

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-512404

(P2015-512404A)

(43) 公表日 平成27年4月27日 (2015.4.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 405/06 (2006.01)	C07D 405/06 C S P	4 C 0 6 3
A61K 31/404 (2006.01)	A61K 31/404	4 C 0 8 6
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 7 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁)

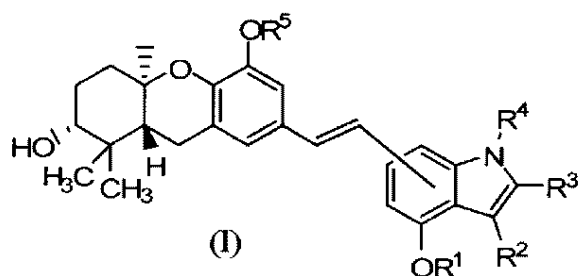
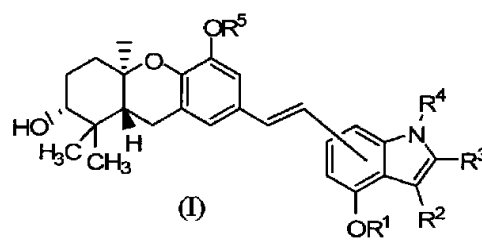
(21) 出願番号	特願2015-503434 (P2015-503434)	(71) 出願人	513249806 ユニバーシティー オブ アイオワ リサ ーチ ファウンデーション アメリカ合衆国 アイオワ 52242- 5500, アイオワ シティ, ギルモ ア ホール 6, エヌ. キャピトル ストリート 112
(86) (22) 出願日	平成25年3月25日 (2013.3.25)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成26年11月11日 (2014.11.11)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/033722	(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87) 国際公開番号	W02013/148584	(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87) 国際公開日	平成25年10月3日 (2013.10.3)		
(31) 優先権主張番号	61/615,725		
(32) 優先日	平成24年3月26日 (2012.3.26)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シュワインフルチン類似体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物を提供し、式中、 $R^1 \sim R^5$ は、本明細書で定義される値のいずれかを有する。化合物は、癌および他の疾病の処置に有用である。本発明はまた、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせ、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。加えて、本発明は、有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、癌の治療を必要としている哺乳動物に投与することを含む、癌を処置するための治療法を提供する。

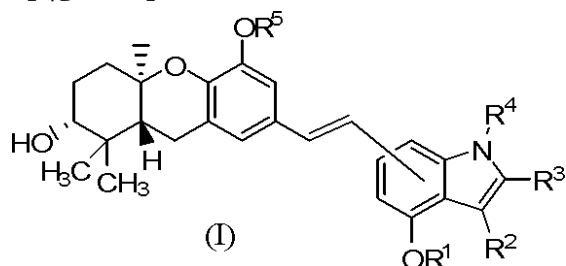


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 3 1】



10

であって、式中、

 R^1 は、H または ($C_1 - C_6$) アルキルであり、

R^2 は、H、($C_1 - C_{15}$) アルキル、($C_2 - C_{15}$) アルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、任意のアリールまたはヘテロアリールは任意に、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルカノイル、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル、および ($C_2 - C_6$) アルカノイルオキシから独立して選択される 1 つ以上の基で置換され、

20

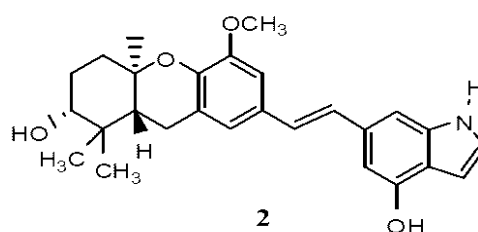
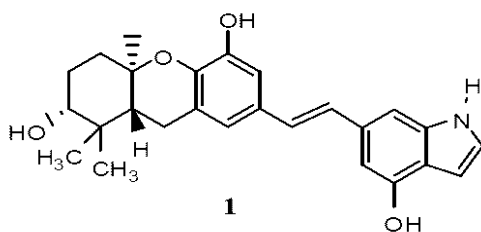
 R^3 は、H、($C_1 - C_{15}$) アルキル、または ($C_2 - C_{15}$) アルケニルであり、 R^4 は、H または ($C_1 - C_6$) アルキルであり、 R^5 は、H または ($C_1 - C_6$) アルキルである、

化合物が、

またはその塩であり、

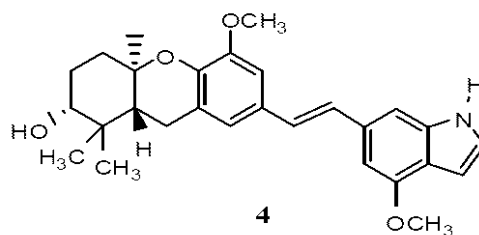
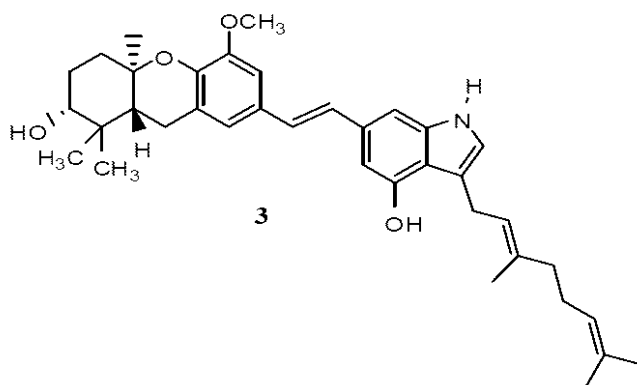
ただし、式 (I) の前記化合物は、

【化 3 2 - 1】

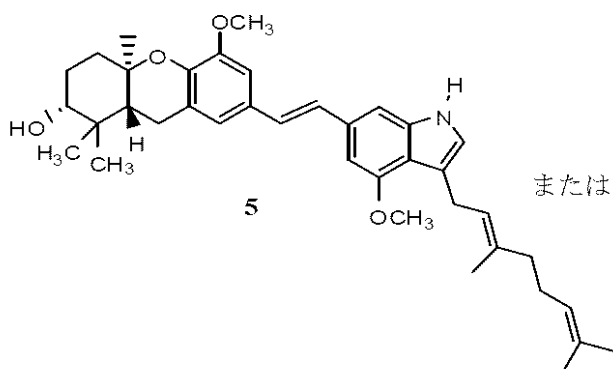


30

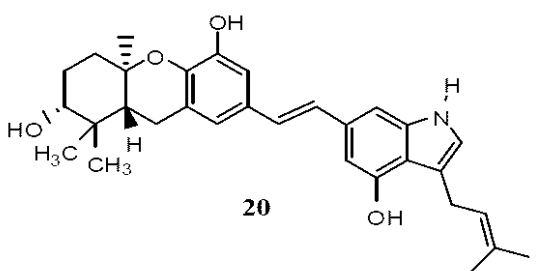
【化 3 2 - 2】



10



または



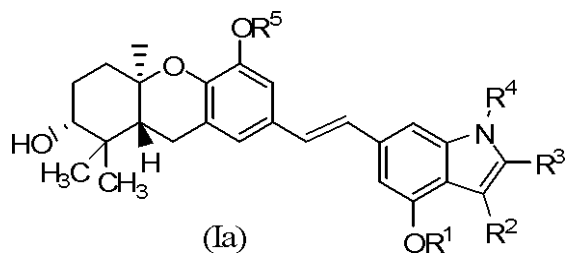
20

ではない、化合物。

【請求項 2】

式 (I a) の化合物：

【化 3 3】



30

またはその塩

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 は、(C₁ - C₁₅) アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

R^2 は、(C₂ - C₅) アルケニルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 は、(C₅) アルケニルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 は、フェニル、4 - フルオロフェニル、または 2 - メチル - 2 (H) - インダゾール - 4 - イルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 は、メチルであり、 R^2 は、フェニル、4 - フルオロフェニル、または 2 - メチル - 2 (H) - インダゾール - 4 - イルであり、 R^3 は、H であり、 R^4 は、メチルである

50

、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^3 は、 $(C_1 - C_{15})$ アルキルまたは $(C_2 - C_{15})$ アルケニルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

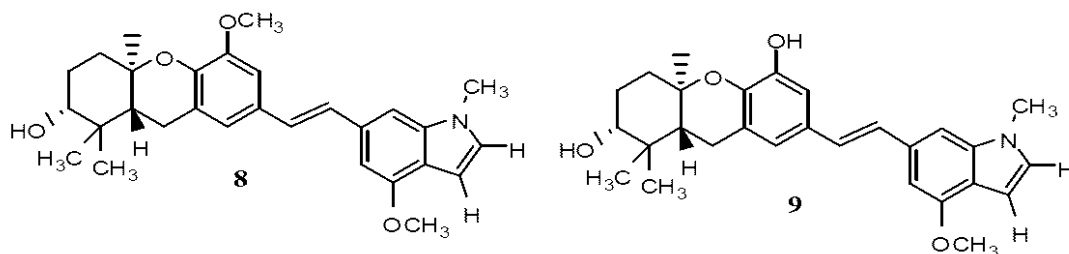
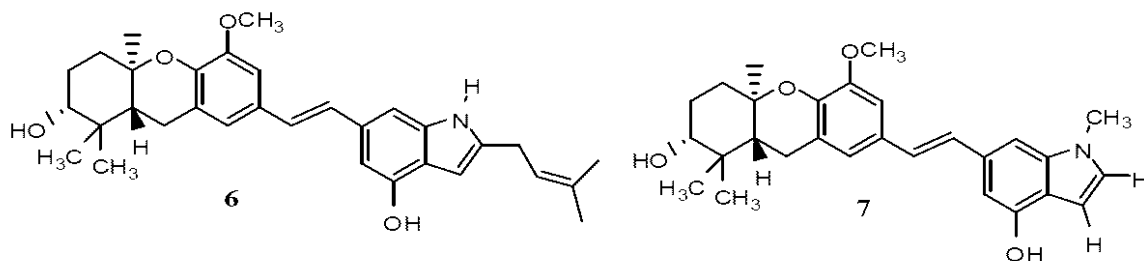
【請求項 10】

R^4 は、メチルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

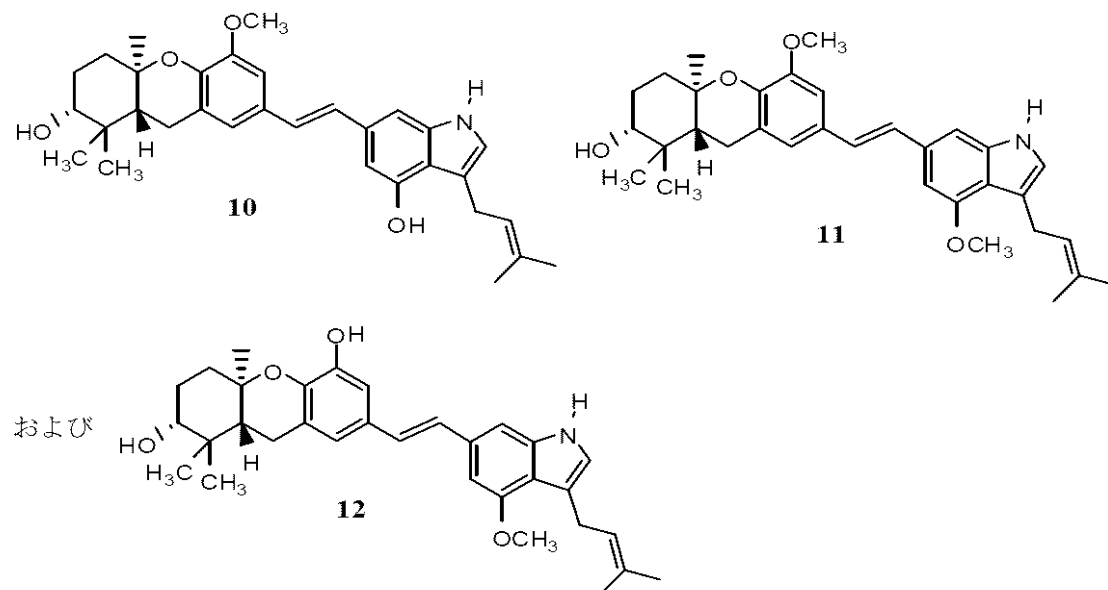
10

【化 34 - 1】

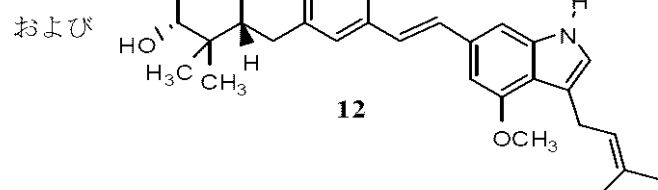


20

【化 34 - 2】



30

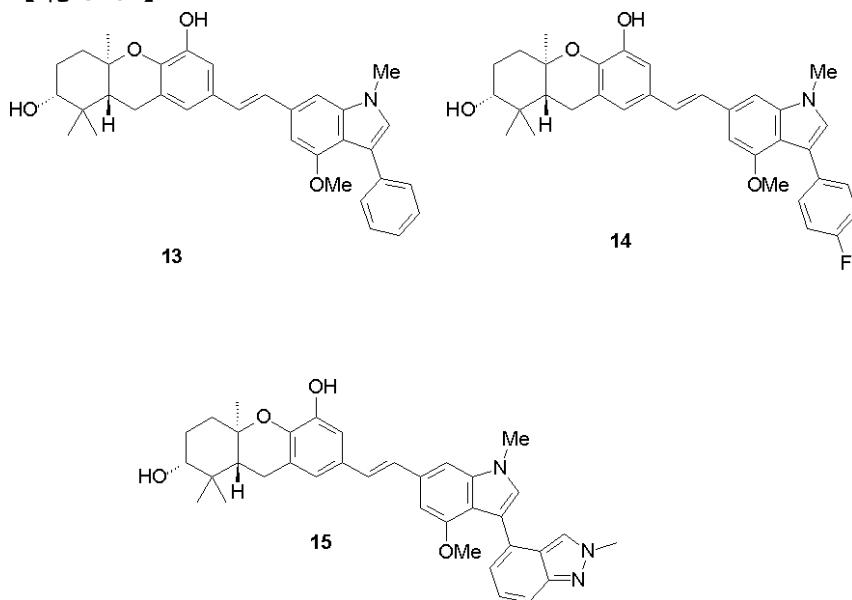


40

、ならびにその塩
から選択される、化合物。

【請求項 12】

【化 3 5】



10

、およびその塩
から選択される、化合物。

20

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

治療有効量の請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、動物 (例えば、哺乳動物) に投与することを含む、癌を処置するための方法。

【請求項 1 5】

前記癌は、乳癌または CNS もしくは腎臓系の癌である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

癌の予防的または治療的処置のための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 1 7】

動物 (例えば、哺乳動物) における癌を処置するための薬剤の調製のための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 1 8】

内科的治療で使用するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、2012 年 3 月 26 日出願の米国仮特許出願第 61 / 615 , 725 号の優先権を主張し、その全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

シュワインフルチンとして既知の天然物群は、アフリカの植物 *Macaranga schweinfurthii* Pax から単離された 4 つの化合物を含む (Beutler , J . A . et al . , J . Nat . Prod . 1998 , 61 , 1509 - 151

50

2、および Beutler, J. A., et al., Nat. Prod. Lett. 2000, 14, 349-404 を参照されたい)。シュワインフルチン A、B、および D は、NCI の 60 細胞株抗癌アッセイにおいて有意な活性を示す (平均 GI_{50} が $< 1 \mu M$)。これら化合物に対して最も感受性の高い種類の中には、いくつかの CNS 癌、腎臓癌、および乳癌細胞株があるため、それらの生物学的活性は、関心を集めてきた。活性範囲の調査は、任意の現在使用されている薬剤との相関関係も示さず、これら化合物がこれまで認識されていない標的において、または新規の機構を介して作用し得ることを示唆する。

2009 年 6 月 25 日出願の国際特許出願第 PCT/US2009/048690 号は、これらの特異的な抗癌剤の作用機構を解明するためのプローブとして使用され得る、シュワインフルチン化合物に関する。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】国際特許出願第 PCT/US2009/048690 号

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献 1】Beutler, J. A. et al., J. Nat. Prod. 1998, 61, 1509-1512

【非特許文献 2】Beutler, J. A., et al., Nat. Prod. Lett. 2000, 14, 349-404

20

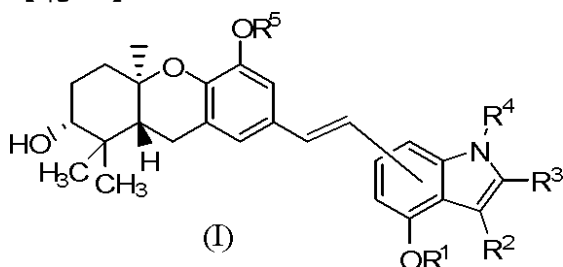
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

出願者は、有意な抗癌活性を有する、一連の修飾シュワインフルチン類似体を発見した。したがって、一実施形態では、本発明は、式 (I) :

【化 1】



30

の化合物であって、式中、

R¹ は、H または (C₁ - C₆) アルキルであり、

R² は、H、フルオロ、(C₁ - C₁₅) アルキル、(C₂ - C₁₅) アルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、任意のアリールまたはヘテロアリールは任意に、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルカノイル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、および (C₂ - C₆) アルカノイルオキシから独立して選択される 1 つ以上の基で置換され、R² の任意の (C₁ - C₁₅) アルキル、および (C₂ - C₁₅) アルケニルは任意に、アゼチジノ、アジリジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、または NR_aR_b で置換され、

40

R³ は、H、(C₁ - C₁₅) アルキル、または (C₂ - C₁₅) アルケニルであり、

R⁴ は、H または (C₁ - C₆) アルキルであり、

R⁵ は、H または (C₁ - C₆) アルキルであり、

50

各 R_a および R_b は独立して、 H または $(C_1 - C_6)$ アルキルである、化合物、またはその塩を提供する。

本発明はまた、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせて、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。

【0006】

加えて、本発明は、有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、癌の治療を必要としている哺乳動物に投与することを含む、癌を処置するための治療法を提供する。

【0007】

本発明はまた、内科的治療で使用するための（例えば、癌の処置で使用するための）式 (I) の化合物、ならびにヒト等の哺乳動物における癌の処置に有用な薬剤の製造のための、式 (I) の化合物の使用を提供する。

10

【0008】

本発明はまた、癌の予防的または治療的処置のための、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0009】

本発明はまた、式 (I) の化合物ならびに他のシュワインフルチン類似体を調整するのに有用である、本明細書に開示される過程および中間体を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0010】

20

別段の記載がない限り、以下の定義が使用される。アルキル、アルケニル等は、直鎖および分枝鎖の両方を表すが、プロピル等の個々のラジカルへの言及は、直鎖ラジカルのみを含み、イソプロピル等の分枝鎖異性体は、具体的に言及される。アルケニルは、1個以上（1、2、3、または4）の二重結合を有する炭化水素鎖を表す。同様に、アルキニルは、1個以上（1、2、3、または4個）の三重結合を有する炭化水素鎖を表す。

【0011】

キラル中心を有する本発明の化合物が、光学的に活性なかつラセミの形態で存在し、かつ単離され得ることは、当業者によって理解される。いくつかの化合物は、多形を示し得る。本発明が、本発明の化合物の任意のラセミ形態、光学的に活性な形態、多形形態、もしくは立体異性体形態、またはこれらの混合物を包含し、それらが、本明細書に記載される有用な特性を有し、光学的に活性な形態をどのように調製するか（例えば、再結晶化技術によるラセミ形態の分割によって、光学的に活性な出発物質からの合成によって、キラル合成によって、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィ分離によって）は、当該技術分野でよく知られているということを理解されたい。

30

【0012】

用語「鏡像異性的に濃縮された」は、本明細書で使用される場合、一方の鏡像異性体が、他方の鏡像異性体より大いに存在する混合物を指す。本発明の一実施形態では、用語「鏡像異性的に濃縮された」は、少なくとも約2% eeを有する混合物を指す。本発明の別の実施形態では、用語「鏡像異性的に濃縮された」は、少なくとも約5% eeを有する混合物を指す。本発明の別の実施形態では、用語「鏡像異性的に濃縮された」は、少なくとも約20% eeを有する混合物を指す。本発明の別の実施形態では、用語「鏡像異性的に濃縮された」は、少なくとも約50% eeを有する混合物を指す。本発明の別の実施形態では、用語「鏡像異性的に濃縮された」は、少なくとも約80% eeを有する混合物を指す。本発明の別の実施形態では、用語「鏡像異性的に濃縮された」は、少なくとも約90% eeを有する混合物を指す。本発明の別の実施形態では、用語「鏡像異性的に濃縮された」は、少なくとも約95% eeを有する混合物を指す。本発明の別の実施形態では、用語「鏡像異性的に濃縮された」は、少なくとも約98% eeを有する混合物を指す。本発明の別の実施形態では、用語「鏡像異性的に濃縮された」は、少なくとも約99% eeを有する混合物を指す。

40

【0013】

50

用語「鏡像異性的に濃縮された」は、反対の光学活性の種が実質的にないか、または一方の鏡像異性体が、非常に低量、例えば、0.01%、0.001%、もしくは0.0001%で存在する混合物である、鏡像異性的に純粋な混合物を含む。

【0014】

ラジカル、置換基、および範囲について以下に列挙される具体的な値は、例示目的に過ぎず、それらは、他の規定値、またはラジカルおよび置換基に対する規定範囲内の他の値を除外しない。

【0015】

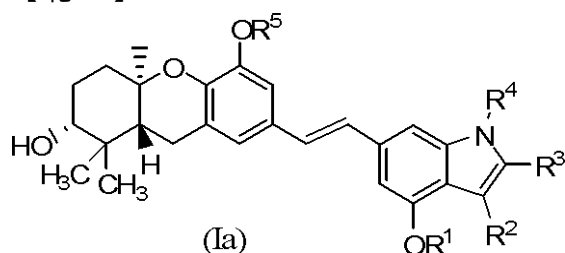
具体的に、(C₁ - C₁₅)アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ド-デシル、ヘキサデシル、オクタデシル、イコシルであってもよく、(C₂ - C₁₅)アルケニルは、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、または5-ヘキセニルであってもよい。

10

【0016】

1つの特定の実施形態において、本発明は、式(Ia)：

【化2】



20

の化合物であって、

R¹は、Hまたは(C₁ - C₆)アルキルであり、

R²は、H、(C₁ - C₁₅)アルキル、または(C₂ - C₁₅)アルケニルであり、

R³は、H、(C₁ - C₁₅)アルキル、または(C₂ - C₁₅)アルケニルであり、

R⁴は、Hまたは(C₁ - C₆)アルキルであり、

R⁵は、Hまたは(C₁ - C₆)アルキルである、化合物、
またはその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0017】

本発明の1つの特定の実施形態において、R¹は、Hである。

【0018】

本発明の1つの特定の実施形態において、R¹は、メチルである。

【0019】

本発明の1つの特定の実施形態において、R²は、Hである。

【0020】

本発明の1つの特定の実施形態において、R²は、3-メチル-2-ブテニルである。

40

【0021】

本発明の1つの特定の実施形態において、R³は、Hである。

【0022】

本発明の1つの特定の実施形態において、R³は、3-メチル-2-ブテニルである。

【0023】

本発明の1つの特定の実施形態において、R⁴は、Hである。

【0024】

本発明の1つの特定の実施形態において、R⁴は、メチルである。

【0025】

50

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^5 は、Hである。

【0026】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^5 は、メチルである。

【0027】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^2 は、($C_1 - C_{15}$)アルキルまたは($C_2 - C_{15}$)アルケニルである。

【0028】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^2 は、($C_1 - C_{15}$)アルキルである。

【0029】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^2 は、($C_2 - C_5$)アルケニルである。

10

【0030】

本発明の1つの特定の実施形態において、

R^1 は、Hまたはメチルであり、

R^2 および R^3 のうちの一方は、($C_1 - C_{15}$)アルキルまたは($C_2 - C_{15}$)アルケニルであり、他方は、Hであり、

R^4 は、Hまたはメチルであり、

R^5 は、Hまたはメチルである。

【0031】

本発明の1つの特定の実施形態において、

R^1 は、Hまたはメチルであり、

20

R^2 は、($C_1 - C_{15}$)アルキルまたは($C_2 - C_{15}$)アルケニルであり、

R^3 は、Hであり、

R^4 は、Hまたはメチルであり、

R^5 は、Hまたはメチルである。

【0032】

上記のさらなる実施形態では、 R^2 は、($C_1 - C_{15}$)アルキルである。

【0033】

上記のさらなる実施形態では、 R^2 は、($C_2 - C_5$)アルケニルである。

【0034】

上記のさらなる実施形態では、 R^2 は、3 - メチル - 2 - ブテニルである。

30

【0035】

上記のさらなる実施形態では、 R^2 は、(C_{10})アルケニルである。

【0036】

上記のさらなる実施形態では、 R^2 は、(C_{15})アルケニルである。

【0037】

本発明の1つの特定の実施形態において、

R^1 は、Hまたはメチルであり、

R^2 は、Hであり、

R^3 は、($C_1 - C_{15}$)アルキルまたは($C_2 - C_{15}$)アルケニルであり、

R^4 は、Hまたはメチルであり、

40

R^5 は、Hまたはメチルである。

【0038】

上記のさらなる実施形態では、 R^3 は、(C_5)アルケニルである。

【0039】

上記のさらなる実施形態では、 R^3 は、3 - メチル - 2 - ブテニルである。

【0040】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^2 は、(C_5)アルケニルである。

【0041】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^2 は、(C_{15})アルケニルである。

【0042】

50

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^2 は、フェニル、4-フルオロフェニル、または2-メチル-2(H)-インダゾール-4-イルである。

【0043】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^2 は、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_3 - C_6$)シクロアルキル、($C_3 - C_6$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、($C_1 - C_6$)アルカノイル、($C_1 - C_6$)アルコキシカルボニル、および($C_2 - C_6$)アルカノイルオキシから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換される、5員環ヘテロアリールである。

【0044】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^2 は、($C_1 - C_6$)アルキルから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換される、5員環ヘテロアリールである。

【0045】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^2 は、チエニル、ピロリル、フラニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、またはチアゾリルであり、 R^2 は、($C_1 - C_6$)アルキルから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換される。

【0046】

本発明の1つの特定の実施形態において、

R^1 は、Hまたはメチルであり、

R^2 は、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_3 - C_6$)シクロアルキル、($C_3 - C_6$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、($C_1 - C_6$)アルカノイル、($C_1 - C_6$)アルコキシカルボニル、および($C_2 - C_6$)アルカノイルオキシから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換される、5員環ヘテロアリールであり、

R^3 は、Hであり、

R^4 は、Hまたはメチルであり、

R^5 は、Hまたはメチルである。

【0047】

上記のさらなる実施形態では、 R^2 は、($C_1 - C_6$)アルキルから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換される、5員環ヘテロアリールである。

【0048】

上記のさらなる実施形態では、 R^2 は、チエニル、ピロリル、フラニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、またはチアゾリルであり、 R^2 は、($C_1 - C_6$)アルキルから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換される。

【0049】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^2 は、($C_1 - C_6$)アルキルであり、それは、アゼチジノ、アジリジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、または NR_aR_b で任意に置換される。

【0050】

本発明の1つの特定の実施形態において、

R^1 は、Hまたはメチルであり、

R^2 は、($C_1 - C_6$)アルキルであり、それは、アゼチジノ、アジリジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、または NR_aR_b で任意に置換され、

各 R_a および R_b は独立して、Hまたは($C_1 - C_6$)アルキルであり、

R^3 は、Hであり、

R^4 は、Hまたはメチルであり、

R^5 は、Hまたはメチルである。

【0051】

本発明の1つの特定の実施形態において、

R^1 は、Hまたはメチルであり、

10

20

30

40

50

R^2 は、フェニルまたはインダゾリルであり、それらのいずれも、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_3 - C_6$)シクロアルキル、($C_3 - C_6$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、($C_1 - C_6$)アルカノイル、($C_1 - C_6$)アルコシカルボニル、および($C_2 - C_6$)アルカノイルオキシから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換され、

R^3 は、Hであり、

R^4 は、Hまたはメチルであり、

R^5 は、Hまたはメチルである。

【0052】

10

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^1 は、メチルであり、 R^2 は、フェニル、4-フルオロフェニル、または2-メチル-2(H)-インダゾール-4-イルであり、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、メチルである。

【0053】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^3 は、($C_1 - C_{15}$)アルキルまたは($C_2 - C_{15}$)アルケニルである。

【0054】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^3 は、(C_5)アルケニルである。

【0055】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^2 は、(C_{10})アルケニルである。

20

【0056】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^2 は、(C_{15})アルケニルである。

【0057】

本発明の1つの特定の実施形態において、 R^4 は、($C_1 - C_6$)アルキルである。

【0058】

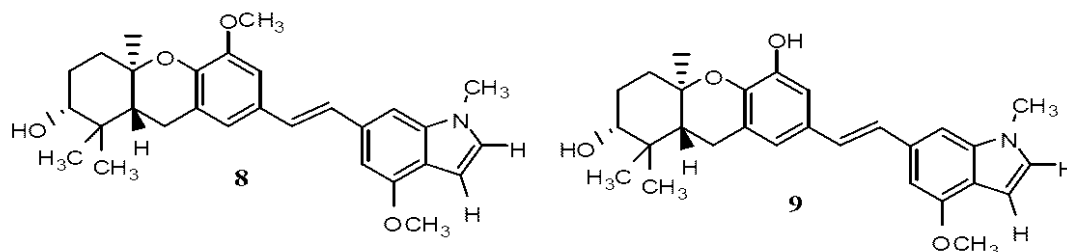
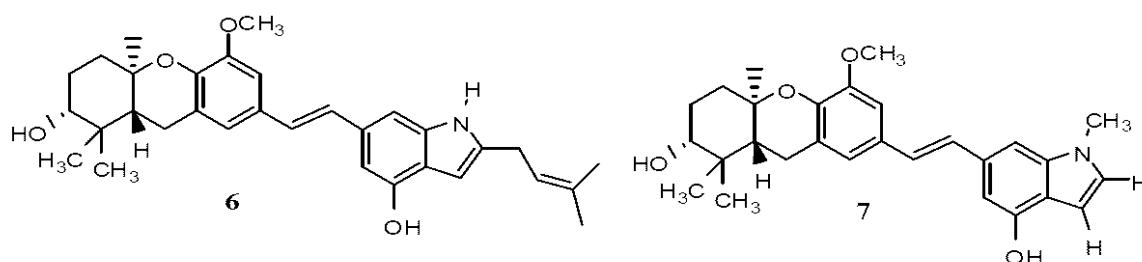
本発明の1つの特定の実施形態において、 R^4 は、メチルである。

【0059】

本発明の1つの特定の実施形態において、式(I)の化合物は、

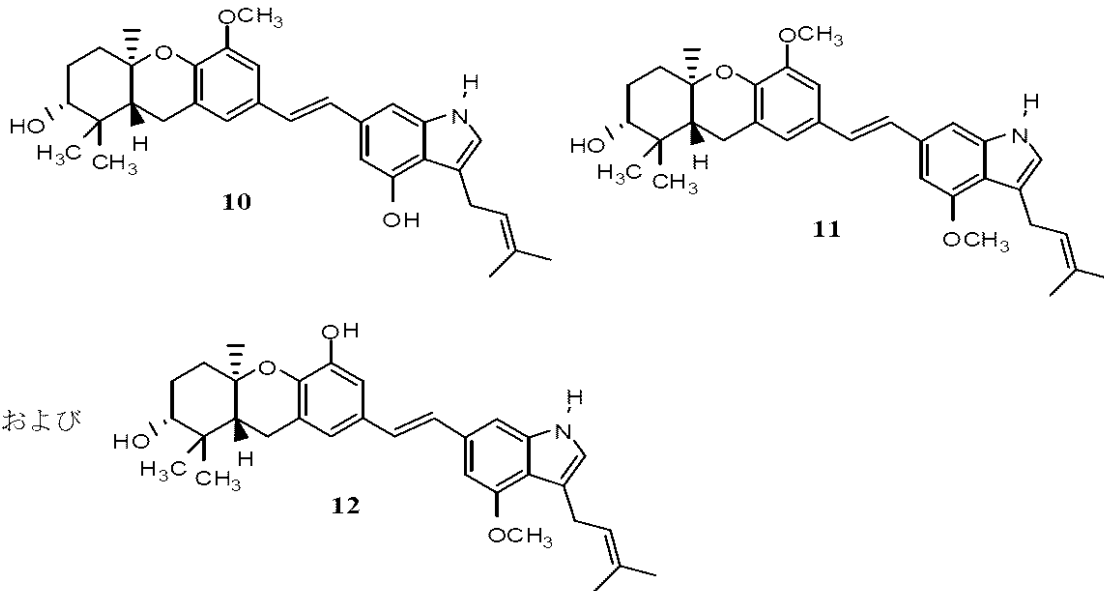
【化3-1】

30



40

【化 3 - 2】



10

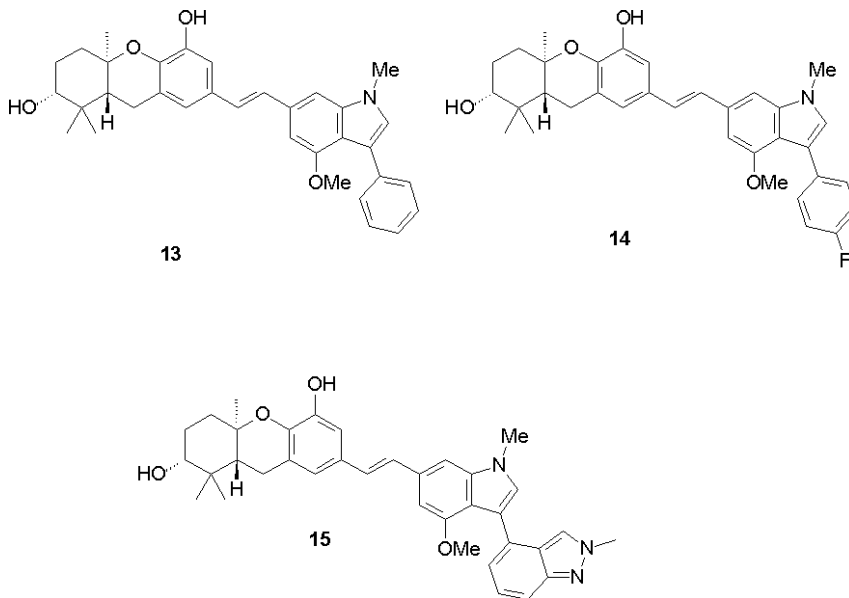
ならびにその塩から選択される。

【 0 0 6 0】

本発明の 1 つの特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、

20

【化 4】



30

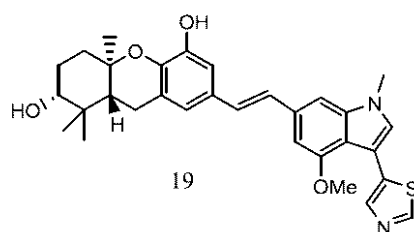
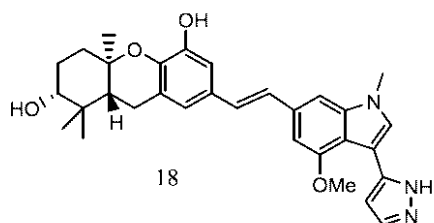
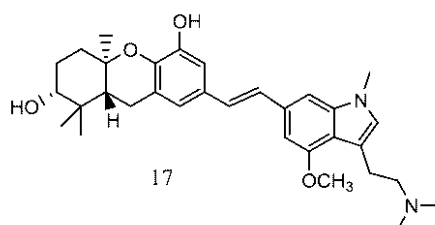
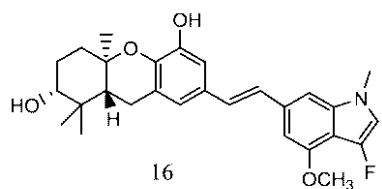
およびその塩から選択される。

【 0 0 6 1】

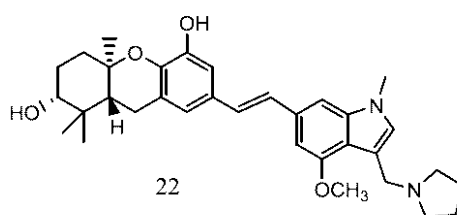
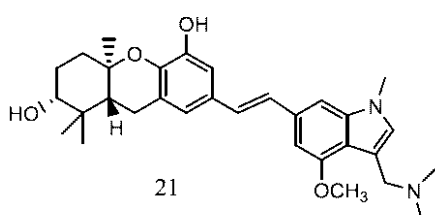
本発明の 1 つの特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、

40

【化 5】



10



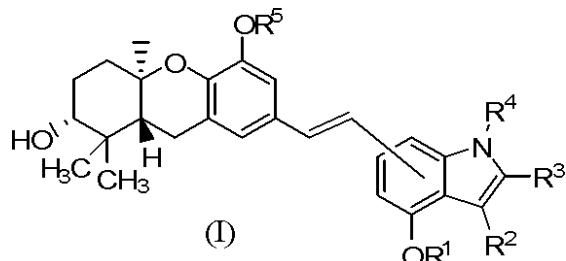
20

から選択される。

【 0 0 6 2 】

1つの特定の実施形態において、本発明は、式（I）：

【化 6】



30

の化合物であって、

R¹ は、Hまたは（C₁ - C₆）アルキルであり、

R² は、H、（C₁ - C₁₅）アルキル、（C₂ - C₁₅）アルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、任意のアリールまたはヘテロアリールは、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、（C₁ - C₆）アルキル、（C₃ - C₆）シクロアルキル、（C₃ - C₆）シクロアルキル（C₁ - C₆）アルキル、（C₁ - C₆）アルコキシ、（C₁ - C₆）アルカノイル、（C₁ - C₆）アルコキシカルボニル、および（C₂ - C₆）アルカノイルオキシから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換され、

40

R³ は、H、（C₁ - C₁₅）アルキル、または（C₂ - C₁₅）アルケニルであり、R⁴ は、Hまたは（C₁ - C₆）アルキルであり、R⁵ は、Hまたは（C₁ - C₆）アルキルである、化合物、

またはその塩を提供する。

【 0 0 6 3 】

本発明の1つの特定の実施形態において、式（I）の化合物は、単離および精製される。

【 0 0 6 4 】

50

1つの特定の実施形態において、本発明は、鏡像異性的に濃縮され、少なくとも約90%の鏡像体過剰率を有する化合物を提供する。

【0065】

1つの特定の実施形態において、本発明は、鏡像異性的に濃縮され、少なくとも約95%の鏡像体過剰率を有する化合物を提供する。

【0066】

1つの特定の実施形態において、本発明は、鏡像異性的に濃縮され、少なくとも約98%の鏡像体過剰率を有する化合物を提供する。

【0067】

1つの特定の実施形態において、本発明は、鏡像異性的に濃縮され、少なくとも約99%の鏡像体過剰率を有する化合物を提供する。

【0068】

1つの特定の実施形態において、本発明は、鏡像異性的に純粋である化合物を提供する。

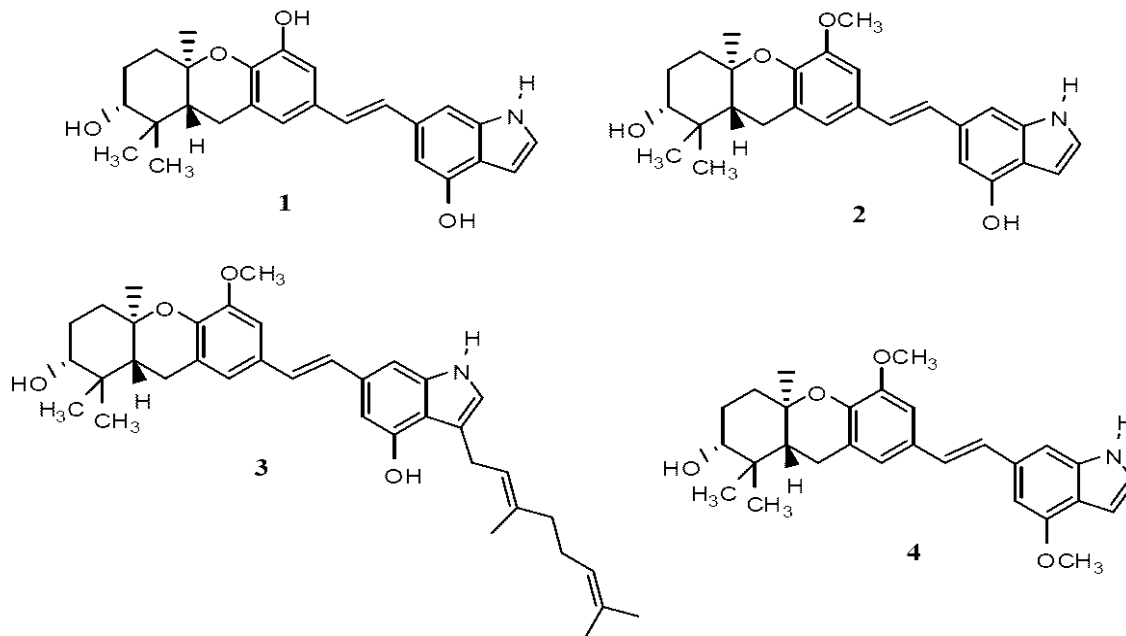
【0069】

1つの特定の実施形態において、本発明は、2R 4aR 9aR鏡像異性体である、式(I)の化合物を提供する。

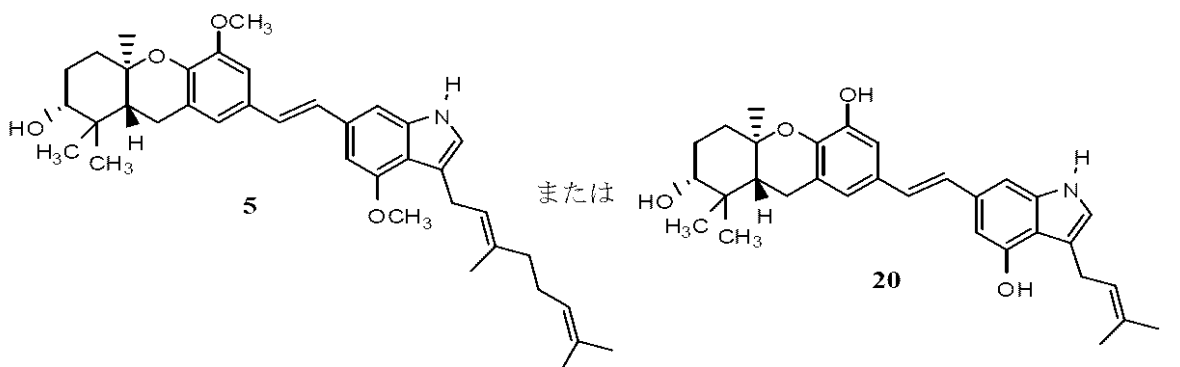
【0070】

1つの特定の実施形態において、式(I)の化合物は、

【化7-1】



【化7-2】



10

20

30

40

50

ではない。

【0071】

化合物が十分に塩基性または酸性である場合、式 I の化合物の塩は、式 I の化合物を単離または精製するための中間体として有用であり得る。加えて、薬学的に許容される酸または塩基塩としての式 I の化合物の投与は、適切であり得る。薬学的に許容される塩の例としては、生理学的に許容されるアニオンを形成する酸で形成された有機酸付加塩、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、および α -グリセロリン酸塩である。好適な無機塩もまた形成され得、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩、および炭酸塩が挙げられる。

10

【0072】

薬学的に許容される塩は、当該技術分野でよく知られている標準的手順を使用して、例えば、アミン等の十分に塩基性の化合物を、生理学的に許容されるアニオンを提供する好適な酸と反応させることによって、得られ得る。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム、もしくはリチウム）塩、またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩もまた、作製され得る。

【0073】

好適な酸としては、トリフルオロ酢酸（TFA）等、反応を触媒するのに好適な任意の有機酸が挙げられる。好適な塩基としては、トリエチルアミン（TEA）等、反応を触媒するのに好適な任意の塩基が挙げられる。

20

【0074】

本明細書で使用される場合、用語「単離された」および「精製された」は、他の生物学的因子を実質的に含まない、例えば、少なくとも約 95%、約 98%、もしくは約 99% 純粋である、物質を指す。

【0075】

本明細書で使用される場合、用語「処置する（treat）」、「処置（treatment）」、および「処置すること（treating）」は、予防にも及び、処置されている状態または症状の進行もしくは重症度を予防する、予防、予防すること、低下させること、停止させること、または回復することを含む。したがって、用語「処置」は、必要に応じて、医学的、治療的、および / または予防的投与の両方を含む。

30

【0076】

本発明での使用に好適な化合物および医薬組成物は、活性化合物がその意図された目的を達成するための有効量で投与されるものを含む。より具体的には、「治療有効量」とは、疾病、疾患、および / または状態を処置するのに有効な量を意味する。治療有効量の決定は、特に、本明細書で提供される詳細な開示を考慮すると、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0077】

本発明の薬学的に活性な化合物は、医薬組成物として製剤化され得、例えば、経口的または非経口的な、静脈内経路、筋肉内経路、局所経路、または皮下経路による、選択された投与経路に適合された種々の形態で、ヒト患者等の哺乳動物宿主に投与され得る。

40

【0078】

したがって、本化合物は、例えば経口的に、不活性希釈剤または同化可能な食用担体等の薬学的に許容される媒体と組み合わせ、全身投与され得る。それらは、硬質もしくは軟質のシェルゼラチンカプセル中に封入されてもよく、錠剤へと圧縮されるか、または患者の食事の食物に直接組み込まれてもよい。経口の治療的投与に対して、活性化合物は、1 つ以上の賦形剤と組み合わせられてもよく、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ、ウェハ等の形態で使用されてもよい。そのような組成物および調製物は、少なくとも 0.1% の活性化合物を含むべきである。組成物および調製物の割合は、当然のことながら多様であり得、便利に、所与の単位投与形態の重量の約 2 ~ 約 60% の間であってもよい。このような治療的に有用な組成物中の活性化合物

50

の量は、有効な投与レベルが維持されるようなものである。

【0079】

錠剤、トローチ、ピル、カプセル等はまた、以下のものを含有してもよい。トラガカン
トゴム、アカシアゴム、コーンスターチ、もしくはゼラチン等の結合剤；リン酸二カルシ
ウム等の賦形剤；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸等の崩壊剤；ステア
リン酸マグネシウム等の潤滑剤；およびスクロース、フルクトース、ラクトース、もし
くはアスパルテーム等の甘味剤、またはペパーミント、冬緑油、もしくはサクランボ香料
等の香味剤が添加され得る。単位投与形態がカプセルである場合、それは、上記の種類の
材料に加えて、植物性油またはポリエチレングリコール等の液体担体を含んでもよい。種
々の他の材料が、コーティングとして、または別様に固体単位投与形態の物理的形態を改
変するために存在し得る。例えば、錠剤、ピル、またはカプセルは、ゼラチン、ワックス
、シェラック、または糖等でコーティングされ得る。シロップもしくはエリキシル剤は、
活性化合物、甘味剤としてスクロースまたはフルクトース、保存剤としてメチルおよびブ
ロピルパラベン、サクランボまたはオレンジ味等の色素および香味料を含有し得る。当然
のことながら、任意の単位投与形態の調製で使用される任意の材料は、採用される量にお
いて、薬学的に許容され、かつ実質的に非毒性であるべきである。さらに、活性化合物は
、徐放性調製物およびデバイスに組み込まれ得る。

10

【0080】

活性化合物はまた、注入もしくは注射によって、静脈内または腹腔内投与されてもよい
。活性化合物またはその塩の溶液は、水中で、任意に非毒性界面活性剤と混合されて調製
され得る。分散液もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、
およびそれらの混合物中で、ならびに油中で調製され得る。貯蔵および使用の通常の条件
下では、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するために保存剤を含有する。

20

【0081】

注射または注入に好適な医薬投与形態は、任意にリボソーム中に封入される、滅菌注射
用または注入用の溶液または分散液の即座調製に適した活性成分を含む、滅菌水溶液もし
くは分散液、または滅菌粉末を含み得る。全ての場合において、注射または注入のための
最終投与形態は、滅菌、流体、ならびに製造および貯蔵の条件下で安定であるべきである
。液体担体または媒体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール
、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等）、植物性油、非毒性のグリセ
リルエステル、およびこれらの好適な混合物を含む、溶媒または液体分散媒体であり得る
。適切な流動性が、例えば、リボソームの形成によって、分散液の場合に必要なとされる粒
径の維持によって、または界面活性剤の使用によって、維持され得る。微生物活動の防止
は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、
ソルビン酸、チメロサル等によってもたらされ得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖
、緩衝剤、または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射可能な組成物の持続的吸収
は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組
成物中での使用によってもたらされ得る。

30

【0082】

滅菌注射用溶液は、必要に応じて、種々の上記に列挙された他の成分と、適切な溶媒中
の必要とされる量の活性化合物を組み合わせ、続いて、濾過滅菌することによって調製さ
れる。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製法は、真空乾燥およ
び凍結乾燥技術であり、それらは、活性成分の粉末、および予め滅菌濾過された溶液中に
存在する任意のさらなる所望の成分を生じる。

40

【0083】

局所投与に対して、本化合物は、純粋な形態で適用され得る。しかしながら、それらを
組成物または製剤として、皮膚科学的に許容できる担体と組み合わせ、皮膚に投与する
ことが概して望ましく、それは、固体または液体であってもよい。有用な固体担体として
は、タルク、クレイ、微結晶性セルロース、シリカ、アルミナ等、微粉化した固体が挙げ
られる。有用な液体担体としては、水、アルコールもしくはグリコール、または水 - アル

50

【 0 0 8 4 】

【 0 0 8 5 】

【 0 0 8 6 】

【 0 0 8 7 】

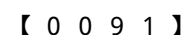
【 0 0 8 8 】

【 0 0 8 9 】

一般的合成法

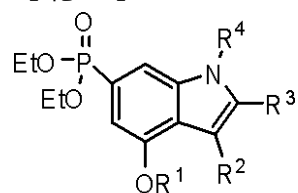
【 0 0 9 0 】

【化 8】



式 (1 0 1 a) :

【化 9】



(101a)

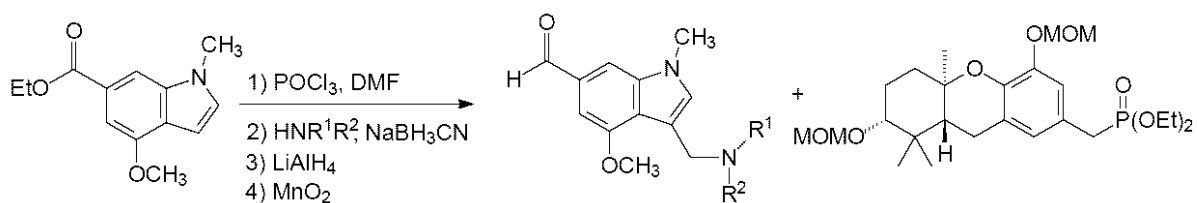
10

の中間体化合物は、式 (I a) の化合物を調製するのに有用である。

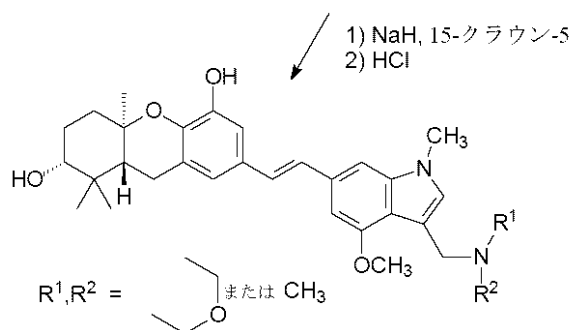
【 0 0 9 2】

例えば、化合物 1 7、2 0、および 2 1 のように、 R^2 がアミンで置換されるアルキル基である、式 (I) の化合物は、以下に例示されるように調製され得る。

【化 1 0】



20

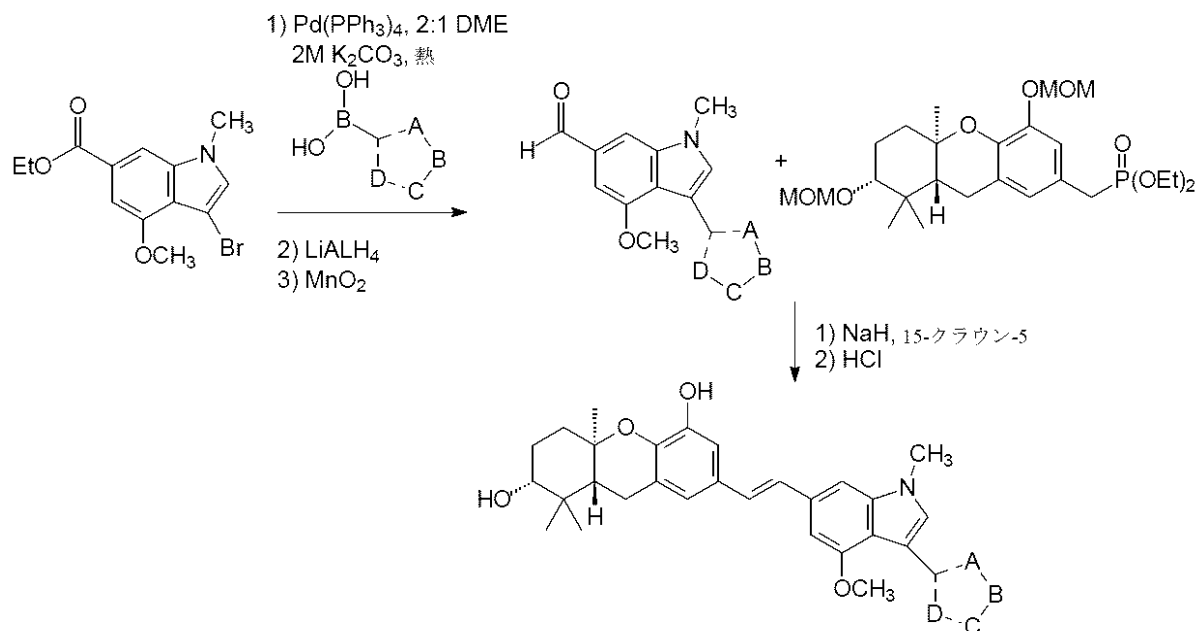


30

【 0 0 9 3】

R^2 がヘテロアリール基である式 (I) の化合物は、以下に例示されるように調製され得、ここで、A、B、C、および D を含有する環は、例えば、化合物 1 8 および 1 9 のように、ヘテロアリール環を表す。

【化 1 1】



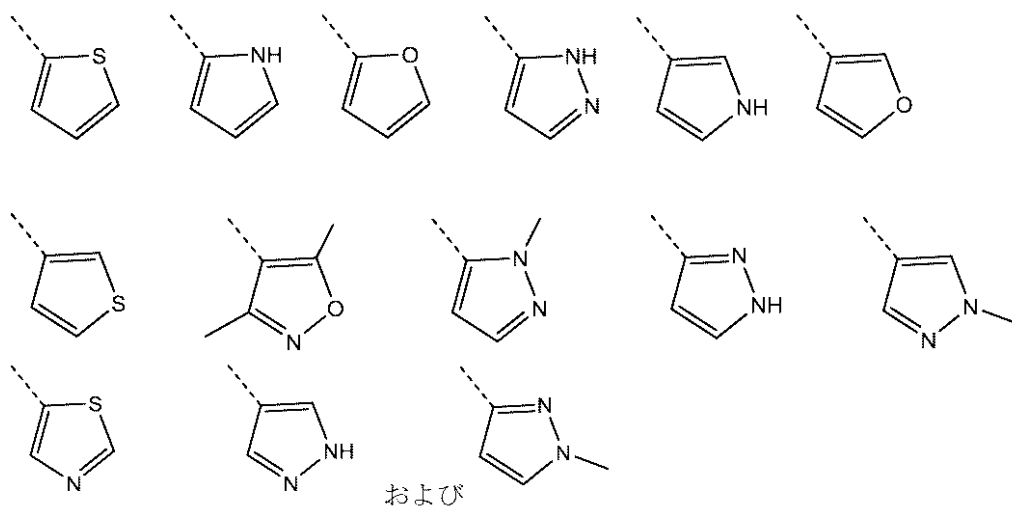
10

【0094】

特定の実施形態では、A、B、C、およびDを含有する環は、

20

【化 1 2】



30

からなる群から選択される環を表す。

【0095】

本発明の化合物の抗癌活性は、当該技術分野でよく知られている薬理学的モデル、例えば、NCI 60細胞株抗癌アッセイを使用して決定されてもよい。代表的な式(I)の化合物を試験し、このアッセイにおいて抗癌活性を有することがわかった。

40

【0096】

本発明の化合物の抗癌効果はまた、以下の試験Aで考察されるアッセイスキームを使用して決定され得る。

試験 A

【0097】

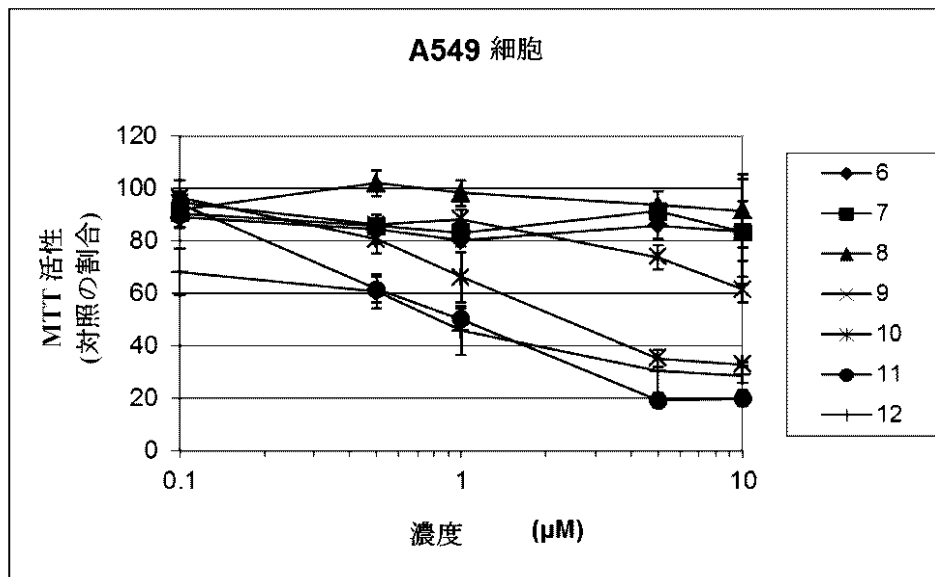
米国国立癌研究所60ヒト腫瘍細胞株抗癌アッセイが、種々の類似体のシュワインフルチン様活性を示すために使用されてきた。加えて、より迅速な転換を可能にする3方面からのアプローチが使用され得る。この3方面からの試験スキームは、1)シュワインフル

50

チン感受性のヒト神経膠腫由来のSF-295細胞株におけるMTTアッセイ、2) シュワインフルチン耐性のヒト非小細胞肺癌由来の細胞株A549におけるMTTアッセイ、および3) 24時間および48時間での細胞形態変化の顕微鏡観察を伴う。シュワインフルチン様活性を示す化合物は、抗癌活性と一致する濃度で、細胞形態の劇的な変化を示す。この3方面からの試験スキームは、シュワインフルチン様活性ありおよびなしで、うまく同定された化合物を有する非常に単純な方法である。したがって、一実施形態において、本発明は、シュワインフルチン様活性を有する化合物を同定するための方法を提供し、上記化合物を、1) シュワインフルチン感受性のヒト神経膠腫由来のSF-295細胞株におけるMTTアッセイ、2) シュワインフルチン耐性のヒト非小細胞肺癌由来の細胞株A549におけるMTTアッセイ、および3) 1つ以上の事前に選択された時点(例えば、約24時間または48時間)での細胞形態変化の顕微鏡観察に供することを含む。

10

【数1】



20

【数2】

30

化合物	SF-295	A549
6	2.39	>10
7	0.47	>10
8	0.2	>10
9	0.02	>10
10	0.05	3
11	0.19	1.3
12	0.02	0.8
13	0.02	>10
14	0.04	10
15	0.05	

40

【0098】

化合物7、9、および10は、動的溶解性クリーンおよびCACO-2細胞透過性アッセイを使用して、溶解性および透過性に対して試験され、それらは、化合物4(ここで、

50

R^2 、 R^3 、および R^4 はそれぞれHである)と比較して改善された溶解性または透過性を示す。加えて、化合物4は、排出ポンプ基質であることがわかっている。ある特定の疾病の処置のために、排出ポンプ基質ではない治療薬を有することが有利であり得る。代表的な本発明の化合物(例えば、化合物7、9、および10)が試験され、化合物4と比較して、排出ポンプ基質として減少した活性を有することがわかった。したがって、 R^2 、 R^3 、および R^4 のうちの少なくとも2つがH以外である式Iの化合物は、排出ポンプ基質として、減少した活性を有する可能性があり、したがって、治療薬として特に有用であり得る。本発明の一実施形態では、 R^2 は、($C_1 - C_{15}$)アルキルまたは($C_2 - C_{15}$)アルケニルである。本発明の一実施形態では、 R^3 は、($C_1 - C_{15}$)アルキルまたは($C_2 - C_{15}$)アルケニルである。本発明の一実施形態では、 R^4 は、($C_1 - C_6$)アルキルである。

10

【実施例】

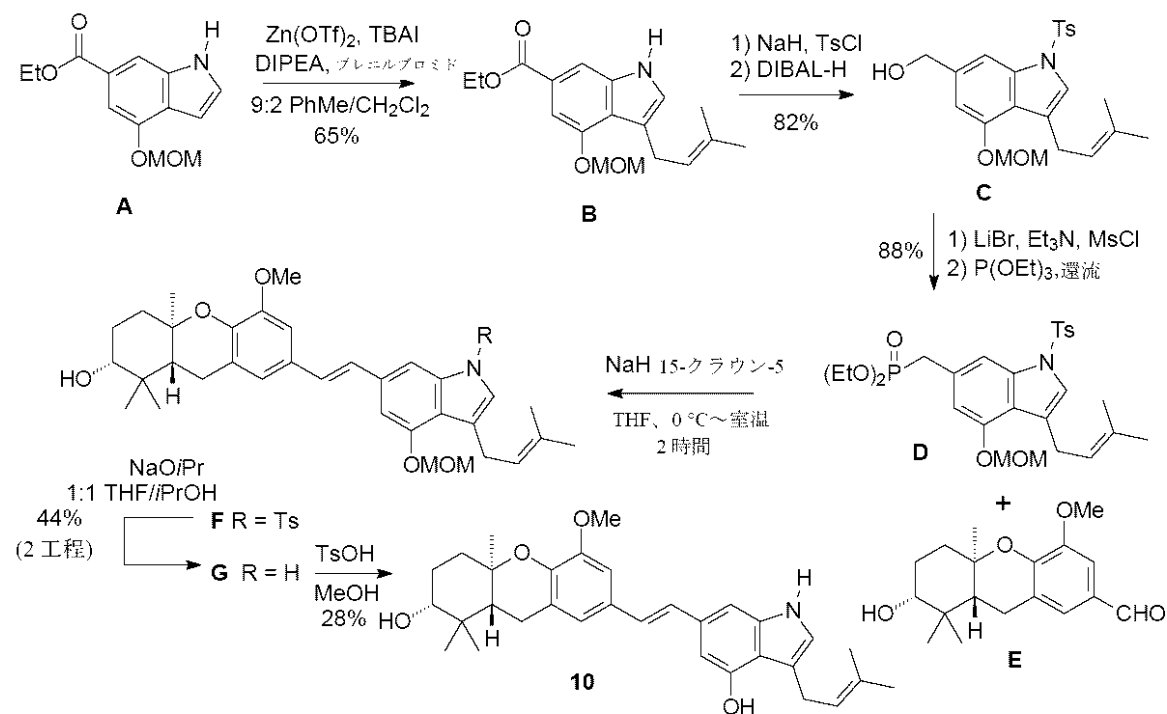
【0099】

ここで、本発明が以下の非限定的な実施例によって例示される。

実施例

実施例1 化合物10の合成。

【化13】



20

30

【0100】

Bの合成。室温のトルエンおよび CH_2Cl_2 (22 mL) の9:2混合物中のインドールA (1.00 g、4.01 mmol)、TBAI (739 mg、2.00 mmol)、および $Zn(OTf)_2$ (878 mg、2.41 mmol) に、DIPEA (0.77 mL、4.41 mmol) を添加し、反応混合物を10分間撹拌させた。プレニルブロミド (298 mg、2.00 mmol) を滴下添加した。3時間後、反応混合物を NH_4Cl (飽和) を添加することによってクエンチし、 $EtOAc$ で抽出した。組み合わせた有機抽出物を H_2O で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中10%~15%の $EtOAc$) は、回収された出発物質A (540 mg) と共に、プレニル化インドールB (415 mg、65%) を得た。 1H NMR 8.47 (br s, 1H), 7.79 (

40

50

d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H) 1.74 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR 167.6, 151.4, 137.4, 131.5, 124.6, 123.8, 123.7, 121.3, 116.7, 108.2, 102.8, 94.2, 60.7, 56.2, 25.7, 25.4, 17.7, 14.4; HRMS (EI⁺): C₁₈H₂₃NO₄ [M⁺] に対する計算値 317.1627、実測値 317.1631。

【0101】

10

アルコールC。0 のTHF中のインドールB (315 mmol、0.99 mmol) に、NaH (50 mg、1.25 mmol、60%分散油) を添加し、反応混合物を10分間撹拌させた。TsCl (230 mg、1.21 mmol) を添加した後、溶液を30分間撹拌し、DIBAL-H (0.71 mL、4.0 mmol) を滴下添加した。さらに30分後、HClで酸性化したNH₄Cl (飽和) で反応をクエンチし、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物をNa₂CO₃ (飽和)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる精製 (ヘキサン中34%のEtOAc) は、ベンジル型アルコールC (348 mg、82%) を得た。 ^1H NMR 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.85 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.41 - 5.39 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.51 (d, J = 7.1 Hz, 2H) 3.46 (s, 3H) 2.37 (br s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.76 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H); ^{13}C NMR 151.8, 144.6, 139.1, 137.0, 135.2, 132.9, 129.7 (2C), 126.6 (2C), 122.7, 121.9, 121.8, 120.2, 105.9, 105.7, 94.1, 65.5, 56.1, 25.7, 25.6, 21.4, 17.7; HRMS (EI⁺): C₂₃H₂₇NO₅S [M⁺] に対する計算値 429.1610、実測値 429.1609。

20

30

【0102】

インドールホスホン酸塩D。0 のTHF (15 mL) 中のアルコールC (332 mg) に、LiBr (537 mg、6.18 mmol) およびEt₃N (0.43 mL、3.09 mmol) を添加した。溶液を5分間撹拌し、次いで、MsCl (0.18 mL、2.32 mmol) を滴下添加した。反応を室温まで温め、2時間後、それを、飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣をP(OEt)₃ (3 mL) 中に溶解し、加熱還流した。翌日、溶液を室温まで冷却し、次いで、水に注入し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (Et₂O中2%のEtOH) は、白色ろう状固体としてインドールホスホン酸塩D (374 mg、88%) を得た。 ^1H NMR 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10, (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.41 - 5.36 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.51 - 3.47 (m, 5H), 3.22 (d, J_{PH} = 21.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR 151.6 (d, J_{CP} = 2.9 Hz) 144.8, 137.1 (d, J_{CP} = 3.1 Hz), 135.4, 133.0, 129.7 (2C), 129.2 (d, J_{CP} = 9.3 Hz), 126.8 (2C), 122.7 (d, J_{CP} = 1.6 Hz), 121.8, 1

40

50

21.7 (d, $J_{CP} = 1.8 \text{ Hz}$), 119.7 (d, $J_{CP} = 3.2 \text{ Hz}$), 108.9 (d, $J_{CP} = 5.9 \text{ Hz}$), 108.7 (d, $J_{CP} = 7.6 \text{ Hz}$), 94.3, 62.1 (d, $J_{CP} = 6.7 \text{ Hz}$, 2C), 56.1, 34.2 (d, $J_{CP} = 13.8 \text{ Hz}$), 25.7, 25.6, 21.4, 17.7, 16.3 (d, $J_{CP} = 6.0 \text{ Hz}$, 2C); ^3P NMR 26.9; HRMS (EI^+): $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_7$ PS [M^+] に対する計算値 549.1950、実測値 549.1959。

【0103】

保護類似体 G。0 の THF (4 mL) 中のアルデヒド E (44 mg、0.15 mmol) およびホスホン酸塩 D (100 mg、0.182 mmol) に、NaH (80 mg、2.0 mmol、60% 分散油) および 15-クラウン-5 (2 滴) を添加した。反応混合物を 2 時間撹拌させた。次いで、それを、 NH_4Cl (飽和) の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる精製 (ヘキサン中 50% の EtOAc) により、油として、N-Ts 保護類似体 F および非保護インドール類似体 G の混合物 (55 mg) を得た。得られた混合残渣を 0 の THF および 2-プロパノールの 1:1 混合物 (5 mL) 中に溶解し、それに、NaH (150 mg、過剰) を添加し、反応混合物を室温まで温めた。翌日、反応混合物を、水の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 50% の EtOAc) は、油として類似体 G (35 mg、0.064 mmol) を得た。 ^1H NMR 7.95 (br s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 - 6.98 (m, 2H), 6.92 - 6.90 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.51 - 5.46 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.43 (dd, $J = 11.6, 3.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.74 - 2.71 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.89 - 1.56 (m, 11H), 1.26 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ^{13}C NMR 152.1, 148.9, 142.3, 138.6, 133.0, 131.2, 129.4, 127.6, 126.8, 124.1, 122.6, 120.9, 120.2, 117.5, 116.7, 106.9, 103.8, 100.9, 94.3, 78.0, 77.0, 56.1, 56.0, 46.8, 38.4, 37.7, 28.3, 27.3, 25.7, 25.6, 23.2, 19.8, 17.7, 14.3; HRMS (EI^+): $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{NO}_4$ [M^+] に対する計算値 545.3141、実測値 545.3135。

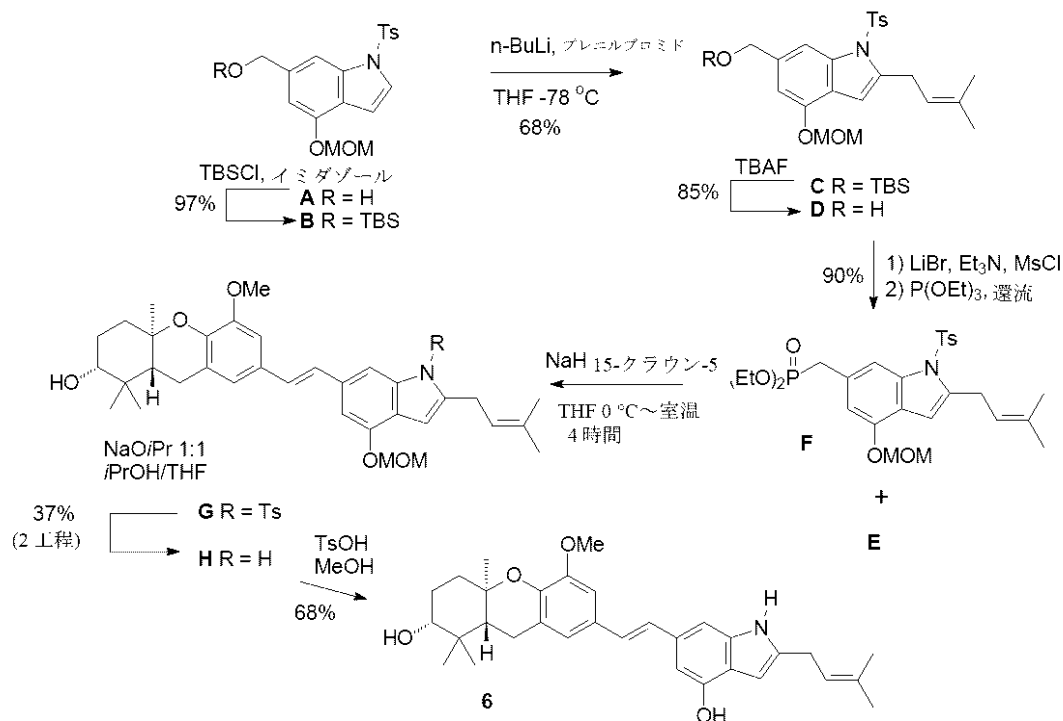
【0104】

化合物 10。室温の MeOH (2 mL) 中の類似体 G (31 mg、0.057 mmol) に、TsOH (75 mg、0.39 mmol) を添加し、反応フラスコをホイルで包んだ。10 時間後、反応を NaHCO_3 (飽和) に注入することによってクエンチし、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物を Na_2CO_3 (飽和)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 50% の EtOAc) は、淡黄色油として化合物 10 (8 mg、28%) を得た。 ^1H NMR 7.90 (br s, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 3H), 6.89 - 6.85 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.54 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.44 (dd, $J = 11.6, 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 1.90 - 1.55 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ^{13}C NMR 150.1, 14

8.9, 139.2, 135.1, 133.6, 129.8, 129.4, 127.3, 127.1, 125.1, 122.6, 121.0, 120.3, 116.4, 115.2, 106.9, 102.8, 102.8, 78.1, 56.0, 46.8, 38.4, 37.7, 28.3, 27.4, 25.8, 25.7, 23.2, 19.8, 17.7, 14.3; HRMS (EI⁺): C₃₂H₃₉NO₄ [M⁺] に対する計算値 501.2879、実測値 501.2874。

実施例 2 化合物 6 の合成。

【化 1 4】



10

20

【0105】

30

シリル保護アルコール B。0 の CH₂Cl₂ (50 mL) 中のアルコール A (1.09 g、3.01 mmol) に、イミダゾール (502 mg、7.53 mmol) および TBSCl (500 mg、3.31 mmol) を添加し、次いで、溶液を室温まで温めた。翌日、反応を NH₄Cl (飽和) の追加によってクエンチし、CH₂Cl₂ で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 8% の EtOAc) は、シリル保護アルコール B (1.39 g、97%) を得た。¹H NMR 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.45 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 0.6 Hz, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); ¹³C 150.3, 144.8, 139.8, 136.1, 135.3, 129.8 (2C), 168.8 (2C), 124.9, 120.7, 105.8, 105.9, 104.9, 94.7, 65.2, 56.1, 25.9 (3C), 21.5, 18.3, -5.2 (2C); HRMS (EI⁺): C₂₉H₄₁NO₅SSi [M⁺] に対する計算値 475.1849、実測値 475.1856。

40

【0106】

プレニル化インドール C。THF 中のシリル保護インドール B (724 mmol、1.52 mmol) に、数個の 4A 分子篩を加え、混合物を -78 °C まで冷却した。n-Bu

50

Li (0.75 mL、2.3 Mヘキサン中)を添加した後、混合物を20分間攪拌し、ブレニルプロミド(420 mmol、2.82 mmol)を添加した。翌日、反応混合物をNH₄Cl(飽和)の添加によってクエンチし、Et₂Oで抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製(ヘキサン中5%のEtOAc)は、ブレニルインドールC(560 mg、68%)ならびに回収された出発物質(76 mg、10%)を得た。¹H NMR 7.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25, (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.71 (s, 3H) 1.05 (s, 9H), 0.20 (s, 6H); ¹³C NMR 149.5, 144.5, 139.9, 138.7, 138.6, 136.5, 134.5, 129.7 (2C), 126.3 (2C), 119.8, 119.6, 106.5, 106.3, 105.3, 94.8, 65.5, 56.0, 27.9, 25.9 (3C), 25.7, 21.4, 18.3, 17.7, -5.2 (2C); HRMS (EI⁺): C₂₉H₄₁NO₅SSi [M⁺]に対する計算値543.2475、実測値543.2476。

10

【0107】

アルコールD。室温のTHF(20 mL)中のシリル保護アルコールC(682 mg、1.26 mmol)に、TBAF(THF中1.88 mL、1.0 M)を添加した。2時間後、反応をH₂Oでクエンチし、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空中で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる精製(ヘキサン中30~45%のEtOAc)は、アルコールD(461 mg、85%)を得た。¹H NMR 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17, (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.64 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.60 (br s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.61 (s, 3H); ¹³C 149.5, 144.6, 140.1, 138.5, 138.1, 136.2, 134.7, 129.7 (2C), 126.2 (2C), 119.9, 119.5, 107.2, 106.7, 105.2, 94.5, 65.7, 56.1, 27.8, 25.7, 21.4, 17.6; HRMS (EI⁺): C₂₃H₂₇NO₅S [M⁺]に対する計算値317.1627、実測値317.1631。

20

30

【0108】

ホスホン酸塩F。THF中のベンジル型アルコールD(333 mg、0.775 mmol)に、LiBr(540 mg、6.20 mmol)およびEt₃N(0.44 mL、3.10 mmol)を添加し、溶液を0℃まで冷却した。15分後、MsCl(0.19 mL、2.46 mmol)を滴下添加した。反応を攪拌させ、室温までゆっくり温めた。2時間後、TLC分析によって完了したとき、それをH₂Oの添加によってクエンチし、Et₂Oで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣に、P(OEt)₃(3 mL)を添加し、溶液を一晩還流加熱した。翌日、溶液を室温まで冷却し、次いで、水に注入し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製(ヘキサン中50~70%のEtOAc)は、インドールホスホン酸塩F(384 mg、90%)を得た。¹H NMR 7.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.07 - 3.9

40

50

4 (m, 4H), 3.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.26 (d, J_{PH} = 21.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H); ¹³C NMR 149.3 (d, J_{CP} = 3.1 Hz) 144.6, 140.0 (d, J_{CP} = 1.9 Hz), 138.5 (d, J_{CP} = 3.1 Hz), 136.2, 134.7, 129.9 (2C), 128.1 (d, J_{CP} = 9.3 Hz), 126.3 (2C), 119.5, 119.4 (d, J_{CP} = 3.1 Hz), 109.9 (d, J_{CP} = 7.4 Hz), 109.5 (d, J_{CP} = 6.1 Hz), 105.2, 94.8, 62.2 (d, J_{CP} = 6.9 Hz, 2C), 56.2, 34.2 (d, J_{CP} = 137.7 Hz), 27.8, 25.6, 21.4, 17.7, 16.2 (d, J_{CP} = 5.9 Hz, 2C); ³¹P NMR 27.3; HRMS (EI⁺): C₂₇H₃₆NO₇PS [M⁺] に対する計算値 549.1950、実測値 549.1943。

10

【0109】

保護類似体 H。0 の THF (2 mL) 中のホスホン酸塩 F (74 mg、0.14 mmol) およびアルデヒド E (30 mg、0.10 mmol) に、NaH (50 mg、1.25 mmol、60% 分散油) および 15 - クラウン - 5 (3 滴) を添加した。反応混合物を 4 時間撹拌させ、次いで、NH₄Cl (飽和) の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、次いで真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる精製 (ヘキサン中 50% の EtOAc) は、N - トシルインドール G および非保護インドール H の混合物を得た。0 の 1 : 1 の THF および 2 - プロパノール (3 mL) の混合残渣に、NaH (120 mg、3 mmol) を添加し、反応混合物を一晩室温まで温めた。翌日、反応混合物を NH₄Cl (飽和) の添加によってクエンチし、H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、次いで濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 50% の EtOAc) は、油としてインドール H (20 mg、37% (2 工程)) を得た。¹H NMR 7.92 (br s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.02 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.94 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.40 (m, 1H) 5.36 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.49 - 3.39 (m, 3H), 2.74 - 2.71 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.90 - 1.60 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ¹³C NMR 150.1, 148.9, 142.3, 138.3, 137.5, 134.6, 132.1, 129.5, 127.8, 126.4, 122.6, 120.1, 120.1, 119.9, 107.1, 106.9, 103.5, 102.3, 95.0, 78.1, 77.0, 56.1, 56.0, 46.8, 38.4, 37.7, 28.3, 27.4, 27.1, 25.7, 23.2, 19.9, 17.8, 14.3; HRMS (EI⁺): C₃₄H₄₃NO₅ [M⁺] に対する計算値 545.3141、実測値 545.3135。

20

30

40

【0110】

化合物 6。ホイルに包まれたフラスコ中の MeOH (0.8 mL) 中の類似体 H (8 mg、0.015 mmol) に、TsOH (25 mg、0.13 mmol) を添加し、反応を撹拌させた。10 時間後、反応を NaHCO₃ (飽和) の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。ラジアルクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 50% の EtOAc) は、淡黄色油として化合物 6 (5 mg、68%) を得た。¹H NMR (CD₃OD) 6.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.95 (m

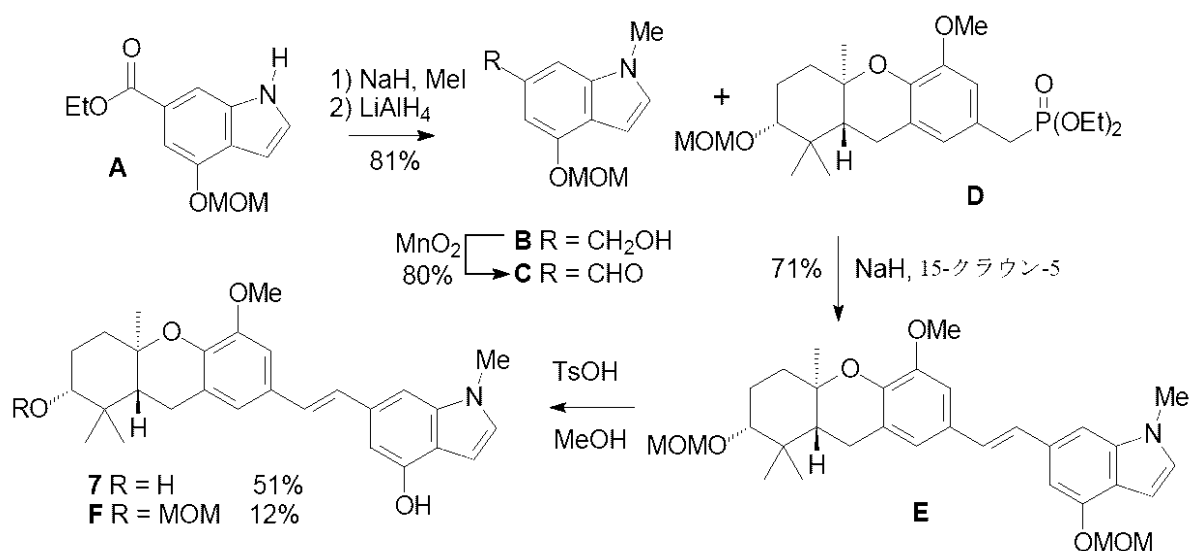
50

, 2 H), 6.90 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 6.82 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 5.46 - 5.41 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.44 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.37 (dd, J = 10.8, 3.9 Hz, 1 H), 2.76 - 2.73 (m, 2 H), 2.07 - 2.02 (m, 1 H), 1.85 - 1.60 (m, 4 H), 1.79 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H); ^{13}C NMR 150.5, 150.1, 143.2, 140.1, 139.4, 134.3, 132.9, 131.4, 129.3, 126.6, 124.0, 122.2, 121.4, 119.4, 108.0, 103.4, 102.0, 96.7, 78.7, 78.1, 56.4, ~49*, 39.5, 38.9, 29.0, 28.0, 27.9, 25.9, 24.1, 20.2, 17.8, 14.9; HRMS (EI⁺): C₃₂H₃₉NO₆ [M⁺] に対する計算値 502.2957、実測値 502.2956。* 溶媒によって不明瞭。

10

実施例 3 化合物 7 の合成。

【化 15】



20

30

【0111】

アルコール B。0 の THF (10 mL) 中のインドール A (202 mg、0.81 mmol) に、NaH (49 mg、1.2 mmol、60% の鉱油中分散)、続いて 5 分後、MeI (0.06 mL、0.96 mmol) を添加し、反応混合物を 2 時間撹拌させた。LiAlH₄ (92 mg、2.42 mmol) を添加した後、溶液を 1 時間撹拌させ、次いで、NH₄Cl (飽和) でクエンチし、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 40% の EtOAc) は、淡黄色固体として、ベンジル型アルコール B (146 mg、81%、2 工程) を得た。 ^1H NMR 6.96 (s, 1 H), 6.91 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.53 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 2.68 (br s, 1 H); ^{13}C NMR 150.3, 138.1, 135.7, 127.8, 118.9, 102.6, 102.2, 97.9, 94.4, 65.8, 56.0, 32.8; HRMS (EI⁺): C₁₂H₁₅NO₃ [M⁺] に対する計算値 221.1052、実測値 221.1042。

40

【0112】

アルデヒド C。室温の CH₂Cl₂ (10 mL) 中のアルコール B (73 mg、0.33 mmol) に、MnO₂ (430 mg、4.9 mmol) を添加し、得られた混合物を

50

4 時間攪拌させ、次いで、セライトを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。溶媒を真空中で除去し、淡黄色固体としてアルデヒドC (58 mg、80%)を得た。¹H NMR 9.98 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.38, (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (s, 3H); ¹³C NMR 192.2, 150.7, 137.4, 131.8, 131.7, 124.8, 108.5, 102.0, 99.2, 94.5, 56.2, 33.2; HRMS (EI⁺): C₁₂H₁₃NO₃ [M⁺] に対する計算値 219.0895、実測値 219.0889。

【0113】

スチルベンE。室温のTHF (1.5 mL) 中のアルデヒドC (11 mg、0.05 mmol) およびホスホン酸塩D (27 mg、0.06 mmol) に、NaH (40 mg、1.0 mmol、60%油中分散) を添加した。反応混合物を6時間攪拌させた後、それをNH₄Cl (飽和) の添加によってクエンチし、次いでEtOAcで抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中50%のEt₂O) は、淡黄色油として、スチルベンE (19 mg、71%) を得た。¹H NMR 7.11 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.56 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.78 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 11.5, 4.0, Hz, 1H), 2.74 - 2.71 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.87 - 1.57 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); ¹³C NMR 150.7, 148.9, 142.3, 138.4, 132.7, 129.3, 128.2, 127.7, 126.8, 122.6, 120.2, 119.5, 106.7, 102.3, 101.5, 98.4, 96.1, 94.8, 76.9, 56, 1, 55.7, 55.6, 47.0, 38.2, 37.6, 33.0, 30.3, 29.7, 25.3, 23.1, 19.8, 15.1; HRMS (EI⁺): C₃₂H₄₁NO₆ [M⁺] に対する計算値 535.2934、実測値 535.2919。

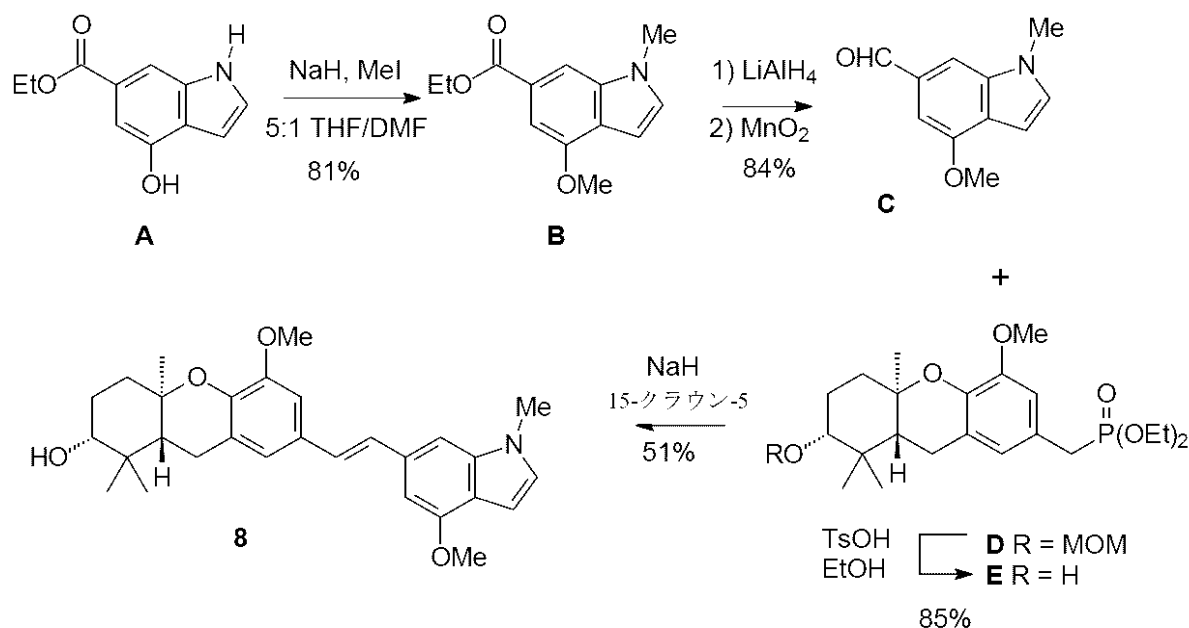
【0114】

化合物7。THFおよびMeOH (2 mL) の1:1混合物中のスチルベンE (19 mg、0.035 mmol) に、TsOH (30 mg、0.16 mmol) を添加し、得られた溶液を一晩室温で攪拌させた。次いで、それをNaHCO₃ (飽和) の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、次いで真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中40%のEtOAc) は、MOM保護類似体F (2 mg、12%) と共に、淡黄色油として、化合物7 (8 mg、51%) を得た。¹H NMR 7.05 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.50 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.24 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.90 - 1.55 (m, 5H), 1.25 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ¹³C NMR 148.9, 148, 9, 142.3, 138.8, 132.9, 129.3, 128.2, 127.5, 127.0, 122.6, 120.3, 117.8, 106.6, 101.6, 101.5, 97.4, 78.0, 56, 0, 46.7, 38.4, 37.6, 33.1, 29

. 7, 28.2, 27.3, 19.8, 14.3; HRMS (EI⁺): C₂₈H₃₃N₃O₄ [M⁺] に対する計算値 447.2410、実測値 447.2422。

実施例 4 化合物 8 の合成

【化 16】



【0115】

ジメチルインドール B の合成。0 の THF および DMF (5:1) の混合物中のインドール A (500 mg、2.43 mmol) に、NaH (224 mg、5.6 mmol、60% 油中分散として)、続いて 20 分後、MeI (0.34 mL、5.35 mmol) を添加した。反応を 3 時間撹拌させ、次いで NH₄Cl (飽和) の添加によってクエンチし、最後に EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 20% の EtOAc) は、白色固体として、インドール B (460 mg、81%) を得た。¹H および ¹³C NMR スペクトルは、代替経路を介してすでに合成された材料と同一である。

30

【0116】

アルデヒド C。0 の THF (5 mL) 中のインドール B (54 mg、0.24 mmol) に、LiAlH₄ (28 mg、0.73 mmol) を添加し、反応を 50 分にわたって室温まで温めた。次いで、それを NH₄Cl (飽和) の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空中で除去した。次いで、得られた残渣を CH₂Cl₂ (10 mL) 中に溶解し、MnO₂ (315 mg、3.62 mmol) を添加した。反応混合物を 4 時間撹拌させた後、それをセライトを通して濾過し、溶媒を真空中で除去し、淡黄色固体として、アルデヒド C (2 工程に対して 38 mg、84%) を得た。¹H NMR 9.98 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR 192.2, 153.5, 137.0, 132.0, 131.4, 124.2, 109.3, 99.4, 97.1, 55.4, 33.2; HRMS (EI⁺): C₁₁H₁₁NO₂ [M⁺] に対する計算値 189.0790、実測値 189.0787。

40

【0117】

ホスホン酸塩 E。EtOH (3 mL) 中のホスホン酸塩 D⁴⁵ (81 mg、0.17 mmol) に、TsOH (80 mg、0.42 mmol) を添加し、反応フラスコをオイルで包んだ。溶液を2日間撹拌させ、次いで NaHCO₃ (飽和) の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、次いで真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (Et₂O 中 3% の EtOH) は、無色油として、ホスホン酸塩 E (62 mg、85%) を得た。その ¹H および ¹³C NMR スペクトルは、別の経路によって調製された材料と一致した。

10

【0118】

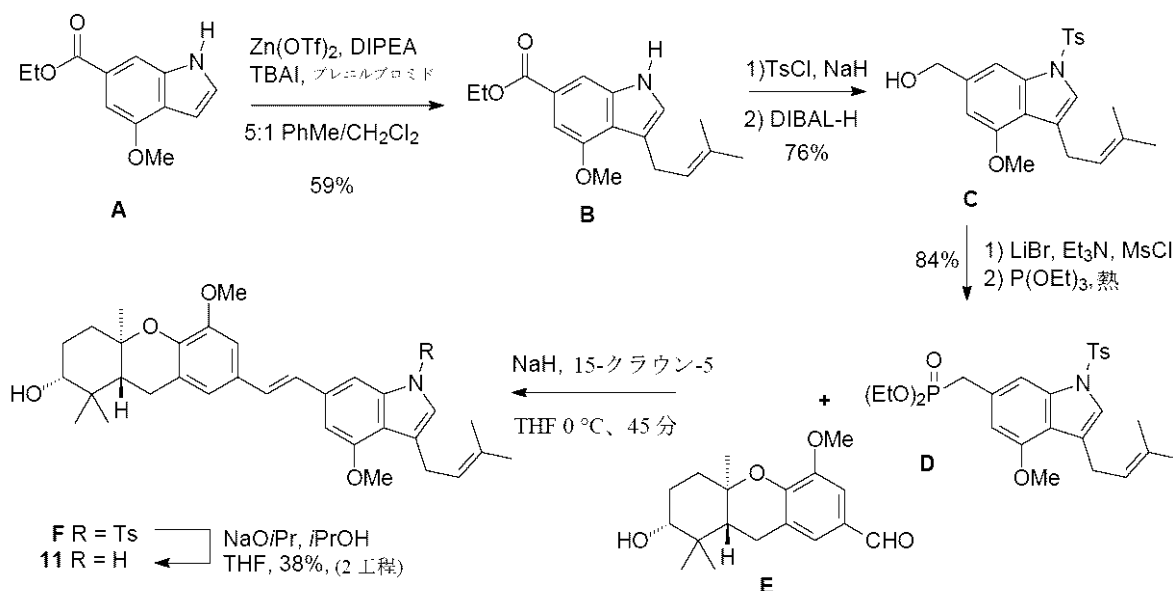
化合物 8。THF (1 mL) 中のホスホン酸塩 E (31 mg、0.073 mmol) およびアルデヒド C (12 mg、0.063 mmol) に、NaH (40 mg、1.0 mmol、60% 油中分散) および 15 - クラウン - 5 (1 滴) を添加した。溶液を一晩撹拌させ、次いで NH₄Cl (飽和) の添加によってクエンチし、最後に EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 45% の EtOAc) は、黄色油として、化合物 8 (15 mg、51%) を得た。¹H NMR 7.11 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.96 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.55 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.90 - 1.60 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ¹³C NMR 153.3, 148.9, 142.3, 138.3, 132.6, 129.4, 128.0, 127.9, 126.6, 122.6, 120.2, 118.8, 106.7, 101.8, 98.5, 97.2, 78.0, 77.0, 56.0, 55.3, 46.7, 38.4, 37.6, 33.1, 28.3, 27.4, 23.2, 19.8, 14.3; HRMS (EI⁺): C₂₉H₃₅NO₄ [M⁺] に対する計算値 461.2566、実測値 461.2569。

20

30

実施例 5 化合物 11 の合成

【化 17】



10

【0119】

プレニル化インドール B。室温のトルエンおよび CH_2Cl_2 (12 mL) の 5 : 1 混合物中のインドール A (388 mg、1.77 mmol)、TBAI (360 mg、0.98 mmol)、および Zn(OTf)_2 (436 mg、1.2 mmol) に、DIPEA (0.38 mL、2.2 mmol) を添加し、反応混合物を 10 分間撹拌させた。プレニルブロミド (126 mg、0.88 mmol) を滴下添加した。2 時間後、反応混合物を NH_4Cl (飽和) の添加によってクエンチし、 EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物を H_2O で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 10% ~ 15% の EtOAc) は、予想通り回収されたインドール A^{9,4} (149 mg) と共に、プレニル化インドール B (209 mg、59%) を得た。¹H NMR 8.31 (br s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 0.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.93 (m, 1H), 5.47 - 5.42 (m, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H); ¹³C NMR 167.8, 154.4, 137.1, 131.5, 124.6, 123.7, 123.2, 120.8, 117.1, 107.4, 99.8, 60.7, 55.3, 25.7, 25.4, 17.7, 14.4; HRMS (EI^+): $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ [M^+] に対する計算値 287.1521、実測値 287.1523。

20

30

【0120】

アルコール C。室温の THF (3 mL) 中のインドール B (18 mg、0.06 mmol) の溶液に、NaH (5 mg、0.13 mmol、60% 分散油) を添加し、反応混合物を 10 分間撹拌させた。TsCl (15 mg、0.08 mmol) を添加した後、溶液を 2 時間撹拌し、次いで DIBAL-H (0.05 mL、0.44 mmol) を滴下添加した。さらに 30 分後、反応を NH_4Cl (飽和) の添加によってクエンチし、 EtOAc に注入し、1 M HCl で酸性化し、 EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物を NaHCO_3 (飽和)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中の 35% の EtOAc) は、ベンジル型アルコール C (19 mg、76%) を得た。¹H NMR 7.70 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.39 -

40

50

5.35 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); ^{13}C NMR 154.7, 144.6, 139.0, 136.9, 135.2, 132.9, 129.7 (2C), 126.6, (2C), 123.1, 121.8, 121.5, 119.8, 104.9, 102.9, 65.7, 55.2, 25.7, 25.6, 21.4, 17.7; HRMS (EI^+): $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S} [\text{M}^+]$ に対する計算値 399.1504、実測値 399.1508。

【0121】

ホスホン酸塩 D。0 の THF (5 mL) 中のアルコール C (102 mg、0.25 mmol) に、LiBr (133 mg、1.53 mmol) および Et_3N (0.11 mL、0.79 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、 MgSO_4 (0.05 mL、0.65 mmol) を滴下添加し、反応を室温まで温めた。2 時間後、それを NH_4Cl (飽和) の添加によってクエンチし、 Et_2O で抽出し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣に、 $\text{P}(\text{OEt})_3$ (2 mL) を添加し、溶液を 130 °C まで加熱し、一晚攪拌させた。翌日、溶液を室温まで冷却し、溶媒を真空中で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (Et_2O 中 2% の EtOH) は、無色油として、インドールホスホン酸塩 D (111 mg、84%) を得た。 ^1H NMR 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J_{\text{HP}} = 2.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.40 - 5.34 (m, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.23 (d, $J_{\text{HP}} = 21.5$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H); ^{13}C NMR 154.3 (d, $J_{\text{CP}} = 2.9$ Hz), 144.4, 136.9 ($J_{\text{CP}} = 2.9$ Hz), 135.2, 132.9, 129.7 (2C), 129.1 ($J_{\text{CP}} = 9.8$ Hz), 126.7 (2C), 123.1 (d, $J_{\text{CP}} = 1.7$ Hz), 121.7, 121.3 (d, $J_{\text{CP}} = 1.6$ Hz), 119.3 (d, $J_{\text{CP}} = 3.2$ Hz), 107.8 (d, $J_{\text{CP}} = 7.8$ Hz), 105.8 (d, $J_{\text{CP}} = 5.6$ Hz), 62.0 (d, $J_{\text{CP}} = 2.9$ Hz, 2C), 55.2, 34.2 (d, $J_{\text{CP}} = 138.2$ Hz), 25.7, 25.6, 21.4, 17.7, 16.3 (d, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Hz, 2C); ^3P NMR 26.2; HRMS (EI^+): $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_6\text{PS} [\text{M}^+]$ に対する計算値 519.1844、実測値 519.1843。

【0122】

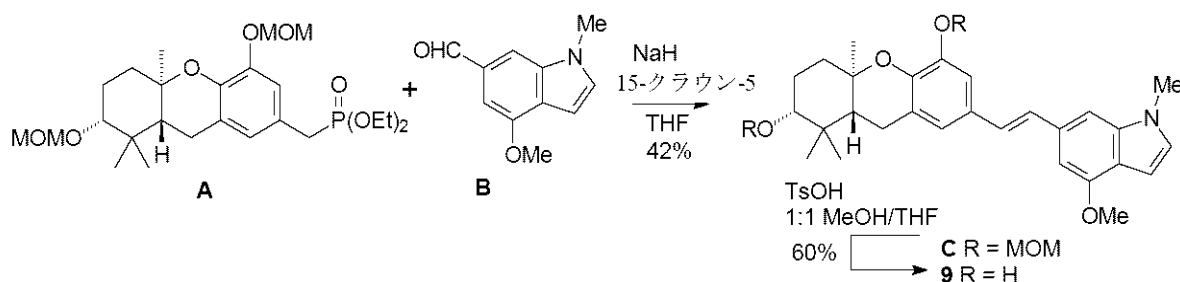
化合物 11。0 の THF (1 mL) 中のホスホン酸塩 D (45 mg、0.089 mmol) およびアルデヒド E (21 mg、0.069 mmol) に、NaH (40 mg、1.0 mmol、60% 分散油) および 15 - クラウン - 5 (2 滴) を添加した。反応混合物を 45 分間攪拌させ、次いで NH_4Cl (飽和) の添加によってクエンチし、 EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、次いで濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる精製 (ヘキサン中 20% ~ 50% の EtOAc) は、保護および非保護インドールの混合物 (26 mg) を得た。この混合物を、NaH (160 mg、4 mmol、60% 分散油) および *i*-PrOH から原位置で生成された、THF (3 mL) 中の NaOi-Pr で処理し、反応混合物を一晚攪拌させた。翌日、反応混合物を H_2O の添加によってクエンチし、 EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 45% の EtOAc) は、淡黄色油として、インドール 11 (13.5 mg、38% (2 工程)) を得た。 ^1H NMR 7.90 (br s, 1H), 7.03 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (d

, $J = 16.2 \text{ Hz}$, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.79 - 6.78 (m, 1 H), 6.68 (s, 1 H) 5.49 - 5.44 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.61 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 3.46 - 3.41 (m, 1 H), 2.75 - 2.72 (m, 2 H), 2.17 - 2.10 (m, 1 H), 1.91 - 1.59 (m, 5 H), 1.75 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H); ^{13}C NMR 155.0 , 148.9 , 142.3 , 138.3 , 132.9 , 131.2 , 129.5 , 127.9 , 126.5 , 124.0 , 122.6 , 120.5 , 120.2 , 117.2 , 117.0 , 106.9 , 103.3 , 97.4 , 78.1 , 77.0 , 56.0 , 55.1 , 46.8 , 38.3 , 37.7 , 28.3 , 27.3 , 25.8 , 25.6 , 23.3 , 19.8 , 17.7 , 14.3 ; HRMS (EI⁺): $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ [M⁺] に対する計算値 515.3036 、実測値 515.3040 。

10

実施例 6 化合物 9 の合成

【化 18】



20

【0123】

化合物 C。0 の THF (3 mL) 中のアルデヒド B (15 mg、0.08 mmol) およびホスホン酸塩 A (48 mg、0.10 mmol) に、NaH (40 mg、1.0 mmol、60% 分散油) および 15-クラウン-5 (2 滴) を添加し、反応混合物を室温まで温めた。翌日、反応混合物を NH_4Cl (飽和) の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 20% の EtOAc) は、淡黄色油として、類似体 C (18 mg、42%) を得た。 ^1H NMR 7.17 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.08 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.99 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 1 H), 6.98 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 1 H), 6.94 (d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.54 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1 H), 5.25 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1 H), 5.21 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H), 4.78 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1 H), 4.65 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.29 (dd, $J = 11.5$, 3.9 Hz , 1 H), 2.75 - 2.72 (m, 2 H), 2.13 - 1.97 (m, 2 H), 1.80 - 1.57 (m, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H); ^{13}C NMR 153.3 , 146.2 , 143.6 , 138.3 , 132.7 , 129.6 , 128.2 , 127.8 , 126.4 , 123.2 , 121.7 , 118.9 , 113.4 , 101.8 , 98.5 , 97.3 , 96.2 , 95.9 , 84.0 , 76.9 , 56.2 , 55.6 , 55.3 , 47.1 , 38.3 , 37.7 , 33.0 , 27.3 , 25.3 , 23.2 , 19.9 , 15.1 ; HRMS (EI⁺): $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_6$ [M⁺] に対する計算値 535.2934 、実測値 535.2933 。

30

40

【0124】

化合物 9。周辺光から保護された 1 : 1 の MeOH : THF (0.8 mL) 中のジ - M

50

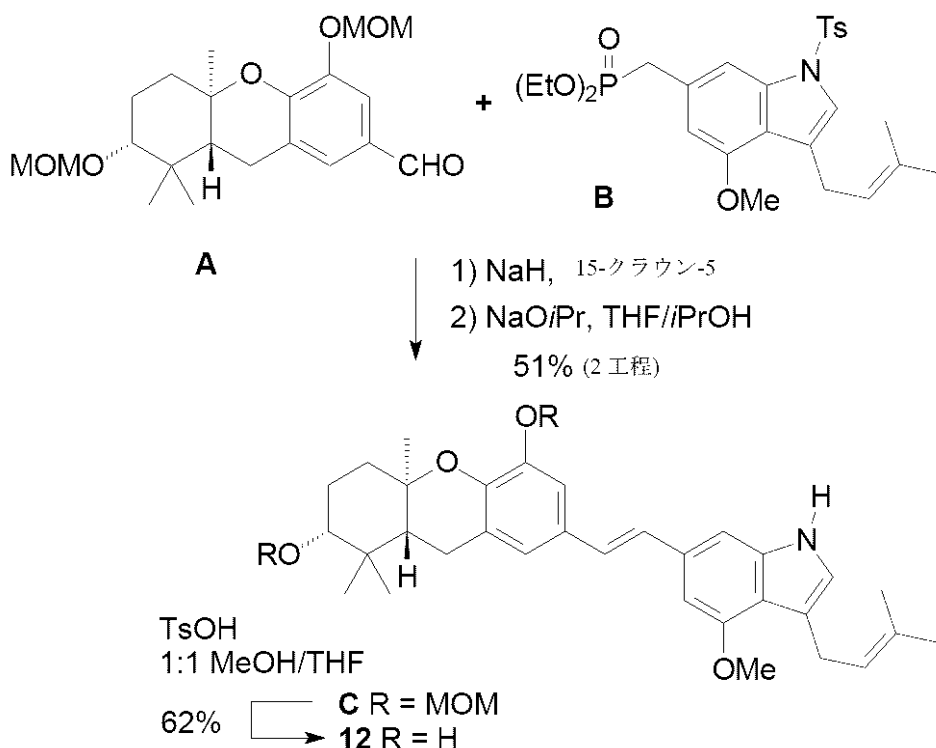
OM保護類似体C (18 mg、0.034 mmol) に、TsOH (50 mg、過剰) を添加し、得られた溶液を一晚撹拌させた。反応混合物をNH₄Cl (飽和) の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製(ヘキサン中50%のEtOAc)は、淡緑色油として、化合物9 (9 mg、60%) を得た。¹H NMR 7.08 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.94 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.46 (br s, 1OH), 4.01 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 11.3, 4.0 Hz, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.91 - 1.60 (m, 4H), 1.55 (br s, 1OH), 1.26 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ¹³C NMR 153.3, 145.2, 139.7, 138.4, 132.7, 130.3, 128.3, 127.9, 126.5, 122.0, 119.2, 118.9, 119.4, 101.8, 98.5, 97.3, 77.9, 77.9, 55.3, 47.2, 38.5, 37.7, 33.0, 28.2, 27.3, 22.7, 20.2, 14.3; HRMS (EI⁺): C₂₈H₃₃NO₄ [M⁺] に対する計算値 447.2410、実測値 447.2404。

10

実施例 7 化合物 12 の合成

20

【化 19】



30

40

【0125】

化合物C。0 のTHF (3 mL) 中のホスホン酸塩B (45 mg、0.089 mmol) およびアルデヒドA (25.7 mg、0.068 mmol) に、NaH (50 mg、1.25 mmol、60%分散油) および15-クラウン-5 (2滴) を添加した。反応を室温まで温め、次いで4時間撹拌させた。反応混合物に、2-プロパノール (3 mL) およびNaH (40 mg、1.0 mmol、60%分散油) を添加し、溶液を撹拌させた。20時間後、反応をNaHCO₃の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濾液を

50

真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製（ヘキサン中40%のEtOAc）は、淡黄色油として、インドールC（2工程に対して20mg、51%）を得た。¹H NMR 7.89 (br s, 1H), 7.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.49 - 5.44 (m, 1H), 5.25 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 2.75 - 2.71 (m, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ¹³C NMR 155.0, 146.2, 143.6, 138.3, 132.9, 131.2, 129.6, 128.0, 126.3, 124.7, 123.3, 121.7, 120.5, 117.2, 117.0, 113.4, 103.4, 97.4, 96.2, 95.9, 84.0, 76.9, 56.2, 55.6, 55.1, 47.1, 38.3, 37.7, 27.4, 25.8, 25.6, 25.3, 23.2, 19.9, 17.7, 14.3; HRMS (EI⁺): C₃₆H₄₇NO₆ [M⁺] に対する計算値 589.3426、実測値 589.3416。

10

20

【0126】

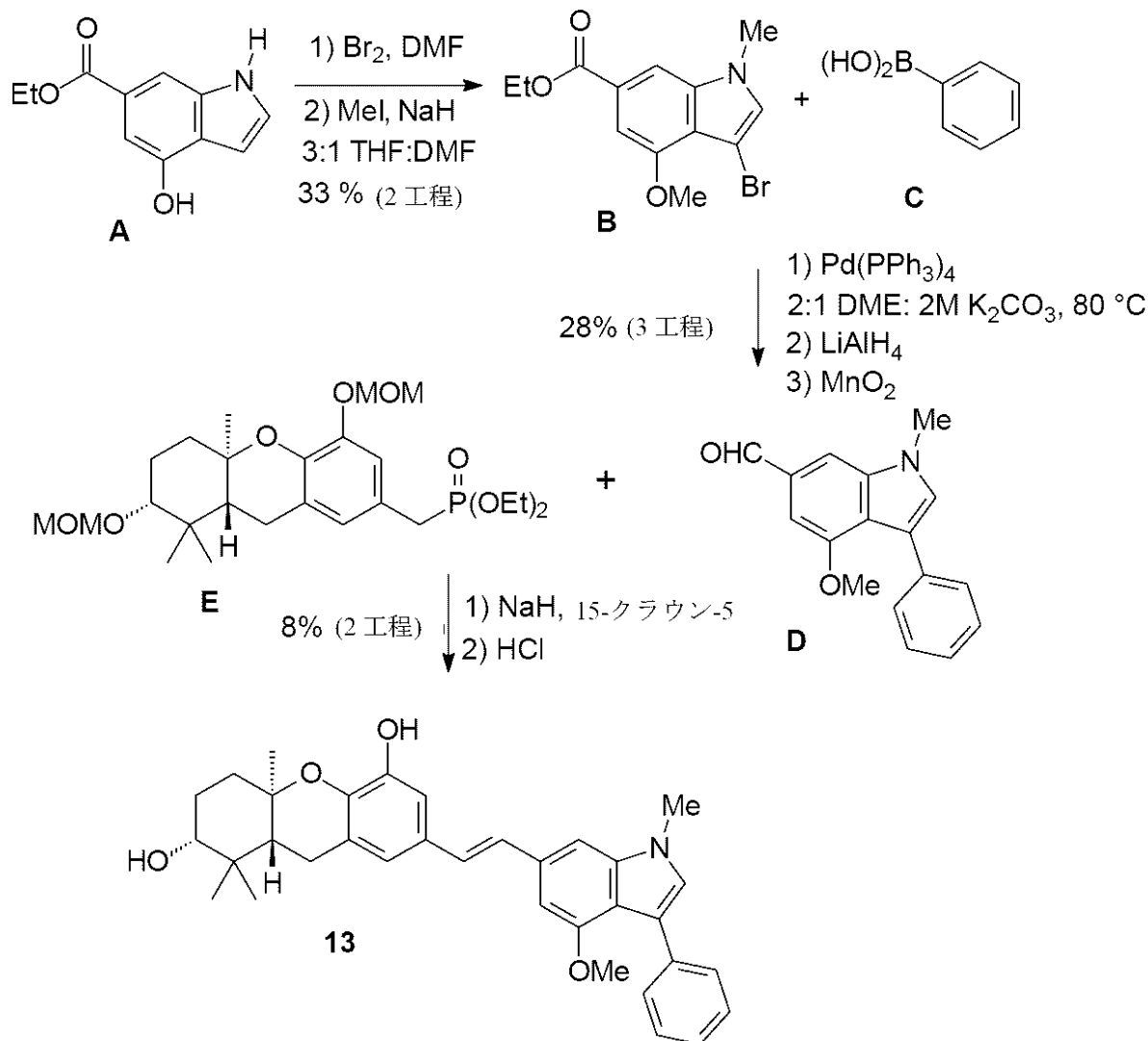
化合物12。保護類似体C（12.2mg、0.021mmol）に、1:1のTHF/MeOH（2mL）およびTsOH（35mg、0.184mmol）を添加し、反応混合物を一晩撹拌させた。翌日、反応混合物をNH₄Clの添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製（ヘキサン中25%～50%のEtOAc）は、油として、化合物12（6.4mg、62%）を得た。¹H NMR 7.89 (br s, 1H), 7.01 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.49 - 5.44 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.58 (m, 5H), 1.75 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ¹³C NMR 155.0, 145.2, 139.7, 138.3, 132.9, 131.2, 130.3, 128.2, 126.4, 124.1, 122.0, 120.5, 119.2, 117.2, 117.1, 109.4, 103.4, 97.4, 77.9, 77.8, 55.1, 47.2, 38.5, 37.7, 28.2, 27.3, 25.8, 25.6, 22.7, 20.2, 17.7, 14.3; HRMS (EI⁺): C₃₂H₃₉NO₄ [M⁺] に対する計算値 501.2879、実測値 501.2881。

30

40

実施例 8 化合物13の合成

【化 2 0】



【 0 1 2 7】

化合物 B。ホイルに包まれたフラスコ中の DMF (70 mL) 中のフェノール A (2.731 g、13.3 mmol) に、Br₂ (0.68 mL、13.3 mmol) を添加し、反応混合物を一晩撹拌させた。翌日、反応混合物を NaHCO₃ (飽和) の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって部分的に精製し (ヘキサン中 20% ~ 50% の EtOAc)、固体を得、それをさらなる精製なしで次の工程で使用した。次いで、得られた固体を THF : DMF (60 mL) の 3 : 1 混合物中に溶解し、0 °C まで冷却した。次に、MeI (2.0 mL、31.7 mmol)、続いて NaH (1.27 g、31.7 mmol) を添加し、反応混合物を 2、3 時間撹拌させた。反応を NH₄Cl (飽和) の添加によってクエンチし、次いで EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 0% ~ 30% の EtOAc) は、固体として、プロミド B (1.364 g、33%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.71 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.2, 153.4, 137.2, 130.2, 125.5, 119.8, 105.7, 100.7, 86.9, 61.0, 55.7, 33.4, 14.4。

【0128】

化合物D。2：1のDME：2N K_2CO_3 （6mL）中のプロミドB（130mg、0.42mmol）に、ボロン酸C（100mg、0.82mmol）およびPd（PPh₃）₄（70mg、0.061mmol）を添加し、反応混合物を数時間80℃まで加熱した。反応がTLC分析によって完了したと判断された後、それを室温まで冷却し、次いで、水を添加し、続いてEtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、溶媒を真空中で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる部分精製（ヘキサン中0%～10%のEtOAc）は、固体を得た。得られた固体をTHF（10mL）中に溶解し、LiAlH₄（60mg、1.58mmol）を添加した。反応混合物を1時間撹拌させ、次いで、NH₄Cl（飽和）の添加によってクエンチし、次いでEtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、溶媒を真空中で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる精製（ヘキサン中0%～30%のEtOAc）は、次の工程で直接使用した物質を得た。得られた残渣をCH₂Cl₂（10mL）中に溶解し、MnO₂（0.4g、4.60mmol）を添加し、次いで反応混合物を一晩撹拌させた。反応混合物をセライトを通して濾過し、EtOAcでパッドを数回洗浄した。得られた濾液を濃縮し、白色固体として、アルデヒドD（31mg、28%、3工程）を得た。¹H NMR 10.01（s, 1H）, 7.59 - 7.57（m, 2H）, 7.51（s, 1H）, 7.41 - 7.38（m, 2H）, 7.32 - 7.27（m, 1H）, 7.21（s, 1H）, 7.09（s, 1H）, 3.88（m, 6H）; ¹³C 192.2, 154.8, 138.0, 134.9, 132.0, 130.7, 129.6（2C）, 127.6（2C）, 126.0, 120.5, 118.4, 109.0, 97.9, 55.2, 33.3。

10

20

【0129】

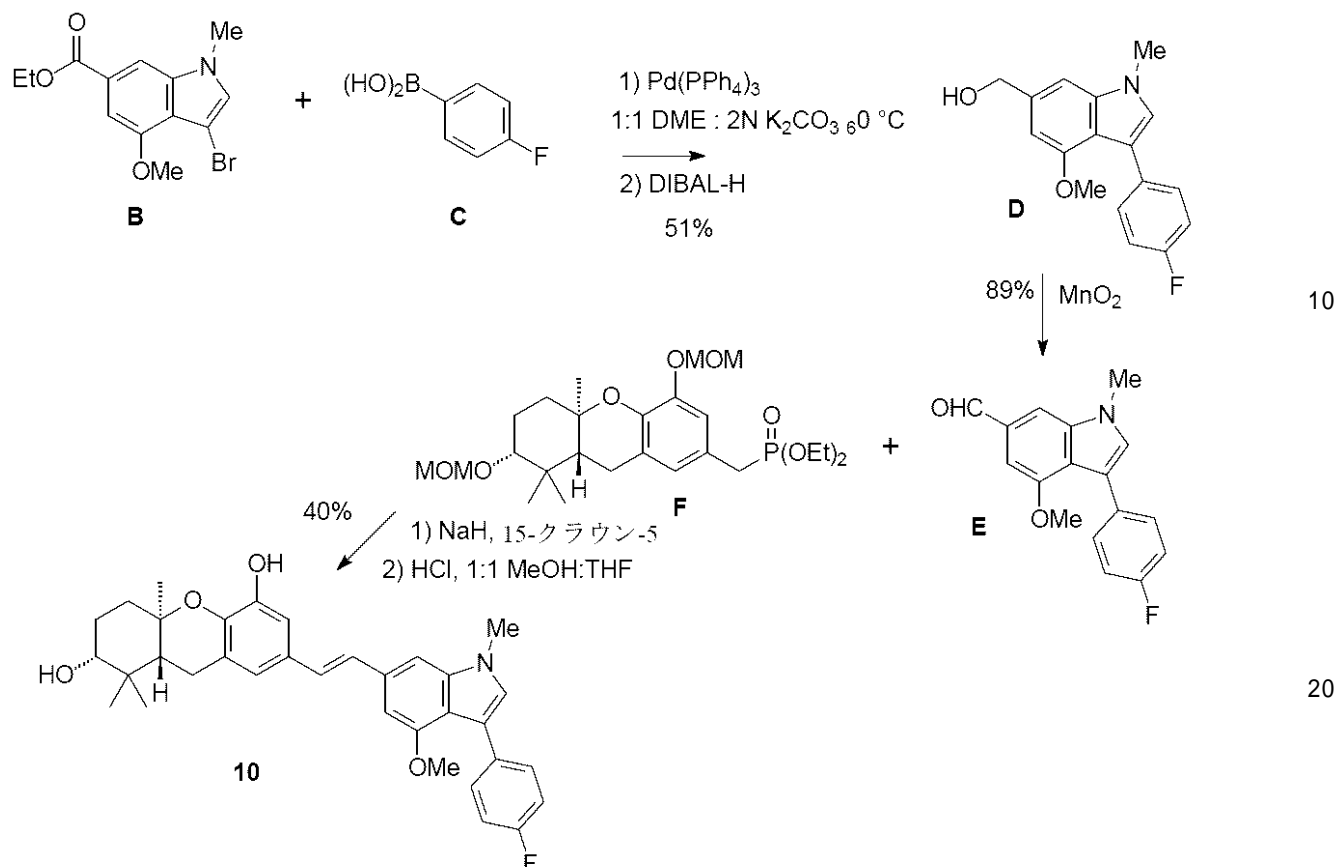
化合物13。THF（3mL）中のアルデヒドD（30mg、0.11mmol）およびホスホン酸塩E（68mg、0.14mmol）に、60%分散油としてNaH（40mg、1.0mmol）、続いて2、3滴の15-クラウン-5を添加した。反応混合物を2時間撹拌させ、次いでNaHCO₃（飽和）の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、溶媒を真空中で除去した。次いで、残渣を1：1のTHF：MeOH（4mL）中に溶解し、濃縮HCl（0.15mL、1.8mmol）を添加し、反応混合物を一晩撹拌させ、次いでNH₄Cl（飽和）の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、溶媒を真空中で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製（ヘキサン中0%～50%のEtOAc）は、固体として、類似体13（5mg、8%）を得た。¹H NMR 7.63 - 7.60（m, 2H）, 7.39 - 7.34（m, 2H）, 7.27 - 7.25（m, 1H）, 7.09（d, J = 16.3Hz, 1H）, 7.04（s, 1H）, 7.07 - 6.99（m, 2H）, 7.00（d, J = 16.1Hz, 1H）, 6.84（s, 1H）, 6.77（s, 1H）, 5.48（br s, 1H）, 3.88（s, 3H）, 3.82（s, 3H）, 3.49 - 3.43（m, 1H）, 2.79 - 2.63（m, 2H）, 2.07 - 1.57（m, 5H）, 1.57（br s, 1H）, 1.26（s, 3H）, 1.13（s, 3H）, 0.90（s, 3H）。

30

40

実施例9 化合物14の合成

【化 2 1】



【0130】

化合物 D。1 : 1 の DME : 2 N K_2CO_3 (20 mL) 中のプロミド B (338 mg、1.08 mmol) およびボロン酸 C (227 mg、1.62 mmol) に、 $Pd(PPh_3)_4$ (88 mg、0.076 mmol) を添加し、次いで反応混合物を 90 分間 60 °C まで加熱し、次いで室温まで冷却した。反応混合物を水の添加によってクエンチし、次いで EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、溶媒を真空中で除去した。次いで、残渣を THF (10 mL) 中に溶解し、次いで DIBAL-H (1.0 mL、5.6 mmol) を添加し、反応混合物を 1 時間撹拌させ、次いで NH_4Cl (飽和) の添加によってクエンチした。得られた溶液に、EtOAc および 1 N NaOH を添加し、固体を粉砕し、次いで EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、溶媒を真空中で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 0 % ~ 30 % の EtOAc) は、淡黄色固体として、アルコール D (158 mg、51 %) を得た。

1H NMR 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.71 (br s, 1H); ^{13}C 161.4 (d, $J_{CF} = 243.7$ Hz), 154.5, 138.8, 136.1, 131.8 (d, $J_{CF} = 3.0$ Hz), 130.8 (d, $J_{CF} = 7.6$ Hz, 2C), 126.7, 116.3, 115.3, 114.3 (d, $J_{CF} = 21.1$ Hz, 2C), 101.4, 99.5, 66.3, 55.1, 33.1; ^{19}F -118.2。

40

【0131】

化合物 E。CH₂Cl₂ (10 mL) 中のアルコール D (143 mg、0.5 mmol) に、 MnO_2 (700 mg、7.52 mmol) を添加し、反応混合物を一晩撹拌させ

50

、次いで反応をセライトを通して濾過し、EtOAcでパッドを数回洗浄した。得られた濾液を真空中で濃縮し、淡黄色固体として、アルデヒドE (127 mg、89%)を得た。¹H NMR 10.12 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 3H), 3.87 (m, 6H); ¹³C 192.1, 161.6 (d, J_{CF} = 244.7 Hz), 154.5, 137.9, 132.0, 131.0 (d, J_{CF} = 7.8 Hz, 2C), 130.9 (d, J_{CF} = 3.3 Hz), 130.5, 120.4, 117.3, 114.4 (d, J_{CF} = 21.3 Hz, 2C), 109.0, 97.8, 56.2, 33.2; ¹⁹F -117.2。

【0132】

10

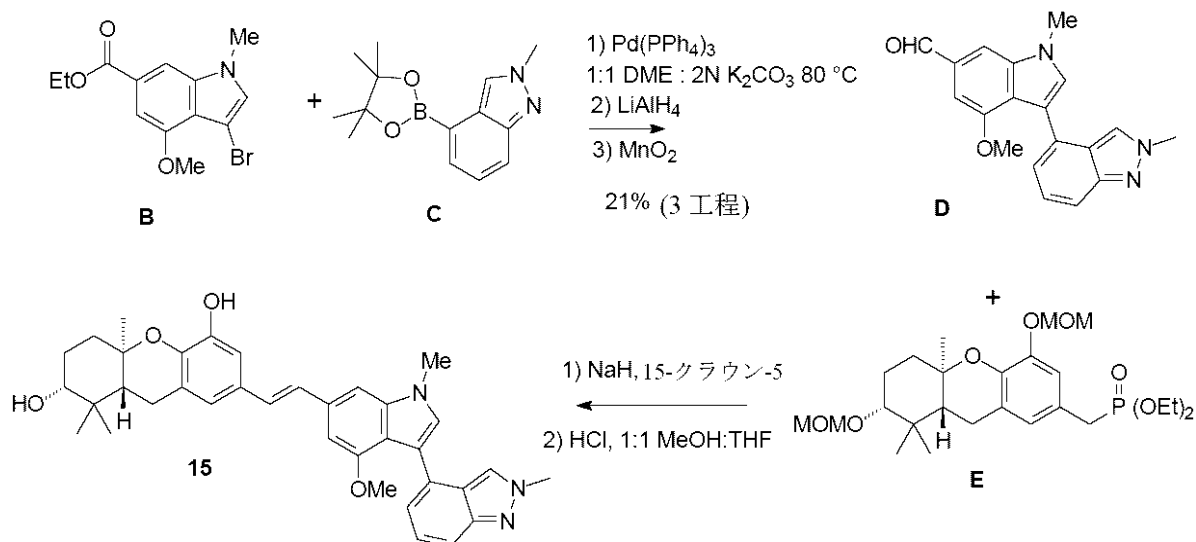
化合物14。THF (2 mL)中のアルデヒドE (18 mg、0.064 mmol)およびホスホン酸塩F (43 mg、0.083 mmol)に、60%分散油としてNaH (20 mg、0.5 mmol)、続いて2、3滴の15-クラウン-5を添加した。TLC分析によって完了したと判断されるまで反応混合物を撹拌させ、次いでNaHCO₃ (飽和)の添加によってクエンチし、次いでEtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空中で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる精製(ヘキサン中0%~25%のEtOAc)は、結合生成物を得、次いで、それを1:1のTHF:MeOH (2 mL)中に溶解し、濃縮HCl (0.1 mL、1.2 mmol)を添加した。翌日、反応混合物をNH₄Cl (飽和)の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、溶媒を真空中で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製(ヘキサン中0%~45%のEtOAc)は、固体として、化合物14 (13.8 mg、40%)を得た。¹H NMR 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.08 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 4H), 6.99 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 2.75 - 2.27 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.91 - 1.60 (m, 4H), 1.54 (br s, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ¹³C 161.5 (d, J_{CF} = 243.4 Hz), 154.5, 145.3, 139.2, 139.2, 130.0, 131.8, 130.8 (d, J_{CF} = 7.8 Hz, 2C), 130.2, 127.9, 127.0, 120.0, 119.3, 116.7, 115.6, 114.4 (d, J_{CF} = 21.1 Hz, 2C), 109.5, 98.2, 77.9, 55.2, 47.2, 38.5, 37.7, 33.0, 28.2, 27.4, 22.7, 20.2, 14.3; ¹⁹F -118.2。

20

30

実施例 10 化合物15の合成

【化 2 2】



10

【 0 1 3 3】

化合物 D。1 : 1 の DME : 2 N K_2CO_3 (1 0 m L) 中のプロミド B (1 5 4 m g 、 0 . 4 9 m m o l) およびボロン酸エステル C (1 1 6 m g 、 0 . 4 5 m m o l) を 1 0 分間攪拌させ、次いで $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (4 0 m g 、 0 . 0 3 4 m m o l) を添加した。反応混合物を 8 0 まで加熱し、TLC 分析によって完了したと判断されるまで攪拌させた。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、水の追加によってクエンチし、次いで EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) 、濾過し、溶媒を真空中で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる精製 (ヘキサン中 4 0 % ~ 9 0 % の EtOAc) は、次の工程で直接使用した結合生成物を得た。得られた残渣を THF (1 0 m L) 中に溶解し、次いで LiAlH_4 (1 0 0 m g 、 2 . 6 3 m m o l) を添加し、反応混合物を 1 時間攪拌させ、次いで NH_4Cl (飽和) の添加によってクエンチした。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) 、濾過し、次いで溶媒を真空中で除去した。得られた残渣を CH_2Cl_2 (1 0 m L) 中に溶解し、 MnO_2 (1 . 0 g 、 1 1 . 5 m m o l) を添加し、反応混合物を一晩攪拌させた。翌日、反応混合物をセライトを通して濾過し、EtOAc でパッドを数回洗浄し、次いで濾液を真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる最終精製 (ヘキサン中 6 0 % ~ 1 0 0 % の EtOAc) は、淡黄色固体として、アルデヒド D (3 0 m g 、 2 1 %) を得た。

20

30

40

$^1\text{H NMR}$ 10 . 0 2 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (d , 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 4 (s , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 3 0 (s , 1 H) , 7 . 1 4 (d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 9 (s , 1 H) , 4 . 1 7 (s , 1 H) , 3 . 9 1 (s , 3 H) , 3 . 7 3 (s , 3 H) ; ^{13}C 1 9 2 . 0 , 1 5 4 . 7 , 1 4 9 . 1 , 1 3 8 . 0 , 1 3 2 . 3 , 1 3 0 . 9 , 1 2 7 . 5 , 1 2 5 . 9 , 1 2 4 . 4 , 1 2 3 . 5 , 1 2 2 . 5 , 1 2 1 . 3 , 1 1 6 . 0 , 1 1 5 . 2 , 1 0 8 . 8 , 9 8 . 2 , 5 5 . 2 , 4 0 . 2 , 3 3 . 3 。

【 0 1 3 4】

化合物 1 5 。 THF (1 m L) 中のアルデヒド D (3 0 m g 、 0 . 0 9 4 m m o l) およびホスホン酸塩 E (6 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) に、6 0 % 分散油として NaH (3 0 m g 、 0 . 7 5 m m o l) 、続いて、2、3 滴の 1 5 - クラウン - 5 を添加した。次いで反応混合物を一晩攪拌させ、次いで NaHCO_3 (飽和) の添加によってクエンチし、次いで EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) 、濾過し、溶媒を真空中で除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィによる精製 (CH_2Cl_2 中 0 % ~ 5 % の EtOH) は、結合生成物を得、次いで、それを

50

1 : 1 の T H F : M e O H (2 m L) 中 に 溶 解 し、濃 縮 H C l (0 . 1 m L、1 . 2 m m o l) を 添 加 し、反 応 混 合 物 を ホ イ ル に 包 ま れ た フ ラ ス コ 中 で 一 晩 攪 拌 さ せ た。反 応 混 合 物 を N a H C O₃ (飽 和) の 添 加 に よ っ て ク エ ン チ し、E t O A c で 抽 出 し た。組 み 合 わ せ た 有 機 抽 出 物 を プ ラ イ ン で 洗 浄 し、乾 燥 さ せ (M g S O₄)、濾 過 し、溶 媒 を 真 空 中 で 除 去 し た。フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ に よ る 最 終 精 製 (C H₂ C l₂ 中 0 % ~ 5 % の E t O H) は、固 体 と し て、類 似 体 1 5 (7 . 4 m g、1 4 %) を 得 た。¹ H N M R 7 . 8 5 (s , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 3 1 (m , 1 H) , 7 . 1 8 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 7 . 1 3 - 7 . 0 7 (m , 2 H) , 7 . 1 0 (s , 1 H) , 7 . 0 1 (s , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 1 5 . 9 H z , 1 H) , 6 . 8 4 (s , 1 H) , 6 . 7 7 (s , 1 H) , 5 . 5 0 (b r s , 1 H) , 4 . 1 2 (s , 3 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) , 3 . 7 3 (s , 3 H) , 3 . 4 8 - 3 . 4 3 (m , 1 H) , 2 . 7 5 - 2 . 7 1 (m , 1 H) , 2 . 0 7 - 2 . 0 2 (m , 1 H) , 1 . 9 2 - 1 . 5 7 (m , 5 H) , 1 . 2 6 (s , 3 H) , 1 . 1 3 (s , 3 H) , 0 . 9 0 (s , 3 H) ; ¹³ C 1 5 4 . 4 , 1 4 5 . 3 , 1 3 9 . 8 , 1 3 9 . 2 , 1 3 7 . 0 , 1 3 3 . 2 , 1 3 0 . 1 , 1 2 8 . 5 , 1 2 7 . 9 , 1 2 7 . 6 , 1 2 7 . 0 , 1 2 6 . 1 , 1 2 4 . 9 , 1 2 3 . 5 , 1 2 2 . 1 , 1 2 2 . 1 , 1 1 9 . 3 , 1 1 6 . 4 , 1 1 5 . 3 , 1 1 4 . 6 , 1 0 9 . 5 , 1 0 1 . 8 , 9 8 . 5 , 7 7 . 9 , 5 5 . 1 , 4 7 . 2 , 4 0 . 2 , 3 8 . 5 , 3 7 . 7 , 3 3 . 1 , 2 8 . 2 , 2 7 . 4 , 2 2 . 7 , 2 0 . 2 , 1 4 . 3。

10

20

【 0 1 3 5 】

実施例 1 1 以下は、ヒトにおける治療的または予防的使用のための、式 (I) の化合物 (「化合物 X」) を含む、代表的な医薬投与形態を示す。

【 表 1 】

<u>(i) 錠剤 1</u>	<u>mg / 錠剤</u>
化合物 X =	1 0 0 . 0
ラクトース	7 7 . 5
ポビドン	1 5 . 0
クロスカルメロースナトリウム	1 2 . 0
微結晶性セルロース	9 2 . 5
ステアリン酸マグネシウム	<u>3 . 0</u>
	3 0 0 . 0

30

【 表 2 】

<u>(i i) 錠剤 2</u>	<u>mg / 錠剤</u>
化合物 X =	2 0 . 0
微結晶性セルロース	4 1 0 . 0
デンプン	5 0 . 0
デンプングリコール酸ナトリウム	1 5 . 0
ステアリン酸マグネシウム	<u>5 . 0</u>
	5 0 0 . 0

40

<u>(i i i) カプセル</u>	<u>mg / カプセル</u>
化合物 X =	1 0 . 0
コロイド状二酸化ケイ素	1 . 5
ラクトース	4 6 5 . 5
α化デンプン	1 2 0 . 0
ステアリン酸マグネシウム	<u>3 . 0</u>
	6 0 0 . 0

【表 3】

<u>(i v) 注射 1 (1 mg/mL)</u>	<u>mg/mL</u>
化合物 X = (遊離酸形態)	1. 0
リン酸水素二ナトリウム	12. 0
リン酸一ナトリウム	0. 7
塩化ナトリウム	4. 5
1. 0 N 水酸化ナトリウム溶液	
(7. 0 ~ 7. 5 に pH 調整)	適量
注射用水	適量加えて 1 mL

10

【表 4】

<u>(v) 注射 2 (10 mg/mL)</u>	<u>mg/mL</u>
化合物 X = (遊離酸形態)	10. 0
リン酸一ナトリウム	0. 3
リン酸水素二ナトリウム	1. 1
ポリエチレングリコール 400	200. 0
0.1 N 水酸化ナトリウム溶液	
(7. 0 ~ 7. 5 に pH 調整)	適量
注射用水	適量加えて 1 mL

20

【表 5】



<u>(v i) エアロゾル</u>	<u>mg/缶</u>
化合物 X =	20. 0
オレイン酸	10. 0
トリクロロモノフルオロメタン	5, 000. 0
ジクロロジフルオロメタン	10, 000. 0
ジクロロテトラフルオロエタン	5, 000. 0

【0136】

上記の剤形は、医薬技術分野においてよく知られている従来の手順によって得られ得る。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2013/033722
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 405/06(2006.01)i, C07D 405/14(2006.01)i, A61K 31/404(2006.01)i, A61K 31/416(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 405/06; A61K 31/352; C07D 311/00; C07D 311/78; C07D 405/14; A61K 31/404; A61K 31/416; A61P 35/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: schweinfurthin, indole, cancer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005-092878 A2 (UNIVERSITY OF IOWA RESEARCH FOUNDATION et al.) 06 October 2005. See claim 1	1-7, 11, 12
X	KODET, JOHN G. `Studies on heteroaromatic schweinfurthin analogues`, University of Iowa, Ph.D. Thesis, December 2010. See pages 1-63	1-7, 11
A		12
X	KODET, J.G. et al. `Indole containing analogs of the natural schweinfurthins` the 236th ACS National Meeting, Philadelphia, PA, 20 August 2008, MEDI 421. See figure	1, 2, 4
A		3, 5, 6, 7, 11, 12
A	WO 2010-127235 A1 (THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES et al.) 04 November 2010. See claims 1-27	1-7, 11, 12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 July 2013 (05.07.2013)		Date of mailing of the international search report 08 July 2013 (08.07.2013)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer NA Young Min Telephone No. +82-42-481-8466 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US2013/033722
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14,15
 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 Claims 14, 15 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☒ Claims Nos.: 15
 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
 Claim 15 is referring to the multiple dependent claims which do not comply with PCT rule 6.4(a). As a result, this claim is too unclear to make meaningful search possible.
3. ☒ Claims Nos.: 8-10,13,14,16-18
 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2013/033722

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005-092878 A2	06/10/2005	AU 2005-227328 A1	06/10/2005
		CA 2560557 A1	06/10/2005
		EP 1732915 A2	20/12/2006
		US 2008-0015232 A1	17/01/2008
		US 2008-0227852 A1	18/09/2008
		US 2011-319481 A1	29/12/2011
		US 7358377 B2	15/04/2008
		US 7902228 B2	08/03/2011
		WO 2005-092878 A3	04/05/2006
		WO 2005-092878 A3	06/10/2005
WO 2010-127235 A1	04/11/2010	AU 2010-242874 A1	17/11/2011
		AU 2010-242874 A1	04/11/2010
		CA 2760547 A1	04/11/2010
		EP 2432466 A1	28/03/2012
		US 2012-095089 A1	19/04/2012

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 コデット, ジョン

アメリカ合衆国 アイオワ 5 2 2 4 2 - 5 5 0 0, アイオワ シティ, ギルモア ホール
6, エヌ. キャピトル ストリート 1 1 2

(72)発明者 ネイバース, ジェフリー ディー.

アメリカ合衆国 アイオワ 5 2 2 4 2 - 5 5 0 0, アイオワ シティ, ギルモア ホール
6, エヌ. キャピトル ストリート 1 1 2

(72)発明者 ウィーマー, デイビッド エフ.

アメリカ合衆国 アイオワ 5 2 2 4 2 - 5 5 0 0, アイオワ シティ, ギルモア ホール
6, エヌ. キャピトル ストリート 1 1 2

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC79 DD08 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 GA02 GA07 GA16 MA02 MA05 NA14

ZB26 ZC61