要に応じて置換される脂肪族部分、脂環式部分、ヘテロ脂肪族部分、複素環式部分、アリール部分もしくはヘテロアリール部分であり；そして、 R_y は、必要に応じて置換される脂肪族部分、脂環式部分、ヘテロ脂肪族部分、複素環式部分、アリール部分またはヘテロアリール部分である。

30

【0038】

本明細書中で使用される場合、用語「 C_{1-6} アルキリデン」とは、専ら、炭素原子および水素原子から構成される、置換もしくは非置換の、直鎖状または分枝状の、飽和二価ラジカルをいい、このラジカルは、1 個～6 個の炭素原子を有し、このラジカルの両端において自由原子価「 $-$ 」を有する。

40

【0039】

本明細書中で使用される場合、用語「 C_{2-6} アルケニリデン」とは、炭素原子および水素原子から構成される、置換もしくは非置換の、または直鎖状または分枝状の不飽和二価ラジカルをいい、このラジカルは、2 個～6 個の炭素原子を有し、このラジカルの両端において自由原子価「 $-$ 」を有し、そしてここで不飽和は、二重結合としてのみ存在し、そして二重結合は、この鎖の第 1 の炭素と他の分子との間に存在し得る。

【0040】

本明細書中で用いるように用語「脂肪族」、「ヘテロ脂肪族」、「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」等は置換および非置換の、飽和および不飽和、ならびに直鎖および分岐鎖基を包

50

含する。同様に、用語「脂肪族」、「ヘテロ脂肪族」、「ヘテロシクロアルキル」、「複素環」等は置換されたおよび置換されていない、および飽和および不飽和の基を包含する。加えて、用語「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「シクロアルキニル」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルケニル」、「ヘテロシクロアルケニル」、「アリール」、「ヘテロアリール」などは置換および非置換の基両方を包含する。

【0041】

本明細書中で用いるフレーズ「薬学的に受容可能な誘導体」は、そのような化合物のいずれかの薬学的に受容可能な塩、エステルまたはそのようなエステルの塩、あるいは患者への投与の際に、本明細書中に記載した化合物、またはその代謝産物または残基を（直接的にまたは間接的に）供することができるいずれかの他の付加物または誘導体を示す。従って、薬学的に受容可能な誘導体は、とりわけ、プロドラックを含む。プロドラックは、インビボで除去に感受性であり、薬理学的に活性な種としての親分子を生じるさらなる基を含む、通常はかなり低下した薬理学的活性を持つ化合物の誘導体である。プロドラックの例は、インビボで切断されて目的の化合物を生じるエステルである。種々の化合物のプロドラック、およびプロドラックを生じさせる親化合物を誘導体化させるための材料および方法は知られており、親化合物に適合させることができる。ある例示的薬学的組成物および薬学的に受容可能な誘導体は後に明細書中でより議論する。

【0042】

本明細書中で用いる用語「保護基」とは、特定の官能基（例えば、O、SまたはN）が、反応が多機能性化合物中のもう1つの官能性部位において選択的に行うことができるように一時的にブロックされていることを意味する。好ましい実施形態において、保護基は、良好な収率にて選択的に反応して、企図された反応に対して安定な保護された基質を与え；保護基は、他の官能基を攻撃しない、容易に入手でき、好ましくは非毒性の試薬によって良好な収率で選択的に除去されなければならない；保護基は（より好ましくは、新しい立体中心を生成することなく）容易に分離可能な誘導体を形成し；かつ保護基は、反応の更なる部位を回避するための最小の更なる官能性を有する。本明細書で詳細に記載するように、酸素、硫黄、窒素および炭素保護基を利用することができる。例えば、ある実施形態においては、本明細書に詳細に記載するように、ある例示的酸素保護基が利用される。これらの酸素保護基としては、限定されるものではないが、メチルエーテル、置換されたメチルエーテル（例えば、少し名称を挙げれば、MOM（メトキシメチルエーテル）、MTM（メチルチオメチルエーテル）、BOM（ベンジルオキシメチルエーテル）、PMBMまたはMPM（p-メトキシベンジルオキシメチルエーテル））、置換されたエチルエーテル、置換されたベンジルエーテル、シールエーテル（例えば、少数名称を挙げれば、TMS（トリメチルシリルエーテル）、TES（トリエチルシリルエーテル）、TIPS（トリイソプロピルシリルエーテル）、TBDMs（t-ブチルジメチルシリルエーテル）、トリベンジルシリルエーテル、TBDPS（t-ブチルジフェニルシリルエーテル））、エステル（例えば、少数名称を挙げれば、ホルメート、アセテート、ベンゾエート（Bz）、トリフルオロアセテート、ジクロロアセテート）、カルボネート、環式アセタールおよびケタールが挙げられる。ある他の例示的实施形態において、窒素保護基が利用される。これらの窒素保護基としては、限定されるものではないが、少数名称を挙げれば、カルバメート（少数名称を挙げれば、メチル、エチルおよび置換エチルカルバメート（例えば、Troc））、アミド、環式イミド誘導体、N-アルキルおよびN-アリールアミン、イミン誘導体およびエナミン誘導体が挙げられる。ある他の例示的保護基を本明細書に詳細に記載するが、本発明はこれらの保護基に限定されることを意図しないことが認識される；むしろ、種々の更なる等価の保護基は、前記基準を用いて容易に同定することができる、本発明で利用することができる。加えて、種々の保護基が、全内容が本明細書に参考として援用される、「Protective Groups in Organic Synthesis」、Third Ed. Greene, T. W. and Wuts, P. Gg., Eds., John Wiley & Sons New York: 1999に記載されている。

10

20

30

40

50

本明細書中で用いるように、用語「反応容器」は、反応溶液を含有することができる任意の容器を示す。例えば、試験管ペトリ皿およびウェルは全て、反応容器を構成することができる。好ましくは、反応容器は、マルチウェルプレートまたは他のマルチ容器形式のウェルである。

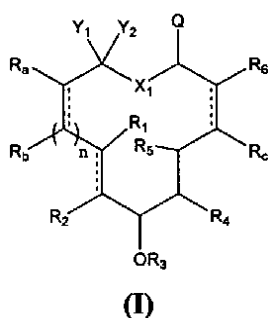
【 0 0 4 4 】

新規なマイグラストーチンアナログ、およびこのクラスのマクロ環にアクセスする一般的な必要性を認識し、本発明は、本明細書中でかなり詳細に記載するように、細胞遊走を阻害する能力を呈する新規なマクロ環化合物を提供する。従って、該化合物は脈管形成阻害剤として有用であり得る。また、本発明は、この活性に関連するか、またはこの活性に寄与する構造要素に関する情報を提供し、従って、このクラスの化合物の生物学的活性に対する見識を提供する。かくして、本発明の化合物およびその薬学的組成物は、癌および／または異常な細胞増殖の治療用の脈管形成剤として有用である。ある実施形態において、本発明の化合物は、疾患または障害（固形腫瘍、癌、転移、眼脈管形成病、糖尿病性網膜障害、未熟の網膜障害、角膜移植片拒絶、形成新生血管緑内障、水晶体後線維増殖症、ブベオーシス、固体腫瘍、血液由来腫瘍、白血病、腫瘍転移、良性腫瘍、聴神経腫、神経線維腫、トラコーマ、化膿性肉芽腫、慢性関節リウマチ、乾癬、オスラーウエバー症候群、心筋脈管形成、プラーク新生脈管形成、毛細管拡張症、血友病関節、血管線維腫、または創傷肉芽形成が挙げられるが、これらに限定されない）において使用され得る。

1) 本発明の化合物の一般的記載

ある実施形態において、本発明の化合物は、後に更に定義される一般式（I）

【化 5 6】



[式中、 R_1 および R_2 は、各々、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^1A$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^1A$ 、 $-CO_2R^1A$ 、 $-NR^1AC(=O)R^1B$ 、 $-NR^1AC(=O)OR^1B$ 、 $-CONR^1AR^1B$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^1A$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^1C-$ であり、ここで、 R^1A 、 R^1B および R^1C の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_1 および R_2 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

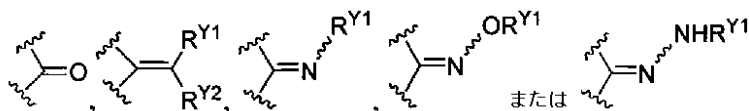
R₃ は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；またはプロドラッグ基または酸素保護基であり；

R⁴ は、ハロゲン、-OR^{4A}、-OC(=O)OR^{4A}または-NR^{4A}R^{4B}であり；ここで、R^{4A}およびR^{4B}は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；プロドラッグ基、窒素保護基または酸素保護基であり；あるいはR^{4A}およびR^{4B}は、それらが結合する窒素原子と一緒に

なって、複素環またはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合する炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0047】

【化57】



を有する基を形成し；

R_5 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

R_6 は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{6A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{6A}$ 、 $-CO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)R^{6B}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)OR^{6B}$ 、 $-CONR^{6A}R^{6B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{6A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6C}-$ であり、ここで、 R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} の各存在は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールまたはヘテロアリール基であり；あるいは R_6 および R_c は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

R_a 、および R_b の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{a1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{a1}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)OR^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{a1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{a3}-$ であり、ここで R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_a 、および R_b の隣接する存在は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

R_c は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{c1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)R^{c2}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-CONR^{c1}R^{c2}$ ；脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{c1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{c3}-$ 、ここで、 R^{c1} 、 R^{c2} および R^{c3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_c および R_6 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

n は、1ないし5の整数であり；

X_1 は O 、 S 、 NR^{X1} または $CR^{X1}R^{X2}$ であり；ここで、 R^{X1} および R^{X2} は、独立して、水素、ハロゲン、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または窒素保護基であり；

Q は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{Q1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{Q1}$ 、 $-CO_2R^{Q1}$ 、 $-NR^{Q1}C(=O)R^{Q2}$ 、 $-NR^{Q1}C(=O)OR^{Q2}$ 、 $-CONR^{Q1}R^{Q2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{Q1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または NR^{Q3} であり、ここで R^{Q1} 、 R^{Q2} および R^{Q3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；

Y_1 および Y_2 は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；または $-WR^{Y1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または、 $-NR^{Y2}-$ であり、ここで、 R^{Y1} および R^{Y2} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもし

10

20

30

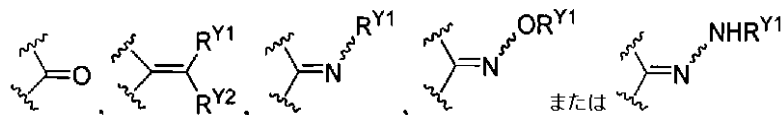
40

50

くはヘテロアリール基であり；あるいは Y_1 および Y_2 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0048】

【化58】



を有する基を形成する]

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体を含む。

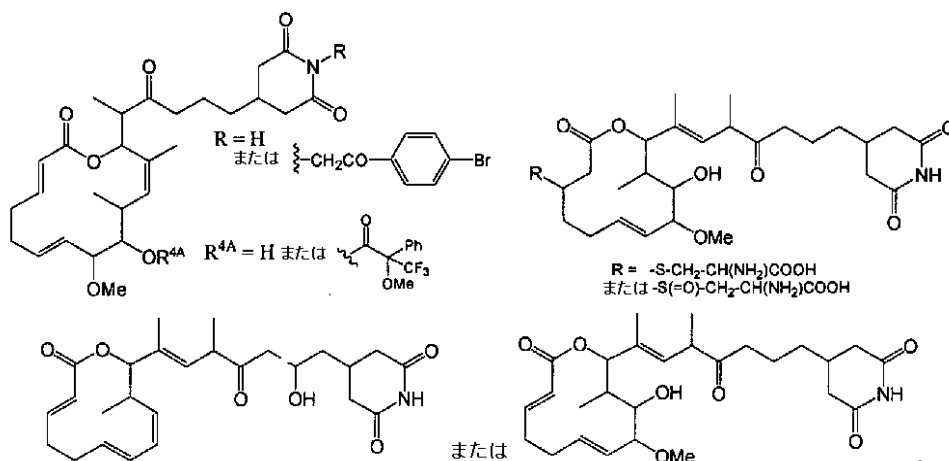
10

【0049】

前記にて直接記載した化合物、および本明細書中にてあるクラスおよびサブクラスで記載された化合物のある実施形態において、本発明の化合物は以下の構造：

【0050】

【化59】



20

のうちの1つを有しない。

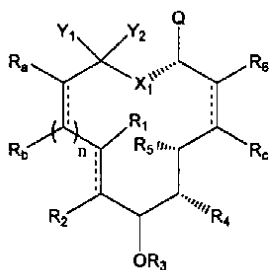
【0051】

30

ある他の実施形態において、式(I)の化合物は以下の立体化学を有する。

【0052】

【化60】

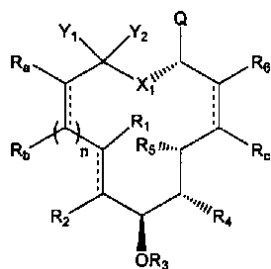


40

ある他の実施形態において、式(I)の化合物は以下の立体化学を有する。

【0053】

【化 6 1】

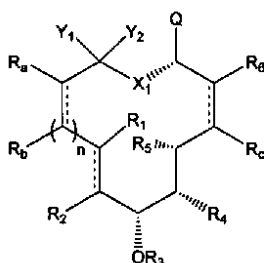


ある他の実施形態において、式（I）の化合物は以下の立体化学を有する。

10

【0054】

【化 6 2】



20

ある他の実施形態において、式（I）の化合物は以下のように定義される：

R_1 および R_2 は、各々、独立して、水素または置換もしくは非置換の低級アルキルであり；あるいは R_1 および R_2 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、エポキシド、アジリジンまたは置換もしくは非置換のシクロプロピル基を形成し；

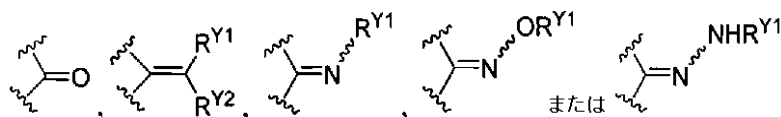
R_3 は水素、または置換もしくは非置換の低級アルキルまたはアリール；プロドラッグ基、または酸素保護基であり；

R_4 はハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ または $-NR^{4A}R^{4B}$ であり；ここで R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、または置換もしくは非置換の低級アルキル；プロドラッグ基、窒素保護基または酸素保護基であり；あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、複素環またはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合する炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

30

【0055】

【化 6 3】



を有する基を形成し；

R_5 および R_6 は、各々、独立して、水素または置換もしくは非置換の低級アルキルであり；あるいは R_6 および R_c は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、エポキシド、アジリジンまたは置換もしくは非置換のシクロプロピル基を形成し；

40

R_a および R_b の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{a1}$ であり；ここで W は独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{a3}-$ であり、ここで、 R^{a1} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、またはアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_a および R_b の隣接する存在は一緒にあって、エポキシド、アジリジンまたは置換もしくは非置換のシクロプロピル基を形成し；

R_c は水素、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{c1}$ であり；ここで、 W は、

50

独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または、 $-NR^{c3}-$ であり、ここで R^{c1} および R^{c3} の各存在は、独立して、水素、またはアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_c および R_6 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、エポキシド、アジリジンまたは置換されたもしくは置換されていないシクロプロピル基を形成し；

n は、1～5の整数であり；

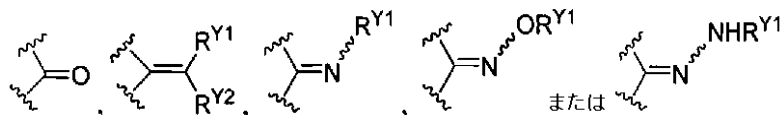
X_1 は O 、 S 、 NR^{x1} または $CR^{x1}R^{x2}$ であり；ここで R^{x1} および R^{x2} は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基、または窒素保護基であり；

Q は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{q1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{q1}$ 、 $-CO_2R^{q1}$ 、 $-NR^{q1}C(=O)R^{q2}$ 、 $-NR^{q1}C(=O)OR^{q2}$ 、 $-CONR^{q1}R^{q2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{q1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{q3}-$ であり、ここで、 R^{q1} 、 R^{q2} および R^{q3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

Y_1 および Y_2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基；または $-WR^{y1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{y2}-$ であり、ここで、 R^{y1} および R^{y2} の各存在は、独立して、水素、またはアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは Y_1 および Y_2 はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0056】

【化64】



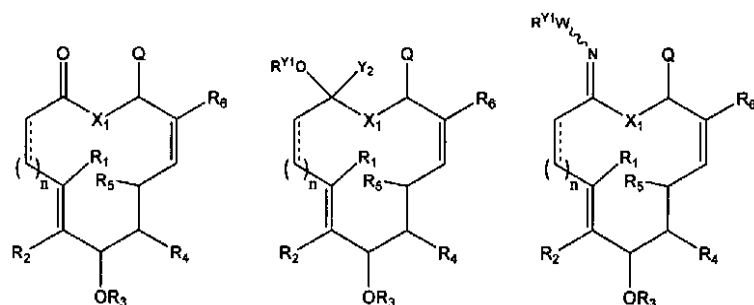
を有する基を形成する。

【0057】

ある実施形態において、本発明は、特に興味がある、あるクラスの化合物を定義する。例えば、特に特に興味がある化合物の1つのクラスは、 R_a 、 R_b および R_c が各々水素である式(I)の構造を有する化合物を含み、該化合物は以下の構造：

【0058】

【化65】



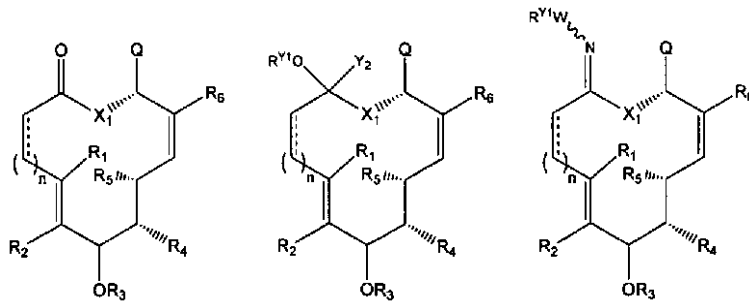
〔式中、 R_1 ないし R_6 、 Y_2 、 X_1 、 n および Q は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義したとおりであり； W は O または NH であり；および R^{y1} は水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基である〕のうちの1つを有する。

【0059】

ある例示的实施形態において、前記で直接的に示された本発明の化合物は以下の立体化学を有する。

【0060】

【化66】

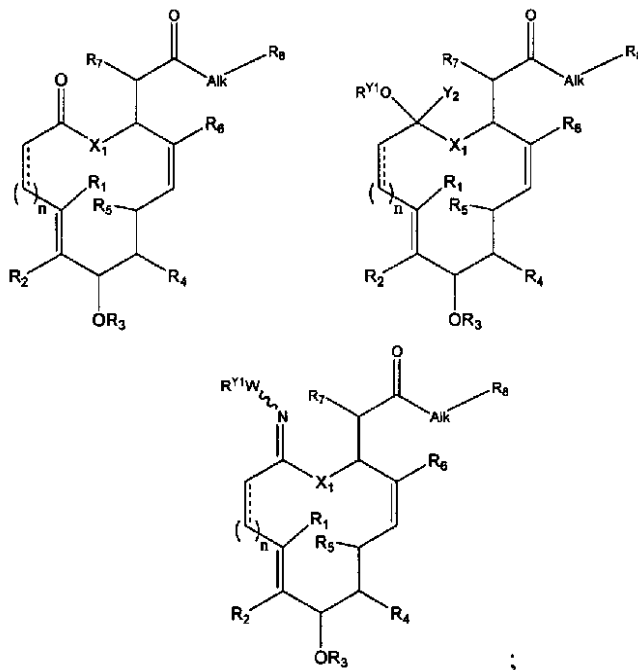


10

特に興味があるもう1つの化合物は R_a , R_b および R_c が各々水素であり、 Q がカルボニル含有基である式 (I) の構造を有する化合物を含み、該化合物は以下の構造：

【0061】

【化67】



20

30

〔式中、 R_1 ないし R_6 , Y_2 , X_1 , n および Q は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義されたとおりであり； W は O または NH であり；および R^{Y1} は水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基である〕

のうちの1つを有する。

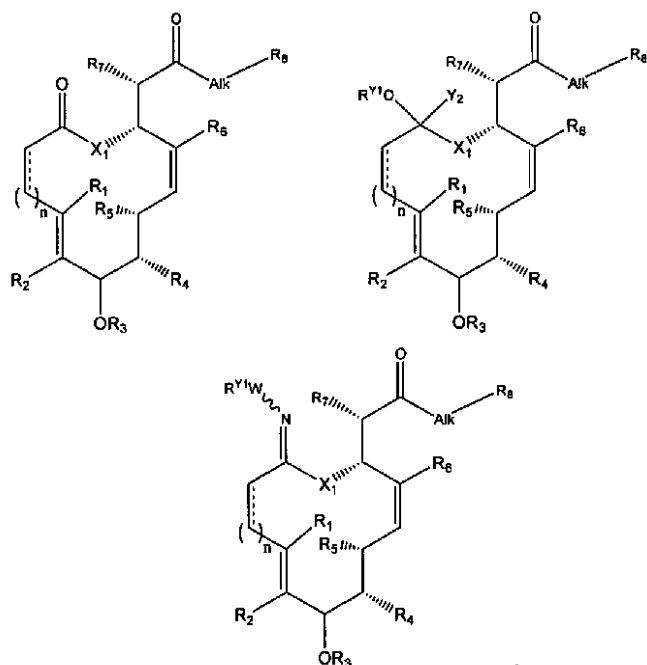
【0062】

ある例示的实施形態において、前記で直接的に示した本発明の化合物は以下の立体化学を有する。

【0063】

40

【化 6 8】

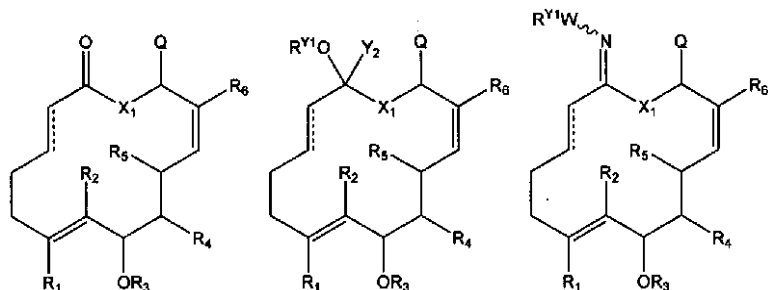


10

特に興味のあるもう1つのクラスの化合物は、 R_a 、 R_b および R_c が各々水素であり、 n が3である式(I)の構造を有する化合物を含み、該化合物は以下の構造：

【0064】

【化 6 9】



30

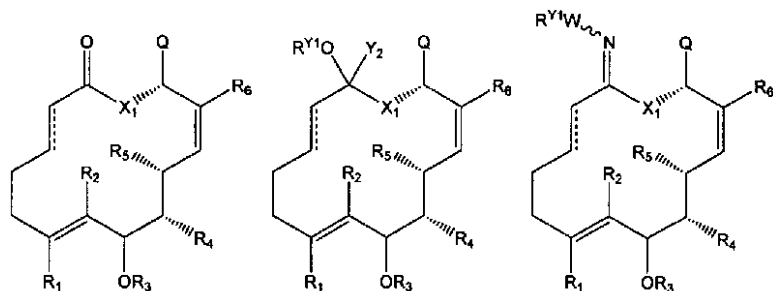
〔式中、 R_1 ないし R_6 、 Y_2 、 Q および X_1 は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義したとおりである： W は O または NH であり；および R^{Y1} は水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基である〕
のうちの1つを有する。

【0065】

ある例示的实施形態において、前記で直接的に示した本発明の化合物は以下の立体化学を有する。

【0066】

【化 7 0】



40

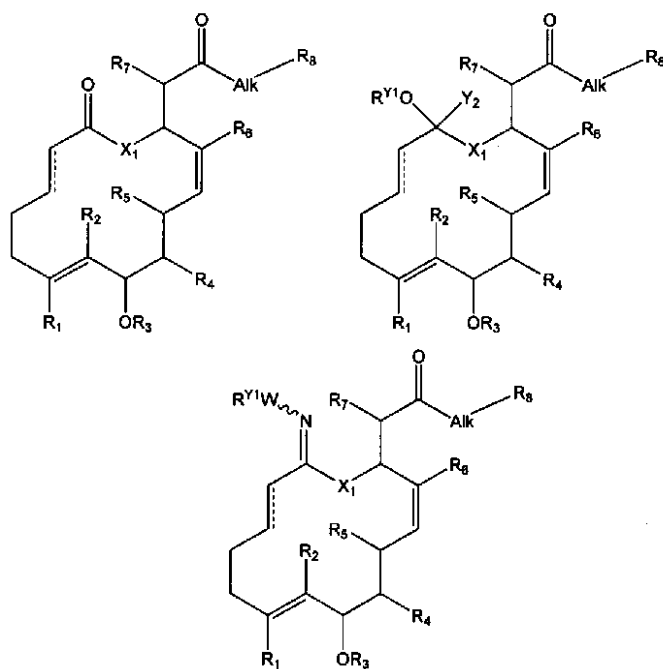
特に興味があるもう1つのクラスの化合物は、 R_a 、 R_b および R_c が各々水素であり、 n が3であり、 Q がカルボニル含有基である式(I)の構造を有する化合物を含み、該

50

化合物は以下の構造：

【0067】

【化71】



10

20

〔式中、 R_1 ないし R_6 、 X_1 および Y_2 は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義したとおりであり； W は O または NH であり； R^{Y1} は水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールまたはヘテロアリール基であり； R_7 は置換もしくは非置換の低級アルキルまたはヘテロアルキル基であり； R_8 は置換もしくは非置換のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；および Alk は置換もしくは非置換の $C_0 - 6$ アルキニリデンまたは $C_0 - 6$ アルキニリデン鎖であり、ここで、2 までの隣接しないメチレン単位は、独立して、必要に応じて、 CO 、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR^{Z1}$ 、 $OCONR^{Z1}$ 、 $NR^{Z1}NR^{Z2}$ 、 $NR^{Z1}NR^{Z2}CO$ 、 $NR^{Z1}CO$ 、 $NR^{Z1}CO_2$ 、 $NR^{Z1}CONR^{Z2}$ 、 SO 、 SO_2 、 $NR^{Z1}SO_2$ 、 SO_2NR^{Z1} 、 $NR^{Z1}SO_2NR^{Z2}$ 、 O 、 S または NR^{Z1} によって置換されていてもよく；ここで、 R^{Z1} および R^{Z2} の各存在は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルである〕

30

のうちの 1 つを有する。

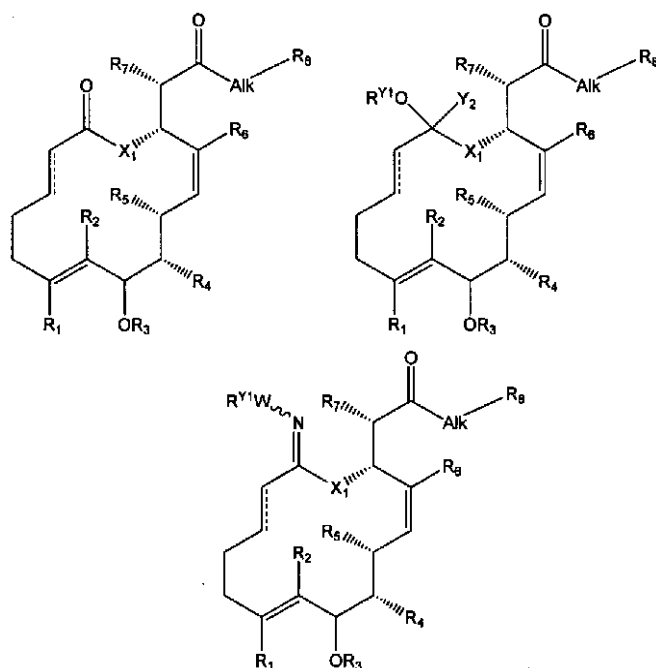
【0068】

ある例示的实施形態においては、前記に直接的に示した本発明の化合物は以下の立体化学を有する。

【0069】

40

【化 7 2】

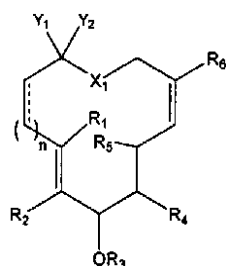


10

特に興味があるもう1つのクラスの化合物は、 R_a 、 R_b および R_c が各々水素であり、 Q が水素である式 (I) の構造を有する化合物を含み、該化合物は以下の構造：

【0070】

【化 7 3】



30

[式中、 $R_1 \sim R_6$ 、 Y_1 、 Y_2 、 X_1 および n は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義したとおりである]

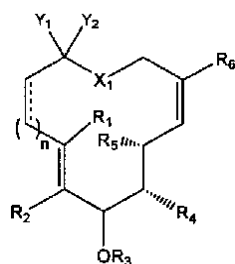
を有する。

【0071】

ある例示的实施形態において、前記にて直接的に示した本発明の化合物は以下の立体化学を有する。

【0072】

【化 7 4】



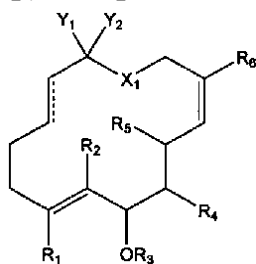
40

特に興味のあるもう1つのクラスの化合物は、 R_a 、 R_b および R_c が各々水素である、 Q が水素であり、 n が3である式 (I) の構造を有する化合物を含み、該化合物は以下の構造：

【0073】

50

【化 7 5】



〔式中、 R_1 ないし R_6 、 Y_1 、 Y_2 、および X_1 は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義したとおりである〕

10

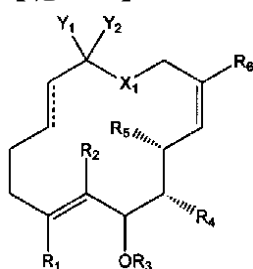
を有する。

【0074】

ある例示の実施形態において、前記にて直接的に示した本発明の化合物は以下の立体化学を有する。

【0075】

【化 7 6】

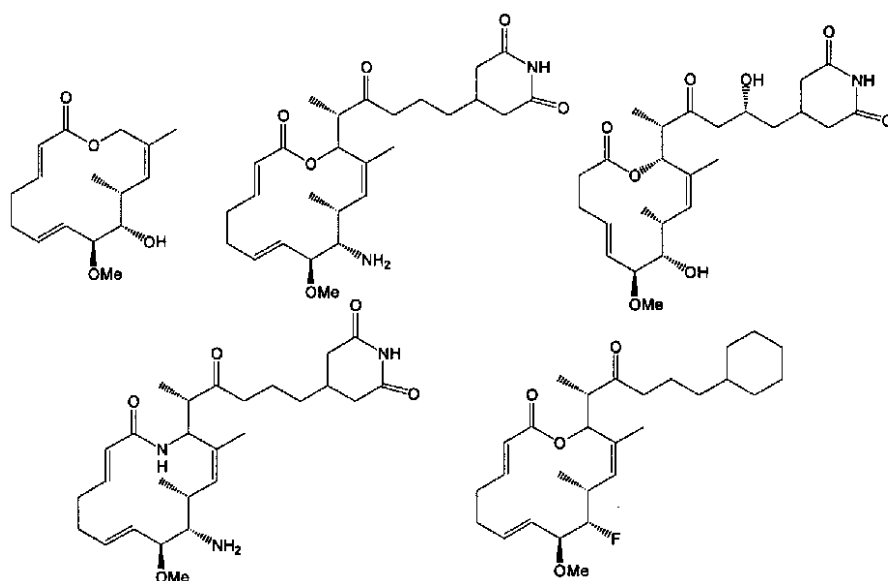


20

以下の構造式は、これらのクラスの化合物のいくつかの例示的タイプを示す。更なる化合物は本明細書中の例示に記載される。本発明の他の化合物は読者に容易に明らかであろう。

【0076】

【化 7 7】



30

40

これまでのクラスの各々の多数の重要なサブクラスが別々に言及する価値がある；これらのサブクラスはこれまでのクラスのサブクラスを含み、ここで、

i) R_1 は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{1A}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{1A}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{1A}$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1B}-\text{CONR}^{1A}\text{R}^{1B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{1A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ ま

50

たは $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{1A} 、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

i i) R_1 は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{1A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{1A}$ 、 $-CO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)R^{1B}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)OR^{1B}$ 、 $-CONR^{1A}R^{1B}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{1A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{1A} 、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

10

i i i) R_1 は水素または低級アルキルであり；

i v) R_1 は水素であり；

v) R_2 は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{1A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{1A}$ 、 $-CO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)R^{1B}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)OR^{1B}$ 、 $-CONR^{1A}R^{1B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{1A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{1A} 、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

v i) R_2 は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{1A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{1A}$ 、 $-CO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)R^{1B}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)OR^{1B}$ 、 $-CONR^{1A}R^{1B}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{1A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{1A} 、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

20

v i i) R_2 は水素、または低級アルキルであり；

v i i i) R_2 は水素であり；

i x) R_1 および R_2 は各々水素であり；

x) R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

30

x i) R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

x i i) R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、エポキシドを形成し；

x i i i) R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、アジリジン形成し；

x i v) R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されたまたは置換されていないシクロプロピルを形成し；

x v) R_3 は水素、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、アリール、ヘテロアリール、シリル、 $-C(=O)R^x$ 、 $-C(=S)R^x$ 、 $-C(=NR^x)R^y$ 、 $-SO_2R^x$ であり、ここで、 R^x および R^y は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^A$ または $-ZR^A$ であり、ここで、 Z は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B$ であり、ここで、 R^A および R^B の各存在は、独立して、水素またはアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪

40

50

族、ヘテロ脂環式、アリールまたはヘテロアリール基であり；

x v i) R_3 は水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基；またはプロドラッグ基、または酸素保護基であり；

x v i i) R_3 は水素、低級アルキル、アリール、プロドラッグ基、または酸素保護基であり；

x v i i i) R_3 は水素、低級アルキル、アリールまたは酸素保護基であり；

x i x) R_3 はメチルであり；

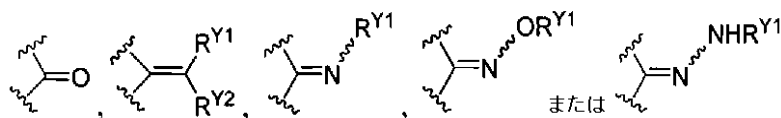
x x i) R_4 を担持する炭素原子は R-立体配座であり；

x x i i) R_4 を担持する炭素原子は S-立体配座であり；

x x i i i) R_4 はハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ または $-NR^{4A}R^{4B}$ であり；ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、または置換もしくは非置換の低級アルキル；プロドラッグ基、窒素保護基または酸素保護基であり；あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環またはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって以下の構造：

【0077】

【化78】



を有する基を形成し；

x x i v) R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンであり；

x x v) R_4 はフッ素であり；

x x v i) R_4 を担持する炭素原子は R-立体配座であり、および R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択され；

x x v i i) R_4 を担持する炭素原子は R-立体配座であって、 R_4 はフッ素であり；

x x v i i i) R_4 は OR^{4A} であり、ここで、 R^{4A} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル；アシル；プロドラッグ基または酸素保護基であり；

x x i x) R_4 は OH であり；

x x x) R_4 は $-OC(=O)R^{4A}$ であり、ここで、 R^{4A} は水素、低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

x x x i) R_4 は OAc であり；

x x x i i) R_4 は $NR^{4A}R^{4B}$ であり；ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル；プロドラッグ基または窒素保護基であり；あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、複素環またはヘテロアリール基を形成し；

x x x i i i) R_4 は $NR^{4A}R^{4B}$ であり；ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-C(=O)R^x$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-SR^x$ 、 SO_2R^x であり、あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、構造 $=CR^xR^y$ を有する基を形成し、ここで、 R^{4A} および R^{4B} は同時には水素ではなく、 R^x および R^y は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^A$ または $-ZR^A$ であり、ここで、Z は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B$ であり、ここで、 R^A および R^B の各存在は、独立して、水素、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル

10

20

30

40

50

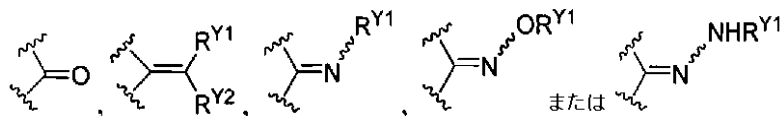
、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

x x x i v) R_4 は NH_2 であり；

x x x v) R_4 は、それが結合している窒素原子と一緒にあって、構造；

【0078】

【化79】



10

を有する基を形成し；

x x x v i) R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、構造；

【0079】

【化80】



を有する基を形成し；

x x x v i i) R_5 は水素、またはアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基であり；

20

x x x v i i i) R_5 は水素、または置換もしくは非置換の低級アルキルであり；

x x x i x) R_5 はメチルであり；

x l) R_6 は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{6A}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{6A}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{6A}$ 、 $-\text{NH}^{6A}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6B}$ 、 $-\text{NR}^{6A}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6B}$ 、 $-\text{CONR}^{6A}\text{R}^{6B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{6A}$ であり；ここで、Wは、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{NR}^{1C}-$ 、ここで、 R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

x l i) R_6 は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{6A}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{6A}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{6A}$ 、 $-\text{NR}^{6A}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6B}$ 、 $-\text{NR}^{6A}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6B}$ 、 $-\text{CONR}^{6A}\text{R}^{6B}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{6A}$ であり；ここで、Wは、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{1C}-$ 、ここで、 R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} の各存在は、独立して、水素、またはアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

30

x l i i) R_6 は、水素、または置換もしくは非置換の低級アルキルであり；

x l i i i) R_6 はメチルであり；

x x l i v) R_5 および R_6 は各々メチルであり；

x l v) R_a は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{a1}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{a2}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{a2}$ 、 $-\text{CONR}^{a1}\text{R}^{a2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{a1}$ であり；ここで、Wは、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{NR}^{1C}-$ 、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

40

x l v i) R_a は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{a1}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{a2}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{a2}$ 、 $-\text{CONR}^{a1}\text{R}^{a2}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{a1}$ であり；ここで、Wは

50

、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

x l v i i) R_a は水素または低級アルキルであり；

x l v i i i) R_a は水素であり；

x l i x) R_b は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{a1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{a1}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)OR^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{a1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

10

l) R_b は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{a1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{a1}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)OR^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{a1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、またはアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

l i) R_b は水素または低級アルキルであり；

20

l i i) R_b は水素であり；

l i i i) R_a および R_b は各々水素であり；

l i v) R_a および R_b は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

l v) R_a および R_b は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、エポキシドを形成し；

l v i) R_a および R_b は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、アジリジンを形成し；

l v i i) R_a および R_b は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のシクロプロピルを形成し；

30

l v i i i) R_c は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{c1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)R^{c2}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-CONR^{c1}R^{c2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{c1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{c1} 、 R^{c2} 、および R^{c3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

l i x) R_c は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{c1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)R^{c2}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-CONR^{c1}R^{c2}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{c1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{c1} 、 R^{c2} および R^{c3} の各存在は、独立して、水素、またはアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

40

l x) R_c は水素または低級アルキルであり；

l x i) R_c は水素であり；

l x i i) R_c および R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

l x i i i) R_c および R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、エポキシドを形成し；

50

l x i v) R_c および R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、アジリジンを形成し；

l x v) R_c および R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のシクロプロピルを形成し；

l x v i) X_1 は O、S、 NR^{X1} または $CR^{X1}R^{X2}$ であり；ここで、 R^{X1} および R^{X2} は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、または窒素保護基であり；

l x v i i) X_1 は O、 NR^{X1} または $CR^{X1}R^{X2}$ であり；ここで、 R^{X1} および R^{X2} は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、または窒素保護基であり；

l x v i i i) X_1 は O であり；

l x i x) X_1 は NH であり；

l x x) X_1 は CH_2 であり；

l x x i) n は 1 ないし 5 の整数であり；

l x x i i) n は 3 であり；

l x x i i i) Q は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{Q1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{Q1}$ 、 $-CO_2R^{Q1}$ 、 $-NR^{Q1}C(=O)R^{Q2}$ 、 $-NR^{Q1}C(=O)OR^{Q2}$ 、 $-CONR^{Q1}R^{Q2}$ 、置換もしくは非置換のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール；または $-WR^{Q1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{Q3}-$ であり、ここで、 R^{Q1} 、 R^{Q2} および R^{Q3} の各存在は、独立して、水素、またはアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

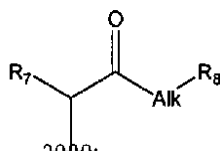
l x x i v) Q は置換もしくは非置換のカルボニル含有アルキルまたはヘテロアルキル基であり；

l x x v) Q は C_{0-6} アルキリデンまたは C_{0-6} アルケニリデン鎖を介して炭素環、複素環、アリールもしくはヘテロアリール基に連結したカルボニルを含み、ここで、2 つまでの隣接しないメチレン単位は、独立して、必要に応じて、 CO 、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR^{Z1}$ 、 $OCONR^{Z1}$ 、 $NR^{Z1}NR^{Z2}$ 、 $NR^{Z1}NR^{Z2}CO$ 、 $NR^{Z1}CO$ 、 $NR^{Z1}CO_2$ 、 $NR^{Z1}CONR^{Z2}$ 、 SO 、 SO_2 、 $NR^{Z1}SO_2$ 、 SO_2NR^{Z1} 、 $NR^{Z1}SO_2NR^{Z2}$ 、 O 、 S または NR^{Z1} によって置換されていてもよく；ここで、 R^{Z1} および R^{Z2} の各存在は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり；

l x x v i) Q は以下の構造：

【0080】

【化81】



を有し；

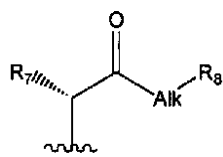
ここで、 R_7 は置換もしくは非置換の低級アルキルまたはヘテロアルキル基であり； R_8 は置換もしくは非置換のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基であり；および Alk は置換もしくは非置換の C_{0-6} アルキリデンまたは C_{0-6} アルケニリデン鎖であり、ここで、2 つまでの隣接しないメチレン単位は、独立して、必要に応じて、 CO 、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR^{Z1}$ 、 $OCONR^{Z1}$ 、 $NR^{Z1}NR^{Z2}$ 、 $NR^{Z1}NR^{Z2}CO$ 、 $NR^{Z1}CO$ 、 NR

$^Z 1 \text{CO}_2$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{CONR}^Z 2$ 、 SO 、 SO_2 、 $\text{NR}^Z 1 \text{SO}_2$ 、 $\text{SO}_2 \text{NR}^Z 1$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{SO}_2 \text{NR}^Z 2$ 、 O 、 S または $\text{NR}^Z 1$ によって置換されていてもよく； $\text{R}^Z 1$ および $\text{R}^Z 2$ の各存在は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり；

l x x v i i) Qは以下の構造：

【0081】

【化82】



10

を有し；

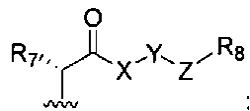
ここで、 R_7 は置換もしくは非置換の、直鎖または分岐鎖、環式または非環式の低級アルキル基であり； R_8 は置換もしくは非置換の炭素環、複素環、アリールもしくはヘテロアリール基であり；および Alk は置換もしくは非置換の $\text{C}_0 - 6$ アルキリデンまたは $\text{C}_0 - 6$ アルケニリデン鎖であり、ここで、2つまでの隣接しないメチレン単位は、独立して、必要に応じて、 CO 、 CO_2 、 COCO 、 $\text{CONR}^Z 1$ 、 $\text{OCONR}^Z 1$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{NR}^Z 2$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{NR}^Z 2 \text{CO}$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{CO}$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{CO}_2$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{CONR}^Z 2$ 、 SO 、 SO_2 、 $\text{NR}^Z 1 \text{SO}_2$ 、 $\text{SO}_2 \text{NR}^Z 1$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{SO}_2 \text{NR}^Z 2$ 、 O 、 S または $\text{NR}^Z 1$ によって置換されていてもよく；ここで、 $\text{R}^Z 1$ および $\text{R}^Z 2$ の各存在は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり；

20

l x x x v i i i) Qは以下の構造：

【0082】

【化83】



を有し；

30

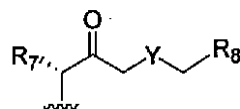
ここで、 R_7 は置換もしくは非置換の、直鎖または分岐鎖、環式または非環式の低級アルキル基であり； R_8 は置換もしくは非置換の炭素環、複素環、アリールもしくはヘテロアリール基であり；および X 、 Y および Z は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^Z 1-$ 、 $-\text{CHOR}^Z 1$ 、 $-\text{CHNR}^Z 1 \text{R}^Z 2$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 、 $\text{C}=\text{N}(\text{R}^Y 1)$ または $-\text{CH}(\text{Hal})$ ；または置換もしくは非置換の $\text{C}_0 - 6$ アルキリデンまたは $\text{C}_0 - 6$ アルケニリデン鎖であり；ここで、2つまでの隣接しないメチレン単位は、独立して、必要に応じて、 CO 、 CO_2 、 COCO 、 $\text{CONR}^Z 1$ 、 $\text{OCONR}^Z 1$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{NR}^Z 2$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{NR}^Z 2 \text{CO}$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{C}$ 、 O 、 $\text{NR}^Z 1 \text{CO}_2$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{CONR}^Z 2$ 、 SO 、 SO_2 、 $\text{NR}^Z 1 \text{SO}_2$ 、 $\text{SO}_2 \text{NR}^Z 1$ 、 $\text{NR}^Z 1 \text{SO}_2 \text{NR}^Z 2$ 、 O 、 S または $\text{NR}^Z 1$ によって置換されていてもよく；ここで、 Hal は F 、 Cl 、 Br および I から選択されるハロゲンであり；および $\text{R}^Z 1$ および $\text{R}^Z 2$ の各存在は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり；あるいは $\text{R}^Z 1$ および $\text{R}^Z 2$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環またはヘテロアリール基を形成し；

40

l x x i x) Qは以下の構造：

【0083】

【化84】



50

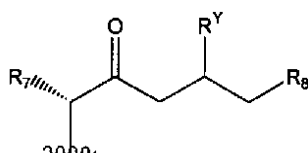
を有し；

ここで、 R_7 は置換もしくは非置換の、直鎖もしくは分岐鎖、環式もしくは非環式の低級アルキル基であり； R_8 は置換もしくは非置換の炭素環、複素環、アリールもしくはヘテロアリール基であり；および Y は結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{Z1}-$ 、 $-CHOR^{Z1}$ 、 $-CHNR^{Z1}R^{Z2}$ 、 $C=S$ 、 $C=N(R^{Y1})$ または $-CH(Hal)$ ；または置換もしくは非置換の C_{0-6} アルキリデンまたは C_{0-6} アルケニリデン鎖であり、ここで、2つまでの隣接しないメチレン単位は、独立して、必要に応じて、 CO 、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR^{Z1}$ 、 $OCOR^{Z1}$ 、 $NR^{Z1}NR^{Z2}$ 、 $NR^{Z1}NR^{Z2}CO$ 、 $NR^{Z1}CO$ 、 $NR^{Z1}CO_2$ 、 $NR^{Z1}CONR^{Z2}$ 、 SO 、 SO_2 、 $NR^{Z1}SO_2$ 、 SO_2NR^{Z1} 、 $NR^{Z1}SO_2NR^{Z2}$ 、 O 、 S または NR^{Z1} によって置換されていてもよく；ここで、 Hal は F 、 Cl 、 Br および I から選択されるハロゲンであり；および R^{Z1} および R^{Z2} の各存在は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり；あるいは R^{Z1} および R^{Z2} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；

1xxx) Q は以下の構造：

【0084】

【化85】



を有し；

ここで、 R_7 は置換もしくは非置換の、直鎖もしくは分岐鎖、環式もしくは非環式の低級アルキル基であり； R_8 は置換もしくは非置換の炭素環、複素環、アリールもしくはヘテロアリール基であり；および R^Y は水素、ハロゲン、 $-OR^{Y1}$ または $-NR^{Y1}NR^{Y2}$ であり；ここで、 R^{Y1} および R^{Y2} は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり、あるいは R^{Y1} および R^{Y2} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環またはヘテロアリール基を形成し；

1xxx i) Q は水素であり；

1xxx ii) R_7 が置換もしくは非置換の低級アルキルであるサブセット 1xxvi) ~ 1xxx) の化合物；

1xxx iii) R_7 がメチルであるサブセット 1xxvi) ~ 1xxx) の化合物；

1xxx iv) R^Y が水素であるサブセット 1xxx) の化合物；

1xxx v) R^Y がフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素から選択されるハロゲンであるサブセット 1xxx) の化合物；

1xxx vi) R^Y がフッ素であるサブセット 1xxx) の化合物；

1xxx vii) R^Y が OR^{Y1} であり、ここで、 R^{Y1} が水素、置換もしくは非置換の低級アルキル；プロドラッグ基または酸素保護基であるサブセット 1xxx) の化合物；

1xxx viii) R^Y が OH であるサブセット 1xxx) の化合物；

1xxx ix) R^Y が $NR^{Y1}R^{Y2}$ であり；ここで、 R^{Y1} および R^{Y2} が、独立して、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル；プロドラッグ基または窒素保護基であり；あるいは R^{Y1} および R^{Y2} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環またはヘテロアリール基を形成し；

xc) R^Y が NH_2 であるサブセット 1xxx) の化合物；

xc i) R_8 が：

【0085】

10

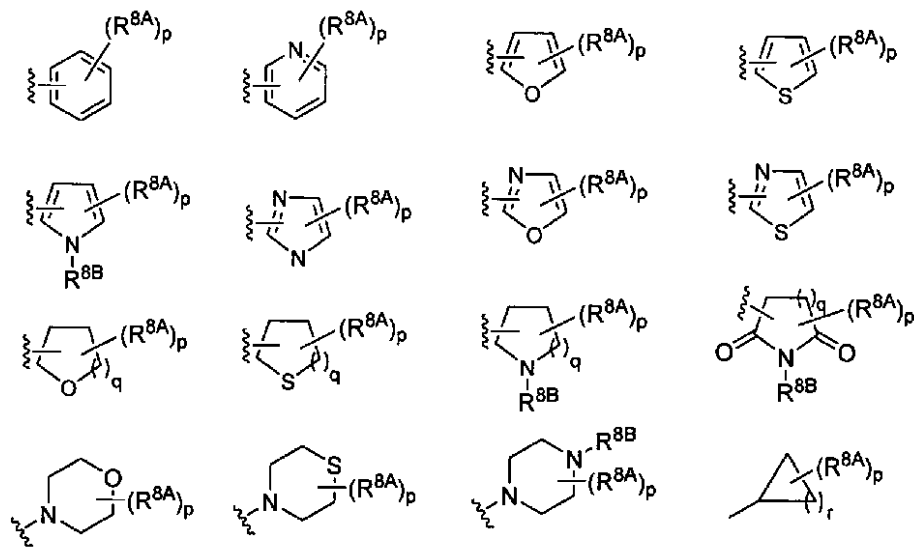
20

30

40

50

【化 8 6】



10

のうちの1つであるサブセット l x x v i) ないし l x x x) の化合物；

ここで、p は 0 ないし 5 の整数であり；q は 1 または 2 であり、r は 1 ないし 6 の整数であり； R^{8A} の各存在は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリールもしくは - (アルキル) ヘテロアリール、-OR^{8C}、-SR^{8C}、-N(R^{8C})₂、-SO₂N(R^{8C})₂、-(C=O)N(R^{8C})₂、ハロゲン、-CN、-NO₂、-(C=O)OR^{8C}、-N(R^{8C})(C=O)R^{8D}であり、ここで、 R^{8C} および R^{8D} の各存在は、独立して、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリールまたは - (アルキル) ヘテロアリールであり；および R^{8B} の各存在は、独立して、水素、または低級アルキルであり；

20

x c i i) R_8 が置換もしくは非置換のシクロアルキルであるサブセット l x x x v i) ~ l x x x) の化合物；

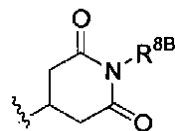
x c i i i) R_8 が置換もしくは非置換のシクロヘキシルであるサブセット l x x v i) ~ l x x x) の化合物；

30

x c i v) R_8 が以下の構造：

【0086】

【化 8 7】



を有し、

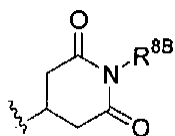
ここで、 R^{8B} が水素または低級アルキルであるサブセット l x x v i) ~ l x x x) の化合物；

40

x c v) R_8 が以下の構造：

【0087】

【化 8 8】



を有し、

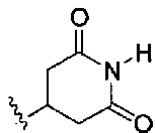
ここで、 R^{8B} が水素またはメチルであるサブセット l x x v i) ~ l x x x) の化合物；

50

x c v i) R_8 が以下の構造 :

【0088】

【化89】

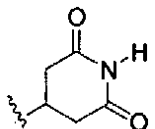


を有するサブセット l x x v i) ~ l x x x) の化合物 ;

x c v i i) X_1 は O、 CH_2 または NH であり ; Q は、 R_8 が以下の構造 :

【0089】

【化90】



を有するサブセット l x x v i) ないし l x x x) に記載されたとおりであり ;

x c v i i) Y_1 は OR^{Y1} であって、 Y_2 は低級アルキルであり ; ここで、 R^{Y1} は水素または低級アルキルであり ;

x c i x) Y_1 は OR^{Y1} であって、 Y_2 は F、Cl、Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルであり ; ここで、 R^{Y1} は水素または低級アルキルであり ;

c) Y_1 は OH であって、 Y_2 は CF_3 であり ;

c i) X_1 は CH_2 であり ; Y_1 は OR^{Y1} であって、 Y_2 は低級アルキルであり ; ここで、 R^{Y1} は水素または低級アルキルであり ;

c i i) X_1 は CH_2 であり ; Y_1 は OR^{Y1} であって、 Y_2 は F、Cl、Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルであり ; ここで、 R^{Y1} は水素または低級アルキルであり ;

c i i i) X_1 は CH_2 であり ; Y_1 は OH であって、 Y_2 は CF_3 であり ;

c i v) Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造 :

【0090】

【化91】

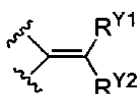


を有する基を形成し ;

c v) Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造 :

【0091】

【化92】



を有する基を形成し ;

ここで R^{Y1} および R^{Y2} は、独立して、水素または低級アルキルであり ;

c v i) Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造 :

【0092】

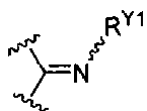
10

20

30

40

【化 9 3】

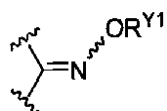


を有する基を形成し；

ここで、 R^{Y1} は水素または低級アルキルであり；c v i i) Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0 0 9 3】

【化 9 4】

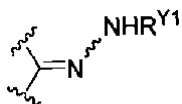


を有する基を形成し；

ここで、 R^{Y1} は水素または低級アルキルであり；c v i i i) Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0 0 9 4】

【化 9 5】



を有する基を形成し；

ここで、 R^{Y1} は水素または低級アルキルであり；c i x) X_1 は O であり；および Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0 0 9 5】

【化 9 6】



を有する基を形成し；

c x) X_1 は NH であり；および Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0 0 9 6】

【化 9 7】



を有する基を形成し；

c x i) X_1 は CH_2 であり；および Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0 0 9 7】

【化 9 8】



を有する基を形成し；

c x i i) X_1 は CH_2 であり；および Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素

10

20

30

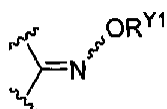
40

50

原子と一緒にあって、以下の構造：

【0098】

【化99】



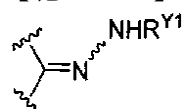
を有する基を形成し；

ここで、 R^{Y1} は水素または低級アルキルであり；

c x i i) X_1 は CH_2 であり；および Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0099】

【化100】



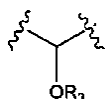
を有する基を形成し；

ここで、 R^{Y1} は水素または低級アルキルであり；

c x i v) 立体中心：

【0100】

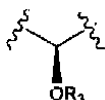
【化101】



が以下の立体化学：

【0101】

【化102】

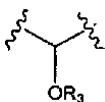


を有する本明細書中のクラスおよびサブクラスに記載された化合物；および／または

c x v) 立体中心：

【0102】

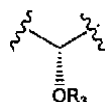
【化103】



が以下の立体化学：

【0103】

【化104】



を有する本明細書中のクラスおよびサブクラスに記載された化合物であり；

c x v i) Q は、水素であり、そして Y_1 および Y_2 は、独立して、水素、低級アルキルまたは低級アルコキシであり；

c x v i i) Q は、水素であり、そして Y_1 および Y_2 は、それぞれ水素であり；

c x v i i i) Q は、水素であり； Y_1 および Y_2 は、独立して、水素、低級アルキルまたは低級アルコキシであり；そして X_1 は、O であり；そして／または

c x i x) Q は、水素であり； Y_1 および Y_2 は、それぞれ水素であり；そして X_1 は、O である。

10

20

30

40

50

【0104】

前記およびここで記載されたクラスおよびサブクラスの各々については、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アルキル、ヘテロアルキルのような基のいずれかの1以上の存在は、独立して、置換であっても非置換であっても、直鎖であっても分岐鎖であっても、飽和であっても不飽和であってもよく；脂環式、複素環、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロ脂肪族、シクロヘテロ脂肪族のいずれかの1以上の存在は置換されていても置換されていなくてもよい。

【0105】

また、読者は、上記 i) ~ c x i x) に記載された変数（例えば、とりわけ、 $R_1 \sim R_6$ 、 $R_a \sim R_c$ 、 n 、 Q 、 X_1 、 Y_1 および Y_2 ）の全ての可能な組合せが、本発明の一部であると考えられることを認識する。かくして、本発明は、変数 $R_1 \sim R_6$ 、 $R_a \sim R_c$ 、 n 、 Q 、 X_1 、 Y_1 および Y_2 、ならびに他の変数／上記 i) ~ c x i x) に記載された $R_1 \sim R_6$ 、 $R_a \sim R_c$ 、 n 、 Q 、 X_1 、 Y_1 および Y_2 について、さらに定義された置換基（例えば、 X 、 Y 、 Z 、 R^Y 等）の全ての可能な順列を取ることによって生じた式 I のいずれかおよび全ての化合物、ならびにそのサブクラスを包含する。

10

【0106】

読者が認識するように、具体的な目的の化合物としては、とりわけ、前記サブクラスの1以上の属性を共有するものが挙げられる。それらのサブクラスのいくつかは、以下の化合物の分類によって説明される。

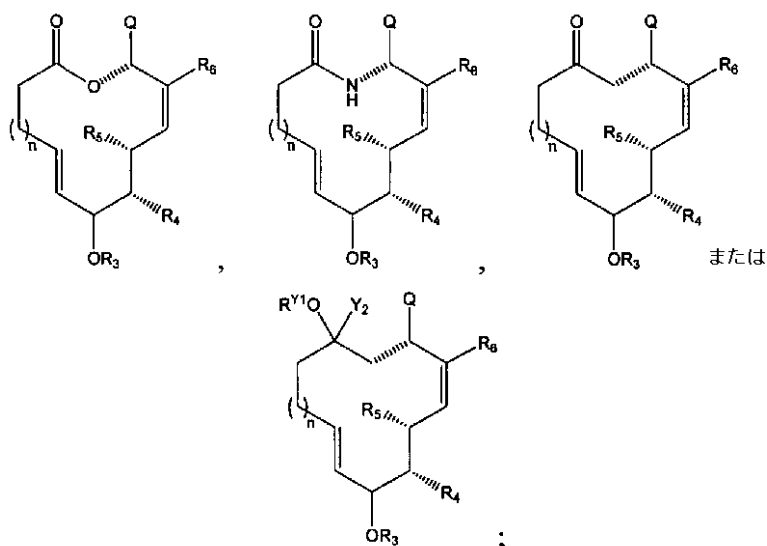
【0107】

I) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

20

【0108】

【化105】



30

ここで、 R_3 ないし R_6 、 n および Q は本明細書中のクラスおよびサブクラスに定義されたとおりであり； Y_2 および R^Y は、独立して、水素または低級アルキルである。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある他の実施形態において、 R_5 および R_6 は、独立して、低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 R_5 および R_6 は、各々、メチルである。ある実施形態において、 n は3である。ある実施形態において、 R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アシルオキシまたは $NR^{4A}R^{4B}$ であり、ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アシルまたは窒素保護基であり、あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

40

【0109】

50

【化 1 0 6】



を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 は F、OH、OAc、 NH_2 であり、あるいは R_4 は、それが結合する炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0 1 1 0】

【化 1 0 7】



を有する基を形成する。ある例示的实施形態において、Q は水素またはカルボニル含有基である。ある例示的实施形態において、Q は水素である。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F、Cl、Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は、水素、または F、Cl、Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素または CF_3 である。ある例示的实施形態において、 R^{Y1} はヒドロシルまたは低級アルコキシである。ある例示的实施形態において、 R^{Y1} はヒドロシルまたはメトキシである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は CF_3 であって、 R^{Y1} はメトキシである。

【0 1 1 1】

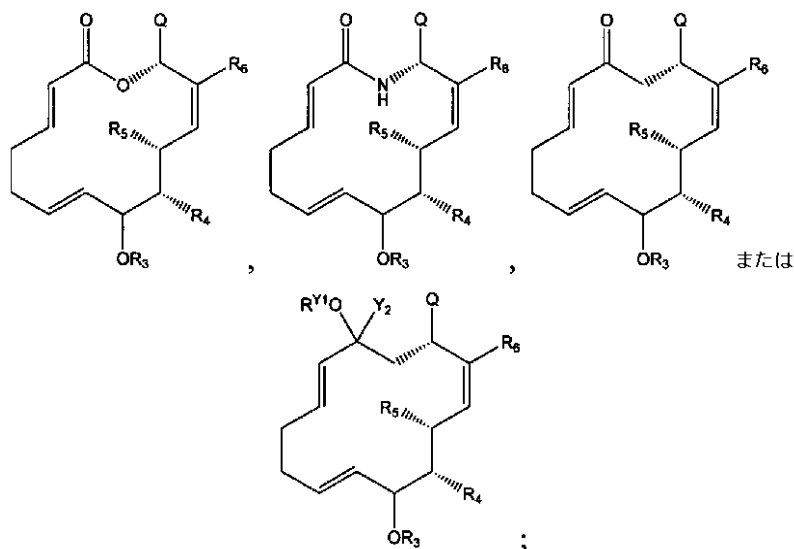
R^{Y1} は、水素または低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素またはメチルである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして R^{Y1} は、メチルである。

【0 1 1 2】

I I) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

【0 1 1 3】

【化 1 0 8】



ここで、 R_3 ないし R_6 および Q は本明細書中のクラスおよびサブクラスに定義されたとおりである；および Y_2 および R^{Y1} は、独立して、水素または低級アルキルである。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある他の実施形態において、 R_5 および R_6 は、独立して、低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 R_5 および R_6 は、各

々、メチルである。ある実施形態において、 R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アシルオキシまたは $NR^{4A}R^{4B}$ であり、ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アシルまたは窒素保護基であり、あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されたもしくは置換されていない複素環またはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合する炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0114】

【化109】



10

を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 は F、OH、OAc、 NH_2 であり、あるいは R_4 は、それが結合する炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0115】

【化110】



20

を有する基を形成する。ある例示的实施形態において、Q は水素またはカルボニル含有基である。ある例示的实施形態において、Q は水素である。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F、Cl、Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F、Cl、Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または CF_3 である。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素または低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素またはメチルである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして R^{Y1} は、メチルである。

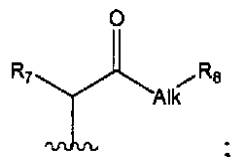
【0116】

30

ある他の実施形態において、前記クラス I) ~ II) の化合物については、Q は置換されたもしくは置換されていないカルボニル含有アルキルもしくはヘテロアルキル基である。ある例示的实施形態において、Q は C_{0-6} アルキリデンまたは C_{0-6} アルケニリデン基を介して炭素環、複素環、アリールまたはヘテロアリール基に連結したカルボニルを含む。ある実施形態において、Q は以下の構造：

【0117】

【化111】



40

を有し；

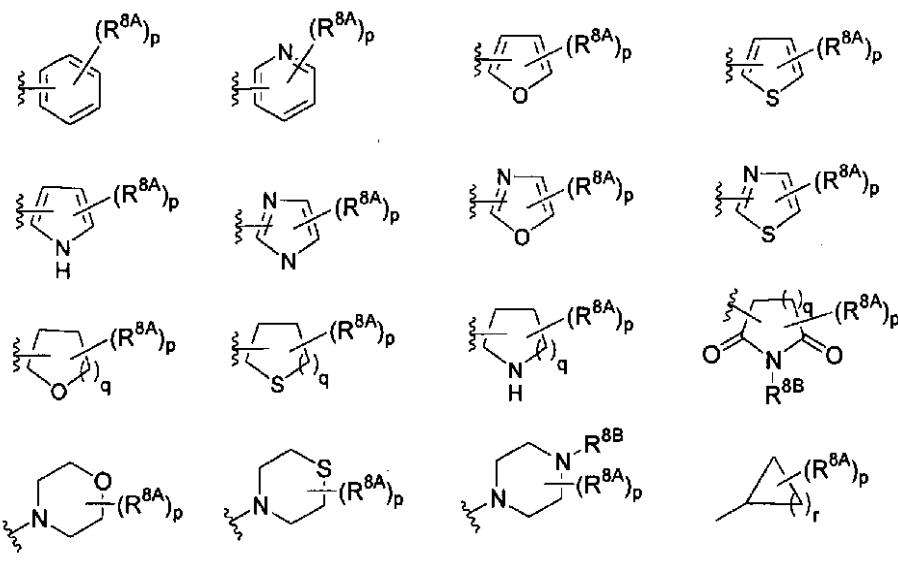
ここで、 R_7 は置換されたもしくは置換されていない、直鎖または分岐鎖、環式または非環式の低級アルキル基であり； R_8 は置換されたもしくは置換されていない炭素環、複素環、アリールもしくはヘテロアリール基であり；および Alk は置換されたもしくは置換されていない C_{0-6} アルキリデンまたは C_{0-6} アルケニルニリデン鎖であり、ここで、2 つまでの隣接しないメチレン単位は、独立して、必要に応じて、CO、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR^{Z1}$ 、 $OCONR^{Z1}$ 、 $NR^{Z1}NR^{Z2}$ 、 $NR^{Z1}NR^{Z2}CO$ 、 $NR^{Z1}CO$ 、 $NR^{Z1}CO_2$ 、 $NR^{Z1}CONR^{Z2}$ 、SO、 SO_2 、 $NR^{Z1}SO_2$ 、

50

$\text{SO}_2\text{NR}^{\text{Z}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{Z}1}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{Z}2}$ 、O、S、または $\text{NR}^{\text{Z}1}$ によって置換されていてもよく；ここで、 $\text{R}^{\text{Z}1}$ および $\text{R}^{\text{Z}2}$ は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり；および R_8 は置換されたもしくは置換されていないアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基である。ある実施形態において、 R_7 は低級アルキルである。ある他の実施形態において、Alkは C_3 アルキリデン基である。なお他の実施形態において、 R_8 は：

【0118】

【化112】



10

20

のうちの1つである。

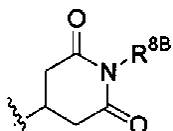
【0119】

ここで、 p は0～5の整数であり； q は1～2であり、 r は1～6の整数であり； R^{8A} の各存在は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、—(アルキル)アリールまたは(アルキル)ヘテロアリール、— OR^{8C} 、— SR^{8C} 、— $\text{N}(\text{R}^{8C})_2$ 、— $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{8C})_2$ 、— $(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8C})_2$ 、ハロゲン、— CN 、— NO_2 、— $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{8C}$ 、— $\text{N}(\text{R}^{8C})(\text{C}=\text{O})\text{R}^{8D}$ であり、ここで、 R^{8C} および R^{8D} の各存在は、独立して、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、—(アルキル)アリール、または—(アルキル)ヘテロアリールであり；および R^{8B} の各存在は、独立して、水素または低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 R_8 は以下の構造：

30

【0120】

【化113】

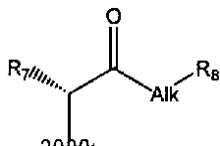


40

を有し、ここで、 R^{8B} は水素または低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 R^{8B} は水素である。ある例示的实施形態において、 Q は以下：

【0121】

【化114】



50

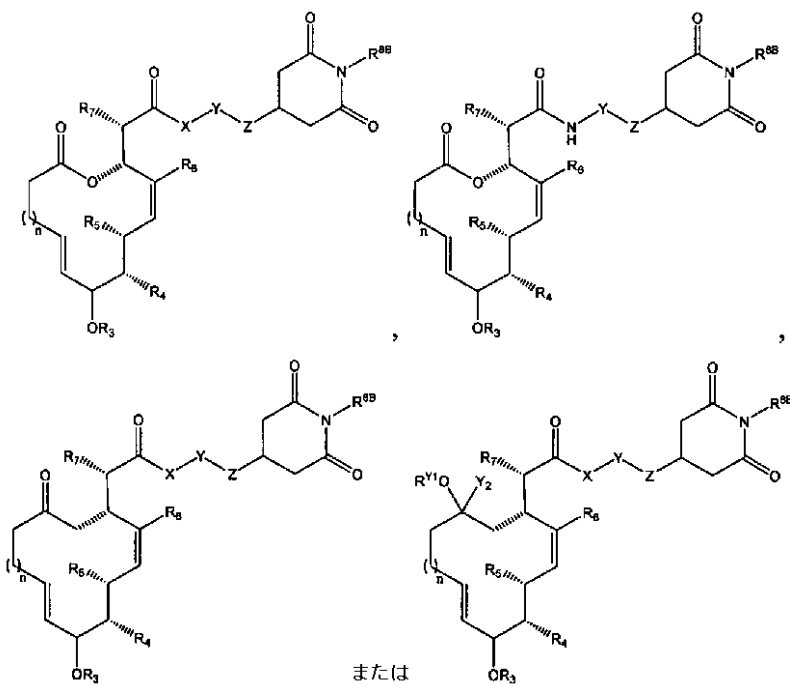
の立体化学を有する。

【0122】

I I I) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

【0123】

【化115】



10

20

ここで、 R_3 ないし R_6 および n は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義されたとおりであり； Y_2 および R^{Y1} は、独立して、水素または低級アルキルであり； R_7 は置換されたもしくは置換されていない、直鎖もしくは分岐鎖、環式もしくは非環式の低級アルキル基であり； R^{8B} は水素または低級アルキルであり；および X 、 Y および Z は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{Z1}-$ 、 $-CHOR^{Z1}-$ 、 $-CHNR^{Z1}R^{Z2}$ 、 $C=S$ 、 $C=N(R^{Y1})$ または $-CH(Hal)$ ；または置換されたもしくは置換されていない C_0-6 アルキリデンまたは C_0-6 アルケニリデン鎖であり、ここで、2つまでの隣接しないメチレン単位は、独立して、必要に応じて、 CO 、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR^{Z1}$ 、 $OCOR^{Z1}$ 、 $NR^{Z1}NR^{Z2}$ 、 $NR^{Z1}NR^{Z2}CO$ 、 $NR^{Z1}CO$ 、 $NR^{Z1}CO_2$ 、 $NR^{Z1}CONR^{Z2}$ 、 SO 、 SO_2 、 $NR^{Z1}SO_2$ 、 SO_2NR^{Z1} 、 $NR^{Z1}SO_2NR^{Z2}$ 、 O 、 S または NR^{Z1} によって置換されていてよく；ここで、 Hal は F 、 Cl 、 Br および I から選択されるハロゲンであり；および R^{Z1} および R^{Z2} の各存在は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり；あるいは R^{Z1} および R^{Z2} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環もしくはヘテロアリール基を形成する。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある他の実施形態において、 R_5 および R_6 は、独立して、低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 R_5 および R_6 は、各々、メチルである。ある実施形態において、 n は3である。ある実施形態において、 R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アシルオキシまたは $NR^{4A}R^{4B}$ であり、ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アシルまたは窒素保護基であり、あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

30

40

【0124】

【化 1 1 6】



を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 は F、OH、OAc、 NH_2 であり、あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0 1 2 5】

【化 1 1 7】



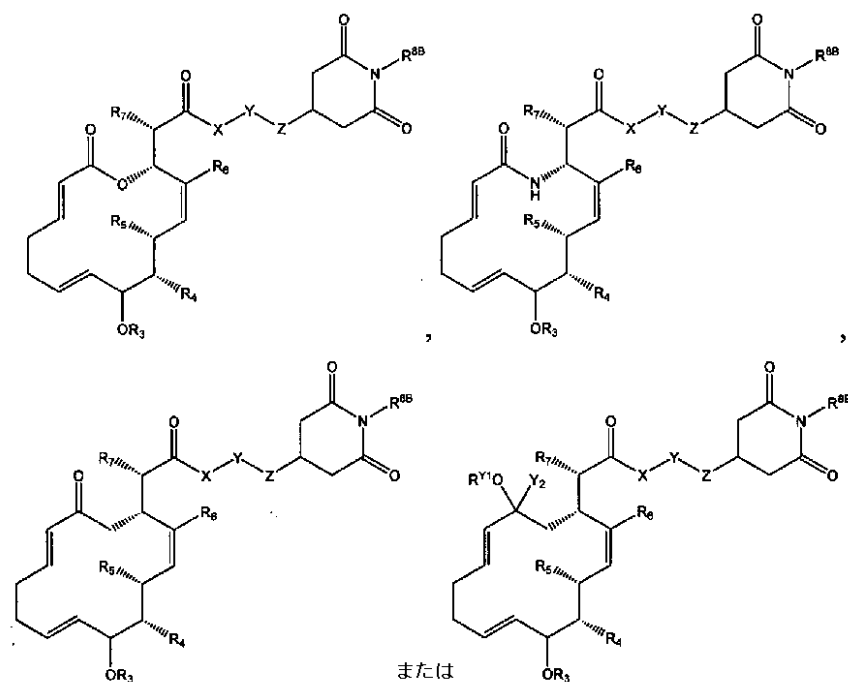
を有する基を形成する。ある他の実施形態において、 R_7 はメチルである。ある他の実施形態において、X および Z は、各々 CH_2 であって、Y は $-CHOH$ 、 $-CHNH_2$ または $-CHF$ である。ある他の実施形態において、 R^{8B} は水素、メチルまたはエチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F、Cl、Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は、F、Cl、Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素または CF_3 である。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素または低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素またはメチルである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして R^{Y1} は、メチルである。

【0 1 2 6】

I V) 下式の化合物 (およびその薬学的に受容可能な誘導体)

【0 1 2 7】

【化 1 1 8】



ここで、 R_3 ないし R_6 は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義したとおりである； Y_2 および R^{Y1} は、独立して、水素または低級アルキルであり； R_7 は置換されたもしくは置換されていない、直鎖もしくは分岐鎖、環式または非環式の低級アルキル基であり； R^{8B} は水素または低級アルキルであり；および C、Y、X は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{Z1}-$ 、 $-CHOR^{Z1}$ 、 $-CHNR^{Z1}R^Z$

²、C=S、C=N(R^{Y1})または-CH(Hal)；または置換されたもしくは置換されていないC₀₋₆アルキリデンまたはC₀₋₆アルキニリデン鎖であり、ここで、2つまでの隣接しないメチレン単位は、独立して、必要に応じて、CO、CO₂、COCO、CONR^{Z1}、OCONR^{Z1}、NR^{Z1}NR^{Z2}、NR^{Z1}NR^{Z2}CO、NR^{Z1}CO、NR^{Z1}CO₂、NR^{Z1}CONR^{Z2}、SO、SO₂、NR^{Z1}SO₂、SO₂NR^{Z1}、NR^{Z1}SO₂NR^{Z2}、O、SまたはNR^{Z1}によって置換されていてもよく；ここで、HalはF、Cl、BrおよびIから選択されるハロゲンであり；およびR^{Z1}およびR^{Z2}の各存在は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり；あるいはR^{Z1}およびR^{Z2}は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環もしくはヘテロアリール基を形成する。ある実施形態において、R₃は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、R₃はメチルである。ある他の実施形態において、R₅およびR₆は、独立して、低級アルキルである。ある例示的实施形態において、R₅およびR₆は、各々、メチルである。ある実施形態において、R₄はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アシルオキシまたはNR^{4A}R^{4B}であり、ここで、R^{4A}およびR^{4B}は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アシルまたは窒素保護基であり、あるいはR^{4A}およびR^{4B}は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；あるいはR₄は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0128】

【化119】



を有する基を形成する。ある実施形態において、R₄はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、R₄はフッ素である。ある他の実施形態において、R₄はF、OH、OAc、NH₂であり、あるいはR₄は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0129】

【化120】



を有する基を形成する。ある他の実施形態において、R₇はメチルである。ある他の実施形態において、XおよびYは、各々CH₂であって、Yは-CHOH、-CHNH₂または-CHFである。ある他の実施形態において、R^{8B}は水素、メチルまたはエチルである。ある例示的实施形態において、Y₂は水素、またはF、Cl、BrおよびIから選択される1以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、Y₂は、水素、またはF、Cl、BrおよびIから選択される1以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、Y₂は水素またはCF₃である。特定の例示的な実施形態において、R^{Y1}は、水素または低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、R^{Y1}は、水素またはメチルである。特定の例示的な実施形態において、Y₂は、CF₃であり、そしてR^{Y1}は、メチルである。

【0130】

ある実施形態において、前記クラスIII~IVの化合物については、-X-Y-Zは一緒にあって基-CH₂-Y-CH₂-を表し；ここで、Yは-CHOR^{Y1}、-CHNR^{Y1}R^{Y2}、C=O、C=S、C=N(R^{Y1})または-CH(Hal)であり；ここで、HalはF、Cl、BrおよびIから選択されるハロゲンであり；およびR^{Y1}およびR^{Y2}は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり、あるいはR^{Y1}およびR^{Y2}は、それらが結合している窒素原子と一

10

20

30

40

50

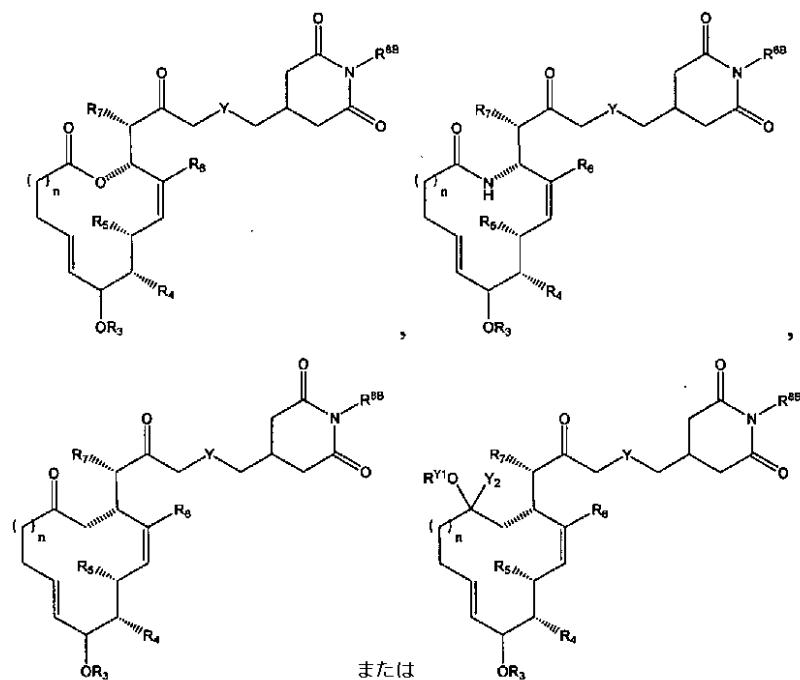
緒になって、複素環もしくはヘテロアリアル基を形成する。

【0131】

V) 下式の化合物 (およびその薬学的に受容可能な誘導体)

【0132】

【化121】



10

20

ここで、 R_3 ないし R_6 および n は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義したとおりであり； Y_2 および R^{Y1} は、独立して、水素または低級アルキルであり； R_7 は置換されたもしくは置換されていない、直鎖もしくは分岐鎖、環式または非環式の低級アルキル基であり； R^{8B} は水素または低級アルキルであり；および Y は $-CHOR^{Y1}$ 、 $-CHNR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=N(R^{Y1})$ または $-CH(Hal)$ であり；ここで、 Hal は F 、 Cl 、 Br および I から選択されるハロゲンであり；および R^{Y1} および R^{Y2} は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリアル、ヘテロアリアルまたはアシルであり；あるいは R^{Y1} および R^{Y2} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環またはヘテロアリアル基を形成する。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある他の実施形態において、 R_5 および R_6 は、独立して、低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 R_5 および R_6 は各々メチルである。ある実施形態において、 n は 3 である。ある実施形態において、 R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アシルオキシまたは $NR^{4A}R^{4B}$ であり、ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、低級アルキル、アリアル、アシルまたは窒素保護基であり、あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリアル基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

30

40

【0133】

【化122】



を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 は F 、 OH 、 OAc 、 NR_2 であり、あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

50

【0134】

【化123】



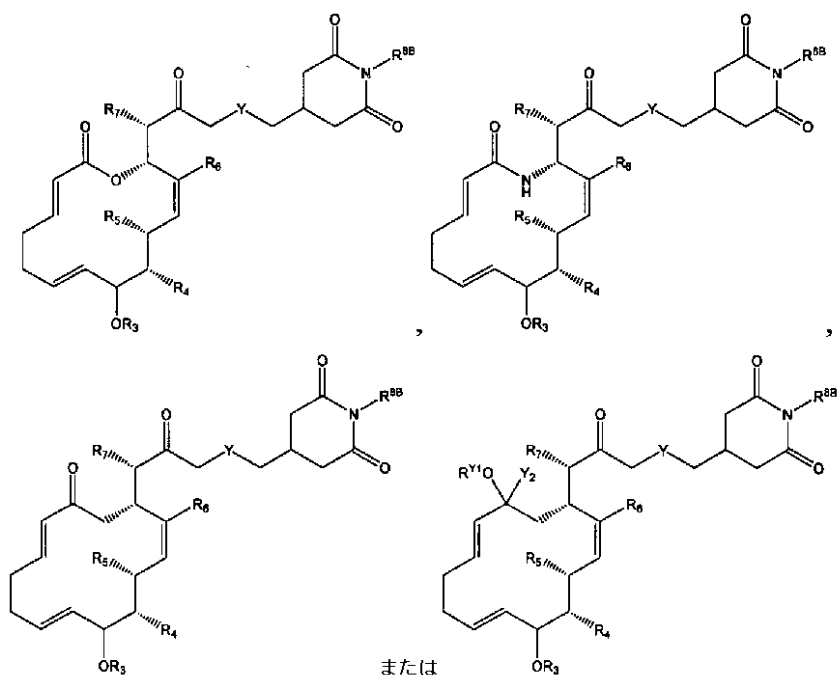
を有する基を形成する。ある他の実施形態において、 R_7 はメチルである。ある他の実施形態において、 Y は $-CHOH$ 、 $-CHNH_2$ または $-CHF$ である。ある他の実施形態において、 R^{8B} は水素、メチルまたはエチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F 、 Cl 、 Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F 、 Cl 、 Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素または CF_3 である。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素または低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素またはメチルである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして R^{Y1} は、メチルである。

【0135】

VI) 下式の化合物 (およびその薬学的に受容可能な誘導体)

【0136】

【化124】



または ;

ここで、 R_3 ないし R_6 は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義されたとおりであり； Y_2 および R^{Y1} は、独立して、水素または低級アルキルであり； R_7 は置換されたもしくは置換されていない、直鎖または分岐鎖、環式または非環式の低級アルキル基であり； R^{8B} は水素または低級アルキルであり；および Y は $-CHOR^{Y1}$ 、 $-CHN^{Y1}R^{Y1}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=N(R^{Y1})$ または $-CH(Hal)$ であり；ここで、 Hal は F 、 Cl 、 Br および I から選択されるハロゲンであり；および R^{Y1} および R^{Y2} は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり、あるいは R^{Y1} および R^{Y2} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環もしくはヘテロアリール基を形成する。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある他の実施形態において、 R_5 および R_6 は、独立して、低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 R_5 および R_6 は各々メチルである。ある実施形態において、 R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アシルオキシまたは $NR^{4A}R$

4^B であり、ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アシルまたは窒素保護基であり、あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0137】

【化125】



10

を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 はF、OH、OAc、 NH_2 であり、あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0138】

【化126】



を有する基を形成する。ある他の実施形態において、 R_7 はメチルである。ある他の実施形態において、Yは $-CHOH$ 、 $-NHNH_2$ または $-CHF$ である。ある他の実施形態において、 R^{8B} は水素、メチルまたはエチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、またはF、Cl、BrおよびIから選択される1以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、またはF、Cl、BrおよびIから選択される1以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または CF_3 である。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素または低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素またはメチルである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして R^{Y1} は、メチルである。

20

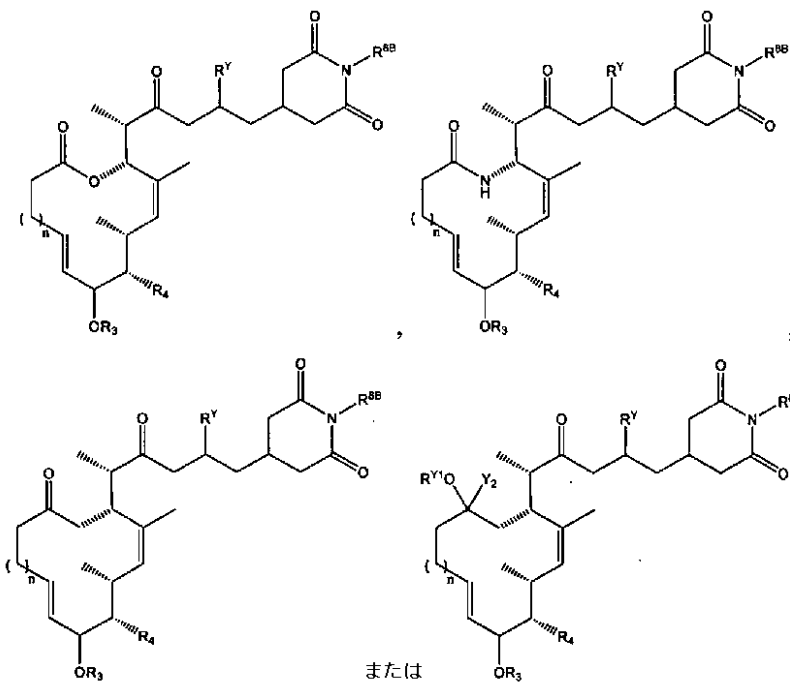
【0139】

VII) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

【0140】

30

【化 1 2 7】



ここで、 n 、 R_3 および R_4 は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義したとおりであり； Y_2 および R^{Y1} は、独立して、水素または低級アルキルであり； R^{8B} は水素または低級アルキルであり；および R^Y は水素、ハロゲン、 $-OR^{Y1}$ または $-NR^{Y1}$ NR^{Y2} であり；ここで、 R^{Y1} および R^{Y2} は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり、あるいは R^{Y1} および R^{Y2} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環もしくはヘテロアリール基を形成する。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある実施形態において、 n は3である。ある実施形態において、 R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アシルオキシまたは $NR^{4A}R^{4B}$ であり、ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して水素、低級アルキル、アリール、アシルまたは窒素保護基であり；あるいは R^{4A} および R^{4B} はそれらが結合している窒素原子と一緒に、置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0 1 4 1】

【化 1 2 8】



を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 は F 、 OH 、 OAc 、 NH_2 であり、あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0 1 4 2】

【化 1 2 9】



を有する基を形成する。ある他の実施形態において、 R^Y は OH 、 NH_2 またはハロゲン（例えば、 F ）である。ある他の実施形態において、 R^{8B} は水素、メチルまたはエチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F 、 Cl 、 Br および I から

10

20

30

40

50

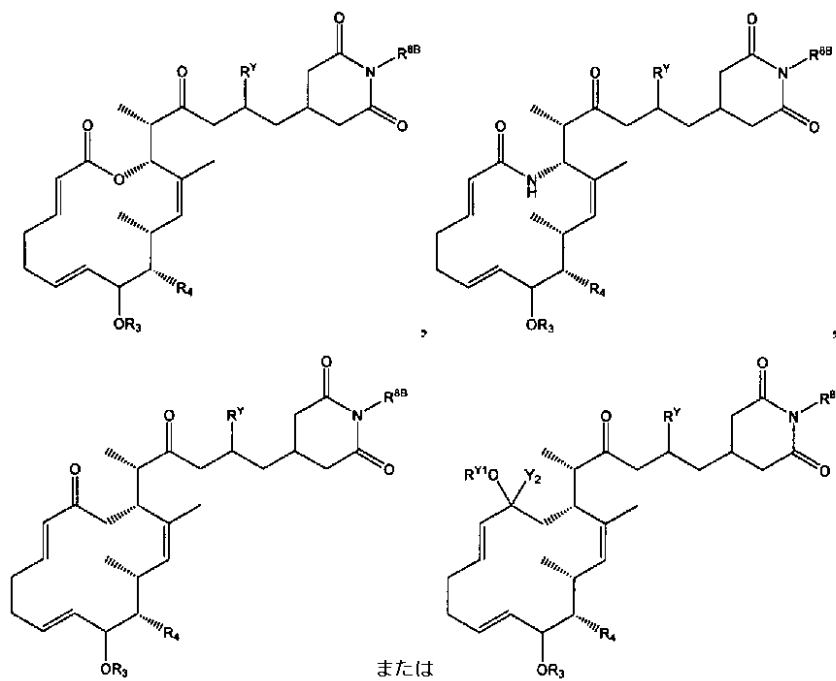
選択される 1 以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F、Cl、Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素または CF_3 である。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素または低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素またはメチルである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして R^{Y1} は、メチルである。

【0143】

VIII) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

【0144】

【化130】



ここで、 R_3 および R_4 は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義したとおりであり； Y_2 および R^{Y1} は、独立して、水素、または低級アルキルであり； R^{8B} は水素または低級アルキルであり；および R^Y は水素、ハロゲン、 $-OR^{Y1}$ または $-NR^{Y1}NR^{Y2}$ であり；ここで、 R^{Y1} および R^{Y2} は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアシルであり、あるいは R^{Y1} および R^{Y2} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環もしくはヘテロアリール基を形成する。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある実施形態において、 R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、またはアシルオキシまたは $NR^{4A}R^{4B}$ であり、ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アシルまたは窒素保護基であり、あるいは R^{4A} および R^{4B} はそれらが結合している窒素原子と一緒に、置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0145】

【化131】



を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 は F、OH、OAc、 NH_2 であり、あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0146】

【化132】



を有する基を形成する。ある他の実施形態において、 R^Y は、OH、 NH_2 またはハロゲン（例えば、F）である。ある他の実施形態において、 R^{8B} は水素、メチルまたはエチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、あるいはF、Cl、BrおよびIから選択される1以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、またはF、Cl、BrおよびIから選択される1以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または CF_3 である。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素または低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素またはメチルである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして R^{Y1} は、メチルである。

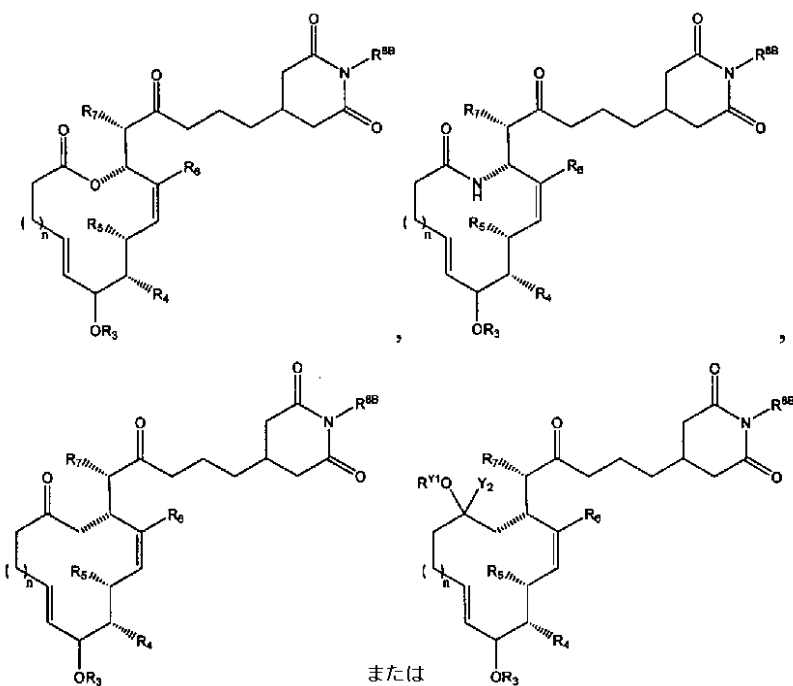
10

【0147】

IX) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

【0148】

【化133】



20

30

ここで、 R_3 ないし R_6 および n は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義されたとおりであり； Y_2 および R^{Y1} は、独立して、水素または低級アルキルであり； R_7 は置換されたもしくは置換されていない、直鎖もしくは分岐鎖、環式または非環式低級アルキル基であり；および R^{8B} は水素または低級アルキルである。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある他の実施形態において、 R_5 および R_6 は、独立して、低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 R_5 および R_6 は各々メチルである。ある実施形態において n は3である。ある実施形態において、 R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アシルオキシまたは $NR^{4A}R^{4B}$ であり、ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アシルまたは窒素保護基であり、あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

40

【0149】

50

【化 1 3 4】



を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 は F、OH、OAc、 NH_2 であり、あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0 1 5 0】

【化 1 3 5】



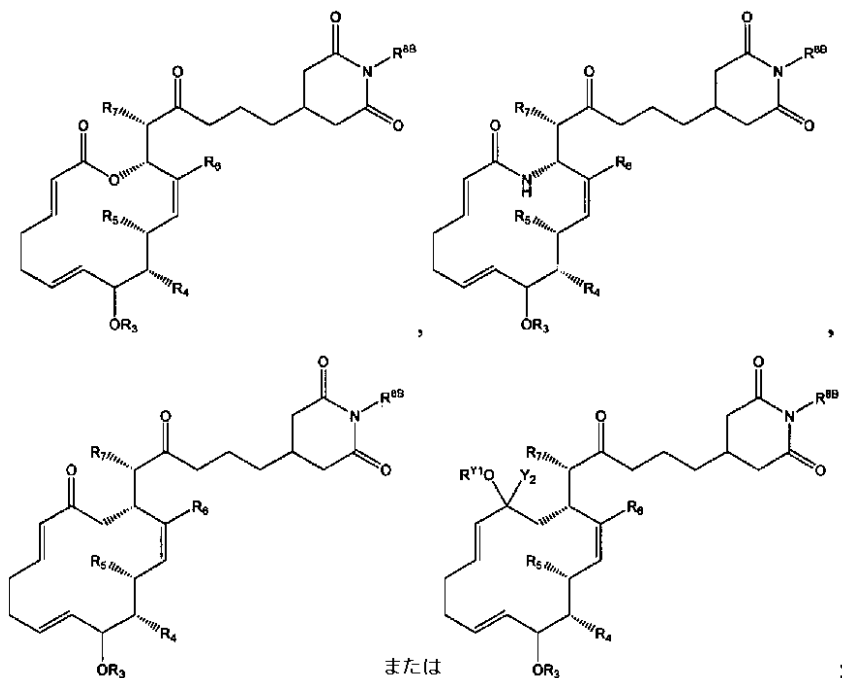
を有する基を形成する。ある他の実施形態において、 R_7 はメチルである。ある他の実施形態において、 R^{8B} は水素、メチルまたはエチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F、Cl、Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F、Cl、Br および I から選択される 1 以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素または CF_3 である。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素または低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素またはメチルである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして R^{Y1} は、メチルである。

【0 1 5 1】

X) 下式の化合物 (およびその薬学的に受容可能な誘導体)

【0 1 5 2】

【化 1 3 6】



ここで、 R_3 ないし R_6 は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義したとおりであり； Y_2 および R^{Y1} は、独立して、水素、または低級アルキルであり； R_7 は置換されたもしくは置換されていない、直鎖もしくは分岐鎖、環式もしくは非環式の低級アルキル基であり；および R^{8B} は水素または低級アルキルである。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある他の実施形態において、 R_5 および R_6 は、独立して、低級アルキルで

ある。ある例示的实施形態において、 R_5 および R_6 は各々メチルである。ある実施形態において R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アシルオキシまたは $NH^4 A$ $R^4 B$ であり、ここで、 $R^4 A$ および $R^4 B$ は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アシルまたは窒素保護基であり、あるいは $R^4 A$ および $R^4 B$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0153】

【化137】



10

を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 は F 、 OH 、 OAc 、 NH_2 であり、あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0154】

【化138】



20

を有する基を形成する。ある他の実施形態において、 R_7 はメチルである。ある他の実施形態において、 $R^8 B$ は水素、メチルまたはエチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素または F 、 Cl 、 Br および I から選択される1以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F 、 Cl 、 Br および I から選択される1以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素または CF_3 である。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素または低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素またはメチルである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして R^{Y1} は、メチルである。

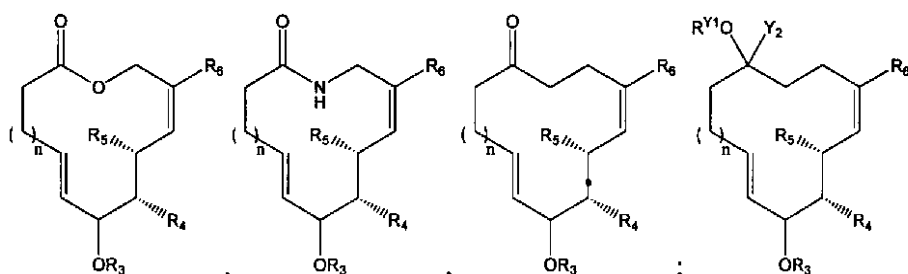
30

【0155】

XI) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

【0156】

【化139】



40

ここで、 R_3 ないし R_6 および n は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義されたとおりであり；および Y_2 および R^{Y1} は、独立して、水素または低級アルキルである。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある他の実施形態において、 R_5 および R_6 は、独立して、低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 R_5 および R_6 は各々メチルである。ある実施形態において、 n は3である。ある実施形態において、 R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アシルオキシまたは $NH^4 A$ $R^4 B$ であり、ここで、 $R^4 A$ および $R^4 B$ は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アシルまたは

50

窒素保護基であり、あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリアル基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0157】

【化140】



を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 はF、OH、OAc、 NH_2 であり、あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0158】

【化141】



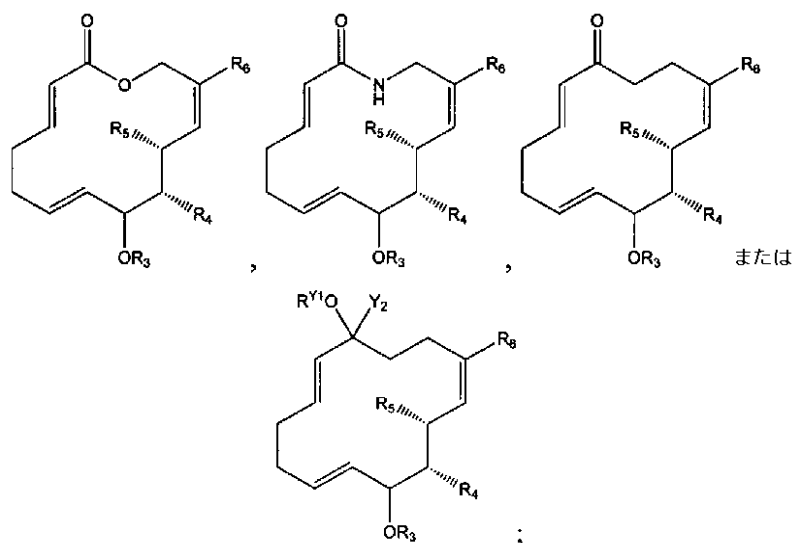
を有する基を形成する。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、またはF、Cl、BrおよびIから選択される1以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、またはF、Cl、BrおよびIから選択される1以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素または CF_3 である。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素または低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素またはメチルである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして R^{Y1} は、メチルである。

【0159】

XII) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

【0160】

【化142】



ここで、 R_3 ないし R_6 は本明細書中のクラスおよびサブクラスに定義したとおりであり；および Y_2 および R^{Y1} は、独立して、水素または低級アルキルである。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある他の実施形態において、 R_5 および R_6 は、独立して、低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 R_5 および R_6 は各々メチルである。ある実施形態において、 R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アシルオ

キシまたは $\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ であり、ここで、 R^{A} および R^{B} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アシルまたは窒素保護基であり、あるいは R^{A} および R^{B} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0161】

【化143】



10

を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 は F 、 OH 、 OAc 、 NH_2 であり、あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0162】

【化144】



を有する基を形成する。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F 、 Cl 、 Br および I から選択される1以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、または F 、 Cl 、 Br および I から選択される1以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素または CF_3 である。特定の例示的な実施形態において、 $\text{R}^{\text{Y}1}$ は、水素または低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 $\text{R}^{\text{Y}1}$ は、水素またはメチルである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして $\text{R}^{\text{Y}1}$ は、メチルである。

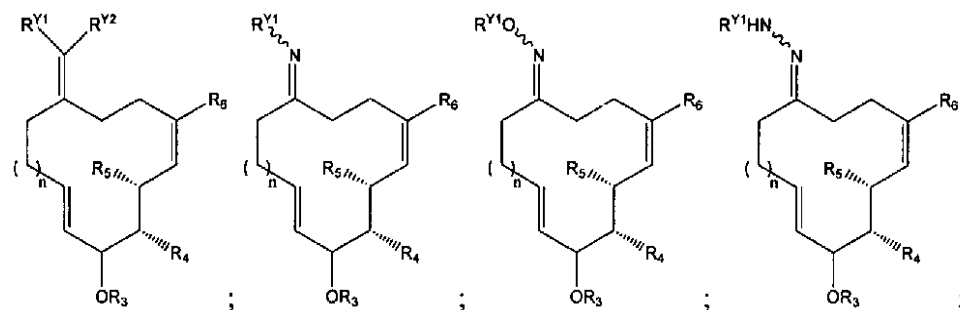
20

【0163】

XIII) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

【0164】

【化145】



30

40

ここで、 R_3 ないし R_6 および n は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義されたとおりである；および Y_2 および $\text{R}^{\text{Y}1}$ は、独立して、水素または低級アルキルである。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある他の実施形態において、 R_5 および R_6 は、独立して、低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 R_5 および R_6 は各々メチルである。ある実施形態において、 n は3である。ある実施形態において、 R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシアシルオキシまたは $\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ であり、ここで、 R^{A} および R^{B} は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アシルまたは窒素保護基であり、あるいは R^{A} および R^{B} は、それらが結合している窒素原子と一緒に置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリール基を形成し

50

；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0165】

【化146】



を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 はF、OH、OAc、 NH_2 であって、あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0166】

【化147】



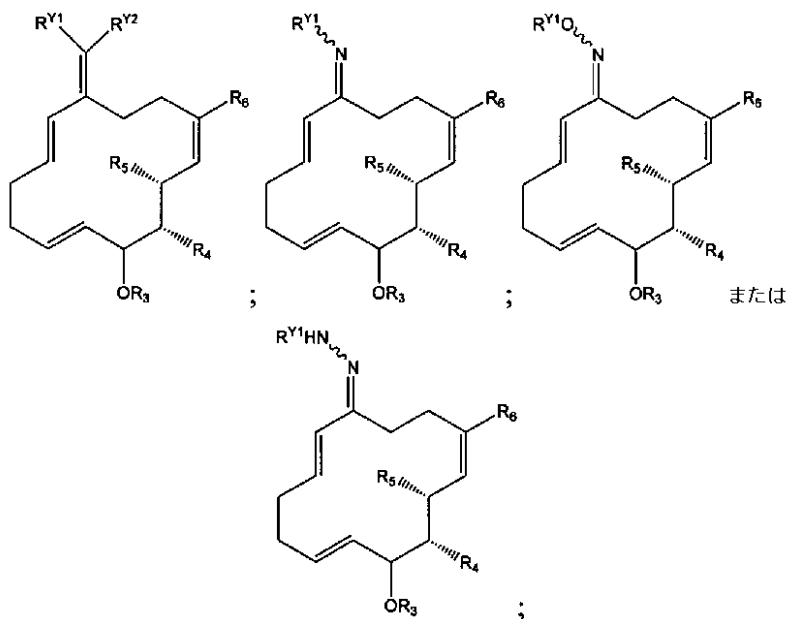
を有する基を形成する。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、あるいはF、Cl、BrおよびIから選択される1以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、またはF、Cl、BrおよびIから選択される1以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素または CF_3 である。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたは低級アルキルである。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素、ヒドロキシ、メトキシまたはメチルである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして R^{Y1} は、メチルまたはメトキシである。

【0167】

XIV) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

【0168】

【化148】



ここで、 R_3 ないし R_6 は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義されたとおりであり；および Y_2 および R^{Y1} は、独立して、水素または低級アルキルである。ある実施形態において、 R_3 は水素、低級アルキルまたは酸素保護基である。ある例示的实施形態において、 R_3 はメチルである。ある他の実施形態において、 R_5 および R_6 は、独立して、低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 R_5 および R_6 は各々メチルである。ある実施形態において、 R_4 はハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アシルオキシまたは $NR^{4A}R^{4B}$ であり、ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、

低級アルキル、アリール、アシルまたは窒素保護基であり、あるいは R^4A および R^4B は、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換されたもしくは置換されていない複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0169】

【化149】



を有する基を形成する。ある実施形態において、 R_4 はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるハロゲンである。ある例示的实施形態において、 R_4 はフッ素である。ある他の実施形態において、 R_4 はF、OH、OAc、 NH_2 であり、あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0170】

【化150】



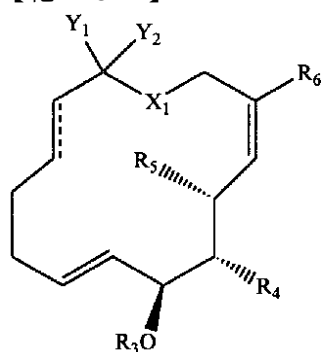
を有する基を形成する。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、またはF、Cl、BrおよびIから選択される1以上のハロゲン原子で置換された低級アルキルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素、またはF、Cl、BrおよびIから選択される1以上のハロゲン原子で置換されたメチルである。ある例示的实施形態において、 Y_2 は水素または CF_3 である。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素、ヒドロキシ、低級アルキルまたは低級アルコキシである。特定の例示的な実施形態において、 R^{Y1} は、水素、ヒドロキシ、メチルまたはメトキシである。特定の例示的な実施形態において、 Y_2 は、 CF_3 であり、そして R^{Y1} は、メチルまたはメトキシである。

【0171】

XV) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

【0172】

【化151】



ここで、 R_3 ないし R_6 は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義されたとおりであり； X_1 は、O、NHまたは CH_2 であり；および Y_1 および Y_2 は、独立して、OH、 $C(R^{Y1})_3$ であり、あるいは Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C=O$ であり；ここで、 R^{Y1} はハロである。ある実施形態において、 R_6 はHまたは低級アルキルである。ある他の実施形態において、 R_5 はHまたは低級アルキルである。なお他の実施形態において、 R_4 はOHである。他の実施形態において、 R_3 はアルキルである。ある例示的实施形態において、 X_1 は CH_2 、NHまたはOであり； Y_1 および Y_2 は、独立して、OH、 $C(R^{Y1})_3$ であり、あるいは Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C=O$ であり、ここで、 R^{Y1} はハロであり； R_6 はHまたは低級アルキルであり； R_5 はHまたは低級アルキルであり； R_4 はOHであり；および R_3 はアルキルである。

10

20

30

40

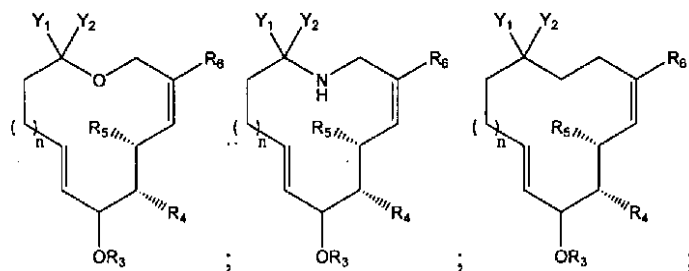
50

【0173】

XVI) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

【0174】

【化152】



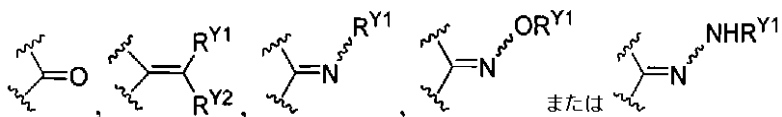
10

Y_1 および Y_2 は、独立して、水素、アルキル部分、ヘテロアルキル部分、シクロアルキル部分、ヘテロシクロアルキル部分、アリール部分もしくはヘテロアリール部分；または $-WR^{Y1}$ であり；ここで W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{Y2}-$ であり、 R^{Y1} および R^{Y2} の各出現は、独立して、水素、またはアルキル部分、ヘテロアルキル部分、シクロアルキル部分、ヘテロシクロアルキル部分、アリール部分もしくはヘテロアリール部分である；または Y_1 および Y_2 は、 Y_1 および Y_2 が結合される炭素原子と一緒に、構造：

【0175】

20

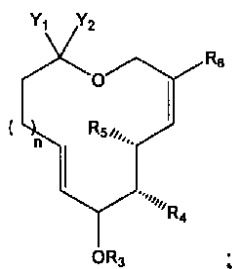
【化153】



を有する部分を形成する。特定の実施形態において、この化合物は、構造：

【0176】

【化154】



30

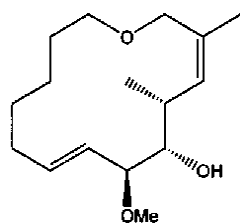
を有し；

n は、3であり；そして Y_1 および Y_2 は、独立して、水素、アルキル部分、ヘテロアルキル部分、シクロアルキル部分、ヘテロシクロアルキル部分、アリール部分またはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、 Y_1 および Y_2 は、それぞれ水素である。特定の実施形態において、この化合物は、構造：

40

【0177】

【化155】



を有する。

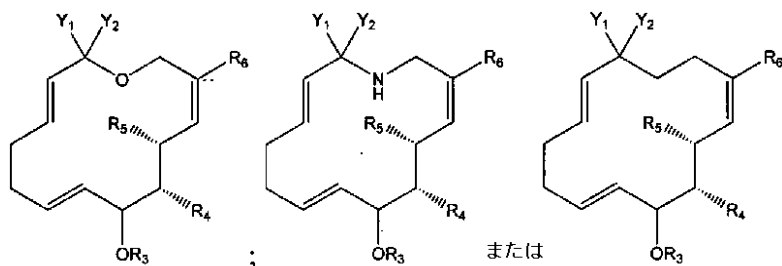
50

【0178】

XVII) 下式の化合物（およびその薬学的に受容可能な誘導体）

【0179】

【化156】

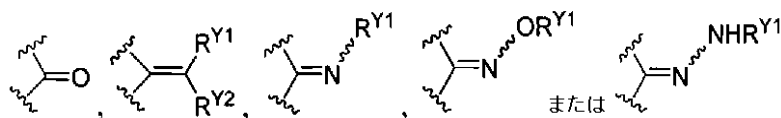


10

Y_1 および Y_2 は、独立して、水素、アルキル部分、ヘテロアルキル部分、シクロアルキル部分、ヘテロシクロアルキル部分、アリール部分もしくはヘテロアリール部分；または $-WR^{Y1}$ であるか；または Y_1 および Y_2 は、 Y_1 および Y_2 が結合される炭素原子と一緒に、構造：

【0180】

【化157】

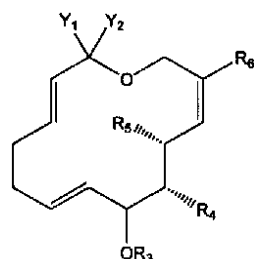


20

を有する部分を形成し； W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{Y2}-$ であり、 R^{Y1} および R^{Y2} の各出現は、独立して、水素、またはアルキル部分、ヘテロアルキル部分、シクロアルキル部分、ヘテロシクロアルキル部分、アリール部分もしくはヘテロアリール部分である。特定の実施形態において、この化合物は、構造：

【0181】

【化158】



30

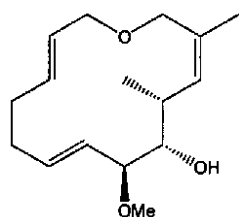
を有し；

Y_1 および Y_2 は、独立して、水素、アルキル部分、ヘテロアルキル部分、シクロアルキル部分、ヘテロシクロアルキル部分、アリール部分またはヘテロアリール部分である。特定の例示的な実施形態において、 Y_1 および Y_2 は、それぞれ水素である。特定の実施形態において、この化合物は、構造：

40

【0182】

【化159】



を有する。

【0183】

50

特定の実施形態において、分類X V Iおよび分類X V I Iの化合物については、R₅およびR₆は、それぞれメチルである。特定の実施形態において、R₃は、低級アルキルである。特定の実施形態において、R₃は、低級メチルである。特定の実施形態において、R₄は、OH、OAc、NH₂またはハロゲンであり、またはR₄は、R₄が結合される炭素原子と一緒にあって、構造：

【0184】

【化160】



を有する部分を形成する。

【0185】

特定の実施形態において、分類I、分類I I I、分類V、分類V I I、分類I X、分類X I、分類X I I Iおよび分類X V Iの化合物については、nは、3である。

【0186】

上述のようなサブグループI～X Vの各々、種々の他のサブクラスは、特に興味深く、上述のi)～cxci)に記載されたクラス、ならびに上述および本明細書中の実施例に記載された化合物のクラス、サブクラスおよび種のものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0187】

上述の化合物のいくつかは、1以上の不斉中心を有することができ、それにより種々の異性体形態（例えば、立体異性体および／またはジアステレオマー）で存在し得る。従って、本発明の化合物およびその薬学的組成物は個々のエナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であってもよいし、立体異性体の混合物の形態であってもよい。ある実施形態において、本発明の化合物は、エナンチオマー的に純粋な化合物である。ある他の実施形態において、立体異性体またはジアステレオマーの混合物が提供される。

【0188】

さらに、本明細書中に記載されたある化合物は、特に断りのない限り、ZまたはE異性体いずれかとして存在することができる1以上の二重結合を有し得る。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、あるいは、種々の異性体の混合物（例えば、立体異性体のラセミ混合物）として当該化合物を含む。前記化合物それ自体に加え、本発明は、これらの化合物の薬学的に受容可能な誘導体、ならびに本発明の1以上の化合物および1以上の薬学的に受容可能な賦形剤または添加剤を含む組成物もまた、包含する。

【0189】

本発明の化合物は、種々の条件下での式(I)の化合物の結晶化によって調製することができ、本発明の一部を形成する一般式(I)の化合物の多形の1つまたは組合せとして存在することができる。例えば、異なる多形は、再結晶用の異なる溶媒、または溶媒の異なる混合物を用い；異なる温度で結晶化を行うことによって；または結晶化の間の非常に速い～非常に遅い冷却の種々の冷却の形態を用いることによって同定および／または調製され得る。また、多形は、化合物を加熱または融解させ、続いて、徐々にかまたはすばやく冷却することによって得ることもできる。多形の存在は、固体プローブNMR分光測定、IR分光測定、示差走査熱分析、粉末X線回折および／または他の技術によって測定することができる。従って、本発明は、本発明の化合物、それらの誘導体、それらの互変異性体形態、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に受容可能な塩、それらの薬学的に受容可能な溶媒和、およびそれらを含む薬学的に受容可能な組成物を包含する。

【0190】

上述のように、本発明は、ある範囲の生物学的特性を持つ新規な化合物を提供する。本発明の好ましい化合物は、癌および脈管形成関連障害の治療に関係する生物学的活性を有

10

20

30

40

50

する。

【0191】

本発明の化合物は、上に詳細に記載した化合物及び本明細書に記載した化合物を含み、本明細書中の他の箇所に開示した種々のクラス、下位概念および種によって部分的に示される。

【0192】

加えて、本発明は、本発明の化合物の薬学的に受容可能な誘導体、およびこれらの化合物、その薬学的組成物、または1以上のさらなる治療剤と組み合わせたこれらのいずれかを用いて被験体を治療する方法を提供する。本発明の特定の化合物については、以下により詳細に記載する。本発明の目的では、化学元素は、元素の周期表、C A S バージョン、*Handbook of Chemistry and Physics*, 75版、インサイドカバーに従って確認され、具体的な官能基は、一般にそこに記載されているように定義される。加えて、有機化学の一般的原理、ならびに具体的官能部位および反応性は、本明細書に全内容が参考として援用される、「*Organic Chemistry*», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999に記載されている。さらに、本明細書中に記載された合成方法は種々の保護基を利用することは当業者によって認識される。本明細書中に記載された化合物は、任意の数の置換基または官能基で置換することができることが認識される。一般に、用語「置換された」は、用語「必要に応じて」が先行するか否か、および置換基が本発明の式に含まれるか否かに関わらず、特定の置換基の基を有する所定の構造における水素基の置換をいう。任意の所定の構造中の1を超える位置が特定の基から選択される1を超える置換基で置換できる場合、この置換基は、各位置において同一であってもよいし異なってもよい。本明細書中で用いられる場合、用語「置換された」は、有機化学の全ての許容される置換基を含むと考えられる。広範な局面において、許容される置換基は、非環式および環式、分岐および非分岐の、有機化合物の複素環、芳香族および非芳香族置換基を含む。本発明の目的では、窒素のようなヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満足する本明細書中に記載された有機

化合物の水素置換基および／またはいずれかの許される置換基を有することができる。さらに本発明は、有機化合物の許容される置換基によって限定されることは決して意図されない。本発明で考えられる置換基および変数の組合せは、好ましくは、例えば、限定されるものではないが、癌を含む増殖性障害の治療で有用な安定な化合物の形成をもたらすものである。本明細書中で用いる場合、用語「安定な」は、好ましくは、製造するのに十分な安定性を保有し、検出するのに十分な時間、好ましくは、本明細書中で詳細に記載する目的で有用な十分な時間の間、化合物の一体性の維持する化合物をいう。

【0193】

また、特定の発明の化合物は、治療用の遊離形態で、あるいは適当である場合はその薬学的に受容可能な誘導体として存在し得ることも、認識される。本発明に従い、薬学的に受容可能な誘導体は、限定されるものではないが、それを必要とする患者への投与の際に、本明細書中に記載された化合物、またはその代謝産物または残存物を直接的にまたは間接的に供することができる本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩、エステル、そのようなエステルの塩、またはプロドラッグ、または他の付加物または誘導体を含む。

【0194】

本明細書中で用いる場合、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応を伴わずにヒトおよび下等動物の組織に接触させて用いるのに適し、合理的な利点／危険比に釣合った塩をいう。化合物のアミン、カルボン酸および他のタイプの薬学的に受容可能な塩は、当該分野で周知である。例えば、S. M. Berge, et al. は、本明細書に参考として援用される、*J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977) で詳細に薬学的に受容可能な塩に記載している。その塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製の間に、インサイチュで、あるいは一般的に後記するように、遊離塩基もしくは遊離酸機能

を適当な試薬と反応させることによって、別々に調製することができる。例えば、遊離塩基官能基は、適当な酸と反応させることができる。さらに、本発明の化合物が酸性基を有する場合、その適当な薬学的に受容可能な塩としては、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩もしくはカリウム塩）；およびアルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩）のような金属塩が挙げられ得る。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸のような無機酸とで、あるいは酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸のような有機酸とで形成された、あるいはイオン交換のような当該分野で用いられる他の方法を用いることによって形成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、

10 アジペート、アルギネート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ビスルフェート、ボレート、ブチレート、カンフォレート、カンフォールスルホネート、シトレート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルスルフェート、エタンスルホネート、フォルメート、フマレート、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、グルコネート、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヒドロイオダイド、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ラクチジオネート、ラクテート、ラウレート、ラウリルスルフェート、マラート、マレエート、マロネート、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、オレエート、オキサレート、パルミテート、パモエート、ペクチネート、ペルスルフェート、3-

20 フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、ステアレート、スクシネート、スルフェート、タルトレート、チオシアネート、p-トルエンスルホネート、ウンデカノエート、バレエート塩等が挙げられる。アルカリまたは代表的なアルカリ土類金属としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。さらなる薬学的に受容可能な塩としては、適切な場合は、ハライド、ヒドロキサイト、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネートおよびアリールスルホネートのような対イオンを用いて形成された非毒性アンモニウム、第四級アンモニウムおよびアニオンカチオンが挙げられる。

【0195】

加えて、本明細書中で用いる場合、用語「薬学的に受容可能なエステル」とは、インビボで加水分解するエステルをいい、ヒト身体中で容易に分解して、親化合物またはその塩を放出するものが挙げられる。適当なエステル基としては、例えば、薬学的に受容可能な

30 脂肪族カルボン酸、特に、アルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸に由来するものが挙げられ、ここで、各アルキルまたはアルケニル基は、有利には、6を超える炭素原子は有しない。特別なエステルの例としては、フォルメート、アセテート、プロピオネート、ブチレート、アクリレートおよびエチレートが挙げられる。

【0196】

さらに、本明細書中で用いる用語「薬学的に受容可能なプロドラッグ」とは、本明細書中では、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー応答等を持つヒトおよび下等動物の子孫と接触させて用いるのに適し、合理的な利益／危険性の比率と釣り合い、それらの意図した使用で効果的な本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに可能であれば、本発明の化合物の双性イオン形態をいう。用語「プロドラッグ」とは、インビボで

40 迅速に変換されて、例えば、血液中での加水分解によって前記式の親化合物を生じる化合物をいう。詳細な議論は、共に、本明細書に参考として援用される、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium SeriesおよびEdward B. Roche編、Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において提供される。

【0197】

2) 合成方法

10

20

30

40

50

別の局面において、本発明は、上述および本明細書中のクラスおよびサブクラスにおける式 (I) を有するマクロ環の製法を提供する。本発明の化合物に対する例示的な合成アプローチの概観は、スキーム 1～15 および本明細書中の例示的に詳細に記載されるように、以下に提供される。本明細書中に記載された方法は、本明細書中に開示された化合物の各々およびその等価物に適用することができることが、認識される。加えて、試薬および出発物質は、当業者に周知である。以下のスキームは、ある例示的な化合物を記載するが、別の出発物質の使用により、本発明の他のアナログを生じることが認識される。例えば、X が O である化合物が以下に記載されるが；、別の出発物質および／または中間体を利用して X が Me、N-アルキル、S、CH₂ 等である化合物を生じさせることが認識される。

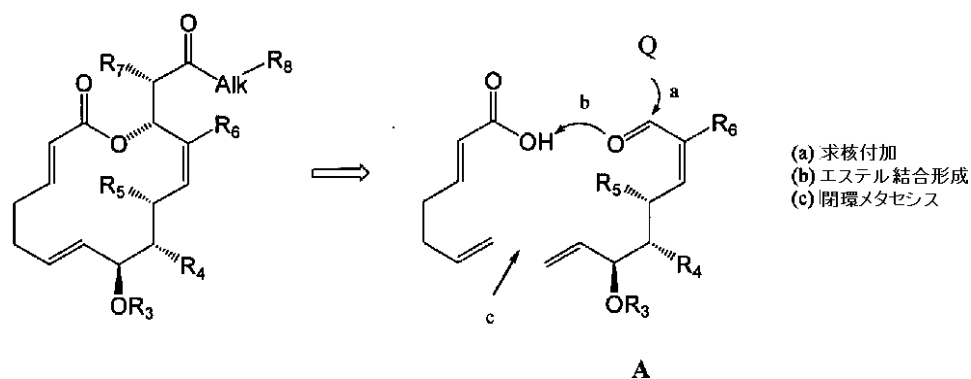
10

【0198】

特定の実施形態において、本明細書中で提供される化合物、例えば、n が 3 であり、X が O であって、R₁ および R₂ は各々水素である化合物は、以下のスキーム 1A に示すように 3 つのセグメントの組み立てから調整される。

【0199】

【化161】



20

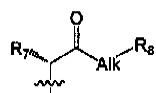
スキーム1A

ある他の実施形態において、本明細書中で提供される化合物、例えば、n が 3 であり、X が O であり、R₁ および R₂ が各々水素であって、Q が以下の構造：

30

【0200】

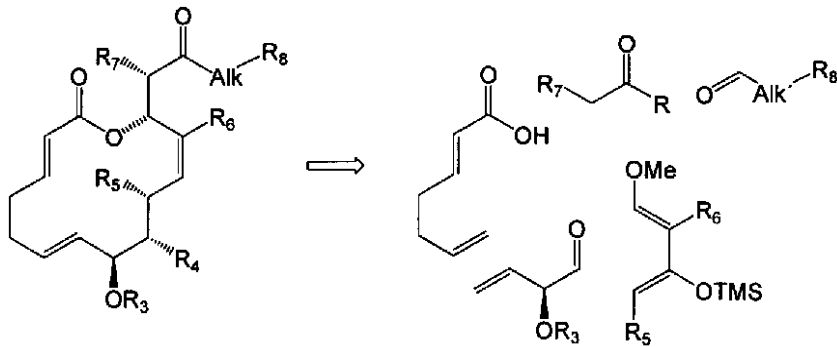
【化161-A】



を有する基である化合物は、以下のスキーム 1B に示すように 5 つのセグメントの組み立てから調製される。

【0201】

【化 1 6 2】



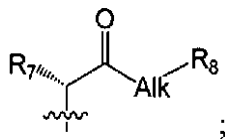
スキーム 1B

10

ある実施形態において、Qが以下の構造：

【0 2 0 2】

【化 1 6 3】

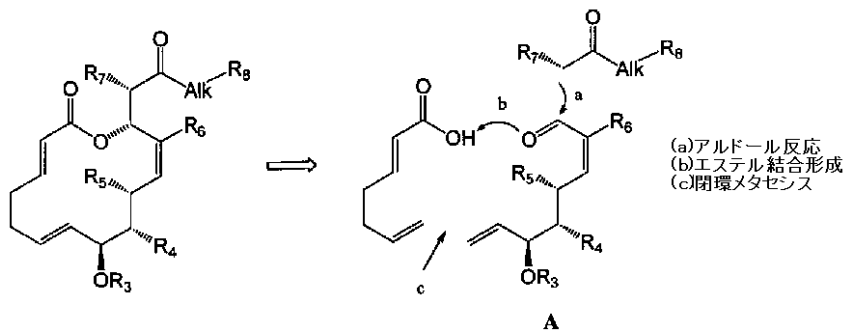


を有するカルボニル含有基である本発明の化合物は、以下のスキーム 2 に示すように 3 つのセグメントの組み立てから調製される。

20

【0 2 0 3】

【化 1 6 4】



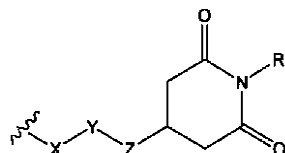
スキーム 2

30

ある実施形態において $-Alk-R_8$ が以下の構造：

【0 2 0 4】

【化 1 6 5】

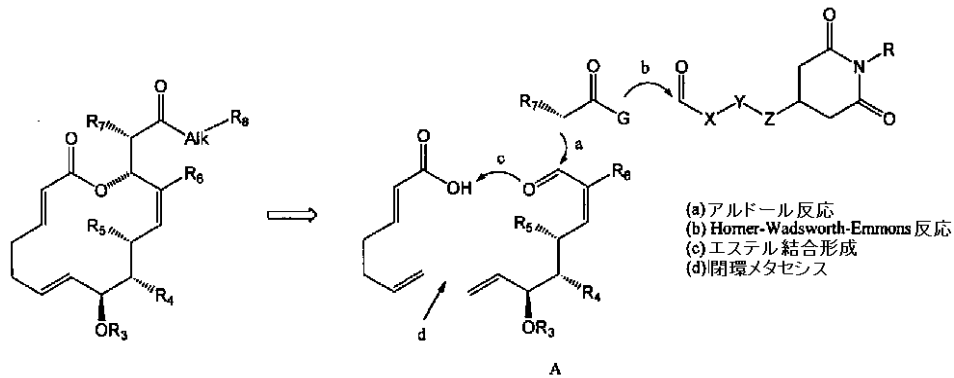


40

(式中、X、Y、ZおよびRが本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義されたものである)を有するグルタリイミド含有する側鎖を表す化合物は以下のスキーム 3 に示すように 3 つのセグメントの組み立てから調製される。

【0 2 0 5】

【化 1 6 6】



スキーム 3

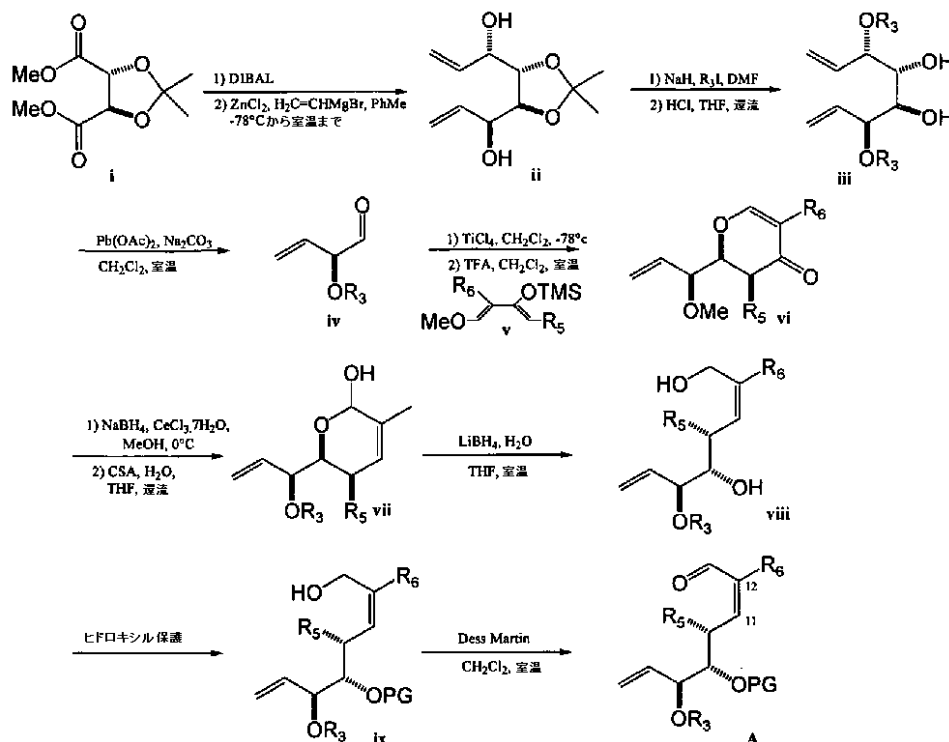
ここで、G はホルネル・ワッド・ワース・エモンズ型カップリングを行うのに適した基を表す。

【0206】

特定の実施形態において、フラグメント A の調製は以下のスキーム 4 に示されたように達成することができる。

【0207】

【化 1 6 7】



スキーム 4

例えば、商業的に入手可能な 2, 3-*O*-イソプロピリデン-*T*-酒石酸ジメチル **i** の還元、続いてのイン・サイチュで生じたジアルデヒドへのジアステレオ選択的ジビニル亜鉛の付加により、所望のビニルカルビノール **ii** が生じる (Jorgensen et al., J. Org. Chem., 2001, 66, 4630 参照)。2つのヒドロキシル基のアルキル化 (またはアリール化) およびアセトニド保護基の除去により、ジオール **iii** が生じる。**iii** のグリコール開裂により、 α -アルコキシ- β -ビニルアルデヒド **iv** が生じる。 TiCl_4 の存在下での相乗的に活性化されたジエン **v** とのルイス酸触媒ジエンアルデヒド縮合 (LACDAC) 系列に **iv** を付して、 α -キレート化制御されたジヒドロプロン **vi** を得る (相乗的に活性化されたジエンとの α -アルコキシアル

10

20

30

40

50

デヒドのキレート化の制御縮合については、Danishefsky et al., J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 1256 参照)。シクロ縮合は、マクロライドの3つの連続した立体中心の構築を可能とし、トリ置換(Z)-アルケンC11-C12を確立するための段階を設定する。エノンviのルーチェ(Luche)還元により対応するアリル性アルコールが得られ、これを水性フェリエ(Ferrier)転位を受けさせて、アルコールviiを得ることができる(ルーチェ還元に関する文献については、Luche et al., J. Am. Chem. Soc., 1979, 101; フェリエ転位に関する文献については、Ferrier, J. Chem. Soc., 1964, 5443 参照)。ラクトールviiの還元的開環、第二級ヒドロキシル基の保護、および第一級アルコール酸化により、C7-C13コアフラグメントAが得られる。

10

【0208】

当業者であれば、保護されたヒドロキシル(OPG)を、限定されるものではないが、OH、NH₂ および F を含めた種々の官能基に変換することができ、かくして、とりわけ、R₄ が OH、OAc、NH₂、F であるか、あるいは R₄ が、以下の構造：

【0209】

【化168】



20

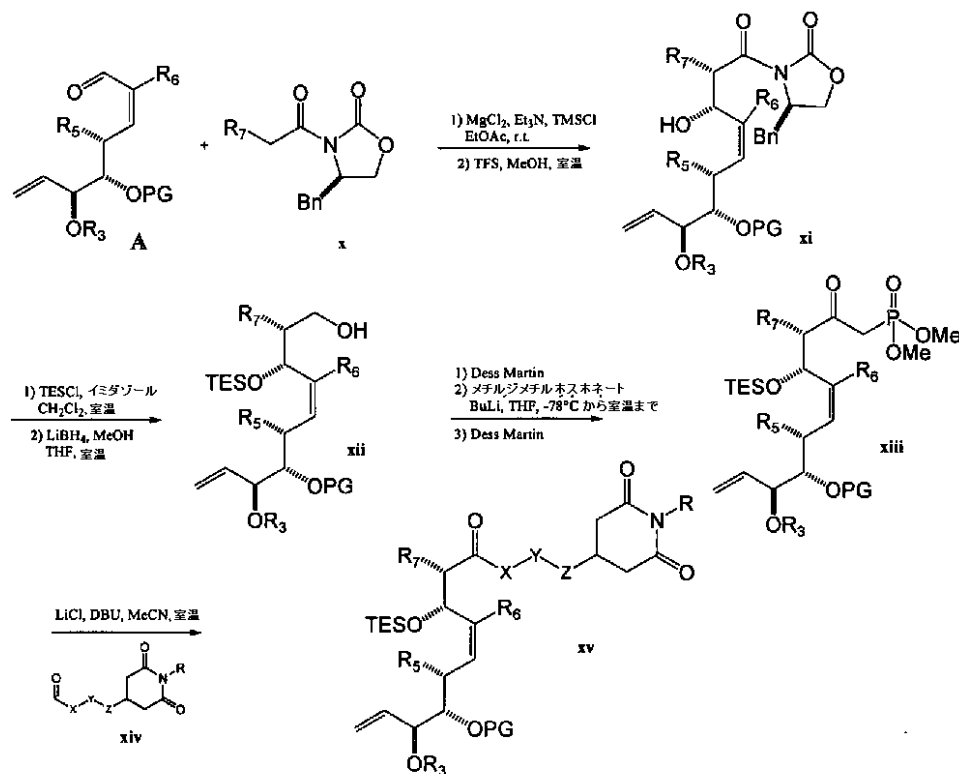
を有する基を形成する化合物に対する接近を可能とするのを認識する。

【0210】

特定の実施形態において、フラグメントAとグルタルイミド基とのカップリングは、以下のスキーム5に例示されるように達成することができる。

【0211】

【化169】



30

40

スキーム 5

例えば、MgCl₂ および TMSCl の存在下での x のフラグメント A への付加によりアルコール xi が生じる(抗-選択性アルドールカップリングのための適当なプロトコル

50

を報告する文献については、Evans et al., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 392 参照)。得られた第二級ヒドロキシル基の保護、およびキラル修飾基の還元的切断により、アルコール x i i が得られる。化合物 x i i とグルタルイミド側鎖とのカップリングは、例えば、ホルネルーワッズワースーエモンズ反応を介して行うことができる。例えば、ホルネルーワッズワースーエモンズ反応のマサムネーラウシュ (Masamune-Roush) 変形を用いることができる (Blanchette et al., Tet. Lett., 1984, 25, 2183 参照)。かくして、酸化／求核付加／酸化系列を介する v i i の変換により、β-ケトホスホネート x i i i を得る。グルタルイミドアルデヒド x i v の存在下での L i C l および D B U でのホスホネートの処理の結果、所望のエノン x v が有効に形成される。

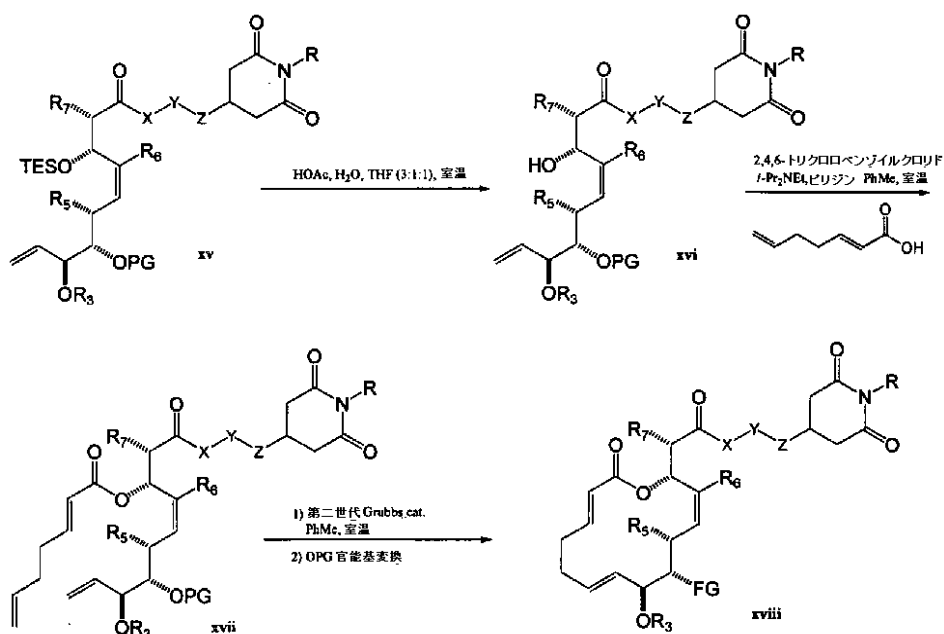
10

【0212】

特定の実施形態において、マクロライド環の形成は以下のスキーム 6 に示したように行われる。

【0213】

【化170】



20

30

スキーム 6

例えば、エノン x v の T E S 保護基の除去によりセコアルコール x v i が得られる。ジエン酸での x v i のアシル化を行うための種々の方法を利用することができる。例えば、修飾された Yamaguchi 手法を用いて、メタセシス前駆体 x v i i を得ることができる (Inanaga et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1979, 52, 1989; および Song et al., Org. Lett., 2002, 4, 647 参照)。x v i i の所望の (E) - 異性体への閉環メタセシスを行うための種々の方法を利用することができる。例えば、第二世代グルブス (Grubbs) 触媒を用いる閉環メタセシス条件にテトラ塩 x v i i を付すことにより、高い収率で所望のマクロ環 (E) 異性体 x v i i i を得る (Scholl et al., Org. Lett., 1999, 1, 953 参照)。

40

【0214】

保護されたヒドロキシル基 (OPG) を種々の官能基に変換する方法は、当該分野で公知である。関連分野における当業者は、保護されたヒドロキシル基 (OPG) の所望の官能性 F G への変換を行うための試薬および反応条件をどのようにして選択するかを知っている。ある実施形態において、F G は O H、N H₂ またはハロゲン (例えば、F) を表す。

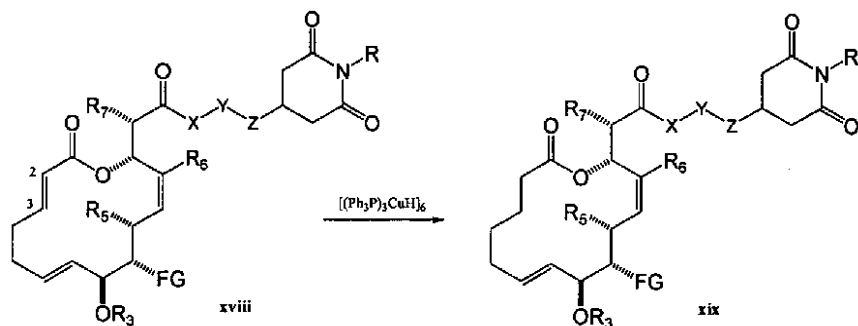
【0215】

50

特定の他の実施形態において、化合物 x i i i に（すなわち、C 2－C 3 における）存在する共役エステル基を対応する飽和エステル x i x に還元することができる。関連分野における当業者であれば、この変換を行うための試薬および反応条件をどのようにして選択するかを知っている。例えば、以下のスキーム 7 に記載されているように、シュトルカー（Stryker）水素化銅を用いることができる（Mahoney et al., J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 291 参照）。

【0216】

【化171】

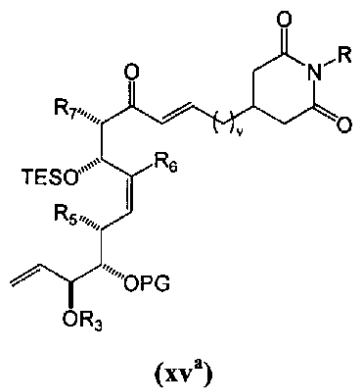


スキーム 7

ある実施形態において、前記スキーム 5 ないし 7 において、－X－Y－Z－は v が 1～4 の整数である－CH＝CH－(CH₂)_v－を表す。かくして、スキーム 5 に示される化合物 xv は以下の構造 (xv^a) を有することができる。

【0217】

【化172】

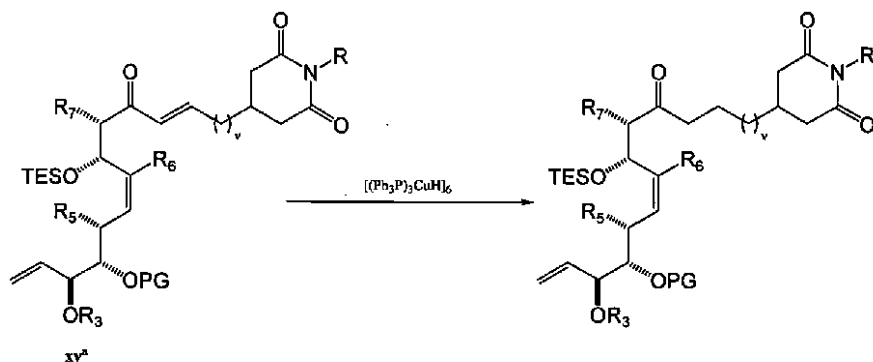


(xv^a)

特定の実施形態において、この中間体の共役還元は、以下のスキーム 8 に示されるように、シュトルカー試薬を用いて行なうことができる。

【0218】

【化173】



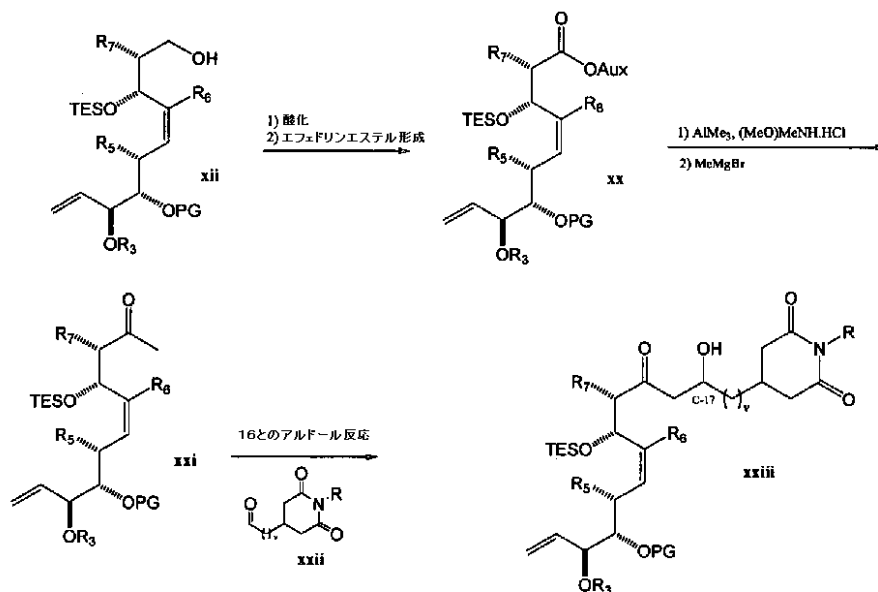
スキーム 8

ある他の実施形態において、xv^a のアルキル－グルタルイミド側鎖の C₁₋₇ における

さらなる官能性化が望まれる場合、フラグメント x i i とグルタルイミド基とのカップリングは以下のスキーム 9 に示されるように達成される。

【0219】

【化174】



スキーム 9

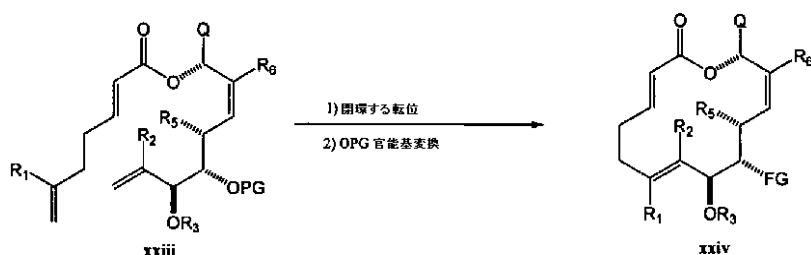
例えば、エフェドリンエステル i i は対応するワインレブ (Weinreb) アミドに変換することができ、これは、次いで、MeMgBrでの処理に際して対応するメチルケトンに変換される。ケトン x x i と保護されたグルタルイミドアルデヒド x x i i とのアルドール反応により、C₁₇-ヒドロキシル化付加物 x x i i i が形成される。関連分野の当業者であれば、このC-17ヒドロキシル基の注目する官能基（例えば、アルコキシル、アリールオキシ、NH₂またはハロゲン（例えば、F））への変換を行うための試薬および反応条件のどのようにして選択するかを知っているであろう。

【0220】

当業者であれば、閉環メタセシスカップリングは、R₁およびR₂の少なくとも一方が水素ではないフラグメントで行って、以下のスキーム10で示すように、C₆および/またはC₇に官能基を導入することができることを認識するであろう。加えて、メタセシス反応条件は、(Z)-異性体が(E)-異性体よりもむしろ優先的に形成されるように調整することができる。

【0221】

【化175】



スキーム 10

また、当業者であれば、マクロ環構造を組み立てるための本発明の方法は、異なるフラグメントと一緒にする順番に制限されないことも認識するであろう。例示的合成アプローチは、前記スキーム1~10に記載されており、それにより、本発明の化合物は(i) QのフラグメントAへの求核付加、続いての(ii) 適当なジエン酸でのA-Q付加物間のエステル結合形成、および(iii) 所望のマクロ環足場を得るための閉環によって調製される。他のアプローチを用いることができる。例えば、本発明の化合物は、(i) Qの

10

20

30

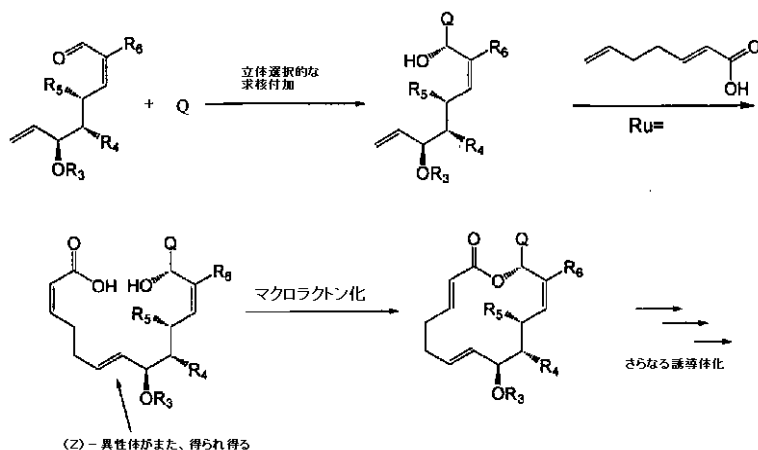
40

50

フラグメント A への求核付加、続いての (i i)、(i) で得られた A-Q 付加物と適当なジエン酸との交差-メタセシス反応、および (i i i) 所望のマクロ環足場を得るためのマクロラクトン化 (すなわち、分子内エステル結合形成) によって調製することができる (スキーム 11 参照)。

【0222】

【化176】

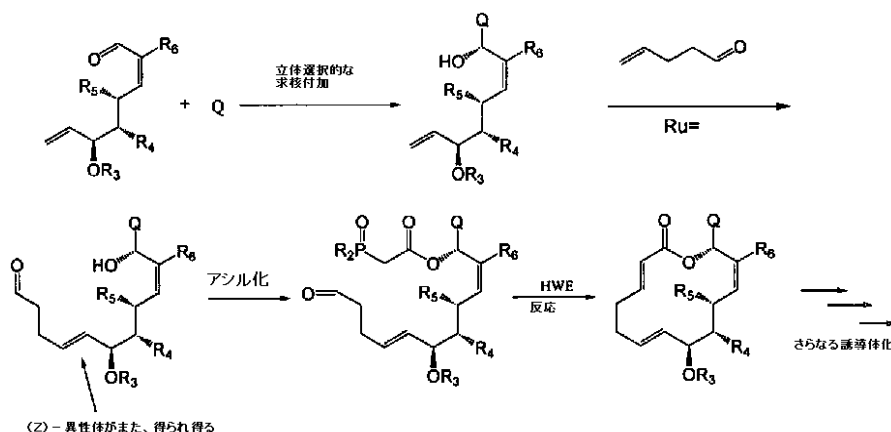


スキーム 11

別法として、本発明の化合物は、(i) Q のフラグメント A への求核付加、続いての (i i) (i) で得られた A-Q 付加物と適当なエノンとの交差-メタセシス反応、(i i i) (i i) で得られた付加物の適当な試薬でのアシル化、および (i v) 所望のマクロ環足場を得るための分子内ホルネル-ワッズワース-エモンズ-オレフィン化によって調製することができる (スキーム 12 参照)。

【0223】

【化177】

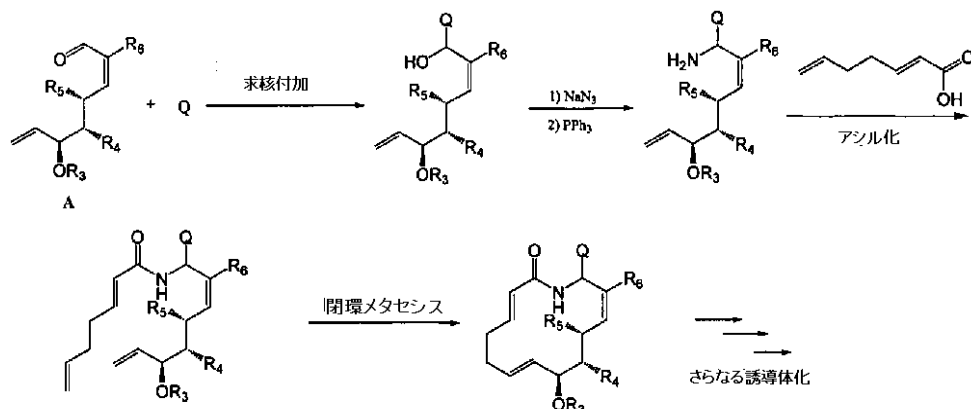


スキーム 12

特定の実施形態において、本発明は、X₁ が NH である化合物を調製する方法を提供する。前記スキーム 1 ~ 12 は、X₁ が O である本発明の化合物を調製するための例示的な適合するアプローチを詳細に記載する。同様のアプローチを用いて、X₁ が NH である化合物 (すなわち、マクロラクタム) に接近することができる。例えば、本発明の化合物は、(i) Q のフラグメント A への求核付加、続いての (i i) 得られたアルコールのアミンへの変換、(i i i) (i i) で形成された A-Q 付加物の間での、適当なジエン酸でのアミド結合形成、および (i v) 所望のマクロラクタム足場を得るための閉環メタセシスによって調製することができる (スキーム 13)。

【0224】

【化 1 7 8】

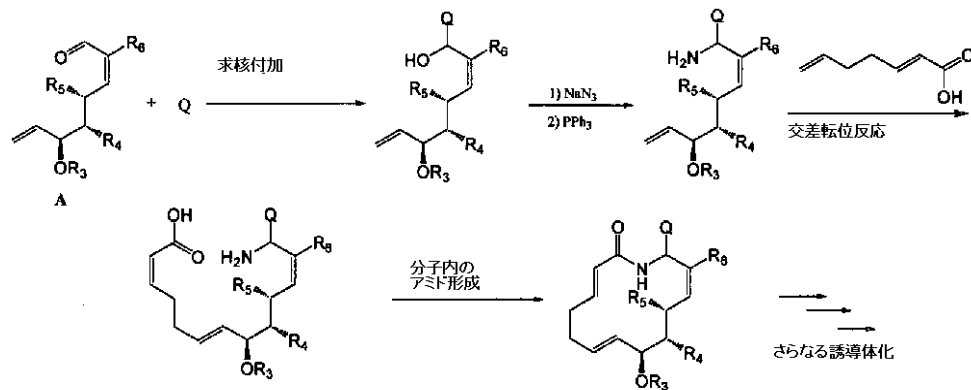


スキーム 13

特定の実施形態において、本発明の化合物は (i) Q のフラグメント A への求核付加、続いての (ii) 得られたアルコールの対応するアミンへの変換、(iii) (ii) で得られた A-Q 付加物と適当なジエン酸との交差-メタセシス反応、および (iv) 所望のマクロラクタム足場を得るための分子内アミド形成によって調製することができる (スキーム 14)。

【0 2 2 5】

【化 1 7 9】



スキーム 14

別法として、本発明の化合物は、(i) Q のフラグメント A への求核付加、続いての (ii) 得られたアルコールの対応するアミンへの変換、(iii) (ii) で得られた A-Q 付加物と適当なエノンとの交差-メタセシス反応、(iv) (iii) で得られた付加物の適当な試薬でのアシル化、および (v) 所望のマクロ環足場を得るための分子内ホルネル-ワッズワーズ-エモンズオレフィン化によって調製することができる (スキーム 15 参照)。

【0 2 2 6】

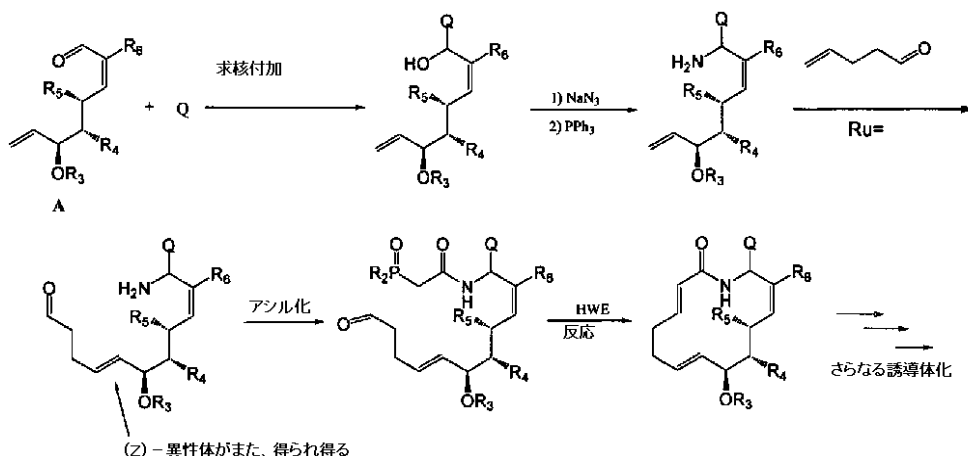
10

20

30

40

【化 1 8 0】



スキーム 15

本発明の化合物を調製するための他のアプローチは関連分野における当業者に容易に明らかとなる。

【0 2 2 7】

変形

また、マイグラストチンアナログの合成で用いる化合物の各々は、合成前またはマクロ環の構築の直後に変形することができる。本明細書中で用いる場合、用語「変形する」または「変形」とは、1以上の反応性部位において本明細書中で本発明の化合物(I)または前駆体フラグメント(例えば、(A)等)のいずれか(またはそのいずれかのクラスまたはサブクラス)を反応させて、官能基を修飾し、または官能基を付加する(例えば、基質の求核付加)ことを意味する。一般に本明細書中で記載されるのは、中間体成分の変形によって、または本明細書中に記載されたマクロ環構造、およびそのクラスおよびそのサブクラスの変形によって、種々のアナログの合成において読手を助けるための種々のスキームである。また、本明細書中におけるスキームの多くは14-員マクロ環を記載するが、本明細書中に記載された反応は他の環構造(例えば、12員環、13員環および15員環構造)に適用することができるのも認識されよう。種々の変形反応を使用して、新規なアナログを作り出すことができるのが認識されよう。少数の例を除いて、本明細書中で記載された化合物のエポキシドおよびアジリジンアナログを作り出すためにエポキシ化およびアジリジン化を行うことができる。加えて、いずれかの二重結合を横切る付加により、更なる変形が生じる。マクロ環化後における変形に加え、変形はマクロ環化に先立って起こり得ることが理解される(例えば、C₂-C₃および/またはC₁₂-C₁₃二重結合におけるエポキシ化、アジリジン化、還元が、閉環メタセシス、または1つの例を記載すれば、マクロ環閉環を行うための当該分野で公知の他の手段前に起こり得る)。当該分野で利用可能なさらなるガイダンスのために、実践者は、その全内容が本明細書に参考として援用される「Advanced Organic Chemistry」, March, J. John Wiley & Sons, 2001, 第5版に向けられる。

【0 2 2 8】

特定の実施形態において、本発明は、以下の構造：

【0 2 2 9】

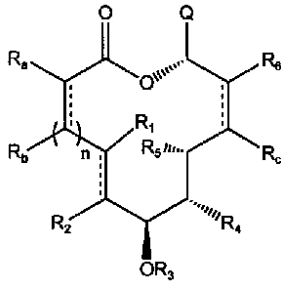
10

20

30

40

【化 1 8 1】



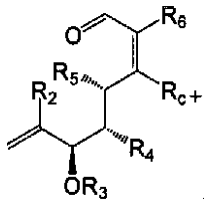
を有するマイグラストチンアナログの製法を提供し、この方法は、

10

a. 適当な条件下で以下の構造：

【0 2 3 0】

【化 1 8 2】

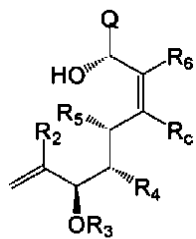


を有する化合物とフラグメント Q とを反応させて、以下の構造：

20

【0 2 3 1】

【化 1 8 3】



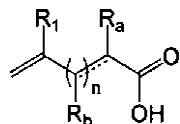
を有する A-Q 付加物の形成を行い；

30

b. 適当な条件下で以下の構造：

【0 2 3 2】

【化 1 8 4】

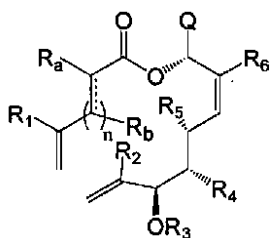


を有するジエン酸と工程 a で形成された A-Q とを反応させて、以下の構造：

【0 2 3 3】

【化 1 8 5】

40



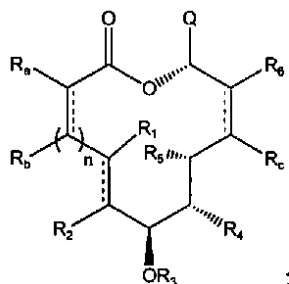
を有するエステルの形成を行い、次いで、

c. 工程 b で形成されたエステルを閉環メタセシス反応条件に付して以下の構造：

【0 2 3 4】

50

【化 1 8 6】



を有するマクロライドの形成を行う；
工程を含む。

10

[式中、 R_1 および R_2 は、各々、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}R^{1A}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{1A}$ 、 $-\text{CO}_2R^{1A}$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{C}(=\text{O})R^{1B}$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1B}$ 、 $-\text{CONR}^{1A}R^{1B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{1A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{1C}-$ であり、ここで、 R^{1A} 、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_1 および R_2 は、一緒になって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

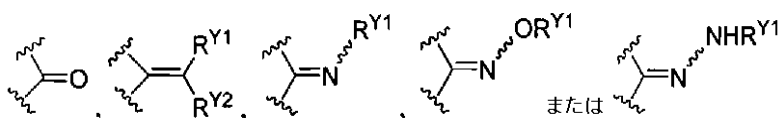
R_3 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；またはプロドラッグ基または酸素保護基であり；

20

R_4 は $-\text{OR}^{4A}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})R^{4A}$ または $-\text{NR}^{4A}R^{4B}$ であり；ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；プロドラッグ基、窒素保護基または酸素保護基であり；あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環またはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0 2 3 5】

【化 1 8 7】



30

を有する基を形成し；

R_5 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

R_6 は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}R^{6A}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{6A}$ 、 $-\text{CO}_2R^{6A}$ 、 $-\text{NR}^{6A}\text{C}(=\text{O})R^{6B}$ 、 $-\text{NR}^{6A}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6B}$ 、 $-\text{CONR}^{6A}R^{6B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{6A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{6C}-$ であり、ここで、 R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_6 および R_c は、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

40

R_a 、 R_b の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}R^{a1}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{a1}$ 、 $-\text{CO}_2R^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(=\text{O})R^{a2}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{a2}$ 、 $-\text{CONR}^{a1}R^{a2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{a1}$ であり；ここで、 W は独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{a3}-$ であり、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環

50

式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_a 、および R_b の隣接する存在は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリールを形成し；

R_c は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{c1}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{c1}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{c1}$ 、 $-\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{c2}$ 、 $-\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{c2}$ 、 $-\text{CONR}^{c1}\text{R}^{c2}$ ；脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{c1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{c3}-$ であり、ここで、 R^{c1} 、 R^{c2} および R^{c3} の各存在は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_c および R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

10

n は1～5の整数であり；および

Q は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{Q1}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{Q1}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{Q1}$ 、 $-\text{NR}^{Q1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{Q2}$ 、 $-\text{NR}^{Q1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{Q2}$ 、 $-\text{CONR}^{Q1}\text{R}^{Q2}$ ；脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{Q1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{Q3}-$ であり、ここで、 R^{Q1} 、 R^{Q2} および R^{Q3} の各存在は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基である]

ならびに、その薬学的に受容可能な誘導体。

20

【0236】

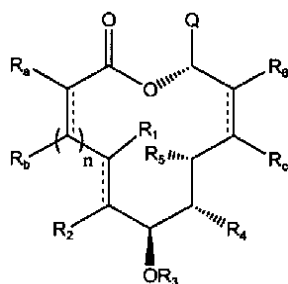
特定の実施形態において、該方法は、さらに、工程cで得られたマクロライドを変形して、所望の官能性化を持つマイグラストアチンアナログを形成する工程を包含する。

【0237】

特定の実施形態において、本発明は、以下の構造：

【0238】

【化188】



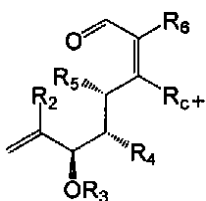
30

を有するマイグラストアチンアナログの製法を提供し、この方法は、

a. 適当な条件下で以下の構造：

【0239】

【化189】

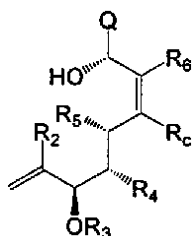


40

を有する化合物とフラグメントQとを反応させて、以下の構造：

【0240】

【化 1 9 0】

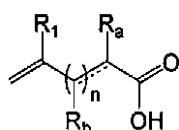


を有する A-Q 付加物の形成を行い；

b. 適当な条件下で以下の構造：

【0 2 4 1】

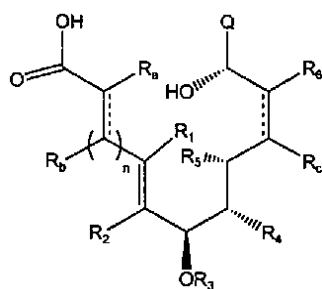
【化 1 9 1】



を有するジエン酸と工程 a で形成された A-Q とを反応させて以下の構造：

【0 2 4 2】

【化 1 9 2】



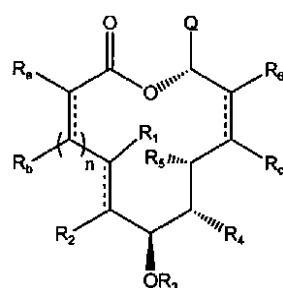
を有するオレフィンの形成を行い；

c. 適当な条件下で工程 b で形成されたオレフィンを適当な条件に付して、以下の構造

：

【0 2 4 3】

【化 1 9 3】



を有するマクロライドの形成を行う；

工程を包含する。

[式中 R_1 および R_2 は、各々、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}$ 、 R^{1A} 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{1A}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{1A}$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1B}$ 、 $-\text{CONR}^{1A}\text{R}^{1B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{1A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{1C}$ であり、ここで、 R^{1A} 、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂環式、ヘテロ脂環式、アリール、もしくはヘテロ

10

20

30

40

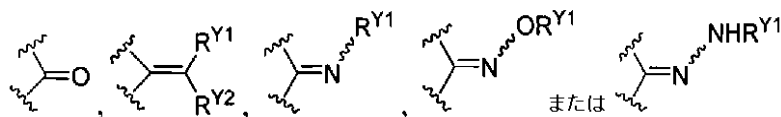
50

アリール基を形成し； R_3 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリール、もしくはヘテロアリール基；またはプロドラッグ基または酸素保護基であり；

R_4 はハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ または $-NR^{4A}R^{4B}$ であり；ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール；プロドラッグ基、窒素保護基または酸素保護基であり；あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環またはヘテロアリール基を形成し；あるいは R_4 は、それが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の構造：

【0244】

【化194】



10

を有する基を形成し；

R_5 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

R_6 は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{6A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{6A}$ 、 $-CO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)R^{6B}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)OR^{6B}$ 、 $-CONR^{6A}R^{6B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{6A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6C}$ であり、ここで、 R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} の各存在は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_6 および R_c はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

20

R_a 、および R_b の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{a1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{a1}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)OR^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{a1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{a3}$ であり、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_a 、および R_b の隣接する存在は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

30

R_c は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{c1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)R^{c2}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-CONR^{c1}R^{c2}$ ；脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{c1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{c3}$ であり、ここで、 R^{c1} 、 R^{c2} および R^{c3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_c および R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

40

n は1～5の整数であり；および

Q は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{Q1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{Q1}$ 、 $-CO_2R^{Q1}$ 、 $-NR^{Q1}C(=O)R^{Q2}$ 、 $-NR^{Q1}C(=O)OR^{Q2}$ 、 $-CONR^{Q1}R^{Q2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{Q1}$ であり；ここで、 W は独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{Q3}$ であり、ここで、 R^{Q1} 、 R^{Q2} および R^{Q3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基である]

50

ならびに、その薬学的に受容可能な誘導体。

【0245】

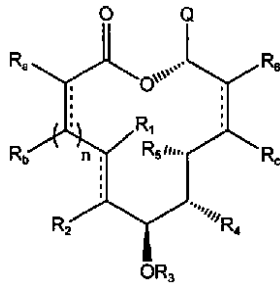
特定の実施形態において、該方法は、さらに、工程 c で得られたマクロライドを変形して、所望の官能性化を持つマイグラストチンアナログを形成する工程を包含する。

【0246】

特定の実施形態において、本発明は、以下の構造：

【0247】

【化195】



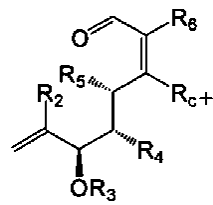
10

を有するマイグラストチンアナログの製法を提供し、この方法は、

a. 適当な条件下で以下の構造：

【0248】

【化196】

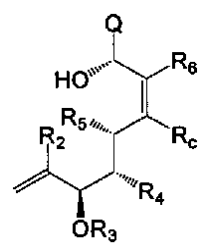


20

を有する化合物とフラグメント Q とを反応させて、以下の構造：

【0249】

【化197】



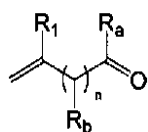
30

を有する A-Q 付加物の形成を行い；

b. 適当な条件下で以下の構造：

【0250】

【化198】

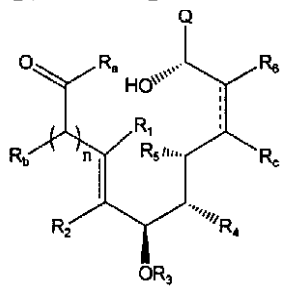


40

を有するエノンと工程 a で形成された A-Q とを反応させて、以下の構造：

【0251】

【化 1 9 9】



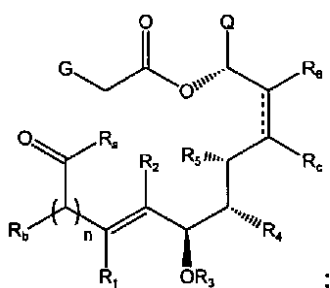
を有するオレフィンの形成を行い；

10

c. 適当な条件下で適当な試薬で工程bで形成されたオレフィンをアシル化して、以下の構造：

【0 2 5 2】

【化 2 0 0】



20

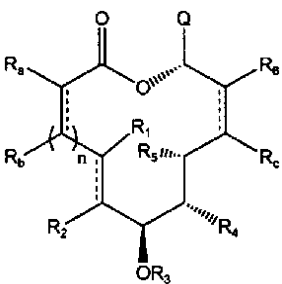
[式中、Gは閉環を行うのに適した基である]

を有する中間体の形成を行い；次いで、

d. 工程cで形成された中間体を、以下の構造：

【0 2 5 3】

【化 2 0 1】



30

を有するマクロライドの形成を行うのに適した条件に供する；

工程を包含する。

[式中、 R_1 および R_2 は、各々、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{1A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{1A}$ 、 $-CO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)R^{1B}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)OR^{1B}$ 、 $-CONR^{1A}R^{1B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{1A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{1A} 、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

40

R_3 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；またはプロドラッグ基、または酸素保護基であり；

R_4 はハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ または $-NR^{4A}R^{4B}$ であり；ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテ

50

ロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；プロドラッグ基、窒素保護基または酸素保護基であり；あるいは R^4A および R^4B は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；

R_5 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

R_6 は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{6A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{6A}$ 、 $-CO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)R^{6B}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)OR^{6B}$ 、 $-CONR^{6A}R^{6B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{6A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6C}-$ であり、ここで、 R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_6 および R_c は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

10

R_a 、および R_b の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{a1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{a1}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)OR^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{a1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^{a3}-$ であり、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_a 、および R_b の隣接する存在は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

20

R_c は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{c1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)R^{c2}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-CONR^{c1}R^{c2}$ ；脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{c1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{c3}-$ であり、ここで、 R^{c1} 、 R^{c2} および R^{c3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_c および R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

30

n は1～5の整数であり；および

Q は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{Q1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{Q1}$ 、 $-CO_2R^{Q1}$ 、 $-NR^{Q1}C(=O)R^{Q2}$ 、 $-NR^{Q1}C(=O)OR^{Q2}$ 、 $-CONR^{Q1}R^{Q2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{Q1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{Q3}-$ であり、ここで、 R^{Q1} 、 R^{Q2} および R^{Q3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基である]

ならびに、その薬学的に受容可能な誘導体。

【0254】

40

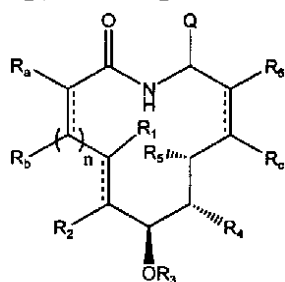
特定の実施形態において、 G は $-Q(=O)R'^2$ であって、工程dは、工程cで形成された中間体をホルネルーワッズワースーエモンズ反応条件に付して、マクロライドの形成を行うことを含む。ある他の実施形態において、該方法は、さらに、工程dで得られたマクロライドを変形して、所望の官能性化を持つマイグラストアチンアナログを形成する工程を包含する。

【0255】

特定の実施形態において、本発明は、以下の構造：

【0256】

【化 2 0 2】

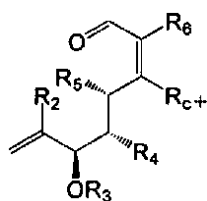


を有するマイグラストチンアナログの製法を提供し、この方法は、

a. 適当な条件下で以下の構造：

【 0 2 5 7 】

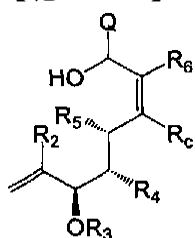
【化 2 0 3】



を有する化合物とフラグメント Q とを反応させて、以下の構造：

【 0 2 5 8 】

【化 2 0 4】

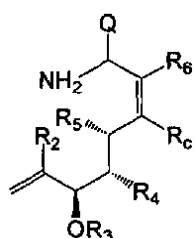


を有するアルコール付加物の形成を行い；

b. 適当な条件下で工程 a で形成されたアルコール付加物を変換して、以下の構造：

【 0 2 5 9 】

【化 2 0 5】

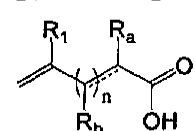


を有するアミンを形成し；

c. 適当な条件下で以下の構造：

【 0 2 6 0 】

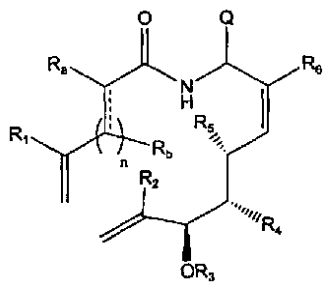
【化 2 0 6】



を有するジエン酸と工程 b で形成されたアミンとを反応させて、以下の構造：

【 0 2 6 1 】

【化 2 0 7】

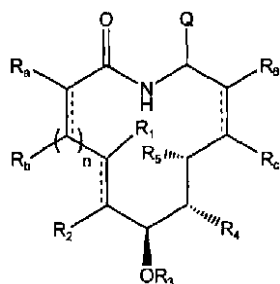


を有するアミンの形成を行い；次いで、

d. 工程 c で形成されたアミドを閉環メタセシス反応条件に付して、以下の構造：

【0 2 6 2】

【化 2 0 8】



を有するマクロライドの形成を行う；

工程を包含する。

[式中、 R_1 および R_2 は、各々、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{1A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{1A}$ 、 $-CO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)R^{1B}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)OR^{1B}$ 、 $-CONR^{1A}R^{1B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{1A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{1A} 、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

R_3 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；またはプロドラッグ基または酸素保護基であり；

R_4 はハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ または $-NR^{4A}R^{4B}$ であり；ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；プロドラッグ基、窒素保護基または酸素保護基であり；あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；

R_5 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

R_6 は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{6A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{6A}$ 、 $-CO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)R^{6B}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)OR^{6B}$ 、 $-CONR^{6A}R^{6B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{6A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6C}-$ であり、ここで、 R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_6 および R_c は、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

R_a 、および R_b の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}$

10

20

30

40

50

R^{a1} 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{a1}$ 、 $-\text{CO}_2 R^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1} \text{C}(=\text{O}) R^{a2}$ 、 $-\text{NR}^{a1} \text{C}(=\text{O}) \text{OR}^{a2}$ 、 $-\text{CONR}^{a1} R^{a2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{a1}$ であり；ここで、Wは、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{a3}-$ であり、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_a 、および R_b の隣接する存在は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

R_c は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2} R^{c1}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{c1}$ 、 $-\text{CO}_2 R^{c1}$ 、 $-\text{NR}^{c1} \text{C}(=\text{O}) R^{c2}$ 、 $-\text{NR}^{c1} \text{C}(=\text{O}) \text{OR}^{c2}$ 、 $-\text{CONR}^{c1} R^{c2}$ ；脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{c1}$ であり；ここで、Wは、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{c3}-$ であり、ここで、 R^{c1} 、 R^{c2} および R^{c3} の各存在は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_c および R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

n は1～5の整数であり；

Qは水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2} R^{Q1}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{Q1}$ 、 $-\text{CO}_2 R^{Q1}$ 、 $-\text{NR}^{Q1} \text{C}(=\text{O}) R^{Q2}$ 、 $-\text{NR}^{Q1} \text{C}(=\text{O}) \text{OR}^{Q2}$ 、 $-\text{CONR}^{Q1} R^{Q2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{Q1}$ であり；ここで、Wは、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{Q3}-$ であり、ここで、 R^{Q1} 、 R^{Q2} および R^{Q3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基である]

ならびに、その薬学的に受容可能な誘導体。

【0263】

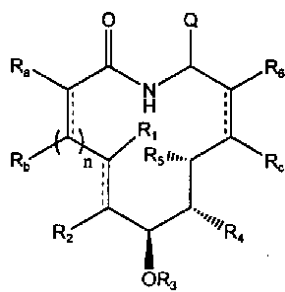
特定の実施形態において、該方法は、さらに、工程dで得られたマクロライドを変形して、所望の官能性化を持つマクロラクタム（すなわち、マイグラストチンアナログ）を形成する工程を包含する。

【0264】

特定の実施形態において、本発明は、以下の構造：

【0265】

【化209】

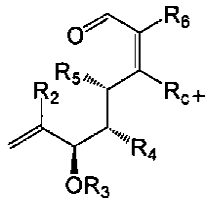


を有するマイグラストチンアナログの製法を提供し、この方法は、

b. 適当な条件下で以下の構造：

【0266】

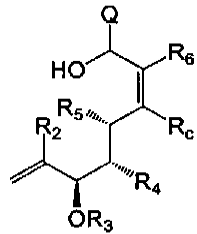
【化 2 1 0】



を有する化合物とフラグメント Q とを反応させて、以下の構造：

【0 2 6 7】

【化 2 1 1】

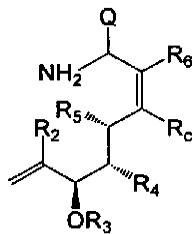


を有するアルコール付加物の形成を行い；

b. 適当な条件下で工程 a で形成されたアルコール付加物を変換して、以下の構造：

【0 2 6 8】

【化 2 1 2】

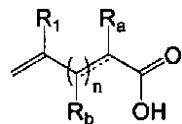


を有するアミンを形成し；

d. 適当な条件下で以下の構造：

【0 2 6 9】

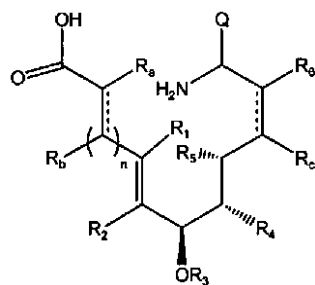
【化 2 1 3】



を有するジエン酸と工程 b で形成されたアミンとを反応させて、以下の構造：

【0 2 7 0】

【化 2 1 4】



を有するオレフィンの形成を行い；次いで、

e. 工程 c で形成されたオレフィンを適当な条件に供して、式：

【0 2 7 1】

10

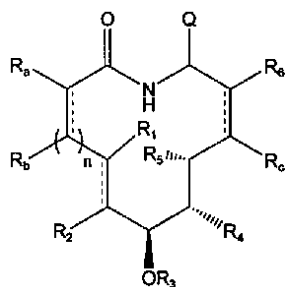
20

30

40

50

【化 2 1 5】



を有するマクロラクタムの形成を行う；
工程を含む。

10

[式中、 R_1 および R_2 は、各々、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{1A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{1A}$ 、 $-CO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)R^{1B}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)OR^{1B}$ 、 $-CONR^{1A}R^{1B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{1A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{1A} 、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_1 および R_2 は、それらが結合して炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

20

R_3 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；またはプロドラッグ基または酸素保護基であり；

R_4 はハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ または $-NR^{4A}R^{4B}$ であり；ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；プロドラッグ基、窒素保護基または酸素保護基であり；あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；

R_5 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

R_6 は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{6A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{6A}$ 、 $-CO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)R^{6B}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)OR^{6B}$ 、 $-CONR^{6A}R^{6B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{6A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6C}-$ であり、ここで、 R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_6 および R_c は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

30

R_a 、および R_b の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{a1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{a1}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)OR^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{a1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{a3}-$ であり、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_a 、および R_b の隣接する存在は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

40

R_c は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{c1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)R^{c2}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-CONR^{c1}R^{c2}$ ；脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{c1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ また

50

は $-\text{NR}^{\text{c}3}-$ であり、ここで、 $\text{R}^{\text{c}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}2}$ および $\text{R}^{\text{c}3}$ の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R^{c} および R^{e} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

n は1～5の整数であり；

Q は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{\text{Q}1}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{\text{Q}1}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{Q}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Q}1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Q}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Q}1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{Q}2}$ 、 $-\text{CONR}^{\text{Q}1}\text{R}^{\text{Q}2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{\text{Q}1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{\text{Q}3}-$ であり、ここで、 $\text{R}^{\text{Q}1}$ 、 $\text{R}^{\text{Q}2}$ および $\text{R}^{\text{Q}3}$ の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基である]

10

ならびに、その薬学的に受容可能な誘導体。

【0272】

特定の実施形態において、該方法は、さらに、工程eで得られたマクロライドを変形して、所望の官能性化を持つマクロラクタム（すなわち、マイグラストアチンアナログ）を形成する工程を包含する。

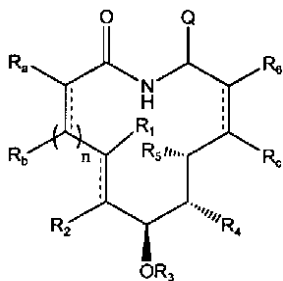
【0273】

特定の実施形態において、本発明は、以下の構造：

【0274】

20

【化216】



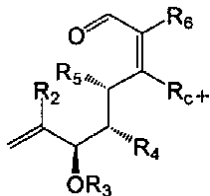
を有するマイグラストアチンアナログの製法を提供し、この方法は、

30

a. 適当な条件下で以下の構造：

【0275】

【化217】

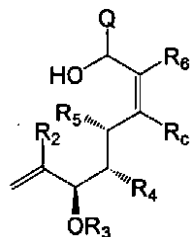


を有する化合物とフラグメントQとを反応させて、以下の構造：

40

【0276】

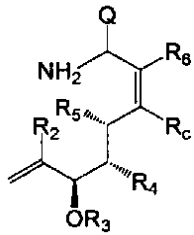
【化218】



を有するA-Q付加物の形成を行い；

50

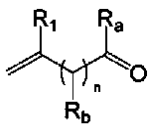
b. 適当な条件下で工程 a で形成されたアルコール付加物を変換して、以下の構造：
 【0277】
 【化219】



10

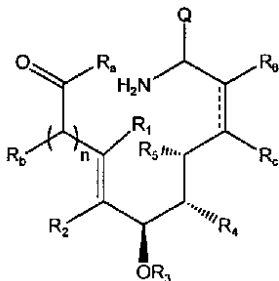
を有するアミンを形成し；

c. 適当な条件下で以下の構造：
 【0278】
 【化220】



を有するエノンと工程 b で形成されたアミンとを反応させて、以下の構造：

【0279】
 【化221】

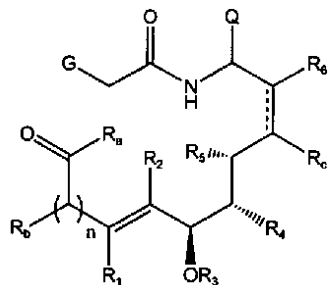


20

を有するオレフィンの形成を行い；

d. 適当な条件下で適当な試薬で工程 c で形成されたオレフィンをアシル化して、以下の構造：

【0280】
 【化222】



30

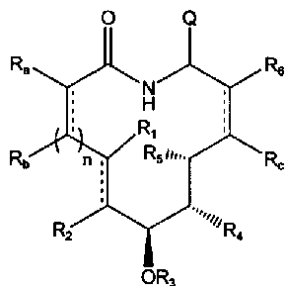
40

[式中、Gは閉環を行うのに適した基である]

を有する中間体の形成を行い；次いで、

e. 工程 d で形成された中間体を適当な条件に供して、以下の構造：
 【0281】

【化 2 2 3】



を有するマクロライドの形成を行う；
工程を包含する。

10

[式中、 R_1 および R_2 は、各々、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{1A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{1A}$ 、 $-CO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)R^{1B}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)OR^{1B}$ 、 $-CONR^{1A}R^{1B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{1A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{1A} 、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

20

R_3 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；プロドラッグ基または酸素保護基であり；

R_4 はハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ または $-NR^{4A}R^{4B}$ であり；ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；プロドラッグ基、窒素保護基または酸素保護基であり；あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合して窒素原子と一緒に、複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；

R_5 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

R_6 は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{6A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{6A}$ 、 $-CO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)R^{6B}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)OR^{6B}$ 、 $-CONR^{6A}R^{6B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{6A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6C}-$ であり、ここで、 R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_6 および R_c は、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

30

R_a 、および R_b の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{a1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{a1}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(=O)OR^{a2}$ 、 $-CONR^{a1}R^{a2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{a1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{a3}-$ であり、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_a 、および R_b の隣接する存在は、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

40

R_c は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{c1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)R^{c2}$ 、 $-NR^{c1}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-CONR^{c1}R^{c2}$ ；脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{c1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ また

50

は $-NR^c{}^3-$ であり、ここで、 $R^c{}^1$ 、 $R^c{}^2$ および $R^c{}^3$ の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R^c および R^6 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

n は1～5の整数であり；および

Q は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{Q1}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{Q1}$ 、 $-CO_2R^{Q1}$ 、 $-NR^{Q1}C(=O)R^{Q2}$ 、 $-NR^{Q1}C(=O)OR^{Q2}$ 、 $-CONR^{Q1}R^{Q2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{Q1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{Q3}-$ であり、ここで、 R^{Q1} 、 R^{Q2} および R^{Q3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールまたはヘテロアリール基である]

ならびに、その薬学的に受容可能な誘導体。

【0282】

特定の実施形態において、 G は $-P(=O)R'^2$ であって、工程eは工程dで形成された中間体をホルネルーワッズワースーエモンズ反応条件に供して、マクロライドの形成を行う工程を包含する。ある他の実施形態において、該方法は、さらに、工程eで得られたマクロライドを変形させて、所望の官能性化を持つマイグラストアチンアナログを形成する工程を包含する。

【0283】

3) 薬学的組成物

本発明のもう1つの局面において、薬学的組成物が提供され、これは、本明細書中に記載された化合物のいずれか1つ（またはそのプロドラッグ、薬学的に受容可能な塩または他の薬学的に受容可能な誘導体）を含み、必要に応じて、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む。ある他の実施形態において、本発明の組成物は、癌、ならびに転移および／または脈管形成に関連する障害の治療で有用である。ある実施形態において、本発明の組成物は、必要に応じて、さらに1以上のさらなる治療剤を含む。ある他の実施形態において、さらなる治療剤は、本明細書中でより詳細に議論する細胞傷害剤である。ある他の実施形態において、さらなる治療剤は抗癌剤である。ある実施形態において、抗癌剤はエポチロン、タキソール、ラジシコールまたはTMC-95A/Bである。ある実施形態において、エポチロンは12, 13-デスオキシエポチロンB、(E)-9, 10-デヒドロ-12, 13-デスオキシEpoBおよび26-CF3-(E)-9, 10-デヒドロ-12, 13-デスオキシEpoBである。別法として、本発明の化合物は、1以上の他の治療剤の投与と組み合わせる必要とする患者に投与することができる。例えば、共投与用の、または本発明の化合物とともに薬学的組成物に含めるためのさらなる治療剤は、本明細書中でより詳細に議論される癌の治療で認可された抗脈管形成剤または抗癌剤であり得るか、あるいはそれは、癌の治療で認可を最終的に得る食品医薬品局で認可を受けつつある多数の薬剤のいずれか1つであってよい。

【0284】

上述のように、本発明の薬学的組成物は、加えて、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含み、これは、本明細書中で用いるように、所望の特定の投与形態に適した、いずれかのおよび全ての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散または懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤、または乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、薬学的組成物を処方するのに用いられる種々のキャリア、およびその調製のための公知の技術を開示する。薬学的組成物のいずれかの他の成分とでいずれかの望ましくない生物学的効果を生じ、または有害に相互作用することによるなどして、いずれかの慣用的キャリア媒体は本発明の化合物で適合しないのを除き、その使用は本発明の範囲内にあると考えられる。薬学的に受容可能なキャリアとして働く

ことができる材料のいくつかの例は、限定されるものではないが、ラクトース、グルコースおよびスクロースのような糖；トウモロコシ澱粉およびジャガイモ澱粉のような澱粉；セルロース、およびナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよびセルロースアセテートのようなその誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐薬ワックスのような賦形剤；落花生油、綿実油；サフラワー油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油および大豆油のような油；プロピレングリコールのようなグリコール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルのようなエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような緩衝剤；アルギン酸；無パイロジェン水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝溶液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムのような他の非毒性適合滑沢剤、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、フレーバー剤および香料剤、保存剤および抗酸化剤を含み、これらも処方者の判断に従って組成物に存在させることもできる。

10

【0285】

経口投与用の液体投与形態は、限定されるものではないが、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを含む。活性化化合物に加えて、液体投与形態は、例えば、水または他の溶媒のような当該分野で通常使用される不活性希釈剤、可溶化剤、およびエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実油、アメリカホドイモ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、プロピレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびその混合物のような乳化剤を含有することができる。不活性希釈剤以外に、経口組成物は湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味剤、フレーバー剤および香料剤のようなアジュバントを含むこともできる。

20

【0286】

注射製剤、例えば、滅菌注射水性もしくは油性懸濁液は、適当な分散もしくは湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術に従って処方することができる。滅菌注射製剤は、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液のような、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液、懸濁液またはエマルジョンであってもよい。使用することができる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には水、リンゲル液、U. S. P. および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌不揮発性油は、慣用的に、溶媒または懸濁化媒体として使用される。この目的では、合成モノーまたはジグリセリドを含めたいずれかの温和な不揮発性油を使用することができる。加えて、オレイン酸のような脂肪酸を注射剤の調製で用いる。

30

【0287】

注射処方は、例えば、細菌－保持フィルターを介する濾過によって、または使用に先立って滅菌水または他の滅菌注射媒体に溶解または分散できる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を配合することによって滅菌することができる。

【0288】

薬物の効果を延長するためには、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせるのがしばしば望ましい。これは、貧弱な水溶解性を持つ液体懸濁液または結晶もしくはアモルファス物質の使用によって達成することができる。従って、薬物の吸収速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得るその溶解速度に依存する。別法として、非経口投与される薬物形態の遅延された吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。注射デポ形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドのような生分解性ポリマー中で薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作成される。ポリマーに対する薬物の比率、および使用される特定のポリマーの性質に依存して、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例はポリ（オルトエステル）およびポリ（アンヒドリド）を含む。デポ注射処方、薬物を身体組織に適合するリポソームま

40

50

たはマイクロエマルジョン中に捕獲することによっても調製される。

【0289】

直腸または腔投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、雰囲気温度では固体であるが、体温では液体であり、従って、直腸または腔で融解し、活性化合物を放出するカカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐薬ワックスのような適当な非一刺激性賦形剤またはキャリアと混合することによって調製することができる坐薬である。

【0290】

経口投与用の固体投与形態はカプセル、錠剤、丸剤、粉末および顆粒を含む。そのような固体投与形態において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムのような少なくとも1つの不活性な薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリアおよび／またはa) 澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸のような充填剤または展延剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアのような結合剤、c) グリセロールのような保湿剤、d) 寒天-寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカ澱粉、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸ナトリウムのような崩壊剤、e) パラフィンのような溶液遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物のような吸収加速剤、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のような湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレイのような吸収剤、および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、およびその混合物と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合には、投与形態は緩衝剤を含むこともできる。

【0291】

同様なタイプの固体組成物を、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを用いてソフトおよびハード充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒の固体投与形態は、医薬処方分野でよく知られた腸溶コーティングおよび他のコーティングのようなコーティングおよびシェルで調製することができる。それらは、必要に応じて、不透明剤を含有することができ、また、好ましくは、腸管のある部分で、必要に応じて、遅延様式で有効成分のみを放出する組成物とすることもできる。用いることができる包埋組成物の例はポリマー物質およびワックスを含む。同様なタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを用いてソフトおよびハード充填ゼラチンカプセル中で充填剤として用いることもできる。

【0292】

活性化合物は前記した1以上の賦形剤と共にマイクロカプセル形態とすることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒の固体投与形態は、医薬処方分野でよく知られた腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび他のコーティングのようなコーティングおよびシェルで調製することができる。そのような固体投与形態において、活性化合物はスクロース、ラクトースおよび澱粉のような少なくとも1つの不活性希釈剤と混合することができる。そのような投与形態は、通常のプロラクティスにおけるように、不活性賦形剤以外のさらなる物質、例えば、打錠滑沢剤およびステアリン酸マグネシウムおよびマイクロクリスタリンセルロースのような打錠助剤を含むこともできる。カプセル、錠剤および丸剤の場合には、投与形態は緩衝剤を含むこともできる。それは、必要に応じて、不透明剤を必要に応じて含むことができ、好ましくは、腸管のある部分で、必要に応じて、遅延させて有効成分のみを放出させる組成物とすることもできる。用いることができる包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【0293】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に受容可能な局所処方を含む。本明細書中で用いる用語「薬学的に受容可能な局所処方」は、処方の表皮への適用によって本発明の化合物の皮内投与に医薬上適したいずれの処方も意味する。本発明のある実施形態においては、局所処方はキャリア系を含む。医薬上効果的なキャリアは、限定されるものではないが、溶

媒（例えば、アルコール、ポリアルコール、水）、クリーム、ローション、軟膏、油、プラスチック、リポソーム、粉末、エマルジョン、マイクロエマルジョン、および緩衝溶液（例えば、低張または緩衝化生理食塩水）または医薬を局所投与するための当該分野で公知のいずれかの他のキャリアを含む。当該分野で知られたキャリアのより完全なリストは、当該分野で標準的な参照テキスト、例えば、その開示が本明細書に参考として援用される、共にMack Publishing Company, Easton, Pa. によって出版されたRemington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, 1980および第17版, 1985によって供される。ある他の実施形態において、本発明の局所処方では賦形剤を含むことができる。当該分野で知られたいずれの薬学的に受容可能な賦形剤も、本発明の薬学的に受容可能な局所処方を調製するのに用いることもできる。本発明の局所処方に含めることができる賦形剤の例は、限定されるものではないが、本発明の化合物と組み合わせて使用される、保存剤、抗酸化剤、モイスチャライザー、エモリアント、緩衝剤、可溶化剤、他の浸透剤、皮膚保護剤、界面活性剤、およびプロペラントおよび／またはさらなる治療剤を含む。適当な保存剤は、限定されるものではないが、アルコール、第四級アミン、有機酸、パラベンおよびフェノールを含む。適当な抗酸化剤は、限定されるものではないが、アスコルビン酸およびそのエステル、二亜硫酸ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、トコフェノール、およびEDTAおよびクエン酸のようなキレート化剤を含む。適当なモイスチャライザーは、限定されるものではないが、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、尿素、およびプロピレングリコールを含む。本発明で用いられる適当な緩衝剤は、限定されるものではないが、クエン酸、塩酸および乳酸緩衝液を含む。適当な可溶化剤は、限定されるものではないが、第四級アンモニウムの塩化物、シクロデキストリン、安息香酸ベンジル、レシチンおよびポリソルベートを含む。本発明の局所処方で用いることができる適当な皮膚保護剤は、限定されるものではないが、ビタミンE油、アラントイン、ジメチコン、グリセリン、ペテロラタムおよび酸化亜鉛を含む。

【0294】

特定の実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な局所処方では少なくとも本発明の化合物および浸透促進剤を含む。局所処方の選択は、治療すべき疾患、本発明の化合物の物理化学的特徴、および存在する他の賦形剤、処方中のその安定性、利用可能な製造器具およびコストの拘束を含めたいくつかの因子に依存する。本明細書中で用いるように、用語「浸透促進剤」は、好ましくは、全身吸収がほとんど無くして、または全く無くして角膜層を通じて薬理学的に活性な化合物を表皮または真皮に輸送することができる剤を意味する。広く種々の化合物が、皮膚を通る薬物の浸透速度を促進させるにおいてその有効性につき評価されてきた。例えば、種々の皮膚浸透促進剤の使用およびテストを概観するPercutaneous Penetration Enhancers, Maibach H. I. and Smith H. E. (編), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995)、およびBuyuktimkin et al., Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (編), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997) 参照。ある例示的实施形態において、本発明で用いられる浸透剤は、限定されるものではないが、トリグリセライド（例えば、大豆油）、アロエ組成物（例えば、アロエベラゲル）、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、オクトイルフェニルポリエチレングリコール、オレイン酸、ポリエチレングリコール400、プロピレングリコール、N-デシルメシルスルホキシド、脂肪酸エステル（例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸メチル、モノオレイン酸グリセロール、およびプロピレングリコールモノオレエート）およびN-メチルピロリドンを含む。

【0295】

特定の実施形態において、組成物は軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチの形態とすることができる。ある例示的实施形態において、本発明による組成物の処方はクリームであり、これは、さらに、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、パルミトール酸、セチルまたはオレイルアルコールを含むことができ、ステアリン酸が特に好ましい。本発明のクリームは非イオン性界面活性剤、例えば、ポリオキシエー４０ーステアレートを含むこともできる。ある実施形態において、有効成分は滅菌条件下で薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルおよび要求されればいずれかの必要な保存剤または緩衝剤と混合される。眼処方、点耳剤、および点眼剤も本発明の範囲内にあると考えられる。加えて、本発明では、化合物の身体への制御された送達を供する追加の利点を有する経皮パッチの使用が考えられる。そのような投与形態は化合物を適当な媒体に溶解または分注することによって作成される。前記したように、浸透促進剤を用いて、皮膚を横切った化合物のフラックスを増加させることもできる。その速度は、速度制御膜を供することによって、あるいは化合物をポリマーマトリックスまたはゲルに分散させることによって制御することができる。

10

【0296】

また、本発明の化合物および薬学的組成物は、組合せ治療で処方し使用することができる、すなわち、化合物および薬学的組成物を、1以上の他の所望の治療剤または医学的手法とで処方し、またはそれと同時に、それに先立ってまたはそれに引き続いて投与することができる。組合せ法で使用される療法（治療剤または手法）の特定の組合せは、所望の治療剤および／または手法の適合性および達成すべき所望の治療効果を考慮するであろう。また、使用される療法は同一障害に対して所望の効果を達成することができ（例えば、本発明の化合物はもう1つの抗癌剤と同時に投与することができる）、あるいはそれらは異なる効果（例えば、いずれかの有害な効果の制御）を達成することも認識されよう。

20

【0297】

例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用することができる他の療法または治療剤は外科的処置、放射線療法（少数の例を挙げると、γ放射線、中性子線放射線療法電子線放射線療法、プロトン療法、近接照射療法、および全身放射性アイソトープ）、内分泌療法、生物学的応答モディファイヤー（少数の名称を挙げると、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子（TNF））、高体温および低温療法、いずれかの有害効果を減弱させる剤（例えば、抗嘔吐剤）、および限定されるものではないが、少数を挙げれば、アルキル化薬物（メクロルエタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イフォスファミド）、抗代謝産物（メトトレキサート）、プリンアンタゴニストおよびピリミジンアンタゴニスト（6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビル、ゲムシタビン）、紡錘体ポイズン（ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル）、ポドフィロトキシン（エトポシド、イリノテカン、トポテカン）、抗生物質（ドキシシクリン、ブレオマイシン、マイトマイシン）、ニトロソ尿素（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン（シスプラチン、カルボプラチン）、酵素（アスパラギナーゼ）、およびホルモン（タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、およびメゲストロール）を含めた他の認可された化学療法薬物を含む。更新された癌療法のより包括的な議論については、全体が本明細書に参考として援用される、The Merck Manual, 17版, 1999参照。また、National Cancer Institute (NCI) ウェブサイト (www.nci.nih.gov) およびFDA認可腫瘍学薬物のリストについては食品薬品局 (FDA) ウェブサイト (www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe-Apendix A参照) 参照。

30

40

【0298】

特定の実施形態において、本発明の薬学的組成物は、さらに、1以上のさらなる治療上活性な成分（例えば、化学療法剤および／または緩和剤）を含む。本発明の目的では、用語「緩和剤」は、病気の兆候および／または治療法の副作用の軽減に焦点を当てるが、治

50

癒的ではない処置をいう。例えば、緩和剤処置は鎮痛剤、抗悪心投薬および抗病気薬物を含む。加えて、化学療法、放射線療法および外科的処置は、全て、緩和的に（すなわち、治癒まで行かずに兆候を低下させるために；例えば、腫瘍を収縮し、血圧、出血、苦痛および癌の他の兆候を低下させるために）用いることができる。

【0299】

4) 研究的使用、医薬的使用および治療の方法

(研究的使用)

本発明によると、本発明の化合物は、抗脈管形成活性および／または抗増殖活性を有する化合物を同定するための当該分野で公知の利用可能なアッセイのいずれかでアッセイすることができる。例えば、アッセイは細胞または非一細胞、インビボまたはインビトロ、高スループットまたは低スループットフォーマットなどであり得る。

10

【0300】

従って、1つの局面において、特に興味深い本発明の化合物は：

- ・細胞遊走の阻害剤としての活性を呈し；
 - ・固体腫瘍に対して抗増殖および／または抗脈管形成効果を呈し；および／または
 - ・好都合な治療プロファイル（例えば、安全性、有効性および安定性）を呈する；
- ものを含む。

【0301】

上述のように、本明細書中で記載された化合物のあるものは、一般に、細胞遊走および／または脈管形成の阻害剤としての活性を呈する。さらに詳しくは、本発明の化合物は腫瘍増殖および脈管形成の阻害剤として作用する。

20

【0302】

本明細書中で例示して詳細に説明されるように、腫瘍細胞遊走を阻害する化合物の能力を測定するアッセイ（例えば、チャンバー細胞遊走アッセイ）においては、ある本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 50 \mu M$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 40 \mu M$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 30 \mu M$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 20 \mu M$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 10 \mu M$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 7.5 \mu M$ を呈した。ある実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 5 \mu M$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 2.5 \mu M$ を呈した。ある実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 1 \mu M$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 7500 nM$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 500 nM$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 250 nM$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 100 nM$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 75 nM$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 50 nM$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 40 nM$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 30 nM$ を呈した。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 25 nM$ を呈した。

30

40

【0303】

本明細書中で例示して詳細に説明されるように、腫瘍細胞増殖を阻害する化合物の能力を測定するアッセイにおいて、ある本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 200 \mu M$ を呈する。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 150 \mu M$ を呈する。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 100 \mu M$ を呈する。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 50 \mu M$ を呈する。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 10 \mu M$ を呈する。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 7.5 \mu M$ を呈する。ある実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 5 \mu M$ を呈する。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 2.5 \mu M$ を呈する。ある実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 $\leq 1 \mu$

50

Mを呈する。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 ≤ 750 nM を呈する。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 ≤ 500 nM を呈する。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 ≤ 250 nM を呈する。ある他の実施形態において、本発明の化合物は IC_{50} 値 ≤ 100 nM を呈する。他の実施形態において、例示的化合物は IC_{50} 値 ≤ 75 nM を呈する。他の実施形態において、例示的化合物は IC_{50} 値 ≤ 50 nM を呈する。

【0304】

ある実施形態において、本発明は、癌、転移および増大した脈管形成に関連する障害を含む種々の障害の治療用の薬学的組成物の調製で有用な、マイグラストチンアナログを同定する方法を提供する。

10

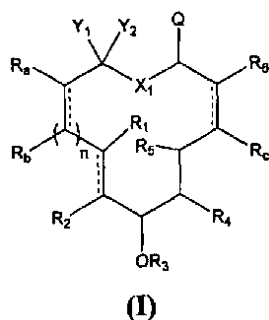
【0305】

特定の例示的实施形態において、

a. 化合物を複数の細胞と接触させ、ここで、該化合物は以下の構造：

【0306】

【化224】



20

[式中、 R_1 および R_2 は、各々、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{1A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{1A}$ 、 $-CO_2R^{1A}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)R^{1B}$ 、 $-NR^{1A}C(=O)OR^{1B}$ 、 $-CONR^{1A}R^{1B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{1A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{1C}-$ であり、ここで、 R^{1A} 、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールまたはヘテロアリール基であり；あるいは R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

30

R_3 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；またはプロドラッグ基または酸素保護基であり；

R_4 はハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ または $-NR^{4A}R^{4B}$ であり；ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して、ハロゲン、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；プロドラッグ基、窒素保護基または酸素保護基であり；あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環もしくはヘテロアリール基を形成し；

40

R_5 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

R_6 は水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{6A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{6A}$ 、 $-CO_2R^{6A}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)R^{6B}$ 、 $-NR^{6A}C(=O)OR^{6B}$ 、 $-CONR^{6A}R^{6B}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-WR^{6A}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6C}-$ であり、ここで、 R^{6A} 、 R^{6B} および R^{6C} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_6 および R_c は、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

50

R_a 、および R_b の各存在は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}$ R^{a1} 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{a1}$ 、 $-\text{CO}_2R^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(=\text{O})R^{a2}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{a2}$ 、 $-\text{CONR}^{a1}R^{a2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{a1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{a3}-$ であり、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} の各存在は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_a 、および R_b の隣接する存在を、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

R_c は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}R^{c1}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{c1}$ 、 $-\text{CO}_2R^{c1}$ 、 $-\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{O})R^{c2}$ 、 $-\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{c2}$ 、 $-\text{CONR}^{c1}R^{c2}$ ；脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{c1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{c3}-$ であり、ここで、 R^{c1} 、 R^{c2} および R^{c3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは R_c および R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基を形成し；

n は1ないし5の整数であり；

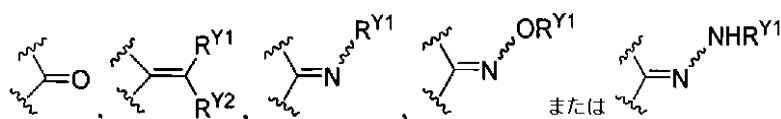
$x1$ は O 、 S 、 NR^{x1} または $\text{CR}^{x1}\text{R}^{x2}$ であり；ここで、 R^{x1} および R^{x2} は、独立して、水素、ハロゲン、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または窒素保護基であり；

Q は水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}R^{Q1}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{Q1}$ 、 $-\text{CO}_2R^{Q1}$ 、 $-\text{NR}^{Q1}\text{C}(=\text{O})R^{Q2}$ 、 $-\text{NR}^{Q1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{Q2}$ 、 $-\text{CONR}^{Q1}R^{Q2}$ 、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または $-\text{WR}^{Q1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{Q3}-$ であり、ここで、 R^{Q1} 、 R^{Q2} および R^{Q3} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；

Y_1 および Y_2 は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；または $-\text{WR}^{Y1}$ であり；ここで、 W は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{Y2}-$ であり、ここで、 R^{Y1} および R^{Y2} の各存在は、独立して、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0307】

【化225】



を有する基を形成する]

を有し；次いで、

b. 細胞間でチューブネットワークの複雑性に対する化合物の効果を評価する；工程を含む抗一脈管形成活性を有するマイグラストアチンアナログを同定する方法が提供される。

【0308】

特定の実施形態において、複数の細胞と接触させる化合物は濃度 $\leq 200 \mu\text{M}$ におけるものである。ある例示的实施形態において、化合物は以下の立体化学を有する。

【0309】

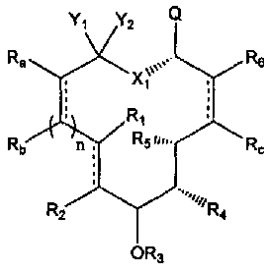
10

20

30

40

【化 2 2 6】



特定の実施形態において、前記にて直接的に記載した方法において、該評価する工程は血管網（tube network）の複雑性の乱れを、参照マイグラストアチン濃度に暴露した細胞につき観察されたのと比較することを含む。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約 100 μ M である。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約 75 μ M である。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約 50 μ M である。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約 30 μ M である。

【0 3 1 0】

ある実施形態において、該方法は、脈管形成関連障害の治療用の薬学的組成物の調製で有用なマイグラストアチンアナログを同定するためのものである。

【0 3 1 1】

ある他の実施形態において、本発明は、

a. 複数の反応容器の各々に：

複数の細胞；および

前記で一般的に定義した構造（I）を有する、および本明細書中のクラスおよびサブクラスにおける 1 以上のテスト化合物；またはその薬学的に受容可能な誘導体；を導入し；次いで、

b. 細胞中のチューブネットワークの複雑性に対するテスト化合物の効果を各反応容器において評価する；

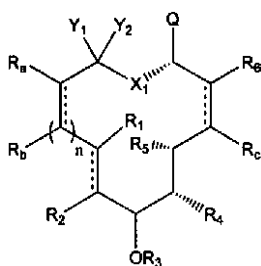
工程を含む、抗脈管形成活性を有するマイグラストアチンアナログを同定するための高スループット方法を提供する。

【0 3 1 2】

ある実施形態において、複数の細胞と接触させるテスト化合物は濃度 $\leq 200 \mu$ M におけるものである。ある例示的实施形態において、テスト化合物は以下の立体化学を有する。

【0 3 1 3】

【化 2 2 7】



ある実施形態において、前記にて直接的に記載した方法において、該評価する工程は、各反応容器におけるチューブネットワークの複雑性の乱れを、参照マイグラストアチン濃度に暴露した細胞につき観察されたのと比較することを含む。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約 100 μ M である。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約 75 μ M である。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約 50 μ M である。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約 30 μ M である。

【0314】

ある実施形態において、該方法は、脈管形成－関連障害の治療用の薬学的組成物の調製で有用なマイグラストアチンアナログを同定するためのものである。

【0315】

ある例示的实施形態において、

- a. 複数の細胞を供し；
- b. スクラッチを細胞層表面に適用し；
- c. 細胞を、前記にて一般的に定義された構造（I）を有する、および本明細書中のクラスおよびサブクラスにおける化合物；またはその薬学的に受容可能な誘導体と接触させ；次いで、

10

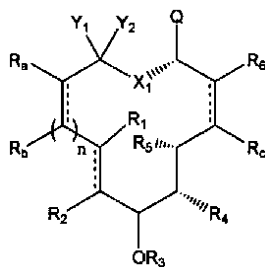
d. 細胞に対する化合物の創傷治癒効果を評価する；
工程を含む、細胞遊走阻害効果を有するマイグラストアチンアナログを同定するための方法が提供される。

【0316】

ある実施形態において、複数の細胞と接触させる化合物は濃度 $\leq 200 \mu\text{M}$ におけるものである。ある例示的实施形態において、化合物は以下の立体化学を有する。

【0317】

【化228】



20

ある実施形態において、前記にて直接的に記載した方法において、該評価する工程は、化合物の創傷治癒効果を、参照マイグラストアチン濃度に暴露された細胞につき観察されたものと比較することを含む。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約 $100 \mu\text{M}$ である。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約 $75 \mu\text{M}$ である。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約 $50 \mu\text{M}$ である。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約 $30 \mu\text{M}$ である。

30

【0318】

ある実施形態において、該方法は、転移－関連障害の治療用の薬学的組成物の調製で有用なマイグラストアチンアナログを同定するためのものである。

【0319】

ある実施形態において、該方法は、高スループットフォーマットに適合させることができ、そこでは、細胞およびテスト化合物を複数の反応容器の各々に導入し、アッセイする。例えば、ある実施形態において、

- a. 複数の反応容器の各々に複数の細胞を導入し；
- b. 各反応容器において、スクラッチを細胞層表面に適用し；
- c. 細胞を、各反応容器において、前記にて一般的に定義された構造（I）を有する、および本明細書中のクラスおよびサブクラスの1以上のテスト化合物；またはその薬学的に受容可能な誘導体と接触させ；次いで、

40

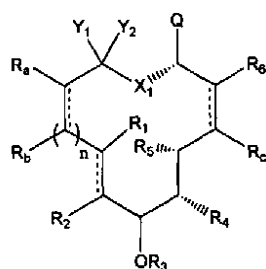
d. 各反応容器中の細胞に対するテスト化合物の創傷治癒効果を評価する；
工程を含む、細胞遊走阻害活性を有するマイグラストアチンアナログを同定するための高スループット方法が提供される。

【0320】

特定の実施形態において、複数の細胞と接触させるテスト化合物は濃度 $\leq 200 \mu\text{M}$ におけるものである。ある例示的实施形態において、テスト化合物は以下の立体化学を有す

50

【化 2 2 9】



特定の実施形態において、前記にて直接的に記載された方法において、該評価する工程は、各反応容器における化合物創傷治癒効果を、参照マイグラストアチン濃度に暴露された細胞につき観察されたものと比較することを含む。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約100 μMである。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約75 μMである。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約50 μMである。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約30 μMである。

ある実施形態において、該方法は、脈管形成－関連障害の治療用の薬学的組成物の調製で有用なマイグラストチンアナログを同定するためのものである。ある他の例示的实施形態において、

a. 複数の細胞を上方区画に導入し；

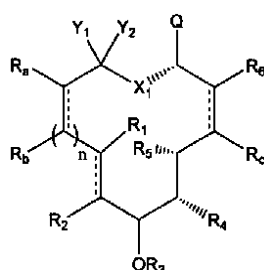
b. 前記にて一般的に定義された構造 (I) を有する、および本明細書中のクラスおよびサブクラスにおけるテスト化合物；またはその薬学的に受容可能な誘導体を上方区画および下方区画に導入し、それにより、下方区画は細胞－浸透性膜によって上方区画から分離され；次いで、

c. 上方所与の時間の後に上方区画から下方区画への細胞遊走を評価する；
工程を含む、細胞遊走阻害活性を有するマイグラストーチンアナログを同定する方法が提供される。

【 0 3 2 3 】

特定の実施形態において、複数の細胞と接触させる化合物は濃度 $\leq 200\text{ }\mu\text{M}$ におけるものである。ある例示的实施形態において、化合物は以下の立体化学を有する。

【化 2 3 0】



ある実施形態において、前記にて直接的に記載された方法において、該評価する工程は、ほぼ同期間後に、上方区画から下方区画への細胞遊走を、参照マイグラストアチン濃度に暴露された細胞で観察されたものと比較することを含む。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約100 μMである。ある例示的实施形態において参照マイグラストアチン濃度は約75 μMである。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約50 μMである。ある例示的实施形態において、参照マイグラストアチン濃度は約30 μMである。

50

【0325】

ある実施形態において、該方法は、転移－関連障害の治療用の薬学的組成物の調製で有用なマイグラストアチンアナログを同定するためのものである。

【0326】

ある実施形態において、該方法は高スループットフォーマットに適合させることができ、そこでは、細胞およびテスト化合物が複数の反応容器の各々に導入され、そこでアッセイされる。例えば、ある実施形態において、

a. 複数の反応容器を供し、各々は細胞－浸透性膜によって分離された上方および下方区画を含み；

b. 複数の細胞を、該複数の反応容器の各々の上方区画に導入し；

c. 前記にて一般的に定義された構造（I）を有する、および本明細書中のクラスおよびサブクラスにおけるテスト化合物；またはその薬学的に受容可能な誘導体を、複数の反応容器の各々の上方および下方区画に導入し；次いで、

d. 各反応容器において、所与の期間の後に上方区画から下方区画への細胞遊走を評価する；

工程を含む、細胞遊走阻害活性を有するマイグラストアチンアナログを同定するための高スループット方法が提供される。

【0327】

前記した高スループット方法の各々ある実施形態において、異なる濃度の同一テスト化合物を各反応容器に導入する。ある他の実施形態において異なるテスト化合物が各反応容器に導入される。ある実施形態において、異なる濃度の同一テスト化合物が反応容器のサブセットに導入され、および異なるテスト化合物が反応容器のもう1つのサブセットに導入される。

【0328】

ある実施形態において、本発明による高スループット方法は反応容器の密なアレイで実行される。好ましくは、反応容器の間の中心間距離は約8.5mm未満である。より好ましくは、該距離は4.5mm未満である。なおより好ましくは、該距離はほぼ2.25mm未満である。最も好ましくは、該距離はほぼ1mm未満である。ある実施形態において、該方法は48－ウェル培養皿で行われる。

【0329】

慣用的な高スループットスクリーニングは、しばしば、商業的に入手可能な48－または96－ウェルプレートで行われる（例えば、Rice et al. Anal. Biochem. 241: 254－259, 1996 参照）。そのようなプレートは本発明に従って利用することができる。しかしながら、より密なアレイが一般的に好ましいが、そのようなアレイは、望ましくは、利用可能な器具を用いて自動化を促進するために、同一外部寸法の標準48－または96－ウェルプレートを有することができる。384（Nalge Nunc International, Naperville, IL; Greiner America, Lake Mary, FL; Corning Coster, Corning, NY）または1536（Greiner, America, Lake Mary, FL）ウェルを含むプレートが最近商業的に入手可能となり、本発明の実施で用いることができる。ある実施形態において、本発明による高スループット方法は、これらのアレイフォーマットのいずれかまたは全てに適合する。

【0330】

（薬学的使用および処置方法）

なおもう1つの局面において、本発明は、転移および／または増大した脈管形成活性に関連するものを含む、種々の障害の処置方法を提供する。ある実施形態において、本発明の処置方法に従い、腫瘍細胞の転移および／または増殖は、該腫瘍細胞を本明細書中で記載した本発明の化合物または組成物と接触させることによって阻害される。

【0331】

従って、本発明のもう1つの局面において、治療上有効量の本発明に記載された式（I

10

20

30

40

50

）の化合物をそれを必要とする被験体に投与することを含む癌の治療方法が提供される。ある実施形態において、有効量の本発明の化合物、または本発明の化合物を含む薬学的組成物を、所望の結果を達成するのに必要な量および時間にて、それを必要とする被験体に投与する工程を包含する癌の治療方法が提供される。

【0332】

特定の実施形態において、該方法は治療上有効量の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体を、それを必要とする（限定されるものではないが、ヒトまたは動物を含めた）被験体に投与する工程を包含する。ある実施形態において、本発明の化合物は（限定されるものではないが神経膠芽細胞腫、網膜芽細胞腫、乳癌、頸癌、結腸および直腸、白血病、およびリンパ腫、（限定されるものではないが、小細胞肺癌を含めた）肺癌、メラノーマおよび／または皮膚癌、多発性ミエローマ、非－ホジキンリンパ腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌および胃癌、膀胱癌、子宮癌、腎臓癌、精巣癌、胃癌、脳癌、肝臓癌、食道癌を含む）癌の治療で有用である。特定の例示的な実施形態において、本発明の化合物は、卵巣および／または癌の処置に有用である。特定の例示的な実施形態において、本発明の化合物は、転移性の卵巣および／または癌の処置に有用である。特定の他の実施形態において、これらの化合物は、創傷の治癒を促進するのに有用である。なお他の実施形態において、これらの化合物は、腹水を処置するのに有用である。

10

【0333】

前記したように、本発明の化合物は、腫瘍細胞の転移を阻害し、および／または腫瘍細胞の増殖を阻害する。一般に、本発明の抗癌剤は、限定されるものではないが、乳癌、頸癌、結腸および直腸癌、白血病、肺癌、メラノーマ、多発性メラノーマ、非－ホジキンリンパ腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、および胃癌を含む癌および他の増殖性障害の治療で有用である。ある実施形態において、本発明の抗癌剤は、白血病細胞およびメラノーマ細胞に対して活性であり、かくして、白血病（例えば、骨髄性、リンパ性、骨髄球およびリンパ芽球白血病）および悪性メラノーマの治療で有用である。さらに他の実施形態において、本発明の抗癌剤は固体腫瘍に対して活性である。特定の例示的な実施形態において、本発明の化合物は、卵巣および／または癌の処置に有用である。特定の例示的な実施形態において、本発明の化合物は、転移性の卵巣および／または癌の処置に有用である。

20

【0334】

ある実施形態において本発明は、治療上有効量の本発明の化合物および薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルをそれを必要とする（限定されるものではないが、ヒトまたは動物を含めた）被験体に投与することを含む、被験体において腫瘍細胞の転移を防止する方法を提供する。ある例示的な実施形態において、該方法は、小数を挙げれば、前立腺、胸、結腸、膀胱、頸部、皮膚、精巣、腎臓、卵巣、胃、脳、肝臓、膵臓または食道癌またはリンパ腫、白血病もしくは多発性骨髄腫の転移を妨げるのに用いられる。好ましい実施形態において、本発明の方法は、卵巣癌および／もしくは結腸癌を処置しそして／または予防するための方法である。好ましい実施形態において、本発明の方法は、転移性の卵巣癌および／もしくは結腸癌を処置しそして／または予防するための方法である。

30

【0335】

別の局面において、本発明は腫瘍細胞の遊走を減少させる方法を提供する。さらなる局面において、本発明は、腫瘍細胞の足場－非依存性増殖を減少させる方法を提供する。なおさらなる局面において、本発明は、脈管形成を阻害する方法を提供する。

40

【0336】

なお別の局面において、本発明は、（限定されるものではないが、ヒトまたは動物を含む）被験体において、望まれない脈管形成を予防する方法を提供する。

【0337】

本明細書中で用いる場合、用語「脈管形成」は、新しい血管の組織または器官の発生を意味する。通常の生理学的条件下では、ヒトまたは動物は非常に特異的な制限された状況下で脈管形成を起こすに過ぎない。例えば、脈管形成は、通常、創傷治癒、胎児および胚

50

発生、および黄体、子宮内膜および胎盤の形成で観察される。脈管形成の制御は、脈管形成刺激剤および阻害剤の高度に調節されたシステムである。脈管形成の制御は、ある病気状態では変化していることが判明しており、多くの場合には、病気に関連した病理学的損傷が制御されない脈管形成に関連する。

【0338】

制御されたおよび制御されていない双方の脈管形成は同様に進行すると考えられる。基底膜によって囲まれた内皮細胞および血管周囲細胞は毛細血管を形成する。脈管形成は内皮細胞および白血球によって放出された酵素による基底膜の崩壊で始まる。次いで、血管のルーメンをライニングする内皮細胞が基底膜から突出する。脈管形成刺激剤は内皮細胞を誘導して、崩壊した基底膜を通して遊走させる。遊走する細胞は親血管から「新芽」を形成し、そこでは、内皮細胞は細胞分裂を受け、増殖する。内皮細胞新芽は相互に合体して、毛細管ループを形成し、新しい血管を作り出す。病気状態においては、脈管形成の防止は、新しいミクロ血管系の侵入によって引き起こされる損傷を防ぐ。

10

【0339】

持続性の調節されていない脈管形成は多数の病気状態、腫瘍転移、および内皮細胞による異常な増殖で起こり、これらの病気で観察される病理学的損傷を裏付ける。調節されていない脈管形成により生じた多様な病理学的状態は、脈管形成依存性または脈管形成関連病として一緒にグループ分けされてきた。脈管形成プロセスの制御に取り組む療法は、これらの病気の阻害または軽減に導くことができた。

【0340】

20

脈管形成プロセスを含む病気の1つの例は、目の新生血管病である。この病気は、新しい血管の網膜または角膜のような目の構造への侵入によって特徴付けられる。それは失明の最も通常の原因であり、ほぼ20の目の病気に関連する。年齢-関連黄斑変性において、関連する視覚の問題は、網膜色素内皮直下の線維血管組織の増殖に伴うブルヒ（Bruch）膜中の欠陥を介する脈絡膜の内方成長によって引き起こされる。脈管形成損傷は糖尿病性網膜障害、未成熟の網膜障害、角膜移植片拒絶、新生血管緑内障および水晶体後方線維増殖にも関連する。角膜血管新生に関連する他の病気は、限定されるものではないが、流行性角結膜炎、ビタミンA不足、コンタクトレンズ過剰着用、アトピー性角膜炎、上辺縁系角膜炎、乾燥翼状片角膜炎、ショーグレンアクネ酒さ、フィレクテヌローシス（phlyctenulosis）、梅毒、マイコバクテリア感染、脂質変性、化学的火傷、細菌潰瘍、心筋潰瘍、単純疱疹感染、帯状疱疹感染、原生動物感染、カポジ肉腫、ムーレン（Mooren）潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁角膜溶解、慢性関節リウマチ、全身狼瘡、多発性動脈炎、外傷、ウェグナーサルコイドーシス、強膜炎、スティーブンス・ジョンソン病、類天疱瘡、放射状角膜切開、および角膜グラフト拒絶を含む。

30

【0341】

網膜／脈絡膜新生血管形成に関連する病気は、限定されるものではないが、糖尿病性網膜障害、黄斑形成、鎌状細胞貧血、サルコイド、梅毒、弾性線維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞病、慢性ブドウ膜炎／硝子体炎、マイコバクテリア感染、ライム病、全身紅斑エリテマトーデス、未成熟の網膜障害、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎または脈絡炎を引き起こす感染、推定される眼ヒストプラズマ症、ベスト病、近視、光学小窩、シュタルガルト病、パルス・プラニティス（pars planitis）、慢性網膜剥離、過剰粘性症候群、トキシプラズマ症、外傷およびレーザー後合併症を含む。他の病気は、限定されるものではないが、ヌベオーシスに関連する病気（隅の新生血管形成）および、全ての形態の増殖性硝子体網膜症を含めた線維血管または繊維組織の異常増殖によって引き起こされる病気を含む。

40

【0342】

脈管形成が関係すると考えられる別の疾患は、慢性関節リウマチである。関節の滑膜ライニングにおける血管は脈管形成を受ける。新しい血管ネットワークを形成するに加え、内皮細胞は、パンス増殖および軟骨破壊に導く因子および官能性酸素種を放出する。脈管形成に関連する因子は慢性関節リウマチの慢性的に炎症した状態に積極的に寄与し、そ

50

れを維持するのを助け得る。

【0343】

また、脈管形成に関連する因子は変形性関節症で役割を有し得る。脈管形成—関連因子による軟骨細胞の活性化は関節の破壊に寄与する。後期段階において、脈管形成因子は新しい骨形成を促進するであろう。骨破壊を防止する治療的介入は、病気の進行を停止させ、関節炎に悩む個人に救済を提供する。

【0344】

慢性炎症も病理学的脈管形成に関与し得る。潰瘍性結腸炎およびクローン病のような病気状態は、新血管の炎症した組織への内方増殖に伴う組織学的変化を示す。南アメリカで見出された細菌感染であるバルトネラ症は、血管内皮細胞の増殖によって特徴付けられる慢性段階をもたらしかねない。脈管形成に関連するもう1つの病理学的役割はアテローム性動脈硬化症で見出される。血管のルーメン内に形成されたプラークは、脈管形成刺激活性を有することが示されている。

10

【0345】

子供の最も頻繁な脈管形成病の1つは血管腫である。ほとんどの場合、腫瘍は介入無くして開始し、退行する。より酷い場合には、腫瘍は大きな空洞性かつ侵入性形態まで進行し、慢性合併症を生じる。血管腫の全身形態である血管腫症は高い死亡率を有する。治療抵抗性血管腫が存在し、これは現在使用される治療剤では治療できない。

【0346】

脈管形成は、オスラー—ウェーバー—ランドゥ病、または遺伝性出血性末梢血管拡張症のような遺伝性病気で見出される損傷の原因でもある。これは、多数の小さな血管腫、血管またはリンパ管の腫瘍によって特徴付けられる遺伝病である。該血管腫は皮膚および粘膜で見出され、しばしば、鼻出血または胃腸出血が伴い、時々、肺または肝臓動静脈フィストラが伴う。

20

【0347】

脈管形成は固体腫瘍形成および転移で顕著である。脈管形成因子は横紋筋肉腫、網膜芽腫、ユーイング肉腫、神経芽腫、および骨芽腫のようないくつかの固体腫瘍に関連することが見出されている。腫瘍は栄養を供給し、細胞廃棄物を除去するための血液供給無くしては拡大できない。脈管形成が重要である腫瘍は固体腫瘍、および聴覚神経腫、神経芽腫、トラコーマおよび発熱性肉芽腫のような良性腫瘍を含む。脈管形成の防止はこれらの腫瘍の増殖、および腫瘍の存在による動物に対する結果としての損傷を停止させ得る。

30

【0348】

脈管形成は、白血病、通常、貧血、損なわれた血液凝固、およびリンパ節、肝臓および脾臓の拡張を伴って、白血球細胞の制限されない増殖が起こる骨髄の種々の急性または慢性新形成病のいずれかのような血液で生じた腫瘍に関連付けられてきたことに注意すべきである。脈管形成は、白血病—様腫瘍を生起させる骨髄における異常で役割を演じると考えられる。

【0349】

脈管形成は腫瘍転移の2つの段階で重要である。脈管形成刺激が重要である最初の段階は腫瘍の血管形成であり、これは、腫瘍細胞が血流に入り、身体全体に循環するのを可能とする。腫瘍細胞が一次部位を去って、二次的転移部位に沈着した後、新しい腫瘍が増殖し、拡大できる前に脈管形成が起こらなければならない。従って、脈管形成の防止は腫瘍の転移の防止に繋がり得、恐らくは、一次部位における新形成増殖を含む。

40

【0350】

腫瘍の維持および転移における脈管形成の役割の知識は、乳癌に対する予後指標につながってきた。一次腫瘍で見出された新生欠陥形成の量は、侵入性乳癌腫における最も強い新生血管形成の領域においてミクロ血管密度をカウントすることによって測定された。高レベルのミクロ血管密度は、腫瘍の再発に相関することが見出された。治療手段による脈管形成の制御は、恐らくは、腫瘍の再発の停止に至り得る。

【0351】

50

また、脈管形成は、再生および創傷治癒のような正常な生理学的プロセスにも関連する。脈管形成は、肺癌および受精後の胞胚の着床における重要なステップである。脈管形成の防止を用いて、無月経を誘導し、排卵をブロックし、胞胚による着床を妨げることができる。

【0352】

創傷治癒においては、過剰な修復または線維増殖症は外科的手法の有害な副作用となりかねず、脈管形成によって引き起こされ、あるいは亢進され得る。癒着は外科的処置の頻繁な合併症であり、小腸閉塞のような問題に至る。

【0353】

従って、1つの局面において、本発明は（限定されるものではないが、ヒトまたは動物を含めた）被験体において望まない脈管形成を阻害する方法を提供する。

10

【0354】

もう1つの局面において、本発明は、脈管形成によって媒介される病気を治療する方法を提供する。

【0355】

もう1つの局面において、本発明は、黄斑変性の治療方法を提供する。

【0356】

もう1つの局面において、本発明は、糖尿病に関連しない形態を含めた増殖性硝子体網膜症の全ての形態の治療方法を提供する。

【0357】

20

もう1つの局面において、本発明は、固体腫瘍の治療方法を提供する。

【0358】

もう1つの局面において、本発明は、白血病のような血液で生じた腫瘍の治療方法を提供する。

【0359】

もう1つの局面において、本発明は、血管腫の治療方法を提供する。

【0360】

もう1つの局面において、本発明は、水晶体後方線維増殖症の治療方法を提供する。

【0361】

もう1つの局面において、本発明は、乾癬の治療方法を提供する。

30

【0362】

もう1つの局面において、本発明は、カポシ肉腫の治療方法を提供する。

【0363】

もう1つの局面において、本発明は、クローン病の治療方法を提供する。

【0364】

もう1つの局面において、本発明は、糖尿病性網膜障害の治療方法を提供する。

【0365】

かくして、ある実施形態において、本発明は、脈管形成を阻害するのに有効な量にて治療上有効量の本発明の化合物をそれを必要とする（限定されるものではないが、ヒトまたは動物を含めた）被験体に投与することを含む、被験体において望まない脈管形成を予防する方法を提供する。

40

【0366】

ある他の実施形態において、本発明は、脈管形成を阻害するのに有効な量にて治療上有効量の本発明の化合物をそれを必要とする（限定されるものではないが、ヒトまたは動物を含めた）被験体に投与することを含む、被験体において脈管形成—依存性病基を治療する方法を提供する。

【0367】

本発明に従って治療することができる角膜新生血管形成に関連する病気は、限定されるものではないが、糖尿病性網膜障害、未成熟の網膜障害、角膜移植片拒絶、新生血管緑内障および水晶体後方線維増加症、流行性角結膜炎、ビタミンA欠乏、コンタクトレンズ過

50

剩着用、アトピー性角膜炎、上辺縁系角膜炎、乾燥翼状片角膜炎、ショーグレンアクネ酒さ、フィレクテヌローシス（*phlylectenulosis*）、梅毒、マイコバクテリア感染、脂質変性、化学的火傷、細菌潰瘍、心筋潰瘍、単純疱疹感染、带状疱疹感染、原生動物感染、カポシ肉腫、ムーレン（*Mooren*）潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁角膜溶解、外傷、慢性関節リウマチ、全身狼瘡、多発性動脈炎、ウェグナーサルコイドーシス、強膜炎、スティーブンージョンソン病、類天疱瘡、放射状角膜切開、および角膜グラフ拒絶を含む。

【0368】

本発明に従って治療することができる網膜／脈絡膜新生血管形成に関連する病気は、限定されるものではないが、糖尿病性網膜障害、黄斑形成、鎌状細胞貧血、サルコイド、梅毒、弾性線維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞病、慢性ブドウ膜炎／硝子体炎、マイコバクテリア感染、ライム病、全身紅斑エリテマトーデス、未成熟の網膜障害、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎または脈絡炎を引き起こす感染、推定される眼ヒストプラズマ症、ベスト病、近視、光学小窩、シュタルガルト病、パルス・プラニティス（*pars planitis*）、慢性網膜剥離、過剰粘性症候群、トキソプラズマ症、外傷およびレーザー後合併症を含む。他の病気は、限定されるものではないが、糖尿病に関連するまたは関連しないを問わず、ルベオシス（隅の新生血管形成）に関連する病気、および増殖性水晶体網膜障害の全ての形態を含めた線維血管または繊維組織の異常な増殖によって引き起こされる病気を含む。

【0369】

慢性炎症に関連する病気は、本発明の組成物および方法によって治療することができる。慢性炎症の兆候を持つ病気は、クローン病ならびに潰瘍性結腸炎、乾癬、サルコイドーシスおよび慢性関節リウマチのような炎症性腸病を含む。脈管形成は、これらの慢性炎症性病が共通して有する鍵となるエレメントである。慢性炎症は、炎症性細胞の流入を維持するための毛細血管新芽の連続的形成に依存する。炎症性細胞の流入および存在は肉芽腫を生じ、かくして、慢性炎症状態を維持する。本発明の組成物および方法による脈管形成の阻害は、肉芽腫の形成を妨げ、病気を軽減するであろう。

【0370】

本発明の組成物および方法を用いて、クローン病および潰瘍性結腸炎のような炎症性腸疾患を持つ患者を治療することができる。クローン病および潰瘍性結腸炎は、胃腸管中の種々の部位における慢性炎症および脈管形成によって特徴付けられる。クローン病は、炎症細胞のシリンダーによって囲まれた新しい血管新芽よりなる胃腸管を通じての慢性肉芽腫性炎症によって特徴付けられる。本発明の組成物および方法による脈管形成の防止は新芽の形成を阻害し、肉芽腫の形成を妨げる。

【0371】

クローン病は慢性経壁炎症病として起こり、これは、末端側回腸および結腸に最も普通に影響するが、口から肛門および肛門周囲の領域までの胃腸管のいずれかの部位でも起こり得る。クローン病を持つ患者は、一般には、腹部疼痛、発熱、食欲不振、体重喪失および腹部腫れを伴う慢性下痢を有する。潰瘍性結腸炎もまた慢性の、非特異的炎症性かつ潰瘍性の病気であり、結腸粘膜で生起し、血液性下痢の存在によって特徴付けられる。

【0372】

炎症性腸病もまた、皮膚病巣のような腸外発現を示す。そのような病巣は炎症および脈管形成によって特徴付けられ、胃腸管以外の多くの部位で起こり得る。本発明の組成物および方法は、脈管形成を妨げ、かくして、炎症性細胞の流入および病巣の形成を低下させることによってこれらの病巣を治療することもできる。

【0373】

サルコイドーシスは、多系肉芽腫性障害として特徴付けられるもう1つの慢性炎症病である。この病気の肉芽腫は身体のいずれかの箇所で形成され得、かくして、兆候は肉芽腫の部位、および病気が活発であるか否かに依存する。肉芽腫は、脈管形成毛細管新芽によって発生し、炎症細胞の一定の供給を供する。

【0374】

本発明の組成物および方法は乾癬に関連した慢性炎症疾患を治療することもできる。皮膚病である乾癬はもう1つの慢性および再発性病であり、これは、種々のサイズの丘疹およびプラークによって特徴付けられる。特徴的な病巣を維持するのに必要な新しい血管の形成の防止は、当該兆候からの救済に導く。

【0375】

本発明に従って治療することができるもう1つの病気は慢性関節リウマチである。慢性関節リウマチは、末梢関節の非特異的炎症によって特徴付けられる慢性炎症病である。関節の滑膜ライニング中の血管は脈管形成を受けると信じられている。新しい血管ネットワークを形成するに加え、内皮細胞は、パネス増殖および軟骨破壊に導く因子および反応性酸素種を放出する。脈管形成に関与する因子は、慢性関節リウマチの慢性的に炎症した状態に積極的に寄与し、それを維持するのを助けることができる。本発明に従って治療することができるもう1つの病気は、血管腫、オスラーウーバーランド病、または遺伝性出血性末梢血管拡張症、固体腫瘍または血液で生じた腫瘍、および後天性免疫不全症候群である。

【0376】

本発明の方法に従い、当該化合物および組成物は、転移および／または脈管形成に関連する癌および／または障害の治療で有効ないずれかの量およびいずれかの投与経路を用いて投与できることが認識されよう。かくして、本明細書中で用いる表現「有効量」とは、腫瘍細胞の増殖を阻害するのに十分な量の剤をいい、あるいは癌の効果を低下させるのに十分な量をいう。正確な量は被験体の種、年齢および一般的状態、病気の重傷度、特定の抗癌剤、その投与形態などに応じて被験体間で変化するであろう。

【0377】

本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易性および用量の均一性のため投与単位形態に処方される。本明細書中で用いる表現「投与単位形態」は、治療すべき患者に適した治療剤の物理的に区別される単位をいう。しかしながら、本発明の化合物および組成物の合計日用法は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されるであろうことは理解されるであろう。いずれかの特定の患者または生物に対する特異的治療上有効量のレベルは、治療すべき障害および障害の重傷度；使用する具体的化合物の活性；使用する具体的組成物；患者の年齢、体重、一般的健康、性別およびダイエット；使用する具体的化合物の投与時間、投与経路、排出速度；治療の持続；使用する具体的化合物と組み合わせて、またはそれと同時に用いられる薬物；および医学分野でよく知られた因子を含めた種々の因子に依存するであろう（例えば、その全体が本明細書に参考として援用される、Goodman and Gilmanの「The Pharmacological Basis of Therapeutics」，第10版，A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird編，McGraw-Hill Press, 155-173, 2001参照）。

【0378】

さらに、適当な薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルと共に所望の用量に処方した後、本発明の薬学的組成物は、治療すべき感染の重傷度に応じて、ヒトおよび他の動物に経口、直腸、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、クリームまたは点剤による）、経口または鼻スプレイとして頬内投与できる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日1回以上、1日に体重1kgあたり約0.001mg～約50mgの投薬レベルで投与され得る。0.001mg/kgより小さいかまたは50mg/kg（例えば、50～100mg/kg）より大きい投薬量は被験体に投与され得ることがまた、認識される。特定の実施形態において、化合物は、経口的か、または非経口的に投与される。

【0379】

（処置キット）

他の実施形態において、本発明は、本発明による方法を簡便かつ効率的に行うためのキ

10

20

30

40

50

ットに関する。一般に、医薬パックまたはキットは、本発明の薬学的組成物の1以上の成分を充填した1以上の容器を含む。そのようなキットは、錠剤またはカプセルのような固体経口形態の送達に特に適している。そのようなキットは、好ましくは、多数の単位用量を含み、その意図した使用の順番に向けられた用量を有するカードも含み得る。所望であれば、例えば、数、文字、または他のマーキングの形態にて、あるいは用量を投与することができる治療スケジュールにおける日を示すカレンダーインサートと共に記憶援助を供することができる。別法として、薬学的組成物の用量と同様な形態も、またはそれとは区別されるプラセボ用量、カルシウムダイエットサプリメントを含めて、用量が毎日摂取されるキットを供することができる。所望により、そのような容器には、医薬製品の製造、使用または販売を規制する政府当局によって規定された形態の注意書きを伴うことができ、その注意書きは、ヒト投与用の製造、使用または販売の当局による認可を反映するものである。

10

【0380】

(等価物)

以下の代表的な実施例は、本発明を説明するのを助ける意図のものであり、本発明の範囲を制限する意図のものではなく、またそのように解釈されるべきではない。事実、本発明の種々の修飾および多くのさらなるその実施形態は、本明細書中に示し記載したものに加えて、以下の実施例、および本明細書中で引用した科学および特許文献に対する参照を含めた本書類の全内容から当業者に明らかになるであろう。さらに、それらの引用文献の内容は、技術水準を説明するのを助けるために本明細書に参考として援用されることが、認識されるべきである。本書類を通じて、種々の刊行物が引用されており、発明が属する分野の状態をより十分に記載する努力において、その各々は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

20

【0381】

以下の実施例は、その種々の実施形態およびその等価物における本発明の実施に適合させることができる重要なさらなる情報、例示およびガイダンスを含む。

【0382】

(例示)

本発明の化合物およびその調製は、これらの化合物を調製し、または使用するプロセスのいくつかを説明する実施例によってさらに理解できる。しかしながら、これらの実施例は本発明を限定するものではないことが認識されよう。今知られ、さらに開発される本発明の変形は、本明細書中に記載し、後に特許請求する本発明の範囲内に入ると考えられる。

30

【0383】

1) 合成方法の一般的な説明

実施者は、本明細書中に含まれる情報と組み合わせて、本発明の化合物の合成で有用な合成戦略、保護基、および他の材料および方法に関するガイダンスのために、引用するマクロライド化学のよく確立された刊行物を有する。例えば、合成の指針は、国際出願番号：PCT/US04/09380およびPCT/US04/09571（それぞれ2004年3月26日出願）；ならびに米国仮特許出願番号第60/458,827号（2003年3月28日出願）、および同第60/496,165号（2003年8月19日出願）に見出され得る。上に記載された出願の各々は、その全体が参考として本明細書によって援用される。

40

【0384】

本明細書中で引用した種々の文献は、本明細書中で記載した本発明の化合物または関連中間体と同様な化合物を調製するについての有用なバックグラウンド情報、ならびに注目し得るそのような化合物の処方、使用および投与についての情報を供する。

【0385】

さらに、実施者は、種々の例示的化合物およびその中間体に関する本明細書で提供された具体的ガイダンスおよび実施例に向けられる。

50

【0386】

本発明の化合物およびその調製は、それによりこれらの化合物が調製され、または使用されるプロセスのいくつかを説明する実施例によってさらに理解することができる。しかしながら、これらの実施例は本発明を限定するものではないことが認識されよう。今回知られ、またはさらに開発される本発明の変形は、本明細書中に記載し、後に特許請求する本発明の範囲内に入ると考えられる。

【0387】

本発明に従い、任意の利用可能な技術を用いて、それらを含めた本発明の化合物または組成物を作成し、または調製することができる。例えば、以下に詳細に議論するもののような種々の液相合成方法を用いることができる。別法として、あるいは加えて、本発明の化合物は、当該分野で知られた種々のコンビナトリアル技術、平行合成および／または固相合成方法のいずれかを用いて調製することができる。

10

【0388】

本明細書中に記載した方法に従って種々の本発明の化合物を合成できることは、以下に記載するように認識されるであろう。これらの化合物を調製するのに用いられる出発物質および試薬はAldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)、Bachem (Torrance, CA)、Sigma (St. Louis, MO) のような商業的供給業者から入手可能であるか、あるいはFieser and Fieser 1991, 「Reagents for Organic Synthesis」, vol. 1-17, John Wiley and Sons, New York NY, 1991; Rodd 1989 「Chemistry of Carbon Compounds」, vol. 1-5およびsupps, Elsevier Science Publishers, 1989; 「Organic Reactions」, vol 1-40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; March 2001, 「Advanced Organic Chemistry」, 第5版, John Wiley and Sons, New York, NY; およびLarock 1990, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」, 第2版, VCH Publishersのような文献に記載された手法に従い当業者によく知られた方法によって調製される。これらのスキームは、それにより本発明の化合物を合成でき、これらのスキームに対する種々の修飾をなすことができるいくつかの方法を単に説明するためのものであり、本開示に関して当業者に提案される。

20

30

【0389】

出発物質、中間体、および本発明の化合物は、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含む慣用的技術を用いて単離し、精製することもできる。それらは物理的定数およびスペクトルデータを含めた慣用的方法を用いて特徴付けることができる。

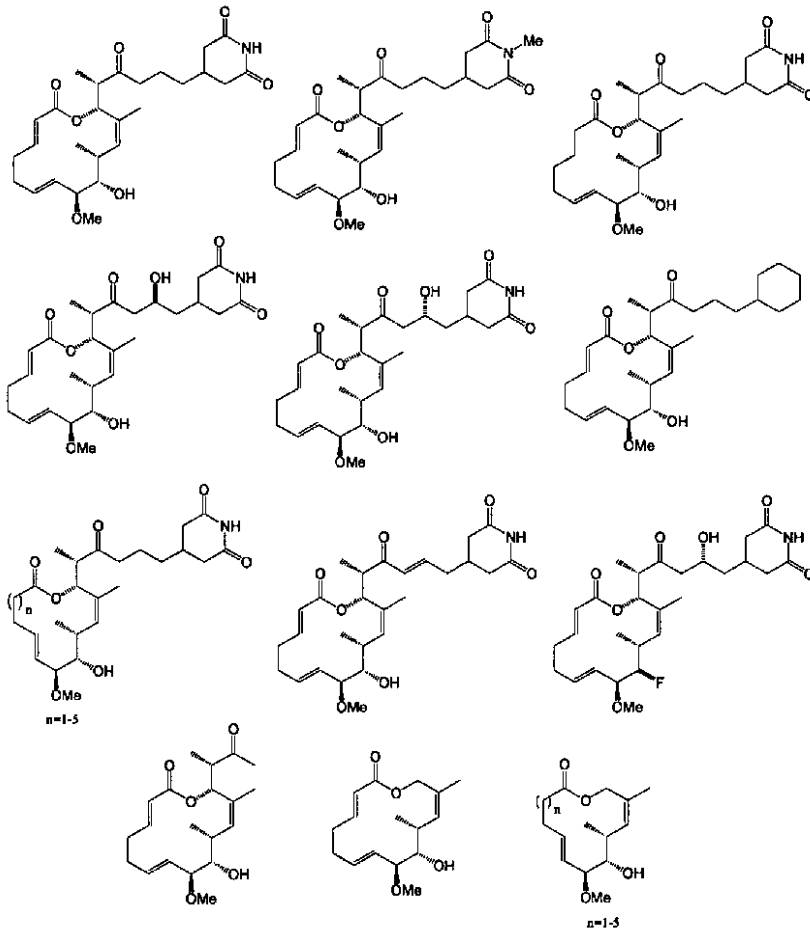
【0390】

本発明のある例示的化合物を以下に列挙する。

【0391】

40

【化 2 3 1】



10

20

本明細書中で議論するように、癌の化学療法は、伝統的には、腫瘍細胞の増殖を阻害し、細胞死滅を引き起こす細胞傷害性特性を持つ治療剤に依存する。最近、抗癌療法の開発のための別の戦略として、細胞遊走を標的化するアイディアがかなり興味深くなった¹。かなりの研究努力が、現在、細胞形状の変化および運動、ならびにその根底にあるメカニズムの開発に向けられている²。細胞遊走は、排卵、胚発生、組織再生（創傷治癒）および炎症を含めた多数の生理学的プロセスに関与している。他方、細胞遊走は、また、腫瘍脈管形成、癌細胞侵入、および転移のような病理学的条件で観察される³。一次固体腫瘍は、あるサイズ（約1～2 mm）を超える増殖に必要な酸素および栄養の供給を得るために脈管形成（新しい血管の形成）に依存していると考えられている。しばしば、脈管形成スイッチといわれる、プレー脈管形成状態から腫瘍脈管形成への転換⁴に続いて、腫瘍増殖、癌細胞侵入、および転移が続く⁵。原理的には、細胞遊走阻害剤の助けを借りて異なる段階においてこのプロセスを停止させ（または遅らせる）ことが可能であろう。成人における通常の生理学的条件下での細胞遊走はむしろ頻繁ではないので、その抑制は管理可能な毒性によって達成されよう。

30

40

【0 3 9 2】

本発明者らの一般的研究プログラムの重要な部分は、新規な天然産物にヒントを得た抗癌剤の開発に焦点を当てる。これらの努力は、エポチロン⁶、タキソール^{R 7}、および最も最近ではラジシコール⁸およびTMC-95A/B⁹のような多数の顕著な抗腫瘍天然産物の全化学合成に導いた。全化学合成によって最初に調製された12, 13-デスオキシエポチロンB (depob) の第II相臨床試験¹⁰への最近のエントリーに続き、かなり優れたエポチロンアナログ¹¹の新たな創製が発見された。ほとんどの場合大部分、本発明者らの努力は細胞傷害性薬剤に集約された。抗脈管形成および抗転移剤の開発のためのリードとしての天然産物を開発する可能性は、エポキシキノールAおよびB¹²、トラキスピニン酸¹³、アザスピレン¹⁴、エボジアミン¹⁵、モツポラミン¹⁶、ボレ

50

リジン¹⁷およびテルペスタシン¹⁸のような化合物の最近の単離および合成によって促進された。

【0393】

特に、天然産物マイグラストアチン(1)の発見についてのImoto¹⁹およびKosan Bioscience研究者²⁰による一連の独立した報告は、この領域における本発明者らの興味を促進した(スキーム16)。Streptomycesの培養プロセスから単離された1は、腫瘍細胞遊走を阻害するその能力を通じて転移抑制の潜在能力を有すると報告された。創傷治癒アッセイにおけるマイグラストアチンの報告された活性はむしろ中程度であるが(29 μMのIC₅₀値)、本発明者らは、それを、他のより優れた剤に対する研究における魅力的なリード化合物と考えた。X-線結晶構造解析によって決定されたミグラストアチン(1)の構造は、特徴的なグルタリイミド-含有側鎖を持つ14-員マクロラク톤を特徴とする。マクロ環にはトリ置換された(Z)-アルケンおよび2つのジ置換された(E)-アルケン、ならびに3つの連続立体中心が埋め込まれている。環コアから突出する側鎖はC13およびC14における立体中心に関連する。

【0394】

グルタリイミド-含有天然産物の研究における文献をレビューすると、シクロヘキシミド(CHX)²¹、ストレプトイミドン²²およびサリドマイド(これは、最近、その論争となった履歴²³にもかかわらず抗-脈管形成剤として再浮上した)のような傑出した例を確認することができる。さらに、マイグラストアチンの多数の構造ホモログ、すなわち、ラクトイミドマイシン²⁴、ドリゴシンAおよびB^{20, 25}、イソマイグラストアチン²⁰、およびNK30424A/B²⁶が発見された(スキーム16)。1992年、ラクトイミドマイシンがStreptomyces amphibiosporusから単離され、Bristol-Myers Squibbにおける研究者によって特徴付けられた。このユニークなトリレン-含有12-員マクロラクトン抗生物質は、多数の腫瘍細胞系に対してインビトロで大いに細胞傷害性であり、マウスにおいてインビボ抗腫瘍活性を呈する。加えて、ラクトイミドマイシンは優れた抗-真菌特性を呈し、DNAおよび蛋白質合成の阻害剤として作用する。2年後、ドリゴシンAおよびそのアリル性異性体ドリゴシンBのStreptomyces platensisからの単離は、Abbott Laboratoriesの研究者によって記載された。ドリゴシンは、各々、ミグラストアチンおよびイソマイグラストアチン(後記参照)に密接に関連する官能基の配置を持つ

線状ポリケチドカルボン酸である。それらは、ras-形質転換NIH/3T3細胞の形態を形質転換表現型から正常な表現型に逆行させることが見出された。また、ドリゴシンAは、Rasプロセッシングに関与するカルボキシメチルトランスフェラーゼの最初の天然産物阻害剤であると報告された。2002年、ドリゴシンは、マイグラストアチンおよび新しい多数のファミリー、イソマイグラストアチンと共に、Kosan Bioscienceの研究者によってStreptomyces platensisから再度単離された。構造的には、イソマイグラストアチンは、アリル性転位(C13→C11)および同時の二重結合異性化を介してマイグラストアチンから誘導されると記載することができる。かくして、イソマイグラストアチンはエキソ環トリ置換(E)-アルケンを持つ12-員マクロラクトンである。Kosanの研究者はイソマイグラストアチンの加水分解がドリゴシンBに導き、他方、マイグラストアチンの加水分解はドリゴシンAの幾何異性体を生じることを示した。イソマイグラストアチンの生物学的プロフィールは現在報告されていない。グルタリイミドを含有するマクロライドファミリーの最後のメンバーは、天然産物NK30424Aおよび立体異性体NK30424Bであり、これらは、Nippon Kagakuの研究者によってStreptomyces sp. NA30424から単離された。さらに、チオエステルのスルホキシドへの酸化に由来する4つの関連化合物が、培養されたプロセス中で少量構成成分として検出され、NK30424AS1-2およびNK30424BS1-2と命名された。該NK化合物は、公式には、システインのC2-C3二重結合への共役付加およびC17におけるヒドロキシル化によってイソマイグラストアチンから誘導される。興味深いことには、これらのNK同属体は、リボ多糖-誘導腫瘍壊死因

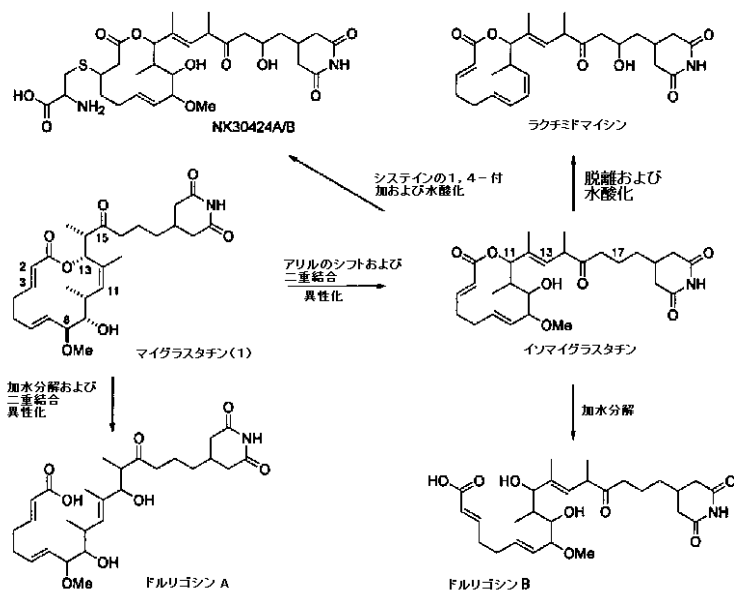
子- α (TNF- α) プロモーター活性の非常に優れた阻害剤であると報告されている。今日、マイグラストアチンは、相対的および絶対的立体配置が決定された前記した天然産物ファミリーの唯一のメンバーである。恐らくは、全化学合成は、このシリーズの他のメンバーの立体化学を解説するのを助けるであろう。

【0395】

スキーム16 マイグラストアチンおよび関連天然産物の構造

【0396】

【化232】



10

20

1つの局面において、本発明は、マイグラストアチンおよびそのアナログを調製するための合成方法を提供する。天然に生じる (+)-マイグラストアチン (1) の最初の不斉全合成を本明細書に記載する。また、マイグラストアチンアナログの例示適合性も本明細書に記載する。1の全合成は、広い範囲の構造アナログに対するアクセスを得るための標準医学化学を介する機会と共に、天然産物の生物学の独立した評価のための物質に対するアクセスを (出願人を含めた) 研究者に提供する。さらに、本発明は、種々のマイグラストアチンアナログに対するアクセス、および恐らくは、そのマイグラストアチンの化学的修飾によって接近可能な構造タイプの開発を可能とする合成方法を提供する。現実的な見地から、(例えば、細胞遊走アッセイにおける) マイグラストアチン誘導体のインビトロスクリーニングは、情動的構造活性相関 (SAR) プロフィールに導き、外面的には、インビボモデルへの進行のための改良された生物学低プロフィールを持つ化合物の存在を助ける。予備的な SAR の傾向が、本明細書中に提供される。加えて、標的特定に向けられた努力は、マイグラストアチンならびにその同属体およびアナログの作用の生物学的局面に対していくらかの洞察を生じると期待される。

30

【0397】

前記で議論したように、1つの局面において、本発明は、マイグラストアチンおよびそのアナログの調製用の方法を提供する。以下に詳細に記載するのは、1の有効かつ柔軟性のある全合成をもたらした合成アプローチである。追加のガイダンスは、例えば、Gaul, C. et al.; J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6042-6043; Njardarson, J. T. et al., J. Am. Chem. Soc. 2004, 126 (4), 1038-1040; および Gaul, C. et al.; J. Am. Chem. Soc. 2004, 126 (36), 11326-11337; および Shan, D. et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2005, 102 (10), 3772-3776; に見出すことができ、その各々は、その全体が本明細書に参考として援用される。マイグラストアチンは公知の生物学的活性を有するので、そのアナログは同様な活性を呈するであろうと予測された。しかしながら、前記で

40

50

議論したように、本発明は、種々の構造的特徴を持つ種々のマイグラストアチンアナログを合成する能力を提供し；それにより、このクラスのマクロ環化合物内の構造活性相関特性を探り、評価することが可能となる。予備的なSAR研究^{2 8}が報告されている。例えば、ガイダンスは、その各々が本明細書に参考として援用される、2003年3月28日出願された米国仮出願第60/458,827号および2003年8月19日出願された第60/496,165号に見出すことができる。予備的な研究において、チューブ形成および創傷治癒アッセイ双方で評価された少数のマイグラストアチンアナログ（実施例52および表1および2参照）。マイグラストアチンに構造的に密接に関連する2つのアナログ（すなわち、N-メチルマイグラストアチンおよび2,3-ジヒドロマイグラストアチン（41））に加え、どのようにしてマイグラストアチンC-13側鎖が活性にインパクトを与えるかの問題を調べた（比較、マイグラストアチンコア（45））。このタイプの化合物の1つの利点はその構造の単純性にある；従って、それらは合成するのが容易であり、コストが安く、かつ大規模な製造がより可能である。他の2つのマイグラストアチンアナログと共に化合物45は、かくして、前記アッセイに付された。細胞遊走阻害活性を呈するマイグラストアチンアナログをスクリーニングし、同定するのに用いることができるチャンパー細胞遊走アッセイも提案された（実施例52および表3参照）。予備的結果を、以下の表1～3にまとめる。

【0398】

（管形成アッセイ）

【0399】

【表1】

基質	最小有効濃度
マイグラストアチン(1)	100 μ M
N-メチルマイグラストアチン	200 μ M
2,3-ジヒドロマイグラストアチン(41)	50 μ M
マイグラストアチンコア(45)	10 μ M

試験した濃度 : 200, 100, 50, 25, 10 μ M

（表2：スクラッチアッセイ）

【0400】

【表2】

基質	最小有効濃度
マイグラストアチン(1)	100 μ M
N-メチルマイグラストアチン	100 μ M
2,3-ジヒドロマイグラストアチン(41)	25 μ M

試験した濃度 : 200, 100, 50, 25, 10 μ M

（表3：チャンパーアッセイ）

【0401】

【表3】

基質	IC ₅₀
マイグラストアチン(1)	200 μ M

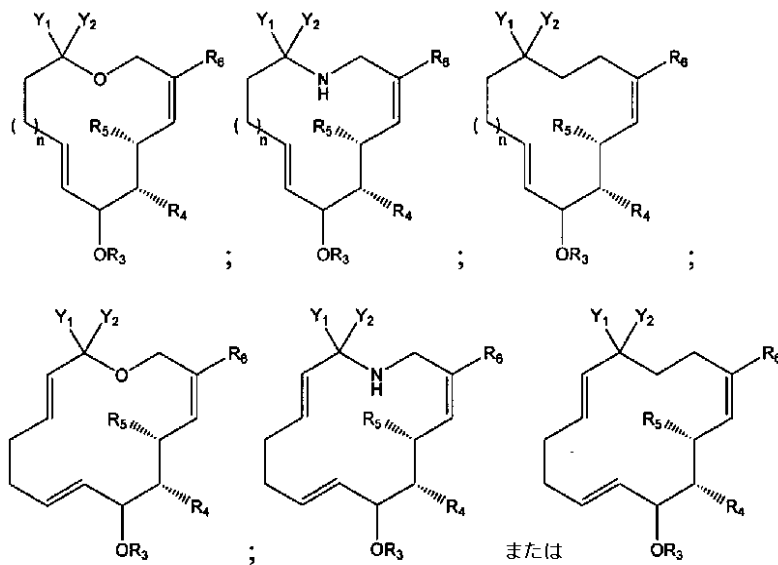
試験した濃度 : 200, 100, 50, 25, 10 μ M

前記した予備的生物学的データに基づき、いずれの特定の理論に拘束されるつもりはないが、本発明者らは、「切断型」マイグラストアチンアナログ（すなわち、C-13において側鎖を欠く、またはC-13において有意により短い側鎖を有するアナログ）は改良された治療効果を呈することができると仮定した。例えば、以下に示す一般的構造を有する

もののような化合物は、細胞遊走阻害剤および／または脈管形成阻害剤として良好な活性を示すことが予測された。

【0402】

【化233】



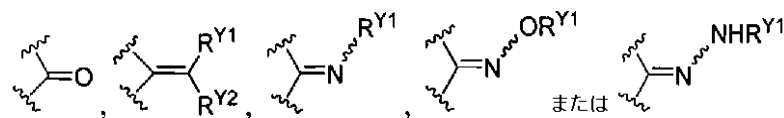
10

20

〔式中、 n および $R_3 \sim R_6$ は本明細書中のクラスおよびサブクラスで定義されたとおりであり；および Y_1 および Y_2 は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基；または $-WR^{Y1}$ であり；ここで、 Y は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{Y2}-$ であり、ここで、 R^{Y1} および R^{Y2} の各存在は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールもしくはヘテロアリール基であり；あるいは Y_1 および Y_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、以下の構造：

【0403】

【化234】



30

を有する基を形成する〕。

【0404】

さらにこの仮説を評価するために、さらなるアナログを合成し、そして試験した。マウス乳癌細胞およびマウス乳癌モデルにおけるインビトロおよびインビボの生物学的評価は、それぞれ、WO 2004/087672およびWO 2004/087673に詳述される。具体的には、化合物を、チャンバー細胞遊走 (chamber cell migration) アッセイ、細胞増殖アッセイおよび創傷治癒アッセイにおいて試験した。本発明の化合物の細胞遊走抑制活性を、チャンバー細胞遊走アッセイおよび創傷治癒アッセイにおいて4T1マウス乳房の腫瘍細胞を用いて評価した。

40

【0405】

化合物をまた、マウス安定性研究に供した。予想通り、マクロラクトン (マクロラクトン) 型化合物は、それらのマクロラクタム (macrolactam) 対応物またはマクロケトン (macroketon) 対応物より、マウス血漿において低い安定性を示した。

【0406】

最後に、非常に良好なインビトロ活性 (例えば、チャンバーの4T1およびHUVECの細胞遊走アッセイ) を示す化合物を、マウス乳癌モデルにおいてインビボで試験した。

50

【0407】

上で議論されるように、これらの知見は、WO 2004/087673において報告された。この国際出願は、特定の投薬量範囲における転移性の乳癌の処置のための組成物および方法に関連した。本願は、マイグラストチン誘導体が、選択的な癌性細胞（例えば、卵巣癌および結腸癌）において、非常に強力な細胞遊走抑制性および抗増殖活性を有するという発見に基づく。関連する生物学的データは、より詳細に下で議論される（例えば、表4および5、ならびに図2～19を参照のこと）。

【0408】

（例示的合成アプローチ）簡便、柔軟かつ容易にスケールアップできる合成を工夫するのは特に望ましいのであった。というのは、攻撃的なSAR解明プログラムを供給し、かつインビボ実験用のかなりの量の物質を提供するのが合成で残っているからであろうからである。これは、全合成が最終点としてよりもむしろプロジェクトの最初の一里塚として見られるという信念と歩調を合わせるものである。そうすることにおいて、いくつかの構造的特徴が考えられ、それを評価した。例えば、C2-C3およびC6-C7二重結合の（E）-立体配置、およびトリエン性ラクトンのC11-C12二重結合の（Z）-立体配置は、マイグラストチンコアの重要な特徴である。さらに、C8、C9、C10およびC13における立体中心の配置にわたって綿密な立体制御を維持することは重要であった。加えて、環構造の一部ではない、C13から突出する側鎖の導入、およびC14の立体中心を含ませることは、C15ケト基、ならびにC18における δ -置換グルタリイミドミの取込と同様にマイグラストチン標的の首尾よい合成の同等に重要な局面であった。

【0409】

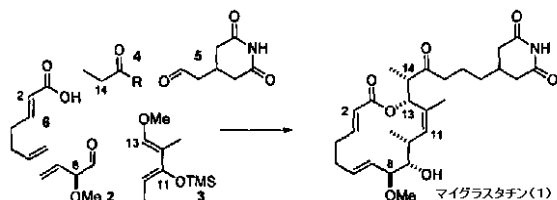
1つの実施形態において、これらの構造的特徴を含む合成アプローチをスキーム17に示す。スキーム17に示すように、レトロ合成分析は成分2、3、4、5および6に基づく。C2-C3二重結合の（E）-幾何学的特徴は、公知の化合物6に対する依頼を介して確保できた。この合成の重要な特徴は、最終的にはC8に置かれる、メトキシ-置換立体中心を担うアルデヒド2の使用であろう。もう1つの重要な形成ブロックはジエン3であろう。このタイプの相乗的に活性化され、ジ分岐され、ビス酸素化ブタジエンは、1970年代中期における本発明者らの全-炭素ディールス-アルダー研究の一部であった²⁹。事実、1980年代では、このタイプのジエンでは、ジヒドロピランを生じさせるために、本発明者らのLACDAC化学の意味で用いられた³⁰。この場合におけるアルデヒドは既に議論されたであろう²。ピランの適当な切断は、C10ないしC13を含む4つの炭素セグメントを露出させる。3の2つのメチル-分岐エレメントは、適切な操作に続いてマイグラストチン中のC10およびC12で現われるであろう。開始において、ケト形成ブロック4における機能の正確な性質は明細を待つものであった。考えられる種々の候補構造に対する決定的な基準は、 δ -分岐グルタリイミドのスムーズな取込を可能としつつ、マクロラクトン形成の意味で出現するC13への結合に対するそれらの可能性であろう。本発明者らは、フラグメント2および6の合計が、14員マクロラクトンの形成に必要なものを超える2つの炭素を含むことに言及する。そのような切断は、2つの恐らくは本質的でない炭素中心の駆逐と共に、閉環メタセシス（RCM）反応を介してこのラクトンを確立する展望を招いた。合成論点のより詳細な分析は次のセクションで現われ、そこでは、本発明者らは、広範な計画の実行を記載する。

【0410】

スキーム17 マイグラストチンの組立て用の例示的戦略

【0411】

【化 2 3 5】



(モデル実験) モデル実験の意味で、マイグラストアチンの 14 員環を構築するための RCM の可能性を評価するのは賢明なように見えた (スキーム 18) ^{3 1}。この意味で、本発明者らは、閉環反応の立体選択性 (C 6 - C 7 二重結合の幾何学) および化学的選択性 (C 2 - C 3 および C 11 - C 12 二重結合の望まない RCM-参加) にも取り込む。そのような問題は、グルタリイミド含有側鎖を欠くマイグラストアチンコアの構造の合成に向けられた実験で最初に持ち出すべきであった。本発明者らは、LACDAC 反応で考えられた十全には未知の α -メトキシ- α -ビニルアルデヒド 2 (スキーム 17) の安定性、立体化学一性、および潜在的揮発性について感心があったので、本発明者らは、このテスト相において、構造的にはより挑戦的ではないヘテロ親ヘテロジエン性シロキシーアルデヒド 8 (スキーム 18) で出発した。この化合物は、4 つのしっかりとした先行工程で、商業的に入手可能な (S)-3-ベンジルオキシ-1, 2-プロパンジオール 7 ^{3 2} から調製した。立体的に要求される TBDPS 保護基は、LACDAC 系列における所望の α -キレート化局面に対して可能な β -キレート化経路を抑制することに鑑みて慎重に選択した。Reetz ^{3 3} からの初期の研究は、ジアステレオ様反応の制御における酸素キレート化効果は嵩高いシリルエーテル設定で抑制されることを提案した。

【0 4 1 2】

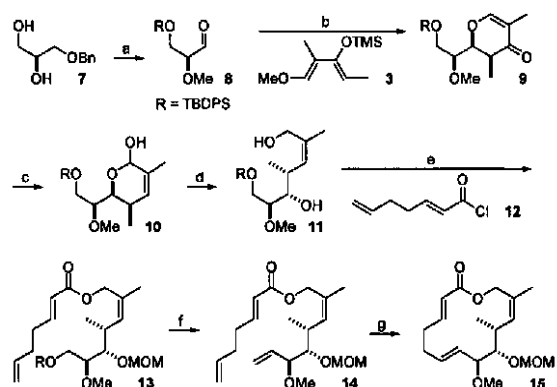
事実、意図したように、 TiCl_4 の影響下でのアルデヒド 8 およびジエン 3 ^{3 4} の反応により、 α -キレート化制御生成物 9 を生じた (スキーム 18) ^{3 5}。ジヒドロピロン 9 の NaBH_4 および $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ での処理 (ルーテチ還元) ^{3 6} は対応する 1, 2-還元化合物に導き、これは、水性酸性 THF 中でフェリエ転位 ^{3 7} を受けて、所望の (Z)-オレフィンを含むラクトール 10 を生じた。ラクトール 10 の LiBH_4 での還元的開環は、ジヒドロピロン 9 からの 55% 全収率にてジオール 11 を生じた。11 の第一級ヒドロキシル基を塩化 2, 6-ヘプタジエノイル 12 ^{3 8} で選択的にアシル化し、然る後、アシル化産物における第二級ヒドロキシル基をその MOM エーテルとして保護した。

【0 4 1 3】

スキーム 18 モデル実験：ミグロスタチンコア 15 の合成 ^a

【0 4 1 4】

【化 2 3 6】



^a 試薬および条件: (a) (i) TBDPSCl 、イミダゾール、DMF、室温、(ii) MeI 、 NaH 、THF、室温、(iii) H_2 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 、 EtOAc 、室温、(iv) $(\text{COCl})_2$ 、 Et_3N 、DMSO、 CH_2Cl_2 、 -78°C ないし室温

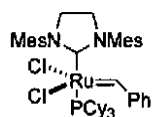
、66%；(b) (i) TiCl_4 、 CH_2Cl_2 、 -78°C 、(ii) TFA、 CH_2Cl_2 、室温、79%、(c) (i) NaBH_4 、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 EtOH 、 0°C 、(ii) CSA、 H_2O 、THF、還流；(d) LiBH_4 、 H_2O 、THF、室温、9からの55%；(e) (i) DMAP、 CH_2Cl_2 、室温、(ii) MOMCl 、 Bu_4NI 、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 、 CH_2Cl_2 、室温、57%；(f) (i) HF-ピリジン、THF、室温、(ii) Dess-Martinペルヨージナン、 CH_2Cl_2 、室温、(iii) テッベ (Tebbe) 試薬、ピリジン、THF、 -78°C ないし -10°C 、54%；(g) グルブス-I触媒16 (20モル%、トルエン (0.5 mM)、還流、50%。

【0415】

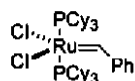
RCM前駆体14は、脱保護、酸化、およびテッベ (Tebbe) オレフィン化³⁹よりなる3工程系列を介して13から到達した。テトラエン14を還流トルエン中でグルブス触媒16⁴⁰ (以下の構造参照) に付すと⁴¹、14-員マクロラクトン15が所望の (E)-同族体として50%収率で生じた。メタセシス工程における電子不足 (electron-poor) C2-C3二重結合および立体障害C11-C12二重結合の競合的参加は検出できなかった。興味深いことに、還流 CH_2Cl_2 中のグルブス-I触媒17での14の処理により、専ら、アシル基の末端二重結合の交差メタセシスから誘導されたダイマー生成物に導かれた。

【0416】

【化237】



グラブス-II (16)



グラブス-I (17)

中間体26の合成。モデル実験は、3つの立体中心C8-C10を構築するLACDAC系列の効率、およびマクロ環系を確立するためのRCMのパワーを証明した。これらの初期の結果によって刺激されて、本発明者らは、マイグラストチンそれ自体の全合成に着手した。グルタルイミド基の設置の意味でC13およびC14における残存立体中心を形成する未解決の問題に直面するに先立ち、本発明者らは、プロセスの問題に取り組み、結局、ジエン3との反応において、 α -メトキシ- α -ビニルアルデヒド2が適当な親ヘテロジエン体として事実働くか否かの問題を問いかけた。LACDAC反応におけるアルデヒド2の利用により、本発明者らは、RCMに必要なC6-C7二重結合を取り込むのに必要な化学を回避することによって、最も有用なように合成をスチームライン化することができた。

【0417】

幸いなことに、本発明者らは、商業的に入手可能な2,3-ジオキソ-4-イソプロピリデン-1-酒石酸ジメチル18 (スキーム19) から出発し、このタイプのアルデヒドへの優れたエントリーを得ることができた。この目的のために、タルタレート18をDIBALHによって対応するジアルデヒドまで還元し、これを、次いで、イン・サイチュにてジビニル亜鉛と反応させて、高度に立体選択的にカルピノール19を得た⁴²。ジメチル化、およびアセトニド保護基の水性酸での切断により、優れた収率にて1,2-ジオール20が得られた⁴³。所望の α -メトキシ- α -ビニルアルデヒド2は、20のグリコール結合の切断に続いて出現した。重要なことには、純物形態で2を単離する試みは成さなかった。その代わり、グリコール切断から得られたアルデヒドのストック溶液を、直接的に、LACDAC系列で用いた。本発明者らは、むしろ刺激されて、2のブタジエン3での α -キレート化-制御シクロ縮合が良好な収率で起こり、唯一検出されたジエステロマーとしてジヒドロピロン21を生じることを見出した。化合物21はマクロライドの3つの連続立体中心を保有するのみならず、それはトリ置換C11-C12 (Z)-アルケンの構築用の鑄型としても働く (スキーム20)。プロセスの観点より、ただ2つのクロマトグラ

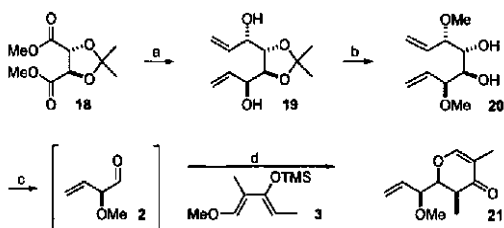
フィー生成が純粋な 21 を得、系列をスケールアップ可能とするのに必要であったことは価値がある。

【0418】

スキーム 19 シクロ縮合によるジヒドロピロン 21 の合成 (L A C D A C) ^a

【0419】

【化238】



^a 試薬および条件：(a) D I B A L H、次いで、Z n C l₂、H₂C=CHMgBr、トルエン、-78℃ないし室温、75% (ds>90%)；(b) (i) MeI、NaH、DMF、室温、(ii) 2M HCl、MeOH、還流、80%；(c) Pb(OAc)₄、Na₂CO₃、CH₂Cl₂、0℃ないし室温；(d) (i) TiCl₄、CH₂Cl₂、-78℃、(ii) TFA、CH₂Cl₂、室温、20から87%。

【0420】

ジヒドロピロン 21 の開環ジオール 25 への変換は、還元－フェリエ転位－還元的開環プロトコル (スキーム 20) を用い、本発明者らのモデル実験 (スキーム 18) で記載したように達成された。最初に、本発明者らは、21 から 22 への変換を行うために、ヘノンの還元様のルーチェ手法に従った。引き続いて、本発明者らは、セリウム塩の付加が本発明者らの場合には必要ないことを見出した。事実、全てのスクリーニングした還元体は専ら 1, 2-還元に導いた。結局、LiBH₄は、取り扱いおよび仕上げ処理のその関連する容易性に基づいて選択される還元剤であることが分かった。アルコール 22 を還流水性 THF 中の触媒量のショウノウスルホン酸 (CSA) に付すと、少量のダイマーアセタール 24 と共に、所望のフェリエ転位生成物 23 が得られた。文献に報告された水性フェリエ転位の例はほとんどないが⁴⁴、アルコールベースの求核試薬を用いる変形は広く遭遇することに注意するのは適切である。ラクツール 23 の LiNH₄での還元的開環により、(ジヒドロピロン 21) から 53% 全収率でジオール 25 が得られた。系列 21 → 25 の分取局面を調べる際に、本発明者らは、大量の 24 (約 15%) が、フェリエ転位をより高濃度 (0.1 M の代わりに 0.3 M) で行くと単離されることを実現した。幸いなことに、本発明者らは、ダイマー 24 の単結晶を得ることができた。X-線分析は決定的な構造証明に至り⁴⁵、3つの連続立体中心の相対的配置および二重結合の幾何学が本発明者らの前例に基づいて予測されたものであることが明らかとされた。拡大により、この X-線分析はジオール 25 の構造も確認した。

【0421】

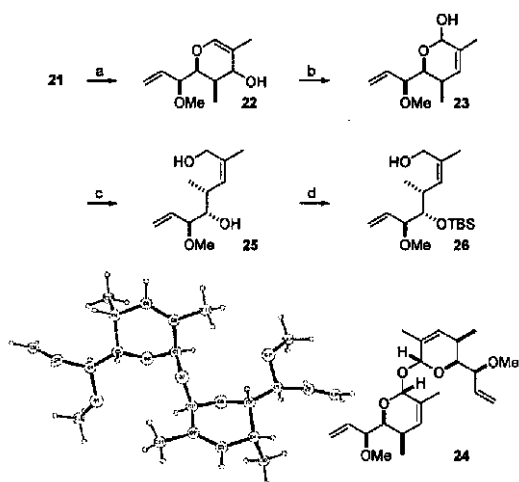
マイグラスタチンのこの合成における次の工程は、25 の 2つのヒドロキシル基の区別に関する工程であった。以前、本発明者らは、3工程系列、すなわち、第一級ヒドロキシル基のアセチル化、第二級ヒドロキシル基のシリル化、およびアセテート保護基の引き続いての除去を介してこのサブー目標を達成した²⁷。しかしながら、スケールアップの努力の間に、我々は、かなりな量のジセチル化、生成物の形成を観察した。この障害は生成手順を複雑化し、系列の全収率を低下させた。幸いなことに、問題は、初期のジシリル化、続いての温和かつ選択的な脱保護によって容易に解決することができ、80% 収率にてアリル性アルコール 26 が得られた (スキーム 20)。

【0422】

スキーム 20 中間体 26 の合成 ^a

【0423】

【化 2 3 9】



^a 試薬および条件：（a） LiBH_4 、 MeOH 、 THF 、 -10°C ；（b） CSA 、 H_2O 、 THF 、還流；（c） LiBH_4 、 H_2O 、 THF 、室温、21から53%；（d）（i） TBSOTf 、2, 6-ルチジン、 CH_2Cl_2 、室温、（ii） HOAc 、 H_2O 、 THF （3：1：1）、室温、80%。

【0424】

（グルタリイミド含有側鎖の取込）C13およびC14における2つの残りの立体中心を構築するための直接的な方法は、原理的には、26に由来するアルデヒドおよび適当なプロピオニルフラグメントの間の抗-選択的アルドール反応によって達成することができた。事実、26のDesse-Martin酸化⁴⁶によりアンジェリックタイプのアルデヒド27が生じた（スキーム21）。幸いなことには、27は（Z）→（E）-二重結合異性化またはビニル様エピマー化に対して顕著に抵抗性であることが判明し、従って、計画したアルドール構築において潜在的基質として働くことができた。本発明者らの初期の研究では、本発明者らは、容易に入手可能なノルエフェドリン誘導体⁴⁷のホウ素エノレートを利用するマサムネ（Masamune）の抗-アルドールプロトコルを開発した。このアルドール反応は、事実、アルデヒド27でスムーズに働いた。それにも拘らず、本発明者らは、Evans⁴⁸によって最近開示された温和な MgCl_2 -触媒抗-アルドール手法に特に注目した。実際には、アルデヒド27は MgCl_2 、トリエチルアミンおよび TMSCl の存在下でプロピオニルオキサゾリジノン28と反応して、 TFA での処理の後に、所望のアルコール付加物29を単一ジアステレオマーとして67%収率にて得た。注目すべきことには、試薬グレードの酢酸エチルおよび高い基質濃度の使用を許容する強固な反応条件は、スケールアップ目的のための魅力的な特徴である。計画された全合成の次の工程はTESエーテルとしてのC13ヒドキシシル基の保護であったので、本発明者らは、 TMSCl の代わりにTESClとの抗-アルドール連結を達成しようと試みた。あいにくと、反応はこれらの条件下で非常に遅く、収率は満足すべきから程遠いものであった。よって、本発明者らは、別の工程（29→30）において第二級ヒドキシシル基をTESClで保護しなければならなかった（スキーム21）。

【0425】

本発明者らの5つの成分のうち3つを首尾よく合体させたので、本発明者らは、今回、グルタリイミドアルデヒド5を主要なフラグメントに結合させることに焦点を当てた。β-ケトホスホネート32およびアルデヒド5の間のホルネル-ワッズワース-エモンズ（HWE反応）は、この合成上の問題に対する可能な魅力的解決にあるように見えた（スキーム21）。この目的に向けて、本発明者らは、単一変換にて所望のホスホネート32にアクセスするために、リチウム化ジメチルメチルホスホネートのイミド30への直接的付加を調べた。残念ながら、この計画した（が、前例がない）変換は成功せず、その結果、出発物質が回収された⁴⁹。従って、キラル補助基を還元的に除去した（30→35）。単純かつ信頼性のある3工程酸化-付加-再酸化プロトコルで進行を続け、明らかにホス

10

20

30

40

50

ホネート 32 が得られた。次いで、本発明者らの合成計画における第四の成分であるグルタリミドアルデヒド 5⁵⁰ を、HWE 反応⁵¹ のマサムネーラウシュ (Masamune-Roush) 変形を用いてホスホネート 32 で処理した。エノン 33 は、優れた収率にて単一オレフィン異性体として得られた (スキーム 21)。幸いなことに、この反応も引き続いての変換のいずれもグルタリミド水素の保護を必要としなかった。シュトリカー (Stryker) 試薬⁵² でのエノン 33 の共役還元、および TES 保護基の切断はスムーズに起こって、アルコール 34 が得られた。この段階で、経路は本発明者らの最後の成分である 2, 6-ヘプタジエン酸 6 の導入のために明瞭であった。

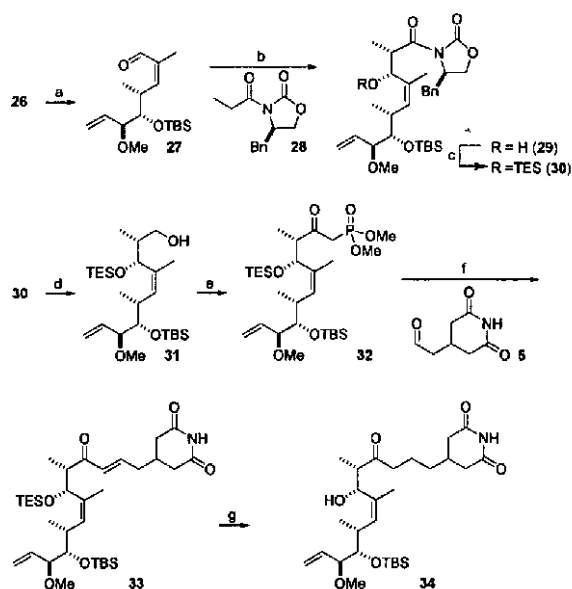
【0426】

スキーム 21 抗-アルドール反応および HWE カップリングによる側鎖の取込

10

【0427】

【化240】



20

^a 試薬および条件: (a) Dess-Martin ペルヨージナン、 CH_2Cl_2 、室温; (b) (i) MgCl_2 、 Et_3N 、 TMSCl 、 EtOAc 、室温、(ii) TFA、 MeOH 、室温、26 から 67%; (c) TESCl 、イミダゾール、 CH_2Cl_2 、室温; (d) LiBH_4 、 MeOH 、THF、室温、29 からの 83%; (e) (i) Dess-Martin ペルヨージナン、 CH_2Cl_2 、室温、(ii) ジメチルメチルホスホネート、 BuLi 、THF、 -78°C ないし 0°C 、(iii) Dess-Martin ペルヨージナン、 CH_2Cl_2 、室温; (f) LiCl 、DBU、 MeCN 、室温、31 からの 57%; (g) (i) $[(\text{pH}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ 、トルエン、室温、(ii) HOAc 、 H_2O 、THF (3:1:1)、室温、82%。

30

【0428】

(マイグラスタチンの全合成の完了) 本発明者らの計画段階においては、本発明者らは、第二級アルコール 34 の酸 6 でのアシル化は直接的であると推定した。予期せぬことに、所望の変換を効果的に達成するためには、多数のアシル化条件を開発しなければならなかった。いくつかの試みの後において初めて、本発明者らは、(DMA P の代わりにピリジンを用いる) 修飾されたヤマグチ (Yamaguchi) アシル化プロトコル⁵³ により、満足する収率のアシル化生成物 35 が得られることを見出した (スキーム 22)。ほとんどの他の標準的エステルケイセイプロトコル (a: 酸塩化物 + DMA P、ピリジン、または AgCN 、B: 酸 + EDC または DCC、c: 酸 + Mukaiyama (Mukaiyama) 試薬⁵⁴、d: ケック (Keeck) カップリング⁵⁵) は、出発物質の分解、または 35 および β 、 γ -不飽和エステル 36 の分離できない生成物混合物のいずれかに導かれたスキーム (22)。後者は、おそらくは、アシル基の活性化に際して、34 の、6 に由来するビニルケトンでのアシル化から生じた。36 の $\text{C}3-\text{C}4$ 二重結合を共役

40

50

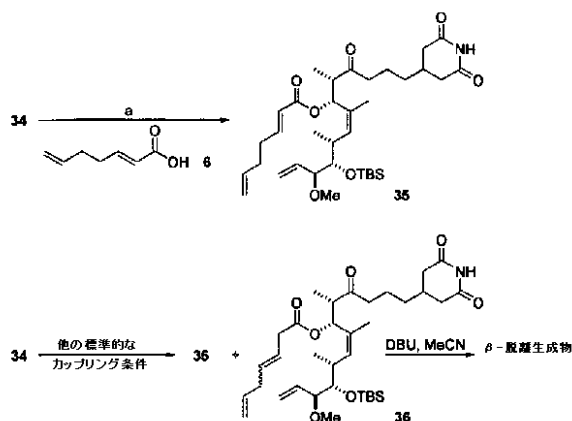
に戻す異性化する試みの結果、見掛け上、 β -脱離経路を介してカルボン酸フラグメントが喪失した。

【0429】

スキーム22 修飾されたヤマグチ (Yamaguchi) 手法によるアルコール34のアシル化^a

【0430】

【化241】



^a 試薬および条件：(a) 塩化2, 4, 6-トリクロロベンゾイル、 i -Pr₂N Tt、ピリジン、トルエン、室温、67%。

【0431】

RCM前駆体35は今や利用可能であるので、本発明者らは、環化反応(スキーム23)を調べる立場にあった。結局、本発明者らのモデル系(反応図s基18)で使用した閉環メタセシス条件は、身近な場合にはやはり十分であり、マクロラクトン37を69%収率にて高度に(E)-選択的に送達する。これは、本発明者らのモデル研究と比較してほぼ20%だけ収率の

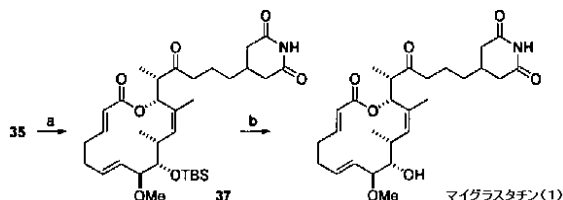
増加に対応する。最後に、緩衝化フッ化水素によるTBS保護基の除去により、(+)-マイグラスタチン(1)の全合成を完了し、その物理的データ(NMR、MS、旋光度)は天然源から単離されたマイグラスタチンのものと合致した。

【0432】

スキーム23 (+)-マイグラスタチン(1)に至るRCMおよび脱保護^a

【0433】

【化242】



^a 試薬および条件：(a) グルプスーII触媒16(20モル%)、トルエン(0.5 mM)、還流、69%；(b) HF/ピリジン、THF、室温、85%。

【0434】

マイグラスタチンアナログの設計、化学合成、および評価。本発明者らの初期の目的のミグラスタチンの全合成は達成したので、本発明者らは、種々のアナログの引き続いての調製のために本発明者らの柔軟性のあるマルチ成分合成を十分に利用できた。明らかなように、本発明者らのモジュラーアプローチは、それからマイグラスタチンのSARプロフィールを素早く探索し、ミグラスタチンファミリーの抗転移能力を評価する優れたプラットフォームとして機能した。

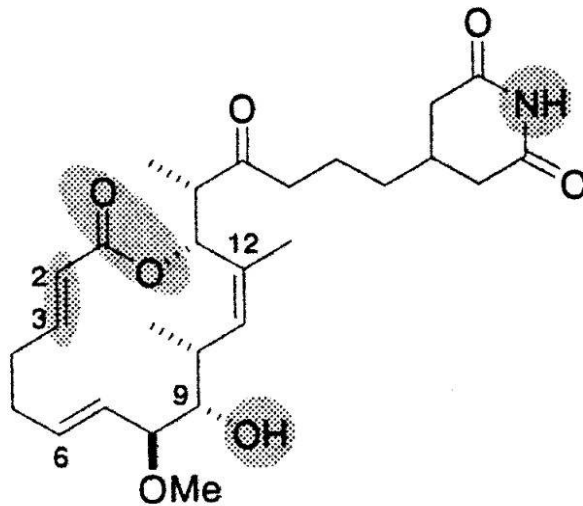
【0435】

ある実施形態において、改良された細胞遊走阻害特性に関してマイグラストアチン誘導体を調製し、それを評価するための探索に関する本発明者らのアプローチは3つの区別される工程：設計、化学合成、および生物学的評価よりなるものであった。ある実施形態において、ミグラストアチンアナログの設計は、生物学的活性に対するその寄与につきマイグラストアチンの異なる領域を探ることを目的とした。本発明者らが最初に重要であって、合成によりアクセス可能であると考えた文子のある領域は以下に灰色で陰影を付ける。これらの領域を誘導体化のために標的とした。

【0436】

【化243】

10



20

ある実施形態において、選択は、以下の考慮によって駆動された：グルタリイミド部位は、マイグラストアチンの特徴的機能的構成要件であって、活性に不可欠なものであろう。C2-C3共役二重結合は求核試薬の1, 4-付加による脱活性化のための潜在的部位であり（例えば、チオールはスキーム16における天然生成物NK3042A/Bを与える）、他方、酵素の活性部位に存在する培養求核試薬での共有結合形成によってミグラストアチンを自殺阻害剤とすることができた。ラクトン官能性は、おそらくは、生きた系において加水分解の標的となり得るであろう。それ自体、エステル結合の操作は当該分子のインビボ安定性を増強するであろう。さらに、マイグラストアチンのC6-C12部分は高度に機能性化され、かくして、生物学的重要性を有するであろう。この領域を調べる1つの単純な方法は、C9ヒドロキシル基の誘導体化を介するものである。

30

【0437】

マイグラストアチンアナログの化学合成は、逆の全合成（DTS）の概念を利用することによって効果的に達成された²⁸。本発明者らは、マイグラストアチン誘導体の科学的多様な組を迅速に組立てるための分岐点として、26および34のようなマイグラストアチン合成のある中間体を利用した（スキーム20および21）。逆の全合成のユニークな能力と歩調を合わせ、本発明者らは、天然生成物それ自体の操作を介して、または生合成経路を介して接近できなかった標的構造に焦点を合わせた。

40

【0438】

（細胞遊走を阻害するその能力の換算にて）化合物の生物学的評価は、ボイデン（Boyden）チャンバー細胞遊走アッセイで達成された。このアッセイにおいては、マウス乳癌細胞（4T1細胞）または内皮細胞（HUVEC）を、トランスウエルインサートの上方チャンバーに蒔く。成長因子含有する血清を下方チャンバーに加える。種々の濃度の本発明者らのアナログの存在下での6ないし8時間のインキュベーションの後、膜を通して上方チャンバーから下方チャンバーに遊走した細胞をカウントする。加えて、より優れた化合物のいくつかを、マウス血漿中における細胞増殖および代謝安定性に対するそれ

50

らの効果についてテストした。実験は、マイグラストアチンアナログに関する広いSARピクチャーを提供するのを助けた。

【0439】

ある実施形態においては、化学的に変形されたマイグラストアチンアナログの調製に向けての合成実験は2, 3-ジヒドロマイグラストアチン41およびN-メチル化2, 3-ジヒドロマイグラストアチン42の合成で開始した。第二級アルコール34 (スキーム21)、本明細書中に記載された例示的マイグラストアチン合成に関与する進歩した中間体を塩化6-ヘプテノイル38でアシル化して、RCM前駆体39を送達した (スキーム24)。予測されるように、34の2, 6-ヘプタジエン酸6でのアシル化で利用された反応条件を使用することなくスムーズに用いることなくアシル化はスムーズに進行した (スキーム22)。非常に効果的な(E)-選択的RCMによって、化合物39を環化してマクロラクトン40とした。HF・ピリジンでのTBSエーテルの切断により、本発明者らの最初のアナログである2, 3-ジヒドロマイグラストアチン41が得られた。別法として、化合物41は、シュトリカー (Stryker) 試薬を用いるレギオ選択的還元によってマイグラストアチンから直接的に調製した (スキーム24)。しかしながら、直接の変換の収率は、過渡的銅エノラートのC15ケトンへの分子内アルドール付加から生じた副産物の形成によって達成された。グルタルイミド窒素のメチル化は、41のアセトン中のMeIおよびCs₂CO₃での処理によって達成され、優れた収率にてメチル化2, 3-ジヒドロマイグラストアチン42を得た。

【0440】

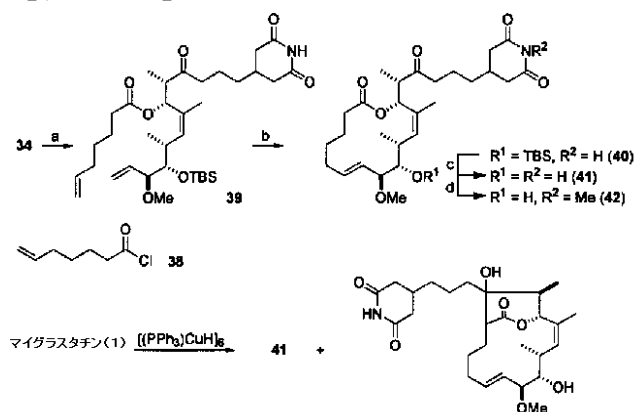
次いで、そのアナログ41および42と共に、化合物の最初の組-マイグラストアチンをチャンパー細胞遊走アッセイで評価した。4T1腫瘍細胞を持つ十分に合成的マイグラストアチンに対するIC₅₀値は29 μMであり (表4) ; この結果は、天然源から得られたマイグラストアチンについてのイモト (Imoto) によって報告されたのとはかなり一致した。興味深いことには、C2-C3二重結合の還元、およびグルタルイミド窒素のメチル化は、活性の維持に関してよく許容された。アナログ41および42は、マイグラストアチンそれ自体よりも現実にはわずかにより優れており、各々、10 μMおよび7 μMのIC₅₀値を有していた (表4)。

【0441】

スキーム24 マイグラストアチンアナログ41および42の調製^a

【0442】

【化244】



^a 試薬および条件: (a) 塩化6-ヘプテノイル38、DMAP、CH₂Cl₂、室温、69%; (b) グルブス-I触媒16 (20モル%)、トルエン (0.5 mM)、還元、79%; (c) HF/ピリジン、THF、室温、81%; (d) MeI、Cs₂CO₃、アセトン、85%。

【0443】

グルタルイミド部位のアルキル化に際しての阻害活性の小さな変化により、本発明者らは刺激されて、マイグラストアチン骨格のより劇的な構造的修飾を企てた。この目的で、全

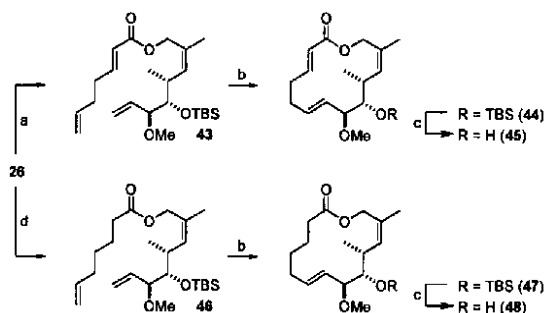
グルタリイミド含有側鎖、すなわち、マイグラスタチンコア 45 および対応する還元されたバージョン 48 を欠くアナログを合成した（スキーム 25）。有利な中間体 26（スキーム 20）から出発し誘導体 45 おおび 48、すでに確立されたアシル化-RCM-脱保護系列を介して迅速に組み立てた。26 と 2、6-ヘプタジエン酸 6 との反応はただ中程度の（48%）収率でアシル化生成物 43 を生じたが、[ジヒドロシリーズ]におけるアシル化工程はスムーズに起こり、46 を 82% 収率で生じた。同一の傾向が引き続いての変換で観察され、そこでは、閉環は飽和された場合に優れた（76%）収率で達成された（46 → 47）。対照的に、不飽和のコアはより低い（55%）で得られた（43 → 44）。最後に、保護基の除去は、困難なくマクロラクトン 45 および 48 を与えた。

【0444】

スキーム 25 マイグラスタチンコア 45 およびマクロラクトン 48 の合成^a

【0445】

【化 245】



^a 試薬および条件：（a）2，6-ヘプタジエン酸、塩化 2，4，6-トリクロロベンゾイル、*i*-Pr₂NEt、ピリジン、トルエン、室温、48%；（b）グルブス-III 触媒 16（20 mol%）、トルエン（0.5 mM）、還流、55%（44）、76%（47）；（c）HF・ピリジン、THF、室温、66%（45）、94%（48）；（d）塩化 6-ヘプテノイル 38、DMAP、CH₂Cl₂、室温、82%。

【0446】

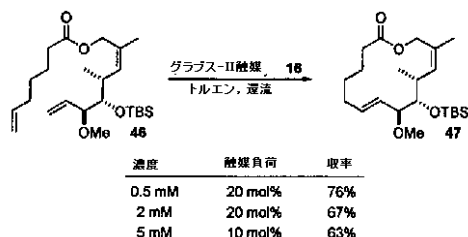
他の実施形態において、スケールアップ実験を行って、本明細書中に記載された例示的合成の、動物モデルでの生物学的評価用の十分な量でのマイグラスタチンおよびそのアナログの調製への適応可能性を確立した。例えば、マクロ環の潜在的大規模調製のための RCM パラメータの変動を見積もった。元来の反応条件は 0.5、mM 濃度において 20 mol% 触媒を必要としたが、46 から 47 への環化（スキーム 26）で説明したように、5 mM 濃度における 10 mol% 触媒との反応を行うことによって、RCM 生成物は丁度わずかに低下した収率にて得ることができた。

【0447】

スキーム 26 スケールアップ目的での RCM 条件の最適化

【0448】

【化 246】



細胞遊走アッセイにおける化合物 45 および 48 の調査に際して、非常に驚くべきことに、本発明者らは、能力において主な大躍進を達成した（表 4）。マイグラスタチンコア 45 およびマクロラクトン 48 についての IC₅₀ 値は、各々、22 nM および 24 nM であることが判明した。これは、マイグラスタチンと比較して三桁の大きさだけの活性の

増大に相当する。これは、マイグラストアチン側鎖が腫瘍細胞遊走のインビトロ阻害で必要ではないであろうという結論に導くようである。しかしながら、マイグラストアチンおよびコアアナログ45および48が、実際に同一の細胞標的に向けられるかを決定することが残る。

【0449】

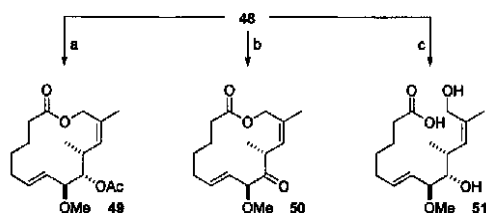
マイグラストアチン構造の誘導体化のもう1つの優れた興味深い部位はその2つの二重結合、3つの立体中心、および2つのヘテロ原子を持つC6-C12領域である。該分子のこの部分を誘導体化する容易な方法は、各々、マクロラクトン49および50を生じるC9ヒドロキシル基のアシル化または酸化であることが判明した（スキーム27）。表4に示すように、アナログ49および50の阻害活性は、マクロラクトン48と比較して、大雑把に一桁の大きさだけ低下し、これは、C9の位置が修飾に対して感受性であることを示す。

【0450】

スキーム27 C9位置におけるマクロラクトン48の修飾および48の加水分解^a

【0451】

【化247】



^a 試薬および条件：（a）AcCl、DMAP、CH₂Cl₂、室温、76%；（b）Dess-Martinペルヨージナン、CH₂Cl₂、室温、72%；（c）0.5M NaOH、MeOH、室温、77%。

【0452】

本発明者らのリード化合物マイグラストアチンから出発し、本発明者らは、特に、マクロラクトン45および48において劇的に改良された阻害活性を持つ単純化された同族体／アナログに到達することができた。これらの化合物および他の化合物の引き続いてのインビトロ見積もりの予測において、予備的代謝安定性実験を行った。いずれかの特定の理論に拘束されるつもりはないが、エポチロンプログラム^{5 6}からの本発明者らの経験に基づき、本発明者らは、マクロラクトンのエステル結合がマウス（またはヒト）血漿中のエステラーゼによる開環に感受性であろうことを提案する。そのような加水分解は、化合物活性の喪失に恐らくは導くであろう。従って、マイグラストアチンおよび新規なアナログ41、42、45および48のマウス血漿安定性を評価した。表5にまとめるように、マイグラストアチンおよび側鎖一含有誘導体41および42は、十分なテスト期間（1時間）にわたってラクトン開環に対して完全に不活性であった。しかしながら、最も活性な化合物であるマクロラクトン45および48は迅速に加水分解された（表5）。これらの知見は、45および48におけるエステル結合は他のアナログにおけるそれと比較して立体的に混雑度が低いことを考慮すると全く驚くべきことではない。「脱活性化仮定」のテストとして、マクロラクトン48の加水分解生成物を調製し（スキーム27）、腫瘍細胞遊走に対するその活性につきテストした。驚くべきことに、化合物51はチャンパーアッセイでは完全には不活性ではなかったが、その活性の良好な部分を保持した（378nMのIC₅₀値）。従って、化合物48は、加水分解に対するその感受性にかかわらず、計画されたイン・ビボモデルで有効であろう。それにもかかわらず、45および48の満足しない代謝安定性に対するデータは本発明者らに影響し、その時、本発明者らのアナログプログラムの第二相に入った。増強された血漿安定性および保持されたもしくは改良された活性（45または48と比較）を持つマイグラストアチン同族体および／またはアナログに到達する刺激は、マクロラクトン55、マクロケトン60（スキーム28）、および立体障害マクロラクトン65および68（スキーム29）の逆全合成に導いた。

【0453】

アナログ55、60、65および68の合成は、有利な中間多26の段階において元の経路からマイグラストアチンにそれた。ラクタン55の調製では、アルコール26をDPPAでのミツノブ(Mitsunobu)条件に付して、アリル性52を87%収率で得た(スキーム28)⁵⁷。(Z)-アリル性系の二重結合異性化を回避するために、シュタウジンガー(Staudinger)プロトコル⁵⁷に従ってアジド52を直ちに還元し、引き続いて、標準なペプチドカップリング条件下で6-ヘプテン酸と連結させた。本発明者らの確立された反応条件下で、得られた生成物、アミド53をRCM触媒16で処理し、ラクタン54が60%収率で得られた。次いで、後者をHF/ピリジンで脱保護して、ラクタン55を得た。

10

【0454】

ケトン60の調製は、アルコール26の、 β -ケトスルホン57によって置き換えられたアリル性臭化物56への変換を必要とした(スキーム28)⁵⁷。スルホン基の引き続いての還元的除去により、RCM前駆体58が得られた。炭素環への58の閉環は、RCMによって、再度非常に効果的にかつ選択的に達成された。所望のマクロケトン60は59の脱保護に従って得られた。

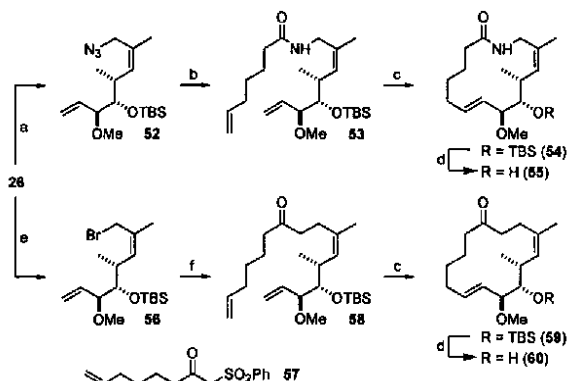
【0455】

スキーム28 マクロラクタム55およびマクロケトン60の合成^a

【0456】

【化248】

20



30

^a 試薬および条件：(a) DPPA (アジ化ジフェニルホスホリル)、DBU、トルエン、室温、87%；(b) (i) PPh_3 、 H_2O 、THF、70°C、(ii) 6-ヘプテン酸、EDC、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 、 CH_2Cl_2 、室温、92%；(c) グルブスーI触媒16 (20モル%)、トルエン (0.5mM)、還流、60% (54)、81% (59)；(d) HF・ピリジン、THF、室温、81% (55)、90% (60)；(e) CBr_4 、固体支持 PPh_3 、 CH_2Cl_2 、室温；(f) (i) β -ケトスルホン57、DBU、トルエン、室温、(ii) Na/Hg 、 Na_2HPO_4 、MeOH、室温、26からの61%。

【0457】

40

イソプロピルマクロラクトン65および68の合成もやはりアルコール26から開始した(スキーム29)。26の酸化により対応する(Z)-エナールが生じ、これを、次いで、 $i\text{-PrMgCl}$ で処理した。求核付加をTHF中で行うと、所望の付加生成物61/62 (3:2比率) および還元された生成物26の等モル混合物が得られた。イソプロピルグリニャール試薬の立体障害基質への付加は、求核試薬からの水素化物送達を通じての還元と競合することは文献によく記載されている⁵⁸。幸いなことに、生成物の比率は、溶媒をTHFから Et_2O へ変化させることによって改良することができた。還元経路は、反応温度を-78°Cに数時間注意深く維持しつつ、 $i\text{-PrMgCl}$ を Et_2O 中のアルデヒドの溶液にゆっくりと添加することによって、ほとんど完全に抑制された。ジアステレオマー61および62はそれらの(S)-MPAおよび(R)-MPAエステル

50

(M P A = α -メトキシフェニル酢酸)として誘導体化し、NMRによって分析し、新しく作り出された立体中心の割り当てに導く⁵⁹：主な異性体61は「非天然」(S)-立体配置を有し、少量の異性体62は「天然」(R)-立体配置を有する。加えた、NMR実験の結果を分解実験によって調べた。本発明者らは、化合物31(スキーム21)、ミグラストチンの全合成の合成中間体を少量異性体62に変換し、それにより、立体配置の帰属の正しさについて確信できる証拠を得た。該変換は、アルコール31をそのトシレートに変換し、該トシレートをLiAlH₄で還元し⁶⁰、TES保護基を除去することによって達成された。ラクトン65および68の調製のために、付加生成物61および62を分離し、独立的にアシル化した(スキーム29)。次いで、中間体63および66を本発明者らのRCM条件に付し、非常に良好な収率にてマクロ環64および67を得た。脱保護はスムーズに起こり、ジアステレオマーのイソプロピルラクトン65および68が供

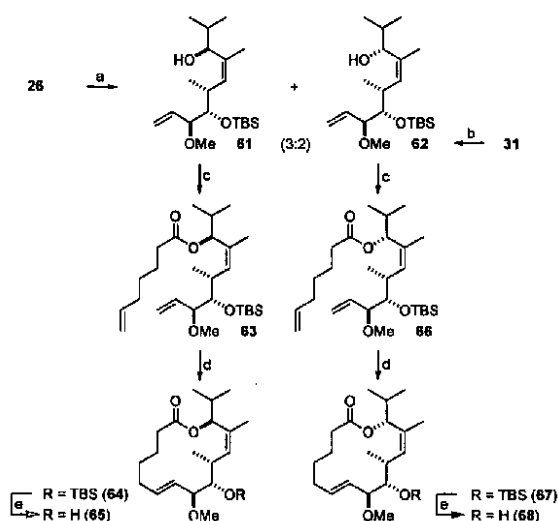
10

【0458】

スキーム29 ジアステレオマーのイソプロピルマクロラクトン65および68の合成
a

【0459】

【化249】



20

30

^a 試薬および条件：(a) (i) Dess-Martinペルヨージナン、CH₂Cl₂、室温、(ii) i-PrMgCl、Et₂O、-78℃、86% (61および62の3：2-混合物)；(b) (i) TsCl、ピリジン、THF、室温、(ii) LiAlH₄、Et₂O、室温、(iii) HOAc、H₂O、THF (3：1：1)、室温、収率は測定しなかった；(c) 6-ヘプテン酸、塩化2,4,6-トリクロロベンゾイル、i-Pr₂NEt、ピリジン、トルエン、室温、75% (63)、70% (66)；(d) グルプス-I I触媒16 (20モル%)、トルエン (0.5mM)、還流；(e) HF・ピリジン、THF、室温、65% (63から65)、66% (66から68)。

【0460】

40

事実、より強固な原子団についてのマクロラクトン45および48の攻撃を受けやすいエステル結合の側部修飾は、全ての4つの場合において増強された代謝安定性の所望の効果に導いた：マクロラクトン55、マクロケトン60、およびイソプロピルマクロラクトン65および68は、本発明者らのアッセイでは分解の兆候を呈しなかった(表5)。4T1細胞遊走を阻害するそれらの能力につきテストすると、化合物55および60は、天然産物マイグラストチンよりもかなり活性であることは判明したが(各々、255nMおよび100nM、表4)、ラクトン45および48に対する能力のある程度の喪失が記録された。驚くべきことに、Cl₃におけるイソプロピル基の取込は生物学的機能に対して有害であることが判明した。イソプロピルマクロラクトン65および68は、腫瘍細胞遊走に対して非常に弱い効果を呈したに過ぎなかった(表49)。

50

【0461】

スキーム30に示すように、本発明者らのSAR研究は、さらに、マクロケトン60の基礎に転じた。ケトン官能性は、更なる誘導体化についての魅力的な取扱であることが判明した。本発明者らは、種々の求核試薬をカルボニル官能性に添加して、アナログ69ないし71に接近することによって本発明者らの探求を開始した。6の単純な NaBH_4 還元は第二級アルコール69をジアステレオマーの混合物として生じさせ、他方、 MeMgBr の付加は対応する第三級カルビノール混合物70を与えた。Olah61による手法に従い、トリフルオロメチル基の60への求核付加は、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(TMS-CF_3)および触媒量の Bu_4NF (TBAF)を用いて達成された。この処理によりTMS-保護アルコール中間体が生じ、これを、TBAFへの延長された暴露に際して71に変換した(化合物71はクロマトグラフィーの後に単一ジアステレオマーとして単離した)。オキシム72におけるように伝統的な官能性もまたマクロケトン60から出発して容易に取り込むことができた。ミグロスタチンおよび本発明者らの新しいマイグラスタチン足場の細胞標的を解明する本発明者らの長期目標の一部として、本発明者らは、商業的に入手可能なビオチン-dPEG₄TM-ヒドラジドをケトン60で縮合し、ビオチン-標識アシル-ヒドラゾン73を得た。

10

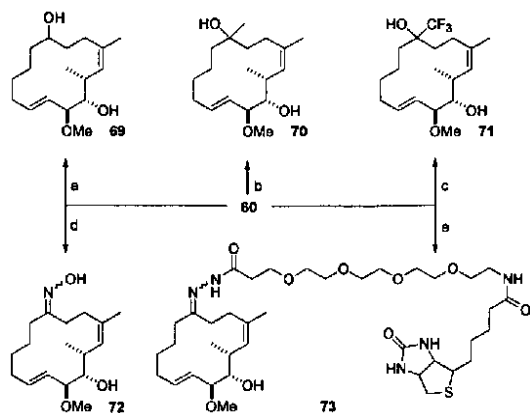
【0462】

スキーム30 マクロケトン60の誘導体化^a

【0463】

【化250】

20



30

^a 試薬および条件：(a) NaBH_4 、 MeOH 、室温、95%；(b) MeMgBr 、 THF 、0℃ないし室温、95%；(c) TMS-CF_3 、 TBAF 、 THF 、0℃ないし室温、80%；(d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、ピリジン、45℃、70%；(e) ビオチン-dPEG₄-ヒドラジド EtOH 、55℃、75%。

【0464】

誘導体69ないし73は、チャンバーアッセイにおいて腫瘍細胞遊走を阻害するそれらの能力につき評価した(WO 2004/087672を参照のこと)。興味深いことには、アルコールまたはオキシム機能のようなより極性の基に代えてのケトン官能性の置換は、化合物の活性に対して有害なように見える。第二級アルコール69、第三級アルコール70、およびオキシム72はむしろ弱い遊走阻害剤であり、各々、 IC_{50} 値は8.9 μM 、3.1 μM および2.3 μM である(表4)。トリフルオロメチル基の取込は、ヒドロキシル基によって引き起こされる活性の喪失を補うことができるように見える：マクロ環 CF_3 -アルコール71は、マクロケトンと同一の活性プロファイルを呈する。満足することには、阻害能力はビオチニル化ヒドラゾン73において大いに保持される。従って、系73は、幾何異性体の混合物であるにもかかわらず、標的同一プロセスを助けるためのプローブとしての資格があるであろう。

40

【0465】

マイグラスタチンならびに細胞遊走インヒビター48、55、および60の、マウス4

50

T1細胞増殖に対する効果は、これまでに検査されてきた。具体的には、マクロラクトン48、マクロラクタム55、およびマクロケトン60が、20 μ Mまで全く細胞傷害性効果または抗増殖効果を有さないのに対して、マイグラストアチンは弱い増殖インヒビター（42 μ MのIC₅₀値）であることが判明したことが報告された。これらの初期の結果に基づいて、細胞増殖の阻害はチャンバーアッセイにおいて観察された効果に寄与するものではなく、そして本発明のマイグラストアチンアナログが細胞遊走の阻害に対して特異的であり得る（例えば、WO 2004/087672を参照のこと）ことが提唱された。ここで、出願人は、とりわけ、本発明の化合物が、細胞遊走を阻害することに加えて、強力な細胞増殖インヒビターであることを実証する新規のデータ（ヒト細胞）を報告する。さらに、本発明の化合物が、選択的なヒト腫瘍細胞株において、細胞遊走抑制活性および細胞増殖抑制活性を示すことを、見出した。

10

【0466】

さらなる評価を、種々のヒト癌細胞および異種移植片（xenograph）において行った（図4～19を参照のこと）。具体的には、6種の固形ヒト腫瘍細胞株および4種の液状癌細胞株を、最も強力な化合物であるマクロラクトン（48）、マクロケトン（55）およびマクロラクタム（60）の阻害ポテンシャルに関して調査した。予想外に、種々の腫瘍細胞株の間で、非常に高い選択性を検出した（表4および図2）。（+）-マイグラストアチン（1）は、試験したあらゆる細胞株に対して十分に応答しなかった。上記の通り、非癌化ヒト細胞（例えば、HUVEC）は、これらの化合物に対して、大部分がより抵抗性であるようである。対照的に、本発明者らの試験した細胞株の3種（HT 29、Ovcar3およびRL）は、細胞増殖の妨害を伴わずに、遊走阻止の点で非常に感受性の応答を明確に示す。驚くべきことに、高転移性のヒト乳癌細胞株MDA MB435は、48に対してわずかな応答したが、55および60に対して全く応答しなかった⁶⁵。これらの化合物のいずれも、ヒト乳癌細胞株MCF-7に対して応答しなかった。このことは、特に、4T1マウス乳癌細胞株に対するこれらの化合物について観察された応答（WO 2004/087672において以前に報告された）を考慮すると、予想しない知見であった。これらの知見は、可能な治療的アポトーシスに関する多数の手段を示す非癌化細胞と比較して、選択的な癌性細胞（原発性卵巣癌（Ovcar3）および原発性結腸癌（HT 29））に対する非常に特異的な効果を示唆した。これらのデータに基づいて、化合物48は、特定の目的のための化合物であるらしい。

20

30

【0467】

（表4．種々のヒト癌細胞についてのチャンバー細胞遊走アッセイ）

【0468】

【表4】

	HT 29	HCT 116	IGROV	Ovcar3	RL	RPMI8226	CAG	MDA MB435
48	13±3	60±12	76±4	20±2	38±6	88±5	89±12	68±7
55	106±3	165±18	101±3	55±10	75±7	82±7	96±5	112±6
60	95±9	104±2	91±5	65±13	85±12	92±7	94±6	98

40

表4に関する注釈：数は、チャンバー細胞遊走アッセイによって測定された、阻害されなかった細胞の百分率（%）を示す。利用した化合物の濃度：10×IC₅₀：48（240 nM）、55（1000 nM）、60（2550 nM）。

【0469】

（表5．種々のヒト癌細胞についての創傷治癒アッセイ）

【0470】

【表 5】

	HT 29	HCT 116	IGROV	Ovcar3	RL	RPMI8226	CAG	MDA MB435
48	+	+	+	+	n.d.	n.d.	n.d.	+
55	-	-	-	+	n.d.	n.d.	n.d.	-
60	-	-	-	+	n.d.	n.d.	n.d.	-

表 5 に関する注釈：＋／－の符号は、創傷治癒アッセイによって測定された、細胞遊走の障害の成功（＋）または失敗（－）を指す。n. d. = 実施せず。利用した化合物の濃度：10 × IC₅₀：48（240 nM）、55（1000 nM）、60（2550 nM）。

【0471】

本発明は、マイグラストチンアナログが、選択したヒト癌細胞において細胞遊走および細胞増殖の強力なインヒビターであることを示す。例えば、本発明者らは、卵巢癌細胞、結腸癌細胞および多発骨髄腫癌細胞を、最も応答性であると同定した。驚くべきことに、試験した化合物は、調査したヒト乳癌細胞（すなわち、MDA MB435およびMCF-7）において、わずかな活性から、活性が全くないことを示した。したがって、特定の理論に拘束されることは望まないが、卵巢癌および／もしくは結腸癌を処置しそして／または予防する必要がある被験体において、卵巢癌および／もしくは結腸癌を処置しそして／または予防するための方法が提供され、この方法は、式 I の化合物の有効量を投与する工程を包含する。特定の実施形態において、この方法は、転移性の卵巢癌および／もしくは結腸癌を処置しそして／または予防するための方法である。特定の実施形態において、この被験体は、哺乳動物である。特定の例示的な実施形態において、この被験体は、ヒトである。

【0472】

実施例 57 および図 9 において示されるように、マイグラストチンアナログは、腹水（腹腔中の過剰な流体）（種々の悪性腫瘍にしばしば関連する状態）を阻止するのに有用である。したがって、腹水を処置しそして／または予防する必要がある被験体において、腹水を処置しそして／または予防するための方法を提供し、この方法は、式 I の化合物の有効量を投与する工程を包含する。この被験体は、哺乳動物である。特定の例示的な実施形態において、この被験体は、ヒトである。

【0473】

本明細書中の実施例に示されるように、本発明の化合物は、転移の障害における主要な経路の 1 つである接着（細胞遊走と対照的）の変更を示した。

【0474】

さらに、本発明の化合物は、予想外に、細胞増殖の障害を示した。したがって、本発明者らは、本発明者らが、細胞傷害性薬剤（すなわち、細胞分裂を障害し、そして癌の化学療法において潜在的に有用である薬剤）として本発明の化合物を利用し得ることを示唆する。

【0475】

要約すると、本発明の化合物は、ヒトの卵巢癌および結腸癌（インビボおよびインビトロ）ならびに多発骨髄腫において強力な活性を有することを示した。驚くべきことに、ヒト乳癌細胞における応答は、ほとんど観察されなかった。本発明の化合物は、細胞遊走インヒビターとしてだけでなく、細胞増殖を障害し、そして接着プロセスを変化させることによってそれらの活性を発揮することを示した。

【0476】

さらに、表 4 に示される通り、本発明の化合物は、細胞遊走（例えば、100 を超える細胞遊走の % を示す化合物 55 および化合物 66 を参照のこと）を増強し得る。任意の特

10

20

30

40

50

定の理論に拘束されることは望まないが、本発明者らは、本発明の化合物が創傷の治癒を促進するのに有用であることを提唱する。したがって、創傷を処置するかまたは創傷の治癒を促進する必要がある被験体において、創傷を処置するかまたは創傷の治癒を促進するための方法が提供され、この方法は、式 I の化合物の有効量を投与する工程を包含する。この被験体は、哺乳動物である。特定の例示的な実施形態において、この被験体は、ヒトである。

【0477】

投薬量は、ヒトおよびマウスに関して同じく mg/kg 体重で与えられる。本発明者らは、非常に高用量を含むことを示唆し、これは、可能な化学療法剤の意味を有する。低用量は、微小残存病変 (minimal residual disease) の処置に関

10

【0478】

卵巣、結腸、卵巣、骨髄腫および／またはリンパ腫の腫瘍転移に関連する状態に罹患する被験体 (例えば、ヒト) に対する投与に適切な投薬量範囲は、表 7 および 8 のインビトロのデータならびに図 4～19 に詳述されるインビボのデータに基づいて定義される。マウスおよび他の動物における有効投薬量をヒトに外挿するための方法は、当該分野において公知である (例えば、米国特許第 4, 938, 949 号を参照のこと)。例えば、特定の

実施形態において、本発明の化合物 (例えば、結腸癌および／または卵巣癌の処置に有用なもの) は、所望の治療効果を得るために、1 日 1 回以上、1 日に被験体の体重 1 kg あたり約 $0.01 \text{ mg} \sim 300 \text{ mg}$ 、約 $0.1 \text{ mg} \sim 250 \text{ mg}$ 、約 $1 \text{ mg} \sim 200 \text{ mg}$ 、約 $1 \text{ mg} \sim 150 \text{ mg}$ 、約 $1 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}$ 、約 $1 \text{ mg} \sim 90 \text{ mg}$ 、約 $1 \text{ mg} \sim 80 \text{ mg}$ 、約 $1 \text{ mg} \sim 70 \text{ mg}$ 、約 $1 \text{ mg} \sim 60 \text{ mg}$ 、約 $1 \text{ mg} \sim 50 \text{ mg}$ 、約 $1 \text{ mg} \sim 40 \text{ mg}$ 、約 $1 \text{ mg} \sim 30 \text{ mg}$ 、約 $1 \text{ mg} \sim 20 \text{ mg}$ 、約 $5 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}$ 、約 $5 \text{ mg} \sim 90 \text{ mg}$ 、約 $5 \text{ mg} \sim 80 \text{ mg}$ 、約 $5 \text{ mg} \sim 70 \text{ mg}$ 、約 $5 \text{ mg} \sim 60 \text{ mg}$ 、約 $5 \text{ mg} \sim 50 \text{ mg}$ 、約 $5 \text{ mg} \sim 40 \text{ mg}$ 、約 $5 \text{ mg} \sim 30 \text{ mg}$ 、約 $5 \text{ mg} \sim 20 \text{ mg}$ 、約 $10 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}$ 、約 $10 \text{ mg} \sim 90 \text{ mg}$ 、約 $10 \text{ mg} \sim 80 \text{ mg}$ 、約 $10 \text{ mg} \sim 70 \text{ mg}$ 、約 $10 \text{ mg} \sim 60 \text{ mg}$ 、約 $10 \text{ mg} \sim 50 \text{ mg}$ 、約 $10 \text{ mg} \sim 40 \text{ mg}$ 、約 $10 \text{ mg} \sim 30 \text{ mg}$ 、約 $10 \text{ mg} \sim 20 \text{ mg}$ 、約 $20 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}$ 、約 $20 \text{ mg} \sim 90 \text{ mg}$ 、約 $20 \text{ mg} \sim 80 \text{ mg}$ 、約 $20 \text{ mg} \sim 70 \text{ mg}$ 、約 $20 \text{ mg} \sim 60 \text{ mg}$ 、約 $20 \text{ mg} \sim 50 \text{ mg}$ 、約 $20 \text{ mg} \sim 40 \text{ mg}$ 、約 $20 \text{ mg} \sim 30 \text{ mg}$ の投薬量レベルで投与され得る。特定の

実施形態において、化合物は、体重 1 kg あたり約 1 mg 以上、 5 mg 以上、 10 mg 以上、 15 mg 以上、 20 mg 以上、 25 mg 以上、 30 mg 以上、 35 mg 以上、 40 mg 以上、 45 mg 以上、 50 mg 以上、 60 mg 以上、 70 mg 以上の投薬量で投与され得る。 $0.01 \text{ mg}/\text{kg}$ より小さいかまたは $70 \text{ mg}/\text{kg}$ より大きい (例えば、 $70 \sim 200 \text{ mg}/\text{kg}$) 投薬量が被験体に投与され得ることがまた、認識される。

20

30

【0479】

特定の実施形態において、化合物は、化学療法において使用され得 (すなわち、細胞傷害性薬物として)、そしてより高い投薬量で投与され得る。例えば、化学療法において使用される化合物は、所望の治療効果を得るために、1 日 1 回以上、1 日に被験体の体重 1 kg あたり約 $100 \text{ mg} \sim 300 \text{ mg}$ 、約 $120 \text{ mg} \sim 280 \text{ mg}$ 、約 $140 \text{ mg} \sim 260 \text{ mg}$ 、約 $150 \text{ mg} \sim 250 \text{ mg}$ 、約 $160 \text{ mg} \sim 240 \text{ mg}$ で投与され得る。

40

【0480】

特定の他の実施形態において、化合物は、(例えば、一般的な型の腫瘍における外科手術または照射法についてのアジュバントとして) 支持療法において使用され得、そしてより低い投薬量で投与され得る。例えば、支持療法において使用される薬物は、所望の治療効果を得るために、1 日 1 回以上、1 日に被験体の体重 1 kg あたり約 $1 \text{ mg} \sim 30 \text{ mg}$ 、約 $1 \text{ mg} \sim 25 \text{ mg}$ 、約 $5 \text{ mg} \sim 20 \text{ mg}$ で投与され得る。

特定の他の実施形態において、化合物は、転移性の癌 (例えば、卵巣癌および／または結

50

腸癌)を予防しそして／または処置するために使用され得、そして中間の投薬量で投与され得る。例えば、支持療法において使用される薬物は、所望の治療効果を得るために、1日1回以上、1日に被験体の体重1kgあたり約1mg～約80mg、約5mg～約70mg、約10mg～約70mg、約10mg～約60mg、約20mg～約70mg、約20mg～約60mgで投与され得る。

【0481】

いずれの特定の理論に拘束されるつもりはないが、以下の予備的構造－活性相関(SAR)傾向が出現するようである：マイグラストチンの2, 3－二重結合の還元の結果、活性の有意な喪失はもたらされない。同様に、グルタルイミド窒素のアルキル化は活性に負にインパクトを与えるようには見えない。それにより、単純なマクロラク톤を生じる、C－13側鎖の完全な除去(例えば、化合物45、48、49、50、55、60および71)は活性を劇的に増加させる。この領域は、以下の観察によって示されるように、比較的感受性であるように見える：小さな(イソプロピル)ミミックで側鎖を置き換えると、活性のほとんど完全な喪失がもたらされる。マクロラク톤の酸素を窒素もしくは炭素原子いずれかで置き換えると、該効果はかなり微妙なものとなる(活性は約一桁の大きさ減少する)。共役2, 3－オレフィンを還元すると、活性は負にインパクトされるようには見えない。X₁がCH₂であって、Y₁、Y₂がそれらが結合している炭素原子と一緒にあってC(=O)である式(O)の化合物で(すなわち、マクロケトン)については、オキシム形成、小さな求核試薬のケトン基への還元または付加は活性に対して有害なように見え、他方、より大きな求核試薬(CF₃)の付加は許容される。R₄がC=OまたはOA_cである式(I)の化合物(例えば、化合物49および50)の活性は、R₄がOHである対応する化合物(例えば、化合物45および48)と比較して最小限しか影響されない(約一桁の大きさ)。

【0482】

(一般的反応手法)

特記しない限り、反応混合物は磁氣的に駆動されるスターラーバーを用いて攪拌した。空気または水分－感受性試薬または中間体に関する反応は、高真空下でヒートガンまたは火炎－乾燥された硝子器具中でアルゴンまたは窒素雰囲気下で行った。不活性雰囲気とは、乾燥アルゴンまたは乾燥窒素いずれかをいう。反応は、反応混合物の適当に仕上げ処理された試料の、薄層クロマトグラフィーによって、プロトン核磁気共鳴(NMR)によって、または高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)によってモニターした。

【0483】

示された反応温度は反応浴の温度をいい、他方、室温(r t)は22℃として示される。分取反応は磁氣的に攪拌した。テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル(Et₂O)、塩化メチレン(CH₂Cl₂)、およびトルエンは乾燥溶媒系から得た(活性化されたアルミナカラム、アルゴンの正圧)。全ての他の溶媒は確實／密封瓶中で受け取って用いた(Aldrich)。トリエチルアミン(Et₃N)、ジイソプロピルエチルアミン(i-Pr₂NEt)、ピリジン、2, 6－ルチジン、およびクロロトリメチルシラン(TMSCl)は使用直前にCaH₂から蒸留した。全ての他の試薬は最高の商業的品質にてAldrichから購入し、Flukaから購入されたシュトリカー試薬、Stremから購入され他RCM触媒16および17、およびQuanta Biodesignから購入しヒオチン－dPEG₄－ヒドラジドを例外としてさらに精製することなく用いた。

【0484】

以下に列挙するのは、本明細書中で言及するいくつかの共通の有機試薬で用いる略語である：

CSA：ショウノウスルホン酸

DBU：1, 8－ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7－エン

Dess－Martin：Dess－Martinペルヨージナン

DIBAL－H：水素化アルミニウムジイソブチル

DMAP: N, N-ジメチルアミノピリジン

DMF: N, N-ジメチルホルムアミド

TBSOTf: tert-ブチルジメチルシリルトリフレート

TESCl: 塩化トリエチルシリル

TFA: トリフルオロ酢酸

TMSCl: 塩化トリメチルシリル

THF: テトラヒドロフラン。

【0485】

(一般的仕上げ処理手法)

特記しない限り、反応混合物は室温以下まで冷却し、必要であれば、次いで、水または塩化アンモニウムの飽和水溶液いずれかでクエンチした。所望の生成物は水および適当な水-非混和性溶媒（例えば、酢酸エチル、ジクロロメタン、ジエチルエーテル）の間で分配することによって抽出した。所望の生成物含有抽出物を適切には水、続いて、飽和食塩水で洗浄した。生成物含有抽出物は残存するオキシダントを含有するように見える場合には、前記洗浄手法に先立って、抽出物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液中の亜硫酸ナトリウムの10%溶液で洗浄した。生成物含有する抽出物が残存する酸を含有するように見える場合、（所望の生成物それ自体が酸性特徴を有する場合を除いて）前記した洗浄手法に先立って、抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。生成物含有抽出物が残存する塩基を含有するように見える場合（所望の生成物それ自体が塩基性特徴を有する場合を除き）、前記した洗浄手法に先立って、抽出物を10%クエン酸水溶液で洗浄した。洗浄の後、所望の生成物を含有する抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、濾過した。次いで、粗生成物を、適当な温度（一般に45℃未満）にて減圧下でのロータリー蒸発による溶媒の除去によって単離した。

【0486】

(一般的生成手法)

特記しない限り、クロマトグラフィー生成とは、溶離剤として単一溶媒または混合溶媒を用いるシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーをいう。適当に生成された所望の生成物を含有する溶出物を合わせ、適当な温度（一般に、45℃未満）で減圧下にて一定質量まで濃縮した。最終化合物を50%水性アセトニトリルに溶解させ、濾過し、バイアルに移し、次いで、生物学的テストに付す前に高真空下で凍結乾燥した。

【0487】

(分析機器)

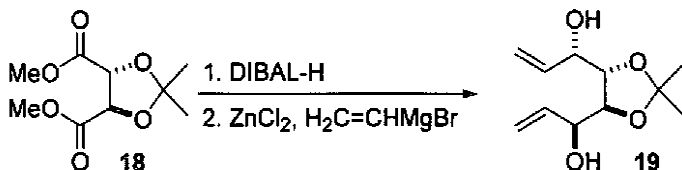
旋光度は、室温にてJASCO DIP-370デジタル旋光計で測定した。g/100 ml中の濃度(c)および溶媒を括弧に入れて掲げる。赤外スペクトルは純物、またはCHCl₃中のフィルムとして(NaClプレート)Perkin-Elmer 1600 FT-IR分光光度計で得られた。吸収バンドはcm⁻¹で記載する。¹H-および¹³C-NMRスペクトルは、CDCl₃中で、Bruker AMX-400またはBruker DRX-500分光光度計で記録した。化学シフト(δ-値)は、(¹H-NMRについての7.26 ppmおよび¹³C-NMRについての77.0 ppmを参照して)内部標準としての残存未ジウテリウム化CHCl₃でppmにて報告する。カップリング定数(J)(H, H)はHzで与え、スペクトル分裂パターンはシングレット(s)、ダブレット(d)、トリプレット(t)、カルテット(q)、マレチプレット以上の重複シグナル(m)、見掛け(app)、ブロードシグナル(br)として指定する。低分解能マススペクトル(イオンスプレイ、電子スプレイの変形)はPerkin-Elmer Sciex API100スペクトロメーターで獲得した。試料は直接的注入によって導入した。高分解能マススペクトル(速原子衝撃、FAB)はMicromass 70-SE-4Fスペクトロメーターで獲得した。フラッシュクロマトグラフィー(FC)はE. Merckシリカゲル(60、粒子サイズ0.040ないし0.063 mm)で行った。分取用薄層クロマトグラフィー(TLC)は、Whatman Partisilプレート(10×10 cm, 60 Å, 200 μm)で行った。

【0488】

(実施例1)

【0489】

【化251】



ビニルカルビノール19：化合物19は、Madsenによるわずかに修飾された文献
 の手法を用いて調製した（Jorgensen, M. ; Iversen, E. H. ;
 Paulsen, A. L. ; Madsen, R. J. Org. Chem. 2001
 , 66, 4630参照）。

【0490】

ジビニル亜鉛試薬の調製：臭化ビニルマグネシウム（294mL, 294ミリモル, T
 HF中1.0M）に、THF（100mL）中の無水ZnCl₂（20.0g, 147ミ
 リモル, ビーズ）の溶液をゆっくりと添加して、（いくらかの沈殿と共に）THF中のジ
 ビニル亜鉛の暗茶色溶液を得た。

【0491】

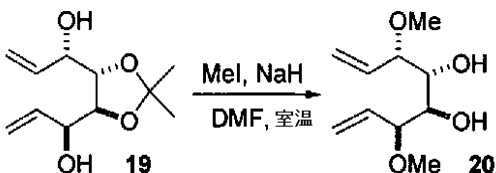
ビニルカルビノール19の調製：-78℃のトルエン（100mL）中の2, 3-*O*-
 イソプロピリデン-*L*-酒石酸ジメチル18（8.58g, 39.3ミリモル）の溶液に
 、DIBALH（90mL, 90.0ミリモル, トルエン中1.0M）をゆっくりと添加
 した。添加の間に、反応混合物は白色のスラリーに変わった。3時間の攪拌の後に（反
 応温度は過剰還元を防止するために-78℃に維持しなければならない）、前記調製のジ
 ビニル亜鉛溶液を45分間にわたってカニューレを介して反応混合物に添加した。さらに3
 0分間攪拌した後、反応混合物を室温まで温め、4時間攪拌した。次いで、反応混合物を
 飽和NH₄Cl水溶液および20%Na/K-酒石酸塩水溶液で注意深く処理した。有機
 相を分離し、水性相をEt₂O（3×）で抽出した。合わせた有機相を乾燥し（MgSO₄）
 、減圧下で濃縮した。FC（ヘキサン/EtOAc 4：1）による粗生成物の精製
 により、ビニルカルビノール19（6.28g, 75%, ジアステレオ選択性>90%）
 を無色油として得た。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 6.04-5.94（m, 2H）, 5.40
 （d, J = 17.3, 2H）, 5.30（d, J = 10.5, 2H）, 4.19-4.16（m, 2H）, 3.89
 -3.87（m, 2H）, 2.91（br s, 2H）, 1.42（s, 6H）。

【0492】

(実施例2)

【0493】

【化252】



1, 2-ジオール20：化合物20の調製はChangによって以前報告されている（
 Lee, W. W. ; Chang, S. Tetrahedron: Asymmetry 1
 999, 10, 4473）が、実験の詳細は掲げられていない。

【0494】

0℃のDMF（100mL）中のビニルカルビノール19（6.28g, 29.2ミ
 リモル）の溶液にNaH（2.58g, 64.5ミリモル, 鉱油中60%分散液）および、
 5分後に、MeI（4.38mL, 70.3ミリモル）を加えた。反応混合物を室温まで
 温め、45分間攪拌し、次いで、2M NH₄OHで処理した。有機相を分離し、水性相

10

20

30

40

50

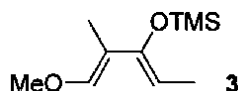
を Et_2O (3×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。粗生成物を MeOH (150 mL) および 2 M HCl (50 mL) に溶解させ、2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和 Na_2CO_3 水溶液で処理し、 Et_2O で希釈した。有機相を分離し、水性相を Et_2O (3×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。FC (ヘキサン/ EtOAc 2:1) による粗生成物の精製により、1, 2-ジオール 20 (4.72、80%) を無色油として得た。 $[\alpha]_D^{25} +31.0^\circ$ (c 1.77, CHCl_3); IR (neat) 3454, 3078, 2982, 2936, 2824, 1643, 1420, 1192, 1102, 992; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.77-5.71 (m, 2H), 5.36-5.32 (m, 4H), 3.81 (app t, $J = 6.3$, 2H), 3.76 (d, $J = 5.5$, 2H), 3.32 (s, 6H), 2.96 (br s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 135.08, 119.27, 86.65, 71.23, 57.15; MS (ESI) 225 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値 225.1103, 実測値 225.1079。

【0495】

(実施例 3)

【0496】

【化 253】



ブタジエン 3: 化合物 3 は、修飾された文献の手法 (Danishefsky, S. J. et al.; J. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 7001 参照) を用いて調製した。

【0497】

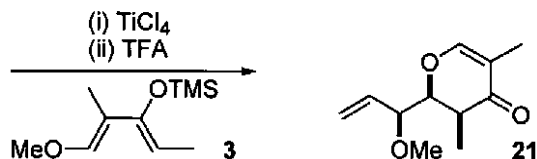
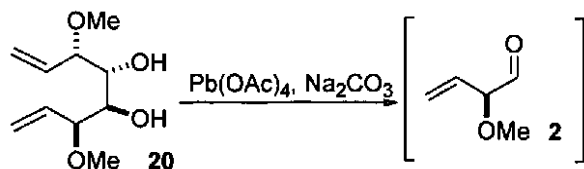
0℃のトルエン (90 mL) および MeOH (0.1 mL) 中の NaH の懸濁液 (4.40 g, 110 ミリモル, 鉱油中 60% 分散液) に、1 時間にわたって 3-ペンタノン (10.6 mL, 105 ミリモル) およびギ酸メチル (8.00 mL, 130 ミリモル) の混合物を添加した。反応混合物を室温まで温め、さらに 3 時間攪拌し、次いで、 Et_2O で希釈した。懸濁液を濾過し、沈殿を Et_2O で洗浄した。1-ヒドロキシ-2-メチル-1-ペンテン-3-オンの得られた粗ナトリウム塩を DMSO (100 mL) に溶解させ、 Me_2SO_4 (9.16 mL, 97.0 ミリモル) を室温にて添加した。30 分間攪拌した後、反応混合物を 2 M NH_4OH で処理し、 Et_2O で希釈した。有機相を分離し、 H_2O および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮して、1-メトキシ-2-メチル-1-ペンテン-3-オン (8.27 g, 74%) を得た。 Et_2O (12.0 mL) 中の 1-メトキシ-2-メチル-1-ペンテン-3-オン (2.60 g, 20.3 ミリモル) の溶液に、0℃にて、 Et_3N (7.08 mL, 50.8 ミリモル) および TMSOTf (3.68 mL, 20.3 mL) を添加した。反応混合物を室温まで温め、さらに 3 時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 水溶液に注いだ。有機相を分離し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮して、ブタジエン 3 (3.66 g, 90%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.35 (s, 1H), 4.75 (q, $J = 6.9$, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 6.9$, 3H), 0.22 (s, 9H)。

【0498】

(実施例 4)

【0499】

【化 2 5 4】



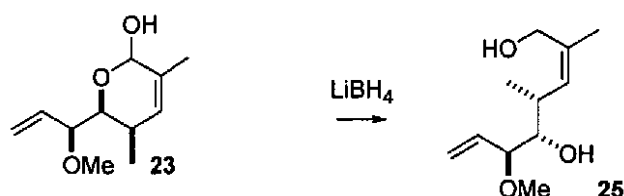
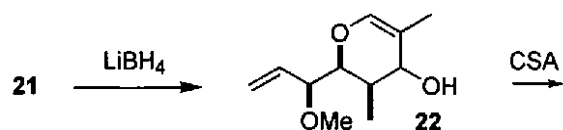
ジヒドロピロン 21 : 0℃のCH₂Cl₂ (130 mL) 中のジオール 20 (2.55 g, 12.6 ミリモル) の溶液にNa₂CO₃ (1.40 g, 13.2 ミリモル) および Pb(OAc)₄ (5.87 g, 13.2 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温まで温め、25 分間攪拌し、次いで、エチレングリコール (300 μL) で処理した。さらに 5 分間攪拌した後、反応混合物をセライト (Celite) パッドを通して濾過した。濾液を飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。CH₂Cl₂ 中の α-メトキシ-α-ビニルアルデヒド 2 の得られた溶液を -78℃ またはで冷却し、次いで、TiCl₄ (2.77 mL, 25.2 ミリモル) およびブタジエン 3 (6.06 g, 30.3 ミリモル) を加えた。20 分間攪拌した後、反応混合物を MeOH (5 分) で処理し、続いて、飽和 NaHCO₃ 水溶液および 20% Na/K-酒石酸塩水溶液を添加した。有機相を分離し、水性相を CH₂Cl₂ (3×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物を CH₂Cl₂ (130 mL) および TFA (13 mL) に溶解させ、1 時間攪拌した。トルエン (50 mL) を添加し、反応混合物を減圧下で濃縮した。FC (ヘキサン/EtOAc 20:1 → 10:1 → 7:1) による粗生成物の精製により、ジヒドロピロン 21 (4.31 g, 87%) を無色油として得た。[α]_D +77.1° (c 2.00, CHCl₃); IR (neat) 2980, 2938, 2883, 2827, 1785, 1671, 1622, 1602, 1460, 1387, 1305, 1214, 1176, 1085, 1010; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 5.63-5.54 (m, 1H), 5.48-5.43 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 8.6, 2.9, 1H), 3.88 (app t, J = 8.5, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.44 (dq, J = 7.2, 2.9, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.07 (d, J = 7.2, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 198.99, 160.75, 131.79, 122.06, 112.51, 82.69, 81.99, 56.37, 40.62, 10.42, 9.96; MS (ESI) 219 [M+Na⁺]; HRMS (FAB) C₁₁H₁₆O₃Na[M+Na⁺] に対する計算値 219.0997, 実測値 219.0991。

【0 5 0 0】

(実施例 5)

【0 5 0 1】

【化 2 5 5】



10

20

30

40

50

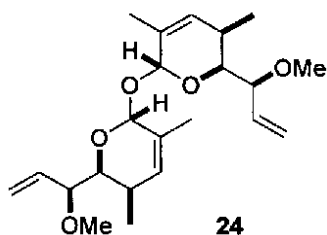
ジオール 25 : -10°C の THF (50 mL) 中のジヒドロピロン 21 (4.30 g, 21.9 ミリモル) の溶液に、MeOH (977 μL , 24.1 ミリモル) および LiBH₄ (12.1 mL, 24.1 ミリモル, THF 中 2 M) を添加した。10 分間攪拌した後、反応混合物を 0.2 M HCl (25 mL) で注意深く処理し、攪拌をさらに 20 分間継続した。次いで、有機相を分離し、水性相を EtOAc (4 $\times$) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗製アルコール 2 を THF (280 mL) および H₂O (28 mL) に溶解させ、ショウノウスルホン酸 (1.02 g, 4.38 ミリモル) を加えた。2 時間還流した後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で処理した。有機相を分離し、水性相を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗製ラクツール 23 を THF (60 mL) および H₂O (15 mL) に溶解させ、LiBH₄ (12.1 mL, 24.1 ミリモル, THF 中 2 M) を室温まで加えた。15 分間攪拌し、反応混合物を 0.2 M HCl (35 mL) で処理し、攪拌をさらに 20 分間継続した。次いで、有機相を分離し、水性相を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。FC (ヘキサン/EtOAc 4:1 $\rightarrow$ 2:1 $\rightarrow$ 1:1) による粗生成物の精製により、ジオール 25 (2.34 g, 53%) を無色油として得た。[α]_D +40.0° (c 1.00, CHCl₃); IR (CHCl₃) 3621, 3565, 3444, 3012, 2934, 2868, 1449, 1393, 1238, 1083; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.74-5.67 (m, 1H), 5.33-5.25 (m, 2H), 5.16 (d, J = 10.2, 1H), 4.12 (d, J = 11.9, 1H), 3.95 (d, J = 11.9, 1H), 3.48 (dd, J = 8.1, 5.4, 1H), 3.26 (app t, J = 5.5, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.57 (br s, 2H), 1.79 (d, J = 1.4, 3H), 0.98 (d, J = 6.9, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 135.32, 135.20, 130.41, 119.51, 83.42, 77.44, 61.51, 55.93, 34.80, 21.89, 16.85; MS (ESI) 223 [M+Na⁺]; HRMS (FAB) C₁₁H₂₀O₃Na[M+Na⁺] に対する計算値 223.1310, 実測値 223.1301。

【0502】

(実施例 6)

【0503】

【化 256】



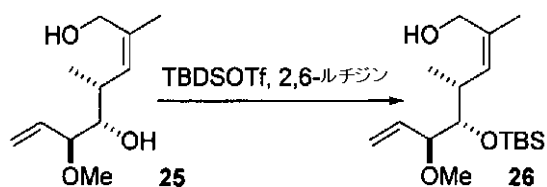
ダイマーアセタール 24 : 前記したフェリエ転位を 0.07 M の濃度で行った。フェリエ転位を 0.30 M の濃度で行った場合、ダイマーアセタール 24 に対応する副産物の形成が観察された。FC (ヘキサン/EtOAc 20:1 $\rightarrow$ 10:1) 後に、化合物 24 が白色結晶性固体として 15 ないし 20% 収率で単離された。M.p. 83-85 °C; [α]_D -161.3° (c 1.00, CHCl₃); IR (CHCl₃) 3003, 2910, 2816, 1446, 1382, 1317, 1211, 1088, 965; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.67-5.59 (m, 4H), 5.39-5.28 (m, 6H), 3.93 (dd, J = 8.4, 2.9, 2H), 3.57 (app t, J = 8.2, 2H), 3.32 (s, 6H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.74 (s, 6H), 0.91 (d, J = 6.8, 6H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 134.66, 132.01, 129.40, 119.11, 93.37, 83.15, 72.19, 56.79, 30.44, 18.81, 12.78; MS (ESI) 401 [M+Na⁺]; HRMS (FAB) C₂₂H₃₅O₅ [M+H⁺] に対する計算値 379.2485, 実測値 379.2486。

【0504】

(実施例 7)

【 0 5 0 5 】

【化 2 5 7】



モノ保護されたジオール 26 : 室温の CH_2Cl_2 (8 mL) 中のジオール 25 (364 mg, 1.82 ミリモル) の溶液に、2,6-ルチジン (530 μL , 4.55 ミリモル) および TBSOTf (961 μL , 4.19 ミリモル) を添加した。20 分間攪拌した後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で処理した。有機相を分離し、水性相を CH_2Cl_2 (3 $\times$) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。FC (ヘキサン/EtOAc 30:1) による粗生成物の精製により、対応するジ保護されたジオール (731 mg, 94%) を無色油として得た。[α]_D +0.1° (c 1.00, CHCl_3); IR (CHCl_3) 2929, 2856, 1472, 1253, 1076; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.67-5.60 (m, 1H), 5.29-5.21 (m, 3H), 4.14 (d, J = 11.8, 1H), 4.04 (d, J = 11.8, 1H), 3.43 (dd, J = 7.2, 2.9, 1H), 3.37 (app t, J = 7.5, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.60-2.56 (m, 1H), 1.72 (d, J = 0.9, 3H), 0.91-0.89 (m, 21H), 0.05-0.04 (m, 12H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 135.44, 133.27, 131.41, 118.43, 86.20, 78.68, 61.91, 56.17, 33.85, 26.17, 25.93, 20.99, 18.56, 18.36, 14.13, -3.82, -4.80, -5.29; MS (ESI) 451 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; HRMS (FAB) $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] に対する計算値 451.3040, 実測値 451.3054。

【 0 5 0 6 】

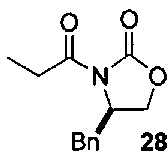
HOAc (9 mL)、THF (3 mL) および H₂O (3 mL) 中のジ保護されたジオール (731 mg, 1.71 mmol) 溶液を室温にて 8 時間攪拌した。反応混合物を固体 Na₂CO₃ で中和し、H₂O および Et₂O で希釈した。有機相を分離し、水性相を Et₂O (3×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。FC (ヘキサン/EtOAc 10:1 → 5:1) による粗生成物の精製により、モノ保護されたジオール 26 (456 mg, 85%) を無色油として得た。[α]_D +3.8° (c 1.85, CHCl₃); IR (neat) 3352, 2957, 2930, 2857, 1472, 1462, 1250, 1127, 1081, 1028; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.73-5.66 (m, 1H), 5.30-5.24 (m, 3H), 4.12 (dd, J = 11.8, 4.9, 1H), 4.00 (dd, J = 11.8, 6.5, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, 1H), 1.78 (d, J = 1.1, 3H), 1.68 (br t, 1H), 0.90-0.89 (m, 12H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 135.15, 133.05, 118.54, 85.89, 78.28, 61.76, 56.12, 34.23, 26.11, 25.64, 21.53, 18.49, 15.32, -3.88, -4.70; MS (ESI) 337 [M+Na⁺]; HRMS (FAB) C₁₇H₃₄O₃SiNa [M+Na⁺] に対する計算値 337.2175、実測値 337.2162。

【 0 5 0 7 】

(实施例 8)

【 0 5 0 8 】

【化 2 5 8】



プロピオニルオキサゾリジノ 28 : 化合物 28 は、標準的な文献の手法 (E v a n s ,
D . A . A l d r i c h i m i c a A c t a 1982, 15, 23 参照) に従い、T

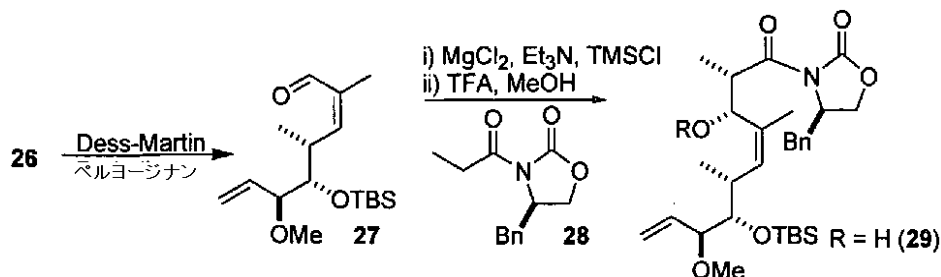
H F 中での (R) - (+) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジノと B u L i および塩化プロピオニルとの反応によって調製した。

【 0 5 0 9 】

実施例 9

【 0 5 1 0 】

【 化 2 5 9 】



10

アルドール生成物 2 9 : 室温の CH_2Cl_2 (4 mL) 中のアルコール 2 6 (189 mg, 0.601 ミリモル) の溶液に Dess-Martin ペルヨージナン (280 mg, 0.661 ミリモル) を加えた。50 分間攪拌した後、反応混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液および飽和 NaHCO_3 水溶液で処理した。有機相を分離し、水性相を CH_2Cl_2 (3 ×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮して粗アルデヒド 2 7 を得た。IR (neat) 2958, 2936, 2891, 2858, 1674, 1467, 1378, 1249, 1126, 1093, 1031; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 10.7, 1.5, 1H), 5.63 (ddd, J = 17.4, 10.5, 7.9, 1H), 5.32-5.25 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 6.6, 3.8, 1H), 3.45 (app t, J = 7.3, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.6, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 191.36, 153.37, 134.76, 133.96, 119.12, 85.73, 78.03, 56.21, 33.15, 26.05, 18.44, 16.37, 14.73, -3.84, -4.85。

20

【 0 5 1 1 】

粗アルデヒド 2 7 を EtOAc (2 mL) に溶解させ、純物プロピオニルオキサゾリジノン 2 8 (210 mg, 0.902 ミリモル) に加えた。次いで、反応混合物を室温にて水性 MgCl_2 (57 mg, 0.601 ミリモル)、 Et_3N (210 μL , 1.50 ミリモル) および TMSCl (153 μL , 1.20 ミリモル) で処理した。36 時間攪拌した後、反応混合物をシリカプラグ (Et_2O) を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残存する油を MeOH (3 mL) に溶解させ、 TFA (1 滴) で処理し、10 分間攪拌した。トルエン (3 mL) を加え、反応混合物を減圧下で濃縮した。 FC (ヘキサン/ CH_2Cl_2 1 : 1 $\rightarrow$ CH_2Cl_2) による粗生成物の精製により、アルドール生成物 2 9 (219 mg, 67%) の無色油として得た。 $[\alpha]_D$ -16.1° (c 1.77, CHCl_3); IR (neat) 3505, 2920, 2856, 1782, 1699, 1453, 1384, 1258, 1208, 1125, 1079, 1020; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.26 (m, 5H), 5.64 (dd, J = 17.6, 10.3, 7.6, 1H), 5.56 (d, J = 10.2, 1H), 5.37 (dd, J = 10.4, 1.8, 1H), 5.30 (dd, J = 17.4, 1.8, 1H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.22-4.16 (m, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 8.0, 1.8, 1H), 3.39 (app t, J = 8.0, 1H), 3.36 (dd, J = 14.1, 3.8, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.81 (dd, J = 13.6, 9.6, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.39 (br s, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.02 (d, J = 7.0, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.91 (d, J = 6.0, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.48, 153.94, 135.68, 135.35, 134.76, 131.41, 129.52, 128.94, 127.29, 119.26, 86.43, 78.16, 72.78, 66.06, 56.01, 55.76, 41.09, 37.74, 33.44, 26.16, 18.60, 17.16, 14.48, 13.60, -3.74, -4.86; MS (ESI) 546 $[\text{M}+\text{H}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{NO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ に対する計算値 546.3251, 実測値 5

30

40

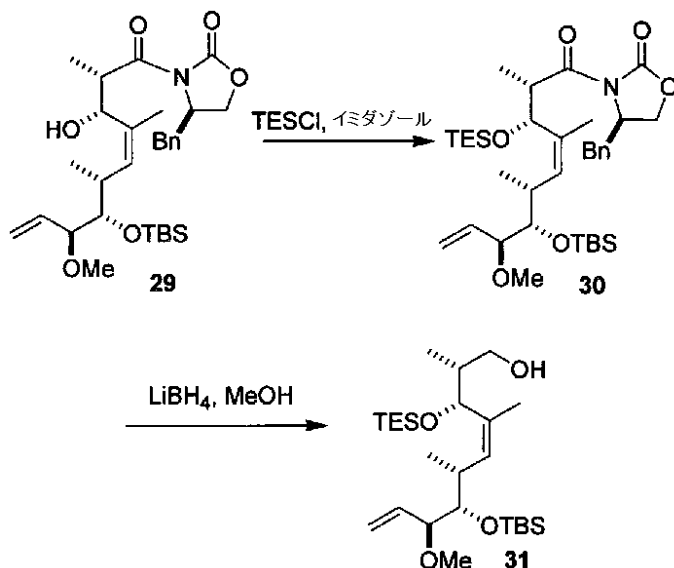
50

46.3251。

【0512】

(実施例10)

【化260】



10

第一級アルコール31：室温のCH₂Cl₂（5 mL）中のアルドール生成物29（215 mg, 0.394 mmol）の溶液に、イミダゾール（107 mg, 1.58 mmol）およびTESCl（198 μL, 1.18 mmol）を加えた。12時間攪拌した後、反応混合物をH₂Oで処理し、CH₂Cl₂で希釈した。有機相を分離し、水性相をCH₂Cl₂（3×）で抽出した。合わせた有機相を乾燥し（MgSO₄）、減圧下で濃縮してTSP保護アルドール生成物30を得た。粗生成物30をTHF（5 mL）に溶解させ、MeOH（64 μL, 0.394 mmol）およびLiBH₄（35 mg, 1.58 mmol）を室温に加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を0.5 M NaOHで処理した。有機相を分離し、水性相をEt₂O（3×）で抽出した。合わせた有機相を乾燥し（MgSO₄）、減圧下で濃縮した。FC（ヘキサン/EtOAc 10:1）による粗生成物の精製により、第一級アルコール31（159 mg, 83%）を無色油として得た。[α]_D²⁰ +10.9° (c 2.38, CHCl₃); IR (neat) 3460, 2970, 2930, 2880, 1460, 1380, 1250, 1130, 1060, 1020; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.60-5.53 (m, 1H), 5.35-5.26 (m, 3H), 4.31 (d, J = 9.1, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.13 (app d, J = 7.0, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.67 (d, J = 1.2, 3H), 0.94 (t, J = 8.0, 9H), 0.93-0.91 (m, 12H), 0.70 (d, J = 7.1, 3H), 0.58 (q, J = 8.0, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 135.10, 133.66, 133.46, 118.84, 86.46, 78.30, 76.58, 68.33, 56.08, 38.87, 33.24, 26.13, 18.58, 17.70, 14.25, 12.64, 6.75, 4.74, -3.85, -4.89; MS (ESI) 509 [M+Na⁺]; HRMS (FAB) C₂₆H₅₄O₄Si₂Na [M+Na⁺]に対する計算値509.3458, 実測値 509.3468。

20

30

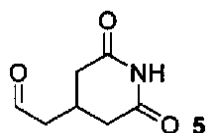
40

【0513】

(実施例11)

【0514】

【化261】



グルタルイミドアルデヒド5：化合物5は、文献の手法（Egawa, Y. et al 50

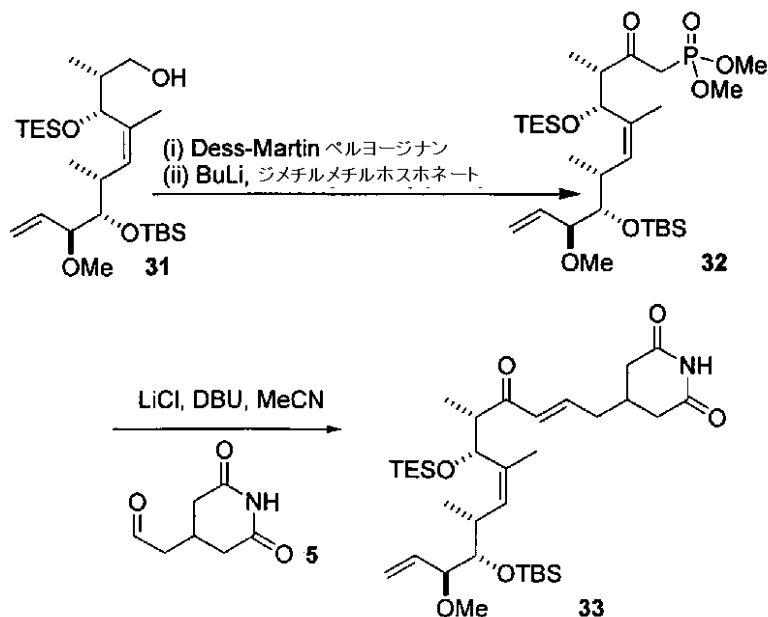
1. ; Chem. Pharm. Bull. 1963, 11, 589) に従って合成した。

【0515】

(実施例12)

【0516】

【化262】



エノン33：室温の CH_2Cl_2 (5 mL) 中の第一級アルコール31 (142 mg, 0.292ミリモル) の溶液にDess-Martinペルヨージナン (136 mg, 0.321ミリモル) を加えた。45分間攪拌した後、反応混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液および飽和 NaHCO_3 水溶液で処理した。有機相を分離し、水性相を CH_2Cl_2 (3×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。別のフラスコ中、 -78°C のTHF (2 mL) 中のジメチルメチルホスホネート (316 μL , 2.92ミリモル) をBuLi (1.64 mL, 2.62ミリモル, ヘキサン中1.6 M) で処理した。20分間攪拌した後、Dess-Martin酸化から得られた粗アルデヒドをTHF (1 mL) に溶解させ、反応混合物に添加した。反応混合物を 0°C まで温め、15分間攪拌し、次いで、飽和 NH_4Cl 水溶液で処理した。有機相を分離し、水性相をEtOAc (4×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。粗生成物を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解させ、Dess-Martinペルヨージナン (136 mg, 0.321ミリモル) を室温にて加えた。20分間攪拌した後、反応混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液および飽和 NaHCO_3 水溶液で処理した。有機相を分離し、水性相を CH_2Cl_2 (1×) およびEtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。粗製ホスホネート32を1時間高真空下に置いた。室温のMeCN (5 mL) 中の粗生成物32の溶液に、無水LiCl (25 mg, 0.583ミリモル) およびDBU (87 μL , 0.583ミリモル) を加えた。10分間攪拌した後、MeCN (1 mL) 中のグルタルイミドアルデヒド5 (136 mg, 0.873ミリモル) の溶液を加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で処理し、EtOAcで希釈した。有機相を分離し、水性相をEtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。FC (ヘキサン/EtOAc 4:1 $\rightarrow$ 2:1) による粗生成物の精製により、エノン33 (105 mg, 57%) を無色油として得た。 $[\alpha]_D^{25} +4.4^\circ$ (c 1.69, CHCl_3); IR (neat) 2955, 2931, 2877, 2855, 1722, 1698, 1628, 1461, 1377, 1288, 1254, 1128, 1066, 1035; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (br s, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H), 6.26 (d, $J = 15.9$, 1H), 5.65 (ddd, $J = 17.4$, 10.4, 8.4, 1H), 5.41-5.36 (m, 2H), 5.29 (dd, $J = 17.4$, 1.6, 1H),

4.62 (d, $J = 9.3$, 1H), 3.43 (app d, $J = 7.2$, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 3H), 2.36-2.28 (m, 5H), 1.66 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.87-0.82 (m, 15H), 0.46 (q, $J = 7.9$, 6H), 0.05 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 202.98, 171.17, 140.21, 134.99, 134.43, 134.09, 132.47, 119.18, 86.57, 78.53, 72.86, 55.97, 47.67, 37.47, 37.43, 37.27, 33.22, 29.82, 29.69, 26.13, 18.59, 14.18, 12.53, 6.76, 4.71, -3.83, -4.91; MS (ESI) 636 $[\text{M}+\text{H}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{NO}_6\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ に対する計算値 636.4116, 実測値 636.4116。

【0517】

10

(実施例13)

第二級アルコール34：室温のトルエン（4.5 mL）中のエノン33（101 mg, 0.159 mmol）の溶液にシトリカー試薬（156 mg, 0.079 mmol, もし品質が良好であれば暗赤色固体）を加えた。3.5時間攪拌した後、ヘキサン（3 mL）を加え、反応混合物を空気に暴露し、20分間攪拌し、減圧下で濃縮したFC（ヘキサン／EtOAc 6：1→2：1）による粗生成物の精製により、対応する飽和ケトンが無色油として得た。 $[\alpha]_{\text{D}} +7.7^\circ$ (c 3.00, CHCl_3); IR (neat) 3217, 2954, 2932, 2877, 1713, 1459, 1377, 1253, 1126, 1061, 1035, 1006; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (br s, 1H), 5.63 (ddd, $J = 17.0, 10.0, 8.2$, 1H), 5.40-5.36 (m, 2H), 5.28 (dd, $J = 17.0, 1.8$, 1H), 4.55 (d, $J = 9.4$, 1H), 3.41 (dd, $J = 8.2, 1.2$, 1H), 3.35 (app t, $J = 8.2$, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.82-2.64 (m, 4H), 2.60-2.41 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 1.2$, 3H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 2H), 0.92-0.90 (m, 12H), 0.86 (t, $J = 7.8$, 9H), 0.77 (d, $J = 7.0$, 3H), 0.46 (q, $J = 7.8$, 6H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 213.45, 172.06, 134.91, 134.57, 132.25, 119.24, 86.58, 78.52, 72.90, 55.94, 49.29, 44.53, 37.75, 34.32, 33.18, 30.44, 26.11, 19.97, 18.57, 17.16, 13.90, 12.46, 6.75, 4.71, -3.85, -4.93; MS (ESI) 638 $[\text{M}+\text{H}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{NO}_6\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ に対する計算値638.4272, 実測値 638.4273。

20

30

【0518】

HOAc（3 mL）、THF（1 mL）および H_2O （1 mL）中の飽和ケトンの溶液を室温にて2時間攪拌した。反応混合物を固体 Na_2CO_3 で中和し、 H_2O およびEtOAcで希釈した。有機相を分離し、水性相をEtOAc（3×）で抽出した。合わせた有機相を乾燥し（ MgSO_4 ）、減圧下で濃縮した。FC（ヘキサン／EtOAc 4：1→1：1）による粗生成物の精製により、第二級アルコール34（68 mg, 82%）を白色フォームとして得た。 $[\alpha]_{\text{D}} +1.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); IR (CHCl_3) 3601, 3366, 3035, 2931, 2861, 1708, 1455, 1378, 1249, 1120, 1026; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (br s, 1H), 5.63-5.56 (m, 1H), 5.48 (d, $J = 9.3$, 1H), 5.33 (dd, $J = 10.3, 1.5$, 1H), 5.27 (dd, $J = 17.2, 1.5$, 1H), 4.60 (d, $J = 9.8$, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.79-2.63 (m, 4H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.95 (br s, 1H), 1.67 (d, $J = 1.0$, 3H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 6.6$, 3H), 0.87 (d, $J = 7.1$, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 214.01, 172.21, 135.51, 134.72, 131.56, 119.19, 86.30, 78.26, 71.69, 55.98, 48.87, 42.70, 37.73, 37.70, 34.08, 33.26, 30.32, 26.11, 20.07, 18.55, 17.35, 13.87, 13.63, -3.79, -4.90; MS (ESI) 546 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{NO}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値546.3227, 実測値 546.3227。

40

【0519】

50

(実施例 14)

2, 6-ヘプタジエン酸 6 : 化合物 6 はクロトン酸の臭化アリルでの γ -アルキル化 (Katzenellenbogen, J. A. et al.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1998, 2721 参照) によって調製することができる。しかしながら、以下に記載した手法は 2, 6-ヘプタジエン酸 6 のより大規模な調製でより便宜であることが判明した。

【0520】

-78°C の CH_2Cl_2 (100 mL) 中の塩化オキサリル (3.36 mL, 39.2 ミリモル) の溶液に DMSO (5.56 mL, 78.3 ミリモル) を加えた。5 分間攪拌した後、4-ペンテン-1-オール (2.00 mL, 19.6 ミリモル) を加え、さらに 15 分後、 Et_3N (13.6 mL, 97.9 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温まで温め、次いで、0.1 M HCl で処理した。有機相を分離し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、室温にて $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{t-Bu}$ (7.38 g, 19.6 ミリモル) で処理した。反応混合物を 5 時間攪拌し、次いで、飽和 NH_4Cl 水溶液で処理し、 CH_2Cl_2 で希釈した。有機相を分離し、水性相を CH_2Cl_2 (3×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカプラグ (CH_2Cl_2 /ペンタン 1:1) を通して濾過して、(E)-2, 6-ヘプタジエン酸 t-ブチルを得た。 CH_2Cl_2 (40 mL) 中のこのエステルの溶液に、室温にて、TFA (5 mL) を加えた。12 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。FC (ヘキサン/ EtOAc 15:1→5:1) による粗生成物の精製により、2, 6-ヘプタジエン酸 6 (1.67 g, 68%) を無色油として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12-7.05 (m, 1H), 5.88-5.76 (m, 2H), 5.08-5.02 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H)。

【0521】

(実施例 15)

混合無水物の形成 : 室温のトルエン (1 mL) 中の 2, 6-ヘプタジエン酸 6 (68 mg, 0.535 ミリモル) の溶液に塩化 2, 4, 6-トリクロロベンゾイル (84 μL , 0.535 ミリモル) および $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (89 μL , 0.508 ミリモル) を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌し、次いで、それ自体を引き続いてのアシル化反応のためのストック溶液 (0.54 M) として用いた。

【0522】

(実施例 16)

不飽和エステル 35 : 室温のトルエン (0.1 mL) 中のアルコール 34 (41 mg, 0.078 ミリモル) の溶液にピリジン (25 μL , 0.313 ミリモル) および混合無水物 (トルエン中の混合無水物のストック溶液の調製については前記参照) (460 μL , 0.235 ミリモル, トルエン中 0.54 M) を加えた。24 時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムに直接的に負荷し、FC (ヘキサン/ EtOAc 10:1→4:1→2:1) によって精製して、不飽和エステル 35 (33 mg, 67%) を無色油として得た。 $[\alpha]_D -29.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); IR (neat) 3214, 3081, 2930, 2856, 1722, 1452, 1377, 1256, 1126, 1028; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (br s, 1H), 6.89 (app dt, J = 15.5, 6.8, 1H), 5.81-5.62 (m, 4H), 5.61 (dd, J = 10.3, 1.2, 1H), 5.38 (dd, J = 10.3, 1.8, 1H), 5.32 (dd, J = 17.3, 1.4, 1H), 5.03-4.98 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 4H), 2.23-2.08 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 2H), 0.94 (app t, J = 7.2, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 211.20, 171.83, 164.68, 148.92, 137.72, 136.96, 134.57, 127.00, 121.15, 119.23, 115.60, 86.28, 78.39, 73.79, 56.03, 47.39, 41.45, 37.72, 34.16, 33.84, 31.97, 31.46, 30.40, 26.21, 26.13, 20.10, 18.59, 17.70, 13.72, 12.66, -3.

76, -4.94; MS (ESI) 654 [M+Na⁺]; HRMS (FAB) C₃₅H₅₇NO₇SiNa [M+Na⁺]に対する計算値654.3826,実測値 654.3835。

【0523】

(実施例17)

TBS-マイグラストアチン37:還流トルエン(100mL)中の不飽和エステル35(29mg, 0.046ミリモル)の溶液にグルブスーII触媒16(8mg, 0.0092ミリモル)を加えた。15分間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、シリカブラグ(ヘキサン/EtOAc 1:3)を通して濾過した。FC(ヘキサン/EtOAc 5:1→2:1→1:1)による粗生成物の精製により、TBS-マイグラストアチン37(19mg, 69%)を白色固体として得た。 $[\alpha]_D^{25} +13.7^\circ$ (c 0.50, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (br s, 1H), 6.54-6.48 (m, 1H), 5.59 (d, J = 15.7, 1H), 5.56 (d, J = 10.7, 1H), 5.51-5.45 (m, 1H), 5.22 (dd, J = 15.4, 4.6, 1H), 5.08 (d, J = 9.5, 1H), 3.39 (dd, J = 8.1, 4.6, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.03 (app d, J = 7.8, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.50 (app t, J = 6.9, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.29-2.09 (m, 5H), 1.81 (d, J = 1.1, 3H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.11 (d, J = 7.2, 3H), 0.92-0.90 (m, 12H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 210.81, 171.82, 163.80, 150.36, 133.94, 130.17, 129.49, 128.78, 121.88, 83.37, 79.25, 76.82, 56.68, 51.15, 40.24, 37.70, 37.68, 34.17, 33.47, 31.15, 30.36, 30.27, 26.29, 20.12, 18.63, 13.61, 13.30, -3.61, -4.95; MS (ESI) 626 [M+Na⁺]; HRMS (FAB) C₃₃H₅₃NO₇SiNa [M+Na⁺]に対する計算値626.3489,実測値626.3489。

【0524】

(実施例18)

マイグラストアチン1:室温のTHF(1.5mL)中のTBS-マイグラストアチン37(19mg, 0.032ミリモル)の溶液にHF・ピリジン(0.25mL)を加えた。15時間攪拌した後、反応混合物をMeOTMS(3mL)で注意深く処理し、減圧下で濃縮した。FC(ヘキサン/EtOAc 2:1→1:1→1:2)による精製により、ミグラストアチン1(13mg, 85%)を白色固体として得た。 $[\alpha]_D^{25} +12.6^\circ$ (c 0.50, MeOH); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (br s, 1H), 6.49 (ddd, J = 15.7, 10.5, 3.7, 1H), 5.64 (dd, J = 10.7, 1.2, 1H), 5.58 (dd, J = 15.7, 1.2, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 5.24 (dd, J = 15.5, 4.7, 1H), 5.08 (d, J = 10.0, 1H), 3.47 (dd, J = 8.7, 4.7, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 8.7, 1.7, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.80 (br s, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.50 (app t, J = 6.9, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 4H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.86 (d, J = 1.2, 3H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.12 (d, J = 7.2, 3H), 0.96 (d, J = 6.9, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 210.88, 171.78, 163.86, 150.01, 132.99, 131.17, 130.46, 127.87, 122.08, 82.39, 77.92, 76.92, 56.93, 51.18, 39.88, 37.68, 37.66, 34.12, 31.93, 31.08, 30.34, 30.09, 25.99, 20.09, 13.39; MS (ESI) 512 [M+Na⁺]; HRMS (FAB) C₂₇H₃₉NO₇Na [M+Na⁺]に対する計算値512.2624,実測値 512.2604。

【0525】

(実施例19)

塩化6-ヘプテノイル38:室温のCH₂Cl₂(5mL)中の6-ヘプテン酸(251μL, 1.85ミリモル)の溶液に塩化オキサリル(476μL, 5.55ミリモル)およびDMF(1滴)を加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、15分間高真空下に置いた。残存する黄色油をCH₂Cl₂(3mL)に溶解させ、引き続い

10

20

30

40

50

【0526】

(実施例20)

エステル39：室温の CH_2Cl_2 (2 mL) 中のアルコール34 (37 mg, 0.070ミリモル) の溶液にDMA P (17 mg, 0.139ミリモル) および塩化6-ヘプタノイル (CH_2Cl_2 中の塩化6-ヘプテノイル38のストック溶液の調製については前記参照) 38 (202 μL , 0.125ミリモル, CH_2Cl_2 中0.62 M) を加えた。2時間攪拌した後、反応混合物を0.1 M HCl で処理し、 CH_2Cl_2 で希釈した。有機相を分離し、水性相を CH_2Cl_2 (3 $\times$) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。FC (ヘキサン/ EtOAc 10:1 $\rightarrow$ 4:1 $\rightarrow$ 2:1) による粗生成物の精製により、エステル39 (31 mg, 69%) を無色油として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (br s, 1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 5.67-5.61 (m, 2H), 5.55 (d, J = 10.3, 1H), 5.36 (dd, J = 10.3, 1.3, 1H), 5.30 (d, J = 17.1, 1H), 5.00-4.92 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 17.0, 4.0, 2H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.59-1.51 (m, 5H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 0.92-0.90 (m, 15H), 0.05 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 211.06, 172.07, 171.68, 138.28, 137.75, 134.48, 126.86, 119.24, 114.73, 86.25, 78.39, 73.62, 56.01, 47.13, 41.67, 37.70, 34.18, 34.08, 33.78, 33.28, 30.41, 28.21, 28.18, 26.11, 24.38, 20.12, 18.56, 17.61, 13.73, 12.64, -3.78, -4.97; MS (ESI) 656 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{35}\text{H}_{59}\text{NO}_7\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値 656.3959, 実測値656.3956。

【0527】

(実施例21)

TBS-2, 3-ジヒドロマイグラストアチン40：還流トルエン (100 mL) 中のエステル39 (31 mg, 0.048ミリモル) の溶液にグルブス-1触媒16 (8 mg, 0.0094ミリモル) を加えた。15分間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、シリカプラグ (ヘキサン/ EtOAc 1:3) を通して濾過した。FC (ヘキサン/ EtOAc 5:1 $\rightarrow$ 2:1 $\rightarrow$ 1:1) による粗生成物の精製により、TBS-2, 3-ジヒドロマイグラストアチン40 (23 mg, 79%) を無色油として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (br s, 1H), 5.65-5.57 (m, 2H), 5.35 (dd, J = 15.7, 5.1, 1H), 5.20 (d, J = 9.2, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.59-2.43 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 4H), 2.17-2.07 (m, 3H), 1.75 (d, J = 0.9, 3H), 1.61-1.55 (m, 5H), 1.40-1.35 (m, 3H), 1.07 (d, J = 7.2, 3H), 0.94 (d, J = 6.8, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 210.63, 171.84, 171.80, 134.70, 131.22, 129.51, 128.39, 82.98, 79.10, 76.46, 56.49, 51.24, 40.62, 37.74, 37.69, 34.18, 33.35, 33.18, 31.11, 30.37, 26.29, 25.76, 25.16, 22.80, 20.18, 18.71, 13.66, 13.12, -3.56, -4.97; MS (ESI) 628 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{NO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値628.3646, 実測値628.3644。

【0528】

(実施例22)

2, 3-ジヒドロマイグラストアチン41：室温のTHF (1.5 mL) 中のTBS-2, 3-ジヒドロマイグラストアチン40 (23 mg, 0.038ミリモル) の溶液にHF・ピリジン (0.3 mL) を加えた。15分間攪拌した後、反応混合物をMeOTf (4 mL) で注意深く処理し、減圧下で濃縮した。FC (ヘキサン/ EtOAc 2:1 $\rightarrow$ 1:1 $\rightarrow$ 1:2) による粗生成物の精製により、2, 3-ジヒドロマイグラストアチン41 (15 mg, 81%) を白色フォームとして得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97

(br s, 1H), 5.68-5.60 (m, 2H), 5.34 (dd, $J = 15.6, 5.6$, 1H), 5.19 (d, $J = 9.7$, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.22 (app d, $J = 9.1$, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 17.1, 2.3$, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.30-2.04 (m, 7H), 1.79 (d, $J = 1.3$, 3H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 3H), 1.09 (d, $J = 7.2$, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 210.64, 171.88, 171.73, 133.95, 132.35, 130.27, 128.05, 81.92, 77.42, 76.45, 56.70, 51.38, 40.37, 37.73, 37.68, 34.15, 32.50, 31.72, 30.45, 30.35, 25.94, 24.80, 22.33, 20.16, 13.22, 13.20; MS (ESI) 514 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{Na}[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値514.2781, 実測値514.2768.

10

【0529】

(実施例23)

N-メチルー2, 3-ジヒドロマイグラストチン42: 室温のアセトン (0.4 mL) 中の2, 3-ジヒドロマイグラストチン41 (4 mg, 0.0081ミリモル) の溶液に MeI (過剰) および Cs_2CO_3 (過剰) を加えた。4時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で約0.2 mLの容量まで濃縮した。分取用 TLC (ヘキサン/EtOAc 1:2) による残存溶液の精製により、N-メチルー2, 3-ジヒドロマイグラストチン42 (3.5 mg, 85%) を無色油として得た。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.68-5.61 (m, 2H), 5.34 (dd, $J = 15.6, 5.6$, 1H), 5.19 (d, $J = 9.6$, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.22 (app d, $J = 9.1$, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.25-2.04 (m, 5H), 1.79 (d, $J = 1.3$, 3H), 1.65-1.52 (m, 5H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 7.2$, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 210.67, 172.20, 171.72, 133.93, 132.35, 130.33, 128.06, 81.92, 77.45, 76.47, 56.72, 51.38, 40.44, 38.75, 38.71, 34.27, 32.51, 31.73, 30.47, 29.34, 26.36, 25.94, 24.81, 22.33, 20.09, 13.23; MS (ESI) 528 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{Na}[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値528.2937, 実測値528.2939.

20

30

【0530】

(実施例24)

不飽和エステル43: 室温のトルエン (1 mL) 中のアルコール26 (109 mg, 0.346ミリモル) の溶液にピリジン (84 μL , 1.04ミリモル) および混合無水物 (トルエン中の混合無水物のストック溶液の調製については前記参照) (1 mL, 0.535ミリモル, トルエン中0.54 M) を加えた。12時間攪拌した後、反応混合物をシリカプラグ (ヘキサン/EtOAc 30:1) を通して濾過した。FC (ペンタン/ CH_2Cl_2 3:1 $\rightarrow$ 2:1) による粗生成物の精製により、不飽和エステル43 (70 mg, 48%) を無色油として得た。 $[\alpha]_{\text{D}} +2.6^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); IR (CHCl_3) 2934, 2882, 2851, 1705, 1653, 1470, 1381, 1246, 1126, 1079, 1026; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.99-6.93 (m, 1H), 5.86-5.76 (m, 2H), 5.66-5.59 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 9.5$, 1H), 5.29-5.22 (m, 2H), 5.07-4.99 (m, 2H), 4.61 (d, $J = 12.1$, 1H), 4.57 (d, $J = 12.1$, 1H), 3.47 (dd, $J = 7.2, 2.9$, 1H), 3.37 (app t, $J = 7.7$, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 1.3$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.57, 148.47, 137.05, 135.58, 135.10, 128.21, 121.52, 118.79, 115.53, 86.26, 78.37, 63.07, 56.06, 34.26, 32.02, 31.48, 26.15, 21.49, 18.54, 13.96, -3.80, -4.85; MS (ESI) 445 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{Si}[\text{M}+\text{H}^+]$ に対する計算値423.2931, 実測値423.29

40

50

29。

【0531】

(実施例25)

TBS-マイグラストチンコア44：還流トルエン（125 mL）中の不飽和エステル43（35 mg，0.083ミリモル）の溶液にグルブスーII触媒16（14 mg，0.017ミリモル）を加えた。15分間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、シリカプラグ（ヘキサン／EtOAc 4：1）を通して濾過した。FC（ヘキサン／EtOAc 20：1）による粗生成物の精製により、TBS-マイグラストチンコア44（18 mg，55%）を無色油として得た。¹H-NMR（500 MHz，CDCl₃）δ 6.85-6.79（m，1H），5.74（d，J = 15.9，1H），5.56-5.50（m，2H），5.12（dd，J = 15.5，8.7，1H），4.68（d，J = 15.8，1H），4.62（d，J = 15.8，1H），3.44（dd，J = 8.3，1.4，1H），3.33-3.30（m，1H），3.17（s，3H），3.03-2.97（m，1H），2.47-2.36（m，2H），2.31-2.24（m，1H），2.21-2.14（m，1H），1.64（s，3H），0.92（s，9H），0.83（d，J = 6.8，3H），0.07（s，3H），0.06（s，3H）；¹³C-NMR（125 MHz，CDCl₃）δ 165.37，149.91，131.98，130.48，126.58，121.83，117.57，85.82，77.49，65.56，55.83，33.11，32.46，30.01，26.27，22.17，18.71，12.90，-3.57，-5.02；MS（ESI）417 [M+Na⁺]；HRMS（FAB）C₂₂H₃₈O₄SiNa[M+Na⁺]に対する計算値417.2437，実測値417.2456。

10

【0532】

(実施例26)

マイグラストチンコア45：室温のTHF（1.5 mL）中のTBS-マイグラストチンコア44（18 mg，0.0457ミリモル）の溶液にHF・ピリジン（0.3 mL）を加えた。14時間攪拌した後、反応混合物をMeOTf（4 mL）で注意深く処理し、減圧下で濃縮した。FC（ヘキサン／EtOAc 10：1→5：1）による粗生成物の精製により、マイグラストチンコア45（8.5 mg，66%）を無色油として得た。

20

【0533】

[α]_D +106.0°（c 0.50，CHCl₃）；IR（CHCl₃）3567，2933，2881，1716，1602，1448，1393，1255，1107，1052；¹H-NMR（500 MHz，CDCl₃）δ 6.81-6.75（m，1H），5.73（d，J = 15.9，1H），5.62-5.55（m，2H），5.14（dd，J = 15.2，6.8，1H），4.72（d，J = 15.6，1H），4.63（d，J = 15.6，1H），3.42-3.38（m，2H），3.28（s，3H），3.03-2.97（m，1H），2.69（br s，1H），2.47-2.38（m，2H），2.32-2.18（m，2H），1.68（s，3H），0.88（d，J = 6.9，3H）；¹³C-NMR（125 MHz，CDCl₃）δ 165.36，149.52，133.85，129.79，129.51，127.50，122.15，84.62，76.09，65.40，56.25，32.20，31.34，29.99，22.27，12.66；MS（ESI）303 [M+Na⁺]；HRMS（FAB）C₁₆H₂₄O₄Na[M+Na⁺]に対する計算値303.1571，実測値303.1572。

30

【0534】

(実施例27)

エステル46：室温のCH₂Cl₂（3 mL）中のアルコール26（275 mg，0.874ミリモル）の溶液にDMAP（214 mg，1.75ミリモル）および塩化6-ヘプテノイル（CH₂Cl₂中の塩化6-ヘプテノイル38のストック溶液の調製については前記参照）38（2.5 mL，1.57ミリモル，CH₂Cl₂中0.62 M）を加えた。20分間攪拌した後、反応混合物を0.1 M HClで処理し、CH₂Cl₂で希釈した。有機相を分離し、水性相をCH₂Cl₂（3×）で抽出した。合わせた有機相を乾燥し（MgSO₄）、減圧下で濃縮した。FC（ヘキサン／EtOAc 30：1）による粗生成物の精製により、エステル46（302 mg，82%）を無色油として得た。[α]_D +3.0°（c 0.50，CHCl₃）；IR（CHCl₃）2980，2933，2863，1722，1458，1382，1252，1112，1024；¹H-NMR（500 MHz，CDCl₃）δ 5.83-5.75（m，1H），5.66-5.59（m，1H），5.43（d，J = 9.5，1H），5.30-5.23（m，2H），5.03-

40

50

4.94 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 12.0$, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0$, 1H), 3.46 (dd, $J = 7.2$, 2.9, 1H), 3.37 (app t, $J = 7.7$, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.32 (app t, $J = 7.5$, 2H), 2.06 (app q, $J = 7.2$, 2H), 1.74 (d, $J = 1.2$, 3H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 6.5$, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.65, 138.40, 135.59, 135.10, 128.12, 118.77, 114.67, 86.24, 78.36, 63.11, 56.07, 34.24, 34.17, 33.35, 28.35, 26.15, 24.46, 21.45, 18.54, 13.98, -3.80, -4.85; MS (ESI) 447 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SiNa}[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値447.2906,実測値447.2893。

【0535】

10

(実施例28)

TBS-マクロラクトン47:還流トルエン(450 mL)中のエステル46(95 mg, 0.224ミリモル)の溶液にグルブス-III触媒16(38 mg, 0.045ミリモル)を加えた。15分間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、シリカプラグ(ヘキサン/EtOAc 5:1)を通して濾過した。FC(ヘキサン/EtOAc 30:1)による粗生成物の精製により、TBS-マクロラクトン47(67 mg, 76%)を無色油として得た。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.71-5.65 (m, 1H), 5.56 (d, $J = 10.0$, 1H), 5.28 (dd, $J = 15.7$, 8.0, 1H), 4.52 (d, $J = 13.9$, 1H), 4.35 (d, $J = 13.9$, 1H), 3.46 (dd, $J = 7.7$, 2.6, 1H), 3.39 (app t, $J = 7.8$, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 1.1$, 3H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.8$, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.74, 134.81, 133.62, 128.75, 126.14, 85.42, 77.78, 65.01, 55.97, 34.31, 34.01, 29.37, 27.34, 26.16, 23.36, 23.09, 18.58, 13.86, -3.78, -4.96; MS (ESI) 419 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値419.2594,実測値419.2601。

20

【0536】

(実施例29)

マクロラクトン48:室温のTHF(6 mL)中のTBS-マクロラクトン47(179 mg, 0.452ミリモル)の溶液にHF・ピリジンを加えた(初めに:0.6 mL、合計15時間後:さらに0.6 mL、合計25時間後:さらに0.3 mL)。合計40時間攪拌した後、反応混合物をMeOTf(12 mL)で注意深く処理し、減圧下で濃縮した。FC(ヘキサン/EtOAc 10:1→5:1)による粗生成物の精製により、マクロラクトン48(120 mg, 94%)を白色結晶性固体として得た。 $[\alpha]_D^{+115} .3^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); IR (CHCl_3) 3567, 3016, 2933, 2858, 1724, 1450, 1387, 1317, 1258, 1145, 1115, 979; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.74-5.67 (m, 2H), 5.23 (dd, $J = 15.7$, 7.7, 1H), 4.54 (d, $J = 13.1$, 1H), 4.29 (d, $J = 13.1$, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 0.9$, 3H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.9$, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.69, 135.19, 134.39, 129.02, 127.14, 83.82, 75.91, 64.76, 56.34, 34.23, 32.06, 29.88, 27.20, 23.40, 23.27, 12.81; MS (ESI) 305 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値305.1719,実測値305.1729。

30

40

【0537】

(実施例30)

アセチル化マクロラクトン49:室温の CH_2Cl_2 (0.75 mL)中のマクロラクトン48(4.5 mg, 0.016ミリモル)の溶液にDMAp(6 mg, 0.048ミリモル)およびAcCl(3.5 μL , 0.048ミリモル)を加えた。24時間攪拌し

50

た後、反応混合物を減圧下で約 0.2 mL の容量まで濃縮した。分取用 T L C (ヘキサン／E t O A c 2 : 1) による残存溶液の精製により、アセチル化マクロラクトン 49 (4 mg, 76%) を無色油として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.78-5.72 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 15.7, 8.2, 1H), 5.28 (d, J = 10.0, 1H), 4.89 (dd, J = 8.0, 3.6, 1H), 4.56 (d, J = 13.2, 1H), 4.32 (d, J = 13.2, 1H), 3.57 (app t, J = 8.1, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.71 (d, J = 0.9, 3H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.9, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.61, 170.82, 135.23, 132.14, 127.76, 82.63, 76.83, 64.69, 56.46, 34.30, 32.10, 29.58, 27.02, 23.39, 23.04, 21.10, 14.85; MS (ESI) 347 [M+Na⁺]; HRMS (FAB)C₁₈H₂₈O₅Na[M+Na⁺]に対する計算値347.1834,実測値347.1848。

【0538】

(実施例 31)

酸化されたマクロラクトン 50 : 室温の CH₂Cl₂ (1.5 mL) 中のマクロラクトン 48 (7 mg, 0.025 ミリモル) の溶液に Dess-Martin ペルヨージナン (12 mg, 0.027 ミリモル) を加えた。4 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で約 0.2 mL の容量まで濃縮した。分取用 T L C (ヘキサン／E t O A c 1 : 1) による残存溶液の精製により、酸化されたマクロラクトン 50 (5 mg, 72%) を無色油として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.92-5.86 (m, 1H), 5.73 (d, J = 9.9, 1H), 5.34 (dd, J = 15.5, 8.0, 1H), 4.54 (d, J = 11.6, 1H), 4.37 (d, J = 8.0, 1H), 4.31 (d, J = 11.6, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.1, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 207.91, 173.74, 138.30, 130.64, 130.42, 124.64, 86.15, 62.75, 56.65, 41.61, 34.04, 30.35, 26.64, 23.40, 23.18, 18.89; MS (ESI) 303 [M+Na⁺]; HRMS (FAB)C₁₆H₂₄O₄Na[M+Na⁺]に対する計算値303.1572,実測値303.1588。

【0539】

(実施例 32)

加水分解されたコア 51 : 室温の MeOH (1.5 mL) 中のマクロラクトン 48 (5 mg, 0.018 ミリモル) の溶液に 0.5 M NaOH (0.3 mL) を加えた。2 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で約 0.5 mL の容量まで濃縮し、CH₂Cl₂ で希釈し、1 M HCl (2 mL) で酸性化した。有機相を分離し、乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、加水分解されたコア 51 (4 mg, 77%) を無色油として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.75-5.70 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 15.5, 8.7, 1H), 5.23 (d, J = 10.1, 1H), 4.15 (d, J = 11.8, 1H), 3.97 (d, J = 11.8, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.36 (app t, J = 7.4, 2H), 2.14 (app q, J = 7.1, 2H), 1.82 (d, J = 1.2, 3H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.7, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 177.87, 136.20, 134.96, 130.90, 127.34, 83.24, 77.55, 61.56, 55.65, 34.56, 33.59, 31.81, 28.38, 24.13, 22.00, 16.39; MS (ESI) 323 [M+Na⁺]; HRMS (FAB)C₁₆H₂₈O₅Na[M+Na⁺]に対する計算値323.1834,実測値323.1840。

【0540】

(実施例 33)

アジ化アリル 52 : 室温のトルエン (3 mL) 中のアルコール 26 (300 mg, 0.954 ミリモル) の溶液に DBU (214 μL, 1.43 ミリモル) およびアジ化ジフェニルホスホリル (308 μL, 1.43 ミリモル) を加えた。5 時間攪拌した後、反応混

化合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で処理し、 Et_2O で希釈した。有機相を分離し、水性相を Et_2O (3×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。FC (ヘキサン/ EtOAc 30:1) による粗生成物の精製により、アジ化アリル 52 (281 mg, 87%) を無色油として得た。二重結合の異性化を回避するためには、化合物 52 は引き続いての工程で直ちに用いるべきである。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.68-5.60 (m, 1H), 5.52 (d, J = 10.0, 1H), 5.32-5.25 (m, 2H), 3.81 (d, J = 13.0, 1H), 3.66 (d, J = 13.0, 1H), 3.45 (dd, J = 7.1, 3.0, 1H), 3.39 (app t, J = 7.5, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.56-2.52 (m, 1H), 1.77 (d, J = 1.2, 3H), 0.93-0.90 (m, 12H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 135.97, 135.19, 127.27, 118.81, 86.04, 78.39, 56.13, 51.46, 34.40, 26.14, 22.21, 18.53, 14.43, -3.80, -4.77; MS (ESI) 362 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値 362.2240, 実測値 362.2239。

【0541】

(実施例 34)

アミド 53 : 70 °C の THF (5 mL) 中のアジド 52 (184 mg, 0.542 ミリモル) の溶液に PPh_3 (249 mg, 0.949 ミリモル) および H_2O (49 μL , 2.71 ミリモル) を加えた。4 時間攪拌した後、反応混合物を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解させ、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (378 μL , 2.17 ミリモル)、6-ヘプテン酸 (147 μL , 1.08 ミリモル) および EDC (207 mg, 1.08 ミリモル) で処理した。30 分間攪拌した後、反応混合物を減圧下で約 2 mL の容量まで濃縮した。FC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 10:1) による残存溶液の精製により、アミド 53 (211 mg, 92%) を無色油として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.83-5.74 (m, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.32-5.23 (m, 3H), 5.01-4.93 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 14.1, 5.6, 1H), 3.79 (dd, J = 14.1, 5.5, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.68 (d, J = 1.3, 3H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 0.91-0.89 (m, 12H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.79, 138.44, 135.10, 133.94, 129.82, 118.66, 114.66, 86.01, 78.22, 56.11, 39.84, 36.65, 34.26, 33.44, 28.52, 26.11, 25.25, 21.93, 18.50, 14.76, -3.83, -4.77; MS (ESI) 446 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値 446.3066, 実測値 446.3065。

【0542】

(実施例 35)

TBS-マクロラクタム 54 : 還流トルエン (350 mL) 中のアミド 53 (105 mg, 0.248 ミリモル) の溶液にグルブス-III 触媒 16 (42 mg, 0.050 ミリモル) を加えた。15 分攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、シリカプラグ (ヘキサン/ EtOAc 1:2) を通じて濾過した。FC (ヘキサン/ EtOAc 2:1) による粗生成物の精製により、TBS-マクロラクタム 54 (59 mg, 60%) を無色油として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.81-5.75 (m, 1H), 5.46 (d, J = 9.9, 1H), 5.36 (dd, J = 15.9, 6.0, 1H), 5.30 (br s, 1H), 3.77 (dd, J = 13.9, 3.5, 1H), 3.66 (dd, J = 13.9, 5.4, 1H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.73 (d, J = 1.1, 3H), 1.65-1.49 (m, 3H), 1.39-1.32 (m, 1H), 0.92-0.90 (m, 12H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 173.26, 134.11, 133.90, 129.03, 128.54, 84.80, 77.46, 56.29, 41.41, 36.01, 34.48, 29.59, 27.45, 26.11, 24.68, 24.32, 18.56, 14.77, -3.92, -4.93; MS (ESI) 418 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値 418.2753, 実測値 418.2752。

【0543】

(実施例36)

マクロラクタム55：室温のTHF（3 mL）中のTBS-マクロラクタム54（91 mg, 0.230ミリモル）の溶液にHF・ピリジン（初めに：0.4 mL、合計18時間後：さらに0.15 mL）を加えた。合計12時間攪拌した後、反応混合物をMeOTNS（5 mL）で注意深く処理し、減圧下で濃縮した。FC（ヘキサン／EtOAc 1：1→1：2）による粗生成物の精製により、マクロラクタム55（52 mg, 81%）を無色油として得た。 $[\alpha]_D^{25} +101.3^\circ$ (c 1.00, CHCl₃); IR (CHCl₃) 3566, 3444, 3021, 2936, 2828, 1658, 1504, 1478, 1398, 1229, 1088, 979; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.79-5.73 (m, 1H), 5.66 (d, J = 10.2, 1H), 5.24 (dd, J = 15.8, 7.5, 1H), 5.12 (br s, 1H), 3.91 (dd, J = 13.7, 4.1, 1H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.89 (br s, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.77 (d, J = 1.1, 3H), 1.73-1.51 (m, 3H), 1.37-1.32 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.9, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.36, 135.52, 133.77, 129.89, 128.73, 83.21, 76.38, 56.45, 41.40, 35.95, 32.27, 29.86, 27.00, 24.82, 24.42, 13.03; MS (ESI) 304 [M+Na⁺]; HRMS (FAB) C₁₆H₂₇NO₃Na [M+Na⁺]に対する計算値304.1888, 実測値304.1889.

10

【0544】

(実施例37)

臭化アリル56：室温のCH₂Cl₂（10 mL）中のアルコール26（325 mg, 1.03ミリモル）の溶液に固体支持PPH₃（反応が完了するまで過剰）およびCBr₄（478 mg, 1.44ミリモル）を加えた。15分間攪拌した後、反応混合物を綿プラグを通して濾過し、減圧下で濃縮して、臭化アリル56を得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.67 (ddd, J = 17.2, 10.3, 8.3, 1H), 5.41 (dd, J = 10.0, 0.9, 1H), 5.31 (dd, J = 10.3, 2.0, 1H), 5.27 (dt, J = 17.2, 1.0, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.55 (dd, J = 7.2, 3.0, 1H), 3.39 (app t, J = 7.4, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.81 (d, J = 0.9, 3H), 0.93 (d, J = 6.4, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 136.35, 135.20, 129.64, 118.82, 86.09, 77.57, 56.15, 34.68, 32.34, 26.13, 21.91, 18.50, 13.54, -3.83, -4.82.

20

30

【0545】

(実施例38)

β-ケトスルホン57：-15℃におけるTHF（15 mL）中のメチルフェニルスルホン（1.43 g, 9.14ミリモル）の溶液にBuLi（6.28 mL, 10.0ミリモル, ヘキサン中1.6 M）を加えた。30分間攪拌した後、反応混合物を-78℃まで冷却し、6-ヘプテン酸エチル（802 μL, 4.57ミリモル）を加えた。反応混合物を室温まで温め、次いで、飽和NH₄Cl水溶液で処理した。有機相を分離し、水性相をEtOAc（3×）で抽出した。合わせた有機相を乾燥し（MgSO₄）、減圧下で濃縮した。FC（ヘキサン／EtOAc 5：1）による粗生成物の精製により、β-ケトスルホン57（1.12 g, 92%）を白色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 5.79-5.71 (m, 1H), 5.00-4.92 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 2H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197.99, 138.14, 134.19, 129.25, 129.06, 128.17, 114.73, 66.70, 44.12, 33.26, 27.85, 22.42; MS (ESI) 289 [M+Na⁺]; HRMS (FAB) C₁₄H₁₈O₃SnNa[M+Na⁺]に対する計算値289.0874, 実測値289.0882.

40

【0546】

(実施例39)

ケトン58：室温のトルエン（5 mL）中のβ-ケトスルホン57（685 mg, 2.

50

57ミリモル)の溶液にDBU(385 μ L, 2.57ミリモル)を加えた。50分間攪拌した後、トルエン(5mL)中の粗臭化アリル56の溶液を加え、反応混合物をさらに45分間攪拌した。反応混合物を減圧下で約1mLの容量まで濃縮し、残存する溶液をシリカプラグ(ヘキサン/EtOAc 7:1)を通して濾過した。室温のMeOH(10mL)中の粗アルキル化スルホン溶液にNa₂HPO₄(366mg, 2.57ミリモル)および10%Na/Hg(474mg, 約2.06ミリモル)を加えた。3時間攪拌した後、反応混合物を綿プラグを通して濾過し、H₂Oを濾液に加えた。有機相を分離し、水性相をCH₂Cl₂(3 $\times$)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。FC(ヘキサン/EtOAc 30:1)による粗生成物の精製により、ケトン58(258mg, 61%)を無色油として得た。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 5.82-5.75 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 1H), 5.29-5.18 (m, 3H), 5.02-4.93 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 7.2, 2.8, 1H), 3.37 (app t, J = 7.6, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 4H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.06 (app q, J = 7.1, 2H), 1.64 (d, J = 1.2, 3H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.7, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ¹³C-NMR(125 MHz, CDCl₃) δ 210.57, 138.45, 135.30, 131.81, 131.30, 118.53, 114.64, 86.27, 78.61, 56.10, 42.64, 41.23, 34.05, 33.50, 28.46, 26.16, 26.12, 23.27, 23.11, 18.55, 14.05, -3.79, -4.79; MS (ESI) 445 [M+Na⁺]; HRMS (FAB)C₂₅H₄₆O₃SiNa[M+Na⁺]に対する計算値445.3114, 実測値445.3095。

10

20

【0547】

(実施例40)

TBS-マクロケトン59:還流トルエン(1200mL)中のケトン58(258mg, 0.610ミリモル)の溶液にグルブス-III触媒16(104mg, 0.122ミリモル)を加えた。15分攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、シリカプラグ(ヘキサン/EtOAc 2:1)を通して濾過した。FC(ヘキサン/EtOAc 20:1)による粗生成物の精製により、TBS-マクロケトン59(194mg, 81%)を無色油として得た。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 5.67-5.61 (m, 1H), 5.32 (dd, J = 15.7, 6.7, 1H), 5.26 (dd, J = 9.8, 0.9, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 5H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.67 (d, J = 1.3, 3H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (d, J = 6.8, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹³C-NMR(125 MHz, CDCl₃) δ 211.96, 133.10, 131.91, 131.68, 129.87, 84.77, 79.32, 56.24, 41.44, 40.91, 34.32, 30.25, 28.74, 26.84, 26.15, 23.15, 22.85, 18.60, 12.78, -3.85, -5.03; MS (ESI) 417 [M+Na⁺]; HRMS (FAB)C₂₃H₄₂O₃SiNa [M+Na⁺]に対する計算値417.2801, 実測値417.2819。

30

【0548】

(実施例41)

マクロケトン60:室温のTHF(15mL)中のTBS-マクロケトン59(194mg, 0.492ミリモル)の溶液にHF・ピリジン(3.5mL)を加えた。15時間攪拌した後、反応混合物をMeOTf(25mL)で注意深く処理し、減圧下で濃縮した。FC(ヘキサン/EtOAc 10:1 $\rightarrow$ 4:1)による粗生成物の精製により、マクロケトン60(124mg, 90%)を無色油として得た。 $[\alpha]_D^{25} +77.6^\circ$ (c 0.50, CHCl₃); IR (neat) 3566, 3022, 3015, 2975, 2937, 2879, 1700, 1448, 1384, 1237, 1109, 1085, 979; ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (ddd, J = 15.0, 8.5, 6.0, 1H), 5.37 (dd, J = 10.0, 0.9, 1H), 5.31 (dd, J = 15.6, 7.8, 1H), 3.47 (app t, J = 8.5, 1H), 3.36 (dd, J = 9.2, 1.2, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.78 (br s, 1H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 5H), 1.69 (d, J = 1.3, 3H), 1.68-1.59 (m

40

50

, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 6.8$, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 212.10, 135.23, 132.91, 130.26, 129.22, 83.69, 77.62, 56.45, 42.08, 40.67, 32.57, 30.33, 28.57, 27.01, 23.22, 23.14, 12.61; MS (ESI) 303 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値303.1936, 実測値303.1938.

【0549】

(実施例42)

第二級アルコール61および62: 室温の CH_2Cl_2 (5 mL) 中のアルコール26 (360 mg, 1.15ミリモル) の溶液に Dess-Martin ペルヨージナン (970 mg, 2.29ミリモル) を加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液および飽和 NaHCO_3 水溶液で処理した。有機相を分離し、水性相を CH_2Cl_2 (3×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、対応するアルデヒド27を得た。粗生成物27を Et_2O (12 mL) および $i\text{-PrMgCl}$ (2.90 mL, 5.80ミリモル, THF中2 M) を -78°C にて加えた。5時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で処理した。有機相を分離し、水性相を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。FC (トルエン/ EtOAc 19:1) による粗生成物の精製により、(S)-第二級アルコール61 (186 mg, 50%) および (R)-第二級アルコール62 (134 mg, 36%) を無色油として得た。

(S)-第二級アルコール61: IR (neat) 3476, 2956, 2929, 2884, 2857, 1471, 1462, 1378, 1251, 1127, 1096, 1080, 1032, 1006; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.78-5.68 (m, 1H), 5.31-5.23 (m, 3H), 3.98 (d, $J = 9.8$, 1H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (br s, 1H), 1.03 (d, $J = 6.4$, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 6.0$, 3H), 0.73 (d, $J = 6.9$, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 135.37, 134.58, 13.16, 118.24, 85.74, 77.85, 75.73, 56.23, 33.64, 30.96, 26.13, 19.51, 18.93, 18.48, 17.56, 15.66, -3.86, -4.57; MS (ESI) 379 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値379.2644, 実測値379.2663.

(R)-第二級アルコール62: IR (neat) 3378, 2955, 2931, 2919, 2872, 1466, 1455, 1378, 1249, 1119, 1096, 1079, 1026; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.59 (ddd, $J = 17.3$, 10.3, 8.2, 1H), 5.40 (dd, $J = 10.3$, 1.4, 1H), 5.31 (dd, $J = 10.2$, 1.5, 1H), 5.27 (dd, $J = 17.3$, 1.4, 1H), 3.97 (d, $J = 9.2$, 1H), 3.43 (dd, $J = 7.4$, 2.2, 1H), 3.37 (app t, $J = 8.1$, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 1.5$, 3H), 1.37 (br s, 1H), 1.04 (d, $J = 6.5$, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 6.6$, 3H), 0.76 (d, $J = 6.6$, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 135.02, 134.13, 133.88, 118.86, 86.39, 78.35, 75.92, 56.06, 33.16, 31.52, 26.15, 19.52, 19.34, 18.59, 17.68, 13.74, -3.80, -4.84; MS (ESI) 379 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値379.2644, 実測値379.2643.

【0550】

(実施例43)

(S)-イソプロピルエステル63: 室温のトルエン (0.4 mL) 中のアルコール61 (55 mg, 0.154ミリモル) の溶液にピリジン (62 μL , 0.772ミリモル) および6-ヘプテン酸 (6-ヘプテン酸および塩化2, 4, 6-トリクロロベンゾイルの混合無水物の調製は2, 6-ヘプタジエン酸および塩化2, 4, 6-トリクロロベンゾイルの混合無水物と正確に同じに行った (前記参照)) および塩化2, 4, 6-トリクロロベンゾイル (1.5 mL, 0.75ミリモル, トルエン中0.50 M) を加えた。15時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルに直接的に負荷し、FC (トルエン) によって

精製して、(S)－イソプロピルエステル63(54mg, 75%)を無色油として得た。IR (neat) 2928, 2830, 1732, 1470, 1378, 1247, 1125, 1096, 1032; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.81-5.76 (m, 2H), 5.41 (d, J = 10.4, 1H), 5.31 (dd, J = 10.3, 2.0, 1H), 5.24 (app d, J = 17.2, 1H), 5.17 (app d, J = 9.9, 1H), 5.00 (app d, J = 17.1, 1H), 4.94 (d, J = 5.8, 1H), 3.59 (dd, J = 8.0, 1.8, 1H), 3.32 (app t, J = 8.4, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.28 (app t, J = 7.5, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.44-1.41 (m, 1H), 0.91 (d, J = 8.3, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.84 (d, J = 6.7, 3H), 0.77 (d, J = 6.9, 3H), 0.04 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.48, 138.46, 135.43, 135.32, 129.62, 118.71, 114.62, 86.92, 78.07, 77.52, 77.34, 55.83, 34.42, 33.39, 33.27, 29.71, 28.38, 26.22, 24.66, 19.22, 18.53, 18.36, 12.69, -3.80, -4.96; MS (ESI) 489 [M+Na⁺]; HRMS (FAB)C₂₇H₅₀O₄SiNa[M+Na⁺]に対する計算値489.3376, 実測値489.3362。

【0551】

(実施例44)

(R)－イソプロピルエステル66: (S)－イソプロピルエステル63と正確に同じように調製を行って、(R)－イソプロピルエステル66を70%収率で得た。IR (neat) 2956, 2928, 2856, 1732, 1469, 1462, 1370, 1249, 1129, 1032; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.81-5.74 (m, 1H), 5.61 (ddd, J = 17.6, 10.6, 7.6, 1H), 5.45 (d, J = 9.4, 1H), 5.33 (dd, J = 10.4, 1.9, 1H), 5.29 (dd, J = 17.0, 1.9, 1H), 5.15 (app d, J = 9.8, 1H), 4.99 (dd, J = 17.0, 1.9, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.29 (app t, J = 7.5, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.61 (d, J = 1.3, 3H), 1.43-1.36 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.6, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (d, J = 6.6, 3H), 0.79 (d, J = 6.0, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.82, 138.47, 135.59, 134.68, 129.61, 118.97, 114.63, 86.41, 78.32, 77.72, 56.06, 34.42, 33.65, 33.38, 29.71, 28.35, 26.18, 24.58, 19.38, 18.96, 18.61, 18.19, 12.89, -3.76, -4.91; MS (ESI) 489 [M+Na⁺]; HRMS (FAB)C₂₇H₅₀O₄SiNa[M+Na⁺]に対する計算値489.3376, 実測値489.3363。

【0552】

(実施例45)

(S)－イソプロピルマクロラクトン65: 還流トルエン(100mL)中の(S)－イソプロピルエステル63(25mg, 0.053ミリモル)の溶液にグルブスーII触媒16(9mg, 0.0107ミリモル)を加えた。15分間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、シリカプラグ(ヘキサン/EtOAc 1:3)を通して濾過した。溶媒の蒸発の後、粗生成物64をTHF(3mL)に溶解し、室温にてHF・ピリジン(0.75mL)で処理した。40時間攪拌した後、反応混合物をMeOTf・NBS(6mL)で注意深く処理し、減圧下で濃縮した。FC(CH₂Cl₂/EtOAc 9:1)による粗生成物の精製により、(S)－イソプロピルマクロラクトン65(12mg, 65%)を無色油として得た。[α]_D²⁰ +25.1° (c 0.32, CHCl₃); IR (neat) 3479, 2967, 2926, 2876, 1724, 1448, 1373, 1257, 1237, 1091; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.70 (ddd, J = 15.4, 8.5, 5.3, 1H), 5.33 (dd, J = 10.0, 0.9, 1H), 5.30 (d, J = 7.0, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.99 (app dt, J = 7.0, 6.9, 1H), 1.69 (d, J = 1.3, 3H), 1.62-1.52 (m, 4H), 0.94 (d, J = 7.0, 3H), 0.91 (d,

$J = 6.6$, 3H), 0.86 (d, $J = 6.9$, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.97, 135.94, 133.83, 130.09, 127.75, 86.47, 78.70, 55.98, 33.99, 32.80, 30.38, 29.82, 27.34, 22.57, 21.38, 19.09, 18.05, 15.20; MS (ESI) 347 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値347.2198,実測値347.2187。

【0553】

(実施例46)

(R)-イソプロピルマクロラクタム68:(S)-イソプロピルマクロラクタム65と正確に同様にして調製を実施し、(R)-イソプロピルマクロラクタム68を66%収率で得た。 $[\alpha]_{\text{D}} +21.3^\circ$ (c 0.09, CHCl_3); IR (neat) 3499, 2967, 2926, 2866, 1729, 1453, 1383, 1257, 1111; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.65 (app dt, $J = 15.5$, 7.5, 1H), 5.58 (dd, $J = 10.7$, 1.3, 1H), 5.35 (dd, $J = 15.5$, 6.0, 1H), 4.87 (d, $J = 7.6$, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.1$, 6.0, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (br d, $J = 8.8$, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.34-2.15 (m, 4H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 1.6$, 3H), 1.75-1.58 (m, 3H), 1.47-1.41 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 7.0$, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$, 3H), 0.92 (d, $J = 6.7$, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.50, 132.45, 132.08, 131.58, 128.26, 82.45, 80.74, 77.44, 56.67, 33.00, 32.66, 31.76, 30.56, 25.57, 24.91, 22.44, 19.02, 18.96, 13.20; MS (ESI) 347 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値347.2198,実測値347.2196。

【0554】

(実施例47)

マクロ環第二級アルコール69(ジアステレオマー混合物):室温のMeOH(0.3 mL)中のマクロケトン60(4 mg, 0.014ミリモル)の溶液に NaBH_4 (2 mg, 0.042ミリモル)を加えた。5分間攪拌した後、反応混合物を1M HCl(1 mL)で注意深く処理し、攪拌をさらに20分間継続した。次いで、反応混合物をEtOAcで希釈し、有機相を分離し、水性相をEtOAc(4×)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し(MgSO_4)、減圧下で濃縮して、マクロ環第二級アルコール69(4 mg, 95%)のジアステレオマー混合物を無色油として得た。IR (neat) 3405, 2931, 2922, 2856, 1446, 1380, 1106, 1090; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.66-5.59 (m, 2H), 5.32 (app t, $J = 8.4$, 2H), 5.27-5.19 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.36 (app t, $J = 10.0$, 1H), 3.30 (s, 6H), 2.74 (br s, 2H), 2.59-2.46 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.70 (s, 6H), 1.68-1.13 (m, 12H), 0.94 (app t, $J = 6.3$, 6H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 136.43, 136.22, 134.53, 134.21, 129.52, 129.40, 129.28, 129.19, 84.38, 84.14, 77.51, 77.42, 71.17, 70.66, 56.28, 56.22, 33.36, 33.30, 32.87, 32.50, 32.21, 32.16, 30.47, 30.34, 26.93, 26.91, 26.83, 25.50, 23.46, 23.37, 21.90, 19.67, 12.58, 12.44; MS (ESI) 305 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値305.2093,実測値305.2103。

【0555】

(実施例48)

マクロ環第三級アルコール70(ジアステレオマー混合物):0℃のTHF(0.4 mL)中のマクロケトン60(5.5 mg, 0.020ミリモル)の溶液にMeMgBr(66 μL , 0.200ミリモル, Et₂O中の3M)を加えた。5分間攪拌した後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で処理し、EtOAcで希釈した。有機相を分離し、水性相をEtOAc(4×)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し(MgSO_4)、減圧下で濃縮して、マクロ環第三級アルコール70(6.0 mg, 95%)のジアステレオマー混合物を無色油として得た。IR (neat) 3434, 2933, 2856, 1460, 1448, 1117, 10

83; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.66-5.60 (m, 2H), 5.34-5.31 (m, 2H), 5.24-5.17 (m, 2H), 3.46-3.32 (m, 6H), 3.30 (s, 6H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.17 (br s, 1H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.58-1.36 (m, 8H), 1.34-1.14 (m, 5H), 1.20 (s, 6H), 1.02 (app t, $J = 7.2$, 2H), 0.94-0.92 (m, 6H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 136.55, 136.44, 134.45, 134.35, 129.44, 129.32, 84.34, 84.24, 72.90, 72.80, 56.27, 56.23, 38.71, 38.60, 38.48, 38.43, 32.10, 32.09, 30.92, 30.56, 29.69, 29.32, 29.24, 27.41, 27.37, 26.79, 24.27, 23.34, 23.33, 21.91, 21.14, 12.64, 12.57; MS (ESI) 319 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値319.2249,実測値319.2264。

10

【0556】

(実施例49)

マクロ環 CF_3 -アルコール71 (主要物): 室温のTHF (0.6 mL) 中のマクロケトン60 (10 mg, 0.036 mmol) および TMSCF_3 (27 μL , 0.180 mmol) の溶液に触媒量のTBAFを加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を過剰のTBAFで処理し、さらに5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。FC (ヘキサン/EtOAc 3:1) による粗生成物の精製により、アルコール71のジアステレオマー混合物 (10 mg, 80%) を無色油として得た。FC (ヘキサン/EtOAc 7:1 $\rightarrow$ 3:1) によるさらなる精製により、純粋な形態の主要異性体71を無色油として得た。IR (neat) 3409, 2963, 2931, 2922, 1457, 1244, 1150, 1112; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.64 (ddd, $J = 17.2, 9.4, 5.1$, 1H), 5.34 (d, $J = 10.7$, 1H), 5.19 (dd, $J = 17.2, 8.2$, 1H), 3.43 (app t, $J = 9.0$, 1H), 3.36 (app d, $J = 9.5$, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.87 (br s, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.69-1.38 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 2H), 0.99 (app t, $J = 7.3$, 1H), 0.93 (d, $J = 7.0$, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 136.38, 133.31, 129.78, 129.45, 83.77, 56.33, 32.00, 31.02, 30.41, 29.72, 26.99, 25.09, 23.93, 23.27, 20.20, 19.63, 12.74; MS (ESI) 373 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値373.1966,実測値373.1971。

20

30

【0557】

(実施例50)

マクロオキシム72 (ジアステレオマー混合物): ピリジン (0.3 mL) 中のマクロケトン60 (5 mg, 0.018 mmol) および $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (12 mg, 0.178 mmol) の溶液を3時間で45°Cまで加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をFC (ヘキサン/EtOAc 1:1) によって精製して、マクロオキシム72のジアステレオマー混合物 (4 mg, 70%) を無色油として得た。IR (neat) 3326, 2930, 1447, 1109, 1086, 981; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.72-5.64 (m, 2H), 5.37 (d, $J = 9.1$, 2H), 5.31-5.25 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 2.82 (br s, 2H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.29-2.04 (m, 14H), 1.76 (d, $J = 1.6$, 3H), 1.71 (d, $J = 1.8$, 3H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.8$, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$, 3H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.91, 161.66, 135.46, 135.30, 134.03, 133.76, 129.76, 129.64, 129.29, 129.19, 83.93, 83.89, 77.65, 77.48, 56.42, 33.66, 32.57, 32.51, 32.42, 30.62, 30.41, 30.29, 28.22, 27.01, 26.94, 26.70, 26.64, 24.42, 23.51, 23.13, 12.67; MS (ESI) 318 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; HRMS (FAB) $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Na}[\text{M}+\text{Na}^+]$ に対する計算値318.2045,実測値318.2049。

40

【0558】

50

(実施例 5 1)

ビオチニル化マクロヒドラゾン 7 3 (ジアステレオマー混合物) : Et OH (0.3 mL) 中のマクロケトン 6 0 (6 mg, 0.021 ミリモル) およびピロチン-d PEG₄-ヒドラジド (13 mg, 0.026 ミリモル) の溶液を 1 時間で 55 °C まで加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を FC (CH₂Cl₂/MeOH 4:1) によって精製して、ビオチニル化マクロヒドラゾン 7 3 (12 mg, 75%) のジアステレオマー混合物を無色油として得た。IR (neat) 3291, 2930, 2872, 1703, 1691, 1680, 1668, 1540, 1459, 1261, 1104; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (s, 0.4H), 9.50 (s, 0.4H), 9.23 (s, 0.6H), 9.10 (s, 0.6H), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.58 (s, 0.6H), 6.50 (s, 6H), 6.12 (s, 0.4H), 6.08 (s, 0.4H), 5.70-5.63 (m, 2H), 5.42-5.34 (m, 2H), 5.32-5.25 (m, 2H), 5.18 (s, 0.8H), 5.04 (s, 1.2H), 4.50-4.47 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.83-3.79 (m, 4H), 3.68-3.55 (m, 32H), 3.48-3.41 (m, 6H), 3.39-3.28 (m, 8H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 5H), 2.82 (s, 0.6H), 2.78 (s, 0.4H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.30-2.22 (m, 10H), 2.20-2.02 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.75-1.64 (m, 12H), 1.25-1.24 (m, 2H), 0.95 (d, J = 7.0, 3.6H), 0.92 (d, J = 6.6, 2.4H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.95, 173.74, 173.33, 173.22, 163.73, 163.67, 163.49, 160.94, 160.65, 156.08, 155.65, 135.39, 135.02, 134.78, 133.92, 133.65, 132.80, 132.62, 130.73, 130.61, 129.71, 129.56, 129.39, 128.99, 128.92, 83.99, 83.83, 83.79, 83.70, 77.64, 77.53, 77.46, 77.41, 70.42, 70.38, 70.14, 70.04, 69.92, 61.77, 61.73, 60.08, 56.46, 56.40, 40.61, 40.54, 39.13, 39.10, 36.29, 35.86, 35.77, 33.17, 32.68, 32.44, 30.92, 30.67, 30.46, 30.36, 29.68, 28.07, 27.41, 26.88, 26.81, 26.58, 25.51, 25.45, 24.59, 23.63, 23.49, 23.26, 12.71, 12.66; MS (ESI) 768 [M+H⁺]; HRMS (FAB)C₃₈H₆₆N₅O₉S [M+H⁺] に対する計算値 768.4581, 実測値 768.4581。

【0559】

(実施例 5 2)

(予備的生物学的データ)

1. チューブ形成アッセイ (表 1) :

プロトコルは、供給業者 (BD Bioscience, San Jose CA) からの指示に従って設計した。手短に述べると、48 ウェル培養皿のウェルを 150 μL マトリゲルで被覆し、該マトリゲルを 37 °C にて 30 分間ゼラチン化した。80 ないし 90% 密集 HUV EC (BD Bioscience, San Jose, CA) 培養をトリプシン処理し、脱着させた細胞を遠心によって収集し、EGM-2 培地 (BD Bioscience, San Jose, CA) に再懸濁させた。細胞濃度を 100,000 細胞/mL に調整した。400 μL の細胞懸濁液をマトリゲル被覆ウェルに充填し、阻害剤の溶液を意図した最終濃度まで加えた。プレート を 5% CO₂ にて、37 °C で 16 ないし 18 時間インキュベートした。培地を除去し、マトリゲル表面を 500 μL PBS で 2 回洗浄し、然る後、細胞を PBS 中の 250 μL の 8 μM カルセイン AM (Pierce, Rockford, IL) で 37 °C にて 30 分間標識した。さらに 2 回の洗浄工程 (500 μL PBS) の後、細胞を倒立顕微鏡下で可視化した。蛍光を 488 nm で励起し、538 nm で記録した。最小効果濃度は、形成されたチューブネットワークの複雑性の明確な乱れを引き起こす最小の阻害剤濃度と定義した。

【0560】

2. 創傷治癒アッセイ (表 2)

創傷治癒アッセイは Nakae et al. によって記載された方法に基づいて行った (Nakae et al., J. Antibiotics (2000), 53, 1130-1136)。手短に述べれば、接着細胞を適当な培地中で密集するまで増殖させた (例えば、10% FBS を含む RPMI-1640 中 KYSE-520 細胞)。細胞を

無血清培地中で24時間飢餓させた。スクラッチ（約0.5 mm）を適用し、培地の除去の後に、細胞層をPBSで2回洗浄した。テスト化合物を所望の濃度を含む新鮮な無血清培地を加え、細胞を37℃、5%CO₂にて28ないし30時間インキュベートした。スクラッチのサイズを、100 μMのマイグラストアチンに暴露した細胞で観察されたものと比較した。100 μMマイグラストアチンに暴露した細胞につき観察されたものと等しいかまたはより大きいスクラッチサイズに関するテスト化合物は、少なくともマイグラストアチンと同等の細胞遊走阻害活性を有すると見なした。

【0561】

3. チャンバー細胞遊走アッセイ（表3）

細胞を適当な培地中で70ないし80%密集まで増殖させ、血清および成長因子無しの培地中で24時間インキュベートした。細胞をトリプシン処理によって脱着させ、遠心により収集し、無血清培地中に150,000細胞/mLの最終濃度まで再懸濁させた。400 μLの細胞懸濁液を、24ウェルマルチ皿につきフィブロレクチン被覆インサートに負荷した。750 μLの十分に補足した培地をインサート下で区画に適用した。双方のチャンバーに、阻害剤を意図した濃度で加え、プレートを37℃、5%CO₂にて36時間インキュベートした。双方のチャンバーからの培地を吸引し、より低いセクションを300 μLのCyQuantアッセイ溶液（Molecular Probes, Eugene, OR）を充填し、室温にて5分間インキュベートした。得られたCyQuantアッセイ溶液を96ウェルのマイクロタイタープレートのキャビティーに移し、蛍光シグナルを適当なリーダーで記録した。該CyQuant色素はDNAと高度に蛍光性の複合体を形成し、かくして、蛍光シグナルは、テスト化合物での存在下で膜を通して遊走した細胞の数（N^{inh}）に比例する。陽性対照（すなわち、増殖培地中にテスト化合物を含まない）を、テスト化合物を添加しない以外は、前記した手法に従って行った。陽性対照蛍光の読みは、阻害剤の不存在下で膜を通して遊走した細胞の数（N⁺）と相関する。陰性対照（すなわち、増殖培地中にテスト化合物無し、かつ誘引物質（例えば、成長因子、血清）無し）は、テスト化合物および誘引物質を添加しない以外は、前記手法に従って行った。陰性対照蛍光読みは、非一指向プロセスを介して膜を通して遊走した細胞の数（N⁻）と相関する。テスト化合物の抗一遊走効果は比率（N^{inh} - N⁻） / （N⁺ - N⁻）によって決定される。

【0562】

実施例53～55についての細胞培養：ヒト卵巣癌細胞株Ovcar3およびIGROVを、M5培地中で増殖させた。結腸細胞株HT29およびHCT116を、37℃の加湿した環境において、10% FCSを含むDMEM中で育てた。骨髄腫細胞株CAG（The Myeloma Institute for Research and Therapy, University of Arkansasから得た）およびRPMI8226、ならびにリンパ腫細胞株RLを、10% FCSを含むRPMI1640培地にて維持した。特に明記しない場合、全ての細胞株を、ATCCから得た。

【0563】

（実施例53）

細胞遊走アッセイ（表4を参照のこと）。細胞遊走を、8 μmの微細孔性の6.5 mmトランスウェルプレート（Corning）によってアッセイした。0.5% BSAを含む無血清RPMI1640培地中の2×10⁵個の細胞からなる200 μlを、上室に添加し、そして10%ウシ胎仔血清を含む培地の600 μlを、下室に添加した。トランスウェルを、上室および下室の両方において、以下の濃度の化学物質（2,3-ジヒドロマイグラストアチンのコア（48）：240 nM、マイグラストアチンラクタム（55）：2,550 nM、マイグラストアチンケトン（60）：1,000 nM）と一緒に、液状の腫瘍細胞（RL、RPMI8226およびCAG）については37℃にて6時間インキュベートし、そして固形腫瘍（HT29、HCT116、IGROVおよびOvcar3）については12時間インキュベートした。下方のウェルに遊走した細胞を回収し、そして液状の腫瘍について計測し、固形腫瘍を、これまでに記載されるように処理した²⁸。

示されるデータは、少なくとも3つの実験を表す。

【0564】

(実施例54)

スクラッチアッセイ(表5および図2)。上記腫瘍細胞を、24マルチウェルプレート(Becton-Dickinson)中に播種し、そして細胞が融合性単層(confluent monolayer)を形成するまで育てた。創傷を、滅菌したピペットのチップによってこの単層を水平に引っかくことによって設定した。その後、これらの細胞をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で2回洗浄して、分離した細胞を除去した。次いで増殖培地を、異なる濃度の化学物質(2, 3-ジヒドロマイグラストアチンのコア(48): 240 nMおよび2, 400 nM、マイグラストアチンラクタム(55): 2, 550 nMおよび25, 500 nM、マイグラストアチンケトン(60): 1, 000 nMおよび10, 000 nM)を添加し、そして37℃にてインキュベートした。これらの細胞を、この実験の初め、ならびに24時間後および48時間後に撮影して、この創傷への細胞遊走の進行を評価した。

10

【0565】

(実施例55)

CAG細胞増殖アッセイ(図3を参照のこと)。5×10³個のCAG細胞を、化学物質の存在下または非存在下において、増殖培地として10% FCS(Sigma)を含むRPMIを使用した96マルチウェルプレート(Becton-Dickinson)のウェル中にプレーティングし、次いで37℃にて72時間インキュベートした。最後の20時間において、3'-[1-(フェニルアミノカルボニル)-3, 4-テトラゾリウム]-ビス(4-メトキシ-6-ニトロ)ベンゼンスルホン酸ナトリウム水和物(XTT)を添加し、そして490 nmにおける吸光度を測定した。参照として650 nmの波長を、使用した。生細胞の数(したがって、総代謝活性)は、形成された橙色のホルマザンの量と直接相関する。この結果を、コントロールからの%として示した。

20

【0566】

(実施例56)

(接着細胞についての細胞増殖および生存能のアッセイ(図4))

細胞増殖および生存能の測定を、3'-[1-(フェニルアミノカルボニル)-3, 4-テトラゾリウム]-ビス(4-メトキシ-6-ニトロ)ベンゼンスルホン酸ナトリウム水和物(XTT, Sigma, St. Louis, MO)、およびフェナジンメトサルフェート(methosulphate)(PMS, Sigma, St. Louis, MO)を使用した比色定量アッセイによって評価した。示した株由来の細胞を、異なる濃度の化合物の存在下において、96ウェルプレート中に5×10³/ウェル~10×10³/ウェルで52時間プレーティングした。次いで50 μlのXTT/PMS混合物を、各ウェルに添加し、そして37℃にてさらに20時間インキュベートした。プレートの吸光度を、ELISAリーダー(Thermo Max Microplate Reader, Molecular Devices, CA)において、490 nm(650 nmの参照波長)の光学濃度にて直接測定した。このデータを、ビヒクルのコントロールを用いた測定値を減算して、処理したウェルにおいて得られた測定値の平均として示した。生細胞の数に対応する総代謝活性は、細胞中に形成された橙色のホルマザンの量と直接相関する。この結果を、コントロールからの%として示す。

30

40

【0567】

(結果)

増殖におけるDMC(48)の効果は、2つの群に分けることができた。片方は、アポトーシスまたは細胞死の形態学的兆候を伴わずに(トリパン(trypan)ブルー染色陰性)、増殖の阻害を示し(SKOV、HT29およびIGROV)、そして第2の群は、影響を受けなかった腫瘍細胞(HCT116、Ovcar3およびOvcar4)であった。

【0568】

50

(実施例 57)

(インビボ転移モデル)

ヒト卵巣腫瘍細胞株 O V C A R 3 に、チミジンキナーゼ、高感度緑色蛍光タンパク質およびホタルルシフェラーゼを発現する三重融合遺伝子 H S V - T K / e G F P / F L u c を用いて形質導入した。ルシフェラーゼ生物発光 (図 7 A および図 7 B) による動物全体の画像化は、播種性の腫瘍の同定および定量化を可能にした。本発明者らは、ルシフェラーゼを注射した直後にマウスを屠殺し、そして解剖した器官 (肺、肝臓および脾臓) を画像化することによって、各器官における腫瘍量 (t u m o r b u r d e n) を定量した (図 8)。全ての場合において、腫瘍の移植を、 $1 \times 10^7 \sim 5 \times 10^7$ 個の細胞を用いて開始し、そしてレシピエントは、腫瘍の移植の 10 日前に 3 G y の照射を受けた。これらの腫瘍細胞は、腹水を引き起こすびまん性の微視的な腹膜癌症を伴う大網の転移 (図 9)、びまん性の肉眼で見える腹膜癌症を伴う顕著な胸水ならびに肝臓、肺および傍大動脈の転移をもたらした。

10

【0569】

マイグラストアチンを、腹腔内注射によって毎日投与した。一旦、原発腫瘍を十分に確立したら、処置を開始した。動物を 1 週間おきに画像化して、腫瘍の成長および転移の位置をモニタリングした (200 個 ~ 500 個の細胞の画像化感度)。顕著な体重減少は、全てのマイグラストアチン誘導体において観察されなかった (図 10 ~ 12)。

【0570】

(結果)

20

マウスの第 1 の組 (5 匹のコントロールマウスおよび 5 匹の処置マウス) において、腹水の阻害を、全てのコントロールマウスが腹水を発症したこの実験の終点において、DMC (48) の $40 \text{ mg} / \text{kg}$ の毎日の注射 (i. p.) によって 4 匹のマウスのうち 3 匹で達成した (図 9)。生存の増加がまた、DMC (48) 処置マウスにおいて、腫瘍の総質量の減少に伴って観察できた。

【0571】

$40 \text{ mg} / \text{kg}$ のマイグラストアチンエーテル (74) を 1 週間に 3 回使用した処置マウスの第 2 の組は、肝臓に対する転移の 80 % を上回る減少ならびに肺および脾臓における非常に顕著な転移の減少を伴う、腫瘍の質量の 50 % の減少を示した。このコホートにおいて、その生存は、副作用 (例えば、体重減少) が観察されることなく大幅に延長した (図 14 ~ 16)。

30

【0572】

$40 \text{ mg} / \text{kg}$ のマイグラストアチンエーテル (75) およびマイグラストアチンアナログ (48) を 1 週間に 3 回で 10 回処置した処置マウスの第 3 の組は、それぞれ、腫瘍の質量の 60 % および 50 % を上回る減少を示し、この質量の減少は、それぞれ、肝臓に対する転移の 50 % を上回る減少および 80 % を上回る減少を伴い、そして肺および脾臓における非常に顕著な転移の減少を伴った (図 19)。

【0573】

(実施例 58)

(処置の 6 時間後および 18 時間後の DMC (48) 処置細胞のマイクロアレイ分析)

40

マイクロアレイ比較 (A f f y m e t r i x c h i p - A U 1 3 3 p l u s) のために、ヒト卵巣癌細胞 (O v c a r 3) およびヒト結腸癌細胞 (H T 2 9) を、6 時間および 18 時間、500 nM の DMC (48) で処理したか、または未処理のままにした。上方制御された遺伝子および下方制御された遺伝子の大きいパネルを検出し、これは、運動性、細胞形態および走化性遺伝子の広範なアレイを含む (図 17)。さらに、HT-29 結腸癌細胞のマイクロアレイ分析は、6 時間および 18 時間の両方において E-カドヘリンの上方制御を示した。上方制御されたマイクロアレイ遺伝子を、免疫蛍光 (i m m u n f l u o r e s z e n t) 顕微鏡 (インテグリン $\alpha 2$ および C D 4 4) によって確認した。 β -チューブリンのような他の試験した細胞骨格マーカーは、6 時間後または 24 時間後において任意の調節を示さなかった (図 18)。

50

【0574】

(実施例59)

(免疫蛍光染色)

対数増殖期におけるOvcar3細胞を、500nMのDMC(48)の存在下において 2×10^4 個/mlで24ウェルプレート中に播種した。18時間後、細胞を、回収し、そしてPBSで洗浄し、そして95%メタノール、5%酢酸溶液で-20℃にて20分間固定した。染色の時点において、細胞を、3% BSAおよび0.2% Na-アジドを含むPBS中で室温にて予めブロック(pre-block)した。洗浄後、次いでこれらの細胞を、1.5%ブロック血清中に1:200で希釈した示されたモノクローナル抗体と37℃にてインキュベートした(図18)。細胞を、再び洗浄し、そして抗マウスAlexa red二次抗体と37℃にて暗所でインキュベートした。次いで細胞を、0.2μg/mlのPBSにて4,6-ジアミジノー2-フェニルインドール(DAPI)で対比染色した。

10

【0575】

(参考文献)

1. Fenteany, G.; Zhu, S. Curr. Top. Med. Chem. 2003, 3, 593.
2. Lauffenburger, D. A.; Horwitz, A. F. Cell 1996, 84, 359.
3. Carmeliet, P. Nat. Med. 2003, 9, 653.
4. For research efforts toward anti-angiogenic agents, consult: (a) Brower, V. Nat. Biotechnol. 1999, 17, 963; (b) Klohs, W. D.; Hamby, J. M. Curr. Opin. Biotechnol. 1999, 10, 544; (c) Deplanque, G; Harris, A. L. Eur. J. Cancer 2000, 36, 1713; (d) Scappaticci, F. A. J. Clin. Oncol. 2002, 20, 3906; (e) Cristofanilli, M.; Charnsangavej, C.; Hortobagyi, G. N. Nat. Rev. Drug Discovery 2002, 1, 415; (f) Kerbel, R.; Folkman, J. Nat. Rev. Cancer 2003, 2, 727.
5. Woodhouse, E. C.; Chuaqui, R. F.; Liotta, L. A. Cancer 1997, 80 (S8), 1529.
6. For comprehensive reviews, see: (a) Harris, C. R.; Danishefsky, S. J. J. Org. Chem. 1999, 64, 8434; (b) Stachel, S. J.; Biswas, K.; Danishefsky, S. J. Curr. Pharm. Des. 2001, 7, 1277.
7. Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; DiGrandi, M. J. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2843.
8. For the synthesis and biological evaluation of radicicol and cyclopropyl-radicicol, see: (a) Garbaccio, R. M.; Stachel, S. J.; Baeschlin, D. K.; Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10903; (b) Yamamoto, K.; Garbaccio, R. M.; Stachel, S. J.; Solit, D. B.; Chiosis, G.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 1280; (c) Yang, Z. Q.; Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9602.
9. For the synthesis and evaluation of TMC-95A/B, see: (a) Lin, S.; Danishefsky, S. J. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 512; (b) Yang, Z. Q.; Kwok, B. H.; Lin, S.; Koldobskiy, M. A.; Crews, C. M.; Danishefsky, S. J. Chembiochem 2003, 6, 508.
10. For more information about clinical trials of dEpoB, visit:www.kosan.com
11. For the synthesis and biological evaluation of recent epothilone analogs, see: (a) Rivkin, A.; Yoshimura, F.; Gabarda, A. E.; Chou, T. C.; Dong, H.; Tong, W. P.; Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc.

20

30

40

50

- 2003, 125, 2899; (b) Yoshimura, F.; Rivkin, A.; Gabarda, A. E.; Chou, T. C.; Dong, H.; Sukenick, G.; Morel, F. F.; Taylor, R. E.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 2518.
12. For the isolation of epoxyquinol A and B, see: (a) Kakeya, H.; Onose, R.; Koshino, H.; Yoshida, A.; Kobayashi, K.; Kageyama, S. I.; Osada, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 3496; (b) Kakeya, H.; Onose, R.; Yoshida, A.; Koshino, H.; Osada, H. *J. Antibiot.* 2002, 55, 829. For the synthesis of epoxyquinol A and B, see: (a) Shoji, M.; Yamaguchi, J.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 3192; (b) Chaomin, L.; Bardhan, S.; Pace, E. A.; Liang, M. C.; Gilmore, T. D.; Porco Jr., J. A. *Org. Lett.* 2002, 4, 3267; (c) Mehta, G.; Islam, K. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3569.
13. For the isolation of trachyspic acid, see: (a) Shiozawa, H.; Takahashi, M.; Takatsu, T.; Kinoshita, T.; Tanzawa, K.; Hosoya, T.; Furiya, K.; Furihata, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* 1995, 48, 357. For the synthesis of trachyspic acid, see: (b) Hirai, K.; Ooi, H.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* 2003, 5, 857.
14. For the isolation of azaspirene, see: Asami, Y.; Kakeya, H.; Onose, R.; Yoshida, A.; Matsuzaki, H.; Osada, H. *Org. Lett.* 2002, 4, 2845. For the synthesis of azaspirene, see: Hayashi, Y.; Shoji, M.; Yamaguchi, J.; Sato, K.; Yamaguchi, S.; Mukaiyama, T.; Sakai, K.; Asami, Y.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12078.
15. A screening approach revealed evodiamine as a potent anti-invasive and anti-metastatic agent: Ogasawara, M.; Matsubara, T.; Suzuki, H. *Biol. Pharm. Bull.* 2001, 24, 720; Ogasawara, M.; Matsubara, T.; Suzuki, H. *Biol. Pharm. Bull.* 2001, 24, 917; Ogasawara, M.; Matsunaga, T.; Takahashi, S.; Saiki, I.; Suzuki, H. *Biol. Pharm. Bull.* 2002, 25, 1491.
16. For the isolation, synthesis, and discussion of the anti-angiogenic properties of the motuporamines, see: Williams, D. E.; Lassota, P.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4838; Roskelley, C. D.; Williams, D. E.; McHardy, L. M.; Leong, K. G.; Troussard, A.; Karsan, A.; Andersen, R. J.; Dedhar, S.; Roberge, M. *Cancer Res.* 2001, 61, 6788; Williams, D. E.; Craig, K. S.; Patrick, B.; McHardy, L. M.; van Soest, R.; Roberge, M.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 245.
17. For the discovery of the anti-angiogenic properties of borrelidin, see: Wakabayashi, T.; Kageyama, R.; Naruse, N.; Tsukahara, N.; Funahashi, Y.; Kitoh, K.; Watanabe, Y. *J. Antibiot.* 1997, 50, 671. For the synthesis of borrelidin, see: Duffey, M. O.; LeTiran, A.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1458.
18. For the discovery of the anti-angiogenic properties of terpestacin, see: Jung, H. J.; Lee, H. B.; Kim, C. J.; Rho, J. R.; Shin, J.; Kwon, H. J. *J. Antibiot.* 2003, 56, 492. For the synthesis of terpestacin, see: Tatsuta, K.; Masuda, N. *J. Antibiot.* 1998, 51, 602; Myers, A. G.; Siu, M.; Ren, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 4230; Chan, J.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11514.
19. Nakae, K.; Yoshimoto, Y.; Sawa, T.; Homma, Y.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Imoto, M. *J. Antibiot.* 2000, 53, 1130; Nakae, K.; Yoshimoto, Y.; Ueda, M.; Sawa, T.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Takeuchi, T.

- Imoto, M. J. Antibiot. 2000, 53, 1228; Takemoto, Y.; Nakae, K.; Kawatani, M.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Imoto, M. J. Antibiot. 2001, 54, 1104; Nakamura, H.; Takahashi, Y.; Naganawa, H.; Nakae, K.; Imoto, M.; Shiro, M.; Matsumura, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. J. Antibiot. 2002, 55, 442.
20. Woo, E. J.; Starks, C. M.; Carney, J. R.; Arslanian, R.; Cadapan, L.; Zavala, S.; Licari, P. J. Antibiot. 2002, 55, 141.
21. Cycloheximide (CHX) is a glutarimide antibiotic that inhibits protein synthesis. CHX is widely used for studies of cell death and is commercially available as Ready Made solution by Sigma. For a more recent leading article, see: Mattson, M. P.; Furukawa, K. Apoptosis 1997, 2, 257. 10
22. For a recent synthesis of streptimidone, a glutarimide antibiotic, see: Kondo, H.; Oritani, T.; Kiyota, H. Eur. J. Org. Chem. 2000, 3459.
23. For the original discovery of the anti-angiogenic properties of thalidomide, see: D'Amato, R. J.; Loughnan, M. S.; Flynn, E.; Folkman, J. Proc. Natl. Acad. Sci. 1994, 91, 4082. For recent discussions of the use of thalidomide in anti-cancer therapy, see: Thomas, D. A.; Kantarjian, H. M. Curr. Opin. Oncol. 2000, 12, 635; Raje, N.; Anderson, K. C. Curr. Opin. Oncol. 2002, 14, 635; Dredge, K.; Dalglish, A. G.; Marriott, J. B. Anti-Cancer Drugs 2003, 14, 331; Capitosti, S. M.; Hansen, T. P.; Brown, M. L. Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 327. 20
24. Sugawara, K.; Nishiyama, Y.; Toda, S.; Komiyama, N.; Hatori, M.; Moriyama, T.; Sawada, Y.; Kamei, H.; Konishi, M.; Oki, T. J. Antibiot. 1992, 45, 1433.
25. Karwowski, J. P.; Jackson, M.; Sunga, G.; Sheldon, P.; Poddig, J. B.; Kohl, W. L.; Adam, S. J. Antibiot. 1994, 47, 862; Hochlowski, J. E.; Whittern, D. N.; Hill, P.; McAlpine, J. B. J. Antibiot. 1994, 47, 870; Kadam, S.; McAlpine, J. B. J. Antibiot. 1994, 47, 875. 30
26. Takayasu, Y.; Tsuchiya, K.; Aoyama, T.; Sukenaga, Y. J. Antibiot. 2001, 54, 1111; Takayasu, Y.; Tsuchiya, K.; Sukenaga, Y. J. Antibiot. 2002, 55, 337.
27. Gaul, C.; Njardarson, J. T.; Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6042.
28. Njardarson, J. T.; Gaul, C.; Shan, D.; Huang, X. Y.; Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1038.
29. Danishefsky, S. J.; Kitahara, T. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7807. 40
30. Danishefsky, S. J. Aldrichimica Acta 1986, 19, 59; Danishefsky, S. J. Chemtracts 1989, 2, 273.
31. Gaul, C.; Danishefsky, S. J. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 9039.
32. (S)-3-benzyloxy-1,2-propanediol 7 is commercially available (Fluka, Aldrich), but only at a high cost. Compound 7 can be easily prepared from inexpensive starting materials: Xiang, G.; McLaughlin, L. W. Tetrahedron 1998, 54, 375; Kitaori, K.; Furukawa, Y.; Yoshimoto, H.; Otera, J. Tetrahedron 1999, 55, 14381.
33. Reetz, M. T.; Kessler, K. J. Org. Chem. 1985, 50, 5434.
34. Danishefsky, S. J.; Yan, C. F.; Singh, R. K.; Gammill, R. B.; M 50

- cCurry Jr., P. M.; Fritsch, N.; Clardy, J. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 7001.
35. For chelation-controlled cyclocondensations of α -alkoxy aldehydes with synergistically activated dienes, see: Danishefsky, S. J.; Pearson, W. H.; Harvey, D. F.; Maring, C. J.; Springer, J. P. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 1256.
36. Luche, J. L.; Gemal, A. L. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 5848.
37. Ferrier, R. J. J. Chem. Soc. 1964, 5443.
38. Katzenellenbogen, J. A.; Crumrine, A. L. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 4925; Ahmar, M.; Duyck, C.; Fleming I. J. Chem. Soc., Perkin T 10
rans. 1 1998, 2721.
39. Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 3611.
40. For initial reports of Grubbs-II catalyst 16, see: Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2247; Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. Org. Lett. 1999, 1, 953.
41. For the first report of these new, optimized RCM conditions, see: Yamamoto, K.; Biswas, K.; Gaul, C.; Danishefsky, S. J. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3297. The same reaction conditions were also appli 20
ed to the first total synthesis of epothilone 490: Biswas, K.; Lin, H.; Njardarson, J. T.; Chappell, M. D.; Chou, T. C.; Guan, Y.; Tong, W. P.; He, L.; Horwitz, S. B.; Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 9825.
42. Jorgensen, M.; Iversen, E. H.; Paulsen, A. L.; Madsen, R. J. Org. Chem. 2001, 66, 4630.
43. Lee, W. W.; Chang, S. Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 4473.
44. Danishefsky, S. J.; Kato, N.; Askin, D.; Kerwin Jr., J. F. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 360; Eng, H. M.; Myles, D. C. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2279. 30
45. Crystallographic data (excluding structural data) for compound 24 have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) as Deposition No. CCDC 230121.
46. Dess, D. B.; Martin, J. C. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7277.
47. Abiko, A.; Liu, J. F.; Masamune, S. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 2586.
48. Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 392.
49. For examples of the direct addition of lithiated dimethyl methylphosphonate to esters, see for example: Edmonds, M. K.; Abell, A. D. J. Org. Chem. 2001, 66, 3747; Smith III, A. B.; Frohn, M. Org. Lett. 2001, 3, 3979. 40
50. Egawa, Y.; Suzuki, M.; Okuda, T. Chem. Pharm. Bull. 1963, 11, 589.
51. Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. M.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 2183.
52. Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 291. The Stryker reagent provided by Aldrich performed poorly in the conjugate reduction. The reagent provided by Fluka or prepared by us led to superior results. 50

53. Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1979, 52, 1989. For a recent example, see: Song, F.; Fidanze, S.; Benowitz, A. B.; Kishi, Y. *Org. Lett.* 2002, 4, 647.
54. Mukaiyama, T., Usui, M.; Shimada, E.; Saigo, K. *Chem. Lett.* 1975, 1045; Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979, 18, 707.
55. Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2394.
56. Stachel, S. J.; Lee, C. B.; Spassova, M.; Chappell, M. D.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4369 (includes an example for the Mitsunobu-Staudinger sequence). 10
57. Chun, J.; Li, G.; Byun, H. S.; Bittman, R. J. *Org. Chem.* 2002, 67, 2600.
58. For a recent example, see: Dixon, D. J.; Krause, L.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 2516.
59. Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4202; Seco, J. M.; Latypov, S. K.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* 1997, 53, 8541; Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 2781.
60. Li, D. R.; Xia, W. J.; Shi, L.; Tu, Y. Q. *Synthesis* 2004, 41.
61. Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 393. 20
62. Miller, F.R., Miller, B.E., and Heppner, G.H. 1983. Characterization of metastatic heterogeneity among subpopulations of a single mouse mammary tumor: heterogeneity in phenotypic stability. *Invasion Metastasis* 33: 22-31.
63. Pulaski, B.A., and Ostrand-Rosenberg, S. 1998. Reduction of established spontaneous mammary carcinoma metastases following immunotherapy with major histocompatibility complex class II and B7.1 cell-based tumor vaccines. *Cancer Res* 58: 1486-1493.
64. Aslakson, C.J., and Miller, F.R. 1992. Selective events in the metastatic process defined by analysis of the sequential dissemination of subpopulations of a mouse mammary tumor. *Cancer Research* 52: 1399-1405. 30
65. MCF-7、別のヒト乳癌細胞株は、全く反応しなかった。
 【図面の簡単な説明】
 【0576】
 【図1】図1Aは、合成マイグラストチンの¹H NMRスペクトルを示す。図1Bは、天然に存在するマイグラストチンの¹H NMRスペクトルを示す。
 【図2】図2は、卵巣癌細胞株Ovcar3に対する創傷治癒細胞遊走アッセイ (Wound Healing Cell Migration Assay) の結果を示す。利用された化合物の濃度は、以下の通りであった: 10×IC₅₀: 48 (240 nM)、55 (1000 nM)、60 (2550 nM)。 40
 【図3】図3は、CAG細胞増殖におけるマイグラストチンアナログの効果を示す。IC₅₀: DMC (48) = 24 nM、マクロケトン (55) = 100 nMおよびマクロラクタム (60) = 255 nM。
 【図4】図4は、種々のヒト細胞の株の増殖におけるマイグラストチンアナログ (48) の効果を示す (XTT-Assay)。
 【図5-1】図5は、種々の濃度のマイグラストチンアナログ (48) による処置後のインキュベーションの72時間後におけるヒト結腸癌細胞株HT 29およびヒト卵巣癌細胞株IGROVの細胞形態を示す。 50

【図5-2】図5は、種々の濃度のマイグラストチンアナログ（48）による処置後のインキュベーションの72時間後におけるヒト結腸癌細胞株HT 29およびヒト卵巢癌細胞株IGROVの細胞形態を示す。

【図6】図6は、Ovcar3（GFP-ルシフェラーゼ-TK）の異種移植実験を行うための例示的な線図を概説する。

【図7】図7は、腹腔内に注射したOvcar3卵巢癌細胞の生物発光画像化（BLI）である。（A）マウス全体の腹側の画像。（B）個々の腫瘍量を測定するためのマウス器官（脾臓、肝臓および肺）の調製。

【図8】図8は、Ovcar3卵巢癌細胞の組織中への浸潤を実証する、マウスの肝臓、肺および脾臓の組織学的な切片を示す。図A～C：健康なマウス。図D～F：腹腔内に注射された卵巢転移性のマウス。

10

【図9】図9は、マウスにおける、腹膜腫瘍拡散実験および腹水発症実験を示す。図A～B：コントロールマウス。図C～D：DMC（48）によって処置したマウス。この実験は、4匹のコントロールマウスのうち4匹が腹水を有したのに対して、4匹の処置マウスのうち1匹が、腹水を有したことを示す。

【図10】図10は、卵巢のインビボ異種移植実験における、マイグラストチンアナログ（48）の効果を示す。

【図11】図11は、卵巢のインビボ異種移植実験における、マイグラストチンアナログ（48）処置の体重に対する効果を示す。

【図12】図12は、卵巢のインビボ異種移植実験における、マイグラストチンアナログ（48）処置の腫瘍のサイズに対する効果を示す。

20

【図13】図13は、卵巢の異種移植モデルにおける、マイグラストチンアナログ（48）によって処置したマウスの生存曲線のグラフを示す。

【図14】図14は、卵巢のインビボ異種移植実験における、マイグラストチンアナログ（74）の効果を示す。

【図15】図15は、卵巢の異種移植モデルにおける、マイグラストチンアナログ（74）についての転移阻害実験を示す。

【図16】図16は、卵巢の異種移植モデルにおける、マイグラストチンアナログ（74）によって処置したマウスの生存曲線のグラフを示す。

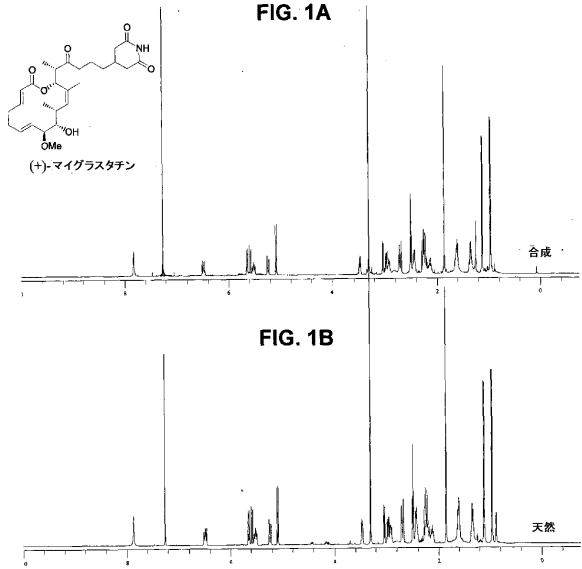
【図17】図17は、500nMのマイグラストチンアナログ（48）によって処理したヒト卵巢癌細胞Ovcar3を用いたマイクロアレイ実験を示す。

30

【図18】図18は、500nMのマイグラストチンアナログ（48）によって処理したヒト卵巢癌細胞Ovcar3を用いた免疫蛍光実験を示す。

【図19】図19は、卵巢の異種移植モデルにおける、マイグラストチンアナログ（48）および（75）についての転移阻害実験を示す。

【図 1】

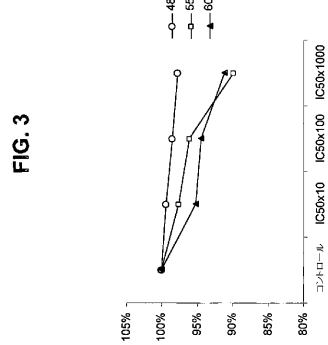


【図 2】

FIG. 2

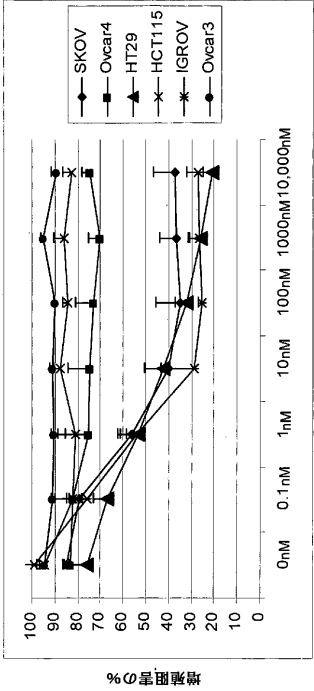


【図 3】



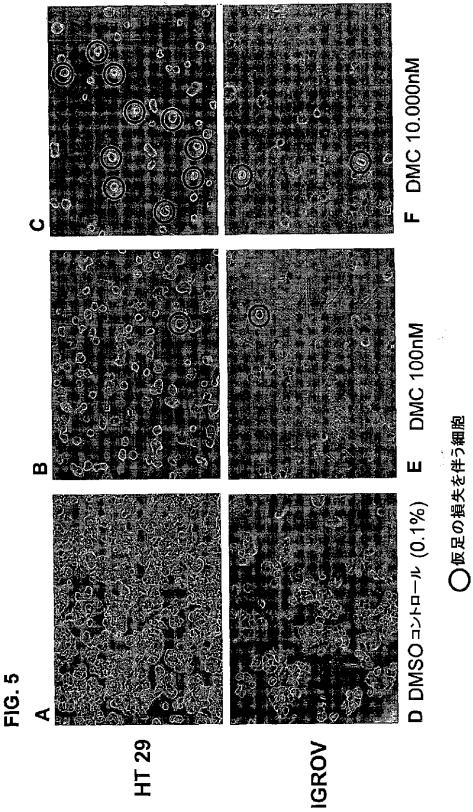
【図 4】

FIG. 4

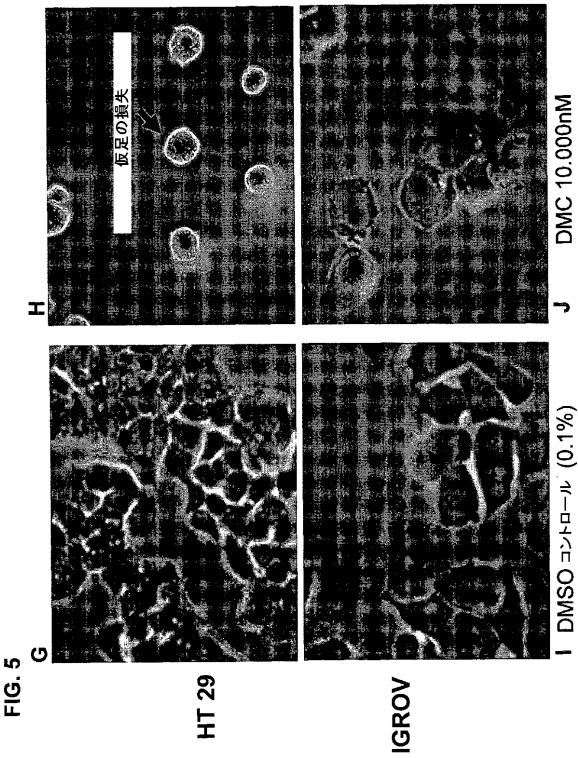


時間：72時間
化合物：48

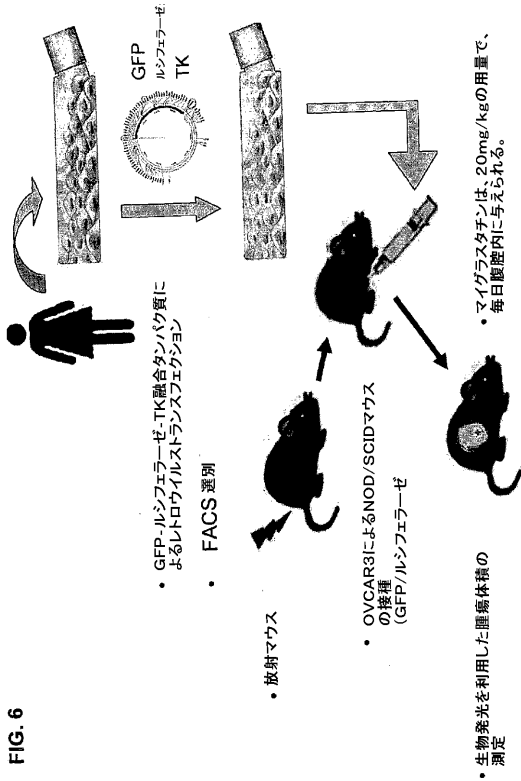
【図 5 - 1】



【図 5 - 2】



【図 6】



【図 7】



【図 8】

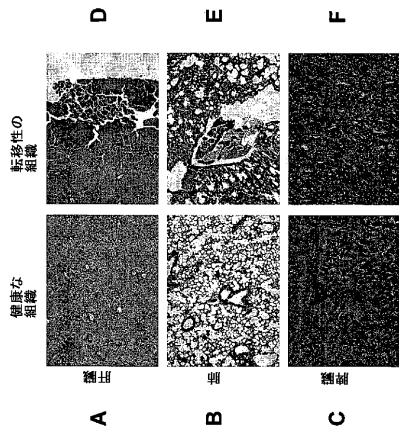


FIG. 8

【図 9】

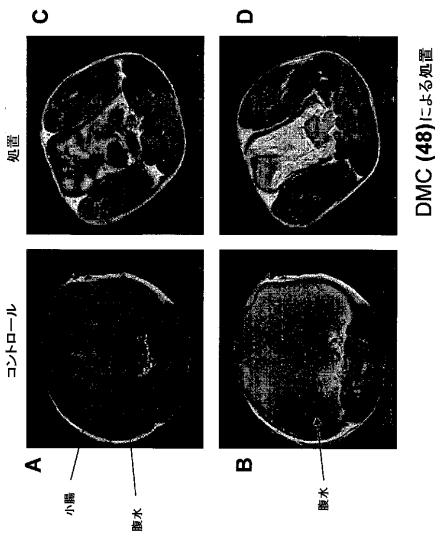


FIG. 9

【図 10】

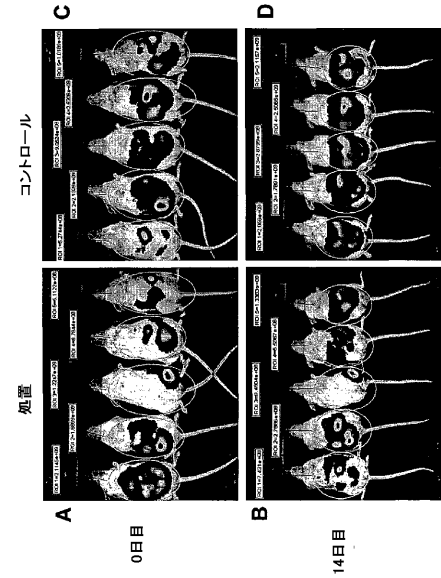


FIG. 10

【図 11】

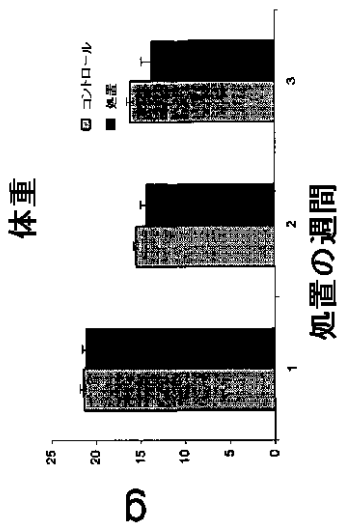
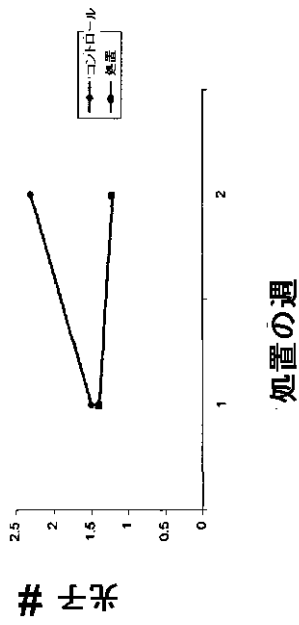


FIG. 11

【図 1 2】

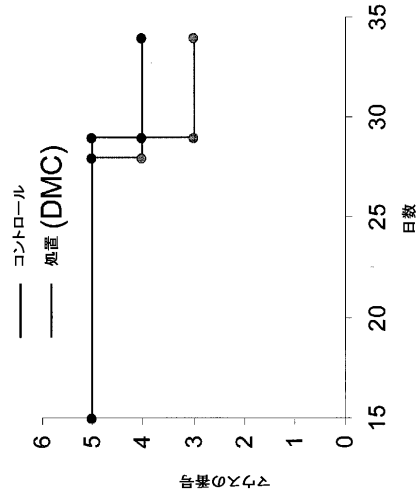
FIG. 12

腫瘍のサイズ



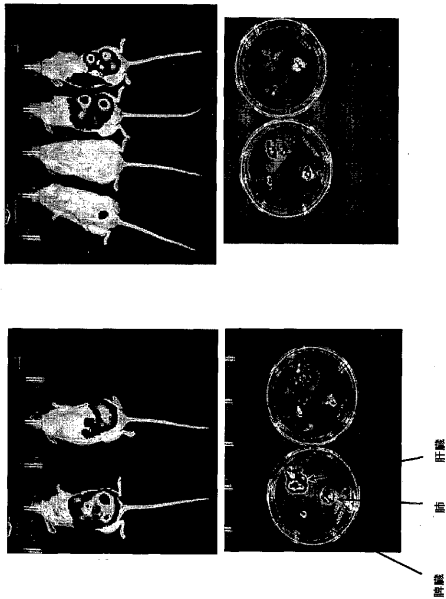
【図 1 3】

FIG. 13



【図 1 4】

マクロ-エーテル(74)による処置



【図 1 5】

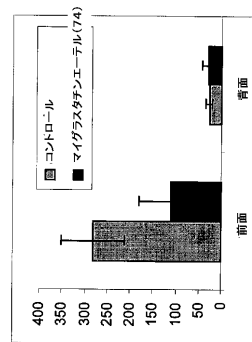


FIG. 15A

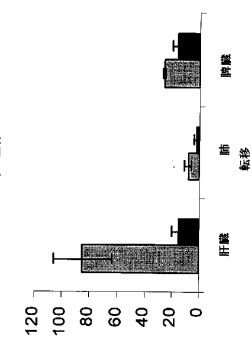


FIG. 15B

【図 16】

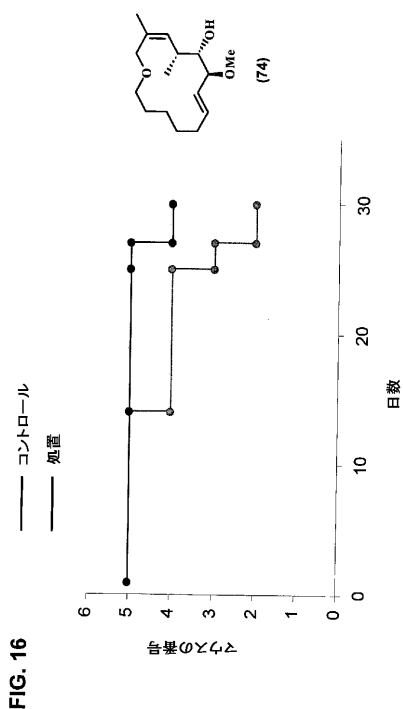


FIG. 16

【図 17】

[illegible]

FIG. 17

【例 18】

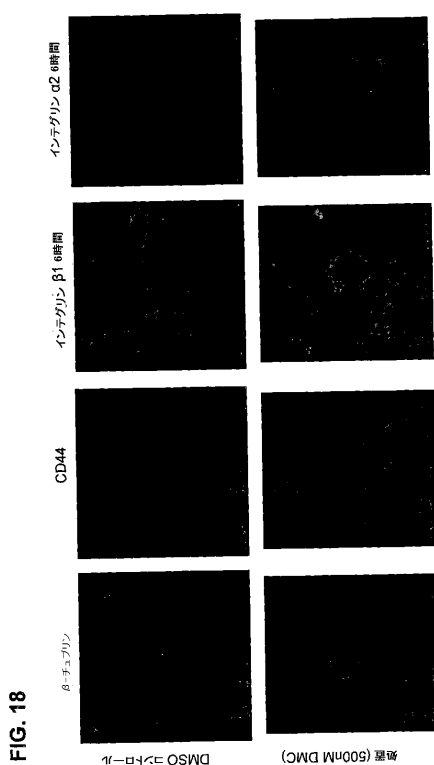


FIG. 18

【图 19】

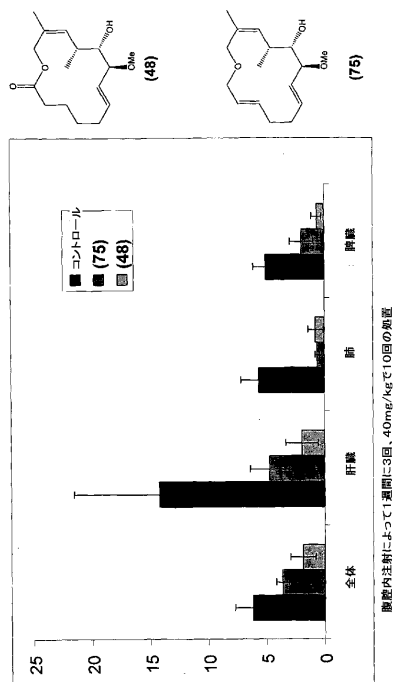


FIG. 19

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
C 0 7 D 313/00 (2006.01) C 0 7 D 313/00
- (72)発明者 ダニシェフスキー, サミュエル ジェイ.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07631, エングルウッド, ブレイトン ストリート
 22
- (72)発明者 ガウル, クリストフ
 スイス国 ツェーハー 4410 リースタール, フロブルクシュトラッセ 1
- (72)発明者 スジャーダーソン, ジョン ティー.
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 14850, イサカ, デュボア ロード 204
- (72)発明者 ムーア, マルコム エー. エス.
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10021, ニューヨーク, イースト 63アールディー
 ストリート 504, アpartment 18ピー
- (72)発明者 ウー, カイダ
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10021, ニューヨーク, イースト 79ティーエイチ
 ストリート 520, アpartment 2シー
- (72)発明者 ドーン, デイビッド シー.
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10044, ニューヨーク, メイン ストリート 475,
 アpartment 5エヌ
- (72)発明者 マンダル, ミヒルバラ
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10028, ニューヨーク, イースト 81 エスティー
 ストリート 504, アpartment 4ケー, アpartment 10028

審査官 小松 邦光

- (56)参考文献 特開2003-104967 (JP, A)
 NJARDARSON JT, et al., Discovery of Potent Cell Migration Inhibitors through Total Synthesis: Lessons from Structure-Activity Studies of (+)-Migrastatin, Journal of the American Chemical Society, 2004年 2月 4日, Vol. 126, No. 4, p. 1038-1040
 TAKEMOTO Y, et al., Migrastatin, a novel 14-membered ring macrolide, inhibits anchorage-independent growth of human small cell lung carcinoma Ms-1 cells, The Journal of Antibiotics, 2001年12月, Vol. 54, No. 12, p. 1104-1107
 NAKAE K, et al., Migrastatin, a New Inhibitor of Tumor Cell Migration from Streptomyces sp. MK929-43F1: Taxonomy, Fermentation, Isolation and Biological Activities, The Journal of Antibiotics, 2000年10月, Vol. 53, No. 10, p. 1130-1136
 GAUL C, et al., Synthesis of the macrolide core of migrastatin, Tetrahedron Letters, 2002年12月 9日, Vol. 43, No. 50, p. 9039-9042
 井上憲一, マクロライド系抗生物質は in vitro においてヒト肺癌細胞の浸潤を抑制する, 埼玉医科大学雑誌, 1998年10月, Vol. 25, No. 4, p. 225-238

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/365
 A61K 31/122
 A61K 31/335
 A61K 31/395
 A61P 35/00
 A61P 35/04

C07D 313/00

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)