

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7679090号
(P7679090)

(45)発行日 令和7年5月19日(2025.5.19)

(24)登録日 令和7年5月9日(2025.5.9)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 C	41/26 (2006.01)	C 0 7 C	41/26
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
請求項の数 32 (全232頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-538753(P2022-538753)	(73)特許権者	522063561
(86)(22)出願日	令和2年12月23日(2020.12.23)		カインアン デューク アイビー, エルエル
(65)公表番号	特表2023-507851(P2023-507851		シー
	A)		アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2
(43)公表日	令和5年2月27日(2023.2.27)		7 4 0 8, グリーンズボロ, バンキング
(86)国際出願番号	PCT/AU2020/051431		ストリート 1 8 5 2, スイート 9 2 0 4
(87)国際公開番号	WO2021/127743	(74)代理人	100092783
(87)国際公開日	令和3年7月1日(2021.7.1)		弁理士 小林 浩
審査請求日	令和5年12月22日(2023.12.22)	(74)代理人	100120134
(31)優先権主張番号	2019904976		弁理士 大森 規雄
(32)優先日	令和1年12月23日(2019.12.23)	(74)代理人	100131990
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)		弁理士 大野 玲恵
		(72)発明者	デューク, コリン チャールズ
			オーストラリア国 2 0 3 1, ランドウ
			イック, ティタニア ストリート 1 9
			最終頁に続く

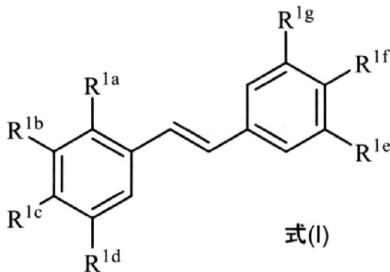
(54)【発明の名称】 置換ヒドロキシスチルベン化合物および誘導体、合成ならびにそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(式中、

R^{1a}は、独立して、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニルまたは2-アルキニルであり、

R^{1b}は、独立して、CF₃、OH、OR²、NO₂、NHEt、NMe₂、NMeEt、NHR³、NMeR³、NHC=NH(NH₂)またはCOOR²であり、

R^{1c}は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、ブ

レニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、独立して、 CF_3 、 OH 、 OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1b} および R^{1d} は同じではなく、

R^{1e} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、もしくは SR^2 であり、

R^{1f} は、独立して、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $N(OH)(CO)CH_3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} は、独立して、 H 、アルキル、 CF_3 、 OH または OR^2 であり、

R^{1e} 、 R^{1f} もしくは R^{1g} の 1 つ以下は、 H であり得、

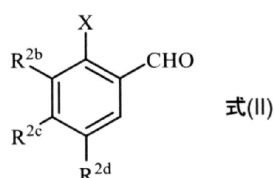
または、 R^{1e} が、独立して、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} が、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する 5 もしくは 6 員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $COCOO R^4$ であるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基であり、

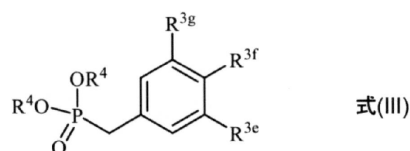
R^3 は、独立して、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ 、または $COCOO R^4$ であり、 n は、0、1 または 2 であり、

R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである) の化合物を合成する方法であって、前記方法が、
 i) 式 (II) (モジュール A) の化合物を式 (III) (モジュール B) の化合物とカップリングして、式 (IV) (モジュール C) の化合物を得るステップ

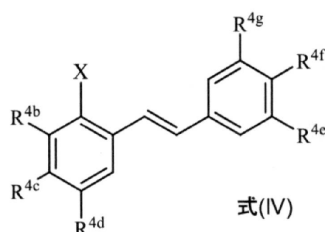
【化 2】



モジュール A



モジュール B



モジュール C

(式中、

式 II (モジュール A) において、

R^{2b} は、独立して、 CF_3 、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 $NHEt$ 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 または $NMeR^3$ であり、

R^{2c} は、独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、ブレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{2d} は、独立して、 CF_3 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

10

20

30

40

50

Xは、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択され、

R²は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、R²がOに結合している場合、O-保護基であり、

R³は、独立して、H、OH、CH₃、(CO)H、COMe、SO₂Me、COCH₂NH₂またはCH₂COOR²であり、

式III（モジュールB）において、

R^{3e}は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、OR²、NO₂、NHMe、NMe₂、NHR³もしくはNMeR³、またはSR²であり、

R^{3f}は、独立して、H、OR²、NO₂、NHR³、NHC=NH(NH₂)、COOHもしくはCOOR²であり、

R^{3g}は、独立して、H、アルキル、CF₃、またはOR²であり、

R^{3e}、R^{3f}もしくはR^{3g}の1つ以下は、Hであり得、
またはR^{3e}が、OH、NH₂もしくはNHMeであり、R^{3f}がNH₂である場合、R^{3e}およびR^{3f}が、カルボニル基もしくは(CO)CH₂基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果R^{3f}の窒素が、前記カルボニル基もしくは(CO)CH₂基を介して、R^{3e}の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R²は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、R²がOに結合している場合、O-保護基であり、

R³は、独立して、H、CH₃、OH、(CO)H、COMe、SO₂Me、COCH₂NH₂、CH₂COOHまたはCH₂COOR²であり、

式IV（モジュールC）において、

R^{4b}は、独立して、CF₃、OR²、NO₂、NMe₂、NHEt、NMeEt、NHR³またはNMeR³であり、

R^{4c}は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{4d}は、独立して、CF₃、OR²、OR³、NO₂、NHR³、NMeR³、NHC=NH(NH₂)またはCOOR²であり、

R^{4e}は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、OR²、NO₂、NHR³、NMeR³、NHC(O)HもしくはSR²であり、

R^{4f}は、独立して、H、OR²、NO₂、NHR³、NHC=NH(NH₂)、COOHもしくはCOOR²であり、

R^{4g}は、独立して、H、アルキル、CF₃、またはOR²であり、

R^{4e}、R^{4f}もしくはR^{4g}の1つ以下は、Hであり得、
またはR^{4e}が、OH、NH₂もしくはNHMeであり、R^{4f}がNH₂である場合、R^{4e}およびR^{4f}が、カルボニル基もしくは(CO)CH₂基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果R^{4f}の窒素が前記カルボニル基もしくは(CO)CH₂基を介して、R^{4e}の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R²は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、R²がOに結合している場合、O-保護基であり、

R³は、独立して、H、CH₃、OH、(CO)H、COMe、SO₂Me、COCH₂NH₂、CH₂COOHまたはCH₂COOR²であり、

Xは、ハロゲン化物、ヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択され、

前記O-保護基が、COMe、tert-BuSi(CH₃)₂、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、CH(OEt)CH₃、テトラヒドロピラニルまたはC(OEt)(CH₃)₂からなる群から選択される)を含む、方法。

【請求項 2】

R^{1a} は、独立して、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニルまたは2-アルキニルであり、
 R^{1b} は、独立して、 CF_3 、 OR^2 、または NHR^3 であり、
 R^{1c} は、独立して、Hであり、
 R^{1d} は、独立して、OH、 OR^2 、 NHR^3 、または NO_2 であり、
 R^{1b} および R^{1d} は同じではなく、
 R^{1e} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、もしくは SR^2 であり、
 R^{1f} は、独立して、H、OH、 NO_2 、 NHR^3 、 $N(OH)(CO)CH_3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、もしくは $COOH$ であり、
 R^{1g} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、または OR^2 であり、
 R^{1f} および R^{1g} の1つ以下は、Hであり得、
または、 R^{1e} が、独立して、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} が、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、
 R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、
 R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、または $CO(CH_2)_nCOOH$ であり、 n は、0、1または2であり、
 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである)の化合物を合成する方法であって、
式II (モジュールA)において、
 R^{2b} は、独立して、 CF_3 、 OR^2 、 NHR^3 であり、
 R^{2c} は、Hであり、
 R^{2d} は、独立して、 OR^2 、または NO_2 であり、
 X は、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、F、Cl、Br、I および At からなる群から選択され、
 R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、
 R^3 は、独立して、H、 $(CO)H$ 、もしくは $COMe$ であり、
式III (モジュールB)において、
 R^{3e} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OR^2 、 NO_2 、もしくは SR^2 であり、
 R^{3f} は、独立して、H、 OR^2 、 NO_2 、もしくは $COOR^2$ であり、
 R^{3g} は、独立して、H、アルキル、または OR^2 であり、
 R^{3f} および R^{3g} の1つ以下は、Hであり得、
または R^{3e} が、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{3f} が NH_2 である場合、 R^{3e} および R^{3f} が、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{3f} の窒素が、前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{3e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、
 R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、
 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
式IV (モジュールC)において、
 R^{4b} は、独立して、 CF_3 、 OR^2 、または NHR^3 であり、
 R^{4c} は、独立して、Hであり、

10

20

30

40

50

R^{4d} は、独立して、 OR^2 、または NO_2 であり、
 R^{4e} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OR^2 、 NO_2 、もしくは SR^2 であり、
 R^{4f} は、独立して、 H 、 OR^2 、 NO_2 、 $COOH$ であり、
 R^{4g} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または OR^2 であり、
 R^{4e} 、 R^{4f} もしくは R^{4g} の 1 つ以下は、 H であり得、
 または R^{4e} が、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{4f} が NH_2 である場合、 R^{4e} および R^{4f} が、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する 5 もしくは 6 員複素環式環を形成し、その結果 R^{4f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{4e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
 ｵｰﾌﾞﾁﾙ、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -
 保護基であり、

R^3 は、独立して、 H 、 $(CO)H$ 、または $COMe$ であり、

X は、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択され、

前記 O -保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル (SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択される)を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

(i) 式 (II) および (IV) における X が、ハロゲン化物であり、

式 (IV) のハロゲン化化合物が、以下

- a) R^{1a} -置換ボロン酸化合物またはエステル、
- b) R^{1a} -置換トリフルオロボレート化合物、または
- c) R^{1a} -置換有機スタンナン化合物、

の 1 つとのカップリング反応を受けて、式 (I) の前記化合物を形成し、

R^{1a} が、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニルまたは 2-アルキニルからなる群から選択されるか、あるいは、

(ii) 式 (II) および (IV) における X が、ヒドロキシルであり、

前記ヒドロキシル基が、トリフレート (トリフルオロメチルスルホネート) 基に変換されて、式 (IV) のトリフレートを形成し、式 (IV) の前記トリフレートが、以下

- a) R^{1a} -置換ボロン酸化合物またはエステル、
- b) R^{1a} -置換トリフルオロボレート化合物、または
- c) R^{1a} -置換有機スタンナン化合物、

の 1 つとのカップリング反応を受けて、式 (I) の前記化合物を形成し、

R^{1a} が、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニルまたは 2-アルキニルからなる群から選択され、

任意に、(i) および/または (ii) における前記カップリング反応が、塩基の存在下でパラジウム化合物により触媒され、

前記パラジウム化合物が、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) および 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) を含む、

請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

(i) における前記 R^{1a} -置換ボロン酸化合物またはエステルが、 R^{1a} -置換ボロン酸ピナコールエステルである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

(i) における前記 R^{1a} -置換トリフルオロボレート化合物が、カリウム R^{1a} -置換トリフルオロボレートである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

(i) における前記 R^{1a} -置換有機スタンナン化合物が、 R^{1a} -置換トリブチルスタン

10

20

30

40

50

ナンである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

(i i) における前記 R^{1a} -置換ボロン酸化合物またはエステルが、 R^{1a} -置換ボロン酸ピナコールエステルである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

(i i) における前記 R^{1a} -置換トリフルオロボレート化合物が、カリウム R^{1a} -置換トリフルオロボレートである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

(i i) における前記 R^{1a} -置換有機スタンナン化合物が、 R^{1a} -置換トリブチルスタンナンである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 10】

式 (I) において、

R^{1a} が、独立して、アリル、クロチル、プレニル、またはベンジルであり、

R^{1b} が、独立して、 CF_3 、 OR^2 、 NH_2 、 $NHC(O)H$ 、または $NHC(O)Me$ であり、

R^{1c} が H であり、

R^{1d} が、独立して、 OH 、 OR^2 、 NH_2 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)Me$ 、または NO_2 であり、

R^{1b} および R^{1d} は同じではなく、

R^{1e} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 $NHC(O)Me$ 、 $NMeH$ 、 $NHC(O)H$ 、もしくは SMe であり、

R^{1f} が、独立して、 H 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 $N(OH)(CO)CH_3$ 、 $NHSO_2Me$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)Me$ 、 $NHCO(CH_2)_nNH_2$ 、 $NHCO(CH_2)_n$ 、 $COOH$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $NHCH_2COOR^2$ 、もしくは $COOH$ であり、 n は、0、1 または 2 であり、

R^{1g} が、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OH または OR^2 であり、

R^{1f} もしくは R^{1g} の 1 つ以下が、 H であり得、

または R^{1e} が、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} が、カルボニル基を含有する 5 もしくは 6 員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素が前記カルボニル基を介して、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルであるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基であり、

式 II (モジュール A) では、

R^{2b} が、 CF_3 、 OR^2 、または NH_2 であり、

R^{2c} が H であり、

R^{2d} が、独立して、 OR^2 、または NO_2 であり、

X が、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択され、

R^2 が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基であり、

式 III (モジュール B) では、

R^{3e} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OR^2 、 NO_2 、もしくは SR^2 であり、

R^{3f} が、独立して、 H 、 OR^2 、 NO_2 、もしくは $COOR^2$ であり、

R^{3g} が、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または OR^2 であり、

R^{3f} もしくは R^{3g} の 1 つ以下が、 H であり得、

または R^{3e} が、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{3f} が NH_2 である場合、 R^{3e} および R^{3f} が、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する 5 もしくは 6 員複素環式環を形成し、その結果 R^{3f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{3e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

10

20

30

40

50

R^2 が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-
保護基であり、

式IV（モジュールC）では、

R^{4b} が、 CF_3 、 OR^2 、または NH_2 であり、

R^{4c} がHであり、

R^{4d} が、独立して、 OR^2 、または NO_2 であり、

R^{4e} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OR^2 、 NO_2 、もしくは SR^2 であり、

R^{4f} が、独立して、H、 OR^2 、 NO_2 、または $COOH$ であり、

R^{4g} が、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または OR^2 であり、

R^{4f} もしくは R^{4g} の1つ以下が、Hであり得、

または R^{4e} が、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{4f} が NH_2 である場合、 R^{4e}
 e および R^{4f} が、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素
環式環を形成し、その結果 R^{4f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介
して、 R^{4e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-
保護基であり、

Xが、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、F、Cl、Br、
IおよびAtからなる群から選択され、

前記O-保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)
エトキシ]メチル(SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$
からなる群から選択される、

請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

式(I)による化合物が、

10

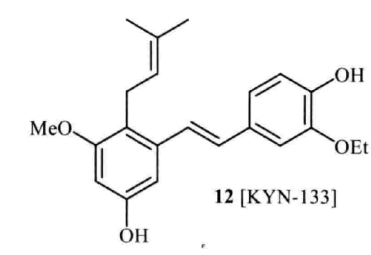
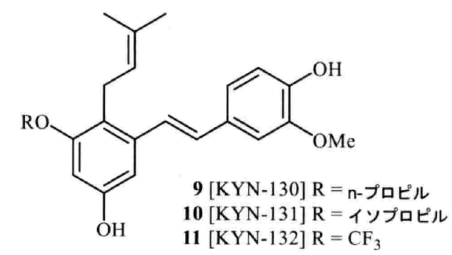
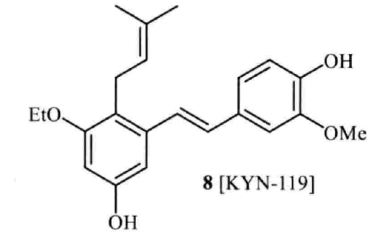
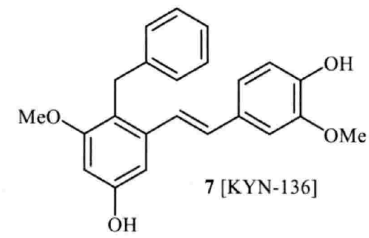
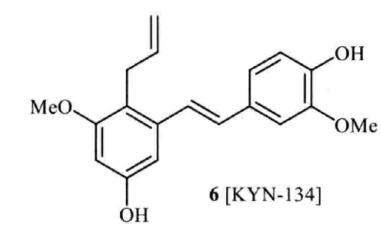
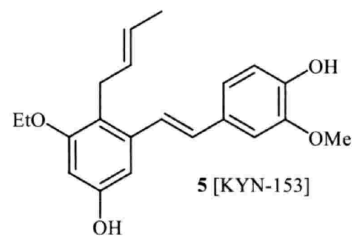
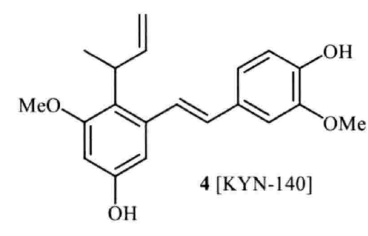
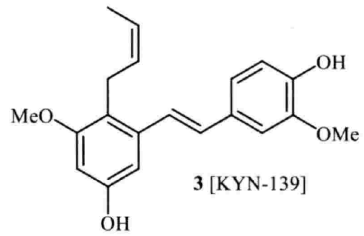
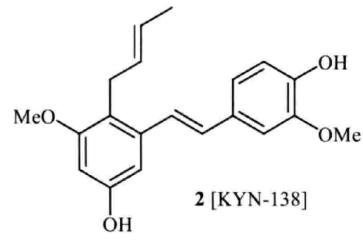
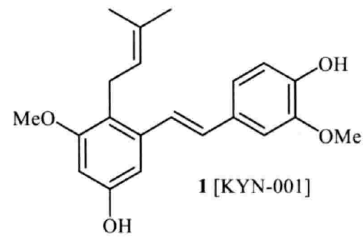
20

30

40

50

【化 3 - 1】



10

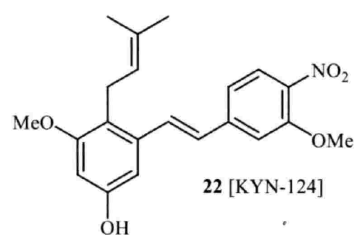
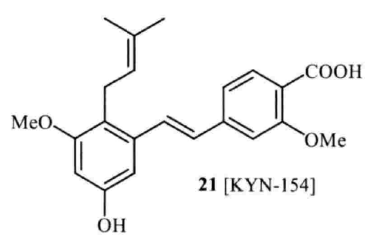
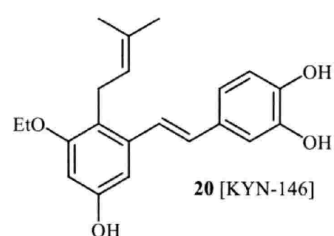
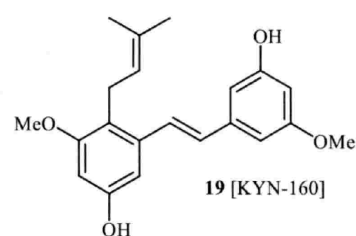
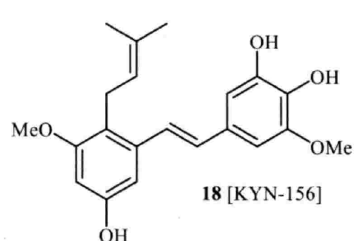
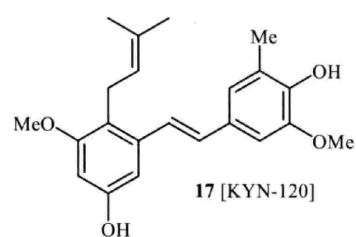
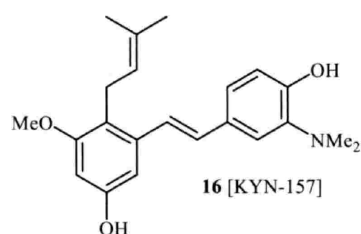
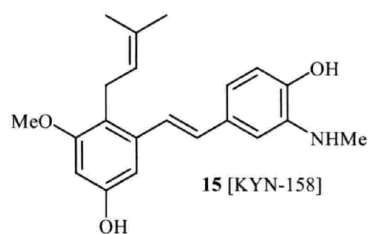
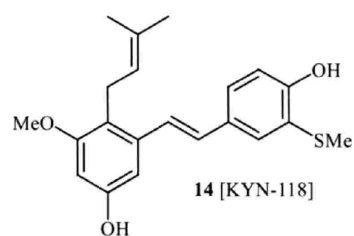
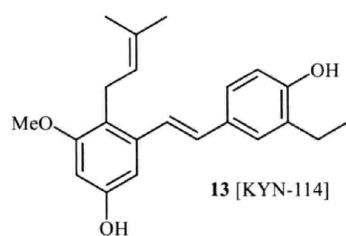
20

30

40

50

【化 3 - 2】



10

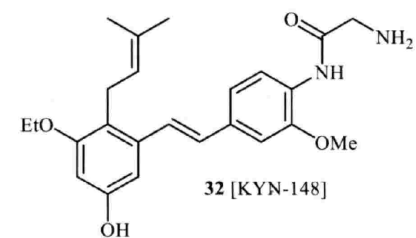
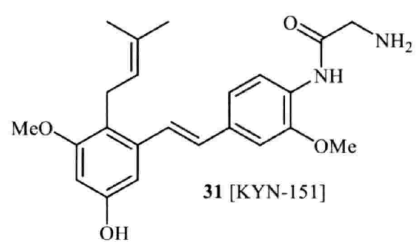
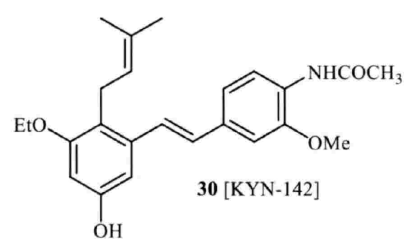
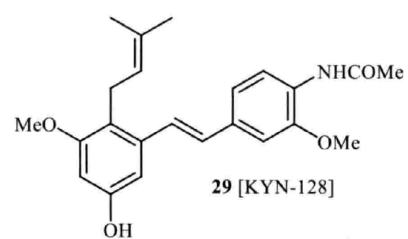
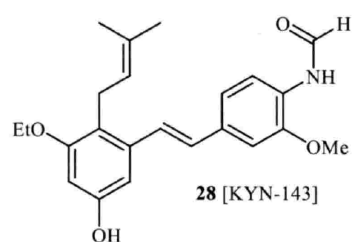
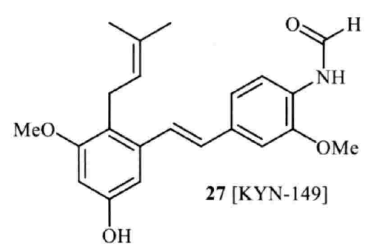
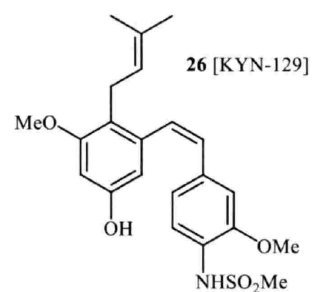
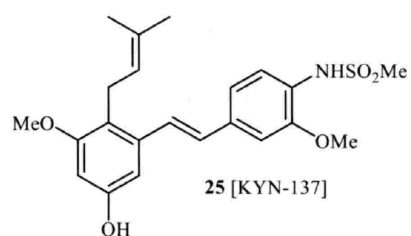
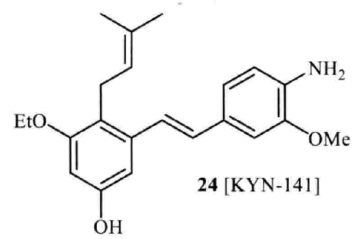
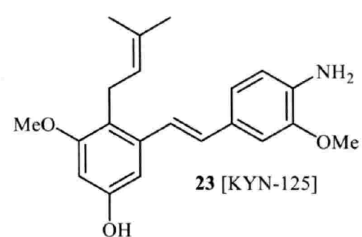
20

30

40

50

【化 3 - 3】



10

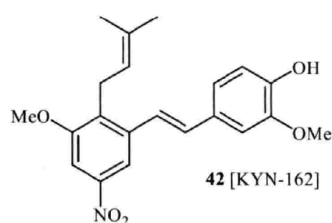
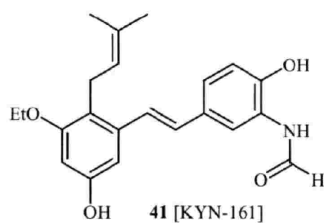
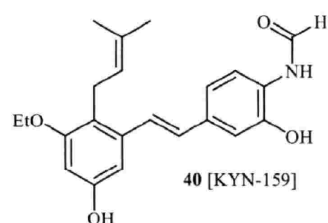
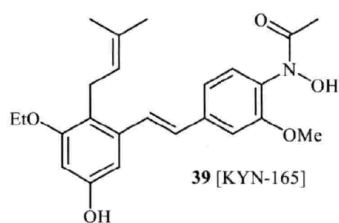
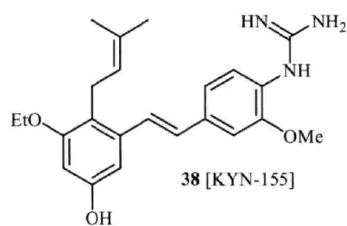
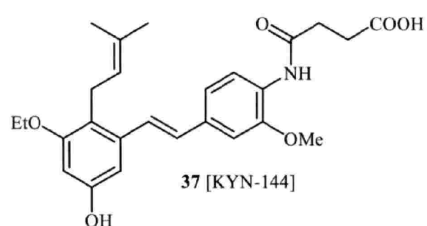
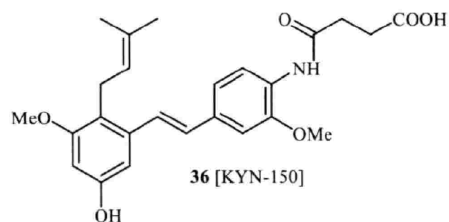
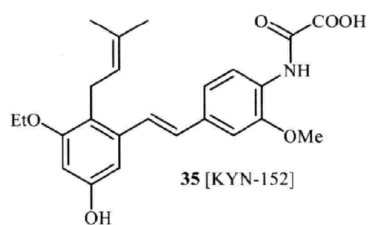
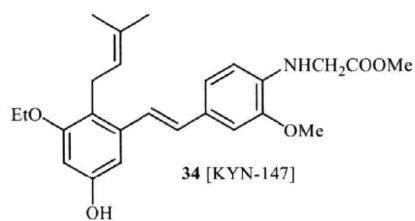
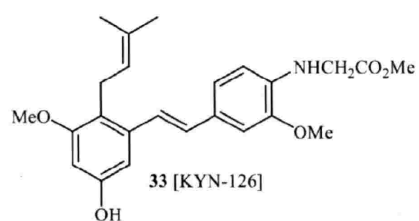
20

30

40

50

【化 3 - 4】



10

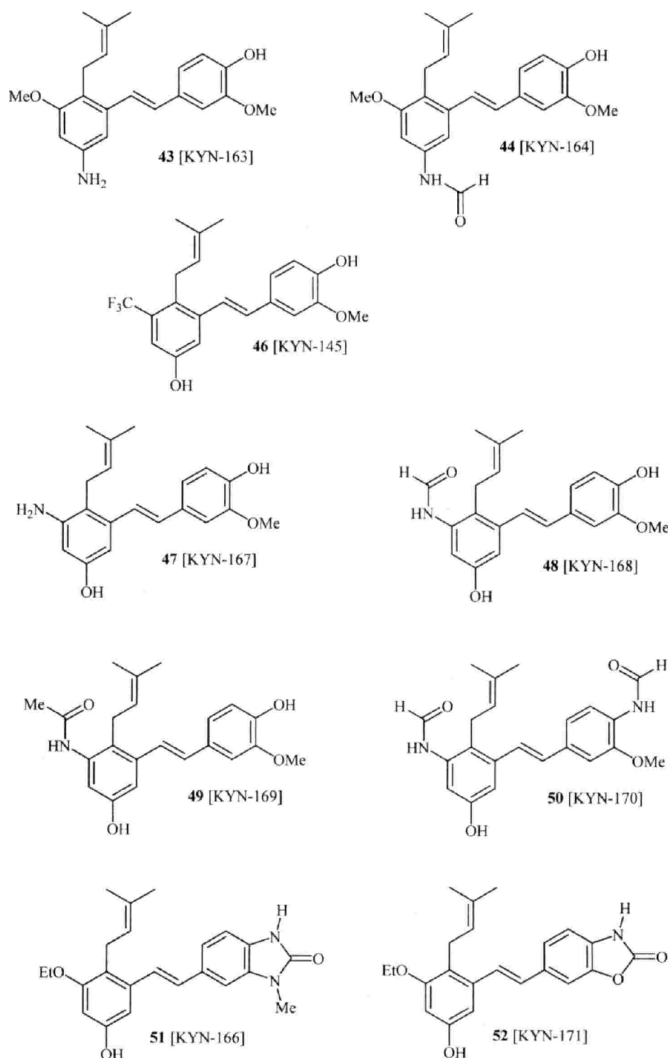
20

30

40

50

【化 3 - 5 - 1】



からなる群から選択される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

式 (I) において、

R^{1a} が、アリル、クロチル、プレニル、またはベンジルであり、

R^{1b} が、 OR^2 、 $NHC(O)Me$ 、または $NHC(O)H$ であり、

R^{1c} が H であり、

R^{1d} が OH であり、

R^{1e} が OH または OR^2 であり、

R^{1f} が、 NO_2 、 NHR^3 または $NHC=NH(NH_2)$ であり、

R^{1g} が H であり、

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルまたは t-ブチルであり、

R^3 が、H、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ または $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0, 1$ または 2 である) であり、

式 II において、

R^{2b} が、 OR^2 または NH_2 であり、

R^{2c} が H であり、

R^{2d} が、 OR^2 であり、

X が、F、Cl、Br、I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であり、

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、前記O-保護基が、COMe、 t -BuSi(CH₃)₂、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、CH(OEt)CH₃、テトラヒドロピラニルまたはC(OEt)(CH₃)₂からなる群から選択され、

式IIIにおいて、

R^{3e} が、OH、またはOR²であり、

R^{3f} が、NO₂、NHR³、またはNHC=NH(NH₂)であり、

R^{3g} が、Hであり、

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、または t -ブチルであり、

R^3 が、H、(CO)H、COMe、SO₂MeまたはCH₂COOR²、COCH₂NH₂、またはCO(CH₂)_nCOOH ($n=0$ 、1または2である)であり、

式IVにおいて、

R^{4b} が、OR²、またはNH₂であり、

R^{4c} がHであり、

R^{4d} がOR²であり、

R^{4e} がOHまたはOR²であり、

R^{4f} が、NO₂、NHR³、またはNHC=NH(NH₂)であり、

R^{4g} がHであり、

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、または t -ブチルであり、

R^3 が、H、(CO)H、COMe、SO₂Me、またはCH₂COOR²、COCH₂NH₂、またはCO(CH₂)_nCOOH ($n=0$ 、1または2である)であり、

Xが、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択されるハロゲン化物であり、

式IVは、塩基の存在下でパラジウム触媒により触媒されて、3-メチルブタ-2-エニルボロン酸ピナコールエステル、クロチルボロン酸ピナコールエステル、アリルボロン酸ピナコールエステルおよびベンジルボロン酸ピナコールエステルからなる群から選択されるR^{1a}ボロン酸ピナコールエステルとカップリングして、式(I)の前記化合物を生成する、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

式(I)において、

R^{1a} が、クロチル、またはプレニルであり、

R^{1b} がOR²であり、

R^{1c} がHであり、

R^{1d} がOHであり、

R^{1e} がOR²であり、

R^{1f} が、NO₂、NHR³、またはNHC=NH(NH₂)であり、

R^{1g} がHであり、

R^2 が、メチル、またはエチルであり、

R^3 が、H、(CO)H、(CO)Me、SO₂Me、CH₂COOR²、COCH₂NH₂、またはCO(CH₂)_nCOOH ($n=0$ 、1または2である)であり、

式IIにおいて、

R^{2b} が、OR²であり、

R^{2c} がHであり、

R^{2d} がOR²であり、

XがBrであり、

R^2 が、メチル、またはエチルであり、

式IIIにおいて、

R^{3e} が、OH、またはOR²であり、

R^{3f} が、 NO_2 、 NHR^3 、または $NHC=NH(NH_2)$ であり、
 R^{3g} が H であり、
 R^2 がメチル、またはエチルであり、
 R^3 が、H、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、または $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0$ 、1 または 2 である) であり、
式 IV において、
 R^{4b} が OR^2 であり、
 R^{4c} が H であり、
 R^{4d} が OR^2 であり、
 R^{4e} が、OH、または OR^2 であり、
 R^{4f} が、 NO_2 、 NHR^3 、または $NHC=NH(NH_2)$ であり、
 R^{4g} が H であり、
 R^2 が、メチル、またはエチルであり、
 R^3 が、H、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、または $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0$ 、1 または 2 である) であり、
 X が Br であり、

式 IV が、塩基の存在下でパラジウム触媒により触媒されて、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステル、クロチルボロン酸ピナコールエステル、アリルボロン酸ピナコールエステルおよびベンジルボロン酸ピナコールエステルからなる群から選択される R^{1a} ボロン酸ピナコールエステルとカップリングして、式 (I) の前記化合物を生成する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

式 (I) による化合物が、下記の化合物からなる群から選択される、請求項 13 に記載の方法。

10

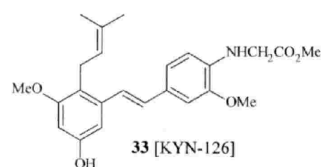
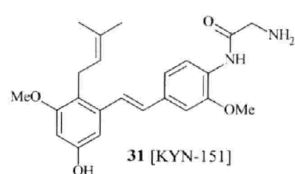
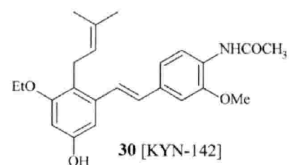
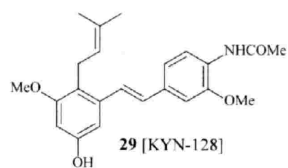
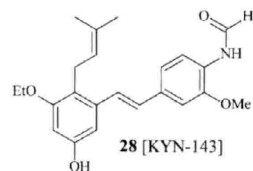
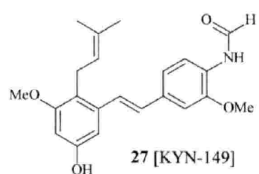
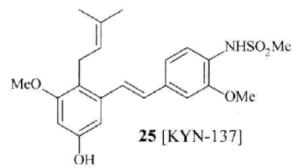
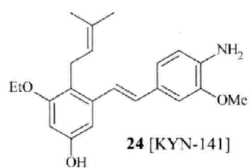
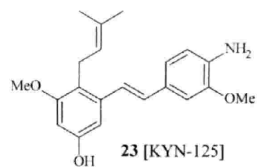
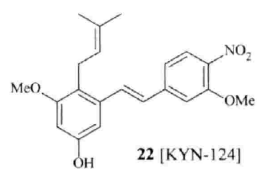
20

30

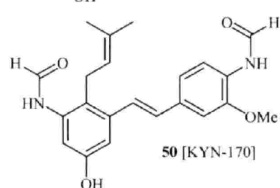
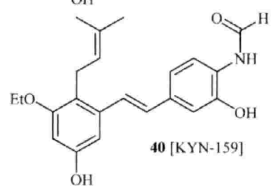
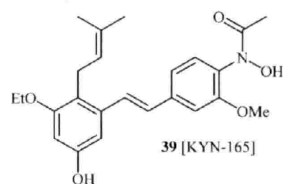
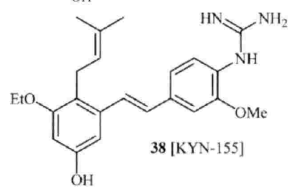
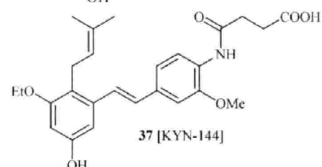
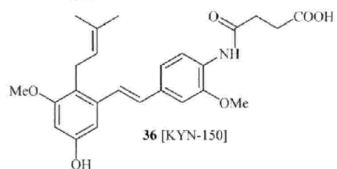
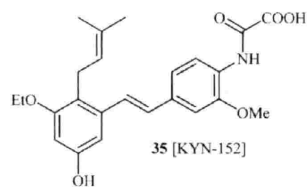
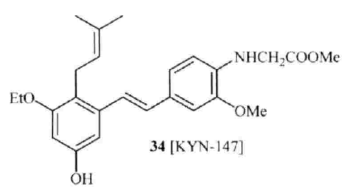
40

50

【化 1 0 1 - 1】



【化 1 0 1 - 2】



【請求項 1 5】

10

20

30

40

50

式 (I V) または (I) の前記化合物が、以下の 1 つまたは複数：

式 (I V) または式 (I) 上における 1 個または複数の $-NH_2$ 、 NO_2 および／または $-OH$ 置換基との反応；

NH_2 置換基を含有する化合物を、塩基の存在下で、クロロオキソ酢酸メチルと反応させることによる、前記 $-NH_2$ 置換基のメトキシオキソアセトアミド ($-NHC(O)C(O)OCH_3$) 置換基への変換；

OH 置換基を含有する化合物を、塩基の存在下で、クロロオキソ酢酸メチルと反応させることによる、1 個または複数の前記 $-OH$ 置換基のシュウ酸メチル置換基への変換；

N メトキシオキソアセトアミド置換基を含有する化合物を、塩基と反応させることによる、1 個または複数のメトキシオキソアセトアミド置換基の、 $-NHC(O)C(O)OH$ 置換基への加水分解；

シュウ酸メチル置換基を含有する化合物を、塩基と反応させることによる、1 個または複数の前記シュウ酸メチル置換基の、 $-OH$ 置換基への加水分解；

NH_2 置換基を含有する化合物を、酸の存在下で、シアナミドと反応させることによる、1 個または複数の前記 $-NH_2$ 置換基の、グアニジン ($-NHC(NH)NH_2$) 置換基への変換；

NH_2 置換基を含有する化合物を、ギ酸エチルと反応させることによる、1 個または複数の前記 $-NH_2$ 置換基の、ホルムアミド ($-NHC(O)H$) 置換基への変換；

NH_2 置換基を含有する化合物を、塩基の存在下で、無水酢酸と反応させることによる、1 個または複数の前記 $-NH_2$ 置換基の、アセトアミド ($-NHC(O)CH_3$) 置換基への変換；

NH_2 置換基を含有する化合物を、塩基の存在下で、無水コハク酸と反応させることによる、1 個または複数の前記 $-NH_2$ 置換基の、アミド誘導体 ($-NHC(O)CH_2CH_2C(O)OH$) 置換基への変換；

NH_2 置換基を含有する化合物を、トリアセトキシボロヒドリドの存在下で、ホルムアルデヒドと反応させることによる、1 個または複数の前記 $-NH_2$ 置換基の、メチルアミン置換基 ($-NHMe$) への変換；

$-OH$ 置換基を含有する化合物を、塩基の存在下で、無水酢酸と反応させることによる、1 個または複数の前記 $-OH$ 置換基の、アセテート ($-OC(O)CH_3$) 置換基への変換；

アセテート置換基を含有する化合物を、塩基と反応させることによる、 $-OH$ 置換基を形成する 1 個または複数の前記アセテート置換基の加水分解；

NO_2 置換基を含有する化合物を、塩化アンモニウムの存在下で Zn と反応させることによる、1 個または複数の前記 $-NO_2$ 置換基の、アミン置換基への還元；

から選択される、1 つまたは複数のさらなる反応を受ける、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

式 (I V) または (I) の前記化合物が、以下の 1 つまたは複数：

式 (I V) または式 (I) 上における 1 個または複数の $-NH_2$ 、 NO_2 および／または $-OH$ 置換基との反応；

NH_2 置換基を含有する化合物を、塩基の存在下で、クロロオキソ酢酸メチルと反応させることによる、前記 $-NH_2$ 置換基のメトキシオキソアセトアミド ($-NHC(O)C(O)OCH_3$) 置換基への変換であって、前記塩基がトリエチルアミンである、変換；

OH 置換基を含有する化合物を、塩基の存在下で、クロロオキソ酢酸メチルと反応させることによる、1 個または複数の前記 $-OH$ 置換基のシュウ酸メチル置換基への変換であって、前記塩基がトリエチルアミンである、変換；

N メトキシオキソアセトアミド置換基を含有する化合物を、塩基と反応させることによる、1 個または複数のメトキシオキソアセトアミド置換基の、 $-NHC(O)C(O)OH$ 置換基への加水分解であって、前記塩基が $LiOH$ である、加水分解；

シュウ酸メチル置換基を含有する化合物を、塩基と反応させることによる、1 個または

10

20

30

40

50

複数の前記シュウ酸メチル置換基の、 $-OH$ 置換基への加水分解であって、前記塩基が $LiOH$ である、加水分解；

NH_2 置換基を含有する化合物を、酸の存在下で、シアナミドと反応させることによる、1個または複数の前記 $-NH_2$ 置換基の、グアニジン($-NHC(NH)NH_2$)置換基への変換であって、前記酸が p -トルエンスルホン酸である、変換；

NH_2 置換基を含有する化合物を、ギ酸エチルと反応させることによる、1個または複数の前記 $-NH_2$ 置換基の、ホルムアミド($-NHC(O)H$)置換基への変換；

NH_2 置換基を含有する化合物を、塩基の存在下で、無水酢酸と反応させることによる、1個または複数の前記 $-NH_2$ 置換基の、アセトアミド($-NHC(O)CH_3$)置換基への変換であって、前記塩基が $DIPEA$ (ジイソプロピルエチルアミン) である、変換；

NH_2 置換基を含有する化合物を、塩基の存在下で、無水コハク酸と反応させることによる、1個または複数の前記 $-NH_2$ 置換基の、アミド誘導体($-NHC(O)CH_2CH_2C(O)OH$)置換基への変換であって、前記塩基が $DIPEA$ (ジイソプロピルエチルアミン) である、変換；

NH_2 置換基を含有する化合物を、トリアセトキシボロヒドリドの存在下で、ホルムアルデヒドと反応させることによる、1個または複数の前記 $-NH_2$ 置換基の、メチルアミン置換基($-NHMe$)への変換；

$-OH$ 置換基を含有する化合物を、塩基の存在下で、無水酢酸と反応させることによる、1個または複数の前記 $-OH$ 置換基の、アセテート($-OC(O)CH_3$)置換基への変換であって、前記塩基が $DIPEA$ (ジイソプロピルエチルアミン) である、変換；

アセテート置換基を含有する化合物を、塩基と反応させることによる、 $-OH$ 置換基を形成する1個または複数の前記アセテート置換基の加水分解であって、前記塩基が $LiOH$ である、加水分解；

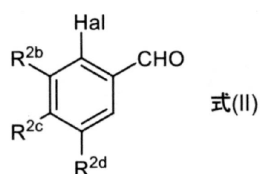
NO_2 置換基を含有する化合物を、塩化アンモニウムの存在下で Zn と反応させることによる、1個または複数の前記 $-NO_2$ 置換基の、アミン置換基への還元；

から選択される、1つまたは複数のさらなる反応を受ける、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

式(II)による化合物が、

【化4】



A

(式中、

$R^{2b} = OMe$ であり、

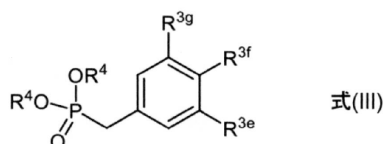
$R^{2d} = OSEM$ であり、

$R^{2c} = H$ であり、

Hal が Br である) であり；

式(III)による化合物が、

【化6】



B

(式中、

10

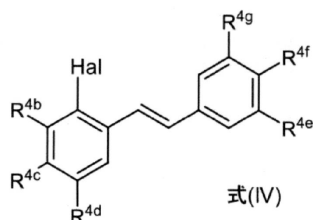
20

30

40

50

$R^{3g} = H$ であり、
 $R^{3f} = OSEM$ であり、
 $R^{3e} = OMe$ であり、
 $R^4 = Et$ である）であり；
 式（IV）による化合物が、
 【化8】



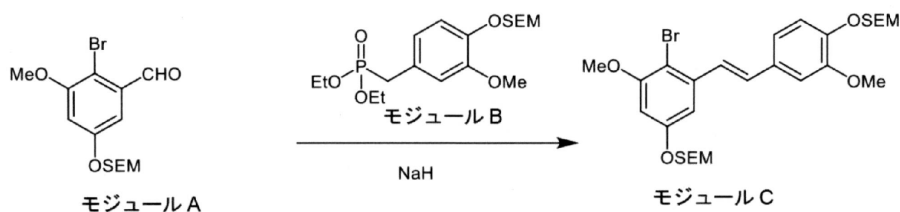
10

（式中、
 $R^{4b} = OMe$ であり、
 $R^{4c} = H$ であり、
 $R^{4d} = OSEM$ であり、
 $R^{4g} = H$ であり、
 $R^{4e} = OMe$ であり、
 $R^{4f} = OSEM$ であり、
 $Hal = Br$ である）である、請求項1から16のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項18】

以下に従って、式（II）が、モジュールAであり、式（III）が、モジュールBであり、式（IV）が、モジュールCであり、
 【化10】



30

以下に従って、

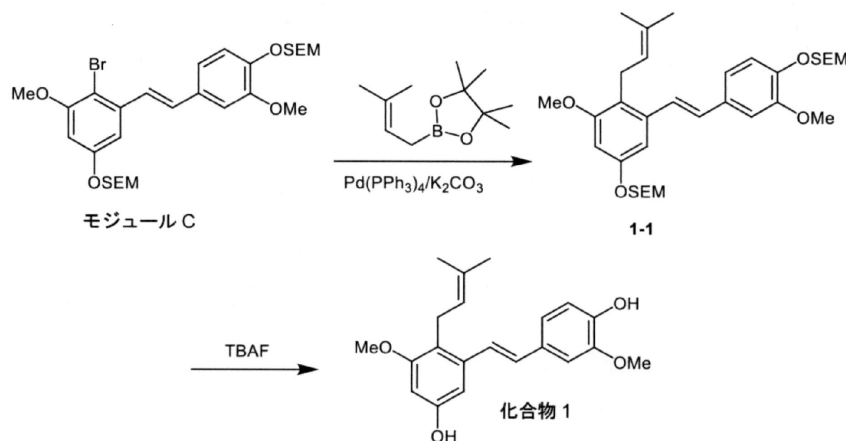
i) モジュールCを、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）および炭酸カリウムの存在下で、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステルとカップリングして、化合物1.1を得、

ii) 化合物1.1をフッ化テトラブチルアンモニウムで処理して、化合物1を得る、
 請求項17に記載の方法。

40

50

【化 1 1】

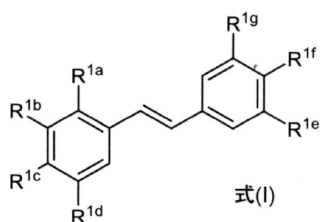


10

【請求項 1 9】

式 (I)

【化 1 3】



20

(式中、

 R^{1a} は、アリル、クロチル、プレニル、またはベンジルであり、 R^{1b} は、 CF_3 、 OR^2 、または NHR^3 であり、 R^{1c} は、H であり、 R^{1d} は、OH、 NO_2 、または NHR^3 であり、 R^{1e} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、または SR^2 であり、

30

 R^{1f} は、H、OH、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOH$ 、または $(OH)(CO)CH_3$ であり、 R^{1g} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、または OR^2 であり、 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $COCOR^4$ であるか、または、 R^2 が O に結合している場合、O-保護基であり、前記 O-保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、 R^3 は、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COCOR^4$ ($n=0, 1$ または 2 である) であり、

40

 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の 1 つのみが、H であり得、 R^{1e} が、OH、 NH_2 または $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} が結合して、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する 5 または 6 員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されるが、

但し、

(i) R^{1a} が、プレニルであり、 R^{1d} が OH であり、 R^{1f} が OH であり、 R^{1g} が

50

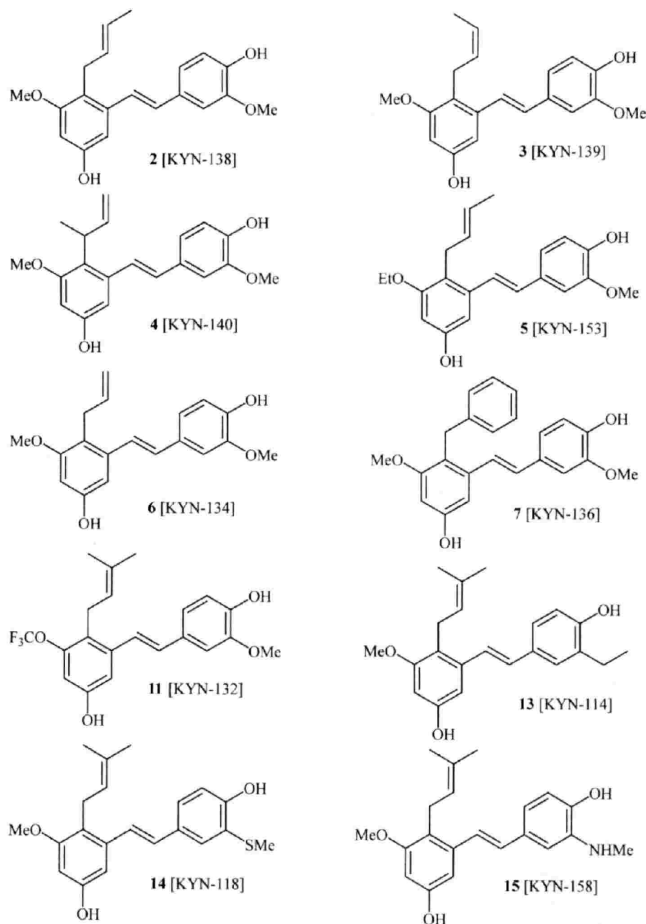
Hであり、 R^{1e} が、OH、OR²である場合には R^{1b} がOR²であり得ず、 R^2 =メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、またはtert-ブチルであり、
 (ii) R^{1a} が、プレニルであり、 R^{1d} がOHであり、 R^{1f} がOHであり、 R^{1e} がHであり、 R^{1g} が、OH、OR²である場合には R^{1b} がOR²であり得ず、 R^2 =メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、またはtert-ブチルであり、
 (iii) R^{1b} および R^{1d} は同じではないことを条件とする)

の化合物。

【請求項20】

式(I)の化合物が、下記の化合物からなる群から選択される化合物である、請求項19に記載の化合物。

【化102-1】



10

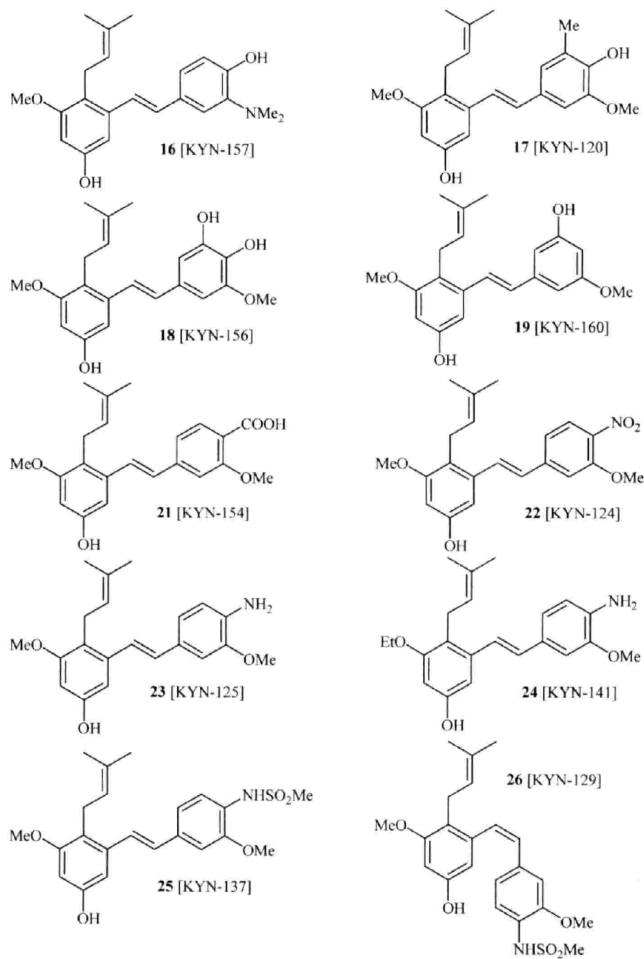
20

30

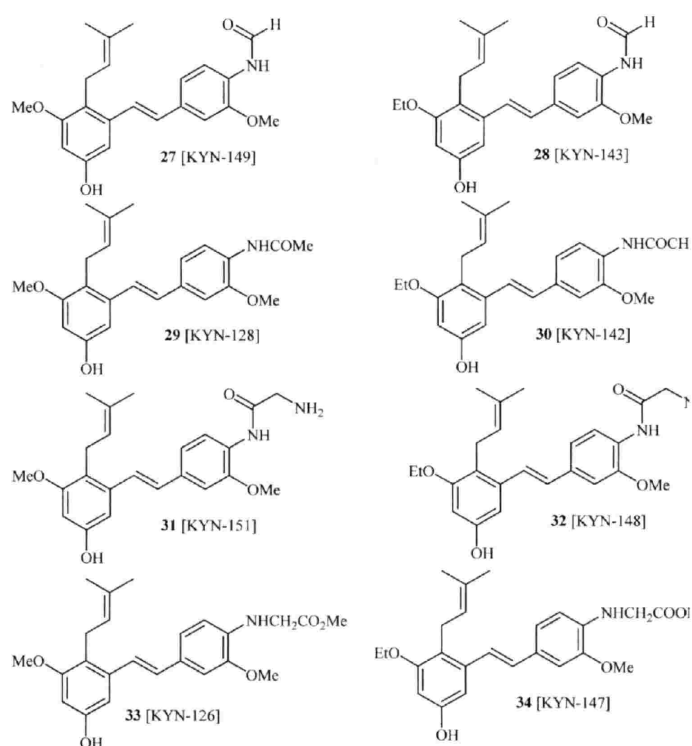
40

50

【化 1 0 2 - 2】



【化 1 0 2 - 3】



10

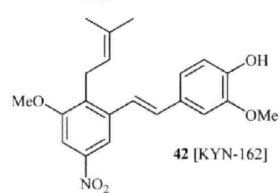
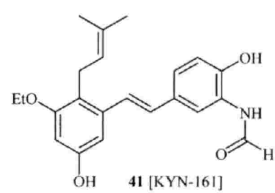
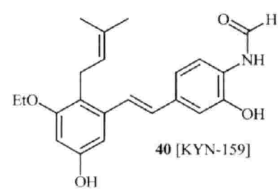
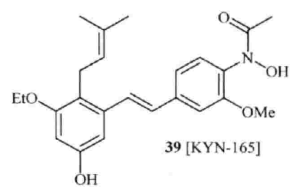
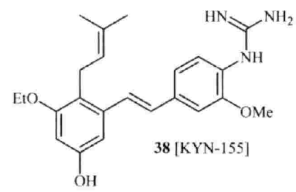
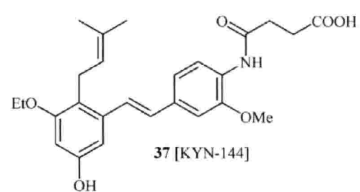
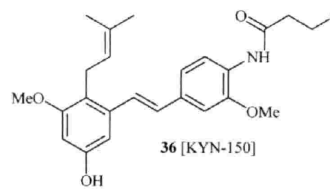
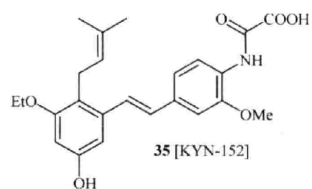
20

30

40

50

【化 1 0 2 - 4】



10

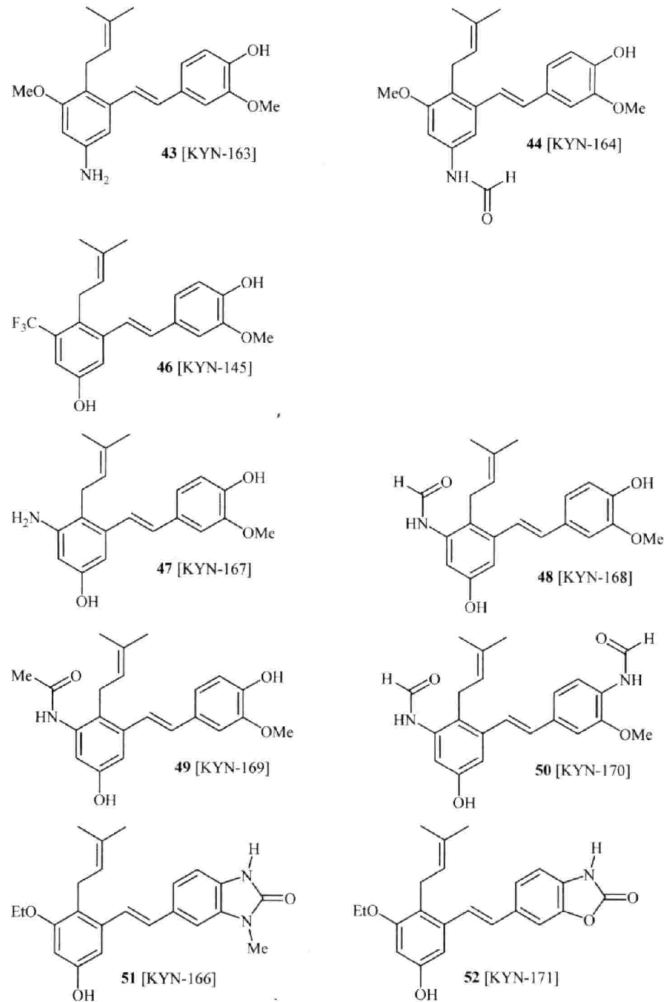
20

30

40

50

【化 102-5】



【請求項 21】

- R^{1a} は、アリル、クロチル、プレニル、またはベンジルであり、
 R^{1b} は、 CF_3 、 OR^2 、または NHR^3 であり、
 R^{1c} は、H であり、
 R^{1d} は、OH、 NO_2 、または NHR^3 であり、
 R^{1b} および R^{1d} は同じではなく、
 R^{1e} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、または SR^2 であり、
 R^{1f} は、H、OH、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、または $COOH$ であり、
 R^{1g} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、または OR^2 であり、
 R^{1b} または R^{1d} の少なくとも 1 つが、 CF_3 、 NO_2 、または NHR^3 であり、
 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $COCOR^4$ であるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基であり、前記 O -保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル (SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、
 R^3 は、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COCOR^4$ ($n=0, 1$ または 2 である) であり、
 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 R^{1f} または R^{1g} の 1 つのみが、H であり得、

または R^{1e} が、OH、 NH_2 または $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} が結合して、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋される、請求項19に記載の化合物。

【請求項22】

R^{1a} は、アリル、クロチル、プレニル、またはベンジルであり、
 R^{1b} は、 CF_3 、 OR^2 、または NHR^3 であり、
 R^{1c} は、Hであり、
 R^{1d} は、OH、 NHR^3 、または NO_2 であり、
 R^{1b} および R^{1d} は同じではなく、
 R^{1e} は、OH、または OR^2 であり、
 R^{1f} は、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、または $COOH$ であり、
 R^{1g} はHであり、
 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、前記O-保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、
 R^3 は、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ 、または $CO(CH_2)_nCOOR^4$ ($n=0$ 、1または2である)であり、
 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 または R^{1e} が、OH、 NH_2 または $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} が結合して、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋される、請求項19に記載の化合物。

【請求項23】

R^{1a} は、アリル、クロチル、プレニル、またはベンジルであり、
 R^{1b} は、 CF_3 、 OR^2 、または NHR^3 であり、
 R^{1c} は、Hであり、
 R^{1d} は、OH、 NHR^3 、または NO_2 であり、
 R^{1b} および R^{1d} は同じではなく、
 R^{1e} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 NO_2 、 NHR^3 、または SR^2 であり、
 R^{1f} は、OH、または OR^2 であり、
 R^{1g} はHであり、
 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、前記O-保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、
 R^3 は、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0$ 、1または2である)である、請求項19に記載の化合物。

【請求項24】

R^{1a} は、アリル、クロチル、またはベンジルであり、
 R^{1b} は、 CF_3 、 OR^2 、または NHR^3 であり、
 R^{1c} は、Hであり、
 R^{1d} は、OH、 NHR^3 、または NO_2 であり、
 R^{1b} および R^{1d} は同じではなく、
 R^{1e} は、OH、 OR^2 、 NO_2NHR^3 、または SR^2 であり、

R^{1f} は、 H 、 OH 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、または $COOH$ であり、

R^{1g} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OH または OR^2 であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $C(O)C(O)OR^4$ であるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基であり、前記 O -保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、 $2-(\text{トリメチルシリル})\text{エトキシ}$ メチル (SEM)、 $\underline{CH(OEt)CH_3}$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 は、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0$ 、1 または 2 である) であり、

R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{1f} または R^{1g} の 1 つのみが、 H であり得、

または R^{1e} が、 OH 、 NH_2 または $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} が結合して、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する 5 もしくは 6 員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋される、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 25】

R^{1a} がプレニルであり、

R^{1b} が OR^2 であり、

R^{1c} が H であり、

R^{1d} が OH であり、

R^{1e} が OR^2 であり、

R^{1f} が、 NHR^3 、または $NHC=NH(NH_2)$ であり、

R^{1g} が H であり、

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、または t -ブチルであり、

R^3 が、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0$ 、1 または 2 である) である、請求項 19 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 26】

R^{1a} がプレニルであり、

R^{1b} が OR^2 であり、

R^{1c} が H であり、

R^{1d} が OH であり、

R^{1e} が OR^2 であり、

R^{1f} が OH であり、

R^{1g} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OH であり、

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、または t -ブチルであり、

アルキルが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、または t -ブチルである、請求項 19 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 27】

R^{1a} は、アリル、クロチル、プレニル、またはベンジルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、 OR^2 、または NHR^3 であり、

R^{1c} は、 H であり、

R^{1d} は、 OH 、 NO_2 、または NHR^3 であり、

R^{1b} および R^{1d} は同じではなく、

R^{1e} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、または SR^2 であり、

R^{1f} は、 H 、 OH 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、または $COOH$ であ

り、

R^{1g} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OH または OR^2 であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $COCOOR^4$ であるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基であり、前記 O -保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル (SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 が、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COCOOR^4$ ($n=0, 1$ または 2 である) であり、

R^4 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

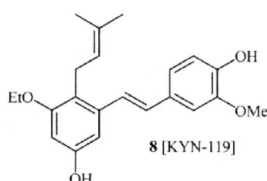
R^{1f} または R^{1g} の 1 つのみが、 H であり得、

R^{1e} または R^{1f} の少なくとも 1 つが、 $-NHC(O)H$ または $NHC(O)Me$ である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 28】

下記の化合物。

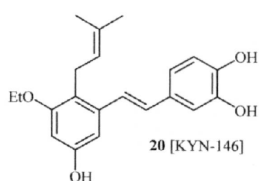
【化 103】



【請求項 29】

下記の化合物。

【化 104】



【請求項 30】

がんまたは皮膚疾患および／または障害を処置するための、請求項 19 から 29 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容される塩、または溶媒和物を含む、医薬品または医薬組成物。

【請求項 31】

前記がんが、皮膚がん、黒色腫、白血病、CNSがん、卵巣がん、腎がん (renal cancer)、前立腺がん、膵臓がん、膀胱がん、腎がん (kidney cancer)、結腸がん、乳がん、肺がん、肝がん、脳腫瘍、膠芽腫、骨芽肉腫細胞がん；

骨ユーイング肉腫 (Bone Ewing's sarcoma)、骨外性ユーイング肉腫 (muscle Ewing's sarcoma)、線維肉腫、下咽頭がん、咽頭がん (pharynx cancer)、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、結合組織肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma)、舌がん、舌 SCC、舌根 SCC (squamous cell carcinoma of base of tongue)、咽頭 SCC、下咽頭 SCC、咽頭がん (pharyngeal cancer)、および神経芽腫からなる群より選択される、

請求項 30 に記載の医薬品または医薬組成物。

【請求項 32】

前記皮膚疾患および／または障害が、アトピー性皮膚炎および乾癬からなる群より選択される、

請求項 30 に記載の医薬品または医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、置換ヒドロキシスチルベン化合物および誘導体、具体的には 2-置換ヒドロキシスチルベン化合物および誘導体、そのような化合物の合成、ならびに治療におけるそれらの使用に関する。

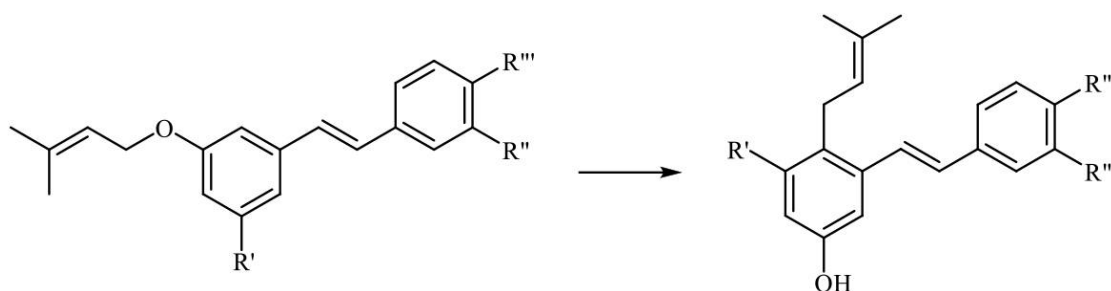
【背景技術】

【0002】

国際公開第 2012/149608 号パンフレットは、新規なプレニル化ポリヒドロキシスチルベン誘導体、および複数のステップを経由してそのような化合物を調製する方法を開示する。ステップの 1 つは、以下で一般的に概説される O- から C- プレニルへの転位ステップである。

【0003】

【化 1】



国際公開第 2012/149608 号パンフレットで開示されている方法は、いくつかの欠点を有する。共通の中間体から最終的なプレニル化ポリヒドロキシスチルベン化合物までの合成ステップの数が多い。転位ステップは、主にプレニル基、および比較的狭い範囲の他の置換基タイプに特有なので問題がある。転位の方法論は、クロマトグラフィー分離を必要とし、収率が一般的に低い。したがって、従来技術の方法は、プレニル化ポリヒドロキシスチルベン化合物の幅広い合成誘導体を生成するのに好適ではなく、大規模合成に好適ではない。国際公開第 2012/149608 号パンフレットの内容は、本明細書に完全に組み込まれる。

【0004】

置換ヒドロキシスチルベン化合物および誘導体、具体的には 2-置換ヒドロキシスチルベン化合物および誘導体を生成する代替方法の必要性が存在する。

【0005】

本明細書に含まれている文書、行為、材料、デバイス、物品などのいずれかの考察は、これらの事柄のいずれかまたはすべてが、従来技術の基礎の一部を形成し、または、添付の特許請求の範囲のそれぞれの優先日以前に存在する、本開示に関連性がある分野における一般的共通知識であることの承認と解釈されるべきではない。

【発明の概要】

【0006】

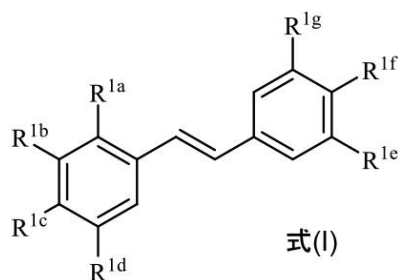
本開示までに至る研究では、本発明者らは、効率的かつ商業的に実現可能な経路を、薬物治療において重要ないくつかの化合物にもたらす新規な方法により幅広い 2-置換ヒドロキシスチルベン化合物を合成した。新規な方法により、例えばがんならびに皮膚疾患および障害の処置における治療に使用するための有望な候補と示されている様々な新規な化合物も利用できるようになった。

【0007】

本開示は、式 (I)

【0008】

【化 2】



(式中、

R^{1a} は、独立して、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジルまたは2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} は、独立して、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 $NH Et$ 、 NMe_2 、 $NMe Et$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、独立して、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC(O)H$ もしくは SR^2 であり、

R^{1f} は、独立して、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} は、独立して、H、アルキル、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、

R^{1e} 、 R^{1f} もしくは R^{1g} の1つ以下は、Hであり得、

または R^{1e} が、独立して、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} は、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素がカルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $COC OOR^4$ 、または、 R^2 がOに付着している場合、O-保護基であり、O-保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COC OOR^4$ であり、 $n=0$ 、1または2であり、

R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである)の化合物の合成に関する。

【0009】

本明細書で言及されているように、式(I)による2-置換ヒドロキシスチルベン化合物は、AおよびB環と指定される2つのベンゼン環により表される。本明細書で言及されるA-環は、置換基 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} を保有するベンゼン環を表し、本明細書で言及されるB-環は、置換基 R^{1e} 、 R^{1f} および R^{1g} を保有するベンゼン環を表す。

【0010】

本開示は、式(I)による化合物を合成するためのモジュールアプローチを利用する。2-置換ヒドロキシスチルベン化合物のA環およびB環は、2つの別のモジュール、それぞれモジュールAおよびモジュールBから形成される。モジュールAは、ハロまたはヒドロキシベンズアルデヒド誘導体であり、モジュールBは、芳香族ホスホネート誘導体である。本開示によれば、ハロ/ヒドロキシベンズアルデヒド(モジュールA)の、芳香

族ホスホネート（モジュールB）とのカップリングにより、上で言及されている2-ハロまたは2-ヒドロキシ置換ヒドロキシスチルベン誘導体（モジュールC）が得られる。

【0011】

本明細書全体で、2-ハロまたは2-ヒドロキシ置換ヒドロキシスチルベン誘導体（モジュールC）は、2-ハロ／ヒドロキシル置換ヒドロキシスチルベン誘導体、2-ハロ／ヒドロキシルヒドロキシスチルベン誘導体、2-ハロ／ヒドロキシルヒドロキシスチルベンまたはモジュールCと呼ばれ得、2-ハロ置換ヒドロキシスチルベン誘導体および2-ヒドロキシ置換ヒドロキシスチルベン誘導体の両方、ならびに以前に言及されている等価の名前の変更形態を含む。

【0012】

本発明者らは、この方法論により、2-置換ヒドロキシスチルベン化合物の代替合成、および、2位で置換される基が、プレニル基を超えて伸長できるような、2-置換ヒドロキシスチルベン化合物の2位における置換の汎用性の実現されることを意外にも見出した。したがって、本開示は、上記のように式（I）の2-置換ヒドロキシスチルベン化合物を調製する方法を提供し、 R^{1a} 位での2-アルケニルまたはベンジル基の付加は、ボロン酸／誘導体またはそれを含有する有機スタンナン化合物の2-アルケニルまたはベンジル基の、2-ハロ／ヒドロキシ置換ヒドロキシスチルベン誘導体との直接カップリングにより発生する。

【0013】

一実施形態では、上の式（I）の化合物の合成は、調製された出発モジュールから、少ない数の合成ステップを有すること、ならびに幅広い合成誘導体の調製における用途のための汎用性およびフレキシビリティの観点から、有利なことに効率的である。別の実施形態では、調製されたモジュールから出発する合成の各ステップは、収率が高い。

【0014】

一実施形態では、上で定義されている式（I）の化合物を調製する方法は、 R^{1a} がプレニル基である場合、国際公開第2012/149608号パンフレットで開示されているステップを上回る収率の改善が生じ、これにより、生成物の混合物が生成される。

【0015】

本開示の一実施形態は、国際公開第2012/149608号パンフレットで開示されているO-からC-プレニルへの転位ステップが、プレニルボロン酸／エステルまたはプレニルトリブチルスタンナンの、2-ハロまたは2-ヒドロキシル置換ヒドロキシスチルベン誘導体とのカップリングを経由した、プレニル基の、芳香族環への直接カップリングにより置き換えられる合成方法を提供する。有利には、プレニル以外の基は、ヒドロキシスチルベン構造の R^{1a} 位に付加され得る。

【0016】

有利には、本発明者らは、商業的規模での薬物治療に重要な、以前に確認された2-プレニルヒドロキシスチルベン化合物を効率的に調製するために、本明細書で開示されている汎用的な方法論を採用することが可能である。本明細書で開示されている方法論の汎用性のため、本発明者らは、転位方法を使用して、以前に調製することが不可能であった、式（I）による幅広い2-置換ヒドロキシスチルベン化合物を調製することができた。本発明者らは、本明細書で開示されている方法論により調製される式（I）による2-置換ヒドロキシスチルベン化合物は、疾患、例えばがんならびに皮膚疾患および障害、例えばアトピー性皮膚炎および乾癬の処置における新たな治療剤を開発するための有力候補であることを意外にも見出した。

【0017】

第1の態様では、本開示は、式（I）

【0018】

10

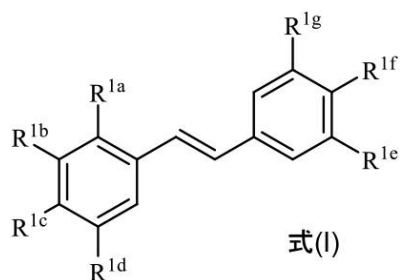
20

30

40

50

【化 3】



(式中、

R^{1a} は、独立して、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジルまたは2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} は、独立して、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 $NH Et$ 、 NMe_2 、 $NMe Et$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、独立して、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC(O)H$ もしくは SR^2 であり、

R^{1f} は、独立して、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} は、独立して、H、アルキル、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、

R^{1e} 、 R^{1f} もしくは R^{1g} の1つ以下は、Hであり得、

または R^{1e} が、独立して、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} は、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素がカルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $COC OOR^4$ 、または、 R^2 がOに付着している場合、O-保護基であり、

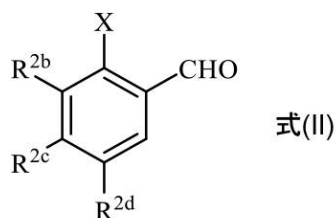
R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COC OOR^4$ であり、 n は、0、1または2であり、

R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである)による化合物を合成する方法であって、

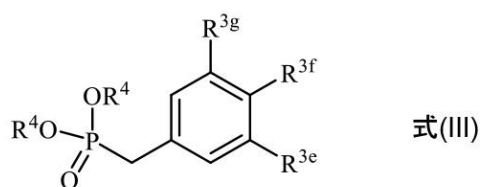
i) 式(I I) (モジュールA)の化合物を式(I I I) (モジュールB)の化合物とカップリングして、式(I V) (モジュールC)の化合物を得るステップ:

【0019】

【化 4】

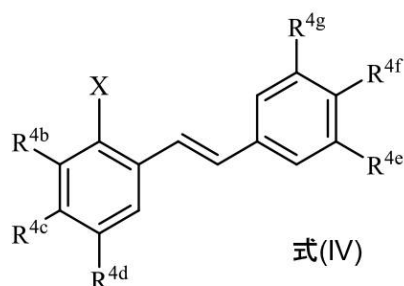


モジュール A



モジュール B

10



モジュール C

20

(式中、

式 I I (モジュール A) では、

R^{2b}は、独立して、CF₃、OH、OR²、NO₂、NMe₂、NHEt、NMeEt、NHR³またはNMeR³であり、

R^{2c}は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{2d}は、独立して、CF₃、OHまたはOR²、NO₂、NHR³、NMeR³、NHC=NH(NH₂)またはCOOR²であり、

30

Xは、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、ハロゲン化物は、F、Cl、Br、I および At からなる群から選択され、

R²は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、または、R²がOに付着している場合、O-保護基であり、

R³は、独立して、H、OH、CH₃、(CO)H、COMe、SO₂Me、COCH₂NH₂またはCH₂COOR²であり、

式 I I I (モジュール B) では、

R^{3e}は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、OH、OR²、NO₂、NHMe、NMe₂、NHR³もしくはNMeR³、SR²であり、

40

R^{3f}は、独立して、H、OH、OR²、NO₂、NHR³、NHC=NH(NH₂)、COOHもしくはCOOR²であり、

R^{3g}は、独立して、H、アルキル、CF₃、OHまたはOR²であり、

R^{3e}、R^{3f}もしくはR^{3g}の1つ以下は、Hであり得、

またはR^{3e}が、OH、NH₂もしくはNHMeであり、R^{3f}がNH₂である場合、R^{3e}およびR^{3f}は、カルボニル基もしくは(CO)CH₂基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果R^{3f}の窒素がカルボニル基もしくは(CO)CH₂基と、R^{3e}の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R²は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t

50

ーブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 が O に付着している場合、O-保護基であり、
 R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ 、 CH_2COOH または CH_2COOR^2 であり、
 式 IV (モジュール C) では、
 R^{4b} は、独立して、 CF_3 、OH または OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 $NHEt$ 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 または $NMeR^3$ であり、
 R^{4c} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、
 R^{4d} は、独立して、 CF_3 、OH または OR^2 、 OR^3 、 NO_2 または NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、
 R^{4e} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 もしくは $NMeR^3$ 、 SR^2 であり、
 R^{4f} は、独立して、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOH$ もしくは $COOR^2$ であり、
 R^{4g} は、独立して、H、アルキル、 CF_3 、OH または OR^2 であり、
 R^{4e} 、 R^{4f} もしくは R^{4g} の 1 つ以下は、H であり得、
 または R^{4e} が、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{4f} が NH_2 である場合、 R^{4e} および R^{4f} は、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する 5 もしくは 6 員複素環式環を形成し、その結果 R^{4f} の窒素がカルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基と、 R^{4e} の酸素もしくは窒素へと架橋され
 R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ターブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 が O に付着している場合、O-保護基であり、
 R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ 、 CH_2COOH または CH_2COOR^2 であり、
 X は、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、ハロゲン化物は、F、Cl、Br、I および At からなる群から選択される) を含む、方法を提供する。

【0020】

式 (IV) (モジュール C) による 2-置換ハロ／ヒドロキシヒドロキシスチルベン化合物は、さらなる反応を受けて、本明細書に記載されている式 (I) の化合物を生じる。

【0021】

一実施形態では、式 (IV) (モジュール C) による 2-置換ハロヒドロキシスチルベン化合物は、2-アルケニルもしくはベンジルボロン酸もしくはエステル、2-アルケニルもしくはベンジルトリフルオロボレート化合物または 2-アルケニルもしくはベンジル有機スタナン化合物とのさらなるカップリング反応を受けて、式 (I) の化合物を生じる。

【0022】

別の実施形態では、X が、式 (IV) においてヒドロキシルである場合、ヒドロキシルの、トリフレート基 (OTf、トリフルオロメチルスルホネート) への活性化は、式 (I) の化合物を得るために、2-アルケニルもしくはベンジルボロン酸もしくはエステル、2-アルケニルもしくはベンジルトリフルオロボレート化合物または 2-アルケニルもしくはベンジル有機スタナン化合物とのカップリング前に必要とされる。

【0023】

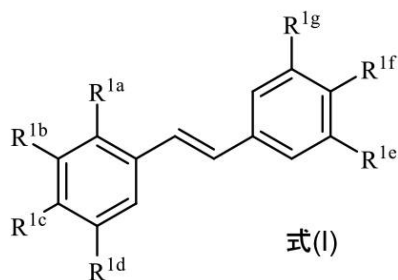
式 (IV) または (I) の化合物は、必要に応じて、式 (IV) または式 (I) 上における 1 個または複数の $-NH_2$ 、 NO_2 および／または $-OH$ 置換基との反応を含むが、それらに限定されない 1 つまたは複数のさらなる反応を受けることがある。

【0024】

第 2 の態様では、本開示は、式 (I)

【0025】

【化 5】



(式中、

R^{1a} は、独立して、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニルまたは2-アルキニルであり、

R^{1b} は、独立して、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 $NH Et$ 、 NMe_2 、 $NMe Et$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、独立して、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 もしくは $NMeR^3$ 、 $NHC(O)H$ もしくは SR^2 であり、

R^{1f} は、独立して、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ もしくは $COOH$ であり、

R^{1g} は、独立して、H、アルキル、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、

R^{1e} 、 R^{1f} もしくは R^{1g} の1つのみが、Hであり得、

または R^{1e} が、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} は、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素がカルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $COCOR^4$ 、または、 R^2 がOに付着している場合、O-保護基であり、O-保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COCOR^4$ であり、 $n=0$ 、1または2であり、

R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

ハロゲン化物は、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択され、

式(I)の化合物は、本明細書で開示されている第1の態様による方法により調製される)による化合物を提供する。

【0026】

第3の態様では、本開示は、式(I)

【0027】

10

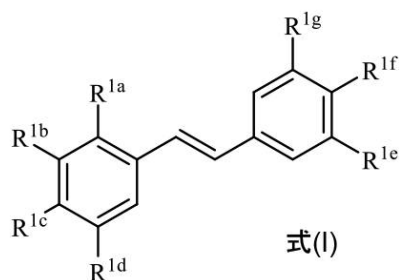
20

30

40

50

【化 6】



(式中、

R^{1a} は、独立して、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニルまたは2-アルキニルであり、

R^{1b} は、独立して、 CF_3 、OH、 OR^2 、 NO_2 、 $NH Et$ 、 NMe_2 、 $NMe Et$ 、 NHR^3 、 $NMe R^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、独立して、 CF_3 、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NMe R^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 もしくは $NMe R^3$ 、 $NHC(O)H$ および SR^2 であり、

R^{1f} は、独立して、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} は、独立して、H、アルキル、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、

R^{1e} 、 R^{1f} もしくは R^{1g} の1つのみが、Hであり得、

または R^{1e} が、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} は、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素がカルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $COC OOR^4$ 、または、 R^2 がOに付着している場合、O-保護基であり、O-保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ であり、または $COC OOR^4$ であり、 n は、0、1または2であり、

R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

ハロゲン化物は、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択され、

R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の1つのみが、Hであり得、

但し、

R^{1a} および／または R^{1c} がプレニルであり、 R^{1d} がOHであり、 R^{1f} がOHであり、 R^{1g} がHであり、 R^{1e} が、OH、OMeまたはOEtである場合には R^{1b} は、OHまたは OR^2 であり得ず、 R は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルまたはベンジルであることを条件とする)による化合物を提供する。

【0028】

第4の態様では、本開示は、がんを処置するための方法であって、治療有効量の、本開示の第2もしくは第3の態様による化合物、または薬学的に許容される塩、溶媒和物あるいは前記化合物を含む医薬組成物を、必要とする患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0029】

第5の態様では、本開示は、皮膚疾患または障害を処置するための方法であって、治療有効量の、本開示の第2もしくは第3の態様による化合物、または薬学的に許容される塩、溶媒和物あるいは前記化合物を含む医薬組成物を、必要とする患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0030】

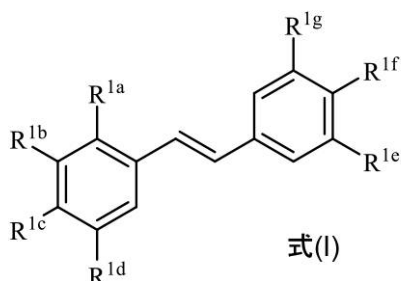
実施形態の説明

式(I)

【0031】

【化7】

10



20

(式中、

R^{1a} は、独立して、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニルまたは2-アルキニルであり、

R^{1b} は、独立して、 CF_3 、OH、 OR^2 、 NO_2 、 $NHEt$ 、 NMe_2 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、独立して、 CF_3 、OH、 OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 もしくは $NMeR^3$ 、 $NHC(O)H$ 、 SR^2 であり、

30

R^{1f} は、独立して、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} は、独立して、H、アルキル、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、

R^{1e} 、 R^{1f} もしくは R^{1g} の1つ以下は、Hであり得、

または R^{1e} が、独立して、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} は、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素がカルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $COCOR^4$ 、または、 R^2 がOに付着している場合、O-保護基であり、

40

R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COCOR^4$ であり、 n は、0、1または2であり、

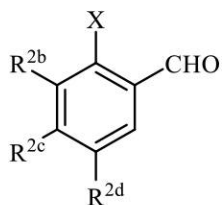
R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである)の化合物を合成する方法であって、

i) 式(II) (モジュールA)の化合物を式(III) (モジュールB)の化合物とカップリングして、式(IV) (モジュールC)の化合物を得るステップ

【0032】

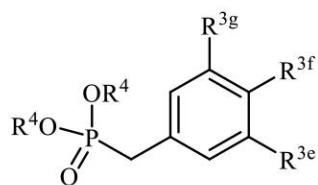
50

【化 8】



式(II)

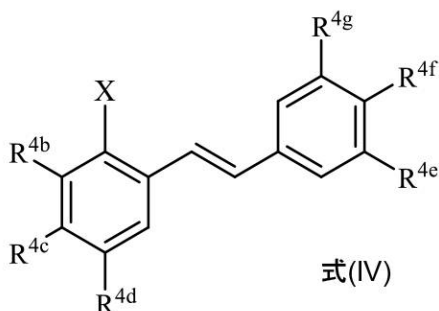
モジュール A



式(III)

モジュール B

10



式(IV)

モジュール C

20

(式中、

式 I I (モジュール A) では、

R^{2b}は、独立して、CF₃、OH、OR²、NO₂、NMe₂、NHEt、NMeEt、NHR³またはNMeR³であり、

R^{2c}は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

30

R^{2d}は、独立して、CF₃、OHまたはOR²、NO₂、NHR³、NMeR³、NHC=NH(NH₂)またはCOOR²であり、

Xは、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、ハロゲン化物は、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択され、

R²は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、トリフルオロメチルまたはO-保護基であり、

R³は、独立して、H、OH、CH₃、(CO)H、COMe、SO₂Me、COCH₂NH₂またはCH₂COOR²であり、

式 I I I (モジュール B) では、

R^{3e}は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、OH、OR²、NO₂、NHMe、NMe₂、NHR³もしくはNMeR³、SR²であり、

40

R^{3f}は、独立して、H、OH、OR²、NO₂、NHR³、NHC=NH(NH₂)、COOHもしくはCOOR²であり、

R^{3g}は、独立して、H、アルキル、CF₃、OH、OR²であり、

R^{3e}、R^{3f}もしくはR^{3g}の1つ以下は、Hであり得、

またはR^{3e}が、OH、NH₂もしくはNHMeであり、R^{3f}がNH₂である場合、R^{3e}およびR^{3f}は、カルボニル基もしくは(CO)CH₂基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果R^{3f}の窒素がカルボニル基もしくは(CO)CH₂基と、R^{3e}の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R²は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t

50

ーブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 がOに付着している場合、O-保護基であり、

R^3 は、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ 、 CH_2COOH および CH_2COOR^2 であり、

式IV（モジュールC）では、

R^{4b} は、独立して、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHt 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 または $NMeR^3$ であり、

R^{4c} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{4d} は、独立して、 CF_3 、OH、 OR^2 、 OR^3 、 NO_2 または NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{4e} は、独立して、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 もしくは $NMeR^3$ 、 $NHC(O)H$ もしくは SR^2 であり、

R^{4f} は、独立して、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOH$ もしくは $COOR^2$ であり、

R^{4g} は、独立して、H、アルキル、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、

または R^{4e} が、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{4f} が NH_2 である場合、 R^{4e} および R^{4f} は、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{4f} の窒素がカルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基と、 R^{4e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ーブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 がOに付着している場合、O-保護基であり、

R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ 、 CH_2COOH または CH_2COOR^2 であり、

Xは、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、ハロゲン化物は、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択される）を含む、方法が本明細書で開示されている。

【0033】

O-保護基は、当業界で公知のものから選択され得る。本出願における使用に好適なO-保護基は、当業者に公知であり得る。

【0034】

O-保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ であり得る。

【0035】

式(I)、式(III)および式(IV)により本明細書で定義されている化合物によれば、 R^{1e} 、 $3e$ 、 $4e$ および R^{1f} 、 $3f$ 、 $4f$ は、 R^{1e} 、 $3e$ 、 $4e$ が、OH、 NH_2 または $NHMe$ であり、 R^{1f} 、 $3f$ 、 $4f$ が NH_2 である場合、カルボニル基または $(CO)CH_2$ 基を含有する5または6員複素環式環を形成し得、その結果 R^{1f} 、 $3f$ 、 $4f$ の窒素がカルボニル基または $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} 、 $3e$ 、 $4e$ の酸素または窒素へと架橋される。一実施形態では、 R^{1f} 、 $3f$ 、 $4f$ の窒素がカルボニル基または $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} 、 $3e$ 、 $4e$ の酸素または窒素へと架橋されて、 $-NH-C(O)-O-$ 、 $-NH-C(O)-CH_2-O-$ 、 $-NH-CH_2C(O)-O-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)CH_2-NH-$ 、 $-NH-CH_2C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-N(Me)-$ 、 $-NH-C(O)CH_2-NMe-$ または $-NH-CH_2C(O)-N(Me)-$ 基のいずれか1つから選択される基を形成する。一実施形態では、 R^{1f} 、 $3f$ 、 $4f$ は、 NH_2 であり、 R^{1e} 、 $3e$ 、 $4e$ は、 $NHMe$ であり、 R^{1f} 、 $3f$ 、 $4f$ の窒素がカルボニル基と、 R^{1e} 、 $3e$ 、 $4e$ の窒素へと架橋されて、 $-NH-C(O)-N(Me)-$ を形成し、その結果、 R^{1e} 、 $3e$ 、 $4e$ および R^{1f} 、 $3f$ 、 $4f$ は、5員複素環式環を形成する。別の実施形態では、 R^{1f} 、 $3f$ 、 $4f$ は、 NH_2 であり、 R^{1e}

、 $3e$ 、 $4e$ は、 OH であり、 R^{1f} 、 $3f$ 、 $4f$ の窒素はカルボニル基と、 R^{1e} 、 $3e$ 、 $4e$ の酸素へと架橋されて、 $-NH-C(O)-O-$ を形成し、その結果、 R^{1e} 、 $3e$ 、 $4e$ および R^{1f} 、 $3f$ 、 $4f$ は、5員複素環式環を形成する。

【0036】

式(IV)(モジュールC)による2-置換ハロ／ヒドロキシヒドロキシスチルベン化合物は、さらなる反応を受けて、本明細書に記載されている式(I)の化合物を生じる。

【0037】

モジュールAおよびCでは、X基は、ハロゲン化物またはヒドロキシル基である。一実施形態では、Xは、ハロゲン化物である。Xがハロゲン化物である場合、式(II)および(IV)は、式(II)のハロゲン化物および式(IV)のハロゲン化物と呼ばれることがある。別の実施形態では、Xは、ヒドロキシル基である。Xがヒドロキシルである場合、式(II)および(IV)は、式(II)のヒドロキシルおよび式(IV)のヒドロキシルと呼ばれることがある。式(IV)のヒドロキシルは、対応するトリフレート(トリフルオロメチルスルホネート)基に活性化され得、式(IV)のトリフレートまたは式(IV)の2-置換トリフレートヒドロキシスチルベンと呼ばれることがある。

【0038】

ヒドロキシル基のトリフレート基への変換は、当業界で公知のプロセスに従って実行され得る。一実施形態では、Xがヒドロキシルである場合、式(IV)のヒドロキシルは、N-メチルモルホリンの存在下で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物で処理されて、式(IV)のトリフレートを生じる。

【0039】

一実施形態では、Xが式(IV)におけるハロゲン化物(式(IV)のハロゲン化物)である場合、以下

- a) R^{1a} -置換ボロン酸化合物もしくはエステル、
- b) R^{1a} -置換トリフルオロボレート化合物、または
- c) R^{1a} -置換有機スタンナン化合物、

の1つとのカップリング反応を受けて、式(I)の化合物を形成する。

【0040】

一実施形態では、式(IV)(モジュールC)による2-置換ハロヒドロキシスチルベン化合物は、2-アルケニルまたはベンジルボロン酸またはエステルとのさらなるカップリング反応を受けて、式(I)の化合物を生じる。一実施形態では、式(IV)(モジュールC)による2-置換ハロヒドロキシスチルベン化合物は、2-アルケニルまたはベンジルトリフルオロボレート化合物とのさらなるカップリング反応を受けて、式(I)の化合物を生じる。別の実施形態では、式(IV)(モジュールC)による2-置換ハロヒドロキシスチルベン化合物は、2-アルケニルまたはベンジル有機スタンナン化合物とのさらなるカップリング反応を受けて、式(I)の化合物を生じる。

【0041】

一実施形態では、Xが、式(IV)におけるヒドロキシル(式(IV)のヒドロキシル)である場合、カップリングが発生し得る前に、ヒドロキシルのトリフレート基(OTf、トリフルオロメチルスルホネート)への活性化が必要とされる。一実施形態では、式(IV)のヒドロキシル基は、トリフレート(トリフルオロメチルスルホネート)基に変換されて、式(IV)のトリフレートを形成し、式(I)のトリフレートは、以下

- a) R^{1a} -置換ボロン酸化合物もしくはエステル、
- b) R^{1a} -置換トリフルオロボレート化合物または
- c) R^{1a} -置換有機スタンナン化合物

の1つとのカップリング反応を受けて、式(I)の化合物を形成する。

【0042】

一実施形態では、式(IV)(モジュールC)による2-置換ヒドロキシヒドロキシスチルベン化合物は、2-置換トリフレートヒドロキシスチルベンに活性化され、これは、次いで2-アルケニルまたはベンジルボロン酸またはエステルとのカップリング反応を受

けて、式（Ⅰ）の化合物を生じる。別の実施形態では、式（Ⅴ）のトリフレートは、２-アルケニルまたはベンジルトリフルオロボレート化合物とのさらなるカップリング反応を受けて、式（Ⅰ）の化合物を生じる。他の実施形態では、式（Ⅴ）のトリフレートは、２-アルケニルまたはベンジル有機スタンナン化合物とのさらなるカップリング反応を受けて、式（Ⅰ）の化合物を生じる。

【００４３】

一実施形態では、本明細書に記載されている式（Ⅴ）によるハロゲン化合物または式（Ⅴ）のトリフレートは、 R^{1a} -置換ボロン酸化合物とのカップリング反応を受けて、式（Ⅰ）の化合物を形成し、 R^{1a} は、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、２-アルケニルおよび２-アルキニルからなる群から選択される。

10

【００４４】

別の実施形態では、本明細書に記載されている式（Ⅴ）によるハロゲン化合物または式（Ⅴ）のトリフレートは、 R^{1a} -置換有機スタンナン化合物とのカップリング反応を受けて、式（Ⅰ）の化合物を形成し、 R^{1a} は、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、２-アルケニルおよび２-アルキニルからなる群から選択される。

【００４５】

別の実施形態では、本明細書に記載されている式（Ⅴ）によるハロゲン化合物または式（Ⅴ）のトリフレートは、 R^{1a} -置換トリフルオロボレートとのカップリング反応を受けて、式（Ⅰ）の化合物を形成し、 R^{1a} は、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、２-アルケニルおよび２-アルキニルからなる群から選択される。

20

【００４６】

別の実施形態では、式（Ⅱ）および（Ⅴ）における R^{1a} 置換基は、アリル、クロチル、プレニル、ベンジルまたは２-アルケニルからなる群から選択される。別の実施形態では、 R^{1a} は、アリル、クロチル、プレニルまたはベンジルからなる群から選択される。

【００４７】

本明細書に記載されている式（Ⅴ）の化合物または式（Ⅴ）のトリフレートの、 R^{1a} -置換ボロン酸化合物、 R^{1a} -置換有機スタンナン化合物または R^{1a} -置換トリフルオロボレートとのカップリング反応は、パラジウム化合物を含む好適な触媒により触媒され得る。パラジウム触媒は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）および１，１'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（Ⅱ）を含むが、それらに限定されない。本明細書に記載されているカップリング反応は、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸カリウム（ K_2CO_3 ）、炭酸水素塩、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよびトリエチルアミンを含むアルキルアミンを含むが、それらに限定されない塩基の存在下でも実行され得る。

30

【００４８】

一実施形態では、 R^{1a} -置換ボロン酸化合物は、アリル、クロチル、プレニル、ベンジル、２-アルケニルボロン酸ピナコールエステルである。プレニルボロン酸ピナコールエステルは、３-メチルブター-２-エニルボロン酸ピナコールエステル、クロチルボロン酸ピナコールエステル、アリルボロン酸ピナコールエステル、ベンジルボロン酸ピナコールエステルを含むが、それらに限定されない。

40

【００４９】

一実施形態では、本明細書で定義されている式（Ⅴ）によるハロゲン化合物または式（Ⅴ）のトリフレートは、塩基の存在下でパラジウム触媒により触媒される、 R^{1a} -置換ボロン酸ピナコールエステルとのカップリング反応を受ける。別の実施形態では、式（Ⅴ）によるハロゲン化合物は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）により触媒される R^{1a} -置換トリブチルスタンナンとのカップリング反応を受ける。

【００５０】

50

別の実施形態では、本明細書で定義されている式（I V）によるハロゲン化合物または式（I V）のトリフレートは、 R^{1a} -置換トリフルオロボレートとのカップリング反応を受ける。特定の一実施形態では、式（I V）によるハロゲン化合物またはトリフレート化合物は、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（I I）およびトリエチルアミンにより触媒されるアリルトリフルオロホウ酸カリウムとのカップリング反応を受ける。このカップリング方法により、A環上における R^{1a} 位でアリル基が得られる。

【0051】

一実施形態では、式（I）

（式中、

式（I）では、

R^{1a} は、独立して、アリル、クロチル、プレニル、ベンジルまたは2-アルケニルであり、

R^{1b} は、独立して、OH、 OR^2 または $NHC(O)Me$ であり、

R^{1c} はHであり、

R^{1d} は、独立して、OH、 NHR^3 、 $NH(CO)H$ または NO_2 であり、

R^{1e} は、独立して、OH、 OR^2 、 NMe_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC(O)H$ もしくは SR^2 であり、

R^{1f} は、独立して、H、OH、 NO_2 、 OR^2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ もしくは $COOH$ であり、

R^{1g} は、独立して、H、アルキル、OHまたは OR^2 であり、

R^{1e} 、 R^{1f} もしくは R^{1g} の1つ以下は、Hであり得、

または R^{1e} が、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} は、カルボニル基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素がカルボニル基と、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、または、 R^2 がOに付着している場合、O-保護基であり、O-保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COCOOR^4$ であり、 n は、0、1または2であり、

R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

式II（モジュールA）では、

R^{2b} は、OHまたは OR^2 であり、

R^{2c} はHであり、

R^{2d} は、独立して、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 または $COOR^2$ であり、

Xは、ハロゲン化物(Hal)またはヒドロキシル基であり、ハロゲン化物は、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルまたはO-保護基であり、

R^3 は、独立して、H、OH、 CH_3 、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ または CH_2COOR^2 であり、

式III（モジュールB）では、

R^{3e} は、独立して、OH、 OR^2 、 NO_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ もしくは SR^2 であり、

R^{3f} は、独立して、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOH$ 、 $COOR^2$ であり、

R^{3g} は、独立して、H、アルキル、OH、 OR^2 であり、

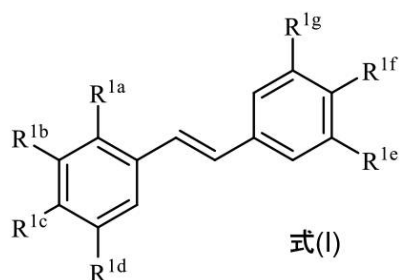
R^{3e} 、 R^{3f} もしくは R^{3g} の1つ以下は、Hであり得、
 または R^{3e} が、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{3f} が NH_2 である場合、 R^{3e} および R^{3f} は、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{3f} の窒素がカルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基と、 R^{3e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、
 R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 がOに付着している場合、O-保護基であり、
 R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ 、 CH_2COOH または CH_2COOR^2 であり、
 式IV（モジュールC）では、
 R^{4b} は、OHまたは OR^2 、 $NHC(O)Me$ であり、
 R^{4c} はHであり、
 R^{4d} は、独立して、OHまたは OR^2 、 NO_2 または NHR^3 、 $NMeR^3$ であり、
 R^{4e} は、独立して、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 もしくは $NMeR^3$ 、 $NHC(O)H$ もしくは SR^2 であり、
 R^{4f} は、独立して、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOH$ もしくは $COOR^2$ であり、
 R^{4g} は、独立して、H、アルキル、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、
 R^{4e} 、 R^{4f} もしくは R^{4g} の1つ以下は、Hであり得、
 または R^{4e} が、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{4f} が NH_2 である場合、 R^{4e} および R^{4f} は、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{4f} の窒素がカルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基と、 R^{4e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、
 R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 がOに付着している場合、O-保護基であり、
 R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ 、 CH_2COOH または CH_2COOR^2 であり、
 X は、ハロゲン化物またはヒドロキシ基であり、ハロゲン化物は、F、Cl、Br、I およびA tからなる群から選択される）の化合物を合成する方法が提供される。

【0052】

一実施形態では、式(I)

【0053】

【化9】



（式中、

式(I)では、

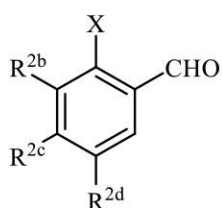
R^{1a} は、独立して、クロチル、プレニル、ベンジルまたは2-アルケニルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、 OR^2 または $NHC(O)Me$ であり、

R^{1c} はHであり、

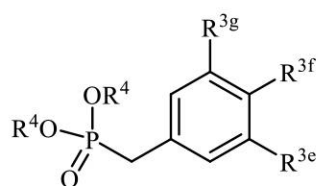
R^{1d} は、独立して、OH、 NHR^3 または NO_2 であり、

R^{1e} は、独立して、 OR^2 、 NMe_2 、 NHR^3 もしくは SR^2 であり、
 R^{1f} は、独立して、 H 、 OH 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ もしくは $COOH$ であり、
 R^{1g} は、独立して、 H 、アルキル、 OH または OR^2 であり、
 または R^{1e} が、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} は、カルボニル基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素がカルボニル基と、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、
 R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルであり、
 R^3 は、独立して、 H 、 Me 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COCOOR^4$ ($n=0, 1$ または 2 である)であり、
 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである)の化合物の合成であって、
 i) 式(II) (モジュールA)の化合物を式(III) (モジュールB)の化合物とカップリングして、式(IV) (モジュールC)の化合物を得るステップ
 【0054】
 【化10】



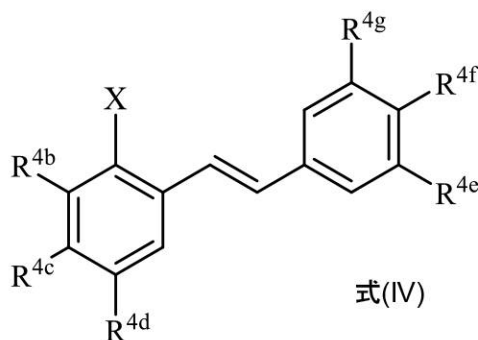
式(II)

モジュールA



式(III)

モジュールB



式(IV)

モジュールC

(式中、
 式II (モジュールA) では、
 R^{2b} は、 CF_3 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 $NHEt$ 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 または $NMeR^3$ であり、
 R^{2c} は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、
 R^{2d} は、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、
 X は、ハロゲン化物 (Hal) またはヒドロキシル基であり、ハロゲン化物は、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択され、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルまたは O -保護基であり、
 R^3 は、 H 、 OH 、 CH_3 、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ または CH_2COOR^2 であり、

式III（モジュールB）では、

R^{3e} は、独立して、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 $(CO)H$ 、 $NHC(O)H$ または SR^2 であり、

R^{3f} は、独立して、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 であり、

R^{3g} は、独立して、 H 、アルキル、 OH 、 OR^2 であり、

R^{3e} 、 R^{3f} もしくは R^{3g} の1つ以下は、 H であり得、

または R^{3e} が、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{3f} が NH_2 である場合、 R^{3e} および R^{3f} は、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{3f} の窒素がカルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基と、 R^{3e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 が O に付着している場合、 O -保護基であり、

R^3 は、 H 、 CH_3 、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ または CH_2COOR^2 であり、

式IV（モジュールC）では、

R^{4b} は、独立して、 CF_3 、 OH または OR^2 、 $NHC(O)Me$ であり、

R^{4c} は H であり、

R^{4d} は、 OH 、 NH_2 、 $N(CO)H$ であり、

R^{4e} は、独立して、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 SR^2 であり、

R^{4f} は、独立して、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 であり、

R^{4g} は、独立して、 H 、アルキル、 CF_3 、 OH 、 OR^2 であり、

R^{4e} 、 R^{4f} または R^{4g} の1つのみが、 H であり得、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 が O に付着している場合、 O -保護基であり、

R^3 は、独立して、 H 、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me または CH_2COOR^2 であり、

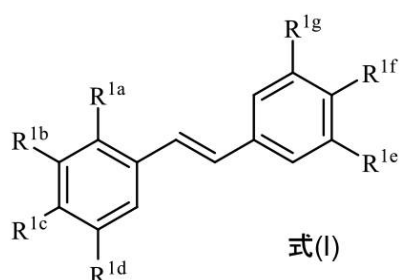
X は、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、ハロゲン化物は、 F 、 Cl 、 Br 、 I および A tからなる群から選択される）を含む、合成が提供される。

【0055】

一実施形態では、式(I)

【0056】

【化11】



（式中、式(I)では、

R^{1a} は、独立して、アリル、クロチル、プレニル、ベンジルであり、

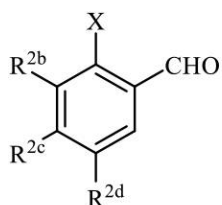
R^{1b} は、独立して、 OR^2 または $NHC(O)Me$ であり、

R^{1c} は H であり、
 R^{1d} は、独立して、OH、 NH_2 、 $N(CO)H$ であり、
 R^{1e} は、独立して、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 $(CO)H$ 、 SMe であり、
 R^{1f} は、独立して、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOH$ であり、
 R^{1g} は、独立して、H、アルキル、OH、 OR^2 であり、
 R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 が O に付着している場合、O-保護基であり、O-保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、
 R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0, 1$ または 2 である) である) の化合物を合成する方法であって、
 合成が、

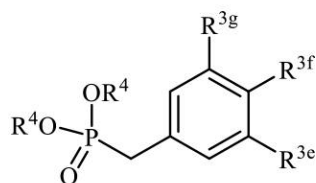
i) 式 (II) (モジュール A) の化合物を式 (III) (モジュール B) の化合物とカップリングして、式 (IV) (モジュール C) の化合物を得るステップ

【0057】

【化12】



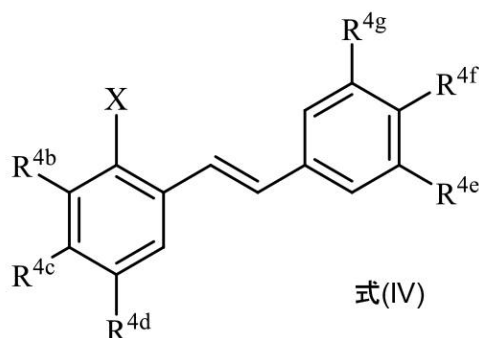
式(II)



式(III)

モジュール A

モジュール B



式(IV)

モジュール C

(式中、
 式 II では、
 R^{2b} は、 CF_3 、OH または OR^2 であり、
 R^{2c} は H であり、
 R^{2d} は、OH または NH_2 、 $N(CO)H$ であり、
 X は、ハロゲン化物 (Hal) またはヒドロキシル基であり、ハロゲン化物は、F、Cl

、Br、IおよびAtからなる群から選択され、

ハロゲン化物は、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択され、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 がOに付着している場合、O-保護基であり、O-保護基は、COMe、 t -BuSi(CH₃)₂、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、アセタール、CH(OEt)CH₃、テトラヒドロピラニルまたはC(OEt)(CH₃)₂からなる群から選択され、

式IIIでは、

R^{3e} は、OH、OR²、NO₂、NHR³またはNMeR³、SR²であり、

R^{3f} は、H、OH、OR²、NO₂、NHR³であり、

R^{3g} は、H、アルキル、OH、OR²であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 がOを保護している場合、O-保護基であり、O-保護基は、COMe、 t -BuSi(CH₃)₂、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、アセタール、CH(OEt)CH₃、テトラヒドロピラニルまたはC(OEt)(CH₃)₂からなる群から選択され、

R^3 は、H、CH₃、(CO)H、COMe、SO₂MeまたはCH₂COOR²、COCH₂NH₂であり、

式IVでは、

R^{4b} は、CF₃、OHまたはOR²であり、

R^{4c} はHであり、

R^{4d} は、OH、NH₂、N(CO)Hであり、

R^{4e} は、OH、OR²、NO₂、NHR³またはNMeR³、SR²であり、

R^{4f} は、H、OH、OR²、NO₂、NHR³であり、

R^{4g} は、H、アルキル、OH、OR²であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 がOに付着している場合、O-保護基であり、O-保護基は、COMe、 t -BuSi(CH₃)₂、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、アセタール、CH(OEt)CH₃、テトラヒドロピラニルまたはC(OEt)(CH₃)₂からなる群から選択され、

R^3 は、H、(CO)H、COMe、SO₂MeまたはCH₂COOR²であり、

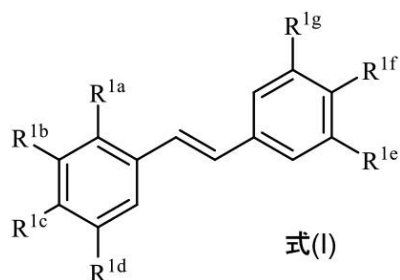
Xは、ハロゲン化物(Hal)またはヒドロキシル基であり、ハロゲン化物は、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択される)を含む、方法が提供される。

【0058】

一実施形態では、式(I)

【0059】

【化13】



(式中、式(I)では、

R^{1a} は、アリル、クロチル、プレニル、ベンジルであり、

R^{1b} は、OR²、NHC(O)Meであり、

R^{1c} はHであり、

10

20

30

40

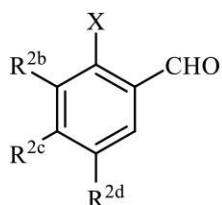
50

R^{1d} は OH であり、
 R^{1e} は、 OR^2 、 NO_2 であり、
 R^{1f} は、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ であり、
 R^{1g} は、H、アルキル、OH、 OR^2 であり、
 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルであり、
 R^3 は、H、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ である ($n=0$ 、1 または 2 である)) の化合物を合成する方法であって、

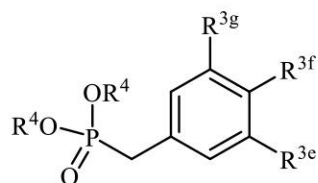
i) 式 (II) (モジュール A) の化合物を式 (III) (モジュール B) の化合物とカップリングして、式 (IV) (モジュール C) の化合物を得るステップ

【0060】

【化14】



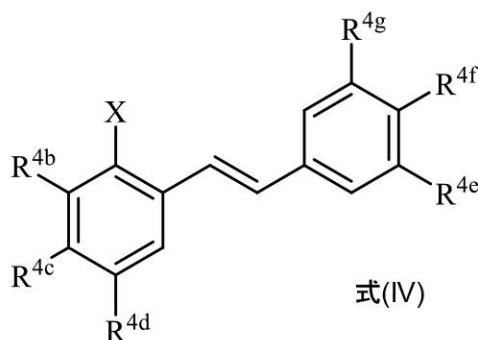
式(II)



式(III)

モジュール A

モジュール B



式(IV)

モジュール C

(式中、
 式 II では、
 R^{2b} は、 CF_3 、OH または OR^2 であり、
 R^{2c} は H であり、
 R^{2d} は、OH または NH_2 、 $N(CO)H$ であり、
 Hal は、F、Cl、Br、I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であり、
 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 が O に付着している場合、O-保護基であり、O-保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、
 式 III では、
 R^{3e} は、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 SR^2 であり、

R^{3f} は、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 であり、
 R^{3g} は、 H 、アルキル、 OH 、 OR^2 であり、
 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 が O を保護する場合、 O -保護基であり、 O -保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、 $2-(\text{トリメチルシリル})$ エトキシメチル (SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、
 R^3 は、 H 、 CH_3 、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me または CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ であり、
 式 IV では、
 R^{4b} は、 CF_3 、 OH または OR^2 であり、
 R^{4c} は H であり、
 R^{4d} は、 OH 、 NH_2 、 $N(CO)H$ であり、
 R^{4e} は、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 SR^2 であり、
 R^{4f} は、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 であり、
 R^{4g} は、 H 、アルキル、 OH 、 OR^2 であり、
 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、または、 R^2 が O に付着している場合、 O -保護基であり、 O -保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、 $2-(\text{トリメチルシリル})$ エトキシメチル (SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、
 R^3 は、 H 、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me または CH_2COOR^2 であり、
 Hal は、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であり、
 式 IV は、塩基の存在下でパラジウム触媒により触媒される、 3 -メチルブター- 2 -エニルボロン酸ピナコールエステル、クロチルボロン酸ピナコールエステル、アリルボロン酸ピナコールエステルおよびベンジルボロン酸ピナコールエステルからなる群から選択される R^{1a} ボロン酸ピナコールエステルとカップリングして、式 (I) の化合物を生成する) を含む合成が提供される。

【0061】

一実施形態では、式 (I)

(式中、

式 (I) では、

R^{1a} は、クロチル、プレニルであり、
 R^{1b} は、 OR^2 であり、
 R^{1c} は H であり、
 R^{1d} は、 OH であり、
 R^{1e} は、 OR^2 であり、
 R^{1f} は、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ であり、
 R^{1g} は H であり、
 R^2 は、メチル、エチルであり、
 R^3 は、 H 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0$ 、 1 または 2 である) であり、

式 II では、

R^{2b} は、 OH または OR^2 であり、
 R^{2c} は H であり、
 R^{2d} は、 OH 、 $OSEM$ であり、

ハロゲン化物は、 Br であり、

R^2 は、メチルまたはエチルであり、

式 III では、

R^{3e} は、 OH 、 OR^2 であり、

R^{3f} は、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ であり、
 R^{3g} は H であり、
 R^2 は、メチル、エチルであり、
 R^3 は、H、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me または CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ または $CO(CH_2)_nCOOH$ であり、 n は、0、1 または 2 であり、
 式 I V では、
 R^{4b} は、 OR^2 であり、
 R^{4c} は H であり、
 R^{4d} は、OH であり、
 R^{4e} は、 OR^2 であり、
 R^{4f} は、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ であり、
 R^{4g} は H であり、
 R^2 は、メチル、エチルであり、
 R^3 は、H、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me または CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ であり、
 ハロゲン化物は、Br であり、
 式 I V は、塩基の存在下でパラジウム触媒により触媒される、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステル、クロチルボロン酸ピナコールエステル、アリルボロン酸ピナコールエステルおよびベンジルボロン酸ピナコールエステルからなる群から選択される R^{1a} ボロン酸ピナコールエステルとカップリングして、式 (I) の化合物を生成する
) の化合物を合成する方法が提供される。

【0062】

上の方法の一実施形態では、式 (I) における R^{1f} は NO_2 である。式 (I) の化合物は、還元剤とさらに反応させて、 NO_2 基を NH_2 基に変換することができる。これにより、アミン化合物、例えば化合物 23 および 24 の形成が可能となる。一実施形態では、 R^{1f} が NH_2 である式 (I) の化合物は、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、塩化メタンスルホニルとさらに反応させて、 R^{1f} が $NHSO_2Me$ である式 (I) の化合物を形成する。これにより、アミン化合物、例えば化合物 25 および 24 の形成が可能となる。別の実施形態では、 R^{1f} が NH_2 である式 (I) の化合物は、ギ酸エチルとさらに反応させて、 R^{1f} が $NH(CO)H$ である式 (I) の化合物を形成する。これにより、アミン化合物、例えば化合物 27 および 28 の形成が可能となる。予備的結果は、化合物 27 および 28 が、アトピー性皮膚炎および乾癬を処置する治療用途に有望な筆頭候補であることを指し示している。

【0063】

一実施形態では、式 (I)

(式中、式 (I) では、

R^{1a} は、クロチル、プレニルであり、
 R^{1b} は、 OR^2 であり、
 R^{1c} は H であり、
 R^{1d} は、OH であり、
 R^{4e} が、OH または NH_2 であり、 R^{4f} が NH_2 である場合、 R^{4e} および R^{4f} は、カルボニル基を含有する 5 または 6 員複素環式環を形成し、その結果 R^{4f} の窒素がカルボニル基と、 R^{4e} の酸素または窒素へと架橋され、
 R^{1g} は H であり、
 R^2 は、メチル、エチルであり、
 R^3 は、H、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ または $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0$ 、1 または 2 である) であり、
 式 I I では、
 R^{2b} は、 OR^2 であり、
 R^{2c} は H であり、

R^{2d} は、O S E Mであり、
 $H a l$ はBrであり、
 R^2 は、メチルまたはエチルであり、
式I I Iでは、
 R^{3e} が、OHまたはNH₂であり、 R^{3f} がNH₂である場合、 R^{3e} および R^{3f} は、カルボニル基を含有する5または6員複素環式環を形成し、その結果 R^{3f} の窒素がカルボニル基と、 R^{3e} の酸素または窒素へと架橋され、
 R^{3g} はHであり、
式I Vでは、
 R^{4b} はOR²であり、
 R^{4c} はHであり、
 R^{4d} はO S E Mであり、
 R^{4e} が、OHまたはNH₂であり、 R^{4f} がNH₂である場合、 R^{4e} および R^{4f} は、カルボニル基を含有する5または6員複素環式環を形成し、その結果 R^{4f} の窒素がカルボニル基と、 R^{4e} の酸素または窒素へと架橋され、
 R^{4g} はHであり、
 R^2 は、メチル、エチルであり、
ハロゲン化物は、Brであり、
式（I V）は、塩基の存在下でパラジウム触媒により触媒される、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステル、クロチルボロン酸ピナコールエステル、アリルボロン酸ピナコールエステルおよびベンジルボロン酸ピナコールエステルからなる群から選択される R^{1a} ボロン酸ピナコールエステルとカップリングして、式（I）の化合物を生成する）の化合物を合成する方法が提供される。
【0064】
上の方法の特定の一実施形態では、式（I V）は、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステルとカップリングし、炭酸カリウムの存在下で、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）により触媒される。一実施形態では、式（I）の化合物は、化合物51および52から選択される。
【0065】
式（I）の化合物を合成する方法の一実施形態では、式（I）による化合物は、
【0066】

10

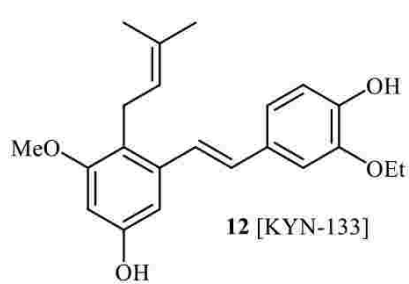
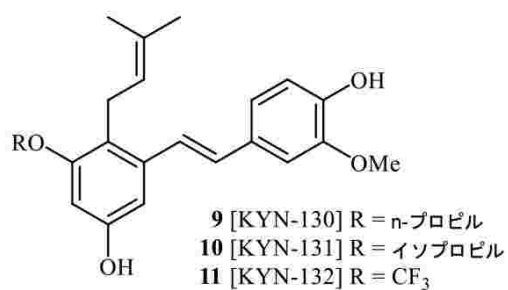
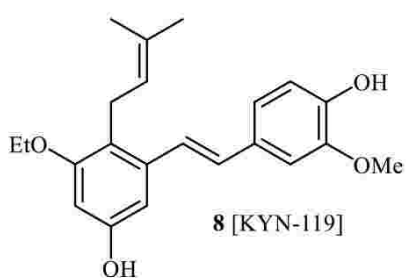
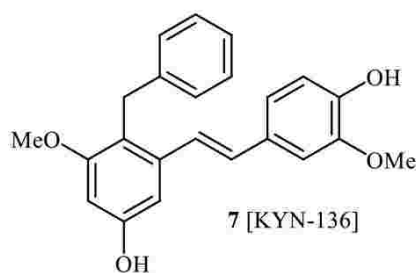
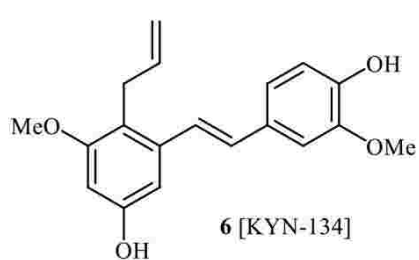
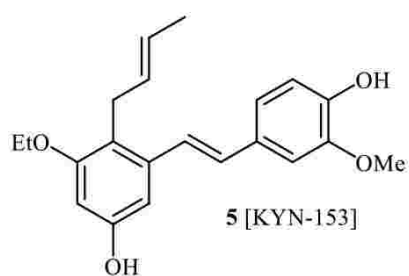
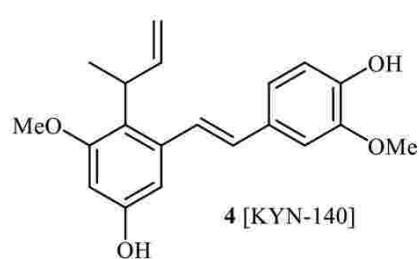
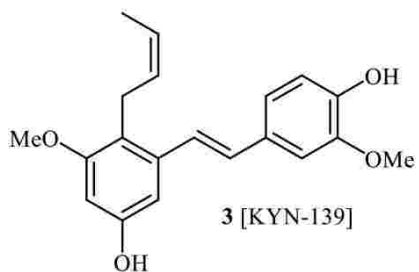
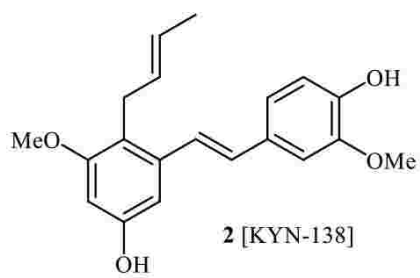
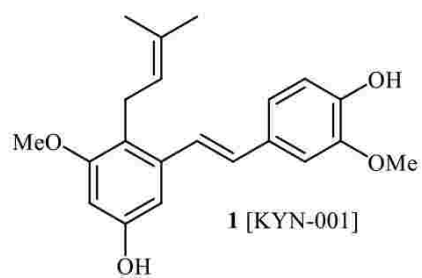
20

30

40

50

【化 1 5 - 1】



【 0 0 6 7】

10

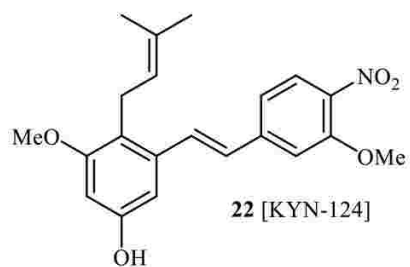
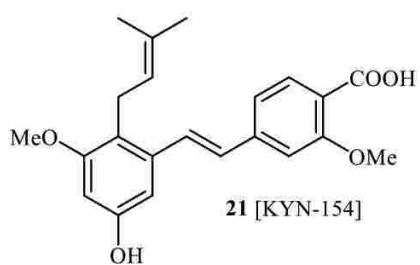
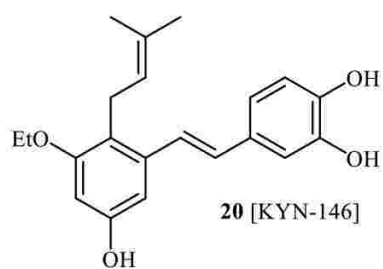
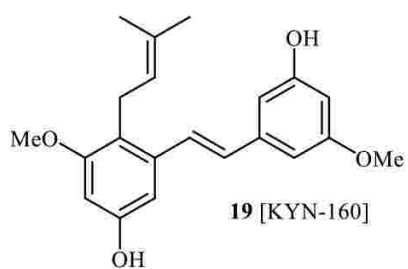
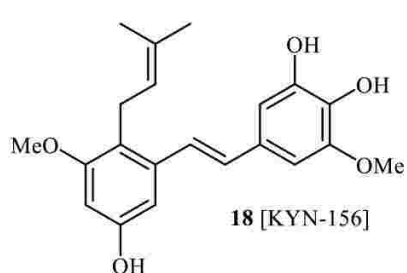
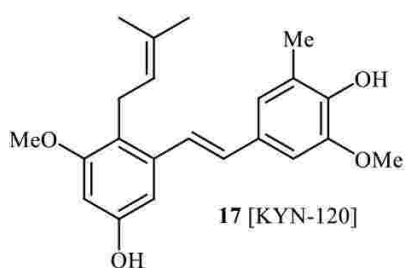
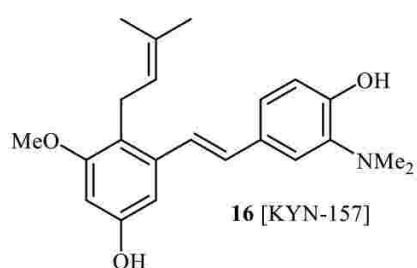
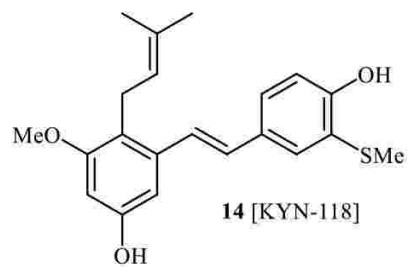
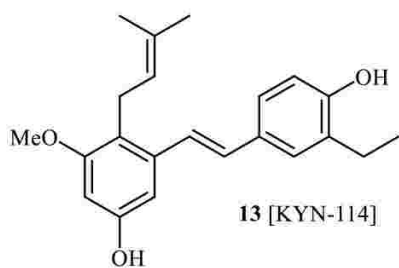
20

30

40

50

【化 1 5 - 2】



【 0 0 6 8】

10

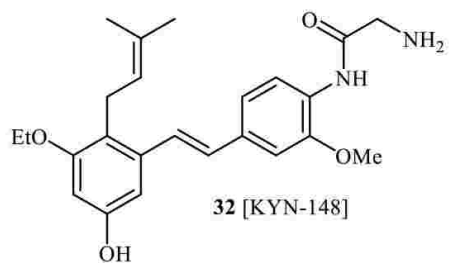
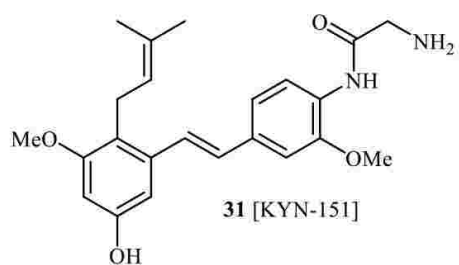
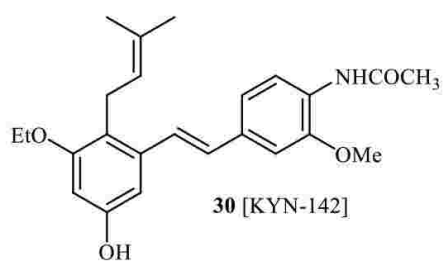
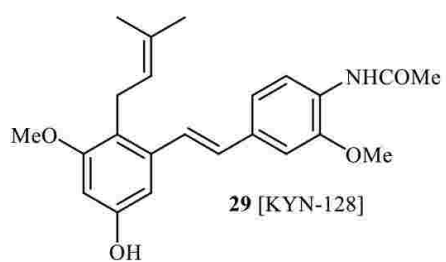
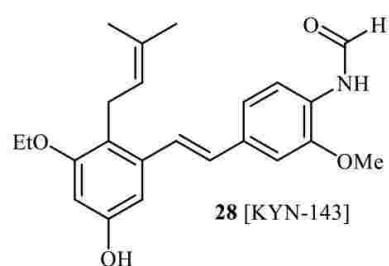
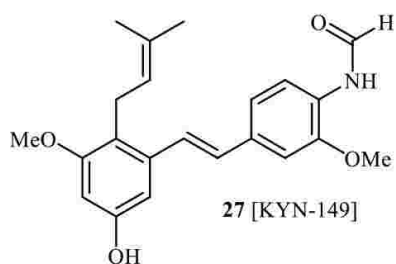
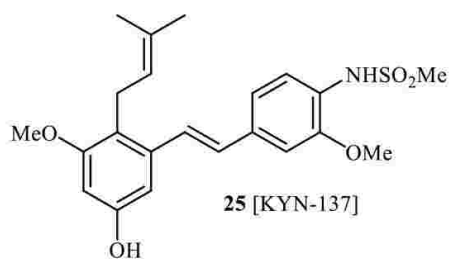
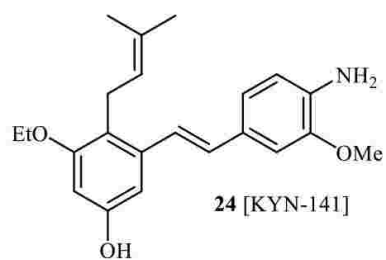
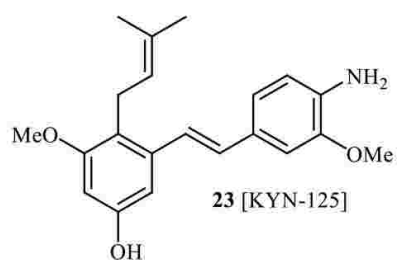
20

30

40

50

【化 1 5 - 3】



【 0 0 6 9】

10

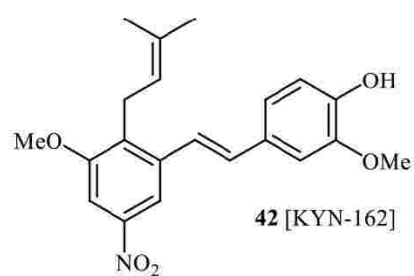
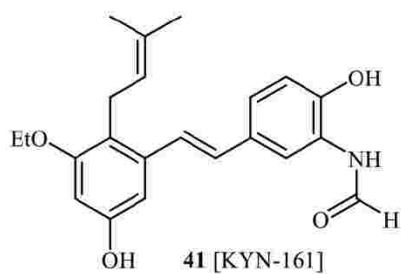
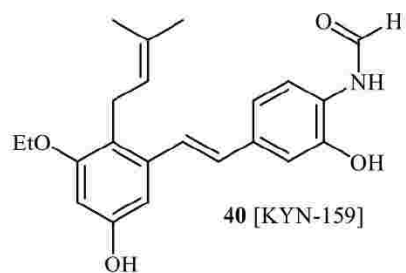
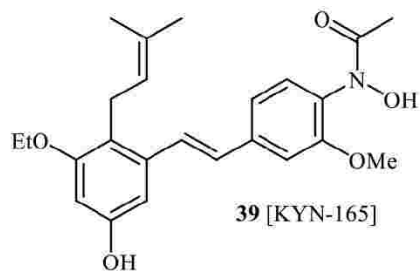
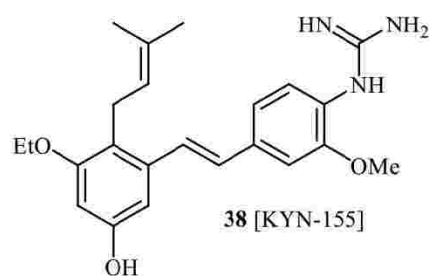
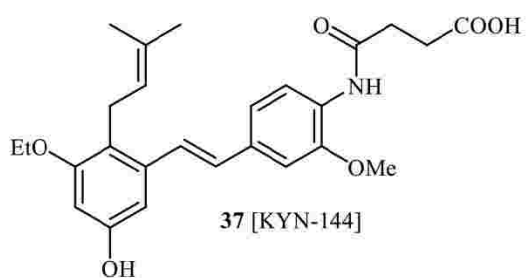
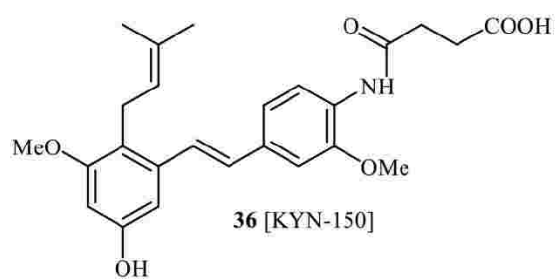
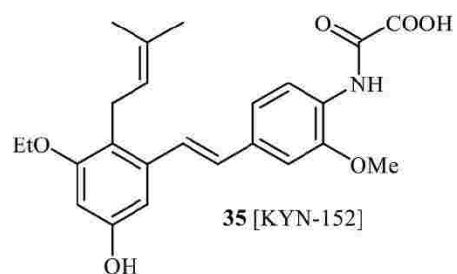
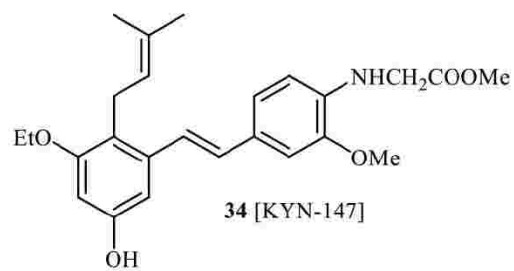
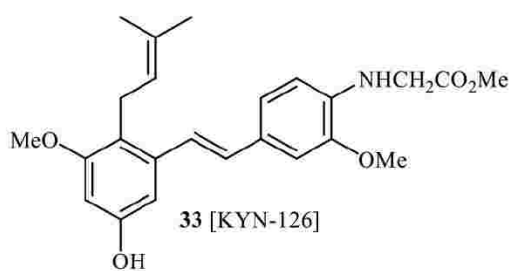
20

30

40

50

【化 1 5 - 4】



【 0 0 7 0】

10

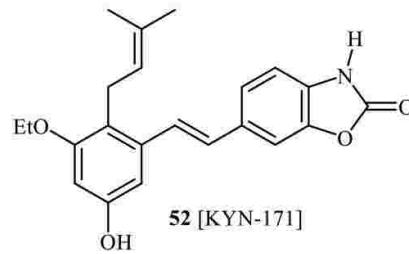
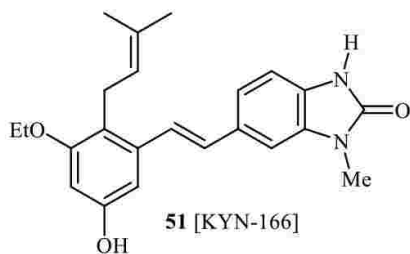
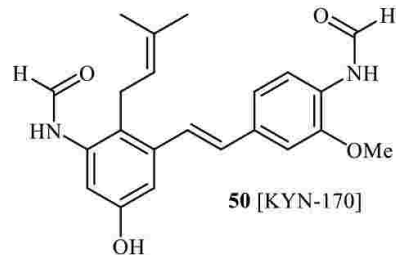
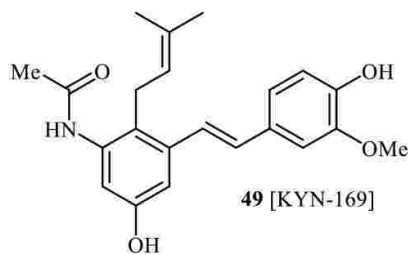
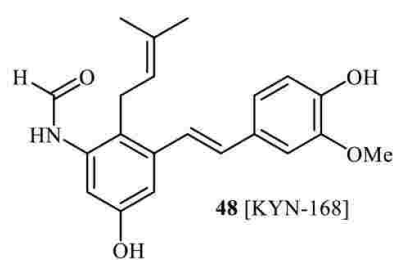
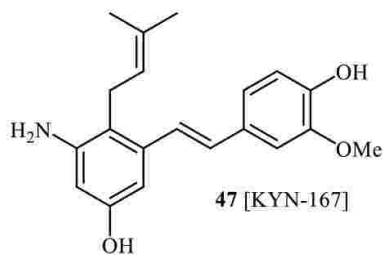
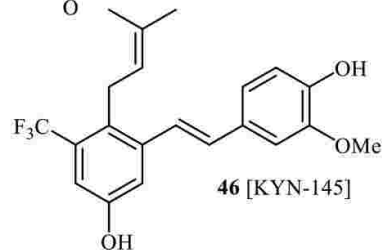
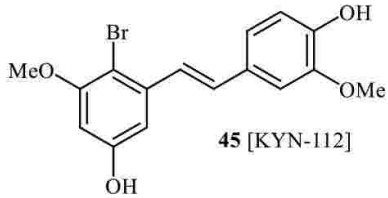
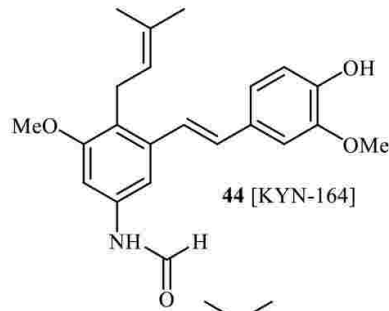
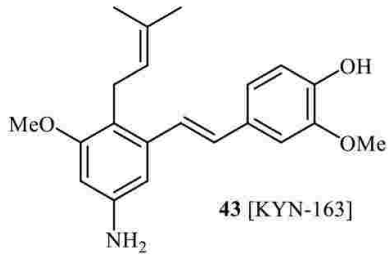
20

30

40

50

【化 15 - 5】



からなる群から選択される。

【0071】

式 (I) の化合物を合成する方法の一実施形態では、式 (I) による化合物は、化合物 22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、36、24、33、34、35、36、37、38、39、40 からなる群から選択される。

【0072】

式 (IV) または (I) の化合物は、必要に応じて、式 (IV) または式 (I) 上における1個または複数の $-NH_2$ 、 NO_2 および／または $-OH$ 置換基との反応を含むが、それらに限定されない1つまたは複数のさらなる反応を受けてよい。一実施形態では、こ

のさらなる反応は、式 (I) の R^{1f} 置換基で発生する。一実施形態では、式 (IV) または式 (I) 上における 1 個または複数の $-OH$ 置換基は、 OH 置換基を含有する化合物を、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、クロロオキソ酢酸メチルと反応させることにより、メトキシオキソアセトアミド ($-NHC(O)C(O)OCH_3$) 置換基に変換され得る。一実施形態では、このさらなる反応は、式 (I) の R^{1f} 置換基で発生する。

【0073】

一実施形態では、1 個または複数の $-NH_2$ 置換基は、 NH_2 置換基を含有する化合物を、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、クロロオキソ酢酸メチルと反応させることにより、シュウ酸メチル置換基に変換され得る。一実施形態では、このさらなる反応は、式 (I) の R^{1f} 置換基で発生する。

【0074】

一実施形態では、1 個または複数のメトキシオキソアセトアミド置換基は、 N メトキシオキソアセトアミド置換基を含有する化合物を、塩基、例えば $LiOH$ と反応させることにより、 $-NHC(O)C(O)OH$ 置換基に加水分解される。一実施形態では、このさらなる反応は、式 (I) の R^{1f} 置換基で発生する。

【0075】

一実施形態では、1 個または複数のシュウ酸メチル置換基は、シュウ酸メチル置換基を含有する化合物を、塩基、例えば $LiOH$ と反応させることにより、 $-OH$ 置換基に加水分解され得る。一実施形態では、このさらなる反応は、式 (I) の R^{1f} 置換基で発生する。

【0076】

一実施形態では、1 個または複数の $-NH_2$ 置換基は、酸、例えば p -トルエンスルホン酸の存在下で、 NH_2 置換基を含有する化合物を、シアナミドと反応させることにより、グアニジン ($-NHC(NH)NH_2$) 置換基に変換され得る。一実施形態では、このさらなる反応は、式 (I) の R^{1f} 置換基で発生する。

【0077】

一実施形態では、1 個または複数の $-NH_2$ 置換基は、 NH_2 置換基を含有する化合物を、ギ酸エチルと反応させることにより、ホルムアミド ($-NHC(O)H$) 置換基に変換され得る。一実施形態では、このさらなる反応は、式 (I) の R^{1f} 置換基で発生する。

【0078】

一実施形態では、1 個または複数の $-NH_2$ 置換基は、 NH_2 置換基を含有する化合物を、塩基、例えば $DIPEA$ (ジイソプロピルエチルアミン) の存在下で、無水酢酸と反応させることにより、アセトアミド ($-NHC(O)CH_3$) 置換基に変換され得る。一実施形態では、このさらなる反応は、式 (I) の R^{1f} 置換基で発生する。

【0079】

一実施形態では、1 個または複数の $-NH_2$ 置換基は、 NH_2 置換基を含有する化合物を、塩基、例えば $DIPEA$ (ジイソプロピルエチルアミン) の存在下で、無水コハク酸と反応させることにより、アミド誘導体 ($-NHC(O)CH_2CH_2C(O)OH$) 置換基に変換され得る。一実施形態では、このさらなる反応は、式 (I) の R^{1f} 置換基で発生する。

【0080】

一実施形態では、1 個または複数の $-NH_2$ 置換基は、 NH_2 置換基を含有する化合物を、トリアセトキシボロヒドリドの存在下で、ホルムアルデヒドと反応させることにより、メチルアミン置換基 ($-NHMe$) に変換され得る。一実施形態では、このさらなる反応は、式 (I) の R^{1f} 置換基で発生する。

【0081】

一実施形態では、1 個または複数の $-OH$ 置換基は、 $-OH$ 置換基を含有する化合物を、塩基、例えば $DIPEA$ (ジイソプロピルエチルアミン) の存在下で、無水酢酸と反応させることにより、アセテート ($-OC(O)CH_3$) 置換基に変換され得る。一実施形態では、このさらなる反応は、式 (I) の R^{1f} 置換基で発生する。

10

20

30

40

50

【0082】

一実施形態では、1個または複数のアセテート置換基は、アセテート置換基を含有する化合物を、塩基、例えばLiOHと反応させることにより加水分解されて、-OH置換基を形成し得る。一実施形態では、このさらなる反応は、式(I)のR^{1f}置換基で発生する。

【0083】

一実施形態では、1個または複数の-NO₂置換基は、例えば、NO₂置換基を含有する化合物を、塩化アンモニウム存在下で、Znと反応させることによりアミン置換基に還元され得る。一実施形態では、このさらなる反応は、式(I)のR^{1f}置換基で発生する。

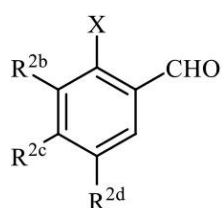
【0084】

モジュールA

本明細書で開示されている方法の一実施形態では、式(II)による化合物は、

【0085】

【化16】



式(II)

モジュールA

(式中、

R^{2b} = OMeであり、

R^{2d} = OHまたはOSEMであり、

R^{2c} = Hであり、

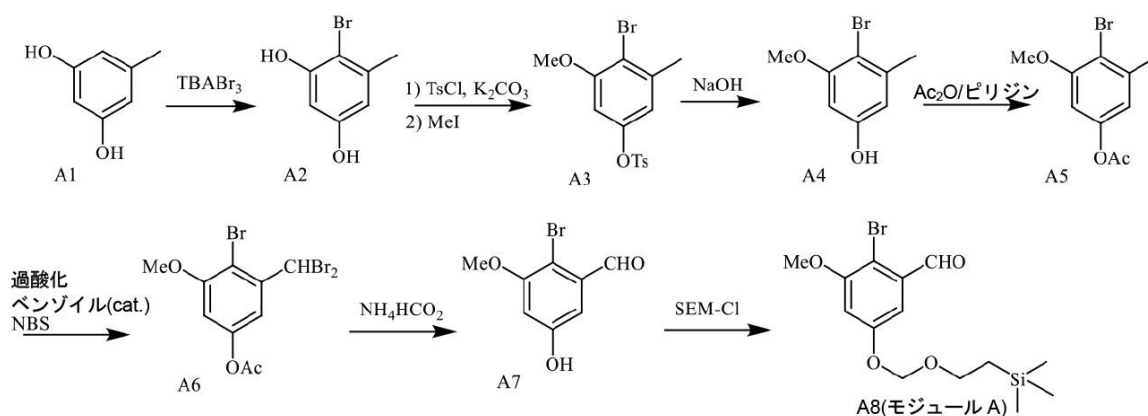
HalはBrである)である

【0086】

本明細書で開示されている方法の一実施形態では、式(II)による化合物は、i)モノ-またはジヒドロキシル置換トルエン化合物の臭素化、ii)1個のヒドロキシル基の保護および/または他のヒドロキシル基のアルキル化、iii)保護基の除去、iv)ヒドロキシル基のアシル化、v)芳香族メチルの二臭素化、vi)アルデヒドを形成するジブロモメチルの加水分解、ならびにvii)ヒドロキシルの保護を含むステップに従って調製され得る。一実施形態では、ステップにおいて、i)ジヒドロキシル置換トルエン化合物の臭素化が示される。本明細書で開示されている方法の一実施形態では、式(II)による化合物は、i)臭素化剤での、C-結合置換基に隣接した位置のジヒドロキシル置換トルエン化合物の臭素化、ii)O-保護基での、ヒドロキシル基の保護、続いてC1~C3アルキルハロゲンでのアルキル化、iii)塩基存在下でのO-保護基の除去、iv)塩基存在下での、無水酢酸を使用したヒドロキシル基のアシル化、v)ジブロモメチル基を形成する、臭素化剤を使用した芳香族メチル基の二臭素化、vi)アルデヒドを形成する、ジブロモメチル基の加水分解、ならびにvii)COMe、t-BuSi(CH₃)₂、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、CH(OEt)CH₃、テトラヒドロピラニルまたはC(OEt)(CH₃)を含むが、それらに限定されないO-保護基を提供することが可能な好適な化合物との反応によるヒドロキシル基の保護を含むステップに従って調製され得る。一実施形態では、ステップvii)において、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、アセタール保護基を提供する、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)塩化物との反応によるヒドロキシル基の保護が示される。特定の一実施形態では、式(II)による化合物は、モジュールAであり、以下のプロセス

【 0 0 8 7 】

【 化 1 7 】



に従って調製される。

【 0 0 8 8 】

モジュール B

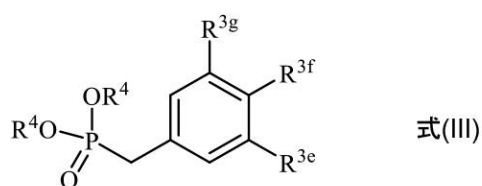
本明細書で開示されている方法の一実施形態では、式 (I I I) による化合物は、i) ヒドロキシル基の保護、ii) 芳香族アルデヒドのベンジルアルコールへの還元、iii) ジアルキルベンジルホスホネートを形成する、ベンジルアルコールのトリアルキルホスホネートおよびヨウ化亜鉛 (I I) とのカップリングを含むステップに従って、ジーまたはトリ置換ヒドロキシルおよび／またはアルコキシル置換ベンズアルデヒド化合物で出発して調製され得る。

【 0 0 8 9 】

一実施形態では、式 (I I I) による化合物は、モジュール B

【 0 0 9 0 】

【 化 1 8 】

モジュール B

(式中、

 $R^{3g} = H$ であり、 $R^{3f} = OSEM$ であり、 $R^{3e} = OMe$ であり、 $R^4 = Et$ である) である

【 0 0 9 1 】

本明細書で開示されている方法の一実施形態では、式 (I I I) による化合物は、モジュール B であり、以下のプロセス

【 0 0 9 2 】

10

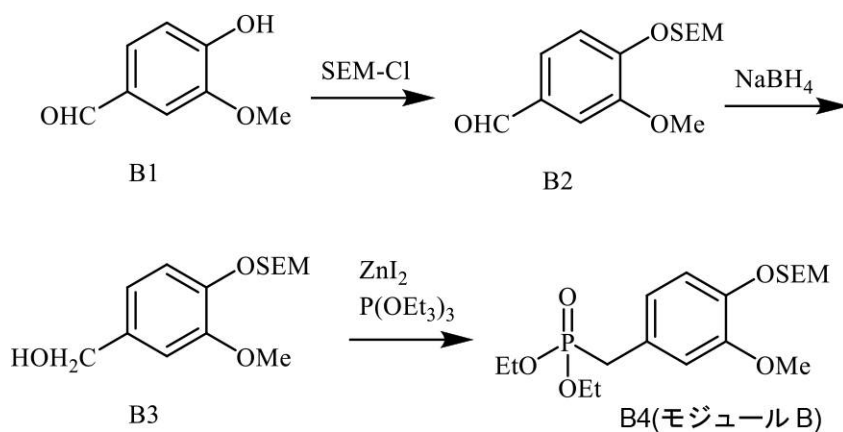
20

30

40

50

【化 19】



10

に従って調製される。

【0093】

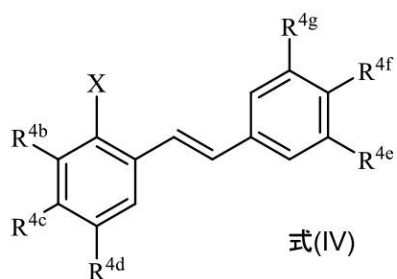
モジュール C

一実施形態では、式 (IV) による化合物は、モジュール C

【0094】

【化 20】

20



30

モジュール C

(式中、

 $R^{4b} = \text{OMe}$ であり、 $R^{4c} = \text{H}$ であり、 $R^{4d} = \text{OSEM}$ 、 OH であり、 $R^{4g} = \text{H}$ であり、 $R^{4e} = \text{OMe}$ であり、 $R^{4f} = \text{OSEM}$ であり、 $\text{Hal} = \text{Br}$ である)である。

40

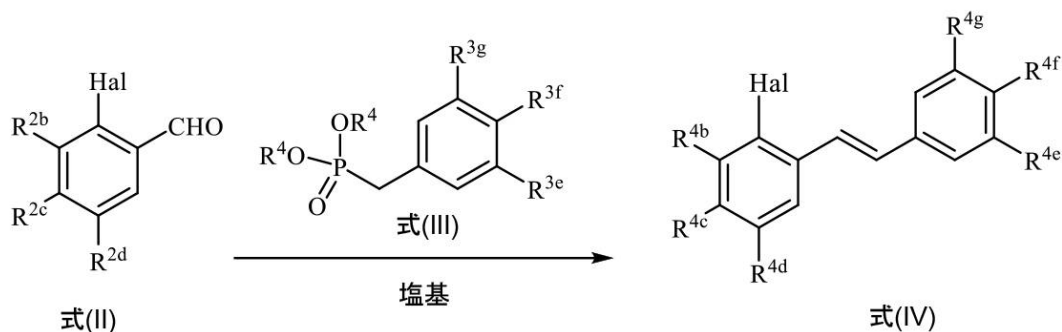
【0095】

本明細書で開示されている方法の一実施形態では、式 (IV) による化合物は、以下のプロセス

【0096】

50

【化 2 1】



10

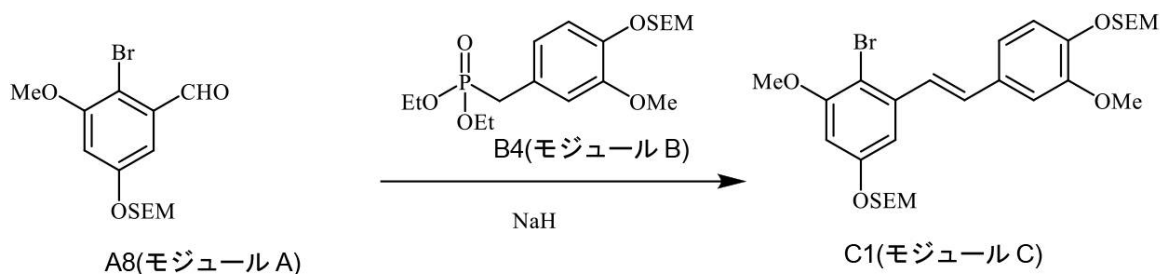
に従って調製され、塩基は、NaHであり得るがそれに限定されず、式(I I) (I I I) および(I V)は、本明細書で定義されている通りである。

【0097】

本明細書で開示されている方法の一実施形態では、以下に従って、式(I I)は、モジュールAであり、式(I I I)は、モジュールBであり、式(I V)は、モジュールCである。

【0098】

【化 2 2】



20

ハロゲン化アリーのクロスカップリングアルキル化、モジュールCは、例えば、アルキルボロン酸で達成され得る。本明細書で開示されている方法の例として、以下に従って、以下の実施形態が提供される。

30

i) モジュールCは、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)および炭酸カリウムの存在下で、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステルとカップリングさせて、化合物1.1を得る

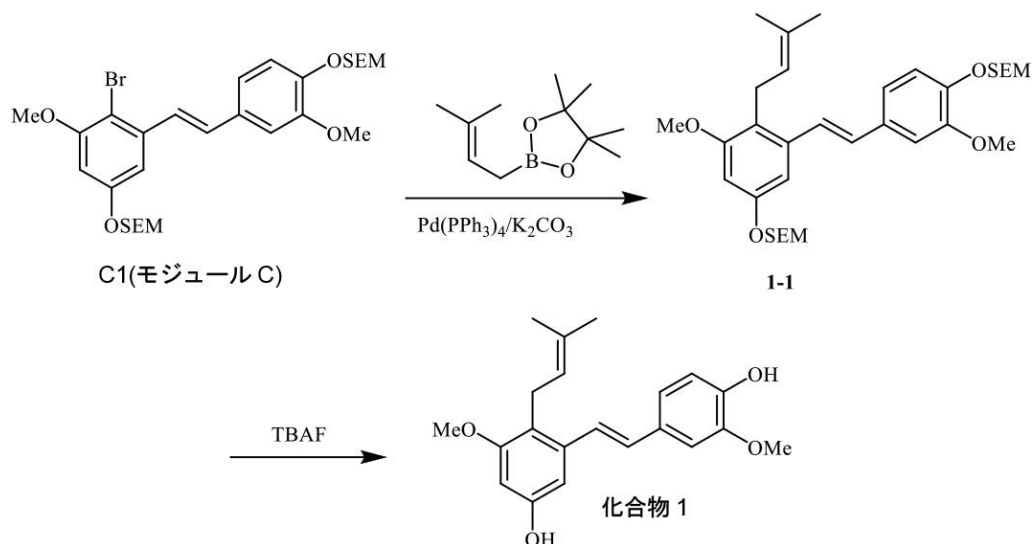
i i) 化合物1.1をフッ化テトラブチルアンモニウムで処理して、化合物1を得る

【0099】

40

50

【化 2 3】



10

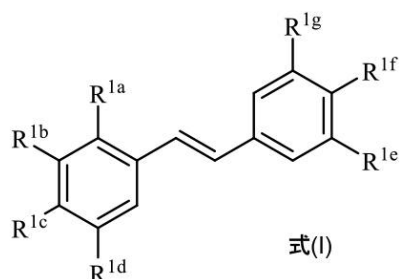
【 0 1 0 0 】

化合物および組成物

式 (I)

【 0 1 0 1 】

【化 2 4】



20

30

(式中、

R^{1a} は、H、アルキル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 $NHEt$ 、 NMe_2 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 SR^2 であり、

R^{1f} は、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} は、H、アルキル、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、 $COCOR^4$ 、または、Oに付着している場合、O-保護基であり、O-保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

40

50

R^3 は、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COCOOR^4$ ($n=0$ 、 1 または 2 である)であり、

R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

Hal は、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であり、 R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の1つのみが、 H であり得、

R^{1e} が、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒素がカルボニル基または $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、5または6員複素環式環を形成する)による化合物が、本明細書で開示されており、これは、本明細書で開示されている方法により調製される。

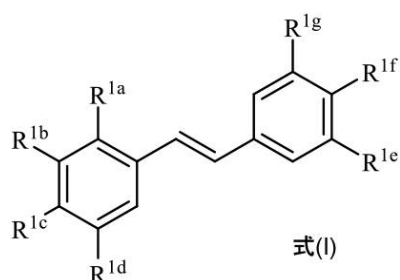
10

【0102】

式(I)

【0103】

【化25】



20

(式中、

R^{1a} は、 Hal 、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NO_2 、 $NH Et$ 、 NMe_2 、 $NMe Et$ 、 NHR^3 、 $NMe R^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

30

R^{1d} は、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NMe R^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 または $NMe R^3$ 、 SR^2 であり、

R^{1f} は、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} は、 H 、アルキル、 CF_3 、 OH または OR^2 であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $COCOOR^4$ 、または、 O に付着している場合、 O -保護基であり、 O -保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

40

R^3 は、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COCOOR^4$ ($n=0$ 、 1 または 2 である)であり、

R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

Hal は、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であり、 R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の1つのみが、 H であり得

R^{1e} が、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒素がカルボニル基または $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、5

50

または6員複素環式環を形成するが、
但し、

R^{1a} および／または R^{1c} がプレニルであり、 R^{1d} がOHであり、 R^{1f} がOHであり、 R^{1g} がHであり、 R^{1e} が、OH、OMeまたはOEtである場合には R^{1b} は、OH、ORであり得ず、 R =メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルまたはベンジルであることを条件とする)による化合物も本明細書で開示されている。

【0104】

特定の一実施形態では、式(I) (式中、
 R^{1a} は、アリル、プレニル、ベンジル、2-アルケニルであり、
 R^{1b} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、
 R^{1c} はHであり、
 R^{1d} は、OH、 NH_2 、 $N(CO)H$ であり、
 R^{1e} は、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 $(CO)H$ 、 SM_e であり、
 R^{1f} は、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOH$ であり、
 R^{1g} は、H、アルキル、OHであり、
 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルであり、
 R^3 は、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0, 1$ または2である)であるが、
但し、
 R^{1a} または R^{1c} が、プレニルであり、 R^{1d} がOHであり、 R^{1f} がOHであり、 R^{1g} がHであり、 R^{1e} が、OH、OMeまたはOEtである場合には R^{1b} が、ORであり得ず、 R =メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルまたはベンジルであることを条件とする)の化合物が提供される。

【0105】

一実施形態では、式(I)は、本明細書で開示されている化合物2から7、11、13から19、21から44、46から49、50、51、52 [KYN138、139、140、153、134、136、132、114、118、158、157、120、156、160、154、124、125、141、137、129、149、143、128、142、151、148、126、147、152、150、144、155、165、159、161、162、163、164、145、167、168、169、166、171、KYN-170] からなる群から選択される化合物である。

【0106】

式(I)の R^{1b} および R^{1d} の1つが、OHまたは OR^2 以外の置換基である実施形態も、本明細書で開示されている。一実施形態では、 R^{1b} または R^{1d} の少なくとも1つは、 CF_3 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR$ である。したがって、式(I)

【0107】

10

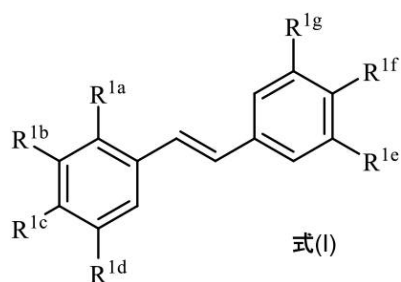
20

30

40

50

【化 2 6】



(式中、

R^{1a} は、Hal、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニル、2-アルキニルであり、
 R^{1b} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 $NH Et$ 、 NMe_2 、 $NMe Et$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、
 R^{1c} は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、
 R^{1d} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、
 R^{1e} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 SR^2 であり、
 R^{1f} は、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、
 R^{1g} は、H、アルキル、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、
 R^{1b} または R^{1d} の少なくとも1つは、 CF_3 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、
 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $COCOR^4$ またはO-保護基であり、O-保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、
 R^3 は、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COCOR^4$ ($n=0, 1$ または2である)であり、
 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
Halは、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択されるハロゲン化物であり、
 R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の1つのみが、Hであり得
 R^{1e} が、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒素がカルボニル基または $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、5または6員複素環式環を形成する)による化合物も提供される。

【0108】

一実施形態では、式(I)は、本明細書で開示されている化合物11、43、44、46、47、48、49、50 [KYN-132、163、164、145、167、168、169、170] から選択される化合物である。

【0109】

B環上における置換基 R^{1f} が、H、OHまたは OR^2 ではなく、 R^{1e} がHではない実施形態も、本明細書で開示されている。一実施形態では、式(I)

【0110】

10

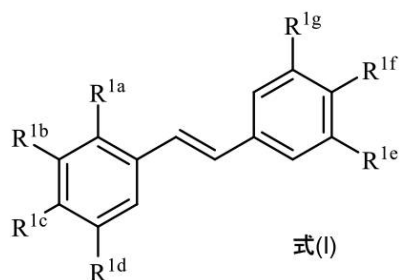
20

30

40

50

【化 27】



(式中、

R^{1a} は、Hal、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、NHMe、NHEt、NMe₂、NMeEt、NHR³、NMeR³、NHC=NH(NH₂)またはCOOR²、NHR³、NMeR³、NHC=NH(NH₂)またはCOOR²であり、

R^{1c} は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、NHR³、 NO_2 、NH₂、NHMe、NHC=NH(NH₂)またはCOOR²であり、

R^{1e} は、OH、 OR^2 であり、

R^{1f} は、 NO_2 、NHR³、NHC=NH(NH₂)、COOR²、COOH、NH₂SO₂Me、NHC(O)(CH₂)COOH、NHC(O)COOH、NHC(O)(CH₂)NNH₂、NHC(O)CH₂NH₂、NHCH₂COOMe、NHC(O)H、NHC(O)CH₃、NHC(O)(CH₂)₂COOH、NHC(NH)NH₂であり、

R^{1g} はHであり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチルまたはO-保護基であり、O-保護基は、COMe、*t*-BuSi(CH₃)₂、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、アセタール、CH(OEt)CH₃、テトラヒドロピラニルまたはC(OEt)(CH₃)₂からなる群から選択され、

R^3 は、H、CH₃、OH、(CO)H、(CO)Me、SO₂Me、CH₂COOH、CH₂COOR²、COCH₂NH₂、CONH₂、CO(CH₂)_nCOOH、CO(CH₂)_nCOOR⁴ ($n=0, 1$ または2である)であり、

R^4 は、C₁~C₆アルキルであり、

Halは、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択されるハロゲン化物であり、

R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の1つのみが、Hであり得、

R^{1e} が、OH、NH₂もしくはNHMeであり、 R^{1f} がNH₂である場合、 R^{1f} の窒素がカルボニル基または(CO)CH₂基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、5または6員複素環式環を形成する)の化合物が提供される。

【0111】

一実施形態では、式(I)は、本明細書で開示されている化合物21から40、50、51、52 [KYN-154、124、125、141、137、129、149、143、128、142、151、148、126、147、152、150、144、155、165、159、166、170、171]から選択される化合物である。

【0112】

B環上における置換基 R^{1e} が、H、OHまたは OR^2 ではなく、 R^{1fe} がHではない実施形態も、本明細書で開示されている。一実施形態では、式(I)

【0113】

10

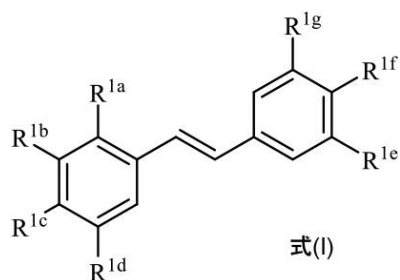
20

30

40

50

【化 28】



(式中、

R^{1a} は、Hal、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、NHMe、NHEt、 NMe_2 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 NH_2 、NHMe、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 NO_2 、 NH_2 、NHMe、 NMe_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 SR^2 であり、

R^{1f} は、OH、 OR^2 であり、

R^{1g} はHであり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルまたはO-保護基であり、O-保護基は、COMe、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 は、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0, 1$ または2である)であり、

Halは、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択されるハロゲン化物であり、

R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の1つのみが、Hであり得

R^{1e} が、OH、 NH_2 もしくはNHMeであり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒素がカルボニル基または $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、5または6員複素環式環を形成する)の化合物が提供される。

【0114】

一実施形態では、式(I)は、本明細書で開示されている化合物13から16、41 [KYN-114、118、158、157、161]から選択される化合物である。

【0115】

AまたはB環上にプレニル基が存在しない実施形態も、本明細書で開示されている。一実施形態では、式(I)

【0116】

10

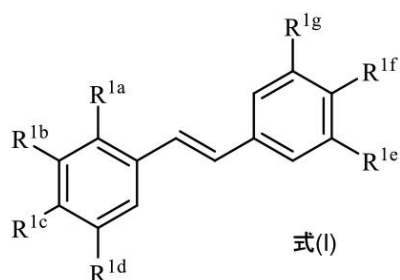
20

30

40

50

【化 29】



(式中、

R^{1a} は、 Hal 、アリル、クロチル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NO_2 、 $NHMe$ 、 NH^t 、 NMe_2 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 SR^2 であり、

R^{1f} は、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} は、 H 、アルキル、 CF_3 、 OH または OR^2 であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $C(O)C(O)OR^4$ または O -保護基であり、 O -保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 は、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0, 1$ または 2 である)であり、

R^4 は、 $C1 \sim C6$ アルキルであり、

Hal は、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であり、

R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の1つのみが、 H であり得、

R^{1e} が、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒素がカルボニル基または $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、5または6員複素環式環を形成する)の化合物が提供される。

【0117】

特定の実施形態では、式(I) (式中、

R^{1a} は、アリル、クロチル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、 OH 、 OR^2 であり、

R^{1c} は H であり、

R^{1d} は、 OH または OR^2 、 NH_2 、 $NH(CO)H$ であり、

R^{1e} は、 OR^2 、 R^4 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 SR^2 であり、

R^{1f} は、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} は H であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、

トリフルオロメチル、 $C(O)C(O)OR^4$ または O －保護基であり、保護基は、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2－(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 は、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0, 1$ または 2 である) であり、

R^4 は、 $C1\sim C6$ アルキルであり、

Hal は、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であり、

R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の 1 つのみが、 H であり得、

R^{1e} が、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒素がカルボニル基または $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、5 または 6 員複素環式環を形成する) による化合物が提供される。

【0118】

一実施形態では、式 (I) は、本明細書で開示されている化合物 2、3、4、5、6、7 [KYN-138、139、140、153、134、136] から選択される化合物である。

【0119】

別の実施形態では、式 (I)

(式中、

R^{1a} はプレニルであり、

R^{1b} は OR^2 であり、

R^{1c} は H であり、

R^{1d} は OH であり、

R^{1e} は OR^2 であり、

R^{1f} は、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ であり、

R^{1g} は H であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t －ブチルであり、

R^3 は、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0, 1$ または 2 である) である) の化合物が提供される。

【0120】

さらに別の実施形態では、式 (I)

(式中、

R^{1a} はプレニルであり、

R^{1b} は OR^2 であり、

R^{1c} は H であり、

R^{1d} は OH であり、

R^{1e} は OR^2 であり、

R^{1f} は OH であり、

R^{1g} は、アルキル、 OH であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t －ブチルであり、

アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t －ブチルである) の化合物が提供される。

【0121】

A および／または B 環上に少なくとも 1 個のホルムアミド基および／またはエトキシド基を有する式 (I) による化合物も、本明細書で開示されている。一実施形態では、A 環は、少なくとも 1 個のエトキシド置換基を有する。エトキシド置換基は、A 環上における

10

20

30

40

50

R^{1b}またはR^{1d}位にあり得る。別の実施形態では、A環は、ホルムアミド置換基を有する。別の実施形態では、B環は、ホルムアミド置換基を有する。別の実施形態では、A環は、少なくとも1個のエトキシド置換基を有し、B環は、ホルムアミド置換基を有する。特定の実施形態では、式(I)の化合物は、化合物8、20、24、27、28、30、32、34、35、37から41、50、51 [KYN-119、146、141、149、143、142、148、147、152、144、155、165、159、161、170] から選択され得る。

【0122】

処置方法

がんを処置するための方法であって、治療有効量の、本明細書で開示されている式(I)の化合物または薬学的に許容される塩、溶媒和物または前記化合物を含む医薬組成物を、必要とする患者に投与するステップを含む、方法が提供される。

【0123】

予備的結果

考察

国際公開第2012/149608号パンフレットは、特定のプレニル化ポリヒドロキシシスチルベン誘導体の抗がん活性について開示している。詳細には、本明細書で開示されている化合物1 [KYN-001] は、がん性細胞の阻害において強力な活性を有すると見出された。本開示の化合物の活性は、化合物1と比較されている。

【0124】

予備的研究は、R^{1b}=OEtおよび/または、ホルムアミド基により置き換えられる少なくとも1つのフェノールOHである化合物は、きわめて有効ながん阻害剤であることを指し示す。表6のがん細胞系42種でのIC₅₀値(平均活性)から、効力は、28>27>8>20>1の順序である。ホルムアミドおよびOEtを用いた化合物28は、最も活性であり、続いてR^{1b}=OMeおよびホルムアミドである27であった。

【図面の簡単な説明】

【0125】

【図1】図1は、分離前のLM-6-44(化合物2、3および4の混合物)のクロマトグラムである。

【図2】図2は、分離後のLM-6-44-P1(化合物4)のクロマトグラムである。

【図3】図3は、分離後のLM-6-44-P2(化合物2)のクロマトグラムである。

【図4】図4は、分離後のLM-6-44-P3(化合物3)のクロマトグラムである。

【図5】図5は、分離前のLM-6-85(化合物5、E-5-4およびE-5-5の混合物)のクロマトグラムである。

【図6】図6は、分離後のLM-6-85-P2(化合物5)のクロマトグラムである。

【図7】図7は、分離後のLM-6-85-P1(化合物5-5)のクロマトグラムである。

【図8】図8は、分離後のLM-6-85-P3(化合物5-4)のクロマトグラムである。

【図9】図9は、CCl₂放出の阻害および細胞生存の阻害に対する、様々な濃度の化合物28の%効果を示す。

【図10】図10は、IL-8放出の阻害および細胞生存の阻害に対する、様々な濃度の化合物28の%効果を示す。

【図11】図11は、IL-17A放出の阻害および細胞生存の阻害についての、様々な濃度の化合物28の%効果を示す。

【図12】図12は、IL-2およびIL-4放出の阻害ならびに細胞生存の阻害についての、様々な濃度の化合物28の%効果を示す。

【図13】図13は、化合物1、8、20、27、28、31および35についての濃度応答グラフを示す。

【図13.1】図13.1は、A. ヒトケラチノサイトにおけるIL-4、IL-13、

10

20

30

40

50

IL-22およびIFN- γ によって誘導される炎症からのCCL2放出、B. ヒトケラチノサイトにおけるIL-17およびTNF- α によって誘導される炎症からのIL-8放出、C. ヒトPBMCにおけるCD3、CD28およびIL-23によって誘導される炎症からのIL-17A放出、D. T細胞におけるCD2、CD3およびCD28によって誘導される炎症からのIL-4およびIL-2放出に対する化合物1の効果を示す。各アッセイにおける細胞生存に対する化合物1の効果を並行して評価した。

【図13.2】図13.2は、A. ヒトケラチノサイトにおけるIL-4、IL-13、IL-22およびIFN- γ によって誘導される炎症からのCCL2放出、B. ヒトケラチノサイトにおけるIL-17およびTNF- α によって誘導される炎症からのIL-8放出、C. ヒトPBMCにおけるCD3、CD28およびIL-23によって誘導される炎症からのIL-17A放出、D. T細胞におけるCD2、CD3およびCD28によって誘導される炎症からのIL-4およびIL-2放出に対する化合物8の効果を示す。各アッセイにおける細胞生存に対する化合物8の効果を並行して評価した。

10

【図13.3】図13.3は、A. ヒトケラチノサイトにおけるIL-4、IL-13、IL-22およびIFN- γ によって誘導される炎症からのCCL2放出、B. ヒトケラチノサイトにおけるIL-17およびTNF- α によって誘導される炎症からのIL-8放出、C. ヒトPBMCにおけるCD3、CD28およびIL-23によって誘導される炎症からのIL-17A放出、D. T細胞におけるCD2、CD3およびCD28によって誘導される炎症からのIL-4およびIL-2放出に対する化合物20の効果を示す。各アッセイにおける細胞生存に対する化合物20の効果を並行して評価した。

20

【図13.4】図13.4は、A. ヒトケラチノサイトにおけるIL-4、IL-13、IL-22およびIFN- γ によって誘導される炎症からのCCL2放出、B. ヒトケラチノサイトにおけるIL-17およびTNF- α によって誘導される炎症からのIL-8放出、C. ヒトPBMCにおけるCD3、CD28およびIL-23によって誘導される炎症からのIL-17A放出、D. T細胞におけるCD2、CD3およびCD28によって誘導される炎症からのIL-4およびIL-2放出に対する化合物27の効果を示す。各アッセイにおける細胞生存に対する化合物27の効果を並行して評価した。

【図13.5】図13.5は、A. ヒトケラチノサイトにおけるIL-4、IL-13、IL-22およびIFN- γ によって誘導される炎症からのCCL2放出、B. ヒトケラチノサイトにおけるIL-17およびTNF- α によって誘導される炎症からのIL-8放出、C. ヒトPBMCにおけるCD3、CD28およびIL-23によって誘導される炎症からのIL-17A放出、D. T細胞におけるCD2、CD3およびCD28によって誘導される炎症からのIL-4およびIL-2放出に対する化合物28の効果を示す。各アッセイにおける細胞生存に対する化合物28の効果を並行して評価した。-

30

【図13.6】図13.6は、A. ヒトケラチノサイトにおけるIL-4、IL-13、IL-22およびIFN- γ によって誘導される炎症からのCCL2放出、B. ヒトケラチノサイトにおけるIL-17およびTNF- α によって誘導される炎症からのIL-8放出、C. ヒトPBMCにおけるCD3、CD28およびIL-23によって誘導される炎症からのIL-17A放出、D. T細胞におけるCD2、CD3およびCD28によって誘導される炎症からのIL-4およびIL-2放出に対する化合物31の効果を示す。各アッセイにおける細胞生存に対する化合物31の効果を並行して評価した。-

40

【図13.7】図13.7は、A. ヒトケラチノサイトにおけるIL-4、IL-13、IL-22およびIFN- γ によって誘導される炎症からのCCL2放出、B. ヒトケラチノサイトにおけるIL-17およびTNF- α によって誘導される炎症からのIL-8放出、C. ヒトPBMCにおけるCD3、CD28およびIL-23によって誘導される炎症からのIL-17A放出、D. T細胞におけるCD2、CD3およびCD28によって誘導される炎症からのIL-4およびIL-2放出に対する化合物35の効果を示す。各アッセイにおける細胞生存に対する化合物35の効果を並行して評価した。

【図14】図14は、A. BNA99、B. BNB04およびC. BNB18として指定された3つの患者由来多形膠芽腫 (GBM) 細胞試料に対する化合物1 [KYN-001

50

〕、20 [KYN-146] および 27 [KYN-149] の濃度依存阻害を示す。

【図15】図15は、処置マウスから単離した異なる組織試料における化合物27の濃度を示す。

【図16】図16は、処置1および2マウス由来の腫瘍試料の組織化学分析を示す。

【図17】図17は、処置3、4および5マウス由来の試料の組織化学分析を示す。

【図18】図18は、BALB/cマウスにおいて異種移植された黒色腫B16F10に対する化合物27の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0126】

定義

他に特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、当技術分野（例えば、化学、生化学、医薬化学、微生物学等）の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有するものと解釈されるべきである。本明細書に記載したものと類似または同等の方法および材料を、本発明の実施または試験において使用することができるが、適切な方法および材料を以下に記載する。矛盾する場合には、定義を含めて本明細書が優先する。さらに、材料、方法、および例は単なる例示であり、限定することを意図するものではない。

【0127】

本明細書で使用される場合、用語「および／または」、例えば「Xおよび／またはY」は、「XおよびY」または「XまたはY」のいずれかを意味すると理解され、両方の意味またはいずれかの意味についての明示的な支持を提供すると解釈されるべきである。例えば、Aおよび／またはBには、i) A、ii) B、またはiii) AおよびBの選択肢が含まれる。

【0128】

本明細書で使用される場合、約という用語は、別段の記載がない限り、指定された値の+/-20%、典型的には+/-10%、典型的には+/-5%を指す。

【0129】

本明細書で使用される場合、用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈が別段の指示を明確に示さない限り、単数および複数の態様の両方を含む。

【0130】

明確性のために別個の実施形態の文脈において本明細書に記載されるある特定の特徴が、単一の実施形態において組み合わせ提供されてもよいことを理解されたい。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈において記載される様々な特徴が、別個にまたは任意の部分組合せで提供されてもよい。

【0131】

本明細書全体を通して、本発明の様々な態様および構成要素が、範囲形式で提示され得る。範囲形式は、便宜上含まれるものであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈されるべきではない。従って、範囲の記載は、特に示されない限り、その範囲内の全ての可能な部分範囲、および個々の数値を、具体的に開示したとみなされるべきである。例えば、1～5等の範囲の記載は、整数が必要とされる場合、または文脈から暗示される場合を除き、1～3、1～4、1～5、2～4、2～5、3～5などの部分範囲、ならびに列挙される範囲内の個々のおよび部分的な数字、例えば1、2、3、4、5、5.5、および6などが具体的に開示されていると考えられるべきである。このことは、開示される範囲の広さにかかわらず適用される。特定の値が必要な場合、これらは本明細書に示される。

【0132】

本明細書を通じて、「含む(comprise)」という語、または「含む(compries)」もしくは「含むこと(comprising)」などの変形は、記載された要素、整数、もしくはステップ、または要素、整数、もしくはステップの群の包含を暗

10

20

30

40

50

示するが、任意の他の要素、整数、もしくはステップ、または要素、整数、もしくはステップの群の排除を暗示しない、と理解される。

【0133】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、またはアスタチンを意味する。

【0134】

本明細書で使用される場合、「炭化水素」という用語は、水素原子および炭素原子からなる化合物を包含する。

【0135】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、直鎖（すなわち、直線状）炭化水素基および分岐鎖炭化水素基の両方を包含する。アルキル基としては、これらに限定されないが、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、ペンチル基、およびヘキシル基が挙げられる。一例では、アルキル基は、炭素原子数1～6個のアルキル基（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）である。

10

【0136】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、 $-O-$ アルキル基を指し、ここで「アルキル」は上述の通りである。アルコキシ基としては、これらに限定されないが、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、およびブトキシ基が挙げられる。一例では、アルコキシ基は、炭素原子数1～6個のアルコキシ基（すなわち、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル）である。

20

【0137】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、直鎖不飽和炭化水素基および分岐鎖不飽和炭化水素基の両方を指す。アルケニル基としては、これらに限定されないが、エテニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、およびヘキセニル基が挙げられる。一例において、アルケニル基は、炭素原子数2～6個のアルケニル基（すなわち、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル）である。「2-アルケニル」という用語は、その結合点から2位に二重結合を有するアルケン置換基を指す。2-アルケニル基には、アリル基、クロチル基、プレニル基、ゲラニル基、ファルネシル基が含まれる。

30

【0138】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、直鎖不飽和炭化水素基および分岐鎖不飽和炭化水素基の両方を指す。アルキニル基としては、これらに限定されないが、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、およびヘキシニル基が挙げられる。一例において、アルキニル基は、2～6個の炭素原子のアルキニル基（すなわち、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル）である。

【0139】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、少なくとも1個のハロゲン置換基を有するアルキル基を指し、ここで「アルキル」および「ハロゲン」は上述の通りである。同様に、「ジハロアルキル」という用語は、2個のハロゲン置換基を有するアルキル基を意味し、「トリハロアルキル」という用語は、3個のハロゲン置換基を有するアルキル基を意味する。ハロアルキル基としては、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブromoメチル基、ヨードメチル基、フルオロプロピル基、フルオロブチル基が挙げられる。ジハロアルキル基としては、ジフルオロメチル基およびジフルオロエチル基が挙げられる。トリハロアルキル基としては、トリフルオロメチル基およびトリフルオロエチル基が挙げられる。一例では、ハロアルキル基は、炭素原子数1～6個のハロアルキル基（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）である。

40

【0140】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、炭素環式基に類似しているが、炭素原子のうちの1～3個が窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1

50

個または複数のヘテロ原子によって置き換えられている芳香族または非芳香族環式基を指す。ヘテロシクリル基は、例えば、単環式または多環式（例えば、二環式）であり得る。ヘテロ原子は、N、O、またはSであり得る。

【0141】

治療に使用するために、治療有効量の、本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、そのまま化学物質として投与され得ることが考えられるが、本発明の一態様において、活性成分は、医薬組成物として提示される。したがって、さらなる実施形態では、本発明は、本明細書に開示される式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と混合して含む、医薬組成物を提供する。担体、希釈剤、または賦形剤は、製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害ではないという意味で、許容されるものでなければならない。

10

【0142】

該当する場合、式（I）の化合物を含む本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態であってもよく、および／または薬学的に許容される塩として投与されてもよい。

【0143】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、全身投与のための毒性学的に安全な塩を指す。薬学的に許容される塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を含むアルカリまたはアルカリ土類金属塩、ならびに非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオン、例えば、限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、トリエタノールアミン等から選択されてもよい。

20

【0144】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、全身投与において安全に使用され得る固体または液体の充填剤、希釈剤、または封入物質を指す。特定の投与経路に応じて、当技術分野で周知の様々な担体を使用されてもよい。これらの担体または賦形剤は、糖、デンプン、セルロースおよびその誘導体、麦芽、ゼラチン、タルク、硫酸カルシウム、植物油、合成油、ポリオール、アルギン酸、リン酸緩衝液、乳化剤、等張生理食塩水、およびパイロジェンフリー水を含む群から選択され得る。

30

【0145】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、溶質（本発明では、式（I）もしくは（Ia）の化合物、またはその塩もしくは生理学的に機能的な誘導体）と、溶媒とによって形成される、様々な化学量論の複合体を指す。本発明の目的のためのそのような溶媒は、溶質の生物活性に干渉しないものであり得る。好適な溶媒としては、これらに限定されないが、水、メタノール、エタノール、および酢酸が挙げられる。特に、使用する溶媒は、薬学的に許容される溶媒である。好適な薬学的に許容される溶媒としては、これらに限定されないが、水、エタノール、酢酸、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびその混合物が挙げられる。特定の溶媒は、水である。

【0146】

式（I）の化合物の投与は、「プロドラッグ」の形態であってもよい。プロドラッグは、*in vivo*で活性形態に変換される化合物の不活性形態である。好適なプロドラッグとしては、化合物の活性形態のエステル、ホスホン酸エステル等が挙げられる。

40

【0147】

製剤には、特に上述した成分に加えて、検討中の製剤の種類を考慮して、当技術分野で慣用の他の作用剤を含んでもよいことを理解すべきである。

【0148】

本開示の化合物は、ヒトまたは動物患者の疾患の処置に好適であり得る。一実施形態では、患者は、ヒト、ウマ、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、または霊長類を含む哺乳動物である。一実施形態では、患者はヒトである。さらなる実施形態では、患者は、ヒトではない。

50

【0149】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、例えば、研究者または臨床医によって探し求められる、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物または薬剤の量を意味する。さらに、「治療有効量」という用語は、そのような量を受けていない対応する対象と比較して、疾患、障害もしくは副作用の向上した処置、治癒、予防もしくは軽減、または疾患もしくは障害の進行速度の低下をもたらす任意の量を意味する。当該用語はまた、正常な生理学的機能を増強させるために有効な量をその範囲に含む。

【0150】

本明細書で使用される場合、「処置」という用語は、本発明の化合物を含む医薬組成物を投与してしない場合と比較して、症状を防御または阻害し、症状を処置し、症状の出現を遅らせ、症状の発症の重症度を低下させ、および／または個体が受ける症状の数もしくは種類を低減することを指す。処置という用語は、緩和的状況での使用を包含する。

【0151】

当業者は、本発明の化合物の調製において、望ましくない副反応を防ぐために、分子内の1個または複数の感受性基を保護することが必要であり、かつ／またはそれが望ましい場合があることを認識する。本発明による使用に好適な保護基は、当業者に周知であり、従来する方法で 사용할 ことができる。例えば、"Protective groups in organic synthesis" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts (John Wiley & sons 1991) または "Protecting Groups" by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994) を参照されたい。好適なアミノ保護基の例としては、アシル型保護基（例えば、ホルミル、トリフルオロアセチル、アセチル）、芳香族ウレタン型保護基（例えば、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）および置換Cbz）、脂肪族ウレタン保護基（例えば、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）、t-ブチルオキシカルボニル（Boc）、イソプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル）、およびアルキル型保護基（例えば、ベンジル、トリチル、クロロトリチル）が挙げられる。

【0152】

本開示の第4の態様によれば、式(I)による化合物は、がんの処置における使用に好適である。処置されるがんとしては、白血病、非小細胞肺癌、大腸がん、CNSがん、黒色腫、卵巣がん、腎がん、前立腺がん、または乳がんが挙げられる。最も好ましくは、処置されるがんは、白血病または黒色腫である。

【0153】

本発明の化合物の抗腫瘍効果は、単独療法として適用されてもよく、または、加えて、1つもしくは複数の他の物質および／もしくは処置を伴ってもよい。このような併用処置は、処置の個別の成分を同時、順次、または別々に投与することによって達成することができる。医学的腫瘍学の分野では、がんを有する各患者を処置するために、手術、放射線療法および／または化学療法の組合せなど、異なる処置形態の組合せを使用することが通常のプラクティスである。特に、血管新生抑制剤および／または血管透過性低減剤による照射または処置は、腫瘍内の低酸素組織の量を増強することができることが知られている。したがって、本発明の化合物の効力は、放射線療法および／または血管新生抑制剤との併用処置により向上し得る。

【0154】

そのような組合せの個々の要素は、治療経過中の異なる時点で別個に投与されてもよく、または分割形態もしくは単一の組合せ形態で同時に投与されてもよい。したがって、本発明は、同時または交互の処置のそのようなレジームの全てを包含するものとして理解されるべきであり、「投与する」という用語は、それに応じて解釈されるべきである。本発明の化合物と他の抗腫瘍剤との組合せの範囲は、原則として、がんの処置に有用な任意の医薬組成物との任意の組合せを含むと理解される。

【0155】

同一の製剤に組み合わせる場合、2つの化合物は、安定で、互いにおよび製剤の他の要

10

20

30

40

50

素と適合性でなければならず、投与のために製剤化されてもよいことが理解される。別々に製剤化される場合、それらは、任意の好都合な製剤で、当技術分野でそのような化合物について既知であるような様式で好都合に提供されてもよい。

【0156】

本発明の医薬組成物は、任意の適切な経路、例えば、経口（頬側または舌下を含む）、直腸、鼻、局所（頬側、舌下または経皮を含む）、膣または非経口（皮下、筋肉内、静脈内、または皮内を含む）経路による投与のために製剤化されてもよい。したがって、本発明の医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、ロゼンジ、クリーム、または経口もしくは滅菌非経口の溶液もしくは懸濁液などの液体調製物として製剤化されてもよい。かかる医薬製剤は、薬学の技術分野において公知の任意の方法によって、例えば、活性成分を担体（複数可）または賦形剤（複数可）と会合させることによって調製され得る。かかる医薬製剤は、経口投与製剤および遅延放出製剤に適する腸溶コーティング顆粒、錠剤、またはカプセルとして調製されてもよい。

【0157】

化合物を同じ疾患に対して活性な第2の治療剤と組み合わせて使用する場合、各化合物の用量は、化合物を単独で使用する場合と異なってもよい。適切な用量は、当業者によって容易に理解される。

【0158】

発明を実施するための形態

本発明の本質をよりよく理解するために、いくつかの例が、以下のように記載されている。

【0159】

モジュールAの調製

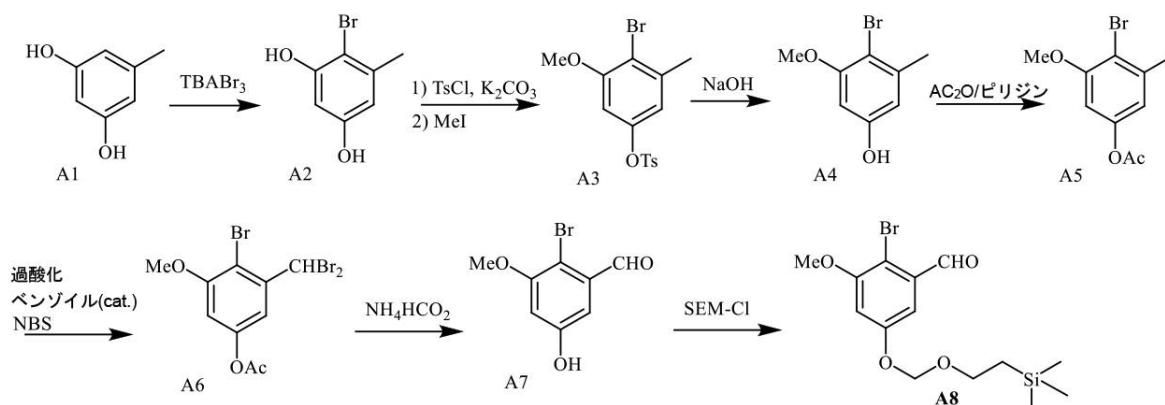
モジュールAは、本明細書に記載されているように、本開示の式（II）により表される。

【0160】

一実施形態では、モジュールAは、A7およびA8により表され、以下のプロセスに従って調製される。

【0161】

【化30】



4-ブromo-5-メチルベンゼン-1,3-ジオール（A2）：

ジクロロメタンおよびメタノールが3対2の混合物（300 mL）中のテトラブチルアンモニウムトリブロミド（120 g、248 mmol、1.0当量）を、ジクロロメタンおよびメタノールが3対2の混合物（200 mL）中の化合物A1（30 g、242 mmol、1.0当量）の溶液に、15℃にて3時間かけて滴下添加した。生じた混合物を室温までゆっくり温め、16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。水（200 mL）を残渣に添加した。混合物を、酢酸エチル（2×250 mL）、メチルtert-ブチルエ

ーテル（500 mL）で抽出した。合わせた有機層を、2.5%重炭酸ナトリウム（3×500 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0～50%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲル（2.5 kg）上で精製して、化合物A2（36.83 g、75%収率）をオフホワイト固体として得た（LM-1-96）。

【0162】

追加の化合物A1（270 g、2175 mmol、1.0当量）を、同一の様式で処理した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（3 L）に溶解し、ヘプタン中0～100%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲル（6 kg）上で精製して、部分的に精製した化合物A2（407 g、約70%純度）を得た。この粗生成物を、メタノールおよび水が1対3の混合物（1.2 L）中で2回再結晶した。固体を濾過し、水（500 mL）ですすぎ、高真空下で45℃にて16時間乾燥させて、化合物A2（163.78 g、37%収率）をオフホワイト固体として得た（LM-1-100）。

【0163】

4-ブロモ-3-メトキシ-5-メチルフェニル4-メチルベンゼンスルホネート（A3）：

炭酸カリウム（886 g、6402 mmol、6.5当量）を、アセトン（15 L）中の化合物A2（200 g、985 mmol、1.0当量）の溶液に添加した。30分撹拌した後で、塩化p-トルエンスルホニル（187.8 g、985 mmol、1.0当量）を添加し、生じた混合物を16時間還流した。ヨウ化メチル（166 mL、2660 mmol、2.7当量）を反応物に添加し、還流をさらに24時間続けた。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、固体をアセトン（4 L）ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（2 L）に溶解し、ヘプタン（16 L）中0～15%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲル（6 kg）を通過させて、化合物A3（350 g、約60%純度）を得、これを用いて使用した。（LM-6-1）。

【0164】

4-ブロモ-3-メトキシ-5-メチルフェノール（A4）：

6M水酸化ナトリウム（108 mL、8.0当量）を、テトラヒドロフランおよびメタノールが1対1の混合物（400 mL）中の粗化合物A3（30 g、1.0当量）の溶液に添加した。16時間還流した後で、LCMSは、反応が完了したことを指し示した。粗化合物A3（300 g）の別のバッチを同一の様式で処理し、両方のバッチを後処理のために合わせた。混合物を室温に冷却した後で、アセトニトリル（4 L）を添加し、混合物をヘプタン（2×4 L）で洗浄した。ヘプタン層を廃棄した。テトラヒドロフラン／メタノール／アセトニトリル／水の混合物を1N塩酸（約6.2 L）でpH=7に酸性化させ、塩化ナトリウム（3 kg）で飽和させ、酢酸エチル（2×4 L）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を水（500 mL）中で希釈し、酢酸エチル（3×1 L）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、アセトニトリル（1 L）およびヘプタン（500 mL）で希釈し、層を分離した。ヘプタン層を廃棄した。アセトニトリル層に、シリカゲルパッド（300 g）を通過させ、これを酢酸エチル（2 L）で溶出した。濾液を減圧下で濃縮した。生じた固体をヘプタン（1.1 L）中の10%酢酸エチルで研和して、化合物A4（96.6 g、45%収率、2ステップかけて）をオフホワイト固体として得た（LM-6-12、LM-6-14）。

【0165】

4-ブロモ-3-メトキシ-5-メチルフェニルアセテート（A5）：

無水酢酸（63.1 mL、668 mmol、1.5当量）を、ピリジン（377 mL）およびジクロロメタン（1000 mL）の混合物中の化合物A4（96.6 g、445 mmol、1.0当量）の溶液に、室温にて添加した。生じた混合物を16時間撹拌した。氷水（500 mL）を添加して、反応をクエンチした。有機層を1N氷冷HCl（3×500 mL）、飽和重炭酸ナトリウム（500 mL）、飽和ブライン（500 mL）で洗浄

10

20

30

40

50

し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を高真空下で45℃にて16時間さらに乾燥させて、化合物A5(114.53g、99%収率)をオフホワイト固体として得、これを用いて使用した。(LM-6-15)。

【0166】

4-ブロモ-3-(ジブロモメチル)-5-メトキシフェニルアセテート(A6):

N-ブロモスクシンイミド(82.6g、464mmol、2.1当量)および過酸化ベンゾイル(5.35g、22.1mmol、0.1当量)を、四塩化炭素(1L)中の化合物A5(57.27g、221mmol、1.0当量)の溶液に順次添加した。生じた混合物を24時間還流し、その際にLCMS分析は、反応が完了したことを指し示した。化合物A5(57.27g)の別のバッチを同一の様式で処理し、両方のバッチを後処理のために合わせた。混合物を室温に冷却した後で、亜硫酸水素ナトリウム(250g)を添加し、反応混合物を室温にて24時間撹拌した(湿らせたデンプン紙でのテストは、過酸化物を示さなかった)。生じた混合物を、セライト(200g)を通して濾過し、これをジクロロメタン(2L)ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮して、粗化合物A6を黄色固体として得、これを用いて使用した。(LM-6-17)

【0167】

2-ブロモ-5-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(A7):

ギ酸アンモニウム(153g、2431mmol、5.5当量)、ならびにエタノールおよび水が1対1の混合物(600mL)を、エタノール(800mL)中の化合物A6(約442mmol、1.0当量)の溶液に50℃にて添加した。生じた混合物を70時間還流した。LCMS分析は、反応が完了したことを指し示した。反応混合物を室温に冷却し、濃塩酸(15mL)を添加した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水(500mL)中で希釈し、酢酸エチル(2×1L)およびメチルtert-ブチルエーテル(2×1L)で抽出した。水性層を、セライトパッド(50g)を通して濾過し、これを酢酸エチル(2L)ですすいだ。有機層を分離した。すべての有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣にシリカゲルパッド(300g)を通過させ、これをテトラヒドロフラン(3L)および酢酸エチル(4L)で溶出した。濾液を減圧下で濃縮して、粗化合物A7(141g)を黒色油状物として得、これを用いて使用した。(LM-6-18)

【0168】

2-ブロモ-3-メトキシ-5-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド(A8、モジュールAの典型):

ジイソプロピルエチルアミン(16.5mL、94.7mmol、1.5当量)および2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(13.4mL、75.6mmol、1.2当量)を、無水テトラヒドロフランおよびジクロロメタンが1対1の混合物(200mL)中の粗化合物A7(20g、約63mmol、1.0当量)の溶液に室温にて順次添加した。室温にて16時間撹拌した後で、LCMS分析は、反応物の約65%の変換を指し示した。追加のジイソプロピルエチルアミン(16.5mL、94.7mmol、1.5当量)および2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(13.4mL、75.6mmol、1.2当量)を添加し、混合物をさらに24時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム(250mL)を添加して、反応をクエンチし、有機溶媒を減圧下で除去した。残りの水性層を、メチルtert-ブチルエーテル(500mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動システム(330gカラム)上で精製して、A8(モジュールAの典型)(8.44g)を白色固体として得た(LM-6-20)。追加の粗化合物7(120g)を、同一の様式で処理した。飽和重炭酸ナトリウム(250mL)を添加して、反応をクエンチし、溶媒を減圧下で除去した。残りの水性層を水(250mL)、飽和ブライン(250mL)で希釈し、メチルtert-ブチルエーテル(2×1L)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルパッド(1kg)を通して濾過し、これをヘプ

10

20

30

40

50

タン中20%酢酸エチルで溶出した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を6等分する。各部を、ヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動システム(330gカラム)上で精製した。単離した化合物中間体Aすべてを、ヘキサン(300mL)中の5%ジクロロメタンでの研和によりさらに精製して、A8(モジュールAの典型)(26.73g、99%純度および42.72g、約90%純度)を、真空下で45℃にて16時間乾燥させた後で、白色固体として得た。合わせた収率は、3ステップかけて43%であった。(LM-6-21)

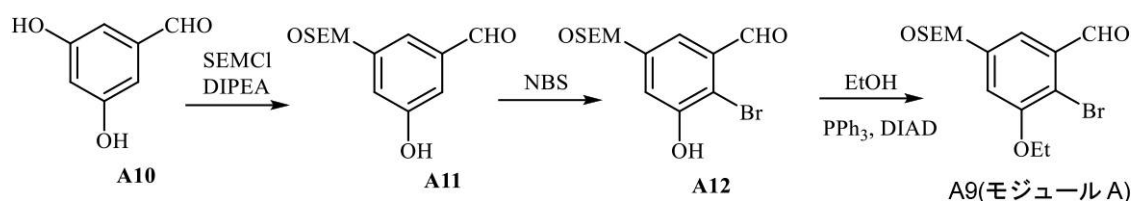
白色固体、融点58.3~59.1℃; HPLC分析: 99.6%純度; 波長254nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm; 保持時間: 10.80分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ポジティブモード) m/z=378.0 (M+H₂O)⁺; C₁₄H₂₁BrO₄Si; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.40 (s, 1H), 7.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 0.97 - 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 191.82, 157.76, 157.12, 134.85, 109.31, 107.49, 106.62, 93.06, 66.72, 56.65, 18.02, -1.43.

【0169】

別の実施形態では、モジュールAは、A9により表され、これは、以下のプロセスに従って調製される。

【0170】

【化31】



3-ヒドロキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド(A11):

N, N-ジイソプロピルエチルアミン(122mL、700mmol、1.4当量)を、無水ジメチルホルムアミド(400mL)中の化合物A10(69.06g、500mmol、1.0当量)の溶液に室温にて添加した。2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(106.2mL、600mmol、1.2当量)を30分かけて滴下添加した。生じた混合物を室温にて70時間攪拌した。水(1.5L)を添加し、混合物を、メチルtert-ブチルエーテル(2×2.5L)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を3等分した。各部をヘプタン中0~50%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動システム(330gカラム)上で精製して、化合物A11(49.64g、26%収率、Q NMRにより71%純度)を黄色油状物として得た(LM-6-84)。

【0171】

2-ブロモ-3-ヒドロキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド(A12):

化合物A11(49.64g、Q NMRによれば71%純度、131.3mmol、1.0当量)を高真空下(0.5 Torr)に、50℃にて2時間置いて、残留2-(トリメチルシリル)エタノールを除去した。室温に冷却した後で、無水ジクロロメタン(700mL)を添加し、混合物を-17℃に冷却した。無水ジクロロメタン(1L)中のN-ブロモスクシンイミド(25.12g、141.1mmol、1.07当量)を、温度を-15℃から-20℃に維持しながら、1時間かけて滴下添加した。添加した後で、NMR分析は、反応が完了していない(16%の化合物A11が残った)ことを指し示した。無水ジクロロメタン(200mL)中の追加のN-ブロモスクシンイミド(4.62g、

26 mmol、0.2当量)を10分かけて滴下添加した。生じた混合物を -17°C にてさらに30分撹拌した。水(800 mL)を添加し、混合物を室温まで温めた。有機層を飽和ブライン(1 L)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を5等分した。各部を、ヘプタン中0~12%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動システム(2×120 gカラムスタック)上で精製して、化合物A12(35.84 g、79%収率)を黄色油状物として得た(LM-6-87)。

【0172】

2-ブromo-3-エトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド(A9、モジュールA)：

トリフェニルホスフィン(40.6 g、154.8 mmol、1.5当量)およびエタノール(9 mL、154.8 mmol、1.5当量)を、無水テトラヒドロフラン(1 L)中の化合物A12(35.84 g、103.2 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。 0°C に10分冷却した後で、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(31 mL、154.8 mmol、1.5当量)を15分かけて滴下添加した。生じた混合物を室温までゆっくり温め、16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を5等分した。各部をヘプタン中5%酢酸エチルで溶出するInterchim自動システム(2×120 gカラムスタック)上で精製して、A9(17.5 g、45%収率)を黄色固体として得た(LM-6-88)。

【0173】

モジュールBの調製

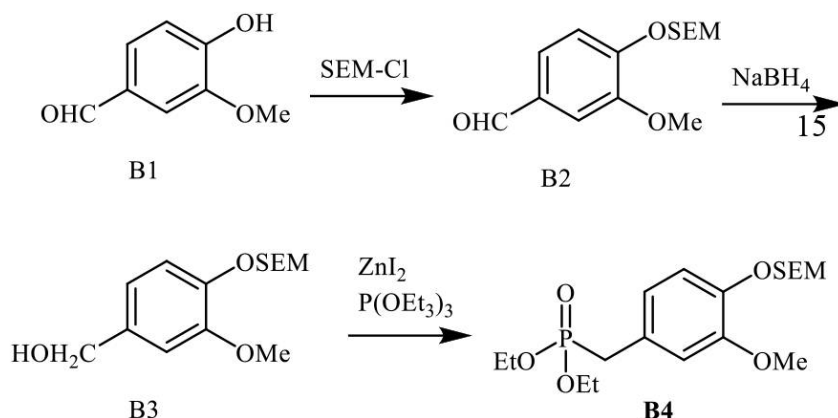
モジュールBは、本明細書に記載されているように、本開示の式(III)により表される。

【0174】

一実施形態では、モジュールBは、B4により表され、これは、以下のプロセスに従って調製される。

【0175】

【化32】



3-メトキシ-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド(B2)：

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1224 g、9.47 mol、1.2当量)および2-(トリメチルシリル)-エトキシメチルクロリド(1315 g、7.89 mol、1.0当量)を、無水ジクロロメタン(12 L)中の化合物B1(1200 g、7.84 mol、1.0当量)の溶液に順次添加した。室温にて終夜撹拌した後で、混合物を、飽和重炭酸ナトリウム(20 L)を含有する分液漏斗中に注いだ。層を分離し、水性層を、ジクロロメタン(2×5 L)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を等しい規模の他の反応物2種と合わせ、ヘプタン中0~50%MTBEの勾配で溶出するシリカゲル(2 kg)上で精製して、化合物B2(2200 g、99%収率)を淡黄色油

状物として得た（EK-22-137）。

【0176】

（3-メトキシ-4-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）フェニル）メタノール（B3）：

水素化ホウ素ナトリウム（250 g、6.61 mol）を、温度を20℃未満に維持しながら、メタノール（8 L）中の化合物B2（2000 g、7.10 mol）の溶液に20分かけて少しずつ添加した。終夜撹拌した後で、水（1 L）をゆっくり20分かけて添加した。混合物を等しい規模の反応物と合わせ、減圧下で濃縮して、メタノールの大半を除去した。スラリーを分液漏斗中に注ぎ、MTBE（8 L）で希釈した。層を分離し、水性層をMTBE（2×4 L）で逆抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（4 L）で洗浄し、硫酸ナトリウム（200 g）で脱水し、減圧下で濃縮して、化合物B3（1970 g、98%収率）を黄色油状物として得、これを用いて使用した。（EK-22-153）

【0177】

ジエチル（3-メトキシ-4-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ベンジル）ホスホネート（B4、モジュールB）：

22 Lフラスコに、THF（7 L）およびヨウ化亜鉛（II）（2.24 kg、2.03 mol、2当量）を入れ、添加により40℃に発熱させた。THF（1 L）中の亜リン酸トリエチル（1.17 kg、7.03 mol、2当量）および化合物B3（1000 g、3.52 mol、1当量）を順次添加した。65℃で16時間加熱した後で、反応物を室温に冷却し、水（5 L）で希釈した。炭酸カリウム（1.2 kg、8.68 mol、2.47当量）を5分かけて少しずつ添加し、pHを9に調整した。添加中に観察された発泡はなかった。塩を濾過し、濾過ケーキをMTBE（2×4 L）で洗浄した。合わせた濾液を飽和ブライン（4 L）で洗浄し、硫酸ナトリウム（500 g）で脱水し、減圧下で濃縮した。生じた油状物をヘプタン中25～100%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲル（2.0 kg）上で精製して、B4（1035 g、72%収率）を黄色油状物として得た（EK-22-154）。 $C_{18}H_{33}PSiO_6$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.80 (dm, J = 8.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.10 (d, J = 21.1 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【0178】

モジュールCの調製

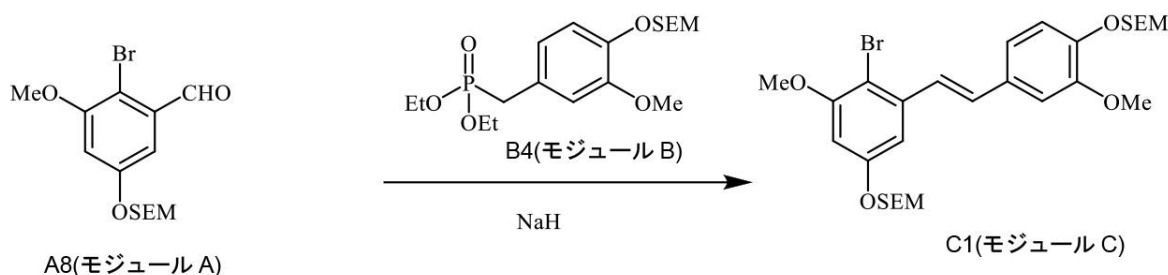
モジュールCは、本明細書に記載されているように、本開示の式（IV）により表される。

【0179】

一実施形態では、モジュールCは、C1により表され、これは、以下のプロセスに従って調製される。

【0180】

【化33】



【0181】

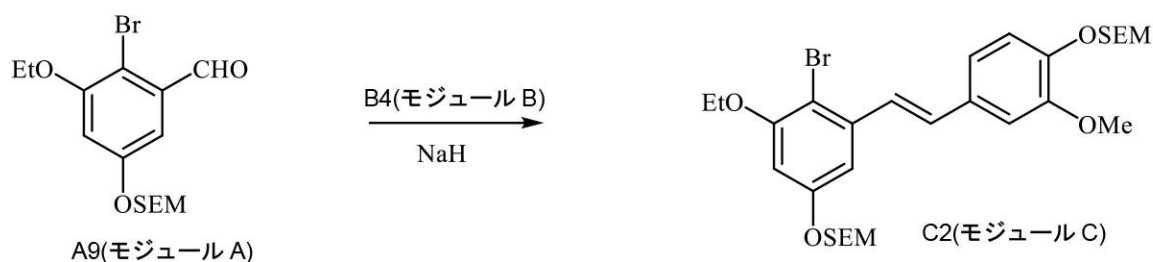
（E）-（2-（（4-（2-ブromo-3-メトキシ-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）スチリル）-2-メトキシフェノキシ）メトキシ）エチル）トリ

メチルシラン (C1) :

鉱物油中の水素化ナトリウム (1.07 g、26.7 mmol、2 当量) の 60% 分散体を、無水テトラヒドロフラン (120 mL) 中の B4 (5.4 g、13.4 mmol、1.0 当量) の溶液に、0℃にて一度に添加した。混合物を室温に温め、30分搅拌した。無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中の A8 (4.82 g、13.4 mmol、1 当量) の溶液を、次いで滴下添加し、混合物を室温にて16時間搅拌し、その際に LCMS 分析は、モジュール C への約 30% の変換を指し示した。追加の鉱物油中の水素化ナトリウム (1.07 g、26.7 mmol、2 当量) の 60% 分散体を添加し、LCMS 分析によれば、8 時間後に約 50% 変換された。追加の鉱物油中の水素化ナトリウム (2.14 g、53.4 mmol、4 当量) の 60% 分散体を添加し、LCMS 分析によれば、16 時間後完全に変換された。反応を飽和ブライン (100 mL、最初の 5 mL ブラインで 1 分当たり 1 滴) で 0℃にて慎重にクエンチした。混合物を、酢酸エチル (2×500 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0~20% 酢酸エチルの勾配で溶出する Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (220 カラム) 上で精製して、C1 (5.2 g、64% 収率) を黄色油状物として得た (LM-6-27)。C₂₈H₄₃BrSiO₆ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 4H), 1.00 - 0.94 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), 0.00 (s, 9H). 別の実施形態では、モジュール C は、C2 により表され、これは、以下のプロセスに従って調製される。

【0182】

【化34】

(E) - (2 - (4 - (2 - ブロモ - 3 - エトキシ - 5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) スチリル) - 2 - メトキシフェノキシ) メトキシ) エチル) トリメチルシラン (C2) :

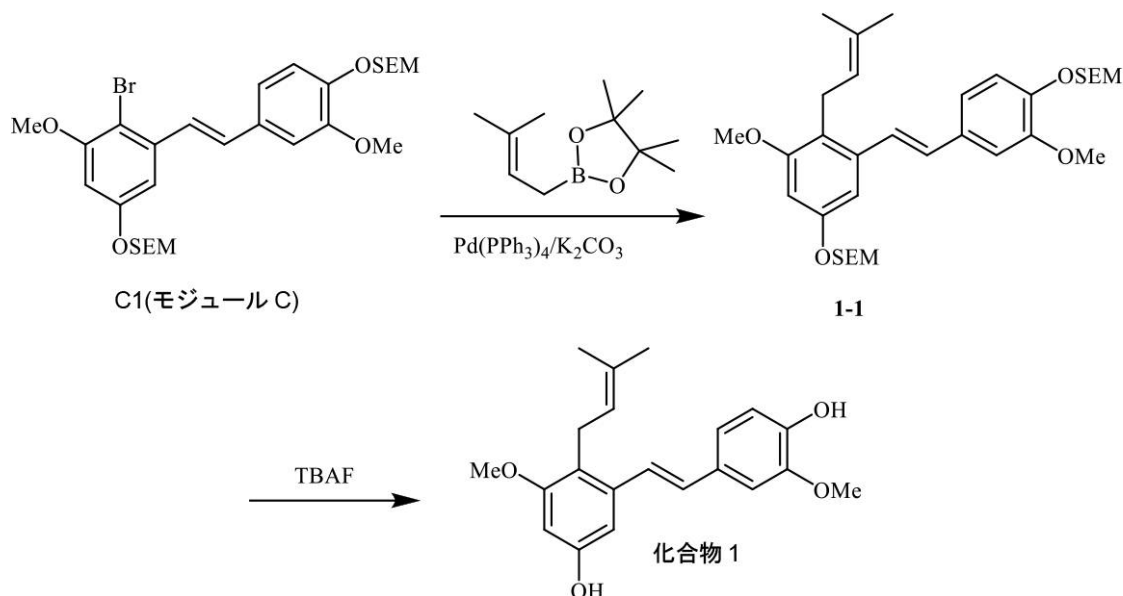
鉱物油中の水素化ナトリウム (750 Mg、18.8 mmol、2 当量) の 60% 分散体を、無水テトラヒドロフラン (150 mL) 中の化合物 B4 (3.8 g、9.4 mmol、1.0 当量) の溶液に 0℃にて一度に添加した。混合物を室温まで温め、30分搅拌した。無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中の D4 (3.52 g、9.4 mmol、1 当量) の溶液を次いで滴下添加し、混合物を室温にて16時間搅拌した。反応を飽和ブライン (150 mL、最初の 5 mL で 1 分当たり 1 滴) で 0℃にて慎重にクエンチした。混合物を、メチル tert-ブチルエーテル (2×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0~15% 酢酸エチルの勾配で溶出する Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (120 カラム) 上で精製して、C2 (1.69 g、29% 収率) を黄色油状物として得た (LM-6-80)。

【0183】

化合物 1 [KYN-001] の調製

【0184】

【化 3 5】



(E) - (2 - ((2 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシ - 2 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) スチリル) フェノキシ) メトキシ) エチル) トリメチルシラン (1 - 1) :

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (29 mg、0.025 mmol、0.05 当量)、炭酸カリウム(138 mg、1 mmol、2 当量)、3 - メチルブタ - 2 - エニルボロン酸ピナコールエステル(147 mg、0.75 mmol、1.5 当量) および水(5 mL) を、テトラヒドロフラン(5 mL) 中の C1 (306 mg、0.5 mmol、1 当量) の溶液に順次添加した。窒素で 10 分スパージした後で、反応物を 50℃ にて 20 時間加熱した。室温に冷却した後で、混合物を、酢酸エチル(15 mL) で抽出し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣をヘプタン中 0 ~ 20 % 酢酸エチルの勾配で溶出する Interchim 自動クロマトグラフィーシステム(40 g カラム) 上で精製して、化合物 1 - 1 (190 mg、63 % 収率) を黄色油状物として得た(LM - 6 - 29)。

【0185】

(E) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシスチリル) - 5 - メトキシ - 4 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) フェノール (1) :

テトラヒドロフラン中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム(4.43 mL、4.43 mmol、1.4 当量) を、化合物 1 - 1 (190 mg、0.32 mmol、1 当量) に室温にて添加した。67℃ にて 16 時間加熱した後で、混合物を室温に冷却し、水(4 mL) で希釈した。混合物を、酢酸エチル(15 mL) で抽出し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0 ~ 60 % 酢酸エチルの勾配で各回溶出する Interchim 自動クロマトグラフィーシステム(2 × 25 カラム) 上で 2 回精製して、化合物 1 (60 mg、56 % 収率) をオフホワイト固体として、真空下で、40℃ にて 16 時間乾燥させた後で得た(LM - 6 - 30)。

白色固体、融点 132.3 ~ 134.0℃; HPLC 分析: 96.3 % 純度; 波長 254 nm、バンド幅 4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1 × 50 mm、3 μm、保持時間: 8.4 分; 移動相: ACN / ギ酸 / 水; 質量スペクトル(ポジティブモード) m/z = 341.2 (M+H)⁺; C₂₁H₂₄O₄; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.99 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.12 (tm, J = 6.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.68 (d, J = 1.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ

= 158.52, 154.37, 146.65, 145.54, 138.13, 130.59, 130.40, 130.24, 124.24, 123.63, 120.65, 120.55, 114.53, 108.22, 103.85, 98.17, 55.86, 55.69, 25.78, 24.45, 17.97.

【0186】

化合物2、3および4の調製

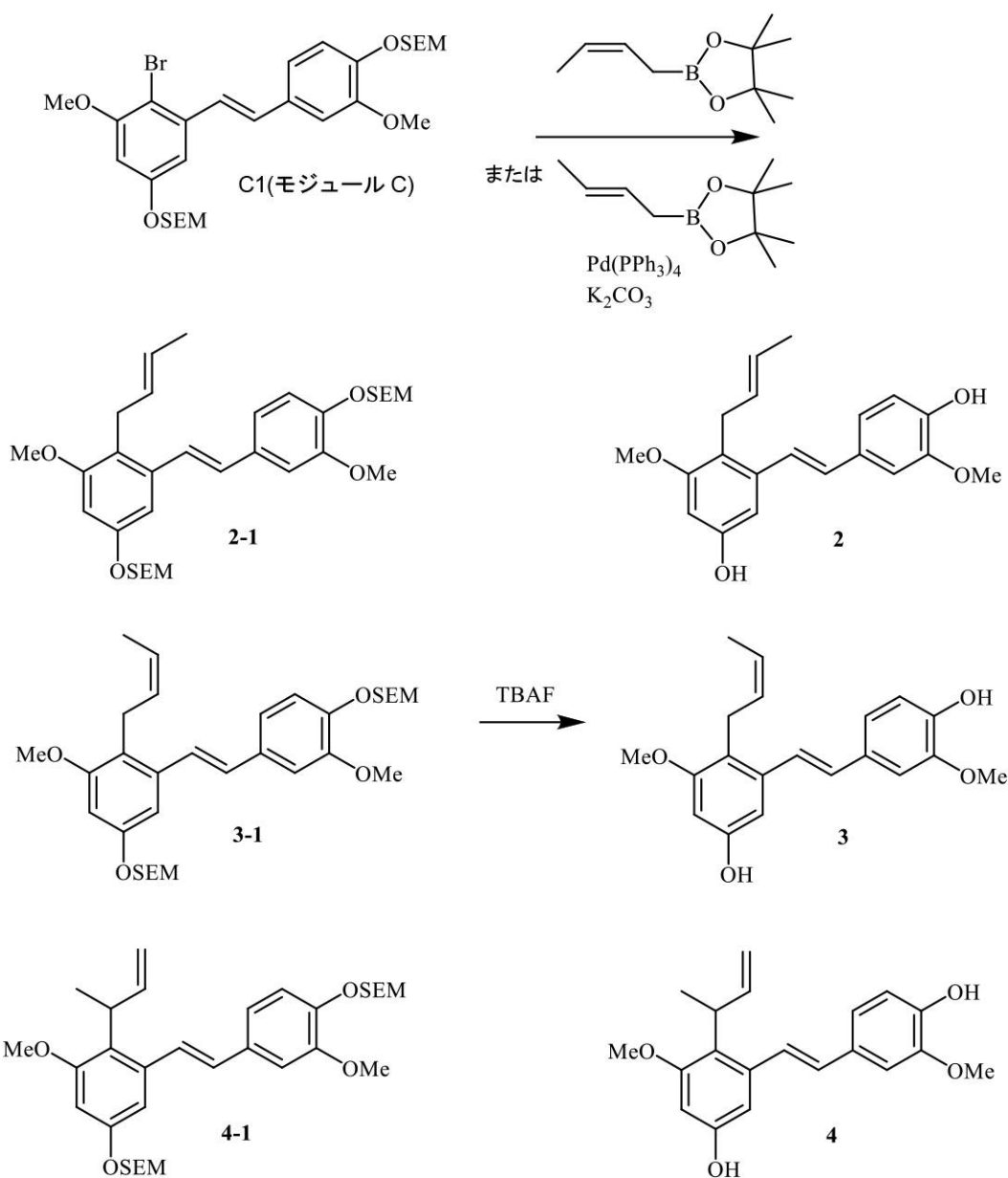
4-((E)-ブタ-2-エン-1-イル)-3-((E)-4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール(2) [KYN-138]

4-((Z)-ブタ-2-エン-1-イル)-3-((E)-4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール(3) [KYN-139]

(E)-4-((ブタ-3-エン-2-イル)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール(4) [KYN-140]

【0187】

【化36】



(2-((4-((E)-2-((E)-ブタ-2-エン-1-イル)-3-メトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-2-メトキシフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(2-1)

(2-((4-((E)-2-((Z)-ブタ-2-エン-1-イル)-3-メトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-2-メトキシフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(3-1)

(E)-2-((4-2-((ブタ-3-エン-2-イル)-3-メトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-2-メトキシフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(4-1) :

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(116mg、0.1mmol、0.05当量)、炭酸カリウム(553mg、4mmol、2当量)、trans-クロチルボロン酸ピナコールエステル(728mg、4mmol、2当量)および水(10mL)を、テトラヒドロフラン(10mL)中のC1(1.22g、2mmol、1当量)の溶液に順次添加した。窒素で10分スパージした後で、反応物を77℃にて20時間加熱した。cis-クロチルボロン酸ピナコールエステル(2当量)を有するC1の別のバッチ(1.22g)を同一の様式で処理し、両方のバッチを後処理のために合わせた。室温に冷却した後で、混合物を、酢酸エチル(2×50mL)で抽出し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~15%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(80カラム)上で精製して、化合物2-1、3-1および4-1の混合物(2.2g、94%収率)を黄色油状物として得た(LM-6-42、LM-6-43)。

【0188】

4-((E)-ブタ-2-エン-1-イル)-3-((E)-4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール(2) / 4-((Z)-ブタ-2-エン-1-イル)-3-((E)-4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール(3) / (E)-4-(ブタ-3-エン-2-イル)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール(4) :

テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム(52.5mL、52.5mmol、1.4当量)を、化合物2、3および4の混合物(2.2g、3.75mmol、1当量)に室温にて添加した。67℃にて16時間加熱した後で、混合物を室温に冷却し、水(50mL)で希釈した。混合物を、ジクロロメタン(2×150mL)で抽出し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~60%酢酸エチルの勾配で各回溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(3×80カラム)上で3回精製して、化合物2、3および4の混合物(760mg)を黄色油状物として得た。この油状物の混合物を、超臨界流体クロマトグラフィー(Lotus Separations)に供して、3種の化合物を得、これらは黒色残渣油状物として現れた。これらの残渣を、ヘプタン中0~60%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(25カラム)上で個々に再精製して、化合物2(90mg、7%収率)、3(60mg、5%収率)および4(290mg、24%収率)を、真空下で40℃にて16時間乾燥させた後で、それぞれオフホワイト固体として得た(LM-6-44)。

【0189】

SFC分離(以下に列挙されている条件)の後で、400mgのピーク-1(4、LM-6-44-P1)、108mgのピーク-2(2、LM-6-44-P2)および110mgのピーク-3(3、LM-6-44-P3)が得られた。クロマトグラムは、この報告に含まれる。

【0190】

10

20

30

40

50

【表 1】

調製方法:

SFC-B (2 x 25 cm)
 40%メタノール(添加剤なし)/CO₂, 100
 bar
 65 mL/分, 220 nm
 inj vol.: 0.5 mL, 15 mg/mLエタノール

分析方法:

SFC-B(15 x 0.46 cm)
 40%メタノール(添加剤なし)/CO₂, 100
 bar
 3.5 mL/分, 220, 254および280 nm

【0191】

図1は、分離前のLM-6-44（化合物2、3および4の混合物）を示す。

【0192】

図2は、分離後のLM-6-44-P1（化合物4）を示す。図3は、分離後のLM-6-44-P2（化合物2）を示す。

【0193】

図4は、分離後のLM-6-44-P3（化合物3）を示す。

構造データ:

4-((E)-ブター-2-エン-1-イル)-3-((E)-4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール(化合物2) [KYN-138]:

オフホワイト固体; HPLC分析: 96.3%純度; 波長254nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm; 保持時間: 8.1分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ポジティブモード) m/z=327.2 (M+H)⁺; C₂₀H₂₂O₄; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.86 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 1H), 5.47 - 5.36 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (td, J = 1.3, 5.9 Hz, 2H), 1.63 (qd, J = 1.4, 6.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.63, 154.50, 146.67, 145.59, 138.42, 130.41, 130.31, 129.67, 124.93, 124.34, 120.35, 119.57, 114.59, 108.56, 103.91, 98.24, 55.89, 55.78, 28.29, 17.91.

4-((Z)-ブター-2-エン-1-イル)-3-((E)-4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール(化合物3) [KYN-139]:

オフホワイト固体; HPLC分析: 98.8%純度; 波長254nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm; 保持時間: 8.2分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ポジティブモード) m/z=327.2 (M+H)⁺; C₂₀H₂₂O₄; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.53 - 5.32 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.81 (qd, J = 1.2, 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.60, 154.49, 146.68, 145.58, 138.29, 130.56, 130.24, 129.71, 124.20, 122.99, 120.59, 120.16, 114.56, 108.29, 104.00, 98.23, 55.86, 55.69, 23.37, 12.99.

(E)-4-(ブター-3-エン-2-イル)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール(化合物4) [KYN-140]:

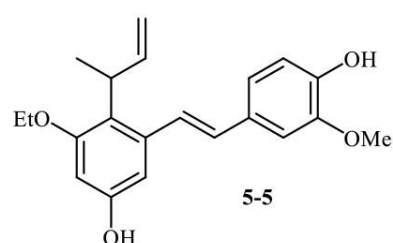
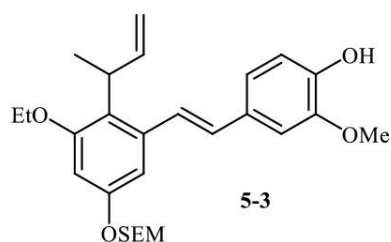
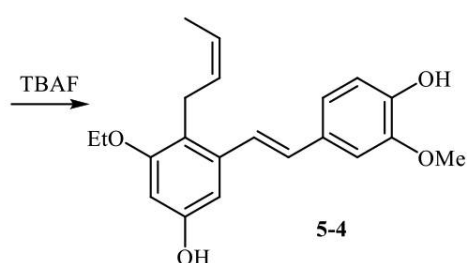
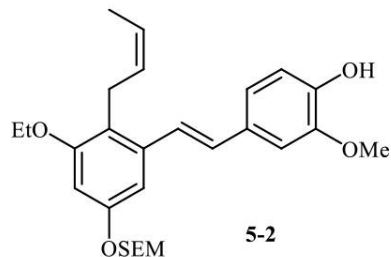
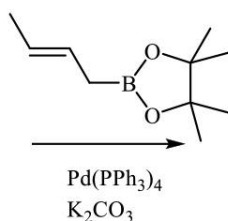
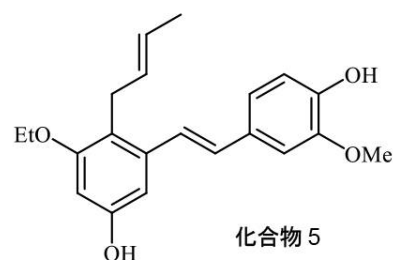
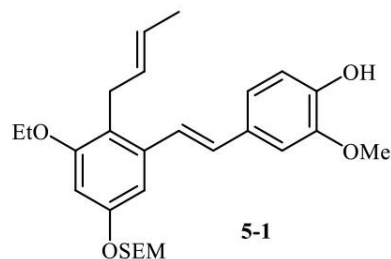
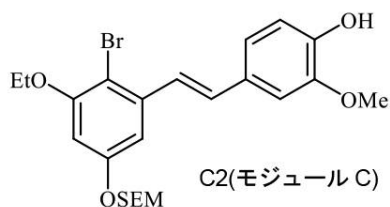
オフホワイト固体; HPLC分析: 96.1%純度; 波長254nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm; 保持時間: 8.2分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ポジティブモード) m/z=327.2 (M+H)⁺; C₂₀H₂₂O₄; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.74 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (ddd, J = 4.8, 10.5, 17.4 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.15 (tdq, J = 2.1, 4.6, 7.0 Hz, 1H), 3.

94 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.72, 154.52, 146.69, 145.51, 143.90, 138.85, 130.37, 130.14, 125.60, 124.11, 120.38, 114.56, 111.76, 108.30, 105.18, 98.73, 55.86, 55.70, 34.49, 18.55$.

4-((E)-ブター-2-エン-1-イル)-3-エトキシ-5-((E)-4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)フェノール(化合物5) [KYN-153]

【0194】

【化37】



(2-((4-((E)-2-((E)-ブター-2-エン-1-イル)-3-エトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-2-メトキシフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(5-1):

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(156 mg、0.14 mmol、0.05当量)、炭酸カリウム(1.12 g、8.1 mmol、3当量)、trans-クロチルボロン酸ピナコールエステル(1.48 g、8.1 mmol、3当量)および水(10 mL)を、1,4-ジオキサン(15 mL)中のC2(1.69 g、2.7 mmol、1当量)の溶液に順次添加した。窒素で10分スパージした後で、反応物を95℃にて16時間加熱した。室温に冷却した後で、混合物を、メチルtert-ブチルエーテル(2×20 mL)で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim-自動クロマトグラフィ-システム(40 g カラム)上で精製して、化合物5-1、5-2および5-3の混合物(1.54 g、89%収率)を黄色油状物として得た(LM-6-82)。

4-((E)-ブタ-2-エン-1-イル)-3-エトキシ-5-((E)-4-ヒドロキシ-3-メトキシチリル)フェノール(5):

テトラヒドロフラン中の1 Mフッ化テトラブチルアンモニウム (33.5 mL、33.5 mmol、14 当量) を、テトラヒドロフラン (50 mL) 中の化合物5-1、5-2 および5-3の混合物 (1.44 g、2.4 mmol、1 当量) に室温にて添加した。67℃にて16時間加熱した後で、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (200 mL) で希釈した。混合物を飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~100%酢酸エチルの勾配で各回溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム (2×40 gカラムスタック、2×25 gカラムスタック) 上で2回精製して、化合物5、5-4および5-5の混合物 (610 mg) を黄色油状物として得た。この油状物の混合物を、超臨界流体クロマトグラフィー (Lotus Separations) に供して、3種の化合物を得、これらは黒色残渣油状物として現れた。LM-6-85-P2残渣を、ヘキサン中0~60%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム (25カラム) 上で再精製して、化合物5 (60 mg、7%収率) を、オフホワイト固体として真空下で40℃にて16時間乾燥させた後で得た (LM-6-85)。SFC分離 (以下に列挙されている条件) の後で、425 mgのピーク-1 (5-5、LM-6-85-P1)、88 mgのピーク-2 (5、LM-6-85-P2) および70 mgのピーク-3 (5-4、LM-6-85-P3) が得られた。ピーク-2は、再処理して純度を向上させた。

クロマトグラムは、この報告に含まれる。

【表 2】

分析方法:

SFC-B (2 x 25 cm)
45%メタノール/CO₂, 100 bar
80 mL/分, 220 nm
inj vol.: 0.5 mL, 20 mg/mLエタノール

SFC-B(15 x 0.46 cm)
40%メタノール/CO₂, 120 bar
3 mL/分, 220, 254および280 nm

図5は、分離前のLM-6-85（化合物5、E-5-4およびE-5-5の混合物）を示す。

図 6 は、分離後の LM-6-85-P2（化合物 5）を示す。

図7は、分離後のLM-6-85-P1（化合物5-5）を示す。

図 8 は、分離後の LM-6-85-P3（化合物 5-4）を示す。

構造データ：

化合物 5 [KYN-153]

オフホワイト固体；HPLC分析：97.7%純度；波長254nm、バンド幅4；カラム：SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm；保持時間：8.6分；移動相：ACN／ギ酸／水；質量スペクトル（ポジティブモード） $m/z=341.2$ ($M+H$)⁺； $C_{21}H_{24}O_4$ ；NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.19 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 8.2 Hz,

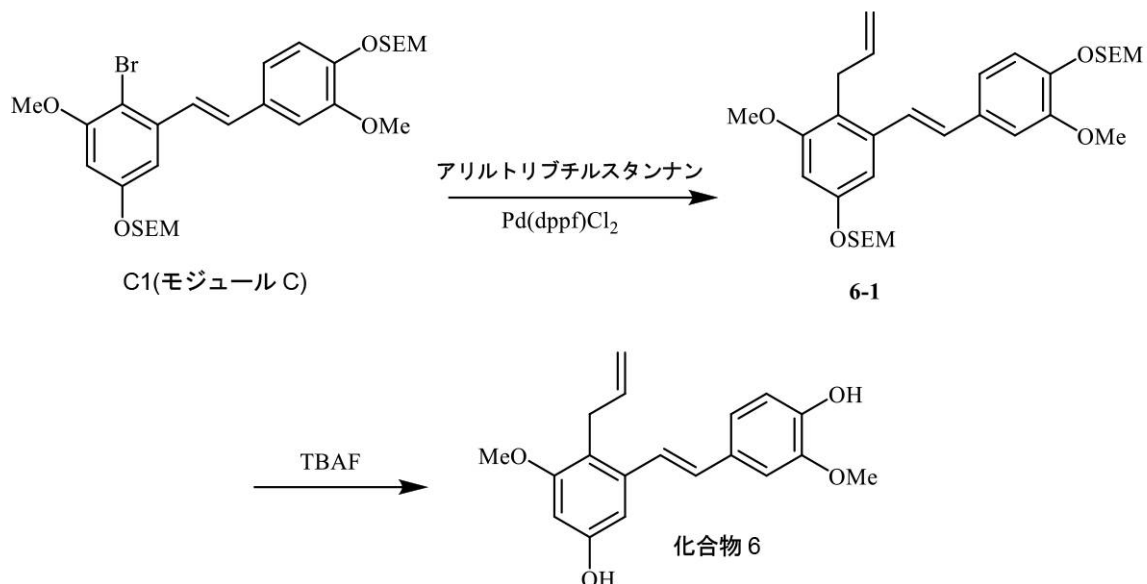
z, 1H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.59 - 5.40 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.42 (br d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 157.95, 154.40, 146.68, 145.57, 138.31, 130.35, 130.29, 129.79, 124.88, 124.43, 120.34, 119.89, 114.59, 108.54, 103.84, 99.17, 63.99, 55.89, 28.49, 17.90, 14.87.

【0202】

(E) - 4 - アリル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシスチリル) - 5 - メトキシフェノール (6) [KYN-134] の調製

【0203】

【化38】



(E) - (2 - ((4 - (2 - アリル - 3 - メトキシ - 5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) スチリル) - 2 - メトキシフェノキシ) メトキシ) エチル) トリメチルシラン (6-1) :

[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (46 mg、0.063 mmol、0.25当量) およびアリルトリブチルスタンナン (248 mg、0.75 mmol、3当量) を、無水ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の化合物 C1 (モジュールC) (153 mg、0.25 mmol、1当量) の溶液に添加した。窒素で10分スパージした後で、反応物を100℃にて16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、12 gドライロードカートリッジにシリカゲル (10 g) を充填し、ヘプタン中0~40%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム (25カラム) 上で精製して、化合物6-1 (140 mg、98%収率) を黄色油状物として得た (LM-6-33)。

【0204】

(E) - 4 - アリル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシスチリル) - 5 - メトキシフェノール (6) [KYN-134] :

テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム (3.5 mL、3.5 mmol、14当量) を、化合物6-1 (140 mg、0.25 mmol、1当量) に室温にて添加し、混合物を67℃にて16時間加熱した。混合物を室温に冷却した後で、水 (4 mL) を添加して、反応をクエンチした。混合物を、酢酸エチル (15 mL) で抽出し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~60%酢酸エチルの勾配で各回溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム (2×25カラム) 上で2回精製して、化合物6 (34 mg、45%収率) を、真空下で35℃にて16時間乾燥させ

た後で、オフホワイト固体として得た (LM-6-34)。

白色固体; HPLC 分析: 96.3% 純度; 波長 254 nm、バンド幅 4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50 mm、3 μm; 保持時間: 7.48 分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル (ポジティブモード) $m/z=313.1$ ($M+H$)⁺; C₁₉H₂₀O₄

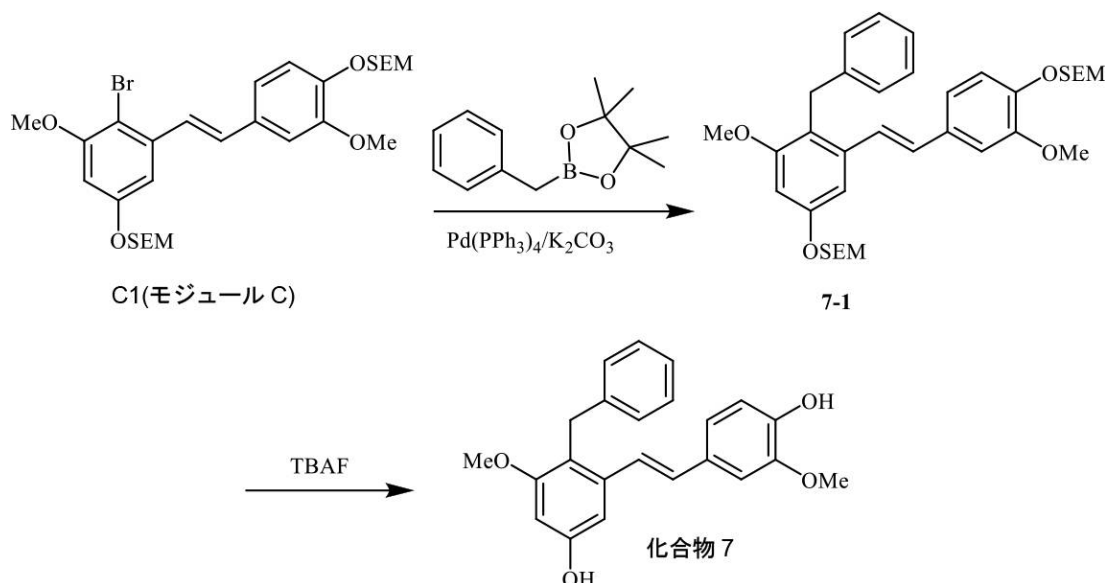
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.94 (ddt, J = 5.9, 10.2, 17.0 Hz, 1H), 5.66 (br s, 1H), 4.99 (dq, J = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 4.96 (dq, J = 1.7, 17.1 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (dt, J = 1.7, 5.8 Hz, 2H).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.73, 154.70, 146.70, 145.64, 138.71, 137.25, 130.63, 130.26, 124.22, 120.43, 118.57, 114.61, 114.40, 108.56, 104.03, 98.25, 55.92, 55.80, 29.50.

【0205】

(E)-4-ベンジル-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール (7) [KYN-136] の調製

【0206】

【化39】



(E)-(2-((4-(2-ベンジル-3-メトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-2-メトキシフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン (化合物 7-1):

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (16 mg、0.014 mmol、0.05 当量)、炭酸カリウム (77 mg、0.56 mmol、2 当量)、ベンジルボロン酸ピナコールエステル (122 mg、0.56 mmol、2 当量) および水 (5 mL) を、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の化合物 C1 (170 mg、0.28 mmol、1 当量) の溶液に順次添加した。窒素で 10 分スパージした後で、反応物を 77 °C にて 16 時間加熱した。室温に冷却した後で、混合物を、酢酸エチル (15 mL) で抽出し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0~50% 酢酸エチルの勾配で溶出する Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (40 g カラム) 上で精製して、化合物 7-1 (172 mg、99% 収率) を黄色油状物として得た (LM-6-35)。

【0207】

(E)-4-ベンジル-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール (7) [KYN-136]:

テトラヒドロフラン中の1 Mフッ化テトラブチルアンモニウム (3.92 mL、3.92 mmol、1.4 当量) を、化合物 7-1 (172 mg、0.28 mmol、1 当量) に室温にて添加した。67℃にて16時間加熱した後で、混合物を室温に冷却し、水 (4 mL) で希釈した。混合物を、酢酸エチル (15 mL) で抽出し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~60%酢酸エチルの勾配で各回溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム (40 & 25 カラム) 上で2回精製して、化合物 7 (37 mg、37% 収率) を、真空下で35℃にて16時間乾燥させた後で、オフホワイト固体として得た (LM-6-36)。

オフホワイト固体; HPLC分析: 96.4% 純度; 波長 254 nm、バンド幅 4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1 × 50 mm、3 μm; 保持時間: 8.09 分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル (ポジティブモード) m/z=363.1 (M+H)⁺; C₂₃H₂₂O₄;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.24 - 7.00 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.09 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.7 Hz), 6.82 (d, J = 15.9 Hz), 6.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

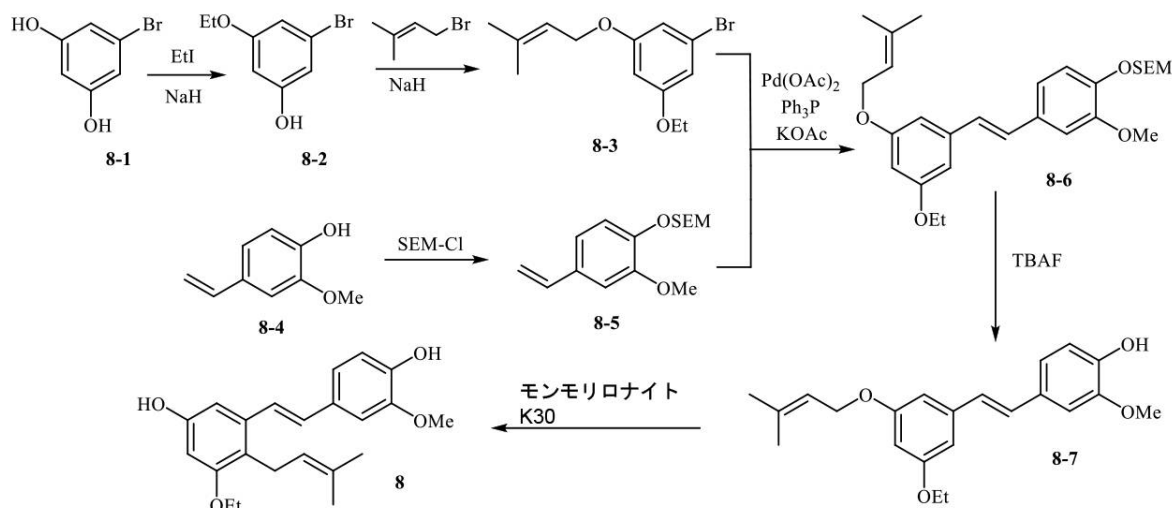
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 159.03, 154.85, 146.63, 145.58, 141.66, 138.83, 130.62, 130.12, 128.22, 128.16, 125.55, 124.31, 120.60, 119.60, 114.48, 108.23, 104.06, 98.21, 55.83, 55.72, 30.92.

【0208】

(E)-3-エトキシ-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシチリル)-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェノール (8) [KYN-119] の調製

【0209】

【化40】



3-ブロモ-5-エトキシフェノール (8-2) :

鉱物油中の水素化ナトリウム (2.9 g、73.62 mmol、1.1 当量) の60%分散体を、数回に分けて、無水テトラヒドロフラン (700 mL) 中の化合物 8-1 (12.65 g、66.93 mmol、1 当量) の溶液に室温にて添加した。室温にて15分撹拌した後で、ヨウ化エチル (5.38 mL、66.93 mmol、1 当量) を添加した。生じた溶液を50℃にて8時間加熱した。反応物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液 (500 mL) を含有する分液漏斗に移した。酢酸エチル (1 L) を添加し、有機層を分離した。水性層を、酢酸エチル (3 × 400 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~50%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム (Sorb

t e c h 1 2 0 g カラム) 上で精製して、化合物 8-2 (4.37 g、31% 収率) を黄色油状物として得た (T A-1-107)。

【0210】

1-ブromo-3-エトキシ-5-((3-メチルブタ-2-エン-1-イル)オキシ)ベンゼン(8-3)：

鉱物油中の水素化ナトリウム(1.1 g、28.64 mmol、1.1 当量)の60%分散体および3,3-ジメチルアリルブロミド(4.27 g、28.6 mmol、1.1 当量)を、無水THF(500 mL)中の化合物8-2(5.65 g、26.03 mmol、1 当量)の溶液に順次添加した。反応混合物を50℃にて加熱し、終夜撹拌した。反応物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液(400 mL)を含有する分液漏斗に移した。酢酸エチル(700 mL)を添加し、有機層を分離した。水性層を、酢酸エチル(3×200 mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出するIntercchim自動クロマトグラフィーシステム(Sorbttech 120 g カラム)上で精製して、化合物8-3(6.8 g、88% 収率)を黄色油状物として得た(T A-1-102)。

【0211】

(2-((2-メトキシ-4-ビニルフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(8-5)：

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.8 mL、50 mmol、1.5 当量)および2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(7.1 mL、40 mmol、1.2 当量)を、無水ジクロロメタン(50 mL)中の化合物8-4(5 g、33.33 mmol、1.0 当量)の溶液に、室温にて順次添加した。室温にて終夜撹拌した後で、飽和塩化アンモニウム(50 mL)を添加して、反応をクエンチした。水性層を、ジクロロメタン(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~10%酢酸エチルの勾配で溶出するIntercchim自動クロマトグラフィーシステム(Sorbttech 24 g カラム)上で精製して、化合物8-5(6.5 g、70% 収率)を透明油状物として得た(NK-1-45)。

【0212】

(E)-((2-((4-(3-エトキシ-5-((3-メチルブタ-2-エン-1-イル)オキシ)スチリル)-2-メトキシフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(8-6)：

化合物8-5(1.49 g、5.32 mmol、1.2 当量)、トリフェニルホスフィン(110 mg、0.443 mmol、0.1 当量)、酢酸カリウム(868 mg、8.86 mmol、2 当量)および酢酸パラジウム(50 mg、0.221 mmol、0.05 当量)を、無水トルエン(30 mL)中の化合物8-3(1.26 g、4.43 mmol、1.0 当量)の溶液に添加した。反応混合物を窒素で15分スパージした。16時間還流した(110℃)後で、反応混合物を室温に冷却し、セライト(約5 g)を通して濾過した。濾液を、飽和重炭酸ナトリウム(30 mL)を含有する分液漏斗に移した。有機層を分離し、水性層を、酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物3(1.26 g)を使用した別のバッチを同様の手法で処理した。合わせた残渣を、ヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出するIntercchim自動クロマトグラフィーシステム(Sorbttech 24 g カラム)上で精製して、化合物8-6(960 mg、22% 収率)を淡黄色油状物として得た(NK-1-49)。

【0213】

(E)-4-(3-エトキシ-5-((3-メチルブタ-2-エン-1-イル)オキシ)スチリル)-2-メトキシフェノール(8-7)：

THF中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム(14.0 mL、13.88 mmol

10

20

30

40

50

、7当量)を、無水THF(40mL)中の化合物8-6(960mg、1.98mmol、1当量)の溶液に室温にて添加した。混合物を終夜還流し(66℃)、その時点でLCMSは、反応が完了したことを指し示した。混合物を室温に冷却した後で、水(10mL)を添加して、反応をクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去し、続いて酢酸エチル(15mL)を添加した。有機層を分離し、水性層を、酢酸エチル(2×15mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~50%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィシステム(Sorbttech 12gカラム)上で精製して、化合物8-7(503mg、71%収率)を黄色油状物として得た(NK-1-44)。

【0214】

(E)-3-エトキシ-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシステリル)-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェノール(8) [KYN-119] :

モンモリロナイトK30粉末(500mg)を、無水ジクロロメタン(20mL)中の化合物8-7(500mg、1.41mmol)の溶液に室温にて添加し、混合物を室温にて終夜攪拌した。生成物の形成は、LCMSによれば観察されなかった。混合物を濾過し、新たなモンモリロナイトK30粉末(500mg)を添加し、混合物を室温にて終夜攪拌し、その時点でLCMSは、所望の化合物8の30~40%が、副生成物としての2つの位置異性体、および未反応の出発化合物7と共に形成されたことを指し示した。混合物を濾過し、固体をジクロロメタン(2×15mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~50%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィシステム(Sorbttech 24gカラム)上で精製した。ヘプタン(10mL)中の30%ジクロロメタンでの研和により、純粋化合物8 [KYN-119] (60mg、12%収率)が白色固体として得られた。(NK-1-52-C)

ベージュ色固体、融点133.9~134.7℃; HPLC分析: 96.7%純度; 波長254nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm; 保持時間: 9.10分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ポジティブモード) m/z=355.2 (M+H)⁺; C₂₂H₂₆O₄; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.16 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.99 (dd, J = 1.9, 9.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.13 (tm, J = 1.4, 7.0 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 157.88, 154.27, 146.68, 145.53, 138.12, 130.40, 130.34, 130.32, 124.39, 123.74, 120.89, 120.55, 114.56, 108.32, 103.86, 99.12, 63.94, 55.88, 25.78, 24.54, 18.01, 14.89.

【0215】

化合物8 (KYN-119) は、モジュールA、BおよびCの等価物を使用した、本開示のモジュール方法論、ならびに後続するハロゲン化アリールのクロスカップリングアルキル化によっても合成できる。

【0216】

(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシステリル)-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-5-プロポキシフェノール(9) [KYN-130] の調製

【0217】

10

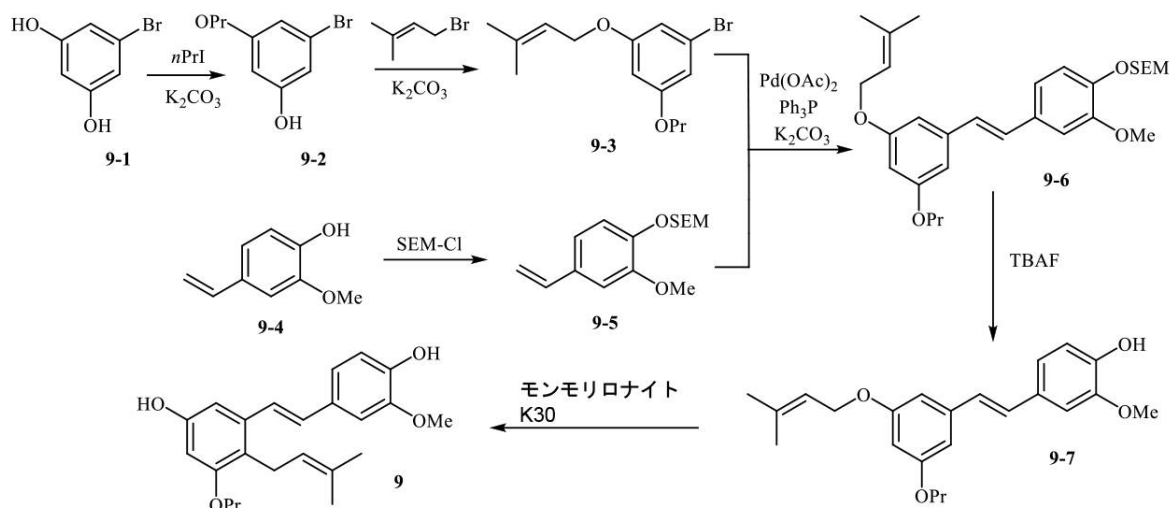
20

30

40

50

【化 4 1】

3-ブロモ-5-プロポキシフェノール (9-2) :

炭酸カリウム (21.9 g、158.73 mmol、1.2 当量) およびヨウ化プロピル (15 mL、158.73 mmol、1.2 当量) を、アセトニトリル (300 mL) 中の化合物 9-1 (10.0 g、52.91 mmol、1 当量) の溶液に、室温にて順次添加した。生じた懸濁液を 16 時間還流した (80℃)。室温に冷却した後で、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (150 mL) に溶解し、1 M 塩酸溶液 (100 mL) を含有する分液漏斗に移した。層を分離し、水性層を、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0~30% 酢酸エチルの勾配で溶出する *Reveleris* 自動クロマトグラフィーシステム (*Sorbtech* 40 g カラム) 上で精製して、化合物 9-2 (11.3 g、37% 収率) を薄褐色油状物として得た (NRK-1-89)。

【0218】

1-ブロモ-3-((3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)-5-プロポキシベンゼン (9-3) :

炭酸カリウム (10.1 g、73.36 mmol、1.5 当量) および 3,3-ジメチルアリルブロミド (6.8 mL、58.70 mmol、1.2 当量) を、アセトニトリル (200 mL) 中の化合物 9-2 (11.3 g、48.91 mmol、1 当量) の溶液に、室温にて順次添加した。生じた懸濁液を 16 時間還流した (80℃)。室温に冷却した後で、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物 9-3 (16.0 g、99% 収率) を薄褐色油状物として得 (NRK-1-90)、これを用いて使用した。

【0219】

(E)-2-((2-メトキシ-4-((3-((3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)-5-プロポキシスチリル)フェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン (9-6) :

(2-((2-メトキシ-4-ビニルフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン (9-5、調製については 8-5 を参照されたい) (12.3 g、4.15 mmol、1.1 当量)、トリフェニルホスフィン (2.1 g、8.02 mmol、0.2 当量)、炭酸カリウム (11 g、80.26 mmol、2 当量) および酢酸パラジウム (910 mg、4.01 mmol、0.1 当量) を、無水トルエン (300 mL) 中の化合物 9-3 (12.0 g、40.13 mmol、1.0 当量) の溶液に室温にて添加した。反応混合物を窒素で 15 分スパージした。16 時間還流した (110℃) 後で、反応混合物を室温に冷却し、セライト (約 30 g) を通して濾過した。濾液を、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (200 mL) を含有する分液漏斗に移した。層を分離し、水性層を、酢酸エチル (2×

100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0～20%酢酸エチルの勾配で溶出するReveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbttech 80gカラム)上で精製して、化合物9-6(6.25g、31%収率)を薄褐色油状物として得た(NRK-1-91)。

【0220】

(E)-2-メトキシ-4-(3-((3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)-5-プロポキシチリル)フェノール(8-7)：

THF中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム(139mL、138.59mmol、7当量)を、無水THF(200mL)中の化合物9-6(9.86g、19.8mmol、1当量)の溶液に室温にて添加した。混合物を16時間還流し(66℃)、その時点でLCMSは、反応が完了したことを指し示した。混合物を室温に冷却した後で、水(20mL)を添加した。揮発性物質を減圧下で除去し、続いて酢酸エチル(150mL)を添加した。層を分離し、水性層を、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘプタン中0～50%酢酸エチルの勾配で溶出するReveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbttech 80gカラム)上で精製して、化合物9-7(6.66g、92%収率)を黄色固体として得た(NRK-1-92)。

【0221】

(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシチリル)-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)-5-プロポキシフェノール(9) [KYN-130]：

モンモリロナイトK30粉末(6.66g)を、無水ジクロロメタン(200mL)中の化合物8-7(6.66g、18.09mmol)の溶液に室温にて添加した。室温にて終夜攪拌した後で、LCMSは、所望の化合物9の30～40%が、副生成物としての2つの位置異性体、および未反応の出発化合物9-7と共に形成されたことを指し示した。混合物を、セライトを通して濾過し、これをジクロロメタン(2×50mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0～20%酢酸エチルの勾配で溶出するReveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbttech 80gカラム)上で精製した。生成物をヘプタン(20mL)中の30%ジクロロメタンで研和して、純粋化合物9 [KYN-130] (1.02g、15%収率)を白色固体として得た(NRK-1-95-C)。

白色固体、融点141.6～142.8℃；HPLC分析：99.48%純度；波長254nm、バンド幅4；カラム：SorbtTech C18AQ、2.1×50mm、3μm、保持時間：9.4分；移動相：ACN／ギ酸／水；質量スペクトル(ネガティブモード) m/z=367.2 (M-H)⁻；C₂₃H₂₈O₄；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.16 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.99 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.14 (tm, J = 7.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (t, 6.4 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.83 (m, J = 6.4, 7.6 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.02, 154.27, 146.68, 145.57, 138.14, 130.36, 130.33, 130.31, 124.42, 123.84, 120.88, 120.55, 114.56, 108.32, 103.75, 98.97, 69.90, 55.90, 25.78, 24.57, 22.68, 18.01, 10.68。

【0222】

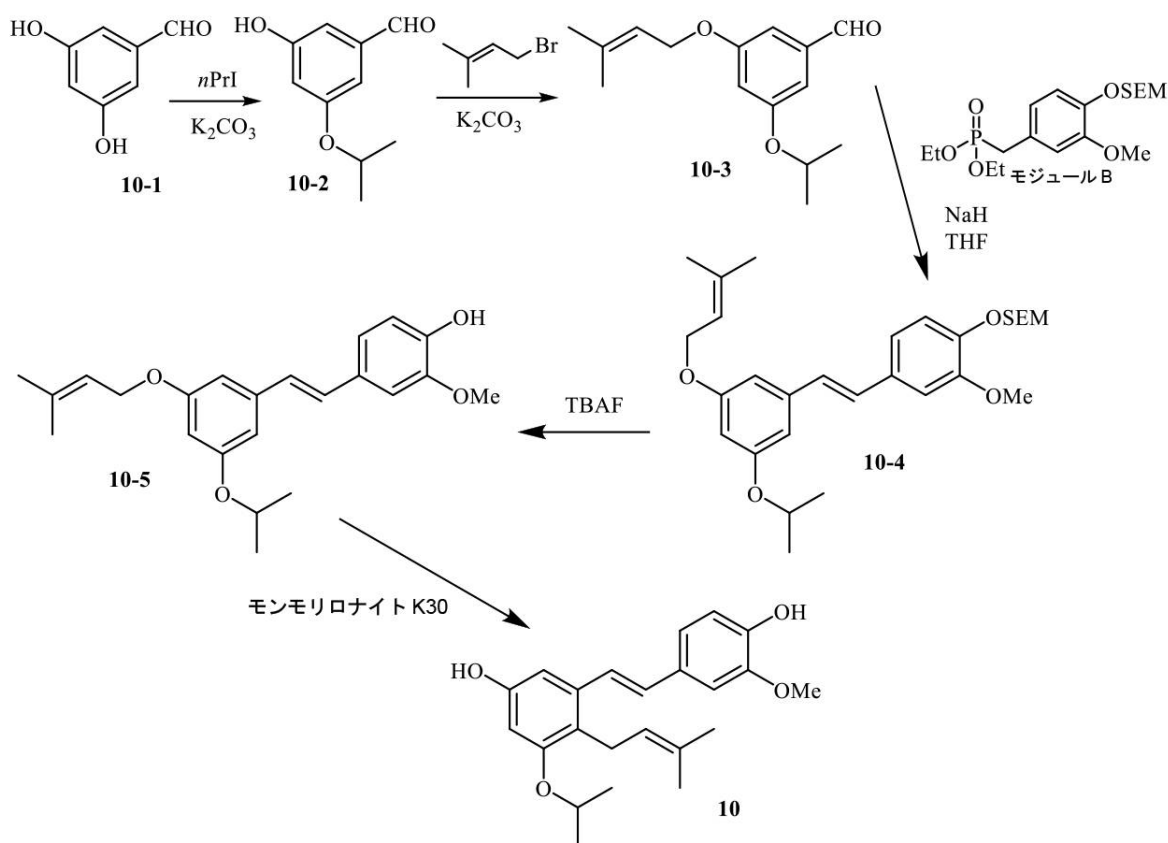
化合物9 (KYN-130) は、モジュールA、BおよびCの等価物を使用した、本開示のモジュール方法論、ならびに後続するハロゲン化アリーのクロスカップリングアルキル化によっても合成できる。

【0223】

3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシチリル)-5-イソプロポキシ-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェノール(10) [KYN-131] の調製

【0224】

【化42】

3-ヒドロキシ-5-イソプロポキシベンズアルデヒド (10-2) :

N, N'-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中の化合物 10-1 (3 g、21.7 mmol、1 当量)、炭酸カリウム (4.5 g、32.6 mmol、1.5 当量) およびヨウ化イソプロピル (2.1 mL、21.7 mmol、1 当量) の混合物を、70℃にて16時間加熱した。追加のヨウ化イソプロピル (1.05 mL、10.9 mmol、0.5 当量) を添加し、反応を2時間続けた。室温に冷却した後で、pHを6N HClで4に調整した。残りの固体を濾過により除去した。濾液を、酢酸エチル (4×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0～70%酢酸エチルの勾配で溶出する Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (40 g SorbTech カラム) 上で精製して、化合物 10-2 (1.13 g、29% 収率) を褐色固体として得た (QZH-RCI-4)。

【0225】

3-イソプロポキシ-5-((3-メチルブタ-2-エン-1-イル)オキシ)ベンズアルデヒド (10-3) :

アセトン (35 mL) 中の化合物 10-2 (1.13 g、6.27 mmol、1 当量)、炭酸カリウム (1.73 g、12.5 mmol、2 当量) および1-ブromo-3-メチルブタ-2-エン (0.87 mL、7.53 mmol、1.2 当量) の混合物を16時間還流した。室温に冷却した後で、反応物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0～50%酢酸エチルの勾配で溶出する Buchi 自動クロマトグラフィーシステム (24 g SorbTech カラム) 上で精製して、化合物 10-3 (1.33 g、86% 収率) を黄色油状物として得た (QZH-RCI-6)。

【0226】

2-((4-(3-イソプロポキシ-5-((3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)スチリル)-2-メトキシフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(10-4)：

テトラヒドロフラン(10 mL)中のモジュールB(2.17 g、5.36 mmol、1当量)の溶液を、テトラヒドロフラン(30 mL)中の、鉱物油中の水素化ナトリウム(0.43 g、10.7 mmol、2当量)の60%分散体の懸濁液に0℃にて添加した。反応物を0℃にて1時間攪拌した。テトラヒドロフラン(10 mL)中の化合物10-3(1.33 g、5.36 mmol、1当量)の溶液を添加し、反応物を室温に終夜温めた。反応物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~10%酢酸エチルの勾配で溶出するBuch i自動クロマトグラフィーシステム(24 g Red i Sepカラム)上で精製して、化合物10-4(1.65 g、62%収率)を黄色油状物として得た(QZH-RCI-9)。

【0227】

4-(3-イソプロポキシ-5-((3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)スチリル)-2-メトキシフェノール(10-5)：

テトラヒドロフラン(20 mL)中の、化合物10-4(1.65 g、3.3 mmol、1当量)およびテトラヒドロフラン中の1.0 Mフッ化テトラブチルアンモニウム(16.5 mL、16.5 mmol、5当量)の溶液を終夜還流した。室温に冷却した後で、反応物を水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~30%酢酸エチルの勾配で溶出するBuch i自動クロマトグラフィーシステム(12 g Red i Sepカラム)上で精製して、化合物10-5(0.85 g、70%収率)を褐色油状物として得た(QZH-RCI-10)。

【0228】

3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-イソプロポキシ-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェノール(10) [KYN-131]：

モンモリロナイトK10粉末(1 g、Sigma-Aldrich、カタログ#69866)を、無水ジクロロメタン(10 mL)中の化合物10-5(0.85 g、2.3 mmol、1当量)の溶液に添加した。反応物を室温にて16時間攪拌し、その時点でLC/MSは、出発材料の>90%変換を指し示す。固体を濾過により除去し、濾過ケーキをジクロロメタン(100 mL)ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を最初に、ヘプタン中0~30%酢酸エチルの勾配で溶出するBuch i自動クロマトグラフィーシステム(25 g Sorb Techカラム)上で精製した。生成物(LC/MSによれば>85%純度)を含有する分画を収集し、再度、ヘプタン中0~30%酢酸エチルの勾配で溶出するInter Chim自動クロマトグラフィーシステム(25 g Inter Chim、20から45ミクロンシリカゲルカラム)上で精製して、化合物10 [KYN-131](75 mg、9%収率、HPLCによれば99.2%純度)をオフホワイト固体として得た(QZH-RCI-12)。

オフホワイト固体；HPLC分析：99.2%純度；波長254 nm、バンド幅4；カラム：Sorb Tech C18AQ、2.1×50 mm、3 μm；保持時間：9.2分；移動相：ACN/ギ酸/水；C₂₃H₂₈O₄；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.99 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.12 (tm, J = 1.4, 7.0 Hz, 1H), 4.49 (七重線, J = 6.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 6H)；¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ = 156.75, 154.19, 146.68, 145.57, 138.37, 130.34, 130.27, 130.23, 124.52, 123.87, 121.87, 120.55, 114.55, 108.32, 103.95, 100.46, 70.35, 55.90, 25.78, 24.69, 22.17, 18.10。

【0229】

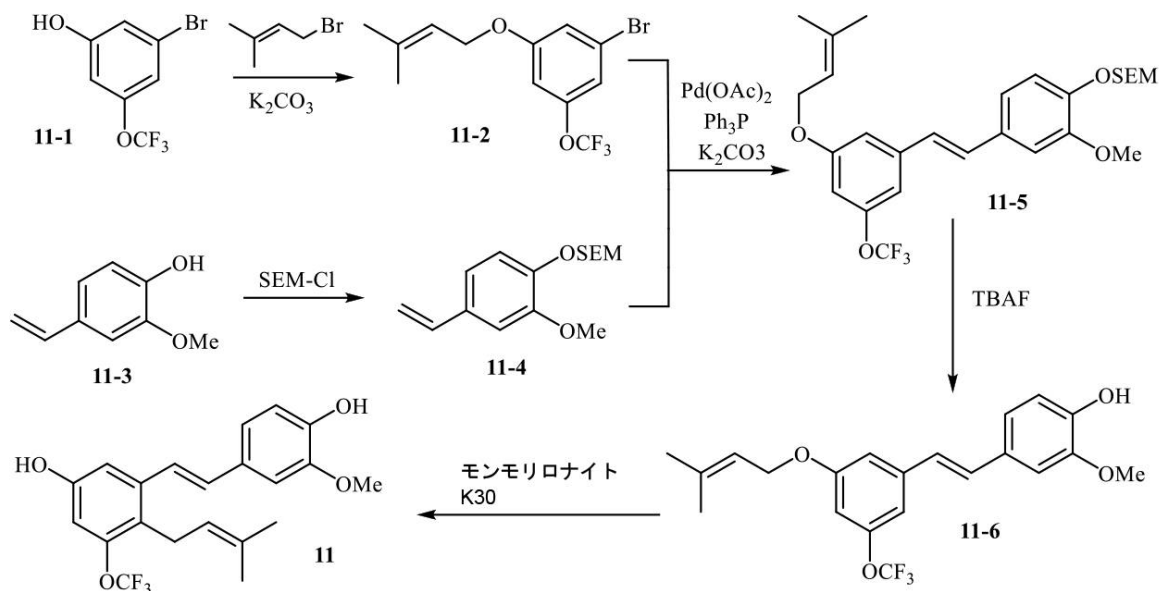
化合物10 (KYN-131) は、モジュールA、BおよびCの等価物を使用した、本開示のモジュール方法論、ならびに後続するハロゲン化アリールのクロスカップリングアルキル化によっても合成できる。

【0230】

(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール(11) [KYN-132] の調製

【0231】

【化43】



1-ブロモ-3-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(11-2) :

炭酸カリウム(5.36g、38.9mmol、2当量)および3,3-ジメチルアリルブロミド(2.9mL、23.34mmol、1.2当量)を、アセトニトリル(100mL)中の化合物11-1(5.0g、19.45mmol、1当量)の溶液に室温にて順次添加した。生じた懸濁液を16時間加熱還流する(80℃)。室温に冷却した後で、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、1M塩酸溶液(2×50mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で蒸発させて、化合物11-2(5.0g、79%収率)を淡黄色油状物として得(NRK-1-96)、これを用いて使用した。

【0232】

(E)-(2-(2-(2-メトキシ-4-(3-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)スチリル)フェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(11-5) :

(2-(2-(2-メトキシ-4-ビニルフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(11-4、調製については8-5を参照されたい)(4.30g、15.38mmol、1.0当量)、トリフェニルホスフィン(800mg、3.07mmol、0.2当量)、炭酸カリウム(4.25g、30.76mmol、2当量)および酢酸パラジウム(350mg、1.6mmol、0.1当量)を、無水トルエン(150mL)中の化合物11-2(5.0g、15.38mmol、1.0当量)の溶液に室温にて添加した。反応混合物を窒素で15分スパージした。16時間還流した(110℃)後で、反応混合物を室温に冷却し、セライト(約20g)を通して濾過した。濾液を、飽和重炭酸ナトリウム(100mL)を含有する分液漏斗に移した。層を分離し、水性層を、酢酸エチル(

2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0～20%酢酸エチルの勾配で溶出するReveleeris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbtech 80gカラム)上で精製して、化合物11-5(4.89g、61%収率)を薄褐色油状物として得た(NRK-1-97)。

【0233】

(E)-2-メトキシ-4-(3-((3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)スチリル)フェノール(11-6)：

THF中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム溶液(66mL、65.24mmol、7当量)を、無水THF(200mL)中の化合物11-5(4.89g、9.32mmol、1当量)の溶液に室温にて添加した。16時間還流した(66℃)後で、LCMS分析は、反応が完了したことを指し示した。混合物を室温に冷却し、水(20mL)で希釈した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(150mL)で希釈した。層を分離し、水性層を、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0～50%酢酸エチルの勾配で溶出するReveleeris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbtech 80gカラム)上で精製して化合物11-6(3.2g、87%収率)を淡黄色油状物として得た(NRK-1-98)。

【0234】

(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール(11) [KYN-132]：

モンモリロナイトK30粉末(3.2g)を、無水ジクロロメタン(100mL)中の化合物11-6(3.2g、8.89mmol)の溶液に室温にて添加し、混合物を室温にて終夜撹拌した。LCMSは、所望の化合物11の10～15%が、副生成物としての2つの位置異性体、および未反応の出発化合物11-6と共に形成されたことを指し示した。混合物を濾過し、新たなモンモリロナイトK30粉末(3.2g)で室温にてさらに24時間処理した。反応混合物を濾過し、固体をジクロロメタン(2×50mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、最初に、ヘプタン中0～20%酢酸エチルの勾配で溶出するReveleeris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbtech 80gカラム)上で精製して、化合物11を含有するいくつかの混合分画を得た。分画と一緒にプールし、生じた材料を、水中0～80%アセトニトリルの勾配で溶出するReveleeris自動クロマトグラフィーシステム(Redisepp Rf Gold HP C18、100gカラム)上で精製した。生成物をヘプタン(10mL)中30%ジクロロメタンで研和して、純粋化合物11(60mg、1.7%収率)を白色固体として得た(NRK-1-99-C)。

白色固体、融点141.6～142.6℃；HPLC分析：98.81%純度；波長254nm、バンド幅4；カラム：SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm；保持時間：9.8分；移動相：ACN／ギ酸／水；質量スペクトル(ネガティブモード)m/z=393.0(M-H)⁻；C₂₁H₂₁F₃O₄；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.09(d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.00(dd, J = 1.8, 7.1 Hz, 1H), 6.99(br s, 1H), 6.99(m, 1H), 6.92(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.87(d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.69(m, 1H), 5.07(tm, J = 6.9 Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.42(d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.80(s, 3H), 1.69(s, 3H)；¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ = -56.88(s, 3F)；¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ = 153.95, 148.13, 146.73, 145.92, 139.81, 131.69, 131.66, 129.80, 124.31, 123.25, 122.29, 120.77, 114.64, 110.74, 108.43, 106.97, 55.90, 25.68, 25.02, 17.93。

【0235】

化合物11(KYN-132)は、モジュールA、BおよびCの等価物を使用した、本開示のモジュール方法論、ならびに後続するハロゲン化アリーのクロスカップリングア

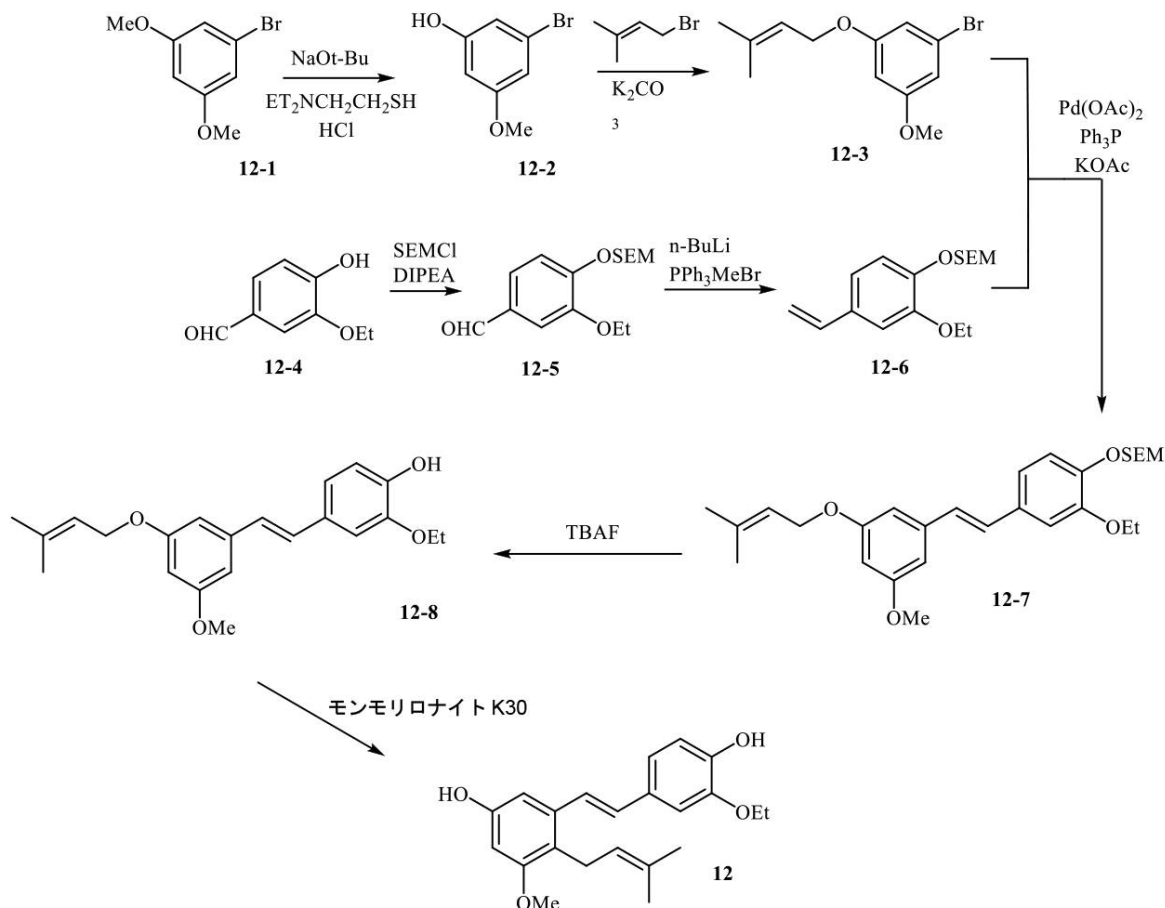
ルキル化によっても合成できる。

【0236】

3-(3-エトキシ-4-ヒドロキシチリル)-5-メトキシ-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェノール(12) [KYN-133]の調製:

【0237】

【化44】



3-ブロモ-5-メトキシフェノール(12-2):

DMF(1000mL)中の2-(ジエチルアミノ)エタンチオール塩酸塩(46.92g、276.5mmol、1.2当量)の混合物を、氷浴中で冷却し、ナトリウムターブトキシド(55.3g、576mmol、2.5当量)を、温度を25℃未満に維持しながら、少しずつ添加した。5分撹拌した後で、反応物を室温に温めた。5分後、化合物12-1(50g、230.4mmol、1.0当量)を添加し、混合物を3時間還流し(138℃)、その際にLCMS分析は、反応が完了したことを指し示した。反応混合物を0℃に冷却し、温度を20℃未満に保ちつつ、1MHCl(約1000mL)でpH1に調整した。混合物を、酢酸エチル(4×1L)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。追加の化合物1(25g)を同様の手法で処理し、上の残渣と合わせた。合わせた残渣を、ヘプタン中10~20%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(Sorbttech 330gカラム)上で精製して、化合物12-2(60g、86%収率)を薄褐色固体として得た(NK-1-5)。

【0238】

1-ブロモ-3-メトキシ-5-((3-メチルブタ-2-エン-1-イル)オキシ)ベンゼン(12-3):

炭酸カリウム粉末(82g、594.20mmol、2当量)および3,3-ジメチルアリルブロミド(53g、355.7mmol、1.2当量)を、アセトン(500mL

）中の化合物 12-2（60 g、297.02 mmol、1.0 当量）の溶液に室温にて順次添加した。終夜還流した（55℃）後で、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘプタン中 0～20% 酢酸エチルの勾配で溶出する Interchim 自動クロマトグラフィーシステム（Sorbtech 220 g カラム）上で精製して、化合物 12-3（60 g、75% 収率）を薄褐色油状物として得た（NK-1-8）。

【0239】

3-エトキシ-4-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ベンズアルデヒド（12-5）：

2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（3.4 mL、19 mmol、1.05 当量）を、ジクロロメタン（60 mL）中の化合物 12-4（3 g、18.1 mmol、1 当量）および N,N'-ジイソプロピルエチルアミン（9.5 mL、54.3 mmol、3 当量）の溶液に室温にて添加した。反応物を 16 時間攪拌し、その時点で LC/MS 分析は、反応が完了したことを指し示す。反応混合物を水（100 mL）、飽和塩化アンモニウム（100 mL）および飽和ブライン（50 mL）で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 12-5（6 g、>理論）を橙色油状物として得、これを用いて使用した。（QZH-RCI-34）。

【0240】

（2-（（2-エトキシ-4-ビニルフェノキシ）メトキシ）エチル）トリメチルシラン（12-6）：

ヘキサン中の 2.5 M n-ブチルリチウム（8 mL、20 mmol、1.1 当量）を、テトラヒドロフラン（90 mL）中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド（7.1 g、20 mmol、1.1 当量）の混合物に 0℃にて添加した。30 分攪拌した後で、テトラヒドロフラン（20 mL）中の化合物 12-5（6 g、18.1 mmol、1 当量）の溶液を、反応の内部温度を 5℃未満で保つような速度の間に、添加した。ヘキサン（150 mL）を添加し、生じた固体を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0～30% 酢酸エチルの勾配で溶出する Buchi 自動クロマトグラフィーシステム（80 g カラム）上で精製して、化合物 12-6（4.43 g、84% 収率）を透明油状物として得た（QZH-RCI-35）。

【0241】

（（2-（（2-エトキシ-4-（3-メトキシ-5-（（3-メチルブター-2-エン-1-イル）オキシ）スチリル）フェノキシ）メトキシ）エチル）トリメチルシラン（12-7）：

トルエン（130 mL）中の化合物 12-6（4.43 g、15 mmol、1 当量）、1-ブロモ-3-メトキシ-5-（（3-メチルブター-2-エン-1-イル）オキシ）ベンゼン（12-3）（4.3 g、15.8 mmol、1.05 当量）、酢酸パラジウム（II）（0.34 g、1.5 mmol、0.1 当量）、トリフェニルホスフィン（0.79 g、3 mmol、0.2 当量）および炭酸カリウム（4.14 g、30 mmol、2 当量）の混合物を、窒素で 10 分スパージした。16 時間還流した後で、反応物を室温に冷却し、ヘプタン（150 mL）で希釈した。固体を濾過により除去し、廃棄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘプタン中 0～25% 酢酸エチルの勾配で溶出する Buchi 自動クロマトグラフィーシステム（120 g カラム）上で精製して、化合物 12-7（3.18 g、44% 収率）を褐色油状物として得た（QZH-RCI-37）。

【0242】

2-エトキシ-4-（3-メトキシ-5-（（3-メチルブター-2-エン-1-イル）オキシ）スチリル）フェノール（12-8）：

テトラヒドロフラン（32 mL）中の、化合物 12-7（3.18 g、6.56 mmol、1 当量）およびテトラヒドロフラン中の 1.0 M フッ化テトラブチルアンモニウム（45.9 mL、45.9 mmol、7 当量）の溶液を終夜還流した。室温に冷却した後で、水（100 mL）および飽和塩化アンモニウム（200 mL）を添加した。反応混合物

10

20

30

40

50

を、酢酸エチル（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（ 50 mL ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 $0 \sim 35\%$ 酢酸エチルの勾配で溶出するBuchi自動クロマトグラフィーシステム（ 24 g カラム）上で精製して、化合物12-8（ 1.76 g 、 76% 収率）を黄色油状物として得た（QZ H-R C I-38）。

【0243】

3-（3-エトキシ-4-ヒドロキシステリル）-5-メトキシ-4-（3-メチルブタ-2-エン-1-イル）フェノール（12）（KYN-133）：

モンモリロナイトK10粉末（ 1.76 g 、Sigma-Aldrich、カタログ#69866）を、無水ジクロロメタン（ 10 mL ）中の化合物12-8（ 1.76 g 、 4.96 mmol 、1当量）の溶液に添加した。反応物を室温にて24時間攪拌した、その時点でLC/MS分析は、出発材料の $>90\%$ 変換を指し示す。反応混合物をセライト（ 25 g ）で直接吸収させ、ヘプタン中 $0 \sim 35\%$ 酢酸エチルの勾配で溶出するBuchi自動クロマトグラフィーシステム（ 80 g カラム）上で精製して、化合物12 [KYN-133]（ 0.17 g 、 10% 収率、HPLCによれば 99.4% 純度）をオフホワイト固体として得た（QZ H-R C I-38）。

オフホワイト固体、融点 $126.6 \sim 129.1^\circ\text{C}$ ；HPLC分析： 99.4% 純度；波長 254 nm 、バンド幅4；カラム：SorbTech C18AQ、 $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 、 $3 \mu\text{m}$ ；保持時間：9.1分；移動相：ACN／ギ酸／水；質量スペクトル（ポジティブモード） $m/z=355.2 \text{ (M+H)}^+$ ； $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$ ； $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， CDCl_3 ） $\delta = 7.12$ （d， $J = 16.2 \text{ Hz}$ ，1H），6.98（s，1H），6.97（dd， $J = 2.0, 8.5 \text{ Hz}$ ，1H），6.90（dm， $J = 8.6 \text{ Hz}$ ，1H），6.82（d， $J = 15.9 \text{ Hz}$ ，1H），6.64（d， $J = 2.4 \text{ Hz}$ ，1H），6.34（d， $J = 2.4 \text{ Hz}$ ，1H），5.74（s，1H），5.13（tm， $J = 1.4, 6.9 \text{ Hz}$ ，1H），4.85（s，1H），4.14（q， $J = 6.9 \text{ Hz}$ ，2H），3.78（s，3H），3.40（d， $J = 6.9 \text{ Hz}$ ，2H），1.80（d， $J = 0.8 \text{ Hz}$ ，3H），1.67（d， $J = 1.2 \text{ Hz}$ ，3H），1.46（t， $J = 7.1 \text{ Hz}$ ，3H）； $^{13}\text{C NMR}$ （ 100 MHz ， CDCl_3 ） $\delta = 158.54, 154.34, 145.93, 145.65, 138.17, 130.58, 130.46, 130.24, 124.19, 123.66, 120.71, 120.44, 114.50, 109.28, 103.94, 98.23, 64.49, 55.68, 25.74, 24.45, 17.93, 14.87$ 。

【0244】

化合物12（KYN-133）は、モジュールA、BおよびCの等価物を使用した、本開示のモジュール方法論、ならびに後続するハロゲン化アリーのクロスカップリングアルキル化によっても合成できる。

【0245】

（E）-3-（3-エチル-4-ヒドロキシステリル）-5-メトキシ-4-（3-メチルブタ-2-エン-1-イル）フェノール（13） [KYN-114] の調製

【0246】

10

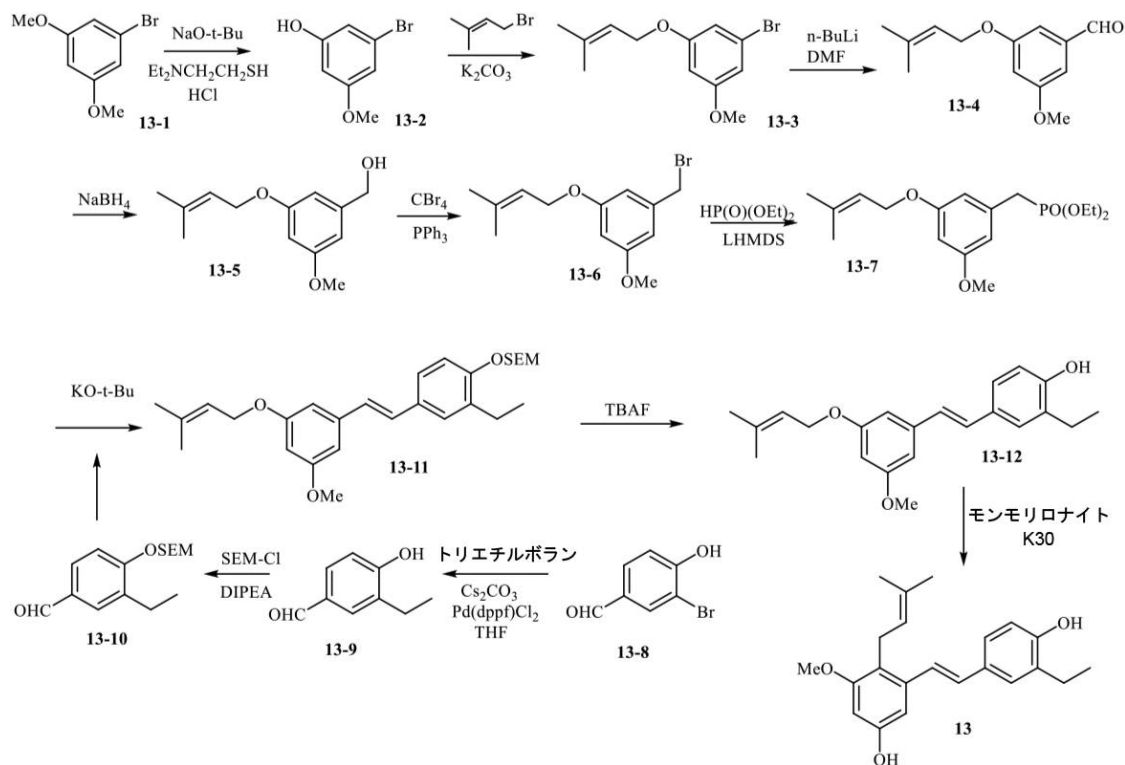
20

30

40

50

【化 4 5】



10

20

3-ブロモ-5-メトキシフェノール (13-2) :

ナトリウム *tert*-ブトキシド (332.05 g、3455.3 mmol、2.5 当量) を、温度を 25℃未満に維持しながら、氷浴中で、DMF (3000 mL) 中の 2-(ジエチルアミノ)エタントール塩酸塩 (281.48 g、1658.5 mmol、1.2 当量) の混合物に少しずつ添加した。5 分後、反応物を室温に温め、さらに 5 分撹拌した。化合物 13-1 (300 g、1382.1 mmol、1.0 当量) を添加し、混合物を 3 時間還流し (138℃)、その際に LCMS は、反応が完了したことを指し示した。室温に冷却した後で、混合物を氷浴中で冷却し、1 M HCl (約 3000 mL) を添加し、pH 1 に調整した。混合物を、酢酸エチル (3×5 L) で抽出し、合わせた有機層を飽和ブライン (4 L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0~25% 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲル (2.6 kg) 上で精製して、化合物 13-2 (257.1 g、92% 収率) を褐色固体として得た (GB-27-172)。

30

【0247】

1-ブロモ-3-メトキシ-5-((3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)ベンゼン (13-3) :

粉末炭酸カリウム (350.0 g、2532.5 mmol、2 当量) および 3,3-ジメチルアリルブロミド (226.45 g、1519.5 mmol、1.2 当量) を、アセトン (7500 mL) 中の化合物 13-2 (257.1 g、1266.2 mmol、1.0 当量) の溶液に室温にて順次添加した。終夜還流した後で、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘプタン中 0~10% 酢酸エチルの勾配で溶出する Biota ge-150 カラム上で精製して、化合物 13-3 (358.0 g、>100% 収率) を褐色油状物として得た (GB-27-174)。

40

【0248】

3-メトキシ-5-((3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)ベンズアルデヒド (13-4) :

ヘキサン中の 2.5 M *n*-ブチルリチウム (557 mL、1392.6 mmol、1

50

・ 1 当量) を、温度を -70°C 未満に維持しながら、無水 THF (7000 mL) 中の化合物 13-3 (358.0 g、約 1266.2 mmol、1.0 当量) の溶液に -75°C にて滴下添加した。 -75°C にて 30 分攪拌した後で、無水 DMF (147 mL、1899.0 mmol、1.5 当量) を、温度を -70°C 未満に維持しながら、滴下添加した。生じた混合物を終夜ゆっくり室温に温めた。氷冷水 (500 mL) を添加して、反応をクエンチした。混合物を酢酸エチル (5 L) で希釈し、層を分離した。有機層を飽和ブライン (500 mL) で洗浄した。合わせた水性層を酢酸エチル (2×500 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0~20% 酢酸エチルの勾配で溶出する B i o t a g e - 150 カラム上で精製して、化合物 13-4 (221.5 g、2 ステップで 79% の全収率) を黄色油状物として得た (GB-27-175)。

【0249】

(3-メトキシ-5-((3-メチルブタ-2-エン-1-イル)オキシ)フェニル)メタノール (13-5) :

水素化ホウ素ナトリウム (38.04 g、1005.6 mmol、1.0 当量) を、温度を 10°C 未満に維持しながら、メタノール (3500 mL) 中の化合物 13-4 (221.5 g、1005.6 mmol、1.0 当量) の溶液に 0°C にて少しずつ添加した。 $5 \sim 10^{\circ}\text{C}$ にて 1 時間攪拌した後で、水 (200 mL) を添加して、反応をクエンチした。混合物を減圧下で濃縮して、メタノールの大半を除去した。残渣を、酢酸エチル (2.5 L) で希釈し、飽和ブライン (600 mL) で洗浄した。水性層を、酢酸エチル (2×500 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 13-5 (218.61 g、98% 収率) を黄色油状物として得、これを利用して使用した。(GB-27-178)

【0250】

1-(プロモメチル)-3-メトキシ-5-((3-メチルブタ-2-エン-1-イル)オキシ)ベンゼン (13-6) :

四臭化炭素 (358.76 g、1081.84 mmol、1.1 当量) を、ジクロロメタン (4400 mL) 中の化合物 13-5 (218.61 g、983.49 mmol、1.0 当量) の溶液に室温にて添加した。生じた混合物を 0°C に冷却し、トリフェニルホスフィン (283.76 g、1081.84 mmol、1.1 当量) を少しずつ添加した。室温にて 4 時間攪拌した後で、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0~10% 酢酸エチルの勾配で溶出する B i o t a g e - 150 カラム上で精製して、化合物 13-6 (273.76 g、97% 収率) を黄色油状物として得た (GB-27-181)。注記：化合物 13-6 は、一部のプレパックシリカゲルカラム上で精製した場合は不安定と思われる。

【0251】

ジエチル(3-メトキシ-5-((3-メチルブタ-2-エン-1-イル)オキシ)ベンジル)ホスホネート (13-7) :

THF 中の 1 M リチウムヘキサメチルジシリルアジド (6.57 mL、6.57 mmol、1.8 当量) を、無水 THF (20 mL) 中の亜リン酸ジエチル (0.94 mL、7.3 mmol、2.0 当量) の溶液に 0°C にて添加した。 0°C にて 30 分攪拌した後で、無水 THF (10 mL) 中の化合物 13-6 (1.04 g、3.65 mmol、1.0 当量) の溶液を添加し、混合物を室温にて終夜攪拌した。反応を水 (30 mL) でクエンチし、混合物を飽和ブライン (30 mL) で洗浄した。水性層を、酢酸エチル (2×60 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中 0~10% メタノールの勾配で溶出する I n t e r c h i m 自動クロマトグラフィーシステム (400 g カラム) 上で精製して、化合物 13-7 (1.10 g、88% 収率) を褐色油状物として得た (LM-1-41)。

【0252】

3-エチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (13-9) :

[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (2.18 g、2.98 mmol、0.05当量)および炭酸セシウム(38.9 g、119.4 mmol、2当量)を、無水THF(150 mL)中の3-ブロモ-4-ヒドロキシルベンズアルデヒド(13-8) (12 g、59.7 mmol、1当量)の溶液に添加した。THF中の1 M トリエチルボラン溶液(119.4 mL、119.4 mmol、1.8当量)を添加し、混合物を終夜還流した(66℃)。室温に冷却後、反応物を水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×250 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(200 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、最初に、ヘプタン中0~40%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(220 gカラム)上で精製した。第2に、ヘプタン中0~40%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(80 gカラム)上で精製して、化合物13-9 (5.21 g、58%収率)を褐色油状物として得た(LM-1-2)。

【0253】

3-エチル-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシベンズアルデヒド(13-10) :

2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(6.1 mL、34.52 mmol、1.1当量)を、無水ジクロロメタン(120 mL)中の化合物13-9 (4.71 g、31.38 mmol、1当量)の溶液に添加した。ジイソプロピルエチルアミン(8.2 mL、47.07 mmol、1.5当量)を添加し、混合物を室温にて2時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム(50 mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、最初に、ヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(220 gカラム)上で精製した。第2に、ヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(120 gカラム)上で精製して、化合物13-10 (6.77 g、77%収率)を透明油状物として得た(LM-1-4)。

【0254】

(E)-2-(2-(2-エチル-4-(3-メトキシ-5-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)スチリル)フェノキシ)メトキシエチル)トリメチルシラン(13-11) :

THF中の1.0 M カリウムt-ブトキシド溶液(11.7 mL、11.68 mmol、2当量)を、無水THF(20 mL)中のジエチル(3-メトキシ-5-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)ベンジル)ホスホネート(13-7) (2 g、5.84 mmol、1当量)の冷却した溶液に、0℃にて滴下添加した。室温にて15分撹拌した後で、無水THF(5 mL)中の化合物9 (2.5 g、8.76 mmol、1.5当量)の溶液を滴下添加した。反応混合物を室温にて終夜撹拌し、次いで飽和ブライン(50 mL)でクエンチし、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、ヘプタン中0~30%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(80 gカラム)上で精製して、化合物13-11 (1.32 g、48%収率)を透明油状物として得た(CSK-2-97)。

【0255】

(E)-2-エチル-4-(3-メトキシ-5-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)スチリル)フェノール(13-12) :

THF中の1.0 M フッ化テトラブチルアンモニウム(19.7 mL、19.7 mmol、7当量)を、無水THF(20 mL)中の化合物13-11 (1.32 g、2.81 mmol、1当量)の溶液に添加し、生じた混合物を終夜還流した。反応混合物を室温に冷却し、水(25 mL)で希釈した。混合物を、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を飽和ブライン(25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し

10

20

30

40

50

た。粗残渣を、最初に、ヘプタン中0～100%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム（80gカラム）上で精製した。第2に、ヘプタン中0～30%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム（40gカラム）上での精製により、化合物13-12（770mg、80%収率）が濃厚透明油状物として得られた。（CSK-2-98）

【0256】

（E）-3-（3-エチル-4-ヒドロキシステリル）-5-メトキシ-4-（3-メチルブタ-2-エン-1-イル）フェノール（13） [KYN-114]：

モンモリロナイトK30（620mg）を、無水ジクロロメタン（12mL）中の化合物13-12（620mg、1.83mmol、1当量）の溶液に添加し、生じた混合物を室温にて終夜攪拌した。混合物を、セライトパッドを通して濾過し、これをジクロロメタン（50mL）ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣を、ヘプタン中0～30%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム（25gカラム）上で精製して、化合物13 [KYN-114]（120mg、19%収率）をオフホワイト固体として得た（CSK-2-99）。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₃） δ = 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.06 (七重の三重線, J = 1.4, 6.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, メタノール-d₃) δ = 159.69, 157.12, 156.09, 139.51, 131.92, 131.12, 130.70, 128.30, 126.20, 125.49, 124.54, 115.95, 104.67, 98.95, 55.96, 25.87, 25.09, 24.26, 18.06, 14.68.

【0257】

KYN-114の化合物は、モジュールA、BおよびCの等価物を使用した、本開示のモジュール方法論、ならびに後続するハロゲン化アリールのクロスカップリングアルキル化によっても合成できる。

【0258】

（E）-3-（4-ヒドロキシ-3-（メチルチオ）ステリル）-5-メトキシ-4-（3-メチルブタ-2-エン-1-イル）フェノール（14） [KYN-118] の調製

【0259】

10

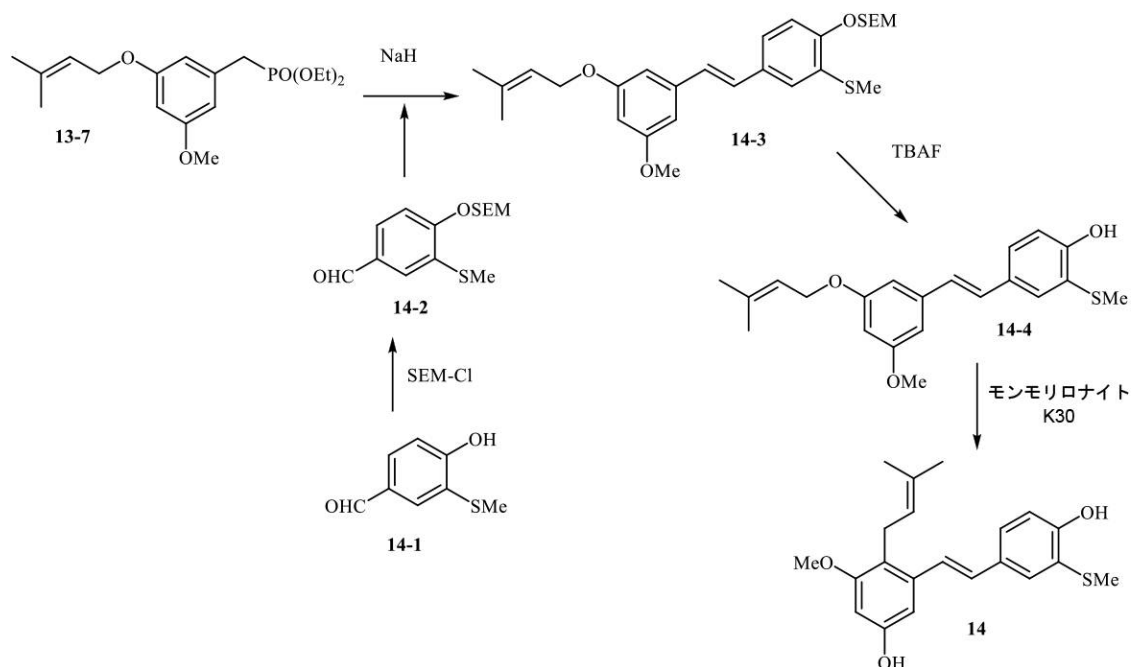
20

30

40

50

【化 4 6】



3-(メチルチオ)-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド(14-2) :

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.78 mL、4.46 mmol、1.5当量)および2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(0.63 mL、3.57 mmol、1.2当量)を、無水ジクロロメタン(30 mL)中の化合物14-1(0.50 g、2.97 mmol、1.0当量)の溶液に室温にて順次添加し、室温にて終夜撹拌した。等しい規模の別の反応物を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム(50 mL)でクエンチした。層を分離し、水性層を、ジクロロメタン(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(80 gカラム)上で精製して、化合物14-2(1.67 g、94%収率)を淡黄色油状物として得た(LM-1-39およびLM-1-40)。

【0260】

(E)-2-((4-(3-メトキシ-5-((3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)スチリル)-2-(メチルチオ)フェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(14-3) :

無水THF(10 mL)中の化合物13-7(1.1 g、3.2 mmol、1.0当量)の溶液を、無水THF(20 mL)中の鉍物油中の水素化ナトリウムの60%分散体(257 mg、6.4 mmol、2.0当量)に0℃にて滴下添加した。混合物を室温に温め、30分撹拌した。無水THF(10 mL)中の化合物14-2(0.955 g、3.2 mmol、1.0当量)の溶液を、次いで滴下添加し、混合物を室温にて終夜撹拌した。反応を水(30 mL)でクエンチし、混合物を飽和ブライン(70 mL)で洗浄した。

【0261】

水性層を、酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(40 gカラム)上で精製して、化合物14-3(1.01 g、0.17 gの回収された出発材料化合物14-2に対して、79%収率)を黄色油状物として得た(LM-1-42)。

【0262】

(E)-4-(3-メトキシ-5-((3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ))

スチリル) - 2 - (メチルチオ)フェノール (14.4) :

THF中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム(7mL、7mmol、7当量)を、無水THF(10mL)中の化合物14.3(0.486g、1.0mmol、1.0当量)の溶液に室温にて添加した。終夜還流した後で、混合物を室温に冷却し、水(20mL)および酢酸エチル(50mL)で希釈した。層を分離し、有機層を飽和ブライン(30mL)で洗浄した。合わせた水性層を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘプタン中0~30%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(25gカラム)上で精製して、化合物14.4(0.25g、70%収率)を褐色油状物として得た(LM-1-43)。

【0263】

(E) - 3 - (4-ヒドロキシ-3-(メチルチオ)スチリル) - 5-メトキシ-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェノール (14) :

モンモリロナイトK30粉末(Aldrich#69866、0.25g)を無水ジクロロメタン(15mL)中の化合物14.4(0.25g、0.7mmol)の溶液に室温にて添加し、混合物を室温にて終夜攪拌した、その時点でLCMSは、反応が完了したことを指し示した。混合物を濾過し、固体をジクロロメタン(2×15mL)ですすいだ。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~40%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(25gカラム、20~45μm)上で精製して、化合物14A、14Bおよび14の混合物を得た(0.18g、70%の合わせた収率)。(LM-1-44)

【0264】

使用される11)の追加の化合物14-4(0.27g)を同一の様式で処理して、化合物14A、14Bおよび14の混合物を得た(0.22g、81%の合わせた収率)。(LM-1-46)

【0265】

粗化合物14A、14Bおよび14(LM-1-44およびLM-1-46)を、ヘプタン中0~40%酢酸エチルの勾配で溶出するInterchim自動クロマトグラフィーシステム(25gカラム、20~45μm)上でさらに精製して、化合物14B(50mg、10%収率)を淡黄色固体として、化合物14B(100mg、19%収率)を淡黄色固体として、および化合物14(170mg、33%収率)を白色固体として得た(LM-1-54A、LM-1-54BおよびLM-1-54C)。注記:3つの化合物の構造は、University of FloridaでNMRにより決定された。

【0266】

化合物14は、モジュールA、BおよびCの等価物を使用した、本開示のモジュール方法論、ならびに後続するハロゲン化アリーのクロスカップリングアルキル化によっても合成できる。

(E) - 3 - (4-ヒドロキシ-3-(メチルチオ)スチリル) - 5-メトキシ-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェノール (14) [KYN-118] :

白色固体、融点124.5~125.2℃;HPLC分析:98.9%純度;波長254nm、バンド幅4;カラム:SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm;保持時間:9.00分;移動相:ACN/ギ酸/水;質量スペクトル(ポジティブモード)m/z=357.1(M+H)⁺;C₂₁H₂₄O₃S;¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.11 (七重の三重線, J = 1.3, 6.8 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.81 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 1.2 Hz, 3H);¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ = 158.61, 155.89, 154.39, 138.04, 132.98, 131.00, 130.83, 129.29, 128.98, 125.01, 123.58, 121.37, 120.92, 115.13, 103.93, 98.39, 55.74, 25.79, 24.47, 19.90,

10

20

30

40

50

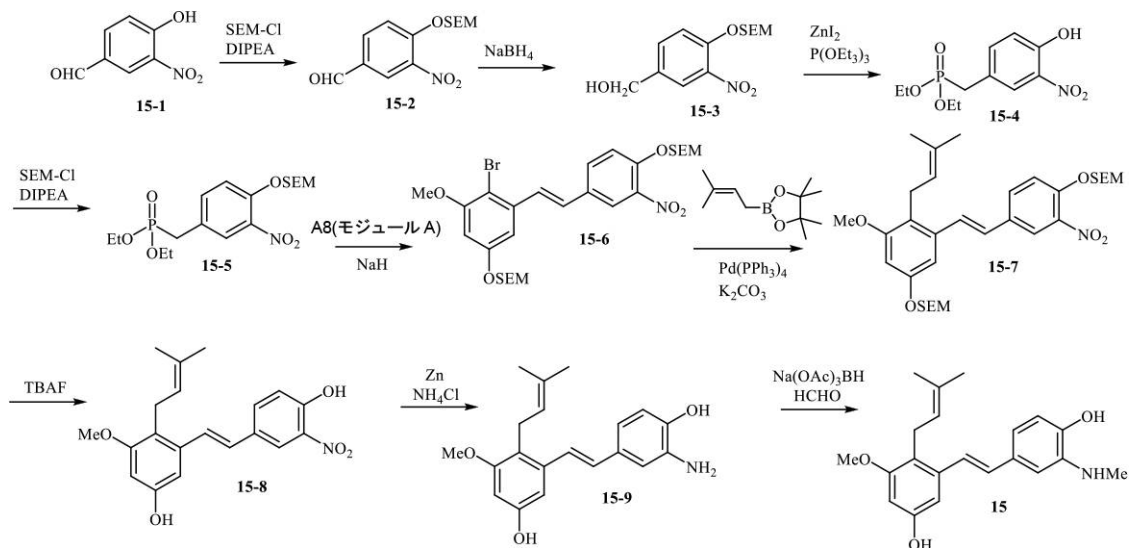
17.98.

【0267】

(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)スチリル)-5-メトキシ-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェノール(15) [KYN-158]

【0268】

【化47】



10

20

3-ニトロ-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド(15-2):

2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(17.9g、166.70mmol、1.2当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(24.0mL、134.73mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(150mL)中の化合物15-1(15.0g、89.82mmol、1.0当量)の溶液に室温にて順次添加した。16時間攪拌した後で、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム(150mL)で希釈した。層を分離し、水性層を、ジクロロメタン(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出するReveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbtech 80gカラム)上で精製して、化合物15-2(23.5g、88%収率)を黄色油状物として得た(NRK-1-179)。

30

【0269】

(3-ニトロ-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)フェニル)メタノール(15-3):

水素化ホウ素ナトリウム(2.92g、79.12mmol、1.0当量)を2回に分けて、メタノール中の化合物15-2(23.5g、79.12mmol、1.0当量)の溶液に0℃にて添加した。生じた溶液を室温にて1時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)でクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去し、生じた粗残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、飽和塩化アンモニウム(100mL)で洗浄した。水性層を、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で蒸発させて、化合物15-3(23.7g、99%収率)を橙色油状物として得、これを用いて使用した。(NRK-1-120)

40

【0270】

ジエチル(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル)ホスホネート(15-4):

ヨウ化亜鉛(21.31g、66.80mmol、2.0当量)を、亜リン酸トリエチル(11.5mL、66.80mmol、2.0当量)に添加した。15分室温にて攪拌した後で、無水テトラヒドロフラン(100mL)中の化合物15-3(10.0g、3

50

3.40 mmol、1.0 当量) の溶液を添加した。生じた溶液を4時間還流した(66 °C)。室温に冷却した後で、揮発性物質を減圧下で除去した。粗残渣を酢酸エチル(150 mL)に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム(150 mL)で洗浄した。水性層を1 M HCl(250 mL)で中和した。生じた水性層を、酢酸エチル(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で蒸発させて、化合物15-4(7.12 g、76%収率)を黄色油状物として得、これを用いて使用した。(NRK-1-187)

【0271】

ジエチル(3-ニトロ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンジル)ホスホネート(15-5):

2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(4.1 g、24.63 mmol、1.0 当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.5 mL、36.94 mmol、1.5 当量)を、ジクロロメタン(100 mL)中の化合物15-4(7.12 g、24.63 mmol、1.0 当量)の溶液に室温にて順次添加した。20時間攪拌した後で、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム(100 mL)で希釈した。層を分離し、水性層を、ジクロロメタン(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物15-5(9.45 g、92%収率)を黄色油状物として得、これを用いて使用した。(NRK-1-189)

【0272】

(E)-(2-(4-(2-ブロモ-3-メトキシ-5-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-2-ニトロフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(15-6):

鉍物油中の水素化ナトリウムの60%分散体(3.6 g、90.24 mmol、4 当量)を5回に分けて、無水テトラヒドロフラン(100 mL)中の化合物15-5(9.45 g、22.56 mmol、1.0 当量)の溶液に0 °Cにて添加した。混合物を室温まで温め、30分攪拌した。無水テトラヒドロフラン(20 mL)中のA8(モジュールA)(8.15 g、22.56 mmol、1 当量)の溶液を滴下添加し、混合物を室温にて16時間攪拌した。反応を飽和ブライン(20 mL、最初の5 mLブラインで1分当たり1滴)で0 °Cにて慎重にクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去した。飽和塩化アンモニウム(100 mL)を添加した。混合物を、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、最初に、ヘプタン中0~10%酢酸エチルの勾配で溶出するReveleris自動クロマトグラフィシステム(Sorbtch 330 gカラム)上で精製した。生成物を、さらに、ヘプタン中0~10%酢酸エチルの勾配で溶出するReveleris自動クロマトグラフィシステム(Sorbtch 330 gカラム)上で精製して、化合物15-6(1.63 g、12%収率)を黄色油状物として得た(NRK-1-190)。

【0273】

(E)-(2-(4-(3-メトキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-5-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-2-ニトロフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(15-7):

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(300 mg、0.26 mmol、0.1 当量)、炭酸カリウム(710 mg、5.2 mmol、2 当量)、3-メチルブタ-2-エニルボロン酸ピナコールエステル(1.01 g、5.2 mmol、2 当量)および水(2 mL)を、1,4-ジオキサン(20 mL)中の化合物15-6(1.6 g、2.60 mmol、1 当量)の溶液に、封管中で順次添加した。窒素で10分スパージした後で、反応物を100 °Cにて16時間加熱した。室温に冷却した後で、反応混合物を、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。残渣を飽和重炭酸ナトリウム(100 mL)中で懸濁し、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~10%酢酸エチルの勾配で溶出するReveleris自動クロマトグラフィシステム(So

10

20

30

40

50

rbtech 80gカラム) 上で精製して、化合物15-7 (1.8g、>100%収率) を橙色油状物として得た (NRK-6-25)。

【0274】

(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-ニトロスチリル)-5-メトキシ-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェノール (15-8) :

テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム (41mL、40.92mmol、14当量) を、テトラヒドロフラン (20mL) 中の化合物15-7 (1.8g、2.92mmol、1当量) の溶液に室温にて添加した。67℃にて16時間加熱した後で、混合物を室温に冷却し、水 (20mL) および飽和塩化アンモニウム (100mL) で希釈した。揮発性物質を減圧下で除去し、残りの水性層を、酢酸エチル (2×50mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0~80%酢酸エチルの勾配で溶出するReveleris自動クロマトグラフィーシステム (Sorbtech 80gカラム) 上で精製して、化合物15-8 (370mg、36%収率) を黄色固体として得た (NRK-6-26)。

【0275】

(E)-3-(3-アミノ-4-ヒドロキシスチリル)-5-メトキシ-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェノール (15-9) :

活性化亜鉛粉末 (680mg、10.4mmol、10.0当量)、塩化アンモニウム (560mg、10.4mmol、10.0当量) および水 (6mL) を、テトラヒドロフラン (20mL) 中の化合物15-8 (370mg、1.04mmol、1.0当量) の溶液に室温にて順次添加した。生じた懸濁液を室温にて16時間攪拌した。懸濁液を、セライトを通して濾過し、固体を酢酸エチル (20mL) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発乾固させた。残渣を飽和塩化アンモニウム (50mL) 中で懸濁し、酢酸エチル (2×30mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物15-9 (270mg、81%収率) をオフホワイト固体として得、これを用いて使用した。 (NRK-6-32)

【0276】

(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)スチリル)-5-メトキシ-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェノール (15) :

37wt%ホルムアルデヒド水溶液 (52μL、0.62mmol、2.0当量) およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (262mg、1.24mmol、4.0当量) を、ジクロロメタン (10mL) 中の化合物15-9 (100mg、0.31mmol、1.0当量) の溶液に順次添加した。反応混合物を室温にて16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (20mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (15mL) で洗浄した。水性層を、ジクロロメタン (2×10mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、最初に、ヘプタン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶出するReveleris自動クロマトグラフィーシステム (Sorbtech 24gカラム) 上で精製して、化合物15 [KYN-158] (52mg、52%収率) をオフホワイト固体として得た (NRK-6-40)。

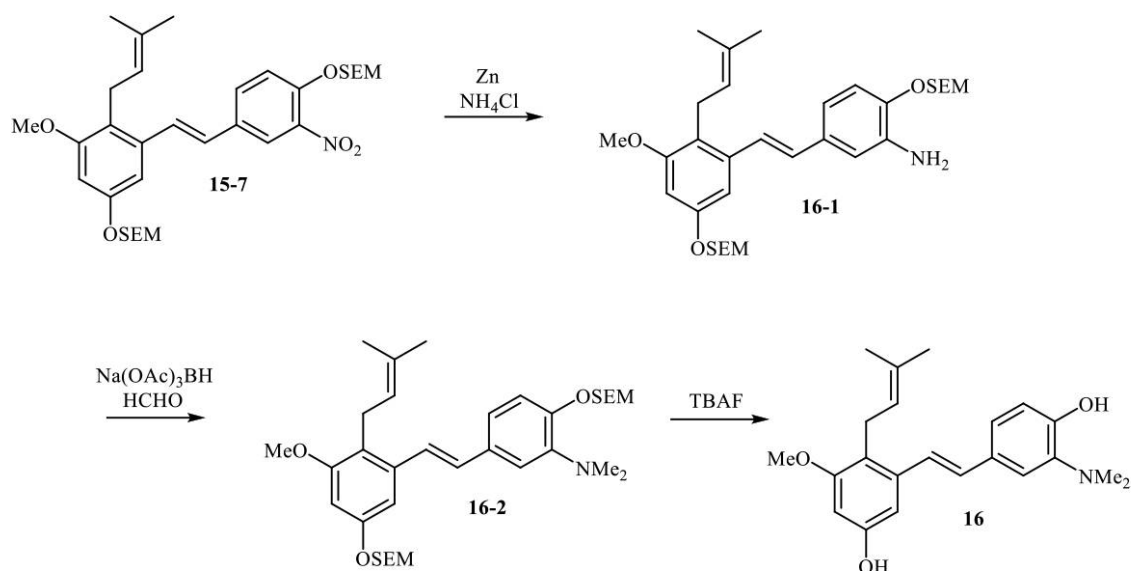
注記：実験において、上記の条件を使用して、化合物15-9 (50mg) を化合物15に変換した。この反応から得られた粗製物15の、水中0~80%アセトニトリルの勾配で溶出するReveleris自動クロマトグラフィーシステム (Redisepp Rf Gold HP C18、50gカラム) 上における精製により、不純物 (質量m/z = 2M-1を有する) が形成された。LCMS分析は、この不純物の比が15を上回り一定期間にわたり上昇したことを指し示した。同様の結果を、化合物15の溶液をメタノール中で16時間放置した場合に得、したがって、化合物15は溶液中で不安定になり得ることが示唆される。

【0277】

(E)-3-(3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシスチリル)-5-メトキシ-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェノール (16) [KYN-157]

【 0 2 7 8 】

【 化 4 8 】



10

(E) - 5 - (3 - メトキシ - 2 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) スチリル) - 2 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) アニリン) (1 6 - 1) :

20

活性化亜鉛粉末 (1 . 8 9 g 、 2 9 . 1 m m o l 、 1 0 . 0 当量) 、 塩化アンモニウム (1 . 5 7 g 、 2 9 . 1 m m o l 、 1 0 . 0 当量) および水 (3 m L) を、テトラヒドロフラン (5 0 m L) 中の化合物 1 5 - 7 (1 . 7 9 g 、 2 . 9 1 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に室温にて順次添加した。生じた懸濁液を室温にて 1 6 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を酢酸エチル (2 0 m L) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発乾固させた。残渣を飽和塩化アンモニウム (3 0 m L) 中で懸濁し、酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 1 6 - 1 (1 . 7 g 、 9 9 % 収率) を薄黄色油状物として得、これを続いて使用した。 (N R K - 1 - 1 9 9)

30

【 0 2 7 9 】

(E) - 5 - (3 - メトキシ - 2 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) スチリル) - N , N - ジメチル - 2 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) アニリン (1 6 - 2) :

3 7 w t % ホルムアルデヒド水溶液 (3 7 μ L 、 0 . 4 6 m m o l 、 1 . 0 当量) およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (1 9 6 m g 、 0 . 9 2 m m o l 、 2 . 0 当量) を、ジクロロメタン (1 0 m L) 中の化合物 1 6 - 1 (2 6 7 m g 、 0 . 4 6 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に順次添加した。反応混合物を室温にて 3 0 分攪拌した。LCMS 分析は、モノおよびジ-N-メチル化生成物の両方の形成を指し示した。追加のホルムアルデヒド溶液 (0 . 5 m L 、 過剰量) を反応混合物に添加し、室温にて 1 6 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (2 0 m L) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (2 0 m L) で洗浄した。水性層をジクロロメタン (2 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、最初に、ヘプタン中 0 ~ 1 5 % 酢酸エチルの勾配で溶出する Re v e l e r i s 自動クロマトグラフィーシステム (S o r b t e c h 2 4 g カラム) 上で精製した。生じた生成物を、さらに、ヘプタン中 0 ~ 1 5 % 酢酸エチルの勾配で溶出する Re v e l e r i s 自動クロマトグラフィーシステム (S o r b t e c h 2 4 g カラム) 上で精製して、化合物 1 6 - 2 (1 9 4 m g 、 6 9 % 収率) を薄黄色油状物として得た (N R K - 1 - 1 9 8) 。

40

【 0 2 8 0 】

50

(E) - 3 - (3 - (ジメチルアミノ) - 4 - ヒドロキシスチリル) - 5 - メトキシ - 4 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) フェノール (16) [KYN - 157] :

テトラヒドロフラン中の1 Mフッ化テトラブチルアンモニウム (4.5 mL、4.42 mmol、1.4 当量) を、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の化合物 16-2 (194 mg、0.32 mmol、1 当量) の溶液に室温にて添加した。67℃にて8時間加熱した後で、混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) および飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈した。揮発性物質を減圧下で除去し、残りの水性層を、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、水中0~60%アセトニトリルの勾配で溶出するReveleris自動クロマトグラフィースystem (Redisepp Rf Gold HP C18、50 gカラム) 上で精製して、化合物 16 [KYN - 157] (40 mg、36%収率) を淡黄色固体として得た (NRK - 1 - 201)。

淡黄色固体、融点45~53℃; HPLC分析: 97.0%純度; 波長210 nm、バンド幅4; カラム: Water Atlantis T3、2.1×50 mm、3 μm; 保持時間: 5.75分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル (ポジティブモード) m/z=354.2 (M+H)⁺; C₂₂H₂₇NO₃; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.12 (七重の三重線, J = 1.3, 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 6H), 1.82 (s, 3H), 1.69 (d, J = 1.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.55, 154.55, 151.23, 140.76, 138.25, 130.52, 130.27, 130.07, 124.75, 124.06, 123.76, 120.54, 118.70, 114.21, 103.93, 98.24, 55.69, 45.14 (2C), 25.77, 24.47, 17.98.

【0281】

化合物 17 [KYN - 120] の調製

(E) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 2 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) スチリル) - 2 - メトキシ - 6 - メチルフェノール (17)

【0282】

10

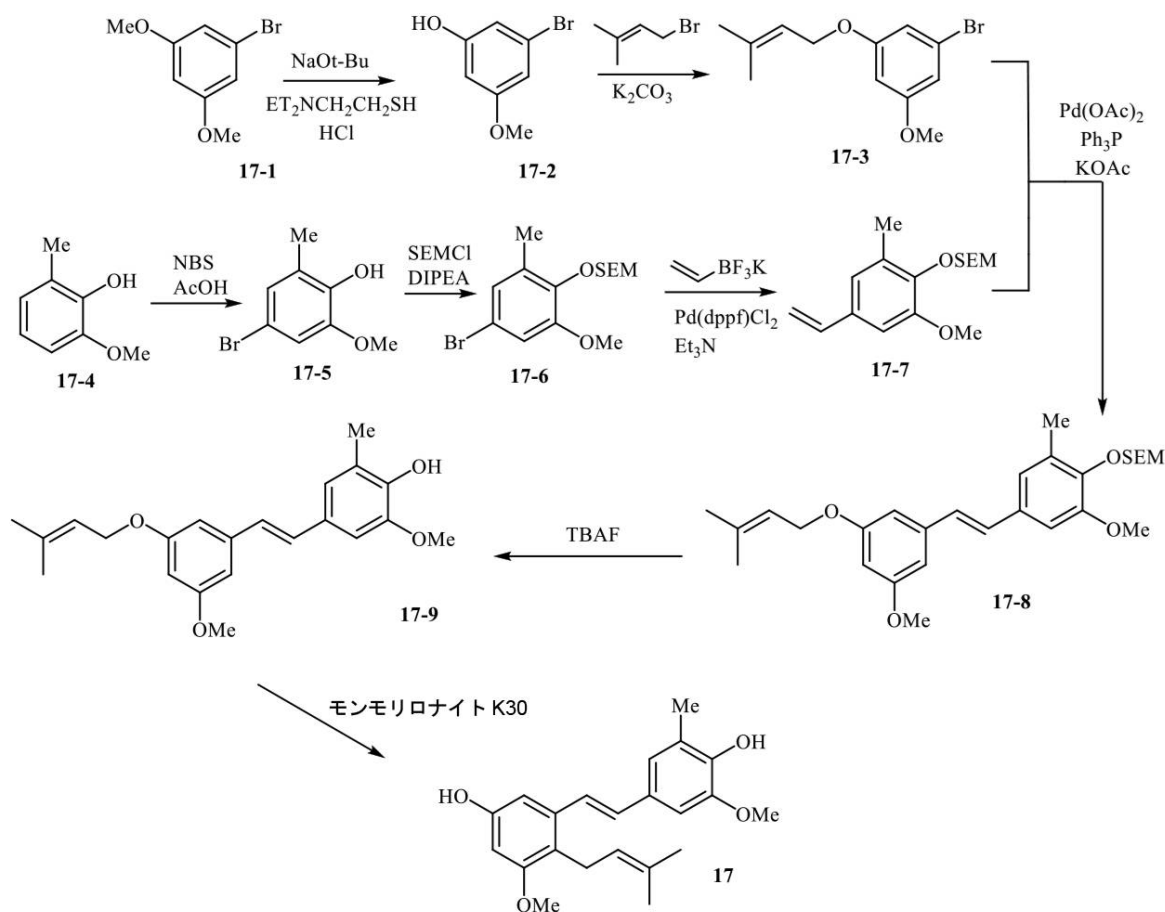
20

30

40

50

【化 4 9】

4-ブromo-2-メトキシ-6-メチルフェノール (17-5) :

N-ブromosuccinimide (5.15 g, 28.98 mmol, 1.0 当量) を、化合物 17-4 (4 g, 28.98 mmol, 1.0 当量) の酢酸 (60 mL) 溶液に室温で加えた。室温で一晩攪拌した後、揮発物を減圧下で除去した。残渣を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィシステム (Sorbtech 12 g カラム) でヘプタン中 0 ~ 20 % 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 17-5 (7 g, 収率 99 %) を無色油状物として得た (NK-1-35)。

【0283】

(2-((4-ブromo-2-メトキシ-6-メチルフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン (17-6) :

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.6 mL, 20.73 mmol, 1.5 当量) および 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (2.9 mL, 16.58 mmol, 1.2 当量) を、化合物 17-5 (3 g, 13.82 mmol, 1.0 当量) の無水ジクロロメタン (60 mL) 溶液に室温で順次加えた。一晩攪拌した後、飽和塩化アンモニウム (100 mL) を加えた。水層をジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィシステム (Sorbtech 12 g カラム) でヘプタン中 0 ~ 20 % 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 17-6 (2.37 g, 収率 88 %) を淡黄色油状物として得た (NK-1-29)。

【0284】

(2-((2-メトキシ-6-メチル-4-ビニルフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン (17-7) :

10

20

30

40

50

ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (1.08 g、8.06 mmol、1.4 当量)、トリエチルアミン (1.3 mL、9.2 mmol、1.6 当量)、および Pd(dppf)Cl₂ (210 mg、0.029 mmol、0.05 当量) を、化合物 17-6 (2.0 g、5.75 mmol、1.0 当量) の 2-プロパノール (40 mL) 溶液に加えた。窒素で 10 分間スパージした後、混合物を 16 時間還流した (80℃)。反応物を室温まで冷却し、セライト (約 5 g) に通して濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (Sorbtech 24 g カラム) でヘプタン中 0~20% 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 17-7 (1.06 g、収率 65%) を無色油状物として得た (NK-1-34)。

【0285】

(E)-2-((2-メトキシ-4-(3-メトキシ-5-((3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)スチリル)-6-メチルフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン (17-8) :

1-ブromo-3-メトキシ-5-((3-メチルブター-2-エン-1-イル)オキシ)ベンゼン (17-3) (1.49 g、5.26 mmol、1.2 当量)、トリフェニルホスフィン (114 mg、0.438 mmol、0.1 当量)、酢酸カリウム (850 mg、8.76 mmol、2 当量) および酢酸パラジウム (50 mg、0.219 mmol、0.05 当量) を、化合物 17-7 (1.29 g、4.38 mmol、1.0 当量) の無水トルエン (60 mL) 溶液に加えた。窒素で 15 分間スパージした後、混合物を 16 時間還流した (110℃)。反応混合物を室温まで冷却し、セライト (約 5 g) に通して濾過した。濾液を、飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) を含有する分液漏斗に移した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (Sorbtech 24 g カラム) でヘプタン中 0~30% 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 17-8 (420 mg、収率 20%) を無色油状物として得た (NK-1-40)。

【0286】

THF 中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム (6.1 mL、6.06 mmol、7 当量) を、化合物 17-8 (420 mg、0.86 mmol、1 当量) の無水 THF (40 mL) 溶液に室温で加えた。一晚還流 (66℃) した後、LCMS により反応が完了したことが示された。混合物を室温まで冷却し、水 (10 mL) で希釈した。有機揮発物を減圧下で除去し、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (Sorbtech 14 g カラム) でヘプタン中 0~50% 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 17-9 (220 mg、収率 73%) を黄色油状物として得た (NK-1-41)。

【0287】

(E)-4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシ-6-メチルフェノール (17) [KYN-120] :

モンモリロナイト K30 粉末 (220 mg) を、化合物 17-9 (220 mg、0.45 mmol) の無水ジクロロメタン (20 mL) 溶液に室温で加えた。室温で一晩攪拌した後、LCMS により、2つの位置異性体および未反応の出発化合物 9 と共に、30~40% の所望の化合物 10 が形成されたことが示された。混合物を濾過し、ジクロロメタン (2×15 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (Sorbtech 12 g カラム) でヘプタン中 0~50% 酢酸エチルの勾配で溶出して精製した。ヘプタン (10 mL) 中 30% ジクロロメタンで研和し、純粋な化合物 17 [KYN-120] (38 mg、収率 17%) を白色固体と

10

20

30

40

50

して得た (NK-1-42-S3)。

【0288】

白色固体、融点140.3~140.4℃; HPLC分析: 97.6%純度; 波長210nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm; 保持時間: 9.29分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル (ポジティブモード) $m/z=355 (M+H)^+$; $C_{22}H_{26}O_4$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.14$ (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 5.13 (tm, $J = 1.4$, 6.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (br d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.82 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 158.58, 154.34, 146.37, 143.77, 138.32, 130.62, 130.53, 129.17, 124.00, 123.87, 123.73, 122.35, 120.71, 105.96, 103.87, 98.13, 56.00, 55.71, 25.78, 24.49, 17.97, 15.45$.

【0289】

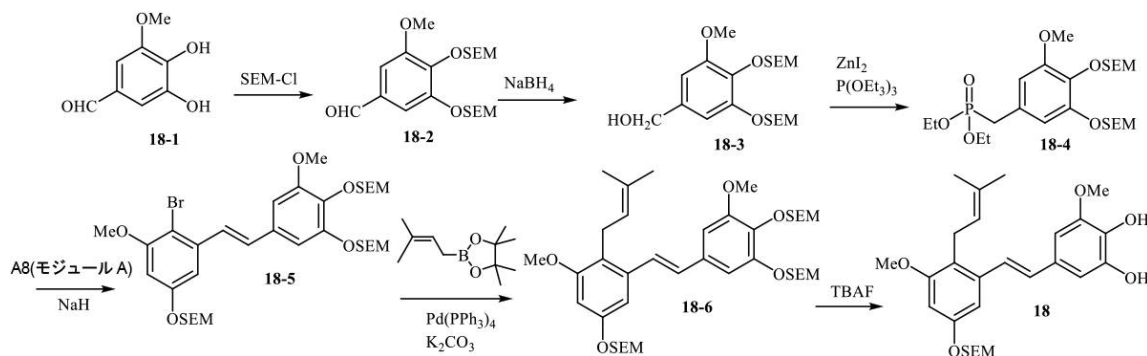
化合物17は、モジュールA、BおよびCに対する等価物、ならびにその後のハロゲン化アリールのクロスカップリングアルキル化を使用して、本開示のモジュール方法論によって合成することもできる。

【0290】

(E)-5-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-3-メトキシベンゼン-1,2-ジオール (18) [KYN-156]

【0291】

【化50】



3-メトキシ-4,5-ビス((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド (18-2) :

N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.14mL、18mmol、3.0当量) および2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (2.53mL、14.3mmol、2.4当量) を、化合物18-1 (1.0g、6mmol、1.0当量) の無水テトラヒドロフラン/ジメチルホルムアミド/ジクロロメタンの1:1:2混合物 (80mL) 溶液に室温で順次加えた。室温で16時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム (100mL) を加えて反応をクエンチした。層を分離し、水層をメチルtert-ブチルエーテル (2×250mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィシステム (80gカラム) でヘプタン中0~35%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物18-2 (2g、収率78%) を無色油状物として得た (LM-6-96)。

【0292】

(3-メトキシ-4,5-ビス((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)フェニル)メタノール (18-3) :

水素化ホウ素ナトリウム (176mg、4.66mmol、1.0当量) を、化合物18-2 (2g、4.66mmol、1.0当量) のメタノール (50mL) 溶液に0℃で

一度に加えた。0℃で1時間攪拌した後、水(50 mL)を加えて反応をクエンチした。混合物を減圧下で濃縮して、メタノールの大部分を除去した。残渣を飽和食塩水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物18-3(2 g)を無色油状物として得て、これを続けて使用した(LM-6-104)。

【0293】

(3-メトキシ-4,5-ビス((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンジル)ホスホン酸ジエチル(18-4)：

ヨウ化亜鉛(2.97 g、9.32 mmol、2.0当量)および亜リン酸トリエチル(1.6 mL、9.32 mmol、2.0当量)を、化合物18-3(2 g、4.66 mmol、1.0当量)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液に室温で順次加えた。混合物を16時間還流(68℃)した。室温まで冷却した後、水(50 mL)、炭酸カリウム(1.61 g、2.5当量)およびメチルtert-ブチルエーテル(200 mL)を順次加えた。混合物をセライト(20 g)のパッドに通して濾過し、これを酢酸エチル(300 mL)で濯いだ。層を分離し、有機層を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(80 gカラム)でヘプタン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物4Aおよび4Bの混合物(1 g)を得た。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.52 mL、14.4 mmol、6当量)および2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(2.04 mL、11.2 mmol、4.8当量)を、化合物4Aおよび4B(1 g、2.4 mmol、1.0当量)の無水ジクロロメタン(100 mL)溶液に室温で連続して加えた。室温で16時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム(100 mL)を加えて反応をクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(80 gカラム)でヘプタン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物18-4(1.15 g、3ステップで収率45%)を無色油状物として得た(LM-8-4、LM-8-5)。

【0294】

(E)-(((5-(2-ブロモ-3-メトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-3-メトキシ-1,2-フェニレン)ビス(オキシ))ビス(メチレン)ビス(オキシ))ビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(トリメチルシラン)(18-5)：

鉍油中の水素化ナトリウムの60%分散液(168 mg、4.2 mmol、2当量)を、化合物18-4(1.15 g、2.1 mmol、1.0当量)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液に0℃で一度に加えた。混合物を室温まで昇温させ、30分間攪拌した。中間体A(754 mg、2.1 mmol、1当量)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)溶液を滴下し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を、飽和食塩水(20 mL、最初の5 mLの食塩水については1分あたり1滴)で慎重に0℃でクエンチした。混合物をメチルtert-ブチルエーテル(2×150 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(80 gカラム)でヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物18-5(1.18 g、収率75%)を無色油状物として得た(LM-8-6)。

【0295】

(E)-(((3-メトキシ-5-(3-メトキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-1,2-フェニレン)ビス(オキシ))ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(トリメチルシラン)(18-6)：

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(90 mg、0.078 mmol、1.0当量)を、化合物18-6(1.18 g、2.1 mmol、1.0当量)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液に0℃で一度に加えた。混合物を室温まで昇温させ、30分間攪拌した。中間体A(754 mg、2.1 mmol、1当量)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)溶液を滴下し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を、飽和食塩水(20 mL、最初の5 mLの食塩水については1分あたり1滴)で慎重に0℃でクエンチした。混合物をメチルtert-ブチルエーテル(2×150 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(80 gカラム)でヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物18-5(1.18 g、収率75%)を無色油状物として得た(LM-8-6)。

10

20

30

40

50

ol、0.05当量)、炭酸カリウム(428mg、3.1mmol、2当量)、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステル(611mg、3.1mmol、2当量)、および水(4mL)を、化合物18-5(1.18g、1.56mmol、1当量)の1,4-ジオキサン(12mL)溶液に順次加えた。窒素で10分間スパージした後、反応物を95℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をメチルtert-ブチルエーテル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(80gカラム)でヘプタン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物18-6(1g、収率86%)を無色油状物として得た(LM-8-7)。

【0296】

(E)-5-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)スチリル)-3-メトキシベンゼン-1,2-ジオール(18) [KYN-1561]:

テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム(25.3mL、25.3mmol、21当量)を、化合物18-6(900mg、1.2mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液に室温に加えた。67℃で16時間加熱した後、混合物を室温まで冷却し、水(20mL)および飽和食塩水(20mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(80gカラム、2×40gカラム積層、2×25gカラム積層)で、各回ヘプタン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶出して3回精製し、化合物18(70mg、純度約85%)を得た。この粗化合物18を7つに均等に分割した。分割したそれぞれを、逆ACCCPrep HP125自動クロマトグラフィーシステム(SunFire Prep C18 OBD 5μm 19×250mmカラム)で、水中0~100%アセトニトリルの勾配で溶出して精製し、化合物18(50mg)を得た。この物質を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(25gカラム)でヘキサン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶出してさらに精製し、40℃で16時間真空乾燥させた後に、化合物18[KYN-156](27mg、収率6.3%)をオフホワイト固体として得た(LM-8-9)。

【0297】

オフホワイト固体; HPLC分析: 96.0%純度; 波長254nm、バンド幅4; カラム: Luna C18(2)、2.0×20mm、3μm; 保持時間: 7.7分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ポジティブモード) m/z=357.1 (M+H)⁺; C₂₁H₂₄O₅; ¹H NMR(400 MHz, アセトン-d₆) δ = 8.08 (s, 1H), 7.72 - 7.41 (m, 2H), 7.19 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.72 (m, 2H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.09 (七重の三重線, J = 1.3, 7.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 1.1 Hz, 3H); ¹³C NMR(100 MHz, アセトン-d₆) δ = 158.8, 156.66, 148.63, 145.92, 138.33, 134.46, 130.72, 129.84, 129.52, 124.69, 124.46, 119.36, 107.91, 104.14, 102.28, 98.62, 55.95, 55.38, 25.38, 24.37, 17.58.

【0298】

(E)-3-(3-ヒドロキシ-5-メトキシスチリル)-5-メトキシ-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェノール(19) [KYN-160]:

【0299】

10

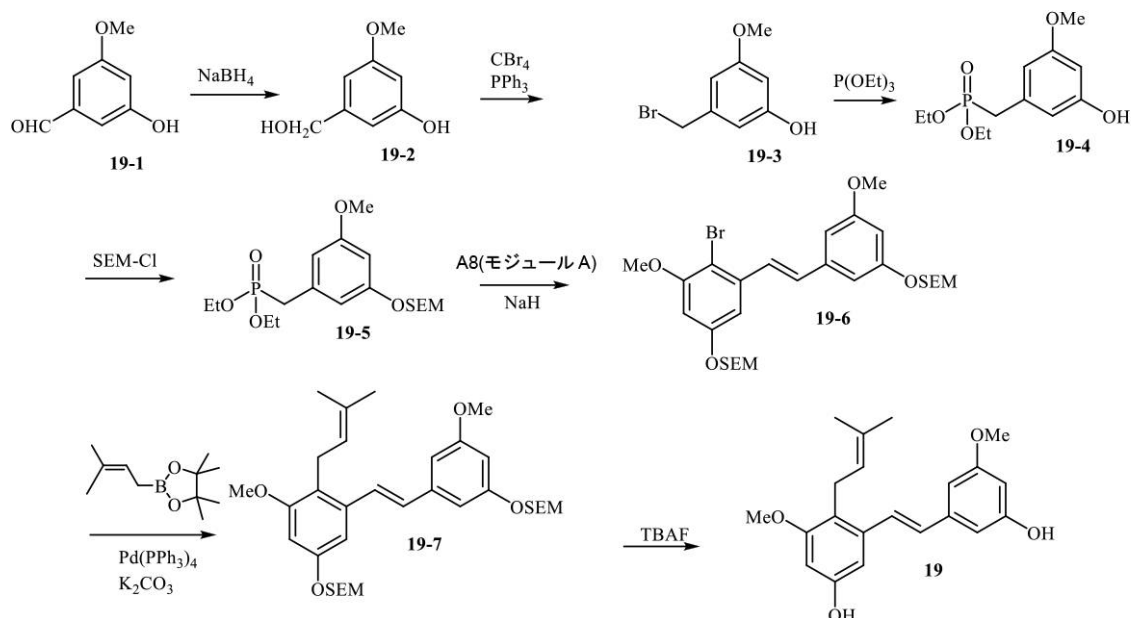
20

30

40

50

【化 5 1】



10

3-（ヒドロキシメチル）-5-メトキシフェノール（19-2）：

20

水素化ホウ素ナトリウム（263 mg、4.66 mmol、1.0当量）を、化合物19-1（1.06 g、7 mmol、1.0当量）のメタノール（70 mL）溶液に0℃で一度に加えた。0℃で1時間攪拌した後、水（50 mL）を加えて反応をクエンチした。混合物を減圧下で濃縮して、メタノールの大部分を除去した。残渣を飽和食塩水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム（40 g カラム）でヘプタン中0～100%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物19-2（1.07 g、収率99%）を白色固体として得た（LM-8-17）。

【0300】

30

3-（ブロモメチル）-5-メトキシフェノール（19-3）：

四臭化炭素（2.55 g、7.7 mmol、1.1当量）を、化合物19-2（1.06 g、7 mmol、1.0当量）の無水テトラヒドロフランおよびジクロロメタンの1対2混合物（75 mL）溶液に室温に加えた。混合物を氷浴中で冷却し、トリフェニルホスフィン（2.02 g、7.7 mmol、1.1当量）を一度に加えた。次いで、混合物を室温まで昇温させ、2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム（80 g カラム）でヘプタン中0～50%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物19-3（1.18 g、収率79%）をオフホワイト固体として得た（LM-8-18）。

【0301】

40

(3-ヒドロキシ-5-メトキシベンジル) ホスホン酸ジエチル（19-4）：

亜リン酸トリエチル（2.8 mL、16.3 mmol、3当量）を、化合物19-3（1.18 g、5.4 mmol、1.0当量）の無水トルエン（100 mL）溶液に室温に加えた。16時間還流（110℃）した後、反応物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム（80 g カラム）でヘプタン中0～100%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物19-4（1.32 g、収率89%）を無色油状物として得た（LM-8-19）。

【0302】

(3-メトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンジル) ホスホン酸ジエチル（19-5）：

50

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.1 mL、24 mmol、5 当量) および 2-(トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (3.4 mL、19.3 mmol、4 当量) を、化合物 19-4 (1.32 g、4.8 mmol、1.0 当量) の無水ジクロロメタン (50 mL) 溶液に室温で順次加えた。室温で 16 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL) を加えて反応をクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (80 g カラム) でヘプタン中 0~100% 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 19-5 (1.27 g、収率 65%) を無色油状物として得た (LM-8-20)。

【0303】

(E) - (2 - ((3 - (2-ブロモ-3-メトキシ-5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) スチリル) - 5-メトキシフェノキシ) メトキシ) エチル) トリメチルシラン (19-6) :

鉱油中の水素化ナトリウムの 60% 分散液 (204 mg、5.1 mmol、2 当量) を、化合物 19-5 (1.03 g、2.55 mmol、1.0 当量) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に 0℃ で一度に加えた。混合物を室温まで昇温させ、30 分間攪拌した。A8 (モジュール A) (0.92 mg、2.55 mmol、1 当量) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を滴下し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を、飽和食塩水 (20 mL、最初の 5 mL の食塩水については 1 分あたり 1 滴) で慎重に 0℃ でクエンチした。混合物をメチル tert-ブチルエーテル (2×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (80 g カラム) でヘプタン中 0~20% 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 19-6 (1.23 g、収率 79%) を無色油状物として得た (LM-8-21)。

【0304】

(E) - (2 - ((3 - メトキシ-5 - (3-メトキシ-2 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) - 5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) スチリル) フェノキシ) メトキシ) エチル) トリメチルシラン (19-7) :

テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (116 mg、0.1 mmol、0.05 当量)、炭酸カリウム (553 mg、4 mmol、2 当量)、3-メチルブタ-2-エニルボロン酸ピナコールエステル (785 mg、4 mmol、2 当量)、および水 (5 mL) を、化合物 19-6 (1.23 g、2 mmol、1 当量) の 1,4-ジオキサン (15 mL) 溶液に順次加えた。窒素で 10 分間スパージした後、反応物を 95℃ で 16 時間加熱した。室温まで冷却後、混合物をメチル tert-ブチルエーテル (2×20 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (80 g カラム) でヘプタン中 0~15% 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 19-7 (1.1 g、収率 91%) を無色油状物として得た (LM-8-22)。

【0305】

(E) - 3 - (3-ヒドロキシ-5-メトキシスチリル) - 5-メトキシ-4 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) フェノール (19) [KYN-160] :

テトラヒドロフラン中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム (25.6 mL、25.6 mmol、1.4 当量) を、化合物 19-7 (1.1 g、1.83 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に室温に加えた。67℃ で 16 時間加熱した後、混合物を室温まで冷却し、水 (20 mL) および飽和食塩水 (20 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (300 mL) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (120 g カラム、2×25 g カラム積層) で、各回ヘプタン中 0~100% 酢酸エチルの勾配で溶出して 2 回精製し、40℃ で 16 時間真空乾燥させた後、化合物 19 (110 mg、収率 17%) をオフホワイト固体として得た (LM-8-23)。

10

20

30

40

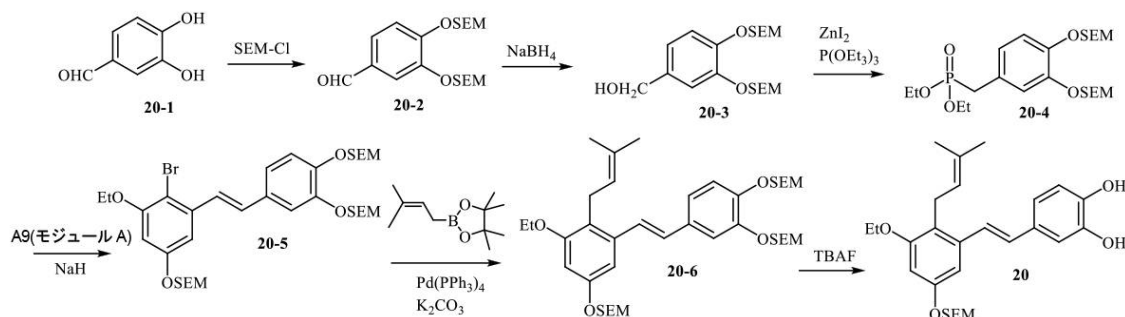
50

【0306】

(E)-4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)ベンゼン-1,2-ジオール(20) [KYN-146]

【0307】

【化52】



10

3,4-ビス((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド(20-2) :

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(37.8 mL、217.2 mmol、3.0当量)および2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(29.0 g、173.8 mmol、2.4当量)を、化合物20-1(10.0 g、72.4 mmol、1.0当量)の無水ジクロロメタン(200 mL)溶液に室温で順次加えた。室温で16時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(150 mL)を加えた。層を分離し、水層をジクロロメタン(2×150 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(120 gカラム)でヘプタン中0~50%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物20-2(28.03 g、収率97%)を黄色油状物として得た(LM-1-75)。

20

【0308】

(3,4-ビス((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)フェニル)メタノール(20-3) :

水素化ホウ素ナトリウム(2.66 g、70.3 mmol、1.0当量)を、化合物20-2(28.03 g、70.3 mmol、1.0当量)のメタノール(200 mL)溶液に0℃で一度に加えた。0℃で1時間攪拌した後、水(75 mL)を加えて反応をクエンチした。混合物を減圧下で濃縮して、メタノールの大部分を除去した。残渣を飽和食塩水(75 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×200 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(120 gカラム)でヘプタン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物20-3(26.84 g、収率95%)を黄色油状物として得た(LM-1-80)。

30

【0309】

(3,4-ビス((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンジル)ホスホン酸ジエチル(20-4) :

ヨウ化亜鉛(42.77 g、134.0 mmol、2.0当量)および亜リン酸トリエチル(23 mL、134.0 mmol、2.0当量)を、化合物20-3(26.84 g、67.0 mmol、1.0当量)の無水テトラヒドロフラン(400 mL)溶液に室温で順次加えた。混合物を4時間還流(68℃)し、その時点で、LCMS分析により、反応が完了したことが示された。混合物を室温まで冷却した後、減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランの大部分を除去した。残渣を、飽和炭酸水素ナトリウム(150 mL)で希釈し、メチルtert-ブチルエーテル(2×400 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(220 gカラム)でヘプタン中の0~100%の酢酸

40

50

エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 20-4 (24.18 g、収率 69%) を黄色油状物として得た (LM-1-82)。

【0310】

(E)-((((4-(2-ブロモ-3-エトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-1,2-フェニレン)ビス(オキシ))ビス(メチレン)ビス(オキシ))ビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(トリメチルシラン)(20-5)：

鉍油中の水素化ナトリウムの 60% 分散液 (2.43 g、60.6 mmol、2 当量) を、化合物 20-4 (15.76 g、30.3 mmol、1.0 当量) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に 0℃ で一度に加えた。混合物を室温まで昇温させ、30 分間攪拌した。無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中に化合物 A9 (モジュール A) (11.36 g、30.3 mmol、1 当量) を含有する溶液を滴下し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を、飽和食塩水 (250 mL、最初の 5 mL の食塩水については 1 分あたり 1 滴) で慎重に 0℃ でクエンチした。混合物を、メチル tert-ブチルエーテル (2×500 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (330 カラム) でヘプタン中 0~15% 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 20-5 (15.5 g、収率 69%) を黄色油状物として得た (LM-6-89)。

【0311】

(E)-((((4-(3-エトキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-1,2-フェニレン)ビス(オキシ))ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(トリメチルシラン)(20-6)：

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.21 g、1.05 mmol、0.05 当量)、炭酸カリウム (5.78 g、41.8 mmol、2 当量)、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステル (8.2 g、41.8 mmol、2 当量)、および水 (50 mL) を、化合物 20-5 (15.5 g、20.9 mmol、1 当量) の 1,4-ジオキササン (150 mL) 溶液に順次加えた。窒素で 10 分間スパージした後、反応物を 95℃ で 16 時間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、メチル tert-ブチルエーテル (2×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (330 カラム) でヘプタン中 0~15% 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 20-6 (15.28 g、収率 99%) を黄色油状物として得た (LM-6-90)。

【0312】

(E)-4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)スチリル)ベンゼン-1,2-ジオール(20) [KYN-146]：

テトラヒドロフラン中の 1M フッ化テトラブチルアンモニウム (513 mL、513 mmol、21 当量) を、テトラヒドロフラン (500 mL) 中の化合物 20-6 (17.86 g、24.4 mmol、1 当量) の混合物に室温で加えた。混合物を 67℃ で 16 時間加熱した後、室温まで冷却し、水 (350 mL) および飽和食塩水 (350 mL) で希釈した。混合物を、メチル tert-ブチルエーテル (1.5 L) および酢酸エチル (1.5 L) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (2×40 g カラム積層、2×80 g カラム積層、2×40 g カラム積層) で、各回ヘプタン中 0~100% 酢酸エチルの勾配で溶出して 3 回精製し、SEM 保護化合物 (3.94 g) および化合物 20 (1.5 g、純度約 70%) の混合物を得た。この粗化合物 20 を、逆 Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (300 g カラム) で水中 0~100% アセトニトリル勾配で溶出してさらに精製し、化合物 20 (480 mg) を得た。SEM-保護化合物の混合物 (3.94 g) を、テトラヒドロフラン中の 1M フッ化テトラブチルアン

10

20

30

40

50

モニウム（58.7 mL、58.7 mmol、7.0 当量）で処理し、同一の様式で処理を進めて、化合物 20（450 mg）を得た。全ての SEM 保護物質（480 mg、450 mg、および 130 mg、LM-6-69）を合わせ、Interchim 自動クロマトグラフィシステム（40 g カラム）でヘキサン中 0～55% 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、40℃で 16 時間真空乾燥させた後、オフホワイト固体として化合物 20 [KYN-146]（1.0 g、収率合計 10%）を得た（LM-6-91）。

【0313】

構造データ：

化合物 20 [KYN-146]

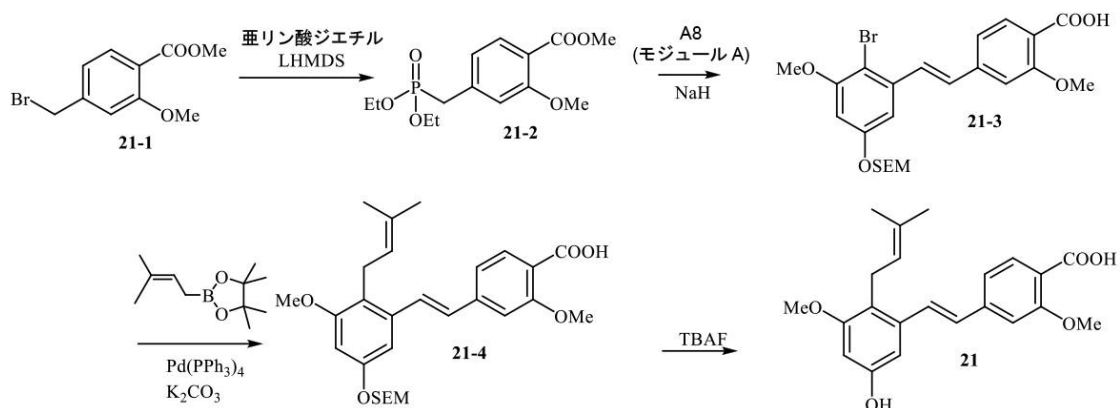
オフホワイト固体；HPLC 分析：96.3% 純度；波長 254 nm、バンド幅 4；カラム：SorbTech C18AQ、2.1×50 mm、3 μm；保持時間：8.3 分；移動相：ACN／ギ酸／水；質量スペクトル（ポジティブモード） $m/z=341.2$ (M+H)⁺；C₂₁H₂₄O₄；¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ = 7.98 (br s, 2H), 7.18 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 0.4, 2.1, 8.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 6.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.11 (七重の三重線, J = 1.3, 7.0 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H)；¹³C NMR (100 MHz, アセトン-d₆) δ = 158.18, 156.56, 145.65, 145.59, 138.34, 130.60, 130.33, 129.87, 124.65, 124.23, 119.52, 119.50, 115.75, 113.29, 104.08, 99.43, 63.86, 25.40, 24.44, 17.65, 14.75。

【0314】

(E)-4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシ安息香酸(21) [KYN-154]

【0315】

【化53】



4-((ジエトキシホスホリル) メチル) -2-メトキシ安息香酸メチル (21-2)：

テトラヒドロフラン中の 1 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (7 mL、7 mmol、1.8 当量) を、亜リン酸ジエチル (1 mL、7.7 mmol、2.0 当量) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に 0℃ で加えた。0℃ で 30 分間攪拌した後、化合物 21-1 (1 g、3.9 mmol、1 当量) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を飽和食塩水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィシステム (40 カラム) でヘプタン中 0～100% の酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 21-2 (1.22 g、収率 99%) を無色油状物として得た (LM-6-92)。

【0316】

(E) - 4 - (2 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) スチリル) - 2 - メトキシ安息香酸 (21 - 3) :

鉱油中の水素化ナトリウムの60%分散液(160mg、4mmol、2当量)を、化合物21-2(0.63g、2mmol、1.0当量)の無水テトラヒドロフラン(30mL)溶液に0℃で一度に加えた。混合物を室温まで昇温させ、30分間攪拌した。A8(モジュールA)(0.72g、2mmol、1当量)の無水テトラヒドロフラン(10mL)溶液を滴下し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を、飽和食塩水(20mL、最初の5mLの食塩水については1分あたり1滴)で、0℃で希釈した。混合物を、メチルtert-ブチルエーテル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(40カラム)でヘプタン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物21-3(0.55g、収率55%)を黄色固体として得た(LM-6-93)。

【0317】

(E) - 2 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシ - 2 - (3 - メチルブター - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) スチリル) 安息香酸 (21 - 4) :

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(58mg、0.05mmol、0.05当量)、炭酸カリウム(415mg、3mmol、3当量)、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステル(392mg、2mmol、2当量)、および水(4mL)を、化合物21-3(509mg、1mmol、1当量)の1,4-ジオキサン(12mL)溶液に順次加えた。窒素で10分間スパージした後、反応物を、95℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を酢酸エチル(2×20mL)で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(25gカラム)でヘプタン中0~80%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物21-4(490mg、収率98%)を黄色油状物として得た(LM-6-94)。

【0318】

(E) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 2 - (3 - メチルブター - 2 - エン - 1 - イル) スチリル) - 2 - メトキシ安息香酸 (21) [KYN-154] :

テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム(7mL、7mmol、7当量)を、テトラヒドロフラン(20mL)中の化合物21-4(490mg、1mmol、1当量)の混合物に室温に加えた。混合物を、67℃で16時間加熱した後、室温まで冷却し、酢酸エチル(200mL)で希釈した。混合物を飽和食塩水(50mL)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(2×25gカラム積層)で各回ヘプタン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶出して2回精製し、逆Interchim自動クロマトグラフィーシステム(50gカラム)で各回水中0~100%アセトニトリルの勾配で溶出して2回精製し、化合物S10(70mg、純度約70%)を得た。この物質を8つに均等に分割した。分割したそれぞれを、逆ACCCQPrep HP125自動クロマトグラフィーシステム(SunFire Prep C18 OBD 5μm 19×250mmカラム)で水中0~100%アセトニトリルの勾配で溶出して精製し、16時間凍結乾燥させた後、化合物21[KYN-154](30mg、収率8%)をオフホワイト固体として得た(LM-6-95)。

【0319】

オフホワイト固体; HPLC分析: 98.8%純度; 波長254nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm; 保持時間: 8.4分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ポジティブモード) m/z=369.2(M+H)⁺; C₂₂H₂₄O₅; ¹H NMR(400 MHz, アセトン-d₆) δ = 7.92(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58(d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.38(d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.30(dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H),

10

20

30

40

50

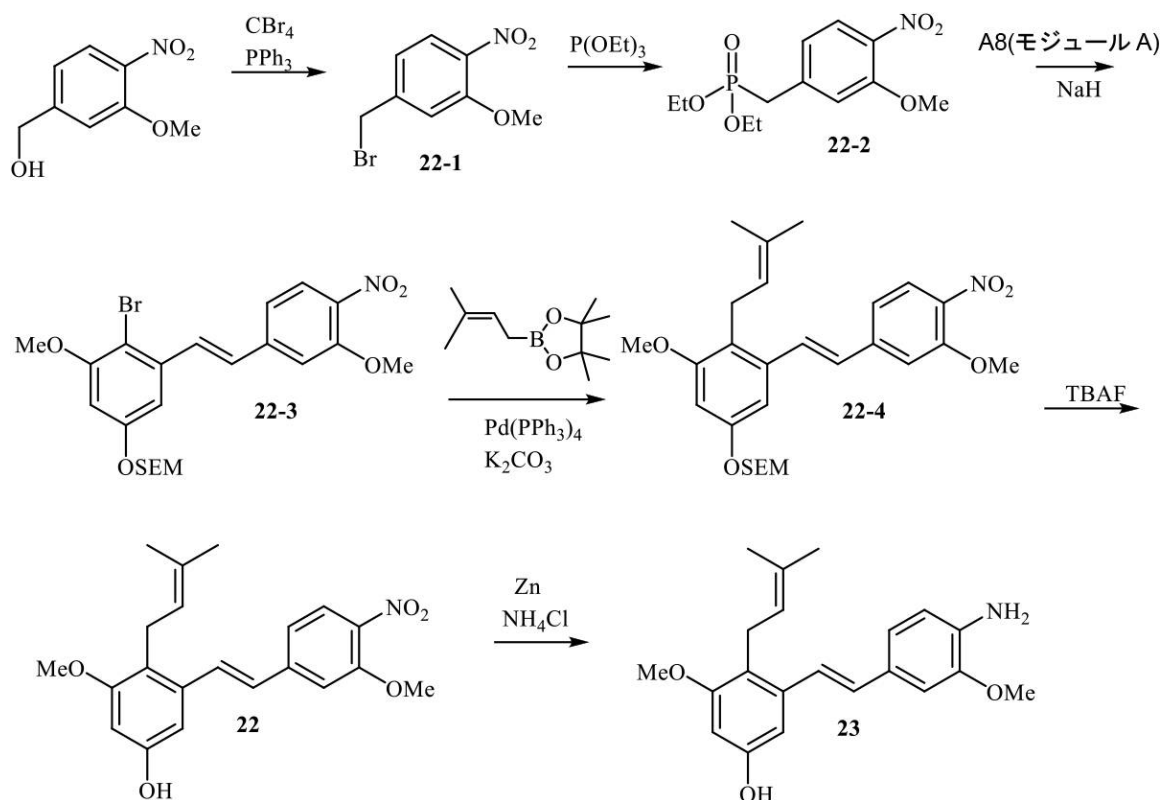
7.05 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.08 (七重の三重線, $J = 1.3, 7.0$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (br d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, アセトン- d_6) $\delta = 165.55, 159.48, 158.97, 156.82, 144.29, 137.40, 133.08, 130.20, 130.14, 129.15, 124.52, 120.27, 119.38, 118.33, 110.57, 104.49, 99.64, 56.36, 55.46, 25.36, 24.36, 17.57$.

【0320】

化合物22 [KYN-124] および化合物23 [KYN-125] の調製

【0321】

【化54】



4-(4-ブロモメチル)-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (22-1) :

四臭化炭素 (21.7 g、65.5 mmol、1.2 当量) を、3-メトキシ-4-ニトロベンジルアルコール (10 g、54.5 mmol、1.0 当量) およびトリフェニルホスフィン (17.2 g、65.5 mmol、1.2 当量) のジクロロメタン (300 mL) 溶液に 0℃ で 5 回に分けて加えた。室温で 16 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、Inter Chim 自動クロマトグラフィーシステム (330 g カラム) でヘプタン中 0~50% 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 22-1 (12.8 g、収率 95%) を黄色固体として得た (CH-LM-02-26)。

【0322】

(3-メトキシ-4-ニトロベンジル) ホスホン酸ジエチル (22-2) :

亜リン酸トリエチル (26.8 mL、156 mmol、3.0 当量) を、化合物 22-1 (12.8 g、52 mmol、1.0 当量) のトルエン (400 mL) 溶液に加えた。40 時間還流 (110℃) した後、NMR 分析により、反応が完了したことが示された。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、Inter Chim 自動クロマトグラフィーシステム (330 g カラム) で、ヘプタン中 0~100% 酢酸エチル、続いてジクロロメタン中 10% メタノールの勾配で溶出して精製し、化合物 22-2 (15.5 g、収率 98%) を淡黄色油状物として得た (CH-LM-02-27)。

【0323】

(E) - (2 - ((4-ブromo-3-メトキシ-5-(3-メトキシ-4-ニトロスチリル)フェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(22-3) :

鉍油中の水素化ナトリウムの60%分散液(6.1g、153.3mmol、3.0当量)を、化合物22-2(15.5g、51.1mmol、1.0当量)の無水テトラヒドロフラン(450mL)溶液に0℃で3回に分けて加えた。混合物を室温まで昇温させ、30分間攪拌した。中間体A(18.5g、51.1mmol、1.0当量)の無水テトラヒドロフラン(150mL)溶液を滴下し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を、水(500mL、最初の5mLの水については1分あたり1滴)で慎重に0℃でクエンチし、メチルtert-ブチルエーテル(1.5L)および酢酸エチル(1L)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、3等分して、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(3×330gカラム)でヘプタン中10~50%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物22-3(9.9g、収率38%)を黄色固体として得た(CH-LM-02-28)。

【0324】

(E) - (2 - ((3-メトキシ-5-(3-メトキシ-4-ニトロスチリル)-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(22-4) :

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.1g、1.8mmol、0.05当量)、炭酸カリウム(10g、72mmol、2.0当量)、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステル(14.1g、72mmol、2.0当量)、および水(90mL)を、密封チューブ中の化合物22-3(18.3g、36mmol、1.0当量)の1,4-ジオキサン(270mL)溶液に順次加えた。窒素で10分間スパージした後、反応物を、100℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル(500mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、2等分して、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(2×220gカラム)でヘプタン中0~12%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物22-4(15.1g、収率84%)を黄色固体として得た(CH-LM-02-29)。

【0325】

(E) - 3-メトキシ-5-(3-メトキシ-4-ニトロスチリル)-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェノール(22) :

テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム(366mL、366mmol、7.0当量)を、化合物22-4(26.1g、52.3mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(400mL)溶液に室温で加えた。混合物を、68℃で16時間加熱した後、室温まで冷却し、水(100mL)で希釈した。揮発物を減圧下で除去した。残渣を飽和塩化アンモニウム(250mL)で希釈し、酢酸エチル(2×500mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、3等分して、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(3×330gカラム)でヘプタン中30~100%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物22(17.1g、収率89%)を黄色固体として得た(CH-LM-02-30)。黄色固体、融点167.1~169.0℃、HPLC分析:99.2%純度;波長210nm、バンド幅4;カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm;保持時間:9.77分;移動相:ACN/ギ酸/水;質量スペクトル(ポジティブモード)m/z=370.1(M+H)⁺;C₂₁H₂₃NO₅; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.91(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43(d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.12(ddd, J = 0.5, 1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.11(br d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.91(d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.68(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42(d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.09(tm, J = 6.8 Hz, 1H), 4.76(s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.43(d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80(d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.68(d, J = 1.2 Hz, 3H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ = 158.67, 154.55, 153.70, 144.15,

10

20

30

40

50

138.12, 136.81, 130.97, 130.89, 128.38, 126.57, 123.42, 121.71, 118.09, 111.20, 104.15, 99.44, 56.45, 55.76, 25.74, 24.46, 17.99.

【0326】

(E)-3-(4-アミノ-3-メトキシチリル)-5-メトキシ-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェノール(23) [KYN-125]:

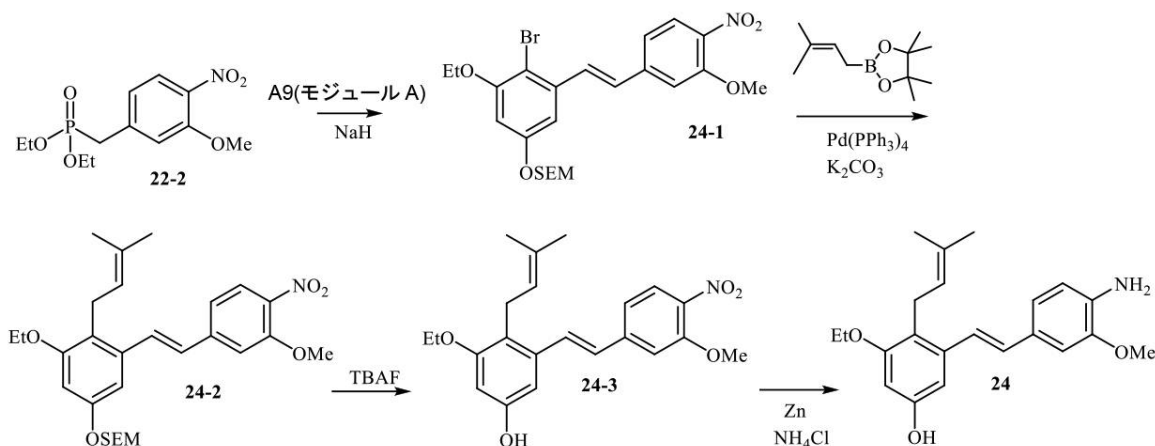
亜鉛粉末(30.3g、463mmol、10.0当量)、塩化アンモニウム(25g、463mmol、10.0当量)、および水(70mL)を、化合物22(17.1g、46.3mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(700mL)溶液に室温で順次加えた。得られた懸濁液を、室温で4時間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を酢酸エチル(1L)で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて乾燥させた。残渣を、5等分して、EnterChem自動クロマトグラフィーシステム(5×120gカラム)で、各回ヘプタン中0~40%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物23(10.5g、収率67%)をオフホワイト固体として得た(CH-LM-02-31)。融点159.3~163.3℃; HPLC分析: 94.8%純度; 波長210nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm; 保持時間: 7.80分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ポジティブモード) m/z=340.2 (M+H)⁺; C₂₁H₂₅NO₃; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.10 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.12 (tm, J = 1.5, 6.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 0.9 Hz, 3H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ = 158.56, 154.40, 147.42, 138.48, 136.08, 130.88, 130.49, 128.67, 123.77, 122.88, 120.54, 120.50, 114.86, 108.07, 103.83, 97.97, 55.69, 55.45, 25.77, 24.48, 17.97.

【0327】

(E)-3-(4-アミノ-3-メトキシチリル)-5-エトキシ-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェノール(24) [KYN-141]

【0328】

【化55】



(E)-(2-((4-ブromo-3-エトキシ-5-(3-メトキシ-4-ニトロチリル)フェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(24-1):

鉍油中の水素化ナトリウムの60%分散液(2.7g、67.3mmol、3.0当量)を、化合物22-2(6.8g、22.4mmol、1.0当量)の無水テトラヒドロフラン(200mL)溶液に0℃で3回に分けて加えた。混合物を室温まで昇温させ、30分間攪拌した。化合物A9(モジュールA)(8.4g、22.4mmol、1.0当量)の無水テトラヒドロフラン(50mL)溶液を滴下し、混合物を室温で16時間攪拌

した。反応物を、水（200 mL、最初の5 mLの水については1分あたり1滴）で慎重に0℃でクエンチし、メチルtert-ブチルエーテル（1 L）および酢酸エチル（500 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム（220 g カラム）でヘプタン中0～20%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物24-1（9.04 g、収率77%）を黄色固体として得た（LM-8-98）。

【0329】

(E) - (2 - ((3-エトキシ-5-(3-メトキシ-4-ニトロスチリル) - 4 - (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) フェノキシ) メトキシ) エチル) トリメチルシラン (24-2) :

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)（1 g、0.86 mmol、0.05当量）、炭酸カリウム（4.76 g、34.47 mmol、2.0当量）、3-メチルブタ-2-エニルボロン酸ピナコールエステル（6.76 g、34.47 mmol、2.0当量）、および水（30 mL）を、密封チューブ中の化合物24-1（9.04 g、17.24 mmol、1.0当量）の1,4-ジオキサン（120 mL）溶液に順次加えた。窒素で10分間スパージした後、反応物を100℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル（200 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム（2×200 g カラム積層）でヘプタン中0～7%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物24-2（8.84 g、収率99%）を黄色油状物として得た（LM-8-99）。

【0330】

(E) - 3-エトキシ-5-(3-メトキシ-4-ニトロスチリル) - 4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル) フェノール (24-3) :

テトラヒドロフラン中の1 M フッ化テトラブチルアンモニウム（130 mL、130 mmol、7.0当量）を、化合物24-2（9.53 g、18.55 mmol、1.0当量）のテトラヒドロフラン（200 mL）溶液に室温で加えた。混合物を68℃で16時間加熱した後、室温まで冷却し、水（50 mL）で希釈した。揮発物を減圧下で除去した。残渣を飽和塩化アンモニウム（250 mL）で希釈し、酢酸エチル（2×400 mL）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム（330 g カラム）でヘプタン中0～60%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物24-3（5.05 g、収率71%）を黄色固体として得た（LM-8-100）。

【0331】

(E) - 3-(4-アミノ-3-メトキシスチリル) - 5-エトキシ-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル) フェノール (24) :

亜鉛粉末（8.61 g、131.7 mmol、10.0当量）、塩化アンモニウム（7.1 g、131.7 mmol、10.0当量）、および水（20 mL）を、化合物24-3（5.05 g、13.17 mmol、1.0当量）のテトラヒドロフラン（200 mL）溶液に室温で順次加えた。得られた懸濁液を、室温で16時間攪拌した。懸濁液をセライト（50 g）のパッドに通して濾過し、これを酢酸エチル（400 mL）で濯いだ。濾液を減圧下で蒸発させて乾燥させた。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム（2×120 g カラム積層）で、各回ヘプタン中0～100%の酢酸エチルの勾配で溶出して2回精製し、化合物24（4.56 g、収率98%）をオフホワイト固体として得た（LM-8-101）。オフホワイト固体、融点187～196℃；HPLC分析：97.9%純度；波長210 nm、バンド幅4；カラム：SorbTech C18 AQ、2.1×50 mm、3 μm；保持時間：8.3分；移動相：ACN／ギ酸／水；質量スペクトル（ポジティブモード）m/z=354.2 (M+H)⁺；C₂₂H₂₇NO₃；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.11 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.92 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.70 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (br

s, 1H), 6.31 (br s, 1H), 5.14 (br t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.90 (br s, 1H), 3.99 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 5H), 3.42 (br d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 3H), 1.41 (br t, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 157.88, 154.28, 147.40, 138.44, 136.10, 130.80, 130.30, 128.66, 123.84, 122.96, 120.67, 120.51, 114.83, 108.10, 103.74, 98.82, 63.90, 55.46, 25.79, 24.55, 18.03, 14.93.

【0332】

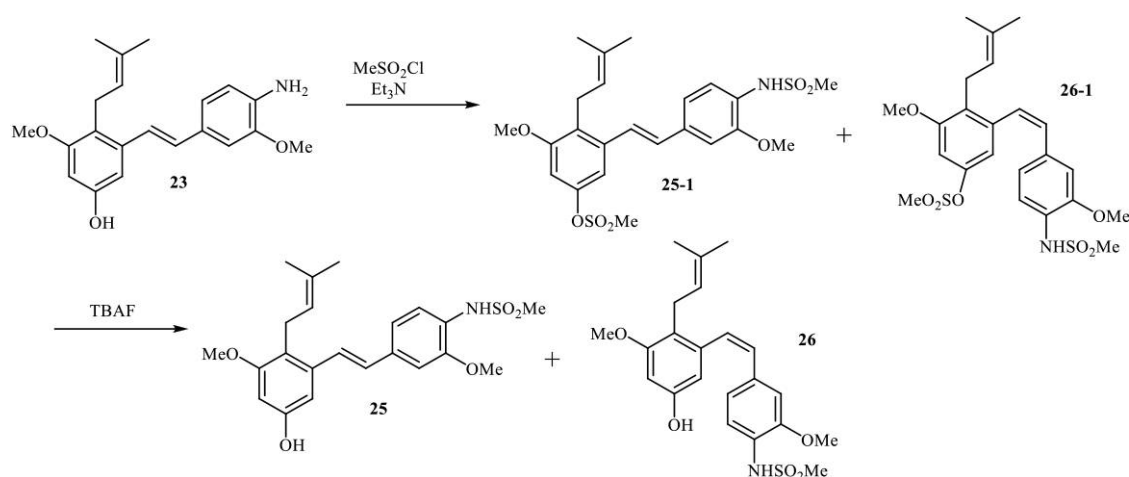
(E)-N-(4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)メタンスルホンアミド(25) [KYN-137] および (Z)-N-(4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)メタンスルホンアミド(26) [KYN-129]

10

(E*Z*)-3-メトキシ-5-(3-メトキシ-4-(メチルスルホンアミド)スチリル)-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェニルメタンスルホネート(25および26):

【0333】

【化56】



20

30

トリエチルアミン(0.15 mL、1.08 mmol、3当量)およびメタンスルホニルクロリド(0.1 mL、0.70 mmol、2当量)を、化合物23(120 mg、0.36 mmol、1.0当量)の無水THF(10 mL)溶液に室温で順次加えた。16時間還流(66℃)した後、反応混合物を室温まで冷却し、揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(20 mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム(20 mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×15 mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィシステム(Sorbtech 24 gカラム)でヘプタン中0~30%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物25-1および26-1(100 mg、収率66%)を白色固体として得た(NRK-1-74)。

40

【0334】

THF中の1 Mフッ化テトラブチルアンモニウム溶液(2 mL、1.63 mmol、7当量)を、化合物25-1および26-1(100 mg、0.234 mmol、1当量)の無水THF(10 mL)溶液に室温に加えた。16時間還流(66℃)した後、LCMS分析により、反応が完了したことが示された。混合物を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム(10 mL)で希釈した。揮発物を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(20 mL)で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×15 mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィシステム(RediSep Rf Gold HP

50

C18、50 g カラム) で水中 0 ~ 40 % アセトニトリルの勾配で溶出して精製し、化合物 25 [KYN-137] (15.0 mg) をオフホワイト固体として、および化合物 26 [KYN-129] (19 mg、収率 22 %) を薄褐色油状物として得た。

【0335】

(E)-N-(4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル) スチリル)-2-メトキシフェニル) メタンスルホンアミド (25) [KYN-137]

オフホワイト固体；融点 170.7 ~ 173.5 °C；HPLC 分析：92.4 % 純度；波長 210 nm、バンド幅 4；カラム：SorbTech C18AQ、2.1 × 50 mm、3 μm；保持時間：8.4 分；移動相：ACN / ギ酸 / 水；質量スペクトル (ポジティブモード) m/z = 418.1 (M+H)⁺；C₂₂H₂₇NO₅S；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.11 (三重の七重線, J = 1.3, 6.8 Hz, 1H), 4.92 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.42 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.68 (d, J = 1.0 Hz, 3H)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.60, 154.52, 149.51, 137.63, 135.35, 130.67, 129.64, 126.58, 125.48, 123.62, 120.99, 120.75, 120.06, 108.33, 104.01, 98.68, 55.77, 55.72, 39.14, 25.76, 24.47, 17.99.

【0336】

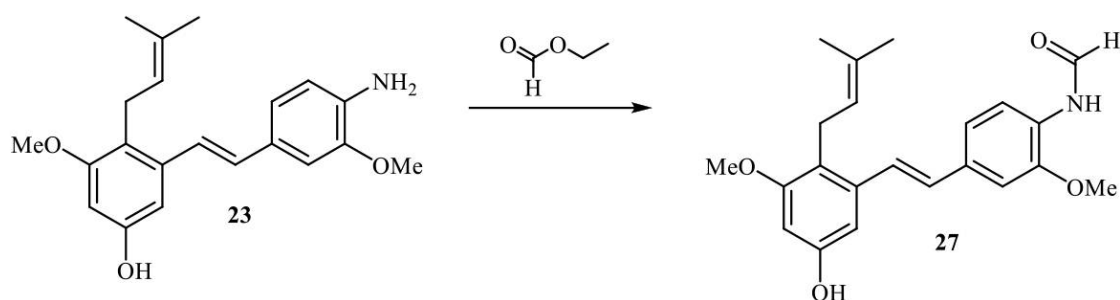
(Z)-N-(4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル) スチリル)-2-メトキシフェニル) メタンスルホンアミド (26) [KYN-129]

薄褐色油状物；HPLC 分析：97.8 % 純度；波長 254 nm、バンド幅 4；カラム：SorbTech C18AQ、2.1 × 50 mm、3 μm；保持時間：9.2 分；移動相：ACN / ギ酸 / 水；質量スペクトル (ポジティブモード) m/z = 418.1 (M+H)⁺；C₂₂H₂₇NO₅S；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 1.7, 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.08 (t m, J = 1.4, 6.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (d, J = 0.9 Hz, 3H)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.87, 154.74, 148.69, 138.86, 134.39, 130.97, 129.90, 129.71, 124.78, 122.90, 122.67, 120.75, 120.01, 111.24, 107.31, 98.13, 55.65, 55.32, 39.14, 25.75, 25.66, 17.87.

【0337】

(E)-N-(4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル) スチリル)-2-メトキシフェニル) ホルムアミド (27) [KYN-149]

【化57】



化合物 23 [KYN-125] (120 mg、0.35 mmol、1.0 当量) をギ酸エチル (15 mL) に加え、濁った溶液を得て、これを 55 °C で 20 時間加熱した (加熱

時に透明な溶液)。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で蒸発させて乾燥させた。残渣を酢酸エチル(20 mL)に溶解し、飽和塩化アンモニウム(20 mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、最初に、Reveleris自動クロマトグラフィシステム(Sorbttech 24 gカラム)でヘプタン中0~60%酢酸エチルの勾配で溶出して精製した。生成物をヘプタン(10 mL)中10%酢酸エチルで研和し、化合物27(50 mg、収率38%)をオフホワイト固体として得た(NRK-1-159)。

【0338】

(E)-N-(4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(27) [KYN-149]

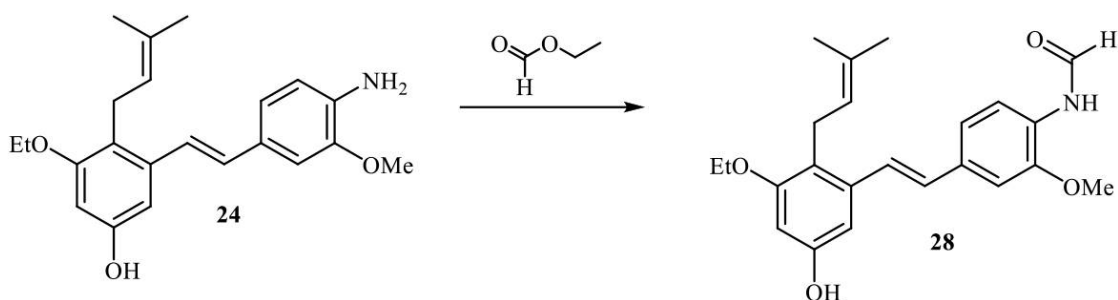
白色固体、融点181.2~181.7℃; HPLC分析: 99.6%純度; 波長210 nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50 mm、3 μm; 保持時間: 8.4分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ネガティブモード) m/z=733.3 (2M-H)⁻; C₂₂H₂₅NO₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.69 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H) 7.31 - 7.22 m, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.00 (七重の三重線, J = 1.4, 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.36 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 160.45, 158.45, 156.69, 149.10, 137.43, 133.78, 129.85, 127.03, 125.99, 124.50, 120.63, 119.75, 118.74, 109.00, 104.13, 99.16, 56.25, 55.91, 25.96, 24.28, 18.21.

【0339】

(E)-N-(4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(28) [KYN-143]

【0340】

【化58】



(E)-N-(4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(28) [KYN-143]:

化合物24(100 mg、0.29 mmol、1.0当量)をギ酸エチル(10 mL)に加え、濁った溶液を得て、これを55℃で20時間加熱した(加熱時に透明な溶液)。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で蒸発させて乾燥させた。残渣を酢酸エチル(20 mL)に溶解し、飽和塩化アンモニウム(20 mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、最初に、Reveleris自動クロマトグラフィシステム(Sorbttech 12 gカラム)でヘプタン中0~50%酢酸エチルの勾配で溶出して精製した。生成物をヘプタン(10 mL)中10%酢酸エチルで研和し、化合物28 [K

Y N-143] (45 mg、収率64%) をオフホワイト固体として得た (NRK-1-145)。

【0341】

オフホワイト固体、融点173~176℃、HPLC分析：98.9%純度；波長210 nm、バンド幅4；カラム：SorbTech C18AQ、2.1×50 mm、3 μm；保持時間：9.0分；移動相：ACN／ギ酸／水；質量スペクトル（ネガティブモード） $m/z=761.3$ (M-H)⁻；C₂₃H₂₇NO₄；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.69 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.10 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.01 (br t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.37 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 160.44, 157.71, 156.59, 149.09, 137.40, 133.79, 129.74 (2C), 127.01, 126.04, 124.52, 120.62, 119.72, 118.90, 109.03, 104.1, 99.96, 63.74, 56.27, 25.99, 24.34, 18.25, 15.25.

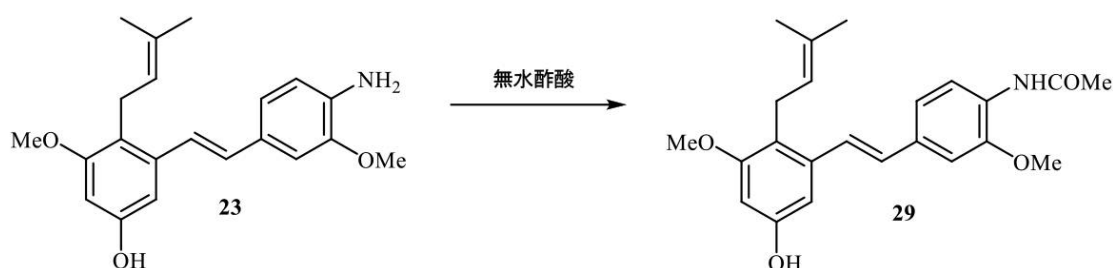
10

【0342】

(E)-N-(4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル) スチリル)-2-メトキシフェニル) アセトアミド (29) [KYN-128]：

【0343】

【化59】



20

30

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL、0.38 mmol、2 当量) および無水酢酸 (0.1 mL、0.38 mmol、2 当量) を、化合物23 [KYN-125] (65 mg、0.19 mmol、1.0 当量) の無水THF (10 mL) 溶液に室温で順次加えた。16時間還流 (66℃) した後、反応混合物を室温まで冷却し、揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim 自動クロマトグラフィーシステム (RediSep Rf Gold HP C18、50 g カラム) で水中0~80%アセトニトリルの勾配で溶出して精製し、比較的純粋な化合物29を得て、これをヘプタン (10 mL) 中30%ジクロロメタンで研和することによってさらに精製して、純粋な化合物29 [KYN-128] (17 mg、収率23%) を白色固体として得た (NRK-1-66)。

40

【0344】

灰白色固体、融点205.7~205.9℃；HPLC分析：97.4%純度；波長210 nm、バンド幅4；カラム：SorbTech C18AQ、2.1×50 mm、3 μm；保持時間：8.4分；移動相：ACN／ギ酸／水；質量スペクトル（ポジティブモード） $m/z=382.2$ (M+H)⁺；C₂₃H₂₇NO₄；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.23 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 1.7, 6.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.12 (tm, J = 1.4, 6.8 Hz, 1H),

50

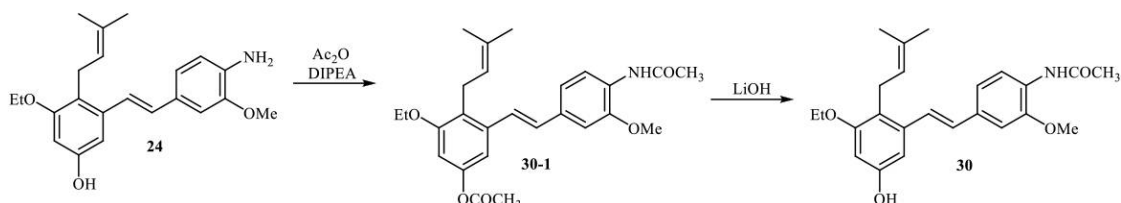
3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.81 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 1.67 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.65$, 158.58, 155.07, 147.91, 137.68, 133.65, 130.42, 129.84, 127.11, 125.77, 123.86, 120.71, 120.44, 119.67, 106.87, 103.98, 98.62, 55.68, 55.65, 25.75, 24.88, 24.45, 17.98.

【0345】

(E)-N-(4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)アセトアミド(30) [KYN-142]

【0346】

【化60】



(E)-3-(4-アセトアミド-3-メトキシスチリル)-5-エトキシ-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェニルアセテート(30-1):

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.25 mL、1.36 mmol、4当量)および無水酢酸(0.1 mL、0.75 mmol、2.2当量)を、化合物24(120 mg、0.34 mmol、1.0当量)の無水THF(20 mL)溶液に室温で順次加えた。16時間還流(66℃)した後、反応混合物を室温まで冷却し、揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(20 mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム(20 mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物30-1(136 mg、収率92%)を淡黄色固体として得て、これを続けて使用した(NRK-1-133)。

【0347】

(E)-N-(4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)アセトアミド(30) [KYN-142]:

1 M水酸化リチウム(1.6 mL、1.55 mmol、5.0当量)を、化合物30-1(136 mg、0.31 mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に室温に加えた。得られた溶液を室温で4時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(20 mL)に溶解し、飽和塩化アンモニウム(10 mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbttech 12 gカラム)でヘプタン中0~50%酢酸エチルの勾配で溶出して精製した。生成物をジエチルエーテル(5 mL)で研和して、純粋な化合物30 [KYN-142](20 mg、収率17%)を白色固体として得た(NRK-1-135)。

【0348】

オフホワイト固体、融点188~189℃; HPLC分析: 99.3%純度; 波長210 nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50 mm、3 μm; 保持時間: 9.0分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ポジティブモード) $m/z = 396.2$ ($M+H$)⁺; $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.41$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.42 - 6.31 (m, 2H), 5.14 七重の三重線, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 4.00 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.44 (br d, $J =$

10

20

30

40

50

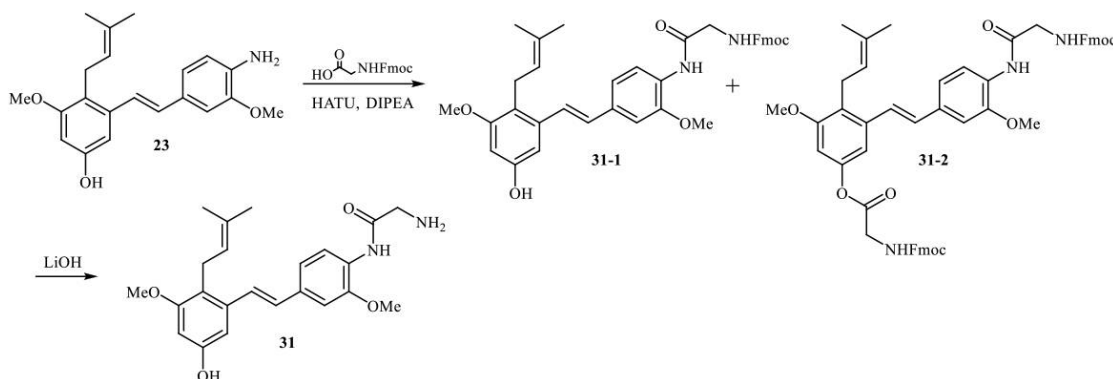
6.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 168.71, 157.91, 155.05, 147.92, 137.60, 133.73, 130.22, 129.71, 127.06, 125.90, 123.96, 120.78, 120.55, 119.67, 106.82, 103.91, 99.52, 63.88, 55.68, 25.79, 24.88, 24.53, 18.04, 14.93.

【0349】

(E) - 2 - アミノ - N - (4 - (5 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 2 - (3 - メチルブター - 2 - エン - 1 - イル) スチリル) - 2 - メトキシフェニル) アセトアミド (31) [KYN-151]

【0350】

【化61】



(9H-フルオレン-9-イル)メチル(E)-(2-((4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバメート:

Fmocグリシン(520mg、1.76mmol、3.0当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL、2.95mmol、5.0当量)および1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)(900mg、2.36mmol、4.0当量)を、(E)-3-(4-アミノ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール(化合物23)[KYN-125](200mg、0.59mmol、1.0当量)のジクロロメタン(10mL)溶液に順次加えた。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。LC-MS分析により、化合物11および化合物12の形成が示された。反応混合物をジクロロメタン(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム(30mL)で洗浄した。水層をジクロロメタン(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbtech 24gカラム)でヘプタン中0~60%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物31-1および化合物31-2(330mg)の混合物をオフホワイト固体として得た(NRK-1-161)。

【0351】

(E) - 2 - アミノ - N - (4 - (5 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 2 - (3 - メチルブター - 2 - エン - 1 - イル) スチリル) - 2 - メトキシフェニル) アセトアミド (31) :

1M水酸化リチウム(5mL)を、化合物31-1および化合物31-2(330mg)のテトラヒドロフラン溶液に室温に加えた。16時間攪拌した後、揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(30mL)に溶解し、飽和塩化アンモニウム(30mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbtech 24gカラム)で、メタノール中に1%の7Mアンモニアを含有するジクロロメタン中0~5%メタノールの勾配で溶出して精製し、

化合物 31 (25.0 mg、2 ステップで収率 23%) をオフホワイト固体として得た (NRK-1-164)。

【0352】

(E)-2-アミノ-N-(4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)アセトアミド (31) [KYN-151]

オフホワイト固体、融点 196.0~201.9℃; HPLC 分析: 98.7% 純度; 波長 210 nm、バンド幅 4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50 mm、3 μm; 保持時間: 5.78 分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル (ポジティブモード) m/z=397.2 (M+H)⁺; C₂₃H₂₈N₂O₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.10 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 1.7, 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.00 (七重の三重線, J = 1.2, 7.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.33 (br s, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 171.88, 158.45, 156.68, 148.71, 137.47, 133.12, 129.92, 129.83, 127.42, 125.67, 124.51, 119.96, 118.87, 118.69, 108.71, 104.09, 99.11, 56.30, 55.91, 45.67, 25.95, 24.28, 18.20.

10

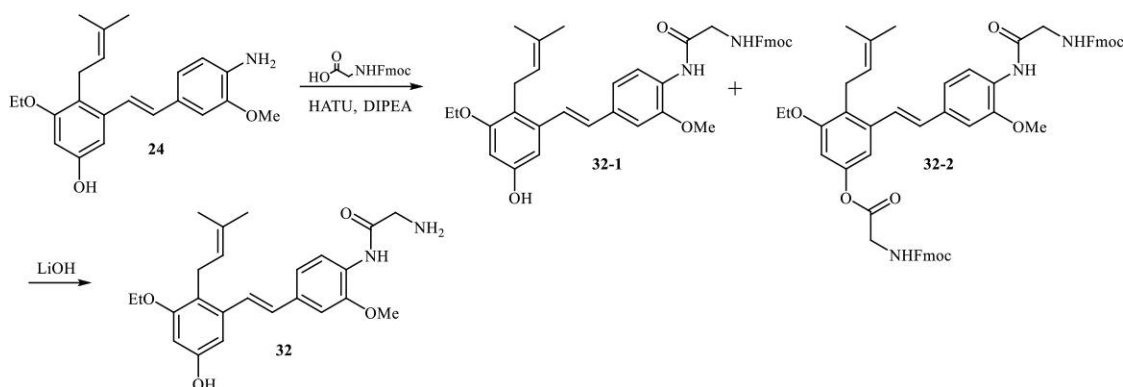
【0353】

(E)-2-アミノ-N-(4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)アセトアミド (32) [KYN-148]

20

【0354】

【化62】



30

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(E)-(2-((4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバメート (12):

Fmoc グリシン (500 mg、1.71 mmol、3.0 当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL、2.85 mmol、5.0 当量) および 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (860 mg、2.28 mmol、4.0 当量) を、化合物 24 (200 mg、0.57 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に順次加えた。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。LC-MS 分析により、化合物 32-1 および化合物 32-2 の形成が示された。反応混合物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (30 mL) で洗浄した。水層をジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris 自動クロマトグラフィーシステム (Sorbtech 24 g カラム) でヘプタン中 0~60% 酢酸

40

50

エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 32-1 および化合物 32-2 (550 mg) の混合物をオフホワイト固体として得た (NRK-1-158)。

【0355】

(E)-2-アミノ-N-(4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)アセトアミド (32) [KYN-148] :

1 Mの水酸化リチウム溶液 (5 mL) を、化合物 32-1 および化合物 32-2 (550 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に室温で加えた。16時間攪拌した後、揮発物を減圧下で除去した。粗生成物を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、飽和塩化アンモニウム (30 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、最初に、ヘプタン (30 mL) 中30%酢酸エチルで研和してベージュ色固体を得て、これを Reveleris 自動クロマトグラフィーシステム (Sorbtech 24 g カラム) で、メタノール中に1%の7 Mアンモニアを含有するジクロロメタン中0~5%メタノールの勾配で溶出してさらに精製し、化合物 32 [KYN-148] (30.0 mg、2ステップで収率13%) をオフホワイト固体として得た (NRK-1-162)。

【0356】

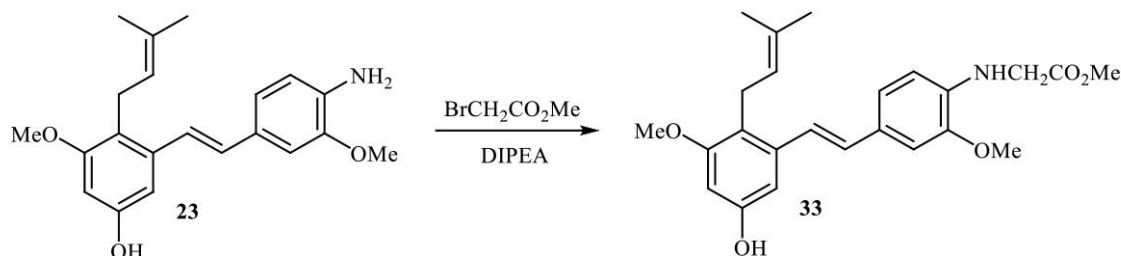
オフホワイト固体、融点 200.0~203.7℃; HPLC 分析: 99.5% 純度; 波長 210 nm、バンド幅 4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50 mm、3 μm; 保持時間: 8.25 分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル (ポジティブモード) m/z=411.2 (M+H)⁺; C₂₄H₃₀N₂O₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.08 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.01 (br t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 2.33 (br s, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 171.88, 157.72, 156.59, 148.71, 137.46, 133.14, 129.87, 129.73, 127.41, 125.74, 124.54, 119.93, 118.86, 108.74, 104.08, 99.92, 63.74, 56.32, 45.67, 25.99, 24.35, 18.25, 15.25.

【0357】

(E)-(4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)グリシン酸メチル (33) [KYN-126] :

【0358】

【化63】



N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL、2.92 mmol、4 当量) およびブロモ酢酸メチル (0.2 mL、2.21 mmol、3 当量) を、化合物 23 [KYN-125] の無水 THF (10 mL) 溶液に室温で順次加えた。16時間還流 (66℃) した後、反応物を室温まで冷却し、揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減

圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム (RediSep Rf Gold HP C18、50 g カラム) で、水中0~70%アセトニトリルの勾配で溶出して精製し、化合物33 [KYN-126] (180 mg、収率59%) をオフホワイト固体として得た (NRK-1-65-1)。

【0359】

灰白色固体、融点147.3~160.2℃; HPLC分析: 98.1%純度; 波長210 nm、バンド幅4; カラム: Luna C18 (2)、2.0×20 mm、3 μm; 保持時間: 3.84分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル (ポジティブモード) $m/z=412.2$ ($M+H$)⁺; $C_{24}H_{29}NO_5$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.10 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.6, 6.7 Hz, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.84 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.13 (tm, J = 1.5, 6.9 Hz, 1H), 4.92 (br t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 3.98 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 1.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 171.44, 158.55, 154.37, 147.19, 138.52, 137.00, 130.88, 130.47, 127.54, 123.79, 122.63, 120.85, 120.50, 109.64, 107.10, 103.78, 97.92, 55.69, 55.47, 52.26, 45.43, 25.76, 24.47, 17.98.

10

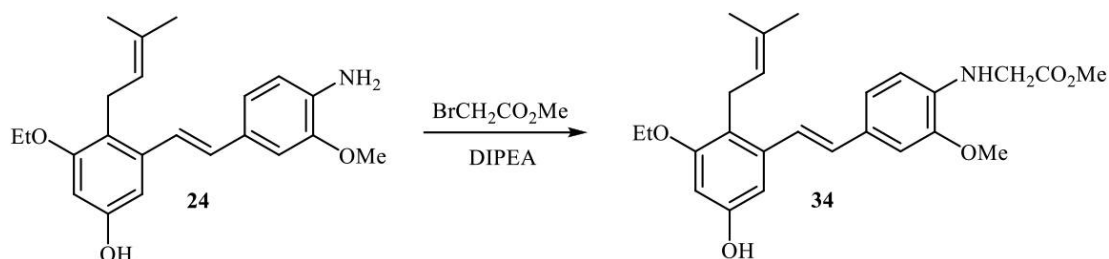
【0360】

(E) - (4 - (3 - エトキシ - 5 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) スチリル) - 2 - メトキシフェニル) グリシン酸メチル (34) [KYN-147]

20

【0361】

【化64】



30

(E) - (4 - (3 - エトキシ - 5 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) スチリル) - 2 - メトキシフェニル) グリシン酸メチル (34) [KYN-147]:

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.4 mL、2.24 mmol、4 当量) およびブromo酢酸メチル (0.21 mL、1.68 mmol、3 当量) を、化合物24 (200 mg、0.56 mmol、1.0 当量) の無水THF (20 mL) 溶液に室温で順次加えた。16時間還流 (66℃) した後、反応混合物を室温まで冷却し、揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を含有する分液漏斗に移した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、最初に、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム (RediSep Rf Gold HP C18、50 g カラム) で水中0~60%アセトニトリルの勾配で溶出して精製した。生成物を、ヘプタン (10 mL) 中10%酢酸エチルで研和し、化合物34 [KYN-147] (40 mg、収率17%) をオフホワイト固体として得た (NRK-1-151)。

40

【0362】

オフホワイト固体、融点144~169℃; HPLC分析: 97.3%純度; 波長254 nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18 AQ、2.1×50 mm、3 μm

50

m; 保持時間: 10.06分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル (ポジティブモード) $m/z=426.2$ ($M+H$)⁺; $C_{25}H_{31}NO_5$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.11 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.84 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.14 (七重の三重線, J = 1.3, 7.0 Hz, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.68 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 171.44, 157.88, 154.27, 147.20, 138.45, 136.96, 130.77, 130.28, 127.59, 123.86, 122.74, 120.82, 120.65, 109.66, 107.14, 103.69, 98.79, 63.91, 55.48, 52.25, 45.44, 25.79, 24.54, 18.04, 14.92.

10

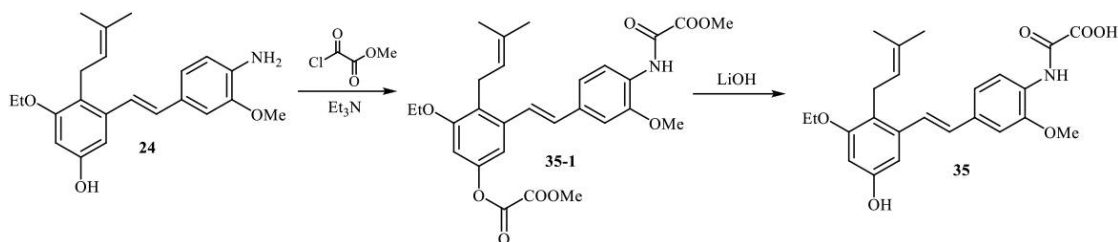
【0363】

(E)-2-((4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソ酢酸(35)

【KYN-152】

【0364】

【化65】



20

(E)-3-エトキシ-5-(3-メトキシ-4-(2-メトキシ-2-オキソアセトアミド)スチリル)-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェニルメチルオキサレート(35-1):

クロロオキソ酢酸メチル(0.1mL、0.85mmol、2.5当量)を、トリエチルアミン(0.25mL、1.7mmol、5.0当量)および化合物24【KYN-141】(120mg、0.34mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に5℃で加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(20mL)に溶解し、飽和塩化アンモニウム(20mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbtech 24gカラム)でヘプタン中0~60%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物35-1(130.0mg、73%)をベージュ色固体として得た(NRK-1-168)。

30

【0365】

(E)-2-((4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソ酢酸(35)

【KYN-152】:

1M水酸化リチウム(0.75mL、0.75mmol、3.0当量)を、化合物35-1(130mg、0.25mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に室温で加えた。16時間攪拌した後、揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(30mL)に溶解し、1MのHCl(10mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン(20mL)中10%酢酸エチルで研和し、化合物35【KYN-152】(42.0mg、収率38%)をオフホワイト固体として得た(NRK-1-170)。

40

【0366】

50

オフホワイト固体、融点 207.8~207.9℃; HPLC 分析: 99.1% 純度; 波長 210 nm、バンド幅 4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50 mm、3 μm; 保持時間: 8.24 分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル (ネガティブモード) $m/z=424.1$ (M-H)⁻; C₂₄H₂₇NO₆; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.63 (s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.18 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.01 (br t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 5H), 3.38 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 162.25, 157.73, 156.61, 156.08, 149.59, 137.30, 135.11, 129.78, 129.62, 126.77, 125.77, 124.51, 120.32, 119.82, 119.04, 109.14, 104.17, 100.10, 63.75, 56.53, 25.99, 24.35, 18.26, 15.25.

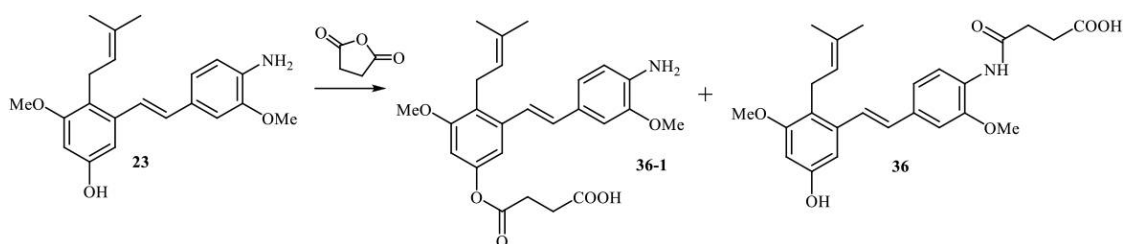
10

【0367】

(E)-4-((4-(5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-4-オキソブタン酸(化合物 36) [KYN-150]

【0368】

【化66】



20

無水コハク酸 (140 mg、1.4 mmol、4.0 当量) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.36 mL、2.1 mmol、6.0 当量) を、(E)-3-(4-アミノ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシ-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェノール (化合物 23) [KYN-125] (120 mg、0.35 mmol、1.0 当量) のトルエン (20 mL) 溶液に順次加えた。得られた濁った溶液を 16 時間還流 (110℃) した (加熱時に透明溶液)。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 36-1 および化合物 36 の混合物 (210 mg) を薄褐色油状物として得た。残渣をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、1 M の水酸化リチウム (1.0 mL) で、室温で 16 時間処理した。反応混合物を蒸発させて乾燥させ、得られた残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解させた。有機層を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン (10 mL) 中 10% 酢酸エチルで研和した。生成物をジエチルエーテル (10 mL) に懸濁させ、室温で 16 時間攪拌した。懸濁液を濾過して、化合物 36 (60 mg、2 ステップで収率 40%) を薄灰色固体として得た (NRK-1-163)。

30

【0369】

(E)-N-((4-(3-メトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-4-オキソブタン酸(化合物 36) [KYN-150]

薄灰色固体、融点 169.4~175.7℃; HPLC 分析: 97.8% 純度; 波長 210 nm、バンド幅 4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50 mm、3 μm; 保持時間: 7.98 分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル (ネガティブモード) $m/z=438.2$ (M-H)⁻; C₂₅H₂₉NO₆; ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃)

50

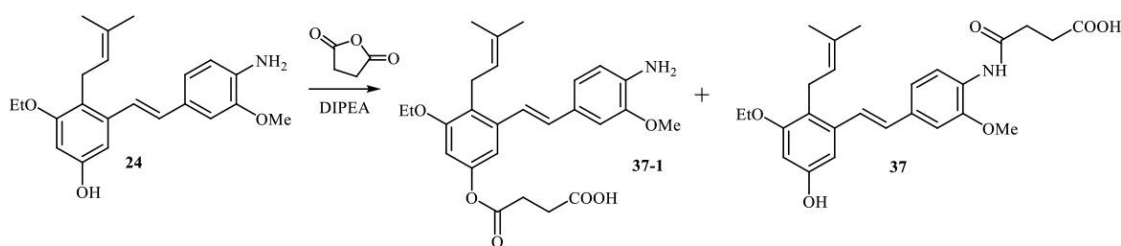
δ = 8.25 (br s, 1H), 8.21 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.05 (七重の三重線, J = 1.4, 6.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.41 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 1.80 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 1.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, アセトニトリル- d_3) δ = 174.42, 171.50, 159.61, 156.96, 138.79, 131.50, 130.93, 128.74, 126.52, 124.90, 120.85, 120.77, 120.69, 109.17, 104.80, 99.68, 56.67, 56.39, 32.51, 29.64, 25.88, 24.99, 18.23.

【0370】

(E) - 4 - ((4 - (3 - エトキシ - 5 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブター - 2 - エン - 1 - イル) スチリル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸 (37) [KYN - 144]

【0371】

【化67】



(E) - 4 - ((4 - (3 - エトキシ - 5 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブター - 2 - エン - 1 - イル) スチリル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸 (化合物 37) [KYN - 144] :

無水コハク酸 (58 mg、0.58 mmol、2.0 当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL、0.87 mmol、3.0 当量) を、化合物 24 (100 mg、0.29 mmol、1.0 当量) のトルエン (20 mL) 溶液に順次加えた。得られた濁った溶液を 16 時間還流 (110℃) した (加熱時に透明溶液)。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物 37 - 1 および化合物 37 (165 mg) の混合物を薄褐色固体として得た。残渣をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、1 M 水酸化リチウム溶液 (1.0 mL) で、室温で 16 時間処理した。反応混合物を蒸発させて乾燥させ、得られた残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解させた。有機層を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で洗浄した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン (10 mL) 中 10 % 酢酸エチルで研和した。生成物をジエチルエーテル (10 mL) に懸濁させ、室温で 16 時間攪拌した。懸濁液を濾過して、化合物 37 [KYN - 144] (40 mg、2 ステップで収率 31 %) を薄灰色固体として得た (NRK - 1 - 148)。

【0372】

薄灰色固体、融点 173 ~ 180℃; HPLC 分析: 96.4 % 純度; 波長 254 nm、バンド幅 4; カラム: Sorb Tech C18 AQ、2.1 × 50 mm、3 μm; 保持時間: 8.52 分; 移動相: ACN / ギ酸 / 水; 質量スペクトル (ネガティブモード) m/z = 452.2 (M-H)⁻; C₂₆H₃₁NO₆; ^1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ = 8.25 (br s, 1H), 8.21 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.07 (七重の三重線, J = 1.5, 7.0 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.43 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.64 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.37

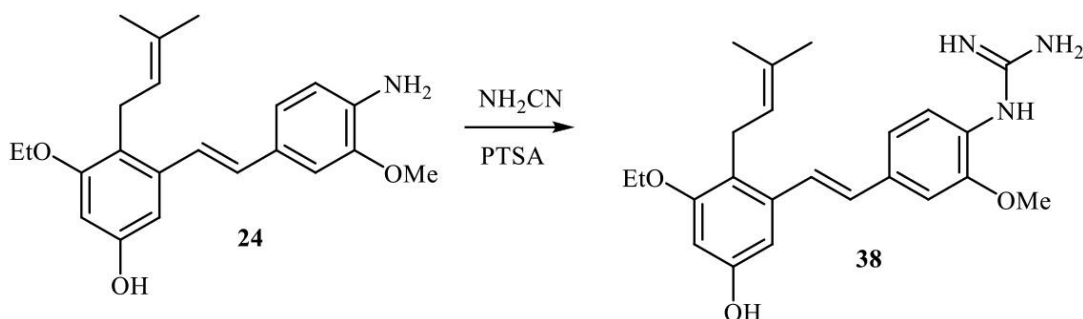
(t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, アセトニトリル- d_3) δ = 174.41, 171.48, 158.91, 156.86, 149.80, 138.77, 134.49, 131.38, 130.85, 128.72, 126.61, 124.95, 120.95, 120.84, 120.68, 109.18, 104.74, 100.55, 64.93, 55.67, 32.52, 29.64, 25.90, 25.07, 18.32, 15.30.

【0373】

(E)-1-(4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)グアニジン(38) [KYN-155]

【0374】

【化68】



10

(E)-1-(4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)グアニジン(38) [KYN-155]

20

シアナミド(237mg、5.66mmol、20.0当量)およびp-トルエンスルホン酸(1.07g、5.66mmol、20.0当量)を、化合物24(100mg、0.28mmol、1.0当量)のエタノール(50mL)溶液に加えた。

【0375】

16時間還流(79℃)した後、追加のシアナミド(237mg、5.66mmol、20.0当量)およびp-トルエンスルホン酸(1.07g、5.66mmol、20.0当量)を反応混合物に加え、これをさらに16時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(50mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム(50mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。追加の化合物24(100mg)を同様の様式で化合物38に変換した。合わせた残渣を、最初に、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbtech 24gカラム)で、メタノール中に5%の7Mアンモニアを含有するジクロロメタン中0~15%メタノールの勾配で溶出して精製し、比較的純度の高い化合物38を得た。生成物を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム(Redisepp Rf Gold HPC18、50gカラム)で、10mMの炭酸水素アンモニウムおよび5%のメタノールを含有する水中0~45%のアセトニトリルの勾配で溶出してさらに精製し、化合物38 [KYN-155] (37.0mg、収率16%)を白色固体として得た(NRK-1-177)。

30

40

【0376】

白色固体、融点130.5~130.6℃; HPLC分析: 99.7%純度; 波長210nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm; 保持時間: 6.45分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ポジティブモード) m/z=396.2 (M+H)⁺; C₂₃H₂₉N₃O₃; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.20 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.80 (m, 2H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 3.94 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 3H), 3.35 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ =

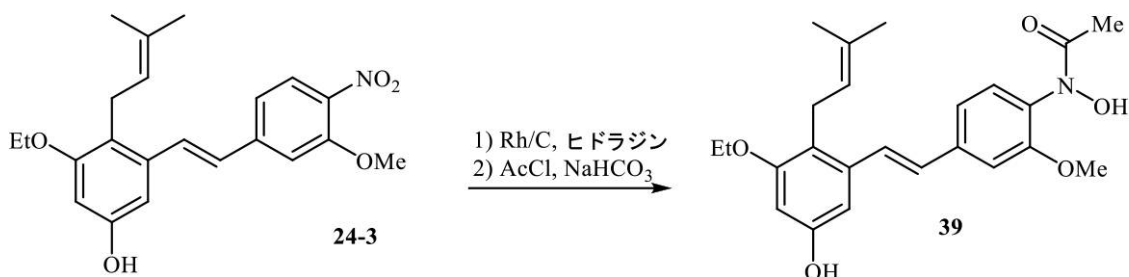
50

157.70, 156.60, 153.04, 137.68, 130.36, 129.71, 124.83, 124.59, 124.37, 120.26, 118.60, 110.05, 103.97, 99.72, 63.74, 55.76, 25.99, 24.34, 18.27, 15.27.
【0377】

(E)-N-(4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-メトキシフェニル)-N-ヒドロキシアセトアミド (化合物39) [KYN-165]

【0378】

【化69】



活性炭上の5%ロジウム(5mg、0.672μmol、0.003当量)およびヒドラジン-水和物(27mg、0.27mmol、1.2当量)を、化合物24-3(86mg、0.224mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(8mL)溶液に0℃で加えた。0℃で1時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム(75mg、0.896mmol、4当量)および塩化アセチル(53mg、0.672mmol、3当量)を反応物に順次加えた。混合物を室温まで昇温させ、1時間攪拌した。懸濁液を酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム(10mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(25gカラム)でヘプタン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物39(44mg、収率44%)をオフホワイト油状物として得た(LM-8-65)。

【0379】

HPLC分析：97.2%純度；波長254nm、バンド幅4；カラム：Waters Atlantis T3、2.1×50mm、3μm；保持時間：8.3分；移動相：ACN／ギ酸／水；質量スペクトル(ポジティブモード)m/z=412.2(M+H)⁺；C₂₄H₂₉NO₅；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 9.69 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.08 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (br d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.12 (br t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (br d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.97 (br s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)；¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ = 167.75, 157.86, 155.23, 154.91, 141.36, 136.98, 130.47, 130.07, 128.96, 126.01, 123.73, 120.97, 119.27, 109.83, 104.13, 100.11, 63.93, 55.75, 25.75, 24.48, 19.41, 18.01, 14.87.

【0380】

(E)-N-(4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-2-ヒドロキシフェニル)ホルムアミド(40) [KYN-159]

【0381】

10

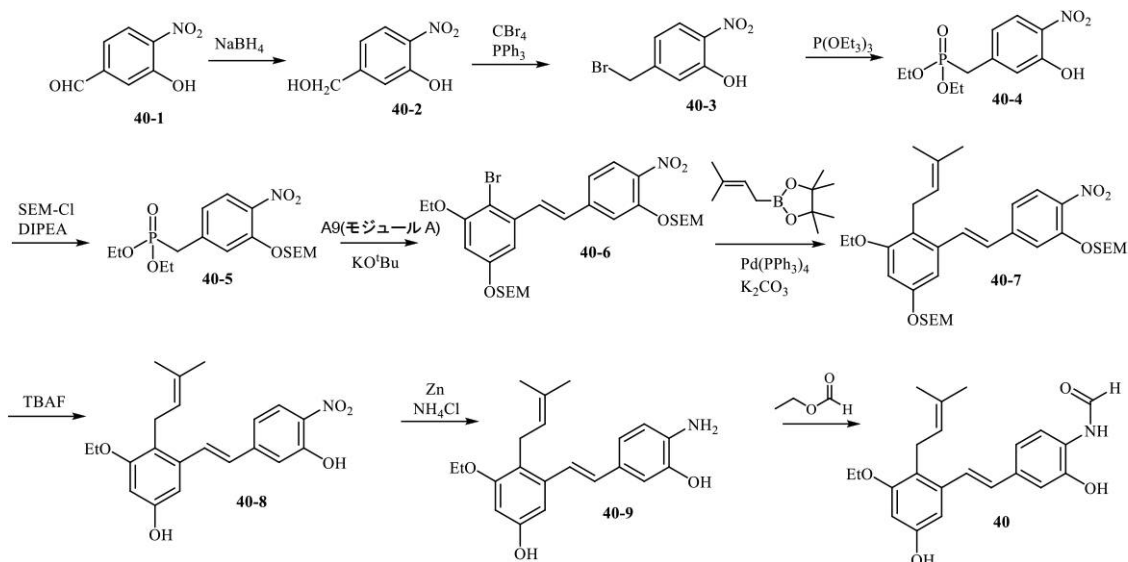
20

30

40

50

【化 70】



10

5-（ヒドロキシメチル）-2-ニトロフェノール（40-2）：

水素化ホウ素ナトリウム（2.27 g、59.88 mmol、1.0当量）を、化合物 40-1（10.0 g、59.88 mmol、1.0当量）のメタノール溶液に 0℃で加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を、水（20 mL）を加えてクエンチした。揮発物を減圧下で除去し、得られた粗残渣を酢酸エチル（150 mL）に溶解し、1 Mの HCl（100 mL）で洗浄した。水層を酢酸エチル（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、化合物 40-2（9.98 g、収率 98%）を黄色固体（NRK-1-202）として得て、これを使って使用した。

20

【0382】

5-（ブロモメチル）-2-ニトロフェノール（40-3）：

四臭化炭素（4.05 g、12.18 mmol、2.0当量）を、化合物 40-2（1.0 g、6.09 mmol、1.0当量）およびトリフェニルホスフィン（3.19 g、12.18 mmol、2.0当量）のジクロロメタン（50 mL）溶液に 0℃で4回に分けて加えた。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。反応混合物を、1 Mの HCl（40 mL）の添加によってクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、Reveleris 自動クロマトグラフィーシステム（Sorbtech 40 g カラム）でヘプタン中 0～40% 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 40-3（1.5 g、収率 92%）を黄色固体として得た（NRK-6-23）。

30

【0383】

（3-ヒドロキシ-4-ニトロベンジル）ホスホン酸ジエチル（40-4）：

亜リン酸トリエチル（3.3 mL、19.39 mmol、3.0当量）を、化合物 40-3（1.5 g、6.46 mmol、1.0当量）のトルエン（30 mL）溶液に加えた。得られた溶液を 20 時間還流（110℃）した。室温まで冷却した後、揮発物を減圧下で除去した。粗残渣をジクロロメタン（50 mL）に溶解させ、1 Mの水酸化ナトリウム（100 mL）で洗浄した。水層を 1 Mの塩酸（150 mL）で中和した。得られた水層を酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、化合物 40-4（1.0 g、収率 56%）を黄色固体として得て、これを使って使用した（NRK-6-24）。

40

【0384】

（4-ニトロ-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ベンジル）ホス

50

ホン酸ジエチル（４０－５）：

２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（０．６ｍＬ、３．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．９ｍＬ、５．１９ｍｍｏｌ、１．５当量）を、化合物４０－４（１．０ｇ、３．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液に室温で順次加えた。２０時間攪拌した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム（３０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物５（１．０２ｇ、収率７１％）を黄色油状物として得て、これを続けて使用した（ＮＲＫ－６－２９）。

【０３８５】

（Ｅ）－（２－（（５－（２－ブromo－３－エトキシ－５－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）スチリル）－２－ニトロフェノキシ）メトキシ）エチル）トリメチルシラン（４０－６）：

tert-ブトキシドカリウム（８００ｍｇ、７．０６ｍｍｏｌ、２当量）を、化合物５（１．０２ｇ、３．５３ｍｍｏｌ、１．０当量）の無水テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液に０℃で３回に分けて加えた。混合物を室温まで昇温させ、３０分間攪拌した。モジュールＤ（１．３２ｇ、３．５３ｍｍｏｌ、１当量）の無水テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液を滴下し、混合物を室温で１６時間攪拌した。反応物を飽和食塩水（２０ｍＬ、最初の５ｍＬの食塩水については１分あたり１滴）で慎重に０℃でクエンチした。揮発物を減圧下で除去した。飽和塩化アンモニウム（５０ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル（２×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム（Sorbttech ４０ｇカラム）でヘプタン中０～２０％酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物４０－６（８６７ｍｇ、収率３９％）を黄色油状物として得た（ＮＲＫ－６－３１）。

【０３８６】

（Ｅ）－（２－（（５－（３－エトキシ－２－（３－メチルブター２－エン－１－イル）－５－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）スチリル）－２－ニトロフェノキシ）メトキシ）エチル）トリメチルシラン（４０－７）：

テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１５６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、０．１当量）、炭酸カリウム（３７３ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、２当量）、３－メチルブター２－エニルボロン酸ピナコールエステル（５３０ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、２当量）、および水（３ｍＬ）を、密封チューブ中の化合物４０－６（８６７ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、１当量）の１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）溶液に順次加えた。窒素で１０分間スパージした後、反応物を１００℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳ分析により、所望の化合物４０－７（７０％変換）の形成が示された。追加の３－メチルブター２－エニルボロン酸ピナコールエステル（５３０ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、２当量）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残渣を飽和塩化アンモニウム（２０ｍＬ）に懸濁し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム（Sorbttech ４０ｇカラム）でヘプタン中０～３０％酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物４０－７（８５２ｍｇ、収率９９％）を黄色油状物として得た（ＮＲＫ－６－３７）。

【０３８７】

（Ｅ）－３－エトキシ－５－（３－ヒドロキシ－４－ニトロスチリル）－４－（３－メチルブター２－エン－１－イル）フェノール（４０－８）：

テトラヒドロフラン中の１Ｍフッ化テトラブチルアンモニウム（１９ｍＬ、１８．９０ｍｍｏｌ、１４当量）を、化合物４０－７（８５２ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１当量）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液に室温に加えた。６７℃で１６時間加熱した後、混

10

20

30

40

50

合物を室温まで冷却し、水（10 mL）および飽和塩化アンモニウム（30 mL）で希釈した。揮発物を減圧下で除去し、残りの水層を酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム（Sorbtech 40 gカラム）でヘプタン中0～80%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物40-8（410 mg、収率83%）を黄色固体として得た（NRK-6-26）。

【0388】

(E)-3-(4-アミノ-3-ヒドロキシステリル)-5-エトキシ-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェノール(40-9)：

活性亜鉛粉末（730 mg、11.1 mmol、10.0当量）、塩化アンモニウム（590 mg、11.1 mmol、10.0当量）および水（5 mL）を、化合物40-8（410 mg、1.11 mmol、1.0当量）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液に室温で順次加えた。得られた懸濁液を、室温で16時間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を酢酸エチル（20 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて乾燥させた。残渣を飽和塩化アンモニウム（20 mL）に懸濁し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム（Sorbtech 24 gカラム）でヘプタン中0～80%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物40-9（234 mg、収率63%）を淡黄色固体として得た（NRK-6-39）。

【0389】

(E)-N-(4-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)ステリル)-2-ヒドロキシフェニル)ホルムアミド(40) [KYN-159]：

化合物40-9（100 mg、0.3 mmol、1.0当量）をギ酸エチル（10 mL）に加え、反応物を55℃で20時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で蒸発させて乾燥させた。残渣を酢酸エチル（20 mL）に溶解し、飽和塩化アンモニウム（20 mL）で洗浄した。水層を酢酸エチル（2×15 mL）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム（Sorbtech 24 gカラム）でヘプタン中0～80%酢酸エチルの勾配で溶出して精製した。生成物をヘプタン（10 mL）中の10%酢酸エチルで研和し、化合物40（74 mg、収率69%）をオフホワイト固体として得た（NRK-6-41）。

【0390】

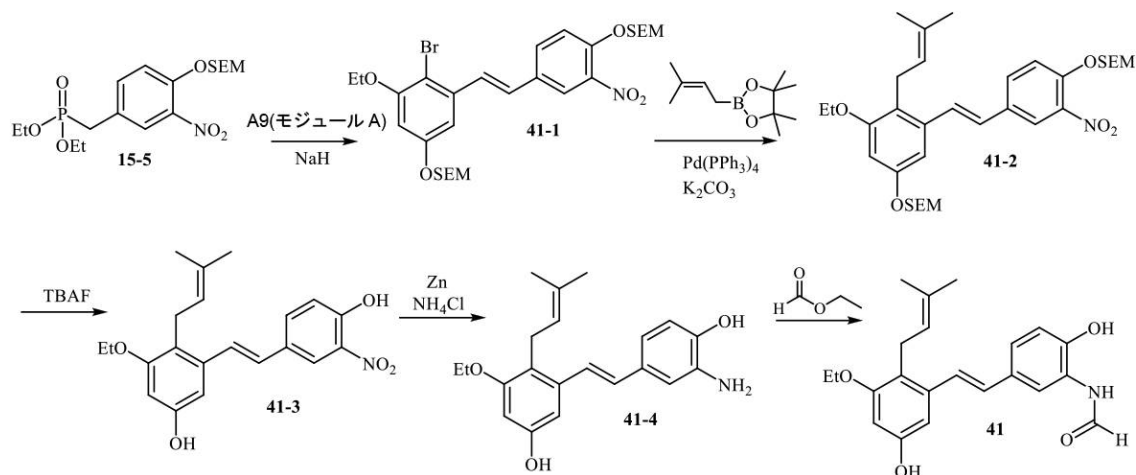
オフホワイト固体；融点157.9～162.9℃；HPLC分析：97.0%純度；波長210 nm、バンド幅4；カラム：Waters Atlantis T3、2.1×50 mm、3 μm；保持時間：8.4分；移動相：ACN／ギ酸／水；質量スペクトル（ポジティブモード） $m/z=368.2$ ($M+H$)⁺；C₂₂H₂₅NO₄；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.04 (br s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.02 (br t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.34 (br s, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 160.41, 157.69, 156.59, 147.23, 137.32, 133.69, 130.08, 129.78, 126.32, 125.48, 124.32, 121.06, 118.76, 118.45, 112.80, 104.10, 99.93, 63.75, 25.99, 24.29, 18.28, 15.25。

【0391】

(E)-N-(5-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)ステリル)-2-ヒドロキシフェニル)ホルムアミド(41) [KYN-161]：

【0392】

【化 7 1】



(E) - (2 - ((4 - (2 - ブロモ - 3 - エトキシ - 5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) スチリル) - 2 - ニトロフェノキシ) メトキシ) エチル) トリメチルシラン (41-1) :

鉱油中の水素化ナトリウムの60%分散液(1.09g、45.52mmol、4当量)を、化合物15-5(3.29g、11.38mmol、1.0当量)の無水テトラヒドロフラン(60mL)溶液に0℃で2回に分けて加えた。混合物を室温まで昇温させ、30分間攪拌した。モジュールD(4.3g、11.38mmol、1当量)の無水テトラヒドロフラン(20mL)溶液を滴下し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を飽和食塩水(20mL、最初の5mLの食塩水については1分あたり1滴)で慎重に0℃でクエンチした。揮発物を減圧下で除去した。飽和塩化アンモニウム(60mL)を加え、混合物を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィシステム(Sorbttech 80gカラム)でヘプタン中0~10%の酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物41-1(740mg、収率16%)を黄色油状物として得た(NRK-6-48)。

【0393】

(E) - (2 - ((4 - (3 - エトキシ - 2 - (3 - メチルブター - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) スチリル) - 2 - ニトロフェノキシ) メトキシ) エチル) トリメチルシラン (41-2) :

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(120mg、0.1mmol、0.1当量)、炭酸カリウム(276mg、2.0mmol、2当量)、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステル(400mg、2.0mmol、2当量)、および水(2mL)を、密封チューブ中の化合物41-1(640mg、1.0mmol、1当量)の1,4-ジオキサン(10mL)溶液に順次加えた。窒素で10分間スパージした後、反応物を100℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をセライトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム(30mL)に懸濁し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィシステム(Sorbttech 40gカラム)でヘプタン中0~20%の酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物41-2(525mg、収率71%)を黄色油状物として得た(NRK-6-53)。

【0394】

(E) - 3 - エトキシ - 5 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロスチリル) - 4 - (3 - メチルブター - 2 - エン - 1 - イル) フェノール (41-3) :

テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム(12mL、11.68

mmol、1.4当量)を、化合物41-2(525mg、0.84mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(12mL)溶液に室温で加えた。67℃で16時間加熱した後、混合物を室温まで冷却し、水(20mL)および1MのHCl(30mL)で希釈した。揮発物を減圧下で除去し、残りの水層を酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbttech 80gカラム)でヘプタン中0~60%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物41-3(120mg、収率40%)を黄色固体として得た(NRK-6-54)。

【0395】

(E)-3-(3-アミノ-4-ヒドロキシステリル)-5-エトキシ-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェノール(41-4):

活性亜鉛粉末(210mg、3.26mmol、10.0当量)、塩化アンモニウム(176mg、3.26mmol、10.0当量)および水(2mL)を、化合物41-3(120mg、0.326mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に室温で順次加えた。得られた懸濁液を、室温で16時間攪拌した。懸濁液をセライトに通して濾過し、これを酢酸エチル(20mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して乾燥させた。残渣を飽和塩化アンモニウム(20mL)に懸濁し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbttech 24gカラム)でヘプタン中0~60%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物41-4(100mg、収率91%)を淡黄色固体として得た(NRK-6-55)。

【0396】

(E)-N-(5-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)ステリル)-2-ヒドロキシフェニル)ホルムアミド(41)[KYN-161]:

化合物41-4(100mg、0.3mmol、1.0当量)のギ酸エチル(10mL)溶液を55℃で20時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮して乾燥させた。残渣を酢酸エチル(30mL)に溶解させ、飽和塩化アンモニウム(30mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbttech 24gカラム)でヘプタン中0~60%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物41(80mg、収率73%)を淡黄色固体として得た(NRK-6-57)。

【0397】

淡黄色固体; HPLC分析: 97.5%純度; 波長254nm、バンド幅4; カラム: Waters Atlantis T3、2.1×50mm、3μm; 保持時間: 8.3分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ポジティブモード) m/z=368.2 (M+H)⁺; C₂₂H₂₅N₄O₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.08 (br s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 2H), 6.91 - 6.78 (m, 2H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 6.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.00 (br t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.35 (br s, 1H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 3H), 1.67 - 1.47 (m, 3H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 160.55, 157.67, 156.57, 147.20, 137.62, 130.08, 128.90, 126.77, 124.51, 124.29, 123.97, 123.49, 118.83, 118.52, 115.61, 103.97, 99.69, 63.74, 25.96, 24.34, 18.24, 15.26.

【0398】

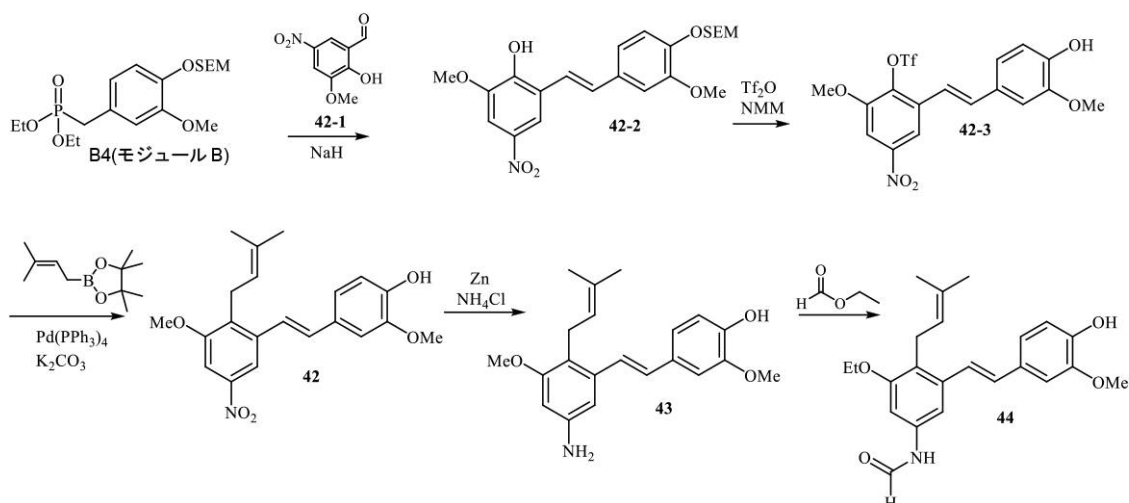
(E)-2-メトキシ-4-(3-メトキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)-5-ニトロステリル)フェノール(42)[KYN-162]

(E)-4-(5-アミノ-3-メトキシ-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)ステリル)-2-メトキシフェノール(S16)(43)[KYN-163]

(E) - N - (3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシスチリル) - 5 - メトキシ - 4 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) フェニル) ホルムアミド (S 17) (44) [K Y N - 164]

【0399】

【化72】



10

20

(E) - 2 - メトキシ - 6 - (3 - メトキシ - 4 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) スチリル) - 4 - ニトロフェノール (42-2) :

鉍油中の水素化ナトリウムの60%分散液(14.2g、356mmol、9当量)を、B4(モジュールB)(16g、39.5mmol、1当量)の無水テトラヒドロフラン(400mL)溶液に、0℃で一度に加えた。混合物を室温まで昇温させ、30分間攪拌した。化合物42-1(11.7g、59.3mmol、1.5当量)の無水テトラヒドロフラン(100mL)溶液を滴下し、混合物を16時間還流(68℃)した。LCMS分析により、生成物への約15%の変換が示された。鉍油中の水素化ナトリウムの60%分散液(4.7g、119mmol、3当量)を追加で加え、混合物をさらに24時間還流(68℃)させた。反応物を0℃に冷却し、水(40mL、最初の10mLについて1分あたり1滴)で慎重にクエンチした後、飽和塩化アンモニウム溶液(2L)で希釈した。混合物をメチルtert-ブチルエーテル(2L)および酢酸エチル(3L)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(2×120gカラム、積層)で、各回ヘプタン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出して2回精製し、化合物42-2(2.8g、収率16%)を黄色固体として得た(LM-8-46)。

30

【0400】

(E) - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシスチリル) - 6 - メトキシ - 4 - ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホネート (42-3) :

トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.9g、6.7mmol、1.07当量)を、反応温度を0℃に維持しながら、化合物42-2(2.8g、6.26mmol、1.0当量)およびN-メチルモルホリン(1.03mL、9.4mmol、1.5当量)のジクロロメタン(100mL)溶液に0℃で5分間かけて滴下した。0℃で3時間攪拌した後、反応混合物を、反応温度を5℃未満に維持しながら、10%クエン酸(100mL)を15分間かけて加えることによってクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(80gカラム)でヘプタン中0~60%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物42-3(2.26g、収率80%)を黄色固体として得た(LM-8-47)。

40

【0401】

50

(E) - 2 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシ - 2 - (3 - メチルブター - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - ニトロスチリル) フェノール (42) [KYN - 162] :

テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (237 mg、0.2 mmol、0.05 当量)、炭酸カリウム (1.2 g、8.2 mmol、2 当量)、3 - メチルブター - 2 - エニルボロン酸ピナコールエステル (1.6 g、8.2 mmol、2 当量) および水 (11 mL) を、化合物 42 - 3 (1.83 g、4.1 mmol、1 当量) の 1, 4 - ジオキサン (33 mL) 溶液に順次加えた。窒素で 10 分間スパージした後、反応物を 95℃で 16 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (30 mL) で希釈し、メチル tert - ブチルエーテル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、I n t e r c h i m 自動クロマトグラフィーシステム (120 g カラム) でヘプタン中 0 ~ 60 % 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物 42 (0.82 g、収率 54 %) を黄色油状物として得た。HPLC 分析: 97.3 % 純度; 波長 254 nm、バンド幅 4; カラム: Waters Atlantis T3、2.1 × 50 mm、3 μm; 保持時間: 10.7 分; 移動相: ACN / ギ酸 / 水; 質量スペクトル (ポジティブモード) m/z = 370.2 (M+H)⁺; C₂₁H₂₃NO₅; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 3H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.07 (七重の三重線, J = 1.3, 6.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.55 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 1.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 157.84, 147.03, 146.73, 146.17, 138.48, 135.17, 132.87, 132.61, 129.45, 122.31, 121.10, 120.63, 114.73, 113.29, 108.83, 103.38, 56.10, 55.91, 25.75, 25.52, 18.09.

[0402]

(E) - 4 - (5 - アミノ - 3 - メトキシ - 2 - (3 - メチルブター - 2 - エン - 1 - イル) スチリル) - 2 - メトキシフェノール (43) [KYN - 163] :

水 (6 mL)、塩化アンモニウム (613 mg、11.4 mmol、10 当量)、および亜鉛粉末 (743 mg、11.4 mmol、10 当量) を、化合物 42 (420 mg、1.14 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に室温で順次加えた。得られた懸濁液を、室温で 3 時間攪拌した。懸濁液をセライトに通して濾過し、これを酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて乾燥させた。残渣を、I n t e r c h i m 自動クロマトグラフィーシステム (80 g カラム) でヘプタン中 0 ~ 100 % 酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、40℃で 16 時間真空乾燥させた後、化合物 43 (60 mg、純度 > 95 % および 180 mg、純度約 90 %; 収率 62 %) をオフホワイト固体として得た (LM - 8 - 53)。

[0403]

オフホワイト固体; HPLC 分析: 97.6 % 純度; 波長 254 nm、バンド幅 4; カラム: Waters Atlantis T3、2.1 × 50 mm、3 μm; 保持時間: 6.7 分; 移動相: ACN / ギ酸 / 水; 質量スペクトル (ポジティブモード) m/z = 340.2 (M+H)⁺; C₂₁H₂₅NO₃; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.08 (s, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz), 6.17 (d, J = 2.0 Hz), 4.99 (七重の三重線, J = 1.3, 6.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.28 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 0.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 158.21, 148.28, 147.79, 146.99, 137.40, 129.49, 129.22, 125.10, 124.35, 120.35, 116.08, 115.59, 110.09, 103.11, 97.74, 55.99, 55.68, 55.36, 25.97, 24.18, 18.18.

[0404]

(E) - N - (3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシスチリル) - 5 - メトキシ - 4 - (3 - メチルブター - 2 - エン - 1 - イル) フェニル) ホルムアミド (44) [KYN - 164] :

化合物 43 (90 mg、0.27 mmol、1.0 当量) のギ酸エチル (10 mL) 溶

10

20

30

40

50

液を55℃で20時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で蒸発させて乾燥させた。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(25gカラム)でヘプタン中0~60%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、40℃で16時間真空乾燥させた後、化合物44(80mg、収率82%)をオフホワイト固体として得た(LM-8-57)。

【0405】

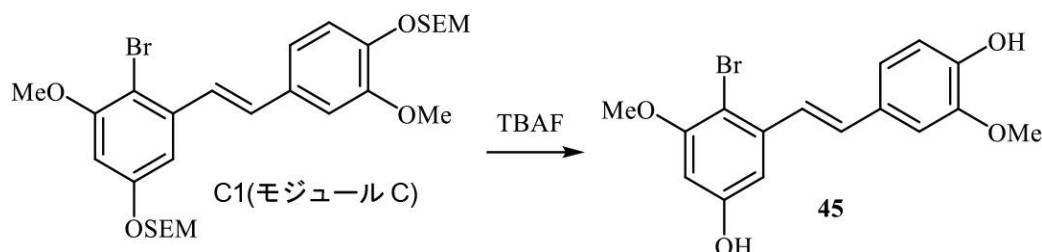
オフホワイト固体; HPLC分析: 97.3%純度; 波長254nm、バンド幅4; カラム: Waters Atlantis T3、2.1×50mm、3μm; 保持時間: 6.7分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ポジティブモード) $m/z=368.2$ ($M+H$)⁺; C₂₂H₂₅NO₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.08 (s, 1H), 9.98 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.90 - 8.80 (m, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.07 - 6.91 (m, 2H), 6.87 - 6.70 (m, 2H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 3H), 3.40 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.61 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 163.17, 159.99, 157.64, 148.30, 147.31, 137.64, 137.56, 137.52, 130.91, 130.48, 129.07, 123.75, 123.72, 123.52, 123.08, 120.66, 120.60, 116.09, 110.38, 108.53, 101.90, 56.19, 56.03, 56.00, 25.94, 24.56, 18.24.

【0406】

(E)-4-ブロモ-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-5-メトキシフェノール(45) [KYN-112]:

【0407】

【化73】



THF中の1.0Mフッ化テトラブチルアンモニウム(2.3mL、2.29mmol、7当量)を、(E)-(2-(4-(2-ブロモ-3-メトキシ-5-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-2-メトキシフェノキシ)メトキシエチル)トリメチルシラン(C1)(200mg、0.327mmol、1当量)の無水THF(5mL)溶液に加え、一晚還流させた。室温まで冷却した後、反応混合物を水(25mL)でクエンチし、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(25mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、Analogix自動化システム(12gカラム)で、各回ヘプタン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶出して2回精製し、化合物45[KYN-112](21mg、収率18%)を褐色膜として得た(CSK-2-95)。

【0408】

HPLC分析: 94.3%純度; 波長210nm、バンド幅4; カラム: SorbTech C18AQ、2.1×50mm、3μm; 保持時間: 7.0分; 移動相: ACN/ギ酸/水; 質量スペクトル(ネガティブモード) $m/z=349/351$ ($M-H$)⁻; C₁₆H₁₅BrO₄; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₃) δ = 7.31 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, メタノール-d₃) δ = 158.69, 158.32, 149.15, 148.08, 140.14, 132.49, 130.67, 126.01, 121.41, 116.38, 110.75, 105.77, 1

03.89, 100.20, 56.57, 56.37.

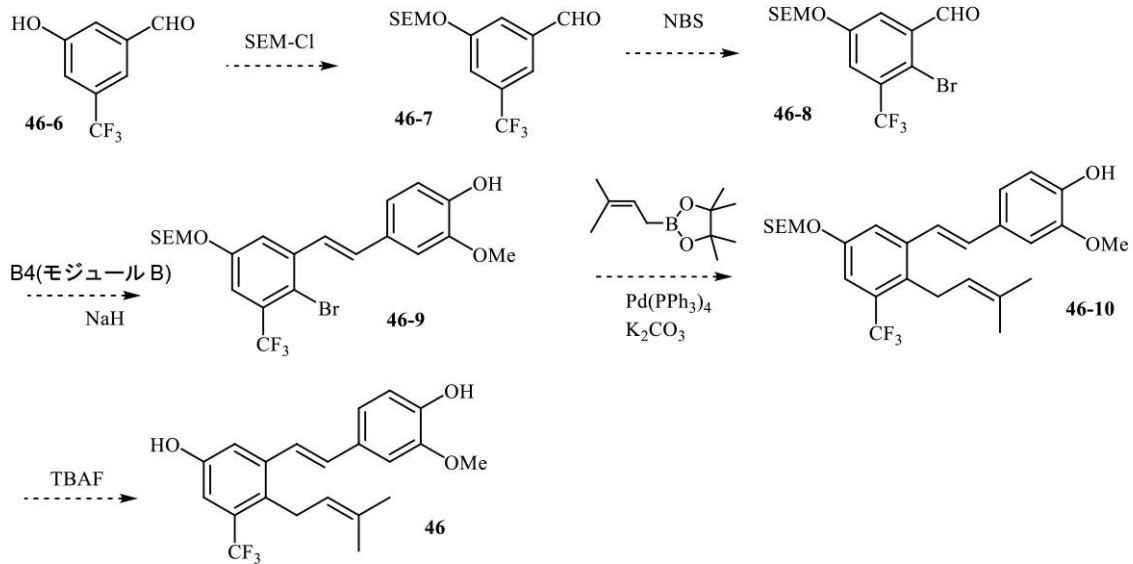
【0409】

化合物46 [KYN-145] - (E) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシシリル) - 4 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (46) の調製 [KYN-145]

提案されるモジュール型合成

【0410】

【化74】



モジュール型合成のための以下の主要なステップは、以下のように提案される。2 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - ((2 - トリメチルシリル) エトキシ) メトキシ) ベンズアルデヒド (モジュール A) を、水素化ナトリウムの存在下、B 4 (モジュール B) と反応させることで、モジュール C 生成物が得られ、これは 2 ステップで化合物 46 に変換され得る。

【0411】

再配置 (rearrangement) 法による調製

【0412】

10

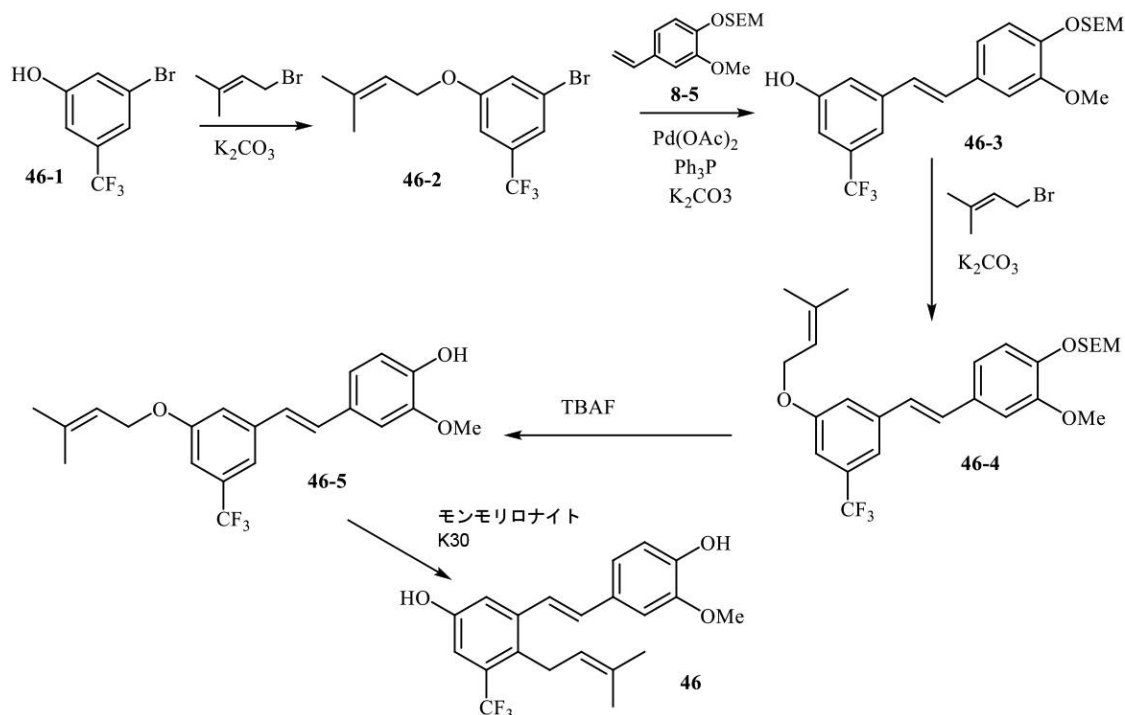
20

30

40

50

【化 7 5】



1-ブロモ-3-((3-メチルブタ-2-エン-1-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(46-2)：

炭酸カリウム(28 g、206 mmol、2当量)および3,3-ジメチルアリルブロミド(18.5 g、124.48 mmol、1.2当量)を、化合物46-1(25.0 g、107.73 mmol、1当量)のアセトニトリル(100 mL)溶液に室温で順次加えた。得られた懸濁液を16時間還流(80℃)した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣を酢酸エチル(300 mL)に溶解し、1 M塩酸溶液(2×70 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、化合物46-2(31.0 g、収率99%)を淡黄色油状物として得て(NRK-1-106)、これを続けて使用した。

【0413】

(E)-3-(3-メトキシ-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(46-3)：

(2-((2-メトキシ-4-ビニルフェノキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン(8-5)(3.97 g、14.20 mmol、1.0当量)、トリフェニルホスフィン(750 mg、2.84 mmol、0.2当量)、炭酸カリウム(4.25 g、30.76 mmol、2当量)および酢酸パラジウム(320 mg、1.42 mmol、0.1当量)を、化合物46-2(5.0 g、14.20 mmol、1.0当量)の無水トルエン(100 mL)溶液に室温で加えた。反応混合物を窒素で15分間スパージした。16時間還流(110℃)した後、反応混合物を室温まで冷却し、セライト(約20 g)に通して濾過した。濾液を、飽和炭酸水素ナトリウム(150 mL)を含有する分液漏斗に移した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム(Sorbtech 40 gカラム)でヘプタン中0~50%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物46-3(5.25 g、収率85%)を淡黄色油状物として得た(NRK-1-107)。

【0414】

(E)-(2-((2-メトキシ-4-(3-((3-メチルブタ-2-エン-1-イル

）オキシ）－５－（トリフルオロメチル）スチリル）フェノキシ）メトキシ）エチル）トリメチルシラン（４６－４）：

炭酸カリウム（３．３６ｇ、２４．４０mmol、２当量）および３，３－ジメチルアリルブロミド（２．１８ｇ、１４．６４mmol、１．２当量）を、化合物４６－３（５．２５ｇ、１２．２０mmol、１当量）のアセトニトリル（１５０mL）溶液に室温で連続して加えた。１６時間還流（８０℃）した後、反応物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣を酢酸エチル（１００mL）に溶解し、１M塩酸溶液（２×５０mL）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、化合物４６－４（５．０ｇ、収率８０％）を淡黄色油状物として得て、これを続けて使用した（NRK-1-111）。

【０４１５】

（Ｅ）－２－メトキシ－４－（３－（（３－メチルブター２－エン－１－イル）オキシ）－５－（トリフルオロメチル）スチリル）フェノール（４６－５）：

THF中の１Mのフッ化テトラブチルアンモニウム（６９mL、６８．７８mmol、７当量）を、化合物４６－４（５．０ｇ、９．８２mmol、１当量）の無水THF（２００mL）溶液に室温で加えた。１６時間還流（６６℃）した後、分析LCMSにより、反応が完了したことが示された。混合物を室温まで冷却し、水（２０mL）で希釈した。揮発物を減圧下で除去した。混合物を酢酸エチル（１５０mL）で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル（２×１００mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム（Sorbtech ８０gカラム）でヘプタン中０～２０％酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物４６－５（３．２５ｇ、収率８７％）を淡黄色固体として得た（NRK-1-113）。

【０４１６】

（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシスチリル）－４－（３－メチルブター２－エン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノール（４６）〔KYN-145〕：

モンモリロナイトK30粉末（３．２５ｇ）を、化合物４６－７（３．２ｇ、８．８９mmol）の無水ジクロロメタン（２００mL）溶液に室温で加えた。一晩攪拌した後、LCMS分析により、１０～１５％の所望の化合物４６が形成され、副産物として２つの位置異性体および未反応の出発化合物４６－５を伴うことが示された。混合物を濾過し、新鮮なモンモリロナイトK30粉末（３．２ｇ）を用いて室温でさらに２４時間処理した。反応混合物を濾過し、固体をジクロロメタン（２×５０mL）で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、最初に、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム（Sorbtech ８０gカラム）でヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物４６を含有するいくつかの混合画分を得た。画分を収集し、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム（Sorbtech ２４gカラム）でヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶出して再び精製した。化合物４６（および別の異性体）を含有する全ての画分を収集し、Reveleris自動クロマトグラフィーシステム（Redisepp １００g C-18カラム）で、水中０～１００％アセトニトリルの勾配で溶出して再び精製し、化合物４６（１１８mg、HPLCによる純度８５％、収率３％）を黄色固体として得た。この物質を酢酸エチル（３mL）およびヘプタン（７mL）に溶解し、溶液を約３mLの体積まで室温で一晩ゆっくりと蒸発させ、溶液の底部に結晶層を得た。固体を収集し、化合物４６〔KYN-145〕（３４mg、HPLCによる純度９６．５％）をオフホワイト固体として得た（NRK-1-115）および（QZH-RCI-47）。

【０４１７】

オフホワイト固体；HPLC分析：９６．５％純度；波長２１０nm、バンド幅４；カラム：SorbTech C18AQ、２．１×５０mm、３μm；保持時間：１１．９分；移動相：ACN／ギ酸／水；質量スペクトル（ポジティブモード）m/z=379.1 (M+H)⁺；C₂₁H₂₁F₃O₃；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.33 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7

10

20

30

40

50

.21 (br m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (br m, 1H), 6.88 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.88 (br m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.21 (tm, $J = 1.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.73 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) $\delta = -64.35$ (s, 3F); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) $\delta = 159.6, 148.18, 147.81, 142.37, 134.79, 133.34, 133.01, 132.66, 129.41, 128.29, 127.12, 126.81, 125.22, 117.72, 117.28, 114.99, 114.95, 111.53, 111.49, 110.19, 56.78, 32.91, 25.99, 18.15$.

【0418】

化合物46【KYN-145】は、モジュールA、B、およびCの等価物、ならびに続けてハロゲン化アールのクロスカップリングアルキル化を使用して、本開示のモジュール方法論によって合成されてもよい。

【0419】

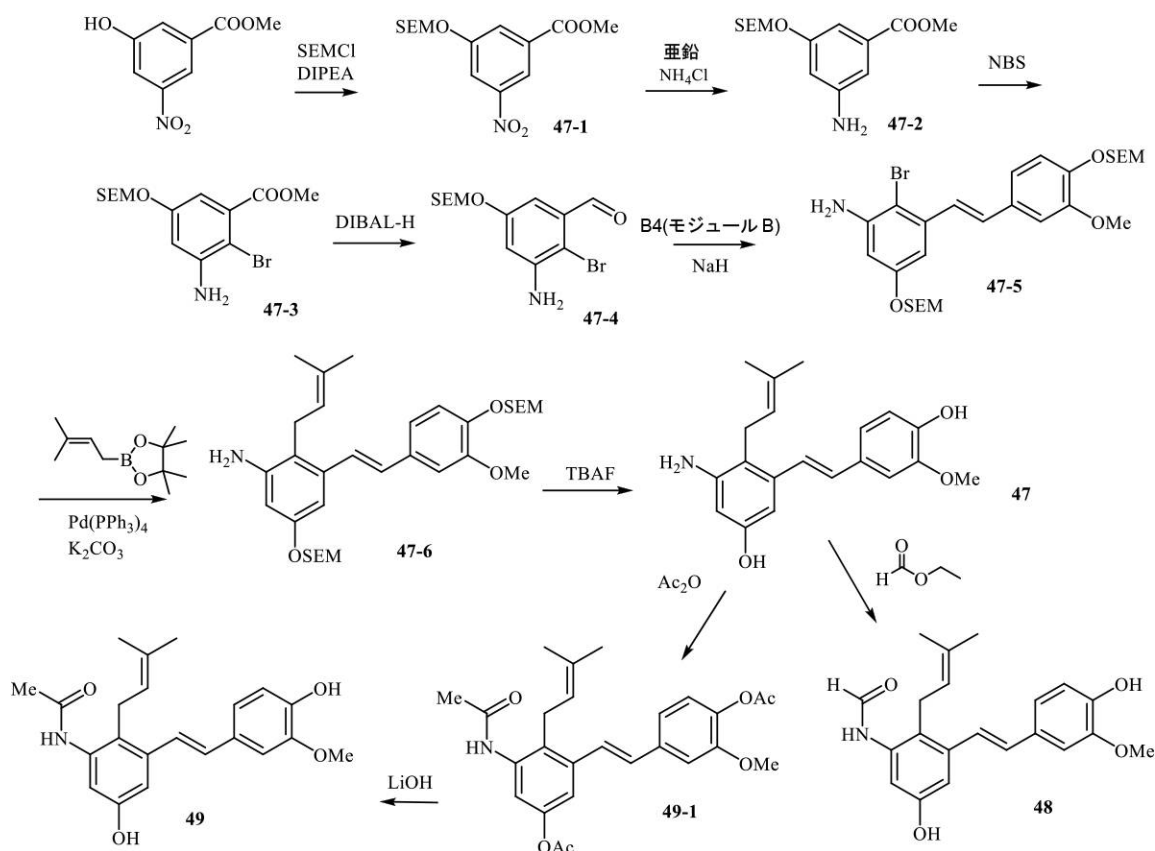
(E)-3-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-4-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェノール(47)

(E)-N-(5-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェニル)ホルムアミド(48)

(E)-N-(5-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェニル)アセトアミド(49)

【0420】

【化76】



3-ニトロ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)安息香酸メチル(47-1) :

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (10.3 mL、59 mmol、3 当量) および 2-(トリメチルシリル)-エトキシメチルクロリド (5.2 mL、29.6 mmol、1.5 当量) を、3-ニトロ-5-ヒドロキシ安息香酸メチル (3.88 g、19.7 mmol、1.0 当量) の無水ジクロロメタン (200 mL) 溶液に順次加えた。室温で16

時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム（250 mL）を加えた。層を分離し、水層をジクロロメタン（250 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Inter Chim自動クロマトグラフィーシステム（120 g カラム）でヘプタン中0～30%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物47-1（6.12 g、収率95%）を無色油状物として得た（CHLM-02-9）。

【0421】

3-アミノ-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）安息香酸メチル（47-2）：

亜鉛粉末（18.33 g、280 mmol、15.0 当量）、塩化アンモニウム（15.1 g、280 mmol、15.0 当量）、および水（20 mL）を、化合物47-1（6.12 g、18.7 mmol、1.0 当量）のテトラヒドロフラン（200 mL）溶液に室温で順次加えた。得られた懸濁液を5時間還流（68℃）した。懸濁液を室温まで冷却し、酢酸エチル（500 mL）で希釈し、セライトに通して濾過し、酢酸エチル（500 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて乾燥させた。残渣を、Inter Chim自動クロマトグラフィーシステム（2×120 g カラム積層）でヘプタン中0～60%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物47-2（4.76 g、収率86%）を淡黄色油状物として得た（CH-LM-02-10）。

【0422】

3-アミノ-2-ブロモ-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）安息香酸メチル（47-3）：

N-ブロモスクシンイミド（2.85 g、16 mmol、1.0 当量）を、化合物47-2（4.76 g、16 mmol、1.0 当量）の無水ジクロロメタン（500 mL）溶液に0℃で少量ずつ加えた。0℃で1時間攪拌した後、氷冷水（500 mL）を加え、混合物を室温まで昇温させた。層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム（500 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Inter Chim自動クロマトグラフィーシステム（2×120 g カラム積層）でヘプタン中0～20%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物47-3（5.05 g、収率84%）を淡黄色油状物として得た（CH-LM-02-14）。

【0423】

3-アミノ-2-ブロモ-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ベンズアルデヒド（47-4）：

トルエン中の1 M水素化ジイソブチルアルミニウム（26.84 mL、26.84 mmol、2.0 当量）を、化合物47-3（5.05 g、13.42 mmol、1.0 当量）のトルエン（250 mL）溶液に-78℃で滴下した。得られた混合物を-78℃で3時間攪拌した。飽和酒石酸カリウムナトリウム（120 mL）を滴下し、混合物をゆっくりと室温まで昇温させた。16時間攪拌した後、メチルtert-ブチルエーテル（300 mL）を加えた。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Inter Chim自動クロマトグラフィーシステム（2×120 g カラム積層）でヘプタン中0～60%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物47-4（3.25 g、収率70%）を黄色油状物として得た（CH-LM-02-16）。

【0424】

（E）-2-ブロモ-3-（3-メトキシ-4-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）スチリル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）アニリン（47-5）：

鉍油中の水素化ナトリウムの60%分散液（1.34 g、33.6 mmol、4.0 当量）を、モジュールB（3.4 g、8.4 mmol、1.0 当量）の無水テトラヒドロフラン（150 mL）溶液に0℃で一度に加えた。混合物を室温まで昇温させ、30分間攪拌した。化合物47-4（3.25 g、9.4 mmol、1.12 当量）の無水テトラヒドロフラン（50 mL）溶液を滴下し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を、水

10

20

30

40

50

(250 mL、最初の5 mLの水については1分あたり1滴)で慎重に0℃でクエンチし、メチルtert-ブチルエーテル(400 mL)および酢酸エチル(400 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、InterChim自動クロマトグラフィーシステム(2×120 gカラム積層)でヘプタン中0~30%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物47-5(2.6 g、収率52%)を黄色固体として得た(CH-LM-02-17)。

【0425】

(E)-3-(3-メトキシ-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)アニリン(47-6)：

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(252 mg、0.22 mmol、0.05当量)、炭酸カリウム(1.2 g、8.71 mmol、2.0当量)、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステル(1.71 g、8.71 mmol、2.0当量)、および水(15 mL)を、密封チューブ中の化合物47-5(2.6 g、4.36 mmol、1.0当量)の1,4-ジオキササン(45 mL)溶液に順次加えた。窒素で10分間スパージした後、反応物を100℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル(100 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、InterChim自動クロマトグラフィーシステム(120 gカラム)でヘプタン中0~35%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物47-6(2.07 g、収率81%)を黄色固体として得た(CH-LM-02-18)。

【0426】

(E)-3-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-4-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェノール(47)[KYN-167]：

テトラヒドロフラン中の1 Mのフッ化テトラブチルアンモニウム(35 mL、35 mmol、14.0当量)を、化合物47-6(1.47 g、2.51 mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(120 mL)溶液に室温で加えた。混合物を68℃で16時間加熱した後、室温まで冷却し、水(50 mL)で希釈した。揮発物を減圧下で除去した。残渣を飽和塩化アンモニウム(150 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×300 mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、InterChim自動クロマトグラフィーシステム(80 gカラム)でヘプタン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶出して精製した。生成物画分を合わせ、減圧下で濃縮し、InterChim自動クロマトグラフィーシステム(Red i Sep Rf GOLD 100 g HP C18カラム)で水中0~100%アセトニトリルの勾配で溶出してさらに精製し、化合物47(148 mg、収率18%)をオフホワイト固体として得た(CH-LM-02-22)。別のバッチの化合物11(400 mg)を同一の様式で処理して、化合物47(15 mg、収率7%)をオフホワイト固体として得た(CH-LM-02-19)。HPLC分析：99.2%純度；波長254 nm、バンド幅4；カラム：Waters Atlantis T3、2.1×50 mm、3 μm；保持時間：6.1分；移動相：ACN/ギ酸/水；質量スペクトル(ポジティブモード)m/z=326.2(M+H)⁺；C₂₀H₂₃NO₃；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.06 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 2H), 6.27 (d, J = 2.3 Hz), 6.06 (d, J = 2.3 Hz), 4.99 (七重の三重線, J = 1.3, 6.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)；¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) δ = 156.14, 148.25, 147.75, 146.90, 137.67, 129.92, 129.60, 129.53, 124.97, 124.23, 120.36, 116.04, 114.60, 110.16, 101.93, 101.72, 56.03, 25.98, 25.57, 18.26。

【0427】

(E)-N-(5-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-2-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェニル)ホルムアミド(48)：

化合物 47 (49 mg、0.15 mmol、1.0 当量) をギ酸エチル (10 mL) に加えて濁った溶液を得、これを 55 °C で加熱した (加熱時に透明な溶液)。24 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で蒸発させて乾燥させた。残渣を、Inter Chim 自動クロマトグラフィーシステム (Redi Sep Rf GOLD 100 g HP C18 カラム) で水中 0 ~ 100 % アセトニトリルの勾配で溶出して精製し、凍結乾燥後に化合物 48 (25 mg、収率 47 %) をオフホワイト固体として得た (CH-LM-02-23)。HPLC 分析: 99.8 % 純度; 波長 254 nm、バンド幅 4; カラム: Waters Atlantis T3、2.1 × 50 mm、3 μm; 保持時間: 6.6 分; 移動相: ACN / ギ酸 / 水; 質量スペクトル (ポジティブモード) $m/z = 354.2$ ($M+H$)⁺; C₂₁H₂₃NO₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.66 - 9.45 (m, 1H), 9.23 (br s, 2H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 6.99 - 6.85 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz), 6.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 3H), 1.64 - 1.59 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 163.08, 159.42, 155.17, 154.60, 147.22, 146.16, 137.35, 135.29, 130.02, 129.59, 129.53, 129.34, 128.21, 128.11, 122.94, 122.89, 122.79, 122.64, 122.56, 121.68, 119.68, 119.63, 115.00, 110.26, 109.37, 109.21, 108.56, 55.00, 54.96, 24.88, 17.32.

【0428】

(E) - 3 - アセトアミド - 5 - (4 - アセトキシ - 3 - メトキシステリル) - 4 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) フェニルアセテート (49 - 1) :

N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.32 mL、1.8 mmol、6 当量) および無水酢酸 (0.1 mL、1 mmol、3.3 当量) を、化合物 47 (98 mg、0.3 mmol、1.0 当量) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に室温で順次加えた。16 時間還流 (66 °C) した後、反応混合物を室温まで冷却し、揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物 49 - 1 (135 mg、収率 99 %) を淡黄色固体として得て、これを続けて使用した (CH-LM-02-24)。

【0429】

(E) - N - (5 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシステリル) - 2 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) フェニル) アセトアミド (49) [KYN - 169] :

1 M 水酸化リチウム (1.27 mL、1.27 mmol、5.0 当量) を、化合物 49 - 1 (115 mg、0.255 mmol、1.0 当量) の、テトラヒドロフランおよびメタノールの 5 対 1 混合物 (30 mL) 溶液に室温で加えた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。別のバッチの化合物 49 - 1 (20 mg) を同一の様式で処理した。2 つのバッチを合わせ、揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解させ、飽和塩化アンモニウム (30 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、Inter Chim 自動クロマトグラフィーシステム (Redi Sep Rf GOLD 100 g HP C18 カラム) で水中 0 ~ 100 % アセトニトリルの勾配で溶出して精製し、凍結乾燥後に化合物 49 (50 mg、収率 46 %) をオフホワイト固体として得た (CH-LM-02-25)。オフホワイト固体融点 87.3 ~ 193.8 °C (分解); HPLC 分析: 99.3 % 純度; 波長 254 nm、バンド幅 4; カラム: Waters Atlantis T3、2.1 × 50 mm、3 μm; 保持時間: 6.6 分; 移動相: ACN / ギ酸 / 水; 質量スペクトル (ポジティブモード) $m/z = 368.2$ ($M+H$)⁺; C₂₂H₂₅NO₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.19 (s, 2H), 9.14 (br s, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.94 (七重の三重線, J = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); ¹³C NMR

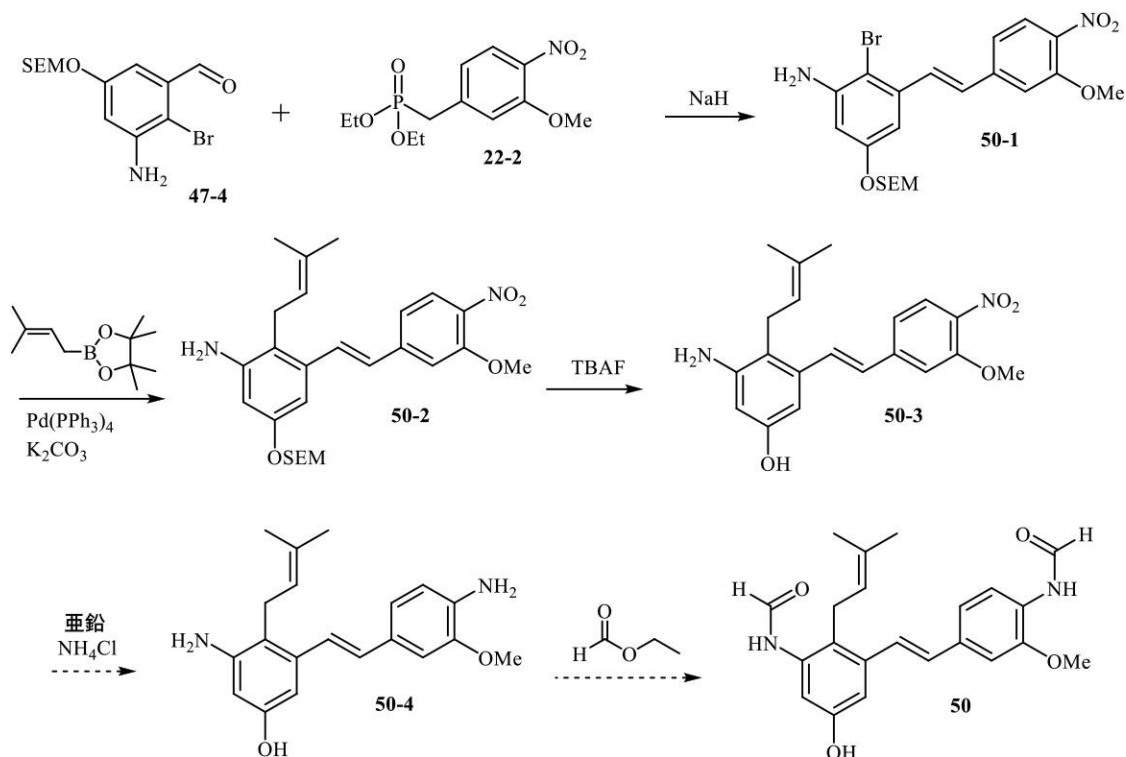
(100 MHz, DMSO- d_6) δ = 168.82, 155.54, 148.27, 147.17, 138.26, 137.47, 130.43, 129.96, 129.34, 124.94, 124.37, 123.98, 120.64, 116.05, 113.45, 110.34, 109.99, 56.06, 26.29, 25.98, 23.67, 18.29.

【0430】

(E)-N-(5-ヒドロキシ-3-(4-ホルムアミド-3-メトキシスチリル)-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)フェニル)ホルムアミド(50) [KYN-170] :

【0431】

【化77】



化合物47-4(3.8g)を、水素化ナトリウム(7.2当量)および化合物22-2(1.8当量)を用いて、室温でテトラヒドロフラン中、16時間処理して、化合物50-1(4.6g、収率85%)を得た。

【0432】

化合物50-1(4.6g)を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.05当量)、炭酸カリウム(2当量)、および3-メチルブタ-2-エニルボロン酸ピナコールエステル(2当量)を用いて、ジオキサン/水の3対1混合物中、100℃で、化合物50-2(3.99g、収率89%)に向けて処理している。化合物50-2(0.79g)を、テトラヒドロフラン(7当量)中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウムを用いて、68℃で16時間、化合物50-3に向けて処理した。

【0433】

(E)-6-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(51) [KYN-166] :

【0434】

10

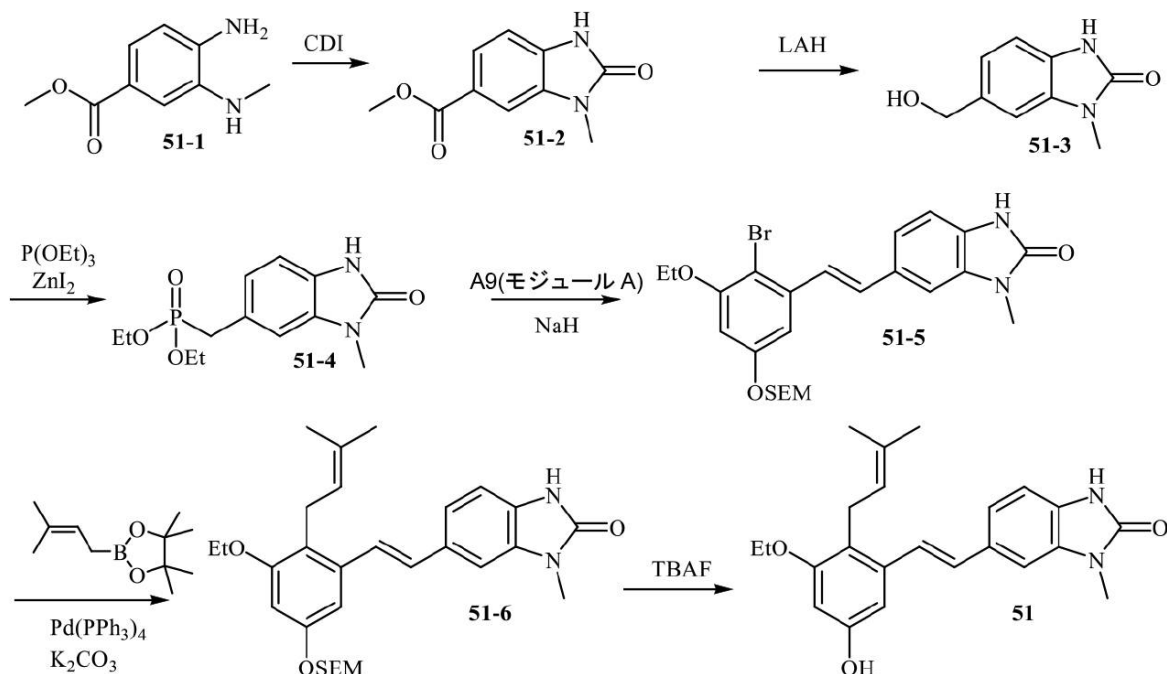
20

30

40

50

【化 7 8】



10

20

3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル (51-2) :

N, N'-ジメチルホルムアミド (104 mL) 中の化合物 51-1 (10.4 g、57.7 mmol、1 当量)、カルボニルジイミダゾール (14.0 g、86.5 mmol、1.5 当量) の混合物を、80℃で2時間加熱し、その時点で、LC/MS分析により、反応が完了したことが示された。室温まで冷却後、溶媒を減圧下で除去した。1 NのHCl (100 mL) および水 (80 mL) を残渣に加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。固体を濾過し、40℃で16時間真空乾燥させて、化合物 51-2 (11.5 g、収率 97%) を白色固体として得た (YZ-3-165)。

【0435】

30

6-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (51-3) :

テトラヒドロフラン中の1 M水素化アルミニウムリチウム (83.7 mL、83.7 mmol、1.5 当量) を、化合物 51-2 (11.5 g、55.8 mmol、1 当量) の無水テトラヒドロフラン (230 mL) 溶液に-79℃でゆっくりと加えた。反応物を4時間かけて徐々に室温まで昇温させ、一晩攪拌し、その時点でLC/MS分析により、反応が完了したことが示された。水 (10 mL)、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を、反応混合物に順次加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム (330 g Sorbtech シリカゲルカラム) でジクロロメタン中0~10%メタノールの勾配で溶出して精製し、化合物 51-3 (7.2 g、収率 72%) を白色固体として得た (YZ-3-166)。

40

【0436】

((3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)ホスホン酸ジエチル (51-4) :

亜リン酸トリエチル (13.8 mL、13.4 g、40.4 mmol、2 当量) を、化合物 51-3 (7.2 g、40.4 mmol、1 当量) およびヨウ化亜鉛 (25.8 g、80.8 mmol、2 当量) の無水テトラヒドロフラン (72 mL) 溶液に加えた。反応混合物を70℃で4時間攪拌した。1H-NMR分析により、反応が完了したことが示された。室温まで冷却した後、反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル (200 mL

50

）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム（330g Sorbtech シリカゲルカラム）でジクロロメタン中0～6%メタノールの勾配で溶出して精製し、化合物51-4（2.7g、収率22%）を白色固体として得た（YZ-3-167）。

【0437】

（E）-6-（2-ブromo-3-エトキシ-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）スチリル）-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（51-5）：

カリウムtert-ブトキシド（3.0g、27.2mmol、3当量）を、化合物51-4（2.7g、9.0mmol、1当量）の無水ジメトキシエタン（35mL）溶液に0℃で加えた。0℃で30分撹拌した後、モジュールD（3.7g、10.0mmol、1.1当量）の溶液を少量ずつ加えた。反応混合物を徐々に室温まで昇温させ、20時間撹拌した。LC/MS分析により、反応が完了したことが示された。反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル（200mL）および飽和塩化アンモニウム（200mL）で希釈した。層を分離し、水層を追加のメチルtert-ブチルエーテル（200mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、Biotage自動クロマトグラフィーシステム（330g Sorbtech シリカゲルカラム）でヘプタン中25～60%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、オフホワイト固体として化合物51-5（300mg、収率6%）を得た（YZ-3-168）。

【0438】

（E）-6-（3-エトキシ-2-（3-メチルブター-2-エン-1-イル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）スチリル）-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（51-6）：

ジオキサンおよび水の3対1混合物（16mL）を窒素で30分間スパージした。化合物51-5（290mg、0.56mmol、1当量）、炭酸カリウム（32mg、1.12mmol、2当量）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（32mg、0.03mmol、0.05当量）、および4,4,5,5-テトラメチル-2-（3-メチルブター-2-エン-1-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン（220g、1.12mmol、2当量）を順次加えた。反応混合物を100℃で7時間撹拌した。LC/MS分析により、反応が完了したことが示された。反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル（100mL）および水（100mL）で希釈した。層を分離し、水層を追加のメチルtert-ブチルエーテル（100mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、Biotage自動クロマトグラフィーシステム（40g Sorbtech シリカゲルカラム）でヘプタン中10～40%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物51-6（160mg、収率56%）をオフホワイト固体として得た（YZ-3-170）。

【0439】

（E）-6-（3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-（3-メチルブター-2-エン-1-イル）スチリル）-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン（51）[KYN-166]：

テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム（2.0mL、2.0mmol、7当量）を、化合物51-6（145mg、0.29mmol、1当量）のテトラヒドロフラン（3mL）溶液に加えた。70℃で24時間撹拌した後、LC/MS分析により、反応が完了したことが示された。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（100mL）および飽和食塩水（100mL）で希釈した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル（100mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム（80g Sorbtech シリカゲルカラム）でジクロロメタン中0～5%メタノールの勾配で溶出して精製し、化合物51（29mg、収率27%、純度98.4%）をオフホワイト固体として得た（YZ-3-172）。HPLC分析：97.3%純度；波長254nm

、バンド幅 4；カラム：Waters Atlantis T3、2.1×50mm、3 μm；保持時間：8.4分；移動相：ACN／ギ酸／水；質量スペクトル（ポジティブモード） $m/z=379.2$ ($M+H$)⁺； $C_{23}H_{26}N_2O_3$ ； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.02 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.25 - 3.69 (m, 4H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H)； ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 157.77, 156.49, 155.02, 137.69, 132.04, 130.90, 130.62, 129.79, 128.52, 124.59, 121.14, 118.77, 109.10, 105.26, 103.95, 99.67, 63.77, 26.89, 26.03, 24.37, 18.27, 18.28.

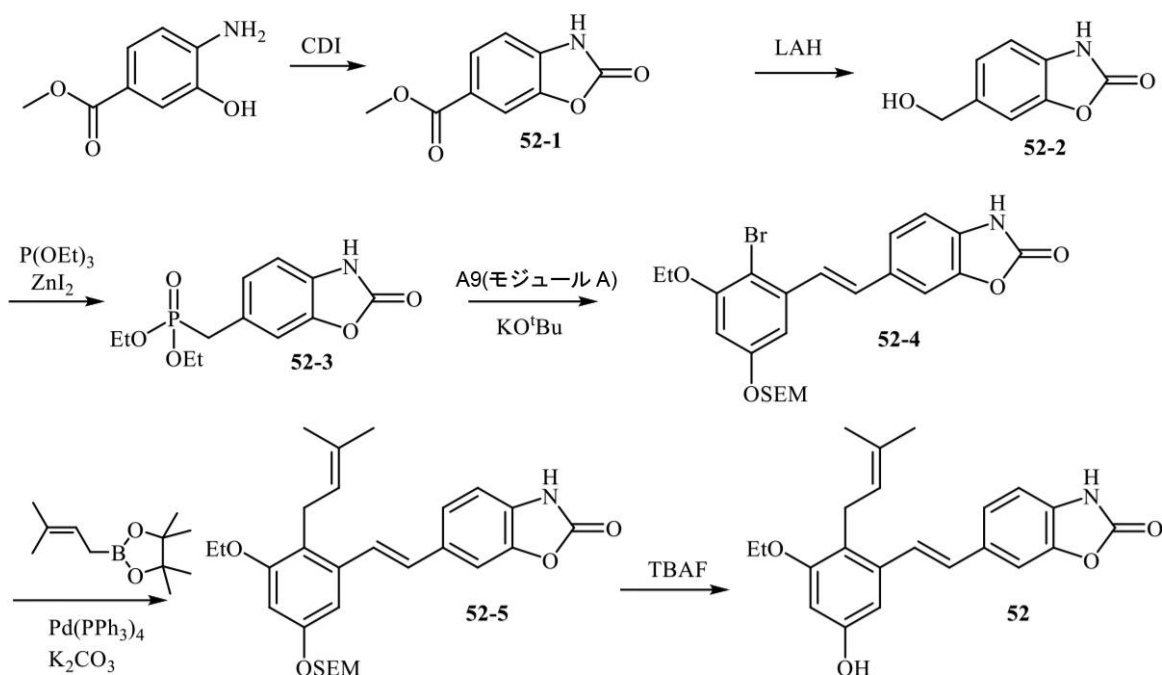
10

【0440】

(E)-6-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(52) [KYN-171]：

【0441】

【化79】



20

30

2-オキサゾール-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボン酸メチル(52-1)：

N, N'-ジメチルホルムアミド(100mL)中の4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル(10g、59.8mmol、1当量)、カルボニルジイミダゾール(14.5g、89.7mmol、1.5当量)の混合物を、80℃まで2時間加熱し、その時点でLC/MS分析により、反応が完了したことが示された。室温まで冷却後、溶媒を減圧下で除去した。1NのHCl(120mL)を残渣に加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。固体を濾過し、40℃で16時間真空乾燥させ、化合物52-1(11.6g、収率99%、純度97%)をオフホワイト固体として得た(CH-QZH-01-17)。

40

【0442】

6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(52-2)：

テトラヒドロフラン中の1M水素化アルミニウムリチウム(39mL、39mmol、1.5当量)を、テトラヒドロフラン(120mL)中の化合物52-1(5g、25.6mmol、1当量)の混合物に、反応温度を5℃未満に維持する速度で、0℃で加えた

50

。反応物を室温で一晩攪拌し、その時点でLC/MS分析により、反応が完了したことが示された。反応物を5℃に冷却し、水(1.5mL)、4N水酸化ナトリウム溶液(3mL)、水(6mL)を順次加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(220g Sorbtech シリカゲルカラム)でジクロロメタン中0~10%メタノールの勾配で溶出して精製し、化合物52-2(1.03g、収率24%)を黄色固体として得た(CH-QZH-01-021)。

【0443】

((2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)メチル)ホスホン酸ジエチル(52-3) :

亜リン酸トリエチル(3.8mL、3.73g、22.48mmol、2当量)を、化合物52-2(1.86g、11.24mmol、1当量)およびヨウ化亜鉛(7.18g、22.48mmol、2当量)のテトラヒドロフラン(55mL)溶液に加えた。反応混合物を70℃で3時間攪拌した。1H-NMR分析により、反応が完了したことが示された。室温まで冷却した後、反応物をメチルtert-ブチルエーテル(200mL)で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、Interchim自動クロマトグラフィーシステム(220g Sorbtech シリカゲルカラム)で、ジクロロメタン中0~5%メタノールの勾配で溶出して精製し、化合物52-3(1.9g、収率59%)をオフホワイト固体として得た(YZ-3-151)。

【0444】

(E)-6-(2-ブロモ-3-エトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(52-4) :

カリウムtert-ブトキシド(2.10g、18.96mmol、3当量)を、化合物52-3(1.8g、6.30mmol、1当量)の無水ジメトキシエタン(53mL)溶液に0℃で加えた。0℃で1時間攪拌した後、モジュールD(2.61g、6.96mmol、1.1当量)の無水ジメトキシエタン(10mL)溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を徐々に室温まで昇温させ、2日間攪拌した。LC/MS分析により、反応が完了したことが示された。反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル(200mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(200mL)で希釈した。層を分離し、水層を追加のメチルtert-ブチルエーテル(200mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、Biotage自動クロマトグラフィーシステム(220g Sorbtech シリカゲルカラム)でヘプタン中5~30%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物52-4(0.94g、収率29%)をオフホワイト固体として得た(YZ-3-155)。

【0445】

(E)-6-(3-エトキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)スチリル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(52-5) :

ジオキサン/水(45mL/15mL)の混合物を窒素で30分間スパージした。化合物52-4(0.94g、1.86mmol、1当量)、炭酸カリウム(0.51g、3.72mmol、2当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.11g、0.08mmol、0.05当量)、および4,4,5,5-テトラメチル-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(0.73g、3.72mmol、2当量)を順次加えた。反応混合物を100℃で20時間攪拌した。LC/MS分析により、反応が完了したことが示された。反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル(200mL)および水(200mL)で希釈した。層を分離し、水層を追加のメチルtert-ブチルエーテル(200mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、Biotage自動クロマトグラフィーシステム(220g Sorbtech シリカゲルカラム)でヘプタン中5~30%酢酸エチルの勾配で溶出して精製し、化合物52-5(0.54g、収率

10

20

30

40

50

59%)を白色固体として得た(YZ-3-156)。

【0446】

(E)-6-(3-エトキシ-5-ヒドロキシ-2-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)スチリル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(52)：

テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム(4.9mL、4.94mmol、7当量)を、化合物52-5(0.35g、0.71mmol、1当量)の無水テトラヒドロフラン(5mL)溶液に加えた。反応混合物を70℃で24時間攪拌した。微量の生成物が生じたものの出発物質の大部分は未反応のままであることが、LC/MS分析により示された。反応混合物の体積を減圧下にて約1mLに濃縮し、70℃でさらに24時間攪拌した。LC/MS分析により、反応が完了したことが示された。反応混合物を酢酸エチル(100mL)および飽和食塩水(100mL)で希釈した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチル(100mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、Interchim自動クロマトグラフィ-システム(80g Sorbtech シリカゲルカラム)でジクロロメタン中0~2%メタノールの勾配で溶出して精製し、化合物52(58mg、純度>95%、および78mg、純度約70%、全体収率53%)を白色固体として得た(YZ-3-158)。HPLC分析：97.0%純度；波長254nm、バンド幅4；カラム：Waters Atlantis T3、2.1×50mm、3μm；保持時間：8.9分；移動相：ACN/ギ酸/水；質量スペクトル(ポジティブモード)m/z=366.2(M+H)⁺；C₂₂H₂₃NO₄；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.65 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 6.36 - 6.27 (m, 1H), 5.01 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H)；¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) δ = 157.70, 156.57, 154.94, 144.44, 137.36, 132.39, 130.35, 129.81, 129.71, 125.91, 124.51, 123.41, 118.94, 110.22, 107.20, 104.16, 99.96, 63.74, 25.98, 24.27, 18.25, 15.25。

【0447】

細胞研究

ヒトがん細胞株中の化合物1~15に関連するin vitro研究

序論

複数のがんの種類に対する細胞生存アッセイにおいて、化合物1~15を評価し、がん増殖に対してそれらが及ぼす効果を調べた(表1~5)。ATCC(American Type Culture Collection)から入手した脾臓、膀胱、腎臓、結腸、乳房、肺、肝臓および骨肉腫を含むがん細胞を、使用前に、ショートタンデムリピートゲノム解析によって確証した(Reid Y, Storts D, Riss T and Minor L. Authentication of Human Cell Lines by STR DNA Profiling Analysis. 2013 May 1. In: Markossian S, Sittampalam GS, Grossman A, et al., editors. Assay Guidance Manual. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004.)。各がん細胞株の実験プロトコルを、使用前に文献報告に従って検証および最適化した(表1~3)。

【0448】

細胞培養/分子生物学プロトコル

哺乳動物細胞株の凍結保存

がん細胞を、製造業者の仕様に従って100mmプレートで成長させた。培養培地を取り除いた後、PBS(1×)中で洗浄することによって細胞を分割し、次にトリプシン(1mL)を加え、続いて37℃で2~5分間インキュベーションした。細胞を細胞培養培地に再懸濁し、次に15mLのファルコンチューブに移し、次いで室温(RT)で1,000rpmで5分間遠心分離した。上清を取り除き、細胞ペレットを胎仔ウシ血清(900μL)に再懸濁した。細胞懸濁液(900μL)を、DMSO(100μL)を含有する1mLのクライオバイアル(cryovial)に移した。凍結培地中の細胞が、室温

で最小限しか曝露しないように注意した（10分未満）。クライオバイアルを、次いで、イソプロパノール含有CoolCellに移し、 -80°C で保存した。CoolCellは、温度が $1^{\circ}\text{C}/\text{分}$ で安定して低下することを確実にする。24時間後にクライオバイアルをCoolCellから取り出し、次いで長期保存のために液体窒素に移した。各細胞株について、少なくとも4つのアリコートをLN2に貯蔵した。

【0449】

がん細胞の解凍および継代

LN2タンクからクライオバイアルを取り出し、中心部が凍結されたまま側部が解凍されるまで室温で維持した。温培地（9mL）を、部分的に凍結した細胞に滴下した。細胞懸濁液を室温で1,000rpmで5分間遠心分離する。上清を取り出し、細胞ペレットを1mL培地に再懸濁した。懸濁液を100mm培養プレートに移し、 37°C で24時間インキュベートした。強く付着したら、細胞に新鮮な培地を与えた。細胞密度がコンフルエントに達するまで、3日ごとに培地の交換を繰り返した。細胞が約80%コンフルエント（フラスコの表面の80%が細胞単層で覆われる）に達したとき、継代培養を行った。分割比1:3~1:10を使用し、実験のための細胞の準備を確実にした。継代培養は、10継代以下で実施した。

【0450】

細胞生存アッセイ

細胞 1.7×10^3 個/ウェルを、プレーティング後、96ウェルプレートに四つ組で播種した。薬物を、 $5\mu\text{M}$ および18濃度にわたる2倍希釈（0.000038146~ $5\mu\text{M}$ 濃度範囲）で加え、用量応答曲線を生成した。CellTiter Glo Luminescence Cell Viability Assay（Promega）を製造業者のプロトコールに従って使用して、細胞成長を、薬物処置後1日目、3日目および5日目に評価した。プレートの読み取りには、Thermo Scientific Varioskan LUX Multimode Microplate機器を使用した。データは、平均発光（任意の単位） $\pm$ S.D.として表す。

【0451】

IC₅₀計算

細胞生存アッセイを用いて、応答が半減する化合物1（KYN-001）および類似体の濃度を決定した。がん細胞の各処置について、1、2、5、10および $20\mu\text{M}$ の化合物溶液を適用した。GraphPad Prism7ソフトウェアを使用して、用量応答曲線に適合させた。使用した用量の対数値に対して相対発光単位をプロットし、非線形回帰モデルをデータ分析に使用した。

【0452】

結果

がん細胞の生存に対する化合物1（KYN-001）および類似体の効果

がん細胞増殖に対する外因的に加えられた化合物の時間依存的および用量依存的効果を、CellTiter Glo Luminescence Cell Viability Assayを使用して評価した。反応が半減する薬物の濃度（IC₅₀）を全ての症例で算出した。親化合物1（KYN-001）、8（KYN-119）および27（KYN-149）と比較した化合物1（KYN-001）類似体の阻害作用を表1~5に示す。

【0453】

化合物8〔KYN-119〕は、表1および2で試験した全ての細胞株で評価した化合物の中で最も強力であった（最小IC₅₀）。化合物17〔KYN-120〕、23（KYN-125）、29（KYN-128）および33（KYN-126）は、親化合物1よりもわずかに強度が低かった。抗増殖効果の喪失が、化合物22（KYN-124）の場合に観察された。

【0454】

細胞増殖のためのプロトコールを、その小さいIC₅₀値のより正確な評価を可能にするために、化合物8（KYN-119）について最適化した。このプロトコールでは、9

10

20

30

40

50

6 ウェルプレートに播種した細胞に18用量（2倍希釈で0.000038146～5 μ Mの範囲）を適用し、処理から1、3および5日後に発光を測定した。1 μ M未満の用量で処理したときに、1日目で1も8も細胞生存に影響を及ぼさないことが注目される。この観察は、<1 μ Mの投与量で、化合物1（KYN-001）および化合物8（KYN-119）が細胞に対して毒性でないことを示唆する。

【0455】

1 [KYN-001] および8 [KYN-119] に対する比較研究を、83個のがん細胞株で実施した（表3）。1 [KYN-001] による強力な活性が、0.01～0.1 μ Mの範囲のIC₅₀値で、以下の細胞株に対して示された：舌SCC-15、CAL27、UPCI：SCC090、SCC-4；平滑筋肉腫SK-UT-1B、SK-LMS-1；膀胱UMUC__3、SCABER、5637、RT-112；乳房MDA-MB-231；肝臓SNU-423、SNU-398、Huh7；結合組織肉腫TE381.T、HT-1080；骨肉腫MG3、KHOS__N/P；肺NCI-H661、NCI-H1299、NCI-H2126、BEAS-2B、NCI-H1048；下咽頭UPCI：SCC152；線維肉腫SW684；脂肪肉腫93T449、94T778；咽頭FADU；横紋筋肉腫（Rhabdomyosarcoma）SJCRH30、CCL166；腎CCL166。8 [KYN-119] の活性は、平均して、1 [KYN-001] の10倍強力であった。8 [KYN-119] による非常に強力な活性が、0.001～0.01 μ Mの範囲のIC₅₀値で、以下の細胞株に対して示された：肺NCI-H2126、NCI-H1299；膀胱RT-112、5637、UMUC__3；骨肉腫T1-73、MG3；線維肉腫SW684；横紋筋肉腫CCL166；肝臓SNU-398；乳房MDA-MB-231；腎臓Caki-1；膵臓CAPAN-2。8 [KYN-119] によって、0.01～0.1 μ Mの範囲のIC₅₀値の強力な活性が、以下の細胞株に対して示された：膀胱SCABER、HT-1197、T24、J82；結腸SW__480、HT__116；結合組織肉腫HT-1080；ユーイング肉腫HTB-166；下咽頭UPCI：SCC152；腎臓ACHN、SK-NEP-1、769-P、786-O；平滑筋肉腫SK-LMS-1；脂肪肉腫93T449、94T778；肝臓HepG2、Huh7、SNU-475、JHH-6；肺NCI-H661、NCI-H1048、BEAS-2B、NCI-H1437、NCI-H1563、NCI-H1573、A549；骨肉腫KHOS__N/P、SAOS-2、Hs888.T、HOS__CRL__1543、KHOS__312H、U2OS；膵臓PANC-1、MIA PaCa-2、CFPAC；咽頭FADU；横紋筋肉腫TE159.T、A-204、SJCRH30、Hs729；舌SCC-15、SCC-4、UPCI：SCC090、CAL27、SCC-9。

【0456】

化合物8 [KYN-129]、化合物12 [KYN-130] および化合物13 [KYN-131] を含む、化合物1 [KYN-001] の類似体を、化合物1 [KYN-001] および化合物9 [KYN-119] で最適化された細胞増殖プロトコルを使用して、がん細胞生存に対するそれらの効力を試験した。結果を表4に示す。これらの化合物はいずれも9 [KYN-119] より有効ではない。化合物12 [KYN-130] および化合物13 [KYN-131] は、3日間の処理で、がん細胞の成長阻害に対して、1 [KYN-001] と同様の活性を示した。化合物8 [KYN-129] で、抗増殖効果の全喪失が観察された。

【0457】

A498およびMIA PaCa-2がん細胞株に対する1 [KYN__001] および8 [KYN-119] ならびにそれらの類似体のIC₅₀値（ μ M）の比較評価を、8回にわたる実験で行った（表5Aおよび5B）。

【0458】

A498細胞に対して0.1 μ M未満の強力な範囲のIC₅₀値で示される活性が、化合物30 [KYN-142] にのみ観察された。0.1～1 μ Mの中程度の効力範囲の化合物について、活性の順序（高～低）は、以下の通りである：2、3、4、7、8、9、

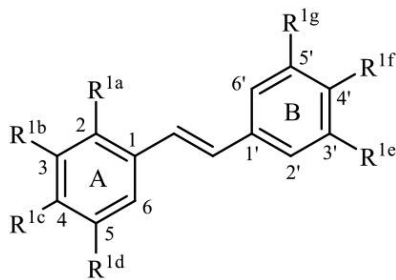
10、11、12、17、20、23、27、28、29、33、34、38 [KYN-155、131、138、120、130、143、136、132、125、128、119、139、146、140、133、147、149、126]。MIA PaCa-2細胞に対しては、0.001 μ M未満の非常に強力な範囲のIC₅₀値で示される活性が、28 [KYN-143] にのみ観察された。0.01～0.1 μ Mの範囲の非常に強力なIC₅₀値の化合物の活性の順序は、以下の通りである：1、5、8、10、20、27、30 [KYN-149、119、153、146、142、001、131]。0.1～1 μ Mの強力な範囲でIC₅₀値を有する化合物は、以下の通りである：2、3、4、9、11、23、29、32、34 [KYN-130、138、147、132、125、128、139、148、140]。

【0459】

表1～5のIC₅₀値に基づく化合物1～49および51 [KYN-001、KYN-119、KYN-120、KYN-124、KYN-125、KYN-126、KYN-128～KYN-134、KYN-136～KYN-169] のがん細胞生存阻害の構造-活性相関 (SAR)。

【0460】

【化80】



リード化合物1 [KYN-001] に基づいて、スチルベンコア上の置換基を変化させて化学構造を変化させた類似体を調製して、生物活性、バイオアベイラビリティおよび溶解特性を改善および最適化した。

【0461】

1 [KYN-001] のプレニル置換基 (R^{1a} = プレニル) を有機合成によって変化させて、以下の類似体を得た：45 [KYN-112] (R^{1a} = Br)、7 [KYN-136] (R^{1a} = ベンジル)、6 [KYN-134] (R^{1a} = アリル)、2 [KYN-138] (R^{1a} = E-クロチル (E)-ブター-2-エン-1-イル)、3 [KYN-139] (R^{1a} = Z-クロチル (Z)-ブター-2-エン-1-イル)、4 [KYN-140] (R^{1a} = イソクロチル (ブター-3-エン-2-イル))。全体的に、全ての変化形が生物活性の低下を示したが (表1、4および5)、E-クロチル基を有する2 [KYN-138] のみ、1 [KYN-001] と同等の生物活性を示した。2 [KYN-138] は、1 [KYN-001] よりも親油性が低く、水溶性が約3倍高いことが計算されており、バイオアベイラビリティおよび薬物動態特性が良好な可能性があることが示される。

【0462】

R^{1b} 置換基を変化させて、以下の類似体を調製した：1 [KYN-001] (R = OMe)：8 [KYN-119] (R = OEt)、9 [KYN-130] (R = プロポキシ)、10 [KYN-131] (R = イソプロポキシ)、11 [KYN-132] (R = トリフルオロメトキシ)、46 [KYN-145] (R = トリフルオロメチル)。メトキシ基をトリフルオロメチル基で置き換えると、試験した細胞株に対する生物活性が完全に失われた。エトキシ基を有する8 [KYN-119] は、83個の細胞株にわたってがん細胞生存阻害の平均10倍の増強を示した (表3)。9 [KYN-130] (R = プロポキシ) および10 [KYN-131] (R = イソプロポキシ) についてアルキル基のサイズ

をさらに延ばすと、同等または弱い生物活性をもたらした。これらの化合物は、1 [KYN-001] より著しく親油性が高く、水溶性がはるかに低いことも計算される。

【0463】

1 [KYN-001] ($R^{1e} = \text{OMe}$) の類似体 12 [KYN-133] ($R^{1e} = \text{OEt}$) は、試験した細胞株から、がん細胞生存阻害が約10分の1に低下したことが示された。これは、1 [KYN-001] からエトキシ基を変化させた8 [KYN-119] で10倍の増強がみられることと明らかに対照的である。他の1 [KYN-001] ($R^{1e} = \text{OMe}$) の類似体、15 [KYN-158] ($R^{1e} = \text{NHMe}$)、16 [KYN-157] ($R^{1e} = \text{NHMe}$)、41 [KYN-161] ($R^{1e} = \text{NHMe}$) は、非活性または弱い活性という試験結果だった。

10

【0464】

1 [KYN-001] の類似体を、1 [KYN-001] の R^{1f} 置換基 ($R^{1f} = \text{OH}$) を変化させて調製した。ヒドロキシル基をアミノ基で置き換えると、追加の化学構造を付加するための追加の価数が得られる。アミノ基を有する類似体 23 [KYN-125] は、1 [KYN-001] と比較して、試験した細胞株に対し、同様であるが全体的に低下した活性を示した。窒素を介して利用可能な追加の価数で、23 [KYN-125] の一連のアミノ誘導体を、化合物 25、26、27、29、31、33、36 [KYN-126、128、129、137、149、150、151] として調製した。アセトアミド誘導体 29 [KYN-128] ($R^{1f} = -(\text{CO})\text{CH}_3$) は、1 [KYN-001] と同様の活性を示し、2つの細胞株で試験したホルムアミド誘導体 27 [KYN-149] ($R^{1f} = -(\text{CO})\text{H}$) は、MIA PaCa-2細胞に対して $0.015 \mu\text{M}$ の IC_{50} 値を示し、1 [KYN-001] よりも約5倍強力であった。アセトアミドよりも大きい全てのアミノ誘導体は、全体的に、より弱い阻害を示したか、または不活性であった。1 [KYN-001] の R^{1f} ヒドロキシ基をカルボキシ基で置き換えると、A498 および MIA PaCa-2 という2つの細胞株に対して $3 \mu\text{M}$ を超える IC_{50} を有する類似体 21 [KYN-154] ($R^{1f} = \text{COOH}$) が得られた。1 [KYN-001] の R^{1g} 水素原子をメチル基で置き換えて得られた類似体 17 [KYN-120] ($R^{1g} = \text{CH}_3$) は、試験した6つの細胞株に対して阻害活性が約3分の1に低下した (表2)。追加のヒドロキシル基を有する類似体 18 [KYN-156] ($R^{1g} = \text{OH}$) について、同様の活性の喪失が観察された (表5A)。1 [KYN-001] の R^{1f} ヒドロキシ基を、類似体 19 [KYN-160] ($R^{1g} = \text{OH}$) のように移動させることもまた、試験した細胞株における活性を著しく弱めた。

20

30

【0465】

1 [KYN-001] 化学構造に関して置換基の単一変化を行った場合、化合物 8 [KYN-119] ($R^{1b} = \text{OEt}$) で観察されるような $R^{1d} = \text{OEt}$ 、および化合物 27 [KYN-149] ($R^{1f} = -\text{NH}(\text{CO})\text{H}$) で観察されるような $R^{1f} = \text{NH}(\text{CO})\text{H}$ の2つの置換基変化が、独立してがん細胞生存阻害を増強することが見いだされた。これらの置換基変化の両方を用いた化合物、28 [KYN-143] ($R^{1b} = \text{OEt}$; $R^{1f} = \text{NH}(\text{CO})\text{H}$) を調製し、A498 ($\text{IC}_{50} 0.18 \mu\text{M}$) 細胞株および MIA PaCa-2 ($\text{IC}_{50} 0.00094 \mu\text{M}$) 細胞株に対して阻害が大幅に増強したことが見出された。これらの阻害値は、A498 ($\text{IC}_{50} 0.36 \mu\text{M}$) 細胞株および MIA PaCa-2 ($\text{IC}_{50} 0.025 \mu\text{M}$) 細胞株に対してより小さい阻害を示した化合物 8 [KYN-119] と比較して好ましい。28 [KYN-143] の R^{1e} メトキシ基を、類似体 40 [KYN-159] ($R^{1e} = \text{OH}$) のようにヒドロキシル基で置き換えると、試験した2つの細胞株における活性が非常に弱まった (表5A)。類似体 39 [KYN-165] ($R^{1f} = \text{N}(\text{OH})(\text{CO})\text{H}$) のような、28 [KYN-143] のヒドロキシ基のN-ヒドロキシ誘導体は、試験した2つの細胞株で、抗がん活性のほぼ完全な喪失をもたらした (表5B)。

40

【0466】

1 [KYN-001] の R^{1d} ヒドロキシル基をニトロ基で置き換えると、類似体 42

50

〔KYN-162〕 ($R^{1d} = NO_2$) が得られ、2つの細胞株に対する抗がん活性がほぼ完全に喪失した (表5A)。 R^{1d} ニトロ基をアミノ43〔KYN-163〕 ($R^{1d} = NH_2$) に変換し、さらにホルムアミド基44〔KYN-164〕 ($R^{1d} = NH(CO)H$) に変換した場合、活性の有意な増強は観察されなかった (表5A)。

〔0467〕

1〔KYN-001〕の R^{1b} ヒドロキシル基をアミノ基で置換すると、類似体47〔KYN-167〕 ($R^{1b} = NH_2$) が得られ、2つの細胞株に対して不確定な抗がん活性応答が得られた (表5B)。ホルムアミド誘導体およびアセトアミド誘導体を、それぞれ48〔KYN-168〕 ($R^{1b} = NH(CO)H$) および49〔KYN-169〕 ($R^{1b} = NH(CO)Me$) として調製したところ、これらは2つのがん細胞株について、1〔KYN-001〕と同等の抗がん活性を有すると決定された (表5A)。

〔0468〕

R^{1e} および R^{1f} の結合を通じて縮合させた5員複素環を有する8〔KYN-119〕の類似体、化合物51〔KYN-166〕および化合物52〔KYN-171〕は、試験した2つの細胞株に対して有意な活性を示さなかった (表5A)。

〔0469〕

〔表3〕

表1. 薬物処理3日目の、化合物1、13、14、45〔KYN-001、112、114、118〕の IC_{50} 値(μM)(0.0001~20 μM の範囲の10回投与に基づく)[2018年10月31日]

	がん	結腸	膵臓	乳房	膀胱	腎臓
化合物 番号	細胞株/KYN コード	SW_480	MIA PaCa- 2	MDA- MB-231	RT-112	CRL- 1611
1	KYN-001	0.298	0.204	0.0293	0.105	0.0937
13	KYN-114	26.47	3.003	N/A	0.949	2.12
14	KYN-118	N/A	3.47	~ 10.6	1.33	2.96
45	KYN-112	10.8	20.4	~ 10.3	N/A	N/A

〔0470〕

〔表4〕

表2. 薬物処理5日目の、化合物1、17、22、23、29、33の IC_{50} 値(μM)(0.0001~20 μM の範囲の10回投与に基づき、化合物8については、0.000038146~5 μM の範囲の18回投与に基づく)[2018年10月31日、2019年6月9日補正]

	がん	膀胱	膀胱	乳房	結腸	腎臓	膵臓
化合物	細胞株	5637	RT-112	MDA-MB- 231	HCT_116	ACHN	MIA PaCa- 2
1	KYN-001	0.0306	0.0287	0.0573	0.165	0.0897	0.0507
8	KYN-119	~ 0.00943	~ 0.00565	~ 0.00000253	0.028	~ 0.0000135	~ 0.00047
17	KYN-120	0.104	0.115	0.246	0.353	0.283	0.182
22	KYN-124	N/A	N/A	6.2	N/A	N/A	N/A
23	KYN-125	0.0653	0.0682	0.138	0.474	0.26	0.18
29	KYN-128	0.0674	0.0764	0.155	0.627	0.281	0.185
33	KYN-126	0.0859	0.0955	0.169	0.68	2.84	0.0968

【0471】

【表5-1】

表3. CellGlow Titer アッセイによって評価し、IC₅₀μMとして計算した、がん細胞の生存に対する1[KYN-001]化合物および8[KYN-119]化合物の効果。細胞を、プレーティングの24時間後、18の(2倍)希釈液(濃度範囲5~0.00003μM)で処理し、3日間の処理で発光測定を行った。2018年10月31日、2018年12月19日、2019年5月15日、2019年6月4日、2019年6月6日、2019年6月8日、2019年6月19日に報告された7つの実験からの組合せ結果。

がん	細胞株	化合物1 [KYN-001]			化合物8 [KYN-119]			倍率 IC ₅₀
		平均 IC ₅₀ μM	標準偏差	n	平均	標準偏差	n	
膀胱	5637	0.0347	0.0044	2	0.00391	0.00064	2	8.9
膀胱	HT_1376	N/A		0	0.610		1	
膀胱	HT-1197	0.258		1	0.0115		1	22
膀胱	J82	0.184		1	0.0465		1	4.0
膀胱	RT-112	0.0529	0.045	3	0.00363	0.00066	2	15
膀胱	RT4	N/A		0	1.67		1	
膀胱	SCABER	0.0337		1	0.0101		1	3.3
膀胱	SW780	0.712		1	0.217		1	3.3
膀胱	T24	0.129		1	0.0225		1	5.8
膀胱	TCCSUP	0.294		1	0.112		1	2.6
膀胱	UMUC_3	0.0313		1	0.00548		1	5.7
膀胱	UMUC-14	1.16		1	0.563		1	2.1
乳房	MCF7	0.694	0.19	2	0.136	0.028	2	5.1
乳房	MDA-MB-231	0.0326	0.0046	3	0.00848	0.0050	2	3.8
結腸	HCT_116	0.416	0.077	2	0.0355	0.020	2	12
結腸	SW_480	0.179	0.11	3	0.0179	0.0030	2	10
結合組織肉腫	HT-1080	0.0367		1	0.0173		1	2.1
結合組織肉腫	TE 381.T	0.0357		1	0.00750		1	4.8
ユーイング肉腫	HTB-166	0.257		1	0.0492		1	5.2
線維肉腫	SW 684	0.0552		1	0.00463		1	12
下咽頭	UPCI:SCC152	0.0463		1	0.0230		1	2.0
腎臓	769-P	N/A		0	0.0337		1	
腎臓	786-O	0.334		1	0.0648		1	5.1
腎臓	A-498	2.81	4.8	5	0.329	0.25	4	8.5
腎臓	ACHN	0.494	0.0027	2	0.0104	0.0011	3	48
腎臓	Caki-1	0.103		1	0.00890		1	12
腎臓	Caki-2	1.12		1	0.281		1	4.0
腎臓	CRL-1611	0.0937		1				
腎臓	HTB-45	1.73		1	0.463		1	3.7
腎臓	SK-NEP-1	0.158		1	0.0178		1	8.9
平滑筋肉腫	SK-LMS-1	0.0659		1	0.0175		1	3.8
平滑筋肉腫	SK-UT-1B	0.0226		1	0.00639		1	3.5

【0472】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

脂肪肉腫	93T449	0.0555		1	0.0151		1	3.7
脂肪肉腫	94T778	0.0845		1	0.0257		1	3.3
肝臓	HepG2	0.212	0.0030	2	0.0202	0.00005	2	11
肝臓	Huh7	0.0789	0.0017	2	0.0206	0.00049	2	3.8
肝臓	JHH-5	N/A		0	4.37	3.5	2	
肝臓	JHH-6	0.172	0.0008	2	0.0364	0.0022	2	4.7
肝臓	JHH-7	0.696	0.87	2	0.519	0.16	2	1.3
肝臓	SNU-398	0.0429	0.0002	2	0.00815	0.00014	2	5.3
肝臓	SNU-423	0.0338	0.0002	2	0.00623	0.00029	2	5.4
肝臓	SNU-475	0.239	0.21	2	0.0324	0.00037	2	7.4
肺	A549	0.163	0.039	2	0.0309	0.00066	2	5.3
肺	BEAS-2B	0.0764	0.0017	2	0.0150	0.00054	2	5.1
肺	NCI-H1048	0.0917		1	0.0145	0.0035	2	6.3
肺	NCI-H1299	0.0624	0.0026	2	0.00856	0.00001	2	7.3
肺	NCI-H1437	0.347		1	0.0166		1	21
肺	NCI-H1563	0.449		1	0.0195		1	23
肺	NCI-H1573	0.217	0.016	2	0.0205	0.00080	2	11
肺	NCI-H2126	0.0754		1	0.00173		1	44
肺	NCI-H596	0.303	0.12	2	0.115	0.034	2	2.6
肺	NCI-H661	0.0366	0.0025	2	0.0115	0.0011	2	3.2
骨肉腫	HOS_CRL_1543	0.358	0.32	3	0.0320	0.0023	3	11
骨肉腫	Hs888.T	0.210	0.049	2	0.0261	0.0020	2	8.1
骨肉腫	KHOS_312H	0.356	0.25	2	0.0367	0.00071	3	9.7
骨肉腫	KHOS_N/P	0.0687	0.0090	3	0.0105	0.00011	3	6.6
骨肉腫	MG3	0.0359	0.0041	3	0.00688	0.00039	3	5.2
骨肉腫	SAOS-2	0.110	0.046	2	0.0154	0.0020	3	7.2
骨肉腫	SJSA_1	2.30		1	9.58	6.7	2	0.2
骨肉腫	T1-73	0.804		1	0.00393	0.00022	2	205
骨肉腫	U2OS	0.325	0.25	3	0.0368	0.0040	3	8.8
膵臓	AsPC-1n	N/A		0	2.00	1.4	3	
膵臓	BxPC3	1.06	0.48	2	0.355	0.082	2	3.0
膵臓	CAPAN-1	6.22	6.7	2	4.69		1	1.3
膵臓	CAPAN-2	0.182	0.12	3	0.00975	0.00062	3	19
膵臓	CFPAC	0.492	0.15	3	0.0824	0.013	3	6.0
膵臓	HPAC	4.99	5.2	2	1.97	1.4	2	2.5
膵臓	HPAFII	1.07	0.63	2	0.403	0.15	3	2.7
膵臓	MIA PaCa-2	0.127	0.057	6	0.0181	0.015	4	7.0
膵臓	PANC-1	0.107	0.043	2	0.0115	0.0025	2	9.3
咽頭	DETROIT	1.17		1	0.438		1	2.7
咽頭	FADU	0.0744		1	0.0371		1	2.0
横紋筋肉腫	A-204	N/A		0	0.0307		1	
横紋筋肉腫	CCL 166	0.0960		1	0.00605		1	16
横紋筋肉腫	Hs 729	0.383		1	0.0649		1	5.9

【 0 4 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

横紋筋肉腫	SJCRH30	0.0823	1	0.0434	1	1.9
横紋筋肉腫	TE 159.T	0.147	1	0.0196	1	7.5
舌	CAL 27	0.0568	1	0.0383	1	1.5
舌	SCC-15	0.0170	1	0.0149	1	1.1
舌	SCC-25	0.744	1	0.276	1	2.7
舌	SCC-4	0.100	1	0.0239	1	4.2
舌	SCC-9	0.181	1	0.0755	1	2.4
舌	UPCI:SCC090	0.0901	1	0.0260	1	3.5
平均倍率						10.0

10

【0 4 7 4】

0.005% - 4.88 × 10⁻⁶% - 3 × 10⁻⁸%のDMSO濃度を、アッセイにおいて陰性対照としたが、その理由は、これらの希釈が、試験した18薬物濃度の範囲でのDMSOの最高濃度、中央濃度、および最低濃度に対応するためである。

【0 4 7 5】

IC₅₀ (μM) 値は、log (阻害剤) 対応答 (4パラメーター) に対応し、用量応答グラフを、GraphPad Prism 8を使用して作成した。

【0 4 7 6】

20

30

40

50

【表 6】

表 4. CellGlow Titer アッセイによって評価し、 $IC_{50}\mu M$ として計算した、がん細胞の生存に対する化合物の効果。細胞を、プレーティングの 24 時間後、18 の(2 倍)希釈液(濃度範囲 5~0.00003 μM)で処理し、3 日間の処理で発光測定を行った。2019 年 6 月 4 日、2019 年 6 月 6 日、2019 年 6 月 8 日に報告された実験からの組合せ結果。

化合物	KYN 番号	がん 細胞株	膀胱 RT-112	腎臓 ACHN	腎臓 A-498	膵臓 MIA PaCa-2	膵臓 CAPAN-1	肺 NCI-H1299
1	KYN-001	平均	0.027	0.496	0.888	0.109	1.46	0.0642
		標準偏差	0.0029		0.733	0.0437		
		n	2	1	3	3	1	1
8	KYN-119	平均	0.00409	0.0098	0.2099	0.0103	2.45	0.00856
		標準偏差		0.0004		0.0005	3.17	
		n	1	2	1	2	2	1
2	KYN-138	実験 D			0.119	0.117		
4	KYN-139	実験 D			0.381	0.361		
5	KYN-140	実験 D			0.755	0.667		
6	KYN-134	実験 C	0.862			1.59		
7	KYN-136	実験 C	0.17			0.288		
9	KYN-130	実験 A	0.022	0.609		0.019	N/A	
10	KYN-131	実験 A	0.0256	0.0409		0.0371	2.237	
11	KYN-132	実験 B	0.0392		0.665	0.104		0.193
12	KYN-133	実験 B	0.347		N/A	0.822		0.827
25	KYN-137	実験 D			7.74	N/A		
26	KYN-129	実験 A	N/A	N/A		N/A	N/A	
46	KYN-145	実験 C	N/A			N/A		

【 0 4 7 7 】

【表 7】

表 5A. CellGlow Titer アッセイによって評価した、がん細胞の生存に対する化合物の効果。1[KYN-001]および 27[KYN-149]ならびにそれらの類似体の IC₅₀(μ M)の比較評価。細胞を 11 の希釈液(濃度範囲:3~0.00001 μ M)で処理した。報告された 7 つの実験からの組合せ結果;

		がん	腎臓	脾臓
化合物		細胞株	A-498	MIA PaCa-2
1	KYN-001	実験 E	0.0522	0.0645
		実験 F	1.354	0.0697
		実験 G	1.596	0.0847
		実験 H	1.271	0.0663
		実験 I	1.612	0.1054
		実験 J	1.557	0.0725
		実験 K	0.5509	0.1012
		平均	1.1419	0.0806
		標準偏差	0.6052	0.0169

8	KYN-119	実験 E	0.0404	0.0408
		実験 F	0.414	0.0152
		実験 G	0.604	0.0243
		実験 H	0.37	0.0178
		実験 I	0.721	0.0345
		平均	0.43	0.0265
		標準偏差	0.26	0.0109

27	KYN-149	実験 G	0.932	0.0147
		実験 J	0.9844	0.01341
		実験 K	0.2688	0.0168
		平均	0.7284	0.0150
		標準偏差	0.3989	0.0017

		がん	腎臓	脾臓
化合物		細胞株	A-498	MIA PaCa-2
2	KYN-138	実験 E	0.132	0.135
3	KYN-153	実験 G	1.194	0.0275
4	KYN-139	実験 E	0.545	0.52
5	KYN-140	実験 E	0.754	0.746
6	KYN-134	実験 E	1.09	1.28
7	KYN-136	実験 E	0.199	N/A
9	KYN-130	実験 E	0.147	0.115
10	KYN-131	実験 E	0.126	0.0812
11	KYN-132	実験 E	0.202	0.207
12	KYN-133	実験 E	0.91	1.09
15	KYN-158	実験 J	> 3	>3
16	KYN-157	実験 I	> 3	> 3
17	KYN-120	実験 E	0.142	1.15
18	KYN-156	実験 I	~ 3	~ 1
19	KYN-160	実験 J	> 3	0.9213
20	KYN-146	実験 F	0.714	0.0473
21	KYN-154	実験 H	~ 3	> 3
22	KYN-124	実験 E	N/A	N/A
23	KYN-125	実験 E	0.234	0.352
24	KYN-141	実験 E	N/A	N/A
25	KYN-137	実験 E	15	N/A
26	KYN-129	実験 E	N/A	N/A
28	KYN-143	実験 F	0.181	0.000936
29	KYN-128	実験 E	0.27	0.491
30	KYN-142	実験 E	0.0479	0.0608
31	KYN-151	実験 G	> 3	3.18
32	KYN-148	実験 G	1.835	0.54
33	KYN-126	実験 E	0.988	2.04
34	KYN-147	実験 F	0.915	0.173
35	KYN-152	実験 G	> 3	N/A
36	KYN-150	実験 G	N/A	N/A
37	KYN-144	実験 F	N/A	> 3
38	KYN-155	実験 H	~ 0.1	> 3
40	KYN-159	実験 J	2.926	> 3
41	KYN-161	実験 J	N/A	> 3
42	KYN-162	実験 K	~ 3	N/A
43	KYN-163	実験 K	~ 3	~ 3
44	KYN-164	実験 K	2.042	1.157
46	KYN-145	実験 E	N/A	N/A

【 0 4 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 5B. CellGlow Titer アッセイによって評価した、がん細胞の生存に対する化合物の効果。1[KYN-001]および 27[KYN-149]ならびにそれらの類似体の IC₅₀(μM)の比較評価。細胞を 11 の希釈液(濃度範囲:3~0.00001μM)で処理した。報告された 3 つの実験からの組合せ結果;

		がん	膵臓	脳	乳房
		細胞株	MIA PaCa-2	U-87 MG	4T1
化合物		実験	CRL-1420	HTB-14	
1	KYN-001	実験 N	0.07244	0.1867	0.1171
27	KYN-149	実験 N	0.01474	0.03007	0.02923
1	KYN-001	実験 L	0.1432	0.2812	
1	KYN-001	実験 M	0.7713	1.603	
27	KYN-149	実験 L	0.002868	0.00986	
27	KYN-149	実験 M	0.01052	0.02182	
39	KYN-165	実験 L	> 3	~ 3	
47	KYN-167	実験 M	N/A	N/A	
48	KYN-168	実験 M	0.4856	0.555	
49	KYN-169	実験 M	0.5312	1.405	
51	KYN-166	実験 L	N/A	~ 3	

【 0 4 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 6. CellGlow Titer アッセイによって評価した、がん細胞の生存に対する化合物の効果。1[KYN-001]および 8[KYN-119]ならびにそれらの類似体の IC₅₀(μM)の比較評価。細胞を 11 の希釈液(濃度範囲:3~0.00001μM)で処理した。

がんの種類	がん細胞株	化合物/IC ₅₀ (μM)				
		1	8	20	27	28
肉腫		KYN-001	KYN-119	KYN-146	KYN-149	KYN-143
骨肉腫	MG-63 / CRL-1427	0.0441	0.0182	0.0313	0.0825	0.0048
骨肉腫	Saos-2 / HTB-85	0.173	0.0791	0.1291	0.0424	0.0233
筋肉 ユーイング肉腫	A-673 / CRL-1598	0.471	0.1573	0.3116	0.2291	0.1117
骨 ユーイング肉腫	RD-ES / HTB-166	0.3098	0.1629	0.3379	0.133	0.0651
筋肉 横紋筋肉腫	A-204 / HTB-82	0.1987	0.0678	0.131	0.0524	0.0253
横紋筋肉腫	TE 159.T / CRL-7752	N/A	N/A	N/A	0.031	N/A
頭頸部がん						
扁平上皮癌 - 下咽頭	UPCI:SCC152 / CRL-3240	0.1404	0.0549	0.1491	0.0366	0.0205
扁平上皮癌 - 舌の基部	UPCI:SCC090 / CRL-3239	0.0009	0.0005	0.0478	0.02	0.0561
扁平上皮癌 - 咽頭	Fadu / HTB-43	0.1386	0.0541	0.0801	0.0286	0.0118
咽頭癌	Detroit 562 / CCL-138	0.131	0.0766	0.1224	0.0203	0.0114
扁平上皮癌 - 舌	CAL 27 / CRL-2095	0.0894	0.0309	0.0409	0.015	0.005
扁平上皮癌 - 舌	SCC-4 / CRL-1624	0.0395	0.0232	0.0313	0.0114	0.0031
神経芽腫						
	CHP-212 / CRL-2273	0.0281	0.0098	0.0261	0.0057	0.003
	BE(2)-C / CRL-2268	0.0671	0.0259	0.0548	0.0136	0.0112
	SK-N-DZ / CRL-2149	0.132	0.0501	0.1401	0.0326	0.0164
	SK-N-FI / CRL-2142	0.1157	0.0266	0.0485	0.0157	0.0097
膵臓がん						
	MIA PaCa-2 / CRL-1420	0.1089	0.0234	0.0549	0.0214	0.0129
	PANC-1 / CRL-1469	0.1101	0.0314	0.0416	0.0288	0.0178
	BxPC-3 / CRL-1687	0.9436	0.3873	1.412	0.3021	0.1747
	Capan-1 / HTB-79	2.67	2.319	2.237	0.7918	0.7348
	HPAF-II / CRL-1997	0.417	0.242	0.6378	0.1019	0.1106
肺がん						
	NCI-H1437 / CRL-5872	0.1428	0.0327	0.0732	0.0322	0.0259
	NCI-H2126 / CCL-256	0.1055	0.0331	0.097	0.031	0.0107
	NCI-H1563 / CRL-5875	0.1838	0.0545	0.0741	0.0598	0.0159
	NCI-H1573 / CRL-5877	0.2728	0.0335	0.0558	0.048	0.0212
肝臓がん						
	Hep G2 / HB-8065	0.5773	0.296	0.2345	0.2514	0.0991
	SNU-398 / CRL-2233	0.2077	0.0746	0.1105	0.054	0.0327
	SNU-423 / CRL-2238	0.2033	0.0797	0.1194	0.0535	0.0275

【 0 4 8 0 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

	SNU-449 / CRL-2234	0.0818	0.0325	0.064	0.0151	0.0102
腎臓がん	769-P / CRL-1933	0.3627	0.109	0.1737	0.1101	0.0401
	A-498 / HTB-44	1.073	0.4012	0.6204	0.6418	0.198
	ACHN / CRL-1611	0.2412	0.0757	0.0834	0.0267	0.0188
	Caki-1 / HTB-46	0.12	0.0279	0.0963	0.0154	0.0072
	Caki-2 / HTB-47	0.4263	0.5236	0.3023	1.553	0.0698
結腸がん	SW480 / CCL-228	0.2246	0.1086	0.1577	0.0896	0.03
	SW620 / CCL-227	0.1209	0.0355	0.1027	0.0317	0.018
	HT-29 / HTB-38	1.563	0.9394	1.992	0.4315	0.3248
膀胱がん	UM-UC-3 / CRL-1749	0.3327	0.0548	0.1258	0.0302	0.0213
	RT4 / HTB-2	1.384	0.9682	2.012	0.4529	0.463
	T24 / HTB-4	0.1823	0.0611	0.1113	0.0325	0.0221
	HT-1197 / CRL-1473	0.1081	0.0485	0.0617	0.0171	0.0122
	SCaBER / HTB-3	0.065	0.0273	0.0537	0.0109	0.006

【0481】

Cell Titer Glowアッセイによって評価した、プレーティングの24時間後の、MIA PaCa_2 膵臓がん細胞の処理（11希釈液）の3日目。

【0482】

IC₅₀ (μM) 値は、log (阻害剤) 対応答 (4パラメーター) に対応し、用量応答グラフを、GraphPad Prism8を使用して作成した。

【0483】

化合物23、29および33を調製して、リード抗がん化合物1および8と比較して、向上したバイオアベイラビリティ、薬物動態特性（より最適なlog Pおよび水溶性）を有する化合物を得た。

【0484】

当業者であれば、本開示の広い全体的範囲から逸脱することなく、多数の改変および／または修飾が、上述した実施形態になされ得ることを理解するであろう。したがって、本実施形態は全ての点で、例示的なものであって、限定的なものではないと考えられるべきである。

【0485】

皮膚疾患を処置するための化合物1の評価

目的

in vitroアッセイにおいて皮膚疾患に関連性を有する化合物1、8、20、27、28、31および35を評価すること。評価は、LEO Pharma Open Innovation、USAによって実施された。

【0486】

具体的目標

1. IL-4、IL-13、IL-22およびIFN-γ刺激初代ヒトケラチノサイトからのCCL2放出の阻害の判定 [アッセイ番号1280] ならびに細胞生存に対する効果の判定 [アッセイ番号1243]。
2. IL-17AおよびTNFα誘導初代ヒトケラチノサイトからのIL-8放出の阻害の判定 [アッセイ番号1250] ならびに細胞生存に対する効果の判定 [アッセイ番号1244]。
3. 抗CD3／抗CD28被覆ビーズで刺激されたヒトPBMCからのIL-17A分泌の阻害の判定 [アッセイ番号1321] ならびに細胞生存に対する効果の判定 [アッセイ番号1322]。

4. 抗CD2／抗CD3／抗CD28被覆ビーズで刺激されたヒトCD4陽性T細胞からのIL-4およびIL-2分泌の阻害の判定〔アッセイ番号1297、1298〕ならびに細胞生存に対する効果の判定〔アッセイ番号1299〕。

【0487】

疾患関連性の概要

1. ケラチノサイトのCCl2分泌を阻害する化合物は、アトピー性皮膚炎に有効であることが期待され得る。

2. ケラチノサイトIL-8の分泌を阻害する化合物は、乾癬に有効であることが期待され得る。

3. IL-17Aの分泌を阻害する化合物は、乾癬に有効であることが期待され得る。

4. IL-4の分泌を阻害する化合物は、アトピー性皮膚炎に有効であることが期待され得る。IL-2はT細胞の自己分泌増殖因子であるため、IL-2分泌も阻害する化合物は、より広範な免疫抑制効果を有する。

【0488】

結果

化合物28〔KYN-143〕実例濃度効果プロット：

【0489】

1. CCl2放出

図9は、CCl2放出の阻害および細胞生存の阻害に対する、様々な濃度の化合物28の%効果を示す。

考察：化合物28は、CCl2放出の中程度の減少と、細胞生存の同様の低下を示した。理論に束縛されないが、本発明者らは、最大値からの細胞生存の一部のレベルのプラトーが、おそらく細胞毒性に起因するものではなく、代わりに、分子／標的MoAの一部の可能性があると考えている。

【0490】

2. IL-8放出

図10は、IL-8放出の阻害および細胞生存の阻害に対する、様々な濃度の化合物28の%効果を示す。

考察：化合物28は、CCl2放出の減少で得られたものと同様に、IL-8放出の中程度の減少を示した。しかしながら、化合物28は、このアッセイにおいてIL-8の減少および細胞生存の低下の両方で同様の効果を示した。理論に束縛されないが、本発明者らは、これがおそらくケラチノサイト関連機序を示しているが、IL-8放出に対する効力は、上述および図9に示されるCCl2放出に対する効力よりも低いと考えている。

【0491】

3. IL-17A放出

図11は、IL-17A放出の阻害および細胞生存の阻害についての、様々な濃度の化合物28の%効果を示す。

考察：化合物28は、IL-17A放出の小さい程度の減少を示した。

【0492】

4. IL-2およびIL-4放出

図12は、IL-2およびIL-4放出の阻害ならびに細胞生存の阻害についての、様々な濃度の化合物28の%効果を示す。

考察：化合物28は、IL-4の放出に対して特異的に、中程度の効果を示し、IL-2および細胞の増殖に対しては、より小さい程度の効果を示した。理論に束縛されないが、本発明者らは、T細胞におけるIL-4放出に対して特異的な効果があるようだと考えている。

【0493】

図13は、化合物1、8、20、27、28、31および35についての濃度応答グラフを示す。

【0494】

10

20

30

40

50

考察

化合物 1 (KYN-001)、8 (KYN-119)、20 (KYN-146)、27 (KYN-149)、28 (KYN-143)、31 (KYN-151)、および 35 (KYN-152) は、同様のプロファイルを共有し、より低い EC₅₀ 値のより顕著な効果が CCL2 放出アッセイ、続いて IL-8 および IL-4 において見出され得る：化合物 8 および化合物 31 を除いて細胞生存の 100% 未満の低下が見出されうる (表 7、図 13)。試験される分子では、全体的な細胞毒性効果が一般的で、100% に達し得るが、これらの化合物ではそうではない。このことは、細胞生存に影響を及ぼす、細胞毒性のない特別な作用様式を示している可能性がある。さらに、T 細胞内の IL-4 放出には特異的な効果があるように思われるが、それほど強力ではない。化合物 28 (KYN-143) および 27 (KYN-149) は、これらのアッセイにおいて、より強力な分子として際立ち、すぐに 8 (KYN-119) が続く (表 7)。化合物 28 (KYN-143) は、ケラチノサイト CCL2 分泌を、EC₅₀ 40 nM、最大効力 100% で阻害し、細胞生存を、EC₅₀ 124 nM、細胞生存の最大低下 68% で阻害した。化合物 27 [KYN-149] は、ケラチノサイト CCL2 分泌を、EC₅₀ 32 nM、最大効力 100% で阻害し、細胞生存を、EC₅₀ 41 nM、細胞生存の最大低下 67% で阻害した。【0495】

化合物 28 [KYN-143] は、IL-17A および TNF α 誘導初代ヒトケラチノサイトからの IL-8 放出を、EC₅₀ 44 nM、最大効力 85% で阻害し、細胞生存を、EC₅₀ 35 nM、細胞生存の最大低下 81% で阻害した。化合物 27 [KYN-149] は、IL-17A および TNF α 誘導初代ヒトケラチノサイトからの IL-8 放出を、EC₅₀ 46 nM、最大効力 75% で阻害し、細胞生存を、EC₅₀ 32 nM、細胞生存の最大低下 83% で阻害した。【0496】

化合物 28 [KYN-143] は、抗 CD3 / 抗 CD28 被覆ビーズで刺激されたヒト PBMC からの IL-17A 分泌を、EC₅₀ 526 nM、最大効力 73% で阻害し、細胞生存を、EC₅₀ 659 nM、細胞生存の最大低下 54% で阻害した。化合物 27 [KYN-149] および他の候補化合物は、有意に効力が低かった。【0497】

抗 CD2 / 抗 CD3 / 抗 CD28 被覆ビーズで刺激されたヒト CD4 陽性 T 細胞からの IL-2 分泌の阻害については、いずれの候補化合物も、このアッセイでは有効でなかった。【0498】

化合物 28 [KYN-143] は、抗 CD2 / 抗 CD3 / 抗 CD28 被覆ビーズで刺激されたヒト CD4 陽性 T 細胞からの IL-4 分泌を、EC₅₀ 278 nM、最大効力 80% で阻害し、細胞生存を、EC₅₀ 2360 nM、細胞生存の最大低下 60% で阻害した。化合物 27 [KYN-149] は、抗 CD2 / 抗 CD3 / 抗 CD28 被覆ビーズで刺激されたヒト CD4 陽性 T 細胞からの IL-4 分泌を、EC₅₀ 507 nM、最大効力 79% で阻害し、細胞生存を、EC₅₀ 4350 nM、細胞生存の最大低下 52% で阻害した。【0499】

全体として、結果から、化合物 28 [KYN-143] および 27 [KYN-149] が、アトピー性皮膚炎および乾癬の有効な処置のためのリード候補であることが示される。【0500】

10

20

30

40

50

【表 10 - 1】

表 7. 細胞からの CCL2、IL-8、IL-17、IL-2 および IL-4 の放出/分泌の阻害ならびに細胞の生存に対する化合物の効果についての、化合物 **1**、**8**、**20**、**27**、**28**、**31**、および **35** のアッセイ結果.

		CCL2			
		nM	%	nM	%
名称		Abs EC ₅₀ : CCL2 (1280)	Max Eff.: CCL2 (1280)	Abs EC ₅₀ : 生存 (1243)	Max Eff.: 生存 (1243)
1	KYN-001	123	101	202	77
8	KYN-119	50	102	235	99
20	KYN-146	108	99	442	61
27	KYN-149	32	100	41	67
28	KYN-143	40	100	124	68
31	KYN-151	445	100	431	86
35	KYN-152	1130	79	5000	30

		IL-8			
		nM	%	nM	%
名称		Abs EC ₅₀ : IL-8 (1250)	Max Eff.: IL-8 (1250)	Abs EC ₅₀ : 生存 (1244)	Max Eff.: 生存 (1244)
1	KYN-001	80	94	90	92
8	KYN-119	37	107	32	101
20	KYN-146	321	93	221	76
27	KYN-149	46	75	32	83
28	KYN-143	44	85	35	81
31	KYN-151	364	105	416	100
35	KYN-152	2950	77	5000	72

		IL-17			
		nM	%	nM	%
名称		Abs EC ₅₀ : IL-17 (1321)	Max Eff.: IL-17 (1321)	Abs EC ₅₀ : 生存 (1322)	Max Eff.: 生存 (1322)
1	KYN-001	4430	54	5000	50
8	KYN-119	1550	69	582	57
20	KYN-146	1650	85	5000	47
27	KYN-149	2120	65	5000	52
28	KYN-143	526	73	659	54
31	KYN-151	4870	53	5000	32
35	KYN-152	5000	19	5000	18

【0501】

10

20

30

40

50

【表 10-2】

Abs EC₅₀: 対照と比較した半最大有効濃度(nM)

Max Eff.: 対照の最大効果に対するパーセンテージとしての分子の最大効果

	名称	IL-2		IL-4		nM	%
		nM	%	nM	%		
		Abs EC ₅₀ : IL-2 (1297)	Max Eff.: IL-2 (1297)	Abs EC ₅₀ : IL-4 (1298)	Max Eff.: IL-4 (1298)	Abs EC ₅₀ : 生存 (1299)	Max Eff.: 生存 (1299)
1	KYN-001	5000	42	2930	70	5000	35
8	KYN-119	5000	51	503	82	5000	46
20	KYN-146	5000	34	5000	54	5000	15
27	KYN-149	5000	46	507	79	4350	52
28	KYN-143	4260	55	278	80	2360	60
31	KYN-151	5000	36	5000	29	5000	19
35	KYN-152	5000	16	5000	11	5000	7

10

Abs EC₅₀: 対照と比較した半最大有効濃度(nM)

Max Eff.: 対照の最大効果に対するパーセンテージとしての分子の最大効果

20

【0502】

方法

1. ケラチノサイト CCL2 放出

IL-4、IL-13、IL-22 および IFN- γ 刺激初代ヒトケラチノサイトからの CCL2 放出の阻害 Leo Pharma オープンイノベーション アッセイ番号 1280

【0503】

疾患関連性

炎症性皮膚疾患のアトピー性皮膚炎 (AD) は、IL-4、IL-13、IL-22 および IFN- γ を含む T 細胞サイトカインによって特徴付けられる。本アッセイでは、ケラチノサイトを、これらのサイトカインの混合物で刺激し、CCL2 (単球化学誘引タンパク質 1 (MCP-1) と呼ばれる) の放出を、培養上清中で、近接ホモジニアス時間分解蛍光 (HTRF) によって測定する。このアッセイの目的は、試験化合物が、ケラチノサイトによって放出される CCL2 のレベルを阻害するかどうかを測定することである。ケラチノサイトの CCL2 分泌を阻害する化合物は、アトピー性皮膚炎において有効であると期待され得る。

30

【0504】

既知のステロイドであるベタメタゾン、このアッセイにおける CCL2 放出を、約 15 nM の EC₅₀ および約 60 % の E_{max} (適合曲線のプラトー) で阻害する。高い E_{max} は、化合物が、CCL2 分泌を大きな割合で阻害することを示す。低い EC₅₀ 値は、化合物が強力で、低濃度で阻害を行うことを示す。

40

【0505】

50

【表 1 1】

主要アッセイパラメーター	詳細
ヒト初代ケラチノサイト (HEKa)	細胞は第 2 継代で凍結する。細胞は第 3～6 継代で使用する。
IL-4、IL-13、IL-22 および IFN- γ	アトピー性皮膚炎様刺激:10ng/mL の組換えヒトインターロイキン(IL)4、13 および 22、ならびに 1ng/mL のインターフェロン- γ
効果	HEKa 細胞からの AD 刺激誘導 CCL2 放出の阻害
陽性対照(約 100%の効果)	AD 様刺激 + 10 μ M のテルフェナジン(CAS: 50679-08-8)
陰性対照(約 0%の効果)	AD 様刺激および 0.1% DMSO
参照化合物	ベタメタゾン(CAS: 378-44-9)
インキュベーション時間	48 時間
処理能力、実行時間、および要件	アッセイの実行に 3 日かかる。

10

【0506】

方法の詳細

20

細胞培養：

HEKa は、成人の皮膚から単離されたヒト表皮ケラチノサイトである。細胞は、10 %のDMSOを含有する培地中で一次培養段階の終わりに凍結保存されている。滅菌細胞培養作業を適用する。

【0507】

凍結保存されたHEKa細胞からの培養の開始：

- ・ 37℃の水／ビーズ槽で凍結HEKaストックのバイアルを解凍する。
- ・ 細胞懸濁液を30mLのT75細胞培養フラスコに移す。
- ・ 15mLを取り出し、2×T75（各15mL）に分注する。
- ・ 5～6日後にアッセイを設定するか、または見送る。

30

【0508】

ストック培養の維持

凍結保存細胞からの二次培養の樹立の24～36時間後に、培養培地を新たな補充培地に交換する。その後の継代培養では、継代培養の樹立の48～72時間後に培地を交換する。

- ・ アッセイでは第3～5継代までしか継代しない。

【0509】

HEKaの継代培養

- ・ 80%コンフルエントを視察し、確認する
- ・ 培養培地をフラスコから全て取り出す。
- ・ フラスコに3mLのTrypLE Express溶液を加える。フラスコを揺らし、表面全体が覆われていることを確認する。
- ・ すぐにフラスコから3mLのTrypLE Express溶液を全て取り出す。
- ・ フラスコに、11/2mL（T75）（3mL T175）の新鮮なTrypLE Express溶液を加える。
- ・ 顕微鏡下で培養物を視察する。細胞が完全に丸くなるまで、約8～10分間、室温でフラスコをインキュベートする。
- ・ フラスコを軽くタップして、細胞をフラスコの表面から取り外す。
- ・ 3～4mL（T75）（7mL T175）のトリプシン中和剤溶液をフラスコに加え、脱離した細胞を滅菌コニカルチューブに移す。

40

50

- ・ 細胞を $170 \times g$ で 7～10 分間、遠心分離する。細胞ペレットを観察する。
- ・ 細胞ペレットを外さないように注意して、上清をチューブから取り除く。
- ・ ヒドロコルチゾンを含まない（アッセイに使用する場合）、HKG S が補充された 15 ml の培地（カタログ番号 S-001-K）に細胞ペレットを再懸濁させる。細胞を 10 ml のピペットで上下させてピペティングし、確実に均一な細胞懸濁液とする。
- ・ 懸濁液中の細胞の濃度を決定する。
- ・ 補充培地中で細胞を希釈し、T175 フラスコ中に新たな培養物を播種する。37℃、5% CO₂ / 95% 空気、加湿細胞培養インキュベーターで培養物をインキュベートする。

【0510】

アッセイ0日目：

- ・ 上記のように、細胞をトリプシン処理する。
- ・ ペレットを 10 ml のアッセイ培地（HKG S キットを含むがヒドロコルチゾンを含まない EpiLife 培地）に再懸濁させる
- ・ 細胞を 37 μ m ストレーナーに通して濾過する。
- ・ 細胞カウンタを使用して細胞をカウントする。
- ・ 384 ウェルビュープレート 3500 c/w / 40 μ L に HEK a 細胞を播種する。
- ・ 蓋の付いたプレートを、蓋の付いた湿度チャンバー（底部に H₂O を加えた 24.5 $\times$ 24.5 cm のボックス）内に入れる。
- ・ プレートを 37℃、5% CO₂ / 95% 空気中で一晩インキュベートする。

【0511】

アッセイ1日目：

- ・ 化合物含有ソースプレート、すなわち、アッセイプレートに移行させる DMSO 中の滴定物を調製する。
- ・ 80 nL の化合物および対照を、ソースプレートからアッセイプレート（細胞を含む）に加える。
- ・ 40 μ L の刺激物（10 ng/mL の組換えヒトインターロイキン（IL）4、13 および 22、ならびに 1 ng/mL のインターフェロン-ガンマ）を、補充物を含むが、ヒドロコルチゾンを含まない培地に加える。
- ・ プレートを 37℃、5% CO₂ / 95% 空気中で 2 日間インキュベートする。

【0512】

アッセイ3日目：

- ・ インキュベーションからプレートを取り出し、室温まで 30 分間、平衡化する。
- ・ 8 μ L の上清を、CCL2 検出のための白色プロキシ 384 ウェルプレートに移す。
- ・ 検出プレートに 8 μ L の培地を加える。
- ・ 4 μ L の CCL2 HTRF 検出試薬を（白色プロキシ 384 ウェルに）加える。
- ・ 密封し、4 時間インキュベートし、プレートリーダーで読み取る。

【0513】

データ解析および計算

上清中の CCL2 濃度を、ホモジニアス時間分解蛍光共鳴法（TR-FRET）を使用して測定する。アッセイは、665 nm（CCL2 濃度に比例）および 620 nm（対照）で蛍光を測定することによって定量化する。665 / 620 $\times$ 1000 の比率を計算する。

【0514】

%効果

試験化合物が CCL2 放出を阻害する能力を、0.1% の DMSO（0%）および CCL2 放出を完全に阻害する 10 μ M のテルフェナジン（100%）とインキュベートしたケラチノサイトをを用いた対照ウェルのシグナルに対して正規化する。

【0515】

2. ケラチノサイト IL-8 放出

10

20

30

40

50

IL-17AおよびTNF α 誘導初代ヒトケラチノサイトからのIL-8放出の阻害
LEO Pharmaオープンイノベーション アッセイ番号1250
openinnovation.leo-pharma.com
【0516】

疾患関連性

炎症性皮膚疾患である乾癬は、サイトカインIL-17AおよびTNF α によって特徴付けられる。本アッセイでは、初代ヒトケラチノサイトを、これらのサイトカインの混合物で刺激し、IL-8（CXCL8とも呼ばれる）の放出を、近接ホモジニアス時間分解蛍光法（HTRF）によって、培養上清中で測定する。アッセイの目的は、試験化合物が、ケラチノサイトによって放出されるIL-8のレベルを阻害することができ、細胞に生じる炎症の一部を阻害することができることを示すかどうかを測定することである。

【0517】

ケラチノサイトIL-8の分泌を阻害する化合物は、乾癬に有効であることが期待される。

【0518】

既知のステロイドであるベタメタゾンは、このアッセイにおいて、約10nMのEC₅₀、および約50%のE_{max}（適合曲線のプラトー）でIL-8放出を阻害する。高E_{max}は、化合物が、IL-8分泌を大きな割合で阻害することを示す。低EC₅₀値は、化合物が強力であり、低濃度で阻害を行うことを示す。

【0519】

【表12】

主要アッセイパラメーター	詳細
成人のヒト表皮ケラチノサイト (HEKa)	細胞は第2継代で凍結する。細胞は第3～5継代で使用する。
IL-17A および TNF α	乾癬様刺激:10ng/mL の組換えヒトインターロイキン(IL)17A および 10ng/mL の腫瘍壊死因子アルファ(TNF α)
効果	HEKaからの IL-17A/TNF α 誘導 IL-8 放出の阻害
陽性対照(約 100%の効果)	刺激なし、および 0.1% DMSO
陰性対照(約 0%の効果)	IL-17A/TNF α 刺激および 0.1% DMSO
参照化合物	ベタメタゾン(CAS: 378-44-9)
インキュベーション時間	72 時間
処理能力、実行時間、および要件	アッセイの実行に 3 日かかる。

【0520】

方法の詳細

細胞培養

HEKaは、成人の皮膚から単離されたヒト表皮ケラチノサイトである（上述のケラチノサイトCCl2放出について記載された細胞培養方法を参照）。

【0521】

アッセイ0日目：

- ・ 上述のように細胞を脱離させる。
- ・ ベレットを、HKG Sキットを含むがヒドロコルチゾンを含まない10mLのEpiLife培地に再懸濁させる
- ・ 細胞を37 μ mストレーナーに通して濾過する。
- ・ 細胞カウンタを使用して細胞をカウントする。
- ・ 成人のヒト表皮ケラチノサイト（HEKa）細胞を、384ウェルビュープレート3

500 c/w/40 µL に播種する。補充物を含むがヒドロコルチゾンを含まない細胞培地をアッセイ培地として使用する。

- ・ 蓋の付いたプレートを、蓋の付いた湿度チャンバー（底部にH₂Oを加えた24.5 x 24.5 cmのボックス）内に入れる。
- ・ プレートを37℃、5%CO₂/95%空気中で一晩インキュベートする。

【0522】

アッセイ1日目：

- ・ 化合物含有ソースプレート、すなわち、アッセイプレートに移行させるDMSO中の滴定物を調製する。
- ・ アッセイプレートを空にし、25 µLのアッセイ培地を再び加える。
- ・ 75 nLの化合物および対照を、ソースプレートからアッセイプレート（細胞を含む）に加える。
- ・ 25 µLのアッセイ培地を加え、2時間インキュベートする。
- ・ アッセイ培地に25 µLの刺激ミックス（組換えヒトインターロイキン17Aおよび腫瘍壊死因子α）を加え、両方のサイトカインの終濃度を10 ng/mLとする。
- ・ プレートを37℃、5%CO₂/95%空気中で3日間インキュベートする。

【0523】

アッセイ4日目：

- ・ インキュベーションからプレートを取り出し、室温まで30分間平衡化する。
- ・ 2 µLの上清を、IL-8検出のための白色プロキシ384ウェルプレートに移す。
- ・ 2 µLのアッセイ培地を加える
- ・ IL-8 HTRFミックスを（製造プロトコールに従って）調製し、ウェルあたり2 µLを加える。
- ・ 密封して3時間インキュベートし、プレートリーダーで蛍光を読み取る。

【0524】

データ解析および計算

上清中のIL-8濃度を、ホモジニアス時間分解蛍光共鳴法（TR-FRET）を使用して測定する。アッセイは、665 nm（IL8濃度に比例）および620 nm（対照）で蛍光を測定することによって定量化する。665/620*1000の比率を、上清中のIL-8の量を表すものとして計算する。

【0525】

%効果

試験化合物がIL-8放出を阻害する能力を、0.1%のDMSO（0%）およびIL-8の放出を完全に阻害する10 µMのテルフェナジン（100%）とインキュベートしたケラチノサイトを用いた陰性対照ウェルのシグナルに対して正規化する。

【0526】

3. PBMC IL-17アッセイ

抗CD3/抗CD28被覆ビーズで刺激されたヒトPBMCからのIL-17A分泌の阻害。LEO Pharmaオープンイノベーション アッセイ番号1321

【0527】

疾患関連性

炎症性皮膚疾患である乾癬は、サイトカインIL-17AおよびTNFαによって特徴付けられる。本アッセイでは、ヒト末梢血単核球（PBMC）を、CD3およびCD28に対する抗体で被覆したビーズで刺激してT細胞受容体を活性化し、IL-23で刺激してTヘルパー17活性を促進する。細胞を3日間インキュベートし、次いでAlphaLISAを使用して培養上清中でIL-17Aの分泌レベルを測定し、生細胞の量をレザズリン（PrestoBlue（登録商標））の添加によって測定して、細胞増殖または生存を阻害する化合物を特定する。アッセイの目的は、試験化合物が、PBMCによるIL-17Aの分泌を阻害するかどうかを測定することである。IL-17Aの分泌を阻害する化合物は、乾癬に有効であることが期待され得る。

【0528】

本アッセイにおける参照化合物は、カルシニューリン阻害剤タクロリムスであり、約0.34 nMのEC₅₀および約90%のE_{max}（適合曲線のプラトー）でIL-17A放出を阻害する。高E_{max}は、化合物がIL-17分泌を大きな割合で阻害することを示す。低EC₅₀値は、化合物が強力であり、低濃度で阻害を行うことを示す。

【0529】

【表13】

パラメーター	詳細
細胞	バフィーコートから単離し、アッセイの日まで-150°Cで維持したヒト PBMC
刺激	CD3 および CD28 に対する抗体で被覆したビーズ (T 細胞活性化/増殖キット Miltenyi Biotec カタログ番号 130-091-441) 1 ビーズ/細胞
効果	IL-17A 放出の阻害
試験化合物の 0%効果	ビーズ刺激、0.1% DMSO
試験化合物の 100%効果	ビーズ刺激、0.1% DMSO、テルフェナジン 10uM
参照化合物	タクロリムス(カタログ番号 104987-11-3-P)
インキュベーション時間	3 日間
処理能力、実行時間、および要件	アッセイの実行に 3 日かかる。

10

20

【0530】

方法の詳細

PBMC単離：

- ・ PBMCを、Sebmate（登録商標）からの指示書に従ってlymphoprep（登録商標）で遠心分離することによって、新鮮なヒトバフィーコートから単離する。
- ・ 細胞をスピンドウンし、凍結培地（RPMI 1640 + 20% FBS + 5% DMSO）中に再懸濁する。
- ・ 細胞を、1つの384プレートに合致する細胞 8×10^7 個／バイアルのアリコートで凍結させる。細胞をCoolcellボックスに入れ、-80°Cの冷凍庫に1日間入れる。バイアルを、事前に冷却したボックスで-150°Cの冷凍庫に移す。

30

【0531】

アッセイ1日目：

- ・ アッセイ培地の調製：ヒトIL-23、20 ng/mL（R&D systems、カタログ番号1290-IL-010）を補充した、RPMI 1640 + 10% 熱不活化FBSおよび1% pen/strep
- ・ 試験化合物：化合物含有ソースプレート、すなわち、アッセイプレートに移行させるDMSO中の滴定物を調製する。
- ・ 70 nLの化合物および対照を、ソースプレートからアッセイプレートに加える。
- ・ 20 mLの温アッセイ培地に1バイアルを加えることによって細胞を解冻する。
- ・ 細胞を170 Gで10分間遠心分離し、上清を除去し、新鮮な培地に再懸濁する。
- ・ 細胞を37 μmストレーナーに通して濾過する。
- ・ 細胞カウンタを使用して細胞をカウントする。
- ・ ビーズ（T細胞活性化／増殖キットーヒト、Miltenyi Biotech、カタログ番号130-091-441）：キットの手順に従って抗体（抗CD3および抗CD28）でビーズを被覆する。
- ・ 1細胞あたり1個のビーズ、細胞 2.1×10^6 個/mLで、細胞にビーズを加える

40

50

。ピペットを使用して、細胞とビーズを慎重に混合する。

- ・ 細胞／ビーズ混合物を、アッセイプレートに、 $70\mu\text{L}$ ／ウェル（細胞 1.3×10^5 個／ウェル）で播種する。
- ・ プレートを、蓋の付いた湿度チャンバー（底部に H_2O を加えた $24.5 \times 24.5\text{cm}$ のボックス）内に入れる。
- ・ プレートを 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ ／ 95% 空気中で3日間インキュベートする。

【0532】

アッセイ4日目：

- ・ 上清中の IL-17A 濃度を、 αLISA キット（Perkin Elmer、カタログ番号 AL219F）を使用して測定する。
- ・ 試料の最適希釈を見つけるために予備試験を行う：対照ウェルからの $5\mu\text{L}$ の上清を試験し、2時間のみのインキュベーションで IL-17A αLISA アッセイを実行する。
- ・ データが得られたら、インキュベーションからアッセイプレートを取り出し、室温まで30分間平衡化させる。
- ・ $5\mu\text{L}$ または補正された量の上清を384プロキシプレートに移す。
- ・ $5\mu\text{L}$ の αLISA アクセプタービーズを加える。
- ・ 室温で1時間インキュベートする。
- ・ $5\mu\text{L}$ のドナービーズを加える。
- ・ 光から保護して室温で一晩インキュベートする。
- ・ $7\mu\text{L}$ の PrestoBlue 試薬（レザズリン）／ウェルをアッセイプレートに加え、 37°C ／ $5\%\text{CO}_2$ で2～4時間インキュベートする。ウェルの蛍光を測定する（ $\text{Ex } 615 / \text{Em } 535$ ）。

【0533】

アッセイ5日目：

- ・ プレートリーダーで αLISA プレートを読み取る。

【0534】

データ解析および計算

上清中の IL-17A 濃度を、 αLISA キット（Perkin Elmer、カタログ番号 AL219F）を使用して測定する。

【0535】

%効果 IL-17 ：

試験化合物が IL-17A 放出を阻害する能力を、毒性化合物であるテルフェナジンで処理された陰性対照ウェルのシグナルに対して正規化する。

【0536】

ウェル内の生細胞のレベルを、PrestoBlue（登録商標）の添加によって測定し、生細胞内のレザズリンからレゾルフィンへの変換（蛍光）を測定する。

【0537】

%効果 生存／増殖：

試験化合物が生存／増殖に及ぼす効果を、毒性化合物であるテルフェナジンで処理した陰性対照ウェルにおける PrestoBlue シグナルに対して正規化する。

【0538】

4および5. T細胞 IL-2 & IL-4 アッセイ

抗 $\text{CD}2$ ／抗 $\text{CD}3$ ／抗 $\text{CD}28$ 被覆ビーズで刺激したヒト $\text{CD}4$ 陽性 T 細胞からの IL-4 および IL-2 分泌の阻害。LEO Pharma オープンイノベーション アッセイ番号 1297、1298、1299。

【0539】

疾患関連性

炎症性皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎は、T細胞サイトカイン IL-4 、 IL-13 および IL-22 によって特徴付けられる。本アッセイにおいて、ヒト T 細胞を、 $\text{CD}2$

10

20

30

40

50

、CD3およびCD28に対する抗体で被覆したビーズで刺激し、T細胞受容体を活性化
する。次いで、IL-4の分泌レベルを、電気化学発光（MSDキット、Meso Scale
Discovery）を使用して培養上清中で測定し、IL-2を近接ホモジニアス時間分解蛍光法（HTRF）によって測定し、生細胞の量を、レザズリン（PrestoBlue（登録商標））の添加によってT細胞増殖または生存を阻害する化合物を特定することによって測定する。アッセイの目的は、試験化合物がT細胞によるIL-4の分泌を阻害することができ、皮膚に生じる炎症の一部を阻害することができることを示すかどうかを測定することである。

【0540】

IL-4の分泌を阻害する化合物は、アトピー性皮膚炎に有効であることが期待され得る。IL-2はT細胞の自己分泌増殖因子であるため、IL-2分泌も阻害する化合物は、より広範な免疫抑制効果を有する。既知のステロイドであるベタメタゾン、このアッセイにおけるIL-4放出を、およそ15 nMのEC₅₀、およびおよそ80%のE_{max}（適合曲線のプラトー）で阻害する。高E_{max}は、化合物がIL-4分泌を大きな割合で阻害することができることを示す。低EC₅₀値は、化合物が強力であり、低濃度で阻害を行うことができることを示す。

主要アッセイパラメーター

【0541】

【表14】

バフィーコートから単離し、アッセイの日まで-150℃で維持したヒトCD4陽性T細胞	
刺激	CD2、CD3 および CD28 に対する抗体で被覆したビーズ (T細胞活性化/増殖キット Miltenyi Biotec カタログ番号 130-091-441) 1 ビーズ/細胞
効果	T細胞からの IL-4 放出の阻害
試験化合物の 0%効果	ビーズ刺激、0.1 % DMSO
試験化合物の 100%効果	未刺激細胞、0.1% DMSO
参照化合物	ベタメタゾン(CAS: 378-44-9)
インキュベーション時間	48 時間
処理能力、実行時間、および要件	アッセイの実行に 3 日かかる。

【0542】

方法の詳細

CD4+ T細胞単離：

- ・末梢血単核球（PBMC）を、Sebmate（商標）（Stemcell）からの指示書に従ってlymphoprep（登録商標）で遠心分離することによって、新鮮なヒトバフィーコートから単離する。
- ・細胞を30mlのPBS+2%血清中に再懸濁し、カウントする。
- ・CD4陽性T細胞を、EasySep（商標）ヒトCD4+ T細胞分離キット（カタログ番号17952）を使用し、製造業者のプロトコールに従って、新たに分離したPBMCから単離する。
- ・細胞をスピンドウンし、凍結培地（X-vivo15+10%FBS+5%DMSO）中に再懸濁する。
- ・細胞を、1つの384プレートに合致する細胞 3×10^7 個／バイアルのアリコートで凍結させる。細胞をCoolcellボックスに入れ、-80℃の冷凍庫に1日置いた後、事前に冷却したボックスで-150℃の冷凍庫に移す。

【0543】

アッセイ1日目:

- ・ アッセイ培地の調製: 500mlのX-Vivo 15+5mlのGlutamax (2mM最終)+5mlのpen/strep (100U/ml最終)。
- ・ 384ウェルプレート (Greinerカタログ番号788986) のウェルに5μLの培地を加える。
- ・ CD4+細胞: -150℃の冷凍庫から凍結した細胞を37℃の槽中で解凍し、細胞を10mlの培地にピペティングする。170gで10分間スピンする。
- ・ ペレットを細胞 2.5×10^7 個あたり3.5mlに再懸濁し、プレートにウェルあたり10μLで加える (細胞40000個/ウェル)
- ・ 試験化合物: 化合物含有ソースプレート、すなわち、アッセイプレートに移行させるDMSO中の滴定物を調製する。
- ・ 25nLの化合物および対照を、ソースプレートからアッセイプレート (細胞を含む) に加える。
- ・ ビーズ (T細胞活性化/増殖キット-ヒト、Miltenyi Biotech、カタログ番号130-091-441): キットの手順に従って、ビーズを抗体で被覆する。
- ・ 陰性対照以外の各ウェルに10μLのビーズを加える。1細胞あたり1個のビーズ。陰性対照に10μLの培地を加える。
- ・ プレートを37℃、5%CO₂/95%空気中で2日間インキュベートする。

【0544】

アッセイ3日目:

- ・ インキュベーションからプレートを取り出し、室温まで30分間、平衡化する。
- ・ 10μLの上清中のIL-4濃度を、製造業者のプロトコールに従ってMSD IL-4 384-プレートキット (カスタムメイド) を使用して、測定する。
- ・ 上清中のIL-2濃度を、IL-2 HTRFキット、CisBio、カタログ番号62HIL02PEHによって測定する。
- ・ 4μLの培地を白色プロキシ384ウェルプレートに加える。
- ・ 1μLの上清を加える。
- ・ 4μLのmHTRFミックス (それぞれ、2/3再構成緩衝液および1/3アッセイ培地で1:300希釈される) を加える。
- ・ 170gで1分間、プレートをスピンする。
- ・ 密封し、一晚インキュベートし、プレートリーダーで蛍光を読み取る。
- ・ 生存細胞の量を、PrestoBlue (登録商標) 試薬により測定する。
- ・ アッセイプレートに、2.5μLのPrestoBlue/ウェルに対応する15μLの希釈プレストブルー (登録商標) 試薬 (レザズリン) を加える。
- ・ 37℃/5%CO₂で一晚インキュベートする。ウェルの蛍光を測定する (Ex 615/Em 535)。

【0545】

データ解析および計算

上清中のIL-4濃度を、電気化学発光 (MSDキット、Meso Scale Discovery) を使用して測定する。上清中のIL-2濃度を、ホモジニアス時間分解蛍光共鳴法 (TR-FRET) を使用して測定する。アッセイは、665nm (IL-2濃度に比例) および620nm (対照) で蛍光を測定することによって定量化する。665/620*1000の比率を計算する。

【0546】

IL-2およびIL-4についての%効果:

IL-4およびIL-2放出を阻害する試験化合物の能力を、非刺激T細胞を含む陰性対照ウェルにおけるシグナルに対して正規化する。

ウェル内の生細胞のレベルを、PrestoBlue (登録商標) の添加によって測定し、生細胞内のレザズリンからレゾルフィンへの変換 (蛍光) を測定する。

【0547】

生存／増殖についての%効果：

試験化合物が生存／増殖に及ぼす効果を、毒性化合物であるテルフェナジンで処理した陰性対照ウェルにおけるPrestoBlueシグナルに対して正規化する。

【0548】

ex vivo研究：腫瘍学的薬物に対する患者の応答の予測

ROK-DRPS-001－薬物応答の概要（2020年6月19日）

多形膠芽腫（GBM）薬物応答パイロット

KIYATEC, Inc.、米国サウスカロライナ州グリーンビル（Greenville, South Carolina, USA）

【0549】

1. プロジェクトの詳細／概要

このプロジェクトは、以前に解離および凍結保存された3つのGBM試料における3つのROKiT Pharma試験薬剤およびテモゾロミドについてのex vivo薬物応答スクリーニングを含む。

【0550】

2. 技術的实施

2.1 以前に処理された3つのGBM患者試料を、この研究で使用するために選択した。

【0551】

【表15】

ID	新生 または再発	IDH1 ステータス	MGMT	グレード
BNA99	新生	野生型	メチル化	高
BNB04	再発	野生型	不明	高
BNB18	新生	野生型	非メチル化	高

IDH1: イソクエン酸デヒドロゲナーゼ-1; MGMT: (O[6]-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼ)

2.2 1～2バイアルの各試料を解凍し、細胞を1試料あたり1つの384ウェルプレートに3Dスフェロイドとして播種した。

【0552】

2.3 播種の24時間後に、全てのウェルの画像を撮影し、薬物／対照を加えた。

・ 試験化合物：KYN-001、KYN-146、KYN-149。100 μMから開始して0.005 μMで終了する1：3希釈の10点用量曲線

・ ビヒクル：培地＋0.5% DMSO、培地＋1% DMSO

・ 陽性対照：10% DMSOおよび2% DMSO

・ ビヒクルのみを含有し、細胞を含まないウェルをblankとして使用した。

【0553】

2.4 細胞生存を、CellTiter-Glo 3Dアッセイを用いた薬物処置の4日後に測定した。

・ CellTiter-Glo試薬の添加前に、全てのウェルの画像を撮影した。

【0554】

2.5 生データのblankおよび異常値（ソフトウェア分析によって定義され、生データファイルにおいて赤色で強調表示される）の除去後、GraphPad Prismの非線形回帰（未処理対照に対して正規化）を使用してIC50値を決定した。

・ IC50値はμMで表し、細胞生存が半減する薬物濃度と定義する。

【0555】

3. 実験結果のまとめ

3. 1 試験化合物およびTMZに対する薬物応答を下記の表に示す。

【0556】

【表16】

薬物	IC ₅₀ (μM)		
	BNA99	BNB04	BNB18
1 [KYN-001]	14.95	10.89	1.329
20 [KYN-146]	19.13	23.67	4.556
27 [KYN-149]	8.867	4.31	0.6343
TMZ	NR	MR	R

10

【0557】

3. 2 RLU (Relative Light Unit、相対発光量) は、それぞれのGBM試料由来の細胞について高い値であり、アッセイ期間を通じた増殖／生存性を示す。

【0558】

3. 3 Z因子は、全ての試料および薬物についての成功したアッセイを反映した。

3. 4 TMZ 応答：

- ・ NR：不応答者
- ・ MR：中程度の応答者
- ・ R：応答者

20

【0559】

考察

本試験で使用した3つのGBM細胞試料、すなわち、BNA99、BNB04、およびBNB18は、図14に示されるように、3Dスフェロイドに成長したときに、3つの異なる成長特性を示した。これらの細胞は、臨床薬物テモゾロミド (TMZ) に対して、耐性 (BNA99)、中程度の耐性 (BNB04)、および感受性 (BNB18) にわたる。試験化合物1、20および27の存在下で、3つの細胞株全てのスフェロイドを破壊し、細胞死を引き起こさせ、培地中に分散させた。これらの事象は、生細胞のATPレベルの測定による細胞生存の定量のために使用したCell Titer Glo 試薬の添加前に撮影した画像 (図14) から明確に実証された。

30

【0560】

試験化合物は、感受性株BNB18において、マイクロモル未満の範囲のIC₅₀値 (IC₅₀ = 0.63 μM) の27で、中程度から強度のこれらのGBM3Dスフェロイド細胞試料の阻害を示した。予測されるように、試験化合物は、感受性GBM株BNB18に対しては活性であったが、BNB04スフェロイドに対しては活性が低く、BNA99スフェロイドに対しては活性はるかに低かった。それにもかかわらず、試験化合物、特に27は、TMZ耐性細胞 (BNA99) に対してIC₅₀値8.86 μMで比較的活性であることが示され、一方、TMZは、この細胞株に対して応答を示さなかった。

40

この研究の結果は、試験化合物、特に27が、新たな抗がん薬開発の有望な候補であることを明らかにする。

【0561】

まとめ

- ・ Z因子およびRLUシグナルに基づいて、全ての薬物および試料についてアッセイが成功した
- ・ IC₅₀値は、3つの試料全てについて、KYN-001、KYN-146、およびKYN-149に対する感受性の変化を示した。
- ・ TMZの応答は、3つの応答カテゴリーにわたって、3つの試料全てについて変化した。

50

・ スフェロイドの明視野画像は、Cell Titer Glo 結果と一致する（データ示さず）。

・ 27 [KYN-149] は、3つのGBM 3Dスフェロイド試料タイプ（NR、MR、およびR）の全てに対して、1 [KYN-001]、20 [KYN-146] よりも有効である。

【0562】

参照：

Shuford, S., et al., 2019. Prospective Validation of an Ex Vivo, Patient-Derived 3D Spheroid Model for Response Predictions in Newly Diagnosed Ovarian Cancer, Nature Scientific Reports, 9:11153 | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47578-7>

10

【0563】

化合物27 [KYN-149] 最大許容用量-LD/50 単回用量経口投与の報告評価は、Kynan Pharma、USAによって実施された。

【0564】

研究の目的

化合物27の毒性および忍容性に関する最初の情報を確認すること。

【0565】

研究計画：

5匹のBalbCマウスに、最大用量2000mg/kgの経口製剤の単回投与を行った。5日間、観察を行った。

20

実験者：Tiziana Palumbo、Matt Kiose

試験の日付：2020年6月8日～12日

【0566】

方法

化合物27を秤量し、S1に使用したのと同じSEDDSビヒクルに希釈した。SEDDSビヒクルは、以下の成分で構成されている。

- ・ Labrasol (30%)
- ・ PEG-400 (20%)
- ・ Kolliphore RH-40 (30%)
- ・ Labrafil (20%)

30

【0567】

SEDDS中の27の濃度は、200mg/mLであり、これは、200μLを投与された20gマウスについての2000mg/kgの経口用量と換算される。5匹のマウスに経口投与し、毒性による徴候を最初の1時間において慎重に観察し、その後5日間にわたって散発的に観察した。

【0568】

結果：

5匹のマウスは全て生存し、苦痛の直接的徴候は示さなかった。残りの観察日数の間、苦痛またはその他の不快は記録されなかった。

40

【0569】

結論：

LD/50研究の結果は、化合物27が所与の製剤において高い経口許容性を有することを示す。2000mg/kgは、FDAの推奨に従って毒性効果を試験するために推奨される最大用量である。

【0570】

B16F10異種移植マウスにおける化合物27 [KYN-149] の効果の予備的調査。

評価は、Kynan Pharma、USAによって実施された。

【0571】

50

目的

- ・ 27の経口投与が動物の健康に及ぼす影響を、観察および評価する。
- ・ 組織（血漿、腫瘍、肝臓、脾臓、および脳）中の27のレベルを定量化して、化合物の生物学的蓄積および分布を評価する。

【0572】

方法

7～8週齢の雌BALB/cマウスの右脇腹にB16F10細胞（細胞 25×10^5 個／マウス）を皮下注射した。マウス（ $n=10$ ）を2群に分け、27（処置群）またはビヒクル（対照群）の経口懸濁液を、15日間、毎日投与した。処置群には、27の懸濁液を 900 mg/kg で経口投与した。対照群には、ビヒクル懸濁液（SEDDS）を与えた。測定は、0日目、9日目および15日目にのみ実施した。最終処置から3時間以内に組織（血漿、腫瘍、肝臓、脾臓、および脳）を採取した。その後、組織病理学のための腫瘍組織の生検を得た。

処置マウスおよび対照マウスの両方の腫瘍からの組織試料をホルマリンで固定した。これらの腫瘍試料の組織病理学的検査は、Lore Laboratory、CA、USAによって行われた。

LC/MS/MS分光法を使用して、異なる組織中の27の濃度を測定した。

【0573】

結果

マウスは、 900 mg/kg の27で、毒性の影響による徴候を示さなかった。異なる組織における27の濃度は、表1に示すように決定され、図15Aおよび図15Bに示すようにグラフで提示される。

【0574】

【表17】

表 8. 質量分析を使用したマウス組織における化合物 27 の測定

動物	組織における化合物 27 の濃度				
	血漿 (ng/mL)	腫瘍 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	肝臓 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	脾臓 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	脳 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
対照 1	0.0	NA	0	0	0
対照 2	0.0	0	0	NA	0
対照 3	0.0	0	0	0	0
処置 1	0.0	0	12.6	2	156
処置 2	0.0	NA	10.2	0	77
処置 3	8.4	0	1.0	0	35
処置 4	0.4	0	0.0	0	170
処置 5	0.0	11.6	0.0	0	48
P 値 対照 対 処置	0.22	0.54	0.36	0.65	0.004

NA = 未取得

【0575】

図15 処置マウスから単離した異なる組織試料における27の濃度。マウスに、SEDDS懸濁液中の 900 mg/kg の27またはビヒクル（対照）を、15日間、毎日経口投与した。図15に示されるように、化合物27の濃度は、異なる組織で様々な分布していることが見出された。化合物27の血漿レベルが低いことは、化合物がアルブミン等の血漿タンパク質に結合していると説明することができる。

【0576】

腫瘍試料の組織化学分析

予備的調査では、27で処置した5匹のマウスからの5つの生検試料のうち2つが、以下に詳述するような黒色腫を示すことが明らかになった。

【0577】

処置1

病変は、真皮と組織層の奥深くに位置していることがわかった。ところどころに色素沈着した細胞質を有する、多形性の丸い細胞で構成された一面が存在した。これらの細胞は、主に変性または壊死しており、隣接領域が溶解壊死していた（図16）。末梢部には炎症細胞の混在が認められた。

【0578】

処置2

病変は、表面および中部の真皮に位置していることがわかった。ところどころに色素沈着した細胞質を有する、多形性の丸い細胞で構成された一面が存在し、その周りは溶解壊死していた（図16）。末梢部には炎症細胞の混在が認められた。

【0579】

処置1および2のマウス由来の腫瘍試料の組織化学分析

これらの2つの腫瘍は、0日目から9日目まで急速に成長する黒色腫を含有した。その後、10日目より後に腫瘍は縮小し、それがおそらく化合物27の効果であることを示した（図16）。

【0580】

処置3、4および5のマウスからの試料の組織化学分析

これらの試料の組織化学分析により、軽度の単核炎症を伴って皮下および組織層に拡大している主なメラノサイトが明らかになった（図17）。これらの所見は、表8および図18に示されるように腫瘍成長が欠如していることと一致する。

【0581】

【表18】

表8. 化合物27で処置したマウスにおける腫瘍体積(mm³)

化合物27	0日目(mm ³)	9日目(mm ³)	15日目(mm ³)
処置#1	109.29	132.59	5.31
処置#2	52.18	178.68	19.93
処置#3	58.45	37.38	35.03
処置#4	82.97	60.93	42.35
処置#5	66.82	47.3	39.44

図18 BALB/cマウスにおいて異種移植された黒色腫B16F10に対する化合物27の効果。

【0582】

組織病理学的結論

- ・ 2つの薬物投与腫瘍（処置1および処置2）を除いて、他の試料は、丸い細長い核を有し、有糸分裂活性を有しない高色素メラノサイトであった。
- ・ 組織学的に悪性腫瘍が観察されていないそれらの試料では、最初から悪性腫瘍が発生していなかったか、または悪性組織が採取および収集されていなかった可能性がある。
- ・ 分析された組織のほとんどは、メラノサイトから構成されていたが、2つの処置された組織は、壊死および変性した黒色腫を含有しており、おそらく処置の効果であることを示している。対照の未処置組織において黒色腫が欠如していることは、これらの所見を混乱させる。

【0583】

全体的な結論

結論として、本研究では、化合物27を経口投与した場合、毒性が低く、脳に蓄積する傾向が高いことが示された。これは、化合物の高い親油性によって説明することができる。

【0584】

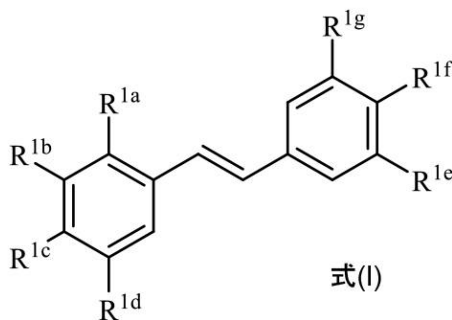
腫瘍試料の組織化学分析により、27で処置した5匹のマウスのうち2匹において、異種移植した黒色腫細胞が溶解され、および／または壊死を受けたことが明らかになり、*in vivo*での黒色腫の処置における化合物27の可能性のある効力が示された。しかしながら、27の薬物動態のさらなる詳細を決定し、*in vivo*での抗がん効力を評価するために、さらなる研究が必要である。

本発明は、以下の態様を含む。

<1>

式(I)

【化1】



(式中、

R^{1a} は、独立して、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニルまたは2-アルキニルであり、

R^{1b} は、独立して、 CF_3 、OH、 OR^2 、 NO_2 、 $NHEt$ 、 NMe_2 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、独立して、 CF_3 、OH、 OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 もしくは $NMeR^3$ 、 $NHC(O)H$ 、 SR^2 であり、

R^{1f} は、独立して、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} は、独立して、H、アルキル、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、

R^{1e} 、 R^{1f} もしくは R^{1g} の1つ以下は、Hであり得、

または、 R^{1e} が、独立して、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} が、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

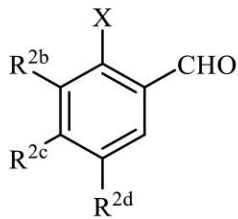
R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、 $COCOR^4$ であるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、

R^3 は、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ 、または $COCOR^4$ であり、 n は、0、1または2であり、

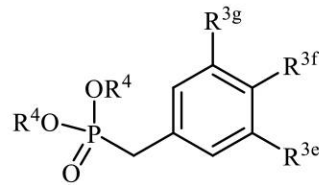
R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである)の化合物を合成する方法であって、

i) 式(I I) (モジュールA) の化合物を式(I I I) (モジュールB) の化合物とカップリングして、式(I V) (モジュールC) の化合物を得るステップ

【化2】



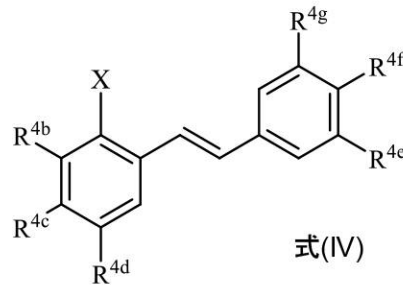
式(II)



式(III)

モジュールA

モジュールB



式(IV)

モジュールC

(式中、

式I I (モジュールA) では、

R^{2b}は、独立して、CF₃、OH、OR²、NO₂、NMe₂、NHEt、NMeEt、NHR³またはNMeR³であり、

R^{2c}は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{2d}は、独立して、CF₃、OHまたはOR²、NO₂、NHR³、NMeR³、NHC=NH(NH₂)またはCOOR²であり、

Xは、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択され、

R²は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ターブチル、トリフルオロメチルであるか、または、R²がOに結合している場合、O-保護基であり、

R³は、独立して、H、OH、CH₃、(CO)H、COMe、SO₂Me、COCH₂NH₂またはCH₂COOR²であり、

式I I I (モジュールB) では、

R^{3e}は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、OH、OR²、NO₂、NHMe、NMe₂、NHR³もしくはNMeR³、SR²であり、

R^{3f}は、独立して、H、OH、OR²、NO₂、NHR³、NHC=NH(NH₂)、COOHもしくはCOOR²であり、

R^{3g}は、独立して、H、アルキル、CF₃、OHまたはOR²であり、

R^{3e}、R^{3f}もしくはR^{3g}の1つ以下は、Hであり得、

またはR^{3e}が、OH、NH₂もしくはNHMeであり、R^{3f}がNH₂である場合、R^{3e}およびR^{3f}が、カルボニル基もしくは(CO)CH₂基を含有する5もしくは6員複素

10

20

30

40

50

環式環を形成し、その結果 R^{3f} の窒素が、前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{3e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基であり、

R^3 は、独立して、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ 、 CH_2COOH または CH_2COOR^2 であり、

式 IV (モジュール C) では、

R^{4b} は、独立して、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 $NHEt$ 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 または $NMeR^3$ であり、

R^{4c} は、独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{4d} は、独立して、 CF_3 、 OH 、 OR^2 、 OR^3 、 NO_2 または NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{4e} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 もしくは $NMeR^3$ 、 $NHC(O)H$ もしくは SR^2 であり、

R^{4f} は、独立して、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOH$ もしくは $COOR^2$ であり、

R^{4g} は、独立して、 H 、アルキル、 CF_3 、 OH または OR^2 であり、

R^{4e} 、 R^{4f} もしくは R^{4g} の 1 つ以下は、 H であり得、

または R^{4e} が、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{4f} が NH_2 である場合、 R^{4e} および R^{4f} が、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する 5 もしくは 6 員複素環式環を形成し、その結果 R^{4f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{4e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基であり、

R^3 は、独立して、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ 、 CH_2COOH または CH_2COOR^2 であり、

X は、ハロゲン化物、ヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択され、

前記 O -保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、 $2-(\text{トリメチルシリル})\text{エトキシ}$ メチル (SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択される)を含む、方法。

< 2 >

式 (II) および (IV) における X が、ハロゲン化物である、< 1 > に記載の方法。

< 3 >

式 (II) および (IV) における X が、ヒドロキシルである、< 1 > に記載の方法。

< 4 >

式 (IV) の前記化合物が、以下

a) R^{1a} -置換ボロン酸化合物またはエステル、

b) R^{1a} -置換トリフルオロボレート化合物または

c) R^{1a} -置換有機スタンナン化合物

の 1 つとのカップリング反応を受けて、式 (I) の前記化合物を形成し、

R^{1a} が、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、 2 -アルケニルまたは 2 -アルキニルからなる群から選択される、< 2 に記載の方法。

< 5 >

前記ヒドロキシル基が、トリフレート (トリフルオロメチルスルホネート) 基に変換されて、式 (IV) のトリフレートを形成し、式 (IV) の前記トリフレートが、以下

a) R^{1a} -置換ボロン酸化合物またはエステル、

b) R^{1a} -置換トリフルオロボレート化合物または

c) R^{1a} -置換有機スタンナン化合物

の1つとのカップリング反応を受けて、式(I)の前記化合物を形成し、

R^{1a} が、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニルまたは2-アルキニルからなる群から選択される、<3>に記載の方法。

<6>

前記 R^{1a} -置換ボロン酸化合物が、 R^{1a} -置換ボロン酸ピナコールエステルである、<4>または<5>に記載の方法。

<7>

前記 R^{1a} -置換有機スタンナン化合物が、 R^{1a} -置換トリブチルスタンナンである、<4>または<5>に記載の方法。

<8>

前記 R^{1a} -置換トリフルオロボレート化合物が、カリウム R^{1a} -置換トリフルオロボレートである、<4>または<5>に記載の方法。

<9>

R^{1a} が、アリル、クロチル、プレニル、ベンジルまたは2-アルケニルからなる群から選択される、<4>から<8>のいずれかに記載の方法。

<10>

R^{1a} が、 $CH_2CH=CH(CH_3)_2$ 、 $CH=CHCH(CH_3)_2$ および $CH=CHC(CH_3)=CH_2$ からなる群から選択されるプレニル基である、<4>から<9>のいずれかに記載の方法。

<11>

前記 R^{1a} -置換ボロン酸化合物が、3-メチルブタ-2-エニルボロン酸ピナコールエステル、クロチルボロン酸ピナコールエステル、アリルボロン酸ピナコールエステルおよびベンジルボロン酸ピナコールエステルを含む群から選択される、<4>から<6>のいずれかに記載の方法。

<12>

前記カップリング反応が、パラジウム化合物により触媒される、<4>から<10>のいずれかに記載の方法。

<13>

前記カップリング反応が、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)からなる群から選択されるパラジウム化合物により触媒される、<4>から<12>のいずれかに記載の方法。

<14>

前記カップリング反応が、塩基の存在下でパラジウム触媒により触媒される、<4>から<13>のいずれかに記載の方法。

<15>

前記塩基が、炭酸カリウム(K_2CO_3)を含むアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素塩、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、およびトリエチルアミンを含むアルキルアミンからなる群から選択される、<14>に記載の方法。

<16>

式(I V)の前記化合物が、塩基、好ましくは炭酸カリウムの存在下でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)により触媒される R^{1a} -置換ボロン酸ピナコールエステルとのカップリング反応を受け、 R^{1a} が、プレニル、クロチル、アリルまたはベンジル基から選択される、<4>から<5>、および<6>のいずれかに記載の方法。

<17>

式(I V)の前記化合物が、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)により触媒される R^{1a} -置換トリブチルスタンナンとのカップリング反応を受け、 R^{1a} が、プレニル、クロチル、アリルまたはベンジル基から選択さ

10

20

30

40

50

れる、 $\langle 4 \rangle$ から $\langle 5 \rangle$ 、および $\langle 7 \rangle$ のいずれかに記載の方法。

$\langle 19 \rangle$

式(I)において、

R^{1a} が、独立して、アリル、クロチル、プレニル、ベンジルまたは2-アルケニルであり、

R^{1b} が、独立して、OH、 OR^2 または $NHC(O)Me$ であり、

R^{1c} がHであり、

R^{1d} が、独立して、OH、 NHR^3 、 $NHC(O)H$ または NO_2 であり、

R^{1e} が、独立して、OH、 OR^2 、 NMe_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC(O)H$ もしくは SR^2 であり、

R^{1f} が、独立して、H、OH、 NO_2 、 OR^2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ もしくは $COOH$ であり、

R^{1g} が、独立して、H、アルキル、OHまたは OR^2 であり、

R^{1e} 、 R^{1f} もしくは R^{1g} の1つ以下が、Hであり得、

または R^{1e} が、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} が、カルボニル基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素が前記カルボニル基を介して、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、であるかまたは、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、前記O-保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 が、独立して、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ 、または $COCOOR^4$ であり、 n が、0、1または2であり、

R^4 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

式II(モジュールA)では、

R^{2b} が、OHまたは OR^2 であり、

R^{2c} がHであり、

R^{2d} が、独立して、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 または $COOR^2$ であり、

Xが、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択され、

R^2 が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、

R^3 が、独立して、H、OH、 CH_3 、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ または CH_2COOR^2 であり、

式III(モジュールB)では、

R^{3e} が、独立して、OH、 OR^2 、 NO_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ もしくは SR^2 であり、

R^{3f} が、独立して、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOH$ もしくは $COOR^2$ であり、

R^{3g} が、独立して、H、アルキル、OHまたは OR^2 であり、

R^{3e} 、 R^{3f} もしくは R^{3g} の1つ以下が、Hであり得、

または R^{3e} が、OH、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{3f} が NH_2 である場合、 R^{3e} および R^{3f} が、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{3f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{3e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-

10

20

30

40

50

保護基であり、

R^3 が、独立して、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ 、 CH_2COOH または CH_2COOR^2 であり、

式IV（モジュールC）では、

R^{4b} が、 OH または OR^2 、 $NHC(O)Me$ であり、

R^{4c} が H であり、

R^{4d} が、独立して、 OH または OR^2 、 NO_2 または NHR^3 、 $NMeR^3$ であり、

R^{4e} が、独立して、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 もしくは $NMeR^3$ 、 $NHC(O)H$ もしくは SR^2 であり、

R^{4f} が、独立して、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOH$ もしくは $COOR^2$ であり、

R^{4g} が、独立して、 H 、アルキル、 CF_3 、 OH または OR^2 であり、

R^{4e} 、 R^{4f} もしくは R^{4g} の1つ以下が、 H であり得、

または R^{4e} が、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{4f} が NH_2 である場合、 R^{4e} および R^{4f} が、カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{4f} の窒素が前記カルボニル基もしくは $(CO)CH_2$ 基を介して、 R^{4e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基であり、

R^3 が、独立して、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me 、 $COCH_2NH_2$ 、 CH_2COOH または CH_2COOR^2 であり、

X が、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択される、 $<1>$ から $<17>$ のいずれかに記載の方法。

$<20>$

式Iにおいて、

R^{1a} が、独立して、クロチル、プレニル、ベンジル、2-アルケニルであり、

R^{1b} が、独立して、 CF_3 または OR^2 または $NHC(O)Me$ であり、

R^{1c} が H であり、

R^{1d} が、独立して、 OH 、 NHR^3 または NO_2 であり、

R^{1e} が、独立して、 OR^2 、 NHR^3 もしくは $NMeR^3$ もしくは SR^2 であり、

R^{1f} が、独立して、 H 、 OH 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ もしくは $COOH$ であり、

R^{1g} が、独立して、 H 、アルキル、 OH または OR^2 であり、

または R^{1e} が、 OH 、 NH_2 もしくは $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1e} および R^{1f} が、カルボニル基を含有する5もしくは6員複素環式環を形成し、その結果 R^{1f} の窒素が前記カルボニル基を介して、 R^{1e} の酸素もしくは窒素へと架橋され、

R^2 が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルであり、

R^3 が、独立して、 H 、 Me 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、または $CO(CH_2)_nCOOH$ であり、 $n=0$ 、 1 または 2 であり、

式II（モジュールA）では、

R^{2b} が、独立して、 CF_3 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 $NHEt$ 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 または $NMeR^3$ であり、

R^{2c} が、独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{2d} が、独立して、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

Xが、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択され、

R²が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
t-ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、R²がOに結合している場合、O-
保護基であり、

R³が、独立して、H、OH、CH₃、(CO)H、COMe、SO₂Me、COCH₂
NH₂またはCH₂COOR²であり、

式IIIにおいて、

R^{3e}が、独立して、OH、OR²、NO₂、NHR³またはNMeR³、(CO)H、
NHC(O)HまたはSR²であり、

R^{3f}が、独立して、H、OH、OR²、NO₂、NHR³であり、

R^{3g}が、独立して、H、アルキル、OHまたはOR²であり、

R²が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
t-ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、R²がOを保護している場合、O-
保護基であり、前記O-保護基が、COMe、t-BuSi(CH₃)₂、2-(トリメ
チルシリル)エトキシメチル(SEM)、CH(OEt)CH₃、テトラヒドロピラニル
またはC(OEt)(CH₃)₂からなる群から選択され、

R³が、独立して、H、CH₃、(CO)H、COMe、SO₂Me、CH₂COOR²
またはCOCH₂NH₂であり、

式IVにおいて、

R^{4b}が、独立して、CF₃、OH、OR²またはNHC(O)Meであり、

R^{4c}がHであり、

R^{4d}が、独立して、OH、NH₂またはNH(CO)Hであり、

R^{4e}が、独立して、OH、OR²、NO₂、NHR³、NMeR³またはSR²であり、

R^{4f}が、独立して、H、OH、OR²、NO₂またはNHR³であり、

R^{4g}が、独立して、H、アルキル、OHまたはOR²であり、

R²が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、
トリフルオロメチルであるか、または、R²がOに結合している場合、O-保護基であ
り、前記O-保護基が、COMe、t-BuSi(CH₃)₂、2-(トリメチルシリル)
エトキシメチル(SEM)、CH(OEt)CH₃、テトラヒドロピラニルまたはC(
OEt)(CH₃)₂からなる群から選択され、

R³が、独立して、H、(CO)H、COMe、SO₂MeまたはCH₂COOR²であ
り、

Xが、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、F、Cl、Br、
IおよびAtからなる群から選択される、<1>から<17>のいずれかに記載の方法。

<21>

式(I)において、

R^{1a}が、独立して、アリル、クロチル、プレニル、ベンジルであり、

R^{1b}が、独立して、OR²またはNHC(O)Meであり、

R^{1c}がHであり、

R^{1d}が、独立して、OH、NH₂、NHC(O)Hであり、

R^{1e}が、独立して、OH、OR²、NO₂、NHR³またはNMeR³、(CO)H、
SMeであり、

R^{1f}が、独立して、H、OH、OR²、NO₂、NHR³、NHC=NH(NH₂)、
COOHであり、

R^{1g}が、H、アルキル、OH、OR²であり、

R²が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
t-ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、R²がOに結合している場合、O-
保護基であり、前記O-保護基が、COMe、t-BuSi(CH₃)₂、2-(トリメ

10

20

30

40

50

チルシリル) エトキシメチル (SEM)、 $\text{CH}(\text{OEt})\text{CH}_3$ 、テトラヒドロピラニル
または $\text{C}(\text{OEt})(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 が、独立して、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(\text{CO})\text{H}$ 、 $(\text{CO})\text{Me}$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 COCH_2NH_2 、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ であり、 n が、0、1または2
であり、

式I Iにおいて、

R^{2b} が、独立して、 CF_3 、 OH または OR^2 であり、

R^{2c} が H であり、

R^{2d} が、独立して、 OH または NH_2 または $\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ であり、

X が、ハロゲン化物またはヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択され、

ハロゲン化物が、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択され、

R^2 が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -
保護基であり、前記 O -保護基が、 $(\text{CO})\text{Me}$ 、 $t\text{-BuSi}(\text{CH}_3)_2$ 、2-(トリメチルシ
リル) エトキシメチル (SEM)、 $\text{CH}(\text{OEt})\text{CH}_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $\text{C}(\text{OEt})(\text{CH}_3)_2$
からなる群から選択され、

式I I Iにおいて、

R^{3e} が、独立して、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 NMeR^3 または SR^2 であり、

R^{3f} が、独立して、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 または NHR^3 であり、

R^{3g} が、独立して、 H 、アルキル、 OH または OR^2 であり、

R^2 が、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 が O を保護している場合、 O -
保護基であり、前記 O -保護基が、 $(\text{CO})\text{Me}$ 、 $t\text{-BuSi}(\text{CH}_3)_2$ 、2-(トリメチルシ
リル) エトキシメチル (SEM)、 $\text{CH}(\text{OEt})\text{CH}_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $\text{C}(\text{OEt})(\text{CH}_3)_2$
からなる群から選択され、

R^3 が、独立して、 H 、 CH_3 、 $(\text{CO})\text{H}$ 、 $(\text{CO})\text{Me}$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2
 R^2 または COCH_2NH_2 であり、

式I Vにおいて、

R^{4b} が、独立して、 CF_3 、 OH または OR^2 であり、

R^{4c} が H であり、

R^{4d} が、独立して、 OH 、 NH_2 または $\text{NH}(\text{CO})\text{H}$ であり、

R^{4e} が、独立して、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 または NMeR^3 または SR^2 で
あり、

R^{4f} が、独立して、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 または NHR^3 であり、

R^{4g} が、独立して、 H 、アルキル、 OH または OR^2 であり、

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル
、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基で
あり、前記 O -保護基が、 $(\text{CO})\text{Me}$ 、 $t\text{-BuSi}(\text{CH}_3)_2$ 、2-(トリメチルシ
リル) エトキシメチル (SEM)、 $\text{CH}(\text{OEt})\text{CH}_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは
 $\text{C}(\text{OEt})(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 が、独立して、 H 、 $(\text{CO})\text{H}$ 、 $(\text{CO})\text{Me}$ 、 SO_2Me または CH_2COOR^2
であり、

X が、ハロゲン化物 (Hal) またはヒドロキシル基であり、前記ハロゲン化物が、 F 、
 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択される、 $\langle 1 \rangle$ から $\langle 17 \rangle$ のいずれか
に記載の方法。

$\langle 22 \rangle$

式(I) による化合物が、

10

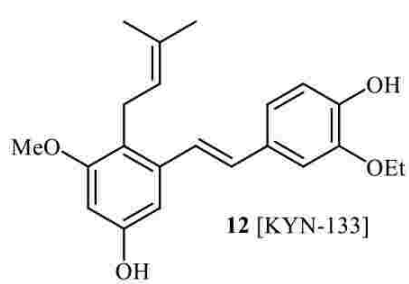
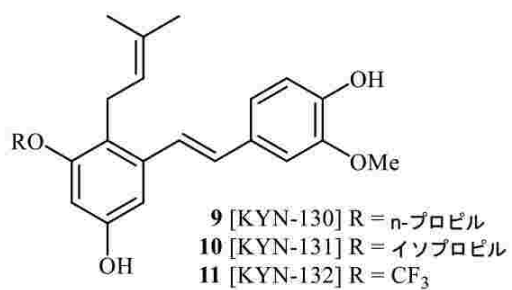
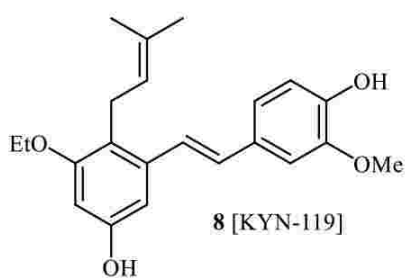
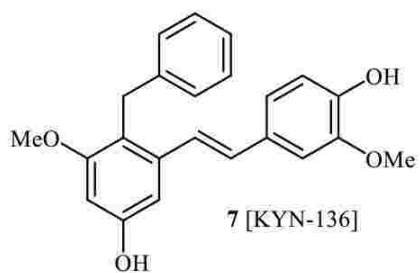
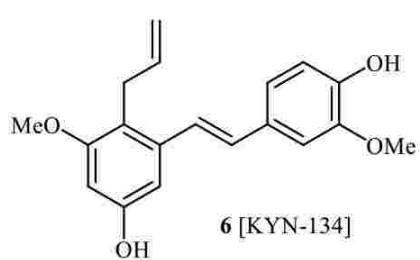
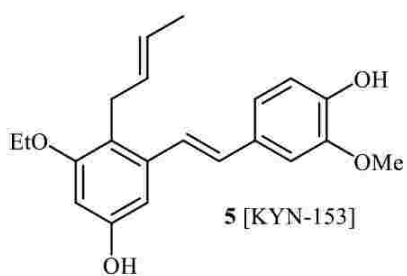
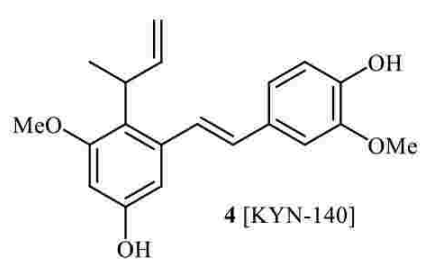
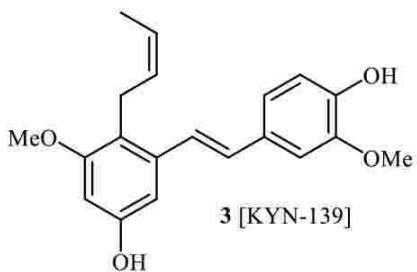
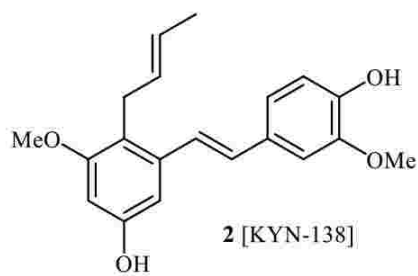
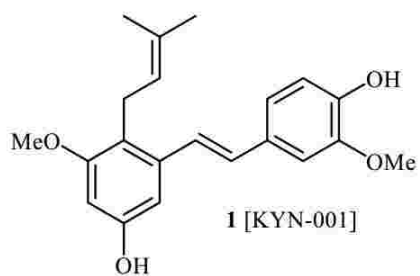
20

30

40

50

【化 3 - 1】



10

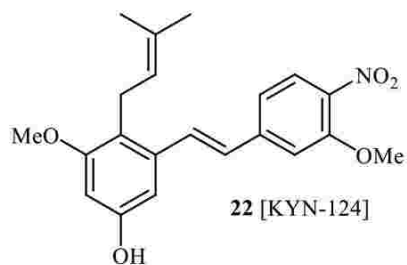
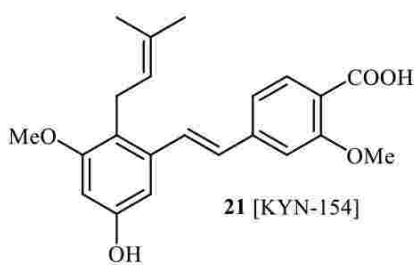
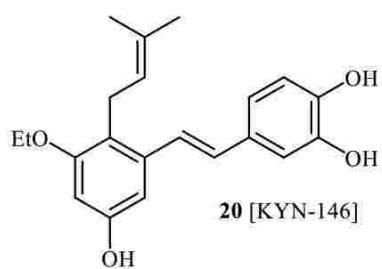
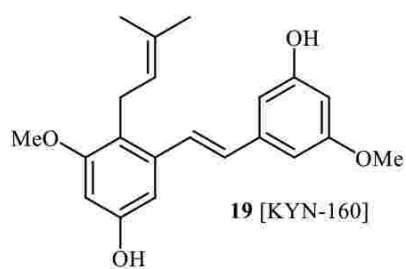
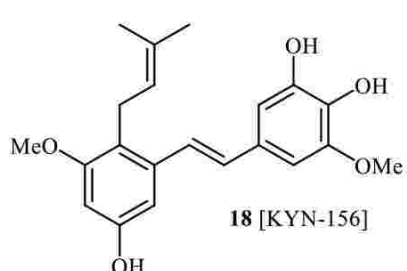
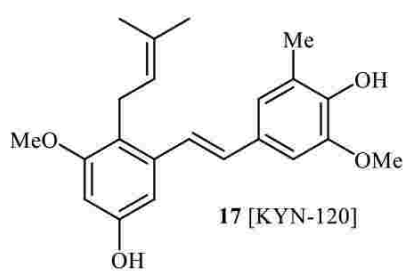
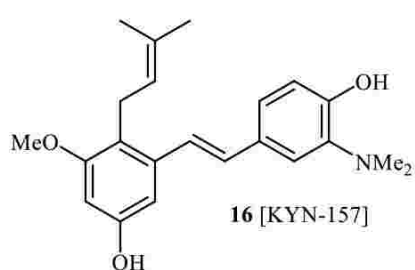
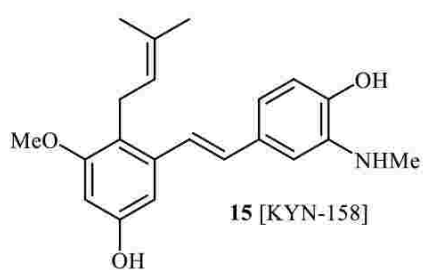
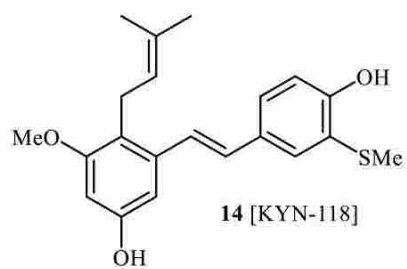
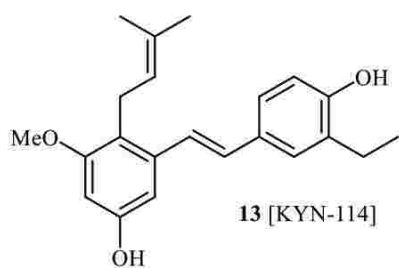
20

30

40

50

【化 3 - 2】



10

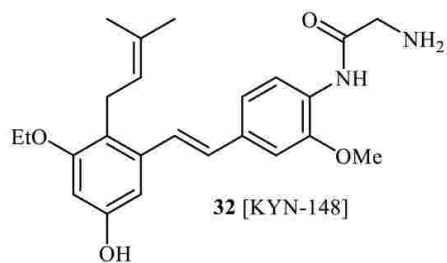
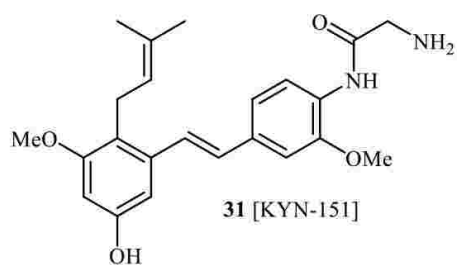
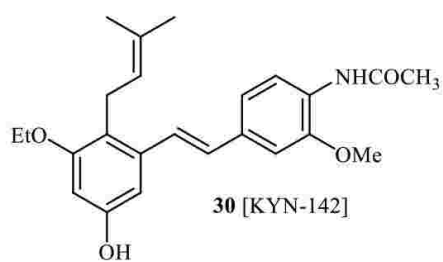
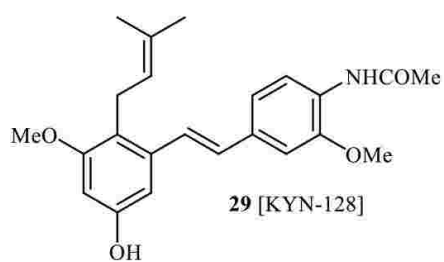
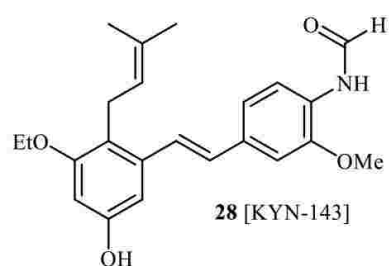
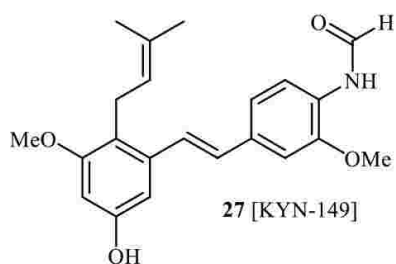
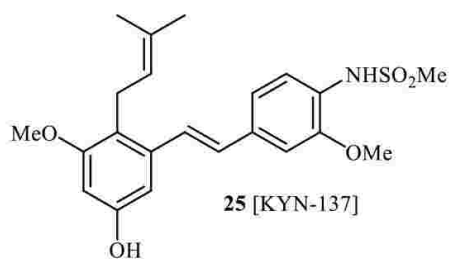
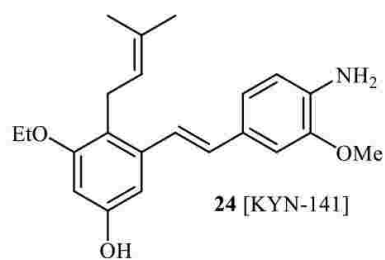
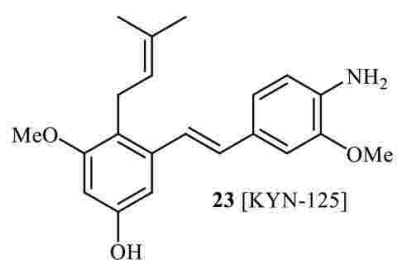
20

30

40

50

【化 3 - 3】



10

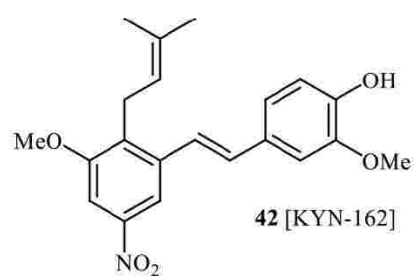
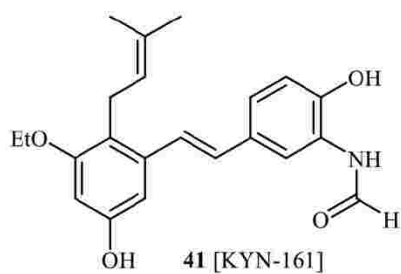
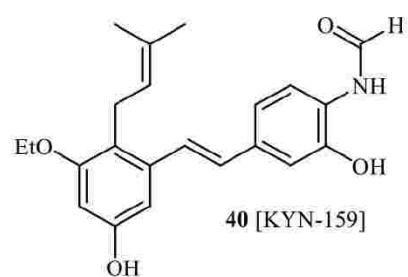
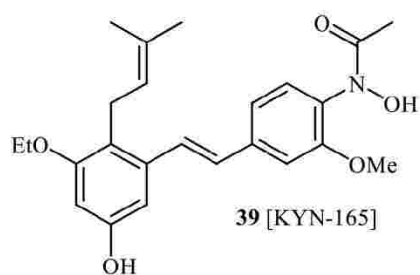
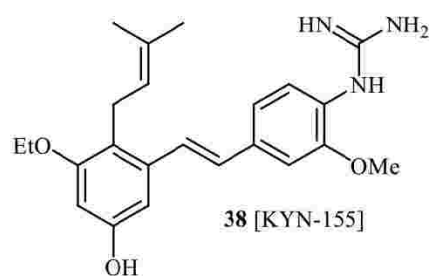
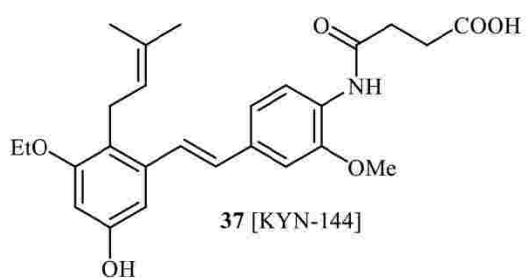
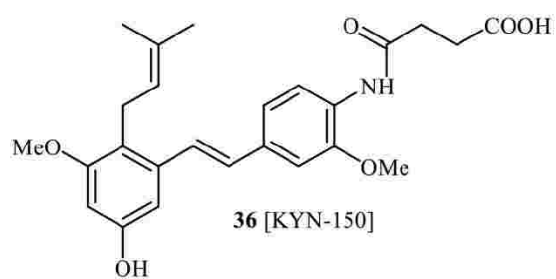
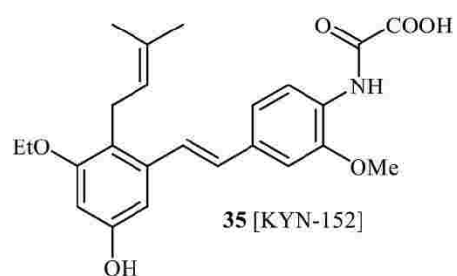
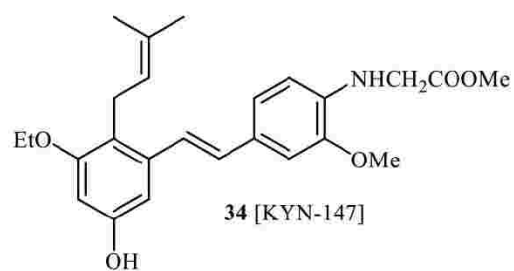
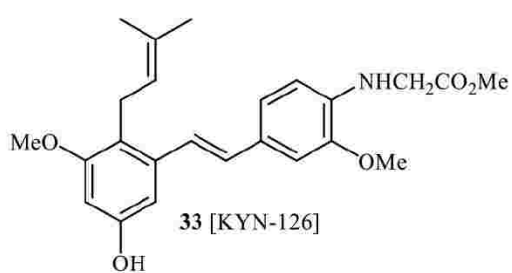
20

30

40

50

【化 3 - 4】



10

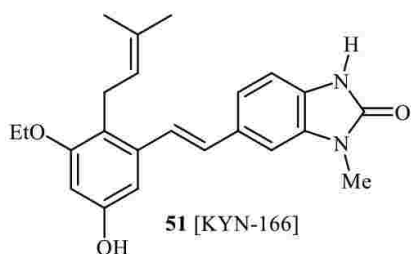
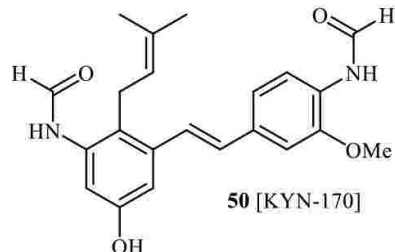
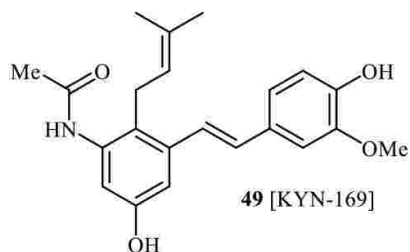
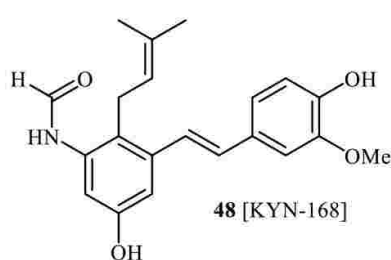
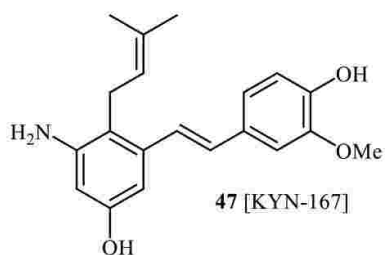
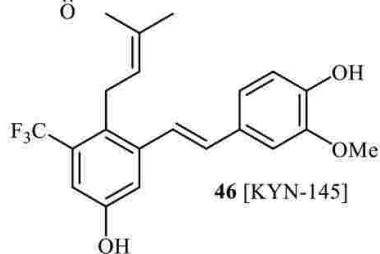
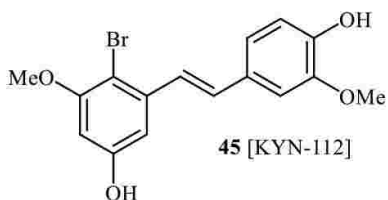
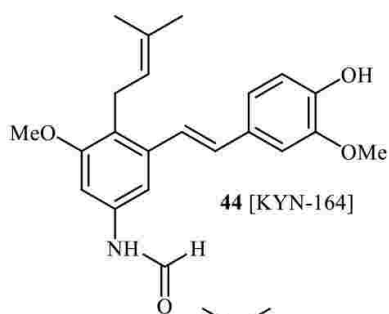
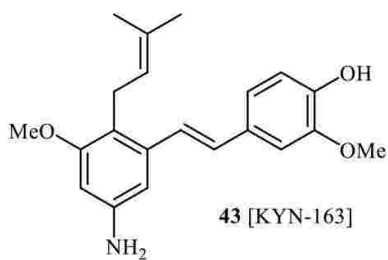
20

30

40

50

【化 3 - 5】



からなる群から選択される、＜1＞から＜17＞のいずれかに記載の方法。

＜23＞

式（I）において、

R^{1a} が、アリル、クロチル、プレニル、ベンジルまたは2-アルケニルであり、

R^{1b} が、 OR^2 または $NHC(O)H$ であり、

R^{1c} がHであり、

R^{1d} がOHであり、

R^{1e} が OR^2 であり、

R^{1f} が、 NO_2 、 NHR^3 または $NHC=NH(NH_2)$ であり、

10

20

30

40

50

R^{1g} がHであり、
 R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルまたは t -ブチルであり、
 R^3 が、H、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ または $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0, 1$ または 2 である)であり、
 式IIにおいて、
 R^{2b} が、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、
 R^{2c} がHであり、
 R^{2d} が、OHまたは NH_2 、 $NH(CO)H$ であり、
 Hal が、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択されるハロゲン化物であり、
 R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、前記O-保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、
 式IIIにおいて、
 R^{3e} が、OH、 OR^2 であり、
 R^{3f} が、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ であり、
 R^{3g} が、Hであり、
 R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルであり、
 R^3 が、H、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me または CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0, 1$ または 2 である)であり、
 式IVにおいて、
 R^{4b} が、 OR^2 、 $NHC(O)Me$ であり、
 R^{4c} がHであり、
 R^{4d} がOHであり、
 R^{4e} が OR^2 であり、
 R^{4f} が、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ であり、
 R^{4g} がHであり、
 R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルであり、
 R^3 が、H、 $(CO)H$ 、 $COMe$ 、 SO_2Me または CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ であり、
 Hal が、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択されるハロゲン化物であり、
 式IVは、塩基の存在下でパラジウム触媒により触媒されて、3-メチルブタ-2-エニルボロン酸ピナコールエステル、クロチルボロン酸ピナコールエステル、アリルボロン酸ピナコールエステルおよびベンジルボロン酸ピナコールエステルからなる群から選択される R^{1a} ボロン酸ピナコールエステルとカップリングして、式(I)の前記化合物を生成する、<1>から<17>のいずれかに記載の方法。
 <24>
 式(I)において、
 R^{1a} が、クロチル、プレニルであり、
 R^{1b} が OR^2 であり、
 R^{1c} がHであり、
 R^{1d} がOHであり、
 R^{1e} が OR^2 であり、
 R^{1f} が、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ であり、

10

20

30

40

50

R^{1g} がHであり、
 R^2 が、メチル、エチルであり、
 R^3 が、H、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0$ 、1または2である)であり、
 式IIにおいて、
 R^{2b} が、OHまたは OR^2 であり、
 R^{2c} がHであり、
 R^{2d} がOHであり、
 Hal がBrであり、
 R^2 が、メチル、エチルであり、
 式IIIにおいて、
 R^{3e} が、OH、 OR^2 であり、
 R^{3f} が、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ であり、
 R^{3g} がHであり、
 R^2 がメチル、エチルであり、
 R^3 が、H、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me または CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0$ 、1または2である)であり、
 式IVにおいて、
 R^{4b} が OR^2 であり、
 R^{4c} がHであり、
 R^{4d} がOHであり、
 R^{4e} が、 OR^2 であり、
 R^{4f} が、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ であり、
 R^{4g} がHであり、
 R^2 が、メチル、エチルであり、
 R^3 が、H、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me または CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ であり、
 ハロゲン化物がBrであり、
 式IVが、塩基の存在下でパラジウム触媒により触媒されて、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステル、クロチルボロン酸ピナコールエステル、アリルボロン酸ピナコールエステルおよびベンジルボロン酸ピナコールエステルからなる群から選択される R^{1a} ボロン酸ピナコールエステルとカップリングして、式(I)の前記化合物を生成する、<22>に記載の方法。
 <25>
 式(I)による化合物が、化合物22、23、24、25、27、28、29、30、31、36、24、33、34、35、36、37、38、39、40、50からなる群から選択される、<22>または<23>に記載の方法。
 <26>
 式(IV)または(I)の前記化合物が、以下の1つまたは複数：
 式(IV)または式(I)上における1個または複数の $-NH_2$ 、 NO_2 および／または $-OH$ 置換基との反応；
 OH 置換基を含有する化合物を、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、クロロオキシ酢酸メチルと反応させることによる、前記 $-OH$ 置換基のメトキシオキシアセトアミド($-NHC(O)C(O)OCH_3$)置換基への変換；
 NH_2 置換基を含有する化合物を、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、クロロオキシ酢酸メチルと反応させることによる、1個または複数の前記 $-NH_2$ 置換基のシュウ酸メチル置換基への変換；
 N メトキシオキシアセトアミド置換基を含有する化合物を、塩基、例えば $LiOH$ と反応させることによる、1個または複数のメトキシオキシアセトアミド置換基の、 $-NHC(O)C(O)OH$ 置換基への加水分解；

10

20

30

40

50

シュウ酸メチル置換基を含有する化合物を、塩基、例えば LiOH と反応させることによる、1個または複数の前記シュウ酸メチル置換基の、 $-\text{OH}$ 置換基への加水分解；

NH_2 置換基を含有する化合物を、酸、例えば p -トルエンスルホン酸の存在下で、シアナミドと反応させることによる、1個または複数の前記 $-\text{NH}_2$ 置換基の、グアニジン ($-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$) 置換基への変換；

NH_2 置換基を含有する化合物を、ギ酸エチルと反応させることによる、1個または複数の前記 $-\text{NH}_2$ 置換基の、ホルムアミド ($-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$) 置換基への変換；

NH_2 置換基を含有する化合物を、塩基、例えば DIPEA (ジイソプロピルエチルアミン) の存在下で、無水酢酸と反応させることによる、1個または複数の前記 $-\text{NH}_2$ 置換基の、アセトアミド ($-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$) 置換基への変換；

NH_2 置換基を含有する化合物を、塩基、例えば DIPEA (ジイソプロピルエチルアミン) の存在下で、無水コハク酸と反応させることによる、1個または複数の前記 $-\text{NH}_2$ 置換基の、アミド誘導体 ($-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$) 置換基への変換；

NH_2 置換基を含有する化合物を、トリアセトキシボロヒドリドの存在下で、ホルムアルデヒドと反応させることによる、1個または複数の前記 $-\text{NH}_2$ 置換基の、メチルアミン置換基 ($-\text{NHMe}$) への変換；

$-\text{OH}$ 置換基を含有する化合物を、塩基、例えば DIPEA (ジイソプロピルエチルアミン) の存在下で、無水酢酸と反応させることによる、1個または複数の前記 $-\text{OH}$ 置換基の、アセテート ($-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$) 置換基への変換；

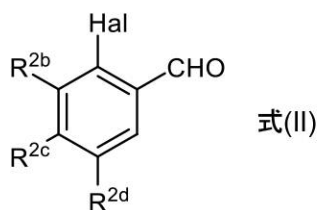
アセテート置換基を含有する化合物を、塩基、例えば、 LiOH と反応させることによる、 $-\text{OH}$ 置換基を形成する1個または複数の前記アセテート置換基の加水分解；

例えば、 NO_2 置換基を含有する化合物を、塩化アンモニウムの存在下で Zn と反応させることによる、1個または複数の前記 $-\text{NO}_2$ 置換基の、アミン置換基への還元から選択される、1つまたは複数のさらなる反応を受ける、 $\langle 1 \rangle$ から $\langle 17 \rangle$ のいずれかに記載の方法。

$\langle 27 \rangle$

式 (II) による化合物が、

【化4】



(式中、

$\text{R}^{2b} = \text{OMe}$ であり、

$\text{R}^{2d} = \text{OH}$ または OSEM であり、

$\text{R}^{2c} = \text{H}$ であり、

Hal が Br である) である、 $\langle 1 \rangle$ から $\langle 26 \rangle$ のいずれかに記載の方法。

$\langle 28 \rangle$

式 (II) による化合物が、モジュール A であり、以下のプロセス

10

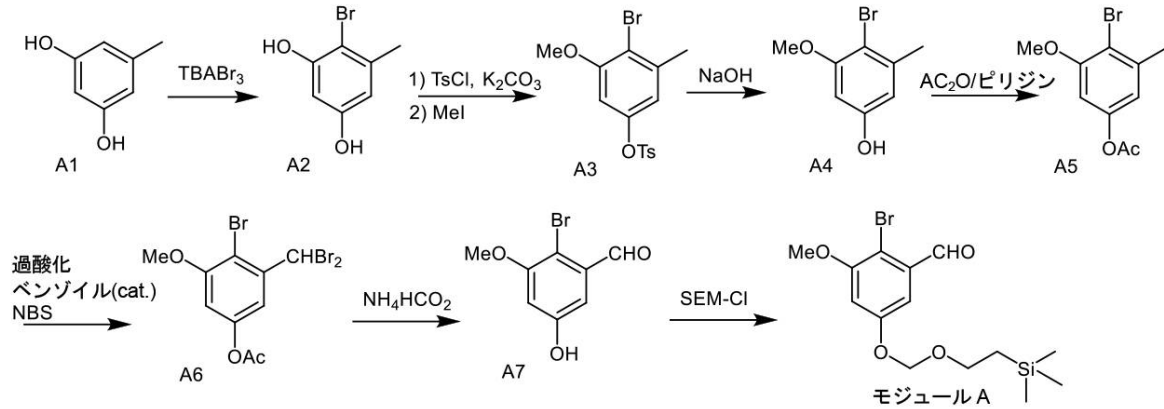
20

30

40

50

【化 5】

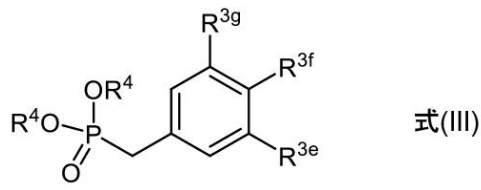


に従って調製される、＜ 2 7 ＞に記載の方法。

＜ 2 9 ＞

式（ⅠⅠⅠ）による化合物が、

【化 6】



（式中、

$R^{3g} = H$ であり、

$R^{3f} = OSEM$ であり、

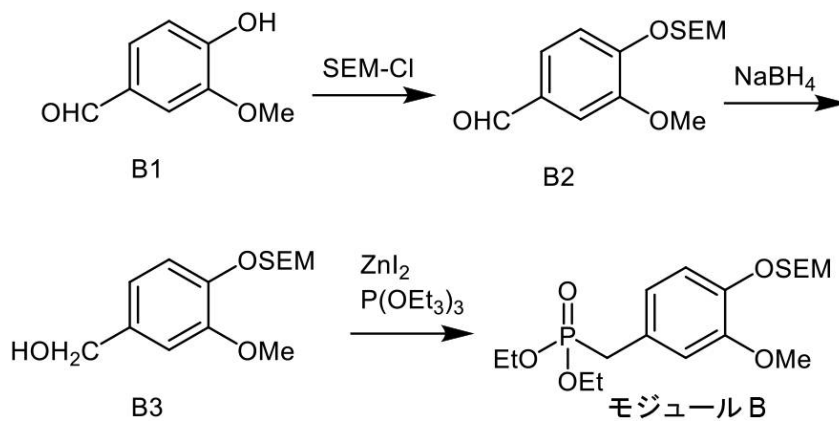
$R^{3e} = OMe$ であり、

$R^4 = Et$ である）である、＜ 1 ＞から＜ 2 6 ＞のいずれかに記載の方法。

＜ 3 0 ＞

式（ⅠⅠⅠ）による化合物が、モジュール B であり、以下のプロセス

【化 7】

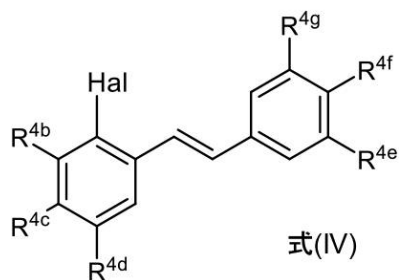


に従って調製される、＜ 2 9 ＞に記載の方法。

＜ 3 1 ＞

式（ⅠⅤ）による化合物が、

【化 8】



10

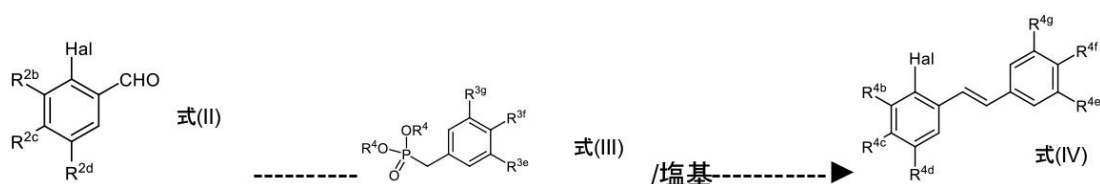
(式中、
 $R^{4b} = \text{OMe}$ であり、
 $R^{4c} = \text{H}$ であり、
 $R^{4d} = \text{OSEM}$ 、 OH であり、
 $R^{4g} = \text{H}$ であり、
 $R^{4e} = \text{OMe}$ であり、
 $R^{4f} = \text{OSEM}$ であり、
 $\text{Hal} = \text{Br}$ である)である、< 1 >から< 26 >のいずれかに記載の方法。

< 3 2 >

式 (I V) による化合物が、以下のプロセス

20

【化 9】



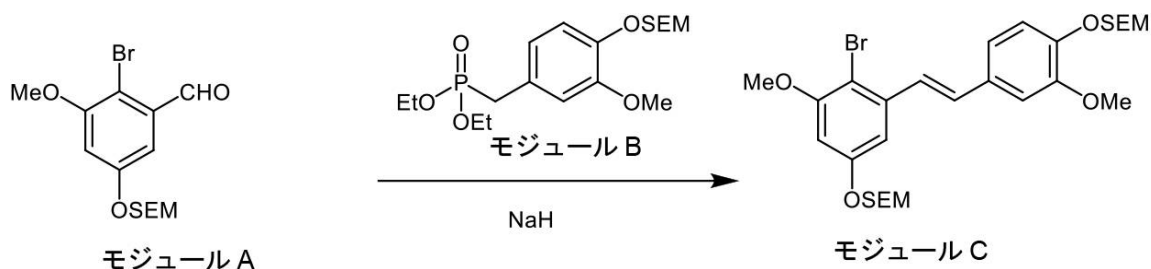
(式中、前記塩基が、 NaH からなる群から選択される)に従って調製される、< 1 >から< 26 >のいずれかに記載の方法。

30

< 3 3 >

以下に従って、式 (I I) が、モジュール A であり、式 (I I I) が、モジュール B であり、式 (I V) が、モジュール C である、< 3 1 >に記載の方法。

【化 10】



40

< 3 4 >

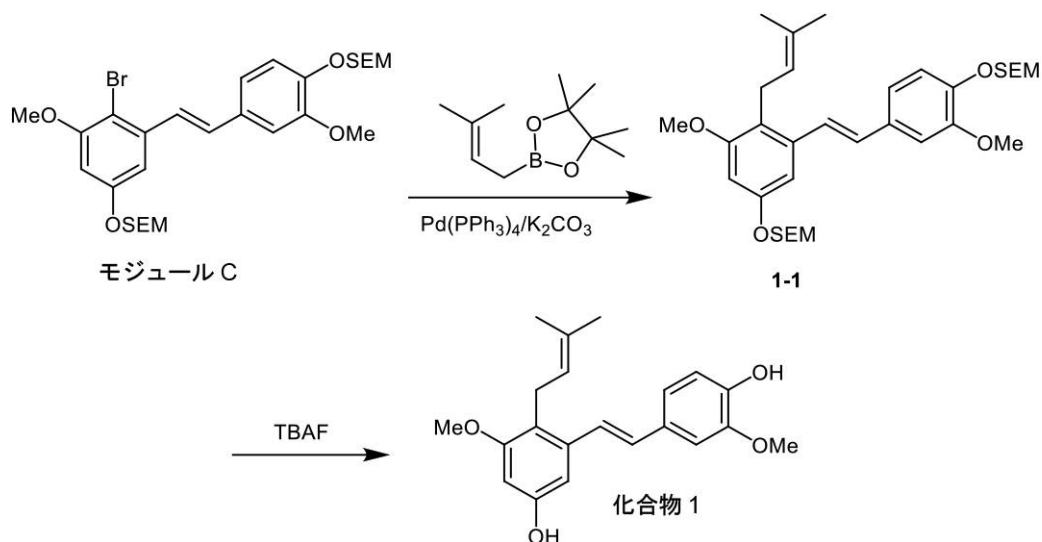
以下に従って、

i) モジュール C を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)および炭酸カリウムの存在下で、3-メチルブター-2-エニルボロン酸ピナコールエステルとカップリングして、化合物 1. 1 を得、

ii) 化合物 1. 1 をフッ化テトラブチルアンモニウムで処理して、化合物 1 を得る、
 < 3 3 >に記載の方法。

50

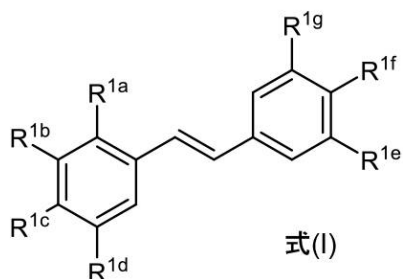
【化 1 1】



< 3 5 >

< 1 > から < 3 4 > のいずれかに記載の方法により調製される、式 (I)

【化 1 2】



(式中、

R^{1a} が、H、アル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} が、 CF_3 、OH または OR^2 、 NO_2 、 $NH Et$ 、 NMe_2 、 $NMe Et$ 、 $NH R^3$ 、 $NMe R^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} が、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} が、 CF_3 、OH または OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 $NMe R^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 または $NMe R^3$ 、 SR^2 であり、

R^{1f} が、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} が、H、アルキル、 CF_3 、OH または OR^2 であり、

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、 $COCOOR^4$ であるか、または、 R^2 が O に結合している場合、O-保護基であり、前記 O-保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

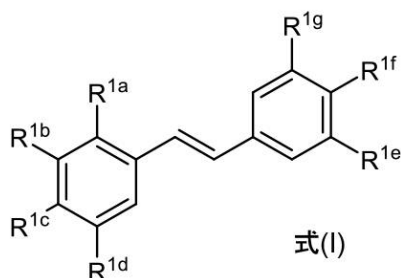
R^3 が、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ また

は COCOR^4 ($n=0, 1$ または 2 である) であり、
 R^4 が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、
 Hal が、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であり、
 R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の 1 つのみが、 H であり得、
 R^{1e} が、 OH 、 NH_2 または NHMe であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒素がカルボニル基または $(\text{CO})\text{CH}_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、 5 または 6 員複素環式環を形成する) による化合物。

< 36 >

式 (I)

【化 13】



(式中、
 R^{1a} は、 Hal 、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、 2 -アルケニル、 2 -アルキニルであり、
 R^{1b} は、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NO_2 、 NHEt 、 NMe_2 、 NMeEt 、 NHR^3 、 NMeR^3 、 $\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ または COOR^2 であり、
 R^{1c} は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、
 R^{1d} は、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 NMeR^3 、 $\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ または COOR^2 であり、
 R^{1e} は、 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 または NMeR^3 、 SR^2 であり、
 R^{1f} は、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ 、 COOR^2 、 COOH であり、
 R^{1g} は、 H 、アルキル、 CF_3 、 OH または OR^2 であり、
 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 COCOR^4 であるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基であり、前記 O -保護基が、 COMe 、 $t\text{-BuSi}(\text{CH}_3)_2$ 、 2 -(トリメチルシリル)エトキシ]メチル (SEM)、アセタール、 $\text{CH}(\text{OEt})\text{CH}_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $\text{C}(\text{OEt})(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、
 R^3 は、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(\text{CO})\text{H}$ 、 $(\text{CO})\text{Me}$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 CONH_2 、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ または COCOR^4 ($n=0, 1$ または 2 である) であり、
 R^4 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、
 Hal は、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であり、
 R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の 1 つのみが、 H であり得、
 R^{1e} が、 OH 、 NH_2 または NHMe であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒素が、カルボニル基または $(\text{CO})\text{CH}_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、 5 または 6 員複素環式環を形成するが、
 但し、

R^{1a} または R^{1c} が、プレニルであり、 R^{1d} がOHであり、 R^{1f} がOHであり、 R^{1g} がHであり、 R^{1e} が、OH、OMeまたはOEtである場合には R^{1b} がORであり得ず、 R =メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルまたはベンジルであることを条件とする) による化合物。

<37>

R^{1a} が、アリル、プレニル、ベンジル、2-アルケニルであり、

R^{1b} が、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、

R^{1c} がHであり、

R^{1d} が、OH、 NH_2 、 $N(CO)H$ であり、

R^{1e} が、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 $(CO)H$ 、 SMe であり、

R^{1f} が、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} が、H、アルキル、OHであり、

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルであり、

R^3 が、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0$ 、1または2である) であるが、但し、

R^{1a} または R^{1c} が、プレニルであり、 R^{1d} がOHであり、 R^{1f} がOHであり、 R^{1g} がHであり、 R^{1e} が、OH、OMeまたはOEtである場合には R^{1b} がORであり得ず、 R =メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルまたはベンジルであることを条件とする、<36>に記載の式(I)の化合物。

<38>

式(I)が、

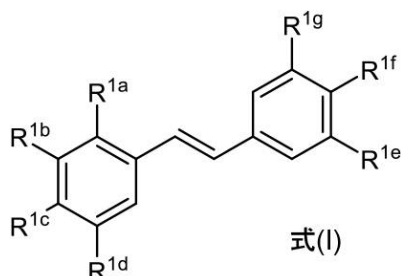
化合物KYN154、132、145、138、139、140、153、134、136、124、125、126、128、129、137、149、150、151、141、147、143、142、144、148、152、155、114、118、158、157、120、156、160、159、161、S16、S17

からなる群から選択される化合物である、<36>または<37>に記載の化合物。

<39>

式(I)

【化14】



(式中、

R^{1a} は、Hal、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 $NHEt$ 、 NMe_2 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH$ (

NH_2) または COOR^2 であり、

R^{1e} は、 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 または NMeR^3 、 SR^2 であり、

R^{1f} は、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ 、 COOR^2 、 COOH であり、

R^{1g} は、 H 、アルキル、 CF_3 、 OH または OR^2 であり、

R^{1b} または R^{1d} の少なくとも 1 つが、 CF_3 、 NO_2 、 NHR^3 、 NMeR^3 、 $\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ または COOR^2 であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 COCOR^4 であるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基であり、前記 O -保護基が、 COMe 、 $t\text{-BuSi}(\text{CH}_3)_2$ 、 2-(トリメチルシリル)エトキシ メチル (SEM)、アセタール、 $\text{CH}(\text{OEt})\text{CH}_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $\text{C}(\text{OEt})(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 は、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(\text{CO})\text{H}$ 、 $(\text{CO})\text{Me}$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 CONH_2 、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ または COCOR^4 ($n=0, 1$ または 2 である) であり、

R^4 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、

Hal は、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であり、

R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の 1 つのみが、 H であり得、

R^{1e} が、 OH 、 NH_2 または NHMe であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒素がカルボニル基または $(\text{CO})\text{CH}_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、5 または 6 員複素環式環を形成する) による化合物。

< 40 >

式 (I) が、

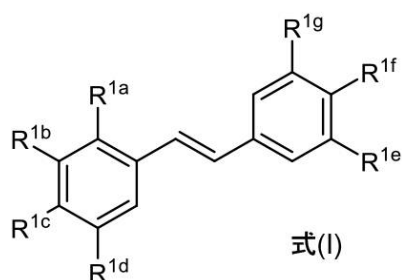
KYN-132 、 145 、 S16 、 S17

からなる群から選択される化合物である、< 39 > に記載の化合物。

< 41 >

式 (I)

【化 15】



(式中、

R^{1a} は、 Hal 、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NO_2 、 NHMe 、 NHEt 、 NMe_2 、 NMeEt 、 NHR^3 、 NMeR^3 、 $\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ または COOR^2 、 NHR^3 、 NMeR^3 、 $\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ または COOR^2 であり、

R^{1c} は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 NH_2 、 NHMe 、 $\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ または COOR^2 であり、

R^{1e} は、 OH 、 OR^2 であり、

10

20

30

40

50

R^{1f} は、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ 、 $NHSO_2Me$ 、 $NHC(O)(CH_2)COOH$ 、 $NHC(O)COOH$ 、 $NHC(O)(CH_2)NNH_2$ 、 $NHC(O)CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2COOMe$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $NHC(O)(CH_2)_2COOH$ 、 $NHC(NH)NH_2$ であり、

R^{1g} はHであり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、前記O-保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 は、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ 、 $CO(CH_2)_nCOOR^4$ ($n=0$ 、1または2である)であり、

R^4 は、 $C_1\sim C_6$ アルキルであり、

Halが、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択されるハロゲン化物であり、

R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の1つのみがHであり得、

R^{1e} が、OH、 NH_2 または $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒素がカルボニル基または $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、5または6員複素環式環を形成する)の化合物。

<42>

式(I)が、

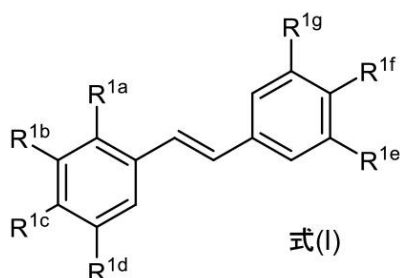
化合物KYN-154、124、125、126、128、129、137、149、150、151、141、147、143、142、144、148、152、155、159

からなる群から選択される化合物である、<41>に記載の化合物。

<43>

式(I)

【化16】



(式中、

R^{1a} は、Hal、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 $NHMe$ 、 $NHEt$ 、 NMe_2 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は $C_1\sim C_6$ アルキル、 NO_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 SR^2 であり、

R^{1f} は、OH、 OR^2 であり、

R^{1g} はHであり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチルであるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、前記O-保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 は、H、 CH_3 、OH、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0$ 、1または2である)であり、

Halが、F、Cl、Br、IおよびAtからなる群から選択されるハロゲン化物であり、

R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の1つのみが、Hであり得、

R^{1e} が、OH、 NH_2 または $NHMe$ であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒素がカルボニル基または $(CO)CH_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、5または6員複素環式環を形成する)による化合物。

< 4 4 >

式(I)が、

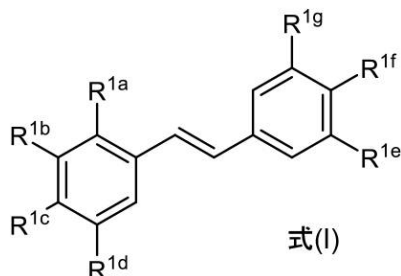
化合物KYN-114、118、158、157、161

からなる群から選択される化合物である、< 4 3 >に記載の化合物。

< 4 5 >

式(I)

【化17】



(式中、

R^{1a} は、Hal、アリル、クロチル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、2-アルケニル、2-アルキニルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NO_2 、 $NHMe$ 、 $NHEt$ 、 NMe_2 、 $NMeEt$ 、 NHR^3 、 $NMeR^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、 CF_3 、OHまたは OR^2 、 NHR^3 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 NHR^3 または $NMeR^3$ 、 SR^2 であり、

R^{1f} は、H、OH、 OR^2 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} は、H、アルキル、 CF_3 、OHまたは OR^2 であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $C(O)C(O)OR^4$ であるか、または、 R^2 がOに結合している場合、O-保護基であり、前記O-保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、アセタール、 $CH(OEt)$

10

20

30

40

50

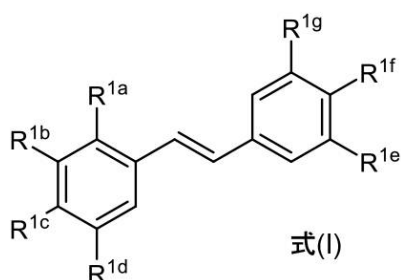
CH_3 、テトラヒドロピラニルまたは $\text{C}(\text{OEt})(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、
 R^3 は、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(\text{CO})\text{H}$ 、 $(\text{CO})\text{Me}$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、
 CH_2COOR^2 、 COCH_2NH_2 、 CONH_2 、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ($n=0$ 、
 1 または 2 である)であり、
 R^4 は、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキルであり、
 Hal は、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であ
り、
 R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の1つのみが、 H であり得、
 R^{1e} が、 OH 、 NH_2 または NHMe であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒
素がカルボニル基または $(\text{CO})\text{CH}_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、 5
または 6 員複素環式環を形成する)による化合物。

10

<46>

<40>に記載の式(I)

【化18】



20

(式中、
 R^{1a} が、アリル、クロチル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、 2 -アルケニル、 2 -
アルキニルであり、
 R^{1b} が、 CF_3 、 OH 、 OR^2 であり、
 R^{1c} が H であり、
 R^{1d} が、 OH または OR^2 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{H}$ であり、
 R^{1e} が、 OR^2 、 R^4 、 NO_2 、 NH_2 、 NHMe 、 NMe_2 、 SR^2 であり、
 R^{1f} が、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NH_2 、 NHMe 、 NHR^3 、 $\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ 、
 COOR^2 、 COOH であり、
 R^{1g} が H であり、
 R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル
、トリフルオロメチル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ であるか、または、 R^2 が O に結合して
いる場合、 O -保護基であり、前記 O -保護基が、 COMe 、 $t\text{-BuSi}(\text{CH}_3)_2$
、 2 -(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)、アセタール、 $\text{CH}(\text{OEt})$
 CH_3 、テトラヒドロピラニルまたは $\text{C}(\text{OEt})(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、
 R^3 が、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(\text{CO})\text{H}$ 、 $(\text{CO})\text{Me}$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、
 CH_2COOR^2 、 COCH_2NH_2 、 CONH_2 、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ($n=0$ 、
 1 または 2 である)であり、
 R^4 が、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキルであり、
 Hal が、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であ
り、
 R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の1つのみが、 H であり得、
 R^{1e} が、 OH 、 NH_2 または NHMe であり、 R^{1f} が NH_2 である場合、 R^{1f} の窒
素がカルボニル基または $(\text{CO})\text{CH}_2$ 基と、 R^{1e} の酸素または窒素へと架橋されて、 5
または 6 員複素環式環を形成する)の化合物。

30

40

<47>

式(I)が、

50

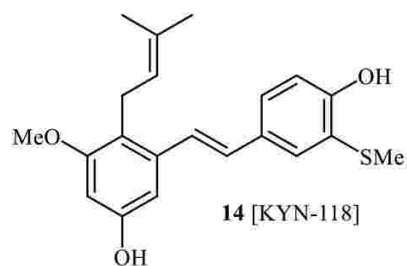
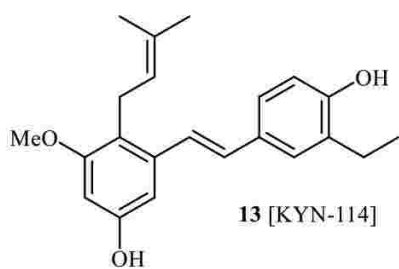
K Y N - 1 3 8、1 3 9、1 4 0、1 5 3、1 3 4、1 3 6

からなる群から選択される化合物である、< 4 5 > または < 4 6 > に記載の化合物。

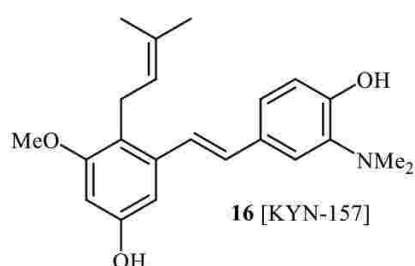
< 4 8 >

化合物が、

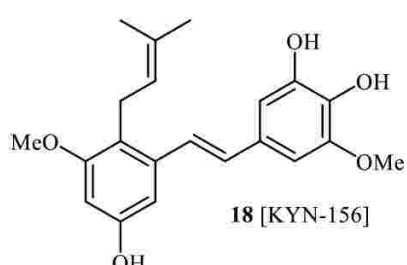
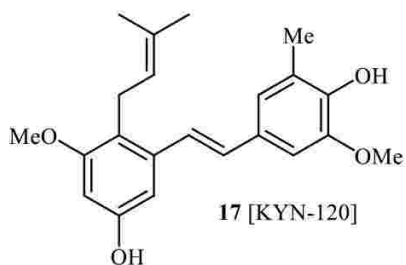
【化 1 9 - 1】



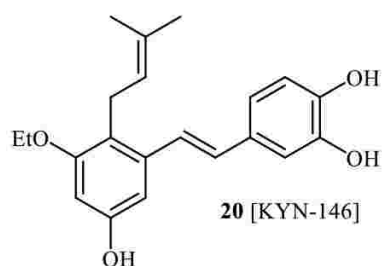
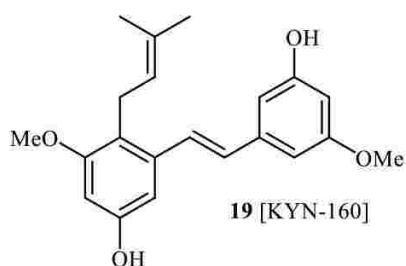
10



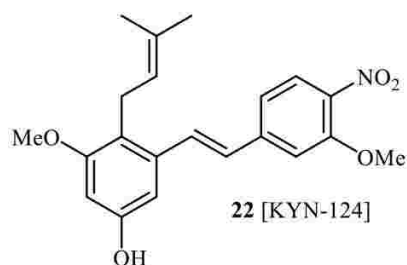
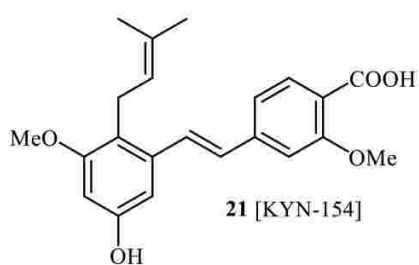
20



30

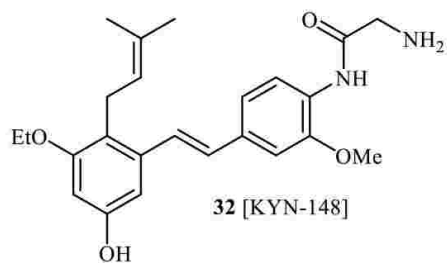
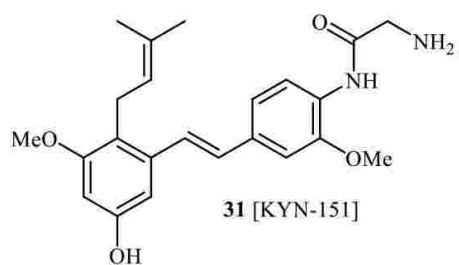
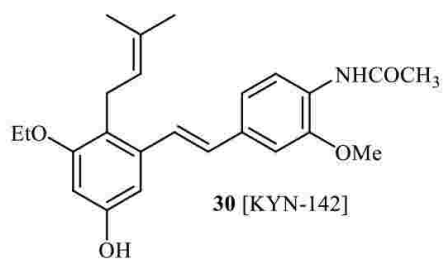
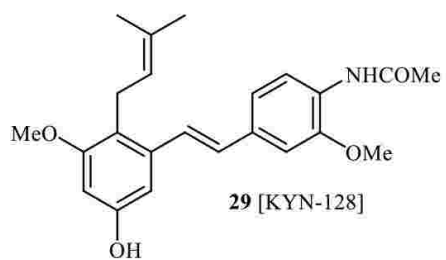
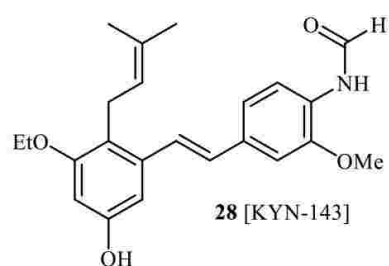
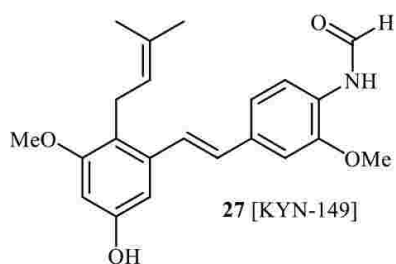
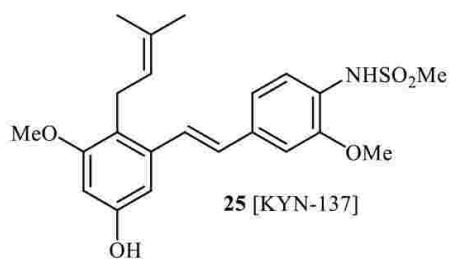
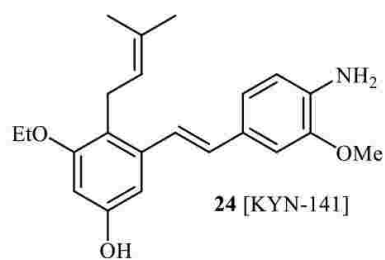
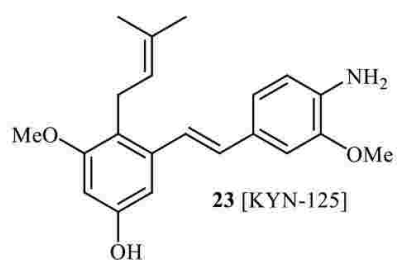


40



50

【化 19 - 2】



10

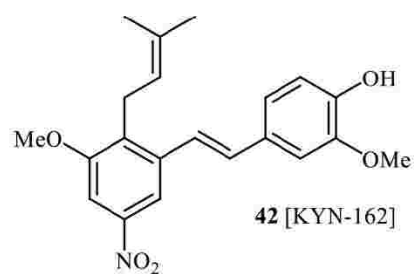
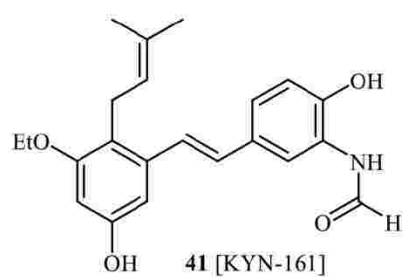
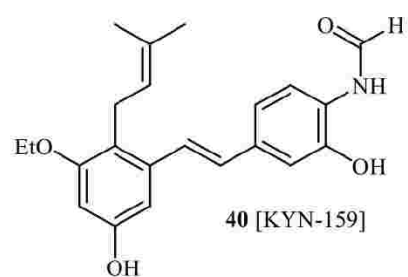
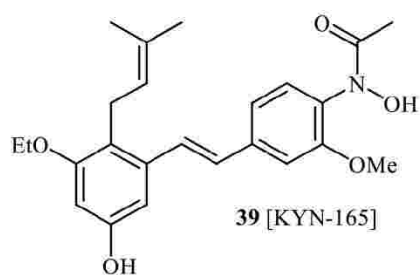
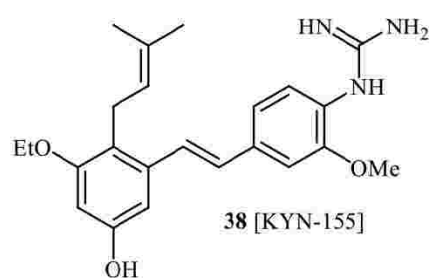
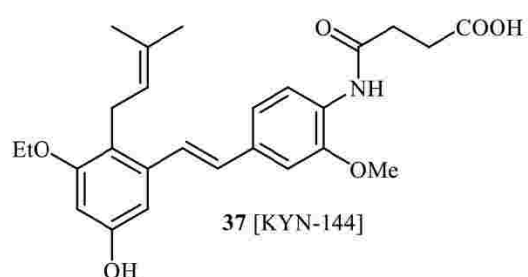
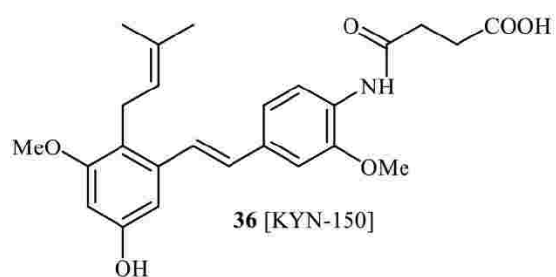
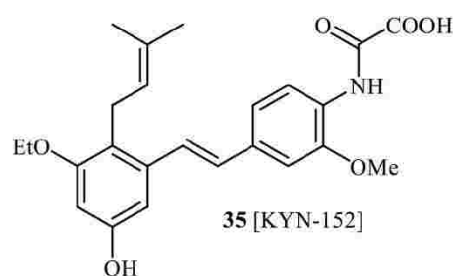
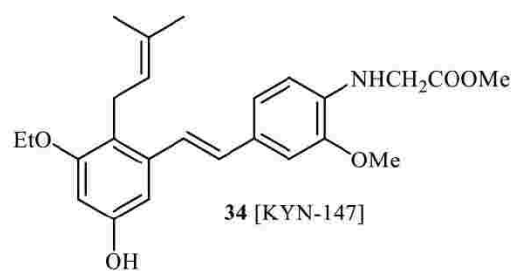
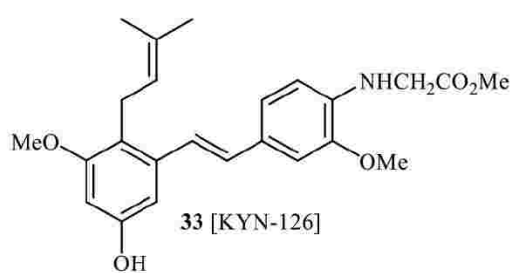
20

30

40

50

【化 19 - 3】



10

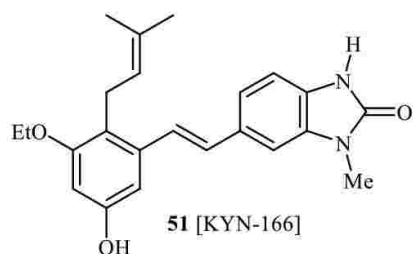
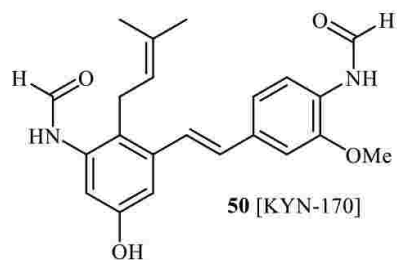
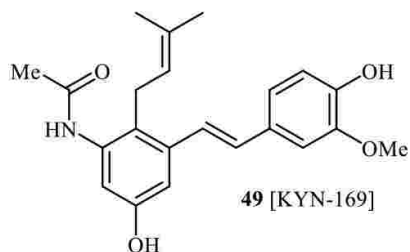
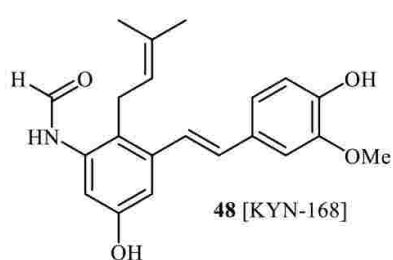
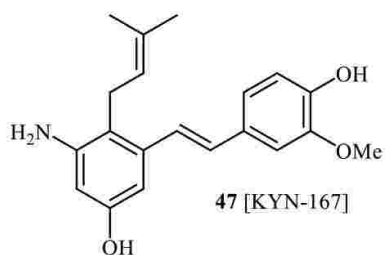
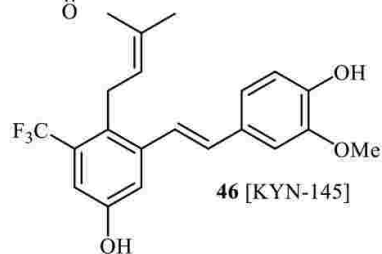
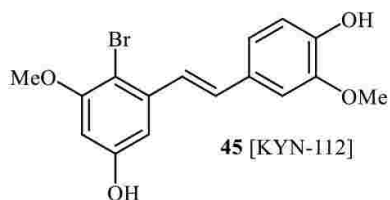
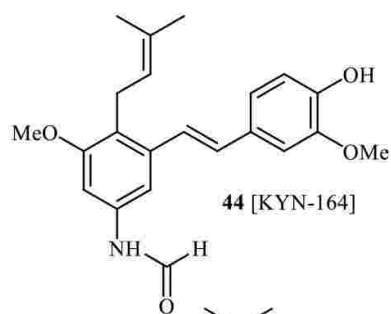
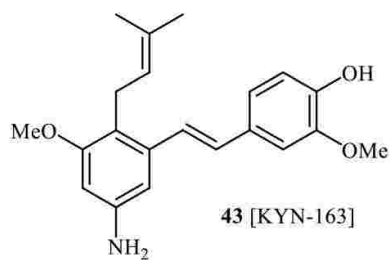
20

30

40

50

【化 19 - 4】



からなる群から選択される、＜35＞に記載の式（I）の化合物。

＜49＞

R^{1a}がプレニルであり、

R^{1b}がOR²であり、

R^{1c}がHであり、

R^{1d}がOHであり、

R^{1e}がOR²であり、

R^{1f}が、NHR³、NHC=NH(NH₂)であり、

R^{1g}がHであり、

10

20

30

40

50

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルであり、

R^3 が、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOR^2 、 $COCH_2NH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ ($n=0$ 、 1 または 2 である)である、 $<35>$ 、 $<36>$ 、 $<37>$ 、 $<39>$ または $<41>$ のいずれかに記載の式(I)の化合物。

$<50>$

R^{1a} がプレニルであり、

R^{1b} が OR^2 であり、

R^{1c} が H であり、

R^{1d} が OH であり、

R^{1e} が OR^2 であり、

R^{1f} が OH であり、

R^{1g} が、アルキル、 OH であり、

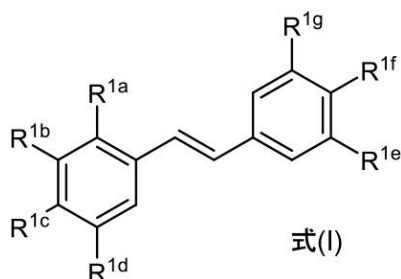
R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルであり、

アルキルが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルである、 $<35>$ 、 $<36>$ 、 $<37>$ または $<39>$ のいずれかに記載の式(I)の化合物。

$<51>$

式(I)

【化20】



(式中、

R^{1a} は、 H 、 Al 、アリル、クロチル、プレニル、ゲラニル、ファルネシル、ベンジル、 2 -アルケニル、 2 -アルキニルであり、

R^{1b} は、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NO_2 、 $NH Et$ 、 NMe_2 、 $NMe Et$ 、 $NH R^3$ 、 $NMe R^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1c} は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカンジエニル、プレニル、ゲラニル、ファルネシルまたはベンジルであり、

R^{1d} は、 CF_3 、 OH または OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NMe R^3$ 、 $NHC=NH(NH_2)$ または $COOR^2$ であり、

R^{1e} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NMe_2 、 NHR^3 または $NMe R^3$ 、 SR^2 であり、

R^{1f} は、 H 、 OH 、 OR^2 、 NO_2 、 NHR^3 、 $NHC=NH(NH_2)$ 、 $COOR^2$ 、 $COOH$ であり、

R^{1g} は、 H 、アルキル、 CF_3 、 OH または OR^2 であり、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、 $COCOOR^4$ であるか、または、 R^2 が O に結合している場合、 O -保護基であり、前記 O -保護基が、 $COMe$ 、 $t-BuSi(CH_3)_2$ 、 $2-(トリメチルシリル)エトキシ$ メチル(SEM)、アセタール、 $CH(OEt)CH_3$ 、テトラヒドロピラニルまたは $C(OEt)(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^3 が、 H 、 CH_3 、 OH 、 $(CO)H$ 、 $(CO)Me$ 、 SO_2Me 、 CH_2COOH 、 CH_2COOR^2 、 $CO(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CO(CH_2)_nCOOH$ または $COCOOR^4$ ($n=0, 1$ または 2 である)であり、

R^4 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

Hal が、 F 、 Cl 、 Br 、 I および At からなる群から選択されるハロゲン化物であり、

R^{1e} 、 R^{1f} または R^{1g} の1つのみが、 H であり得、

R^{1e} または R^{1f} の少なくとも1つが、 $-NHC(O)H$ である)による化合物。

<52>

R^{1b} または R^{1d} の少なくとも1つが、 EtO である、<51>に記載の化合物。

<53>

がんを処置するための方法であって、治療有効量の、<36>から<50>のいずれかに記載の化合物、もしくは薬学的に許容される塩、溶媒和物または前記化合物を含む医薬組成物を、必要とする患者に投与するステップを含む、方法。

<54>

皮膚疾患および障害を処置するための方法であって、治療有効量の、<36>から<50>のいずれかに記載の化合物、もしくは薬学的に許容される塩、溶媒和物または前記化合物を含む医薬組成物を、必要とする患者に投与するステップを含む、方法。

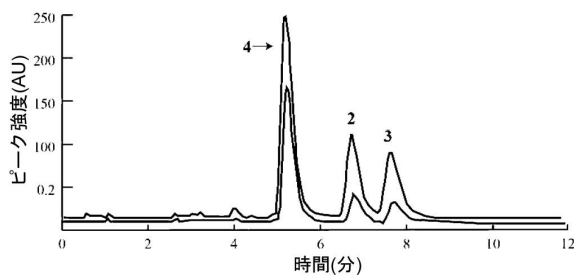
<55>

前記皮膚疾患および障害が、アトピー性皮膚炎および乾癬である、<54>に記載の方法。

【図面】

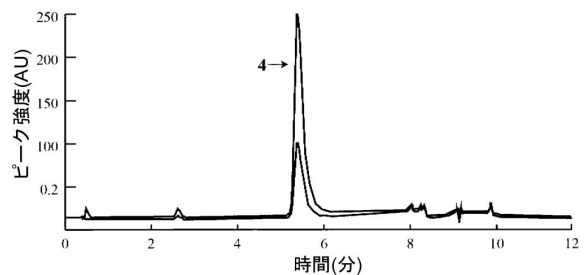
【図1】

図1:



【図2】

図2:



10

20

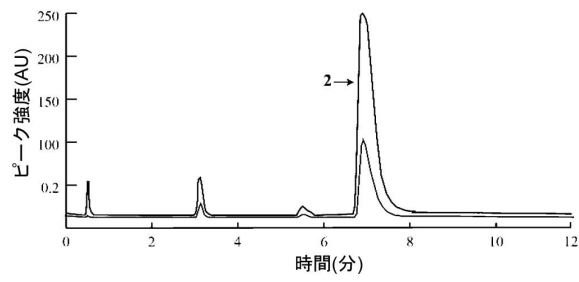
30

40

50

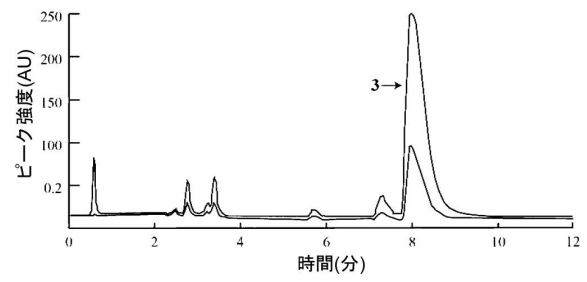
【図 3】

図 3:



【図 4】

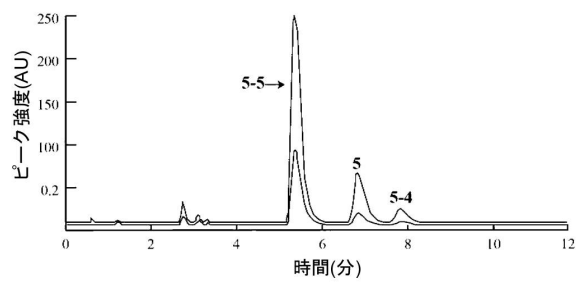
図 4:



10

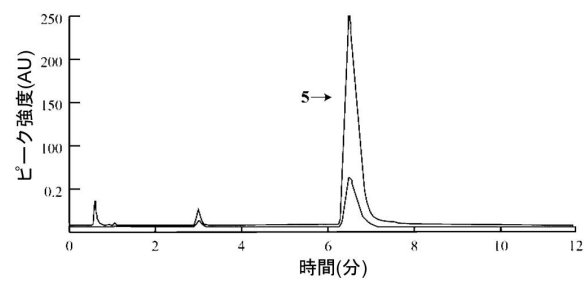
【図 5】

図 5:



【図 6】

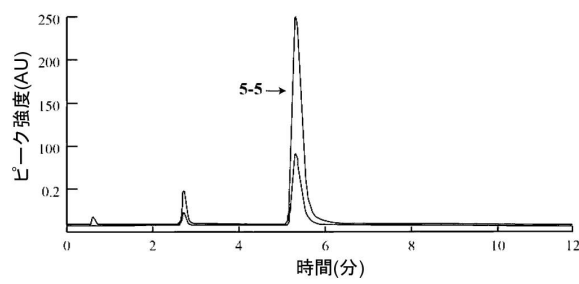
図 6:



20

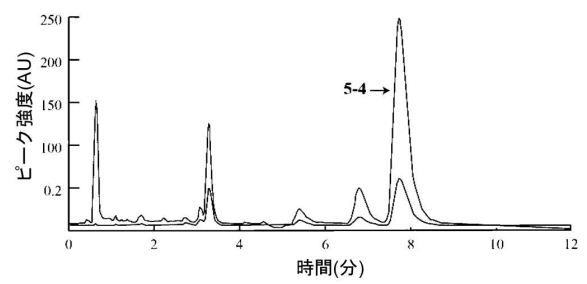
【図 7】

図 7:



【図 8】

図 8:



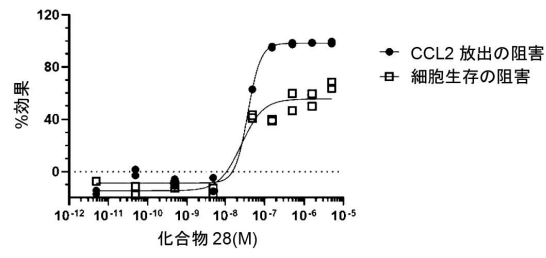
30

40

50

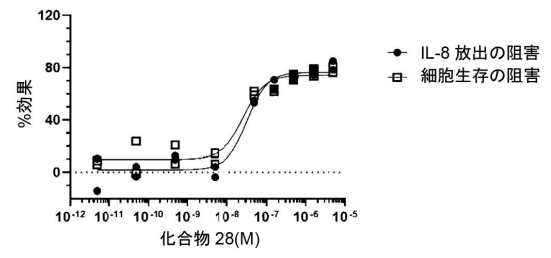
【図 9】

図 9:



【図 10】

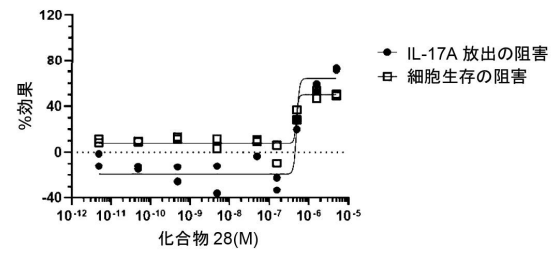
図 10:



10

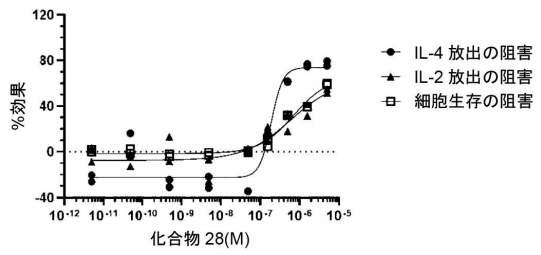
【図 11】

図 11:



【図 12】

図 12:



20

30

40

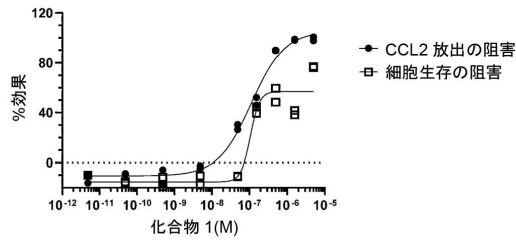
50

【図 13 - 1】

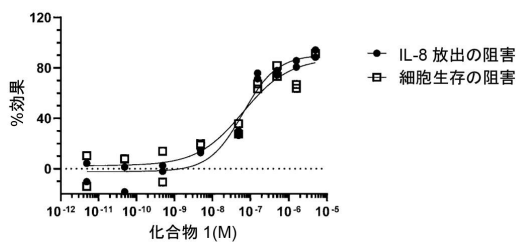
図 13:
化合物 1、8、20、27、28、31 および 35 の濃度応答グラフ

図 13.1
化合物 1 の効果:

A.

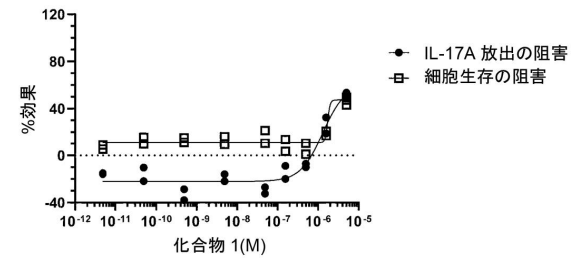


B.

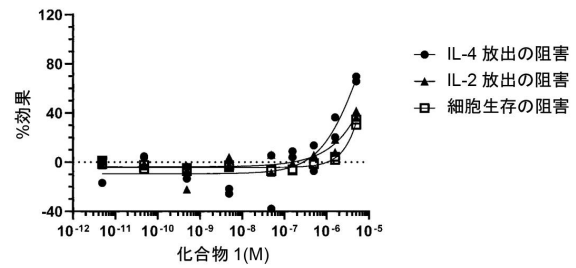


【図 13 - 2】

C.



D.

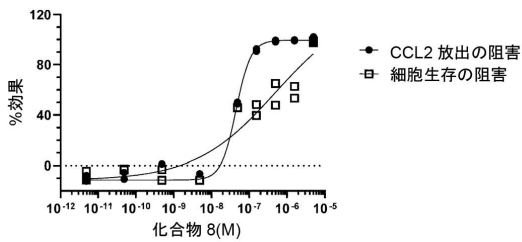


10

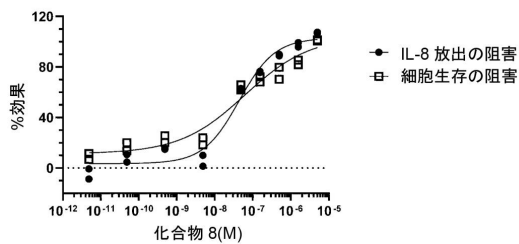
【図 13 - 3】

図 13.2:
化合物 8 の効果:

A.

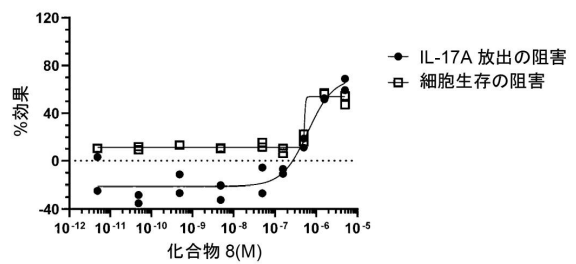


B.

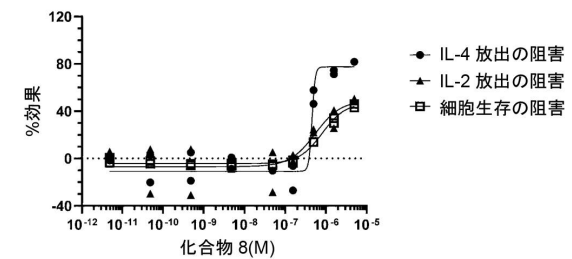


【図 13 - 4】

C.



D.

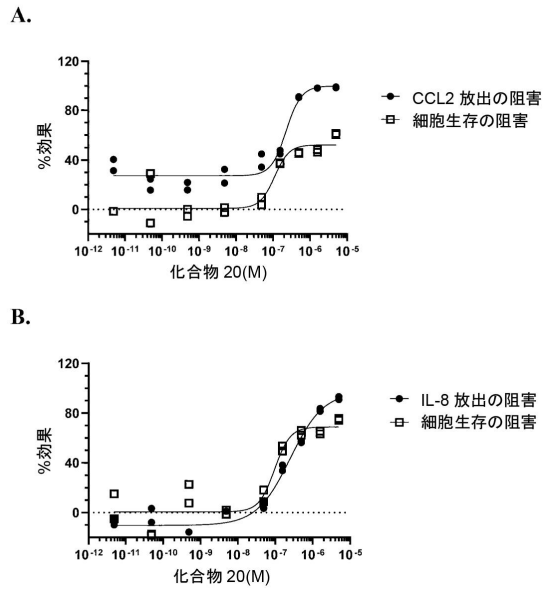


30

40

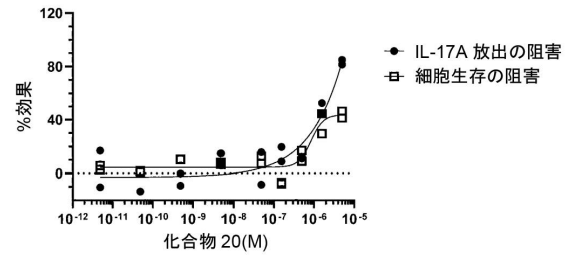
50

【図 13-5】

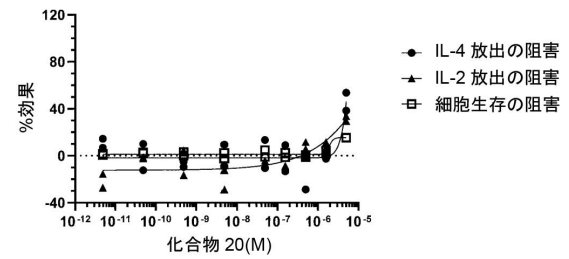
図 13.3:
化合物 20 の効果:

【図 13-6】

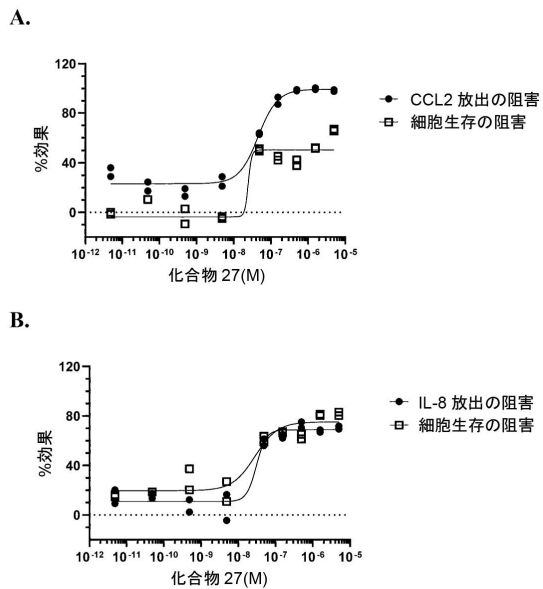
C.



D.

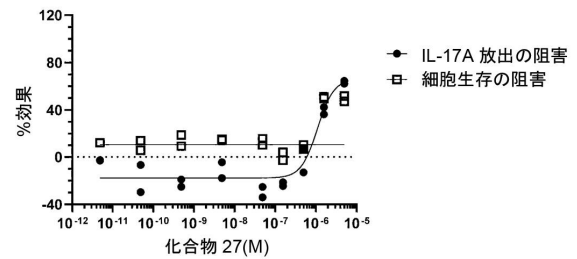


【図 13-7】

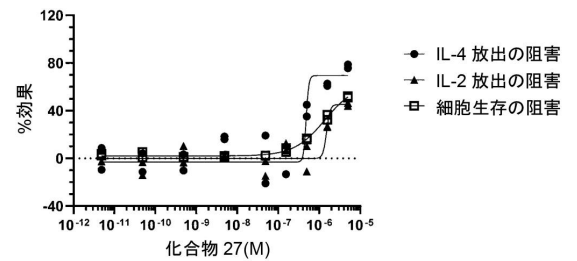
図 13.4:
化合物 27 の効果

【図 13-8】

C.



D.



10

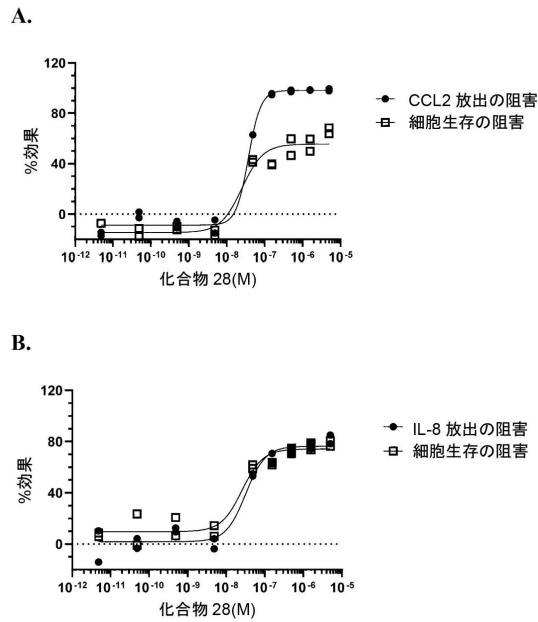
20

30

40

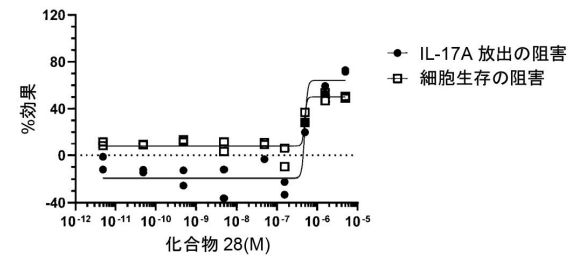
50

【図 13-9】

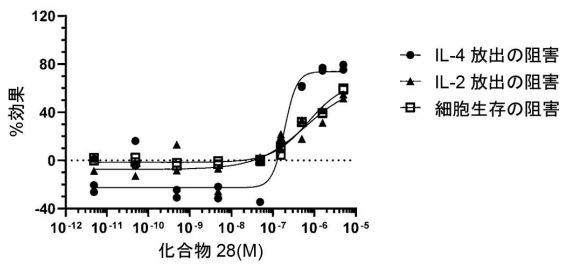
図 13.5:
化合物 28 の効果

【図 13-10】

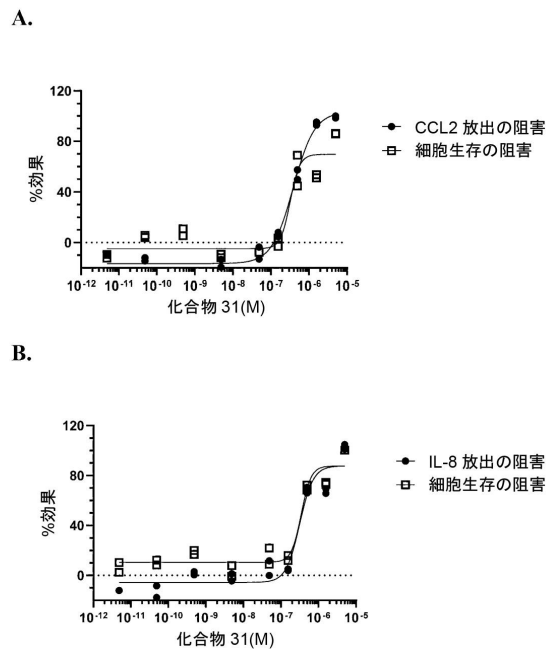
C.



D.

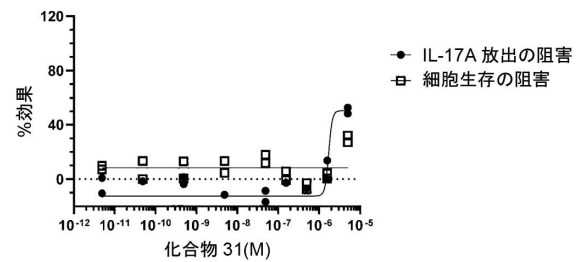


【図 13-11】

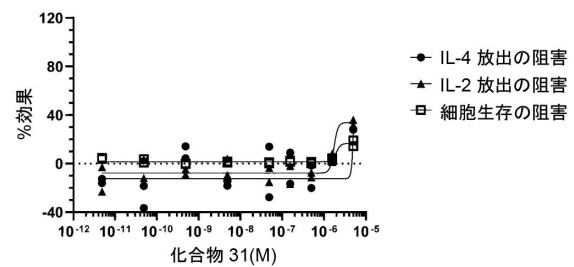
図 13.6:
化合物 31 の効果

【図 13-12】

C.



D.



10

20

30

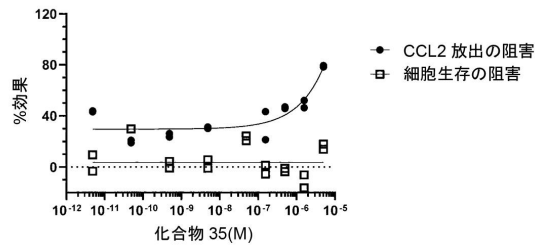
40

50

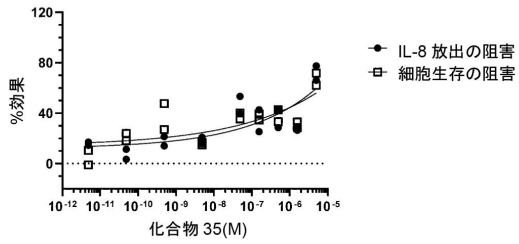
【図 13 - 13】

図 13.7:
化合物 35 の効果

A.

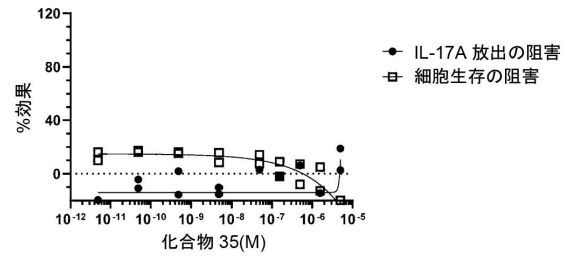


B.

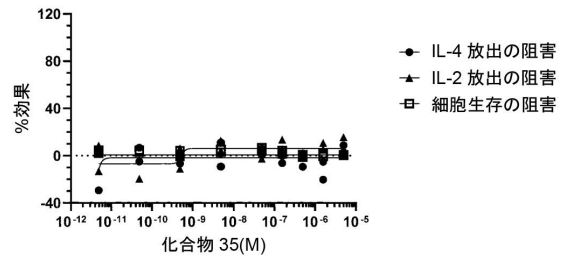


【図 13 - 14】

C.



D.

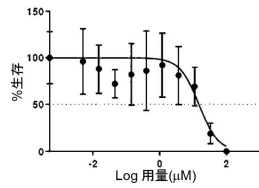


【図 14 - 1】

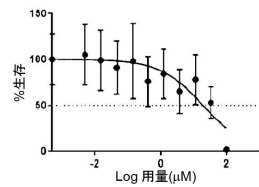
図 14:

A.BNA99 結果

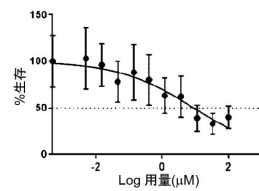
化合物 1[KYN-001]



化合物 20[KYN-146]

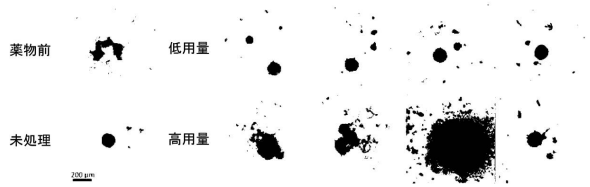


化合物 27[KYN-149]



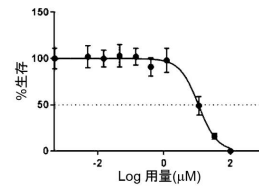
【図 14 - 2】

化合物 1 化合物 20 化合物 27 TMZ

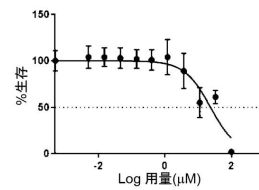


B.BNB04 結果

化合物 1



化合物 20



10

20

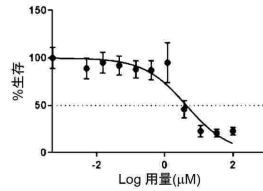
30

40

50

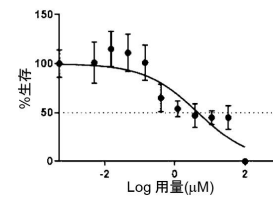
【図 1 4 - 3】

化合物 27



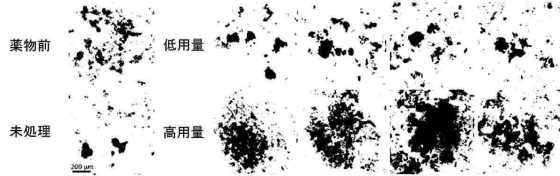
【図 1 4 - 4】

化合物 20



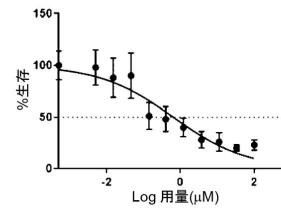
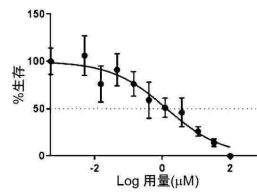
化合物 1 化合物 20 化合物 27 TMZ

化合物 27

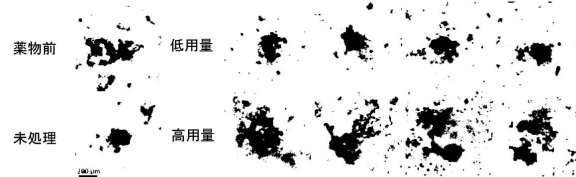


C.BNB18 結果

化合物 1



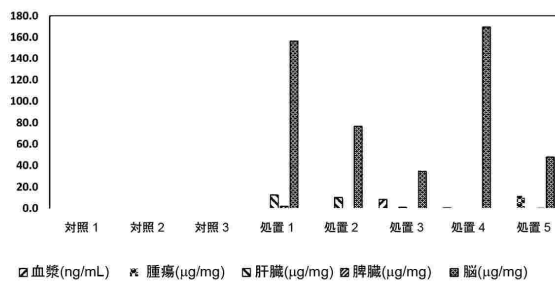
化合物 1 化合物 20 化合物 27 TMZ



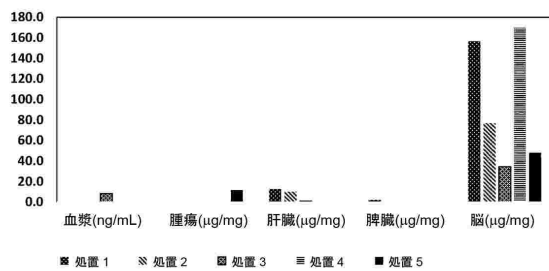
【図 1 5】

図 15:

A.実験マウスからの異なる組織における 27 の濃度

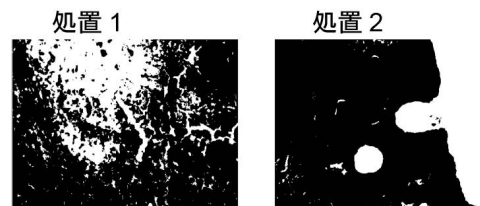


B.処置群からの単離組織における 27 の濃度



【図 1 6】

図 16:



10

20

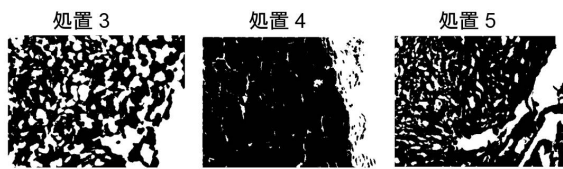
30

40

50

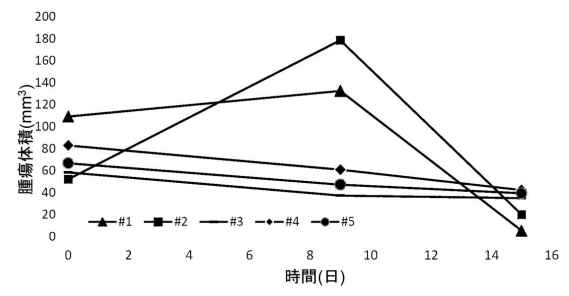
【図 17】

図 17:



【図 18】

図 18:



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	31/4184(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
C 0 7 D	263/58 (2006.01)	C 0 7 D	263/58	
A 6 1 K	31/423 (2006.01)	A 6 1 K	31/423	
A 6 1 K	31/085 (2006.01)	A 6 1 K	31/085	
A 6 1 K	31/10 (2006.01)	A 6 1 K	31/10	
A 6 1 K	31/138 (2006.01)	A 6 1 K	31/138	
A 6 1 K	31/19 (2006.01)	A 6 1 K	31/19	
A 6 1 K	31/167 (2006.01)	A 6 1 K	31/167	
A 6 1 K	31/145 (2006.01)	A 6 1 K	31/145	
C 0 7 D	235/26 (2006.01)	C 0 7 D	235/26	B
C 0 7 C	65/21 (2006.01)	C 0 7 C	65/21	E
C 0 7 C	321/28 (2006.01)	C 0 7 C	321/28	C S P
C 0 7 C	211/48 (2006.01)	C 0 7 C	211/48	
C 0 7 C	205/36 (2006.01)	C 0 7 C	205/36	
C 0 7 C	311/08 (2006.01)	C 0 7 C	311/08	
C 0 7 C	43/23 (2006.01)	C 0 7 C	43/23	D

(72)発明者 デューク, ルジェー キョカジェー

オーストラリア国 ニュー サウス ウェールズ州 2 0 3 1, ランドウィック, ティタニア ストリート 1 9

(72)発明者 トラン, バン ホアン

オーストラリア国 2 1 6 1, ギルフォード, ジ エスプラネード 4 5

審査官 高森 ひとみ

(56)参考文献 特表 2 0 1 4 - 5 1 9 4 8 8 (J P, A)

国際公開第 0 3 / 0 1 8 0 1 3 (W O, A 1)

米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 4 7 4 6 2 (U S, A 1)

ZHENG, Yan-Zhen et al., The antioxidative activity of piceatannol and its different derivatives: Antioxidative mechanism analysis, Phytochemistry, 2018年, Vol.156, pp.184-192, DOI:10.1016/j.phytochem.2018.10.004

DUKE, C. C. et al., A sedge plant as the source of Kangaroo Island propolis rich in prenylated p-coumarate ester and stilbenes, Phytochemistry, 2017年, Vol.134, pp.87-97, DOI:10.1016/j.phytochem.2016.11.005

SU, Y. et al., First total synthesis of two resveratrol derivatives, Journal of Chemical Research, 2004年, Vol.10, pp.704-705

MCATEE, C. C. et al., Polycyclic Aromatic Hydrocarbons via Iron(III)-Catalyzed Carbonyl-Olefin Metathesis, Journal of the American Chemical Society, 2017年, Vol.139, No.8, pp.2960-2963, DOI: 10.1021/jacs.7b01114

EL-FERALLY, F. S. et al., Total synthesis of notholaenic acid, Journal of Natural Products, 1985年, Vol.48, No.2, pp.293-298

RAJU, P. et al., Synthesis of 2,3-Disubstituted Carbazoles, Benzo[c]carbazoles, and Phenanthrenes Through FeCl₃-Mediated Cyclization of Triene Frameworks, SynOpen, 2018年, Vol.2, No.3, pp.246-250HARTHNG, A. M. et al., Stilbenes as κ -Selective, Non-nitrogenous Opioid Receptor Antagonists, Journal of Natural Products, 2014年, Vol.77, No.2, pp.311-319, DOI:10.1021/np4009046

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 C

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)