

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6963312号  
(P6963312)

(45) 発行日 令和3年11月5日 (2021.11.5)

(24) 登録日 令和3年10月19日 (2021.10.19)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 519/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

C O 7 D 519/04 C S P

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/475

A 6 1 K 31/55

請求項の数 20 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-563056 (P2018-563056)  
 (86) (22) 出願日 平成29年5月30日 (2017.5.30)  
 (65) 公表番号 特表2019-520343 (P2019-520343A)  
 (43) 公表日 令和1年7月18日 (2019.7.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/035027  
 (87) 国際公開番号 W02017/210206  
 (87) 国際公開日 平成29年12月7日 (2017.12.7)  
 審査請求日 令和2年6月1日 (2020.6.1)  
 (31) 優先権主張番号 62/343,490  
 (32) 優先日 平成28年5月31日 (2016.5.31)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 501244222  
 ザ スクリプス リサーチ インスティテ  
 ユート  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92  
 037, ラ ホヤ, ノース トーリー  
 パインズ ロード 10550  
 (74) 代理人 100094569  
 弁理士 田中 伸一郎  
 (74) 代理人 100088694  
 弁理士 弟子丸 健  
 (74) 代理人 100103610  
 弁理士 ▲吉▼田 和彦  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤

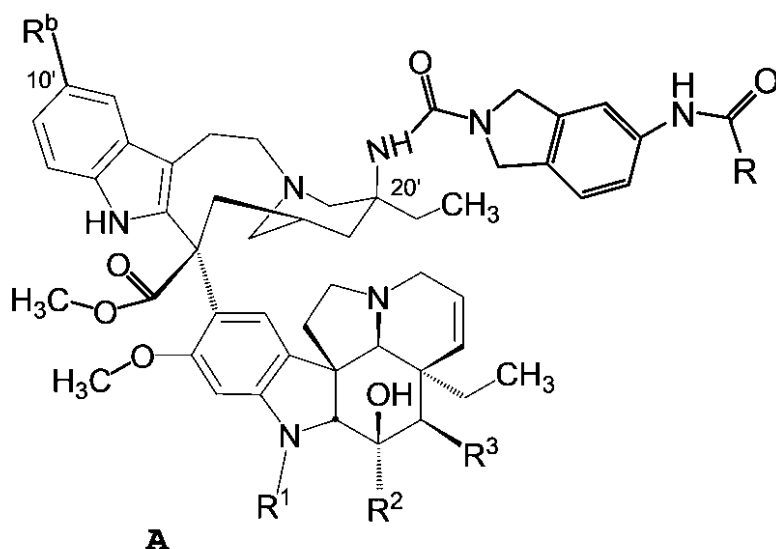
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 超強力ピンカアルカロイド：付加された分子の複雑さがチューブリンの二量体-二量体界面を更に破壊する

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

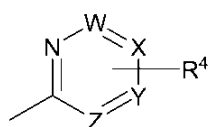
下記構造式A、



10

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
ビンブラスチン	—CH <sub>3</sub>	—C(=O)—OCH <sub>3</sub>	—O—C(=O)—CH <sub>3</sub>	20
ビンクリスチン	—CH=O	—C(=O)—OCH <sub>3</sub>	—O—C(=O)—CH <sub>3</sub>	
ビンデシン	—CH <sub>3</sub>	—C(=O)—NH <sub>2</sub>	—OH	

( 式中、Rは、下記式の置換基であり、



30

式中、Nは、窒素であり、W、X、Y及びZの1つは、窒素(N)であってもよく、窒素でないときには、W、X、Y及びZは、CHであるか又はW、X、Y及びZの1つは、CR<sup>4</sup>であり、R<sup>4</sup>は、ヒドリドであるか、又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビル、アミノ、モノC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビルアミノ、ジC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビルアミノ及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビルオキシ基から成る群より選択され、かつ

R<sup>b</sup>は、F又はHである )

40

の20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体又はその医薬的に許容可能な塩。

【請求項2】

W、X、Y及びZの1つが、窒素である、請求項1に記載の20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体又はその医薬的に許容可能な塩。

【請求項3】

Wが、窒素である、請求項2に記載の20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体又はその医薬的に許容可能な塩。

【請求項4】

Xが、窒素である、請求項2に記載の20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体又はその医薬的に許容可能な塩。

50

## 【請求項 5】

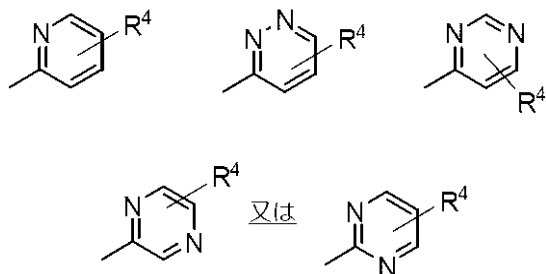
Yが、窒素である、請求項 2 に記載の20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体又はその医薬的に許容可能な塩。

## 【請求項 6】

Zが、窒素である、請求項 2 に記載の20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体又はその医薬的に許容可能な塩。

## 【請求項 7】

R<sup>4</sup>が、以下の1つ以上の構造式を有する、請求項 1 に記載の20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体又はその医薬的に許容可能な塩。



## 【請求項 8】

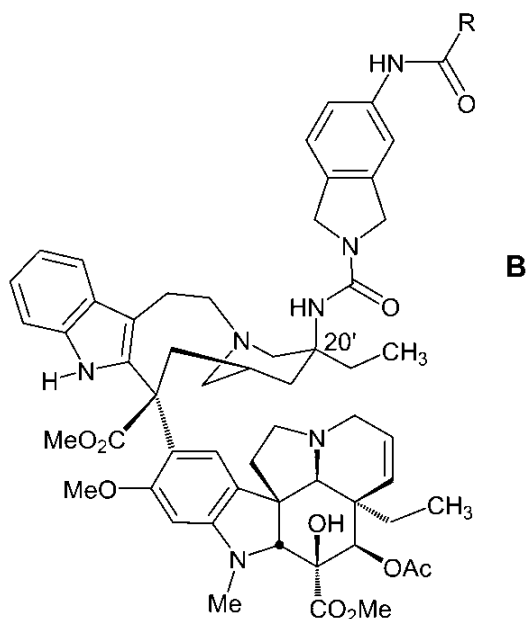
R<sup>b</sup>が、Hである、請求項 1 に記載の20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体又はその医薬的に許容可能な塩。

## 【請求項 9】

ピンプラスチンの誘導体である、請求項 1 に記載の20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体又はその医薬的に許容可能な塩。

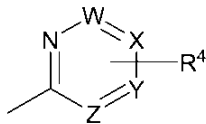
## 【請求項 10】

下記構造式B、



(式中、

Rは、下記式の置換基であり、



式中、

Nは、窒素であり、

W、X、Y及びZの1つは、窒素(N)であってもよく、窒素でないときには、W、X、Y及びZは、CHであるか又はW、X、Y及びZの1つが、CR<sup>4</sup>であり、

R<sup>4</sup>は、ヒドリドであるか、又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビル、アミノ、モノC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビルアミノ、ジC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビルアミノ及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビルオキシ基の1つ以上から成る群より選択される)

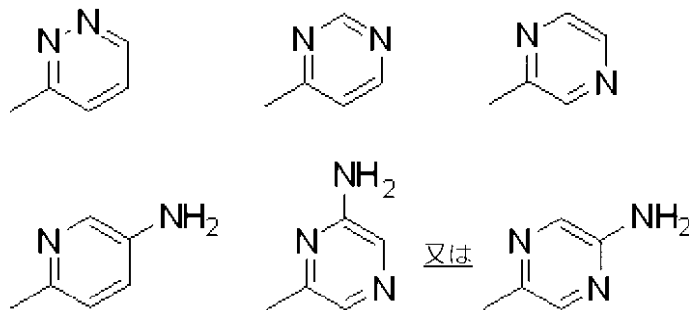
の20'-置換ピンブラスチン、又はその医薬的に許容可能な塩。

【請求項11】

R<sup>4</sup>が、アミノである、請求項10に記載の20'-置換ピンブラスチン又はその医薬的に許容可能な塩。

【請求項12】

Rが、以下の1つ以上の構造式を有する、請求項10に記載の20'-置換ピンブラスチン又はその医薬的に許容可能な塩。



【請求項13】

生理学的に許容可能な担体に溶解又は分散した癌性細胞増殖抑制量の請求項1に記載の20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体又はその医薬的に許容可能な塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項14】

a) W、X、Y及びZの1つが、窒素であり、

b) R<sup>4</sup>が、アミノであり、かつ

c) R<sup>b</sup>が、Hである、

請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

癌性細胞の成長を抑制するための医薬の製造における、請求項1に記載の20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体又はその医薬的に許容可能な塩の使用であって、前記癌性細胞を、前記20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体又はその医薬的に許容可能な塩と接触させることを特徴とする使用。

【請求項16】

前記癌性細胞を複数回接触させる、請求項15に記載の使用。

【請求項17】

前記癌性細胞をインピトロで接触させる、請求項15に記載の使用。

【請求項18】

前記接触させる癌性細胞が、白血病細胞である、請求項15に記載の使用。

【請求項19】

前記接触させる癌性細胞が、癌細胞である、請求項15に記載の使用。

【請求項20】

前記接触させる癌細胞が、ビンブラスチンに耐性である、請求項19に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

説明

関連出願の相互参照

この出願は、参照によってその開示内容をここに援用する2016年5月31日に提出された米国特許出願第62/343,490号に対する優先権を主張する。

10

【0002】

連邦政府に関する陳述

支援された研究又は開発

本発明は、米国国立衛生研究所(National Institutes of Health)により授与されたCA115526及びCA042056の下に政府の支援を受けて行われた。政府は本発明に一定の権利を有する。

【0003】

技術分野

本発明はビンカ抗癌薬及びそれらの使用を企図する。更に詳細には、本発明は、マイクロチューブリン構築の抑制及び癌細胞増殖のインビトロ抑制においてビンブラスチンに比べて約100倍高い効力を示す20'-ヒドロキシ-ビンカ誘導化合物の誘導体に関する。

20

【背景技術】

【0004】

背景技術

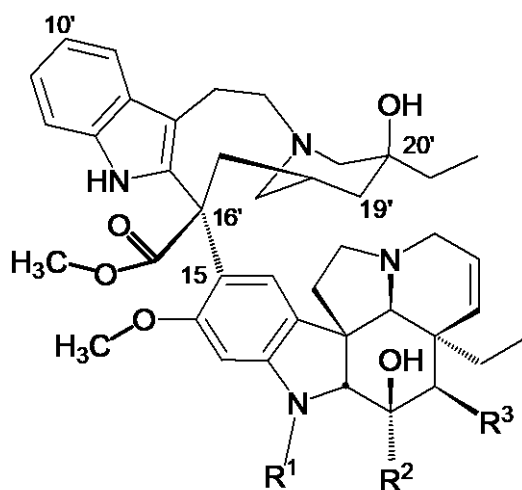
最初はニチニチソウ植物[Vinca rosea Linn.、現在Cantharanthus roseus (L.) G. Don]から単離されたビンカアルカロイドは、インドリンを含有する5環系に結合したインドールを含有する4環系を含むインドール-インドリン二量体化合物のファミリーである。当該天然アルカロイドの2種、すなわちビンブラスチン及びビンクリスチンは、白血病、リンパ腫及び精巣癌の治療に重要な臨床薬である。半合成ビンカアルカロイド、ビンデシン(デアセチルビンブラスチンカルボキサミド)は、肺癌及び急性白血病の治療に使用され、メラノーマ、及び乳癌の治療に使われることは少ない[Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Hardman et al. Eds., 9<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, 1257-1260, 1996]。

30

これらの3種のビンカアルカロイドはそれぞれ20'-ヒドロキシ基を含み、それを介してそれぞれ化学的に変化させて新しい置換基を導入することができる。本明細書で企図する化合物は、これらの20'-ヒドロキシビンカアルカロイドの誘導体とみなすことができ、本明細書では便宜上20'-ヒドロキシ-ビンカ誘導化合物と総称する。これらの3種の化合物の構造式を以下に示す。

【0005】

## 【化 1】



10

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
ビンブラスチン	—CH <sub>3</sub>	—C(=O)—OCH <sub>3</sub>	—O—C(=O)—CH <sub>3</sub>
ピンクリスチン	—C(=O)H	—C(=O)—OCH <sub>3</sub>	—O—C(=O)—CH <sub>3</sub>
ビンデシン	—CH <sub>3</sub>	—C(=O)—NH <sub>2</sub>	—OH

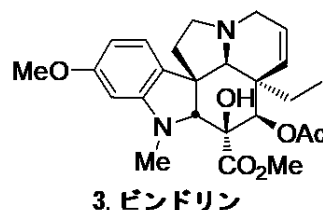
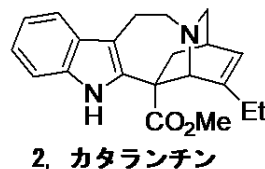
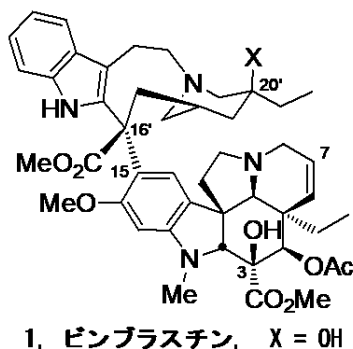
20

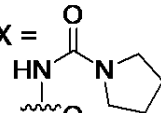
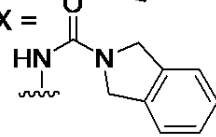
## 【 0 0 0 6 】

ビンブラスチン及びピンクリスチンは、癌の治療に単独及び併用療法で用いられ成功している素晴らしい臨床薬であり、以下に示すいくつかの20'-置換ビンブラスチンは下記C<sub>50</sub>値を有する。

## 【 0 0 0 7 】

## 【化2】



化合物	IC <sub>50</sub> , nM	
	HCT116	HCT116/VM46
1, X = OH	6.8	600
4, X = H	60	600
5, X = N <sub>3</sub>	690	5500
6, X = NH <sub>2</sub>	600	>10000
7, X = NHCONH <sub>2</sub>	7.5	4400
8, X = 	0.7	50
9, X = 	0.5	4.0

## 【0008】

[化学、医薬化学、生物学、及び臨床応用の包括的レビューのためには下記文献参照：(a) Kuehne et al., In The Alkaloids; Brossi, A., Suffness, M., Eds.; Academic: San Diego, 1990, 37, 77-131; (b) Borman et al., In The Alkaloids; Brossi, A., Suffness, M., Eds.; Academic: San Diego, 1990, 37, 133-144; (c) Pearce, In The Alkaloids; Brossi, A., Suffness, M., Eds.; Academic: San Diego, 1990, 37, 145-204; (d) Neuss et al., In The Alkaloids; Brossi, A., Suffness, M., Eds.; Academic: San Diego, 1990, 37, 229-240]。ビンブラスチンは、ホジキン病、精巣癌、卵巣癌、乳癌、頭頸部癌、及び非ホジキンリンパ腫の治療の最先端療法で使用され、一方でビンクリスチンは、リンパ性小児白血病及びホジキン病の根治的治療計画で使用される。最初はニチニチソウ(*Catharanthus roseus* (L) G. Don (ツルニチニチソウ(*periwinkle*)))の葉から単離された[(a) Nobel et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 1958, 76, 882; (b) Noble Lloydia 1964, 27, 280; (c) Review: Nobel Biochem. Cell Biol. 1990, 68, 1344; 及び Svoboda et al., J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 1959, 48, 659]ビンブラスチン及びビンクリスチンは、チューブリンに結合し、微小管形成及び有糸分裂を抑制することが示された最初の小分子のメンバーであり、今日未だに追跡されている最も成功した作用機序の1つの中核を成す腫瘍薬標的を規定する。[レビュー：(a) Timasheff et al., Cellular Pharmacol. 1993, 1, S27; (b) Jordan et al., Nat. Rev. Cancer 2004, 4, 253]。ビンデシンも微小管構築の抑制及び培養内の細胞増殖の抑制において同様に作用する[Jordan et al., Cancer Res 1985, 45, 2741]。結果として、それらは、それらの複雑な二量体アルカロイド構造、有効な腫瘍薬標的としてのチューブリンの発見におけるそれらの役割、及びそれらの臨床上の重要性への興味のため広範に研究され続けている[レビュー：(a) Potier, N

10

20

30

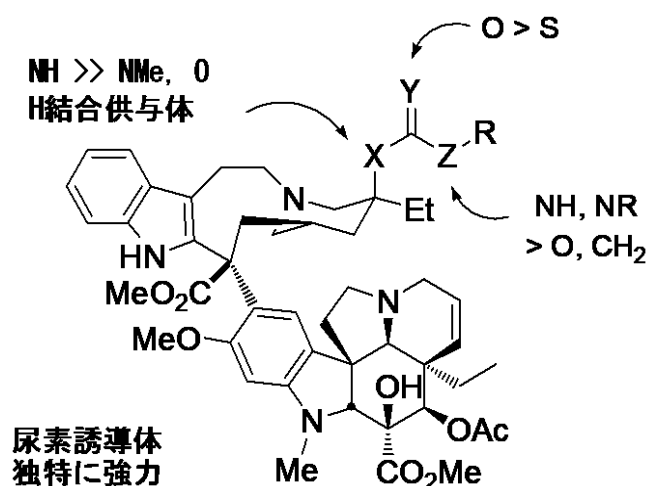
40

50

at. Prod. 1980, 43, 72; (b) Kutney, Nat. Prod. Rep. 1990, 7, 85; (c) Fahy, Curr. Pharm. Design 2001, 7, 1181; 及び(d) Sears et al., Acc. Chem. Res. 2015, 48, 653]。

【 0 0 0 9 】

【 化 3 】



10

【 0 0 1 0 】

ピンブラスチン及びピンクリスチンの全合成の開発において、発明者及び共同研究者らは、天然物に見られるC20'三級アルコールの最後から2番目の導入のためにアンヒドロピンブラスチン三置換アルケンのFe(III)/NaBH<sub>4</sub>媒介フリーラジカル酸化を導入した。[(a) Ishikawa et al., J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 420; (b) Ishikawa et al., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 4904; 及び(c) Gotoh et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 13240]。この新しい強力な水素原子移動(HAT)惹起フリーラジカル反応を引き続き進展させてO<sub>2</sub>(空気)を越える、より広範囲のフリーラジカルトラップの使用を通じたアルケンの官能化の一般的方法を提供し[(a) Leggans et al., Org. Lett. 2012, 14, 1428; 及び(b) Barker et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 13588]、後期の、体系的調査に対して以前は近づきにくかった部位に別のC20'官能性を持つピンブラスチン類似体の多岐にわたる調製を提供する目的で[(a) Boger et al., J. Org. Chem. 1984, 49, 4050; 及び(b) Mullican et al., J. Org. Chem. 1984, 49, 4033]詳細に探究した(スキーム1)。[(a) Leggans et al., Org. Lett. 2012, 14, 1428; 及び(b) Barker et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 13588]。

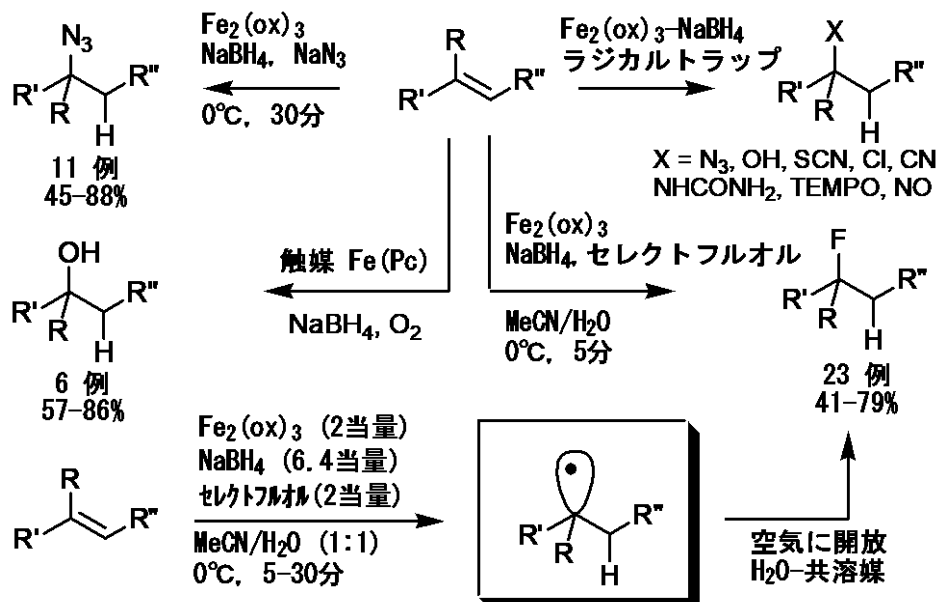
30

スキーム1

【 0 0 1 1 】



## 【化 4】



10

## 【0012】

導入した代替フリーラジカルトラップに加えて、広範なアルケン基質の範囲を規定し、排他的マルコフニコフ付加位置選択性を確認し、顕著な官能基耐容性を明らかにし、一連のFe(III)塩及び惹起ヒドリド源を調査して利用し、その独特なフリーラジカル反応機構を精緻化し、反応パラメーターに比較的感受度が低い非常に穏和な反応条件(0~25℃、5~30分、H<sub>2</sub>O共溶媒)を導入した。

20

ピンブラスチンのC20'部位及びそのヒドロキシル置換基が重要であることが分かったが、C20'置換基効果の前調査は、ひと握りのアルコールアシル化反応、C20'ヒドロキシル基の除去、及び特殊セットの超酸媒介官能化に限定されていた[Borman et al., In The Alkaloids; Brossi, A., Suffness, M., Eds.; Academic: San Diego, 1990, 37, 133-144]。さらなる研究によりC20'における体系的変更が可能になり、C20'アジド(5)又はその還元型アミン(6)の組み入れはピンブラスチンより100倍効力が低い化合物を与えるが、アミン(6)のC20'尿素(7)への変換はピンブラスチンと等しい細胞成長抑制活性を有する化合物を与えることが最初に実証された(上表)。[(a) Leggans et al., Org. Lett. 2012, 14, 1428; 及び(b) Barker et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 13588]。

30

## 【0013】

結果として、C20'窒素置換基上のH結合供与体部位の重要性を含め、該尿素の活性に寄与するそれらの重要な構造特徴をその後の研究で特定した[Leggans et al., J. Med. Chem. 2013, 56, 628]。尿素末端窒素の置換が感受性と耐性が釣り合った腫瘍細胞株に対する誘導体の活性の差異を改善するという活性の傾向を更に明らかにし(NR<sub>2</sub>>NHR>NH<sub>2</sub>)、耐性腫瘍細胞株に対する改善された活性を示す一連の強力な二置換C20'尿素(例えば、8及び9)を発見し、立体的にかさ高いC20'尿素が驚くほど良い耐容性を示すことを確認した[Leggans et al., J. Med. Chem. 2013, 56, 628; 及びBarker et al., ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 985]。

40

ピンブラスチンの標的はチューブリン / 二量体-二量体界面であり、ここでその結合が、反復ヘッドトゥーテールチューブリン結合に由来する微小管構築を不安定化する[レビュー: (a) Timasheff et al., Cellular Pharmacol. 1993, 1, S27; (b) Jordan et al., Nat. Rev. Cancer 2004, 4, 253; 及びGigant et al., Nature 2005, 435, 519]。ピンブラスチンによるタンパク質-タンパク質相互作用のこの破壊は、候補としての該標的の考察又はレビューにおいて、おそらく標的の同定が現代の関心に先行したので見落とされることが多いが、小分子と共に取り組むのにやりがいのある生物学的標的である。[(a) Arkin et al., Nat. Rev. Drug Discovery 2004, 3, 301; (b) Wells et al., Nature 2007, 450, 1001; (c) Yin, et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 4130; d) Meireles

50

et al., Med. Chem. 2011, 11, 248; e) Boger et al., Chem. Int. Ed. 2003, 42, 4138 ]。

#### 【 0 0 1 4 】

下記開示では、今やピンブラスチンより驚くべく100倍強力であり、かつ最初はそれらの構造に異常に見え得るC20'にて修飾された化合物の発見を報告する。この効力の増加は、標的チューブリン結合親和性向上と直接相関することが分かる。驚くべきことに、新化合物の顕著な効力(50~75pMほどに低いIC<sub>50</sub>)は、それらの細胞機能活性が相当多数の細胞内チューブリン結合部位の化学量論的占有率に由来しそうであるか、又はその可能性さえあるのではなく、むしろ有糸分裂中にチューブリンの動態及び構築を破壊するのに十分な候補結合部位の有効な化学量論未満又は触媒的占有率を暗示することを示唆する。

10

ピンブラスチン上の新しく付加された直鎖状の堅いC20' 尿素置換基は伸長して、ピンブラスチン結合部位に隣接する狭小チャネルを作り出し、チューブリンの二量体-二量体界面によって画定されるタンパク質-タンパク質相互作用のこの隣接領域を横切って結合し、更にチューブリン / ヘッドトゥーテール二量体-二量体相互作用を破壊し、結合部位の遠位側の全タンパク質-タンパク質界面接触溶媒に広がることが示唆される。既に複雑な天然物に付加された構造要素(付加された分子の複雑さ)による標的タンパク質-タンパク質相互作用のこのさらなる破壊が、該分子の機能特性を実質的に改善するための独特かつ合理的な手法となり、タンパク質-タンパク質相互作用を標的にする他の天然物の特性を改善する一般的手法となる可能性がある。

#### 【 発明の概要 】

20

#### 【 0 0 1 5 】

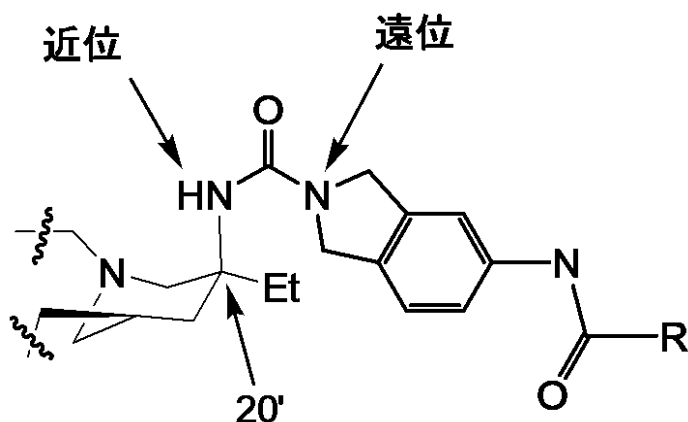
発明の簡潔な要約

本発明は、20'位にて尿素基で置換され、20'位の炭素原子に直接結合している尿素基の近位窒素原子が二級であり、かつ尿素基の遠位窒素がイソインドリンの環原子である20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導化合物(本明細書では20'-尿素と呼ぶこともある)、例えばピンブラスチン、ピンクリスチン又はピンデシン等を企図する。これらの近位及び遠位窒素を、20'位近傍の原子及び近位尿素窒素を介して20'炭素原子に結合している尿素誘導体を示す企図化合物の下記部分構造で図解する。遠位尿素窒素はイソインドリン環構造の一部として示されている。

#### 【 0 0 1 6 】

30

#### 【 化 5 】



40

#### 【 0 0 1 7 】

ピンブラスチン及び関連天然物の全合成の研究で行なわれたある一般的所見は、ピンブラスチンの個々の置換基又は重要な構造特徴の除去は典型的に生物活性の低減をもたらすが、構造特徴の付加は生物学的特性を実質的に改善できるというものである[(a) Leggans et al., Org. Lett. 2012, 14, 1428; (b) Barker et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 13588; 及びGotoh et al., ACS Med. Chem. Lett. 2011, 2, 948]。これには、重要なインドールC10'置換基(10'-フルオロピンブラスチンの付加の影響の実証のみならず[

50

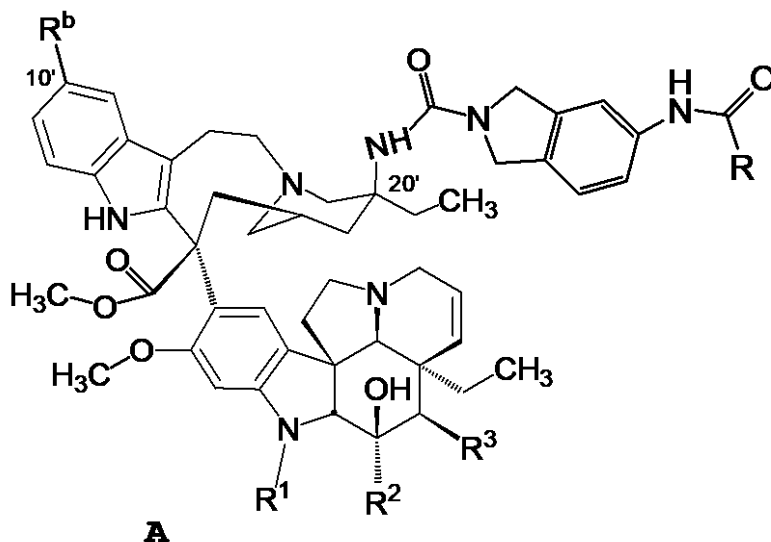
Gotoh et al., ACS Med. Chem. Lett. 2011, 2, 948]、選択C20'アルコール置換(C20'-尿素)の顕著な影響の発見[(a) Leggans et al., Org. Lett. 2012, 14, 1428; 及び(b) Barker et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 13588]も含まれる。

本明細書では、ビンブラスチンより驚くべく100倍高い効力を示す、この後者系列の化合物の発見を報告する。該化合物は、ビンブラスチン感受性腫瘍細胞株(例えば、HCT116)に対して50~75pMの $IC_{50}$ を示した。これはビンブラスチンに比べて100倍の上昇に相当する。臨床的に観察されたPgp過剰発現の理由でビンブラスチンに非感受性の耐性腫瘍細胞株に対してさえナノモル濃度未満の活性を示した(HCT116/VM46、 $IC_{50}$  = 830~880pM)。これはビンブラスチンに対して700倍の上昇に相当する。

一態様では、本発明は、下記構造式Aの20'-ヒドロキシ-ビンカ誘導体を企図する。

【0018】

【化6】



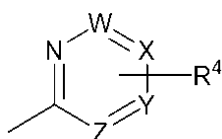
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
ビンブラスチン	—CH <sub>3</sub>	—C(=O)—OCH <sub>3</sub>	—O—C(=O)—CH <sub>3</sub>
ビンクリスチン	—C(=O)H	—C(=O)—OCH <sub>3</sub>	—O—C(=O)—CH <sub>3</sub>
ビンデシン	—CH <sub>3</sub>	—C(=O)—NH <sub>2</sub>	—OH

【0019】

式中、Rは、下記式の置換基である。

【0020】

【化7】



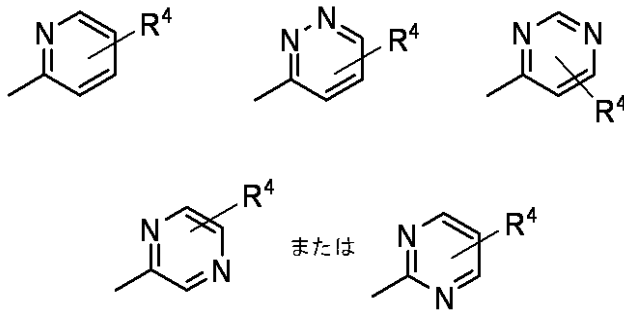
【0021】

直前の6員環構造式中、Nは窒素であり、W、X、Y及びZの1つは窒素(N)であってもよい。窒素でないときには、W、X、Y及びZはCHであるか又はW、X、Y、Zの1つがCR<sup>4</sup>であり、R<sup>4</sup>はヒドリド(H)又は電子供与性置換基である。第1の構造式中のR<sup>b</sup>はF又はHである。

W、X、Y及びZの1つが窒素であるのが好ましい。従って、好ましい6員芳香族R基は2個の環窒素原子を含む。例示R基は、以下に示す構造式の1つ以上を有する。

【0022】

【化8】



10

【0023】

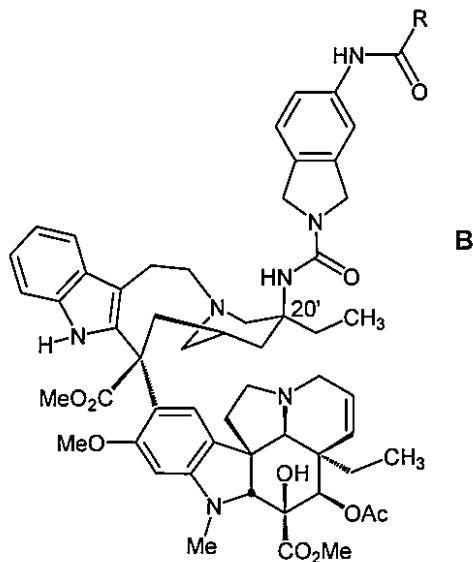
好ましい電子供与性置換基R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビル、アミノ、モノC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビルアミノ、ジC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビルアミノ及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビルオキシ基から成る群より選択される。アミノ基は好ましいR<sup>4</sup>置換基である。現在R<sup>b</sup>がH(ヒドリド)であり、20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体がピンプラスチンの誘導体であることも好ましい。

特に好ましいピンプラスチン誘導体(本明細書ではC20'-置換ピンプラスチン尿素と呼ぶこともある)は、構造が下記構造式Bに相当し、

20

【0024】

【化9】



30

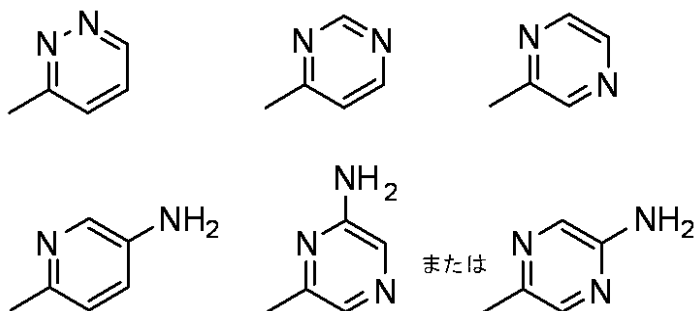
【0025】

式中、Rは、5つの上記一般構造式の1つ以上で例示される置換基であるか、又は更に詳しくは以下に示す特定構造式の1つ以上を有する。

40

【0026】

## 【化 10】



10

## 【0027】

本発明の別の企図態様は、生理学的に許容される担体に溶解又は分散した癌性細胞の増殖抑制量の構造式Aの20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導化合物、例えば構造式Bの化合物、又はどちらかの式の化合物の医薬的に許容される塩を含む医薬組成物である。

企図発明の別の態様は、癌性細胞の成長の抑制方法である。この態様によれば、白血病細胞又は癌細胞等の癌性細胞が、癌性細胞増殖抑制量の構造式Aの20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導化合物、例えば構造式Bの化合物、又はどちらかの式の化合物の医薬的に許容される塩と接触する。当該接触は典型的に複数回行なわれる。当該接触はインビボ又はインビトロで行なうことができる。

## 【発明を実施するための形態】

20

## 【0028】

## 定義

本発明及び関連請求項の文脈では、下記用語は下記意味を有する。

本明細書では、冠詞「a」及び「an」を用いて、該冠詞の文法上の目的語の1つ又は1つより多く(すなわち、少なくとも1つ)を指す。例として、「an element」は、1つの要素又は1つより多くの要素を意味する。

本明細書では、炭素と水素のみを含有する直鎖及び分岐鎖脂肪族基並びに脂環式基を含む非芳香族基の略語として単語「ヒドロカルビル」を用いる。従って、アルキル、アルケニル及びアルキニル基が企図され、フェニル及びナフチル基等の芳香族炭化水素も厳密に言えばヒドロカルビル基であるが、後述するように、本明細書ではこれらをアリール基と呼ぶ。

30

特定の脂肪族ヒドロカルビル置換基を意図する場合、当該基を列挙する；すなわち、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、メチル又はヘキセニル。例示ヒドロカルビル基は、1～約6個の炭素原子、好ましくは1～約4個の炭素原子の鎖を含有する。

特に好ましいヒドロカルビル基はアルキル基である。結果として、一般化したが、更に好ましい置換基は、本明細書で列挙する置換基のいずれでも記述語「ヒドロカルビル」を「アルキル」に置き換えて記載することができる。

アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル等が挙げられる。適切なアルケニル基の例としては、エテニル(ビニル)、2-プロペニル、3-プロペニル、1,4-ペンタジエニル、1,4-ブタジエニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル等が挙げられる。アルキニル基の例としては、エチニル、2-プロピニル、3-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。

40

## 【0029】

単語「ヒドロカルビル」を使用するとき、結果として生じる名称が1つ以上の置換基に類似する可能性のため、末端「イル」を除去して適切な接尾語を付加するという通常手段に常に従うわけではないことを除き、通常の化学接尾語命名法に従う。従って、ヒドロカルビルエーテルは、化学命名法の通常規則に従うとより正確である可能性が高いので、「ヒドロカルボキシ」基よりはむしろ「ヒドロカルビルオキシ」基と呼ばれる。実例となるヒドロカルビルオキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロボキシ、イソプロボキシ

50

、アリルオキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、シクロヘキセニルオキシ基等が挙げられる。

当業者は理解するように、C<sub>1</sub>アルケニル基のような存在し得ない置換基は単語「ヒドロカルビル」によって包含される意図ではないが、2個以上の炭素原子を有する該置換基は意図される。

単独又は組み合わせた用語「シクロヒドロカルビル」又は「炭素環式」は、3～約8個の炭素原子、好ましくは約3～約6個の炭素原子を含有し、かつ環式であるヒドロカルビル基を意味する。該シクロヒドロカルビル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプチニル等が挙げられる。

【0030】

10

発明の詳細な説明

天然物の特性改善への手法は典型的に半合成修飾、多岐にわたる全合成[Wilson et al., J. Org. Chem. 2006, 71, 8329]、又は後期官能化を介してそれらの構造を単純化又は編集する努力を必要とする[レビュー：(a) Szpilman et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 9592；及び(b) Hong, J. Chem. Eur. J. 2014, 20, 10204]。該努力は、包埋ファルマコフォアを特定するか、キーとなる官能基を除去若しくは導入して標的結合親和性を高めるか、物理化学的性質を改善するか、安定化修飾を組み入れるか、又は配座制約を導入することを目指すことが多い。ここで行なったように分子の複雑さをコア構造に付加することは、仮にあるとしても、まれにしか考えられない。

当該不本意は、部分的に、より精巧な化合物合成を伴い得る認知された追加課題に起因し得る。合成的に誘導される超強力誘導体は、後述する20'-置換ビンブラスチンによって例証される。これらの超強力20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導体は、天然物より約100倍活性が高く、典型的に、発明者及び共同研究者が導入した方法論に基づいて、商業的に入手可能で比較的安価な材料(カタランチン、\$16/g；及びビンドリノ、\$36/g)から3工程の化学合成によって到達できる20'-ヒドロキシ-ピンカ類似体に相当する。これらは、古典的な天然物誘導体化、後期官能化、又は生合成法によっては現在到達できない。

20

【0031】

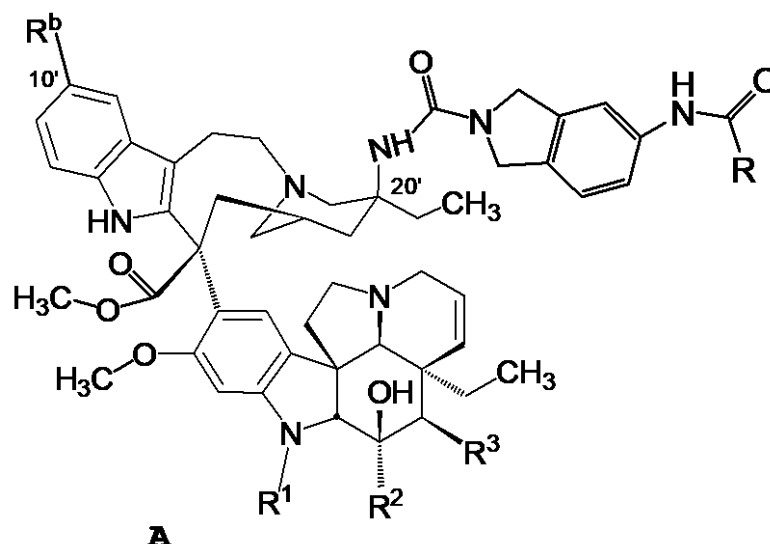
本明細書に記載の新たに発見された超強力20'-ヒドロキシピンカ誘導化合物は、ずっと高い微小管結合親和性をも示し、更に隣接する連続的タンパク質-タンパク質界面に沿って付加された堅く、伸長したC20'尿素の戦略的配置のおかげで標的チューブリンのヘッドトウテール / 二量体-二量体相互作用を破壊する可能性がある。ビンブラスチンによる場合のように天然物の治療特性が自然界におけるその出現に直接関係があり、自然の選択による進化的最適化を受けたことがある場合、それは構造的単純化による最適化を容易には受け得ない。この様な場合、付加された分子の複雑さを用いて標的結合及び機能的生物活性を増強し、タンパク質-タンパク質相互作用を標的にする本明細書で例示するもののような手法は、該目的の達成への魅力的かつ一般的手法となり得る。

30

従って、一態様では、本発明は、下記構造式Aの20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導化合物を企図する。

【0032】

## 【化 1 1】



10

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
ビンブラスチン	—CH <sub>3</sub>	—C(=O)—OCH <sub>3</sub>	—O—C(=O)—CH <sub>3</sub>
ピンクリスチン	—CH(=O)	—C(=O)—OCH <sub>3</sub>	—O—C(=O)—CH <sub>3</sub>
ビンデシン	—CH <sub>3</sub>	—C(=O)—NH <sub>2</sub>	—OH

20

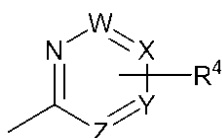
## 【 0 0 3 3 】

式中、Rは、下記式の置換基である。

## 【 0 0 3 4 】

30

## 【化 1 2】



## 【 0 0 3 5 】

直前のR置換基6員芳香環構造の構造式中、Nは窒素であり、W、X、Y及びZの1つは窒素(N)であてもよい。窒素でないときには、W、X、Y及びZはCHであるか又はW、X、Y、Zの1つがCR<sup>4</sup>であり、R<sup>4</sup>はヒドリド又は電子供与性置換基である。第1の構造式中のR<sup>b</sup>はF又はHである。W、X、Y及びZの1つが窒素であり、その結果、好ましい6員環R置換基中に2個の環窒素があるのが好ましい。

40

6員環R置換基中に2個の環窒素があろうと1個の環窒素しかなくとも、別のW、X、Y、ZはCR<sup>4</sup>であり、R<sup>4</sup>はヒドリド(H)又は電子供与性置換基である。例示R<sup>4</sup>電子供与性置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビル、アミノ、モノC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビルアミノ、ジC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビルアミノ及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロカルビルオキシ基の1つ以上から成る群より選択される。

## 【 0 0 3 6 】

電子供与性置換基は、典型的にゼロ未満、従って負数である、水素に対する任意値セットであるハメットシグマ値を有する。ハメットシグマ値は有機化学において周知であり、パラ位置置換基の当該値は、誘起効果による電子の供与又は求引の両方を反映するが、共鳴効果を反映するとも理解されている。本明細書では芳香環上の置換基の実際の位置に関係

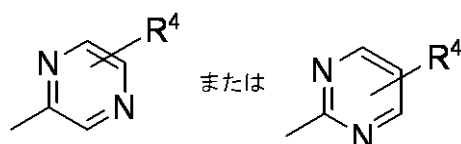
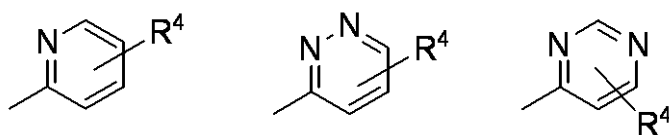
50

なく電子供与性置換基を定義するためパラ位シグマ値を利用することに留意されたい。ハメットシグマ値については、例えば、米国特許第7,473,477号、第5,811,521号、第4,746,651号、及び第4,548,905号を参照されたい。ハメットシグマ値のリストは、J. Hine, Physical Organic Chemistry, 2<sup>nd</sup> ed., McGraw-Hill Book Co., Inc., New York page 87 (1962)及びウェブサイト：[wiredchemist.com/chemistry/data/hammett\\_sigma\\_constants](http://wiredchemist.com/chemistry/data/hammett_sigma_constants)を参照されたい。

1又は2個の環窒素含有置換基Rを更に詳細に調査するとき、まず第一に留意すべきは1個の窒素が6員芳香環の2位にあることである。第2の窒素が存在するとき、それは環内の1位以外のいずれの他の位置でもあり得る。R基環は、その1位で、置換基Rをイソインドリンに連結するアミノ官能基のカルボニル基に結合している。イソインドリン基の窒素原子は、ピンカ化合物の20'位に結合している尿素基の遠位窒素である。企図R置換基は、下記構造式の1つ以上の構造式を有する。

【0037】

【化13】

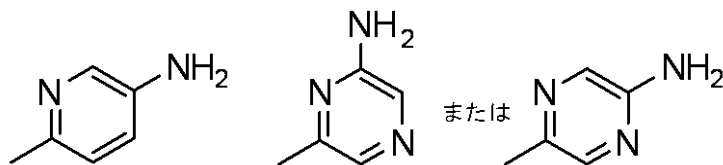
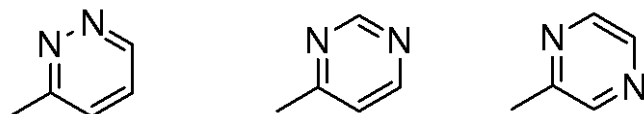


【0038】

特に好ましいR基の構造式を以下に示す。

【0039】

【化14】



【0040】

上記構造式から明かなように、アミノ(-NH<sub>2</sub>)が特に好ましいR<sup>4</sup>置換基である。パラ位のアミノ基のハメットシグマ値は、上記Hineテキストによれば、-0.66である。

上記構造式Aの企図化合物は、10'位にフッ素原子(F)又は当該位置(R<sup>b</sup>)にヒドリド基を有し得る。10'-F置換20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導化合物の調製については、発明者らの米国特許第8,940,754号に教示されており、これらの教示内容は参照によって組み込まれる。当該特許は、広範に、10-フルオロカタランチン(以前に示された化合物2の10-フッ素化誘導体)の反応を教示し、ピンドリン(3)と反応させて適切なピンブラスチン誘導体の合成を始める。

【0041】

医薬組成物及び方法

企図20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導化合物は、少なくとも血液学的癌細胞、例えば白血病又はリンパ腫細胞、並びに癌、肉腫、メラノーマ、神経腫等の細胞の増殖(成長)を抑制す



るのに役立つ薬物(医薬組成物)の製造に使用することもできる。企図化合物、又は企図化合物を含有する薬物若しくは医薬組成物は、当該癌性細胞を、インビトロで、又はそれを必要とする対象においてのようにインビボで接触させることによって、親ピンカアルカロイド化合物と同様に、当該成長を抑制する。インビボで使用する際には、インビトロにおけるように医薬的使用を意図しない組成物に存在し得るものに比べて、医薬的に許容される希釈剤と総称される医薬的に許容される塩、緩衝液等が存在する。

本発明の化合物は、それ単独で使用するため、又は医薬的に許容される塩として提供可能である。企図化合物はアミンである。親ピンブラスチンは5.4及び7.4というpKa値が報告されており、一方でピンクリスチンは6.04及び7.67というpKa値が報告されている[The Merck Index, 13<sup>th</sup> ed. Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, 2001, pages 1778-1779]。両化合物はそれらの硫酸塩として市販されている。ピンデシンは、6.04及び7.67のpKa値を有すると報告されている[The Merck Index, 12<sup>th</sup> ed., Merck and Co., Whitehouse Station, NJ, 1996, page 1704]。ピンデシン もそれらの硫酸塩として市販されている。

#### 【0042】

企図化合物に有用な例示塩としては、限定するものではないが、以下のものが挙げられる：硫酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルモアート(palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシラート、メシラート及びウンデカン酸塩。

#### 【0043】

読者は、医薬化合物と医薬的に許容される塩を形成する一般的に用いられる医薬的に許容される酸及び塩基のリストについて、Berge, J. Pharm. Sci. 1977 68(1):1-19を参照されたい。

場合によっては、本発明の化合物の単離、精製又は分割における補助剤として塩を使用することもできる。このような使用では、使用する酸及び調製される塩は医薬的に許容される必要はない。

下記データから明らかなように、企図化合物は、ピコモルからナノモル量でのインビトロアッセイ研究において活性である。インビトロアッセイ等のアッセイに使用する時、企図化合物は、アッセイすべき細胞と接触するために約0.05nM～約100nM、好ましくは約1nM～約50nMの濃度を与えるのに十分な量で組成物中に存在する。

#### 【0044】

企図医薬組成物は、生理的に(医薬的に)許容される担体に溶解又は分散した癌性細胞増殖抑制量の企図20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導化合物又はその医薬的に許容される塩を含有する。当該量は典型的に、同癌の治療に用いられる親ピンカアルカロイドの量とほぼ同量乃至わずかに少ない量である。該組成物は、細胞培養内におけるようにインビトロで哺乳動物細胞に投与されて当該細胞と接触することができ、或いは該組成物を必要とする生きている宿主哺乳動物におけるようにインビボで細胞が組成物と接触し得る。

更に通常は、本明細書で企図する20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導化合物のような抗悪性腫瘍薬は、レシipientの体表面積(bsa)1平方メートル当たりの質量で非経口インビボ投与される。成人では、この量は典型的に約1～約20mg/m<sup>2</sup> bsaであり、子供に対しては成人量の約半分であり、量は、最大量が白血球減少症を引き起こさないように選択される。体重が約10kg以下の子供は、典型的に約0.05mg/kgで投与される。

#### 【0045】

例えば、ピンブラスチン硫酸塩は典型的に成人には初回用量のため3.7mg/m<sup>2</sup> bsaで、第

2の週間用量のため $5.5\text{mg}/\text{m}^2$  bsaで、第3の週間用量のため $7.4\text{mg}/\text{m}^2$  bsaで、第4の週間投与のため $9.25\text{mg}/\text{m}^2$  bsaで、第5の週間用量のため $11.1\text{mg}/\text{m}^2$  bsaで投与される。投与量は典型的に $18.5\text{mg}/\text{m}^2$  bsaを超えず、白血球数が約 $3000\text{細胞}/\text{mm}^3$ まで減少する場合は投与量を増やすべきでない。成人の通常の投与量は約 $5.5\sim 7.4\text{mg}/\text{m}^2$  bsaである。企図20'-ヒドロキシ-ビンカ誘導化合物又はその医薬的に許容される塩の投与量は、典型的に親化合物の投与量を超えず、典型的に約10倍～約100倍少ない。

企図組成物は典型的に、それを必要とする対象に、1カ月以内に複数回、例えば、毎週インビボ投与され、数カ月乃至数年の期間にわたって投与することができる。更に通常は、企図化合物は治療クールにわたって複数回投与される。

慣用手段では、企図20'-ヒドロキシ-ビンカ誘導化合物は、同一の疾患状態の治療のためには親20'-ヒドロキシ-ビンカアルカロイドと同じか又は少ない量で同じ間隔で投与される。企図20'-ヒドロキシ-ビンカ誘導化合物は、最初の治療クールとして利用することができ、最初又はその後の治療クール後に再発がある場合、特に多剤耐性が示されるか又は疑われる(指摘される)場合に投与されるのが好ましい。

#### 【0046】

企図医薬組成物は、経口で(経口的に)又は好ましくは非経口的に、要望どおりに通常の無毒の医薬的に許容される担体、アジュバント、及びビヒクルを含有する製剤で投与可能である。本明細書で使用する用語「非経口的」には、皮下注射、静脈内(最も好ましい)、筋肉内、胸骨内注射、又は注入技術が含まれる。薬物の製剤は、例えば、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania; 1975及びLieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980に論じられている。

#### 【0047】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤がある。固体剤形中の企図化合物の量は、既に述べたように、血清又は血漿中で、約 $0.05\text{nM}\sim 10\text{nM}$ 、好ましくは約 $1\text{nM}\sim 50\text{nM}$ の濃度をもたらすのに十分な量である。固体剤形は、1週間の期間中に複数回投与することもできる。

該固体剤形では、通常、指示投与経路に適した1種以上のアジュバントと本発明の化合物を混ぜ合わせる。経口投与の場合、化合物をラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸及び硫酸のナトリウム塩及びカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、及び/又はポリビニルアルコールと混合してから、便利な投与のために錠剤化又はカプセル化することができる。該カプセル剤又は錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化合物の分散系で提供できるように制御放出製剤を含有し得る。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は、クエン酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素マグネシウム又は炭酸水素カルシウム等の緩衝剤を含むこともできる。錠剤及び丸剤は、更に腸溶コーティングを用いて調製可能である。

#### 【0048】

企図医薬組成物は、非経口投与に適するのが好ましい。従って、医薬組成物は、投与されるときに液体形態であるのが好ましく、後述するように他の液体をも企図するが、最も好ましくは、液体は水性液体であり、現在最も好ましい組成物は注射用製剤である。

従って、注射用製剤、例えば、無菌の注射用水性若しくは油性溶液又は懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて公知技術に従って調合可能である。無菌注射用製剤は、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液のように、無毒の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌注射用溶液又は懸濁液でもあり得る。利用可能な許容されるビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル液、及び等張性塩化ナトリウム溶液、リン酸緩衝食塩水がある。

他の液体医薬組成物としては、例えば、非経口投与に適した溶液がある。非経口投与に適した液体組成物の例は、20'-ヒドロキシ-ビンカ誘導化合物の無菌水溶液又は水、エタ

10

20

30

40

50

ノール、若しくはプロピレングリコールを含む溶媒中の活性成分の無菌溶液である。一部の態様では、企図20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導化合物を乾燥粉末として提供し、これを使用前に注射用塩化ナトリウム等の適切な液体媒体に溶かすことになる。

更に、通常は溶媒又は懸濁媒体として無菌固定油を利用する。この目的では、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含め、いずれのブランドの固定油をも利用可能である。更に、オレイン酸等の脂肪酸には注射用組成物の調製に用途がある。ジメチルアセトアミド、界面活性剤、例えばイオン性及び非イオン性洗浄剤等、ポリエチレングリコールを使用することができる。上述したもののような溶媒と湿潤剤の混合物も有用である。

無菌溶液は、所望の溶媒系に活性成分を溶かしてから、結果として生じる溶液をメンブランフィルターに通してそれを滅菌するか、或いは、予め滅菌した溶媒に無菌条件下で無菌化合物を溶かすことによって調製可能である。

10

#### 【0049】

治療を必要とし、企図化合物を含有する医薬組成物が投与される哺乳動物(対象)は、ヒト等の霊長類、チンパンジー若しくはゴリラ等の類人猿、カニクイザル若しくはマカク等のサル、ラット、マウス若しくはウサギ等の実験動物、イヌ、ネコ、ウマ等のコンパニオンアニマル、又はウシ若しくは去勢牛、ヒツジ、子ヒツジ、ブタ、ヤギ、ラマ等の食用動物であり得る。

インビトロアッセイを企図する場合、アッセイすべきサンプル、例えば細胞及び組織を使用することができる。これらのインビトロ組成物は典型的に水、塩化ナトリウム又は塩化カリウム、並びに周知のように、行うべきアッセイに応じて、所望のpH値、例えばpH4.0~8.5、好ましくはpH約7.2~7.4に緩衝している1種以上の緩衝塩、例えば酢酸塩及びリン酸塩、ヘペス[N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N-(2-エタンスルホン酸)等、金属イオンキレーター、例えばEDTAを含有する。

20

好ましくは、医薬組成物は単位剤形である。該剤形においては、適切な量の活性化合物を含有する単位用量に組成物を分ける。単位剤形は、パッケージ化製剤であってよく、パッケージは、例えば、バイアル又はアンプル中に、別々の量の製剤を含有する。

別の好ましい実施形態では、企図20'-ヒドロキシ-ピンカ誘導化合物は、1種以上の他の抗悪性腫瘍化合物と共に投与される。該共同療法は技術上周知であり、シスプラチン、5-フルオロウラシル等の他の薬物が同時投与される。当該同時投与は、通常は2種以上の活性薬が協調して作用できるように時間を調整される各化合物の物理的に別々の投与である。

30

#### 【0050】

##### 結果及び考察

出発点として役立つ初期研究で2種のC20'-置換ピンブラスチン尿素8及び9を調製した。これらの第1はピロリジン尿素8であり、ピンブラスチンに比べて改善された細胞成長抑制を示した。従って、ヒドロアジド化生成物5の還元によって得られる20'-アミノピンブラスチン(6)とクロロギ酸p-ニトロフェニルとの反応(1.5当量の4-NO<sub>2</sub>PhOCOCl、10当量のEt<sub>3</sub>N、THF、23℃、4時間)又はトリホスゲンとの反応(0.4当量、2.4当量のi-Pr<sub>2</sub>NEt、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、0℃、15分)後の二級アミン(R<sub>2</sub>NH)による処理によって一連の官能化又は置換ピロリジンをC20'-尿素に組み入れて生成物C20'-尿素を良い収率で得た(下記スキーム2参照)。トリホスゲンを用いる後者の生成物は、最初に報告された条件の改善を表し[Leggans et al., J. Med. Chem. 2013, 56, 628]、残留p-ニトロフェノールを反応生成物から除去するという精製の課題を回避した。両セットの条件は、同一の中間体C20'-イソシアナートを生成し、これが、添加された二級アミンと反応して生成物尿素をもたらす。

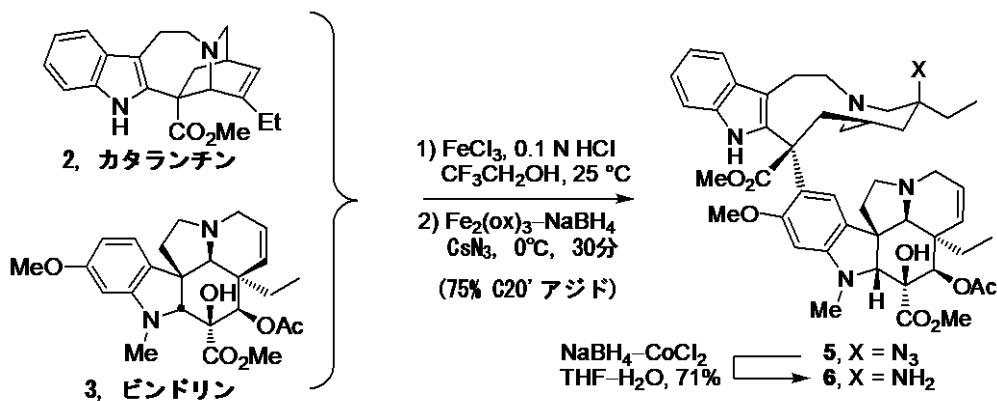
40

#### 【0051】

##### スキーム2

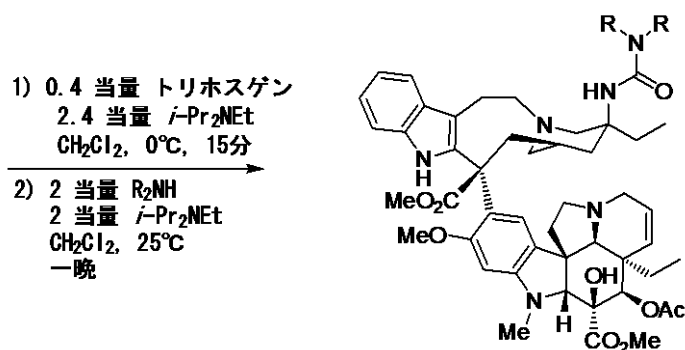
#### 【0052】

## 【化15】



10

20



30

## 【0053】

本明細書で報告する比較のため、L1210(マウス白血病)、HCT116(ヒト結腸癌)、及びHCT116/VM46(抵抗性ヒト結腸癌)腫瘍細胞株に対する細胞成長抑制について化合物を調査した。HCT116/VM46腫瘍細胞株は、P-糖タンパク質(Pgp)の臨床的に意義のある過剰発現によってビンブラスチンに対して抵抗性(100倍)を示す。

初期の研究[Leggans et al., J. Med. Chem. 2013, 56, 628]では、尿素の電子に富む性質が、それらの対応するカルバマート又はアミドカウンターパートに比べて増強されたそれらの活性の原因の一部であるということが確立された。結果として、ピロリジン尿素8を体系的に探索して、ピロリジン(10~21)の置換基又はその構造の体系的变化(22~27)が、ピロリジンの塩基性自体へのそれらの影響と同様に、チューブリンへのその結合及び細胞成長抑制特性に影響し得るかどうかを確認した。ほとんど全ての該置換ピロリジン尿素は、ピロリジン尿素8自体より効力が弱く、大多数が置換基立体化学(R対S)についてほとんど優先度を示さず、置換基の電子特性と細胞成長抑制活性へのその影響との直接的関係はないようだった(下表1)。これらの一般化に対する例外は、(R)-3-メトキシピロリジンを有する14、並びに3-フルオロピロリジン尿素の2つの異性体(17及び18)の挙動である。

40

これらの後者の知見と同様に興味深いことに、これらの化合物だけが、置換基を持たない8の活性に近づくか(14)又はわずかに勝ることである(17及び18)。結果として、生産的

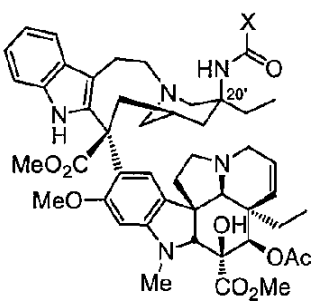
50


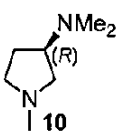
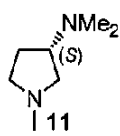
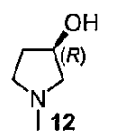
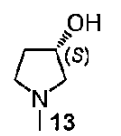
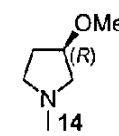
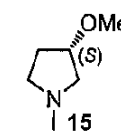
役割を置換基に帰するよりはむしろ、大多数が親化合物8の特性から減じ、いくつかの化合物(14、17及び18)が良好な置換を構成すると思われる。

表1

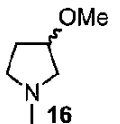
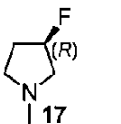
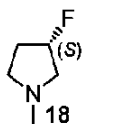
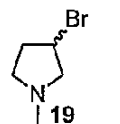
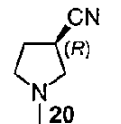
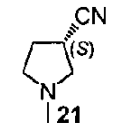
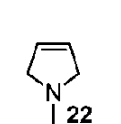
【 0 0 5 4 】

【表 1】



X =	 8 <sup>a</sup>	 10	 11	 12	 13	 14	 15
細胞株	IC <sub>50</sub> , nM						
L1210	0.70	20	14	6.8	40	0.71	3.5
HCT116	0.72	20	6.2	5.8	8.6	0.71	2.9
HCT116/VM46	50	500	390	210	650	25	40

X =	 16	 17	 18	 19	 20	 21	 22
細胞株	IC <sub>50</sub> , nM						
L1210	3.3	0.62	0.60	3.1	3.7	5.1	0.53
HCT116	1.0	0.64	0.61	0.90	1.5	1.8	0.50
HCT116/VM46	25	7.2	20	25	60	60	5.7

<sup>a</sup>以前にBarker et al., ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 985に報告された。

【 0 0 5 5 】

不飽和を加えることの影響はより有意であった(化合物22)。尿素の末端環状アミンの環サイズが大きくなるにつれて(8対23~25、5<又は7<8)又はアザピシクロ[2,2,1]ヘプタンにピロリジンを組み入れること(26)によって細胞成長活性の漸進的減少が見られたが、3,4-二重結合(22)又は3,4-縮合フェニル環(27及び9)のどちらかの形態に不飽和を導入すると、細胞成長抑制を増強し、更に感受性及び抵抗性HCT116細胞株間の活性の差異を減じる化合物をもたらした(下表2)。

表2

【 0 0 5 6 】

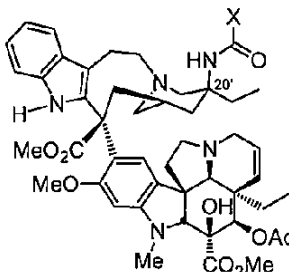
10

20

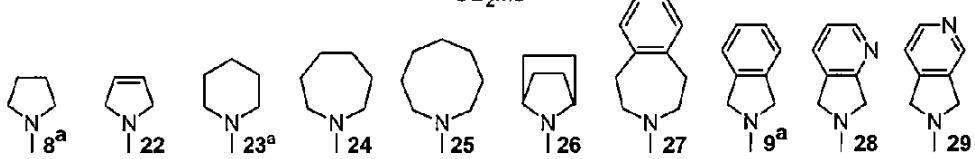
30

40

【表 2】



X =



細胞株	IC <sub>50</sub> , nM									
L1210	0.70	0.53	5.5	4.3	60	40	0.59	0.51	0.40	0.47
HCT116	0.72	0.50	3.9	3.1	35	20	0.69	0.60	0.60	0.45
HCT116/VM46	50	5.7	50	35	330	250	6.2	7.5	10	9.5

<sup>a</sup> 以前にBarker et al., ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 985に報告された。

## 【 0 0 5 7 】

この改善された活性は、一部はピロリジンの塩基性の変化、ピロリジンの3,4位周囲の立体的相互作用の不安定化の低減に由来するか、或いはチュープリンとの相互作用のさらなる安定化の獲得による可能性があり、22/9対27については、該特徴の異なる組み合わせの結果の可能性が最も高い。

最後に、イソインドリン9中の縮合ベンゼンの縮合ピリジンとの交換(28及び29)は許容されるのみならず、この変更は細胞成長抑制効力のさらなる小さな増強をもたらした。22、9、28及び29は全てピンブラスチン感受性腫瘍細胞株において400～600pMというIC<sub>50</sub>で細胞成長抑制活性を示し、ピンブラスチン耐性腫瘍細胞株(HCT116/VM46)に対するそれらの活性は現在、ピンブラスチンが互角の感受性のHCT116細胞株に対して示す活性(IC<sub>50</sub> = 6.8nM)に匹敵することは特に注目すべきである。

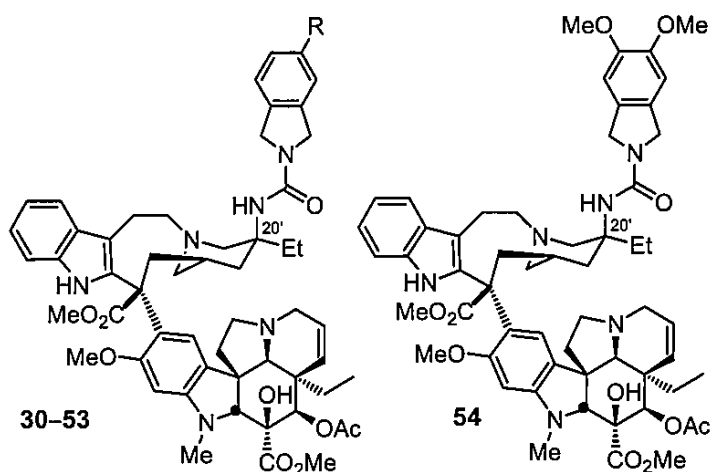
## 【 0 0 5 8 】

これらのうち、体系的調査のためにイソインドリン尿素9のさらなる修飾を標的にして、チュープリンの二量体-二量体界面のさらなる破壊の可能性を評価した(下表3)。イソインドリンの置換は耐容性が良く、この系列は、電子供与置換基(30、35～39)が電子求引置換基(31～34)を持つ化合物よりわずかに強力であると分かる傾向を示した。前者の系列内では、アニリン36のさらなるアルキル化(37～39)又はアシル化(40～53)が良い耐容性を示した。アセトアミド40を形成するための単純なアセチル化は、ピンブラスチン感受性腫瘍細胞株内で470～500pMというIC<sub>50</sub>を誘導体に与え、N-ベンゾイル化はこの活性を維持し、50は500～600pMのIC<sub>50</sub>を示した。

表3

## 【 0 0 5 9 】

【表 3】



化合物	IC <sub>50</sub> (nM)		
	L1210	HCT116	HCT116/VM46
9, R = H <sup>a</sup>	0.51	0.60	7.5
30, R = Me	0.41	0.44	5.9
31, R = F	0.63	0.52	5.2
32, R = Cl	0.50	0.55	5.7
33, R = Br	0.62	0.56	6.4
34, R = CF <sub>3</sub>	0.59	0.67	6.2
35, R = OMe <sup>a</sup>	0.48	0.54	8.6
36, R = NH <sub>2</sub>	0.47	0.42	6.8
37, R = NHMe	0.45	0.43	4.6
38, R = NMe <sub>2</sub>	0.50	0.62	3.9
39, R = NHPr	0.40	0.31	4.6
40, R = NHCOMe	0.47	0.50	9.4
41, R = NHCOPr	0.46	0.54	7.7
42, R = NHCOc-Pr	0.50	0.56	16
43, R = NHCO <i>i</i> -Bu	0.39	0.49	6.4
44, R = NHCOCMe <sub>3</sub>	0.39	0.47	5.3
45, R = NHCON-Hex	0.44	0.62	13
46, R = NHCOCH=CH <sub>2</sub>	0.38	0.30	7.1
47, R = NHCOCH=CHMe	0.42	0.38	5.9
48, R = NHCOCH=CMe <sub>2</sub>	0.43	0.47	7.4
49, R = NHCOCH=CHPh	0.50	0.70	33
50, R = NHCOPh	0.54	0.62	13
51, R = NHCOPh-4-Ph	5.9	6.3	75
52, R = NHCOPh-4-OCF <sub>3</sub>	4.3	5.3	75
53, R = NHCOPh-4- <i>i</i> Pr	2.9	4.2	60
54	0.42	0.45	5.2

<sup>a</sup> 以前にBarker et al., ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 985に報告された。

【 0 0 6 0 】

この部位は、ピバロイルアミド44さえによる立体容積に著しく耐容性であることが分か

り、強力な活性を示し、それは伸長した堅いアシル基を収容できることが判明した(例えば、49)。N-ベンゾイル基のパラ位にある嵩高いか又は堅い置換(51~53)だけが現在著しく強力な系列の活性を減弱することが判明した。イソインドリンアニリンに4-ビフェニルアシル基を付加することでさえ、40又は50よりは効力が低い、以前は立体的相互作用に感受性であると考えられていたチューブリン結合部位の領域に埋まっているにもかかわらず、ピンブラスチンよりわずかに強力な化合物(51)を与えた。最後に、イソインドリンの二置換は、耐容性も良く、調査した例では(54)、35と等効力であり、かつ親イソインドリン9よりわずかに強力な化合物を与えることも分かった。

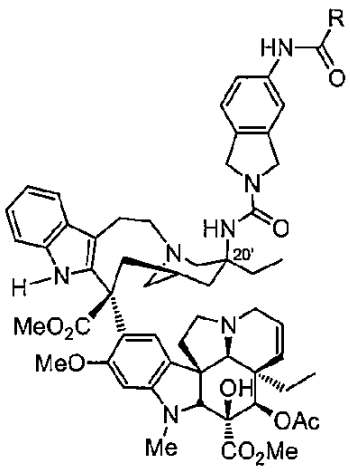
# 【 0 0 6 1 】








50のベンゾイルアミドをヘテロ芳香族アミドに置き変えると、活性の更に印象的なレベル及び細胞成長抑制のさらなる改善が観察された(下表4)。原因となる官能性を自信を持って示すために調査し、活性のさらなる驚くべき増強を与えるために必要とされた系列(55~67)に活性の明白な傾向が現れた。全ての該化合物は例外的に強力だったが、アシルカルボニルに対して2位に窒素がある6員ヘテロ芳香族基を有する化合物は常により強力な活性を示し(例えば、55対56; 58、60及び61対59)、2個の該窒素を有し、その少なくとも1個が2位にある化合物は、驚くべき効力を示した(58、60、及び61)。

表4








# 【 0 0 6 2 】

## 【表 4】



R =							
	50	55	56	57	58	59	60
細胞株	IC <sub>50</sub> , nM						
L1210	0.54	0.37	0.48	0.27	0.062	0.51	0.059
HCT116	0.62	0.49	0.33	0.28	0.074	0.60	0.075
HCT116/VM46	13	3.6	6.6	10.4	0.88	8.8	0.83

							
	61	62	63	64	65	66	67
細胞株	IC <sub>50</sub> , nM						
L1210	0.059	0.69	0.25	0.38	0.29	0.23	0.43
HCT116	0.067	0.64	0.10	0.17	0.19	0.22	0.51
HCT116/VM46	0.87	50	5	5	5	4	7.6

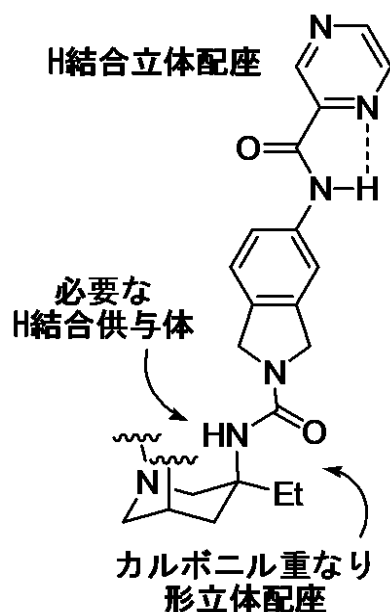
# 【 0 0 6 3 】



この効力増強は、2位のヘテロ芳香族窒素と隣接アミドNHとの間の内部水素結合を反映している可能性があり、これは化合物の $^1\text{H}$  NMRで観察される。これを以下に示す構造式で図解する。

【 0 0 6 4 】

【 化 1 6 】



10

20

【 0 0 6 5 】

この配座制約を補完するのが、C20' -尿素の好ましい配向性を固定するC20' -尿素のカルボニル重なり形配座の優先的採択である。

化合物58、60及び61は、ビンブラスチン感受性腫瘍細胞株(L1210及びHCT116)に対して50~75pMの $\text{IC}_{50}$ を示し、ビンブラスチンに比べて100倍の上昇に相当し、ビンブラスチン耐性腫瘍細胞株に対してナノモル未満の活性を示し(HCT116/VM46、 $\text{IC}_{50}$  = 830~880pM)、ビンブラスチンに比べて700倍の上昇に相当する。それらは、置換基のないC20' 尿素9よりも10倍強力でもある。

それらの例外的効力のため、2つのヘテロ環式アミド(55及び60)を、腫瘍への選択的送達のためにこの超強力活性を必要とする標的モダリティ(例えば、抗体、葉酸塩)との共有結合を可能にすることになるアリールアミンで更に官能化した(表5)。いずれの場合にも、アニリン誘導体は親類似体の活性を維持するか(69及び70対60)又はその効力を更に更に改善さえした(68対55)。明らかに、活性へのわずかな影響を持つ多様な機会、放出された遊離薬物負荷量(payload)が例外的に強力なままである腫瘍標的複合体の調製のための部位にも該誘導体の適切な官能化にも利用可能である。

30

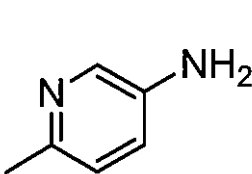
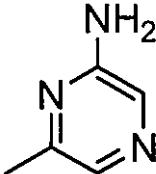
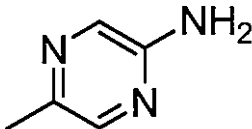
【 0 0 6 6 】

表5

【 0 0 6 7 】

40

【表 5】

R =			
	<b>68</b>	<b>69</b>	<b>70</b>
細胞株	IC <sub>50</sub> , nM		
L1210	0.08	0.065	0.062
HCT116	0.20	0.075	0.068
HCT116/VM46	2.6	4.1	0.94

10

## 【0068】

顕著な機能的細胞効力を示す化合物を用いて、観察された活性の改善がチューブリン結合親和性増強と相関するかを判定しようとした。チューブリン結合の最も一般的な評価方法は、候補化合物への曝露時のチューブリン重合の抑制を必要とする。しかしながら、他者が指摘しているように、この方法は感度が低く、機能活性とまれにしか相関せず、一連の化合物の中で区別するための分解能を欠く。ピンブラスチンチューブリン結合部位で競合的結合を測定する方法がより正確であり、これらは典型的に放射標識ピンブラスチン又は蛍光標識ピンブラスチンプローブの競合的置換を伴う。

20

以前は<sup>3</sup>H-ピンブラスチンの競合的置換を用いて、ピンブラスチンC20'-尿素の選択メンバーのチューブリン結合を評価していた[Leggans et al., J. Med. Chem. 2013, 56, 28; 及びBarker et al., ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 985]。このアッセイは、DE-81フィルターディスクを通してコインキュベーション溶媒を濾過し、溶液からチューブリン及びその結合リガンドを捕捉する必要がある[(a) Owellen et al., Biochem. Pharmacol. 1977, 26, 1213; 及び(b) Bhattacharyya et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1976, 73, 2375]。しかしながら、このアッセイは、<sup>3</sup>H-ピンブラスチンの使用に伴うコストのためにもアッセイを定量的に再現するという技術的難関のためにも理想的でない。これは、DE-81濾紙の製造が今や中断されているという事実のため更に複雑である。

30

## 【0069】

結果として、市販のBODIPY-ピンブラスチン蛍光プローブを用いてチューブリン結合が評価され、直接競合的結合アッセイにおけるその使用が開発された<sup>15</sup>[(a) Jiang et al., Cancer Res. 1998, 58, 5389; (b) Zhang et al., PloS one 2009, 4, e4881; (c) Raie et al., PloS one 2012, 7, e44311及び(d) Rashid et al., Biochemistry 2015, 54, 2149]。BODIPY-ピンブラスチンは、チューブリンへの結合時に蛍光強度(FI)の顕著な増加を示すので、競合的結合部位リガンドによるプローブの置換率を確認するためのコインキュベーション溶液の単純な蛍光測定を可能にする。

チューブリンをBODIPY-ピンブラスチン及び代表的範囲の競合リガンド、例えばピンブラスチン、10'-フルオロピンブラスチン(71、10倍改善された機能活性を有する以前に報告されたピンブラスチン類似体[Gotoh et al., ACS Med. Chem. Lett. 2011, 2, 948])、本明細書で報告する強力な化合物28、及び3つの超強力なC20'-尿素類似体(58、60及び61)等とインキュベートした。試験した濃度では、ピンブラスチンは、チューブリンに結合したBODIPY-ピンブラスチンの31%に取って代わった(表5)。10'-フルオロピンブラスチン及びピンブラスチンよりほぼ10倍強力な28は、より高いチューブリン親和性を示し、BODIPY-ピンブラスチンの48~49%に取って代わった。注目すべきことに、ピンブラスチンよりそれぞれ100倍強力な3つの超強力ピンブラスチン(58、60及び61)は、BODIPY-ピンブラスチンの100%に取って代わった。これは、これらの超強力なC20'-尿素は、チューブリンに対してピンブラスチン、10'-フルオロピンブラスチン及び28よりずっと強い結合親和性

40

50

を有することを意味している。

表 6

【 0 0 7 0 】

【 表 6 】

化合物	% 置換	IC <sub>50</sub> (nM, HCT116)
1	31 ± 9%	6.8
71	48 ± 7%	0.8
28	49 ± 15%	0.6
58	105 ± 5%	0.07
60	104 ± 12%	0.07
61	101 ± 4%	0.07

【 0 0 7 1 】

この研究を行なう際には、850 μMのGTPを含有するPEM緩衝液中でチューブリン(0.1mg/mL、0.91 μM)をBODIPY-ビンブラスチン(BODIPY-VBL、1.8 μM)及びビンブラスチン類似体(18 μM)と37 °Cでインキュベートした。各インキュベーションから100 μLのアリコートのBODIPY-VBL蛍光強度(FI)を蛍光マイクロプレートリーダーで37 °Cにて測定した(ex : 480nm、em : 514nm)。競合リガンド非存在下のBODIPY-VBL(コントロール1)(チューブリン結合のため最大FI上昇)及びチューブリン非存在下のBODIPY-VBL(コントロール2)(チューブリン結合によるFI上昇なし)でコントロール研究を行なった。BODIPY-VBL置換%は、式(コントロール2のFI - 実験FI) / (コントロール2のFI - コントロール1のFI) × 100により計算した。報告値は、4つの測定値の平均 ± 標準偏差である。

他の特徴の影響又は作用の認識されない第2の機構の導入さえ除外できないが、標的チューブリン結合親和性による機能的細胞成長抑制活性のこの直接相関及び効果の相対的大きさは、強力及び超強力なC20'尿素の特性が、排他的ではないにせよ、チューブリンへの標的効果に主に由来することを示唆している。

【 0 0 7 2 】

Jordan et al., Cancer Res 1985, 45, 2747は、ウシ脳微小管の末端へのチューブリン付加の抑制剤として、ピンクリスチンの合成誘導体であるビネピジン、ビンブラスチン、ピンクリスチン及びビンデシンを研究したことが知られている。彼らは、これらの4つの化合物が微小管構築の抑制に通常は同様の効力を有するが、ビネピジン及びピンクリスチンが最も強力であり、次いでビンデシン及びビンブラスチンであることを見出した。しかしながら、彼らは、インビトロ細胞増殖研究ではビンブラスチン及びビンデシンが一般的にピンクリスチン及びビンデシンより強力であることをも見出した。従って、ここで示された相関性は全ての研究系で維持されるわけではない。

チューブリン結合複合体のX線共結晶構造に描写されたビンブラスチンC20'中心周囲のチューブリン結合部位の立体的制約に基づく初期の予測とは対照的に[Gigant et al., Nature 2005, 435, 519]、本明細書で詳述するものような大きいC20'尿素誘導体は適応し、細胞ベースの増殖アッセイで超強力な機能活性及び顕著なチューブリン結合親和性を示すものがある。これは、称されているビンブラスチン結合部位内に該置換基用の部屋があるかどうかを含めたいくつかの重要な疑問を提起した。

【 0 0 7 3 】

ピンブラスチン用の結合部位は、ヘッドトウテールチューブリン / 二量体-二量体界面によって作り出され、そこに位置する。ピンブラスチンは、タンパク質結合部位に本質的に完全に埋め込まれて、溶媒界面に位置するC3/C4とのT形結合配座(Tの底部)を採択し、C20'部位(Tの上隅)は1つの隅に位置する結合ポケットの中に最も深く伸長する。ピンブラスチンのこの結合は、マイクロチューブリン構築に不可欠なタンパク質-タンパク質相互作用を不安定化する。

ピンブラスチン-チューブリンX線構造の検査は、C20'アルコールが、埋め込まれたC20'部位からタンパク質の反対面につながる狭小チャンネルに向かって伸長し、これがチューブリンの二量体-二量体界面によって画定されるタンパク質-タンパク質相互作用の続きとなることを明らかにする。ピンブラスチン結合X線構造に見られるタンパク質を調整しなくても、9のモデル化C20'イソインドリン基は、 $\alpha$ -チューブリン内の重要なペプチドループの後方に伸長し、これがこの狭小チャンネルへのピンブラスチン結合部位の上部となり、チューブリンのタンパク質-タンパク質界面に沿って続き、おそらく二量体チューブリン-チューブリン相互作用のさらなる破壊の原因となる。チューブリンタンパク質上のペプチドループは、リガンド結合用の深くて大きい疎水性ポケットを作り出すC20'を含むピンブラスチンペルバナミンサブユニットの上側を覆う。ピンブラスチン結合X線構造に見られるタンパク質を調整しなくても、モデル化9のイソインドリン基は、ループペプチドの後方でチューブリンタンパク質-タンパク質界面に沿って続くチャンネル中に伸長する。イソインドリン上のアリアルアミド置換基、例えば50、55~67に見られる置換基は、チューブリン二量体タンパク質-タンパク質界面に沿って伸長し続ける。

#### 【0074】

本明細書に記載の超強力ピンブラスチンの堅い直鎖状C20'尿素は、この狭小チャンネルの中に伸長し、更にもっとチューブリン / ヘッドトウテール二量体-二量体界面を破壊し、溶媒を含有する遠位側の全タンパク質-タンパク質界面を横切って伸長する可能性がある。従って、最初の検査では強力なC20'尿素の構造及びそれらの最適化は異常に見え得るが、それらは、標的タンパク質-タンパク質相互作用の破壊を更に増強するために必要とされる適切な配座制約で天然物の特異的部位に合理的な構造付加となる。

更に挑発的に、超強力類似体の活性( $IC_{50}$  50~75pM)は、それらの細胞機能活性が比較的多数の細胞内チューブリン結合部位の化学量論的占有率に由来する可能性が低いのか又はその可能性さえあることを示唆している。むしろ、それらの効力は、有糸分裂中にチューブリンの動態及び構築を破壊するために候補結合部位の化学量論未満又は触媒的占有率で十分であることを示唆している。これらの超強力ピンブラスチンが提起する疑問は、化学量論未満の結合部位占有率が非生産的配座で重合するマイクロチューブリンを捕捉するのに十分であるか、又は該化合物が触媒的に働いてマイクロチューブリンを活発に解体するかどうかである。

#### 【0075】

最近の研究において、発明者及び共同研究者らは、ピンブラスチン及び関連天然物の簡潔な12工程の全合成を報告した[(a) Ishikawa et al., J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 420; (b) Ishikawa et al., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 4904; 及び(c) Gotoh et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 13240]。これは部分的に強力なシングルポット2工程のジアステレオ選択的Fe(III)促進ピンドリン / カタランチンカップリング及び引き続くFe(III)- $NaBH_4$  / 空気媒介水素原子惹起フリーラジカルC20'酸化(これは別のフリーラジカルトラップの使用のために拡張された<sup>8</sup>)の導入に基づいた[(a) Leggans et al., Org. Lett. 2012, 14, 1428; 及び(b) Barker et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 13588]。ピンブラスチンの構造に端を発したこの方法論は、下方ピンドリン又は上方カタランチン由来ペルバナミンサブユニットのどちらかの中での深位(deep-seated)構造変化の効果の体系的研究を可能にした[Sears et al., Acc. Chem. Res. 2015, 48, 653]。

#### 【0076】

補足情報

一般手順

10

20

30

40

50

全ての市販試薬は、特に指定のない限り、更に精製せずに使用した。全ての反応は、特に指定のない限り、オープン乾燥(200 )したガラス器具内及び無水Arの不活性雰囲気下で行なった。カラムクロマトグラフィーはシリカゲル60を用いて行なった。TLCはEMDミリポア(Millipore)シリカゲル(250  $\mu$ m) F254ガラスプレートで行ない、UVでスポットを可視化した。PTLCはEMDミリポアシリカゲル(250及び500  $\mu$ m) F254ガラスプレートで行なった。

旋光度はRudolph Research Analytical Autopol III自動旋光計でナトリウムD線(  $\lambda$  = 589nm)を用いて室温(23 )で行ない、以下のように報告する： $[\alpha]_D^{23}$ 、濃度( $c$  = g/100mL)、及び溶媒。

$^1\text{H}$  NMRは、Bruker 500MHz及び600MHz分光計で記録した。化学シフトは残存 $\text{CHCl}_3$ の内部標準からのppmで報告する(1Hについては 7.26)。プロトンの化学データは以下のように報告する：化学シフト( )、多重度(ovlp = 重なり、br = ブロード、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線)、結合定数、及び積分。

Agilent ESI-TOF/MSで、内部高分解能校正標準としてAgilent ESI-L低濃度チューニングミックスを用いて高分解能質量スペクトルを得た。各試験化合物の純度(> 95%)は、Agilent 1100 LC/MS機器でZORBAX SB-C8カラム(3.5mm、4.6mm  $\times$  50mm、0.75mL/分の流速で220及び254nmにて検出)を用いて10~98%のアセトニトリル/水/0.1%ギ酸のグラジエントにより決定した。

#### 【 0 0 7 7 】

ピンブラスチンC20' -尿素の合成の一般的方法

無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3mL)中の20' -アミノピンブラスチン(6、60mg、0.074mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン( $i$ -Pr<sub>2</sub>NEt、23  $\mu$ L、0.18mmol)の溶液を0 に冷却し、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mL)中のトリホスゲン(8.7mg、0.030mmol)の溶液で処理した。反応混合物を15分間攪拌した後、混合物を注射器に取り、個々の遊離塩基二級アミン(6に対して2当量)を含有するバイアル(6個まで)に分配した。中間体ピンブラスチン20' -イソシアナートを含有する各バイアルを次に $i$ -Pr<sub>2</sub>NEt(6に対して2当量)で処理した。反応を一晩進行させた(約18時間)後、混合物をEtOAc(10  $\times$  反応容積)で希釈した。希釈反応物を $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液及びNaCl飽和水溶液で抽出した。

有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させた。生成物をPTLCで95:5:3 EtOAc:MeOH:NEt<sub>3</sub>移動相を用いて単離した。注記：尿素形成に用いる直前に、2-Boc-N-(アシル)-5-アミノイソインドリンを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中40%のトリフルオロ酢酸(TFA)で処理して脱保護した。20分間の反応後、窒素流で溶媒を除去し、残渣を高真空下で更に乾燥させた。脱保護イソインドリンを更に精製せずに使用し、余分に5当量の $i$ -Pr<sub>2</sub>NEtを尿素形成反応に添加して残留TFAを中和した。

#### 【 0 0 7 8 】

ピンブラスチンC20' イソシアナート

収率：26.1mg(62%)、白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.82 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.04 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (dd,  $J$  = 10.4, 4.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.30 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 4.00 (t,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 6H), 3.72 (s, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 4H), 3.49 - 3.24 (m, 4H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.98 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.44 (q,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 2.36 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 2.25 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 2.17 (dt,  $J$  = 15.1, 8.3 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 0.96 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.83 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.80 - 0.71 (m, 1H)。HRESI-TOF  $m/z$  836.4230 ( $\text{C}_{47}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_9 + \text{H}^+$ , 必要とした値836.4229)。 $[\alpha]_D^{23} +27$  ( $c$  0.7,  $\text{CHCl}_3$ )。

#### 【 0 0 7 9 】

化合物10

収率：5.5mg(53%)、白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.80 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.85 (dd,  $J$  = 10.4, 4.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.30 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 4.27 (

s, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.68 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 16.2, 5.1 Hz, 2H), 3.33 - 3.10 (m, 6H), 2.82 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.60 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.24 - 2.14 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), 1.38 - 1.21 (m, 3H), 0.85 - 0.72 (m, 7H). HRESI-TOF m/z 950.5385 ( $C_{53}H_{71}N_7O_9 + H^+$ , 必要とした値950.5386). [ $]_D^{23} -3$  (c 0.2,  $CHCl_3$ ).

【 0 0 8 0 】

#### 化合物11

収率：5.6mg, (54%), 白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.81 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.90 - 5.82 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.30 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 6H), 3.78 - 3.75 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 16.3, 4.9 Hz, 2H), 3.33 - 3.12 (m, 6H), 2.83 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.59 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.18 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 3H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 3H), 0.84 - 0.74 (m, 7H). HRESI-TOF m/z 950.5351 ( $C_{53}H_{71}N_7O_9 + H^+$ , 必要とした値950.5386). [ $]_D^{23} +2$  (c 0.2,  $CHCl_3$ ).

【 0 0 8 1 】

#### 化合物12

収率：5.4mg(35%), 白色固体。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.77 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.86 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.31 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.94 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 5H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 3.31 (td, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 2.81 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.44 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 7H), 1.85 - 1.76 (m, 3H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 4H), 1.16 - 1.11 (m, 1H), 0.85 - 0.81 (m, 4H), 0.78 (t, J = 6.9 Hz, 3H). HRESI-TOF m/z 923.4909 ( $C_{51}H_{66}N_6O_{10} + H^+$ , 必要とした値923.4913). [ $]_D^{23} -3$  (c 0.3,  $CHCl_3$ ).

【 0 0 8 2 】

#### 化合物13

収率：5.4mg(35%), 白色固体。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.77 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.05 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.86 (dd, J = 10.1, 4.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.31 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.90 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 5H), 3.55 (s, 3H), 3.41 - 3.28 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.81 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.44 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04 - 2.01 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 3H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 0.84 - 0.80 (m, 4H), 0.77 (t, J = 6.8 Hz, 3H). HRESI-TOF m/z 923.4907 ( $C_{51}H_{66}N_6O_{10} + H^+$ , 必要とした値923.4913). [ $]_D^{23} -54$  (c 0.3,  $CHCl_3$ ).

【 0 0 8 3 】

#### 化合物14

収率：6.9mg(43%), 白色固体。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.83 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 - 7.04 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.86 (dd, J = 9.5, 3.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.30 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.01

10

20

30

40

50

(s, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 8H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.33 - 3.28 (m, 5H), 3.24 - 3.12 (m, 3H), 2.83 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.52 - 2.34 (m, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 5H), 1.91 - 1.73 (m, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 0.87 - 0.70 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 937.5067 ( $C_{52}H_{68}N_6O_{10} + H^+$ , 必要とした値937.5069)。[  $]_D^{23} +5$  (c 0.3,  $CHCl_3$ )。】

【 0 0 8 4 】

#### 化合物15

収率：6.8mg(43%)，白色固体。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.83 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 - 7.01 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.30 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 7H), 3.45 - 3.33 (m, 6H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 3H), 2.83 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.51 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 5H), 1.91 - 1.74 (m, 3H), 1.48 - 1.29 (m, 3H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 0.90 - 0.66 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 937.5064 ( $C_{52}H_{68}N_6O_{10} + H^+$ , 必要とした値937.5069)。[  $]_D^{23} +9$  (c 0.3,  $CHCl_3$ )。】

【 0 0 8 5 】

#### 化合物17

収率：6.7mg(61%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.81 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.2, 4.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.38 - 5.21 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.80 (d, J = 1.5 Hz, 8H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 4H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.30 (td, J = 10.1, 9.6, 4.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 4H), 2.82 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.60 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.44 (td, J = 10.1, 6.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 4H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.37 - 1.31 (m, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 1H), 0.84 - 0.74 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 925.4841 ( $C_{51}H_{65}FN_6O_9 + H^+$ , 必要とした値925.4870)。[  $]_D^{23} -0.9$  (c 0.2,  $CHCl_3$ )。】

【 0 0 8 6 】

#### 化合物18

収率：6.8mg, (62%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.80 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.3, 4.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 10H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.30 (dq, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 3.26 - 3.10 (m, 4H), 2.82 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.59 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.44 (td, J = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.43 (dt, J = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 1.34 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 0.85 - 0.74 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 925.4843 ( $C_{51}H_{65}FN_6O_9 + H^+$ , 必要とした値925.4870)。[  $]_D^{23} +1.8$  (c 0.5,  $CHCl_3$ )。】

【 0 0 8 7 】

#### 化合物20

収率：5.3mg(52%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.78 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.3, 4.3 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.30 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.93 (dd, J = 10.0, 7.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 16.1, 4.1 Hz, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.71 (

s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.60 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 4H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.70 (dt, J = 15.4, 7.1 Hz, 1H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.25 - 1.19 (m, 1H), 0.87 - 0.72 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 932.4887 ( $C_{52}H_{65}N_7O_9 + H^+$ , 必要とした値932.4916)。[ ] $D^{23} - 0.7$  (c 0.2,  $CHCl_3$ )。

【 0 0 8 8 】

#### 化合物21

収率：5.9mg(58%), 白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.78 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.86 (dd, J = 10.6, 4.3 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.31 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.00 (dd, J = 10.0, 7.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.38 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 3.25 - 3.05 (m, 5H), 2.82 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.61 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 3H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.50 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 1H), 1.22 (dd, J = 14.5, 5.6 Hz, 1H), 0.85 - 0.75 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 932.4892 ( $C_{52}H_{65}N_7O_9 + H^+$ , 必要とした値932.4916)。[ ] $D^{23} + 3$  (c 0.4,  $CHCl_3$ )。

【 0 0 8 9 】

#### 化合物22

収率：10.1mg(85%), 白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.82 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.94 - 5.74 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 5.30 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 4H), 4.24 (s, 1H), 3.90 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 15.8, 5.1 Hz, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 4H), 2.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.72 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.39 - 1.21 (m, 4H), 0.84 - 0.74 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 905.4807 ( $C_{51}H_{64}N_6O_9 + H^+$ , 必要とした値905.4807)。[ ] $D^{23} - 0.5$  (c 0.3,  $CHCl_3$ )。

【 0 0 9 0 】

#### 化合物24

収率：17.5mg(65%), 白色固体。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.84 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.85 (ddd, J = 10.2, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.30 (dt, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.81 - 3.78 (m, 6H), 3.73 (s, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 5H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 2.83 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.58 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (dd, J = 13.9, 7.4 Hz, 1H), 1.83 (td, J = 11.2, 6.0 Hz, 3H), 1.79 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.59 (m, 3H), 1.55 (dt, J = 7.6, 3.8 Hz, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 4H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 4H)。HRESI-TOF m/z 935.5267 ( $C_{53}H_{70}N_6O_9 + H^+$ , 必要とした値935.5277)。[ ] $D^{23} + 0.7$  (c 0.4,  $CHCl_3$ )。

【 0 0 9 1 】

#### 化合物25

収率：4.9mg(49%), 白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.5, 4.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.89 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 - 3.49 (m, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.21 (m, 3H), 3.20 - 3.11 (



m, 2H), 2.83 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.59 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (dd, J = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 5H), 1.72 - 1.59 (m, 6H), 1.38 - 1.24 (m, 6H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。HRESI-TOF m/z 949.5416 ( $C_5H_{72}N_6O_9 + H^+$ , 必要とした値949.5439)。[  $D^{23} +6$  (c 0.2,  $CHCl_3$ ) ]。

【 0 0 9 2 】

#### 化合物26

収率：10.7mg(87%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.84 (dd, J = 10.4, 4.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 8H), 3.73 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40 - 3.24 (m, 5H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.58 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.17 (dt, J = 15.0, 8.3 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 1.87 - 1.73 (m, 4H), 1.68 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 1.39 - 1.24 (m, 5H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.78 - 0.72 (m, 4H)。HRESI-TOF m/z 933.5119 ( $C_{53}H_{68}N_6O_9 + H^+$ , 必要とした値933.5120)。[  $D^{23} +2$  (c 0.4,  $CHCl_3$ ) ]。

【 0 0 9 3 】

#### 化合物27

収率：11.6mg(90%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 7H), 6.62 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 8H), 3.74 (s, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 16.0, 3.9 Hz, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 3H), 3.14 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.10 - 2.99 (m, 4H), 2.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.29 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 4H), 1.35 - 1.25 (m, 4H), 0.82 - 0.77 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。HRESI-TOF m/z 983.5278 ( $C_{57}H_{70}N_6O_9 + H^+$ , 必要とした値983.5277)。[  $D^{23} -0.6$  (c 0.4,  $CHCl_3$ ) ]。

【 0 0 9 4 】

#### 化合物28

収率：10.4mg(52%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.30 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 4H), 4.43 (s, 1H), 3.96 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 4H), 2.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 3H), 0.84 - 0.76 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 956.4915 ( $C_{54}H_{65}N_7O_9 + H^+$ , 必要とした値956.4916)。[  $D^{23} -8$  (c 0.4,  $CHCl_3$ ) ]。

【 0 0 9 5 】

#### 化合物29

収率：11.0mg(55%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.83 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.92 - 5.78 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.01 - 4.84 (m, 4H), 4.45 (s, 1H), 3.99 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.30 (td, J

= 9.6, 4.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 4H), 2.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.28 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 4H), 1.45 (dq, J = 14.0, 6.7 Hz, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 3H), 0.83 - 0.78 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 956.4915 ( $C_{54}H_{65}N_7O_9 + H^+$ , 必要とした値956.4916)。[  $]_D^{23} -6$  (c 0.4,  $CHCl_3$ )。]

【 0 0 9 6 】

#### 化合物30

収率：10.4mg(59%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.91 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 5H), 6.71 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.93 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.37 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.01 - 4.84 (m, 4H), 4.48 (s, 1H), 4.03 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.42 - 3.19 (m, 5H), 2.90 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.71 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.99 - 1.83 (m, 4H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 1.48 - 1.30 (m, 3H), 0.95 - 0.81 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 969.5119 ( $C_{56}H_{68}N_6O_9 + H^+$ , 必要とした値969.5120)。[  $]_D^{23} -0.7$  (c 0.4,  $CHCl_3$ )。]

【 0 0 9 7 】

#### 化合物31

収率：7.4mg(63%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.82 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 9.9, 3.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.95 - 4.74 (m, 4H), 4.40 (s, 1H), 3.95 (t, J = 13.9 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.33 - 3.28 (m, 1H), 3.28 - 3.11 (m, 4H), 2.82 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.28 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 4H), 1.38 - 1.20 (m, 4H), 0.84 - 0.76 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 973.4869 ( $C_{55}H_{65}FN_6O_9 + H^+$ , 必要とした値973.4870)。[  $]_D^{23} -3$  (c 0.4,  $CHCl_3$ )。]

【 0 0 9 8 】

#### 化合物32

収率：9.7mg, (53%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.82 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.2, 4.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.30 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.94 - 4.77 (m, 4H), 4.40 (s, 1H), 3.95 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 4H), 2.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.28 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.50 - 1.34 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 989.4572 ( $C_{55}H_{65}ClN_6O_9 + H^+$ , 必要とした値989.4574)。[  $]_D^{23} -0.7$  (c 0.2,  $CHCl_3$ )。]

【 0 0 9 9 】

#### 化合物33

収率：6.9mg(56%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.82 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 11.0, 4.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 4.95 - 4.72 (m, 4H), 4.40 (s, 1H), 3.95 (t, J = 13.9 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 4H), 2.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.

34 (m, 2H), 2.27 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 4H), 1.37 - 1.25 (m, 4H), 0.83 - 0.75 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1033.4069 ( $C_{55}H_{65}BrN_6O_9 + H^+$ , 必要とした値1033.4069)。[ ] $D^{23} -2$  (c 0.3,  $CHCl_3$ )。【 0 1 0 0 】

化合物34

収率：10.2mg(55%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.80 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.0, 3.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.02 - 4.80 (m, 4H), 4.43 (s, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.86 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 15.8, 4.9 Hz, 2H), 3.30 (td, J = 8.7, 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 4H), 2.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.28 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 3H), 0.84 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。HRESI-TOF m/z 1023.4837 ( $C_{56}H_{65}F_3N_6O_9 + H^+$ , 必要とした値1023.4838)。[ ] $D^{23} +0.8$  (c 0.2,  $CHCl_3$ )。【 0 1 0 1 】

化合物35

収率：3.8mg(37%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.83 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.02 (m, 4H), 6.90 - 6.78 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 9.8, 4.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.74 (m, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 11H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 3H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.29 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.91 - 1.73 (m, 3H), 1.64 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 4H), 0.83 - 0.73 (m, 6H)。HRESI-TOF m/z 985.5068 ( $C_{56}H_{68}N_6O_{10} + H^+$ , 必要とした値985.5075), [ ] $D^{23} +1$  (c 0.2,  $CHCl_3$ )。【 0 1 0 2 】

化合物36

収率：9.6mg(82%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.83 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 4H), 6.69 - 6.57 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 5.84 (dd, J = 10.3, 4.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.67 (m, 4H), 4.37 (s, 1H), 3.94 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 3.34 - 3.21 (m, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.18 (ddd, J = 14.7, 9.3, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.38 - 1.16 (m, 4H), 0.79 (q, J = 7.4 Hz, 7H)。HRESI-TOF m/z 970.5072 ( $C_{55}H_{67}N_7O_9 + H^+$ , 必要とした値970.5073)。[ ] $D^{23} -2$  (c 0.3,  $CHCl_3$ )。【 0 1 0 3 】

化合物37

収率：7.8mg(65%)，白色固体。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.85 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.84 (dd, J = 10.1, 3.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.64 (m, 4H), 4.38 (s, 1H), 3.94 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.13 (m, 5H), 2.87 - 2.77 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 2H), 2.29 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90 -

1.73 (m, 4H), 1.36 - 1.24 (m, 3H), 0.85 - 0.75 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 984.5231 ( $C_{56}H_{68}N_7O_9 + H^+$ , 必要とした値984.5229)。[  $]_D^{23} +3$  (c 0.3,  $CHCl_3$ )。 10

【 0 1 0 4 】

#### 化合物38

収率：8.2mg(68%)，白色固体。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.85 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.73 - 6.61 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 5.84 (dd, J = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.93 - 4.71 (m, 4H), 4.38 (s, 1H), 3.94 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 16.0, 4.9 Hz, 2H), 3.33 - 3.12 (m, 5H), 2.93 (s, 6H), 2.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.30 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.37 - 1.23 (m, 3H), 0.85 - 0.73 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 998.5386 ( $C_{57}H_{71}N_7O_9 + H^+$ , 必要とした値998.5386)。[  $]_D^{23} +2$  (c 0.3,  $CHCl_3$ )。 10

【 0 1 0 5 】

#### 化合物39

$CH_2Cl_2$  (0.5mL) 中の36(16mg、0.016mmol)及びプロピオンアルデヒド(1.3  $\mu$ L、0.017mmol)の溶液をナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(4.4mg、0.021mmol)で処理した。2時間の攪拌後、反応混合物をシリカゲルPTLCプレート上に直接装填し、95:5:3のEtOAc/MeOH/ $Et_3N$ で展開させた。精製生成物を白色固体として単離した：11.5mg, 69%。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.83 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 6.94 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.22 - 6.01 (m, 1H), 5.84 (dd, J = 10.4, 4.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.91 - 4.52 (m, 4H), 4.37 (s, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.31 - 3.11 (m, 5H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.29 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.71 - 1.53 (m, 4H), 1.37 - 1.22 (m, 3H), 1.03 - 0.90 (m, 3H), 0.86 - 0.71 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1012.5542 ( $C_{58}H_{73}N_7O_9 + H^+$ , 必要とした値1012.5542)。[  $]_D^{23} -0.5$  (c 0.5,  $CHCl_3$ )。 20 30

【 0 1 0 6 】

#### 化合物40

化合物36(16mg、0.016mmol)を $Ac_2O$ (800  $\mu$ L)及び触媒的HOAc(4  $\mu$ L)で処理した。反応を1時間進行させてから $NaHCO_3$ 飽和水溶液をゆっくり加えてクエンチした。水溶液を $CH_2Cl_2$ で抽出し、有機層を混ぜ合わせて $Na_2SO_4$ 上で乾燥させた。生成物をPTLC( $SiO_2$ 、95:5:3 EtOAc:MeOH: $NEt_3$ 移動相)で精製した。生成物を白色固体として単離した：7.5mg, (46%)。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.82 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.00 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.84 (dd, J = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.94 - 4.76 (m, 4H), 4.39 (s, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.33 - 3.10 (m, 6H), 2.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.28 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 1.36 - 1.25 (m, 3H), 0.84 - 0.75 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1012.5177 ( $C_{57}H_{69}N_7O_{10} + H^+$ , 必要とした値1012.5178)。[  $]_D^{23} -0.9$  (c 0.5,  $CHCl_3$ )。 40

【 0 1 0 7 】

#### 化合物41

$CH_2Cl_2$  (250  $\mu$ L) 中の36(0.7mg、0.007mmol)及び*i*- $Pr_2NEt$  (1.5  $\mu$ L、0.0086mmol)の溶液を $CH_2Cl_2$  (250  $\mu$ L) 中のプロピオニルクロリド(0.80mg、0.0086mmol)の溶液で処理した。反応 50

を一晩進行させた後、混合物をPTLC上に直接装填し、95:5:3のEtOAc:MeOH:NEt<sub>3</sub>で展開させた。生成物を白色固体として単離した：6.1mg(83%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.82 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 - 7.04 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.94 - 5.77 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.34 - 5.23 (m, 1H), 5.00 - 4.70 (m, 4H), 4.39 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 15.7, 5.1 Hz, 2H), 3.33 - 3.04 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.52 - 2.34 (m, 4H), 2.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.92 - 1.71 (m, 4H), 1.38 - 1.28 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 5H), 0.96 - 0.85 (m, 1H), 0.83 - 0.75 (m, 6H)。HRESI-TOF m/z 1026.5330 (C<sub>58</sub>H<sub>71</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値1026.5335)。[ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -3 (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>)。 10

【 0 1 0 8 】

#### 化合物42

収率：7.9mg(54%)，白色固体。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.84 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.94 - 5.80 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.70 (m, 4H), 4.38 (s, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.14 (m, 4H), 3.10 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.53 - 2.34 (m, 2H), 2.28 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.93 - 1.71 (m, 4H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 3H), 1.07 (dt, J = 6.7, 3.5 Hz, 2H), 0.90 - 0.73 (m, 10H)。HRESI-TOF m/z 1038.5331 (C<sub>59</sub>H<sub>71</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値1038.5335)。[ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -1 (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>)。 20

【 0 1 0 9 】

#### 化合物43

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(250 μL)中の36(0.7mg、0.007mmol)及び*i*-Pr<sub>2</sub>NEt(1.5 μL、0.0086mmol)の溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(250 μL)中のイソブチリルクロリド(0.92mg、0.0086mmol)の溶液で処理した。反応を一晩進行させた後、混合物をPTLCプレート上に直接装填し、95:5:3のEtOAc:MeOH:NEt<sub>3</sub>で展開させた。生成物を白色固体として単離した：5.5mg(74%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.82 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 7.16 - 7.03 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.76 (m, 4H), 4.39 (s, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 16.1, 5.2 Hz, 2H), 3.31 - 3.14 (m, 4H), 3.09 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.55 - 2.35 (m, 3H), 2.28 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.37 - 1.28 (m, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 8H), 0.86 - 0.74 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1040.5489 (C<sub>59</sub>H<sub>73</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値1040.5491)。[ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -3 (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>)。 30

【 0 1 1 0 】

#### 化合物44

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(250 μL)中の36(0.7mg、0.007mmol)及び*i*-Pr<sub>2</sub>NEt(1.5 μL、0.0086mmol)の溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(250 μL)中のトリメチルアセチルクロリド(1.0mg、0.0086mmol)の溶液で処理した。反応を一晩進行させた後、混合物をPTLCプレート上に直接装填し、95:5:3のEtOAc:MeOH:NEt<sub>3</sub>で展開させた。生成物を白色固体として単離した：5.5mg(73%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.82 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.04 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.92 - 5.80 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.70 (m, 4H), 4.39 (s, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 17.0, 5.3 Hz, 2H), 3.33 - 3.04 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.54 - 2.36 (m, 2H), 2.28 (d, J = 16 50

.8 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89 - 1.69 (m, 4H), 1.34 - 1.28 (m, 12H), 0.84 - 0.74 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1054.5647 ( $C_{60}H_{75}N_7O_{10} + H^+$ , 必要とした値1054.5648)。[  $]_D^{23} -6$  (c 0.2,  $CHCl_3$ )。

【 0 1 1 1 】

#### 化合物45

$CH_2Cl_2$  (250  $\mu$ L) 中の36(0.7mg、0.007mmol)及び*i*-Pr<sub>2</sub>NEt(1.5  $\mu$ L、0.0086mmol)の溶液を  $CH_2Cl_2$  (250  $\mu$ L) 中の*n*-ヘキサノイルクロリド(1.2mg、0.0086mmol)の溶液で処理した。反応を一晩進行させた後、混合物をPTLCプレート上に直接装填し、95:5:3のEtOAc:MeOH:NEt<sub>3</sub>で展開させた。生成物を白色固体として単離した: 5.0mg(66%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.82 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 - 6.99 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.67 (m, 4H), 4.39 (s, 1H), 3.94 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.3 Hz, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 16.0, 4.7 Hz, 2H), 3.33 - 3.12 (m, 4H), 3.09 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.50 - 2.24 (m, 4H), 2.18 (dt, J = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.88 - 1.67 (m, 5H), 1.50 - 1.27 (m, 8H), 0.90 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 0.79 (t, J = 6.9 Hz, 7H)。HRESI-TOF m/z 1068.5801 ( $C_{60}H_{75}N_7O_{10} + H^+$ , 必要とした値1068.5804)。[  $]_D^{23} -12$  (c 0.2,  $CHCl_3$ )。

【 0 1 1 2 】

#### 化合物46

$CH_2Cl_2$  (250  $\mu$ L) 中の36(0.7mg、0.007mmol)及び*i*-Pr<sub>2</sub>NEt(1.5  $\mu$ L、0.0086mmol)の溶液を  $CH_2Cl_2$  (250  $\mu$ L) 中のアクリロイルクロリド(0.78mg、0.0086mmol)の溶液で処理した。反応を一晩進行させた後、混合物をPTLCプレート上に直接装填し、95:5:3のEtOAc:MeOH:NEt<sub>3</sub>で展開させた。生成物を白色固体として単離した: 5.2mg(71%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.82 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.04 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.42 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 9.7, 3.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.96 - 4.74 (m, 4H), 4.39 (s, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 8H), 3.74 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 16.0, 5.3 Hz, 2H), 3.33 - 3.12 (m, 5H), 3.08 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 2H), 2.28 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 4H), 1.37 - 1.28 (m, 2H), 0.83 - 0.76 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1024.5173 ( $C_{60}H_{75}N_7O_{10} + H^+$ , 必要とした値1024.5178)。[  $]_D^{23} -14$  (c 0.2,  $CHCl_3$ )。

【 0 1 1 3 】

#### 化合物47

収率: 10.2mg(69%), 白色固体。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.84 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 3H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.94 (dt, J = 15.1, 1.7 Hz, 1H), 5.89 - 5.80 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.69 (m, 4H), 4.39 (s, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.32 - 3.09 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 4H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 3H), 0.83 - 0.75 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1038.5342 ( $C_{59}H_{71}N_7O_{10} + H^+$ , 必要とした値1038.5335)。[  $]_D^{23} +17$  (c 0.5,  $CHCl_3$ )。

【 0 1 1 4 】

#### 化合物48

収率：11.3mg(76%)，白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.84 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.03 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.92 - 5.78 (m, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (dt,  $J = 10.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.92 - 4.75 (m, 4H), 4.38 (s, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.33 - 3.11 (m, 5H), 2.82 (dt,  $J = 16.1, 2.1$  Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.21 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 4H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 3H), 0.84 - 0.75 (m, 7H)。HRESI-TOF  $m/z$  1052.5490 ( $\text{C}_{60}\text{H}_{73}\text{N}_7\text{O}_{10} + \text{H}^+$ , 必要とした値1052.5491)。[  $]_{\text{D}}^{23} +9$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ )。 10

【 0 1 1 5 】

#### 化合物49

収率：9.4mg(60%)，白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.84 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 4H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (dd,  $J = 10.8, 5.1$  Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (dt,  $J = 10.1, 2.1$  Hz, 1H), 4.97 - 4.72 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 3.94 (d,  $J = 23.2$  Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.09 (m, 5H), 2.82 (dt,  $J = 16.1, 2.1$  Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90 - 1.71 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.35 - 1.24 (m, 3H), 0.85 - 0.75 (m, 7H)。HRESI-TOF  $m/z$  1000.5495 ( $\text{C}_{64}\text{H}_{73}\text{N}_7\text{O}_{10} + \text{H}^+$ , 必要とした値1000.5491)。[  $]_{\text{D}}^{23} +13$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ )。 20

【 0 1 1 6 】

#### 化合物50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5mL) 中の36 (16mg, 0.016mmol) の溶液をベンゾイルクロリド (2  $\mu\text{L}$ , 0.018mmol) 及び  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.5  $\mu\text{L}$ , 0.018mmol) で処理した。反応を1時間進行させた後、混合物をPTLCプレート ( $\text{SiO}_2$ ) 上に直接装填し、95:5:3の  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}:\text{NEt}_3$  で展開させた。精製生成物を白色固体として単離した：9.2mg(54%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.82 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.41 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.84 (dd,  $J = 9.2, 3.8$  Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.29 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 5.01 - 4.79 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.33 - 3.12 (m, 5H), 2.82 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.30 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.92 - 1.75 (m, 4H), 1.39 - 1.23 (m, 3H), 0.88 - 0.74 (m, 7H)。HRESI-TOF  $m/z$  1074.5334 ( $\text{C}_{62}\text{H}_{71}\text{N}_7\text{O}_{10} + \text{H}^+$ , 必要とした値1074.5335)。[  $]_{\text{D}}^{23} -0.3$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ )。 30

【 0 1 1 7 】

#### 化合物51

収率：7.0mg(43%)，白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.84 (s, 1H), 8.04 - 7.82 (m, 5H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.37 (m, 5H), 7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.22 - 7.03 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.92 - 5.77 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.30 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.02 - 4.74 (m, 4H), 4.42 (s, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.08 (m, 5H), 2.83 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 2H), 2.30 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.91 - 1.70 (m, 4H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 7H)。HRESI-TOF  $m/z$  1150.5638 ( $\text{C}_{68}\text{H}_{75}\text{N}_7\text{O}_{10} + \text{H}^+$ , 必要とし 50

た値1150.5648)。[ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> +0.8 (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>)。

【 0 1 1 8 】

#### 化合物52

収率：10.5mg(64%)，白色固体。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.83 (s, 1H), 8.08 - 7.85 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.20 - 7.03 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.93 - 5.75 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.35 - 5.19 (m, 1H), 4.99 - 4.70 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 16.3, 5.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.05 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.53 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.96 - 1.68 (m, 4H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.35 - 1.22 (m, 3H), 0.89 - 0.72 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1158.5155 (C<sub>63</sub>H<sub>70</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値1158.5158)。[ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> + 6 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>)。

10

【 0 1 1 9 】

#### 化合物53

収率：10.3mg(65%)，白色固体。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.84 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 - 7.73 (m, 4H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.01 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.90 - 5.79 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 4.97 - 4.76 (m, 4H), 4.40 (s, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.06 (m, 5H), 2.97 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.93 - 1.70 (m, 4H), 1.46 (s, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 9H), 0.87 - 0.73 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1116.5804 (C<sub>65</sub>H<sub>77</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値1116.5804)。[ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> +21 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>)。

20

【 0 1 2 0 】

#### 化合物54

収率：7.6mg(62%)，白色固体。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.00 (m, 3H), 6.81 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.93 - 5.76 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.82 (q, J = 12.1 Hz, 4H), 4.39 (s, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.81 (d, J = 7.2 Hz, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.14 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.30 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.20 (dq, J = 15.0, 8.2, 7.7 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 3H), 1.30 (ddd, J = 26.4, 12.7, 6.3 Hz, 4H), 0.79 (t, J = 7.3 Hz, 7H)。HRESI-TOF m/z 1015.5178 (C<sub>57</sub>H<sub>70</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値1015.5175)。[ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -3 (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>)。

30

【 0 1 2 1 】

#### 化合物55

収率：8.6mg(76%)，白色固体。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.07 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.64 - 8.57 (m, 1H), 8.29 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.84 (dd, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.76 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 3.96 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 3.34 - 3.08 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.91 - 1.70 (m, 4H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.41 - 1.26 (m, 3H), 0.86 - 0.74 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1075.5281 (C<sub>61</sub>H<sub>70</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値1075.5287)。[ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -7 (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>)。

40

50



## 【 0 1 2 2 】

## 化合物56

収率：5.5mg(49%)，白色固体。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.82 (s, 1H), 9.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.01 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.79 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 16.4, 5.3 Hz, 2H), 3.33 - 3.07 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.97 - 1.71 (m, 4H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 3H), 0.86 - 0.73 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1075.5287 (C<sub>61</sub>H<sub>70</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値1075.5287)。[ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -3 (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>)。 10

## 【 0 1 2 3 】

## 化合物57

収率：7.2mg(64%)，白色固体。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.81 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.90 - 5.78 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.75 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.06 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.52 - 2.35 (m, 2H), 2.29 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.97 - 1.73 (m, 4H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 3H), 0.85 - 0.75 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1075.5287 (C<sub>61</sub>H<sub>70</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値1075.5287)。[ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -1 (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>)。 20

## 【 0 1 2 4 】

## 化合物58

収率：18.1mg(93%)，淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.91 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 4H), 4.42 (s, 1H), 3.96 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.12 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.64 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.92 - 1.73 (m, 4H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 3H), 0.86 - 0.74 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1076.5238 (C<sub>60</sub>H<sub>69</sub>N<sub>9</sub>O<sub>10</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値1076.5240)。[ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -14 (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>)。 30 40

## 【 0 1 2 5 】

## 化合物59

収率：15.5mg(80%)，白色固体。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.83 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 16.6, 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.91 - 5.80 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.97 - 4.78 (m, 4H), 4.42 (s, 1H), 3.96 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.32 - 3.11 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.28 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89 - 1.71 (m, 4H), 1.5 50

0 - 1.42 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 3H), 0.89 - 0.74 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1076.5241 ( $C_{60}H_{69}N_9O_{10} + H^+$ , 必要とした値1076.5240)。[ $^{23}D$ ] -24 (c 0.7,  $CHCl_3$ )。 10

【 0 1 2 6 】

#### 化合物60

収率：6.7mg(59%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.82 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (dq, J = 16.1, 7.9 Hz, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 4H), 4.42 (s, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 16.3, 5.7 Hz, 2H), 3.34 - 3.12 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90 - 1.71 (m, 4H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.33 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 3H), 0.82 - 0.79 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1076.5242 ( $C_{60}H_{69}N_9O_{10} + H^+$ , 必要とした値1076.5240)。[ $^{23}D$ ] -10 (c 0.3,  $CHCl_3$ )。 10

【 0 1 2 7 】

#### 化合物61

収率：8.2mg(36%)，白色固体。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 10.14 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.34 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.01 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (ddd, J = 10.3, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.29 (dt, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 4.99 - 4.79 (m, 4H), 4.42 (s, 1H), 3.97 (t, J = 14.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.34 - 3.06 (m, 5H), 2.83 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.30 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 5H), 1.38 - 1.27 (m, 3H), 0.85 - 0.71 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1076.5248 ( $C_{60}H_{69}N_9O_{10} + H^+$ , 必要とした値1076.5240)。[ $^{23}D$ ] -10 (c 0.3,  $CHCl_3$ )。 20 30

【 0 1 2 8 】

#### 化合物62

収率：6.6mg(29%)，白色固体。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.83 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.01 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (ddd, J = 10.2, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.78 (m, 4H), 4.42 (s, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 3H), 3.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.05 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.51 - 2.37 (m, 2H), 2.29 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90 - 1.71 (m, 4H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 3H), 0.85 - 0.75 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1076.5242 ( $C_{60}H_{69}N_9O_{10} + H^+$ , 必要とした値1076.5240)。[ $^{23}D$ ] -4 (c 0.3,  $CHCl_3$ )。 40

【 0 1 2 9 】

#### 化合物63

収率：9.7mg(43%)，白色固体。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.84 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (ddd, J = 10.2, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.29 (dt, J = 50

10.1, 2.0 Hz, 1H), 5.02 - 4.76 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 3.96 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 0H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.17 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.82 (dt, J = 16.2, 2.1 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.29 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 0.83 - 0.73 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1065.5077 ( $C_{59}H_{68}N_8O_{11} + H^+$ , 必要とした値1065.5080)。[ $]_D^{23} -6$  (c 0.4,  $CHCl_3$ )。]

【 0 1 3 0 】

#### 化合物64

収率：5.4mg(49%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.81 (s, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.71 - 6.52 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.89 - 5.83 (m, 1H), 5.50 - 5.40 (m, 1H), 5.30 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.79 (m, 4H), 4.38 (s, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 7H), 3.76 (s, 1H), 3.72 - 3.51 (m, 5H), 3.43 - 3.25 (m, 4H), 3.10 (q, J = 7.1, 6.4 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.58 - 2.36 (m, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 3H), 0.92 - 0.74 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1065.5085 ( $C_{59}H_{68}N_8O_{11} + H^+$ , 必要とした値1065.5080)。[ $]_D^{23} -10$  (c 0.3,  $CHCl_3$ )。]

【 0 1 3 1 】

#### 化合物65

収率：10.4mg(47%)，白色固体。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.83 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (ddd, J = 10.2, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (dt, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.80 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 3.95 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.33 - 3.13 (m, 5H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.64 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.30 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 5H), 1.37 - 1.26 (m, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1065.5100 ( $C_{59}H_{68}N_8O_{11} + H^+$ , 必要とした値1065.5080)。[ $]_D^{23} -6$  (c 0.4,  $CHCl_3$ )。]

【 0 1 3 2 】

#### 化合物66

収率：6.3mg(56%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.68 - 6.62 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.02 - 5.88 (m, 1H), 5.62 - 5.46 (m, 1H), 5.38 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.02 - 4.85 (m, 4H), 4.47 (s, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 7H), 3.84 (s, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 3H), 3.51 - 3.15 (m, 7H), 2.91 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97 - 1.82 (m, 4H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 3H), 1.02 - 0.82 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1064.5133 ( $C_{60}H_{69}N_7O_{11} + H^+$ , 必要とした値1064.5128)。[ $]_D^{23} -4$  (c 0.3,  $CHCl_3$ )。]

【 0 1 3 3 】

#### 化合物67

収率：7.1mg(64%)，白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.81 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (s, 1

H), 6.11 (s, 1H), 5.95 - 5.79 (m, 1H), 5.53 - 5.40 (m, 1H), 5.30 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.93 - 4.75 (m, 4H), 4.39 (s, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.06 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.49 - 1.44 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 3H), 0.92 - 0.75 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1064.5128 ( $C_{60}H_{69}N_7O_{11} + H^+$ , 必要とした値1064.5128)。[  $]_D^{23} -6$  (c 0.3,  $CHCl_3$ )。]

【 0 1 3 4 】

#### 化合物68

収率：7.6mg(54%), 白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.83 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.88 (p, J = 13.7 Hz, 4H), 4.41 (s, 1H), 3.96 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.33 - 3.14 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.43 (dd, J = 22.3, 11.1 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.19 (dt, J = 14.9, 7.7 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.43 - 1.24 (m, 4H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 7H)。HRESI-TOF m/z 1091.5345 ( $C_{60}H_{70}N_{10}O_{10} + H^+$ , 必要とした値1091.5349)。[  $]_D^{23} -7$  (c 0.4,  $CHCl_3$ )。]

【 0 1 3 5 】

#### 化合物69

収率：8.8mg(58%), 白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.82 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.81 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.96 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.34 - 3.12 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.52 - 2.35 (m, 2H), 2.29 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90 - 1.72 (m, 4H), 1.43 - 1.24 (m, 4H), 0.83 - 0.76 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1091.5345 ( $C_{60}H_{70}N_{10}O_{10} + H^+$ , 必要とした値1091.5349)。[  $]_D^{23} -15$  (c 0.4,  $CHCl_3$ )。]

【 0 1 3 6 】

#### 化合物70

収率：10.1mg(48%), 白色固体。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.91 - 9.74 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.90 - 5.78 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.77 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.96 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.13 (m, 5H), 2.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.29 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.19 (dt, J = 15.0, 8.2 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.48 (s, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 3H), 0.84 - 0.76 (m, 7H)。HRESI-TOF m/z 1090.5378 ( $C_{47}H_{57}N_5O_9 + H^+$ , 必要とした値1090.5396)。[  $]_D^{23} -5$  (c 0.8,  $CHCl_3$ )。]

【 0 1 3 7 】

#### 細胞成長抑制アッセイ

化合物を培養内のL1210(ATCC番号CCL-219、マウスリンパ性白血病)細胞、HCT116(ATCC番号CCL-247、ヒト結腸直腸癌)細胞、及びHCT116/VM46(HCT116のビンブラスチン耐性株)細胞のそれらの細胞成長抑制について試験した。細胞集団(血球計数器で測定した場合に  $> 1 \times 10^6$  個の細胞/mL)を10%ウシ胎仔血清(FBS, Gibco)を含有する適量のダルベッコ変法

10

20

30

40

50

イーグル培地(DMEM, Gibco)で30000個の細胞/mLの最終濃度に希釈した。

96ウェルプレート(Corning Costar)の各ウェルに、100  $\mu$ Lの細胞培養液をマルチチャネルピペットで添加した。培養を5%のCO<sub>2</sub>及び95%の加湿空気の雰囲気内で24時間37℃でインキュベートした。試験化合物を以下のようにプレートに添加した：試験物質をDMSOで1mM濃度に希釈し、別々の96ウェルプレートで10倍段階希釈を行なった。各ウェルの細胞に新鮮な培養液(100  $\mu$ L)を加えて1ウェル当たり200  $\mu$ Lの培地とした後、2  $\mu$ Lの各試験薬を添加した。0~1000nM又は0~10000nMの間の6つの濃度で二度繰り返して化合物を試験した(n=2~18回)。添加後、培養を更に72時間インキュベートした。

ホスファターゼアッセイを用いて以下のようにIC<sub>50</sub>値を確認した：各細胞中の培地を除去し、100  $\mu$ Lのホスファターゼ溶液(30mLの0.1M NaOAc中100mgのホスファターゼ基質、pH 5.5、0.1% Triton X-100緩衝液)を各ウェルに加えた。プレートを5分間(L1210)又は15分間(HCT116及びHCT116/VM46)37℃でインキュベートした。所与のインキュベーション時間後、50  $\mu$ Lの0.1N NaOHを各ウェルに加え、96ウェルプレートリーダーを用いて405nmでの吸収を測定した。吸収は生細胞数に正比例するので、IC<sub>50</sub>値を計算した。報告値は、4~36の測定値の平均(SD  $\pm$  10%)を表す。

#### 【0138】

BODIPY-ビンブラスチン/チューブリン競合的置換アッセイ

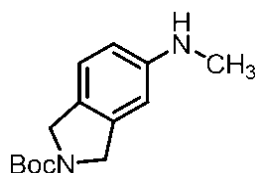
PEM中1mg/mLのチューブリン100  $\mu$ L及びDMSO中72  $\mu$ MのBODIPY-VBL 25  $\mu$ Lを850  $\mu$ Lの緩衝液(PEM + 1mM GTP)に添加した。溶液を37℃で15分間インキュベートした後、DMSO中720  $\mu$ Mの競合リガンド25  $\mu$ Lを加えた。溶液を更に60分間37℃でインキュベートした後、各インキュベーションの100  $\mu$ Lのアリコート(プレートリーダー内で37℃に温めた)96ウェルプレートのウェルに移した。BODIPY-ビンブラスチン蛍光強度を37℃で測定した(Ex 480nm、Em 514nm、カットオフ495nm)。競合リガンドの非存在下のBODIPY-VBL(コントロール1)(チューブリン結合による最大FI増大)及びチューブリン非存在下のBODIPY-VBL(コントロール2)(チューブリン結合によるFI増大なし)でコントロール測定を行なった。式(コントロール2のFI - 実験FI) / (コントロール2のFI - コントロール1のFI)  $\times$  100によってBODIPY-VBL置換%を計算した。PEM：80mM PIPES-K pH 6.8、2mM MgSO<sub>4</sub>、0.5mM EGTA pH 6.8。

#### 【0139】

商業的に入手できないイソインドリンの合成

#### 【0140】

#### 【化17】



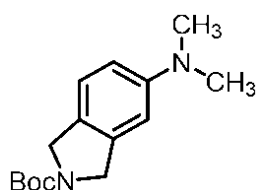
#### 【0141】

5-(メチルアミノ)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

2-Boc-5-アミノイソインドリン(50mg、0.21mmol)をMeOH中のNaOMeの溶液(4mL、0.26M、1.05mmol)に加えた。この溶液を次にMeOH(2mL)中のパラホルムアルデヒド(9.5mg、0.32mmol)の溶液と混ぜ合わせた。溶液を室温で一晩(約18時間)攪拌した後、NaBH<sub>4</sub>(8mg、0.21mmol)を加えて反応混合物を還流させながら5時間加熱した。室温に冷ました後、NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液(1mL)を加えて反応をクエンチしてから、水(約20mL)で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒の除去後、生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、15~45%のEtOAc/ヘキサンのグラジエント)で精製した。収率：25.6mg(52%)、淡黄色油、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.04及び6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.73 - 6.45 (m, 2H), 4.72 - 4.47 (m, 4H), 3.52 (s, 1H), 1.50 (s, 9H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 148.0, 138.5, 123.6, 123.3, 113.6, 113.5, 107.1, 107.0, 79.7, 52.6, 52.3, 52.0, 51.6, 31.9, 31.8, 28.71, 28.67。HRESI-TOF m/z 249.1597 (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値249.1597)。

【 0 1 4 2 】

【 化 1 8 】



【 0 1 4 3 】

## 5-(ジメチルアミノ)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

MeOH(1mL)とHOAc(1mL)中の2-Boc-5-アミノイソインドリン(50mg、0.21mmol)及びパラホルムアルデヒド(64mg、2.1mmol)の溶液をNaCNBH<sub>3</sub>(72mg、1.05mmol)で処理した。反応を6時間進行させた後、混合物を水(約20mL)で希釈した。濃NaOH水溶液を加えてpH値を約12に調整した後、溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機抽出物を混ぜ合わせてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒の除去後、生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、20%EtOAc/ヘキサン)で精製した。収率：35.6mg(65%)、淡黄色油、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.13及び7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 - 6.46 (m, 2H), 4.77 - 4.45 (m, 4H), 3.06 - 2.85 (m, 6H), 1.51 (s, 9H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 154.2, 154.1, 150.0, 138.0, 137.6, 122.7, 122.4, 111.9, 106.1, 79.0, 52.2, 51.8, 51.3, 51.0, 40.6, 28.1。HRESI-TOF m/z 263.1755 (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値263.1754)。

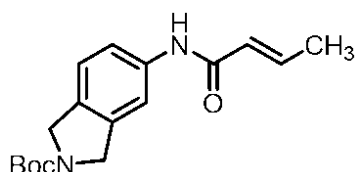
【 0 1 4 4 】

## N-(アシル)-5-アミノイソインドリンの一般的合成方法

DMF(1mL)中の2-Boc-5-アミノイソインドリン(20mg、0.085mmol)及びカルボン酸(0.102mmol)の溶液を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ァート(HATU; 39mg、0.102mmol)及びi-Pr<sub>2</sub>NEt(17 µL、0.102mmol)で処理した。反応を一晩(約18時間)進行させた後、溶液をEtOAc(約20mL)で希釈した。希釈反応物をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液で2回及びNaCl飽和水溶液で1回抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>)でEtOAc/ヘキサンの溶媒グラジエントを用いて精製した。

【 0 1 4 5 】

【 化 1 9 】



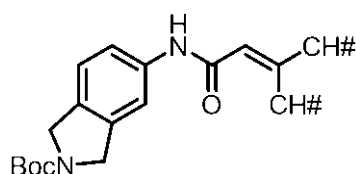
【 0 1 4 6 】

## (E)-5-(ブタ-2-エンアミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：20.1mg(78%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.75 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 1H), 7.17及び7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 1H), 5.97及び5.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.79 - 4.40 (m, 4H), 1.90 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 164.2, 154.7, 141.8, 137.7, 125.5, 123.2, 123.0, 119.4, 114.5, 79.9, 52.5, 52.2, 52.1, 51.8, 28.7, 18.0。HRESI-TOF m/z 303.1702 (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値303.1703)。

【 0 1 4 7 】

## 【化 2 0】



## 【 0 1 4 8】

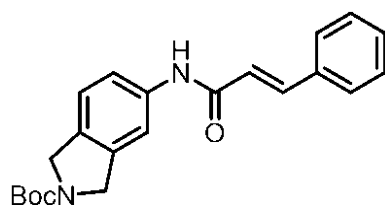
5-(3-メチルブタ-2-エンアミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：22.7mg(85%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.76 - 7.57 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.18及び7.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 4.76 - 4.51 (m, 4H), 2.24 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.92 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.53 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 165.2, 154.7, 137.8, 123.1, 122.9, 119.2, 118.7, 114.3, 79.9, 52.5, 52.2, 52.1, 51.8, 28.7, 27.6, 20.1. HRESI-TOF m/z 317.1859 (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値317.1860).

10

## 【 0 1 4 9】

## 【化 2 1】



20

## 【 0 1 5 0】

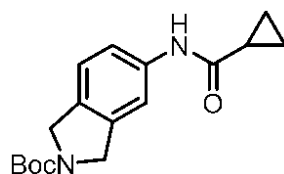
5-シンナムアミドイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：24.8mg(91%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.95 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.55 - 7.28 (m, 6H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 6.61及び6.59 (s, 1H), 4.73 - 4.50 (m, 4H), 1.52 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 164.3, 154.7, 142.5, 137.7, 134.7, 130.1, 129.0, 128.1, 123.2, 121.0, 119.5, 114.6, 79.9, 52.2, 52.1, 51.9, 28.7. HRESI-TOF m/z 340.1657 (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値340.1656).

30

## 【 0 1 5 1】

## 【化 2 2】



## 【 0 1 5 2】

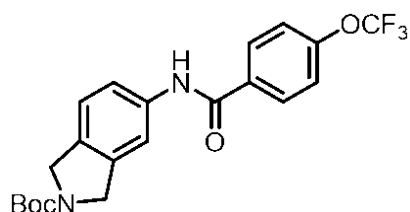
5-(シクロプロパンカルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：23.2mg(90%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.76 (s, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 1H), 4.79 - 4.46 (m, 4H), 1.52 (s, 10H), 1.09 (p, J = 4.2 Hz, 2H), 0.85 (dq, J = 7.3, 4.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.2, 154.7, 137.8, 123.1, 123.0, 119.1, 114.4, 79.9, 52.5, 52.2, 52.1, 51.8, 28.7, 15.8, 8.1. HRESI-TOF m/z 303.1703 (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値303.1703).

40

## 【 0 1 5 3】

## 【化 2 3】



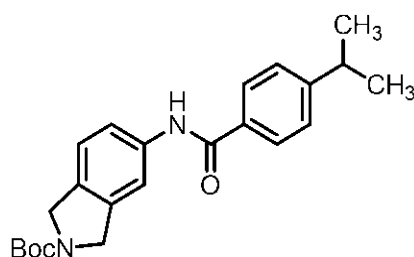
## 【 0 1 5 4】

5-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：32.4mg(90%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.54 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 4H), 1.51 (s, 9H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 164.8, 154.6, 151.8, 137.3, 133.4, 129.2, 123.3, 123.2, 120.9, 119.9, 115.1, 80.0, 52.5, 52.2, 51.8, 28.7。HRESI-TOF m/z 423.1525 (C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値423.1526)。

## 【 0 1 5 5】

## 【化 2 4】



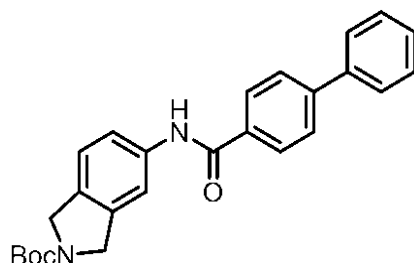
## 【 0 1 5 6】

5-(4-イソプロピルベンズアミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：27.5mg(85%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.00 (s, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.77 - 7.62 (m, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 4.76 - 4.49 (m, 4H), 2.96 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 165.9, 154.6, 153.4, 137.7, 132.5, 127.3, 127.0, 123.2, 123.1, 119.7, 119.6, 114.9, 114.8, 79.9, 52.5, 52.2, 52.1, 51.8, 34.3, 28.7, 28.6, 23.8, 23.86。HRESI-TOF m/z 381.2171 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値381.2173)。

## 【 0 1 5 7】

## 【化 2 5】



## 【 0 1 5 8】

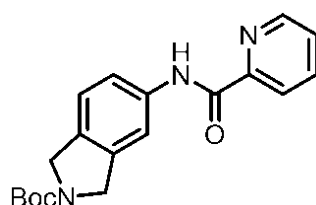
5-([1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：32.1mg(91%)、白色固体。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.04 - 7.85 (m, 3H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.81 - 4.55 (m, 4H), 1.53 (s, 9H)。<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 165.6, 154.7, 144.9, 140.0, 137.5, 133.6, 129.1, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 119.7, 114.9, 79.9, 52.5, 52.3, 52.2, 51.9, 28.7。HRESI-TOF m/z 415.2015 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値415.2016)。



【 0 1 5 9 】

【 化 2 6 】



【 0 1 6 0 】

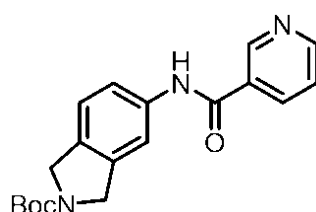
5-(ピコリンアミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

10

収率：25.4mg(88%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.05 (s, 1H), 8.74 - 8.45 (m, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.87及び7.83 (s, 1H), 7.64 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 26.7, 8.1 Hz, 1H), 4.78 - 4.57 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 162.1, 154.6, 149.8, 148.1, 138.6, 138.2, 137.9, 137.3, 133.3, 133.0, 126.6, 123.3, 123.1, 122.5, 119.2, 119.1, 114.2, 114.0, 79.9, 79.8, 52.5, 52.3, 52.2, 51.9, 28.7。HRESI-TOF m/z 340.1657 (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値340.1656)。

【 0 1 6 1 】

【 化 2 7 】



【 0 1 6 2 】

5-(ニコチンアミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

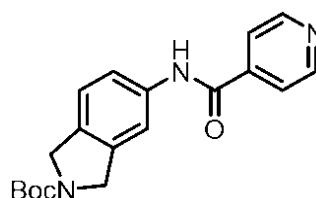
20

収率：27.0mg(94%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.09 (s, 1H), 8.74 (dt, J = 4.8, 2.4 Hz, 1H), 8.51 - 8.33 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 164.2, 154.6, 152.61, 152.59, 148.12, 148.09, 138.60, 138.58, 138.2, 138.13, 137.16, 137.14, 135.5, 134.05, 134.03, 133.67, 133.64, 130.84, 130.81, 123.7, 123.4, 123.2, 120.1, 120.1, 115.3, 115.1, 80.00, 79.98, 52.5, 52.18, 52.14, 51.8, 28.7。HRESI-TOF m/z 340.1655 (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値340.1656)。

30

【 0 1 6 3 】

【 化 2 8 】



【 0 1 6 4 】

5-(イソニコチンアミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

40

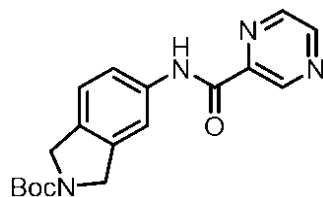
収率：24.1mg(84%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.82 - 8.69 (m, 2H), 8.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.60 (m, 3H), 7.54 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 4H), 1.51 (d, J = 1.5 Hz, 9H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 164.0, 154.6, 150.8, 142.13, 142.10, 138.7, 138.2, 137.0, 136.9, 134.3, 133.9, 123.4, 123.2, 121.1, 120.0, 119.9, 115.2, 115.1, 80.1, 8

50

0.0, 52.5, 52.2, 52.1, 51.8, 28.7。HRESI-TOF  $m/z$  340.1656 ( $C_{19}H_{21}N_3O_3 + H^+$ , 必要とした値340.1656)。

【 0 1 6 5 】

【 化 2 9 】



10

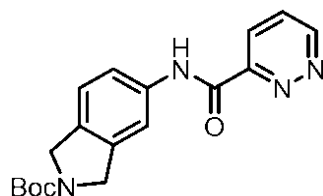
【 0 1 6 6 】

5-(ピラジン-2-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：24.8mg(86%)、白色固体、回転異性体の混合物。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.69 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.81 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.63 - 8.53 (m, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 1H), 7.63 - 7.42 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 4H), 1.52 (d,  $J = 2.2$  Hz, 9H)。  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ ) 160.8, 154.6, 147.7, 144.8, 144.4, 142.5, 138.7, 138.3, 136.79, 136.76, 133.9, 133.6, 123.5, 123.3, 119.3, 114.4, 114.3, 79.9, 79.9, 52.5, 52.2, 52.1, 51.9, 28.7。HRESI-TOF  $m/z$  341.1606 ( $C_{18}H_{20}N_4O_3 + H^+$ , 必要とした値341.1608)。

【 0 1 6 7 】

【 化 3 0 】



20

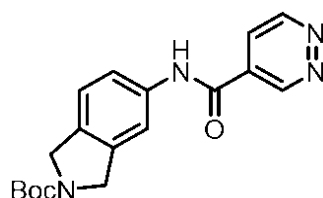
【 0 1 6 8 】

5-(ピリダジン-3-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：23.7mg(82%)、白色固体、回転異性体の混合物。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.13 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.94 - 7.72 (m, 2H), 7.55 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.75 - 4.60 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)。  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ ) 160.2, 154.6, 153.2, 136.7, 134.1, 128.4, 126.0, 123.5, 123.3, 119.4, 114.6, 114.3, 79.9, 52.5, 52.3, 52.2, 51.9, 28.7。HRESI-TOF  $m/z$  341.1607 ( $C_{18}H_{20}N_4O_3 + H^+$ , 必要とした値341.1608)。

【 0 1 6 9 】

【 化 3 1 】



40

【 0 1 7 0 】

5-(ピリダジン-4-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

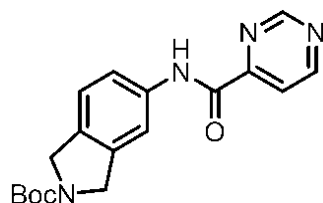
収率：21.5mg(62%)、白色固体。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.71 (s, 1H), 9.53 - 9.13 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.75及び7.67 (s, 1H), 7.53及び7.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.84 - 4.42 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ ) 162.1, 154.7, 138.6, 138.1, 136.8, 134.6, 134.2, 123.5, 123.3, 120.4, 120.3, 115.5, 115.4, 80.2, 52.5, 52.2, 51.8, 28.7。HRESI-TOF  $m/z$  341.1607 ( $C_{18}H_{20}N_4O_3 + H^+$ , 必要とした値341.1608)。

50

$8\text{H}_2\text{O} \cdot \text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}^+$ , 必要とした値341.1608).

【 0 1 7 1 】

【 化 3 2 】



【 0 1 7 2 】

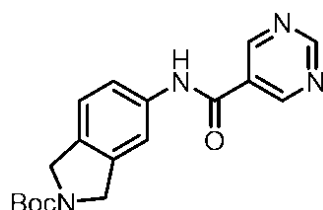
10

5-(ピリミジン-4-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：26.2mg(91%)、白色固体、回転異性体の混合物。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.92 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.07 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J = 5.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 - 7.45 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 4H), 1.54 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 160.2, 159.6, 157.6, 156.4, 154.6, 136.5, 123.4, 119.4, 118.8, 114.4, 80.0, 52.3, 52.0, 28.7. HRESI-TOF  $m/z$  341.1607 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}^+$ , 必要とした値341.1608).

【 0 1 7 3 】

【 化 3 3 】



【 0 1 7 4 】

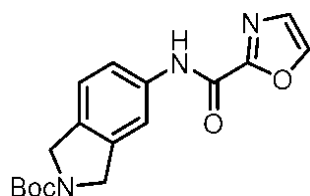
20

5-(ピリミジン-5-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：25.0mg(87%)、白色固体、回転異性体の混合物。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.35 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 8.70 - 8.55 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 4.51 - 7.39 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 4.76 - 4.51 (m, 4H), 1.51 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 161.8, 160.2, 156.0, 154.7, 138.2, 136.7, 128.7, 123.5, 123.3, 115.3, 80.1, 52.5, 52.2, 51.8, 28.7. HRESI-TOF  $m/z$  341.1608 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}^+$ , 必要とした値341.1608).

【 0 1 7 5 】

【 化 3 4 】



【 0 1 7 6 】

40

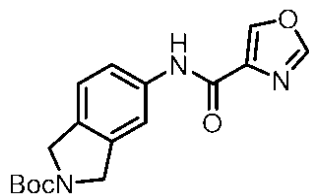
5-(オキサゾール-2-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：17.3mg(62%)、白色固体、回転異性体の混合物。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, アセトン- $d_6$ ) 9.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 - 7.69 (m, 2H), 7.62 (dt,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 11.4, 8.2$  Hz, 1H), 4.70 - 4.38 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, アセトン- $d_6$ ) 155.8, 154.7, 153.7, 146.7, 138.6, 131.0, 123.9, 120.6, 115.5, 79.6, 53.0, 52.8, 52.6, 52.4, 38.7, 28.7. HRESI-TOF  $m/z$  352.1266 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}^+$ , 必要とした値352.1268).

【 0 1 7 7 】

50

## 【化 3 5】



## 【 0 1 7 8 】

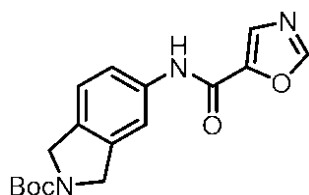
5-(オキサゾール-4-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：17.0mg(61%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 4.74 - 4.56 (m, 4H), 1.51 (d, J = 1.2 Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 154.7, 154.6, 151.5, 145.5, 138.8, 138.4, 136.28, 136.25, 134.3, 134.0, 131.4, 123.5, 123.3, 119.7, 119.6, 114.9, 114.8, 80.01, 79.98, 52.5, 52.2, 52.1, 51.8, 28.7. HRESI-TOF m/z 330.1449 (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値330.1449).

10

## 【 0 1 7 9 】

## 【化 3 6】



20

## 【 0 1 8 0 】

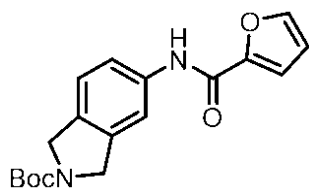
5-(オキサゾール-5-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：26.8mg(95%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) 9.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.05 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (dt, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 10.9, 8.2 Hz, 1H), 4.87 - 4.54 (m, 4H), 1.59 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) 155.9, 154.8, 153.8, 146.8, 138.6, 131.1, 123.9, 120.6, 115.6, 79.7, 53.0, 52.8, 52.7, 52.4, 38.8, 28.7. HRESI-TOF m/z 352.1270 (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + Na<sup>+</sup>, 必要とした値352.1268).

30

## 【 0 1 8 1 】

## 【化 3 7】



## 【 0 1 8 2 】

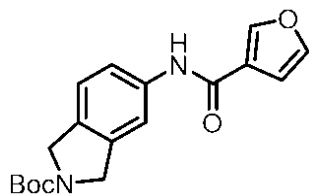
5-(フラン-2-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：25.6mg(94%)、無色油、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.14 (s, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.62 - 6.50 (m, 1H), 4.79 - 4.51 (m, 4H), 1.51 (d, J = 1.8 Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 154.6, 147.8, 144.4, 138.6, 138.2, 136.93, 136.90, 133.6, 133.2, 123.3, 123.2, 119.40, 119.35, 115.5, 114.6, 114.5, 112.8, 79.90, 79.87, 52.5, 52.2, 52.1, 51.8, 28.7. HRESI-TOF m/z 329.1494 (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値329.1496).

40

## 【 0 1 8 3 】

## 【化 3 8】



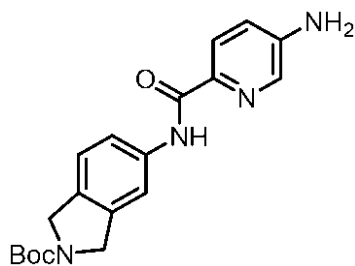
## 【 0 1 8 4】

5-(フラン-3-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：26.0mg(92%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.53 (m, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 14.0, 8.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 4H), 1.51 (d, J = 1.7 Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 161.0, 154.7, 145.39, 145.37, 144.1, 138.5, 138.0, 137.3, 137.2, 133.5, 133.2, 123.2, 123.10, 123.06, 119.9, 119.8, 115.1, 115.0, 108.6, 79.98, 79.95, 52.5, 52.2, 52.1, 51.8, 28.7. HRESI-TOF m/z 329.1498 (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値329.1496).

## 【 0 1 8 5】

## 【化 3 9】



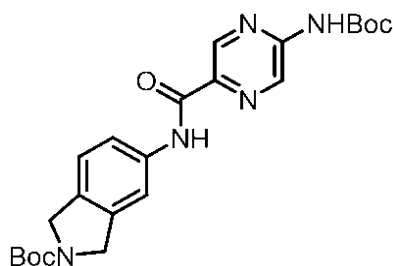
## 【 0 1 8 6】

5-(5-アミノピコリンアミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率：31.8mg(98%)、白色固体、回転異性体の混合物。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.80 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.85及び7.81 (s, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 26.9, 8.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 1.52 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 162.7, 154.7, 145.4, 140.3, 138.5, 137.8, 135.0, 132.7, 123.7, 123.2, 123.0, 121.4, 118.99, 118.95, 114.0, 113.8, 79.8, 52.6, 52.3, 52.2, 51.9, 28.7. HRESI-TOF m/z 355.1766 (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>, 必要とした値355.1765).

## 【 0 1 8 7】

## 【化 4 0】



## 【 0 1 8 8】

5-(5-((tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

生成物は反応溶液から白色固体として沈殿する。冷EtOAcですすぎながら濾過により生成物を単離した。フラッシュクロマトグラフィーによるさらなる精製は必要なかった。収率：54.6mg(94%)、白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.58 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.18 - 7.97 (m, 1H), 7.82 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m,

10

20

30

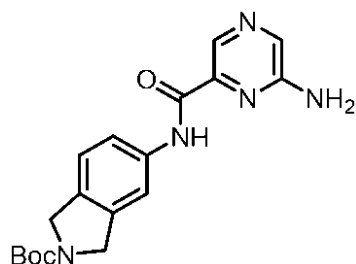
40

50

1H), 7.22 (s, 1H), 4.85 - 4.53 (m, 4H), 1.59 (s, 9H), 1.52 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 161.0, 154.7, 151.6, 150.8, 142.6, 139.0, 137.1, 132.9, 123.4, 123.2, 119.3, 114.4, 114.2, 82.9, 79.9, 52.5, 52.3, 52.2, 51.9, 28.4. HRESI-TOF m/z 456.2240 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5 + \text{H}^+$ , 必要とした値456.2241).

【 0 1 8 9 】

【 化 4 1 】



【 0 1 9 0 】

#### 5-(6-アミノピラジン-2-カルボキサミド)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

収率 : 56.2mg(95%)、白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.53 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 - 7.69 (m, 1H), 7.62 - 7.37 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.74 - 4.57 (m, 4H), 1.52 (d,  $J = 2.1$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 161.4, 154.7, 152.5, 141.4, 138.6, 138.2, 137.0, 136.0, 133.7, 133.6, 133.2, 123.3, 123.2, 119.2, 114.3, 114.2, 79.9, 52.5, 52.23, 52.15, 51.9, 28.7. HRESI-TOF m/z 356.1717 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H}^+$ , 必要とした値356.1717).

【 0 1 9 1 】

本明細書で引用した特許、特許出願及び論文はそれぞれ参照によって組み込まれる。

前述の説明及び例は、理解を助ける意図であり、限定と解釈すべきでない。本発明の精神及び範囲内の更に他の変形形態が可能であり、当業者にはそれらが容易に思い浮かぶであろう。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 0 5

(74)代理人 100093300  
弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013  
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777  
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796  
弁理士 服部 博信

(72)発明者 ボジャー デール エル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 3 7 ラホヤ カミニート マリティモ 8 2 1 2

審査官 佐溝 茂良

(56)参考文献 国際公開第2014/088657(WO, A1)  
国際公開第2014/191964(WO, A1)  
米国特許出願公開第2008/0119502(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D  
A 6 1 P  
A 6 1 K  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )